



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Recenzja pracy doktorskiej pt: „Węzły, sploty i lassa – różnorodności topologiczne w obiektach biologicznych” opracowanej przez mgra Pawła Dąbrowskiego-Tumańskiego pod kierunkiem dr hab. Joanny Sułkowskiej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska dotyczy zagadnień strukturalnych białek w ujęciu in silico. Autor skupia się na nietypowych elementach strukturalnych uciekających ogólnie przyjętym klasyfikacjom określonym za pomocą rzędowości. Tymi nietypowymi elementami strukturalnymi są wszelkiego rodzaju zapętlenia, które Autor bardzo szczegółowo klasyfikuje. Praca omawia metody identyfikacji nietrywialnych układów łańcucha polipeptydowego. Analiza tych nietypowych elementów dotyczy także ich znaczenia oraz roli biologicznej. Wynikiem prac Pana mgra Pawła Dąbrowskiego-Tumańskiego jest udostępnienie narzędzi do identyfikacji i klasyfikacji wszelkich form niestandardowych postaci łańcucha polipeptydowego. Narzędzia te są ogólnie dostępne.

Pracę doktorską rozpoczyna Wprowadzenie (w języku polskim i angielskim), po którym podano listę już opublikowanych prac (w liczbie 18 oraz sześciu kolejnych na etapie przygotowania manuskryptu). Część wprowadzającą uzupełnia długa lista podziękowań, które Autor kieruje do Pani Promotor Prof. dr hab. Joanny Sułkowskiej – szefowej zespołu badawczego oraz do wszystkich osób, które wspierały aktywność Doktoranta zarówno w dziedzinie fachowej jak i kształtującej Jego postawę naukową. Na liście tej są obecne także osoby, z którymi Doktorant nawiązał kontakty. Wśród nich są specjaliści z licznych ośrodków światowych. Podano także źródła finansowania realizowanego projektu.

Praca przygotowana jest w języku angielskim.

Treść pracy składa się z sześciu części podanych po przedstawieniu Wstępu, gdzie w bardzo ciekawy sposób Doktorant definiuje cele swojej pracy w postaci pytań, na które stara się odpowiedzieć odwołując się do kolejnych fragmentów pracy. Rozdział 1 odpowiada na pytanie dotyczące

Wydział Lekarski

Zakład Bioinformatyki

i Telemedycyny

ul. Św. Łazarza 16

PL 31-530 Kraków

tel. 12 619 96 93

12 619 96 94

fax 12 619 96 93

bit@cm-uj.krakow.pl

www.bit.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

zróznicowania form zawężlonych postaci łańcucha polipeptydowego. Rozdział 2 omawia zróznicowanie postaci lass i węzłów. Rozdział 3 dotyka już zagadnień znaczenia biologicznego obecności węzłów w strukturach białek. Rozdział 4 natomiast dyskutuje zagadnienia związane z mechanizmem fałdowania tych bardzo zagadkowych postaci łańcucha polipeptydowego. Narzędzia wytworzone przez Doktoranta omówione są w Rozdziale 5. W Rozdziale 6 dyskutowane są możliwości rozwoju tematyki. Autor dzieli się własnymi doświadczeniami oraz proponuje ukierunkowanie dalszych badań związanych z nietrywialnymi strukturami w świecie białek.

Każdy z wymienionych rozdziałów omawia bardzo szczegółowo kolejne zagadnienie bogato ilustrowane graficzną prezentacją poszczególnych form strukturalnych. Bardzo cenne jest wprowadzenie nomenklatury w ramach klasyfikacji poszczególnych przykładów i podprzypadków danej klasy strukturalnej. Omawiając klasyfikacje Autor odwołuje się szeroko do innych propozycji omawianych w literaturze fachowej. Już przy lekturze pierwszego rozdziału zwraca uwagę wyjątkowo staranna prezentacja graficzna omawianego zagadnienia oraz forma edytorska. Ze względu na potrzebę wysokiego zaangażowania wyobraźni przestrzennej dla zrozumienia omawianego zagadnienia Autor rozdziela informacje o fundamentalnym znaczeniu dla opisu od informacji szczegółowych (w tym definicji oraz wzorów), które umieszczone na stosunkowo szerokim marginesie ułatwiają śledzenie toku rozumowania i postępu omawianych problemów. Wykorzystanie wielokolorowej prezentacji jest w tym przypadku bardzo cenne i znacznie wpływa na czytelność przekazu.

Bardzo ciekawe jest ujęcie zagadnienie obecności węzłów w strukturach białek w formie zestawu statystycznego przypominającej nieco metodę grywalizacji stawiając pytanie o możliwość „wygranej” w postaci odnalezienia obecności węzła czy lasso w strukturach białek. Bardzo ciekawa jest omawiana charakterystyka w postaci długości łańcucha zaangażowanego w konstrukcję węzła, jej relacja do długości łańcucha poza węzłem (czy lassem), układu płaszczyzn w ramach zapętlonych struktur czy rozmiarów węzłów w ujęciu promienia bezwładności.

