



## THESIS / THÈSE

### MASTER IN CHEMISTRY PROFESSIONAL FOCUS

#### Study of the structure and inhibition of Mycobacterium avium phosphoserine phosphatase

Callaerts, Nephtali

*Award date:*  
2019

*Awarding institution:*  
University of Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

**UNIVERSITE DE NAMUR**  
**Faculté des Sciences**  
Secrétariat du Département de Chimie  
Rue de Bruxelles 61 – 5000 NAMUR  
Téléphone : +32(0)81 72.54.44 – Téléfax : +32(0)81 72.54.40  
E-mail : enseignement.chimie@unamur.be - www.unamur.be/sciences

## **Etude de la structure et de l'inhibition de la phosphosérine phosphatase de *Mycobacterium avium***

CALLAERTS Nephtali

### Résumé

La tuberculose est actuellement l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. En effet, *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), l'agent pathogène responsable de cette maladie, est capable de facilement se propager via les gouttelettes de salive en suspension dans l'air. En outre, cette mycobactérie présente une résistance croissante aux médicaments actuels. Il est de ce fait primordial de développer de nouvelles cibles thérapeutiques afin de concevoir une nouvelle génération de médicaments contre *M.tb*.

De nombreuses expériences au sein de notre groupe de recherche se sont centrées sur la phosphosérine phosphatase de *M.tb* (SerB2) comme nouvelle cible thérapeutique intéressante, et ce pour trois raisons principales. Premièrement, l'enzyme est vitale pour la survie du pathogène : son inhibition entrave la voie métabolique de la L-sérine menant à la mort bactérienne. De plus, SerB2 possède un effet pathogène intrinsèque facilitant l'infection. Enfin, la séquence primaire de la phosphosérine phosphatase est conservée parmi de nombreux pathogènes. L'étude de son inhibition pourrait ainsi mener à un médicament utilisé comme panacée, principalement contre la tuberculose.

Suite au criblage de la chimiothèque NAMEDIC, nos recherches ont mené à la découverte de certains inhibiteurs très efficaces. Cependant, le mécanisme d'action de ces inhibiteurs reste nébuleux car la structure cristallographique de SerB2 n'a jamais été obtenue à ce jour. L'objectif principal de ce projet de recherche correspond à l'étude du plus proche homologue de SerB2 (83,5% d'identité) qui peut être cristallisé : la phosphosérine phosphatase de *Mycobacterium avium* (SerB). En effet, cette enzyme peut à priori être surexprimée et cristallisée après purification optimisée. Les résultats obtenus indiquent que les inhibiteurs de SerB2 restent efficaces contre SerB et gardent une cinétique enzymatique similaire. En outre, des tests de co-cristallisation de SerB avec ces inhibiteurs et certains acides aminés ont été réalisés et de nouvelles structures expérimentales de SerB complexé avec divers ligands ont été obtenues. Les interactions entre enzyme et ligands sont étudiées afin de fournir davantage d'informations concernant la structure et l'inhibition de SerB2.

Mémoire de master en Sciences Chimiques (Orientation Chimie du Vivant et des Nanomatériaux) :  
Finalité Spécialisée

Janvier 2019

**Promoteur:** Prof. J. Wouters  
**Encadrante:** M. Haufroid

**UNIVERSITE DE NAMUR**  
**Faculté des Sciences**  
Secrétariat du Département de Chimie  
Rue de Bruxelles 61 – 5000 NAMUR  
Téléphone : +32(0)81 72.54.44 – Téléfax : +32(0)81 72.54.40  
E-mail : enseignement.chimie@unamur.be - www.unamur.be/sciences

## **Study of the structure and inhibition of *Mycobacterium avium* phosphoserine phosphatase**

CALLAERTS Nephtali

### Summary

Tuberculosis remains currently one of the top ten causes of death worldwide. As a matter of fact, *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), which is the pathogen responsible for this disease, spreads easily and quickly through saliva droplets in air. Moreover, this bacterium is becoming more and more multidrug-resistant. Hence, new therapeutic targets need to be found in order to design new efficient drugs against *M.tb*.

Multiple previous experiments in our research group focus on *M.tb* phosphoserine phosphatase (SerB2) as new perfect therapeutic target, for three main reasons. Firstly, the enzyme is vital for the pathogen: SerB2 inhibition stops the biosynthetic pathway of L-serine and leads to bacterial death. In addition, SerB2 possesses an intrinsic pathogenic effect and expedites the infection. Finally, the primary sequence of phosphoserine phosphatase is highly conserved among pathogens. The study of its inhibition could therefore lead to the design of a drug, used as *panacea*, especially against tuberculosis.

As a result of our research, some efficient inhibitors have been discovered, thanks to the screening of NAMEDIC's chemo-library. However, the precise mechanism of action of the aforementioned inhibitors remains unclear because the crystallographic structure of SerB2 was never obtained. The main goal of this research project is the study of the closest counterpart of SerB2 (83.7% of identity) that can be crystallized: the *Mycobacterium avium* phosphoserine phosphatase (SerB). Indeed, this enzyme can be overexpressed, and crystallized after an optimized purification. Our results show that SerB2 inhibitors follow similar enzymatic kinetics and remain effective against SerB. In addition, some crystallographic assays of SerB complexed with the inhibitors and some amino acids have led to new experimental structures of SerB complexed with selected ligands. Interactions between the enzyme and these compounds are studied to provide more information about the structure and the inhibition of SerB2.

Master's thesis in Chemical Sciences (Field of Life Chemistry and Nanomaterials):  
Specialized Orientation

January 2019

**Supervisor:** Prof. J. Wouters  
**Tutor:** M. Haufroid