

المحاضرة الأولى

مدخل إلى علم الأدوية

مفاهيم علم الأدوية Pharmacology:

- **علم الأدوية Pharmacology**: هو دراسة التفاعلات المتبادلة بين الأدوية والأجهزة العضوية الحية. علم الأدوية الطبي هو علم المواد المستخدمة في الوقاية والتشخيص ومعالجة الأمراض.
- **التأثيرات الفارماكوديناميكية أو الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics**: هي آلية تأثير الأدوية، أي التأثيرات التي تحدثها الأدوية في الجسم.
- **الحركيات (الحرائك الدوائية) Pharmacokinetics**: هي تأثيرات الجسم على الدواء (امتصاص - توزع - استقلاب - أطراح).
- **التأثيرات الفارماكوديناميكية**: معظم الأدوية تؤثر من خلال تداخلها مع المستقبلات، بعض الأدوية تؤثر من خلال تداخلها مع: الإنزيمات، الأحماض النووية، البروتينات، النواقل، القنوات الفولتاجية ومكونات خلوية أخرى، بعض الأدوية تؤثر من خلال تفاعلات كيميائية (تفاعل حمض-أساس) أو إحداث تأثيرات فيزيائية (ادمصاص، سحب الماء حسب الضغط الحلولي).
- **طبيعة الأدوية**: أغلب الأدوية تكون عبارة عن أيونات، بروتينات أو ببتيدات صغيرة، مواد دسمة، أو سكريات. مصدرها إما طبيعي كالنباتات (الأترابين)، أو الحيوانات (الهيبارين - الانسولين)، أحياء دقيقة (الصادات الحيوية)، وأغلبها حالياً صناعي المصدر أي ناتج عن الاصطناع الكيميائي والهندسة الوراثية (تأشيب المادة الوراثية). حجم أو وزن الأدوية يتراوح بين صغير مثل الليثيوم (7 دالتون) أو كبير جداً مثل الأدوية الحالة للخثرات مثل الستريبتوكيناز (50 ألف دالتون)، وبشكل عام يتراوح الوزن الجزيئي لمعظم الأدوية ما بين 100-1000 دالتون. وعادة تكون الأدوية أصغر حجماً من مستقبلاتها لأن الأدوية ترتبط بمواقع محددة من المستقبلات فقط ويجب أن يكون هناك تطابق في الشكل ما بين الدواء والموقع الذي سيرتبط به بالمستقبل (مثل القفل والمفتاح).

مستقبلات الأدوية :

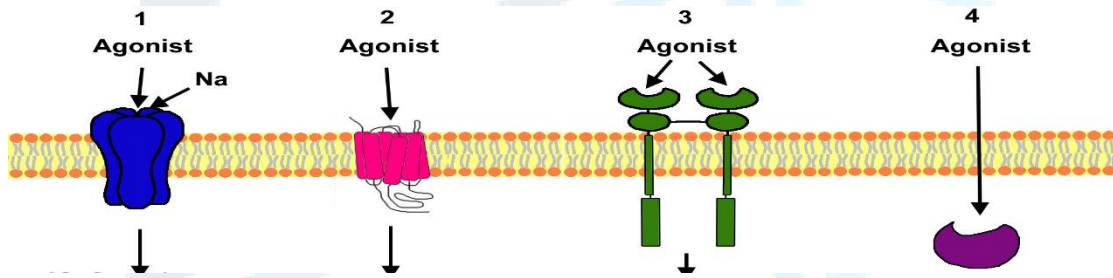
وهي جزيئات نوعية تتداخل معها الأدوية وتسبب إحداث تبدلات خلوية معينة ويجب أن تكون انتقائية كي تسبب استجابة خاصة بربطة معينة، ومعظمها عبارة عن بروتينات وهذه تصنف إلى مجموعات رئيسية:

1. مستقبلات القنوات الشاردية المتعلقة بالربطة Ligand- gated ion channels

2. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G G - protein coupled receptors

3. المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات Enzyme - linked receptors

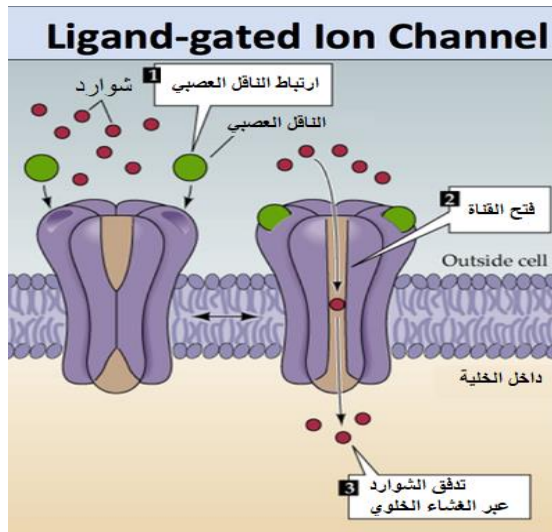
4. المستقبلات داخل الخلية Intracellular receptors



المستقبلات من الأنماط الثلاثة الأولى كلها مستقبلات تعبر الغشاء السيتوبلازمي للخلية، أما النمط الرابع فهي مستقبلات تتوضع داخل الخلية (في السيتوبلازما أو نواة الخلية).

يرتبط الدواء بالمستقبل من خلال تشكيل روابط (مثل الروابط الشاردية، فاندرفالس، التساهمية وغيرها) الروابط التساهمية هي روابط قوية تسبب ارتباطا غير عكوس للدواء مع المستقبل.

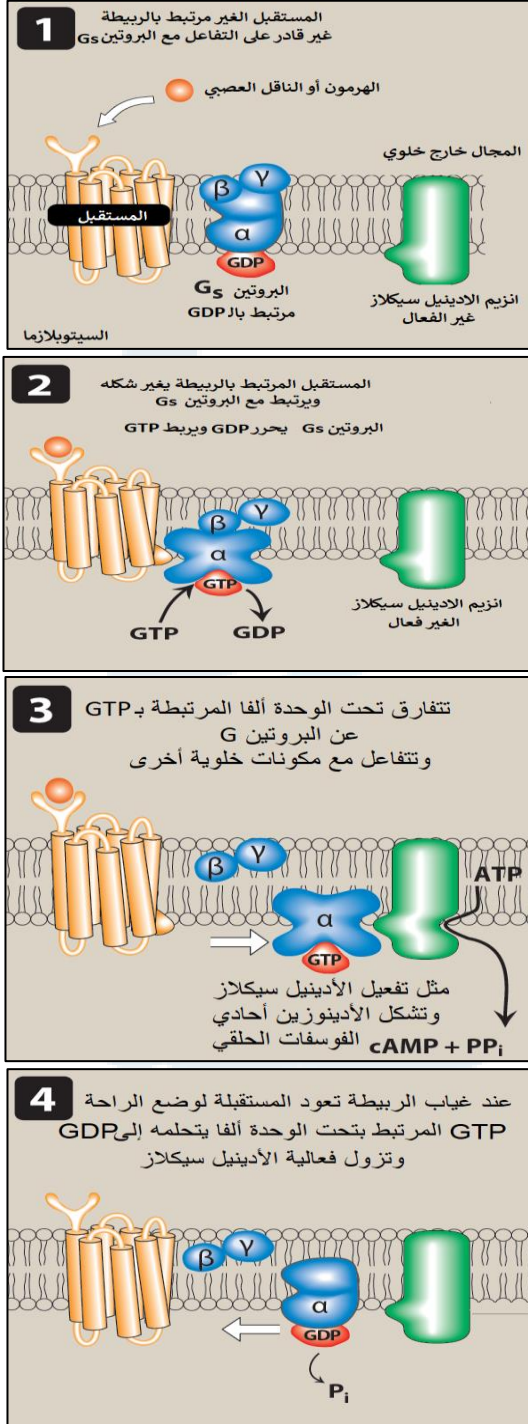
1. مستقبلات القنوات الشاردية المتعلقة بالربطة:



وهي مستقبلات مرتبطة مع قنوات شاردية عابرة لغشاء الخلية، يسبب ارتباط الربطة بها إما فتح أو إغلاق هذه القنوات الشاردية وبالتالي تبدلات في تدفق الشوارد عبرها، وبالنتيجة تسبب تغيرات في الكمون الكهربائي للخلية (ازالة استقطاب أو فرط استقطاب).

تكون الاستجابة هنا سريعة جدا (ميلي ثانية). تتوسط هذه المستقبلات النقل العصبي، التوصيل القلي وتقلص العضلات ومن أهم الأمثلة عنها المستقبلات النيكوتينية.

2. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G :



هذه المستقبلات عبارة عن بيبتيديات مؤلفة من 7 مناطق تمتد عبر الغشاء وتكون مرتبطة بالبروتين المسمى اختصاراً البروتين G (جاءت تسميته من ارتباطه مع نيكلويد الغوانين)، وهذا البروتين يتوضع على سطح الغشاء باتجاه الداخل (باتجاه السيتوبلازما).

وهو يتألف من 3 تحت وحدات ألفا وبيتا وغاما، تحت الوحدة ألفا ترتبط مع ثنائي فوسفات الغوانوزين GDP أو مع ثلاثي فوسفات الغوانوزين GTP حسب حالة الخلية (ارتباطها بربيطة أو لا) وتحت الوحدات بيتا وغاما تسهم في توضع البروتين في الغشاء .

عندما يرتبط الدواء بالجزء الخارجي من المستقبل يحل الـ GTP محل الـ GDP المرتبط بتحت الوحدة ألفا وبعدها تتفارق الوحدة ألفا وتتفاعل مع مكونات خلوية أخرى (أنزيم، بروتين أو قناة شاردية) مما يقود لتشكل مركبات أخرى تسمى المرسل الثانوي مثل تفعيل الاديثيل سيكلاز وتشكل الاديثيل أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP)

حيث يسهم الـ (cAMP) في تنظيم فعالية عدد من البروتينات الخلوية الأخرى.

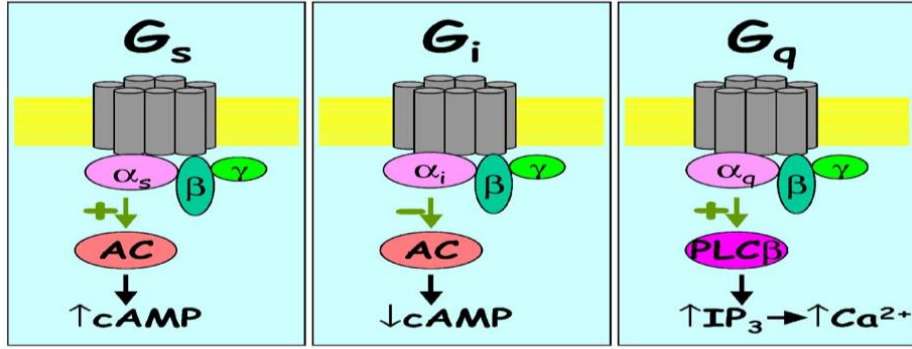
أو تقوم تحت الوحدة ألفا بتفعيل أنزيم الفوسفوليبياز C الذي بدوره يسبب تشكل اينوزيتول تري فوسفات IP3 ودي أسيل غليسيرول DAG والتي تنظم تراكيز الكالسيوم الحر داخل الخلية وتفعيلها.

وتستغرق الاستجابة الناجمة عنها عدة ثوان أو دقائق.

وتعد هذه المستقبلات من الأنماط المتوافرة بنسبة عالية وتسهم في عمليات النقل العصبي أيضا مثال عنها: مستقبلات النورابنفرين.

