

Warszawa, 12/12/2018

Dr hab. Dariusz Plewczyński, prof. UW  
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej  
Centrum Nowych Technologii  
Uniwersytet Warszawski  
Ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, Polska

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej magistra Michała Burdukiewicza  
PRZEWIDYWANIE WŁAŚCIWOŚCI SEKWENCJI BIOLOGICZNYCH W OPARCIU O  
ANALIZĘ N-GRAMÓW

wykonanej w Zakładzie Genomiki  
Wydział Biotechnologii  
Uniwersytetu Wrocławskiego

pod kierunkiem promotora  
prof. dr hab. Pawła Mackiewicza  
Promotor pomocniczy: dr Paweł Błażej

Przedstawiona mi do recenzji praca jest owocem udanej analizy teoretycznej w paradygmacie bioinformatyki. Prace tego typu łączą twórczo zagadnienia informatyki, chemii, fizyki i biologii celem lepszego poznania własności biologicznych białek lub innych biomolekuł, w szczególności wybranych cech sekwencji peptydowych determinujących ich funkcję biologiczną. Ta wysoko interdyscyplinarna dziedzina używa zaawansowanych metod obliczeniowych do przewidywania własności fizyko-chemicznych – np. krótkich peptydów,

zebranych danych doświadczalnych do walidacji modeli teoretycznych. Integruje w ten sposób zidentyfikowaną za pomocą metod biologii molekularnej funkcję białek (np. sygnałowych) oraz ich sekwencję aminokwasową lub nawet strukturę trójwymiarową. Dodatkowo opiera się na tworzeniu modeli statystycznych na podstawie rozległych danych doświadczalnych.

Przedmiotem mojej oceny, w myśl wymagań Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. 2017 poz. 1789, z późn. zm.) oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261), jest oryginalność rozwiązanego problemu naukowego, ogólna wiedza teoretyczna Kandydata w dziedzinie biochemii, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska Pana mgr Michała Burdukiewicza została przygotowana w Zakładzie Genomiki na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego we Wrocławiu pod kierownictwem prof. dra hab. Pawła Mackiewicza, oraz promotora pomocniczego dr Pawła Błażeja. Skupia się ona na wprowadzeniu nowej i wykorzystaniu dotychczasowo używanej metodologii z dziedziny bioinformatyki peptydów, proponując nowe i ulepszając istniejące i aktualnie dostępne metody. Motywacją pracy jest brak przejrzystości dotychczasowo używanych metod uczenia maszynowego, których jednym z kluczowych problemów jest trudny do interpretacji otrzymany model statystyczny, zwykle związany z nieliniowymi zależnościami między wieloma cechami opisującymi badany system biologiczny. Dodatkowo metody te często wykorzystują niezrozumiały dla człowieka zapis sekwencji biologicznych. Tak więc mamy tutaj do czynienia z dwoma poziomami złożoności: nieliniowym opisem zjawiska łączącego cechy modelu z fenotypem molekularnym, a po drugie trudną do interpretacji charakteryzacją molekularną systemu. Autor rozprawy adresuje drugi poziom – tj. używa dwóch znanych sposobów kodowania sekwencji peptydów: wybór n-gramów oraz uproszczonych alfabetów aminokwasowych w celu osiągnięcia bardziej przejrzystych wyników i narzędzi komputerowych.

Autor z streszczeniu pracy przedstawia główne kierunki badawcze zrealizowane w trakcie studiów doktoranckich. Podkreśla znaczenie wiązania właściwości białek i kwasów nukleinowych z ich sekwencją, co ukierunkowuje doświadczenia biotechnologiczne. Stosowane w bioinformatyce skupiającej się na analizie sekwencji aminokwasowych modele statystyczne wiążą informacje sekwencyjne z cechami biologicznymi. Przykładem może tutaj służyć przewidywanie miejsc modyfikacji post-translacyjnych, czy identyfikacja peptydów sygnałowych w dużych zbiorach białek. Zaproponowana przez autora metodologia bazująca na analizie n-gramów (k-merów) umożliwia szybką i dokładną reprezentację cech sekwencyjnych, co stanowi kluczowy etap tworzenia modeli probabilistycznych. Dodatkowo w przypadku białek autor uprasza znany alfabet aminokwasów grupując je w klasy o podobnych własnościach fizyko-chemicznych.

