



Poznań, 12.04.2023 r.

Prof. dr hab. Adam Kaznowski

Recenzja osiągnięcia naukowego „Molekularne podstawy regulacji ekspresji genów i mechanizmu specyficzności pomiędzy homologicznymi systemami toksyna-antytoksyna z bakterii *Escherichia coli* i *Enterococcus faecium*” w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego dr Barbarze Kędzierskiej

Przebieg kariery zawodowej Kandydatki do stopnia dr. habilitowanego

Pani Barbara Kędzierska uzyskała tytuł zawodowy magistra biologii o specjalności biologia molekularna na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego w 1998 r. na podstawie pracy „Genetyczna analiza oddziaływań aktywatora CII bakteriofaga λ z polimerazą RNA *Escherichia coli* w rejonach promotorów p_I i p_{aQ} ” W tym samym roku została przyjęta na studia doktoranckie Środowiskowego Studium Doktoranckiego przy Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. W czasie studiów doktoranckich odbyła dwa trzymiesięczne staże zagraniczne. Pierwszy w 2000 r. w Laboratory of Molecular Microbiology, University of Sheffield Medical School, Wielka Brytania w ramach EMBO Short Term Fellowship. Drugi w 2002 r. w School of Bioscience, University of Birmingham, Wielka Brytania w ramach FEBS Collaborative Experimental Scholarship for Central & Eastern Europe. Po obronie dysertacji doktorskiej „Mechanizm aktywacji transkrypcji przez białko CII bakteriofaga λ ” w 2003 r. otrzymała stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. Od 01 października 2002 r. została zatrudniona na etacie asystenta w Katedrze Biologii Molekularnej, Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego a po odbyciu stażu podoktorskiego w Manchester Interdisciplinary Biocentre, University of Manchester, Wielka Brytania (12.01.2004-12.08.2006) była awansowana na etat adiunkta



15 października 2006 r. Pomiędzy listopadem 2006 a 30 wrześniem 2007 r. miała urlop macierzyński i wychowawczy, a od 03.08.2009 do 01.03.2010 r. drugi urlop macierzyński. Od 01 stycznia 2017 roku do chwili obecnej pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze Genetyki Molekularnej Bakterii, Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego.

Ocena osiągnięcia naukowego, stanowiącego podstawę wniosku habilitacyjnego

Pani dr Barbara Kędzierska wskazała osiągnięcie habilitacyjne, które stanowi zestaw siedmiu publikacji pt. „Molekularne podstawy regulacji ekspresji genów i mechanizmu specyficzności pomiędzy homologicznymi systemami toksyna-antytoksyna z bakterii *Escherichia coli* i *Enterococcus faecium*”.

- 1) Kędzierska B, Lian LY, Hayes F*. (2007). Toxin-antitoxin regulation: bimodal interaction of YefM-YoeB with paired DNA palindromes exerts transcriptional autorepression. *Nucleic Acids Res.* 35: 325-39. IF₂₀₀₇=6,954 Q1; MNiSW₂₀₀₇=40; według punktacji MEiN z 2021=200,
- 2) Boss L, Labudda L, Węgrzyn G, Hayes F, Kędzierska B*. (2013). The Axe-Txe complex of *Enterococcus faecium* presents a multilayered mode of toxin-antitoxin gene expression regulation. *PLoS One.* 8: e73569, IF₂₀₁₃=3,534 Q1; MNiSW₂₀₁₃=40; MEiN₂₀₂₁=100,
- 3) Połom D, Boss L, Węgrzyn G, Hayes F, Kędzierska B*. (2013). Amino acid residues crucial for specificity of toxin-antitoxin interactions in the homologous Axe-Txe and YefM-YoeB complexes. *FEBS J.* 280: 5906-18 IF₂₀₁₃=3,986 Q2; MNiSW₂₀₁₃=30; MEiN₂₀₂₁=100,
- 4) Kędzierska B*, Potrykus K, Szalewska-Pałasz A, Wodzikowska B. (2020). Insights into Transcriptional Repression of the Homologous Toxin-Antitoxin Cassettes *yefM-yoeB* and *axe-txe*. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 9062, IF₂₀₂₀= 4,556 Q1; MEiN₂₀₂₀=140,
- 5) Kędzierska B*, Potrykus K. (2021). Minigene as a Novel Regulatory Element in Toxin-Antitoxin Systems. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 13389, IF₂₀₂₁= 6,208 Q1; MEiN₂₀₂₁=140,



