



UNIwersytet
WARszawski

Wydział Chemii



Warszawa, 29 kwietnia 2024

Dr hab. Andrzej Sikorski, prof. ucz.
Pracownia Teorii Biopolimerów
Wydział Chemii
Uniwersytet Warszawski
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
mail: sikorski@chem.uw.edu.pl
tel.: 22 552 6366

**Ocena dorobku naukowego i osiągnięciu naukowego „Opracowanie nowych metod w modelowaniu biomolekuł na różnych poziomach rozdzielczości”
dr Emilii Lubeckiej w ramach postępowania habilitacyjnego**

Pani dr Emilia Lubecka jest absolwentem Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie ukończyła studia magisterskie w 2008 r. uzyskując stopień magistra ochrony środowiska na Wydziale Chemii w oparciu o pracę „Określenie wybranych elementów struktury pierwszorzędowej antygeny somatycznego bakterii Salmonella Telaviv”. Następnie w 2013 r. otrzymała tytuł zawodowy inżyniera informatyki na Wydziale Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej za pracę „Program Sparky: analiza wizualizacji informacji oraz rozszerzenie funkcjonalności o nową metodę przypisywania sygnałów NMR alifatycznych łańcuchów bocznych peptydów i białek”. Stopień doktora nauk chemicznych dr Lubecka uzyskała w 2014 r. na podstawie pracy „1D-4D NMR w analizie struktury i konformacji molekuł: od analogów wazopresyny do drugiej cysteinowej pół-domeny katalitycznej enzymu E1 aktywującego ubikwitynę” wykonanej pod kierunkiem prof. dr. hab. Jerzego Ciarkowskiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka pracy doktorskiej dotyczyła badania struktury krótkich peptydów, będących analogami hormonów neuroprzysadkowych zarówno za pomocą technik eksperymentalnych (jedno- i wielowymiarowy NMR) jak i symulacji komputerowej (metodą dynamiki molekularna). Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka nawiązała współpracę z grupą

prof. Adama Liwo z Pracowni Modelowania Molekularnego z Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. W latach 2014-2015 dr Lubecka była zatrudniona w projekcie PI-Grid NG jako specjalista analityk w Centrum Informatycznym Trójmiejskiej Akademickiej Sieci Komputerowej (CI TASK) na Politechnice Gdańskiej. Następnie od 2015 r. Habilitantka była adiunktem naukowo-dydaktycznym w Instytucie Informatyki na Wydziale Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego. Od 2020 r. dr Lubecka pracuje na Wydziale Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego. W latach 2022-2023 Habilitantka odbyła 8-miesięczny staż podoktorski w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, uczestnicząc w projekcie PathoGelTrap (program ramowy Horyzont 2020).

Dorobek naukowy dr Lubeckiej obejmuje w sumie 37 prac. Przed otrzymaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała 8 prac, w tym 3 w materiałach pokonferencyjnych (konferencje międzynarodowe); pozostałe 5 artykułów znalazło się w recenzowanych czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny czynnik wpływu (*Impact Factor*) wszystkich prac Habilitantki wyniósł $IF = 80$. Po uzyskaniu doktoratu dr Lubecka opublikowała 29 prac, w tym 3 rozdziały w monografiach naukowych i 1 pracę w materiałach pokonferencyjnych. Sumaryczny czynnik wpływu wyniósł $IF = 66$; nie jest to może wynik imponujący w dziedzinie bioinformatyki, ale przyzwoity. Dorobek naukowy dr Lubeckiej cieszy się umiarkowanym uznaniem środowiska naukowego, na co wskazuje liczba cytowań jej prac przez innych autorów (287/328/453, odpowiednio według Web of Science, Scopus i Google Scholar), a po pominięciu autocytowań – 241 cytowań (według WoS). Oznacza to średnio ok. 3,7 na jedną publikację. Zwrócić też należy uwagę na wskaźnik Hirscha ($H = 9/9/11$, Web of Science/Scopus/Google Scholar), a więc nie dość, że niezbyt wysoki, to obejmujący tylko ok. 14% wszystkich prac Autorki. Habilitantka wśród publikacji nie wyróżniła prac przeglądowych, ale trzeba odnotować 1 artykuł typu *MiniReview*. Wyniki swoich badań dr Lubecka zaprezentowała także na konferencjach naukowych. Na cały dorobek 43

wystąpień składa się 1 wykład na zaproszenie (na konferencji międzynarodowej), 4 komunikaty ustne (3 na konferencjach międzynarodowych 1 na konferencji krajowej) i 17 plakatów (13 na konferencjach międzynarodowych i 4 na konferencjach krajowych; założyłem, że te wystąpienia, które nie były ustne, to plakaty); w pozostałych 21 wystąpieniach dr Lubecka była więc tylko współautorem prac prezentowanych przez innych. Mało jest więc przede wszystkim dłuższych form, czyli wykładów na konferencjach.

Odnotować trzeba kilkakrotny udział dr Lubeckiej w prestiżowym konkursie CASP (Critical Assessment for Protein Structure Prediction): w 2016 r. w CASP12 w grupie prof. A. K. Sieradzana, w 2018 r. w CASP13 w grupie prof. A. Liwo oraz w 2020 r. w CASP14 i w 2022 r. w CASP15. W konkursie CAPRI (Critical Assessment of Prediction of Interactions) w 2018-2022 r. działała w grupie prof. prof. Liwo i Czaplewskiego, a w 2020 r. kierowała własną grupą.

Dr Lubecka nie podała informacji o recenzowaniu prac publikowanych w czasopiśmie naukowych; w wykazie osiągnięć można znaleźć jedynie wzmiankę o pełnieniu przez nią funkcji *Review Editor* w czasopiśmie *Frontiers in Molecular Biosciences*.

Trzeba także odnotować niewielką aktywność dr Lubeckiej w pozyskiwaniu środków finansowych na prowadzenie działalności badawczej i udział w fundowanych projektach. Była on bowiem kierownikiem tylko 1 grantu (NCN Preludium), głównym wykonawcą w 1 grantie (NCN SHENG2) oraz wykonawcą w 2 innych grantach (NCN Maestro3 i NCN Opus13); pomijam tu granty obliczeniowe w PLGrid dostępne praktycznie dla każdego oraz granty wewnątrzwydziałowe.

Oprócz wspomnianego wyżej stażu podoktorskiego w Instytucie Fizyki PAN dr Lubecka odbyła także krótkoterminowe staże podczas studiów doktoranckich: w 2011 r. 3-miesięczny (w ramach programu Erasmus) oraz 2½-miesięczny w 2012 r. (FEBS Collaborative Experimental Scholarship for Central & Eastern Europe), oba w Slovenian NMR Centre, National Institute of Chemistry w Lublanie w Słowenii. W 2019 r

Habilitantka przez 3 miesiące pracowała jako wizytujący naukowiec w grupie prof. U.H.E. Hansmanna na Wydziale Chemii i Biochemii Uniwersytetu Oklahomy w U.S.A.. Dwa pierwsze staże w Słowenii były poświęcone poznawaniu technik NMR do badania struktury białek. Trzeci staż, podoktorski w IF PAN, dr Lubecka poświęciła modelowaniu białek wewnątrznie nieuporządkowanych i rozwijaniu oprogramowania do tego służącego. Podczas czwartego stażu w U.S.A. dr Lubecka rozwijała oprogramowanie do symulacji komputerowej metodą dynamiki molekularnej. Wymiernym wynikiem tych staży była 1 publikacja po stażach w Słowenii i 1 publikacja z prof. Hansmannem.

Trzeba odnotować istotne osiągnięcia dr Lubeckiej w działalności dydaktycznej, na co składają się prowadzone przez nią różnorodne zajęcia: na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w latach 2009-2013 (4 przedmioty), na Wydziale Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego w latach 2015-2020 (7 przedmiotów) oraz na Wydziale Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej w latach 2020-2023 (11 przedmiotów). Habilitantka ma więc duże doświadczenie w prowadzeniu wszystkich rodzajów zajęć: ćwiczeń, laboratoriów, seminariów i wykładów. Pod opieką Habilitantki wykonano także 15 prac licencjackich, a obecnie jest ona kierownikiem 2 wykonywanych właśnie prac magisterskich. Wspomnieć wreszcie trzeba o udziale dr Lubeckiej w popularyzowaniu nauki, to jest o udziale w Bałtyckim Festiwalu Nauki w latach 2011-2012 oraz 1 publikacji popularnonaukowej. Do działalności organizatorskiej zaliczyć należy także członkostwo w Komitecie naukowym 1 konferencji krajowej oraz członkostwo w Polskim Towarzystwie Biochemicznym i Polskim Towarzystwie Peptydowym.

