

Warszawa, 12 sierpnia 2016

Dr hab. Joanna Trylska, prof. UW  
e-mail: [joanna@cent.uw.edu.pl](mailto:joanna@cent.uw.edu.pl)

Dziekan  
Wydziału Chemii  
Uniwersytetu Warszawskiego

### Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej doktora Dominika Gronta

#### Informacje podstawowe

Dr Dominik Gront rozpoczął działalność naukową w 2001 roku po uzyskaniu stopnia magistra na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii teoretycznej uzyskał pięć lat później na tym samym wydziale. Za wyróżniającą się rozprawę doktorską w roku 2006 otrzymał nagrodę Prezesa Rady Ministrów. W ramach pracy doktorskiej opublikował aż dziewięć prac, wszystkie w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Przed doktoratem odbył także kilka jedno- lub kilkumiesięcznych staży zagranicznych: w Donald Danforth Plant Science Center w St. Louis, USA, w Michigan Technological University, Houghton, USA oraz w Research Center Juelich w Niemczech. Duża aktywność wyjazdowa jeszcze przed doktoratem zasługuje na uznanie.

Po uzyskaniu stopnia doktora habilitant przez jeden rok był zatrudniony na Wydziale Chemii UW, a następnie odbył dwa staże podoktorskie w USA. Pierwszy roczny staż badawczy na University of Virginia w Charlottesville, a drugi dwuletni staż na University of Washington w Seattle. Oprócz tego miał kilka krótszych pobytów w USA oraz jeden w Niemczech. Od roku 2008, czyli po powrocie ze staży podoktorskich, dr Gront jest zatrudniony na Wydziale Chemii UW, gdzie konsekwentnie kontynuuje swoją działalność naukowo-badawczo-dydaktyczną. Oceniam, że liczne wyjazdy za granicę tuż po doktoracie były znaczące dla rozwoju kariery naukowej dra Dominika Gronta i dla sprecyzowania przez niego samodzielnej tematyki badawczej. Zwłaszcza wybór stażu w uznanym laboratorium prof. Davida Bakera w Seattle, twórcy pakietu programowania *Rosetta*, był istotny ze względu na zainteresowania habilitanta, które dotyczą przewidywania struktur białek, ich dynamiki oraz analizy sekwencji. Obecnie habilitant cały czas współtworzy pakiet oprogramowania *Rosetta* w ramach stowarzyszenia kierowników laboratoriów *Rosetta Commons*. Jest to jedyne laboratorium w Polsce, które jest członkiem stowarzyszenia *Rosetta Commons*.

## Ocena cyklu publikacji habilitacyjnej

Do osiągnięcia naukowego zatytułowanego "Opracowanie nowych algorytmów modelowania białek i ich implementacja w pakiecie BioShell" dr Dominik Gront zakwalifikował dwanaście z dziewiętnastu prac opublikowanych w latach 2007 — 2015, czyli po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych. Sumaryczny wskaźnik oddziaływania tzw. *impact factor* (IF) prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej wynosi 46. W przeliczeniu na jedną pracę IF wynosi około 3.8, więc jest wysoki, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że jest to chemia teoretyczna i część prac dotyczy opisu pakietu oprogramowania.

Jedną z prac zakwalifikowanych do osiągnięcia naukowego to artykuł przeglądowy w *WIREs Comput Mol Sci* 2012, 2: 479-493. Wszystkie pozostałe prace to prace oryginalne w specjalistycznych wysoko lub bardzo wysoko notowanych czasopismach takich jak *Bioinformatics* (IF 5.8), *Nucleic Acids Research* (IF 9.1), *J. Comput. Chem.* (IF 3.6). Prace mają wielu autorów; w siedmiu pracach dr Gront jest pierwszym autorem, a wśród tych siedmiu cztery prace mają tylko dwóch autorów. Aż w jedenastu pracach dr Dominik Gront jest autorem korespondującym. Już z powyższej analizy wynika, że miał istotny wkład we wszystkie opublikowane prace. Zgodnie z wymaganiami habilitant przedstawił kopie podpisanych oświadczeń wszystkich współautorów o ich udziale w publikacjach. Współautorzy w oświadczeniach opisali zrealizowane przez siebie zadania. Habilitant także precyzyjnie opisał swój udział w każdej pracy. Z oświadczeń współautorów oraz opisu udziału własnego wnioskuje o dominującej roli habilitanta w badaniach i tworzeniu większości tych prac.

