



UNIwersytet
Warszawski

CeNT CENTRUM
NOWYCH
TECHNOLOGII

9 listopada, 2020

Prof. dr hab. Joanna Trylska
e-mail: joanna@cent.uw.edu.pl
telefon (22) 55 43 683
<https://bionano.cent.uw.edu.pl>

Rada Naukowa Instytutu Fizyki
Polskiej Akademii Nauk
Al. Lotników 32/46
02-668 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej mgra Łukasza Mioduszewskiego

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgra Łukasza Mioduszewskiego zatytułowana „*Dynamika molekularna białek strukturalnie nieuporządkowanych oraz ich agregatów w ramach modeli gruboziarnistych*” została wykonana pod kierunkiem prof. dra hab. Marka Cieplaka w Środowiskowym Laboratorium Fizyki Biologicznej Instytutu Fizyki Polskiej Akademii Nauk.

Temat badawczy mgra Mioduszewskiego dotyczył stworzenia gruboziarnistego modelu do symulacji dynamiki białek strukturalnie nieuporządkowanych, czyli takich, które nie przyjmują określonej struktury drugo- czy trzeciorzędowej w środowisku wodnym.

Autor rozprawy podjął się trudnego zadania stworzenia jednokulkowego modelu opartego na węglach C α do badania dynamiki i termodynamiki białek o strukturach nieuporządkowanych. Takie białka przyjmują różnorodne konformacje w roztworze, w odróżnieniu od typowych białek globularnych, które przeważnie przyjmują jedną określoną strukturę, zwaną natywną. Zwykle nie można określić struktury drugorzędowej białek nieuporządkowanych w doświadczeniu np. spektroskopii dichroizmu kołowego, w przeciwieństwie do białek uporządkowanych, dla których z widm dichroizmu kołowego można wyznaczyć zawartość helis czy β -katek. Jednak białka nieuporządkowane strukturalnie pełnią istotne funkcje biologiczne, ponieważ podczas oddziaływania z innymi cząsteczkami zwykle przyjmują strukturę uporządkowaną. Białka nieuporządkowane odpowiednio reagują na zmiany środowiska i przyjmują określone konformacje istotne dla ich funkcji.

Celem pracy naukowej mgra Mioduszewskiego było stworzenie modelu, który by działał dla białek wewnątrznie nieuporządkowanych i pozwalał na śledzenie trajektorii ruchu tych białek w czasie oraz na próbkowanie dostępnych konformacji. Model miał być dodatkowo zastosowany do dużych białek oraz do monitorowania procesów agregacji białek nieuporządkowanych. Motywacją do stworzenia takiego modelu był fakt, że symulacje dynamiki molekularnej w modelach pełnoatomowych są czasochłonne, a przestrzeń konformacyjna nie jest wystarczająco próbkowana, nawet przy użyciu technik wzmocnionego próbkowania dostosowanych do pełnoatomowych pól siłowych. Do tej pory

nie było dobrze sparametryzowanych modeli gruboziarnistych dla białek wewnętrznie nieuporządkowanych. Mgr Mioduszewski postawił sobie za cel stworzenie jak najprostszego modelu, czyli takiego, w którym jeden aminokwas jest reprezentowany przez jedno centrum oddziaływań, aby móc symulować w rozsądnym czasie obliczeniowym duże układy i ich agregaty.

Mgr Mioduszewski postawił hipotezę, że dla białek wewnętrznie nieuporządkowanych mapa kontaktów węgli $C\alpha$, wyznaczająca oddziaływania przyciągające, powinna być zmienna. W modelu autora mapa kontaktów zależy nie od struktury natywnej (bo białka nieuporządkowane takiej jednej średniej struktury nie mają) tylko od typu aminokwasu i odległości między aminokwasami. Takie pole siłowe jest więc podobne do pól pełnoatomowych, ale wykorzystuje jedynie położenia węgli $C\alpha$. Potencjał oddziaływania jest oparty na statystyce odległości między aminokwasami. Odległości te zostały określone na podstawie struktur trójwymiarowych wyznaczonych doświadczalnie i dostępnych w bazach danych struktur białek. Model może być używany do białek, które są tylko częściowo nieuporządkowane, na przykład mają centralną część globularną i nieuporządkowane N- i C- końce pełniące istotną funkcję dla oddziaływania z innymi cząsteczkami. Autor stworzył też drugi model, niewymagający mapy kontaktów, w którym zastosował potencjał dla niewłaściwego kąta dwuściennego, tzw. *improper dihedral angle*. Obydwa modele są nowym autorskim podejściem do tego typu symulacji i posłużyły jako technika wzmocnionego próbkowania w dynamice molekularnej. Pozwoliły autorowi rozprawy na określenie najbardziej prawdopodobnych struktur białek nieuporządkowanych w roztworze symulowanym w sposób niejawni.

