

Laboratory of Bioinformatics and Computational Genomics LB!GO
Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology
ul. Koszykowa 75, 00-662 Warsaw, Poland

Warszawa,
8.09.2025

Laboratory of Functional and Structural Genomics LFSG
Centre of New Technologies, University of Warsaw
Banacha 2c Street, 02-097 Warsaw, Poland

mobile: [+48504726203](tel:+48504726203), e-mail: Dariusz.Plewczynski@pw.edu.pl, www: <https://plewczynski-lab.org>

Warszawa, 8/09/2025

Prof. dr hab. Dariusz Plewczyński
Laboratorium Bioinformatyki i Genomiki Obliczeniowej
Wydział Matematyki i Nauk Informatycznych, Politechnika Warszawska
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej
Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski

RECENZJA osiągnięcia naukowego i OCENA dorobku naukowego
przedstawionego w ramach rozprawy habilitacyjnej
dr Magdaleny Justyny Ślusarz
w dziedzinie *nauk ścisłych i przyrodniczych*
w dyscyplinie *nauki chemiczne*

Recenzja została wykonana w związku z postępowaniem habilitacyjnym dr Magdaleny Justyny Ślusarz na podstawie wniosku Rady Doskonałości Naukowej o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne z dnia 18 lutego 2025 roku oraz uchwały Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego dnia 14 maja 2025 roku w sprawie powołania komisji habilitacyjnej, w tym prof. dr hab. Dariusza Plewczyńskiego w roli recenzenta Komisji.

Postępowanie habilitacyjne dr Magdaleny Justyny Ślusarz jest realizowane przez Radę Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Gdańskiego, której przewodniczy prof. dr. hab. Zbigniew Kaczyński. Recenzent otrzymał materiały niezbędne do przygotowania opinii na temat przyznania tytułu doktora habilitowanego w formie papierowej oraz elektronicznej. Otrzymano wniosek przewodni kandydata w wersji polskiej i angielskiej (pliki 1a i 1b), plik 2 - skan dyplomu doktora nauk biologicznych w języku polskim z dnia 11 października 2006 roku, pliki 3a i 3b – autoreferat (wersja polska i angielska),

pliki 4a i 4b wykaz osiągnięć naukowych w obu wersjach językowych, plik 5 – opis indywidualnego wkładu, oraz plik 6 zawierający kopie publikacji.

Kandydatka przygotowała cykl dziesięciu publikacji powiązanych tematycznie skupiających się na bioinformatycznej charakteryzacji wybranych białek błonowych i ich interakcji z biomolekułami, z którymi tworzą kompleksy o potencjale terapeutycznym.

I. Recenzja zaprezentowanego osiągnięcia naukowego

Tytuł osiągnięcia: *Badania in silico wybranych białek błonowych oraz ich oddziaływania z biomolekułami tworzącymi z nimi kompleksy o potencjale terapeutycznym.* Osiągnięcie stanowi spójny **cykl 10 publikacji (H1–H10)**, obejmujący modelowanie receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR; receptory wazopresyny i oksytocyny: H1–H3, H5, H10; receptory opioidowe: H4, H7) oraz białka wirusowego **UL49.5** i jego rozpoznawania przez ligazę CRL2^{KLHDC3} (H6, H8, H9). W autoreferacie Habilitantka wyraźnie opisuje zakres badań oraz ich znaczenie aplikacyjne (projektowanie leków, modulacja odpowiedzi immunologicznej).

Zgodnie z zestawieniem scientometrycznym (załącznik 4b) **łączny IF prac wchodzących w osiągnięcie wynosi 30,608**, a łączny IF dorobku po doktoracie – **103,27**; wykaz odnotowuje także liczby cytowań (WoS 490, bez autocytowań 404; Scopus 513, bez autocytowań 429; stan na 08.02.2025). Dane te wskazują na stabilną widoczność dorobku i potwierdzają jego wpływ.

W autoreferacie – także na **Rys. 1–2 (s. 5–6)** – Habilitantka syntetycznie wprowadza w problematykę GPCR i mechanizmy wiązania/aktywacji (agonista, antagonist, odwrotny agonista), co stanowi solidne tło merytoryczne dla części receptorowej cyklu.

