

TŁUMACZENIE POŚWIADCZONE Z JĘZYKA ANGIELSKIEGO
[Wszelkie uwagi tłumacza podano kursywą w nawiasach kwadratowych.]

[Logo:] Universitat de Girona [Logo:] ICREA [Logo:] IQCC
Prof. Silvia Osuna
Profesor badawczy ICREA
Institut de Química Computational i Catalisi (IQCC)
Universitat de Girona, Girona, Hiszpania

Girona, 13 lutego 2024

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Marii Bzówki pt. *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*”]

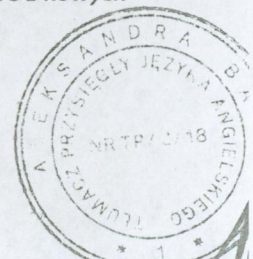
Tematyka badań opisanych w rozprawie doktorskiej dotyczy rozwoju różnych narzędzi, a także ich zastosowania do analizy cząsteczek wody, tuneli i ścieżek w różnych biomolekułach, w tym różnych enzymach (proteazach, hydrolazach epoksydowych) i receptorach toll-podobnych. Narzędzia opracowane w rozprawie i przeprowadzona analiza mają znaczenie dla odkrywania leków, a także inżynierii i projektowania białek.

Praca doktorska składa się z wprowadzenia, które koncentruje się na znaczeniu badanego tematu, a następnie przeglądu opracowanych strategii oceny wody i jej roli w układach biomolekularnych. Wstęp jest dobrze napisany, łatwy w czytaniu i zawiera kluczowe pojęcia oraz odniesienia do wprowadzenia tematu pracy doktorskiej. W tej pierwszej części pracy nie ma żadnych rysunków i prawdopodobnie rysunek podsumowujący, zawierający niektóre z dostępnych strategii badania zawartości wody w białkach (zarówno eksperymentalnie, jak i obliczeniowo), mógłby być przydatny, aby umieścić czytelnika w kontekście.

W kolejnych sekcjach przedstawiono szczegóły dotyczące motywacji pracy oraz szczegóły obliczeniowe i warunki eksperymentów obliczeniowych. Cele pracy są również dobrze wyszczególnione i określone, a być może główny ogólny cel pracy mógłby być również zawarty przed opisaniem szczegółowych celów cząstkowych. Podoba mi się powiązanie każdego celu cząstkowego z konkretnym artykułem zawartym w pracy doktorskiej. Należy wspomnieć, że praca ta opiera się na 9 różnych opublikowanych artykułach oraz jednej publikacji preprint. Lista artykułów jest długa i wszystkie są bardzo wysokiej jakości. W rozdziale 2 (Cele pracy) pojawia się termin przestrzeń wewnątrzcząsteczkowa, który moim zdaniem należałoby wcześniej zdefiniować (we wstępie).

W rozdziale 3 omówiono i podsumowano wyniki uzyskane w różnych artykułach. W sekcji 3.1 znajduje się artykuł przeglądowy na temat zastosowania cząsteczek wody do analizy różnych właściwości makrocząsteczek, a także artykuł 2 oparty na rozwoju nowej wersji AQUADUCT 1.0. Moim zdaniem dobrze byłoby dołączyć jasny opis terminów używanych w pracy doktorskiej: tunel, kanał, puste przestrzenie, kieszenie (prawdopodobnie we wstępie, jak wspomniano wcześniej) i być może dodanie schematu pracy oprogramowania AQUA-DUCT, szczególnie w odniesieniu do modułów valve i pond.

W sekcji 3.2 opisano zastosowanie cząsteczek wody i ko-rozpuszczalnika do projektowania leków. W szczególności opisano artykuł 3 oparty na ocenie różnic w zawartości wody, tuneli w proteazach SARS-CoV i SARS-Cov-2. Zastosowano kilka technik obliczeniowych w celu scharakteryzowania i oceny różnic między dwiema proteazami w obecności i braku inhibitora. Należy wspomnieć, że badanie to otworzyło możliwość współpracy z Uniwersytetem w Bazylei i rzeczywiście uwzględniono artykuł 4, który koncentruje się na ocenie selektywności inhibitorów proteazy przeciwko SARS-CoV-2. W tej sekcji znajduje się również pojęcie wiązanie poza celem, które również należy opisać. Sekcja ta zawiera również artykuł 5, który koncentruje się na analizie wszystkich zdeponowanych kompleksów HsEH-ligand w celu uzyskania wglądu w wiązanie inhibitorów i usprawnienia procesu projektowania leków. To kolejne interesujące badanie przeprowadzone we współpracy z UC Davis i należy podkreślić, że niektóre z nowych znalezionych inhibitorów doprowadziły do



