مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۶، شماره ۱، بهار ۸۵، صفحات ۹ تا ۱۴

Original Article

اثرات تعدیلی باربیتواتها وترکیب دوتایی آنها بر گیرندهα_1 گلیسین انسانی بیان شده بر تخمک قورباغه Xenopus Laevis

دکتر مهسا هادیپور جهرمی[۱]، دکتر استفان دانیالز[۲]، دکتر محمود قاضی خوانساری[۳]

[۱] استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۲] استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی کاردیف، انگلستان
[۳] دانشیـــار، گروه فارمـــاکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *به منظور یافتن محل اثر مشترک داروهای بیهوش کننده باربیتوراتی برگیرنده α_1 گلیسین، اثرات منفرد و ترکیبات دوتایی داروهای تیوپنتال، پنتوباربیتال و متوهگزیتال بر این گیرنده بیان شده بر روی تخمک قورباغه Xenopus با استفاده از روش اتصال با ولتاژ ثابت با دو الکترود Two-electrode voltage – clamp انجام پذیرفت.*

روش بررسی: *در مطالعه مداخله‌ای حاضر ژن مولد گیرنده مذکور بطور نوترکیب تهیه و mRNA حاصله به بخش سیتوپلاسمی تخمک قورباغه بطور میکرونی تزریق گردید. جهت مطالعات فارماکولوژیکی بر روی این گیرنده با اتصال به ولتاژ ثابت $60mV-$ جریانات القا شده (کانال کلر) مورد ارزیابی با دو الکترود قرار گرفت. سپس به مطالعه اثرات سه داروی باربیتوراتی بر گیرنده مذکور در حضور اگونیست آن به تنهایی و بصورت ترکیب دوتایی پرداختیم.*

یافته‌ها: *تیوپنتال ($5-40\mu M$) و پنتوباربیتال ($25-400\mu M$) (اما نه متوهگزیتال) جریانهای حاصله از گلیسین با غلظت $50\ \mu M$ را بطور وابسته به دوز، حداکثر به میزان ۲۲۰ و ۴۰۰درصد تقویت نمودند. ترکیب دوتایی متوهگزیتال با تیوپنتال و یا پنتوباربیتال، اثر تقویتی دو داروی اخیر را در مقایسه با استفاده از هر یک به تنهایی بطور محسوسی کاهش داده که میزان آن به ترتیب ۱۸۰ و۲۸۰ درصد گزارش شد. ترکیب دوتایی تیوپنتال با پنتوباربیتال ($50\mu M$) باعث افزایش اثر تقویتی در مقایسه با استفاده از هر کدام از داروها به تنهایی شده است.*

نتیجه‌گیری: *یافته‌ها نشان می‌دهد دو داروی تیوپنتال وپنتوباربیتال به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های آلوستریکی مثبت بر روی گیرنده گلیسین اثر می‌کنند. در مقابل متوهگزیتال علیرغم بی‌اثر بودن بر تحریکات آگونیست، به‌عنوان یک آنتاگونیست رقابتی در برابر اثرات تیوپنتال و پنتوباربیتال عمل می‌نماید. بر اساس نتایج پیشنهاد می‌شود که سه داروی باربیتوراتی، از طریق اتصال به مکانهای مشترکی بر گیرنده گلیسین انسانی اثر می نمایند.*

واژگان کلیدی: *گیرنده گلیسین، بیهوشی، باربیتوراتها.*

مقدمه

بیهوش‌کننده‌های عمومی از مهمترین و پرمصرفترین داروهای مورد استفاده در کلینیک می‌باشند. علیرغم استفاده بسیار از آنها، مکانیسم دقیق داروهای بیهوشی هنوز مورد بحث بوده و به‌عبارتی به‌درستی مشخص نیست. بر خلاف بیشتر دسته‌های دارویی که از طریق اثر بر روی یک پروتئین گیرنده عمل می‌نمایند مکانیسم عمل بیهوش‌کننده‌ها را اغلب از طریق اثر بر مکانهای چندگانه غیراختصاصی بیان می‌کنند. برای مدتهای مدیدی دو لایهٔ چربی موجود در غشای عصبی را محل یا هدف اولیه این داروها در نظر می‌گرفتند اما به‌دنبال تحقیقات چند ساله اخیر، امروزه به‌نظر می‌رسد که محل اثر عمده داروهای

