



Prof. dr hab. Joanna Sadlej

Warszawa, 22.10.2013

Pracownia Oddziaływań Międzymolekularnych

Wydział Chemii UW

RECENZJA

pt. „*Bank asferycznych atomów i jego rola w krystalografii i biologii strukturalnej*”

oraz ocena dorobku naukowego i dydaktycznego Habilitanta

I. Podstawowe dane o Habilitantce

Pani dr Paulina Dominiak jest pracownikiem Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Tytuł magistra chemii uzyskała w 2001 r. na Wydziale Chemii UW, zaś rok wcześniej ukończyła Wydział Biologii UW w zakresie biologii molekularnej. Tytuł doktora nauk chemicznych w 2005 r. otrzymała na podstawie rozprawy pt. „*Weak Interaction at Different Levels of Complexity in the Solid State*”. Następnie, Autorka odbyła staż po-doktorski na Uniwersytecie w Buffalo, współpracując z profesorem P. Coppensem.

Habilitantka jest współautorką 41 artykułów opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej: 8 artykułów zostało opublikowanych przed doktoratem, 25 po uzyskaniu stopnia doktora, plus 8 publikacji, które stanowią treść osiągnięcia habilitacyjnego. Jest także współautorką wartościowego artykułu przeglądowego w wydawnictwie książkowym Springer w 2012 r. Brała udział w wielu konferencjach międzynarodowych i krajowych, prezentując wyniki swojej pracy w postaci wystąpień ustnych, również wykładów na zaproszenie i prezentacji posterów.

Opublikowała wyniki swoich badań w bardzo dobrych i dobrych czasopismach naukowych jak: *Chem. Eur. J.*, *J. Phys. Chem.*, *Acta Crystallogr* i innych. Świadczy to o aktualności poruszanych przez dr Dominiak problemów badawczych, a równocześnie jest gwarancją, że wyniki Jej badań były recenzowane przez wybitnych światowych specjalistów. Była kierownikiem grantów: POMOST-FNP, POWROTY-FNP, Iuventus oraz MINiSW.

Kończąc powyższy zbiór informacji przytoczę, iż indeks Hirscha pani Dominiak wynosi 14, zaś liczba cytowań Jej prac (bez autocytowań) jest równa 614. Wszystkie powyższe fakty

i liczby świadczą o zdecydowanej obecności Habilitantki w nauce światowej.

Wchodzący w skład rozprawy zbiór 8 publikacji jest owocem pracy zbiorowej. W czterech publikacjach Habilitantka jest autorem korespondencyjnym. Po zapoznaniu się z załączonymi oświadczeniami współautorów profesorów: P. Coppensa, K. Woźniaka, A. Volkova, publikacji wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej stwierdzam, że *udział intelektualny i wykonawczy Habilitantki w tych publikacjach współautorskich, składających się na rozprawę habilitacyjną jest wiodący.*

Współautorami są także dwie doktorantki Pani dr Dominiak: Pani dr J. Bąk (publikacje H4, H5, H7) oraz Pani dr K. Jarzemska (publikacje H3 i H6). W publikacji H6 Pani dr Jarzemska jest również autorem-korespondentem i to bardzo cieszy, albowiem rozdział III z Jej rozprawy doktorskiej stanowi w całości materiał publikacji H6. Pani dr J. Bąk w swoich oświadczeniach nadmieniła, iż w publikacjach H4 i H7 wykonywała znaczną część pracy wraz z zainicjowaniem badań, co znajduje potwierdzenie w deklaracji Pani Habilitantki Jej udziału tylko 40% i 30% (odpowiednio).

II. Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego

Oceniane przeze mnie osiągnięcie naukowe przedstawione, jako rozprawa habilitacyjna dr Dominiak reprezentuje etap realizacji badań nad praktycznymi aspektami krystalografii rentgenowskiej i jest rezultatem wieloletniej pracy Autorki.

Rosnące zainteresowanie strukturą geometryczną i elektronową biomolekuł jest niewątpliwie przyczyną szeregu prób przewyciężenia trudności doświadczalnych i interpretacyjnych pojawiających się w tym przypadku i ograniczających zakres zastosowań tradycyjnych metod pomiarów dyfraktometrycznych. Największe pod tym względem nadzieje stwarzają metody, w których wykorzystywane są wyniki pochodzące z zastosowania metod obliczeniowych chemii kwantowej. Do tej klasy metod zaliczyć można stosowanie modelu multipolowego gęstości elektronowej atomu np. modelu Hansena-Coppensa do interpretacji wysokorozdzielczych danych dyfraktometrycznych. Metody wykorzystujące przybliżenie multipolowe gęstości elektronowej budzą w literaturze liczne kontrowersje i głosy krytyczne. Jednakże, pośród tych głosów krytycznych odżyła w 1995 r stara idea, żyjąca w chemii od dziesiątków lat w swojej uogólnionej postaci, idea o istnieniu powtarzalnych parametrów (tym razem, gęstości elektronowej), identycznych dla atomów znajdujących się w podobnym otoczeniu chemicznym. W połączeniu z przyjętym założeniem o przenaszalności tych parametrów, nazwanych asferycznymi atomami, powstał model „przenaszalnych asferycznych atomów” dla dowolnej cząsteczki chemicznej, także dla białek, kwasów

