



Wrocław, 08. 03. 2023 r.

dr hab. Jarosław J. Panek, prof. UWr  
Wydział Chemii UWr

## Recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Sabinie Podlewskiej

Działając na podstawie powierzenia mi w dniu 28 listopada 2022 r. przez Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego roli recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr Sabinie Podlewskiej, przedkładam poniższą recenzję dorobku naukowego Habilitantki. Recenzję rozpoczyna analiza osiągnięcia naukowego zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm. – dalej: Ustawy), a w następnej kolejności omówione zostaną inne elementy dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego składające się na całokształt działalności Habilitantki.

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe to jedenaście prac wieloautorskich, w tym jedna praca przeglądowa, opublikowanych w latach 2017 – 2022. Dane bibliometryczne nie są podstawą oceny osiągnięcia naukowego i mają jedynie znaczenie pomocnicze, ale chcę podkreślić, że Habilitantka przedstawia do oceny publikacje w czasopismach bardzo dobrze dopasowanych do profilu swej działalności i dające szansę na szeroki odbiór jej badań (np. *J. Med. Chem.*, *J. Chem. Inf. Model.*, *Int. J. Mol. Sci.*). Dominujący motyw osiągnięcia naukowego dr Podlewskiej to badania *in silico* szeregu białek (receptory serotoniny, receptory opioidowe, białka GPCR) i ich ligandów, zwłaszcza przy użyciu metod uczenia maszynowego, dokowania i dynamiki molekularnej. Zdefiniowany przez samą autorkę wniosku cel badawczy jest dość szeroki – opracowanie protokołów oraz narzędzi obliczeniowych mających przyspieszyć poszukiwania nowych potencjalnych substancji terapeutycznych i ulepszyć efektywność tych poszukiwań. Cel ten jest następnie podzielony na siedem szczegółowych zadań badawczych. Ich ogląd pokazuje, że przedstawione **osiągnięcie naukowe** nie jest zbiorem monotematycznym, ale **wykazuje powiązanie tematyczne między publikacjami spełniając tym samym przesłankę zapisaną w art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b Ustawy**. Z uwagi na szerokość założonego celu naukowego można odnieść wrażenie, że przedstawione prace kontynuują linię badawczą rozpoczętą jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora, lecz głębsze przyjrzenie się zawartości publikacji Habilitantki pozwala dostrzec elementy nowe, wykraczające poza wcześniejsze dokonania, i **stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny**.



Przy opisywaniu prac składających się na osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku dr Podlewskiej można przyjąć albo klucz chronologiczny albo tematyczny, zgodnie z podziałem na cząstkowe cele badawcze zaproponowanym przez Habilitantkę. Ten drugi wariant pozwala na lepsze uporządkowanie wypowiedzi (recenzji), ze względu na wspomnianą wcześniej różnorodność podejmowanej tematyki; takie więc podejście zostanie zastosowane poniżej.

Nadrzędny cel badawczy – stworzenie nowych narzędzi obliczeniowych dla potrzeb projektowania leków – wymaga wiarygodnych zbiorów danych do testowania tych narzędzi. Temu celowi poświęcona jest praca H4, w której dr Podlewska jest autorką korespondencyjną. Jest też autorką koncepcji badań oraz opracowała szczegółowo wyniki dla wstępnego zbioru danych. Ta praca dowodzi tego, że Kandydatka potrafi zaproponować sposób realizacji zadania badawczego, sprawdzić wstępnie zasadność swego podejścia i koordynować prace większego zespołu. Praca H4 zawiera też informację o tym, że dr Podlewska uzyskała wsparcie Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (program START, laureatka w 2019 r.) – nie mogłem znaleźć tej informacji w autoreferacie czy spisie osiągnięć. Jest to o tyle istotne, że większość wyróżnień wspomnianych przez Habilitantkę w dokumentacji dotyczy okresu przed uzyskaniem stopnia doktora, zaś uzyskanie stypendium FNP jest dokonaniem niedawnym. Wracając do wątku naukowego wspomnę, że w tej pracy cenna jest dla mnie zwłaszcza Tabela 3 podsumowująca wady i zalety metod podziału na zbiory treningowy i testowy, a cała praca pokazuje wielki wysiłek włożony przez zespół badaczy w sporządzenie zbiorów danych i ocenę ich przydatności w badaniach protokołów wirtualnego screeningu.

