

فريق الكليات الحمراء التطوعي

نظري

٨٤

٤٤

كلية الصيدلة
السنة الرابعة

الأدوية المؤثرة على العوامل
الكولينية

د. أحمد حسن

الكيمياء الصيدلانية ٢ | Pharmaceutical Chemistry

RB Pharmac

السلام عليكم

لح نبش اليوم بحث جديد من هالمادة الطريفة ☺ والي بيحكى عن الأدوية المؤثرة على العوامل الكولينية

منبتدي بشوية حكي عن الاستيل كولين و صيغته ومستقبلاته وكيف يحصل الارتباط بين Ach والمستقبل .. وشويية ناهضات ومناهضات ☺

فلنبداً ... بلا لطم رجاء ... ☺

الأدوية المؤثرة على العوامل الكولينية Drug Affecting Cholinergic Agents

مقدمة Introduction:

🔴 إن المركبات التي لها تأثير نظير ودي هيكلها العام هو ((الأستيل كولين)).

🔴 من خلال الصيغ نلاحظ أن صيغة الأستيل كولين تتشابه مع صيغة الهيستامين، ولكن:

✓ جذر الأستيل في (الأستيل كولين) حل محل (الحلقة العطرية) في الهيستامين.

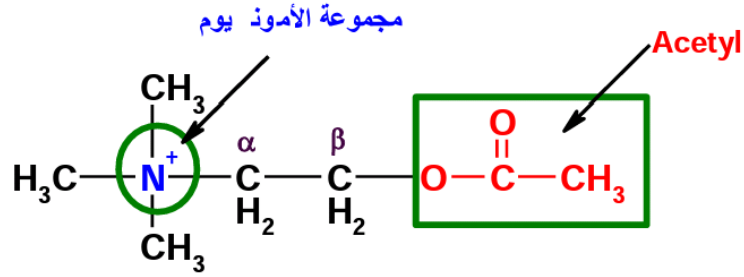
✓ N يمكن أن تكون أمونيوم رباعي أو ثلاثي كما في الهيستامين.

🔴 بشكل عام أغلب النواقل تتشابه مع بعضها البعض، بحيث يتسع المستقبل لكل النواقل، لكن يرتبط بنواقل معين حسب المجموعات الوظيفية فإذا كان الناقل يحمل مجموعات وظيفية

تناسب مع المجموعات في المستقبل يحدث ارتباط.



⚠️ لاحظ الصيغة:



⚠️ يعتبر **الأستيل كولين** Acetylcholine ناقل عصبي مهم يتحرر من

العصبونات neurone ويملك الصيغة الكيميائية التالية:

⚠️ لذا تم تقليد هذا الأستيل كولين، وإن **الأدوية المقلدة** له:

⚡ إما أن تؤثر بشكل مباشر على مستقبلات الأستيل كولين

⚡ أو أن تثبط أنزيم الأستيل كولين استيراز (AChE)، وهو الأنزيم المثبط

للأستيل كولين في النهايات العصبية.

⚠️ يتألف الجهاز العصبي التلقائي من قسمين: ⚡ الودي و ⚡ نظير الودي، والأستيل كولين هو

الناقل العصبي في النهايات العصبية Postganglionic Neurofibers :

⚡ في الجهازين نظير الودي والودي قبل العقد

⚡ والألياف نظيرة الودية parasympathetic بعد العقد،

⚡ وبعض الألياف العصبية الودية Sympathetic بعد العقد (الغدد العرقية واللعابية على

سبيل المثال).

■ الأدوية أو المواد التي تنبه الجهاز نظير الودي تسمى مقلدات نظير الودي بينما تلك التي

تثبطه تسمى مثبطات نظير الودي.

■ وكذلك العناصر التي تقلد الجهاز الودي هي مقلدات ودي، وحاجباته تسمى مثبطات

الودي.

⚠️ وهناك تصنيف آخر يعتمد على الناقل العصبي المتحرر من نهاية العصب

الأدوية التي تؤثر على الأعصاب تقسم لـ:

✓ الأدوية الأدرينالية تؤثر على الألياف الودية بعد العقد والتي تحرر الأدرينالين والنورأدرينالين.

✓ الأدوية الكولينرجية Cholinergic لباقي الألياف في الجهاز التلقائي والألياف الحركية في

الجهاز الحركي والتي تحرر الأستيل كولين.





المستقبلات الكolinية Cholinergic Receptors:

✧ يوجد نوعين من المستقبلات الكolinية تختلف عن بعضها بـ:

✓ التركيب

✓ مكان التوضع

✓ الوظيفة الفارماكولوجية

✓ لديها منبهات ومثبطات نوعية

✧ تصنف المستقبلات الكolinية إلى نوعين:

✧ مستقبلات نيكوتينية Nicotinic Receptors

✧ مستقبلات مسكارينية Muscarinic Receptors

وذلك بناءً على قدرتها الاتحادية مع القلويدات الطبيعية النيكوتين والمسكارين كل بحسب وروده.

✧ يذكر أن هناك أنماطاً فرعية لكلا المستقبلات النيكوتينية والمسكارينية، وهي تختلف عن بعضها بالموقع، وبشكل خاص بالمنبهات (الناهض) Agonist والحاجبات (المناهض) Antagonist.

١. المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors:

✧ المستقبلات النيكوتينية تكون مقترنة بشكل مباشر بالقنوات الشاردية Ion Channels

✧ عند تفعيلها بال-Ach فإنها تتوسط حدوث استجابة سريعة.

✧ القنوات الشاردية Ion Channels هي المسؤولة عن:

✧ الاستثارة الكهربائية لخلايا الأعصاب والخلايا العضلية

✧ حساسية الخلايا الحسية

القنوات الشاردية هي عبارة عن مسامات تفتح وتغلق خلال فاصل زمني يتراوح بين (١,١ - ١٠) ميلي ثانية مما يؤمن معابر مائية عبر الغشاء البلاسمي، ويمكن الشوارد من العبور.

✧ العوامل التي تؤثر في انتقائية المسامات الشاردية تتضمن كلاً من شحنة و حجم الشاردة.

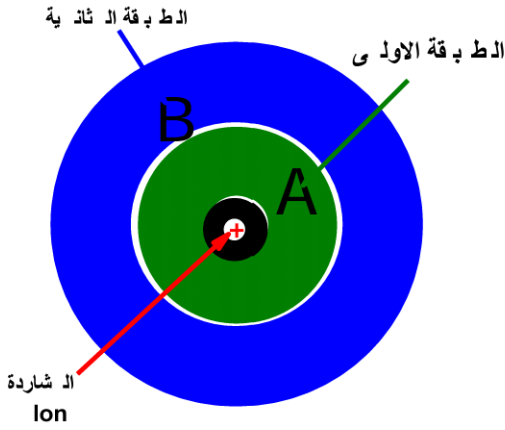


الشوارد في المحاليل المائية تكون ماهرة Hydrated ويشكل الماء المحيط بها طبقتين مميزتين حولها:

طبعة مترابطة بشدة ومنظمة بشكل كبير تحيط مباشرة بالشاردة

طبعة ثانية أقل ابتنائية

إن نقل الشوارد عبر القناة يتطلب تجريد الشاردة قليلاً من الغلاف المائي المحيط بها. والشكل التالي يمثل ذلك:



درجة تنظيم بنية الغلاف المائي المحيط بالشاردة يحدد الطاقة المطلوبة لإزالة هذا الغلاف وهذا يشكل عاملاً في انتقائية القناة الشاردية Ion Channel.

