



## Effect of paraoxon on the synaptosomal GABA uptake in rat hippocampus and cerebral cortex

Moslem Mohammadi<sup>1\*</sup>, Asghar Ghasemi<sup>2</sup>, Esmael Ghani<sup>3</sup>, Ali Khoshbaten<sup>4</sup>, Alireza Asgari<sup>4</sup>

1. Dept. Physiology and Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2. Endocrinology and Metabolism Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Dept. Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4. Dept. Physiology and Biophysics, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 25 Nov 2008

Revised: 12 April 2009

Accepted: 15 April 2009

### Abstract

**Introduction:** Paraoxon is the neurotoxic metabolite of organophosphorus (OP) insecticide parathion and causes acute toxicity by inhibition of acetylcholinesterase (AChE). AChE inhibition leads to the accumulation of acetylcholine in cholinergic synapses and hence results in an overstimulation of the cholinergic system. Reports on changes in the level of  $\gamma$ - amino butyric acid (GABA) during OP-induced convulsion have been controversial. In the present study we used cortical and hippocampal synaptosomes from rats after paraoxon poisoning to study the alterations of GABA uptake.

**Methods:** Male Wistar rats (200-270 g) were used in this study. Animals were given a single intraperitoneal injection of corn oil (control group) or paraoxon (0.1, 0.3, or 0.7 mg/kg). [<sup>3</sup>H] GABA uptake by cortical and hippocampal synaptosomes was measured 30 min, 4 h, and 18 h after exposure (n = 7 rats/group). Type of transporter involved in the uptake was also determined by using  $\beta$ -alnine and L-diaminobutyric acid (L-DABA), which are glial and neuronal GABA uptake inhibitors, respectively.

**Results:** GABA uptake was significantly (p<0.001) reduced by both cortical (18-32%) and hippocampal (16-21%) synaptosomes compared with their respective control groups at all 3 time points after administration of the convulsive dose (0.7 mg/kg) of paraoxon.  $\beta$ -alnine had no inhibitory effect on the uptake, whereas L-DABA abolished most of the transporter mediated GABA uptake.

**Conclusion:** Our results showed that GABA uptake did not change in groups treated with 2 lower doses of paraoxon, which may indicate that the decrease of GABA uptake is convulsion-related. The decrease in GABA uptake, which is probably due to a change in the function of GABA transporters, may represent a compensatory response modulating neuronal overexcitation. Most of synaptosomal GABA uptake was blocked by L-DABA, indicating that the uptake was primarily carried out by a neuronal GABA transporter (GAT), GAT-1.

**Keywords:** Paraoxon, Synaptosome, Cerebral cortex, Hippocampus, GABA uptake.

\* Corresponding author e- mail: mohammadimo@yahoo.com

Available online @: www.phypha.ir/ppj

## اثر پاراکسان بر برداشت سیناپتوزومی گابا در هیپوکامپ و قشر مغز موش صحرائی

مسلم محمدی<sup>۱\*</sup>، اصغر قاسمی<sup>۲</sup>، اسماعیل غنی<sup>۳</sup>، علی خوش‌باطن<sup>۴</sup>، علی‌رضا عسگری<sup>۴</sup>

۱. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران
۲. مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ... (عج)، تهران، ایران

دریافت: ۴ آذر ۱۳۸۸ بازبینی: ۲۳ فروردین ۱۳۸۸ پذیرش: ۲۶ فروردین ۱۳۸۸

### چکیده

**مقدمه:** پاراکسان (متابولیت نروتوکسیک حشره کش ارگانوفسفره پاراتیون) اثرات خود را از طریق مهار استیل کولین استراز، تجمع استیل کولین در سیناپس‌های کولینرژیک و تحریک بیش از حد سیستم کولینرژیک اعمال می‌کند. از آنجایی که گزارشات موجود در مورد تغییرات سطح گابا حین القاء تشنج به وسیله عوامل ارگانوفسفره مبهم است، در مطالعه حاضر از سیناپتوزوم‌های قشر مغز و هیپوکامپ موش‌های صحرائی مسموم شده با پاراکسان برای تعیین تغییرات ایجاد شده در برداشت گابا استفاده شد.

**روش‌ها:** موش‌هایی صحرائی نر نژاد ویستار (۲۷۰-۲۰۰ گرم) در این مطالعه استفاده شدند. حیوانات با تزریق داخل صفاقی، روغن ذرت (گروه کنترل) یا یکی از دوزهای پاراکسان (۰/۷، ۰/۳ و ۰/۱ mg/kg) را دریافت کردند و ۳۰ دقیقه، ۴ و ۱۸ ساعت بعد از مواجهه برداشت سیناپتوزومی گابای نشاندار در قشر مغز و هیپوکامپ اندازه‌گیری شد (۷ سر موش در هر گروه). با استفاده از بتآلانین و ال-دی آمینو بوتیریک اسید (ال دابا)، به ترتیب مهار کننده‌های برداشت گلیال و نرونی گابا، نوع ترانسپورتر دخیل در برداشت تعیین شد.

**یافته‌ها:** در حیوانات دریافت کننده دوز ۰/۷ پاراکسان (دوز تشنج زا) برداشت سیناپتوزومی گابا به طور معنی دار ( $p < 0.001$ ) در قشر مغز (۳۲-۱۸ درصد) و هیپوکامپ (۲۱-۱۶ درصد) در مقایسه با گروه‌های کنترل مربوطه در تمامی زمان‌های مورد مطالعه کاهش یافت. بتآلانین اثر مهاری بر برداشت نداشت، در حالی که ال-دابا اکثر برداشت وابسته بر ترانسپورتر را از بین برد.

**نتیجه‌گیری:** از آنجایی که دوزهای دیگر پاراکسان برداشت گابا را مهار نکردند ممکن است کاهش برداشت وابسته به تشنج باشد. کاهش برداشت گابا، احتمالاً به علت تغییر در عملکرد ترانسپورترهای گابا، ممکن است بیانگر پاسخی جبرانی باشد که تحریک بیش از حد عصبی را تعدیل می‌کند. از آنجا که بیشتر برداشت گابا به وسیله ال-دابا بلوک شد، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که برداشت به طور عمده از طریق ترانسپورتر عصبی گابا (GAT-1)، صورت می‌گرفته است.

**واژه‌های کلیدی:** پاراکسان، سیناپتوزوم، قشر مغز، هیپوکامپ، برداشت گابا.

### مقدمه

پاراتیون اثرات خود را از طریق مهار استیل کولین استراز، تجمع استیل کولین در سیناپس‌های کولینرژیک و تحریک بیش از حد سیستم کولینرژیک اعمال می‌کند [۲۴]. فعالیت تشنجی که به علت بالا رفتن سطح استیل کولین در نواحی مستعد مغز ایجاد می‌شود، تقریباً بلافاصله بعد از مواجه شدن با عوامل ارگانوفسفره آغاز می‌شود و سریعاً به صرع پایدار پیشرفت می‌کند که منجر به

پاراکسان (متابولیت نروتوکسیک حشره‌کش ارگانوفسفره

\* نویسنده مسئول مکاتبات: mohammadimo@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله: