

اهمیت شناخت فیزیولوژی پمپ سدیم - پتاسیم در پیشرفتهای اخیر درمان نارسایی قلبی

گردآوری

حمیدرضا مهاجرانی*

چکیده

پمپ سدیم، پتاسیم یک آنزیم موجود در غشای پلاسمایی است که تقریباً در همه یاخته‌های جانوری موجود است. بخاطر این گستردگی پمپ سدیم-پتاسیم از یک طرف و جایگاه این پمپ به عنوان گیرندهٔ دیجیتال از طرف دیگر، گلیکوزیدهای قلبی می‌توانند نه تنها بر عملکرد میوکارد، بلکه بسیاری از پدیده‌های یاخته‌ای در بافتهای دیگر بدن، مؤثر باشند. این نکته، سوآلی را برمی‌انگیزاند که چطور گلیکوزیدهای قلبی دارای عملی انتخابی بر قلب، بدون آشفته نمودن عملکرد یاخته‌های اعضای دیگر بدن می‌باشند؟ بخشی از پاسخ این سؤال به گوناگونی گیرندهٔ دیجیتال یا همان پمپ سدیم، پتاسیم در سطح مولکولی برمی‌گردد.

بنابراین یک تعریف جالب برای انتخاب نسبی گلیکوزیدهای قلبی آن است که ایزوفرمهای متفاوتی از پمپ سدیم، پتاسیم وجود دارند که هر یک در بافت خاصی از بدن بیان می‌شوند. بافتهای هدف غیر از قلب دارای ایزوفرمهای با تمایل کم می‌باشند که اگر دوز دارو بالا رود، باعث ایجاد عوارض جانبی می‌شوند. پس هدف نهایی می‌تواند طراحی داروهایی باشد که تنها ایزوفرمهای موجود در قلب را هدف قرار دهند.

کل واژگان: پمپ سدیم پتاسیم، گلیکوزیدهای قلبی، نارسایی قلبی

مقدمه

می‌باشد. پروتئین‌های غشایی سراسری می‌باشند که انرژی موجود در پیوند انیدریدی فسفات گامای را برای انتهای دفع) به ATP راندن یون (بصورت جذب یا داخل یا خارج یاخته یا اندامک مصرف می‌کنند و چهار نوع این آنزیمها تابحال شناخته). پمپ سدیم، شده‌اند (نوع می‌باشد. یکی A, V, F, P پتاسیم از جمله اعضای نوع این است که

معرفی کلی پمپ سدیم، پتاسیم

پمپ سدیم پتاسیم تا به حال با اسامی گوناگونی معرفی و شناخته شده است از جمله: نام سیستماتیک "ATP Phosphohydratase" نام توصیه شده "Na⁺/K⁺ exchanging ATP ase" نامهای دیگر "(Na⁺-K⁺)pump,"

" Na⁺,K⁺-ATP ase Sodium pump " پمپ سدیم، پتاسیم جزء آنزیم‌های هیدرولیز کنندهٔ ATP (آزها) "ATP pump" سدیم، پتاسیم جزء آنزیم‌های هیدرولیز کنندهٔ ATP (آزها) ATP

* عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

آدرس پست الکترونیکی HMOHAJER @IBB.UT.AC.IR

در P از ویژگیهای عمده اعضای خانواده یک فسفات آسیل P طی هیدرولیز ATP را تولید می کنند (۱).
اهمیت و اعمال کلی پمپ سدیم، پتاسیم:

این پمپ یک نقش مرکزی و محوری را در فیزیولوژی ایفا می کند. اهمیت پمپ شدن یونهای سدیم و پتاسیم از جهات بسیاری می باشد از جمله
۱- تنظیم حجم یاخته از طریق کنترل توزیع ذرات فعال اسمزی ۲- انتقال فعال ثانویه آمینواسیدها ۳- پایدار نمودن غشا در سلولهای تحریک پذیر ۴- پمپ نمودن کلسیم به بیرون یاخته با استفاده از انرژی حاصل از شیب سدیم ۵- ترشح آب یا نمک در بسیاری از اپیتلیومها (بویژه توبولهای کلیوی) (۲).
ساختمان و توزیع پمپ سدیم، پتاسیم:

پروتئین تشکیل دهنده پمپ سدیم، تترامر می باشد و از دوساب یونیت (۱) بزرگ آلفا و دوساب یونیت بتا تشکیل شده است (۳). با توجه به شواهد اخیر بنظر می رسد که واحد عملی این پمپ است. هتروداایمر آلفا، بتا می کند ($\alpha\beta$) مشاهدات پیشنهاد که در پدیده انتقال فعال سدیم و پتاسیم، کاتیونها در حفره درون واحد آلفا، بتا به دام می افتند. پمپ سدیم، پتاسیم در بیشتر یاخته های یوکاریوتی بیان می شود (یوکاریوتهای پایین تر مثل مخمر فاقد این پمپ می باشند) (۴).

مکانیسم تولید پمپ سدیم، پتاسیم:

با استفاده از تکنیکهای پیشرفته بیولوژی مولکولی، سه ایزو فرم آلفا (۲) و چهار ایزو فرم بتا (۳) شناسایی شده اند که بوسیله ژنهای مختلفی کد می شوند. سرهم بندی شدن (۴) ایزو فرمها به عنوان مرحله بحرانی کنترل تعداد پمپهای سدیم یاخته است که در پاسخ به بالارفتن غلظت سدیم داخل یاخته ای رخ می دهد و از طریق افزایش رونویسی ژن بتا می باشد، بنابراین هرگاه ساخته شدن مولکولهای بیشتر پمپ لازم باشد افزایش مربوط به اختصاصی و با تولید mRNA بتا صورت می گیرد

بتاهای جدید سرهم بندی شدن آنها با آلفاهایی که از قبل موجودند، روی می دهد. محل سرهم بندی شدن شبکه اندوپلاسمی است و قبل از رسیدن به دستگاه گلژی، گلیکوزیلاسیون نیز صورت می گیرد (۵).
گلیکوزیدهای قلبی به عنوان تنظیم کننده فعالیت پمپ سدیم، پتاسیم

گلیکوزیدهای قلبی یا استروئیدهای کاردیوتونیک، همانطور که از نامشان پیداست مشتقات گلیکوزیدی استروئیدی هستند که کاربرد کلینیکی وسیعی جهت تقویت قدرت انقباضی قلب (۵) دارند (۶). مصرف دارویی آنها ربطی به شناخت پمپ سدیم، پتاسیم نداشته، چرا که مصرف آن باستان در حدود ۳۰۰۰ سال پیش، از این داروها استفاده می کرده اند. مصرف آنها در طب امروزی نیز به دو قرن پیش برمی گردد، زمانیکه توسط یک پزشک برگ گیاه گل انگشتانه (۶) بعنوان منبع دیجیتالیس، جهت تقویت قلب مورد استفاده قرار گرفت.

پمپ سدیم، پتاسیم بطور اعجاب آوری در طی تکامل، به عنوان گیرنده دیجیتالیس باقی مانده است. بخاطر توزیع همه جایی (۷) این پمپ، نقش آن صرفاً در عضله میوکاردا خلاصه نمی شود و تأثیر آن بر روی تعداد زیادی از پدیده های یاخته ای مانند تحریک پذیری در مغز و یاخته های ماهیچه ای و نیز انتقال یونها از خلال یاخته های اپیتلیال نشان داده شده است. مهار نسبی پمپ سدیم، پتاسیم (با میوسیت های قلبی در Rat غلظت های غیر سستی او اباین باعث رشد هیپرتروفیک و تنظیم های مربوط به رونویسی ژنهای می شود که شاخص های

1- Subunit 2- $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$

3- $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ 4- Assembling

5- Positive inotropy 6- Digitalis foxglove

7- Ubiquitous

پروتئین کالسکترین^(۱) متصل هستند.

