

Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

Łódź 22 02 2016.

Ocena rozprawy habilitacyjnej i całokształtu dorobku naukowego
dr Emilii Sikorskiej

tytuł rozprawy habilitacyjnej:

„Badanie korelacji struktura-aktywność peptydów biologicznie czynnych oraz ich wpływu na modelowe błony lipidowe”

Wprowadzenie

Dr Emilia Sikorska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Po ukończeniu studiów w latach 2000-2005 jako uczestnik Studium Doktoranckiego przygotowała i obroniła rozprawę doktorską „Badania konformacyjne wazopresyny i jej analogów z wykorzystaniem spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego”, której promotorem był prof. Bernard Lammek. Jeszcze przed obroną pracy doktorskiej podjęła pracę naukową na Wydziale Chemii UG, początkowo jako asystent a później od stycznia 2006 jako adiunkt. Na uwagę zasługuje fakt, że pomimo ukończenia studiów magisterskich na UG i rozpoczęcia studiów doktoranckich, Habilitantka w 2001 roku ukończyła również studia inżynierskie na Politechnice Gdańskiej i poszerzyła zakres swoich umiejętności o aspekty techniczne.

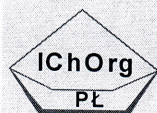
Sylwetka naukowa. Badania prowadzone w okresie po doktoracie.

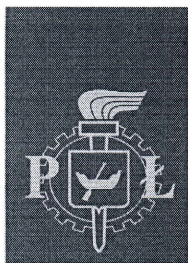
Podstawowy obszar badawczy w okresie po doktoracie wyznaczają prace nad oddziaływaniami biologicznie aktywnych peptydów z receptorami oraz próby poszukiwania zależności struktura-aktywność, które to obejmowały syntezę oraz badanie aktywności wielu analogów biologicznie aktywnych peptydów. W zasadzie od samego początku tego okresu aktywności badawczej Habilitantki widoczne były tendencje do wykorzystania różnorodnych technik spektroskopowych w badaniach konformacyjnych peptydów jak i wykorzystania szerokiego arsenału technik badawczych w badaniach oddziaływań peptyd-receptor.

Dorobek naukowy

Dorobek naukowy Pani dr Emilii Sikorskiej obejmuje 46 publikacji z listy filadelfijskiej, 12 publikacje w czasopismach spoza listy filadelfijskiej oraz w recenzowanych materiałach pokonferencyjnych o charakterze międzynarodowym. Jego uzupełnienie stanowi 45 komunikatów prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Sumaryczny IF wynoszący 105.136 ocenić można jako bardzo dobry, świadczący o wysokiej randze uprawianej tematyki i dbałości o właściwe prezentowanie swoich własnych osiągnięć. Aktualność uprawianej tematyki badawczej potwierdza stosunkowo znaczna liczba cytowań wynosząca 154. Dorobek uzyskany po doktoracie obejmuje 28 publikacji o sumarycznym IF= 94.734.

Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

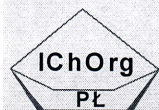
Dorobek naukowy stanowiący cykl prac habilitacyjnych obejmuje 9 publikacji z listy filadelfijskiej. We wszystkich przypadkach występuje jako Autorka korespondująca. Sumaryczny IF publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi 25.23; tym samym średnia wartość Impact Factor w przeliczeniu na jedną pracę wynosi 2,8. Wśród nich wyróżniają się publikacje prezentowane w *Eur. J. Med. Chem.* (IF 3.193), dwie prace w *Biochem. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes* (IF₂₀₁₂=3.389 oraz IF₂₀₁₄ = 3.836) oraz praca w *J. Struct. Biol.* (IF = 3.673)

W przedstawionym dorobku brak jest publikacji jedno-nazwiskowych. Fakt ten jest jednak w pełni zrozumiały jeśli uwzględnąć rozległość i złożoność podjętej tematyki badawczej. Nie ulega wątpliwości bowiem, że realizacja wymienionej tematyki możliwa jest wyłącznie poprzez interdyscyplinarne prace prowadzone we współpracujących ze sobą dużych zespołach badawczych skupiających specjalistów z różnych dziedzin nauki. Nie ma jednak problemu w wysoce korzystnej ocenie wkładu własnego Habilitantki i Jej samodzielności naukowej w oparciu o analizę merytoryczną dorobku. Dodatkowym potwierdzeniem są załączone do dokumentacji oświadczenia osób współpracujących, jednoznacznie określające rolę i udziały pozostałych współautorów publikacji.

