

**TŁUMACZENIE POŚWIADCZONE Z JĘZYKA ANGIELSKIEGO**  
[Wszelkie uwagi tłumacza podano kursywą w nawiasach kwadratowych.]  
**Raport recenzenta z oceny pracy doktorskiej**

**Tytuł pracy doktorskiej:** Analysis of Molecular Aspects of Proteins Regulation Considering Water Molecules as A Potential Mediator in Intermolecular Interactions [tytuł w j. polskim: *Analiza molekularnych aspektów regulacji białek z uwzględnieniem cząsteczek wody jako potencjalnego mediatora w oddziaływaniach międzycząsteczkowych*]

**Kandydat:** mgr inż. Maria BZÓWKA

**Instytucja:** Politechnika Śląska

**Data złożenia:** Grudzień 2023



**Podsumowanie oceny:**

Rozprawa doktorska przedstawia kompleksową eksplorację dynamiki cząsteczek wody w układach biologicznych, wykorzystując głównie oprogramowanie AQUA-DUCT i metodologię obliczeniową. Praca bada kluczową rolę cząsteczek wody w białkach, koncentrując się na trzech istotnych obszarach: *projektowaniu leków*, regulacji i inżynierii białek oraz *reakcjach enzymatycznych*.

- W odniesieniu do *projektowania leków*, autorka demonstruje skuteczność zastosowania kombinacji metod śledzenia małych cząsteczek i lokalnej dystrybucji w celu wyjaśnienia zmian w dynamice kieszeni wewnętrznych w makrocząsteczkach. Podejście to ułatwia identyfikację potencjalnych miejsc wiązania dla ligandów w różnych celach [molekularnych], w tym głównej proteazy SARS-CoV-2 i ludzkiej rozpuszczalnej hydrolazy epoksydowej (hsEH). Dodatkowo, praca bada zastosowanie tych technik do oceny ryzyka wiązania poza celem głównej proteazy wirusa SARS-CoV-2 i innych proteaz.
- W dziedzinie *regulacji i inżynierii białek* rozprawa doktorska pokazuje, w jaki sposób śledzenie cząsteczek wody podczas symulacji dynamiki molekularnej zapewnia wgląd w sieci tuneli i zjawiska transportu wewnątrz białek. W szczególności analiza koncentruje się na enzymach z podrodziny rozpuszczalnych hydrolaz epoksydowych, ustanawiając powiązania między strukturą enzymów, sieciami tuneli i wzorcami ewolucyjnymi. Ponadto przedstawiono badanie porównawcze między śledzeniem małych cząsteczek a podejściami opartymi na geometrii do wykrywania i analizy tuneli.
- W kontekście *reakcji enzymatycznych*, rozprawa podkreśla użyteczność połączenia śledzenia małych cząsteczek i metodologii lokalnej dystrybucji w celu wyjaśnienia różnych ról cząsteczek wody w określonych cyklach reakcji. Godnym uwagi przykładem jest badanie cięcia proteolitycznego pętli Z w TLR8 przez proteazę furynową, gdzie cząsteczki wody są zaangażowane w funkcje katalityczne, stabilizację oddziaływań międzycząsteczkowych i procesy mediacyjne, takie jak transfer protonu i dysocjacja.

Podsumowując, rozprawa doktorska Marii Bzówki przedstawia oryginalne wyniki badań o istotnym znaczeniu dla zrozumienia roli wody w makrocząsteczkach. Odkrycia te znacząco przyczyniają się do naszego zrozumienia dynamiki cząsteczek wody w białkach, rzucając światło na rolę wody jako kluczowego czynnika w strukturze, dynamice i funkcji białek. Ponadto proponowana strategia oferuje obiecującą drogę do lepszego zrozumienia funkcji białek i stanowi obiecujące podejście do projektowania leków, inżynierii białek i badań reakcji enzymatycznych. Zastosowana metodologia wykazuje potencjalną możliwość zastosowania do innych trudnych białek. Ponadto praca jest dobrze napisana, dobrze skonstruowana i charakteryzuje się kompleksowym przeglądem literatury i solidną metodologią. Liczne publikacje Marii Bzówki w recenzowanych czasopismach dodatkowo podkreślają wpływ i merytoryczny wkład jej pracy w tę dziedzinę, co bez wahania uzasadnia przyznanie jej tytułu doktora. Wyniki te mogą potencjalnie przyczynić się do hipotez dotyczących ewolucji tuneli w białkach, chociaż dalsze badanie ogólności tych hipotez pozostaje tematem przyszłych badań. **Ogólnie rzecz biorąc, rozprawa znacząco rozwija nasze rozumienie dynamiki cząsteczek wody w białkach i jednoznacznie rekomenduję przyznanie kandydatce stopnia doktora.**

