



nencki institute
of experimental biology

POLISH ACADEMY OF SCIENCES
NENCKI INSTITUTE OF EXPERIMENTAL BIOLOGY
EU Centre of Excellence in Neurobiology, *BRAINS*

Pasteur 3, 02-093 Warsaw, Poland
Phone: (48-22) 589 22 07; Fax: (48-22) 822 53 42
E-mail: sekretariat@nencki.gov.pl; <http://www.nencki.gov.pl>

dr hab. Mariusz R. Więckowski, prof. nadzw.
Pracownia Bioenergetyki i Błon Biologicznych
Zakład Biochemii
Instytut Biologii Doświadczalnej PAN
im. M. Nenckiego w Warszawie

Warszawa, 20 grudnia 2015 r.

Ocena dorobku naukowego i aktywności naukowej
dr. Rafała Dutkiewicza
w związku z postępowaniem w sprawie nadania Mu stopnia naukowego doktora
habilitowanego

Sylwetka naukowa Habilitanta

Pan dr Rafał Dutkiewicz jest absolwentem Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego – Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie w 2001 roku uzyskał stopień magistra biotechnologii na podstawie pracy: „Rola genu *yhbZ* bakterii *Escherichia coli*” wykonanej pod kierunkiem dr Agaty Czyż i prof. dr hab. Grzegorza Węgrzyna. W roku 2005, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego – Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nadał mu stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii na podstawie pracy doktorskiej „Wyspecjalizowany system mitochondrialnych białek opiekuńczych uczestniczący w syntezie centrów żelazowo-siarkowych (Fe/S)” wykonanej w Katedrze Biologii Molekularnej i Komórkowej Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego – Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. dr hab. Jarosława Marszałka. Po uzyskaniu stopnia doktora, dr Rafał Dutkiewicz odbył dwuletni staż podoktorski (2006-2007) w laboratorium prof. Rolanda Lilla, Institut für Zytobiologie und Zytopathologie Philipps-Universität Marburg. Następnie, po powrocie do Polski, od października 2008 roku został zatrudniony w Katedrze Biologii Molekularnej i Komórkowej na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego – Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na stanowisku adiunkta, gdzie pracuje do chwili obecnej.

Ocena osiągnięć naukowych zgłoszonych jako podstawa w postępowaniu habilitacyjnym

Osiągnięcia naukowe przedstawione przez dr Rafała Dutkiewicza do oceny jako podstawa ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi zestaw sześciu spójnych tematycznie publikacji pod wspólnym tytułem: „Analiza strukturalno-funkcjonalna mitochondrialnych kompleksów białkowych zaangażowanych w biosyntezę centrów żelazo-siarkowych (Fe/S)”. Są to anglojęzyczne prace doświadczalne opublikowane w latach 2006 – 2014 w czasopiśmie znajdujących się w bazie JCR (cztery prace w J. Biol. Chem.; J. Mol. Biol. i Mol. Biol. Cell). Sumaryczna wartość współczynnika wpływu (Impact Factor) tych prac, zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi 29,269, natomiast sumaryczna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego tych prac (zgodnie z listą opublikowaną 31 grudnia 2014) równa jest 200.

Wszystkie z zaprezentowanych prac są wieloautorskie, w których swój udział Habilitant oszacował następująco:

- a) w pracy „The Hsp70 chaperone Ssq1p is dispensable for iron-sulfur cluster formation on the scaffold protein Isu1p.” opublikowanej w J.Biol.Chem. (2006a) na 60%,
- b) w pracy „Characterization of the interaction between the J-protein Jac1p and the scaffold for Fe-S cluster biogenesis, Isu1p.” opublikowanej w J. Biol. Chem. (2006b) na 40%,
- c) w pracy „Interaction of J-protein co-chaperone Jac1 with Fe-S scaffold Isu is indispensable in vivo and conserved in evolution.” opublikowanej w J. Mol. Biol. (2012) na 51%,
- d) w pracy “The mitochondrial Hsp70 chaperone Ssq1 facilitates Fe/S cluster transfer from Isu1 to Grx5 by complex formation.” opublikowanej w Mol. Biol. Cell (2013) na 40%
- e) w pracy “Binding of the chaperone Jac1 protein and cysteine desulfurase Nfs1 to the iron-sulfur cluster scaffold Isu protein is mutually exclusive.” opublikowanej w J. Biol. Chem. (2013) na 55%
- f) w pracy “Overlapping binding sites of the frataxin homologue assembly factor and the heat shock protein 70 transfer factor on the Isu iron-sulfur cluster scaffold protein.” opublikowanej w J. Biol. Chem. (2014) na 51%

Po przeanalizowaniu oświadczeń współautorów uważam, że oszacowany udział przedstawiony przez Habilitanta jest nieco zawyżony. Biorąc pod uwagę oświadczenia innych współautorów ciężko mi uwierzyć, że szczególnie w trzech publikacjach gdzie dr Dutkiewicz jest ostatnim autorem (J.Biol.Chem. 2012; J. Biol.Chem. 2013; oraz J.Biol.Chem. 2014) i swój udział szacuje odpowiednio na 51, 55 i 51% dla pozostałych autorów, dziewięciu w pierwszej pracy, dziewięciu w drugiej i ośmiu w trzeciej pozostaje tylko odpowiednio 49, 45 i 49%. Analiza oświadczeń współautorów tych prac potwierdza, że przecież w pierwszej z nich pięć (z dziewięciu osób), w drugiej sześć (z dziewięciu osób), a w trzeciej pracy z ośmiu pozostałych aż 5 osób wykonało większość doświadczeń. Podobne uwagi przeszacowania dotyczą pozostałych trzech prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Zdaje sobie sprawę, że niezmiernie ciężko jest po paru latach oszacować dokładny udział % w powstanie prac naukowych bazując

czasami na enigmatycznym i nieprecyzyjnym oświadczeniu współautorów. Jednakże biorąc pod uwagę dorobek naukowy dr Rafała Dutkiewicza uważam, że zawyżanie własnego udziału było w tym przypadku zupełnie niepotrzebne.

W obowiązku recenzenta jest podkreślenie, że z pośród sześciu prac przedstawionych do oceny w trzech (J. Biol. Chem., 2014; J. Biol. Chem., 2013 i w J. Mol. Biol.), Habilitant jest ostatnim autorem, w jednej (J. Biol. Chem 2006a) Habilitant jest pierwszym autorem, a w dwóch pozostałych (J. Biol. Chem 2006b oraz Mol. Biol. Cell), jest drugim autorem. W obowiązku recenzenta jest nadmienić, że we wszystkich pracach w których Habilitant jest na ostatnim miejscu, dr Rafał Dutkiewicz jest jednym z dwóch autorów korespondencyjnych (drugim autorem korespondencyjnym, we wszystkich tych pracach jest prof. Elizabeth Craig).

Tematyka prac naukowych Habilitanta przedstawionych do oceny jest wyjątkowo spójna i związana z problematyką funkcjonowania mitochondrialnego systemu białek zaangażowanych w biosyntezę centrów żelazowo-siarkowych (Fe/S). Dr Rafał Dutkiewicz w swoim autoreferacie jasno i zwięźle opisuje wyniki uzyskane w poszczególnych pracach. Odpowiedział w nich na wiele istotnych pytań, a jego najważniejsze osiągnięcia podsumowano poniżej. Należą do nich ustalenia, że:

- 1) centrum żelazowo-siarkowe może być syntetyzowane w obrębie białka Isu1 z udziałem desulferazy cysteinowej (Nfs1), która może pełnić w tym procesie rolę katalizatora. Choć synteza ta może zachodzić bez udziału systemu białek opiekuńczych Ssq1, Jac1 i Mge1, szybkość formowania centrum Fe/S w obrębie Isu1 w obecności tych białek jest wielokrotnie większa (choć jest to stymulacja niespecyficzna). Z kolei, obecność tych białek opiekuńczych wymagana jest na późniejszym etapie biogenezy centrów Fe/S, kiedy to uformowane centrum Fe/S przenoszone jest z białka Isu1 do odpowiednich białek akceptorowych.
- 2) oddziaływania pomiędzy białkiem Isu1, a białkami Ssq1 i Jac1 są niezwykle istotne dla biogenezy centrów Fe/S. Jednakże jednoczesne osłabienie oddziaływań obydwu tych białek z Isu1 ma efekt fenotypowy. Domena C-końcowa białka Jac1 zawierająca region składający się z sześciu aminokwasów (L104, K107, D110, D113, E114 i Q117) ma zdolność do oddziaływania z Isu1. Rola białka Jac1 polega na kierowaniu Isu1 do kompleksu z Ssq1. Białko Jac1 w kompleksie z Isu1 wspomaga wiązanie substratu poprzez C-końcówkę domenę białka Ssq1.
- 3) analiza struktury Jac1 u S.c. wykazała obecność dodatkowego, silnie konserwowanego rejonu składającego się z czterech aminokwasów (L105, L106, L109 i Y163). Zamiana całego rejonu LLLYDDEQ białka Jac1 na alaninę drastycznie obniża wiązanie Isu1 i taka modyfikacja taka jest letalna. Hydrofobowe reszty L105, L109 oraz Y163 białka Jac1 mają największe znaczenie dla stabilności kompleksu Jac1-Isu1.
- 4) reszty L63, V72 i F94 białka Isu1 mają kluczowe znaczenie dla oddziaływań z białkiem Jac1. Hydrofobowy rejon białka Isu1 jednocześnie jest zaangażowany w oddziaływanie z białkiem Jac1 i białkiem Nfs1. Rejon P478 L479 M482 białka Nfs1

jest zaangażowany w oddziaływanie z białkiem Isu1. Mutacje w tym rejonie nie powodują znaczących zmian w strukturze desulfurazy cysteinowej, a skutkują wyłącznie obniżeniem powinowactwa do Isu1. Białka Nfs1 i Jac1 mają to samo miejsce wiązania w obrębie białka Isu1. Najprawdopodobniej białko Jac1 wypiera Nfs1 z kompleksu z Isu1, a w kolejnym etapie aktywuje białko Ssq1 do wiązania się z Isu1. Świadczy to o regulacyjnej roli białka Jac1 kontrolującego szybkość transferu centrów Fe/S z Isu1 do białek docelowych.

- 5) obecność glutaredoksyny (Grx5) jest wymagana podczas formowania centrów Fe/S w obrębie wszystkich typów docelowych białek komórkowych. Białka Grx5 i Ssq1 tworzą kompleks niezależnie od formowania centrum w obrębie Isu1. Miejsce wiązania Grx5 nie pokrywa się z miejscem wiązania Isu1.
- 6) homolog frataksyny (Yfh1) tworzy efektywnie potrójny kompleks z białkami Isu1 oraz Nfs1. Aktywność Nfs1 jest hamowana przez białko Isu1, ale już stymulowana w jednoczesnej obecności Isu1 oraz Yfh1. Co ciekawe, samo białko Yfh1 nie ma wpływu na aktywność desulfurazy cysteinowej. Kompleks Białko Yfh1 wiąże się do już uformowanego kompleksu Isu1-Nfs1. Analiza filogenetyczna wskazuje że zidentyfikowane rejony białek Isu1 oraz Yfh1 zaangażowane we wzajemne oddziaływanie w obrębie białek wczesnego kompleksu biogenezy centrów Fe/S są silnie konserwowane ewolucyjnie.

Ocena pozostałego dorobku naukowo - badawczego

Inne osiągnięcia naukowe dr Rafała Dutkiewicza (po uzyskaniu stopienia doktora nauk biologicznych) zostały przedstawione w trzech pracach, w których jest współautorem, opublikowanych w czasopiśmie o wysokim rankingu i znaczącym IF. Należą do nich: BBA-Mol. Cell Res (2006) (IF₂₀₀₆ - 6,9), EMBO Rep. (2010) (IF₂₀₁₀ - 7,822) oraz BBA-Mol. Cell Res (2013) (IF₂₀₁₃ - 5,297). W bazie PUBMED odnalazłem jeszcze dwie publikacje z 2015 r., w których dr Rafał Dutkiewicz jest współautorem. Domyślam się, że ukazały się już po złożeniu przez niego dokumentów habilitacyjnych. Są to prace:

1) Delewski W, Paterkiewicz B, Manicki M, Schilke B, Tomiczek B, Ciesielski SJ, Nierzwicki L, Czub J, Dutkiewicz R, Craig EA, Marszałek J. „Iron-Sulfur Cluster Biogenesis Chaperones: Evidence for Emergence of Mutational Robustness of a Highly Specific Protein-Protein Interaction.” Mol Biol Evol. 2015 Nov 5. PMID: 26545917

2) Lill R, Dutkiewicz R, Freibert SA, Heidenreich T, Mascarenhas J, Netz DJ, Paul VD, Pierik AJ, Richter N, Stümpfig M, Srinivasan V, Stehling O, Mühlhoff U. “The role of mitochondria and the CIA machinery in the maturation of cytosolic and nuclear iron-sulfur proteins.” Eur J Cell Biol. 2015 Jul-Sep;94(7-9):280-91. PMID: 26099175

Ocena aktywności naukowej i osiągnięć dr Rafała Dutkiewicza

Całkowity dorobek publikacyjny dr Rafała Dutkiewicza to 17 publikacji naukowych. Badania w które Habilitant był zaangażowany jeszcze przed doktoratem zaowocowały sześcioma publikacjami w których dr Dutkiewicz jest współautorem. Po uzyskaniu stopnia doktora (od roku 2005) dr Rafał Dutkiewicz jest współautorem w sumie 11 publikacji

oryginalnych w czasopismach z listy JRC, w tym 6 prac przedstawionych do oceny jako podstawa ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Sumaryczna wartość współczynnika wpływu wszystkich jego prac, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 75,391 (powinno się dodać jeszcze dwie prace z 2015 r. niewymienione w dokumentacji o sumarycznym IF = 12,93). Publikacje dr. Rafała Dutkiewicza cieszą się wysoką łączną liczbą cytowań (467), a z wyłączeniem autocytowań (422) wg bazy Scopus na dzień 20 grudnia b.r. Wartość indeksu Hirscha wg bazy Scopus, zgodna z danymi z dnia 20 grudnia b.r. wynosi 12.

Dr Rafał Dutkiewicz był kierownikiem jednego projektu badawczego MNiSW (2009-2012) oraz był/jest wykonawcą w sześciu projektach (trzech KBN, jednego MNiSW, jednego FNP – program TEAM oraz jednego NCN) realizowanych w kraju. Dodatkowo, podczas swoich staży w laboratorium Prof. Rolanda Lilla brał udział w realizacji dwóch projektów badawczych.

Dr Rafał Dutkiewicz dodatkowo jest autorem osiemnastu komunikatów naukowych prezentowanych na konferencjach międzynarodowych i trzech zaprezentowanych na konferencjach krajowych.

Osiągnięcia naukowe Habilitanta były wielokrotnie wyróżniane i nagradzane w kraju i zagranicą. Jeszcze jako student otrzymał stypendium Ministra Edukacji Narodowej na rok akademicki 2000/2001 za wysokie wyniki w nauce i szczególne osiągnięcia w pracy naukowej. W roku 2003 został wyróżniony nagrodą zespołową pierwszego stopnia, przyznaną przez Rektora Uniwersytetu Gdańskiego za osiągnięcia naukowe i cykl publikacji poświęconych roli mitochondrialnych białek opiekuńczych w metabolizmie oraz biogenezie organelli. W roku 2008 otrzymał Zespołową Nagrodę Ministra Nauki o Szkolnictwa Wyższego. Jest także stypendystą Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (otrzymał stypendium krajowe w 2005). W 2012 roku otrzymał stypendium przyznane przez The American Society for Biochemistry and Molecular Biology na udział w międzynarodowej konferencji naukowej w USA. Jego wystąpienie ustne podczas konferencji The mitochondria & chloroplasts Gordon Research Conference zorganizowanej w 2010 r w Lucca (Braga) we Włoszech zostało nagrodzone przez Gordon Research Conference's Easter European/Former Soviet Union Found, natomiast jego prezentacja posteru „A specialized mitochondrial molecular chaperone system: a role in formation of Fe/S centers” została wyróżniona podczas EMBO Lecture Course organizowanego w Warszawie w 2002 r.

Dr Rafał Dutkiewicz otrzymał także dwa stypendia: w 2003 r. stypendium EMBO, oraz w 2004 r. stypendium Polskiej Sieci Biologii Komórkowej i Molekularnej UNESCO/PAN, przyznane na dwumiesięczne staże naukowe w laboratorium Prof. Rolanda Lilla w Institut für Zytobiologie und Zytopathologie Philipps-Universität w Marburgu.

Swój długoterminowy staż podoktorski (w latach 2006-2007) Habilitant odbył także w laboratorium Prof. Rolanda Lilla w Marburgu. Pod koniec 2014 roku dr Rafał Dutkiewicz wyjechał na kolejny dwumiesięczny staż badawczy do tego samego laboratorium. Na podstawie wykazu publikacji przedstawionych do oceny i wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr. Rafała Dutkiewicza można wywnioskować, że ściśle współpracuje on także z grupą Prof. Elizabeth Craig (University of Wisconsin-Madison). Oczywiście nie chcę umniejszać osiągnięć dr. Dutkiewicza ani w żaden sposób pomniejszać rangi Uniwersytetu w Marburgu, ale ubolewam, że habilitant w trakcie całej swojej kariery naukowej wszystkie