Jeśli chodzi o poruszane w pracy zagadnienia biologiczne, to autor po pierwsze skupia się na lokalizacji białek eukariotycznych. Kluczową obserwacją wykorzystaną w tworzeniu modelu jest obecność krótkich odcinków sekwencji, które są rozpoznawane jako segmenty sortujące lub sygnalizujące lokalizację sub-komórkową. Na przykład peptydy sygnałowe kierują odpowiednie białka przez siateczkę wewnątrz-plazmatyczną do różnych organelli komórkowych lub sekrecji poza komórkę. Motywacją doktoranta było poprawienie popularnych narzędzi w zakresie peptydów o rzadko spotykanym składzie aminokwasowym. Przykładowym zastosowaniem są białka pasożytów wywołujących malarię (zarodźce). Okazuje się, że standardowe algorytmy mają kłopot z identyfikacją takich peptydów, zaś narzędzie doktoranta signalHsmm radzi sobie z takimi przypadkami, jednocześnie nie odbiegając jakością od innych narzędzi dla zwykłych sekwencji białek.

Drugi temat badawczy związany był z analizą Amyloidów – białek odpowiedzialnych za chorobę Alzheimera i Creutzfeldta-Jakoba. Proces chorobowy związany jest z agregacją wielu białek zapoczątkowaną przez fizyczne interakcje krótkich fragmentów ich sekwencji. Autor wprowadza pojęcie amyloidogenności – jako cechy krótkich motywów sekwencyjnych, a następnie tworzy model statystyczny przy użyciu n-gramów i metody uczenia maszynowego (w tym wypadku lasów losowych). Wykorzystuje do tego nie wprost ich sekwencję

aminokwasową, ale klasy fizykochemiczne aminokwasów. Narzędzie AmyloGram osiąga wysoką jakość predykcji w porównaniu do innych algorytmów.

Trzeci problemem aplikacyjny z dziedziny biochemii jest związany z metanogenami – tj. słabo poznanymi archeonami wytwarzającymi metan, który następnie uwalniany jest do atmosfery. Ma to istotne znaczenie dla ekologii naszej planety, ale też jest używane w zastosowaniach biotechnologicznych w gospodarce Polskiej i zagranicznej. Hodowla tych organizmów jest bardzo trudna, zaś dzięki opracowanemu przez doktoranta narzędziu MethanoGram można optymalizować warunki sprzyjające wzrostowi populacji, jak również obniżyć koszty z tym związane. Autor wykonał tutaj analizę sekwencji 16S rRNA, które użył do przewidywania optymalnej ekologii dla metanogenów.

Podsumowując – autor wykazał się znajomością biochemii, możliwością rozwoju i implementacji algorytmów matematycznych i komputerowych, świetnymi umiejętnościami programistycznymi. Opracowane przez niego programy zostały udostępnione jako pakiety R i serwery sieciowe (*signalHsmm* - <http://smorfland.uni.wroc.pl/signalhsmm> , *AmyloGram* - <http://www.smorfland.uni.wroc.pl/shiny/AmyloGram/>, oraz *MethanoGram* - <http://smorfland.uni.wroc.pl/shiny/MethanoGram> ). Wyniki opracowane w trakcie doktoratu zostały opublikowane w trzech pracach w punktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Poniżej postaram się odnieść do zaproponowanych algorytmów i narzędzi, oraz metodologii tworzenia uproszczonych alfabetów aminokwasowych.

## **(1) Biogram**

*Osiągnięcia:*

1. Opracowana procedura QuiPT pozwala na szybki wybór najbardziej informatywnych n-gramów i uzyskiwanie ich dokładnych p-wartości. Bez QuiPT wybieranie n-gramów jest czasochłonne, co ogranicza zastosowanie tego podejścia.
2. Zastosowana metodologia tworzenia uproszczonych alfabetów umożliwia identyfikowanie kluczowych cech związanych z charakterystycznymi cechami peptydów.

