

جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة المنارة

كلية الصيدلة

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

إهادء إلى

"ستدنو إليك الأماني مُخضرةً ويعقب صبرك حُلماً تورّد"

إلى طبيبتي الأولى ودوائي الأخير، التي أفت حياتها لأكون على ما أنا عليه الآن، إلى التي لا تكون
معي إلا راضيةً عنني مباهيةً بي داعيةً إليّ، إلى قصة نجاحي الأساسية، إلى من أهدتني الكون، أهديك
عمرى ونجاحي

ماما

إلى رجلي الأول والأخير، إلى من أضع إنجازاتي بين يديه فیناديني مباركاً مفاحراً مهنتاً لنفسه بي، إلى
الحنون المعطاء الذي أفنى عمره لأجلني، إلى أعظم الرجال

حبيبي بابا

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

أخي علي

إلى حبي المقدس، وملادي الأمان، إلى من أرى انعکاس نجاحي بريقاً في عينيه، إلى قلوب تتبع بالحب
والحنان، إلى العطاء اللا محدود، إلى من رباني صغيرة واحتضنني كبيرة

حالاتي الغاليات عبير، سراء، هدى

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

خوالي الغاليين 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 أحباء قلبي ..

أعمامي الغاليين لقاء ، ايهاب

إلى مصدر الأمان، من علمني أن الاكتفاء وحيداً دون الآخر واهم، إلى من أنا بحاجته حتى حين ... ووالى الأبد، إلى الأول في الأشياء كلها، إلى حبيبات القلب والروح

جدتي الغالية نعيمة وجدتي الغالية سميحة

إلى صديقة ضحكتي، ملجئي في الحزن والفرح، إلى رفيقة دربي في هذه الحياة، إلى اختي التي لم تلدها
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، انانا الجري

إلى من تطيب الاوقات بصحبتهم، ويصبح لكل شيء 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 غنور، جوى رihan، رهف
كحيله، ماريتا خوري، كارلا موسى، ليليان زينب

إلى من جمعتني الصدفة بهم فقضيت معهم أجمل السنين، إلى من تحدث صداقتهم مفهوم الزمن، فأصبحوا
الأقرب الي قلبي بين ليلةً وضحاها ...

زين العابدين بلوط، أليسار درباس، زين معروف، فاخم كوشاري

إلى ونساء طفولتي، إلى ذكرياتي وحاضري، إلى القريبين مهما ابتعدوا، إلى من عرفتهم بصغرى
فتقننـت لهم ما اتمناه لنفسي، إلى الساكـنـين في قلبي دائمـا...

لميس المتنـي، غـزل طـيفـور

إلى زميلة المـهـنة والـقـلـبـ، إلى من خـطـطـنـا سـوـيـةـ لـهـذـهـ الـلحـظـةـ، إلى الـلـطـيفـةـ نـقـيـةـ الـقـلـبـ...

انجي بـرـكـاتـ

الـصـيـدـلـانـيـةـ أـلـيـسـارـ مـاـهـرـ أـسـعـدـ

أُسدي 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 الأولى

إلى روح والدتي العزيزة، تغدقها الله برحمته الواسعة، شكرًا أمي..

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

أبى.. شكرا على صبرك وحبك الذى استمد قوتي منه، شكرا على كل شيء قدمته لي

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

إلى أخي وتوأمِي وزميلي عامر يحيى

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

زینب الشیبانی

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

مايا عفيف

إلى صغيرتي المشاغبة والشقيبة ذات المتابع المضحكة.. الكتف الثابت والصابر رغم نقلني الزائد عليه..
صاحبة للنصائح الذهبية ومحففة 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 أسعدهني الحياة بمعرفته

حيدر جمعة

إلى شريكة الأحلام والضحكات.. إلى من خفت علىّ عبء هذا الطريق.. التي أيقنت بوجودها أن الحياة
ما زالت بخير .. إلى من كانت ملاداً للطف والأمان.. التي تجد طريقة دوماً لخفف الأحزان على

ريتا أحمد

إلى رفاق الطريق ومؤنسيه الذين لم يقتصوا يدهم يوماً عن مساعدتي ولم يبسطوها إلا لنفعي.. إلى من
حفروا الذكري وبشوا الروح في تلك الزوايا الباردة.. الكثير من الحب لتلك الأيام التي لاتنسى ولمن نقشوها
في ذاكرتي

مايا رجب، أية عيسى، جوى محمود، هبة ناصر، صبا الأسطى، ديانا عباس، مايا مخلوف، أية سلوب
إلى ألطاف مقدمته إلى الخمس سنوات الماضية.. إلى القلوب الصادقة التي منحتي 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 إلى 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 بصحبتها.. إلى من تسعد عيني
برؤيتها

انجي استامبولي

إلى النسمة اللطيفة.. إلى المميزة 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

الصيدلانيتان اليسار أسعد وإنجي بركات

الفهرس

الصفحة	الموضوع
4	مقدمة
5	منهجية التصميم العقلاني للبيتادات العلاجية
6	تقنية عرض العاثيات
9	اصطناع وتعديل البيتادات العلاجية
11	تحديات الاصطناع الكيميائي للبيتادات العلاجية
11	التعديل الكيميائي للبيتادات
14	محاكاة وتثبيت البنى الثانوية عن طريق تعديل العمود الفقري والسلسلة الجانبية
16	فعالية التعديل الكيميائي للبيتادات
17	البيتادات ومحاكيات البيتيد في تصميم الأدوية
26	التطبيقات العلاجية للبيتادات 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

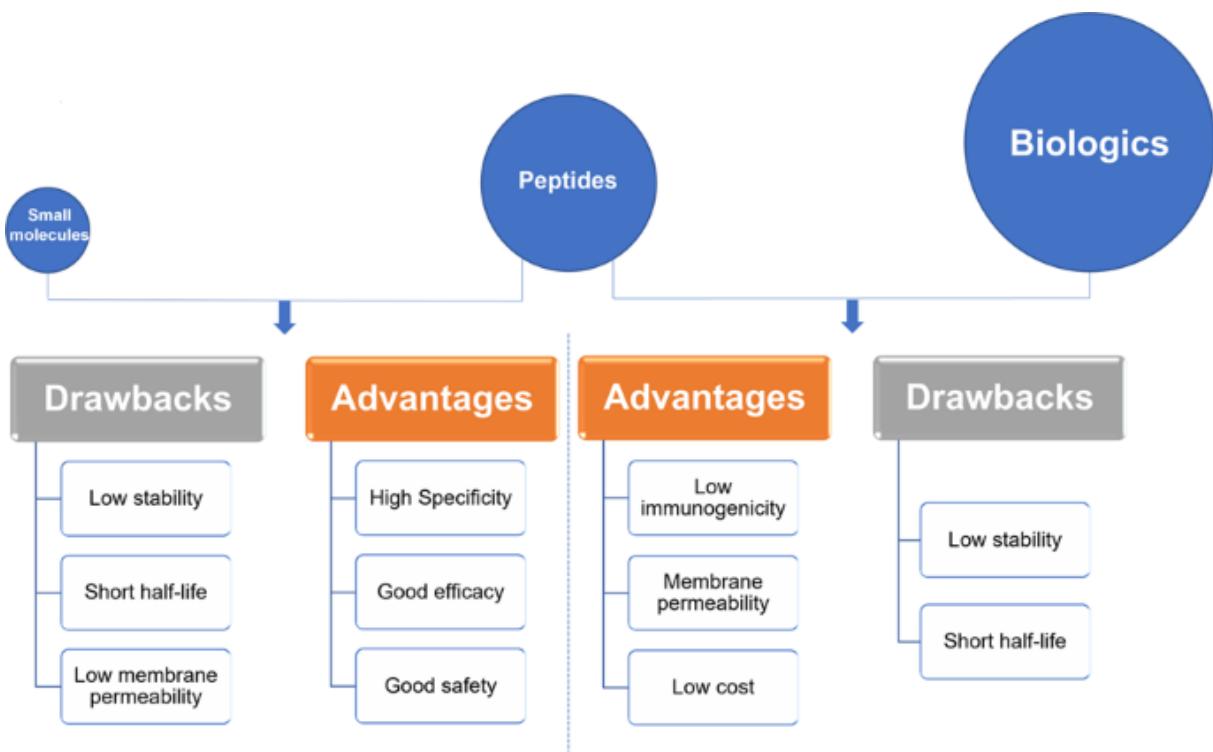
العنوان	رقم الشكل
مقارنة بين الببتيدات العلاجية و biologics، mall molecules	1
تقنية عرض العاثيات	2
عملية عامة لاصطناع الببتيد في الطور الصلب (SPPS) مع الأحماض الأمينية المحمية بـ Fmoc-(AA-OH) .	3
مشابهات الفازوبريسين	4
بنية الليراغلوتيد	5
استراتيجيات حلقنة الببتيدات وثبتت حزونات ألفا وصفائح وخيوط بيتا	6
استبدال حمض أميني A بـ D	7
استبدال ثمالية ضعيفة بثمالية غير طبيعية	8
الثمالات المتطاولة	9
استبدال الثمالات المكسوفة لزيادة الانحلالية في الماء	10
Indanes ثلاي المتبادلات كمحاكي ببتيدي للسلسل ثلاثي الببتيد في حزون ألفا	11
غوسيريلين	12
مخطط توسيع الشيفرة الوراثية	13
إضافة PEG للببتيدات العلاجية	14
FSY PD-1	15
بنية الأنسولين ديفلوديك	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 البنوي 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 بالجزئيات 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 واحدة 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 الملوطن، ومثبطات ميتاوبروتيناز القالب، ونظائر الإنكيفالين.

تظل الببتيدات مركبات رئيسية في تصميم الأدوية بسبب أهميتها في الاستهداف الدقيق للأهداف البروتينية. هناك أيضًا بحث جار 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 الـpeptides، small molecules و biologics

منهجية التصميم العقلاني للـpeptides:

يتضمن التصميم العقلاني للـpeptides استخدام تقنية المعلوماتية الحيوية بمساعدة الحاسوب استناداً إلى البنية البلورية المحلولة للتفاعلات البروتينية المستهدفة. يتيح التحليل المعلوماتي الحيوي والحاوبي لواجهة ربط التفاعل البروتيني تحديد الأحماض الأمينية الأساسية الموجودة على سطح البروتينين المتفاعلين. تساهم هذه الأحماض الأمينية الأساسية في طاقة جيبيس الرئيسية للتفاعلات البروتينية وتعُرف عادةً بـ"النقط الساخنة". قد تكون النقط الساخنة جزءاً مستمراً من البروتين أو بقايا مبعثرة على بنى ثانوية مختلفة من البروتين.

تصميم معدلات الببتيد للفيروسات البروتينية:

يعتمد تصميم معدلات الببتيد للفيروسات البروتينية على هذه النقاط الساخنة، إما باستخدام الجزء المستمر مباشرةً أو باستخدام استراتيجية لربط البقايا المبعثرة كسلسلات 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 للسلسلة لتثبيت البنية الثانوية للببتيد، بما في ذلك الالتفافات، والحلزونات، والدبابيس، والتوضيعات 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 الفيروسات البروتينية. باستخدام المعلوماتية الحيوية وتقنيات الحوسبة، يمكن تحديد وتصميم الببتيدات التي تستهدف الفيروسات 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 رياط الأهداف الحيوية. أبلغ عنها Smith لأول مرة في عام 1985، وتستخدم هذه التقنية الهندسة الجينية لتصميم الرياط المستهدفة على سطح العاثيات البكتيرية (آكلات 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

