



Wydział Chemii
ul. Wita Stwosza 63
80-308 Gdańsk

Gdańsk, dnia 15.05.2023

**Ocena osiągnięcia naukowego oraz dorobku
Pani dr Karoliny Anny Mikulskiej-Rumińskiej
w związku z toczącym się postępowaniem habilitacyjnym**

Pani dr Karolina Anna Mikulska-Rumińska ukończyła studia licencjackie, a następnie magisterskie, na Wydziale Fizyki i Astronomii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, w specjalności Fizyka Medyczna, odpowiednio w latach 2007 i 2009. Promotorem jej pracy magisterskiej był prof. dr hab. Wiesław Nowak. W tej samej jednostce uzyskała w roku 2014, na podstawie wykonanej pracy doktorskiej zatytułowanej „Badania nanomechaniki adhezyjnych białek neuronalnych metodami sterowanej dynamiki molekularnej i spektroskopii dla pojedynczych cząsteczek”, stopień doktora nauk fizycznych. Promotorem jej pracy doktorskiej był również prof. dr hab. Wiesław Nowak. Jej rozprawa doktorska została wyróżniona. Począwszy od roku 2013 jest zatrudniona na Wydziale Fizyki i Astronomii UMK – w latach 2013-2019 na stanowisku asystenta a od roku 2019 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta.

Do dnia złożenia wniosku Kandydatka opublikowała 23 prace w międzynarodowych czasopismach naukowych, z czego 7 przed a 16 po uzyskaniu stopnia doktora. Zarówno ranking czasopism, z których wiele jest z najwyższej półki (*Cell*, *Nat. Struct. Biol.*, *J. Am. Chem. Soc.*, itp.), oraz liczba ich cytowań, równa według Web of Science 836 bez autocytowań, wskazują na wybitny charakter jej dorobku naukowego. Największą liczbę cytowań, równą 366 według Web of Science (bez autocytowań), uzyskała praca [H1] przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego. Dowodzi to nie tylko wysokiej jakości i znaczenia (co gwarantuje wysoki poziom czasopism, w których się ukazały, skutkujący odrzucaniem na etapie oceny redakcyjnej prac tylko przeciętnych oraz bardzo ostrą oceną recenzencką prac, które ten pierwszy filtr przeszły) prac Kandydatki, ale również ogromnego ich wpływu na środowisko naukowe. Kandydatka wygłosiła 4 wykłady na zaproszenie na konferencjach krajowych, 11 wystąpień ustnych na konferencjach międzynarodowych (8 po uzyskaniu stopnia doktora), 5 na konferencjach krajowych oraz przedstawiła 16 prezentacji posterowych na konferencjach międzynarodowych (3 po uzyskaniu stopnia doktora) i 4 na konferencjach krajowych. Ponadto wygłosiła 5 seminariów na

zaproszenie oraz 4 seminaria w goszczących ją ośrodkach w czasie odbywania tam staży zagranicznych.

Spośród opublikowanych po doktoracie prac osiem składa się na osiągnięcie naukowe za tytułowane „Rozszyfrowanie maszynerii molekularnej, oddziaływań fizycznych, transdukcji sygnału oraz inhibicji procesu ferroptozy”, będące podstawą wniosku habilitacyjnego Kandydatki. Artykuły te są oznaczone kolejno od [H1] do [H8]. Zostały opublikowane odpowiednio w *Cell* (praca [H1], 366 cytowań), *J. Am. Chem. Soc.* (praca [H2], 43 cytowania), *J. Clin. Invest.* (praca [H3], 82 cytowania), *J. Chem. Inf. Model.* (praca [H4], 24 cytowania), *Nat. Chem. Biol.*, (prace [H5] i [H8], odpowiednio 136 i 53 cytowania), *Int. J. Mol. Sci.* (praca [H6], 4 cytowania) i *Redox Biol.* (praca [H7], 32 cytowania). Wszystkie wymienione publikacje są wieloautorskie a Kandydatka jest pierwszą autorką i jednocześnie jedną z dwóch równorzędnych autorek korespondencyjnych prac [H4] i [H6].

