สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

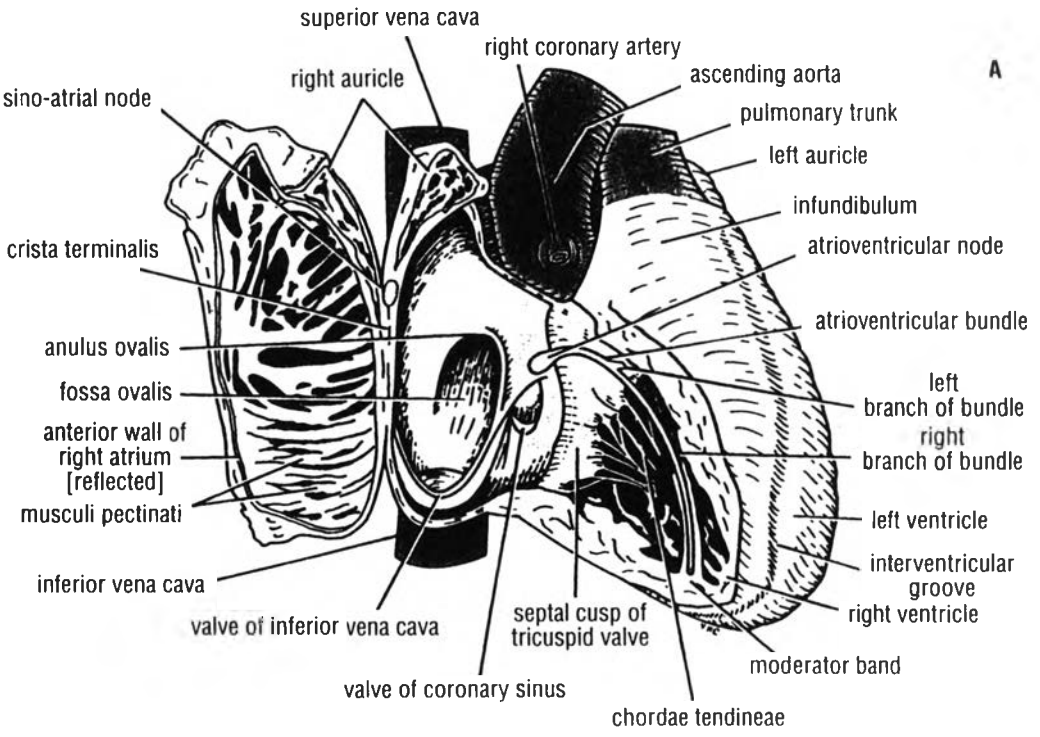
บทที่ 2

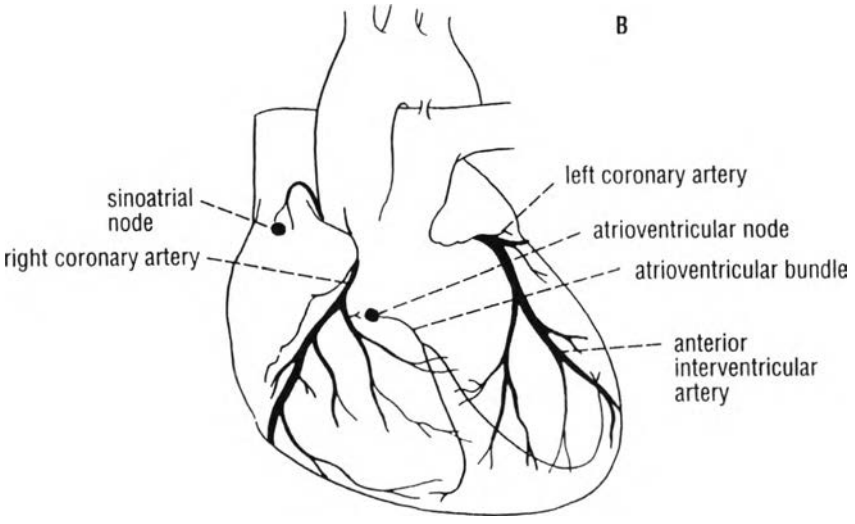
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิด , ทฤษฎี , เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

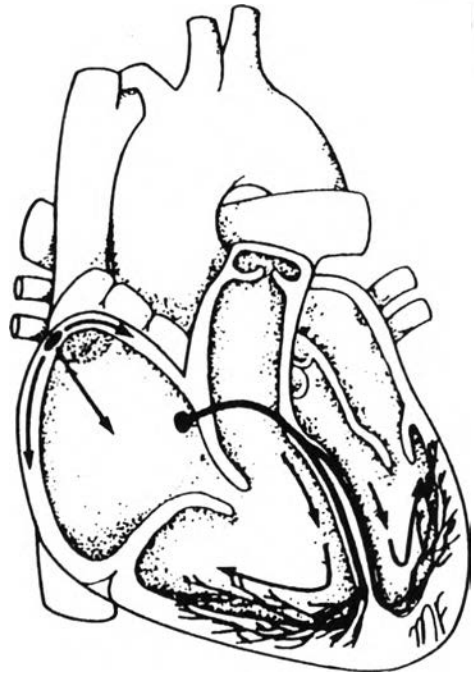
โดยปกติแล้วกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle) เป็นกล้ามเนื้อที่อยู่นอกอำนาจจิตใจ (involuntary muscle) ซึ่งมีคุณสมบัติสำคัญที่ต่างไปจากกล้ามเนื้อลาย คือ มี automaticity (self excitation) สามารถเกิด action potential ได้เองอย่างเป็นจังหวะ ทำให้หัวใจเต้นเป็นจังหวะ (rhythmic contraction) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น หนูขาว มีหัวใจ 4 ห้อง (Snell ., 1995) ส่วนที่คุมจังหวะการเต้นของหัวใจ (pacemaker) คือ sinoatrial node (SA node) กระแส impulse ที่เกิดขึ้นจะแพร่กระจายไปยังทุกส่วนของหัวใจอย่างรวดเร็วโดยเริ่มต้นถ่ายทอดไปสู่หัวใจส่วน atrium ทั้งขวาและซ้าย และผ่านเข้าสู่ atrioventricular node (AV node) ซึ่งเป็นเส้นทางเชื่อมต่อ (conduction pathway) ทางเดียวระหว่าง atrium ทั้งขวาและซ้ายกับ ventricles การเคลื่อนของ impulse ใน AV node ค่อนข้างช้าทำให้มีเวลามากพอสำหรับ atrium จะบีบตัวผลักดันเลือดเข้าสู่ ventricle ต่อจากนั้นกระแส impulse จะเคลื่อนไปตาม His - Purkinje system (atrioventricular bundle) และกระจายเข้าสู่ทุกส่วนของ ventricles ทำให้ทุกส่วนของ ventricles ถูกกระตุ้นและบีบตัวอย่างเป็นระบบ ช่วยให้หัวใจผลักดันเลือดเข้าสู่ระบบได้อย่างมีประสิทธิภาพ (synchronous and hemodynamically effective) (Berne and Levy ., 1993 ; Snell ., 1995) (ดังแสดงในรูปที่ 2 และ 3)