Model gruboziarnisty został w szczególności zastosowany do symulacji agregacji sekwencji homoglutamin, tzw. regionów polyQ. Trakty polyQ występują w białku huntingtynie. Przy wartości progowej około 35-40 glutamin następujących po sobie w sekwencji objawiają się symptomy choroby neurodegeneracyjnej Huntingtona. Choroba ta jest związana z nadmiarem niezdegradowanych huntingtyn. Autor przeprowadził też symulacje białek glutenu, kukurydzy czy ryżu. Gluten także zawiera białka nieuporządkowane i bogate w glutaminę i jest ciekawy, gdyż posiada cechy i cieczo i ciała stałego.

Rozprawa doktorska mgra Łukasza Mioduszewskiego została napisana w języku polskim i jest napisana poprawnie językowo. Składa się z pięciu głównych rozdziałów oraz obszernej bibliografii. W Bibliografii autor odwołuje czytelnika do 255 pozycji literaturowych.

W rozdziale 1 zatytułowanym Wstęp autor przedstawił motywację do podjęcia tej tematyki badawczej oraz plan rozprawy.

W rozdziale 2 autor szczegółowo opisał zaprojektowany model gruboziarnisty. Model ten jest oparty na położeniach jąder atomów węgli $C\alpha$, które opisują całe aminokwasy. Przyciągające oddziaływania węgli $C\alpha$ zostały oparte na mapach kontaktów. Jednak dla białek nieuporządkowanych mapa kontaktów nie może być zaczerpnięta z jednej struktury natywnej, ale musi być zmienna. W modelu autora mapa kontaktów zależy od odległości węgli $C\alpha$, kierunku jaki mogłyby przyjmować reszty aminokwasowe, gdyby były reprezentowane w modelu pełnoatomowym oraz maksymalnej liczby kontaktów, które dany aminokwas mógłby utworzyć. Wszystkie kryteria muszą zostać spełnione, aby dany kontakt został utworzony. Mapa kontaktów jest uaktualniana w czasie symulacji.

Trajektoria ruchu układu jest generowana poprzez rozwiązania równania Langevina z niejawnym rozpuszczalnikiem, którego efekt jest modelowany poprzez szum termiczny i tłumienie. Po utworzeniu kontaktu dany potencjał jest włączany quasi-adiabaticznie, czyli stopniowo, aby wyeliminować niestabilności numeryczne i zrównoważyć układ w nowym potencjale.

Parametry pola siłowego dla potencjałów działających na kąty płaskie i dwuściennie dla sąsiadujących pseudo-atomów $C\alpha$ zostały wyznaczone z doświadczalnych rozkładów tych kątów dla nieuporządkowanych fragmentów białek. Rozkłady kątów mają wiele minimów, więc do potencjałów opartych na inwersji boltzmanowskiej autor dopasował funkcje wielomianowe. Potencjały te zależały od kombinacji kilku typów aminokwasów. Wyróżnione zostały Gly i Pro, gdyż są to aminokwasy, które mają istotny wpływ na giętkość łańcucha i często występują w białkach nieuporządkowanych. Parametrem dopasowanym do danych doświadczalnych była też temperatura symulacji. Rodzaje kontaktów do mapy kontaktów zostały określone na podstawie kontaktów występujących w 21 000 białek wybranych z bazy CATH. Autor wyróżnił trzy rodzaje kontaktów pomiędzy danymi typami aminokwasów: między łańcuchami bocznymi, między łańcuchami głównymi oraz mieszane (łańcuch główny - łańcuch boczny). Ustanowił kryteria tych kontaktów; wystarczyło, żeby jeden rodzaj kontaktu był spełniony oraz kontakt był przypisany tylko raz. Z kontaktami były też powiązanie kryteria kierunkowe, aby je zrealizować autor zdefiniował wektory pomocnicze. Dodatkowo aminokwasy miały zdefiniowaną maksymalną liczbę kontaktów, które mogą utworzyć. Oddziaływania elektrostatyczne zostały też uwzględnione przy pomocy zmodyfikowanego potencjału Debye'a-Hückla. Białka nieuporządkowane strukturalnie tworzą mostki dwusiarczkowe, które są elementem stabilizacji chwilowej struktury. Model autora pozwala na utworzenie i zerwanie mostka dwusiarczkowego pomiędzy cysteinami, przy spełnieniu odpowiednich kryteriów odległości.

