

# سولفید هیدروژن

## ترانسمیتری جدید

ترجمه و تلخیص: دکتر محمد مهدی کاشفی الاصل .....  
دکتر داروساز

آن به کمتر از حد طبیعی کاهش می‌یابد.  
گاز سولفید هیدروژن به راحتی از غشاء پلازما نفوذ می‌کند زیرا حلالیت آن در چربی‌ها ۵ برابر بیشتر از حلالیت آن در آب است.  
آنزیم‌های (CBS)  
Cystathionine beta synthase  
(CGL) یا (CSE)  
Cystathionine gamma - lyase  
مسئول تولید سولفید هیدروژن آندوژن در بافت‌های بدن پستانداران می‌باشند و آنزیم CBS آنزیم اصلی و عمده در مغز و دستگاه عصبی به شمار می‌آید.  
هر دو آنزیم مزبور در شبکه چشم نیز یافت می‌شوند. مطالعات اخیر ثابت کرده است که

سولفید هیدروژن ( $H_2S$ ) گازی است بی‌رنگ، اندکی سنگین‌تر از هوا، به راحتی محلول در آب سرد با بوی بسیار ناپسند تخم‌مرغ گندیده. این گاز در مقادیر کم توسط بعضی از سلول‌های بدن پستانداران عمدتاً از طریق آنزیماتیک و به مقدار کمتر از طریق غیر آنزیماتیک تولید می‌شود و دارای تعدادی اعمال بیولوژیکی است. این گاز از اسید آمینه سیستئین (Cysteine) ساخته می‌شود. در انسان سطح خونی سولفید هیدروژن در حدود ۱۰۰-۳۰ میکرومول و در سرم موش صحرایی در حدود ۴۶ میکرومول است. در حالی که مقدار سولفید هیدروژن آندوژن در مغز انسان بین ۱۶۰-۱۰ میکرومول تخمین زده شده است، همچنین مشاهده شده که در بیماری آلزایمر مقدار

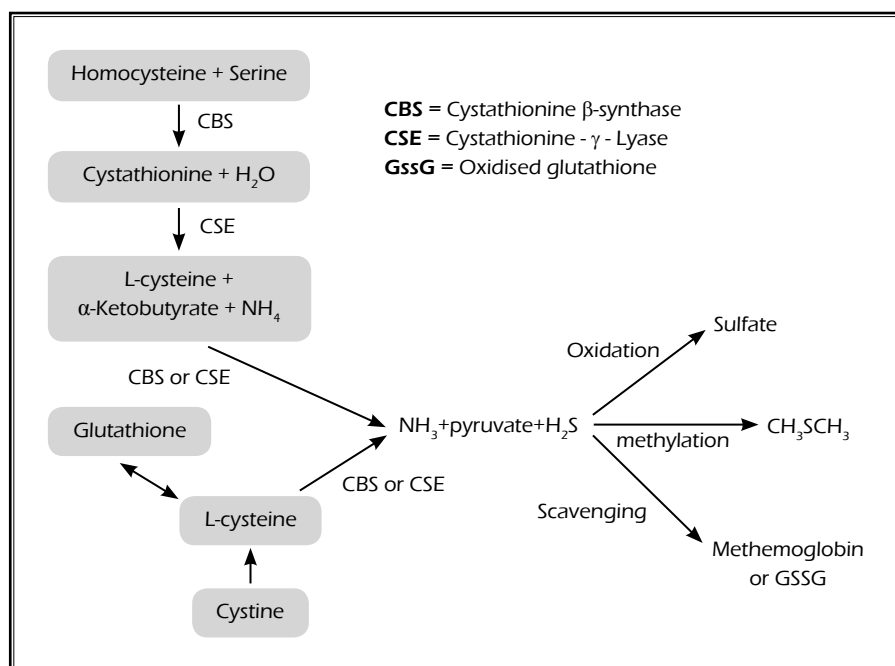
سلول‌های اپیتلیال کولون جهت مصرف این سوبسترا به خوبی انطباق یافته‌اند. اثرات سمی این گاز در ریه در غلظت‌های بیش از ۲۵۰ میکرومول و کما و مرگ با غلظت‌های بیش از ۱۰۰۰ میکرومول ایجاد می‌شود. بیشترین مقدار این گاز در بدن در لومن کولون (با غلظت‌های کم) وجود دارد ولی در این مورد، منبع اصلی این مדיاتور گازی فلور همزیست (Commensal flora) است.

