

Dr hab. inż. Paweł Piotr Łabaj
Małopolskie Centrum Biotechnologii
Uniwersytet Jagielloński
Gronostajowa 7a, 30-387 Kraków
pawel.labaj@uj.edu.pl

Kraków, 08.10.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej

Tytuł rozprawy: Computational studies of amyloids and their interactions
Autor rozprawy: mgr inż. Jakub W. Wojciechowski
Promotor rozprawy: Prof. dr hab. Małgorzata Kotulska
Kopromotor rozprawy: Dr Johannes Söding
Dziedzina: nauki inżynieryjno-techniczne
Dyscyplina: Inżynieria Biomedyczna

Rozwój wysokoprzepustowych biomedycznych technik pomiarowych pozwolił w ostatnich latach na znaczny postęp w naukach biologicznych i medycznych. Jednocześnie wręcz skokowy postęp w rozwoju technik uczenia maszynowego doprowadził, że w wielu obszarach coraz większa ilość danych jest „przewidziana” przez odpowiednio wyuczone modele i czeka na swoją walidację. Te przewidywania są tym pewniejsze im większy był zbiór uczący oraz obszerniejsza jest wiedza w danym obszarze. Nie inaczej jest ze strukturami białkowymi, gdzie pojawienie się AlphaFold(2) dokonało wręcz rewolucji. Jednak ta rewolucja nie rozlała się równomiernie na wszystkie obszary gdzie struktura białek jest kluczowa.

Amyloidy, znane głównie z powodu swojej roli w powstawaniu chorób neurodegeneracyjnych, są nierozpuszczalnymi w wodzie agregatami białek o strukturze fibrylarnej. Pomimo raczej negatywnych powodów zainteresowania tymi agregatami, ostatnie badania sugerują, że takie struktury mogą pełnić również istotne funkcje fizjologiczne u różnych organizmów, takie jak tworzenie biofilmów, magazynowanie hormonów czy aktywność w ścieżkach sygnałowych. Wykazano, że zarówno funkcjonalne, jak i patologiczne amyloidy mogą wejść w interakcje na różne sposoby, co może przyspieszać lub hamować ich agregację. Dotychczas podjęto kilka prób stworzenia narzędzi obliczeniowych w celu identyfikacji struktur czy przewidywania ich interakcji, jednak ich dokładność jest nadal ograniczona. Szczególnie trudne jest to w przypadku funkcjonalnych amyloidów, które są słabo reprezentowane w dostępnych bazach danych. Ponadto, brakuje narzędzi dedykowanych do przewidywania interakcji krzyżowych między amyloidami. To nowo odkryte zjawisko może mieć kluczowe znaczenie dla naszego zrozumienia chorób związanych z amyloidem i ich współwystępowania.



Brak odpowiednich narzędzi oraz baz referencyjnych pchnął doktoranta w kierunku dokładniejszej eksploracji tego tematu i uzupełnienia braków na tyle na ile to było możliwe. Podczas doktoratu autor w swoich badaniach zajął się modelowaniem agregatów amyloidowych i opracował nową metodę identyfikacji regionów podatnych na agregację w białkach - PATH (Prediction of Amyloidogenicity by THreading). Metoda ta wpisuje się w obecny trend i łączy modelowanie strukturalne z uczeniem maszynowym. Proponowana metoda pozwala na dokładną identyfikację fragmentów amyloidogennych i umożliwia użytkownikowi wnioskowanie o najbardziej prawdopodobnej klasie strukturalnej powstałego rdzenia amyloidu. Opracowana metoda jednak nie wybija się znacząco ponad konkurencję. Autor pokazuje też, że wszystkie testowane metody mają problemy z identyfikacją funkcjonalnych amyloidów. Jak słusznie zauważono wynika to z ich niedostatecznej reprezentacji w dostępnych bazach danych. W kolejnych projektach doktorant skupiał się na lepszym zrozumieniu funkcjonalnych amyloidów oraz na przetestowaniu opracowanej metody (PATH). Badania te wykazały ograniczenia w zastosowaniu dostępnych metod obliczeniowych w skali proteomu. Ponownie, sytuacja może ulec poprawie w momencie kiedy poszerzeniu ulegnie zwalidowany zestaw danych z amyloidami funkcjonalnymi. Doktorant z oczywistych względów nie mógł czekać i w kolejnym projekcie zdecydował się na wypróbowanie innego podejścia opartego o modele przetwarzania języka naturalnego co dało nowe i ciekawe rezultaty.