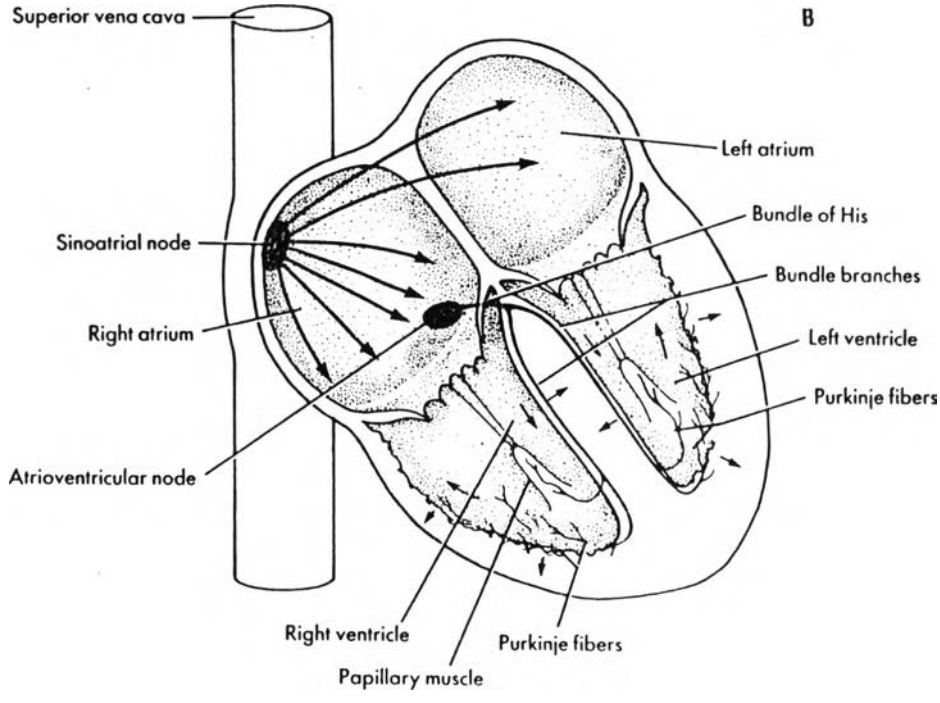
การควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจจะขึ้นอยู่กับปัจจัยภายใน (intrinsic factors) ได้แก่ Starling 's law of the Heart (length - tension relationship) และปัจจัยภายนอก (extrinsic factors) ได้แก่ ระบบประสาทอัตโนมัติ ฮอร์โมน อิออนต่าง ๆ ตลอดจนสารหรือยาที่มีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ เป็นต้น แต่เป็นที่ทราบกันแล้วว่าหัวใจมีระบบประสาทอัตโนมัติที่ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ระบบประสาท sympathetic (thoracolumbar region of the spinal cord) และระบบประสาท parasympathetic (craniosacral region of the spinal roots) (Starke et al .,1989 ; Rang et al ., 1995 ; Neal ., 1997 ; Katzung ., 1998) (ดังแสดงในรูปที่ 4) จาก



