DOI: https://doi.org/10.54172/mjsc.v5i1.565

تأثير عقار الكافين على النشاط الذاتي وعلى التقلص التوتري المنتج بالآستايل كولين فى العضلات الملساء للفائفي الجرذ

خالد حميد محمد سعيد *

الخلاصة

كانت هذه الدراسة محاولة لمعرفة تأثير التراكيز المختلفة لعقار الكافيين على العضلات الملساء للفائفي فى الجرذان . وقد أوضحت النتائج أن للتراكيز المنخفضة والمعتدلة تأثيرات مختلفة عن التراكيز العالية . أن التراكيز المنخفضة جدا (بحدود 0.1 ملي مول) من هذا العقار عززت النشاط الإيقاعي الطبيعي والتراكيز المعتدلة (1 – 4 ملي مول) من هذا العقار سببت زيادة فى الشد العضلي متناسبة مع زيادة التركيز فى حين أن التراكيز من (7-9 ملي مول) أحدثت تقلصا توتريا . على العكس من ذلك فأن التراكيز العالية (10 ملي مول فاعلي) أدت إلى تثبيط التقلصات الذاتية وحدوث الارتخاء للتقلص التوتري المنتج بالأستايل كولين .

إن هذه النتائج تشير إلى أن الفعل المنشط لهذا العقار على العضلات الملساء للجرذ هو نتيجة لزيادة تدفق أيونات الكالسيوم من خارج الخلية نتيجة لإحداث تغير فى نضوحية الغشاء البلازمي فى حين قد يكون التأثير المثبط نتاجا لإعاقة حركة الكالسيوم من الخارج إلى الداخل وربما زيادة ضخه إلى مواقع ربط فى غشاء الخلية مما يخفض مستوي الكالسيوم الحر المتوفر للتقلص .

* قسم الأحياء ، جامعة عمر المختار ، البيضاء ص . ب . 919 ، ليبيا .

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

المقدمة

أظهرت كثير من الدراسات أن بعض العقاقير مثل الكافيين والكونين تغير من عمليات الترابط بين التهيج – التقلص فى العضلات الهيكلية وبعض العضلات الملساء (Ohta-T , 1995 ; Kawai – K ; Huddart , 1972 ; Huddart and Aram ,1969) إلا أن تأثير هذه العقاقير على العضلات الملساء يختلف عن تأثيرها على العضلات الهيكلية . لقد وجد أن عقار الكافيين يسبب حدوث تقلص توتري فى العضلات الهيكلية فى حالة وجود أو غياب أيون الكالسيوم فى المحلول الفسيولوجي (Issacon and Sandow,1967 ; Sandow,1965) . أن قدرة هذا العقار التقلصية تتأتي نتيجة لقدرته على تحرير أيون الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية . أن تأثير عقار الكافيين على بعض العضلات الملساء التي درست هو عكس تأثيره على العضلات الهيكلية ، حيث وجد أنه يثبط النشاط الميكانيكي لهذه العضلات (Huddart and Hunt , 1975 ; McFarland and Pfaffaman , 1972) .

إن تأثير العوامل المثبطة أو المهيجة على العضلات الملساء ربما يتم نتيجة لتأثيرها على مستوي الكالسيوم الحر فى السايتوبلازم من خلال التأثير على حركة هذا الأيون من مواقع خلوية مختلفة (Godfraind 1976 ; Alohan and Huddart ,1979) . تشير بعض الدراسات إلى أن التأثير المثبط لعقار الكافيين على العضلات الملساء يحدث من خلال مركب الأدنين أحادي الفوسفات الحلقي (Cyc AMP) . حيث وجد أن بعض العوامل التي تسبب انبساطاً لبعض العضلات الملساء تسبب بنفس الوقت زيادة فى محتوي الخلية من (Cyc AMP) . وقد افترض أن ارتفاع تركيز الأدنين أحادي الفوسفات الحلقي يؤدي إلى تعزيز ارتباط أيون الكالسيوم فى مواقع ربط فى غشاء الخلية مما يؤدي إلى تخفيض تركيزه الحر فى السايتوبلازم والذي يؤدي إلى حدوث الانبساط العضلي (Bueding et al., 1966 ; Gerald and Walter, 1976) . لقد أجريت هذه الدراسة لمعرفة

تأثير عقار الكافيين على النشاط التقلصي الذاتي للعضلات الملساء للفائفي الجرذ ومحاولة التعرف على الآلية المحتملة التي يعمل بها هذا العقار .