Poniżej zamieszczam spis publikacji składających się na osiągnięcie habilitacyjne dr Magdaleny Justyny Ślusarz:

[H1] **Ślusarz MJ**, Sikorska E, Ślusarz R, Ciarkowski J. Molecular docking-based study of vasopressin analogues modified at positions 2 and 3 with N-methylphenylalanine: influence on receptor-bound conformations and interactions with vasopressin and oxytocin receptors, **Journal of Medicinal Chemistry**, 2006, 49, 2463-2469. IF2006 = 5,1

[H2] Ślusarz R, Sikorska E, **Ślusarz MJ**. Theoretical study on interactions of bicyclic vasopressin analogues with human neurohypophyseal hormone receptors, **QSAR & Combinatorial Science**, 2008, 27, 834-840. IF2008 = 2,6

[H3] Ślusarz R, **Ślusarz MJ**. An influence of the aromatic side chains conformations in positions 2 and 3 of vasopressin analogs on interactions with vasopressin and oxytocin receptors, **QSAR & Combinatorial Science**, 2009, 28, 1166-1175. IF2009 = 3,0

[H4] **Ślusarz MJ**. Molecular modeling study of the opioid receptor interactions with series of cyclic deltorphin analogues, **Journal of Peptide Science**, 2011, 17, 554-564. IF2011 = 1,8

[H5] **Ślusarz MJ**, Sikorska E, Ślusarz R. Interactions of vasopressin and oxytocin receptors with vasopressin analogues substituted in position 2 with 3,3'-diphenylalanine - a molecular docking study, **Journal of Peptide Science**, 2013, 19, 118-126. IF2013 = 1,9

[H6] Karska N, Graul M, Sikorska E, Zhukov I, **Ślusarz MJ**, Kasprzykowski F, Lipińska A, Rodziejewicz-Motowidło S. Structure determination of UL49.5 transmembrane protein from bovine herpesvirus 1 by NMR spectroscopy and molecular dynamics, **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, 2019, 1861, 926-938. IF2019 = 3,4

[H7] **Ślusarz MJ**. Molecular insights into the mechanism of sugar-modified enkephalin binding to opioid receptors, **Computational Biology and Chemistry**, 2022, 101, 107783. IF2022 = 3,1

[H8] **Ślusarz MJ**. How kelch domain-containing protein 3 distinguishes between the C-end degron of herpesviral protein UL49.5 and its mutants - insights from molecular dynamics, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2024, 109, 117795. IF2024 = 3,5

[H9] **Ślusarz MJ**, Lipińska A. An intrinsic network of polar interactions is responsible for binding of UL49.5 C-degron by the CRL2KLHDC3 ubiquitin ligase, **Proteins - Structure, Function and Bioinformatics**, 2024, 92, 610-622. IF2024 = 2,9

[H10] **Ślusarz MJ**. Structural basis for antagonist binding to vasopressin V1b receptor revealed by the molecular dynamics simulations, **Biopolymers**, 2025, 116, e23627. IF2024 = 3,2

H1 (J Med Chem 2006) – *Molecular Docking-Based Study...*: systematyczne dokowanie i ocena analogów AVP z podstawieniami N-MePhe w poz. 2 i 3 do receptorów OTR/V1a/V2; weryfikacja względem danych aktywności biologicznej (Tabela 2 w autoreferacie). Wkład dr Ślusarz obejmował m.in. koncepcję badań, dokowanie, analizę oddziaływań oraz rolę autora korespondującego. Praca wpisuje się w racjonalne projektowanie selektywnych modulatorów OTR/V1a.

H2 (QSAR Comb Sci 2008) – *bicykliczne analogi AVP*: projekt nowych ligandów i ich dokowanie; Habilitantka odpowiadała m.in. za projekt ligandów, dokowanie i analizę kompleksów. Publikacja rozwija bibliotekę strukturalną i testuje hipotezy interakcji dla receptorów neuroprzysadkowych.

H3 (QSAR Comb Sci 2009) – *wpływ konformacji aromatycznych łańcuchów bocznych*: analiza wpływu konformacji Phe/pochodnych na rozpoznawanie przez OTR/V1a/V2; metodycznie rozwija schemat z H1–H2 (dokowanie, relaksacja/klastrowanie). Skany publikacji pokazują przyjęte kryteria doboru kompleksów (np. eliminacja konfiguracji niepoprawnych i algorytm CSA), co dobrze ilustruje rygor metodologiczny.

H4 (J Pept Sci 2011) – *receptory opioidowe i cykliczne deltorkfiny*: jedyna autorska publikacja wczesnej części cyklu; budowa modeli δ/μ -OR, MD w błonie i dokowanie peptydów; wkład dr Ślusarz obejmuje pełny łańcuch prac badawczych (projekt, modelowanie, MD, analiza, autor korespondujący). Praca stanowi fundament dla późniejszej H7 (cukro-modyfikowane enkefaliny).

H5 (J Pept Sci 2013) – *3,3'-diphenyloalanina w poz. 2 AVP*: rozszerzenie panelu ligandów; konsekwentne łączenie dokowania i MD; wg opisu wkładu – projekt, modele receptorów, analiza oddziaływań.

