Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2021 ;Vol.45; No.2

# Effect of melatonin on electrophysiological parameters in an epileptic model by pentylenetetrazole

***Reyhaneh Abdollahi, Narges Hosseinmardi, Mahyar Janahmadi****

*Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences*

(Received: 2020/01/19 Accepted: 2020/08/25)

## Abstract

***Background:*** *Epilepsy is one of the most common neurological diseases in the world. Intracellular recording from neurons with epileptiform activity has well shown the burst firing pattern. Previous studies have shown that melatonin anti-epileptic effects, although effective on the neuronal properties and alteration of the firing pattern, has not been determined yet. Therefore, in the present study, we investigated the effect of melatonin on the electrophysiological parameters in an epileptic model induced by pentylenetetrazole (PTZ).*

***Methods and materials:*** *An experimental study was performed on the soma membrane of F1 neurons of sub-esophageal ganglia of Helix aspersa (Iranian garden snail). The firing pattern and action potential were recorded using a single electrode intracellular recording under controlled conditions. The epileptiform activity was induced using pentylenetetrazole and treatment was done using melatonin (100µM). Data analysis was carried out using Prism (version 8, GraphPad Software, Inc.) running one-way ANOVA followed by Tukey's test.*

***Results:*** *Melatonin significantly prevented the depolarizing effect of pentylenetetrazole on resting membrane potential at concentration of 100µM ($P<0.001$). In addition, it caused a significant ($P<0.001$) reduction in firing frequency and an increase in the afterhyperpolarization potential. Furthermore, it resulted in changes in the electrical firing activity of neurons from bursting in the present of PTZ to a tonic firing in the control condition.*

***Conclusions****: It seems that, by altering the electrophysiological parameters, melatonin caused a reduction of epileptiform activity and changed the bursting pattern due to PTZ to a tonic pattern. Thus, it can be concluded that melatonin can be effective in the treatment of epilepsy by reducing neuronal excitability.*

***Keywords:*** *Epilepsy; PTZ; Burst firing; Melatonin; Intracellular recording*

**Corresponding author: Mahyar Janahmadi*

*Email: Janahmadi@sbmu.ac.ir*



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-04 ]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۵، شماره ۲، ۱۴۰۰، صفحات ۱ تا ۵

# بررسی تاثیر ملاتونین بر پارامترهای الکتروفیزیولوژیک در مدل صرعی شده با پنتیلن تترازول

ریحانه عبداللهی، نرگس حسینمردی، مهیار جان احمدی*

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۴

## چکیده:

**سابقه و هدف:** صرع یکی از رایج ترین بیماری های نورولوژیک جهان است. ثبت داخل سلولی از نورون های با فعالیت صرع گونه بروز الگوی شلیک انفجاری (burst firing) را بخوبی نشان داده است. مطالعات نشان می دهد که ملاتونین خواص ضدصرعی اعمال می کند، اما تاثیر آن بر ویژگی های نورونی و تغییر الگوی شلیک پتانسیل عمل مشخص نشده است. از این رو مطالعه حاضر به تائین اثر ملاتونین بر پارامترهای الکتروفیزولوژیک در یک مدل صرعی شده با پنتیلن تترازول (PTZ)می پردازد.

**روش مطالعه:** در این تحقیق تجربی آزمایش ها روی جسم سلولی نورون های F1 واقع در گانگلیون جانبی چپ حلزون انجام شد (۱۴). الگوی شلیک و پتانسیل های عمل با استفاده از روش ثبت داخل سلولی تک الکترودی ثبت و خصوصیات آن ها در شرایط کنترل، صرعی شده با داروی پنتیلن تترازول و درمان با ملاتونین با غلظت ۱۰۰ میکرو مولار بررسی شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار پریزم و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد.

**یافته‌ها:** ملاتونین در غلظت ۱۰۰ میکرومولار بطور معنی داری (P<۰/۰۰۱) باعث جلوگیری از اثر دپولاریزه کننده پنتیلن تترازول بر پتانسیل استراحت غشا، کاهش فرکانس شلیک پتانسیل عمل و افزایش دامنه پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزاسیون گردید. ملاتونین همچنین موجب تغییر الگوی فعالیت الکتریکی نورون از bursting در حضور PTZ به تونیک شد.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد که ملاتونین با تغییر پارامترهای الکتروفیزیولوژیک موجب کاهش فعالیت صرع گونه و تغییر الگوی bursting ناشی از PTZ به الگوی تونیک شد. و به نظر می رسد ملاتونین بتواند در درمان صرع از طریق کاهش تحریک پذیری نورونی موثر باشد.

