

اثرات فیزیولوژیک - فارماکولوژیک کاینین‌ها

دکتر فرنوش میثمی

بخش فارماکودینامی

مرکز تحقیقات دارویی داروپخش

مقدمه:

واژه کاینین از کلمه یونانی Kinesia به معنی movement یا حرکت گرفته شده است که اشاره به فعالیت آن بر روی ماهیچه صاف دارد.

کاینین‌ها پلی‌پپتیدهایی شامل ۸ تا ۱۲ واحد اسید آمینه در یک توالی خطی می‌باشند. این پلی‌پپتیدها اوتاکوئیدهایی هستند که در بدن تشکیل شده و فعالیت‌های فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی متعددی از جمله ایجاد درد، گشاد شدن رگ‌ها، افزایش نفوذپذیری عروق، سنتز پروستاگلاندینها و اثر بر روی ماهیچه صاف و غیره دارند.

تاریخچه:

بیش از صد سال است که افت فشار خون در اثر تزریق ادرار شناخته شده است. در سال ۱۹۲۶، Frey و همکارانش پی بردند که پانکراس منبعی غنی از یک ماده تنگ کننده رگ مشابه ادرار می‌باشد. ماده فعال موجود، کالیکرئین (Kallikrein) نامیده شد که از کلمه

یونانی Kallikreas به معنی پانکراس گرفته شده است.

در سال ۱۹۳۷، Werle و همکارانش پی به خاصیت آنزیمی کالیکرئین بردند که بر روی یک پیش ساز پلاسمائی اثر کرده و تولید یک ماده فارماکولوژیکی فعال بنام Kallidin را می‌کند. در سال ۱۹۴۹، Rocha e Silva و همکارانش نشان دادند که تریپسین و ونوم بعضی مارها که شامل آنزیمهای پروتئولیتیک مشابه تریپسین هستند، ماده‌ای را از گلوبولین پلاسمایی آزاد می‌کنند که در بافت ایلنوم ایزوله خوکچه هندی ایجاد انقباض می‌کند. این ماده bradykinin نامیده شد که از کلمه یونانی bradys به معنی آهسته و Klinein به معنی حرکت گرفته شده است.

برادی کاینین و کالیدین در سال ۱۹۲۰ به وسیله Elliott و همکارانش جدا گشته و به عنوان پلی‌پپتیدهای وابسته به هم شناخته شدند. این دو پلی‌پپتید جمعاً به عنوان کاینین‌های پلازما معروفند.

ساختمان کالیدین و برادیکاینین:

Kallidin

Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

Bradykinin

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

کالیدین در ابتدا به مجموعه برادی کینین و LYSYL-bradykinin گفته می‌شد، اما امروزه فقط اشاره به LYSYL-bradykinin دارد. این دکاپپتید گرچه خود به اندازه برادی کاینین فعال است اما سریعاً قسمت اعظم آن توسط آنزیم آمینوپپتیداز پلاسمایی به برادی کاینین که یک نوناپپتید است تبدیل می‌شود.

پیش‌سازهای کاینین‌ها:

کاینین‌ها از گلوبولین‌هایی ساخته می‌شوند که در کبد سنتز و وارد گردش خون می‌شوند. این پیش‌سازهای کاینین‌ها دو نوع هستند:

۱- Kininogen I یا LMW-Kininogen با وزن ملکولی ۴۸۰۰۰ دالتون که فقط توسط آنزیم کالیکرئین بافتی شکسته شده و به کالیدین تبدیل می‌شود.

۲- Kininogen II یا HMW-Kininogen با وزن ملکولی ۷۵۰۰۰ دالتون که توسط هر دو نوع آنزیم کالیکرئین پلاسمایی و بافتی تجزیه می‌شود. زنجیره سبک این ملکول پروتئینی دارای محل اتصال با ملکول Prekallikrein و فاکتور XII می‌باشد.

