

Piotr Zielenkiewicz
Instytut Biochemii i Biofizyki PAN
Uniwersytet Warszawski, Wydział Biologii

Recenzja

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego **dr inż. Beacie Greb-Markiewicz**
dla Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Biologiczne Uniwersytetu Wrocławskiego

Pani Beata Greb-Markiewicz ukończyła studia wyższe w 1993 roku na Wydziale Podstawowych Problemów Technicznych Politechniki Wrocławskiej uzyskując stopień magistra na podstawie pracy pod tytułem "Opracowanie warunków hodowli oraz charakterystyka frakcji neutralnych lipidów i cukrów grzyba *Neopandora* SP". Opiekunem pracy był prof. dr hab. Andrzej Zabrze. Prof. Zabrze był także promotorem obronionej w roku 1999 rozprawy pod tytułem "Poszukiwanie czynników zaangażowanych w proces infekcji i intoksykacji organizmu owada przez grzyby entomopatogeniczne z rodzajów *Zoopthora* i *Paecilomyces*, na podstawie której uzyskała stopień doktora nauk biologicznych.

Po uzyskaniu doktoratu habilitantka podjęła pracę w Laboratorium Chemii Ekologicznej Instytutu Chemii Organicznej, Biochemii i Technologii Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej jako asystent badawczy. Pracę na Politechnice Wrocławskiej kontynuuje do dzisiaj, obecnie jako adiunkt w Katedrze Biochemii, Biologii Molekularnej i Biotechnologii, z przerwami na dwa staże podoktorskie:

(i) w latach 2002-2004 w Instytucie Zoologii Ogólnej i Endokrynologii Uniwersytetu w Ulm oraz (ii) półroczny w Instytucie Maxa Plancka Biologii Molekularnej Komorki i Genetyki w Dreźnie w roku 2016.

Habilitantka przedstawia do oceny dwa osiągnięcia naukowe. Oba zaprezentowane są w postaci cyklu opublikowanych prac naukowych opatrzonych wstępem i obszernym omówieniem w języku polskim.

Pierwsze osiągnięcie naukowe zatytułowane "Charakterystyka molekularnych determinant wpływających na lokalizację czynników transkrypcyjnych bHLH w komórce".

Białkami z rodziny czynników transkrypcyjnych bHLH zainteresowała się dr Greb-Markiewicz podczas stażu podoktorskiego w Uniwersytecie w Ulm. Białka te tworzą rodzinę czynników występujących u wszystkich organizmów eukariotycznych i regulują ekspresję genów zaangażowanych w różnicowanie komórek.

Celem badań habilitantki były dwa białka z podrodziny bHLH-PAS: MET oraz GCE, uznawane za receptory hormonu juvenilnego u *Drosophilla melanogaster* - organizmu modelowego dla badania szlaków hormonalnych. Obserwacja, że dotychczasowe badania pomijały różnice funkcjonalne, traktując GCE jako prosty substytut MET,

stała się punktem wyjścia do przeprowadzonych przez habilitantkę szczegółowych badań obu białek i ich porównania w kontekście lokalizacji komórkowej.

Zastosowanie wachlarza technik eksperymentalnych wspieranych metodami bioinformatycznymi pozwoliło dr Greb-Markiewicz na pokazanie, że regulacja lokalizacji obu białek, pomimo istotnych homologii w domenach bHLH, jest zróżnicowana, będąc procesem bardziej złożonym dla GCE niż dla, lokującego się głównie w jądrze, białka MET (publikacje 1 i 2).

Istotność lokalizacji czynników transkrypcyjnych dla regulacji ekspresji genów wynika z konieczności translokacji czynnika z cytoplazmy do jądra, co umożliwia wiązanie aktywatorów do DNA. I odwrotnie, translokacja do cytoplazmy bywa stosowana jako sposób dezaktywacji czynnika transkrypcyjnego. Ponadto, niektóre czynniki transkrypcyjne pełnią także inne role w komórce np. poprzez regulację modyfikacji potranslacyjnych.

Inne dwie prace należące do pierwszego osiągnięcia koncentrują się na badaniach regulacji i mechanizmu działania innych dwu istotnych białek należących do rodziny bHLH. Pierwszym z nich jest potencjalnie istotny dla terapii chorób neurodegeneracyjnych człowieka czynnik NPAS4. Pokazano, że białko to działa neuroprotekcynie po udarze niedokrwiennym oraz jest potencjalnym celem terapii cukrzycy typu drugiego. Mechanizm działania tego białka nie był dobrze poznany, co skłoniło habilitantkę do podjęcia badań regulacji translokacji tego białka (publikacja 3). Drugim białkiem, dla którego podjęła się habilitantka badań dyslokacji w związku z rozbieżnymi hipotami dotychczasowych badań, było TCF4 -czynnik istotny między innymi w różnicowaniu komórek glejowych i powiązany z występowaniem licznych zaburzeń psychicznych (publikacja 4).

Najważniejszymi, moim zdaniem, wynikami przeprowadzonych przez dr Greb-Markiewicz badań, było pokazanie, że NPAS4 posiada kilka przeciwstawnych i nakładających się sygnałów lokalizacyjnych, stanowiąc "białko wahadłowe" o wymagającej precyzyjnego uregulowania lokalizacji w komórce.

Habilitantka pokazała także, że za translokację białka NPAS4 pomiędzy przedziałami komórki

odpowiedzialna jest domena bHLH. Wymodelowana przez nią *in silico* struktura NPAS4 dobrze tłumaczy duży stopień elastyczności i dostępności sygnałów dla wielu partnerów komórkowych.

