

بررسی رفتاری و الکتروفیزیولوژیک تغییرات در تحریک پذیری نورونی و جریان کانال پتاسیمی I_h در نوزادان موش سفید بزرگ آزمایشگاهی در یک مدل اوتیسم القاء شده ناشی از مصرف جنینی والپروئیک اسید

راضیه حاجی سلطانی^{۱،۲}، سید اسد کریمی^{۱،۲}، مونا راهدار^{۱،۲}، نرگس حسینمردی^۲، گیلا بهزادی^۲، مهیار جان احمدی^{۱،۲*}

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه مهندسی برق دانشکده دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

مهیار جان احمدی: Janahmadi@sbmu.ac.ir

چکیده

هدف: اختلال طیف اوتیسم (ASD) یک بیماری رایج عصبی-تکاملی کودکی است که با اختلال در تعاملات اجتماعی و رفتارهای شناختی مشخص می شود، اگر چه مکانیسم های دقیق مربوط به پاتوفیزیولوژی آن به طور کامل مشخص نشده است. این احتمال مطرح است که این بیماری با تغییر در تحریک پذیری عصبی و فعالیت کانال های یونی همراه است. جریان های کاتیونی فعال شده توسط هیپرپلاریزاسیون (I_h) در تعدیل ویژگی های ذاتی غشا سلول های هیپوکامپ نقش اساسی دارند. در این مطالعه تغییرات رفتاری و نیز تغییر تحریک پذیری ذاتی غشاء، جریان های I_h در نورون های CA1 هیپوکامپ، در نوزادان موش سفید بزرگ آزمایشگاهی در یک مدل اوتیسم القاء شده ناشی از مصرف جنینی والپروئیک اسید مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: به منظور القاء مدل اوتیسمی، موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار باردار در روز ۱۲/۵ جنینی والپروئیک اسید (VPA، ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. همه زاده ها تحت آزمایش های مختلف رفتاری قرار گرفتند و ویژگی های الکتریکی و تحریک پذیری سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ، میزان دامنه جریان های I_h با استفاده از ثبت whole cell patch clamp تحت شرایط کلمپ جریان و ولتاژ بررسی شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که مصرف والپروئیک اسید در دوران بارداری باعث ایجاد اختلالات رفتاری در نوزادان موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی شده و هم چنین با افزایش تحریک پذیری خودبخودی نورون های CA1 همراه بود. مصرف والپروئیک اسید در دوران بارداری باعث افزایش قابل توجهی ($P < 0.05$) در فرکانس شلیک خودبه خودی و کاهش رتوباز متعاقب تحریک دیپولاریزه کننده در نورون های هرمی ناحیه CA1 ($P < 0.05$) شد. تعداد پتانسیل عمل متعاقب تحریک دیپولاریزه کننده در گروه اوتیسمی به طور معنی داری ($P < 0.05$) افزایش یافت. در گروه اوتیسمی، دامنه جریان یکنواخت I_h به طور معنی داری ($P < 0.05$) کمتر از سلول های کنترل بود. پتانسیلی که در آن نیمی از کانال ها فعال هستند (V_h) به طور معنی داری ($P < 0.05$) به سمت پتانسیل های هیپرپلاریزه شیفست پیدا کرد.

نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان داد، القای مدل رفتارهای شبه اوتیسمی با افزایش تحریک پذیری (hyperexcitability) سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ همراه می باشد، که احتمالاً خود نتیجه تغییرات در جریان I_h به دنبال مصرف والپروئیک اسید در دوران بارداری است.

واژه های کلیدی: والپروئیک اسید، اختلال طیف اوتیسم، کانال های یونی I_h ، نورون های هرمی CA1، تکنیک Whole-Cell Patch-Clamp



Investigating the Behavioral and Electrophysiological Changes in Neuronal Excitability and Voltage-gated Ih channel Current in a Rat Model of Autism Induced by Prenatal Exposure to Valproic Acid in the Offspring

Razieh Hajisoltani^{1,2}, Seyed Asaad Karimi^{1,2}, Mona Rahdar^{1,2}, Narges Hosseinmardi², Gila Behzadi², Mahyar Janahmadi^{1,2*}

1- Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Electrical Engineering, Urmia University of Technology, Urmia, Iran

Mahyar Janahmadi: Janahmadi@sbmu.ac.ir

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a common neuropsychiatric disorder, which is characterized by impairment in social interaction and cognitive behaviors. However, there is not much electrophysiological data available on alterations of neuronal excitability in autism. Here, we assessed the pattern of neuronal excitability and the possible contribution of Ih current to the altered excitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons in a rat model of VPA-induced ASD-like behavior.

Methods and Materials :Pregnant Wistar rats received Valproic Acid (VPA, 500mg/kg) at gestational day 12.5. All offspring were subjected to behavioral tests to verify the induction of ASD-like behaviors. On postnatal day (PND) 45, whole-cell patch-clamp recordings were performed on hippocampal CA1 pyramidal neurons in slices obtained from control and prenatal VPA-exposed pups, under current and voltage-clamp conditions.

Results: Our results showed that beside the induction of behavioral abnormalities in ASD pups, higher excitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons was also prominent, as evidenced by a significant increase in the spontaneous firing frequency and evoked firing rate, as well as a significant decrease in the rheobase current. In the VPA-exposed group, the steady-state (ISS) Ih current amplitude was significantly smaller than control cells. The Ih half-activation voltage shifted toward more negative potentials in the VPA-exposed group. The sag ratio was also significantly less than the control cells. Moreover, the cell soma size was shifted toward smaller diameter in VPA-exposed group.

Conclusion: Overall, induction of ASD-like behaviors was associated with neuronal hyperexcitability, which, at least in part, could be attributed to the changes in Ih channels function.

Keywords: Valproic Acid, Autism Spectrum Disorder, Ih channel current, CA1 pyramidal neurons, Whole-Cell Patch-Clamp

