



**INSTYTUT FIZYKI POLSKIEJ AKADEMII NAUK**

**INSTITUTE OF PHYSICS, POLISH ACADEMY OF SCIENCES**

02-668 WARSZAWA, AL. LOTNIKÓW 32/46

fax: (48-22) 843-0926; <http://info.ifpan.edu.pl>

DZIEKANAT WYDZIAŁU FIZYKI  
WPLYNĘŁO

24 listopada 2018 r.

2018 -11- 27 *Biatek*

**Ocena Osiągnięcia naukowego dr. nauk fizycznych Piotra Setnego  
zatytułowanego: "Modelowanie i analiza efektów hydratacyjnych w układach  
biomolekularnych"**

Na Osiągnięcie przedstawione do oceny składa się 8 prac w pismach o czynnikach wpływu od około 3,146 (Journal of Physical Chemistry B) do 14,357 (Journal of American Physical Society - JACS) i opublikowanych w latach 2010 - 2018. Średni czynnik wpływu na jeden artykuł wynosi tu około 6,4. Tych 8 prac jest w sumie cytowanych 374 razy, co stanowi około 56% wszystkich jego cytowań (czyli z około 673; 610 bez autocytowań). Wszystkie te prace zostały wykonane po doktoracie. W ramach Osiągnięcia najlepiej cytowany artykuł (160 cytowań) został napisany z R. Baronem i słynnym J. A. McCammonem w 2010 r. z UC San Diego. Jest to wspomniany powyżej artykuł opublikowany w JACS i oznaczony jako H1 w liście przedstawionej do oceny. Praca H2 z tymi samymi współautorami jest cytowana 119 razy, a praca H3, z dodatkowymi dwoma współautorami, 52 razy. Pozostałe artykuły są cytowane 23, 12, 4, 4 i 0 razy i McCammon nie jest już ich współautorem. Wskaźnik Hirscha dr Setnego wynosi 13 (Web of Science z listopada 2018 r.).

Dr Piotr Setny jest absolwentem wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego (magisterium uzyskał w 2003 r.) oraz Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (stopień lekarza uzyskał w 2001 r.). Doktorat obronił na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego w 2008 r. Doktorat ten uzyskał wyróżnienie. Tytuł doktoratu to: "Badanie oddziaływań hydrofobowych metodami symulacji". Tak więc tematyka jego habilitacji pokrywa się z tematyką jego doktoratu. Tym bardziej szkoda, że w autoreferacie nie jest podane nazwisko promotora. Przypuszczam, że był nim prof. Maciej Geller.

W swej działalności dr Setny zajmował się przede wszystkim fizyką układów molekuł wody i efektami hydratacyjnymi. Zajmował się też oddziaływaniami pomiędzy białkami i kwasami nukleinowymi, oddziaływaniami ligand-receptor, komputerowo wspomaganym projektowaniem leków i oddziaływaniami peptydu fuzyjnego wirusa grypy z błoną lipidową.

W swym zwięzłym i dobrze napisanym autoreferacie dr Setny przedstawia najpierw powody, dla których zrozumienie właściwości wody na poziomie molekularnym stanowi zagadnienie o fundamentalnym znaczeniu dla zrozumienia układów biologicznych. Omawia również istotę problemów związanych z używaniem uproszczonych sposobów uwzględniania wody w symulacjach. Następnie przedstawia cele naukowe swoich badań. Są to a) analiza wpływu efektów hydratacyjnych na przebieg procesu asocjacji przy wykorzystaniu symulacji dynamiki molekularnej, b) porównanie energii swobodnej wyznaczonych przy pełnoatomowym i uproszczonym opisie środowiska wodnego, c) zaproponowanie nowego

ulepszono podejścia do badania zjawisk hydratacyjnych, i d) analiza roli molekuł wody zlokalizowanych w strukturze podjednostki katalitycznej kinazy białkowej A.