Dodatkowo doktorant badał też interakcje pomiędzy amyloidami co doprowadziło do powstania bazy danych AmyloGraph, jak również do opracowania pierwszej metody przewidywania oddziaływań krzyżowych pomiędzy amyloidami (PACT). Opracowana metoda osiągnęła dobrą dokładność w przewidywaniu interakcji. Właściwość przewidywania interakcji może być też przydatna do identyfikacji nowych regionów podatnych na tworzenie amyloidów, co zostało też wykazane.

Temat, którym zajął się doktorant jest bardzo ciekawy ale okazał się nad wyraz trudny. Ma się odczucie, że osiągnięte rezultaty na różnych etapach nie były w pełni satysfakcjonujące. Mimo to autor znajdował siłę i motywację aby „pchać ten temat” dalej próbując innych podejść. Zasluguje to na najwyższe uznanie. Pomimo faktu, że żaden z etapów nie okazał się być przełomowy to całość osiągniętych rezultatów jest spójna i imponująca. Z całą pewnością nadaje pracy wymagany wymiar nowatorskiego wkładu w naukę.

Układ rozprawy jest typowy dla tego typu opracowań gdzie podstawą jest tematycznie spójny zestaw publikacji. W tym wypadku mówimy o siedmiu publikacjach, gdzie jedna (o PATH) ma już 20 cytowań. W rezultacie układ pracy jest następujący:

- W pierwszym rozdziale autor wymienia artykuły, które stały się podstawą rozprawy jak i inne swoje artykuły,
- W drugim rozdziale znajdziemy rozszerzone streszczenie tematu rozprawy w języku polskim,
- W trzecim rozdziale znajduje się bardzo dokładne wprowadzenie do tematu amyloidów z uwzględnieniem kwestii poruszanych w poszczególnych pracach autora,
- W czwartym rozdziale autor definiuje trzy tezy stawiane w rozprawie,

- W piątym rozdziale zawarto podsumowania wyników poszczególnych prac autora będących podstawą rozprawy zakończone ogólnym podsumowaniem tematu i dyskusją nad uzyskanymi wynikami.

W załączniku umieszczono przedruki artykułów doktoranta.

Tezy rozprawy są sformułowane jasno i przystępnie oraz są w pełni poparte wynikami zaprezentowanymi w poszczególnych artykułach, a podsumowanymi w rozdziale piątym. Zamieszczone tamże podsumowanie rozprawy jest syntetycznym wykazaniem, że założone w pracy cele zostały osiągnięte. W podsumowaniu poszczególnych podrozdziałów rozdziału piątego doktorant wskazuje do której tezy odnosi się dany artykuł.

Rozprawa mieści się na 50ciu stronach (plus załącznik z przedrukami artykułów) oraz zawiera 10 rycin oraz jedną tabeli. Piśmiennictwo obejmuje 154 pozycje i bezpośrednio wynika z zakresu opublikowanych recenzowanych artykułów doktoranta.

Podsumowując, przedstawiona do oceny praca doktorska stanowi bardzo wartościowe uzupełnienie obecnego stanu wiedzy w obszarze badań nad amyloidami, zwłaszcza tymi o funkcjonalnym a nie patologicznym charakterze. Autor nie tylko opracował nowe narzędzia (PATH), wykazujące przewagę nad obecnie dostępnymi, ale także opracował takie, które wypełniły istotną lukę (PACT). Ponadto praktycznie wykorzystywał opracowane narzędzia oraz opracowywał nowego rodzaju bazy referencyjne. Poprzez te różne aspekty doktorant wykazał bardzo kompleksowe podejście do trudnego tematu. W konsekwencji należy stwierdzić, że praca ta w pełni odpowiada warunkom stawianym rozprawom doktorskim oraz wypełnia istotną lukę w obecnym stanie wiedzy.

Na podstawie powyższej oceny stwierdzam, że wymieniona rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom stawianym w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce / Dz. U. z 2022 r. poz. 574, w zakresie nadawania stopni naukowych i na tej podstawie wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie mgr inż. Jakuba W. Wojciechowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie chciałbym zgłosić pod dyskusję przyznanie wyróżnienia. Motywacją jest zarówno ogrom jak i wysoka jakość wykonanej pracy ale także bardzo kompleksowe podejście do wybranego zagadnienia badawczego.

Nie mam wątpliwości, że doświadczenie zgromadzone przez Autora stawia cały zespół badawczy w doskonałej pozycji wśród międzynarodowych grup zajmujących się tą tematyką.



Dr hab. inż. Paweł Piotr Łabaj