



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

prof. dr hab. Krzysztof Lewiński

Kraków, 7.03.2016

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego dr inż. Anny Danuty Bujacz „Struktury krystaliczne wybranych białek o znaczeniu medycznym i biotechnologicznym” oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

Wydział Chemii

Pani dr inż. Anna Danuta Bujacz, adiunkt na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej złożyła wniosek o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego. Ze swojego dorobku naukowego dr inż. Bujacz wybrała 10 oryginalnych artykułów opublikowanych w latach 2009-2015, które pod wspólnym tytułem „Struktury krystaliczne wybranych białek o znaczeniu medycznym i biotechnologicznym” wraz z pozostałą wymaganą przepisami dokumentacją przedłożyła do oceny.

Dr inż. Anna Bujacz jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej. Studia ukończyła w roku 1984 broniąc pracę magisterską pt. „Synteza barwników kwasowych, pochodnych izomerycznych nitrodifenyloamin” wykonaną pod kierunkiem dr Kazimierza Blusa. Po ukończeniu studiów pracowała przez osiem lat, jako nauczyciel fizyki i chemii. W roku 1994 rozpoczęła trwającą trzy lata pracę naukową w National Cancer Institute w Frederick, USA. W roku 2000 (lub 1999, autoreferat zawiera różne daty) rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności PŁ. W trakcie studiów doktoranckich dr inż. Bujacz przebywała ponownie na kilkumiesięcznym stażu w National Cancer Institute, wykonując badania związane ściśle z tematyką jej pracy doktorskiej. Stopień doktora nauk technicznych w zakresie technologii chemicznej uzyskała z wyróżnieniem w roku 2004, promotorem jej rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Projektowanie, synteza i modyfikacja inhibitorów proteazy HIV-1 pochodnych izosteru hydroksyetylenowego” był dr hab. Józef Kula, prof. PŁ.

ul. Ingardena 3

PL 30-060 Kraków

tel. +48(12) 633 63 77

fax +48(12) 634 05 15

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl

Po uzyskaniu stopnia doktora rozpoczęła pracę w Instytucie Biochemii Technicznej na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności PL, początkowo na stanowisku pracownika naukowo-technicznego a od roku 2008 na stanowisku adiunkta.

Ocena całkowitego dorobku naukowego

Dorobek naukowy przedstawiony przez dr inż. Bujacz w załączonej dokumentacji obejmuje 35 prac opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej (JCR), w tym jedną publikację będącą w trakcie recenzji, która ukazała się w 2016 roku, oraz jedną pracę w czasopiśmie BioTechnologia. Czasopismo to nie znajduje się na liście filadelfijskiej, jest jednak na liście B MNiSW z 13 punktami. Ponieważ aktualny dorobek według bazy Scopus obejmuje 42 publikacje, szukałem przyczyn tej rozbieżności. Jedna z prac została w Scopusie podana dwukrotnie (raz jako „in press”) a ponadto, znalazłem cztery kolejne prace z roku 2013, które ukazały się w czasopiśmie BioTechnologia i nie zostały przez Habilitantkę uwzględnione w spisie przypuszczalnie ze względu na dotychczasowy brak cytowań. Tylko jedna z prac stanowiących dorobek naukowy dr inż. Anny Bujacz powstała przed doktoratem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) prac uwzględniający wartości z roku ukazania się pracy wynosi według moich obliczeń ok. 140.3 (w autoreferacie podane jest 130). Daje to średnią wartość na publikację ok. 4.0, co jest odzwierciedleniem bardzo wysokiego poziomu naukowego tych prac. Również liczba cytowań wynosząca w momencie pisania tej oceny 394 wg. Scopus i 418 wg. Web of Science (odpowiednio 11.3 i 11.9 na pracę) dowodzą, że jest to dorobek znaczący i cieszący się dużym zainteresowaniem w środowisku naukowym. Nie umniejsza tego w moim odczuciu fakt, że ok. ¼ tych cytowań przypada na jedną pracę opublikowaną w roku 2012 w *Acta Crystallographica D*, gdyż po pierwsze wchodzi ona w skład dorobku habilitacyjnego ([H-4]) a po drugie, tak znaczna liczba cytowań w stosunkowo krótkim okresie od opublikowania pozwala uznać tę pracę za wyjątkowo ważną. Wartość indeksu Hirscha dla dorobku dr inż. Bujacz wynosi $h=10$ według obu wspomnianych baz, co jest moim zdaniem wysoką wartością na tym etapie kariery naukowej.