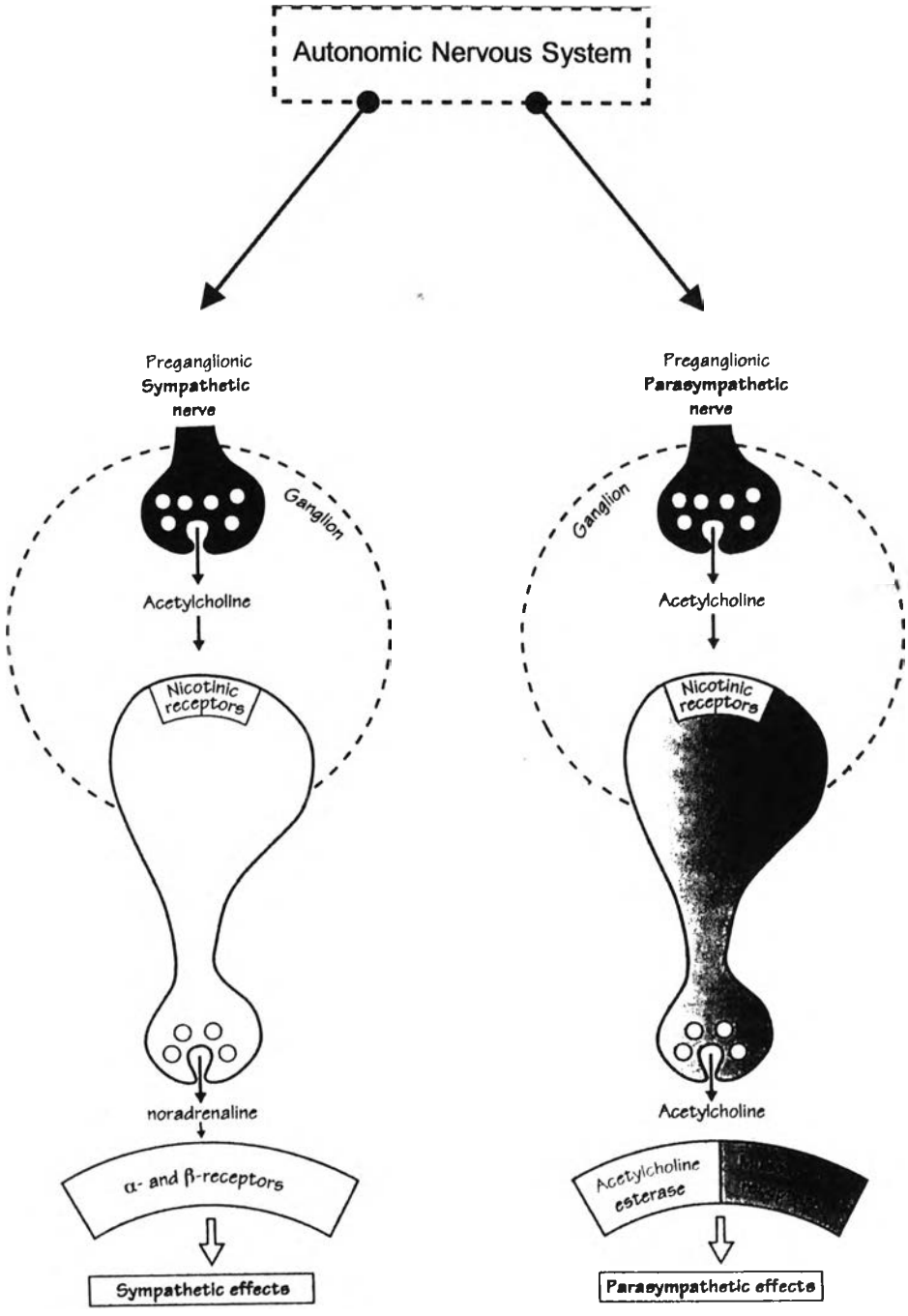


รูปที่ 2 (A) และ (B) แสดงตำแหน่งของ sinoatrial node , atrioventricular node และ atrioventricular bundle (Snell .,1995)





รูปที่ 3 (A) และ (B) แสดงตำแหน่งการส่งกระแส impluse จาก sinoatrial node ไปถึง ventricle (Berne and Levy ., 1993 ; Snell ., 1995)



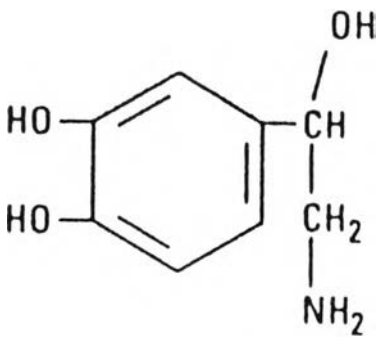
รูปที่ 4 แสดงระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic

(Neal ., 1997)

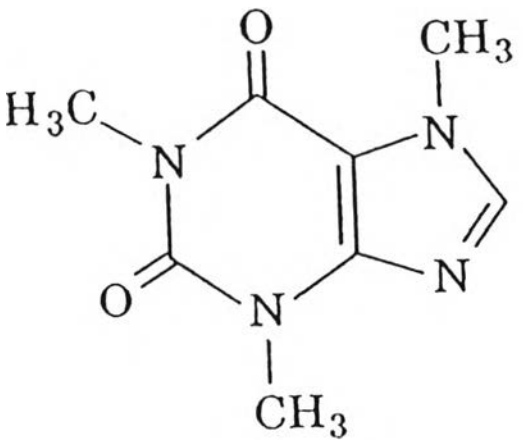
การศึกษาพบว่าถ้าระบบประสาท sympathetic ถูกกระตุ้นจะเป็นผลทำให้หัวใจมีการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัว แต่ถ้ากระตุ้นระบบประสาท parasympathetic จะเป็นผลทำให้หัวใจลดอัตราการเต้นและแรงบีบตัว (Stiles et al ., 1984 ; Rang et al ., 1995 ; Neal ., 1997)

จากการศึกษาของผู้วิจัยเองถึงฤทธิ์เบื้องต้นของ Bergenin พบว่า มีผลเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจได้ในบางครั้ง ดังนั้นจึงคาดว่ากลไกการทำงานของ Bergenin น่าจะเกี่ยวข้องกับระบบประสาท sympathetic เป็นกลไกสำคัญ ซึ่งโดยปกติแล้วระบบประสาท sympathetic มีสารสื่อประสาทที่สำคัญ คือ noradrenalin (NA) (Burgen and Iversen ., 1965 ; Foo et al ., 1968 ; Ariens and Simonis ., 1983 ; Rang et al ., 1995 ; Neal ., 1997 ; Hoffman ., 1998 ; Katzung ., 1998) และในระบบประสาทนี้มี adrenergic receptor ที่สำคัญ คือ alpha - adrenoceptor และ beta - adrenoceptor (Furchgott ., 1967 ; Dunlop and shanks ., 1968 ; Stiles et al ., 1984 ; Ruffolo et al ., 1991 ; Neal ., 1997 ; Hoffman ., 1998) โดย alpha - adrenoceptor สามารถแบ่งได้เป็น 2 subtype คือ α_1 และ α_2 receptor ส่วน beta - adrenoceptor สามารถแบ่งได้เป็น 3 subtype คือ β_1 , β_2 และ β_3 (Berthelsen and Pettinger ., 1977 ; Coleman and Somerville ., 1977 ; Brodde et al ., 1982 ; Ariens and Simonis ., 1983 ; Stiles et al ., 1984 ; Ruffolo et al ., 1991 ; Rang et al ., 1995 ; Neal ., 1997 ; Hoffman ., 1998 ; Katzung.,1998) แต่เป็นที่ทราบกันแล้วว่าในหัวใจมี β - adrenoceptor อยู่เป็นจำนวนมาก ๆ กว่า receptor ชนิดอื่น ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง β_1 subtype (Coleman and Somerville ., 1977 ; Brodde et al ., 1982) มีการศึกษาพบว่าในหัวใจห้องบนขวาของมนุษย์มี $\beta_1 : \beta_2$ เท่ากับ 74 : 26 ในหัวใจห้องบนขวาของหนูขาวมี $\beta_1 : \beta_2$ เท่ากับ 83 : 17 ในหัวใจห้องบนขวาของกระต่ายมี $\beta_1 : \beta_2$ เท่ากับ 72 : 28 และในหัวใจห้องบนขวาของหนูตะเภามี $\beta_1 : \beta_2$ เท่ากับ 77 : 23 (Stiles et al ., 1984) โดย β_1- adrenoceptors จะมีความชอบต่อ epinephrine และ norepinephrine ได้ดีพอ ๆ กัน ส่วน β_2- adrenoceptors จะมีความชอบต่อ epinephrine ได้ดีกว่า norepinephrine (Furchgott ., 1967 ; Ruffolo et al ., 1991)