Osiągnięcie naukowe - rozprawa habilitacyjna

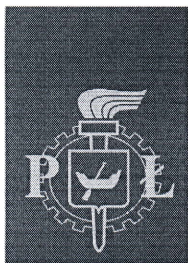
Przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi 20 stronicowe opracowanie uzupełnione kopiami 9 publikacji stanowiących publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego. Przedmiotem badań były dwie grupy peptydów: hormony neuroprzysadkowe oraz peptydy przeciwdrobnoustrojowe. Pomimo zróżnicowania pod względem aktywności biologicznej, elementem łączącym obydwie te grupy jest ich zdolność do oddziaływania z błonami komórkowymi. W przypadku hormonów neuroprzysadkowych oddziaływanie z błonami komórkowymi w sposób pośredni wpływają na docelowe oddziaływanie z receptorami GPCR, natomiast w przypadku peptydów o aktywności przeciwdrobnoustrojowej ich oddziaływanie z błoną komórkową skutkuje jej dezintegracją, tworzeniem porów, depolaryzacją błony komórkowej i finalnie śmiercią komórki. W ramach prowadzonych badań poszukiwano odpowiedzi na wpływ błon komórkowych na konformację obydwu grup peptydów. W miejsce standardowo stosowanego DMSO lub TFE jako rozpuszczalników do badań NMR zastosowano mieszane micelle DPC/SDS jako medium do badań konformacyjnych oraz analizy oddziaływań peptyd modelowe błony komórkowe.

W ramach prac badawczych nad hormonami neuroprzysadkowymi podjęte zostały próby korelacji struktur przestrzennych 21 analogów wazopresyny argininowej oraz oksytocyny z ich aktywnością oraz oddziaływaniem z błonami komórkowymi. Dodatkowo z uwagi na fakt, że w badaniach jako modele błon komórkowych stosowano mieszane micelle DPC/SDS przeprowadzone zostały badania parametrów termodynamicznych procesu tworzenia miceli, dynamiki oraz rozmiarów mieszanych miceli. Podkreślić należy, że znaczenie oddziaływania błon komórkowych na



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

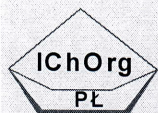
oddziaływanie ligand – receptor (w tym przypadku hormon neuroprzysadkowy – GPCR) było dotychczas raczej ignorowane i jak wskazują prace Habilitantki – niepełne. Habilitanta udowodniła, że w procesie wiązania hormonów neuroprzysadkowych do błony lipidowej kluczową rolę pełnią zarówno oddziaływania hydrofobowe jak i elektrostatyczne. Modyfikacja tej grupy peptydów polegająca na wbudowywaniu przestrzennie rozbudowanych reszt hydrofobowych ogranicza swobodę konformacyjną peptydów oraz powoduje ich silniejsze oddziaływanie („głębsze zanurzenie”) z modelem błony lipidowej, zaś fragmentem odpowiedzialnym za wiązanie tej grupy peptydów jest fragment N-terminalny. Wyniki uzyskanych badań wskazują, że oddziaływanie hormonów z błoną lipidową mogą wpływać na jej strukturę, co z kolei przekłada się na funkcjonowanie receptorów GPCR.

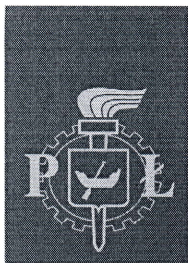
Do identyfikacji oddziaływań peptyd – hydrofobowy rdzeń mieszanej miceli zastosowano n-doksyłową pochodną kwasu stearynowego, który wbudowuje się w micelę w ten sposób, że grupa nitroksylowa lokuje się w hydrofobowym rdzeniu. Właściwości paramagnetyczne grupy nitroksylowej pozwalają na jednoznaczną identyfikację tych reszt aminokwasowych, które znajdują się w pobliżu sondy. Habilitanta wykazała, że hormony neuroprzysadkowe tworzą β -zgięcia w pozycjach 2,3 i/lub 3,4, wskazując, że jest to element strukturalny charakterystyczny dla peptydów oddziaływujących z receptorami OT V1a, co jest istotne z punktu widzenia aktywności antypresyjnej. Obecność β -zgięcia we fragmencie 6-9 Habilitantka obserwowała dla analogów o aktywności antydiuretycznej. W oparciu o wyniki badań oddziaływań hormonów neuroprzysadkowych z mieszanymi micelami wykazano, że aromatyczne łańcuchy boczne peptydów zanurzone są w hydrofobowej części miceli, zaś dodatkowo naładowana grupa guanidynowa reszty argininy oddziałuje z ujemnie naładowaną częścią mieszanej miceli.

