تأثير عقار البروكايين Procaine على النشاط الميكانيكي والانزيمي للعضلات الملساء للفائفي الجرذ

خالد حميد مُحَمَّد سعيد[1]

DOI: https://doi.org/10.54172/mjsc.v22i1.1049

الملخص

تمثل هذه التجارب محاولة لمعرفة تأثير عقار البروكايين على النشاط التقلصي الذاتي الايقاعي والنشاط الانزيمي للمايتوكوندريا والحويصلات الغشائية للعضلات الملساء للفائفي الجرذ من خلال استعمال تراكيز مختلفة من العقار تراوحت بين المنخفضة جداً والعالية جداً. والبروكايين مادة تعتبر مخدر موضعي يستخرج من نبات Cocaine. ولقد وجد بأن التراكيز المنخفضة جداً(0.05-0.001ملي مول) والمنخفضة المتدرجة (0.1-1ملي مول) عززت النشاط الذاتي الايقاعي.

وباستعمال تراكيز متوسطة من العقار(3،5 ملي مول) ادت الى حدوث تقلص توتري. وبزيادة التركيز الى (8ملي مول) احدث العقار اعلى تقلص توتري. اما التراكيز العالية جداً (10-15ملي مول) من البروكايين فأنها احدثت تأثيرات معاكسة حيث ادت الى حدوث انبساط سريع للتقلصات الذاتية. كما تبين بأن للعقار تأثيرات متباينة على النشاط الانزيمي تبعاً للتراكيز المستخدمة. وتبين هذه النتائج ان للعقار تأثيرات متباينة باختلاف التراكيز على نفس النوع من العضلات الملساء.

كما تشير النتائج الى ان الالية التي يعمل بها العقار يمكن ان تكون من خلال تأثيره على تدفق ايون الكاليسوم الخارجي عبر غشاء الخلية مما يعزز هذا الاعتقاد نتائج تأثير العقار على النشاط الانزيمي حيث التراكيز المنخفضة والمعتدلة عززت النشاط الانزيمي في حين التراكيز العالية ثبطت النشاط الانزيمي.

1 قسم علم الحيوان- كلية العلوم-جامعة عمر المختار-درنة.

© للمؤلف (المؤلفون)، يخضع هذا المقال لسياسة الوصول المفتوح ويتم توزيعه بموجب شروط ترخيص إسناد المشاع الإبداعي CC BY-NC 4.0

المقدمة

من الاليات المقترحة للتأثيرات المثبطة لعقار البروكايين هو التأثير المثبط لالية تحرير ايون الكاليسوم Ca^{2+} المرتبط من قبل الكاليسوم الداخل عبر غشاء الخلية نتيجة للعوامل المحفزة (Endo, 1977). لقد درس تأثير البروكايين على النشاط التقلصي والكهربائي للأنسجة القابلة للتهيج ومن ضمنها العضلات الملساء من قبل العديد من الباحثين (Kurihara, Sakai, 1976؛ Kurihara, 1975؛ Washizuy, 1968b). اظهرت نتائج الدراسات ان البروكايين يسبب زيادة الشد العضلي وتعزيز التقلصات الذاتية في العضلات الملساء لمثانة الضفدع(Kurihara,1973) والعضلات الملساء لامعاء خنزير غينيا (Bullbring E. and Kuriyama H. 1963; Magaribuhi et al., 1973). بينت هذه الدراسات بأن تأثير العقار تم من خلال توصيل الغشاء لايون البوتاسيوم K^+ مما يسبب زوال الاستقطاب لغشاء الخلية العضلية (Aceves l and Machne X. 1963). كما بينت دراسة اخرى ان تحفيز التقلصات الذاتية يعود الى ايون الكاليسوم Ca^{2+}الداخل اثناء جهد الفعل (Saad, 1980). اقترحت دراسات اخرى وجود تداخل معقد بين عقار البروكايين وايون الكاليسوم على غشاء الخلية العضلية (Kuriyama et al., 1998, and Shanes et al., 1959). من ناحية اخري فقد بينت دراسات اخرى (Yoshii et al., 1999; Feinstein and Paimre, 1969; Feinstein,1966) بأن عقار البروكايين لم يظهر تثبيطاً محددا على النشاط العضلي للعضلات الملساء واقترح بان تأثيره يتم من خلال تثبيطه لنضوجية الغشاء لايون الكاليسوم. في دراسة على العضلات الملساء لخنزير غينيا من قبل (Sakai and Iizuka, 1972)ظهرت نتائجها بان الكاليسوم المرتبط الداخلي والذي يتم تحريره بالتبريد السريع قد ثُبط عند اتعمال عقار البروكايين. وفي دراسة على العضلات الملساء للشريان التاجي لقلب الكلب (Imai et al., 1984) لمعرفة الالية التي يحدث بها ايون k التقلص التوتري Contracture حيث كان تأثير العقار مخالفاً لتأثيره على العضلات الاخرى فقد لوحظ حدوث انبساط للعضلة المتقلصة عند استعمال البروكايين وكانت سرعة الانبساط متناسبة مع التراكيز المستعملة للعقار.

