القای مدل بیماری آلزایمر با بتاآمیلوئید در موش‌های صحرایی نر شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت در ناحیه CA1 هیپوکمپ را تغییر نداد

جعفر دوست‌محمدپور[۱](M.Sc)، نرگس حسین‌مردی[۱*](Ph.D)، مهیار جان‌احمدی [۱](Ph.D)، شیما ابراهیمی[۱](M.Sc)، یعقوب فتح‌اللهی [۲](Ph.D)، فرشته معتمدی [۱](Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و گروه فیزیولوژی

۲- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر به عنوان نوعی از اختلال شکل‌پذیری عصبی شناخته شده است. علاوه بر وقوع تغییرات درازمدت نامناسب در کارکرد سیناپسی که به دنبال آلزایمر در مغز ایجاد می‌شود، شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت که در پردازش اطلاعات نقش ایفا می‌کند نیز می‌تواند تغییر نماید که در این مطالعه بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 به دنبال تحریک شاخه‌های جانبی شافر در موش‌های مدل آلزایمری شده ثبت گردید. جهت القای آلزایمر ۱ µl از محلول پپتید Aβ (۵ µg/µl) و ۱ µl محلول ایبوتنیک اسید (۵ µg/µl) به‌صورت دوطرفه داخل هیپوکمپ پشتی تزریق گردید. به منظور بررسی شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت از تحریکات زوج پالس با فواصل بین دو تحریک (IPI) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی‌ثانیه استفاده شد و سپس شاخص زوج پالس محاسبه گردید.

یافته‌ها: اگر چه القای آلزایمر سبب کاهش پاسخ سیناپسی پایه به خصوص در شدت‌های تحریک بالا شد، اما این کاهش معنی‌دار نبود (ANOVA, P>۰/۰۵). هم‌چنین شاخص زوج پالس در حیوانات مدل آلزایمر نیز در هیچ کدام از IPIها شامل ۲۰ میلی‌ثانیه (۴۰/۴±۴/۶۸٪ و n=۵)، ۸۰ میلی‌ثانیه (۱۲۹/۸±۴/۱٪ و n=۵) و ۲۰۰ میلی‌ثانیه (۱۲۹±۶/۸۹٪ و n=۵) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل (به ترتیب ۷۵/۲±۵/۰۸٪، ۱۳۸±۷/۵۶٪، ۱۰۸/۴±۲/۰۹٪ و n=۵) نداشت (unpaired t-test, P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که القای آلزایمر به‌وسیله تزریق آمیلوئید بتا در هیپوکمپ منجر به اختلال انتقال سیناپسی پایه و شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، پروتئین آمیلوئید بتا، شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت، هیپوکمپ، ثبت پتانسیل میدانی

مقدمه

شناخت سازوکار پردازش و ذخیره اطلاعات در مغز یکی از جذاب‌ترین موضوعات در علوم اعصاب است. به دنبال اثبات ارتباط شبکه‌های عصبی با هم‌دیگر از طریق ارتباطات تخصص یافته (سیناپس)، این فرضیه مطرح شد که اطلاعات به صورت تغییرات طولانی‌مدت وابسته به فعالیت در کارایی سیناپسی در مغز ذخیره می‌شوند [۲،۱]. به عبارت دیگر شکل‌پذیری سیناپسی که به معنی تغییرات ایجاد شده با فعالیت در کارایی سیناپسی است به عنوان پایه ذخیره اطلاعات در مغز مطرح گردیده است [۵-۳]. دو نوع شکل‌پذیری سیناپسی یعنی تقویت طولانی‌مدت یا LTP و تضعیف طولانی‌مدت یا LTD دارای ویژگی‌هایی هستند که برای حافظه مورد نیاز

* نویسنده مسئول، تلفن: ۲۲۴۳۹۹۷۱ - ۰۲۱ نمابر: ۲۲۴۳۹۹۷۱-۰۲۱ Email: nargeshosseinmardi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۴

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

است [۴]. نه تنها شکل‌پذیری سیناپسی طولانی‌مدت به عنوان سازو کار سلولی ذخیره اطلاعات شناخته شده است، شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت می‌تواند اعتبار انتقال اطلاعات عصبی را افزایش داده، تعادل بین تحریک و مهار را تنظیم کرده و ویژگی‌های فضایی-زمانی فعالیت نورونی را تعدیل نماید [۶]. در حقیقت تغییرات کوتاه‌مدت به صورت فعال ورودی‌ها را پردازش نموده تا یک خروجی الگودار مناسب تولید کند و هم‌چنین به عنوان یک فیلتر زمانی برای فعالیت شبکه عمل نموده، بنابراین در پردازش اطلاعات شرکت می‌کند. ساده‌ترین فرم شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت در اثر زوج پالس، که به‌وسیله زوج‌های متوالی از تحریکات اعمال می‌شود، به صورت Paired Pulse Depression (PPD) و Paired Pulse Facilitation (PPF) تظاهر می‌نماید [۷].

آلزایمر شایع‌ترین شکل زوال عقل است. بیش از ۳۶ میلیون نفر در دنیا (۵/۵ میلیون در ایالت متحده) به این بیماری مبتلا هستند. در ایران هنوز بیماری زوال عقل غربالگری نشده است، ولی طبق جدول گروه ۱۰/۶۶ شاخه علمی انجمن آلزایمر که در مجله لانست به چاپ رسیده جمعیت مبتلا به بیماری زوال عقل در ایران حدود ۲۵۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. سن مهم‌ترین ریسک فاکتور بیماری است به طوری که بروز آن در افراد بالای ۶۵ سال با هر ۵ سال افزایش دو برابر می‌شود [۸]. یکی از اثرات عمده بیماری آلزایمر تغییرات سیناپسی است. کاهش ۲۵ درصدی در پروتئین‌های پیش سیناپسی سیناپتوفیزین در آلزایمر وجود دارد. با پیش‌رفت بیماری سیناپس‌ها به صورت غیر متجانسی نسبت به نورون‌ها تحلیل رفته که این اضمحلال با شدت دمانس متناسب است [۹،۸]. تغییرات ماندگار در ساختارها و اعمال سیناپسی در اثر بیماری‌های نورولوژیک مثل آلزایمر سبب شکل‌پذیری سیناپسی نامناسب در شبکه‌های عصبی مبتلا می‌گردد. علی‌رغم وقوع تغییرات درازمدت نامناسب در کارکرد سیناپسی که به دنبال آلزایمر در مغز ایجاد می‌شود [۱۱،۱۰] و مطالعات زیاد در این زمینه، تغییرات شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت در این بیماری مطالعه نشده است. به همین دلیل در این مطالعه به بررسی تغییرات شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت در مدل آلزایمری القاشده با بتا آمیلوئید پرداختیم.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۲۰ گرمی استفاده شد، که به تعداد ۵ عدد در هر قفس با یک برنامه ۱۲ساعت روشنایی- تاریکی نگه‌داری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. به منظور بررسی شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت در مدل موش‌های آلزایمری شده، از آمیلوئید بتا و ایبوتنیک اسید برای القای مدل استفاده گردید. ویال یک میلی‌گرمی آمیلوئید بتا در ۲۰۰ میکرولیتر حلال DMSO ده درصد حل شده، سپس محلول در میکروتیوپ‌هایی به حجم ۱۰ میکرولیتر توزیع گردید. یعنی در هر میکرولیتر از محلول ۵ میکروگرم پپتید آمیلوئید بتا وجود داشت. برای تشکیل فیبریل‌های Aβ (که سمیت نورونی دارند) محلول به مدت ۷-۵ روز در انکوباتور ۳۷ درجه نگه‌داری شدند. ایبوتنیک اسید نیز به میزان ۵μg/μl در حلال DMSO حل گردید.

پس از بی‌هوش نمودن حیوان با ترکیب کتامین (mg/kg ۶۰) و زایلازین (mg/kg ۱۰) ابتدا سر حیوان تراشیده می‌شد. سپس حیوان در دستگاه استریوتاکسی قرار می‌گرفت. سپس پوست سر برداشته شده و نواحی برگما و لامبدا پیدا می‌شد و با مختصات ناحیه با اطلس پاکسینوس منطبق می‌گردید. سپس مطابق با اطلس پاکسینوس واتسون مختصات محل تزریق در هیپوکمپ پشتی (AP=-4.2, ML=3, DV=3.5) دو طرفه علامت‌گذاری می‌شد. سپس نقاط مربوط جهت تزریق با مته سوراخ می‌گردید.

تزریق دارو به کمک یک سوزن تزریق شماره ۲۱ و لوله پلی‌اتیلن که به سرنگ همیلتون وصل بود انجام می‌شد ۱ μl. از محلول پپتید Aβ و ۱ μl محلول ایبوتنیک اسید (۵ μg/μl ایبوتنیک اسید و ۵ μg/μl آمیلوئید بتا) به داخل سرنگ کشیده می‌شد [۱۲] و به صورت دوطرفه داخل هیپوکمپ پشتی با مختصات ذکر شده توسط سرنگ همیلتون تزریق می‌گردید. تزریق به صورت آهسته و در مدت زمان ۵ دقیقه انجام گردید. سپس پوست سر با نخ بخیه نایلون بسته شده و حیوان به قفس بازگردانده می‌شد. حیوانات به مدت ۱۲-۱۰ روز دوره بهبودی را طی کرده سپس آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک بر روی آن‌ها انجام می‌شد.

