

# VU Research Portal

## The Function of Neurobeachin in the Central Nervous System

Lauks, J.

2013

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

### **citation for published version (APA)**

Lauks, J. (2013). *The Function of Neurobeachin in the Central Nervous System*.

### **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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

---

## Samenvatting

---

### De functie van Neurobeachin in het centrale zenuwstelsel

De geur van pas gemaaid gras, de herinnering aan een mooie melodie, de pijn van een rotte kies. Dit zijn allen ervaringen die mogelijk zijn gemaakt door 1,4 kg weefsel dat zich bevindt in ons hoofd, namelijk het brein.

Het brein is opgebouwd uit een enorme hoeveelheid zenuwcellen (neuronen) die met elkaar communiceren door middel van speciale contactpunten genaamd synapsen. In deze synapsen worden chemische stofjes (neurotransmitters) van het ene neuron naar het andere neuron overgedragen waar ze op een speciale plek (de post synaps) worden ontvangen door receptoren. Dit proces is sterk gereguleerd en kan worden verstoord door een groot aantal abnormaliteiten, bv een gebrekkige aanmaak van neurotransmitters, een niet goed functionerende receptor, een te geringe hoeveelheid receptoren aan de post synaptische kant enz.

Neurotransmitter receptoren leggen een flinke weg af door de verschillende cel compartimenten (organellen) voordat ze het oppervlak van de cel bereiken waar ze worden verankerd in de plasma membraan. Nadat receptoren zijn samengesteld in het endoplasmatisch reticulum, komen zij terecht in het Golgi apparaat waar ze uitgebreid worden gemodificeerd. In het trans-Golgi netwerk, wat een uniek compartiment is aan het uiteinde van het Golgi, worden ze verpakt in membraan structuren die vervolgens worden getransporteerd naar een specifieke regio in de plasma membraan.

Het hoofdonderwerp van dit proefschrift is een eiwit met de naam Neurobeachin (Nbea) dat betrokken is bij het afleveren van receptoren aan de post synaptische kant. Het is een erg groot eiwit (327 kDa) wat in grote getale voorkomt in het brein waarvan wetenschappelijke studies hebben laten zien dat het bindt aan een enzym (proteïne kinase A, PKA) dat een belangrijke rol vervult in cel signalering. Muizen die geen Nbea hebben overlijden kort na de geboorte doordat de ademhaling niet op gang komt. Elektrofysiologische studies onthulden complete afwezigheid van de opgewekte vrijgave

van neurotransmitters, daar waar de neuronen contact maken met spiervezels, terwijl de spontane neurotransmitter vrijgave nog intact was.

In dit proefschrift proberen we de functie van Nbea in het centrale zenuwstelsel verder op te helderen. Nbea bevindt zich in het somatisch cytoplasma en dendrieten. In het soma concentreert het zich in de buurt van het ERGIC (intermediair compartiment tussen ER en Golgi) waar het met name co lokaliseert met het eiwit Vti1A dat ook associeert met het Golgi complex. Nbeas lokalisatie suggereert een betrokkenheid in het neuronale post-Golgi verkeer waar het zou kunnen zorgen voor de rekrutering van protene kinase A naar discrete intracellulaire locaties.

In overeenstemming met dit laten we zien dat neuronen zonder Nbea minder receptoren op de plasma membraan hebben wat leidt tot een sterk verlaagde synaptische respons. Terwijl de receptoren de synaps niet bereiken (sommigen accumuleren in the secretoire route) is de expressie aan het oppervlak van andere membraan eiwitten, de synaps formatie en het presynaptische functioneren niet verstoord.

Tot dusver zijn er maar een paar bindingspartners van Nbea gevonden en het exacte mechanisme van hun functioneren is tot op heden onduidelijk. Massa spectrometry is gebruikt voor het identificeren van SAP102, een eiwit dat betrokken zou zijn bij het geleiden van ionotropic glutamate AMPA- en NMDA-type receptoren tijdens de synaptogenese, als nieuwe bindingspartner van Nbea in muis brein. Experimenten in heterologe cellen bevestigen deze interactie en laten zien dat SAP102 bindt aan het C-terminale deel van Nbea dat bestaat uit de DUF, PH, BEACH en WD40 domeinen. De introductie van een mutatie in het PH domein van Nbea, met als gevolg dat het PH domein niet meer bindt aan het BEACH domein, verhindert deze binding en vormt zo een goed startpunt om de Nbea-SAP102 functie in het CNS nader te onderzoeken.

Dit alles in acht genomen is het aannemelijk dat Nbea een dubbele rol speelt in de secretoire route. Als eerste op ER exit niveau waar het betrokken lijkt bij het kwaliteit controle mechanisme dat er voor zorgt dat alleen correct gevormde mutimere eiwit-complexen het ER verlaten. Verder onderzoek is nodig om vast te stellen of Nbeas binding met SAP102 belangrijk is in dit proces. Als tweede suggereren onze resultaten dat Nbea ook een functie vervult in een later stadium van de secretoire route, namelijk in het transport van de receptoren van het Golgi naar de plasma membraan. Echter de locatie waar en het exacte mechanisme zullen nog moet worden vastgesteld.