3. Metoda n-gramów i uproszczonych alfabetów nadaje się do trenowania algorytmów na małych zbiorach danych różnych sekwencji, gdzie metody głębokie (np. głębokie sieci neuronowe i deep embeddings) nie mogą być skutecznie stosowane.

*Słabe punkty:*

1. Zaproponowany sposób generacji uproszczonych alfabetów opiera się na prostej heurystyce. Istnieją bardziej zaawansowane metody, które nie zostały wypróbowane. (np. <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-10-6>)
2. QuiPT działa tylko na binarne dane (obecność/brak obecności n-gramu). Nie może być wykorzystany do analiz zliczeń n-gramów, które są częściej wykorzystywane.

## **(2) Przewidywanie peptydów sygnałowych (signalHsmm)**

*Motywacja:*

Peptydy sygnałowe mogą być celem leków, gdy oprócz sekrecji kierują białka również do specyficznych kompartmentów sub-komórkowych. Tak jest w przypadku pasożytów malarii z rodzaju Plasmodium, należących do typu Apicomplexa. Ich peptydy sygnałowe kierują białka również do unikalnego organelum zwanego apikoplastem. Ponieważ apikoplast występuje wyłącznie u Apicomplexa, leki antymalaryczne zakłócające drogi wprowadzania białek do apikoplastu powinny być bezpieczne dla człowieka.

*Osiągnięcia:*

1. Opracowany model peptydów sygnałowych, signalHsmm, trafnie oddaje architekturę peptydów sygnałowych. Wykazał wysoką hydrofobowość h-regionu i polarność n-regionu oraz dużą zawartość reszt aminokwasowych z grupą hydroksylową w c-regionie. Reszty zaburzające strukturę alfa-helis, czyli glicyna i prolina są stosunkowo częste w c-regionie i bardzo rzadkie w h-regionie.
2. signalHsmm trafnie przewiduje nietypowe peptydy sygnałowe u organizmów z rodzaju Plasmodium, mimo że program został wytrenowany na białkach innych eukariontów. Predykcje signalHsmm dla peptydów sygnałowych należących do organizmów z rodzaju Plasmodium są trafniejsze niż wytrenowanego na tym samym zbiorze danych SignalP 4.1 (AUC signalHsmm: 0.94, AUC SignalP 4.1: 0.87).

*Słabe punkty:*

1. Predykcja peptydów sygnałowych innych eukariontów niż z rodzaju Plasmodium jest niewiele gorsza niż najlepszemu istniejącemu narzędziu SignalP 4.1 (AUC signalHsmm: 0.94, AUC SignalP 4.1: 0.96).
2. Predykcja peptydów sygnałowych dla Plasmodium może być obarczona błędem, ponieważ dla białek przedstawicieli tego rodzaju nie ma sekwencji z eksperymentalnie potwierdzonym peptydem sygnałowym (UniProt: ECO\_0000269). Utrudnia to porównanie jakości predykcji signalHsmm i innych programów przewidujących peptydy sygnałowe.

### **(3) Przewidywanie amyloidów (AmyloGram)**

*Motywacja:*

Agregaty amyloidowe obserwowano w tkankach osób cierpiących na zaburzenia neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, Parkinsona, choroby Huntingtona i amiotroficzna stwardnienie boczne, a także wiele innych schorzeń. Celem badań było stworzenie n-gramowego modelu miejsc amyloidogennych i przeanalizowanie go w celu uzyskania nowego wglądu w mechanizm amyloidogenności.

*Osiągnięcia:*

1. AmyloGram, opracowany w ramach pracy doktorskiej program do przewidywania amyloidów, jest w tej chwili najdokładniejszym narzędziem do wykrywania tego rodzaju białek (AUC AmyloGram: 0.90, AUC PASTA 2.0: 0.86)
2. Opracowany model peptydów amyloidogennych wykazał, że charakteryzują się one dużą zawartością reszt aminokwasowych alifatycznych, niepolarnych i aromatycznych. Miejsca amyloidogenne mogą również zawierać kilka reszt polarnych, lecz nie posiadają reszt zakłócających tworzenie beta-struktur, tj. glicyny, lizyny, proliny i argininy. Zwłaszcza przypisanie lizyny, proliny i argininy do jednej grupy jest istotne, ponieważ potwierdza wyniki badań eksperymentalnych, gdzie dowiedziono, że obecność dowolnego z tych trzech aminokwasów obniża właściwości amyloidowe peptydów.
3. Część z najbardziej informatywnych motywów aminokwasowych zidentyfikowanych podczas uczenia AmyloGramu została niezależnie znaleziona podczas badań

eksperymentalnych przez inną grupę badawczą (<https://www.pnas.org/content/101/1/87>).

