



Wrocław 09.03.2023 r.

dr hab. Aneta Jezierska, prof. UWr  
Uniwersytet Wrocławski  
Wydział Chemii  
ul. F. Joliot-Curie 14  
50-383 Wrocław  
tel.: +48 71 3757 224  
e-mail: aneta.jezierska@uwr.edu.pl

**Ocena dorobku naukowego Pani dr Sabiny Podlewskiej oraz jej osiągnięcia naukowego  
stanowiącego podstawę przewodu habilitacyjnego zatytułowanego  
„Opracowanie narzędzi obliczeniowych opartych o metody uczenia maszynowego  
i ich wykorzystanie w komputerowo wspomaganym projektowaniu leków”  
sporządzona na prośbę  
Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego**

• **Sylwetka naukowa Kandydatki**

Pani dr Sabina Podlewska otrzymała tytuł zawodowy magistra chemii 19 czerwca 2012 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Tematyka pracy magisterskiej dotyczyła ewolucji metod uczenia maszynowego pod kątem ich wykorzystania w metodzie wirtualnego skriningu. Promotorem pracy magisterskiej był Pan dr hab. Andrzej J. Bojarski, prof. IF w tamtym czasie. W listopadzie 2014 r. Pani Doktor otrzymała tytuł zawodowy magistra matematyki na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego. Praca magisterska była zatytułowana: „Modele Markowa w procedurach projektowania substancji aktywnych biologicznie”, a promotorem pracy była Pani dr hab. Marta Tyran-Kamińska. W październiku 2016 r. Habilitantka uzyskała stopień naukowy doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Rozprawa doktorska była zatytułowana: „Development of machine learning-based tools for computer-aided drug design”, a promotorem był Pan Prof. dr hab. Andrzej J. Bojarski. W 2010 r. przez ok. 2 miesiące Pani dr Sabina Podlewska przebywała na stażu w Instytucie Farmakologii PAN w Zakładzie Chemii Leków. Następnie, od października 2010 do marca 2015 roku była



zatrudniona jako pracownik inżynieryjno-techniczny w Instytucie Farmakologii PAN w Zakładzie Chemii Leków. W latach 2018-2021 była zatrudniona na stanowisku asystenta na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Katedrze i Zakładzie Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych. Od kwietnia 2015 r. Habilitantka jest zatrudniona w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Zakładzie Chemii Leków na stanowisku asystenta. W roku 2011 Pani dr Sabina Podlewska spędziła 10 dni na Uniwersytecie w Tromsø w Norwegii. Następnie w latach 2014 i 2015 Pani Doktor wizytowała Uniwersytet w Bari we Włoszech. Wizyty te trwały około jednego tygodnia. W 2015 r. przez 5 dni przebywała na Wydziale Chemii i Stosowanych Nauk Biologicznych, ETH Zürich w Szwajcarii. W latach 2015 i 2016 przebywała na wyjazdach szkoleniowych i stażu naukowym na Wydziale Chemii Wolnego Uniwersytetu w Amsterdamie. Wyjazdy szkoleniowe trwały tydzień, natomiast staż naukowy 4 miesiące. Następnie, po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, Pani dr Sabina Podlewska odbyła 4-miesięczny staż na Uniwersytecie w Bari na Wydziale Farmacji w ramach grantu SONATINA. Należy jednak zauważyć, że Kandydatka nie odbyła długoterminowego stażu naukowego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

#### • Ocena działalności naukowej

Pani dr Sabina Podlewska jest współautorką **40** publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach z tzw. Listy Filadelfijskiej. Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, Kandydatka opublikowała **13** publikacji, natomiast po uzyskaniu stopnia doktora – **27** publikacji. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania (IF) dla wszystkich publikacji wynosi **170,160**, natomiast dla prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej – **53,248**. Jak wynika z informacji naukometrycznych, indeks Hirscha wynosi **11**. Należy również wspomnieć, że Pani dr Sabina Podlewska jest współautorką **rozdziału w książce**. Według danych zamieszczonych w autoreferacie publikacje, w których Habilitantka jest współautorem, były cytowane **343** razy, a **315** bez autocytowań. Są to dane z maja 2022 roku. Porównując dorobek publikacyjny Kandydatki sprzed i po uzyskaniu stopnia doktora, należy zauważyć jego znaczny przyrost. Publikacje naukowe zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak np:



*European Journal of Medicinal Chemistry, Molecules, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Journal of Chemical Information and Modeling, Frontiers in Pharmacology, International Journal of Molecular Sciences*, czy też *Journal of Medicinal Chemistry* (szczegółowe informacje o czasopismach wraz z ich parametrami naukowymi są zawarte w autoreferacie Kandydatki). **Reasumując dorobek naukowy, jak i dane naukowe oceniam pozytywnie.**

W działalności naukowej Kandydatki na uwagę zasługują liczne współprace krajowe, jak i zagraniczne, które w większości zostały udokumentowane wspólnymi publikacjami naukowymi. Jak wynika z informacji zawartych w autoreferacie, Pani dr Sabina Podlewska współpracowała/współpracuje m.in. z Panem Prof. Marcello Leopoldo z Wydziału Farmaceutycznego w Bari, z grupą Pana Prof. Chrisa de Graafa z Wydziału Chemii Wolnego Uniwersytetu w Amsterdamie, z Grupą Uczenia Maszynowego działającą na Wydziale Matematyki i Informatyki Uniwersytetu Jagiellońskiego, z Katedrą Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego CMUJ, z Panem Prof. Emanuele Amata z Uniwersytetu w Katanii (współpraca ta była koordynowana przez Panię: dr Katarzynę Szczepańską oraz Prof. dr hab. Katarzynę Kieć-Kononowicz), z Panem dr hab. Rafałem Kuczerbą, z Panem Prof. dr hab. Ryszardem Przewłockim, z Instytutem Biologii Medycznej PAN w Łodzi, oraz z Panią dr hab. n. farm. prof. nadzw. Iwoną Głowacką z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Rezultaty badań naukowych, Kandydatka prezentowała w formie komunikatów ustnych (**3**), a także posterów na konferencjach krajowych i międzynarodowych (**15**). Były to w większości spotkania w formie online – są to informacje dotyczące aktywności po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Należy zauważyć, że ten element aktywności naukowej, w porównaniu do ilości wystąpień przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora jest znacznie skromniejszy. Nie doszukałam się natomiast w autoreferacie informacji o wykładach na zaproszenie, czy to do innych jednostek naukowych, czy też w ramach konferencji krajowych lub zagranicznych.

Imponujący dorobek posiada Pani dr Sabina Podlewska w pozyskiwaniu funduszy na prowadzenie badań naukowych. W swojej karierze naukowej, jak wskazano w autoreferacie, Habilitantka **kierowała/kieruje 5 projektami badawczymi**. Były/są to:



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

- w latach 2014-2016 – grant PRELUDIUM (otrzymany z Narodowego Centrum Nauki (NCN));

- w latach 2016-2018 – grant HARMONIA (otrzymany z NCN);

- w latach 2015-2016 – grant ETIUDA (otrzymany również z NCN);

- w latach 2018-2021 – grant SONATINA (otrzymany z NCN)

oraz realizowany od 2019 r. grant OPUS (również otrzymany z NCN).

Uczestniczyła/uczestniczy natomiast w 12 projektach badawczych jako wykonawca (szczegóły dotyczące grantów są zawarte w autoreferacie).

**Zaangażowanie w projekty badawcze w roli kierownika, jak również wykonawcy pokazuje bardzo dużą aktywność i skuteczność Kandydatki w pozyskiwaniu środków na prowadzenie badań ze źródeł zewnętrznych – Narodowe Centrum Nauki (NCN).**

Pani dr Sabina Podlewska angażuje się w pracę na rzecz czasopism, pełniąc rolę współedytora, bądź też recenzenta manuskryptów. Należy podkreślić, że pełniła rolę współedytora wydania specjalnego w czasopiśmie *Molecules* (wydawnictwo MDPI). Wydanie specjalne było zatytułowane: „*The Machine Learning Applications in the Discovery of New Bioactive Molecules*”. Według informacji zawartych w autoreferacie, w latach **2017-2022** wykonała **83** recenzje publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak, np.: *Molecules*, *Pharmaceuticals*, *ACS Omega*, *Mathematics*, *Journal of Chemical Information and Modeling*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* (więcej szczegółów wraz z liczbą recenzowanych prac dla każdego z czasopism znajduje się w dokumentacji przewodu habilitacyjnego).

Habilitantka w autoreferacie wskazuje, że również angażuje się w członkostwo w organizacjach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (od 2019 roku) jest członkinią sieci naukowej ERNEST: European Research Network on Signal Transduction.

