

Prof. dr Piotr Zielenkiewicz

#### Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Mateusza Sikory pt. „Stabilność mechaniczna białek i agregaty sfunkcjonalizowanych nanocząsteczek w modelach gruboziarnistych.”

dla Rady Naukowej Instytutu Fizyki PAN

Symulacja układów biomolekularnych przy użyciu modeli gruboziarnistych to, od dłuższego już czasu, jedna z mocnych specjalizacji laboratorium kierowanego przez prof. Marka Cieplaka. Zastosowanie modeli gruboziarnistych pozwala na pozbycie się do pewnego stopnia ograniczeń związanych z wielkością układu, przy zadanych możliwościach obliczeniowych. Dla biopolimerów, których molekuly składają się z tysięcy atomów są one szczególnie użyteczne.

Praca doktorska mgr Mateusza Sikory opisuje zastosowanie gruboziarnistych modeli w symulacjach z dwu różnych obszarów - rozciągania białek oraz agregacji nanocząsteczek. Rozciąganie białek to proces mogący występować naturalnie w ograniczonym lub pełnym (wtedy gdy związane to jest z denaturacją i degradacją białka) zakresie. Można ten proces badać doświadczalnie przy pomocy mikroskopii sił atomowych i z zastosowaniem szczypiec optycznych. Ponadto spekuluje się, że zrozumienie właściwości mechanicznych białek i ich agregatów może mieć znaczenie dla konstrukcji nowych, bardziej wytrzymałych materiałów. Obliczenia takich właściwości dla ponad 7 tysięcy znanych białek zostało opublikowane przez Sułkowską i Cieplaka w *Biophys J.* w 2007 roku. Mgr Sikora rozszerza ten przegląd opisując znacznie większą liczbę białek (ponad 17000). W swojej pracy zajmuje się także białkami wielodomenowymi i dimerycznymi kompleksami oraz wpływem węzłów i pierścieni tworzonych przez wiązania disulfidowe.

Najważniejszymi wnioskami z badań doktoranta nad mechanicznymi właściwościami białek są:

- stwierdzenie, że mechaniczna stabilność białek najbardziej znacząco zależy od klasy strukturalnej, do której białko należy, a wiele białek stawia większy opór na rozciąganie niż białka pełniące funkcje strukturalne;
- zawady steryczne tworzone przez pierścienie powstałe w wyniku istnienia mostków disulfidowych stanowią najbardziej znaczącą przeszkodę w procesie rozciągania białek
- w przypadku białek wielodomenowych występują dotychczas nieopisane imadła sił
- wyniki przeprowadzonych symulacji można wykorzystać do zaproponowania nowych konstrukcji agregatów białkowych o znacznie zwiększonej odporności mechanicznej.

Ukoronowaniem uzyskanych w tej części pracy wyników było stworzenie na serwerze IF PAN publicznie dostępnej bazy BSDB (*Biomolecular Stretching Database*) zawierającej zarówno wyniki przeprowadzonych przez Autora symulacji, jak i zawierającej narzędzia mające umożliwić wykonywanie własnych symulacji przez użytkowników.

W drugiej części pracy, doktorant wykorzystuje symulacje z użyciem uproszczonych gruboziarnistych modeli do zbadania agregacji, sedymentacji i kompresji nanocząsteczek. Do symulacji tych układów wykorzystano dynamikę Brownowską i metody Monte Carlo. Autor symuluje i analizuje układy, dla których wyniki obliczeń mogą mieć potencjalne zastosowania i/lub być porównane z eksperymentem: (i) nanocząsteczki złota z dołączonymi funkcjonalnymi łącznikami jako model bioczuJNIKA ; (ii) agregację nanocząsteczek na powierzchniach z m.in. trapezoidalnym schodkiem jako molekularnym „wieczkiem” mogącym uwalniać np. leki i (iii) kompresję tlenu indu domieszkowanego cyną. Dla wszystkich trzech procesów wyniki symulacji pozwalają doktorantowi zaproponować odpowiednią ich optymalizację w celu uzyskania pożądanego efektu - lepszego wykrywania białka przez bioczuJNIK, odpowiedniego kształtu powierzchni dla (potencjalnego) uwalniania leku czy też uzyskania dobrze przewodzących warstw ITO.

Rozprawa doktorska mgr Mateusza Sikory jest napisana w języku polskim i zawiera wyniki opublikowane w 9 oryginalnych artykułach, których jest on współautorem (w 7 pierwszym autorem). Sześć z tych prac zostało opublikowanych w dobrych i bardzo dobrych czasopismach o wysokim IF (*PLoS Comp. Biol*, *Nuci. Acid. Res.*, *Nanotechnology*, *Langmuir*, *Proteins*, *J. Chem. Phys.*).

Ilość zaprezentowanych w pracy wyników, uzyskanych różnymi metodami (MC, BD, MD), jest imponująca. Wstęp jest zwięzłe, bardzo kompetentnie napisany, dobrze oddając najważniejsze wnioski z załączonych publikacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Mateusza Sikory spełnia (z dużym naddatkiem) wszelkie zwyczajowe i ustawowe wymagania i wnoszę o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu.

Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie rozprawy i rozważenie możliwości wystąpienia o uhonorowanie jej stosowną nagrodą (np. Prezesa Rady Ministrów).

Warszawa, 06 września 2012 r.