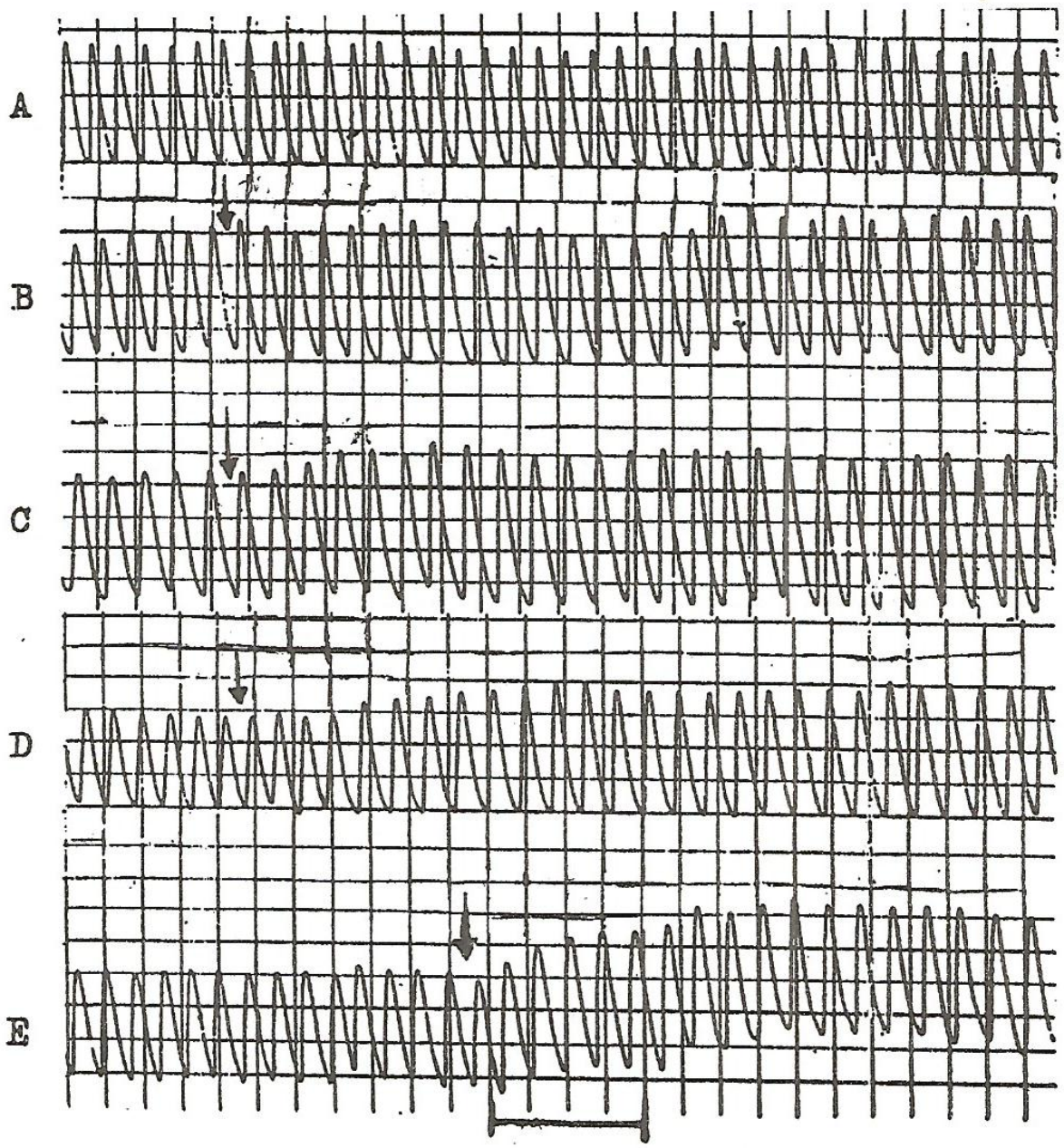
المواد وطرق البحث

استعملت فى هذه الدراسة العضلات الملساء للفائفي الجرذ الأبيض . يؤخذ اللفائفي بعد قتل الحيوان بضربة على الرأس حيث يتم تشريحه مباشرة ثم يوضع فى محلول كربس الفسيولوجي فى درجة حرارة 37 ^{0}م .

بعد ذلك يقطع اللفائفي إلى قطع بطول 2 – 3 سم . يتكون محلول كربس الفسيولوجي بالملي مول من (120.7 كلوريد الصوديوم ، 5.9 كلوريد البوتاسيوم ، 2.5 كلوريد الكالسيوم ، 1.2 كلوريد المغنيسيوم ، 1.2 فوسفات الصوديوم ثنائي الهيدروجين ، 15.5 بيكربونات الصوديوم ، 11.5 جلوكوز) . ثبتت درجة حموضة المحلول على 7.3 . كان يزود المحلول باستمرار بالهواء (95% أوكسجين ، 5% Co_2) . تحضر محاليل الكافيين والأستايل كولين المركزة فى محلول كربس الفسيولوجي وتحفظ تحت نفس ظروف المحلول الطبيعي . تثبت التحضيرات العضلية فى حمام عضوي سعته 50 سم^3 بشكل عمودي وتترك فترة 20 دقيقة للاستقرار قبل إجراء التسجيلات بواسطة جهاز الكايموجراف .