**واژگان کلیدی:** صرع، ثبت داخل سلولی، ملاتونین، پنتیلن تترازول

## مقدمه:

صرع یک بیماری اپیزودیک نورولوژیک است که ویژگی بارز آن ایجاد تشنج های مکرر است (۱). در سرتاسر جهان به طور تقریبی ۵۰ میلیون نفر مبتلا به صرع هستند. حدود ۸۰ درصد این افراد در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند. هفتاد درصد مبتلایان اگر به صورت مناسب درمان شوند می توانند زندگی طبیعی داشته باشند، هرچند متاسفانه برای اکثریت آنها این اتفاق نمی افتد و بیش از ۳۰ درصد بیماران به داروهای رایج مقاوم می شوند (۲). لذا یافتن راه حل های درمانی جدید می تواند در این خصوص راهگشا باشد. ثبت داخل سلولی از نورون های با فعالیت صرع گونه، بروز الگوی شلیک انفجاری (Burst firing) را به خوبی نشان داده است. همچنین تاثیر این گونه فعالیت الکتریکی بر عملکرد مغز و به ویژه در ایجاد همزمانی و ارتباط شبکه های نورونی، در انتقال کدهای نورونی و در ایجاد الگوهای حرکتی صرعی نیز نشان داده شده است (۳-۵) . از این رو، بررسی تاثیر داروهایی که بتوانند موجب کاهش شلیک فعالیت burst گونه در شرایط صرعی گردند شاید بتواند در درمان صرع مفید باشد.

ملاتونین هورمون اصلی است که توسط غده پینه آل ترشح می شود. این هورمون اثرات تنظیمی مهمی بر دستگاه عصبی اعمال می کند. از جمله اثرات آن تسهیل عملکرد مهاری نوروترنسمیتر گابا در این سیستم می باشد (۶). ملاتونین از طریق فعال کردن گیرنده خود باعث رهایش ذخایر کلسیمی به داخل سیتوپلاسم می شود (۷)، از طرفی با مهار مستقیم کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ، باعث کاهش رهایش نوروترنسمیترهای تحریکی می شود (۸). در حالی که در مطالعه دیگری که بر روی سلول های هیپولای جانبی موش صحرایی انجام شده گزارش شده است که ملاتونین به تنهایی تاثیری بر تحریک پذیری ذاتی نورون ها نداشت، اما به شدت باعث افزایش پتانسیل های تحریکی پس سیناپسی گلوتاماتی می شد (۹). ملاتونین، همچنین بر کانداکتانس پتاسیمی اثر دوگانه ای دارد. این اثر بسته به نوع گیرنده و نوع کانال می تواند افزایشی یا کاهشی باشد (۷، ۱۰، ۱۱). پس شاید با توجه به تاثیر آن بر کانال های یونی کلسیمی و یا پتاسیمی بتواند با مهار یا کاهش شلیک bursting در نورون مانع از بروز فعالیت صرع گونه شود. دربسیاری از بیماران صرعی، صرع با سیکل شبانه روزی تغییر می یابد و نوسان شبانه روزی غلظت ملاتونین را در بروز این پدیده موثر می دانند. در بررسی انجام شده توسط Fauteck و همکاران در سال ۱۹۹۵ نشان داده شده است

**نویسنده مسئول:** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**پست الکترونیک:** *Janahmadi@sbmu.ac.ir*



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-04 ]

که ملاتونین موجب کاهش فعالیت صرع گونه ناشی از کاهش منیزیم می گردد (۱۲). اما تاثیر آن بر الگوی شلیک پتانسیل عمل به خوبی روشن نشده است. در رت هایی که غده پینه آل آنها برداشته شده بود، تشدید علایم صرعی از جمله افزایش تعداد تشنج های خودانگیخته و کاهش دوره بدون تشنج مشاهده شد. این یافته نشان می دهد که ملاتونین در دوزهای اندوژنیک هم اثرات ضدصرعی اعمال می کند. درمان این موش ها با ملاتونین باعث کاهش در برخی از این اثرات شد (۱۳). با توجه به تاثیرات مشاهده شده از ملاتونین در کاهش فعالیت صرعی، درمطالعه حاضر به این سوال که آیا ملاتونین می تواند بر ویژگی ها و پارامترهای الکتروفیزیولوژیک نورون های صرعی شده حلزون باغی به ویژه کاهش burst firing القاء شده توسط پنتیلن تترازول اثر نماید؟ پرداخته شد.

