



UNIWERSYTET GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII
Zakład Modelowania Molekularnego



Prof. dr hab. Jerzy Ciarkowski

80-952 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 63, tel. (+48 58) 523 5125, e-mail: jerzy.ciarkowski@ug.edu.pl, www.chem.ug.edu.pl

Gdańsk, 2016-06-01

Ocena pracy habilitacyjnej
„Badania fizykochemiczne i strukturalne nad wpływem naładowanych reszt aminokwasowych na tworzenie zwołów i stabilizowanie struktury β w białkach”
i dorobku naukowego dr Joanny Makowskiej

Wstęp: dokumenty, scientometria, Kandydatka

Zestaw dokumentów przewodu habilitacyjnego dr Joanny Makowskiej otrzymałem na płycie CD 24.05.2016 wraz z listem-informacją z 19.05 o powołaniu, decyzją CK do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 5.05.2016, stosownej komisji habilitacyjnej ze mną jako recenzentem w składzie. Oznacza to, że wskazany w ww. liście termin wykonania recenzji (5 maja + 6 tygodni) skrócono mi o połowę, z 6 do 3-ch tygodni.

Płyta zawiera: **wniosek** Kandydatki; **dyplom doktorski** (*Badania teoretyczne nad konformacjami modelowych peptydów opartych o sekwencję poliamidu z uwzględnieniem wpływu pH i rodzaju rozpuszczalnika: weryfikacja hipotezy poliproliny II*, UG 2007, promotor. Prof. L. Chmurzyński); **wykaz osiągnięć naukowych**, por. Tabela cz. A; **wykaz osiągnięć badawczych i edukacyjnych**, por. Tabela cz. B; **AUTOREFERAT** a w nim **1.** daty dyplomów mgr/dr, info o zatrudnieniu, lista H1-H9; **2.** autoreferat właściwy (tekst 28 str., literatura 59 poz., podsumowanie 1 str.) i; **3.** omówienie innych osiągnięć naukowych 1 str.; **oświadczenia (10) współautorów**. Wykazy, autoreferat i oświadczenia złożono w wersjach polsko- i anglojęzycznej. Dokumentacja dostarczona przez Kandydatkę jest więc kompletna i przygotowana zgodnie z zaleceniami w Ustawie (Dz.U. nr 65 poz. 595 z dn. 16.04.2003) i w rozporządzeniu MNiSW z 22.09.2011 w sprawie szczegółowego trybu przeprowadzania czynności w przewodach doktorskim i habilitacyjnym... (Dz.U. nr 204, poz. 1200 z dn. 22.09.2011, dalej Rozporządzenie).

Na **rozprawę** składa się zbiór **powiązanych tematycznie 9 publikacji H1-H9** w periodykach objętych rankingiem bazy *Web of Science*. Obejmują one lata 2008-2015 i cechują się łącznym **IF=21,166**. W każdej z ww. prac Kandydatka szacuje udział własny, zawierający się - z wyjątkiem **H5** - między 50-80%. Dane te są uzupełnione wymaganymi oświadczeniami współautorów. W 6 pracach (**H4-H9**) Kandydatka jest autorką korespondencyjną, w 8/9 - z wyjątkiem **H5** - pierwszą autorką, zaś 5 (**H1-H5**) firmowane jest współautorstwem wielkiego człowieka fizykochemii białek, prof. H.A. Scheragi z Cornell University. Kandydatka podaje także wartości parametrycznej oceny swego **całkowitego dorobku** 42 publikacji, w tym 2-ch nieobjętych rankingiem bazy *Web of Science* i 10 w materiałach zjazdowych, mianowicie, liczbę cytowań (bez autocytowań) **CI=288**, indeks Hirscha **10** i **IF=80**. Jej udziały w grupie pozostałych prac zawierają się w granicach 5%-60%. Podsumowanie (statystykę dorobku) Kandydatki, z uwzględnieniem konferencji, wykładów i grantów, przytaczam w Tabeli:

| Rodzaj dorobku | A | 1. i/lub koresp. autor | inne | Razem |
|---------------------------------------|---|------------------------|------|-------|
| Osiągnięcie naukowe H1-H9 | | 8 | 1 | 9 |
| Inne oryginalne prace twórcze | | 14 | 9 | 23 |
| W tym: z bazy WoSc | | 13 | 8 | 21 |
| inne | | 1 | 1 | 2 |
| Prace w materiałach konferencyjnych | | 5 | 5 | 10 |
| Komunikaty i postery na konferencjach | | 19 | 43 | 62 |

| B | | | |
|---|---------------------|------------------|----|
| Granty | Kierownik: 4 | Wykonawca: 6 | 10 |
| Skrypty | - | 1 | 1 |
| Nagrody i wyróżnienia | MNSiW/Rektora: 2/5 | 5 | 12 |
| Propagowanie nauki | Wykład pop-nauk.: 3 | Organizacyjne: 5 | 8 |
| Promocje | Licencjaty: 4 | Mgr: 5 | - |
| Zajęcia | W: 3 | Ćw A/L/Prac: 4 | - |
| Staże zagr.(Cornell Univ; H.A.Scheraga) | Długoterminowy: 1 | Krótkie: 4 | 5 |

