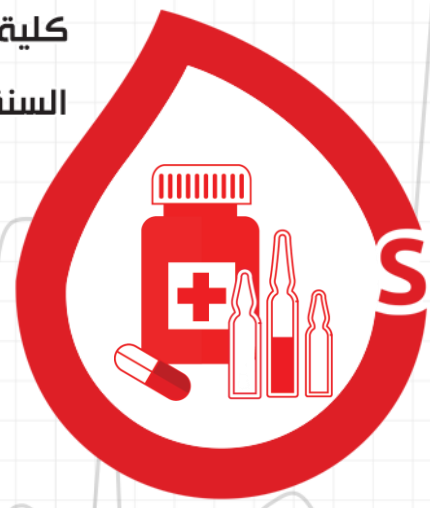


التأثيرات الدوائية 1



11/03/2020

د. سفير حبيب

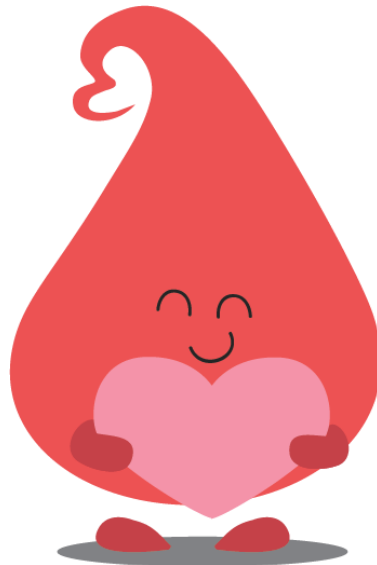
06

السلام عليكم

نعود إليكم مع محاضرة جديدة في مادة الأدوية وهذه المرة مع بداية بحث جديد هو التأثيرات الدوائية، حيث سنجد الكثير من المعلومات التي كنا قد كونّا لها خلفية سابقة * _ *

فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
2	التأثيرات الفارماكودينمائية
4	التداخلات الدوائية مع المستقبلات
7	عائلات المستقبلات الرئيسية
20	المستقبلات الاحتياطية
24	زوال حساسية المستقبلات
26	Overview



كنا قد تكلمنا في المحاضرات السابقة عن الحرائك الدوائية وتأثير العضوية على الدواء،
فنتذكر أن:
❖ الحرائك الدوائية Pharmacokinetics: هي الأفعال التي يُمارسها الجسم على الدواء (امتصاص، انتشار أو توزع، استقلاب، إخراج).
❖ التأثيرات الدوائية Pharmacodynamics: هي الأفعال التي يُمارسها الدواء على الجسم.
وستحدث في هذه المحاضرة عن التأثيرات الدوائية وتداخلها مع المستقبلات ذات الأنواع المختلفة.

التأثيرات الفارماكودينمائية Pharmacodynamics

التعريف

- ❖ هي مجمل آليات تأثير الدواء في العضوية، أي التبدلات التي يحدثها الدواء في موضع التأثير (المستقبلات Receptors النوعية وغير النوعية).
- ❖ يدرس تأثير التراكيز الدوائية على مدى أو عمق الاستجابة العلاجية.
- ❖ يشمل علم التأثيرات الدوائية دراسة:
 1. تداخل (ارتباط) الأدوية مع المستقبلات.
 2. النتائج الجزيئية لهذه التداخلات (فتح قناة شاردية، تشكيل مراسيل ثانوية..).
 3. تأثيراتها على العضوية الحية (النتائج الفارماكولوجية النهائية).
- ❖ تمتلك معظم الأدوية (وليس جميعها) تأثيراتها النافعة والضارة بتداخلها مع المستقبلات (جزيئات كبيرة مستهدفة موجودة على سطح الخلية أو داخل الخلية).
- ❖ بمعنى آخر، ترتبط الأدوية مع المستقبلات التي تتواسط أفعالها الفارماكولوجية.

ملاحظة:

- ❑ لا تظهر تأثيرات جميع الأدوية من خلال تداخلها مع المستقبلات، مثلاً تعدل مضادات الحموضة Antiacids (مثل كربونات الكالسيوم) كيميائياً الحمض المعدني المفرط مؤديةً إلى تخفيف الأعراض الناجمة عن زيادة الإفراز الحمضي المعدني.
- ❑ فهي أسس ضعيفة Weak Bases تتفاعل كيميائياً لتعدل الحمض المعدني Gastric Acid دون أن تتداخل مع أية مستقبلات.

قد تتداخل الأدوية مع:

1. الإنزيمات:

- قد تسبب زيادة أو نقصان بتأثير الإنزيم، مثل:
 - ✓ تثبيط إنزيم دايهيدروفولات ريدوكتاز Dihydrofolate Reductase بال-Trimethoprim.
 - ✓ مثبطات الكولين استيراز.
 - ✓ مثبطات المونو أمين أوكسيداز.

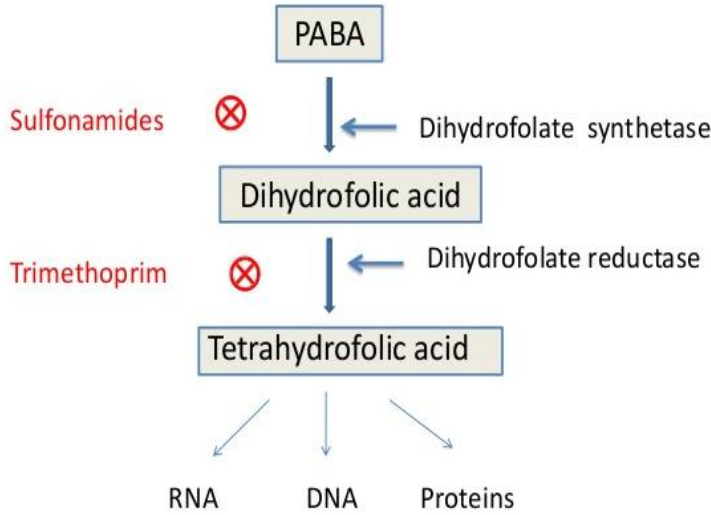
2. الحموض النووية:

- لتثبيط عملية الانتساخ الجيني transcription (حصر التناسخ) مثل ال- Dactinomysin (مضاد أورام).

3. المستقبلات الغشائية:

- مثل ال- Pilocarpine¹ الذي يرتبط مع مستقبلاته الغشائية مما يؤدي إلى تبدل نفوذية الغشاء.

توضيح إثرائي من مرجع Lippincott لآلية عمل ال-Trimethoprim:



آلية عمل ال-Trimethoprim

◀ إن الشكل الفعال للفولات هو

Tetrahydrofolic Acid المتشكل من

إرجاع ال- Dihydrofolic Acid بواسطة

إنزيم Dihydrofolate Reductase.

◀ يُثبِّط التفاعل السابق بال-

Trimethoprim مؤدياً لنقص الإنزيمات

التيمة لل- Tetrahydrofolate الضرورية

لتركيب البورين والبيريميدين والحموض

الأمينية.

◀ كما نلاحظ أن الإنزيم المرجع الجرثومي

أشد ألفة لهذا الدواء من الإنزيم الموجود

عند الثدييات، لذلك يُستخدم في معالجة أخماج السبيل البولي والإنتانات المهبلية.

¹ مقلد كولينرجي يستعمل في معالجة الزرق وجفاف الفم، سنتحدث عنه بالتفصيل في المحاضرات القادمة.

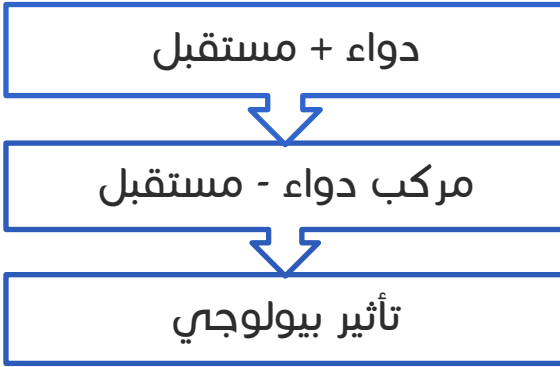
ملاحظة:

- يعتمد المبدأ الأساسي للفرماكو دينمائية الدوائية على قيام الأدوية فقط بتعديل العمليات الداخلية الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية ولا تحدث تأثيرات بذاتها.
- سنأخذ مثالاً للفهم وهو دواء **الغلولازيد** الذي يؤدي إلى زيادة إفراز الأنسولين من خلايا بيتا، والذي يعد إفرازه وظيفتها الطبيعية، فالدواء قد دفعها لزيادة الإفراز ولم يعطها وظيفة جديدة.
- مثال آخر وهو مثبطات مضخة البروتون (اميرازول، لانسوبرازول) التي تثبط المضخة الموجودة في الخلايا الجدارية للمعدة عن القيام بعملها وهو إفراز حمض كلور الماء².

بما أن معظم التأثيرات الدوائية تحدث عن طريق الارتباط بالمستقبلات، سنفصل في الحديث عنها وعن آلية الارتباط والتداخل معها...

التداخلات الدوائية مع المستقبلات

- إن مفهوم التداخل بين الأدوية والمستقبلات يشبه إلى حد كبير تشكيل المركبات (المعقدات) بين الإنزيم والركيزة أو الضد والمستضد، مما يتطلب نوعاً من التوافق بين الدواء والمستقبل لحدوث الارتباط من حيث:



- ✓ البنية الكيميائية.
- ✓ الشكل الفراغي.
- ✓ الشحنة الكهربائية.

- تمتلك هذه التداخلات العديد من الملامح العامة،
منها **النوعية** (الجين نوعي للمستقبل Specific Ligand) **والانتقائية**³.

- لا يمتلك المستقبل فقط القدرة على تمييز اللجين (دواء أو مادة داخلية المنشأ)، بل يستطيع أيضاً الاقتران أو تحويل هذا الارتباط إلى تبدلات شكلية⁴ أو تأثير كيميائي بيولوجي.
- يؤدي تشكل معقد دواء - مستقبل DRC في كل حالة إلى **استجابة بيولوجية**.
- تتناسب الاستجابة العظمى طردياً مع عدد معقدات دواء - مستقبل DRC.

² من الأرشيف

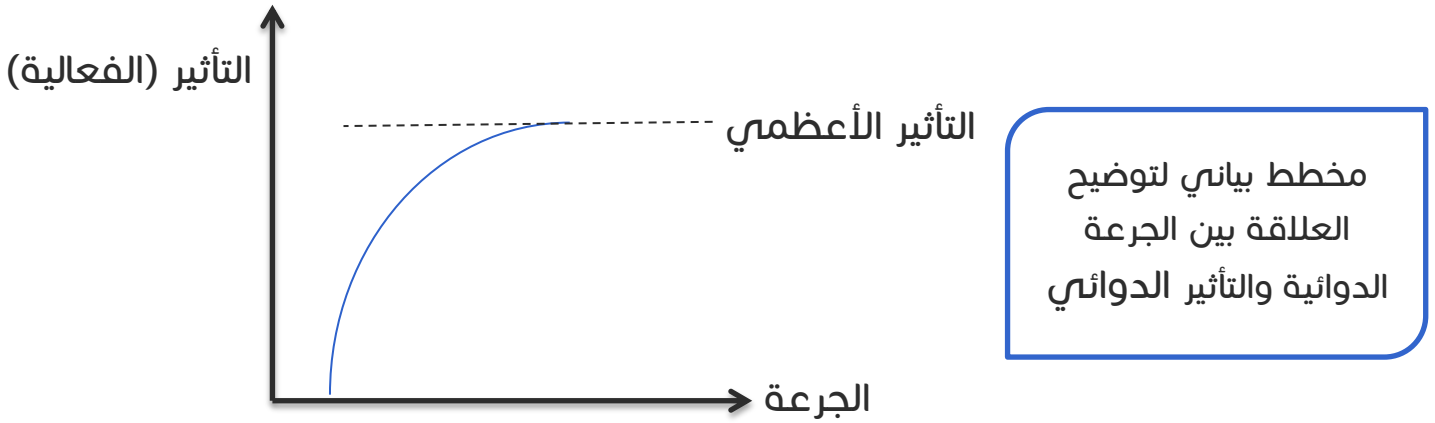
³ ورد بالاسلايدات فقط مصطلح النوعية، أما الانتقائية فهي من الأرشيف.

⁴ كالقنوات الشاردية ذات البوابات الجانبية.

ليس لجميع الأدوية تأثيرات انتقائية، فقد يكون الأثر شامل لأكثر من مستقبل بنفس الوقت.

