



**Dr Laurence VAN MELDEREN**

Tél. 02/650 9778

Fax 02/650 9770

e-mail [lvmelder@ulb.ac.be](mailto:lvmelder@ulb.ac.be)

<https://www.ulb.ac.be/rech/inventaire/chercheurs/8/CH3918.html>

### Thèmes des recherches

#### **1. Les systèmes toxine-antitoxine (TA): pourquoi autant et pourquoi faire ?**

Les systèmes TA sont de petits modules génétiques, extrêmement diversifiés et abondants dans les génomes bactéries. Ces systèmes sont composés de deux gènes, codant respectivement pour une protéine toxique et son antitoxine spécifique. Ils sont localisés sur les éléments génétiques mobiles (plasmides, phages, transposons) et dans les chromosomes, en général dans les îlots génomiques. Leur petite taille, leur organisation en opéron et leur dépendance mutuelle permet un transfert horizontal aisé de ces systèmes, mécanisme probable par lequel ces systèmes ont envahis les chromosomes bactériens. Leur fonction quand ils sont localisés sur les plasmides est de contribuer à leur maintien dans les populations bactériennes en croissance. Par contre, la/les fonction(s) de ces systèmes quand ils sont localisés dans les chromosomes reste sujettes à débat.

Nous avons récemment prédit de nouvelles familles de toxines et d'antitoxines par différentes approches bioinformatiques. La validation expérimentale de ces systèmes est en cours dans *E. coli*, de même que l'analyse des activités toxiques et la recherche de leurs cibles. D'autre part, nous nous intéressons aux mécanismes moléculaires responsables de l'activation des systèmes TA et des conditions dans lesquelles ils s'activent. Dans la même ligne de recherche, nous nous intéressons au phénomène de persistance, phénomène par lequel une faible proportion de bactéries au sein d'une population est capable de tolérer la présence d'un traitement antibiotique. Ce phénomène est lié aux systèmes TA mais nous explorons également des voies indépendantes de ces systèmes.

L'objectif global de ce projet est d'appréhender la diversité des systèmes TA, de déterminer ce qui a fait leur succès évolutif et de mieux comprendre leurs(s) rôle(s) dans la physiologie bactérienne. Ces questions sont abordées par une approche multidisciplinaire comprenant de la bioinformatique, de la microbiologie moléculaire, de la biochimie et biologie structurale et de la microscopie à fluorescence au niveau de la cellule unique.

#### **2. Régulation globale chez *E. coli***

Les régulateurs globaux sont des molécules (ARN ou protéines) contrôlant l'expression d'un grand nombre de gènes suite à un changement environnementaux. Différents régulateurs globaux agissent à différents niveaux de l'expression d'un gène (transcription, traduction et post-traductionnel). L'expression des régulateurs globaux est elle-même soumise à des régulations. Nous nous intéressons particulièrement au régulateur CsrA (carbon storage regulator A) impliqué dans la régulation de la formation des biofilms et du métabolisme central du carbone. Nous avons montré que ce gène est essentiel à la croissance d'*E. coli*. Des expériences d'évolution 'en tube' ont permis d'obtenir des mutants compensatoires. Le séquençage complet et l'analyse du génome de ces souches 'évoluées' sont en cours. De plus, nous voulons identifier de nouvelles voies régulées par ces régulateurs, affiner la

compréhension des mécanismes moléculaires utilisés par ces régulateurs et comprendre comment leur expression est elle-même régulée.

Une combinaison d'approches de microscopie électronique, de microbiologie moléculaire et de biochimie est utilisée afin de répondre à ces questions.

### Sujets de mémoires

Différents sujets de mémoire intégrés dans nos thèmes de recherche sont possibles.

1. Validation expérimentale des prédictions de nouvelles familles de toxines, analyse des mécanismes moléculaires de la toxicité et du rôle de ce systèmes
2. Analyse des voies de réponse au stress impliquées dans le phénomène de persistance
3. En collaboration avec Abel Garcia-Pino (Laboratoire de Biologie Structurale et Biophysique), certaines toxines seront caractérisées *in vitro* et leur structure tridimensionnelle sera déterminée. Des approches biochimiques, en parallèle avec les approches *in vivo*, seront développées afin d'identifier les cibles des toxines.
4. Recherche de cibles et des régulateurs de CsrA

### Collaborations

1. Didier Mazel, Institut Pasteur, Paris, France
2. Eduardo Rocha, Institut Pasteur, Paris, France
3. Remi Loris, VUB, Bruxelles, Belgique
4. Abel Garcia-Pino, ULB, Laboratoire de Biologie Structurale et Biophysique, Gosselies, Belgique
5. Frank Delvigne, ULg - Gembloux Agro-Bio Tech, Microbial Processes and Interactions (MiPI), Gembloux, Belgique

### Quelques publications récentes

1. Goormaghtigh F, Van Melder L. (2016) Optimized Method for Measuring Persistence in *Escherichia coli* with Improved Reproducibility. *Methods Mol Biol.* 1333:43-52.
2. Wessner F, Lacoux C, Goeders N, Fouquier d'Hérouel A, Matos R, Serror P, Van Melder L, Repoila F. (2015) Regulatory crosstalk between type I and type II toxin-antitoxin systems in the human pathogen *Enterococcus faecalis*. *RNA Biol.* 2015;12(10):1099-108
3. Goeders N, Van Melder L. (2014) Toxin-antitoxin systems as multilevel interaction systems. *Toxins (Basel)* 6(1):304-24.
4. Seyll E, Van Melder L. (2013) The ribonucleoprotein Csr network. *Int J Mol Sci.* 14(11):22117-31.
5. Goeders N, Drèze PL, Van Melder L. (2013) Relaxed cleavage specificity within the RelE toxin family. *J Bacteriol.* 195(11):2541-9.
6. Guérout AM, Iqbal N, Mine N, Ducos-Galand M, Van Melder L, Mazel D. (2013) Characterization of the *phd-doc* and *ccd* Toxin-Antitoxin Cassettes from *Vibrio Superintegrans*. *J Bacteriol.* 195(10):2270-83.
7. Guglielmini, J and Van Melder L. (2011) Bacterial toxin-antitoxin systems: translation inhibitors everywhere. *Mobile Genetic Elements.* 1(4):283-290
8. Lepiae R, Geeraerts D, Hallez R, Guglielmini J, Drèze P, Van Melder L. (2011) Diversity of bacterial type II toxin-antitoxin systems: a comprehensive search and functional analysis of novel families. *Nucleic Acids Res.* 39(13):5513-25.
9. Van Melder L. (2010) Toxin-antitoxin systems: why so many, what for? *Curr Opin Microbiol.* 13(6):781-5