در ادامه مقاله به اختصار به اثرات جدید گاز سولفید هیدروژن در بدن اشاره شده و تازه‌های خواص این گاز مرور خواهد شد.

بافت‌های عروقی مقادیر قابل ملاحظه‌ای گاز سولفید هیدروژن تولید می‌کنند.

این گاز در داخل بدن توسط فرآیند اکسیداسیون در میتوکندری و یا با میتلاسیون در سیتوزول متابولیزه می‌شود. سولفید هیدروژن توسط متهموگلوبین یا مولکول‌های حاوی دی‌سولفید مانند گلوپتایون اکسیده پاکسازی می‌شود. (شکل شماره ۱)

گاز سولفید هیدروژن عمدتاً توسط کلیه به فرم آزاد یا کونژوگه با سولفات دفع می‌شود. در واقع این گاز یک سوبسترای غیرآلی برای میتوکندری پستانداران به شمار می‌آید، به خصوص میتوکندری



شکل ۱ - شمای تولید و متابولیسم گاز سولفید هیدروژن در بدن

تایید می‌گذارد. در واقع بعضی از اثرات سولفید هیدروژن احتمالاً با تاثیر بر روی اکسید نیتریک ظاهر می‌شود. (شکل شماره ۲)

در دستگاه قلبی - عروقی خاصیت شل‌کنندگی عروقی سولفید هیدروژن شدیداً توسط اکسید نیتریک تقویت می‌شود. ترکیب L-NAME (مهارکننده آنزیم اکسید نیتریک سنتاز) باعث کاهش سطوح پلاسمایی سولفید هیدروژن می‌گردد.

سولفید هیدروژن مسیره‌های حساس به Capsaicin را در نمونه‌های مثانه ایزوله فعال می‌کند. در آستروسیت‌ها سولفید هیدروژن باعث افزایش میزان کلسیم داخل سلولی می‌شود در حالی که در بخش‌های هیپوکامپ باعث تقویت پاسخ نوروئین‌ها به گلوتامات می‌گردد.

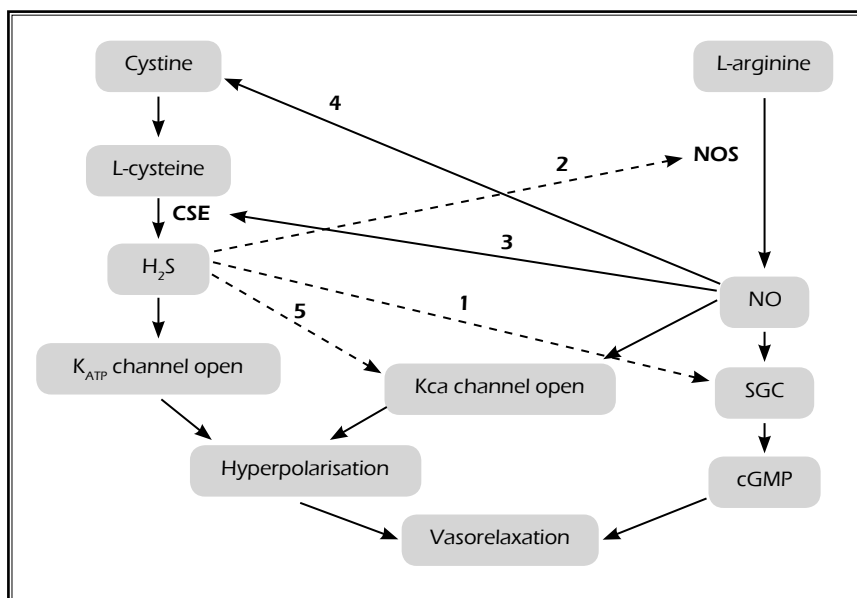
سولفید هیدروژن با تقویت فعالیت آنزیم  $\gamma$ -glutamyl cysteine-synthetase باعث افزایش میزان آنزیم گلوتامین و تنظیم افزایشی (up regulation) انتقال cysteine می‌شود. لذا می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که این گاز می‌تواند از استرس اکسیداتیو در کشت‌های اولیه نوروئین‌ها محافظت کند.