ملاحظة عن الاستجابة الكيميائية وعلاقتها بالجرعة الدوائية:

- إن الاستجابة الكيميائية متدرجة تتعلق بالجرعة والتركيز الدوائي.
- وكلما زادت الجرعة الدوائية ازدادت الفعالية حتى الوصول إلى حد معين وهو **التأثير الأعظمي**.
- بعد التأثير الأعظمي، أي زيادة في الجرعة لن تزيد الفعالية إنما ستبدأ بإحداث تأثيرات غير مرغوبة ثم ستبدأ التأثيرات السمية بالظهور.



كيمياء المستقبلات واللجان

❖ نبدأ بتذكرة عن المستقبلات واللجان:

1. المستقبلات *Receptors*:

- ✓ جزيئات بروتينية كبيرة متخصصة مُستهدفة Specialized Target Macromolecules موجودة على سطح الخلية غالباً أو داخل الخلية.
- ✓ إما أن تكون نوعيّة لدواء واحد أو غير نوعيّة يمكنها الارتباط بعدد كبير من الجزيئات الدوائية.

2. اللجين *Ligand*:

- ✓ هو جزيء ناقل للإشارة، يرتبط بالمستقبلات وإما أن يكون:
 - ◀ **مادة داخلية المنشأ**: كالهرمونات والنواقل العصبية والوسائط الكيميائية مثل الهستامين.
 - ◀ **مادة خارجية المنشأ**: كالأدوية.

❖ إن تداخل المستقبلات مع اللجائن Ligands يتطلب تشكل روابط كيميائية:

- روابط هيدروجينية (وهي الغالبة).
- روابط كهربية.

▪ تداخلات ضعيفة تكتنف قوى فاندروالس (فاندرفالس⁵) Van der Waals.

❖ وتعد هذه الروابط مهمة في تحديد انتقائية المستقبل Selectivity، لأن قوة هذه الروابط

غير المتكافئة ترتبط عكسياً مع المسافة بين الذرات المتداخلة.

❖ يتطلب الارتباط الناجح للدواء، تلاؤماً دقيقاً بين ذرات اللجين وذرات المستقبل المتممة.

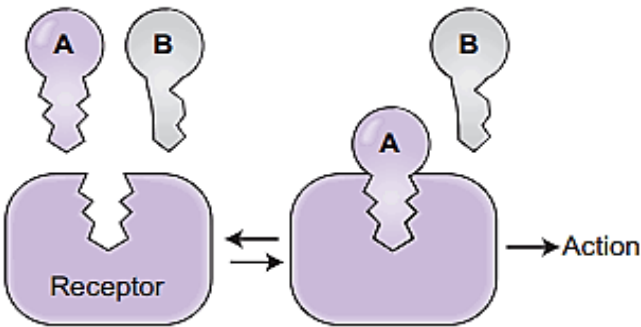
يساعد مفهوم القفل والمفتاح في فهم التداخل بين اللجين والمستقبل، حيث:

- يُشبه اللجين بالمفتاح الذي يتطلب تلاؤم دقيق مع القفل الذي يُمثل المستقبل، إذاً فتح القفل يقابل تفعيل المستقبل.
- يعرض التداخل بين اللجين ومستقبله درجة نوعية عالية، يشبه بها مفهوم القفل والمفتاح.

❖ كما ذكرنا تستطيع مقدرات الربط الكثيرة (الموجودة في خلايا وأنسجة المريض) أن تتداخل مع اللجين بناءً على:

1. شكل الدواء.
2. حجم الدواء.
3. توزع الشحنة الجزيئية للدواء.

تكون الروابط عادة عكوسة مع أهدافها عدا عدد ضئيل من الأدوية ذات الروابط التكافؤية.



المستقبل هو القفل واللجين هو المفتاح، لاحظ اللجين B شكله لا يوافق المستقبل فلا يرتبط به، أما اللجين A شكله يوافق المستقبل فيرتبط به

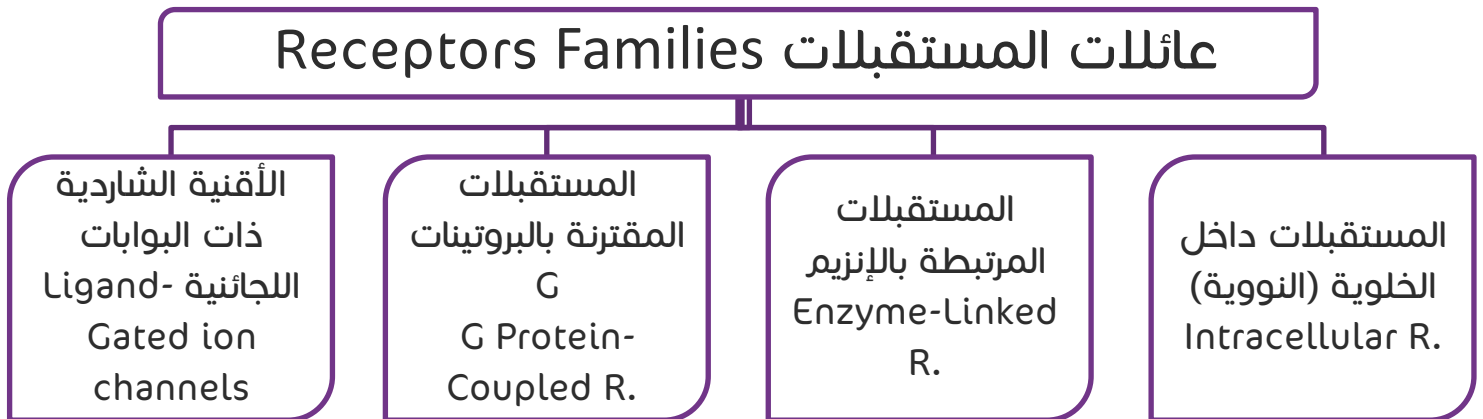
⁵ نوع من أنواع الترابط بين الجزيئات غير القطبية، تنشأ من الحركة العشوائية للإلكترونات في الجزيء، مما يؤدي إلى تكوين أقطاب كهربائية لحظية على الجزيء، كما تدعى التأثيرات المتبادلة اللحظية بين ثنائي قطب-ثنائي قطب (من الأرشيف).

بعد أن تحدثنا عن التداخلات الدوائية مع المستقبلات، سنتقل للحديث عن الأصناف الرئيسية لهذه المستقبلات...

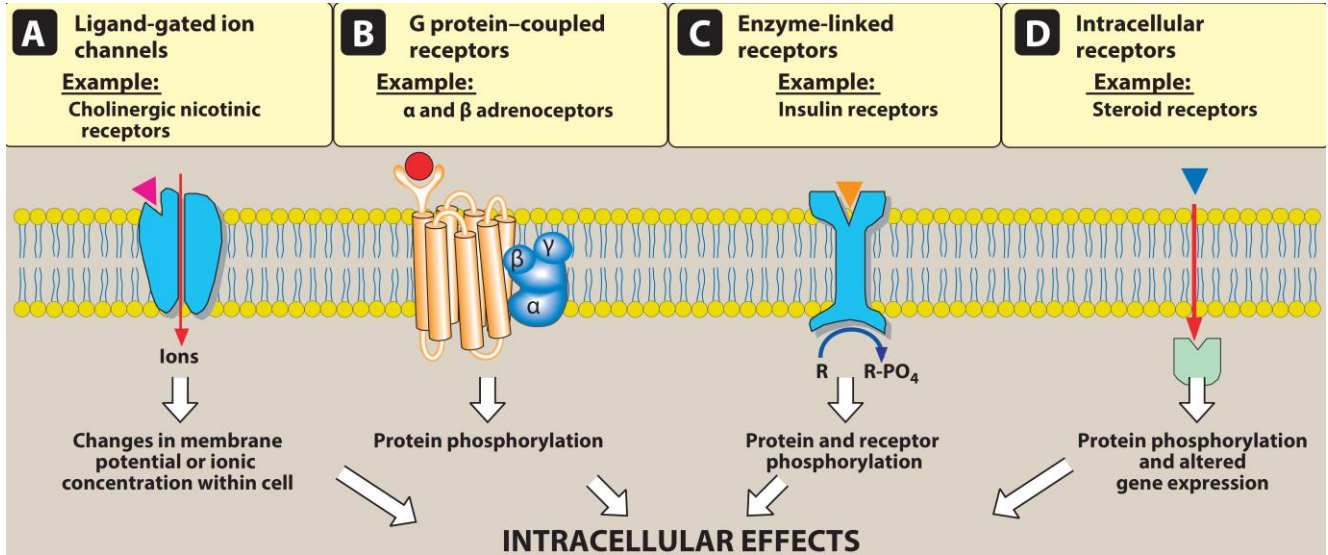
عائلات المستقبلات الرئيسية Major Receptor Families

- ❖ المستقبل - من الناحية الدوائية - هو جزئية بيولوجية يستطيع أن يرتبط بها الدواء منتجاً استجابة يمكن قياسها.
- ❖ يمكن اعتبار الإنزيمات والبروتينات البنيوية مستقبلات فارماكولوجية.
- ❖ تعد البروتينات المصدر الأغنى للمستقبلات الفارماكولوجية المسؤولة عن نقل الإشارات خارج الخلية وتحويلها إلى استجابات داخل خلوية.
- ❖ يمكن تقسيم المستقبلات إلى أربع عائلات رئيسية:
 1. الأينية الشاردية ذات البوابات اللجائية Ligand-Gated Ion Channels.
 2. المستقبلات المقترنة بالبروتين G G Protein-Coupled Receptors.
 3. المستقبلات المرتبطة بالإنزيم Enzyme-Linked Receptors.
 4. المستقبلات داخل الخلية (النوية) Intracellular Receptors.

تتداخل اللجان المحبة للماء مع المستقبلات الموجودة على سطح الخلية (العائلات 1,2,3)، بينما يمكن للجائ الكارهة للماء أن تدخل الخلايا وتتداخل مع المستقبلات داخل الخلية (العائلة 4).⁶



⁶ إضافة من مرجع Lippincott.



صورة توضح عائلات المستقبلات الرئيسية

سنشرح كل نوع من أنواع المستقبلات الرئيسية بالتفصيل، وسنبداً بالقنوات الشاردية:

القنوات الشاردية ذات البوابات اللجائية Ligand-Gated Ion Channels

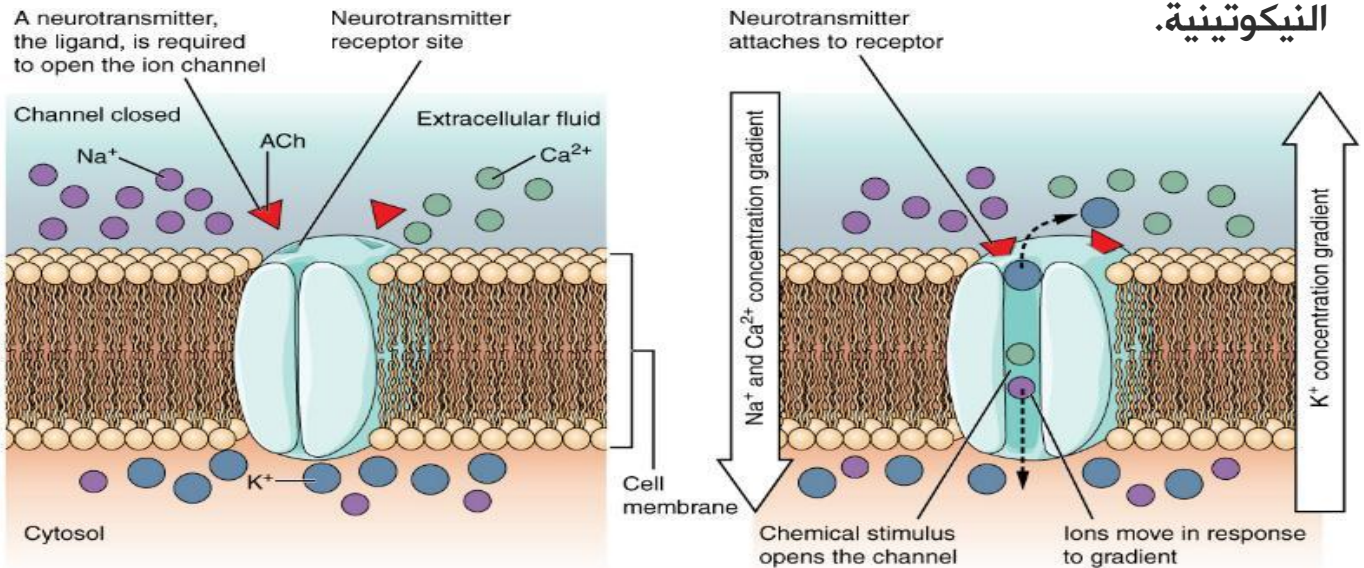
- تشكل القنوات الشاردية ذات البوابات اللجائية عائلة المستقبلات الأولى والمسؤولة عن تنظيم جريان الشوارد Ions عبر أغشية الخلية.
- مبدأ العمل:** يؤدي ارتباط اللجين مع المستقبل إلى فتح قناة شاردية، وحسب هذه القناة يمكن أن يحدث إما زوال استقطاب أو فرط استقطاب، وبالتالي ظهور التأثيرات الخلوية.
- يُنظَّم نشاط هذه القنوات بارتباط اللجين مع القناة.
- تكون استجابة هذه المستقبلات سريعة (تقدر بالميلي ثانية)، إذ تعتبر **أسرع المستقبلات من حيث بدء الاستجابة ومدة الاستجابة** وذلك لأنها ليست بحاجة إلى مراسيل ثانوية.
- تتواسط هذه العائلة عدة وظائف مختلفة مثل:
 - ✓ التقلص العضلي Muscle Contraction.
 - ✓ النقل العصبي Neurotransmission.
 - ✓ الناقلية القلبية Cardiac Conduction.
- تعد المستقبلات النيكوتينية Nicotinic R. ومستقبلات GABA مثلاً جيداً للمستقبلات ذات البوابات اللجائية والتي تتعدل وظيفتها بالعديد من الأدوية.

