



2018 -11- 16 *AFide.*

UNIwersYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Kraków, dnia 13 listopada 2018.

dr hab. Hubert Harańczyk  
Uniwersytet Jagielloński  
Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej,  
Instytut Fizyki im. Mariana Smoluchowskiego  
Zakład Fizyki Medycznej  
ul. Prof. Stanisława Łojasiewicza, 30-348 Kraków  
Tel.: (48 12) 664-56-14  
e-mail: hubert.haranczyk@uj.edu.pl

Wydział  
Fizyki  
Astronomii  
i Informatyki  
Stosowanej

## OCENA

### OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH dr. Piotra Setnego adiunkta naukowego na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego i ROZPRAWY HABILITACYJNEJ zatytułowanej:

"Modelowanie i analiza efektów hydratacyjnych w układach  
biomolekularnych".

#### Charakterystyka ogólna Habilitanta

Dr Piotr Setny ukończył medycynę na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w czerwcu 2001, a następnie podjął studia fizyki na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, które ukończył we wrześniu 2003 uzyskując tytuł magistra fizyki. Zainteresował się biofizyką, otrzymując dyplom magistra fizyki za pracę: „Badanie różnic i podobieństw w oddziaływaniach kinazy CK2 z cząsteczkami ATP i GTP metodami dynamiki molekularnej”, która to praca została obroniona z wyróżnieniem. Od października 2003 podjął pracę na Uniwersytecie Warszawskim, w Interdyscyplinarnym Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego, na stanowisku starszego referenta inżyneryjno-technicznego. Jednocześnie przygotowywał swoją pracę doktorską. W grudniu 2008, na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego z wyróżnieniem obronił pracę

ul. prof. Stanisława  
Łojasiewicza 11  
PL 30-348 Kraków  
tel. +48(12) 664-48-90  
fax +48(12) 664-49-05  
e-mail:  
wydzial.fais@uj.edu.pl

doktorską zatytułowaną „Badanie oddziaływań hydrofobowych metodami symulacji komputerowych”.

Po obronie pracy doktorskiej rozpoczął się nowy, międzynarodowy etap kariery naukowej dr. Piotra Setnego. Został On przyjęty na staż podoktorski na University of California, San Diego, na którym przebywał od stycznia do lipca 2009. Następnie kontynuował swoją karierę międzynarodową na dłuższym stażu podoktorskim na Technische Universität, München, gdzie przebywał od sierpnia 2009 do czerwca 2013. Do Kraju wrócił jako w pełni uformowany specjalista o ustalonej renomie międzynarodowej i w lipcu 2013 został zatrudniony jako adiunkt naukowy w Centrum Nowych Technologii, na Uniwersytecie Warszawskim, którą to pracę kontynuuje do chwili obecnej.

#### Dorobek publikacyjny

Dr Piotr Setny ma w dorobku 28 publikacji, wszystkie opublikowane w czasopiśmie o wysokim standardzie międzynarodowym, z których 26 można znaleźć w bazie Web of Science. Przed doktoratem opublikował 6 prac. Po doktoracie powiększył swój dorobek i opublikował następne 22 prace. Jego łączny *Impact Factor IF* (JCR) wynosi 126, natomiast dla prac wchodzących w skład Jego rozprawy habilitacyjnej wynosi 51. W ocenie tego Recenzenta są to wartości ponadprzeciętnie wysokie dla doktora przed habilitacją.

Spośród wymienionych 26 prac naukowych, dr P. Setny jest jedynym autorem 7 z nich, pierwszym autorem 14 (w 13 umieszczonym na liście autorów wbrew porządkowi alfabetycznemu). Należy podkreślić znaczny udział prac samodzielnych prac Pana dr. Setnego, oraz prac w których jest pierwszym autorem, co nie wynika ze specyfiki dziedziny, w której raczej powstają prace będące dziełami zróżnicowanych zespołów badaczy.

Habilitant może pochwalić się 13 wystąpieniami konferencyjnymi po obronie doktoratu, z których wszystkie są prezentacjami indywidualnymi, a w tym dwie z nich to wykłady prozowane.

Z powyższego zestawienia widać, że dorobek publikacyjny Pana Setnego jest poważny. Powyższy dorobek ukształtował pozycję dr Setnego w

świecie naukowym. Tę pozycję potwierdza wysoka liczba cytowań wynosząca 574 (bez autocytacji).