سولفید هیدروژن توسط مخاط معده نیز تولید می‌شود و نیز تحقیقات بر نقش فیزیولوژیک این گاز در تنظیم گردش خون مویرگی معده تاکید دارد.

سولفید هیدروژن با فعال کردن کانال‌های  $K_{ATP}$  باعث کاهش حس درد احشایی (در مجرای معدی - روده‌ای) می‌شود. با توجه به این که محققان به‌طور اتفاقی دریافته‌اند که تولید این گاز به‌طور معنی‌دار به دنبال مصرف NSAIDs کاهش می‌یابد، به این

مطالعات بر روی بافت‌های عروقی در خارج از بدن و بر روی سلول‌های ماهیچه صاف ایزوله نشان داده است که گاز مزبور یک بازکننده کانال پتاسیم ( $K_{ATP}$ ) در این سلول‌ها است. محققین نشان داده‌اند که این گاز اثر شل‌کنندگی عروقی دارد و باعث کاهش فشار خون می‌گردد. این اثر مشابه داروی Pinacidil (یک بازکننده کانال پتاسیم) می‌باشد و توسط داروی گلی‌بن‌کلامید که بلوکر کانال پتاسیم است آنتاگونیزه می‌شود. جالب است اشاره کنیم که اثر شل‌کنندگی این گاز بر روی ماهیچه صاف غیرعروقی توسط مکانیسمی مستقل از کانال‌های  $K_{ATP}$  اعمال می‌شود. سولفید هیدروژن یک محرک فوق‌العاده قوی آوران‌های بویایی محسوب می‌شود. سولفید هیدروژن گیرنده‌های NMDA را جهت تقویت و تسهیل پروسه LTP تحریک می‌کند. لذا نقش نورومدولاتوری برای این گاز در داخل بدن پیشنهاد شده است و به‌عنوان سومین نوروترانسمیتر و نورومدولاتور گازی آندوژن بعد از منوکسیدکربن و اکسید نیتریک می‌تواند فعالیت‌های سیناپسی را تنظیم کند.

گاز سولفید هیدروژن باعث رهایی هورمون رهاکننده کورتیکوتروپین (CTRT) از هیپوتالاموس می‌شود. این گاز میزان cAMP را در سلول‌های عصبی، گلیالی و کشت‌های نوروئین اولیه افزایش می‌دهد و با فعال کردن کانال‌های پتاسیمی حساس به  $K_{ATP}$ ، نوروئین‌های رافه (Raphé) پستی را هیپرپلاریزه می‌کند. در غلظت‌های کم، سولفید هیدروژن اثر شل‌کنندگی اکسید نیتریک را بر روی ماهیچه صاف تقویت کرده و بر اثرات متقاطع و همکاری موجود میان این دو گاز مهر



شکل ۲ - طرح فرضی تاثیر متقابل بین  $H_2S$  و NO در بافت‌های عروقی.

- ۱ - خطوط پیوسته بیانگر اثر تحریکی و خطوط بریده بیانگر اثر مهارتی است.
- ۱ - سولفید هیدروژن شاید حساسیت مسیر cGMP به NO را کاهش دهد.
- ۲ - سولفید هیدروژن شاید میزان بیان آنزیم NO سینتاز را کاهش دهد.
- ۳ - اکسید نیتریک شاید بیان آنزیم CSE را افزایش دهد.
- ۴ - اکسید نیتریک شاید برداشت سلولی Cystine را افزایش دهد.
- ۵ - سولفید هیدروژن شاید کانال‌های Kca را برای کاهش حساسیت آنها به NO تغییر دهد.