Praca H1, opublikowana w JACS w 2010 r., dotyczy celu a) na powyższej liście. Autorzy pracy rozważają miejsce wiążące receptora reprezentowane przez półkulistą wnękę o promieniu ok. 8 Å i ścianach zbudowanych z materii naśladowującej parafinę. Na dnie wnęki umieszczony jest ładunek, którego wartość pozwala regulować stopień hydrofobowości wnęki. Za ligand wzięto cząsteczkę metanu, ale modeluje się ją jako kulę obdarzoną ładunkiem. Problem badano metodami dynamiki molekularnej w zespole NPT dla siedmiu zestawów wartości ładunków. Korzystano tu z programu CHARMM i uwzględniono 1030 molekuł wody modelowanych według schematu TIP4P. Obliczenia były oparte na wyznaczaniu potencjału siły średniej w funkcji odległości pomiędzy ligandem i wnęką przy wykorzystaniu próbkowania parasolkowego. Na podstawie tego potencjału wyznaczono energię swobodną, entropię i entalpię – wszystkie w funkcji tej odległości. Wykazano, że zjawiska hydratacyjne mają znaczny i nieoczywisty wpływ na energię wiązania. W szczególności wiązanie się naładowanego ligandu z wnęką o przeciwnym ładunku okazało się być słabsze niż wiązanie się tych samych obiektów ale bez ładunków. Praca H1 jest bardzo ciekawa, ale intryguje mnie, dlaczego entalpia jest liczona tylko wzdłuż jednego kierunku (prostopadłego do wnęki). Być może analiza dla innego kierunku lub dla trajektorii po łuku prowadziłaby do innych wniosków. Innymi słowy, choć dokonany wybór współrzędnej reakcji jest naturalny z uwagi na symetrię układu, to nie jest oczywisty pod względem energetycznym. Może należałoby rozpatrywać pole entalpii. Inne pytania: co by było, gdyby wnęka była bardziej podobna do białka niż parafina. Nie widzę, żeby autor ustosunkowywał się do tych punktów.

Praca H2, opublikowana w JCTC, jest kontynuacją pracy H1 i dotyczy układu bez ładunków na ligandzie i wnęcie. Autorzy wykazali, że niekorzystne dla procesu wiązania obniżenie entropii następuje wraz z wystąpieniem zjawiska wysuszenia, tzn. ucieczki molekuł wody z wnęki. Zjawisko wysuszenia tylko w nieznaczny sposób wpływa na energię wiązania, ale zmienia charakter procesu. Praca jest ciekawa, ale moje wątpliwości wzbudza terminologia i interpretacja. Zjawiska zwilżania i wysuszenia powierzchni przez ciecze były szeroko badane w literaturze również na poziomie dynamiki molekularnej. Jednak mówi się o nich dopiero wtedy, gdy układ ma dostatecznie dużą liczbę molekuł. W wypadku wnęki o promieniu 8 Å liczba możliwych molekuł wody jest bardzo mała i, w moim przekonaniu, należy mówić o fluktuacjach lokalnej gęstości a nie o systematycznym i trwałym procesie zwanym w literaturze zjawiskiem wysuszenia. Jest to dla mnie nadmierna nadętość w używaniu słów.

Praca H3, opublikowana w PNAS, kontynuuje badania tego samego modelu, ale skupia się na cyklach spontanicznego zwilżania i wysuszenia wnęki, czyli – w moim rozumieniu – na fluktuacjach gęstości liczby molekuł wody we wnęcie. Słowo „cykle” nie jest tu zapewne właściwe, bo we fluktuacjach nie może się pojawić periodyczność. W pracy wykazano, że tego rodzaju fluktuacje rozpuszczalnika prowadzą do silnych autokorelacji sił o czasie trwania znacznie przekraczającym czasy odpowiadające sytuacji z ukrytym kontynualnym roztworem. Prowadzi to do znacznego spowolnienia procesu asocjacji. Dr Setny oczekuje, że podobnego typu efekty – czyli, jak rozumiem, fluktuacje - mogą się pojawić w kinetyce wiązania w układach biomolekularnych i obecnie bada ten problem we współpracy z prof. Joachimem Dziubiellą z Berlina.

Praca H4, opublikowana wraz z Anitą Dudek w JCTC, już nie dotyczy wiązania ligandu z wnęką a analizy sposobów wyznaczania energii swobodnej hydratacji białek. Autorzy rozważają 5 białek: chignolina, białko G, represor lambda, kinaza A i białko lao. Skupiają się na zmianach energii swobodnych hydratacji wynikających ze zmian konformacji białka. Rozważają dwa atomowe opisy molekuły wody, TIP3P i SPC/E, oraz model ukrytego

kontynualnego roztworu efektywnego, wykorzystującego równanie Poissona-Bootzmanna. Wyniki różnią się od siebie i największa różnica wynika z przejścia od atomowego do kontynualnego opisu wody, średnio o około 10 kcal/mol, bez względu na konformację białka. Autorzy dowodzą, że źródłem niezgodności są przede wszystkim zjawiska występujące w pierwszej warstwie hydratacyjnej i rozpatrują wiele zagadnień metodologicznych, które mają charakter dość techniczny.

