



Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Kraków, 29 lipca 2025

Prof. dr hab. Maciej Szaleniec
Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
Im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk

**Recenzja pracy habilitacyjnej dr Magdaleny Justyny Ślusarz
pt. „Badania in silico wybranych białek błonowych oraz ich oddziaływania z biomolekułami
tworzącymi z nimi kompleksy o potencjale terapeutycznym”**

Wstęp

Recenzja pracy habilitacyjnej dr Magdaleny Ślusarz pt. „Badania in silico wybranych białek błonowych oraz ich oddziaływania z biomolekułami tworzącymi z nimi kompleksy o potencjale terapeutycznym” jest wykonywana w oparciu o przepisy zawarte w rozdziale 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz 742). Według przedstawionego przez habilitantkę autoreferatu, kandydatka nie ubiegała się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Przebieg pracy naukowo-zawodowej

Pani dr Magdalena Ślusarz od początku kariery jest związana z Wydziałem Chemicznym Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie ukończyła zarówno studia magisterskie (2002) jak i doktoranckie (2006). W latach 11.2006-03.2007 była zatrudniona na Wydziale Chemii UG jako specjalista, 03.2007-03.2008 jako asystent a od 03.2008 pracuje na tym Wydziale na stanowisku adiunkta. W roku 2023 odbyła 3 miesięczny staż na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Informacje o osiągnięciu i dorobku habilitanta

Przedstawiona mi do recenzji praca habilitacyjna jest monotematycznym cyklem 10 publikacji opublikowanych w czasopismach z listy JCR. Cykl opublikowany został w czasopismach chemicznych reprezentujących niższe kwartyle wg. Web of Science JIF Rank w dyscyplinach chemicznych i im pokrewnych (Q2-Q4) z wyróżniającym się wyjątkiem publikacji w Journal of Medical Chemistry. Sumaryczny IF cyklu wyniósł 30.6 pkt. zaś całkowita liczba niezależnych cytowań cyklu wynosi 53, przy czym aż 30 cytowań przypada na pracę H1 opublikowaną 19 lat temu w najlepszym czasopiśmie. Kolejne dwie najlepiej cytowane prace nie przekraczają 10 cytowań mimo ponad 10 lat od ich wydania a niektóre publikacje z cyklu nie zostały zacytowane ani razu (nawet przez samą habilitantkę). Analiza ta wskazuje na wysoce specjalistyczny charakter prowadzonych przez habilitantkę badań i najprawdopodobniej dość ograniczony

wpływ na naukę światową (o ile faktycznie cytowania stanowią wymierny wskaźnik takiego wpływu). Jednocześnie na cały dorobek habilitantki (wg. WoK) składa się 42 publikacje cytowane około 429 razy (ok. 11.5 cytowań na rok) przy jednocześnie całkiem porządnym współczynniku H na poziomie 14.

W zaprezentowanym do oceny cyklu habilitantka ma zdecydowanie wiodącą rolę, będąc w siedmiu publikacjach autorem korespondencyjnym i pierwszym autorem. W czterech publikacjach habilitantka jest również jedynym autorem.

Opis wkładów w publikacje wieloautorskie wskazuje na wiodącą rolę habilitantki w zaplanowaniu badań, ich przeprowadzeniu, analizie danych i wyciągnięciu wniosków oraz przygotowaniu samych manuskryptów. Pozostali autorzy odpowiadali za badania eksperymentalne (np. analizę NMR struktur peptydów), czy prace przygotowawcze do prac prowadzonych przez habilitantkę (np. parametryzację niestandardowych aminokwasów, budujących badane przez nią ligandy). W kilku przypadkach rola ich była większa, dotycząca konceptualizacji badań czy współautorstwa prac i opracowywania wyników. Moją uwagę zwróciły oświadczenia współautorów wykazujące na udział wynikający wyłącznie z „zapewnienia finansowania dla badań”, co zwyczajowo jest uznawane za **niewystarczający wkład** do zostania autorem publikacji. Zakładam jednak, że krótka forma tych oświadczeń nie oddaje w pełni zaangażowania współautorów w opracowanie danych manuskryptów.

W całkowitym dorobku habilitantki na uwagę zasługują prace w prestiżowym w branży J. Med. Chem. (ACS, IF=5), Protein Sci. (IF=5.2), J. Chem. Inf. Model. (IF=5.3) czy w końcu Proc. Natl. Acad. Sci. USA (IF=9.1).