nukleinowych i innych biomolekuł, oznaczany skrótem TAAM. Stąd już tylko krok do idei utworzenia banku pseudoatomów na podstawie doświadczalnie wyznaczonych gęstości elektronowych, podobnie, jak utworzone zostały w latach 1930-1950 tablice częstości charakterystycznych oscylacyjnych w podczerwieni. Jak opisuje Autorka w Autoreferacie, obecnie znane są trzy banki tego typu: Bank ELMAM (prof. Lecomte), baza Invariomów (prof. Dittrich) oraz Bank UBDB opracowany w zespole prof. Coppensa w latach 2002-2004 w oparciu o obliczone czynniki struktury. Pani Dominiak podjęła pracę nad udoskonaleniem i rozwojem ostatniej bazy jeszcze podczas podoktorskiego pobytu w laboratorium prof. Coppensa w 2005 r. Obecnie przedstawia wyniki pracy z lat 2005-2013 jako osiągnięcie naukowe w związku z procedurą otrzymania stopnia doktora habilitowanego.

Przedstawione badania własne Autorka rozwija przede wszystkim w kierunku rozbudowy bazy asferycznych atomów o możliwie jak największej liczby typów atomów występujących w biomolekułach. Bardzo ważnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi tego typu badań jest możliwość praktycznego ich wykorzystywania w wielu problemach. Zatem, jeśli uznać stwarzanie tego typu banków za wartościową strategię i potrzebne narzędzie badawcze, wówczas nie ulega dla mnie wątpliwości, że temat ten jest dobrze zdefiniowany i dotyczy zagadnień związanych ze strukturą molekuł, *mieszcząc się w nurcie aktualnych naukowych tematów badawczych.*

Rozprawę stanowi zbiór ośmiu wielo-autorskich publikacji, powiązanych ściśle tematycznie, z których każda opisuje poszczególne kroki w tworzeniu rozszerzonej bazy i jej zastosowanie do konkretnych problemów interpretacyjnych. Są to publikacje z lat 2006-2013. Dołączony jest do nich 19-stronicowy Autoreferat, w którym Autorka objaśnia zwięźle założenia metody, cele naukowe, otrzymane wyniki dla modelowych układów i rzetelnie podsumowuje zalety i wady opracowanej przez siebie bazy UBDB, wskazując możliwości jej dalszego doskonalenia.

W publikacjach H2-H3 opisana jest procedura tworzenia banku poprzez przypisanie każdemu typowi atomu uśrednionych parametrów związanych z gęstościami elektronowymi. Te parametry są uzyskane poprzez procedurę dopasowania (w przestrzeni odwrotnej) modelu multipolowego do gęstości elektronowych obliczonych metodami chemii kwantowej dla serii małych molekuł. Sparametryzowane zostały też nowe atomy, jak siarki i fosfor. Wiele czynników ma wpływ na to, jaka jest jakość stopnia przenaszalności gęstości elektronowej danego typu atomu. Zależność tej cechy od konformacji, od sposobu podziału gęstości elektronowej na udziały atomowe oraz od oddziaływań międzymolekularnych zostały zbadane przez Autorkę w publikacjach H4, H8. Weryfikację, jaka jest jakość otrzymywanych

przez bank UBDB rozkładów gęstości elektronowych Autorka proponuje dokonywać, za Volkovem:

1. Przez porównanie z wartościami energii elektrostatycznej obliczonej metodami kwantowymi (SAPT).
2. Przez udokładnienie danych rentgenowskich o standardowej rozdzielczości.

Okazało się, że gęstości elektronowe obliczone z bazy i obliczone z nich energie oddziaływania elektrostatycznego dobrze korelują z obliczonymi metodą SAPT energiami elektrostatycznymi dla grupy kompleksów podstawowych zasad azotowych. To niewątpliwie dobry znak. Również dobrym znakiem są udokładnienia danych rentgenowskich dla kryształów histamina-alanina otrzymane przy korzystaniu danych z bazy (np. w publikacji H5).

Ponieważ rozszerzona i unowocześniona baza UBDB nie jest jedyną, w publikacji H5 zostało przedstawione porównanie tej bazy z dwoma innymi, znanymi już wcześniej, bankami. W wyniku tego porównania Autorka stwierdziła, iż nie ma istotnej różnicy pomiędzy bankami, jako źródłami asferycznych czynników rozpraszania i trzy banki prowadzą do uzyskania podobnej jakości krystalograficznych danych strukturalnych. Natomiast zanotowane zostały różnice w wartościach obliczonych energii elektrostatycznego oddziaływania. Lepszą zgodność z wartościami kwantowymi otrzymuje się przy pomocy danych z banku UBDB.