Jako osiągnięcie naukowe habilitant przedstawia stworzony przez siebie pakiet oprogramowania BioShell i jego zastosowanie do rozwiązania różnych problemów dotyczących białek. Pakiet wspomaga modelowanie dynamiki molekularnej białek w modelach gruboziarnistych, a także rozwiązywanie problemów bioinformatycznych. Zawiera też wiele modułów do analizy struktur i sekwencji białek. Różne moduły tego pakietu były przedmiotem publikacji, jak również zastosowania do konkretnych przykładów. BioShell ma także zaimplementowane moduły, które następnie ułatwiają analizę symulacji.

Pierwsza wersja pakietu stworzona była w ramach doktoratu i działała w systemie Unix/Linux. Była zestawem oddzielnych podprogramów. W szczególności pakiet BioShell miał służyć do symulacji dynamiki molekularnej białek w modelu zredukowanym typu CABS stworzonym w laboratorium prof. Andrzeja Kolińskiego. Druga, zupełnie inna wersja pakietu została stworzona później i jest częścią dorobku habilitacyjnego dra Dominika Gronta. Nowy BioShell stanowi bibliotekę funkcji, które można uruchamiać za pomocą skryptów w Pythonie i samo podejście zostało opublikowane w pracy H6 (D. Gront, A. Kolinski, "Utility library for structural bioinformatics", *Bioinformatics*, 2008; 24 584). Idea polega na wołaniu procedur czy funkcji z języka Python. Pakiet jest darmowo dostępny dla środowiska akademickiego. Może być także uruchamiany w środowisku Java Virtual Machine. Taka hierarchiczna kompozycja pakietu jako zestaw funkcji spowodowała, że łatwiej można obsługiwać oprogramowanie, a także dodawać zestawy funkcji. Niebawem habilitant planuje

udostępnienie kolejnej wersji BioShell. Całość dostępna jest na stronie bioshell.pl wraz z obszerną dokumentacją.

Pakiet BioShell zawiera obecnie kilkanaście gotowych funkcji, które albo zostały zaimplementowane na podstawie opublikowanych już metod czy algorytmów albo są nowymi algorytmami autora. Część z tych nowych podejść została opisana w publikacjach, które habilitant wybrał do dorobku habilitacyjnego. Tak więc osiągnięciem naukowym jest nie tylko samo oprogramowanie, ale także nowe podejścia obliczeniowe z dziedziny modelowania, bioinformatyki oraz analizy symulacji i struktury białek.

Ważną częścią całego pakietu są moduły służące do przewidywania struktury białek. Część z nich odwołuje się do znanych zewnętrznych programów typu Rosetta czy Modeller, a część stanowią własne moduły stworzone przez habilitanta. Całość prac nad przewidywaniem i modelowaniem struktury białek jest więc wysoce zautomatyzowana. Pakiet BioShell był z powodzeniem wykorzystywany w konkursach CASP (*Critical Assessment of protein Structure Prediction*) w latach 2004, 2006, 2010 i 2014. CASP jest to konkurs, w którym wiele zespołów przewiduje na podstawie sekwencji struktury trójwymiarowe białek, które zostały wyznaczone doświadczalnie ale nie opublikowane. Po zebraniu predykcji można struktury upublicznić i ocenić algorytmy różnych grup badawczych. W ten sposób badana jest jakość predykcyjna różnych podejść do problemu rozwiązywania struktury białek i modeli.

Przy przewidywaniu struktury białek tworzonych jest wiele modeli, które trzeba następnie zawęzić, aby wybrać właściwy. Habilitant zaimplementował w pakiecie BioShell algorytm hierarchiczny służący do analizy skupień (tzw. klastrowania struktur). Analiza skupień pozwala wybrać reprezentatywne struktury białek do dalszej analizy. W szczególności jedną z funkcji pakietu BioShell jest rekonstrukcja szkieletu białkowego z modelu gruboziarnistego CABS, w którym są tylko atomy  $C\alpha$ , do pełnoatomowego. Została ona opublikowana w pracy H1 (D. Gront, S. Kmiecik, A. Kolinski, „*Backbone building from quadrilaterals: A fast and accurate algorithm for protein backbone reconstruction from alpha carbon coordinates.*”, J. Comput. Chem. 2007; 28 1593-1597).