Na uwagę zasługuje również spora aktywność konferencyjna habilitantki, która prezentuje swoje wyniki zarówno w kraju jak i za granicą. Niestety w dokumentacji habilitantka nie zaznaczyła, czy były to prezentacje ustne czy posterowe, ani czy któreś z nich odbyły się na zaproszenie organizatorów. W każdym przypadku pogrubienie nazwiska nie wykazuje, czy była osobiście prezentującym autorem (w co wątpię biorąc pod uwagę zwyczajowo poślednie miejsce w środku listy autorów na wielu z doniesień). Na podstawie przedstawionej listy widać jednak, że badania habilitantki wpisują się w aktywność czynnej grupy badawczej i są prezentowane na wielu konferencjach na całym świecie.

Habilitantka wykazała się istotną działalnością naukową, wychodzącą poza macierzystą jednostkę (tj. Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego). Jak wskazuje zarówno autoreferat oraz przedstawiony do oceny cykl, habilitantka prowadziła owocną współpracę z Ferring Research Lab (San Diego, USA) badając działania biologiczne atosibanu i barusibanu. 3 publikacje z tej tematyki stanowiły fragment doktoratu habilitantki. Część prac będąca elementem cyklu habilitacyjnego powstała w ramach współpracy z Centre Hospitalier de L'Universite de Montreal (Montreal, Kanada) ale wyniki tej współpracy zostały również opublikowane w jednej publikacji nie włączonej do cyklu habilitacyjnego. Z kolei współpraca



habilitantki z Instituto Politécnico Nacional (Mexico City, Meksyk) nad niepeptydowymi ligandami receptorów wazopresyny zaowocowała również dwiema wieloautorskimi pracami.

Prócz badań nad receptorami i ich ligandami habilitantka była zaangażowana w rozwijanie kodu i zastosowań programu UNRES, rozwijanego przez grupę prof. Liwo z Uniwersytetu Gdańskiego. W związku z tym była zaangażowana w badania nad predykcją *de novo* struktur białek oraz konkursy CAPS. Znajomość metodyki UNRES pozwoliła jej również na prowadzenie długich symulacji metodą gruboziarnistą, chociaż jej głównym narzędziem badań teoretycznych są modele pełno-atomowe.

W ostatnich latach zaangażowała się również w badania we współpracy z Uniwersytetem Standforda oraz Instytutem Biochemii i Biofizyki PAN, poszerzając swoje zainteresowania (i zakres cyklu) o wirusowe białka błonowe oraz badając mechanizm represji odpowiedzi immunologicznej.

W całej swojej karierze habilitantka odbyła jedynie 3 miesięczny staż w innej jednostce naukowej (Wydział Farmaceutyczny GUM), w wyniku którego to stażu powstało **jedno** doniesienie konferencyjne. Jak miemam ta znikoma mobilność naukowa wynika z faktu uprawianej przez habilitantkę dziedziny, która zasadniczo nie wymaga osobistej obecności w innej jednostce do prowadzenia teoretycznych badań. Tym niemniej ograniczony kontakt z innymi grupami i ich metodologiami prowadzenia studiów teoretycznych jest widoczny w przedstawionym mi do oceny cyklu. Tym niemniej, stwierdzam, że habilitantka **spełnia ustawowe kryterium istotnej** aktywności naukowej poza macierzystą jednostką badawczą.

Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzatorskich kandydata.

Habilitantka prowadzi szereg zajęć dydaktycznych odpowiadające zatrudnieniu na stanowisku naukowo-dydaktycznym, zarówno powiązanych z modelowaniem jak i technikami programowania oraz IT. Na uwagę zasługuje prowadzenie seminariów magisterskich czy zajęć na studiach podyplomowych. Była opiekunem 15 prac dyplomowych, 4 magisterskich i pełniła rolę promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich. Opracowała też materiały dydaktyczne do dwóch kursów.

