

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Urszuli Stachiewicz

Praca doktorska mgr Anny Stachiewicz nosi tytuł "Modelowanie i symulacje komputerowe rozplatania polinukleotydów w nanoporach". Wyniki tej rozprawy zostały opublikowane w trzech artykułach naukowych:

1. A. Stachiewicz i A. Molski, Nanopory: budowa, właściwości, modele, zastosowania, *Wiadomości Chemiczne* 67: 277-302 (2013).
2. A. Stachiewicz i A. Molski, A coarse-grained Martini-like force field for DNA unzipping in nanopores, *J. Comput. Chem.* 36: 947-956 (2015).
3. A. Stachiewicz i A. Molski, Diffusive dynamics of DNA unzipping in a nanopore, *J. Comput. Chem.* 37: 467-476 (2016).

Druga z tych prac jest cytowana dwukrotnie przez innych autorów, a czynnik wpływu *J. Comput. Chem.* wynosi solidne 3,6.

Rozprawa na początku przedstawia problem translokacji DNA przez pory i uzasadnia potrzebę analizy teoretycznej tego zagadnienia – wynika ona z zastosowań w sekwencjonowaniu DNA. Następnie przedstawia szereg modeli gruboziarnistych DNA, mało jednak wyjaśniając skąd się bierze duża liczba tych modeli i czym się one dokładnie różnią od siebie. Np. czym się różni model z grupy badawczej Thirumalai od modelu z grupy Doye?

Centralnym odnośnikiem w rozprawie jest praca J. Comer, V. Dimitrov, Q. Zhao, G. Timp, i A. Aksimentiev, *Biophys. J.* 96: 593-608, w której wykonano obliczenia pełnoatomowe dla DNA przepychanego przez por przez pole elektryczne. Celem autorki jest skonstruowanie modelu gruboziarnistego, który by

reprodukuje wyniki Comera i in. W tym celu, autorka wybrała model gruboziarnisty DNA opublikowany w pracy P. D. Dans, A. Zeida, M. R. Machado, i S. Pantano, J. Chem. Theory Comput. 6: 1711-1725 (2010) i dostosowała go do problemu z porem, korzystając z elementów podejścia i pola siłowego programu MARTINI Marrink i in. z 2007 r., w którym trójki i czwórki atomów są grupowane w atomy efektywne. Nie znalazłem uzasadnienia, dlaczego p. Stachiewicz nie bazowała np. na modelu z grupy Doye. Tym nie mniej program został zrealizowany skutecznie, gdyż zaproponowany model jest konsystentny z doświadczeniem.

Rozprawa z pewnością spełnia wymagania potrzebne do uzyskania doktoratu, co nie oznacza jednak, że jestem nią zachwycony. Podstawowy element mojego krytycyzmu sprowadza się do tego, że rozprawa jest zbyt bardzo zgodna ze swym tytułem: bardziej dotyczy symulowania niż wyników. Chodzi mi o to, że rozprawa dotyczy przedstawienia gruboziarnistego modelu DNA nadającego się do badania translokacji DNA przez nieorganiczne pory oraz walidacji tego modelu, natomiast jest niewiele nowych elementów, wynikających z zastosowania tego modelu. W skrócie: jest dobry model, w którym są prowadzone symulacje, ale nie ma rzeczywiście interesujących wyników. Celem symulacji powinno być nie tylko uzyskanie zgodności z doświadczeniem, czy z poprzednimi obliczeniami (to jest właściwie dopiero początek właściwej pracy), a uzyskanie mikroskopowego wglądu w badane zjawisko, by je zrozumieć i wytłumaczyć. W wypadku modeli gruboziarnistych chodzi też o to, by przejść do skali czasu i odległości, które są niedostępne dla obliczeń pełnoatomowych i uzyskać nowe informacje dla tych skal. Mgr Stachiewicz wkracza częściowo w taki obszar w kontekście czasów translokacji przez por, ale to, co znajduje jest prostym przedłużeniem wyników uzyskanych przez Comera i in. w modelu pełnoatomowym.

Rozprawa zajmuje około 47 ascetycznych stron (i stąd też ascetyczność mojej recenzji) i w zasadzie jest dobrze napisana. Pod względem językowym irytuje mnie jednak nadmierne używanie terminów angielskich, jak "all-atom", "coarse-grained" (raz pisane z dużej litery, a raz z małej), czy konstruowanie dziwolągów w stylu "długość persystentna" – jeżeli konieczne z angielska, to prędzej "długość persystencji", choć wolę np. długość sztywności.

Opisy techniczne pozostawiają wiele do życzenia. Przykłady:

1. Na stronie 17 są stwierdzenia dotyczą elektrolitu (stała dielektryczna została podwojona w stosunku do modelu MARTINI, siły oddziaływań między jonami i jonami i molekułami wody, itd.), ale nie jest podane uzasadnienie, dlaczego wybrano akurat takie wartości. Z pewnością zgodność z doświadczeniem można uzyskać na wiele sposobów.
2. Nie widzę, jakie przyjęto kryterium na istnienie wiązania wodorowego w modelu gruboziarnistym. Jest wzmianka o tym przy jakiej odległości takie wiązanie jest zrywane, ale przy kryterium odległościowym – zresztą podanym bez wyjaśnienia – może to też obejmować wiązania innego typu.
3. Jakie jest uzasadnienie wzorów 4.2, 4.3, i 4.4? Co konkretnie się koreluje z czym we wzorze 4.2? Jakie jest uzasadnienie wzoru 4.5?
4. Jest stwierdzenie, że zastosowano moduł Scipy, ale nie jest wyjaśnione, co ten moduł robi.
5. Symbol t raz oznacza czas w symulacji (jak na rys. 2.1) a raz czas translokacji.
6. Podpis na rysunku 5.1 w błędny sposób adresuje panele rysunku.
7. Jak zdefiniowany jest ładunek efektywny wzdłuż osi poru? Co ma wynikać ze stwierdzenia na str. 28, że " kształt profilu ładunku efektywnego jest podobny dla wszystkich zakresów napięć " i z dalszej części tego paragrafu?

W sumie jednak mam pozytywną opinię o rozprawie doktorskiej mgr Stachiewicz a tematyka podjętych przez nią badań jest ważna. Uważam, że mgr Stachiewicz spełnia warunki wymagane do nadania stopnia naukowego doktora z chemii. Wnoszę o dopuszczenie doktoratu do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Marek Cieplak
Instytut Fizyki PAN
22 czerwca 2016 r.