PODPIS ZAUFANY
EMILIA
LUBECKA
20.10.2023 17:54:17 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Autoreferat

1. **Imię i nazwisko: Emilia Lubecka**

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**
   a) 9 kwiecień 2014 - doktor nauk chemicznych w dyscyplinie chemia

      Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk

      rozprawa pt.: ”1D-4D NMR w analizie struktury i konformacji biomolekuł: od analogów wazopresyny do drugiej cysteinowej pół-domeny katalitycznej enzymu E1 aktywującego ubikwitynę”;

      promotor: prof. dr hab. inż. Jerzy Ciarkowski

   b) 21 marzec 2013 - inżynier informatyki

      Wydział Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej, Gdańsk

      praca pt.: "Program Sparky: analiza wizualizacji informacji oraz rozszerzenie funkcjonalności o nową metodę przypisywania sygnałów NMR alifatycznych łańcuchów bocznych peptydów i białek”;

      promotor: dr inż. Marcin Kulawiak

   c) 1 lipiec 2008 - magister ochrony środowiska

      Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk

      praca pt.: "Określenie wybranych elementów struktury pierwszorzędowej antygenu somatycznego bakterii Salmonella Telaviv";

      promotor: dr Jolanta Kumirska

3. **Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.**
   a) 01.10.2020 - obecnie

      adiunkt badawczo-dydaktyczny na Wydziale Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej w Gdańsku;

b) 04.10.2022 - 31.05.2023

post-doc w projekcie PathoGelTrap (Horyzont 2020, Nr 899616) w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie;

c) 01.10.2015 - 30.09.2020

adiunkt naukowo-dydaktyczny w Instytucie Informatyki, Wydział Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku;

d) 01.07.2014 - 31.10.2015

specjalista analityk w projekcie Pl-Grid NG w Centrum Informatycznym Trójmiejskiej Akademickiej Sieci Komputerowej (CI TASK) na Politechnice Gdańskiej w Gdańsku.

4. **Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).**

Osiągnięcie naukowe zatytułowane:

Opracowanie nowych metod w modelowaniu struktury i oddziaływań biomolekuł na różnych poziomach rozdzielczości

stanowi cykl 12 powiązanych tematycznie oryginalnych prac naukowych, opublikowanych w latach 2015-2023. W 9 tych pracach jestem pierwszym autorem, a dodatkowo w 8 z nich jestem autorem korespondencyjnym. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały uszeregowane w podpunkcie 4.1. zgodnie z rokiem publikacji, natomiast w podpunkcie 4.2. opisane tematycznie.

4.1. Lista publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

H1. Arginine-, D-arginine-vasopressin, and their *inverso* analogues in micellar and liposomicmodels of cell membrane: CD, NMR, and molecular dynamics studies.

Lubecka EA*, Sikorska E, Sobolewski D, Prahl A, Slaninová J, Ciarkowski J

European Biophysics Journal 44(8): 727-743, **2015**

DOI: 10.1007/s00249-015-1071-4

IF_{2015}=**1.444**, IF_{2022}=2.0, IF_{5year}=**2.0**; liczba cytowań 8, w tym bez autocytowań 7

MEN_{2023}=**70**

H2. Potent antidiuretic agonists, deamino-vasopressin and desmopressin, and their *inverso* analogs: NMR structure and interactions with micellar and liposomic models of cell membrane.

Lubecka EA*, Sikorska E, Sobolewski D, Prahl A, Slaninová J, Ciarkowski J

Biopolymers (Peptide Science) 106(3): 245-259, **2016**

DOI: 10.1002/bip.22825

IF_{2016}=**1.908**, IF_{2022}=2.9, IF_{5year}=**2.3**; liczba cytowań 0

MEN_{2023}=**70**

H3. New UNRES force field package with Fortran 90.

Lubecka EA*, Liwo A

TASK Quarterly 20(4): 399-407, **2016**

DOI: 10.17466/tq2016/20.4/n

IF: brak, MEN_{2023}=**20**

H4. A general method for the derivation of the functional forms of the effective energy terms in coarse-grained energy functions of polymers. II. Backbone-local potentials of coarse-grained O1->4-bonded polyglucose chains.

Lubecka EA, Liwo A*

Journal of Chemical Physics 147(11): 115101, **2017**

DOI: 10.1063/1.4994130

IF_{2017}=**2.843**, IF_{2022}=4.4, IF_{5year}=**3.5**; liczba cytowań 8, w tym bez autocytowań 5

MEN_{2023}=**100**

H5. High performance computing with coarse grained model of biological macromolecules.

Lubecka E*, Sieradzan A, Czaplewski C, Krupa P, Liwo A

Supercomputing Frontiers and Innovations 5(2): 63-75, **2018**

DOI: 10.14529/jsfi180206

IF: brak, MEN_{2023}=**70**

H6. Introduction of a bounded penalty function in contact-assisted simulations of protein structures to omit false restraints.

Lubecka EA*, Liwo A

Journal of Computational Chemistry 40(25): 2164-2178, **2019**

DOI: 10.1002/jcc.25847

IF_{2019}=**2.976**, IF_{2022}=3.0, IF_{5year}=**3.3**; liczba cytowań 13, w tym bez autocytowań 6

MEN_{2023}=**100**

H7. Local and long range potentials for heparin-protein systems for coarse-grained simulations.

Samsonov SA*, **Lubecka EA**, Bojarski KK, Ganzynkowicz R, Liwo A

Biopolymers 110(8): e23269, **2019**

DOI: 10.1002/bip.23269

IF_{2019}=**1.854**, IF_{2022}=2.9, IF_{5year}=**2.3**; liczba cytowań 5, w tym bez autocytowań 4

MEN_{2023}=**70**

H8. ESCASA: Analytical estimation of atomic coordinates from coarse-grained geometry for nuclear-magnetic-resonance-assisted protein structure modeling. I. Backbone and Hβ protons.

Lubecka EA*, Liwo A

Journal of Computational Chemistry 42(22): 1579-1589, **2021**

DOI: 10.1002/jcc.26695

IF_{2021}=**3.672**, IF_{2022}=3.0, IF_{5year}=**3.3**; liczba cytowań 4, w tym bez autocytowań 1

MEN_{2023}=**100**

H9. Early stages of RNA-mediated conversion of human prions.

Lubecka EA*, Hansmann UHE*

Journal of Physical Chemistry B 126(33): 6221-6230, **2022**

DOI: 10.1021/acs.jpcb.2c04614

IF_{2022}=**3.3**, IF_{5year}=**3.0**; liczba cytowań 0

MEN_{2023}=**140**

H10. A coarse-grained approach to NMR-data-assisted modeling of protein structures,

Lubecka EA*, Liwo A

Journal of Computational Chemistry 43(31): 2047-2059, **2022**

DOI: 10.1002/jcc.27003

IF_{2022}=**3.0**, IF_{5year}=**3.3**; liczba cytowań 2, w tym bez autocytowań 1

MEN_{2023}=**100**

H11. Improvements and new functionalities of UNRES server for coarse-grained modeling of protein structure, dynamics, and interactions.

Ślusarz R, **Lubecka EA**, Czaplewski C, Liwo A*

Frontiers in Molecular Biosciences 9:1071428, **2022**

DOI: 10.3389/fmolb.2022.1071428

IF_{2022}=**5.0**, IF_{5year}=**5.2**; liczba cytowań 0

MEN_{2023}=**140**

H12. Optimization of parallel implementation of UNRES package for coarse-grained simulations to treat large proteins.

Sieradzan AK, Sans-Duno J, **Lubecka EA**, Czaplewski C, Lipska AG, Leszczynski H, Ocetkiewicz KM, Proficz J, Czarnul P, Krawczyk H, Liwo A*

Journal of Computational Chemistry 44(4): 602-625, **2023**

DOI: 10.1002/jcc.27026

IF_{2022}=**3.0**, IF_{5year}=**3.3**; liczba cytowań 6, w tym bez autocytowań 5

MEN_{2023}=**100**

* - autor korespondencyjny

Sumaryczny Impact Factor dla publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi **29** (obliczony na podstawie Journal Citation Reports dla danych z roku opublikowania pracy). Liczba cytowań została podana na podstawie bazy Web of Science. Punkty przyznane przez Ministerstwo Edukacji i Nauki (MEN_{2023}) zostały podane na podstawie Komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17 lipca 2023 r. w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych.

Oświadczenia habilitanta dotyczące wykonanych prac i procentowego udziału znajdują się w **załączniku 3a**. Oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się w **załączniku 9**.

4.2. Merytoryczne omówienie osiągnięcia naukowego będącego podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Wstęp

Struktura danej molekuły silnie wpływa na jej właściwości fizyczne i chemiczne, a co za tym idzie, na to, jak oddziałuje ona z innymi molekułami i jaką pełni funkcję w organizmach żywych. Dlatego tak ważne jest przewidywanie struktur biomolekuł, szczególnie tak istotnych jak peptydy czy białka. Peptydy, czyli związki organiczne powstające w wyniku reakcji kondensacji aminokwasów, posiadają charakterystyczne wiązanie peptydowe oraz mają masę cząsteczkową zwykle nie przekraczającą 10 kDa. Do tej grupy związków należą niektóre antybiotyki i hormony. Dłuższe łańcuchy polipeptydowe, gdy ich masa cząsteczkowa przekracza 10 kDa i/lub po uzyskaniu przez nie odpowiedniej struktury przestrzennej, określa się mianem białek. Białka są jednymi z najważniejszych składowych komórek, pełniąc funkcje budulcowe, transportujące oraz regulujące. Poznanie struktury przestrzennej peptydów oraz białek jest pomocne w m. in.: ustaleniu przebiegu procesów biochemicznych; ustaleniu, które aminokwasy są kluczowe dla aktywności danego peptydu/białka;

zaproponowaniu modyfikacji aktywnych biologicznie peptydów w celu otrzymania efektywniejszych leków. Część białek nie przyjmuje jednej konkretnej struktury przestrzennej tylko występuje w pewnej równowadze konformacyjnej. Ponadto występują też białka wewnętrznie nieuporządkowane (ang. Intrinsically Disordered Proteins, IDP) czy białka z wewnętrznie nieuporządkowanymi fragmentami (ang. Intrinsically Disordered Regions, IDRs). Z tego względu poza samą strukturą istotna jest także analiza dynamiki danej biomolekuły.[1]

Przykładem peptydów pełniących istotne funkcje w organizmach żywych są hormony neuroprzysadkowe (ang. Neurohypophyseal Hormones, NPHs). Są to cykliczne nonapeptydy zawierające pierścień zamknięty mostkiem disulfidowym utworzonym przez cysteiny w pozycjach 1 i 6 (tzw. pierścień tocynowy) oraz trójresztowy C-końcowy fragment acykliczny. U ssaków naturalnie występującymi hormonami neroprzysadkowymi są wazopresyna (VP) oraz oksytocyna. U zdecydowanej większości ssaków występuje argininowa odmiana wazopresyny (CYFQNCPRG-NH_2, AVP) posiadająca resztę argininy w pozycji 8, natomiast u świń i hipopotamów występuje lizynowa wazopresyna (CYFQNCPKG-NH_2, LVP) z resztą lizyny w pozycji 8.[2] Wazopresyna jest odpowiedzialna przede wszystkim za regulacje gospodarki wodnej organizmu i ciśnienia osmotycznego. Stymulując receptor V2 (nerkowy, antydiuretyczny) powoduje resorpcję wody z dystalnych cewek nerkowych, co prowadzi do zagęszczania moczu. W wyniku oddziaływania z receptorem V1a (V1, presyjny, naczyniowy) wazopresyna powoduje skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych podnosząc ciśnienie krwi. Z kolei, oddziałując z receptorami V1b (V3, przysadkowymi), znajdującymi się w przednim płacie przysadki mózgowej, powoduje uwalnianie hormonu – kortykotropiny. W medycynie jest stosowana zapobiegawczo i leczniczo w pooperacyjnej atonii jelit i pęcherza moczowego, w leczeniu moczówki prostej, w krwawieniu z żylaków z przełyku czy w celu zahamowania krwawień wskutek zabiegów ginekologicznych.[3] W oddziaływaniu hormonów peptydowych z receptorami błonowymi znaczącą rolę odgrywa błona komórkowa. Peptyd prawdopodobnie wiąże się niespecyficznie z błoną lipidową, przybierając orientację oraz konformację umożliwiającą związanie się z receptorem.[4,5] Porównanie rezultatów uzyskanych w środowisku wodnym oraz w środowisku wodnym w obecności miceli, może dostarczyć pewnych przesłanek co do wędrówki hormonów neuroprzysadkowych tuż przed związaniem się ich z receptorem.[6]

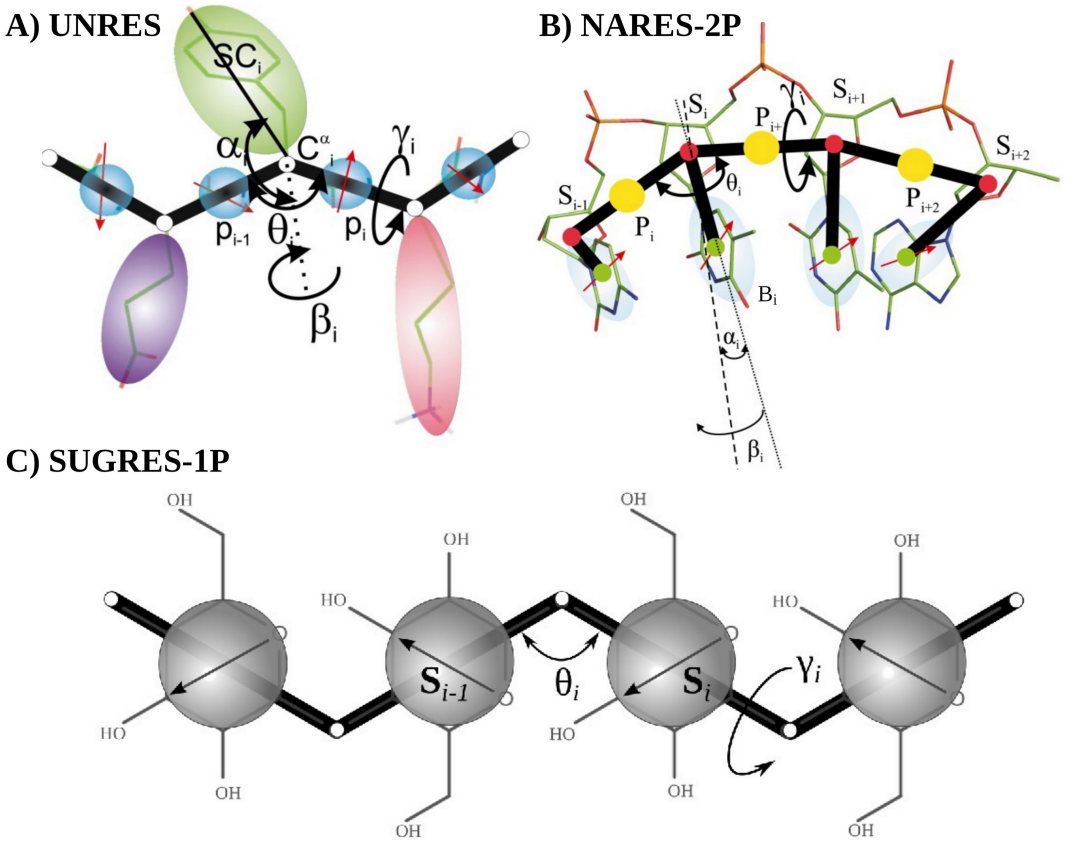
Do analizy struktury i dynamiki tak niewielkich peptydów jak hormony neuroprzysadkowe i ich analogi w pełni sprawdzają się pełnoatomowe (ang. All-Atom, AA) pola siłowe. Jedną z ich zalet jest łatwość uwzględnienia danych eksperymentalnych oraz

dostosowania środowiska prowadzonych symulacji tak aby było ono najbardziej zbliżone do warunków natywnych w komórce.[7,8] Poza podejściem pełnoatomowym, w zależności od wielkości układu, skali czasowej oraz wymaganej dokładności, można stosować także: mechanikę kwantową (ang. Quantum Mechanics, QM)[9] dla pojedynczych, niewielkich związków chemicznych, czy metody gruboziarniste (ang. Coarse-Grained, CG)[10] oraz modele ciągłe (ang. Continuous Models, CM)[11] dla bardzo dużych systemów.

Ze względu na to, że większość istotnych biologicznie molekuł jest za duża, aby móc dla nich zastosować podejścia pełnoatomowe, szerokie zastosowanie znalazły modele gruboziarniste. W modelach gruboziarnistych dana molekuła jest reprezentowana jako zbiór gruboziarnistych centrów. Każde takie centrum może obejmować kilka atomów, całą cząsteczkę lub jednostkę polimeru lub nawet większe części strukturalne makrocząsteczki. W rezultacie tego, liczba centrów oddziaływań oraz liczba stopni swobody, które są uwzględniane w trakcie symulacji, jest znacznie mniejsza. Ze względu na powyższe, gruboziarniste podejścia umożliwiają zwiększenie skali czasowej i wielkościowej symulacji o kilka rzędów wielkości. Co więcej, gruboziarniste pola siłowe, w porównaniu z tymi pełnoatomowymi, zazwyczaj pozwalają na uniknięcie lokalnych minimów energii (pułapek kinetycznych), a tym samym umożliwiają znalezienie najbardziej optymalnej pod względem energetycznym struktury.[10]

Stworzono wiele gruboziarnistych pól siłowych dla białek, takich jak AWSEM,[12] OpenAWSEM,[13] CABS,[14] MARTINI,[15] SIRAH,[16] OPEP,[17] czy UNRES (ang. UNited RESidue)[18,19]. Jednym z najpopularniejszych pól siłowych jest MARTINI. Jest to także najbardziej ogólny model, pozwalający na automatyczne przekonwertowanie do reprezentacji gruboziarnistej analizowanego systemu bez udziału użytkownika lub z jego nieznacznym udziałem. Do zamodelowania zwijania się białek, z wymienionych powyżej pól siłowych, można wykorzystać tylko AWSEM, CABS, OPEP oraz UNRES. Natomiast w przewidywaniu struktury białek duże sukcesy odniósł model ROSETTA,[20] który bazując na bioinformatycznych filtrach wyszukuje struktury o najniższej energii potencjalnej. Opisane powyżej modele różnią się między sobą stopniem gruboziarnistości, rodzajem wykorzystywanego potencjału oraz metodami przeszukiwania przestrzeni konformacyjnej. W modelach AWSEM, ROSETTA i OPEP reprezentacja łańcucha głównego jest pełnoatomowa, podczas gdy w modelach CABS, MARTINI, SIRAH i UNRES zastosowano tu reprezentację gruboziarnistą. Model CABS jest w całości oparty na potencjałach statystycznych, podczas gdy inne wymienione powyżej modele posiadają wkłady oparte na fizyce oddziaływań.

Jak już wspomniałam powyżej, pole siłowe UNRES służy do modelowania peptydów i białek.[18,19] Zostało ono rozszerzone aby modelować także inne grupy związków chemicznych, a mianowicie kwasy nukleinowe (pole siłowe NARES-2P, ang. Nucleic Acids united-RESidue 2-Point)[21] oraz cukry (pola siłowe SUGRES-1P)[18]. Taki rozszerzony pakiet, zawierający wszystkie trzy komponenty, nosi nazwę UNICORN (ang. UNIfied COarse gRaiNed model).[22] W modelu UNRES każda reszta aminokwasowa jest zredukowana do jedynie dwóch centrów oddziaływań: scalonej grupy peptydowej i scalonego łańcucha bocznego. Dodatkowo atomy Cα są wykorzystywane do określenia geometrii łańcucha głównego (Rysunek 1A)[19]. Podobne podejście zastosowano w modelu NARES-2P, w którym jedynymi centrami oddziaływań są grupa fosforanowa oraz zasada nukleinowa połączona z fragmentem cukrowym (Rysunek 1B)[21]. Natomiast SUGRES-1P jest jednocentrowym modelem uśrednionych reszt cukrowych (Rysunek 1C)[H4].