Ferroptozą jest mechanizmem śmierci komórkowej odkrytym stosunkowo niedawno, polegającym na mediowanym przez jony żelaza generowaniu reaktywnych form tlenu, niszczących przede wszystkim błony lipidowe. Celem utleniania przez reaktywne formy tlenu są przede wszystkim wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) a proces ten może zachodzić zarówno na drodze nieenzymatycznej (reakcja Fentona) jak i enzymatycznej, przy udziale lipoksygenaz. Powstające rodniki lipoksylowe są neutralizowane głównie przez glutation, ale także przez tlenek azotu i fosfolipazę iPLA₂β. Te dwa ostatnie mechanizmy zostały odkryte przy dużym współudziale Kandydatki, w ramach jej osiągnięcia naukowego. Jej wkład polegał na wykonywaniu symulacji, analizy bioinformatycznej oraz tworzeniu i weryfikacji modeli matematycznych. Badania prowadziła przy użyciu dokowania molekularnego, pełnoatomowej dynamiki molekularnej, gruboziarnistej dynamiki molekularnej w przybliżeniu sieci elastycznych (zarówno izotropowych jak i anizotropowych), metod molekularnej mechaniki kwantowej oraz metod bioinformatycznych, opartych na porównywaniu sekwencji. Tak szeroki zakres stosowanej metodologii dowodzi znakomitego opanowania przez nią warsztatu badawczego. Należy również dodać, że brała udział w rozwijaniu metodologii modelowania gruboziarnistego, co jest ujęte w opisie dorobku spoza osiągnięcia habilitacyjnego.

Udział Kandydatki w trzech publikacjach składający się na osiągnięcie naukowe: [H4], [H5] i [H6] można na podstawie jej własnych oświadczeń, oświadczeń współautorów oraz lektury publikacji uznać za dominujący, ponieważ opracowała ona koncepcję badań i zainicjowała badania. Są to prace dotyczące dynamiki kompleksu lipoksygenaz oraz roli monotlenku azotu w kontroli peroksydacji lipidów. Również zainicjowała ona badania opisane w pracach [H7] i [H8], jakkolwiek w tych pracach oraz pracach [H1] – [H3] „objętościowo” największy jest komponent eksperymentalny. Tym niemniej lektura publikacji jasno pokazuje, że badania te byłyby znacznie uboższe bez jej modelowania teoretycznego i zapewne publikacje byłyby zbiorem suchych danych z jedynie zdroworozsądkową ich interpretacją. Moim zdaniem wyciągnięte wnioski byłyby znacznie mniej uzasadnione i nie tak atrakcyjne aby umożliwić publikację w *Cell* czy *Nat. Struct. Biol.* Można też jednoznacznie stwierdzić, że Kandydatka prowadziła i była odpowiedzialna za całą część teoretyczno-obliczeniową wszystkich ośmiu publikacji. Dlatego uważam, że miała ona pełne prawo włączenia wszystkich ośmiu publikacji w tej części, która była jej udziałem, do swojego osiągnięcia habilitacyjnego. Wieloautorskość i różnorodność stosowanych metod przez różne współpracujące nad daną publikacją grupy świadczy moim zdaniem na korzyść Kandydatki ponieważ pokazuje, że potrafi ona świetnie się odnaleźć w zespole i współpracować aby osiągnąć wspólny cel (vide bajka Babriosa o ojcu i synach). Taka cecha a nie zamykanie się we własnej wąskiej dziedzinie powinna charakteryzować dojrzałego samodzielnego

badacza, a w szczególności kierownika zespołu naukowego.

Osiągnięcie naukowe Kandydatki składa się z dwóch części: (A) określenia mechanizmów molekularnych podstaw ferroptozy powodowanej przez lipoksygenazy 15LOX (prace [H1] – [H4]) oraz (B) zbadania mechanizmów hamowania ferroptozy (prace [H5] – [H8]). Poniżej streszczam wymienione części osiągnięcia naukowego oraz pokazuję wkład Kandydatki do nich. Ponieważ wszystkie publikacje składające się na osiągnięcie naukowe przeszły proces bardzo ostrej oceny przez niezależnych recenzentów, moją rolą jest stwierdzenie czy ich waga i wkład Kandydatki do nich są podstawą do nadania jej stopnia doktora habilitowanego.

Część (A) osiągnięcia naukowego. Prace [H1] (ta o najwyższej liczbie cytowań spośród wszystkich publikacji składających się na osiągnięcie) oraz [H2] przedstawiają przełomowe odkrycie dowodzące kluczowej roli białka 1 wiążącego fosfatydyloetanoloaminy (PEBA1). Wykazują, że utworzenie kompleksu PEBA1 z lipoksygenazą (15LOX) powoduje, że 15LOX wiąże głównie estry fosfatydyloetanoloaminy z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (w skrócie: fosfatydyloetanoloaminy) a nie wielonienasycone kwasy tłuszczowe (np. kwas arachidowy), których utlenienie inicjuje proces ferroptozy. Kandydatka, metodą dokowania molekularnego, zaproponowała strukturę kompleksu białkowego, ustaliła aminokwasy kluczowe do utworzenia kompleksu oraz mutacje pozwalające potwierdzić ich znaczenie. Następnie metodą dynamiki w przybliżeniu sieci elastycznych stwierdziła, w jaki sposób wiązanie PEBA1 wpływa na dynamikę miejsc wiążących lipoksygenazy oraz przeprowadziła dokowanie molekularne w celu zlokalizowania potencjalnych miejsc wiążących. Dalej, metodą sieci elastycznych stwierdziła, że zmiana dynamiki miejsca aktywnego lipoksygenazy wskutek związania PEBA1 zmienia preferencje wiązania substratu z kwasów tłuszczowych na fosfatydyloetanoloaminy. Pogłębiona analizę dynamiki lipoksygenaz Kandydatka przeprowadziła w pracy [H4].

Praca [H3] pokazuje, że ferroptozą jest wykorzystywana przez pałeczkę ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) do opanowania organizmu gospodarza. W pracy wykazano, że bakteria ta przejmując program ferroptozy gospodarza wykorzystując 15-lipoksygenazę (pLoxA). Kandydatka pokazała przy użyciu dynamiki w przybliżeniu sieci elastycznych dlaczego bakteryjne pLoxA mogą oddziaływać z fosfatydyloetanoloaminami i powodować ich peroksydację podobnie jak kompleks 15LOX/PEBA1. Przeprowadziła również analizę sekwencyjną bakteryjnych i ludzkich lipoksygenaz.

Część (B) osiągnięcia naukowego. Prace [H5] i [H6] dotyczą kontroli ferroptozy przez indukowaną syntazę tlenu azotu (iNOS), która katalizuje wytwarzanie monotlenku azotu. W pracy [H5] wykazano eksperymentalnie, że enzym ten jest zdolny do kontroli ferroptozy w makrofagach. Prowadząc symulacje dynamiki molekularnej Kandydatka udowodniła, że tlenek azotu może skutecznie konkurować z tlenem cząsteczkowym w dostępie do miejsca aktywnego kompleksu 15LOX/PEBA1, utrudniając zatem peroksydację fosfatydyloetanoloamin. Dwie ostatnie prace, [H7] i [H8], dotyczą inhibicji kompleksu 15LOX/PEBA1 przez odpowiednio ferostatynę-1 i fosfolipazę iPLA2 β . Wkładem Kandydatki było poznanie molekularnych mechanizmów inhibicji metodą pełnoatomowych symulacji dynamiki molekularnej. Badania z części (B) osiągnięcia były częściowo finansowane przez kierowany przez Kandydatkę grant Sonata 15 z Narodowego Centrum Nauki.

Jak wynika z powyższego streszczenia, osiągnięcie naukowe Kandydatki stanowi spójną całość, poczynając od rozwikłania od zera mechanizmu ferroptozy, po poznanie mechanizmów

kontroli/inhibicji tego procesu. Badania nad inhibicją są ważne również z praktycznego punktu widzenia, ponieważ ferroptoza stoi u podstaw wielu schorzeń, zarówno tych będących wynikiem zaburzeń procesów zachodzących w organizmie ludzkim (nowotwory, choroby neurodegeneracyjne, mukowicydoza, itp.), jak i powodowanych przez patogeny, np. wspomnianą pałeczkę ropy błękitnej, która cały czas jest przyczyną śmierci w wyniku zakażeń. Badania zawarte w osiągnięciu naukowym mają zatem wręcz przełomowe znaczenie w projektowaniu leków. Należy również dodać, że w swoim autoreferacie Kandydatka przedstawiła logiczny i spójny plan kontynuacji tych badań.

Pozostałe 7 dotychczas opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora prace, stanowiące przedstawiony do oceny dorobek naukowy Kandydatki oraz jedna jeszcze nieopublikowana (oznaczone jako [A1] – [A8]) dotyczą badań nad mediatorami lipidowymi w innych programach regulowanej śmierci komórki (prace [A1] i [A2]), nanomechaniką białek modułowych (prace [A3] i [A4]), repelentami komarów (prace [A7] i [A8]) oraz tworzenia metod i narzędzi do symulacji białek (prace [A4] – [A6]). Kandydatka wzbogaciła program ProDy o moduł *Mech-Stiff*, służący do wyznaczania słabych i silnych par oddziaływań w zależności od kierunku siły zewnętrznej i miejsc poddawanych perturbacjom oraz uczestniczyła w tworzeniu modułu *CryoDy* do obliczania dynamiki kompleksów białkowych uzyskanych metodą kriomikroskopii elektronowej.