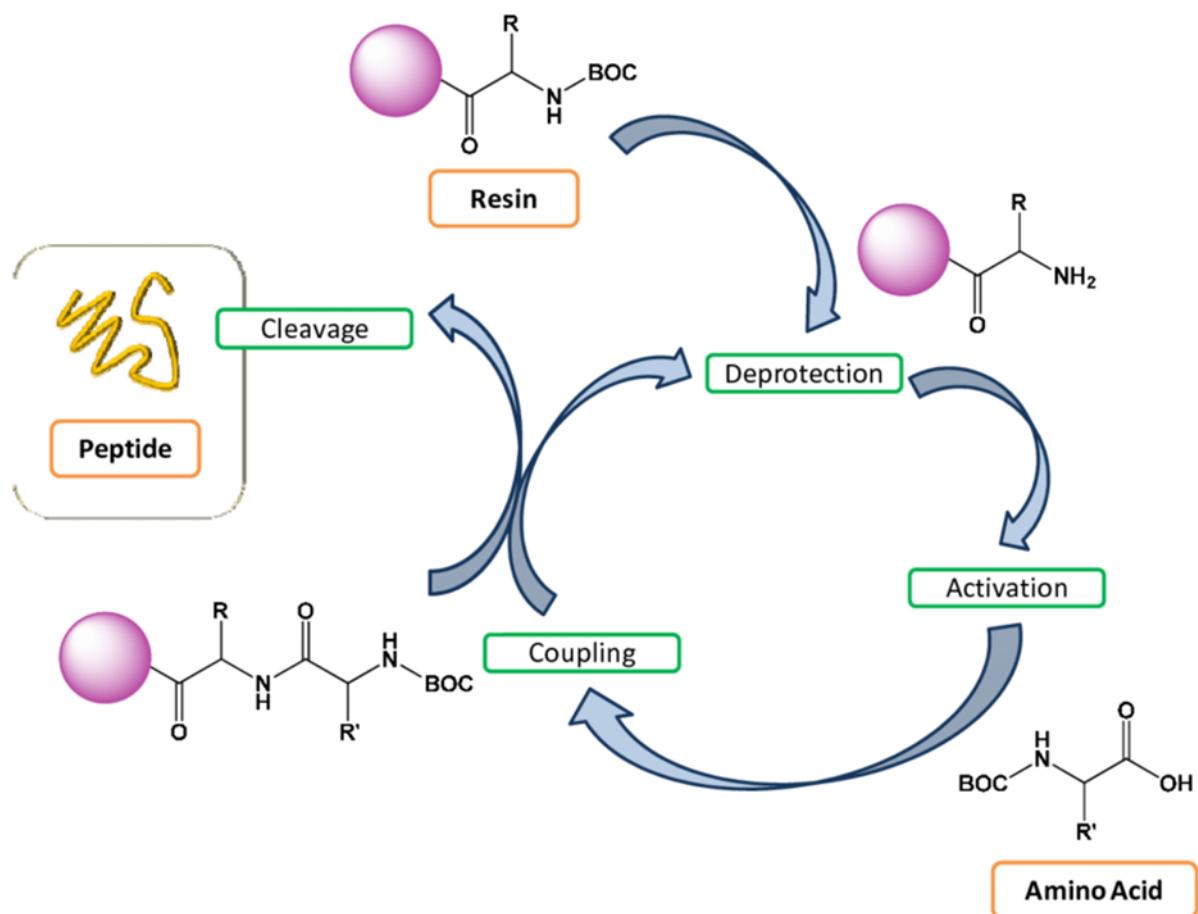
تم استخدام عرض العاثيات على نطاق واسع لاكتشاف ربائط الببتيد الجديدة. أبلغ Lerner وزملاؤه عن اكتشاف نظائر ببتيدية قوية لـ GLP-1 وربائط المستقبلات الغشائية الأخرى عن طريق عرض العاثيات، بما في ذلك البروتينات والببتيدات والسموم، والتي تعمل بشكل أساسي كناهضات. بالإضافة إلى ذلك، الببتيدات التي تستهدف عامل النمو المحول (TGF- β 1) أو مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR)، والمناهضات الببتيدية التي تعطل تفاعل عامل نمو الأرومات الليفية (FGFR1) 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 ثائي التيو إيتير. تشمل استراتيجيات أخرى تطوير أساليب عرض جديدة. على سبيل المثال، طور Schumacher وزملاؤه عرضًا بالعائية بصورة المرأة لاستكشاف ببتيدات-D chirality، وأجرى Szostak وزملاؤه عرض mRNA لاكتشاف و اختيار الببتيدات كبيرة الحلقات ذات الأحماض الأمينية غير الطبيعية. استخدم Suga وزملاؤه عرض الريبوسوم لاستغلال ببتيدات رأس السلسلة، بما في ذلك الببتيدات الحلقي الكبيرة الفعالة حيوياً، 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 و اختيار الببتيدات الفعالة حيوياً والمناسبة للتطبيقات العلاجية المختلفة.



الشكل 2: تقنية عرض العاشيات

اصطناع وتعديل البيتيدات العلاجية:

إن اكتشاف البيتيدات العلاجية المحتملة هو الخطوة الأولى في تطوير الأدوية البتيدية، يليه اصطناع البتيد كيميائياً أو حيوياً وتعديل تسلسله لتحسين خصائصه الدوائية. نستعرض هنا التقنيات الأساسية المستخدمة لإنتاج البتيد وتعديله.

1-اصطناع الكيميائي للبيتيدات:

تُعد تقنية الاصطناع الكيميائي للبيتيدات متقدمة بشكل جيد، ولا سيما تقنية اصطناع البتيد 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 دوراً حاسماً في إنتاج البتيد الحديث. تسهل هذه التقنية اصطناع البتيد عن طريق الجمع بين اقتان الأحماض الأمينية وإزالة الحماية في مفاعل واحد، مما أدى أيضاً إلى اختراع مركبات البتيد الأوتوماتيكية.

بالمقارنة مع التكنولوجيا المؤسية، فإن البتيدات الخام التي تم الحصول عليها بواسطة SPPS هي أكثر نقاءً، حيث لا تحتوي على مركبات حيوية أخرى مثل الإنزيمات، وشظايا الـ RNA وـ DNA، والبروتينات غير المرتبطة، والبيتيدات. 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 التقنية اللاحقة أقل تعقيداً نسبياً.

2-عملية SPPS

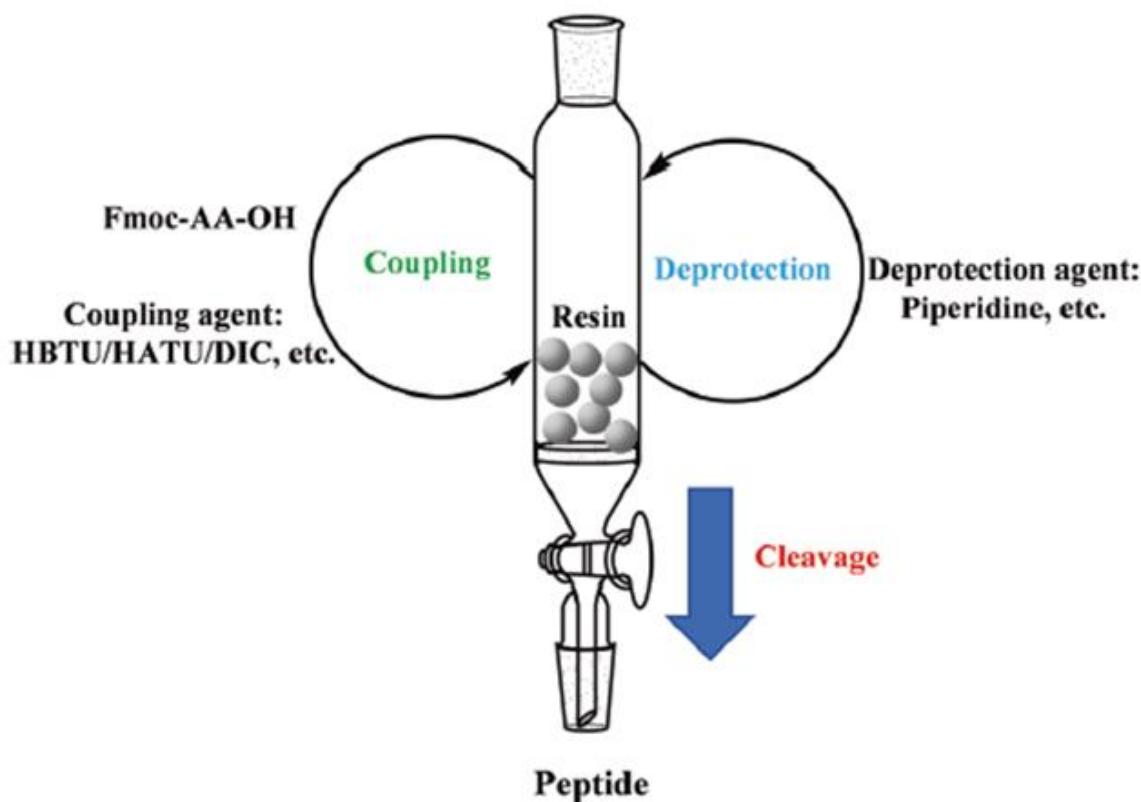
تتكون عملية SPPS من دورة ربط المجموعة الكربوكسيلية من الأحماض الأمينية براتج بوليمري صلب، وتحrir مجموعة الأمين من مجموعة الحماية. يتم استخدام راتجات مختلفة، مثل راتج 4-ميثيل بنزهيدريلامين (HMBA)، وراتج Wang، وراتج 2-كلوروتريتيل كلوريد (CTC)، وراتج Merrifield، لإدخالمجموعات أميد أومجموعات كربوكسيلية حرة في النهاية C من البتيد. طورت صناعة البتيد الحديثة راتجات وظيفية مختلفة عن طريق ربط الراتجات بروابط مختلفة، مما يتيح اصطناع البتيدات الطويلة وحلقة البتيد في الطور الصلب.

أثناء عملية التصنيع، تم عادةً حماية المجموعة الأمينية من الأحماض الأمينية والسلسل الجانبيّة بواسطةمجموعات كيميائية مختلفة، مما يسبب تراكم البتيد ويقلل من مقاومة البتيدات الخام [5].

تم تطوير استراتيجيتين رئيسيتين من Boc-SPPS و Fmoc-SPPS: Fmoc-SPPS لإزالة مجموعات حماية الأمين السائدة، فلورينيل ميثيلوكسي كربونيل (Boc) و (Fmoc) 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 برأحة مزعجة وسمية. بالمقابل، يمكن إزالة Fmoc-SPPS في ظل ظروف أكثر اعتدالاً، وبالتالي تفضل في كثير من الأحيان استراتيجية Fmoc. ومع ذلك، يتمتع Boc-SPPS بمتانة لاصطناع الببتيد الطويل، حيث إن إزالة الحماية بحمض 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-SPPS. يتكون Fmoc-SPPS من دورة اقتران Fmoc-AA-OH مع راتينج بوليمرى صلب وإزالة حماية Fmoc لتحرير المجموعات الأمينية. يمكن تنفيذ العملية برمتها في مفاعل منخل حتى يتم فصل الببتيد النهائي عن الراتنج

تحديات الاصطناع الكيميائي للببتيدات:

يعد اصطناع الببتيدات التي تقل عن 50 ثمالة بواسطة Fmoc-SPPS أمراً روتينياً نسبياً، لكن الاصطناع الكيميائي للببتيدات الأطول ($50 > \text{حمضًا أمينيًا}$) لا يزال يمثل تحدياً، خاصة في التصنيع على نطاق واسع. تميل عملية الاصطناع في المستوى المخبري إلى أن تُنفذ تلقائياً بمساعدة مركبات الببتيد الآلية الحديثة، مثل CEM Liberty PRIME II. توفر مركبات الببتيد الأوتوماتيكية الجديدة هذه تراكيب ببتيدية متسلسلة ومتعددة التوازي لما يصل إلى 192 تسلسلاً مختلفاً، باستخدام التسخين بالأشعة تحت الحمراء أو الأمواج الميكروية لتقليل وقت التفاعل، وأحياناً استخدام المراقبة فوق البنفسجية لضمان عملية إزالة الحماية.

التعديل الكيميائي للببتيد والمحاكيات الببتيدية:

كفة معينة من العوامل العلاجية، ترتبط الفعالية الحيوية للببتيدات ارتباطاً وثيقاً ببنيتها الكيميائية. بعد اصطناع الببتيدات، تحتاج إلى تعديل باستخدام تقنيات الكيمياء الطبية لتقليل أو تثبيت أو بناء بنية ثانوية مثالية لتحسين فعاليتها الحيوية وتحقيق الانتقائية والثباتية والانحلالية للأدوية الببتيدية.