ملاحظة:

- يجب الإشارة إلى وجود قنوات شاردية غير مرتبطة بالبوابات اللجائية، مثل قنوات الصوديوم **ذات البوابات الفولطاجية Voltage-Gated** (أي أن تغيرات الفولطاج هي التي تؤدي إلى فتح القناة الشاردية وليس الارتباط بالمستقبل).
- تعتبر هذه القنوات مستقبلات دوائية مهمة للعديد من الأدوية، فمثلاً ترتبط المخدرات الموضعية (كالليدوكائين) بقنوات الصوديوم المبوطة بالفولطاج وتقوم بحصرها مما يؤدي إلى منع توليد كامن الفعل وانتشاره مسبباً تثبيط النقل في الألياف العصبية الموضعية.

المستقبلات النيكوتينية⁷:

- إن تنبيه المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي (اللوحة المحركة) بالأستيل كولين يؤدي إلى فتح القناة الشاردية ودخول شوارد الصوديوم وخروج شوارد البوتاسيوم وبالتالي حدوث زوال الاستقطاب Depolarization.
- يدخل مع شوارد الصوديوم شوارد الكالسيوم، مما يؤدي إلى زيادة تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية فيسبب التقلص العضلي للعضلات الهيكلية.
- وبالتالي فإن **التقلص العضلي** هو التأثير الدوائي الذي ينجم عن تنبيه المستقبلات النيكوتينية.

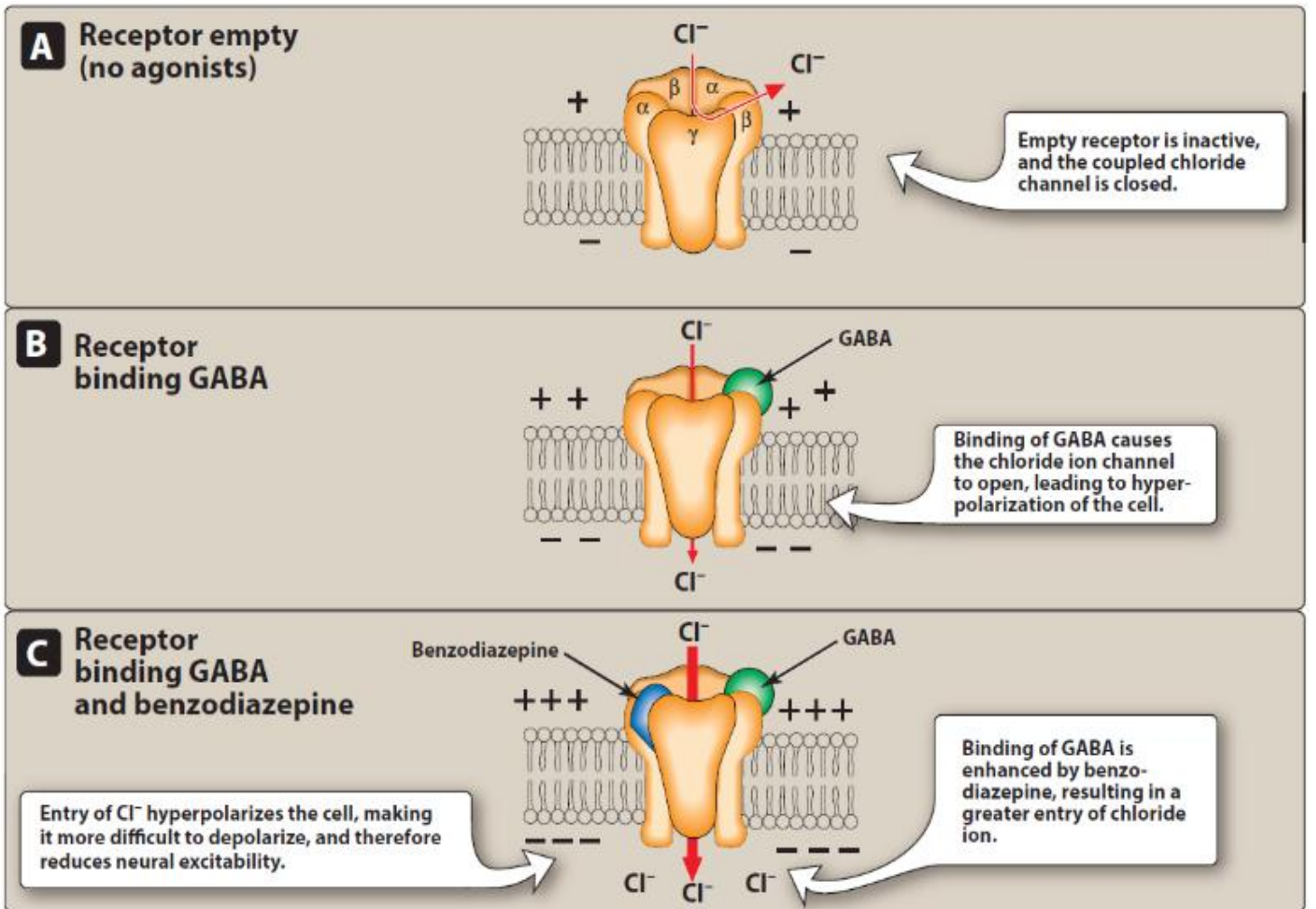


توضح الصورة آلية المستقبلات النيكوتينية:
في حالة الراحة (على اليسار)، وفي حال ارتباط ACh (على اليمين)

⁷ يوجد نوعين لمستقبلات الأستيل كولين: موسكارينية ونيكوتينية (كما سيرد في المحاضرات القادمة)، حيث توجد المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي والعقد الذاتية.

مستقبلات الـ GABA:

- إنَّ الغابا هو الناقل الرئيسي المثبط في الدماغ.
- توجد مستقبلات $GABA_A$ في الجملة العصبية المركزية CNS مقترنة بقنوات الكلور.
- إنَّ تنبيه مستقبلات $GABA_A$ **بالبنزوديازيبينات Benzodiazepines** (أدوية مهدئة) يؤدي إلى زيادة فتح قنوات الكلور وبالتالي زيادة دخول الكلوريد مما يؤدي إلى فرط استقطاب Hyperpolarization في الخلية المُستهدفة مسبباً ذلك إبطاء النقل العصبي.
- وبالتالي تستخدم مُنبهات هذه المستقبلات كمهدئات عامة ومنومات.



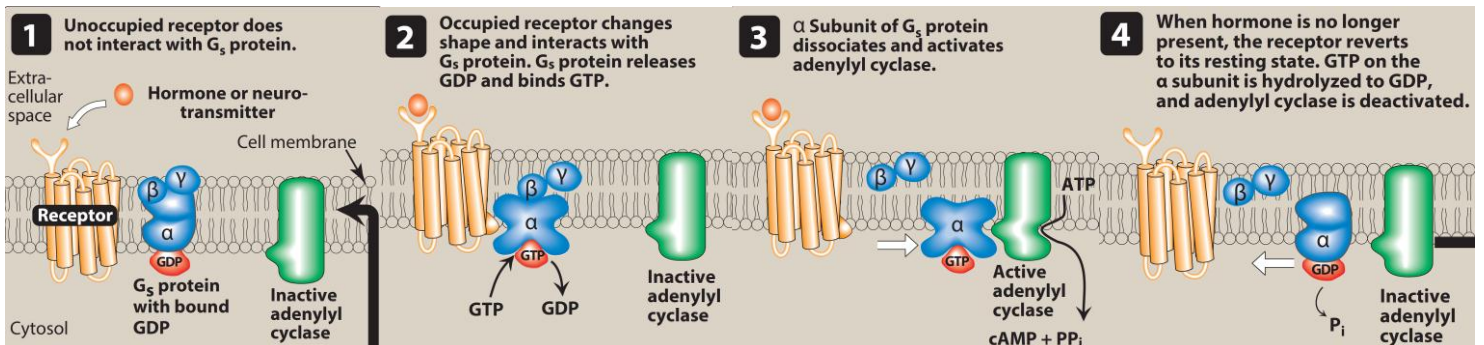
صورة ترسيمية توضح آلية عمل المستقبلات غابا في عدة حالات:
A- حالة الراحة B- الارتباط مع الغابا C- الارتباط مع الغابا والبنزوديازيبينات

المستقبلات المقترنة بالبروتين G Protein-Coupled Receptors

- تتشكل هذه المستقبلات من ببتيد مفرد يمتلك سبع نواح (نطاقات) من الفُسحات الغشائية (عابرة للغشاء)، بالإضافة إلى نهايتين:
 - ◀ نهاية على السطح الخارجي للغشاء (موقع ارتباط اللجين).
 - ◀ نهاية على السطح الداخلي للغشاء.
- ترتبط هذه المستقبلات مع البروتين G الذي يمتلك ثلاث وحدات Subunits:
 1. الوحدة α التي ترتبط مع GTP.
 2. الوحدة β .
 3. الوحدة γ .
- في حالة الراحة (عدم ارتباط اللجين) يكون البروتين G منفصلاً عن المستقبل.

آلية العمل:

- ✓ إن الارتباط الملائم للجين Ligand مع الناحية خارج الخلية من المستقبل يُفعل البروتين G، فيحل الـ GTP مكان الـ GDP على الوحدة ألفا (α).
- ✓ يحدث تفكك للبروتين G، فتتداخل كل من الوحدة α -GTP والوحدة β - γ مع المستفعلات الخلية (أنزيمات داخل خلوية، وتختلف تبعاً لنوع البروتين G).
- ✓ تقوم هذه المستفعلات Effectors بتحرير المراسيل الثانوية Second Messengers المسؤولة عن الأفعال الأخرى ضمن الخلية.
- ✓ تنبيه هذه المستقبلات يؤدي إلى استجابات تدوم عدة ثوانٍ إلى دقائق.
- ✓ أن هذا التفاعل عكوس، أي عند انفصال اللجين عن المستقبل ينفصل البروتين G عن المُستفَعلة ويتحول الـ GTP لـ GDP ويعود البروتين G منفصلاً عن المستقبل⁸.



⁸ هذه هي الحالة العامة، لكن هناك حالات خاصة يبقى فيها البروتين G فعال لمدة معينة.

تترجم هذه العائلة من المستقبلات المقترنة بالبروتين G:

- الإشارات المشتقة من الروائح Olfaction والضوء Vision.
- النقل العصبي Neurotransmission مثل النواقل العصبية:
 - ↳ Norepinephrine
 - ↳ Dopamine
 - ↳ Serotonin
 - ↳ Acetylcholine (بمستقبلاته الموسكارينية).
- ↳ حيث أن معظم مستقبلات السيروتونين والدوبامين مرتبطة بالبروتين G.

أنواع البروتين G:

- هناك ثلاثة أنواع رئيسية من البروتين G:
 - ↳ G_i ، G_s وكلاهما يؤثران على الأدينيل سيكلاز ويكون المرسل الثانوي cAMP.
 - ↳ G_q الذي يفعل الفوسفوليبياز C ومراسيله الثانوية هي $IP_3 + DAG$.
- سنحدث بشيء من التفصيل عن المراسيل الثانوية cAMP، DAG، IP_3 وعن البروتين G المسؤول عن تحرير هذه المراسيل..