Czy istniejące biblioteki struktur można wykorzystać do stworzenia nowych, celowanych na dany receptor? Na to pytanie odpowiedź twierdzącą daje praca H1, w której wykorzystano algorytmy uczenia maszynowego do wyselekcjonowania odpowiednich fragmentów, utworzenia biblioteki ich kombinacji i wreszcie oceny jakości uzyskanych bibliotek. Znacząca rola Habilitantki w tej pracy jest potwierdzona faktem pierwszego miejsca na liście autorów. Praca przedstawia szczegółowo odpowiedni protokół, a wytworzone biblioteki zostały publicznie udostępnione, co jest bardzo dobrym standardem, coraz częściej spotykanym i wartym upowszechnienia.

Poszukiwanie nowych ligandów dla receptorów serotoninowych to temat prac H2 i H8, przy czym praca H2 jest szczególnie ciekawa, bo łączy komponent doświadczalny i obliczeniowy; praca H8 jest czysto obliczeniowa. Zastosowane metodologie to nie tylko analiza chemoinformatyczna, ale też dokowanie molekularne, w którego przeprowadzeniu uczestniczyła Habilitantka. Elastyczność w wyborze potrzebnych metod badawczych i umiejętność ich zastosowania to ważne cechy, których posiadanie w świetle tych prac i deklaracji o wkładzie autorskim dr Podlewska udowodniła.



Szerszą klasą białek, do której należą receptory serotoninowe, są białka receptorowe sprzężone z białkiem G, określane jako GPCR. Cztery grupy białek GPCR zostały zbadane pod kątem wpływu mutacji na ich właściwości, czego efektem jest praca H3. Choć również jest to praca czysto obliczeniowa, oparta jest na szczegółowym przeglądzie literaturowym dostępnych struktur kompleksów białko-ligand. Tej żmudnej pracy oraz zaproponowania protokołu wyznaczenia wpływu mutacji punktowej na parę białko-ligand podjęła się dr Podlewska. Waga pracy H3 polega nie tylko na samym protokole obliczeniowym, ale też na dużej skali podjętego przeszukania i modelowania, dzięki czemu autorzy mogli przedstawić bardzo obszerne konkluzje i rekomendacje.

Praca oznaczona kodem H5 to cenny wkład Habilitantki (autorki korespondencyjnej, pomysłodawczyni, wykonawczyni wielu fragmentów badań i koordynatorki projektu) w optymalizację procesu wirtualnego screeningu. Z uwagi na koszt obliczeniowy użycie dokowania na wstępnych etapach takiego screeningu jest rzadkością, a byłoby natychmiastową wskazówką na zasadność uznania danej struktury za obiecującą. Dlatego uważam, że pomysł nauczania sieci neuronowej przewidywania wyników dokowania na podstawie tylko struktury dwuwymiarowej, a nie reprezentacji przestrzennej, jest bardzo ciekawy i może potencjalnie zostać wykorzystany w znacznie szerszej klasie badań niż te zaprezentowane w pracy H5, która w mojej ocenie jest jedną z bardziej obiecujących co do kierunków dalszego rozwoju naukowego dr Podlewskiej.

Prace H6, H7, H10, H11 łączy wspólna metodologia zastosowana (wśród innych) przez Habilitantkę: dynamika molekularna. Jest to narzędzie nieocenione, lecz z uwagi na jego koszt obliczeniowy (w porównaniu z dokowaniem czy uproszczonymi metodami screeningu) oraz trudną do automatyzacji analizę wyników – jest stosowane dla wybranych układów, nie dla całej biblioteki struktur. Dlatego działania dr Podlewskiej mające na celu automatyzację analizy danych, jak też i sam proces badawczy (dokowanie i symulacje metodą dynamiki molekularnej - MD) uważam za wartościowy wkład w obszar badawczy chemii obliczeniowej i farmacji. Ważną cechą pracy H11 jest komponent doświadczalny – po raz kolejny Habilitantka pokazuje umiejętność pracy w szerokim zespole badaczy i porozumienia co do założonych celów i metod. Waga pracy przeglądowej H10 to zebranie w jednym miejscu informacji o metodach automatyzacji analizy trajektorii MD. Takie artykuły przeglądowe inspirują kolejnych badaczy do prób zastosowania opisanych tam metod, które nie zawsze były w ich zainteresowaniach.

