

السلام عليك

**منرجع ممكن أصدقائي بمحاضرة جديدة منكمي فيها عن منبهات الجملة العصبية الودية، لح نبلش بالأدرينالين، صيغته، تصنيعه، آلية قبطة واستقلابه، وبعدين منكمي عن المستقبلات الأدرينالية وأنواعا .. واكيد مالح ننسى الأدوية الي بتنبه هالمستقبلات والي هي الأدوية المقلدة للودي**

 فلننطلق

## مقدمة:

🌸 أهم منبهات الجملة الودية هي الأدرينالين والنورأدرينالين.

## الأدرينالين: يفرز من لب الكظر.

✍ النورأدرينالين: يفرز بشكل أساسي من النهايات العصبية الودية، وبشكل أقل من لب الكظر.

## ٤ للأدرينالين تأثير أقوى من النورأدرينالين

۷ وکلاهما منبه ودى.

🌸 الصيغة العامة هي:

✓ حلقة عطرية + سلسلة ألكيل (إيتلين أو إيتانول)

**+ أمين.**

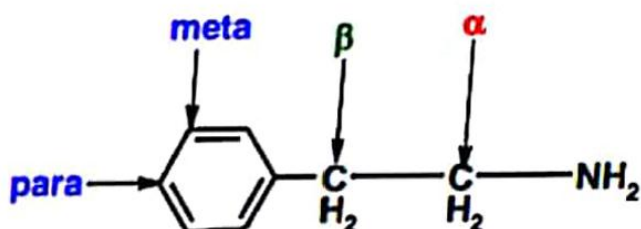
وبالتالى نلاحظ أنها تشبه الهيستامين (يعتبر

**ناقل أو محرض للنواقل).**

✓ ذرة الكربون الأولى ( $\alpha$ ) والذرة المجاورة لها هي  $\beta$ .

✍ يتم الارتباط من خلالهما على المستقبل

لذلك تسمى المستقبلات  $\alpha$  أو  $\beta$  حسب ذرة الكربون المتصلة بالمستقبل.





✓ وحسب موقع الارتباط على المستقبل تسمى  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  و  $\alpha_3$  وكذلك  $\beta$

يعتبر النورأدرينالين هو الأساس ثم يتحول بعملية متيلة إلى أدرينالين.

■ ((هام))

■ النورأدرينالين يرتبط بشكل أساسي بمستقبل  $(\alpha)$

■ أما الأدرينالين يحوي  $CH_3$  فينبه ب  $(\alpha)$  و  $(\beta)$ .

🌸 وحسب المجموعة (R) في الناقل الودي العصبي:

👉 فإذا كانت  $CH_3$  ترتبط ب  $\beta$  أكثر من  $\alpha$

👉 كلما زاد طول R زادت ألفة الارتباط ب  $\beta$

🌸 ((هام)) المسيطر ب  $\alpha$  هو  $\alpha_1$  له تأثير:

✓ مقبض للأوعية ورافع للضغط

✓ مقبض للعضلات بالقصبات.

🌸 أما  $\alpha_2$  تعاكس إلى حد ما تأثير  $\alpha_1$  وتشابه تأثير  $\beta_1$ .

🌸  $\alpha_3$  تؤثر على عمليات النقل للجهاز العصبي

وبشكل عام (الغالب هو تأثير  $\alpha_1$ ).

🌸 الأدرينالين عند اعطائه يعطي تأثيرات النورأدرينالين يرتبط ب  $\alpha$  ، ثم يعطي تأثيرات ارتباطه

ب  $\beta$ .

🌸  $\beta_1$  :

✓ له تأثير على القلب يزيد النتاج القلبي دون التأثير على الأوعية الدموية ⇨ وبالتالي  $\beta_1$  لا ترفع الضغط،

✓ له تأثير على الكلية يزيد إفراز الرينين.

🌸  $\beta_2$  موسع قصبي، وموسع وعائي بشكل غير مباشر، حيث يزيد تركيز موسعات الأوعية ⇐ توسع وعائي.