Pakiet BioShell oferuje też wiele funkcji do analizy struktury trzeciorzędowej białek. Można na przykład struktury na siebie nałożyć oraz wyznaczyć typowe charakterystyki takie jak mapa kontaktów, wiązania wodorowe, lub kąty. Oferuje możliwość wyprowadzenia i analizy potencjałów statystycznych. Potencjały oparte na statystyce są często stosowane do określenia członów analitycznych funkcji i parametrów energii potencjalnej biomolekuł. Określenie energii potencjalnej danej konformacji białka jest kluczowe przy przewidywaniu struktury białek, a także przy symulacjach dynamiki molekularnej czy technikami Monte-Carlo. W pracy H7 (D. Gront, A. Koliński, „*A fast and accurate methods for predicting short-range constraints in protein models*”, J. Comput. Aided Mol. Des, 2008) habilitant stworzył i wykorzystał moduł do wyznaczania potencjałów statystycznych określających lokalne geometrie łańcucha głównego w określonej rodzinie białek. W takim modelu funkcja energii potencjalnej zależy od pozycji sekwencji w białku, a nie, jak typowo, od typu aminokwasu. Potencjał ten zależny od sekwencji białka pozwala lepiej opisać lokalną konformację szkieletu białkowego.

Habilitant ma również wkład w rozwój metodologii symulacji metodą wymiany replik Monte Carlo (tzw. *Replica Exchange Monte Carlo* lub *parallel tempering*). Symulacje te prowadzi się po to, żeby przyspieszyć próbkowanie przestrzeni konformacyjnej biopolimerów, gdyż odpowiednie przenoszenie replik/kopii układu między różnymi temperaturami pozwala na obniżenie barier energetycznych. W pracy H2 (D. Gront, A. Kolinski, „*Efficient scheme for optimization of parallel tempering Monte Carlo method*”, J. Phys.: Condens. Matter, 2007; 19 036225) habilitant zaproponował sposób wyboru określonych temperatur i ich zakresu. Właściwy wybór temperatur jest istotny, bo zależy od niego efektywność symulacji. Autor zaproponował takie rozwiązanie, w którym wymiana kopii układu (replik) pomiędzy temperaturami zachodzi szybciej niż w standardowej metodzie. Metoda ta została także przetestowana w kolejnej pracy autora H3 (A. Sikorski, D. Gront, „*Thermodynamic properties of polypeptide chains. Parallel tempering Monte Carlo simulations*”, Acta Physica Polonica B, 2007 38 1899-1908).

Pakiet zawiera też również istotną stronę bioinformatyczną, na przykład jeśli chodzi o wyszukiwanie czy porównywanie sekwencji. W jednej procedurze habilitant zautomatyzował pierwszy etap analizy porównawczej sekwencji, napisał programy *PsiBlastSearch* i *PsiBlastAnalyse*, które w automatyczny sposób analizują wyniki narzędzia PSIBLAST służącego do przeszukiwania sekwencyjnych baz danych. Habilitant napisał też programy do przewidywania struktury drugorzędowej białka i różnych własności fizykochemicznych białka na podstawie sekwencji. Zaimplementowano też uliniwienie profili sekwencyjnych oraz uliniwienie ze strukturą szablonu, tzw. *threading* czy przewlekanie. W pracy H11 (P. Gniewek, A. Kolinski, A. Kloczkowski, D. Gront, „*BioShell-Threading: versatile Monte Carlo package for protein threading*” BMC Bioinformatics 2014 15:22) habilitant zaproponował nową metodę oceny uliniwienia w trójwymiarowym przewlekanii. Zaproponował także inne podejście do modelowania porównawczego (praca H5, D. Gront, A. Kolinski, „*Comparative modeling without implicit sequence alignments*”, Bioinformatics, 2007; 23 2522), w którym nie trzeba na początku uliniwiać sekwencji pomiędzy modelowanym białkiem a szablonem, gdyż struktura trójwymiarowa szablonu jest rzutowana na siatkę w modelu gruboziarnistym CABS.

Ciekawym kierunkiem przedstawionym w pracy H12 (L. Wieteska, M. Ionov, J. Szemraj, A. Kolinski, C. Feller, D. Gront „*Improving thermal stability of thermophilic L-threonine aldolase from Thermotoga maritima*” J. of Biotechnology, 2015 199:69-76), jest zastosowanie pakietu BioShell do inżynierii białka. Aby zwiększyć stabilność bakteryjnej aldolazy treoninowej zaproponowano obliczeniowo modyfikacje tego enzymu. W ramach współpracy stworzono mutanty tego enzymu i dwa z nich okazały się bardziej stabilne niż białko dzikie. Praca ta stanowi dobre połączenie metod obliczeniowych i doświadczalnych i pokazuje, że habilitant potrafi współpracować także z naukowcami spoza Wydziału Chemii UW.

Należy podkreślić, że cykl prac przedstawionych przez habilitanta jest spójny, autor konsekwentnie realizuje swój program badawczy oraz określony cel poprawy i rozszerzenia metod symulacji, analizy i przewidywania struktury białek. Wyniki badań implementuje w pakiecie oraz stosuje do przykładowych białek. Jego pakiet BioShell został już wykorzystany

przez kilkanaście innych laboratoriów na świecie, więc jest przydatny nie tylko dla habilitanta i jego współpracowników. Praca H6 opisująca nową wersję BioShell ma już ponad 20 cytowań. Autor ma więc istotny wkład w rozwój metod i narzędzi badawczych.

