



APPENDIX B

NEDERLANDSE SAMENVATTING



DYNAMIEK VAN DE GROEI CONUS EN BLAASJES TRANSPORT IN GEKWEekte NEURONEN TIJDENS DE ONTWIKKELING.

Samenvatting

De ontwikkeling van de hersenen van gewervelden zoals de mens doorloopt verschillende stadia, waarbij cellen zich vermenigvuldigen, specialiseren en aanpassen aan hun omgeving. Cellen beginnen met delen waarna een gedeelte zich specialiseren in bijvoorbeeld zenuwcellen, terwijl andere cellen zich specialiseren tot astrocyten en ondersteuning bieden voor de zenuwcellen. Tijdens de ontwikkeling van de hersenen doorlopen de hersencellen verschillende stadia. Deze stadia zijn nauwkeurig bestudeerd door cellen uit embryonaal weefsel te isoleren en te kweken. Hieruit bleek dat de hersencellen 5 specifieke stadia doorlopen: eerst ontstaan er plooien in het membraan. Deze plooien worden lamellopodia genoemd. In het volgende stadium groeien verschillende processen vanuit het cellichaam (de neurieten).

Zenuwcellen hebben een speciale compartimentalisatie: een zenuwcel heeft meerdere neurieten die opgedeeld kunnen worden in twee groepen: neurieten die signalen ontvangen (de dendrieten) en een neuriet die signalen verzendt (het axon). Een zenuwcel heeft meerdere dendrieten, maar slechts een axon. Tijdens het volgende stadium zal het axon snel uitgroeien op zoek naar andere zenuwcellen. Dit uitgroeien wordt gereguleerd door verschillende sensoren op het oppervlak van een speciaal compartiment aan het uiteinde van het axon (de groei-conus). Dit handvormige compartiment tast de omgeving af op zoek naar signalen die aangeven welke kant het axon op moet.

Nadat het axon uitgroeid is, gaan de dendrieten uitgroeien. De dendrieten leggen veel kortere afstanden af maar zijn vaak meer vertakt vergeleken met het axon. Het volgende en laatste stadium van de ontwikkeling is het vormen van contacten tussen axonen en dendrieten, de zogenaamde synapsen. Dit zijn de punten waarop signalen van de ene zenuwcel overgedragen worden aan de volgende zenuwcel enzovoort. Deze synapsen zijn belangrijk voor het functioneren van de hersenen en spelen een belangrijke rol in het verwerken van informatie en leren en geheugen. Synapsen worden gevormd door twee compartimenten die gescheiden worden door een kleine ruimte. Aan de ene zijde is de presynaps, die zich bevindt op het axon, en aan de andere kant zit de postsynaps op de dendriet. Signaaloverdracht vindt plaats doordat speciale blaasjes (synaptische vesicles) fuseren met de presynaptische membraan en hun lading van signaalstoffen (neurotransmitter) afgeven als de presynaps een elektrische puls ontvangt. Deze signaalstoffen binden aan receptoren op de postsynaptische membraan en wekken daar een elektrische puls op. Deze puls gaat naar het cellichaam en kan dan doorgegeven worden via het axon naar de volgende cel.

Naast de synaptische vesicles bestaat er nog een tweede groep blaasjes die kunnen fuseren met het membraan en stoffen uitscheiden. Deze blaasjes bevatten kleine



eiwitten in een compacte matrix en laten onder een electronenmicroscop een donkere kern zien en worden daarom dense core vesicles genoemd. Deze blaasjes zijn belangrijk voor de vorming van synapsen: de eiwitten die ze bevatten stimuleren het vormen van de synaptische elementen (pre- en postsynaps). Verder spelen ze ook een rol in het stabiliseren van de synaptische contacten.

In dit proefschrift wordt de rol van deze twee type blaasjes bekeken op de ontwikkeling van de zenuwcellen. Met behulp van speciale muizen die specifieke genen missen die essentieel zijn voor het fuseren van synaptische blaasjes met de membraan, is het mogelijk om de rol van deze blaasjes in de beginstadia van de ontwikkeling van de zenuwcel te ontrafelen. Door de eiwitten die zich in de dense core vesicles bevinden te voorzien van een fluorescent label kan de dynamiek van deze blaasjes bestudeerd worden: zowel het transport door de neurieten als het fuseren met de membraan. Verder wordt hier ook nog een techniek beschreven om dit transport op een geautomatiseerde wijze te analyseren. Ook worden twee technieken beschreven die helpen om het proces van fuseren van blaasjes met het membraan te bestuderen. De ene techniek staat het toe om het fuseren van blaasjes te observeren zonder het toepassen van fluorescente labels. De andere techniek staat het toe om de benodigheden voor vesicle fusie met behulp van licht nauwkeurig te manipuleren.