W skład dorobku naukowego pani dr inż. Bujacz wchodzi również dwa rozdziały w książkach w języku polskim oraz 56 prezentacji na konferencjach krajowych i międzynarodowych, w tym 17 wystąpień ustnych, wszystkie po uzyskaniu stopnia doktora. Niestety z otrzymanych materiałów nie wynika w ilu przypadkach dr inż. Bujacz była autorem prezentującym a w ilu współautorem. Należy też zwrócić uwagę na udział Habilitantki w realizacji sześciu projektów badawczych, przy czym w dwóch projektach (NCN 2013-2016, MNiSW 2010-2013) pełniła funkcje kierownika a w pozostałych była

wykonawcą. Jej działalność naukowa była sześciokrotnie nagradzana przez Rektora PŁ. Pięciokrotnie nagradzane były plakatowe wystąpienia konferencyjne, których była współautorką. Poświadczeniem uznania przez środowisko naukowe jej kompetencji były też powierzane jej recenzje artykułów w zagranicznych czasopismach naukowych.

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Cykl publikacji przedstawiony jako osiągnięcie naukowe obejmuje 10 oryginalnych powiązanych tematycznie prac. Ich łączny współczynnik IF wynosi 47.2 co dobitnie świadczy, że ukazały się one w bardzo dobrych czasopismach naukowych aczkolwiek, na wysokość sumarycznego IF duży wpływ miały dwie publikacje w *Acta Crystallographica D*, którego IF bardzo silnie zmieniał się w ostatnich latach od IF=2.257 w roku 2009 poprzez IF=14.103 w roku 2012 do obecnej wartości IF=2.680. Całkowita liczba cytowań publikacji habilitacyjnych wynosi 178 (Scopus), natomiast średnia bez uwzględnienia pracy [H4] wynosi 8.8, co w dalszym ciągu jest bardzo dobrym wynikiem.

Wprawdzie, za wyjątkiem [H-4], wszystkie pozostałe publikacje przedstawione przez Habilitantkę są wieloautorskie i liczą od 3 do 9 autorów, jednak dr inż. Bujacz jest aż w siedmiu z nich autorem korespondencyjnym (H-3, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9, H-10) a w czterech pracach pierwszym autorem (H-3, H-4, H-8, H-9). Wiodący udział Habilitantki w pełni potwierdzają oświadczenia złożone przez współautorów. Pani dr inż. Bujacz deklaruje swój udział w tych publikacjach na od 25% do 100% (średnia około 60%). Należy jednak uwzględnić również fakt, że realizacja badań przedstawionych w szeregu publikacjach wymagała specjalistycznych badań wykonywanych w innych zespołach lub wynikała z tematyki badawczej innych zespołów, co prowadziło do obniżenia formalnego udziału dr inż. Bujacz w całości badań. Z tego powodu w pięciu przypadkach, oprócz udziału w całości badań, Habilitantka podaje swój udział w realizacji badań krystalograficznych wynoszący od 80% do 100%.

Jakiegokolwiek wątpliwości (gdyby takie były, ja ich nie mam) dotyczące formalnej oceny dorobku rozwiewa analiza parametrów scientometrycznych publikacji [H-4]. Pani dr inż. Bujacz jest jej jedynym autorem, praca ukazała się w *Acta Cryst. D* w roku 2012, kiedy jego IF=14.103 i była od tego czasu cytowana 99 razy a liczba cytowań w każdym kolejnym roku rośnie! Trudno o lepszy dowód kompetencji i samodzielności naukowej Habilitantki oraz wpływu uzyskanych przez nią wyników na rozwój dyscypliny naukowej.

Zwraca również uwagę fakt, że współautorzy przedstawionych do oceny prac reprezentują ośrodki naukowe zarówno krajowe jak i zagraniczne. Świadczy to o dużej

prężności, łatwości nawiązywania kontaktów i pozyskiwania partnerów do badań oraz docenieniu osiągnięć naukowych dr inż. Bujacz w środowisku naukowym.

Tematyka badawcza prac przedstawionych przez panią dr inż. Annę Bujacz lokuje się na pograniczu wielu dyscyplin takich jak chemia, biologia czy biotechnologia. Wspólnym mianownikiem prac składających się na osiągnięcie habilitacyjne są badania struktury krystalicznej białek przy użyciu metod rentgenowskiej analizy strukturalnej. Oprócz metody, elementem łączącym prace jest wybór przedmiotu badań, czyli białek, które mają zastosowanie w procesach biotechnologicznych albo medycynie. Ścisły podział białek na takie dwie grupy jest niemożliwy, ze względu na szerokie spektrum ich zastosowań, w przypadku omawianych prac wynika on raczej z kontekstu badań i pierwotnego problemu badawczego, który Habilitantka próbowała rozwiązać a nie z własności samego białka.

