

Zusammenfassung

Frühere Befunde am Gerbil zeigten, dass die pharmakologische Aktivierung von Dopaminrezeptoren im auditorischen Kortex proteinsyntheseabhängige Veränderungen induziert, die die Langzeitgedächtnisbildung in einem auditorischen Diskriminierungsparadigma über mehrere Tage erleichtern. Zur Identifizierung von Hirnstrukturen, Proteinen und Signalwegen, die potentiell an solchen Prozessen beteiligt sind, wurden in der vorliegenden Arbeit am Tag nach lokaler Injektion von D1/D5-Dopaminrezeptoragonisten unterschiedlicher Signalweg-Selektivität in den Hörkortex von Gerbils Proteinmuster in verschiedenen Fraktionen des auditorischen Kortex, frontalen Kortex, Hippokampus und Striatum analysiert. Proteomunterschiede im Vergleich zu Kontrolltieren waren in allen untersuchten Hirnregionen nachweisbar. Nach Injektion des die Adenylatzyklase und Phospholipase C stimulierenden Agonisten SKF38393 in den Hörkortex waren die deutlichsten Proteomveränderungen im auditorischen Kortex, Hippokampus und Striatum, die geringsten im frontalen Kortex nachweisbar. Dagegen induzierte der selektiv die Phospholipase C stimulierende Agonist SKF83959 die stärksten Veränderungen im frontalen Kortex und wesentlich geringere im Hippokampus. Beide Agonisten führten in erster Linie zu Veränderungen bei Zytoskelett-/Gerüstproteinen, Proteinen des Energiestoffwechsels und nukleinsäurebindenden Proteinen. Quantität und Richtung der Proteomveränderungen in den untersuchten Hirnregionen schienen von der Signalwegselektivität des verwendeten Agonisten abzuhängen. Untersuchungen zur dopaminergen Regulation eines der Kandidatenproteine, α -Synuclein, wiesen auf eine erhöhte Expression sowie eine verminderte Kolokalisation relativ zum präsynaptischen Zytomatrixprotein Bassoon nach SKF38393-Behandlung hin. An mutanten Mäusen erhobene Verhaltensbefunde lassen vermuten, dass α -Synuclein in Mechanismen involviert ist, die im Verlaufe auditorischen Diskriminierungslernens durch D1/D5-Dopaminrezeptor-Aktivierung angestoßen werden und über Adenylatzyklase- und Phospholipase C-abhängige Signalwege die Lernrate während der ersten Trainingstage sowie die spätere Gedächtnisleistung unterschiedlich beeinflussen können.

Zusammengenommen lassen die Befunde vermuten, dass dopaminerge Aktivität im Hörkortex unter Einbeziehung von α -Synuclein zu plastischen Veränderungen in kortikalen, hippokampalen und striatalen Hirnstrukturen führen kann, die mit der Modulation unterschiedlicher Aspekte der Gedächtniskonsolidierung einhergehen.

Summary

Prior studies on gerbils revealed protein synthesis dependent changes after pharmacological activation of dopamine receptors in the auditory cortex, facilitating long term memory formation in an auditory discrimination paradigm over several days. In the present work, protein patterns of different fractions of the auditory cortex, the frontal cortex, hippocampus and striatum were analyzed after local injection of different D1/D5 dopamine receptor selective agonists into the auditory cortex of gerbils in order to identify brain structures, proteins and signaling pathways potentially relevant for such processes. Proteomic differences in comparison to control-treated animals were detectable in all analyzed brain regions. After injection of the adenylate cyclase and phospholipase C stimulating agonist SKF38393 into the auditory cortex, the most prominent proteomic changes appeared in the auditory cortex, hippocampus, and striatum, whereas least changes were detectable in the frontal cortex. In contrast, the selective phospholipase C stimulating agonist SKF83959 induced the strongest changes in the frontal cortex and less changes in the hippocampus. Primarily both agonists caused changes in cytoskeleton/ scaffolding proteins, proteins of energy metabolism, and nucleic acid binding proteins. Quantity and direction of the proteomic changes seemed to depend on the signaling pathway selectivities of the used agonists. Analyses of the dopaminergic regulation of one of the candidate proteins, α -Synuclein, implied an increased expression as well as a reduced colocalization with the presynaptic cytomatrix protein Bassoon after SKF38393-treatment. Behavioral experiments with mutant mice pointed to the involvement of α -Synuclein in mechanisms initiated during auditory discrimination learning via D1/D5 dopamine receptor activation that influence the acquisition rate during the first training days as well as the late memory performance differently via adenylate cyclase and phospholipase C dependent signaling.

In summary, the present findings imply that dopaminergic activity in the auditory cortex might induce α -Synuclein-modulated mechanisms of plasticity in cortical, hippocampal, and striatal brain structures that are implicated in different aspects of memory consolidation.