کالیکرئین‌ها (Kallikreins):

این پروتئین‌های اختصاصی همچنین Kininogenase یا Kallidinogenase نیز نامیده می‌شوند. از لحاظ منشأ حداقل دو نوع ملکول کالیکرئین وجود دارد:

۱- Tissue or Glandular Kallikrein که از پیش‌ساز غیرفعال موجود در سلول‌های ترش‌حی (Prekallikrein) به وسیله فعال‌کننده‌هایی مثل آلدوسترون در کلیه‌ها و غدد بزاقی و آندروژنها در غدد دیگر، تشکیل شده و در طی فعالیت ترش‌حی بزاق، عرق، غدد اشکی و یا بوسیله غدد اکزوکرین پانکراس در موقع تحریک عصب واگ آزاد می‌شود. همچنین این نوع کالیکرئین به توسط سلول‌های انتروکرومافین روده ترشح شده و در مدفوع نیز یافت می‌شود. وزن ملکولی این نوع کالیکرئین ۲۴۰۰۰ تا ۴۴۰۰۰ دالتون بوده و بر روی هر دو نوع Kininogen I و II عمل می‌کند.

۲- Plasma Kallikrein که از Prekallikrein پلاسمایی یا فاکتور Fletcher غیرفعال (که یک گلیکوپروتئین تک زنجیره‌ای با وزن ملکولی ۸۸۰۰۰ دالتون می‌باشد) به توسط فعال‌کننده‌هایی مثل پلاسمین، فاکتور XII فعال، فرگمنتهای فاکتور XII فعال و ... تشکیل می‌شود. این نوع کالیکرئین فقط بر روی Kininogen II عمل می‌کند.

Kininases:

کاینین‌ها مثل اوتاکوئیدهای دیگر نیمه عمر پلاسمایی کوتاهی (۱۵ ثانیه) دارند و

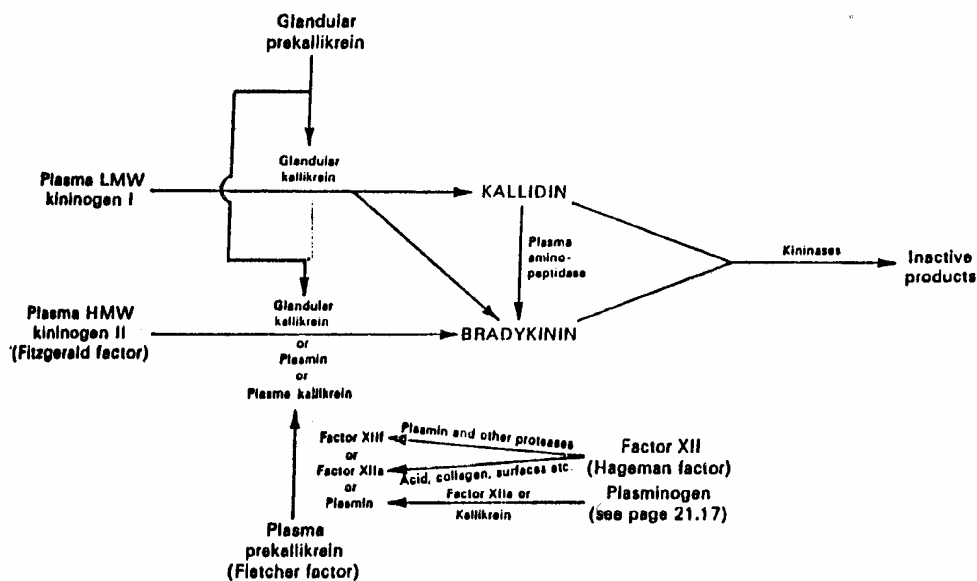
فعالیت کاینین‌ها کم می‌شود. این آنزیم، آمینواسیدهای C-terminal را از آنژیوتانسین I برداشته و تولید یک وازوکونسترکتورقوی (آنژیوتانسین II) را می‌کند. میل ترکیبی کاینین‌ها برای این آنزیم صدبار بیشتر از آنژیوتانسین I است.

۲- Carboxypeptidase-N یا Kininase I که آرژینین ناحیه C-terminal کاینین‌ها و فعالیت فارماکولوژیکی آنها را کاهش می‌دهند. شمای زیر تشکیل کاینین‌ها و غیرفعال شدن آنها را نشان می‌دهد:

به این دلیل مورد استفاده درمانی ندارند. پلاسما و بیشتر بافتها شامل پپتیدازهایی به نام کاینینازها هستند که سریعاً برادی کاینین و کالیدین را به اجزاء غیرفعال (از لحاظ فارماکولوژیکی) تبدیل می‌کنند. دو نوع کاینیناز وجود دارد:

۱- Dipeptidyl Carboxypeptidase یا Kininase II که همان آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ACE است که در شش و بسترهای عروقی وجود دارد و آنزیم متابولیزه‌کننده اصلی کاینین‌ها می‌باشد. این آنزیم دی‌پپتید ناحیه C-terminal را برداشته و لذا