النتائج والمناقشة

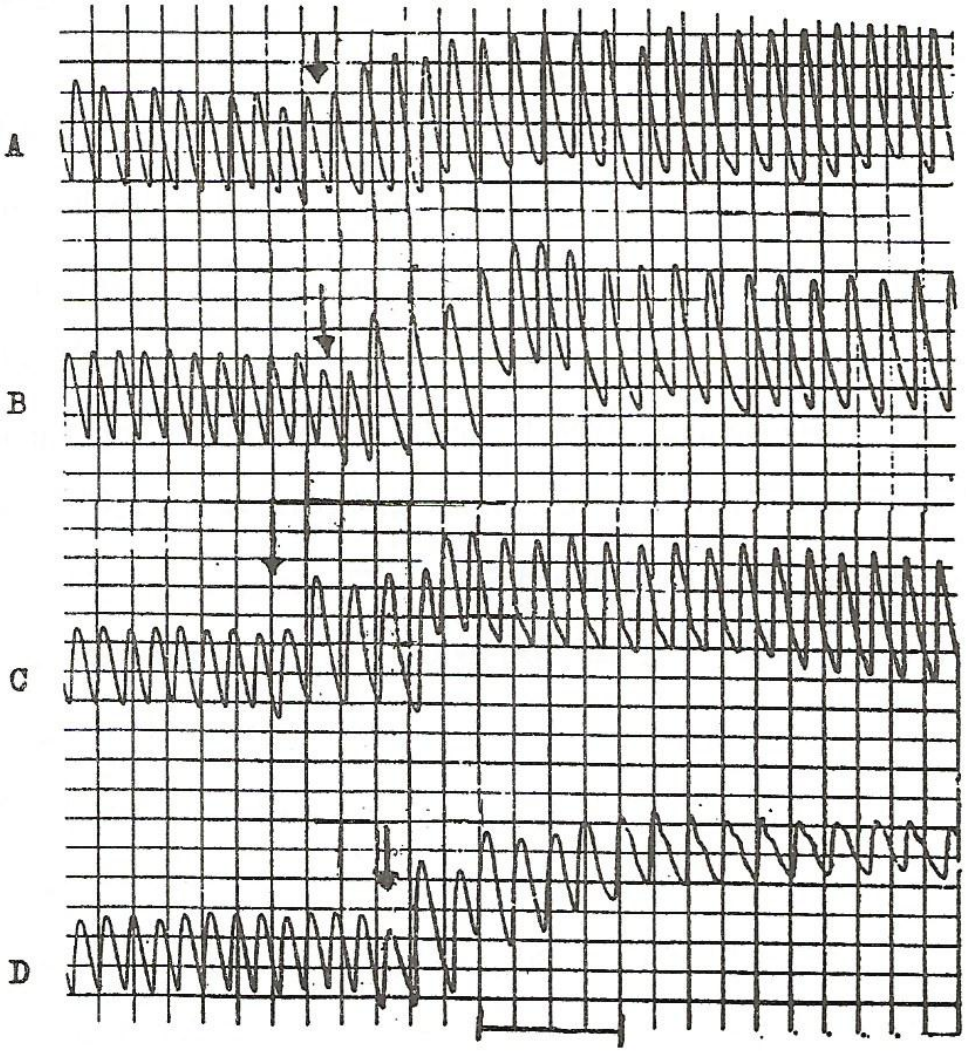
أظهر استخدام التراكيز المنخفضة جدا (0.1 – 0.5 ملي مول) من عقار الكافيين أنها تعزز التقلصات الإيقاعية الذاتية للفائفي الجرذ (شكل 1) كما أن هذه التراكيز تسبب زيادة فى شد الراحة . تشير هذه النتائج إلى الحساسية العالية لهذا النوع من العضلات الملساء لعقار الكافيين . أما التراكيز من (0.5 – 4 ملي مول) فأنها أدت إلى زيادة فى النشاط التقلصي مع زيادة كبيرة فى شد الراحة ومع هذا فإن هذه التراكيز من العقار لم تمنع ظهور التقلصات الإيقاعية الذاتية (شكل 2) . إن استخدام التراكيز من (7-9 ملي مول) من العقار أدي إلى إحداث تقلص طوري سريع يكون متبوعا بتقلص توتري مستمر كما هو واضح فى



شكل 1 : تأثير التراكيز المنخفضة لعقار الكافيين على التقلصات الطبيعية الذاتية للعضلات الملساء لأمعاء الأرنب .

a – تقلصات ذاتية طبيعية . b – 0.1 ملي مول كافيين . c – 0.2 ملي مول كافيين .

d– 0.3 ملي مول كافيين . e – 0.5 ملي مول كافيين .