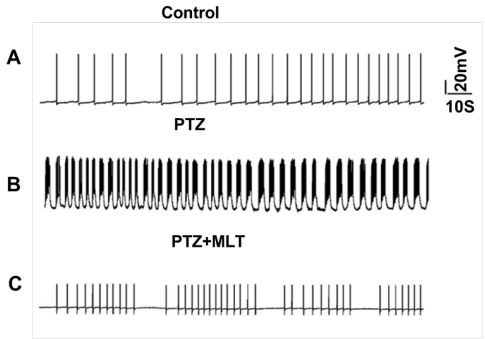
## مواد و روش‌ها:

این تحقیق به روش تجربی و در شرایط in vitro بر روی نورون های حلزون باغی انجام شد. حلزون های بالغ از منطقه شمال ایران بطور تصادفی جمع آوری شد. حیوانات در شرایط زیستی مناسب از لحاظ نور، دسترسی به غذا و آب و درجه حرارت مناسب (۲۲-۲۵ درجه سیلسیوس) نگهداری می شدند، و از برگ کاهو، کلم و خیار به منظور تغذیه آنها استفاده می‌شد. روش انجام کار در مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی براساس کدهای اخلاقی تائید شد (۱۳۹۷,۱۵۴.IR.SBMU.MSP.REC). تکنیک مورد استفاده ثبت داخل سلولی بود. برای ثبت داخل سلولی استفاده از الکترود شیشه ای الزامی است. به این منظور از میکروالکترودهای شیشه ای بروسیلیکاتی دارای فیلامان داخلی (Clark Electromedical Instrument, UK) با قطر خارجی ۱/۵ میلی متر و قطر داخلی ۰/۸۴ میلی متر استفاده شد. این لوله های موئینه با دستگاه پولر عمودی (Narishige-PC۱۰, JP) کشیده شدند. سپس با محلول ۳ مولار کلرور پتاسیم پر شدند. در این زمان مقاومت نوک الکترود ۵-۹ مگا اهم بود. در داخل هر میکروالکترود شیشه ای، سیم نقره ای به قطر ۰/۲ میلی متر (World Precision Instrument, UK) قرار داده می شود. این سیم نقره پوششی از Ag/AgCl داشت. سپس الکترود ازطریق نگهدارنده(Microelectrode holder) ازجنس Perspex مستقیماً به پری آمپلی فایر (Head stage) و مجموعه فوق به آمپلی فایر ۲B Axoclamp (Axon Instruments, Inc, USA) متصل می شود. الکترود دیگری به عنوان الکترود مرجع پل آگاری(Agar bridge) حاوی کلرید پتاسیم ۳ مولار و آگار حل شده در رینگر استاندارد در خارج سلول و در نزدیکی گانگلیون قرار می گرفت. به کمک آمپلی فایر و با استفاده از نرم افزار Chart ثبت فعالیت خودبخودی صورت می گیرد و با استفاده از یک مبدل قیاسی (Analog) به رقمی(Digital) یا (A/D) و نیز مبدل رقمی به قیاسی (D/A) ثبت و در کامپیوتری از نوع پنتیوم IV ذخیره می گردید.

