



Wrocław University of Technology

Wrocław 26.10.2017

Dr hab. Rafał Latajka, Prof. PWr.
Zakład Chemii Bioorganicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
rafal.latajka@pwr.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Martyny Maszota-Zieleniak pt.
„Struktura i dynamika peptydów i białek amyloidogennych na przykładzie serum
amyloidu A i ludzkiej cystatyny C”

Badanie struktury białek amyloidowych stanowi wciąż duże wyzwanie naukowe, zarówno ze względu na stopień trudności prowadzonych badań, jak i na fakt, że określenie tego typu struktur może być kluczowe dla poznania przyczyn występowania chorób neurodegeneracyjnych. Właśnie w ten nurt badań wpisuje się recenzowana rozprawa doktorska, poświęcona badaniu struktury serum amyloidu A oraz ludzkiej cystatyny C. Praca doktorska została wykonana w Katedrze Chemii Biomedycznej, pod kierunkiem dr hab. Sylwi Rodziewicz-Motowidło, profesora UG na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Rozprawa doktorska jest napisana w języku polskim, liczy 154 strony i została podzielona na dziewięć rozdziałów. W skład tych dziewięciu rozdziałów - oprócz standardowego przeglądu literaturowego, celu pracy, opisu metodologii, wyników własnych i dyskusji - wpisane zostały takie rozdziały jak opis stosowanych skrótów, załączniki oraz dorobek naukowy. Układ pracy jest klasyczny i typowy dla rozpraw o charakterze eksperymentalnym. W bibliografii umieszczono 202 odnośniki literaturowe. Całość rozprawy jest przejrzysta i uporządkowana, co

znacznie ułatwia jej lekturę. Dorobek naukowy Doktorantki to trzy prace opublikowane w Journal of Molecular Recognition (publikacje w latach 2012, 2015 i 2017), jedna publikacja w TASK Quarterly (wydawnictwie Akademickiego Centrum Komputerowego w Gdańsku - rok 2014). Ponadto Doktorantka w trakcie swojej dotychczasowej kariery naukowej prezentowała 17 posterów i była współautorką 6 prezentacji ustnych, a wyniki prezentowane na konferencjach trzykrotnie były publikowane w materiałach konferencyjnych .

Celem recenzowanej pracy było poszerzenie stanu wiedzy na temat struktury przestrzennej oraz oddziaływań pomiędzy białkami amyloidowymi. W pracy podjęto badania dwóch białek – serum amyloidu A (SAA) oraz ludzkiej cystatyny C (hCC), dla których wykonano badania ich struktury oraz dynamiki, korzystając zarówno z metod eksperymentalnych jak i teoretycznych. Pracę doktorską podzielono na dwie części. Celem pierwszej części pracy były badania strukturalne białek SAA i hCC. Celem drugiej części pracy były badania nad oddziaływaniem ze sobą białka SAA i jego fragmentów z białkiem hCC. Przedstawione powyżej informacje zawarte są na dwóch pierwszych stronach poświęconych określeniu celu pracy i w odczuciu recenzenta są to informacje zupełnie wystarczające. Tymczasem rozdział **Cel pracy** liczy sobie aż sześć stron, na których Autorka przedstawia pełny opis planu realizowanych badań i ich uzasadnienie. Moim zdaniem ta część powinna zostać podzielona pomiędzy wstęp teoretyczny, a opis wyników własnych zaś wprowadzanie jej do omawianego rozdziału (Cel pracy) powoduje, że staje się on nieco przydługi i mniej klarowny.

Pierwszym rozdziałem rozprawy doktorskiej jest liczący 33 strony **Wstęp**. Zgodnie z przyjętym standardem, Doktorantka przedstawia aktualny stan wiedzy w obszarze bezpośrednio związanym z tematyką pracy czyli opisuje amyloidy, struktury fibryli amyloidowych, mechanizmy oligomeryzacji białek, a na koniec teoretyczne i eksperymentalne metody badania konformacji białek oraz oddziaływań między nimi. Rozdział ten jest napisany bardzo starannie, cytowane pozycje literaturowe dobrane zostały właściwie, a przekazywane treści mają klarowny charakter. Bez wątplenia Autorka doskonale orientuje się w poruszanych zagadnieniach. Lektura ostatniego podrozdziału dotyczącego metodologii badań nasunęła mi jednak dwa zastrzeżenia:

- jeżeli Autorka chciała przedstawić pełny stan wiedzy na temat metod badania konformacji i oddziaływań pomiędzy białkami to powinna chociaż wspomnieć o takich metodach eksperymentalnych jak spektroskopia dichroizmu kołowego (CD) oraz Surface Plasmon Resonance. Rozumiem, że nie były to metody stosowane w czasie realizacji pracy ale jeśli przedstawiony opis miał dotyczyć tylko tego co zrobiono w pracy to cały podrozdział powinien zatem zostać przesunięty do rozdziału **Materiały i metody**.