### Dorobek naukowy

Działalność naukowa dr P. Setnego w okresie Jego zatrudnienia w interdyscyplinarnym Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego w UW, czyli od ukończenia studiów, od początku związana była z tematyką o charakterze biofizycznym i dotyczyła teoretycznej analizy różnorodnych zjawisk z użyciem techniki symulacji komputerowych. W swojej pracy doktorskiej badał hydratację/dehydratację hydrofobowych miejsc wiążących o formie subnanometrowych półkulistych wnęk o rozmiarach porównywalnych z rozmiarami molekuly wody (A1), następnie zachowanie hydrofobowego ligandu, zbliżonego do metanu (A2, A3). Do analizy tego zagadnienia wrócił już po powrocie z obu swoich staży podoktorskich (A4, A5). Po obronie doktoratu znacząco rozszerzył zakres swoich badań, jednakże stale pozostając w dziedzinie komputerowych symulacji układów wielocząstkowych o własnościach zbliżonych do układów biologicznych. Na uwagę zasługuje tutaj fakt szerokiej współpracy krajowej i międzynarodowej, nawiązanej dzięki interesującym wynikom uzyskanym w trakcie realizacji pracy doktorskiej, a która pozwoliła Panu dr Setnemu na publikowanie swoich wyników w czasopiśmie fizycznych należących do światowej czołówki. Są to m.in. *Physical Review Letters*, *Journal of Chemical Physics*, czy *Journal of Physical Chemistry*.

Pokłosiem pracy doktorskiej była współpraca z prof. J.A. McCammonem z UC oraz staż podoktorski, na którym opracował wariacyjny model środowiska wodnego (VISM), który wykorzystał do opisu zjawisk dehydratacji (B1, B2), a także staż podoktorski w grupie prof. M. Zacharias, TUM, w czasie którego zajmował się modelowaniem przewidywanych struktur kompleksów białek z kwasami nukleinowymi (C1, C2, C3), a następnie we współpracy z grupą doświadczalną analizą kompleksu polimerazy RNA z 6S RNA (praca C4).

Innym zagadnieniem, którego analizę rozpoczął jeszcze w trakcie realizacji rozprawy doktorskiej, a następnie kontynuował w czasie staży

podoktorskich, było podjęte jeszcze w trakcie studiów magisterskich (pod kierunkiem dr hab. M. Gellera) zagadnienie oddziaływania ligand-receptor, wpływu na to oddziaływanie reorganizacji sieci wiązań wodorowych obecnych w pobliżu molekuł wody (D1); jak też projektując ligandy dla kinaz białkowych (D2), czy analizując efekt od antybiotyków (współpraca z prof. J. Trylską, praca D3).

Obecnie zajął się ponadto badaniem oddziaływania peptydu fuzyjnego wirusa grypy z dwuwarstwą lipidową (we współpracy z grupą doświadczalną dr. R. Worchy, PAN). Zbadał wpływ różnych konfiguracji peptydu na strukturę dwuwarstwy, a obecnie zajmuje się badaniem wpływem cholesterolu błonalnego na funkcję badanego peptydu (E1, E2).

Tak wartościowe przedsięwzięcia badawcze dobitnie wskazują na ogromny potencjał twórczy Pana dr Setnego, jednakże do najbardziej interesujących wyników Jego badań należy zaliczyć te przedstawione w rozprawie habilitacyjnej, którą omawiam osobno w następnym paragrafie.

### Rozprawa habilitacyjna

Podsumowaniem badań prowadzonych przez dr Piotra Setnego po doktoracie jest rozprawa habilitacyjna zatytułowana „Modelowanie i analiza efektów hydratacyjnych w układach biomolekularnych”, na którą składa się osiem oryginalnych prac opublikowanych w latach 2010 – 2018 w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. W dwóch pracach dr P. Setny jest jedynym autorem, w pięciu jest pierwszym autorem, natomiast w pozostałej jest na drugim miejscu wbrew porządkowi alfabetycznemu. Wskazuje to na wiodącą rolę dr Setnego w koncepcji, przygotowaniu, oraz w prowadzeniu prac. Zamieszczone w dokumentacji oświadczenia współautorów dotyczą udziału w dyskusji naukowej (H1, H2, H3, H5), prostych obliczeń i pracy nad manuskrypcem (H1, H2, H4), czy też częściowego udziału w wykonanych symulacjach (H2, H3, H8), co w ocenie tego Recenzenta stanowi prawidłowy udział współpracowników włączonych w realizowane badania symulacji molekularnych układów złożonych, których Habilitant był wiodącym wykonawcą, a jednocześnie wykazuje Jego zdolność do zaciekawiania swoją

tematyką innych badaczy, prowadząca do powstawania zespołów badawczych zogniskowanych na jego tematyce. Nie jest to w badaniach zagadnień teoretycznych rzeczą oczywistą. Pewnym mankamentem jego dysertacji jest oparcie wyników wyłącznie na jednej metodzie teoretycznej, na symulacjach molekularnych. Z drugiej strony, w zagadnieniach badanych przez Habilitanta nie ma do dyspozycji wielu metod eksperymentalnych, zapewniających wystarczającą liczbę wyników.

