

Warszawa, 28 października 2025

prof. dr hab. Anna Gambin
Instytut Informatyki
Uniwersytetu Warszawskiego

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Alicji Wojciechowskiej

ZATYTUŁOWANEJ

OBLICZENIOWE BADANIA BAKTERYJNYCH AMYLOIDÓW FUNKCJONALNYCH
I ICH INTERAKCJI Z BIAŁKAMI LUDZKIMI

Tematyka rozprawy

Rozprawa doktorska poświęcona jest badaniu bakteryjnych białek amyloidowych, ich właściwości strukturalnych i sekwencyjnych oraz potencjalnych interakcji z białkami ludzkimi w kontekście chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona. W pracy połączono analizy bioinformatyczne i sieciowe, aby zrozumieć, w jaki sposób białka amyloidowe, w tym funkcjonalne amyloidy bakteryjne obecne w mikrobiomie, mogą wpływać na procesy biologiczne gospodarza. Opracowano protokół identyfikacji bakteryjnych amyloidów funkcjonalnych oraz przeprowadzono predykcję ich interakcji z białkami ludzkimi, co ujawniło potencjalny wpływ tych białek na kluczowe ścieżki sygnałowe i przepuszczalność jelitową.

Analiza sieci interakcji białko-białko wykazała, że dane dostępne w publicznych bazach, takich jak IntAct, są nierównomiernie reprezentowane i często odzwierciedlają zainteresowania badaczy, co prowadzi do zniekształcenia topologii sieci. Zjawisko to określono jako (tzw. *bias badawczy*). Kluczowym osiągnięciem są zaproponowane przez Autorkę metody topologiczne, służące do detekcji tego obciążenia, które można wykorzystać do ograniczenia jego wpływu na interpretacje biologiczne.

Metody analizy topologii sieci obejmują badanie rozkładów stopni, miar centralności oraz modularności sieci. Zastosowanie tych metod umożliwiło uzyskanie bardziej wiarygodnych wniosków dotyczących roli poszczególnych białek w sieci interakcji



oraz ich potencjalnych konsekwencji funkcjonalnych i biologicznych. Wykazano również, że uwzględnienie charakteru obciążenia jest niezbędne przy integrowaniu analiz PPI z danymi pochodzącymi z innych poziomów badań omicznych.

Ważnym elementem rozprawy jest analiza strukturalna i sekwencyjna funkcjonalnych amyloidów bakteryjnych, które pełnią kluczową rolę w tworzeniu biofilmów oraz interakcjach mikroorganizm–gospodarz. Zidentyfikowano powtarzalne motywy aminokwasowe w tych białkach i wykazano, że obecność powtórzeń może regulować ich skłonność do agregacji oraz wpływać na stabilność włókien amyloidowych. W przeciwieństwie do patologicznych amyloidów ludzkich, bakteryjne amyloidy funkcjonalne wykazują bardziej kontrolowany mechanizm tworzenia włókien, co umożliwia ich wykorzystanie w określonych procesach biologicznych. Zasugerowano, że niedoskonałe powtórzenia w ich sekwencjach mogą stanowić naturalny mechanizm ograniczający nadmierną agregację i wspierający pożądaną stabilność strukturalną.

W kolejnej części pracy podjęto próbę modelowania struktur amyloidowych z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi sztucznej inteligencji, takich jak *AlphaFold*. Choć narzędzia te wciąż mają ograniczoną zdolność do odtwarzania złożonych struktur włóknistych, umożliwiają uzyskanie cennych informacji o potencjalnej organizacji przestrzennej i polimorfizmie amyloidów. Wyniki te stanowią punkt wyjścia do dalszych badań nad zrozumieniem mechanizmów kontrolowanej agregacji i funkcji bakteryjnych amyloidów w kontekście mikrobiomu.

Bardzo ciekawe analizy dotyczą identyfikacji funkcjonalnych amyloidów pochodzących z mikrobiomu jelitowego oraz oceny ich możliwego wpływu na zdrowie człowieka poprzez oś jelitowo–mózgową. Wykazano, że białka tego typu występują u wielu grup taksonomicznych mikroorganizmów i często lokalizują się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie mogą oddziaływać z białkami ludzkimi zaangażowanymi w transport, sygnalizację i odpowiedź zapalną. Zaobserwowano również zwiększone występowanie bakteryjnych specyficznych amyloidów funkcjonalnych w próbkach pochodzących od pacjentów z chorobą Parkinsona oraz z chorobą Alzheimera w porównaniu z osobami zdrowymi. Wyniki te wspierają hipotezę o potencjalnym związku pomiędzy obecnością amyloidów mikrobiomu jelitowego a rozwojem chorób neurodegeneracyjnych.

Wiedza i samodzielność kandydata

Rozprawa doktorska prezentuje wysoki poziom ogólnej wiedzy teoretycznej w zakresie nauk inżyneryjno-technicznych, ze szczególnym uwzględnieniem bioinformatyki, analizy sieci biologicznych oraz modelowania struktur białkowych. Autorka wykazała znajomość interdyscyplinarnych podstaw teoretycznych, obejmujących zarówno aspekty biologii molekularnej, biotechnologii, jak i metod informatycznych stosowanych w analizie danych biologicznych. W pracy w sposób spójny wykorzystano wiedzę z zakresu analizy topologicznej sieci, predykcji interakcji białko–białko, bioinformatyki strukturalnej oraz metod sztucznej inteligencji. Opracowanie autorskich procedur analitycznych i krytyczna interpretacja wyników świadczą o głębokim zrozumieniu zagadnień teoretycznych oraz o umiejętności ich integracji w ramach kompleksowego podejścia badawczego.

W mojej opinii rozprawa w pełni potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę. Zakres i charakter wykonanych badań wskazują na zdolność do samodzielnego formułowania problemów badawczych, opracowania oryginalnych metod ich rozwiązania oraz krytycznej analizy uzyskanych wyników. Autorka zaprojektowała i wdrożyła własny protokół identyfikacji funkcjonalnych amyloidów bakteryjnych, przeprowadziła niezależne analizy sieci interakcji białko–białko oraz opracowała metody wykrywania obciążenia w danych eksperymentalnych. Wykorzystanie zaawansowanych narzędzi bioinformatycznych oraz integracja różnych typów danych (sekwencyjnych, strukturalnych i sieciowych) świadczą o dużej dojrzałości badawczej i umiejętności prowadzenia złożonych projektów badawczych. Praca dowodzi również zdolności do krytycznego myślenia, wnioskowania naukowego i interpretacji rezultatów w szerokim kontekście biomedycznym. Doktorantka jest pierwszą autorką artykułów prezentujących uzyskane rezultaty, które ukazały się m.in. w bardzo dobrych czasopismach takich jak *Bioinformatics* oraz *Journal of Structural Biology*.

Oryginalność rozprawy

Rozprawa doktorska stanowi oryginalne i wartościowe rozwiązanie kilku istotnych problemów naukowych z pogranicza bioinformatyki, biologii molekularnej i inżynierii biomedycznej.

Rezultaty przedstawione w rozprawie zostały opublikowane w artykułach *Topological analysis as a tool for detection of abnormalities in protein–protein interaction data*

(opublikowanym w czasopiśmie *Bioinformatics*, 2022) oraz *The role of tandem repeats in bacterial functional amyloids* (opublikowanym w *Journal of Structural Biology*, 2023), a wkład Doktorantki w nich był dominujący. Pozostałe wyniki przedstawione w rozprawie, dostępne dla społeczności naukowej jako manuskrypty na serwerze BioRxiv.org, są cytowane przez środowisko zajmujące się tą tematyką.

Uważam, że jednym z ciekawszych osiągnięć jest opracowana przez Autorkę metoda eksploracji sieci interakcji białko–białko, umożliwiająca wykrycie i ilościowe opisanie obciążenia (*ang. bias*) badawczego w publicznych zbiorach danych; wynik tej analizy wpływa na interpretację topologii sieci i integrację danych pochodzących z wysokoprzepustowych eksperymentów.

Oryginalnym osiągnięciem jest również analiza roli powtórzeń tandemowych w bakteryjnych funkcjonalnych amyloidach oraz identyfikacja potencjalnych interakcji pomiędzy amyloidami mikrobiomu jelitowego a ludzkim proteomem. Wspomniane analizy dostarczają nowych obserwacji na temat mechanizmów kontrolowanej agregacji i wskazują na możliwe drogi oddziaływania mikrobiomu na procesy sygnałowe i patologie neurodegeneracyjne.

Podsumowując, jednoznaczny wkład Autorki w realizowane badania jest widoczny zarówno w zakresie koncepcji badań, jak i w wykonaniu analiz oraz publikacji wyników. Pragnę podkreślić, że otrzymane wyniki mają charakter nowatorski i mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad zrozumieniem mechanizmów chorób związanych z osią jelitowo–mózgową.

Pytania i uwagi

Poniższe drobne uwagi, pytania i sugestie poprawek nie zmieniają mojego pozytywnego zdania o rozprawie.

- Strona 17: Jaki test statystyczny użyty jest w algorytmie zilustrowanym na Fig. 2.1 ?
- Strona 18: dla spójności podanie formalnych definicji używanych miar centralności byłoby przydatne (zamiast odniesienia do dokumentacji). Czym różnią się funkcje $s_1()$ oraz $s_2()$?

- Strona 19: pojęcie *robustness* zdefiniowane jest jedynie przy pomocy algorytmu: zaprezentowanie formalnej definicji w rozprawie byłoby wskazane.
- Strona 39: jak został zbudowany graf przedstawiony na Fig. 3.1 ? Kiedy istnieje krawędź między wierzchołkami? Jak jest uzasadnienie za użyciem PCA do redukcji wymiaru, a nie metod nieliniowych?
- Strona 72: Czy istnieje uzasadnienie dla wyboru entropii Shannona zamiast np. indeksu Simpsona w sytuacji, kiedy rozkład taksonów jest dość niejednorodny ?
- Ciekawa byłaby próba zbudowania modelu regresji logistycznej, który potencjalnie wyłoni cechy wpływające na to, że dane amyloidowe białko bakteryjne wchodzi w interakcje z proteomem ludzkim.
- Użycie wyróżniającej się czcionki przy pisaniu nazw narzędzi obliczeniowych ułatwiłoby zrozumienie tekstu (zwłaszcza w rozdziale wstępnym).

Ocena końcowa

Ja, niżej podpisana, stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Alicji Wojciechowskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie mgr Alicji Wojciechowskiej do dalszych etapów postępowania ws. nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych.

Warszawa 28 października 2025
data sporządzenia recenzji


.....
podpis recenzenta