W kolejnej części rozdziału 2 autor opisał testy modelu quasi-adiabaticznego, czyli zgodność z doświadczeniem i symulacjami pełnoatomowymi. Przedyskutował też ograniczenia modelu quasi-adiabaticznego, które między innymi dotyczą problemu, dla jakiej odległości $C\alpha-C\alpha$ włączać dany kontakt w symulacji i jak długo to robić, żeby uniknąć niestabilności potencjału. Właśnie z powodu pewnych nieuniknionych ograniczeń modelu quasi-adiabaticznego związanych z przełączaniem kontaktów, w kolejnej części badań autor rozprawy podjął próbę stworzenia wariantu modelu, w którym Hamiltonian nie będzie zależny od czasu. W tym celu musiał wprowadzić do potencjału opisującego oddziaływania krótkozasięgowo człon czterociałowy. Człon ten jest oparty o tzw. „niewłaściwy” kąt dwuścienny (ang. *improper dihedral*), którego definicja została dostosowana do modelu kulkowego i który zapewnił odpowiednią sztywność łańcucha białkowego. Autor nazwał ten model w skrócie modelem PID od angielskiej nazwy kąta *pseudo-improper dihedral*.

Zastosowanie czterociałowego potencjału dla kątów dwuściennych zamiast potencjału Lennard-Jonesa przełączanego w trakcie symulacji quasi-adiabaticznie wymagało całkowitej reparametryzacji modelu. Modele do testowania zostały wybrane przez autora w oparciu o własności fizykochemiczne białek nieuporządkowanych, dane strukturalne, możliwość szybkich obliczeń funkcji w symulacjach.

Autor przetestował w sumie kilkaset rodzajów pól siłowych, gdyż kąty PID oraz charakterystyczne odległości dla różnych typów kontaktów musiały zostać na nowo sprawdzone i określone. Ponownie ze statystyk kontaktów w strukturach znanych białek autor uzyskał odpowiednie rozkłady, zastosował inwersję boltzmanowską i dopasował funkcje zależne jednocześnie od odległości i kątów. Autor

uwzględnił też oddziaływania elektrostatyczne wykorzystując potencjał Debye'a-Hückla i przetestował różne przenikalności dielektryczne. Model PID został sparametryzowany w oparciu o dane doświadczalne dla 23 białek nieuporządkowanych, głównie o promieniu bezwładności R_g wyznaczone w doświadczeniach SAXS. Każde z tych białek było przez autora symulowane metodami dynamiki molekularnej z wykorzystaniem ponad 200 wariantów pola siłowego. Przy porównaniu do promieni bezwładności R_g , najlepszy okazał się model PID. Dalej autor przeprowadził także test histogramów sprawdzając, czy wyniki symulacji nie są sprzeczne z rozkładem Boltzmann'a.

W podsumowaniu rozdziału 2 dot. symulacji autor rozprawy dodatkowo przedyskutował wszelkie ograniczenia modelu oraz wskazał, jak można ten model poprawić. Model quasi-adiabatyyczny oparty na oddziaływaniach dwuciałowych jest 5-krotnie szybszy niż model PID oparty na członach krzyżowych, czterociałowych, w których potencjał zależy od odległości oraz od kątów. Co interesujące okazuje się, że proste modele zawierające tylko oddziaływania $i, i+1$ odpowiadające za sztywność łańcucha, elektrostatykę i odpychanie na bliskich odległościach też dobrze się sprawdzają.

W rozdziale 3 autor opisał symulacje dynamiki molekularnej dla nieuporządkowanych homopeptydów z wykorzystaniem sparametryzowanych przez niego modeli gruboziarnistych. Używał głównie modelu quasi-adiabatyycznego ze względu na możliwość dalszego zastosowania do białek, których jedynie fragment jest nieuporządkowany, a reszta jest ustrukturyzowana. Model gruboziarnisty dla białek uporządkowanych też opiera się na mapie kontaktów, ale jest ona stała w czasie symulacji. Mimo, że model autora z dynamicznymi kontaktami nie sprawdził się dla białek o globularnych strukturach, można łączyć symulacje wykonywane modelami ze stałymi i zmiennymi kontaktami. Ma to znaczenie dla wielu białek, które są globularne, a zawierają jedynie fragmenty nieuporządkowane.

Celem symulacji dynamiki homopeptydów było także określenie jak długo dany łańcuch nieuporządkowany przebywa w jednej konformacji. Aby wyznaczyć przejścia konformacyjne i czasy spędzone w podobnych konformacjach, autor testował różne podejścia. Jest to problem trudny, gdyż trzeba wyznaczyć nie tylko podobne konformacje, ale też wyznaczyć ich czas trwania. Mgr Mioduszewski oparł algorytm o współczynnik określający liczbę wspólnych kontaktów (fcc). Przejścia konformacyjne w czasie symulacji wyrażał stosując jako miarę nie tylko standardowe RMSD, ale też fcc. Sprawdzał także tworzenie i rozplątywanie węzłów oraz określił jak promień bezwładności R_g oraz odległość między końcami zmieniają się wraz z długością homopeptydu. Testował model na przykładzie łańcucha polyQ o długości 60 oraz dla wszystkich 20 homopeptydów o długości 30 aminokwasów.

W rozdziale 4 autor przedstawił wyniki symulacji systemów złożonych z różnej długości łańcuchów polyQ i polyA. Symulacje takie zostały przeprowadzone w celu zbadania agregacji homopeptydów w środowisku wodnym symulowanym niejawnie jako szum termiczny i tłumienie. Agregacja łańcuchów polyQ oraz polyA jest istotnym zjawiskiem związanym z chorobami neurodegeneracyjnymi. Agregacja peptydów czy białek może też prowadzić do separacji faz i utworzenia kropeł białkowych, a te zjawiska nie były dotychczas szczegółowo badane. Mgr Mioduszewski podjął więc próbę wyznaczenia diagramów fazowych z wyników symulacji dla wielu homopolimerów. Symulacje przeprowadzał dla kilku długości łańcuchów aminokwasowych i różnej liczby łańcuchów w pudełku symulacyjnym. Stosował model quasi-adiabatyyczny oraz periodyczne warunki brzegowe.

Co ważne, mgr Mioduszewski opisał też problemy jakie napotkał wraz z próbą symulacji wielu łańcuchów w jednym pudełku, wynikające m.in., z braku tworzenia kontaktów między łańcuchami zaraz po starcie symulacji. Autor parametryzował więc czynnik f , który odpowiada za odległość, powyżej której kontakt jest stopniowo wyłączany i wiąże się z trwałością danego kontaktu w porównaniu z trwałością kontaktu danego aminokwasu w oddziaływaniu z wodą. Po przeprowadzeniu symulacji autor stworzył też kryteria analizy agregatów, m.in. określania ich rozmiarów lub faz zależnych od gęstości. Autor pokusił się o zdefiniowanie kryteriów różnych faz i określenie diagramu fazowego dla symulowanych układów. Wyróżnił fazę gazową G, fazę pośrednią B, fazę ciekłą C oraz fazę szkła amyloidowego A. Tę ostatnią fazę autor mógł zaobserwować, gdyż w modelu quasi-adiabaticznym symulacji kryteria tworzenia kontaktów były kierunkowe i co ważne anizotropowe.

Autor musiał przyjąć jakąś miarę agregacji łańcuchów. Przeanalizował więc symulacje pod kątem współczynnika dyfuzji, czasów życia (tworzenia i rozpadu) agregatów, wielkości agregatów, gęstości układów, temperatury symulacji, liczby kontaktów między łańcuchami, promienia bezwładności łańcuchów czy odległości między końcami łańcucha. Pokazał jak w klastrach zachowują się pojedyncze łańcuchy i ich pary, a także dynamikę łączenia i rozpadu klastrów oraz sposób ich rozpadu (poprzez odłączanie mniejszych agregatów, czy pojedynczych łańcuchów). Analiza była dogłębna z wszechstronnym podejściem. Wszystkie wielkości były badane w różnych temperaturach. Model i podejście autora dały rozsądne diagramy fazowe i pozwoliły na opis mechanizmu agregacji białek. Co ciekawe, w symulacjach wielu łańcuchów zaobserwował tworzenie układów przypominających włókna amyloidowe, w których łańcuchy główne układają się równolegle do siebie.