Dr Podlewska zaproponowała też protokół obliczeniowy, przekształcony następnie w zestaw programów udostępniony publicznie w repozytorium GitHub, służący przewidywaniu stabilności metabolicznej (praca H9). Wykonane badania miały na celu nie tylko cel „aplikacyjny” (pomoc dla chemików medycznych projektujących nowe leki i chcących przewidzieć ich los w organizmie), ale



Wydział Chemii UWr  
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław  
tel. +48 71 375 72 24 | +48 71 375 72 46  
makromol.chem.uni.wroc.pl

też zaobserwowanie, które fragmenty cząsteczek były brane pod uwagę przez modele uczenia maszynowego do przewidywania szukanej właściwości. W mojej ocenie jest to ważny element badań nad nauczaniem maszynowym. Nierzadko metody typu sieci neuronowych są uważane za „czarne skrzynki”, których działania nie jesteśmy w stanie kontrolować, tymczasem wniknięcie w sam proces uczenia się przez algorytm – choć niełatwe – daje natychmiastowe wskazanie co do wagi różnych elementów strukturalnych czy matryc, z których złożona jest biblioteka struktur.

**Opisane prace**, choć pokrywają szeroki obszar chemoinformatyki i modelowania molekularnego, są tematycznie zbliżone i stanowią ważny wkład w nasze rozumienie oddziaływań ligand – receptor (zwłaszcza dla białek klasy GCPR). Z tego powodu uważam, że **stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny Nauki Farmaceutyczne**, co dopełnia pozytywnego obrazu osiągnięcia naukowego dr Podlewskiej.

Całokształt dorobku naukowego Habilitantki – sumarycznie czterdzieści artykułów (trzynaście przed uzyskaniem stopnia doktora i dwadzieścia siedem po tym fakcie), rozdział książkowy dotyczący analizy wyników dokowania, oraz liczne prezentacje konferencyjne – świadczy o potencjale rozwojowym Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego. Szczególnie ważne są liczne publikacje po uzyskaniu stopnia doktora. Są to publikacje wieloautorskie, także z udziałem zespołów badawczych spoza macierzystych jednostek, co jest pozytywnym sygnałem świadczącym, że Habilitantka ma umiejętności prowadzenia badań w szerszych grupach zadaniowych. Natomiast o tym, że dr Podlewska jest jeszcze na początku budowania swej rozpoznawalności w świecie naukowym świadczy brak wskazanych wystąpień konferencyjnych „na zaproszenie”.

Przebieg kariery naukowej dr Podlewskiej pokazuje w sposób oczywisty związki z uczelniami oraz jednostkami badawczymi Krakowa. Dr Podlewska nie waha się przed zmianą otoczenia badawczego, poszerzając swe kompetencje naukowe (vide tytuły zawodowe nie tylko magistra chemii, ale też matematyki). W przedstawionej mi dokumentacji są wzmianki o stanowiskach co najwyżej asystenta, ale kwerenda internetowa pokazuje aktualny status dr Podlewskiej jako adiunkta w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk wskazując na niedawny awans zawodowy.

