

dr hab. Piotr Setny
Centrum Nowych Technologii
Uniwersytetu Warszawskiego
ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa

**Ocena osiągnięć naukowych doktora nauk fizycznych Pawła Krupy w związku z
postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego**

Sylwetka Habilitanta

Pan Paweł Krupa uzyskał stopień naukowy doktora w 2015 roku na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, na podstawie rozprawy pt. „Rozszerzenie pola siłowego UNRES o potencjały lokalne i dane z metod porównawczych w celu lepszego przewidywania struktur białek”. Praca została przygotowana pod opieką prof. Cezarego Czaplewskiego, przy udziale dra Adama Sieradzana jako promotora pomocniczego. Niespełna miesiąc po obronie rozprawy, Habilitant udał się na roczny staż podoktorski do grupy prof. Harolda Scheragi w Cornell University, w Stanach Zjednoczonych. Po powrocie, tj. od 2016 podjął pracę na stanowisku adiunkta w Zespole biofizyki teoretycznej należącym do Oddziału Fizyki Teoretycznej Instytutu Fizyki Polskiej Akademii Nauk (IF PAN), gdzie zatrudniony jest do chwili obecnej. Doświadczenie naukowe Habilitanta obejmuje jeszcze pięć tygodniowych wizyt naukowych. Trzy z nich złożone były w grupie prof. Giovanniego La Penny w Institute of Chemistry of OrganoMetallic Compounds należącym do Narodowej Rady Badań Naukowych we Włoszech, jedna w Institute for Computational Science and Technology, w Ho Chi Minh w Wietnamie, i jedna, odbyta jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora, w grupie prof. Jooyounga Lee w Korea Institute for Advanced Study w Seulu, w Korei Południowej.

Tematyka naukowa podejmowana przez pana dra Krupę dotyczy badania różnych aspektów struktury i funkcjonowania wybranych białek przy wykorzystaniu symulacji komputerowych. Poza badaniami samych makromolekuł, Habilitant skupia się także na analizie porównawczej dostępnych narzędzi takich jak pola siłowe czy metody próbkowania przestrzeni konformacyjnej. Ponadto, w ramach współpracy z grupą prof. Adama Liwo z Uniwersytetu Gdańskiego, uczestniczy w rozwoju gruboziarnistego pola siłowego UNRES i implementacji związanych z nim narzędzi symulacyjnych. Udział w pracach nad polem UNRES, sięgający jeszcze okresu pracy doktorskiej, w wyraźny sposób ukształtował warsztat badawczy Habilitanta, sprawiając iż jego istotnym elementem jest stosowanie podejść wieloskalowych, obejmujących połączenie metod gruboziarnistych i atomowych, do badanych układów.

Według danych z bazy *Web of Science* na chwilę obecną pan dr Krupa jest współautorem 46 artykułów naukowych, z których 38 zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Łącznie prace te były cytowane 863 razy (671 bez autocytowań), a rozkład cytowań przekłada się na indeks Hirscha wynoszący 18. Ponadto, Habilitant jest współautorem 7 rozdziałów w monografiach naukowych oraz kilku artykułów w czasopiśmie nieindeksowanych. Na wymierny aspekt jego działalności naukowej dodatkowo składa się udział w 7 projektach badawczych, w tym w dwóch w roli kierownika (Sonata oraz Preludium finansowane przez Narodowe Centrum Nauki) oraz w jednym w roli kierownika zadania badawczego (Sonata, NCN).

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione przez Pana dra Krupę osiągnięcie naukowe zatytułowane jest „Rozwój i wykorzystanie pól siłowych o różnych poziomach rozdzielczości do badania struktury i dynamiki wybranych białek”. Obejmuje ono 13 artykułów opublikowanych w latach 2016 – 2024. Z wyjątkiem jednej pracy zamieszczonej w nieindeksowanym TASK Quarterly, wszystkie artykuły ukazały się w wysoko punktowanych czasopismach, reprezentujących pierwszy lub drugi kwartył w swoich dziedzinach. Również z wyjątkiem wspomnianej wcześniej pozycji, wszystkie prace są wieloautorские, a Habilitant znajduje się na wyróżnionym miejscu na liście autorów (pierwsze lub ostatnie miejsce, lub autor korespondencyjny) w 11 z 12 przypadków. Oświadczenia współautorów co do ich wkładu w powstanie poszczególnych artykułów są spójne z deklaracjami Habilitanta i świadczą o jego istotnym udziale. W 5 z 13 prac jednym ze współautorów jest były promotor lub promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim co wskazuje na wciąż silny związek z macierzystą grupą badawczą mimo zatrudnienia w nowym miejscu i oczekiwanego podjęcia samodzielnej tematyki naukowej.