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، گروه فارماکولوژی، دکتر مهسا هادیپور جهرمی (**email**: jahromymh@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۸/۱۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۶/۲۵

Archive of SID
www.SID.ir

بیهوشی پروتئینهای عصبی، به‌خصوص کانالهای یونی وابسته به لیگاند باشند (۳-۱). در چند ساله اخیر، اثرات بیهوش-کننده‌ها بر کانالهای یونی وابسته به GABA (گاما – آمینوبوتریک اسید) وگلوتامات بسیار مورد بررسی قرار گرفته است (۱). نتایج حاصله بیان‌کننده اثر عمده این داروها (بخصوص فرمهای تزریقی بیهوش‌کننده‌ها) در غلطتهای رایج بالینی، از طریق تقویت عمل گابا برگیرنده GABA بوده است (۵،۴).

امروزه روشن شده است که اکثریت مسیرهای عصبی مهاری به‌خصوص در ساقه مغز و طناب نخاعی، از واسطه عصبی گلیسین استفاده می‌نمایند. به‌علاوه این واسطه شیمیایی گستردگی و پراکندگی وسیعی در تمامی سیستمهای عصبی مرکزی (CNS) دارد (۷،۶).

مطالعات دیگر نشان داده است که اکثریت بیهوش‌کننده‌های استنشاقی (۸) و برخی انواع وریدی، به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های آلوستریکی مثبت گیرنده گلیسین حساس به استریکینین (۱۱-۹) عمل می‌کنند.

علاوه بر مطرح بودن این سئوال که چه گیرنده‌هایی در ایجاد بیهوشی دخالت دارند، دانستن اینکه آیا داروهای بیهوشی یک اثر مشترک را بر روی یک پروتئین گیرنده دارند یا مکانهای مشخصی مورد هدف هستند، نیز از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. یکی از روشهای مطالعه این سئوالات، بررسی اثرات ترکیبی (ترکیب دوتایی) این داروها به منظور مشاهده اثر رفتاری تجمعی (افزایشی) و یا غیر تجمعی است.

ما در این تحقیق مطابق آزمایشات انجام شده بر اساس سیستم بیان ژن بر روی تخمک قورباغه Xenopus laevis ، اثرات ترکیبات دو تایی سه داروی باربیتوراتی مورد استفاده در بیهوشی شامل تیوپنتال، پنتوباربیتال و متوهگزیتال را بر روی گیرنده گلیسین انسانی که به‌روش کلون‌سازی ژن تهیه گردید، را بررسی نمودیم. هر سه داروی استفاده شده از نظر ساختمانی مشابه یکدیگر می‌باشند.

مواد و روشها

در مطالعه مداخله‌ای حاضر جهت تهیه ژن گیرنده گلیسین انسانی به تعداد زیاد، ابتدا cDNA حاوی ژن زیرواحد α از گیرنده گلیسین انسان بالغ که در قسمت EcoRI از پلاسمید نوع pBluescript SK واقع می‌باشد (اهدایی از Prof. Betz مرکز تحقیقات Max Plank) را در اختیار داشتیم. با استفاده از شوک گرمایی، آن را وارد باکتری E.coli نموده، DNAحاصله در پلاسمید Bluescript Sk/α، پس از کشت شبانه سلولهای نوترکیب با استفاده از روش Miniprep که بر اساس لیز قلیائی عمل می‌نماید، تهیه گردید. سپس توسط آنزیم EcoRV بصورت خطی تهیه شد plus SV Miniprap DNA wizard@purification System، PROMEGA).

هضم کامل محصول فوق تولید یک باند منفرد با وزن ملکولی ظاهری ۴/۷ کیلو دالتون بر روی ژل آگاروز حاوی اتیدیوم بروماید می‌نماید. سپس cRNA با استفاده از پروموتور باکتریوفاژ T3 و کیت‌های مربوطه جهت ترانسفورماسیون، in vitro تهیه گردید(Stratagene، mCap mRNA Capping Kit).

در نهایت cRNA حاصله را به‌وسیله دستگاه تزریق میکرونی هیدرولیکی به میزان ۵۰ml از غلظت ۱µg/µl، به هر تخمک (فاز II و III رشد) که از قورباغه ماده بالغ گونهXenopus laevis بدست آمده، تزریق کردیم.