Podsumowując tę część mojej oceny, osiągnięcie naukowe Pani dr Karoliny Mikulskiej-Rumińskiej oraz jej cały dorobek naukowy zdecydowanie spełniają ustawowe i zwyczajowe wymagania konieczne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Wyrazem docenienia wysokiego poziomu badań naukowych i doświadczenia Kandydatki przez środowisko są kierowane do niej prośby o recenzje artykułów w renomowanych czasopiśmie naukowych. Dotychczas recenzowała artykuły dla *Pharmacological Research*, *Chemical Science*, *Biophysical Journal*, *Nutrients*, *Biomolecules*, *Journal of Chemical Information and Modeling*, *Scientific Reports*, *Chemistry and Physics of Lipids*, *Journal of Theoretical Biology*, *Computational Biology and Chemistry* i *Biomedicines*. Również wyrazem uznania środowiska jest jej członkostwo w Biophysical Society, dla uzyskania którego trzeba wykazać się znaczącym dorobkiem naukowym.

Za swoją działalność naukową Kandydatka otrzymała liczne nagrody i stypendia w tym, w roku 2022, dwie bardzo prestiżowe: Nagrodę Naukową im. Stefana Pieńkowskiego Wydziału III Nauk Ścisłych i Nauk o Ziemi PAN oraz International Rising Talents Award z programu L'Oréal-UNESCO For Women in Science.

Pani dr Karolina Mikulska-Rumińska odbyła dwa długoterminowe staże naukowe: pierwszy w latach 2013 – 2014 (przed uzyskaniem stopnia doktora) w Laboratory of Physics of Living Matter Politechniki Federalnej w Lozannie (EPFL) w Szwajcarii, w grupie prof. Giovanniego Dietlera i drugi, podoktorski, w latach 2016 – 2018 w School of Medicine Uniwersytetu w Pittsburghu, USA, w grupie prof. Ivet Bahar. Zatem Kandydatka posiada doświadczenia naukowe zdobyte poza macierzystym ośrodkiem, w grupach badawczych kierowanych przez naukowców o najwyższej światowej renomie. Staże te zaskutkowały również nawiązaniem współpracy naukowej z trzynastoma grupami badawczymi kierowanymi przez światowej sławy naukowców, w tym prof. Valeriana Kagana i prof. Ivet Bahar.

Kandydatka otrzymała w roku 2020 grant Sonata 15 z Narodowego Centrum Nauki, którym kieruje do chwili obecnej a wcześniej otrzymała z NCN grant Preludium 3, którym kierowała

w latach 2013 – 2016 co dowodzi, że potrafi zdobywać fundusze na badania naukowe. Obecnie kieruje również grantem UMK „Biofizyka w nanoskali”, w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza”, dla 14-osobowego zespołu. W latach 2021 kierowała grantem *AstroChem* Centrum Doskonałości. Ponadto jest partnerem grantu NIH kierowanego przez prof. Ivet Bahar. Współkierowała też, w latach 2016 – 2017, prestiżowym grantem obliczeniowym na obliczenia z użyciem dedykowanego do dynamiki molekularnej superkomputera ANTON. Była również wykonawcą w trzech grantach Inicjatywy Doskonałości oraz uczestniczyła w projekcie badawczym firmy farmaceutycznej Shire (USA).

Kandydatka prowadziła w latach 2009 – 2019 różnorodne zajęcia dydaktyczne z fizyki i biofizyki, informatyki (włączając w to języki programowania) i modelowania molekularnego. Wśród prowadzonych przez nią zajęć znajdują się wykłady (z systemów symbolicznych i systemu Unix). Ponadto zarówno w Polsce jak i w USA prowadziła warsztaty naukowe w zakresie fizyki i biofizyki. Od roku 2020 z uwagi na to, że jest zatrudniona na stanowisku naukowo-badawczym, w związku z finansowaniem jej zatrudnienia z kierowanego przez nią grantu Sonata, nie prowadzi regularnych zajęć dydaktycznych. Natomiast jest obecnie promotorem jednej pracy magisterskiej i dwóch licencjackich oraz promotorem pomocniczym jednej pracy doktorskiej. W przeszłości była promotorem jednej pracy licencjackiej i promotorem pomocniczym jednej pracy doktorskiej.

