

الببتيدات العلاجية: تصميم واصطناع وتطبيقات  
Therapeutic peptides: design, synthesis,  
and application

مشروع تخرج أعد لنيل درجة البكالوريوس في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبتين

أليسار ماهر أسعد - انجي أحمد بركات

إشراف علمي

الدكتورة نتالي موسى

2024م

## إهداء إلى

"ستدنو إليك الأمانى مخضرةً ويعقب صبرك خلماً تورّد"

إلى طبيبتي الأولى ودوائي الأخير، التي أفنت حياتها لأكون على ما أنا عليه الآن، إلى التي لا تكون  
معي إلا راضيةً عني مباهيةً بي داعيةً إليّ، إلى قصة نجاحي الأساسية، إلى من أهدتني الكون، اهديك  
عمري ونجاحي

ماما

إلى رجلي الأول والأخير، إلى من أضع إنجازاتي بين يديه فيناديني مباركاً مفاخراً مهنئاً لنفسه بي، إلى  
الحنون المعطاء الذي أفنى عمره لأجلي، إلى أعظم الرجال

حبيبي بابا

إلى شقيق الروح، أمني وأمانى وسندي الذي لا يميل ... إلى أول أصدقائي وأعظم نعمة قد أحظى بها، إلى  
من شد الله عضدي به، إلى عوني وسندي

أخي علي

إلى حبي المقدس، وملاذي الأمن، إلى من أرى انعكاس نجاحي بريقا في عينيه، إلى قلوب تنبض بالحب  
والحنان، إلى العطاء اللا محدود، إلى من رباني صغيرة واحتضنني كبيرة

خالاتي الغاليات عبير، سراء، هدى

إلى الأقرب إلى قلبي أبداً والاعلى على روحي دوماً، إلى أعظم نعم الحياة، إلى من رأى نجاحي وأمن به  
قبل أن يراه، إلى من أرى في ابتسامتهم نورا في حياتي، إلى من كانوا آباء وسندا لي...

خوالي الغالين حسين، حسن، علي، محمد

إلى صاحب السيرة العطرة، من كانت روحه موجودة معنا في كل لحظة، من تمنى رؤيتي بما أنا عليه  
بنظرات فخر بوصولي

جدي الغالي سميع

إلى قدوتي وفخري وقوتي، إلى من كان لهم الجزء الكبير بقلبي، إلى أحبائك قلبي..

**أعمامي الغاليين لقاء، أيهاب**

إلى مصدر الأمان، من علمني أن الاكتفاء وحيداً دون الآخر وأهم، إلى من أنا بحاجة حتى

حين... وإلى الأبد، إلى الأول في الأشياء كلها، إلى حبيبات القلب والروح

**جدتي الغالية نعيمة وجدتي الغالية سميرة**

إلى صديقة ضحكاتي، ملجئي في الحزن والفرح، إلى رفيقة دربي في هذه الحياة، إلى اختي التي لم تدها  
امي

**ديانا حسن**

إلى من آمن بي ودعمني في كل خطوة، إلى صديق الضحكات وأجمل اللحظات...

**بلال عبد الرحيم**

إلى حبيبات القلب، لطيفات الروح .....

**مي ابراهيم، انا الجودي**

إلى من تطيب الاوقات بصحبته، ويصبح لكل شي معنى أعمق بوجودهم.. إلى من تشاركت معهم أجمل  
السنين، وحفروا في ذاكرتي مدى حياتي ...

**ابراهيم حداد، أحمد بازيدو، راما مهلوبي، رغد جبيلي، حنين حبيب، بتول غندور، جوى ربحان، ريف**

**كحيلة، ماريثا خوري، كارلا موسى، ليليان زينب**

إلى من جمعتني الصدفة بهم فقضيت معهم أجمل السنين، إلى من تحدثت صداقتهم مفهوم الزمن، فأصبحوا  
الأقرب إلي قلبي بين ليلة وضحاها ...

**زين العابدين بلوط، أليسار درباس، زين معروف، فاختم كوشاري**

إلى ونساء طفولتي، إلى ذكرياتي وحاضري، إلى القريبين مهما ابتعدوا، إلى من عرفتهم بصغري فتمنيت لهم ما اتمناه لنفسي، إلى الساكنين في قلبي دائماً...

**لميس المتني، غزل طيفور**

إلى زميلة المهنة والقلب، إلى من خططنا سوياً لهذه اللحظة، إلى اللطيفة نقية القلب...

**انجي بركات**

**الصيدلانية أليسار ماهر أسعد**

أسدي هذا العمل المتواضع إلى من وضعتني في الأمام وعلمتني الصواب

إلى من علمتني الصمود والأمل

إلى من كان دعاؤها سبب نجاحي

إلى من فضلتني عن نفسها

إلى أعظم وأحن إنسانة في الوجود

إلى ملهمتي ومعلمتي الاولى

إلى روح والدتي العزيزة، تغمدها الله برحمته الواسعة، شكرا أمي..

إلى من مهد طريق العلم لي إلى من انار دروب علمي بنور لا ينطفئ العزيز الذي سار في كل الدروب  
وفي كل طريق حتى وصولي الى هنا

أبي.. شكرا على صبرك وحبك الذي استمد قوتي منه، شكرا على كل شيء قدمته لي

إلى نعمة الله التي لا تقدر بثمن...إلى الصديق الحقيقي... إلى من وقف بجانبني في كل مراحل حياتي ..  
سندي في الحياة ومن مد لي يد العون ودعمتي في تحقيق أهدافي

إلى أخي وتوأمي وزميلي عامر يحيى

إلى من دفعنتي للاستمرار في كل خطوة من خطوات هذا الدرب الشاق.. إلى قدوتي الجميلة .. إلى من  
كانت خير الأخت والصديقة

زينب الشيباني

إلى ذلك القلب النقي الذي يحتويني بكل حالاتي على مر السنين...شريكة الفرح والحزن داعمتني في السراء  
والضراء

مايا عفيف

إلى صغيرتي المشاغبة والشقية ذات المتاعب المضحكة.. الكتف الثابت والصابر رغم ثقلني الزائد عليه..  
صاحبة للنصائح الذهبية ومخففة الهموم التي تمسح بكل خفة الحزن عن قلبي بكلماتها الداعمة..

سمايا الشيباني

إلى رجلي الصغير المفضل.. شريك الضحك والسخافات وصانع البسمة في أوقات الشدة.. إلى المميز  
بجمال قلبه وروحه

علي عفيف

إلى أخي الصغير إلى من انتظر رؤيته في أعلى المراتب، إلى من أسعدتني الحياة بمعرفته

حيدر جمعة

إلى شريكة الأحلام والضحكات.. إلى من خفت عليّ عبء هذا الطريق.. التي أيقنت بوجودها أن الحياة  
مازالت بخير .. إلى من كانت ملاذاً للطف والأمان.. التي تجد طريقة دوماً لتخفف الأحزان علي

ريتا أحمد

إلى رفاق الطريق ومؤنسيه الذين لم يقبضوا يدهم يوماً عن مساعدتي ولم يبسطوها إلا لنفعي.. إلى من  
حفروا الذكرى وبثوا الروح في تلك الزوايا الباردة.. الكثير من الحب لتلك الأيام التي لا تنسى ولمن نقشوها  
في ذاكرتي

مايا رجب، أية عيسى، جوى محمود، هبة ناصر، صبا الأسطى، ديانا عباس، مايا مخلوف، أية سلهب  
إلى أطف ماقدمته إلي الخمس سنوات الماضية.. إلى القلوب الصديقة التي منحتني حباً نقياً صادقاً، إلى  
زميلاتي

مرح لفاح ، نارين صوليان ، أليسار سنكري ، ريم إبراهيم

إلى رفاق مقاعد الدراسة من قضيت معهم أجمل الذكريات واللحظات التي لن تتكرر، إلى أصحاب القلوب  
الجميلة

علي الشيخ ، أحمد ملحم ، محمد طالب ، حيدر تامر

لأصدقاء طفولتي وشبابي وأصدقاء كل الأيام الدافئة.. من تعلمت معهم معنى الحياة الى من شاركوني  
السعادة والضغط والنجاح..

ماريا شمالي، يارا ماخوس، بشر حيدر، حسن نعمان

إلى صديقتي التي لم تتغير رغم كلامنا القليل.. إلى من تطيب الأوقات بصحبته.. إلى من تسعد عيني  
برؤيتها

انجي استامبولي

إلى النعمة اللطيفة.. إلى المميّزة والجميلة قلباً وقالباً

أليسار أسعد

الصيدلانية انجي أحمد بركات

إلى من أعطانا من خبراته بالابتسامة والروح الجميلة ...

د. نتالي موسى

إلى منارة جامعتنا وصاحبة الحضور والوجه الجميل عميدة كلية الصيدلة..

د كندة درويش

الصيدلانياتان اليسار أسعد وإنجي بركات





## الفهرس

الصفحة	الموضوع
4	مقدمة
5	منهجية التصميم العقلاني للبيبتيدات العلاجية
6	تقنية عرض العاثيات
9	اصطناع وتعديل البيبتيدات العلاجية
11	تحديات الاصطناع الكيميائي للبيبتيدات العلاجية
11	التعديل الكيميائي للبيبتيدات
14	محاكاة وتثبيت البنى الثانوية عن طريق تعديل العمود الفقري والسلسلة الجانبية
16	فعالية التعديل الكيميائي للبيبتيدات
17	البيبتيدات ومحاكاة الببتيد في تصميم الأدوية
26	التطبيقات العلاجية للبيبتيدات في الأمراض
26	1- في علاج الداء السكري النمط الثاني
27	2- في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية
29	3- في علاج أمراض الجهاز الهضمي
32	4- في علاج السرطان
38	5- في علاج الإصابات الفيروسية
43	الخلاصة
45	المراجع

## قائمة الأشكال

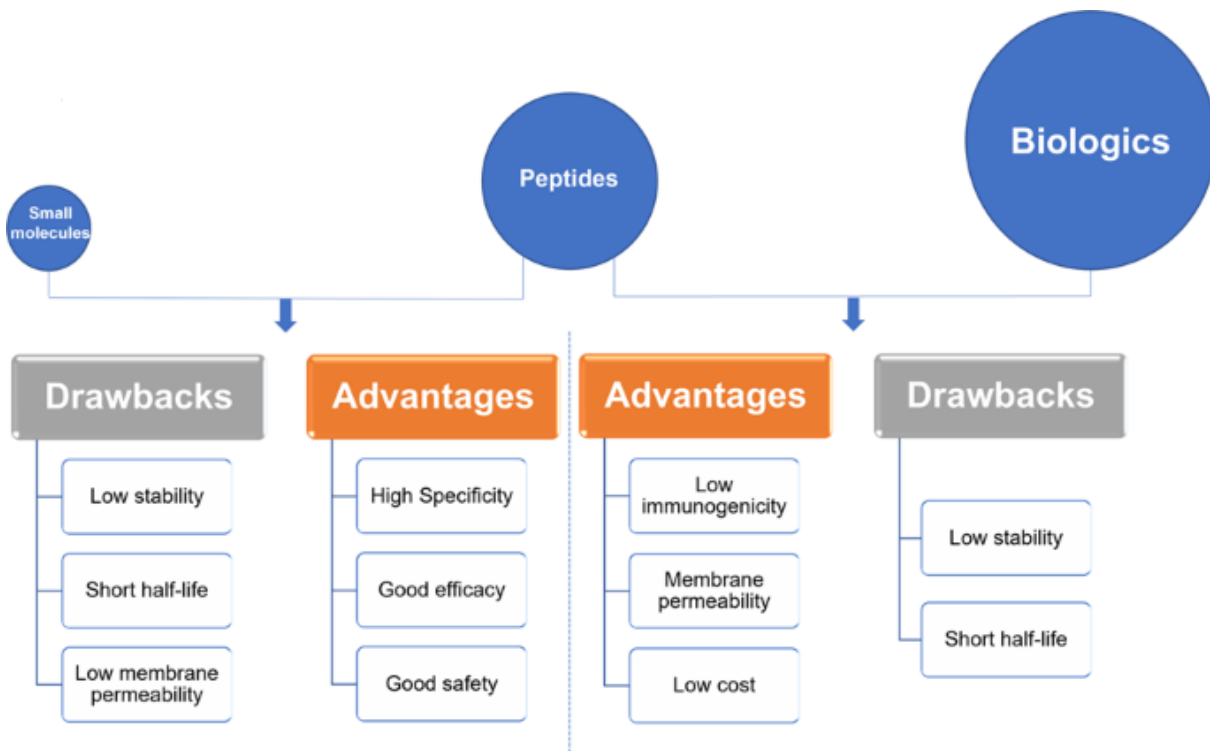
العنوان	رقم الشكل
مقارنة بين الببتيدات العلاجية و biologics، mall molecules	1
تقنية عرض العاثيات	2
عملية عامة لاصطناع الببتيد في الطور الصلب (SPPS) مع الأحماض الأمينية المحمية بـ Fmoc (Fmoc-AA-OH).	3
مشابهات الفازوبريسين	4
بنية الليراغلوتيد	5
استراتيجيات حلقة الببتيدات وتثبيت حلزونات ألفا وصفائح وخيوط بيتا	6
استبدال حمض أميني أ ب D	7
استبدال ثمانية ضعيفة بثمانية غير طبيعية	8
الشمالات المتطاوله	9
استبدال الشمالات المكشوفة لزيادة الانحلالية في الماء	10
Indanes ثلاثي المتبادلات كمحاكي ببتيدي للتسلسل ثلاثي الببتيد في حلزون ألفا	11
غوسيريلين	12
مخطط توسيع الشيفرة الوراثية	13
إضافة PEG للببتيدات العلاجية	14
FSY PD-1	15
بنية الأنسولين ديغلوديك	16
آليات أدوية الببتيد GLP1 1RA في تنظيم T2DM	17
آليات تنظيم الببتيدات المدرة للصوديوم	18
بنية وتسلسل GLP2	19
تطبيق الببتيدات العلاجية في علاج الأورام السرطانية	20

أدت التطورات في علم البروتينات وعلم الأحياء البنيوي إلى اكتشاف العديد من التفاعلات بين البروتينات (PPIs) التي تشارك في معظم العمليات الخلوية والوظائف الحيوية. حتى الآن، تم دراسة أكثر من 14000 من هذه التفاعلات، وهو ما يمثل حوالي 1% فقط من إجمالي التفاعلات في جسم الإنسان. تنظم التفاعلات البروتينية أيضًا العديد من المسارات الخلوية الأساسية في الأمراض التي تصيب الإنسان، مما يجعلها أهدافًا دوائية محتملة.

تمتلك الببتيدات مزايا جوهرية كمثبطات أو محفزات للتفاعلات البروتينية مقارنة بالجزيئات الصغيرة والأجسام المضادة. لذا، تم تطوير تقنية جديدة لاكتشاف الأدوية الببتيدية استنادًا إلى البنية البلورية المعروفة لهذه التفاعلات، تُعرف بـ "التصميم العقلاني للببتيدات"، وهي استراتيجية واعدة لاكتشاف مرشحي الأدوية الببتيدية الجديدة. تتمثل الببتيدات ومحاكيات الببتيد في تصميم الأدوية في مركبات رئيسية للغاية.

تشمل الأمثلة الحالية على ذلك مثبطات الرينين، ومثبطات البروتياز، ومنبهات الهرمون الملوتن، ومثبطات ميتالوبروتيناز القالب، ونظائر الإنكيفالين.

تظل الببتيدات مركبات رئيسية في تصميم الأدوية بسبب أهميتها في الاستهداف الدقيق للأهداف البروتينية. هناك أيضًا بحث جارٍ في تصميم البنى التي تحاكي سمات معينة للبنية الثانوية للبروتين، مثل حلزونات ألفا وصفائح بيتا، لتحسين قابلية الامتصاص وثباتية الأدوية.[1]



الشكل 1: مقارنة بين الببتيدات العلاجية وmall molecules، biologics

## منهجية التصميم العقلاني للببتيدات:

يتضمن التصميم العقلاني للببتيدات استخدام تقنية المعلوماتية الحيوية بمساعدة الحاسوب استنادًا إلى البنية البلورية المحلولة للتفاعلات البروتينية المستهدفة. يتيح التحليل المعلوماتي الحيوي والحاسوبي لواجهة ربط التفاعل البروتيني تحديد الأحماض الأمينية الأساسية الموجودة على سطح البروتينين المتفاعلين. تساهم هذه الأحماض الأمينية الأساسية في طاقة جيبس الرئيسية للتفاعلات البروتينية وتُعرف عادةً بـ "النقاط الساخنة". قد تكون النقاط الساخنة جزءًا مستمرًا من البروتين أو بقايا مبعثرة على بنى ثانوية مختلفة من البروتين.

## تصميم مُعدّلات الببتيد للتفاعلات البروتينية:

يعتمد تصميم مُعدّلات الببتيد للتفاعلات البروتينية على هذه النقاط الساخنة، إما باستخدام الجزء المستمر مباشرة أو باستخدام استراتيجية لربط البقايا المبعثرة كتسلسلات أولية. ولكن هناك حاجة إلى مزيد من التطوير الببتيدي وتحسين البنية بما في ذلك حلقة الببتيد وتعديل العمود الفقري لتحسين فعاليتها وخصائصها الفيزيوكيميائية. على سبيل المثال، يمكن تطبيق تحديد بقايا الببتيد الأساسية واستبدال البقايا غير الأساسية من خلال دراسة علاقة البنية بالتأثير، والتعديل الكيميائي للتسلسل لتثبيت البنية الثانوية للببتيد، بما في ذلك الالتفافات، والحلزونات، والدبابيس، والتوضعات الموسعة، لتحسين الفعالية الحيوية وتحسين الخواص الفيزيوكيميائية.