W przedłożonej dokumentacji habilitacyjnej, Kandydatka wymienia nagrody i wyróżnienia, które otrzymała w czasie studiów magisterskich i doktoranckich. Nie wskazuje natomiast żadnych nagród i wyróżnień uzyskanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Należy jednak docenić starania i sukcesy Habilitantki w pozyskiwaniu środków na



prorowadzenie badań naukowych, gdyż otrzymane granty można potraktować jako wyróżnienie.

#### • Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzacyjnego

Pani dr Sabina Podlewska w ramach dorobku dydaktycznego wskazuje, że w roku akademickim 2021/2022 prowadziła wykład i ćwiczenia dla studiów II stopnia na kierunkach Informatyka i Matematyka. Kurs ten był zatytułowany: „Uczenie maszynowe w projektowaniu leków”. Natomiast w roku akademickim 2018/2019 prowadziła wykład zatytułowany: „Wstęp do cheminformatyki” w ramach kursu dla studentów-doktorantów. Działalność dydaktyczna Habilitantki jest związana z Uniwersytetem Jagiellońskim. Obecnie pełni również rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Pani mgr Agnieszki Wojtuch. A zatem dr Sabina Podlewska posiada wkład w kształcenie młodej kadry naukowej.

Przedstawiona w autoreferacie działalność organizacyjna i popularyzacyjna przypada na okres studiów i studiów doktoranckich Kandydatki. Niestety, w przedłożonej dokumentacji habilitacyjnej nie znalazłam informacji o takich działalnościach po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

#### • Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego

**Na rozprawę habilitacyjną Pani dr Sabiny Podlewskiej składa się 11 publikacji naukowych (opatrzonej odpowiednim komentarzem – 37 stron).** Prace te zostały opublikowane w latach 2017-2022 w czasopismach z tzw. Listy Filadelfijskiej, takich jak: *Journal of Chemical Information and Modeling* (3), *European Journal of Medicinal Chemistry* (1), *Journal of Medicinal Chemistry* (1), *Molecules* (1), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1), *International Journal of Molecular Sciences* (1), *Journal of Cheminformatics* (1), *Frontiers in Pharmacology* (1) i *ACS Chemical Neuroscience* (1). Zakres wartości IF tych czasopism (w roku publikacji) zawiera się w przedziale **2.823-6.205**. Sumaryczny IF prac stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi **53.248**. Zauważyć należy, że wśród prac stanowiących osiągnięcie naukowe nie ma publikacji, gdzie Pani dr Sabina Podlewska byłaby jedynym autorem publikacji naukowej. Wszystkie publikacje (tak w całkowitym dorobku naukowym, jak i stanowiące osiągnięcie naukowe) są wieloautorskie.



W jednej pracy (H10) jest 2 współautorów, w pracy (H9) jest trzech współautorów, w pracy (H1) – 4 współautorów, natomiast w pracach (H6 i H7) jest 5 współautorów, w dwóch pracach jest 6 współautorów (H4, H8), w pracy (H5) jest 7 współautorów, natomiast w pracy (H3) jest 8 współautorów, w pracy (H11) jest 9 współautorów, a w pracy (H2) jest ich 10-ciu.

**Pani dr Sabina Podlewska jest pierwszym autorem w 5 pracach, natomiast autorem do korespondencji również w 5 publikacjach naukowych wchodzących w cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe.** Należy zauważyć, że obecność współautorów w tych pracach prawdopodobnie podyktowana była współpracą na gruncie międzynarodowym i krajowym, a co z tym związane łączeniem metod eksperymentalnych i teoretycznych. Wskazuje to na umiejętność pracy zespołowej wykazywaną przez Kandydatkę. W dokumentacji przewodu habilitacyjnego znalazły się stosowne oświadczenia współautorów publikacji (zostały one udokumentowane w formie płyty CD, która obok manuskryptu wchodzi w skład dokumentacji habilitacyjnej), wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, na podstawie których można wnioskować o wiodącej roli Pani dr Sabiny Podlewskiej w wykonanych badaniach naukowych.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego stanowią spójny cykl, w którym Autorka prezentuje różne narzędzia obliczeniowe oparte o metody uczenia maszynowego i nie tylko (metody dokingu molekularnego, czy też klasycznej dynamiki molekularnej) stosowane w komputerowo wspomaganym projektowaniu leków. Zastosowanie tych narzędzi pokazuje na przykładzie receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCRs), które są najbardziej zróżnicowaną i największą grupą białek w ludzkim genomie. Jak wskazano w autoreferacie, nadrzędnym celem badawczym było opracowanie narzędzi obliczeniowych przyspieszających i zwiększających efektywność podejmowanych działań w poszukiwaniu nowych związków aktywnych biologicznie – potencjalnych terapeutyków. Następnie Kandydatka wskazała siedem szczegółowych zagadnień, które zostały zrealizowane i udokumentowane w publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe. Kandydatka wraz ze współpracownikami, w pracy H4 prezentuje, w jaki sposób konstruuje się referencyjne zbiory danych, a także w jaki sposób ocenia się narzędzia oparte o metody uczenia maszynowego, gdyż ich skuteczność jest czynnikiem istotnym (w przypadku, gdy narzędzia te miałyby mieć zastosowanie w komputerowo wspomaganym projektowaniu



