

تأثير عقار البابافرين على النشاط الميكانيكي في العضلات الملساء للفائفي القنفذ

فاروق ناجي سعيد و خالد حمدان الغريري
قسم علوم الحياة، كلية التربية ابن- الهيثم، جامعة بغداد
كلية طب الأسنان، جامعة بغداد

الخلاصة

سجل لأول مرة النشاط الميكانيكي للعضلات الملساء للفائفي القنفذ فكانت تقلصات ايقاعية ذاتية منتظمة، لقد وجد ان التأثير المثبط لعقار البابافرين على نشاط هذه العضلات يظهر عند تركيز (0,05) ملي مول ويزداد بزيادة التركيز. وكان للاستايل كولين وكلوريد البوتاسيوم تأثير مهيج مستمر لتقلص هذه العضلات يتناسب طرديا مع تركيزهما. يسبب عقار البابافرين بتركيزه العالية انبساطا للعضلة التي تقلصت تقلصا مستمرا تحت تأثير الاستايل كولين وكلوريد البوتاسيوم. اما الفعل المثبط لعقار البابافرين ربما ينتج عن طريق خفض مستوى الكالسيوم الحر ومن ثم حدوث الانبساط.

المقدمة

عقار البابافرين من مجموعة (Benzyliisoquino line) شبه القلوية. وهو مادة مخدرة تستخرج من نبات الخشخاش. لقد لاحظ الكثير من الباحثين ان لهذا العقار تأثيرا مثبطا للنشاط الميكانيكي لأنواع مختلفة من العضلات في العديد من الحيوانات التي درست (1-7). وبسبب تأثيره المثبط لتقلص العضلات الملساء في الأوعية الدموية استخدمت لتعويق الانقباض (8).

على الرغم من معرفة تأثير العقار إلا إن الية عمله غير متفق عليها إذ عليها إذ تشير دراسة (9) إلى أن فعله المثبط يتم من خلال التأثير على مستوى cAMP و cGMP . وفي دراسات أخرى اقترحت أن تثبيط الفعالية النقلية تتم بصورة غير مباشرة من خلال تثبيط خميرة ثنائية الأيستر الفوسفاتية phosphodiesterase وينتج ذلك بسبب زيادة مستوى cAMP (فالتقلص يحدث بانخفاض مستوى cAMP أو زيادة مستوى cGMP (9)). كذلك فإن الية عمل (cAMP) تتم من خلال إعادة الكالسيوم إلى مواقع خزانة الداخلية ومن ثم انخفاض مستواه في سايتوبلازم الخلية والذي يؤدي إلى حدوث الانبساط (9-11). غير أن ما ذكر ليس حقيقة مسلم بها نتيجة وجود العديد من التناقضات بين فعالية خميرة (phosphodiesterase) والفعل الباسط لبعض العقاقير القلوية (10-12) فضلا عن عدم وجود علاقة ثابتة بين مستوى ال (cAMP) وحالة النشاط العضلي. فقد لاحظ (1 و7 و13) عدم وجود علاقة بين التأثير الباسط للبابافرين ومستوى ال (cAMP) وعدم وجود علاقة بين تثبيط خميرة (phosphodiesterase) وتأثير عقار البابافرين على العضلات الملساء. في حين وجد (5) أن ال (cAMP) تأثير تهيج العضلات الملساء في لفائف الجرذ. وهو بذلك يتقاطع مع الرأي القائل أن تأثير البابافرين المثبط يتم من خلال (cAMP).

وقد استهدف بحثنا الحالي محاولة التعرف على تأثير عقار البابافرين على هذا النوع من العضلات الملساء فضلا عن ذلك دراسة تأثير العوامل المهيجة كالاستايل كولين و كلوريد البوتاسيوم على النشاط الميكانيكي وتأثير عقار البابافرين عليها.

المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه الدراسة قطع من لفائف القنفذ بأطوال 2-3 سم قطعت في محلول تم تحضيره بالملي مول/لتر من (7,120 كلوريد الصوديوم و 5,9 كلوريد البوتاسيوم و 2,5 كلوريد الكالسيوم و 1,2 كلوريد المغنيسيوم و 1,2 فوسفات الصوديوم و 15,5 بيكاربونات الصوديوم و 11,5 كلوكوز) اذبيت هذه الاملاح في الماء المقطر و عدل الرقم الهيدروجيني للمحلول بوساطة حامض الهيدروكلوريك ليصبح 7,3 في درجة حرارة 37°م واشبع هذا المحلول بالهواء. نظفت القطع العضلية من العضلات والاوعية الدموية

وتركت مدة 20 دقيقة لكي تستقر قبل بدء التجربة. كان المحلول يبدل كل عشرة دقائق وحضرت محاليل مناسبة للبابافرين (Sigma) Papaverine والاسيتايل كولين (BDH Biochemical) وكلوريد البوتاسيوم (BDH Biochemical) في محلول كريس الطبيعي.

استخدمت جهاز قياس التخطيط العضلي Oscillograph نوع (HM-412, hame) لقياس نشاط العضلة، حيث علقت التحضيرات عموديا في حمام عضوي سعة 50 مل وضع داخل حمام مائي درجة حرارته 37°م واشبع محلول الحمام العضوي بالهواء. ثبت النهاية السفلى للتحضير العضلي الى قاعدة الحمام العضوي وربطت النهاية العليا بوساطة جهاز قياس الشد (Strain gauge) المربوطة مباشرة بجهاز تسجيل تخطيط التقلص العضلي.

تركت التحضيرات مدة عشرة دقائق لتستقر قبل بدء التسجيل (5).

النتائج

سجل النشاط الميكانيكي للعضلات الملساء للفائف القنفذ فكان تقلصات ذاتية إيقاعية منتظمة Rhythmic Spontaneous Contraction شكل (1). ودرس تأثير عقار البابافرين على هذا النشاط تحت تراكيز تراوحت من الواطئة جدا (0,001- 0,005) ملي مول الى التراكيز العالية (0,2) ملي مول فكانت استجابة هذا النوع من العضلات الملساء متباينة، إذ لم يكن للتراكيز الواطئة أي تأثير يذكر في الفعالية التقلصية شكل (2-أ، ب، ج) في حين كان للتراكيز العالية تأثير باسط مع انخفاض الشد الاساس شكل (2-د، هـ، و). ان تأثير العقار المثبط للفعاليات التقلصية قد يشير الى انه يؤثر على مستوى الكالسيوم الحر داخل الخلية او انه يتعارض مع حركة الكالسيوم عبر غشاء الخلية. وللتأكد من هذا الاحتمال استخدمت عقار الاستايل كولين المهيج لنشاط العضلات الملساء في الأمعاء شكل (3) وعند اعادة التجربة بأضافة التركيز العالي للبابافرين (0,2) ملي مول إلى العضلة المتقلصة تقلصا مستمر نتيجة معاملتها بالتراكيز (0,05, 0,2, 0,6) ملي مول من الاستايل كولين حدث انبساط سريع شكل (4).

ولأختبار تأثير البابافرين على حركة الكالسيوم الخارجي عكست هذه التجربة بأضافة (0,2) ملي مول من البابافرين الى المحلول قبل اضافة الاستايل كولين فوجد ان البابافرين قد ادى الى عدم حدوث استجابة في العضلة للتراكيز المختلفة من الاستايل كويل شكل (5).

ولقد تمت دراسة تراكيز مختلفة من كلوريد البوتاسيوم على النشاط التقلصي للعضلات الملساء فكان لها تأثير مهيج يتناسب طرديا مع تراكيز المحلول شكل (6). واعيدت هذه التجربة بأضافة تركيز (0,2) ملي مول من البابافرين الى العضلة المتقلصة تحت تأثير كلوريد البوتاسيوم فسبب انبساطا أنبا للعضلة شكل (7).

كما وجد ان احتواء المحلول الطبيعي على البابافرين قبل اضافة كلوريد البوتاسيوم بتراكيز 20، 60، 100 ملي مول سبب فشلا استجابة العضلة الى جميع هذه التراكيز من كلوريد البوتاسيوم شكل (8).

