



UNIwersytet  
WARSAWski

Wydział Chemii



Prof. dr hab. Andrzej Koliński  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Warszawski  
Pracownia Teorii Biopolimerów  
<http://biocomp.chem.uw.edu.pl/>

Warszawa, dnia 6 czerwca 2024 r.

**Recenzja osiągnięcia naukowego zatytułowanego: „Symulacje dynamiki molekularnej dużych zmian konformacyjnych biomolekuł: Procesy samoskładania i nanomechanika białek w zastosowaniach w badaniach chorób SARS-CoV-2 i Alzheimer’a”, oraz całości dorobku badawczego i aktywności naukowej dr. Adolfo Maximo Poma Bernaola.**

Dr Adolfo Maximo Poma Bernaola ukończył w roku 2007 studia magisterskie z fizyki na Uniwersytecie Stanowym Unicamp w Sao Paulo w Brazylii (Physics Department of Condensed Matter, State University of Campinas). Obronił tam pracę zatytułowaną: “Atomistic simulation of rare events through the transition path sampling” („Symulacja atomowa rzadkich zdarzeń poprzez próbkowanie ścieżki przejścia”). Promotorem tej pracy magisterskiej był profesor Maurice de Koning.

Pracę doktorską pan Adolfo Poma wykonywał w Zakładzie Teorii Polimerów Instytutu Maxa Plancka (Polymer Theory Group, Max Planck Institute for Polymer Research). Rozprawę zatytułowaną: “Coarse-graining and quantum-classical adaptive coupling in soft matter” („Gruboziarnistość i kwantowo-klasyczne sprzężenie adaptacyjne w materii miękkiej”) obronił on w roku 2011 na Uniwersytecie Johanna Gutenberga w Mainz (Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany). Promotorami pracy doktorskiej byli profesorowie Kurt Kremer i Luigi Delle Site.

W latach 2011-2013 dr Poma odbył staż podoktorski w grupie badawczej profesora Giovanni Ciccoli w Instytucie Fizyki Rzymskiego Uniwersytetu „La Sapienza”.

W latach 2013-2018 dr Adolfo Poma pracował na stanowisku adiunkta w kierowanym przez profesora Marka Cieplaka Środowiskowym Laboratorium Fizyki Biologicznej, Instytutu Fizyki, Polskiej Akademii Nauk. Od roku 2018 dr Poma jest adiunktem w Zakładzie Biosystemów i Materii Miękkiej, Instytutu Podstawowych Problemów Techniki, Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. W latach 2021-2022 dr Adolfo Poma kierował grupą badawczą chemii obliczeniowej i modelowania biomolekuł w Międzynarodowym Centrum Badań Innowacyjnych Biomateriałów (ICRI-BioM-International Centre for Research on Innovative Bio-based Materials) Politechniki Łódzkiej. ICRI-BioM wchodzi w zakres międzynarodowego programu Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (International Research Agendas PLUS), współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego.

Tak więc dr Adolfo Maximo Poma Bernaola zdobywał doświadczenie badawcze w renomowanych ośrodkach naukowych, mając dużo sposobności doskonalenia swojej wiedzy poprzez kontakty z autorytetami naukowymi.



Na oceniane **osiągnięcie naukowe**, zatytułowane: „*Symulacje dynamiki molekularnej dużych zmian konformacyjnych biomolekuł: Procesy samoskładania i nanomechanika białek w zastosowaniach w badaniach chorób SARS-CoV-2 i Alzheimer*” składa się 8 publikacji wymienionych poniżej.

- A1. [Molecular insight into the self-assembly process of cellulose I \$\beta\$  microfibril](#), TTM Thu, RA Moreira, SAL Weber, AB Poma, International Journal of Molecular Sciences 23 (15), 8505
- A2. [Martini 3 Model of cellulose microfibrils: on the route to capture large conformational changes of polysaccharides](#), RA Moreira, SAL Weber, AB Poma, Molecules 27 (3), 976
- A3. [Polysaccharide–protein complexes in a coarse-grained model](#), AB Poma, M Chwastyk, M Cieplak, The Journal of Physical Chemistry B 119 (36), 12028-12041
- A4. [Coarse-grained model of the native cellulose and the transformation pathways to the allomorph](#), AB Poma, M Chwastyk, M Cieplak, Cellulose 23 (3), 1573-1591
- A5. [Elastic moduli of biological fibers in a coarse-grained model: Crystalline cellulose and  \$\beta\$ -amyloids](#), AB Poma, M Chwastyk, M Cieplak, Physical Chemistry Chemical Physics 19 (41), 28195-28206
- A6. [Quantitative determination of mechanical stability in the novel coronavirus spike protein](#), RA Moreira, M Chwastyk, JL Baker, HV Guzman, AB Poma, Nanoscale 12, 16409-16413
- A7. [Characterization of structural and energetic differences between conformations of the SARS-CoV-2 spike protein](#), RA Moreira, HV Guzman, S Boopathi, JL Baker, AB Poma, Materials 13 (23), 5362
- A8. [Nanomechanical stability of A \$\beta\$  tetramers and fibril-like structures: molecular dynamics simulations](#), AB Poma, TTM Thu, LTM Tri, HL Nguyen, MS Li, The Journal of Physical Chemistry B 125 (28), 7628-7637

