

Wydział Chemii
ul. Wita Stwosza 63
80-308 Gdańsk

Gdańsk, dnia 09.12.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej
Pana magistra Valerego Lutsyka
pt. „Parametryzacja oraz zastosowanie gruboziarnistego pola siłowego do
modelowania węglowodanów”**

Wśród najważniejszych klas biocząsteczek węglowodany przez długi czas były uważane za jedną z mniej interesujących grup. Poświęcano im zdecydowanie mniej uwagi niż białkom czy kwasom nukleinowym, co znalazło odzwierciedlenie w liczbie przeprowadzonych badań i opublikowanych prac naukowych. Często traktowano je jako pasywny dodatek do białek w proteoglikanach lub glikoproteinach, źródło energii dla komórek lub materiał strukturalny. Było to związane z przekonaniem, że białka i kwasy nukleinowe są niemal jedynymi aktywnymi uczestnikami procesów biologicznych, podczas gdy inne cząsteczki pełnią rolę tła, na którym te procesy się rozgrywają.

W ciągu ostatnich 20 lat znaczenie węglowodanów uległo jednak zasadniczej zmianie. Odkryto ich aktywną rolę w wielu procesach biochemicznych, w tym w mechanizmach molekularnych licznych chorób. Wzrosła również liczba zespołów badawczych zajmujących się węglowodanami. Ze względu na ich wyjątkową złożoność wynikającą z liczby możliwych jednostek strukturalnych oraz rozgałęzionych struktur, analiza tych związków wymagała opracowania nowych, zaawansowanych metod. Często jednak, z uwagi na ogromną heterogeniczność węglowodanów i ich rozległą przestrzeń konformacyjną, same podejścia eksperymentalne okazują się niewystarczające. W obliczu rosnących możliwości obliczeniowych metody teoretyczne coraz skuteczniej uzupełniają eksperymenty, dostarczając istotnych danych niezbędnych do zrozumienia funkcji węglowodanów. Rozprawa doktorska mgra Valerego Lutsyka dotyczy tego istotnego i zarazem złożonego tematu – modelowania węglowodanów. Poruszono w niej kluczowe zagadnienia, takie jak analiza przestrzeni konformacyjnej tych cząsteczek, budowa modeli gruboziarnistych na podstawie uzyskanych

wyników oraz systematyczny opis zalet, wad i ograniczeń dostępnych metod obliczeniowych stosowanych do analizy tych cząsteczek. Tematyka rozprawy pozostaje niezwykle aktualna, ponieważ wciąż wiele pytań dotyczących modelowania węglowodanów pozostaje otwartych. Świadomość tych wyzwań została wyraźnie ukazana w dogłębnej analizie wyników, co sprawia, że praca jest niezwykle interesująca i wartościowa.

Praca została wykonana pod nadzorem prof. dr hab. Wojciecha Płazińskiego, uznanego na świecie autorytetu w dziedzinie obliczeniowych metod analizy węglowodanów. Rozprawa powstała na podstawie czterech publikacji: dwóch w *The Journal of Physical Chemistry B* (IF 2.8, publikacje 1, 3) oraz dwóch w *Journal of Chemical Theory and Computation* (IF 5.7, publikacje 2, 4). We wszystkich tych pracach Kandydat figuruje jako pierwszy autor, co jednoznacznie wskazuje na jego dominujący wkład w ich powstanie. Ponadto Kandydat jest współautorem czterech innych publikacji, które nie zostały uwzględnione w rozprawie. Wszystkie czasopisma, w których opublikowano prace Kandydata, cieszą się znakomitą renomą w naukach przyrodniczych, w szczególności w dziedzinie chemii i biofizyki obliczeniowej.

Zgodnie z danymi z bazy SCOPUS (stan na 09.12.2024 r.) wszystkie publikacje Kandydata zostały cytowane 50 razy w 49 dokumentach, co świadczy o ich wysokiej jakości i znaczeniu dla społeczności naukowej.

