

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr Macieja Długosza pt. „Dynamika brownowska w modelowaniu dyfuzji i asocjacji biomolekuł – efekty anizotropii, oddziaływań hydrodynamicznych i molekularnego tłoku” przedstawionej przed Radą Naukową Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego

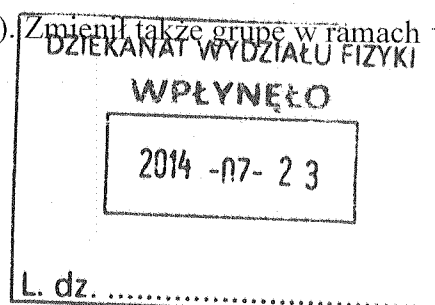
Rada Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego rozpoczęła przewód habilitacyjny dr Długosza uznając tym samym, że rozprawa habilitacyjna i dorobek kandydatki spełniają wymogi ustawy o tytule i stopniach naukowych. Moją rolą jest pokazanie wszystkich słabych i mocnych punktów rozprawy i dorobku, tak by Rada podjęła decyzję o nadaniu stopnia doktora habilitowanego mając wszystkie dane.

Ocena dorobku oparta na liczbach:

Dr Długosz prowadzi badania w dziedzinie teoretycznej biofizyki. Głównym narzędziem, którym się posługuje są symulacje komputerowe metodami dynamiki brownowskiej. Opublikował 27 prac (Web of Science) o łącznym czynniku wpływu równym 89. Z tego wyniku dostajemy średni czynnik wpływu na pracę 3,4. Jest to poziom Phys Rev B/E lub J.Chem.Phys. Zarówno liczba prac jak i jakość mierzona czynnikiem wpływu spełnia kryteria bibliometryczne typowe dla habilitacji z fizyce w Polsce.

Jego prace były cytowane 200 razy (bez autocytowań), a indeks $h=8$. Najlepiej cytowana praca w CHEMICAL PHYSICS 302, 161-170 (2004) uzyskała 46 cytowań. Dr Długosz publikuje od 12 lat. Jego pierwsza praca ukazała się w 2002 roku w czasopiśmie Journal of Biophysical and Biochemical Methods. Według Hirsha h powinno być równe liczbie lat, które upłynęły od pierwszej publikacji, ale jeśli dokonamy porównania w Polsce to indeks h habilitanta nie odbiega od średniej krajowej dla habilitantów z fizyki. Zauważyłem, że liczba cytowań prac habilitanta w roku 2013 przekroczyła 50 pokazując silną tendencję wzrostową. Uważam, że jest to dobry wynik dla prac teoretycznych.

Dr Długosz odbył trzy krótkie staże naukowe w Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego (2 razy po 2 miesiące) oraz w Chińskiej Akademii Nauk (1 miesiąc).



Uniwersytetu, ale nie wiem czemu nazwał to stażem podoktorskim – pracę nadal wykonywał w Interdyscyplinarnym Centrum Modelowania Matematycznego. Wydaje się, że dwuletni staż podoktorski powinien być normą w naukach ścisłych i powinien odbyć się w nowej jednostce i nowej grupie, po to by rozszerzyć horyzonty i popatrzeć na świat nauki z wielu stron. Nie musi to być ośrodek zagraniczny, ale dowolna jednostka w kraju. Brak dłuższego stażu oceniam negatywnie, ale zauważyłem, że coraz więcej osób stara się przykleić do uczelni zamiast wyjeżdżać na staże. Statystycznie nie służy to, ani habilitantowi ani Uniwersytetowi, choć znam dobrych profesorów z Cambridge, którzy też nigdy nie wyjechali na staż podoktorski.

Kandydat brał udział w 5 grantach i w dwóch pełnił rolę kierowniczą. Miał 10 wykładów na konferencjach i wykonał 17 recenzji dla różnych czasopism. Liczba grantów, wykładów i recenzji nie odbiega od oczekiwań stawianych habilitantom w Polsce. Dr Długosz opiekował się jednym magistrantem i czterema studentami w czasie ich praktyk wakacyjnych. Wydaje mi się, że liczba studentów jest mała, ale z drugiej strony w pracy teoretyka studenci odgrywają mniejszą rolę niż w pracy eksperymentatora.

