

شماره پایان نامه

دانشگاه تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع :

ارتباط اثر ضد درد داروهای مقلد گاباپنتین با گیرنده های گابا

بهر راهنمایی اساتید محترم :

جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست و جناب آقای دکتر محمد ایزد دوست

نگارش :

پروین منصوری

۶۴-۶۵

سال تحصیلی

۱۴۲۰۵

باتشکر از جناب آقای دکتر یوسف اویسی
که از همکاریهای بیدریغ ایشان در این
پایان نامه برخوردار بودم.

تقديم به :

پرومادرفداكارم

فهرست مطالب

<u>صفحه:</u>	<u>عنوان:</u>
۱	مقدمه.
۲	آمینواسیدها:
۳	گابا
۳	سنتزگابا
۴	کنترل سنتزگابا
۴	مهارکننده های آنزیم GAD
۵	ذخیره گابا
۶	آزاد شدن گابا
۶	گیرنده های گابا در سیستم عصبی مرکزی:
۹	غیرفعال شدن گابای آزارنده:
۹	مهارهای بازجذب گابا:
۱۰	متابولیسیم آنزیمی گابا:
۱۱	مهارکننده های GABA - T
۱۲	گابا و ارتباط آن با حالات گوناگون بالینی:
۱۳	تعدددرسپتورگابا:
۱۴	مشخصات گیرنده گابا A
۱۷	رسپتورهای گابا B
۲۰	حس های پیکوری:

فهرست مطالب

<u>صفحه:</u>	<u>عنوان:</u>
۲۰	انواع درد
۲۰	گیرنده های درد و تحریک آنها
۲۱	انتقال سیگنالهای درد به سیستم عصبی مرکزی :
۲۱	فیبرهای سریع درد و فیبرهای آهسته درد
۲۲	انتقال در راههای اسپینوتالامیک و نخاعی مشبکی
۲۲	مسیر حس سوزنی
۲۵	مسیر درد سوزشی - تحریک سیستم فعال کننده مشبک
۲۶	عمل تالاموس و قشر مغز در درد
۲۶	تعیین موضع درد در بدن
۲۷	عدم تطابق گیرنده های درد
۲۷	آسیب بافتی بعنوان علل درد :
	برادی کینین و پلی پپتیدهای مشابه بعنوان تحریک
۲۸	کننده های احتمالی انتها های عصبی درد
۲۸	ایسکمی بافتی و اسپاسم عضلانی بعنوان علل درد
۲۹	واکنش در برابر درد :
۳۰	کنترل واکنش در برابر درد
۳۲	مکانیسم کنترل واکنش در برابر درد
۳۲	درمان درد توسط تحریک راه حسی ستون خلفی

فهرست مطالب

صفحه:

عنوان:

۲۲	اساس فیزیولوژیک احتمالی طب سوزنی
۲۳	روش (متد):
۲۳	حیوانات مورد آزمایش
۲۴	راه تزریق داروها
۲۵	داروها:
۲۷	تفسیر منحنی ها:
۵۰	نتیجه:
۵۲	رفرانس:

علت انتخاب موضوع پایان نامه :

گزارش‌های متعددی در ارتباط با اثر ضددردی مرفین با سیستم گابای بدن (1) و نیز اثر ضددردی باکلوفن (داروی گابا ارژیکی که اختصاا "روی گیرنده بتا سیستم گابا اثرمی نماید) و نیز اثر مهارتی که سیستم گابای بدن روی سیستم‌های مختلف دارد (2,3) ما را برآن داشت که ارتباط اثر ضددردی باکلوفن را با گیرنده‌های گابا مورد آزمایش قرار دهیم.

مقدمه:

گزارشهای متعددی در ارتباط با سیستم گابا ارجیک (GABA-ergic) و خاصیت ضددردی آگونیستهای این سیستم و نیز اثرات این آگونیستهاروی اثر ضددردی مرفین وجود دارد، که از جمله میتوان به گزارشهای زیر اشاره نمود:

(1) باکلوفن ایجاد اثر ضددردی در موش سفید کوچک (mice) در تست hot-plate میکند (4).

(2) باکلوفن ایجاد اثر ضددردی در موش سفید کوچک (mice)، که با تستهای hot-plate, Tail-flick انجام شده است، میکند. و مکا نیسم عمل باکلوفن مشابه مرفین نیست زیرا نالوکسون با اثر ضددردی باکلوفن ضدیت نمیکند (5).

(3) اثر ضددردی باکلوفن در موش سفید بزرگ (Rat) در سطح نخاع دیده شده و ممکن است بتوان این اثر را با مرفین مقایسه نمود (6). اثر ضددردی باکلوفن با تزریق داخل مغز نیز گزارش شده است (7).

(4) هم چنین گزارشی بر مبنای افزایش اثر ضددردی مرفین توسط موسیمول (داروی آگونیست گابا A قوی و گابا B ضعیف) وجود دارد (8).