تخمک قورباغه Xenopus laevis دارای قابلیت بالا جهت بیان ژن گیرنده گلیسین انسانی به‌صورت گیرنده-کانال یونی پس از هشت ساعت می‌باشد. تخمکها را در ظروف استریل حاوی محلول مخصوص تخمکها به نام محلول Barth نگهداری می‌نمودیم. محلول مذکور حاوی (mM) : 100NaCl، 1KCl ، 2NaHCO۳ ، 0.82MgSO4 ، 0.33Ca(NO3)2 ، 0.41CaCl2، 10HEPES ، 7.4 pH، به اضافه مقادیر مساوی (۱۰۰nM/ml) از آنتی‌بیوتیکهای پنی‌سیلین و استرپتومایسین، می‌باشد.

تخمک‌های تزریق شده قبل از آماده شدن برای ثبت الکتریکی، دِفولیکوله شدند. این عمل را یا با استفاده از آنزیم کلاژناز A (SIGMA) به میزان ۰/۵mg/ml به مدت ۳۰ دقیقه (۱۱) و یا به‌طریقه دستی با استفاده از دو عدد پنس و محلول هیپراسمولار و پارگی لایه فولیکولی و جدا سازی آن، انجام دادیم. پاسخهای جریان نسبت به غلظتهای مختلف گلیسین با استفاده از تکنیک اتصال به ولتاژ ثابت با دو الکترود، بر روی ثبات کاغذی تقویت‌کننده، ثبت گردید. پتانسیل نگهدارنده (ثابت) در تمامی آزمایشات ۶۰mV- تعیین گردید. در ضمن ثبت الکتریکی، تخمکها مرتباً با محلول رینگر مخصوص بنام Frog Ringer تحت شستشو یا به‌عبارتی پرفیوژن قرار داشتند. محلول مذکور حاوی (mM) : NaCl 120 ، 2KCl ، 2CaCl2 10 ، HEPES 10 ، pH 7.4 می‌باشد.

داروهای بیهوشی قبل از استفاده در Frog Ringer محلول شده و سپس بر روی تخمک اثر داده می‌شدند. پودرهای تیوپنتال (Na) و پنتوباربیتال از SIGMA و متوهگزیتال به فرم تجاری مورد استفاده وریدی که حاوی ترکیبی از متوهگزیتال

Archive of SID

www.SID.ir

سدیم (۵۰۰mg) و کربنات سدیم (۳۰mg) بود که از Eli Lilly خریداری گردید.

سنجش جریانات بر روی تخمکهایی انجام گرفت که یک تا سه روز از تزریق cRNA بر آنها سپری شده باشد. دستورالعمل آزمایش نهایی داروهای بیهوشی بر جریانات ناشی از گلیسین برگیرنده‌اش به قرار زیر است: به‌عنوان پاسخ کنترل، از گلیسین ۵۰μM که توسط محلول رینگر به فرم محلول در آمده استفاده شد و به مدت سی ثانیه پرفیوژن بر تخمک انجام گردید. بلافاصله داروهای بیهوشی (در رینگر) به تنهایی برای ۳۰ ثانیه وسپس دارو به اضافه گلیسین (۵۰μM) برای ۳۰ ثانیه دیگر بر تخمک انجام و در نهایت دومین پاسخ کنترل که همان گلیسین به تنهایی (۵۰μM) می‌باشد، انجام پذیرفت.

برای مطالعات اثرات دو داروی بیهوشی همزمان بر روی یک تخمک ابتدا اثر هر دارو به تنهایی و سپس به‌دنبال آن ترکیب هر دو دارو به تنهایی و به همراه گلیسین (۵۰μM) و در نهایت پاسخ کنترل یعنی همان گلیسین (۵۰μM) انجام شد. برای هر تخمک پاسخهای جریان در حضورداروهای بیهوشی با توجه به پاسخ کنترل نسبت به گلیسین به‌صورت نرمال در آمده و در نهایت به‌عنوان درصد پاسخ کنترل معرفی و بیان شد.