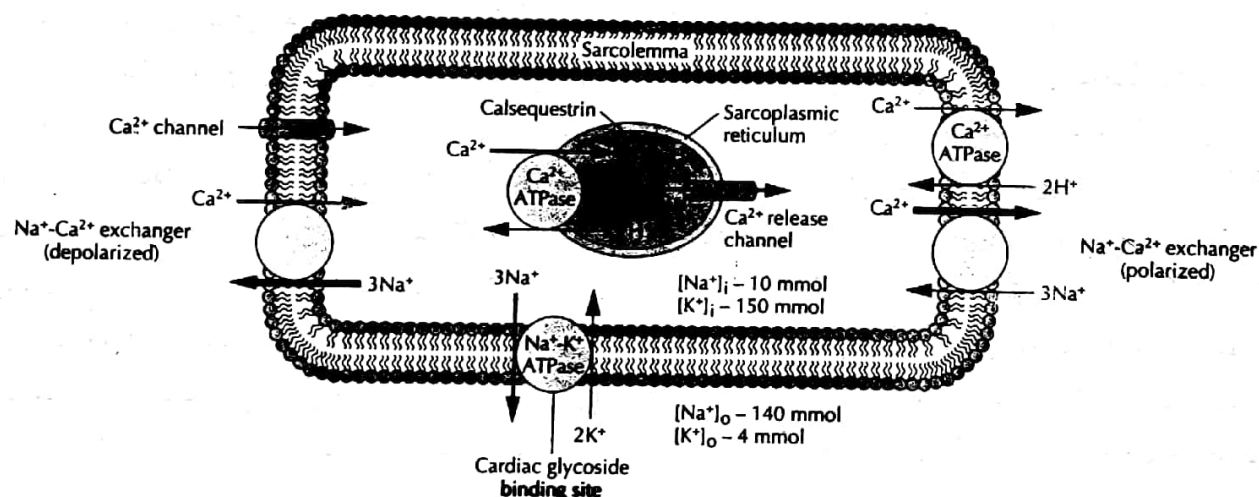
۲- کلسیم خارج یاخته‌ای

در هر دو طریق، کانالهای کلسیمی هستند که به عنوان ورودی‌های کلسیم به سیتوزول عمل می‌کنند. مبادله‌گر سدیم، پتاسیم نیز در وضعیت دیپلاریزه بطور معکوس عمل می‌کند (کلسیم را به داخل و سدیم را به خارج می‌فرستد). از طرفی در هنگام رپلاریزاسیون یونهای سدیم بطور فعال توسط پمپ سدیم، پتاسیم به خارج یاخته فرستاده می‌شوند، در حالیکه یون کلسیم بوسیله پمپ کلسیمی و نیز توسط مبادله‌گر^(۲) سدیم، پتاسیم (که به ازای ورود سه یون سدیم، یک یون کلسیم را به خارج می‌فرستند) از سیتوزول خارج می‌شود.

هیپرتروفی قلبی هستند (۷). از طرفی پمپ سدیم، به عنوان گیرنده دیجیتالیس دارای جایگاه اتصال تنظیمی خارج یاخته‌ای می‌باشد پس سؤال عمده‌ای می‌تواند مطرح شود که باید به آن پاسخ دهیم: چگونه گلیکوزیدهای قلبی دارای عمل انتخابی بر سلولهای میوکارده، بدون عمل بر روی سلولهای دیگر هستند؟ برای دادن جواب به این سؤال، ابتدا باید با مکانیسم عمل این داروها در یاخته میوکارده آشنا شویم:

این داروها ابتدا به سطح خارج یاخته‌ای ساب یونیت آلفای پمپ سدیم، پتاسیم چسبیده و سپس باعث مهار پمپ سدیم، پتاسیم می‌شوند (شکل ۱). یونهای کلسیم مورد نیاز برای فرایند انقباض، در طی هر چرخه دیپلاریزاسیون و انقباض از دو طریق تأمین می‌شوند:

۱- شبکه سارکوپلاسمی، جایی که این یونها به



نحوه مهار پمپ، سدیم، پتاسیم بوسیله گلیکوزیدهای قلبی: هر دوی یونهای سدیم و کلسیم در طی چرخه قلبی (دیپلاریزاسیون و انقباض و رپلاریزاسیون) وارد یاخته‌های ماهیچه‌ای قلب می‌شوند. کلسیم علاوه بر کانالهای غشای پلاسمایی، از ذخایر داخلی موجود در شبکه سارکوپلاسمی نیز رها می‌شود. پروتئینی که در درون شبکه سارکوپلاسمیک، کلسیم را متصل به خود نگه می‌دارد کالسکترین (Calsequestrin) نام دارد. در طی رپلاریزاسیون یاخته، سدیم بطور فعال توسط پمپ سدیم، پتاسیم دفع می‌شود. در حالیکه کلسیم، بوسیله پمپ کلسیمی (Ca²⁺-ATPase) در جهت داخل، به عقب برگردانده می‌شود و یا بوسیله مبادله‌گر سدیم، پتاسیم از یاخته دفع می‌گردد. در پایین شکل، مهار پمپ سدیم، پتاسیم توسط گلیکوزیدهای قلبی نشان داده شده که موجب افزایش غلظت سدیم داخل یاخته‌ای می‌گردد که این واقعه نیز خود موجب دیپلاریزه شدن مبادله‌گر سدیم، کلسیم می‌شود و نهایتاً این وضعیت که در سمت چپ شکل نشان داده شده است، موجب افزایش کلسیم داخل یاخته‌ای می‌گردد.

