تأثير عقار الكونين على التقلص الذاتي والتوتري المنتج بواسطة الأستايل كولين للعضلات الملساء للفائفي في الأمعاء الدقيقة للأرنب

خالد حميد محمد سعيد[1]

DOI: https://doi.org/10.54172/mjsc.v6i1.473

الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى معرفة تأثير عقار الكونين على النشاط الطبيعي الذاتي وعلى التقلص التوتري المنتج بتأثير الأستايل كولين للعضلات الملساء للأمعاء الدقيقة في الأرنب . أوضحت نتائج هذه الدراسة أن استخدام تراكيز منخفضة جدا (0.05-0.5 ملي مول) أدى إلى انخفاض تدريجي في التقلص الذاتي وبعد فترة يؤدي إلى توقفه تماما . أما التراكيز المتوسطة والعالية من هذا العقار (0.5-5 ملي مول) فتؤدي إلى انبساط سريع للتقلص الذاتي لكن جميع التراكيز لم تؤثر على التوتر الأساسي للعضلة . كما وجد أن التراكيز المتوسطة والعالية تؤدي إلى حدوث انبساط للعضلة المتقلصة تقلصا توتريا بواسطة الأستايل كولين . عند وضع العضلة الملساء في محلول فسيولوجي خال من الكالسيوم تفقد قدرتها على التقلص الذاتي حالا وعند إعادة الكالسيوم إلى المحلول في وجود عقار الكونين لم تستعد العضلة قدرتها على التقلص الذاتي . إن نتائج هذه الدراسة يمكن أن تدعو إلى الاستنتاج بأن الفعل المثبط لهذا العقار يتم من خلال إعاقة دخول أيون الكالسيوم من المحيط الخارجي والذي يعتبر أساسا للتقلصات العضلية الذاتية سيما وأن هذه العضلات تفتقر إلى شبكة أندوبلازمية جيدة النمو .

[1] 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

إن النشاط الذاتي الإيقاعي للعضلات الملساء والتقلص التوتري المنتج بعوامل مهيجة والانبساط على التوالي تعتمد كليا على زيادة أو انخفاض تركيز أيون الكالسيوم الحر في السيتوبلازم كما هو الحال في العضلات القلبية والهيكلية (Hill & Sangar, 1973; Saad, 1980; Endo & Ebashi, 1968) . تتوفر أدلة حاسمة على أن مصدر الكالسيوم للتقلص العضلي في العضلات الهيكلية داخلي الأصل (Huddert & Prica, 1976) . تتميز العضلات الهيكلية بوجود شبكة سايتوبلازمية نامية جيدا وبذلك تلعب دورا حاسما في تنظيم تركيز أيون الكالسيوم الحر المتوفر للتقلص العضلي حيث تعتبر مواقع خزن لأيون الكالسيوم لوجود مواقع ربط فيها لهذا الأيون وكذلك تقوم الشبكة الساركزبلازمية بتقليل تركيز أيون الكالسيوم الحر مما يسبب حدوث الانبساط (Batra, 1974) . إن الوضع في العضلات الملساء يختلف عما هو عليه في العضلات الهيكلية فيما يتعلق بمصدر الكالسيوم المنشط للتقلص العضلي حيث أنه غير معروف بشكل واضح لأن معظم العضلات الملساء تفتقر إلى شبكة ساركوبلازمية واضحة التركيب والتنظيم (Huddart & Hunt, 1975; Huddart & West, 1976; Huddart & Saad, 1977) . إن بعض أنواع العضلات الملساء تحتوي على تراكيب حويصلة تحت الغشاء الساركوبلازمي يعتقد أن لها دورا في تنظيم تركيز أيون الكالسيوم الحر أثناء التقلص والانبساط Pikkers, 1995; Hughes–AD, 1974; Syson, 1974; Barratt & Huddart, 1979) . أظهرت الدراسات التي أجريت على العضلات الهيكلية أن عقار الكونين يعزز التقلص بالتراكيز المنخفضة ويسبب التقلص التوتري بالتراكيز العالية (Isaacson & Sandow, 1967; Weber et al., 1963) يعتقد أن التأثير المنشط للعقار على هذه العضلات هو نتيجة لتحرير أيون الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية (Paul, 1972; Huxley 1969) . إن تأثير هذا العقار على العضلات الملساء غير معروف جيدا لقلة الأعمال التي تتعلق بتأثيره على النشاط الميكانيكي للعضلات الملساء . أجريت هذه الدراسة كمحاولة لمعرفة بعض التأثيرات لعقار الكونين على النشاط الطبيعي وعلى التقلص التوتري للعضلات الملساء للفائفي الأرنب المنتج بالأستايل كولين .