### الخلاصة:

يسهم التصميم العقلاني للببتيدات في تطوير أدوية ببتيدية جديدة بفعالية محسنة وخصائص فيزيوكيميائية متقدمة، مما يفتح آفاقاً جديدة في علاج الأمراض التي تعتمد على التفاعلات البروتينية. باستخدام المعلوماتية الحيوية وتقنيات الحوسبة، يمكن تحديد وتصميم الببتيدات التي تستهدف التفاعلات البروتينية بدقة عالية، مما يعزز من فعالية العلاجات الببتيدية. [2,3]

## تقنية عرض العاثيات:

تقنية عرض العاثيات (Phage Display) هي أداة فعالة وقوية للغاية تُستخدم لتحديد رباطات الأهداف الحيوية. أبلغ عنها Smith لأول مرة في عام 1985، وتستخدم هذه التقنية الهندسة الجينية لتصميم الرباطات المستهدفة على سطح العاثيات البكتيرية (أكلات الجراثيم أو البكتيريوفاج). يتم إنتاج الببتيدات التي تحتوي على أحماض أمينية بروتينية فقط، بدلاً من الببتيدات غير الريبوزومية، في العاثيات. يمكن استخدام طريقة التسلسل عالية الإنتاجية لتحديد مركبات رأس السلسلة للأدوية، بما في ذلك الأجسام المضادة والببتيدات [4].

## تطبيقات واكتشافات تقنية عرض العاثيات

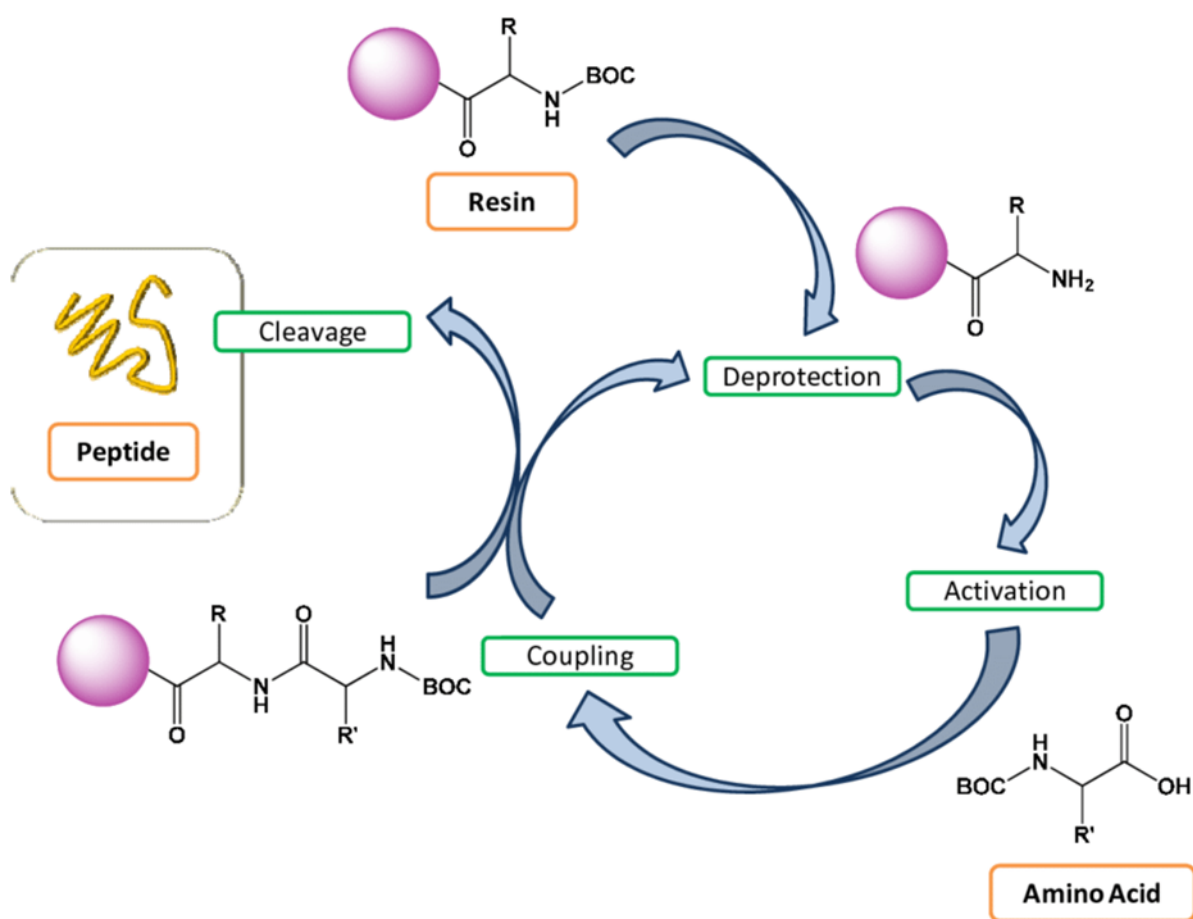
تم استخدام عرض العاثيات على نطاق واسع لاكتشاف رباط الببتيد الجديدة. أبلغ Lerner وزملاؤه عن اكتشاف نظائر ببتيدية قوية لـ GLP-1 وربائط المستقبلات الغشائية الأخرى عن طريق عرض العاثيات، بما في ذلك البروتينات والببتيدات والسموم، والتي تعمل بشكل أساسي كناهضات. بالإضافة إلى ذلك، الببتيدات التي تستهدف عامل النمو المحول ( $TGF-\beta 1$ ) أو مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR)، والمناهضات الببتيدية التي تعطل تفاعل عامل نمو الأرومات الليفية (FGFR1) (FGF-1) هي أمثلة جيدة على الأدوية الببتيدية المكتشفة عن طريق عرض العاثيات.

## التطورات الحديثة في تقنية عرض العاثيات

ركزت التطورات الأخيرة في تقنية عرض العاثيات على البحث عن بروتوكولات فحص أكثر كفاءة لتبسيط اختيار الربائط بين كميات هائلة من البيانات، مثل تقليل دورات تحريك العاثيات. استخدم Heinis وزملاؤه تقنية تعديل "on-phage" للحصول على الببتيدات المعدلة كيميائياً من تقنية عرض العاثيات التقليدية للحصول على الببتيد الحلقي ثنائي التيو إيتير. تشمل استراتيجيات أخرى تطوير أساليب عرض جديدة. على سبيل المثال، طور Schumacher وزملاؤه عرضاً بالعاثية بصورة المرأة لاستكشاف ببتيدات-D-chirality، وأجرى Szostak وزملاؤه عرض mRNA لاكتشاف واختيار الببتيدات كبيرة الحلقات ذات الأحماض الأمينية غير الطبيعية. استخدم Suga وزملاؤه عرض الريبوسوم لاستغلال ببتيدات رأس السلسلة، بما في ذلك الببتيدات الحلقية الكبيرة الفعالة حيويًا، والتي تحتوي على أحماض أمينية D وأحماض أمينية غير طبيعية.

## الخلاصة

سمحت هذه التطورات ببناء العديد من مكتبات العرض لاكتشاف مرشحي الأدوية الببتيدية الجدد، مما يعزز من قدرة الباحثين على تحديد واختيار الببتيدات الفعالة حيويًا والمناسبة للتطبيقات العلاجية المختلفة.



الشكل 2: تقنية عرض العاثيات



## اصطناع وتعديل الببتيدات العلاجية:

إن اكتشاف الببتيدات العلاجية المحتملة هو الخطوة الأولى في تطوير الأدوية الببتيدية، يليه اصطناع الببتيد كيميائياً أو حيويًا وتعديل تسلسله لتحسين خصائصه الدوائية. نستعرض هنا التقنيات الأساسية المستخدمة لإنتاج الببتيد وتعديله.

### 1- الاصطناع الكيميائي للببتيدات:

تُعد تقنية الاصطناع الكيميائي للببتيدات متطورة بشكل جيد، ولا سيما تقنية اصطناع الببتيد في الطور الصلب (Solid-Phase Peptide Synthesis – SPPS) التي طورها Merrifield في عام 1963. منذ ذلك الحين، شهدت تقنية SPPS تحسينات كبيرة من حيث المنهجية والمواد الصناعية، وأصبحت تلعب دورًا حاسمًا في إنتاج الببتيد الحديث. تسهل هذه التقنية اصطناع الببتيد عن طريق الجمع بين اقتران الأحماض الأمينية وإزالة الحماية في مفاعل واحد، مما أدى أيضًا إلى اختراع مُركّبات الببتيد الأوتوماتيكية. بالمقارنة مع التكنولوجيا المؤشبة، فإن الببتيدات الخام التي تم الحصول عليها بواسطة SPPS هي أكثر نقاءً، حيث لا تحتوي على مركبات حيوية أخرى مثل الإنزيمات، وشظايا الـ DNA و RNA، والبروتينات غير المرتبطة، والببتيدات. بالإضافة إلى ذلك، يمكن الكشف بسهولة عن الشوائب في منتج SPPS النهائي لأنها مشتقة بشكل رئيسي من التفاعلات غير الكاملة أو الجانبية أثناء عملية الاصطناع، مما يجعل التنقية اللاحقة أقل تعقيدًا نسبيًا.

### 2- عملية SPPS:

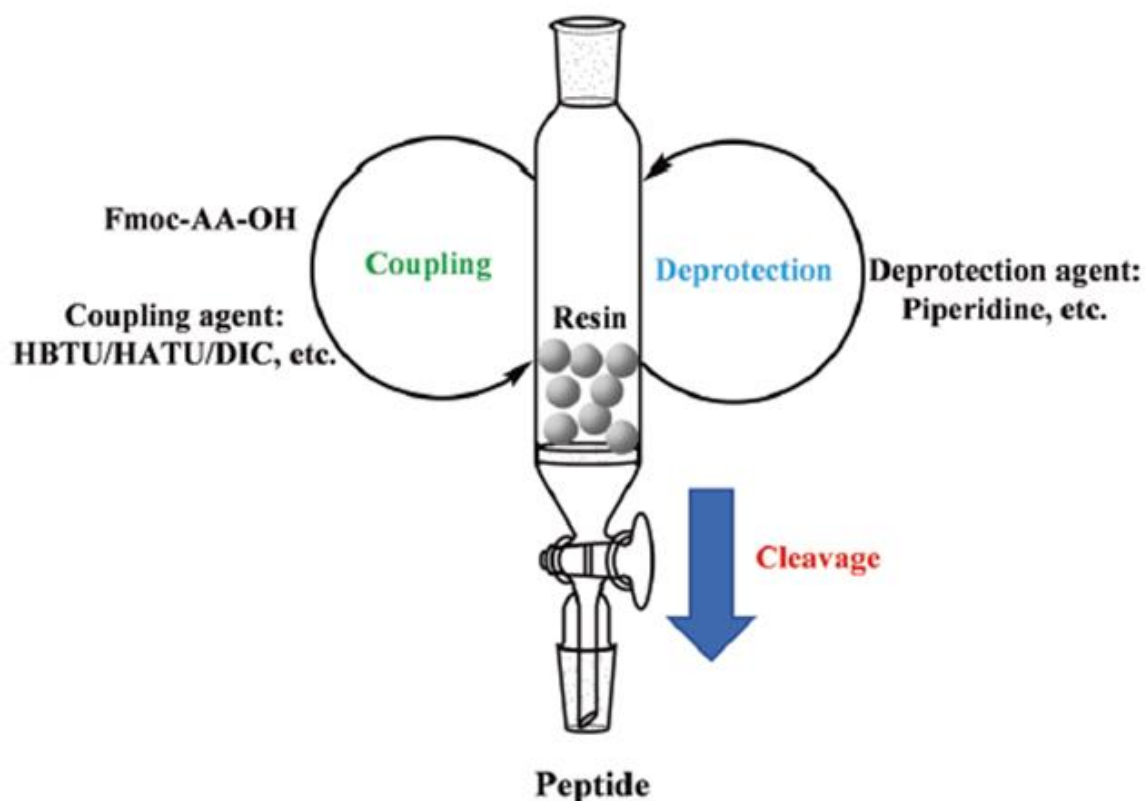
تتكون عملية SPPS من دورة ربط المجموعة الكربوكسيلية من الأحماض الأمينية براتنج بوليمري صلب، وتحرير مجموعة الأمين من مجموعة الحماية. يتم استخدام راتنجات مختلفة، مثل راتنج 4-ميثيل بنزهيدريلامين (HMBA)، وراتنج Wang، وراتنج 2-كلوروتريتيل كلوريد (CTC)، وراتنج Merrifield، لإدخال مجموعات أميد أو مجموعات كربوكسيلية حرة في النهاية C من الببتيد. طورت صناعة الببتيد الحديثة راتنجات وظيفية مختلفة عن طريق ربط الراتنجات بروابط مختلفة، مما يتيح اصطناع الببتيدات الطويلة وحلقنة الببتيد في الطور الصلب.

أثناء عملية التصنيع، تتم عادةً حماية المجموعة الأمينية من الأحماض الأمينية والسلاسل الجانبية بواسطة مجموعات كيميائية مختلفة، مما يسبب تراكم الببتيد ويقلل من نقاوة الببتيدات الخام [5].

تم تطوير استراتيجيتين رئيسيتين من SPPS: Fmoc-SPPS و Boc-SPPS لإزالة مجموعات حماية الأمين السائدة، فلورينيل ميثيلوكسي كربونيل (Fmoc) و (Boc) t-butyloxycarbonyl، على التوالي.

### 3- ميزات وعيوب الطريقتين:

يستخدم Boc-SPPS محلول حمض ثلاثي فلورو أسيتيك لإزالة مجموعات الحماية الأمينية ومحلول فلوريد الهيدروجين لشطر الببتيد النهائي، ولكن هذه العمليات ترتبط برائحة مزعجة وسمية. بالمقابل، يمكن إزالة Fmoc في ظل ظروف أكثر اعتدالاً، وبالتالي تُفضل في كثير من الأحيان استراتيجية Fmoc-SPPS. ومع ذلك، يتمتع Boc-SPPS بمزايا لاصطناع الببتيد الطويل، حيث إن إزالة الحماية بـحمض ثلاثي فلورو أسيتيك تدمر بشكل فعال التراكم أثناء الاصطناع. [6]



الشكل 3: عملية عامة لاصطناع الببتيد في الطور الصلب (SPPS) مع الأحماض الأمينية المحمية بـ Fmoc (Fmoc-AA-OH). يتكون Fmoc-SPPS من دورة اقتران Fmoc-AA-OH مع راتينج بوليمري صلب وإزالة حماية Fmoc لتحرير المجموعات الأمينية. يمكن تنفيذ العملية برمتها في مفاعل منخل حتى يتم فصل الببتيد النهائي عن الراتنج.

## تحديات الاصطناع الكيميائي للبتيدات:

يعد اصطناع الببتيدات التي تقل عن 50 ثمانية بواسطة Fmoc-SPPS أمرًا روتينيًا نسبيًا، لكن الاصطناع الكيميائي للبتيدات الأطول (50 > حمضًا أمينيًا) لا يزال يمثل تحديًا، خاصة في التصنيع على نطاق واسع. تميل عملية الاصطناع في المستوى المخبري إلى أن تُنفذ تلقائيًا بمساعدة مُركّبات الببتيد الآلية الحديثة، مثل CEM Liberty PRIME و CSBio II. توفر مُركّبات الببتيد الأوتوماتيكية الجديدة هذه تراكيب ببتيدية متسلسلة ومتعددة التوازي لما يصل إلى 192 تسلسلاً مختلفًا، باستخدام التسخين بالأشعة تحت الحمراء أو الأمواج الميكروية لتقليل وقت التفاعل، وأحيانًا استخدام المراقبة فوق البنفسجية لضمان عملية إزالة الحماية.

## التعديل الكيميائي للببتيد والمحاكيات الببتيدية:

كفاءة معينة من العوامل العلاجية، ترتبط الفعالية الحيوية للبتيدات ارتباطًا وثيقًا ببنيتها الكيميائية. بعد اصطناع الببتيدات، تحتاج إلى تعديل باستخدام تقنيات الكيمياء الطبية لتقليد أو تثبيت أو بناء بنية ثانوية مثالية لتحسين فعاليتها الحيوية وتحقيق الانتقائية والثباتية والانحلالية للأدوية الببتيدية.

