

Warszawa dn. 19.08.2019

**Ocena dorobku naukowego dr Doroty Latek i jej osiągnięcia naukowego zatytułowanego
„Wyznaczanie struktur i mechanizmów działania wybranych białek transblonowych przy
uwzględnieniu ich różnorodności ewolucyjnej“**

Przedstawioną poniżej ocenę osiągnięcia naukowego oraz całokształtu dorobku dr Doroty Latek opracowałam na podstawie otrzymanego pisma od Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego z dnia 8 lipca 2019 r. (WCh.534-11/2019). Postępowanie habilitacyjne jest prowadzone w dziedzinie nauk chemicznych w dyscyplinie chemia.

Ogólne informacje o habilitance

Pani dr Dorota Latek skończyła studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w roku 2004 i na tym samym wydziale w roku 2009 uzyskała stopień doktora nauk chemicznych. Rozprawa doktorska pod tytułem „Modelowanie struktury białek na podstawie fragmentarycznych i niedokładnych danych doświadczalnych” była realizowana pod opieką prof. dr hab. Andrzeja Kolińskiego. Po serii staży podoktorskich w roku 2013 r. dr Dorota Latek została zatrudniona na Wydziale Chemii UW jako adiunkt, i pracuje tam do dnia dzisiejszego.

Ogólny dorobek habilitantki

Habilitantka opublikowała 19 oryginalnych prace naukowych o sumarycznym IF=81.443, z czego 13 to prace po uzyskaniu stopnia doktora. Według Web of Science prace były cytowane 621 razy (bez autocytowań), aktualny indeks Hirscha wynosi 11. Ponadto habilitantka opublikowała 8 monografii. W dorobku habilitantki znajdują się 4 wygłoszone referaty na międzynarodowych konferencjach i 25 plakatów na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Ścieżkę naukową habilitantka rozpoczęła od modelowania przestrzennej struktury białek globularnych pod opieką światowej klasy eksperta w tej dziedzinie prof. Andrzeja Kolińskiego. Wedle dr Latek głównym rezultatem pracy doktorskiej było stworzenia algorytmu do przewidywania struktur dużych (powyżej 150 aminokwasów) białek globularnych przy wykorzystaniu fragmentarycznych danych pochodzących z eksperymentu NMR. Dodatkowo dr Latek opracowała metodę do uwzględnienia informacji ewolucyjnej (poprzez dalekozasięgowe kontakty) w algorytmie do modelowania struktur białek globularnych.

Swoją wiedzę i horyzonty badań habilitantka sukcesywnie poszerzała poprzez różnej długości krajowe i zagraniczne staże podoktorskie w renomowanych ośrodkach badawczych, np. European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Niemcy oraz Uniwersytet Kalifornijski w San Francisco, Stany Zjednoczone (3 miesiące). Warto tu podkreślić, iż staż w grupie A. Sali był oparty o zdobyty grant EMBO Short-term Fellowship oraz jak znajduje w CV habilitantki, wynikał on z własnych poszukiwań. Współpraca ta zaowocowała wspólnymi wysokiej klasy

publikacjami, które także dały solidne podstawy do głównego nurtu badań habilitantki – opracowania modeli teoretycznych do analizy białek transbłonowych. Należy tutaj wymienić prace nad receptorami serotoninowymi i receptorem SMO w 2013 r. oraz nad receptorem dopaminowym D3 i chemokinowym CXCR4 w 2010 r., które zostały opisane w publikacjach [B1] i [B6]. Prace te opisują opracowany model oddziaływań wyżej wymienionych receptorów z małowcząsteczkowymi ligandami: ergotaminą (5-HT1B oraz 5-HT2B), SANT-1 oraz LY-2940680 (SMO), eticlopride (D3) oraz pochodną izotiomocznika IT1t oraz cyklicznym analogiem peptydu CVX15 (CXCR4). Zdobyta wiedza i doświadczenie w modelowaniu białek transmembranowych doprowadziły zespół, w skład którego wchodziła, do otrzymania 1. miejsca w ogólnoswiatowym konkursie GPCR Dock 2013 (wśród 44 grup badawczych z całego świata) oraz zajęcia 6 miejsca w konkursie GPCR Dock 2010. Oba konkursy polegały na wyznaczeniu struktury wybranych receptorów GPCR z klasy A i F oraz sposobu wiązania przez nie małowcząsteczkowych ligandów bez jakiegokolwiek wcześniejszej informacji z badań krystalograficznych lub mikroskopowych. Na szczególną uwagę zasługuje także praca opisująca badania białek globularnych metodą rezonansu magnetycznego przy wykorzystaniu metod obliczeniowych opublikowana w JACS. W tej pracy habilitantka stworzyła prototyp algorytmu do przeszukiwania przestrzeni konformacyjnej kompleksu ligand-białko, który stanowił główny moduł do analizy danych w metodzie INPHARMA. W obu przypadkach były to metody modelowania de novo, a więc nie korzystające z szablonów strukturalnych z bazy PDB. Reasumując, mimo że prace [B1-B6] nie wchodziły do cyklu prac habilitacyjnych, doskonale go uzupełniają.

Habilitantka brała udział w realizacji wielu projektów naukowych w charakterze wykonawcy, była głównym wykonawcą w grantie promotorskim przyznanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a także kierownikiem grantu Sonata finansowanego przez NCN. Uczestniczyła w programach europejskich, np. Siódmym Ramowym Programie Unii Europejskiej, Europejskim Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (PO-IG działanie 2.3).

Dorota Latek zdobyła szereg prestiżowych stypendiów: Mobilność Plus MNiSW, Short Term Scientific Mission (STEM), z których zrezygnowała ze względu na urlop macierzyński. Uzyskała także stypendium Societa Italiana di Fisica na wyjazd na konferencje do Włoch oraz wcześniej wspomniane stypendium EMBO Short-term na wyjazd do Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco. Należy tu dodać, iż habilitantka była także recenzentem grantu Iuventus Plus MNiSW. Liczba zdobytych grantów, stypendiów świadczy o dużej umiejętności pozyskiwania finansowania na prowadzenie badań. Ta umiejętność, wsparta otwartością w nawiązywaniu nowych kontaktów naukowych przez habilitantkę, świadczy o samodzielności naukowej dr Doroty Latek.

Dorobek dydaktyczny habilitantki obejmuje prowadzenie zajęć laboratoryjnych z podstaw Chemii Analitycznej, Laboratorium z Chemii Nieorganicznej z Elementami Syntezy Nieorganicznej, laboratorium ze Wspomagania Komputerowego Pracowni Chemicznej oraz ćwiczenia z Bioinformatyki i Modelowania Molekularnego. Ponadto dr Latek jest autorką skryptu do ćwiczeń z modelowania przeprowadzonych podczas międzynarodowych warsztatów “Workshop I – Homology modeling of GPCR structures” w ramach konferencji “GPCR-Ligand Interactions, Structures, and Transmembrane Signaling”, która odbyła się w Warszawie. Ponadto habilitantka była promotorem pomocniczym czterech prac magisterskich (w tym jedna jest jeszcze nie ukończona) oraz jednej pracy doktorskiej, której obrona planowana jest w tym roku. Należy tu podkreślić, iż ta praca doktorska jest wspierana poprzez Diamentowy grant MniSW, z czego należy wnioskować, iż habilitantka umiejętnie dzieli się zdobytą wiedzą w temacie ubiegania się o granty.

W dotychczasowym życiorysie habilitantki można znaleźć także skromny dorobek organizatorski – taki jak udział w organizacji jednej konferencji (w 2011 r.) i dwóch workshopów (w 2011 i 2013 roku) jako członek komitetu organizacyjnego. Brak jednak głównej

odpowiedzialności za tego typu wydarzenia, oraz takich elementów jak udział w popularyzacji nauki, opieka nad kołem naukowym, czy bardziej czynny udział w życiu społeczności naukowej.

Ocena osiągnięcia naukowego

Pani dr Dorota Latek jako osiągnięcie naukowe wskazała monotematyczny cykl 10 publikacji zatytułowany „Wyznaczanie struktur i mechanizmów działania wybranych białek transbłonowych przy uwzględnieniu ich różnorodności ewolucyjnej“. Prace stanowiące podstawę do ubiegania się pani Latek o nadanie stopnia doktora habilitowanego zostały opublikowane w latach 2011-2019 w dobrych i bardzo dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Wartości IF czasopism z roku opublikowania pracy mieściły się w zakresie od 1,185 (Acta Biochimica Polonica z 2012r.) do 11,5 (NAR z 2018r.). Liczba cytowań osiągnięcia naukowego to 278, na którą składa się praca cytowana ponad 150 razy co może świadczyć o bardzo dużym zainteresowaniu tymi wynikami, oraz prace opublikowane w tym roku, co z kolei tłumaczy znikomą liczbę ich cytowań.

Dziewięć prac w cyklu habilitacyjnym to publikacje wieloautorskie, w których habilitantka jest pięciokrotnie pierwszym autorem oraz dwukrotnie także współkorespondencyjnym autorem. Ponadto jedna z prac jest samodzielnym dziełem habilitantki. W czterech pracach zadeklarowany udział wynosił ponad 75% świadcząc o wszechstronnym, przewodnim oraz kluczowym udziale habilitantki w powstaniu tych dzieł. W pozostałych pracach autorka zadeklarowała mniejszy wkład na poziomie 30-40%. W tych pracach jej rolą było napisanie znacznej części algorytmu, przeanalizowanie danych oraz współopracowanie koncepcji manuskryptu. Najmniejszy zadeklarowany wkład wynoszący 15% habilitantka podała w pracy najwyższej cytowanej oznaczonej numerem [H8], niemniej jednak ta praca bazowała na programach opracowanych przez habilitantkę. Największy wkład miał informatyk, który był odpowiedzialny za konstrukcję serwera, co jest zrozumiałe i nie umniejsza rangi habilitantki.

Cykl prac habilitacyjnych bardzo dobrze wpisuje się w aktualnie dynamicznie rozwijający się kierunek badań – analizę białek transbłonowych. Mimo że szacuje się, iż 30% sekwencji białek powinno odpowiadać białkom transbłonowym, do tej pory tylko dla znikomej ich część została rozwiązana struktura przestrzenna, w przeciwieństwie do białek globularnych. Badania ostatnich lat jednakże przyniosły przełom w tej dziedzinie i pozwoliły na uzyskanie pewnej liczby struktur białek transmembranowych, które to z kolei dzięki znacznie szybszym komputerom (zastosowanie kart graficznych) umożliwiły analizę poprzez metody numeryczne. Celem badań habilitantki jest poszerzenie naszej wiedzy o białkach transmembranowych właśnie przez rozwój modeli teoretycznych/numerycznych skupiając się na tych rodzinach, których struktury nadal są trudno uchwytnie metodami doświadczalnymi. Z tej grupy białek habilitantka wybrała te, które pełnią istotną rolę nie tylko w ścieżkach sygnałowych komórki, ale również w transporcie i metabolizmie substancji endo- i egzogennych np. GPCR. Można powiedzieć, że w swoich badaniach habilitantka przekracza bariery dziedzin, gdyż dodatkowym a może nawet nadrzędnym celem analizy wybranych białek jest poprawa jakości naszego życia. We wstępie autorka słusznie zauważa, iż istotna część obecnie stosowanych w farmakoterapii leków jest ukierunkowana na cele biologiczne o nierozwiązanej jeszcze strukturze. Opracowane przez habilitantkę metody teoretyczne pozwalają określić strukturę. Znajomość struktury celu biologicznego leku natomiast pozwala na poprawienie jego selektywności, a przede wszystkim zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych reakcji polekowych – jak pisze habilitantka. W cykl prac wchodzi publikacje, których wynikiem jest wyznaczenie molekularnych podstaw polekowej cukrzycy typu II i możliwości jej uniknięcia [H9-10], oraz określenie roli różnorodności genetycznej pacjentów w przebiegu farmakoterapii analogami nukleozydów. Oceniany cykl publikacji naukowych prezentuje wachlarz metod teoretycznych oraz numerycznych do analizy białek transmembranowych, a więc wpisuje się doskonale w ten aktualny i ważny z naukowego oraz

farmakologicznego punktu widzenia nurt badań, wnosząc istotny wkład w jego rozwój.

Głównym celem cyklu publikacji jest poszerzenie naszej wiedzy o strukturze i mechanizmie działania wybranej grupy białek transmembranowych poprzez rozwój narzędzi teoretycznych oraz ich praktyczne zastosowanie. Punktem wyjścia do podejścia teoretycznego jest podstawowy dogmat biologiczny mówiący, iż struktura oraz funkcja białek danego organizmu jest kształtowana w toku ewolucji przez szereg czynników środowiskowych prowadzących do wystąpienia określonego fenotypu, często celowo indukowanego. Dzieło opisujące cykl publikacji rozpoczyna się wypunktowaniem cząstkowych celów, a następnie uzasadnia kierunek obranej ścieżki badań. Cząstkowe cele to stworzenie kompletnej procedury modelowania ukierunkowanej zarówno na strukturę, jak i funkcję wybranych rodzin białek transbłonowych (receptorów sprzężonych z białkiem G, tzw. GPCRów, transporterów, substancji rozpuszczonych (SLCs) oraz adenylozotrifosfataz (ATPaz). Opracowanie techniki do modelowania struktur pozwoliło na wymodelowanie odpowiedniej liczby struktur i na opracowanie istotnych funkcjonalnie cech strukturalnych wybranych reprezentantów. Naturalnym kolejnym celem, jednakże już bardziej bazującym na wiedzy z pogranicza biochemii oraz farmakologii, było scharakteryzowanie molekularnych mechanizmów działania wybranych białek transbłonowych w oparciu o analizę ich naturalnych procesów aktywacji oraz lekowo lub chorobowo indukowanym zahamowaniem ich funkcji. Kolejnym jeszcze bardziej wymiernym celem było zbadanie wpływu występowania polimorfizmów jednego nukleotydu na strukturę oraz funkcję wybranych białek transbłonowych oraz wyjaśnienie związanych z nimi określonych fenotypów obserwowanych w badaniach klinicznych. Prace w cyklu habilitacyjnym są spójne tematycznie i stanowią logiczną całość. Cechują się walorami poznawczymi oraz mają znamiona nowości naukowej. Do najważniejszych elementów nowości wraz z praktycznym zastosowaniem w przedstawionym do oceny cyklu habilitacyjnym zaliczam:

- stworzenie kompletnej procedury modelowania ukierunkowanej zarówno na strukturę, jak i funkcję wybranych rodzin białek transbłonowych i jej udostępnienie w postaci serwera internetowego GPCRM oraz aplikacji wyznaczającej oddziaływanie receptorów GPCR z małymi cząsteczkami (GUT-DOCK). Serwer GPCRM pozwala na modelowanie modeli receptorów GPCR uwzględniając przypadki z niskim podobieństwem między sekwencją celu a szablonu (identyczność sekwencji poniżej 30%). W mojej opinii zaletą tego serwera jest zastosowanie podejścia bazującego na utworzeniu profilu sekwencyjnych dla celu, który jest następnie porównywany z profilami sekwencyjnymi szablonów (ang. profile-profile alignment) za pomocą MUSCLE (algorytm dopasowania progresywnego). Autorka wykazała, iż wygenerowane w ten sposób dopasowanie sekwencyjne jest znacznie trafniejsze w przewidywaniu przerw w dopasowywanych sekwencjach niż odpowiadające mu proste dopasowanie wielu sekwencji (ang. multiple sequence alignment) lub proste dopasowania dwóch sekwencji (ang. pairwise sequence alignment) w przypadku receptorów GPCR. Kolejnym ważnym elementem decydującym o jakości modelowanych białek było zastosowanie potencjałów statystycznych wyprowadzonych w oparciu o rozkład Boltzmanna na podstawie struktur tylko białek błonowych zdeponowanych w PDB. Aplikacja GUT-DOCK korzysta z modeli homologicznych wybranych receptorów GPCR, a następnie przeprowadza giętkie dokowanie małowcząsteczkowych ligandów do sztywnych struktur receptorów GPCR poprzez równoległy algorytm Autodock VINA. Należy tu podkreślić, iż zastosowana metoda daje wyniki porównywalne do profesjonalnych komercyjnych pakietów. Jednakże, analizując materiał przedstawiony w cyklu prac, trudno jest ocenić jaki element jest tutaj kluczowy dla otrzymania tak dobrych wyników.
- Wyznaczenie istotnych funkcjonalnie cech struktury wybranych reprezentantów z rodzin białek transbłonowych poprzez umiejętne zintegrowanie metod bazujących na danych

krystalicznych, metod numerycznych oraz de novo wykorzystanych do modelowania krótkich fragmentów białek błonowych z PDB (Rosetta).

- Opracowanie molekularnych mechanizmów działania wybranych białek transbłonowych związanych z ich naturalnym procesem aktywacji oraz lekowo lub chorobowo indukowanym zahamowaniem ich funkcji.
- Opracowanie molekularnych podstaw istotnych farmakologicznie polimorfizmów. Zbudowane modele białek transbłonowych, w których zostały uwzględnione odpowiadające ich sekwencji warianty genetyczne zidentyfikowane u pacjentów, znalazły praktyczne zastosowanie biomedyczne w badaniach z dziedziny medycyny spersonalizowanej.

Przedstawione wyniki pozwalają przypuszczać, że wypracowane modele bezpośrednio przetestowane na wybranych grupach białek oraz udostępnione poprzez aplikacje internetowe będą wkrótce szeroko stosowane do pogłębienia naszej wiedzy o mechanizmie działania białek transmembranowych, ale też w kierunku projektowania inhibitorów z zastosowaniem w farmacji. Podsumowując, dorobek naukowy dr Doroty Latek spełnia wymagania stawiane dorobkom kandydatów ubiegających się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Podsumowanie

Po zapoznaniu się z pełną dokumentacją wniosku, pozytywnie oceniam osiągnięcie naukowe i dorobek naukowy dr Doroty Latek. Uważam, iż otrzymane wyniki wniosły istotny wkład w rozwój modeli teoretycznych używanych do modelowania białek transmembranowych oraz projektowania ich inhibitorów. Tematyka badawcza habilitantki jest aktualna i niesie ze sobą znamiona nowości. Tematyka badawcza habilitantki jest aktualna i niesie ze sobą znamiona nowości. Habilitantka posiada duże doświadczenie w pozyskiwaniu funduszy na prowadzenie badań. Natomiast ma niewielkie doświadczenie organizacyjne i popularyzatorskie. Podsumowując biorąc pod uwagę wszystkie aspekty działalności zawodowej habilitantki stwierdzam, że dr Dorota Latek spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) i popieram wniosek o nadanie dr Dorocie Latek stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk chemicznych, w dyscyplinie chemia.