Powyższe artykuły opublikowano w dobrych czasopismach o dużym współczynniku oddziaływania (IF). Są one dość często cytowane przez innych badaczy. Dr Poma jest autorem korespondującym wszystkich ośmiu publikacji. Oczywiście wszystkie te artykuły były recenzowane przez ekspertów. Habilitant opisał główne aspekty zgłoszonego osiągnięcia w swoim autoreferacie. W części wstępnej tego autoreferatu omówione są podstawy teoretyczne metod modelowania układów biomakromolekularnych, ze szczególnym uwzględnieniem klasycznej dynamiki molekularnej (MD), wybranych metod modelowania gruboziarnistego, oraz sposobów integrowania obu podejść. Habilitant wspomina zasługi noblistów, Martina Karplusa i Michaela Levitta w zastosowaniu metody MD w biologii molekularnej. Warto było wymienić też trzeciego współlaureata tej nagrody - Arieha Warshela, którego wkład w rozwój metod modelowania molekularnego był również bardzo znaczący. Nagrodę przyznano za „wkład w rozwój wieloskalowych modeli złożonych układów chemicznych”, jako, że laureaci rozwijali nie tylko metody MD ale też sposoby modelowania na różnych poziomach reprezentacji biomolekuł.

Habilitant zwraca uwagę na ograniczenia klasycznych metod MD, które wynikają z dużych rozmiarów układów biomolekularnych i często z wyjątkowo rozległej skali czasowej badanych zjawisk. Warto było wspomnieć o innych ograniczeniach modeli MD. Mianowicie, dla bardzo zróżnicowanego składu atomowego i dalekozasięgowych korelacji oddziaływań atomowych długoczasowe symulacje mogą być obciążone trudnymi do oszacowania błędami. Na przykład potencjał Lennarda-Jonesa 12-6 dobrze opisuje prostą ciecz w dość szerokim zakresie temperatur, ale



dla wielkich, wieloskładnikowych układów to przybliżenie, wybrane z powodu łatwości w całkowaniu równań ruchu, nie musi być najlepszym. Habilitant opisuje też wybrane modele gruboziarniste (CG - Coarse-Grained), ze szczególnym uwzględnieniem modelu MARTINI. Model ten został pierwotnie stworzony do modelowania dwuwarstwy lipidowej i okazał się doskonałym narzędziem do symulacji tworzenia się błon komórkowych i ich dynamiki. Mniej udane były próby rozszerzenia modelu na inne biomolekuły, w szczególności na białka membranowe. Zwykle stosuje się modele oddziaływań oparte na znanych strukturach. Habilitant nazywa takie modele (oparte na znanej strukturze) modelami typu Gō. To określenie jest nieścisłe, a często mylące, i moim zdaniem zbędne. Dawno temu, w latach 70-tych ubiegłego wieku, Nobuhiro Gō ze współpracownikami zaproponowali prosty model łańcucha na regularnej 2-wymiarowej siatce jako obraz zwiniętego białka. Modelowanie białek oparte na znanej strukturze (structure-based models), wykorzystywane dziś przez wielu badaczy, ma mało wspólnych własności z modelem Gō, i chyba dobrze by było nie używać tej mylącej nazwy.

Zastosowane i rozwijane przez dr. Poma wieloskalowe modelowanie biomolekuł jest ciekawe i bez wątpienia pozwalające opisywać złożone procesy. Nie mniej warto zwrócić uwagę, że wykorzystujące fizyczne pola siłowe pełnoatomowe symulacje MD i dynamika molekularna modeli gruboziarnistych nie są jedynymi narzędziami obliczeniowej teoretycznej biologii molekularnej. Od dawna, co 2 lata odbywa się światowy eksperyment sprawdzania możliwości teoretycznego przewidywania struktury natywnej białek (The Critical Assessment of protein Structure Prediction - CASP). Przez wiele edycji CASP najdokładniejszymi metodami okazywały się nie te wykorzystujące pola siłowe i symulacje MD, ale metody oparte na różnego typu statystycznych modelach oddziaływań i używające różnorodnych technik próbkowania przestrzeni konformacyjnej. Dziś, dzięki rewolucyjnym osiągnięciom sztucznej inteligencji (AI) w przewidywaniu struktur białek, otwierają się zupełnie nowe możliwości modelowania wieloskalowego. Wykorzystanie AI, a zwłaszcza uczenia maszynowego, do wydajnego definiowania potencjałów statystycznych pozwala na modelowanie nie tylko białek, ale również innych biomolekuł.