المواد وطرق البحث

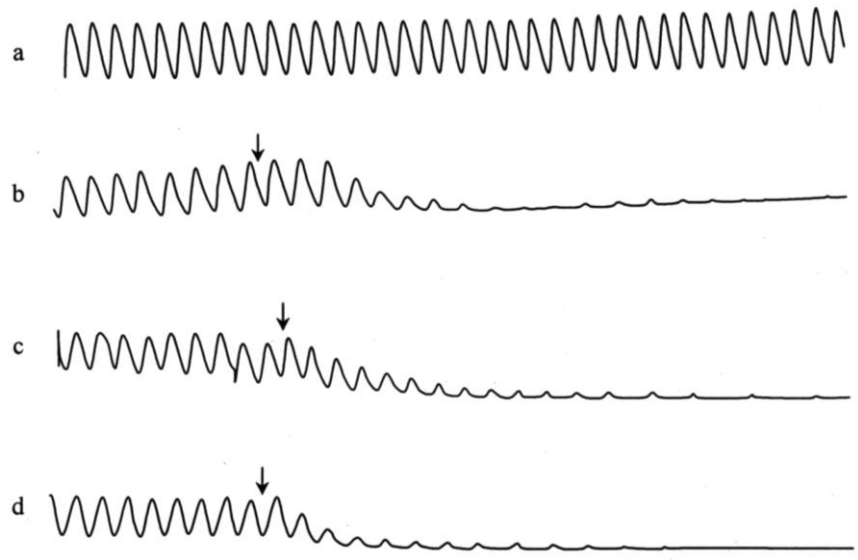
استعمل في هذه الدراسة أرنب من نوع (Orytolagus caniculs) . تم قتل الحيوان عن طريق ضربة على الرأس ثم تم تشريح الحيوان مباشرة واستخرجت الأمعاء ووضعت في محلول فسيولوجي (محلول كربس) في درجة حرارة 37°م ودرجة حموضة 7.3 . وبعد فترة استقرار لمدة 10 دقائق قطع اللفائفي إلى قطع طول كل منها 2-3سم . يتكون محلول كربس بالملي مول من (120.7 كلوريد الصوديوم ، 5.9 كلوريد البوتاسيوم ، 2.5 كلوريد الكالسيوم ، 1.2 كلوريد المغنسيوم ، 1.2 ثنائي فوسفات الصوديوم ، 15.5 بيكربونات الصوديوم ، 11.5 جلوكوز) . يزود المحلول الفسيولوجي باستمرار بالهواء .

حضرت المحاليل المركزة لعقار الكونين والأستايل كولين في محلول كربس الفسيولوجي الخالي من الكالسيوم (ca–free) وتم تعويض الكالسيوم بنفس التراكيز من كلوريد الكولين ولتجنب أي اختلاطات محتملة من كلوريد الكولين فقد أضيف الأتروبين بمقدار 100 ملغم/لتر . ولتحضير محلول من كلوريد اللانثوم حذفت كل من البيكربونات والفوسفات وعوضت بنفس التراكيز من كلوريد الكولين . استعمل حمام عضوي سعة 50سم^3 وبعد تثبيت التحضير العضلي في الحمام العضوي في درجة حرارة 37°م تركت العضلة لمدة 20 دقيقة للاستقرار قبل بداية تسجيل التقلصات على جهاز الكايموجراف .