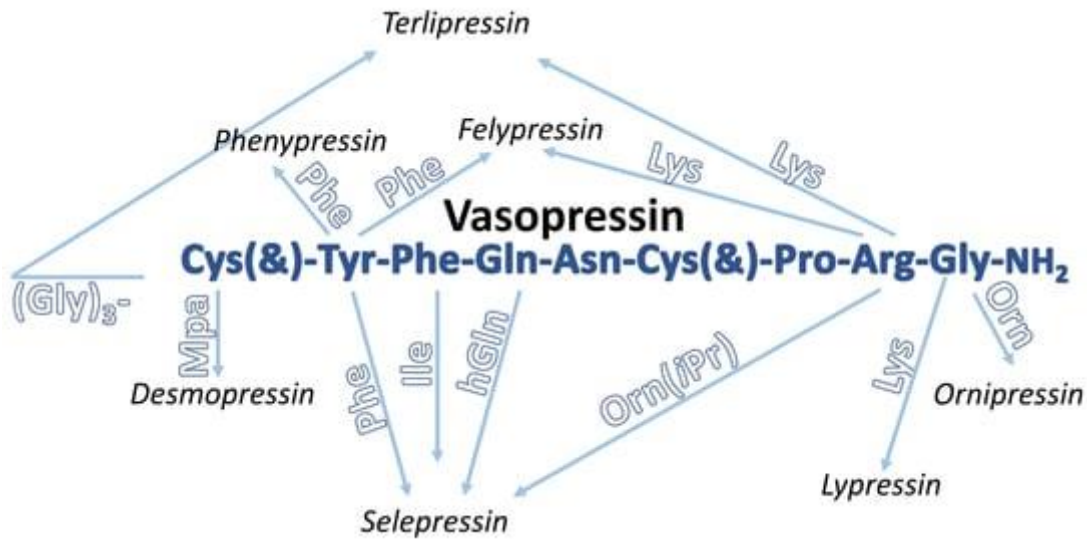
### 1- تحديد التسلسل الفعال:

قبل تعديل دواء رأس السلسلة الببتيدي المرشح، من الضروري تحديد الحد الأدنى من التسلسل الفعال مع الخصائص الحيوية المطلوبة. يتم بعد ذلك استخدام مسح التسلسل الكلاسيكي، الذي يُطلق عليه مسح الألائين، بشكل شائع لاستبدال كل ثمانية بالألائين لإنتاج سلسلة من نظائر ببتيدية كمركبات رأس سلسلة لتحديد الثمالات الرئيسية التي تمنح الفعالية الحيوية لببتيد رأس السلسلة. يشير انخفاض الفعالية إلى أن الثمالات المستبدلة كانت مهمة، في حين أن الانخفاض غير الكبير في الفعالية يشير إلى أن الثمالات المستبدلة كانت زائدة عن الحاجة. يتم بعد ذلك إجراء تعديلات إضافية على الثمالات القابلة للاستبدال والنهايات C و N من ببتيد رأس السلسلة لإنتاج الدواء الببتيدي النهائي.

### 2- تعديل العمود الفقري للبتيدات:

أحد الأسباب الرئيسية لتعديل العمود الفقري هو تحسين ثباتية التحلل البروتيني للببتيد. يمكن تحديد المواقع الحالة للبروتين في الببتيد من خلال دراسات الثباتية وتحديد المستقلبات. يتضمن تعديل العمود الفقري استبدال الأحماض الأمينية L بالأحماض الأمينية D، وإدخال الأحماض الأمينية الميثيلية، ودمج الأحماض

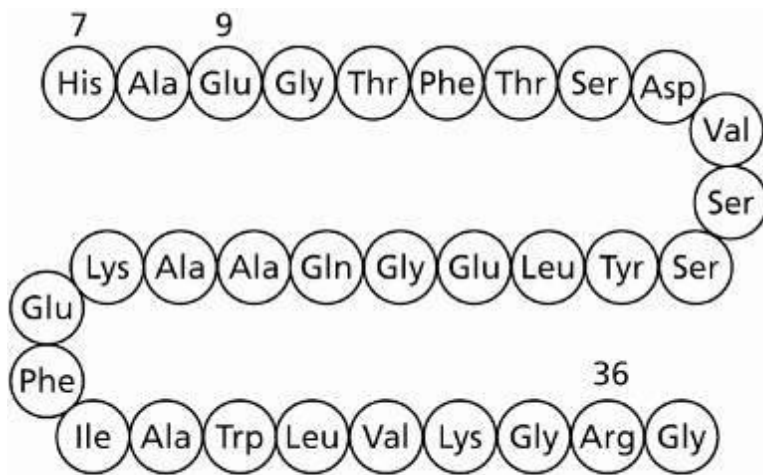
الأمينية  $\beta$  والببتيدات. يعد إدخال هذه الأحماض الأمينية غير الطبيعية في التسلسل الببتيدي، خاصة في موقع التحلل البروتيني، استراتيجية فعالة لتمديد العمر النصفي في البلازما للأدوية الببتيدية. أحد الأمثلة الناجحة هو سيليبريسين، المشتق من فازوبريسين وله انتقائية مماثلة للهدف ولكن عمره نصفي أطول في البلازما.



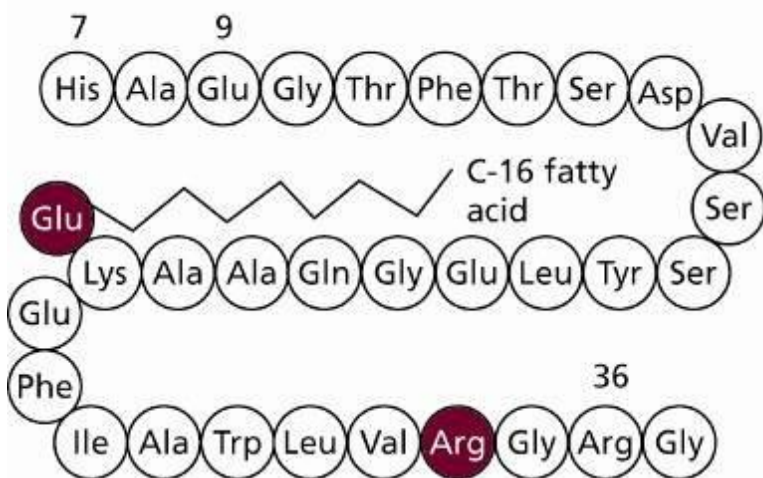
الشكل 4: مشابهاة الفازوبريسين

### 3-تعديل السلسلة الجانبية للببتيدات:

يتم تعديل السلسلة الجانبية للببتيدات عن طريق استبدال الأحماض الأمينية الطبيعية بنظائرها أثناء اصطناع الببتيد، لتحسين ألفتها للارتباط وانتقائية الهدف. تتوفر متغيرات من نظائر الأحماض الأمينية الطبيعية مثل الهوموأرجينين، والبنزيلوكسي تيروزين، والبيتا فينيل ألانين تجارياً بشكل شائع، ويمكن استخدامها بسهولة لتعديل السلسلة الجانبية للببتيد كيميائياً أثناء اصطناع الببتيد. تمتلك العديد من الأدوية النظيرة ل-GLP-1 مثل ليراغلوتيد وسيماغلوتيد سلاسل جانبية معدلة.



**Native human GLP-1**



**Liraglutide**

الشكل 5: بنية الليراغلوتيد

## محاكاة وتثبيت البنى الثانوية عن طريق تعديل العمود الفقري والسلسلة الجانبية:

### 1- محاكاة وتثبيت البنى الثانوية:

تتطلب القوى الضعيفة في الببتيدات، مثل الروابط الهيدروجينية، وقوى فان درفالس، والتفاعلات الكارهة للماء داخل الجزيئات، تعزيزًا لتشكيل بنية ثانوية ثابتة. لذلك، هناك حاجة إلى تعديلات إضافية على العمود الفقري، أو النهايات N- و C-، أو السلاسل الجانبية لمحاكاة بنى المنتجات الطبيعية أو النقاط الساخنة في تفاعلات البروتين-البروتين (PPIs) وتثبيت البنى الثانوية لإنتاج مرشحات أدوية ببتيدية واعدة.

### 2- حلقة الببتيد:

الحلقة (Cyclization) هي تقنية شائعة لتعديل الببتيد تشمل استراتيجيات مختلفة، مثل حلقة من الرأس إلى الذيل (head-to-tail)، ومن العمود الفقري إلى الجانب (backbone-to-side)، ومن سلسلة جانبية إلى سلسلة جانبية (side chain-to-side chain) (الشكل 6). يمكن لحلقة الببتيد أن تزيد من ثباتية التحلل البروتيني، والنفاذية الخلوية، وتسمح بمحاكاة وتثبيت البنية الثانوية للببتيد. بدون حلقة، لا يمكن لتسلسل الببتيد الواحد أن يشكل بنى حلقية أو دوارة، لكن الحلقة تسهل تكوين هذه البنى الثانوية عن طريق التنظيم المسبق للتفاعلات داخل الجزيئات. تُستخدم حلقة الببتيد أيضًا بشكل شائع لتثبيت البنى الثانوية الأخرى، مثل حلزونات ألفا وصفائح بيتا.

### 3- محاكاة وتثبيت حلزونات ألفا:

الحلزونات هي واحدة من أكثر أنواع البنى الثانوية للبروتين شيوعًا، وتمثل حوالي 30%-40% من جميع البنى البروتينية. يتكون الحلزون ألفا من روابط هيدروجينية داخل الجزيئات ويمثل 90% من البنى الحلزونية. تتيح محاكاة الحلزون ألفا في الببتيدات تحديد مُعدّلات PPis يمكن تثبيت حلزون ألفا إما عن طريق بناء روابط متصالبة من خلال سلاسل جانبية أو استبدال الروابط الهيدروجينية بروابط تساهمية (يشار إليها باسم بدائل رابطة الهيدروجين (hydrogen bond surrogates, HBS)). في بنية الحلزون ألفا، تكون السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية في المواضع i و i + 4 أو i + 7 أعلى نفس الجانب. يقرب بناء الروابط المتصالبة من خلال i و i + 4 أو i + 7 أبشكال فعال ذرات العمود الفقري ويساعد على تكوين روابط هيدروجينية في البنى الحلزونية.

تمت دراسة العديد من الروابط المتصالبة المختلفة، مثل الروابط المتصالبة القائمة على اللاكتام، مع تكوين جسر لاكتام عبر السلسلة الجانبية لحمض الغلوتاميك أو حمض الأسبارتيك مع الليزين، وتكوين روابط ثاني كبريتيد بواسطة استبدال ثمالات بالسيستئين أو الهوموسيستئين، والروابط ثنائية الحب للإلكترون. تمثل الببتيدات المُدبَّسة أسلوبًا جديدًا حديثًا للتصالب تم تقديمه لتحقيق الثباتية في بنية الحلزون ألفا، باستخدام الأحماض الأمينية غير الطبيعية المحبة للإلكترون لتحل محل ثمالات في موضع  $i$  و  $i + 4$  أو  $i$  و  $i + 7$ ، وتشكيل روابط ذات تصالبات محبة للنواة.

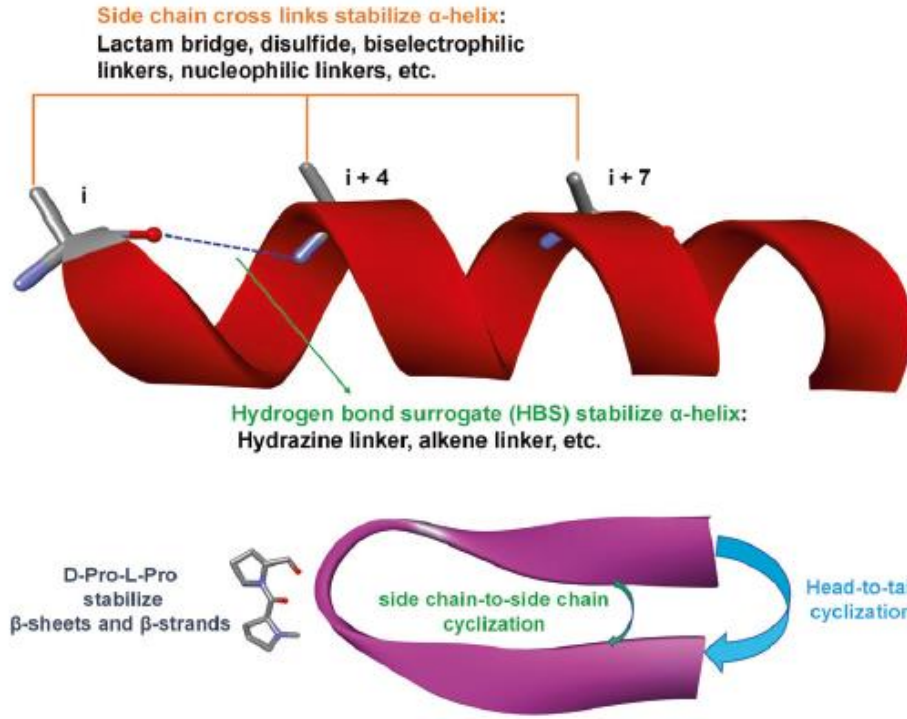
#### 4-استراتيجية تعديل HBS:

تتضمن استراتيجية تعديل HBS استبدال رابطة هيدروجينية واحدة من الببتيد الحلزوني ألفا برابطة تساهمية لتنظيم البنية الحلزونية مسبقًا. استخدم Cabezas و Satterthwait لأول مرة روابط الهيدرازين لبناء ببتيـد HBS المحاكاة حلزون ألفا. قامت مجموعة Arora أيضًا بعمل مكثف على ببتيـدات HBS ، باستخدام روابط الألكين لتنشيط الحلزون ألفا. بدأوا مؤخرًا في استخدام استراتيجية HBS لتنشيط الدبابيس بيتا، بالإضافة إلى دراسة الفعالية الحيوية لهذه الببتيدات المعدلة. استخدمنا أيضًا استراتيجية تعديل الببتيد HBS في عملنا السابق، مع التركيز على تصميم مسار SPPS كامل لتبسيط تطبيق HBS في محاكاة الحلزون  $\alpha$  وتنشيطه.

#### 5-محاكاة الببتيد لخيوط $\beta$ وصفائح $\beta$ :

تمثل صفائح  $\beta$  وخيوط  $\beta$  فئة أخرى من البنى الثانوية للبروتين، وتُحاكى عادةً عن طريق تعديل الالتفاف. لتنشيط صفائح  $\beta$  ، يتم عادةً إدخال الأحماض الأمينية D ، مثل D-Pro ، في التسلسل لتشكيل بنية التقافية. تُستخدم قوالب D-Pro-L-Pro كحامل معروف لتنشيط الدبابيس بيتا المضادة للتوازي في العديد من مشبّطات تفاعلات البروتين-البروتين (PPIs) الناجحة. كما تُستخدم الحلقة الكبرى أو محاكاة صفائح الأميلويد بيتا لإنشاء صفائح  $\beta$  وبنى خيوط  $\beta$ .





الشكل 6: استراتيجيات حلقة الببتيد وتثبيت حلزونات ألفا وصفائح بيتا وخيوط بيتا. يمكن أن يؤدي إنشاء روابط متصالبة داخل الجزيئات إلى تثبيت البنى الثانوية المختلفة للببتيدات. يمكن للروابط المتصالبة للسلسلة الجانبية بين  $i + 4$  أو  $i + 7$  والروابط المتصالبة البديلة لرابطة الهيدروجين تثبيت حلزونات  $\alpha$ . يمكن للحلقة side chain-to-side chain، Head-to-tail، side chain-to-tail، أن تعمل على تثبيت البنى الملتفة والعروة والبنى بيتا (صفائح  $\beta$  وخيوط  $\beta$ ). يمكن لحامل D-Pro-L-Pro تثبيت بنية دبوس الشعر بيتا المضادة للتوازي بشكل خاص.

## فعالية التعديل الكيميائي للببتيدات:

يعد التعديل الكيميائي طريقة فعالة لإنتاج نظائر الببتيد بالبنى المرغوبة. وقد أدى تحسين الثباتية والفعالية إلى إدخال العديد من الأدوية الببتيدية في العيادة، مثل سيليبيريسين، وليراغلوتايد، وسيماغلوتيد. ومع ذلك، لا يمكن لبعض التعديلات تحسين ثباتية وفعالية التحلل البروتيني في وقت واحد. على سبيل المثال، يمكن أن يساعد إدخال الحمض الأميني D في إطالة العمر النصفى للببتيد في البلازما، لكن نادراً ما تُظهر الببتيدات مع تعديل الحمض الأميني D فعالية حيوية مرغوبة.

التعديلات الكيميائية، مثل استبدال الأحماض الأمينية وإدخال الروابط المتصالبة، تلعب دوراً حاسماً في محاكاة وتثبيت البنى الثانوية للببتيدات. تمثل هذه التعديلات استراتيجية رئيسية لتطوير أدوية ببتيدية ذات ثباتية وفعالية عالية، مما يجعلها أدوات قوية في تطوير العلاجات الحديثة.



## الببتيدات ومحاكيات الببتيد في تصميم الأدوية:

تلعب الببتيدات والبروتينات الداخلية دورًا حاسمًا كمركبات رأس السلسلة في تصميم الأدوية الجديدة. تشمل الأمثلة الحالية مثبطات الرنين، ومثبطات البروتياز، ومنبهات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن، ومثبطات ميتالوبروتيناز القلب، ونظائر الإنكفالين. ومع استمرار البحث، ستظل الببتيدات مركبات رئيسية لأن العديد من الأهداف الجديدة في الكيمياء الدوائية تتضمن استخدامها كبرائط للمستقبلات أو كركائز إنزيمية، مثل كينازات البروتين.

