

De Onderzoeksgroep
Organische Chemie

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

Jolien Bertouille

ter behaling van de graad van Doctor in de wetenschappen

Titel van het proefschrift:

**Exploiting non-covalent interactions in peptide assemblies
for controlled-drug delivery**

Promotoren:

Prof. Dr. Steven Ballet

Prof. Dr. Ulrich Hennecke

Prof. Dr. Charlotte Martin

De verdediging heeft plaats op

Maandag 31 maart 2025 om 17 u

VUB Main campus, Pleinlaan 2, Elsene
auditorium I.2.02

Samenstelling van de jury

Prof. Dr. Mercedes Alonso Giner (VUB,
voorzitter)

Prof. Dr. Niko Van den Brande (VUB,
secretaris)

Prof. Dr. Ehud Gazit (Tel Aviv University, IL)

Prof. Dr. Pol Besenius (Johannes Gutenberg-
Universität Mainz, DE)

Curriculum vitae

Jolien Bertouille behaalde haar masterdiploma in de Chemie aan de Vrije Universiteit Brussel in 2020. Nadat ze afgestudeerd was, begon ze een doctoraat bij de Onderzoeksgroep Organische Chemie aan de VUB en ontving ze een beurs voor strategische basisonderzoek van het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen. Tijdens haar doctoraat was ze mede-auteur van vijf publicaties in peer-reviewed tijdschriften (waarvan twee als eerste auteur). Ze bracht haar werk onder de aandacht via zes posterpresentaties en een lezing op (inter)nationale conferenties. Jolien begeleidde vijf masterstudenten, drie stagiairs en één bachelorstudent, naast het assisteren van practica.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

In de Onderzoeksgroep Organische Chemie aan de Vrije Universiteit Brussel wordt reeds meer dan 10 jaar onderzoek gedaan naar peptide-gebaseerde hydrogels. Dit zijn biomaterialen die compatibel zijn met menselijke weefsels, waardoor ze in aanmerking komen voor medische toepassingen zoals wondgenezing, weefselaanmaak en gecontroleerde medicijnafgifte. De hydrogelator met sequentie H-FQFQFK-NH₂, kon in voorgaande studies succesvol worden geformuleerd met morfine en andere pijnstillende medicatie, waarbij *in vivo* testen langdurige afgifte vertoonden gedurende vier dagen. Tijdens deze thesis werd de zelf-assemblage en gelering van de peptiden allereerst bestudeerd met hogesnelheids-atomaire krachtmicroscopie (AFM), wat resulteerde in nieuwe inzichten in het supramoleculair fibrillatieproces. Vervolgens werd het potentieel van zijketendiversificatie onderzocht om de sterkte en stabiliteit van de gel te verbeteren, met het doel om de medicijnafgifte verder te vertragen. Specifieke aandacht ging naar de hydrofobe zijketens en hun betrokkenheid in aromatische interacties. De flexibiliteit van de aromatische zijketens werd geanalyseerd door middel van moleculaire-dynamica simulaties en flankerende experimentele data. Verminderde aromatische flexibiliteit door het gebruik van het onnatuurlijk aminozuur fenylglycine in plaats van fenylalanine, leidde tot een verhoogde stabiliteit van de aggregaten. Aromatische interacties werden tevens beïnvloed met behulp van substituties op de fenylalanine zijketen. De verkregen hydrogelators resulteerden in diverse vezelmorfologieën die konden worden opgedeeld in drie subtypen. Daarnaast werden correlaties tussen het type netwerk en de eigenschappen van de gel voorgesteld. De zijketenmodificaties leverden hydrogels op met significant verbeterde gelsterkte en erosie-stabiliteit. Verdergaand op deze studie, werd de impact van halogenering op de aromatische interacties en gelering onderzocht. Parallel aan chemische *in silico* berekeningen, werd een reeks gehalogeneerde peptiden gesynthetiseerd en mechanisch gekarakteriseerd. De interactie-energieën namen toe met toenemende omvang van de halogenen, wat tevens resulteerde in sterkere gels. Tot slot werd de hydrogel gemodificeerd met het oog op de creatie van fluorescente materialen. Hiervoor werden nieuwe naphthalimide-gebaseerde aminozuren gesynthetiseerd en geïntegreerd in de peptiden. Dit leidde tot gels met aggregatie-versterkte emissie. Deze sequenties breiden het toepassingsgebied van hydrogels in de biomedische sector verder uit. In conclusie werden nieuwe fundamentele inzichten in het peptide fibrillatieproces bekomen en meer dan 30 nieuwe hydrogels werden voorgesteld met versterkte niet-covalente interacties en verbeterde materiaaleigenschappen.