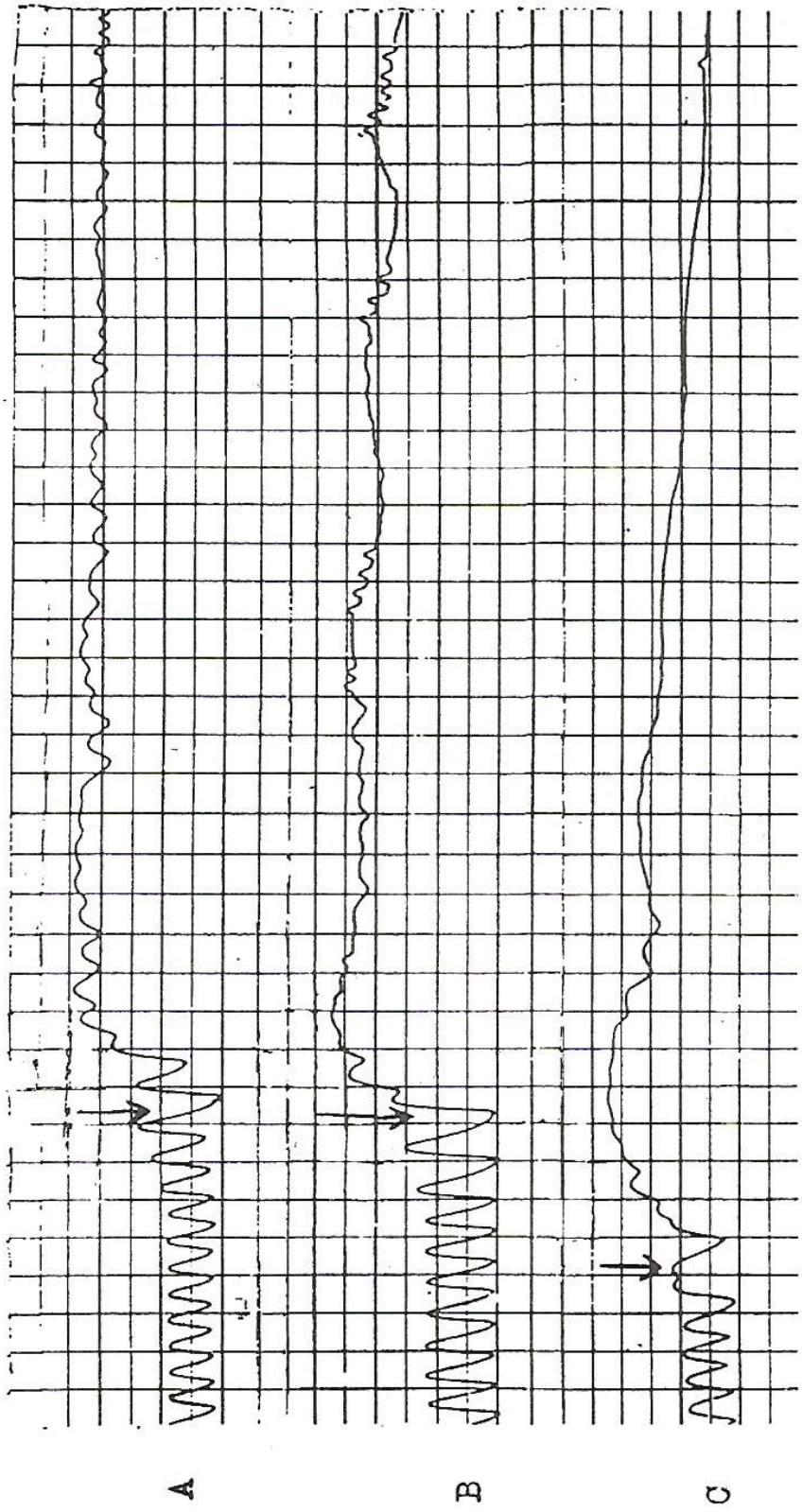


شكل 2 : تأثير التراكيز المعتدلة للكافيين على التقلصات الذاتية للعضلات الملساء لأمعاء الأرنب .

a – 1 ملي مول كافيين . b – 2 ملي مول كافيين . c – 3 ملي مول كافيين .

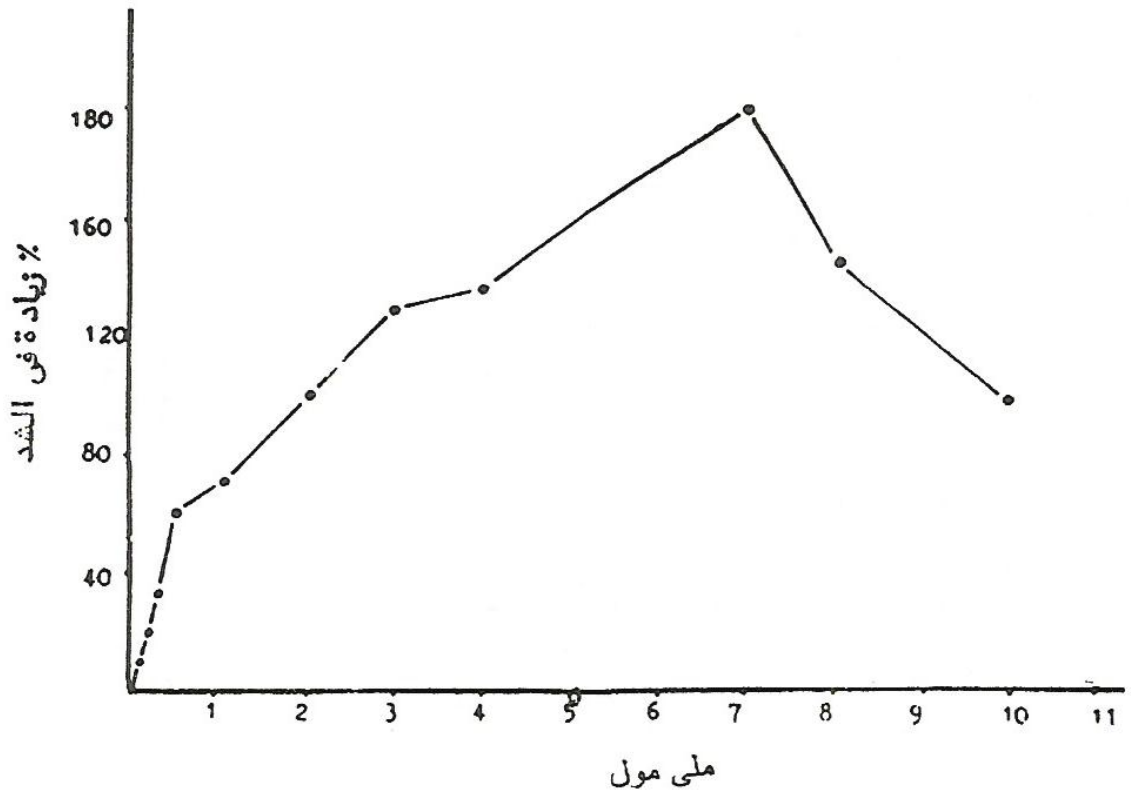
d – 4 ملي مول كافيين .

