



prof. dr hab. inż. Jacek Czub
Katedra Chemii Fizycznej
Politechnika Gdańska
ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
tel. +48 535970599
e-mail: jacek.czub@pg.edu.pl

Gdańsk, 15.06.2025

RECENZJA

**osiągnięć naukowych oraz całokształtu dorobku pani doktor Magdaleny Ślusarz sporządzona
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych
i przyrodniczych w dyscyplinie chemia**

Niniejszą recenzję przygotowałem w odpowiedzi na pismo prof. dr. hab. Zbigniewa Kaczyńskiego, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego, informujące mnie o powołaniu przez tę Radę na recenzenta w postępowaniu o nadania stopnia doktora habilitowanego pani doktor Magdaleny Ślusarz. Recenzja została przygotowana zgodnie z ustawą „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dn. 20 lipca 2018 (z późniejszymi zmianami), na podstawie dołączonej do w/w pisma dokumentacji przedłożonej przez Habilitantkę, spełniającej wedle mojej oceny wymogi formalne ustawy.

Dr Magdalena Ślusarz uzyskała dyplom magistra chemii na Uniwersytecie Gdańskim w 2002 r., broniąc pracę o modelowaniu kompleksów receptorów hormonów neuroprzysadkowych z peptydowym antagonistą – atosibanem. Już w tym okresie ukształtowało się jej długoletnie zainteresowanie białkami błonowymi o istotnym znaczeniu w chemii medycznej. Cztery lata później uzyskała stopień doktora nauk chemicznych za rozprawę pt. *„Modelowanie molekularne białek GPCR i ich oddziaływań z bioligandami”* przygotowaną pod kierunkiem prof. J. Ciarkowskiego. Praca ta wpisywała się w popularne wówczas na świecie próby systematycznego wykorzystania dokowania molekularnego i symulacji MD do opisu receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR) i ich oddziaływań z naturalnymi i syntetycznymi ligandami.

Bezpośrednio po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka podjęła zatrudnienie w Katedrze Chemii Teoretycznej UG, początkowo na stanowisku specjalisty, następnie asystenta, a od 2008 r. adiunkta, na którym to stanowisku pracuje do dziś. W 2023 roku odbyła trzymiesięczny staż naukowy w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

Zainteresowania naukowe dr Ślusarz koncentrują się na wykorzystaniu metod chemii i biofizyki obliczeniowej do badania układów błonowych. W szczególności specjalizuje się ona w badaniu oddziaływań ligandów peptydowych z klasycznymi receptorami GPCR, a w ostatnich latach również błonowych peptydów wirusowych zaangażowanych w procesy

unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza. W swoich badaniach dr Ślusarz konsekwentnie próbuje łączyć aspekty podstawowe – opis mechanizmów biomolekularnych – z wymiarem aplikacyjnym polegającym na projektowaniu nowych związków biologicznie aktywnych, w szczególności peptydów. Co warto podkreślić, badania aplikacyjne prowadziła zwykle w multidyscyplinarnych zespołach, w ramach których obliczenia były inspirowane przez wyniki doświadczalne a predykcje teoretyczne były weryfikowane eksperymentalnie.

W okresie między nadaniem stopnia doktora a złożeniem wniosku o habilitację Habilitantka opublikowała 31 artykułów w czasopismach indeksowanych w *Journal Citation Reports*, z czego 10 zostało uwzględnionych jako podstawowy dorobek naukowy we wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Wśród nich znalazł się artykuł H1, którego klasyfikacja budzi pewne wątpliwości – mimo że zaliczony do okresu sprzed doktoratu, został włączony do cyklu habilitacyjnego. Ze względu na charakter prowadzonych badań, większość artykułów z tego cyklu została opublikowana w czasopismach z zakresu chemii i biofizyki obliczeniowej oraz chemii medycznej (w tym w renomowanym *Journal of Medicinal Chemistry* [H1]). Łączny współczynnik oddziaływania (IF) zbioru publikacji wchodzącego w skład cyklu habilitacyjnego wynosi ok. 30,6 (wg roku opublikowania). Dodatkowo, biorąc udział w szerzej zakrojonych projektach badawczych, Habilitantka była także współautorką prac w czasopismach z dziedziny biologii molekularnej, nauki o białkach, bioinformatyki oraz w czasopismach multidyscyplinarnych (w tym artykuł w *PNAS* [P39] nawiązujący do tematyki osiągnięcia habilitacyjnego).

Od 2006 r. Habilitantka wygłosiła siedem referatów (w tym jeden na zaproszenie) na konferencjach w kraju i za granicą a także była współautorką kilkudziesięciu innych doniesień konferencyjnych. Wskazuje to na raczej ograniczoną aktywność konferencyjną, tym bardziej że cztery spośród siedmiu powyższych referatów zostało zaprezentowanych na jednej konferencji we Włoszech (o ile dobrze interpretuję dane w zał. 4a).

Do momentu złożenia wniosku habilitacyjnego publikacje dr Ślusarz były cytowane 404 razy (z wyłączeniem autocytowań; dane z Web of Science), a jej indeks Hirscha wynosi 14. Choć wskaźniki te odpowiadają przeciętnej krajowej dla tego etapu kariery, należy zauważyć, że sam cykl habilitacyjny, stanowiący najważniejszą część dorobku, charakteryzuje się stosunkowo niską cytawalnością (w sumie kilkadziesiąt cytowań). Prawdopodobnie wynika to z wyspecjalizowanego i często aplikacyjnego charakteru badań, co naturalnie ogranicza ich oddziaływanie w literaturze. Intensywniejszy udział w konferencjach mógłby przyczynić się do lepszej promocji wyników Habilitantki. Analiza wkładów pracy, poparta oświadczeniami współautorów, jednoznacznie wskazuje, że Habilitantka miała wiodący i kluczowy udział w powstaniu przedłożonego cyklu artykułów, odpowiadając lub współodpowiadając za opracowanie koncepcji niemal wszystkich prac (poza H2), wykonując większość obliczeń i analiz oraz pisząc znaczną część tekstu publikacji. Adekwatnie do tego istotnego udziału, trzy artykuły cyklu habilitacyjnego są monoautorskie, w trzech kolejnych pracach wieloautorskich

dr Ślusarz zajmuje pierwsze miejsce na liście autorów, zaś w siedmiu pracach jest autorem korespondencyjnym. Z uwzględnieniem tego wiodącego i dobrze zdefiniowanego wkładu dr Ślusarz w powstanie cyklu, uważam, że przytoczone powyżej dane naukometryczne spełniają zwyczajowe wymagania stawiane kandydatom do habilitacji.

Podstawą wniosku habilitacyjnego dr Ślusarz jest zestaw dziesięciu publikacji opatrzony wspólnym tytułem: „*Badania in silico wybranych białek błonowych oraz ich interakcji z biomolekułami o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym*”. W tym monotematycznym cyklu Autorka wykorzystwała dokowanie molekularne oraz symulacje MD do badania układów błonowych o znaczeniu w medycynie, dzieląc osiągnięcie na trzy bloki tematyczne: i) oddziaływania ligandów peptydowych i drobnocząsteczkowych z receptorami oksytocyny (OTR) i wazopresyny (V1aR, V1bR i V2R) ii) rozpoznawanie peptydowych ligandów przez receptory opioidowe δ i μ oraz iii) oddziaływanie wirusowego białka błonowego UL49.5 z adaptorem ligazy ubikwitynowej komórek gospodarza (białko KLHDC3). W ogólnym ujęciu osiągnięcie habilitacyjne dr Ślusarz dostarcza zarówno pogłębionego obrazu molekularnych podstaw rozpoznawania ligandów przez badane receptory, jak i praktycznych wskazówek dla projektowania leków oddziałujących z tymi receptorami. Badania dotyczące białka UL49.5 mogą z kolei wspomóc prace nad nowymi związkami przeciwwirusowymi.

Pierwsza część cyklu obejmuje pięć publikacji (H1, H2, H3, H5 oraz H10), powstałych w latach 2006–2024 i koncentruje się na analizie strukturalnych determinant powinowactwa i selektywności wybranych analogów wazopresyny oraz drobnocząsteczkowego antagonisty neliwaptanu względem receptorów oksytocyny i wazopresyny. W tej części, w celu wyznaczenia reprezentatywnych struktur kompleksów ligand-GPCR, Habilitantka uzyskała homologiczne modele receptorów (z użyciem rodopsyny [H1-H3], receptora β 2-adrenergicznego [H5] oraz receptora OTR [H10], jako szablonów) a następnie zastosowała jednolity protokół optymalizacji geometrii obejmujący półelastyczne dokowanie, minimalizację energii oraz symulowane wyżarzanie z więzami. W pracy H5 protokół został rozszerzony o dokowanie elastyczne z próbkowaniem rotamerów w kieszeni wiążącej, zaś w H10 o symulację dynamiki molekularnej w skali mikrosekundowej. Struktury peptydowych ligandów zostały przygotowane przy pomocy metod modelowania molekularnego na podstawie danych strukturalnych pochodzących ze spektroskopii NMR. Ten schemat badawczy pozwolił na sformułowanie kilka interesujących wniosków dotyczących podstaw rozpoznania ligand-receptor GPCR. W szczególności w pracy H1 Habilitantka zaproponowała molekularne podłoże obserwowanej doświadczalnie selektywności badanego zestawu pochodnych wazopresyny względem OTR i V1aR oraz utraty aktywności antagonistycznej w wyniku podstawienia w pozycji 2 L-metylofenyloalaniną. Obserwacje te posłużyły do zaprojektowania przez Habilitantkę czterech nowych antagonistów z dodatkowym mostkiem disulfidowym ograniczającym swobodę konformacyjną, które były testowane *in silico* w pracy H2. Z kolei

w pracy H3 Habilitantka próbowała ustalić na poziomie molekularnym dlaczego analogi wazopresyny podstawione w pozycji 2 lub 3 kwasem 2-aminoindano-2-karboksylowym charakteryzują się zróżnicowaną aktywnością względem OTR, V1aR i V2R. Otrzymane modele kompleksów sugerują, że istotne różnice konformacyjne tych analogów przekładają się na odmienny sposób ich wiązania z receptorami, co dobrze koreluje z obserwowaną aktywnością agonistyczną bądź antagonistyczną. Wprowadzenie objętościowej reszty 3,3'-difenyloalaniny w pozycji 2 wazopresyny daje analogi, które działają antagonistycznie na receptor oksytocyny, nie oddziałują (lub bardzo słabo) z V1aR, a jednocześnie wykazują silny agonizm wobec V2R. Obliczenia Habilitantki (H5) pokazały, że wielkość i sztywność łańcucha bocznego w pozycji 2 kontrolują głębokość jego osadzenia w receptorze oraz jego kontakty z helisą TM6, a tym samym najwyraźniej wpływają na profil farmakologiczny, co może stanowić ważną wskazówkę dla projektowania nowych selektywnych agonistów V2R oraz antagonistów OTR. W artykule H10, Autorka zbudowała pierwszy, oparty na strukturze OTR, model receptora V1b i poddała go symulacjom dynamiki molekularnej (w skali μ s) z zadokowanym antagonistą neliwaptanem, w środowisku dwuwarstwy lipidowej. Analiza trajektorii wykazała, że neliwaptan przyjmuje pozycję niemal identyczną z retosibanem w OTR a selektywność wobec V1bR wynika prawdopodobnie z obecności w tym receptorze określonych niezakonserwowanych reszt. Wyniki te wskazują na potencjalne punkty „uchwyty” do projektowania kolejnych, specyficznych antagonistów V1bR.

W drugiej części cyklu (prace H4 i H7), wykorzystując podobną metodykę jak wyżej, dr Ślusarz badała oddziaływanie wybranych analogów naturalnie występujących peptydowych ligandów z receptorami opioidowymi δ i μ . Badania te motywowała pilną potrzebą opracowania silnych, ale bezpieczniejszych (nieuzależniających) leków przeciwbólowych. W artykule H4 zestaw dziesięciu analogów deltorfin – peptydów o wysokiej selektywności względem receptora δ – posłużył do zmapowania kluczowych kontaktów i energii wiązania, potrzebnego do zrozumienia, które motywy strukturalne wzmacniają powinowactwo do receptora δ , a które obniżają ryzyko aktywacji μ (związanej z efektem uzależnienia). Oprócz tego Habilitantka zaproponowała molekularne uzasadnienie zróżnicowanej aktywności badanej klasy analogów względem receptora δ . Praca H7 była logiczną kontynuacją: Autorka sprawdziła w niej, czy dołączenie do C-końca endogennej Leu⁵-enkefaliny fragmentu cukrowego (kwas β -D-glukuronowy) zmienia oddziaływanie liganda z receptorami δ , co mogłoby tłumaczyć zwiększoną selektywność względem tego receptora. Okazało się, że obecność cukru powoduje nieco głębsze osadzenie liganda w obrębie receptora oraz stabilizuje kompleks za pośrednictwem szeregu dodatkowych oddziaływań.

Trzecia część cyklu poświęcona jest białku UL49.5, wykorzystywanego przez herpeswirusy do unikania odpowiedzi immunologicznej poprzez blokowanie transportera TAP a co za tym zapobieganie prezentacji antygenów na powierzchni komórki. W pracy H6, przy pomocy spektroskopii NMR określono struktury dwóch fragmentów UL49.5, które następnie

zostały przez Habilitantkę połączone w pełne białko, umieszczone w modelowej błonie POPC i zbadane pod kątem właściwości konformacyjnych w symulacji dynamiki molekularnej. Uzyskany model wskazał także prawdopodobną orientację UL49.5 w błonie i możliwe powierzchnie kontaktu z białkiem TAP, torując drogę do projektowania inhibitorów tego oddziaływania. Impulsem do pracy H8 była obserwacja, że C-końcowy degron RGRG UL49.5 rekrutuje adaptor ligazy ubikwitynowej (KLHDC3), co prowadzi do ubikwitynacji i degradacji TAP; mutacje w degronie zmieniają ten efekt. Przeprowadzone przez Habilitantkę dokowanie i symulacje MD kompleksów KLHDC3 z degronem dzikim oraz jego wybranymi mutantami wskazały, że skuteczne wiązanie w kluczowy sposób zależy od właściwości konformacyjnych degronu. Zgodnie z tym wnioskiem, mutacje, które zachowywały konformację szczepu dzikiego nie zaburzały wiązania z ligazą. Program badania UL49.5 Habilitantka kontynuowała w artykule H9, w którym zbudowała pełny kompleks UL49.5/KLHDC3 w uwodnionej dwuwarstwie lipidowej i poddała go symulacji MD w skali mikrosekundowej. Analiza trajektorii potwierdziła trwałość kompleksu oraz ograniczoną ruchliwość degronu utrzymywanego przez mostki solne i wiązania wodorowe w kieszeni wiążącej KLHDC3. Habilitantka zaproponowała także możliwy, dwuetapowy mechanizm wiązania degronów oraz zauważyła, że potencjalne miejsca ubikwitynacji UL49.5 są maskowane przez kontakt z KLHDC3, co może tłumaczyć brak degradacji samego białka wirusowego.

Reasumując, oceniane osiągnięcie dr Ślusarz jest wynikiem konsekwentnie realizowanego programu badawczego, który wniósł cenne obserwacje dotyczące oddziaływań receptorów z ligandami oraz oddziaływań białko-białko w ważnych kontekstach biologicznych. Zakres osobistego wkładu Habilitantki został jednoznacznie określony i nie pozostawia wątpliwości co do jej wiodącej roli w realizacji prac składających się na cały cykl. Choć ogółem oceniam ten dorobek pozytywnie, warstwa metodyczna przedłożonych badań budzi szereg wątpliwości i zastrzeżeń. W przekroju dwudziestu lat aktywności badawczej dr Ślusarz uderza powtarzalność wykorzystywanego warsztatu: niemal wszystkie prace opierają się wyłącznie na dokowaniu i następujących po nim konwencjonalnych symulacjach MD. W efekcie większość wykonanych analiz ma charakter co najwyżej pół-ilościowy a porównania z danymi eksperymentalnymi są wyłącznie jakościowe i zgrubne. Habilitantka niemal nie poświęca uwagi kluczowej w dziedzinie symulacji makrocząsteczek kwestii uzbieżnienia wyników, ignorując fakt, że nawet w czasach mikrosekundowych nie jest możliwe wypróbkowanie przestrzeni konfiguracyjnej w zakresie wystarczającym do uzasadnienia wyciąganych w pracy wniosków. Byłoby bardzo pożądane i zasadne, by do podejmowanych problemów zastosować metody usprawnionego próbkowania, takie jak (ang.) *umbrella sampling*, metadynamika, wymiana replik czy podejście alchemiczne. Metody te pozwoliłyby na precyzyjniejsze wyznaczenie energii swobodnej wiązania i jej ilościową dekompozycję na człony odpowiadające poszczególnym elementom strukturalnym. Habilitantka w tym celu stosuje

wyłącznie metody LIE i MM-PBSA, które w praktyce oferują co najwyżej orientacyjne oszacowania. Jest tak najpewniej dlatego, że oba te uproszczone schematy dostępne są jako gotowe programy w pakiecie Amber. Kandydatka w żadnym miejscu nie dyskutuje też wpływu początkowego stanu konformacyjnego receptora na obserwowane oddziaływania: w kilku publikacjach cząsteczki agonistów dokowane są do receptorów w konformacjach nieaktywnych, a antagonistów do konformacji aktywnych, co przy skalach czasowych uniemożliwiających naturalne przejścia konformacyjne rodzi ryzyko artefaktów. Moją uwagę zwróciły też pewne niedociągnięcia techniczne zrealizowanych obliczeń – dla przykładu, nie rozumiem, co leżało u podstaw użycia uproszczonego schematu AM1-BCC sprzed ponad dwóch dekad do parametryzacji neliwaptanu; nie jest też jasne, dlaczego do symulacji V1b został użyty model homologiczny ze Swiss-Model a nie model AlphaFold.

Poza badaniami, których rezultaty zostały włączone w skład osiągnięcia habilitacyjnego i powiązanymi dr Ślusarz była także zaangażowana w kilka innych projektów badawczych, dotyczących m.in. przewidywania struktury białek z wykorzystaniem gruboziarnistego pola siłowego UNRES oraz oddziaływania wankomycyny z peptydoglikanem

Na potrzeby powyższych badań dr Ślusarz nawiązała kilka współprac naukowych z ośrodkami akademickimi w kraju i za granicą. W trakcie studiów doktorskich pracowała także w projekcie o charakterze aplikacyjnym umocowanym w firmie farmaceutycznej (Ferring Research Lab w San Diego). Badania nad peptydowymi ligandami receptorów GPCR prowadziła we współpracy z uczonymi z Centre Hospitalier de L'Universite w Montrealu (1 wspólna publikacja) oraz Instituto Politécnico Nacional w Meksyku (2 publikacje). Wśród swoich współprac dr Ślusarz wymienia też te z naukowcami z Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, Stanford University oraz Korea Institute for Advanced Study, jednak zdają się one wynikać z zaproszeń do dużych zespołów autorskich, a nie z jej własnej inicjatywy. W roku 2023 Habilitantka odbyła trzymiesięczny staż na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, którego jedynym dotąd efektem jest doniesienie konferencyjne. Choć uważam, że tego typu krótkoterminowe pobyty naukowe nie są w stanie zastąpić korzyści płynących z pełnowymiarowego stażu podoktorskiego, biorąc pod uwagę pozostałe współprace, uważam, że dr Ślusarz spełnia ustawowy wymóg "wykazywania się istotną aktywnością naukową" w więcej niż jednej instytucji naukowej, choć w stopniu minimalnym. Jednocześnie chciałbym wyrazić opinię, że brak rzeczywistego stażu podoktorskiego mógł być jedną z przyczyn ograniczonego rozwoju jej kompetencji badawczych, odzwierciedlonego w przedstawionym dorobku.

Z przykrością stwierdzam, że niewiele dobrego można też napisać na temat skuteczności dr Ślusarz w zakresie pozyskiwania środków na realizację badań naukowych. Przez niemal 20 lat swojej działalności badawczej po uzyskaniu stopnia doktora kierowała trzema grantami wewnętrznymi UG (w latach 2008–2011) a także była wykonawczynią

w jednym projekcie finansowanym z MNiSW (kierownik: dr. Emilia Sikorska) oraz projekcie MAESTRO z Narodowego Centrum Nauki (kierownik: prof. Adam Liwo).

Bardzo dobrze natomiast należy ocenić działalność dydaktyczną dr Ślusarz. Od 2006 r. prowadziła ona regularnie zajęcia z modelowania biocząsteczek, technik informacyjnych oraz przedmiotów pokrewnych. Jako promotor pomocniczy sprawowała opiekę merytoryczną nad dwoma obronionymi pracami doktorskimi (dr Magdalena Mozolewska, dr Karolina Zięba). Była także promotorem piętnastu prac licencjackich na kierunkach Chemia i Bioinformatyka oraz sześciu prac magisterskich na kierunkach Chemia i Digital Chemistry. Habilitantka brała także udział w dwóch projektach o charakterze dydaktycznym, finansowanych z funduszy strukturalnych UE. Angażowała się także w lokalną działalność popularyzującą naukę oraz pełniła szereg funkcji organizacyjnych na Wydziale Chemii UG (m.in. organizacja konferencji międzynarodowej oraz działalność promocyjna).

Kończąc swoją ocenę stwierdzam, że przedłożone przez panią dr Magdaleny Ślusarz osiągnięcie naukowe w postaci monotematycznego cyklu publikacji, stanowi znaczny wkład w rozwój nauk ścisłych i przyrodniczych w obszarze chemii. Mimo szeregu krytycznych uwag wyrażonych powyżej, uważam, że uzyskała on kwalifikacje do prowadzenia samodzielnej działalności badawczej i nauczania na poziomie akademickim. Wobec spełnienia wymogów określonych w art. 219. ust 1 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.), **popieram wniosek pani dr Magdaleny Ślusarz o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego i wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.**



Jacek Czub