



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Ocena merytoryczna wniosku  
dr Aleksandry Pękowskiej  
z Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN im. Marceliego Nenckiego w Warszawie  
w ramach postępowania habilitacyjnego

Dr Aleksandra Pękowska ukończyła studia magisterskie w 2005 r. na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytetu Łódzkiego. W 2006 r. odbyła praktyki studenckie w Laboratorium dr Christaina Chabannona (Centre de thérapies cellulaires et géniques), Instytut Paoli Calmettes, w Marsylii uczestnicząc w projekcie związanym z badaniem roli CD146 w metastazie komórek raka piersi. Pobyt w Marsylii Habilitantka kontynuowała, realizując studia doktoranckie w Centrum Immunologii Marsylia Luminy. W 2011 r. uzyskała w stopień doktora na podstawie rozprawy: „Krajobraz epigenetyczny prawidłowej i złośliwej limfo-hematopoezy: interakcje pomiędzy sygnaturą chromatyny, a ekspresją genów tkankowo-specyficznych”. W latach 2011-2016 odbyła interdyscyplinarny staż podoktorski w Europejskim Laboratorium Biologii Molekularnej (EMBL) w Heidelbergu, oraz w Europejskim Laboratorium Bioinformatyki w Cambridge. Następnie, w latach 2016 - 2019 kontynuowała staż podoktorski, tym razem w Narodowym Instytucie Zapalenia Stawów, Chorób Mięśniowo-Szkieletowych i Skórnych w Narodowym Instytucie Zdrowia (National Institutes of Health (NIH)), w Bethesda. Od października 2019 Habilitantka jest Kierownikiem prestiżowego projektu: Centrum *Dioscuri* Biologii Chromatyny i Epigenomiki (Dioscuri Centre for Chromatin Biology and Epigenomics) i pracuje w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN, w Warszawie.

Wydział Biochemii,

Biofizyki i Biotechnologii

Uniwersytet Jagielloński

Zakład Biochemii Ogólnej

Prof. dr hab. Jolanta Jura

#### I. Osiągnięcie naukowe Habilitantki

Jako osiągnięcie naukowe pt.: „**Struktura chromatyny w jądrach komórek ssaków: dynamika rozwojowa, wkład w kontrole ekspresji genów oraz mechanizmy kontrolujące**” Habilitantka przedstawiła cykl 4 prac oryginalnych oraz 1 publikację przeglądową. Łączny indeks oddziaływania osiągnięcia naukowego (IF) wg Web of Science Core Collection wynosi 111,438, 5-letni IF 168,459, a łączna liczba punktów MNiSW – 940.

Tematem zainteresowań Habilitantki są generalnie epigenetyczne podstawy regulacji ekspresji genów. W szczególności dr Pękowska chce zrozumieć, jak elementy regulatorowe DNA, takie jak promotory, wzmacniacze (ang.: *enhancers*), tłumiki (ang.: *silencers*) i izolatory (ang.: *insulators*), wraz z białkami modelującymi chromatynę oraz czynnikami biorącymi udział bezpośrednio w procesach zachodzących z udziałem chromatyny, wzajemnie na siebie oddziałują i tworzą niezwykle precyzyjną maszynę transkrypcyjną komórki uwzględniającą stabilność pamięci epigenetycznej.

Adres:

W pierwszej z przedstawionych prac doświadczalnych, opublikowaną w *Cell Systems* w 2018 (IF: 13,520; **Cytacje**: 37 (WoS) 52 (GS)), gdzie dr Pękowska jest pierwszą autorką przedstawiona została dynamika architektury jądra komórki embrionalnej (komórki ES) w porównaniu do bardziej zróżnicowanych komórek pnia nerwowego (komórki NS). Realizacja tego złożonego projektu była możliwa dzięki otrzymaniu stypendium *EMBL Interdisciplinary PosDoc* – EPIOD przez Habilitantkę, która zaproponowała całą koncepcję i strategię badawczą, wykonała większość badań, w tym

