

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

Babette Deckers

ter behaling van de graad van Doctor in de Bio-ingenieurswetenschappen

Titel van het proefschrift:

Deciphering the interactome of ObgE: a widely conserved GTPase acting at the crossroads of cell survival and cell death

Curriculum vitae

Babette Deckers behaalde de graad van Master of Science in de Bio-ingenieurswetenschappen: cel- en gen-biotechnologie aan de Vrije Universiteit Brussel in 2018. Na haar afstuderen startte ze een doctoraat, gefinancierd door een FWO-beurs, binnen de onderzoeksgroep van Prof. dr. ir. Wim Versées (Structurele Biologie Brussel). Tijdens haar doctoraat presenteerde Babette haar werk op verschillende (inter)nationale conferenties en wetenschappelijke bijeenkomsten. Haar onderzoek resulteerde in een high-impact peer-reviewed paper als eerste auteur, terwijl ze ook bijdroeg aan drie andere publicaties als co-auteur. Tot slot begeleidde ze twee masterthesisstudenten en assisteerde ze bij practica voor bachelorstudenten.

Promotor:
Prof. dr. ir. Wim Versées (VUB)

De verdediging heeft plaats op
Vrijdag 1 maart 2024 om 16u in aula
I.0.03

De verdediging kan ook online gevolgd worden via:...

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Joske Ruytinx (VUB, voorzitter)
Prof. dr. Janine Brunner (VUB, secretaris)
Prof. dr. Steven Ballet (VUB)
Prof. dr. Arjan Kortholt (Rijksuniversiteit Groningen, Nederland)
Prof. dr. Régis Hallez (Université de Namur)

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Gezien de huidige antibioticacrisis, waarbij een toenemend aantal ziekteverwekkende bacteriën resistentie vertoont tegen meerdere antibiotica, is het essentieel om nieuwe strategieën te ontwikkelen tegen bacteriële infecties. Het sterk geconserveerde bacteriële GTPase Obg wordt beschouwd als een veelbelovend antibioticadoelwit vanwege zijn rol in essentiële cellulaire processen en betrokkenheid bij persistentie, een fenomeen dat bacteriën in staat stelt om antibioticabehandelingen te overleven. Obg zou dus een tweeledig doel kunnen dienen: terwijl het verstoren van de essentiële functie van Obg bacteriën zou kunnen doden, zou interferentie met de persistentiefunctie kunnen dienen als een anti-persistertherapie die de werkzaamheid van bestaande antibiotica verhoogt. Om de functies van Obg te verstoren is meer informatie nodig over de exacte moleculaire processen waarbij het betrokken is. Daarom richtte dit onderzoek zich op het identificeren en karakteriseren van nieuwe interactoren van het Obg GTPase in *E. coli* (ObgE).

In een eerste fase werd de interactie van ObgE met een aantal potentiële interactoren, geïdentificeerd via een *in vivo* crosslinking experiment, bevestigd en gekarakteriseerd. De interactie tussen ObgE en YbiB, een vrij onbekend DNA-bindend eiwit, werd vervolgens in detail onderzocht. Met behulp van verschillende biofysische en structurele methoden toonden we aan dat ObgE en YbiB met hoge affiniteit interageren op een karakteristieke bifasische manier. We toonden aan dat het negatief geladen en intrinsiek ongeordende C-terminale domein van ObgE de belangrijkste drijfveer van de interactie is en bindt in de positief geladen groeven die aanwezig zijn op het oppervlak van YbiB. Bijgevolg inhibeert ObgE efficiënt de binding van DNA aan YbiB. Verder onderzoek naar de precieze functie van het YbiB-eiwit is nodig om de gevolgen van deze inhibitie te ontrafelen en het antimicrobieel potentieel van deze interactie te beoordelen.

In een tweede deel van het onderzoek werd een cytotoxische variant van ObgE (ObgE*) bestudeerd die bij expressie snelle celdood induceert. Hierbij werd de GTP-gebonden toestand geïdentificeerd als de toxische vorm van het eiwit. Vervolgens toonden we aan dat ObgE* toxisch is door een rechtstreekse interactie met en inhibitie van de activiteit van het LpxA enzym. LpxA is betrokken bij de biosynthese van lipopolysacchariden (LPS), belangrijke bouwstenen van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën. Bijgevolg vermindert ObgE* de hoeveelheid LPS die aanwezig is in de celenvlop van de Gram-negatieve cel, wat uiteindelijk leidt tot celdood. Door de ObgE* mutant te bestuderen, legden we dus een nieuw verband bloot tussen het Obg eiwit en de bacteriële celenvlop, dat nog niet eerder was gerapporteerd.

Het hier gepresenteerde onderzoek onthult enkele puzzelstukjes van het complexe interactienetwerk van ObgE, wat ons een stap dichterbij het manipuleren van het Obg eiwit als antimicrobiële strategie.