المستقبلات النيكوتينية هي عبارة عن

غليكوبروتين Glycoprotein مطمور Embedde

داخل غشاء متعدد المشابك Polysynapties .

المستقبل هو عبارة عن بروتين أسطواني وزنه الجزيئي حوالي ٢٥٠٠٠ دالتون

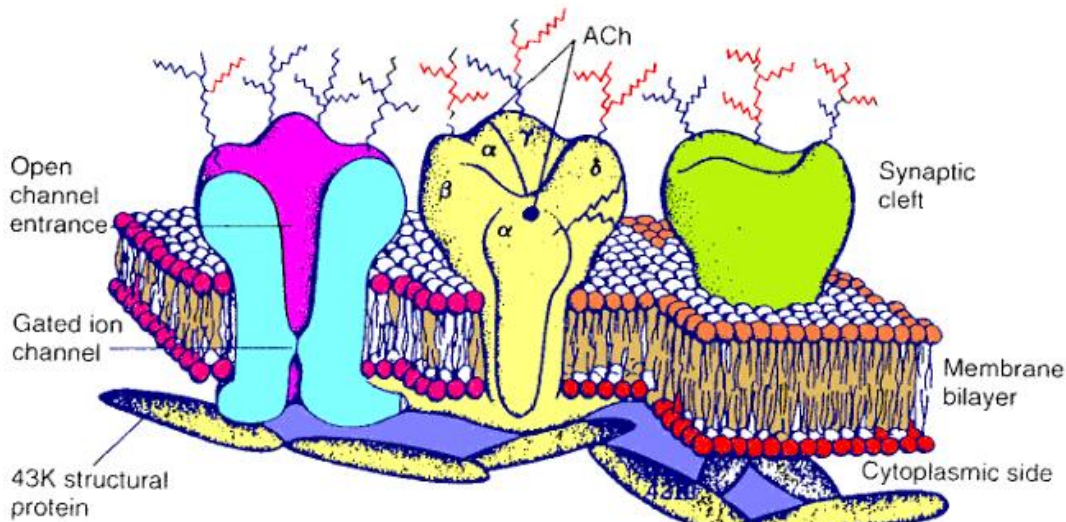
يتألف من خمسة سلاسل ببتيدية (وحدات Subunit)، يبدو اثنان منهما متطابقان

وهذه الوحدات Subunit الخمسة هي α_1 , δ , γ , β , α_2

تترتب السلاسل الببتيدية لتشكيل فتحة في المركز هذه الفتحة هي القناة الشاردية.

كل سلسلة α تحوي مواقع ارتباط سالب الشحنة لمجموعة أمونيوم الرباعية في Ach.

هناك بروتين بنيوي وزنه الجزيئي ٤٣٠٠٠ وهو يقوم بربط المستقبلات النيكوتينية إلى الغشاء.





🔥 عندما يرتبط Ach مع المستقبل النيكوتيني:

⚡ يسبب تغير في نفوذية الغشاء،

⚡ يسمح بمرور الشوارد الموجبة. K^+, Na^+, Ca^{+2}

⚡ مما يسبب زوال استقطاب Depolarize مؤقت ينتج عنه ⚡ تقلص عضلي في اللوحة

العضلية العصبية أو ⚡ استمرار الدفق العصبي في العقد التلقائية.

🔥 الآن المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors في:

← منطقة الوصل العصبي العضلي Neuromuscular junction هي موضع اهتمام في

الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis المناعي الذاتي وفي المرخيات العضلية

المستخدمة في العمليات الجراحية.

← العقد التلقائية عندما يتم حجبها بالأدوية فإنها تلعب دوراً بالتحكم في ارتفاع الضغط.

المستقبلات النيكوتينية الفرعية Nicotinic Receptors Subtypes:

🔥 المستقبلات النيكوتينية التي تتوضع في منطقة الوصل العصبي العضلي تختلف عن تلك التي

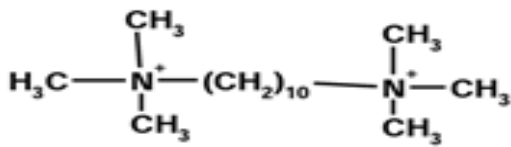
في العصبونات، وهي تختلف عن تلك الموجودة في الجملة العصبية المركزية والعقد التلقائية

⚡ وبالتالي فهي تختلف في المركبات الانتقائية التي ترتبط بها.

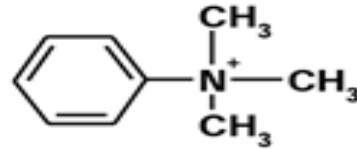
١. المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي (N_1):

✓ تحجب بـ سكسينيل كولين. d تيوبوكورارين. ديكاميثونيوم

✓ تتحرّض بـ فينيل تري ميثيل أمونيوم.



ديكاميثونيوم



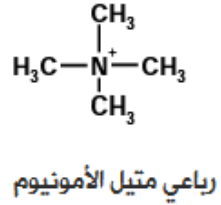
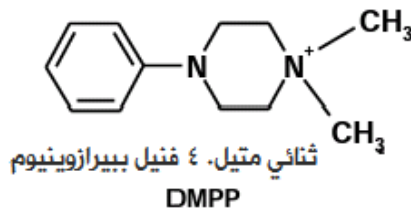
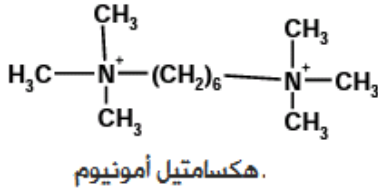
فينيل تري ميثيل أمونيوم

٢. المستقبلات النيكوتينية الموجودة في العقد التلقائية (N_2):

✓ تحجب بـ هكسامثيل أمونيوم. ثلاثي ميثافان

✓ تتنبّه بـ رباعي ميثيل الأمونيوم وثنائي ميثيل - ٤ - فنيل ببيرازونيوم.





وجدت مستقبلات نيكوتينية في CNS لكن وظيفتها التشريحية لم تفهم وتحدد بدقة كاملة بعد.

٢. المستقبلات الموسكارينية Muscarinic Receptors:

تلعب دوراً هاماً في تنظيم وظيفة الأعضاء المعصبة بالجهاز العصبي التلقائي لتأمين استقرار العضوية

تأثير الأستيل كولين Ach يمكن أن يكون **منبه أو مثبط** للعضو المتأثر.

الأستيل كولين Ach يحرض الإفراز من الغدد اللعابية والعرقية ويزيد الإفراز ويقلص المعوي ويضيق الطرق التنفسية.

الأستيل كولين Ach يثبط تقلص القلب ويرخي العضلات الملساء الوعائية.

(#Viva_Ach) ☺

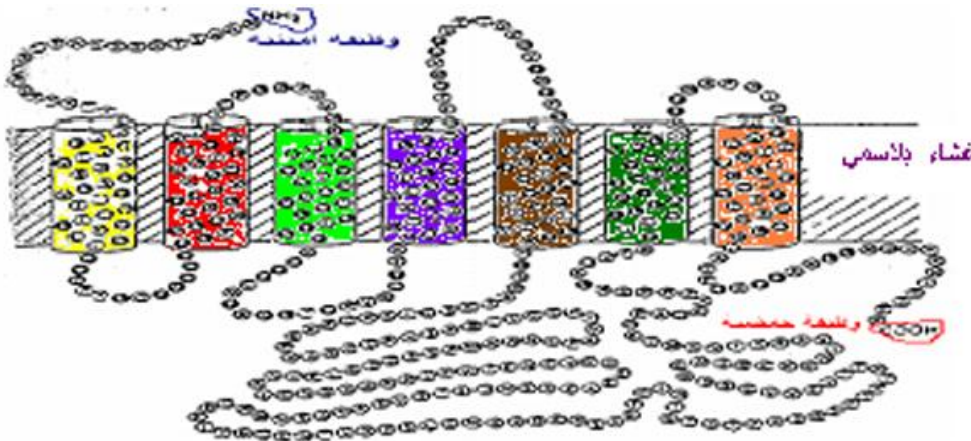
وتبين بالدراسات أنه لا يكفي مستقبل مسكاريني واحد لتوسط فعل الـ أستيل كولين Ach.

تقوم المستقبلات المسكارينية بعملها عن طريق تفعيل غوانوزين ثلاثي الفوسفات GTP المرتبط مع البروتينات G الرابطة

هذه المستقبلات تملك سبع بروتينات حلزونية (محورية) تخترق الغشاء البلاسمي مشكلة أربعة سلاسل خارج خلوية وأربعة سلاسل داخل خلوية كما هو مبين في الشكل التالي:

السلاسل الداخلية ترتبط

مع البروتين G مسببة تغيرات بيوكيميائية ينتج عنها الفعل الفارماكولوجي الذي يحدث عند تنبيه المستقبلات





الأنماط الفرعية (نميطات) للمستقبلات المسكارينية Muscarinic Receptors Subtypes

تتوضع هذه الأنماط في CNS والجهاز العصبي المحيطي ويوجد في الثدييات خمس بروتينات جزيئية مختلفة في المستقبلات المسكارينية المتعارف على تسميتها من m_1 إلى m_5 .
من جهة أخرى صنف هذه المستقبلات حسب ألفتها للمنبهات والمثبطات والتأثيرات الفارماكولوجية التي تسببها من M_1 إلى M_5 (بالأحرف الكبيرة).

التسمية الاعتيادية التي تم تبنيها هي تلك المتعلقة بالتأثيرات الفارماكولوجية من M_1 إلى M_5 .

إن المستقبلات M_1 و M_2 و M_3 متوافقة مع المستقبلات m_1 , m_2 , m_3 .
 m_4 يشار إليه أيضاً بالنمط الفرعي M_4 وله خواص مشابهة لـ M_2 بينما m_5 ليس له مشابه بين المستقبلات (M) المصنفة حسب التأثير الدوائي.

١. مستقبلات M_1 :

تبدى مستقبلات M_1 ألفة شديدة تجاه البرنزيبين Perenzepine وألفة قليلة لمركبات مثل AF-DX ١١٦

وقد سميت مستقبلات عصبية بسبب توزعها في بنى معينة من الدماغ وبالإضافة للجملة العصبية المركزية

تتوضع المستقبلات M_1 في:

الغدد خارجية الإفراز

العقد التلقائية عند البشر

هذه المستقبلات لها دور في:

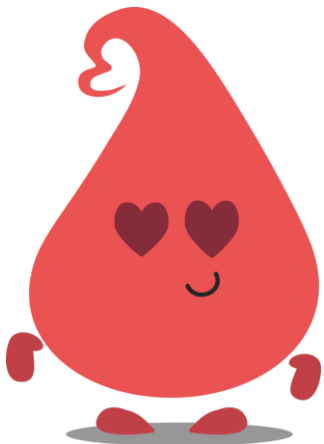
✓ إثارة الانتباه

✓ حركية العين السريعة (REM) Rapid eye movements أثناء النوم

✓ الاستجابات العاطفية

✓ اضطرابات الشعور المتضمنة الاكتئاب

✓ ويعتقد أنها تشارك في وظائف الدماغ الأرقى مثل الذاكرة والتعلم.





أبحاث عن مرض الزهايمر أبدت تداخل الأعصاب والمستقبلات الكولينية دون وجود براهين أكيدة عن أنها (المسؤول الأساسي في هذا المرض).

② مستقبلات M₁ وجدت في الغدد المخاطية وبعض العضلات الملساء حيث تتوضع في:

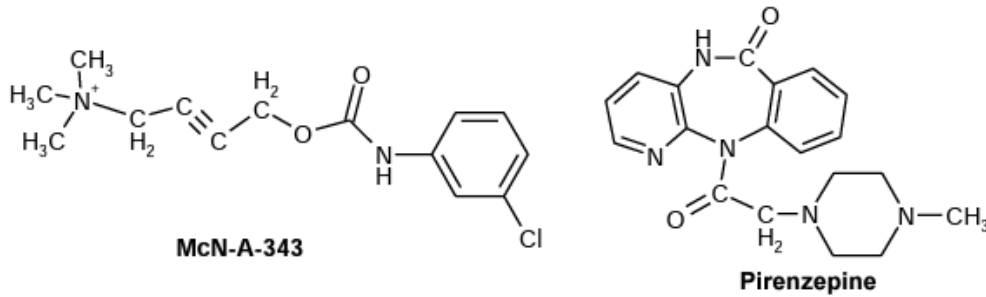
← الخلايا الجدارية في القناة المعوية المعدية (GI)

← العقد التلقائية المحيطية، كذلك الموجودة في العقد داخل الجدارية في جدار المعدة

② إن تحريض M₁ يسبب إفراز معدي

② McN-A-343 اختير كناهض Agonist

② البرنزيبين هيدروكلورايد يعمل كحاجب (مناهض) Antagonist لـ M₁ ، وهو يستخدم خارج الولايات المتحدة في علاج القرحة الهضمية.



٢. مستقبلات M₂:

② وهي معروفة بألفتها العالية للأمينوكترامين (عديد أمين) وألفتها القليلة للبرنزيبين.

② تدعى M₂ بالمستقبلات المسكارينية القلبية لأنها متوضعة في الأذينة وفي أنسجة القلب الناقلة

② تحريضها يسبب انخفاض في قوة ومعدل تقلص العضلة القلبية

← وهذا التأثير ناتج عن تأثيرها في مستويات شوارد Ca^{+} , K^{+} داخل خلايا النسيج القلبي.

② حيث أنه ربما تقوم مستقبلات M₂ بتفعيل أقية K^{+} مما يسبب حدوث فرط استقطاب الخلايا القلبية.

② كذلك قد تتصرف من خلال البروتين G المثبط لتقليل فعالية الأدينيل سيكلاز، وتخفيض

مستويات ٥,٣ أدينوزين Adenosine ٣'-٥' وحيد الفوسفات الحلقي (cAMP) في الخلايا القلبية





تخفيض كمية (cAMP) يسبب إنقاص كمية الكالسيوم الشاردي (الحي في الخلايا القلبية)، وبالتالي تخفيض معدل ضربات القلب.

- ⊙ M₂ تعتبر أيضاً من المستقبلات التلقائية في النهايات قبل المشبك للأعصاب Presynaptic الكولينية بعد العقدة Postganglionic حيث تثبط تحرر الأسيتيل كولين.
- ⊙ التوازن بين التأثيرات المتعددة للأنماط العديدة من المستقبلات المسكارينية يحدد حجم الممر الهوائي في العضلات الملساء القصبية.
- ⊙ التقلص بشكل أساسي ينتج من تأثير الأسيتيل كولين على مستقبلات M₃ وذلك بعد تحريض العصب المبهم.
- ← في الوقت نفسه الأسيتيل كولين يحرض مستقبلات M₂ التلقائية المثبطة المتوضعة في النهايات العصبية لتحد من تحرر الأسيتيل كولين في حالات الربو
- ← المستقبلات M₂ في الرئة لا تعمل بشكل طبيعي.

٣. مستقبلات M₃:

- ⊙ تسمى المستقبلات الغدية لتوضعها في الغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء، وهي غالباً محرضة لهذه الأجهزة.
- ⊙ تسبب زيادة الإطاراح من الخلايا الدمعية، اللاعابية، القصبية، البنكرياسية والمخاطية في القناة المعدية المعوية، وهي تأثيرات مميزة لتفعيل المستقبلات M₃، وكذلك تقلص العضلات الملساء الحشوية.
- ⊙ تتم هذه التأثيرات بتوسط بروتين G المنشط للفوسفوليپاز Phospholipase C (PLC) ليتم تشكيل المرسل Messenger الثاني الأينوزيتول تري فوسفات Inositol Triphosphate (IP₃)، ودي أسيل غليسرول Diacylglycerol (DAG).
- ⊙ إن البطانة تستطيع التحكم بنمط التقلص الوعائي العضلي بتصنيع:
 - ← مرخي قوي: هو العامل المرخي المشتق من البطانة (EDRF) Endothelium Derived Relaxing Factor وهو أكسيد الآزوت (NO)،
 - ← مقلص قوي هو العامل المقلص المشتق من البطانة (EDCF) (EDCF)
- إن تصنيع وتحرير هذه المواد يساهم في التحكم بتوتر الظهارة الوعائية.





عندما تتفعل M_3 في الخلايا البطانية فإنها تسبب تحرر (EDRF) Endothelium Derived Relaxing Factor الذي يساهم في توسع الأوعية.

٤. مستقبلات M_4 :

- تعمل مثل المستقبلات M_2 من خلال البروتين المثبط (G_1) لتثبيط الأدينيل سيكلاز والتأثير المنظم المباشر على القنوات الشاردية K^+, Ca^+ .
- موجودة في العضلات الملساء القصبية وعند تحريضها تثبط تحرر Ach بنفس طريقة المستقبلات M_2 .

٥. مستقبلات M_5 :

- لا تزال قيد الدراسة وبما أن مستقبلات RNA المرسل (mRNA) Messenger موجودة في المادة السوداء $substantia\ Nigra$ ، فقد اقترح أن مستقبلات M_5 ربما تنظم الدوبامين المتحرر من النهايات داخل المادة المخططة.

التأثيرات البيوكيميائية لتحفيز المستقبلات المسكارينية

Biochemical effects Of Muscarinic receptors stimulation

- إن النقل في المشابك $Synapse$ التي يشترك فيها المرسل الثاني $Second\ Messenger$ تكون أبطأ وتستغرق حوالي ١٠٠ ميلي ثانية، مقارنة مع بضع ميلي ثواني في المشابك التي تتفعل فيها القنوات الشاردية بشكل مباشر.
- إن التأخير في تنبيه المستقبلات يعزى إلى شلال الأحداث البيوكيميائية التي يجب أن تحدث للوصول للاستجابة الفارماكولوجية.
- يبدأ توالي الأحداث في حال وجود الرسول الثاني بتفعيل المستقبلات بالمرضات وتفعيل البروتين G المرتبط ببروتين في السلاسل داخل الخلية للمستقبلات المسكارينية.
- وقد دعي البروتين G كذلك لتداخله مع الغوانوزين نكليوتيد ثلاثي الفوسفات (GTP)، والغوانوزين ثنائي الفوسفات (GDP)
- يتألف البروتين G من ثلاث وحدات $Subunit$: α, β, γ





عندما يشغل المستقبل الوحيدة α Subunit ذات الفعالية الأنزيمية تحرض تحول GTP إلى GDP

إن الوحيدة α Subunit المرتبطة مع GTP هو الشكل الفعال للبروتين G والذي يشارك أنزيمات متعددة Phospholipase C (PLC / أدنيل سيكلاز) والقنوات الشاردية (K^+, Ca^{+2}) .

إن البروتينات G متنوعة وأن تحت الوحدة α قد تسبب تفعيل Gs أو عدم تفعيل Gi الأنزيمات والقنوات.

حديثاً تبين أن الوحيدة β , γ Subunit تشارك في التأثيرات الفارماكولوجية لمستقبلات M_1, M_2, M_3

تفعل PLC وتسبب تحرر Inositol Triphosphate (IP_3) و Diacylglycerol (DAG) التي تحرر بدورها الكالسيوم داخل الخلوي
تفعل البروتين كيناز
المستقبلات $M_2 - M_4$ تثبط الأدنيل سيكلاز

نظام الفسفواينوزيتول Phosphoinositol system

يتطلب هذا النظام تحطم الفوسفاتيديل اينوزيتول ٤-٥ دي فوسفات (PIP_2) Phosphatidyl-Inositol ٤,٥-Diphosphate ، والذي يكون مرتبط بغشاء الخلية
يتم تحطيم (PIP_2) بواسطة PLC (فسفوليباز C) إلى IP_3 و DAG
حيث أن DAG يلعب دور المرسال الثاني Second messenger في الخلية
 IP_3 ينقل شوارد الكالسيوم Ca^{+2} من المخزونات داخل الخلية في الشبكة الهيولية الباطنية لرفع مستوى شوارد الكالسيوم في العصارة الخلوية (السيتوزول)، مما يسبب تقلص العضلات

DAG هو عبارة عن مادة تشبه الببتيدات تعمل في مستوى الغشاء عبر تفعيل البروتين كيناز C مما يسبب فسفرة البروتينات الخلوية ويؤدي ذلك إلى التقلص العضلي.

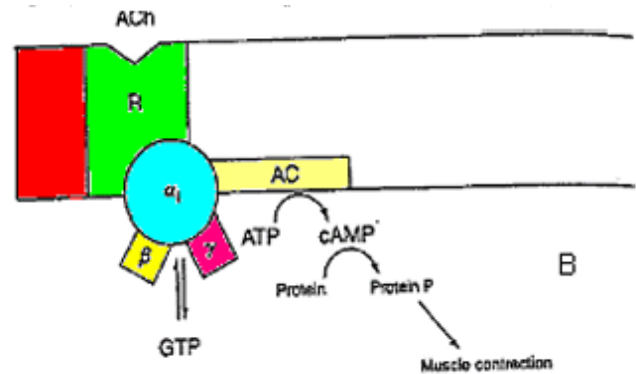
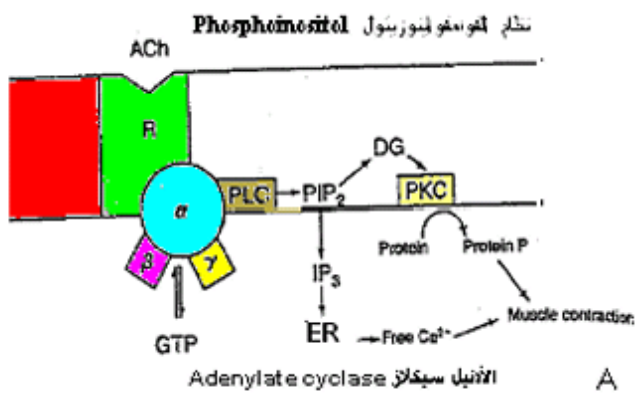


الأدينيل سيكلاز Adenylate cyclase:

- الأدينيل سيكلاز هو أنزيم غشائي، وهو هدف آخر لتفعيل المستقبلات المسكارينية
- الرسول الثاني (CAMP) يصنع داخل الخلية من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP بتأثير أدينيل سيكلاز.
- تأثيرات الأدينيل سيكلاز كثيرة حيث يمكن أن يفعل العديد من أنزيمات البروتين كيناز.
 - ← أنزيمات البروتين كيناز هذه تفسر الأنزيمات، والقنوات الشاردية مما يسبب دخول كميات كبيرة من الكالسيوم إلى داخل الخلية مسببة حدوث التقلص العضلي.
- تنبيه المستقبلات المسكارينية يسبب انخفاض (cAMP) مما يسبب حسب الآلية السابقة ارتخاء العضلات.

القنوات الشاردية Ion Channels:

- بالإضافة إلى قيام أنزيم البروتين كيناز بفسفرة القنوات الشاردية وتغيير تراكيز الشوارد فإن البروتين G يرتبط مباشرة مع القنوات الشاردية لتنظيم عملها.
- قنوات الكالسيوم الموجودة في الغشاء الخلوي تتفعل بواسطة البروتين G من دون الحاجة لرسول ثاني مما يسمح بدخول الكالسيوم لداخل الخلية.
- تحت الوحدة α في البروتين G في أنسجة القلب تعمل مباشرة على فتح قنوات البوتاسيوم مسببة فرط استقطاب في غشاء الخلايا يؤدي في النهاية إلى بطء في سرعة ضربات القلب



الكيمياء العصبية الكolinية Cholinergic Neurochemistry:

■ الأعصاب الكolinية تصنع وتخزن وتحرر الأسيتيل كولين وكذلك تصنع أسيتيل كولين ترانسفيراز

(AChT)، وأسيتيل كولين استيراز AChE

كما هو مبين في الشكل التالي:

■ يحضر الأسيتيل كولين في النهايات العصبية

بنقل زمرة الأسيتيل من الأسيتيل كو أنزيم A،

والتفاعل يحفز بـ AChT.

■ معظم الأسيتيل كولين يكون موجود في

الحويصلات المشبكية عند نهاية العصب،

لكن يوجد القليل منه بشكل حر في

السيتوزول Cytosol.

■ الكولين هو الركيزة الأساسية لتصنيع

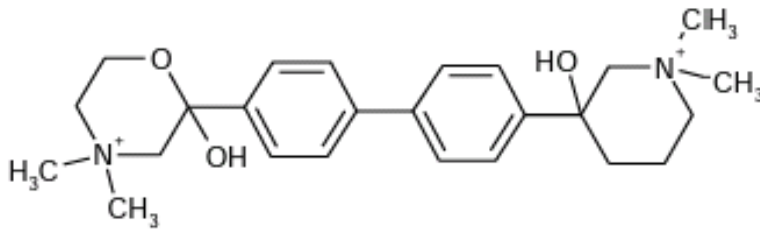
الأسيتيل كولين، يأتي معظمه من حلقة

الأسيتيل كولين في المشابك ويعاد التقاط الكولين من قبل النهايات قبل المشبك بتأثير شوارد

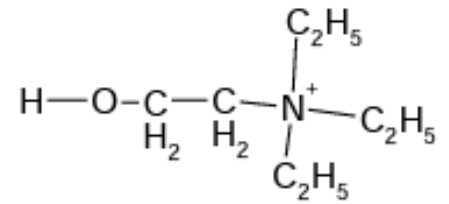
الصوديوم لتصنيع الأسيتيل كولين.

■ هناك عدة أسس رباعية الأمونيوم تعتبر مثبطات تنافسية لعود التقاط الكولين، مثل الهيبي

كولينيوم (HC-3) و ٢-هيدروكسي اتيل تري اتيل أمونيوم.



Hemicholinium (HC-3)



2-Hydroxytriethylammonium

☆ تؤثر هذه المركبات على غشاء ما قبل المشبك وتثبط إعادة التقاط الكولين لداخل العصب.

☆ هذه المركبات تسبب شلل مديد في المشابك الكolinية متكررة التفعيل ويمكن أن تسبب شللاً

تنفسياً في حيوانات التجربة.

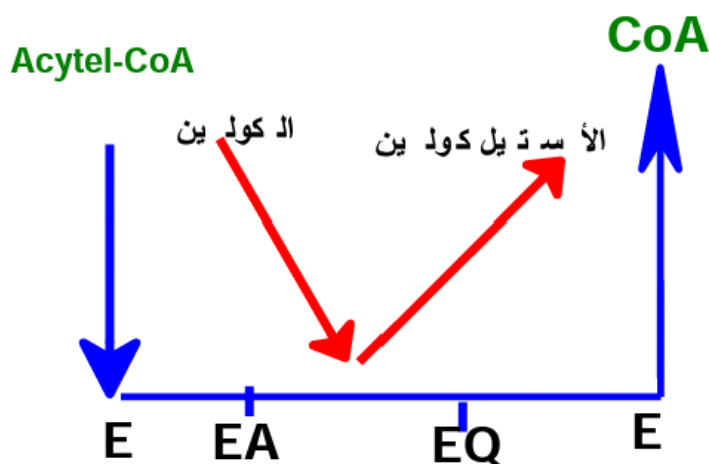
☆ إن الحجب المديد يعزى إلى استنفاد الأسيتيل كولين المختزن ويمكن عكسه بالكولين.

☆ إن زمرة الاستيل المستعملة لتصنيع الأسيتيل كولين يتم الحصول عليها من تحويل الغلوكوز إلى بيروفات في بلاسما العصبون ليتشكل في النهاية أسيتيل كو أنزيم (Acytel-CoA)، وبسبب عدم نفوذية غشاء الميتوكوندريا للأسيتيل كوأنزيم فإن هذه الركيزة تحمل للسيتوبلازما بواسطة حامل الأسيتيل.

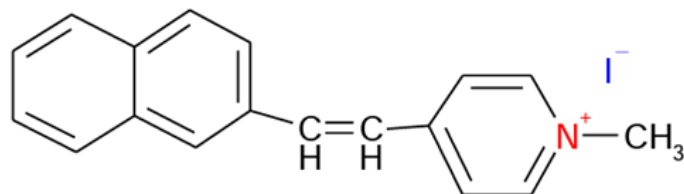
☆ يحرض تشكيل Ach بواسطة ChAT حيث تنقل زمرة الأسيتيل من أسيتيل CoA إلى الكولين بطريقة عشوائية أو منظمة لنظرية الصدفة.

☆ تتالي الخطوات في تصنيع الأسيتيل كولين هو أولاً يرتبط الأسيتيل كوأنزيم (Acytel-CoA) مع الأنزيم E ليتشكل معقد (EA) الذي يتحد بعدها مع الكولين ويتشكل الأسيتيل كولين الذي ينفصل عن الموقع الفعال في الأنزيم.

☆ يتحرر بعدها الـ CoA مع المعقد الأنزيمي EQ ويتم الحصول على الأنزيم الحر من جديد E حسب المخطط التالي:



☆ وجدت الدراسات أنه يتم تثبيط ChAT في الزجاج بواسطة مفروق N متيل ٤ (١. نافقتيل فينيل) ببريدينيوم اليودي، ولكن قدرته المثبطة في الحيوانات لا يعول عليها unreliable.



Trans-N-Methyl-4-(1-naphthylvinyl)Pyridinium iodid

مفروق N متيل - 4 (١. نافقتيل فينيل) ببريدينيوم اليودي

☆ الأسيتيل كولين المتشكل يتحرر من الغشاء قبل المشبك Pre Synaptic عند حدوث زوال استقطاب في نهاية العصب، حيث تتغير نفوذية الغشاء لشوارد الكالسيوم فتدخل للعصب



وتسبب تحرر محتوى الأسيتيل كولين من عدة حويصلات مشبكية إلى الشق المشبكي Synaptic Cleft ، والـ Ach المتحرر يسبب زوال استقطاب Depolarization في الغشاء بعد المشبك Post synaptic.

☆ كمية الـ Ach المتحررة قد تكون أكبر بمئات المرات من تلك المتحررة في منطقة الوصل العصبي العضلي.

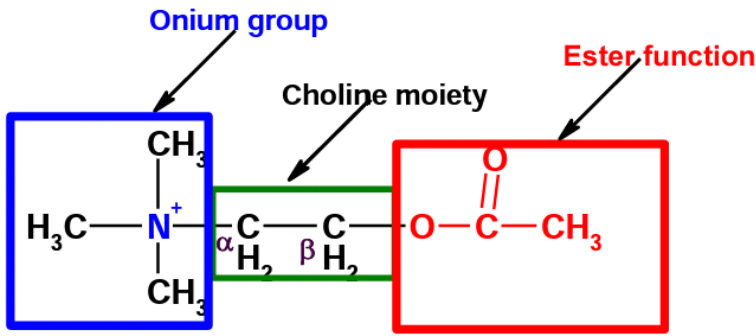
☆ كما يتم إفراز الـ Ach بشكل عفوي بكميات صغيرة من الغشاء قبل المشبك، وهذه الكمية القليلة من الناقل العصبي تتحكم بتوتر العضلة بالتأثير على المستقبلات الكولينية في غشاء بعد المشبك.

☆ ينقص تركيز الأسيتيل كولين المتحرر في الشق المشبكي بسرعة بعد تحرره، لوجود كمية كافية من AChE في النهاية العصبية لحلمة الأسيتيل كولين إلى أسيتات وكولين.

هلاً بلش الجد والفقرات الهامة يلي ركز عليها الدكتور لهيك ركزو منيح ☺



المحرضات (الناهضات) الكولينية: Cholinergic Agonists



Cholinergic Agonists

⑤ صيغة الأستيل كولين تقسم لثلاث اقسام:

(١) مجموعة أمونيوم.

(٢) وظيفة استيرية.

(٣) جزء كولين.

- عندما ترتبط ذرة النتروجين N بـ ٣ جزيئات CH₃ يكون للمركب تأثير موسكاريني ونيكوتيني.
- أما عندما نريد تقوية أحدهما على الآخر نلعب بـ R₁ و R₂ و R₃ على N أو نلعب بـ CH₃ في الأستر ونبدلها بجزيء آخر.

علاقة البنية بالتأثير structure- Activity Relationship:

⑤ رغم أن المستقبلات المسكارينية قد تم تصنيفها، وتم التعرف على تسلسل الحموض الأمينية فيها

← إلا أن بنيتها ثلاثية الأبعاد لا تزال قيد الدراسة

← ومن غير الممكن الاعتماد على هذه المعلومات فقط لتصميم بنية دواء نوعي

← لذلك لا زال العلماء يلجؤون للاختبارات الفارماكولوجية والحيوية لتحديد البنية المثلى لأفضل فعالية.

⑤ إن جزيئة Ach بسيطة نسبياً وأوضحت الدراسات وجود مشتقات كثيرة له تصنع وتدرس حيث يتم التغيير في الجزيئة في ثلاث مجموعات:

✓ مجموعة الأمونيوم

✓ الوظيفة الاستيرية

✓ الجزء الكولين.





١. مجموعة الأمونيوم Ammonium group:

- أساسية من أجل الفعالية الداخلية حيث أن لها دور في ألفة الجزيء للمستقبلات
- من جهة من خلال طاقة الارتباط binding energy
- ومن جهة أخرى من خلال عملها كمجموعة توجيه وتحري.
- تبين معلومات البنية الجزيئية أن موقع الربط في المستقبل المسكاريني هو ثمالة حمض الأسبارتي المشحون سلباً في البروتين المحوري الثالث من البروتينات السبعة المكون للمستقبل المسكاريني.
- حيث ترتبط ثمالة الحمض الاسبارتي المشحونة سلباً مع الأمونيوم الرباعي الذي يملك شحنة موجبة ضعيفة، فتتشكل رابطة شاردية ضعيفة سهلة الفصل.
- من الجدير بالذكر أن هناك أنماطاً كارهة للماء تتوضع في الحلزون helices ٤، ٥، ٦، ٧ من المستقبل المسكاريني
- إن مجموعة تري متيل أمونيوم هي المجموعة الوظيفية المثالية للفعالية
- واستبدالها بمجموعات أخرى مثل الفوسفات، السلفات، الزرنيخ، أو أي مجموعة أكبر من المتيل على ذرة الآزوت سوف ➡ تزيد حجم الجزء الشارجي مع حدوث خلل في الشحنة الموجبة ➡ يسبب إعاقة فراغية في ارتباط الدواء مع المستقبل ➡ مما ينتج عنه انخفاض الفعالية.
- حيث أن هذا المركب ك الزرنيخ و المركبات الأخرى تملك شحنة موجبة قوية، فعند ارتباطها بالمستقبل ➡ تشكل رابطة شاردية قوية ➡ لا تنفصل ➡ فتؤدي للسمية.

٢. الوظيفة الأسترية Ester function:

- للوظيفة الأسترية دور في ارتباط المركب مع المستقبل المسكاريني بسبب تشكيلها لرابط هيدروجيني مع ثمالة التريونين والأسبارجين في موقع الاستقبال.
- لدى دراسة سلسلة من أملاح N - ألكيل تري أمونيوم تبين أنه من أجل فعالية مسكارينية عظمى لابد أن تكون مجموعة الأمونيوم الرباعية متبوعة بسلسلة من خمس ذرات وسميت هذه قاعدة الذرات الخمس.

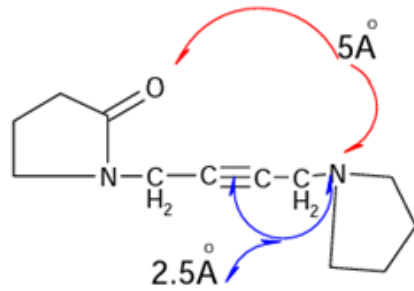


٣. الجزء الكولين Choline moiety:

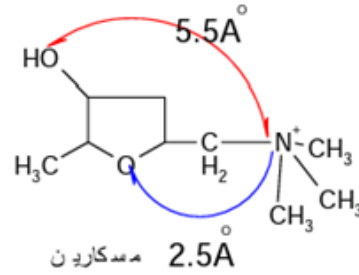
- تقصير أو تطويل سلسلة الذرات التي تفصل الوظيفة الأستيرية عن زمرة الأمونيوم يخفض الفعالية المسكارينية ويقوي الفعالية النيكوتينية.
- إنَّ أي استبدال يطرأ على الكربون α في جزيئة الكولين ينقص كلا الفعاليتين المسكارينية والنيكوتينية لكن الفعالية المسكارينية تتناقص لدرجة أكبر.
- أما الفعالية النيكوتينية فهي تتناقص بشكل كبير عند أي استبدال يطرأ على الكربون β
 - ← لذلك فإن أستيل α متيل كولين له فعالية نيكوتينية أكبر من المسكارينية
 - ← أما أستيل كولين (ميتاكولين) يبدي فعالية مسكارينية أكبر من النيكوتينية.
- كذلك فإن معدل الحلمة بـ AChE تتأثر أكثر بكثير بالاستبدال على الموقع β منها على الموقع α ، حيث أن معدل حلمة β متيل أستيل كولين هو ٥٠٪ من حلمة Ach بين ما حلمة مركب أستيل α أستيل كولين الراسيمي يكون ٩٠٪ أسرع.

ومن المحرّضات (الناهضات) الكولينية نذكر:

١. أوكسوتريمورين Oxotrimorine



أوكسوتريمورين Oxotrimorine



(١-بيروليدون) - ٤ بيروليدنيو . ٢- بوتن].

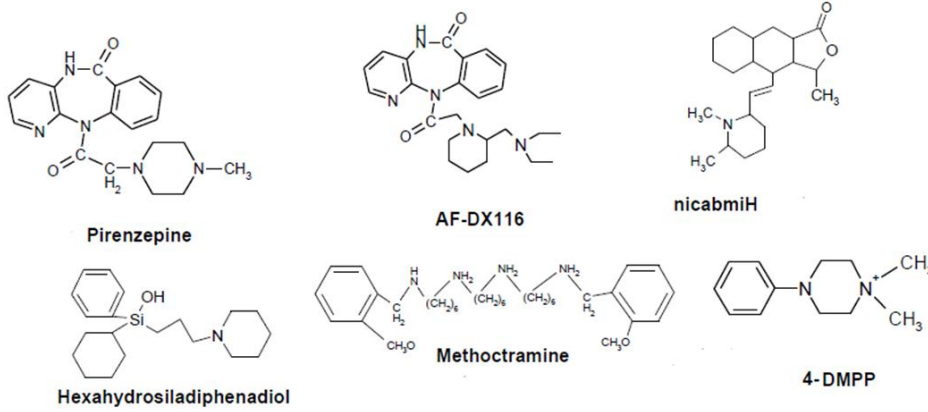
- مركب مقلد للمسكارين له تأثير مسكاريني لكنه له آثار سمية.
- حذف الوظيفة الأستيرية منه ألغى التأثير النيكوتيني وقوّى التأثير المسكاريني.
- هو منبه للمستقبلات المسكارينية في CNS يسبب فعله على الدماغ رعشات في حيوانات التجربة

← حيث تزيد مستويات Ach الدماغية بمعدل ٤٠٪

➤ وقد تمت دراسته كدواء لمعالجة داء الزهايمر حيث أنه ينشط الذاكرة.

٢. ايركولين *Arecoline*:

قلويد مشتق من بذور الجوز المقيء وقد استخدمه السكان المحليون في الهند الشرقية كمصدر للحصول على مادة محدثة للنشوة *euphoria creating substance*.

حاصرات المستقبلات الكolinية *Cholinergic Receptors Antagonists*:

بينت الدراسات أن الحابجات ذات الألفة العالية لمستقبل مسكاريني واحد وألفة قليلة للمستقبلات الأربعة الباقية قليلة جداً.

حيث أن العديد من الحابجات ترتبط مع عدة مستقبلات بنفس الألفة.

مستقبلات M_1 معروفة بألفتها العالية للبيرنزبين وألفة قليلة لمركب AF-DX116
 ← مركب بيرنزبين يميز M_1 عن M_2 و M_3 و M_4 ، لكن له ألفة ملحوظة للمستقبل M_4 .

← الهيمباسين **Himbacin** يميز بين M_1 و M_4

← ميتوكترامين (عديد متيلين تترامين) يميز بين M_1 و M_2 ولديه انتقائية جيدة لـ M_2 .

مستقبلات M_2 تتحد مع AF-DX116 والغلامين وهو حابج عصبي حركي.

مستقبلات M_3 لديها ألفة عالية لـ ٤

✓ دي فنيل استيوكسي - N - متيل بيريردين (DAMP-٤) و

✓ هكسا هيدروسيلادي فينيديول (HHSiD) Hexahydrosiladiphenadiol ، وهذه

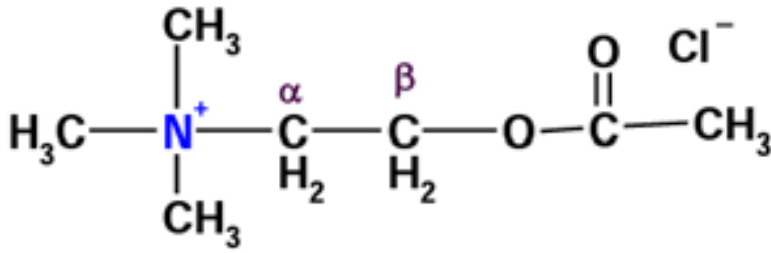
المركبات تبدي أيضاً ألفة لمستقبلات M_1 و M_2 .

✓ تروبيكاميد هو حابج لمستقبلات M_4 .



وهلاً منبلش ب ((الأستيل كولين ومقلداته)).

١. أستيل كولين كلوريد *Acetylcholine Chloride*:



الأستيل كولين *Acetylcholine*

☆ منبه قوي للجهاز العصبي نظير الودي
← جرت محاولات لجعله مقلد كولين
لكن

← مدة تأثيره قصيرة جداً بسبب
حلمته السريعة بواسطة AChE
← انخفاض انتقائية تأثيره الجهازى.

☆ يسبب الـ ACh تنبيه العصب المبهم والجهاز نظير الودي وينتج عن ذلك فعل مقوي للعضلات
الملساء

☆ كما يحرض الإفراز من الغدد اللعابية والدمعية.

☆ له تأثير مثبت للقلب، حيث يقلل من قوة تقلص القلب وله فعل موسع وعائى، ويتم بشكل
أساسي على الشرايين والشريانات مع فعل مميز على الأوعية المحيطية.

☆ ويكون التلصص القسبي هو تأثير جانبي مميز عندما يعطى الدواء جهازياً.

☆ الأستيل كولين هيدروكلوريد هو بودة ماصة للرطوبة توجد بشكل مزيج مع المانيتول يحل في
ماء عقيم قبل حقنه مباشرة.

☆ يكون تأثيره قصير عندما يطبق في الجهة الأمامية للعين وهو مفيد خاصة بعد جراحة الساد
أثناء تغيير الفرز.

☆ عندما يطبق موضعياً في العين فإن قيمته العلاجية تكون قليلة بسبب:

✓ نفاذيته الضعيفة للقرنية بالإضافة

✓ لتخربه السريع بالـ AChE.

■ أحد أكثر حاجبات الأستيل كولين فعالية هو الأتروبين

وهو حاجب مسكاريني غير انتقائي حيث:

← يحجب تأثير الأستيل كولين المثبط للعضلة القلبية والموسع للأوعية المحيطية (التأثيرات
المسكارينية)

← لا يؤثر على تقلص العضلات الهيكلية (التأثيرات النيكوتينية).

٢. ميتاكونين كلوريد *Methacholine Chloride*

هو أستيل β متيل كولين كلوريد.

يمثل ثابتة ملحوظة في الجسم، فيعطي

تأثير محرض نظير ودي مديد.

يتميز الميتاكونين بأن له تأثير نيكوتيني

ضعيف حوالي (١/١٠٠٠) من فعالية

(ACh)

يعزى تأثيره المسكاريني بشكل أساسي للتماكب (S)، رغم أنه يستعمل بشكل مزيج راسيمي

نسبة (الفعالية) (المسكارينية) بالمقارنة مع S/R هي ١:٢٤٠

وهو عبارة عن بلورات بيضاء أو عديمة اللون، وعديمة الرائحة أو ذات رائحة خفيفة

نجدته بشكل متميع ينحل بحرية في الماء، الكحول، الكلوروفورم

يتحلله بسهولة في المحاليل القلوية

محاليل ثابتة نسبياً بالحرارة عندما تبرد تبقى على الأقل ٢-١٣ أسابيع قبل أن تنمو عليها الفطور.

٣. الكارباكول *Carbachol*

كولين كلوريد كاربامات غير انتقائي التأثير على

المستقبلات المسكارينية

تأثيراته الفارماكولوجية متشابهة للتي يملكها

الأستيل كولين ⇔ أي له خواص منبهة

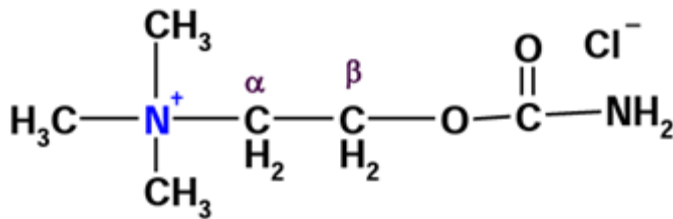
للمستقبلات الكولينية الموسكارينية

والنيكوتينية.

كذلك له تأثير غير مباشر من خلال:

⌘ تحريض إفراز ACh

⌘ فعاليته المثبطة الضعيفة لـ AChE .

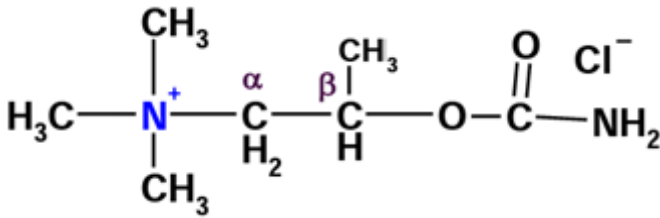




- حيث يشكل الكارباكول استركارباميل في الموقع الفعال AChE والذي يتحلله ببطء أكثر من الأستر الأستيلي وهذه الحلمة البطيئة
- ✓ تقلل كمية الأنزيم الحر و
- ✓ يطيل مدة تأثير الـ ACh في المشبك.
- الكارباكول أيضاً يحرض العقد التلقائية ويسبب تقلص العضلات الهيكلية لكن يختلف عن العوامل المسكارينية بأن لا تأثير له على الجهاز القلبي الوعائي
- يستعمل موضعياً في حالة الغلوكوما، لأنه مقبض حدقة يخفض توتر العين وذلك عندما لا ينفع البيلوكاربين أو النيوستغمين.
- اختراقه للقرنية ضعيف لكن يمكن تحسينه بإضافة عامل مرطب في المحاليل العينية.
- كذلك يستخدم في العمليات التي تجرى على عدسة العين عندما تكون هناك حاجة لإطالة فترة انقباض الحدقة لفترة أكبر من التي يحدثها الأستيل كولين كلورايد.
- يتميز الكارباكول عن الأستيل كولين بأنه أكثر ثباتية تجاه الحلمة.

٤. بيتا نيكول كلورايد *Bethanechol Chloride*

➤ β متيل كولين كلورايد كاربامات (يوري كولين *urecholine*)



➤ فعله غير انتقائي على المستقبلات

الموسكارينية بشكل عام، لكن يبدو أنه أكثر فعالية على المستقبلات M_3 .

➤ له خواص فارماكولوجية مشابهة للميتاكرولين.

➤ يفقد فعاليته بـ AChE بسرعة أقل من الميتاكرولين، وبما أنه استر للكارباميل فمن المتوقع أن تكون محاليله المائية ثابتة كما هو الحال في الكارباكول.

➤ استعماله الأساسي في تخفيف الاحتباس البولي والتمدد البطني التابع للعمليات الجراحية.

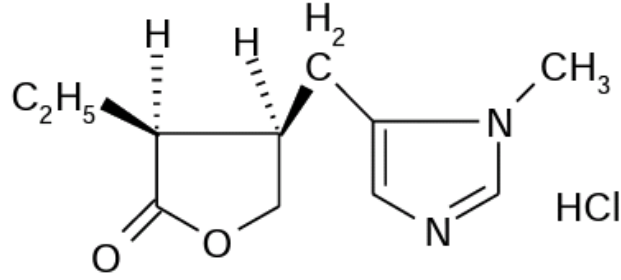
➤ يستعمل فمويّاً أو حقن تحت الجلد، ولا يعطى بتاتاً بالعضل أو بالوريد خوفاً من فرط التحريض الكولينى بالإضافة لضعف انتقائية التأثير.

➤ يستعمل بحذر عند مرضى الربو ويسبب عند استعماله في الغلوكوما صداع جبهى.

➤ مدة تأثير اليوري كولين هو ساعة واحدة فقط.



٥. بيلوكاربين هيدروكلوريد *Pilocarpine Hydrochloride, USP*



البيلوكاربين هو قلويد يستخرج من وريقات نبات
يسمى *Pilocarpus Jaborandi*

يتواجد بشكل بلورات عديمة اللون شبه شفافة
عديمة، وبطعم مر خفيف

تنحل هذه البلورات بالماء بنسبة (١:٣,٥) وبالكحول (١:٣) وبالكلوروفورم (١:٣٦٠)

(التعبير عن الانحلال (١:٣٦٠) يعني ١ غ من المادة ينحل في ٣٦٠ مل من المحل
بدرجة حرارة ٢٥ م

البيلوكاربين محب للرطوبة ويتأثر بالضوء محاليله حمضية تجاه عباد الشمس ويمكن تعقيمها
بالصاد الموصد.

البيلوكاربين منبه غير انتقائي للمستقبلات المسكارينية.

أفعاله على المستقبلات M٣ في العضلات الملساء تسبب تقلص في الأمعاء، الرغامى، والعين.

في العين يسبب تقبض الحدقة وهذا مفيد في علاج الغلوكوما

حيث أن تقبض الحدقة وتقلص العضلات الهدبية يقلل الضغط في الحجرة الأمامية

للعين عن طريق زيادة تصريف السائل الدمعي عبر قناة شليم Schlemm.

يستعمل البيلوكاربين كمحلول بتركيز ٠,٥ - ٠,٦٪ في معالجة الغلوكوما.

التأثيرات الجهازية للبيلوكاربين تضم تعرق غزير و زيادة إفراز اللعاب وزيادة الإفراز المعدي.

٦. بيلوكاربين نترات *Pilocarpine Nitrate, USP*

بلورات بيضاء لامعة غير ماصة للرطوبة، لكنها حساسة للضوء

حلوله في الماء بنسبة (١:٤) وفي الكحول بنسبة (١:٧٥) لكنها غير حلولة بالايتر والكلوروفورم.

إلى هنا نصل وياكم إلى ختام محاضرتنا أملين أن تنال إعجابكم...

دمتم بخير.....





RBCs