Dr J. Makowska jest absolwentką (2002) Wydziału Chemii UG, pracę dydaktyczną i naukową wykonuje w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej (2007-dzisiaj; kierownik prof. dr hab. L. Chmurzyński) na Wydziale Chemii UG, obecnie na stanowisku adiunkta.

Ocena merytoryczna pracy habilitacyjnej

Dostarczony materiał pokazuje, że Kandydatka bardzo wydajnie spędziła czas swych staży: 2-letniego inicjującego współpracę i 4-ch późniejszych, wakacyjnych, na uniwersytecie Cornella, USA, w grupie H.A. Scheragi, gdzie zebrała materiał nie tylko do doktoratu ale i, częściowo, vide **H1-H5**, do habilitacji. Przy tym nabyła wprawę w publikowaniu wyników jako „autor korespondent” (**H4-H9**), cechy wymaganej od samodzielnego pracownika naukowego, co też wyraźnie widać. Jak można było się spodziewać, prace wybrane do habilitacji są kontynuacją i rozwinięciem tematyki zainicjowanej doktoratem. W artykułach **H1-H4** Autorka prezentuje wyniki wpływu liczby (2-4) N- i C-terminalnych reszt aminokwasów jonowych (K, Orn, D, E) w kombinacjach (+/-) i (++) pH ~obojętne, na konformacje modelowych oligopeptydów alaniny o długościach 3-11 reszt. Posługując się technikami potencjometrii w kombinacji z symulacjami komputerowymi MC, MD oraz - we współpracy z innymi specjalistami - metodami spektroskopii CD, NMR, i różnicowej kalorymetrii skaningowej (ang, DSC), Kandydatka przekonująco uzasadnia i wyjaśnia mechanizmy wpływu kombinacji zarówno jednoimiennie jak i różnoimiennie naładowanych reszt N-/C-terminalnych na nukleacje centralnego łańcucha oligo-Ala i w konsekwencji jego zwroty.

Wykorzystując nabyte doświadczenie z pracą na ww. modelach, Kandydatka podobnymi metodami bada w pracach **H5-H9** fragmenty naturalnych i punktowo modyfikowanych łańcuchów 2-ch wybranych niedużych domen białkowych o znanej strukturze, zawierających dobrze zdefiniowane β -zwroty: mianowicie 14-, 12- i 6-peptydy peptydy segmentu 47-60 domeny o sygnaturze 1IGD (67 reszt); oraz 9- i 7-peptyd segmentu 11-19 domeny 1E0L w bazie struktur PDB, stanowiących, odpowiednio, ostatni i pierwszy β -zwrot w β -kartkach tych domen. Dwa ostatnie peptydy (11-19)1E0L i (10-18)1E0L, ograniczone terminalnie jednoimiennymi (++) resztami lizyn zachowały w roztworze dużą frakcję β -zwrotów, co potwierdziło wcześniejszy wniosek (**H4**) o możliwości stabilizacji zwrotu przez terminalne lizyny. Z kolei badane 14-, 12- i 6-peptydy C-końcowego β -zwrotu domeny 1IGD, zawierające w centrum układ DDATKT (51-56)1IGD sekwencji (47-60)1IGD wykazały, w miarę redukcji długości badanego łańcucha aż do ww. heksapeptydu centralnego, zdolność tworzenia trwałego β -zwrotu w roztworze (wyraźnie określony „punkt topnienia” T_m !), nawet jeśli MD wskazywała na rozwijanie się zwrotów po zastąpieniu D52 niepolarną resztą waliny (**H8**).

Z całym uznaniem dla wartości publikacji **H1-H9**, autoreferat został potraktowany przez Kandydatkę po macoszemu. Bez przeglądu ww. prac, trudno byłoby wyrobić sobie obiektywną (dobrą!) opinię o rozprawie. Najważniejsze „utrudnienia”, a jest ich nieco, wymieniam niżej:

- Odsyłacze [1]-[13] w tekście są niezgodne (zarówno ↓, np. 13↓12, jak i ↑ np. 3↑4, 4↑6) z numerami w liście na końcu. Odsyłacze [1]-[20], do str. 7 są czerwone, dalej do końca – czarne. Odsyłacze w liście podawane są niejednolicie, rok czasem **bold**, czasem – nie; czasem z tytułami, częściej – bez.
- Język, ortografia, gramatyka: np. str. 3 „Alzheimer”; str. 4 „Liventhal”; str. 17 “protonów zdolnych do jonizacji” – chyba „...dysocjacji”, proton *de facto* jest jonem; str.21 powtórzenie na dole skutkujące tym,

że $Dag4=Dag3$; str. 23 „Współczynnik formy ... wyrażona..”, powinno być „Stosunek formy ... wyrażony”; str. 11 i 24 $\log_{10}(4)$ i $\log_{10}4$, odpowiednio wyrażają TO SAMO, nb. dziesiątka przy „log” jest zgodnie z konwencją zbędna; str. 30 „...Dag1 organizuje się w strukturę podobną jaką przyjmuje się w białku natywnym...” - w natywnym białku struktura JEST, a nie „przyjmuje się” ją; str. 31-6d „etapów” jest zbędne. To tylko wybór z większej całości.

- Meritum (także wybór uwag): Zakończenie **Tytułu** „...stabilizowanie struktury w białkach” uważam za niewłaściwy. Wyniki, aczkolwiek wartościowe, mają się niewiele do zwijania białek. Stosownie do tego, wstęp napisałbym zupełnie inaczej, unikając (może) przy okazji pomieszczenia odsyłaczy; str. 8,9 „XAO” niezdefiniowane; str. 16 „reszty tworzące środkową część zagięcia są otoczone szeregiem naładowanych reszt” - w IIGD jest akurat odwrotnie, tu naładowane reszty *stanowią* część centralną DDATKT zwrotu, *vide* wyżej; Rys. 5 Brak K_{a5} (czerwony) w **H6** zresztą też; Rys. 8 w podpisie powinno być „pomiarów X-ray [42]” zamiast „pomiarów NMR [42]”.

Inne uwagi: Polemizowałbym z założeniem (**H9**), że kwas 3-amino benzoowy (MABA) jest dobrym mimetykiem β -zwrotu. Odpowiedniki wiązań (ϕ, ψ), po uwzględnieniu geometrii benzenu, mają w nim blisko podwojone długości C-C i C-N i wychodzą z centrum pierścienia pod kątem 120° . Końcowy efekt jest taki, że zamiast 10-członowego pierścienia spiętego (a czasem – nie) wiązaniem $-CO(1)\cdots HN(4)-$ mamy OTWARTY sztywny pierścień 9-członowy, w którym odpowiednia odległość przekracza o $>1\text{\AA}$ wymagania dla wiązania wodorowego, nie mówiąc o bardzo kątowej nieosiowej geometrii $-CO\ H-N-$, z wodorem z pozycji 2 benzenu pośrodku na przeszkodzie. Po drugie, sprawdziłem w literaturze, że pasmo 210 nm na rysunku 4B (**H9**) jest intensywnym pasmem wzbudzenia elektronowego MABA, co podważa wniosek z CD o podobieństwie struktur Dag1 i Dag1_M w roztworze.

Inne osiągnięcia naukowe oraz dydaktyczne i organizacyjne

Choć nie badałem szczegółowo innych publikacji po doktoracie pod kontem „autorstwa korespondencyjnego”, to widać, że przynajmniej jedna praca przeglądowa spełnia ten warunek, mianowicie: D. Uber, **J. Makowska**, L. Chmurzyński, *Na pograniczu chemii i biologii*, XI seminarium doktorantów, Ustroń, **2013**. Liczne „pierwsze autorstwa” w pozostałym dorobku i komunikatach (po 19 na, odpowiednio, 33 i 62); kierownictwo w 4-ch i współudział w pięciu grantach; 5 stypendiów naukowych, w tym – po doktoracie – dwa z FNP i jedno z MNiSW; także mogą świadczyć o prominentnej roli Kandydatki nie tylko we własnym habilitacyjnym, ale także w innych projektach. Inne osiągnięcia, w tym dydaktyczne, popularyzacyjne i organizacyjne, „wyliczone” w dolnej części (B) Tabeli, dopełniają oczekiwań ustawowych i zwyczajowych dla habilitacji.

Podsumowanie

Po analizie przedstawionych do oceny materiałów stwierdzam, że Dr Joanna Makowska spełnia wymagania określone Ustawą/Rozporządzeniem (*vide* Wstęp po szczegóły) i wnioskuję o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Jan Cierkowski