

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای از دانشگاه تهران

موضوع:

بررسی اتحال دانترولن سدیم به غشاء SR و میکروزوم کبدی

ب راهنمائی:

استادارجمند جناب آقای دکتر احمد رضا دهیسور

نگارش:

محمد شریف زاده

شماره پایان نامه: ۲۶۱۰

سال تحصیلی: ۱۳۶۷-۶۸

۹۹ ۶۴

باتشکر و قدردانی از جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور که رهنمودهای
برادرانه شان نه تنها در انجام این پایان نامه ، بلکه در تمام
موارد راهگشا و روشنگر راهم بوده است .

۹۹۶۴

تقديم به روان پاک برادر دم حامد
که به من آموخت از خود گذشتگی را

تقدیم به مادر عزیزم که عشق دلگرمی زندگی من است .

تقدیم به پدر بزرگوارم که همواره تکیه گاهی استوار
برایم بوده است .

تقدیم به خواهران خوبم .

تقدیم بہ روح پاک استاد فقید مرحوم دکتر جمال عادی میبدی

تقديم به همه دوستان خوب ۶۲

با تشکر از هسنت محترم قضات :

جناب آقای دکتر فرخ شادان
جناب آقای دکتر حسن فرسام
جناب آقای دکتر بیژن جهانگیری
جناب آقای دکتر عباس ریوستی
جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست

وباشکر از: سرکار خانم زندیه - سرکار خانم ملایری - سرکار خانم
حسینی نیا - سرکار خانم صافی و کلیه کارکنان محترم
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

وباشکر از : آقایان مبینی و دربندی که در انجام امور آموزشی
از هیچ کوششی دریغ نمی ورزند .

فهرست مطالب

.....

صفحه	عنوان
	فصل اول :عضله مخطط
۱	کلیات :
۲	میوزین
۲	آکتین
۴	تروپونین - تروپومیوزین
۴	اکتومیوزین
۶	تئوری انقباض لغزش فیلاما نها
۷	کوپل شدن تحریک انقباض
۹	کیفیت کوپل شدن تحریک و انقباض
۱۳	شل شدن
۱۶	اثرکات یونهای معدنی
۱۶	ویژگیهای انقباض عضله مخطط
۱۷	تویج و تتانوس
	فصل دوم : جگریا کبد
۲۰	کلیات
۲۱	سلول کبدی یا هپا توسیت
	ریلیز کلسیم ازفراکشنهای میکروزومال کبدرات توسط -
۲۳	اینوزیتول تری فسفات
۲۵	نقش هپارین درریلیز کلسیم توسط اینوزیتول تری فسفات
	فصل سوم : نقش فسفوا اینوزیتا یدها در ایجاد پیا مه های درون سلولی
۲۶	کلیات
۲۸	غشاء سلول

صفحه	عنوان
۲۸	ساختمان و نقش فسفوا اینوزیتادها
۳۲	تشکیل اینوزیتول تری فسفات
۳۳	هیدرولیز
۳۵	نقش پروتئین
۳۶	متابولیزم پیام رسان ثانوی
۳۷	دفسفوریلده شدن
۳۸	فسفیریلایسون
۴۰	چگونگی عمل پیام رسانهای ثانوی
۴۱	مسیر
۴۲	مسیر
۴۳	بحرکت درآمدن کلسیم داخل سلولی بوسیله
۴۴	مکانیسم ریلیز
۴۵	یونها و نوکلئوتیدهای موردنیاز برای ریلیز کلسیم حاصل از
۴۶	نقش احتمالی اسیدفسفاتیدیک
۴۷	نقش فسفاتهای اینوزیتول
۴۸	وقفه خروج کلسیم
۴۸	فرضیه فعال شدن سلول از طریق مسیرهای دوگانه سیگنالی
۵۰	نقش اصلی
۵۰	نقش مدولاتوری مسیر
۵۲	تحریک تشکیل
	فصل چهارم: آمینوگلیکوزیدها
۵۳	کلیات
۵۳	تاریخچه