في هذه الدراسة اجريت تجارب لمعرفة تأثير عقار البروكايين على النشاط التقلصي الذاتي وعلى النشاط الانزيمي للمايتوكوندريا والحويصلات الغشائية كمحاولة لمعرفة الالية التي يعمل بها العقار على هذا النوع من العضلات.

المواد وطرق البحث

في هذه الدارسة تمت دراسة النشاط التقلصي للعضلات الملساء اللفائفي الجرذ من كلا الجنسين بعمر حوالي شهرين. طريقة تحضير العضلات ودراسة النشاط الانزيمي للماتوكوندريا والحويصلات الغشائية هي نفسها التي وصفت من قبل (Al-Badran, 1989) (Saad, 1980). المحلول الفيسولوجي المستخدم هو محلول كربس Krebs ويتركب بالملي مول من (1.2 NaHCO3 ،15.5 ،Na2po4 ،2.5CaCl ،121NaCl ،5.9KCl ،11.5) والجلكوز) وكان المحلول الفسيولوجي يزود بالهواء باستمرار بمضخة هواء

وتحفظ درجة حرارة المحلول في حدود 37م°، أما درجة الاس الهيدروجيني (PH) فكانت 7.3. تم الحصول على كلوريد البروكايين Procain Chloride النقي من شركة BDH (UK).

يُحضر محلول البروكايين Procain المركز في محلول كربس الفسيولوجي ويحفظ بنفس الظروف. تثبت التحضيرات العضلية في حمام عضوي سعته 50سم مكعب بشكل عمودي ويترك 10 دقائق للاستقرار. تم تسجيل النشاط التقلصي باستخدام جهاز التخطيط العضلي Kymograph.

النتائج والمناقشة

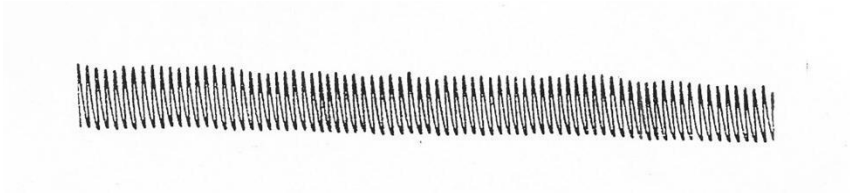
قبل اختبار تأثير عقار البروكايين تم تسجيل النشاط التقلصي الايقاعي الذاتي للعضلة من لفائفي الجرذ في المحلول الفسيولوجي الطبيعي كما هو مبين في (الشكل1). في التجارب التي اجريت على تأثير عقار البروكايين تم اختيار تراكيز مختلفة من العقار تراوحت بين المنخفضة جداً والعالية جداً. كما يظهر من (الشكل c,b,a2). عند اضافة تراكيز منخفضة جداً من البروكايين (0.05mM, 0.01mM, 0.001mM) الى المحلول الفيسولوجي أدى الى تعزيز التقلصات الذاتية الايقاعية للتحضير. استعمال تراكيز اعلى من التراكيز السابقة (1mM, 0.5mM, 0.1mM) ادى الى زيادة الشد وتعزيز اكثر للتقلصات (الشكل 3).