- 6) Hayes F*, Kędzierska B*. (2014). Regulating toxin-antitoxin expression: controlled detonation of intracellular molecular timebombs. *Toxins (Basel)* 6: 337-58, IF₂₀₁₄=3,229 Q2.; MNiSW₂₀₁₄=30; MEiN₂₀₂₁=100 (praca przeglądowa),
- 7) Kędzierska B*, Hayes F*. (2016). Emerging Roles of Toxin-Antitoxin Modules in Bacterial Pathogenesis. *Molecules*. 2: pii: E790, IF₂₀₁₆=2,861 Q2; MNiSW₂₀₁₆=30; MEiN₂₀₂₁=140 (praca przeglądowa).

Pięć prac osiągnięcia habilitacyjnego ma charakter oryginalnych, doświadczalnych (poz. 1-5), natomiast dwa artykułów przeglądowych (poz. 6-7). Prace opublikowano w latach 2007-2021 w uznanych czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR) o wartościach współczynnika oddziaływania IF od 2,861 do 6,954. Sumaryczna wartość IF dla czasopism, w których wydano prace wynosi 31,328, natomiast liczba pkt. MEiN 780 wg punktacji z 2021 r. Większość pozycji wydano wśród najlepszych czasopism w poszczególnych kategoriach bazy Web of Science Core Collection, cztery z pierwszej ćwiartki (Q1), trzy z drugiej (Q2). Liczba cytowań prac cyklu habilitacyjnego wynosiła 226 wg bazy Web of Science oraz 245 wg bazy Scopus w momencie składania wniosku do Rady Doskonałości Naukowej.

Dr Barbara Kędzierska jest pierwszym autorem w czterech wśród siedmiu publikacji cyklu habilitacyjnego. Godne podkreślenia jest, że Kandydatka do stopnia doktora habilitowanego aż w sześciu artykułach wymieniona jest jako autor do korespondencji (w tym w dwóch jako równorzędny z innym współautorem). Ze złożonych oświadczeń współautorów wynika, że jej udział był wiodący w projektowaniu, wykonaniu, opracowaniu wyników i przygotowaniu artykułów do druku.

Prace osiągnięcia habilitacyjnego są powiązane tematycznie i mieszczą się w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Dotyczą bakteryjnych systemów toksyna-antytoksyna (TA). Systemy TA są kodowane operonem stanowiącym układ dwóch genów, z których ekspresja pierwszego prowadzi do syntezy toksyny hamującej wzrost komórek a nawet może prowadzić do ich śmierci. Ekspresja drugiego genu warunkuje syntezę antytoksyny, która w normalnie rosnących komórkach neutralizuje działanie toksyny. W układzie tym toksyna jest stabilnym białkiem podczas gdy niezwiązana antytoksyna ulega szybkiej degradacji przez komórkowe proteazy.