Rysunek 1. Modele biomolekuł w UNICORN: A) UNRES (model łańcucha polipeptydowego)[19], SC_i oznacza łańcuchy boczne reszt aminokwasowych, p_i oznacza grupę peptydową; B) NARES-2P (model kwasów nukleinowych)[21], P_i oznacza grupę fosforanową, B_i oznacza zasadę nukleinową a S_i oznacza fragment cukrowy; C) SUGRES-1P (model cukrów), S_i oznacza uśrednioną resztę cukrową [H4].

Zredukowanie liczby centrów oddziaływań wpływa na znaczące przyspieszenie obliczeń. W przypadku pola siłowego UNRES jeden krok czasowy odpowiada około 1000

krokom w "fizycznej" skali czasowej.[23] Uproszczenie reprezentacji molekuł skutkuje jednak utratą części dokładności. Problem ten można rozwiązać poprzez wykorzystanie dodatkowych informacji z np. przewidywań kontaktów czy danych eksperymentalnych, takich jak magnetyczny rezonans jądrowy (ang. Nuclear Magnetic Resonance, NMR). Spektroskopia NMR jest jedyną metodą spektralną, która umożliwia pełne i precyzyjne poznanie przestrzennej struktury z dokładnością na poziomie atomowym oraz określenie dynamiki badanych biomolekuł w roztworze.[24] Metody NMR uzupełniają w ten sposób krystalografię rentgenowską. W wyniku wprowadzenia dwu i więcej wymiarowych technik NMR oraz nowych metod obliczeniowych, można obecnie uzyskiwać struktury o dokładności porównywalnej nawet do wyników otrzymywanych na drodze badań rentgenowskich. Ponadto, stosując odpowiednie roztwory, można zapewnić *in vitro* środowisko najbardziej zbliżone do warunków natywnych w komórce.[25] W przeciwieństwie do pełnoatomowych pól siłowych, trudno jest zastosować informacje pochodzące z NMRu przy zastosowaniu reprezentacji gruboziarnistej, ponieważ dane NMR dotyczą konkretnych atomów, a nie gruboziarnistych centrów.

W swojej pracy wykorzystałam zarówno podejście pełnoatomowe jak i gruboziarniste. Pełnoatomowe pole siłowe AMBER zastosowałam do analizy struktury niewielkich peptydów - analogów argininowej wazopresyny z wykorzystaniem danych z eksperymentu NMR. W związku z modelem dwuetapowego transportu liganda do receptora,[4,5] badania te przeprowadziłam w micelach imitujących środowisko błony komórkowej: dodecylosiarczanie sodu (ang. Sodium Dodecyl Sulfate, SDS) oraz dodecylofosfatydylocholinie (ang. DodecylPhosphoCholine, DPC). Szczegółowe wyniki tych badań zostały opisane w 2 artykułach z tzw. listy filadelfijskiej [H1] i [H2], które stanowią część mojego osiągnięcia naukowego. Z uwagi na ograniczenia pól pełnoatomowych w dalszej części prac, aby móc analizować większe układy oraz przeprowadzać bardzo długie symulacje w rozsądnym czasie, skupiłam się na rozwijaniu i rozszerzeniu zastosowań gruboziarnistego pola siłowego UNICORN. Zakres moich prac obejmował:

I optymalizację wykorzystania więzów pochodzących z kontaktów oraz wprowadzenie więzów na odległości z danych NMR do pola siłowego UNRES - artykuły [H6][H8][H10][H11]

II optymalizację wag oddziaływań białko - kwas nukleinowy w polu siłowym NARES-2P (wraz z przykładem ich wykorzystania do symulacji oddziaływań białka prionowego z RNA) oraz wyznaczenie nowych potencjałów lokalnych dla łańcuchów heparyny i poliglukozy do pola siłowego SUGRES-1P - artykuły [H4][H7][H9]

III optymalizację algorytmów i kodu pola siłowego UNRES w celu umożliwienia prowadzenia dłuższych symulacji oraz analizy większych systemów - artykuły [H3] [H5][H12]

W dalszej części mojego autoreferatu krótko scharakteryzowałam własne osiągnięcia naukowe. Szczegółowe wyniki badań zostały opisane w 12 artykułach naukowych [H1-H12], które stanowią mój cykl habilitacyjny, z których 10 prac to publikacje w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej, natomiast dwie pozostałe w czasopismach międzynarodowych spoza tej listy.

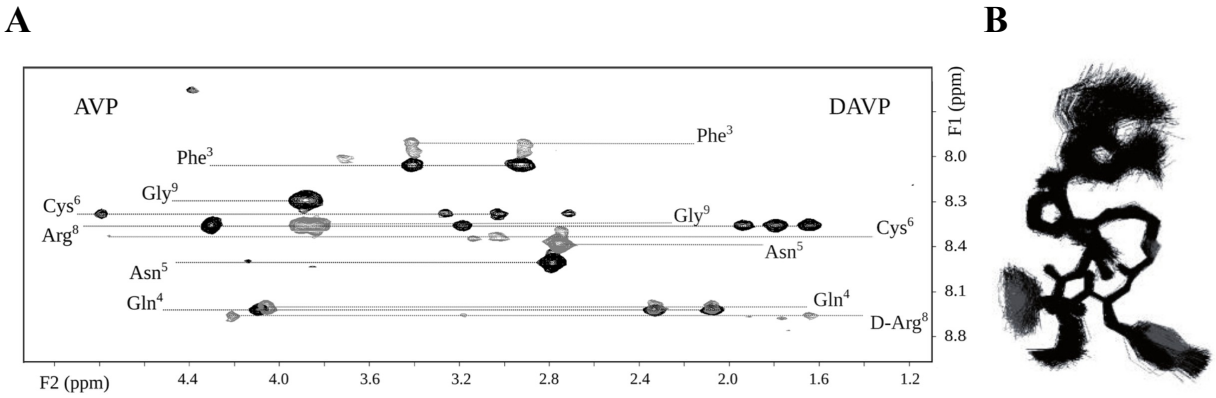
Opis osiągnięć naukowych

Wazopresyna i oksytocyna są jednymi z pierwszych opisanych i strukturalnie scharakteryzowanych hormonów. Ich sekwencje zostały poznane tuż po II Wojnie Światowej, a zsyntezowano je po raz pierwszy w połowie lat 50-tych.[26,27] Najnowsze badania nieustannie wskazują na ich nowe funkcje, np.: regulację wielu funkcji ośrodkowego układu nerwowego, włączając wyższe funkcje poznawcze. Mogą być one stosowane także w leczeniu autyzmu.[28] W poszukiwaniu nowych leków o wyższej aktywności czy odporności na proteolizę zsyntezowano już setki analogów hormonów neuroprzysadkowych. Nieocenioną pomocą w ich projektowaniu są badania zależności struktura-aktywność.

W pierwszych dwóch pracach z cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe [H1], [H2] przeanalizowałam strukturę czterech agonistów antydiuretycznych: argininowej wazopresyny, deamino-wazopresyny (dAVP), [D-Arg8]-VP (DAVP) i desmopresyny (dDAVP), oraz ich *inverso* analogów. Deaminacja wazopresyny zwiększyła jej aktywność antydiuretyczną[29], natomiast zamiana L-argininy w pozycji 8 na jej D enancjomer zwiększyła selektywność względem receptora V2 (antydiuretycznego)[30]. Ponadto wprowadzenie D-aminokwasów zwiększa odporność na degradację proteolityczną. Zastosowanie obu powyższych modyfikacji zaowocowało powstaniem niezwykle silnego i selektywnego agonisty receptora antydiuretycznego - desmopresyny[31], która z powodzeniem jest stosowana w lecznictwie. Analogi *inverso* okazały się nieaktywne [H1],[H2].

Do określenia struktury przestrzennej tych krótkich peptydów wykorzystałam symulacje w pełnoatomowym polu siłowym AMBER oraz więzy z eksperymentu NMR. Natomiast, w celu odwzorowania środowiska błony biologicznej zarówno eksperyment NMR jak i symulacje dynamiki molekularnej były przeprowadzone w mieszanych micelach anionowo-obojnaczych (DPC/SDS (5:1)). AVP, DAVP, dAVP i desmopresyna wykazywały tendencje do tworzenia β-zgięć w pozycjach 2-5 i 3-6, które są typowe dla peptydów

wazopresyno-podobnych. Analogi *inverso* także tworzyły *β*-zgięcia we fragmencie 3-6, więc ich brak aktywności wynika najprawdopodobniej z odmiennego ułożenia łańcuchów bocznych reszt aminokwasowych istotnych w oddziaływaniach z receptorem, takich jak: Tyr^2, Phe^3 i Arg^8. Efektywność i selektywność desmopresyny jako agonisty receptora antydiuretycznego może wynikać z różnic w ułożeniu kluczowego dla aktywności presyjnej i antydiuretycznej łańcucha bocznego Arg^8, który jest w jej przypadku bardzo dobrze wyeksponowany do środowiska (w przeciwieństwie do natywnej wazopresyny, dAVP oraz DAVP), podczas gdy reszta Gly^9, istotna dla aktywności presyjnej i uterotonicznej, jest słabo wyeksponowana i znajduje się bardzo blisko pierścienia tocynowego.



Rysunek 2. A) Obszar diagnostyczny widma TOCSY wazopresyny (AVP, kolor czarny) oraz [D-Arg^8]-VP (DAVP, kolor szary) zawierający sygnały korelacyjne pomiędzy protonami amidowymi łańcucha głównego a protonami łańcuchów bocznych w obrębie te samej reszty aminokwasowej. B) Zbiór wynikowych konformacji dla wazopresyny (500 konformacji, RMSD = 0,164 Å dla atomów łańcucha głównego części cyklicznej cząsteczki).

Analiza widm dichroizmu kołowego (ang. Circular Dichroism, CD) wykazała, że podobne, prawdopodobnie aktywne, konformacje agonistów odpowiedzi antydiuretycznej w mieszanych micelach anionowo-obojnaczych można uzyskać także w przypadku zastosowania mieszanych liposomów anionowo-obojnaczych DPPC/DPPG (7:3) (gdzie: DPPC - 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatydylocholina, DPPG - 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatydyloglicerol). Można zatem przyjąć założenie, że liposomy anionowo-obojniacze, jak również micele anionowo-obojniacze, naśladując środowisko błony komórkowej eukariotów, częściowo ograniczają swobodę konformacyjną peptydów i prawdopodobnie indukują konformacje przypominające konformacje istotne biologicznie. Wykonane badania CD w obecności liposomów wskazują, że kluczowe w oddziaływaniach peptyd-błona biologiczna mogą być oddziaływania elektrostatyczne.

Pełnoatomowe pola siłowe, takie jak AMBER, znajdują szerokie zastosowanie do niewielkich układów, a wspomagane dodatkowo danymi eksperymentalnymi takimi jak dane NMR, pozwalają na uzyskanie struktury przestrzennej bliskiej struktury natywnej oraz na analizę dynamiki układu. Dla większych systemów lub gdy istnieje potrzeba przeprowadzenia bardzo długich symulacji nieodzowne stają się gruboziarniste pola siłowe, takie jak np. UNICORN. Z tego względu w dalszej swojej pracy skupiłam się na rozwijaniu tego pola siłowego.

I Optymalizacja wykorzystania więzów pochodzących z kontaktów międzyresztowych oraz wprowadzenie więzów na odległości z danych NMR do pola siłowego UNRES - artykuły [H6][H8][H10][H11]

Funkcja efektywnej energii potencjalnej w polu siłowym UNRES (U_{UNRES}) została rozszerzona o wkłady wynikające z dodatkowych danych, które możemy uwzględnić podczas symulacji. Aktualnie przedstawia się ona następująco:

$$U = U_{UNRES} + w_{dih}V_{dih} + w_{cont}V_{cont} + w_{NMR}V_{NMR} + w_{SAXS}V_{SAXS} + w_{X\text{-}link}V_{X\text{-}link} + w_{templ}V_{templ} \quad (1)$$

gdzie: U_{UNRES} - energia potencjalna; *w* - wagi poszczególnych wkładów; *V* - energia wynikająca z poszczególnych wkładów; więzy/ograniczenia mogą dotyczyć: *dih* - kątów dwuściennych, *cont* - danych o kontaktach międzyresztowych, *NMR* - danych o odległościach międzyatomowych z NMR, *SAXS* - danych z małokątowego rozpraszania promieni rentgenowskich, *X-link* - danych z sieciowania chemicznego, i/lub *templ* - danych z szablonów z bioinformatycznych baz danych.

W pracy [H6] do pola siłowego UNRES wprowadziłam możliwość nałożenia więzów z kontaktów międzyresztowych z wykorzystaniem jako funkcji kary funkcji typu funkcji Lorenza z płaskim dnem[32] (wzór 2, Rysunek 3).

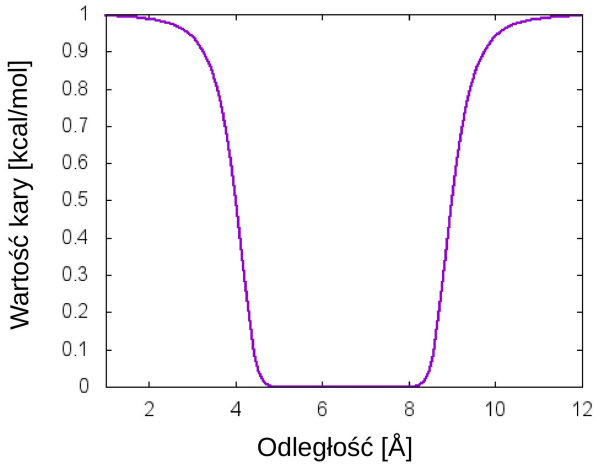
$$V_{cont}(d,d_l,d_u,A) = \begin{cases} A\dfrac{(d-d_l)^4}{\sigma^4+(d-d_l)^4} & \text{gdy: } d < d_l \\ 0 & \text{gdy: } d_l \le d \le d_u \\ A\dfrac{(d-d_u)^4}{\sigma^4+(d-d_u)^4} & \text{gdy: } d > d_u \end{cases} \quad (2)$$

gdzie: d - odległość w strukturze;

d_l oraz d_u - lewa i prawa granica przedziału dozwolonych odległości miedzyresztowych;

σ - szerokość połówkowa obszaru wzrostu funkcji kary;

A - głębokość studni potencjału



Rysunek 3. Schematyczne przedstawienie funkcji typu Lorentza z płaskim dnem (wzór 2) dla d_l = 5Å, d_u = 8Å, σ = 1Å, A = 1 kcal/mol.

Otrzymane przeze mnie wyniki wykazały znaczącą poprawę jakości uzyskiwanych struktur przy zastosowaniu nowo wprowadzonej funkcji, w porównaniu ze wcześniejszą funkcją (nieograniczoną, płaskodenną funkcją czwartego stopnia) stosowaną w konkursach przewidywania struktur białek CASP11 i CASP12 ("Community Wide Experiment on the Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction"). Wprowadzona zmodyfikowana funkcja typu Lorentza posiada efektywnie zerowy gradient (nie generuje istotnych sił) jeżeli dane ograniczenie nie może zostać spełnione w kontekście innych więzów. W konsekwencji funkcja ta pozwala z dużą skutecznością wykluczyć błędne więzy (które są zazwyczaj niespójne) w trakcie symulacji. Wystarczy 20% poprawnych danych w zbiorze kontaktów aby uzyskać poprawę jakości uzyskiwanych struktur w porównaniu z symulacją przeprowadzoną bez nakładania więzów [H6].

Jak już wspominałam we wstępie, gruboziarniste pole siłowe UNRES posiada jedynie dwa centra oddziaływań: scalony łańcuch boczny oraz scaloną grupę peptydową. Ponadto w trakcie symulacji przechowywane są informacje na temat pozycji atomów węgla α (Cα), które definiują geometrię łańcucha głównego (Rysunek 1A). Bezpośrednie wykorzystanie danych NMR w trakcie symulacji w polach gruboziarnistych jest trudne, ponieważ dane NMR są zależne od parametrów geometrii pełnoatomowej (takich jak odległości międzyatomowe czy kąty dwuścienne) a nie gruboziarnistej (takich jak odległości pomiędzy centrami gruboziarnistymi czy kątami dwuściennymi pomiędzy wiązaniami wirtualnymi). Z uwagi na to w swojej kolejnej pracy [H8] opracowałam metodę ESCASA (ang. EStimation of Coordinates of Atoms in proteins from CG geometry by Simple Analytical formulas). Metoda ta służy do określania przybliżonego położenia protonów łańcucha głównego Hα i protonów amidowych (HN) oraz protonów β (Hβ) reszt aminokwasowych w oparciu o tzw. "ślad Cα" (położenie atomów Cα w łańcuchu polipeptydowym). Wyprowadziłam analityczne formuły

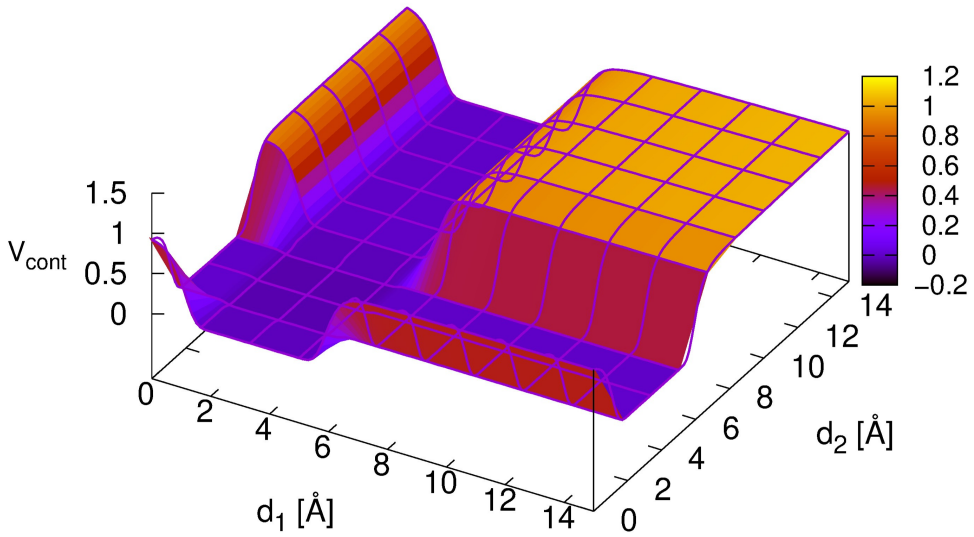
określające przybliżone położenia tych atomów, a następnie sparametryzowałam je wykorzystując odległości międzyprotonowe wyliczone ze zbioru 140 niehomologicznych struktur białkowych o wysokiej rozdzielczości. Po dopasowaniu funkcji analitycznych średnie odchylenie standardowe dla odległości międzyprotonowych pomiędzy wszystkimi typami par protonów w zbiorze wyniosło 0,44 Å. Przeprowadzona walidacja względem zbioru struktur NMR 41 białek, których nie uwzględniono w parametryzacji, dała średnie odchylenie standardowe od uśrednionych odległości międzyprotonowych w strukturach eksperymentalnych względem wyliczonych równe 0,25 Å (dla porównania dla struktur uzyskanych z wykorzystaniem algorytmu do rekonstrukcji struktury pełnoatomowej PULCHRA uzyskano odchylenie 0,21 Å). Natomiast odchylenie standardowe od uśrednionych odległości międzyprotonowych w zbiorze konformacji z eksperymentu NMR wyniosło 0,12 Å. Niemniej jednak, w przeciwieństwie do PULCHRA, wyprowadzone przeze mnie formuły umożliwiają wyliczenie analitycznych sił i z tego względu mogą one zostać bezpośrednio użyte w gruboziarnistej dynamice molekularnej.