Struktura manuskryptu rozprawy jest następująca. Po streszczeniach w językach polskim i angielskim w części teoretycznej (część pierwsza) Kandydat przedstawia krótkie i ogólne wprowadzenie w tematykę pracy oraz strukturę rozprawy. Następnie szczegółowo opisuje przedmiot swoich badań (rozdział 2: Węglowodany) oraz zastosowane metody (rozdział 3: Zarys metod obliczeniowych). Część badawcza (część druga) obejmuje pięć podrozdziałów, które odnoszą się do oryginalnych publikacji, będących podstawą rozprawy. Na końcu manuskryptu znajduje się podsumowanie pracy oraz opis dalszych planów naukowych Kandydata. Rozprawa zawiera 21 rycin, bibliografię złożoną ze 128 pozycji oraz załączniki w postaci czterech oryginalnych publikacji, na których oparto treść pracy. Manuskrypt został napisany w języku polskim.

Część teoretyczna

W pierwszym podrozdziale Kandydat przedstawia wprowadzenie do tematu rozprawy doktorskiej, wskazując znaczenie badań nad cukrami oraz wymieniając podejścia teoretyczne zastosowane w analizie tych związków. Podkreśla ich istotną rolę, a także szczegółowo omawia strukturę rozprawy doktorskiej. W drugim podrozdziale znajduje się opis klasyfikacji węglowodanów, a także definicje i koncepcje powszechnie akceptowane w tej dziedzinie, co jest szczególnie cenne dla czytelników mniej zaznajomionych na co dzień z tą klasą biocząsteczek.

Kolejne części obejmują opis właściwości konformacyjnych węglowodanów, skupiając się głównie na wiązaniach glikozydowych i pierścieniu piranowym, które stanowią główne źródła konformacyjnej różnorodności tych cząsteczek. W dalszych podrozdziałach dotyczących właściwości węglowodanów szczegółowo omówiono polisacharydy złożone z glukopiranozy oraz odrębną klasę tych polisacharydów – glikozaminoglikany. Przedstawiono również krótkie podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat ich właściwości.

W trzecim podrozdziale części teoretycznej zaprezentowano metody obliczeniowe wykorzystane do uzyskania wyników niniejszej rozprawy doktorskiej (mechanika kwantowa, dynamika molekularna pełnoatomowa i gruboziarnista, metoda Monte Carlo). Omówiono je w kontekście układów reprezentujących związki badane w pracy.

Część badawcza

Część badawcza rozprawy doktorskiej składa się z pięciu podrozdziałów, które stanowią szczegółowe omówienie oryginalnych publikacji będących podstawą pracy. W pierwszym podrozdziale Kandydat przedstawia analizę konformacyjną 106 disacharydów, które mogą być budulcem wszystkich potencjalnych kombinacji łańcuchów glikozaminoglikanów. W analizie zastosowano metodę wzmożonego próbkowania, co umożliwiło stworzenie map energetycznych wiązań glikozydowych. Uzyskane dane są kluczowe dla zrozumienia konformacji glikozaminoglikanów złożonych z badanych disacharydów. We wnioskach omówiono wpływ takich czynników, jak sulfonowanie i inne wzorce funkcjonalizacji, efekty steryczne, elastyczność wiązania glikozydowego, zależność od długości oligosacharydów oraz rola wiązań wodorowych. Drugi podrozdział opisuje implementację parametrów dla węglowodanów zbudowanych z jednostek glukozy, połączonych różnymi typami wiązań glikozydowych, kompatybilnych z gruboziarnistym polem siłowym Martini 3. Wyniki symulacji gruboziarnistych, pełnoatomowych oraz dane eksperymentalne zostały szczegółowo przeanalizowane. W mojej ocenie jest to jedna z kluczowych części rozprawy, gdyż dalsze rozwinięcie tego kierunku badań umożliwi modelowanie procesów biologicznie istotnych w większych skalach. To z kolei pozwoli lepiej zrozumieć mechanizmy "makroprocesów", w których istotną rolę odgrywają oligo- i polisacharydy. W trzecim podrozdziale Kandydat przedstawia wyniki analizy konformacyjnej pierścieni kwasów uronowych, co stanowi kluczowy element dla zrozumienia konformacji i właściwości glikozaminoglikanów, w których skład wchodzi te kwasy. Czwarty podrozdział zawiera porównanie trzech najczęściej stosowanych pól siłowych w analizie węglowodanów: CHARMM, GROMOS i GLYCAM. Przeanalizowano ich wydajność w przypadku oktasacharydów, w których jednostki glukozowe są połączone trzema typami wiązań glikozydowych. Ta część pracy dostarcza niezbędnych informacji na temat ograniczeń, wad i zalet istniejących metod obliczeniowych w kontekście badanych