استخدم تراكيز متوسطة من البروكايين (5mM, 3mM) ادى الى حدوث تقلص توتري Contracture للعضلات الملساء للفائفي الجرذ وعند زيادة التركيز اكثر بأستعمال تركيز (8mM) فأن التقلص التوتري وصل اعلى قيمة له ثم رجع تدريجياً الى مستوى الشد الاساسي (الشكل4).

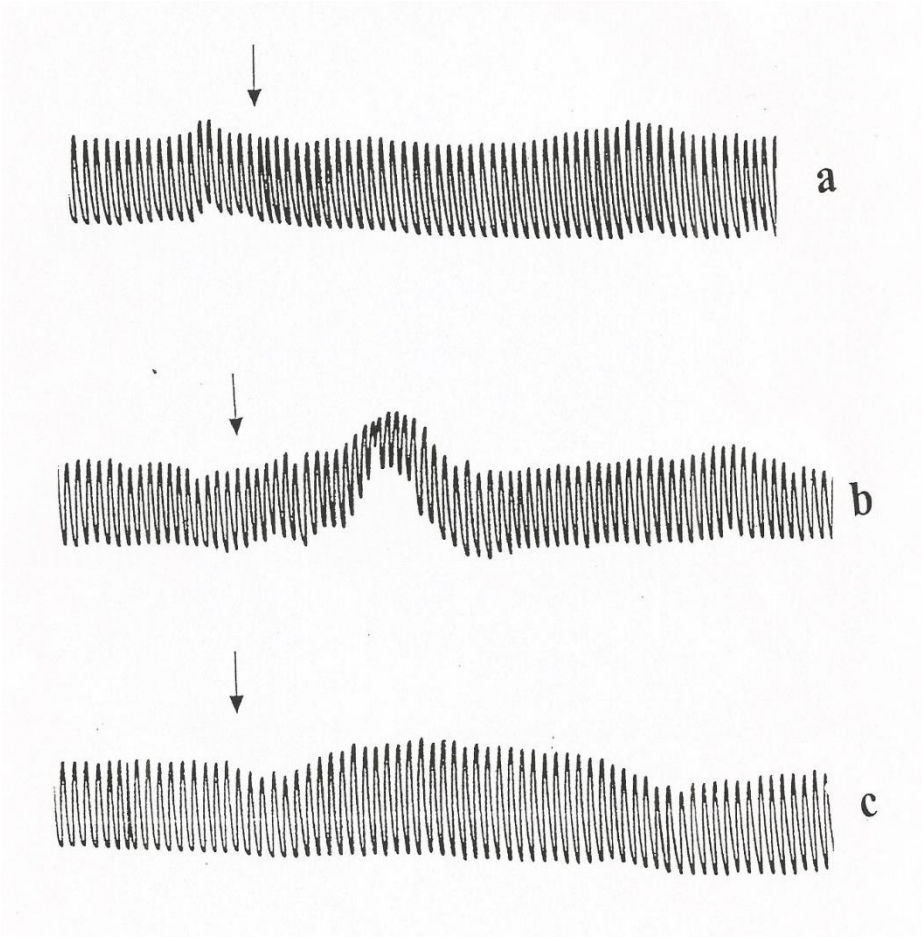
وعند استخدام تراكيز عالية من البروكايين(10mM) ادى الى زيادة الشد ثم حدوث تقلص توتري لكنه لم يستمر وبدأ بالانحدار وانتهى بالانبساط. وعند رفع التركيز (15 mM) ادى الى حدوث انبساط سريع للتقلص الايقاعي الذاتي بعد اضافة العقار واختفاء تام للنشاط الميكانيكي كما يظهر من (الشكل 5).