Wydział Lekarski

Zakład Bioinformatyki

i Telemedycyny

ul. Św. Łazarza 16

PL 31-530 Kraków

tel. 12 619 96 93

12 619 96 94

fax 12 619 96 93

bit@cm-uj.krakow.pl

www.bit.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Znaczenie funkcjonalne omawianych białek koncentruje się na obecności węzłów w enzymach (przeważająca liczba takich przykładów) oraz jako narzędzi do wprowadzania stabilności struktury białka w tym nawet w formie oporności wobec procesów degradacji. Bardzo ciekawa jest dyskusja charakterystyki węzłów w kontekście map kontaktów, ekspozycji do środowiska czy wartości Beta-faktora. Ta część analizy wzbogacona jest licznymi zestawami przykładów białek reprezentujących daną formę topologiczną oraz dany tym aktywności biologicznej. Relacja do procesu rozfałdowywania białek zawierających węzły wnosi wiele istotnych informacji. Bardzo ciekawa jest też dyskusja możliwości przewidywania struktur białek zawierających te nietrywialne elementy w ramach projektu CASP (omówiono szczegółowo CASP 11). Nie dziwi fakt, że poprawnie przewidziane struktury dotyczą wyłącznie metody jej wyznaczenia na zasadzie wykorzystania struktur białek homologicznych.

Rozdział 4 omawiający propozycje symulacji procesu fałdowania białek zawierających węzły przedstawia przykłady białek, których struktura została wygenerowana z wykorzystaniem gruboziarnistego pola siłowego. Podane w tekście odnośniki do pozycji literatury, gdzie wśród Autorów prac jest obecne nazwisko doktoranta sugeruje, że symulacje te zostały przeprowadzone przy Jego udziale. Uwaga ta wynika z faktu bardzo szczegółowej prezentacji symulacji przeprowadzanych przez innych Autorów, w tym także prezentacji licznych pozycji literatury omawiającej to zagadnienie z punktu widzenia eksperymentu.

Rozdział 5 prezentujący wygenerowane narzędzia jest bardzo imponujący. Opis każdego narzędzia (wymieniono trzy działy) podaje zasadę, na której narzędzie zostało skonstruowane oraz instrukcję użytkowania wraz z licznymi zrzutami ekranów obrazującymi zestaw wyników. Podano też sposób ich interpretacji.

Zaznaczyć należy, że wszystkie narzędzia dostępne są w sieci. Zestawienie liczby linków do odpowiednich serwerów sugeruje wysoka popularność opracowanych narzędzi.

W podsumowaniu Autor wizualizuje postęp w badaniach nad nietrywialnymi strukturami podając zestawienie nowo-zidentyfikowanych

Wydział Lekarski

Zakład Bioinformatyki
i Telemedycyny

ul. Św. Łazarza 16

PL 31-530 Kraków

tel. 12 619 96 93

12 619 96 94

fax 12 619 96 93

bit@cm-uj.krakow.pl

www.bit.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

przykładów w relacji do liczby przykładów dostępnych przed rozpoczęciem pracy. Zestawienie to uwidacznia znaczący postęp w rozwoju badań tego typu. Wśród propozycji przyszłościowych badań na uwagę zasługuje potrzeba głębszej analizy danych eksperymentalnych zwłaszcza w kontekście procesu fałdowania łańcuchów polipeptydowych z końcową obecnością nietrywialnych motywów. Na tym polu badania ewolucji tych białek wydają się najbardziej obiecujące w dostarczaniu propozycji rozwiązań zwłaszcza z wynikami innych badaczy.

Pracę kończy bardzo starannie dopracowany Aneks (A) w formie zestawu o charakterze słowniczka definiującego wszystkie omawiane szczegółowe formy nietrywialnych motywów z ich identyfikatorami, które wykorzystują wcześniej omówiony swoisty język komunikacji w świecie zawiłych postaci węzłów. Zestawienie to uwzględnia także klasyfikacje wprowadzane przez innych Autorów propozycji klasyfikacji nietrywialnych motywów. Do tego swoistego słowniczka dołączono zestaw adresów stron www (Aneks B), gdzie dostępne są prezentacje wersji video zagadnień omawianych w pracy. W Aneksie C podano informacje na temat wykorzystania oprogramowania graficznego wykorzystanego w pracy.

Dzieło kończy imponujący zestaw cytowanej literatury w liczbie 371 pozycji.

Jakość pracy wychodzi poza standardowe ramy prac doktorskich, jakie dotychczas recenzowałam. Zarówno szeroka, bardzo specjalistyczna tematyka, wielość uzyskanych wyników w tym także ich zróżnicowanie tematyczne, imponujący dorobek w postaci prac już opublikowanych w czasopismach o najwyższych w tej dyscyplinie IF oraz nieprzeciętna staranność w przygotowaniu tekstu pracy czyni to dzieło wyjątkowym. Ze względu na bardzo szerokie potraktowanie tematyki można właściwie polecać ocenianą pracę jako podręcznik dla adeptów bioinformatyki zarówno ze względu na treść zawartą jak i formę graficzno-edytorską.

