



Instytut Biochemii i Biofizyki
Polska Akademia Nauk

Pawińskiego 5a; 02-106 Warszawa; Tel.: +48 22 / 592 21 45; Fax: +48 22 / 592 21 90;
e-mail: secretariate@ibb.waw.pl; http://www.ibb.waw.pl

Prof. dr hab. Małgorzata Łobocka,
Pracownia Biologii Bakteriofagów,
Instytut Biochemii i Biofizyki PAN,
Ul. Pawińskiego 5A; 02-106 Warszawa,
Tel.: 022-592-1300 (1303),
Fax: 022-592-2190,
E-mail: lobocka@ibb.waw.pl

Warszawa, 21. 04. 2023

Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Molekularne podstawy regulacji ekspresji genów i mechanizmu specyficzności pomiędzy homologicznymi systemami toksyna-antytoksyna z bakterii *Escherichia coli* i *Enterococcus faecium*” oraz ocena aktywności naukowej, dydaktycznej i popularyzatorskiej dr Barbary Kędzierskiej – adiunkta w Katedrze Genetyki Molekularnej Bakterii, Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego, w związku z postępowaniem o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne

Ocenę wykonałam na podstawie przygotowanych przez Habilitantkę następujących dokumentów: (1) wniosku Habilitantki z dnia 15 listopada 2022 roku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, (2) - odpisu dyplomu uzyskania przez Habilitantkę stopnia doktora nauk biologicznych potwierdzonego za zgodność z oryginałem, (3) danych osobowych Habilitantki, (4) autoreferatu Habilitantki, (5) wykazu osiągnięć naukowych Habilitantki, (6) kopii 7 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (7) oświadczeń współautorów publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego z określeniem wkładu każdego ze współautorów w powstanie publikacji. Zawartość dostarczonych przez Habilitantkę dokumentów jest zgodna z zaleceniami Rady Doskonałości Naukowej (RDN) w związku z kompetencją RDN wyrażoną w art. 221 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.), dotyczącą dokonywania oceny formalnej wniosków w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

Informacje o Habilitantce

Pani dr Barbara Kędzierska uzyskała tytuł magistra biologii w zakresie specjalności biologia molekularna na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego (UG) w 1998 roku. Jej praca magisterska dotyczyła oddziaływań aktywatora CII bakteriofaga λ z polimerazą RNA *Escherichia coli*, a otrzymane wyniki weszły w skład opublikowanej w 1998 roku pracy w Acta Biochimica Polonica. Badania podjęte w pracy magisterskiej były kontynuowane przez habilitantkę w pracy doktorskiej zrealizowanej głównie w ramach Środowiskowego Studium Doktoranckiego przy Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii UG w latach 1998-2002. W trakcie studiów doktoranckich Habilitantka odbyła dwa trzymiesięczne staże zagraniczne w Wielkiej Brytanii: staż w Laboratory of Molecular Microbiology, University of Sheffield Medical School, realizowany w ramach EMBO Short Term Fellowship oraz staż w

School of Bioscience, University of Birmingham, realizowany w ramach FEMS Collaborative Scholarship for Central & Eastern Europe. Podczas staży zajmowała się badaniem oddziaływań białek CI i CII faga lambda z polimerazą RNA podczas aktywacji promotora, a otrzymane wyniki zostały włączone do dwóch publikacji w renomowanym czasopiśmie Nucl. Acids Res. Po odbyciu studiów doktoranckich, w latach 2002-2006 pani dr Kędzińska była zatrudniona na etacie asystenta w Katedrze Biologii Molekularnej Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii UG. W tym też okresie, w 2003 roku, obroniła z wyróżnieniem pracę doktorską zatytułowaną „Mechanizm aktywacji transkrypcji przez białko CII bakteriofaga λ”, której promotorem był prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn. Wyniki otrzymane w trakcie realizacji pracy doktorskiej, w tym w trakcie odbytych w tym czasie staży zagranicznych weszły w skład pięciu publikacji w renomowanych międzynarodowych czasopismach: Virus Genes, Molecular Microbiology, Virology oraz Nucleic Acids Research (2 publikacje). Jest to wynik zdecydowanie ponadprzeciętny, tym bardziej, że habilitantka jest pierwszym autorem trzech z tych publikacji. Po obronie pracy doktorskiej habilitantka przebywała na dwuletnim stażu podoktorskim w laboratorium doktora Finbarra Hayesa w Manchester Interdisciplinary Biocentre, University of Manchester, w Wielkiej Brytanii. Tam też zaczęła się jej przygoda naukowa z prokariotycznymi systemami typu toksyna-antytoksyna (TA). Badania te rozpoczęła od poznania molekularnych mechanizmów regulacji ekspresji genów kasety *yefM-yoeB* *E. coli* systemu TA typu II oraz sekwencji, struktury i wybranych oddziaływań antytoksyny YefM tego systemu. Otrzymane w trakcie stażu wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie Nucl. Acids Res (publikacja 1). Po odbyciu stażu habilitantka już jako adiunkt była zatrudniona w latach 2006-2016 w Katedrze Biologii Molekularnej Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii (od 2009 roku Wydziału Biologii UG), a od 2017 roku jako adiunkt w Katedrze Genetyki Molekularnej Bakterii, Wydziału Biologii UG. Kontynuowała współpracę z prof. Finbarrem Hayesem pozostając wierna tematyce prokariotycznych systemów TA. Włączyła do obiektów swoich zainteresowań homologiczny do YefM-YoeB system toksyna-antytoksyna Axe-Txe pochodzący z plazmidu bakterii Gram-dodatniej, *Enterococcus faecium*. Wyniki uzyskane w jej badaniach nad obydwoma tymi systemami weszły w skład przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego. W okresie badań nad systemami TA Habilitantka włączała się również do realizacji projektów dotyczących mechanizmów segregacji DNA u *Enterococcus faecium*, funkcji regulacyjnych białek szoku cieplnego oraz metodyki rozróżniania szczepów *Enterococcus* zależnie od źródła ich pochodzenia. Z racji obowiązków dydaktycznych dr Barbara Kędzińska prowadziła i prowadzi wykłady i ćwiczenia z zakresu biologii molekularnej i mikrobiologii dla studentów Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego. W okresie zatrudnienia na stanowisku adiunkta przebywała dwukrotnie na urlopie macierzyńskim.