اشارت بعض الدراسات الى ان البروكايين يتنافس مع ايون الكالسيوم Ca^{2+} في تأثيره على الية التوصيل Conductance للغشاء. وكما هو معروف بأن لدخول Ca^{2+} تأثيراً حاسماً على توليد جهد الفعل وخاصة ذروة جهد الفعل Spike في بعض العضلات الملساء (Bulbring and Tomita, 1970a,b؛ Brading et al., 1969؛ Blaustein and Goldman, 1966) في هذه الدراسة وجد ان التراكيز المنخفضة للبروكايين تسبب تحفيز للتقلصات الذاتية الايقاعية، وزيادة الشد وهذا الفعل للعقار مشابه لتأثير عقار الكافيين بتراكيزه المنخفضة على العضلات الملساء للفائفي الارنب (Saad, 1998) ولكن لمدة اقل بكثير من تأثير الكافيين. وهذا ما يعزز فرضية تأثير العقار على زيادة توصيل الغشاء لأيون الكالسيوم. استخدام التراكيز المتوسطة (3-8mM) ادى الى حدوث تقلص توتري على لهذه العضلات الملساء. هذه النتائج تؤكد اكثر الاستنتاج بأن زيادة دخول ايون الكالسيوم الحر المحيط الخارجي عبر غشاء الخلية العضلية. لقد بينت تقارير سابقة بأن البروكايين يسبب زيادة في الشد في العضلات الملساء لخنزير غينيا (Kurihara, S. 1975) وانتج تقلص توتري عالي في العضلات الملساء لمثانة الضفدع(Kurihara, 1973). هذه

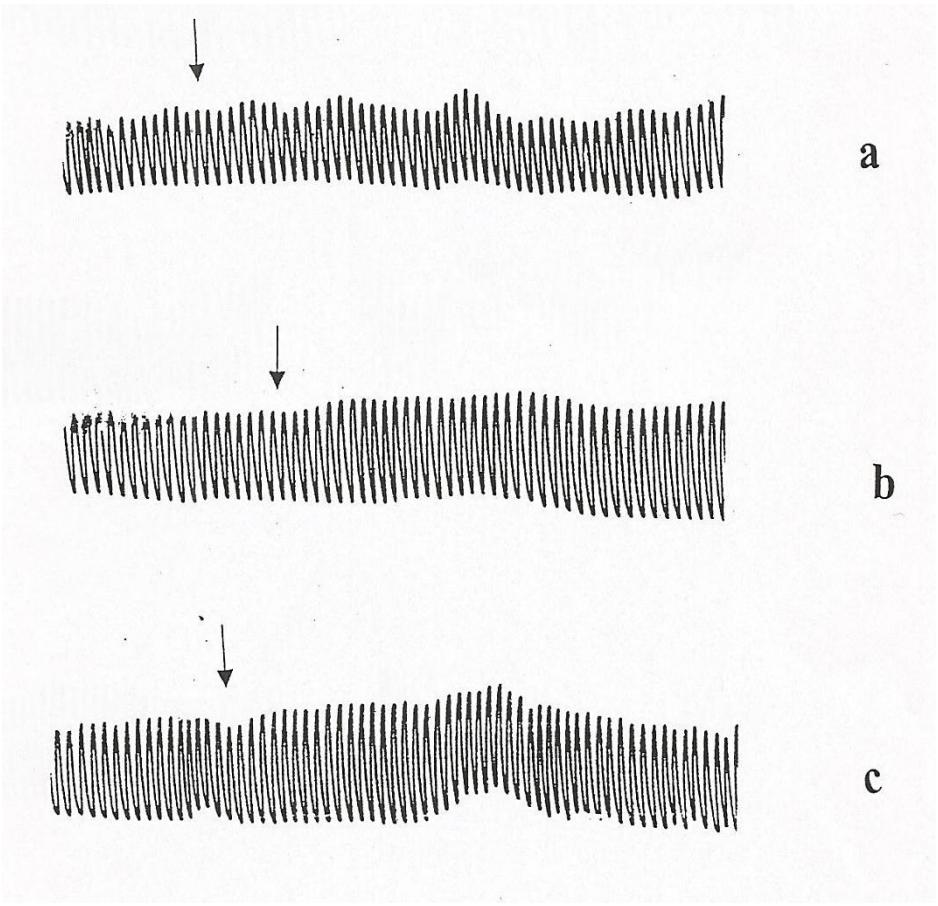
التأثيرات للعقار اعتبرت بانها نتاج لتدفق Ca^{2+} عبر اغشية الخلايا وهذا الكاليسوم المتدفق قد يؤدي الى تحريك الكاليسوم المرتبط في مواقع الربط الداخلية في الخلية (Urakawa,N. and Holland, 1964) و (Imai, S. and Takeda, K., 1967) بالمقابل لهذه الفرضية افترض (Endo, 1977) بأن الفعل التثبيطي للنشاط الميكانيكي للعضلات من قبل بعض المواد هو ناتج من تثبيط عملية تحرير الكاليسوم المرتبط داخلياً بسبب عرقلة دخول الكاليسوم الخارجي الذي يؤدي الى تحرير الكاليسوم من مواقع الارتباط الداخلية. واستناداً على هذه الفرضية فيمكن تفسير حدوث الانبساط للتقلصات الذاتية الايقاعية للفائفي الجرذ الذي احدثه رفع تركيز البروكايين من 10–15 ملي مول. ومما يعزز هذا الرأي هو ان البروكايين سبب انبساطاً للعضلات الملساء للشريان التاجي للكلب المحدث بواسطة تراكيز عالية من ايون البوتاسيوم (Imai et al., 1984 and Jurgen et al., 2007) وكذلك نتائج دراسة تأثير البروكايين على استهلاك الاكسجين من قبل المايتوكوندريا والحويصلات الغشائية وعلى كامل العضلة والتي تظهر ان التراكيز العالية للعقار ذات التأثير الباسط للعضلات الملساء للفائفي الجرذ ادت الى تثبيط استهلاك الاكسجين للمايتوكوندريا والحويصلات الغشائية (Saad, 2008). ومما يعزز هذا الرأي هو تأثير العقار على النشاط الانزيمي حيث ادت التراكيز المنخفضة الى زيادة النشاط في حين ثبطت التراكيز العالية النشاط الانزيمي كما هو موضح في الجدول (1).



