



UNIwersYTET GDAŃSKI



Dziekanat MWB UG i GUMed

Wpłynęło dnia 21.05.2015

Indz. nr 1412015

IN MARI VIA TUA

Prof. dr hab. Krzysztof Liberek
Katedra Biologii Molekularnej i Komórkowej
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed
ul. Kładki 24; 80-822 Gdańsk
tel.. +48 58 523 6346
E-mail: liberek@biotech.ug.gda.pl

Gdańsk, 21.05.2015

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego pani dr Moniki Słomińskiej-Wojewódzkiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia

Pani dr Monika Słomińska-Wojewódzka ukończyła Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku w roku 1998. Po studiach magisterskich odbyła studia doktorskie zakończone w 2003 roku obroną doktoratu „Rola białka SeqA w regulacji replikacji, transkrypcji i rozwoju bakteriofaga λ ”. W tymże roku dr Słomińska-Wojewódzka została zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Biologii Molekularnej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego gdzie pracuje do dziś. W latach 2003-2005 dr Słomińska-Wojewódzka odbyła długoterminowy staż podoktorski w ramach EMBO long-term fellowship w laboratorium prof. Kirsten Sandvig w Insitute for Cancer Research w Norwegian Radium Hospital.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą przedstawionego osiągnięcia naukowego „Specyficzność substratowa białek opiekuńczych retikulum endoplazmatycznego EDEM1 i EDEM2 oraz ich rola w transporcie wewnątrzkomórkowym rycyny” jest cykl czterech oryginalnych publikacji oraz jedna publikacja przeglądowa. Przedstawione publikacje opisują mechanizmy wewnątrzkomórkowego transportu podjednostki A rycyny z retikulum endoplazmatycznego (ER) do cytozolu. Habilitantka skupia się na roli dwóch białek opiekuńczych EDEM1 oraz EDEM2 w tym procesie. Rycyna, toksyna pochodząca z nasion rącznika pospolitego składa się dwóch łańcuchów polipeptydowych A i B połączonych wiązaniem disulfidowym. Łańcuch A odpowiada za blokowanie syntezy białek. Łańcuch B jest istotny dla oddziaływania toksyny z receptorami komórkowymi. Znaczna większość rycyny, która w wyniku endocytozy znalazła się w komórce, jest transportowana z powrotem na powierzchnię bądź do lizosomów gdzie ulega degradacji. Tylko około 5% rycyny jest kierowane do aparatu Golgiego skąd trafia do ER gdzie dochodzi do redukcji wiązania disulfidowego, a uwolniona aktywna enzymatycznie podjednostka A jest transportowana do cytozolu. Podjednostka A rycyny jest N-glikozydazą RNA. Jej toksyczne działanie polega na usuwaniu specyficznej reszty adeniny w 28S RNA dużej podjednostki rybosomalnej. Depuryracja RNA w tej pozycji uniemożliwia wiązanie czynników translacyjnych co

uniczynnia rybosomy. Wysoka aktywność katalityczna podjednostki A rycyny powoduje, że rycyna jest niezwykle efektywną toksyną. W związku z tym, prace zmierzające do zbadania molekularnego mechanizmu transportu podjednostki A rycyny z ER do cytozolu są nie tylko istotne z poznawczego punktu widzenia, ale mogą mieć potencjał praktyczny.