Gronostajowa 7

30-387 Krakow

tel. +48(12) 664 63 59

fax +48(12) 664 69 02

email: jolanta.jura@uj.edu.pl



analiz bioinformatycznych, łącznie z aktywnym udziałem w przygotowaniu manuskryptu. Habilitantka opracowała technologię różnicowania komórek ES do komórek pnia nerwowego (NS), implementowała technikę TCC (ang.: *tethered chromatin conformation capture*) oraz technikę badania konformacji chromatyny (ang.: *high-throughput chromatin conformation capture, Hi-C*). Stosując złożone metody badawcze oraz nawiązując współpracę z innymi zespołami Habilitantka wykazała, że na skutek różnicowania naiwnych komórek ES do komórek *primowanych* tworzą się stopniowo pętle chromatyny. Jednocześnie, ogólna zmiana architektoniczna jądra koreluje ze zwiększonym wiązaniem CTCF i kohezyn oraz bardziej wyraźną izolacją domen asocjacji topologicznej (DAT). Badania zrealizowane na wielu poziomach i z zastosowaniem najbardziej zaawansowanych narzędzi biologicznych i bioinformatycznych pokazały hyperdynamiczny charakter struktury chromatyny w komórkach ES.

W pracy nr 2 wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego, opublikowanej w *Nature* w 2017 (IF5: 63,581; Cytacje: 571 (WoS) 912 (GS)) dr Pękowska jest na 4tej pozycji wśród autorów ale należy podkreślić, że trzej pierwsi autorzy są na równorzędnej pozycji, tak więc rola Habilitantki jest znacząca w powstaniu tej bardzo prestiżowej publikacji. Dr François Spitz z EMBL zaproponował dr Pękowskiej udział w projekcie określenia roli kohezyn w formowaniu domen asocjacji topologicznej, w tym również czynnika NipBL, który wraz z białkiem Mau2 pośredniczy w asocjacji kompleksu kohezyn z chromatyną. Badania prowadzone na myszach genetycznie modyfikowanych wykazały, że w komórkach, w których usunięto Nipbl dochodzi do eliminacji DAT, oraz potwierdziły znaczenie kohezyn w tworzeniu się domen topologicznych.

Kolejny etap badań realizowanych w National Institutes of Health (NIH) w Bethesda było kontynuacją zainteresowań dr Pękowskiej, chociaż wiązało się z zastosowaniem zupełnie innego podejścia, a mianowicie wykorzystania warsztatu obliczeniowego (bioinformatyki, analiz statystycznych wysokoprzepustowych danych). Analizując dane eksperymentalne własne oraz innych grup badawczych dr Pękowska zaproponowała algorytm umożliwiający identyfikację charakterystycznych elementów tworzących serię interakcji łączących miejsca CTCF zlokalizowane na granicach DAT z elementami wewnątrz tych domen. Te elementy nazwane zostały „paskami architektonicznymi”. Ich występowanie pokazano w limfocytach B, komórkach ES oraz w komórkach CH12 (mysia linia komórek chłoniaka B). Co więcej, zespół wykazał istotną rolę super wzmacniaczy w organizacji „pasków architektonicznych”. Są one miejscem wiązania Nipbl i zawierają zgrupowanie miejsc wiązania CTCF. Wyniki tych przełomowych badań zostały opublikowane w *Cell* w 2018 r. (IF: 59,901; Cytacje: 215 (WoS) 415 (GS)). Dr Pękowska jest drugą autorką wśród 5 pierwszych równorzędnych autorów i Jej wkład polegał na stworzenie koncepcji badawczych oraz strategii eksperymentalnych zawartych w manuskrypcie.

Ostatnia z prac eksperymentalnych przedstawionych jako osiągnięcie naukowe została opublikowana w *Mol. Cell* (IF: 20,747; Cytacje: 31 (WoS) 42 (GS)). Habilitantka jest w niej drugą autorką, a Jej wkład wiązało się z udziałem w koncepcji badawczej dotyczącej roli czynnika CTCF w *locus* kodującym interferon gamma u myszy oraz transferze stosowanych przez Nią metod do laboratorium, z którym podjęła współpracę. Badania dotyczyły zrozumienia mechanizmów rządzących ekspersją interferonu gamma, a w szczególności roli niekodującego antysensownego transkryptu (Ifng-as1 lub NeST), zlokalizowanego w końcu 3' *locus* Ifng. Zespół wykazał, że region kodujący transkrypt *Ifng-as1* nachodzi na miejsce wiązania CTCF i że region ten jest niezbędny dla utrzymania prawidłowej struktury *locus* *Ifng*. Publikacja ta na konkretnym przykładzie pokazuje zależność aktywności chromatyny od struktury.

Zainteresowania tematyką architektury jądra, w szczególności rolą czynnika CTCF dr Pękowska ujęła w pracy przeglądowej, którą przygotowała wraz z zespołem, którym obecnie kieruje. W opublikowanym artykule w *EMBO Reports*. w 2022 r. (IF: 10,710;