EFFECT OF PRENATAL STRESS ON CALBINDIN D-28K IMMUNOREACTIVE CELLS IN HIPPOCAMPUS OF POSTNATAL RAT

MATUROT BOONCHAROEN

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (NEUROSCIENCE)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2005

ISBN 974-04-6729-6
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การศึกษาผลของความเครียดในแม่หนูตั้งครรภ์ต่อจำนวนเซลที่มีการแสดงออกของโปรตีน Calbindin D-28K ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสของลูกหนู (EFFECT OF PRENATAL STRESS ON CALBINDIN D-28K IMMUNOREACTIVE CELLS IN HIPPOCAMPUS OF POSTNATAL RAT)

มธุรส บุญเจริญ 4536630 STNS/M
วท.ม. (ประสาทวิทยาศาสตร์)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: นวลจันทร์ จุฑาภักดีกุล, Ph.D., ปานสิริ พันธุ์สุวรรณ, Ph.D., ปิยะรัตน์ โกวิทตรพงศ์, Ph.D., วิภาวรรณ ตั้งนิพนธ์, Ph.D., นัยพินิจ คชภักดี, Ph.D.

บทคัดย่อ

ความเครียด ทำให้เกิดการเสื่อมของเซลล์ประสาท และการฝ่อของแขนงประสาทในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส เป็นกลไกอันหนึ่งในการที่ความเครียดส่งผลกระทบในด้านลบต่อความจำและการเรียนรู้ แม่หนูที่ถูกทำให้เครียดในระหว่างตั้งครรภ์จะส่งผลต่อพัฒนาการด้านโครงสร้างและการทำงานของระบบประสาทของลูก ซึ่งจะส่งผลกระทบอื่นๆตามมา เช่น พัฒนาการด้านร่างกายล่าช้า, มีความวิตกกังวลสูง, เครียดง่าย, ปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมได้ยาก เป็นต้น นอกจากนั้นยังส่งผลให้ความจำและการเรียนรู้ลดลง โปรทีน Calbindin D-28k (CB) นั้นมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับแคลเซียมภายในเซลล์ประสาทให้เหมาะสม ช่วยลดการตายของเซลล์ประสาทจากภาวะถูกกระตุ้นมากเกินไป ระดับแคลเซียมภายในเซลล์ประสาทเป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องในหลายขั้นตอนของการพัฒนาสมอง เช่น การเกิดจุดเชื่อมต่อสัญญาณประสาท เป็นต้น การทดลองในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลกระทบในระยะสั้นและระยะยาวของความเครียดในแม่หนูที่มีอายุครรภ์ 14-21 วัน (GD14-21) ต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนและการกระจายตัวของเซลล์ประสาทที่มีการย้อมติด CB ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสของลูกหนูแรกเกิด จนถึงอายุ 60 วัน จากการศึกษาพบว่า ความเครียดในแม่หนูระหว่างตั้งครรภ์ไม่มีผลต่อระยะเวลาของการตั้งครรภ์, จำนวนและน้ำหนักของลูกหนูที่เกิด อย่างไรก็ตาม ลูกหนูที่เกิดจากแม่หนูกลุ่มที่มีความเครียดจะมีจำนวนเซลล์ที่มี CB-IR ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสมากกว่าลูกหนูกลุ่มควบคุม การเปลี่ยนแปลงนี้พบได้ตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 4 สัปดาห์หลังคลอด และพบมากที่สุดเมื่อลูกหนูมีอายุ 14 วัน จากการศึกษาโดยละเอียดพบว่าจำนวนเซลล์ที่มี CB-IR จะเพิ่มเฉพาะในบริเวณ granular cell layer ของ dentate gyrus และ pyramidal cell layer ใน CA3 ในทางตรงกันข้าม จำนวนเซลล์ที่มี CB-IR จะเพิ่มขึ้นในเกือบทุกชั้นของ CA1 นอกจากนั้นในบางบริเวณของฮิปโปแคมปัส การเปลี่ยนแปลงนี้พบได้จนลูกหนูมีอายุ 60 วัน แสดงถึงผลระยะยาวของความเครียดต่อพัฒนาการสมอง จากการศึกษาโดยการฉีดฮอร์โมน Corticosteriod (40 mg/kg) ในแม่หนูตั้งครรภ์ พบว่าทำให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่มี CB-IR ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสของลูกหนูได้เช่นเดียวกัน ผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงว่าความเครียดในระหว่างตั้งครรภ์ มีผลเสียต่อพัฒนาการสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การเพิ่มปริมาณ CB เพื่อปกป้องตัวเองให้พ้นจากอันตรายของความเครียดอาจส่งผลต่อสมดุลของระดับแคลเซี่ยมในเซลล์ประสาทภายหลัง ซึ่งย่อมส่งผลกระทบระยะยาวต่อพัฒนาการสมองของลูกหนู เนื่องจากช่วงอายุ 14-21 วันเป็นช่วงที่มีการเกิด synapses มากที่สุด