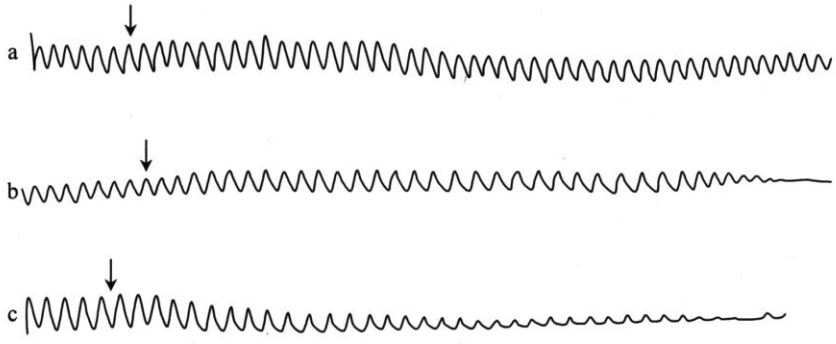
النتائج والمناقشة

درس تأثير عقار الكونين بعد تسجيل التقلصات الذاتية الطبيعية في المحلول الفسيولوجي الطبيعي (شكل a1) . إن تعريض التحضيرات العضلية إلى التراكيز المعتدلة (0.5-5 ملي مول) أدى إلى إحداث انبساط آني كما هو واضح في الشكل (d c b 1) . رغم التأثير المثبط للعقار على التقلصات الطبيعية إلا أن هذه التراكيز من العقار لم يكن لها تأثير واضح على الشد الأساسي للعضلة . إن تأثير هذا العقار على هذا النوع من العضلات الملساء مختلف تماما عن تأثيره على العضلات الهيكلية . أظهرت دراسات سابقة أن التراكيز المنخفضة جدا لهذا العقار تؤدي إلى تنشيط التقلص الإيقاعي الذاتي للعضلات الملساء للفائفي في الجرذان (Sadd, 1980) وقد تم اختبار تأثير مثل تلك التراكيز المنخفضة (0.05-0.2 ملي مول) من العقار على هذا النوع من العضلات الملساء ، وكما يتبين من الشكل (2) فإن هذه التراكيز أدت إلى خفض النشاط الطبيعي تدريجيا إلى أن يتوقف بشكل نهائي . إن التأثير المثبط للعقار يتناسب مع التركيز . إن اختلاف تأثير العقار على العضلات الملساء للأرنب عن تأثيره على لفائفي الجرذ قد يشير إلى بعض الاختلافات التركيبية وربما في مصدر الكالسيوم المنشط للتقلص العضلي . بعد إزالة العقار من المحلول الفسيولوجي وإعادة التحضير العضلي إلى المحلول الفسيولوجي استعاد التقلص الطبيعي بعد فترة زمنية تتناسب مع التراكيز المستخدمة .

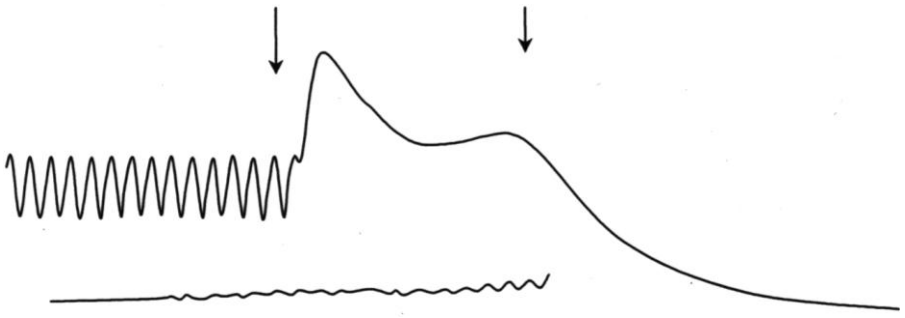
لقد درس تأثير هذا العقار على العضلة المتقلصة تقلصا توتريا بواسطة الأستايل كولين . كما يظهر من الشكل (3) حيث أحدثت التراكيز المعتدلة (1-3 ملي مول) انبساطا سريعا للتقلص التوتري . وكمحاولة للتعرف على مصدر الكالسيوم للتقلص التوتري فقد أزيل الكالسيوم من المحلول الفسيولوجي ثم حفزت العضلة بالأستايل كولين . إن غسل العضلة بمحلول خال من الكالسيوم لم يؤد إلى اختفاء الاستجابة تماما كما هو واضح من الشكل (3) . إن حدوث التقلص التوتري في غياب الكالسيوم من المحلول الفسيولوجي إما أن يكون بسبب وجود مصادر للكالسيوم داخل الخلية العضلية والتي لم تتأثر بإزالة الكالسيوم من المحلول أو يكون لوجود مخازن له