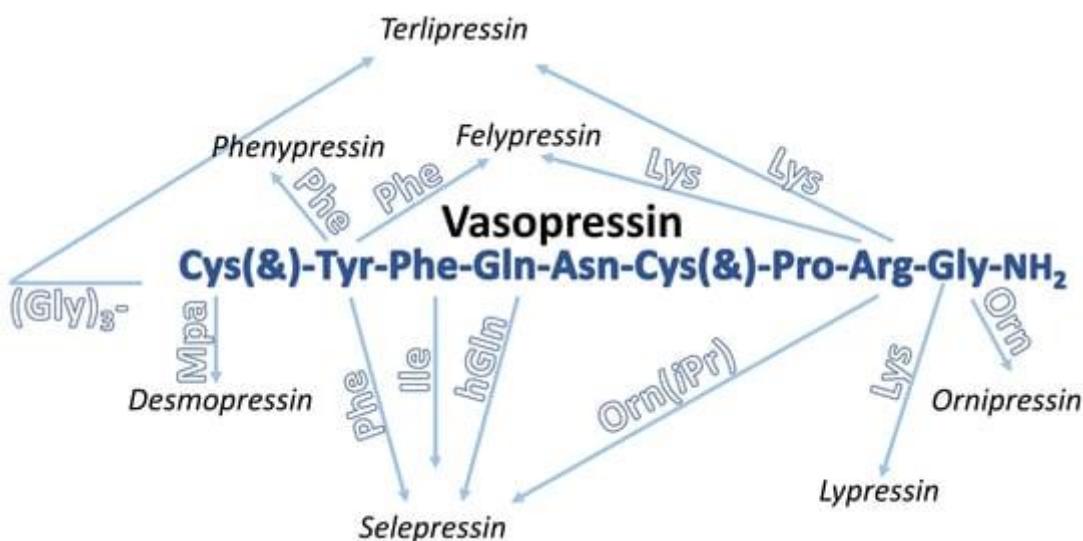
1-تحديد التسلسل الفعال:

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

2-تعديل العمود الفقرى للببتيدات:

أحد الأسباب الرئيسية لتعديل العمود الفقرى هو تحسين ثباتية التحلل البروتيني للببتيد. يمكن تحديد الموضع الحالى للبروتين فى الببتيد من خلال دراسات الثباتية وتحديد المستقبلات. يتضمن تعديل العمود الفقرى استبدال الأحماض الأمينية L بالأحماض الأمينية D، وإدخال الأحماض الأمينية الميثيلية، ودمج الأحماض

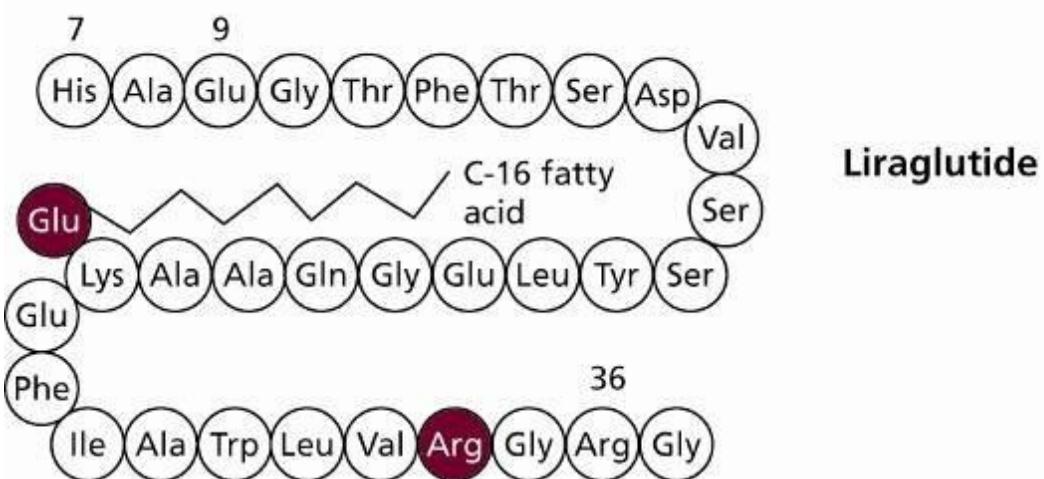
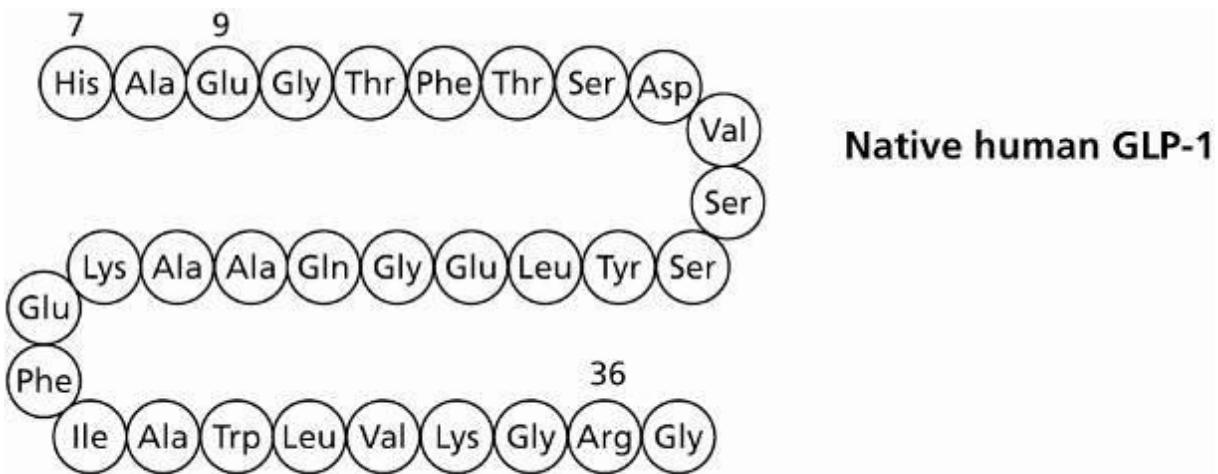
الأمينية β والببتيدات. يعد إدخال هذه الأحماض الأمينية غير الطبيعية في التسلسل الببتidi، خاصة في موقع التحلل البروتيني، استراتيجية فعالة لتمديد العمر النصفي في البلازما للأدوية الببتيدية. أحد الأمثلة الناجحة هو سيليبريسين، المشتق من فازوبريسين وله انتقائية مماثلة للهدف ولكن عمره نصفي أطول في البلازما.



الشكل 4: مشابهات 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 تجاريًا بشكل شائع، ويمكن استخدامها بسهولة لتعديل السلسلة الجانبية للببتيد كيميائيًا أثناء اصطناع الببتيد. تمتلك العديد من الأدوية النظيرة لـ GLP-1 مثل ليراغلوتيد وسيماجلوتويد سلاسل جانبية معدلة.



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 در فالس، والتفاعلات الكارهة للماء داخل الجزيئات، تعزيزاً لتشكيل بنية ثانوية ثابتة. لذلك، هناك حاجة إلى تعديلات إضافية على العمود الفقري، أو النهايات -N و-C، أو السلسلة 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 لسلسلة الببتيد الواحد أن يشكل بنى حلقة أو دوارة، لكن الحلقة تسهل تكوين هذه البنى الثانوية عن طريق التنظيم المسبق لتفاعلات داخل الجزيئات. تُستخدم حلقة الببتيد أيضاً 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 شيوعاً، 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 معدلات PPIs يمكن تثبيت حلزون ألفا إما عن طريق بناء روابط متصالبة من خلال سلسلة جانبية أو استبدال الروابط الهيدروجينية بروابط تساهمية (يشار إليها باسم بدائل رابطة الهيدروجين . HBS) في بنية الحلزون (hydrogen bond surrogates, HBS)). ألفا، تكون السلسلة الجانبية للأحماض الأمينية في المواقع 1 و 4 و 7 + أعلى نفس الجانب. يقرب بناء الروابط المتصالبة من خلال 1 و 4 و 7 + أشكال فعال ذرات العمود الفقري ويساعد على تكوين روابط هيدروجينية في البنى الحلزونية.

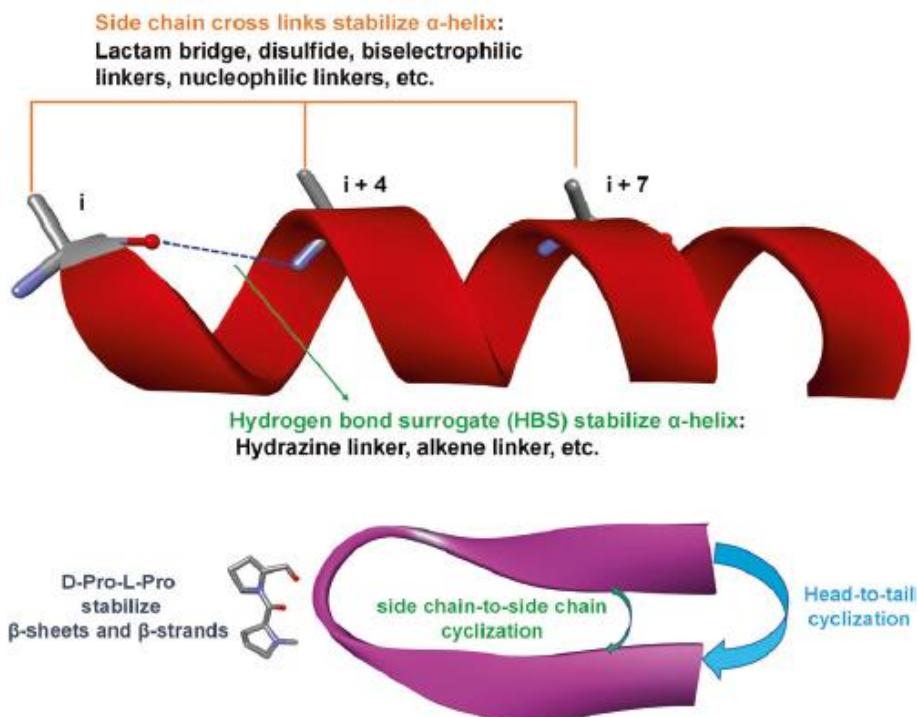
تمت دراسة العديد من الروابط المتصالبة المختلفة، مثل الروابط المتصالبة القائمة على اللاقظام، مع تكوين جسر لاقظام عبر السلسلة الجانبية لحمض الغلوتاميك أو حمض الأسبارتيك مع الليزين، وتكون روابط ثاني كبريتيد بواسطة استبدال ثماليات باليسيستين أو الهوموسيستين، والروابط ثنائية الحب للإلكترون. تمثل البيتيدات المدّسة أسلوبًا جديداً حديثاً للتصالب تم تقديمها لتحقيق الثباتية في بنية الحلزون ألفا، باستخدام الأحماض الأمينية غير الطبيعية المحبة للإلكترون لتحمل محل ثماليات في موضع α و β أو $\alpha + 7$ ، وتشكيل رياط ذات تصالبات محبة للنواة.

4-استراتيجية تعديل HBS :

تتضمن استراتيجية تعديل HBS استبدال رابطة هيدروجينية واحدة من البتيد الحلزوني ألفا برابطة تساهمية لتنظيم البنية الحلزونية مسبقاً. استخدم Cabezas و Satterthwait لأول مرة روابط الهيدرازين لبناء بيتيد HBS المحاكاة حلزون ألفا. قامت مجموعة Arora أيضاً بعمل مكثف على بيتيدات HBS ، باستخدام روابط الألكن لثبيت الحلزون ألفا. بدأوا مؤخراً في استخدام استراتيجية HBS لثبيت الدبابيس بيتا، بالإضافة إلى دراسة الفعالية الحيوية لهذه البتيدات المعدلة. استخدمنا أيضاً استراتيجية تعديل البتيد HBS في عملنا السابق، مع التركيز على تصميم مسار SPPS كامل لتبسيط تطبيق HBS في محاكاة الحلزون α وثبيته.

5-محاكاة البتيد لخيوط β وصفائح β :

تمثل صفائح β وخيوط β فئة أخرى من البنى الثانوية للبروتين، وتحاكي عادةً عن طريق تعديل الالتفاف. لثبيت صفائح β ، يتم عادةً إدخال الأحماض الأمينية D-Pro ، مثل D-Pro-L-Pro كحامل معروف لثبيت الدبابيس بيتا المضادة للتوازي في العديد من مثبتات تفاعلات البروتين-البروتين (PPIs) الناجحة. كما تُستخدم الحلقة الكبيرة أو محاكاة صفائح الأميلويد بيتا لإنشاء صفائح β وبنى خيوط β .



الشكل 6: استراتيجيات حلقة الببتيد وثبت حلزونات ألفا وصفائح بيتا وخيوط بيتا. يمكن أن يؤدي إنشاء روابط متصالبة داخل الجزيئات إلى تثبيت البنية الثانوية المختلفة للببتيدات. يمكن للروابط المتصالبة للسلسلة الجانبية بين i و $i+4$ أو $i+7$ والروابط المتصالبة البديلة لرابطة الهيدروجين تثبيت حلزونات α . يمكن للحلقة side chain-to-side chain أن تعمل على تثبيت البنية الملتقة والعرفة والبني بيتا (صفائح β وخيوط β). يمكن لحامel 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 بالبني المرغوبة. وقد أدى تحسين الثباتية والفعالية إلى إدخال العديد من الأدوية الببتيدية في العيادة، مثل سيليريسين، وليراغلوتايد، وسيما غالوتيد. 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 النصفي للببتيد في البلازمما، لكن نادراً ما تظهر الببتيدات مع تعديل الحمض الأميني D فعالية حيوية مرغوبة.

التعديلات الكيميائية، مثل استبدال الأحماض الأمينية وإدخال الروابط المتصالبة، تلعب دوراً حاسماً في تحاكاة وثبت البنية 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 دوراً حاسماً كمركبات رأس السلسلة في تصميم الأدوية الجديدة. تشمل الأمثلة الحالية مثبطات الرينين، ومثبطات البروتياز، ومنبهات الهرمون المطلق للهرمون الملوتون، ومثبطات ميتالوبروتيناز القالب، ونظائر الإنكيفالين. ومع استمرار البحث، ستظل الببتيدات مركبات رئيسية لأن العديد من الأهداف الجديدة في الكيمياء الدوائية تتضمن استخدامها كربائط للمستقبلات أو كركائز إنزيمية، مثل كينازات البروتين.

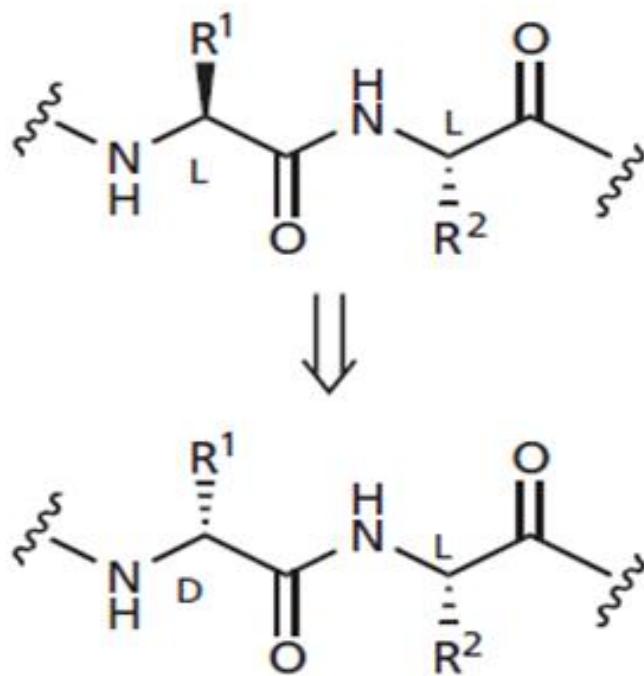
تعاني الأدوية المصممة من هذه المركبات في الغالب من خصائص دوائية "جيل أول" غير مرضية، لذا تم تطوير استراتيجيات مختلفة لتحسين التوافر الحيوي وتحقيق مستويات أكثر قبولاً في الدم. تشمل هذه الاستراتيجيات عادةً التركيبات التي تهدف إلى إخفاء أو تقليل الطبيعة الببتيدية للمركب لإنشاء بنية يمكن امتصاصها بسهولة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

أحد الأساليب المستخدمة لزيادة التوافر الحيوي هو استبدال الرابطة الببتيدية الحساسة كيميائياً أو إنزيمياً بمجموعة وظيفية تكون إما أكثر ثباتية تجاه هجوم الحلمة بواسطة إنزيمات الببتيداز أو ترتبط بسهولة أقل بالموقع الفعال ذات الصلة. يمكن استبدال الرابطة الببتيدية بالكين، حيث يمثل الألكين إيزوستيرا حيوياً للرابط الببتيدي، 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 الحلمة 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 سيسثين-L الذي يمتلك التوضع S

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

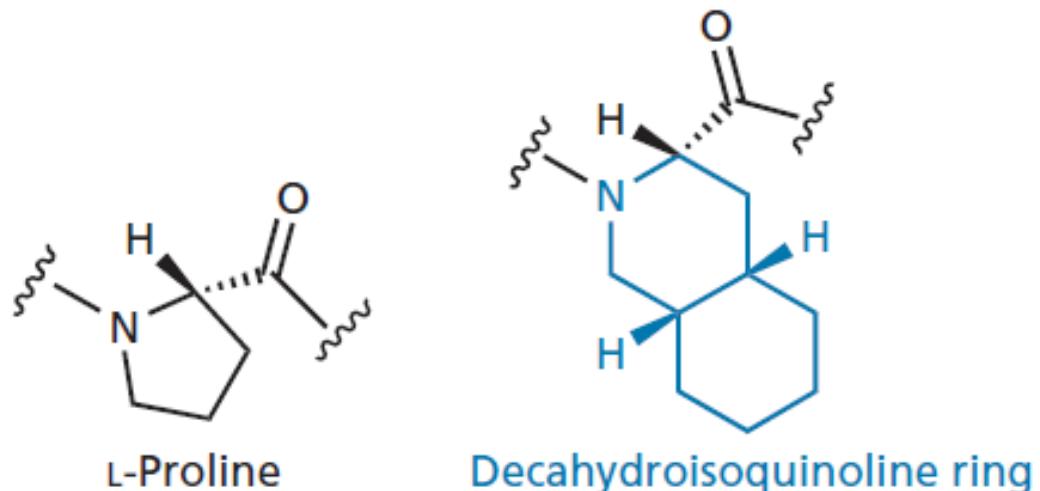
تعتمد الفكرة على تحديد موقع الارتباط الفرعية في موقع الرابط المستهدف حيث ترتبط به سلسلة جانبية مختلفة من الأحماض الأمينية. يتم بعد ذلك استبدال الثمالة بمجموعات مصممة لتناسب الموقع الفرعية بشكل أفضل، مما يزيد من ألفة الارتباط للمحاكي البيبتيدي مع موقع الارتباط المستهدف، ويجعله أقل قابلية للكشف من قبل الإنزيمات الهضمية والاستقلابية.

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

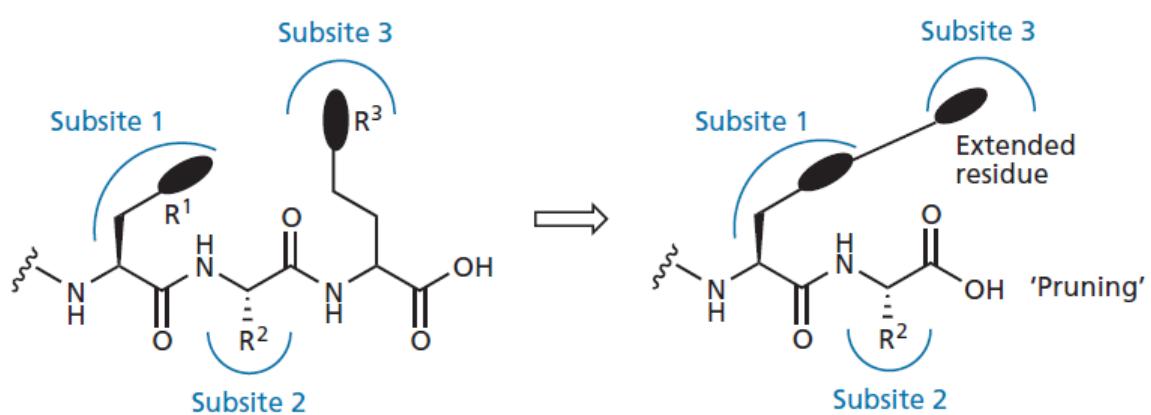
من الممكن أيضًا تصميم مجموعات موسعة تملأ موقعين فرعيين مختلفين هذا يعني أنه يمكن تصغير المحاكى البيبتيدي إلى جزء أصغر. فيزيد امتصاص الدواء.

غالباً ما تكون المحاكيات الببتيدية كارهة للماء بطبعتها، 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 الثماليات، مثل استبدال الحلقة العطرية بحلقة البيريدين.

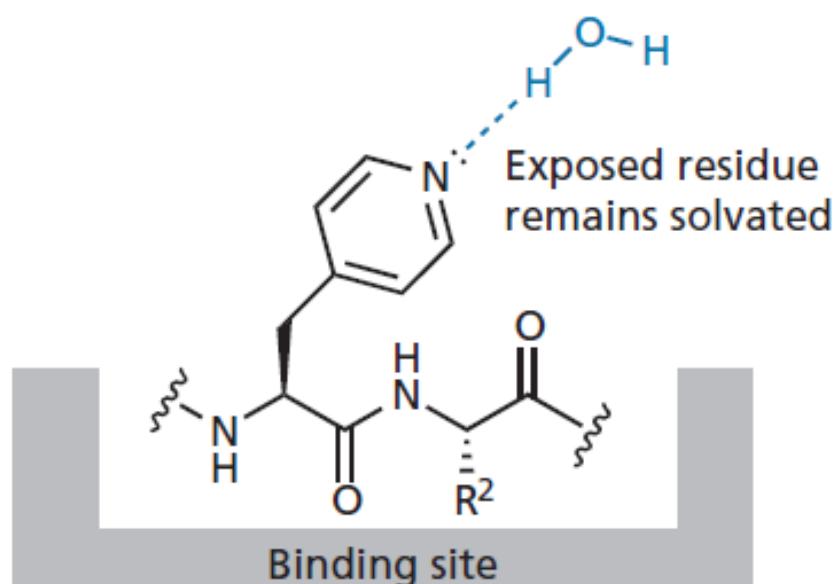
تعتبر هذه الاستراتيجية فعالة في تصميم الأدوية التي تستهدف الهدف البروتيني بشكل محدد وتزيد من قابليتها للامتصاص وثباتيتها. [7,8]



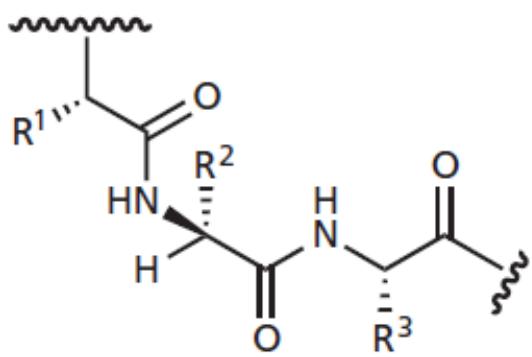
الشكل 8: استبدال شاملة طبعة واحدة غير طبعة



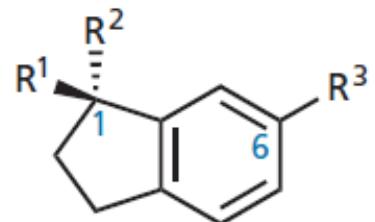
الشكل 9: الثماليات المتزاولة



الشكل 10: استبدال التماثلات المكشوفة لزيادة الانحلالية في الماء



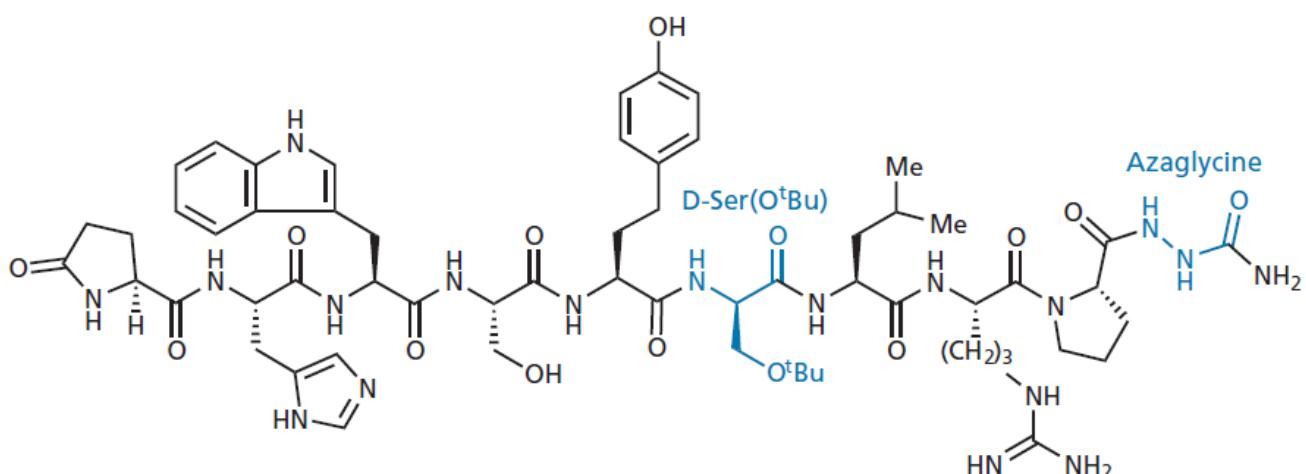
Peptide sequence



Trisubstituted indane

الشكل 11: الـ indanes ثلاثي المتبادلات كمحاكى بيتيدى لسلسل ثلاثي البيتيد فى الحلزون ألفا

هناك إحجام عن استخدام الbbتيدات كأدوية بسبب العديد من الصعوبات الحركية الدوائية التي يمكن مواجهتها، لكن هذا لا يعني أن أدوية الbbتيد ليس لها دور تلعبه في الكيمياء الدوائية، فمثلاً يمكن إعطاء السيكلاوسبورين المثبط للمناعة عن طريق الفم. الدواء الbbتيدي المهم الآخر هو الغوسيريلين (الشكل 14)، والذي يتم إعطاؤه كغرسة تحت الجلد ويستخدم ضد سرطان الثدي والبروستات، ويكتب مصنوعه 700 مليون دولار سنويًا. في عام 2003، تمت الموافقة على إنفوفيرتايدي (Fuzeon) كأول دواء من فئة جديدة من الأدوية المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية، وهو عبارة عن بولي ببتيد يتكون من 36 حمضًا أمينيًا يتم حقنه تحت الجلد ويقدم علاجًا آخر ضمن العلاجات المركبة المستخدمة ضد فيروس نقص المناعة البشرية. يُعطى تيريباراتيد أيضًا عن طريق الحقن تحت الجلد. يمكن أن تكون الأدوية الbbتيدية مفيدة إذا تم اختيار المرض المناسب وطريقة الإعطاء.

