



Warszawa, 13.03.2024 r.

Prof. dr hab. Róża Kucharczyk
Pracownia Bioenergetyki i Mechanizmów
Chorób Mitochondrialnych

Ocena osiągnięć Pana doktora **Andonisa Karachitosa**
w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne

1. Ocena przedłożonych dokumentów

Ocenę osiągnięć Pana dra Andonisa Karachitosa wykonano na podstawie następujących materiałów załączonych do wniosku: (1) podsumowania osiągnięć naukowych Habilitanta oraz informacji o przebiegu kariery zawodowej i współpracy naukowej, (2) wykazu opublikowanych artykułów naukowych wraz z informacją o udziale Habilitanta w ich powstaniu, (3) kopii sześciu publikacji wchodzących w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, (4) oświadczeń współautorów o ich udziale w powstaniu prac stanowiących osiągnięcie naukowe. Do wniosku dołączono również kopię dyplomu potwierdzającego nadanie stopnia doktora, tym samym potwierdzającą spełnienie wymogu opisanego w Art. 219 ust. 1 pkt 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Otrzymane materiały pozwalają na przeprowadzenie oceny osiągnięć Habilitanta.

2. Podstawowe informacje o przebiegu kariery zawodowej

Pan dr Andonis Karachitos jest absolwentem Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Tytuł zawodowy magistra biologii ze specjalnością biologia molekularna uzyskał w 2008 r. W 2012 r. odbył sześciotygodniowy staż w Laboratorium Neurofarmakologii na Uniwersytecie Medycznym Kastylli-La Mancha w Albacete w Hiszpanii. Stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biologii molekularnej uzyskał w 2013 r. za pracę zatytułowaną „Mechanizm działania minocykliny w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Efekt cytoprotekcyjny”, którą wykonał pod kierunkiem prof. dr. hab. Hanny Kmity na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Po uzyskaniu stopnia doktora Pan Andonis Karachitos rozpoczął pracę na stanowisku badawczo-naukowym w Zakład Bioenergetyki Instytutu Biologii Molekularnej i Biotechnologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2014 r. odbył tygodniowy staż naukowo-badawczy w Centrum Biologii Strukturalnej i Bioinformatyki na Wolnym Uniwersytecie Brukselskim.

Efektowności naukowe dra Andonisa Karachitosa na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu są artykuły naukowe o zasięgu międzynarodowym. Na podstawie przedstawionych materiałów należy uznać, że Habilitant wykazał się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, tym samym spełnił wymóg określony w Art. 219 ust. 1 pkt 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

3.1 Artykuły naukowe i tematyka badań stanowiących osiągnięcie naukowe

Na osiągnięcia naukowe dra Andonisa Karachitosa podsumowane jako „Mechanizmy działania i funkcje paralogów VDAC: analiza VDAC3 człowieka i VDAC2 drożdży *Saccharomyces cerevisiae*” składa się jeden cykl sześciu spójnych tematycznie artykułów naukowych. Cztery publikacje mają charakter eksperymentalny, a dwie prace to artykuły przeglądowe. Prace wchodzące w skład cyklu artykułów naukowych zostały opublikowane w czasopiśmie z wykazu

wskazanego w Art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. b. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Sumaryczny impact factor wynosi 22.217. Ilość cytowań prac stanowiących osiągnięcie wynosi 49, co zważywszy, że są to prace świeże wskazuje na zainteresowanie środowiska naukowego badaniami Habilitanta.

Publikacje przedstawione jako cykl artykułów naukowych mają charakter wielo-autorski. We wszystkich pracach Habilitant jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem, w jednej z tych prac, wykonywanej we współpracy zagranicznej, jest równorzędnym pierwszym autorem wraz z trzema innymi badaczami. W jednej z prac Habilitant jest autorem korespondencyjnym. O wiodącej roli Habilitanta w powstaniu prac przedstawionych jako cykl artykułów naukowych stanowi wspomniana pozycja na liście autorów, przedstawiony w załącznikach do Wniosku szczegółowy opis roli Habilitanta w powstaniu prac oraz treść obecnej w większości z prac sekcji opisującej rolę poszczególnych autorów. Informacje te są poparte dołączonymi do Wniosku oświadczeniami współautorów. Na podstawie dostępnych informacji stwierdzam, że dr Andonis Karachitos miał wiodącą rolę w wykonaniu, analizie i opisie a także zaplanowaniu badań, zaprezentowanych w publikacjach przedstawionych jako cykl spójnych tematycznie artykułów naukowych (dalej **osiągnięcie naukowe**).