Grupa pierwsza, czyli białka o znaczeniu biotechnologicznym, obejmuje:

fragment Fc immunoglobuliny G [H-1]

Struktura fragmentu ludzkiej immunoglobuliny G z przyłączonym ligandem będącym mimetykiem białka A z gronkowca złocistego opisana w pracy H-1 była jedną z wielu struktur zbadanych w trakcie poszukiwania liganda o najwyższym powinowactwie do IgG. Zastąpienie w kolumnach chromatograficznych białka A przez odpowiednio zaprojektowany ligand ma znaczenie praktyczne i ekonomiczne w wielkoskalowych procesach uzyskiwania monoklonalnej immunoglobuliny.

β -fruktofuranozydaza [H-3]

Kolejne białko, β -fruktofuranozydaza z *Bifidobacterium longum*, jest enzymem z rodziny hydrolaz glikozydowych wykorzystywanym do otrzymywania prebiotyków. Jego struktura została wyznaczona w formie apo oraz z przyłączonym produktem hydrolizy rafinozy, co nie tylko pozwala lepiej zrozumieć mechanizm aktywności, ale umożliwia też planowanie modyfikacji wpływających na warunki reakcji.

MTA-fosforylaza [H-6]

Białko, którego funkcja biologiczna nie była znana w momencie rozpoczynania badań a struktury formy apo oraz kompleksu białka z przyłączoną rodaminą posłużyły do jej określenia. Ze względu na wiązanie rodaminy, MTA-fosforylaza ma wiele potencjalnych zastosowań laboratoryjnych jak również medycznych.

aminotransferaza z Psychobacter sp.B6 [H-9]

Enzym o potencjalnym zastosowaniu w biotechnologicznym otrzymywaniu aminokwasów i ketokwasów. Zbadanie struktur formy apo i z przyłączonym ligandem (kwas asparaginowy, kwas jabłkowy) wyjaśniło mechanizm przystosowania enzymu do działania w niskich temperaturach.

W drugiej grupie, obejmującej białka o dużym znaczeniu medycznym, znalazły się:

dehydrogenza mleczanowa [H-2]

Enzym jest wykorzystywany w diagnostyce schorzeń, m.i. wczesnego etapu zawału mięśnia sercowego oraz nowotworów złośliwych. Struktura białka króliczego z przyłączonym NADH była podstawą do modelowania mechanizmu aktywności metodami chemii kwantowej i umożliwiła wyjaśnienie szczegółów tego mechanizmu.

awidyna [H-5]

Białko z jaj kurzych znajdujące szerokie zastosowanie w diagnostyce medycznej o potencjalnym zastosowaniu w terapii nowotworów. Używane jest też w procesie oczyszczania białek. Struktura tego białka została zbadana dla kompleksu z przyłączoną pochodną rutenocenową biotyny, co umożliwiło określenie roli poszczególnych reszt aminokwasowych miejsca wiążącego w przyłączaniu ligandów i wyjaśniło niższe powinowactwo do tej pochodnej.

lektyna z Helix aspersa [H-10]

Wyznaczenie struktury krystalicznej tego białka pozwoliło określić jego nieznana wcześniej sekwencję aminokwasową oraz łańcucha glikozydowego. Ze względu na stosowanie tego białka w diagnostyce medycznej, poznanie struktury umożliwi projektowanie i wprowadzenie modyfikacji poprawiających jego własności.

albumina [H-4] [H-7] [H-8]

Białko pełniące rolę transportera leków w organizmie, ale stosowane również w dializie pacjentów z niewydolnością nerek. Struktury krystaliczne albuminy wołowej, końskiej i króliczej pozwoliły w sposób bezpośredni ustalić warunki wiązania leków do albuminy i wyjaśnić różnice we właściwościach białka pochodzącego z różnych organizmów.

Uzyskane wyniki są niezwykle cenne gdyż m.i. umożliwiają racjonalne projektowanie nowych leków oraz modyfikację dotychczas stosowanych.