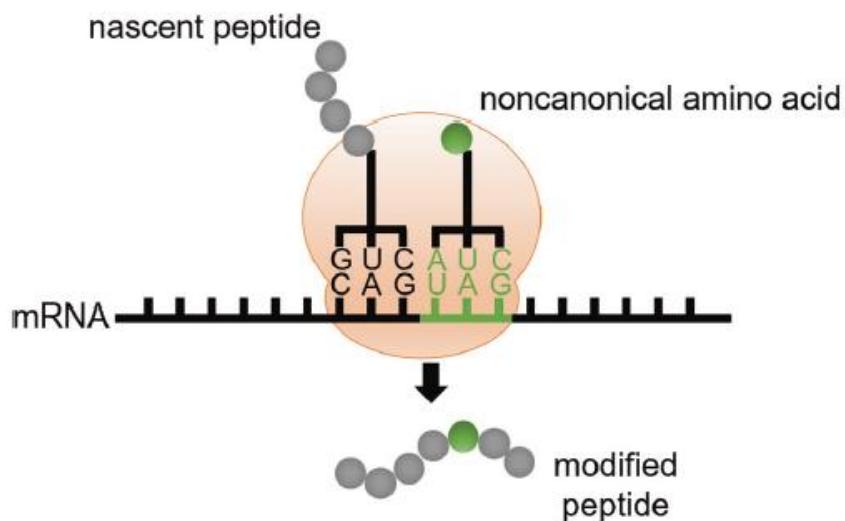


الشكل 12: غوسيريلين (Zoladex). تزيد الأجزاء التي باللون الأزرق المقاومة للاستقلاب والألفة للمستقبل

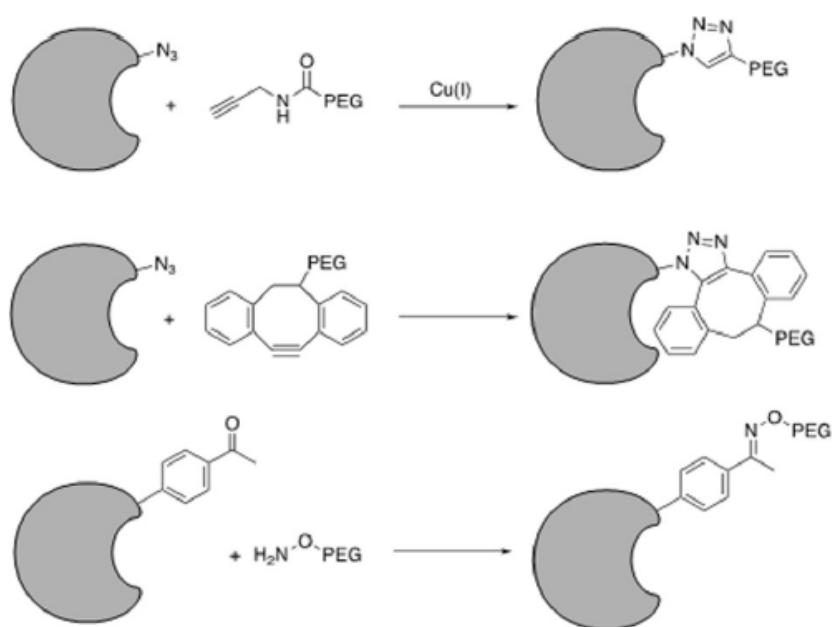
تحضير الأدوية الببتيدية بعدة طرق:

1- **توسيع الشيفرة الوراثية:** يتيح تعديل الببتيدات من خلال دمج الأحماض الأمينية غير الأساسية في سلسلة الببتيد المتنامية، وذلك بفضل رمز 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 حركتها الدوائية، بما في ذلك التدرك 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 لقليل تصفيفتها الكلوية عن طريق الترشيح الكلوي. يمكن لجزئية PEG أيضًا أن تحمي البروتينات من الهضم عن طريق الإنزيمات المحللة للبروتين عن طريق زيادة العائق الحيزي، 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 PEGylation لتحسين العلاجات البروتينية منذ السبعينيات. غالباً ما يحدث PEGylation التقليدي في ثمالات Lys أو Cys. ولكن إذا كان البروتين المستهدف يشتمل على أكثر من ثمالة أو Cys تفاعلية واحدة، فيمكن أن يحدث الاقتران بشكل عشوائي في أي من هذه الثمالات 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 المملوقة باللون الأخضر) في سلسلة البيتيد المتماثمة عن طريق قمع رامز فريد (مثل رامز التوقف)

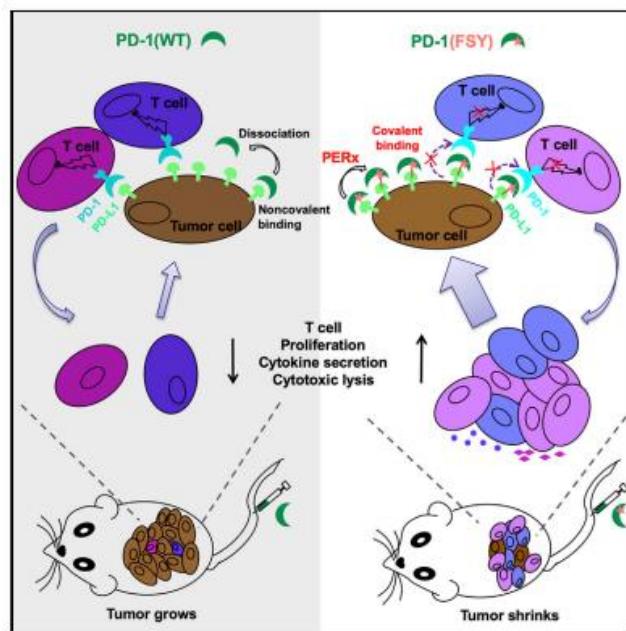


الشكل 14: إضافة PEG للبيتيدات العلاجية والبروتينات عن طريق توسيع الشيفرة الوراثية. يتم إدخال مجموعات الأزيد أو الأسيتيل في البيتيدات والبروتينات العلاجية عن طريق توسيع الشيفرة الوراثية للسماح بتعديلات PEGylation النهاائية

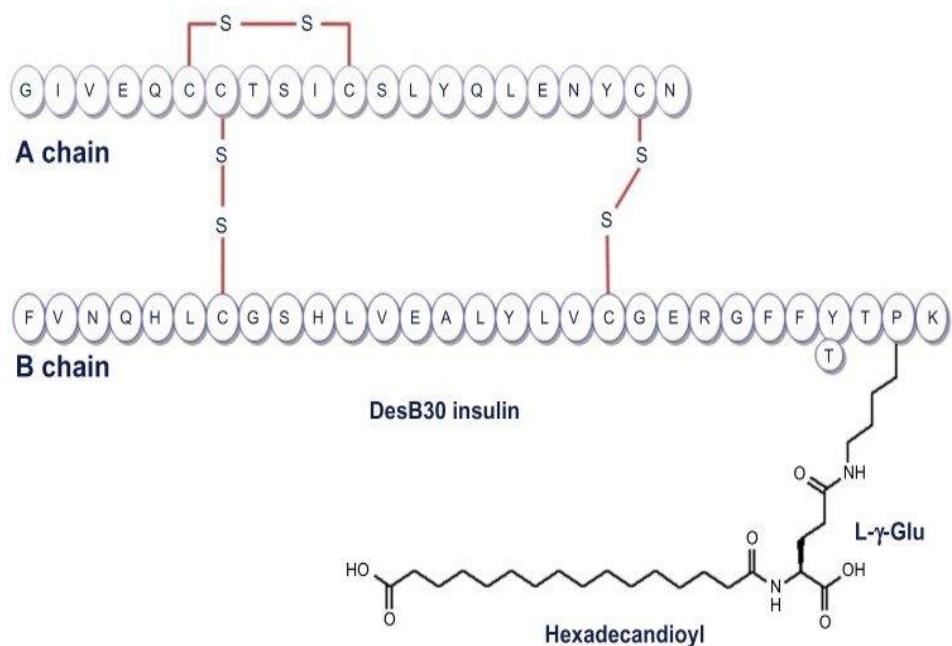
3- الأدوية التساهمية الجزئية الصغيرة: تتمتع هذه الأدوية بالعديد من المزايا مقارنة بالأدوية غير التساهمية، مثل زيادة الكفاءة والفعالية الكيميائية الحيوية، وتحسين الحرائك الدوائية، ومدة التأثير الطويلة، وانخفاض الجرعة وتكرار الجرعات، والتبسيط القوي للأهداف المستعصية. وتمت الموافقة على تسويق العديد من الأدوية الجزئية الصغيرة التي تعمل من خلال آلية الارتباط التساهمي. من الناحية النظرية، ينبغي أن تقدم الأدوية البروتينية التساهمية مزايا مماثلة للأدوية الجزئية الصغيرة، ولكن نظراً لعدم قدرتها المتأصلة على تكوين روابط تساهمية للبروتينات الطبيعية، لم يتم استكشاف الإمكانيات العلاجية للأدوية البروتينية التساهمية بشكل كامل. أبلغ Li وزملاؤه مؤخراً عن استراتيجية العلاج التفاعلي الممكن بالقرب proximity-enabled reactive عن دمج naAA الكامن الفعال PERx therapeutics لتطوير الأدوية البروتينية التساهمية. قاموا بدمج حيوياً بشكل وراثي، فلوروسulfate-L-tyrosine (FSY) (PD-1) programmed cell death protein 1 في بروتين موت الخلايا المبرمج البشري 1 في الموضع 129 وأظهروا أن FSY يشكل روابط تساهمية بشكل انتقائي مع رباءه الطبيعية PD-L1، في الزجاج وفي الجسم الحي. ومن المثير للدهشة أن FSY عزز بشكل كبير الفعالية الحيوية للخلايا التائية الساذجة البشرية والخلايا التائية لمستقبلات المستضد الخيميри، مقارنةً بال النوع البري PD-1. أظهر FSY تثبيطاً 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 حجماً: لتحسين الحرائك الدوائية للأدوية البيتية التساهمية. تم ربط الأدوية البيتية المعتمدة، مثل الليراغلوتيد، سيماغلوتيد، والأنسولين ديفلوديك، مع الأحماض الدهنية $C_{14/16/18}$ ، مما أدى إلى زيادة مدة الدوران في البلازما وتقليل التدرك والإطراح.

5- الاقتران مع بروتينات مصلية: استعمل كل من ألبومين المصل والغلوبيولين المناعي، لإطالة أوقات الدوران للبيتيدات عن طريق زيادة وزنها الجزيئي، وبالتالي تجاوز الحد الأقصى للوزن الجزيئي للترشيح الكبيبي. على سبيل المثال، تم استخدام هذه الاستراتيجية لتمديد العمر النصفي لدولاغلوتايدين والأبيغلوتايدين، والتي يتم إعطاؤها عن طريق الحقن مرة واحدة أسبوعياً. [10]



الشكل 15: FSY PD-1 : 15



الشكل 16: بنية الأنسولين ديغلوبيك

التطورات في إيتاء الأدوية الbbتيدية:

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

لقد بحثت الدراسات الحديثة في طرق إيتاء الأدوية الbbتيدية للتغلب على هذه العيوب منها ما يلي:

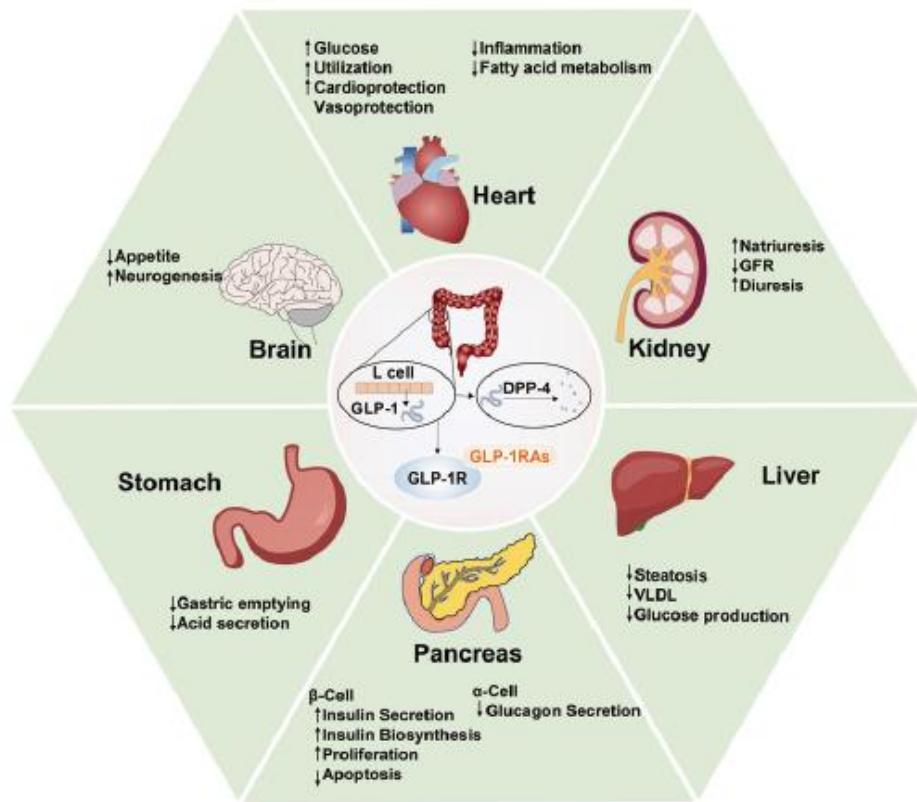
- 1- تمت الموافقة على إعطاء سيماغلوتيد المترافق مع الحمض الدهني C_{18} عن طريق الحقن تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً، مع ثبات أكبر في البلازم مقارنة بنظائر GLP-1 الأخرى.
- 2- التركيبة المشتركة لسيماجلوتيد مع الصوديوم N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]caprylate (SNAC) تمت الموافقة على تناولها عن طريق الفم لعلاج 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 لدهون، وبالتالي تحسين امتصاصه عبر الخلوي من خلال غشاء المعدة ونقله إلى الدورة الدموية الجهازية.
- 3- تم أيضاً استخدام صياغة مشتركة مع معززات النفادية الأخرى، والمثبتات الإنزيمية، والهلاميات المائية للسماح بالإعطاء الفموي للأدوية الbbتيدية الأخرى، مثل الأوكتريوتايد والأنسولين، والتي هي الآن في التجارب السريرية.
- 4- الإعطاء الرئوي، الإيتاء عبر الجلد، واستخدام المضخات القابلة للزرع، قيد الدراسة حالياً لإيتاء أدوية bbتيدية محددة، بما في ذلك تطوير الأنسولين القابل للاستنشاق والمضخات الدقيقة القابلة للزرع لإيتاء الأنسولين. ونتوقع أن يتم تطبيق هذه التقنيات على المزيد من الأدوية الbbتيدية في السنوات القادمة.

