

VU Research Portal

Regulation of neurotransmitter release by C-domain Ca²-sensors

Bourgeois-Jaarsma, Q.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bourgeois-Jaarsma, Q. (2020). Regulation of neurotransmitter release by C-domain Ca²-sensors. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Abstract

Dit proefschrift richt zich op twee verschillende aspecten van presynaptische mechanismen die verband houden met de regulatie van neurotransmissie. Enerzijds behandelt het presynaptische Ca²⁺ signalering en anderzijds verschillende Ca²⁺ + senserende eiwitten, bekend als C2-domeineiwitten. Al met al is het algemene doel om nieuw inzicht te verschaffen in de presynaptische mechanismen die de afgifte van neurotransmitters reguleren, van de regulatie van het genereren van Ca²⁺ + -gebeurtenissen tot de controle van synaptische vesikelfusie door verschillende Ca²⁺ + -sensoren. Het algemene doel was om de rol van verschillende Ca²⁺ + -sensoren bij opgewekte en spontane afgifte van neurotransmitters en hun implicatie in synaptische plasticiteit op te helderen.

Het eerste deel van dit proefschrift behandelt de rol van presynaptische snelle Ca²⁺ + -transiënten en globale [Ca²⁺ +] i stijgingen in rustende neuronen. Er is een algoritme ontwikkeld om nauwkeurig en automatisch snelle Ca²⁺ + -gebeurtenissen te identificeren die zich voordoen in kleine cellulaire compartimenten, zoals het presynaptische element. Er werden twee hoofdklassen van Ca²⁺ + -gebeurtenissen gedefinieerd: spontane Ca²⁺ + -verhogingen (SCE's) die alle soorten Ca²⁺ + -gebeurtenissen omvatten die onder rustomstandigheden werden gedetecteerd, en een subklasse van SCE's die spontane Ca²⁺ + -transiënten (SCT's) worden genoemd, te onderscheiden door hun enkele piek en snelle kinetiek. Eerder bewijs gaf aan dat spontane afgifte wordt beïnvloed door blokkade van spanningsafhankelijke Ca²⁺ + -kanalen, maar ook gecorreleerd met Ca²⁺ + -signalen afkomstig van intracellulaire opslag, afhankelijk van het neuronale type. Met behulp van verschillende beeldvormingsmethoden hebben we de regulatie van mEPSCs door extracellulaire en intracellulaire [Ca²⁺ +] bestudeerd. We vonden geen sterk bewijs voor een nauwe koppeling van stochastische Ca²⁺ + verhogingen aan mEPSCs in dit neuronale preparaat, wat suggereert dat spontane neurotransmitterafgiftegebeurtenissen worden bepaald door globale [Ca²⁺ +] i-niveaus of, als alternatief, zijn gekoppeld aan langzame spontane Ca²⁺ + verhogingen.

Het tweede deel geeft inzicht in de functionele betrokkenheid van verschillende Ca²⁺ + -sensoren en C2-domeineiwitten. We concentreerden ons op het fenotypische effect van Doc2b Ca²⁺ + -bindingsplaatsmutaties op spontane en opgewekte afgifte van neurotransmitters in primaire culturen van hippocampale neuronen. We onthulden een mogelijke functie voor het eiwit in korte-termijn plasticiteitsafgifte tijdens en na hoogfrequente stimulatie en verzoenden tegenstrijdige gegevens over het effect ervan op spontane afgifte. Vervolgens hebben we onze studie over spontane afgifte uitgebreid, met als doel aanvullende C2-domeineiwitten op te helderen die verantwoordelijk zijn voor de resterende spontane afgifte in afwezigheid van de belangrijkste sensoren Doc2a / b. Met behulp van transgene muisstrategie ontdekten we dat Doc2c en Synaptotagmin-7 mEPSC's niet reguleren, terwijl een mogelijk effect voor Rabphilin3A verscheen in glutamaterge spontane afgifte, specifiek in netwerkculturen van hippocampale neuronen.