W puli przebadanych peptydów o aktywności przeciwdrobnoustrojowej znalazło się 7 związków: w tym Citropina 1.1 jej dwa analogii, „N-koniec C-koniec” cykliczny analog histatyny 5 oraz trzy syntetyczne lipopeptydy. Zastosowanie w badaniach miceli SDS wykazało, że zarówno Citropina 1.1 jak i jej analogi mają zmienioną budowę przestrzenną w porównaniu do wyników badań w TFE. W obecności miceli SDS obserwowane były fragmenty heliakalne oraz β -zgięcia w testowanych strukturach. Dla badanych analogów histatyny 5 obserwowano tworzenie fragmentów heliakalnych. Kolejne obiekty badań, syntetyczne lipopeptydy działające jak związki powierzchniowo czynne mogą pełnić jednocześnie funkcję emulgatora i konserwantu. Stwierdzono, że peptydy te w obecności obojnaczych liposomów DPPC penetrują hydrofobowy rdzeń liposomów dzięki obecności hydrofobowego łańcucha lipidowego i dodatkowo oddziałują one z ujemnie naładowanymi liposomami DPPG oraz POPG imitującymi błonę bakteryjną.

Zwieńczeniem prac nad zastosowaniem mieszanych miceli DPC/SDS jako modeli błon lipidowych do badania oddziaływań z biologicznie aktywnymi peptydami, których aktywność bądź bezpośrednio wiąże się z oddziaływaniem na

Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

błony komórkowe lub pośrednio poprzez wpływ zmiany konformacji błony lipidowej na białka receptorowe były badania nad samymi micelami mimikującymi błony komórkowe. W oparciu o izotermiczną kalorymetrię miareczkową Habilitanta wyznaczyła krytyczne stężenie micelarne oraz parametry termodynamiczne procesów micelizacji. Habilitanta wykazała, że mieszanina DPC i SDS tworzy dwa rodzaje miceli w roztworze buforu fosforanowego w $\text{pH} = 7.4$. W podwyższonej temperaturze jak również w środowisku wodnym obserwowano tworzenie tylko jednego mieszanego miceli. Dodatkowo wyznaczone zostały również parametry termodynamiczne procesów micelizacji.

Na szczególne podkreślenie zasługuje opracowanie warsztatu badawczego umożliwiającego badanie oddziaływań peptydów z błonami biologicznymi i ich korelowanie z aktywnością biologiczną. Zagadnienie to jest niezwykle istotne nie tylko z punktu widzenia peptydów bezpośrednio oddziałujących na błony komórkowe (peptydy przeciwdrobnoustrojowe), czy też przedstawionych ligandów receptorów błonowych, ale w szczególności należy podkreślić tu możliwość badania zależności pomiędzy zmianami konformacyjnymi peptydów a ich aktywnością biologiczną, które to coraz częściej łączone są z przejściowym oddziaływaniem z błonami komórkowymi.

Działalność dydaktyczna i kształcenie kadry oraz osiągnięcia w zakresie popularyzacji nauki

Za znaczący wkład należy uznać wkład na rzecz dydaktyki i kształcenia kadry. Obejmuje on wykłady z „Spektroskopii organicznej”, „Spektroskopii absorpcyjnej” oraz szkolenia z przygotowywania publikacji naukowych „Formy prezentacji wyników badań naukowych” i wykładu w ramach Szkoły Letniej dla studentów Wydziału Chemii UG. Aktywność dydaktyczna Habilitantki obejmuje również prowadzenie ćwiczeń audytorijnych: „Spektroskopia organiczna” oraz „Chemia organiczna” jak również ćwiczeń laboratoryjnych w ramach przedmiotów „Spektrochemia”, „Technologia informacyjna” oraz „Chemia organiczna”

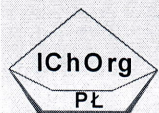
Na pozytywną ocenę zasługują również działania zmierzające do kształcenia kadry. Obejmują one promotorstwo 2 prac magisterskich, 1 pracy licencjackiej, funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr Natalii Karskiej (promotor: dr hab., prof. UG Sylwia Rodziewicz-Motowidło) oraz opiekuna naukowego pracy doktorskiej dr Emilii Lubeckiej (promotor: prof. Dr hab. Jerzy Ciarkowski).

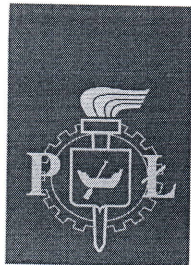
Aktywność organizacyjna.