związków aktywnych biologicznie – potencjalnych leków). Właściwościami, które poddano ocenie były: sposób pozyskiwania informacji z bazy danych związków aktywnych biologicznie, reprezentacja związków, sposób w jaki związki podzielono na zbiór treningowy i testowy, wzięto pod uwagę także rodzaj algorytmu uczącego oraz parametr oceniający jakość przewidywanych właściwości. Pod uwagę zostały również wzięte różne parametry aktywności biologicznej badanych związków. Autorzy podkreślają, że zmienną, która miała najbardziej znaczący wpływ na uzyskiwane rezultaty ewaluacji różnych algorytmów uczących był sposób podziału bazy danych na zbiory treningowy i testowy. W pracy zawarte zostały również dane uczące dla 100 receptorów GPCR z klasy A, a także został udostępniony kod źródłowy (<https://github.com/lesniak43/ananas>), który umożliwia wykonanie symulacji, jak te, które Autorzy przedstawili w publikacji. W pracy H1 Autorzy przedstawili sposób projektowania nowych ligandów w oparciu o fragmenty strukturalne uzyskane z metod uczenia maszynowego. Habilitantka wskazuje, że opracowała nowy sposób konstruowania baz danych związków, który wykorzystuje optymalną reprezentację struktur tych związków. Jak opisuje w autoreferacie, metoda ta przekształca zestaw związków o znanej aktywności biologicznej wobec badanego receptora/akceptora do formy tzw. „odcisku palca” podstrukturalnego, a następnie zastosowaniu metod uczenia maszynowego, w celu dalszej optymalizacji. W oparciu o zaproponowany protokół, Habilitantka otrzymała zbiory związków o potencjalnej aktywności wobec 8 białek. Następnie, otrzymane biblioteki zostały poddane ewaluacji pod względem ich aktywności biologicznej wobec określonego celu molekularnego. Co jest bardzo istotne, Autorzy podają, że wstępna ocena zaproponowanych przez nich zbiorów związków potwierdza, że wykazują one wysoką aktywność biologiczną względem testowanych białek. A zatem powstałe zbiory związków stanowią elementy bibliotek celowanych, czyli skupionych wokół optymalizacji struktur aktywnych wobec zdefiniowanego receptora/akceptora. Pani dr Sabina Podlewska i współpracownicy wykazali również, że zastosowanie metod uczenia maszynowego w celu wskazania najlepszych fragmentów strukturalnych w rezultacie daje zasadniczo różne wyniki, niż kiedy stosuje się podejścia struktur uprzywilejowanych. W publikacjach H2 i H8 Autorzy dyskutują wyznaczniki odpowiedniego profilu aktywności i właściwości dla ligandów receptorów serotoninowych. Głównym celem badań było określenie właściwości jakie powinna posiadać