در این مطالعه از تکنیک ثبت پتانسیل میدانی In vivo (In vivo Field Potential Recording) استفاده شد. مسیر Schaffer collateral تحریک و از Stratum radiatum ناحیه CA1 ثبت گردید [۱۳]. پس از بی‌هوش کردن با یورتان داخل صفاقی (g/kg ۱/۵)، حیوان به داخل استریوتاکس منتقل می‌شد. پوست سر برداشته شده و پس از پیدا کردن برگما و لامبدا و تطبیق با اطلس پاکسینوس نقطه تحریک در مسیر جانبی شافر با مختصات (AP=-3.1, ML=3.1, DV=3-3.5) و نقطه ثبت در ناحیه دندریتی Stratum radiatum CA1 با مختصات

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

(AP=-2.8, ML=1.8, DV=2.5-3.5) علامت‌گذاری می‌شد. پس از سوراخ کردن، الکترودهای ثبت و تحریک در ناحیه مورد نظر کاشته می‌شد. با تحریک مسیر انشعابات جانبی شافر، پتانسیل‌های برانگیخته میدانی از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 ثبت می‌گردید. دستور تحریک پالس آزمون (موج مربعی مونوفازیک با مدت زمان ۲۰۰ میکروثانیه و تواتر ۰/۱ هرتز) بعد از تعریف در نرم‌افزار، به قسمت Data Acquisition ارسال و بعد از گذشتن از ایزولاتور، توسط الکترود دو قطبی به مسیر شافر کولترال اعمال می‌گردید. برای رسیدن به ثبت مطلوب و پایدار از ناحیه CA1، گاهی ضرورت داشت جای الکترود تحریکی و ثبات چندین بار عوض شود تا بهترین نقاط تحریک و ثبت حاصل گردد. برای به حداقل رساندن تروما به بافت مغز، الکترودها با سرعت کم جابه‌جا می‌شدند. پس از پیدا کردن جای مناسب و تعیین دقیق محل تحریک و ثبت، تحریکات حداقل به مدت ۲۰ دقیقه تا زمانی که پاسخ پایدار شود اعمال می‌شد. منظور از پایدار بودن پاسخ یعنی میزان تغییر شیب fEPSP کم‌تر از ۱۰ درصد باشد. پس از پایدار شدن پاسخ سیناپسی، جهت محاسبه شدت جریان پالس آزمون، ابتدا رابطه I/O برای هر حیوان به دست می‌آمد. به این ترتیب که، مسیر انشعابات جانبی شافر با شدت‌های ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ میکروآمپر، تحریک و پاسخ برانگیخته میدانی ثبت می‌گردید. به عبارت دیگر تحریک از حداقل شدتی که باعث برانگیختن پاسخ می‌گردید تا زمانی که پاسخ به حداکثر میزان خود برسد به مسیر اعمال می‌گردید. شدتی که حداکثر دامنه fEPSP را بر می‌انگیزد، به عنوان شدت حداکثر در نظر گرفته می‌شد. پس از رسم منحنی I/O از شدت تحریکی که باعث تولید ۵۰-۴۰ درصد پاسخ حداکثر می‌شد به عنوان شدت پالس آزمون برای اعمال تحریک‌های زوج پالس استفاده می‌شد. به منظور بررسی شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت از تحریکات زوج پالس متشکل از دو پالس مربعی با فواصل زمانی (IPI:Inter Pulse Interval) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی‌ثانیه که با تواتر ۰/۱ هرتز اعمال می‌شد، به مدت ۱۰ دقیقه استفاده گردید. پاسخ‌ها بعد از تقویت (Gain=1000)و فیلتر شدن (باند عبور ۱ هرتز تا ده کیلوهرتز) با فرکانس ۱۰ کیلوهرتز نمونه‌برداری شده و در کامپیوتر ذخیره می‌شد. تجزیه و تحلیل به صورت off-line بر روی پاسخ‌های ذخیره شده صورت می‌گرفت.

متوسط ۶ پاسخ برای آنالیز بعدی مورد استفاده قرار می‌گرفت و شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) از متوسط پتانسیل‌های میدانی ثبت شده از ناحیه stratum radiatum تعیین می‌شد. با کمک برنامه کامپیوتری آنالیز داده‌ها، شیب fEPSP تعیین می‌شد و شاخص زوج پالس (PPI: Paired Pulse Index) به صورت نسبت درصد شیب fEPSP دوم به شیب fEPSP اول (fEPSP2/fEPSP1) محاسبه می‌گردید.

برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون Two-way ANOVA و Unpaired t test استفاده شد. در همه محاسبات آماری، P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. نتایج به صورت Mean ± SEM نشان داده شده است.

نتایج

پاسخ سیناپسی پایه CA1. تحریک شاخه‌های جانبی شافر، پتانسیل‌های پس سیناپسی دسته جمعی (fEPSP) را در ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 بر می‌انگیخت. با تحریکات ۰/۱ هرتز هیچ تقویتی ناشی از فرکانس تحریک صورت نمی‌گرفت. برای رسم منحنی Input/Output، شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در پنج شدت تحریک مختلف اندازه‌گیری می‌شد. کم‌ترین شدتی که پاسخ را بر می‌انگیخت، شدت آستانه (T:Treshold) و شدتی که سبب تولید حداکثر پاسخ می‌شد T۵ می‌نامیدیم. سه شدت T۲، T۳، T۳ به‌ترتیب بین شدت حداقل و حداکثر تعریف می‌شدند. سپس منحنی‌های Input/Output تهیه می‌گردید.

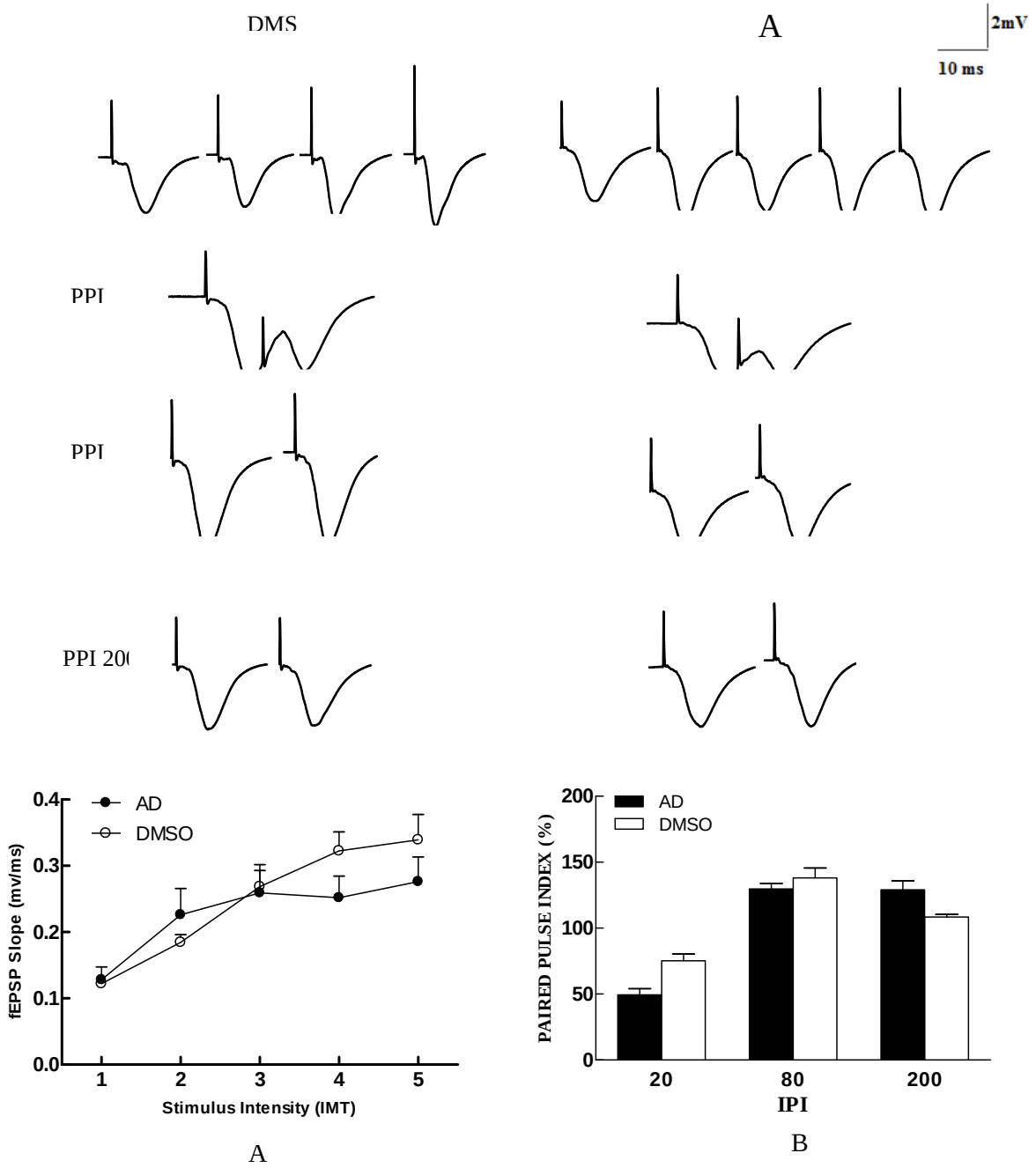
تحریک شاخه‌های جانبی شافر در حیواناتی که به کمک بتا آمیلوئید دچار آلزایمر شده بودند، پتانسیل‌های پس سیناپسی دسته جمعی (fEPSP) را در ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 بر می‌انگیخت.

میانگین شدت T، T۲، T۳، T۴، T۵ برای گروه آلزایمر و گروه کنترل (DMSO) در جدول ۱. نشان داده شده است. تفاوت معناداری در پاسخ سیناپسی پایه بین دو گروه مشاهده نشد (شکل A۱، ANOVA, P>۰/۰۵). اگرچه همان‌طور که مشاهده می‌شود به خصوص در شدت‌های تحریک بالا شیب پتانسیل میدانی در گروه مدل آلزایمر نسبت به گروه کنترل کم‌تر بوده است، اما از لحاظ آماری این کاهش معنی‌دار نبوده است. شاخص زوج پالس: PPI: paired pulse index در CA1 در IPI ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی‌ثانیه تعیین شد. متوسط PPI در فاصله ۲۰ میلی‌ثانیه کم‌تر از یک (PPD: Paired Pulse Depression) بود و برای فواصل ۸۰ و ۲۰۰ میلی‌ثانیه‌ای بزرگ‌تر از یک (PPF: Paired Pulse Facilitation) بود. هم‌چنین القای آلزایمر سبب تغییری در پاسخ شبکه عصبی به تحریکات زوج پالس هم نشد (شکل B ۱، unpaired t-test, P>۰/۰۵).

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

جدول ۱. شدت تحریک استفاده شده جهت برانگیختن پاسخ سیناپسی پایه در لایه استراتوم رادیاتوم CA_1 هیپوکمپ به دنبال تحریک شاخه های جانبی شافر در گروهی که به کمک بتا آمیلوئید دچار آلزایمر شده اند (AD) و گروه دریافت کننده حلال بتا آمیلوئید DMSO. I_T: شدت تحریک لازم برای برانگیختن پاسخ آستانه. I_{2T}، I_{3T}، I_{4T}، I_{5T}: شدت تحریک لازم برای برانگیختن پاسخ به میزان ۲، ۳، ۴، و ۵ برابر آستانه. داده ها به صورت mean±SEM نشان داده شده است.

Group	I_T (µA)	I_{2T} (µA)	I_{3T} (µA)	I_{4T} (µA)	I_{5T} (µA)
DMSO	160±1.1	320±21.9	600±40	840±52.1	1040±52.1
AD	180±8.9	360±17.8	560±17.8	760 ±17.8	960±17.8



شکل۱. پاسخ های سیناپسی پایه A) و شاخص زوج پالس B) در ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 هیپوکمپ درحیوانات آلزایمری شده (AD). منحنی Input/output شیب fEPSP و شاخص زوج پالس (PPI) با فاصله بین دو پالس (IPI) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه. در حیوانات دریافت کننده بتا آمیلوئید (AD, n=۵) و DMSO (n=۵) نشان داده شده است. داده ها به صورت mean±SEM است. آزمون آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه نشان نداد. IMT (Integer multiples of the threshold intensity) به معنی ضریب صحیحی از شدت تحریک آستانه است. مقیاس اندازه گیری: ۱۰ms، ۲ mV، ANOVA and unpaired t-test, p>0.05

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

بحث و نتیجه‌گیری

ما در این تحقیق ابتدا پاسخ سیناپسی پایه را با استفاده از ثبت fEPSP از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 در گروه دریافت‌کننده آمیلوئید بتا و ایبوتنیک اسید (به منظور القای مدل آلزایمر) و نیز در گروه کنترل مربوطه بررسی نمودیم. ثبت امواج مربوط به واقعه EPSP در مجموعه نورون‌ها عملاً برداشتی در مورد سیناپس‌های تحریکی و برآیند دپلاریزاسیون‌های موضعی ایجاد شده در نورون‌ها را آشکار می‌کند و نمادی از کارایی سیناپس‌های تحریکی مسیرهای آوران می‌باشد.

القای آلزایمر سبب تغییر در پاسخ سیناپسی پایه و شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت نشد. در حالی‌که میزان تقویت طولانی‌مدت به شدت کاهش یافته است (داده‌ها نشان داده نشده است). در این مطالعه به منظور بررسی شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت از تحریک زوج پالس استفاده شده است، که راه مناسبی برای ارزیابی تحریک‌پذیری مدار هیپوکمپی است. مشخص شده که سیستم GABAergic برای شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت اهمیت حیاتی دارد [۷].

تعدیل زوج پالس که ساده‌ترین نوع شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت می‌باشد معمولاً در فواصل زمانی بین ده‌ها میلی‌ثانیه تا چندین ثانیه اتفاق می‌افتد و می‌تواند به شکل PPD و PPF ظاهر شود [۱۴]. مشخص گردیده است که نورون‌های واسط GABAergic به عنوان پایه و اساس فیزیولوژیک سازوکارهای مهاری پس و پیش خورد در هیپوکمپ عمل می‌کنند [۵]. به دلیل این‌که در پدیده PPD، تضعیف پاسخ به دومین تحریک از یک زوج پالس که با فاصله خاصی به دنبال هم می‌آیند، اندازه‌گیری می‌شود؛ این پدیده به عنوان یک فرایند هومئوستاتیک در نظر گرفته می‌شود که سطح عمل سیستم مهاری را در مدار هیپوکمپ منعکس می‌نماید [۱۵].

IPSP مربوط به گیرنده GABAA که به‌وسیله یون کلر میانجیگری می‌شود به سرعت به حداکثر مقدار خود می‌رسد. از این‌رو فواصل ۱۰ و ۲۰ میلی‌ثانیه برای بررسی وقایع مهاری گیرنده GABAA مورد استفاده قرار می‌گیرد، از طرف دیگر IPSP مربوط به گیرنده GABAB که با یون پتاسیم میانجیگری می‌شود به آهستگی به حداکثر خود می‌رسد و بنابراین PPI مشاهده شده در فواصل طولانی‌تر به وقایع مهاری گیرنده GABAB نسبت داده می‌شود [۱۵،۵].

اما در فواصل بین این دو حد، پدیده PPF دیده می‌شود. سازوکار پیش سیناپسی PPF در پیوندگاه‌های سیناپسی مختلف از جمله هیپوکمپ نشان داده شده است. در حقیقت بزرگ‌تر بودن پاسخ دوم در اثر تسهیل رهایش پیک عصبی است. یون کلسیم آزاد باقی‌مانده در پایانه‌ها در اثر تحریک اول با یون کلسیم آزاد وارد شده در اثر تحریک دوم روی هم، احتمال رهایش پیک عصبی را افزایش می‌دهد [۱۷،۱۶].

نتایج ما نشان داد که در گروه کنترل در فواصل زمانی کوتاه بین دو تحریک متوالی (۲۰ میلی‌ثانیه) پدیده PPD اتفاق می‌افتد. در حالی‌که در IPI مساوی ۸۰ میلی‌ثانیه شاهد PPF بودیم. در IPI مساوی ۲۰۰ میلی‌ثانیه، اگر چه تسهیل اتفاق می افتد اما میزان آن کم‌تر از زمانی است که دو تحریک با فاصله ۸۰ میلی‌ثانیه اعمال می‌شود.

از آن‌جائی‌که در مدل آلزایمری القاشده شاهد تغییر معنی‌دار در شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت نبودیم این نکته مطرح می‌گردد که پردازش ابتدایی اطلاعات در این مدل تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد اما فرآیندهای ذخیره درازمدت اطلاعات از جمله LTP دچار اختلال شده است. این اطلاعات با روند بالینی بیماری نیز مطابقت دارد که بیماران مبتلا به آلزایمر فقط به صورت کوتاه‌مدت قادر به به خاطرآوری اطلاعات می‌باشند اما توان به یادآوری اطلاعات بعد از مدت زمانی از اکتساب از دست می‌رود [۸].