Ocena osiągnięcia naukowego

W skład przedstawionego mi do oceny osiągnięcia naukowego Habilitantki pt. „Molekularne podstawy regulacji ekspresji genów i mechanizmu specyficzności pomiędzy homologicznymi systemami toksyna-antytoksyna z bakterii *Escherichia coli* i *Enterococcus faecium*” wchodzi 7 powiązanych tematycznie publikacji, które ukazały się w druku w latach 2007-2021. Wszystkie dotyczą molekularnych mechanizmów działania i regulacji dwóch homologicznych bakteryjnych systemów toksyna-antytoksyna (TA), systemu YefM-YoeB z Gram-ujemnej bakterii modelowej *Escherichia coli* oraz systemu Axe-Txe plazmidu *Enterococcus faecium*, bakterii Gram-dodatniej o znaczeniu klinicznym. Bakteryjne systemy TA cieszą się ogromnym zainteresowaniem środowiska naukowego m. in. ze względu na ich powszechność, zaangażowanie w szeregu typach odpowiedzi komórki na stresy, czynniki środowiskowe i infekcje bakteriofagami, a także lub przede wszystkim ich zdolność do powodowania samounicestwienia komórek bakteryjnych (apoptozy). Badania nad tymi z pozoru prostymi systemami opartymi na zabójczej dla komórek aktywności stabilnej toksyny i blokującego tą aktywność niestabilnego antidotum tak długo jak antidotum jest na bieżąco syntetyzowane nabrały szczególnego znaczenia w dobie narastającej antybiotykooporności bakterii - jako stwarzające perspektywę opracowania środków antybakteryjnych działających poprzez

uruchomienia za ich pośrednictwem apoptozy patogennych bakterii. Kluczowe dla zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymywania w komórce balansu między stężeniem toksyny i antytoksyny nie zagrażającego życiu komórki i mechanizmów uwalniających działanie toksyny z wykluczeniem niepożądanych reakcji krzyżowych jest wyjaśnienie molekularnych podstaw kontroli syntezy i aktywności toksyny i antytoksyny oraz specyficzności oddziaływań toksyny z antytoksyną. Dlatego podjęta przez habilitantkę tematykę badań nad tymi właśnie aspektami regulacji i działania dwóch homologicznych systemów TA z różnych bakterii można uznać za ważną nie tylko z punktu widzenia naukowego ale i praktycznego. Pięć prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego to prace eksperymentalne. Opisują one logiczny ciąg badań, których wspólnym nadrzędnym celem było poznanie molekularnych mechanizmów regulacji ekspresji genów systemów *yefM-yoeB* i *axe-txe* oraz molekularnych podstaw specyficzności tych systemów.