4. Predykcje AmyoGramu pozwoliły zidentyfikować obecne w bazie AmyLoad błędnie opisane peptydy amyloidowe (peptydy nieamyloidowe z błędnie przypisanym statusem amyloidowym i vice versa). Błądność przypisania peptydów sprawdzono poprzez sprawdzenie ich statusu w źródłowych publikacjach i poprzez badania eksperymentalne.

*Słabe punkty:*

1. W pracy doktorskiej nie znalazła się tabela porównująca jakość predykcji AmyloGramu i innych programów do przewidywania amyloidów. Mimo to jest ona jednak dostępna w publikacji o AmyloGramie cytowanej w pracy doktorskiej (<https://www.nature.com/articles/s41598-017-13210-9>).
2. AmyloGram rozważa tylko n-gramy o określonych podczas uczenia długościach. Prawdopodobnie większa elastyczność w doborze rozważanych n-gramów pozwoliłaby na wyuczenie klasyfikatora o lepszych przewidywaniach.

#### **(4) Przewidywanie warunków hodowlanych metanogenów (MethanoGram)**

*Motywacja:*

Metanogeny stanowią ekonomicznie istotną, ale słabo poznaną grupę archebakterii. Wiele z nich wciąż nie zostało wyizolowanych ze środowiska w formie czystych hodowli ze względu na brak znajomości optymalnych warunków wzrostu. Eksperymentalne ustalanie optymalnych warunków hodowli to droga i czasochłonna procedura, dlatego też opracowano narzędzie ułatwiające dobór tych warunków.

*Osiągnięcia:*

1. MethanoGram na podstawie n-gramów pochodzących ze standardowych markerów filogenetycznych metanogenów (16S RNA i genu *mcrA*) jest w stanie przewidywać optymalne warunki hodowli.
2. Optymalne warunki hodowli metanogenów (czas podwojenia populacji, optymalna temperatura wzrostu, optymalne stężenia NaCl oraz optymalne pH) wykazują związki z filogenetycznym pokrewieństwem tych archeonów i mogą być przewidywane w oparciu o standardowe markery molekularne, jak 16S rRNA.

3. Pozyskane z literatury dane wykorzystane do uczenia MethanoGramu zostały zgromadzone w postaci bazy danych PhyMet.

*Słabe punkty:*

1. MethanoGram nie jest zbyt precyzyjny, jego przewidywania warunków hodowlanych są naprawdę dokładne tylko dla dwóch z czterech rozważanych parametrów (optymalnej temperatury i optymalnego stężenia NaCl).
2. Zastosowana metodologia (związek n-gramowego składu markerów filogenetycznych i warunków hodowlanych bakterii) prawdopodobnie zawsze będzie ograniczona do wąskich grup filogenetycznych.

Lista prac naukowych bezpośrednio związana z doktoratem obejmuje trzy pozycje:

- (1) Burdukiewicz M., Sobczyk P., Rödiger S., Duda-Madej A., Mackiewicz P., Kotulska M., Amyloidogenic motifs revealed by n-gram analysis. *Scientific Reports*, 2017 [liczba cytacji: 2].
- (2) Burdukiewicz M., Gagat P., Jabłoński S., Chilimoniuk J., Gaworski M., Mackiewicz P., Łukaszewicz M. PhyMet2: a database and toolkit for phylogenetic and metabolic analyses of methanogens. *Environmental Microbiology Reports*, 2018 [liczba cytacji: 0].
- (3) Michał Burdukiewicz, Piotr Sobczyk, Jarosław Chilimoniuk, Przemysław Gagat and Paweł Mackiewicz. Prediction of Signal Peptides in Proteins from Malaria Parasites. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(12), 3709;

Z kolei lista prac naukowych opublikowanych przez Doktoranta m.in. przy pracy nad doktoratem i dostępnych w bazie pubmed obejmuje w całości (razem z powyższymi) następujące pozycje:

- (1) Prediction of Signal Peptides in Proteins from Malaria Parasites. Burdukiewicz M, Sobczyk P, Chilimoniuk J, Gagat P, Mackiewicz P. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 22;19(12). pii: E3709. doi: 10.3390/ijms19123709. PMID: 30469512
- (2) Adhesion of Salmonella to Pancreatic Secretory Granule Membrane Major Glycoprotein GP2 of Human and Porcine Origin Depends on FimH Sequence Variation. Kolenda R, Burdukiewicz M, Schiebel J, Rödiger S, Sauer L, Szabo I,



- Orłowska A, Weinreich J, Nitschke J, Böhm A, Gerber U, Roggenbuck D, Schierack P. *Front Microbiol.* 2018 Aug 22;9:1905. doi: 10.3389/fmicb.2018.01905. eCollection 2018. PMID: 30186250
- (3) Role of recombination and faithfulness to partner in sex chromosome degeneration. Mackiewicz D, Posacki P, Burdukiewicz M, Błażej P. *Sci Rep.* 2018 Jun 12;8(1):8978. doi: 10.1038/s41598-018-27219-1. PMID: 29895905
- (4) Amyloidogenic motifs revealed by n-gram analysis. Burdukiewicz M, Sobczyk P, Rödiger S, Duda-Madej A, Mackiewicz P, Kotulska M. *Sci Rep.* 2017 Oct 11;7(1):12961. doi: 10.1038/s41598-017-13210-9. PMID: 29021608
- (5) Genotypic and Phenotypic Characteristics Associated with Biofilm Formation by Human Clinical *Escherichia coli* Isolates of Different Pathotypes. Schiebel J, Böhm A, Nitschke J, Burdukiewicz M, Weinreich J, Ali A, Roggenbuck D, Rödiger S, Schierack P. *Appl Environ Microbiol.* 2017 Dec 1;83(24). pii: e01660-17. doi: 10.1128/AEM.01660-17. Print 2017 Dec 15. PMID: 28986371
- (6) Enabling reproducible real-time quantitative PCR research: the RDML package. Rödiger S, Burdukiewicz M, Spiess AN, Blagodatskikh K. *Bioinformatics.* 2017 Dec 15;33(24):4012-4014. doi: 10.1093/bioinformatics/btx528. PMID: 28961912
- (7) System-specific periodicity in quantitative real-time polymerase chain reaction data questions threshold-based quantitation. Spiess AN, Rödiger S, Burdukiewicz M, Volksdorf T, Tellinghuisen J. *Sci Rep.* 2016 Dec 13;6:38951. doi: 10.1038/srep38951. PMID: 27958340
- (8) Methods for comparing multiple digital PCR experiments. Burdukiewicz M, Rödiger S, Sobczyk P, Menschikowski M, Schierack P, Mackiewicz P. *Biomol Detect Quantif.* 2016 Aug 10;9:14-9. doi: 10.1016/j.bdq.2016.06.004. eCollection 2016 Sep. PMID: 27551672
- (9) chipPCR: an R package to pre-process raw data of amplification curves. Rödiger S, Burdukiewicz M, Schierack P. *Bioinformatics.* 2015 Sep 1;31(17):2900-2. doi: 10.1093/bioinformatics/btv205. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25913204
- (10) A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of pathogenic *Escherichia coli* of calves and the role of calves as reservoirs for human pathogenic *E. coli*. Kolenda R, Burdukiewicz M, Schierack P. *Front Cell Infect*

Microbiol. 2015 Mar 12;5:23. doi: 10.3389/fcimb.2015.00023. eCollection 2015. Review. PMID: 25815276

- (11) Impact of smoothing on parameter estimation in quantitative DNA amplification experiments. Spiess AN, Deutschmann C, Burdukiewicz M, Himmelreich R, Klat K, Schierack P, Rödiger S. Clin Chem. 2015 Feb;61(2):379-88. doi: 10.1373/clinchem.2014.230656. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25477537.