المناقشة

أوضحت النتائج الحالية ان الفعالية الميكانيكية للعضلات الملساء للفائفي القنفذ هي تقلصات ذاتية إيقاعية منتظمة (R. S. C) وهذه تشبه الى حد كبير فعاليات عضلات لفائفي الجرذ الابيض (5) وعضلات الهامستر الذهبي (14). ومن المركبات التي تمت دراسة تأثيرها على نشاط العضلات الملساء هما الاستايل كولين وكلوريد البوتاسيوم اللذان اظهرا تأثير مهيجا لها أدى الى حدوث تقلص مستمر في هذا النوع من العضلات تعتمد قوته على التركيز المستخدم، وينتج بسبب زيادة مستوى الكالسيوم الحر عن طريق زيادة نضوحية غشاء الخلية لأيون الكالسيوم الحر بعد ان كان مرتبطا بالمواقع الداخلية ان وجدت. بينت دراسات سابقة (5، 14، 15) ان النشاط الميكانيكي الناتج عن طريق التحفيز مرتبط بزوال الاستقطاب وان مستوى الاستجابة يعتمد على مقدار زوال الاستقطاب.

ان ما افرزته النتائج الحالية من تأثير مثبط لعقار البابافرين على النشاط الطبيعي للعضلات الملساء من لفائفي القنفذ وعلى التقلصات المستحدثة بوساطة الاستايل كولين

وكلوريد البوتاسيوم جاءت متفقة مع ما تم التوصل اليه من دراسات سابقة في عضلات
ملساء لحيوانات مختلفة (1,2,5).

ان انخفاض او توقف النشاط العضلي في هذا النوع من العضلات بسبب إضافة عقار
البابافرين ربما يرجع الى انخفاض حاد في مستوى الكالسيوم الحر المتوفر للتقلص
وحدوث الانبساط. ويحدث انخفاض مستوى الكالسيوم الحر بسبب تثبيط حركة الكالسيوم
الداخل من الوسط الخارجي (5) او تعزيز ارتباطه بمواقع الارتباط الداخلية (16) ومن ثم
خفض مستواه مما يؤدي الى توقف النشاط العضلي ويتضح هنا ان الفعل المثبط لعقار
البابافرين ربما ينتج من خلال تقليله لحركة الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي وإيقاف حركة
الكالسيوم الداخل، وهو القليل، عن طريق زيادة ضخه الى مواقع ربط قد تكون داخلية او
غشاء الخلية او الاثنان معا وهذا يتفق مع نتائج كل من (17 و 18 و 19) حيث أشار
الجميع الى وجود علاقة بين تثبيط الفعالية التقصصية وحركة الكالسيوم الداخلية وبأن أي
فعل يتعارض مع حركة الكالسيوم عند المواقع السطحية لغشاء الخلية او يعيق حركة
الكالسيوم الداخلية يؤدي إلى إيقاف التقلص.

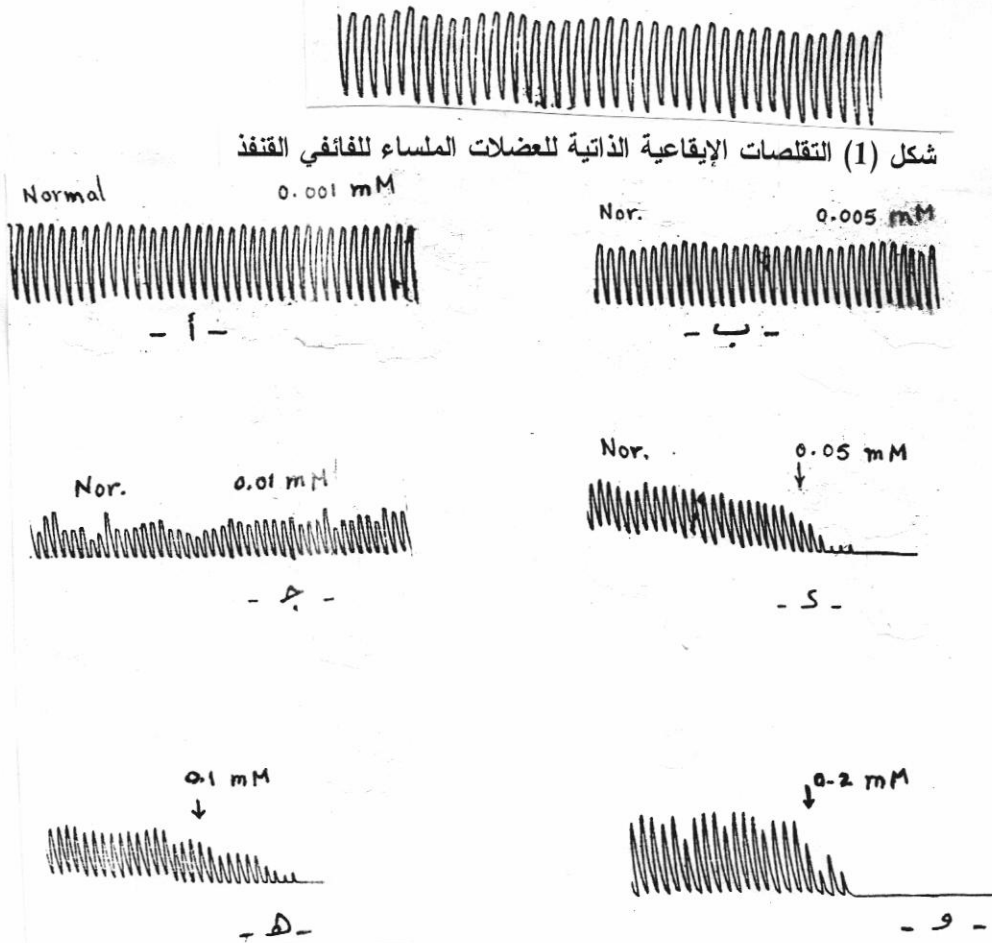
يمكننا الاستنتاج ان فعل عقار البابافرين المثبط للنشاط الميكانيكي لهذا النوع من
العضلات الملساء يتم من خلال زيادة ضخ الكالسيوم الداخلي الحر الى مواقع ارتباطه عن
طريق تثبيط ما يسمى مضخة الكالسيوم (Ca^{++} -pump) بشكل غير مباشر او بتأثير
مركبات أخرى مثل (CAMP) والذي يكون تأثيره من خلال زيادة ضخ الكالسيوم الى
مواقع الخزن الداخلية ومن ثم خفض مستوى الكالسيوم الحر وحدوث الانبساط يتفق مع
(20 و 21). في حين أشارت دراسات أخرى الى عدم وجود علاقة واضحة بين مستوى
(CAMP) وحدوث الانبساط في العضلات الملساء (21 و 22).

فضلا عن ذلك لا توجد علاقة ثابتة بين مستوى الـ CAMP وحالة التقلص (10 و 12 و 22 و
23). وقد وجد (5) ان للـ CAMP تأثيرا مهبجا لتقلص عضلات لفاقي الجرد ونتائجه
هذه لا تدعم الرأي القائل ان تأثيرا البابافرين قد يتم من خلال تأثير الـ CAMP. ومن هنا
قد يكون الاقتراح الاكثر قبولا من ان تأثير البابافرين يتم من خلال تثبيط حركة الكالسيوم
الداخل وتأثيره على عمليات ربط التهيج - التقلص، وعليه يمكن الاستنتاج ان العضلات
الملساء في الحيوانات المختلفة تنظم مستوى الكالسيوم بطرائق مختلفة.

References

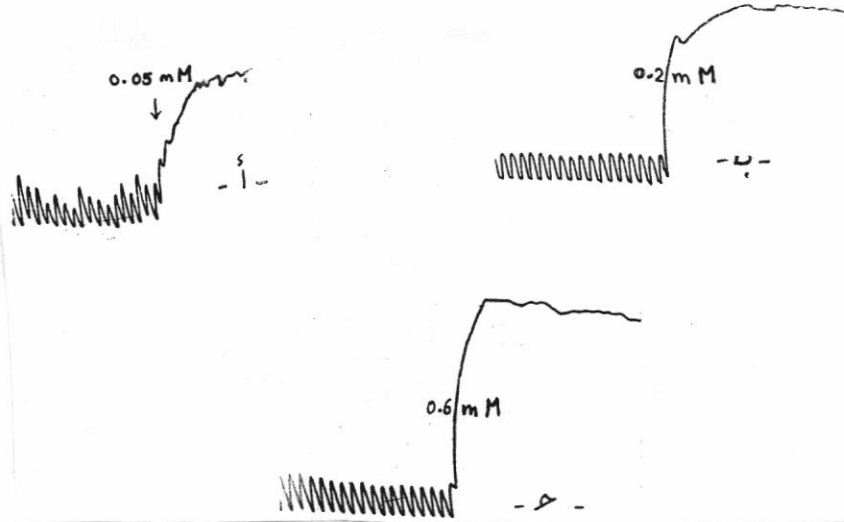
1. Santi, R.; Ferrari, M. and Contessa, A. R. (1964). *Biochem.*, 13: 153-158.
2. Diamond, J. and Marshal, J. M. (1969). *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 168: 13-20.
3. Urnno, T.; Takayanagi, L.; Tokunaga, M.; Kubota, K. and Takagi, K. (1974). *Jap. J. Pharmac.*, 24: 681-686.
4. Miyamoto, M.; Takayanagi, L.; Ohkub, H. and Takayi, K. (1976). *Jap. J. Pharmac.*, 26: 114-117.
5. Saad, K.H.M. (1980). Calcium regulation during Excitation. Contraction coupling of mammalian smooth muscle. ph. D. Thesis, University of Lancaster.
6. Minker, K.; Blazso, G.; Vegh, A. and Gerol, L. (1983). *Acta Biologica Hungarica.*, 34 (2-3). pp: 247-255.
7. Huddart, H.; Langton, P.D. and Saad, K.H.M. (1984). *J. Physiol.*, 49: 183-194.
8. Kukovetz, W. R. and Poch, G. (1970). *Arch. Exp. Pharmac.*, 267: 189-194.
9. Bueding, E.; Butcher, R. W.; Hawkin, J. and Sutherland, E. E. (1966). *Biochem. Biophys. Acta.*, 115: 173-178.
10. Andersson, R. G. (1972). *Nature New Biol.*, 238: 119-122.
11. Nilsson, K. B.; Andersson, R. G.; Mohme- Ludhoin, E. and Lundholm, L. (1978). *Acta. Pharmac. Toxicol.*, 42: 185-193.
12. Polson, J. B.; Kranowski, J.J.; Fitzpatrick, D. F. and Szentivangi, A. (1978). *Biochem. Pharmac.*, 27: 254-256.
13. Bauer, V.; Kadlec, D. and Seferna, L. (1974). *Pharmac. Res. Comm.*, 6: 35-46.
14. Al-Badran, L. A. (1989). The effect of Ouinine on the mechanical activity and oxygen consumption of ileal smooth muscle of Golden Hamster and Laboratory Mice. Msc. Thesis Salahaddin. University.
15. Syson, A. J. and Huddart, H. (1976). *J. Exp. Biol.*, 64: 789-798.
16. Saad, K. H. M. and Huddart, H. (1981). *Gen. Pharmac.*, 12: 373-380.
17. Good Ford, P. J. (1976). *J. Physiol (London)*, 192: 145-147.
18. Walf, F. A. and Greenid, E. (1986). *Jap. J. physiol.*, 36: 807-813.
19. Boner, A.; Boev, K. and Spassov, G. (1988). *Meth. and Find Exptlelin pharmacol.*, 10 (2): 111-115.

20. Leijtejn, A. A. and Van Breeman, C. (1984). J. physiol., 357: 327-339.
21. Collins, T. M.; Heuderson. A. H. and Lewis, M. J. (1986). J. physiol., 381: 424-437.
22. Andersson, K. E.; Andersson, R. G.; Hender, P. and Persson, G. G. A. (1977). Sci., 20: 73-78.
23. Sands, H.; Mascali, J. and Paiett, E. (1977). Biochem. Biophys. Acta., 500: 223-234.



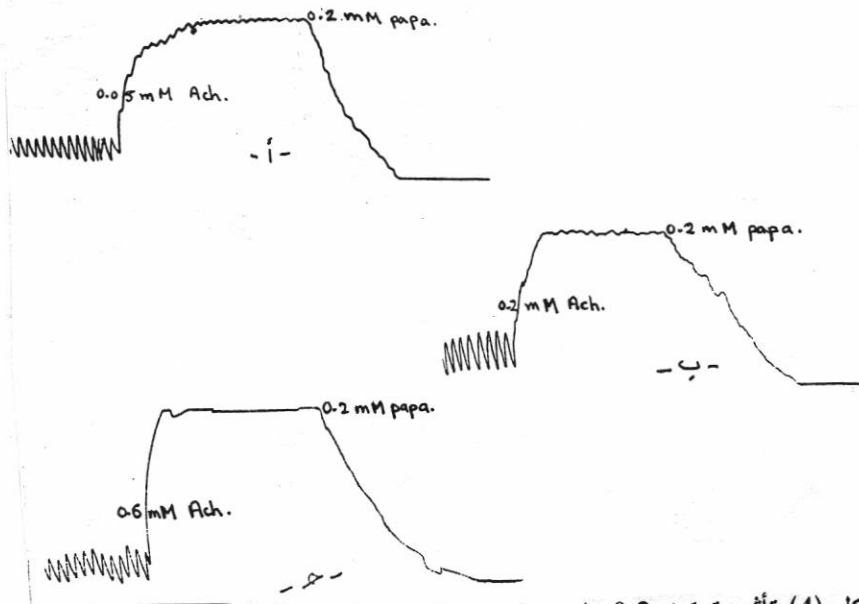
شكل (2) تأثير تراكيز مختلفة من عقار البابافرين على التقلصات الذاتية الطبيعية للعضلات الملساء للفانفي القنفذ