Pierwsze dwie prace oznaczone jako H1 i H2 poświęcone są rozwojowi środowiska symulacyjnego opartego o gruboziarniste pole siłowe UNRES w zakresie funkcjonalności związanej z przewidywaniem trzeciorzędowych struktur białek i ich dynamiki. W pracy H1, opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie Bioinformatics i stanowiącej podsumowanie udziału grupy Cornell-Gdańk w konkursie CASP11, wkład Habilitanta obejmował opracowanie protokołu symulacyjnego pozwalającego na zautomatyzowanie procesu generowania struktur natywnych białek i wykorzystaniu go do uzyskania większości predykcji. W pracy H2 Habilitant odpowiedzialny był za część obliczeniową prac związanych z optymalizacją parametrów pola siłowego UNRES pod kątem zgodności generowanych przez nie zbiorów struktur białek z danymi eksperymentalnymi uzyskiwanymi na podstawie jądrowego rezonansu magnetycznego. Niewątpliwie oba artykuły są efektem badań znacząco zwiększających przydatność i rozpoznawalność pola siłowego UNRES w dziedzinie gruboziarnistych symulacji białek. Jakkolwiek wiodąca rola dra Krupy w zakresie realizacji zadań obliczeniowych nie budzi wątpliwości, o tyle jego wkład koncepcyjny jest trudniejszy do oceny: przedstawione wyniki wpisują się w wieloletni tok prac nad rozwojem pola UNRES prowadzonych na Uniwersytecie Gdańskim i Cornell University i zostały zrealizowane w ramach grantów pozyskanych przez kierownika grupy, prof. Adama Liwo.

Prace H3 – H7 poświęcone są badaniom, w których główną rolę pełni białko amyloidu β ($A\beta$). Od strony biologicznej obejmują one modelowanie struktury i sposobu agregacji tetramerycznych kompleksów $A\beta$ (praca H3), analizę konformacyjną monomerów białka (praca H4), badanie wpływu dwóch alkaloidów roślinnych na proces agregacji $A\beta$ (praca H5), modelowanie heterodimerów $A\beta$ i α -synukleiny (praca H6) oraz badanie oddziaływań tetramerów $A\beta$ z błoną lipidową w obecności dwuwartościowych jonów metali (praca H7). Od strony metodologicznej, ciekawe w omawianych pracach są wyniki dotyczące sprzęgnięcia symulacji gruboziarnistych z pełnoatomowymi, w szczególności na potrzeby analizy kinetyki i ścieżek agregacji (praca H3). Wartościowe, zwłaszcza w kontekście rosnącej roli przypisywanej białkom natywnie nieustrukturyzowanym, jest porównanie kilku popularnych pól siłowych oraz klasycznych i opartych o wymianę replik protokołów symulacji w zakresie wydajności i poprawności próbkowania przestrzeni konfiguracyjnej tego typu struktur (praca H4), jak i porównania wyników modelowania kompleksów białkowych przy użyciu jawnego i niejawnego modelu środowiska wodnego (praca H6). Ogół badań został zrealizowany w ramach pracy Habilitanta w grupie prof. Mai Suan Li z IF PAN oraz współpracy z grupami doświadczalnymi prof. Marasco i prof. Roviello. Dr Krupa uczestniczył w nich jako specjalista w zakresie modelowania biomolekularnego i wieloskalowych symulacji dynamiki molekularnej, demonstrując niewątpliwie biegłe opanowanie warsztatu technicznego. Na uznanie zasługuje zaplanowanie symulacji w taki sposób, aby obok wyników o znaczeniu biologicznym, uzyskać wgląd w użyteczność różnych elementów metod obliczeniowych w kontekście badań nad białkami o niestabilnej strukturze.