139 หน้า ISBN 974-04-6729-6

EFFECT OF PRENATAL STRESS ON CALBINDIN D-28K IMMUNOREACTIVE CELLS IN HIPPOCAMPUS OF POSTNATAL RAT

MATUROT BOONCHAROEN 4536630 STNS/M

M.Sc. (NEUROSCIENCES)

THESIS ADVISORS: NUANCHAN JUTAPUKDEEKUL, Ph.D., PANSIRI PHANSUWAN, Ph.D., PIYARAT GOVITRAPONG, Ph.D., WIPAWAN TANGNIPON, Ph.D., NAIPHINICH KHOTCHABAKDI, Ph.D.

ABSTRACT

It has been demonstrated that the neuropathological changes that occur in the brain following repeated stress are neuronal degeneration and dendritic atrophy in hippocampal pyramidal neurons, this has been proposed as a mechanism of stress related to cognitive impairments. Exposure of pregnant rats to stressors during the gestation period produces numerous anatomical, physiological, and behavioral changes in the offspring i.e., delayed developmental milestones, enhanced emotional reactivity, hyperanxiety and impaired social behaviour. Calbindin D28k (CB) plays an important role in buffering intraneuronal Ca^{2+} levels and serving as a putative neuroprotective molecule against excitatory amino acids and apoptosis. The level of Ca^{2+} is an important factor involved in several steps of brain development ie., formation and pruning of synapses. The present study was designed to examine short and long term effects of restraint stress in pregnant rats during the gestation days 14-21 (GD14-21) on CB-IR cells in different subfields of neonatal rat hippocampus. Prenatal stress did not affect the length of the gestation period, birth weight and number of pups, however, pups born from a stressed dam showed a significant increase in number of CB containing cells in hippocampus. The effect was shown profoundly at P14 instead of other periods. In dentate gyrus, number of CB-IR cells was increased only in the granular cell layer with no change in molecular layer and hilus. In CA3, number of CB-IR cells was increased in the pyramidal cell layer with no change in other cell layers. In contrast to CA1, number of CB-IR cells was increased in all CA1 subfields. The effect of elevated stress hormones was studied in pregnant rats by subcutaneous injection of the glucocorticoid hormone (GC, 40 mg/kg) during GD14-21. It was found that number of CB-IR cells in hippocampus of P14 rat pups was increased in the GC injection group, compared to the vehicle group. The results suggest that stress or elevated levels of GC during gestation period may be harmful to the developing brain, and the up-regulation of CB-IR cells may serve as a protective mechanism against the toxicity effect of stress or GC. Prenatal stress may affect the number and types of synapses in hippocampus because P14-21 is the peak period of synaptogenesis in this brain area.

KEY WORDS: PRENATAL STRESS / CALBIDIN D28 K / HIPPOCAMPUUS 139 P. ISBN 974-04-6729-6