W ostatnim rozdziale 5 autor przedstawił symulacje w modelu gruboziarnistym dla glutenu i jego deformacji, która naśladowała ugniatanie ciasta i miała wyjaśnić elastyczność glutenu na poziomie molekularnym. Gluten składa się z nierozpuszczalnych białek ziaren pszenicy, które są też fragmentami nieuporządkowane, więc model gruboziarnisty sparametryzowany przez autora dobrze się nadaje do symulacji glutenu. Gluten zawiera gluteniny, które mogą mieć łańcuchy dochodzące do ponad 800 aminokwasów. Dodatkowo gluteniny tworzą mostki dwusiarczkowe, a model autora przewiduje możliwość tworzenia i zrywania takich kontaktów. Kolejne białka glutenu to gliadyny, które z kolei odpowiadają za lepkość glutenu. Wybór białek, ich liczby, określenie regionów uporządkowanych i nieuporządkowanych, wyznaczenie odpowiedniej gęstości układu do symulacji, sposobu oddziaływania aminokwasów ze ścianą pudełka symulacyjnego, sposobu kierunkowego odkształcania glutenu w postaci oscylacji, czyli określenie całego protokołu symulacji i deformacji układu wymagał od autora dużo pracy i testów. Dodatkowo, w modelu gruboziarnistym autora białka ustrukturyzowane mają przypisane kontakty stałe, oparte o strukturę początkową. Aby wyznaczyć kontakty stałe, autor wymodelował więc pełnoatomowe struktury uporządkowanych fragmentów białek glutenu. Natomiast, dla regionów nieuporządkowanych prowadził symulacje modelem quasi-adiabaticznym ze zmiennymi kontaktami. Dla kontroli przeprowadził też symulacje składowych glutenu, czyli glutenin i gliadyn oraz kukurydzy i ryżu. Ugniatanie symulowane było jako proces periodycznych odkształceń pudełka symulacyjnego w kierunku osi Z lub X. Autor przetestował kilka sposobów oddziaływania pseudo-atomów z brzegami pudełka oraz kilka gęstości glutenu.

Analiza wyników została ponownie przeprowadzona niezwykle wnikliwie i autor starał się wyznaczyć wszelkie wielkości mogące porównać wyniki symulacji z doświadczeniem. Własności białek określone

na podstawie trajektorii odkształcania pudełka symulacyjnego dotyczyły liczby splątań, liczby i wielkości tworzących się wnęk, kontaktów między łańcuchami, maksymalnej pracy potrzebnej do rozciągnięcia układu, maksymalnej siły, a także fluktuacji. Mgr Mioduszewski badał też lepkość glutenu oraz jego elastyczność. Dla glutenu liczba splątań w układzie rosła pod wpływem oscylacji w kierunku X i Z, czyli w przypadku odkształceń ścinających i normalnych. Powodowało to, że mały fluktuacje pseudo-atomów białek. Podobny efekt został zaobserwowany dla maksymalnej pracy potrzebnej do rozciągnięcia układu. Co ciekawe średnia liczba mostków dwusiarczkowych dla glutenu, ryżu i kukurydzy była rzędu kilku na 200-400 aminokwasów, więc mimo dużej zawartości cystein okazało się, że mostki dwusiarczkowe nie odgrywają dominującej roli przy deformacji wszystkich tych układów. Co ważne, model gruboziarnisty autora pozwolił odróżnić cechy białek glutenu od białek innych roślin, czyli kukurydzy lub ryżu. Symulacje autora potwierdziły, że gliadyny są odpowiedzialne za lepkość glutenu, a gluteniny za elastyczność, czyli wytrzymałość.

Po przeczytaniu rozprawy ciekawa jestem zdania autora dotyczącego kilku kwestii przedstawionych poniżej.

W białku huntingtynie istotne są nie tylko fragmenty polyQ, ale też fragmenty występujące przed polyQ w sekwencji (od strony N końca) oraz występujące za polyQ w sekwencji (czyli polyP). Te obszary też mają wpływ na agregację fragmentów huntingtyny. Czy te fragmenty okalające nie są może po to, żeby blokować powstawanie węzłów i agregatów, czy kropli, w których obserwuje się przejście fazowe ciecz-ciało stałe? Czy były one brane pod uwagę w jakiegokolwiek symulacji?

Na ile uaktualnianie mapy kontaktów jest czasochłonne obliczeniowo w porównaniu z używaniem stałej mapy kontaktów?