## Raport recenzenta z oceny pracy doktorskiej

Oto mój szczegółowy raport z oceny pracy doktorskiej:

### 1. Streszczenie i wprowadzenie

**Streszczenie** pracy jest zgodne z ustalonymi standardami dla rozprawy doktorskiej. Jest dobrze skonstruowane, logicznie zorganizowane i przejrzyste, zapewniając dokładne odzwierciedlenie całej pracy i jej wyników. Streszczenie przedstawia istotę badania, zapewniając jasny przegląd, który umożliwi czytelnikom zrozumienie zakresu i znaczenia badania.

W końcowej części streszczenia zalecam dodanie akapitu omawiającego ogólny wpływ badań i wszelkie postępy poczynione w danej dziedzinie dzięki odkryciom przedstawionym w pracy dyplomowej. Ten akapit mógłby również odzwierciedlać wszelkie cenne wnioski wyciągnięte w trakcie procesu badawczego. Podkreślając szersze implikacje badania i zastanawiając się nad jego znaczeniem dla rozwoju dziedziny, praca ta zapewni bardziej kompleksowy i wnikliwy abstrakt.

W sekcji **Wprowadzenie** autorka kładzie podwaliny pod problem badawczy, przedstawiając motywacje i cele oraz przedstawia jego znaczenie dla dziedziny. Wprowadzenie jest dobrze skonstruowane, prowadząc czytelnika przez konceptualny krajobraz i ustanawiając solidne podstawy dla badania. Na szczególną uwagę zasługuje włączenie filozoficznych podstaw oraz stworzenie pochodzenia i ewolucji pomysłu badawczego, co wzbogaca narrację i umieszcza badanie w szerszych ramach intelektualnych.

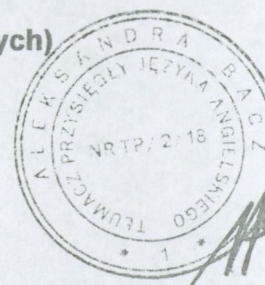
Potencjalnym obszarem do ulepszenia jest jednak dyskusja na temat roli wody w fałdowaniu białek i jej implikacji dla stabilności białek. Podczas gdy wprowadzenie wyznacza grunt pod badania, głębsza eksploracja wzajemnego oddziaływania między cząsteczkami wody i strukturą białka, a także podstawowych zasad termodynamicznych, rządzących stabilnością białka i powiązаныmi skalami czasowymi dla funkcji białka i różnych aspektów symulacji hydratacji (warstwa hydratacyjna i woda systemowa) zapewniłaby cenny kontekst i pogłębiłaby zrozumienie problemu badawczego przez czytelnika.

### 2. Przegląd literatury

Sekcja przeglądu literatury zapewnia szczegółową eksplorację odpowiednich ram teoretycznych, metodologii i wcześniejszych badań, oferując czytelnikom solidne podstawy do zrozumienia kontekstu badania. Ogólnie rzecz biorąc, sekcja ukazuje dobre zrozumienie istniejącej literatury w tej dziedzinie.

Niemniej jednak, po dokładnym zbadaniu, istnieją obszary, w których przegląd literatury mógłby zostać ulepszony, aby zapewnić bardziej kompleksowe zrozumienie roli wody w systemach biologicznych. W szczególności istnieje możliwość głębszego zbadania kluczowych czynników związanych z modelowaniem roli wody w procesach biologicznych. Odniesienie się do tych aspektów zapewniłoby czytelnikom cenny wgląd. Zalecam uzupełnienie przeglądu literatury o krótki przegląd najnowocześniejszych modeli wody. Może to obejmować analizę porównawczą właściwości strukturalnych i dynamicznych powszechnie stosowanych modeli, a także ocenę jakości i ograniczeń różnych modeli wody. Ponadto omówienie ostatnich postępów w polaryzowalnych i elastycznych modelach wody, wraz z powiązаныmi wadami i wyzwaniem w ich rozwoju, dodatkowo wzbogaciłoby dyskusję i zapewniłoby czytelnikom zrozumienie tematu. Są to niewielkie sugestie, które można łatwo wdrożyć. Włączenie tych dodatkowych elementów do przeglądu literatury nie tylko zwiększyłoby głębię i zakres dyskusji, ale także przyczyniłoby się do ogólnej dokładności prezentowanej pracy.