### **Ocena dorobku naukowego**

Według bazy Web of Science *Core Collection* na całkowity dorobek publikacyjny dra Dominika Gronta składa się 33 publikacji, a jego indeks Hirsha wynosi 13. Według tej bazy prace dra Gronta były cytowane 432 razy (361 bez autocytowań). Sumaryczny wskaźnik oddziaływania *impact factor* wszystkich publikacji habilitanta wynosi 96.

Patrząc na dorobek naukowy po doktoracie to oprócz 19-tu prac opublikowanych w czasopiśmie z listy JCR dr Gront ma też 11 artykułów oryginalnych i przeglądowych w innych czasopiśmie nie z tej listy. W sześciu artykułach habilitant jest ostatnim autorem co w tej dziedzinie zwyczajowo oznacza, że nadzorował prace nad projektem i wskazuje na samodzielność badawczą przed złożeniem habilitacji.

Habilitant kierował trzema projektami naukowymi. W latach 2011—2014 był kierownikiem projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Miał też roczny projekt na rozwój oprogramowania BioShell. Obecnie jest kierownikiem projektu ze strony polskiej ERA-NET-IB. Dr Gront pokazał więc, że potrafi samodzielnie zdobywać fundusze na badania naukowe.

Po doktoracie dr Gront miał sześć zaproszonych wystąpień na konferencjach za granicą, na Tajwanie, w Meksyku i w Korei Południowej. Wygłosił też dziesięć innych referatów na konferencjach w kraju i za granicą.

Oprócz wyróżnienia Prezesa Rady Ministrów za pracę doktorską, w latach 2012—2015 dr Gront otrzymywał stypendium Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców. Jest to istotne wyróżnienie w karierze naukowej. Był także stypendystą w programie *Marie Curie* w ramach którego odbył staż zagraniczny w laboratorium prof. Davida Bakera w Seattle. Jak na osobę 10 lat po doktoracie aktywność naukową i publikacyjną dra Gronta oceniam wysoko. Dr Gront jest aktywny naukowo i systematycznie się rozwija. Poszerza zakres swoich zainteresowań w kierunku faktycznych aplikacji stworzonego oprogramowania, co pokazuje praca H12, w której jest ostatnim autorem (L. Wieteska, M. Ionov, J. Szemraj, A. Kolinski, C. Feller, D. Gront „*Improving thermal stability of thermophilic L-threonine aldolase from Thermotoga maritima*” *J. of Biotechnology*, 2015 199:69-76). Działalność bioinformatyczna dra Gronta została zauważona w środowisku międzynarodowym, nie tylko ze względu na cytowania prac ale fakt, że wielokrotnie recenzował manuskrypty wysłane przez innych autorów do znanego czasopisma *Bioinformatics* (IF = 4.6). Dr Gront zrecenzował już ponad 20 manuskryptów wysłanych do tego czasopisma.

### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Od roku 2011 dr Dominik Gront prowadzi zajęcia ze studentami na Wydziale Chemii UW, więc jest już doświadczonym dydaktykiem. Prowadził laboratoria z programowania, chemii kwantowej, bioinformatyki, modelowania molekularnego. Prowadził też kilka

wykładów: Bioinformatyka, Modelowanie Molekularne oraz Struktura Polimerów i Biopolimerów. Niektóre z wykładów prowadzone były w języku angielskim.

Dr Gront prowadził trzy licencjaty i sześć prac magisterskich co jak na osobę przed habilitacją jest bardzo istotnym wkładem dydaktycznym. Ogólnie działalność dydaktyczna Habilitanta nie budzi zastrzeżeń. Nie ma natomiast udokumentowanego dorobku organizacyjnego.

#### **Wniosek końcowy**

Praca habilitacyjna dra Gronta stanowi istotny wkład w dziedzinę chemii teoretycznej w zakresie modelowania molekularnego i bioinformatyki. Rozprawa habilitacyjna, przedstawiona w formie jednotematycznego cyklu publikacji, stanowi znaczny wkład autora w rozwój tej dyscypliny naukowej. Stwierdzam, że przedstawione mi do recenzji materiały stanowią podstawę do ubiegania się przez dra Gronta o stopień doktora habilitowanego. Oceniam, że dr Dominik Gront spełnia warunki ustawowe i zwyczajowe wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk chemicznych i w pełni popieram jego wniosek o nadanie mu stopnia doktora habilitowanego.

J. Trzejska