التطبيقات العلاجية للببتيدات في الأمراض:

أولاً: علاج مرض السكري النمط الثاني:

- تم علاج T2DM بنجاح باستخدام الأدوية الببتيدية، بما في ذلك منبهات مستقبلات 1 GLP-1 وأشهر الأدوية الببتيدية وهو الأنسولين.
- GLP-1 هو هرمون نمو داخلي تفرزه الخلايا L في اللفافني. توجد مستقبلاته في خلايا بيتا البنكرياسية، والجهاز العصبي المحيطي والمركزي، والقلب والأوعية الدموية، والكلى، والرئتين، والغشاء المخاطي المعاوي.
- يتفاعل GLP-1 مع مستقبله لتحفيز خلايا الجزر لإفراز الأنسولين، وينع إطلاق الغلوكاجون بواسطة خلايا الجزر، ويزيد الشبع، ويؤخر إفراغ المعدة بطريقة تعتمد على الغلوكوز.
- يتحلل GLP-1 الداخلي بواسطة ديبيبتيديل ببتياز 4 (DPP-4) ويتم تعطيله بسرعة.
- من أجل إطالة وقت تحفيز مستقبلات 1 GLP-1، هناك حاجة إلى GLP-1RAs الاصطناعية لمنع تدركها.
- 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 ليراغلوتيد (2009)، ليكسيسيناتيد (2013)، دولاغلوتيد (2014)، وسيماجلوتيد (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 أيضاً في علاج بعض مضاعفات T2DM.
- يعد اعتلال الكلية السكري أحد أخطر مضاعفات T2DM، مما يؤدي إلى تأثيرات شديدة على وظائف الكلى لدى مرضى السكري، مع المظاهر السريرية بما في ذلك البيلة البروتينية وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي (GFR) glomerular filtration rate. في دراسة أجريت على 35 مريضاً يعانون من T2DM، قلل الليكسيسيناتيد 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 الجزيئي. إذ يمكن أن تقلل GLP-1RAs معدل الترشيح الكبيبي عن طريق زيادة تدفق الصوديوم إلى البقعة الكثيفة، وزيادة التلقيم الراجم الأنبوبي الكبيبي وتضيق الأوعية الدموية للشرايين الواردة، وقد تقلل أيضًا من بيلة الألبومين عن طريق تقليل نشاط الرينين في البلازمما، 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 ليراغلوتيد وسيماغلوتايد فقط هما اللذان يتمتعان بمزايا من حيث فوائد القلب والأوعية الدموية، على الرغم من أن الآلية لا تزال غير واضحة وقد تكون مضادة لتص卜 الشرايين. التأثيرات الوقائية لـ GLP-1RAs الأخرى على أمراض القلب والأوعية الدموية ليست واضحة، لكن GLP-1RAs 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 الوطاء 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 مركبة تزيد من الشبع وتقليل استهلاك الطاقة.
- أظهرت دراسة أجريت على 25 مريضاً يعانون من السمنة المفرطة والذين يعانون من T2DM أن المرضى الذين عولجوا بمثبطات الميتورومين والسلفونيل يوريا / DPP-4 لمدة 6 أشهر والذين أخذوا دواء GLP-1RA (إكسيناتيد 19، ست حالات) قد انخفض لديهم بشكل ملحوظ متوسط وزن الجسم والهيموغلوبين السكري والدهون داخل الكبد، كما انخفض مؤشر كتلة الجسم وسمك الدهون بشكل ملحوظ في 25 مريضاً يعانون من T2DM الذين عولجوا بالإكسيناتيد والليراغلوتيد لمدة 3 أشهر.
- الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لـ GLP-1RA: اضطرابات الجهاز الهضمي (مثل الغثيان والإقياء والإسهال) وتقاعلات موقع الحقن، في حين أن GLP-1RAs طويلة المفعول لها آثار جانبية أقل، وتكرار تناول أقل ومطابعة أفضل. [12]



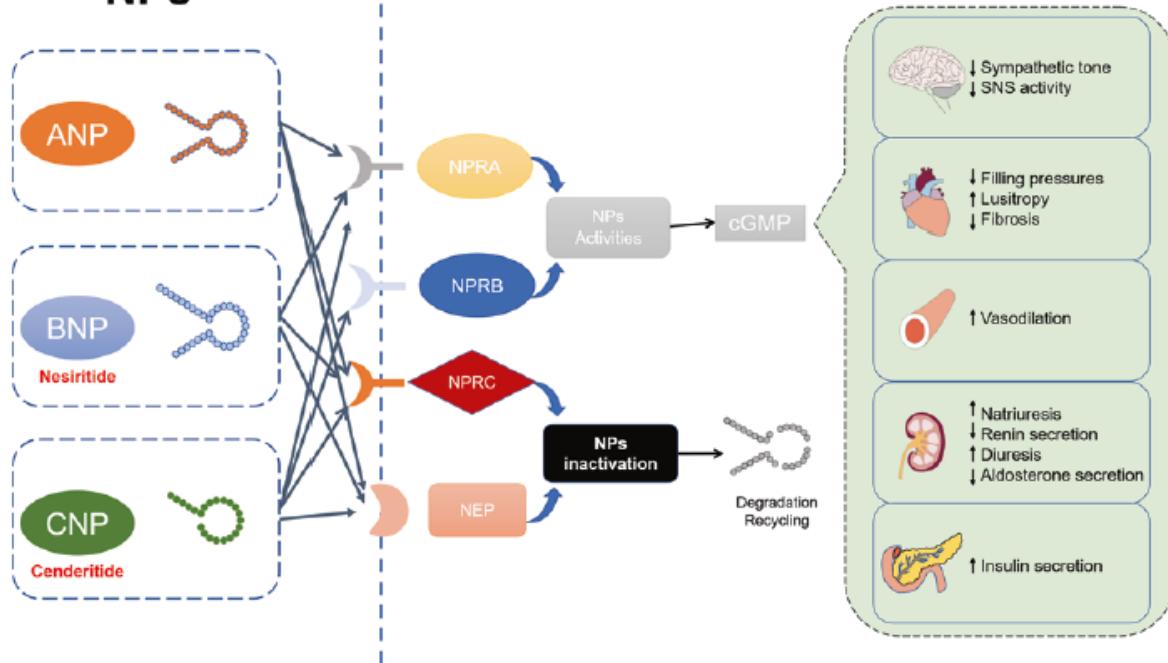
الشكل 17: آليات أدوية الببتيد GLP-1 و GLP-1RA في تنظيم T2DM. تعالج الأدوية الببتيدية GLP-1 و GLP-1RA مرض T2DM عن طريق تنظيم وظائف الأعضاء المتعددة، مثل تقليل إفراز المعدة وإفراز حمض المعدة، وتقليل الشهية، وتعزيز استخدام الغلوكوز في القلب، وتسريع إدرار البول والصوديوم الكلوي، وتقليل إنتاج الغلوكوز في 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، ويعتقد أنه ناجم عن النشاط العالي لنظام الرينين أنجيوتسين-الدوستيرون renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) والجهاز العصبي الودي، فضلاً عن احتباس الصوديوم.
- تمثل وظيفة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE (Angiotensin converting enzyme) في RAAS في شطر الأنجيوتنسين I ليتحول إلى أنجيوتنسين II، لتنقبض 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, GPDRLPKFLGPF, WPRGYFL و SDWDRF) ودراستها من الطحالب الدقيقة *Tetradesmus obliquus* Montone وزملاوه وأظهر فعالية مثبطة ضد ACE. وجد Liao وزملاؤه 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 لاستباب القلب والأوعية الدموية، وبالتالي فإن استهداف NPs هو استراتيجية عملية أخرى للوقاية من أمراض القلب والأوعية أو علاجها.
- نيسيريتايد هو BNP بشري مؤشب 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/or NPR-B، بينما يستخدم CNP بشكل أساسي في كنس C NPs.
- سينديريتاي德 Cenderitide هو ناهض مزدوج له CNP ونهاية C من البيريتيد المدر للصوديوم من جنس الأذن (وهو جنس حيّات من العرابيد) المعزول من ثعبان المامبا الأخضر. موجود حاليًا في الأبحاث السريرية وقد أظهر أمانًا وقدرات لعلاج قصور القلب والكلى.
- يتم فحص بعض البيريتيدات المفيدة لأمراض القلب والأوعية الدموية على الحيوانات. على سبيل المثال، أدى تسريب البيريتيد المعاوي الفعال وعائياً إلى زيادة تركيز البيريتيد المعاوي الفعال وعائياً في عضلة القلب وعكس تليف عضلة القلب الموجود في الجرذان، وقام السيكلوبيريتيد RD808 بتعديل المستقبل الأدرينجي β_1 ، وبالتالي تخفيف إصابة عضلة القلب الناجمة عن المستقبل β_1 في الفئران. [14,15,16]

NPs



الشكل 18: آلية تنظيم الbeitidat المدر للصوديوم (NPs). ينظم الbeitid الأذيني المدر للصوديوم (ANP)، والbeitid الدماغي المدر للصوديوم (BNP)، والbeitid المدر للصوديوم من النوع C (CNP) توازن القلب والأوعية الدموية من خلال الارتباط بمستقبلاتها (A- و B- و C-) لتفعيل التأثير الودي والتليف وإفراز الرينين لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية

يجب نظام البيتيد المرتبط بعامل تحرر قشر الكظر المركزي (CRF) حالياً اهتماماً متزايداً كهدف للوقاية من أمراض القلب والأوعية. هناك علاقة معقدة بين نظام البيتيد المرتبط بـ CRF ونظام القلب والأوعية، ولكن لا يزال يجب تحديد دوره التنظيمي الدقيق في الوظيفة القلبية الوعائية. بالإضافة إلى ذلك، تم زيادة فعالية 4-DPP الجائِل في الدوران وانخفاض التمدد المتوسط بالتنفس في المرضى الذين يعانون من T2DM. يعد التمدد المتوسط بالتنفس علامة بديلة معترف بها لخلل وظيفة بطانة الأوعية الدموية ومؤشرًا لأحداث القلب والأوعية المنسقبيلة، مما يشير إلى أن 4-DPP 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 النوع الحيوي للفلورا المعاوية. تحظى الببتيدات المضادة للميكروبات بالاهتمام في علاج هذه الحالات بسبب نوعيتها وفعاليتها، وأحد هذه الببتيدات هو البرولين-أرجينين39- 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 المعاوية وتعزيز وظيفة الحاجز المعاوي وتقليل الإصابات المضادة للالتهاب.
- يتحلل GLP-2 الداخلي بسهولة بواسطة DPP-4؛ ولكن نظير GLP-2 teduglutide يطيل العمر النصفي من 7 دقائق إلى حوالي 2-3 ساعات عن طريق استبدالAlanine بالغليسين في الموضع الثاني للنهاية N-2 GLP-2، مما يمنع بشكل فعال تحللها بواسطة DPP-4. تمت الموافقة على تيدوغلوتاتيد من قبل FDA للاستخدام السريري لدى مرضى SBS في عام 2012. صمم GLP-2R من hGLP-2-(1-33)-NH₂ [2Gly, 10Nle, 11DPh, 16Leu] كمرشح للتطوير Wisniewski وزملاؤه سلسلة من نظائر GLP-2، تتضمن استبدال 2-غليسين، واستبدال 10-نورليوسين، واستبدال 11 وأو 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 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 إكسيناتايد وهو ناهض GLP-1. وبالمثل، قلل GLP-1 من الإسهال لدى تسعة مرضى SBS، لكنه كان أقل فعالية من GLP-2، في حين كانت المشاركة بين GLP-1 وGLP-2 متوقفة على إعطاء أي منهما بمفرده. يبدو أيضاً أن الغلايسينتين، وهو عضو آخر في عائلة البروغلوکاجون، يشارك في العديد من العمليات مثل التغذية المعاوية والتمارين الرياضية وإفراز حمض المعدة، مما يشير إلى احتمالية تطوير الببتيدات الشبيهة بالغلايسينتين.
- أظهرت عوامل النمو الأخرى مثل EGF والإيرثروبويتين وعامل نمو خلايا الكبد أيضاً إمكانات علاجية في SBS. أدت المشاركة بين EGF وGLP-2 إلى زيادة طول الأمعاء الدقيقة في ثلاثة