Analizując przedstawione prace, trudno nie zwrócić uwagi na fakt, że zastosowanie metod krystalograficznych w bardzo wielu przypadkach wiązało się z koniecznością stosowania przez Habilitantkę nietypowych procedur zarówno na etapie otrzymywania białka i jego krystalizacji jak też wyznaczania struktury i wymagało rozwiązywania problemów o charakterze metodologicznych. Część z tych zagadnień jest przedmiotem publikacji niewłączonych do dorobku habilitacyjnego, ale również w pracach stanowiących ten dorobek znalazłem wiele przykładów takich problemów. Są to chociażby: konieczność udokładnianiem ośmiu podjednostek (z pętlami o różnych konformacjach) obecnych w asymetrycznej części komórki struktury dehydrogenazy mleczanowej [H-2] oraz czterech dimerów aminotransferazy [H-9], modyfikacja systemu ekspresji w celu otrzymania β -fruktofuranozydazy dającej kryształ o odpowiedniej jakości [H-3], opracowanie powtarzalnych warunków otrzymywania kryształów albuminy, białka bardzo trudno krystalizującego [H-4] [H-7] [H-8], konieczność zbudowania hybrydowego modelu cząsteczki w celu rozwiązania struktury podstawieniem molekularnym [H-3], określenie nieznannej funkcji biologicznej enzymu [H-6], wyznaczenie sekwencji białka w oparciu o mapy gęstości elektronowej. Powyższe problemy sprawiają, że w większości przypadków badania krystalograficzne dalekie były od rutynowych procedur. Tym większe uznanie należy się Habilitantce za uzyskanie wyników, które mają nie tylko istotne znaczenie poznawcze i aplikacyjne, ale również mogą być przykładem dla innych krystalografów jak prowadzić takie badania wbrew licznym trudnościom.

Biorąc pod uwagę rozległość i trudność badań albuminy realizowanych przez sześć lat w ramach dwóch projektów finansowanych przez NCN i MNiSW, a kierowanych przez panią dr inż. Bujacz uważam, że same tylko te badania mogłyby być wystarczającą podstawą jej habilitacji. Analiza innych prac przedstawionych jak osiągnięcie habilitacyjne oraz prac niewłączonych do tego cyklu ze względu na mniejszy związek z tematyką habilitacji, tylko potwierdza, że dr inż. Anna Bujacz jest dojrzałym i samodzielnym pracownikiem naukowym w pełni zasługującym na otrzymanie stopnia doktora habilitowanego a poziom badań wyróżnia ją spośród innych znanych mi habilitacji.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

W materiałach przedstawionych do oceny nie znalazłem informacji o prowadzeniu przez dr inż. Annę Bujacz zajęć dydaktycznych w macierzystej uczelni, co przypuszczalnie wynika z charakteru jej zatrudnienia. Z omówienia jej dorobku naukowego wynika natomiast, że Habilitantka współpracowała w kilku projektach z doktorantami. Wprawdzie nie była to relacja sformalizowana, ale trudno jest mi sobie wyobrazić, aby nie było to związane z przekazywaniem młodym ludziom swojej wiedzy i doświadczeń. Rozwinięciem i potwierdzeniem tego jest udział dr inż. Anny Bujacz w organizacji i prowadzeniu kursów i warsztatów z zakresu krystalografii makrocząsteczek przeznaczonych dla początkujących badaczy. Sprawowała też w latach 2007-2008 opiekę naukową nad studentami zagranicznymi przebywającymi na stażach w ramach programu Erasmus. Była również współorganizatorką sympozjum naukowego z udziałem zagranicznych wykładowców. Najistotniejszym osiągnięciem organizacyjnym Habilitantki jest moim zdaniem udział w tworzeniu Pracowni Krystalografii Białek na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności.

Podsumowanie

Analiza dokumentacji przedstawionej przez dr inż. Annę Bujacz pozwala mi z całym przekonaniem stwierdzić, że Kandydatka posiada udokumentowane kompetencje i doświadczenie umożliwiające prowadzenie samodzielnej i twórczej pracy naukowej oraz kierowanie swoim zespołem badawczym, jako samodzielny pracownik naukowy. Jej osiągnięcia naukowe bez wątpienia spełniają warunki nowości naukowej i wnoszą istotny wkład w rozwój dziedziny naukowej.

Uważam, że w świetle kryteriów określonych w art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki wraz ze zmianami opublikowanymi w Dz. U. Nr 84, poz. 455 z 2011 roku, przedstawione do oceny materiały stanowią wystarczającą podstawę do ubiegania się przez dr inż. Annę Bujacz o stopień doktora habilitowanego nauk technicznych w dyscyplinie biotechnologia.