شمای ساده زیر تشکیل کاینین‌ها و غیرفعال شدن آنها را نشان می‌دهد: (۱)



مکانیزم عمل کاینین‌ها:

دو نوع رسپتور برای اعمال برادی کاینین پیشنهاد شده است: ۱- β_1 که انقباض عضله صاف ورید را میانجی‌گری میکند. ۲- β_2 ، فعال شدن رسپتورهای β_2 در یک سری مکانیزم‌های transduction از جمله در افزایش کلسیم داخل سلولی، تشکیل cAMP و cGMP و آزاد شدن پروستاگلاندینها دخیل هستند. به نظر میرسد که همه این وقایع از فعال شدن رسپتورهای متصل به G Protein ناشی می‌شوند. در تعدادی از سلول‌ها مثل فیبروبلاستها، رسپتورهای β_2 از طریق G Protein به فسفولیپاز C و A_2 متصل شده‌اند که فرآیند اول منجر به هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول و تشکیل اینوزیتول تری فسفات (IP_3) و دی آسیل گلیسرول شده و در نهایت آزاد شدن کلسیم داخل سلولی و فعال شدن پروتئین کیناز C را به همراه دارد. فسفولیپاز A_2 اسید آراشیدونیک را از فسفولیپیدها آزاد کرده و منجر به سنتز پروستاگلاندین‌ها بخصوص پروستاگلاندین E_2 میشود. پروستاگلاندین E_2 سپس قادر به فعال کردن پروتئین کیناز A و در نتیجه فعال شدن آدنیلات سیکلاز و افزایش cAMP میشود. بنابراین مهارکنندگان سنتز پروستاگلاندین‌ها میتوانند اثرات کاینین‌ها را کم کنند. بطور کلی اکثر اثرات کاینین‌ها مثل گشاد کردن عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، انقباض عضله صاف (رحم، روده، راههای هوائی)، درد و غیره از طریق رسپتور β_2 میانجی‌گری میشود.

اعمال فیزیولوژیک - فارماکولوژیک

کاینین‌های پلاسمائی:

بیشترین مطالعه بر روی برادی کاینین شده است ولی کالیدین نیز همان قدرت و همان

اعمال را دارا میباشد:

۱- عضله صاف روده: کاینین‌ها باعث انقباض عضلات صاف روده‌ای می‌شوند بطوریکه برادی کاینین ژژونوم جدا شده کربه را منقبض میکند (این بافت به محرک‌های دیگر ماهیچه صاف نسبتاً غیرحساس است). اما سبب شل شدن دئودنوم جدا شده موش صحرائی می‌شود. لذا برادی کاینین میتواند از محرک‌های دیگر ماهیچه صاف روده‌ای به این طریق متمایز شود.

۲- عضله صاف رحم: رحم جدا شده موش صحرائی به برادی کاینین خیلی حساس است بطوریکه با غلظت حدود 0.1 ng/ml ایجاد انقباض میکند لذا برای bioassay این ماده از این بافت استفاده می‌شود.

۳- عضله صاف ریه: برادی کاینین اثر تنگ‌کنندگی مشخصی در راههای هوائی خوکچه هندی دارد که این اثر توسط اسپیرین و ایندومتاسین خنثی میشود لذا پیشنهاد شده است که برادی کاینین بوسیله آزادسازی ترکیبات مشابه پروستاگلاندینها عمل می‌کند.

۴- عروق خونی: کاینین‌ها پپتیدهای خیلی قوی بوده که آندوتلیوم عروق را برای آزادسازی پروستاگلین (PGI_2) و EDRF (Endothelial derived relaxing factor) و اکسیدنیتریک تحریک می‌کنند در نهایت منجر به شل شدن عضله صاف آرتریول و ایجاد هیپوتانسیون در تزریق وریدی می‌گردند اما برادی کاینین یک کنستریکتور قوی وریدها است بطوریکه بافت ورید ایزوله برای bioassay آن استفاده میشود. فرض میشود که رسپتور β_1 در این انقباض ورید دخیل است. تزریق داخل جلدی آن ایجاد wheal & flare کرده که در این مورد بیش از ۱۰ بار از

هیستامین قوی‌تر است.

۵- سیستم عصبی: برادی کاینین کانگلیون‌های سیستم اتونوم را تحریک می‌کند و همچنین از قوی‌ترین عوامل ایجاد کننده درد (algisia) است بطوریکه وقتی بر روی پایانه‌های عصب حسی در پوست انسان اثر می‌کند ایجاد یک درد سوزاننده و شدید می‌نماید.