Dane pochodzące z eksperymentu NMR są niezwykle istotne w określaniu struktury oraz analizie dynamiki biomolekuł, dlatego w swojej kolejnej pracy [H10] wprowadziłam opracowaną przeze mnie metodę ESCASA do pola siłowego UNRES. Umożliwiło to bezpośrednie wykorzystanie więzów na odległości z eksperymentu NMR podczas symulacji gruboziarnistych. Ponadto, w celu uporania się z niejednoznacznymi danymi NMR, wprowadziłam logarytm sumy wykładniczych wyrażeń typu Lorentza (wzór 3, Rysunek 4), który wykorzystuje funkcje kary dla pojedynczych więzów (funkcję typu Lorentza z płaskim dnem opisaną w pracy [H6], która pozwala wykluczyć błędne więzy w trakcie symulacji (wzór 2, Rysunek 3)). W przypadku gdy wartość α (patrz wzór 3) jest wystarczająco wysoka, funkcja ta przyjmuje wartości bliskie 0 niezależnie od tego czy tylko jeden czy wszystkie z więzów z niejednoznacznego zbioru przypisań są spełnione. Pozwoliło to wyeliminować dane, które rażąco odbiegają od reszty oraz automatycznie wyselekcjonować poprawne dane z niejednoznacznego zbioru. Wyliczone metodą ESCASA przybliżone odległości pomiędzy atomami zostały wprowadzone jako ograniczenia w opisanych powyżej funkcjach. Podejście to można zastosować także do innych modeli gruboziarnistych, które zachowują informacje o pozycji Cα, co ma miejsce w przypadku większości gruboziarnistych modeli białek.

$$V_{NMR}^{dist}(\{d\};d_l,d_u,A) = -\frac{1}{\alpha}\ln\left\{\sum_{i=1}^{n_{amb}}\exp\left[-\alpha V_{cont}(d_i;d_l,d_u,A)\right]\right\} \tag{3}$$

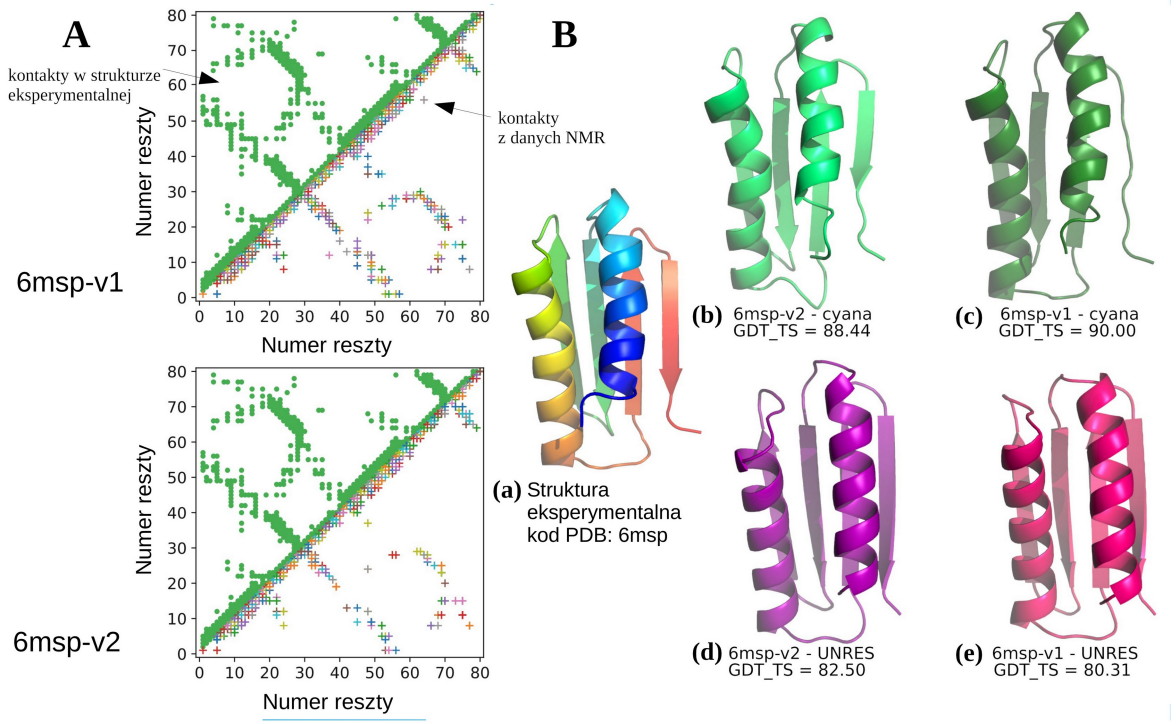
gdzie: {d} - zbiór odległości, które mogą odpowiadać danemu niejednoznacznemu więzowi;

α - dowolny parametr, $V_{cont}(d_i; d_l, d_u, A)$ (funkcja na więzy z kontaktów/odległości) - zmodyfikowana płaskodenna funkcja kary opisana w mojej wcześniejszej pracy [H6] (wzór 2).

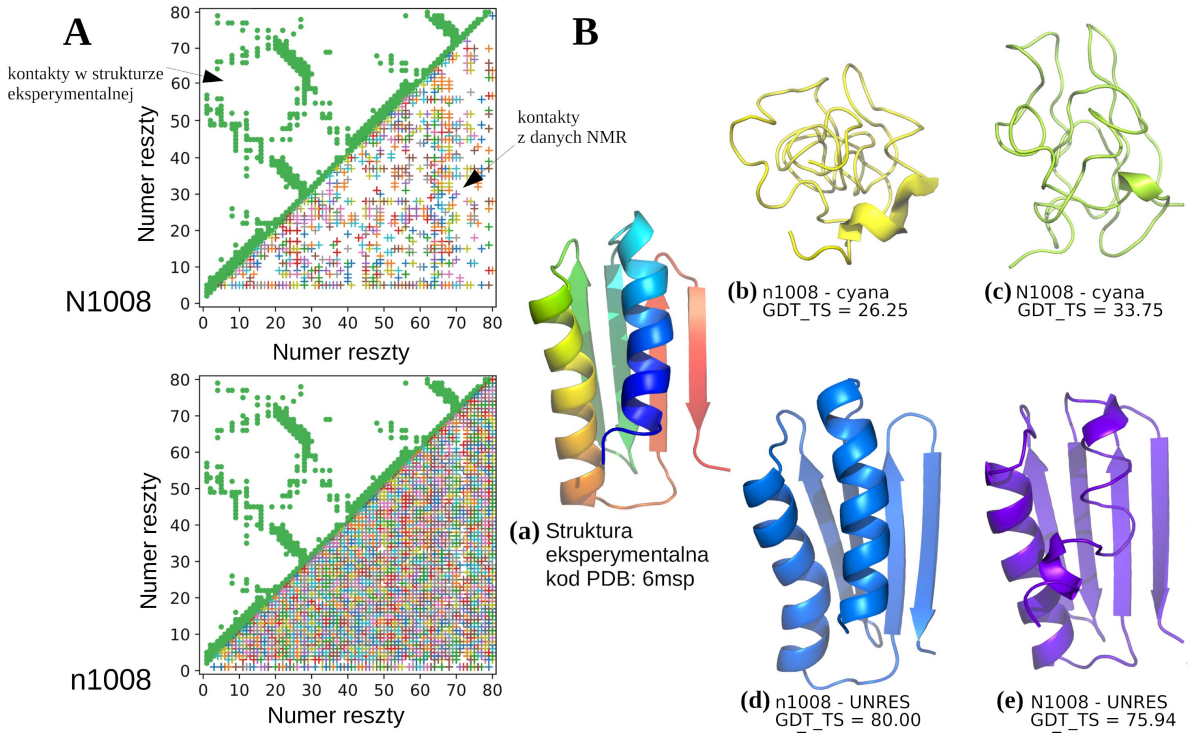


Rysunek 4. Schematyczne przedstawienie funkcji kary V^{dist}_{NMR} (dedykowanej do niejednoznacznych więzów, wzór 3), dla zbioru dwóch alternatywnych przypisań, o kształcie przecinających się wąwozów. Jak pokazano na wykresie, spełnienie tylko jednego z więzów ze zbioru alternatywnych przypisań skutkuje prawie tak samo niską wartością funkcji kary, jak spełnienie obu ograniczeń.

Nowe podejście zostało przetestowane zarówno dla jednoznacznych jak i niejednoznacznych danych NMR. Jako miarę jakości uzyskiwanych wyników zastosowano miarę GDT_TS (ang. Global Distance Test Total Score), czyli ułamek struktury, która jest podobna do struktury natywnej. Wartość GDT_TS równa 100 oznacza strukturę identyczną ze struktura eksperymentalną. W przypadku dobrej jakości danych (Rysunek 5A) wyznaczone, przy pomocy symulacji w polu siłowym UNRES z więzami NMR, modele struktur białek są dobrej jakości (GDT_TS powyżej 80, Rysunek 5B d i e), ale o jakości nieco niższej niż te uzyskane w wyniku modelowania pełnoatomowego przy pomocy pakietu CYANA[33] (GDT_TS powyżej 88, Rysunek 5B b i c). Natomiast w przypadku więzów niejednoznacznych (do 100 alternatywnych przypisań dla pojedynczego sygnału NMR, Rysunek 6A) wyniki uzyskane przy wykorzystaniu pakietu CYANA są bardzo niskiej jakości (Rysunek 6B b i c). Z kolei opracowana przeze mnie metoda oparta na pakiecie UNRES pozwoliła na uzyskanie modeli o poprawnej topologii i dobrej rozdzielczości (Rysunek 6B d i e). Ponieważ pole siłowe UNRES jest oparte na fizyce oddziaływań, opracowana metoda będzie mogła również zostać wykorzystana w badaniach dynamiki białek oraz zbiorów konformacyjnych białek niestrukturalnych, wraz z uwzględnieniem więzów z eksperymentu NMR. Ponadto metodę tę będzie można wprowadzić do innych pól siłowych, które wykorzystują dane NMR, takich jak np. AMBER.



Rysunek 5. A) Kontakty w strukturze eksperymentalnej (kolor zielony) oraz kontakty wynikające z dwóch zbiorów danych NMR zawartych w bazie danych PDB: 6msp-v1 i 6msp-v2 (różnokolorowe krzyżyki) dla białka 6msp. B) Struktury przestrzenne białka 6msp: (a) eksperymentalna; oraz uzyskane z wykorzystaniem CYANA: dla (b) 6msp-v2 i (c) 6msp-v1; i UNRES: dla (d) 6msp-v2 i (e) 6msp-v1.



Rysunek 6. A) Kontakty w strukturze eksperymentalnej (kolor zielony) oraz kontakty wynikające z dwóch zbiorów danych NMR udostępnionych w konkursie CASP13: N1008 i n1008 (różnokolorowe krzyżyki) dla białka 6msp. B) Struktury przestrzenne białka 6msp: (a) eksperymentalna; oraz uzyskane z wykorzystaniem CYANA: dla (b) n1008 i (c) N1008; i UNRES: dla (d) n1008 i (e) N1008.

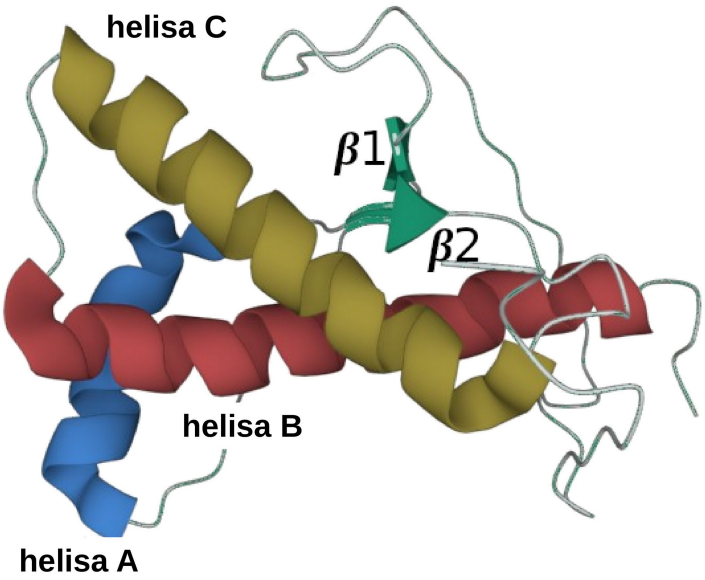
Nowe podejście do przeprowadzania symulacji w polu siłowym UNRES z wykorzystaniem danych NMR (także tych niejednoznacznych) wprowadziłam również do serwera UNRES [H11], dostępnego pod adresem https://unres-server.chem.ug.edu.pl. Wprowadziłam ponadto możliwość użycia danych NMR w aktualnym standardzie - formacie NEF (ang. NMR Exchange Format)[34]. Serwer umożliwia przeprowadzenie krótkich symulacji oraz przygotowanie plików wejściowych do standardowych symulacji z wykorzystaniem pełnej wersji pola siłowego UNRES zainstalowanej lokalnie. Pakiet UNRES wzbogacony o funkcję modelowania struktur i dynamiki białek na podstawie danych NMR został udostępniony dla środowiska naukowego pod adresem www.unres.pl.

Moje wstępne badania, które dotyczyły niewielkich peptydów [H1, H2] jednoznacznie wykazały, że środowisko w którym występuje biomolekuła ma bardzo istotny wpływ na jej strukturę i zachowanie oraz że kluczowe w analizie zależności struktura-aktywność jest zapewnienie warunków symulacji najbardziej zbliżonych do warunków natywnych występujących w komórce. Ze względu na powyższe w dalszej części mojej pracy zajęłam się rozwojem pola siłowego NARES-2P oraz SUGRES-1P aby zapewnić możliwość symulacji nie tylko samych białek ale także bardziej złożonych systemów.

II Optymalizacja wag oddziaływań białko - kwas nukleinowy w polu siłowym NARES-2P (wraz z przykładem ich wykorzystania do symulacji oddziaływań białka prionowego z RNA) oraz wyznaczenie nowych potencjałów lokalnych dla łańcuchów poliglukozy do pola siłowego SUGRES-1P - artykuły [H4][H7][H9]

Ważnym elementem moich badań było wykorzystanie gruboziarnistego pola siłowego UNRES do analizy istotnych przemian konformacyjnych ludzkiego białka prionowego (ang. Prion Protein, PrP) [H9]. Choroby prionowe charakteryzują się przekształceniem białek prionowych z natywnej struktury prawidłowej PrP^{C} do wywołującej chorobę samoreplikującej się postaci PrP^{SC}. Konwersja ta powoduje zmianę konformacyjną ze struktury zawierającej 3 helisy (PrP^{C}, Rysunek 7) do bogatej w beta kartki chorobotwórczej formy.[35,36] Możliwym czynnikiem wyzwalającym tę konwersję jest poliadenozynowy RNA, ale zarówno mechanizm, jak i szlaki konwersji są słabo poznane.[37] Do badań wykorzystałam, poza polem siłowym UNRES (do modelowania białek), także pole siłowe NARES-2P (do modelowania kwasów nukleinowych). Funkcja energii potencjalnej zawierała wkład wynikający z modelu UNRES (U_{UNRES}) oraz NARES (U_{NARES}), jak również wkład wynikający z oddziaływań białko - kwas nukleinowy ($U_{UNRES/NARES}$):

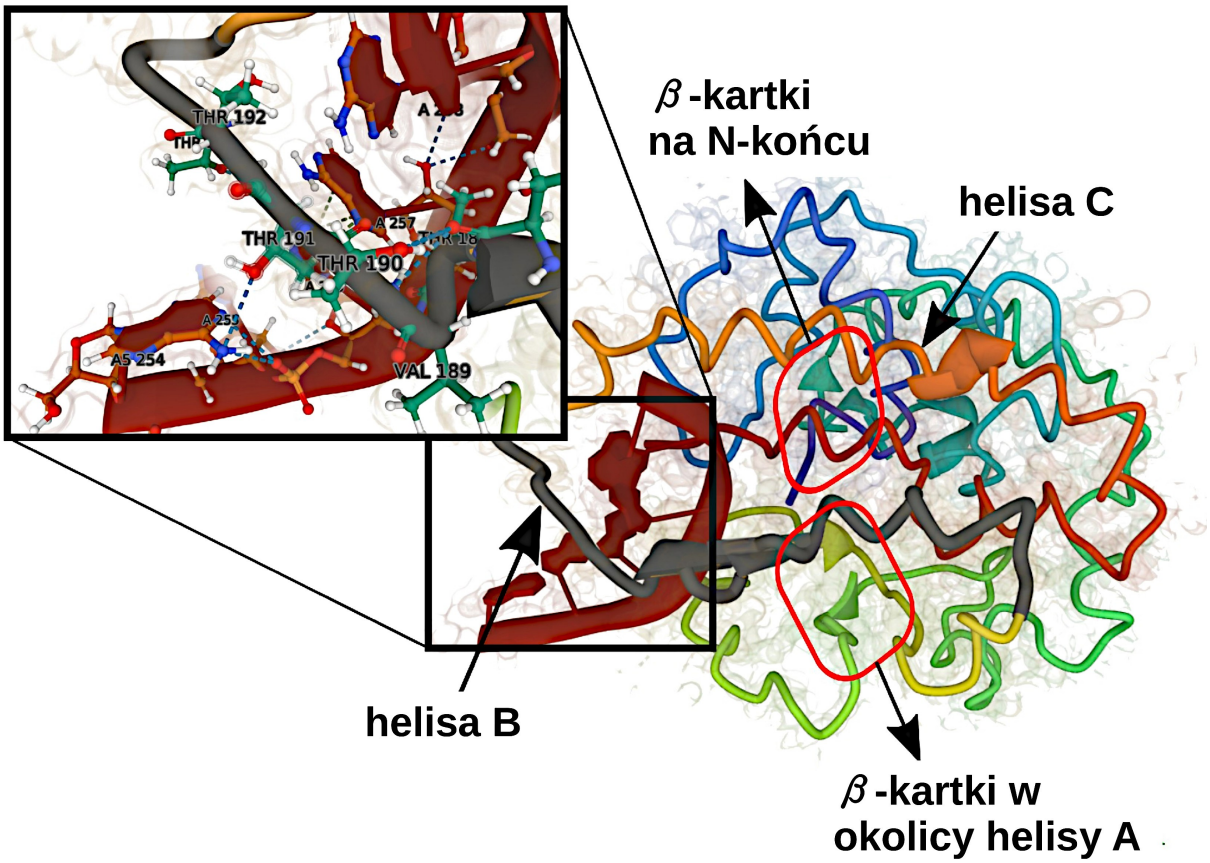
$$U = U_{UNRES} + U_{NARES} + U_{UNRES/NARES} \quad (4)$$



Rysunek 7. Struktura przestrzenna natywnej postaci białka prionowego (PrP^C).

W pierwszym etapie prac zoptymalizowałam wagi z wkładu $U_{UNRES/NARES}$: (1) $w_{SC-BASE}$ - oddziaływań pomiędzy łańcuchami bocznymi reszt aminokwasowych białka (SC) a zasadami nukleinowymi (BASE); (2) w_{SC-PHO} - oddziaływań pomiędzy łańcuchami bocznymi reszt aminokwasowych białka (SC) a grupami fosforanowymi (PHO); (3) $w_{PEP-PHO}$ - oddziaływań pomiędzy grupami peptydowymi reszt aminokwasowych białka (PEP) a grupami fosforanowymi (PHO); oraz (4) $w_{PEP-BASE}$ - oddziaływań pomiędzy grupami peptydowymi reszt aminokwasowych białka (PEP) a zasadami nukleinowymi (BASE). Wagi te zostały zoptymalizowane metodą systematycznego przeszukiwania i wyniosły odpowiednio: $w_{SC-BASE} = 3,2$; $w_{SC-PHO} = 0.4$; $w_{PEP-PHO} = 0,1$; oraz $w_{PEP-BASE} = 0,1$.