(5) در موش سفید کوچک (mice) به روش تست hot-plate در 50°C ، موسیمول اثر ضددردی ایجاد میکند که توسط بیکوکولین جلوگیری میشود، ولی توسط پیکروتوکسین جلوگیری نمیشود.

مرفین اثر ضددردی ایجاد میکند، که توسط بیکوکولین تغییر نمی یابد. (9).

(۲)

آمینواسیدها : (Amino Acids)

آمینواسیدهای مختلفی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) پستانداران وجود دارد.

آمینواسیدها در سیستم اعصاب محیطی نیز موجود میباشند.

واسطه های عصبی (آمینواسیدها) را میتوان در دو طبقه اصلی قرارداد:
(۱) آمینواسیدهای تحریک کننده :

این آمینواسیدها دارای دو گروه اسید کربوکسیلیک می باشند (ال

گلوتامیک اسید، L-glutamic acid وال-آسپارتنیک اسید

L-aspartic acid) که باعث افزایش هدایت سدیم از غشاء پس سیناپسی می شوند و میزان شلیک (Firing) عصبی را افزایش میدهند.

(۲) آمینواسیدهای وقفه دهنده (مهارى):

این آمینواسیدها دارای یک گروه کربوکسیلیک می باشند (گاما

آمینوبوتیریک اسید γ -aminobutyric acid ، گلیسین glycine

تورین Taurine ، پرولین Proline ، بتا آلانین

β -alanine) که باعث افزایش هدایت کلر از غشا های پس سینا^{پسی}

و کاهش میزان شلیک (Firing) عصبی میشوند.

نکته قابل توجه در مورد بعضی از آمینواسیدها این است که آنها

اثرات قوی در بسیاری از نورون ها در سیستم عصبی مرکزی (CNS) را

نه فقط در انتهای های عصب پیش سیناپسی، بلکه در نورون های پس سیناپسی

نیز دارند.

از جمله این آمینواسیدها ، گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)

است که مورد بحث در این بخش می باشد که در اینجا به توضیحات بیشتری به شرح زیر در مورد آن می پردازیم .

گابا: (γ -Aminobutyric Acid)

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) یک واسطه عصبی مهار کننده در مغز

نخاع ورتین retina است . اخیرا ثابت شده است که در اعصاب محیطی نیز این آمینواسید وجود دارد (10-14).

سنتز گابا: (GABA Synthesis)

گابا ، با دکربوکسیلاسیون ال - گلوتامیک اسید توسط آنزیم

گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) ساخته میشود .

(GAD = glutamic acid decarboxylase)

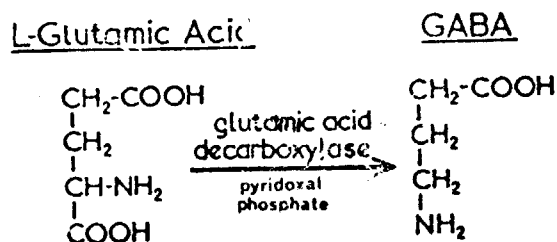
آنزیم GAD که منحصرا "در سیتوپلاسم انتهای عصب پیش سیناپسی

اعصاب مقلد گابا (GABA - ergic) وجود دارد و مانند دیگر آمینواسید

دکربوکسیلازها ، آنزیم GAD به پیریدوکسال فسفات (Vitamin.B₆)

بعنوان کوفاکتور نیاز دارد . (شکل ۱)

Figure 1: Synthesis of GABA



(شکل ۱)

(۴)

کنترل سنتز گابا : (Control of GABA Synthesis)

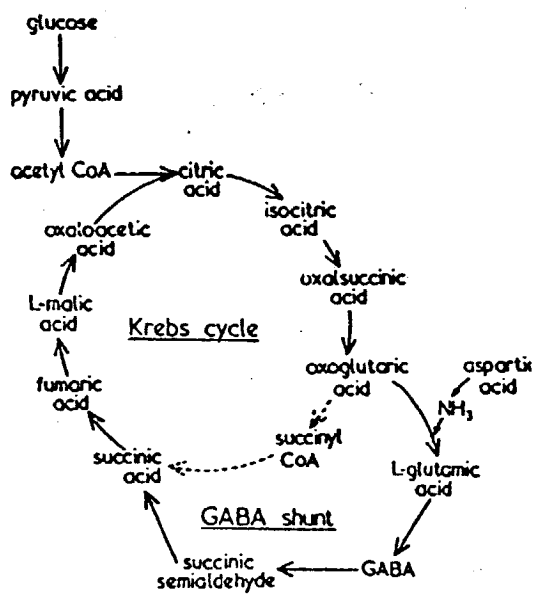
آنزیم GAD احتمالاً "بصورت rate limiting step در سنتز گابا دخالت می نماید. بطوریکه گابا میتواند فعالیت آنزیم GAD را تحت تاثیر قرار دهد و از سنتز بیشتر گابا جلوگیری نماید. غلظت های اشباع شده ازال - گلو تا میک اسید در نورون پیش سیناپسی وجود دارد، بنابراین غلظت های سوبسترا (ال - گلو تا میک اسید) تاثیر بر روی میزان سنتز گابا ندارد.