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۵۴	شیمی
۵۶	مکانیسم اثر
۵۸	فارماکوکینتیک بالینی آمینوگلیکوزیدها
۶۰	آثار ناخواسته
۶۰	سمیت گوشه
۶۱	سمیت کلیوی
۶۲	پاتوفیزیولوژی نفروتوکسیسته آمینوگلیکوزیدها
۶۴	رابطه میان فسفولیپیدوزیس ، تکثیر سلولی و سمیت
۶۵	انسداد عصبی - عضلانی
۶۶	آثار دیگر آمینوگلیکوزیدها بر سیستم عصبی
	فصل پنجم : هیپارین
۶۸	فرمول شیمیایی
۶۹	تاریخچه
۶۹	منشاء و ساختمان شیمیایی هیپارین
۷۱	عمل فیزیولوژیکی هیپارین
۷۲	خصوصیات فارماکولوژیکی
۷۳	فارماکوکینتیک هیپارین
۷۴	اثرات جانبی ، سمیت - موارد منع مصرف
۷۵	خونریزی
۷۵	ترومبوسیتوپنی
۷۷	آنتاگونیست های هیپارین
۷۷	پروتا مین سولفات

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	فصل ششم : دانترولن سدیم
۷۹	کلیات
۸۰	خصوصیات فارماکولوژیکی
۸۱	اثرات ناخواسته و موارد احتیاط
۸۲	مصارف درمانی
	فصل هفتم : متدوموادالزم
۸۹	نتایج
۹۱	بحث
۹۵	نمودارها
۱۰۵	رفرانس

فصل اول
=====عضله مخبط :

عضله مخبط (اسکلتی ، سوماتیک یا ارادی) از مزودرم جنینی منشاء میگیرد. این عضله از فیبرهای عضلانی مجزا تشکیل شده است . در بیشتر عضلات هر تا رعضلانی با تارهای کلاژنی تاندون همراه میباشد . هر فیبر عضلانی یک سلول چندهسته ای دراز و استوانه ای شکل است . فیبرهای عضلانی از فیبرهای نازکتری موسوم به فیبریل تشکیل گردیده اند که خود اینها به فیلامانها تقسیم میشوند . فیلامانها از پروتئین های انقباضی تشکیل شده اند . تعداد میوفیلامانها که پروتئینی غیر محلول در آب هستند در هر سلول 10^7 عدد است که ۶۰ درصد کل پروتئینهای عضله را تشکیل میدهد . غشاء پلاسمایی با سارکولوم هر فیبر عضلانی بوسیله بافت همبند سارکولوم فیبر عضلانی همجواری خود جدا شده است . در سارکولوم هر یک از فیبرهای عضلانی هسته ها در مجاورت غشاء پلاسمایی قرار دارند و تعداد بیشماری نیز از میتوکندریها در تارها پراکنده هستند . رتیكولوم سارکوپلاسمیک بصورت شبکه در همی از لوله ها و زیگولها فضای بین میوفیبریلها را اشغال میکند . کار عمده رتیكولوم سارکوپلاسمیک ذخیره سازی کلسیم است که برای مراحل مختلف انقباض و جدایش ضرورت دارد . توبولهای عرضی شبکه سارکوپلاسمیک بنام لوله های T (عرضی) نامیده میشوند . سیستم T ادامه غشاء فیبر عضلانی بوده و شبکه ای را تشکیل میدهد که بوسیله فیبریلها بی سوراخ میشود . سیستم T مرکزی با رتیكولوم سارکوپلاسمیک در دو طرف آن مجموعه سه تایی (تریاد) نامیده میشود عمل سیستم T انتقال سریعی پتانسیل عمل از غشاء سلول به کلیه فیبریلهای عضله است طرز

