

De Onderzoeksgroep

Structural Biology Brussels

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

Joris Van Lindt

ter behaling van de graad van Doctor in Bio-ingenieurswetenschappen

Titel van het proefschrift:

In vitro Modelling of Liquid Liquid Phase Separation in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Promotors:

Prof. dr. Peter Tompa

Prof. dr. Dominique Maes

De verdediging heeft plaats op

**Vrijdag 12 mei 2023 om 17u in
auditorium I.0.02**

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Remy Loris (VUB, voorzitter)

Prof. dr. ir. Wim De Malsche (VUB, secretaris)

Prof. dr. ir. Jo Van Ginderachter (VUB)

Prof. dr. Frank De Proft (VUB)

Prof. dr. Ludo Van Den Bosch (KULeuven)

Prof. dr. Sandra Macedo Ribeiro (Institute for
Molecular and Cellular Biology, Porto,
Portugal)

Curriculum vitae

Joris Van Lindt behaalde zijn diploma Master of Science in Biology: Molecular & Cellular Life Sciences aan de Vrije Universiteit Brussel in 2018. Na zijn afstuderen behaalde hij een FWO-beurs "aspirant fundamenteel onderzoek" en startte hij zijn doctoraat in de Onderzoeksgroep Structurele Biologie. Joris zijn werk resulteerde in zes internationale tijdschriftartikelen, twee voordrachten en verschillende posterpresentaties op (inter)nationale conferenties. Tijdens zijn promotietraject begeleidde hij één masterproefstudent en begeleidde hij verschillende practica voor bachelor- en masterstudenten.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Naast membraangebonden organellen bevatten cellen ook zogenaamde membraanloze organellen (MLO's), zoals bijvoorbeeld stresskorrels. Deze MLO's worden gevormd door het fysische proces dat fase scheiding (LLPS) genoemd wordt. MLO-misregulatie leidt vaak tot ernstige en zelfs dodelijke ziekten. Eén van die ziekten is Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS), een ongeneeslijke neurodegeneratieve ziekte die na een progressieve verlamming leidt tot de dood. ALS wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van eiwitaggregaten in de aangetaste neuronen. Van veel van de eiwitten die betrokken zijn bij ALS is aangetoond dat ze LLPS ondergaan. Bovendien blijken veel functies die verband houden met LLPS, zoals eiwitaggregatie, stressrespons, DNA-schaderespons en lokale translatie, bij ALS verstoord te zijn, wat het belang van LLPS bij de ALS-pathologie onderstreept.

Aangezien ALS ongeneeslijk is, is een beter begrip van de pathologie van de ziekte noodzakelijk. Daartoe werd het LLPS-gedrag van het heterogene nucleaire ribonucleoproteïne A2B1 (hnRNPA2) bestudeert. hnRNPA2 is een abundant eiwit, dat de neiging heeft te interageren met andere eiwitten die vaak gemuteerd zijn in ALS-patiënten. Het hoofddoel van de studie was het bepalen van het fasescheidingsgedrag van gezuiverd hnRNPA2. De invloed van nucleïnezuren werd bestudeerd evenals het fasescheidingsgedrag van hnRNPA2 in cellen.

Als startpunt werd een nieuwe strategie ontwikkeld voor de zuivering van fasescheidende eiwitten, die meestal ongeordend zijn. Deze methode werd vergeleken met de meest gebruikelijke andere methoden met behulp van een combinatie van microscopie en biofysische analyses.

MLO's gevormd door het ongeordende domein van hnRNPA2 zonder RNA bindingsdomein, bleken RNA *in vitro* toch te rekruteren. De aromatische aminozuren tyrosine en fenylalanine werden geïdentificeerd als de hoofdrolspelers van deze interactie.

Ook werd vastgesteld dat hnRNPA2 betrokken is bij de osmotische stressrespons, waarbij het zich verplaatst naar stresskorrels en naar het perinucleaire gebied in de kern.

Hoewel het doctoraat gericht is op hnRNPA2, kunnen de resultaten worden uitgebreid tot LLPS van andere ongeordende proteïne domeinen, omdat de onderliggende mechanismen vaak gedeeld worden met andere RNA-bindende eiwitten. Dit proefschrift leidt dus tot een beter begrip van de rol van ongeordende domeinen en nucleïnezuren in LLPS.