Następnie przeprowadziłam 125 mln kroków symulacji dynamiki molekularnej w polu siłowym UNRES/NARES-2P (co, biorąc pod uwagę długość kroku 4,89 fs, odpowiada 611,25 ns symulacji w UNRES/NARES-2P, oraz uwzględniając 1000-krotne przyspieszenie pola siłowego UNRES[23], około 600 μs w "fizycznej" skali czasowej). Symulacje wykazały że zarówno mutacja kwasu asparaginowego w pozycji 178 do asparaginy (mutant D178N) jak i oddziaływanie białka prionowego z poliadenozynowym RNA stymulują rozwijanie się helis i tworzenie fragmentów beta kartek (Rysunek 8). Zaobserwowane przemiany mogą być początkowymi etapami przejścia białka prionowego do jego chorobotwórczej postaci. Wykorzystanie poza polem siłowym UNRES także pola NARES-2P pozwoliło na wykazanie istotności RNA w tym procesie [H9].

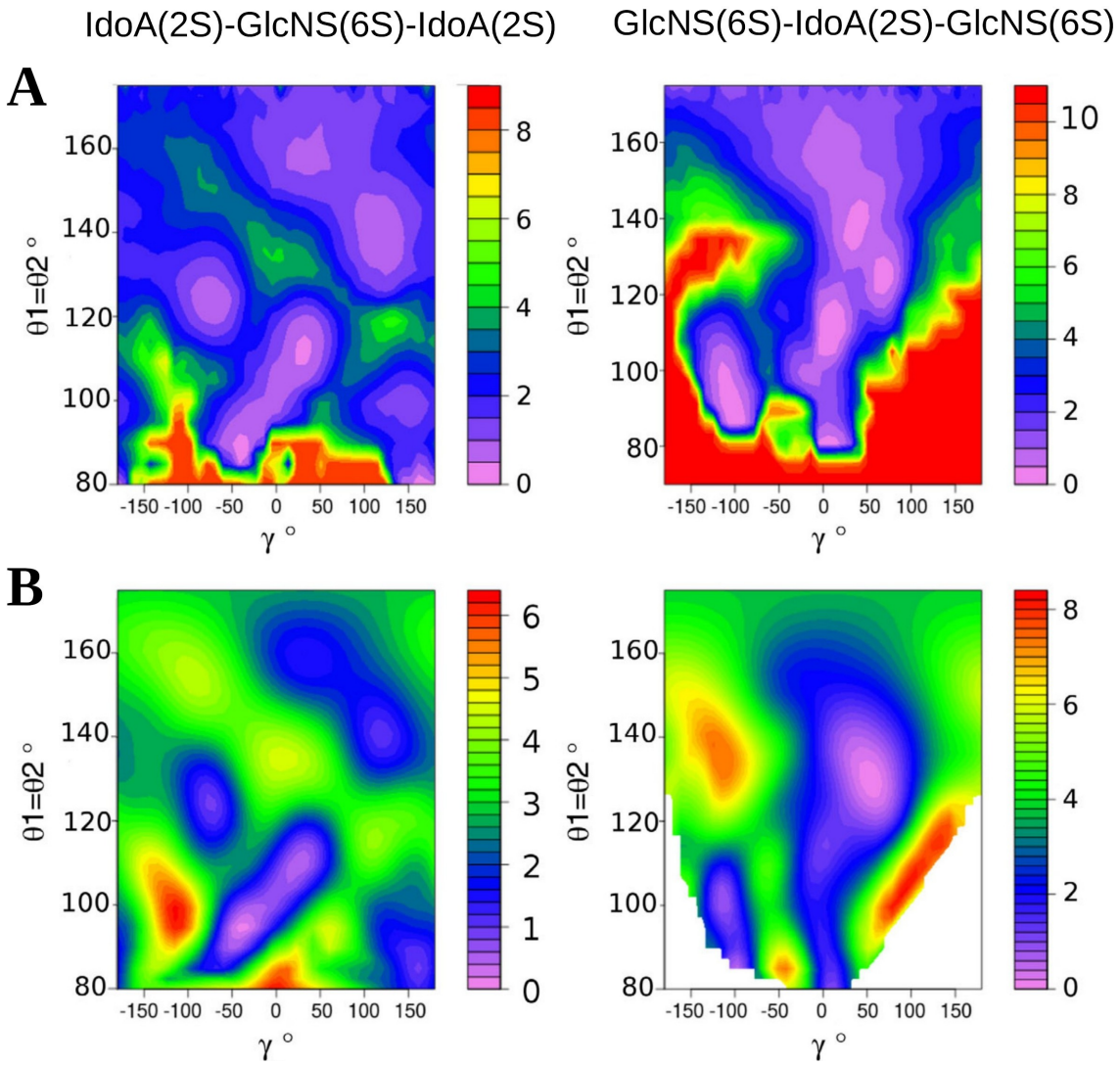


Rysunek 8. Końcowa struktura przestrzenna kompleksu białka prionowego z RNA; łańcuch białka w kolorach od niebieskiego (dla N-końca) do czerwonego (dla C- końca), dodatkowo helisa B została oznaczona kolorem szarym, a RNA brązowym. W powiększeniu przedstawiono rozwijanie się helisy B oraz oddziaływania białka z RNA, które stymulują ten proces.

W trakcie moich prac nad rozwijaniem UNICORN, pola siłowego do analizy kompleksowych i różnorodnych systemów, poza optymalizacją wag oddziaływań białek z kwasami nukleinowymi [H9], opracowałam również potencjały gruboziarniste dla następujących polisacharydów: heparyny [H7] oraz poliglukozy [H4].

Heparyna należy do glikozaminoglikanów (ang. GlycosAminoGlycans, GAGs), grupy liniowych polisacharydów anionowych, które pełnią istotne funkcje w przestrzeni zewnątrzkomórkowej oddziałując z różnymi białkami. Wiadomo, np. że heparyna bierze udział w wielu procesach sygnalizacji komórkowej. Długość i elastyczność konformacyjna heparyny stanowią jednak utrudnienie w jej analizie metodami chemii teoretycznej. W celu umożliwienia symulacji procesów zachodzących w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, których uczestniczy zarówno heparyna, jak i wiele białek, wyznaczyłam lokalne potencjały gruboziarniste łańcucha głównego heparyny dla jednocentrowego modelu polisacharydów - SUGRES-1P. Wykorzystując symulacje dynamiki molekularnej z próbkowaniem parasolowym w polu siłowym AMBER opracowałam potencjały dla kątów walencyjnych między wiązaniami wirtualnymi (ang. virtual-bond-angles, θ) oraz potencjały torsyjne, w

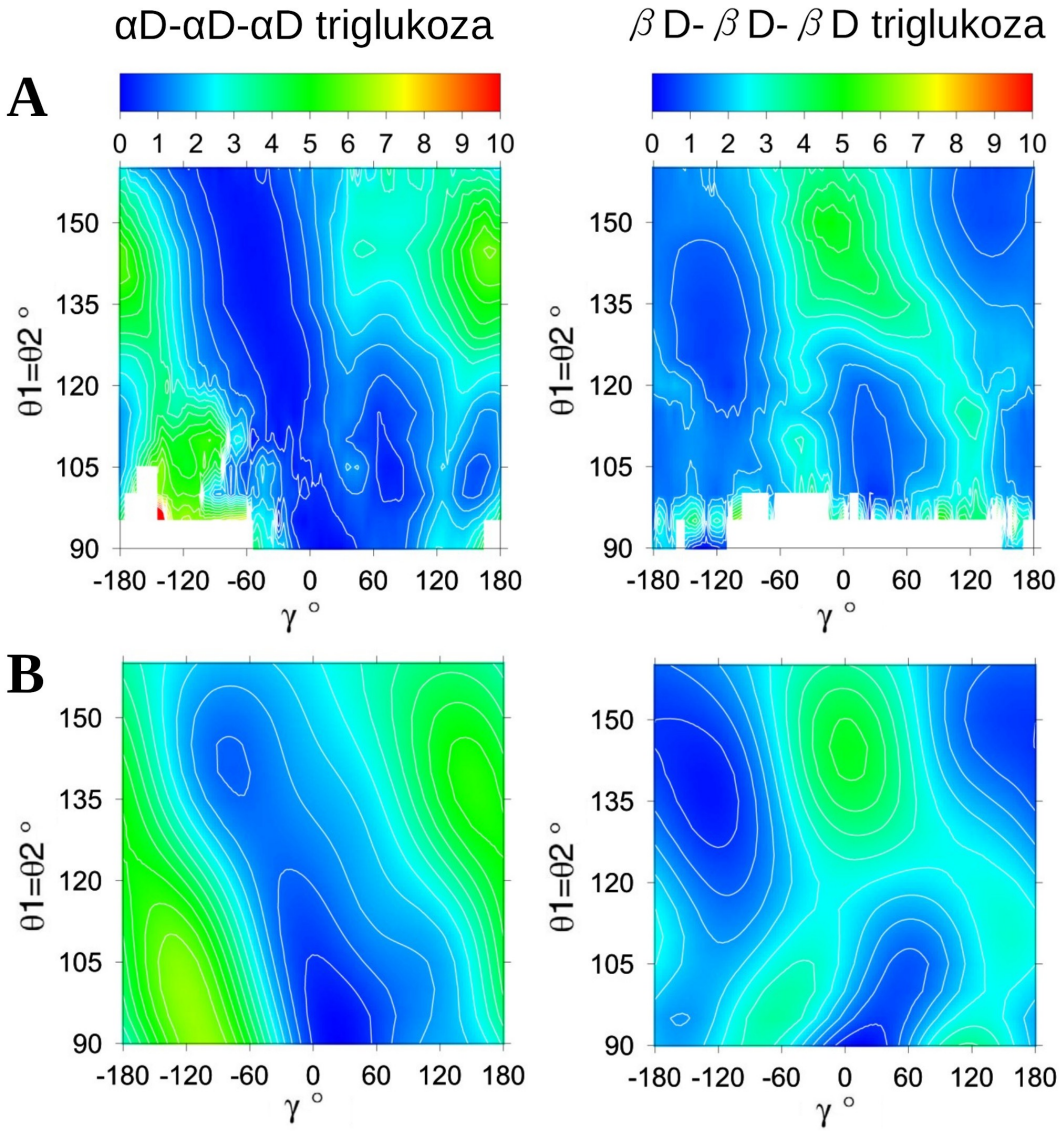
których zależność energii kąta torsyjnego jest zależna od dwóch kątów walencyjnych między wiązaniami wirtualnymi (ang. virtual-bond-dihedral-angles, γ) (Rysunek 9).



Rysunek 9. Wykresy map cieplnych dla trójcukrowych podjednostek heparyny: IdoA(2S)-GlcNS(6S)-IdoA(2S) (lewy panel) oraz GlcNS(6S)-IdoA(2S)-GlcNS(6S) (prawy panel), gdzie: IdoA - kwas L-iduronowy, GlcNS - N-siarczan D-glukozaminy. (A) Potencjały średniej siły (ang. Potentials of Mean Force, PMF) (kcal/mol) w funkcji wirtualnych kątów walencyjnych (θ1=θ2) oraz kąta torsyjnego (γ), (B) dopasowane wyrażenia analityczne. Wykresy potencjałów torsyjnych zostały uśrednione względem kątów θ1 i θ2.

W kolejnej swojej pracy opracowałam dla modelu polisacharydów SUGRES-1P analogiczne potencjały dla wirtualnych kątów walencyjnych oraz potencjały torsyjne dla łańcucha głównego poliglukozy (Rysunek 10) [H4]. Potencjały te wyznaczyłam dla wszystkich możliwych kombinacji [*α*,*β*]-[D,L]-glukozy połączonych wiązaniami 1,4-glikozydowymi. Powierzchnie energii swobodnej poszczególnych disacharydów określiłam za pomocą symulacji dynamiki molekularnej (MD) z próbkowaniem parasolowym w polu

siłowym AMBER. Uzyskane potencjały są zgodne z dostępnymi danymi strukturalnymi polisacharydów. Aktualnie trwają prace nad wprowadzeniem wyznaczonych potencjałów dla heparyny i poliglukozy do pola siłowego SUGRES-1P.



Rysunek 10. Wykresy map cieplnych dla triglukozy αD-αD-αD (lewy panel) oraz βD-βD-βD (prawy panel). (A) Potencjały średniej siły (ang. Potentials of Mean Force, PMF) (kcal/mol) w funkcji wirtualnych kątów walencyjnych (θ1=θ2) oraz kąta torsyjnego (γ), (B) dopasowane wyrażenia analityczne. Wykresy potencjałów torsyjnych zostały uśrednione względem kątów θ1 i θ2.

III Optymalizacja algorytmów i kodu pola siłowego UNRES w celu umożliwienia prowadzenia dłuższych symulacji oraz analizy większych systemów - artykuły [H3][H5][H12]

Jedną z zalet pola siłowego UNRES jest znaczące przyspieszenie obliczeń w porównaniu z polami pełnoatomowymi - jeden krok czasowy w polu siłowym UNRES odpowiada około

1000 krokom w "fizycznej" skali czasowej[23]. Niemniej jednak aby móc przeprowadzać symulacje jeszcze większych układów kod i stosowane algorytmy zostały dodatkowo jeszcze bardziej zoptymalizowane.

Moje pierwsze prace nad pakietem pola siłowego UNRES dotyczyły unifikacji i modularyzacji kodu jego poszczególnych części. Wersja z którą pracowałam (UNRESPACK 3.2, zawierająca ponad 60 000 linii kodu) była napisana we Fortranie 77. Fortran 77 pozwala na jedynie statyczne alokowanie pamięci. Wynikiem tego były problemy z pamięcią podczas wykorzystywania większych tablic, przez co UNRESPACK musiał zostać podzielony na wiele niezależnie działających programów. Osobiście przepisałam tę starą wersję na Fortran 90 - stworzyłam nowy pakiet oprogramowania UNRES (UNRESPACK wersja 4.0) [H3]. Dynamiczna alokacja pamięci dostępna w Fortranie 90 oraz definiowane przez użytkownika typy danych pozwoliły mi na przebudowanie kodu i stworzenie jednego głównego programu do przeprowadzania symulacji oraz programów towarzyszących (do analizy i obróbki uzyskiwanych wyników). Takie podejście pozwoliło wyeliminować redundancję kodu, zachowując przy tym całą funkcjonalność pakietu UNRES. Zwiększyła się też znacząco czytelność kodu, łatwość jego pielęgnacji i dalszego rozwijania czy rozbudowywania. Wysoka wydajność i skalowalność nowej wersji całego pakietu UNICORN w Fortranie 90, która została zrównoleglona przy zastosowaniu protokołu komunikacyjnego z pamięcią rozproszoną MPI (ang. Message Passing Interface), została potwierdzona licznymi testami [H5].

Ostatnie modyfikacje kodu pakietu UNRES w których brałam udział dotyczyły m. in.: optymalizacji zrównoleglenia w MPI, dodania zrównoleglenia z pamięcią współdzieloną z wykorzystaniem interfejsu openMP (ang. Open Multi-Processing), optymalizacji algorytmu do zarządzania listą kontaktów oraz dalszej optymalizacji wymagań obliczeniowych i pamięciowych [H12]. Wszystkie powyższe modyfikacje, takie jak restrukturyzacja kodu oraz optymalizacja zarządzania pamięcią, umożliwiają obecnie symulacje znacznie większych systemów w polu siłowym UNRES. Dla białka zawierającego ponad 100 000 reszt aminokwasowych z wykorzystaniem 24 rdzeni można uzyskać symulacje rzędu ponad 1ns/dzień. Przykładem takich obliczeń są symulacje białka fikobilisom z algi czerwonej, składającego się z 153 243 reszt aminokwasowych, ułożonych w 862 łańcuchach (kod w bazie PDB: 5Y6P) [H12]. Wykazano, że przy zastosowaniu masowo równoległych architektur i ze względu na fizyczny charakter UNICORN możliwe są symulacje zachowania systemów subkomórkowych w czasie rzeczywistym.

Podsumowanie

Metody chemii obliczeniowej są nieocenioną pomocą w projektowaniu leków czy analizie procesów biochemicznych zachodzących w naszych organizmach. Dla małych związków chemicznych sprawdzają się metody mechaniki kwantowej, dla niewielkich układów - podejścia pełnoatomowe. Gdy obiektem naszych badań jest duży, złożony system nieodzowne stają się metody gruboziarniste. Pakiet UNICORN, w skład którego wchodzą pole siłowe UNRES (do modelowania białek), NARES-2P (dla kwasów nukleinowych) oraz SUGRES-1P (dla cukrów), został z powodzeniem wykorzystany do analizy takich problemów biologicznych jak zwijanie się białek, tworzenie oligomerów czy włókien peptydów amyloidogennych.

W ramach mojego osiągnięcia naukowego dokonałam optymalizacji wykorzystania więzów pochodzących z kontaktów międzyresztowych [H6] oraz wprowadziłam więzy na odległości z danych NMR do pola siłowego UNRES [H8],[H10],[H11]. Opracowane przeze mnie metody przyczyniły się do poprawy jakości uzyskiwanych struktur oraz pozwalają one na wykorzystanie zbiorów danych zawierających błędne i/lub niejednoznaczne więzy. Ponadto metody te mogą zostać wprowadzone do innych pół siłowych (nie tylko gruboziarnistych). Wykazałam, na przykładzie analogów hormonów neuroprzysadkowych, istotny wpływ środowiska w którym przeprowadza się badania na strukturę przyjmowaną przez biomolekuły [H1][H2]. Następnie potwierdziłam tę tezę badając wpływ RNA na strukturę białka prionowego - przeprowadzając długie symulacje dynamiki molekularnej w gruboziarnistym polu siłowym UNRES/NARES-2P [H9]. Aby móc przeprowadzić te badania najpierw zoptymalizowałam wagi oddziaływań białko - kwas nukleinowy w polu siłowym NARES-2P. W celu rozbudowy pakietu UNICORN o nowe biomolekuły których strukturę i dynamikę można badać, wyznaczyłam nowe potencjały lokalne dla łańcuchów heparyny [H7] i poliglukozy [H4] do pola siłowego SUGRES-1P. Natomiast w celu umożliwienia prowadzenia dłuższych symulacji oraz analizy większych systemów brałam również udział w optymalizacji algorytmów i kodu pola siłowego UNRES [H3],[H5],[H12]. Wszystkie wprowadzone modyfikacje zostały przetestowane dla różnych układów biologicznych oraz udostępnione dla środowiska naukowego pod adresem www.unres.pl.

1. Rodwell, V. W. & Murray, R. K. Biochemistry & Medicine. in *Harper's Illustrated Biochemistry, 31e* (eds. Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J. & Weil, P. A.) (McGraw-Hill Education, 2018).
2. Acher, R. Molecular evolution of biologically active polypeptides. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **210**, 21–43 (1980).

3. Barlow, M. Vasopressin. *Emerg. Med.* **14**, 304–314 (2002).
4. Inooka, H. *et al.* Conformation of a peptide ligand bound to its G-protein coupled receptor. *Nat. Struct. Biol.* **8**, 161–165 (2001).
5. Mierke, D. F. & Giragossian, C. Peptide hormone binding to G-protein-coupled receptors: Structural characterization via NMR techniques. *Med. Res. Rev.* **21**, 450–471 (2001).
6. Rodziewicz-Motowidlo, S., Sikorska, E., Oleszczuk, M. & Czaplewski, C. Conformational studies of vasopressin and mesotocin using NMR spectroscopy and molecular modelling methods. Part II: studies in the SDS micelle. *J. Pept. Sci. Off. Publ. Eur. Pept. Soc.* **14**, 85–96 (2008).
7. Case, D. A. *et al.* Amber 2022, University of California: San Francisco, CA, USA. 2022.
8. Berendsen, H. J., van der Spoel, D. & van Drunen, R. GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Comput. Phys. Commun.* **91**, 43–56 (1995).
9. Atkins, P. W. & Friedman, R. S. *Molecular quantum mechanics*. (Oxford university press, 2011).
10. Kmiecik, S. *et al.* Coarse-grained protein models and their applications. *Chem. Rev.* **116**, 7898–7936 (2016).
11. Mu, Y., Zhao, G., Wu, X., Hang, L. & Chu, H. Continuous modeling and simulation of flow-swell-crystallization behaviors of viscoelastic polymer melts in the hollow profile extrusion process. *Appl. Math. Model.* **39**, 1352–1368 (2015).
12. Davtyan, A. *et al.* AWSEM-MD: Protein structure prediction using coarse-grained physical potentials and bioinformatically based local structure biasing. *J. Phys. Chem. B* **116**, 8494–8503 (2012).
13. Lu, W. *et al.* OpenAWSEM with Open3SPN2: A fast, flexible, and accessible framework for large-scale coarse-grained biomolecular simulations. *PLoS Comput. Biol.* **17**, e1008308 (2021).
14. Koliński, A. Protein modeling and structure prediction with a reduced representation. *Acta Biochim. Pol.* **51**, (2004).
15. Marrink, S. J. & Tieleman, D. P. Perspective on the Martini model. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 6801–6822 (2013).
16. Darré, L. *et al.* SIRAH: a structurally unbiased coarse-grained force field for proteins with aqueous solvation and long-range electrostatics. *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 723–739 (2015).
17. Chebaro, Y., Pasquali, S. & Derreumaux, P. The coarse-grained OPEP force field for non-amyloid and amyloid proteins. *J. Phys. Chem. B* **116**, 8741–8752 (2012).
18. Liwo, A. *et al.* A unified coarse-grained model of biological macromolecules based on mean-field multipole–multipole interactions. *J. Mol. Model.* **20**, 1–15 (2014).
19. Zaborowski, B. *et al.* A maximum-likelihood approach to force-field calibration. *J. Chem. Inf. Model.* **55**, 2050–2070 (2015).
20. Rohl, C. A., Strauss, C. E., Misura, K. M. & Baker, D. Protein structure prediction using Rosetta. in *Methods in enzymology* vol. 383 66–93 (Elsevier, 2004).
21. Sieradzan, A. K. *et al.* A new protein nucleic-acid coarse-grained force field based on the UNRES and NARES-2P force fields. *J. Comput. Chem.* **39**, 2360–2370 (2018).
22. Sieradzan, A. K. *et al.* Modeling the structure, dynamics, and transformations of proteins with the UNRES force field. *Protein Fold. Methods Protoc.* 399–416 (2022).
23. Khalili, M., Liwo, A., Jagielska, A. & Scheraga, H. A. Molecular dynamics with the united-residue model of polypeptide chains. II. Langevin and Berendsen-bath dynamics and tests on model α-helical systems. *J. Phys. Chem. B* **109**, 13798–13810 (2005).
24. Wüthrich, K. NMR with proteins and nucleic acids. *Europhys. News* **17**, 11–13 (1986).
25. Jacobsen, N. E. *NMR spectroscopy explained: simplified theory, applications and examples for organic chemistry and structural biology*. (John Wiley & Sons, 2007).
26. du Vigneaud, V., Gish, D. T. & Katsoyannis, P. G. A synthetic preparation possessing biological properties associated with argininevasopressin. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4751–4752 (1954).

27. Du Vigneaud, V., Ressler, C., Swan, J. M., Roberts, C. W. & Katsoyannis, P. G. The synthesis of oxytocin1. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3115–3121 (1954).
28. Insel, T. R., O'Brien, D. J. & Leckman, J. F. Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biol. Psychiatry* **45**, 145–157 (1999).
29. Huguenin, R. L. & Boissonnas, R. A. Synthèse de la désamino1-Arg8-vasopressine et de la désamino1-Phe2-Arg8-vasopressine, deux analogues possédant une activité antidiurétique plus élevée et plus sélective que celle des vasopressines naturelles. *Helv. Chim. Acta* **49**, 695–705 (1966).
30. Slaninová, J. Fundamental biological evaluation. *Handb. Neurohypophyseal Horm. Analogs* **1**, 83–107 (1987).
31. Vávra, I. *et al.* Effect of a synthetic analogue of vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus. *The Lancet* **291**, 948–952 (1968).
32. Sieradzan, A. K. & Jakubowski, R. Introduction of steered molecular dynamics into UNRES coarse-grained simulations package. (2017).
33. Güntert, P., Mumenthaler, C. & Wüthrich, K. Torsion angle dynamics for NMR structure calculation with the new program DYANA. *J. Mol. Biol.* **273**, 283–298 (1997).
34. Gutmanas, A. *et al.* NMR Exchange Format: a unified and open standard for representation of NMR restraint data. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **22**, 433–434 (2015).
35. Prusiner, S. B. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **95**, 13363–13383 (1998).
36. Kraus, A. *et al.* High-resolution structure and strain comparison of infectious mammalian prions. *Mol. Cell* **81**, 4540–4551 (2021).
37. Alred, E. J., Lodangco, I., Gallaher, J. & Hansmann, U. H. Mutations alter RNA-mediated conversion of human prions. *ACS Omega* **3**, 3936–3944 (2018).

4.3. Inne osiągnięcia naukowe

A) Artykuły w czasopismach naukowych

Mój dorobek naukowy liczy łącznie 34 artykuły naukowe (w tym 4 pokonferencyjne). 8 z tych artykułów zostało opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora (A.2). 26 z tych artykułów zostało opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora, z czego 12 stanowi "główne osiągnięcie habilitacyjne" (artykuły wymienione w podpunkcie 4.1 i opisane w podpunkcie 4.2). Pozostałe 14 artykułów zostało wymienione i pokrótce opisane poniżej (A.1).

B) Prezentacje konferencyjne

Jestem współautorem 43 prezentacji konferencyjnych (w tym 32 międzynarodowych). 22 z tych wystąpień przedstawiałam osobiście. Moje wystąpienie konferencyjne pt. "Contact- and data-assisted modeling of protein structure with the UNRES force field" na konferencji *4th International Conference on Mathematical & Computational Medicine*, w Riviera Cancun, Meksyk, 3-7.12.2018, było wykładem na zaproszenie.

C) Współpraca z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi

Moje osiągnięcia naukowe dotyczące współpracy z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi zostały wymienione poniżej i pokrótce opisane w punkcie 5.

1. dwa zagraniczne staże naukowe w Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry (Lublana, Słowenia);
2. współpraca naukowa z prof. Adamem Liwo z Katedry Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego - projekty: Pl-Grid NG, MAESTRO3 oraz OPUS13;
3. staż zagraniczny - wizytujący naukowiec na zaproszenie prof. U.H.E. Hansmanna na Wydział Chemii i Biochemii Uniwersytetu Oklahomy, (Norman, OK, USA)
4. współpraca z prof. Marcinem Kulawiakiem z Wydziału ETI PG - wykorzystanie metod uczenia maszynowego do przewidywania położenia atomów wodoru na podstawie pozycji węgli α;
5. współpraca naukowa z prof. Adamem Liwo z Katedry Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego - projekt SHENG2;
6. praca na stanowisku typu "postdoc" w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w ramach realizacji projektu PathoGelTrap (Horyzont 2020, Nr 899616);
7. współpraca z naukowcami z Katedry Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego oraz z instytucjami zagranicznymi (m. in. Silvią Crivelli, Lawrence Berkeley Lab, Department of Computer Science, University of California, Davis, USA - projekt "WeFold") w ramach międzynarodowego konkursu na przewidywanie struktury białek „Community Wide Experiment on the Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction” (CASP) w edycji CASP12, CASP13, CASP14 i CASP15;
8. współpraca międzynarodowa w ramach udziału w międzynarodowym konkursie "Critical Assessment of PRediction of Interactions" (CAPRI) na przewidywanie oddziaływań białko-białko w kompleksach;
9. współpraca międzynarodowa z profesorem Gaetano Montelione z Rensselaer Polytechnic Institute, USA, w ramach projektu „NEF and wwPDB Restraint Validation”.

Ad. A.1. Lista artykułów naukowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora, niewchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego:

1. Lensink MF*, Brysbaert G, Raouraoua N, Bates P, Giulini M, Honorato RV, van Noort C, Teixeira J, Bonvin AMJJ, Kong R, Shi H, Lu X, Chang S, Liu J, Guo Z, Chen X, Morehead A, Roy R, Wu T, Giri N, Quadir F, Chen C, Cheng J, Del Carpio C, Ichiishi E, Rodríguez-Lumbreras LA, Fernández-Recio J, Harmalkar A, Chu LS, Canner S, Smanta R, Gray J, Li H, Lin P, He J, Tao H, Huang S, Roel J, Jimenez-Garcia B, Christoffer C, Jain AJ, Kagaya Y, Kannan H, Nakamura T, Terashi G, Verburgt J, Zhang Y, Zhang Z, Fujuta H, Sekijima M, Kihara D, Khan O, Kotelnikov S, Ghani U, Padhorny D, Beglov D, Vajda S, Kozakov D, Negi SS, Ricciardelli T, Barradas-Bautista D, Cao Z, Chawl M, Cavallo L, Oliva R, Yin R, Cheung M, Guest J, Lee J, Pierce B, Shor B, Cohen T, Halfon M, Schneidman-Duhovny D, Zhu S, Yin R, Sun Y, Shen Y, Maszota-Zieleniak M, Bojarski KK, **Lubecka E**, Marcisz M, Danielsson A, Dziadek Ł, Gaardlos M, Giełdoń A, Liwo J, Samsonov S, Slusarz R, Zieba K, Adam Sieradzan A, Cezary Czaplewski C, Kobayashi S, Miyakawa Y, Kiyota Y, Takeda-Shitaka M, Olechnovič K, Valančauskas L, Dapkūnas J, Venclovas C, Wallner B, Yang L, Hou C, He X, Guo S, Jiang S, Ma X, Duan R, Qiu L, Xu X, Zou X, Velankar S, Wodak SJ (**2023**) Impact of AlphaFold on Structure Prediction of Protein Complexes: The CASP15-CAPRI Experiment, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics,* przyjęty do druku. DOI: 10.1002/prot.26609

Artykuł 1 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach współpracy międzynarodowej w trakcie konkursu CASP15-CAPRI. Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji w polu siłowym UNRES i analiza uzyskiwanych wyników.

2. Sieradzan AK, Czaplewski C, Krupa P, Mozolewska MA, Karczyńska A, Lipska A, **Lubecka EA**, Gołaś E, Wirecki T, Makowski M, Ołdziej S, Liwo A (**2022**) Modeling the structure, dynamics, and transformations of proteins with the UNRES force field. In: Muñoz V. (eds) *Protein Folding. Methods in Molecular Biology*, vol 2376. Humana Press, New York, NY. pp 399-416. DOI: 10.1007/978-1-0716-1716-8_23
3. Liwo A, Sieradzan AK, Karczyńska AS, **Lubecka EA**, Samsonov SA, Czaplewski C, Krupa P, Mozolewska M. (**2022**) Physics-based coarse-grained modeling in bio- and nanochemistry. In: Leszczynski J, Shukla MK (eds) *Practical Aspects of Computational Chemistry V*. Springer, Cham. pp 31-69. Springer Nature Switzerland AG 2022, DOI: 10.1007/978-3-030-83244-5_2
4. Czaplewski C, Gong Z, **Lubecka EA**, Xue K, Tang C, Liwo A (**2021**) Recent developments in data-assisted modeling of flexible proteins. *Front. Mol. Biosci.* 8:765562, DOI: 10.3389/fmolb.2021.765562

Artykuły 2-4 stanowią publikacje wyników badań dotyczących rozwoju pola siłowego UNRES, w których biorę udział jako jeden z jego kluczowych developerów (programistów rozwijających to oprogramowanie). Obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem m. in. grantów obliczeniowych w infrastrukturze PLGrid: asunres18, unres19 oraz unres2021, których byłam kierownikiem.

5. Kryshtafovych A, Moult J, Billings WM, Corte DD, Fidelis K, Kwon S, Olechnovič K, Seok C, Venclovas Č, Won J, AlphaFold team, Adhikari B, Adiyaman R, Aguirre-Plans J, Anishchenko I, Baek M, Baker D, Baldassarre F, Barger J, Bhattacharya S, Bhattacharya D, Bitton M, Cao R, Cheng J, Christoffer C, Czaplewski C, Du Z, Elofsson A, Faraggi E, Feig M, Fernandez-Fuentes

N, Grishin N, Grudinin S, Guo Z, Hanazono Y, Hassabis D, Hedelius B, Heo L, Hiranuma N, Hunt C, Igashov I, Ishida T, Jernigan RL, Jones D, Jumper J, Kadukova M, Kandathil S, Keasar C, Kihara D, Kinch L, Kiyota Y, Kloczkowski A, Kohli P, Kogut M, Laine E, Lilley C, Liu J, Liwo A, **Lubecka E**, Mondal A, Morris CJ, McGuffin L, Molina A, Nakamura T, Oliva B, Perez A, Pozzati G, Sarkar D, Sato R, Schwede T, Shrestha B, Sidi T, Studer G, Shuvo MH, Takeda-Shitaka M, Takei Y, Terashi G, Tomii K, Tsuchiya Y, Tunyasuvunakool K, Wallner B, Wu T, Xu J, Yamamori Y, Yang J, Ye L, Zhang C, Zhang Y, Zheng W (**2021**) Modeling SARS-CoV-2 proteins in the CASP-commons experiment, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 89(12): 1987- 1996, DOI:10.1002/prot.26231

Artykuł 5 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach współpracy międzynarodowej w trakcie konkursu CASP-commons, który miał na celu analizę białek wirusa SARS-CoV-2. Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji w polu siłowym UNRES i analiza uzyskiwanych wyników. Obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem m. in. grantu obliczeniowego w infrastrukturze PLGrid - unres19, którego byłam kierownikiem.

6. Lensink MF, Brysbaert G, Mauri T, Nadzirin N, Velankar S, Chaleil RAG, Clarence T, Bates PA, Kong R, Liu B, Yang G, Liu M, Shi H, Lu X, Chang S, Roy RS, Quadir F, Liu J, Cheng J, Antoniak A, Czaplewski C, Giełdoń A, Kogut M, Lipska AG, Liwo A, **Lubecka EA**, Maszota-Zieleniak M, Sieradzan AK, Ślusarz R, Wesołowski PA, Zięba K, Del CarpioMuñoz CA, Ichiishi E, Harmalkar A, Gray JJ, Bonvin AMJJ, Ambrosetti F, Honorato RV, Jandova Z, Jiménez-García B, Koukos PI, Van Keulen S, Van Noort CW, Réau M, Roel-Touris J, Kotelnikov S, Padhorny D, Porter KA, Alekseenko A, Ignatov M, Desta I, Ashizawa R, Sun Z, Ghani U, Hashemi N, Vajda S, Kozakov D, Rosell M, Rodríguez-Lumbreras LA, Fernandez-Recio J, Karczynska A, Grudinin S, Yan Y, Li H, Lin P, Huang S-Y, Christoffer C, Terashi G, Verburgt J, Sarkar D, Aderinwale T, Wang X, Kihara D, Nakamura T, Hanazono Y, Gowthaman R, Guest JD, Yin R, Taherzadeh G, Pierce BG, Barradas-Bautista D, Cao Z, Cavallo L, Oliva R, Sun Y, Zhu S, Shen Y, Park T, Woo H, Yang J, Kwon, S, Won J, Seok C, Kiyota Y, Kobayashi S, Harada Y, Takeda-Shitaka M, Kundrotas PJ, Singh A, Vakser IA, Dapkunas J, Olechnovič K, Venclovas č, Duan R, Qiu L, Zhang S, Zou X, Wodak SJ. (**2021**) Prediction of protein assemblies, the next frontier: The CASP14-CAPRI experiment. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* 87(12): 1283-1297. DOI: 10.1002/prot.26222

Artykuł 6 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach współpracy międzynarodowej w trakcie konkursu CASP14-CAPRI. Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji w polu siłowym UNRES i analiza uzyskiwanych wyników. Artykuł jest wysoko cytowany - 22 cytowania bez autocytowań.

7. Antoniak A, Biskupek I, Bojarski KK, Czaplewski C, Giełdoń A, Kogut M, Kogut MM, Krupa P, Lipska AG, Liwo A, **Lubecka EA**, Marcisz M, Maszota-Zieleniak M, Samsonov SA, Sieradzan AK, Ślusarz MJ, Ślusarz R, Wesołowski PA, Zięba K. (**2021**) Modeling protein structures with the coarse-grained UNRES force field in the CASP14 experiment. *J. Mol. Graph. Model.* 108: 108008. DOI: 10.1016/j.jmgm.2021.108008

Artykuł 7 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach konkursu CASP14, w trakcie którego byłam kierownikiem zespołu "UNRES-contact" oraz członkiem zespołu

UNRES (kierownik: prof. Adam Liwo, Wydział Chemii UG). Jako kierownik zespołu stworzyłam protokół do przeprowadzania symulacji w polu siłowym UNRES z wykorzystaniem danych o kontaktach międzyresztowych, zoptymalizowałam wagi wkładu do efektywnej energii potencjalnej UNRESa. W ramach obu zespołów przeprowadzałam symulacje w polu siłowym UNRES oraz analizowałam uzyskiwane wyniki. Obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem m. in. grantów obliczeniowych w infrastrukturze PLGrid: casp13unres, casp13unres2, których byłam kierownikiem.

8. Karczyńska AS, Zięba K, Uciechowska U, Mozolewska MA, Krupa P, **Lubecka EA**, Lipska AG, Sikorska C, Samsonov SA, Sieradzan AK, Giełdoń A, Liwo A, Ślusarz R, Ślusarz M, Lee J, Joo K, Czaplewski C. (**2020**) Improved consensus-fragment selection in template-assisted prediction of protein structures with the UNRES force field in CASP13, *J. Chem. Inf. Model.* 60(3): 1844-1864. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00864

Artykuł 8 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach konkursu CASP13 w którym brałam udział jako wykonawca z zespole prof. C. Czaplewskiego (Wydział Chemii UG). Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji dynamiki molekularnej w polu siłowym UNRES z wykorzystaniem danych z baz danych oraz analiza uzyskiwanych wyników.

9. Liwo A, Czaplewski C, Sieradzan AK, **Lubecka EA**, Lipska AG, Golon Ł, Karczyńska A, Krupa P, Mozolewska MA, Makowski M, Ganzynkowicz R, Giełdoń A, Maciejczyk M. (2020) Scale-consistent approach to the derivation of coarse-grained force fields for simulating structure, dynamics, and thermodynamics of biopolymers. In: *Progress in molecular biology and translational science*. Computational Approaches for Understanding Dynamical Systems: Protein Folding and Assembly (Strodel B., Barz B., eds.); 170 ch. 2:73-122 Academic Press, London. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.12.004

Artykuł 9 stanowi publikację wyników badań dotyczących rozwoju pola siłowego UNRES, w których biorę udział jako jeden z jego kluczowych developerów (programistów rozwijających to oprogramowanie).