Wchodzące w skład dysertacji prace omówione zostały w autoreferacie napisanym starannie w języku polskim i w angielskim. Poświęcone zostały badaniu procesów hydratacji wielocząstkowych układów biologicznych z zastosowaniem techniki symulacji komputerowych. Należy podkreślić, że wiążą się one w logiczną całość i porównując je do wcześniejszego dorobku dr. Setnego stanowią one ukoronowanie ciągłej linii jego spójnego rozwoju naukowego, który rozpoczął się od trafnie wybranego, perspektywicznego tematu Jego pracy magisterskiej.

W recenzji ograniczam się do zwięzłego opisu prac wchodzących w zakres habilitacji dr Piotra Setnego, ponieważ zostały one już poddane weryfikacji przez recenzentów renomowanych czasopism, w których zostały opublikowane. Najistotniejsze ich osiągnięcia obejmują między innymi:

1. Oszacował zmiany entalpii swobodnej,  $G$ , entalpii,  $H$ , oraz entropii,  $S$ , dla sferycznego niepolarnego ligandu w małej niepolarnej kawernie o promieniu ok. 0.8 nm, a także dla różnych kombinacji ładunków cząstki z kawerną,  $Q_C$ , oraz ligandu,  $Q_L$ . Wykazał, że dla różnych kombinacji paramentów termodynamicznych, właśnie środowisko wodne bardziej odpowiada za proces wiązania/usuwania ligandu z kawerny. W szczególności zaobserwował słabsze wiązanie dla przeciwnie naładowanych partnerów, niż dla partnerów całkowicie neutralnych, co trafnie wytłumaczył wpływem środowiska wodnego (H1).

W analizie zależności temperaturowej oddziaływania modelowej małej hydrofobowej kawerny z modelowym hydrofobowym ligandem stwierdził, że termodynamika procesu wiązania ligandu jest determinowana przez proces wypierania molekuł wody z kawerny (H2).

W podobnym układzie przeanalizował kinetykę procesu wiązania ligandu hydrofobowego w kawernie hydrofobowej, odkrywając, że średni czas

asocjacji ligandu jest dwa rzędy wielkości dłuższy niż czas życia wiązania wodorowego w wodzie swobodnej. W rejonie kawerny zauważył kilkukrotne zwiększenie wartości efektywnego współczynnika translacyjnego dla ruchu ligandu (H3).

2. Wyznaczył zmiany energii swobodnej,  $\Delta F$ , dla hydratacji, oraz jej polarne i niepolarne składowe, dla pochodzącego z PDB zestawu pięciu różnorodnych białek, w zakresie od małej chignoliny (10 aminokwasów, kartka- $\beta$ , 4 konformacje), przez wykazujące aktywność GTP-azy białko G (16, cztery konformacje), inhibitor transkrypcji bakteriofaga Lambda =  $\lambda$ -represor (fragment 85 aminokwasów,  $\alpha$ -helisa, 10 konformacji) do dużych wielodomenowych globularnych białek (214 i 238, po cztery konformacje), pokrywając zakres od niewielkich polipeptydów do makromolekuł o dużych niedostępnych dla solwentu rdzeniach hydrofobowych, z tym, że analiza ogniskowała się na entalpiach swobodnych hydratacji, nie na szczegółach stanów funkcjonalnych analizowanych białek (H4).

3. Zaproponował model dyskretnej reprezentacji środowiska wodnego rozpiętej na sieci kubicznej przestrzenie centrowanej (BCC) o zajętych bądź pustych węzłach (H5, H6, H7). Faktycznie w układach biologicznych o ograniczonej geometrii ujawnia się dyskretny charakter środowiska wodnego (choćby dwuwarstwy wody w osłonkach mielinowych, Murthy&Worthington, *BBA* 1062, 172, 1991). Sugerowałoby to rozważenie w symulacjach heksagonalnej sieci P63 /mmc właściwej dla lodu Ih, której resztki lokalnie zachowują się w cieczy (do drugich sąsiadów, zarówno związanych, jak i niezwiązanych wodorowo, poniżej  $T = 416\text{K}$ , Yamanaka et al., *JCP* 101, 9830, 1994). Należy jednak pamiętać, że sieć BCC jest właściwa dla dwóch wysokociśnieniowych faz lodu (lód VII i lód VIII, z których VII graniczy na diagramie fazowym z fazą ciekłą wody), natomiast geometria kawerny o ograniczonych rozmiarach analizowana przez Habilitanta może właśnie preferować strukturę o symetrii BCC.