Zależny od napięcia kanał anionowy (VDAC) jest głównym transporterem rozpuszczalnych w wodzie metabolitów i jonów istotnych dla przebiegu fosforylacji oksydacyjnej przez zewnętrzną błonę mitochondrialną, jednocześnie kontrolującym transport tych metabolitów. Zarówno komórki ludzkie jak i modelowych organizmów *Saccharomyces cerevisiae* czy *Drosophila melanogaster* posiadają więcej niż jeden gen kodujący białka VDAC. Właściwości kanałów wykazano dla ludzkich VDAC1 i VDAC2 ale nie VDAC3 a drożdżowego VDAC1 (Por1) ale nie VDAC2 (Por2). Te lukę w badaniach eksperymentalnych wypełniły prace stanowiące osiągnięcie dra Andonisa Karachitosa i jego współpracowników, w których wykazano, że VDAC3 i Por2 mają właściwości przewodzące w eksperymentach elektrofizjologicznych. Ze względu na kluczowe funkcje mitochondriów w fizjologii komórki, nie tylko w kontekście produkcji ATP czy centrów żelazowo-siarkowych, czy w inicjacji programowanej śmierci komórki oraz dysfunkcje białek VDAC w procesach patologicznych – chorobach neurodegeneracyjnych czy nowotworowych – badania te mają duże znaczenie.

Wykorzystując modelowy organizm *S. cerevisiae* Habilitant przeprowadził badania znaczenia ludzkich białek VDAC1-3 w poprawieniu żywotności komórek po traktowaniu nadtleniem wodoru przez antybiotyk minocyklinę. W pierwszej z prac osiągnięcia naukowego autorzy wykazali, że białko VDAC3 ma aktywność kanału oraz, że ma ono znaczenie dla cytoprotekcyjnego działania minocykliny w tych warunkach stresowych, tym samym wskazując na zależność funkcjonowania kanału VDAC3 od reaktywnych form tlenu. Na ten projekt Habilitant zdobył finansowanie w ramach konkursu Preludium z Narodowego Centrum Nauki. Ten aspekt regulacji kanałów VDAC pozostał w kręgu zainteresowań i badań Habilitanta, i jest tematem ostatniej pracy Jego osiągnięcia, której jest autorem korespondującym. Autorzy tej pracy wykazali, że w organizmach z wieloma paralogami VDAC, takich jak *Drosophila melanogaster* czy ludzie, istnieją paralogi VDAC, które są wrażliwe na redoks, a ich geny ulegają ekspresji w specyficznych tkankach, np. VDAC3 ulega ekspresji na szczególnie wysokim poziomie w jądrach, a jego nokaut w modelu mysim prowadzi do niepłodności u samców. Kluczową cechą redoks-wrażliwego kanału jest obecność reszt cysteiny, w elastycznej N-końcowej części białka, które mogą ulegać utlenieniu lub redukcji. Tworzone przez te reszty cysteiny wiązania dwusiarczkowe są kluczowe dla właściwości kanału, takich jak przewodnictwo i selektywność dla jonów. Analiza białek VDAC u wielu organizmów doprowadziła do ciekawych obserwacji, że organizmy pasożytnicze mają tylko jedną formę białka VDAC – tę regulowaną przez ROS – pozwalających wnioskować, że ewolucja białek VDAC, podobnie jak i innych kluczowych białek mitochondrialnych (jak ATP9) przebiega w adaptacji do warunków życia organizmu. Białko VDAC3 i jego udziału w ruchliwości i zachowaniu właściwej morfologii plemników ludzkich Kandydat poświęcił jedną z prac przeglądowych. Omówił i przedyskutował w tej pracy także możliwości projektowania nowych cząsteczek, które mogłyby specyficznie blokować kanał VDAC3 i w konsekwencji działać jako męskie środki antykoncepcyjne.

W kolejnym kroku dr Andonis Karachitos podjął się zbadania aktywności drożdżowego białka VDAC2 – Por2. Wyniki tej części jego prac są zawarte w dwóch artykułach wchodzących w skład



osiągnięcia naukowego. Wraz ze współpracownikami z dwóch jednostek we Włoszech i jednej jednostki z Anglii, wykazał, że Por2 oczyszczone z mitochondriów drożdży tworzy kanał o przewodności takiej samej jak Por1. Dodatkowo autorzy pokazali, że Por2 ma znacznie większą specyficzność do jonów chlorkowych a mniejszą do jonów potasu niż Por1 i uważają, że Por2 również bierze aktywny udział w transporcie metabolitów przez błonę zewnętrzną mitochondriów, jednakże ze zwiększoną specyficznością dla komórkowych procesów zależnych od reakcji redoks, otwierając badania nad poszukiwaniem sygnałów zwiększających ekspresję Por2. Aktywność Por2 jako kanału została niezależnie potwierdzona na białku Por2 uzyskanego z komórek bakteryjnych na drodze heterologicznej ekspresji, jednakże różni się ona od przewodności natywnie uzyskanego białka Por2 z mitochondriów, co pozwoliło autorom zaproponować, że Por2 podlega zapewne post-translacyjnym modyfikacjom, które regulują jego aktywność/specyficzność, a których brak w białku uzyskanym z komórek bakterii. Nie ulega wątpliwości, że badania Kandydata i jego współpracowników mają duże znaczenie dla danej dziedziny badań, przełamały dotychczasowe przekonania, że białka VDAC3 i Por2 nie mają aktywności w transporcie metabolitów z i do mitochondriów, co więcej są aktywne w określonych warunkach fizjologicznych jak warunki stresu oksydacyjnego.