للبروتين G عدة أنماط ولكن أهمها هي :

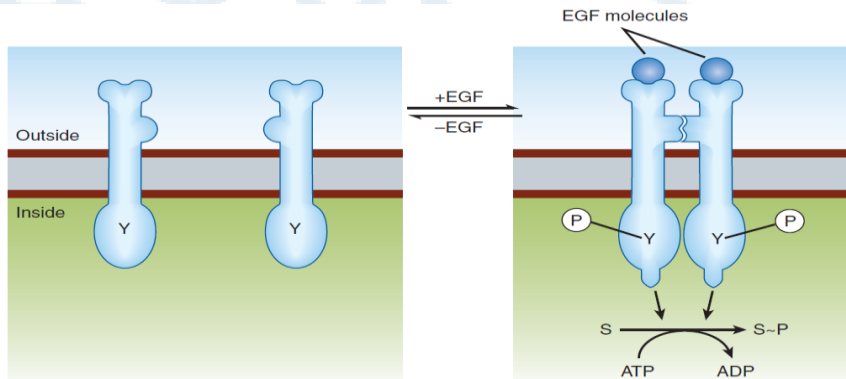
G_s: **يفعل الأدينيل سيكلاز** ويقود **لزيادة** تراكيز **cAMP** داخل الخلية الذي ينظم فسفرة عدد من البروتينات
G_i: **يثبط الأدينيل سيكلاز** وبالتالي **يقلل** تراكيز cAMP داخل الخلية، أو يمكن أن يسبب فتح قنوات البوتاسيوم في القلب ويسبب تباطؤ عدد ضربات القلب.
G_q: **يسبب تفعيل الفوسفوليبياز C** وبالتالي **زيادة** تراكيز **IP₃** و **DAG** داخل الخلية.



3. المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات:

وتراوح فترة الاستجابة ما بين دقائق حتى ساعات. وهي تصنف إلى:

-المستقبلات ذات الفعالية الإنزيمية البلازمية كمكون رئيسي في بنيتها ووظيفتها: ويسبب هنا ارتباط الرابطة مع القسم خارج الخلوي اجتماع مستقبلين مع بعض وتشكيل جزيء مثنوي وهذا يقود إلى تفعيل الأنزيمات التي تشكل جزءاً من بنيتها، وأهمها تلك الحاوية على إنزيمات التيروسين كيناز، عندما ترتبط الرابطة معها تتفعل التيروسين كيناز الخاصة بها وتحدث فسفرة ذاتية لها كما أنها تفسفر ثمالات التيروسين على بروتينات معينة أخرى، وتنظم هذه المستقبلات عمليات النمو والاستقلاب والتميز الخلوي. مثال عنها مستقبلات الأنسولين.



-والنمط الثاني من هذه المستقبلات يسمى أحياناً **مستقبلات السيبتوكينات** وهي تختلف عن السابقة بأن أنزيم التيروسين كيناز لا يكون جزءاً من بنيتها إنما يرتبط مع المستقبل برابطة ويكون من عائلة الكيناز المسماة **janus kinase (JAK)**.

4. المستقبلات داخل الخلية:

يكون المستقبل داخل الخلية وليس على سطحها، يجب على الربيطة أن تنتشر إلى داخل الخلية حتى ترتبط به. عند ارتباط الربيطة بالمستقبل يهاجر معقد دواء مستقبل إلى النواة، يرتبط هناك مع منطقة خاصة في الدنا (تسمى عناصر الاستجابة للربيطة) وينظم بذلك التعبير الجيني لعدد من الجينات ويتم تفعيل عدد من عوامل الانتساخ وما يليه من اصطناع البروتينات التي تعبر عنها الجينات التي تم التأثير عليها (قد تسبب زيادة أو نقصان في التعبير الجيني). لا تظهر تأثيراتها قبل نصف ساعة وتتراوح فترة الاستجابة من ساعات حتى أيام. مثال عنها: الهرمونات الستيرويدية، هرمونات الدرق، فيتامين د.