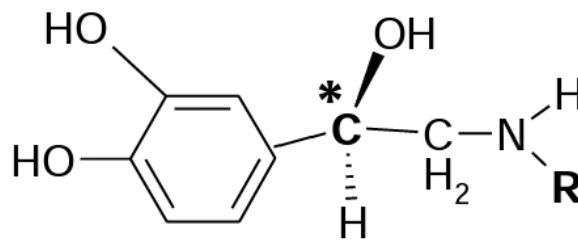


## الأدوية الأدرينالية (الودية) Adrenergic drugs

- هي عوامل كيميائية لها تأثيرها الدوائي والعلاجي من خلال **تعزيز أو تخفيض** الفعالية للأجزاء الأساسية من الأقسام الودية في الجهاز العصبي المستقل autonomic
- إن المواد ذات التأثير المشابه لتحريض الفعالية العصبية الودية عرفت ب محاكية الودي أو المحرضات الأدرينالية.
- إن محاكيات الودي Sympathomimetic التي تخفض الفعالية الودية تصنف تحت اسم (حالة الودي، العوامل المثبطة للأدرينالين).
- نظراً للدور الهام الذي يقوم به الجهاز العصبي الودي في مختلف الوظائف العادية في الجسم
- فإن الأدوية الأدرينالية استخدمت بشكل واسع في المعالجة في عدد كبير من الأمراض
- بالإضافة إلى تأثير هذه الأدوية على الفعالية العصبية الودية فإن عدد كبير منها يحدث تأثير على الجملة العصبية المركزية (CNS).
- في هذه الحالة تكون هذه العوامل ذات تأثير الأدرينالي للنقل العصبي وتؤثر بشكل مباشر على أنواع متعددة من المستقبلات الأدرينالية المدروسة.

## الناقل العصبية الودية Neurotransmitters Adrenergic

البنية Structure:



R = -H adrinaline    R = - CH<sub>3</sub> Noradrinaline

- إن النورأدرينالين (نورابنفرين) ناقل عصبي للأعصاب الودية بعد العقدة و كنتيجة لتحريض العصبي الودي فإنه يتحرر من نهاية الأعصاب الودية داخل المشبك (Synaptic) حيث يتفاعل هناك مع المستقبلات الأدرينالية النوعية قبل وبعد المشبك.
- إن الأدرينالين يصنف من الهرمونات العصبية وهو أيضاً يصنع حيويّاً داخل الأعصاب الرئيسة من الجملة العصبية المركزية، وهناك يستخدم هو النورأدرينالين كناقل عصبية.





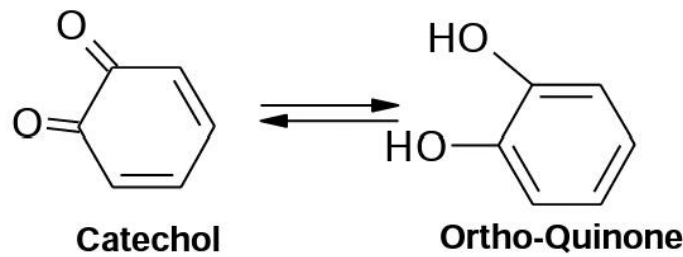
الأدرينالين لا يتحرر من نهايات الأعصاب الودية المحيطية كما في النورأدرينالين (نورابنفرين) بل يُصنع ويُخزن في الغدة الكظرية ومن هناك تتحرر داخل الدورة الدموية

إن الأدرينالين والنورأدرينالين تصنف كيميائياً من المواد المعروفة باسم (الكاتيكول أمينات)

إن هذا الاسم أعطي لهذه المركبات لأنها تتضمن مجموعة أمين متصلة مع حلقة عطرية التي تضم جذري هيدروكسيل يتوضعان في الموقع أورتو أي نفس التنسيق مجموعات الهيدروكسيل الموجودة في الكاتيكول

إن المركبات العطرية التي تضم مجموعات هيدروكسيل بنفس التنسيق السابق هي حساسة جداً للأكسدة.