układów. W ostatnim, piątym podrozdziale, Kandydat omawia implementację uzyskanych wyników w symulacjach Monte Carlo z wykorzystaniem reprezentacji gruboziarnistej. Przeprowadzono i przeanalizowano symulacje dłuższych oligosacharydów, w których jednostki glukozowe są połączone trzema różnymi typami wiązań glikozydowych.

Głównym osiągnięciem rozprawy jest systematyczna i rygorystyczna charakterystyka przestrzeni konformacyjnej wiązań glikozydowych oraz pierścieni reprezentatywnych grup węglowodanów. Na podstawie tej analizy udało się zaimplementować uzyskane dane w modele gruboziarniste kompatybilne z dynamiką molekularną w Martini 3 oraz w symulacje Monte Carlo. Dane przedstawione w rozprawie stanowią istotny wkład w wiedzę teoretyczną o węglowodanach, ich właściwościach oraz w rozwój specjalistycznej metodologii badawczej. Jakość przeprowadzonych badań oraz znaczenie uzyskanych wniosków są wyjątkowo wartościowe. Uzyskane wyniki, bez wątpienia, charakteryzują się oryginalnością i stanowią istotny wkład w rozwój dziedziny. Biorąc pod uwagę wyjątkowość osiągnięć pracy i jej oryginalność, zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej z **wnioskiem o jej wyróżnienie**.

Ogólnie tekst rozprawy doktorskiej niemal nie wymaga poprawek edytorskich. Sformułowania są klarowne, zrozumiałe, a ilość zawartych informacji jest adekwatna do celu pracy. Niemniej jednak, w ramach obowiązków recenzenta, muszę wskazać **kilka drobnych błędów i nieścisłości**, które zauważyłem podczas lektury. Poniżej przedstawiam moje uwagi, dotyczące przede wszystkim struktury rozprawy:

1. Na końcu wstępu (rozdział 1: Wstęp) znajduje się stwierdzenie, że rozdział ten pełni rolę wstępu. Brzmienie to jest nie do końca logiczne — bardziej adekwatnym rozwiązaniem byłoby umieszczenie krótkiego podsumowania struktury pracy na początku tego rozdziału.
2. Termin „krzesło zwykłe” został wspomniany znacznie wcześniej, zanim podano jego ścisłą definicję.
3. W części teoretycznej, zwłaszcza w opisie węglowodanów, zauważalny jest brak ilustracji. Graficzne przedstawienie definicji i koncepcji znacznie ułatwiłoby zrozumienie prezentowanych treści.
4. Pojęcie „kodu siarczanowego” (sulfation code), kluczowe dla zrozumienia chemii, struktury i właściwości glikozaminoglikanów, nie zostało wyraźnie zdefiniowane. Zostało omówione zbyt późno, co może utrudniać zrozumienie wcześniejszych fragmentów pracy.
5. Tytuły podrozdziałów 3.1 (Mechanika kwantowa) i 3.2 (Klasyczne pola siłowe) są niespójne — pierwszy odnosi się do podejścia, a drugi jedynie do koncepcji stosowanej w odmiennym podejściu obliczeniowym.

6. W pierwszym równaniu w podrozdziale 3.2.1 występuje błąd: powinno ono zawierać wyrażenie $(b-b_0)^2$.

7. Kolejność definicji w podrozdziale 3.2.1, gdzie najpierw wprowadzono kąty pseudotorsyjne, a dopiero potem torsyjne, jest nietypowa i niezgodna z konwencją.

8. Cele pracy: jeśli cele 2–5 są częścią głównego celu 1, to powinny zostać oznaczone numeracją podrzędną, a nie równorzędną.