Podsumowując tę część oceny należy uznać dorobek naukowy Habilitantki za całkowicie wystarczający ze względów formalnych. Trzeba jednak podkreślić, że nie widać, by dr Lubecka gromadziła wokół siebie młodych naukowców i organizowała własny zespół badawczy, choćby dzięki pozyskiwaniu grantów. Należy podkreślić, że aktywność Habilitantki w obszarze organizacyjnym i dydaktycznym zdecydowanie

przyczynia się do wzmocnienia wniosku habilitacyjnego.

Habilitantka ze swoich prac powstałych po uzyskaniu stopnia doktora wybrała 12 i przedstawiła je w autoreferacie jako osiągnięcie naukowe „Opracowanie nowych metod w modelowaniu biomolekuł na różnych poziomach rozdzielczości”. Prace te charakteryzują się sumaryczną wartością czynnika wpływu $IF = 29$, a więc średnia przypadająca na publikację wynosi ok. 2,4, a więc trochę mniej niż dla całego dorobku dr Lubeckiej. Nie jest to wynik imponujący, zważywszy na fakt, że prace dotyczą bioinformatyki. 10 prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego jest na Liście Filadelfijskiej, a 2 prace (H3 i H5) znajdują się tylko na liście MEN. Można ustalić, że wszystkie te prace były cytowane 46 razy (29 razy bez autocytowań), ale tylko jedna praca (H6) miała ponad 10 cytowań, a prace H2, H9 i H11 w ogóle nie były cytowane (podobnie jak H3 i H5)! Ten wynik trzeba nazwać bardzo słabym osiągnięciem, zważywszy, że większość tych prac została opublikowana stosunkowo dawno, bo 5-9 lat temu. Wszystkie 12 publikacji ma charakter prac wieloautorskich (od 2 do 11 autorów). W 9 pracach Habilitantka była pierwszym autorem, a w 8 pracach pełniła rolę autora korespondującego, co zwykle oznacza większościowy wkład. Nie ulega wątpliwości, że jej wkład do prac H1-H11 jest najważniejszy. Świadczą o tym zarówno stosowne oświadczenia samej dr Lubeckiej, jak i komplementarne do nich oświadczenia współautorów tych artykułów. Swój wkład w tych pracach Habilitantka oceniła na od 30% do 95%, z tym, że jest on zdecydowanie bliższy tej drugiej wartości. Natomiast w pracy H12 wkład autorski dr Lubeckiej był niski i wynosił 10%. Podsumowując, udział Autorki był koncepcyjny, bowiem polegał przede wszystkim na sformułowaniu problemów badawczych i zaplanowaniu badań, co wskazuje na jej dobre przygotowanie do kolejnych faz rozwoju naukowego. Poza tym Habilitantka nadzorowała symulacje, częściowo analizowała dane oraz pisała i przygotowywała do druku artykuły z wynikami owych badań (poza H12).

Osiągnięcie naukowe dr Lubeckiej opiera się na wynikach 12 oryginalnych prac badawczych. Wszystkie prace składające się na rozprawę (H1-H12) dotyczą

wykorzystania metod obliczeniowych do badania struktury biomolekuł, a więc dziedziny bioinformatyki i biologii strukturalnej. Główną metodą badawczą dr Lubeckiej jest modelowanie komputerowe, ale sprzężone także z technikami eksperymentalnymi. Szczegółowe cele przeprowadzonych badań zostały sformułowane przez Habilitantkę w autoreferacie. W kompetentny sposób dr Lubecka przedstawiła tam przedmiot badań oraz omówiła zastosowane metody badawcze.

Dwie pierwsze chronologicznie prace (H1 i H2) odstają trochę od tematyki pozostałych. Bowiem w tych pracach narzędziami badawczymi były przede wszystkim techniki eksperymentalne: NMR i dichroizm kołowy, a dodatkowo wykonano symulacje metodą dynamiki molekularnej z wykorzystaniem pełnoatomowego, pola siłowego AMBER. Dr Lubecka przeprowadziła analizę struktury krótkich peptydów - analogów wazopresyny i desmopresyny, hormonów neuroprzysadkowego w micelach imitujących środowisko błony komórkowej i w liposomach wykorzystując dodatkowe informacje pochodzące z eksperymentów NMR. Badania pozwoliły na wyznaczenie i analizę efektywności i selektywności badanych peptydów. Wskazano także na istotną rolę oddziaływań elektrostatycznych oraz pokazano różnice w oddziaływaniach i strukturze peptydów w micelach i liposomach.