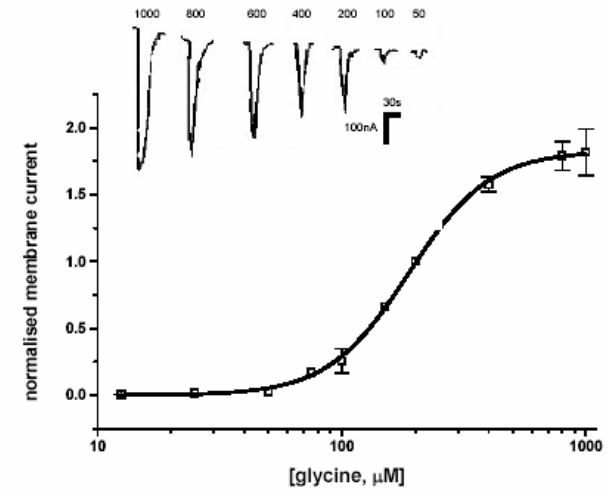
در صورت نیاز، از منحنی‌های غلظت- پاسخ استفاده شد که در تهیه و آنالیز آن از مدل استاندارد لگاریتمی استفاده شد تا EC50 ، ضریب Hill (h) تعیین گردد (برنامه آماری Origin-6).

$$\text{Response}=\frac{\text{Min- max}}{1+(x/EC_{50})^{h}}+\text{max}$$

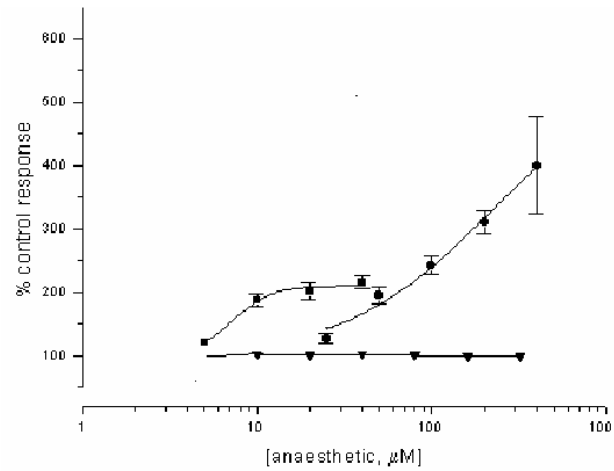
که در معادله فوق min پاسخ حداقل یا اولیه، max پاسخ حداکثر یا پاسخ نهایی و x غلظت گلیسین (یا داروها) می‌باشد. آنالیزهای دیگر جهت یافتن تفاوتها در پاسخ، شامل ANOVA یک‌طرفه و student's t-test می‌باشد. تمامی ارقام به‌دست آمده در این مقاله به‌صورت میانگین±انحراف از میانگین بیان شده است. تعداد نمونه در هر سری آزمایش هشت عدد می‌باشد (بجز شکل شماره یک که نمودار غلظت-پاسخ گلیسین می‌باشد).

یافته‌ها

تخمک‌هایی که از قبل تزریق میکرونی cRNA (کدکننده ژن گیرنده۱α گلیسین انسانی) در آنها انجام شده بود، در پتانسیل نگهدارنده ۶۰mV- پس از اتصال به دو الکترود، به غلظتهای مختلف گلیسین (۱۰-۱۰۰۰μM) با یک جریان درونی یا ورودی به‌طرف داخل و وابسته به غلظت، پاسخ دادند. EC50 محاسبه شده و میزان آن ۲۰۱±۹μM تعیین گردید که در شکل ۱ قابل مشاهده است. ضریب Hill نیز بر اساس برنامه Onigin-6 به میزان ۲/۶±۰/۱μM به‌دست آمد.



شکل ۱- منحنی غلظت-پاسخ گلیسین تخمکهایی که گیرنده‌های α_1گلیسین انسانی بر آنها بیان شده است. جریانهای ورودی در تخمکها در ولتاژ۶۰mV- که نسبت به غلظتهای مختلف گلیسین آزمایش شده اندازه‌گیری شده‌اند. منحنی بالا، نشان‌دهنده غلظت گلیسین به کار رفته و زمان هر قسمت ۳۰ ثانیه می‌باشد. نقاط□ نشان‌دهنده میانگین پاسخ جریان است که نسبت به جریان ناشی از گلیسین با غلظت ۲۰۰μM بصورت نرمال در آمده است و حاصل ۲۰ آزمایش مستقل از یکدیگر می‌باشد. خطوط انحراف از میانگین نیز در هر نقطه نشان داده شده است. خط اصلی منحنی نشان‌دهنده بهترین fit نسبت به عمل نیمه لگاریتمی آن است که EC50 محاسبه شده معادل ۲۰۱±۹μM، h=۲/۶±۰/۱٪ بوده min=0، و max(fixed)=۱/۸±۰/۱ در نظر گرفته شده است.



شکل۲- درصد پاسخ کنترل (جریان) در حضور آگونیست. از تخمکهایی که گیرنده‌های۱α گلیسین انسانی بر آنها بیان شده‌اند در حضور تیوپنتال(■)، پنتوباربیتال (●)، متوهگزیتال (▼) استفاده شد. در تمامی موارد، نقاط نشان دهنده میانگین هشت سری آزمایش جداگانه با انحراف از میانگین است. اطلاعات آنالیز نیمه لگاریتمی به ترتیب عبارتند از: تیوپنتال EC50:۸/۱±۰/۱μM، ۳/۵±۰/۱، پنتوباربیتال EC50:۲۱۷±۱۶/۷μM و h=۱±۰/۳

www.SID.ir

ضریب Hill نشان دهنده وجود حداقل دو مکان برای گلیسین بر روی زیر واحد گیرنده می‌باشد.

داروهای بیهوشی به تنهایی هیچ پاسخی را بر روی جریانات گیرنده ایجاد ننمودند، اما این داروها پاسخ گیرنده گلیسین را در غلظتهای کم آگونیست (معادل EC5) به‌شدت تقویت کرده‌اند. این در حالیست که پاسخ گیرنده نسبت به داروهای بیهوشی در حضور غلظتهای بالای EC50 از آگونیست گیرنده پاسخ تعدیلی منفی است (۱۲) یا به‌عبارتی تضعیف جریانات مشاهده شده است. بنابراین با توجه به مشاهده اثر دو گانه داروهای بیهوشی در حضور غلظتهای مختلف آگونیست گیرنده و از آنجایی که در سیستم عصبی همواره غلظت کم آگونیست در مجاورت گیرنده‌اش یافت شده است، در این تحقیق، اثرات داروهای بیهوشی را بر جریانات ناشی از گلیسین با غلظت ۵۰μM که معادل تقریبی EC5 از منحنی غلظت- پاسخ گلیسین بر گیرنده‌اش می‌باشد، مورد آزمایش قرار گرفت.

اثر تقویتی داروهای بیهوشی به تنهایی برگیرنده گلیسین:

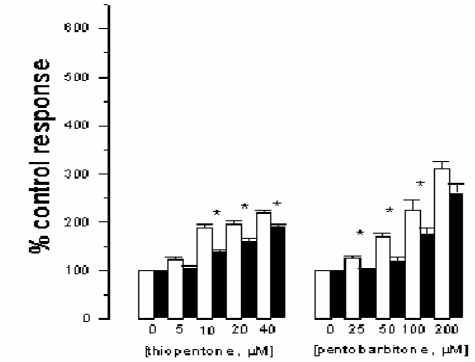
پنتوباربیتال (۴۰۰-۲۵μM) و تیوپنتال (۴۰-۵μM) جریانهای ناشی از گلیسین ۵۰μM را حداکثر به ترتیب تا میزان ۴۰۰٪ (EC50۲۱۷±۱۶/۷μM) و ۲۰۰٪ (EC50۸/۱±۰/۱μM) تقویت نمودند. متوهگزیتال حتی در گستره وسیعی از غلظتهای به‌کار رفته (۳۰۰-۱۰μM) هیچ اثری بر پاسخهای ناشی از گلیسین ۵۰μM نداشته است (شکل ۲). لازم به‌ذکر است که هیچ اثر تقویتی مشابه با اثر گلیسین در هیچ‌یک از غلظتهای به‌کار رفته از داروهای بیهوشی فوق، در مصرف آنها به‌تنهایی مشاهده نشد.

تقویت پاسخ گلیسین به‌واسطه تیوپنتال تقریباً در بین غلظتهای (۳۰-۲۰μM) به‌صورت کفه (plateau) ظاهر شد که به میزان تقریبی ۲۵۰٪ محاسبه شده است. به‌علاوه به‌دنبال مصرف پنتوباربیتال در غلظت ۴۰۰μM، حداکثر پاسخ تقویتی برگلیسین ظاهر شد که به میزان ۴۰۰٪ می‌باشد.