Kandydat do stopnia dr habilitowanego uzyskał wyróżnienie za pracę doktorską i w 6 lat później stypendium Minister Nauki dla wybitnych, młodych uczonych.

Ocena rozprawy:

Rozprawa habilitacyjna jest zbiorem 6 artykułów. Stosowne oświadczenia współautorów dotyczące wspólnych prac przedstawionych jako rozprawa habilitacyjna zostały zamieszczone.

Praca A jest pracą przeglądową w dziedzinie dynamiki brownowskiej. Pomysł (z lat 90-tych) na mezoskopowe symulowanie układów makrocząsteczek wziął się z problemów z szybkością komputerów. Nie da się nawet dziś symulować układu białek w skalach czasów od pikosekund do minut i skalach długości od dziesiątych części nanometra do mikrometrów. Zastąpienie dynamiki Newtona dynamiką ruchów Browna pozwoliło na wykonywanie symulacji dużej liczby białek o rozmiarach kilku nanometrów w skalach czasu od nanosekund do dziesiątek mikrosekund. W 2010

roku ukazała się praca McGuffiego i Elcocka w Plos Computational Biology (podana w pracy A jako praca wiodąca w dziedzinie), gdzie przeprowadzono symulacje metodą brownowską wewnątrz bakterii E.coli. Użyto 50 różnych białek (z zachowaną strukturą wziętą z bazy Protein Data Base) o łącznej liczbie 1000 w pudełku o rozmiarach rzędu 100 nm. Maksymalne czasy symulacji wynosiły około 20 mikrosekund. Dynamikę symulowano ponad rok. Celem symulacji było sprawdzenie przy jakim potencjale oddziaływania między białkami odtwarza się eksperymentalnie wyznaczony współczynnik dyfuzji, D , białka GFP (Green Fluorescence Protein). Zatlóczenie obiektami, które oddziałują tylko sterycznie (zakaz Pauliego i powłoki elektronowe) pokazały, że D było 5 razy za duże w porównaniu do eksperymentu. Autorzy dodali efektywny potencjał Coulombowski z ekranowaniem Debya i tak dobrali parametry, aby otrzymać właściwy współczynnik dyfuzji. W symulacjach zabrakło łańcucha DNA i dlatego lepkość makroskopowa roztworu była 100 razy za mała w porównaniu z lepkością cytoplazmy E.coli (T.Kalwarczyk et al. Bioinformatics (2012)) oraz zaniedbano oddziaływania hydrodynamiczne (oddziaływania wynikające z ruchu wody wymuszonego przez przesuujące się białka i wpływające na ruch innych białek). W ogólności symulacje pomagają zrozumieć, które oddziaływania pomiędzy obiektami w wodzie mają istotny wpływ na dyfuzję. Przy czym oddziaływania elektromagnetyczne są zawsze modelowane w skali mezoskopowej jako efektywne (stopnie swobody rozpuszczalnika zostają wycalkowane i oddziaływania efektywne bardziej przypominają funkcje termodynamiczne niż oddziaływania ładunek-ładunek, dipol-ładunek, dipol-dipol itd. które znamy z rozwinięcia multipolowego potencjału elektrycznego. Dobór potencjału zależy silnie od wyboru skali długości opisu białek.

Podsumowując: w pracy A zabrakło mi większej liczby szczegółów, najnowszej literatury dotyczącej zmian oporu hydrodynamicznego w funkcji skali długości przepływu oraz dyskusji dotyczącej eksperymentów.

Praca B opisuje nowy program do symulacji dynamiki brownowskiej BD_BOX. Molekuły biologiczne zostały przedstawione jako kule połączone potencjałem harmonicznym i oddziałujące

potencjałem Lennarda-Jonesa. Ważnym elementem programu są oddziaływania hydrodynamiczne (z użyciem tensora a la Oseen). Ponieważ są to oddziaływania długi zasięgowe (zanikające jak $1/r^3$) w periodycznym pudełku symulacyjnym stosuje się sumowanie Ewalda (czyli oddziaływania z kopiami układu). Sumowanie Ewalda pozwala poprawnie uwzględnić zasięg oddziaływań bez ich sztucznego zerowania na dużych odległościach. Wstawienie do programu symulacyjnego oddziaływań hydrodynamicznych uważam za istotne osiągnięcie autora.

