

## بررسی رفتاری و الکتروفیزیولوژیک تغییرات در تحریک‌پذیری نوروئی و جریان کانال پتاسیمی Ih در نوزادان موش سفید بزرگ آزمایشگاهی در یک مدل اوتیسم القاء شده ناشی از مصرف جنینی والپروئیک اسید

راضیه حاجی سلطانی<sup>۱،۲</sup>، سید اسد کریمی<sup>۱،۲</sup>، مونا راهدار<sup>۱،۲</sup>، نرگس حسینمردی<sup>۱</sup>، گیلا بهزادی<sup>۲</sup>، مهیار جان احمدی<sup>۱،۲\*</sup>

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@sbm.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 می‌شود، اگر چه مکانیسم‌های دقیق مربوط به پاتوفیزیولوژی آن به‌طور کامل مشخص نشده است. این احتمال مطرح است که این بیماری با تغییر در تحریک‌پذیری عصبی و فعالیت کانال‌های یونی همراه است. جریان‌های کاتیونی فعال شده توسط هیپرپلاریزاسیون (Ih) در تعدیل ویژگی‌های ذاتی غشا سلول‌های هیپوکامپ نقش اساسی دارند. در این مطالعه تغییرات رفتاری و نیز تغییر تحریک‌پذیری ذاتی غشاء، جریان‌های Ih در نورون‌های 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 روش‌ها: به‌منظور القاء مدل اوتیسمی، موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار باردار در روز ۱۲/۵ جنینی والپروئیک اسید (VPA، ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. همه زاده‌ها تحت آزمایش‌های مختلف رفتاری قرار گرفتند و ویژگی‌های الکتریکی و تحریک‌پذیری سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ، میزان دامنه جریان‌های Ih با استفاده از ثبت whole cell patch clamp تحت شرایط کلمپ جریان و ولتاژ بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مصرف والپروئیک اسید در دوران بارداری باعث ایجاد اختلالات رفتاری در نوزادان موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی شده و هم‌چنین با افزایش تحریک‌پذیری خودبخودی نورون‌های CA1 همراه بود. مصرف والپروئیک اسید در دوران بارداری باعث افزایش قابل توجهی ( $P < 0.05$ ) در فرکانس شلیک خودبه‌خودی و کاهش رتوباز متعاقب تحریک دیپولاریزه‌کننده در نورون‌های هرمی ناحیه CA1 ( $P < 0.05$ ) شد. تعداد پتانسیل عمل متعاقب تحریک دیپولاریزه‌کننده در گروه اوتیسمی به‌طور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) افزایش یافت. در گروه اوتیسمی، دامنه جریان یکنواخت Ih به‌طور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) کمتر از سلول‌های کنترل بود. پتانسیلی که در آن نیمی از کانال‌ها فعال هستند ( $V_h$ ) به‌طور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) به سمت پتانسیل‌های هیپرپلاریزه شیف‌ت پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج این بررسی نشان داد، القای مدل رفتارهای شبه‌اوتیسمی با افزایش تحریک‌پذیری (hyperexcitability) سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ همراه می‌باشد، که احتمالاً خود نتیجه تغییرات در جریان Ih به‌دنبال مصرف والپروئیک اسید در دوران بارداری است.

واژه‌های کلیدی: والپروئیک اسید، اختلال طیف اوتیسم، کانال‌های یونی Ih، نورون‌های 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<sup>1,2</sup>, Seyed Asaad Karimi<sup>1,2</sup>, Mona Rahdar<sup>1,2</sup>, Narges Hosseinmardi<sup>2</sup>, Gila Behzadi<sup>2</sup>, Mahyar Janahmadi<sup>1,2\*</sup>

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@sbumu.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

