



Wroclaw, dnia 18 grudnia 2022 r.

Prof. dr hab. inż. W. Andrzej Sokalski
Instytut Materiałów Zaawansowanych I01W03D10
Wydział Chemiczny
Politechnika Wroclawska
Wyb. Wyspiańskiego 27
50-370 Wroclaw

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Magdaleny Ptak-Kaczor pt. "Charakter rozkładu oddziaływań niewiązanych (elektrostatycznych, vdW) wobec rozkładu oddziaływań hydrofobowych w strukturach białek" wykonanej na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Ireny Roterman-Koniecznej.

Recenzowana rozprawa doktorska posiada charakter interdyscyplinarny, z pogranicza biofizyki i chemii obliczeniowej. Jej przedmiotem jest analiza efektów hydrofobowych w modelowych układach molekularnych oraz białkach. Pomimo swojego znaczenia w biochemii i chemii medycznej, efekty hydrofobowe z uwagi na swoją złożoność i rozmiary białek nadal pozostają poza zasięgiem dokładnych nieempirycznych metod obliczeniowych i wobec tego do głębszego zrozumienia ciągle konieczne jest stosowanie metod przybliżonych.

Głównym celem rozprawy była analiza natury oddziaływań w białkach pozwalająca uwydatnić różnice pomiędzy białkami



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wroclaw
www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Bank Zachodni WBK S.A.
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



globularnymi i amyloidami. Może to mieć praktyczne znaczenie w interpretacji zmian degeneracyjnych w białkach związanych z wieloma jednostkami chorobowymi. Procesy te skojarzone są zmianami hydrofobowości i dlatego Autorka niniejszej rozprawy postanowiła zbadać związek między hydrofobowością łańcuchów polipeptydowych, a składowymi oddziaływań niewiążących opisywanych polem siłowym dla szeregu białek globularnych i amyloidowych.

Autorka posługiwała się w tym celu m.in. modelem rozmytej kropli oliwy opracowanym w zespole prof. Ireny Roterman-Koniecznej oraz złożonymi funkcjami charakteryzującymi zdolność do tworzenia rdzeni hydrofobowych w oparciu o parametry entropii względnej.

Najważniejszym wynikiem rozprawy jest stwierdzenie że uzyskane charakterystyki oddziaływań elektrostatycznych oraz van der Waalsa dla szeregu bardzo zróżnicowanych układów nie różnią się istotnie dla białek globularnych i amyloidowych. Wnioski te zostały wyczerpująco udokumentowane wynikami obliczeń dla szerokiego zestawu białek różniących się zawartością rdzeni hydrofobowych.

Rozprawa mgr Magdaleny Ptak-Kaczor składa się z 44 stronicowego omówienia wyników zawartych w pięciu załączonych publikacjach stanowiących podstawę złożonej rozprawy doktorskiej oraz bibliografię obejmującą 86 pozycji literaturowych, w tym 35 opublikowanych do roku 2000 i tylko 5 z ostatnich 5 lat.

Wspomniane wyżej pięć oryginalnych prac zostało opublikowanych w czasopismach notowanych w Journal Citation



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska

Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614

NIP: 896-000-58-51

Bank Zachodni WBK S.A.

37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



Reports. Sumaryczny współczynnik ich oddziaływania wynosi 23.769, co odpowiada 490 punktom według skali z listy czasopism punktowanych Ministerstwa Edukacji i Nauki.

- 1) "Filamentous Aggregates of Tau Fulfil Standard Amyloid Criteria Provided by the Fuzzy Oil Drop (FOD) Model" opublikowaną w *Int.J.Mol.Sci.*, 19, 2910 (2018) (IF=6.208 140 pkt na liście MEN) która uzyskała jedno niezależne cytowanie
- 2) "Internal force field in selected proteins" opublikowaną w *Acta Biochim.Pol.* 66, 451-458 (2019). (IF=2.349, 40 pkt na liście MEN)
- 3) "Alternative Hydrophobic Core in Proteins-The Effect of Specific Synergy" opublikowaną w *Symmetry*, 12, 273 (2020). (IF=2.940 70 pkt na liście MEN)
- 4) "Solubility and Aggregation of Selected Proteins Interpreted on the Basis of Hydrophobicity Distribution" opublikowaną w *Int. J. of Mol.Sci*, 22, 5002 (2021). (IF=6.208 140 pkt na liście MEN) która uzyskała 2 niezależne cytowania.
- 5) "Structure and Location of Protein Sites Binding Self-Associated Congo Red Molecules with Intercalated Drugs as Compact Ligands-Theoretical Studies" opublikowaną w *Biomolecules*, 11, 501 (2021). (IF=6.064 100 pkt na liście MEN)



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Bank Zachodni WBK S.A.
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434

Oryginalne wyniki opisane w wyżej wymienionych pracach mogłyby ew.



znaleźć szerszy odzew w literaturze, gdyby zostały opublikowane w czasopismach mniej kontrowersyjnego wydawcy niż MDPI.

Z uwagi na interdyscyplinarny obszar badań i potencjalnych odbiorców reprezentujących inne dyscypliny warto przedyskutować możliwe źródła ew. błędów i wskazać możliwe sposoby ich redukcji. W przypadku pełnoatomowych pól siłowych od dawna wiadomo, że różne pola siłowe dostarczają rozbieżnych informacji strukturalnych (Roterman & Sheraga, *J.Biomol.Str.Dyn.*, 7,391(1989)), co wynikać może z arbitralnego wyboru ładunków atomowych i zaniedbania anizotropii rozkładu gęstości elektronowej wokół atomów (Meuwly et al. *J.Phys.Chem.B*, 119,3034(2015), Popelier et al., *J.Chem.Theor.Comp.*, 12,2742(2016). Z kolei z analiz pól siłowych (Hobza et al., *Phys.Chem.Chem.Phys.*, 12,10476(2010) wynika, że innym źródłem błędów może być człon odpychający i istotna poprawa opisu oddziaływań wymiennych oraz przewidywanych struktur biomolekuł wymaga zastosowania nieco bardziej złożonej postaci funkcji analitycznej niż było to dotąd praktykowane w konwencjonalnych polach siłowych (Stone et al. *J.Chem.Theor.Comp.*, 12,3851(2016). Dla bardziej dokładnego opisu oddziaływań hydrofobowych krytycznym elementem jest możliwie poprawny opis oddziaływań dyspersyjnych (Hobza et al., *ChemPhysChem*, 10, 543(2009) i w tym zakresie pomocne mogłyby być nieempiryczne funkcje dyspersyjne (Szalewicz, Pernal et al, *J.Phys.Chem.A*, 125,1787(2021) wygenerowane w ramach rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii (ang. Symmetry Adapted Perturbation Theory - SAPT), rozwiniętej przez wychowanków prof. Włodzimierza



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska

Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614

NIP: 896-000-58-51

Bank Zachodni WBK S.A.

37 1090 2402 0000 0006 1000 0434



Kołosa i stanowiącej obecnie uznaną na całym świecie najdokładniejszą metodę analizy natury oddziaływań międzycząsteczkowych, definiującą analityczną postać składowych oddziaływań elektrostatycznych, wymiennych, indukcyjnych i dyspersyjnych. Nieempiryczne funkcje dyspersyjne razem z multipolową składową oddziaływań elektrostatycznych, skalujące się jak $O(A^2)$, pozwalają oszacować niskim kosztem obliczeniowym wiązanie polarnych lub hydrofobowych ligandów z białkami, więc może być także przydatne w opisie hydrofobowości białek?

Jako usterki redakcyjne muszę wymienić brak numeracji stron oraz żargonowe określenia typu: „hydrofobowość szczytuje w środku...” (str.9), „teoretycznym Gaussem..” (str.14), „brak jakiegokolwiek stężenia elektrostatycznego „ (str. 16),

Wymienione wcześniej uwagi mają wyłącznie charakter dyskusyjny i nie podważają merytorycznej wartości pracy.

Przechodząc do oceny recenzowanej rozprawy mgr Ptak-Kaczor stwierdzam, że stanowi ona wartościowy wkład do poznania oddziaływań hydrofobowych. Autorka wykazała się opanowaniem zaawansowanych technik modelowania molekularnego uzyskując oryginalne wyniki.

W konkluzji uważam, że przedstawiona praca spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie mgr Magdaleny Ptak-Kaczor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Bank Zachodni WBK S.A.
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434