Habilitantka może również pochwalić się szeregiem kursów podnoszących jej kwalifikacje dydaktyczne oraz istotnym zaangażowaniem w działalność Wydziału (np. prowadzi stronę Wydziału Chemii czy pracuje w zespole do spraw promocji). Ważnym aspektem jest również zaangażowanie habilitantki w popularyzację swoich badań, poprzez udział w festiwalach nauki oraz spotkaniach czy warsztatach dla uczniów szkół. Habilitantka wykazała się również aktywnością w promocji chemii w mediach. Z przedstawionych materiałów wyłania się sylwetka pracownika naukowo-badawczego lubiącego dydaktykę, zaangażowanego w popularyzację i działalność Wydziału. Podsumowując, oceniam tę działalność bardzo pozytywnie, chociaż oczywiście nie ma ona wpływu na merytoryczną ocenę samego cyklu habilitacyjnego.

Ocena jednotematycznego cyklu publikacyjnego zgłoszonego przez habilitanta do postępowania habilitacyjnego

Jak wskazuje tytuł pracy habilitacyjnej dr Magdaleny Ślusarz (*Badania in silico wybranych białek błonowych oraz ich oddziaływania z biomolekułami tworzącymi z nimi kompleksy o potencjale terapeutycznym*) głównym aspektem osiągnięcia habilitacyjnego są podstawowe badania sposobu tworzenia kompleksów przez białka błonowe z ich ligandami. Należy podkreślić, że cykl składa się z prac opublikowanych w bardzo szerokim przedziale czasowym – od 2006-2025. Przez 20 lat bardzo mocno rozwinęły się możliwości prowadzenia symulacji biomolekularnych. Widać to również w przedstawionym do oceny cyklu. O ile początkowe prace opierają się jedynie na dokowaniu badanych ligandów do receptorów, po których następowała jedynie minimalizacja energii, tak ostatnie prace wykorzystują pełno-atomowe dynamiki dużych (rzędu 80 tys. atomów) modeli receptorów lub białek w uwodnionym modelu membrany i bardzo długich, mikrosekundowych czasach symulacji. Również metody dokowania stosowane przez habilitantkę ulegały rozwojowi, od standardowych metod sztywnego dokowania z zastosowaniem algorytmów genetycznych w Autodocku, poprzez dokowanie z symulowanym wyżarzaniem, aż po znacznie bardziej zaawansowane dokowanie indukowane do receptorów o zróżnicowanych konformacjach. Ponieważ struktury badanych przez habilitantkę receptorów często nie są scharakteryzowane, do budowy modeli często wykorzystywane były metody modelowania homologicznego a ostatnio strukturalna baza danych stworzona dzięki modelowi AlphaFold2. Na uwagę jednak zasługuje krytyczny stosunek do tych modeli oraz prowadzenie symulacji z więzami (na strukturę drugorzędową) tak aby zachować w czasie relaksacji modelu własności receptorów/białek znane z eksperymentu (tj. z badań NMR). Należy też dodać, że przedstawiony cykl nie skupia się wyłącznie na badaniu oddziaływań ligandów z białkami, ale również oddziaływań białko-białko.

Od strony tematycznej można podzielić cykl habilitantki na dwie osobne części. Pierwsza z nich dotyczy badań nad receptorami sprzężonymi z białkiem G, tj. receptorem wazopresyny, oksytocyny oraz receptorami opioidowymi. W przypadku przyłączenia się agonisty do tych transbłonowych receptorów następuje zmiana konformacyjna tych białek, co powoduje interakcje z białkiem G po drugiej strony błony. Z kolei oddziaływanie z antagonistą zajmuje miejsce wiążące, ale nie wywołuje przeniesienia sygnału, konkurencyjnie więc blokuje działanie agonisty. Natura tych oddziaływań była właśnie głównym obiektem badań habilitantki, która eksplorowała zależność struktury badanych ligandów od sposobu wiązania oraz interakcji międzycząsteczkowych, jakie odpowiadają za powstały efekt biologiczny. Uzyskane struktury pozwalały na lepsze zrozumienie wyników badań eksperymentalnych (np. NMR) oraz interpretację obserwowanych różnic w aktywności ligandów. W szczególności możliwe było potwierdzenie roli poszczególnych reszt w miejscu wiązania ligandów (zidentyfikowanych jako istotne metodą mutagenazy) jak i zaproponowanie udziału w wiązaniu innych reszt, które dotychczas nie były proponowane jako istotne w interakcji.