شكل 1 تأثير التراكيز المعتدلة من عقار الكونين على التقلصات الطبيعية للعضلات الملساء لأمعاء الأرنب . a– التقلصات الذاتية الطبيعية ، b– 0.5 ملي مول ، c–1.0 ملي مول ، d–2.0 ملي مول كونين

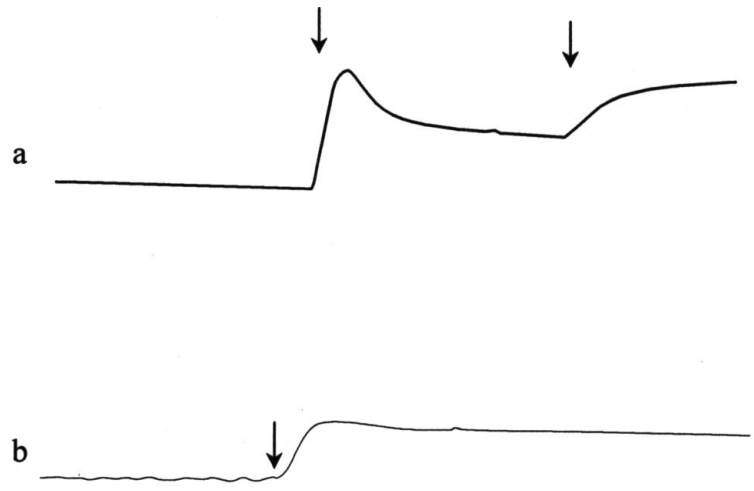


شكل 2 تأثير التراكيز المنخفضة من عقار الكونين على النشاط الطبيعي للعضلات الملساء لأمعاء الأرنب . a– 0.05 ملي مول ، b– 0.1 ملي مول ، c– 0.2 ملي مول كونين

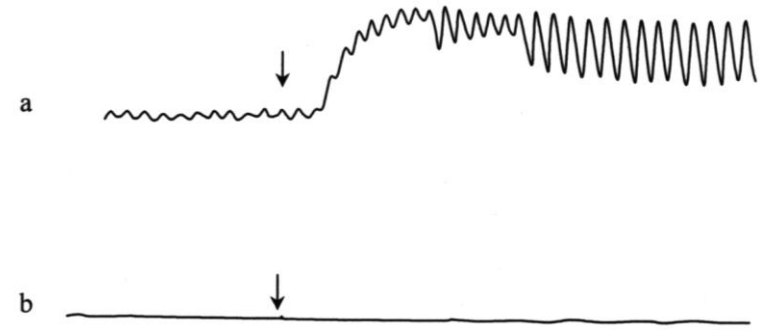


شكل 3 تأثير 1 ملي مول كونين على التقلص التوتري المنتج بواسطة الأستايل كولين على العضلات الملساء لأمعاء الأرنب

على السطح الخارجي لغشاء الخلية تتمثل في مواقع ارتباط لهذا الأيون لم تتأثر بعملية الغسل بالمحلول الخالي من الكالسيوم . وللتأكد من هذه الاحتمالات تمت معاملة العضلة بمحلول فسيولوجي خال من الكالسيوم ومحتو على عنصر اللانثنوم (La_3) . إن عنصر اللانثنوم يتنافس مع عنصر الكالسيوم على مواقع الارتباط (Weiss, 1974) ثم حفزت العضلة بالأستايل كولين وكانت النتيجة استجابة ضعيفة (شكل 4) وكمحاولة لإيجاد تفسير للفعل المثبط لعقار الكونين على هذه العضلات أجريت التجربة الموضحة في الشكل (5) حيث وضعت العضلة في محلول فسيولوجي خال من أيون الكالسيوم والذي أدى إلى توقفها عن التقلص الذاتي تماما وعند إعادة أيون الكالسيوم إلى المحلول استعادت العضلة تقلصها الذاتي حالا . ثم أعيدت التجربة بإزالة أيون الكالسيوم إلى المحلول ثم أضيف الكونين (0.5-1 ملي مول) قبل إعادة أيون الكالسيوم إلى المحلول الفسيولوجي . كما يظهر من الشكل (5) فإن هذه المعاملة أفقدت العضلة قدرتها على العودة إلى التقلص الطبيعي وهذا قد يشير إلى أن العقار سبب إعاقة لحركة الكالسيوم الخارجي . لقد أصبح معروفا أن لعقار الكونين تأثيرا مهيجا على العضلات الهيكلية بالتراكيز المنخفضة وقد يؤدي إلى إحداث تقلص توتري بالتراكيز العالية فيها . إن التأثير المهيج لهذا العقار يتم من خلال تحرير أيون الكالسيوم من مواقع الربط الداخلية في خلية العضلة الهيكلية كما يعزز تدفق الكالسيوم من المحيط الخارجي (Batra, 1974; Sanger, 1973) إن نتائج هذه الدراسة تختلف اختلافا كليا عن تأثير