### 3. Metodologia badań (informacje o warunkach eksperymentów obliczeniowych)



## Raport recenzenta z oceny pracy doktorskiej

Zastosowana metodologia badawcza wykazuje rygorystyczne podejście do realizacji celów badawczych, zawiera dokładne omówienie procedur gromadzenia danych, technik próbkowania i metod analizy (opisanych w oryginalnych opublikowanych pracach). Autorka przedstawiła jasny zarys kroków podjętych w celu osiągnięcia określonych celów badawczych.

Włączenie szczegółowych dyskusji na temat analizy statystycznej potencjalnych błędów obliczeniowych dodatkowo zwiększyłoby dokładność metodologiczną oraz zapewniło przejrzystość i powtarzalność procesu badawczego. Chociaż wybrana metodologia badawcza jest bogata, zajęcie się tym aspektem zapewniłoby cenny wgląd w potencjalne ograniczenia i niepewności związane z procesem analizy danych. Zakłada się, że takie dyskusje mogą być zawarte w powiązanych publikacjach; jednak włączenie krótkiego przeglądu do samej pracy wzmocniłoby spójność i kompletność.

### 4. Wyniki i dyskusje

Celem pracy (przedstawionej na s. 28) było zbadanie wpływu wody na białka (opracowanie i zastosowanie metod w oprogramowaniu AQUA-DUCT) w różnych tematach, w tym w badaniach związanych z obliczeniowym projektowaniem leków dla różnych celów molekularnych. Praca wykazała, że metody AQUA-DUCT mogą być z powodzeniem stosowane w kilku różnych obszarach, o czym świadczy różnorodność poruszanych tematów. Wyniki i dyskusje zostały przedstawione w różnych sekcjach. Z powodzeniem zademonstrowano zastosowanie oprogramowania AQUA-DUCT w obszarach obejmujących analizy strukturalne i funkcjonalne makrocząsteczek, ewolucję tuneli oraz badania związane z obliczeniowym projektowaniem leków.

Na marginesie, oczekuje się, że dokładność symulacji w tym kontekście będzie bardzo wrażliwa na wybór zastosowanego modelu wody. Autorka powinna ogólnie przedstawić komentarz na temat zakresu, w jakim wybór modelu wody lub czasu trwania symulacji dynamiki molekularnej może zmienić zachowanie złożonych sieci tuneli transportowych, które są krytyczne dla funkcjonowania wielu enzymów z ukrytymi miejscami aktywnymi. Ta dodatkowa dyskusja zwiększyłaby dokładność metodologiczną badania.

Drobna uwaga: w wykazie publikacji zawartych w rozprawie doktorskiej (str. 5) warto byłoby wyszczególnić wkład autorki w powstanie poszczególnych publikacji. Informacja ta mogłaby zostać umieszczona na stronie 5 pracy, zapewniając jasność co do roli i wkładu autorki w badania przedstawione w publikacjach.

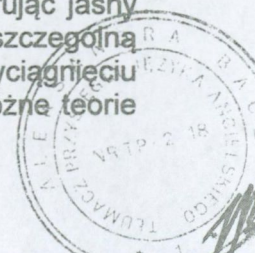
### 6. Wniosek

Sekcja Wnioski służy jako podsumowanie kluczowych ustaleń i wkładu, skutecznie podsumowując istotę badań i ich zgodność z określonymi celami. Autorka przedstawia główne wyniki badania, zapewniając czytelnikom jasne zrozumienie znaczenia i implikacji wyników badań.

Ponadto konkluzja zapewnia zamknięcie badania, oferując narrację, która doprowadza podróż badawczą do satysfakcjonującego zakończenia. Włączenie zaleceń dotyczących przyszłych badań lub praktycznych zastosowań jest szczególnie godne pochwały, ponieważ podkreśla potencjalne możliwości dalszej eksploracji i podkreśla praktyczne znaczenie badania.

### 7. Styl pisania i prezentacja

Styl pisania pracy dyplomowej charakteryzuje się przejrzystością, spójnością i wciągającą narracją. Autorka skutecznie komunikuje złożone pomysły i argumenty, demonstrując jasny język i umiejętność przekazywania informacji w jasny i przystępny sposób. Na szczególną uwagę zasługuje wciągająca narracja zastosowana we wstępie, która służy przyciągnięciu zainteresowania czytelnika i otwarciu perspektywy dla podróży badawczej (np. różne teorie ewolucji).



