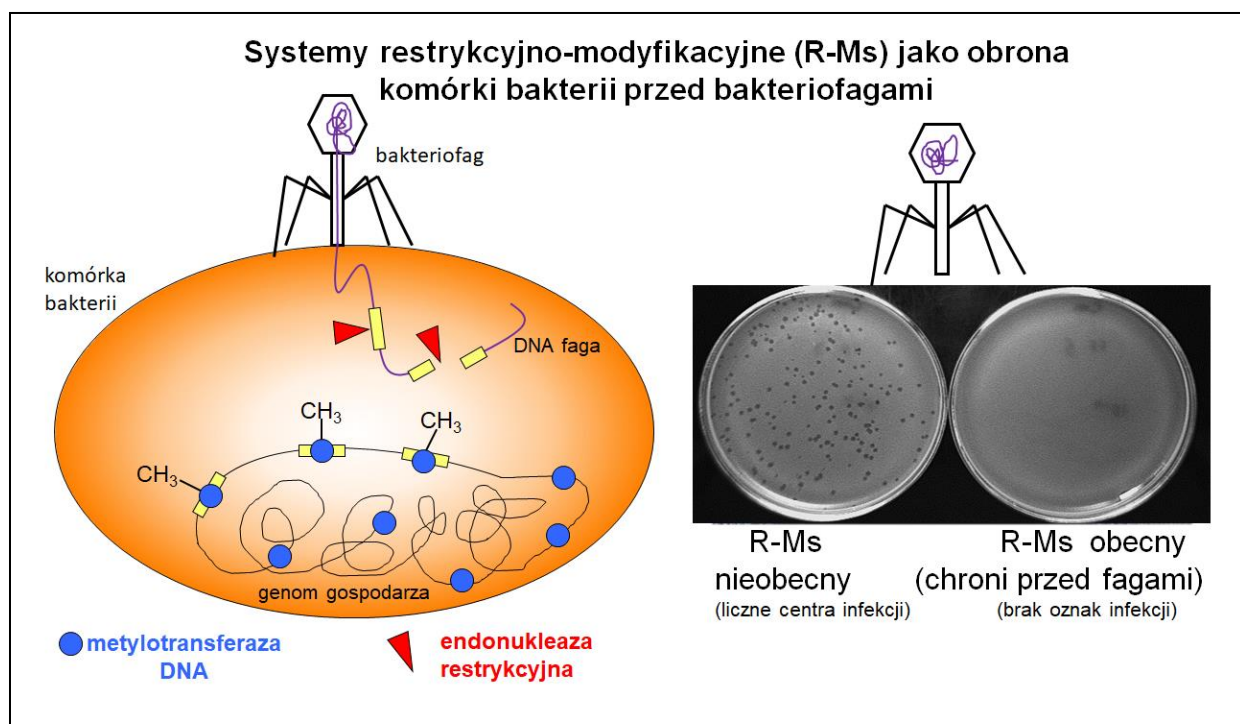


**Katedra Mikrobiologii**  
**zespół dr hab. Iwony Mruk**

Precyzyjna regulacja ekspresji genów w czasie (*ang. temporal regulation*) wyraża się zmianami intensywności przebiegu procesów komórkowych w odpowiedzi na zróżnicowane sygnały komórkowe i środowiskowe w funkcji czasu. Zwykle, najbardziej kojarzy się z organizmami eukariotycznymi, gdzie zaprogramowane włączanie i wyciszenie genów jest zasadą kontroli cyklu komórkowego istotną dla rozwoju i różnicowania się organizmu. Aspekt czasu w kontroli ekspresji genów organizmów prokariotycznych ma równie fundamentalne znaczenie, ze względu na relatywnie krótki okres życia tych komórek. Umiejętność dostosowywania się bakterii do szybko zmieniających się warunków otoczenia, zwiększa szanse ich przetrwania. Odbywa się to zwykle dzięki zdolności do ciągłego odbierania sygnałów zewnętrznych i wewnętrznych, przetwarzania ich oraz generowania adekwatnej odpowiedzi fizjologicznej. Manifestuje się to mierzalnymi zmianami w dynamice ekspresji genów i przybiera określony profil ekspresji. Taka specyficzna i zaprogramowana kolejność zmian ekspresji genów w czasie zapewnia przeżycie i utrzymanie komórek bakteryjnych w dobrej kondycji. Mimo, że regulacja ekspresji genów wielu procesów komórkowych jest oczywista, to mechanizmy leżące u podstaw kontroli tej ekspresji w czasie nie są dobrze poznane.

Istnieją pewne szczególne okoliczności, w których dynamika ekspresji genów w czasie może grać bardzo ważną rolę. Dotyczą one podstawowego procesu napędzającego zmienność organizmów prokariotycznych, czyli horyzontalnego przepływu genów. Mobilne moduły DNA wyposażone są w mechanizmy regulatorowe, które umożliwiają ich instalowanie się w komórkach różnych gatunków

Modelem badawczym w naszych badaniach są bakteryjne **systemy restrykcyjno-modyfikacyjne (RM) typu II**, degradujące inwazyjny DNA o niezgodnym wzorze metylacji zasad azotowych. Obserwuje się niezwykle skuteczną rozpowszechnianą się genów tego typu w bakteriach i archeonach poprzez horyzontalny transfer. Wydaje się, że najistotniejszym czynnikiem tego sukcesu jest niezwykle precyzyjna regulacja ekspresji genów RM, która pozwala pokonywać bariery międzygatunkowe. Dowodem tego może być fakt, że co najmniej połowa organizmów prokariotycznych zawiera jeden z czterech typów systemów RM. Niektóre szczepy takie jak *Helicobacter pylori* czy *Neisseria gonorrhoeae* posiadają ich dziesiątki, stając się bardzo trudne do wszelkich manipulacji genetycznych. Na system R-M typu II składają się aktywności dwóch enzymów specyficznie rozpoznających tę samą sekwencję w obrębie DNA: **endonukleazy restrykcyjnej** oraz **metylotransferazy DNA**, której rola polega na ochronie komórkowego DNA przed degradacją przez pokrewną endonukleazę. Obie przeciwstawne aktywności muszą podlegać procesom ścisłej regulacji na poziomie komórkowym w sposób niezależny od białek gospodarza, nie tylko by chronić genomowy DNA przed autodegradacją, ale także by umożliwić skuteczne zainstalowanie się determinant genetycznych systemu R-M w genomie bakterii.



Celem naszych badań jest poznanie molekularnych podstaw procesu regulacji ekspresji genów RM, które jest kluczowe w procesie przemieszczania się mobilnych modułów DNA pomiędzy komórkami bakterii. Analiza profilu ekspresji genów tych modułów ujawnia wysoki stopień ich wzajemnego dostrajania się na etapie instalacji genów w nowym gospodarzu, aby transfer takich genów był możliwy, a następnie, po przełączeniu (*ang. genetic switch*), dochodzi do optymalnego „wyrażenia się” tych genów w komórce, aby zapewnić właściwą ochronę przed inwazyjnym DNA (np. fagów), ale także żeby ten proces nie był letalny dla gospodarza.



Zespół: dr Alessandro Negri (post-doc), dr hab. Iwona Mruk, mgr Aleksandra Szczuka (doktorantka), Agata Malinowska (magistrantka), mgr Monika Rezulak (doktorantka).

#### Wybrane publikacje:

1. Mruk I, Kaczorowski T, Witczak A.: Natural tuning of restriction endonuclease synthesis by cluster of rare arginine codons. *Sci Rep.* (2019) 9(1):5808
2. Wons E, Mruk I, Kaczorowski T.: Isospecific adenine DNA methyltransferases show distinct preferences towards DNA substrates. *Sci Rep.* (2018) 8(1):8243
3. Mruk I. and Kobayashi I.: Epigenetics mediated by restriction modification systems Book chapter in: *Stress and environmental regulation of gene expression and adaptation in bacteria*, vol. 1 / ed. by Frans J. De Bruijn; Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell, (2016) 425-436
4. Rezulak M., Borsuk I., Mruk I.: Natural C-independent expression of restriction endonuclease in a C protein-associated restriction-modification system. *Nucleic Acids Res.* 44 (2016) 2646-60
5. Mruk I. and Kobayashi I. To be or not to be: regulation of restriction-modification systems and other toxin-antitoxin systems. *Nucleic Acids Res.* 42 (2014) 70-86
6. Mruk I., Liu Y., Ge L., Kobayashi I. Regulation of a restriction-modification system by an antisense RNA. *Nucleic Acids Res.* 39 (2011) 5622-32
7. Mruk I., Blumenthal R.M.: Tuning the relative affinities for activating and repressing operators of a temporally regulated restriction-modification system. *Nucleic Acids Res.* 37 (2009) 983-98
8. Mruk I., Blumenthal R.M.: Real-time kinetics of restriction-modification gene expression after entry into a new host cell. *Nucleic Acids Res.* 36 (2008) 2581-93
9. Mruk I., Rajesh P., Blumenthal R.M.: Regulatory circuit based on autogenous activation-repression: roles of C boxes and spacer sequences in control of the PvuII restriction-modification system. *Nucleic Acids Res.* 35 (2007) 6935-6952

Nasze badania wspierane są przez Narodowe Centrum Nauki



(2015/19/B/NZ2/01835)

(7241/B/P01/2011/40)

Nasze sukcesy:

Publikacja z 2016 r. w prestiżowym czasopiśmie **Nucleic Acids Research (IF=10,2)**:  
Rezulak M., Borsuk I., Mruk I.: Natural C-independent expression of restriction endonuclease in a C protein-associated restriction-modification system. *Nucleic Acids Res.* 44 (2016) 2646-60

została nagrodzona podwójnie:

- nagrodą im. prof. K. Bassalika przyznana przez Komitet Biologii Molekularnej Komórki Polskiej Akademii Nauk za najlepszą polską pracę mikrobiologiczną wykonaną w kraju przez polskich naukowców i opublikowaną w 2016 roku

oraz

- nagrodą Prezesa Polskiej Akademii Nauk oddz. Gdańsk za najlepszą publikację naukową dla młodego badacza - Moniki Rezulak



W 2015 r. organizowaliśmy w Gdańsku międzynarodową konferencję naukową poświęconą tematyce restrykcji i modyfikacji DNA, pod nazwą: **7th New England Biolabs Meeting on DNA Restriction and Modification**. Przyjechało ponad 120 naukowców z całego świata, aby zaprezentować swoje wyniki naukowe.