الشكل (3) . إلا أنه لوحظ أن التقلص التوتري المنتج بالتراكيز (8 – 9 ملي مول) يبدأ بالانخفاض التدريجي بحيث يستمر لفترة أقل مما تحدثه التراكيز المنخفضة . يوضح الشكل (4) أن التأثير المهيج لعقار الكافيين على العضلات الملساء للجرذ يعتمد على التراكيز المستخدمة لقد وجد فى هذه الدراسة أن للتراكيز العالية (10 ملي مول فاعلي) من عقار الكافيين تأثيرات معاكسة لتأثير التراكيز المنخفضة والمعتدلة حيث أدت التراكيز العالية إلى تثبيط النشاط التقلصي الذاتي والتقلص التوتري إضافة إلى خفض شد الراحة كما هو موضح فى الشكل (5) . أظهرت العديد من الدراسات العلاقة الوثيقة بين حركة الكالسيوم نحو الألياف العضلية الملساء وزيادة النشاط العضلي (Batra , 1989 ; Casteel and Breeman , 1975 ; Dimond , 1973) ولهذا فإن أي عامل يؤثر على حركة الكالسيوم عبر غشاء الخلية العضلية سيؤدي إلى عرقلة النشاط الميكانيكي للعضلة الملساء (Jino -H et al.,1995 ; Huddart and Saad ,1977 ; Gamo et al.,1977) . أن التأثير المثبط لعقار الكافيين بالتراكيز العالية قد يكون بسبب تداخله مع حركة الكالسيوم من مواقع الربط الخارجية أو المحيط الخارجي نحو الداخل . ولاختبار هذه الفرضية فقد استخدم الاستايل كولين المعروف بتأثيره المهيج على العضلات الملساء للأمعاء من خلال زيادة تركيز أيون الكالسيوم الحر فى الخلية إما من خلال تحريره من مواقع ربط داخلية أو تعزيز دخوله من الخارج . وكما يظهر من الشكل (6) فإن إضافة 10 ملي مول كافيين إلى تحضير عضلي وهو فى حالة تقلص توتري أحدث بالاستايل كولين أدي إلى حدوث انبساط سريع . وقد أعيدت التجربة ولكن هذه المرة أضيف 10 ملي مول من عقار الكافيين قبل التحفيز بالأستايل كولين وكانت النتيجة فشل استجابة التحضير العضلي للاستايل كولين أظهرت هذه الدراسة نتائج مثيرة للانتباه ، حيث وجد أن للتراكيز المختلفة من هذا العقار تأثيرات مختلفة على النشاط التقلصي . أن الدراسات السابقة التي أجريت