نتایج این مطالعه همسو با نتایج به‌دست آمده توسط Lee و همکاران می‌باشد. آن‌ها نیز اگر چه شاهد اختلال در وقوع Post tetanic potentiation در سیناپس‌های فیبرهای خزه‌ای بر سلول‌های گرانولی Dentate در موش‌های ترانس ژنیک مدل آلزایمری بودند اما شاخص زوج پالس (PPI) در IPIهای ۱۰، ۳۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌ثانیه تغییر معنی‌داری نشان نداده بود [۱۸]. نه تنها در ناحیه ژیروس دندانه‌دار بلکه عدم تغییر شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت در ناحیه CA1 در موش‌های ترانس ژنیک APP695 SWE توسط Fitzjohn و همکاران نیز نشان داده شده است [۱۹].

هم‌چنین مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که شکل‌پذیری سیناپس‌های مسیر جانبی شافر کولترال به CA1 برخلاف مسیر فیبرهای خزه‌ای به ژیروس دندانه‌دار نسبت به محرومیت مزمن از فاکتور رشد عصبی (NGF) و نورودژنریشن شبه بیماری آلزایمر متعاقب آن مقاوم می‌باشد [۲۰]. اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی در مدل‌های مختلف بیماری آلزایمر که غلظت کلسیم مایع خارج سلولی در حد طبیعی بود، مشاهده نشده است. اما در شرایطی که غلظت کلسیم خارج سلولی کاهش یافته بود، تغییرات در انتقال سیناپسی و شکل‌پذیری ثبت گردید. جالب این‌که غلظت کلسیم در مایع مغزی نخاعی بین ۱ تا ۲ میلی‌مولار می‌باشد که با بالا رفتن سن کاهش می‌یابد. شاید یکی از دلایل عدم تغییر شکل‌پذیری سیناپسی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

کوتاه‌مدت در مطالعه حاضر استفاده از موش‌ها بالغ اما نه موش‌های مسن بوده باشد [۲۱].

علاوه بر این در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های موتانت که دچار نقص در بیان پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) بودند انجام شده است، شاخص زوج پالس کاهش یافته است که نشان‌دهنده نقش APP در مهار با واسطه GABA می‌باشد [۲۰]. بنابراین با توجه به این‌که در مطالعه حاضر از تزریق آمیلوئید بتا به منظور القای آلزایمر استفاده شده است و احتمالاً تولید APP اندوژن تغییر نیافته است، شاهد تغییری در شاخص زوج پالس نبودیم.

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در القای مدل آلزایمر به کمک آمیلوئید بتا در موش‌های جوان بالغ تغییری در شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت به‌وقوع نمی‌پیوندد. با توجه به ساز و کارهای دخیل در القای شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت، بررسی اثر القای آلزایمر بر این سازو کارهای پایین دست، در مطالعات آینده مفید به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد، مصوب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد که با حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور انجام شده است که بدینوسیله نویسندگان تشکر و سپاسگزاری می‌نمایند. همچنین تقدیر و تشکر فراوان از استاد بزرگوار سر کار خانم دکتر معتمدی که امکان انجام تحقیق در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی را فراهم نمودند.

منابع

[1] Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation: a decade of progress? Science 1999; 285: 1870-1874.

[2] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993; 361: 31-39.

[3] Kandel ER. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Eds. Principles of neural science New York, McGraw-Hill. 2000; P: 1247-1279.

[4] Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci 2008; 9: 65-75.

[5] Bliss T, Collingridge G, Morris R. Synaptic plasticity in the hippocampus. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O Keefe J, Eds. The Hippocamus Book. New York, Oxford. 2007; P: 343-444.

[6] Wang H, Wei H, Chen B, Zhou Y. Chronic morphine exposure impairs short-term synaptic depression of geniculo-cortical visual pathway in vivo. Neurosci Lett 2006; 410: 228-233.

[7] Zhang LH, Xu L, Xu TL. Glycine receptor activation regulates short-term plasticity in CA1 area of hippocampal slices of rats. Biochem Biophys Res Commun 2006; 344: 721-726.

[8] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2010; 362: 329-244.

[9] Townsend KP, Pratico D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Faseb J 2005; 19: 1592-1601.

[10] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science 1992; 256: 184-185.

[11] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002; 297: 353-356.

[12] Ahmed T, Enam SA, Gilani AH. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease. Neuroscience 2010; 169: 1296-1306.

[13] Manahan-Vaughan D, Reymann KG. Group 1 metabotropic glutamate receptors contribute to slow-onset potentiation in the rat CA1 region in vivo. Neuropharmacology 1997; 36: 1533-1538.

[14] Kravchenko MO, Moskalyuk AO, Fedulova SA, Veselovsky NS. Calcium-dependent changes of paired-pulse modulation at single GABAergic synapses. Neurosci Lett 2006; 395: 133-137.

