



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Mikrobiologii
Zakład Genetyki Bakterii
prof. dr hab. Dariusz Bartosik



Warszawa, 14.10.2019

Opinia na temat osiągnięcia naukowego pt. „*Biologia genomowego DNA w ujęciu systemowym, czyli jak komunikacja pomiędzy komponentami i procesami w komórce bakteryjnej zapewnia efektywne odczytywanie informacji genetycznej oraz przekazanie jej komórkom potomnym*” oraz aktywności naukowej i dydaktycznej dr Moniki Katarzyny Glinkowskiej, adiunkta Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego, w związku z postępowaniem w sprawie nadania Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych w zakresie biologii

Podstawą do przygotowania opinii była dokumentacja dostarczona (w wersji elektronicznej) przez Dziekanat Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego. Dokumentacja zawierała wymagane załączniki, w tym autoreferat Habilitantki oraz wykaz opublikowanych prac i informacje o jej osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki. Do wniosku dołączono artykuły stanowiące wskazane osiągnięcie naukowe (wraz z oświadczeniami wszystkich współautorów), a także pozostałe opublikowane prace Habilitantki.

Pani Monika Katarzyna Glinkowska jest absolwentką Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Na tej samej uczelni rozpoczęła studia doktoranckie (1999), które ukończyła w 2003 roku, uzyskując stopień doktora nauk biologicznych. Swoją rozprawę doktorską, pt. „*Mechanizm aktywacji promotora pR oraz regulacji replikacji DNA plazmidów λ przez białko DnaA*” przygotowała pod opieką promotorską prof. dr. hab. Grzegorza Węgrzyna. Bezpośrednio po doktoracie została zatrudniona na Wydziale Biologii UG, gdzie pracuje do dziś na stanowisku adiunkta. Po uzyskaniu stopnia doktora, w 2011 roku, dr Glinkowska odbyła 10-miesięczny staż naukowy w *Jacobs University* w Bremie (Niemcy).

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe obejmuje (a) cztery oryginalne artykuły naukowe (nr 1-4) opublikowane w trzech czasopismach z listy *Journal Citation Reports – Nucleic Acids Research* (2011 i 2014), *Molecular Biosystems* (2013) i *PLoS One* (2017) – oraz (b) jedną pracę o charakterze monografii, opublikowaną w formie rozdziału w książce wydawnictwa *Springer* (nr 5) (sumarycznym wartością współczynnika oddziaływania IF = 28,647; punktacja MNiSW = 170 pkt.). Prace oryginalne przedstawiono we Wniosku chronologicznie, zgodnie z datą ich publikacji (2011-2017):

1. Szambowska A, Pierechod M, Węgrzyn G, Glinkowska M (2011) Coupling of transcription and replication machineries in lambda DNA replication initiation: evidence for direct interaction of Escherichia coli RNA polymerase and the lambda O protein. *Nucleic Acids Res* 39: 168–177.

2. Sobetzko P, Glinkowska M, Travers A, Muskhelishvili G (2013) DNA thermodynamic stability and supercoil dynamics determine the gene expression program during the bacterial growth cycle. *Mol Biosyst* 9: 1643–1651.
3. Olszewski P, Szambowska A, Barańska S, Narajczyk M, Węgrzyn G, Glinkowska M (2014) A dual promoter system regulating lambda DNA replication initiation. *Nucleic Acids Res* 42: 4450–4462,
4. Tymecka-Mulik J, Boss L, Maciąg-Dorszyńska M, Rodrigues JFM, Gaffke L, Wosinski A, Cech GM, Szalewska-Pałasz A, Węgrzyn G, Glinkowska M (2017) Suppression of the Escherichia coli dnaA46 mutation by changes in the activities of the pyruvate-acetate node links DNA replication regulation to central carbon metabolism. *PLoS One* 12: 1–24.
5. Glinkowska M, Boss L, Węgrzyn G (2014) DNA replication control in microbial cell factories. *Springer Briefs in Microbiology*, Springer.