Pierwsza z publikacji cyklu opublikowana w Nucl. Acids Res., w 2007 roku dotyczy regulacji ekspresji operonu *yefM-yoeB* *E. coli*, a przedstawione w niej wyniki zostały pozyskane w trakcie stażu podoktorskiego Habilitantki w laboratorium doktora Finbarra Hayesa na Unwersytecie w Manchester, w Wielkiej Brytanii w ramach realizacji grantu, w którym Habilitantka była głównym wykonawcą. W wyniku przeprowadzonych badań Habilitantka zidentyfikowała sekwencję promotorową operonu *yefM-yoeB*, i zademonstrowała autoregulację ekspresji tego operonu z udziałem białka YefM jako głównego represora i białka YoeB jako korepresora. Pokazała przy tym zmiany strukturalne YefM spowodowane oddziaływaniem z YoeB podczas regulacji oraz skład formy oligomerycznej samego YefM i kompleksu YefM-YoeB. Ponadto zidentyfikowała w rejonie promotora dwie sekwencje DNA wiążące antytoksynę, zademonstrowała kooperatywne wiązanie się antytoksyny z drugą z tych sekwencji po związaniu pierwszej. Podobne sekwencje zidentyfikowała w szeregu rejonach regulatorowych operonów homologicznych z *yefM-yoeB* u innych bakterii. Istotnym odkryciem w tej publikacji było przedstawienie dowodów obalających przyjęty w kilku wcześniejszych pracach pogląd, że antytoksyna YefM jest wewnętrznie niesfałdowanym białkiem. Ten wynik badań habilitantki został później potwierdzony w badaniach innych autorów nad strukturą krystalograficzną homologu YefM z *Mycobacterium*.

Dwie kolejne prace cyklu opublikowane w PLOS One w 2013 roku oraz w Int. J. Mol. Sci. w 2021 roku poświęcone są mechanizmom regulacji homologicznego do operonu *yefM-yoeB* operonu *axe-txe* plazmidu pRUM z *E. faecium*. Badania *in vivo* nad regulacją tego operonu przeprowadzone w komórkach *E. coli* pozwoliły na identyfikację aż trzech jego transkryptów, w tym jednego obejmującego oba geny, drugiego pozwalającego na ekspresję samego genu toksyny i trzeciego antysensownego. Wykazano ponadto, znaczenie pierwszego i drugiego transkryptu dla utrzymania odpowiedniego dla przeżycia komórek stosunku stężeń antytoksyny do toksyny. Na końcu mRNA genu toksyny wykryto sekwencję potencjalnego terminatora transkrypcyjnego i wykazano, że obecność tej sekwencji warunkuje przeżywalność komórek z plazmidem niosącym operon *axe-txe*. Dalszy stopień złożoności systemu regulacji ekspresji genów operonu *axe-txe* pokazano poprzez odkrycie, w rejonie liderowym, promotora dla genu toksyny zlokalizowanego w obrębie genu antytoksyny, oraz trzech potencjalnych rejonów startu translacji, i wykazanie, że jeden z nich jest początkiem minigeny kodującego peptyd składający się z zaledwie dwóch reszt aminokwasowych, którego synteza pozytywnie wpływa na syntezę toksyny. Co więcej zademonstrowano, że minigen działa regulacyjnie tylko w układzie *cis*, a niewielkie przesunięcia w lokalizacji minigeny względem początku translacji genu toksyny mogą w różny sposób modulować poziom ekspresji genu toksyny. Badania Habilitantki dotyczące identyfikacji i analizy funkcji minigeny systemu *axe-txe* były pierwszymi pokazującymi ten sposób regulacji w systemach TA. Co więcej Habilitantka zidentyfikowała potencjalne minigeny w rejonach liderowych szeregu operonów *axe-txe* innych bakterii, a także w rejonach liderowych szeregu operonów kodujących, systemy TA rodziny *relBE* co może wskazywać, że ten typ regulacji systemów TA nie jest ograniczony do operonu *axe-txe* plazmidu pRUM *E. faecalis*.

Czwarta praca cyklu odpowiada na zadane w niej pytanie o podstawy wybiórczego oddziaływania każdej z toksyn systemów YefM-YoeB i Axe-Txe specyficznie tylko z antytoksyną tego samego systemu,

mimo podobieństwa sekwencji i struktury antytoksyny YefM do antytoksyny Axe i toksyny YoeB to toksyny Txe. Na podstawie wykonanego w ramach współpracy modelu struktury kompleksu Axe-Txe zaproponowanego w oparciu o znaną strukturę kompleksu YefM-YoeB Habilitantka wytypowała reszty aminokwasowe potencjalnie kluczowe dla oddziaływań pomiędzy białkami tych kompleksów. Następnie wykluczając oddziaływania krzyżowe pomiędzy białkami różnych kompleksów z wykorzystaniem metod badania interakcji międzybiałkowych i porównując sekwencje kluczowe dla oddziaływań specyficznych wytypowała reszty aminokwasowe potencjalnie odpowiedzialne za wybiórczość specyficznych oddziaływań i brak oddziaływań krzyżowych. Podstawienia aminokwasowe tych reszt z wykorzystaniem skonstruowanych w badaniach mutantów doprowadziły do identyfikacji białka mutantu Txe różniącego się jedynie jedną resztą aminokwasową (Asp83Tyr) od białka dzikiego, ale zdolnego do efektywnego oddziaływania z antytoksyną YefM, i wykazania aktywności tak utworzonego heterologicznego kompleksu w represji promotora operonu *yefM-yoeB*. Co więcej, na podstawie otrzymanych wyników Habilitantka mogła zaproponować, że za wybiórczość oddziaływań toksyn każdego z systemów z antytoksynami tych systemów odpowiadają różnice fizykochemiczne pomiędzy resztami aminokwasowymi kluczowymi dla wybiórczości tych oddziaływań i decydujące, że w przypadku pary Axe-Txe są to oddziaływania jonowe, pomiędzy resztą asparaginy w pozycji 83 toksyny Txe i resztą argininy w pozycji 54 antytoksyny Axe, a w przypadku pary YefM-YoeB oddziaływania poprzez odpowiednie ułożenie pierścieni aromatycznych reszt tyrozyn w pozycjach 82 YoeB i 53 YefM.

Motywacją Habilitantki do podjęcia badań opisanych w ostatniej pracy eksperymentalnej cyklu była jak twierdzi chęć zbadania przyczyn różnic w poziomie transkrypcji i represji operonu *axe-txe* w stosunku do operonu *yefM-yoeB*, obserwowanych pomimo podobnej budowy obu tych operonów i podobnych sekwencji operatorowych wiążących białka obu systemów. By odpowiedzieć na to pytanie przeprowadzono wnikliwą analizę transkrypcji genów obydwu operonów *in vivo* i *in vitro* oraz porównano wiązanie antytoksyn i kompleksów toksyna-antytoksyna do właściwych i homologicznych rejonów operatorowych. Doprowadziło to m.in. do identyfikacji dodatkowego konstytutywnego promotora operonu *axe-txe* poprzedzającego poprzednio zidentyfikowany i podlegający represji promotor tego operonu i wpływającego na wyższy poziom ekspresji genów *axe-txe* w stosunku do *yefM-yoeB*. Wykazano, że różnice w sile podlegającego regulacji promotora operonu *axe-txe* i promotora operonu *yefM-yoeB* wynikają z odmiennych sekwencji rejonów -35 obu promotorów oraz odmiennej lokalizacji sekwencji operatorowych względem sekwencji -35 i -10 promotorów. Impikacją tych różnic jest zróżnicowanie poziomu represji obu promotorów wynikające z oddziaływań represorowych kompleksów antytoksyny z toksyną obu systemów na różnych etapach procesu inicjacji transkrypcji. Dodatkowym elementem różnicującym jest dodatkowy promotor operonu *axe-txe* nie podlegający regulacji z udziałem antytoksyny i kompleksu antytoksyny z toksyną.

Zestaw publikacji składających się na osiągnięcie naukowe Habilitantki dopełniają dwie dwuautorskie prace przeglądowe (publikacja 4 i 5). Pierwsza z nich opublikowana w 2014 roku i zatytułowana "Regulating toxin-antitoxin expression: controlled detonation of intracellular molecular timebombs" zawiera podsumowanie wiedzy na temat mechanizmów regulacji ekspresji operonów kodujących systemy TA, kluczowych dla przeciwdziałania niekontrolowanej syntezy lub aktywacji toksyn tych systemów. Publikacja zawiera krótkie omówienie wszystkich typów tych systemów, ale zogniskowana jest na systemach typu II, w których zarówno rolę toksyny jak i antytoksyny pełnią białka. Omawia zarówno wspólne mechanizmy oddziaływań toksyn z antytoksynami i wspólne mechanizmy autoregulacji ekspresji większości operonów kodujących systemy TA, jak też liczne odstępstwa czyniące mechanizmy regulacyjne bardziej złożonymi lub powiązanimi z regulacją innych procesów komórkowych. Pokazuje na wielu przykładach, że systemy TA często są częścią złożonych sieci regulacyjnych umożliwiających komórkom reakcję na różne czynniki stresowe lub zmiany fizjologiczne i środowiskowe. W ostatniej części autorzy omawiają możliwości i próby zewnętrznej ingerencji w regulację tych systemów lub w oddziaływanie toksyny z antytoksyną jako pojawiającą się perspektywę nowej metody walki z patogennymi bakteriami poprzez zaprogramowaną aktywację lub uwolnienie syntezy toksyn. Praca jest doskonałym przewodnikiem

po systemach toksyna-antytoksyna typu II i mimo upływu kilku lat od czasu jej publikacji nie straciła na aktualności.