W renomowanych czasopismach, o wysokim współczynniku wpływu (IF) są to zwykle bardzo rygorystyczne oceny. Tak więc włączony do rozprawy dorobek naukowy magistra Michała Burdukiewicza został w tym zakresie już oceniony przez wielu ekspertów.

Kandydat uczestniczył w dwóch projektach naukowych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki oraz jednym międzynarodowym:

- 1) Preludium (2015/17/N/NZ2/01845)
- 2) Etiuda (2017/24/T/NZ2/00003),
- 3) oraz grant stażowy COST (COST ACTION CA15110).

Podczas projektu doktorskiego był też wykonawcą w grantie InnoProfile Transfer Projekt 03IPT611X przyznany przez Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych Niemiec.

### **Ocena końcowa**

Chciałbym podkreślić, że zastosowanie przez doktoranta n-gramów (k-merów), czyli ciągów aminokwasów lub nukleotydów o długości n okazało się skuteczne do charakterystyki sekwencji peptydów sygnałowych i amyloidogennych oraz markerów molekularnych metanogenów, a następnie do przewidywania tych peptydów oraz optymalnych warunków hodowli metanogenów w oparciu o te markery biologiczne.

Dodatkowo zastosowanie uproszczonych alfabetów aminokwasowych, w których aminokwasy są grupowane ze względu na swoje podobieństwo fizykochemiczne lub funkcjonalne, okazało się bardzo dobrym podejściem do opisu sekwencji aminokwasowych o zróżnicowanym składzie i wyeksponowania ich cech istotnych do przewidywania peptydów sygnałowych i amyloidogennych.

Finalnie, opracowane narzędzia programistyczne zostały opublikowane w postaci pakietów R i web serwerów dostępnych dla środowiska naukowego w kraju i za granicą:

1. <https://cran.r-project.org/package=AmyloGram> ,
2. <https://cran.r-project.org/package=biogram> ,
3. <https://cran.r-project.org/package=signalHsmm>
4. <http://www.smorfland.uni.wroc.pl/shiny/signalHsmm/>
5. <http://www.smorfland.uni.wroc.pl/shiny/AmyloGram/>
6. <http://www.smorfland.uni.wroc.pl/shiny/MethanoGram/>

zaś wyniki badań zostały opublikowane w trzech pracach: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13210-9> , <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3709> , <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1758-2229.12648> ; zostały zaprezentowane w trakcie sześciu wystąpień konferencyjnych i na czterech zaproszonych wykładach. Badania były finansowane dzięki grantom Narodowego Centrum Nauki: Preludium (2015/17/N/NZ2/01845) i Etiuda (2017/24/T/NZ2/00003), oraz jednym grantem stażowy COST (COST ACTION CA15110). Doktorant podkreślił również istotną rolę w finansowaniu badań środków Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego we Wrocławskie Centrum Biotechnologii.

W podsumowaniu mojej oceny rozprawy doktorskiej Pana magistra Michała Burdukiewicza stwierdzam, że prezentowany dorobek naukowy rozprawy oceniam wysoko. Biorąc pod uwagę niewątpliwe walory rozprawy doktorskiej, udane połączenie starannie przeprowadzonych prac obliczeniowych aplikowanych w biotechnologii, wykonanych przy użyciu metod fizyki i chemii oraz bardzo szerokie walory aplikacyjne oceniam rozprawę doktorską mgr Michała Burdukiewicza jako ważny wkład do naszej wiedzy o peptydach. Oceniam, że rozprawa ta spełnia zwyczajowe i ustawowe wymogi, stawiane rozprawom doktorskim, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, unaocznia ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w biochemii oraz pokazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę zatem do Rady Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego we Wrocławiu o dopuszczenie Pana magistra Michała Burdukiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny rozprawy, jej staranne przygotowanie, przejrzysty sposób prezentacji materiału badawczego oraz sukces publikacyjny wnoszę o wyróżnienie rozprawy stosowną nagrodą.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Plewczynski', written in a cursive style.

Dr hab. Dariusz Plewczynski, prof. UW  
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej  
Centrum Nowych Technologii  
Uniwersytet Warszawski  
ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, Polska