Kandydatka angażuje się również w działalność organizacyjną. Trzykrotnie uczestniczyła w organizacji i prowadzeniu międzynarodowych warsztatów „Computational Biophysics Workshop at Pittsburgh” (w latach 2016 – 2018), uczestniczyła też w organizacji sześciu konferencji „Bioinformatics in Toruń” (w latach 2009 – 2022) oraz „13th Annual Conference in Bioinformatics SocBiN” w Toruniu w roku 2013. W roku 2022 była członkiem komisji rekrutacyjnej kandydatów do szkoły doktorskiej do wykonywania badań w ramach projektów w przyznanych grantach Sonata na Wydziale Fizyki i Astronomii UMK, w latach 2011-2013 była przewodniczącą Wydziałowej Doktoranckiej Komisji Stypendialnej a w roku 2016 członkiem komisji, która recenzowała i wybierała komunikaty zgłoszone na konferencję „Computational Biophysics Workshop” na Uniwersytecie w Pittsburgu.

Pani dr Karolina Mikulska-Rumińska jest bardzo aktywną popularyzatorką nauki. Opublikowała 2 artykuły popularnonaukowe oraz występowała w 11 reportażach i wywiadach o tematyce naukowej. Ponadto w roku 2015 poprowadziła wykład inauguracyjny dla studentów Wydziału Fizyki UMK, uczestniczyła w przygotowaniu i prowadzeniu Festiwalu Nauki w Toruniu w latach 2009 i 2010 oraz warsztatów komputerowych w roku 2011. Prowadziła również pokazy fizyczne dla uczniów szkół podstawowych i ponadpodstawowych.

Podsumowanie i rekomendacja. Osiągnięcie naukowe Pani dr Karoliny Mikulskiej-Rumińskiej, cały jej dorobek naukowy, który z pełnym przekonaniem uznaję za wybitny, jej doświadczenia zdobyte na stażach zagranicznych, udokumentowana zdolność do pozyskiwania funduszy na badania i umiejętność kierowania projektami badawczymi, doświadczenie dydaktyczne i mentorskie, jak również działalność popularyzatorska i ekspercka zdecydowanie spełniają wymagania uzyskania stopnia doktora habilitowanego stawiane przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: DzU z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.), jak również zwyczajowe wymogi uzyskania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych. Moim zdaniem Kandydatka jest już znakomitym, niezwykle uzdolnionym i pracowitym oraz rzetelnym naukowcem a z pewnością jej możliwości

prowadzenia badań i zbudowania własnej grupy badawczej zwiększą się skokowo po uzyskaniu statusu samodzielnego naukowca. Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika o dopuszczenie Pani dr Karoliny Mikulskiej-Rumińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Jednocześnie, z uwagi na wagę i wysoki poziom przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego wnoszę o jego wyróżnienie. Uzasadnienie wyróżnienia załączam.



prof. dr hab. Józef Adam Liwo



Wydział Chemii
ul. Wita Stwosza 63
80-308 Gdańsk

Gdańsk, dnia 15.05.2023

Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie osiągnięcia naukowego Pani dr Karoliny Anny Mikulskiej-Rumińskiej

Osiągnięcie naukowe Pani dr Karoliny Anny Rumińskiej dotyczy badań nad niedawno odkrytą mediowaną przez jony żelaza ścieżką programowanej śmierci komórek zwaną ferroptozą. Zjawisko to jest bardzo ważne z punktu widzenia medycznego, ponieważ leży u podstaw wielu chorób, zarówno endogennych jak i tych powodowanych przez patogeny, które wykorzystują mechanizm ferroptozy do atakowania i opanowania organizmu żywiciela. Badania były prowadzone przez międzynarodowy zespół składający się z doświadczalników i teoretyków. Kandydatka wykonała badania teoretyczne, bez których nie byłoby możliwa interpretacja wyników doświadczalnych i planowanie kolejnych eksperymentów. Wynikiem osiągnięcia jest odkrycie, że ferroptozą jest inicjowana nie przez same lipoksygenazy ale przez ich kompleksy z białkiem wiążącym fosfatydyloetanolaminy. Kandydatka przeprowadziła symulacje dokowania, pełnoatomowej dynamiki molekularnej oraz dynamiki sieci elastycznych, które umożliwiły indetyfikację miejsca wiążącego oraz poznanie przyczyn jej selektywności. Zbadała też mechanizmy kontroli procesu ferroptozy. Te ostatnie badania będą miały ogromne znaczenie dla projektowania inhibitorów a dalej leków hamujących ferroptozę. Publikacje składające się na osiągnięcie naukowe ukazały się w znakomitych czasopismach naukowych i były już cytowane łącznie 740 razy (jest to bardzo duża liczba, ponieważ pierwsza z nich ukazała się dopiero w roku 2017), co dowodzi zarówno ich wysokiego poziomu jak i rezonansu w środowisku. Moim zdaniem tak wybitne osiągnięcie naukowe zasługuje na wyróżnienie.

prof. dr hab. Józef Adam Liwo