- druga uwaga dotyczy części w której opisano zastosowanie spektroskopii NMR – w moim odczuciu definiowanie tak podstawowych pojęć jak przesunięcie chemiczne jest zbędne, przynajmniej na poziomie rozprawy doktorskiej. Wgłębianie się w takie podstawy metody jest tym bardziej zaskakujące, że Autorka w dalszej części rozprawy analizuje zagadnienia naprawdę zaawansowane takie jak spektroskopia 3D NMR.

Kolejna część rozprawy to liczący 8 stron rozdział **Materiały i metody** gdzie w standardowy sposób Doktorantka przedstawia opis otrzymywania peptydów i białek do badań eksperymentalnych, jak również w zwięzły sposób opisuje metodologie przeprowadzonych pomiarów spektroskopii NMR i obliczeń.

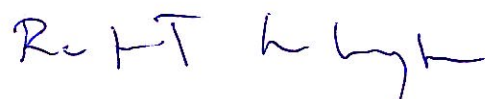
W liczącym 55 stron rozdziale **Wyniki i dyskusja wyników**, będącym w moim odczuciu główną i najważniejszą częścią pracy, Doktorantka przedstawia i komentuje uzyskane rezultaty badań konformacyjnych, symulacji dynamiki molekularnej oraz symulacji dokowania molekularnego badanych kompleksów. Zawarta w tej części pracy ilość uzyskanych wyników jest imponująca i pokazuje jak ogromną pracę wykonała Doktorantka. Badania konformacji peptydów i białek to badania czasochłonne, żmudne, które wymagają zastosowania wielu technik spektroskopii NMR, począwszy od metod jednowymiarowych, a skończywszy na trójwymiarowych. Zarówno rezultaty badań eksperymentalnych jak i symulacji dynamiki molekularnej i dokowania molekularnego, mimo, iż nie w pełni korelują z dotychczas znanymi danymi, są bardzo wartościowe. Rozbieżności, ogólnie rzecz ujmując, wynikają z faktu, że Doktorantka wykonywała swoje badania w roztworze, a nie jak we wcześniejszych badaniach w fazie stałej. Ponadto dodatkową przyczyną omawianych w rozprawie różnic jest fakt pewnych niedoskonałości pola siłowego UNRES w przypadku stosowania do tego typu układów. Warto podkreślić, że istotnym uzupełnieniem tej części pracy jest rozdział **Załączniki** gdzie przedstawiono wszystkie wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonych pomiarów spektroskopii NMR i symulacji dynamiki molekularnej dla badanych układów.

W rozdziale **Podsumowanie** Autorka w zwięzły i syntetyczny sposób opisuje uzyskane rezultaty – znakomita większość zadań postawionych w celu pracy została zrealizowana.

Podsumowując swoją opinię o pracy chciałbym wyraźnie stwierdzić, że wysoko oceniam poziom naukowy rozprawy doktorskiej, w której jest dużo oryginalnych wyników, a sama praca została napisana ładnym językiem i zredagowana bardzo starannie. Doktorantka nie ustrzegła się kilku drobnych niedociągnięć językowych i typograficznych jak również określeń żargonowych. Oczywistym jest jednak, że takie mankamenty są nieuniknione i nie mają one żadnego wpływu na stronę merytoryczną pracy.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że stanowi ona wartościowy wkład do badań nad strukturą i dynamiką białek amyloidowych. Uzyskane wyniki są bardzo interesujące i znacznie poszerzają naszą wiedzę na temat tych zagadnień.

Oceniając wysoko poziom badań naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej w konkluzji wyraźnie stwierdzam, że przedstawiona przez Doktorantkę rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych z dnia 14 marca 2003 r. wraz z późniejszymi zmianami (Dz. U. z 2014r poz. 1852). W związku z tym wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego wniosek o dopuszczenie mgr Martynty Maszota-Zieleniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Rafał Latajka, Prof. PWr.