4. Badał kooperatywność procesu wiązania substratu w kinazie białkowej A, wymagającą sprzężenia między dwoma miejscami wiążącymi, pokazując że pojedyncza molekula wody związana do szczególnego miejsca wiążącego odgrywa zasadniczą rolę, promując wymaganą zmianę konformacyjną substratu (H8).

### Działalność naukowo-badawcza, dydaktyczna oraz organizacyjna

Oprócz omówionego wyżej dorobku naukowego Habilitanta, należy wymienić także inne formy Jego aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej. Dr Piotr Setny odbył dwa staże podoktorskie w renomowanych zagranicznych ośrodkach naukowych, a mianowicie od stycznia do lipca 2007 na University of California, San Diego, a następnie od sierpnia 2009 do czerwca 2013 na Technische Universitaet, Muenchen.

W trakcie swojej kariery naukowej był członkiem American Chemical Society oraz Polskiego Towarzystwa Bioinformatycznego, a nadal jest członkiem Biophysical Society. O Jego uznaniu międzynarodowym świadczy także fakt, że był recenzentem publikacji już w dziewięciu czasopismach naukowych (w J. Molec. Modelling; J. Chemical Theory and Computation; J. Chem. Phys.; J. Phys. Chem.; Gene; Eur. Bioph. J.; Drug Discovery Today; J. Chem. Information and Modelling; oraz w Phys. Chem. Chem. Phys.). Ponadto był recenzentem trzech międzynarodowych i krajowych projektów badawczych.

Uczestniczył w realizacji siedmiu projektów badawczych - czterokrotnie będąc wykonawcą (w tym dwukrotnie przed doktoratem), a trzykrotnie kierownikiem w tych projektach.

Mimo, że w trakcie swojej kariery naukowej Habilitant nie był zatrudniony na etacie dydaktycznym, to jednak Pan dr Setny może się pochwalić dobrze udokumentowaną i różnorodną działalnością także na tej niwie. Prowadził On wykłady z bioinformatyki i modelowania (zarówno na UW, jak i na TUM) oraz ćwiczenia rachunkowe zarówno z fizyki doświadczalnej (elektryczność i magnetyzm) jak i teoretycznej (modelowaie molekularne i mechanika kwantowa). W ramach popularyzacji nauki brał udział w X Festiwalu Nauki oraz prowadził szkolenia z obsługi oprogramowania w ramach Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego UW.

Był opiekunem naukowym trzech prac doktorskich, zarówno na Uniwersytecie Warszawskim (Wydział Fizyki oraz Międzywydziałowe

Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie w zakresie nauk Matematyczno-Przyrodniczych), jak i w Instytucie Biochemii Polskiej Akademii Nauk. Pod Jego kierunkiem została wykonana praca magisterska, jest też autorem recenzji pracy licencjackiej. Pragnę podkreślić wzorowe przygotowanie materiałów związanych z habilitacją, co potwierdza, że Pan dr Piotr Setny jest Osobą dobrze zorganizowaną i ma wybitny talent dydaktyczny.

W ramach działalności organizacyjnej Pan dr Piotr Setny może się wykazać udziałem w przygotowaniu i pomyślnym przebiegu dwóch konferencji międzynarodowych (EMBO Young Scientists Forum, 2015, Warszawa, 6th Visegrad Symposium on Structural Systems Biology, 2016, Warszawa) i czterech warsztatów naukowych (Molecular Recognition 2014, Telluride, USA, Coarse graining of biomolecules and beyond, 2017, Warszawa, EMBO Workshop on Computational and Structural Biology, 2016, Jabłonna oraz 2017, Serock) związanych z biofizyką i/lub bioinformatyką.

#### Podsumowanie

Reasumując, pragnę stwierdzić, że Pan dr Piotr Setny spełnia wszystkie warunki stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Posiada On istotny dorobek naukowo-dydaktyczny oraz organizacyjny i ma ugruntowaną pozycję naukową, zarówno krajową, jak i międzynarodową. Prowadzone przezeń badania znajdują szeroki oddźwięk, a tematyka badawcza gwarantuje dalszy rozwój naukowy. W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie Pana dr. Piotra Setnego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

  
dr hab. Hubert Harańczyk