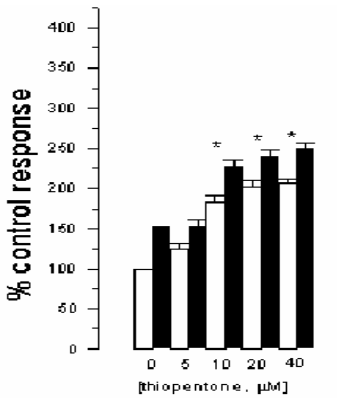
عدم تقویت اثر گلیسین به‌واسطه استفاده از متوهگزیتال نظیر اثر فتوباربیتال بر روی همین گیرنده است که قبلاً توسط مطالعات گذشته گزارش شده است (۱۲).

اثر تعدیلی داروهای بیهوشی بصورت ترکیب دوتایی برگیرنده گلیسین:

اثر ترکیب دوتایی داروهای متوهگزیتال با تیوپنتال و پنتوباربیتال بر پاسخ گلیسین ۵۰μM مورد مطالعه قرار گرفته و در شکل ۳ نشان داده شده است. متوهگزیتال با غلظت ۱۰μM باعث کاهش اثر تقویتی تیوپنتال به‌صورت کاملاً مشخص و محسوس از نظر آماری (p<۰/۰۵) بر روی سه غلظت متفاوت آن (۴۰،۲۰،۱۰μM) به میزان به‌ترتیب ۲۷٪، ۱۸٪ و ۱۳٪ شده است.کاهش اثر تقویتی این دارو در مقایسه با استفاده از آن دارو به‌تنهایی محاسبه و گزارش شده است.



شکل ۳- اثر متوهگزیتال بر درصد پاسخ کنترل (جریان). از تخمکهایی که گیرنده α۱ گلیسین انسانی بر آنها بیان شده است، در ولتاژ ۶۰mV- در حضور آگونیست (گلیسین۵۰μM) ودر حضور پنتوباربیتال و تیوپنتال استفاده شد. در هر دو مورد ستونهای پررنگ نشان دهنده پاسخ داروهای باربیتوارتی در حضور متوهگزیتال ۱۰μM است و بیانگر میانگین پاسخهای حاصله از هشت سری آزمایش جداگانه است. انحراف از میانگین نیز در صورت وجود روی ستونها نشان داده شده است.



شکل ۴– اثر پنتوباربیتال (۵۰μM) بر درصد پاسخ کنترل (جریان). از تخمکهای حاوی گیرنده گلیسین انسانی در ولتاژ ۶۰mV- در حضور آگونیست (گلیسین ۵۰μM) ودر حضور تیوپنتال در غلظتهای بالینی استفاده شد. ستونهای پر رنگ نشان دهنده اثر دارو در حضور پنتوباربیتال وستونهای خالی بدون حضور پنتوباربیتال است. اعداد نشان دهنده میانگین آزمایشات بر روی هشت سری تخمک جداگانه به اضافه انحراف از میانگین است. * نشان دهنده وجود تفاوت معنی‌دار از نظر آماری (p<۰/۰۵) بین اثرات تقویتی تیوپنتال با وبدون حضور پنتوباربیتال می‌باشد.

همچنین اثر داروی متوهگزیتال با غلظت ۱۰μM بر روی پاسخهای تقویتی پنتوباربیتال در حضور آگونیست (EC5) مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شد از نظر آماری پاسخهای پنتوباربیتال در غلظتهای ۲۵،۵۰،۱۰۰μM به ترتیب به میزان ۱۸٪، ۲۲٪ و ۲۹٪ در مقایسه با استفاده از داروی پنتوباربیتال به تنهایی، کاهش یافته است (p<۰/۰۵).

www.SID.ir

تداخل اثر دو داروی تیوپنتال (۵-۴۰μM) و پنتوباربیتال (۵۰μM) در شکل ۴ نشان داده شده است.

پنتوباربیتال باعث تقویت اثرات تیوپنتال در تمامی غلظتهای مورد مطالعه شد که از نظر آماری معنی‌دار است ($p<0/05$) و برای سه غلظت بالای تیوپنتال اثر تقویتی به ترتیب معادل ۲۵٪، ۱۹٪ و ۲۰٪ (در مقایسه با اثرات تیوپنتال به تنهایی) افزایش یافته است. به نظر می‌رسد که تداخل اثرات دو داروی فوق کمتر از اثر جمعی (Additive) محض باشد زیرا پاسخ غلظتهای ۵،۱۰،۲۰μM تیوپنتال بایستی در صورت وجود اثر جمعی، به میزان حداقل ۵۰٪ اثر تقویتی پنتوباربیتال ۵۰μM افزایش می‌یافتند.

بحث

در این تحقیق اثرات داروهای تیوپنتال و پنتوباربیتال را به تنهایی و به صورت ترکیبات دوتایی برگیرنده گلیسین انسانی (در حضور آگونیست گیرنده و بدون حضور آن) که بر روی تخمک قورباغه Xenopus بیان شده بود، مورد بررسی قرار گرفت تا اثرات افزایشی و یا کاهشی آنها بر یکدیگر در حضور آگونیست مورد مطالعه قرار گیرد.

اثر افزایش داروهای بیهوشی در کلینیک بسیار مورد مطالعه قرار گرفته و شناخته شده است (۱۴،۱۳) و معمولاً از این نظر حائز اهمیت است که می‌توان با به‌کارگیری داروهای با اثر جمعی یا تقویتی بر یکدیگر، از میزان دوزهای مصرفی هر دارو به تنهایی کاسته و در نتیجه از عوارض جانبی وابسته به دوز آنها جلوگیری بعمل آورد (۱۵). به‌علاوه مدت دوره به‌هوش آمدن یا recovery را به میزان چشمگیری کاهش داد. اما اینکه آیا این داروها در یک محل از گیرنده خاص و یا مکان مشترکی اثرات جمعی خود را بروز می‌دهند و یا اثر افزایشی یک اثر تجمعی فیزیولوژیکی است، هنوز ناشناخته است.

تیوپنتال و پنتوباربیتال هر دو از تعدیل‌گرهای آلوستریکی مثبت برای گیرنده α۱ گلیسین هستند، مشروط بر اینکه این گیرنده قبلاً توسط مقادیر کم آگونیست گیرنده (گلیسین 50μM=EC5) تحریک شده باشد. این مسئله با گزارشات اخیر (۱۲،۱۶،۱۷) کاملاً مطابقت دارد.

در این تحقیق ما نشان دادیم متوهگزیتال بر خلاف دو داروی هم گروه خود یعنی تیوپنتال و پنتوباربیتال، قادر به تعدیل عمل و فعالیت گیرنده گلیسین نمی‌باشد و از این نظر مانند فنوباربیتال (۱۲) عمل می‌نماید. اگرچه این دو دارو در تعدیل آلوستریکی عمل گیرنده گلیسین موفق نبوده‌اند، به نظر می‌رسد که به این گیرنده متصل نمی‌شوند. از طرف دیگر می‌توان تصور نمود که دو دارو به گیرنده تمایل یا Affinity لازم را دارند اما تغییرات ساختاری لازم را به‌دنبال اتصال به مکان خود در گیرنده ایجاد نمی‌نمایند یا توانایی فعال‌سازی گیرنده را ندارند، به‌عبارتی فاقد اثربخشی یا Efficacy می‌باشند.

در این مقاله نشان داده شد متوهگزیتال به‌طور واضح بر روی اثرات تعدیلی دو داروی تیوپنتال و پنتوباربیتال (شکل۳) تأثیر گذاشته و آنها را به شدت کاهش داده است، لذا می‌توان به جرأت اذعان داشت که متوهگزیتال به گیرنده باند می‌شود. از نظر ساختمانی، هر چهار داروی باربیتوراتی مشابه هستند و معقولترین فرضیه علمی این است که هر چهار دارو محل اتصال مشترک و مشابهی را بر گیرنده گلیسین داشته باشند. بنابراین فقدان اثر تعدیلی دو داروی متوهگزیتال و فتوباربیتال بر روی گیرنده به‌علت شکست آنها در ایجاد نوآرایی فضایی گیرنده و متعاقبا جلوگیری از اثرات گلیسین می‌باشد.

وجود مکان مشترک برای برخی بیهوش‌کننده‌های فرار و الکلهای با تعداد کربنهای مختلف بر روی گیرنده α۱ گلیسین انسانی گزارش شده است. در این زمینه وجود اسیدهای آمینه معینی در قطعه عرض غشایی دوم وسوم از گیرنده گلیسین شناسایی و به‌عنوان محلهای اتصال مشترک آنها گزارش شده است (۱۶).

