



dr hab. Michał R. Szymański, prof. UG
Kierownik Zakładu Biologii Strukturalnej
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed

Gdańsk, 27.01.2023

**Ocena osiągnięcia naukowego, osiągnięć naukowo-badawczych,
dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej
w postępowaniu habilitacyjnym dr Jana Brezovský**

Do oceny przedstawiono następujące materiały:

1. Autoreferat;
2. Wykaz osiągnięć naukowych;
3. Oświadczenia współautorów prac zbiorowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego;
4. Kopie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego;
5. Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora;

Materiały zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami, są czytelne i pozwalają na ocenę osiągnięcia.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą osiągnięcia naukowego jest cykl sześciu publikacji z lat 2014 - 2021 pod wspólnym tytułem „Rola szlaków transportu ligandów i ich uwodnienia w katalizie enzymatycznej”. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w *Nature Chemical Biology*, *Journal of the American Chemical Society*, *Nucleic Acids Research*, *ACS Catalysis*, *Bioinformatics* (dwie prace) i pochodzą z okresu pracy Habilitanta w Polsce i Czechach. Są to prace wieloautorskie. W jednej z przedstawionych prac (*Bioinformatics*, 2021) dr Brezovský jest pierwszym i korespondencyjnym autorem, w dwóch pracach (*Nature Chemical Biology* i *ACS Catalysis*) jest pierwszym współautorem, a w pracy opublikowanej w *Journal of the American Chemical Society* Habilitant jest drugim autorem. W pracach w *Nucleic Acids Research* i *Bioinformatics*, 2019, dr Brezovský jest szóstym autorem. Habilitant określa swój wkład w powstanie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego na poziomie od 10% do 60%. Kolejność autorów w publikacjach



jednoznacznie wskazuje, że wkład Habilitanta w ich powstanie był duży, a w niektórych dominujący. Dokumentacja habilitacyjna posiada również odpowiednie oświadczenia współautorów, które zgadzają się z oszacowanym przez Habilitanta wkładem w ich powstanie.

Badania opisane w osiągnięciu habilitacyjnym skupiają się na oddziaływaniach enzym - woda i transporcie ligandów oraz narzędziach obliczeniowych do ich analiz. W pracy opublikowanej w *Nature Chemical Biology*, dr Brezovský i współpracownicy pokazali, że nie tylko geometria miejsca aktywnego, ale również kontekst białkowy, na który składa się architektura całego enzymu włączane z regionami położonymi daleko poza miejscem aktywnym jest kluczowy dla katalizy enzymatycznej. Wszystkie te aspekty powinny być brane pod uwagę podczas strategii projektowania białek. Wkład Habilitanta w powstanie tej pracy to zaprojektowanie protokołów obliczeniowych, wykonanie symulacji dynamiki molekularnej i ich analiza, interpretacja danych w kontekście wyników eksperymentalnych oraz udział w pisaniu manuskryptu.

W pracy opublikowanej w *Journal of the American Chemical Society*, dr Brezovský i współpracownicy opracowali nową technikę badania hydratacji białek opartą na metodzie miejscowo specyficznego włączania nienaturalnych aminokwasów do struktury białka. Syntetyzując sztuczny aminokwas fluorescencyjny (AFAA – ang. artificial fluorescent amino acid) zawierający barwnik 7-hydroksy-4-metylokumarynowy i włączając go bezpośrednio do struktury dehalogenaz pokazali nowy sposób badania zależności między strukturą i dynamiką cząsteczek wody w kontekście katalizy enzymatycznej. Opracowane podejście pozwala na specyficzne znakowanie, które jest niezależne od mechanizmu reakcji enzymatycznej, a dzięki niewielkiemu rozmiarowi łańcucha bocznego AFAA może być umiejscowione w dowolnym miejscu w strukturze białka. Takie rozwiązanie może potencjalnie zostać wykorzystane jako uniwersalnie narzędzie do analizy stopnia hydratacji w różnych enzymach. Wkład Habilitanta w powstanie tej pracy to zaprojektowanie protokołów obliczeniowych, nadzór nad badaniami obliczeniowymi, wykonanie symulacji dynamiki molekularnej, analiza danych z symulacji molekularnych dla wszystkich badanych układów, interpretacja danych oraz udział w pisaniu manuskryptu.

