

dr hab. inż. Tomasz Żok  
Politechnika Poznańska  
Wydział Informatyki i Telekomunikacji  
Instytut Informatyki

## **Recenzja osiągnięcia naukowego dr Adolfo Maximo Poma Bernaola w związku z prowadzonym postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego**

**Symulacje dynamiki molekularnej dużych zmian konformacyjnych biomolekuł:  
Procesy samoskładania i nanomechanika białek w zastosowaniach w badaniu  
chorób SARS-CoV-2 i Alzheimer**

10.06.2024

Niniejsza recenzja została przygotowana w odpowiedzi na pismo Sekretarza Rady Naukowej Instytutu Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk (IPPT PAN), Pana prof. dr hab. inż. Zbigniewa Ranachowskiego, z dnia 8 kwietnia 2024 roku, w związku z postępowaniem habilitacyjnym dr Adolfo Maximo Poma Bernaola.

Habilitant jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biosystemów i Materii Miękkiej w IPPT PAN. Tytuł magistra fizyki uzyskał na State University of Campinas, São Paulo, Brazylia, w 2007 roku, natomiast dyplom doktora nauk przyrodniczych w dyscyplinie fizyka uzyskał na Johannes Gutenberg University, Mainz, Niemcy, w 2011 roku.

### **Opis osiągnięcia naukowego**

Przedłożone osiągnięcie naukowe obejmuje cykl ośmiu tematycznie powiązanych artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Każdy z tych artykułów, w roku swojej publikacji, został wpisany na listę zgodnie z przepisami art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku. Każdy artykuł został przypisany do dyscypliny inżynierii biomedycznej, w której Habilitant ubiega się o nadanie stopnia.

Wszystkie artykuły z tego cyklu są pracami wieloautorskimi, z liczbą autorów od 3 do 5. W czterech publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem, a w pozostałych czterech jego nazwisko widnieje na ostatniej pozycji. We wszystkich artykułach jest również oznaczony jako autor korespondencyjny. Na podstawie oświadczeń współautorów oraz notek "Author Contribution" w artykułach, gdzie były one zamieszczone, stwierdzam, że wkład Habilitanta w powstanie tych prac był znaczący.

Artykuły z tego cyklu zostały opublikowane w latach 2015-2022. Z wyjątkiem najnowszych trzech prac z lat 2021-2022, pozostałe artykuły zostały już kilkadziesiąt razy cytowane. Czasopisma, w których publikowano te artykuły, są wysoko cenione i posiadają wysoki współczynnik wpływu (Impact Factor).

## Ocena osiągnięcia naukowego

Na przedstawiony cykl składają się następujące prace:

**[A1] Thu, T. T. M., Moreira, R. A., Weber, S. A., Poma, A. B. (2022). Molecular Insight into the Self-Assembly Process of Cellulose I $\beta$  Microfibril. International Journal of Molecular Sciences, 23(15), 8505. DOI:10.3390/ijms23158505**

W pracy zbadano proces samoorganizacji mikrowłókien celulozy I $\beta$  na poziomie molekularnym za pomocą symulacji dynamiki molekularnej (MD). Celem jest zrozumienie interakcji między oligomerami  $\beta$ -D-glukozy a mikrowłóknami celulozy I $\beta$ , istotnych dla biosyntezy celulozy i wstępnej obróbki biomasy. Badania koncentrują się na preferencjach wiązania oligomerów do różnych krystalicznych powierzchni mikrowłókien, uwzględniając wpływ oddziaływań hydrofobowych i hydrofilowych oraz rolę wiązań wodorowych.

**[A2] Moreira, R. A., Weber, S. A., Poma, A. B. (2022). Martini 3 Model of cellulose microfibrils: on the route to capture large conformational changes of polysaccharides. Molecules, 27(3), 976. DOI: 10.3390/molecules27030976**

Artykuł przedstawia rozwój gruboziarnistego modelu Martini 3 (CG) dla mikrowłókien celulozowych, mającego na celu uchwycenie dużych zmian konformacyjnych w polisacharydach. Badanie koncentruje się na trzech strukturach celulozy: I $\alpha$ , I $\beta$  i II. Autorzy wykorzystują symulacje dynamiki molekularnej (MD) wszystkich atomów do generowania struktur początkowych i walidacji modelu CG. Model CG stosuje więzy harmoniczne i pole sił Martini 3 do opisu wewnętrznej struktury łańcuchów celulozy. Proces parametryzacji obejmuje mapowanie centrów atomowych na kulki CG i optymalizację parametrów interakcji w celu odtworzenia cech strukturalnych obserwowanych w symulacjach MD wszystkich atomów. Model CG skutecznie

odzworowuje właściwości strukturalne i stabilność termiczną włókien celulozy, co czyni go odpowiednim do badania dużych zmian konformacyjnych i interakcji z innymi biomolekułami w środowisku wodnym. Badanie wskazuje, że model Martini 3 może być dalej ulepszany dla większych zmian konformacyjnych poprzez włączenie potencjałów podobnych do Go.

**[A3] Poma, A. B., Chwastyk, M., Cieplak, M. (2015). Polysaccharide–protein complexes in a coarse-grained model. The Journal of Physical Chemistry B, 119(36), 12028–12041. DOI:10.1021/acs.jpcb.5b06141**

W pracy przedstawiono dwa modele gruboziarniste (CG) dla trzech heksoz: celulozy, mannoheksozy i amyloheksozy, w celu zbadania ich interakcji z białkami. Pierwszy model opiera się na środkach masy (CM) monomerów, natomiast drugi na atomach C4. Model oparty na atomach C4 okazał się bardziej precyzyjny i odpowiedni do badania tych interakcji.

Efektywne stałe sztywności dla obu modeli określono przy użyciu symulacji wszystkich atomów oraz dwóch metod statystycznych: Inwersji Boltzmanna (BI) i podejścia opartego na energii (EB). Wyniki wykazały spójność między obiema metodami, jednak metoda EB lepiej pasowała do danych eksperymentalnych.

Analiza oddziaływań niewiążących, przy użyciu potencjałów Lennarda-Jonesa, wykazała, że wiązania wodorowe w polisacharydach są silniejsze niż w białkach. Energie kontaktu między atomami C4 a  $\alpha$ -C w kompleksach katalitycznych heksoza-Man5B były znacznie wyższe niż w białkowych wiązaniach wodorowych. Modele CG zweryfikowano za pomocą badań wszystkich atomów, co potwierdziło zgodność w dynamice fluktuacyjnej.

Badania podkreślają znaczenie modeli CG w analizie dużych biosystemów, oferując ujednolicone ramy dla interakcji polisacharyd-białko. Wyniki sugerują, że stereochemia heksoz wpływa na parametry CG, a model oparty na C4 daje większą precyzję. Wykazano, że modele CG skutecznie opisują istotną dynamikę kompleksów polisacharyd-białko, ułatwiając symulacje w dłuższej skali czasowej.

**[A4] Poma, A. B., Chwastyk, M., Cieplak, M. (2016). Coarse-grained model of the native cellulose I $\alpha$  and the transformation pathways to the I $\beta$  allomorph. Cellulose, 23(3), 1573-1591. Impact Factor: 6.121, DOI:10.1007/s10570-016-0903-4**

W pracy przedstawiono gruboziarnisty model (CG) opisujący krystaliczne formy celulozy I $\alpha$  i I $\beta$  oraz ścieżki ich transformacji. Autorzy wykorzystują symulacje dynamiki molekularnej (MD) dla wszystkich atomów w celu uzyskania efektywnych parametrów dla modelu CG, w którym monomery glukozy są reprezentowane przez atomy C4. Do wyznaczenia parametrów zastosowano dwie metody, inwersję Boltzmanna (BI) i podejście oparte na energii (EB). Badanie wykazało, że podczas gdy parametry związane ze

szttywnością są podobne dla obu allomorfów, oddziaływania niezwiązane różnią się, co prowadzi do niższej energii i energii swobodnej dla  $I\beta$  w porównaniu z  $I\alpha$ .

Model CG jest testowany w porównaniu z symulacjami wszystkich atomów, wykazując dobrą zgodność właściwości strukturalnych i funkcji rozkładu promieniowego (RDF) obu allomorfów. Model jest następnie wykorzystywany do badania transformacji fazowej między  $I\alpha$  i  $I\beta$ , ujawniając, że konwersja obejmuje amorficzne stany przejściowe. W badaniu zbadano również współistnienie regionów  $I\alpha$  i  $I\beta$  w obrębie włókna celulozy, wykazując płynne przejście między tymi dwiema formami.

Podkreślono wydajność modelu CG, umożliwiając badanie reorganizacji strukturalnej na dużą skalę i procesów w długiej skali czasowej, które są niepraktyczne obliczeniowo w przypadku symulacji wszystkich atomów. Wyniki potwierdzają, że  $I\beta$  jest bardziej stabilny niż  $I\alpha$ , zarówno pod względem potencjału, jak i energii swobodnej.

**[A5] Poma, A. B., Chwastyk, M., Cieplak, M. (2017). Elastic moduli of biological fibers in a coarse-grained model: Crystalline cellulose and  $\beta$ -amyloids. Physical Chemistry Chemical Physics, 19(41), 28195-28206. DOI:10.1039/C7CP05269C**

W pracy zbadano właściwości mechaniczne mikrowłókien celulozowych i  $\beta$ -amyloidowych za pomocą modelu gruboziarnistego (CG) opartego na strukturze. Analizowano odpowiedź mechaniczną na rozciąganie i odkształcenia wgłębne, koncentrując się na modułach sprężystości: wzdłużnym ( $Y_L$ ), poprzecznym ( $Y_T$ ) oraz rozciągania ( $S$ , *shear*). Model CG został zweryfikowany za pomocą danych eksperymentalnych i symulacji wszystkich atomów, wykazując spójność wyników.

Dla celulozy badanie wykazało znaczną anizotropię –  $Y_L$  jest około 20 razy większe niż  $Y_T$  (140 GPa vs. 7 GPa), co przypisano zaangażowaniu wiązań kowalencyjnych w rozciąganie. Natomiast  $\beta$ -amyloid wykazuje odwrotną anizotropię –  $Y_L$  stanowi około połowy  $Y_T$  w przypadku symetrii potrójnej (3 GPa vs. 7 GPa) oraz jeszcze bardziej wyraźnie w przypadku symetrii podwójnej (1,6 GPa vs. 21 GPa). Moduł rozciągania  $S$  wynosi 3,0 GPa dla celulozy, a dla  $\beta$ -amyloidu 1,2 GPa przy symetrii potrójnej i 0,6 GPa przy symetrii podwójnej.

Badanie podkreśla, że anizotropia w celulozie wynika z rozciągania wiązań kowalencyjnych, podczas gdy w  $\beta$ -amyloidzie jest spowodowana deformacjami sieci wiązań wodorowych. Model CG oferuje ujednolicone podejście do obliczania wszystkich stałych sprężystości, dostarczając wglądu w procesy deformacji tych włókien.

**[A6] Moreira, R. A., Chwastyk, M., Baker, J. L., Guzman, H. V., Poma, A. B. (2020). Quantitative determination of mechanical stability in the novel coronavirus spike protein. *Nanoscale*, 12(31), 16409-16413. DOI:10.1039/D0NR03969A**

Artykuł bada mechaniczną stabilność białka spike (S) wirusa SARS-CoV-2 (CoV2) w porównaniu z białkiem spike wirusa SARS-CoV (CoV1) z 2002 roku. Celem badania jest zrozumienie zwiększonego rozprzestrzeniania się COVID-19 poprzez analizę domeny wiążącej receptor (RBD) białka kolca. Korzystając z symulacji dynamiki molekularnej i modeli nanomechanicznych, autorzy odkryli, że RBD CoV2 wykazuje większą stabilność mechaniczną niż RBD CoV1, z siłami zrywającymi wynoszącymi odpowiednio 250 pN i 200 pN. Zwiększoną stabilność przypisano różnicom strukturalnym i dodatkowym kontaktom stabilizującym w RBD CoV2. Badanie sugeruje, że te właściwości mechaniczne mogą ułatwiać przyłączanie się wirusa, fuzję i wnikanie do komórek gospodarza, przyczyniając się do większej zdolności przenoszenia COVID-19. Odkrycia te wskazują na potencjalne cele dla projektowania leków przeciwwirusowych mających na celu destabilizację RBD w celu zahamowania wnikania wirusa.

**[A7] Moreira, R. A., Guzman, H. V., Boopathi, S., Baker, J. L., Poma, A. J. . B. (2020). Characterization of structural and energetic differences between conformations of the SARS-CoV-2 spike protein. *Materials*, 13(23), 5362. DOI:10.3390/ma13235362**

Badanie koncentruje się na stabilności strukturalnej i różnicach energetycznych różnych konformacji białka kolca SARS-CoV-2, kluczowego dla zdolności wirusa do wiązania się z receptorem ACE2 i wnikania do komórek. Wykorzystując metody obliczeniowe, takie jak symulacje dynamiki molekularnej (MD) i obliczenia Poissona-Boltzmanna (PB), analizowano stabilność i profile energetyczne trzech konformacji białka kolca: wszystkie domeny wiążące receptor (RBD) w dół (3down), jedna RBD w górę (1up2down) oraz dwie RBD w górę (2up1down).

**[A8] Poma, A. B., Thu, T. T. M., Tri, L. T. M., Nguyen, H. L., Li, M. S. (2021). Nanomechanical stability of A $\beta$  tetramers and fibril-like structures: molecular dynamics simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 125(28), 7628-7637. DOI:10.1021/acs.jpcb.1c02322**

Badanie dotyczy stabilności nanomechanicznej tetramerów amyloidu beta (A $\beta$ ) oraz struktur przypominających włókna, które są związane z chorobą Alzheimera (AD) i innymi zaburzeniami neurodegeneracyjnymi. Wykorzystano modele gruboziarniste (CG) oraz symulacje dynamiki molekularnej (MD) do analizy właściwości mechanicznych tych agregatów A $\beta$ . Głównym celem jest zrozumienie, jak stabilność mechaniczna zmienia się w trakcie procesu zwłóknienia i jej potencjalny wpływ na toksyczność komórkową.

## **Podsumowanie**

Powyższe publikacje skupiają się na gruboziarnistym modelowaniu i symulacjach molekularnych, szczególnie w kontekście badań nad celulozą oraz białkami strukturalnymi i enzymatycznymi. Zawierają one dogłębne analizy dotyczące agregacji do postaci włókien oraz wytrzymałości mechanicznej i stabilności strukturalnej białek wirusa SARS-CoV-2. Wyniki tych badań dostarczają cennych informacji na temat różnic energetycznych i stabilności konformacji białek SARS-CoV-2, co ma kluczowe znaczenie dla opracowywania nowych metod terapeutycznych i lepszego zrozumienia właściwości mechanicznych systemów biologicznych, takich jak oligomery i włókna.

Stwierdzam, że cykl publikacji stanowi tematycznie połączony zbiór artykułów naukowych, z których każdy wnosi unikalny wkład w rozwój metod gruboziarnistego modelowania i symulacji molekularnych. Razem tworzą one znaczący postęp w dziedzinie inżynierii biomedycznej. Zestaw tych publikacji spełnia kryteria osiągnięcia naukowego zgodnie z art. 219 ust. 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku.

## **Ocena całościowego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego**

Dorobek publikacyjny dra Adolfa Maximo Pomy Bernaoli, z wyłączeniem 8 prac składających się na zgłoszone osiągnięcie naukowe, obejmuje 21 publikacji: 1 rozdział w monografii międzynarodowej, 12 artykułów w czasopismach naukowych, 1 artykuł wstępny (Editorial) oraz 7 materiałów konferencyjnych. Warto podkreślić, że jego artykuły ukazały się w renomowanych periodykach, takich jak Nature Communications (IF2022 = 17,694) i Nano Letters (IF2022 = 12,262). Od 2012 roku, czyli od daty najstarszej publikacji, średnia roczna liczba jego publikacji wynosi 2-3. Szczególnie intensywny wzrost aktywności publikacyjnej odnotowano od 2015 roku, zwłaszcza od momentu objęcia przez dra Pomę funkcji kierownika grupy badawczej, co świadczy o jego dojrzałości naukowej.

W swoim wniosku dr Poma opisuje ścieżkę naukową, rozpoczynając od pracy jako stażysta naukowy na Uniwersytecie "La Sapienza" w Rzymie, gdzie prowadził symulacje molekularne ab initio. Następnie pracował jako adiunkt w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk, gdzie opracował modele do badania zmian konformacyjnych w układach biomolekularnych. Został mianowany kierownikiem grupy badawczej w Międzynarodowym Centrum Badań Innowacyjnych Biomateriałów, gdzie jego prace nad nanomechaniką oddziaływania wirus-komórka w kontekście SARS-CoV-2 zostały opublikowane w Nature Communications. To wszystko dowodzi jego istotnej aktywności naukowej w różnych instytucjach.



Działalność dydaktyczna dra Pomy nie jest znacząca, co jest zrozumiałe, biorąc pod uwagę jego pracę w instytucie badawczym, a nie na uczelni. Tym bardziej warto docenić jego inicjatywę w prowadzeniu kursów dla doktorantów i organizowaniu seminariów.

Dr Poma regularnie prezentuje swoje wyniki badań, wygłaszając prelekcje lub prezentując plakaty naukowe średnio kilka razy w roku. Część tych wystąpień miała miejsce na krajowych seminariach, ale nie zabrakło także prezentacji na istotnych konferencjach zagranicznych, takich jak spotkanie American Physical Society.

Za swoje osiągnięcia naukowe dr Poma otrzymał kilka nagród na szczeblu lokalnym. Ważniejsze jednak jest zdobycie finansowania trzech projektów w konkursach, choć z jednego się wycofano (wniosek nie zawiera szczegółów tej decyzji). Szczególnie godne uwagi jest prowadzenie projektu NCN OPUS w 23 edycji, gdzie wskaźnik sukcesu wynosił tylko 13%. Ponadto, dr Poma został ekspertem NCN na lata 2022-2025, COST-Actions w 2022 roku oraz National University of San Marcos (UNMSM) w Peru od 2017 roku.

Na koniec warto dodać, że dr Poma jest aktywnym członkiem globalnej społeczności naukowej. Wykonał ponad 170 recenzji artykułów naukowych dla różnych periodyków i pełni rolę edytora w trzech czasopismach naukowych. Jego uznanie potwierdzają także dane naukometryczne: 826 cytowań według Web of Science, 1507 cytowań według Scopus oraz indeks Hirscha wynoszący 16.

## Konkluzja

Biorąc pod uwagę pozytywną ocenę osiągnięcia naukowego dr. Adolfo Maximo Pomy Bernaoli, w postaci cyklu powiązanych tematycznie publikacji pt. "Symulacje dynamiki molekularnej dużych zmian konformacyjnych biomolekuł: Procesy samoskładania i nanomechanika białek w zastosowaniach w badaniu chorób SARS-CoV-2 i Alzheimer", stwierdzam, że dr Poma spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

**W związku z powyższym, popieram wniosek o nadanie Panu dr Adolfo Maximowi Poma Bernaoli stopnia doktora habilitowanego nauk inżynierijsko-technicznych w dyscyplinie inżynieria biomedyczna.**

Tomasz Żółc