W pierwszej pracy eksperymentalnej opublikowanej w *Molecular Biology of Cell* habilitantka (pierwszy autor) pokazała, że nadprodukcja EDEM1 zmniejsza znacząco cytotoxycznosc rycyny. Dr Słomińska-Wojewodzka wykazała, że nadprodukcja EDEM1 prowadzi do zwiększonego retrotransportu nieprawidłowo sfałdowanych białek z ER do cytozolu co wymiarczkowuje kanały ER dostępne dla rycyny co w efekcie prowadzi do 3-krotnego zmniejszenia stężenia podjednostki A rycyny w cytozolu. W kolejnej pracy w *Biochemical Journal* habilitantka (pierwszy oraz korespondujący autor) pokazała, że nadprodukcja EDEM2 prowadzi do zwiększonej wrażliwości analizowanych komórek na rycynę co spowodowane jest jej zwiększonym transportem do cytozolu. Autorka pokazała, że EDEM2 posiada wyższe niż EDEM1 powinowactwo do podjednostki A rycyny i w tym wypadku dzięki zwiększaniu puli kompleksu EDEM2-rycyna nie dochodzi do wymiarczkowania kanałów poprzez transport nieprawidłowo sfałdowanych białek zależny od oddziaływania z EDEM2. W następnych dwóch pracach eksperymentalnych przedstawionych jako osiągnięcie naukowe (jedna w *Biochemical Journal*, druga w *BMC Cell Biology*) habilitantka jest autorem korespondującym. W obu tych pracach analizowano wpływ specyficznych mutacji w podjednostce A rycyny na jej transport do cytozolu i toksycznosc. W pierwszej z tych prac analizowano wpływ zamiany proliny 250 na alaninę w rejonie hydrofobowym podjednostki A rycyny, który to region jest ukryty w holoenzymie składającym się z podjednostek A oraz B i ulega ekspozycji po redukcji wiązania disiarczkowego i dysocjacji kompleksu w ER. Taka zmiana skutkowała zmniejszoną cytotoxycznosc rycyny w wyniku zwiększonej jej degradacji w endosomach oraz zmniejszonego transportu z ER do cytozolu. Co ciekawe transport ten był niezależny od białek EDEM1 oraz EDEM2 a sama podjednostka A wykazywała zmiany na poziomie struktury drugorzędowej. W drugiej pracy analizowano jak zmiany hydrofobowości regionu V246-V256 rycyny A wpływają na jej transport od cytozolu. Obniżenie poprzez specyficzne zamiany reszt aminokwasowych hydrofobowości skutkowało obniżeniem transportu natomiast zmiany, które prowadziły do zwiększenia hydrofobowości tego regionu nie zwiększały transportu do cytozolu. W tych dwóch publikacjach pokazano, że EDEM1 oraz EDEM2 rozpoznają hydrofobowe regiony białek co jest charakterystyczne dla rozpoznawania substratów przez białka opiekuńcze.

W pracy przeglądowej opublikowanej w *Antibodies* habilitantka opisała mechanizm transportu rycyny z zewnątrz komórek do ich cytozolu oraz właściwości rycyny a także przedstawiła stan wiedzy na temat wykorzystania immunotoksyn zawierających rycynę.

Prace przedstawione przez dr Słomińską-Wojewódką jako wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są wieloautorskie. Wkład autorów w powstanie prac w naukach biologicznych jest w sposób zwyczajowy określony poprzez odpowiednie podanie kolejności nazwisk autorów. W czterech przedstawionych publikacjach habilitantka jest autorem korespondującym. W trzech z nich habilitantka występuje na pierwszym miejscu listy autorów, w dwóch pozostałych na ostatnim miejscu listy autorów. Taki układ autorów jednoznacznie pokazuje, że wkład habilitantki w powstanie tych prac był bardzo duży, a w niektórych wypadkach dominujący. Do

dokumentacji habilitacyjnej zostały także dołączone, zgodnie z rozporządzeniem Ministra, odpowiednie oświadczenia współautorów, które nie budzą zastrzeżeń.

Pewne zdziwienie recenzenta budzi przypisanie sobie przez habilitantkę stosunkowo dużego wkładu procentowego w powstanie dwóch prac. Jest to praca Sokołowska i wsp. (2011) *Biochem. J.* 436: 371-385 oraz Sokołowska i wsp. (2015) *BMC Cell Biology* (w druku) (Załącznik 2). Ten wkład został określony na 70% dla pierwszej oraz 65% dla drugiej publikacji. Wydaje się, że wyniki przedstawione w tych pracach były podstawą pracy doktorskiej dr Sokołowskiej „Wpływ zmian konformacji i hydrofobowości podjednostki A rycyny na wewnątrz komórkowy transport tej toksyny”, której habilitantka była promotorem pomocniczym. Obie publikacje są wieloautorskie (pięciu autorów), tak więc, gdyby chcieć procentowo, co ma zresztą niewielki sens, przedstawić wkład pierwszej autorki i doktorantki to byłyby on maksymalnie w granicach 15-20%. To zgodnie ze standardami panującymi w naukach biologicznych zbyt mało jak na kogoś kto jest na pierwszym miejscu listy autorów. Wydaje mi się, że habilitantka niepotrzebnie zawyżyła własny wkład w powstanie tych prac. Recenzent nie ma jednak wątpliwości, że w całości prac składających się na osiągnięcie naukowe udział habilitantki w ich planowanie i realizację był dominujący.

Prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w poważanych czasopismach naukowych. Przyczyniają się one do zrozumienia metabolizmu rycyny w komórce, a w szczególności do wyjaśnienia roli białek EDEM1 oraz EDEM2 w transporcie podjednostki A rycyny z ER do cytozolu. Habilitantka analizuje w nich jakie elementy podjednostki A rycyny wpływają na oddziaływania z białkami opiekuńczymi EDEM1 oraz EDEM2 istotnymi w procesie ERAD. W opinii recenzenta są one osiągnięciem naukowym w rozumieniu Ustawy.

Ocena pozostałego dorobku naukowym

Poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, po obronie doktoratu, habilitantka opublikowała szereg innych publikacji. Są one wielotematyczne i wieloautorskie, a nazwisko habilitantki występuje z reguły w środku listy autorów. Dotyczą one takich tematów jak degradacja wybranych białek, mechanizmy regulacji transkrypcji specyficznych genów bakterii *Escherichia coli* czy też mukopolisacharydów u człowieka. Zostały one opublikowane w takich czasopismach jak *Biochemical Journal*, *PLOS one*, *Acta Biochimica Polonica*, *Mol. Gen. Genet.*, *Med. Hypotheses*, *Med. Sci. Monitor*, *Curr. Pharm. Biotech.*

Całościowy dorobek publikacyjny dr Słomińskiej-Wojewewódzkiej, pochodzący zarówno z okresu przed jak i po doktoracie należy ocenić jako dobry. Jej prace były cytowane 266 razy (bez autocytowań). Indeks Hirscha wynosi 11. Sumaryczny współczynnik oddziaływania czasopism w których publikowała habilitantka wynosi 67.

Dr Słomińska-Wojewódzka za pracę naukową uzyskała szereg wyróżnień. Jej praca doktorska została wyróżniona Nagrodą Prezesa Rady Ministrów. W 2004 uzyskała prestiżowe stypendium START FNP. Była także dwukrotnie (2001 oraz 2004) wyróżniona nagrodą zespołową Polskiego Towarzystwa Genetycznego. Na szczególną uwagę zasługuje uzyskanie przez habilitantkę długoterminowego stypendium EMBO (EMBO long-term fellowship) na odbycie stażu podoktorskiego w Norwegian Radium Hospital. Recenzent kilkakrotnie prowadził rozmowy kwalifikacyjne na te stypendia i wie jak trudno jest je uzyskać i jaki poziom naukowy reprezentują kandydaci je uzyskujący.

Dr Słomińska-Wojewódzka z powodzeniem pozyskiwała środki na samodzielne prowadzenie badań. Kierowała indywidualnym grantem Ministerstwa Nauki i Edukacji (2006-2010) oraz dwoma grantami przyznanych przez UG. Uzyskała także na swoje badania stypendium Homing FNP.

Opinia o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym

Dr Słomińska-Wojewódzka z racji zatrudnienia na etacie adiunkta w Uniwersytecie angażuje się w przygotowanie i prowadzenie zajęć dydaktycznych dla studentów. Przygotowała ona kilka kursów wykładowych takich jak: *Podstawy biologii i biologii molekularnej*, *Biochemiczne podstawy ekspresji genów*, *Biologia molekularna komórki*, *Biologia dla przyrodników*, *Biologia molekularna*, *Podstawy biologii* dla studentów kilku kierunków w Uniwersytecie Gdańskim. Przygotowała także szereg kursów ćwiczeniowych i audytoryjnych do prowadzonych wykładów. Dr Słomińska-Wojewódzka była opiekunem kilku prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim. Poza tym angażowała się w prowadzenie i koordynowanie imprez w ramach Bałtyckiego Festiwalu Nauki oraz przygotowanie i koordynowanie cyklu wykładów o tematyce biologicznej dla uczniów liceów.

Analizując całość dokonań naukowych i organizacyjnych dr Moniki Słomińskiej Wojewódzkiej po uzyskaniu przez nią w 2003 roku stopnia doktora należy niewątpliwie wziąć również pod uwagę dwukrotną przerwę w pracy naukowej związaną z macierzyństwem.

Wniosek końcowy

Niezwykle pozytywnie oceniam zarówno osiągnięcie naukowe jak i dorobek naukowy nie wchodzący w jego zakres przedstawiony przez Habilitantkę. W moim przekonaniu spełniają one warunki określone w art. 16 i 17 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r (z późniejszymi zmianami) o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i w pełni uzasadniają one nadanie Pani dr Monice Słomińskiej-Wojewódzkiej stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia.

