



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Chemii

dr hab. Dominik Gront, prof UW
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii



Warszawa,
dnia 9 października 2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej zatytułowanej

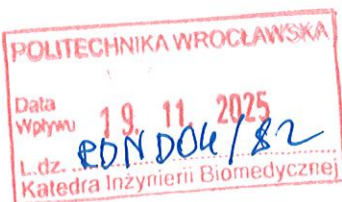
„Computational studies of bacterial functional amyloids and their human protein interactors”

złożonej przez panią magister Alicję Wojciechowską.

Amyloidy stanowią kluczowy obszar badań w naukach biomedycznych ze względu na ich związek z chorobami neurodegeneracyjnymi, takimi jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. Amyloidy to agregaty białkowe o uporządkowanej strukturze fibrylarnej, powstające w wyniku nieprawidłowego fałdowania białek i ich odkładania się w tkankach. Proces amyloidogenezy prowadzi do zaburzenia homeostazy komórkowej, stresu oksydacyjnego oraz śmierci neuronów, co skutkuje postępującym upośledzeniem funkcji poznawczych i motorycznych. Badania nad amyloidami koncentrują się zarówno na zrozumieniu mechanizmów ich powstawania, jak i na opracowaniu strategii hamowania agregacji białek lub usuwania już istniejących złogów. Wiedza ta ma kluczowe znaczenie dla poszukiwania nowych terapii, które mogłyby spowolnić lub zatrzymać proces neurodegeneracji, a tym samym stanowi istotny krok w kierunku opracowania skutecznych metod leczenia chorób układu nerwowego. Tematyka ta stanowi przedmiot badań pani mgr Wojciechowskiej.

Rozprawa doktorska, którą miałem przyjemność recenzować, została napisana w języku angielskim i składa się z czterech głównych rozdziałów; każdy z nich poświęcono oddzielnemu zagadnieniu, związanemu z analizą danych sekwencji białek amyloidowych i predykcji dokonywanych na ich podstawie. Rozdziały owe poprzedzone są wstępem, w którym Autorka szeroko nakreśliła tło tematyczne rozprawy, opisując zarówno amyloidy patologiczne i te funkcjonalne. Opisuje ich rolę w funkcjonowaniu organizmów jak i mechanizmy powstawania chorób neurodegeneracyjnych. Pracę domyka podsumowanie, lista prac Autorki oraz spis odnośników literaturowych.

Każda z kolejnych czterech części poświęcona jest oddzielnemu zagadnieniu, wciąż pozostające one w głównym nurcie tematyki pracy. Pierwszym z nich jest analiza sieci oddziaływań białko-białko związanych z chorobami nowotworowymi oraz z chorobą Parkinsona. Wyniki tej analizy zestawiono z analogicznymi rezultatami uzyskanymi dla referencyjnej sieci oddziaływań białko-białko u człowieka (HuRI; Human Reference Interactome). Autorka konkluduje, że dane którymi dysponuje są silnie obciążone statystycznie. W kilku miejscach dodaje, że struktura danych, a zwłaszcza ich braki, mogą mieć poważny wpływ na wyciągnięte w pracy wnioski. W istocie, według ilustracji 2.5 niemal 38% genów związanych z chorobą Parkinsona pokrywa się z zestawem danych HuRI. Jak rozumieć owe 38%? Z jednej strony to mało, gdyż około 60% wszystkich genów



ul. Ludwika Pasteura 1, 02-093 Warszawa
tel.: 22 55 26211 (Biuro Dziekana), 22 55 26230 (Administracja)
e-mail: dziekan@chem.uw.edu.pl, chemia@chem.uw.edu.pl, www.chem.uw.edu.pl

człowieka ma ortologi w genomie muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*). Z drugiej zaś należy zauważyć, że zestaw danych *Parkinson* zawiera jedynie te oddziaływania pomiędzy białkami, których obecność potwierdzono u osób chorych. W tej sytuacji spodziewałbym się, że zestaw *Parkinson* będzie prawie w całości podzbiorem *HuRI*. Ten ostatni zresztą wydaje się być poważnie niekompletny. Dla porównania, baza PICKLE (Protein InterACtion KnowLedgebasE) zawiera anotacje dla 16 420 białek z genomu człowieka, które oddziałują z innymi białkami; jest to wartością czterokrotnie wyższą od tej dla *HuRI*. W tym rozdziale zatem spodziewałbym się znaleźć dokładniejsze omówienie danych na których przeprowadzono analizę. Cennym uzupełnieniem byłoby przeprowadzenie porównywalnej analizy dla innych zbiorów danych.

Kolejny rozdział Autorka poświęca bakterijnym amyloidom funkcjonalnym, w szczególności roli powtórzeń tandemowych w ich sekwencji. Powtórzenia te nie są idealnie identyczne, ale mają umiarkowane podobieństwo, co - jak sugeruje Autorka - może ułatwiać kontrolowaną agregację. Obserwowane właściwości powtórzeń tandemowych mogą być wynikiem celowej adaptacji ewolucyjnej, która pozwala bakteriom kontrolować proces agregacji białek w sposób korzystny funkcjonalnie. Wyniki porównano także z danymi dla innych białek bakteryjnych w celu oceny statystycznej istotności obserwacji.

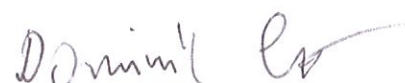
Rozdział trzeci Autorka zaczyna od stwierdzenia, że opracowanie narzędzia AlphaFold pozwoliło rozwiązać problem predykcji struktury białek. Osobiście nie podzielam tej opinii. Gdyby faktycznie tak było, nawet praca samej doktorantki nie miała by wiele sensu. Na szczęście dalsze partie rozdziału przynoszą wyważoną, krytyczną ocenę skuteczności modeli maszynowych w modelowaniu struktury białek. Analiza przeprowadzona w pracy wykazała, że model AF3 ma istotne ograniczenia w przewidywaniu struktur białek amyloidowych. Tylko około jedna trzecia takich sekwencji została poprawnie przewidziana jako struktury fibrylarne, a i te modele były zazwyczaj niższej jakości niż w przypadku białek globularnych. Na podstawie wyników stwierdzono, że AlphaFold 3 nie zapewnia wystarczająco wiarygodnych predykcji struktur amyloidowych, co nie jest wcale zaskakujące w świetle znanych ograniczeń tego narzędzia. Zasadne wydaje się jednak zbadanie wpływu wykorzystania szablonów (bądź ich braku) oraz liczby sekwencji w MSA na jakość uzyskiwanych modeli.

Ostatnie zagadnienie badawcze, poruszone przez doktorantkę, dotyczy analizy potencjalnej roli bakteryjnych amyloidów funkcjonalnych obecnych w ludzkim mikrobiomie jelitowym oraz ich możliwego wpływu na rozwój chorób neurodegeneracyjnych. Autorka konkluduje, iż amyloidy bakteryjne mogą mieć właściwości prozapalne i potencjalnie neurotoksyczne, a ich nadmiar w mikrobiomie pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi może przyczyniać się do progresji tych chorób.

Rozprawa doktorska jako całość prezentuje się dobrze: jej konstrukcja jest przemyślana i spójna. Cztery wybrane przez autorkę problemy badawcze bezpośrednio nawiązują do zagadnień dotyczących amyloidów i ich potencjalnych powiązań z chorobami neurodegeneracyjnymi. Wyniki dwóch z nich ukazały się już w publikacjach naukowych, a dwa kolejne udostępniono jako preprinty w serwisie bioRxiv. Doktorantka jest też autorką czterech innych prac, które już ukazały się w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Sama rozprawa stoi na wysokim poziomie

edytorskim. Tekst jest starannie opracowany, logicznie uporządkowany i przejrzysty pod względem kompozycji. Styl pracy jest naukowy, a argumentacja prowadzona w sposób spójny i konsekwentny. Występuje jedynie niewielka liczba drobnych literówek i nieistotnych uchybień językowych. Z obowiązku edytora wskażę jedynie, że w streszczeniu w języku polskim pojawiają się błędy w dzieleniu wyrazów, wynikające najprawdopodobniej z pozostawienia w ustawieniach LaTeX języka angielskiego dla całej pracy.

Podsumowując, w toku swoich badań doktorantka przeprowadziła szereg analiz bioinformatycznych dotyczących amyloidów, obejmujących zarówno badania sekwencji, jak i ocenę możliwości modelowania ich struktur za pomocą narzędzia AlphaFold. Uzyskane wyniki zostały zestawione i zinterpretowane w sposób krytyczny, a ich rezultaty przedstawiono w czterech opracowaniach naukowych, z których dwa zostały już opublikowane, a dwa kolejne udostępniono jako preprinty w serwisie bioRxiv. Doktorantka zrealizowała wyznaczone cele badawcze, formułując kilka zwięzłych i jasno określonych hipotez, które następnie rzetelnie zweryfikowała w toku przeprowadzonych analiz. W mojej ocenie zatem przedłożona mi do recenzji rozprawa spełnia wymagania stawiane przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 poz. 742 z późn.zm.). Wnioskuje zatem o dopuszczenie pani magister Alicji Wojciechowskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.


dr hab. Dominik Gront, prof. UW

 Podpisany elektronicznie przez
minik Gront; Uniwersytet Warszaw
09.11.2025
18:33:19 +01'00'