Praca H5 z Martinem Zachariasm opublikowana w J. Phys. Chem. B. wprowadza model automatu komórkowego na sieci bcc do opisu środowiska wodnego. Jest to wariant modelu gazu sieciowego, w którym węzeł sieci jest albo pusty, albo zajęty przez molekułę wody. Model wprowadza lokalny potencjał chemiczny, czyli pole potencjału chemicznego. Pole to zależy od konfiguracji układu. Nie jest to więc pojęcie znane z termodynamiki. Ewolucja polega na iteracyjnym usuwaniu (przesuwaniu?) molekuł z węzłów, dla których wartość potencjału chemicznego przekracza zadaną wartość graniczną. Nie jest dla mnie jasne, czy ten schemat zachowuje liczbę molekuł, czy nie. Całe podejście służy do znalezienia równowagowego rozkładu wody wokół zadanego statycznego białka. Sieć ma symetrię bcc, by uwzględnić tetraedryczną geometrię możliwych wiązań wodorowych między molekułami wody. Stała sieci wynosi 1 Å, czyli w przybliżeniu odległość tlen-wodór w molekułce wody. Przy odpowiedniej skomplikowanej parametryzacji model pozwala wyznaczyć rozkład molekuł wody wokół białka i energie swobodne hydratacji.

Praca jest ciekawa i prawdopodobnie pożyteczna w kontekście zastosowań. Mam jednak parę uwag krytycznych. Po pierwsze razi mnie brak przetestowania modelu dla przypadku wody objętościowej. Czy np. dwupunktowa funkcja korelacji gęstości zgadza się z danymi doświadczalnymi? Czy zależność wielkości termodynamicznych (np. ciepło właściwe) od temperatury jest zgodna z doświadczeniem? Itd. Metodologicznie to byłby dla mnie krok numer jeden. Po drugie razi mnie określanie modelu jako automat komórkowy (np. w tytule pracy H5). W literaturze istnieje od lat wiele sieciowych podejść do opisu dynamiki cieczy (a więc i np. przepływów cieczy), które już noszą nazwę cieczoautomatów komórkowych, czy np. boltzmannowskich gazów/cieczy sieciowych. Podejścia te w granicy kontynualnej (po odpowiednim średniowaniu przestrzennym) są zgodne z równaniami Naviera-Stokesa, pozwalają wyznaczyć lepkość, pole przepływu - np. w ośrodku porowatym. Już wiele lat temu ustalono, że użycie prostych sieci, jak bcc, wprowadza nadmierne prawa zachowania, które są sprzeczne z fizyką płynów. Należy np. korzystać z sieci fcc, ale z przeskokami nieograniczającymi się tylko do 12 najbliższych sąsiadów (jeśli dobrze pamiętam, potrzebnych jest 27 kierunków). Tymczasem dr Setny wprowadza jedynie schemat iteracyjny dochodzenia do równowagi i to na sieci, która jest „podejrzana” z perspektywy hydrodynamicznych automatów komórkowych oraz bez dostatecznego sprawdzenia sytuacji bez białka. Po trzecie całe przyjęte podejście zakłada statyczność białka zanurzonego w wodzie. Tymczasem fluktuacje konformacji białek (zwłaszcza grup bocznych), czy „cząsteczek lekopodobnych”, jakie rozważa autor, powinny zachodzić w skalach czasowych porównywalnych z czasami rekonfiguracji molekuł wody. Te dynamiki są sprzężone. Powinna być przynajmniej jakaś dyskusja tego zagadnienia i wskazanie na ograniczenia metody.

Jednoautorska praca H6 opublikowana w J. Phys. Chem. B stanowi rozwinięcie pracy H5 i w szczególności dotyczy cząsteczek naładowanych. Autor rozważa 533 małych molekuł ale też i 11 jonów, których ruch – w moim przekonaniu – odbywa się w skalach czasowych porównywalnych do ruchu molekuł wody. Pewnie należy na to patrzeć jako opis w układzie odniesienia związanym z jonem. W wypadku małych molekuł dochodzi jednak problem orientacji sieci bcc w stosunku do geometrii molekuły. Nie mogę znaleźć stwierdzeń na temat czułości wyników na zmiany orientacji sieci. Taka czułość powinna być mała.

Jednoautorska praca H7, opublikowana w JCTC, jest też kontynuacją pracy H5. Dotyczy ona wyznaczania najbardziej prawdopodobnych położenia cząsteczek wody względem sporej grupy wybranych białek i związanych z tym energii swobodnej hydratacji.

