

De Onderzoeksgroep

Organische Chemie

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

Morgane Mannes

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

Titel van het proefschrift:
Discovery, design and synthesis of G protein peptidomimetics

Promotors:

Prof. dr. Steven Ballet (VUB)

Dr. Toon Laeremans (Confo Therapeutics)

Prof. dr. Charlotte Martin (VUB)

De verdediging heeft plaats op
Vrijdag 29 april 2022 om 17u00

in aula D0.08 op de Campus Humanities, Sciences and Engineering van de Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2 te 1050 Elsene, en zal gevolgd worden door een receptie.

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Jan Steyaert (VUB, voorzitter)

Dr. Oleksandr Volkov (VUB, secretaris)

Prof. dr. Sophie Hernot (VUB)

Prof. dr. Jean-Louis Banères (University of Montpellier)

Prof. dr. Christa Müller (University of Bonn)

Prof. dr. Antonios Kolokouris (National and Kapodistrian University of Athens)

Curriculum vitae

Morgane Mannes studeerde af als Master of Science in de Bio-ingenieurswetenschappen - Chemie en Bioprocestechnologie - aan de Vrije Universiteit Brussel (VUB) in 2017. Vervolgens behaalde ze een Innoviris beurs voor een semi-industrieel doctoraat binnen de onderzoeksgroep Organische Chemie (ORGC) van de VUB en Confo Therapeutics, een biotech bedrijf.

Tijdens haar PhD richtte ze zich op G eiwit peptidomimetica voor de stabilisering van G eiwit-gekoppelde receptoren in een actieve conformatie. Haar onderzoek resulteerde in een patent over G_s mimetica, een review en een eerste auteur publicatie in een van de meest invloedrijke chemietijdschriften (*Angew. Chem. Int. Ed.*). Naast het geven van oefeningen en practica, begeleidde ze een Master- en Bachelorproefstudent.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

G eiwit-gekoppelde receptoren (GPCRs) vertegenwoordigen een belangrijke familie membraanreceptoren die een centrale rol spelen in de moderne geneeskunde. Helaas is het bekomen van informatie omtrent de structuur en werking van GPCRs een hele uitdaging vanwege hun intrinsieke dynamiek en hoge instabiliteit wanneer ze uit het celmembraan worden gehaald. Bovendien is het therapeutisch potentieel van GPCRs verhinderd door conformationele heterogeniteit. Dit bemoeilijkt de screening van agonist fragmenten voor het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen, daar de meeste receptoren een basale conformatie zullen aannemen. In de afgelopen jaren werden confobodies (Cbs) ontdekt die GPCRs in hun actieve conformatie kunnen blokkeren, hetgeen onmiddellijk hun nut benadrukt in de zoektocht naar specifieke orthostere GPCR agonist liganden. Hoewel Cbs belangrijke hulpmiddelen zijn voor structurele biologie en onderzoek naar geneesmiddelen, vertoont het gebruik ervan enkele beperkingen zoals de aanzienlijke ontwikkelingskosten, inclusief hun ontdekking en zuivering.

Om de nadelen gekoppeld aan Cbs te omzeilen werd een reeks peptidomimetica ontwikkeld die de β_2 adrenerge (β_2AR) en dopamine 1 receptoren (D1R) in hun actieve conformatie kunnen stabiliseren. De ontwikkelde peptidomimetica vertoonden opmerkelijk een stabiliserend effect gelijkaardig aan Cb80, een bekende Cb van β_2AR . Dankzij deze (gecycliseerde) peptide-analoga van de α_5 helix in het G_s eiwit, werden tijdens screening agonist fragmenten geïdentificeerd voor de onderzochte GPCRs. Deze “proof-of-concept” toont aan dat de ontworpen G_s peptidomimetica als hulpmiddel kunnen gebruikt worden voor het stabiliseren van G_s-gekoppelde GPCRs in hun actieve conformatie. Daarom vormt de fusie ervan met receptoren een veelbelovende strategie voor het standardiseren van ligand screening op alle G_s receptoren. Verschillende strategieën werden uitgetoond om de G_s peptidomimetica covalent te conjugeren aan β_2AR . Ondanks de veelbelovende resultaten verkregen voor de covalente koppeling van de G_s peptidomimetica aan membraangebonden β_2AR , is verder onderzoek vereist voor het standaard gebruik van de conjugaten in geneesmiddelontwikkeling.