Wszystkie ww. prace są wieloautorskie i liczą, odpowiednio, 4, 4, 6, 10 i 3 autorów. Z oświadczeń dołączonych do Wniosku wynika, że indywidualny wkład dr Glinkowskiej w powstanie tych prac był wiodący, bowiem Habilitantka była, w większości, głównym pomysłodawcą zrealizowanych projektów, wykonawcą części zadań eksperymentalnych, dokonała analizy i interpretacji uzyskanych danych, przedstawiła zebrane wyniki w formie manuskryptów prac, a także, w trzech przypadkach, pełniła rolę autora korespondującego. Autorski wkład w powstanie prac oryginalnych Habilitantka oszacowała liczbowo w zakresie od 30 do 40 %, a w przypadku monografii – na 50%, co jest spójne z oświadczeniami innych współautorów. Znajduje to również odzwierciedlenie w pozycji Habilitantki wśród współautorów większości opublikowanych prac – pozycja pierwsza (nr 5) lub ostatnia (nr 1 oraz 3-4) – co zwyczajowo wskazuje osoby odgrywające kluczową rolę w organizacji badań i publikacji ich wyników. Należy również zaznaczyć, że znaczna część badań prowadzonych przez Habilitantkę była finansowana ze środków kierowanych przez nią projektów. W świetle przytoczonych danych nie ulega dla mnie wątpliwości, że przedstawiony cykl prac stanowi autorskie osiągnięcie naukowe dr Moniki K. Glinkowskiej i może stanowić, pod tym względem, podstawę osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym.

W osiągnięciu naukowym Habilitantki, zatytułowanym „*Biologia genomowego DNA w ujęciu systemowym, czyli jak komunikacja pomiędzy komponentami i procesami w komórce bakteryjnej zapewnia efektywne odczytywanie informacji genetycznej oraz przekazanie jej komórkom potomnym*”, można wyróżnić trzy główne wątki badawcze, których celem było określenie (1) interakcji kompleksów białkowych uczestniczących w procesie inicjacji replikacji oraz transkrypcji zachodzącej w obrębie systemu replikacyjnego bakteriofaga lambda, (2) roli architektury i właściwości genomu w globalnej regulacji transkryptomu bakterii, oraz (3) wpływu stanu metabolicznego komórek bakteryjnych na inicjację replikacji chromosomowego DNA. Te na pozór odległe tematycznie zagadnienia Habilitantka umiejętnie ujęła pod wspólnym mianownikiem – analizy różnych aspektów globalnej regulacji kluczowych procesów życiowych, jakimi są replikacja DNA i transkrypcja.

Pierwsze z analizowanych zagadnień dotyczyło, ogólnie ujmując, różnych aspektów regulacji inicjacji replikacji DNA faga lambda. Bakteriofag ten stanowi ciekawy model badawczy, również ze względu na zaobserwowane w jego genomie zjawisko aktywacji *origin* replikacji pod wpływem transkrypcji zachodzącej z promotora pR. Komponenty systemu replikacyjnego profaga zostały dość dobrze scharakteryzowane, wciąż jednak jest wiele niewiadomych na temat mechanizmów

regulujących inicjację replikacji, która jest wypadkową szeregu czynników, interakcji i procesów zachodzących zarówno w obrębie samego systemu replikacyjnego, jak i na terenie komórki. Ten wątek „regulacyjny” reprezentowany jest przez dwie prace Habilitantki (nr 1 i 3), opublikowane w czasopiśmie *Nucleic Acid Research*. Badania w nich opisane stanowiły kontynuację prac rozpoczętych przez Habilitantka jeszcze podczas studiów doktoranckich, w których m.in. zademonstrowano rolę interakcji białka DnaA z polimerazą RNA w regulacji transkrypcji z promotora pR. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka wykazała, że w interakcje z polimerazą RNA (z jej podjednostką beta) wchodzi również białko λO , inicjujące replikację DNA profaga. Co ważne, oddziaływania te, stymulowane przez gyrazę, wpływały w widoczny sposób na konformację oligomeru λO , co może przekładać się na oddziaływania tego białka z iteronami *origin*, a tym samym na inicjację replikacji. W drugiej z opublikowanych prac udowodniono, że transkrypcja zachodząca z promotora ułożonego dywergentnie względem pR profaga, stanowi istotny czynnik regulacyjny, modulujący poziom transkrypcji z promotora pR, niezbędnej do aktywacji *origin*. Przedstawione w obu pracach dane dowodzą jak istotną rolę odgrywa transkrypcja i maszyna transkrypcyjna w regulacji aktywności kompleksu replikacyjnego i inicjacji replikacji. Zjawisko interferencji i wzajemnej regulacji przebiegu transkrypcji i replikacji jest ważnym naukowo zagadnieniem, dlatego badania Habilitantki w tym zakresie uznają jako znaczące, nie tylko dla zrozumienia molekularnych podstaw funkcjonowania modelowego systemu replikacyjnego profaga lambda, lecz również w szerszym, ogólnobiologicznym wymiarze.

Inny nurt badawczy reprezentuje praca nr 2, która jest efektem stażu podoktorskiego Habilitantki. Badania w niej opisane dotyczą analizy zmian transkryptomu *Escherichia coli*, w zależności od fazy wzrostu bakterii oraz organizacji genetycznej chromosomu, która nie jest przypadkowa. Analizy uzyskanych danych pozwoliły na zaobserwowanie istotnych różnic w ekspresji genów usytuowanych w różnych makrodomenach chromosomu, co było skorelowane z logarytmiczną bądź stacjonarną fazą wzrostu. Z tej perspektywy uzyskano obraz chromosomu jako dynamicznej struktury, której topologia w poszczególnych fazach wzrostu ulega daleko idącym zmianom, a zmiany te mają również charakter regulacyjny, prowadzą bowiem do zainicjowania transkrypcji konkretnych genów (o zachowanej ewolucyjnie lokalizacji w genomie), istotnych dla prawidłowego przebiegu danej fazy wzrostu. Stanowi to dowód istnienia globalnych mechanizmów regulacji ekspresji genów „wyczuwających” stan fizjologiczny komórki bakteryjnej, co stanowi wartość tej pracy. Z kolei artykuł nr 4, opublikowany w czasopiśmie *PLoS One*, przedstawia dane wskazujące na zależność między stanem metabolicznym komórek *E. coli* (w odniesieniu do cyklu przemian pirogronianu, acetylo-CoA i octanu) a replikacją chromosomowego DNA. Dopelnia to obrazu zróżnicowania i złożoności globalnych procesów regulacyjnych, które zostały zarysowane w poszczególnych artykułach Habilitantki.

Dostępne informacje na temat regulacyjnych powiązań procesu replikacji DNA z transkrypcją, topologią chromosomu i metabolizmem komórki zebrano i przedstawiono w monografii pt. *DNA replication control in microbial cell factories* (nr 5), której Habilitantka była głównym autorem i pomysłodawcą. Należy zaznaczyć, że ta obszerna, bardzo dobra praca, w której znalazły się również odniesienia do wyników wcześniejszych własnych prac Habilitantki, nie stanowi jedynie przeglądu

literatury, lecz zawiera także własne hipotezy i przemyślenia Autorów, czego zwykle oczekujemy po tego typu opracowaniach. Potwierdza to również zasadność opinii, że prace monograficzne powinny być tworzone przez kompetentnych badaczy, którzy wnieśli zauważalny wkład w rozwój danej tematyki.

Ocena całkowitej aktywności naukowej i współpracy międzynarodowej

Całkowity dorobek naukowy dr Moniki Katarzyny Glinkowskiej obejmuje współautorstwo 12 prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie z listy JCR oraz monografii wydanej przez wydawnictwo Springer. Wyniki swoich badań Habilitantka prezentowała również w formie 17 doniesień, głównie na międzynarodowych konferencjach naukowych (nie podano we Wniosku formy prezentacji).

Chociaż parametry charakteryzujące dorobek Habilitantki (sumaryczny IF = 50,667; liczba cytowań prac = 123; indeks Hirscha = 7) nie odbiegają znacząco od wartości z jakimi spotkałem się w kilku innych postępowaniach habilitacyjnych, to jednak w tym przypadku moją uwagę, jako recenzenta, zwraca bardzo słaba dynamika publikacji oryginalnych prac badawczych. Spośród 12 opublikowanych prac naukowych, jedynie 8 ukazało się po obronie rozprawy doktorskiej (tj. po 2003 r.) – w tym 6 oryginalnych, z których cztery weszły w skład wskazanego we wniosku osiągnięcia. Biorąc pod uwagę 16 letni okres zatrudnienia Habilitantki na Uniwersytecie Gdańskim, nie są to wartości zadawalające. Tym bardziej, że brak zaangażowania Habilitantki w prowadzenie zajęć dydaktycznych w macierzystej jednostce (patrz niżej) może sugerować wybór ścieżki zawodowej umożliwiającej poświęcenie się wyłącznie pracy naukowo-badawczej.

Nie mniej jednak należy zauważyć, że w dorobku Habilitantki znajduje się kilka wartościowych prac, które były nagradzane w konkursach Polskiego Towarzystwa Genetycznego (w cyklu artykułów opublikowanych w latach 2001-2003 i 2007-2009) oraz Komitetu Mikrobiologii PAN (nagroda im. prof. Bassalika w konkursie na najlepsze prace z zakresu mikrobiologii wykonane w polskich laboratoriach i opublikowane w danym roku kalendarzowym – 2015; nie podano jednak we wniosku tytułu nagrodzonej pracy).

Dr Glinkowska kierowała dotąd trzema własnymi projektami badawczymi, jednym finansowanym przez MNiSW i dwoma przez NCN. Pierwszy z nich, już zakończony, zaowocował publikacją dwóch wspomnianych artykułów w cenionym przez naukowców czasopiśmie *Nucleic Acid Research* (IF>11), natomiast dwa pozostałe są wciąż w trakcie realizacji, co pozwala oczekiwać, w niedługim czasie, publikacji kolejnych prac (manuskrypt jednej z nich, jak twierdzi Habilitantka w Autoreferacie, znajduje się już w recenzji).

Niewątpliwie bardzo istotny wpływ na ukierunkowanie zainteresowań badawczych dr Moniki K. Glinkowskiej wywarły studia doktoranckie, które dały jej możliwość pracy w prężnie działającym zespole mikrobiologów i biologów molekularnych Uniwersytetu Gdańskiego, oraz udziału w prowadzonych od wielu lat w tej jednostce badaniach nad molekularnymi podstawami inicjacji replikacji faga lambda. Wątek ten, jak wcześniej zaznaczyłem, jest dalej rozwijany przez

Habilitantkę. Równie ważnym i inspirującym etapem kariery naukowej dr Glinkowskiej były staże naukowe, w tym staż podoktorski w Niemczech, w *Jacobs University* w Bremie, którego wymiernym efektem było współautorstwo jednej z prac (nr 2) wchodzących w skład przedstawionego we Wnioski osiągnięcia. Obecnie Habilitantka prowadzi współpracę naukową z grupami badawczymi z trzech ośrodków naukowych z Niemiec, Wielkiej Brytanii i Francji, w ramach której zamierza poszerzyć warsztat badawczy o nowe podejścia metodyczne (m.in. z zakresu chemogenomiki) oraz rozwijać wspólne projekty badawcze związane z analizą mechanizmów regulacji cyklu komórkowego oraz roli topologii DNA w globalnej regulacji transkrypcji w szerszym spektrum modelowych gatunków bakterii, co również powinno wpłynąć na zwiększenie aktywności publikacyjnej Habilitantki.

Ocena osiągnięć dydaktycznych oraz zaangażowania w popularyzację nauki

Doktor Monika K. Glinkowska jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w jednostce akademickiej, z czym zazwyczaj związany jest wymóg wypełniania odpowiedniego progu pensum dydaktycznego. Habilitantka nie sprecyzowała jednak we Wniosku czy zajmowane przez nią stanowisko ma charakter naukowy czy naukowo-dydaktyczny. Brak informacji o zaangażowaniu Habilitantki w prowadzeniu wykładów i zajęć kursowych dla studentów sugeruje pierwszą opcję.

Z Autoreferatu wynika, że aktywność dydaktyczna dr Glinkowskiej skoncentrowana jest wyłącznie na sprawowaniu opieki naukowej nad studentami realizującymi pod jej kierunkiem prace dyplomowe. Habilitantka była dotychczas kierownikiem 5 prac licencjackich (w latach 2016-18) i 5 magisterskich (2010-19), a także sprawowała (bądź sprawuje) opiekę nad trojgiem doktorantów, pełniąc w jednym przewodzie doktorskim rolę promotora pomocniczego. Co ważne, Habilitantka angażuje studentów do realizacji kierowanych przez nią projektów, a ich wkład w rozwój badań jest znaczący i doceniany wysoką pozycją wśród współautorów opublikowanych prac. Jest to niewątpliwie najlepszy sposób rozbudzania w studentach zainteresowań naukowych, które mogą dalej rozwijać w ramach studiów doktoranckich lub staży podoktorskich. Należy również zaznaczyć, że Habilitantka przewodniczy zespołowi powołanemu na Uniwersytecie Gdańskim w celu opracowania założeń i dokumentacji nowego kierunku studiów *Genetyka i biologia molekularna* – zatem jej doświadczenie dydaktyczne i organizacyjne jest w macierzystej jednostce dostrzegane, a także doceniane, np. poprzez przyznanie wspomnianemu zespołowi nagrody organizacyjnej JM Rektora UG.

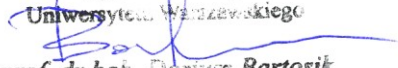
Doktor Glinkowska popularyzowała również naukę, sprawując opiekę nad pracą badawczą uczniów szkół ponadpodstawowych biorących udział w olimpiadzie biologicznej i w konkursie *E(x)plory, Fundacji Zaawansowanych Technologii*. Dwukrotnie prezentowała także działalność naukową macierzystej jednostki podczas *Targów Akademia*, których celem jest ułatwienie uczniom szkół ponadpodstawowych podjęcia decyzji związanych z wyborem dalszej ścieżki kształcenia.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Przedstawione do oceny osiągnięcie habilitacyjne obejmuje kilka wątków badawczych, ujętych w spójnej, atrakcyjnej intelektualnie formie. Uzyskane wyniki mają znaczenie ogólnobiologiczne i zawierają elementy nowości naukowej. Dowodzą one roli topologii DNA oraz stanu metabolicznego komórki bakteryjnej w globalnej regulacji ekspresji genów i przebiegu procesu inicjacji replikacji DNA, co przyczynia się do rozwoju dyscypliny naukowej.

Habilitantka jest doświadczonym badaczem potrafiącym zaproponować własne oryginalne koncepcje naukowe, uzyskać środki na finansowanie badań, pokierować zespołem badawczym, grupującym również studentów i doktorantów, oraz wprowadzić wyniki badań do międzynarodowego obiegu literatury naukowej. Moja uwaga krytyczna dotyczy głównie małej aktywności Habilitantki w upowszechnianiu wyników własnych badań, co, jak zaznaczyłem w recenzji, ma szansę, w niedługim czasie, na poprawę.

Uważam, że całokształt osiągnięć naukowo-badawczych, dydaktycznych, popularyzatorskich i współpracy naukowej dr Moniki K. Glinkowskiej spełnia kryteria sprecyzowane w stosownej ustawie i może stanowić podstawę do nadania Kandydatce stopnia naukowego doktora habilitowanego. Wnioskuje zatem o nadanie dr Monice K. Glinkowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych w zakresie biologii.

KIEROWNIK
ZAKŁADU GENETYKI BAKTERII INSTYTUTU MIKROBIOLOGII
Wydziału Biologii
Uniwersytetu Warszawskiego

prof. dr hab. Dariusz Bartosik