W publikacjach zaliczonych do rozprawy zawarte są omówione wyniki otrzymane dla trzech układów z wykorzystaniem omawianego banku: dla paracetamolu w publikacji H4, dla kompleksów domeny PDZ2 synteniny w pracy H2 oraz dla neuraminidazy wirusa grypy w publikacji H3. W tym ostatnim przypadku ciekawa jest próba zauważenia korelacji pomiędzy wartościami energii elektrostatycznego oddziaływania reszt aminokwasowych (z inhibitorami opisanymi przy pomocy UBDB) z doświadczalnymi wartościami stałych inhibicji.

Ponieważ w badaniach różnych mechanizmów biochemicznych, jak powyższe, bardzo istotną rolę odgrywają oddziaływania międzymolekularne, ważne są uwagi Autorki na temat niedoskonałości modelu multipolowego w opisie zmian zachodzących w rozkładzie gęstości elektronowej molekule spowodowane wpływem molekuł sąsiednich. Brak uwzględnienia wpływu oddziaływań międzymolekularnych na przenaszalność rozkładu gęstości elektronowej atomów jest ciągle poważną wadą obecnej wersji banku UBDB.

Moim zdaniem, wyniki badań uzyskane przez Habilitantkę w sposób istotny poszerzają dotychczasową wiedzę w dziedzinie krystalografii, a poziom naukowy prac

świadczy o dojrzałości naukowej Autorki. Dr Dominiak wykazała głęboką znajomość literatury przedmiotu, umiejętność racjonalnego planowania i realizowania badań oraz zdolność do formułowania wniosków. Zaproponowała i zrealizowała opracowanie unowocześnionego banku asferycznych atomów, przy pomocy którego otrzymuje się znacznie lepszą zgodność obliczonych i zmierzonych danych strukturalnych, co pozwala na bardziej wiarygodną interpretację pomiarów rentgenowskich. A głębsze zrozumienie tego procesu przyczyni się w przyszłości, być może, do zwiększenia wykorzystywania obliczeń kwantowych do interpretacji danych krystalograficznych. Rozprawę oceniam pozytywnie pod względem jej wartości naukowej. Rozprawa w pełni odzwierciedla walory naukowe Habilitantki, jako przyszłego samodzielnego badacza. Nie będąc entuzjastką ani przybliżenia multipolowego, (choć korzystne pod względem obliczeniowym, nie zawsze jednak jest w stanie w pełni odzwierciedlić subtelny charakter wpływu otoczenia), ani też koncepcji tworzenia banków asferycznych atomów (ze względu na problem przenaszalności parametrów), w pełni doceniam, jak już podkreślałam, wysiłki i wyniki badań dr Dominiak.

Nie ulega dla mnie wątpliwości, że *nazwisko dr Dominiak będzie związane, rozpoznawane i kojarzone w przyszłości w świecie naukowym z badaniami w dziedzinie krystalografii.*

III. Ocena naukowej działalności Habilitantki

Po odbyciu studiów podoktorskich pod kierunkiem prof. Coppensa Habilitantka podjęła temat rozbudowy bazy asferycznych atomów po powrocie do macierzystej Uczelni. Jednakże, z 34 artykułów opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora tylko 8 stanowi podstawę rozprawy habilitacyjnej, a w pozostałych 26 formalnie wyodrębnionych publikacjach Habilitantka jest współautorem. W niektórych zainicjowała badania, w niektórych wykonywała rentgenowskie pomiary, w innych współredagowała maszynopis. Uważam, że wydzielony od rozprawy habilitacyjnej dorobek naukowy jest poważny. Nie ulega dla mnie wątpliwości, że Habilitantka ma własną tematykę i opanowany warsztat badawczy. Dodatkowo prowadzenie naukowej współpracy z ośrodkami zagranicznymi jest wyrazem umiejętności pracy dr Dominiak w zespole, jak i otwartego podejścia do badań naukowych.

IV. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Dominiak prowadziła różnorodne zajęcia dydaktycznych w macierzystej Uczelni. Były to wykłady i ćwiczenia z Krystalografii A dla kierunku bioanalitika, a także ćwiczenia ze Wstępu do Krystalografii z elementami teorii grup. Wykazała się również talentami

pedagogicznymi, prowadząc, jako adiunkt pokazy wyposażenia Laboratorium Badań Strukturalnych. Była promotorem 4 prac magisterskich i opiekunem nieformalnym 5 doktorantów oraz promotorem pomocniczym dr K. Jarzembskiej. Uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego pozwoli z pewnością na utworzenie dynamicznego zespołu badawczego z grupą doktorantów oraz przyciągnięcie do współpracy najbardziej chętnych studentów.

V. Ocena końcowa

Podsumowując, uważam, że dorobek naukowy dr Pauliny Dominiak jest wartościowy i stanowi wkład w badania w dziedzinie nowoczesnej krystalografii. Ocena ta, w połączeniu z przytoczoną wyżej pozytywną oceną rozprawy habilitacyjnej, prowadzi do wniosku, że spełnione są wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnoszę przeto o dopuszczenie dr Dominiak do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

K. Jarzembka
Pracowni Oddziaływań Międzymolekularnych
prof. dr hab. Joanna Sadlej