

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623290>

Исследование синаптической пластичности в гиппокампе мутантной линии мышей, предрасположенных к эпилептиформной активности

А.А. Федулина¹*, М.В. Матвеева¹, К.Е. Мальцева¹, А.В. Лебедева¹, В.С. Тарабыкин²¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация;² Институт клеточной биологии и нейробиологии клиники Шарите, Берлин, Германия

АННОТАЦИЯ

В настоящее время практически завершена расшифровка генетического кода человека, а различные генетические мутации вызывают большой интерес у учёных в этой сфере. Исследуются мутации, которые ответственны за проявление заболеваний, а также обуславливают генетическую предрасположенность к ним. Изучение новых механизмов проявления заболеваний является современным, уникальным подходом, способствующим в дальнейшем развитию методов лечения и коррекции многих нейродегенеративных заболеваний у человека. Эпилепсия является одной из распространённых форм неврологической патологии. Понимание сложных механизмов, лежащих в основе эпилептогенеза и генерации приступов при эпилепсии височной доли и других формах эпилепсии, не может быть полностью получено в клинических исследованиях с людьми. В результате использование соответствующих моделей животных имеет важное значение.

Цель работы. Исследование синаптической передачи и долговременной пластичности гиппокампа у мутантной линии мышей, условно названной S5-1, с эпилептиформной активностью. Объектом исследования стала мутантная линия мышей S5-1, имеющая склонность к формированию эпилептиформной активности после индукции ENU-мутагенеза в молекуле ДНК. Для изучения активности *in vitro* используется метод регистрации локальных полевых потенциалов (local field potential, LFP) на переживающих срезах мозга, совмещающий электрофизиологические и оптические методы.

Для оценки долговременной синаптической пластичности были выбраны два варианта протокола: в первом подавались малые амплитуды стимуляции (50 мА), во втором — большие (500 мА). В первом случае наблюдались высокие показатели долговременной потенциации у группы с эпилептиформной активностью. Потенциация у животных с фенотипом составляла 150–170% от средних значений скорости нарастания ответа до четырёхразрядной стимуляции, когда значения у контрольной группы достигали лишь 120–125%. Данные результаты показывают, что у группы животных с эпилептиформным фенотипом происходит гиперактивация нервных волокон, что является одним из механизмов, лежащих в основе эпилептогенеза. Во втором же случае при подаче больших амплитуд стимуляции было показано достоверное снижение синаптической передачи у животных с эпилептиформной поведенческой активностью (120–150%) по сравнению с контрольной группой (200–250%). Достоверное снижение долговременной синаптической пластичности у животных с эпилептиформной активностью относительно контрольной группы на больших «стрессовых» амплитудах стимуляции может свидетельствовать о нарушении синаптической передачи на молекулярном и клеточном уровнях, что может приводить к ухудшению памяти или снижению когнитивных навыков у мутантных животных, проявляющих признаки эпилепсии.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что возможный механизм изменения синаптической передачи в гиппокампе мутантной линии мышей S5-1 заключается в том, что после воздействия мутагена и возникновения точечных мутаций развивается ряд патологий, одной из которых является нарушение citoархитектуры коры головного мозга, которое ведёт к опосредованному изменению в подкорковых структурах, в частности в гиппокампе, и развитию аудиогенных судорог. Вследствие этого возникают нарушения в синаптической передаче и пластичности, что может приводить к снижению памяти и другим когнитивным дисфункциям. Однако предложенный нами возможный механизм развития нарушений в мозге у мутантных животных требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: электрофизиология; гиппокамп; синаптическая пластичность; эпилепсия.

Как цитировать:

Федулина А.А., Матвеева М.В., Мальцева К.Е., Лебедева А.В., Тарабыкин В.С. Исследование синаптической пластичности в гиппокампе мутантной линии мышей, предрасположенных к эпилептиформной активности // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 462–464. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623290>

Рукопись получена: 05.06.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом РФФ № 21-65-00017.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.А. Федулina; адрес: Российская Федерация, 603022, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23; e-mail: fedulina@neuro.nnov.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623290>

Investigation of hippocampal synaptic plasticity in a mutant mice line predisposed to epileptiform activity

A.A. Fedulina¹*, M.V. Matveeva¹, K.E. Maltseva¹, A.V. Lebedeva¹, V.S. Tarabykin²¹ Institute of Neurosciences, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation;² Institute of Cell Biology and Neurobiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

ABSTRACT

The human genetic code is nearly decoded and genetic mutations garnered significant attention from researchers. Investigating mutations that cause disease manifestation and determine genetic predisposition is a priority in this field. The investigation of novel disease manifestation mechanisms represents a contemporary and original strategy that advances the development of treatment and correction methods for multiple neurodegenerative conditions in humans. Epilepsy constitutes one of the prevalent forms of neurological disorders. A full understanding of the complex mechanisms that drive epileptogenesis and seizure onset in temporal lobe and other forms of epilepsy cannot be fully achieved through human clinical trials. Consequently, the use of relevant animal models becomes indispensable.

The aim of this study is to investigate the synaptic transmission and long-term plasticity of the hippocampus in a mutant strain of mice known as S5-1 that exhibits epileptiform activity. The study focuses on S5-1 strain mice that have the tendency to develop epileptiform activity after the induction of ENU-mutagenesis in the DNA molecule. To investigate *in vitro* activity, researchers use a method that combines electrophysiological and optical techniques to register local field potentials on surviving brain slices.

To evaluate long-term synaptic plasticity, two iterations of the protocol were used: one involved applying small stimulation amplitudes (50 mA), while the other called for large amplitudes (500 mA). In the former case, a high frequency of long-term potentiation was observed within the group with epileptiform activity. In animals with the phenotype, potentiation was between 150–170% of the average response rate to theta-burst stimulation, whereas values in the control group only reached 120–125%. The findings indicate that in a cohort of animals with an epileptiform phenotype, nerve fibers are hyperactivated, which is one of the mechanisms contributing to epileptogenesis. Moreover, in the second scenario, by employing high stimulation amplitudes, a marked decline in synaptic transmission was identified in animals with epileptiform behavioral activity (120–150%) as opposed to the control group (200–250%). A significant reduction in long-term synaptic plasticity in animals displaying epileptiform activity when compared to the control group under high stress stimulation amplitudes may suggest a disruption of synaptic transmission at the molecular and cellular levels, potentially resulting in memory impairment or a decline in cognitive abilities among mutant animals exhibiting epilepsy symptoms.

A plausible mechanism for altering synaptic transmission in the hippocampus of the S5-1 mutant line of mice is that point mutations occur after exposure to mutagen which leads to the development of various pathologies. One of these pathologies results in a disruption of the cytoarchitecture of the cerebral cortex. Consequently, subcortical structures, especially the hippocampus, are indirectly affected leading to the onset of audiogenic seizures. As a consequence, disruptions occur in synaptic transmission and plasticity, potentially resulting in memory impairment and other cognitive impairments. However, additional research is needed to examine the potential mechanism underlying the development of brain disorders in mutant animals.

Keywords: electrophysiology; hippocampus; synaptic plasticity; epilepsy.

To cite this article:

Fedulina AA, Matveeva MV, Maltseva KE, Lebedeva AV, Tarabykin VS. Investigation of hippocampal synaptic plasticity in a mutant mice line predisposed to epileptiform activity. *Genes & Cells*. 2023;18(4):462–464. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623290>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 21-65-00017.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.A. Fedulina; address: 23 Gagarin avenue, 603022 Nizhny Novgorod, Russian Federation; e-mail: fedulina@neuro.nnov.ru

Received: 05.06.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024