Na uwagę zasługuje praca H8, opublikowana w czasopiśmie BBA-Biomembranes, poświęcona badaniu białek wirusowych UL49.5 przy wykorzystaniu kombinacji metod eksperymentalnych i obliczeniowych. Habilitant pełni tu rolę ostatniego i korespondencyjnego autora, a brak na liście autorów zarówno współpracowników z okresu poprzedzającego uzyskanie stopnia doktora jak i starszych badaczy z IF PAN pozytywnie świadczy o zdolności dra Krupy do realizowania własnych projektów naukowych i nawiązywania własnych współprac. Sama praca jest ciekawa i wskazuje na potencjalne przyczyny odmiennej aktywności biologicznej homologicznych białek pochodzących od dwóch wariantów wirusa HSV-1, zastanawia jednakże fakt pominięcia cholesterolu w rozważanym modelu błony retikulum endoplazmatycznego.

Stosunkowo istotna część dorobku Habilitanta związana jest z pracami nad modelem wiązań dwusiarczkowych pozwalającym na uwzględnienie możliwości ich tworzenia i zrywania w symulacjach klasycznej dynamiki molekularnej w ujęciu gruboziarnistym, przy wykorzystaniu pola siłowego UNRES, oraz pełnoatomowym. Zaangażowanie dra Krupy w tą tematykę badań podkreśla fakt, iż jest ona przedmiotem uzyskanego przez niego grantu Sonata. W omawianym cyklu prac poświęcone są jej trzy pozycje (H9 – H11), w tym jedna jednoautorska z TASK Quaternary oraz jedna opublikowana w prestiżowym Journal of Chemical Theory and Computation. Samo zagadnienie jest znaczące zarówno z punktu widzenia badań nad białkami zawierającymi mostki dwusiarczkowe jak i w kontekście prac teoretycznych nad potencjałami pozwalającymi opisywać modyfikowalne wiązania chemiczne. Rozwiązania metodologiczne w tym zakresie mają istotny potencjał aplikacyjny w dziedzinie symulacji układów biomolekularnych.

Ostatnie dwie prace z cyklu (H12 i H13) poświęcone są przewidywaniu struktur kompleksów białkowych. Pierwsza z nich, opublikowana w czasopiśmie Bioinformatics, opisuje szczegóły opracowanego przez Habilitanta protokołu dokowania białek przy wykorzystaniu symulacji dynamiki molekularnej w polu siłowym UNRES. Sama idea jest obiecująca, gdyż, dzięki opisowi opartemu o fizyczny model oddziaływań i zbudowanemu od podstaw by uwzględnić zmienność konformacyjną makromolekuł, możliwe jest zastosowanie protokołu w najbardziej realistycznych sytuacjach, gdy nieznane są docelowe geometrie białek w kompleksie. Podejrzewam, że umiarkowana jak dotąd skuteczność narzędzia raportowana w pracy H12 może być wynikiem problemów z uszeregowaniem uzyskiwanych rozwiązań pod względem poprawności raczej niż z niemożnością znalezienia właściwej geometrii. Przykład udanego zastosowania protokołu w połączeniu z symulacjami pełnoatomowymi mającymi na celu weryfikację stabilności uzyskanych kompleksów opisuje praca H13. Interesującym jej aspektem jest oszacowanie kinetyki dysocjacji i asocjacji badanych białek na podstawie symulacji gruboziarnistych i wykorzystanie uzyskanych stałych reakcji od wyznaczenia równowagowej stałej wiązania.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe dra Krupy udokumentowane jest solidnym dorobkiem publikacyjnym, obejmującym sporą liczbę prac w dobrej jakości czasopismach. Uzyskane wyniki stanowią znaczny wkład w rozwój badań wykorzystujących modelowanie komputerowe molekuł o znaczeniu biologicznym. Szczególny potencjał mają w mojej ocenie wyniki związane z rozwojem nowych metod w zakresie opisu wiązań dwusiarczkowych oraz protokołu dokowania białek. Niemniej jednak, mam kilka uwag krytycznych o charakterze ogólnym. W działalności podlegającej ocenie na potrzeby bieżącego postępowania brakuje nieco jasno zarysowanej tematyki odzwierciedlającej indywidualne zainteresowania badawcze Habilitanta. Prace związane z rozwojem i wykorzystaniem pola siłowego UNRES prowadzone są jako kontynuacja współpracy z macierzystą grupą badawczą z Uniwersytetu Gdańskiego. Jakkolwiek trudno spodziewać się tu publikacji bez udziału twórców samego pola siłowego, pewien niedosyt budzi na przykład zakres prac odnoszących się do tematyki wiązań dwusiarczkowych – wydaje się, że uzyskanie grantu Sonata stanowić powinno dobrą okazję do eksploracji własnej niszy badawczej, podczas gdy w ramach omawianego cyklu prac znalazło ono odzwierciedlenie w jednej publikacji finansowanej z przyznanych środków (praca H11). Podobnie, badania amyloidu β wydają się wpisywać w tematykę

realizowaną w IF PAN raczej niż zainspirowaną przez samego Habilitanta. Pomimo, iż należy docenić wplecenie w nią wątków związanych z analizą porównawczą pól siłowych i metod próbkowania przestrzeni konfiguracyjnej w kontekście białek pozbawionych struktury trzeciorzędowej, nie odnoszę wrażenia jakoby stanowiły one element szerzej zakrojonych prac.

Pozostały dorobek Habilitanta

Pan dr Krupa wykazuje dużą aktywność publikacyjną. Poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego jest współautorem 36 artykułów, z których 26 zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Są to wieloautorskie prace w dobrych, indeksowanych czasopismach. Duża ich część stanowi zapis badań poświęconych dalszemu rozwojowi metodologii wykorzystującej pole siłowe UNRES, w szczególności włączeniu więzów pozwalających uwzględnić dane eksperymentalne na potrzeby poprawy jakości uzyskiwanych zespołów statystycznych. Pozostałe artykuły odnoszą się do różnych aspektów funkcjonowania wybranych układów biologicznych. Habilitant występuje w nich jako ekspert w zakresie metod modelowania komputerowego. Mimo, iż zwykle nie zajmuje wyróżnionego miejsca na liście autorów, omawiany dorobek pozytywnie świadczy o jego zaangażowaniu różnego typu współpracy badawcze.

Oprócz staży zagranicznych odbytych po uzyskaniu stopnia doktora, które zostały wymienione przy okazji opisu sylwetki Habilitanta, dr Krupa złożył jeszcze kilka wielomiesięcznych wizyt naukowych w międzynarodowych grupach badawczych we wcześniejszym okresie pracy. Badania prowadzone w trakcie tych wyjazdów zaowocowały kilkoma artykułami, w których dr Krupa występuje z afiliacją ośrodka zagranicznego. W powiązaniu z projektami i publikacjami dokumentującymi ściśle współpracę z Uniwersytetem Gdańskim, bez wątpienia wskazują one na realizowanie istotnej działalności naukowej w więcej niż jednym ośrodku naukowym.

Od 2014 roku pan dr Krupa wygłosił 13 referatów na konferencjach o charakterze międzynarodowym, z czego 8 było wykładami na zaproszenie. Fakt ten dobrze świadczy o rozpoznawalności Habilitanta w jego środowisku naukowym.

Oprócz pracy ściśle naukowej, pan dr Krupa zaangażowany jest także w działalność dydaktyczną, w ramach której pełnił rolę promotora pomocniczego dwóch doktorantek oraz prowadził zajęcia w Warszawskiej Szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych i BioMedycznych. Jakkolwiek łączny ich wymiar od 2016 roku to jedynie 120 godzin, ocena aktywności Habilitanta na tym polu zyskuje, gdy weźmie się pod uwagę fakt, iż jest on zatrudniony w instytucie badawczym bez formalnych obowiązków dydaktycznych, a do tego, połowa zajęć odbyła się w dwóch ostatnich latach.

Skromnie natomiast wypada działalność organizacyjna dra Krupy. Z autoreferatu nie wynika by od 2015 roku, poza zarządzaniem lokalnym klastrem obliczeniowym, brał on udział w organizacji wydarzeń naukowych lub popularyzatorskich.

Ocena końcowa

Pomimo przedstawionych powyżej uwag krytycznych uważam, że osiągnięcia naukowe pana dra Pawła Krupy, obejmujące w szczególności cykl publikacji zatytułowany „Rozwój i wykorzystanie pól siłowych o różnych poziomach rozdzielczości do badania struktury i dynamiki wybranych białek”, spełniają warunki wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Tym samym wnoszę o dopuszczenie Habilitanta do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki fizyczne.