Ostatnią pracą wchodzącą w skład osiągnięcia jest praca przeglądowa, która podsumowuje literaturę dotyczącą znaczenia białek VDAC w chorobach naczyń mózgowych i układu krążenia oraz wiedzę na temat znanych cząsteczek wiążących się do białek VDAC. Możliwości wykorzystania tych białek jako cele terapeutyczne są w pracy szeroko dyskutowane.

3.2 Pozostałe osiągnięcia badawcze

Habilitant jest współautorem 18 artykułów naukowych nie wchodzących w skład przedstawionego w ramach osiągnięcia cyklu artykułów naukowych, również mających udział w rozwoju dyscypliny nauki biologicznej. Wiele z tych prac dotyczy białek VDAC u różnych organizmów, ale ponadto kompleksów mitochondrialnych TOM czy ANT czy alternatywnej oksydazy. Nowym przedmiotem badań Habilitanta jest wirus SARS-CoV-2. Realizuje On własny projekt grantowy mający na celu identyfikację inhibitorów proteazy wirusa. Metodę poszukiwania tych inhibitorów na modelu drożdżowym Kandydat już opublikował, a manuskrypt opisujący identyfikację i działanie tak wyizolowanego aktywnego inhibitora został już umieszczony w bazie bioRxiv. Sumaryczny impact factor wszystkich prac Habilitanta wynosi 95.2, ilość punktów MENiN₂₀₂₃ – 2490. W momencie składania dokumentów liczba cytowań wynosiła 313, index H=12, ale w marcu 2024 r. liczba cytowań wzrosła do 355 a index H do 13-tu. Jest to bardzo dobry dorobek naukowców na tym etapie kariery w mojej ocenie.

3.3 Ocena innych elementów dorobku Habilitanta

Kandydat uczestniczył w realizacji 7 projektów badawczych, w tym trzech jako kierownik – grantu PRELUDIUM, grantu Rektora Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza oraz grantu SONATA-bis, który jest aktualnie w realizacji. Jest to bardzo ważne i pokazuje, że Habilitant posiada własne pomysły badawcze i potrafi na nie zdobyć finansowanie. Kandydat jest też aktywny w komunikacji wyników swoich badań na konferencjach krajowych i międzynarodowych – obok prezentacji plakatowych miał osiem wystąpień ustnych, w tym dwa na prestiżowej międzynarodowej konferencji bioenergetycznej EBEC. Sam zaangażował się także w prace komitetu organizacyjnego konferencji „Mitochondrion” – cyklicznego corocznego wydarzenia, organizowanego przez polskie środowisko badaczy zajmujących się fizjologią mitochondriów. Habilitant ma też już pewną rozpoznawalność w swojej dziedzinie badań co przejawia się zaproszeniami do recenzowania manuskryptów dla renomowanych czasopism - 3 recenzje dla Reproductive Biology, Frontiers in Physiology and Current Pharmaceutical Design.

Działalność dydaktyczna Kandydata jest imponująca – wydaje się nawet wśród pracowników naukowo-badawczych uczelni. dr Andonis Karachitos aktywnie prowadzi zajęcia dydaktyczne, tak wykłady jak i laboratoria na Wydziale Psychologii UAM i na Wydziale Biologii UAM, w tym dwa

przedmioty w języku angielskim. Był promotorem 14-tu prac licencjackich, 3 magisterskich i promotorem pomocniczym w 3 pracach doktorskich. Aktywnie recenzuje prace licencjackie - dotąd 8, magisterskie – 3 i jedną doktorską. W jego dorobku nie brakuje działalności popularyzatorskiej – aktywnie bierze udział w wydarzeniach Festiwal Nauki i Sztuki, Nocy Naukowców, Dniach Kandydata UAM czy warsztatach dla uczniów klas patronackich Wydziału Biologii UAM. Co ważne ciągle doskonali się nie tylko w zakresie określonych technik ale także dydaktyki i tutoringu.

Aktywność naukowa i dydaktyczna Kandydata jest też doceniona i nagradzana przez różne gremia, m.in. przez Rektora UAM za osiągnięcia w pracy naukowej.

4. Wniosek końcowy

Podsumowując, przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe oraz całokształt dorobku naukowego Pana dra Andonisa Karachitosa stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne, co odpowiada wymogom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z tym **pozytywnie** opiniuję Wniosek i wnoszę do Rady Naukowej dyscypliny nauki biologiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o nadanie Panu dr Andonisowi Karachitosowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki ścisłe i przyrodnicze w dyscyplinie nauki biologiczne.

Róża Kucharczyk