Szczególnie istotnym aspektem jest niejednokrotnie uzyskanie ilościowych parametrów pozwalających na ustalenie, które i w jakim stopniu interakcje są odpowiedzialne za uzyskanie agonistycznego lub antagonistycznego efektu i gdzie wiązanie liganda powoduje istotne zmiany konformacyjne, które będą się propagować na część cytoplazmatyczną receptora. Uzyskana wiedza była wykorzystywana przez habilitantkę do racjonalnego projektowania ligandów receptorów, które było ukierunkowane na zwiększenie ich selektywności (w szczególności w zakresie badań receptorów opioidowych, habilitantce zależało na redukcji niepożądanych efektów ubocznych). **Uzyskane wyniki oceniam jako bardzo istotne, dostarczające fundamentalnych molekularnych podstaw mechanizmów oddziaływania ligandów peptydowych z badanymi receptorami.**

Drugą częścią cyklu są prace dotyczące wirusowego białka UL49.5 i jego mutantów, które odpowiedzialne jest za upośledzenie systemu ekspozycji antygenów wirusowych co prowadzi do uniemożliwienia eliminacji zakażonej komórki przez system odpornościowy. Habilitantka dzięki modelowaniu połączyła wyniki strukturalnych badań eksperymentalnych, dzięki czemu uzyskała model białka w błonie i scharakteryzowała jego zachowanie, a następnie przebadła mechanizm jego rozpoznawania przez białko KLHDC3, którego rola polega na rozpoznawaniu białek przeznaczonych do proteolitycznej degradacji. Na podstawie badań prowadzonych początkowo wyłącznie z C-końcowymi fragmentami UL49.5 a później z całym kompleksem UL49.5- KLHDC3 habilitantka wyjaśniła mechanizm interakcji obu białek co może przyczynić się do racjonalnego projektowania inhibitorów tej interakcji. Inhibicja tego mechanizmu powinna ponownie aktywować zdolność komórkową do prezentacji antygenów, co z kolei umożliwiłoby komponentom układu odpornościowego identyfikację zakażonych komórek i ich likwidację. Habilitantka wspomniała również w cyklu, że badania te mogą zostać zastosowane do rozwoju innowacyjnych terapii przeciwnowotworowych. W szczególności badania te mają dotyczyć opracowania inhibitorów KLHDC3, którego oddziaływanie z supresorem nowotworowym p14 przyczynia się do progresji nowotworowej. Badania te jednak są na razie na etapie planów badawczych, urealnionych poprzez zrozumienie podstaw mechanizmów oddziaływania białka KLHDC3.

Na podkreślenie zasługują następujące aspekty cyklu:

- Bardzo wysoki poziom trudności w modelowaniu zachowania receptorów GPCR. Białka te są strukturami transmembranowymi, co wymaga konstrukcji sensownego modelu odtwarzającego białko zanurzonego w membranę (a więc białkowo-wodno-fosfolipidowego). W efekcie uzyskiwane są bardzo duże komórki symulacyjne zawierające niezwykle duże modele, które wymagają istotnych mocy obliczeniowych i generują bardzo duże zbiory danych. Opracowanie protokołów analizy tak dużych układów jest również wyzwaniem, chociaż w większości przypadków habilitantka posługiwała się standardowymi metodami zaimplementowanymi w pakiecie AMBER czy Autodock (takimi jak MMGBSA, energia interakcji, obliczenia RMSD czy RMSF). W wielu jednak przypadkach jedyną sensowną metodą analizy była wizualna inspekcja

otrzymanych pól i ich opis statystyczny poprzez analizę wybranych parametrów geometrycznych

- W wielu przypadkach habilitantka musiała stworzyć od podstaw struktury badanych obiektów, stosując metody modelowania homologicznego, czy też w oparciu o predykcję za pomocą AF2 wspartą wynikami eksperymentalnymi. W przypadku białka UL49.5 połączyła dane strukturalne zebrane dla fragmentów białka w jeden model. Jak podejrzewam, było to sporym wyzwaniem dla modelowania badanych procesów, gdyż zawsze pozostaje wątpliwość co do wpływu wybranego sposobu przewidywania struktury na uzyskiwane wyniki czy też metod walidacji otrzymanych modeli. Wybraną przez habilitantkę metodą walidacji było zazwyczaj konfrontowanie uzyskanych wyników charakteryzujących kompleksy (np. liczba uzyskanych konstruktywnych pól, wartość funkcji scoringowej, ΔG wiązania czy energii interakcji) z parametrami eksperymentalnymi (np. IC_{50}).
- Bardzo wiele prac w cyklu jest monoautorskich, co pokazuje, że prace te były prowadzone przez habilitantkę zupełnie samodzielnie bez żadnego dodatkowego wsparcia.