Antytoksyny są więc bardziej labilne niż toksyny i łatwo ulegają degradacji w warunkach stresowych, co pozwala toksynom wywierać ich wpływ. Systemy TA biorą udział nie tylko w normalnej fizjologii bakterii, ale także w mechanizmach ich patogenności. Wyjaśnienie ich funkcji komórkowej i regulacji jest zatem kluczowe dla zrozumienia znaczenia systemów TA dla bakterii w różnych warunkach życiowych. Olbrzymie znaczenie w funkcjonowaniu systemu toksyna-antytoksyna ma zrównoważenie ekspresji genów toksyny i antytoksyny, ponieważ zbyt duży poziom toksyny może być zabójczy dla komórki. Właśnie tym bardzo ważnym zagadnieniem zajęła się Habilitantka podejmując badanie molekularnych mechanizmów regulujących ekspresję i specyficzność homologicznych systemów TA, determinowanego chromosomalnie YefM-YoeB *Escherichia coli* i plazmidowego Axe-Txe *Enterococcus faecium*. Dr Barbara Kędzierska w wyniku przeprowadzonych badań uzyskała wiele nowych, ważnych danych dotyczących struktury i ekspresji operonów ww. systemów TA. Najważniejsze osiągnięcia to identyfikacja promotora *p_{yy}*, operonu *yefM-yoeB* oraz kodonu start dla antytoksyny YefM. Kandydatka wykazała w strukturze YefM rejony w postaci α -helis i β -kartek oraz trzeciorzędowe. Ponadto określiła lokalizację rejonu nieustrukturyzowanego, który obecny jest na końcu karboksylowym tego białka. Dużym osiągnięciem jest odkrycie, że w tym systemie TA antytoksyna występuje głównie w postaci dimeru, a kompleks jako trimer YefM₂YoeB. W obrębie promotora *p_{yy}* zidentyfikowano sekwencje, do których wiąże się antytoksyna oraz określono jego funkcjonowanie.

Kolejne osiągnięcia dotyczą funkcjonowania operonu systemu *axe-txe E. faecium* gdzie wykryto trzy transkrypty. Poznano strukturę tego operonu, wykryto nowe promotory i określono ich funkcje. Ponadto określono wpływ kodonu ATG na ekspresję *txe* i na podstawie uzyskanych wyników sformułowano hipotezę, że funkcjonowanie tego genu może być regulowane wieloma czynnikami i konkurencją pomiędzy rybosomem a RNazą E. Dużym osiągnięciem było odkrycie minigenu jako nowego czynnika regulatorowego w systemach toksyna-antytoksyna oraz określenie jego wpływu na ekspresję toksyny Txe. Habilitantka badała także mechanizmy interakcji krzyżowych pomiędzy systemami YefM-YoeB i Axe-Txe. Wyniki wykazały, że systemy te nie są blisko spokrewnione i nie wykazują interakcji krzyżowych, co jest związane z innymi mechanizmami oddziaływań w systemie Axe-Txe (oddziaływania jonowe) w porównaniu z YefM (ułożenie pierścieni aromatycznych).



Habilitantka odkryła również, że aktywność transkrypcyjna promotorów *pyy* i *pat* oraz poziom ich represji są odmienne. Uzyskane wyniki pokazały, że do sekwencji promotora *pat* możliwe jest jednoczesne związanie kompleksu represora i RNAP. Ponadto wykryto nowy promotor *p_{at2}* położony 40 nukleotydów powyżej *pat*, warunkujący pozytywną ekspresję *axe-txe* a transkrypcje z niego maskują poziom represji *pat*.

Oprócz prac eksperymentalnych dr Barbara Kędziarska jest współautorką dwóch znakomitych prac przeglądowych. W pierwszej z nich opublikowanej w 2014 r. w „Toxins” opisano bardzo szeroko regulację ekspresji systemu toksyna-antytoksyna oraz zwrócono uwagę, że ingerencja zakłócająca autoregulację transkrypcyjną genów TA poprzez użycie związków zaburzających ekspresję antytoksyny jest potencjalnie obiecująca jako nowa strategia antybakteryjna, w której zaprojektowane leki mogłyby indukować samobójstwo bakterii. W drugiej pracy przeglądowej, wydanej w 2016 r. w czasopiśmie „Molecules”, autorzy podsumowali dane z piśmiennictwa dotyczące udziału systemów TA w wirulencji bakterii, przekształcania ich komórek wegetatywnych w przetrwałe i tworzenia biofilmów.