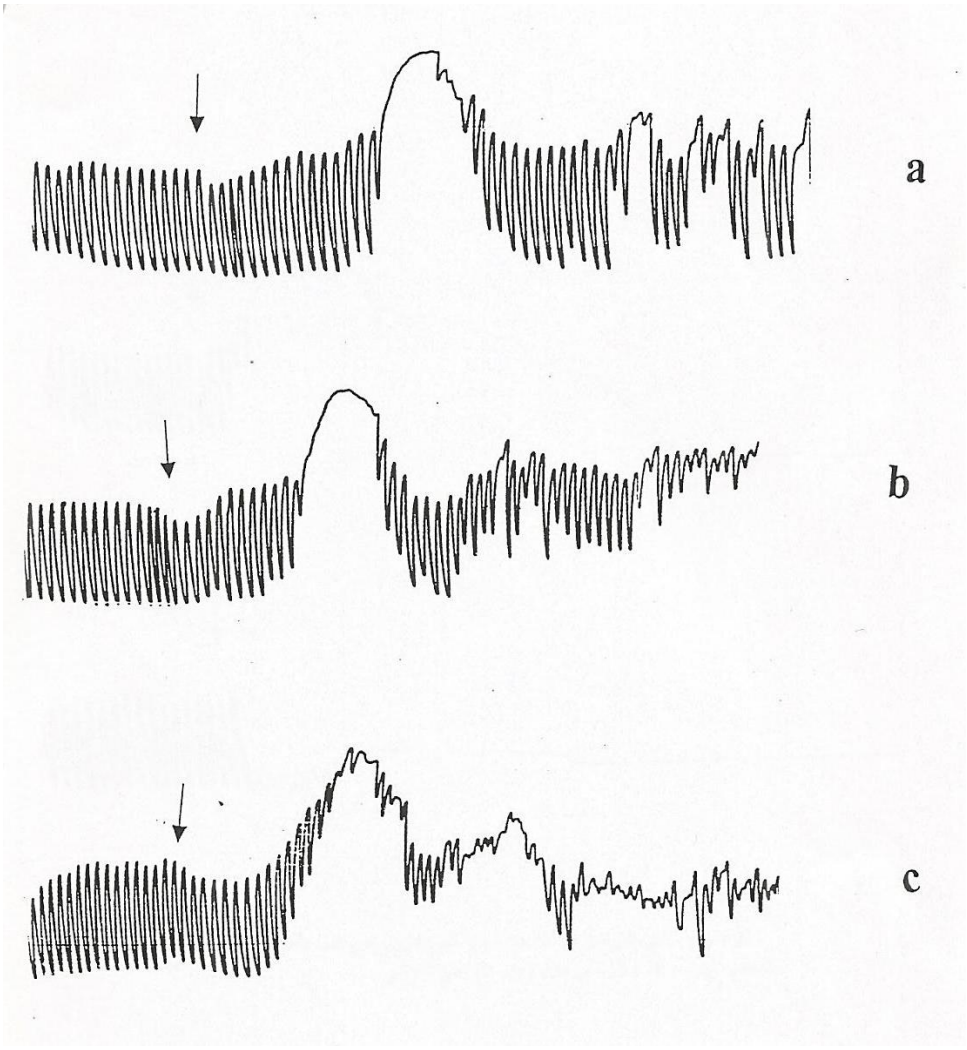
الشكل (1) التقلصات الايقاعية الذاتية للعضلات الملساء للفائفي الجرذ في محلول كربس الفسلجي