10. Fajardo JE, Shrestha R, Gil N, Belsom A, Crivelli SN, Czaplewski C, Fidelis K, Grudinin S, Karasikov M, Karczynska AS, Kryshtafovych A, Leitner A, Liwo A, **Lubecka EA**, Monastyrskyy B, Pagès G, Rappsilber J, Sieradzan AK, Sikorska C, Trabjerg E, Fiser A. (**2019**). Assessment of chemical-crosslink-assisted protein structure modeling in CASP13. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 87(12): 1283-1297. DOI: 10.1002/prot.25816

Artykuł 9 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych we współpracy międzynarodowej w ramach konkursu CASP13. Prace dotyczyły wykorzystania danych z sieciowania chemicznego do przewidywania struktury przestrzennej białek. Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji w polu siłowym UNRES i analiza uzyskiwanych wyników.

11. Lensink MF, Brysbaert G, Nadzirin N, Velankar S, Chaleil RAG, Gerguri T, Bates PA, Laine E, Carbone A, Grudinin S, Kong R, Liu RR, Xu XM, Shi H, Chang S, Eisenstein M, Karczynska A, Czaplewski C, **Lubecka E**, Lipska A, Krupa P, Mozolewska M, Golon Ł, Samsonov S, Liwo A,

Crivelli S, Pagès G, Karasikov M, Kadukova M, Yan Y, Huang SY,Rosell M, Rodríguez-Lumbreras LA, Romero-Durana M, Díaz-Bueno L, Fernandez-Recio J, Christoffer C, Terashi G, Shin WH, Aderinwale T, Subraman SRMV, Kihara D, Kozakov D, Vajda S, Porter K, Padhorny D, Desta I, Beglov D, Ignatov M, Kotelnikov S, Moal IH, Ritchie DW, de Beauchêne IC, Maigret B, Devignes MD, Ruiz Echartea ME, Barradas-Bautista D, Cao Z, Cavallo L, Oliva R, Cao Y, Shen Y, Baek M, Park T, Woo H, Seok C, Braitbard M, Bitton L, Scheidman-Duhovny D, Dapkūnas J, Olechnovič K, Venclovas C, Kundrotas PJ, Belkin S, Chakravarty D, Badal VD, Vakser IA, Vreven T, Vangaveti S, Borrman T, Weng Z, Guest JD, Gowthaman R, Pierce BG, Xu X, Duan R, Qiu L, Hou J, Merideth BR, Ma Z, Cheng J, Zou X, Koukos PI, Roel-Touris J, Ambrosetti F, Geng C, Schaarschmidt J, Trellet ME, Melquiond ASJ, Xue L, Jiménez-García B, van Noort CW, Honorato RV, Bonvin AMJJ, Wodak SJ. (**2019**) Blind prediction of homo- and hetero-protein complexes: The CASP13-CAPRI experiment. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* 87(12): 1200-1221. DOI: 10.1002/prot.25838

Artykuł 11 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach współpracy międzynarodowej w trakcie konkursu CASP14-CAPRI. Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji w polu siłowym UNRES i analiza uzyskiwanych wyników. Artykuł jest wysoko cytowany - 68 cytowań bez autocytowań.

12. **Lubecka EA**, Karczyńska AS, Lipska AG, Sieradzan AK, Zięba K, Sikorska C, Uciechowska U, Samsonov SA, Krupa P, Mozolewska MA, Golon Ł, Giełdoń A, Czaplewski C, Ślusarz R, Ślusarz M, Crivelli SN, Liwo A (**2019**) Evaluation of the scale- consistent UNRES force field in template-free prediction of protein structures in the CASP13 experiment. *J. Mol. Graph. Model.* 26(92): 154-166, DOI: 10.1016/j.jmgm.2019.07.013

Artykuł 12 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach konkursu CASP13 w którym brałam udział jako wykonawca z zespole prof. A. Liwo (Wydział Chemii UG). Badania te były realizowane także we współpracy międzynarodowej z Silvią Crivelli (Lawrence Berkeley Lab, Department of Computer Science, University of California, Davis, USA) - projekt "WeFold". Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji dynamiki molekularnej w polu siłowym UNRES, analiza uzyskiwanych wyników oraz optymalizacja protokołu symulacyjnego (m. in. wag więzów pochodzących z kontaktów międzyresztowych). Obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem m. in. grantów obliczeniowych w infrastrukturze PLGrid: casp13unres, casp13unres2, których byłam kierownikiem.

13. Sieradzan AK, Lipska AG, **Lubecka EA** (**2018**) Shielding effect in protein folding. *J. Mol. Graph. Model.* 79: 118-132, DOI: 10.1016/j.jmgm.2017.10.018

Artykuł 13 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach konkursu CASP12, w którym brałam udział jako jeden z głównych wykonawców w zespole prof. Adama K. Sieradzana (Wydział Chemii UG). Moim zadaniem było przeprowadzanie symulacji dynamiki molekularnej w zmodyfikowanym przez kierownika zespołu polu siłowym UNRES oraz analiza uzyskiwanych wyników.

14. Sikorska E, Wyrzykowski D, Szutkowski K, Greber K, **Lubecka EA**, Zhukov I (**2016**) Thermodynamics, size, and dynamics of zwitterionic dodecylphosphocholine and anionic sodium dodecyl sulfate mixed micelles. *J. Therm. Anal. Calorim.* 123(1): 511-523, DOI: 10.1007/s10973-015-4918-0

Artykuł 14 stanowi publikację wyników badań zrealizowanych w ramach projektu EAST-NMR (podprogramu 7 programu ramowego Wspólnoty Europejskiej w zakresie badań, rozwoju technologicznego i demonstracji) nr: 228461, w którym byłam wizytującym naukowcem przeprowadzającym eksperymenty we współpracującej instytucji zagranicznej (Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry, Lublana, Słowenia). Wyniki badań dotyczą charakterystyki anionowo-obojnaczych micel. Do badań wykorzystałam techniki spektroskopii NMR. Artykuł jest wysoko cytowany - 36 cytowań bez autocytowań.

Ad. A.2. Lista artykułów naukowych opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora:

1. **Lubecka EA**, Sikorska E, Sobolewski D, Prahl A, Ciarkowski J (**2014**) Effect of arginine-8 configuration on conformation of vasopressin analogues and their interactions with liposomes. Peptides 2014. *Proceedings of the 33th European Peptide Symposium*, 31 August - 5 September, 2014 - Sofia, Bulgaria, Emilia Naydenova, Tamara Pajpanova, Dancho Danalev Eds, Bulgarian Peptide Society, pp. 176-7, ISBN 978-619-90427-2-4.
2. **Lubecka EA**, Sikorska E, Marcinkowska A, Ciarkowski J (**2014**) Conformational studies of neurohypophyseal hormones analogues with glycoconjugates by NMR spectroscopy. *J. Pept. Sci.* 20(2): 406–414, DOI:10.1002/psc.2628. IF: 1.546
3. **Lubecka EA**, Sikorska E, Kasprzykowski F, Sobolewski D, Ciarkowski J (**2012**) Vasopressin and vasotocin - NMR studies in a membrane-mimicking environment. Peptides 2012. *Proceedings of the 32th European Peptide Symposium*, September 2-7, 2012 - Athens, Greece, George Kokotos, Violetta Constantinou-Kokotou, John Matsoukas Eds, The European Peptide Society, pp. 564-5, ISBN 978-960-466-121-3.
4. **Lubecka EA**, Ciarkowski J, Prahl A, Sikorska E (**2012**) Highly potent antidiuretic antagonists: conformational studies of vasopressin analogues modified with 1- naphthylalanine enantiomers at position 2. *Chemical Biology & Drug Design*. 79(6): 1033-1042, DOI: 10.1111/j.1747-0285.2012.01358.x
5. Dziadziuszko H, Kumirska J, Muża S, Czerwicka M, **Lubecka EA**, Stepnowski P, Kunikowska D (**2012**) Immunochemical studies of Salmonella Dakar and Salmonella Telaviv O-antigens (serogroup O:28). *FEMS Microbiol. Lett.* 326, 55-61, DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02431.x
6. Kumirska J, Dziadziuszko H, Czerwicka M, **Lubecka EA**, Kunikowska D, Siedlecka EM, Stepnowski P (**2011**) Heterogeneous structure of O-antigenic part of lipopolysaccharide of Salmonella Telaviv (Serogroup O:28) containing 3-acetamido-3,6-dideoxy-D-glucopyranose. *Biochemistry (Moscow)*. 76(7): 780-790, DOI: 10.1134/S000629791107008X
7. **Lubecka E**, Kwiatkowska A, Ciarkowski J, Sikorska E (**2010**) NMR studies of new arginine vasopressin analogues modified with an α-2-indanylglycine enantiomers at position 2 bound to

sodium dodecyl sulfate micelles. *Biophysical Chemistry*. 151(3): 139-148, DOI: 10.1016/j.bpc.2010.06.002

8. **Lubecka E**, Sikorska E, Kwiatkowska A, Ciarkowski J (**2010**) NMR studies of vasopressin analogues modified with indoline-2-carboxylic acid in position 2 in dodecylphosphocholine micelle. Peptides 2010. Tales of Peptides. *Proceedings of the 31th European Peptide Symposium*, September 5-9, 2010, Copenhagen, Denmark, Michal Lebl, Morten Medal, Knud J. Jensen, Thomas Høeg-Jensen Eds, The European Peptide Society, pp. 428-9, ISBN 0-9715560-5-9.

Artykuły 1-4 oraz 7 i 8 stanowią publikacje wyników moich badań zrealizowanych w ramach rozprawy doktorskiej. Prowadziłam badania mające na celu analizę zależności struktura-aktywność krótkich peptydów (analogów hormonów neuroprzysadkowych) wykorzystując symulacje w pełnoatomowym polu siłowym AMBER oraz techniki eksperymentalne: dichroizm kołowy i spektroskopię NMR: widma jedno- (^{1}H NMR) oraz dwuwymiarowe (dqf-COSY, NOESY, ROESY i TOCSY). Podczas tych prac zajmowałam się przygotowaniem próbek do analizy, interpretacją widm NMR (w tym przypisywaniem sygnałów), przeprowadzaniem symulacji dynamiki molekularnej z więzami, analizą wyników oraz przygotowaniem manuskryptów.

Artykuły 5 i 6 są publikacją wyników moich badań zrealizowanych w ramach pracy magisterskiej, która dotyczyła określenia wybranych elementów struktury pierwszorzędowej antygenu somatycznego bakterii Salmonella Telaviv. W takcie tych badań przygotowywałam próbki do analiz i stosowałam szereg technik instrumentalnych, takich jak: chromatografia gazowa, chromatografia cieczowa, dichroizm kołowy, spektrometrię mas (w tym MALDI-TOF-MS), chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrią mas czy spektroskopię NMR, a następnie zajmowałam się analizą otrzymywanych danych.

Ad. B) Lista wystąpień konferencyjnych:

(gdzie: * osobiste przedstawienie wyników, + komunikat ustny)

1. **Lubecka EA*+**, Liwo A (**2023**) A coarse-grained approach to NMR-data-assisted modeling of protein structures. The 8th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches", Jastrzębia Góra, Poland, 24-28.09.2023, pp.34, SL5.
2. Kowalewski M, Kulawiak M, **Lubecka EA** (**2023**) Estimation of positions of protein side-chain hydrogens based on coarse-grained geometry using artificial intelligence methods The 8th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches", Jastrzębia Góra, Poland, 24-28.09.2023, pp.51, P15.
3. **Lubecka EA***, Liwo A (**2022**) NMR-distance restraints in a prediction of protein structures with UNRES force field. Joint Meeting of the 20th KIAS Conference on "Protein Structure and Function" & The 7th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches", Seul, Korea, 14-17.09.2022, pp.49, P03.

4. Kulawiak M, Zimny J, Bereza M, **Lubecka EA** (**2022**) Artificial intelligence methods for estimation of atomic coordinates from coarse-grained geometry. Joint Meeting of the 20th KIAS Conference on "Protein Structure and Function" & The 7th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches", Seul, Korea, 14-17.09.2022, pp.57, P10.
5. Lipska AG, Sieradzan AK, **Lubecka EA**, Czaplewski C, Ocetkiewicz KM, Jerzy Proficz J, Czarnul P, Krawczyk H, Liwo A (**2022**) Long-time scale simulations of a virus-like particle. Joint Meeting of the 20th KIAS Conference on "Protein Structure and Function" & The 7th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches", Seul, Korea, 14-17.09.2022, pp.47, P01.
6. Antoniak A, Wesołowski PA, Sieradzan AK, Czaplewski C, **Lubecka EA**, Lipska AG, Giełdoń A, Ślusarz R, Krupa P, Kogut M, Biskupek I, Bojarski KK, Kogut MM, Marcisz M, Maszota-Zieleniak M, Samsonov SA, Ślusarz MJ, Zięba K, Liwo A (**2021**) Modeling structures of proteins with the coarse–grained UNRES force field in the CASP14 experiment. The 6th Polish-Korean Conference on Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches, Jastrzębia Góra, Poland, 17-21.10.2021, pp.39, P02.
7. **Lubecka EA*+**, Liwo A (**2019**) NMR-assisted prediction of protein structure with UNRES. CECAM Protein simulations - current state of the art, Tel Aviv, Israel, 22-24.10.2019 (***contributed talk***).
8. **Lubecka EA*+**, Lipska AG, Liwo A (**2019**) Contact-distance restraints in a prediction of protein structures with UNRES force field. The 5th Korean-Polish Conference on Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches, Seul, Korea, 16-18.09.2019, pp.14, S02-3.
9. Karczyńska AS, Zięba K, **Lubecka EA**, Lipska AG, Sieradzan AK, Samsonov SA, Giełdoń A, Liwo A, Czaplewski C (**2019**) Structure prediction of protein structures and theirs assemblies using the coarse-grained UNRES force field and information from databases –CASP13/CAPRI46. The 5th Korean-Polish Conference on Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches, Seul, Korea, 16-18.09.2019, pp.35, Poster04
10. **Lubecka EA***, Lipska AG, Liwo A (**2019**) Contact-distance restraints in a prediction of protein structures with UNRES force field. Workshop on Mathematics and Computer Science in Modeling and Understanding of Structure and Dynamics of Biomolecules, Banff, Canada, 9-11.08.2019, pp. 26, P-4.
11. Karczyńska AS, **Lubecka EA**, Lipska AG, Sieradzan AK, Giełdoń A, Liwo, Czaplewski C (**2019**) Structure prediction of mono- and oligomeric tarets using the physics-based coarse-grained UNRES force field and information from databases – CASP13/CAPRI46. Workshop on Mathematics and Computer Science in Modeling and Understanding of Structure and Dynamics of Biomolecules, Banff, Canada, 9-11.08.2019, pp. 17, CT-1.
12. Karczyńska AS, **Lubecka EA**, Lipska AG, Sieradzan AK, Liwo A, Czaplewski C (**2019**) Structure prediction of oligomeric targets using the physics-based coarse-grained UNRES force field and information from databases – CASP13/CAPRI46. Biomolecules and Nanostructures 7, Pomlewo, Poland, 15-19.05.2019.
13. **Lubecka EA***, Karczyńska AS, Czaplewski C, Sieradzan AK, Sikorska C, Crivelli SN, Liwo A (**2019**) SAXS/SANS-assisted prediction of protein structure with UNRES. Simulations of Small Angle Scattering for Soft Matter and Life Sciences (simSAS), Grenoble, France, 8-12.04.2019.

14. **Lubecka EA*+** (**2018**) Contact- and data-assisted modeling of protein structure with the UNRES force field. 4th International Conference on Mathematical & Computational Medicine, Riviera Cancun, Mexico, 3-7.12.2018. (***invited lecture***)
15. **Lubecka EA***, Lipska AG, Sieradzan AK, Liwo A, Anishchanka I, Kim D, Crivelli SN (**2018**) Prediction of protein structure with the improve UNRES force field aided by contact prediction derived from evolutionarily related proteins. 13th meeting Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction (CASP13), Riviera Maya, Mexico, 1-4.12.2018, pp.197-198.
16. **Lubecka EA,** Lipska AG, Sieradzan AK, Zięba K, Karczyńska AS, Sikorska C, Uciechowska U, Samsonov SA, Krupa P, Mozolewska M, Golon Ł, Giełdoń A, Czaplewski C, Ślusarz R, Ślusarz M, Liwo A (**2018**) Use of improved UNRES force field and replica-exchange molecular dynamics in physics-based template-free and data-assisted prediction of protein structures. 13th meeting Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction (CASP13), Riviera Maya, Mexico, 1-4.12.2018, pp.183-184.
17. Karczyńska AS, Zięba K, Uciechowska U, Mozolewska MA, Krupa P, **Lubecka EA**, Lipska AG, Sikorska C, Samsonov SA, Sieradzan AK, Giełdoń A, Liwo A, Ślusarz R, Ślusarz M, Lee J, Joo K, Czaplewski C (**2018**) Use of the coarse-grained UNRES force field in template-assisted and data-assisted prediction of protein structures. 13th meeting Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction (CASP13), Riviera Maya, Mexico, 1-4.12.2018, pp. 86-87.
18. **Lubecka EA***, Liwo A (**2018**) Replica exchange coarse-grained molecular dynamics simulations of proteins with distance restraints. 4th Polish-Korean Conference on Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches, Iława, Poland, 9-13 September 2018, P17, pp. 46.
19. **Lubecka EA*** (**2017**) Chymotrypsin-like activity inhibition model of human 20S proteasome. 11th European Conference on Theoretical and Computational Chemistry, Barcelona, Spain, 04-07.09.2017, P39, pp. 133.
20. **Lubecka EA***, Liwo A (**2017**) Determination of the potentials of mean force for rotation about the O···O virtual bonds in O(1->3)-bonded polyglucose chains. Coarse graining of biomolecules and beyond - Molecular modeling workshop, Warsaw, Poland, 07.10.2017, P37, pp. 37.
21. Liwo A, Czaplewski C, Sieradzan AK, Krupa P, Mozolewska M, **Lubecka E**, Ganzynkowicz R, Lipska AG, Karczyńska A, Golon Ł, Zaborowski B, Ołdziej S (**2017**) UNRES, NARES, and SUGRES coarse-grained models - an introduction. Coarse graining of biomolecules and beyond - Molecular modeling workshop, Warsaw, Poland, 07.10.2017, P36, pp. 36.
22. **Lubecka EA**, Lipska AG, Sieradzan AK (**2016**) Use of modified UNRES force field and replica-exchange molecular dynamics in physics-based template-free prediction of protein structures. 12th meeting Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction (CASP12), Gaeta, Italy, 10-13.12.2016, pp. 71-72.
23. **Lubecka EA***, Liwo A (**2016**) Potential of Mean Force surfaces of model glucosyl disaccharide systems. Second Polish - Korean Conference on *Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches*, Leźno, Gdansk, Poland, 28.05-01.06.2016, P15, pp. 54.
24. **Lubecka EA***, Liwo A (**2016**) New UNRES package with Fortran 90. Second Polish - Korean Conference on *Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches*, Leźno, Gdansk, Poland, 28.05-01.06.2016, P16, pp. 55.

25. Liwo A, Sieradzan AK, Lipska AG, Ganzynkowicz R, **Lubecka E**, Czaplewski C (**2016**) The unified coarse-grained model for large-scale simulations of biological macromolecules. 16th KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul, Korea, 22-24 September 2016.

26. Jagieła D, Smalara K, Sieradzan A, **Lubecka E**, Liwo A, Czaplewski C (**2015**) UNRESPACK: a package for coarse-grained simulations of proteins: development and implementation. The First Korean-Polish Conference on Protein folding: theoretical and experimental approaches, Seoul, Korea, 24-28 May 2015.