swoje staże zagraniczne odbył wyłącznie w laboratorium Prof. Rolanda Lilla. Uważam, że niezwykle ważne dla rozwoju naukowego jest mobilność umożliwiająca nie tylko nawiązywanie nowych kontaktów naukowych, ale także poszerzenia spektrum wykorzystywanych technik badawczych jak i poznanie „innego stylu pracy” w różnych laboratoriach, co w przyszłości zaowocować może nie tylko wspólnymi projektami i publikacjami, ale przełoży się na większą rozpoznawalność naukową badacza.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Pan dr. Rafał Dutkiewicz od 2011 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Dwukrotnie, w latach 2014 i 2015 był organizatorem prezentacji Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego – Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego podczas edukacyjnych Targów Akademia (Gdańsk 2014 i Gdańsk 2015). Wydaje mi się, że te osiągnięcia nie powinny być wymienione w sekcji „Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych”. Po zapoznaniu się z dostępnymi informacjami dotyczącymi tego rodzaju przedsięwzięcia nie mogę się zgodzić na uznanie „Targów Akademia” jako konferencji naukowej. W ramach popularyzacji nauki współpracuje z I akademickim Liceum Ogólnokształcącym w Gdyni organizując praktyki laboratoryjne dla szczególnie uzdolnionych uczniów. Czynnie bierze udział w kształceniu studentów Wydziału Biotechnologii. W ramach działalności dydaktycznej, przygotowywał ćwiczenia laboratoryjne (w 2008 r.), oraz audytoryjne (w 2014 r.) z Biofizyki dla studentów pierwszego roku studiów licencjackich Wydziału Biotechnologii na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG-GUMed. Dodatkowo opracował wykład „Metabolizm Żelaza” w 2009 r. dla studentów pierwszego roku studiów magisterskich, oraz część wykładu „Biochemia” dla studentów II roku studiów licencjackich Wydziału Biotechnologii także w swojej macierzystej jednostce naukowej.

Jako pracownik naukowy Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego – Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Dr Rafał Dutkiewicz był opiekunem dwunastu prac licencjackich (w latach 2008-2014), oraz promotorem siedmiu prac magisterskich (w latach 2010 - 2015). Świadczy to o tym, że Habilitant ma doświadczenie w kierowaniu pracami licencjackimi oraz magisterskimi. Dr Dutkiewicz nie sprawował jeszcze opieki nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego, których przewody doktorskie zostały zakończone obroną. Habilitant nie podał informacji o opiece nad doktorantami, których doktoraty nie zostały jeszcze zakończone obroną, więc można przyjąć iż obecnie nie ma pod swoją opieką żadnego doktoranta.

Dr Dutkiewicz był recenzentem tylko jednego artykułu przesłanego do czasopisma Biochemistry, co wydaje się trochę dziwne, iż będąc współautorem naprawdę dobrych publikacji naukowych (także jako ostatni autor) nie jest jeszcze rozpoznawany na arenie międzynarodowej jako potencjalny recenzent prac ze swojej tematyki badawczej. Bierze on jednak aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych. Od 2002 r. jest współautorem 18 doniesień zjazdowych prezentowanych na międzynarodowych (w tym 12 poza Polską) oraz trzech doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach krajowych. Dodatkowo, z przedstawionej mi dokumentacji wynika, że posiada on doświadczenie jako wykładowca. Wygłosił on w sumie: trzy wykłady podczas międzynarodowych konferencji naukowych (2015, 2013, 2013) oraz dwa podczas konferencji

krajowych. Dr Rafał Dutkiewicz przedstawiał wyniki swoich badań w Polsce i zagranicą także w postaci doniesień ustnych. Ponadto, dwukrotnie (w latach 2012 oraz 2014) był zaproszony przez Prof. Rolanda Lilla z Institut für Zytobiologie und Zytopathologie Philipps-Universität w Marburgu w celu wygłoszenia referatów naukowych.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z przesłaną mi dokumentacją oraz analizie osiągnięć naukowych wysoko oceniam dorobek naukowy habilitanta i stwierdzam, że dr Rafał Dutkiewicz spełnia wymogi stawiane habilitantom zawarte w Ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 r. ze zmianami wprowadzonymi Ustawą z dnia 18.03.2011 oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22.09.2011 w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym, przedstawiam Radzie Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pozytywną opinię w sprawie nadania dr. Rafałowi Dutkiewiczowi stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk biologicznych, w dyscyplinie biochemia.

Warszawa, 20 grudnia 2015 r.



dr hab. Mariusz R. Więckowski