

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتری

موضوع:

بررسی تغییرات اتصال دانترولن سدیم به سارکوپلاسمیک

رتیکولوم مرغ در حضور وراپامیل و دیلیتازم، In-vitro

براهنمایی:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

نگارش:

نوشین گلابی

**تقدیم به**

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر دهپور با سپاس از  
راهنماییهای خردمندانه و الطاف بیدریغشان

## تقدیم به

پدر و مادر عزیزم دو مشعل فروزان زندگییم که در راه رشد و  
تعالی من از هیچ کوششی دریغ نکردند و این، بسان  
قطره‌ای است در برابر دریای بیکران زحماتشان.

**تقدیم به**

پشتوانه‌های زندگییم خواهر و برادران مهربانم

**تقدیم به**

دوستان خوبم به پاس همراهی، همفکری و صمیمیتشان

صفحه	عنوان
	خلاصه
	فصل اول : غشاء سلول
۱	- غشاء سلول
۲	- کانال سریع ( سدیم )
۳	- کانال آهسته ( کلسیم )
	فصل دوم : عضله مخطط ( اسکلتی )
۵	- عضله مخطط ( اسکلتی )
۵	- ساختمان فیبرهای عضلانی
۷	- مخطط شدن عضله
۷	- میوفیلانها
۷	- میوزین
۱۱	- آکتین
۱۳	- تروپونین - تروپومیوزین
۱۳	- اکتومیوزین
۱۴	- تئوری انقباض لغزش فیلامانها
۱۵	- کوپل تحریک - انقباض
۱۶	- استراحت
۱۹	- انقباض ایزومتریک و ایزوتونیک
۱۹	- توئیچ و تنوس

- ۲۱ - انواع فیبرعضلهء مخطط
- ۲۲ - انقباض سریع و انقباض کند
- ۲۳ - داروهای که به طور مستقیم بر عضلات مخطط موثرند
- ۲۳ - تترودوتوکسین و ساکسی توکسین
- ۲۳ - کافئین - کینین - کینیدین
- ۲۴ - ریانوندین
- ۲۵ - دانترولن سدیم

#### فصل سوم : دانترولن سدیم

- ۲۶ - دانترولن سدیم
- ۲۷ - فارماکولوژی حیوانی دانترولن سدیم
- ۳۰ - محل اثر دانترولن سدیم
- ۳۳ - مطالعات فارماکوکینتیکی دانترولن سدیم
- ۳۵ - مطالعات درمانی و دوزاژ دانترولن سدیم
- ۳۶ - عوارض جانبی دانترولن سدیم
- ۳۶ - احتیاطات دانترولن سدیم
- ۳۷ - تداخلات دارویی دانترولن سدیم
- ۳۸ - منع استعمال دانترولن سدیم

فصل چهارم : بلاگرهای کانال کلسیم ( CCB ها )

- ۳۹ - داروهای متضاد کلسیم
- ۴۱ - مکانیسم عمل
- ۴۲ - فارماکوکینتیک
- ۴۳ - موارد مصرف
- ۴۵ - عوارض جانبی
- ۴۶ - احتیاطات
- ۴۶ - تداخلات دارویی

فصل پنجم : متد و مواد لازم

- ۴۸ - متد و مواد لازم

فصل ششم : بحث و نتایج

- ۵۱ - نتایج
- ۶۰ - تفسیر نتایج



## خلاصه :

-----

دانتروئن سدیم که یک مشتق نیتروفنیل هیدانتوئین میباشد در محیط هیدروفوبیک ( اتیل استات ) دارای فلئورسانسی با طول موج تحریکی 395 nm و طول موج نشری 525 nm بوده و در اثر اتصال به میکروزومهای سارکوپلاسمیک رتیکولوم عضله ران مرغ ، فلئورسانسی بسیار طول موج نشری 490 nm نشان میدهد که در مقایسه با فلئورسانسی آن در اتیل استات به میزان 35 nm به سمت طول موج آبی شیفت دارد .

با استفاده از Scatchard Plot ضریب اتصال ( Kass ) و تعداد محل های اتصال دانتروئن سدیم به سارکوپلاسمیک رتیکولوم به ترتیب برابر  $5.5 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$  ,  $1.81 \mu\text{mol/g}$  محاسبه گردید .

در حضور وراپامیل با غلظت  $10^{-4} \text{ M}$  میل ترکیبی دانتروئن سدیم به محل های اتصالش افزایش می یابد ولی تعداد محل های اتصال دانتروئن سدیم را کاهش میدهد . اگرچه در غلظت بالاتر (  $10^{-3} \text{ M}$  ) ، وراپامیل تعداد محل های اتصال و همچنین میل ترکیبی دانتروئن سدیم را کاهش می دهد . در حضور دیلتیازم ، یکی دیگر از آنتاگونیست های کلسیم ، با غلظت (  $10^{-4} \text{ M}$  ) میل ترکیبی دانتروئن سدیم به محل های اتصالش کاهش می یابد در حالیکه دیلتیازم با غلظت بالاتر (  $10^{-3} \text{ M}$  ) میل ترکیبی دانتروئن سدیم را به این محل های اتصال بالامیبرد . دیلتیازم در هر دو غلظت فوق (  $10^{-4}$  ,  $10^{-3}$  ) تعداد محل های اتصال دانتروئن سدیم را کاهش می دهد .

بنابراین ، اثر بلاکهای کانال کلسیم ( وراپامیل و دیلتیازم ) روی اتصال دانتروئن سدیم به غشاء سارکوپلاسمیک ممکن است ناشی از اشباع اختصاصی آنها روی اتصال دانتروئن سدیم به غشاء سارکوپلاسمیک باشد یا اینکه حاصل تغییرات غیر اختصاصی در ساختمان غشاء باشد .

## فصل اول:

غشاء سلول

## غشاء سلول :

کار عمده غشاء سلولی بوجود آوردن مرزی بین سلول و محیط اطرافش می باشد و بعلاوه خصوصیات نفوذ پذیری و قابلیت انتقال یونها و ذرات خنثی از میان آن باعث حفظ محیط داخل سلول می گردد. این خصوصیات موجب توزیع دارو در مایع خارج و داخل سلولی می گردد. ضخامت غشاء معمولاً بین 7.5- 10 nm می باشد. غشاء تشکیل شده از یک ساختمان دولایه لیپیدی که لایه های پروتئینی را در دو طرف از یکدیگر جدا میکنند این لایه Bimolecular چربی اساساً "از فسفولیپیدهایی با پلاریته بسالاً تشکیل شده است و مقدار کمی کلسترول با پلاریته کم در آن وجود دارد.

در بعضی از نواحی غشاء پروتئین ها بداخل لایه چربی نفوذ پیدا کرده اند و ممکن است در سرتاسر آن کشیده شده باشند. لایه های خارجی غشاء از ملکولهای بهم فشرده شده هیدروفیلیک که اصطلاحاً "سر ( heads ) نامیده می شود تشکیل شده است. در حالیکه بخش داخلی هیدروفوبیک ( اسید چرب ) می باشد و دم ( tails ) نام دارد. اسیدهای چرب بسدو شکل اشباع شده و اشباع نشده یافت می شوند. اسیدهای چرب غیر اشباع موجب می شود تا غشاء خصوصیات روانی و سیلانی پیدا نموده از حالت ساختمانی بلوری کاملاً سخت خارج شود. این خصوصیات سیلانی اسیدهای چرب یکی از عوامل تعیین کننده نفوذ پذیری غشاء میباشد و سدی که بدین ترتیب تشکیل می شود. نسبت به یونها مختلف در هر دو طرف غشاء غیر قابل نفوذ می باشد. کنترل حرکت یونها در طی این سدها بستگی به پروتئین های پراکنده شده در آن بناام coat دارد. اختلاف زیادی بین انواع ملکول پروتئین های موجود در غشاء وجود دارد. این پروتئین ها بصورت ژنتیکی

کدبندی شده‌اند. بیشتر این پروتئین‌ها Amphipatic هستند. یعنی هم از اسیدهای آمینه پلاروهم غیرپلار تشکیل شده‌اند.

این پروتئین‌ها همانند یک کانال عمل کرده و حرکت یونها را در طی لایه بی مولکولار جری کنترل میکند. عبور یونها از میان منافذ این پروتئین‌ها بدو صورت فعال و غیرفعال انجام پذیر است. ویژگی این کانال‌ها در توانایی حالت انتخابی آنها برای بعضی از یونها می‌باشد. کنترل جریان یونها در طی این کانال‌ها توسط نواحی شارژ شده‌ای بنام دروازه (gate) انجام می‌گیرد. بازویسته شدن این دروازه‌ها بسته به تغییر پروتئین کانال در نتیجه تغییر در پتانسیل غشاء می‌باشد. در کاراکتر کانال‌ها دو دروازه وجود دارد یکی دروازه خارجی که فعال می‌باشد و دیگری دروازه درونی که غیرفعال است. کانال سریع (سديم) :

کانال سديم قانون همه یا هیچ را خاطرنشان میکند. در حالت استراحت دروازه فعال بسته است در حالیکه دروازه غیرفعال باز می‌ماند. دروازه فعال هنگامیکه یک حد آستانه‌ای از پتانسیل عبور از غشاء به آن برسد بازمی‌شود بنابراین این دروازه وابسته به ولتاژ است. با باز شدن دروازه فعال سديم، بر حسب گرادیان غلظتش بداخل جریان پیدا میکند. زمان باز بودن دروازه فعال کوتاه می‌باشد. به محض اینکه پتانسیل عبوری از غشاء زیاد می‌گردد دروازه غیرفعال بسته می‌شود بطوریکه سديم بیشتری نمی‌تواند وارد سلول شود. در طی مدتی که دروازه غیرفعال بسته است سلول در وضعیتی که در اصطلاح الکتروفیزیولوژی دوره استراحت نامیده می‌شود قرار می‌گیرد به این مرحله، مرحله غیرفعال گویند. بارپلاریزاسیون بعدی غشاء سلولی کانال به حالت استراحت برمی‌گردد. و در این حالت سلول

آماده برای دپلاریزاسیون بعدی است .

بدلیل اینکه این دروازه‌ها وابسته به پتانسیل غشاء می باشند به آنها دروازه وابسته به ولتاژ "voltage-dependent gates" اطلاق می شود . پاسخ این دروازه‌ها که شامل بازوبسته شدن دروازه فعال میباشد مدت زمانی را به خود اختصاص میدهد به همین دلیل به آنها دروازه‌های وابسته به زمان "time-dependent gates" نیز می گویند . این کانالها در سلولهای میوکارده قلبی یافت می شوند .

کانال آهسته ( کلسیم ) :

از اعمال یون کلسیم در سیستم فیزیولوژی بدن می توان دخالت در امر تقسیم سلولی ، انعقاد خون ، عمل ترشحی غدد ، وبخصوص انقباض عضلانی را نام برد . از طرفی بعلت کم بودن غلظت یون کلسیم در داخل سلول برای انقباض عضلانی احتیاج به مقدار بیشتری یون کلسیم داخل سلولی می باشد . بطور کلی کلسیم از سه راه وارد سلول می گردد :

۱- در پی short-depolarisation pulses و افزایش نفوذپذیری به سدیم یون کلسیم نیز به مقدار خیلی جزئی نسبت به سدیم از طریق کانال سدیم وارد سلول می شود .

۲- از طریق یونفورهای اختصاصی یون کلسیم .

۳- کانال آهسته کلسیم . این کانال تنها بعد از کانال سریع ( سدیم ) فعال می شود . کینتیک این کانال چه در حالت فعال و چه غیر فعال به طریقی است که این جریان خیلی آهسته ترا از جریان ورودی سریع سدیم می باشد .

کانال کلسیم هم مانند کانال سدیم وابسته به تغییر ولتاژ می باشد . یعنی با ورود کلسیم به سلول کانال حالت فعال پیدا میکند و هنگامیکه دروازه غیر فعال بسته می شود در وضعیت غیر فعال قرار میگیرد .

( مثل حالت افزایش پتانسیل غشاء ) و بار پلاریزاسیون سلول بحالت استراحت درمی آید . تعدادی از سلولهای میوکارد از جمله گره AV و SA وابسته به کانال کلسیم می باشند . و این مسئله حساسیت این سلولها را به بلاکهای کانال های کلسیم توجیه می کند . بطور خلاصه دو نوع کانال کلسیم شناسایی شده است :

- ۱- یکی کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ voltage- " (VDC) dependent channel" که بطور وسیعی در اعصاب و عضلات و بافتهای ترشحی تسترش پیدا کرده است این کانالها به مقدار زیادی به نیفدیپین و وراپامیل حساس هستند . اگرچه حساسیت به بلاکهای کانال های کلسیمی بطور آشکارا از بافتی به بافت دیگر متفاوت است . بطوریکه کانالهای کلسیمی عضله قلب حساسیت بیشتری نسبت به عضلات صاف نشان میدهند .
- ۲- کانال کلسیم تحت کنترل گیرنده Receptor " (ROC) operated channel" ایجاد انقباض در عضلات صاف توسط نورآدرنالین / هیستامین و استیل کولین بدون تغییر در پتانسیل استراحت سلول مؤید وجود این نوع کانال می باشد . (۳۹) .

## فصل دوم:

عضلهٔ مخطط (اسکتی)