

De Onderzoeksgroep

Structural Biology Brussels

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

Pieter De Bruyn

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

Titel van het proefschrift:

Toxin-antitoxin modules: functional characterization of transcription regulation and potential use against pathogenic bacteria

Curriculum vitae

Pieter De Bruyn (1991) behaalde een B.Sc. in de Biochemie en Biotechnologie aan de Universiteit Antwerpen gevolgd door een B.Sc. en M.Sc. in de bio-ingenieurswetenschappen aan de Vrije Universiteit Brussel. Zijn doctoraal project werd uitgevoerd in het lab van Prof. Dr. ir. Remy Loris (VIB-VUB Center for Structural Biology). Hij begon zijn doctoraat gecombineerd met een assistentenpositie met als doel de functie en regulatie van toxine-antitoxinesystemen op te helderen door biofysische methoden te combineren met kloneringswerk.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Bacteriën hebben buitengewone tactieken om met stress en antibiotica om te gaan. Door het overmatig en foutief gebruik van antibiotica zijn meer en meer pathogene bacteriën resistent geworden tegen verschillende antibiotica. Dit heeft ertoe geleid dat er voor sommige bacteriën, zoals multidrugresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) maar enkele (of geen) werkzame antibiotica meer beschikbaar zijn. Naast deze overerfbare antibioticaresistentie, kunnen bacteriën ook multidrug tolerantie vertonen door in een dormante staat, genaamd persistentie, te gaan. Aangezien antibiotica voornamelijk op metabolisch actieve cellen werken, kunnen deze dormante bacteriën de antibioticakuur uitzitten. Bacteriële toxine-antitoxine (TA) systemen kunnen hiervoor een oplossing bieden. Ze bestaan uit een toxine (welk een negatief effect heeft op de celgroei) en een antitoxine (een tegengif dat de werking van het toxine tegengaat) en moeten strikt gereguleerd worden om celdood tegen te gaan. Ontregeling van deze systemen kan daardoor een manier zijn om celgroei tegen te gaan en bacteriën te doden.

Mijn onderzoek kan onderverdeeld worden in twee delen. Het eerste deel focust op de regulatie van een uniek drie-componenten TA systeem: het *paaR2-paaA2-parE2* operon. Dit operon bevindt zich op de cryptische profaag CP-933P van enterohemorragische *Escherichia coli* O157:H7 stammen. Naast het toxine (ParE2) en het antitoxine (PaaA2) is er een regulator (PaaR2) die de transcriptionele repressor is van het operon. Het doel van mijn werk was om te achterhalen hoe deze drie componenten interageren om het operon te autoreguleren. Expressiekloons en zuiveringsprotocollen werden hiervoor opgesteld en via een combinatie van structurele biologie, biochemie, biophysica en DNA-bindingsstudies werd er aangetoond dat de regulatie gebruik maakt van een profaag regulatorische pathway. Het tweede deel van mijn onderzoek handelde over het valideren van TA systemen om te gebruiken als nieuwe antibiotica. Hiervoor werd gebruik gemaakt van *E. coli* en *S. aureus* als model organismen. MRSA en multidrug resistente *E. coli* zijn in opmars en kunnen gevaarlijk zijn voor patiënten die gehospitaliseerd worden. Exogene toxines werden in deze organismen gebracht en het effect van de toxines werd nagegaan. Het onderzoek brengt ons dichterbij het begrijpen hoe TA systemen gereguleerd worden en legt een eerste stap naar het gebruik ervan als nieuwe antibiotica.

Promotor:

Prof. dr. ir. Remy Loris

Co-promotor:

Em. Prof. dr. Henri De Greve

De verdediging heeft plaats op

Donderdag 2 september 2021 om 18u00

De verdediging kan via een livestream gevolgd worden. Contacteer Pieter.De.Bruyn@vub.be voor meer informatie.

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Eveline Peeters (VUB, voorzitter)

Dr. ir. Inge Van Molle (VUB, secretaris)

Prof. dr. Kim Roelants (VUB)

Prof. dr. Jan Michiels (KULeuven)

Prof. dr. Tanel Tenson (University of Taru, Estland)