Rozkłady odległości $C\alpha-C\alpha$ na rysunkach 2.8-2.10, mimo, że charakteryzowało je w większości jedno maksimum, w wielu przypadkach nie były to rozkłady normalne, nie były symetryczne, a miały ogon w kierunku większych odległości. Dlaczego w takich przypadkach, żeby określić minimum odległości r_{\min} brano pod uwagę wartość średnią, a nie medianę lub odległość r w maximum (np. rysunek 2.6, czy 2.9)? Opis tej kwestii nie jest dla mnie jasny w rozprawie. Na przykład, odległości przyjęte w modelu na rysunku 2.6 odpowiadają wartościom średnim z rozkładów. Czy jako r_{\min} przyjęto wartości średnie (Tabela 2.3), czy może wartości r w maksimum rozkładów? Czy sprawdzono jakimś testem, np. Kolmogorova-Smirnova, czy rozkłady są normalne?

Model PID. Wiele możliwych pól siłowych będzie spełniało kryteria doświadczalne, do których autor się porównywał. Czy faktycznie sprawdzenie poprawności modelu zostało oparte jedynie na porównaniu promieni bezwładności? Jeśli tak, to dlaczego ten model tak dobrze oddaje dynamikę peptydów nieuporządkowanych, skoro Rg z SAXS jest obarczone dużym błędem. Dlaczego też dużo prostszy model tak dobrze się sprawdził?

Czy dla każdego z 23 białek i dla danego wariantu pola siłowego przeprowadzano jedną symulację, czy więcej? Pytam, gdyż wyniki symulacji dynamiki molekularnej dla jednego wariantu modelu mogły zależeć od prędkości początkowych czy konformacji początkowej?

Ciekawa też jestem zdania autora rozprawy na temat porównania rozkładu konformacji na rysunku 2.21 uzyskanych z symulacji dla modelu gruboziarnistego i pełnoatomowego.

Zauważyłam kilka drobnych literówek czy błędów, ale wypisuję je poniżej tylko dla porządku, gdyż jest ich bardzo mało i nie mają one wpływu na moją ocenę rozprawy.

- str. 54 drugie zdanie od góry. Powinno być „pochodzi z łańcucha głównego, a drugi z bocznego” o kontakcie (bs).
- str. 58 tytuł sekcji 2.6.6 powinno być „Lennard-Jonesa”
- str 68, drugi paragraf, pierwsze zdanie dot. rys 2.40. w pierwszym nawiasie powinno być (fioletowy) a w następnym (czerwony), zgodnie z kolorami na rys. 2.40
- str. 103 drugie zdanie, powinno być „agregatów”
- str. 108 podpis pod rysunkiem 4.21, powinno być „Histogramy”
- str 126 trzeci podpunkt od góry, powinno być „układu”
- str. 130 ostatni paragraf, „większości”
- str. 133 W ostatnim paragrafie autor dwukrotnie odwołuje do Rys. 5.4.3 ale takiego nie ma. Pewnie chodzi o Rys. 5.16 ale na nim z kolei nie ma danych doświadczalnych?

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgra Łukasza Mioduszewskiego stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza jego wiedzę teoretyczną w dyscyplinie nauk fizycznych oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Rozprawa doktorska mgra Łukasza Mioduszewskiego spełnia więc warunki ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie mgra Mioduszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wyniki rozprawy zostały opublikowane aż w sześciu artykułach oraz dwóch rozdziałach w książkach (jeden rozdział w książce wydawnictwa *Elsevier*, a drugi wydawnictwa *Springer*). Wszystkie artykuły ukazały się w bardzo dobrych czasopismach indeksowanych na liście *Journal Citation Report* oraz liczących się w dyscyplinie autora rozprawy. W pięciu artykułach mgr Mioduszewski widnieje jako pierwszy autor, a trzy z tych prac są jedynie dwu-autorowe (drugim autorem jest promotor rozprawy). Wkład doktoranta w powstanie tych publikacji oceniam jako dominujący.

Ponadto uważam, że dorobek mgra Mioduszewskiego zdecydowanie wykracza poza standardowe wymagania stawiane doktorantom. Biorąc pod uwagę trudny problem do rozwiązania, wnikliwe podejście do analiz, ogromny nakład pracy autora, użyteczność sparametryzowanego pola siłowego dla innych badaczy, dominujący wkład autora w publikacje wyników badań oraz wyśmienicie napisaną rozprawę uważam, że praca doktorska mgra Mioduszewskiego zasługuje na wyróżnienie. Wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu Fizyki PAN o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Łukasza Mioduszewskiego.

J. Trzejska