Podjęta przez Habilitantkę problematyka jest istotna i mieści się w jednym z najważniejszych nurtów badawczych współczesnej mikrobiologii. Habilitacyjne osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr Barbarę Kędziarską stanowi znaczny wkład do wiedzy. Badania zostały logicznie i dobrze zaplanowane oraz wykonane z wykorzystaniem odpowiednio dobranych, specjalistycznych metod doświadczalnych, w tym umożliwiających badanie procesów transkrypcji *in vitro*. Pozwoliło to uzyskać wiele nowych bardzo ważnych danych o strukturze operonów systemów toksyna-antytoksyna oraz molekularnych mechanizmach ich ekspresji. Otrzymane rezultaty oprócz walorów poznawczych mogą być użyteczne w przyszłości w opracowaniu nowych procedur przeciwbakteryjnych. Moim zdaniem oceniane osiągnięcie naukowe jest wyróżniające i w pełni spełnia kryteria, aby być podstawą nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki ścisłej i przyrodniczej w dyscyplinie nauki biologiczne.

Ocena pozostałej aktywności naukowo – badawczej

Na pozostały dorobek naukowy Habilitantki składa się 8 artykułów oraz rozdział w monografii naukowej. Publikacje z początkowego okresu aktywności naukowej dr Barbary Kędziarskiej dotyczą



badania molekularnych mechanizmów warunkujących rozwój bakteriofaga λ . Ten okres działalności zakończył się obroną dysertacji doktorskiej w 2003 r. W trakcie stażu podoktorskiego w Manchester Interdisciplinary Biocentre (MIB), University of Manchester w Wielkiej Brytanii pani dr Barbara Kędzierska podjęła badania dotyczące systemu toksyna-antytoksyna, które kontynuuje do tej pory a uzyskane wyniki są podstawą osiągnięcia habilitacyjnego. Sumaryczny Impact Factor prac poza osiągnięciem habilitacyjnym jest wysoki i wynosi 35,365, a liczba ich cytowań 92 wg bazy Web of Science i 112 wg Scopus. Sumaryczna liczba punktów wg kryteriów MEiN wg roku publikacji dla prac poza cyklem habilitacyjnym wynosi 245, a wg kryteriów z 2021 r. 1060. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania IF czasopism, w których ukazały się wszystkie publikacje Kandydatki wynosi 66,409, w dyscyplinie nauki biologiczne rezultat ten należy uznać za bardzo dobry. Indeks Hirscha dorobku Kandydatki do stopnia dr habilitowanego wynosi 10. Wyniki badań dr Barbary Kędzierskiej były prezentowane 23 razy na konferencjach krajowych i międzynarodowych, między innymi w USA, Wielkiej Brytanii, Grecji, Ukrainie, Hiszpanii, Australii i Francji.

Pozytywnie oceniam działalność Kandydatki do stopnia dr habilitowanego w realizacji projektów naukowych, z których finansowano badania. Dr Barbara Kędzierska była kierownikiem grantu finansowanego przez MNiSW realizowanego w latach 2009-2012 oraz wykonawcą w trzech innych prowadzonych w latach 1999-2002, 2004-2006 i 2014-2018. Ponadto pełniła funkcję koordynatora merytorycznego i opiekuna projektu realizowanego w ramach Fundacji Fulbrighta w latach 2015-2016. Poza tym jako wykonawca brała udział w realizacji zagranicznych projektów podczas staży naukowych w Wielkiej Brytanii.

Dr Barbara Kędzierska jest cenionym i znanym w świecie specjalistą o czym świadczy zaproszenie jej do pełnienia funkcji edytora w czasopiśmie *Frontiers in Microbiology* oraz wykonanie 28 recenzji wydawniczych w kilkunastu czasopismach umieszczonych na liście A Ministerstwa Edukacji i Nauki. Kandydatka jest członkiem International Society for Plasmid Biology od 2004 roku, Polskiego Towarzystwa Biochemicznego od 2001 roku oraz Polskiego Towarzystwa Genetycznego od 2022 roku. Szkoda, że pracując na mikroorganizmach nie należy do Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów (PTM), nie brała udziału w Zjazdach PTM oraz licznych konferencjach, sympozjach



i spotkaniach realizowanych w ramach aktywności tego Towarzystwa. Sądzę, że prezentacja wyników prac Habilitantki wzbudziła duże zainteresowanie członków PTM.