9. Definicja glikozaminoglikanów pojawia się dopiero na stronie 33, co wydaje się zbyt późnym momentem na przedstawienie tak kluczowego pojęcia.

10. Kolejność omawianych zagadnień w podsumowaniu różni się od kolejności celów oraz struktury części badawczej, co może prowadzić do dezorientacji czytelnika.

11. W rozprawie nie wspomniano o czterech innych publikacjach Kandydata, które są znaczące w kontekście jego dorobku naukowego.

12. Język rozprawy: niezrozumiały jest wybór języka polskiego jako języka rozprawy. Rozprawa składa się z publikacji w języku angielskim, co naturalnie sugerowałoby napisanie całego tekstu w tym języku. Taki wybór zwiększyłby dostępność pracy dla międzynarodowego grona odbiorców, a także umożliwiłby zaangażowanie zagranicznych recenzentów, co podniosłoby prestiż rozprawy.

Oprócz tego chciałbym, żeby Kandydat mógł odpowiedzieć na *kilka pytań w ramach dyskusji* podczas obrony doktorskiej. Ponieważ nie ma jednoznacznych odpowiedzi na większość z tych pytań, dlatego raczej byłbym zainteresowany opinią Kandydata bazującą na jego dużym doświadczeniu i unikalnej wiedzy specjalistycznej. Te pytania mają charakter otwarty, zachęcając kandydata do przedstawienia swojego zdania w oparciu o doświadczenie zdobyte podczas badań doktorskich.

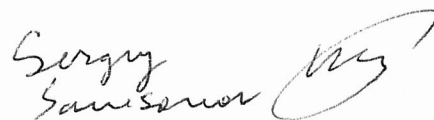
1. Wniosek 2 (5.4): czy według Kandydata niezależność opisywana w tym wniosku wynika z właściwości parametrów zastosowanych w polu siłowym (np. wysokie wartości stałych siłowych skutkują zaniedbywaniem efektów subtelniejszych), czy też jest to związane z naturą cukrów? Podobne pytanie odnosi się do wniosku 1 (7.4) – jakie jest zdanie Kandydata na ten temat?

2. Modele gruboziarniste: w jaki sposób modele gruboziarniste cukrów, sparametryzowane w ramach Martini 3, mogą znaleźć zastosowanie w symulacjach “macroprocesów” biologicznych? Jakie mogą to być przykłady? Ponadto, jaki powinien być następny krok badawczy, uwzględniając fakt, że w Martini symulacje białek przeprowadza się z więzami na strukturze? Jak można uwzględnić sytuacje, w których interakcje z oligosacharydami wpływają na strukturę lub funkcję białek?

3. Rysunek 6 (s. 46): jak można wytłumaczyć znikomy wpływ typów centrów na gęstość obserwowaną w symulacjach?

4. Rysunek 8 (s. 50): czy Kandydat uważa, że obserwowany efekt na wykresie może być wynikiem różnic w dostępności do tworzenia wiązań wodorowych między różnymi układami (w tym przypadku w niejawnej formie)?
5. Rysunek 13: czy udało się potwierdzić, że przedstawione konformacje odpowiadają globalnemu minimum energetycznemu? Jakie narzędzia lub dodatkowe analizy mogłyby to jednoznacznie wykazać?
6. Oligosacharydy i helikalność: dla wielu dłuższych oligosacharydów wykazano eksperymentalnie zdolność do formowania struktur helikalnych. Czy były podejmowane próby weryfikacji parametrów helikalnych tych cząsteczek w symulacjach Martini 3 lub Monte Carlo?

Mimo wszystkich wyżej wymienionych uwag rozprawę doktorską p. mgr Valery'ego Lutsyka oceniam bardzo wysoko. Rozprawa zdecydowanie spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.), jak również zwyczajowe standardy stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk przyrodniczych i ścisłych. Wszystkie cele naukowe rozprawy zostały zrealizowane. Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Katalizy i Fizykochemii im. Jerzego Habera Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie p. mgr Valery'ego Lutsyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr Sergey A. Samsonov