H6 (BBA-Biomembranes 2019) – *UL49.5 wirusa BoHV-1 – NMR + MD*: pierwsza pełna **struktura UL49.5** w modelu błony, uzyskana przez łączenie segmentów NMR i wielkoskalowych symulacji; w autoreferacie omówiono kluczowy **motyw „hinge”** i stabilność regionu transbłonowego. Ta praca otworzyła drogę do modelowania kompleksu UL49.5–TAP i stanowi punkt wyjścia dla H8–H9.

H7 (Comput Biol Chem 2022) – *Leu⁵-ENK-GlcA vs Leu⁵-ENK*: pokazano, że modyfikacja cukrowa wzmacnia i stabilizuje sieć oddziaływań, szczególnie w δ -OR (np. mostki jonowe z Asp^{3.32}, równomierne „pokrycie” kieszeni – **Rys.**

14–15). Wartość aplikacyjna: kierunkowanie projektowania selektywnych analogów ograniczających działania niepożądane.

H8 (Bioorg Med Chem 2024) – *rozpoznanie C-degronu UL49.5 przez KLHDC3 – MD*: charakterystyka determinant selektywności KLHDC3 wobec degronów UL49.5 (analiza sieci wiązań, dynamika interfejsu). Uzupełnia to wyniki konsorcjum (poza cyklem) wskazujące, że UL49.5 uruchamia degradację TAP przez ligazę CRL2^{KLHDC3} – ważny mechanizm ucieczki wirusa przed nadzorem immunologicznym.

H9 (Proteins 2024) – *sieć oddziaływań polarnych w wiązaniu C-degronu przez CRL2^{KLHDC3}*: praca pogłębia wnioski H8 (rola zorganizowanej sieci kontaktów polarnych), współautorstwo z badaczką specjalizującą się w systemach wirusowych (Lipińska). Wykaz osiągnięć odnotowuje dołączone **oświadczenia współautorów** (H1–H3, H5–H6, H9).

H10 (Biopolymers 2025) – *antagonista w receptorze V1b*: modelowanie i MD kompleksów V1b–antagonista, z implikacjami m.in. w zaburzeniach osi HPA i terapii uzależnień; stanowi spin-off wcześniejszych badań nad rodziną receptorów wazopresyny/OTR.

Uwaga o spójności i ciągłości tematycznej. Osiągnięcie obejmuje dwa komplementarne nurty:

- (i) **GPCR** (wazopresyna/oksytocyna, opioidy),
- (ii) **białko wirusowe UL49.5/CRL2^{KLHDC3}.**

Łącznikiem jest **metodyka in silico białek błonowych i kompleksów** oraz **perspektywa terapeutyczna** (leki modulujące GPCR; hamowanie ucieczki wirusa przez degradację TAP). W mojej ocenie te dwa wątki tworzą spójny profil kompetencyjny „chemii teoretycznej/obliczeniowej białek błonowych”.

Z **opisu wkładu (Załącznik 5)** wynika wiodąca rola dr Ślusarz w projektowaniu badań, przygotowaniu modeli, dokowaniu/MD, analizie wyników i współtworzeniu/autorstwie korespondencyjnym (H1, H4). Późniejsze pozycje H7, H8, H10 są **jednoautorskie**, co dodatkowo potwierdza samodzielność. Ponadto dołączono **oświadczenia współautorów** dla H1–H3, H5–H6 i H9 (wskazane w wykazie), co – w przeciwieństwie do znanych przykładów braku takich oświadczeń – spełnia dobre standardy dokumentacyjne.

Kontekst bibliometryczny i wpływ na dziedzinę:

- **IF osiągnięcia H1–H10:** 30,608; **IF po doktoracie:** 103,27; **łączy IF dorobku:** 124,905.
- **Cytowania:** WoS 490 (bez autocyt.: 404), Scopus 513 (bez autocyt.: 429), GS 653 (08.02.2025).
- Liczne cytowania pozycji z bloku GPCR oraz udział w pracach dot. **UNRES** i **CASP** wzmacniają rozpoznawalność w środowisku modelowania białek.

Kopie artykułów (m.in.: *J Med Chem* 2006; *QSAR & Comb Sci* 2008, 2009; *J Pept Sci* 2011, 2013) zostały dołączone jako plik pdf i pozwalają zweryfikować szczegóły metod (dokowanie, CSA, selekcja kompleksów) bez konieczności uzyskania dostępu online do czasopism.