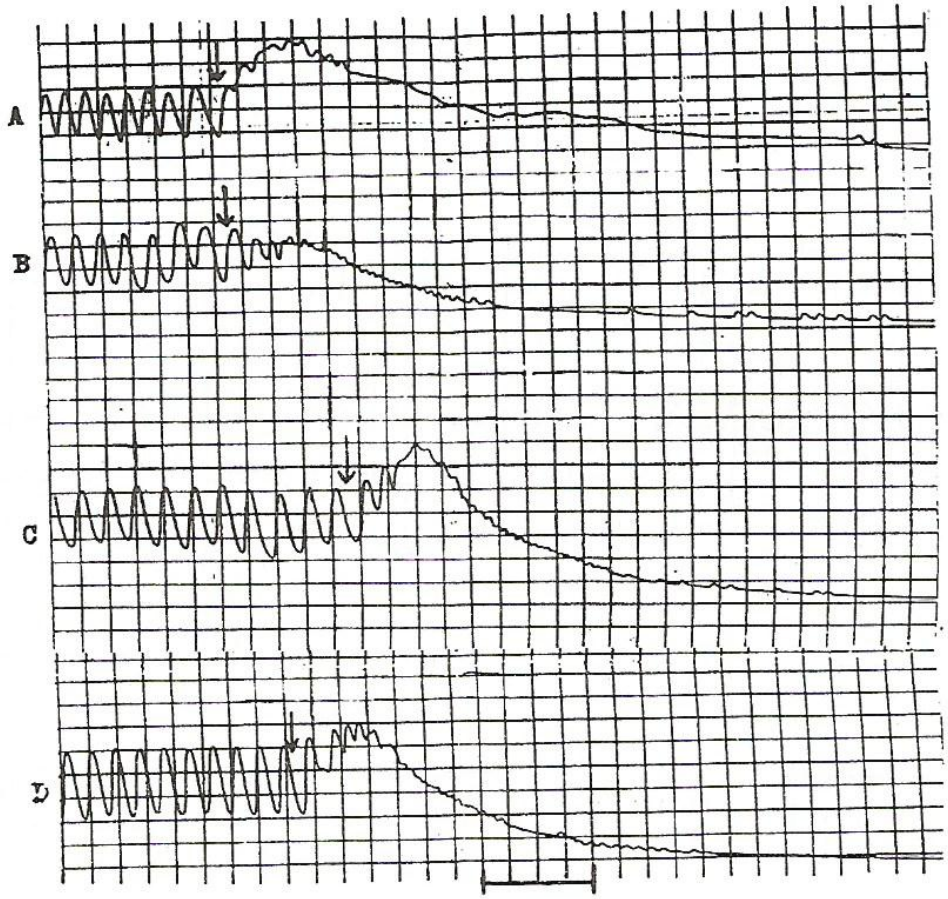


شكل 3 : تأثير الكافيين بتراكيز . a – 7 ملي مول كافيين . b – 8 ملي مول كافيين c – 9 ملي مول كافيين على التقلصات الذاتية للعضلات الملساء لأمعاء الجرذ .

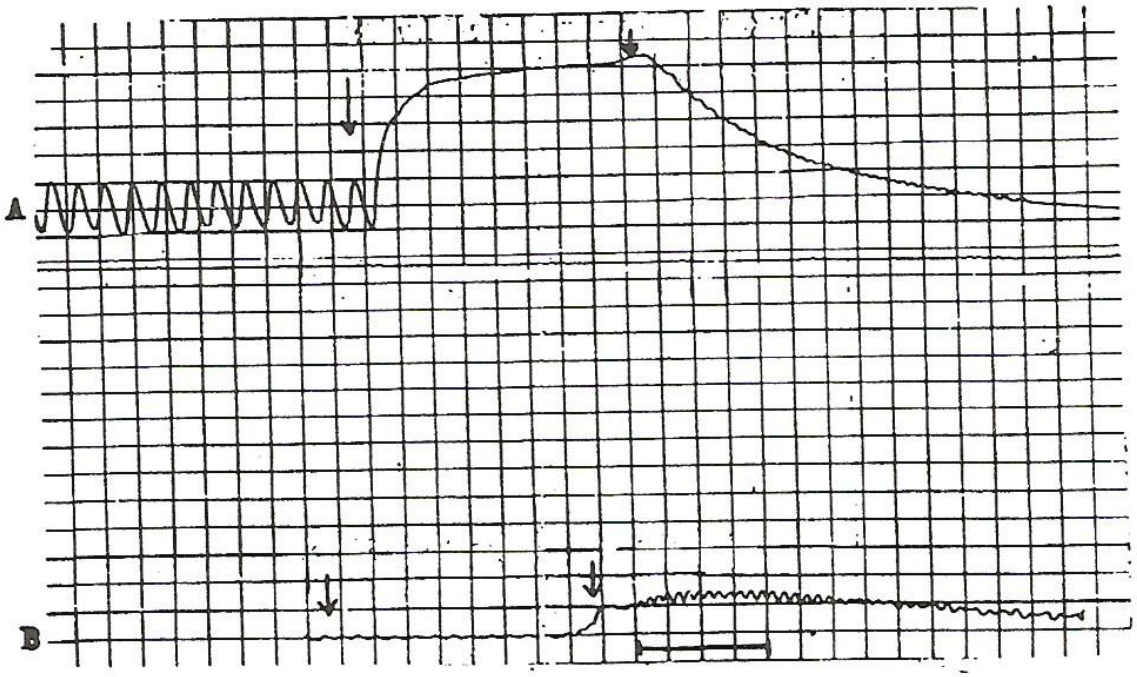
على العضلات الملساء للبـــــائن أشـــــارت إلى أن لعقار الكافيـــــين تأثـــــيرا باســـطا (Huddart and Hunt , 1975 ; Sakai and Lizuka , 1972) .



شكل 4 : العلاقة بين تأثير التراكيز المختلفة للكافيين والاستجابة للعضلات الملساء لأمعاء الجرذ .



شكل 5 : تأثير التراكيز العالية للكافيين على التقلصات الطبيعية الذاتية لأمعاء الجرذ
(a – 10 , b – 12 , c – 14 , d – 15) مل مول كافيين .



شكل 6 : a – تأثير 10 ملي مول كافيين على التقلص التوتري المنتج بالاستايل كولين . b – تأثير 2 ملي مول استايل كولين على تحضير عضلي حضن فى محلول فسيـــــولوجي يحتوي على 10 ملي مول كافيين .

أن التأثير المهيج للتراكز المنخفضة والمعتدلة من عقار الكافيين على العضلات الملساء لأمعاء الجرذ يشبه تأثيره على العضلات الملساء للأسماك (Barratt , 1979) والعضلات الملساء للديدان الحلقية (Alohan and Huddart , 1979) . وأن من الواضح أن زيادة النشاط التقلصي ناتج من ارتفاع مستوي الكالسيوم الحر فى الألياف العضلية الذي سببته التراكيز المنخفضة من العقار أما من خلال تحريره من مواقع ربط داخلية أو من خلال تسهيل دخول أيون الكالسيوم من المحيط الخارجي . إن دراسات أخري (Guerrero et al .,1994 ; Saad , 1980) على هذا النوع من العضلات أظهرت أنها تعتمد بشكل كبير فى تقلصها على مصادر خارجية من الكالسيوم لأنها تفتقر إلى شبكة ساركوبلازمية جيدة النمو (Theobald , 1978) ، ولهذا يمكن أن ينسب التأثير المهيج لهذا العقار بالتراكيز المنخفضة والمعتدلة إلى تحفيزه لحركة أيون الكالسيوم من خارج الخلية العضلية إلى داخلها . أن التأثير المثبط لعقار الكافيين بالتراكيز العالية على النشاط الذاتي الطبيعي وعلى التقلص التوتري المنتج بالاستايل كولين مخالف تماما لتأثير نفس التراكيز على العضلات الهيكلية حيث أن التراكيز العالية من هذا العقار تعزز النشاط الميكانيكي لها (Sands et al., 1977 ; Joiner , 1972) .

ينسب عدد من الباحثين التأثير المثبط لعقار الكافيين على العضلات الملساء إلى أن زيادة هذا المركب فى الخلية يؤدي إلى خفض مستوي الكالسيوم الحر فى السيتوبلام نتيجة زيادة ضخه إلى مواقع ربط داخلية (Robinson et al.,1967 ; Goodman , 1974) . من ناحية أخري فإن (Saad 1980) وجد أن استخدام (Cyc AMP) مباشرة على العضلات الملساء أدي إلى أثارتها وعلى هذا فأن التأثير المثبط للتراكيز العالية لعقار الكافيين على العضلات الملساء للجرذ يمكن أن يكون من خلال تداخل هذا العقار مع حركة الكالسيوم الداخل نتيجة لإحداث تغيرات فى غشاء الخلية تؤدي إلى إعاقة دخوله .

The effect of caffeine drug on normal rhythmic contractions and on acetylcholin-induced contraction of Rat Ileal smooth muscles

Khalid H. M. Saad*

Abstract

This study was an attempt to know the effect of graded concentrations of caffeine on spontaneous contractions on the ileum smooth muscles of the rat. Caffeine as low as 0.1 mM enhanced rhythmic contractions , and moderate concentrations (1 –4 mM) of this drug caused a dose-dependent increase in tension development , while concentrations from (6-9 mM) induced contractions. However the higher concentrations of caffeine (10 mM) up ward caused inhibition of normal spontaneous contractions as well as relaxation of acetylcholine- induced contractions. These results suggest that the excitatory action of the caffeine on this smooth muscle was brought about by increasing calcium influx while the inhibitory effect of high concentrations of the drug may be a result of blocking of inward calcium movement which led to the reduction of free calcium available for contraction.

المراجـــــع

Alohan , F. D. and H. Huddert. 1979. Spontaneous activity of an annelid visceral muscle and related calcium movement. The effect of KCI depolrization , caffeine , acetylcholine and adrenaline . Comp . Biochem , Phsyiol. 63 c : 161 – 171 .

Barratt , L 1989 . Calcium movements in fish intestinal smooth muscle. Ph. D. Thesis . Lancaster University.

Barrat , L and Huddert . 1979 . Spontaneous activity and Ca^{2+} movements of fish intestinal smooth muscle. Gen. Pharmac . 10 : 21 – 30 .

Bueding , E. R. W. Butcher , J. J. Hawkind and E. Sutherland E. 1966 . The effect of epinephrine on cyclic 3, 5 – AMP and hexose phosphate in intestinal smooth muscle. Biochem Acta. 115 : 173 – 178 .

Carvalho , A. P. 1968 . Calcium binding propertites of sarcoplasmic reticulum as influenced by ATP, caffein , quinine and iocal anaesthetics. J. gen. Physiol. 52 : 622 – 542 .

---

* Univ . of Omar El- Mukhter , Fac. Of Sc ience P. O. Box 919 Beida – Libya .

Casteel, R. and C. Van Breeman. 1975 . Active Ca^{2+} fluxes across cell membranes of quinea pig tania coli. Pflugers Arch . gen Physiol . 359 : 197 – 207 .

Diamond , J. 1973 . Phosphorylasse, calcium and cyclic AMP in smooth muscle contraction . Am. J. Physiol. 225 : 930 – 937 .