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

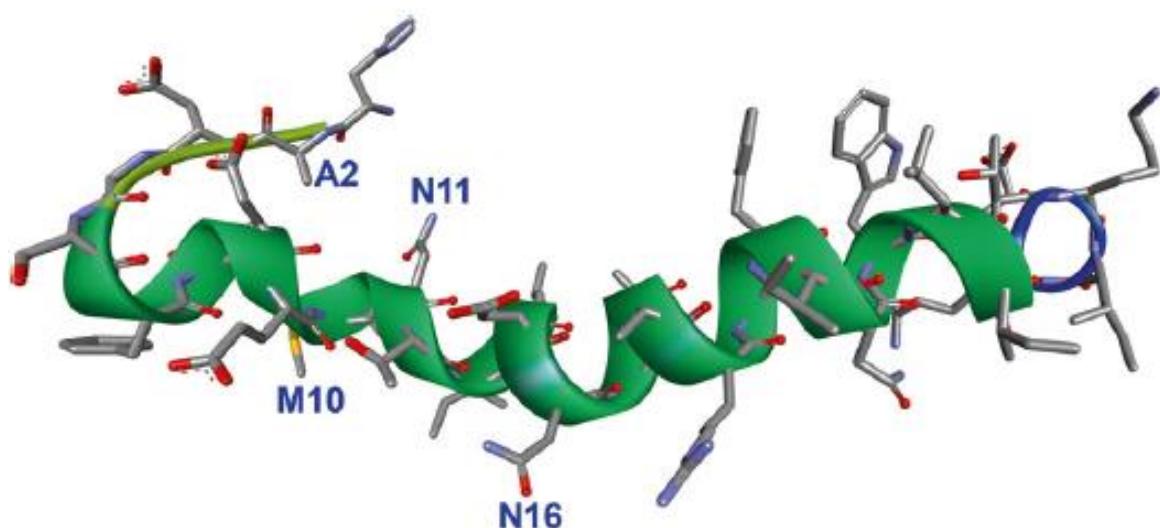
- يرتبط التسمم الغذائي الناجم عن المطثية الحاطمة من النوع A بالعديد من الأمراض الهضمية البشرية المهمة، ويعتقد أنه يحدث عن طريق إنتاج السم المعموي للمطثية الحاطمة *Clostridium perfringens* enterotoxin مع الكلوذينات المعموية البشرية. يسبب التوكسين A للمطثية الصعبة التي تتجه سلالات *Clostridium difficile* المسئولة للأمراض، الإسهال والالتهاب وحتى التهاب القولون الغشائي الكاذب الحاد لدى الأشخاص المصابين.
- يمع 2 Peroplatasin-2 (YPCKLNLKLGKVPFH) هوAMP معزول من الصرصور الأمريكي بواسطه آل وزملائه، أذية الغشاء المخاطي والالتهاب الناجم عن التوكسين A للمطثية الصعبة، وتم تحديده مؤخراً كدواء مرشح لتخفيض / علاج التهاب القولون الغشائي الكاذب الناجم عن التوكسين A للمطثية.
- أدى الببتيد ثانوي كبريتيد CopA3 9-mer (LLCIALRKK) المعزول من خنفساء الروث الكورية إلى تحسن كبير في الاستجابة الالتهابية المعموية الصغيرة (التهاب الأمعاء الحاد) الناجم عن التوكسين A للمطثية الصعبة ومنع تماماً الاستجابة الالتهابية والاستجابة القاتلة اللاحقة لالتهاب القولون المزمن الناجم عن كبريتات الصوديوم ديكستران في الفئران.
- الكايثيليسيدين الذي تفرزه ظهارة القولون البشرية هوAMP آخر مع مجموعة واسعة من الوظائف المضادة للميكروبات والمعدلة للمناعة. أظهرت الدراسات الحديثة أن الكايثيليسيدين البشري ساعد الخلايا الظهارية القولونية المبكرة في الدفاع ضد السالمونيلا التيفية المعموية عن طريق منع الغزو البكتيري والحفاظ على سلامة الحاجز الظهاري، ربما عن طريق إنتاج مستقبلات toll-like 4 والسيتوكينات الالتهابية. بالإضافة إلى ذلك، ثبت أيضاً أن عدو الفيروس المعموي تحفز التعبير عنAMPs. وجد Chen وزملاؤه أن عدو فيروس الحمض الريبي النووي الصغيرة تزيد من تعابر وإفراز defensing-3 β البشري في الخلايا الظهارية المعموية، وكان له تأثير إيجابي على خارج الخلية.

- عادةً ما يعاني المرضى المصابون بالتليف الكيسي (CF) أيضًا من انسداد معيوي وإمساك، مما قد يتتطور إلى متلازمة انسداد الأمعاء البعيدة. تمت الموافقة على ناهض مستقبلات غوانيلات سيكلاز C (GCC)، ليناكلوتайд، من قبل FDA في عام 2012 لعلاج الإمساك المزمن، وقد ثبت أيضًا أن ليناكلوتайд يحسن النقل المعيوي 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 NHE3 Tenapanor تحسيناً في النقل الهضمي في فئران التليف الكيسي من خلال استهداف تنبيط امتصاص الصوديوم، مما يشير إلى أن تنبيط نقل إشارة GCC و NHE3 قد يكون هدفًا مناسباً لعلاج الإمساك لدى مرضى التليف الكيسي.
- بالإضافة إلى البيتيدات المشتقة من الأدوية، قد تكون البيتيدات أيضًا مشتقة من الغذاء. Asn- (PWDQ) Pro-Trp-Asp-Gln (بروتين الحليب الرئيسي) وهو البيتيد الذي تم الحصول عليه عن طريق تحلل الكازينين (بروتين الحليب الرئيسي)، يمنع بشكل كبير تغلغل مسبب الحساسية الغذائية "ألبومين البيض"، في خلايا Caco-2 المعوية البشرية، مما يشير إلى أن هذا البيتيد قد يحسن وظيفة الحاجز الظهاري المعيوي.
- casofensin β هو بيتيد موجود في الحليب المخمر، وقد وجدت التجارب التي أجريت على الجسم الحي أن تناوله في وقت مبكر يقلل من الإصابة المعوية الناجمة عن الإنديوميتاسين والالتهاب عن طريق حماية الخلايا الكأسية وتعزيز التئام الجروح. إن الضرر المعوي الناجم عن الإنديوميتاسين له نفس الخصائص السريرية والنسيجية والفيزيولوجية المرضية مثل داء كرون، مما يشير إلى أن بيتا-كاوسوفينسين قد يكون علاجاً مساعداً 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 الستيروئيدية، والكحول، والتدخين، والمزاج، والتوتر من العوامل الرئيسية المسئولة 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. يُعد سرطان المعدة حالياً رابع أكثر أنواع السرطان التي يتم تشخيصها في جميع أنحاء العالم، والسبعين الثالث والخامس لوفيات المرتبطة بالسرطان بين الرجال والنساء، على التوالي.

- يتم توزيع الببتيد المرتبط بجينات الكالسيتونين calcitonin gene-related peptide على نطاق واسع في الجهاز الهضمي وهو الناقل العصبي الأساسي للأعصاب الحسية (CGRP) على الحساسة للكابسيسين. تشارك هذه الأعصاب الحسية في حماية الغشاء المخاطي للمعدة من المحفزات المختلفة، ويعلم CGRP ك وسيط 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 PG و NO بمثابة الوسطاء النهائين لحماية المعدة، والذين يتوضطون التأثيرات الوقائية للعديد من الببتيدات الداخلية.
- تكون الإلأمراضية 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 ب 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 وبيتيد خافض للضغط تم تعديله بواسطة أوفوكينين، مع ألغة انتقائية عالية لمستقبلات الأنجيوتنسين II من النوع 2 (AT2). وجد Zhang وزملاؤه أن النوفوكينين يثبط إفراز حمض المعدة القاعدي بعد أخذ حقنًا داخل البطينات الدماغية بطريقة تعتمد على الجرعة ويعظمي 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.
- غالباً ما تستخدم إصابة المعدة الحيوانية الناجمة عن الإجهاد كنموذج لدراسة آلية أمراض المعدة الناجمة عن الإجهاد. يعتقد 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 مرتبطاً 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 لـإجهاد الغمر في الماء المضبوط.
- يخفف الأوكتريلوتايد وهو نظير السوماتوستاتين من قرحة المعدة عن طريق تثبيط الموت المبرمج، والالتهاب، والأكسدة. يمكن للحقن المركزي بدلاً من الحقن المحيطي للأوكتريلوتايد القضاء على تقلص المعدة المعزز بعد الأكل الناجم عن الإجهاد المضبوط لدى الجرذان، وبالتالي تقليل إفراغ المعدة المتأخر، مما يشير إلى أن الأوكتريلوتايد قد يكون دواءً مرشحًا لعلاج اضطرابات حركية الجهاز الهضمي المرتبطة بالإجهاد.
- GEBP11 عبارة عن ببتيد موجه جديد مكون من تسعة أحماض أمينية تمت دراسته وتحديده بواسطة تقنية عرض العاثيات. يرتبط GEBP11 بشكل انتقائي بالخلايا البطانية للوريد السري البشري والأوعية السرطانية، مما يشير إلى أنه قد يكون مرشحًا مهمًا لتصوير الورم وإثبات الأدوية الموجهة. أدى العلاج باستخدام iodine 131-labeled bifid PEGylated GEBP11 إلى تثبيط نمو الطعوم الأجنبية لسرطان المعدة البشرية في الفئران العارية وأطّال فترة البقاء على قيد الحياة، مما يشير إلى أن $^{131}\text{I}\text{mur2PEG-(GEBP11)}_3$ قد يكون مرشحًا مناسًّا لعلاج سرطان المعدة الموجه بالببتيد وحامل دوائي للعلاج المضاد لتولّد الأوعية في سرطان المعدة.
- تعد الإصابة ببكتيريا الملوية البوابية أحد أهم أسباب الإصابة بسرطان المعدة. ثبت أن H-P-6 (Pro-Gln-Pro-Lys-Val-Leu-Asp-Ser) الميكروبية *Chlamydomonas sp.*، وهو الببتيد الفعال المعزول من الحلمة 6 تُنظّم نقل إشارة الفوسفويوزيتيد 3-كيناز / Akt والنقل النووي β -catenin عن طريق تثبيط تعديل EGFR، ويُثبّط بشكل فعال تكاثر خلايا سرطان المعدة البشرية gastric (AGS) adenocarcinoma cell الناجم عن الملوية البوابية والهجرة دون تثبيط حيوية البكتيريا أو غزو خلايا AGS. قام Zhang وزملاؤه بتصنيع AMP pexiganan وجسيماته النانوية (PNPs)، والتي أظهرت نشاطاً مضاداً للملوية وقدرة أقوى على الكنس ضدها في معدة الفأر مقارنة بالpexiganan، وأظهرت إمكانية العلاج والوقاية من أمراض المعدة المرتبطة بالملوية البوابية.

- ثبت أيضًا أن الببتيدات تلعب دورًا تنظيمياً من حيث حركة المعدة. أدى الحقن المحيطي لـ GLP-2 إلى زيادة تدفق الدم في الجهاز الهضمي وتدفق الدم في الغشاء المخاطي للمعدة عن طريق زيادة PGs وCGRP الذاتية بدلاً من NO.
- يمتلك BNP خاصية توسيع الأوعية الدموية ويمكن أن يزيد التروية الحشوية والأكسجة، وقد ثبت أن BNP المؤشر 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 حركة 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 الهرستامين. [17,18,19]



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

رابعاً: الbbtidas العلاجية في علاج السرطان:

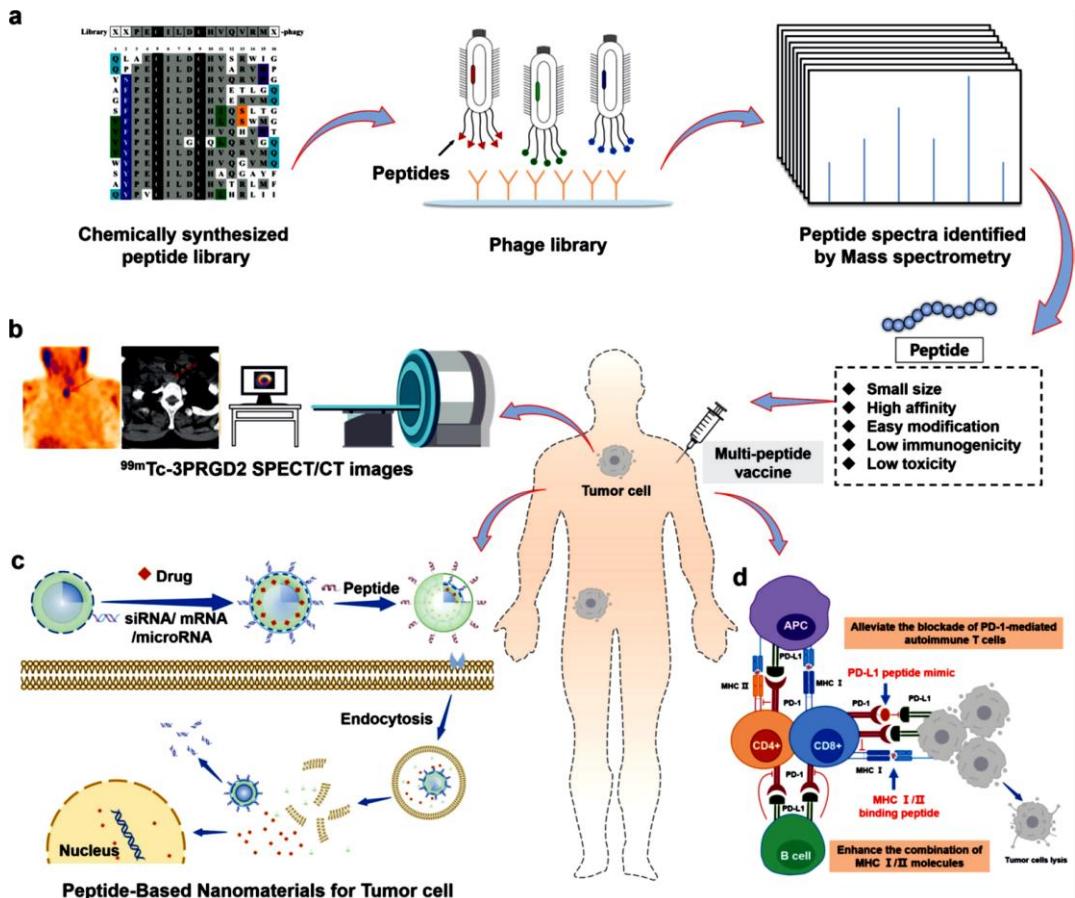
تشمل علاجات السرطان التقليدية الجراحة والعلاج الإشعاعي، والتي لها تأثيرات محدودة على المرضى المصابين بالسرطان في مراحله المتقدمة. أدى التطور اللاحق للعلاج الموجي والعلاج المناعي إلى تحسين معدل البقاء على قيد الحياة لمرضى السرطان بشكل كبير. يستفيد العلاج الموجي من اعتماد الخلايا السرطانية على جزيئات محددة أو مسارات إشارات لقتل الخلايا السرطانية باستخدام نهج "الصاروخ الموجي 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 مضادة لها عيوب بما في ذلك التكلفة العالية، وضعف ملاءمتها للإعطاء الفموي، وارتفاع تمنيعها.

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

إن العمر النصفي القصير للbbtidas الطبيعية في الجسم الحي يعني أن الbbtidas التي تستهدف مستقبلات مختلفة يتم التعبير عنها بشكل غير طبيعي في الخلايا السرطانية هي عادة نظائر ببتيدية المعدلة.

يمكن تطبيق الbbtidas في علاج الورم بأربع طرق رئيسية: 1) استخدام النظائر المشعة، أو الأصياغ، أو غيرها من الbbtidas ذات الواسمات الجزيئية المبلغ عنها كمجس لتشخيص الورم وتصويره؛ 2) استخدام المواد النانوية المفترضة بالbbtid لعلاج الأورام؛ 3) استخدام اللقاحات الببتيدية لتنشيط جهاز المناعة للوقاية؛ و4) استخدام الbbtidas وحدها كأدوية موجهة.



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

▪ ترتبط مسحات التصوير المعتمدة على الببتيد بمستقبلات محددة في الورم. يمكن التعبير عن هذه المستقبلات إما على سطح الخلية، مثل $\alpha v \beta 3$ integrin (ببتيد RGD)، ومستقبل EGF، ومستقبل السوماتوستاتين، ومستقبل النيوروتسين، ومستقبل الترانسفيرين؛ أو داخل الخلايا، مثل cyclin kinase، أو في القالب خارج الخلوي، مثل الفبرونكتين، والبروتيناز المعدنية، والمستضد الخاص بالبروستات.

▪ يمكن تصور موقع المسحات عن طريق التصوير المقطعي المحوسب بانبعاث الفوتون الواحد/التصوير المقطعي المحوسب للإشارة إلى توزع الورم. تم تطبيق هذه التقنية للتشخيص المبكر للورم والاستئصال الجراحي. تم تطوير العديد من المسحات، مثل أوكتريوسكان وديبريوتайд، باعتبارهما قرائن موسومة إشعاعياً من الببتيدات الشبيهة بالسوماتوستاتين، وقد تمت الموافقة عليها من قبل FDA لتصوير الأورام، مثل أورام الغدد الصم العصبية وسرطان الرئة، لكن لسوء الحظ، تم سحب ديبريوتайд.

▪ لقد حظيت الببتيدات ذات الواسمات الإشعاعية القائمة على ببتيدات RGD بالاهتمام مؤخراً، وتم تصنيع سلسلة من المسحات، بما في ذلك $Tc-3\text{PRGD}2 (99m)$ ، والتي يمكن استخدامها للكشف عن سرطان الغدة الدرقية المتمايز عن طريق المسح السلبي ل كامل الجسم للليود المشع. اللوتيتيوم 177 دوتاتات هو نظير السوماتوستاتين الموسوم إشعاعياً والذي تمت الموافقة عليه مؤخراً لعلاج أورام الغدد الصم العصبية المعدية المغوية 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.

▪ RNA (RNA المتدخل الصغير (siRNA)/miRNA/mRNA) AN-152 و AN-207. عبارة عن نظائر الهرمون المطلق للهرمون الملوتن مقترنة بالأدرنياميسين، 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.

▪ Chen وزملاؤه جسيمات نانوية لبيوزوم-بولي كاتيون- DNA (LPD) مضافة لها PEG وحصلت على LPD-PEG-NGR عن طريق تعديل ببتيد NGR الذي يستهدف مستقبل أمينوببتيداز N الخاص بالورم قام LPD-PEG-NGR بإيذاء siRNA إلى أورام صلبة في الفئران بطريقة جهازية ونوعية وفعالة، ومن خلال إيذاء 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 للبيتيدات المختربة للورم والتي يتم فحصها عن طريق فحص العائثات في الجسم الحي أن توصل بشكل فعال أدوية مقترنة تساهمياً ومعطاة بشكل مشترك إلى أعماق أنسجة الورم. تشير هذه النتائج إلى أن أنظمة إيتاء الأدوية المعتمدة على البيتيد لها قدرات مهمة لعلاج الأورام.

يمكن أن تعمل البيتيدات المستضدية من بروتينات مستهدفة محددة لكتقاحات بيتيدية مضادة للسرطان عن طريق الارتباط بعقد 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 و HER2، أهدافاً معروفة لعلاج السرطان. تم استخدام اللقاح البيتيد TERT572Y، المبني على بنية HER2، في 46 مريضاً يعانون من سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم، وسبب حقه تحت الجلد في حدوث استجابة مناعية نوعية لـ TERT وبقاء طويل الأمد بشكل ملحوظ. حسب Manijeh وزملاؤه وتبأ بالحواتم المحتملة عن طريق PEPOP واختار تسلسلات البيتيد المختلفة من المجال خارج الخلوي لـ HER2 كتسلسلات مرشحة، ثم قاموا بتقييم ألفة ارتباط هذه البيتيدات المرشحة مع جزيئات MHC I و II عن طريق الالتحام الجزيئي، للعثور على بنية الارتباط الأكثر ثباتية بين البيتيدات وجزيئات MHC I و II، واختاروا البيتيدات المرتبطة بالفتئين I MHC I و II لكتقاحات بيتيدية لسرطان الثدي. لكن فشلت معظم التجارب السريرية للقااحات البيتيدية في إثبات تأثيرات علاجية ممتازة، وبالتالي لم تحظ هذه اللقااحات سوى بالقليل من الاهتمام. ناقش Takumi وزملاؤه بأن السبب الرئيسي لعدم النجاح في الدراسات السريرية لمعظم لقااحات السرطان، بما في ذلك البيتيدات، كان بسبب ضعف التمنيع، واقتصر أن تحسين التركيبات البيتيدية والممواد المساعدة وطرق الإعطاء من شأنه أن يحقق نتائج مثالية.

يمكن أيضاً استخدام البيتيدات، المعروفة باسم البيتيدات التي تخترق الخلايا cell-penetrating peptides (CPPS)، كناقلات للأدوية لنقل البيتيدات الأخرى والبروتينات والDNA والRNA الصغير والأدوية إلى الخلايا. تم استخدام تركيبة الدواء- CPP- Tat التي تشتمل على النيرينتاييد مع CPP Tat لتوصيل النيرينتاييد عبر الحاجز الدماغي الدموي الدم إلى الخلايا العصبية. أظهرت البيتيدات أيضاً وظيفة إيتاء واحدة من خلال الاقتران بالمستضدات للحث على التحمل المناعي

النوعي لمستضد معين وتقليل خطر الاستجابات غير المستهدفة. استخدم Tsoras العناقيد النانوية الbbtidiya لتحسين مناعة لقاح الوحدة الفرعية الbbtidiya لمستضد الورمي الجنيني.

- على الرغم من أن العديد من الbbtidiyas أظهرت تأثيرات واعدة مضادة للأورام في الدراسات قبل السريرية والسريرية، تمت الموافقة حالياً على اثنين فقط من الbbtidiyas لعلاج الأورام، هما ميفامورتايid للساركوما العظمية وكارفيлизوماip للورم النقوي المتعدد، ولا يزال البحث في استراتيجيات العلاج التي تتضمن الbbtidiyas العلاجية للأورام الأكثر شيوعاً، مثل سرطان الرئة وسرطان المعدة، مستمراً. [21,22]

خامساً: الbbtidiyas المستعملة في الإصابات الفيروسية:

تعتبر الbbtidiyas المضادة للفيروسات موضوعاً مهماً في مجال الأبحاث الطبية، حيث تتغذى الفيروسات على جميع الكائنات الحية وتسبب العديد من الأمراض مثل حمى الإيبولا والإإنفلونزا ومتلازمة نقص المناعة المكتسبة (الإيدز). يستخدم الbbtidiyas المضادة للفيروسات آليات متعددة لمنع العدو، ومنها استهداف الفيروس أو مضيقه. تمت الموافقة على عدة بbbtidiyas 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 الbbtidiyas المضادة للفيروسات ذات أهمية خاصة. تمت الموافقة على اللقاحات التقليدية ضد كوفيد19، ولكن البحث عن لقاحات بbbtidiya كان محوراً رئيسياً للعلماء، حيث قاموا بتصميم وتقديم لقاحات بbbtidiya ضد فيروس SARS-CoV-2 باستخدام تقنيات متقدمة مثل المعلوماتية الحيوية المناعية والتصميم القائم على الحاتمة. رغم عدم الموافقة حتى الآن على لقاحات بbbtidiya لعلاج كوفيد19، فإن التجارب المنجزة أكسبت الباحثين خبرة قيمة في هذا المجال، مما يعزز القدرة على تطوير لقاحات بbbtidiya لمواجهة التحديات المستقبلية في مجال الفيروسات. [23]

أصبحت الببتيدات فئة فريدة من العوامل العلاجية في السنوات الأخيرة نتيجة لخصائصها البيوكيميائية المتميزة وإمكانياتها 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 ببتيدات رأس السلسلة التقليدية مع التقنيات الجديدة، مثل التصميم العقلاني وعرض العائثات، طريقة موثوقة لتطوير ببتيدات 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 علاجيًّا 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 إمكانياتها العلاجية الضخمة، وآفاق السوق، والقيم الاقتصادية، تتوقع 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 *Tetradesmus obliquus* microalgae. *Anal. Bioanal. Chem.* **410**, 3573–3586 (2018).
- 15– Ichiki, T., Dzhoyashvili, 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).