



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

The discovery of GluA3-dependent synaptic plasticity

Renner, M.C.

Publication date

2016

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Renner, M. C. (2016). *The discovery of GluA3-dependent synaptic plasticity*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam]. Uitgeverij BOXPress.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

SAMENVATTING

De meeste excitatoire neuronen in ons brein produceren drie verschillende onderdelen van een AMPA-receptor: GluA1, GluA2 en GluA3. Terwijl GluA1 en GluA2 uitgebreid bestudeerd zijn in de afgelopen 25 jaar, bleef GluA3 vooral onderbelicht, en bij de start van mijn promotie was er bijzonder weinig bekend over GluA3.

In dit proefschrift beschrijf ik “de ontdekking van GluA3-afhankelijke synaptische plasticiteit”.

Ik heb gevonden dat een emotionele gebeurtenis leidt tot een massale versterking van synapsen in de hippocampus door de activatie van GluA3. Bovendien is GluA3 in het cerebellum zelfs cruciaal voor het leren van motorische bewegingen. En, tenslotte, beschrijf ik hoe een muis zonder GluA3 resistent is tegen Alzheimer-gerelateerde symptomen.

In **Hoofdstuk 1** geef ik een overzicht van de basis van synaptische plasticiteit en hoe deze zich verhoudt tot leren en geheugen. Ik geef een korte beschrijving van de hersengebieden die in dit proefschrift bestudeerd worden, te weten, de hippocampus en het cerebellum. Ik besluit dit hoofdstuk met een beschrijving van de neurologische symptomen van de ziekte van Alzheimer en de bekende effecten van amyloïde β op glutamaat receptoren.

In **Hoofdstuk 2** trachten we het historisch onderbelichte onderdeel van de AMPA receptor, GluA3, bekendheid te geven. Piramidale cellen in CA1 van de hippocampus hebben voornamelijk twee typen AMPA receptoren: heteromeren die bestaan uit GluA1 en GluA2, en heteromeren die zijn opgebouwd uit GluA3 en GluA2. Daar waar jaren uitgebreid onderzoek de voornaamste rol van receptoren met GluA1 heeft aangetoond in LTP en geheugenvorming, zijn de receptoren met GluA3 grotendeels over het hoofd gezien, met alle waarschijnlijkheid omdat deze processen in afwezigheid van GluA3 onveranderd bleken. In dit hoofdstuk laten we zien dat receptoren met GluA3 onder normale omstandigheden niet actief zijn en weinig bijdragen aan synaptische activiteit. Echter, wij vinden dat na een beangstigende ervaring de functionaliteit van GluA3 wordt hersteld doordat de hoeveelheid cAMP binnenin de cel stijgt, onder andere als gevolg van het vrijkomen van adrenaline. Dit functieherstel van GluA3 leidt tot een massale, tijdelijke

versterking van synapsen, waarvoor geen verplaatsing van receptoren nodig is, maar louter veranderingen in de geleidingseigenschappen van deze kanalen.

Hoofdstuk 3 verkent wat de rol is van receptoren met GluA1 en receptoren met GluA3 in LTP en procedureel geheugen in het cerebellum. In dit hoofdstuk laten we zien dat bij de verbindingen van parallelle vezels naar synapsen van Purkinje cellen, LTP niet afhankelijk is van GluA1, maar van receptoren die GluA3 bevatten. Bij deze vorm van LTP worden veranderingen in de geleidingseigenschappen van kanalen gemedieerd door een stijging van cAMP en een daaropvolgende activatie van Epac2. Daarnaast is GluA3 noodzakelijk om de vestibulo-oculaire reflex aan te passen, wat suggereert dat GluA3-plasticiteit in Purkinje cellen essentieel is voor motorisch leren.

In **Hoofdstuk 4** keren we terug naar de hippocampus om te bestuderen wat de implicaties zijn van het AMPA receptor onderdeel GluA3 in de ziekte van Alzheimer. Experimenten in muismodellen van AD hebben laten zien dat oplosbare oligomeren van A β synapsen verzwakken, synapsen doen verdwijnen en de plasticiteit van synapsen verminderen. Wij vinden dat neuronen zonder GluA3 beschermd zijn tegen de effecten van A β op synaptische signaaloverdracht door AMPA en NMDA receptoren; oligomeren van A β kunnen LTP alleen blokkeren in neuronen die GluA3 tot expressie brengen. Bovendien laten muizen van een muismodel voor erfelijke Alzheimer, APP/PS1 muizen, geen verlies van synapsen, geen verminderd geheugen en geen voortijdig overlijden zien als ze geen GluA3 hebben. Al deze resultaten samen suggereren dat voor de, door A β gemedieerde, synaptische en cognitieve mankementen de aanwezigheid van GluA3 cruciaal is.

Ten slotte geef ik, in **Hoofdstuk 5**, een samenvatting en discussie van de bevindingen die door dit proefschrift heen beschreven zijn. Ten eerste speculeer ik, gebaseerd op eerdere bevindingen, over de rol van GluA3-plasticiteit in de hippocampus. Vervolgens bespreek ik de mogelijke link tussen GluA3 en amyloïde β . Daarnaast vergelijk ik de kenmerken van GluA3-plasticiteit in de hippocampus met die in het cerebellum en zet ik deze tegen elkaar af. Ten slotte, bediscussieer ik de mogelijke toekomst van deze onderzoeksrichting.