



Abstracts

Methamphetamin induziert im Striatum von Ratten molekulare Ereignisse im Zusammenhang mit dopamin-D1-rezeptorabhängigem Stress im endoplasmatischen Retikulum

Jayanthi S, McCoy MT, Beauvais G, Ladenheim B, Gilmore K, Wood W 3rd, Becker K, Cadet JL

Original: Methamphetamine induces dopamine D1 receptor-dependent endoplasmic reticulum stress-related molecular events in the rat striatum (PLoS One. 2009 Jun 30;4(6):e6092)

Methamphetamin (MA) ist ein illegales toxisches Psychostimulans, das weitverbreitet missbraucht wird. Seine toxischen Effekte hängen von einer exzessiven Ausschüttung von Dopamin (DA) ab, die die striatalen DA-Rezeptoren aktiviert. Die Hemmung der DA-vermittelten Neurotransmission durch den DA-D1-Rezeptorantagonisten SCH23390 schützt vor einer MA-induzierten neuronalen Apoptose. Der ursprüngliche Zweck der vorliegenden Studie war die Untersuchung des Einflusses von SCH23390 auf die transkriptionale Reaktion im Striatum der Ratte, die durch eine einzelne MA-Injektion verursacht wurde, 2 und 4 Stunden nach der Drogenvergabe, unter Anwendung einer Mikroarray-Analyse. Wir identifizierten 545 von insgesamt 22 227 Genen als MA-reaktiv. Dies umfasst Gene, die unter anderen in apoptotischen Leitungsbahnen, bei Stress im endoplasmatischen Retikulum (ER) und der Transkriptionsregulierung involviert sind. Von diesen zeigten insgesamt 172 Gene eine SCH23390-induzierte Hemmung der MA-vermittelten Veränderungen. Unter diesen SCH23390-reaktiven Genen gab es mehrere Gene, die durch ER-Stress reguliert werden, namentlich ATF3, HSP27, Hmx1, HSP40 und CHOP/Gadd153. Das zweite Ziel der Studie war die Untersuchung der Rolle der DA-D1-Rezeptorstimulation auf die Expression der Gene, die an ER-stressvermittelten molekularen Ereignissen beteiligt sind. Folglich verwendeten wir eine quantitative PCR, um die Veränderungen in den MA-reaktiven ER-Genen, die durch eine Mikroarray-Analyse identifiziert wurden, zu bestätigen. Wir maßen auch die Expression dieser Gene und der ATF4, ATF6, BiP/GRP78 und der GADD34 über einen längeren Zeitverlauf. SCH23390 verminderte oder blockierte MA-induzierte Anstiege in der Expression der Mehrheit dieser Gene. Eine Western-Blot-Analyse deckte MA-induzierte Zunahmen in der Expression des antioxidanten Proteins, Hmx1, auf, die für zirka 24 Stunden nach der MA-Injektion anhielten. Zusätzlich verursachte MA einen DA-D1-rezeptorabhängigen Transit des Hmx1-Regulationsproteins, Nrf2, aus zytosolischen in nukleare Fraktionen, in denen das Protein seine regulativen Funktionen ausübt. Zusammengenommen deuten diese Befunde an, dass SCH23390 durch das Hemmen von MA-vermitteltem DA-D1-rezeptorvermitteltem ER-Stress im

Striatum der Ratte einen Schutz gegen neuronale Apoptose bieten kann. Unsere Daten deuten auch an, dass eine MA-induzierte Toxizität ein nützliches Modell sein könnte, um molekulare Mechanismen, die bei ER-stressabhängigen Ereignissen im Gehirn von Nagetieren beteiligt sind, zu zerlegen.



¹ Copyright © 2009 PLoS. Übersetzung und Wiedergabe mit Genehmigung von PLoS. Keine Gewähr für die Richtigkeit der Quellenangabe und Übersetzung.