Ebashi , S. 1969 Ca^{2+} ion as basis of pharmacological action Proceeding of the fourth international congress on pharmacology .

Gamo , S. T. Yanagawa, N. Kaiimoto and Suzaki . 1977 . Effect of papavarine isoproternal and aminophyline on the action of various smooth muscle contracting agents. Jap. J. Pharmac. 27 : suppl . 158 .

Gerald , P. and U. Walter, 1976 . Defferentiation of nal smooth muscle relaxation caused by drugs that inhibit phosphodiestrase. Arch. Pharmacol. 293 : 257 – 268 .

Godfraind. T. 1976. Calcium exchange in vascular smooth muscle action of noradrenaline and lanthanum . J. Physiol. (London) , 260 : 21 – 35 .

Goodman , F. R. and G. B. Wiess, 1974 . Contractile responses and calcium movements in monkey ileal smooth Arch. Inter. De pharmacodyne . Ther . 290 : No .1.

Guerrero , A. 1994 . Factors modifyine and quinine contractures and recovery of contractility in crab skeletal muscle. Comp. Biochem. Physio. 43 A : 369 – 379 .

Huddart, H. and G. R. Aram, 1969 . Modification of excitation induced by caffeine. J. exp zool. 171 : 49 – 58 .

Huddert, H. and S. Hunt, 1975 . Visceral muscle-its structure and function . blacie , Glsgow .

Huddart , H. and K. H. M. Saad, 1977 . Quinine and lanthanum effect on contractility and calcium movements of rat ileal smooth muscle Gen. Pharmac. 8 : 341 – 347 .

Huddart , H and A. J. Syson, 1975 . The effect of caffeine on calcium efflux and calcium translocation in skeletal muscle. J. Exp. Biol 63 : 131 – 142 .

Lssacson , A. 1969 . Caffeine – Induced contractors and releated calcium movements of muscle in hypertonic media . experintia , 15:1263 – 1265 .

Lssacson , A. and A. Sandow , 1967 . Quinine and caffeine effects on Ca^{45} movements in frog sartorious muscle. J. Gen. Physiol , 50: 2109 – 2128 .

Jino- H., Kurashi, K., Usui, H., Shirahase, H., Nakata , Y., and Shimizu, Y. 1995 Pharmacological nature of caffeine- induced endothelium – dependent and – independent contraction in canine mesentric artery .

Joiner, P. D. 1972 . Acellular Ca^{2+} pool for contraction of rabbit ileal smooth muscle. Can. J. physiol. Pharmac. 51 : 260 – 270 .

Mcfarland , S. A. and M. A. Pfaffman. 1972 . The effect of caffeine on excitation- contraction coupling in gastro- intestinal smooth muscle. Muscle. Archs Int. pharmacodyn. Ther , 198 : 49-60 .

Ohta- T; Kawai. K; Ito S.; Nakazato Y.; 1995 Ca^{2+} entry activated by emptying of intracellular Ca^{2+} stores in ileal smooth muscle of the rat.

Robison , C. A. , R. W. Butcher and E. W. Sutherland . 1967 . Adenyl cyclase as an adrenegic receptors. Ann. N. Y. Acad . Sci. 139 : 703 – 723 .

Saad , K. M. 1980. Calcium regulation during excitation – contraction coupling of mammalian smooth muscle. Ph. D. thesis. University of Lancaster.

Sando , A. 1965 . Excitation – contraction coupling in skeletal muscle . pharmac. Rev. 17 : 265 – 320 .

Sands , H. J. Mascli and E. paietta. 1977 . Determination of calcium transport and phosphoprotin phosphate activity in microsomes from respiratory and vasicular smooth muscle . Biochem. Biophys. Acta. 500 : 223 – 234 .

Sanger , J. W. and R. B. Hill. 1973 . The contractile apparatus of radula protrote muscle of Busycon canliculatum . proc. Malac. Soc. London , 40 : 335 – 341 .

Sakai , T. and T. Lizuka. 1972 . The efect of caffeine and rapid cooling on smooth muscle. Jap. J. physiol . 22 : 135 – 145 .

Syson , A. J. 1974. studies on the excitation coupling mechanism of mammalian smooth muscle , Ph. D. Thesis. Univ. of Lancaster .

Syson , A. J. and H. Huddart . 1976. The effect of caffeine on excitation – contraction coupling in skeletal and smooth muscle . J. Exp. Biol. 64 : 789 – 798 .

Theobald , T. C. 1978. Calcium movement in mammalian smooth muscle . Ph. D. Thesis , Lancaster polytechnic , Coventry .

Theobald , T. C., A. J. Syson and D. H. burrin. 1978 . The effect of caffeine and quinine on calcium efflux and cyclic AMP levels in bovine ileal smooth muscle. Comp. Biochem. Physiol. 61 : 395-400

Thrope, W. R. and P. Seman . 1971 . The site of action of caffeine and procaine in skeletal muscle , J. pharmac . exp. ther . 179 : 324-330 .

Weber, A. and R. Herz. 1968 . The releationship between ceffeine contracture of intact muscle and effect of caffeine on reticulum . J. gen . physiol. 52 : 750 – 759 .