[15] Davies CH, Davies SN, Collingridge GL. Paired-pulse depression of monosynaptic GABA-mediated inhibitory postsynaptic responses in rat hippocampus. J physiol 1990; 424: 513-531.

[16] Sokolov MV, Rossokhin AV, Behnisch T, Reymann KG, Voronin LL. Interaction between paired-pulse facilitation and long-term potentiation of minimal excitatory postsynaptic potentials in rat hippocampal slices: a patch-clamp study. Neuroscience 1998; 85: 1-13.

[17] Santschi LA, Stanton PK. A paired-pulse facilitation analysis of long-term synaptic depression at excitatory synapses in rat hippocampal CA1 and CA3 regions. Brain Res 2003; 962: 78-91.

[18] Lee SH, Kim KR, Ryu SY, Son S, Hong HS, Mook-Jung I, et al. Impaired short-term plasticity in mossy fiber synapses caused by mitochondrial dysfunction of dentate granule cells is the earliest synaptic deficit in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci 2012; 32: 5953-5963.

[19] Fitzjohn SM, Morton RA, Kuenzi F, Rosahl TW, Shearman M, Lewis H, et al. Age-related impairment of synaptic transmission but normal long-term potentiation in transgenic mice that overexpress the human APP695SWE mutant form of amyloid precursor protein. J Neurosci 2001; 21: 4691-4698.

[20] Houeland G, Romani A, Marchetti C, Amato G, Capsoni S, Cattaneo A, Marie H. Transgenic mice with chronic NGF deprivation and Alzheimer's disease-like pathology display hippocampal region-specific impairments in short- and long-term plasticities. J Neurosci 2010; 30: 13089-13094.

[21] Yang L, Wang Z, Wang B, Justice NJ, Zheng H. Amyloid precursor protein regulates Cav1.2 L-type calcium channel levels and function to influence GABAergic short-term plasticity. J Neurosci 2009; 29: 15660-1568.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

Induction of a rat model of Alzheimer's disease by amyloid-β did not change short term synaptic plasticity in CA1 area of hippocampus

Jafar Doost Mohammad Pour (M.Sc)[1], Narges Hosseinmardi (Ph.D)[*1], Mahyar Janahmadi (Ph.D)[1], Shima Ebrahimi (M.Sc)[1], Yaghoub Fathollahi (Ph.D)[2], Fereshteh Motamedi (Ph.D)[1]

1 - Neurophysiology Research Centre and Dept. of Physiology, Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 – Dept. of Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

(Received: 8 Sep 2013; Accepted: 24 Apr 2014)

Introduction: Alzheimer's disease (AD) has been suggested to be a form of neuroplasticity failure. In addition to long term maladaptive changes in synaptic function, short term synaptic plasticity that has a role in information processing can be affected in AD that was investigated in this study.

Materials and Methods: Field excitatory post synaptic potential (fEPSP) from Stratum radiatum of CA1 neurons were recorded following Schaffer collateral stimulation in a rat model of Alzheimer's disease (AD). 1 µl of Aβ 1-42 (5µg/µl) and 1 µl of ibotenic acid (5µg/µl) were injected in dorsal hippocampus of male rats for AD induction. For examining the short-term synaptic plasticity, paired pulse stimulations with inter pulse interval (IPI) of 20, 80, and 200 ms were applied and paired pulse index (PPI) was calculated.

***Results*:** Results showed that although AD induction decreased basal synaptic responses especially at high stimulus intensity, this change was not significant (ANOVA; P>0.05). Also there were no significant changes in PPI of AD rats at different IPIs including 20 ms (%40.4±4.68, n=5), 80 ms (%129.8±4.1, n=5), and 200 ms (%129±6.8, n=5) in comparison with control ones (%75.2±5.08, %138±7.56, %108.4±2.09 respectively, n=5, P>0.05, unpaired t-test).

Conclusion: Such results indicate that hippocampal Aβ treatment does not lead to impairment of basal synaptic response and short term synaptic plasticity.

Keywords: Alzheimer disease, Amyloid beta-protein, Short term synaptic plasticity, Hippocampus, Field potential recording

⁕ Corresponding author. Fax: +98 21 22439971; Tel +98 21 22439971

nargeshosseinmardi@yahoo.com

How to cite this article:

Doost mohammad pour J, Hosseinmardi N, Janahmadi M, Ebrahimi S, Fathollahi Y, Motamedi F. Induction of a rat model of Alzheimer's disease by amyloid-β did not change short term synaptic plasticity in CA1 area of hippocampus. koomesh. 2014; 16 (1) :76-81

URL http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1239-1&slc_lang=en&sid=1

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]