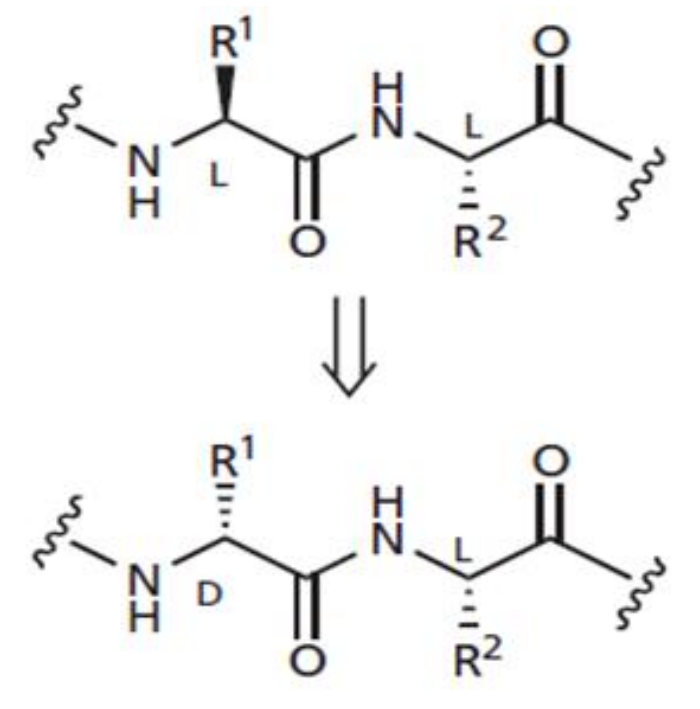
تعاني الأدوية المصممة من هذه المركبات في الغالب من خصائص دوائية "جيل أول" غير مرضية، لذا تم تطوير استراتيجيات مختلفة لتحسين التوافر الحيوي وتحقيق مستويات أكثر قبولًا في الدم. تشمل هذه الاستراتيجيات عادةً التركيبات التي تهدف إلى إخفاء أو تقليل الطبيعة الببتيدية للمركب لإنشاء بنية يمكن امتصاصها بسهولة أكبر من الجهاز الهضمي، وتكون أكثر مقاومة للإنزيمات الهاضمة والاستقلاب.

أحد الأساليب المستخدمة لزيادة التوافر الحيوي هو استبدال الرابطة الببتيدية الحساسة كيميائيًا أو إنزيميًا بمجموعة وظيفية تكون إما أكثر ثباتية تجاه هجوم الحمض بواسطة إنزيمات الببتيداز أو ترتبط بسهولة أقل بالمواقع الفعالة ذات الصلة. يمكن استبدال الرابطة الببتيدية بالكين، حيث يمثل الألكين إيزوستيرًا حيويًا للرابطة الببتيدية، وهو يحاكي طبيعة الرابطة المضاعفة.

**الاستراتيجية الأولى:** يُعتبر الاحتفاظ بالأميد مع حمايته أو إخفائه إحدى الاستراتيجيات الناجحة، حيث يمكن استخدام مجموعة الميثيل لحماية الأميد من الحمض أو لمنع تداخل رابطة هيدروجينية هامة.

**الاستراتيجية الثانية:** استبدال الحمض الأميني L بـ d-enantiomer يمكن أن يجعل الجزيء غير معروف من قبل الإنزيمات الهضمية أو الاستقلابية.

باستخدام هذه الاستراتيجيات، يمكن تطوير الأدوية الببتيدية بمواصفات أفضل وتحسين توافرها الحيوي وثباتيتها، مما يزيد من فعاليتها واستخدامها في العلاجات الحديثة



الشكل 7: استبدال حمض أميني L بحمض أميني D. تمتلك الأحماض الأمينية L الشائعة التوضع R باستثناء

سيسيئين-L الذي يمتلك التوضع S

**الاستراتيجية الثالثة:** استبدال ثمالات الأحماض الأمينية الطبيعية: في هذه الاستراتيجية، يتم استبدال ثمالات الأحماض الأمينية الطبيعية بأخرى غير طبيعية، وهي تكتيك ناجح في تصميم الأدوية القائمة على البنية. يتم دراسة تداخلات الارتباط للمحاكي الببتيدي والهدف البروتيني عن طريق علم البلورات بالأشعة السينية والنمذجة الجزيئية.

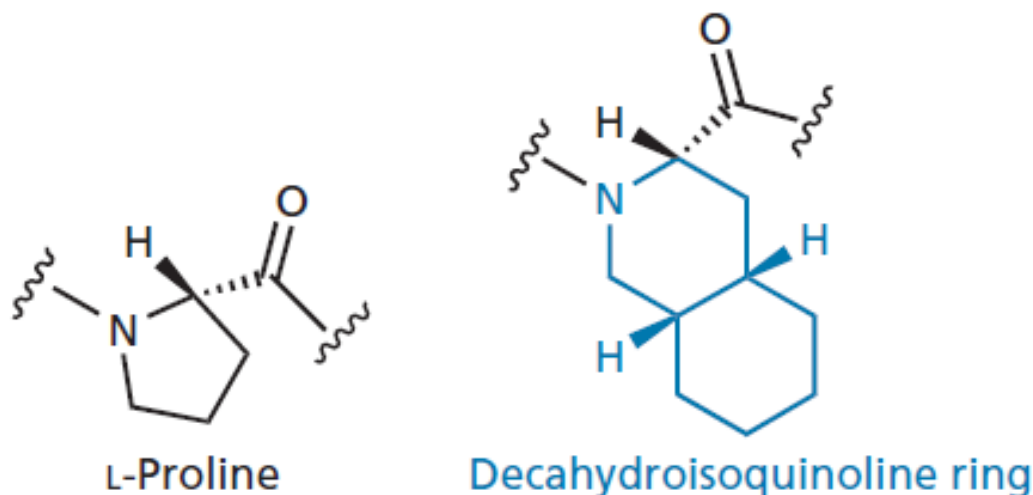
تعتمد الفكرة على تحديد مواقع الارتباط الفرعية في موقع الربط المستهدف حيث ترتبط به سلاسل جانبية مختلفة من الأحماض الأمينية. يتم بعد ذلك استبدال الثمالات بمجموعات مصممة لتتناسب المواقع الفرعية بشكل أفضل، مما يزيد من ألفة الارتباط للمحاكي الببتيدي مع موقع الارتباط المستهدف، ويجعله أقل قابلية للكشف من قبل الإنزيمات الهضمية والاستقلابية.

على سبيل المثال، احتوى مركب رأس السلسلة لمضاد الفيروسات ساكوينافير على ثمالة-L برولين التي احتلت موقعًا فرعيًا كارهاً للماء من إنزيم البروتياز الفيروسي. تم استبدال ثمالة البرولين بحلقة ديكاهيدرو ايزوكينولين التي ملأت الموقع الفرعي الكاره للماء بشكل كامل، ما أدى إلى تداخلات ارتباط أفضل.

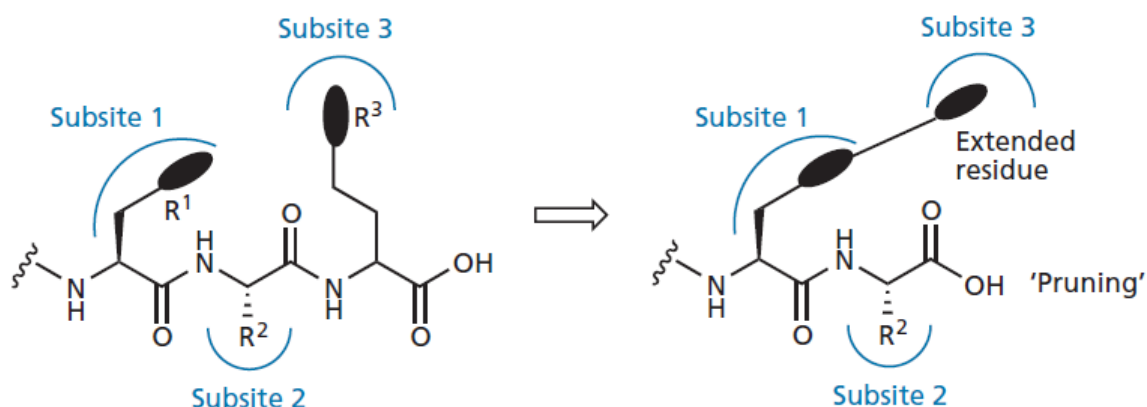
من الممكن أيضًا تصميم مجموعات موسعة تملأ موقعين فرعيين مختلفين هذا يعني أنه يمكن تصغير المحاكي الببتيدي إلى جزيء أصغر. فيزيد امتصاص الدواء.

غالبًا ما تكون المحاكيات الببتيدية كارهة للماء بطبيعتها، وهذا يمكن أن يشكل مشكلة لأن ضعف الانحلالية في الماء قد يؤدي إلى ضعف الامتصاص عن طريق الفم. يمكن زيادة الانحلالية في الماء عن طريق زيادة قطبية الثمالات، مثل استبدال الحلقة العطرية بحلقة البيريدين.

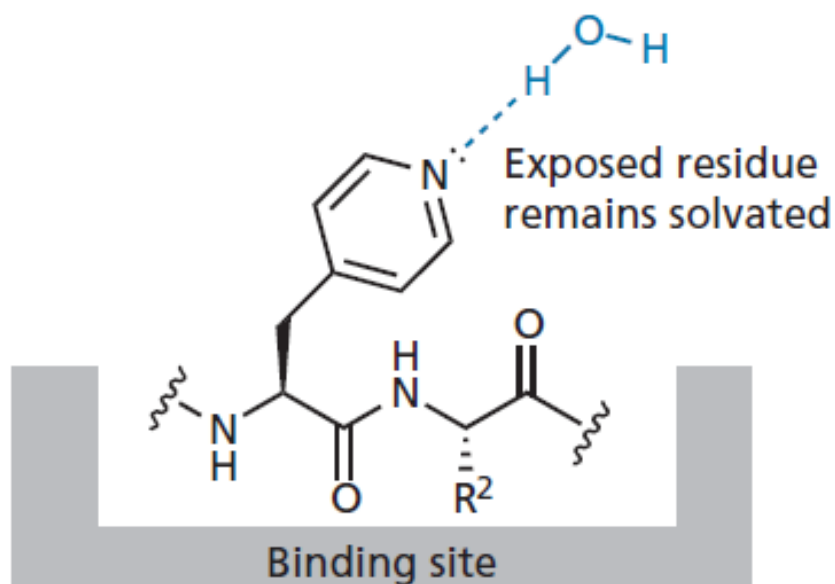
تعتبر هذه الاستراتيجية فعالة في تصميم الأدوية التي تستهدف الهدف البروتيني بشكل محدد وتزيد من قابليتها للامتصاص وثباتيتها. [7,8]



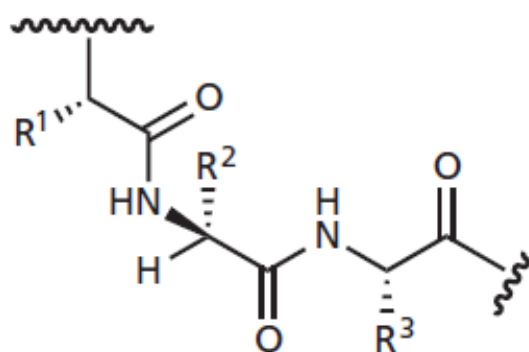
الشكل 8: استبدال ثمالة طبيعية بواحدة غير طبيعية



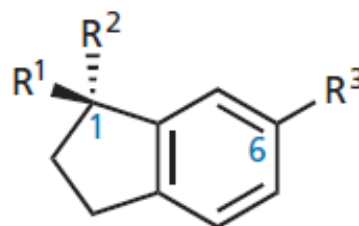
الشكل 9: الثمالات المتطاوله



الشكل 10: استبدال الثمالات المكشوفة لزيادة الانحلالية في الماء



Peptide sequence

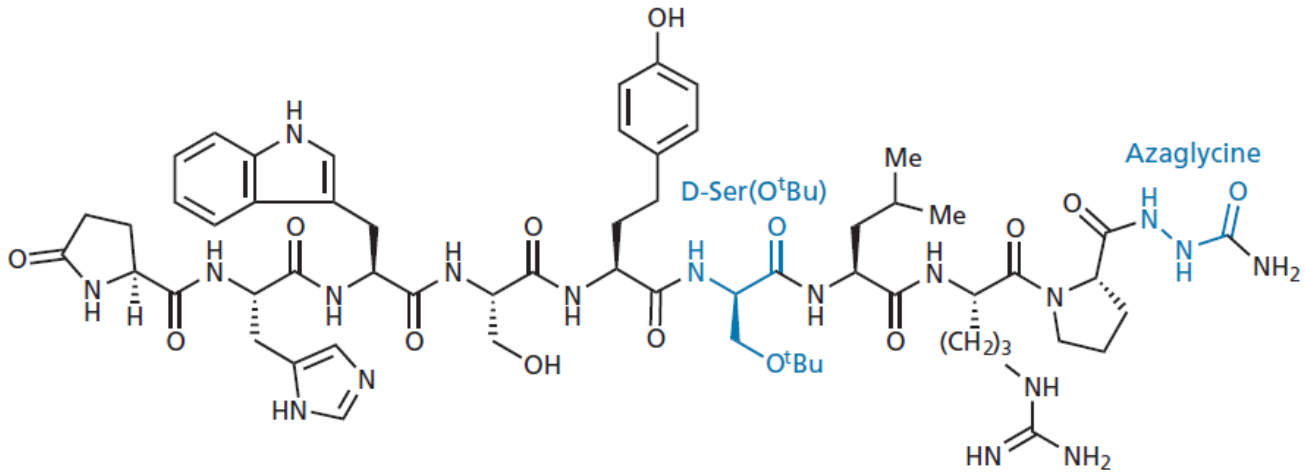


Trisubstituted indane

الشكل 11: indanes ثلاثي المتبادلات كمحاكي ببتيدي لتسلسل ثلاثي الببتيد في الحلزون ألفا

## الأدوية الببتيدية

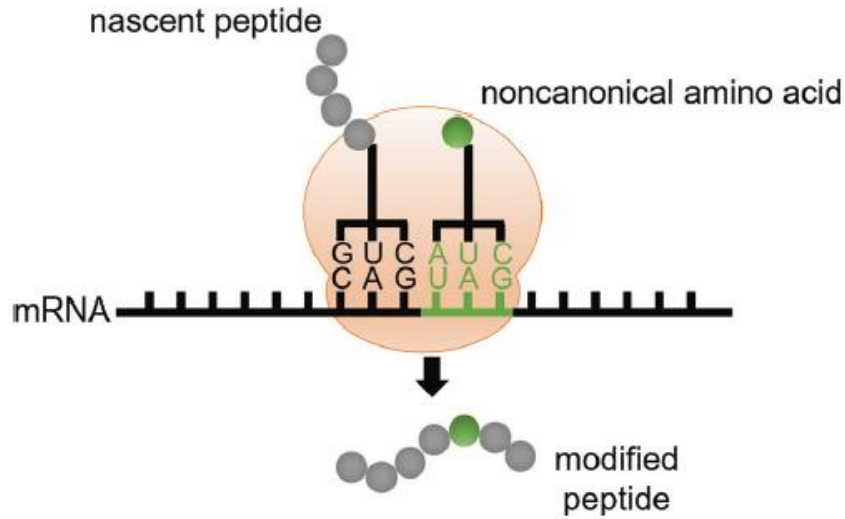
هناك إجماع عن استخدام الببتيدات كأدوية بسبب العديد من الصعوبات الحركية الدوائية التي يمكن مواجهتها، لكن هذا لا يعني أن أدوية الببتيد ليس لها دور تلعبه في الكيمياء الدوائية، فمثلاً يمكن إعطاء السيكلوسبورين المثبط للمناعة عن طريق الفم. الدواء الببتيدي المهم الآخر هو الغوسيريلين (الشكل 14)، والذي يتم إعطاؤه كغرسة تحت الجلد ويستخدم ضد سرطان الثدي والبروستات، ويكسب مصنعه 700 مليون دولار سنوياً. في عام 2003، تمت الموافقة على إنفوفيرتايد (Fuzeon) كأول دواء من فئة جديدة من الأدوية المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية، وهو عبارة عن بولي ببتيد يتكون من 36 حمضاً أمينياً يتم حقنه تحت الجلد ويقدم علاجاً آخر ضمن العلاجات المركبة المستخدمة ضد فيروس نقص المناعة البشرية. يُعطى تيريباراتيد أيضاً عن طريق الحقن تحت الجلد. يمكن أن تكون الأدوية الببتيدية مفيدة إذا تم اختيار المرض المناسب وطريقة الإعطاء.