จุดมุ่งหมายของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ก็เพื่อศึกษาฤทธิ์และกลไกการทำงานของ Bergenin ในการทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาวเพิ่มขึ้น โดยใช้สารมาตรฐาน (ดังแสดงในรูปที่ 5) มาศึกษาเปรียบเทียบร่วมด้วย เพื่อจะได้สรุปผลได้เด่นชัดมากขึ้นถึงผลของ Bergenin ต่อระบบการทำงานของหัวใจ



Norepinephrine



Caffeine

(1,3,7-trimethylxanthine)

รูปที่ 5 แสดงสูตรโครงสร้างของ Norepinephrine และ Caffeine

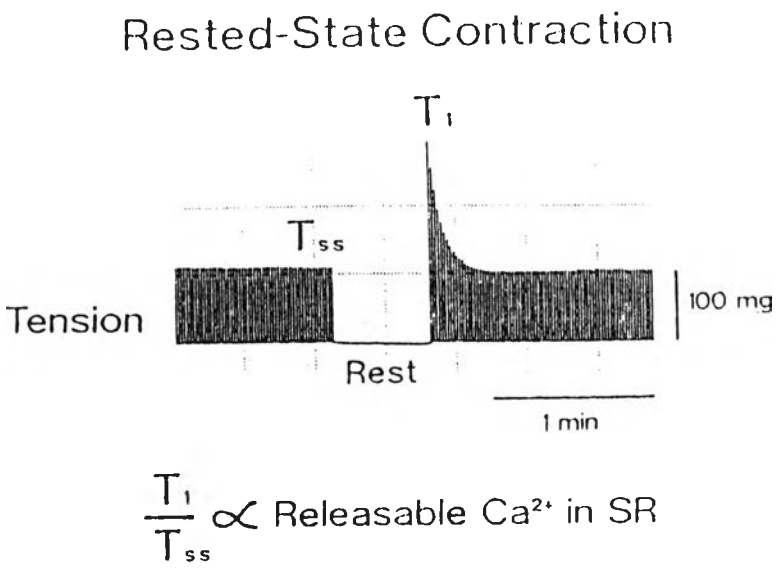
(Hoffman ., 1998 ; Katzung ., 1998)

Norepinephrine (NE) เป็นสารที่มีผลเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ จากการไปกระตุ้นโดยตรงที่บริเวณ post - synaptic nerve ซึ่งบริเวณนี้จะมีตัวรับที่สำคัญ คือ alpha และ beta receptor ทำให้มีการหลั่งหรือปลดปล่อย NA ออกมาจากปลายประสาท sympathetic (Neal ., 1997 ; Hoffman ., 1998)

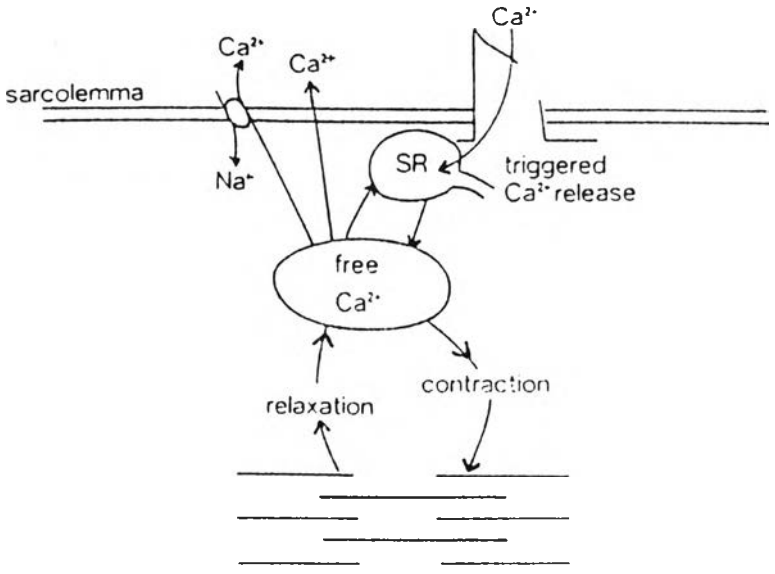
Caffeine เป็นสารที่มีผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจจากการกระตุ้นโดยตรงที่บริเวณ SR ของกล้ามเนื้อหัวใจ จึงส่งผลทำให้ไปเพิ่มทั้งความถี่และช่วงระยะเวลาในการเปิดประตูของ intracellular calcium channel ใน SR ให้ยาวนานขึ้น ผลที่ตามมาคือ ทำให้เกิด calcium influx จากบริเวณ extracellular calcium เข้ามายัง intracellular calcium ซึ่งทำให้เกิดการเก็บสะสมของ calcium ใน SR เพิ่มมากขึ้น จึงส่งผลทำให้มีการหลั่งหรือปลดปล่อย calcium ออกมาจาก SR (Frank ., 1962 ; Weber and Herz ., 1968 ; Allen et al .,1976 ; Fabiato and Fabiato ., 1977 ; Bers ., 1985 ; Malecot et al ., 1986 ; Malecot and Katzung ., 1987 ; Rousseau and Meissner ., 1989 ; Allen and Westerblad ., 1995 ; Chen et al ., 1996)

ในการวิจัยครั้งนี้จะศึกษาการออกฤทธิ์ของ Caffeine ต่อแรงบีบตัวครั้งแรกหลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับ intracellular calcium ใน SR ในหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวโดยจะเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Yamato และคณะ (1996) ซึ่งใช้ single fiber ของ papillary muscle ของหัวใจห้องล่างว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่

ทั้งนี้จากการศึกษาของ Yamato และคณะ (1996) ได้ศึกษาผลของ Caffeine ต่อ intracellular calcium ใน SR โดยใช้อัตราส่วนของ T_1 / T_{ss} ซึ่ง T_1 คือ แรงบีบตัวครั้งแรกหลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (steady stated) และ T_{ss} คือ แรงบีบตัวในสภาวะปกติ (rested state) หลังจากที่ให้ Caffeine ไปแล้ว อัตราส่วนของ T_1 / T_{ss} จะแปรผันตามปริมาณของ calcium ที่ release ออกมาจาก SR หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าครั้งแรก ผลการทดลองพบว่าอัตราส่วนของ T_1 / T_{ss} หลังให้ caffeine มีค่าต่ำ ซึ่งกล่าวได้ว่าปริมาณของ calcium ที่ปลดปล่อยออกมาจาก SR หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าครั้งแรกนั้นมีปริมาณน้อย ซึ่งจากการทดลองของ Yamato และคณะ (1996) ได้ทำไว้โดยใช้ papillary muscle ของหัวใจล่างของหนูขาว (Yamato et al ., 1996) (ดังแสดงในรูปที่ 6)