Druga praca przeglądowa, z 2016 roku, również dwuautorska, zatytułowana "Emerging roles of toxin-antitoxin modules in bacterial pathogenesis" stanowi podsumowanie wyników wskazujących na powiązania określonych systemów TA z całym szeregiem wewnątrzkomórkowych procesów regulacyjnych, w tym procesów odpowiedzi na różne rodzaje stresu. W przytoczonych w pracy powiązaniach systemów TA autorzy skoncentrowali się na tych, które mają związek z patogenezą bakterii, w tym z takimi właściwościami jak zwiększenie zdolności do tworzenia biofilmu, czy konwersja do tzw. komórek przetrwałych "ang. persister cells", charakteryzujących się zwolnionym metabolizmem i zwiększoną opornością na antybiotyki. To wartościowe merytorycznie opracowanie podkreśla dodatkowo znaczenie badań Habilitantki nad systemami TA nie tylko w kontekście zdolności tych systemów do powodowania apoptozy, ale też w szerszym kontekście ich umiejscowienia w sieci wewnątrzkomórkowych powiązań regulacyjnych.

Wszystkie publikacje wchodzące w skład głównego osiągnięcia Habilitantki są na wysokim poziomie merytorycznym i tworzą logiczny tematycznie i chronologicznie spójny układ, w którym Habilitantka zadawała kolejne pytania i uzyskiwała na nie odpowiedzi dobierając przy zaleźnie od potrzeb metody badawcze. Badania nad dwoma systemami TA, obiektami badań habilitantki, zostały przedstawione w dwóch publikacjach przeglądowych na tle wyników badań ogólnych nad różnymi systemami toksyna-antytoksyna kodowanymi przez bakterie. W mojej opinii, największymi osiągnięciami przedstawionymi w publikacjach Habilitantki są:

- 1) Odkrycie i przedstawienie sposobów działania głównych elementów złożonego i nietypowego mechanizmu regulacji ekspresji genów systemu TA *axe-txe* plazmidu *Enterococcus faecium*, w tym odkrycie minigeny i określenie jego funkcji
- 2) Rozpracowanie molekularnej podstawy specyficzności oddziaływań pomiędzy toksyną i antytoksyną systemów TA YefM-YoeB i Axe-Txe.
- 3) Odkrycie podłoża molekularnego różnic w wydajności inhibicji transkrypcji z głównego promotora systemu *yefM-yoeB* i *axe-txe*.
- 4) Określenie prawidłowej sekwencji i zaproponowanie prawidłowej struktury antytoksyny YefM oraz poznanie i opisanie mechanizmu regulacji ekspresji genów operonu *yefM-yoeB* z udziałem YefM

Podsumowując stwierdzam, że zestaw prac Habilitantki przedstawiony do oceny jako główne osiągnięcie naukowe wnosi kluczowy wkład do wiedzy na temat funkcji i regulacji systemów TA, a treść prac wskazuje na ekspercką wiedzę i doświadczenie Habilitantki w zakresie tej tematyki badań, a także w zakresie badań nad molekularnymi podstawami regulacji genetycznej i oddziaływań makromolekularnych u bakterii.

Publikacje składające się na osiągnięcie naukowe habilitantki zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC). Łączny współczynnik oddziaływania tych czasopism (impact factor, IF) wynosi 31,328 (Tabela 1). Co ważne, przedstawione prace zostały zacytowane wg bazy Web of Science (z pominięciem autocytowań) aż 225 razy, co najbardziej świadczy o ich znaczącym wkładzie do wiedzy na temat podjęty przez habilitantkę.

Tabela 1. Bibliometryczna analiza prac wchodzących w skład przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego dr Barbary Kędzierskiej (liczba cytowań z dnia 18. 04. 2023; k-autor korespondujący)

| Lp. | Praca | Liczba współautorów | Pozycja na liście współautorów | IF | Cytowania (auto-cytowania) |
|-----|-------|---------------------|--------------------------------|----|----------------------------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|------|--|---|---------|--------|---------|
| 1 | Kędzierska i in., 2007. Nucl. Acids Res. | 2 | 1 | 6,954 | 62 (1) |
| 2 | Boss i in., 2013. PLoS One | 4 | 5 (k) | 3,535 | 14 (2) |
| 3 | Połom i in., 2013. FEBS J. | 4 | 5 (k) | 3,986 | 12 (1) |
| 4 | Hayes i Kędzierska, 2014. Toxins | 1 | 2 (k/2) | 3,229 | 60 (1) |
| 5 | Kędzierska i Hayes, 2016. Molecules | 1 | 1 (k/2) | 2,861 | 80 |
| 6 | Kędzierska i in. 2020. Int. J. Mol. Sci. | 3 | 1 (k) | 4,556 | 2 (1) |
| 7 | Kędzierska i Potrykus, 2021. Int. J. Mol. Sci. | 1 | 1(k) | 6,208 | 1 |
| SUMA | | | | 31,328 | 231 (6) |

Przedstawione prace są pracami wieloautorskimi (1-4 współautorów). Habilitantka jest pierwszym autorem czterech z nich. Ponadto, co ważniejsze na tym etapie kariery naukowej, w czterech z nich Habilitantka jest jedynym autorem korespondującym, a w dwóch współkorespondującym. Tylko jedna z przedstawionych prac zrealizowana została w trakcie stażu podoktorskiego habilitantki. Pozostałe zostały zrealizowane już w trakcie zatrudnienia Habilitantki jako adiunkta na Uniwersytecie Gdańskim, a trzy powstały całkowicie (prace w FEBS J. i w PLOS One z 2013 roku) lub częściowo (praca w Int. J. Mol. Sci z 2020 roku) w ramach realizacji projektu grantowego MNiSW, których kierownikiem i inicjatorem była habilitantka. Prace wykonane w laboratorium habilitantki przy realizacji badań do jeszcze dwóch publikacji (w Toxins z 2014 roku i w Molecules z 2016 roku) były finansowane z funduszy tego samego grantu. Z oświadczeń habilitantki oraz współautorów można wywnioskować, że wkład habilitantki w powstanie sześciu z wymienionych prac był dominujący, co dodatkowo potwierdza fakt ich realizacji w ramach grantu kierowanego przez habilitantkę. Jedynie w przypadku pierwszej z prac (praca z Nucl. Acids Res. z 2007 roku) wkład habilitantki był równorzędny z drugim autorem i dzielony dodatkowo z autorem korespondującym, a finansowanie pochodziło z funduszy grantowych autora korespondującego.

Ocena istotnej aktywności naukowej

W skład dotychczasowego dorobku naukowego dr Barbary Kędzierskiej wchodzi 15 publikacji współautorskich w czasopiśmie znajdujących się w bazie JRC oraz jeden rozdział w monografii naukowej. W dwóch pracach opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora i w 7 pracach opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka jest pierwszym autorem. Ponadto w 4 pracach opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka jest autorem korespondującym, a w dwóch współkorespondującym. Sumaryczny współczynnik oddziaływania czasopiśm, w których ukazały się publikacje Habilitantki (IF) wynosi zgodnie z rokiem publikacji 66,409 (695 pkt MNiSW/MEiN), przy czym przypada on głównie na prace, które ukazały się po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora (55,626). Zgodnie z oceną MNiSW/MNiE czasopiśma te zyskują na wartości (obecnie są oceniane na 1980 pkt). Przewodnym tematem większości prac dr Barbary Kędzierskiej jest regulacja genetyczna u bakterii oraz oddziaływania pomiędzy makromolekułami zaangażowanymi w tą regulację. W ramach tej tematyki jako przewodni temat prac po uzyskaniu stopnia doktora można uznać regulację genetyczną i oddziaływania w obrębie systemów TA typu II.

W okresie przygotowywania materiałów do pracy magisterskiej, a potem doktorskiej dr Barbara Kędzierska badała te aspekty rozwoju bakteriofaga λ , które związane są z wyborem pomiędzy strategią rozwoju litycznego, a lizogenią, zależną od aktywności białek CI, CII i CII faga. W opublikowanych z jej udziałem publikacjach z tego okresu wykazano różny mechanizm aktywacji transkrypcji z każdego z trzech

promotorów regulowanych z udziałem białka CII (praca w *Acta Biochemica Polonica* z 1998 roku), zmapowano oddziaływanie C-terminalnej części podjednostki α polimerazy RNA z DNA podczas aktywacji promotora p_E faga λ przez białko CII (praca w *Nucl. Acids Res.* z 2004 roku) oraz oddziaływanie C-terminalnej części podjednostki α polimerazy RNA z DNA podczas aktywacji promotora p_E faga λ przez białko CI (praca w *Nucl. Acids Res.* z 2007 roku), wykazano, że białko CIII chroni białko CII przed działaniem proteazy FtsH i działa też jako białko opiekuńcze dla CII (praca w *Virus Genes* z 2001 roku) oraz, że toksyczność białka CII dla *E. coli* spowodowana jest hamowaniem replikacji bakteryjnego DNA przez nadmiar tego białka (praca w *Virology* z 2003 roku). Dodatkowo w okresie studiów doktoranckich dr Barbara Kędzierska uczestniczyła w badaniach nad udziałem bakteryjnego białka SeqA w regulacji rozwoju faga λ (praca w *Molecular Microbiology* z 2003 roku).