سئوالی که مطرح می‌شود این است که آیا تمامی باربیتوراتها و دیگر بیهوش‌کننده‌های تزریقی نیز مانند آنچه در بالا ذکر شده است دارای مکانهای مشترک اتصال برگیرنده بر روی اسید آمینه‌های معینی هستند یا مکانهای متعددی در این روند دخالت دارند؟

در این تحقیق تا حدودی به این سئوال پاسخ داده می‌شود که احتمالاً یک مکان مشترک برای باربیتورات‌ها بدون در نظر گرفتن اثرات تعدیلی هر کدام به تنهایی، وجود دارد. به‌علاوه صرفاً به‌دلیل نداشتن و عدم مشاهده اثرات تعدیلی بر یک گیرنده نمی‌توان عدم اتصال به گیرنده و عدم وجود Binding Site را مطرح نمود.

مطالعات بیشتری در مورد اثرات دیگر داروهای بیهوشی تزریقی بر روی این گیرنده و بصورت ترکیبی با باربیتوارت‌ها مورد نیاز است تا بتوان دقیقتر نسبت به محل اتصال مشترک آنها اظهار نظر نمود.

Archive of SID

www.SID.ir

REFERENCES

1. Harris RA, Mihic SJ, Didly-Mayfield JE, Machu TK. Action of anaesthetics on ligand-gated ion channels: role of receptor subunit composition. FASEB J 1995;9:1454-62.
2. Flood P, Krawsowski M. Intravenous anaesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. Anaesthesiology 2000;92:1418-25.
3. Yamakura T, Bertaccini E, Trudell JR, Harris RA. Anaesthetics and ion channels: molecular models and sites of action. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:23-51.
4. Pistis M, Belelli D, Peters AJ, Lambert JJ. The interaction of general anaesthetics with recombinant GABAA and glycine receptors expressed in Xenopus laevis oocytes: a comparative study. Br J Pharmacol 1997;122:1707-19.
5. Patten D, Foxon GR, Martin KF, Halliwell RF. An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels. Clin Exp Pharmacol Physiol 2001;28:451-58.
6. Snyder SH. The glycine synaptic receptor in the mammalian central nervous system. Br J Pharmacol 2000;131:103-14.
7. Tao L, Ye J. Inhibition of glycine receptor function of native neurons by aliphatic n-alcohols. Br J Pharmacol 2002;136:629-35.
8. Cheng G, Kending JJ. Pre- and postsynaptic volatile anaesthetic actions on glycinergic transmission to spinal cord motor neurons. Br J Pharmacol 2002;136:673-84.
9. Mihic SJ, Harris RA. Pharmacological effects of ethanol on the nervous system. 1st edition. New York: CRC Press, 1996;p:51-71.
10. Downie DL, Hall AC, Lieb WR, Franks NP. Effects of inhalational general anaesthetics on native glycine receptors in rat medullary neurons and recombinant glycine receptors in Xenopus oocytes. Br J Pharmacol 1996;118: 493-502.
11. Daniels S, Roberts RJ. Post-synaptic inhibitory mechanisms of anaesthesia; glycine receptors. Toxicol Let 1998;100-101:71-76.
12. Roberts RJ, Shelton CJ, Daniels S, Smith EB. Glycine activation of human homomeric α1 glycine receptors is sensitive to pressure in the range of the high pressure nervous syndrome. Neurosci Let 1996;208:125-28.
13. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Isobolographic analysis of propofol-thiopental hypnotic interaction in surgical patients. Anesth Analg 1999;88:667-70.
14. Jones D, Prankerd R, Lang C. Propofol-thiopentone admixture-hypnotic dose, pain on injection effect on blood pressure. Anesth Intensive Care 1999;27:346-56.
15. Vuyk J, Lym T, Engbers FH. The pharmacokinetic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiolgy 1995;83:8-22.
16. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, Mascia MP, et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. Nature (London) 1997;389:385–89.
17. Belelli D, Pistis M, Peters JA, Lambert JJ. The interaction of general anaesthetics and neurosteroids with GABAA and glycine receptors. Neurochem Intern 1999;34:447-52.

Archive of SID

www.SID.ir