

De Onderzoeksgroep

Structural Biology Brussels

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

Margot Van Nerom

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

Titel van het proefschrift:

**Nucleation of polymorphs and pathological droplets
formed through liquid-liquid phase separation
in the context of neurodegenerative disease**

Promotoren:

Prof. dr. Dominique Maes
Prof. dr. Peter Tompa

De verdediging heeft plaats op

Vrijdag 30 augustus 2024 om 16u00
in promotiezaal D.2.01

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Eveline Peeters (VUB, voorzitter)
Prof. dr. Joris Messens (VUB, secretaris)
Prof. dr. ir. Heidi Ottevaere (VUB)
Prof. dr. Peter Vekilov (University of Houston, VS)
Prof. dr. Ludo Van Den Bosch (KU Leuven)

Curriculum vitae

Margot Van Nerom behaalde een Master in Bio-ingenieurswetenschappen: Cel- en Genbiotechnologie: Moleculaire Biotechnologie aan de Vrije Universiteit Brussel. In 2020 begon ze aan een multidisciplinair doctoraat in de onderzoeksgroep Structurele Biologie Brussel, ondersteund door een "strategic research program." Haar onderzoek combineert moleculaire biologie met fotonica en microfluidica. Tijdens haar doctoraat heeft Margot geassisteerd in het lesgeven van een mastercursus en heeft ze haar onderzoek gepresenteerd op internationale conferenties zoals de prestigieuze "European Molecular Biology Organization" (EMBO) conferentie "RNA meets protein decay."

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Een cel is samengesteld uit microscopische organellen omgeven door lipide membranen. De recente ontdekking van membraanloze organellen heeft deze kijk op de celbiologie gerevolutioneerd. Deze membraanloze organellen zijn condensaten die ontstaan door vloeistof-vloeistof fasescheiding (LLPS). Zij spelen een cruciale rol in genregulatie, transport, de stressrespons en andere cellulaire processen. Een voorbeeld hiervan zijn de stressgranulen, die zich reversibel vormen in eukaryotische cellen als reactie op stress. Zij beschermen het vrij RNA tegen verstrengeling en bestaan uit een netwerk van RNA en RNA-bindende eiwitten, zoals het "Ras GTPase-activating protein-binding protein 1" (G3BP1).

Het primaire genetische defect geassocieerd met familiale amyotrofe laterale sclerose (ALS) wordt veroorzaakt door de uitbreiding van een hexanucleotide-herhaling in het C9orf72 gen. Dit resulteert in de vorming van toxische arginine-rijke dipeptidereksen (RDPR) die stressgranulen ontregelen.

Dit proefschrift bestudeert eerst de connectie tussen G3BP1 en RDPRs. We tonen aan dat RDPRs sterk binden aan G3BP1 en bijgevolg dit eiwit laten schakelen tussen een inactieve en een actieve LLPS-toestand. Het onderzoek toont ook aan dat het schakelen voornamelijk door één domein wordt bepaald, namelijk het "intrinsically disordered region 1" domein (IDR1). Deze nieuwe inzichten in het RDPR mechanisme kunnen bijdragen tot nieuwe therapeutische doelwitten in neurodegeneratieve ziekten.

Bovendien introduceert dit onderzoek nieuwe technieken in het LLPS onderzoek, zoals fotonische en microscopische detectie in microfluidische platformen. Voorafgaand aan hun toepassing in LLPS-studies, werd een uitgebreide studie naar de nucleatie van kristalpolymorfen uitgevoerd in een microfluidisch kanaal. Hieruit bleek dat het mengprotocol in een microfluidisch kanaal de nucleatie beïnvloedt. Tot slot werden de ontworpen microfluidische en fotonische technieken toegepast op LLPS-studies, waarbij hun potentieel in het LLPS-veld werd aangetoond.