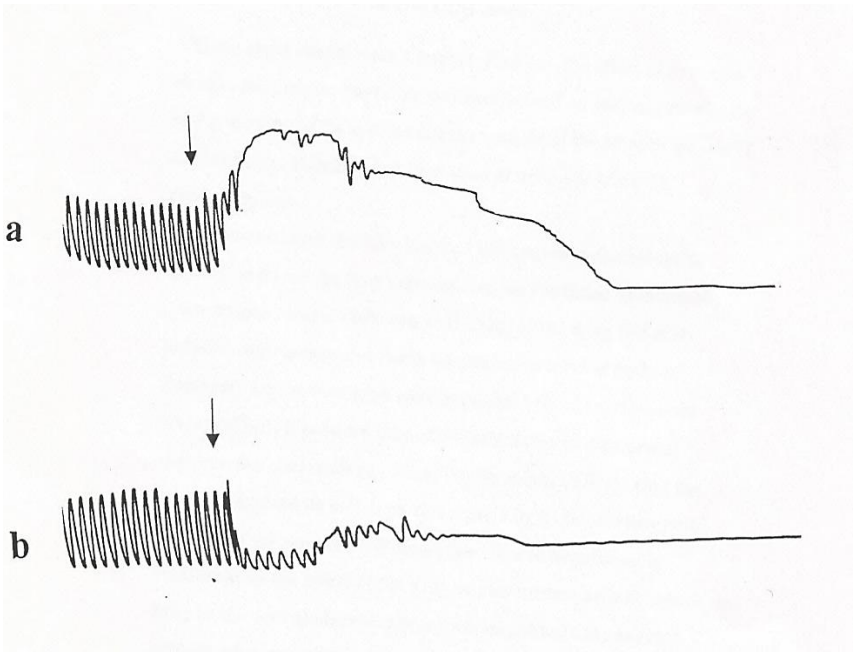
شكل (2) تأثير التراكيز المنخفضة جداً للبروكايين على النشاط الميكانيكي للعضلات الملساء للفائفي الجرذ (c,b,a)
0.05,0.01,0.001ملي مول بروكايين اضيف الى المحلول الفسيولوجي كما تشير الاسهم



شكل (3) تأثير التراكيز المنخفضة للبروكايين على النشاط الميكانيكي للعضلات الملساء للفائفي الجرذ (c,b,a)
1,0.5,0.1ملي مول بروكايين على التوالي



شكل (4) تأثير التراكيز العالية للبروكايين على النشاط الميكانيكي للعضلات الملساء للفائفي الجرذ (c,b,a) 8,5,3ملي مول بروكايين اضيف الى المحلول الفسيولوجي كما تشير الاسهم



شكل (5) تأثير التراكيز العالية جداً للبروكايين على النشاط الميكانيكي للعضلات الملساء للفائفي الجرذ (a, b) 10, 15ملي مول بروكايين على التوالي

جدول (1) تأثير البروكايين على النشاط الانزيمي لمايتوكوندريا والحصويلات الغشائية/ مايكرو مول فسفور/ ملغم/ بروتين

	(أ) المايتوكوندريا		(ب) الحويصلات الغشائية	
	المعدل	الخطأ القياسي ±	المعدل	الخطأ القياسي ±
النشاط الطبيعي	11.05	0.3	8.96	0.3
0.01 ملي مول بروكايين	11.6	0.2	10.46	0.3
3 ملي مول بروكايين	12.01	0.28	11.75	0.22
15 ملي مول بروكايين	2.48	0.3	3.21	0.4

The effect of procaine on the mechanical and enzyme activity of ileum smooth muscle of the rat

Khalid H. M .Saad [2]

Abstract

These experiments were a trial to find out the effect of procaine on the spontaneous rhythmic contraction and on the enzyme activity of the mitochondria and membrane vesicles of the smooth muscle of the rat ileum. Procaine has been used at different levels of concentrations.

It was found that the very low and low concentrations(O.OOlto O.SmM) increase the tone and enhance the rhythmic spontaneous contractions, mean while concentrations of the drug (3-SmM) induced contracture and reach its maximum level at 8mM of Procaine. Use of very high concentrations (10 -lSmM) caused reverse effect; it induced immediate relaxation to the normal spontaneous contractions. These results might indicate that the procaine exerted its action on this muscle by its interaction with Ca^{2}+ influx through the cell membrane. These hypotheses is confirm.ed by the effect of the drug on the enzyme activity where the drug in low and moderate concentrations enhance the enzyme activity whereas high concentration inhibited the activity .

[2] Omar AL–Mukhtar University, College of science .Zool, Dep. Derna.

المراجع

• Feinstein ,M.B. (1966). Inhibition of contraction and Ca^{z}+ exchangeability in rat uterus by local anesthetics. J. Pharmacol. Exp. Ther. 152 ,516 - 524.

• Feinstein ,M.B. and Paimer ,M.(1969).Pharmacological action of local anesthetics on excitation - contraction coupling in striated and smooth muscle. Fed. Proc, 28: 1643 - 1648 .

• Gabella, G. and Raeymaekers, I. (1976) .Effect of collagenase on mechanical activity and fine structure of an intestinal smooth muscle. Cell Tissue. Res. 173,29 -169.

• Jurgen W.G.E., Van Teeffelen and Steven S .Segal (2007) Rapid dilation of of arterioles with single contraction of hamster skeletal muscle. Am ,J physiol Heart Circ 292: H2764-H 2772 .

• Imai, S. , Nakazawa, H. and Nabata, H.(1984).Effect of procaine on the isolated dog coronary A. Archives Internationals de pharmacodynamicet de Therapie vol-271 No 1:99 -105.

• Imai,S.and Takeda ,*K.* (1976). Action of Ca^{z}+ and certain multivalent action on K+ contracture of guinea - Pigs taenia Coli.J.Physiol.,190:155169.

• Kurihara ,S. (1973). The effect of procaine on the urinary bladder smooth muscle of built frog. Jap. J. physiol, 23 :309 - 424 .