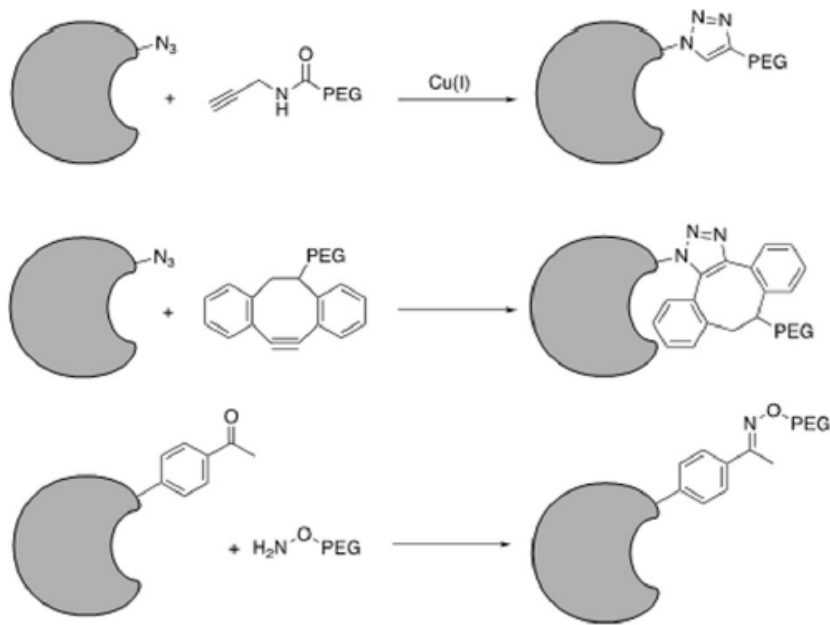
الشكل 12: غوسيريلين (Zoladex). تزيد الأجزاء التي باللون الأزرق المقاومة للاستقلاب والألفة للمستقبل

## تحضير الأدوية الببتيدية بعدة طرق:

- 1- **توسيع الشيفرة الوراثية:** يتيح تعديل الببتيدات من خلال دمج الأحماض الأمينية غير الأساسية في سلسلة الببتيد المتنامية، وذلك بفضل رامز فريد يحدد الأحماض الأمينية وتقنيات ترجمة محسنة. هذا يسمح بترميز أكثر من 200 nCAAs بوظائف متنوعة في كائنات حية مختلفة. تم استخدام هذه الأدوات في تحسين البروتينات وتطوير الببتيدات العلاجية بناءً على بنية ووظيفة محددة. تمتلك العلاجات البروتينية المنتجة عن طريق توسيع الشفرة الوراثية عمر نصفي قصير بسبب ضعف حركيتها الدوائية، بما في ذلك التدرج السريع في المصل والإطراح السريع.
- 2- **ربط البوليمر:** يتكون PEG من وحدات متكررة من أكسيد الإيثيلين وهو بوليمر غير قابل للتحلل وغير سام وله قدرة تمنيع منخفضة. يمكن أن يزيد PEGylation من الوزن الجزيئي الفعال للبروتينات لتقليل تصفيتها الكلوية عن طريق الترشيح الكلوي. يمكن لجزيئة PEG أيضاً أن تحمي البروتينات من الهضم عن طريق الإنزيمات المحللة للبروتين عن طريق زيادة العائق الحيوي، وتساعد على زيادة الامتصاص عن طريق زيادة انحلالية البروتين المستهدف في الماء. هذه المزايا تجعل من PEGylation استراتيجية سائدة لتعديل البروتينات العلاجية، وقد تم تطبيق PEGylating لتحسين العلاجات البروتينية منذ السبعينيات. غالباً ما يحدث PEGylation التقليدي في ثملات Lys أو Cys. ولكن إذا كان البروتين المستهدف يشتمل على أكثر من ثمالة Lys أو Cys تفاعلية واحدة، فيمكن أن يحدث الاقتران بشكل عشوائي في أي من هذه الثملات بسبب نقص الانتقائية، مما يؤدي إلى توليد منتجات اقتران غير متجانسة يصعب فصلها. وبالتالي هناك حاجة إلى تقنيات تسمح بـ PEGylation الخاص بالموقع والتي يمكن من خلالها ربط أجزاء PEG بالبروتينات ذات الانتقائية والتحكم الموضعي. [9]



الشكل 13: مخطط توسيع الشيفرة الوراثية. يتيح توسيع الشيفرة الوراثية دمج حمض أميني غير أساسي خاص بالموقع (كما هو موضح في الدائرة المملوءة باللون الأخضر) في سلسلة الببتيد المتنامية عن طريق قمع رامز فريد (مثل رامز التوقف)



الشكل 14: إضافة PEG للببتيدات العلاجية والبروتينات عن طريق توسيع الشيفرة الوراثية. يتم إدخال مجموعات الأزيد أو الأسيتيل في الببتيدات والبروتينات العلاجية عن طريق توسيع الشيفرة الوراثية للسماح بتعديلات PEGylation النهائية

**3- الأدوية التساهمية الجزيئية الصغيرة:** تتمتع هذه الأدوية بالعديد من المزايا مقارنة بالأدوية غير التساهمية، مثل زيادة الكفاءة والفعالية الكيميائية الحيوية، وتحسين الحرائك الدوائية، ومدة التأثير الطويلة، وانخفاض الجرعة وتكرار الجرعات، والتثبيط القوي للأهداف المستعصية. وتمت الموافقة على تسويق العديد من الأدوية الجزيئية الصغيرة التي تعمل من خلال آلية الارتباط التساهمي. من الناحية النظرية، ينبغي أن تقدم الأدوية البروتينية التساهمية مزايا مماثلة للأدوية الجزيئية الصغيرة، ولكن نظرًا لعدم قدرتها المتأصلة على تكوين روابط تساهمية للبروتينات الطبيعية، لم يتم استكشاف الإمكانيات العلاجية للأدوية البروتينية التساهمية بشكل كامل. أبلغ Li وزملاؤه مؤخرًا عن استراتيجية العلاج التفاعلي الممكن بالقرب proximity-enabled reactive therapeutics (PERx) لتطوير الأدوية البروتينية التساهمية. قاموا بدمج naAA الكامن الفعال حيويًا بشكل وراثي، فلوروسلفات-L-تيروزين fluorosulphate-L-tyrosine (FSY)، في بروتين موت الخلايا المبرمج البشري 1 1 (PD-1) programmed cell death protein 1 في الموضع 129 وأظهروا أن PD-1 (FSY) الناتج يشكل روابط تساهمية بشكل انتقائي مع ربائطه الطبيعية PD-L1، في الزجاج وفي الجسم الحي. ومن المثير للدهشة أن PD-1 (FSY) عزز بشكل كبير الفعالية الحيوية للخلايا التائية الساذجة البشرية والخلايا التائية لمستقبلات المستضد الخيميري، مقارنةً بالنوع البري PD-1. أظهر PD-1 (FSY) تنبیطًا أكثر فعالية لنمو الورم وكان له تأثيرات مضادة للورم مكافئة أو أكبر من الجسم المضاد العلاجي المضاد ل-PD-1 في العديد من نماذج الفئران المتوافقة مع البشر.

**4- الاقتران بالدهون والبروتينات الأكبر حجمًا:** لتحسين الحرائك الدوائية للأدوية الببتيدية التساهمية.

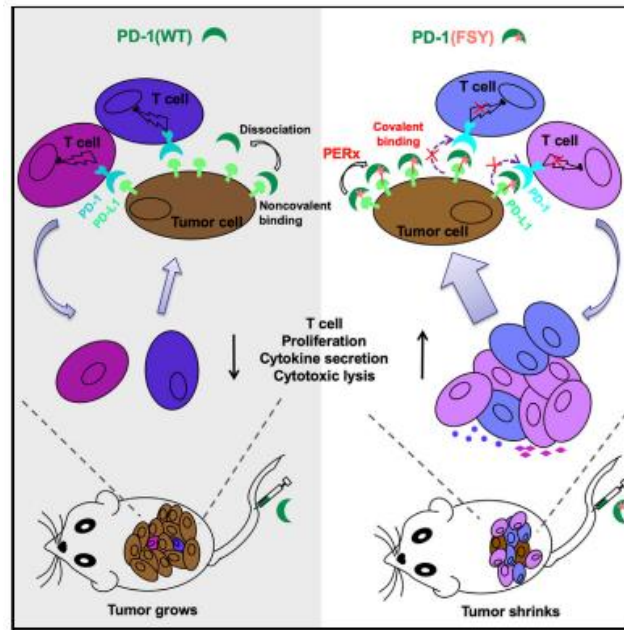
تم ربط الأدوية الببتيدية المعتمدة، مثل الليراغلوتيد، سيماغلوتيد، والأنسولين ديغلوديك، مع الأحماض الدهنية C<sub>14/16/18</sub>، مما أدى إلى زيادة مدة الدوران في البلازما وتقليل التدرّك والإطراح.

**5- الاقتران مع بروتينات مصلية:** استعمل كل من ألبومين المصل والغلوبولين المناعي، لإطالة أوقات

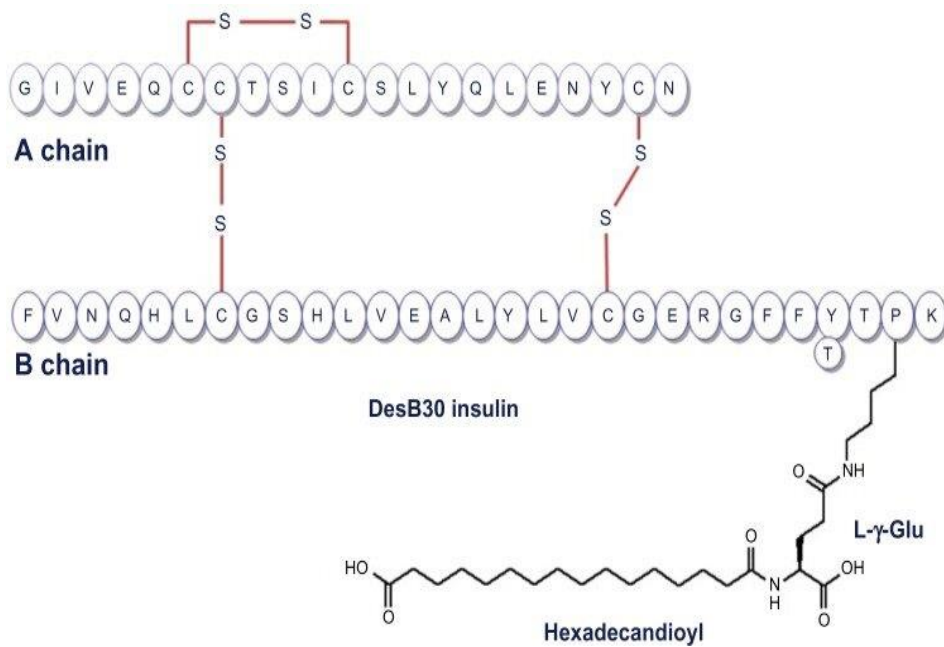
الدوران للببتيدات عن طريق زيادة وزنها الجزيئي، وبالتالي تجاوز الحد الأقصى للوزن الجزيئي للترشيح الكببيي. على سبيل المثال، تم استخدام هذه الاستراتيجية لتمديد العمر النصفى لدولاغلوفايد

وألبيغلوتايد، والتي يتم إعطاؤها عن طريق الحقن مرة واحدة أسبوعيًا. [10]





الشكل 15: FSY PD-1



الشكل 16: بنية الأنسولين ديغلوديك

تسمح التعديلات الببتيدية للبيبتيدات بتحقيق فعالية أفضل وثباتية في البلازما، وتصبح أكثر شبهاً بالأدوية. ومع ذلك، فإن الخصائص الذاتية للبيبتيدات مثل كونها تتحلل بسهولة عن طريق الإنزيمات الهاضمة في المعدة والأمعاء، يجعل إعطاء معظم الأدوية الببتيدية بالطريق الحقني.

**لقد بحثت الدراسات الحديثة في طرق إيتاء الأدوية الببتيدية للتغلب على هذه العيوب منها مايلي:**

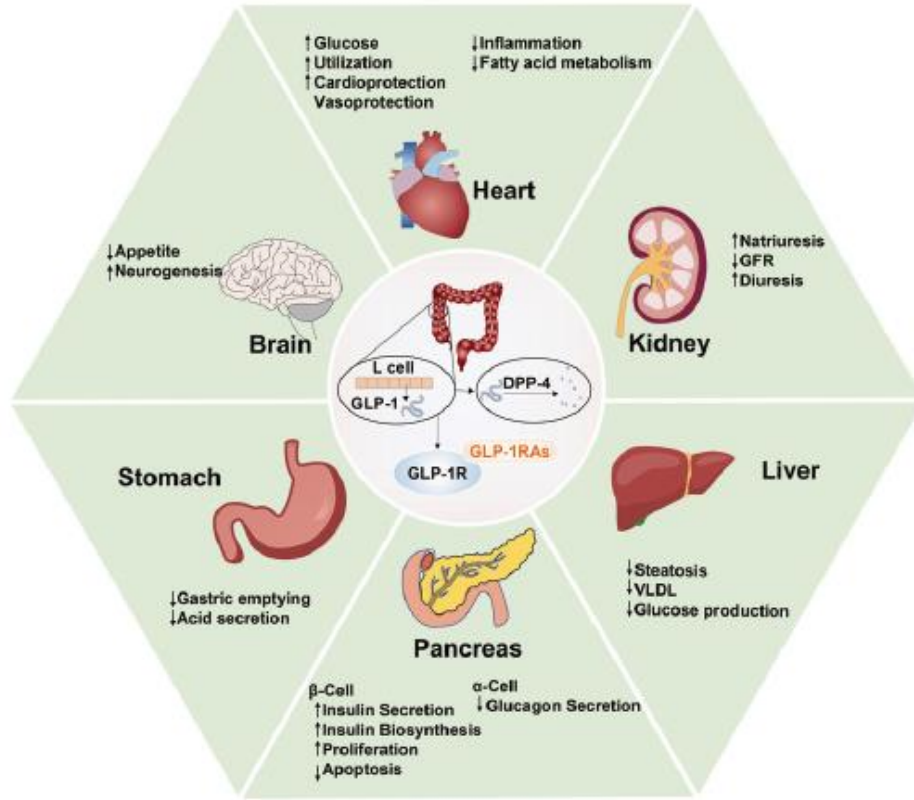
- 1- تمت الموافقة على إعطاء سيماغلوتيد المترافق مع الحمض الدهني  $C_{18}$  عن طريق الحقن تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً، مع ثبات أكبر في البلازما مقارنة بنظائر GLP-1 الأخرى.
- 2- التركيبة المشتركة للسيماغلوتيد مع الصوديوم N-[8-(2-hydroxybenzoyl amino]caprylate (SNAC) تمت الموافقة على تناولها عن طريق الفم لعلاج داء السكري من النمط الثاني Type 2 diabetes mellitus (T2DM). تمنع التركيبة المشتركة مع SNAC تدمير سيماغلوتيد في المعدة عن طريق تقليل فعالية الإنزيمات الهاضمة. تعمل جزيئات SNAC الكارهة للماء أيضاً على زيادة حب السيماغلوتيد للدهون، وبالتالي تحسين امتصاصه عبر الخلوي من خلال غشاء المعدة ونقله إلى الدورة الدموية الجهازية.
- 3- تم أيضاً استخدام صياغة مشتركة مع معززات النفاذية الأخرى، والمثبطات الإنزيمية، والهلاميات المائية للسماح بالإعطاء الفموي للأدوية الببتيدية الأخرى، مثل الأوكثريوتايد والأنسولين، والتي هي الآن في التجارب السريرية.
- 4- الإعطاء الرئوي، الإيتاء عبر الجلد، واستخدام المضخات القابلة للزرع، قيد الدراسة حالياً لإيتاء أدوية ببتيدية محددة، بما في ذلك تطوير الأنسولين القابل للاستنشاق والمضخات الدقيقة القابلة للزرع لإيتاء الأنسولين. ونتوقع أن يتم تطبيق هذه التقنيات على المزيد من الأدوية الببتيدية في السنوات القادمة.

## التطبيقات العلاجية للبتيدات في الأمراض:

### أولاً: علاج مرض السكري النمط الثاني:

- تم علاج T2DM بنجاح باستخدام الأدوية الببتيدية، بما في ذلك منبهات مستقبلات GLP-1 (GLP-1RAs) وأشهر الأدوية الببتيدية وهو الأنسولين.
- GLP-1 هو هرمون نمو داخلي تفرزه الخلايا L في اللغائفي. توجد مستقبلاته في خلايا بيتا البنكرياسية، والجهاز العصبي المحيطي والمركزي، والقلب والأوعية الدموية، والكلية، والرئتين، والغشاء المخاطي المعوي.
- يتفاعل GLP-1 مع مستقبله لتحفيز خلايا الجزر لإفراز الأنسولين، ويمنع إطلاق الغلوكاجون بواسطة خلايا الجزر، ويزيد الشبع، ويؤخر إفراغ المعدة بطريقة تعتمد على الغلوكوز.
- يتحلل GLP-1 الداخلي بواسطة ديبببتيديل ببتيداز -4 (DPP-4) ويتم تعطيله بسرعة.
- من أجل إطالة وقت تحفيز مستقبلات GLP-1، هناك حاجة إلى GLP-1RAs الاصطناعية لمنع تدرکها.
- منذ أن تمت الموافقة على أول GLP-1RA وهو exenatide، من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في عام 2005، دخلت العديد من GLP-1RAs الممارسة السريرية، بما في ذلك ليراغلو تيد (2009)، ليكسيسينا تيد (2013)، دولاغلو تيد (2014)، وسيمالغلو تيد (2017).
- بعد الحقن، تعمل هذه الـ GLP-1RAs على تقليل الهيموغلوبين السكري ومتوسط مستويات الغلوكوز في الدم بشكل فعال وتحسين نسبة الغلوكوز في الدم أثناء الصيام.
- بعض GLP-1RAs فعالة أيضًا في علاج بعض مضاعفات T2DM.
- يعد اعتلال الكلية السكري أحد أخطر مضاعفات T2DM، مما يؤدي إلى تأثيرات شديدة على وظائف الكلية لدى مرضى السكري، مع المظاهر السريرية بما في ذلك البيلة البروتينية وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي (glomerular filtration rate (GFR)). في دراسة أجريت على 35 مريضًا يعانون من T2DM، قلل الليكسيسينا تيد من الإطراح المطلق والجزئي للمغنيزيوم والكالسيوم والفوسفات عن طريق تثبيط مبادل هيدروجين الصوديوم في النبيب القريب 3 (NHE3) وبالتالي زيادة الإطراح المطلق والجزئي للصوديوم والكلور والبوتاسيوم وزيادة قيم pH البول مقارنة مع الأنسولين غلارجين. [11]