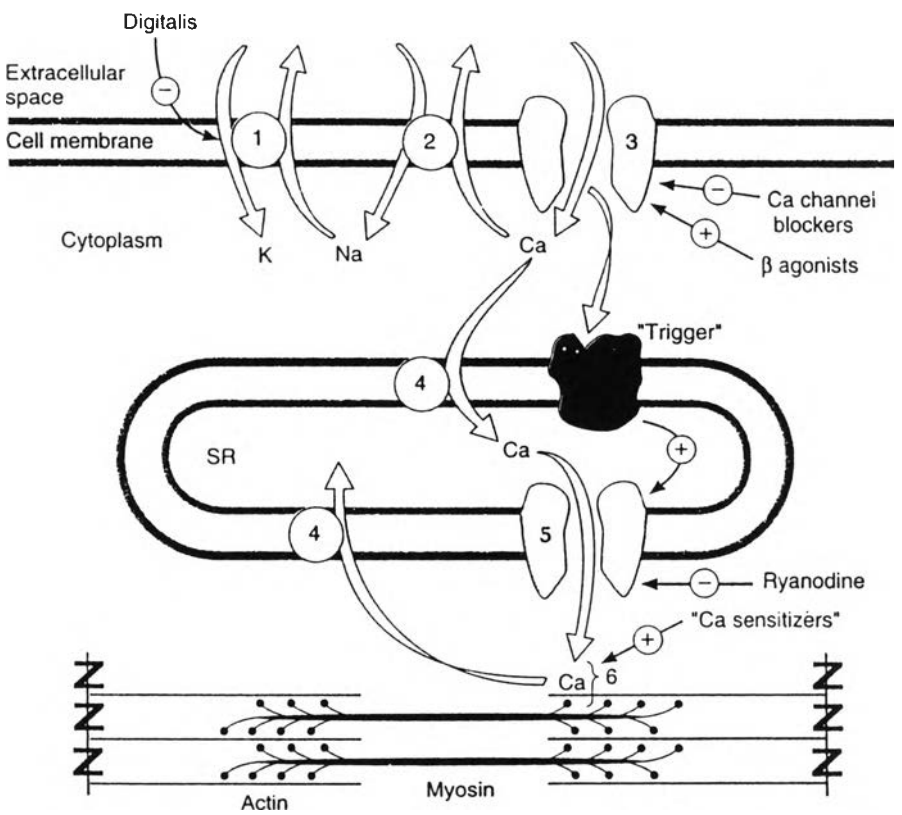
รูปที่ 6 แสดงแรงบีบตัวครั้งแรกของ papillary muscle ของหัวใจห้องล่างหลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้า โดยอัตราส่วนของ T_1 / T_{ss} ใช้บ่งบอกถึงปริมาณของ Ca^{2+} ที่ release ออกมาจาก sarcoplasmic reticulum (Yamato et al ., 1996)



รูปที่ 7 แสดงการทำงานของ calcium ใน sarcoplasmic reticulum ของกล้ามเนื้อหัวใจ (Yamato et al ., 1996)

อย่างไรก็ตาม การเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจอาจจะเกี่ยวข้องโดยผ่านทางระบบอื่นๆ เช่น การเพิ่มขึ้นของ calcium ion ซึ่งจากการศึกษาของ Yamato และคณะ (1996) ได้เสนอการเปลี่ยนแปลงของ calcium ion จากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ โดยเริ่มจาก calcium เข้าสู่ voltage - gated calcium channel เข้าสู่ SR และหลั่งออกมาจาก SR เป็น calcium อิสระภายในเซลล์แล้วจึงกระตุ้น actin-myosin เมื่อเกิด contraction และ relaxation แล้ว calcium กลับคืนสู่อิสระแล้วกลับสู่ SR และภายนอกเซลล์ (ดังแสดงในรูปที่ 7)

หรือการเพิ่มขึ้นโดยผ่านทาง enzyme Na^+ / K^+ ATPase เช่น ยาในกลุ่ม cardiac glycoside ซึ่งทำให้อิออนภายในเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลง (Akera and Brody ., 1978 ; Katzung ., 1998) (ดังแสดงในรูปที่ 8)



รูปที่ 8 แสดงโครงสร้าง site of drug actions ชนิดต่างๆ ในกล้ามเนื้อหัวใจ (Katzung ., 1998)

<u>แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาในกล้ามเนื้อหัวใจจากรูปที่ 8</u>

ตำแหน่งที่ 1 การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม cardiac glycoside เช่น Digitalis, Ouabain โดยผ่าน enzyme Na^+ / K^+ ATPase

ตำแหน่งที่ 2 เป็นการแลกเปลี่ยนของ sodium และ calcium เพื่อรักษาสมดุลย์ของอิออนภายในเซลล์ให้สมดุลย์

ตำแหน่งที่ 3 เป็นตำแหน่ง voltage - gated calcium channel ยาที่ออกฤทธิ์ในตำแหน่งนี้เป็นกลุ่มของ β - agonist และ calcium channel blockers

ตำแหน่งที่ 4 เป็นตำแหน่งของ calcium transporter เพื่อนำ calcium เข้าสู่ SR

ตำแหน่งที่ 5 เป็นตำแหน่งของ calcium channel ใน membrane ของ SR เป็นการ released ของ calcium ใน SR ออกสู่ actin - myosin และ trigger ซึ่งเป็นตำแหน่งที่กระตุ้นให้ calcium channel ใน SR ปล่อย calcium ออกสู่ actin - myosin เข้าสู่ขบวนการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ

ตำแหน่งที่ 6 เป็นตำแหน่งของ calcium ที่ released ออกมาจาก SR เข้าสู่ actin – troponin - tropomysin complex จับกับ calcium เพื่อให้ actin - myosin เกิดการหดตัวและคลายตัว