## Raport recenzenta z oceny pracy doktorskiej

Ogólny wygląd pracy doktorskiej jest odpowiedni, bez oczywistych błędów gramatycznych lub ortograficznych. Tekst jest napisany spójnym i poprawnym stylem, zachowując spójny ton i przepływ w całym tekście. Cytaty są dokładnie przedstawione, zapewniając integralność dyskursu naukowego. Autorka wykazuje się znajomością odpowiedniej literatury i innych źródeł, skutecznie integrując istniejącą wiedzę z narracją badawczą. Praca jest dobrze zaprezentowana, z tabelami i diagramami używanymi do lepszego zrozumienia i zilustrowania kluczowych pojęć. Pomoce wizualne uzupełniają tekst pisany i przyczyniają się do ogólnej przejrzystości i skuteczności prezentacji. Istnieje jednak możliwość poprawy odniesień do odpowiedniej literatury, które można rozszerzyć, aby objąć szersze spektrum odpowiednich źródeł w celu wzbogacenia kontekstu (patrz komentarz powyżej dotyczący wprowadzenia).

### 8. Ogólna ocena

Rozprawa doktorska stanowi oryginalny wkład w dziedzinę modelowania białek, prezentując jasną i dobrze zdefiniowaną pozycję kandydatki w dziedzinie badań. Badaczka wykazuje się wysokim poziomem kompetencji w danej dziedzinie, o czym świadczy dokładna metodologia i dogłębność analizy przedstawionej w całej rozprawie. Język i styl rozprawy pasują do pracy naukowej.

Ponadto osiągnięcia kandydatki w zakresie publikacji w prestiżowych czasopismach w tej dziedzinie podkreślają znaczenie i wpływ jej wyników badań. Publikacje te służą jako świadectwo wartości naukowej i znaczenia rozprawy doktorskiej, dodatkowo potwierdzając wiedzę kandydatki i jej wkład w dziedzinę modelowania i projektowania białek.

Biorąc pod uwagę oryginalność, dokładność i wpływ naukowy wykazany w rozprawie, w połączeniu z wyraźną biegłością kandydatki w temacie, jestem przekonany, że rozprawa spełnia standardy wymagane do nadania stopnia doktora.

### 9. Podsumowanie i zalecenia

Praca wykazuje jasną i spójną prezentację oryginalnych wyników badań, popartą dokładną metodologią i kompleksowym przeglądem literatury. Praca spełnia wszystkie kryteria i standardy oczekiwane od rozprawy doktorskiej, wykazując oryginalność, dokładność i doskonałość naukową. Prace Marii BZÓWKI znacząco przyczyniają się do zrozumienia dynamiki cząsteczek wody w białkach, wnosząc istotny wkład w dziedzinę nauk biomolekularnych. Ponadto dorobek publikacyjny Marii BZÓWKI w renomowanych czasopismach dodatkowo potwierdza znaczenie i wpływ jej wkładu badawczego. Na podstawie przeprowadzonej kompleksowej oceny rekomenduję rozprawę doktorską Marii BZÓWKI do przyjęcia.

### 10. Deklaracja

Oświadczam, że niniejsza recenzja jest moją oryginalną pracą i opiera się wyłącznie na mojej ocenie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Analysis of Molecular Aspects of Proteins Regulation Considering Water Molecules as A Potential Mediator in Intermolecular Interactions” [tytuł w j. polskim: *Analiza molekularnych aspektów regulacji białek z uwzględnieniem cząsteczek wody jako potencjalnego mediatora w oddziaływaniach międzycząsteczkowych*]. Nie mam konfliktu interesów do ujawnienia w związku z tą recenzją.

Imię i nazwisko recenzenta: Dr Mehdi Davari Dolatabadi

26.02.2024



Niniejszym poświadczam zgodność powyższego tłumaczenia z dokumentem elektronicznym w języku angielskim.

Aleksandra Bacz, tłumacz przysięgły języka angielskiego, wpisany na listę tłumaczy przysięgłych, prowadzoną przez ministra sprawiedliwości, pod numerem TP/2/18.

Numer w repertorium: 168/2024

Gliwice, 14.03.2024 r.



Aleksandra Bacz