W pracy C dr Długosz analizuje wpływ oddziaływań hydrodynamicznych na tworzenie kompleksu dwóch obiektów (izotropowych i anizotropowych) i pokazuje, że te oddziaływania zmniejszają stałą szybkości tworzenia kompleksu o około 20-30%. Dane otrzymane z symulacji zostały podane w formie łatwo dostępnej dla eksperymentatorów. Jest to dobrze napisana praca, choć uważam, że w abstrakcie powinno być jakieś dane ilościowe a nie tylko jakościowy opis efektu oddziaływań hydrodynamicznych.

W pracy D dr Długosz pokazał wpływ oddziaływań hydrodynamicznych na rotacje dwóch protein w funkcji wzajemnej odległości. Zmiana względnej rotacji może sięgać 300% dla małych odległości. Zmniejszenie lub zwiększenie względnej rotacji zależy także silnie od wzajemnej orientacji obu białek. Uważam, że w tych problemach symulacje mają bardzo dużo do odkrycia i w istotny sposób wspierają projektowanie eksperymentów i analizę danych eksperymentalnych.

W pracy E dr Długosz kontynuuje badanie tworzenia kompleksu przez te same białka co w pracy D (barnase i jego inhibitor barstar). Autor porównuje stałą szybkości reakcji na tworzenie kompleksu używając izotropowego i anizotropowego tensora dyfuzji. Różnica szybkości w tych przypadkach wynosi do 20% pomimo iż oba białka mają kształt globularny. Mimo, że efekt jest mały to jednak symulacje były ważne. Jeśli nawet dla globularnych białek dostajemy tak duży efekt, to z pewnością w sytuacji zatłoczenia układu innymi białkami lub większej anizotropii taki efekt trzeba wziąć pod uwagę mimo złożoności obliczeń. Ciekawe byłoby zbadanie białek innych niż globularne i sprawdzenia sprzężenia między rotacjami i translacjami.

W pracy F dr Długosz analizuje dyfuzję rotacyjną lizozymu w zatłoczonym środowisku i zwraca uwagę na anizotropię tensora dyfuzji. Uważam, że ten temat nie jest istotny. Dyfuzja rotacyjna dla białek globularnych słabo zależy od zatłoczenia ponieważ rotacje zachodzą praktycznie tak jak w wodzie (tabele 2-4 w pracy F). Lepkość jest niejednorodna i może w obszarze przy powierzchni białka zmieniać się o rzędy wielkości w skali 1-2nm. Rotację zachodzą jak w wodzie a przy translacji odczuwana jest dużo większa lepkość. Ten fakt jest znany zarówno eksperymentatorom jak i teoretykom (np. Ziębacz i inni Soft Matter 2011, Ochab-Marcinek i inni Soft Matter 2011, 2012). Dużo ciekawsze byłyby symulacje nanorurek węglowych w roztworze białek.

Podsumowując prace A-F: habilitant wniósł istotny wkład w rozwój nauki pokazując jak uwzględniać długozasięgowe i wielociałowe oddziaływania hydrodynamiczne w opisie dyfuzji białek w zatłoczonym środowisku. Myślę, że dr Długosz mógłby współpracować z grupami eksperymentalnymi. Ponieważ w mojej grupie wyznaczamy współczynnik dyfuzji białek w zatłoczonym środowisku zapraszam dr Długosza na miłą pogawędkę do naszego labu – nie ma już kolokwium habilitacyjnego więc pozostaje dyskusja poza protokołem (może i lepiej) i ewentualna współpraca np. dotycząca prac z mojego zespołu T.Kalwarczyk i inni Nanoscale 2014, czy K.Szozański i inni Phys.Rev.Lett. 2013).

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa habilitacyjna i dorobek dr. Długosza spełniają wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego zgodnie z ustawą o tytule i stopniach naukowych.



prof. dr hab. Robert Hołyst

Kierownik Zakładu Fizykochemii Miękkiej Materii

Dyrektor Instytutu Chemii Fizycznej PAN

Instytut Chemii Fizycznej PAN

Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa

rhozyst@ichf.edu.pl , <http://www.ichf.edu.pl>