ในการวิจัยครั้งนี้นอกจากจะทำการศึกษาฤทธิ์ของ Bergenin ต่อระบบการทำงานของหัวใจแล้ว ผู้วิจัยยังต้องการศึกษาฤทธิ์ของ Bergenin ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้เล็กและกระเพาะอาหารร่วมด้วย เพื่อดูฤทธิ์ antispasmodic และเพื่อให้เกิดความหลากหลายของอวัยวะที่นำมาทดสอบ ทั้งนี้ในแต่ละอวัยวะจะมีตัวรับ (receptor) ที่แตกต่างกัน ดังนั้นการใช้กล้ามเนื้อเรียบในหลายอวัยวะจะทำให้เราทราบถึงฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์ของ Bergenin ได้มากขึ้น

เนื่องจากกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle) เป็นกล้ามเนื้อที่ไม่มีลายและอยู่นอกอำนาจของจิตใจ (involuntary muscle) เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของผนังช่องท้องหรือท่อต่าง ๆ ของอวัยวะภายใน เช่น หลอดเลือด ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น visceral smooth muscle ในทางเดินอาหารจะมีการหดตัวและคลายตัวอย่างสม่ำเสมอ

(spontaneous contraction) มี automaticity เนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อเรียบมี membrane potential ไม่คงที่ เพิ่ม – ลดอย่างเป็นจังหวะมีลักษณะเป็น slow wave เมื่อ membrane potential เกิด depolarization จนถึง threshold potential ก็จะทำให้เกิด action potential ขึ้น เป็นผลทำให้เกิดการหดตัวตามมา (Bolton ., 1979 ; Vogalis et al ., 1991 ; Yu and Bose ., 1991) เซลล์กล้ามเนื้อเรียบจะมีการจัดตัวเป็นกลุ่มโดยเซลล์จะยึดกันด้วย gap junction ทำให้ action potential ที่เกิดขึ้นสามารถนำเซลล์หดตัวไปพร้อมกันเหมือนเป็นเซลล์เดียว ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า syncytium (Berne and Levy ., 1993)

การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบแบ่งออกได้เป็น 2 ลักษณะ คือ การหดเกร็งตัวคงที่อย่างยาวนาน (long - term and steady contraction) เรียกว่า tonic contraction (tonus) และการหดตัวและคลายตัวอย่างเป็นจังหวะ (rhythmic contraction) ซึ่งจะมีปัจจัยต่าง ๆ ที่จะมาควบคุมให้กล้ามเนื้อเรียบนี้มีการเพิ่มหรือลดการหดตัวทั้งแบบ rhythmic contraction และ / หรือ tonus

การควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหารจะขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบประสาทภายในทางเดินอาหาร (enteric nervous system) ฮอร์โมน อิออนต่าง ๆ ตลอดจนสารหรือยาที่มีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic drugs) เป็นต้น (Rang et al ., 1995 ; Neal ., 1997 ; Katzung ., 1998)

กล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหารมีระบบประสาทอัตโนมัติที่ทำหน้าที่ควบคุมการทำงาน ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ระบบประสาท sympathetic และระบบประสาท parasympathetic (Rang et al ., 1995 ; Neal ., 1997 ; Katzung ., 1998) จากการศึกษาพบว่าถ้าระบบประสาท sympathetic ถูกกระตุ้นจะเป็นผลทำให้ลดทั้ง rhythmic contraction และ tonus จากการไปกระตุ้น adrenergic receptor ทั้ง 2 ชนิด คือ alpha และ beta adrenergic receptor แต่ถ้าระบบประสาท parasympathetic ถูกกระตุ้นจะเป็นผลทำให้เพิ่มทั้ง rhythmic contraction และ tonus ซึ่งเกิดจากการไปกระตุ้น muscarinic receptor นั่นเอง (Rang et al ., 1995 ; Neal ., 1997 ; Katzung ., 1998)

Muscarinic receptor สามารถแบ่งได้เป็น 3 subtypes คือ M_1 , M_2 , และ M_3 (Neal ., 1979 ; Rang et al ., 1995 ; Katzung ., 1998) แต่เป็นที่ทราบกันแล้วว่าในกล้ามเนื้อเรียบจะพบ M_3 subtype มากกว่า receptor ชนิดอื่น (Neal ., 1979 ; Rang et al .,

1995) และระบบประสาท parasympathetic นี้มีสารสื่อประสาทที่สำคัญ คือ Acetylcholine (ACh) (Rang et al 1995 ; Neal ., 1997 ; Katzung ., 1998) (ดังแสดงในรูปที่ 4)

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบขึ้นอยู่กับระดับแคลเซียมที่ปลดปล่อยออกมาจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์และแคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์โดยตรง โดยผ่าน ion channel หรือแลกเปลี่ยนกับไอออนอื่น (ion exchange) (Karaki and Weiss ., 1984 ; Karaki and Weiss ., 1988 ; Horowitz et al ., 1996 ; Karaki et al ., 1997)

แคลเซียมที่ปลดปล่อยออกจากแหล่งเก็บสะสมของแคลเซียมภายในเซลล์ (SR) มีกลไกที่เกี่ยวข้อง คือ

1. Calcium - induced calcium release (CICR) เกิดจากแคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่านเข้าในเซลล์ทาง L - type calcium channel แล้วกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่ง CICR นี้สามารถกระตุ้นได้ด้วย Caffeine และยับยั้งได้ด้วย Ryanodine (Ito et al ., 1986 ; Karaki and Wriss ., 1988 ; Zucchi and Ronca - Testoni ., 1997)

2. Inositol triphosphate - induced calcium release (IICR) เกิดจากการกระตุ้นตัวรับที่ couple อยู่กับ G protein แล้วส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ phospholipase C (PLC) ซึ่งจะ hydrolysis phosphatidylinositol – 4 , 5 bisphosphate (PIP_2) ได้ 1 ,4 ,5 – triphosphatidylinositol (IP_3) และ diacylglycerol ซึ่ง IP_3 ที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมของแคลเซียมภายในเซลล์ โดย IICR นี้สามารถถูกยับยั้งโดย Heparin (Komori and Bolton ., 1990 ; Mikoshiba ., 1993 ; Karaki et al ., 1997)

แคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่ผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ (SR) มีกลไกที่เกี่ยวข้อง คือ

