



De Onderzoeksgroep
Structurele Biologie Brussel

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

Ivica Odorčić

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

Gezamenlijk doctoraat met KU Leuven

Titel van het proefschrift:

Structural insights into the catalytic mechanism of
 γ -secretase APH-1B isoform

Promotoren:

Prof. dr. Rouslan Efremov (VUB)

Prof. dr. Lucía Chávez-Gutiérrez (KU
Leuven)

De verdediging heeft plaats op

**Woensdag 10 september 2025 om
16.30u**

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

De verdediging is ook te volgen via een
livestream: ...

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Han Remaut (VUB, voorzitter)

Prof. dr. Joost Schymkowitz (KU Leuven,
secretaris)

Prof. dr. Colin Adrain (Queen's University
Belfast, VK)

Dr. Irene Vercellino (Research Center Julich,
DE)

Curriculum vitae

Ivica Odorčić behaalde het diploma van Master in Medicinale Chemie in 2016 aan de Universiteit van Rijeka. Na een kort onderzoeksverblijf dat resulteerde in een gepubliceerd artikel, begon Ivica in 2017 aan zijn doctoraatsopleiding, gefinancierd door het internationale opleidingsprogramma van het VIB, in de laboratoria van Rouslan Efremov (VUB) en Lucía Chávez-Gutiérrez (KU Leuven). Tijdens zijn doctoraat presenteerde Ivica zijn werk op verschillende internationale conferenties en workshops, waarbij hij één prijs won voor de beste posterpresentatie. Zijn onderzoek resulteerde in een artikel als eerste auteur, gepubliceerd in Nature Communications, en droeg bij tot de oprichting van een spin-offbedrijf. Daarnaast begeleidde Ivica een bachelorstudent tijdens een internationaal gefinancierde stage, die de prijs voor de beste presentatie won voor de presentatie van zijn werk.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

De afzetting van amyloïde- β ($A\beta$) peptiden in de hersenen is de eerste stap in een cascade van moleculaire gebeurtenissen die leidt tot de ziekte van Alzheimer. $A\beta$'s worden gegenereerd door sequentiële proteolyse van het amyloïde precursor-eiwit (APP) door de β -secretase- en γ -secretase-complexen (GSEC's). Het aggregatiepotentieel en de toxiciteit van $A\beta$'s, die leiden tot pathogeniteit, worden bepaald door hun lengte, die op zijn beurt wordt bepaald door de efficiëntie van sequentiële proteolyse door GSEC's (processiviteit). Bij mensen vormen twee homologen van de GSEC-subeenheden Presenilin (PSEN1/PSEN2) en anterior pharynx-defective 1 (APH-1A/APH-1B) vier verschillende GSEC-complexen met verschillende processiviteiten.

Tijdens mijn doctoraat heb ik getracht om op structureel en mechanistisch niveau beter te begrijpen hoe sequentiële splitsing van $A\beta$ s plaatsvindt in GSEC's en hoe de APH-1B-subeenheid dit proces moduleert.

In het eerste deel van het doctoraatsproject hebben we een robuust protocol opgesteld om menselijk PSEN1/APH-1B GSEC (GSEC1B genoemd) tot expressie te brengen en te zuiveren, en om het te reconstitueren in lipide-nanodiscs, die lipidenmembranen nabootsen. Vervolgens hebben we de bereiding van cryogene monsters van GSEC1B geoptimaliseerd voor hoge-resolutie cryogene elektronenmicroscopie (cryo-EM).

In het tweede deel hebben we cryo-EM gebruikt om de 3D-structuur te reconstrueren van zowel GSEC1B in de apo-vorm als in complex met het intermediaire $A\beta_{46}$ -substraat. Hieruit bleek dat: (i) drie divergerende APH-1-lussen in de sequentie verschillende conformaties vertonen tussen de homologen; (ii) een van deze APH-1-lussen samen met PSEN1 betrokken is bij structurele herschikkingen die plaatsvinden bij substraatbinding; en (iii) $A\beta_{46}$ aan PSEN1 is gebonden in een conformatie die vergelijkbaar is met die van de volledige substraten. De gedeeltelijk afgewikkelde $A\beta_{46}$ -helix wordt gestabiliseerd door verschillende polaire interacties die functioneel zijn gevalideerd in celassays. Op basis van deze bevindingen hebben we een mechanisme voorgesteld voor sequentiële katalyse van $A\beta$ s door GSEC's en het mechanisme van procesiviteitsmodulatie door de APH-1-subeenheid. Uiteindelijk kan dit onderzoek bijdragen aan de verdere ontwikkeling van GSEC-remmers voor de behandeling van kanker en GSEC-modulatoren voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.