• Kurihara, S.(1975) .The effect of procaine on the mechanical and

• Aceves J. and Machne X. (1963) . The action of Ca^{z}+ and of anesthetics on nerve cells and their interaction during excitation .J. pherme. exp their 140,138 -148 .

•• AI . Badran , A . I. (1989). The effect of quanine on the mechanical activity and *Oz* concentration of ileal smooth muscle. of Golden hamster and laboratory mice, Msc Univ. Salahddin

·Blaustein, M. P. and Goldman, D. E (1966).Competitive action of Ca^{z}+ and procaine on lobster axon .A study of mechanism of action of certain local anesthetics .J Gen. Physiol49 ; 1053 - 1063.

• Brading, A. , Bulbring, E. ,and Tomita, T. (1969).The effect of temperature on the membrane conductance of the smooth muscle of guinea pig taenia coli. J. Physiol. ,200 : 621 - 635 .

• Bulbring E and Tomita,T.(l970) .Effect of Ca^{z}+ removal

on smooth muscle. of Guinea pig taenia coli. J. Physiol London, 210, 217 - 232.

• Bulbring E. and Kuviyama H. (1963). Effects of changes in the external Na and Ca concentration on spontaneous

electrical activity in smooth muscle of guinea pig taenia coli. J. physiol .166,29. 58 .

•• Endo, M. (1977).Ca^{z}+ release from the sacroplasmic reticulum. Physiol . Rev. 57 ,71 -108 .

caffeine and rapid cooling on smooth muscle. Jap. J. physiol;22:135 -145.

• Shanes ,A.M., Freygang ,W. H., Grundfest, H. ,and Amatriek, E.(l959). Anesthetic and Ca^{2}+ action in the voltage clamped squid giant axon. J. Gen. Physiol , 42: 795 - 802.

• Urakawa , N. and Holand ,W.e. (1964).Ca^{45} uptake and tissue Ca in K-induced phasic and tonic contraction in taenia coli. Am. J. physiol, 207: 873 - 876.

• Washizuy . (1968b). Stomtium and barium ions in guinea pig ureter. Comp Biochem. Physiol25 ,367 - 371.

• Yoshii, K. Iizuka, K. Dobashi, T. Horie, T. Harada, T. Nakazawa and M. Mori, (1999). Relaxation of conracted Rabbit Tracheal and Human Bronchial smooth muscle byY - 27632 through Inhibition of Ca^{2}+ sensitization. Am. J. Respir. Cell Mol. BioI., 20(6) : 1190 - 1200

• سعيد، خالد حميد محمد (1998) تأثير عقار الكافيين على النشاط الذاتي والتقلص التوتري المنتج بالاستايل كولين في العضلات الملساء للفائفي الجرذ. مجلة المختار للعلوم، العدد الخامس ص97-110.

electrical activities of the smooth muscle cells of the guinea Pig urinary bladder. Jap. J. 25 :775 - 788 .

• Kurihara,S. and Sakai T. (1976). Relationship between effects of Procaine and Ca^{2}+ on spontaneous electrical and mechanical

activities of the smooth muscle cells of guinea pig urinary bladder.

• Kuriyama ,H.,K. Kitamura,T. Itoh and R. Inoue,(1998). Physiological Features of Visceral smooth muscle cells, with special reference to Receptors and Ion channels. Physiol.Rev. 78:811 - 920.

• Magarbuchi, T. ,Ito, Y., and Kuriyama, H.(1973).Effects of rapid cooling on the mechanical and electrical activities of smooth muscle of guinea pig smooth muscle and taenia coli. J. Gen. Physiol , 61 ,323-341

• Saad, K. H.M. (1980). Ca^{2}+ regulation during excitation-Contraction coupling of mammalian smooth muscle Ph.D. thesis. University of Lancaster ,UK.

• Saad ,K.H.M(2008) Alink between the effect of procaine on oxygen consumption and its effect on the mechanical activities of rat ileum smooth muscle . Journal of Science and its application. in the press. • Sakai ,T. and Iizuka ,T.(1972). The effect of