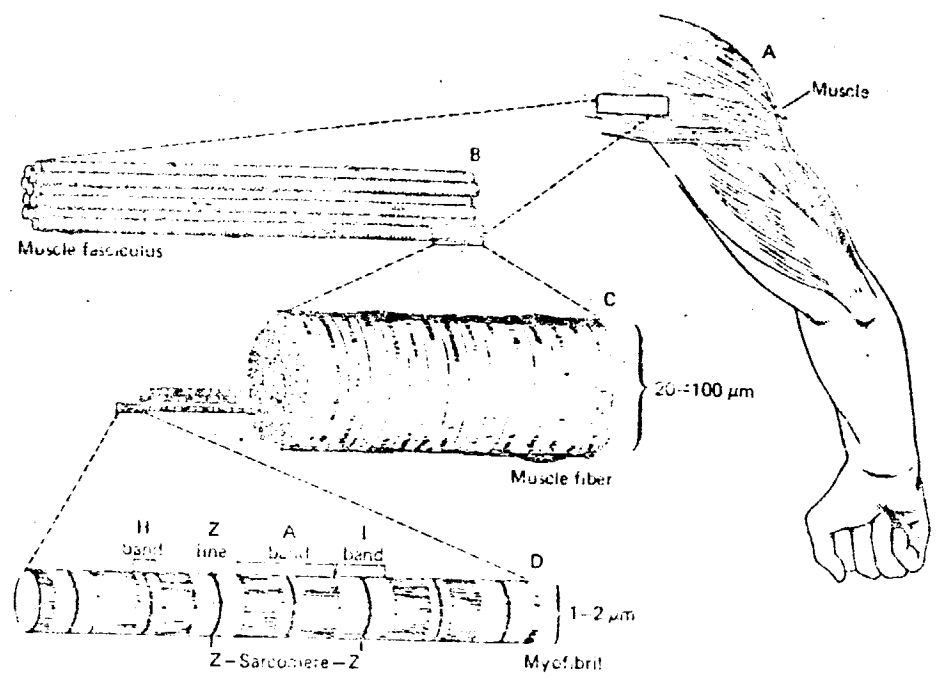
قرارگرفتن خاص فیلامانهای نازک و ضخیم ، ظاهری خط دار و منظم به عضله مخطط داده است .

میوزین :

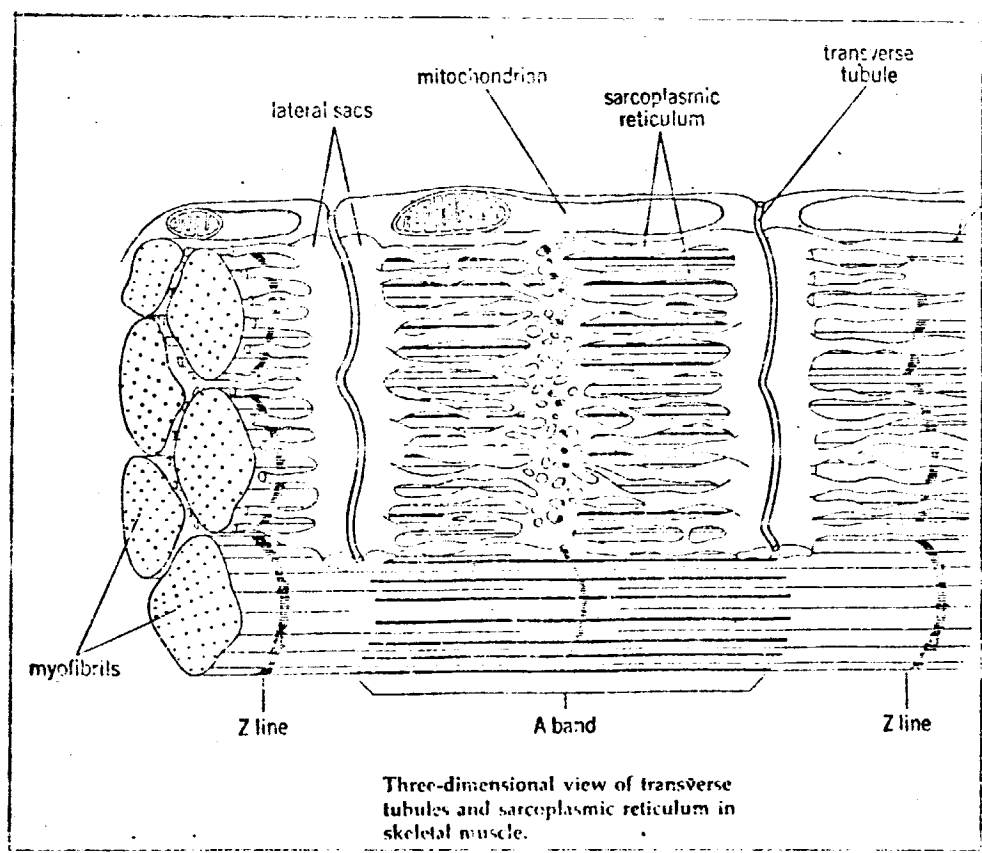
سروتننی با وزن مولکولی ۴۷۰۰۰۰ دارای طولی برابر ۱۶۰ نانومتر میباشد و از یک سر کروی و یک دم دراز تشکیل گردیده است . مولکول میوزین را میتوان بوسیله تریپسین دو قسمت نمود که یکی مرومیوزین سنگین (با وزن مولکولی ۳۵۰۰۰۰) شامل قسمت کروی سروبخشی از ابتدای دم میباشد ، دیگری مرومیوزین سبک (با وزن مولکولی ۱۲۰۰۰۰) است که بقیه دم را شامل میشود . در قسمت کروی سرمولکول میوزین دومحل کاتالیک برای فعالیت ATPase وجود دارد . یون کلسیم موجب فعال شدن ATPase میوزینی میشود و یون منیزیم آن را مهار میکند .