مهارکننده های آنزیم GAD : (Inhibitors of GAD)

آنتاگونیست های پیریدوکسال مانند، ۳- مرکا پتوپروپیونیک اسید (3-mercaptopropionic acid)، الیل گلیسین (allyl glycine) ۴۲ - کتوپنتنوئیک اسید (2,4-Ketopentenoic acid) و هیدروکسیلامین (hydroxylamine) میباشند. دز های زیاد این ترکیبات نیز گابا ترانس آمیناز (GABA - Transaminase) را مهار میکنند. گابا هم چنین با متابولیسم کسیداتیو کربوهیدراتها در سیستم عصبی مرکزی (CNS) ارتباط نزدیک دارد. علاوه بر سیر طبیعی گنی کولیزواکسیداسیون پیروویک اسید (Pyruvic Acid) توسط سیکل کربس (Krebs cycle) (تری کربو کسلیک اسید)، در مغز، راه ساخته شده دیگری نیز برای گابا وجود دارد، که در (شکا. ۲) نشان داده شده است.

(۵)

Figure 2: Pathways of the GABA Shunt. Relationship of GABA to the metabolism of glucose and tricarboxylic acid (Krebs) cycle



(شکل ۲)

ذخیره گابا: (GABA Storage)

مدرکی وجود ندارد که نشان دهد تا با در داخل وزیکولها در انتهای

عصب پیش سیناپسی ذخیره می شود.

(۶)

آزادشدن گابا : (GABA Release)

آزادشدن گابا با احتیاج به یون کلسیم (Ca^{2+}) داشته و میتوان با سم تتانوس آن را مهار کرد.

گیرنده های گابا در سیستم عصبی مرکزی (CNS) :

(GABA Receptors in the CNS)

گیرنده های گابا به مقدار زیاد در سیستم عصبی مرکزی (CNS)

در هیپوتالاموس (hypothalamus)، هیپوکامپوس (Hippo -

campus ، عقده بازال مغز، (Substantia gelatinosa) ، شاخ

جانبی نخاع و در رتین چشم وجود دارند.

نخاع : (Spinal Cord)

گابا ، بطور غیریکنواخت در نخاع توزیع شده است . بیشترین مقدار

در شاخ خلفی جسم خاکستری پیدامی شود که شامل لایه های سوم و چهارم

substantia gelatinosa میباشد . جسم سفید و نورونهای

ریشه ای دارای مقدار کمی گابا می باشند .

در داخل شاخ خلفی و غسته های ستون خلفی ، گابا واسطه عصبی نورونهای

کوچک تنظیم کننده فعالیت رشته های اولیه اوران میباشد .

نورونهای گابا ، سیناپس axo-axonal با رشته های

اولیه اوران ، در این ناحیه دارند .

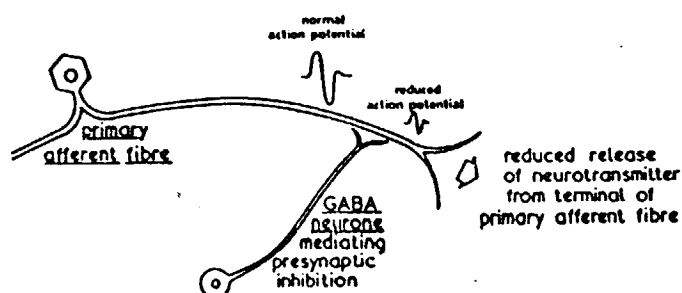
آزادشدن گابا ، موجب افزایش در هدایت غشاء (دپلاریزاسیون)

در رشته های اولیه اوران و در نتیجه دامنه پتانسیل عمل در طول

(۷)

رشته های عصبی کم می شود، که این به نوبه خود کاهش واسطه های شیمیایی را در انتهای عصب موجب می گردد. (شکل ۳)

Figure 3: Mechanism of Primary Afferent Depolarisation within the Spinal Cord



(شکل ۳)

این پدیده را دیپلاریزاسیون اولیه اعصاب آوران (P.A.D. = Primary afferent Depolarization) میگویند. تصور می رود

بوسیله گابا انجام شود.

کاهش انتقال تحریکی در رشته های اولیه آوران بوسیله عمل واسطه

عصبی مهارتی (گابا) بعنوان مهار پیش سینا پسی (Presynaptic inhibition)

شناخته شده است.

این مکانیسم های مهارتی پیش سینا پسی ممکن است نقشی عملی

برای گابا، در کنترل رفلکس های نخاعی نشان دهند.

اگر عمل گابا آسیب ببیند، مکانیزم های مهارتی پیش سینا پسی

مرکزی کاهش خواهند یافت. و این مسئله در پیدایش تشنج تتانیسیک