

Samenvatting

De gedachten en het gedrag van de mens komen tot stand door communicatie tussen de cellen van onze hersenen. Binnen iedere cel bevindt zich een wereld waar dingen worden gemaakt, verpakt, getransporteerd, en geleverd waar ze op dat moment nodig zijn. In tegenstelling tot de meeste andere cellen, is een neuron gebouwd om een heel leven lang mee te gaan, en daardoor, kan het belang van elk onderdeel van het neuron in de loop der tijd variëren. Het werk dat is gepresenteerd in dit proefschrift beschrijft de manier waarop de liprin- α familie van eiwitten, in het bijzonder liprin- α 1 en liprin- α 2, bijdragen aan de neuronale ontwikkeling en de uiteindelijke synaps functie in de hippocampus. We zijn begonnen met te onderzoeken waar de liprin- α familie (liprin- α 1, α 2, α 3, en α 4) tot expressie komt in het brein. Ondanks dat liprin- α 2 in hoge mate tot expressie wordt gebracht in hippocampale neuronen, hebben wij erg weinig liprin- α 1 in het brein gevonden, terwijl het de meest voorkomende liprin- α is in de rest van het lichaam. Vervolgens hebben wij onderzocht wat het belang is van liprin- α 2 als onderdeel van de LAR signalerings route, die noodzakelijk is voor axonale ontwikkeling van nog niet volgroeide hippocampale neuronen. Wij ontdekten dat LAR via liprin- α 2 werkt om axonale groei te controleren en axonale vertakkingen reguleert via een liprin- α 2-onafhankelijk route. Wij beschrijven een nieuwe verbinding tussen LAR en het actine cytoskelet via cortactine en suggereren dat liprin- α 2 LAR verbindt met microtubuli door een interactie aan te gaan met p140Cap en EB3. Na de groei van het axon begint een neuron aan de ontwikkeling van de dendritische boom. Hier onthullen we het mechanisme waarbij liprin- α 1 wordt afgebroken door CaMKII en het proteasoom, wat de lage expressie in het zenuwstelsel verklaart. Bovendien is de afbraak van liprin- α 1 nodig voor de juiste ontwikkeling van een dendriet, omdat de introductie van een stabiele vorm van liprin- α 1 leidt tot verkeerde LAR verdeling, aangetaste dendriet groei, abnormale vorm van de dendritische boom en een verlaagde synaps dichtheid. Tot slot hebben we onderzocht waarin liprin- α 1 en liprin- α 2 een differentieel effect hebben op de presynaptische functie in volgroeide neuronen. We vonden dat hoewel liprin- α 2 essentieel is voor efficiënte synaps transmissie, liprin- α 1 nadelig is. Dit lijkt te komen door de tegenstrijdigheid in eiwit binding tussen de twee liprin- α s en benadrukt het feit dat liprin- α eiwitten niet functioneel in overvloed aanwezig zijn in zoogdier neuronen. Deze experimenten vormen een aanzienlijke stap in het begrijpen van de liprin- α functie in de hersenen, en vormen een basis voor toekomstige studies over liprin- α en de neuronale ontwikkeling en synaps functies in het algemeen.