Osiągnięcia naukowe dr Barbary Kędzierskiej zostały zauważone i docenione. Rozprawa doktorska została wyróżniona przez Radę Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. Kandydatka otrzymała dwie zespołowe nagrody Rektora UG II stopnia w latach 2021 i 2022, natomiast w 2010 r. nagrodę zespołową Polskiego Towarzystwa Genetycznego za najlepszy cykl publikacji genetycznych z polskich laboratoriów opublikowanych w latach 2007-2009 oraz w 2004 r. nagrodę zespołową Polskiego Towarzystwa Genetycznego za najlepszy cykl publikacji wydanych w latach 2001-2003.

Podsumowując stwierdzam, że dr Barbara Kędzierska poza osiągnięciem habilitacyjnym ma wartościowy dorobek naukowo-badawczy, wykazywała wysoką aktywność w realizacji projektów badawczych oraz podczas konferencji naukowych.

Ocena dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego i organizacyjnego

Pani dr Barbara Kędzierska ma duże doświadczenia dydaktyczne. Prowadzi trzy różne wykłady i ćwiczenia dla studentów kierunku Ochrona środowiska na Wydziale Chemii, kierunków Bioinformatyka oraz Bezpieczeństwo Jądrowe i Ochrona Radiologiczna na Wydziale Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego. Ponadto prowadzi dla studentów Biologii z Wydziału Biologii seminarium, pracownie specjalizacyjne i dyplomowe oraz pracownię projektową a także ćwiczenia z Mikrobiologii i Biologii molekularnej. Kandydatka była promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim Lidii Boss realizowanym na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym oraz pełniła funkcję kierownika podczas realizacji 7 zakończonych prac magisterskich i 18 licencjackich. Aktywnie uczestniczyła w wykształceniu nowych kadr wykonując recenzje 25 prac dyplomowych wykonanych na Uniwersytecie Gdańskim w latach 2010-2022.

Pozytywnie oceniam działalność dr Barbary Kędzierskiej organizacyjną oraz w promowaniu i popularyzacji nauki. Kandydatka w latach 2008-2012 zorganizowała pokazy i warsztaty podczas Bałtyckiego Festiwalu Nauki. Była członkiem Wydziałowej Komisji ds. Nagród Rektora UG dla nauczycieli akademickich w latach 2016-2020, członkiem komisji przygotowującej raport samooceny

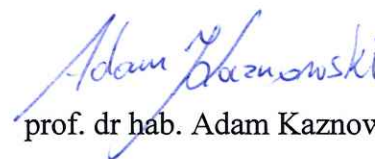


kierunku Biologia dla Polskiej Komisji Akredytacyjnej (rok 2022), jest członkiem Uczelnianej Komisji Wyborczej UG (2020-2024), członkiem Rady Programowej kierunku Biologia na Wydziale Biologii UG od 2019 r. oraz przedstawicielem adiunktów w Radzie Wydziału Biologii UG (od 2021 roku).

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę wymagania określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U., poz. 1668 z 30 sierpnia 2018 r.) stwierdzam, że dr Barbara Kędzierska spełnia wszystkie kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Kandydatka posiada stopień doktora nauk biologicznych, posiada także ważny dorobek naukowy stanowiący znaczny wkład do nauki, przedstawiony jako cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych, wykazała istotną aktywność naukową w więcej niż jednej uczelni. Wniosuję do Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o nadanie dr Barbarze Kędzierskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Jednocześnie ze względu na bardzo wysoki poziom merytoryczny osiągnięcia habilitacyjnego, nowatorskość w badaniach oraz uzyskanie licznych wyników, które moim zdaniem wnoszą wiele nowych, bardzo ważnych danych do wiedzy, składam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego o wyróżnienie habilitacji pani dr Barbary Kędzierskiej.


prof. dr hab. Adam Kaznowski