Praca H8, opublikowana w PNAS wraz z Martą Wiśniewską, wkracza w inną tematykę, korzysta z innej metodologii, i skupia się na analizie wiązania substratu peptydowego przez kinazę białkową A. Obliczenia były oparte na symulacjach pełnoatomowej dynamiki molekularnej przy użyciu programu Gromacs 2016. W pracy wykazuje się, że cząsteczki wody znajdujące się tej kinazie pełnią rolę zarówno w wiązaniu cząsteczki ATP jak i substratu peptydowego. Ważne są przy tym dwa miejsca hydratacyjne oznaczone symbolami A i B. Molekuła wody w miejscu A okazała się być połączona z siecią wiązań wodorowych. Okazuje się, że ta sieć propaguje efekt lokalnej zmiany konformacyjnej w miejscu A do miejsca B, co wpływa na dynamikę miejsca B i stąd na wiązanie substratu. Tego rodzaju kooperatywność alosteryczna zostaje zniszczona przez mutację Y204A, co zaobserwowano doświadczalnie. Praca jest solidna i bardzo ciekawa.

Dr Setny opublikował 5 prac z listy filadelfijskiej do 2008 r. – tj. roku, w którym uzyskał doktorat - i (chyba) 24 prac w późniejszym terminie. W autoreferacie mogę się doliczyć 18 artykułów, ale w Web of Science jest ich więcej i nie rozumiem, skąd ta różnica się bierze. Współautorzy dostarczyli oświadczenia o znaczącym wkładzie dr. Setnego w powstanie 8 artykułów habilitacyjnych.

Dr. Setny zbudował serwis internetowy do obliczania energii swobodnych hydratacji. Wygłosił 13 wykładów zaproszonych na konferencjach międzynarodowych – na ogół za granicą. Jest to niezły wynik na tym etapie kariery. Był współorganizatorem 5 warsztatów i konferencji w tym jednej w USA. Niedawno wygłosił bardzo ładny wykład na temat wody w ramach Sympozjum Doktoranckiego w IFPAN zatytułowanego „Molecular water”. Dr Setny był kierownikiem 3 grantów: z NCN, FNP i EMBO. Był też wykonawcą w 4 innych grantach (dwóch niemieckich i dwóch MNiSW). Dr Setny nie uzyskał żadnych nagród poza stypendium w USA i nie zajmował się działalnością popularyzacyjną poza wygłoszeniem wykładu na festiwalu nauki w 2006 r. („Komputery i leki”).

Działalność dydaktyczna dr Setnego odbywała się głównie na Wydziale Fizyki. Przez dwa semestry prowadził ćwiczenia do przedmiotu Fizyka II, przez trzy semestry do przedmiotu Wstęp do Modelowania Molekularnego, i przez dwa semestry do Mechanika Kwantowa II dla Biofizyki. Prowadził szkolenia z obsługi programowania. Wygłosił też trzy wykłady na Politechnice Monachijskiej o symulacjach molekularnych. Przez trzy semestry prowadził wykład i ćwiczenia (we współpracy z dr hab. Długoszem) pt. Bioinformatyka i Modelowanie. Był opiekunem jednej pracy magisterskiej oraz opiekunem (ale nie promotorem) trzech nieobronionych jeszcze doktoratów. Jego działalność dydaktyczna spełnia wymogi konieczne do habilitacji.

Dr Setny odbył czteroletni letni staż podoktorski na Politechnice Monachijskiej (2009-2013) oraz półroczny na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego (2009). W latach 2003-2008 pracował w ICM UW, a od 2013 r. pracuje w CENT UW.

Tematyka uprawiana przez dr. Setnego jest trudna, ale jego publikacje pokazują, że dobrze ją rozumie. W tej recenzji sygnalizowałem szereg moich zastrzeżeń dotyczących wykorzystywanej metodologii i używania pojęć i nazw, które nie są do końca uprawnione. Tym nie mniej uważam, że dr Setny ma znakomity dorobek naukowy. Ma też szeroki wachlarz zainteresowań i dobrze rozbudowany warsztat teoretyczny. Sądząc po cytowaniach i publikowaniu w bardzo dobrych pismach, jego dorobek jest ceniony we właściwym dla niego środowisku. Jest skuteczny w uzyskiwaniu grantów. Ma pewne osiągnięcia w działalności

organizacyjnej (udział w organizowaniu konferencji) i ma dokonania w działalności dydaktycznej. W sumie jestem przekonany, że przedłożona rozprawa habilitacyjna dr. Setnego z dziedziny fizyki spełnia warunki określone w artykule 18 Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.



Prof. dr hab. Marek Cieplak

Instytut Fizyki PAN

Środowiskowe Laboratorium Fizyki Biologicznej

Email [mc@ifpan.edu.pl](mailto:mc@ifpan.edu.pl) , [www.ifpan.edu.pl/~cieplak](http://www.ifpan.edu.pl/~cieplak)