27. Lubecka EA*, Sikorska E, Sobolewski D, Prahl A, Ciarkowski J (**2014**) Effect of arginine-8 configuration on conformation of vasopressin analogues and their interactions with liposomes. 33th European Peptide Symposium, Sofia, Bulgaria, 31.08-5.09.2014, Journal of Peptide Science, European Peptide Society and John Wiley & Sons, 20:S1, pp. S188-S189. ISSN 1075-2617.

28. Sikorska E, Wyrzykowski D, Szutkowski K, Greber K, **Lubecka E**, Zhukov I (**2014**) Membrane mimicking systems used in conformational analysis of short peptides: structure and dynamics of mixed micelle of dodecylphosphocholine and sodium dodecyl sulfate. 4th Annual Bio-NMR User Meeting Warsaw, Polska, 5-8.05.2014.

29. Lubecka EA*, Sikorska E, Sobolewski D, Prahl A, Ciarkowski J (**2014**) Model of anionic-zwitterionic micelle in conformational studies of vasopressin analogues. From Computational Biophysics to Systems Biology CBSB14, Uniwersytet Gdański, University of Oklahoma & CI TASK, Gdansk, Poland, 25-27.05.2014, P34.

30. Zhukov I, **Lubecka EA**, Popenda L, Stodus K, Jurga S (**2013**) Analysis of molecular dynamic the second catalytic cysteine half-domain (SCCH) from ubiquitin-activating enzyme E1 based on 15N relaxation data in solution. FEBS Journal, 38th Congress of the Federation-of-European-Biochemical-Societies (FEBS), 6-11.07.2013, Saint Petersburg, Russia, FEBS Journal, 280, (Suppl. 1), pp. 161.

31. Lubecka EA,* Sikorska E, Kasprzykowski F, Ciarkowski J (**2013**) Conformational studies of neurohypophyseal hormones analogues with glycoconjugates by NMR spectroscopy. Programme and Abstracts, 22nd Polish Peptide Symposium 1-5.09.2013, Kudowa Zdrój, (C) Department of Bioorganic Chemistry, Wrocław University of Technology, 2013, P51, pp. 109. ISBN: 978-83-7493-783-2.

32. Lubecka EA*, Sikorska E, Sobolewski D, Prahl A, Ciarkowski J (**2013**) Conformational analysis of arginine- and D-arginine-vasopressin, and their inverso analogues in a membrane-mimicking environment by NMR. Programme and Abstracts, 22nd Polish Peptide Symposium 1-5.09.2013, Kudowa Zdrój, (C) Department of Bioorganic Chemistry, Wrocław University of Technology, 2013, P52, pp. 110. ISBN: 978-83-7493-783-2.

33. Rosińska-Kleina I, **Lubecka E**, Maciejewska N, Szymańska A (**2012**) New tryptophan variants as potent(ial) tools in folding studies of cystatin C. 16th Polish-Swedish Meeting on Human Cystatins, Umea, Sweden, 11-12.06.2012.

34. Lubecka E, Stodus K, Stanek J, Ciarkowski J, Kozminski W, Zhukov I (**2012**) Structural alterations during ubiquitin-activating process. Analysis of the intermediate of catalytic half-domain from E1 enzyme with covalently bonded ubiquitin by NMR spectroscopy. ICMRBS 2012, the XXVth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, 19-24.08.2012, Lyon, France, P309, pp. 463.

35. Lubecka EA*, Sikorska E, Kasprzykowski F, Sobolewski D, Ciarkowski J (**2012**) Vasopressin and vasotocin - NMR studies in a membrane-mimicking environment. 32th

European Peptide Symposium, Athens, Greece, 2-7.09.2012, Abstract P318 Journal of Peptide Science 18:S1, pp. S172-3.

36. Sikorska E, **Lubecka EA**, Greber K, Zhukov I (**2012**) Membrane mimicking systems used in conformational analysis of short peptides acting at the cell membrane interface: structure and dynamics of mixed micelle of dodecylphosphocholine and sodium dodecyl sulfate. 3rd Annual East-NMR User Meeting, Laško, Slovenia, November 13-16, 2012: Programme and Book of Abstracts, pp. 82.

37. Lubecka EA*+, Lozhko D, Kazimierczuk K, Zawadzka-Kazimierczuk A, Koźmiński W, Kornelyuk AI, Zhukov I, Ciarkowski J (**2011**) 4-D NMR-based backbone asignments and structural analysis of the endothe-lial monocyte activating polypeptide 2 (EMAP-II). Programme and Abstracts, 21 Polish Peptide Symposium 4-8.09.2011, Supraśl, (C) Department of Organic Chemistry, Medical Univ. Białystok, Poland, 2011, L16, pp. 32.

38. Lubecka EA, Kazimierczuk K, Zawadzka-Kazimierczuk A, Stanek J, Stodus K, Ciarkowski J, Kozminski W, Zhukov I (**2011**) Structural analysis of the second catalytic cysteine half-domain (SCCH) from mouse ubiquitin-activating enzyme E1 based on NMR data in solution. Acta Biochimica Polonica, 58, suppl 1/2011, 8th Parnas Conference, Warsaw, Poland, 27-31.08.2011, P7.53.

39. Lubecka EA*, Stodus K, Zhukov I, Ciarkowski J (**2011**) Backbone assignments and structural analysis of the second catalytic cysteine half-domain (SCCH) of mouse ubiquitin-activating enzyme E1. EUROMAR 2011, Magnetic Resonance Conference, 21-25.08.2011, Frankfurt am Main, Germany, Cuvillier Verlag Goettingen, ISBN 978-3-86955845-5, So659, pp. 304.

40. Lubecka E*, Sikorska E, Kwiatkowska A, Ciarkowski J (**2010**) NMR studies of vasopressin analogues modified with indoline-2-carboxilic acid in position 2 in the dodecylphosphocholine micelle. 31th European Peptide Symposium, Copenhagen, Danmark, 4-9.09.2010, Abstract P337 Journal of Peptide Science 16:S1, pp. S155.

41. Lubecka E*, Sikorska E, Kwiatkowska A, Ciarkowski J (**2009**) Conformational studies of arginine vasopressin analogues modified at position 2 with D-α-2-indanylglycine (D-Igl). Programme and Abstracts, XX Polish Peptide Symposium 06-10.09.2009, Władysławowo, (C) Polish Peptide Community, Gdańsk, P59, pp. 121.

42. Kumirska J, **Lubecka E**, Dziadziuszko H, Czerwicka M, Paszkiewicz M, Gołębiowski M, Kunikowska D, Stepnowski P (**2009**) Heterogeneity structure of the O-polysaccharide chain isolated from Salmonella Telaviv lipopolysaccharide. 15th European Carbohydrate Symposium Book of Abstracts, 19-24.07.2009, Vienna, Austria, PB 023, pp. 379.

43. Kumirska J, **Lubecka E**, Kotlewska N, Czerwicka M, Paszkiewicz M, Gołębiowski M, Dziadziuszko H, Kunikowska D, Stepnowski P (**2009**) Application of chromatographic methods for determination of the heterogeneity structure of Salmonella Telaviv O-polysaccharide. The XXXIInd Symposium „Chromatographic Methods Of Investigating The Organic Compounds" Book of Abstracts, 03-05.06.2009, Katowice, pp. 48.

5. **Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

Moja praca naukowa i zdobywanie doświadczenia zawodowego rozpoczęły się już w trakcie moich pięcioletnich studiów magisterskich na kierunku Ochrona Środowiska, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. W trakcje studiów aby poszerzyć swoją wiedzę i umiejętności odbyłam dwie praktyki zawodowe: jedną w Laboratorium Oczyszczalni Ścieków Wschód Saur Neptun Gdańsk S.A. (analiza fizyko-chemiczna ścieków i osadów ściekowych), drugą w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Specjalistycznego Św. Wojciecha-Adalberta w Gdańsku (poznanie procedur laboratoryjnych w następujących pracowniach: hematologicznej, badań CITO, badań immunologicznych, badań koagulologicznych oraz biochemicznej). Studia magisterskie ukończyłam w 2008 roku z oceną bardzo dobry. Pracę magisterską pod tytułem "Określenie wybranych elementów struktury pierwszorzędowej antygenu somatycznego bakterii Salmonella Telaviv" wykonałam w Katedrze Analizy Środowiska pod kierunkiem dr Jolanty Kumirskiej. Wyniki analiz biomolekuł uzyskane przeze mnie w trakcie prac nad pracą magisterską zaowocowały dwiema publikacjami w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (Dziadziuszko H, i inni. *FEMS Microbiol. Lett.* 2012, 326:55; Kumirska J, i inni. *Biochemistry (Moscow)* 2011, 76:780). W trakcie studiów ukończyłam również międzynarodowy kurs "A Sustainable Baltic Region" prowadzony we współpracy z Uniwersytetem w Uppsali w ramach programu "The Baltic University Programme".

Po studiach postanowiłam spełnić swoje marzenie o podjęciu pracy naukowej - rozpoczęłam Studia Doktoranckie Chemii i Biochemii przy Wydziale Chemii UG. W ich trakcie, pod kierunkiem prof. dra hab. Jerzego Ciarkowskiego, prowadziłam badania mające na celu analizę strukturalną krótkich peptydów - analogów hormonów neuroprzysadkowych - oraz 276-aminokwasowego białka - drugiej cysteinowej pół-domeny katalitycznej (ang. Second Catalytic Cysteine Half-domain, SCCH) enzymu E1 aktywującego ubikwitynę myszy. Podczas przeprowadzonych badań analogów hormonów neuroprzysadkowych wykorzystałam symulacje w pełnoatomowym polu siłowym AMBER oraz różne techniki spektroskopii NMR: widma jedno- (^{1}H NMR) oraz dwuwymiarowe (dqf-COSY, NOESY, ROESY i TOCSY). Cześć z tych badań była prowadzona w ramach przyznanego mi i kierowanego przeze mnie projektu PRELUDIUM1 (2011/01/N/ST4/05175, Narodowe Centrum Nauki), pt. "Analiza konformacyjna wybranych analogów hormonów neuroprzysadkowych w

środowisku imitującym błony biologiczne” (okres realizacji projektu: 13.12.2011 - 12.12.2014). Do analizy białka SCCH wykorzystałam widma dwu- ($^{1}H/^{13}C$ HSQC i $^{1}H/^{15}N$ HSQC), trój- (HN(CO)CA, HNCA, HN(CO)CACB i HNCACB) oraz czterowymiarowe (CN-NOESY i HCCH-TOCSY). (**4.3.C.1**) Moją wiedzę o technikach NMR pogłębiłam podczas dwóch zagranicznych staży naukowych w Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry (Lublana, Słowenia), które odbyłam w trakcie studiów doktoranckich. Pierwszy ze staży odbyłam w 2011 roku spędzając 3 miesiące (7 luty - 9 maj) w ramach programu wymiany studentów Erasmus oraz jako wizytujący naukowiec w ramach projektu EAST-NMR nr 228461 pt: „Membrane mimicking systems used in conformational analysis of short peptides acting at the cell membrane interface: structure and dynamics of mixed micelle of dodecylphosphocholine and sodium dodecyl sulphate”. Kolejny raz byłam w Slovenian NMR Centre w 2012 roku (18 czerwiec - 31 sierpień) w finansowanym przez Federację Europejskich Towarzystw Biochemicznych 2,5 miesięcznym stażu w ramach FEBS Collaborative Experimental Scholarship for Central & Eastern Europe. Moja praca w trakcie staży obejmowała analizę strukturalną białek z wykorzystaniem technik NMR, w tym widm trój- oraz czterowymiarowych.

Dnia 9 kwietnia 2014 roku obroniłam rozprawę doktorską zatytułowaną „1D-4D NMR w analizie struktury i konformacji biomolekuł: od analogów wazopresyny do drugiej cysteinowej pół-domeny katalitycznej enzymu E1 aktywującego ubikwitynę” i uzyskałam stopnień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii. Wyniki badań uzyskane w trakcie prac nad rozprawą doktorską opublikowałam w trzech artykułach naukowych w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (Lubecka E, i inni. *Biophysical Chemistry* 2010, 15:139; Lubecka EA, i inni. *Chemical Biology & Drug Design* 2012, 79:1033; Lubecka EA, i inni. *Journal of Peptide Science* 2014, 20: 406), dwóch artykułach pokonferencyjnych (Lubecka EA, i inni. *Peptides 2012. Proceedings of the 32th European Peptide Symposium*, pp. 564-5; Lubecka EA, i inni. *Peptides 2014. Proceedings of the 33th European Peptide Symposium*, pp. 176-7) oraz zaprezentowałam na 5 konferencjach.

Jednocześnie, chcąc rozwijać swoje inne pasje i zainteresowania oraz zdobyć dodatkowe wykształcenie, w 2008 roku rozpoczęłam studia inżynierskie na kierunku Informatyka na Wydziale Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej w Gdańsku. Tytuł zawodowy inżyniera uzyskałam w roku 2013, kończąc te studia z oceną celującą, z wyróżnieniem oraz Złotą Odznaką Absolwenta Politechniki Gdańskiej. Ponadto otrzymałam Dyplom Dziekana Wydziału Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej za wybitne wyniki w nauce. Pracę dyplomową pod tytułem "Program

Sparky: analiza wizualizacji informacji oraz rozszerzenie funkcjonalności o nową metodę przypisywania sygnałów NMR alifatycznych łańcuchów bocznych peptydów i białek" wykonałam pod kierunkiem dr inż. Marcina Kulawiaka. W pracy inżynierskiej, łącząc moje zainteresowania naukowe ze zdobytymi praktycznymi umiejętnościami programistycznymi, stworzyłam dwie działające niezależnie nakładki rozszerzające funkcjonalność programu SPARKY: ScA4D_curr (wykorzystującej widma 4D: CN-NOESY i HCCH-TOCSY) oraz ScA4D_prev (wykorzystującej widma 4D: HCC(CO)NH i HCCH-TOCSY).

(**4.3.C.2**) Po doktoracie rozpoczęłam współpracę naukową z prof. Adamem Liwo z Katedry Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Najpierw (w okresie od 01.07.2014 r. do 31.10.2015 r.), na stanowisku specjalisty analityka ds. projektu Pl-Grid NG, w Centrum Informatycznym Trójmiejskiej Akademickiej Sieci Komputerowej, Politechnika Gdańska w projekcie: „Dziedzinowe usługi nowej generacji w infrastrukturze PL-Grid dla Polskiej Nauki" z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, gdzie jako członek zespołu wdrażającego usługę UNRES modelowania gruboziarnistego białek do infrastruktury PL-Grid, przepisałam kod programu UNRES w formie modularnej. Następnie, jako adiunkt w Instytucie Informatyki na Wydziale Matematyki, Fizyki i Informatyki UG (lata 2015-2020), kontynuowałam tę współpracę jako wykonawca w następujących projektach z Narodowego Centrum Nauki, których kierownikiem był prof. A. Liwo:

- MAESTRO3 (2012/06/A/ST4/00376), pt.: "Jednolity model gruboziarnisty makromolekuł biologicznych oparty o średniopolowe oddziaływania multipol – multipol" - od 2015 do 2018 roku;
- OPUS13 (2017/25/B/ST4/01026), pt.: "Zwiększenie globalnej i lokalnej dokładności gruboziarnistego modelu UNRES białek oraz jego rozszerzenie na symulacje bardzo dużych układów białkowych i racemizację reszt aminokwasowych" - od 2018 do 2021 roku.

(**4.3.C.3**) W 2019 roku zostałam zaproszona przez prof. U.H.E. Hansmanna jako wizytujący naukowiec na Wydział Chemii i Biochemii Uniwersytetu Oklahomy, (Norman, OK, USA). Podczas tego trzymiesięcznego stażu (30.04 - 02.08.2019 r.) zajmowałam się rozwijaniem oprogramowania tworzonego w zespole - dynamiki molekularnej z wymianą replik z tunelowaniem (w języku python); oraz analizą oddziaływań krótkich fragmentów RNA z ludzkim białkiem prionowym.

Od października 2020 roku pracuję na Wydziale Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego. (**4.3.C.4**) Od tego czasu, pozostając w nurcie zainteresowań naukowo-badawczych

dotyczących modelowania struktury i oddziaływań biomolekuł zajęłam się wykorzystaniem metod uczenia maszynowego do przewidywania położenia atomów wodoru, azotu i tlenu łańcucha głównego oraz bocznego reszt aminokwasowych w białkach na podstawie tzw. "śladu Cα". Nad tymi zagadnieniami współpracuję z prof. Marcinem Kulawiakiem z Wydziału ETI PG.

(**4.3.C.5**) Od 2022 roku jestem także jednym z czterech głównych wykonawców po stronie polskiej w projekcie z Narodowego Centrum Nauki pod kierownictwem prof. A. Liwo SHENG2 (2021/40/Q/ST4/00035), pt.: "Modelowanie, wspomagane przez dane doświadczalne, struktury zespołów statystycznych białek wewnętrznie nieuporządkowanych oraz ich asocjacji". (**4.3.C.6**) W okresie od 04.10.2022 do 31.05.2023 roku pracowałam na stanowisku naukowym (typu post-doc) w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w ramach realizacji projektu PathoGelTrap (Horyzont 2020, Nr 899616). Zajmowałam się modelowaniem i analizą tworzenia się tzw. "kropli białkowych" (agregatów białek wewnętrznie nieuporządkowanych, ang. Intrinsically Disordered Proteins, IDP) służących do wychwytywania toksyn i patogenów z hodowli ryb m. in. łososia. W ramach moich prac m. in. zoptymalizowałam modularyzację i zrównoleglenie kodu (w języku Fortran77) wykorzystywanego do powyższych celów - gruboziarnistego pola siłowego opartego na modelu pseudo niewłaściwych kątów dwuściennych (ang. Pseudo-Improper-Dihedral model, PID). Uzyskałam ponad 4-krotne przyspieszenie działania programu.

(**4.3.C.7**) Równolegle do powyższych badań, na przestrzeni kilku ostatnich lat brałam aktywny udział w w prestiżowym międzynarodowym konkursie na przewidywanie struktury białek „Community Wide Experiment on the Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction” (CASP), czego efektem są liczne artykuły naukowe których jestem współautorem:

- byłam jednym z głównych wykonawców w zespole prof. Adama K. Sieradzana (Wydział Chemii UG) w konkursie CASP12 z 2016 roku, w trakcie którego wykazaliśmy poprawę jakości przewidywanych struktur z wykorzystaniem pola siłowego UNRES po uwzględnieniu efektu ekranowania (Sieradzan AK, Lipska AG, Lubecka EA *J. Mol. Graph. Model.* 2018, 79:118)
- brałam udział w międzynarodowym projekcie "WeFold" kierowanym przez Silvię Crivelli, Lawrence Berkeley Lab, Department of Computer Science, University of California, Davis, USA - wykorzystywałam dane na temat kontaktów udostępnione przez zagranicznych współpracowników do symulacji białek konkursowych w polu

siłowym UNRES w ramach podzespołu kierowanego przez prof. Adama Liwo (Wydział Chemii UG) w konkursie CASP13 w 2018 roku (Lubecka EA, i inni. *J. Mol. Graph. Model.* 2019, 26:154; Karczyńska AS, i inni. *J. Chem. Inf. Model.* 2020, 60:1844 oraz Fajardo JE, i inni. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2019, 87:1283).

- w 2020 roku byłam kierownikiem grupy "UNRES-contact" w konkursie CASP14 (Kryshtafovych A, i inni. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2021, 89:1987 oraz Antoniak A, i inni. *J. Mol. Graph. Model.* 2021, 108: 108008; pierwszy z powyższych artykułów został wyróżniony przez wydawnictwo Wiley jako "Top Downloaded Article" w 2021 roku, tj. jako jeden z najczęściej pobieranych artykułów w ciągu pierwszych 12 miesięcy od publikacji, wśród prac opublikowanych w okresie 01.01.2021 - 31.12.2021).