NSAIDs جلوگیری کنند. آن‌ها نیز تجمع القا شده لکوسیت‌ها توسط NSAIDs را در مخاط معده کاهش می‌دهند و نیز باعث کاهش بیان (expression) ژن مولکول‌های adhesion آندوتلیال و لکوسیت می‌گردند. پژوهشگران دریافتند که ترکیب تغییر یافته داروی دیکلوفناک به نام دیکلوفناک - سولفید هیدروژن ( $H_2S$  - diclofenac) ۲-۳ برابر داروی اصلی دیکلوفناک خاصیت ضدالتهابی دارد و نیز خیلی بهتر تحمل می‌شود و آسیب معده کمتری

فکر افتادند که شاید اثرات ضد درد NSAIDs نیز تا حدی از طریق کانال‌های  $K_{ATP}$  اعمال شود. بنابراین آن‌ها بر این باورند که تضعیف سنتز مخاطی این گاز احتمالاً مکانیسم دیگری در کنار مهار فعالیت آنزیم COX خواهد بود.

تجویز عامل عرضه‌کننده سولفید هیدروژن ( $H_2S$  - donors) مانند سولفید سدیم هیدروژن (NaHS) و سولفید سدیم ( $Na_2S$ ) می‌تواند از کاهش جریان خون معده ناشی از مصرف NSAIDs و نیز چسبندگی لکوسیتی ناشی از

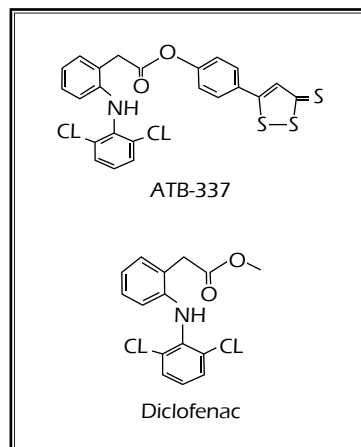
(IBD) استفاده شده است. داروی مسالامین داروی خط اول درمان IBD به شمار می‌آید ولی یک داروی ضعیف است و دوزهای تا ۶ گرم / روز جهت درمان الزامی می‌باشد و نیز فقط در موارد خفیف تا متوسط بیماری موثر واقع می‌شود. لذا مشتقی از مسالامین به نام (ATB-429) که حاوی جزء رهاکننده H2S است سنتز شده و اثرات ضدالتهابی بالقوه‌ای در مدل‌های کولیت تجربی از خود نشان داده است جزء رهاکننده H2S به تنهایی اثرات فاحش و قابل توجهی در این مدل ندارد ولی برخلاف مسالامین، مشتق سنتز شده به طرز معنی‌داری میزان سیتوکاتین‌های پیش‌التهابی را در کولون کاهش می‌دهد و باعث افت تعداد گرانولوسیت‌ها در بافت کولون در مقایسه با گروه شاهد سالم می‌شود. در نهایت می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که گاز سولفید هیدروژن می‌تواند یک مدیاتور مهم در پروسه التهاب حاد باشد که در حد فاصل تماس بین لکوسیت - آندوتلیوم اثر می‌کند و با القاء فرآیند آپوپتوز در نوتروفیل‌ها باعث تخفیف التهاب می‌گردد.

ایجاد می‌کند. این افزایش در قدرت نیز با سایر ترکیبات رهاکننده سولفید هیدروژن مشاهده شده است. در حالی که افزایش در قدرت ضدالتهابی را می‌توان به مهار قدرتمندانه‌تر و بیشتر فعالیت COX ربط داد. مشاهدات نیز بر تضعیف سنتز سیتوکاتین‌های پیش‌التهابی توسط NSAIDهای رهاکننده سولفید هیدروژن تاکید دارند.

در دوزهای واحد بیش از ۵ برابر ED50 برای فعالیت ضدالتهابی در مدل ادم پنجه پای موش‌های صحرائی بر اثر تزریق کاراگینان (Carrageenan paw oedema)، هیچ‌گونه آسیب معدی با مشتق رهاکننده H2S دیکلوفناک (ATB-337) مشاهده نشد.

ساختار شیمیایی ATB-337 و دیکلوفناک (شکل شماره ۳).

اخیراً از اثرات ضدالتهابی و ضد درد احشائی سولفید هیدروژن جهت طراحی مشتق جدید Mesalamine برای درمان بیماری التهابی روده



شکل ۳

#### منابع

Wallace JL. Building a better aspirin: gaseous Solutions to  $\alpha$  century-old problem. Br J Pharmacol. 10 July 2007.