Warto też zauważyć, że symulacje gruboziarniste przeprowadzone metodą Monte Carlo (z lokalnymi modyfikacjami modelowanej struktury) dostarczają równie dobrego (przybliżonego) obrazu dynamiki dużych zmian konformacyjnych jak ten uzyskiwany metodą dynamiki molekularnej.

W pracach A1 i A2 badano proces powstawania i elastycznych własności włókien celulozowych. W pracy A1 użyto pełnoatomowych symulacji MD do zbadania oddziaływań molekularnych w mikrowłóknach, w szczególności ich lokalnej ruchliwości. Praca pozwoliła określić jaki jest łatwo dostępny zakres modelowania włókien celulozowych z zastosowaniem klasycznych metod MD. Pozwoliło to wyznaczyć potrzebne parametry do zaprojektowania nowego wariantu metody MARTINI, umożliwiającego symulacje większych włókien opisanych w pracy A2. Zaproponowany model CG celulozy umożliwia uwzględnienie efektów rozpuszczalnika i modelowanie oddziaływań włókien z innymi molekułami dla których istnieją już parametry w modelu MARTINI. Ten nowy model włókien jest z powodzeniem wykorzystywany przez innych badaczy.

W pracy A3 zaprojektowano gruboziarnisty model polisacharydów i opracowano algorytm umożliwiający symulacje oddziaływań białek z sacharydami. Białka traktowane są jako częściowo elastyczne struktury opisane położeniami węgli alfa, podczas gdy w polisacharydach monomery cukrowe reprezentowane są jako pojedyncze pseudo-atomy. Pokazano, że taki model CG umożliwia symulacje MD zgodne z wynikami otrzymanymi z zastosowaniem symulacji MD w reprezentacji pełnoatomowej dla badanych układów. Otwiera to możliwość swobodnego dokowania giętkich biomolekuł do częściowo giętkich struktur białka.



W pracy A4 opisano symulacje dużych zmian konformacyjnych długich włókien celulozowych. Zastosowano ciekawe podejście wieloskalowe, w którym pełnoatomowe symulacje MD zostały wykorzystane do zidentyfikowania najbardziej ruchliwych fragmentów i wyznaczenia odpowiednich potencjałów dla modeli gruboziarnistych.

W pracy A5 pokazano jak uzyskane metodami doświadczalnymi fragmentaryczne dane dotyczące elastyczności mogą być wykorzystane do zdefiniowania modelu oddziaływań umożliwiającego wydajne symulacje własności elastycznych CG modeli dużych włókien, czy dużych agregatów białkowych. Wykazano ilościową zgodność tej metody ze znanymi danymi doświadczalnymi, czy z symulacjami atomowymi w dostępnych dla nich przedziałach czasowych. Zaproponowane strategie symulacji dużych układów biologicznych mogą być alternatywą dla zaawansowanych modeli sieci elastycznych (Elastic Network Model i pochodne modele), lub ich uzupełnieniem.

Wielu badaczy zajmujących się biologią molekularną z oczywistych względów poświęciło dużo uwagi badaniom nad strukturą, mechanizmem działania i zmiennością ewolucyjną koronawirusa SARS-CoV-2. Dość szybko ustalono, że białko kolca wirusa (Spike protein) odgrywa główną rolę w transmisji kodu genetycznego wirusa do zaatakowanych komórek. Konieczne stało się jak najszybsze opisanie tego procesu na poziomie molekularnym. Dr Poma wziął udział w badaniach doświadczalnych białka kolca. Wykorzystał też opracowane wcześniej techniki modelowania molekularnego. Udało mu się scharakteryzować właściwości energetyczne wybranych konformacji białka kolca. Może to mieć znaczenie dla dalszych badań biomedycznych choroby COVID-19 przenoszonej przez koronawirus SARS-CoV-2 i jego mutacje. Wyniki opisano w pracach A6 i A7.

Metody modelowania zaprojektowane przez dr. Adolfo Poma były też wykorzystane do symulacji protofilamentów, będących stadium pośrednim formowania się włókien amyloidowych. Prawdopodobnie takie oligomeryczne protofilamenty mogą być głównym czynnikiem wywołującym chorobę Alzheimera. Wyniki tych badań opisano w pracy A8.

Prace A1-A8 dokumentujące osiągnięcie naukowe dr. Adolfo Maximo Poma Bernaola pokazują dobrze przemyślany i skutecznie realizowany plan stworzenia wydajnej metody symulowania złożonych procesów zachodzących w dużych układach biologicznych. Biomolekuły i ich kompleksy były modelowane z wykorzystaniem różnych reprezentacji badanych struktur i różnych modeli oddziaływań, od klasycznych pól siłowych dynamiki molekularnej, po uproszczone modele, oparte na obserwacjach doświadczalnych, w szczególności na danych strukturalnych. Opisane w publikacjach A1-A8 zastosowania takiego wieloskalowego podejścia pokazuje jego przydatność dla wielu zadań badawczych biologii molekularnej i bioinżynierii. Osiągnięcie habilitacyjne oceniam wysoko i uważam, że społeczność naukowa korzystałaby częściej z zaproponowanych sposobów symulacji biomolekuł, gdyby odpowiednie oprogramowanie było też rozpowszechniane w postaci ogólnie-dostępnych serwerów internetowych.

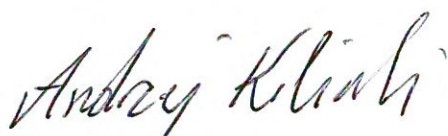
**Całokształt aktywności naukowej** dr. Adolfo Poma oceniam również bardzo wysoko. Po uzyskaniu stopnia doktora i po odbyciu stażu podoktorskim poszerzał on swoją wiedzę pracując w renomowanych grupach badawczych. Kierował też pracami małych grup badawczych. O jego aktywności naukowej i wysokim poziomie merytorycznym prowadzonych badań świadczy znaczna liczba publikacji naukowych. Oprócz ośmiu prac prezentujących osiągnięcie habilitacyjne opublikował on, po uzyskaniu stopnia doktora, 12 innych prac w dobrych czasopismach naukowych. Jest też współautorem rozdziału w monografii wydawnictwa Springer. Większość publikacji dr. Adolfo Poma dotyczyła zaawansowanego modelowania układów biologicznych, również z wykorzystaniem modeli gruboziarnistych. Według Web of Sciences jego prace były cytowane przez



innych badaczy około 750 razy. Liczba cytowań raportowana przez Google Scholar to około 1500, przy czym liczba ta uwzględnia też autocytowania oraz cytowania w materiałach konferencyjnych, czy też w rozprawach doktorskich, itp. Dla kogoś kto uzyskał stopień doktora przed mniej więcej 13-tu laty to przyzwoity wynik, świadczący o tym, że dr Poma jest aktywny naukowo i zajmuje się badaniami ważnymi dla społeczności naukowej. Swoje prace dr Poma prezentował też wiele razy w formie zaproszonych wykładów na seminariach i konferencjach naukowych. Wygłosił też kilka specjalistycznych wykładów dla doktorantów.

Dr Adolfo Maximo Poma Bernaola recenzował parędziesiąt prac przysyłanych do dobrych i bardzo dobrych czasopism. Oceniał też projekty grantowe, co jest dodatkowym potwierdzeniem uznania dla jego wiedzy eksperckiej. Dr Adolfo Poma wykazał się też umiejętnością zdobywania funduszy na swoje badania. Kierował dwoma projektami grantowymi finansowanymi przez Narodowe Centrum Nauki (SONATA-11 lata 2018-2022, oraz OPUS-23 lata 2023-2027, projekt w trakcie realizacji). Jego badania były też nagradzane przez instytucje naukowe w których pracował. Uważam, że dr Poma jest dobrze przygotowany do samodzielnej działalności naukowej.

Po zapoznaniu się z dokumentacją prezentowanego osiągnięcia naukowego, oraz z całokształtem aktywności naukowej dr. Adolfo Maximo Poma Bernaola uważam, że w pełni spełnia on wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 20 lipca 2018r. - Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce), stawiane ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego. Jestem też przekonany, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe *„Symulacje dynamiki molekularnej dużych zmian konformacyjnych biomolekuł: Procesy samoskładania i nanomechanika białek w zastosowaniach w badaniach chorób SARS-CoV-2 i Alzheimerera”* stanowi znaczący wkład w rozwój nauk inżynieryjno-technicznych, dyscypliny inżynieria biomedyczna. Popieram więc wniosek o nadanie panu doktorowi Adolfo Maximo Poma Bernaola stopnia doktora habilitowanego.



Prof. Dr hab. Andrzej Koliński