- في دراسة أجريت على 30 مريض من مرضى T2DM، أدى الليراغلوتيد إلى انخفاض ملحوظ في معدل الترشيح الكبيبي ومعدل إفراز الألبومين البولي وإفراز الألبومين الجزئي. إذ يمكن أن تقلل GLP-1RAs معدل الترشيح الكبيبي عن طريق زيادة تدفق الصوديوم إلى البقعة الكثيفة، وزيادة التلقيم الراجع الأنبوبي الكبيبي وتضييق الأوعية الدموية للشرايين الواردة، وقد تقلل أيضًا من بيلة الألبومين عن طريق تقليل نشاط الرينين في البلازما، وتقليل الإجهاد التأكسدي الكلوي، وزيادة إدرار البول.
- ثبت أن GLP-1RAs يلعب دورًا مفيدًا في أمراض القلب والأوعية الدموية، حيث وجدت التجارب السريرية الحديثة أن ليراغلوتايد وسيماغلوتايد فقط هما اللذان يتمتعان بمزايا من حيث فوائد القلب والأوعية الدموية، على الرغم من أن الآلية لا تزال غير واضحة وقد تكون مضادة لتصلب الشرايين. التأثيرات الوقائية لـ GLP-1RAs الأخرى على أمراض القلب والأوعية الدموية ليست واضحة، لكن ليس لها أي آثار ضارة على معايير السلامة الأخرى، وبالتالي فإن توزيع المخاطر والفوائد لـ GLP-1RAs متوازن بشكل جيد.
- أظهرت GLP-1RAs أيضًا تأثيرات علاجية على أعراض السمنة لدى مرضى T2DM. أفاد Thondam أن المريض الذي يعاني من السمنة المفرطة في منطقة البطن ومضاعفات مختلفة مرتبطة بالسمنة، بما في ذلك T2DM، استجاب بشكل جيد للإكسيناتيد، مع تحسن كبير في الوزن والتحكم في نسبة الغلوكوز في الدم، ربما من خلال آلية تنظيمية مركزية تزيد من الشبع وتقليل استهلاك الطاقة.
- أظهرت دراسة أجريت على 25 مريضًا يعانون من السمنة المفرطة والذين يعانون من T2DM أن المرضى الذين عولجوا بمشبطات الميتهورمين والسلفونيل يوريا / DPP-4 لمدة 6 أشهر والذين أخذوا دواء GLP-1RA (إكسيناتيد 19، ست حالات) قد انخفض لديهم بشكل ملحوظ متوسط وزن الجسم والهيماغلوبين السكري والدهون داخل الكبد، كما انخفض مؤشر كتلة الجسم وسمك الدهون بشكل ملحوظ في 25 مريضًا يعانون من T2DM الذين عولجوا بالإكسيناتيد والليراغلوتيد لمدة 3 أشهر.
- الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لـ GLP-1RA: اضطرابات الجهاز الهضمي (مثل الغثيان والإقياء والإسهال) وتفاعلات موقع الحقن، في حين أن GLP-1RAs طويلة المفعول لها آثار جانبية أقل، وتكرار تناول أقل ومطابقة أفضل. [12]

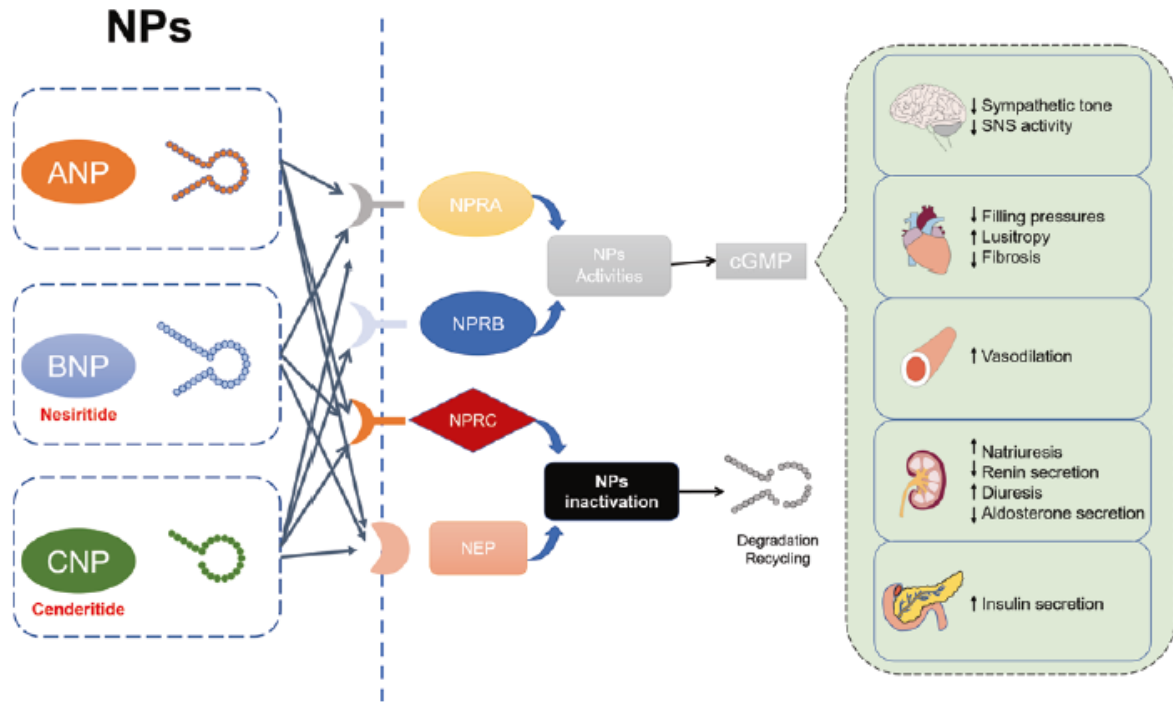


الشكل 17: آليات أدوية الببتيد GLP-1 و GLP-1RA في تنظيم T2DM. تعالج الأدوية الببتيدية GLP-1 و GLP-1RA مرض T2DM عن طريق تنظيم وظائف الأعضاء المتعددة، مثل تقليل إفراز المعدة وإفراز حمض المعدة، وتقليل الشهية، وتعزيز استخدام الجلوكوز في القلب، وتسريع إدرار البول والصوديوم الكلوي، وتقليل إنتاج الجلوكوز في الكبد وزيادة إفراز الأنسولين من البنكرياس.

## ثانياً: في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية:

- تعد أمراض القلب والأوعية الدموية الآن السبب الرئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم. يعد ارتفاع ضغط الدم أحد عوامل الخطر الرئيسية لتطور أمراض القلب والأوعية، ويُعتقد أنه ناجم عن النشاط العالي لنظام الرينين أنجيوتنسين-ألدوستيرون renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) والجهاز العصبي الودي، فضلاً عن احتباس الصوديوم.
- تتمثل وظيفة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين Angiotensin converting enzyme (ACE) في RAAS في شطر الأنجيوتنسين I ليتحول إلى أنجيوتنسين II، لتتقبض الأوعية الدموية ويزداد ضغط الدم بشكل غير مباشر، بينما يقوم ACE2 بتحليل الأنجيوتنسين II إلى أنجيوتنسين موسع للأوعية الدموية لخفض ضغط الدم بشكل غير مباشر. وبالتالي فإن استهداف RAAS يمثل استراتيجية مثالية للسيطرة على أمراض القلب والأوعية الدموية.
- تمت الموافقة على أنجيوتنسين II اصطناعي من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2017 لزيادة ضغط الدم عن طريق التسريب الوريدي لدى البالغين المصابين بتسمم الدم أو أي صدمة موزعة أخرى.
- تم عزل أربعة ببتيدات (WYGPDRPKFL ، GPDRPKFLGPF،WPRGYFL)، وSDWDRF) ودرستها من الطحالب الدقيقة *Tetrademus obliquus* من قبل Montone وزملائه وأظهر فعالية مثبتة ضد ACE. وجد Liao وزملائه أن ثلاثي الببتيد IRW، المشتق من بياض البيض، يخفض ضغط الدم لدى الجرذان التي تعاني من ارتفاع ضغط الدم تلقائياً عن طريق زيادة تنظيم التعبير عن ACE2. تشير هذه الدراسات إلى التطبيق المحتمل للببتيدات المشتقة من الغذاء والتي تستهدف RAAS لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية.
- الببتيد المدر للصوديوم natriuretic peptide (NPs)، الذي يتضمن الببتيد الأذيني المدر للصوديوم (ANP)، والببتيد الدماغي المدر للصوديوم (BNP)، والببتيد المدر للصوديوم من النوع C (CNP)، هي منظمات أساسية لاستتباب القلب والأوعية الدموية، وبالتالي فإن استهداف NPs هو استراتيجية عملية أخرى للوقاية من أمراض القلب والأوعية أو علاجها.
- نيسيريوتايد هو BNP بشري مؤشَب تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء في عام 2001 لعلاج قصور القلب اللامعاوض الحاد لدى المرضى الذين يعانون من ضيق التنفس الخفيف أثناء الراحة؛ ولكن لم يتم استخدامه على نطاق واسع بسبب نوعيته المنخفضة ومحدودية سلامته.

- تعمل NPs بشكل رئيسي من خلال مستقبلات NPR-A و/أو NPR-B، بينما يستخدم NPR-C بشكل أساسي في كنس NPs.
- سينديريتيد Cenderitide هو ناهض مزدوج لـ NPR-A/NPR-B يتكون من CNP ونهاية C من الببتيد المدر للصوديوم من جنس الأخرم (وهو جنس حيّات من العراييد) المعزول من ثعبان المامبا الأخضر. موجود حاليًا في الأبحاث السريرية وقد أظهر أمانًا وقدرات لعلاج قصور القلب والكلية.
- يتم فحص بعض الببتيدات المفيدة لأمراض القلب والأوعية الدموية على الحيوانات. على سبيل المثال، أدى تسريب الببتيد المعوي الفعال وعائيًا إلى زيادة تركيز الببتيد المعوي الفعال وعائيًا في عضلة القلب وعكس تليف عضلة القلب الموجود في الجرذان، وقام السيكلوببتيد RD808 بتعديل المستقبل الأدرينرجي  $\beta_1$ ، وبالتالي تخفيف إصابة عضلة القلب الناجمة عن المستقبل  $\beta_1$  في الفئران. [14,15,16]



الشكل 18: آلية تنظيم الببتيدات المدر للصوديوم (NPs). ينظم الببتيد الأذيني المدر للصوديوم (ANP)، والببتيد

الدماغي المدر للصوديوم (BNP)، والببتيد المدر للصوديوم من النوع C (CNP) توازن القلب والأوعية الدموية من خلال الارتباط

بمستقبلاتها (NPR-A و B-C-) لتقليل التأثير الودي والتليف وإفراز الرينين لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية

يجذب نظام الببتيد المرتبط بعامل تحرر قشر الكظر المركزي (CRF) حاليًا اهتمامًا متزايدًا كهدف للوقاية من أمراض القلب والأوعية.

هناك علاقة معقدة بين نظام الببتيد المرتبط ب CRF ونظام القلب والأوعية، ولكن لا يزال يجب تحديد دوره التنظيمي الدقيق في

الوظيفة القلبية الوعائية. بالإضافة إلى ذلك، تم زيادة فعالية DPP-4 الجائل في الدوران وانخفض التمدد المتواسط بالتدفق في

المرضى الذين يعانون من T2DM. يعد التمدد المتواسط بالتدفق علامة بديلة معترف بها لخلل وظيفة بطانة الأوعية الدموية ومؤشرًا

لأحداث القلب والأوعية المستقبلية، مما يشير إلى أن DPP-4 قد يكون هدفًا محتملاً للوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية.



## ثالثاً: الببتيدات العلاجية في علاج أمراض الجهاز الهضمي:

- تتعرض الأمعاء لأمراض مختلفة مثل التهاب الأمعاء، ويمكن أن يؤدي الاستخدام المكثف للمضادات الحيوية إلى تقليل التنوع الحيوي للفلورا المعوية. تحظى الببتيدات المضادة للميكروبات بالاهتمام في علاج هذه الحالات بسبب نوعيتها وفعاليتها، وأحد هذه الببتيدات هو البرولين-أرجينين-39 الذي يمكن أن يوفر علاجاً بديلاً آمناً لمرض التهاب الأمعاء (IBD) بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يكون هرمون GLP-2 فعالاً في علاج متلازمة الأمعاء القصيرة (SBS)، حيث يظهر تأثيرات مفيدة مثل تحفيز نمو خلايا التجاويف وتقليل موت الخلايا المعوية وتعزيز وظيفة الحاجز المعوي وتقليل الإصابات المضادة للالتهاب.
- يتحلل GLP-2 الداخلي بسهولة بواسطة DPP-4؛ ولكن نظير GLP-2 الـ teduglutide يطيل العمر النصفى من 7 دقائق إلى حوالي 2-3 ساعات عن طريق استبدال ألانين بالغليسين في الموضع الثاني للنهاية N لـ GLP-2، مما يمنع بشكل فعال تحلله بواسطة DPP-4. تمت الموافقة على تيدوغلوتايد من قبل FDA للاستخدام السريري لدى مرضى SBS في عام 2012. صمم Wisniewski وزملاؤه سلسلة من نظائر GLP-2، تتضمن استبدال 2-غليسين، واستبدال 10-نورليوسين، واستبدال 11 و/أو 16 كاره للماء، وكان العديد منها أكثر فعالية ضد GLP-2R من الهرمونات الطبيعية، مما يظهر انتقائية جيدة للمستقبلات وإزالة جهازية منخفضة. من بين هذه، تم اختيار الببتيد  $(1-33)-(NH_2)hGLP-2$  ([<sub>2</sub>Gly, <sub>10</sub>Nle, <sub>11</sub>DPhe, <sub>16</sub>Leu]) كمرشح للتطوير السريري.
- يمتلك GLP-1 من عائلة proglucagon وظائف مشابهة لـ GLP-2 وقد تم اقتراحه لعلاج SBS. في إحدى الدراسات، أظهر خمسة مرضى يعانون من SBS تحسناً في تواتر البراز وشكله بعد العلاج باستخدام إكسيناتيد وهو ناهض GLP-1. وبالمثل، قلل GLP-1 من الإسهال لدى تسعة من مرضى SBS، لكنه كان أقل فعالية من GLP-2، في حين كانت المشاركة بين GLP-1 و GLP-2 متفوقة على إعطاء أي منهما بمفرده. يبدو أيضاً أن الغلايسينتين، وهو عضو آخر في عائلة البروغلوکاجون، يشارك في العديد من العمليات مثل التغذية المعوية والتمارين الرياضية وإفراز حمض المعدة، مما يشير إلى احتمالية تطوير الببتيدات الشبيهة بالغلايسنتين.
- أظهرت عوامل النمو الأخرى مثل EGF والإريثروبويتين وعامل نمو خلايا الكبد أيضاً إمكانات علاجية في SBS. أدت المشاركة بين EGF و GLP-2 إلى زيادة طول الأمعاء الدقيقة في ثلاثة

نماذج من الخزائر حديثي الولادة من SBS، مما يشير إلى أن EGF لديه قدرات علاجية في SBS الوليدي. قام الإريثروبويتين بحماية وظيفة الحاجز المعوي وحماية الجهاز الهضمي من الإصابة بنقص التروية/إعادة ضخ الدم عن طريق تحفيز التعبير عن بروتينات الوصلات الضيقة في النماذج الحيوانية، كما أدى الحقن المعوي لعامل نمو خلايا الكبد إلى تقليل حدوث وشدة التهاب الأمعاء والقولون الناحر في الجرذان.

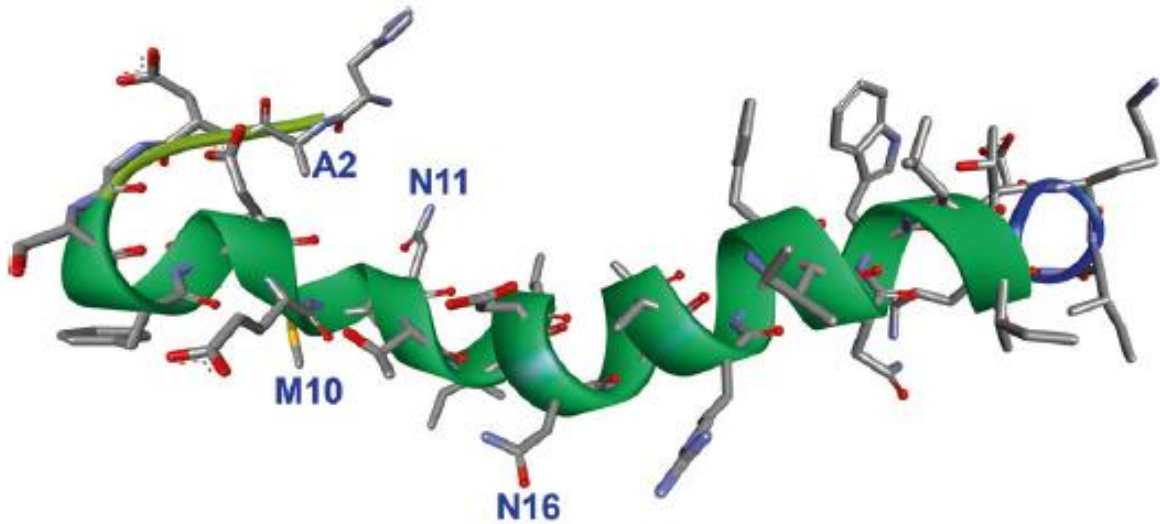
- يرتبط التسمم الغذائي الناجم عن المطثية الحاطمة من النوع A بالعديد من الأمراض الهضمية البشرية المهمة، ويُعتقد أنه يحدث عن طريق إنتاج السم المعوي للمطثية الحاطمة *Clostridium perfringens enterotoxin* (CPE) مع الكلوذينات المعوية البشرية. يسبب التوكسين A للمطثية الصعبة التي تنتجها سلالات *Clostridium difficile* المسببة للأمراض، الإسهال والالتهاب وحتى التهاب القولون الغشائي الكاذب الحاد لدى الأشخاص المصابين.
- يمنع 2-Peroplanetasin (YPCKLNLKLGKVPFH) هو AMP معزول من الصرصور الأمريكي بواسطة آل وزملائه، أذية الغشاء المخاطي والالتهاب الناجم عن التوكسين A للمطثية الصعبة، وتم تحديده مؤخرًا كدواء مرشح لتخفيف / علاج التهاب القولون الغشائي الكاذب الناجم عن التوكسين A للمطثية.
- أدى الببتيد ثنائي كبريتيد 9-mer CopA3 (LLCIALRKK) المعزول من خنفساء الروث الكورية إلى تحسن كبير في الاستجابة الالتهابية المعوية الصغيرة (التهاب الأمعاء الحاد) الناجم عن التوكسين A للمطثية الصعبة ومنع تمامًا الاستجابة الالتهابية والاستجابة القاتلة اللاحقة لالتهاب القولون المزمن الناجم عن كبريتات الصوديوم ديكستران في الفئران.
- الكاثيليسيدين الذي تفرزه ظهارة القولون البشرية هو AMP آخر مع مجموعة واسعة من الوظائف المضادة للميكروبات والمعدلة للمناعة. أظهرت الدراسات الحديثة أن الكاثيليسيدين البشري ساعد الخلايا الظهارية القولونية المبكرة في الدفاع ضد السالمونيلا التيفية المعوية عن طريق منع الغزو البكتيري والحفاظ على سلامة الحاجز الظهاري، ربما عن طريق إنتاج مستقبلات 4 toll-like والسيتوكينات الالتهابية. بالإضافة إلى ذلك، ثبت أيضًا أن عدوى الفيروس المعوي تحفز التعبير عن AMPs. وجد Chen وزملاؤه أن عدوى فيروس الحمض الريبي النووي الصغيرة تزيد من تعبير وإفراز  $\beta$ 3-defensing البشري في الخلايا الظهارية المعوية، وكان  $\beta$ 3-defensing البشري فعالية مضادة للفيروسات المعوية خارج الخلية.

- عادةً ما يعاني المرضى المصابون بالتليف الكيسي (CF) cystic fibrosis أيضًا من انسداد معوي وإمساك، مما قد يتطور إلى متلازمة انسداد الأمعاء البعيدة. تمت الموافقة على ناهض مستقبلات غوانيلات سيكلاز (GCC) guanylate cyclase C، ليناكلوتيد، من قبل الـ FDA في عام 2012 لعلاج الإمساك المزمن، وقد ثبت أيضًا أن ليناكلوتيد يحسن النقل المعوي في نماذج الفئران للتليف الكيسي، على الرغم من أن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم آثاره على أمراض الأمعاء لدى مرضى التليف الكيسي.
- سبب مثبط Tenapanor NHE3 تحسينًا في النقل الهضمي في فئران التليف الكيسي من خلال استهداف تثبيط امتصاص الصوديوم، مما يشير إلى أن تثبيط نقل إشارة GCC و NHE3 قد يكون هدفًا مناسبًا لعلاج الإمساك لدى مرضى التليف الكيسي.
- بالإضافة إلى الببتيدات المشتقة من الأدوية، قد تكون الببتيدات أيضًا مشتقة من الغذاء. Asn- Pro-Trp-Asp-Gln (NPWDQ) وهو الببتيد الذي تم الحصول عليه عن طريق تحليل الكازئين (بروتين الحليب الرئيسي)، يمنع بشكل كبير تغلغل مسبب الحساسية الغذائية "البومين البيض"، في خلايا Caco-2 المعوية البشرية، مما يشير إلى أن هذا الببتيد قد يحسن وظيفة الحاجز الظهاري المعوي.
- $\beta$ -casofensin هو ببتيد موجود في الحليب المخمر، وقد وجدت التجارب التي أجريت على الجسم الحي أن تناوله في وقت مبكر يقلل من الإصابة المعوية الناجمة عن الإندوميتاسين والالتهاب عن طريق حماية الخلايا الكأسية وتعزيز التئام الجروح. إن الضرر المعوي الناجم عن الإندوميتاسين له نفس الخصائص السريرية والنسجية والفيزيولوجية المرضية مثل داء كرون، مما يشير إلى أن بيتا-كاسوفينسين قد يكون علاجًا مساعدًا محتملاً لداء كرون.
- يعد الغشاء المخاطي للمعدة من أكثر الأنسجة عرضة للخطر عند الإنسان والحيوان، وتعد أمراض المعدة مشكلة شائعة. تعد الإصابة ببكتيريا الملوية البوابية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية، والكحول، والتدخين، والمزاج، والتوتر من العوامل الرئيسية المسؤولة عن أذية المعدة، والتي تؤدي بدورها إلى التهاب المعدة والقرحة. يمكن أن يتطور مرض المعدة إلى مرض مزمن في غياب العلاج في الوقت المناسب أو مع استخدام العلاج غير المناسب، كما أن الضرر المستمر على المدى الطويل يزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بسرطان المعدة. يعد سرطان المعدة حاليًا رابع أكثر أنواع السرطان التي يتم تشخيصها في جميع أنحاء العالم، والسببين الثالث والخامس للوفيات المرتبطة بالسرطان بين الرجال والنساء، على التوالي.

- يتم توزيع الببتيد المرتبط بجينات الكالسيتونين calcitonin gene-related peptide (CGRP) على نطاق واسع في الجهاز الهضمي وهو الناقل العصبي الأساسي للأعصاب الحسية الحساسة للكابيسين. تشارك هذه الأعصاب الحسية في حماية الغشاء المخاطي للمعدة من المحفزات المختلفة، ويعمل CGRP كوسيط محتمل في هذه العملية، مما يزيد من تدفق الدم في الغشاء المخاطي للمعدة، ويمنع إفراز حمض المعدة، ويمنع الموت المبرمج والأضرار التأكسدية. بالإضافة إلى CGRP، فإن أنظمة أكسيد النيتريك-أكسيد النيتريك سينثاز (NOS-NO) وأنظمة إنزيمات الأكسدة الحلقية-البروستاغلاندين (COX-PG) لها تأثيرات وقائية مماثلة على المعدة. يعتبر CGRP و NO و PG بمثابة الوسطاء النهائيين لحماية المعدة، والذين يتوسطون التأثيرات الوقائية للعديد من الببتيدات الداخلية.
- تكون الأمراض الرئيسية لإصابة المعدة الناجمة عن الإيثانول هو إصابة الأوعية الدموية الدقيقة في المعدة. باعتباره الببتيد المشتق من جين عامل نمو العصب المحفز (VGF)، أظهر TLQP-21 المتواسط بـ NO التأسيسي و PGE2 والسوماتوستاتين، أن الحقن المركزي وليس المحيطي يمكن أن يخفف من إصابة المعدة الناجمة عن الإيثانول بطريقة تعتمد على الجرعة.
- نوفوكينين (Arg-Pro-Leu-Lys-Pro-Trp) هو موسع فعال للأوعية وببتيد خافض للضغط تم تعديله بواسطة أوفوكينين، مع ألفة انتقائية عالية لمستقبلات الأنجيوتنسين II من النوع 2 (AT2). وجد Zhang وزملاؤه أن النوفوكينين يثبط إفراز حمض المعدة القاعدي بعد أخذه حقنًا داخل البطينات الدماغية بطريقة تعتمد على الجرعة ويحمي الغشاء المخاطي في المعدة من الأذية الناجمة عن الكحول، عن طريق التوسط في مسار PG لمستقبل AT2. أشارت هذه النتائج إلى قيمة TLQP-21 والنوفوكينين لعلاج أذية المعدة. أدى مستخلص الببتيد الذي تم الحصول عليه من حلمة بروتين خميرة البيرة (خاصة أقل من 3 كيلو دالتون) إلى تقليل إصابة الغشاء المخاطي في المعدة لدى الفئران، مما يشير إلى القيمة المحتملة لمستخلص ببتيد الخميرة لعلاج أمراض المعدة.
- غالبًا ما تستخدم إصابة المعدة الحيوانية الناجمة عن الإجهاد كنموذج لدراسة آلية أمراض المعدة الناجمة عن الإجهاد. يُعتقد أن الهيبسيدين AMP يتم إنتاجه بواسطة الخلايا الجدارية التي تنظم إنتاج حمض المعدة، وقد انخفض إفراز الحمض بشكل ملحوظ في الفئران منزوعة الهيبسيدين، مما يشير إلى أن الهيبسيدين قد يكون مرتبطًا بحدوث قرحة المعدة تحت ظروف الإجهاد.

- ينتمي نيسفاتين-1 إلى عائلة ببتيد القهم، والتي توجد في الخلايا العصبية وخلايا الغدد الصماء في الأمعاء. أظهرت دراسات Alexandra وزملاؤه أن النيسفاتين-1 كان له تأثير وقائي كبير على المعدة في الجرذان المعرضة لإجهاد الغمر في الماء المضبوط.
- يخفف الأوكثريوتايد وهو نظير السوماتوستاتين من قرحة المعدة عن طريق تثبيط الموت المبرمج، والالتهاب، والأكسدة. يمكن للحقن المركزي بدلاً من الحقن المحيطي للأوكثريوتايد القضاء على تقلص المعدة المعزز بعد الأكل الناجم عن الإجهاد المضبوط لدى الجرذان، وبالتالي تقليل إفراغ المعدة المتأخر، مما يشير إلى أن الأوكثريوتايد قد يكون دواءً مرشحاً لعلاج اضطرابات حركية الجهاز الهضمي المرتبطة بالإجهاد.
- GEBP11 عبارة عن ببتيد موجه جديد مكون من تسعة أحماض أمينية تمت دراسته وتحديدته بواسطة تقنية عرض العاثيات. يرتبط GEBP11 بشكل انتقائي بالخلايا البطانية للوريد السري البشري والأوعية السرطانية، مما يشير إلى أنه قد يكون مرشحاً مهماً لتصوير الورم وإيلاء الأدوية الموجهة. أدى العلاج باستخدام iodine 131-labeled bifid PEGylated GEBP11 trimer ( $^{131}\text{Imur2PEG}-(\text{GEBP11})_3$ ) إلى تثبيط نمو الطعوم الأجنبية لسرطان المعدة البشرية في الفئران العارية وأطال فترة البقاء على قيد الحياة، مما يشير إلى أن  $^{131}\text{Imur2PEG}-(\text{GEBP11})_3$  قد يكون مرشحاً مناسباً لعلاج سرطان المعدة الموجه بالببتيد وحامل دوائي للعلاج المضاد لتولد الأوعية في سرطان المعدة.
- تعد الإصابة ببكتيريا الملطوية البوابية أحد أهم أسباب الإصابة بسرطان المعدة. ثبت أن H-P-6 (Pro-Gln-Pro-Lys-Val-Leu-Asp-Ser)، وهو الببتيد الفعال المعزول من الحلمهة الميكروبية *Chlamydomonas sp.*، يقاوم التسرطن الناجم عن بكتيريا الملطوية. يقلل H-P-6 تنظيم نقل إشارة الفوسفواينوزيتيد 3-كيناز / Akt والنقل النووي  $\beta$ -catenin عن طريق تثبيط تفعيل EGFR، ويثبط بشكل فعال تكاثر خلايا سرطان المعدة البشرية gastric adenocarcinoma cell (AGS) الناجم عن الملطوية البوابية والهجرة دون تثبيط حيوية البكتيريا أو غزو خلايا AGS. قام Zhang وزملاؤه بتصنيع AMP pexiganan وجسيماته النانوية (PNPs)، والتي أظهرت نشاطاً مضاداً للملطوية وقدرة أقوى على الكنس ضدها في معدة الفأر مقارنة بالـ pexiganan، وأظهرت إمكانية العلاج والوقاية من أمراض المعدة المرتبطة بالملطوية البوابية.

- ثبت أيضًا أن الببتيدات تلعب دورًا تنظيميًا من حيث حركة المعدة. أدى الحقن المحيطي ل-GLP-2 إلى زيادة تدفق الدم في الجهاز الهضمي وتدفق الدم في الغشاء المخاطي للمعدة عن طريق زيادة CGRP وPGs الذاتية بدلاً من NO.
- يمتلك BNP خاصية توسيع الأوعية الدموية ويمكن أن يزيد التروية الحشوية والأكسجة، وقد ثبت أن BNP المؤشب يزيد من أكسجة الهيموغلوبين في الأوعية الدموية الدقيقة في الغشاء المخاطي للمعدة. ينتمي الموتيلين والغريلين إلى نفس العائلة الببتيدية، وتلعب هذه الهرمونات دورًا مهمًا في تنظيم حركية الجهاز الهضمي. يمكن أن يحفز الجريلين والموتيلين بشكل تآزري تقلصات المعدة القوية في الزجاج وفي الجسم الحي. يحرض الموتيلين ومزيج الموتيلين والغريلين إفراز حمض المعدة في فأر *Shrew Suncus* من خلال المسار الذي يتوسطه الهستامين. [17,18,19]



**GLP-2 sequence:**

**<sub>1</sub>HADGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD<sub>33</sub>**

الشكل 19: بنية وتسلسل GLP-2 (PDB: 2L63)

## رابعاً: الببتيدات العلاجية في علاج السرطان:

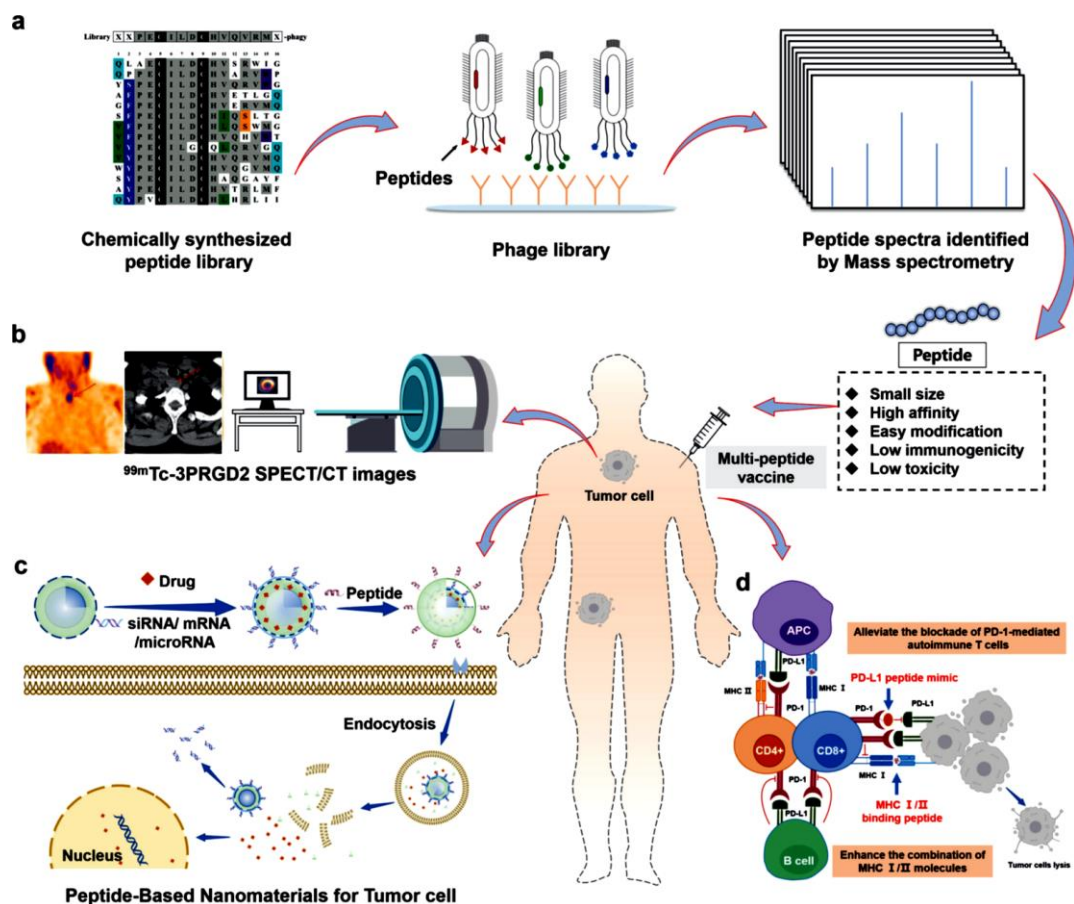
تشمل علاجات السرطان التقليدية الجراحة والعلاج الإشعاعي، والتي لها تأثيرات محدودة على المرضى المصابين بالسرطان في مراحله المتقدمة. أدى التطور اللاحق للعلاج الموجه والعلاج المناعي إلى تحسين معدل البقاء على قيد الحياة لمرضى السرطان بشكل كبير. يستفيد العلاج الموجه من اعتماد الخلايا السرطانية على جزيئات محددة أو مسارات إشارات لقتل الخلايا السرطانية باستخدام نهج "الصاروخ الموجه" (guided missile). لا تهاجم أدوية العلاج المناعي الخلايا السرطانية بشكل مباشر، ولكنها تعدل الجهاز المناعي للمريض وتهاجم الخلايا السرطانية من خلال استهداف نقاط التفتيش المناعية.

تعد PD-1/PD-L1 نقطة تفتيش مناعية معروفة، وقد تمت الموافقة على خمسة أجسام مضادة وحيدة النسيلة ضد تفاعل PD-1/PD-L1 من قبل FDA لعلاج السرطان. ولكن الأجسام المضادة لها عيوب بما في ذلك التكلفة العالية، وضعف ملاءمتها للإعطاء الفموي، وارتفاع تمنيعها.