Uwagi merytoryczne:

- **Różnorodność tematyczna w obrębie białek błonowych.** Cykl obejmuje dwa wątki (GPCR i UL49.5/CRL2^{KLHDC3}). W praktyce łączy je ten sam aparat metod obliczeniowych i cel aplikacyjny; tę integrację dobrze byłoby jeszcze mocniej podkreślić w autoreferacie pod kątem jednej, nadrzędnej hipotezy.
- **Walidacja eksperymentalna.** Wczesne prace GPCR (H1–H5) powstały w okresie ograniczonej dostępności struktur; Habilitantka rzetelnie porównuje wyniki z danymi aktywności/mutagenezy. W kolejnych latach – co już widać w UL49.5 – zaletą byłoby dalsze **łączenie MD z danymi eksperymentalnymi** (NMR/kriomikroskopia/biochemia), co zwiększa moc predykcyjną modeli.
- **Prezentacja graficzna i dydaktyka wyników.** Autoreferat jest czytelny, a ryciny (np. **Rys. 14–15** dla H7 oraz **Rys. 17** dla H6) dobrze ilustrują mechanizmy; w przyszłości warto rozważyć schematy „*message-address*” i mapy interakcji w ujednoliconej formie dla całego cyklu, co ułatwi porównania.

Podsumowanie wartości naukowej:

- Dr Magdalena J. Ślusarz przedstawiła spójny, metodycznie dopracowany **cykl badań obliczeniowych białek błonowych** o wyraźnym potencjale terapeutycznym (GPCR) i immunologicznym (UL49.5/CRL2^{KLHDC3}).
- Prace H6, H8 i H9 istotnie **przesuwają granicę wiedzy** o strukturze i rozpoznawaniu degronów przez **KLHDC3** (ważny mechanizm ucieczki wirusów przed MHC I), a **H10** otwiera drogę do projektowania selektywnych modulatorów **V1b** z potencjałem klinicznym.
- **Samodzielność** Habilitantki potwierdzają pozycje jednoautorskie i rola autora korespondującego; dołączono **oświadczenia współautorów**.

Parametry bibliometryczne i widoczność prac są adekwatne do standardów dyscypliny.

II. Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

Dorobek poza osiągnięciem (wybór):

- **UNRES dla białek błonowych** – rozszerzenie pola siłowego umożliwiające bardzo długie symulacje białek w środowisku dwuwarstwy (J Phys Chem B 2019) oraz udział w **CASP11–14** (J Mol Graph Model 2018–2021; J Chem Inf Model 2020), co potwierdza kompetencje w dużych zadaniach obliczeniowych.
- **Współpraca translacyjna:** prace nad antagonistami V1a/V2 (Chem Biol Drug Des 2014; Med Chem Res 2014) i przegląd patentowy V1a/V1b (Expert Opin Ther Patents 2015).
- **Wkład w immunologię wirusów:** współautorstwo pracy w PNAS (2024) wykazującej, że białko **UL49.5** uruchamia degradację **TAP** przez ścieżkę CRL2^{KLHDC3} – wątek ściśle spójny z H6, H8, H9.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska:

- **Dydaktyka:** kursy na Portalu Edukacyjnym UG (*Wstęp do modelowania biocząstek, Technologia informacyjna*), materiały do zajęć pracownianych; szkolenia dydaktyczne (CDNiT UG, 2022–2023).
- **Organizacja:** członkini wydziałowych zespołów i komisji; administrator serwisu Wydziału/Katedry; **współorganizacja międzynarodowej konferencji** Polish-Korean Conference on Protein Folding (2023).
- **Recenzowanie i ekspertyzy:** autorka licznych recenzji czasopismowych oraz recenzentka projektów (Czech Science Foundation).
- **Popularyzacja:** regularne warsztaty w ramach Bałtyckiego Festiwalu Nauki i Dni Otwartych WCh UG.

III. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy i wybrane osiągnięcie naukowe przedstawione w formie cyklu publikacji nt. *„In silico studies of selected membrane proteins and their interactions with biomolecules with which they form complexes with therapeutic potential”* dr Magdaleny Justyny Ślusarz, jak również dorobek dydaktyczny, naukowy i konferencyjny spełniają ustawowe i zwyczajowe warunki do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) i uzasadniają nadanie dr Magdaleny Justyny Ślusarz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk w dziedzinie **nauk ścisłych i przyrodniczych** w dyscyplinie **nauki chemiczne**. Kandydatka wykazuje istotną aktywność naukową realizowaną we współpracy z więcej niż jedną uczelnią (przykłady z autoreferatu), była też na stażu naukowym na Wydziale Farmaceutycznym GUMed w Gdańsku w 2023 roku.

Wnoszę zatem o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Dariusz Plewczyński, Principal Investigator
Laboratorium Bioinformatyki i Genomiki Obliczeniowej
Wydział Matematyki i Nauk Informacyjnych, Politechnika Warszawska
ul. Koszykowa 75, 00-662 Warszawa, Polska
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej
Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski
ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, Polska