(**4.3.C.8**) Jednocześnie, w latach 2018-2022, brałam również udział w międzynarodowym konkursie "Critical Assessment of PRediction of Interactions" (CAPRI) na przewidywanie oddziaływań białko-białko w kompleksach, organizowanym przez zespół Protein Data Bank na Europę (PDBe). Byłam członkiem zespołów kierowanych przez prof. A. Liwo i C. Czaplewskiego z Wydziału Chemii UG, oraz kierownikiem zespołu UNRES-contact w 2020 roku. Współpraca ta zaowocowała następującymi artykułami naukowymi: Lensink MF, i inni. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2019, 87:1200; Lensink MF, i inni. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* 2021, 87(12): 1283 oraz Lensink MF, i inni. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* 2023, przyjęty do druku. Pierwszy z powyższych artykułów został wyróżniony przez wydawnictwo Wiley jako "Top Downloaded Article" w 2020 roku, tj. jako jeden z najczęściej pobieranych artykułów w ciągu pierwszych 12 miesięcy od publikacji, wśród prac opublikowanych w okresie 01.01.2020 - 31.12.2020.

(**4.3.C.9**) Ponadto współpracowałam z profesorem Gaetano Montelione z Rensselaer Polytechnic Institute, USA, w ramach projektu „NEF and wwPDB Restraint Validation”, mającym na celu przetestowanie i rozpowszechnienie nowego formatu danych z eksperymentu NMR oraz dostosowanie aktualnie używanych programów do jego wykorzystywania. Wykonany przeze mnie zakres prac obejmował wprowadzenie nowego formatu danych NMR do pakietu UNRES oraz przeprowadzenie szeregu symulacji z wykorzystaniem udostępnionych danych.

Jestem także laureatem wielu nagród i wyróżnień. Najważniejsze z nich przedstawiałam poniżej.

Nagrody i stypendia związane z działalnością naukową:

1 Nagroda Rektora PG (indywidualna) II-go (za 2021 rok) i III-go (za 2022 rok) stopnia za wybitne osiągnięcia naukowe

2 Wykład na zaproszenie dla grupy prof. G. Montelione z Rensselaer Polytechnic Institute, USA, 04.05.2022

3 Wykład na zaproszenie na międzynarodowej konferencji "*4th International Conference on Mathematical & Computational Medicine*", Riviera Cancun, Meksyk, 3-7.12.2018

4 Stypendium dla doktorantów w ramach projektu "Kształcimy najlepszych – kompleksowy program rozwoju doktorantów, młodych doktorów i akademickiej kadry dydaktycznej Uniwersytetu Gdańskiego", realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki Priorytetu IV, Działania 4.1, Poddziałania 4.1.1, finansowanego z Europejskiego Funduszu Społecznego (31.01.2013)

5 Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia na rok akademicki 2012/2013 dla doktorantów (14.12.2012)

6 Stypendium doktoranckie z Dotacji Podmiotowej na Dofinansowanie Zadań Projakościowych na Uniwersytecie Gdańskim w roku akademickim 2012/2013 (14.11.2012)

7 Stypendium dla Najlepszych Doktorantów Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego na rok akademicki 2012/2013 (7.11.2012)

8 Stypendium wyjazdowe od organizatorów konferencji 32th European Peptide Symposium (11.05.2012)

9 Stypendium wyjazdowe Federacji Europejskich Towarzystw Biochemicznych (FEBS), sfinansowanie zagranicznego stażu naukowego (20.04.2012)

10 Stypendium wyjazdowe od organizatorów konferencji EUROMAR 2011 (03.05.2011)

11 Stypendium wyjazdowe jako wizytujący naukowiec w Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry, (Lublana, Słowenia) w ramach projektu z EAST-NMR nr: 228461 (2011)

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych

Moje doświadczenie dydaktyczne zaczęłam zdobywać już w trakcje studiów doktoranckich, prowadząc zajęcia z 4 przedmiotów na Wydziale Chemii UG (lata 2009-2013). Następnie, jako adiunkt w Instytucie Informatyki na Wydziale Matematyki, Fizyki i Informatyki UG (lata 2015-2020), prowadziłam zajęcia z 7 przedmiotów, w tym dla 5 z nich opracowałam autorskie materiały zajęciowe (zarówno treści wykładów jak i instrukcje do ćwiczeń laboratoryjnych). Prowadzone przeze mnie zajęcia na Wydziale Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki PG (lata 2020-2023) obejmowały 11 przedmiotów, w tym dla 3 z nich również opracowałam autorskie materiały zajęciowe. Zestawienie wszystkich prowadzonych przedmiotów zamieściłam w Tabeli 1. Chcąc podnieść swoje kwalifikacje ukończyłam 40 godzinne szkolenie/warsztaty z prawidłowej emisji i higieny głosu dla nauczycieli akademickich UG (28.04 - 05.06.2017 r.). Ponadto niedawno ukończyłam także następujące warsztaty na Politechnice Gdańskiej: dnia 20.06.2023 roku z "Język angielski w naukach technicznych" (8 godzin) oraz w dniach 30-31 maja 2023 roku - "Emisja głosu" (16 godzin).

Tabela 1. Prowadzone zajęcia dydaktyczne dla studentów.

Nazwa przedmiotu	Typ prowadzonych zajęć	Kierunek	
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego			
Spektroskopia chemiczna	ćwiczenia laboratoryjne oraz audytoryjne	Chemia	I stopień
Spektrochemia	ćwiczenia audytoryjne	Chemia	II stopień
Technologia informacyjna	ćwiczenia laboratoryjne	Ochrona Środowiska	I stopień
Wybrane aspekty analizy biomolekuł	ćwiczenia audytoryjne	Chemia	II stopień
Wydział Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego			
Inżynieria oprogramowania *	wykład oraz ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	I stopień
Środowisko programisty *	wykład oraz ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	I stopień
Wstęp do programowania	ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	I stopień
Języki programowania *	wykład oraz ćwiczenia	Informatyka	I stopień

	laboratoryjne		
Projekt zespołowy *	wykład oraz ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	I stopień
Projekt zespołowy *	wykład oraz ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	II stopień
Seminarium licencjackie	seminarium	Informatyka	I stopień
Wydział Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej			
Technologies of Spatial Data Analysis and Processing *	wykład i ćwiczenia laboratoryjne	Szkoła Doktorska: Informatyka Techniczna i Telekomunikacja	
Programowanie obiektowe	wykład, ćwiczenia laboratoryjne oraz projekt	Informatyka	I stopień
Objective programming *	wykład i ćwiczenia laboratoryjne	Technologie Kosmiczne i Satelitarne / Engineering and Management of Space Systems	II stopień
Techniki obliczeniowe w systemach geoprzestrzennych *	wykład i ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	II stopień
Mobilne systemy operacyjne	ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	I stopień
Mobilne aplikacje multimedialne	ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	II stopień
Systemy informacji przestrzennej	ćwiczenia laboratoryjne	Informatyka	I stopień
		Zielone technologie i monitoring	II stopień
Geographic Information Systems	ćwiczenia laboratoryjne	Green Technologies and Monitoring	II stopień
Telemonitoring środowiska i systemy GIS	ćwiczenia laboratoryjne	Elektronika i Telekomunikacja	I stopień
Technologie przetwarzania danych przestrzennych	ćwiczenia laboratoryjne	Technologie Kosmiczne i Satelitarne	II stopień
Spatial Data Processing Technologies	ćwiczenia laboratoryjne	Technologie Kosmiczne i Satelitarne (Engineering and Management of Space Systems)	II stopień

* opracowanie materiałów zajęciowych

Opieka nad studentami:

Od 2015 roku do dnia dzisiejszego pełniłam rolę recenzenta kilku prac magisterskich oraz wielu prac licencjackich. Uczestniczyłam jako członek komisji w egzaminach licencjackich, inżynierskich oraz magisterskich. Pracując w Instytucie Informatyki UG (lata 2015-2020) byłam opiekunem 15 prac licencjackich (34 studentów):

- Marcin Kozina "Porównanie metod klasteryzacji wraz z eksperymentami w języku R"
- Adam Kaszubowski "Kalkulator wymienników diabetycznych na urządzenia z systemem Windows 10 oraz Windows 10 mobile"
- Maja Drzewicka i Dawid Darznik "Edytor wirtualnych książek MyBook"
- Artur Koliński, Łukasz Mielewczyk, Jarosław Mokrzycki i Michał Tyczyński "Aplikacja na Windows Phone 10 do budzenia i wyświetlania prognozy pogody"
- Maciej Posłuszny i Konrad Olobry "Wieloplatformowa aplikacja desktopowa do komunikacji między graczami League of Legends"
- Sławomir Rzeppa, Adam Chlebba, Marcin Hallman i Michał Górski "CyberCafe - aplikacja do zarządzania kafejkami internetowymi"
- Mateusz Breza, Mateusz Ciesielski i Bartosz Wiśniewski "Aplikacja webowa wspierająca zarządzanie logistyczne"
- Damian Kasztelan i Sebastian Matyjas "Trener personalny - aplikacja webowa do zarządzania treningami indywidualnymi"
- Krzysztof Stelmach, Martin Zelek i Robert Knop "Uniwersalny system webowy do zapisów na wizyty"
- Artur Radomski "Internetowy kreator biuletynów informacji elektronicznej"
- Piotr Kawa i Szymon Świstun "Wieloplatformowy komunikator oparty o bezpośrednią wymianę wiadomości z użyciem blokowego szyfrowania RSA"
- Damian Kalinowski i Rafał Lewandowski "Aplikacja internetowa w Ruby on Rails do aukcji groszowych"
- Patryk Pobłocki i Radosław Gołuński "Internetowy serwis społecznościowy do udostępniania zdjęć - Pin!t"
- Tomasz Cabaj, Maksymilian Kicki i Patryk Adler "Aplikacja internetowa do nauki programowania w języku C"
- Dawid Cwilik i Mateusz Knitter "LifeManager - Internetowy organizer czasu i zadań wykorzystujący Representational State Transfer wraz z systemem autentykacji JSON Web Tokens"

Obecnie pełnie rolę promotora dwóch prac magisterskich (pisanych w języku angielskim): inż. Michała Kowalewskiego, pt. "Designing a method of estimating the position of protein side chains atoms using artificial intelligence methods" oraz inż. Justyny Jelińskiej pt. "Reconstruction of all-atom structure of selected amino acids based on coarse-grained UNRES model using artificial intelligence methods".

6.2. Informacja o działalności popularyzującej naukę

Brałam aktywny udział w propagowaniu nauki wśród dzieci i młodzieży uczestnicząc na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w realizacji IX (25-29.05.2011 r.) oraz X (24-25.05.2012 r.) Bałtyckiego Festiwalu Nauki. Przedstawiłam wyniki swoich badań podczas wielu konferencji naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym - 43 wystąpień konferencyjnych, w tym 32 na konferencjach międzynarodowych. Ponadto jestem autorem artykułu popularnonaukowego pt. "Chemia w komputerze" w kwartalniku Laborant (nr 9/2014, s. 26-34).

6.3. Informacja o działalności organizacyjnej

- Review editor w czasopiśmie Frontiers in Molecular Biosciences (ISSN 2296-889X, IF: 6.113) od stycznia 2023.
- Członek Komitetu Naukowego konferencji „Wpływ młodych naukowców na osiągnięcia polskiej nauki”, VI edycja, Gdańsk 25.04.2014.
- Opiekun roku studentów na kierunku Informatyka (studia licencjackie i magisterskie) w latach 2015-2020 w Instytucie Informatyki UG.
- Członek Komisji Rekrutacyjnej Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki UG na kierunek Informatyka (I i II stopień studiów stacjonarnych i niestacjonarnych), na rok akademicki 2017/2018.
- Członek Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (od 2011).
- Członek Europejskiego Towarzystwa Peptydowego (od 2010).
- **Kierownik i główny wykonawca projektów:**
  1. PRELUDIUM1 (2011/01/N/ST4/05175, Narodowe Centrum Nauki), pt.: "Analiza konformacyjna wybranych analogów hormonów neuroprzysadkowych w środowisku imitującym błony biologiczne”, 13.12.2011 - 12.12.2014 r.

2. Badania Młodych Naukowców (BMN 538-5300-B476-17, Wydział Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego), pt.: "Badanie mechanizmu inhibicji aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu 20S człowieka", 01.06.2017 - 31.12.2017 r.
3. Badania Młodych Naukowców (BMN 539-5300-B347-19, Wydział Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego), pt.: "Wprowadzenie nowej funkcji na więzy odległościowe do pełnoatomowego pola siłowego AMBER", 01.06.2019 - 31.12.2019 r.

- **Wykonawca w projektach:**
  1. Wizytujący naukowiec w projekcie EAST-NMR nr 228461, Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry, Lublana, Słowenia, "Membrane mimicking systems used in conformational analysis of short peptides acting at the cell membrane interface: structure and dynamics of mixed micelle of dodecylphosphocholine and sodium dodecyl sulfate" (kierownik: dr. Emilia Sikorska, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański), 22.04 - 5.05.2011 r.
  2. Specjalista analityk ds. projektu Pl-Grid NG, Politechnika Gdańska, praca w projekcie: „Dziedzinowe usługi nowej generacji w infrastrukturze PL-Grid dla Polskiej Nauki” z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego (kierownik podprojektu: prof. A. Liwo, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański), 01.07.2014 - 31.10.2015 r.
  3. Wykonawca w projekcie MAESTRO3 (2012/06/A/ST4/00376, Narodowe Centrum Nauki) "Jednolity model gruboziarnisty makromolekuł biologicznych oparty o średniopolowe oddziaływania multipol – multipol" (kierownik: prof. A. Liwo, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański), 26.03.2013 - 25.03.2018 r.
  4. Wykonawca w projekcie OPUS13 (2017/25/B/ST4/01026, Narodowe Centrum Nauki) "Zwiększenie globalnej i lokalnej dokładności gruboziarnistego modelu UNRES białek oraz jego rozszerzenie na symulacje bardzo dużych układów białkowych i racemizację reszt aminokwasowych” (kierownik: prof. A. Liwo, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański), 03.01.2018 - 02.06.2021 r.
  5. Wykonawca w projekcie PathoGelTrap (Horyzont 2020, Nr 899616) w na stanowisku typu "postdoc" (kierownik: dr M. Chwastyk, Instytut Fizyki Polskiej Akademii Nauk, Warszawa), 04.10.2022 - 31.05.2023 r.
  6. Jeden z czterech głównych wykonawców po stronie polskiej w projekcie SHENG2 (2021/40/Q/ST4/00035, Narodowe Centrum Nauki) "Modelowanie, wspomagane

przez dane doświadczalne, struktury zespołów statystycznych białek wewnętrznie nieuporządkowanych oraz ich asocjacji" (kierownik: prof. A. Liwo, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański), 01.02.2022 - 31.01.2025 r.

- **Kierownik grantów obliczeniowych** w infrastrukturze PLGrid:
  1. plgunres2022 (PLG/2022/015276) "Protein-DNA interaction modeling with UNRES/NARES-2P force fields", przyznane zasoby obliczeniowe: 10 000 000 godzin, 15.01.2022 - 14.01.2023 r.
  2. plgunres2021 (PLG/2021/014363) "NMR-data-assisted protein-structure modeling with UNRES force field", przyznane zasoby obliczeniowe: 2 500 000 godzin, 09.01.2021 - 08.01.2022 r.
  3. unres19 (PLG/2020/013315) "Testy gruboziarnistego pola siłowego UNRES do symulacji białek z wykorzystaniem danych eksperymentalnych", przyznane zasoby obliczeniowe: 12 500 000 godzin, 02.01.2020 - 01.01.2021 r.
  4. asunres18 (PLG/2018/012000) "Testy gruboziarnistego pola siłowego UNRES do symulacji białek z wykorzystaniem danych eksperymentalnych (NMR, SAXS)", przyznane zasoby obliczeniowe: 7 500 000 godzin, 11.11.2018 - 10.11.2019 r.
  5. xunres (PLG/2018/011954) "Symulacje komputerowe białek z wykorzystaniem modelu gruboziarnistego UNRES", przyznane zasoby obliczeniowe: 5 000 000 godzin, 25.10.2018 - 24.10.2019 r.
  6. casp13unres2 (PLG/2018/011703) "Kontynuacja testów gruboziarnistego pola siłowego UNRES do symulacji białek w eksperymencie CASP13", przyznane zasoby obliczeniowe: 750 000 godzin, 18.07.2018 - 17.09.2018 r.
  7. casp13unres (PLG/2018/011549) "Testy gruboziarnistego pola siłowego UNRES do symulacji białek w eksperymencie CASP13", przyznane zasoby obliczeniowe: 1 000 000 godzin, 20.05.2018 - 19.09.2018 r.

7. **Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.**

Moje dalsze plany naukowe związane są z dalszym rozwojem pola siłowego UNICORN oraz opracowaniem podejścia wieloskalowego do analizy struktury, dynamiki i oddziaływań biomolekuł. Stworzone podejścia i metody będę weryfikować w oparciu o m. in. dane dostarczone przez współpracujące grupy. Moje dalsze plany przedstawiają się następująco:

- Opracowany przeze mnie i wprowadzony do pola siłowego UNRES, algorytm ESCASA sprawdził się w wyznaczaniu przybliżonego położenia protonów Hα i Hβ oraz protonu amidowego grupy peptydowej na podstawie położenia węgli α. Ponadto może zostać on wdrożony w każdym innym gruboziarnistym polu siłowym, które zachowuje informacje o położeniach węgli α - co ma miejsce w przypadku większości pól siłowych tego typu. Planuję rozszerzyć tę metodę o kolejne atomy: tlen karboksylowy i azot amidowy łańcucha głównego oraz atomy łańcuchów bocznych (dla których jako dodatkową informację użyję danych na temat położenia środka masy łańcucha bocznego - przechowywanego w modelu UNRES jako jedno z centrów oddziaływań (SC)).
- Równolegle planuję dalsze prace nad wykorzystaniem sieci neuronowych do przewidywania położeń atomów w białkach na podstawie tzw. "śladu Cα". Aktualnie uzyskane wyniki są motywujące, ale wyzwaniem wciąż pozostaje wprowadzenie tego podejścia bezpośrednio do pola siłowego UNRES.
- Planuję wprowadzić opracowane przez mnie podejście do symulacji z wykorzystaniem więzów z niejednoznacznych i/lub błędnych danych NMR do pełnoatomowego pola siłowego AMBER. Wprowadzona przeze mnie do pola siłowego UNRES funkcja typu Lorentza z płaskim dnem efektywnie wyklucza błędne/niepoprawne więzy NMR w trakcie symulacji, natomiast jej modyfikacja - logarytm sumy wykładniczych wyrażeń typu Lorentza - narzuca karę energetyczną tylko w przypadku niespełnienia ani jednego więzu z niejednoznacznego zbioru (spełnienie przynajmniej jednego nie narzuca żadnej kary energetycznej). Funkcje te pozwalają wyeliminować dane, które rażąco odbiegają od reszty oraz automatycznie wyselekcjonować poprawne dane z niejednoznacznego zbioru. Ze względu na efektywność powyższych podejść wprowadzenie ich do pola siłowego AMBER może pozwolić na otrzymanie struktur lepszej jakości (rozdzielczości), zwłaszcza zastosowane jako uzupełnienie po przeprowadzeniu symulacji w polu siłowym UNRES.
- Planuję prace nad dalszym rozwojem pola siłowego SUGRES-1P oraz NARES-2P, m. in. zparametryzować i dodać do pola siłowego SUGRES-1P kolejne grupy cukrów.

Emilia Lubecka

……..……..…….
(podpis wnioskodawcy)