اکتین :

پس از استخراج از عضله ، اکتین حاوی مولکول کروی به قطر ۵/۵ نانومتر است ، وزن مولکولی آن حدود ۴۶۰۰۰ میباشد . این فرم کروی بنام آکتین G شناخته میشود . هر مولکول کروی با افینیتی زیاد به یک مولکول ATP یا ADP متصل شده است . اتصال ATP به اکتین G موجب پلیمریزه شدن اکتین G شده و دوزنجیر طویل را بوجود میآورد . (شکل ۱) . به این شکل آکتین فرم F میگویند . برای اضافه کردن هر مولکول آکتین G به زنجیر F یک مولکول ATP به ADP تبدیل میشود و ADP آکتین G را جهت اتصال به زنجیر F آماده مینماید . هر آکتین G که در زنجیر قرار



The structure of voluntary muscle.



گیرد، دارای محل اتصالی جهت الحاق به قسمت کروی سرمیوزین — میباشد. اتصال این دو مستلزم هیدرولیز ATP بوسیله ATPase فعال شده با کلسیم در میوزین است. (شکل ۲)

تروپونین - تروپومیوزین :

یک کمپلکس پروتئینی بنام تروپونین - تروپومیوزین شناخته شده است که ۱۰٪ کل پروتئینهای انقباضی را تشکیل میدهند. این کمپلکس بطوریکه نواخت در تمام طول فیلامانهای اکتین نازک قرار میگیرد. کمپلکس تروپونین - تروپومیوزین دارای قسمتهایی جهت اتصال به یون کلسیم آزاد میباشد و نقش مهمی در مکانیسم انقباضی عضله مخطط ایفا میکند.

اکتومیوزین :

هنگامیکه محلولهای اکتین و میوزین در غیاب ATP مخلوط شوند مخلوط حاصل چسناک بوده که ناشی از تشکیل کمپلکسی بنام اکتو-میوزین است. اگر در این هنگام ATP افزوده شود و از هیدرولیز آن با اضافه کردن مرسالیل جلوگیری شود، کمپلکس چسناک فوق تجزیه شده و ویسکوزیته کاهش میابد.

اتصال بین اکتین و میوزین که منجر به تشکیل اکتومیوزین میگردد، مستلزم مکانهای فعالیت ATPase در میوزین است و هنگامیکه این مکانها با ATP اشغال شود، اتصال بین اکتین و میوزین صورت نمیگیرد. بعد از مرگ به علت کاهش ATP در عضلات، اکتین و میوزین