

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr. Szymona Niewieczerała „Dynamika zmian konformacyjnych białek i DNA w modelach gruboziarnistych”

Komputerowe symulacje właściwości biopolimerów stanowią ważne narzędzie służące interpretacji i uogólnieniu licznych danych doświadczalnych. Wraz z rozwojem technologii umożliwiających manipulacje na poziomie pojedynczych cząsteczek pojawia się także potrzeba stworzenia technik symulacyjnych pozwalających na zrozumienie mechanizmów dużych zmian konformacyjnych wywołanych mechanicznymi manipulacjami, na przykład rozciąganiem. Dotychczas stosowane symulacje pełnoatomowe nie umożliwiają wystarczająco długich czasów symulacji. Jednym z możliwych uproszczeń pozwalających na obejście tego ograniczenia jest zastosowanie modeli gruboziarnistych. Symulacje wykonane przy użyciu takich modeli umożliwiają osiągnięcie skal czasu, w których można obserwować duże zmiany konformacyjne związane zarówno z procesami zachodzącymi naturalnie (na przykład zwiłanie i denaturacja białek), jak i wymuszonymi mechanicznymi deformacjami. Rozprawa doktorska mgr Szymona Niewieczerała poświęcona jest konstrukcji nowych modeli gruboziarnistych dla DNA i białek oraz przeprowadzeniu symulacji tych układów z wykorzystaniem takich modeli.

Autor wprowadza gruboziarniste modele DNA i rozważa kilka schematów manipulacji - rozpinanie, dwa sposoby rozciągania na przeciwległych końcach oraz rozciąganie z przyłożonym momentem siły. Dla takich czterech schematów przeprowadza symulację dla 22-nukleotydowego odcinka DNA, porównując zachowanie różnych modeli (dwu własnych i jednego opublikowanego wcześniej przez Knotts et al.). Zachowanie rozpatrywanych przez doktoranta modeli w poszczególnych symulacjach jest podobne i zgodne, zarówno z oczekiwaniami wynikającymi z naszej wiedzy o DNA (badana przez autora zależność od sekwencji), jak i tam gdzie dostępne są dane, wynikami eksperymentalnymi. Stwierdzenie, że uproszczone modele zaproponowane w pracy dobrze oddają zmiany konformacyjne DNA pod wpływem manipulacji cząsteczki otwiera drogę do symulacji znacznie większych fragmentów w skalach czasu umożliwiających obserwację zmian zachodzących w trakcie naturalnie występujących procesów związanych z transkrypcją i translacją.

W drugiej części pracy doktorant bada w jaki sposób wprowadzenie oddziaływań hydrodynamicznych wpływa na kinetykę zwiwania białek w symulacjach przy użyciu uproszczonych modeli. Na przykładzie czterech małych białek pokazano, że faza zapadania się białka jest istotnie szybsza przy uwzględnieniu oddziaływań hydrodynamicznych, przy czym tworzone w procesie zwiwania kontakty pozostają bez zmian. Jednocześnie, dla małych fluktuacji wokół struktury natywnej nie obserwuje się wpływu tych oddziaływań na średnie po czasie. Zastosowany przez autora model gruboziarnisty był także w stanie odtworzyć znaną zmianę konformacyjną proteazy wirusa HIV polegającą na otwieraniu i zamykaniu dostępu do centrum aktywnego. Porównanie symulacji doktoranta z dynamiką Brownowską bez oddziaływań hydrodynamicznych wskazało na dwukrotnie szybsze zamykanie się ramion stworzonych przez dwie beta-spinki.

Ostatnia część pracy opisuje próbę zastosowania modelu gruboziarnistego do identyfikacji stanów przejściowych w procesie zwiwania białek. Rozważane przez doktoranta modele dla rozpatrywanego prostego układu składającego się z zaledwie 12 reszt aminokwasowych nie dały zadowalających wyników. Zgadzam się z konkluzją autora, że prawdopodobną przyczyną niepowodzenia było rozpatrywanie zbyt małego układu, którego kinetyka odbiega od kinetyki procesu zwiwania białek.

W podsumowaniu, doktorant uzyskał wartościowe rezultaty, stosując modele gruboziarniste do symulacji wybranych procesów. Wyniki jego pracy zostały już opublikowane w czterech pracach, w których mgr Niewieczyża i jego promotor prof. dr. Marek Cieplak są współautorami.

Sukces publikacyjny doktoranta ma niestety niekorzystny wpływ na formę pracy doktorskiej. Większość tekstu to tłumaczenia opublikowanych już artykułów na język polski, w wielu miejscach nie do końca przemyślane. Straszą więc w rozprawie takie słowa jak kolaps, dystans, balans czy residuum (reszta aminokwasowa?) i zdania o szyku nienaturalnym dla języka polskiego. Pracę czyta się z trudem, chociaż podkreślić należy, że wszystkie niezbędne informacje są w niej zawarte.

Powyższe uwagi krytyczne dotyczące formy pracy nie wpływają na moją generalnie pozytywną jej ocenę. W konkluzji stwierdzam, że praca mgr Szymona Niewieczyży spełnia zwyczajowe i formalne wymogi stawiane rozprawom doktorskim i stawiam wniosek o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu.