اجتذبت الببتيدات أيضاً الاهتمام في مجال تشخيص الأورام وعلاجها بسبب صغر حجمها وألفتها العالية وسهولة تعديلها وانخفاض تمنيعها، كما أظهرت بعض الببتيدات المعدلة أيضاً ثباتاً جيداً. على سبيل المثال، طور Carvajal وزملاؤه ببتيديات حلزونية ألفا ثابتة كمثبطات لـ MDM2 و MDMX لعلاج السرطان المعتمد على p53.

إن العمر النصفى القصير للببتيدات الطبيعية في الجسم الحي يعني أن الببتيدات التي تستهدف مستقبلات مختلفة يتم التعبير عنها بشكل غير طبيعي في الخلايا السرطانية هي عادة نظائر ببتيديّة المعدلة.

يمكن تطبيق الببتيدات في علاج الورم بأربع طرق رئيسية: (1) استخدام النظائر المشعة، أو الأصباغ، أو غيرها من الببتيدات ذات الواسمات الجزيئية المبلغ عنها كمجس لتشخيص الورم وتصويره؛ (2) استخدام المواد النانوية المقترنة بالببتيد لعلاج الأورام؛ (3) استخدام اللقاحات الببتيديّة لتنشيط جهاز المناعة للوقاية؛ و(4) استخدام الببتيدات وحدها كأدوية موجهة.



الشكل 20: تطبيق الببتيدات في علاج الورم. a. فحص وتحديد مرشحي الببتيد من مكتبة الببتيدات المصنعة كيميائياً ومكتبة العاثيات. b. استخدام الببتيدات الموسومة إشعاعياً أو صباغياً أو غيرها من الببتيدات المصممة كمجسات لتشخيص الورم وتصويره. c. تطبيق المواد النانوية المرتبطة بالببتيد في علاج الأورام. d. استخدام لقاح الببتيد واستهداف الببتيدات في العلاج المناعي للورم والعلاج الموجه.



- ترتبط مجسات التصوير المعتمدة على الببتيد بمستقبلات محددة في الورم. يمكن التعبير عن هذه المستقبلات إما على سطح الخلية، مثل  $\alpha\beta3$  integrin (ببتيد RGD)، ومستقبل EGF، ومستقبل السوماتوستاتين، ومستقبل النيوروتنسين، ومستقبل الترانسفيرين؛ أو داخل الخلايا، مثل Bcr/Abl، و cyclin A، و cyclin kinase؛ أو في القلب خارج الخلوي، مثل الفبرونكتين، والبروتيناز المعدنية، والمستضد الخاص بالبروستات.
- يمكن تصور مواقع المجسات عن طريق التصوير المقطعي المحوسب بانبعث الفوتون الواحد/التصوير المقطعي المحوسب للإشارة إلى توزيع الورم. تم تطبيق هذه التقنية للتشخيص المبكر للورم والاستئصال الجراحي. تم تطوير العديد من المجسات، مثل أوكريوسكان وديبريوتايد، باعتبارهما قرائن موسومة إشعاعياً من الببتيدات الشبيهة بالسوماتوستاتين، وقد تمت الموافقة عليها من قبل الـ FDA لتصوير الأورام، مثل أورام الغدد الصم العصبية وسرطان الرئة، لكن لسوء الحظ، تم سحب ديبيريوتايد.
- لقد حظيت الببتيدات ذات الواسمات الإشعاعية القائمة على ببتيدات RGD بالاهتمام مؤخراً، وتم تصنيع سلسلة من المجسات، بما في ذلك Tc-3PRGD2 (99m)، والتي يمكن استخدامها للكشف عن سرطان الغدة الدرقية المتمايز عن طريق المسح السلبي لكامل الجسم لليود المشع. اللوتيتيوم 177 دوتاتات هو نظير السوماتوستاتين الموسوم إشعاعياً والذي تمت الموافقة عليه مؤخراً لعلاج أورام الغدد الصم العصبية المعدية المعوية البنكرياسية الإيجابية لمستقبلات السوماتوستاتين، فهو يرتبط بمستقبلات السوماتوستاتين ثم يطلق اللوتيتيوم 177 المشع إلى الخلايا السرطانية، مما يؤدي إلى أذية الخلايا عن طريق تكوين الجذور الحرة داخل الخلايا.
- والـ RNA (RNA المتداخل الصغير ([siRNA]/miRNA/mRNA)). AN-152 و AN-207 عبارة عن نظائر الهرمون المطلق للهرمون الملوتن مقترنة بالأدرياميسين، مع فعالية مضادة للسرطان ضد السرطانات الإيجابية لمستقبلات الهرمون المطلق للهرمون الملوتن. أظهرت نتائج الدراسات السريرية للمرحلتين الأولى والثانية أن الدواء كان فعالاً في علاج سرطان الثدي، وسرطان بطانة الرحم، وسرطان المبيض، مع سمية معتدلة.
- صمم Chen وزملاؤه جسيمات نانوية ليبوزوم-بولي كاتيون- DNA مضافة لها PEG (LPD) وحصلت على LPD-PEG-NGR عن طريق تعديل ببتيـد NGR الذي يستهدف مستقبل أمينوببتيداز N الخاص بالورم قام LPD-PEG-NGR بإيتاء siRNA إلى أورام صلبة في الفئران بطريقة جهازية ونوعية وفعالة، ومن خلال إيتاء c-myc siRNA، فقد أدى بشكل فعال إلى

الموت المبرمج للخلايا السرطانية عن طريق تقليل تنظيم التعبير عن c-myc، وبالتالي تثبيط نمو بعض الأورام. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للبتيدات المخترقة للورم والتي يتم فحصها عن طريق فحص العاثيات في الجسم الحي أن توصل بشكل فعال أدوية مقترنة تساهمياً ومعطاة بشكل مشترك إلى أعماق أنسجة الورم. تشير هذه النتائج إلى أن أنظمة إيطاء الأدوية المعتمدة على الببتيد لها قدرات مهمة لعلاج الأورام.

■ يمكن أن تعمل الببتيدات المستضدية من بروتينات مستهدفة محددة كلقاحات ببتيدية مضادة للسرطان عن طريق الارتباط بمعقد التوافق النسيجي الكبير major histocompatibility complex (MHC) الموجود على الخلايا المقدمة للمستضد، لتحفيز التأثيرات المضادة للورم للخلايا التائية المساعدة أو السامة للخلايا. تعد EGFRs، مثل EGFR1 وHER2، أهدافاً معروفة لعلاج السرطان. تم استخدام اللقاح الببتيدي TERT572Y، المبني على بنية HER2، في 46 مريضاً يعانون من سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم، وسبب حقنه تحت الجلد في حدوث استجابة مناعية نوعية لـ TERT وبقاء طويل الأمد بشكل ملحوظ. حسب Manijeh وزملاؤه وتتبعاً بالحوامد المحتملة عن طريق PEPOP واختار تسلسلات الببتيد المختلفة من المجال خارج الخلوي لـ HER2 كتسلسلات مرشحة، ثم قاموا بتقييم ألفة ارتباط هذه الببتيدات المرشحة مع جزيئات MHC I وII عن طريق الالتحام الجزيئي، للعثور على بنية الارتباط الأكثر ثباتية بين الببتيدات وجزيئات MHC I وII، واختاروا الببتيدات المرتبطة بالفئتين MHC I وII كلقاحات ببتيدية لسرطان الثدي. لكن فشلت معظم التجارب السريرية للقاحات الببتيدية في إثبات تأثيرات علاجية ممتازة، وبالتالي لم تحظ هذه اللقاحات سوى بالقليل من الاهتمام. ناقش Takumi وزملاؤه بأن السبب الرئيسي لعدم النجاح في الدراسات السريرية لمعظم لقاحات السرطان، بما في ذلك الببتيدات، كان بسبب ضعف التمنيع، واقترح أن تحسين التركيبات الببتيدية والمواد المساعدة وطرق الإعطاء من شأنه أن يحقق نتائج مثالية.

■ يمكن أيضاً استخدام الببتيدات، المعروفة باسم الببتيدات التي تخترق الخلايا cell-penetrating peptides (CPPS)، كناقلات للأدوية لنقل الببتيدات الأخرى والبروتينات والـ DNA والـ RNA الصغير والأدوية إلى الخلايا. تم استخدام تركيبة الدواء CPP-Tat التي تشتمل على النيرينتايد مع CPP Tat لتوصيل النيرينتايد عبر الحاجز الدماغي الدموي الدم إلى الخلايا العصبية. أظهرت الببتيدات أيضاً وظيفة إيطاء واعدة من خلال الاقتران بالمستضدات للحث على التحمل المناعي

النوعي لمستضد معين وتقليل خطر الاستجابات غير المستهدفة. استخدم Tsoras العناقيد النانوية الببتيدية لتحسين مناعة لقاح الوحدة الفرعية الببتيدية للمستضد الورمي الجيني.

■ على الرغم من أن العديد من الببتيدات أظهرت تأثيرات واعدة مضادة للأورام في الدراسات قبل السريرية والسريرية، تمت الموافقة حاليًا على اثنين فقط من الببتيدات لعلاج الأورام، هما **ميفامورتايد للساركوما العظمية** و**كارفيلزومايب للورم النقوي المتعدد**، ولا يزال البحث في استراتيجيات العلاج التي تتضمن الببتيدات العلاجية للأورام الأكثر شيوعًا، مثل سرطان الرئة وسرطان المعدة، مستمرًا. [21,22]

### خامساً: الببتيدات المستعملة في الإصابات الفيروسية:

تعتبر الببتيدات المضادة للفيروسات موضوعًا مهمًا في مجال الأبحاث الطبية، حيث تتطفل الفيروسات على جميع الكائنات الحية وتسبب العديد من الأمراض مثل حمى الإيبولا والإنفلونزا ومتلازمة نقص المناعة المكتسبة (الإيدز). يستخدم الببتيدات المضادة للفيروسات آليات متعددة لمنع العدوى، ومنها استهداف الفيروس أو مضيفه. تمت الموافقة على عدة ببتيدات مضادة للفيروسات للاستخدام السريري، مثل **Enfuvirtide** لعلاج HIV وبعض الأدوية لعلاج فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV).

مع بداية جائحة كوفيد19، أصبح التركيز على تطوير الببتيدات المضادة للفيروسات ذات أهمية خاصة. تمت الموافقة على اللقاحات التقليدية ضد كوفيد19، ولكن البحث عن لقاحات ببتيدية كان محورًا رئيسيًا للعلماء، حيث قاموا بتصميم وتقييم لقاحات ببتيدية ضد فيروس SARS-CoV-2 باستخدام تقنيات متطورة مثل المعلوماتية الحيوية المناعية والتصميم القائم على الحاتمة. رغم عدم الموافقة حتى الآن على لقاحات ببتيدية لعلاج كوفيد19، فإن التجارب المنجزة أكسبت الباحثين خبرة قيمة في هذا المجال، مما يعزز القدرة على تطوير لقاحات ببتيدية لمواجهة التحديات المستقبلية في مجال الفيروسات. [23]

أصبحت الببتيدات فئة فريدة من العوامل العلاجية في السنوات الأخيرة نتيجة لخصائصها البيوكيميائية المتميزة وإمكاناتها العلاجية. على الرغم من أن الببتيدات تتفوق على الجزيئات الصغيرة والمركبات البيولوجية الكبيرة في بعض الجوانب، إلا أنها تملك عدداً من المشاكل مثل عدم نفاذية الغشاء وضعف الثباتية في الجسم الحي، بسبب القيود الأساسية للأحماض الأمينية، وقد تم إجراء أبحاث واسعة النطاق من حيث اكتشاف وإنتاج وتحسين الأدوية الببتيدية، من أجل التغلب على هذه العيوب. يوفر تكامل طرق اكتشاف ببتيديات رأس السلسلة التقليدية مع التقنيات الجديدة، مثل التصميم العقلاني وعرض العاثيات، طريقة موثوقة لتطوير ببتيديات رأس سلسلة فعالة وانتقائية في فترة قصيرة من الزمن. يسمح الاستخدام الفردي أو المشترك لأساليب إعادة التركيب الكيميائي والبيولوجي بإنتاج الببتيدات الصناعية بكفاءة وموثوقية واسعة. يمكن تعديل هذه الببتيدات بشكل أكبر بطريقة خاصة بالموقع من خلال الاصطناع الكيميائي أو توسيع الشيفرة الوراثية لتعزيز ثباتيتها ونشاطها الفيزيولوجي.

على الرغم من أن مجال الببتيدات العلاجية بدأ بالهرمونات الطبيعية، إلا أن اتجاهات الاكتشاف والتطوير تحولت منذ ذلك الحين من مجرد محاكاة الهرمونات الطبيعية أو الببتيدات المشتقة من الطبيعة إلى التصميم العقلاني للببتيدات ذات الفعالية الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية المرغوبة. سمحت الإنجازات الكبرى في البيولوجيا الجزيئية وكيمياء الببتيد وتقنيات إيتاء الببتيد بإحراز تقدم كبير في مجالات اكتشاف الأدوية الببتيدية وإنتاج الببتيد وتطبيقاتها العلاجية. وقد وصل أكثر من 80 ببتيداً علاجياً إلى السوق العالمية حتى الآن، وتخضع مئات الببتيدات لدراسات ما قبل السريرية والتطوير السريري. تم تطبيق هذه الأدوية الببتيدية على مجموعة واسعة من الأمراض، مثل داء السكري، وأمراض القلب والأوعية الدموية، وأمراض الجهاز الهضمي، والسرطان، والأمراض المعدية، وتطوير اللقاحات. وبالنظر إلى إمكاناتها العلاجية الضخمة، وآفاق السوق، والقيم الاقتصادية، نتوقع أن تستمر الببتيدات العلاجية في جذب الاستثمار والجهود البحثية وتحقيق النجاح على المدى الطويل.

- 1- Lee, A. C., Harris, J. L., Khanna, K. K. & Hong, J. H. A. Comprehensive review on current advances in peptide drug development and design. *Int J Mol Sci.* **20**, 2383 (2019).
- 2- Wojcik, P. & Berlicki, L. Peptide-based inhibitors of protein-protein interactions. *Bioorg. Med Chem. Lett.* **26**, 707–713 (2016).
- 3- Smith, G. P. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science* **228**, 1315–1317 (1985).
- 4- Lipok, M. et al. Identification of a peptide antagonist of the FGF1-FGFR1 signaling axis by phage display selection. *Febs Open Bio* **9**, 914–924 (2019).
- 5- Jaradat, D. M. M. Thirteen decades of peptide synthesis: key developments in solid phase peptide synthesis and amide bond formation utilized in peptide ligation. *Amino Acids* **50**, 39–68 (2018).
- 6- Wolczanski, G. & Lisowski, M. A general method for preparation of N-Boc-protected or N-Fmoc-protected alpha,beta-didehydropeptide building blocks and their use in the solid-phase peptide synthesis. *J. Pept. Sci.* **24**, e3091 (2018).
- 7- Chatterjee, J., Rechenmacher, F. & Kessler, H. N-methylation of peptides and proteins: an important element for modulating biological functions. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **52**, 254–269 (2013).
- 8- Del Olmo-Garcia, M. I. & Merino-Torres, J. F. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res* **2018**, 4020492 (2018).
- 9- Gupta, V. et al. Protein PEGylation for cancer therapy: bench to bedside. *J. Cell Commun. Signal* **13**, 319–330 (2019).
- 10- White, C. J. & Yudin, A. K. Contemporary strategies for peptide macrocyclization. *Nat. Chem.* **3**, 509–524 (2011).
- 11- Wang, L. & Schultz, P. G. Expanding the genetic code. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **44**, 34–66 (2004).
- 12- George, C., Byun, A. & Howard-Thompson, A. New injectable agents for the treatment of type 2 diabetes part 2-glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists. *Am. J. Med* **131**, 1304–1306 (2018).

- 13– Tonneijck, L. et al. Renal tubular effects of prolonged therapy with the GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* **316**, F231–F240 (2019).
- 14– Montone, C. M. et al. Peptidomic strategy for purification and identification of potential ACE-inhibitory and antioxidant peptides in *Tetrademus obliquus* microalgae. *Anal. Bioanal. Chem.* **410**, 3573–3586 (2018).
- 15– Ichiki, T., Dzhyashvili, N. & Burnett, J. C. Jr. Natriuretic peptide based therapeutics for heart failure: Cenderitide: a novel first-in-class designer natriuretic peptide. *Int J. Cardiol.* **281**, 166–171 (2019).
- 16– Bevins, C. L. & Salzman, N. H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol* **9**, 356–368 (2011).
- 17– Hold, G. L. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J. Gastroenterol.* **20**, 1192–1210 (2014).
- 18– Lee, J. et al. Enteroendocrine-derived glucagon-like peptide-2 controls intestinal amino acid transport. *Mol. Metab.* **6**, 245–255 (2017).
- 19– Wisniewski, K. et al. Synthesis and pharmacological characterization of novel glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analogues with low systemic clearance. *J. Med Chem.* **59**, 3129–3139 (2016).
- 20– Goswami, C. et al. Motilin stimulates gastric acid secretion in coordination with ghrelin in *Suncus murinus*. *PLoS One* **10**, e0131554 (2015).
- 21– Reubi, J. C. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr. Rev.* **24**, 389–427 (2003).
- 22– Zhou, K. et al. Structure-based derivation and intramolecular cyclization of peptide inhibitors from PD-1/PD-L1 complex interface as immune checkpoint blockade for breast cancer immunotherapy. *Biophys. Chem.* **253**, 106213 (2019).
- 23– Boas, L. C. P. V. et al. Antiviral peptides as promising therapeutic drugs. *Cell Mol. Life Sci.* **76**, 3525–3542 (2019).