Cykl publikacji pierwszego osiągnięcia kończy praca przeglądowa podsumowująca stan wiedzy o regulacji lokalizacji komórkowej białek BHLH (publ. 5 z roku 2019).

Osiągnięcie pierwsze udokumentowane jest cyklem czterech prac doświadczalnych i jedną pracą przeglądową. Prace te powstały w latach 2011-2019. Opublikowano je w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych- współczynnik wpływu czasopism waha się w okolicach 4.0 dla wszystkich prac.

We wszystkich publikacjach przyporządkowanych do osiągnięcia pierwszego dr Greb Markiewicz jest pierwszym autorem. Załączone oświadczenia współautorów. nie pozostawiają wątpliwości co do jej wiodącej roli w powstaniu tych prac.

Drugie przedstawione do oceny osiągnięcie zatytułowane jest "Charakterystyka molekularna regionów inherentnie nieuporządkowanych i ich znaczenie dla funkcjonowania białek z rodziny czynników transkrypcyjnych bHLH-PAS".

Ten cykl czterech, opublikowanych przez habilitantkę prac, bierze swój początek z jej współpracy z laboratoriami fizyki biologicznej/biologii strukturalnej.

W wyniku tej współpracy, za pomocą biofizycznych pomiarów, takich jak CD, SAXS i NMR, białek rodziny BHLH pokazano, że C-końce białek MET i GCE są nieuporządkowane (publikacje 6 i 7). Wyniki te są zgodne również z analizami *in silico*. Prace zaliczane do drugiego osiągnięcia to analiza oddziaływań i zdolności regulacyjnej białek, biorąca pod uwagę wyżej wspomniane wyniki dotyczące potencjalnego braku dobrze zdefiniowanej struktury w C-końcowych fragmentach tych białek. Uzupełnienie tej analizy o dane dotyczące mutacji missense pozwoliło na pokazanie, że większość takich mutacji związanych z chorobami lokalizuje się w rejonach nieuporządkowanych (publikacja 9).

Na drugie osiągnięcie składają się 3 oryginalne prace (6, 7 i 9) oraz jedna praca przeglądowa (publikacja 8). We wszystkich pracach habilitantka jest ostatnim, korespondencyjnym autorem. Oświadczenia współautorów nie pozostawiają wątpliwości co do jej wiodącego udziału w w/w pracach. Podobnie, jak w przypadku pierwszego osiągnięcia, wszystkie te publikacje znalazły swoje miejsce w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych (IF od 2,8 do 6,2).

Pozostały dorobek naukowy dr Greb-Markiewicz po uzyskaniu doktoratu to 14 publikacji naukowych. opublikowanych w latach 1999-2023 w różnych periodykach naukowych, w większości o zasięgu międzynarodowym.

Tematyka tych prac jest bardzo różnorodna i, za wyjątkiem trzech prac (A9 do A11), różna od dominującego nurtu badań opisanych w ramach osiągnięć. Habilitantka jest również współautorką licznych doniesień (11 z nich prezentowała ustnie) na konferencjach naukowych.

Różnorodność tematyki pozostałego dorobku naukowego wynika zarówno z historii zatrudnienia dr Greb-Markiewicz, jak i łatwości nawiązywania przez nią współpracy naukowej. Zgodnie z opisem odpowiedniej części wniosku współpracowała ona z 7 innymi zespołami i przebywała na 5 stażach naukowych w laboratoriach zagranicznych.

Dr Greb Markiewicz jest osobą aktywną w staraniach o finansowanie swoich badań, co zaowocowało Jej uczestnictwem (w różnym charakterze) w szeregu grantów, począwszy od pierwszych projektów KBN w latach 1993-2002.

Jako pracownik uczelni wyższej prowadzi wykłady i ćwiczenia dla studentów - obecnie przede wszystkim wykład biologia molekularna i ćwiczenia z biochemii, oba w języku angielskim.

Jest autorką licznych opracowań programów odbywających się w Politechnice Wrocławskiej zajęć dydaktycznych.

O jej zdolnościach (popularności) jako nauczyciela akademickiego świadczy liczba 25 prac inżynierskich i 28 magisterskich, których była opiekunem. Była także promotorem pomocniczym, obronionej już rozprawy doktorskiej pani Kolonko-Adamskiej.

Zdolności dydaktyczne wykorzystuje także doktor Greb-Markiewicz do aktywnego uczestnictwa w popularyzacji nauki poprzez udział w Dolnośląskim Festiwalu Nauki, opieki nad studenckim kołem naukowym, wykładami w innych instytucjach itp.

Bierze habilitantka także czynny udział w innych działaniach na rzecz funkcjonowania uczelni poprzez uczestnictwo w pracach licznych komitetów, rad i innych aktywnościach społecznych, za co została trzykrotnie wyróżniona nagrodą rektora Politechniki Wrocławskiej.

Do Jej niewątpliwych sukcesów organizacyjnych należy uzyskanie certyfikatu IS-9001 (Polskie Centrum Certyfikacji, 2023),

W podsumowaniu stwierdzam, że opisane w rozprawie habilitacyjnej osiągnięcia naukowe doktor Greb-Markiewicz stanowią (zarówno traktowane razem, jak i oddzielnie) istotny wkład do nauki, a całokształt Jej działalności naukowej spełnia z naddatkiem ustawowe i zwyczajowe wymagania do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Warszawa, 17 stycznia 2024r.