

Prof. dr hab. Maciej Kozak
Kierownik Zakładu Fizyki Biomedycznej UAM

Poznań, 18 sierpnia 2025 r

OCENA

osiągnięć naukowych przedstawionych przez dr Magdalenę Ślusarz w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki chemiczne w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych

Niniejsza ocena osiągnięcia naukowego pod tytułem „Badania *in silico* wybranych białek błonowych oraz ich oddziaływania z biomolekułami tworzącymi z nimi kompleksy o potencjale terapeutycznym” przedstawionego przez dr Magdalenę Ślusarz w postępowaniu habilitacyjnym przygotowana została na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego (uchwała nr 54/RD/25 z dnia 14 maja 2025 roku).

Doktor Magdalena Ślusarz ukończyła jednolite studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w 2002 roku. Stopień naukowy doktora nauk chemicznych uzyskała na tym samym wydziale (uchwała z dnia 11 października 2006 r) przedstawiając rozprawę doktorską zatytułowaną „Modelowanie molekularne białek GPCR i ich oddziaływań z bioligandami”, którą przygotowała pod opieką promotorską prof. dr. hab. Jerzego Ciarkowskiego. Od 7 listopada 2006 roku doktor Ślusarz zatrudniona jest na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

1. Ocena osiągnięcia naukowego zgodnie z wymaganiami określonymi w art. 219 ust 1 pkt 2.

Osiągnięcie naukowe „Badania *in silico* wybranych białek błonowych oraz ich oddziaływania z biomolekułami tworzącymi z nimi kompleksy o potencjale terapeutycznym”

przedłożone w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dr Magdalena Ślusarz oparła na cyklu powiązanych tematycznie dziesięciu publikacji, które ukazały się w uznanych czasopismach międzynarodowych. Spełniony został wymóg ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym aby w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie czasopisma były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267ust. 2 pkt 2 lit. B.

Publikacje te ukazały się w okresie od 2006 do 2025 roku w czasopismach charakteryzujących się współczynnikiem wpływu (impact factor) od 1,799 do 5,115. Cztery prace są monoautorskie, w kolejnych trzech dr Ślusarz jest pierwszym autorem i zarazem też autorem korespondencyjnym. Sumaryczny impact factor dla tych publikacji wynosi 30,608 co jest bardzo dobrym wskaźnikiem bibliometrycznym charakteryzującym osiągnięcie. Prace te zostały również zauważone w środowisku naukowym i zacytowane, według rekordu w bazie Scopus w momencie redakcji opinii, 57 razy (42 razy bez autocytowań). Doktor Ślusarz przedłożyła wymagane oświadczenia współautorów o ich wkładach własnych w powstanie zawartych w cyklu publikacji, co pozwala jednoznacznie określić rolę Kandydatki w sformułowaniu hipotez badawczych, określeniu metodologii badań, przeprowadzeniu przedstawionych w tych pracach eksperymentów oraz omówieniu, analizie i dyskusji uzyskanych wyników.

Przechodząc do oceny przedłożonego osiągnięcia warto na wstępie zwrócić uwagę na ogólny problem naukowy, który w swoich badaniach poruszyła Habilitantka. Dotyczy on badań struktury oraz oddziaływań białko-ligand lub białko-białko dla wybranych błonowych białek receptorowych. Badania tego typu są szczególnie ważne w szerokim kontekście poszukiwania celów terapeutycznych i projektowania nowych leków. Doktor Ślusarz w skupiła się na sześciu receptorach sprzężonych z białkiem G, które to badania omówione zostały w pracach H1-H5, H7 i H10 z cyklu habilitacyjnego oraz na białku UL49.5 herpeswirusa i jego mutantów (prace H6, H8 i H9). Receptory membranowe stanowią typowe cele w poszukiwaniu substancji farmakologicznie czynnych, które mogą z nimi oddziaływać i w efekcie mogą być obiecującymi kandydatami na nowe leki.

Prace H1-H3, H5 Kandydatka poświęciła charakterystyce oddziaływania receptorów wazopresyny i oksytocyny (OTR, V1aR i V2R) z analogami peptydowymi tego hormonu antydiuretycznego. W pierwszej z tych prac dr Ślusarz przeanalizowała oddziaływania peptydowych analogów wazopresyny podstawionych (pozycje 2 oraz 3) kombinacją enancjomerów N-metylofenyloalaniny ze wspomnianymi powyżej receptorami. Analiza kompleksów pozwoliła określić schemat oddziaływań w miejscu wiązania ligandu i wyjaśnić selektywność i różnice w aktywności, w szczególności wobec receptora V2R. Celem kolejnej pracy było określenie selektywności wiązania zaprojektowanych przez dr Ślusarz bicyklicznych ligandów, które dokowane były do struktur nieaktywnych receptorów. Ich oddziaływanie z receptorami w stosunku do wazopresyny było słabsze, pozwoliło jednak na określenie schematów oddziaływań. Kandydatka podkreśliła też, że stanowią one punkt wyjścia do dalszych modyfikacji w pozycjach 2 i 3. W pracy H3 skupiła się na oddziaływaniach serii dziewięciu modyfikowanych analogów ADH w pozycji 2 lub 3 kwasem 2-aminoindano-2-karboksylowym. Starła się wyjaśnić różnice w aktywności biologicznej modyfikowanych analogów w oparciu o wpływ modyfikacji na konformację segmentu aromatycznego wazopresyny. Określiła też głębokość i schemat dokowania badanych ligandów oraz wyjaśniła różnice w oddziaływaniach ligandów antagonistycznych z poszczególnymi receptorami – OTR, V1aR i V2. W pracy H5 dr Ślusarz kontynuowała analizę oddziaływań analogów wazopresyny, ale tym razem podstawionych tylko w pozycji 2 resztą 3,3'-difenyloalaniny. Dobór modyfikacji korelował z poprzednimi obserwacjami i miał na celu intensyfikację oddziaływań z segmentem aromatycznym w układzie wazopresyny. Schemat zadokowania ligandów był zróżnicowany. Przykładowo w kompleksach z receptorem oksytocyny ligandy tworzyły konformację zwiniętą. Pomimo płytkiego zadokowania w strukturze receptora OTR badane ligandy prezentowały dość silny schemat oddziaływań, zarówno poprzez wiązania wodorowe jak i interakcje o charakterze hydrofobowym. Zróżnicowane były też oddziaływania o charakterze aromatycznym. W efekcie praca ta pozwoliła wyjaśnić różną aktywność badanych peptydów w stosunku do receptorów V2R i OTR. W pracy H10 Habilitantka skupiła się na charakterystyce oddziaływań modelowego antagonisty – neliwaptanu z najsłabiej poznanym receptorem, jakim jest V1b. Warto tu odnotować ciekawy aspekt metodyczny, jakim był bardzo długi czas symulacji pełnoatomowej – 6 μ s, który możliwy był dzięki implementacji procesorów graficznych. W uzyskanym modelu kompleksu udało się wskazać schemat wiązań

wodorowych pomiędzy neliwaptanem a resztami lizyny i glutaminy receptora oraz dodatkowo oddziaływania aromatyczne i hydrofobowe. Te ostatnie, związane z resztami leucyny 200 i treoniny 203 z sekwencji receptora, Habilitantka zidentyfikowała jako odpowiedzialne za selektywność receptora wobec neliwaptanu. W opinii Recenzenta ta część badań stanowi niewątpliwie istotny wkład w pogłębienie wiedzy na temat funkcjonowania receptorów oksytocyny i wazopresyny. Wyniki badań dr Ślusarz mają solidny potencjał aby spożytkowane zostały w projektowaniu farmakologicznie aktywnych substancji modulujących działanie obu tych receptorów.

W dwóch kolejnych pracach H4 i H7 składających się na osiągnięcie habilitacyjne doktor Magdalena Ślusarz scharakteryzowała schematy oddziaływań w kompleksach receptorów opioidowych. W pracy H4 analizowała oddziaływania grupy dziesięciu cyklicznych analogów deltrofiny z receptorami opioidowymi δ i μ . Z kolei w pracy H7 skupiła się na receptorze opioidowym δ z Leu(5)-enkafeliną. W obu tych pracach szczegółowa analiza oddziaływań ligandu z receptorem w uzyskanych kompleksach pozwoliła wyjaśnić różnice w aktywności oraz specyfice wiązania. Warto tu podkreślić duże znaczenie tych badań w kontekście poszukiwań nowych środków przeciwbólowych, które mogą skutecznie zastąpić pochodne opioidów i nie powodować uzależnień.

W kolejnych trzech pracach z cyklu habilitacyjnego oznaczonych jako H6, H8 i H9 Kandydatka skupiła się na badaniach *in silico* kolejnego białka membranowego - UL49.5 pochodzącego od bydlęcego herpeswirusa BoHV-1. Wirus ten należy do tej samej rodziny *Herpesviridae*, do której należą wirusy opryszczki (HSV-1, HSV-2), cytomegalii (CMV), wirus Epsteina-Barra czy ospy wietrznej (VZV). Istotnym aspektem w poszukiwaniu procedur terapeutycznych ukierunkowanych na te wirusy jest ich zdolność do unikania indukcji odpowiedzi immunologicznej co pozwala im na przejście w długotrwały stan latencji. Białko UL49.5 oddziałujące z białkiem TAP zaburza proces prezentacji antygenów. Dlatego uważam za ważne te badania, które docelowo prowadzą nie tylko do zrozumienia mechanizmu działania białka UL49.5 ale także pozwolą na opracowanie nowych strategii terapeutycznych schorzeń wywoływanych przez herpeswirusy. Skupiając się na szczegółowych aspektach osiągnięcia za ważne uważam poznanie struktury białka UL49.5, określenie jego zachowania

w membranie lipidowej i zaproponowanie modelu kompleksu tego białka z TAP. Dalsze prace (H8 i H9) były naturalną konsekwencją wykorzystania tej struktury do określenia mechanizmów powiązanych z przekierowaniem TAP do degradacji proteasomalnej. Kluczowym etapem jest tu rozpoznanie fragmentu UL49.5 eksponowanego do cytozolu przez białko KLHDC3. W pracy H8 dr Ślusarz skupiła się na dokowaniu i dynamice molekularnej kompleksów mutantów i natywnej formy UL49.5 z KLHDC3. W efekcie udało się uzyskać cztery kompleksy (z formą natywną i trzema mutantami) oraz stwierdzić, że mutant KGRG w kompleksie przyjmuje konformację zbliżoną do natywnej formy degradomu UL49.5. Z kolei praca H9 stanowiła kontynuację badań, ale w tym przypadku głównym celem było bardziej precyzyjne określenie oddziaływań UL49.5 z KLHDC3 poprzez zastosowanie dłuższych czasów symulacji kompleksu w membranie i obecności solwentu. Warto zauważyć w tym miejscu, że badania dotyczące interakcji pomiędzy UL49.5 i KLHDC3 niosą też potencjał w projektowaniu strategii terapeutycznych ukierunkowanych na zwalczanie niektórych nowotworów – np. raka jajnika oraz niedrobnokomórkowego nowotworu płuc.

W podsumowaniu tej części recenzji, chciałbym podkreślić, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe jest spójne tematycznie i dobrze zdefiniowane. Nie jest to zbiór luźno powiązanych prac ale wyraźnie widać, że jest to efekt wieloletnich badań. Wyraźnie widoczne jest powiązanie badań, które konsekwentnie były prowadzone przez dr Ślusarz w okresie ostatnich dwudziestu lat. Wyraźnie widoczny jest znaczący wkład Habilitantki, bez którego najprawdopodobniej takie projekty badawcze nie zostałyby zrealizowane.

Uważam, że osiągnięcie naukowe przedstawione w postępowaniu habilitacyjnym przez doktor Magdalenę Ślusarz jest ważne z punktu widzenia badań białek receptorowych i bardzo wartościowe w obszarze potencjalnych zastosowań biomedycznych. Badania dr Ślusarz znalazły oddźwięk w środowisku naukowym oraz stanowiły punkt wyjścia do dalszych badań. W mojej ocenie spełnione zostało ustawowe wymagania stawiane osiągnięciom przedstawianym w procedurze habilitacyjnej.

2. *Opinia o aktywności naukowej dr Ślusarz*

Z uwagi na zapis w art. 221 ust 8., który mówi, że: *Recenzenci, w terminie 8 tygodni od dnia doręczenia im wniosku, oceniają, czy osiągnięcia naukowe osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2, i przygotowują recenzje*, ta część recenzji jest subiektywną ocenę aktywności naukowej doktor Magdaleny Ślusarz. Stanowi ona uzupełnienie do opinii o przedłożonym przez nią osiągnięciu naukowym.

W załączonej do wniosku dokumentacji Kandydatka wskazuje istotne informacje dotyczące współpracy naukowej oraz odbytego stażu w innej jednostce badawczej. W roku 2023 odbyła trzymiesięczny staż naukowy na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, którego wyniki zaprezentowała na międzynarodowej konferencji naukowej (8th Polish-Korean Conference on Protein Folding). Warto też odnotować, że dr Ślusarz już od czasu studiów doktoranckich aktywnie współpracowała z zagranicznymi zespołami badawczymi. Była zatrudniona w projekcie badawczym Ferring Research Lab z San Diego (USA) dotyczącym badań atosibanu i barusibanu. Wymiernym efektem tych działań naukowych są trzy wspólne prace opublikowane w *Protein Peptide Letters* oraz *QSAR Comb. Sci.* W 2010 roku rozpoczęła współpracę z kanadyjskimi naukowcami z Centre Hospitalier de L'Université de Montreal, gdzie skupiono się na badaniach nowego peptydowego stymulatora konwersji komórek macierzystych do kardiomiocytów, co zaowocowało publikacją w *PLOS One*. Kolejne wspólne badania objęły układy, które włączone zostały do osiągnięcia habilitacyjnego. W 2013 roku dr Ślusarz rozpoczęła badania struktury i funkcji receptorów wazopresyny z grupą badaczy z Instituto Politecnico Nacional z Mexico City (Meksyk), co zaowocowało publikacjami w *Chem. Biol. Drug Des.* i *Med. Chem. Res.* Następnie podjęła współpracę w ramach szerokiego zespołu rozwijającego pole siłowe UNRES i uczestniczącego w konkursach CASP. W skład tej grupy wchodził m.in. badacz z Korea Institute for Advanced Studies z Seulu (Korea Południowa). Uczestniczyła też w pracach międzynarodowego zespołu WeFold. Należy więc stwierdzić, że swoje badania Kandydatka prowadziła w ramach szerokiej współpracy krajowej i zagranicznej.

Oprócz prac wyszczególnionych przez Kandydatkę jako wynik współpracy, dorobek publikacyjny Kandydatki jest znacznie szerszy. Łączny dorobek publikacyjny dr Ślusarz, poza cyklem prac przedłożonych jako osiągnięcie habilitacyjne, wynosi 32 artykuły naukowe oraz rozdział w książce. Warto też docenić aktywność konferencyjną doktor Ślusarz, uczestniczyła w szeregu konferencji naukowych przedstawiając łącznie 62 prezentacje, z czego 1 była na zaproszenie, 1 wykład oraz 6 prezentacji ustnych.

W dokumentacji wniosku nie znalazłem co prawda informacji o kierowaniu grantami MNiSW, NCN lub NCBiR, jednakże dr Ślusarz uczestniczyła w charakterze wykonawcy w realizacji projektów KBN (grant promotorski), MNiSW, NCN (grant Maestro) oraz szeregu projektów z zakresu badań własnych (BW) na Wydziale Chemii UG. Kierowała natomiast grantem obliczeniowym i trzema grantami BW. Pozytywnie należy więc ocenić aktywność Kandydatki w zakresie realizacji projektów finansowanych ze środków zewnętrznych.

Reasumując, na podstawie danych z autoreferatu dotyczących współpracy naukowej, aktywności badawczej oraz prac naukowych będących wynikiem tych działań mogę wyrazić moją opinię, że doktor Magdalena Ślusarz wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną we współpracy z innymi grupami badawczymi i w więcej niż jednej jednostce naukowej. Dodatkowo warto też docenić działalność organizacyjną, dydaktyczną oraz popularyzatorską realizowaną w macierzystej jednostce.

3. Podsumowanie i wnioski końcowe

Podsumowując niniejszą ocenę przedłożonego osiągnięcia jednoznacznie stwierdzam, co następuje:

- Osiągnięcie naukowe „Badania *in silico* wybranych białek błonowych oraz ich oddziaływania z biomolekułami tworzącymi z nimi kompleksy o potencjale terapeutycznym” przedstawione przez dr Magdalenę Ślusarz w postępowaniu habilitacyjnym, które obejmuje serię powiązanych tematycznie dziesięciu artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych spełnia wymagania ustawowe określone w art. 219 ust. 1 pkt 2;

- Osiągnięcie naukowe przedłożone przez dr Ślusarz stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki chemiczne w rozumieniu ustawy. Niewątpliwie prace te wniosły nową i istotną wiedzę w zakresie badań membranowych układów receptorowych, ich oddziaływań z ligandami oraz w obszarze poszukiwań nowych procedur terapeutycznych. Prace naukowe zawarte w przedłożonym do oceny przez dr Ślusarz osiągnięciu naukowym znalazły oddźwięk w środowisku naukowym.
- Doktor Magdalena Ślusarz realizowała swoje badania w więcej niż jednej jednostce naukowej, współpracowała z kilkoma zagranicznymi zespołami badawczymi. Jej dorobek naukowy w odniesieniu do obecnego etapu kariery uznaję za znaczący.

Reasumując, wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o nadanie doktor Magdalenie Ślusarz stopnia naukowego doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki chemiczne w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych.

prof. dr hab. Maciej Kozak