Spełnienie obowiązków organizacyjnych wobec społeczności naukowej obejmowało aktywny udział w zorganizowaniu IV Russian-Ukrainian-Polish Conference on Molecular Interactions w 2009 w Jastarni.

Na wymienienie zasługują również działania na rzecz promocji macierzystej uczelni. Obejmowały one udział w pracach Wydziałowej Komisji Wyborczej w funkcji Przewodniczącej w kadencji 2012-2016. Na wyjątkowe podkreślenie zasługuje

Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

administrowanie strony internetowej Wydziału Chemii UG, Pracowni Chemii Biopolimerów oraz funkcja administratora strony internetowej projektu „Kształcenie kadr dla innowacyjnej gospodarki opartej na wiedzy w zakresie agrochemii, chemii i ocrony środowiska (Inno-AgroChemOś).

Udział w programach naukowych.

Dr Emilia Sikorska była kierownikiem projektu badawczego MNiSW w latach 2009-2012. Ponadto pełniła rolę wykonawcy w 5 projektach badawczych MNiSW/NCN, obecnie jest również wykonawcą jednego projektu NCN. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż Habilitantka w roku 2011 była beneficjentem dwóch projektów East-NMR oraz Bio-NMR realizowanych w ramach 7 Programu Ramowego. Przedstawione dane wskazują, że spełnione są wymogi oczekiwanego zapewnienia samodzielności finansowej Habilitantki.

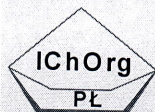
Współpraca naukowa i staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Habilitantka ściśle współpracuje, o czym świadczą wspólne publikacje z grupą badawczą dr hab. Wojciecha Kamysza, profesora nadzwyczajnego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, dr Igozem Zhukov'em z Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie, prof. Marjanem Novic'em z Narodowego Instytutu Chemii w Lublanie (Słowenia), prof. Sridhar'em Nimmagadda z Uniwersytetu Johna Hopkinsa w Baltimore (USA) oraz prof. Robertem Day z Uniwersytetu w Sherbrooke, (Kanada).

Habilitantka odbyła dwa staże naukowe (3 miesiące oraz 2 miesiące) w Środowiskowym Laboratorium Rezonansu Magnetycznego Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie w grupie prof. A. Ejcharta. Dodatkowo krótsze staże odbyła w Środowiskowym Laboratorium Analiz Fizykochemicznych i Badań Strukturalnych Uniwersytetu Jagiellońskiego w grupie prof. L. M. Proniewicza, Laboratorium NMR Instytutu Chemii Organicznej PŁ w grupie prof. S. Jankowskiego oraz Słoweńskim Centrum NMR w Lublanie w grupie prof. J. Plavec'a.

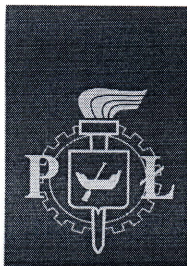
Podsumowanie

Oceniając załączoną rozprawę habilitacyjną oraz całość dorobku naukowego doktor Emilii Sikorskiej stwierdzam, że wyniki prowadzonych badań stanowią zwartą tematycznie całość, są interesujące i wartościowe z naukowego punktu widzenia, zostały opublikowane w poczytnych czasopismach naukowych co zapewniło im szeroki odbiór mierzony znaczącą liczbą cytowań. Ich uzupełnienie stanowi znaczny dorobek naukowy uzyskany w obszarze badawczym nie wchodzącym w skład habilitacji. Stanowią one dowód rozległości zainteresowań badawczych i dobrego przygotowania do prowadzenia samodzielnych prac badawczych. Dorobek zawarty w rozprawie jest wartościowy, merytorycznie spójny i bez wątpliwości wskazuje na



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

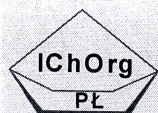
Instytut Chemii Organicznej
dr hab. Beata Kolesińska, Prof. PŁ

znaczący wkład Habilitantki w sferze planowania cyklu badań, realizacji eksperymentów jak i finalnej interpretacji wyników. Potwierdzają to w pełni załączone oświadczenia współautorów publikacji.

Doceniając wysoki poziom prac, wyniki uzyskane przez Habilitantkę, ich opublikowanie w prestiżowych czasopismach z dziedziny chemii peptydów, jak również jakość komentarza do zbioru przedstawionych publikacji, stwierdzam, że przedłożone mi do oceny dzieło spełnia warunki określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym i uprzejmie Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie dr Emilii Sikorskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Beata Kolesińska

Beata Kolesińska



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

