



GÖTEBORGS UNIVERSITET

# **Probing the subcellular molecular architecture and turnover of neural cell models using correlative mass spectrometry imaging**

**Alicia Andrea Lork**

Institutionen för kemi och molekylärbiologi  
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i Naturvetenskap, med inriktning kemi, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras fredagen den 22 mars 2024 kl. 10:00 i lärosal 2128 Orangeriet, Natrium, Institutionen för kemi och molekylärbiologi, Medicinaregatan 7B, Göteborg.

ISBN: 978-91-8069-637-1 (PRINT)

ISBN: 978-91-8069-638-8 (PDF)

Tillgänglig via <http://hdl.handle.net/2077/79654>



## GÖTEBORGS UNIVERSITET

### Svensk summering

Neuroner är fascinerande cellulära enheter i nervsystemet och ansvarar för överföring av signaler som gör att vi kan röra oss och tänka. Att förstå de cellulära mekanismer som upprätthåller nervcellerna och möjliggör deras kommunikation är avgörande för en djupare förståelse av nervsystemet, inklusive sjukdomar som påverkar det. Att klargöra de komplicerade biologiska processerna är ett centralt syfte med analytiska metoder. Dock räcker det inte ofta med att använda en enda teknik för att få tillräcklig information för att besvara vetenskapliga frågor. Korrelativ kemisk avbildning, kombinationen av två eller flera avbildningsmetoder, är ett användbart analytiskt verktyg för att få omfattande kunskap om ett prov som inte skulle kunna erhållas på annat sätt.

I det arbete som ingår i denna avhandling användes korrelativ kemisk avbildning för att undersöka exocytos, den process genom vilken neurotransmittorer frisätts från cellulära vesiklar till det extracellulära utrymmet för att kommunicera med andra celler. Den övervägande partiella frisättningen av neurotransmittorer och den samtidiga kemiska transporten in i vesiklarna visualiserades med korrelativ transmissionselektronmikroskopi (TEM) och nanoskalig sekundärjon-masspektrometri (NanoSIMS). Dessutom visade det sig att processen med partiell frisättning är oberoende av vesikalstorleken. Vidare undersöktes proteinomsättning, en viktig mekanism i celler för att upprätthålla proteinhomeostas, i humana stamcellsderiverade neurnala progenitorceller (NPC) och deras vidare differentiering till neuroner. Med hjälp av korrelativ TEM- och NanoSIMS-avbildning kunde proteinomsättningen spåras på en enskild organellnivå genom att cellerna inkuberades med isotopiskt märkta aminosyror. Det visade sig att proteinomsättningen är heterogen över hela cellen och att olika aminosyror resulterar i olika spatiala omsättningsmönster. Vid differentieringen från NPC till neuroner visade det sig att proteinomsättningen generellt sett minskade och att proteinlivslängden för olika organeller i olika differentieringsstadier var mycket olika, vilket kan användas för att bedöma aktiviteter hos dessa organeller och deras inblandning i cellulär reglering av specifika celltillstånd. Dessutom visade det sig med korrelativ fluorescensmikroskopi och NanoSIMS-avbildning att NPC som återhämtar sig från stress har minskad proteinomsättning och att stressgranuler, organeller som bildas när celler genomgår stress, uppvisar liknande omsättning som den i cytoplasman. Sammantaget ger denna avhandling insikter i de biologiska mekanismerna i neurala cellmodeller via korrelativ masspektrometrisk avbildning.