1. กล้ามเนื้อเรียบทั่ว ๆ ไปจะพบ calcium channel เป็นชนิด L- type (long - lasting) (Vogalis et al ., 1991 ; Kuriyama et al ., 1995) L - type calcium

channel จะถูกกระตุ้นโดยเกิด membrane depolarization และสามารถยับยั้งได้ด้วย calcium channel blocker (Godfraind et al ., 1986) สารกระตุ้นตัวรับ (agonist) สามารถเปิด channel นี้ได้โดยกระตุ้น nonselective cation channel ทำให้เกิด membrane depolarization มีผลทำให้แคลเซียมเคลื่อนที่ผ่านเข้าทาง L - type calcium channel

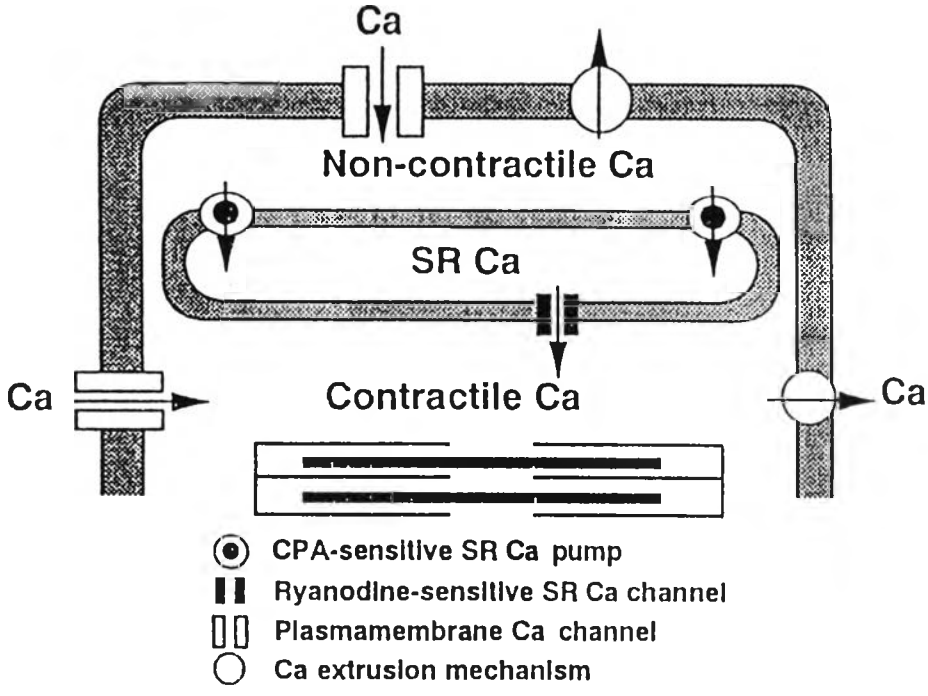
2. แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง nonselective cation channel และ calcium release activated calcium channel (CRAC) โดย ATP สามารถเปิด nonselective cation channel ทำให้แคลเซียมเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ ส่งผลให้แคลเซียมอิสระภายในเซลล์สูงขึ้น (Benham and Tsien ., 1987) แคลเซียมที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่งหรือปลดปล่อยของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ซึ่ง Verapamil สามารถลดปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (Kitajima et al ., 1994)

3. แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง sodium – calcium (Na^+ - Ca^{2+}) exchanger การเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่ภายในเซลล์หรือเคลื่อนที่ออกนอกเซลล์กล้ามเนื้อเรียบจะขึ้นอยู่กับปริมาณโซเดียมโดยการแลกเปลี่ยนของโซเดียมและแคลเซียมซึ่งมีผลทำให้แคลเซียมเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ แต่ถ้าภายในเซลล์มีปริมาณแคลเซียมมากเกินไปก็จะมีการขับแคลเซียมออกสู่ภายนอกเซลล์ การเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ pathway นี้จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวเพียงระยะเวลาสั้น ๆ เท่านั้น เพราะเซลล์จะนำแคลเซียมกลับเข้าสู่แหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ (Raeymaeker et al ., 1985)

ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบจะประกอบด้วย calcium 2 compartment ซึ่งจะแยกออกจากกันด้วย diffusion barrier (Abe et al ., 1995) (ดังแสดงในรูปที่ 9) ได้แก่

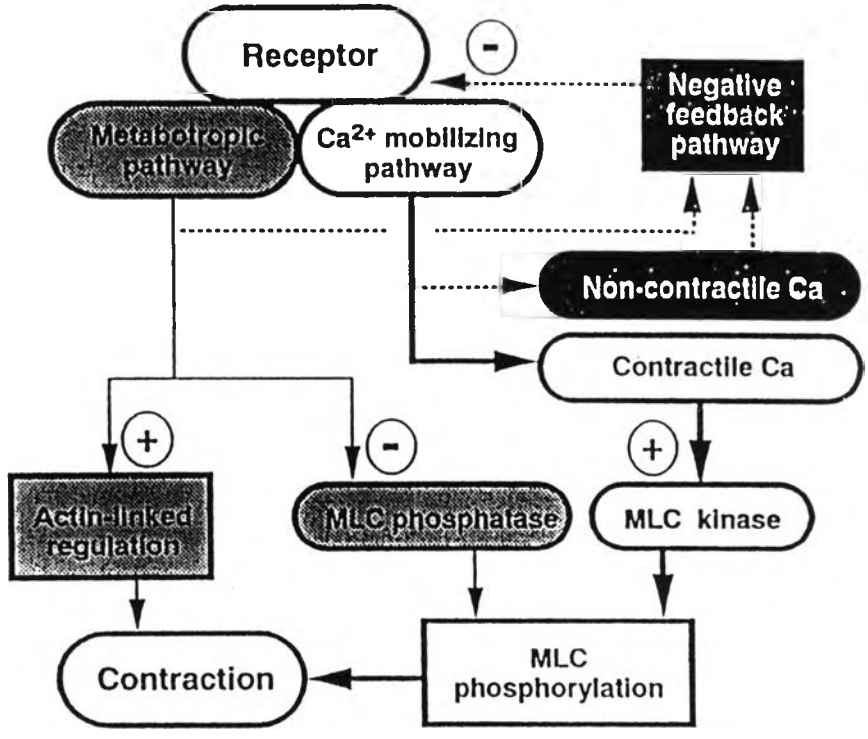
1. Contractile compartment จะบรรจุด้วย contractile elements เมื่อปริมาณของแคลเซียมใน compartment เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้น MLC kinase ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