Praca opublikowana w *ACS Catalysis* jest w moim odczuciu jedną z najciekawszych prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Badania Habilitanta i współpracowników pokazały, że inżynieria właściwości katalitycznych w enzymach jest skomplikowana ze względu na złożoną naturę procesów zachodzących w tunelach. Wkład Habilitanta w powstanie tej pracy to zaprojektowanie protokołów obliczeniowych, nadzór nad badaniami, wykonanie i analiza symulacji dynamiki molekularnej, koordynacja i pisanie manuskryptu.



W kolejnej pracy opublikowanej w *Bioinformatics*, dr Brezovský i współpracownicy opracowali narzędzie bioinformatyczne CaverDock. CaverDock określa migrację liganda przez dany tunel oraz jego najbardziej prawdopodobną trajektorię, przypisując przy tym odpowiednie energie wiązania wzdłuż jego ścieżki. Narzędzie CaverDock pozwala na bezpośrednią analizę transportu ligandów, co może przyczynić się do zrozumienia specyficzności tuneli. Wkład Habilitanta w powstanie tej pracy był następujący: opracowanie wstępnej metody, weryfikacja koncepcji oraz udział w pisaniu manuskryptu.

W następnej pracy, która ukazała się w *Nucleic Acids Research*, dr Brezovský i współpracownicy opracowali kolejne narzędzie bioinformatyczne pod nazwą Caver Web 1.0. Jest to wszechstronny serwer do analizy tuneli i kanałów białkowych pozwalający na badanie transportu ligandów. Serwer skierowany jest dla szerokiej społeczności naukowej. Wedle informacji podanych przez Habilitanta do lutego 2022 r. Caver Web 1.0 był wykorzystany do 40 000 obliczeń. Wkład Habilitanta w powstanie tej pracy polegał na nadzorowaniu prac nad analizą tuneli w oparciu o CaverDock oraz udział w pisaniu manuskryptu.

Ostatnia praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego została opublikowana w *Bioinformatics*. Dr Brezovský jest tu pierwszym i korespondencyjnym autorem. W związku z ogromną ilością danych pochodzących z wysokoprzepustowych symulacji dynamiki molekularnej, dr Brezovský i współpracownicy stworzyli bibliotekę TransportTools. Jest to narzędzie pozwalające na zidentyfikowanie tuneli w dużych zestawach danych. TransportTools pozwala określić, które tunele są wykorzystywane przez jakie ligandy. Wkład Habilitanta w powstanie tej pracy to opracowanie projektu badawczego, zaprojektowanie i zaimplementowanie większości algorytmów, testy oraz przygotowanie dokumentacji użytkowej i technicznej narzędzia, koordynacja pracy zespołu, analiza i interpretacja danych oraz napisanie manuskryptu.

W pracach przedstawionych jako osiągnięcie naukowe, dr Brezovský konsekwentnie rozwija metody obliczeniowe pozwalające na zrozumienie podstawowych zasad molekularnych kierujących transportem ligandów oraz oddziaływań enzym-woda. W części prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, analizy *in silico* przeprowadzone przez Habilitanta są weryfikowane eksperymentalnie, zwiększając w sposób istotny naszą wiedzę. Podsumowując, w mojej opinii, prace przedstawione przez Habilitanta stanowią osiągnięcie naukowe w rozumieniu Ustawy.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Dr Jan Brezovský ukończył studia w 2006 roku na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Masaryka, Brno, Republika Czeska, uzyskując tytuł magistra na podstawie pracy: „Wspomagane



komputerowo badanie enzymatycznej dehalogenacji DDT”. Po studiach magisterskich pozostał na tym samym wydziale i realizował projekt doktorski „Komputerowe modelowanie enzymów”, zakończony w 2012 roku uzyskaniem stopnia doktora w dziedzinie chemii środowiskowej. Następnie w latach 2012-2015 pracował jako Młodszy Lider Zespołu w Centrum Badań nad Związkami Toksykami w Środowisku na Uniwersytecie Masaryka, Republika Czeska. Jednocześnie w latach 2013-2016 odbywał staż podoktorski w Międzynarodowym Centrum Badań Klinicznych Szpitala Uniwersyteckiego św. Anny, Republika Czeska. Od grudnia 2016 roku jest Kierownikiem Laboratorium Biomolekularnych Interakcji i Transportu, afiliowanego wspólnie w Instytucie Biologii Molekularnej i Biotechnologii Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu oraz w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