cząsteczka, aby wykazywać aktywność względem receptora 5-HT<sub>7</sub>, przy jednoczesnym braku takiej aktywności względem pozostałych podtypów receptora serotoninowego. Znalezienie związków selektywnych pomiędzy parami receptorów 5-HT<sub>7</sub>-5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>-5HT<sub>1B</sub> uznano za najtrudniejsze. W następnym kroku Autorzy porównali sekwencje aminokwasów badanych receptorów w miejscu wiążącym. Pozwoliło to na znalezienie miejsc, w których znajdują się aminokwasy o różnym charakterze, co mogło stanowić istotne źródło informacji o selektywności. Następnie przygotowano zbiory ligandów odpowiednich dla rozpatrywanych receptorów w oparciu o bazę danych ChEMBL. Kolejnym krokiem było zastosowanie metody dokingu molekularnego do struktur krystalicznych oraz otrzymanych modeli homologicznych badanych białek. W oparciu o uzyskane rezultaty badań *in silico* przeprowadzono procedurę wirtualnego poszukiwania nowych cząsteczek oddziałujących z receptorem 5-HT<sub>7</sub> wykorzystując w tym celu bazę danych ZINC. W oparciu o rezultaty badań uzyskanych metodami teoretycznymi, Autorzy znaleźli 2 związki, które charakteryzowały się powinowactwem do receptora 5-HT<sub>7</sub>. Podobne badania Habilitantka wykonała dla grupy ligandów receptorów serotoninowych, które wykazują niską zasadowość. Autorzy zauważyli dużą różnorodność strukturalną związków wchodzących w skład podzbiorów wykazujących niską zasadowość. W celu uporządkowania danych zastosowano metodę klastrowania. Następnie wykonano dokowanie z wykorzystaniem struktur krystalicznych, a także dla mutantów każdego z badanych białek. Otrzymane rezultaty badań pozwoliły na wskazanie aminokwasów, które znacząco częściej oddziałują z ligandami zasadowymi lub niezasadowymi. W publikacji H3 dr Sabina Podlewska i współpracownicy zaprezentowali rezultaty badań dotyczących mutacji punktowych w aminergicznym receptorze GPCR. Zebrano informacje mutagenetyczne dla grup receptorów serotoninowych, dopaminowych, muskarynowych oraz  $\alpha$ -adrenergicznych. Otrzymany w ten sposób zestaw danych zawierał 5445 wpisów mutant-ligand. Następnie zastosowano procedurę dokowania molekularnego, a uzyskane kompleksy ligand-białko przedstawiono w postaci „fingerprintu” oddziaływań. Jest to element nowości – procedura opracowana przez Habilitantkę do przewidywania efektu mutagenetycznego w przypadku brakujących danych. W oparciu o otrzymane rezultaty badań można zidentyfikować pozycje aminokwasów w miejscu wiążącym białka. Natomiast w oparciu o przedstawiony protokół do





przewidywania efektu mutagenetycznego możliwe jest określenie wpływu mutacji dla związków bardzo różnorodnych strukturalnie. Warto podkreślić, że opracowany i zaprezentowany w publikacji H3 zestaw danych mutagenetycznych można znaleźć w bazie danych GPCRD. W publikacji H5 dr Sabina Podlewska i współautorzy przedstawili metodę do przewidywania rezultatów dokowania molekularnego ze struktury 2D związku chemicznego. Przygotowali zbiory związków uczących dla białek (receptory: 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, M<sub>2</sub>, oraz  $\beta$ 2-adrenergiczny) oraz 4 podtypów cytochromu P450. W następnym kroku wykonali dokowanie molekularne, a otrzymane kompleksy przekształcono do postaci binarnej z wykorzystaniem „fingerprintu IFP”. Uzyskano w ten sposób dane wejściowe do trenowania modelu w oparciu o uczenie maszynowe. W czasie uczenia maszynowego zastosowano 4 algorytmy: regresję logistyczną, perceptron wielowarstwowy (MLP), grafowe sieci konwolucyjne (GCNs), a także sieci grafowe typu EAGCN. Autorzy wskazali, że największą efektywność wykazywały metody GCN i EAGCN. Habilitantka wskazała również aminokwasy dla których przewidywano oddziaływania z ligandami (skrajne sytuacje: najlepsze i najgorsze oddziaływania). Zauważono również, że badane metody największą skuteczność wykazywały w identyfikacji potencjalnych oddziaływań jonowych. Habilitantka wskazuje, że zaletą opracowanej metody jest wysoka skuteczność, a także znacznie krótszy czas obliczeń w porównaniu do klasycznej metody dokowania molekularnego. W publikacjach H6, H7, H10 i H11 dr Sabina Podlewska i współpracownicy przedstawiają nowe narzędzia do automatycznej analizy rezultatów badań otrzymanych w oparciu o klasyczną metodę dynamiki molekularnej. Habilitantka badała serię nieimidazolowych antagonistów receptora histaminowego H<sub>3</sub> w aspekcie ich oddziaływań z cytochromem CYP3A4. Jak wskazuje dr Sabina Podlewska analiza uzyskanych diagramów interakcji nie umożliwiła powiązania danych *in silico* z rezultatami badań *in vitro*. Następnie wyznaczono korelacje pomiędzy częstością oddziaływań badanych związków z konkretnymi aminokwasami CYP3A4, a ich wpływem na aktywność biologiczną tego enzymu. W oparciu o uzyskane wyniki badań, jak wskazują Autorzy, będzie możliwa optymalizacja struktur związków pod kątem ich aktywności względem CYP3A4. Podobne badania dr Sabina Podlewska i współpracownicy wykonali dla receptorów opioidowych. Analizowane były oddziaływania 4 ligandów: PZM21, SR-17018, morfiny i fentanylu. Oddziaływania tych