Staże poza jednostką macierzystą, zwłaszcza dłuższe wyjazdy typu *post-doc*, są uważane za ważny element życiorysu badacza. Pozwalają na zapoznanie się z innym stylem pracy, potrafią skierować zainteresowania w nowych kierunkach. Habilitantka wskazuje więc w autoreferacie długotrwałą współpracę m. in. z Uniwersytetem w Tromsø, Uniwersytetem w Bari, ETH Zurich, VU Amsterdam, Uniwersytetem w Katanii. Współprace te w większości były zapoczątkowane jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora i następnie kontynuowane. W życiorysie naukowym Habilitantki



nie ma informacji o długotrwałym stażu typu podoktorskiego, ale wśród dłuższych wyjazdów znajdują się dwa czteromiesięczne: wcześniejszy (w ramach grantu ETIUDA, VU Amsterdam, jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora) i niedawny (2021, projekt SONATINA, Uniwersytet w Bari). Zarówno te wyjazdy jak i inne współpracy, także pomiędzy jednostkami krajowymi, owocowały publikacjami, które wzbogacały pracę doktorską oraz wniosek habilitacyjny dr Podlewskiej. **Ustawowa przesłanka o istotnej działalności naukowej w więcej niż jednej uczelni / instytucji naukowej** (art. 219 ust. 1 pkt 3 Ustawy) **jest więc w mojej ocenie spełniona.**

W obecnym modelu finansowania nauki coraz większą rolę odgrywa zdobywanie funduszy na badania ze źródeł zewnętrznych. W tym zakresie Habilitantka prezentuje bardzo dobre umiejętności, kierując pięcioma projektami badawczymi Narodowego Centrum Nauki (od Preludium – 2014 r. aż do OPUS i SONATINA w latach 2018-2022). Dodatkowo dr Podlewska była wykonawczynią w dwunastu projektach finansowanych przez NCN, NCBiR oraz inne instytucje. To dobry zwiastun dla dalszego samodzielnego prowadzenia badań, zarówno w charakterze liderki jak i osoby włączającej się w działania zespołów interdyscyplinarnych.

Sylwetkę kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego uzupełniają informacje o działalności dydaktycznej i organizacyjnej. Działalność dydaktyczna dr Podlewskiej nie jest mocno zróżnicowana: prowadzone zajęcia to wykłady „Wstęp do chemoinformatyki” (rok akademicki 2018/19) oraz „Uczenie maszynowe w projektowaniu leków” (2021/2022 oraz w obecnym roku akademickim wg systemu USOS UJ). Są one kierowane do studentów Wydziału Matematyki i Informatyki. Pewnym wytłumaczeniem małej aktywności dydaktycznej Habilitantki jest zatrudnienie w instytucie badawczym Polskiej Akademii Nauk – zatrudnienie i zajęcia dydaktyczne na Uniwersytecie Jagiellońskim to działalność drugoplanowa. Mam nadzieję, że w przyszłości – m.in. dzięki awansowi naukowemu – dr Podlewska dotrze z szerszą ofertą dydaktyczną także do studentów Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UJ czy też Wydziału Chemii UJ. Działalność popularyzatorska, ważna dla rozwoju samodzielności naukowej, obejmuje jedynie czas studiów doktoranckich (warsztaty matematyczne, pokazy chemiczne). Również działalność organizacyjna jest słabo wyeksponowana i dotyczy okresu studiów doktoranckich, z wyjątkiem udziału jako *Guest Editor* w pracach czasopisma *Molecules* (2022), co również zaliczam do działalności w dużej mierze organizacyjnej.

Podsumowując swą recenzję podkreślam, że w mojej ocenie przedstawione mi do oceny **osiągnięcie naukowe dr Podlewskiej spełnia wymogi art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce** (Dz. U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i **stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny Nauki Farmaceutyczne** dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Ponadto,



## ZESPÓŁ STRUKTURY I DYNAMIKI MAKROUKŁADÓW

Wydział Chemii UWr  
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław  
tel. +48 71 375 72 24 | +48 71 375 72 46  
*makromol.chem.uni.wroc.pl*

moja pozytywna (choć nie pozbawiona krytycznych uwag wskazanych powyżej) ocena całości dorobku dr Podlewskiej, w szczególności istotnej aktywności naukowej (art. 219 ust. 1 pkt 3 Ustawy), pozwala mi na **pozytywną konkluzję recenzji i wnioskowanie o dopuszczenie dr Podlewskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.**

dr hab. Jarosław J. Panek, prof. UWr  
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii