

M.Sc Binu Ramachandran

Thema der Dissertation: "Late-LTP in apical CA1 dendrites of hippocampal slices in vitro"

Zusammenfassung der dissertation

Die bedeutenden Formen von synaptischer Plastizität im Hippocampus wie „long-term potentiation“ (LTP) und „long-term depression“ (LTD) werden als zelluläre Korrelate von Lernprozessen und Gedächtnisbildung angesehen. In den letzten Jahren wurden beeindruckende Forschungsanstrengungen unternommen, um die zellulären und molekularen Mechanismen von synaptischer Plastizität im Hippocampus, insbesondere LTP, zu verstehen.

Während meiner anfänglichen Studien konnte ich elektrisch induzierte LTP in apikalen Dendriten von pyramidalen Neuronen in der CA1-Region von Hippocampus-Schnitten *in vitro* reproduzieren. In Abhängigkeit von verschiedenen Induktionsprotokollen konnten eindeutige Formen von LTP wie eine transiente, Proteinsynthese-unabhängige frühe LTP (mit einer Dauer von 3 – 4 h) oder eine von einer *de novo*-Proteinsynthese abhängige späte LTP induziert werden. Beide Formen von LTP erforderten die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und insbesondere die späte LTP setzte die synergistische Aktivierung von glutamatergen und dopaminergen Afferenzen während ihrer Induktion voraus.

Es ist berichtet worden, dass die LTP in der CA1-Region durch Prozesse der „synaptischen Etikettierung“ (synaptic tagging) charakterisiert ist. Während der Induktion von LTP werden die aktivierten Synapsen durch einen „synaptic tag / tag complex“ markiert, der synapsenunspezifische, plastizitätsbezogene Proteine (plasticity-related proteins = PRPs) zu erfassen vermag. Eine frühe, in einer synaptischen Afferenz induzierte LTP wurde während des „synaptic tagging“ in eine späte LTP transformiert, vorausgesetzt, die späte LTP wurde in einer unabhängigen synaptischen Afferenz derselben neuronalen Population innerhalb eines ganz bestimmten Zeitfensters induziert. Die Synthese von prozessunspezifischen PRPs durch Induktion einer späten LTP reicht aus, um die frühe LTP in eine späte LTP, die durch einen „synaptic tag / tag complex“ markiert ist, zu transformieren/zu verstärken.

Weiterhin interessierte mich die Untersuchung der Fragestellung, ob die Funktion des Aktinnetzwerks für die Aufrechterhaltung von LTP in der CA1-Region des Hippocampus erforderlich ist. Es ist berichtet worden, dass die Dynamik des

Aktinzytoskeletts entscheidend für die Aufrechterhaltung von LTP ist. Hierzu fanden wir heraus, dass die Inhibierung der Aktinpolymerisierung die Proteinsynthese-unabhängige frühe LTP und die Proteinsynthese-abhängige späte LTP beeinträchtigt. Interessanterweise vermochte die Verabreichung von Aktin inhibitoren nach der Induktion von späten LTP die LTP jedoch überhaupt nicht zu blockieren, was einen frühen, für die Induktion und Aufrechterhaltung von LTP notwendigen Mechanismus nahelegt.

In der letzten Serie von Experimenten untersuchte ich, ob die Inhibierung des Aktinnetzwerks mit Prozessen des „synaptic tagging“ interferiert. Die Transformierung von frühen in späte LTP wurde durch die Verabreichung von strukturell verschiedenen Inhibitoren der Aktinpolymerisierung, Latrunculin A und Cytochalasin D, blockiert. Wir schließen daraus, dass das Aktinnetzwerk für frühe „house keeping“-Prozesse zur Induktion und Aufrechterhaltung von frühen LTP erforderlich ist. Darüber hinaus interagiert die Inhibierung der Aktindynamik negativ mit dem Setzen des „synaptic tag complex“. Wir sehen Aktin als ein markierungsspezifisches Molekül in apikalen CA1-Dendriten an, wo es direkt an der Markierungs-/Erfassungsmaschinerie und der Inhibierung von Aktinnetzwerken beteiligt ist und demzufolge die Interaktion mit PRPs unterbindet. Dies resultiert in der Verhinderung von späten LTP durch die Inhibierung des Aktinnetzwerks während der Induktion von LTP.