

De Onderzoeksgroep
Structurele Biologie Brussel

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

Yana Girardin

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

Titel van het proefschrift:

Exploring the interaction landscape of
the *Vibrio cholerae* toxin ParE2:
Gyrase inhibition and neutralization by ParD2

Promotor:
Prof. dr. ir. Remy Loris (VUB)

De verdediging heeft plaats op

Maandag 4 augustus 2025 om 16u

Campus Etterbeek VUB, Pleinlaan 2, Elsene
auditorium D.2.01

De verdediging is ook online te volgen via
Microsoft Teams:

Meeting ID: 350 489 290 791 7
Passcode: Qx775a9d

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Eveline Peeters (VUB, voorzitter)
Dr. ir. Inge Van Molle (VUB)
Prof. dr. Frank De Proft (VUB)
Prof. dr. ir. Yann Sterckx (UAntwerpen)
Prof. dr. Christine Dunham (Emory University, USA)

Curriculum vitae

Yana behaalde in 2019 haar MSc. in bio-ingenieurswetenschappen aan de Vrije Universiteit Brussel. Na haar afstuderen kreeg ze een beurs voor fundamenteel onderzoek van FWO Vlaanderen om een doctoraat te starten binnen de onderzoeksgroep van prof. dr. ir. Remy Loris (Structurele Biologie Brussel). Tijdens haar doctoraatsonderzoek was ze medeauteur van zes publicaties in peer reviewed tijdschriften, waarvan drie als eerste auteur. Ze begeleidde twee masterstudenten bij hun thesis en één stage, en assisteerde bij practica voor zowel bachelor- als masterstudenten. Daarnaast zette ze zich in voor wetenschapscommunicatie door deel te nemen aan evenementen gericht op het brede publiek.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Antibiotica zijn krachtige geneesmiddelen tegen bacteriële infecties, maar door veelvuldig en incorrect gebruik hebben veel bacteriën, waaronder ziekteverwekkers, resistentie ontwikkeld. Hierdoor zijn infecties die voorheen gemakkelijk te behandelen waren steeds moeilijker, en soms zelfs onmogelijk, te genezen. Deze toenemende resistentie vormt een ernstig wereldwijd gezondheidsprobleem en maakt dat er dringend nood is aan ontwikkeling van nieuwe antibiotica.

Een veelbelovende oplossing hiervoor ligt bij de zogenaamde toxine-antitoxine (TA) systemen. Dit zijn ingebouwde regulatiemechanismen in bacteriën waarbij één component (een toxine), net als antibiotica, cruciale processen in de bacteriële cel verstoort en zo celgroei stopt of celdood veroorzaakt, terwijl de andere component (een antitoxine) het toxine neutraliseert.

Deze thesis richt zich op het *Vibrio cholerae* *parDE2* systeem, dat de code draagt voor twee eiwitten: het toxine VcParE2 en het antitoxine VcParD2. VcParE2 inactieveert Gyrase, een essentieel bacterieel enzym dat betrokken is bij het reguleren van de DNA-structuur en bekend is als doelwit voor antibiotica. Hoewel het werkingsmechanisme van VcParE2 nog onbekend is, blijkt het te verschillen van de huidig gebruikte anti-Gyrase antibiotica. Dit onderzoek wil inzicht verschaffen in hoe VcParE2 functioneert, hoe het interageert met Gyrase en hoe VcParD2 verhindert dat het toxine schade aanricht.

Een belangrijke eerste stap bestond eruit om voldoende hoeveelheden goed gevouwen en functioneel VcParE2 en VcParD2 te produceren. Dit was vooral een uitdaging voor het toxine, dat schadelijk is voor de producerende bacteriële cellen. Om dit probleem te omzeilen, werd een meervoudig controlesysteem ontwikkeld waarmee het toxine zonder celdood in een bacteriële cel gebracht kan worden. Vrijstaand toxine kon aangemaakt worden op twee verschillende manieren: (i) via het tegelijk tot expressie brengen van het toxine met het antitoxine om ze later van elkaar te scheiden, en (ii) door middel van het gebruik van insectencellen in plaats van bacteriën. Na succesvolle productie werden beide eiwitten uitgebreid gekarakteriseerd op biofysisch en waar mogelijk structureel vlak. Daarnaast kon dit onderzoek het specifieke deel van het toxine verantwoordelijk voor Gyrase-inhibitie bepalen en werd aangetoond hoe VcParD2 door afscherming van deze regio het toxine kan neutraliseren.

Kort samengevat draagt dit onderzoek bij tot inzicht in de werking van het VcParE2-toxine en de *parDE* TA-familie in het algemeen, en levert het waardevolle methoden om met toxische bacteriële eiwitten in het laboratorium te werken.