منبع شکل: Fillipo, H., Atlas of heart failure, Mc-Graw, Hill, Philadelphia, 1999, first ed., P:102

دیگر گلیکوزیدهای قلبی برمیکارد، اثر هیپرتروفیک^(۱) آن است. طبق آخرین پژوهشهای انجام شده، دیجیتالیس به عنوان تنظیم کننده رونویسی ژنهای بیان کننده پمپ سدیم، پتاسیم قلبی عمل می کند و یافته دیگر اینکه ژن ساب یونیت آلفای نوع سه (α_3) بطور عمده از این طریق تحت تأثیر قرار می گیرد و نهایتاً موجب افزایش رشد میوسیتها (یاخته های ماهیچه ای قلب) از طریق یکسری وقایع مولکولی ناشناخته و پیچیده می گردد (۱۲،۱۱).

لیگاندهای درون زاد^(۲) و اهمیت آنها در درمان بیماریها پمپ سدیم، پتاسیم به عنوان گیرنده دیجیتالیس، دارای جایگاه اتصال تنظیمی خارج یاخته ای است که لیگاندهای درون زاد به این جایگاه متصل می شوند. به عبارت دیگر یک واقعیت عجیب را باید پذیرفت و آن اینکه عواملی در بدن بصورت درون زاد ترشح می شوند که دارای ساختمان و عمل مشابهی با گلیکوزیدهای قلبی هستند. به اینها، عوامل مشابه دیجیتالیس درون زاد یا EDLF^(۳) اطلاق می شود که عمدتاً در پلاسما و غده آدرنال و مغز مشاهده شده اند و می توانند کنترل کننده مقاومت محیطی رگها و نهایتاً فشارخون بدن باشند و این کار را از طریق مهار ترجیحی پمپ سدیم، پتاسیم در برخی بافتهای بدن انجام می دهند (۱۳).

نقش EDLFها در پاتولوژی برخی حالات فشارخون بالاتر از حد طبیعی یا هایپرنتنشن^(۴) نشان داده شده است. چطور خود EDLFها می توانند موجب هایپرنتنشن و حتی در ادامه آن

- 1- Hypertrophic effect
- 2- Endogenous Ligands
- 3- Endogenous Digitalis Like Factors
- 4- Hypertension

با توجه به اینکه پیامد عمده مهار پمپ سدیم، پتاسیم توسط گلیکوزیدهای قلبی، افزایش غلظت سدیم داخل یاخته ای می باشد، این خود موجب دپلاریزه شدن مبادله گر سدیم، پتاسیم می گردد. به این معنی که مبادله گر مذکور بصورت معکوس عمل کرده و این بار کلسیم را به داخل و سدیم - که غلظتش در داخل یاخته بالا رفته است - را به خارج می فرستند. این یک واقعه بحرانی برای تقویت هر چه بیشتر فرآیند انقباض می باشد، چراکه نتیجه تمام وقایع فوق افزایش غلظت کلسیم درون یاخته می باشد و این همان توجیه قابلیت اینوتروپی مثبت گلیکوزیدهای قلبی می باشد که نهایتاً با افزایش حجم ضربه ای، برون ده قلبی را افزایش می دهند (۷،۸).

چرا اثر گلیکوزیدهای قلبی برمیکارد انتخابیست؟ بر طبق یافته های فیزیولوژی مولکولی، رمز عمل انتخابی گلیکوزیدهای قلبی همچون دیجیتالیس، بر قلب بدون اثر بر سایر یاخته های بدن، در تنوع بیان ژنتیکی پمپ های سدیم، پتاسیم بدن نهفته است. قبلاً به این یافته مهم اشاره شد که حداقل سه ایزوفرم آلفا (α) و چهار نوع ایزوفرم بتا (β) در بدن وجود دارند که توسط ژنهای مختلفی کد می شوند. پس یک تعریف جالب برای انتخاب عمل نسبی دیجیتالیس، بیان مختص بافتی هر یک از این ایزوفرمها می باشد. بطور مثال در شبکیه چشم، اعصاب و قلب، برای نمونه ساب یونیت α_1 کشف شده است. ایزوفرمهای α_2 و β_3 فقط در یاخته های تحریک پذیر مشاهده شده اند (سیستم عصبی بطور کلی و مغز بطور اختصاصی بیان ایزوفرم α را بیشتر می توانند صورت دهند). بافتهای هدف غیر از قلب، ایزوفرمهای با تمایل کم را دارا می باشند که اگر دوز دارو بالا رود، موجب ایجاد عوارض جانبی می شوند (۱۰).

اثر اختصاصی و شگفت انگیز دیگر دیجیتالیس و

تنها و تنها بریاخته‌های ماهیچه‌ای قلب داشته باشند.

نارسایی احتقانی قلب^(۱) (CHF) شوند؟ بازهم توجیه این معما به وجود گیرنده‌های اختصاصی برای EDLFها در رگها برمی‌گردد. اخیراً ایزوفریم اختصاصی هدف آنها بر روی رگ که α_3 می‌باشد کشف شده است. وقایعی که مهار ترجیحی ایزوفریم مذکور را به هایپرنتشن مرتبط می‌سازند، باید در آینده کشف شوند.

به هر حال آنچه در مورد EDLFها می‌تواند به فهم بهتر عوارض جانبی گلیکوزیدهای قلبی کمک کند، آن است که ازدیاد غلظت دیجیتالین‌ها در طی روند درمان نارسایی قلبی، موجب می‌شود که پمپ‌های سدیم، پتاسیم که دارای تمایل کمتری به دیجیتالین‌ها هستند و در CNS، شبکه‌ی یا حتی خود قلب وجود دارند، مهار شده و نهایتاً عوارض جانبی این داروها ظهور کند (۱۴).

نتیجه‌گیری

هدف مهمی که شاید در یک کلمه بتوان آن را خلاصه کرد و خود، پاسخ بسیاری از ابهام‌ها در مورد گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد آلفادو (α_2) است. عبارت دیگر هدف درمانی دیجیتالین‌ها که در واقع نقش تنظیم میزان کلسیم را در قلب به عهده دارد، ایزوفریم α_2 می‌باشد که این کشف در سال قبل صورت گرفت (۱۹۹۹ میلادی) (۵). از آنجا که مدل در هم کنش داروهای دیجیتالینی با پمپ سدیم، کلسیم بطور کامل شناخته شده است (۱۱)، پژوهش در مورد داروهای دیجیتالینی در ابتدای هزاره سوم میلادی باید در این جهت سازماندهی گردد که دیگوکسینی ساخته شود که تنها بتواند پمپ‌های سدیم، پتاسیم دارای ایزوفریم α_2 را مهار کند تا هم اثر تقویتی این دارو بر یاخته‌های میوکارد شدیدتر شود و هم این اثر اختصاصی گشته و فاقد عوارض جانبی گردد. بنابراین می‌توان انتظاری امیدوارانه داشت تا داروهایی طراحی شوند که اثرات فوری را

REFERENCES

- city, Benjamin comings, 2th ed, 1991., 782-783
- 13- Cecilia, C.M., Structure-Function of NA, K, ATP ase, J.Cell. Physiol., 14(3), 1994, 69-85
- 14- Poole Wilson, H., Heart Failure, New York, churchill Linings, 1997, 2th.ed, PP:649-651.
- glycosides on the heart, Prog, Biophys, Mol.Biol., 1994, 62(1). 1-54 (Abstract)
- 1- Albertz, G. Watson, J.D., Molecular biology of the cell, New York, Saunders, 1994, P:670-674
- 2- Kelly, R.A., Smith, T.W., 1992, Is ouabain the endogenous digitals, circulation, 86, 694-697.
- 3- Celcilia, C, Sbructure, function, relationship of Na, K-ATP ase, the digitalis receptor, Current topics in membranes, 41, 71-82.
- 4- Stein, W.D., Energetics and the design principles of the NA/K-ATP ase, J. Theor., Biol., 1990, 147, 145-159
- 5- James, P.F., Identification of a specific role for the Na, K-ATP ase, $\alpha 2$ isoform as a regulator of calcium in the heart, Mol. Cell., 3(15), 1999, 555-63
- 6- Hardman, J.G., Pharmacologic basis of therapeutics, 1996, 950-955
- 7- Kometiani, P., Gumi, L., Askari, A. and et al., Multiple signal transduction pathways link Na⁺/K⁺-ATP ase to growth of cardiac myocytes., J., Biol. chem.; 273(2), 1998, 15249-56
- 8- Rossi, F., Physiological and pharmacological properties of endogenous sodium pump inhibitor, Lipe. Sa., 61(15), 1997, 1457
- 9- Nelson, O., The significance of active transport in the maintenance of contractility in rat skeletal muscle, Acta., Physiol. 157(2), 1996., 199-209
- 10- Levi, A., J., The cellular actions of digitalis glycosides on the heart, Prog, Biophys, Mol.Biol., 1994, 62(1). 1-54 (Abstract)
- 11- Valdars, R., Rose, A.M., understanding the soduum pump and its relevance to disease, 40(9), 1994, 1674-85
- 12-Beker, W.M, The world of the cell, Redwood