جمعیت نمونه نورون F۱ واقع در گانگلیون جانبی چپ حلزون باغی بود. به این منظور پس از خارج کردن حلزون از صدف، روی تخته تشریح تثبیت شدند. با ایجاد شکافی طولی در ناحیه بین دو شاخک، گانگلیون تحت مری که حاوی نورون F۱ بود خارج شد و در محفظه نگهدارنده قرار گرفت. بستر محفظه با سیلیگارد پوشیده شده و با محلول رینگر نرمال پر شد. محتویات این محلول (بر حسب میلی مولار) شامل: $MgSO_4$(۵)، KCl(۴)، $CaCl_2$(۱۰)، NaCl(۸۰)، HEPES(۵)، Glucose(۱۰) بود و pH آن با Trisma base در حدود ۷/۴ تا ۷/۶ تنظیم شد. بافت های اضافی اطراف گانگیون بدون استفاده از آنزیم و صرفا با استفاده از پنس برداشته شد و سپس گانگلیون با استفاده از سوزن های ظریف حشره شناسی در محفظه تثبیت گردید، بافت های پیوندی به وسیله پنس های ظریف برداشته شدند تا نورون ها مستقیما جهت ورود الکترود در دسترس باشند. در هر آزمایش فعالیت خودبه خودی سلول در رینگر نرمال، با استفاده از پروتکل کلامپ جریان ثبت می شد. آزمایش ها بر سه گروه که شامل گروه کنترل، گروه دریافت کننده PTZ به تنهایی و گروه دریافت کننده PTZ به اضافه ملاتونین بود، انجام شد (۱۴) (در هر گروه از حداقل تعداد ۵ نورون ثبت به عمل آمد و ویژگیهای ۳۰ پتانسیل عمل اندازه گیری شد). در گروه کنترل، پس از وارد کردن الکترود، فعالیت الکتریکی پایه به مدت ۵تا۶ دقیقه ثبت شد. در گروه های دیگر، پس از ثبت پایه داروی مورد نظر به محفظه پرفیوز شد. در گروه PTZ به اضافه ملاتونین (PTZ+MLT) ، پس از پرفیوز رینگر نرمال حاوی PTZ با غلظت ۲۵ میلی مولار (۱۴) و مشاهده فعالیت صرعی در نورون، محلول رینگر محتوی PTZ به همراه ملاتونین ۱۰۰ میکرومولار (۱۵) بکار رفت. تغییر در ویژگی های پتانسیل عمل در هر یک از شرایط ثبت مذکور مورد بررسی قرار گرفت. ویژگی های کمی پتانسیل عمل های ثبت شده توسط نرم افزار LabChart ۸ (ADInstrument, Pty Ltd Sydney, Australia) اندازه گیری و ذخیره شد. ویژگی های فعالیت bursting با استفاده از نرم افزار مورد Matlab R۲۰۱۲a (MathWrks, USA)) تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این مقادیر کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده و مقایسه گروه ها با روش ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی توسط نرم‌افزار Prism انجام گرفت و اختلاف ها با P/۰۵≤۰ معنی دار در نظر گرفته شدند. پارامترهای الکتروفیزیولوژیک اندازه گیری شده در این مطالعه عبارت بودند از: اختلاف پتانسیل دو طرف غشا سلول (RMP)، فرکانس فعالیت الکتریکی خودبه خودی(ISI/۱) و پیک ولتاژی پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزاسیون (AHP Amplitude). در صورتی که در شرایط کنترل قدر مطلق پتانسیل استراحت غشا از ۳۵- میلی ولت کمتر بود، داده های ثبت شده حذف می گردید.

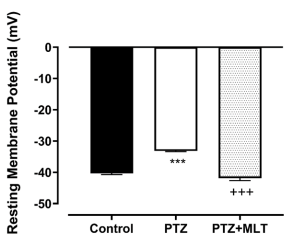
## یافته ها:

شکل ۱: تاثیر PTZ ، ملاتونین ( ۱۰۰ میکرومولار) به دنبال PTZ بر الگوی شلیک پتانسیل عمل خودبخودی.در شرایط کنترل نورونهای F۱ دارای فعالیت الکتریکی تونیک بودند (A) در حالیکه پس از کاربرد PTZ فعالیت الکتریکی انفجاری بصورت دستجاتی از پتانسیل عمل ثبت شد (B). افزودن ملاتونین به رینگر حاوی PTZ مانع از بروز فعالیت Bursting ناشی از پنتیلن تترازول شد (C).




همچنین، PTZ باعث دپولاریزه شدن پتانسیل استراحت غشا ( ۵/۳۷ ± ۴۰/۳۱- میلی ولت در شرایط کنترل و۲/۸۳±۳۹/۸۴- میلی ولت در حضور PTZ شد ( نمودار ۱).

تاثیر PTZ به تنهایی و ملاتونین به اضافه PTZ بر پتانسیل استراحت غشاء نورونهای F۱. * و + به ترتیب بیانگر اختلاف آماری با گروه کنترل و گروه PTZ است. کاربرد PTZ موجب شیفت پتانسیل استراحت غشا به سمت پتانسیلهای دپلاریزه شد، در حالیکه ملاتونین توانست مانع از بروز دپلاریزاسیون غشا ناشی از PTZ گردد.



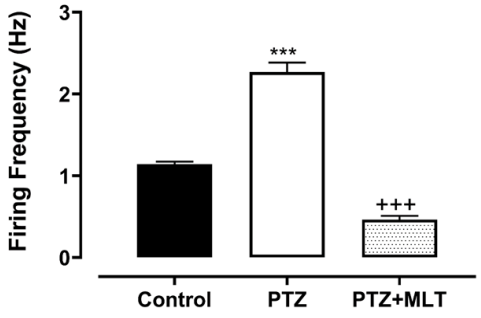

نمودار ۱. میزان پتانسیل استراحت غشائ نورون ها بر حسب گروه ها

کارشناسی‌ارشد و دکتری تخصصی



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-04 ]

علاوه بر این، کاربرد ماده صرع زای PTZ موجب افزایش فرکانس شلیک پتانسیل عمل و از این طریق افزایش تحریک پذیری نورونی گردید. ( ۰/۰۳± ۱/۱۴ هرتز در شرایط کنترل و۰/۱۱± ۲/۲۶ هرتز در حضور PTZ ، نمودار ۲).

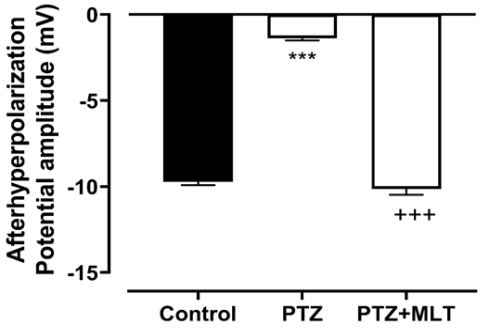



نمودار۲. میزان H۲ بر حسب گروه ها

افزایش تحریک پذیری نورونی متعاقب کاربرد PTZ و کاهش آن پس از در معرض قردادن نورون ها به ملاتونین در حضور PTZ. پس از افزودن PTZ به مایع خارج سلولی فرکانس فعالیت خودبخودی و در نتیجه تحریک پذیری نورونی افزایش یافت، لکن ملاتونین توانست مانع از اعمال اثر افزایشی PTZ بر فرکانس پتانسیل عمل شود. * و + به ترتیب بیانگر اختلاف آماری با گروه کنترل و گروه PTZ است.

همچنین، نتایج بررسی حاضر نشان داد که PTZ موجب کاهش معنی دار دامنه پتانسیل متعاقب که یکی از پارامترهای تاثیرگذار در تحریک پذیری نورونی است می گردد (۰/۱۸ ± ۹/۷۲- میلی ولت در گروه کنترل و ۰/۱۲ ± ۱/۳۸- میلی ولت در گروه PTZ، نمودار ۳).(P<۰/۰۱)

در حالی که افزودن ملاتونین به محلول رینگر حاوی PTZ مانع از بروز فعالیت bursting نورون ها شد (شکل C۱). تغییرات الکتروفیزیولوژیک ایجاد شده در ویژگیهای پتانسیل عمل متعاقب افزودن PTZ به مایع خارج سلولی به طور معنی داری کاهش یافت، به طوری که پنتیلن تترازول در حضور ملاتونین با غلظت ۱۰۰ میکرومولار نتوانست موجب دپولاریزاسیون پتانسیل استراحت غشا شود و کاربرد ملاتونین در حضور PTZ موجب شیفت معنی دار آن به سمت مقادیر ثبت شده در نورون های کنترل شد ( ۴/۲۹±۴۱/۸۷- میلی ولت، P<۰/۰۰۱ نمودار ۱). همچنین ،کاربرد ملاتونین به همراه PTZ همراه با کاهش معنی دار فرکانس شلیک پتانسیل عمل (۰/۲۵ ± ۰/۴۶ هرتز، P<۰/۰۰۱ نمودار ۲) و افزایش دامنه پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزاسیون (۰/۳۴ ± ۰/۱۴ ± ۱۰/۳۴- میلی ولت، P<۰/۰۰۱ نمودار ۳) بود. با توجه به آنچه بیان شد به نظر می رسد که ملاتونین (µM۱۰۰) موجب کاهش تحریک پذیری و الگوی فعالیت bursting که از ویژگیهای القاء فعالیت صرع گونه توسط PTZ است؛ می شود و شاید بتواند در درمان صرع موثر باشد.