أ: 0,001 ب: 0,005 ج: 0,01 د: 0,05 هـ: 0,1 و: 0,2 ملي مول.



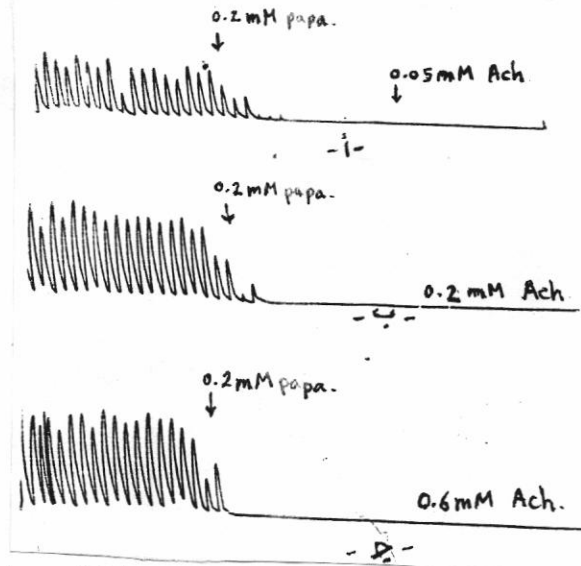
شكل (3) تأثير الاستايل كولين على التقلصات الايقاعية الذاتية للعضلات الملساء للفانفي القنفذ بالتراكيز:

أ: 0,05 ب: 0,2 ج: 0,6 ملي مول.

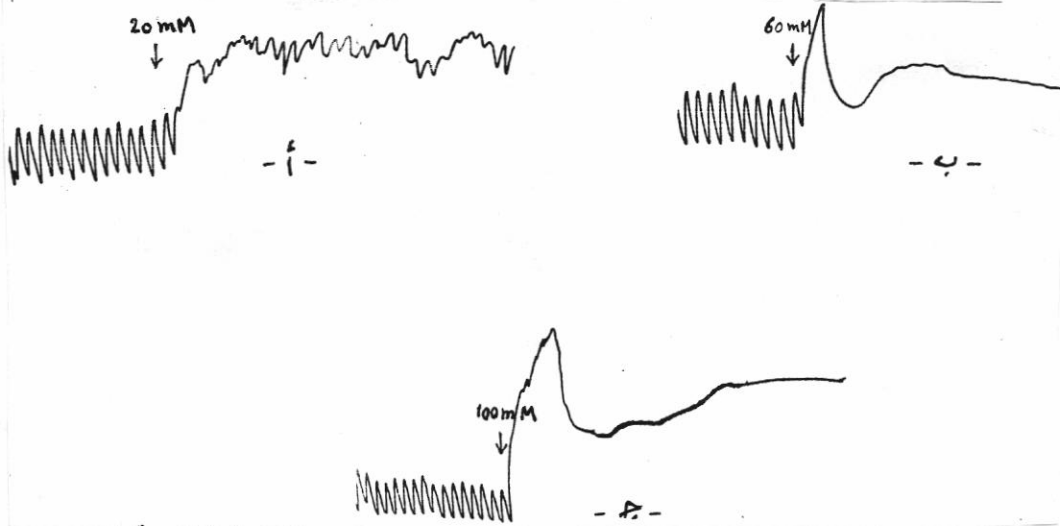


شكل (4) تأثير تركيز 0,2 ملي مول من عقار البابافرين على التقلص المستمر الذي سببه الاستايل كولين بالتراكيز:

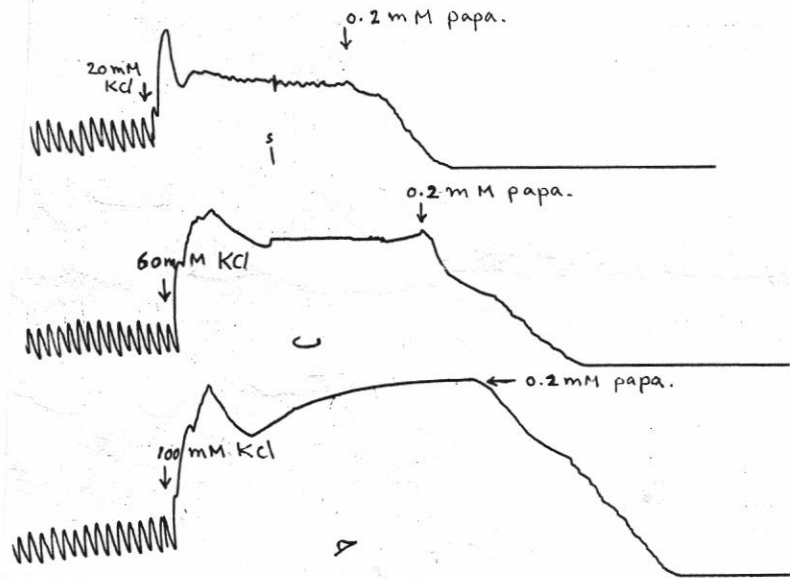
أ: 0,05 ب: 0,2 ج: 0,6 ملي مول.



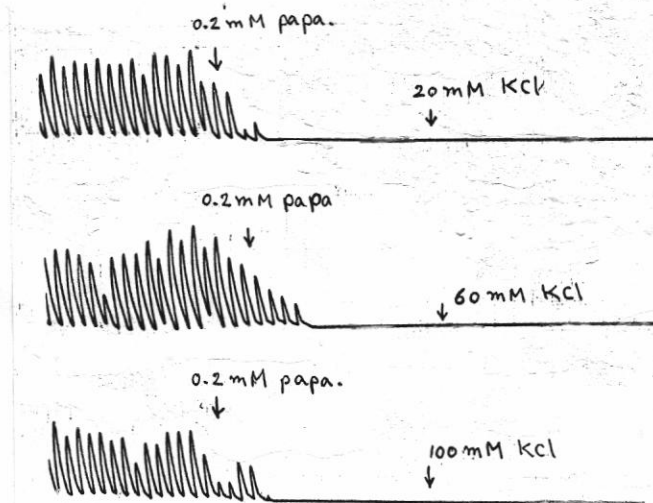
شكل (5) تأثير تركيز 0,2 ملي مول من عقار البابافرين على أستجابة العضلات الملساء للفانفي القنفذ الى الاستايل كولين بالتراكيز:
أ: 0,06 ب: 0,2 ج: 0,6 ملي مول.



شكل (6) تأثير بعض من تراكيز كلوريد البوتاسيوم على التقلصات الايقاعية الذاتية للعضلات الملساء للفانفي القنفذ:
أ: 20 ملي مول ب: 60 ملي مول ج: 100 ملي مول



شكل (7) تأثير تركيز 0,2 ملي مول من عقار البابافرين على التقلص المستمر الذي سببه كلوريد البوتاسيوم بالتركيز:
 أ: 20 ملي مول ب: 60 ملي مول ج: 100 ملي مول



شكل (8) تأثير تركيز 0,2 ملي مول من عقار البابافرين على استجابة العضلات الملساء للفائفي القنفذ الى كلوريد البوتاسيوم بالتركيز
 أ: 20 ملي مول ب: 60 ملي مول ج: 100 ملي مول

The Effect Of Papaverine On Mechanical Activity in Ileal Smooth Muscle Of Hedgehogs

F. N. Saied and K. H. Gathwan
Department of Biology, College of Education, Ibn Al- Haitham, University of Baghdad
College of Dentistry, Baghdad University

Abstract

This is the first time that the mechanical activity of Hedgehog ileal smooth muscle is a regular spontaneous contraction to be reported. It was found that the different concentrations of papaverine exerted different degrees of inhibition on ileal smooth muscle. The minimum effective dose was (0.05) mM. Different concentration of acetylcholine and KCl caused tonic contraction in this kind of smooth muscle. High concentration of papaverine caused instant relaxation in acetylcholine or KCl- excited muscle. The inhibitory effect of the drug resulted from the reduction of the available free calcium and caused relaxation.