

De Onderzoeksgroep
Structurele Biologie Brussel

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

Ella Martin

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

Titel van het proefschrift:

**The Presynaptic Phosphoinositide Phosphatase Synaptojanin 1:
From Structural Insights to Therapeutic Targeting**

Promotor:

Prof. dr. ir. Wim Versées (VUB)

De verdediging heeft plaats op

Maandag 3 november 2025 om 16u

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

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Damya Laoui (VUB, voorzitter)
Prof. dr. Ulrich Hennecke (VUB)
Prof. dr. Anastassia Vorobieva (VUB)
Prof. dr. Shehab Ismail (KU Leuven)
Prof. dr. Elisa Greggio (University of Padova, IT)

Curriculum vitae

Ella Martin behaalde in 2018 een masterdiploma in Biochemie en Moleculaire en Cellulaire Biologie aan de Université Libre de Bruxelles. Na haar masterproef over het bacteriële eiwit Rel startte ze een doctoraat als FWO-aspirant, waarin ze enzymologie, bio-informatica en structurele biologie combineerde om het menselijke eiwit Synaptojanin1 te bestuderen. Tijdens haar doctoraat, publiceerde ze vijf artikels in internationale tijdschriften (waarvan twee als eerste auteur), presenteerde ze haar werk op diverse conferenties en workshops, won ze een prijs voor beste posterpresentatie en begeleidde ze drie masterstudenten.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Synaptojanin 1 (Synj1) is een lipide-fosfatase met dubbele enzymatische activiteit die verrijkt is aan zenuwuiteinden, waar het specifiek inwerkt op signaalvetzuren genaamd fosfoinositiden of PIPs. Het enzym bevat twee katalytische domeinen: een Sac1-domein, dat voornamelijk PI(3)P en PI(4)P defosforyleert, en een 5-fosfatase-domein, dat PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃ defosforyleert op de 5-positie van de inositolring. Synj1 is eerder in verband gebracht met het ontstaan van ziekten zoals de ziekte van Parkinson, het syndroom van Down en de ziekte van Alzheimer, en is voorgesteld als een veelbelovend medicijndoelwit voor laatstgenoemde aandoening. Daarnaast werd het 5-fosfatase-domein geïdentificeerd als een aangrijpingspunt voor de behandeling van TBC1D24-gerelateerde vormen van epilepsie. Inzicht in ziektemechanismen op atomaire schaal en de ontwikkeling van krachtige en specifieke Synj1-remmers zijn echter lange tijd belemmerd door het ontbreken van structurele informatie en gedetailleerde biofysische en kinetische studies.

In dit doctoraatsproefschrift beschrijven we de kristalstructuur van zowel de apo-vorm als de diC8-PI(3,4,5)P₃-gebonden vorm van het 5-fosfatase-domein van Synj1, evenals een analyse van de bijdrage van de verschillende inositolfosfaatgroepen aan de katalyse. Deze gegevens bieden belangrijke nieuwe inzichten in het katalytisch mechanisme van Synj1. We analyseren ook het effect van drie homozygote patiëntmutaties in het 5-fosfatase-domein (p.Y793C, p.R800C en p.Y849C) op de enzymactiviteit, wat het onderliggende moleculaire mechanisme van Synj1-geassocieerde ziekten onthult en het mogelijk maakt een therapeutisch venster te definiëren om Synj1 gericht te targetten.

In een tweede deel van het proefschrift presenteren we de resultaten van een gecombineerde experimentele en virtuele screeningbenadering om nieuwe remmers van de 5-fosfataseactiviteit van Synj1 te identificeren. Het werkingsmechanisme van deze remmers en hun specificiteit voor Synj1 werden onderzocht, wat heeft geleid tot de identificatie van de eerste krachtige en selectieve remmer van de Synj1 5-fosfataseactiviteit, met potentiële therapeutische toepassingen voor de ziekte van Alzheimer en TBC1D24-geassocieerde epilepsie.

Tot slot presenteren we een gedetailleerde karakterisering van de twee katalytische activiteiten van Synj1 in de context van het volledige eiwit, evenals de eerste (lage-resolutie) cryo-EM-modellen van het volledige Synj1-eiwit, zowel in afwezigheid als aanwezigheid van een pro-macroboddy.

Samenvattend biedt dit werk nieuwe inzichten in het werkingsmechanisme van Synj1 door middel van structurele en enzymatische analyses, en opent het een potentiële nieuwe therapeutische route voor de ziekte van Alzheimer en TBC1D24-gerelateerde epilepsie via remming van de 5-fosfataseactiviteit van Synj1.