نمودار۳. میزان پتانسیل بر حسب گروه ها

کاهش دامنه پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزاسیون ناشی از افزودن PTZ و افزایش آن پس از بکارگیری ملاتونین در حضور PTZ . * و + به ترتیب بیانگر اختلاف آماری با گروه کنترل و گروه PTZ است.

## بحث و نتیجه گیری:

نتایج بررسی حاضر نشان داد که ملاتونین در غلظت پایین اثرات کاهنده ای بر فعالیت و تحریک پذیری نورونی اعمال می کند. ملاتونین زمانی که در حضور PTZ بکار برده شد، نسبت به PTZ به تنهایی به صورت معنی دار باعث منفی تر شدن غشا شد. همچنین، ملاتونین باعث افزایش دامنه پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزاسیون شد. پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزاسیون نقش مهمی در تنظیم فرکانس وقوع پتانسیل عمل و تحریک پذیری سلولی دارد (۱۷). افزایش میزان هدایت پذیری غشا به پتاسیم و منفی تر شدن پتانسیل غشا در خلال فاز AHP از وقوع پتانسیل های عمل جلوگیری و مانع تحریک پذیری بیش از حد سلول می شود (۱۸). لذا کاهش دامنهAHP در شرایط صرعی شانس شلیک پتانسیل های عمل مکرر و وقوع فعالیتهای صرع گونه را افزایش می دهد (۱۹). از طرف دیگر، از آنجایی که پتانسیل متعاقب منفی، تحت تاثیر جریان های پتاسیمی است، شاید ملاتونین با افزایش کنداکتانس های پتاسیمی موجب افزایش دامنه AHP و از این طریق کاهش فرکانس فعالیت الکتریکی نورون ها در حضور PTZ گردیده است. در مطالعه ای که روی نورون های نخاعی صورت گرفت، کاهش تحریک پذیری نورون تحت تاثیر ملاتونین مشاهده شد (۲۰). ممکن است این اثر از کنش مستقیم ملاتونین با کانال های پتاسیمی باشد. به طور مثال، در محیط کشت تاثیر ملاتونین بر افزایش کلی جریان های پتاسیمی با هیپرپلاریزاسیون غشا همراه بوده است (۱۰). اساسا" بخش اعظم تحریک پذیری نورونی وابسته به عملکرد کانال های یونی است. کانال های یونی، از جمله گروهی که وابسته به ولتاژ هستند، در سیستم اعصاب مرکزی مهره داران و بی مهرگان توزیع وسیعی دارند و مسئول تولید و تعدیل تحریک پذیری نورونی هستند و از طریق تنظیم شکل، الگوی شلیک و طول مدت پتانسیل عمل نقش بسیار کلیدی در پاتوژنز بسیاری از بیماری ها از جمله صرع ایفا می کنند (۲۱). لذا تغییرات اعمال شده در تحریک پذیری نورونی توسط ملاتونین می تواند ناشی از تاثیر آن بر عملکرد کانال های یونی باشد. در بررسی انجام شده توسط Olivera-Abreu و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان داده شد که ملاتونین از طریق افزایش رئوباز یعنی حداقل شدت جریان مورد نیاز برای تولید پتانسیل عمل که وابسته به فعالیت کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ است، موجب کاهش تحریک پذیری نورونی می شود (۲۰). همچنین، ملاتونین با فعال کردن جریان پتاسیمی رو به خارج نیز میتواند موجب کاهش تحریک پذیری گردد (۱۱). اثر مهاری ملاتونین با دپلاریزاسیون غشا افزایش می یابد، بنابراین احتمالا دپلاریزاسیون القاء شده توسط PTZ تاثیر مهاری ملاتونین را افزایش می دهد (۱۱).