Tematem dwóch kolejnych prac (H3 i H5) było tworzenie nowej wersji oprogramowania dla modelu i pola siłowego UNRES, rozwijanego przez grupę prof. Liwo. Autorka wykorzystwała istniejące kody, które przebudowała w nowszym języku programowania, zoptymalizowała oraz dokonała zrównoleglenia algorytmów. Ta nowa wersja modelu pozwoliła także na inkorporowanie analogicznych modeli NARES-2P i SUGRES-1P dla kwasów nukleinowych i polisacharydów. Niezależnie od tych technicznych, ale bardzo ważnych i, jak się okazało, przydatnych prac, dr Lubecka przeprowadziła także szereg testów, które pokazały możliwość symulacji dużych białek dla długich czasów z użyciem nowego oprogramowania.

Następna para prac (H4 i H7) polegała na opracowaniu i zaimplementowaniu potencjałów gruboziarnistych dla modelowych polisacharydów w ramach pola siłowego

SUGRES-1P. Dr Lubecka zaprojektowała i zaimplementowała potencjały kątów między wiązaniami i kątów dwuściennych w modelowych biomolekułach. Wykorzystując tak rozbudowany model zbadła za pomocą symulacji metodą dynamiki molekularnej oddziaływania białek z poliglukozą (H4) i heparyną(H7) pokazując zarazem stosowalność wypracowanych metod do procesów zewnątrzkomórkowych.

W pracy H6 Habilitantka rozwijała pole siłowe UNRES poprzez wprowadzenie potencjału będącego więzami nakładanymi na reszty aminokwasowe w oparciu o wyniki doświadczalne. Innowacja ta znacząco polepszyła dokładność przewidywania struktur białkowych; pozwoliła także na szybkie odrzucanie błędnych więzów. Praca H8 stanowi inne rozwinięcie i ulepszenie modelu UNRES. Opracowano w niej metodę obliczeniową ESCASA pozwalającą na wyznaczenie położenia atomów wodoru w modelach gruboziarnistych białek. Dzięki temu możliwe stało się włączenie do pola UNRES więzów pochodzących z eksperymentów NMR i znacząco zwiększyć dokładność przewidywania struktur, co pokazano dla przebadanego zbioru 41 białek. Metoda opracowana przez dr Lubecką, w przeciwieństwie do innych analogicznych narzędzi, pozwala także na wyznaczenie sił w układzie, co umożliwia na ich bezpośrednie użycie w symulacjach metodą dynamiki molekularnej.

Prace H10 i H11 pokazały, jak można wykorzystać opracowaną w pracy H8 metodę obliczeniową ESCASA. W H10 zastosowano ją mianowicie do wyznaczenia położenia protonów grup bocznych reszt aminokwasowych celu przetestowania jej przydatności i analizy wykorzystania zarówno jednoznacznych, jak i niejednoznacznych eksperymentalnych więzów NMR. Używając tej metody, dr Lubecka uzyskała struktury o poprawnej topologii i dobrej rozdzielczości. Trzeba podkreślić, że opracowany nowy potencjał może znaleźć zastosowanie także w pełnoatomowych polach siłowych. W pracy H11 opisano implementację tego potencjału na ogólnodostępnym serwerze UNRES, na którym można przeprowadzać symulacje struktur białkowych z wykorzystaniem modelu UNRES. Pokazano, że zastosowanie nowych potencjałów

wspartych częściowymi danymi pochodzącymi z eksperymentów prowadzi do znacząco dokładniejszego przewidywania, zwłaszcza struktur białek β i $\alpha+\beta$.

W pracy H12 dr Lubecka opisuje optymalizację algorytmu symulującego oraz pola siłowego UNRES, polegającą przede wszystkim na restrukturyzacji kodu i zrównolegleniu algorytmu, co pozwoliło na zbadanie dużych białek, składających się z ponad 10^5 reszt aminokwasowych. Pokazano więc, że za pomocą tak ulepszanego modelu UNRES można symulować białka o rząd wielkości większe niż za pomocą pełnoatomowego pola siłowego GROMAC.

W pracy H9 dr Lubecka zbadała oddziaływania w układach białko-RNA pod kątem przejścia od struktury natywnej białka do formy prionowej. Wykorzystano pola siłowe UNRES dla białek i NARES-2P dla kwasów nukleinowych oraz wprowadzono i zoptymalizowano nowy potencjał UNRES/NARES. Symulacje zostały prowadzone metodą dynamiki molekularnej, uzyskując znacząco długie czasy symulacji. Wskazano, że poliadenozynowym RNA redukuje helikalność białka i wspomaga tworzenie β kartek.

Opisana wyżej analiza osiągnięcia naukowego dr Lubeckiej wyraźnie pokazuje, że jest to jednotematyczny zestaw publikacji. Zauważyć też można spójność programu naukowego realizowanego w tych pracach. Moje niewielkie zastrzeżenie budzi włączenie prac H1 i H2 do osiągnięcia naukowego. Mimo, że formalnie wszystko jest w porządku, to tak naprawdę prace te są częścią wykonanej przez Habilitantkę pracy doktorskiej. Zastosowanie przez dr Lubecką metod obliczeniowych w tego typu przypadkach, to jest do przewidywania złożonych struktur białkowych, jest więc szczególnie uzasadnione i celowe. Wprowadzone kolejne uzupełnienia i udoskonalenia metody obliczeniowej miały istotny wpływ na jakość i wiarygodność wyznaczania struktury biomolekuł. Analizując prace H1-H12, możemy zauważyć doskonalenie przez dr Lubecką metody badawczej. Chodzi mi tu głównie o kolejne urealnianie prostych w gruncie rzeczy modeli. Analiza zawartości merytorycznej osiągnięcia naukowego dr Lubeckiej pokazuje, że prezentowane i omawiane wyniki badań są wartościowe z poznawczego punktu widzenia, ale też przede wszystkim z punktu widzenia rozwoju

nowoczesnych narzędzi obliczeniowych. Habilitantka zbudowała więc wiarygodne, wysokiej jakości modele, które pozwoliły na badanie znacząco większych obiektów w znacznie dłuższych czasach. Na uzyskane wyniki trzeba jednak spojrzeć szerszym kontekście. Przewidywanie struktury białek jest nie tylko ważne ze względów poznawczych; umożliwia nie tylko badania podstawowych biologicznych funkcji tych biomolekuł, ale też na racjonalne projektowanie nowych i poprawę skuteczności istniejących leków, co ma ogromne znaczenie dla przemysłu farmaceutycznego. Za najważniejsze osiągnięcia Habilitantki uważam opracowanie rozbudowanych pól siłowych do symulacji w modelu UNRES oraz stopniowe rozszerzanie badań na inne zawierające biomolekuły.

Podsumowując, pozytywnie oceniam dorobek naukowy wchodzący w skład omawianego osiągnięcia naukowego. Niezalenie od omówionych wyżej parametrów bibliometrycznych (czynnik wpływu IF i liczba cytowań), trzeba wskazać oryginalność badań, ich dużą wartość poznawczą oraz potencjalną przydatność aplikacyjną. Przyjęta metoda badawcza była przez Autorkę cały czas udoskonalana i rozwijana, pozwalając na podjęcie nowych zagadnień i badania kolejnych ważnych układów, a cel naukowy został niewątpliwie osiągnięty. Nie ma wątpliwości, że publikacje, zgłoszone przez dr Lubecką jako osiągnięcia naukowe, tworzą spójny cykl jednotematyczny. Wszystkie te prace są wartościowe pod względem merytorycznym i charakteryzują się nowatorskim podejściem. W oparciu o analizę osiągnięcia naukowego „Opracowanie nowych metod w modelowaniu biomolekuł na różnych poziomach rozdzielczości” uważam, że stanowi ono istotny wkład Autorki w rozwój dyscypliny nauki chemicznej. Pozytywnie oceniam też całą aktywność naukową i zawodową Habilitantki. Uważam też, że dr Emilia Lubecka jest przygotowana do pracy samodzielnego pracownika naukowego. Uważam więc, że dr Lubecka spełnia wszelkie kryteria i wymogi formalne określone ustawowo oraz zwyczajowe i wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.