Są to aspekty które oceniam bardzo wysoko – wytrwałość w prowadzeniu tych badań na pewno wystawia wysoką notę dla warsztatu naukowego habilitantki i podkreślają jej samodzielność naukową, będącą de facto podstawą habilitacji.

Jednocześnie jednak, pozwolę sobie na kilka uwag krytycznych, które mam nadzieję, pozwolą kontynuować obiecującą karierę naukową habilitantki z jeszcze lepszym skutkiem. W przedstawionym do oceny cyklu daje się zauważyć pewną schematyczność działań. Prace badawcze zasadniczo ograniczają się do podobnego instrumentarium badawczego, tj. opracowania struktury receptora (z pomocą coraz bardziej zaawansowanych technik modelowania, odpowiednio do wzrastających możliwości centrów komputerowych), następnie stworzenia kompleksów (czy to na drodze dokowania czy też ręcznej budowy struktur początkowych) a następnie przebadania tych struktur za pomocą coraz to bardziej zaawansowanych technik (od dokowania aż po pełno-atomowe symulacje). Badaniom tym rzadko towarzyszą eksperymenty, zazwyczaj ograniczając się do charakterystyki struktur i konformacji badanych ligandów techniką NMR czy CD. W mojej ocenie habilitantka zbyt często zamyka się w możliwościach eksploracji postawionych przez siebie problemów naukowych wyłącznie do technik, w których się od lat specjalizuje. Szereg technik eksperymentalnych takich jak izotermiczna kalorymetria titracyjna, H/DX, NMR w D_2O jak i teoretycznych (np. modelowanie QMMM umożliwiające przeniesienie protonów pomiędzy modelem i ligandami jak również charakterystykę oddziaływań na poziomie elektronowym) mogłoby zaskutkować pracami, które wniosłyby do badań znacznie szersze spojrzenie i zapewniły habilitantce większą rozpoznawalność na arenie międzynarodowej. Zaś szersze spojrzenie mogłoby umożliwić habilitantce publikacje w czasopiśmie o mniej specjalistycznym charakterze. To z



kolei mogłoby ułatwić skuteczne uzyskanie zewnętrznych środków na prowadzenie badań. Na podstawie dokumentacji można bowiem dowiedzieć się, że habilitantka była jak dotąd jedynie wykonawcą wielu grantów badawczych, zaś kierowała jedynie wewnętrznymi grantami uczelnianymi. Jest to wynik zdecydowanie poniżej przeciętnego, szczególnie biorąc pod uwagę niemal 20-letni okres od obrony doktoratu oraz nagrody, jakimi obdarzały habilitantkę FNP i PTChem u zarania kariery naukowej.

Biorąc pod uwagę moją pozytywną ocenę dorobku habilitantki, zwracam uwagę, że jako przyszły promotor prac doktorskich powinna być zdolna do zapewnienia finansowania badań zespołu oraz umożliwić wielokierunkowy rozwój przyszłym swoim doktorantom. Dlatego mam nadzieję, że tych kilka uwag przyczyni się do otwarcia pani dr Magdaleny Ślusarz na szersze instrumentarium badawcze oraz współpracy umożliwiające nie tylko wykorzystanie kompleksowych technik, ale i trwałe przeniesienie ich stosowania do praktyki kierowanego przez nią zespołu – co z kolei pozwoli na publikowanie w najlepszych czasopismach naukowych.

Podsumowanie

Reasumując, uważam, że całokształt przedstawionego mi do oceny cyklu habilitacyjnego **ma istotny wpływ na rozwój dyscypliny nauk chemicznych w dziedzinie badania podstaw molekularnych oddziaływań ligandów z receptorami oraz białkami błonowymi**, dostarczając istotnych informacji potrzebnych do projektowania nowych leków. Doceniam również całokształt dorobku naukowego habilitantki, współpracę krajową i zagraniczną oraz **w szczególności działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzatorską**, jakkolwiek te aspekty nie stanowią elementu oceny niniejszego cyklu habilitacyjnego.

W związku z moją **pozytywną oceną osiągnięcia** przedstawionego w cyklu habilitacyjnym wnoszę do Rady Naukową Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie dr Magdaleny Ślusarz do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

.....

Prof. dr hab. Maciej Szaleniec