از طرفی، ملاتونین به دلیل ماهیت چربی دوستی که از نظر ساختمانی دارد می تواند از غشا سلول و اندامک های درون سلولی عبور نماید و مستقیما" بر گیرنده ها و اهداف درون سلولی، از جمله بر ذخایر درون سلولی، اثر نماید (۲۲). به همین دلیل به نظر می رسد که تغییر الگوی شلیک پتانسیل عمل از تونیک به burst firing و افزایش فرکانس پتانسیل عمل در حضور ملاتونین ۵۰۰ میکرو مولار ناشی از تغییر کانداکتانس کلسیمی باشد. اگرچه تاثیر شناخته شده تر ملاتونین در تنظیم غلظت کلسیم داخل نورونی عمدتا کاهشی است (۲۳, ۲۴)، اما گیرنده MLT۱ ملاتونین با فعال کردن پروتئین کیناز C و افزایش غلظت IP۳ میتواند غلظت کلسیم داخل سلولی را بالا ببرد. به علاوه اثرات ملاتونین وابسته به دوز و ترکیب گیرنده ها و کانال های موجود در غشا سلول است (۹ و ۱۹). بروز فعالیت صرعی به میزان زیادی به فعالیت و عملکرد کانال های یونی کلسیمی وابسته است (۵, ۲۵).

هرچند حضور ملاتونین و گیرنده های آن در همه سویه های جانوری به جز اسفنج ها گزارش شده است (۲۶)، اما مشخص نیست که آیا فعال شدن این گیرنده ها مکانیسم های سلولی مشابهی را در بی مهرگان و مهره داران فعال می کند. در

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-04 ]

بررسی حاضر با استفاده از ثبت داخل سلولی نشان داده شد که ملاتونین با تاثیر بر عملکرد کانال های یونی دخیل در ساختار پتانسیل عمل باعث کاهش اثرات صرع زای پنتیلن تترازول و مهار القاء فعالیت صرع گونه می شود. علیرغم اینکه نورون های بی مهرگان دارای بسیار از کانال های یونی و گیرندهای نوروترنسمیتری مشابه مهره داران از جمله پستانداران هستند لکن فاقد پیچیدگی و تعاملات بین سلولی مشابه آنچه در مهره داران دیده می شود؛ هستند. با این حال با توجه به تشابهات بسیار بین کانال های یونی و عملکرد آنها در ساختار پتانسیل عمل در بی مهرگان و مهره داران و نیز بدلیل فراهم نمودن پتانسیل بالای آنالیز فنوتیپ صرع توسط مدلهای صرعی بی مهره گان در بررسی حاضر به تاثیر ملاتونین بر رفتار الکتروفیزیولوژیک در سلولهای با فعالیت صرع گونه پرداخته شد. نتایج حاکی از آن است که اثر مهاری ملاتونین بر فعالیت bursting و صرع گونه می تواند به عنوان یک استراتژی درمانی احتمالی در صرع مطرح شود.

## تقدیر و تشکر:

مقاله حاضر، برگرفته از پایان نامه خانم ریحانه عبدالهی با شماره ثبت ۲۱۵م در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است.

## منابع:

1.Rho J.M SR, Stafstrom C.E. Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives. New York. CRC press; 2010. . 2010

2.Shorvon S GR, Cook M, Lhatoo S. Oxford Textbook of Epilepsy and Epileptic Seizures; Oxford University Press; 2013. <Ebook-Text book of Epilepsy.pdf>.

3.Kepecs A, Wang XJ, Lisman J. Bursting neurons signal input slope. J Neurosci. 2002;22(20):9053-62.

4.Kepecs A, Lisman J. Information encoding and computation with spikes and bursts. Network: Computation in Neural Systems. 2003;14(1):103-18.

5.Cain SM, Snutch TP. T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. Biochim Biophys Acta. 2013;1828(7):1572-8.

6.Moezi L, Shafaroodi H, Hojati A, Dehpour AR. The interaction of melatonin and agmatine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. Epilepsy Behav. 2011;22(2):200-6.

7.Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. Pharmacol Rev. 2010;62(3):343-80.

8.Choi T-Y, Kwon JE, Durrance ES, Jo S-H, Choi S-Y, Kim K-T. Melatonin inhibits voltage-sensitive Ca2+ channel-mediated neurotransmitter release. Brain Research. 2014;1557:34-42.

