

Compétition



Instructions

- 1 Question
- 1 Minute to answer
- The first 5 students who finish first are the winners



رتب طرق إعطاء الدواء التالية من الأسرع للأبطأ في توصيلها للأدوية إلى الدم

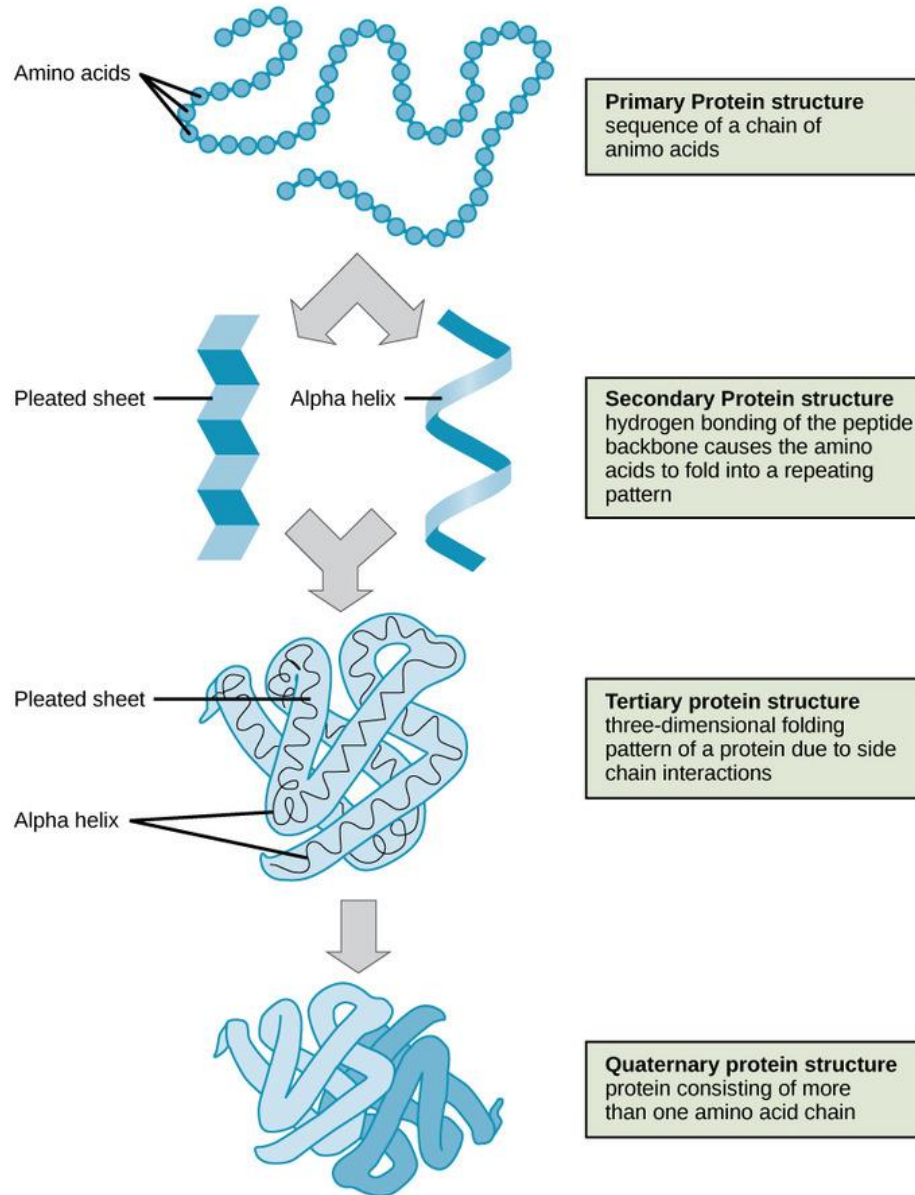
1. باراسيتامول حبة مضغوطة
2. باراسيتامول شراب
3. نيتروجليسرين حبة تحت اللسان
4. ديكلوفيناك IV
5. إنسولين SC سريع التأثير
6. أوندانوسيترون IM

تفاعلات الدواء- المستقبل Drug-Receptor Interactions

- حتى تحقق معظم الأدوية تأثيراتها المرغوبة (العلاجية) يجب أن تتفاعل بشكل انتقائي مع الجزيئات الهدف التي تلعب أدواراً هامة في الوظائف الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية.
- في بعض الحالات، تحدّد انتقائية ارتباط الدواء بالمستقبل التأثيرات غير المرغوبة (الجانبية adverse) أيضاً للدواء.
- الأدوية **Drugs** هي عبارة عن جزيئات تتفاعل مع مكونات جزيئية معينة (Specific Molecular Components) في الكائن مودية إلى ظهور تغيرات فيزيولوجية وكيميائية حيوية ضمن هذا الكائن.
- المستقبلات الدوائية **Drug Receptors** هي عبارة عن جزيئات كبيرة Macromolecules قادرة على تمييز الأدوية بانتقائية عالية وتتوسط بتفاعلها معها حدوث الإستجابة الحيوية (التغيرات الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية) التي يعطيها الدواء.

تفاعلات الدواء- المستقبل

Drug-Receptor Interactions



➤ يكمن السبب الأساسي لارتباط أحد الأدوية مع مستقبل معين دون غيره في الخصائص الكيميائية والبنوية لكلا الجزيئين.

➤ إن العديد من المستقبلات الدوائية هي عبارة عن مستقبلات بروتينية وكما هو معروف فإن بنية البروتين تتألف من 4 مستويات أساسية:

I. **البنية الأولية:** هي تتالي حموضه الأمينية في مستوي وحيد البعد.

II. **البنية الثانوية:** يمكن أن تكون بأحد تشكيلين أساسيين هما الحلزون ألفا (α -Helix) والصفحة بيتا (β -sheet).

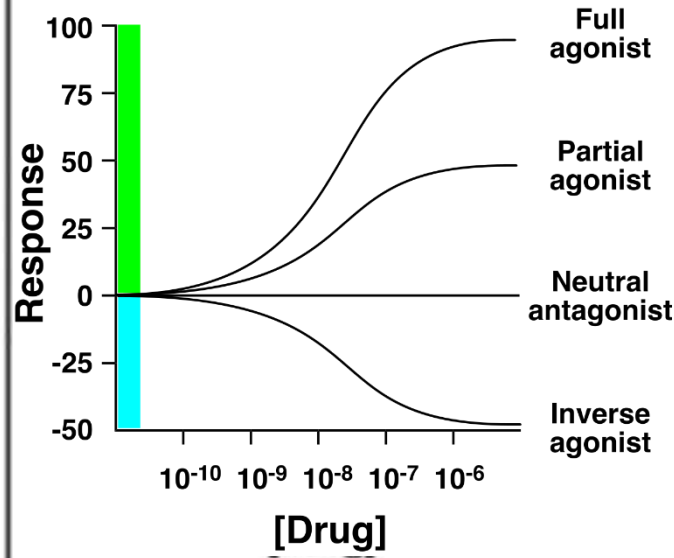
III. **البنية الثالثية:** هي التشكيل الفراغي ثلاثي الأبعاد للسلسلة الببتيدية وهنا يلعب الشكل الفراغي للحموض الأمينية وخواصها الفيزيوكيميائية دوراً كبيراً في تحديد هذه البنية.

IV. **البنية الرابعة:** تمثل طريقة التفاف البروتين الناتجة عن الشكل الفراغي للسلاسل الببتيدية المكونة له. والبنية الرابعة الصحيحة للبروتين هي التي تضمن قيام البروتين بوظيفته بشكل صحيح.

تفاعلات الدواء- المستقبل Drug-Receptor Interactions

- تتمتع العديد من المستقبلات الدوائية بحالتين فراغيتين تكونان في حالة توازن هما الحالة الفعالة Active State والحالة غير الفعالة Inactive State. وتُبدى العديد من الأدوية تأثيرها من خلال التأثير على احتمال وجود المستقبل في إحدى هاتين الحالتين. وغالباً ما تعتمد الخصائص الدوائية للأدوية على تأثيراتها على حالة المستقبل.
- الشاد Agonist: هو الجزيء الذي يرتبط بالمستقبل ويقوم بتنشيط شكله الفراغي (الشكل الفعال غالباً). وقد يكون الشاد ربيطة داخلية Endogenous Ligand أو دواء.

أنواع الشادات Classes of agonists



➤ الشاد الكامل Full Agonist: هو الجزيء الذي يفعل المستقبل بفعالية عظمى.

➤ الشاد الجزئي Partial Agonist: هو الجزيء الذي يرتبط بالموقع الفعال

للمستقبل لكنه يحقق فعالية جزئية (أكبر من الصفر وأقل من الفعالية العظمى

للشاد) حتى عند الارتباط بجميع المستقبلات. وبما أن الشاد الجزئي يرتبط بنفس

الموقع الفعال للشاد الكامل فهو يقلل من استجابته العظمى. وفي هذا السياق يمكن

تشبيهه بالحاصر التنافسي ولذلك يُطلق عليه أحياناً الحاصر الجزئي Partial

Antagonist.

➤ الشاد العكسي Inverse Agonist: هو الجزيء الذي يثبط الفعالية الذاتية البنيوية (Constitutive Intrinsic Activity)

للمستقبل الحر غير المرتبط. حيث يميل هذا النمط من المستقبلات إلى البقاء في شكلها الفعال حتى عند عدم وجود ربيطة

داخلية المنشأ (Endogenous) أو إعطاء شاد خارجي المنشأ (Exogenous). وعلى الرغم من أن الشادات العكسية

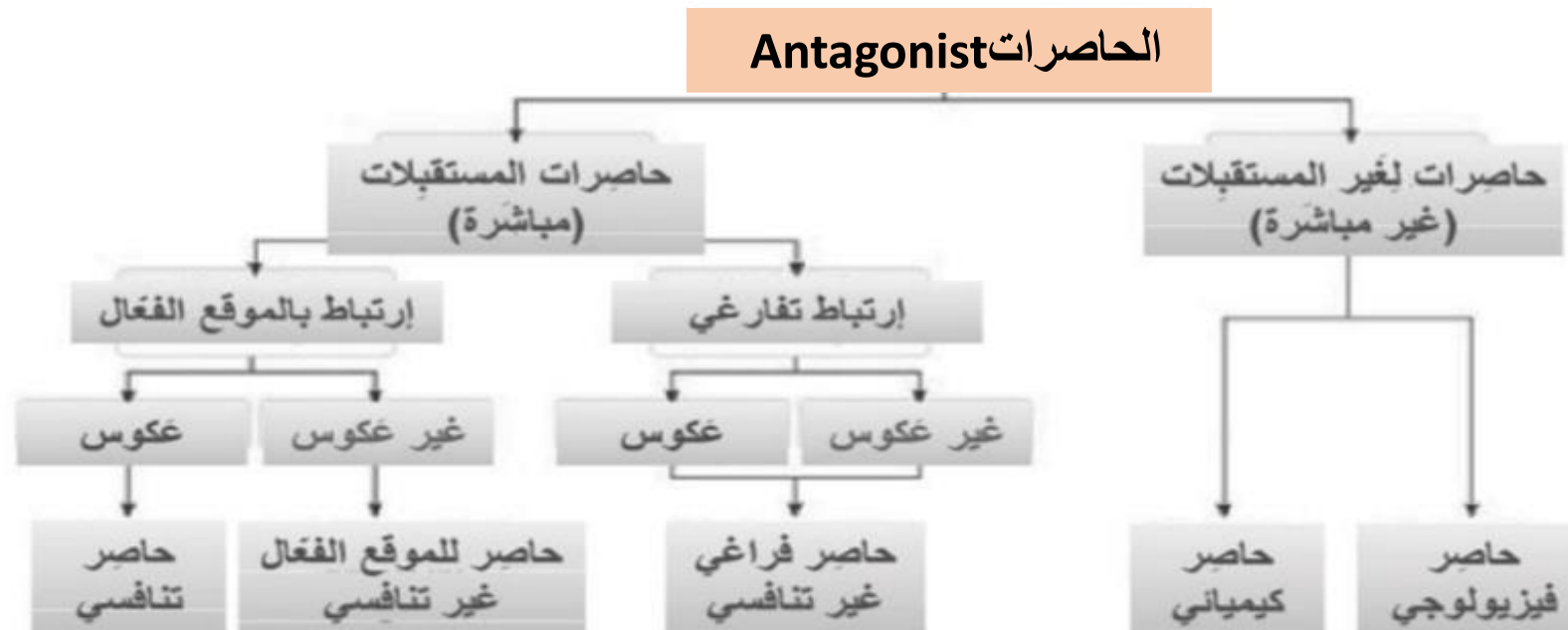
والحاصرات التنافسية تعمل على إنقاص الإستجابة العظمى وبالتالي نجاعة E_{max} الشاد إلا أن الحاصر التنافسي لا يعمل إلا

عند وجود الشاد في حين أن الشاد العكسي يثبط المستقبلات ذاتية التفعيل عند عدم وجود الشاد.

تفاعلات الدواء- المستقبل Drug-Receptor Interactions

➤ الحاصر Antagonist: هو الجزيء الذي يثبط عمل الشاد ولا تأثير له في غياب الشاد ويمكن تصنيف الحاصرات إلى:

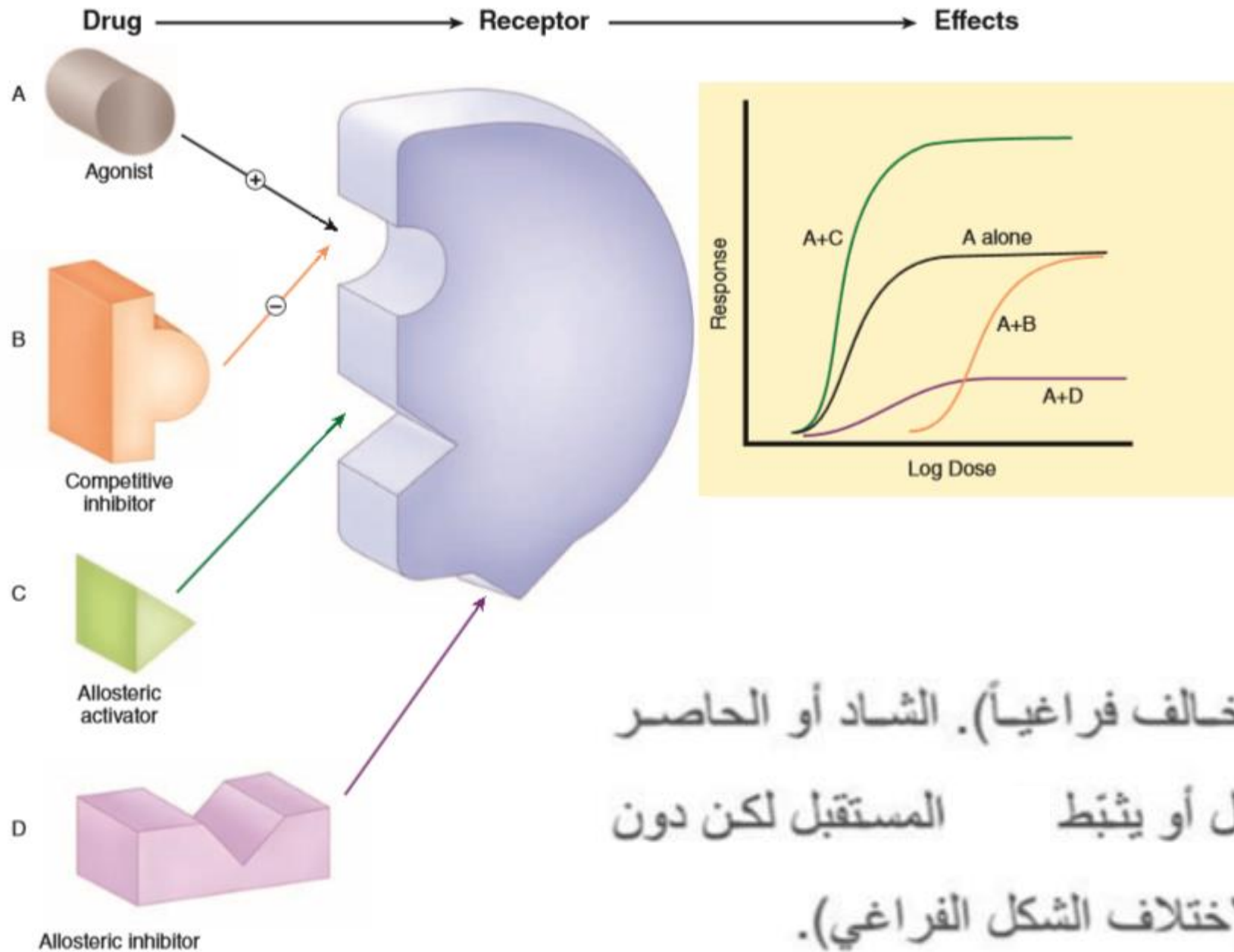
تصنيف الحاصرات Classification of Antagonist



تفاعلات الدواء- المستقبل Drug-Receptor Interactions

✓ حاصرات المستقبلات Receptor Antagonists أو الحاصرات المباشرة Direct Antagonists: ترتبط بالمستقبلات لكن لا تفعلها، قد تكون عكوسة Reversible أو غير عكوسة Irreversible وهي تُبدي تأثيرها من خلال الارتباط بـ: الموقع الفعال (أي موقع ارتباط الشاد) فتؤدي إلى إعاقة ارتباط الشاد بالمستقبل. إذا كان الارتباط بالموقع الفعال عكوساً يكون الحاصر تنافسياً Competitive Antagonist أما إذا كان الارتباط غير عكوس فيكون الحاصر غير تنافسي.

أو موقع تفارغي Allosteric Site على المستقبل مؤديةً إلى تغيير ألفة الشاد للمستقبل أو إلى منع التغير الفراغي اللازم لتفعيل المستقبل. وهنا يكون الحاصر تفارغياً غير تنافسي Noncompetitive Allosteric Antagonist.



Allosteric تعني تفارغي (متخالف فراغياً). الشاد أو الحاصر التفارغي هو المركب الذي يفعل أو يثبّط المستقبل لكن دون الارتباط مع نفس موقع التأثير (لاختلاف الشكل الفراغي).

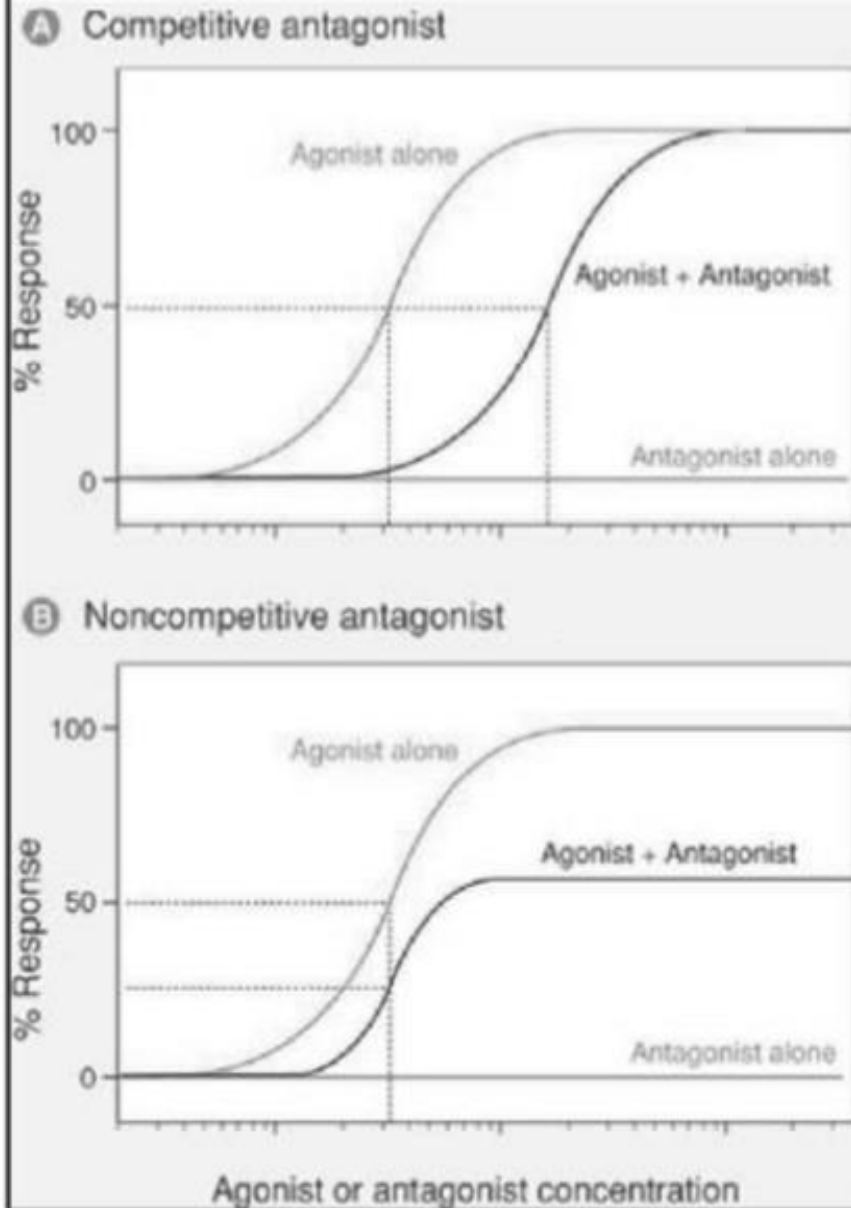
حاصرات المستقبلات التنافسية وغير التنافسية

Competitive & Noncompetitive Antagonists

- **الحاصر التنافسي Competitive Antagonist:** هو الجزيء الذي يرتبط بشكل عكوس بالموقع الفعال للمستقبل، لكنه لا يثبت الشكل الفراغي المطلوب لتنشيط المستقبل. ولذلك فإن الحاصر يمنع الشاد من الارتباط بمستقبله في حين أنه يحافظ على المستقبل بشكله الفراغي غير الفعال.
- تؤدي زيادة تركيز الحاصر التنافسي إلى انخفاض الفاعلية الدوائية دون التأثير على النجاعة (E_{max}) لأنه يمكن زيادة تركيز الشاد لمقاومة الحاصر وبالتالي عكس تأثيره.
- **الحاصر غير التنافسي Noncompetitive Antagonist:** هو الجزيء الذي يرتبط إما بالموقع الفعال أو بالموقع التفارغي للمستقبل. ويتم الارتباط بالموقع الفعال بروابط تكافؤية أو بألفة عالية جداً تجعل هذا الارتباط غير عكوس بحيث لا تفيد زيادة تركيز الشاد في معاكسة فعل الحاصر مما يجعله غير تنافسي. أما بالنسبة للحاصر التفارغي فهو يعمل من خلال منع تنشيط المستقبل حتى في حال ارتباط الشاد به ولذلك فهو غير تنافسي بغض النظر عن كون الارتباط عكوساً أم لا. لكن يكمن الفرق هنا في أنه لا ينقص تأثير الحاصر اللاعكوس بعد أن يتم إطراح الدواء الحر (غير المرتبط) من الجسم في حين أن تأثير الحاصر العكوس يمكن أن يتناقص بمرور الزمن مع انفصاله عن المستقبل.
- بما أنه لا يمكن للمستقبل المرتبط بحاصر غير تنافسي أن يستجيب لارتباط الشاد لذلك فإن نجاعة E_{max} الشاد تتناقص.

حاصرات المستقبلات التنافسية وغير التنافسية

Competitive & Noncompetitive Antagonists



- والإختلاف الهام الذي يميز الحاصر التنافسي عن غير التنافسي أن الأول يُنقص من فاعلية الشاد (كما هو موضح في A) في حين يُنقص الثاني من نجاعة الشاد (كما هو موضح في B).
- وذلك على اعتبار أن الحاصر التنافسي يتنافس بشكل مستمر على الارتباط بالمستقبل منقصةً من ألفة المستقبل للشاد لكن دون الحد من عدد المستقبلات المتاحة. ممّا يعني أنه يجب زيادة تركيز الشاد لإعطاء نفس الإستجابة عند عدم وجود الحاصر (إنقاص الفاعلية EC_{50}).
- وعلى العكس فإن الحاصر غير التنافسي يتخلص من (يعطل) المستقبلات الوظيفية وبالتالي يحد من عددها المتاح مما يؤدي إلى إنقاص الإستجابة العظمى للشاد (إنقاص النجاعة E_{max}).

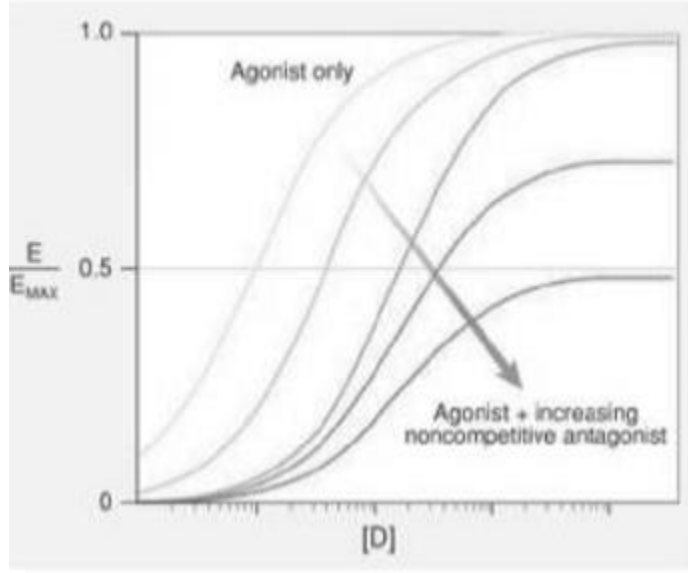
تفاعلات الدواء- المستقبل Drug-Receptor Interactions

✓ حاصرات لغير المستقبلات Nonreceptor Antagonists أو حاصرات غير مباشرة Indirect Antagonists: تُسمى كذلك لأنها لا ترتبط بمستقبل الشاد لكنها تثبط قدرة الشاد على إعطاء استجابة. يمكن أن يتحقق ذلك على المستوى الجزيئي إما من خلال التثبيط المباشر للشاد (باستخدام الأضداد مثلاً) أو من خلال تثبيط جزيء هام في مسار تفعيل المستقبل أو عن طريق تفعيل مسار يعاكس فعل الشاد. يمكن تقسيمها إلى:

حاصرات كيميائية: تقوم بتثبيط الشاد قبل تمكنه من إعطاء تأثيره (مثل التعديل الكيميائي) وذلك بتغييره أو احتجازه بحيث لا يعود قادراً على الارتباط بالمستقبل وتفعيله. مثال: البروتامين Protamine الذي يرتبط بمضادات التخثر الهيبارينية ويثبطها، لذلك يمكن استخدامه من أجل إنهاء تأثيرات الهيبارين Heparin بسرعة.

حاصرات فيزيولوجية: تسبب تأثيراً فيزيولوجياً معاكساً للتأثير الذي يعطيه الشاد وذلك من خلال تفعيل أو تثبيط مستقبل يتواسط حدوث استجابة معاكسة فيزيولوجياً للاستجابة التي يتواسطها مستقبل الشاد. مثال: في علاج فرط نشاط الدرق Hyperthyroidism تُستخدم حاصرات β الأدرينرجية β -adrenergic Antagonists كحاصرات فيزيولوجية لمعاكسة التأثير المسرع للقلب لهرمون الدرق على الرغم من أن حاصرات بيتا وهرمون الدرق يؤثران على نمطين مختلفين من المستقبلات.

Spare Receptors المستقبلات الفائضة



➤ بشكل عام، لكي يُبدي الشاد استجابته العظمى يجب أن يتم إشباع المستقبلات أي الارتباط بها جميعها (نسبة إشغال المستقبلات هي 100%)، لكن في بعض الحالات يمكن أن يعطي الدواء استجابته العظمى دون الوصول إلى حالة إشباع المستقبلات. فتُسمى المستقبلات التي لم يرتبط بها الشاد بـ المستقبلات الفائضة Spare Receptors.

➤ تغيّر المستقبلات الفائضة تأثير الحاصر غير التنافسي على الجهاز:
✓ في تراكيز منخفضة للحاصر يرتبط بالمستقبلات الفائضة غير

الضرورية لإحداث استجابة عظمى وبالتالي فلا يُنقص من نجاعة E_{max} الشاد. لكن فاعلية EC_{50} الشاد تتأثر لأنها تتناسب مع الجزء المتوافر من المستقبلات التي يجب أن يتم إرتباطها لإحداث 50% من الإستجابة العظمى.

✓ أما في التراكيز المرتفعة للحاصر فهو لا يرتبط فقط بالمستقبلات الفائضة لكن أيضاً بالمستقبلات الأخرى اللازمة لإعطاء استجابة عظمى. وهذا يؤدي إلى تناقص في نجاعة E_{max} وفاعلية EC_{50} الشاد.

➤ أما في حال عدم وجود المستقبلات الفائضة فإن أي تركيز للحاصر غير التنافسي سيؤدي إلى إنقاص النجاعة E_{max} .

Classes of agonists أنواع الشادات

Agonist Class نوع الشاد	Action التأثير
Full Agonist شاد كامل	تفعيل المستقبل بفعالية عظمى
Partial Agonist شاد جزئي	تفعيل المستقبل بفعالية أقل من العظمى
Inverse Agonist شاد عكسي	تثبيط المستقبل الفعّال ذاتياً

Classes of antagonists أنواع الحاصرات

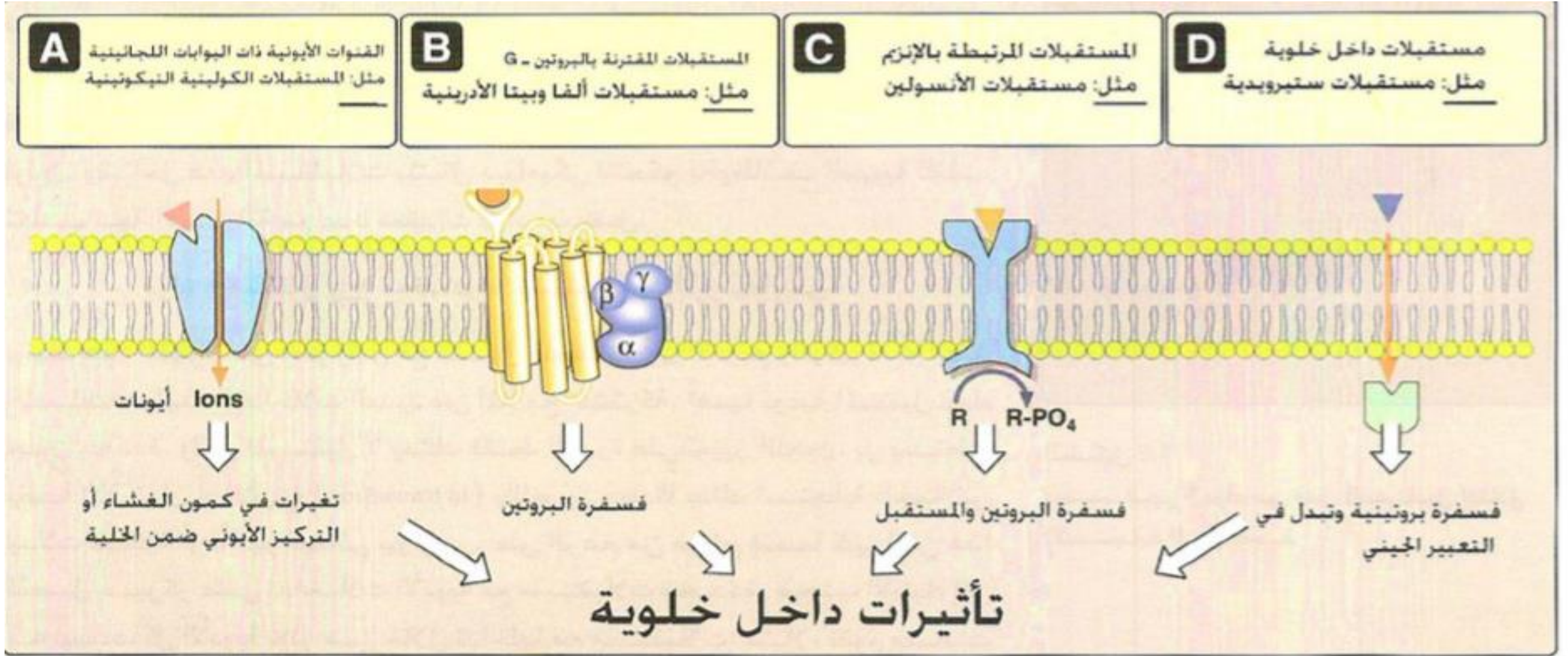
نوع الحاصر Antagonist Class	التأثير على فاعلية الشاد Agonist EC ₅₀	التأثير على نجاعة الشاد Agonist E _{max}	Action التأثير
حاصر تنافسي	نعم	لا	الإرتباط العكوس بالموقع الفعّال للمستقبل والتنافس على ارتباط الشاد بهذا الموقع
حاصر للموقع الفعّال غير تنافسي	لا	نعم	الإرتباط غير العكوس بالموقع الفعّال للمستقبل ومنع ارتباط الشاد بهذا الموقع
حاصر تفارغي غير تنافسي	لا	نعم	الإرتباط العكوس أو غير العكوس بموقع تفارغي غير الموقع الفعّال للمستقبل والتغيير من ألفة ارتباط الشاد أو منع التغيير الفراغي اللازم لتفعيل المستقبل

الأنماط الرئيسية للأهداف الدوائية

➤ على الرغم من التنوع الكبير للجزيئات الدوائية Drug Molecules إلا أنه يمكن تصنيف معظم التفاعلات المدروسة حالياً بين الأدوية وأهدافها الجزيئية إلى 6 أنماط تمثل تفاعل الدواء مع:

- (1) قنوات شاردية عابرة للغشاء
 - (2) مستقبلات عابرة للغشاء ومرتبطة ببروتينات G داخل خلوية
 - (3) مستقبلات عابرة للغشاء تحوي جزءاً أنزيمياً ضمن العصارة الخلوية (سيتوزولية)
 - (4) مستقبلات داخل خلوية تتضمن أنزيمات، عوامل منظمة للانتساخ وبروتينات بنيوية
 - (5) أنزيمات خارج خلوية Extracellular Enzymes
 - (6) مستقبلات التصاق على سطح الخلية Cell Surface Adhesion Receptors
- مع العلم أن الأنماط الأربعة الأولى هي الأكثر مصادفة كأهداف دوائية.

الأنماط الأربعة الرئيسية للأهداف الدوائية

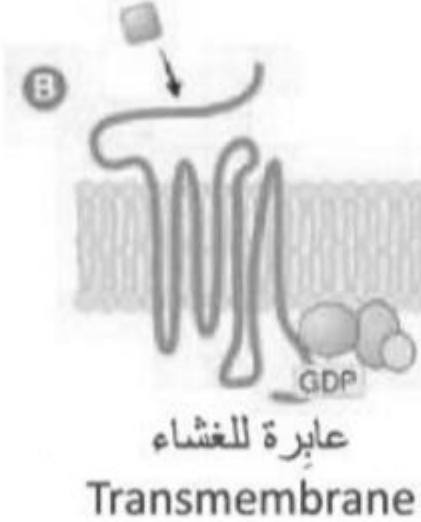


الأنماط الأربعة الرئيسية للأهداف الدوائية

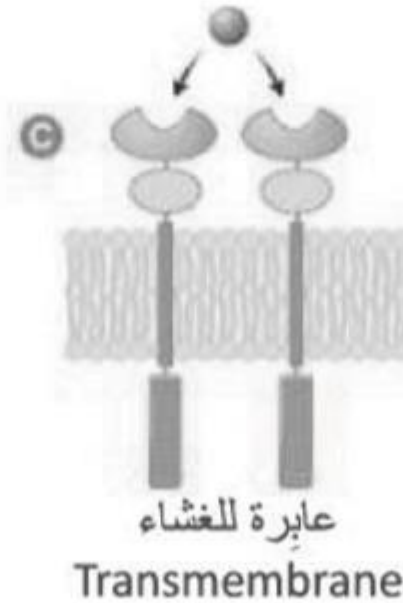
القنوات الشاردية
Ion Channels



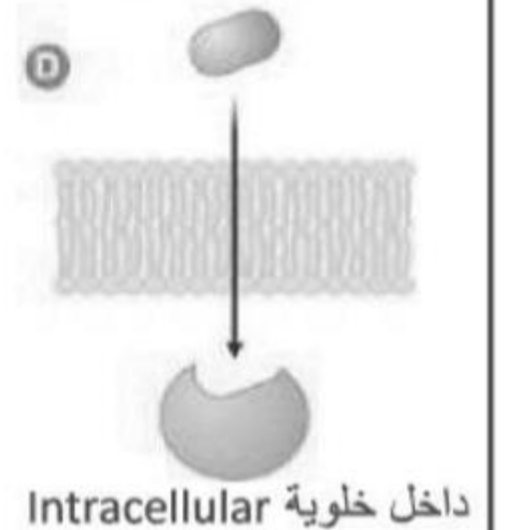
المستقبلات المرتبطة بالبروتين G
G Protein-Coupled Receptors



المستقبلات ذات الفعالية الأنزيمية
Enzymatic Receptors



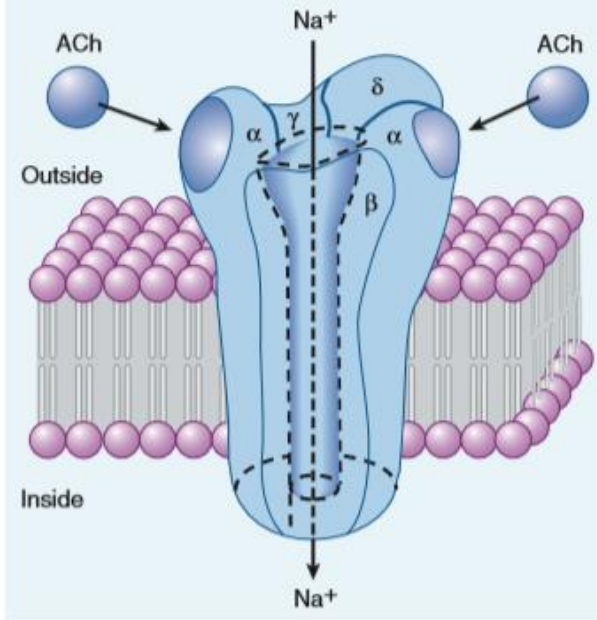
المستقبلات النووية أو
السايتوبلازمية
Nuclear or Cytoplasmic
Receptors



(1) القنوات الشاردية العابرة للغشاء Transmembrane ion channels

- تتطلب العديد من الوظائف الخلوية عبور الشوارد وغيرها من الجزيئات المحبة للماء Hydrophilic Molecules الغشاء البلاسمي، حيث تنظم قنوات عابرة للغشاء هذه العمليات.
- تلعب القنوات الشاردية دوراً أساسياً في وظائف الجسم المتنوعة مثل السيالة العصبية والناقلية القلبية والتقلص العضلي والإفراز. وبالتالي فإن الأدوية التي تؤثر على القنوات الشاردية يمكن أن يكون لها تأثير كبير على وظائف أساسية في الجسم.
- يمكن تقسيم مستقبلات القنوات الشاردية العابرة للغشاء إلى نمطين تبعاً لآليات تنظيم فعاليتها، أهمها:
 - I. القنوات الشاردية المبوّبة بالربيطة Ligand-gated
 - II. القنوات الشاردية المبوّبة بالفولتاج Voltage-gated

١. القنوات الشاردية المبوبة بالربطة ligand-gated ion channels



➤ **آلية التفعيل:** ارتباط الربطة (الدواء) بالقناة يؤدي إلى تغيير في ناقليتها للشوارد.

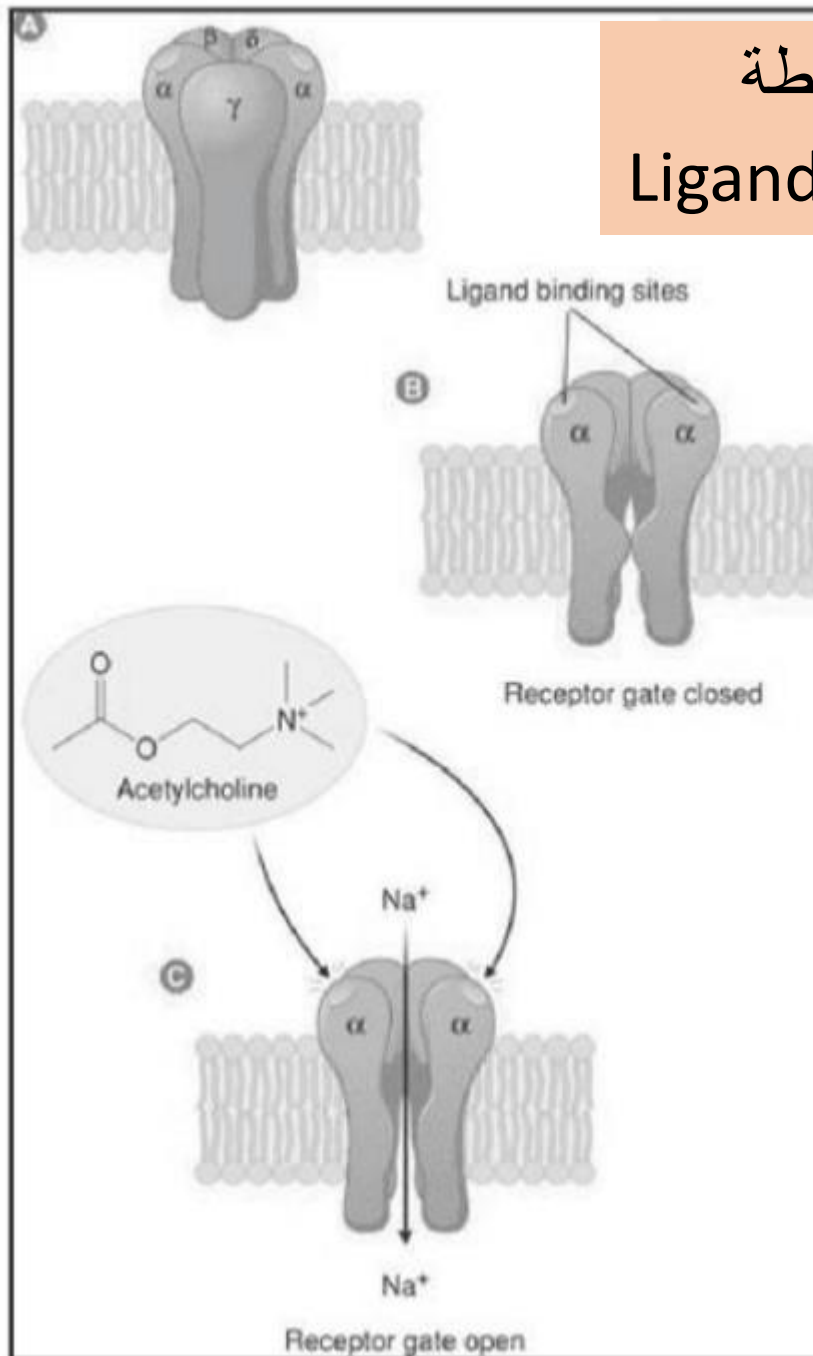
➤ **البنية:** غالباً ما تكون القنوات الشاردية هي عبارة عن جزيئات كبيرة شبيهة بالأنبوب Tube-like Macromolecules تتألف من تحت وحدات بروتينية عابرة للغشاء البلاسمي.

➤ يكون الجزء الرابط للربطة **Ligand-binding Domain** الموجود في بنية القناة خارج خلوي أو ضمن القناة أو داخل خلوي في حين أن الجزء المسؤول عن تفاعل القناة مع مستقبلات أخرى يكون غالباً داخل خلوي.

➤ من أهم الأمثلة على هذا النمط من المستقبلات: مستقبل الأسيتيل كولين النيكوتيني Nicotinic Acetylcholine Receptor (ACh).

➤ ففي الحالة الحرة (غير المرتبطة بالـ ACh) للمستقبل تكون القناة مسدودة بالسلاسل الجانبية للحموض الأمينية فلا تسمح بمرور الشوارد، بينما يؤدي ارتباط جزيئين من الـ ACh بالمستقبل إلى حدوث تغيير في شكله الفراغي مؤدياً بدوره إلى فتح القناة والسماح للشوارد بالمرور.

مستقبل الأسيتيل كولين النيكوتيني المبوب بالربطة Ligand-gated **nicotinic** acetylcholine receptor



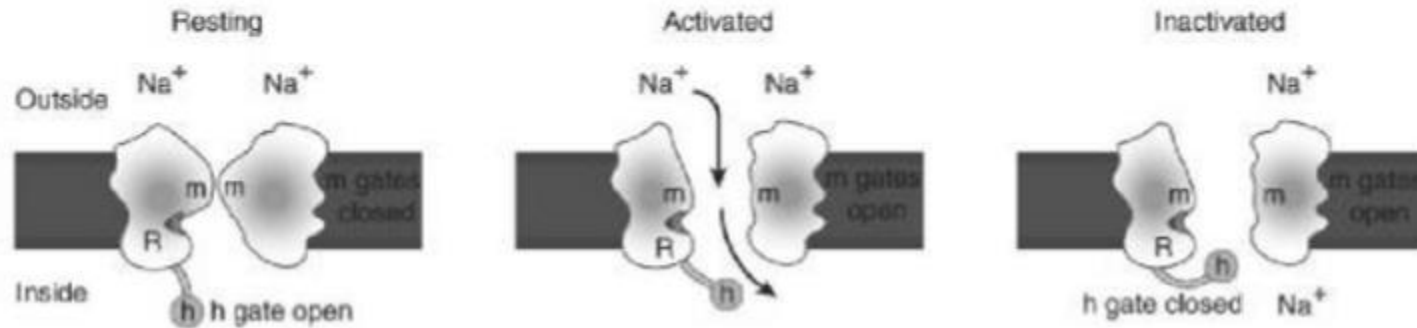
A. مستقبل الأسيتيل كولين مؤلف من 5 تحت وحدات (α ، β ، γ ، δ).

B. يبين الشكل أن المستقبل هو عبارة عن قناة عابرة للغشاء. ففي غياب الـ ACh تكون بوابة المستقبل مغلقة وبالتالي تكون الشوارد الموجبة (أهمها Na^+) غير قادرة على عبور القناة.

C. عند ارتباط الـ ACh بتحت الوحدات α تنفتح القناة وتتمكن شوارد الصوديوم من العبور بحسب تدرج تركيزها إلى داخل الخلية.

II. القنوات الشاردية المبوبة بالفولتاج Voltage-gated ion channels

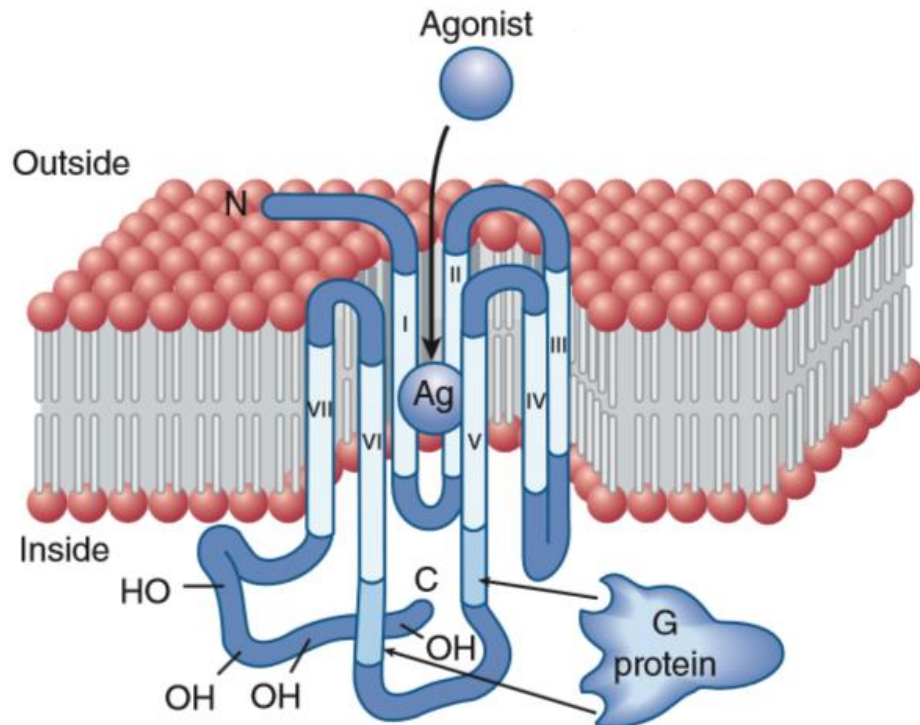
- **آلية التفعيل:** التغير في تدرج الفولتاج عبر الغشاء يؤدي إلى تغيير في ناقليته للشوارد.
- من أهم الأمثلة على هذا النمط هي القنوات المسؤولة عن انتشار كمون العمل في عصبونات الجهاز العصبي المحيطي والمركزي والذي يحدث نتيجة التحفيز المتزامن للقنوات الشاردية المبوبة بالفولتاج مما يسمح بالعبور الانتقائي لشوارد Na^+ إلى داخل الخلية. فعندما يصبح كمون الغشاء في هذه العصبونات موجباً كفاية تُفتح قنوات Na^+ المبوبة بالفولتاج مما يسمح بمرور عدد كبير من شوارد Na^+ من خارج الخلية إلى داخلها وبالتالي نزع استقطابها.
- **تثبط المخدرات الموضعية Local Anesthetics** ناقلية شوارد Na^+ عبر قنوات Na^+ المبوبة بالفولتاج في العصبونات المسؤولة عن نقل المعلومات المتعلقة بالألم من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي وبالتالي منع انتشار كمون العمل في هذه العصبونات مما يؤدي إلى عدم الشعور بالألم (Pain Perception).



(2) المستقبلات العابرة للغشاء والمرتبطة بالبروتين G Transmembrane G protein-coupled receptors

➤ يُعد هذا النمط من المستقبلات الأكثر انتشاراً في الجسم البشري وتكون مؤلفة من 3 أجزاء رئيسية: الجزء الموجود على السطح الخارجي لغشاء الخلية والجزء العابر للغشاء والجزء الداخلي خلوي الذي يفعل مجموعة مميزة من جزيئات الإشارة تُسمى البروتينات G (لأنها تربط نكليوتيدات الغوانين ثلاثي الفوسفات GTP وثنائي الفوسفات GDP).

➤ تدخل آليات نقل الإشارة المرتبطة بالبروتين G في العديد من العمليات الهامة مثل الرؤية والسمع والنقل العصبي.



➤ **البنية:** تتألف جميع هذه المستقبلات من سلسلة عديد ببتيد واحدة، لها شكل الأفعى "Serpentine" حيث تلتف عابرة الغشاء في 7 مناطق (Regions) يتألف كل منها من حلزون α وحيد. توجد المنطقة الرابطة للربيطه Ligand Binding Region عادةً في الجزء الخارج خلوي لكن يمكن أيضاً أن ترتبط الربيطه بالمستقبل ضمن جيب موجود في المنطقة العابرة للغشاء.

➤ يمكن أن يوجد المستقبل في إحدى حالتين: الراحة (غير محفّز، Unstimulated) والتفعيل Activation.

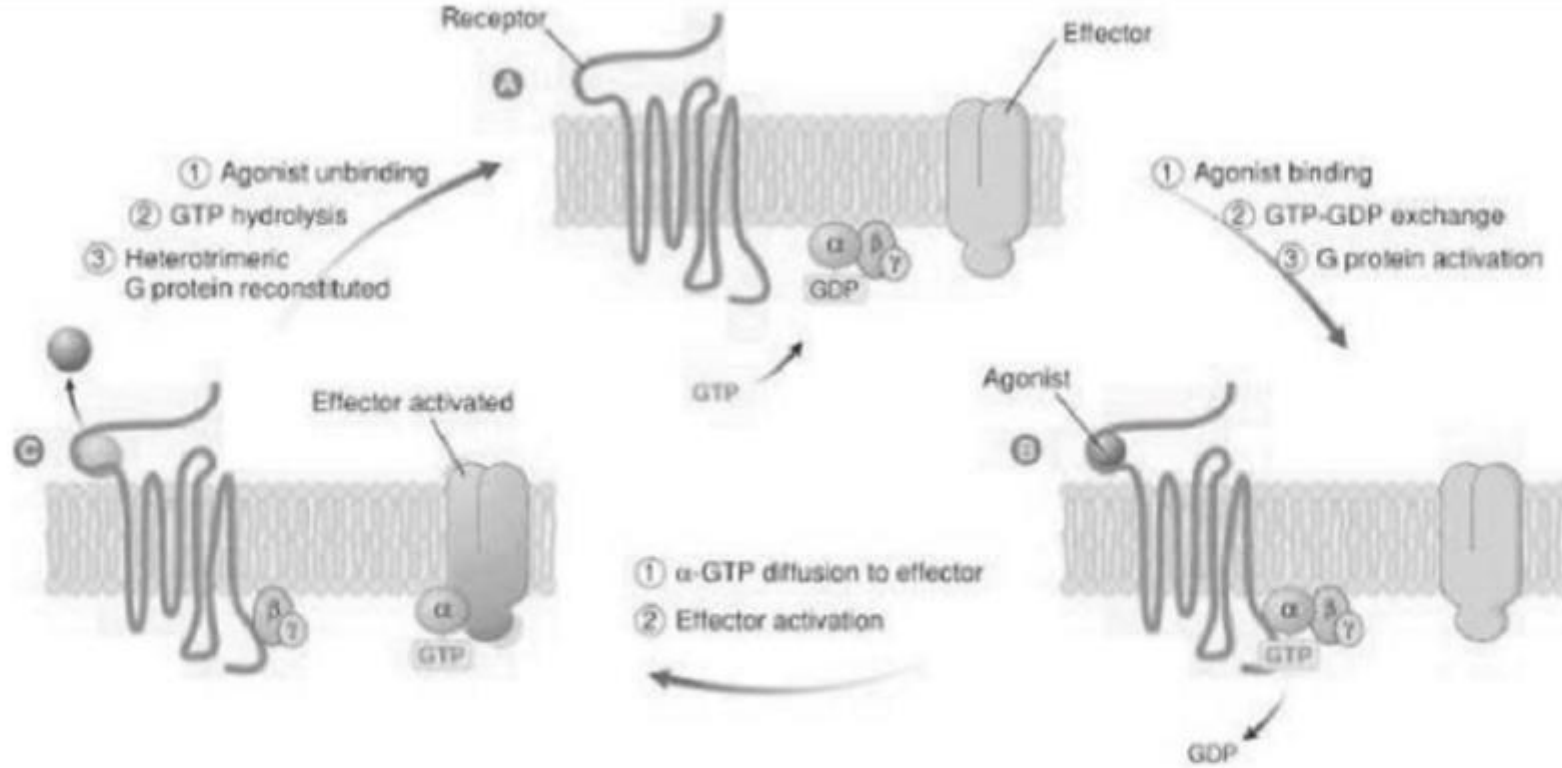
(2) المستقبلات المرتبطة بالبروتين G

a. في حالة الراحة **Resting State**: يكون الجزء السيتوبلازمي للمستقبل مرتبطاً لا تكافئياً بالبروتين G المؤلف من تحت الوحدات α و $\beta\gamma$ المرتبطتين مع بعضهما. كما أن جزيء الطاقة الغوانوزين ثنائي الفوسفات GDP يكون مرتبطاً بتحت الوحدة α .

b. في حالة التنفيع **Activation State**: التي تنتج عن ارتباط ربيطة خارج خلوية (شاذ) بالمستقبل ترتبط تحت الوحدة α بالـ GTP بدلاً عن الـ GDP ثم تنفصل تحت الوحدة $\beta\gamma$ عن تحت الوحدة α التي تتحرر وتتداخل مع بروتينات الجزيء المتأثر **Effector** مؤدية إلى تنفيعه. تمتلك تحت الوحدة α فعالية ذاتية مفككة للـ GTP (**GTPase activity**) تؤدي إلى حلمة الـ GTP إلى GDP وهكذا تعود تحت الوحدة α للارتباط مع تحت الوحدة $\beta\gamma$ مما يسمح بتنفيع المستقبل من جديد.

➤ أحد الأدوار الأساسية للبروتينات G هو تنفيع إنتاج جزيئات الرسول الثاني **Second Messengers** وهي جزيئات إشارة تعمل على نقل رسالة الرسول الأول (يكون عادةً ربيطة داخل خلوية أو دواء خارجي) إلى جزيئات متأثرة سيتوبلازمية (**Cytoplasmic Effectors**).

آلية تفعيل المستقبلات المرتبطة بالبروتين G



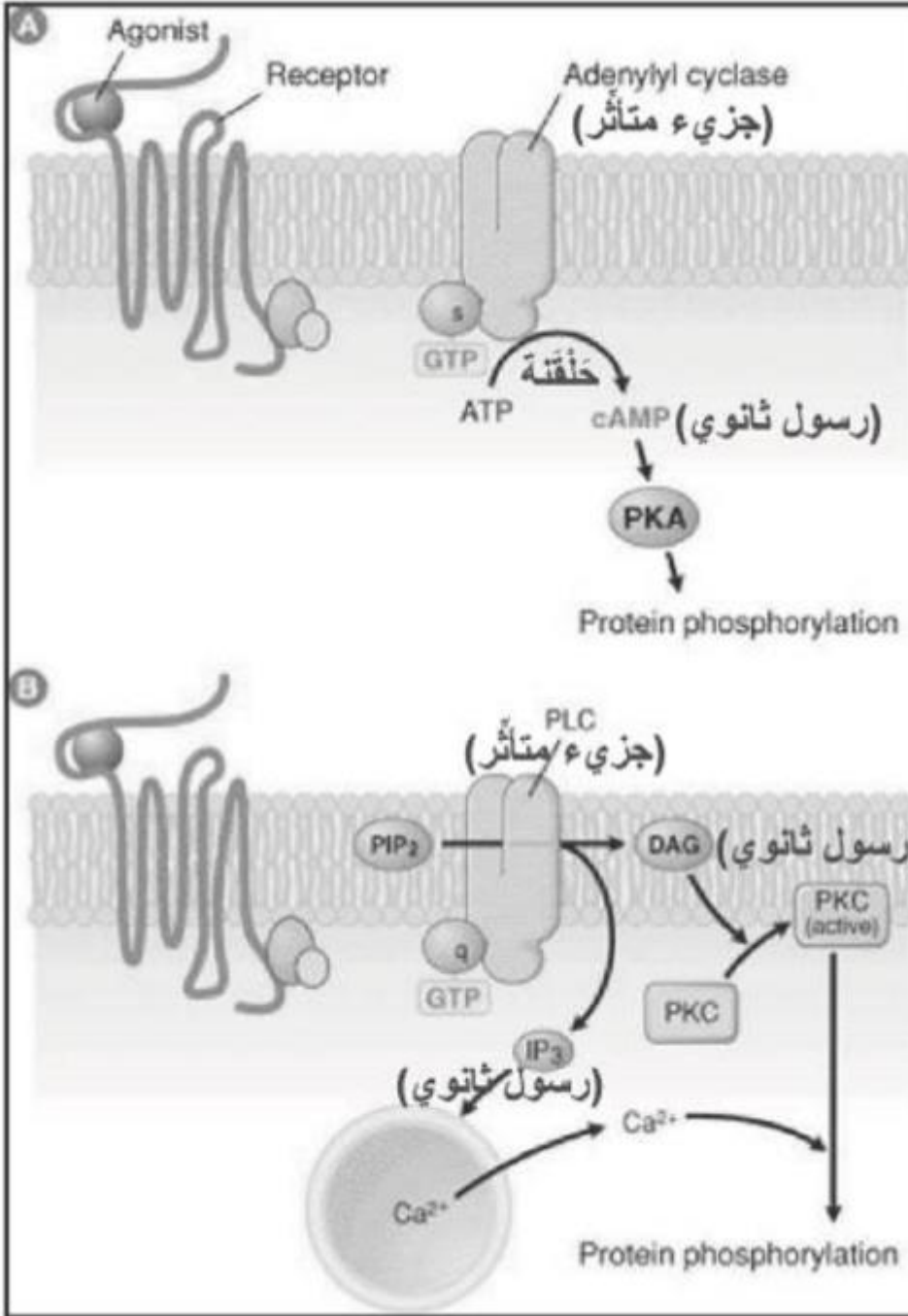
- A. في حالة الراحة تكون تحت الوجدتين α و $\beta\gamma$ مرتبطتين مع بعضهما كما أن الـ GDP يكون مرتبطاً بتحت الوحدة α .
- B. يؤدي ارتباط الشاد بمستقبل مرتبط بالبروتين G إلى استبدال الـ GDP بالـ GTP ليرتبط بتحت الوحدة α وبالتالي تفعيل البروتين G.
- C. انفصال تحت الوحدة $\beta\gamma$ عن تحت الوحدة α يجعلها حرة لترتبط ببروتينات الجزيء المتأثر مؤدية إلى تفعيله. يؤدي امتلاك تحت الوحدة α لفعالية مفككة للـ GTP إلى حلمة الـ GTP إلى GDP مما يؤدي إلى عودة ارتباط تحت الوجدتين α و $\beta\gamma$ مع بعضهما من جديد مما يسمح بالبداية بدورة تفعيل جديدة للمستقبل.

(2) المستقبلات المرتبطة بالبروتين G

مسارات إنتاج الرسول الثاني المرتبطة بالبروتين G

- I. تفعيل أنزيمات السيكلاز Cyclases هو المسار الأكثر شيوعاً، أهم هذه الأنزيمات:
 - ✓ الأدينيليل سيكلاز Adenylyl Cyclase الذي يتوسط إنتاج الرسول الثاني الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cyclic Adenosine Monophosphate; cAMP) عن طريق حَلَقَة الـ ATP.
 - ✓ الغوانيليل سيكلاز Guanylyl Cyclase الذي يتوسط إنتاج الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP).
- II. تفعيل أنزيم الفوسفوليپاز C (Phospholipase C; PLC) الذي يلعب دوراً هاماً في تنظيم تركيز شوارد Ca^{2+} داخل الخلية. حيث يؤدي تفعيله بالبروتين G إلى إعطاء كل من الرسولين الثانويين:
 - ✓ الإينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP_3) الذي يقوم بتحفيز تحرر شوارد Ca^{2+} من مواقع تخزينها داخل الخلية وبالتالي زيادة تركيز Ca^{2+} السيتوزولي بشكل كبير وتفعيل العمليات الجزيئية والخلوية التابعة له.
 - ✓ دي أسيل غليسرول (DAG) الذي يقوم بتفعيل البروتين كيناز C (PKC) الذي يتوسط بدوره عمليات جزيئية وخلوية أخرى، مثل تقلص العضلات الملساء والنقل الشاردي عبر الغشاء.

آلية تفعيل الأدنيليل سيكلاز و الفوسفوليپاز C بالبروتين G



✓ يمكن أن تتداخل البروتينات G مع أنماط مختلفة من الجزيئات المتأثرة (Effector Molecules). حيث يحدّد نمط البروتين G α الذي يتفعل غالباً أيّ الجزيئات المتأثرة سيفعلها البروتين G. يُعدّ النمطان G α_s و G α_q الأكثر شيوعاً لتحت الوحدة α حيث يفعل النمط G α_s الأدنيليل سيكلاز أما النمط G α_q فيفعل الفوسفوليپاز C.

A. عند تفعيله بالنمط G α_s يقوم الأدنيليل سيكلاز بـ حَلَقَة الـ ATP وتحويله إلى cAMP مفعلاً بدوره البروتين كيناز A (PKA) الذي يقوم بفسفرة بروتينات سيتوزولية محددة.

B. عند تفعيله بالنمط G α_q يقوم الفوسفوليپاز C بشطر الفوسفوليبيد الغشائي PIP₂ إلى:

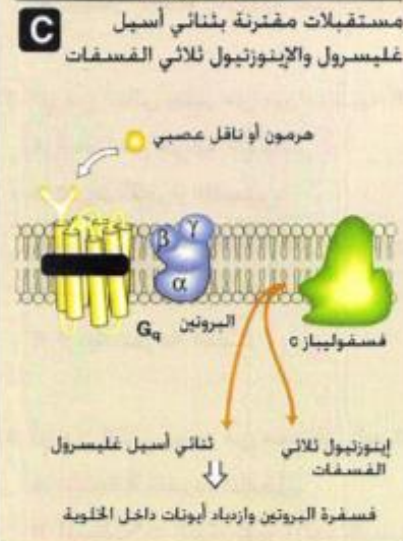
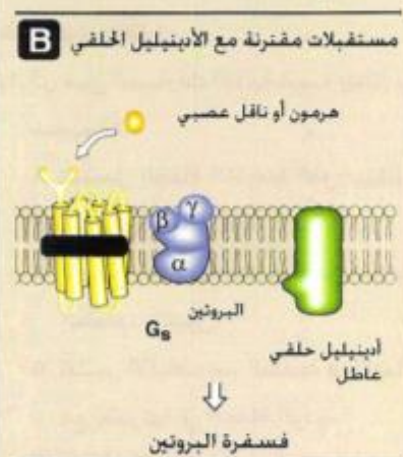
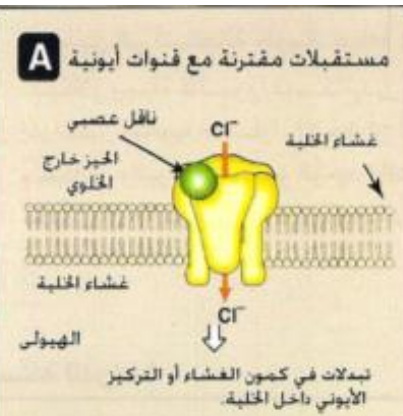
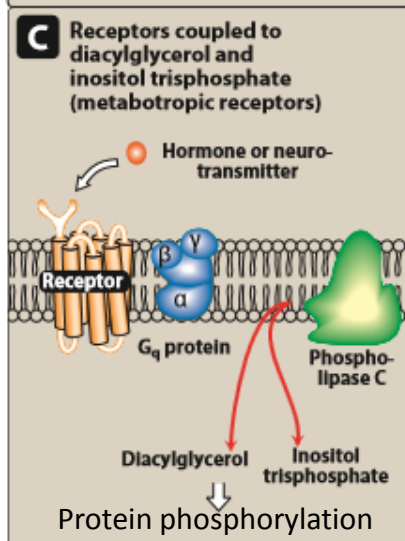
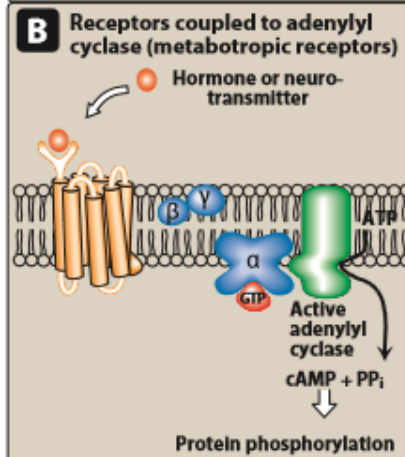
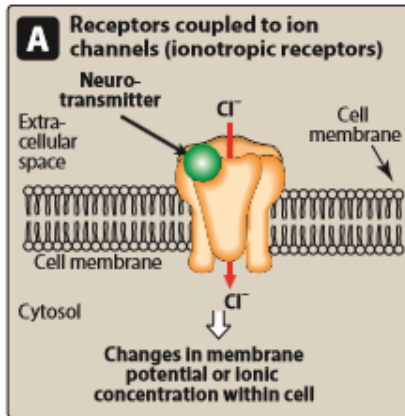
✓ دي أسيل غليسرو (DAG) ينتشر في الغشاء لتفعيل البروتين كيناز C (PKC) الذي يفسفر بروتينات خلوية معينة.

✓ إينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP₃) يحفز تحرر Ca²⁺ من الشبكة البلاسمية الباطنة (Endoplasmic Reticulum) إلى السيتوزول (العصارة الخلوية) مما يؤدي إلى تحفيز ففسفرة البروتينات في الخلية وبالتالي إلى تغيير فعاليتها.

(2) المستقبلات المرتبطة بالبروتين G

- أهم الأمثلة على المستقبلات المرتبطة بالبروتين G هي المستقبلات الأدرينية β وأكثرها دراسة المستقبلات β_1 ، β_2 و β_3 .
- ✓ تلعب المستقبلات β_1 دوراً هاماً في التحكم بتقلص العضلة القلبية
- ✓ تلعب المستقبلات β_2 دوراً في استرخاء العضلات الملساء (Smooth Muscle Relaxation)
- ✓ تلعب المستقبلات β_3 دوراً هاماً في تحريك الطاقة عن طريق الخلايا الدسمة.
- يتم تحفيز كل من هذه المستقبلات عن طريق ارتباط الكاتيكولامينات الداخلية (مثل الإبينفرين والنورإبينفرين) بالجزء الخارج خلوي للمستقبل.
- يؤدي ارتباط الإبينفرين إلى إحداث تغير فراغي (Conformational Change) في المستقبل مما يؤدي إلى تفعيل البروتينات G المرتبطة بالجزء السيتوبلازمي له. يقوم الشكل المفعل (المرتبط بالـ GTP) للبروتين G بتفعيل الأدينيليل سيكلاز مؤدياً إلى زيادة مستويات الـ cAMP داخل الخلية وحدوث تأثيرات تابعة لذلك.

الآليات الثلاثة لارتباط الناقل العصبي تؤدي إلى التأثير الخلوي



(3) مستقبلات عابرة للغشاء ذات فعالية أنزيمية

Transmembrane receptors with enzymatic cytosolic domains

➤ تقوم هذه المستقبلات بتحويل الإشارة الناتجة عن ارتباط الرابطة خارج الخلية إلى فعل داخل خلوي عن طريق تفعيل الجزء الأنزيمي المرتبط بها داخل الخلية. وتلعب دوراً هاماً في مجموعة من العمليات الفيزيولوجية مثل الاستقلاب الخلوي والنمو والتمايز.

➤ يمكن تقسيم المستقبلات ذات الفعالية الأنزيمية السيتوزولية إلى 5 أنماط رئيسية تبعاً لآلية الفعل الداخل خلوي الناتج:

I. مستقبل التيروسين كيناز Receptor Tyrosine Kinase

II. مستقبل التيروسين فوسفاتاز Receptor Tyrosine Phosphatase

III. المستقبل المرافق للتيروزين كيناز Tyrosine Kinase-associated Receptor

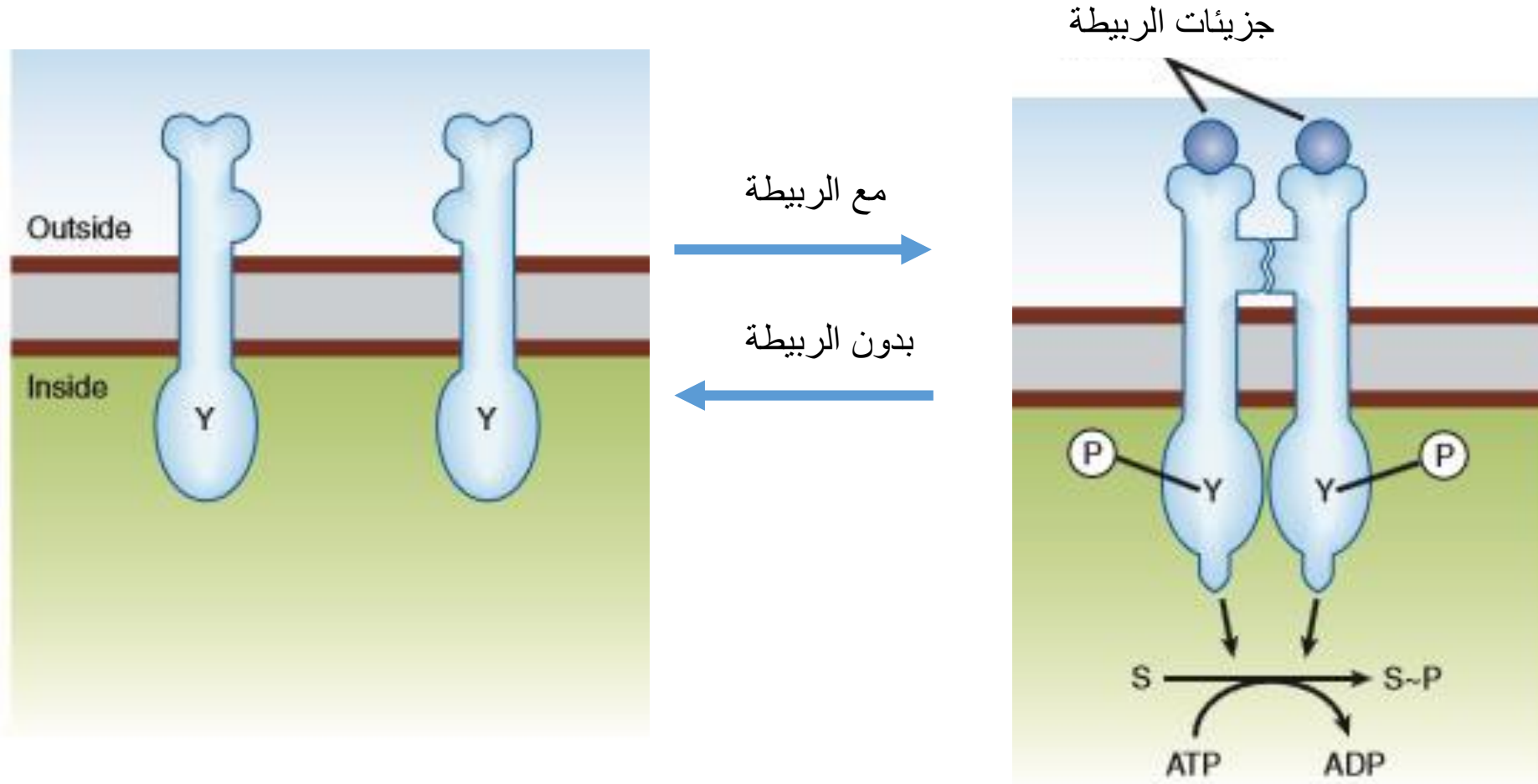
IV. مستقبل سيرين/تريونين كيناز Receptor Serine/Threonine Kinase

V. مستقبل الغوانيليل سيكلاز Receptor Guanylyl Cyclase

➤ تقوم معظم هذه المستقبلات بتعديل البروتينات من خلال إضافة أو نزع مجموعات فوسفات إلى أو من ثمالات حموض أمينية معينة.

➤ تُعدّ عملية الفسفرة **Phosphorylation** آلية مشتركة في مسارات نقل الإشارة المتعلقة بالبروتينات. حيث يمكن للشحنة السالبة الكبيرة التي تحملها مجموعات الفوسفات أن تغير بشكل كبير البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين وبالتالي تغيير فعاليته. بالإضافة إلى أن الفسفرة هي عملية من السهل عكسها (Easily Reversible) مما يسمح لهذه الآلية بالعمل بشكل نوعي من حيث التوقيت والمكان.

مثال: آلية تفعيل أنزيم التيروسين كيناز

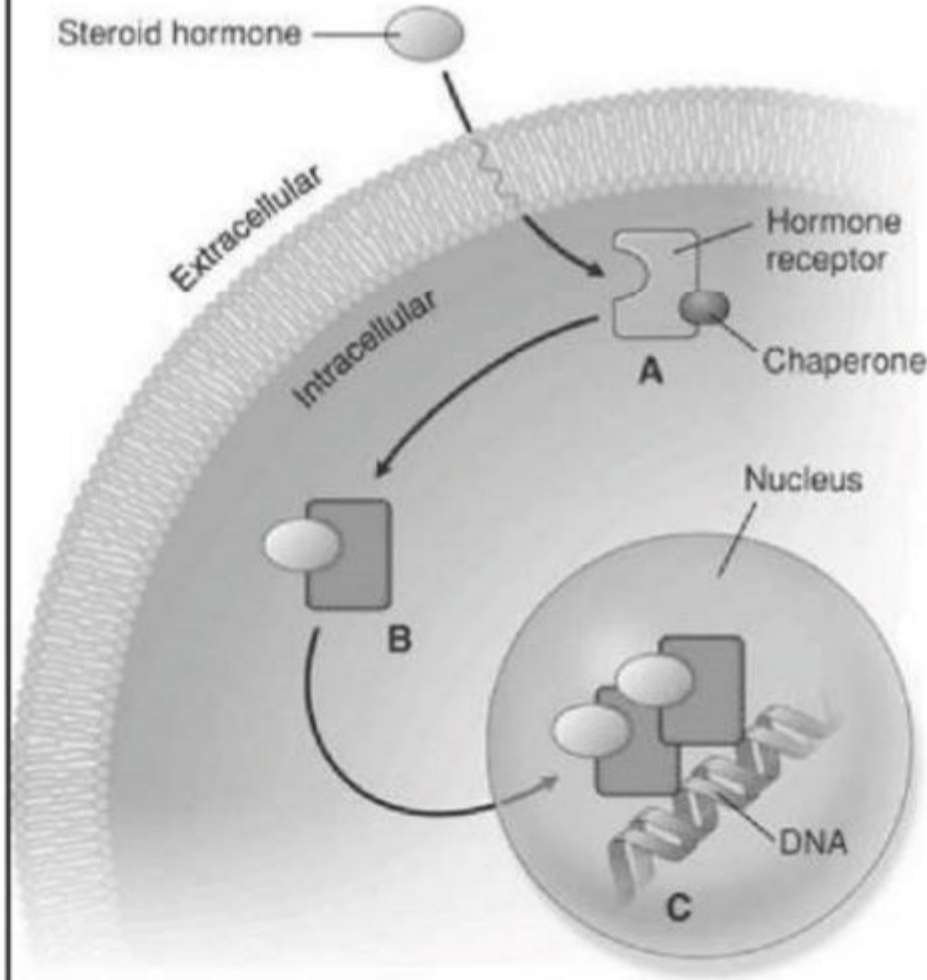


- يؤدي ارتباط الربطة إلى تحول مستقبل التيروسين كيناز من شكله الأحادي غير الفعال إلى الشكل الثنائي الفعال وفيه يرتبط المستقبلان لا تكافئياً.
- تتفسر (P) الأجزاء السيتوبلازمية للمستقبل على ثمالات التيروسين (Y) مما يؤدي إلى تنشيط فعاليتها الأنزيمية مؤدية إلى تحفيز فسفرة ركازات أخرى.

(4) مستقبلات داخل خلوية intracellular receptors

- a. الأنزيمات Enzymes هي أهداف سيتوزولية معروفة، حيث تُبدي العديد من الأدوية المستهدفة لأنزيمات داخل خلوية تأثيرها من خلال تغيير قدرة الأنزيم على إنتاج جزيئات استقلابية أو جزيئات إشارة هامة.
- «فمثلاً: يستهدف دواء الوارفارين Warfarin المضاد للتخثر أنزيماً سيتوزولياً له دور في التعديلات التي تطرأ على ثُمالات الغلوتامات الموجودة في عوامل تخثر معينة.
- b. جزيئات نقل الإشارة Signal Transduction Molecules تُعد أيضاً أهدافاً سيتوزولية للمثبطات المحبة للدهن، حيث يتم تطوير العديد من الأدوية التي تستهدف وسائط هامة في عملية الموت الخلوي المبرمج (الإستموات Apoptosis) أو في الإلتهاب Inflammation.
- c. عوامل الإنتساخ Transcription Factors هي أهداف سيتوزولية هامة للأدوية المحبة للدهن كـ الهرمونات الستيرونيديّة التي تنتشر عبر الغشاء البلاسمي ثم تؤدي عملها من خلال الارتباط بعوامل انتساخ موجودة في السيتوبلازما أو النواة.
- d. البروتينات البنيوية Structural Proteins مثل التوبولين Tubulin تمثل أهدافاً هامة للأدوية المضادة للسرطان القادرة على الانتشار عبر الغشاء البلاسمي **للخلية** السرطانية.
- e. الحموض النووية (RNA/DNA/ريبوزومات) التي ترتبط بها بعض الأدوية مباشرة، أهمها المضادات البكتيرية وأدوية العلاج الكيميائي للسرطان.

ارتباط الهرمون الستيرويدي بعامل انتساخ داخل خلوي



A. يمكن للجزيئات المحبة للدسم الانتشار عبر الغشاء البلاسمي والارتباط بعوامل انتساخ داخل خلوية. حيث يوضح الشكل ارتباط الهرمون الستيرويدي بمستقبل هرموني سيتوزولي.

B. يحفز ارتباط الربيطة تغيير الشكل الفراغي للمستقبل (الذي غالباً ما يتمثل بانفصال البروتين المثبط للمستقبل عنه) مما يؤدي إلى نقل معقد الربيطة - المستقبل إلى داخل النواة حيث تتم عملية الديمرة أو التزاوج (Dimerization) بين معقدين. يوضح المثال هنا الشكل الفعّال للمستقبل وهو عبارة عن زوج متجانس Homodimer (مستقبلان متطابقان مرتبطان ببعضهما) في حين أنه يمكن أن تتشكل أحياناً أزواج متغايرة Heterodimers كما هو الحال بالنسبة لمستقبل الهرمون الدرقي.

C. يرتبط معقد الربيطة - المستقبل المتزاوج بالـ DNA حيث يمكن أن يجذب بعض العوامل المفعلة أو المثبطة المساعدة للارتباط به. تغير هذه المعقدات المرتبطة معدل انتساخ الجين مؤدية إلى تغيير (زيادة أو نقصان) التعبير عن البروتين الخلوي.

(5) أنزيمات خارج خلوية Extracellular enzymes

- إن المستقبلات المستهدفة بالكثير من الأدوية الهامة سريرياً هي عبارة عن أنزيمات تتوضع مواقعها الفعالة خارج الغشاء البلاسمي للخلية. حيث يتكوّن الوسط خارج الخلية من مجموعة من البروتينات وجزيئات الإشارة. وعلى الرغم من أن بعض هذه البروتينات تلعب دوراً بنوياً فإن بعضها الآخر يُستخدَم لإيصال المعلومات بين الخلايا ولذلك فإن الأنزيمات التي تقوم بتعديل الجزيئات الهامة لنقل هذه الإشارات يمكن أن تؤثر على عمليات فيزيولوجية عديدة وهامة مثل التقبُّض الوعائي Vasoconstriction والنقل العصبي Neurotransmission:
- a. **مثبطات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors:** مثال عن الأدوية التي تستهدف هذا النمط من المستقبلات فهي تثبط الأنزيم الذي يحوّل الأنجيوتنسين I إلى المقبّض الوعائي الشديد الأنجيوتنسين II وبالتالي تعمل على خفض ضغط الدم.
- b. **مثبطات الأسيتيل كولين إستراز Acetylcholinesterase Inhibitors:** مثال آخر على هذا النمط من الأدوية، فهي تثبط الأنزيم الذي يفكك الأسيتيل كولين بعد تحرّره من العصبونات الكولينرجية وبالتالي تؤدي إلى تحسين النقل العصبي بشكل كبير في المشابك الكولينرجية من خلال منع تفكك الناقل العصبي في هذه المواقع.

(6) مستقبلات الالتصاق على سطح الخلية Cell surface adhesion receptors

- غالباً ما تحتاج الخلايا إلى التفاعل مع بعضها بشكل مباشر لأداء وظائف معينة أو لتبادل ونقل المعلومات. فمثلاً يُعد تشكل الأنسجة وهجرة الخلايا المناعية إلى مواقع الخمج من الوظائف الهامة التي تحتاج إلى تفاعلات لصوقية بين الخلايا (Cell-Cell Adhesive Interactions).
- **الالتصاق Adhesion** هو موقع اتصال خليتين ببعضهما وتتوسط أزواج من مستقبلات الالتصاق Adhesion Receptors الموجودة على سطح الخلايا هذه التفاعلات للصوقية فيما بينها.
- تقوم بعض الجزيئات المنظمة داخل الخلية بالتحكم بفعالية مستقبلات الالتصاق من خلال تغيير ألفتها أو عن طريق السيطرة على التعبير عنها وعلى موقعها على سطح الخلية.
- **مثبطات الإينتينغرين Integrins Inhibitors** هي أدوية تتم دراستها وتطويرها حديثاً بهدف معالجة العديد من الحالات مثل التهاب والتصلب المتعدد Multiple Sclerosis والسرطان. تستهدف هذه الأدوية مستقبلات الالتصاق المعروفة بالـ إينتينغرين Integrin الموجودة على سطح الخلايا.

التنظيم الخلوي لتفاعل دواء-مستقبل

- غالباً ما يكون لتفعيل أو تثبيط المستقبل الناتج عن ارتباط الدواء تأثير طويل المدى على الاستجابة اللاحقة للمستقبل لارتباط الدواء به. وتكمن أهمية الآليات التي تتوسط مثل هذه التأثيرات في أنها تمنع حدوث فرط التحفيز Overstimulation الذي يمكن أن يؤدي إلى أذية خلوية أو أن يؤثر سلباً على المتعضية ككل.
- أهم الآليات الجزيئية الخلوية لتنظيم استجابة المستقبل للدواء:
 - I. تسرع المقاومة Tachyphylaxis وتحدث هذه الظاهرة عند الإعطاء المتكرر لنفس الجرعة من الدواء مما يؤدي إلى نقص في تأثير الدواء بمرور الزمن.
 - II. نزع الاستجابة Desensitization وهي النقص في قدرة المستقبل وبالتالي الخلية على الاستجابة للدواء أو الربيطة، وتُقسم آليات نزع الاستجابة للدواء إلى نمطين:
 - a. المتشابهة Homologous حيث تتناقص تأثيرات الشاذات Agonists على نمط وحيد من المستقبلات.
 - b. المختلف Heterologous وهنا تتناقص تأثيرات الشاذات على نمطين أو أكثر من المستقبلات.
- ✓ فمثلاً تتناقص الاستجابة الخلوية للتحفيز المتكرر بالأدرينالين لمستقبلات β الأدرينرجية بشكل ثابت بمرور الزمن.

التنظيم الخلوي لتفاعل دواء-مستقبل

- III. **التعطيل Inactivation** أحد الآليات الجزيئية التي يفقد فيها المستقبل كامل قدرته على الاستجابة للتحفيز من قبل الربيط أو الدواء. يمكن أن ينتج التعطيل عن فسفرة المستقبل التي تؤدي إلى حجب كامل لآلية نقل الإشارة أو يمكن أن تسبب نزع المستقبل من سطح الخلية.
- IV. **العصيان Refractoriness** وهي آلية خلوية أخرى تؤثر على استجابة الخلية لارتباط الدواء بالمستقبل وهي تمثل حاجة المستقبل لفترة زمنية بعد تفعيله للمرة الأولى حتى يصبح قادراً ثانية على التفاعل مع الدواء وإعطاء استجابة. فمثلاً قنوات Na^+ المبهوبة بالفولتاج، والتي تتواسط إطلاق كمونات العمل العصبية، تخضع لـ فترات عصيان **Refractory Periods** حيث تنغلق القناة تلقائياً بعد أن تنفتح نتيجة لنزع استقطاب الغشاء وتصبح غير قادرة على الاستجابة لفترة من الزمن. تحدد هذه الخاصية الأساسية للقناة السرعة القصوى التي يمكن للعصبونات أن تنفعل فيها وتنقل المعلومات.
- V. **خفض التعبير Down-regulation** وهي آلية جزيئية ناتجة عن التفاعل المتكرر أو المستمر بين الدواء والمستقبل، ويتم فيها خفض عدد المستقبلات في الخلية أو على سطحها باليات مختلفة وبالتالي نزع المستقبل من المواقع التي يمكن أن يحصل فيها تفاعلات أخرى بينه وبين الدواء.

التنظيم الخلوي لتفاعل دواء-مستقبل

v. خفض التعبير Down-regulation أهم الآليات المتبعة لخفض التعبير عن المستقبلات نتيجة التحفيز طويل الأمد للمستقبل هي:

a. الإدخال الخلوي Endocytosis للمستقبلات والاحتفاظ بها داخل حويصلات خاصة مما يؤدي إلى منع تلاقي المستقبلات مع الربائط وبالتالي نزع استجابة الخلية. وعندما يزول التنبيه المسبب لهذه الحالة يمكن أن تتم معالجة المستقبلات وإعادة إدخالها إلى سطح الخلية واستعادة وظيفتها مجدداً.

b. تغيير مستوى اصطناع المستقبلات Receptor Synthesis Alteration من خلال التحكم بعملية انتساخ أو ترجمة الجينات المرمزة لها وهكذا يتم التحكم بعدد المستقبلات المتاحة لارتباط الدواء.

✓ تستغرق كل من هاتين الآليتين زمناً أطول من عملية الفسفرة المؤدية إلى نزع الاستجابة كما أن تأثيراتها تكون أطول أمداً.

الأدوية التي لا ينطبق عليها نموذج دواء-مستقبل Drugs that do not fit the drug-receptor model

- على الرغم من أن معظم الأدوية تتفاعل مع أحد الأنماط الرئيسية للمستقبلات، إلا أن بعضها يبدي تأثيره بآليات لا تتواسطها المستقبلات Nonreceptor-mediated Mechanisms.
- ✓ **المدرات Diuretics** التي تحافظ على توازن السوائل في الجسم من خلال تغيير المستويات النسبية لامتناس وإفراز الماء والشوارد في الكلية. تؤثر معظم هذه الأدوية عن طريق الارتباط بالقنوات الشاردية أو بالمستقبلات المرتبطة بالبروتين G لكن بعضها يؤثر من خلال تغيير الضغط الحلوي في النفرون مباشرة. فمثلاً سكر المانيتول Mannitol يتم إفرازه إلى داخل لمعة النفرون مما يزيد من الضغط الحلوي للبول إلى درجة تؤدي إلى سحب الماء من الدم المجاور للنبيبات Peritubular إلى داخل اللمعة.
- ✓ **مضادات الحموضة Antacids** المستخدمة في علاج القلس المريئي المعدي Gastroesophageal Reflux والقرحة الهضمية Peptic Ulcer تؤثر بشكل غير نوعي عن طريق تعديل الحمض المعدي كيميائياً مثل بيكربونات الصوديوم NaHCO_3 وهيدروكسيد المغنزيوم Mg(OH)_2 .