شكل 4 a– إحداث تقلص توتري بواسطة (1 ملي مول) أستايل كولين في محلول فسيولوجي خالي من الكالسيوم بعد 20 دقيقة . b– إحداث تقلص توتري بواسطة الأستايل كولين (1 ملي مول) بعد حضن التحضير في محلول فسيولوجي خال من الكالسيوم مضافا إليه 1 ملي مول من اللانثنوم (La^{3+}) بعد 20 دقيقة من الحضن



شكل 5 تأثير عقار الكونين على حركة أيون الكالسيوم . أضيف الكالسيوم (2.5 ملي مول) عند الأسهم بعد أن حضنت العضلة في محلول خال من الكالسيوم لمدة 20 دقيقة في (a) وفي (b) حضنت العضلة في محلول خال من الكالسيوم مضافا إليه (0.5 ملي مول) من الكونين ثم أعيد الكالسيوم (2.5 ملي مول) بعد 20 دقيقة من الحضن

هذا العقار على العضلات الهيكلية . ربما يعود هذا إلى الاختلافات التركيبية بين العضلات الهيكلية والملساء . إن العضلات الملساء تختلف عن العضلات الهيكلية في عدم امتلاكها لشبكة ساركوبلازمية معقدة (Barratt, 1989; Sandow, 1970) . ولهذا فإن معظم العضلات الملساء تعتمد في تقلصها الطبيعي على تدفق أيون الكالسيوم من المحيط الخارجي (Huddart, 1989; Haddart & Hunt, 1976) . إن نتائج هذه الدراسة تعزز هذا الرأي . حيث تبين من النتائج أن حذف أيون الكالسيوم من المحلول الفسيولوجي ثبط التقلص الطبيعي وكذلك خفض التقلص التوتري المنتج بالأستايل كولين . من ملاحظة الشكل (5) تظهر أهمية الكالسيوم الخارجي حيث أنه بمجرد إعادته إلى المحلول استعادت العضلة تقلصها حالا . أما عند وجود عقار الكونين في محيط العضلة قبل إعادة الكالسيوم إلى المحلول فقد أفقد العضلة قدرتها على استعادة التقلصات الطبيعية . تشير دراسات سابقة على العضلات الملساء إلى وجود ترابط وثيق بين توليد جهد الفعل والتقلص العضلي بحيث يؤدي اختفاء جهد الفعل إلى توقف التقلص العضلي (Alexander –PB, & Cheung–DW, 1994; Weiss, 1974) . وعلى هذا يمكن أن يفسر التأثير المثبط لعقار الكونين على التقلص الطبيعي للعضلات الملساء للفائفي الأرنب من خلال إعاقته لتدفق الكالسيوم من الخارج والذي يستهل سلسلة من التفاعلات التي تؤدي إلى حدوث التقلص .

Quinine effects on normal spontaneous activity and on acetyl choline–induced contractures of rabbit ileal smooth muscle

Khalid. H. M. Saad*

Abstract

The aim of this study is to know the effect of quinine on rhythmic contractions of rabbit ileal smooth muscle and on the contractures induced by acetyl chorine. In low concentrations (0.05–0.2 mM) quinine caused gradual decline of spontaneous activity and filially abolished it completely. Moderate and high concentration (0.5–5 mM) of quinine brought about rapid relaxation, but did not effect the basic tension. The moderate concentration of quinine relaxed the muscle, which was induced to contracture by Acetyl choline. When the muscles bathed in Ca–Free solution lost their normal spontaneous contraction and normal calcium returned to the media in the

* Biology Dept. Omar El-Mukhtar University, El-Beida-Libya.

presence of moderate concentrations of quinine failed to return to normal activity. These results may suggest that quinine may exert its relaxatory effect by blocking the inward calcium movement from the extra cellular medium which believed to be the trigger for smooth muscle normal contractions since this smooth muscle lack well developed sarcoplasmic reticulum.