9.Evely KM, Hudson RL, Dubocovich ML, Haj-Dahmane S. Melatonin receptor activation increases glutamatergic synaptic transmission in the rat medial lateral habenula. Synapse. 2016;70(5):181-6.

10.Squecco R, Tani A, Zecchi-Orlandini S, Formigli L, Francini F. Melatonin affects voltage-dependent calcium and potassium currents in MCF-7 cell line cultured either in growth or differentiation medium. Eur J Pharmacol. 2015;758:40-52.

11.Jiang Z-G, Nelson CS, Allen CN. Melatonin activates an outward current and inhibits Ih in rat suprachiasmatic nucleus neurons. Brain Research. 1995;687(1):125-32.

12.Fauteck JD, Bockmann J, Bockers TM, Wittkowski W, Kohling R, Lucke A, et al. Melatonin reduces low-Mg2+ epileptiform activity in human temporal slices. Exp Brain Res. 1995;107(2):321-5.

13.de Lima E, Soares JM, Jr., del Carmen Sanabria Garrido Y, Gomes Valente S, Priel MR, Chada Baracat E, et al. Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. Brain Res. 2005;1043(1-2):24-31.

14.Janahmadi M, Niazi F, Danyali S, Kamalinejad M. Effects of the fruit essential oil of Cuminum cyminum Linn. (Apiaceae) on pentylenetetrazol-induced epileptiform activity in F1 neurones of Helix aspersa. J Ethnopharmacol. 2006;104(1-2):278-82.

15.The effect of melatonin on snail neuronal calcium action potential in an epileptic model due to pentylenetetrazole and modeling the data using neuronal model. Maryam Pasdar Navab. MSc thesis. 1396. Zanjan Medical Sciences University

16.Ghasemi F, Tamadon H, Hosseinmardi N, Janahmadi M. Effects of Dorema ammoniacum Gum on Neuronal Epileptiform Activity-Induced by Pentylenetetrazole. Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR. 2018;17(2):735-42.

17.Dumenieu M, Fourcaud-Trocme N, Garcia S, Kuczewski N. Afterhyperpolarization (AHP) regulates the frequency and timing of action potentials in the mitral cells of the olfactory bulb: role of olfactory experience. Physiol Rep. 2015;3(5).

18.Cloues RK, Sather WA. Afterhyperpolarization regulates firing rate in neurons of the suprachiasmatic nucleus. J Neurosci. 2003;23(5):1593-604.

19.Schulz R, Kirschstein T, Brehme H, Porath K, Mikkat U, Kohling R. Network excitability in a model of chronic temporal lobe epilepsy critically depends on SK channel-mediated AHP currents. Neurobiol Dis. 2012;45(1):337-47.

20.Oliveira-Abreu K, Ferreira-da-Silva FW, Silva-Alves KSD, Silva-Dos-Santos NM, Cardoso-Teixeira AC, Amaral FGD, et al. Melatonin decreases neuronal excitability in a sub-population of dorsal root ganglion neurons. Brain Res. 2018;1692:1-8.

21.Wei F, Yan LM, Su T, He N, Lin ZJ, Wang J, et al. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. Neurosci Bull. 2017;33(4):455-77.

22.Oliveira-Abreu K, Silva-Dos-Santos NM, Coelho-de-Souza AN, Ferreira-da-Silva FW, Silva-Alves KSD, Cardoso-Teixeira AC, et al. Melatonin Reduces Excitability in Dorsal Root Ganglia Neurons with Inflection on the Repolarization Phase of the Action Potential. Int J Mol Sci. 2019;20(11).

23.Escames G, Macias M, Leon J, Garcia J, Khaldy H, Martin M, et al. Calcium-dependent effects of melatonin inhibition of glutamatergic response in rat striatum. J Neuroendocrinol. 2001;13(5):459-66.

24.Ayar A, Martin DJ, Ozcan M, Kelestimur H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. Neuroscience Letters. 2001;313(1):73-7.

25.Vatanparast J, Andalib-Lari F. Camphor elicits epileptiform discharges in snail neurons: The role of ion channels modulation. Neurotoxicology. 2017;60:299-307.

26.Tosches MA, Bucher D, Vopalensky P, Arendt D. Melatonin signaling controls circadian swimming behavior in marine zooplankton. Cell. 2014;159(1):46-57.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-04 ]