



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Structural biochemistry of the pentraxins

Noone, D.P.

Citation

Noone, D. P. (2024, March 12). *Structural biochemistry of the pentraxins*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3721706>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3721706>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendix

Samenvatting

In dit proefschrift hebben we een algemene introductie gezien van het complementsysteem en hoe het zich verhoudt tot het immuunsysteem als geheel. In het bijzonder hoe pentraxines functioneel gerelateerd zijn aan en zich verhouden tot antilichamen (**hoofdstuk 1: immuniteit, het complementsysteem systeem en pentraxinen**). Vervolgens zagen we hoe subtiele biochemische veranderingen in CRP optreden bij een lage pH, zoals in de inflammatoire micro-omgeving, hetgeen leidt tot toenames van complement-initiatoren en de vorming van een decamere soort (**hoofdstuk 2: Cryo-elektronenmicroscopie en biochemische analyse bieden inzichten in de effecten van zure pH, zoals die optreden tijdens acidose, op de complementbindende eigenschappen van C-reactief proteïne**). Deze structuren van CRP zijn de eerste die zijn opgelost bij een lage pH, evenals door een niet-kristallografische methode. Verder werd voor de eerste keer een structuur gepresenteerd van CRP met een nanopatroon dat gebonden is op een membraan én aan het C1-complex, waarbij een tetramere complement-activerende array werd onthuld die verschilt van de hexamere antilichaam-C1-platformen. (**hoofdstuk 3: structurele basis voor oppervlakte-activering van de klassieke complementcascade door de kort pentraxine C-reactief proteïne**). Dit toonde ook aan hoe ionische bindingen die de vorming van de decamerische CRP-soorten bemiddelen, kunnen worden gemuteerd om agglutinatie te voorkomen, zonder de complementactivering te beïnvloeden. Vervolgens werden de effecten van acidose op CRP in normaal menselijk serum (NHS) onderzocht, waaruit bleek hoe CRP aggregeert en complementactivatie kan veroorzaken op het apolipoproteïnegehalte van NHS met vertakkingen voor de rol van CRP bij hart- en vaatziekten (**hoofdstuk 4: een zure micro-omgeving zorgt ervoor dat CRP zich bindt aan apolipoproteïnen en deze agglutineert om de complementcascade in menselijk serum te activeren**). Het CRP-gedeelte van het proefschrift culmineerde in een pijplijn van biochemische methodes die is ontwikkeld om de effecten van biomoleculen, in dit geval nanobodies, op de biologische functies van CRP te meten (**hoofdstuk 5: Een pijplijn voor het screenen van op CRP gebaseerde therapieën: een op nanobody en TRAP gebaseerde benadering**). Vervolgens schakelden we over van de korte naar de lange pentraxines en werd de eerste hoge resolutie en volledige structuur van een lange pentraxine, PTX3, gepresenteerd. Dit toonde aan dat PTX3 een andere architectuur had dan de korte pentraxines, vanwege lange en flexibele N-terminale regio's die ongeordende en opgerolde spoeldomeinen bevatten (**hoofdstuk 6: PTX3 structuurbepaling met behulp van een hybride cryo-elektronenmicroscopie en AlphaFold-benadering biedt inzicht in ligandbinding en complementactivatie**). Hierop werd vervolgens voortgebouwd aan de eerste stappen voor het onderzoeken van membraangebonden PTX3 tijdens het binden aan liganden zoals C1 (**hoofdstuk 7: een platform voor het ondervragen van membraangebonden PTX3**). Verder werden voorlopige gegevens over de neuronale pentraxines (NPTX's) gepresenteerd, met mogelijke gevolgen voor ons begrip van de mechanismen van synaptische plasticiteit en neurodegeneratieve ziekten (**hoofdstuk 8: immuniteit voor de geest**). Ten slotte werden de resultaten van dit proefschrift in context

geplaatst met de bredere literatuur, als aanvulling op de discussiesecties van elk hoofdstuk (**hoofdstuk 9: Algemene discussies**).