Tematyka dalszych prac, z których większość złożyła się na osiągnięcia naukowe habilitantki poświęcona była dwóm systemom TA typu II, a większość tych prac realizowana była w ramach projektu grantowego MNiSW/MNiE, którego inicjatorką i kierowniczką była Habilitantka. Dodatkowo w tym okresie Habilitantka uczestniczyła w badaniach procesu partycji plazmidu pGENT *Enterococcus faecium*, w których zidentyfikowano i przeanalizowano sekwencje centromerowe tego plazmidu (praca w *PNAS* z 2008 roku). Zajmowała się też, w ramach współpracy, rolą białek szoku cieplnego i kobalaminy w syntezie metioniny (praca w *Acta Biochimica Polonica* z 2012 roku) i rozpoczęła współpracę z dr Luisem Rios Hernandezem z Puerto Rico w celu opracowania metody różnicowania szczepów enterokoków. Pełniła funkcję opiekuna i koordynatora prac dr Hernandeza w trakcie jego pobytu i pracy na UG. W ramach tej współpracy przeprowadziła typowanie molekularne szeregu środowiskowych szczepów enterokoków. Ponadto jako ekspert z zakresu oczyszczania i badania polimerazy RNA uczestniczy w projektach grantowych współpracowników z Wydziału Biologii UG. Jej szerokie zainteresowania i liczne współprace pozwoliły dr Barbarze Kędzierskiej rozwinąć bogaty warsztat metodyczny, a publikacje zostały zauważone.

Wg katalogu bazy Web of Science publikacje dr Barbary Kędzierskiej zostały zacytowane w sumie 318 razy (252 bez autocytowań), a indeks Hirsha habilitantki wynosi 10. Największa liczba cytowań przypada na dwie prace przeglądowe (z 2016 roku w *Toxins* i z 2014 roku w *Molecules*), 80 i 60 cytowań oraz pracę eksperymentalną z 2007 roku w *Nucl. Acids Res.* (62 cytowania). Wszystkie trzy prace wchodzą w skład osiągnięcia naukowego habilitantki, a w obu pracach przeglądowych Habilitantka jest jednym z dwóch autorów i autorem współkorespondującym.

Osiągnięcia naukowe Habilitantki, zostały zauważone w środowisku krajowym, co wyraziło się przyznaniem jej lub jej i jej zespołowi kilku nagród i wyróżnień. Poczet ten otwiera wyróżnienie pracy doktorskiej w 2003 roku. Dwukrotnie, w 2004 i 2010 roku dr Barbara Kędzierska otrzymała nagrodę zespołową Polskiego Towarzystwa Genetycznego za najlepszy cykl publikacji i za najlepszy cykl publikacji z polskich laboratoriów. Dwukrotnie była też laureatką nagrody zespołowej drugiego stopnia Rektora UG za wiodący udział w powstaniu osiągnięć naukowych.

Wyniki badań uzyskane przez Habilitantkę były systematycznie prezentowane w formie doniesień konferencyjnych, w tym głównie podczas konferencji międzynarodowych. W sumie Habilitantka jest współautorem 23 doniesień, z czego 13 przypada na okres po uzyskaniu przez nią stopnia doktora. Lista ta wskazuje na systematyczną aktywność naukową Habilitantki niema w całym okresie jej kariery naukowej.

Dobre podstawy rozwoju Habilitantki jako samodzielnego pracownika naukowego dały jej dwa trzymiesięczne staże zagraniczne odbyte w trakcie realizacji badań do doktoratu, kilka staży krótkoterminowych oraz dwuletni staż podoktorski w Wielkiej Brytanii. Wszystkie wspomniane staże odbywały się w laboratoriach kierowanych przez osoby o powszechnie uznawanym autorytecie naukowym w zakresie biologii molekularnej i regulacji genetycznej u bakterii (Mark Thomas, Steven Bushby, Finbarr Hayes), co dało Habilitantce możliwość zapoznania się z najnowszą w tamtym okresie metodyką i aktualnymi problemami naukowymi.

W trakcie kariery naukowej Habilitantka uczestniczyła w 5 projektach grantowych, w tym w trzech jako wykonawca lub główny wykonawca, w jednym jako koordynator merytoryczny. Tylko w przypadku

jednego projektu realizowanego w latach 2009-2012 i finansowanego przez MNiSW była kierownikiem projektu. Projekt został zrealizowany z sukcesem, o czym świadczy 5 publikacji z jego wynikami. Kierownictwo jednego grantu spełnia wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Pokazuje to jednak, że zdecydowanie słabą stroną habilitantki jest mała aktywność lub słaba skuteczność w pozyskiwaniu środków na badania.

Autorytet dr Barbary Kędzierskiej jako specjalisty w zakresie jej tematyki badań znajduje potwierdzenie w powierzaniu jej recenzji publikacji w renomowanych czasopismach z dziedziny biologii molekularnej bakterii. W sumie Habilitantka zrecenzowała 28 artykułów w międzynarodowych czasopismach, takich jak Toxins, Genes, Molecular Microbiology, Scientific Reports, Acta Biochimica Polonica, Frontiers in Microbiology, Microorganisms, Processes, Plasmid, FEBS Journal, FEMS Microbiology Reviews, ACS Chemical Biology, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Recenzowała zagraniczny projekt grantowy złożony do Research Foundation - Flanders (FWO). W 2014 roku w uznaniu jej osiągnięć została zaproszona do wygłoszenia wykładu na temat bakteryjnych systemów TA podczas posiedzenia Komitetu Mikrobiologii PAN. Od 2001 roku dr Barbara Kędzierska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, od 2004 roku członkiem International Society for Plasmid Biology, a od 2022 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Genetycznego.

Ocena aktywności dydaktycznej i popularyzatorskiej

Dr Barbara Kędzierska od 2006 roku była zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Biologii Molekularnej, Wydziału Biologii Geografii i Oceanologii UG, a od 2017 roku do chwili obecnej jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Genetyki Molekularnej Bakterii, Wydziału Biologii UG. Z tej racji od czasu powrotu z urlopu macierzyńskiego w 2007 roku prowadziła aktywną działalność dydaktyczną w ramach realizacji pensum dydaktycznego (240 godzin rocznie), oraz jako promotor prac licencjackich i magisterskich. Tematyka prowadzonych przez nią wykładów i ćwiczeń dla studentów Wydziału Biologii lub Chemii UG obejmowała w tym czasie takie przedmioty jak elementy biologii molekularnej w ochronie środowiska, biologia molekularna i genetyka, podstawy biologii, biologia molekularna, mikrobiologia. Prowadzone przez Habilitantkę wykłady i ćwiczenia oparte były na przygotowanych przez nią materiałach, w tym także szczepach bakterii i konstrukcjach plazmidowych. Dodatkowo Habilitantka prowadziła corocznie seminaria dyplomowe, pracownię specjalnościową i dyplomową, a w różnych latach pracownię półdzienną z biologii molekularnej i pracownię projektową. Ponadto była w tym okresie promotorem 7 prac magisterskich i 18 prac licencjackich studentów Biologii i Biologii Medycznej Wydziału Biologii UG, a jedna z prowadzonych przez nią magistrantek otrzymała nagrodę za najlepszą pracę magisterską na Wydziale Biologii UG w danym roku akademickim. Zrecenzowała 25 prac licencjackich lub magisterskich. W działalność dydaktyczną Habilitantki wpisuje się również opieka merytoryczna w zakresie projektu bioinformatycznego nad praktykantem z Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki UG. W ramach pracy popularyzującej naukę i Wydział Biologii UG dr Barbara Kędzierska w latach 2008-2012 brała czynny udział w Bałtyckim Festiwalu Nauki. Prowadziła też działalność organizacyjną na Wydziale będąc m.in. koordynatorem sesji posterowych i egzaminów licencjackich oraz tutorem w Katedrze. W różnych latach pełniła funkcje Członka Wydziałowej Komisji ds. Nagród Rektora UG, Członka Uczelnianej Komisji Wyborczej, Członka Rady Programowej kierunku Biologia na Wydziale Biologii UG oraz członka komisji przygotowującej raport samooceny kierunku Biologia dla Polskiej Komisji Akredytacyjnej. Od 2021 roku jest reprezentantem adiunktów w Radzie Wydziału Biologii UG.

Wniosek końcowy

Ocena przedstawionych we wniosku habilitantki materiałów upoważnia mnie do stwierdzenia, że cykl prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr Barbary Kędzierskiej, a także całokształt

działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej habilitantki, w tym udokumentowana działalność naukowa w więcej niż jednej uczelni spełniają wymogi określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r., art. 219 ust. 1, pkt 2). Dr Barbara Kędzierska nie tylko zmieniła obiekt swoich badań po uzyskaniu stopnia doktora, ale, co najistotniejsze, znacznie powiększyła w tym okresie swój dorobek naukowy. Co więcej, jej osiągnięcie naukowe jest bez wątpienia istotnym wkładem w rozwój dyscypliny nauki biologiczne. Ponadto dodatkowo do krótkoterminowych staży w ośrodkach zagranicznych przed obroną pracy doktorskiej odbyła ona długoterminowy staż podoktorski w renomowanym ośrodku naukowym w Wielkiej Brytanii. W ramach swoich badań prowadzonych już po stażu dr Barbara Kędzierska współpracowała z naukowcami z innych laboratoriów. Otrzymane przez nią wyniki były wielokrotnie prezentowane podczas krajowych lub zagranicznych konferencji, a zdobyte doświadczenia w wiedza szeroko wykorzystane przygotowaniu zajęć dydaktycznych. Prace badawcze, które prowadziła Habilitantka były w dużej mierze realizowane z jej inicjatywy i pod jej kierownictwem oraz ze zdobytych przez nią środków na badania. W połączeniu z funkcją autora korespondującego lub współkorespondującego większości składających się na oceniane osiągnięcie naukowe publikacji dowodzi to, że dr Barbara Kędzierska jest samodzielnym pracownikiem naukowym. W związku z tym stawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych Uniwersytetu Gdańskiego o nadanie dr Barbarze Kędzierskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.