المراسيل الثانوية Second Messengers

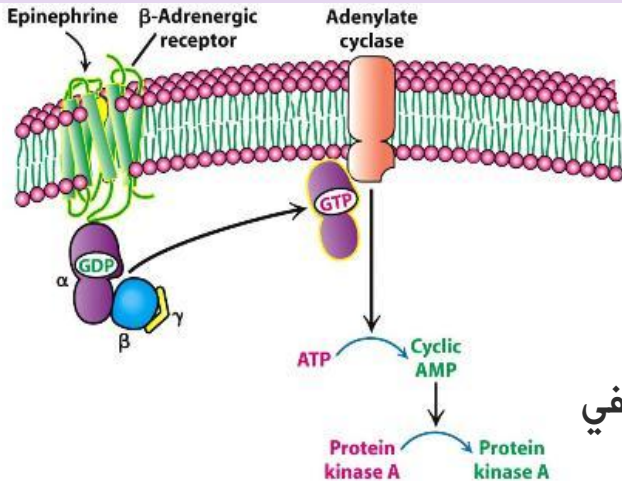
7. المرسل الثانوي cAMP:

- إن cAMP هو المرسل الثانوي الذي ينظم فسفرة البروتين.
- إنَّ السبيل الشائع الناتج عن **البروتين G المنبه (G_s)** يكون بتفعيل **الأدينيليل سيكلاز** Adenylyl Cyclase (AC) (المستفعله) بالوحيدات α -GTP، فيقوم هذا الإنزيم بتحويل الـ ATP إلى cAMP.
- يقوم cAMP ببدء عمليات الفسفرة عبر تفعيل Protein Kinase A (PKA)، ثم يليه شلال Cascade من تفاعلات الفسفرة.
- أما **البروتين G المثبط (G_i)** فيقوم **بتثييط الأدينيليل سيكلاز**.
- تُعدُّ هذه المستفعلات Effectors مسؤولة عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحر ضمن الخلية¹⁰.

⁹ سيتم شرحهم بالتفصيل في الفقرة القادمة.¹⁰ وكذلك الفوسفوليبياز C، آخر بندين من الأرشيف.

✍ إذاً يوجد لدينا نوعين من البروتين G لهما هذه الآلية (الاستجابة عن طريق AC):

1. البروتين G المنبّه (Stimulatory) G_s Protein:



شكل مبسط لآلية عمل البروتين G_s

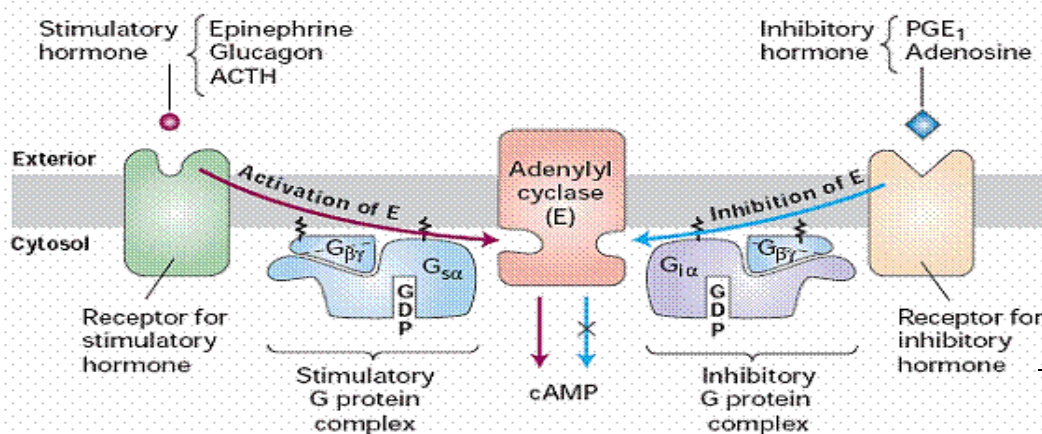
- ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين G_s والذي بدوره يُفعل المستفلة (الأدينيليل سيكلاز).
- يقوم الأدينيليل سيكلاز بتحويل الـ ATP إلى cAMP (المرسال الثانوي).
- وأخيراً يحدث زيادة في دخول الكالسيوم وزيادة في تفعيل الإنزيمات الخلوية.
- من الأمثلة المهمة على هذه المستقبلات هي:

1. المستقبلات الأدرينرجية نمط بيتا (β Adrenoreceptors).
2. مستقبلات الدوبامين 1 (D1).

2. البروتين G المثبّط (G_i Protein Inhibitory):

- ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين G_i والذي بدوره يثبّط المستفلة (الأدينيليل سيكلاز) وبالتالي يثبّط تحول الـ ATP إلى cAMP.
- مما يؤدي إلى نقص إنتاج cAMP.
- وأخيراً يحدث نقص دخول الكالسيوم ونقص فعالية الإنزيمات الخلوية.
- من الأمثلة المهمة على هذه المستقبلات هي:

1. المستقبلات الأدرينرجية ألفا 2 (α_2 Adrenoreceptors).
2. المستقبلات الموسكارينية 2 للأستيل كولين (ACh M2).
3. مستقبلات الدوبامين 2 (D2).



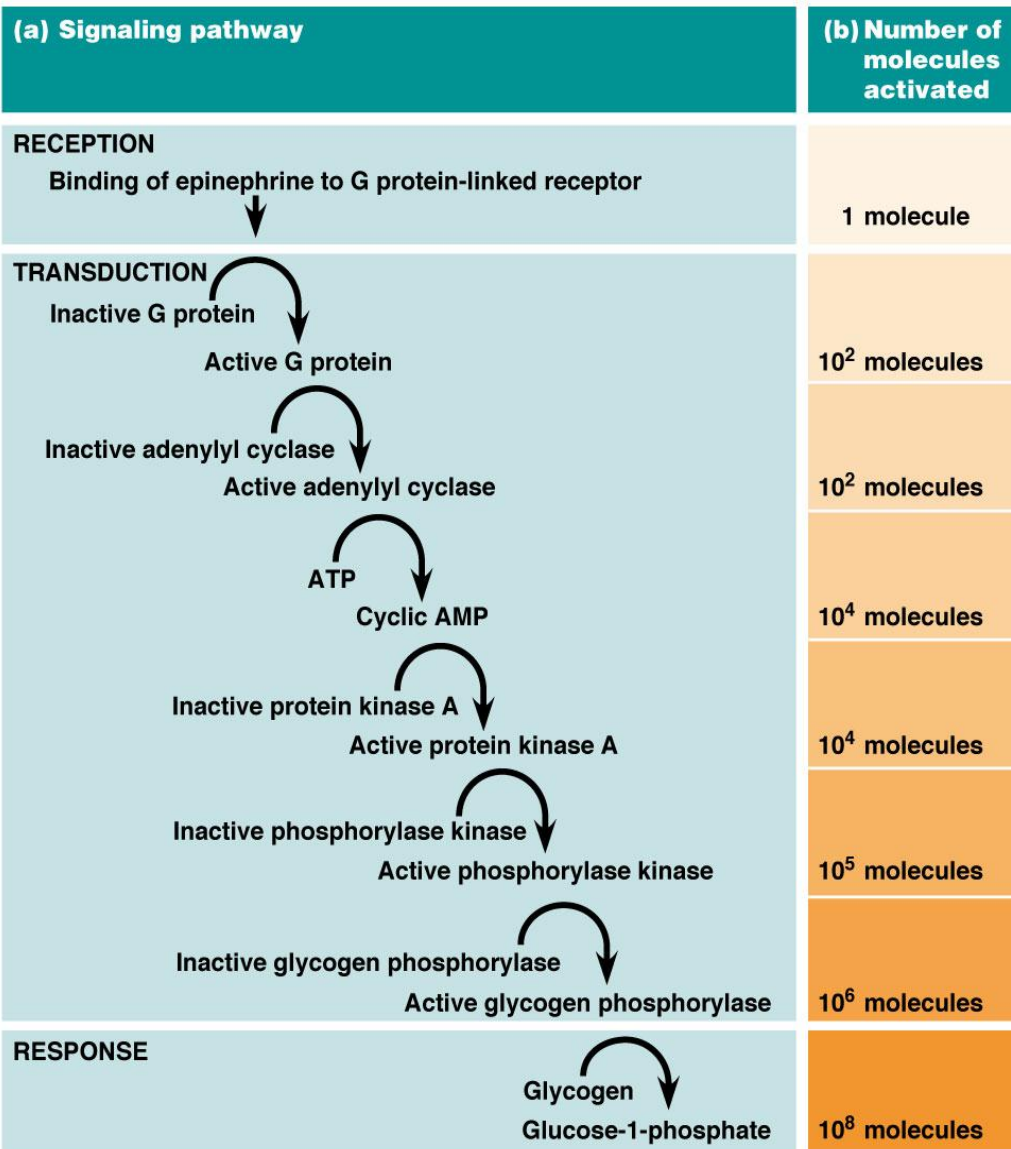
صورة توضيحية لآلية عمل البروتين G_i ولاحظ آلية عمله المعاكسة للبروتين G_s

¹¹ إضافة خارجية من الأرشيف.

مثال توضيحي عن شلال التفاعلات (تابع مع الصورة أدناه):

1. ارتباط الإيبينفرين (الأدرينالين) بالمستقبل بيتا 2 يُفَعِّل البروتين G (في الكبد).
2. البروتين G المفعَّل سيفعل إنزيم أدينيليل سيكلاز بالتالي سيتم تحويل الـ ATP إلى cAMP.
3. إن زيادة تركيز الـ cAMP ستفَعِّل البروتين كيناز A (PKA).
4. تفعيل الفسفوريلاز كيناز.
5. تفعيل الغليكوجين فوسفوريلاز والذي يعمل على تحويل الغليكوجين إلى غلوكوز-1-فوسفات وبالتالي رفع سكر الدم.

أي أن التأثير الدوائي هو **رفع سكر الدم**، ولكن قبل الوصول إليه يوجد شلال من التفاعلات الإنزيمية التي تؤدي في النهاية إلى رفع سكر الدم، فنستطيع القول بأن الأدرينالين (هرمون الشدة) هو هرمون رافع لسكر الدم ويستعمل كعلاج مساعد في حالات الهبوط الشديد في سكر الدم¹².

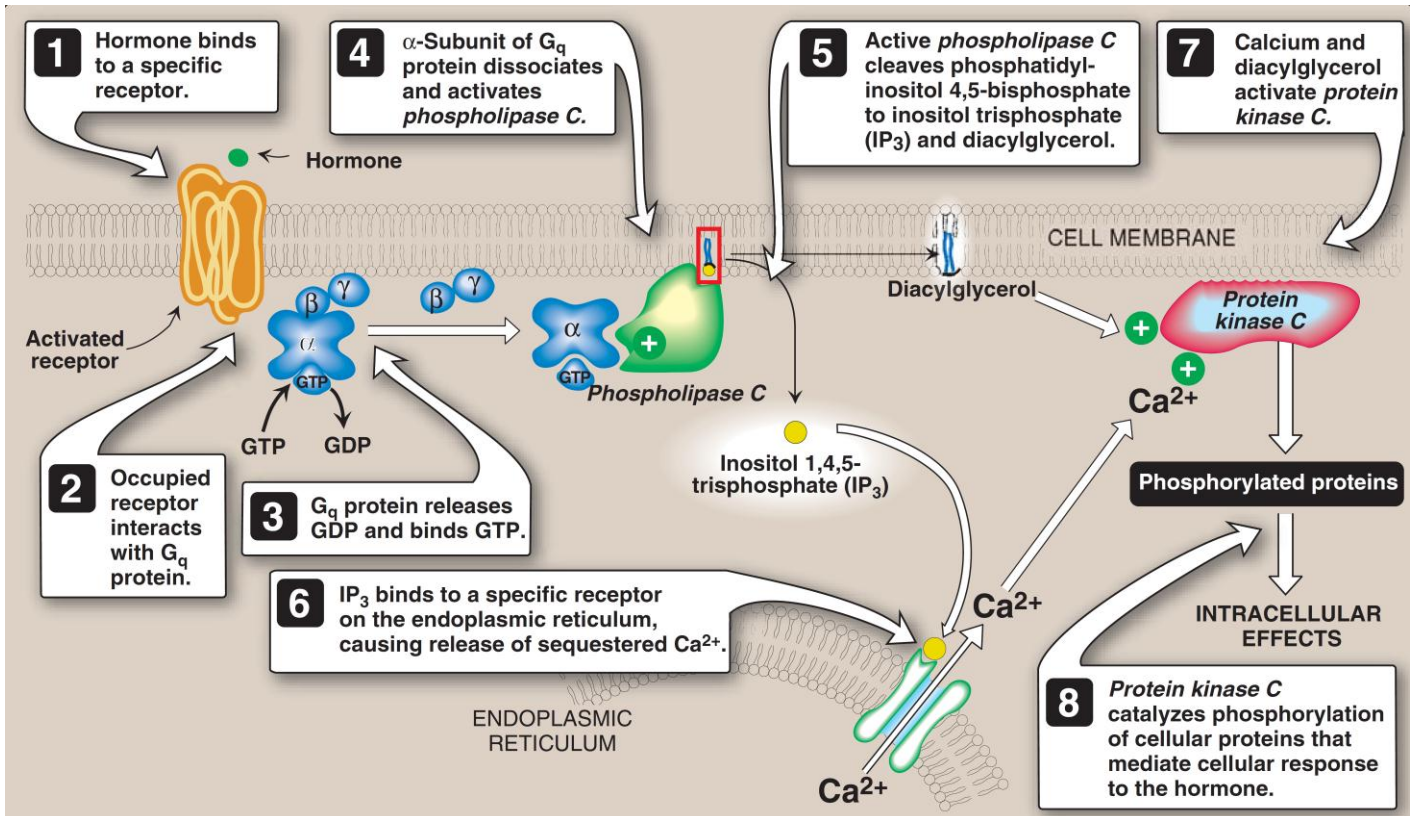


كيفية تأثير الأدرينالين على مستوى سكر الدم

¹² من الأرشيف.

2. المراسيل الثانوية IP_3 و DAG (البروتين G_q):

- ارتباط لجائن محددة مع مستقبلات محددة يؤدي إلى تفعيل البروتين G_q .
- البروتين G_q يُفَعِّلُ الفوسفوليبيز C (Phospholipase C) المسؤول عن استحداث اثنين من المراسيل الثانوية (يشقان من الفوسفوليبيد الغشائي PIP_2) وهي:
 1. إينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP_3 .
 2. ثنائي أسيل غليسيرول DAG.
- يقوم الـ IP_3 بتحرير الكالسيوم من SR والذي ينتج عن ارتفاع تركيزه وتواجده مع DAG تفعيل البروتين كيناز C (PKC) Protein Kinase C، الذي سيطلق خلال فسفرة الإنزيمات.
 - من الأمثلة المهمة على هذه المستقبلات:
 1. المستقبلات الموسكارينية $M1$ ، $M3$ للأستيل كولين (ACh $M1$, $M3$).
 2. مستقبلات الأدرينرجية ألفا 1 (α_1).
 3. مستقبلات الأنجيوتنسين 2 ومشتقات السيروتونين¹³.



توضح الصورة آلية عمل البروتين G_q بعد ارتباط اللجين بالمستقبل (اللجين في هذه الصورة يُمثل هرمون)

جدول يبين بعض الأمثلة عن المستقبلات التي تقترن مع مستفعلاتها بواسطة البروتين G:

النتيجة	المرسال الثانوي	ركيزة المستفعدة	المستفعدة	البروتين المقترن	أنواع المستقبلات
↑ دخول الكالسيوم ↑ فعالية الإنزيم	↑ cAMP	ATP	تفعيل أدينيليل سيكلاز	G _s	β, D ₁
↓ دخول الكالسيوم ↓ فعالية الإنزيم	↓ cAMP	ATP	تثبيط أدينيليل سيكلاز	G _i	α ₂ , M ₂ , D ₂
↑ البروتين كيناز Ca ²⁺ ↑	↑ IP ₃ ↑ DAG	ليبيدات غشائية PIP ₂	فوسفوليبياز C	G _q	M ₁ , M ₃ , α ₁

المستقبلات المرتبطة بالإنزيم Enzyme-linked R.

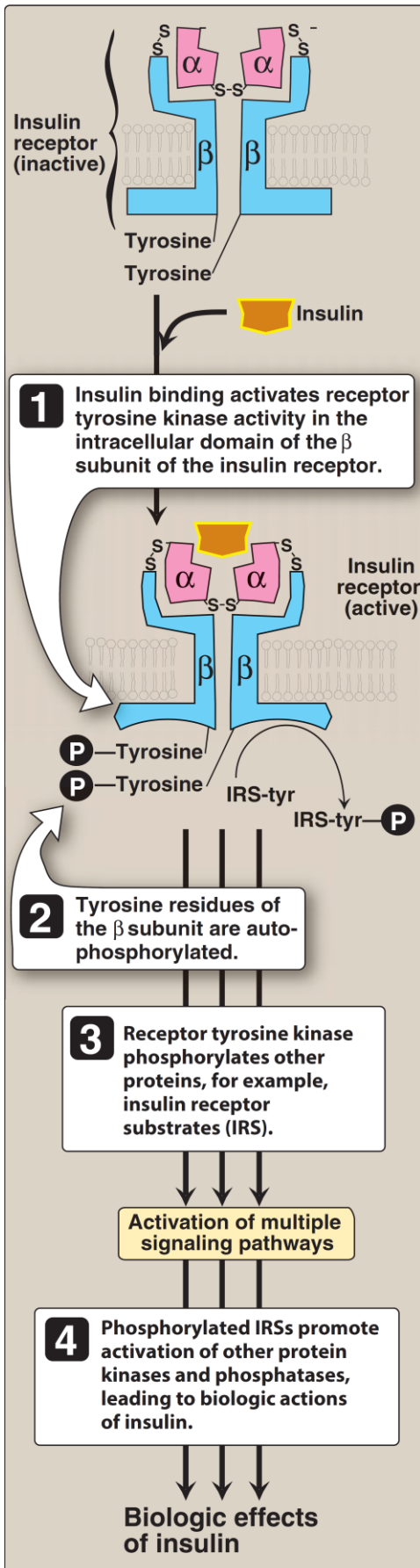
- تشكل العائلة الثالثة من المستقبلات التي تمتلك فعالية إنزيمية عسارية خلوية Cytosolic مكوّن تكاملي لوظيفتها أو بنيتها.
- حيث أنّ ارتباط اللجين مع الميدان (المجال) Domain خارج الخلوي للمستقبل يفعّل أو يثبّط النشاط الإنزيمي العساري الخلوي (الإنزيم داخل الخلوي).
- تكون مدة الاستجابة لتنبه هذه المستقبلات من دقائق إلى ساعات¹⁴.
- أكثر هذه المستقبلات شيوعاً هي تلك التي تمتلك فعالية التيروسين كيناز كجزء من بنيتها.
- إن ارتباط لجين مع اثنين من هذه المستقبلات ينشّط فعالية الكيناز، الأمر الذي يؤدي إلى فسفرة ثمالات التيروسين في البروتينات النوعية.
- ينتج عن إضافة مجموعة الفوسفات للبروتين المستهدف (فسفرته) تعديل جوهري على بنيته ثلاثية الأبعاد، وبذلك يعمل كمفتاح جزيئي.
- مثال عن هذا النوع: مستقبلات الأنسولين التي تمتلك فعالية كيناز التيروسين الذاتية¹⁵.



¹⁴ لأن تفعيل هذه المستقبلات يتضمن تعديل على التعبير الجيني الذي يأخذ وقتاً ليحدث.

¹⁵ أي فسفرة ثمالات التيروسين للمستقبل نفسه.

مستقبلات الأنسولين



✓ عندما يرتبط **هرمون الأنسولين** الببتيدي على سبيل المثال مع جزيئين من المستقبل، فإن الفعالية الداخلية للتيروزين كيناز تسبب فسفرة ذاتية لثمالات التيروزين للمستقبل نفسه.

✓ المستقبل المُفسَّر يقوم بدوره بفسفرة الجزيئات المُستهدفة (الببتيدات الركائزية لمستقبل الأنسولين) التي تُفعل بدورها إشارات خلوية مهمة مثل:

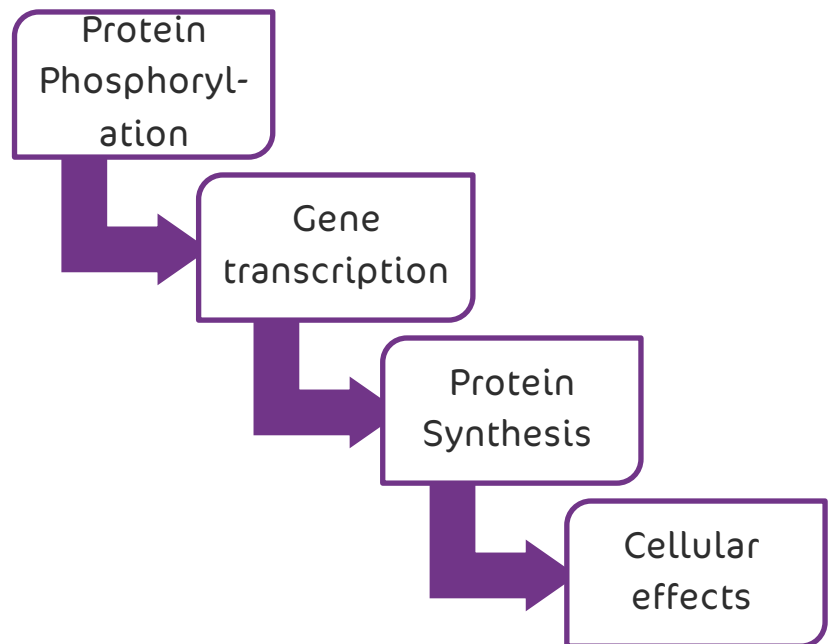
1. IP_3 .

2. جملة البروتين كيناز المُحدثة للانقسام الفتيلي

.Mitogen-Activated Protein Kinase System

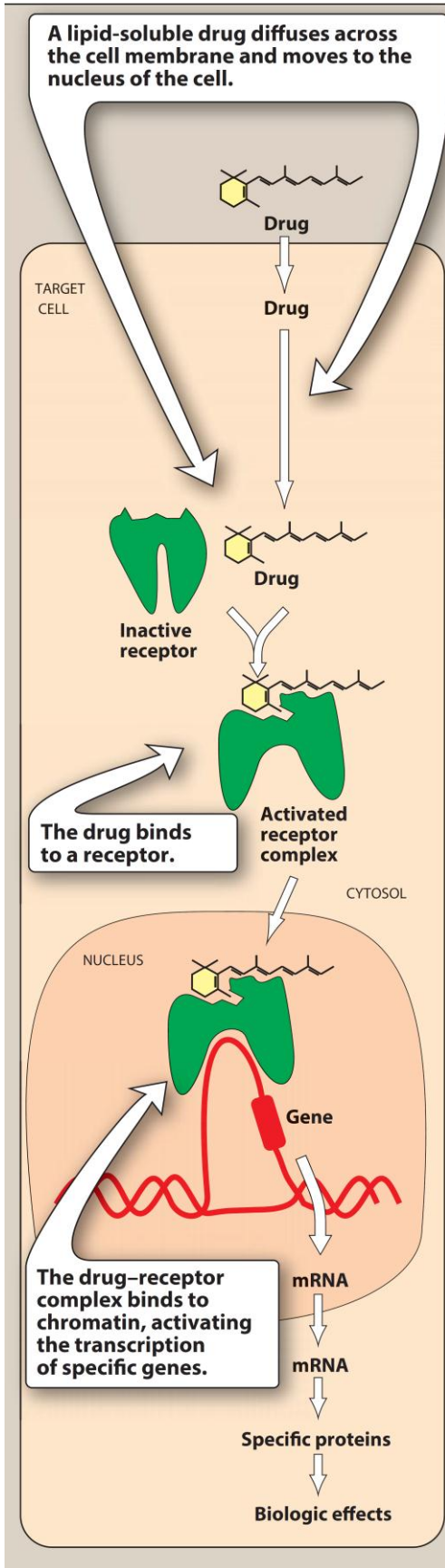
✓ ينتج عن تفعيل هذا الشلال Cascade تضاعف (**تضخيم شدة**) الإشارة الأولية¹⁶ كما يحدث على نحو شبيه بالمستقبلات المقترنة بالبروتين G.

✍ مخطط لآلية عمل هذه المستقبلات:

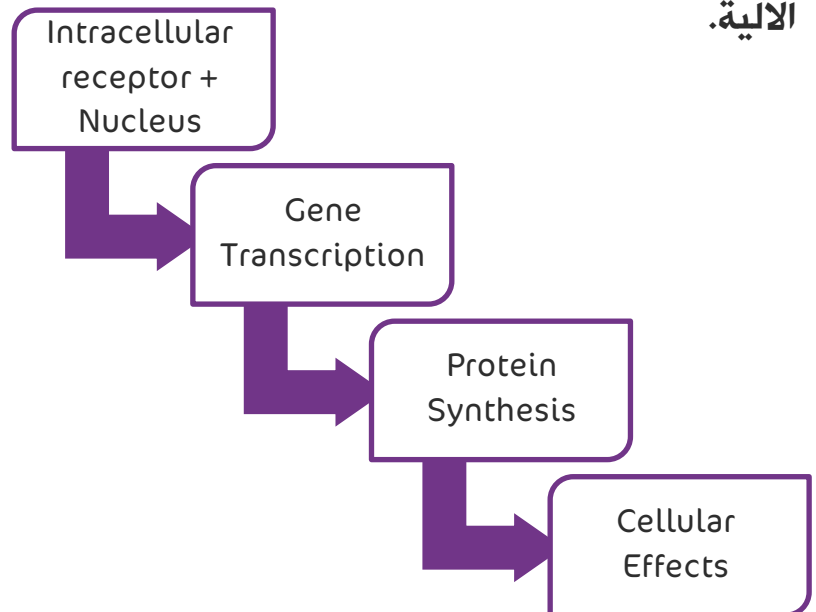


¹⁶ سنفضل في الحديث عنها لاحقاً في هذه المحاضرة.

المستقبلات داخل الخلية (النوية) (Intracellular Receptors (Nuclear)



- تختلف عائلة المستقبلات هذه عن بقية المستقبلات بأن **المستقبل يكون داخل الخلية كلياً**، لذلك يتوجب على اللجين أن ينتشر إلى داخل الخلية ليتداخل مع المستقبل.
- تفرض هذه الخاصية قيوداً على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجائن بحيث يجب أن تكون **ذوابة بالدم بشكل كاف** لكي تتمكن من عبور غشاء الخلية **المُستهدفة**.
- إن ارتباط اللجين مع مستقبله يتبع نموذجاً عاماً بحيث يتم تفعيل المستقبل نتيجة انفصال ببتيد كاجح (كاظم) صغير Small Repressor Peptide عنه¹⁷.
- يهاجر المعقد لجين-مستقبل المُفعّل إلى النواة، حيث يرتبط مع سلاسل نوعية من الدنا (مناطق مورثية خاصة)، مما ينتج عنه تعديل التعبير الجيني Gene Expression مؤدياً لتركيب البروتين الذي يُظهر الأثر الدوائي.
- تؤثر **الهرمونات الستيرويدية** على الخلايا الهدف بهذه الآلية.



¹⁷ وهو بروتين الصدمة الحرارية Heat Shock Protein (أرشيف).

- بما أن تفعيل المستقبلات داخل الخلية يؤدي إلى حدوث تعبير جيني وبالتالي تعديل في اصطناع البروتينات، فتكون الفترة الزمنية اللازمة لتفعيل هذه المستقبلات وحصول الاستجابة أطول من الآليات الأخرى الموصوفة سابقاً، فالاستجابات الخلية لا تظهر قبل مرور مدة زمنية طويلة.
- تدوم الاستجابة ساعات لأيام وأحياناً أسابيع (أطول مدة استجابة في عائلة المستقبلات).

إذاً تختلف المستقبلات داخل الخلية عن المستقبلات الأخرى بـ:

- يكون المستقبل كلياً داخل الخلية.
- أطول مدة استجابة في عائلات المتسقبلات.

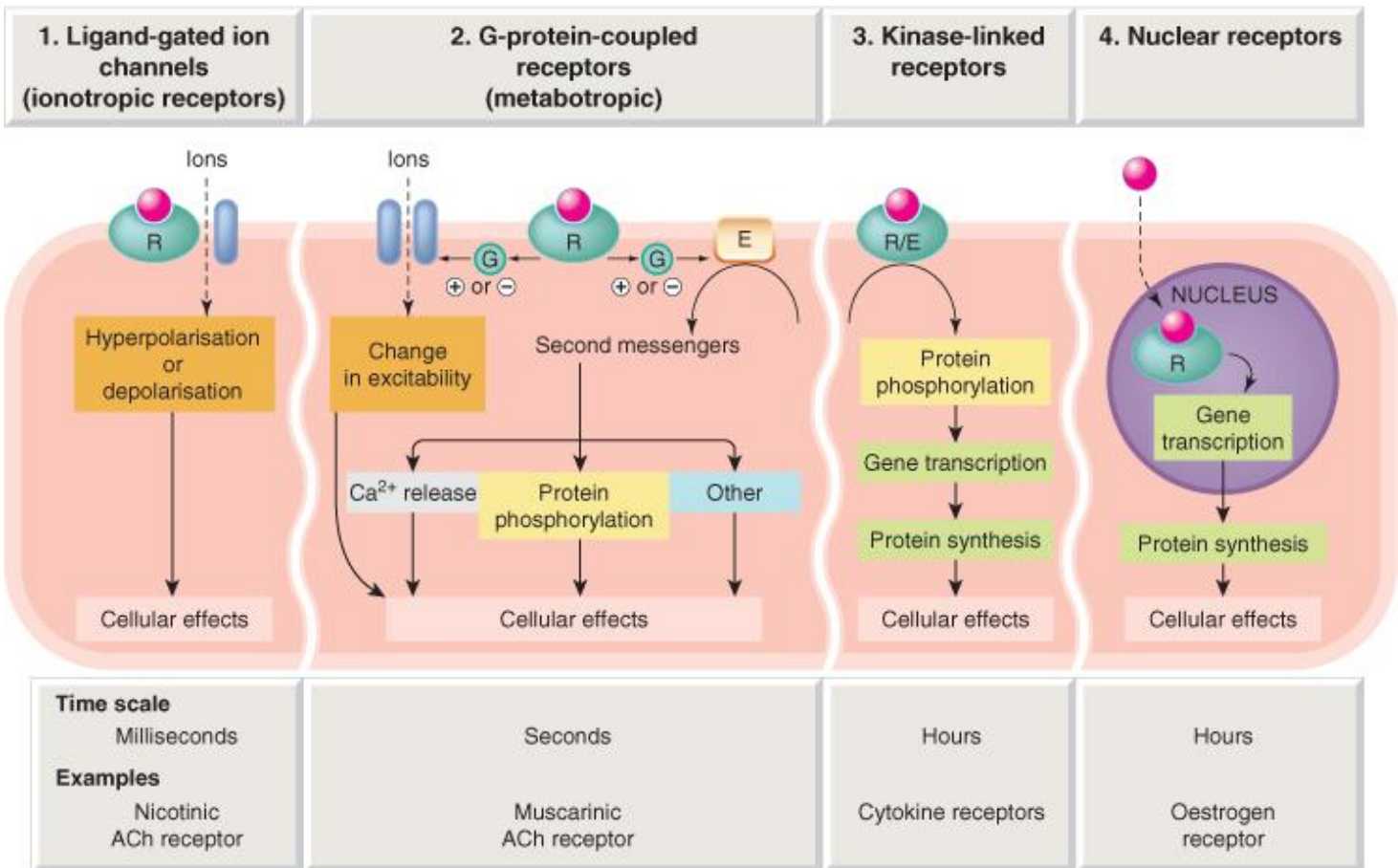
القنوات
الشاردية

ترتيب سرعة استجابة عائلات المستقبلات بدءاً بالأسرع:
المرتبطة بالإنزيم

المقترنة بالبروتين
G

داخل الخلية

تلخيص آلية تأثير عائلة المستقبلات الرئيسية:



بعد أن تحدثنا عن عائلات المستقبلات الرئيسية، ننتقل الآن إلى مفاهيم أساسيين مرتبطين بالمستقبلات وهما: المستقبلات الاحتياطية وزوال حساسية المستقبلات...

المستقبلات الاحتياطية وتضخيم الإشارة Spare Receptors & Signal Amplification

- ❖ تتميز العديد من المستقبلات (ولا سيما تلك التي تستجيب للهرمونات والنواقل العصبية والبيبتيدات) بأنها قادرة على **تضخيم الإشارة** (مضاعفة الإشارة) من حيث **المدّة والشدة**.
- ❖ تُمثّل عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G (الأكثر قدرة على تضخيم الإشارة) العديد من الاستجابات المُحتملة التي تبدأ بارتباط اللجين مع المستقبل.
- ❖ توجد ظاهرتان نوعيتان من تضخيم الإشارة لمعقد لجين - مستقبل هما:

1. مضاعفة الإشارة من حيث الشدة:

- يكون معقد لجين - مستقبل **واحد** قادر على التداخل مع العديد من البروتينات G، وبذلك يُضاعف الإشارة الأصلية عدة مرّات (ما يُفعل عادةً بروتين G واحد يصبح قادر على تفعيل عدة جزيئات من البروتين G).

2. مضاعفة الإشارة من حيث المدّة:

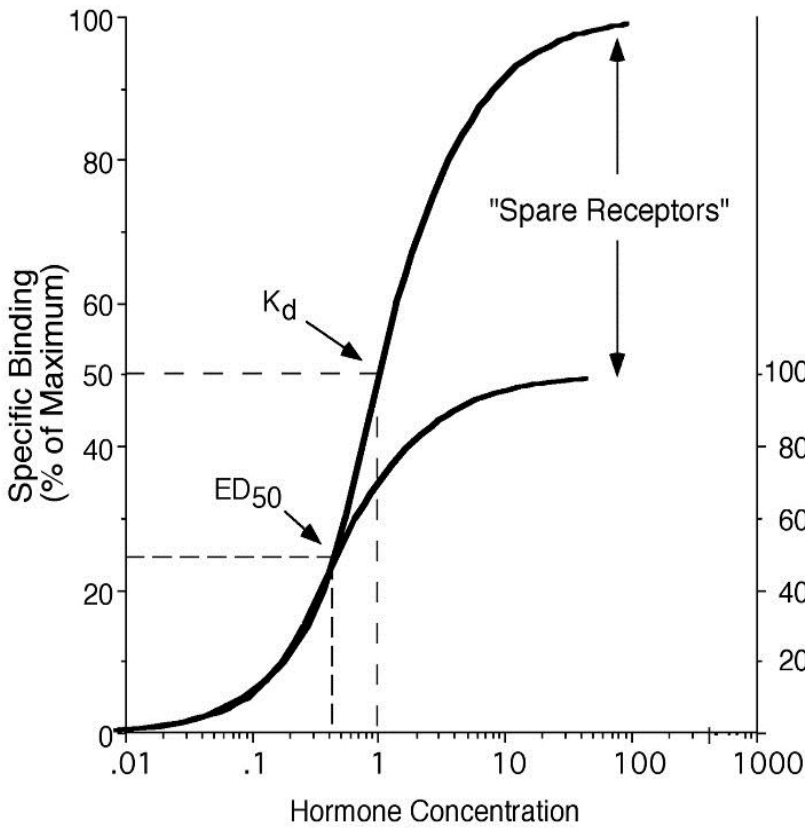
- تفعيل البروتينات G يدوم **لفترة أطول** (بكثير) من فترة ارتباط معقد لجين - مستقبل الأصلي.
- **مثال:** إن ارتباط ¹⁸Albuterol قد يدوم لبضعة ميليّات من الثانية ثم ينفك، ولكن توالي تفعيل البروتين G قد يدوم لمئات من الميلي ثانية.



¹⁸ أحد المعقدات الانتقائية لمستقبلات β_2 الأدرينرجية الذي يعمل على توسيع الشعبات.

ما هي النتيجة من مضاعفة الإشارة سواء من حيث الشدة أو المدة؟

- ◀ كما نعلم فإن شدة تأثير الدواء ترتبط بعدد معقدات دواء - مستقبل المتشكّلة.
- ◀ بالتالي كلما ازدادت هذه المعقدات، ازدادت الفعالية حتى نصل إلى مرحلة التأثير الأعظمي.
- ◀ أي للوصول إلى مرحلة التأثير الأعظمي لا بد من شغل معظم المستقبلات.
- ◀ ولكن في حال وجود تضاعف الإشارة (سواء من حيث الشدة أو المدة) فإننا لسنا بحاجة لشغل معظم المستقبلات، حيث يكفي شغل جزء من هذه المستقبلات للحصول على التأثير الأعظمي.
- ◀ في مثال الـ Albuterol يتم تطاول وتضخيم الإشارة الأولية بواسطة تداخل بين البروتينين G وأهدافه داخل الخلية، وبسبب هذا التضخيم فإن شغل جزء فقط من المستقبلات الإجمالية بلُجين نوعي قد يكفي للحصول على الاستجابة العظمى من قبل الخلية والتي تتطلب في الحالة العامة شغل كافة أو معظم المستقبلات.
- 👉 إن الأنظمة التي تمتلك مثل هذا السلوك لديها مستقبلات احتياطية ¹⁹ Spare receptors.



نلاحظ تغير عدد معقدات لجين -
مستقبل بتغير عدد المستقبلات
الاحتياطية الظاهرة

¹⁹ من الأرشيف: تسمح المستقبلات الاحتياطية للاستجابة أن تحصل تحت الشروط التي يكون فيها تركيز المعقدات قليل.

سنأخذ مثالين لتوضيح فكرة المستقبلات الاحتياطية هما: مستقبلات الأنسولين ومستقبلات بيتا في القلب:

مستقبلات الأنسولين:

- للأنسولين مستقبلات احتياطية كثيرة حيث أن 99% من مستقبلات الأنسولين احتياطية، الأمر الذي يمثل احتياطياً وظيفياً هائلاً للمعوضة ولتأمين دخول كميات مناسبة من السكر إلى الخلية، أي أن الإنسان يستخدم فقط 1% من مستقبلات الأنسولين في الحالة العادية.

توضيح من الأرشيف:

- إن مفهوم المستقبلات الاحتياطية له علاقة هامة لأجل فهم الآلية المرضية لداء السكري.
- فكما نعلم أن الآلية المرضية لداء السكري تستمر لفترة طويلة تتراوح لسنوات (5 لـ 10 سنوات) قبل بدء التظاهرات السريرية، ويعود ذلك للاحتياطي الهائل من مستقبلات الأنسولين التي تعمل على المعوضة في حال حدوث خلل ببعض المستقبلات الأخرى.
- حيث يمر داء السكري النمط الثاني بـ 3 مراحل:
 1. تتمثل المرحلة الأولى من الأمراض بـ: عدم القدرة على تحمل الغلوكوز والسكريات²⁰.
 2. والمرحلة الثانية تتمثل بـ: نقص حساسية المستقبلات تجاه الأنسولين.
 3. أما المرحلة الأخيرة تتمثل بـ: نقص كمية الأنسولين المفرزة.
- ففي بداية ظهور المرض نلاحظ أن كميات الأنسولين في البلازما ستكون طبيعية لكن كميات السكر تكون مرتفعة وذلك بسبب نقص حساسية المستقبلات تجاه الأنسولين (مقاومة المستقبلات للأنسولين).
- هذه الزيادة في كمية السكر في الدم تفعل خلايا بيتا في جزر لانغرهانس لإنتاج المزيد من الأنسولين، فنلاحظ ازدياد الأنسولين بشكل كبير لكن دون فائدة لوجود خلل في المستقبلات (نقص حساسية أو مقاومة).
- وبعد فترة من الزمن تُصاب خلايا بيتا بالتعب وتفقد قدرتها على إنتاج الأنسولين، فتنخفض مستويات الأنسولين في الدم وتظهر الأعراض السريرية الناجمة عن انخفاضه، وذلك بعد فترة تقدر بـ 5 - 10 سنوات.
- لذلك فإن الفيزيولوجيا المرضية تتطور خلال سنوات طويلة حتى تظهر أعراض المرض.

²⁰ وهي مرحلة لا عرضية (خارجي).

من الأرشيف: ملاحظات فارماكولوجية هامة حول داء السكري:

- الخط العلاجي الأول للداء السكري من النمط الثاني **في بدايته هو الميتفورمين** والذي يعمل على زيادة حساسية المستقبلات للأنسولين فيؤدي إلى نقص السكر في الدم.
- وهنا لا يهمنا فقط النتيجة التي يحدثها الدواء بل آلية الوصول إلى هذا التأثير أيضاً.
- فلدينا مثلاً دواء آخر وهو **الغلولازيد** يؤدي إلى نقص السكر لكن لا يمكن استخدامه في هذه الحالة لأن آليته هي زيادة تنبيه خلايا بيتا لإفراز الأنسولين، لكن يتم استخدامه **في المراحل المتأخرة** من السكري نمط 2 عندما تتعب خلايا بيتا البنكرياسية.
- مقاومة الخلايا للأنسولين تنتج عن زيادة النسيج الشحمي (كأحد أسبابها) لذلك نجد معظم المصابين لديهم بدانة.
- يعمل الميتفورمين على إنقاص الوزن والنسيج الشحمي ومستويات الشحوم في الدم من خلال عمله على عدة مستويات.

مستقبلات بيتا في القلب:

- بعكس الأنسولين، لا يوجد لمستقبلات بيتا في القلب احتياطي كبير حيث أن **5 - 10% من المستقبلات بيتا الأدرينرجية احتياطية في قلب الإنسان.**
- يوجد احتياطي وظيفي قليل في حال قصور القلب حيث يجب أن تشغل معظم المستقبلات للحصول على تقلص أعظمي.
- عند حصول احتشاء في جزء من عضلة القلب فإننا نخسر هذا الجزء العضلي ولا نستطيع الاستفادة منه بعملية التقلص.



بمعنى آخر، لكي يتقلص القلب بشكل كافي لا بد من أن **تشغل جميع المستقبلات** الموجودة (وكذلك الأمر في حال استخدام الأدوية المنبهة للقلب كالأدرينالين فلا بد لها أن تشغل جميع المستقبلات الموجودة في القلب للوصول لتقلص أعظمي للقلب) حتى لا يحصل هناك كسر معاوضة وبالتالي قصور قلب²¹.

²¹ من الأرشيف، لكن الاستخدام المطول لجميع المستقبلات يساعد على تطور قصور قلب فيما بعد نتيجة تعبها وتلفها (وهذا ما سيتوضح في الفقرة التالية).

زوال حساسية المستقبلات

Desensitization of Receptors

- وهي عملية تقوم بها الخلية لحماية نفسها من التأثيرات السلبية لاستمرار التنبيه.
- فقد يؤدي الإغناء **المكرر** أو المستمر للمقلد Agonist أو المعاكس Antagonist إلى **تبدلات في استجابة المستقبل**، يتم التعبير عنها بثلاثة طرق هي:
 1. نقصان حساسية المستقبلات للمنبه.
 2. التنظيم الأدنى للمستقبلات.
 3. وجود فترة عصيان تنعدم فيها استجابة المستقبل.

1. نقص حساسية المستقبلات (تسرع المقاومة):

• **مثال للتوضيح:**

- ◀ عند تنبيه المستقبلات النيكوتينية يزداد تحرر الكالسيوم ضمن الخلية فيرتفع تركيزه داخل الخلية مؤدياً إلى تقلص عضلي.
- ◀ ولكن التراكيز العالية من الكالسيوم الحر تسبب البدء بحوادث موت الخلية Apoptosis.
- ◀ فتقوم الخلية - كفعل دفاعي للوقاية من الضرر المحتمل عليها - بإنقاص حساسية المستقبل للمنبه الموجود عليها **تدرجياً** للحماية من آثار التنبيه المفرط.

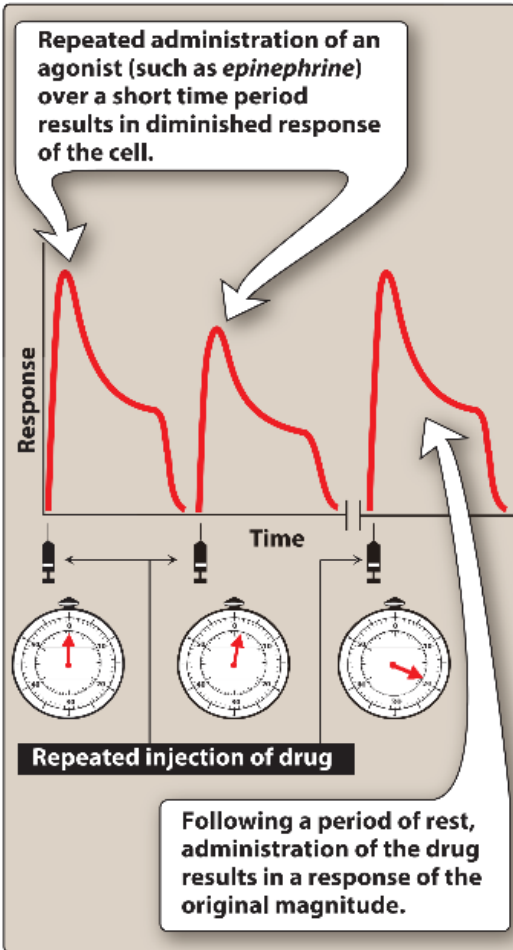
• حيث تنجم هذه الظاهرة عن **نقص حساسية المستقبلات**

أو بكلمة أخرى **تسرع المقاومة** (زوال حساسية المستقبل

تجاه الفعل الدوائي نتيجة الإغناء المتكرر لهذا الدواء).

- إن التناقص التدريجي في التأثير الدوائي يذكّرنا بظاهرة **التحمل الدوائي** (الحاجة إلى زيادة الجرعة من أجل الحصول على نفس التأثير الدوائي السابق).

- **مثال:** في البداية نعطي 10 ملغ مورفين لتسكين الألم ولكن مع الوقت تفقد هذه الجرعة فعاليتها ونحتاج لزيادتها من أجل الحصول على التأثير الدوائي المطلوب.



2. التنظيم الأدنى للمستقبلات:

- كما تحدث الأنماط الأخرى من زوال الحساسية عندما تخضع المستقبلات **للتنظيم الأدنى** **Down-Regulation**، أي زوال أو نقص عدد المستقبلات الذي ينتج عنه فقدان حساسية الخلية للـجين أو المقلد.
- ففي بعض الحالات ينتج عن ارتباط المقلد Agonist بالمستقبل **تبدلات جزيئية مورفولوجية** في بنية المستقبلات المرتبطة بالغشاء، كما في المستقبلات الخاضعة للانتقام الخلوي Endocytosis، وتُحتجَز من أي تداخل آخر مع المقلد.
- فلا يستطيع الدواء الجديد التعرف على المستقبل خلالها لأن التعرف يتطلب التلاؤم الدقيق الذي تغيرت شروطه بسبب التبدلات الجزيئية فأصبح هذا المستقبل خارج عن الخدمة، وهذه التبدلات قد تكون:
 1. **مؤقتة**: يُعاد تدوير هذا المستقبل إلى سطح الخلية (أو يستعيد حساسيته).
 2. **دائمة**: يخضع لعملية التقويض (الأمر الذي يؤدي إلى نقص العدد الإجمالي للمستقبلات المتوفرة).

إن تعرض المستقبل لمعكس ما بشكل متكرر ممكن أن ينتج عنه زيادة عدد هذه المستقبلات أو ما يُسمى بالتنظيم الأعلى Up-Regulation، بحيث يمكنها ان تجعل الخلية أكثر حساسية للمقلد وأو أكثر مقاومة للمعكس²².

3. وجود فترة عصيان:

- بعض المستقبلات (لا سيما القنوات ذات البوابات الفولطاجية) تتطلب زمن محدد لتعاود العمل، أي **فترة راحة Rest Period** تلي التنبيه الأول قبل أن يتم التنبيه الثاني.
- حيث يكون المستقبل خلال طور الشفاء Recovery Period (طور العصيان) **معنداً** على الاستجابة (لا يستجيب للمنبه مهما كانت شدته) كما في فترة الاسترخاء في الدورة القلبية.

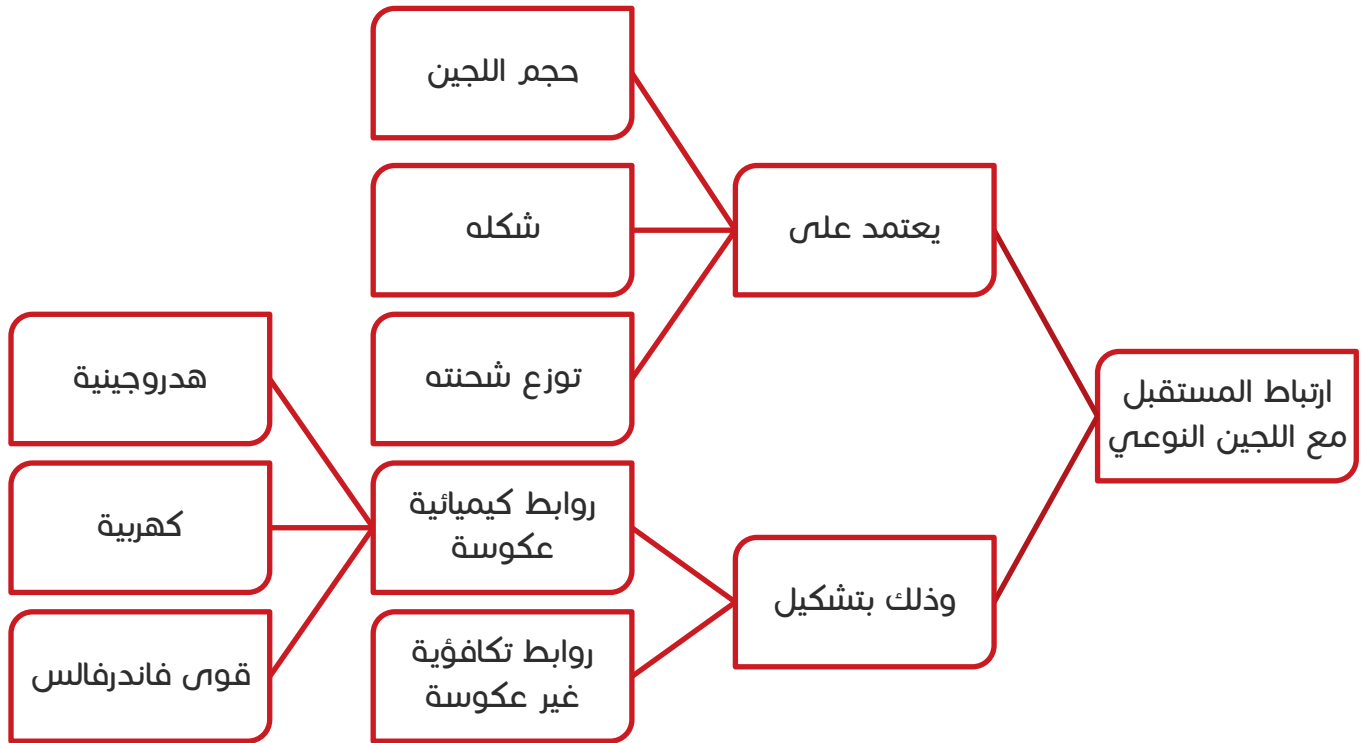
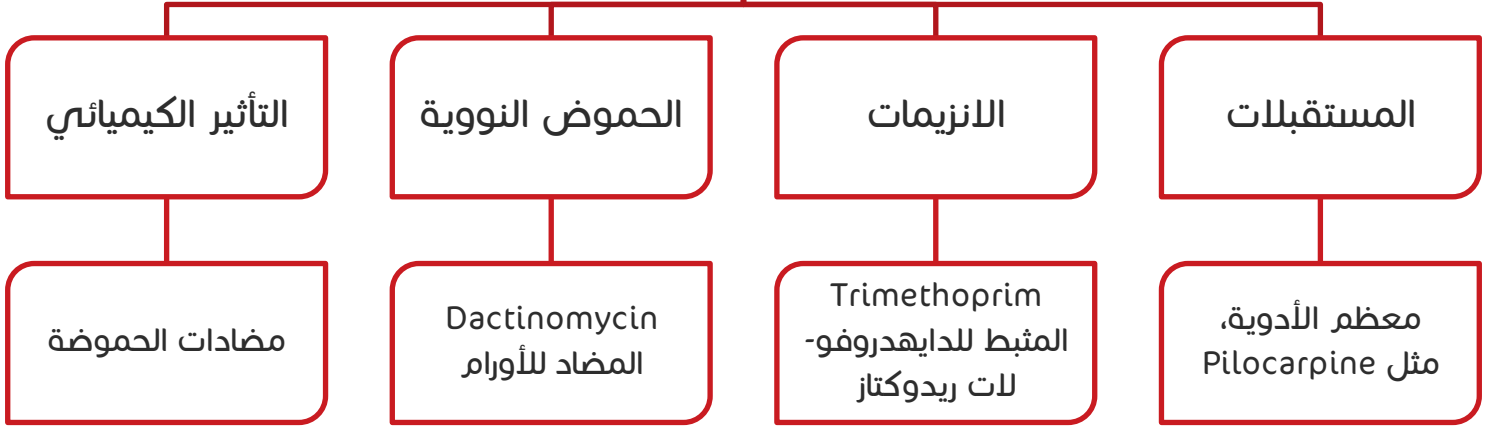


فيديو كابلان يوضح المستقبلات وعائلاتها

²² إضافة من مرجع لبيبيكوت.

Overview ^ _ ^

آليات تأثير الأدوية على العضوية (التداخل مع)



عائلات المستقبلات

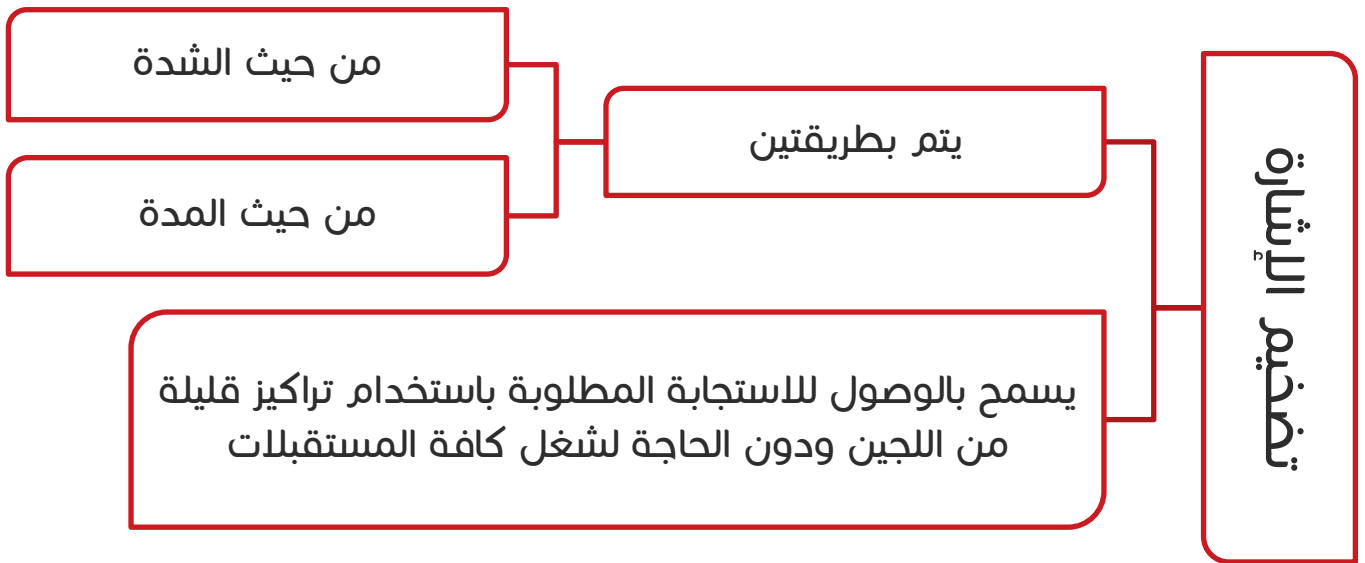


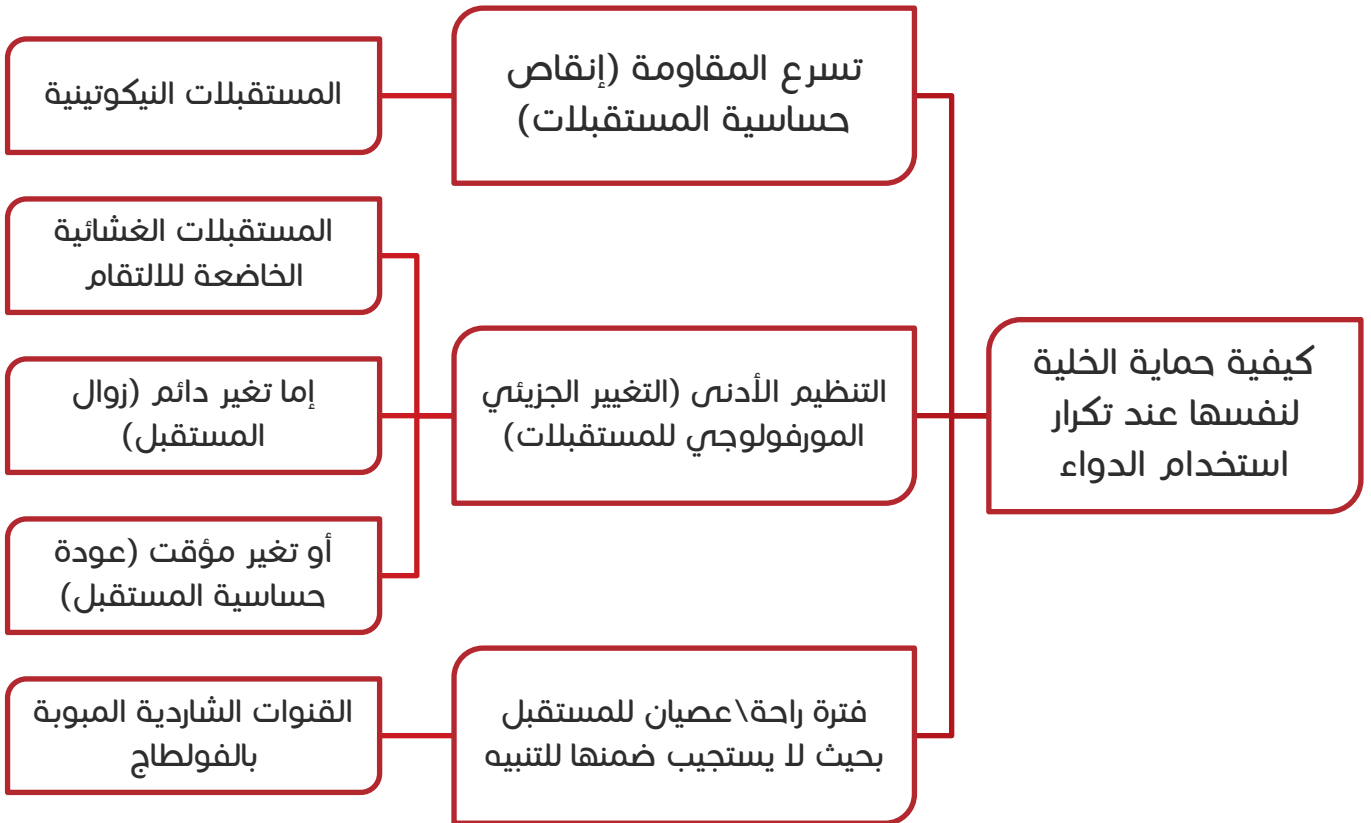
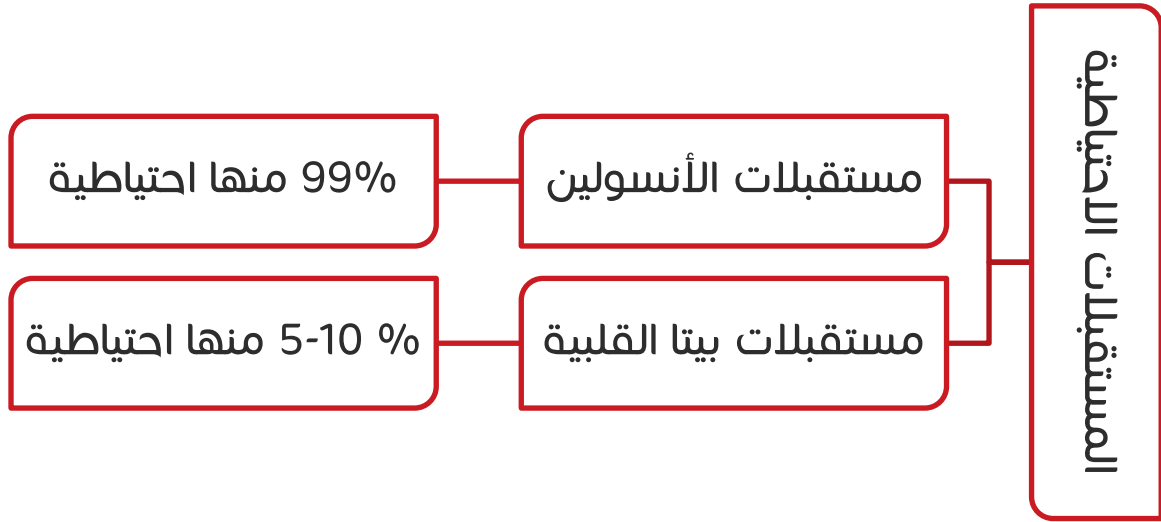
ترتيب سرعة بدء استجابة المستقبلات بدءاً بالأسرع:



جدول يبين بعض الأمثلة عن المستقبلات التي تقترن مع مستفعلاتها بواسطة البروتين G:

النتيجة	المرسال الثانوي	ركيزة المستفعدة	المستفعدة	البروتين المقترن	أنواع المستقبلات
↑ دخول الكالسيوم ↑ فعالية الإنزيم	↑ cAMP	ATP	تفعيل أدينيليل سيكلاز	G _s	β, D ₁
↓ دخول الكالسيوم ↓ فعالية الإنزيم	↓ cAMP	ATP	تثبيط أدينيليل سيكلاز	G _i	α ₂ , M ₂ , D ₂
↑ البروتين كيناز Ca ²⁺ ↑	↑ IP ₃ ↑ DAG	ليبيدات غشائية PIP ₂	فوسفوليبياز C	G _q	M ₁ , M ₃ , α ₁





إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا
مع تمنياتنا بالنجاح والتوفيق...