

University of Groningen

## Unraveling VPS13A pathways: from *Drosophila* to human

Pinto, Francesco

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Pinto, F. (2018). *Unraveling VPS13A pathways: from Drosophila to human*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**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.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*



Chorea Acanthocytose (ChAc) is een zeldzame neurodegeneratieve ziekte die wordt veroorzaakt door het ontbreken van het VPS13A eiwit. Tot nu toe is er geen behandeling mogelijk en is er nog veel onbekend over deze ziekte. Door een goed model organisme te ontwikkelen kan er beter inzicht worden verkregen hoe mutaties in het humane VPS13A gen leiden tot ChAc en hoe dit eventueel te behandelen of te genezen zou zijn. In organismen met een gemuteerd VPS13 gen zijn meerdere fenotypes aanwezig en deze zijn vrij uitvoerig beschreven. Echter het is nog onbekend wat het VPS13 eiwit precies doet in cellen en welke andere eiwitten binden aan het VPS13 eiwit is ook niet duidelijk. Het identificeren van deze eiwitten kan helpen met het ontmaskeren van de functie van het VPS13 eiwit. Het doel van dit project was om een *Drosophila melanogaster* model voor ChAc te ontwikkelen om zo nieuwe interactoren te ontdekken, waardoor inzicht wordt verkregen in welk cellulair proces VPS13 een rol speelt en welke pathways aangetast zijn in organismen waarin VPS13 afwezig is. Ook is het van belang om de lokalisatie van VPS13 te onderzoeken, dit kan cruciale informatie opleveren over de cellulaire functies en de dynamic van het humane VPS13A eiwit.

In hoofdstuk 2 hebben we een model organisme om ChAc te onderzoeken ontworpen, gemaakt en gevalideerd. *Drosophila melanogaster Vps13* mutanten hebben een kortere levensduur, een verminderd vermogen om te klimmen en in de hersenen zijn gaten of vacuolen aanwezig. Verder zijn *Vps13* mutante vliegen gevoeliger voor bepaalde vormen van cellulaire stress zoals de verhoogde aanwezigheid van ongevouwen eiwitten. Veel van deze fenotypen kunnen worden gered door de overexpressie van het humane VPS13A in de *Drosophila Vps13* mutant. Dit suggereert dat het VPS13A eiwit in mensen een vergelijkbare functie heeft als het *Vps13* eiwit in vliegen en dit betekent dat *Drosophila melanogaster* een geschikt model is om ChAc te onderzoeken.

In hoofdstuk 3 was het ons doel om andere eiwitten te vinden die een verbinding aangaan met *Vps13* in *Drosophila* om zo nieuwe functies te ontdekken waarin *Vps13* een rol speelt. Het identificeren van deze functies kan weer helpen om te begrijpen wat er fout gaat in ChAc patiënten. We hebben een immunoprecipitatie uitgevoerd met een antilichaam die specifiek *Vps13* herkent, gevolgd door een mass spectrometrie (IP-MS) analyse. Dit is

---

gedaan in vliegenhoofden van controle en *Vps13* mutante vliegen en een lijst met hits is zo verkregen met mogelijke *Vps13* interactoren. Het eiwit Galectin was één van de tophits van deze lijst. Galectin is een eiwit die betrokken is bij cel-cel interacties en bij het voorkomen van neurodegeneratie. De binding tussen *Vps13* en Galectin is gevalideerd met een immunoprecipatie in *Drosophila* S2 cellen.

De lokalisatie en cellulaire functies van het humane VPS13A waren voor dat het werk in dit proefschrift begon onbekend. Kennis over de lokalisatie van VPS13A kan cruciaal zijn om inzicht te krijgen in de mechanismen van de ziekte en kan leiden tot een strategie voor een mogelijke therapeutische behandeling voor ChAc patiënten. In hoofdstuk 4 laten we zien dat VPS13A is geassocieerd met mitochondrien en via het FFAT domein kan binden met het endoplasmatische (ER) eiwit VAP-A. Deze resultaten suggereren een rol voor VPS13A in de formatie van contactpunten tussen ER en mitochondrien. Een interessante ontdekking is dat als cellen behandeld zijn met een vetzuur dat dan VPS13A verhuist van de mitochondrien naar de nieuw gesynthetiseerde cellulaire vetdruppels, dit beïnvloedt de bewegelijkheid en de grootte van de vetdruppels. Dit suggereert dat VPS13A een rol speelt in het vetmetabolisme.

VPS13A heeft mogelijk verschillende onafhankelijk functies, hierdoor, is het niet alleen een uitdaging om de processen en pathways waarin VPS13A een rol speelt te ontdekken, maar ook om te identificeren welke van de ontregelde processen verantwoordelijk zijn voor de ziekte ChAc. Pas als deze processen gevonden zijn kan er een behandeling voor ChAc ontworpen worden. In het laatste hoofdstuk wordt er een overzicht gegeven van wat er tot nu toe bereikt is met het onderzoek in dit proefschrift. Verder worden er mogelijke perspectieven en toekomstige ontwikkelingen gepresenteerd.