Dr Brezovský jest aktywnym naukowcem o czym świadczy jego dorobek publikacyjny. Poza pracami będącymi podstawą osiągnięcia habilitacyjnego, dr Brezovský jest autorem ponad 46 publikacji naukowych. 40 z tych prac ukazało się po uzyskaniu stopnia doktora. Podobnie jak w przypadku prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, są to prace wieloautorskie, opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych. W dorobku Habilitanta można znaleźć prace opublikowane w czasopismach takich jak: *Journal of the American Chemical Society*, *ACS Catalysis*, *Angewandte Chemie International Edition*, *Nucleic Acids Research*, *Chemical Reviews*, *Current Opinion in Chemical Biology*. W znakomitej większości są to prace, w których dr Brezovský nie jest pierwszym ani korespondencyjnym autorem, a jego wkład w powstanie tych prac został oszacowany na poziomie 1%-40%. Prace opublikowane przez Habilitanta są cytowane przez społeczność naukową. Wszystkie prace dr Brezovský były cytowane ponad 3400 razy a H-index wszystkich prac to 28 (Web of Science, styczeń 2023), co u badacza na tym etapie kariery jest wynikiem imponującym.

Aktywność naukowa to również umiejętność pozyskiwania grantów na badania i kierowanie projektami badawczymi. W latach 2016-2023 dr Brezovský był kierownikiem dwóch grantów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, (SONATA BIS-7 i OPUS-13: 2017/25/B/NZ1/01307), oraz jednego grantu finansowanego z Czech Science Foundation. Dodatkowo, w czasie swojej kariery Habilitant był wykonawcą w 8 grantach finansowanych ze środków Uniwersytetu Masaryka, Ministerstwa Edukacji, Młodzieży i Sportu Republiki Czeskiej, Framework Program 7, Czech Science Foundation, oraz Akademii Nauk Republiki Czeskiej. Oceniam, że cały dorobek naukowy Habilitanta spełnia wymogi do nadania stopnia doktora habilitowanego.



Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Dr Brezovský posiada duży dorobek dydaktyczny. Legitymuje się ponad dziesięcioletnim doświadczeniem w prowadzeniu zajęć w dwóch różnych ośrodkach akademickich. Na Uniwersytecie Adama Mickiewicza opracował program i prowadzi wykłady i ćwiczenia z przedmiotów: „Bioinformatyka strukturalna”, „Stosowana bioinformatyka strukturalna dla biotechnologii” oraz „Od molekuł do komórek”. Na Uniwersytecie Masaryka prowadził kursy z „Inżynierii białek”, „Bioinformatyka-praktyka”, „Chemii biofizycznej”, „Obliczeniowej biologii strukturalnej”. Dr Brezovský nadzorował prace dwóch doktorantów, czterech magistrantów i dziewięciu licencjatów. W chwili obecnej sprawuje opiekę merytoryczną nad jedną pracą magisterską, pięcioma pracami licencjackimi i pięcioma pracami doktorskimi. Należy również wspomnieć, że młodzi naukowcy pod opieką Habilitanta zdobywają nienależne fundowanie. I tak w latach 2021-2023, dr Brezovský był mentorem w dwóch grantach PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki.

W latach 2018 i 2019 dr Brezovský był członkiem komitetu programowego dwóch konferencji z dziedziny biologii obliczeniowej, a w latach 2010-2014 był jednym z organizatorów odbywającej się co dwa lata Letniej Szkoły Inżynierii Białek na Uniwersytecie Masaryka w Brnie (Republika Czeska). Dr Brezovský brał również aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, gdzie zaprezentował w sumie 11 plakatów, dzieląc się wynikami swoich badań. Dodatkowo, wygłosił 13 referatów ustnych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Dr Brezovský prowadzi szeroko zakrojone współprace naukowe z wieloma grupami badawczymi z całego świata. Oceniam, że dorobek dydaktyczny, popularyzatorski oraz umiejętności w nawiązywaniu współpracy spełniają wymogi do nadania stopnia doktora habilitowanego.

Wniosek końcowy

Wysoko oceniam zarówno osiągnięcie naukowe oraz całokształt dorobku naukowego dr Jana Brezovský. Uważam, że spełnione zostały kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wnoszę zatem do Rady Naukowej dyscypliny nauki biologiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie Habilitanta do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK ZAKŁADU
Biologii Strukturalnej
dr hab. Michał Roman Szymański
profesor Uniwersytetu Gdańskiego