[Logo:] Universitat de Girona [Logo:] ICREA [Logo:] iQCC

Prof. Silvia Osuna
Profesor badawczy ICREA
Institut de Química Computational i Catalisi (iQCC)
Universitat de Girona, Girona, Hiszpania

zgłoszenia patentowego. Na stronie 47, w drugim akapicie znajduje się drobna literówka „indicted”, która powinna zostać poprawiona.

W sekcji 3.3 przedstawiono niektóre zastosowania analizy cząsteczek wody w regulacji i inżynierii białek. Obejmuje to artykuł 6, w którym opracowano zależności struktura-funkcja między rozpuszczalnymi hydrolazami epoksydowymi a ich siecią tuneli. W tej sekcji znalazłem różnice w pisowni wielkich liter różnych żywych organizmów: *Bacillus megaterium* EH jest skracany jako bmEH, natomiast *Solanum tuberosum* jako StEH. Należy to poprawić dla zachowania spójności. Artykuł 7 koncentruje się na porównaniu metod opartych na geometrii (CAVER) ze śledzeniem małych cząsteczek (AQUA-DUCT) w celu identyfikacji tuneli i opiera się na tym samym zestawie hydrolaz epoksydowych, co artykuł 6. Wreszcie, w artykule 8 oceniono ewolucję tuneli w [białkach o] łańdźcu alfa/beta-hydrolazy. Dla mnie jest to bardzo ważne i interesujące badanie, ponieważ znaleziono i scharakteryzowano tunele prawdopodobnie przypominające warianty przodków. Jednym z używanych deskryptorów jest entropia zdefiniowana w pakiecie BALCONY. Myślę, że dobrze byłoby dodać kilka dodatkowych informacji na temat sposobu obliczania entropii.

Wreszcie w sekcji 3.4 przeanalizowano rolę wody w receptorach Toll-podobnych (TLR). TLR są bardzo trudne do scharakteryzowania obliczeniowo, jak opisano w artykule przeglądowym 9. Warto również zauważyć, że rola cząsteczek wody w całym cyklu reakcji została również oceniona obliczeniowo (preprint 1). Chociaż obliczenia QM i QM/MM nie zostały wykonane przez kandydatkę, nadal uważam, że dobrze byłoby dołączyć schematyczny rysunek mechanizmu reakcji, aby lepiej śledzić opis metodologii i kolejnych kroków opartych na symulacjach MD dla różnych stanów przejściowych, kompleksu reagentów i produktu.

Ogólnie rzecz biorąc, wiele rysunków zawartych w sekcji wyników ma dość niską rozdzielczość, myślę, że lepiej byłoby zmienić je na wyższą rozdzielczość. Obejmuje to grafiki: 4, 5, 6, 7 i 8.

Ostatni rozdział rozprawy zawiera najważniejsze wnioski wyciągnięte z rozprawy, a także perspektywy na przyszłość.

Reasumując stwierdzam, że przedłożona rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Dlatego moim zdaniem mgr inż. Maria Bzówka może zostać dopuszczona do dalszych procedur niezbędnych do uzyskania stopnia doktora. Ponadto, biorąc pod uwagę: fakt, że Maria Bzówka jest współautorką 9 publikacji opublikowanych w wysoko punktowanych, uznanych na świecie czasopismach, uczestniczyła w wielu międzynarodowych konferencjach i warsztatach, przeprowadziła wszystkie analizy zawarte w niniejszej rozprawie doktorskiej oraz wysoką wagę dostarczonych danych istotnych dla inżynierii białek i odkrywania leków, rekomenduję tę rozprawę do wyróżnienia.

Silvia Osuna	Podpisano cyfrowo
Oliveras - DNI	przez Silvia Osuna
40440800S	Oliveras - DNI
(TCAT)	40440800S (TCAT)
	Data: 2024.02.13
	17:16:32+01'00'

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: 169/2024

Gliwice, 14.03.2024 r.



Aleksandra Bacz