المراجع

Alexander–PB; Cheung–DW (1994), Ca^{2+} mobilzation by caffeine in single smooth muscle cells of the rat tail artery.

Barratt, L. and H. Huddarat (1979), Spontaneous activity and related Ca^{2+} movement of fish intestinal smooth muscle. Gen. Pharrnac. 10 21–30.

Barratt, L. (1989), Spontaiieous activity aiid related calcium movements of fish inestinal smooth. Ph. D Thesis.

Batra, S. (1974), The effect of drugs Ofl calcium uptake atid calcium release by mitochondria and sarcoplasmic reticulum of frog skeletal muscle. Blochem. Pliarmac. 23 89–101.

Batra, S. (1976), Mitochondria calcium release as a mechanism for quinldlne contracture in skeletal muscle biochem. Pharmac. 25. 263 1–2633.

Batra, S. (1977), The importance of calcium binding by subcellular components of smooth muscle. In "Excitation–contraction coupling in smooth muscle". pp. 225–232.

Ebashi, S. and M. Endo (1968), Calcium ion and muscle contraction. Prog. Biophys. Molec. Biol. 19, 125–1 83.

Huddart, H. (1972) Factors modifying caffeine and quinine contractures and the recovery of contractility in crab skeletal muscle. comp. Biochem. Physiol. 43 A, 369–379.

Huddart, H. and Hunt (1976), Visceral muscle – its structure and function. Biackie, Glasgow.

Huddart, H. and A. J. Sysoii. (1975), The effect of caffeine on calcium efflux and calcium transolocation in skeletal and visceral muscls. J. Exp. Biol. 63, 13 1–142.

Huddart, H. and M. W est (1975), Quinine stimulation of Ca^{2+} effux from arthropod skeletal muscle in relation to quinine effects on calcium translocation and binding. Expermentia, 3, 665–667.

Huddart, H. and N.R. Price (1976), Calcium movements during excitation–contraction coupling in muscle cells. Comp. Blochern. Physiol 541/375–386.

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, 34 1–347.

Huxley, H. E. (1969). The mechanism of muscle contraction. Science, 164 (1966–1969).

Isaacson. A. and A. Sandow (1967). Quinine and caffeine effects on 45Ca

movements in frog sartoious muscle. J. Gen Piiysiol. 50, 2109– 2128.

Paul, D. J. (1972). Cellular calcium pool for contraction of rabbit ileal muscle, can. J. Physiology Pharmacol. 51, 260–270.

Pickkers–P; Hughes–AD (1995). Relaxation and decrease in [Ca^{2+}] byhydrochlorothiazide in guinea–pig 3 1 of 64 isolated mesenteric arteries.

Saad, K. H. M. (1980). Calcium regulation during excitaion–contraction coupling of mammalian smooth muscle. Ph. D. Thesis University of Lancaster.

Sanger, I. W. and R. B. Hill (1973). The contractile apparatus of radula protractor muscle of busycon canaliculatum. Proc. Maiac. Soc. London 40, 335–341.

Saiidow, W. A. (1970). Skeletal muscle. A. Rev. Physiol. 32, 87–138.

Syson, A. J. (1974). Studies on the excition–contraction coupling mechanism of mammalian smooth muscle. Ph. 5. Thesis, University of mammalian 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.

Weber, A. R. Herz and I. Reiss (1963). On the mechanism of the relaxatory effect of fragmented sarcoplasmic reticurn. J. Gen. Physiol. 45, 679–702.

Weiss, G. B. (1974). Cellular pharmacology of Lanthanum. Ann Rev. Pharmac. 14, 343–354.

Weiss, G. B. and F. R. Goodman. J. pharmac. Exp. Ther. 198, 366–374.