Oceniając przedstawioną mi do recenzji pracę trudno doszukać się jakiegokolwiek usterki wymagającej korekty. Jedyną trudność dla oceniającego polega na tym, że wprowadzając Czytelnika w omawianą tematykę trudno jest zidentyfikować konkretne dzieło Autora. Wyniki

Wydział Lekarski

Zakład Bioinformatyki
i Telemedycyny

ul. Św. Łazarza 16

PL 31-530 Kraków

tel. 12 619 96 93

12 619 96 94

fax 12 619 96 93

bit@cm-uj.krakow.pl

www.bit.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

uzyskane zostały zapewne jak efekt pracy zespołowej, co oczywiście nie umniejsza znaczenia rezultatów, natomiast stanowi pewną trudność w identyfikacji pracy własnej Autora. Można oczywiście sugerować się w tym przypadku pozycją na liście Autorów danej publikacji. Bardzo pomocne w tej kwestii jest dokładne odwoływanie się do poszczególnych pozycji z listy prac opublikowanych.

Czytając tekst pracy odczuwa się pewien niedosyt z punktu widzenia relacji ewolucyjnych białek zawierających nietrywialne motywy. Podano jednak, że dokładna analiza ta jest w planach przyszłościowych Autora.

Jeśli założyć, że praca naukowa w tym praca doktorska powinna być napisana w taki sposób, aby możliwe było odtworzenie wykonanych eksperymentów – w tym przypadku eksperymentów *in silico* – to zauważyć należy, że na podstawie danych zawartych w pracy nie było by to możliwe. Zauważam bowiem brak części, którą można by określić jako Methods. Oczywiście informacje zawarte w publikacjach uzupełniają ten brak. Dlatego uwagę tę traktuje jedynie jako komentarz do całości tekstu pracy doktorskiej.

Podsumowując ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy doktorską pt: „Węzły, spłoty i lassa – różnorodności topologiczne w obiektach biologicznych” opracowanej przez mgra Pawła Dąbrowskiego-Tumańskiego pod kierunkiem dr hab. Joanny Sułkowskiej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego jako spełniającą z dużą nadwyżką wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią Ustawą. Oceniam pracę jako bardzo dobrą i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o nadanie jej statusu pracy wyróżnionej, co oczywiście wiąże się z wnioskiem o dalsze procedowanie mające na celu nadanie mgrowi Pawłowi Dąbrowskiemu-Tumańskiemu stopnia doktora chemii.


Prof. dr hab. Irena Roterman-Konieczna

Recenzent

Kraków, 8 lipiec 2019

Wydział Lekarski

Zakład Bioinformatyki
i Telemedycyny

ul. Św. Łazarza 16

PL 31-530 Kraków

tel. 12 619 96 93

12 619 96 94

fax 12 619 96 93

bit@cm-uj.krakow.pl

www.bit.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

UZASADNIENIE NADANIA STATUSU PRACY WYRÓŻNIONEJ

Wniosek o nadanie pracy doktorskiej pt: „Węzły, sploty i lassa – różnorodności topologiczne w obiektach biologicznych” opracowanej przez mgra Pawła Dąbrowskiego-Tumańskiego wykonanej pod kierunkiem dr hab. Joanny Sułkowskiej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego statusu pracy wyróżnionej uzasadniam następującymi względami:

1. Zakres tematyki poruszanej w pracy wymaga ogromnej wiedzy na temat białek. Zajmowanie się elementami nietrywialnymi wymaga dogłębnej znajomości struktur określanych jako standardowe.
2. Swoboda poruszania się w bardzo szerokiej tematyce – od analizy już zidentyfikowanych białek o nietrywialnych motywach poprzez ich klasyfikację, symulację procesu fałdowania oraz określenie znaczenia biologicznego tych elementów czyni Kandydata specjalistą wysokiej klasy. Wysoko klasyfikuję też zawartą w pracy ocenę krytyczną dzieła podaną przez Autora.
3. Dorobek naukowy Kandydata natomiast czyni Go specjalistą wysokiej klasy już w skali światowej.
4. Predyspozycje do zajmowania się badaniami nad nietrywialnymi strukturami wymagają specyficznej wyobraźni przestrzennej, którą kandydat posługuje się w sposób perfekcyjny.
5. Staranność opracowania samego dzieła w postaci pracy doktorskiej wykracza poza standardowe ramy innych opracowań tego typu i może stanowić wzór dla innych adeptów nauki.

W oparciu o moje wieloletnie doświadczenia mogę stwierdzić, że bez wątplenia jest to zdecydowanie najlepsza praca wśród wszystkich dotychczas przeze mnie opiniowanych.

Czynnikiem dominującym w moim wniosku o wyróżnienie i tym decydującym wśród wymienionych zalet jest znaczący dorobek naukowy w postaci publikacji w czasopiśmie z najwyższej światowej półki.


Prof. dr hab. Irena Roterman-Konieczna
Recenzent

Kraków, 8 lipiec 2019

Wydział Lekarski

Zakład Bioinformatyki
i Telemedycyny

ul. Św. Łazarza 16

PL 31-530 Kraków

tel. 12 619 96 93

12 619 96 94

fax 12 619 96 93

bit@cm-uj.krakow.pl

www.bit.cm-uj.krakow.pl