2. Noncontractile compartment แคลเซียมใน noncontractile compartment (subplasmalemmal) จะควบคุม Ca^{2+}dependent mechanism ใน plasmalemma ได้แก่ ion channel , ion pump และเอนไซม์ต่างๆ



รูปที่ 9 แสดง calcium compartment ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ

(Abe et al ., 1995)



รูปที่ 10 แสดงกลไกการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

(Karaki et al ., 1997)

กลไกการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

- Ca^{2+} mobilizing pathway จะเป็นกลไกหลักในการเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ได้แก่ การเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ และการหลั่งแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ซึ่ง contractile Ca จะกระตุ้น MLC kinase และ phosphorylate MLC ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (Karaki and Weiss ., 1984 ; Horowitz et al ., 1996 ; Karaki et al ., 1997) (ดังแสดงในรูปที่ 10)

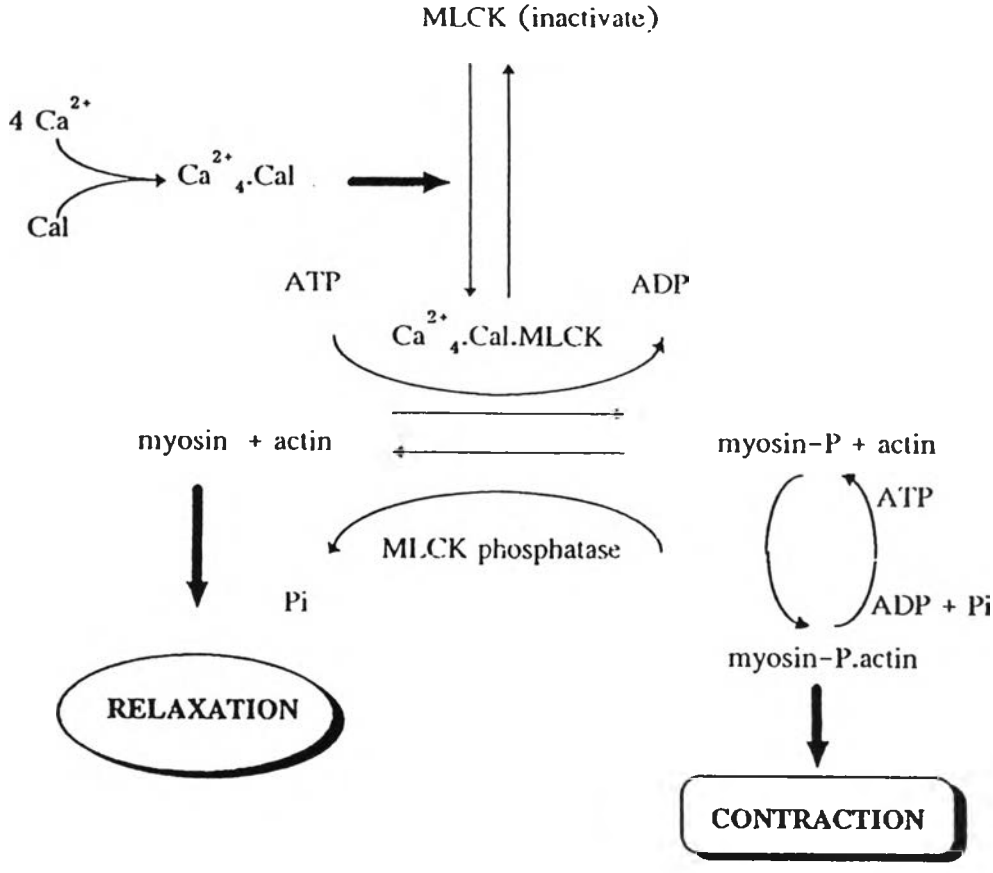
- - Metabotropic pathway จะกระตุ้น C kinase และ / หรือ tyrosin kinase ซึ่งจะยับยั้ง phosphatase มีผลเพิ่ม MLC phosphorylation และเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (Karaki et al ., 1997) (ดังแสดงในรูปที่ 10)

กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์สูงขึ้น แคลเซียมจะจับกับ calmodulin (CaM) เป็น calcium - calmodulin complex ซึ่งจะกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) ทำให้เกิด phosphorylation ของ myosin ซึ่งภาวะนี้ myosin สามารถทำปฏิกิริยากับ actin ส่งผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการหดตัว ส่วน phosphorylate myosin จะถูก dephosphorelate โดยเอนไซม์ MLCK phosphatase ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ดังนั้นปริมาณของ phosphorylated myosin จะขึ้นอยู่กับความสมดุลย์ของเอนไซม์ MLCK และ MLCK phosphatase (Berne and Levy ., 1993) (ดังแสดงในรูปที่ 11)

กลไกการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

K^+ channel opener มีกลไกการออกฤทธิ์โดยทำให้ K^+ channel ที่บริเวณ sarcolemma เปิด ทำให้เกิด K^+ efflux จากภายในเซลล์เคลื่อนที่ออกนอกเซลล์มากขึ้นตาม concentration gradient ส่งผลให้ความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มเซลล์มีค่าเป็นลบมากขึ้นเกิดภาวะ hyperpolarization จากการเปิดของ K^+ channel ซึ่งภาวะ hyperpolarization ทำให้



อธิบายคำย่อ

Ca^{2+}	=	calcium ion
Cal	=	calmodulin
MLCK	=	myosin light chain kinase
myosin-P	=	phosphorylated myosin
ATP	=	adenosine triphosphate
ADP	=	adenosine diphosphate
Pi	=	gamma phospate group

รูปที่ 11 แสดงกลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

(Berne and Levy ., 1993)

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

voltage - operate calcium channel (VOC) ปิด (Quast and Cook ., 1989) ผลที่ตามมาคือทำให้ปริมาณ Ca^{2+} ภายในเซลล์ลดลง ซึ่งส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการคลายตัว

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจะขึ้นอยู่กับปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์และความไวของ contractile element ต่อแคลเซียม นอกจากนี้การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบยังขึ้นอยู่กับปริมาณของ K^+ , Na^+ และ Cl^- ด้วย ซึ่งเซลล์กล้ามเนื้อเรียบโดยทั่วไปจะประกอบด้วย ionic channel ได้แก่ Ca^{2+} channel , K^+ channel , Na^+ channel และ Cl^- channel (Tomita and Iino .,1994) โดยเฉพาะ K^+ channel มีบทบาทสำคัญในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการคลายตัว