



**INSTITUTE OF
BIOCHEMISTRY
AND BIOPHYSICS**
POLISH ACADEMY
OF SCIENCES

Pawińskiego 5a, 02-106 Warszawa, Poland

Warszawa, 13.10.2019

**OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO ORAZ OCENA ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI
NAUKOWEJ Pani dr Moniki Glinkowskiej
w postępowaniu habilitacyjnym**

Do oceny przedstawiono następujące materiały:

1. Wniosek (z dnia 26 kwietnia 2019 r.) o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk biologicznych w dyscyplinie mikrobiologia,
2. Kopię dyplomu nadania stopnia naukowego doktora,
3. Autoreferat w języku polskim i angielskim, do którego dołączono:
(a) wykaz opublikowanych prac; (b) informację o dorobku naukowym, osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki; (c) oświadczenia współautorów; (d) kopie opublikowanych prac.

Przygotowane dokumenty spełniają formalne wymogi zawarte w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym.

Przekazana dokumentacja jest kompletna i pozwala na ocenę osiągnięcia Habilitantki, i wydanie opinii w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych w dyscyplinie Microbiologia.

Jako osiągnięcie naukowe przedstawiono pięć publikacji z lat 2011-2017, o łącznym współczynniku oddziaływania (*ang.* Impact Factor) 28.647 pod tytułem **„*Biologia genomowego DNA w ujęciu systemowym, czyli jak komunikacja pomiędzy komponentami i procesami w komórce bakteryjnej zapewnia efektywne odczytanie informacji genetycznej oraz przekazanie jej komórkom potomnym.*”**

Całkowity dorobek naukowy Habilitantki, do momentu złożenia dokumentów w postępowaniu habilitacyjnym, to 13 publikacji naukowych w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

Prace opublikowane były w latach 1999-2019. Liczba cytowań tych prac wynosi 123, łączny IF to 50,67, a index Hirscha 7.

Sumaryczny Impact Factor prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe - 28,647; liczba cytowań wg Web of Science - 53

W 2003 roku Habilitantka otrzymała stopień doktora nauk biologicznych nadany uchwałą Rady Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Mechanizm aktywacji promotora p_R oraz regulacji replikacji DNA plazmidów λ przez białko DnaA”. Promotorem rozprawy był Pan Prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn. Pani dr Monika Glinkowska pracuje na stanowisku Adiunkta na Wydziale Biologii UG w Katedrze Genetyki Molekularnej Bakterii.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe p.t. „Biologia genomowego DNA w ujęciu systemowym, czyli jak komunikacja pomiędzy komponentami i procesami w komórce bakteryjnej zapewnia efektywne odczytanie informacji genetycznej oraz przekazanie jej komórkom potomnym” składa się z czterech publikacji oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej.

Wszystkie przedstawione prace dotyczą próby wyjaśnienia mechanizmów wiążących inicjację replikacji DNA z innymi procesami metabolicznymi. Przedstawione prace wykazują, że regulacja replikacji DNA jest procesem złożony biochemicznie w którym istotną rolę odgrywa również struktura DNA oraz koordynacja ze wzrostem komórki i procesami metabolicznymi.

Jako organizm modelowy wykorzystano bakterię *Escherichia coli* oraz faga lambda.

W pierwszej z przedstawionych prac: „**Coupling of transcription and replication machineries in lambda DNA replication initiation: evidence for direct interaction of *Escherichia coli* RNA polymerase and the lambdaO protein**” opublikowanej w *Nucleic Acids Research* w 2011 roku Pani dr Monika

Glinkowska jest autorem korespondującym i według przedstawionych materiałów autorem koncepcji badań i interpretacji otrzymanych wyników. Trzeba podkreślić, że badania przedstawione w powyższej pracy były finansowane z grantu otrzymanego z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, pt. „Aktywacja transkrypcyjna rejonu *origin* – uniwersalny mechanizm regulacji inicjacji replikacji DNA?” (44140/B/P01/2007/33) kierowanego przez dr Monikę Glinkowską. W pracy przedstawiono wyniki wykazujące bezpośrednią interakcję pomiędzy podjednostką β polimerazy RNA (RNAP) i białkiem inicjatorowym λO faga lambda. Autorzy pracy sugerują, że rola RNAP w trakcie inicjacji replikacji faga lambda jest bardziej złożona, nie ogranicza się jedynie do wpływu transkrypcji na topologię DNA. Interesującym wynikiem przedstawionym w tej pracy jest wykazanie, że aktywność gyrazy (enzym wprowadzający negatywne superskręcenia do cząsteczki DNA) stymuluje tworzenie kompleksu λO i RNAP. Autorzy przedstawiają model, w którym proponują, że bezpośrednie oddziaływanie z RNAP wzmacnia wiązanie λO do rozpoznawanych przez to białko sekwencji w rejonie *origin*.

Kontynuacją tych badań jest praca nr 3: **“A dual promoter system regulating lambda DNA replication initiation”** opublikowana w 2014 roku w *Nucleic Acids Research*. W tej pracy Pani dr M. Glinkowska jest również autorem korespondującym, autorem koncepcji pracy, wykonawcą części doświadczeń, osobą odpowiedzialną za analizę i interpretację otrzymanych wyników oraz kierownikiem projektu z którego sfinansowano badania. W pracy przedstawiono kolejne dowody, że regulacja transkrypcji i replikacji DNA są procesami ściśle regulowanymi co zapewnia koordynację ekspresji genów z cyklem komórkowym i prawidłowym procesem powielania materiału genetycznego. Autorzy wykazali, że transkrypcja zachodząca w dwóch kierunkach z promotorów p_R i p_O znajdujących się w rejonie *origin* faga lambda wpływa na tworzenie kompleksu replikacyjnego. Otrzymane wyniki pozwoliły autorom na zaproponowanie modelu postulującego, że interferencja transkrypcji zachodzącej z promotorów p_R i p_O reguluje poziom transkrypcji przechodzącej przez *origin* i zapobiega konfliktowi pomiędzy maszyną transkrypcyjną (RNAP) i kompleksem replikacyjnym.

Trzecia przedstawiona praca: **“DNA thermodynamic stability and supercoil dynamics determine the gene expression program during the bacterial growth cycle”** opublikowana w 2013 roku w *Molecular BioSystems* powstała w efekcie stażu doktorskiego Pani dr M. Glinkowskiej w pracowni Prof. Georgi Muskhelishvili w

Jacobs University w Bremen (Niemcy). Habilitantka jest drugim autorem przedstawionej pracy, ale według otrzymanego oświadczenia jest jednym z pomysłodawców projektu (30%), współautorem manuskryptu i co budzi lekkie zdziwienie głównym wykonawcą doświadczeń (99% !). Autorzy tej pracy próbowali odpowiedzieć na pytanie czy organizacja i właściwości sekwencji genomu *E. coli* (linearne właściwości kodu genetycznego) oraz zmiany topologii DNA mają istotny wpływ na globalną regulację programu transkrypcji podczas zmian faz wzrostu hodowli bakteryjnej. To ciekawa praca, w której autorzy badali, związek globalnego programu transkrypcji genów obserwowanego w różnych fazach wzrostu komórek bakteryjnych z ich lokalizacją w kolistym chromosomie *Escherichia coli* względem osi *origin-terminus* oraz z zależnością promotorów tych genów od poziomu superskręcenia DNA. Analiza transkryptomyczna mRNA we wczesnej i późnej fazie logarytmicznej wykazała, że na początku fazy logarytmicznej podwyższeniu ulega ekspresja genów znajdujących się w pobliżu *origin*. Natomiast w trakcie wchodzenia w fazę stacjonarną, obserwowana jest podwyższona ekspresja genów w rejonie *terminus*. Analiza wykazała, że promotory genów (głównie związanych z procesami anabolicznymi) znajdujących w tzw. makrodomenie *Ori* są aktywowane przez większe superskręcenie DNA, natomiast geny w makrodomenie *Terminus* są aktywowane w warunkach obniżonego superskręcenia DNA. Autorzy pracy wysuwają bardzo ciekawą hipotezę, że czynnikiem łączącym program transkrypcji ze stanem fizjologicznym komórki są zmiany w topologii DNA.

Czwarta przedstawiona praca została opublikowana w *PLoS One* w 2017 roku p.t. **“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”**. W tej pracy Pani dr M. Glinkowska jest autorem korespondującym i pomysłodawczynią projektu. Przeprowadziła również analizę otrzymanych danych jak i wykonała część doświadczeń. Praca dotyczy próby odpowiedzi na pytanie, jakie są mechanizmy koordynujące start replikacji DNA ze wzrostem komórki bakteryjnej. Autorzy pracy wykazali, że zmiany w metabolizmie drogi przemian pirogronianu, acetylo-CoA i octanu mogą wpływać na kontrolę DnaA-zależnej inicjacji replikacji DNA w komórkach *E. coli*.

Ostatnią pracą wchodzącą w skład osiągnięcia naukowego Pani M. Glinkowskiej jest bardzo dobra praca przeglądowa; **“DNA replication control in microbial cell factories”** opublikowaną w 2014 roku w *Springer Briefs in*

Microbiology. Pani dr M. Glinkowska jest pierwszym autorem tego opracowania, pomysłodawcą i autorem manuskryptu. Według otrzymanego oświadczenia, jej udział w tej pracy wynosił 50%. Praca ma niewiele cytowań (6 według Google Scholar) co może wiązać się z brakiem "open access". W przedstawionej pracy omówiono dostępne dane dotyczące regulacji inicjacji DNA w kontekście różnych warunków wzrostu komórek bakteryjnych. Autorzy podsumowują wyniki sugerujące koordynację replikacji DNA z centralnym metabolizmem węgla (CCM), transkrypcją, translacją i topologią nici DNA. Chciałabym również zwrócić uwagę, że Pani M. Glinkowska jest autorem korespondującym drugiego artykułu przeglądowego na podobny temat, który ukazał się w 2019 roku po złożeniu wniosku habilitacyjnego. Praca p.t.: "**When size matters - coordination of growth and cell cycle in bacteria**" opublikowana została w *Acta Biochimica Polonica*.

Podsumowując, uważam, że przedstawione jako osiągnięcie naukowe prace stanowią spójną całość wnoszącą istotne informacje o relacjach pomiędzy architekturą genomowego DNA, procesem transkrypcji i replikacji DNA oraz metabolizmem i cyklem komórkowym.

OCENA POZOSTAŁEGO DOROBKU NAUKOWEGO

Inne prace naukowe, których współautorką jest Pani dr M. Glinkowska to 4 prace powstałe przed uzyskaniem stopnia doktora, opublikowane w *Genetics* (1999), *Microbiology* (2001), *Journal of Biological Chemistry* (2003) i *Virology* (2003). W trzech pracach (*Genetics*, *Microbiology* i *JBC*) Habilitantka jest pierwszym autorem. Trzy pierwsze prace dotyczą roli białka DnaA *E coli* w inicjacji replikacji faga lambda. W mojej ocenie najważniejsza jest praca z *J Biol Chem* (2003) wykazująca, że DnaA poza rolą białka niezbędnego w inicjacji replikacji chromosomu *E. coli* jest również specyficznym czynnikiem transkrypcyjnym. W pracy pokazano, że DnaA pozytywnie reguluje transkrypcję z promotora p_R faga lambda odgrywającego kluczową rolę w kontroli częstości inicjacji replikacji z origin faga lambda.

Pani M. Glinkowska otrzymała w latach 2004 i 2005 stypendium START dla młodych naukowców Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej. Dwukrotnie była nagradzana przez Polskie Towarzystwo Genetyczne (2004 i 2010), oraz była laureatką nagrody im. Kazimierza Bassalika przyznawanej przez Komitet Mikrobiologii, Polskiej Akademii Nauk (2015). Trzy inne prace, opublikowane po doktoracie, powstały w

ramach współpracy z zespołem prof. Grzegorza Węgrzyna i zespołem dr hab. Marcina Łosia. W pracach tych Pani M. Glinkowska jest: czwartym autorem (*Microbiology*, 2007) i pierwszym autorem (*Arch Microbiol*, 2010; *Microbial Cell Factories*, 2013). Powyższe prace nie weszły w skład przedstawionego osiągnięcia naukowego Habilitantki chociaż dotyczą również tematyki bezpośrednio związanej regulacją replikacji DNA faga λ .

W publikacji z *Microbiology* (Narajczyk i wsp., 2007) opisano badania dotyczące efektu negatywnego regulatora replikacji DNA gospodarza w cyklu litycznym faga λ – SeqA na przebieg procesu replikacji i regulacji bakteriofaga λ . Wykazano, że SeqA moduluje replikację faga λ pośrednio, wpływając na stabilność kompleksu replikacyjnego faga i aktywację transkrypcyjną *ori* λ .

W pracy opublikowanej w *Archives of Microbiology* (Glinkowska i wsp., 2010), we współpracy z dr hab. Marcinem Łosiem z Katedry Biologii Molekularnej UG wykazano udział czynnika transkrypcyjnego OxyR w utrzymywaniu i indukcji profaga λ . W 2013 roku w *Microbial Cell Factories* ukazała się praca przeglądowa systematyzująca wiedzę na temat powiązań pomiędzy centralnym metabolizmem węglowym, transkrypcją i wpływem na kontrolę replikacji DNA różnych replikonów.

Liczba cytowań wszystkich prac nie włączonych do prezentowanego osiągnięcia (w momencie złożenia dokumentów) wynosiła 70, a Impact Factor 22.

Wszystkie opisane prace istotnie poszerzają naszą wiedzę o replikacji i regulacji funkcjonowania faga lambda. Jednakże, zarówno liczba prac jak i częstość cytowań (bez autocytowań) tych prac nie jest bardzo imponująca. Swój udział w tych pracach Habilitantka szacuje na 10-40%.

Pani dr M. Glinkowska prezentowała swoje badania na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych. Odbyła kilka staży zagranicznych w czterech laboratoriach tj. w laboratorium Prof. Waltera Messera w Max Planck Institute for Molecular Genetics w Berlinie, (Niemcy); w laboratorium Prof. Victorii Shingler w University of Umea (Szwecja); w laboratorium dr Marca Thomasa w University of Sheffield (Wielka Brytania) i laboratorium Prof. Georgiego Muskhelishvili w Jacobs University w Bremie (Niemcy). Recenzowała manuskrypty dla *Acta Biochimica Polonica* i *Microbial Cell Factories*.

OCENA ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ

Istotnym kryterium aktywności naukowej jest umiejętność złożenia nowatorskich projektów, umożliwiających otrzymanie grantów naukowo-badawczych, finansowanych ze źródeł zewnętrznych (krajowych i międzynarodowych). Pani M. Glinkowska swój pierwszy grant badawczy otrzymała w 2007 roku (MNiSW). Dotyczył on aktywacji transkrypcyjnej *origin* faga lambda. Wyniki otrzymane w trakcie realizacji tego grantu weszły w skład dwóch publikacji, będących częścią przedstawionego osiągnięcia naukowego. Habilitantka jest obecnie kierownikiem dwóch grantów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki. Pierwszy, OPUS, rozpoczęty w 2015 roku nosi tytuł: „Charakteryzacja sieci oddziaływań białkowych jakie tworzą komponenty kompleksu replikacyjnego *Escherichia coli* w różnych warunkach wzrostu komórek - na drodze do pełnego modelu koordynacji replikacji DNA z metabolizmem u bakterii”. Drugi, też OPUS, rozpoczęty w 2018 roku, jest zatytułowany: „Mechanizmy koordynacji cyklu komórkowego bakterii - trop DiaA”. Jak widać, oba realizowane obecnie projekty związane są tematycznie z głównym nurtem zainteresowań naukowych Habilitantki. Otrzymanie finansowania prowadzonych badań dobrze świadczy o samodzielności naukowej Habilitantki i umiejętności przekonania recenzentów do wartości naukowej prowadzonej tematyki badawczej

DOROBEK ORGANIZACYJNY, DYDAKTYCZNY I POPULARYZACJA NAUKI

Kariera naukowa Pani M. Glinkowskiej od 2003 roku do chwili obecnej jest związana z Wydziałem Biologii Uniwersytetu Gdańskiego. Obecnie jest adiunktem w Katedrze Genetyki Molekularnej Bakterii UG. Zatrudnienie na Uniwersytecie związane jest z nauczaniem i opieką nad pracami magisterskimi (5 prac w latach 2003-2018) i licencjackimi (5 prac w latach 2003-2018). Obecnie opiekuje się 4 studentami studiów I i II stopnia (dane przedstawione przez Habilitantkę). Habilitantka również opiekowała się trzema doktorantkami, z których pierwsza - dr Anna Szambowska (współautorka 2 prac opublikowanych w *Nucleic Acids Research* wchodzących w skład przedstawionego osiągnięcia naukowego) uzyskała stopień doktora w 2008 roku. Dwie pozostałe doktorantki kończą obecnie swoje prace doktorskie. Habilitantka pomagała również uczniom w przygotowaniach do Olimpiad Biologicznych.

Pani dr M. Glinkowska przewodniczyła zespołowi który był odpowiedzialny za utworzenie na Wydziale Biologii nowego kierunku studiów – Genetyka i Biologia

Eksperymentalna (GiBE). Za tę pracę otrzymała nagrodę zespołową Rektora Uniwersytetu Gdańskiego.

WNIOSEK KOŃCOWY

Prezentowane prace naukowe stanowią dobry dorobek o znaczącej wartości naukowej. Przedstawione osiągnięcie naukowe Pani dr Moniki Glinkowskiej jak również pozostała działalność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna oraz dołączona do wniosku dokumentacja spełniają wszystkie kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455) a także w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym i nadaniu tytułu profesora (Dz.U. z 2018, poz. 261). Podsumowując, stwierdzam, że prezentowane osiągnięcia naukowe, dydaktyczne, organizatorskie i popularyzatorskie Pani dr Moniki Glinkowskiej odpowiadają wymogom stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Wniosuję o nadanie Pani dr Moniki Glinkowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk biologicznych w dyscyplinie Mikrobiologia.



Prof. dr hab. Iwona J. Fijałkowska
Instytut Biochemii i Biofizyki PAN