związków z receptorem  $\mu$ -opiodowym porównywane były z wynikami badań *in vitro*. Były to testy funkcjonalne, takie jak np. aktywacja Gai2, inhibicja cAMP (szczegóły zawarte są w pracy H6). Rezultatem badań metodą dynamiki molekularnej było wyznaczenie korelacji pomiędzy częstotliwością kontaktu w czasie symulacji, a rezultatami badań *in vitro* dla oddziaływań ligandów z każdym aminokwasem badanego receptora. W publikacji H11 zostały przedstawione rezultaty badań nad kinetyką wybranych ligandów receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>. Autorzy pracy starali się powiązać czas przebywania związku w receptorze z jego sposobem oddziaływania z receptorem/akceptorem. Autorzy wykazali, że czas przebywania liganda w miejscu wiążącym pozostaje w ścisłej zależności ze stabilnością ułożenia cząsteczki podczas symulacji metodą klasycznej dynamiki molekularnej. Jak wskazuje Habilitantka w przedstawionym autoreferacie, publikacja H10 stanowi artykuł przeglądowy przedstawiający oprogramowanie umożliwiające „post-processing” danych uzyskanych z metody dynamiki molekularnej. Przybliży i przedstawia przykłady zastosowania metod uczenia maszynowego w analizach trajektorii układów otrzymanych jako rezultat symulacji tą metodą. W publikacji oznaczonej jako H9, została przedstawiona metoda do interpretacji wyników predykcji dostarczanych przez algorytmy uczące. Habilitantka skupiła się na ocenie stabilności metabolicznej związków chemicznych. Jak wynika z publikacji, oszacowanie stabilności metabolicznej jest trudne obliczeniowo. A zatem Habilitantka zaprojektowała metodę do oceny stabilności metabolicznej związków chemicznych w podejściu *ligand-based*. Metoda ta wykorzystuje 3 podstrukturalne „odciski palców” do reprezentacji związków oraz algorytmy uczenia maszynowego, takie jak: naiwny model Bayesowski, drzewa oraz maszyny wektorów nośnych. Zapewniono również interpretowalność uzyskanych predykcji poprzez wykorzystanie tzw. wartości SHAP. Jak wynika z publikacji, otrzymane narzędzie zostało udostępnione w formie platformy online: <https://metstab-shap.matinf.uj.edu.pl/>.

**W mojej opinii do najważniejszych rezultatów osiągnięcia naukowego Pani dr Sabiny Podlewskiej należy zaliczyć: (i) protokół do przewidywania stabilności metabolicznej związków; (ii) opracowanie protokołu łączącego fragmentaryczne podejścia do projektowania nowych ligandów z metodami ligand-based; (iii) zaprojektowanie narzędzia do przewidywania efektu mutagenetycznego; (iv)**



**opracowanie protokołu do przewidywania wyników dokowania molekularnego na podstawie 2D struktury związku; (v) wykorzystanie metod statystycznych w analizach rezultatów otrzymanych z symulacji metodą klasycznej dynamiki molekularnej.**

#### • Podsumowanie

W podsumowaniu recenzji wyrażam pozytywną opinię o wniosku Pani dr Sabiny Podlewskiej o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Osiągnięcie habilitacyjne Pani dr Sabiny Podlewskiej, jak i całokształt jej działalności naukowej świadczą o tym, że jest ona zaangażowana w prowadzenie badań naukowych, prezentację otrzymanych wyników badań na arenie międzynarodowej (m. in. publikacje naukowe w czasopismach o zasięgu międzynarodowym), czym umacnia swoją pozycję w świecie nauki. W mojej ocenie Kandydatka spełnia ustawowe wymagania stawiane wnioskowi o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.), a Jej osiągnięcie stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny Nauki Farmaceutyczne dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Ponadto, moja pozytywna ocena całości dorobku naukowego Habilitantki, a zwłaszcza aktywności naukowej (art. 219 ust. 1 pkt 3 Ustawy), pozwala mi na poparcie **wniosku Pani dr Sabiny Podlewskiej o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego i wnioskuję o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.**

dr hab. Aneta Jezierska, prof. UWr