۶- کلیه: در کلیه‌ها نیز برادی کاینین تولید می‌شود لذا ممکن است در تنظیم موضعی جریان خون ایفای نقش کند. تزریق وریدی برادی کاینین تشکیل ادرار را بدلیل آزادسازی هورمون ADH کاهش می‌دهد.

۷- پاسخهای التهابی: عوامل مختلف مثل آسیب بافتی، واکنشهای آلرژیکی، عفونتهای ویروسی و وقایع دیگر التهابی یک سری واکنشهای پروتئولیتیکی را فعال می‌کنند که منجر به تشکیل کاینین‌ها در پلاسما شده و این کاینین‌ها به نوبه خود به علت آزادسازی سایتوکینها (انترلوکین‌ها و tumor necrosis factor) و همچنین تغییر نفوذپذیری عروق منجر به ایجاد ادم، درد، پرخونی و ... میشوند.

۸- تکثیر و رشد سلولی: کالیکرئین سنتز DNA را زیاد کرده و سبب رشد و تکثیر سلولی می‌شود (بخصوص در سلولهایی که در حال تکثیر مداوم هستند مثل سلولهای مغز استخوان، دستگاه گوارش و بافتهای آسیب دیده). این اعمال کالیکرئین احتمالاً بوسیله کاینین‌ها میانجی‌گری میشود بطوریکه کاینین‌ها نفوذ غشاء را به یونها، مواد مغذی و فاکتورهای دیگر رشد زیاد میکنند.

۹- male infertility: کالیکرئین و کاینین‌ها، تعداد تام اسپرماتوزوآ و شکل و حرکت اسپرم‌ها را در یک انزال، افزایش می‌دهند. لذا نقص در سیستم کاینین ممکن است یک فاکتور

دخیل در ناباروری مردها باشد. لذا درمان با کالیکرئین (Depo-Padutin) می‌تواند به عنوان یک درمان موفقیت‌آمیز پیشنهاد شود.

۱۰- تجمع لکوسیت‌ها در *in vivo* و تداخل با رسپتورهای سطح لنفوسیت و فاگوسیت.

حالات پاتولوژیکی همراه با زیادی کاینین‌ها:

۱- پانکراتیت حاد: پیشنهاد شده است که آزاد شدن کالیکرئین بافتی و فعال شدن سیستم کاینین مسئول درد حاد پانکراتیت است.

۲- آنژیوادم ارثی: هنوز نقش کاینین‌ها به طور انحصاری برای ایجاد حملات ادم ثابت نشده است.

۳- سندرم کارسینوئید: برادی کاینین ایجاد یک *flushing* مشابه سروتونین می‌کند که به آنتاگونیست‌های سروتونین پاسخ نمی‌دهد.

۴- سندرم دامپینگ پس از برداشتن معده (Postgastroctomy dumping syndrome)

۵- شوک عفونی (Septic shock)

۶- شوک فوری (Anaphylactic shock)

۷- حالاتی که با افزایش سطح مینرالوکورتیکوئیدها مشخص میشود مثل

سندرم Bartter یا هیپرآلدوسترونسم اولیه

۸- سرفه ناشی از داروهای مهارکننده ACE

منابع:

1. Bowman, W.C. and Rand, M.J. In: *textbook of Pharmacology*, 2nd. ed. Blackwell. London, pp. 12.24-27, 1980.
2. Cassis, L.A. and Peach, M.J. In: *Modern Pharmacology*. (Craig, C.R. and Stitzel, R.E.) 4th. ed. Little, Brown and Company. Boston. pp. 194-196, 1994.
3. Collyer, C. In: *Therapeutic drugs*. Churchill Livingstone. London. 1, A134, 1991.
4. Cuthbert, A.W. In: *Textbook of Immunopharmacology*. (Dale, M.M., Foreman, J.C. and Fan, T.D.) 3th. ed. Blackwell. London. pp. 170-177, 1994.
5. Frank, M.M. In: *Basic and Clinical Immunology*. (Stites, D.P. and Terr, A.L.) 7th. ed. Appleton and Lange. Singapore. pp. 171-174, 1991.
6. Garrison, J.C. In: *The Pharmacological basis of therapeutics*. (Goodman and Gilman) 8th. ed. Pergamon Press. Singapore. pp. 588-592, 1991.