إن الكاتيكول أمينات مثل الأدرينالين والنورأدرينالين قابلة للأكسدة في الهواء الحاوي على الأوكسجين أو بالعوامل المؤكسدة حتى نقص مركبات أورتو كينونية، حيث تخضع لتغيير (كرد فعل) لتعطي خلأط من المركبات الملونة



من هذا السبب تكون المحاليل الحاوية على الأدوية ذات التركيب الكاتيكول أميني ثابتة بإضافة مواد مضادة للأكسدة مثل حمض الاسكوربيك أو بي سلفيت الصوديوم.

إن كل من الأدرينالين والنورأدرينالين يملك ذرة كربون Chiral غير متناظرة حيث يظهر على شكل مصاوغ مرآتي enantiomer

إن المتصاوغ المرآتي (R) يصنع حيوياً في الجسم ويملك فعالية حيوية.

مركبات الكاتيكول أمين عبارة عن مواد قطبية، حيث تضم:

- ✓ مجموعات هيدروكسيل حمضية على الحلقة العطرية
- ✓ ظائف أساسية basic (مجموعات الأمين الألفاتية)

حيث تتراوح قيمة pKa للأدرينالين بين ٨,٧ و ٩,٩ ويعود ذلك لوجود المجموعات الفينولية والمجموعات الأمينية.





## الاصطناع الحيوي Biosynthesis

✳ هو عبارة عن تفاعل أنزيمي، يكون للأنزيم دوراً هاماً في تنظيم عملية الاصطناع الحيوي للكاتيكول أمين

✳ فعلى سبيل المثال يتم تحريض العصب الأدرينالي  $\Rightarrow$  يؤدي إلى تفعيل **البروتين كيناز** الذي  $\Rightarrow$  يقوم بفسفرة **التيروسين هيدروكسيلاز**  $\Rightarrow$  وبالتالي يزيد من فاعليته

⌘ بالإضافة إلى ذلك ومن خلال تثبيط المنتج النهائي فإن النورإبنفرين يقوم بشكل ملحوظ بإنقاص فعالية التيروسين هيدروكسيلاز

⌘ ويعتقد بأن أساس هذا التلقيم الراجع feedback يعتمد على التنافس بين الكاتيكول أمين الناتج وعامل المتمم للبترين Pterin Cofactor.

✳ إن الخطوة الأنزيمية الثانية في الاصطناع الحيوي للكاتيكول أمين هي نزع الكربوكسيل من L-dopa ليعطى الدوبامين.

⌘ إن الأنزيم الذي يقوم بهذا التحويل هو **L - دوبا ديكاربوكسيلاز** L-aromatic amino acid decarboxylase

⌘ وهو أنزيم سيتوبلازمي يستخدم البيرودكسال فوسفات كعامل متمم

⌘ بالإضافة إلى كونه موجود في العصبونات الحاوية على الكاتيكول أمينات، فإن L-دوبا ديكاربوكسيلاز موجود أيضاً بتركيز عالية في العديد من النسيج الأخرى بما فيها الكبد والكليتان

⌘ وهو يبدي انتقائية واسعة للركائز بما فيها الأحماض الأمينية العطرية مثل L-تيروزين، L-فينيل ألانين، L-هيستين، و L-تربتوفان وبالإضافة إلى ذلك L-دوبا، و L-5-هيدروكسي تربتوفان.

✳ يتم نقل الدوبامين المتشكل في سيتوبلازما العصبون بالنقل الفعال إلى حويصلات التخزين،

حيث يتم إضافة جذر الهيدروكسيل عليه بشكل مصاوغ فراغي بواسطة أنزيم حاو على شوارد النحاس يدعى **دوبامين β-مونو أوكسجيناز** (دوبامين β هيدروكسيلاز) ليعطي النورإبنفرين،

⌘ يحتاج دوبامين β هيدروكسيلاز إلى أوكسجين جزيئي ويستخدم حمض الأسكوربي كعامل متمم وهو يبدي انتقائية عالية للركائز Substrates.



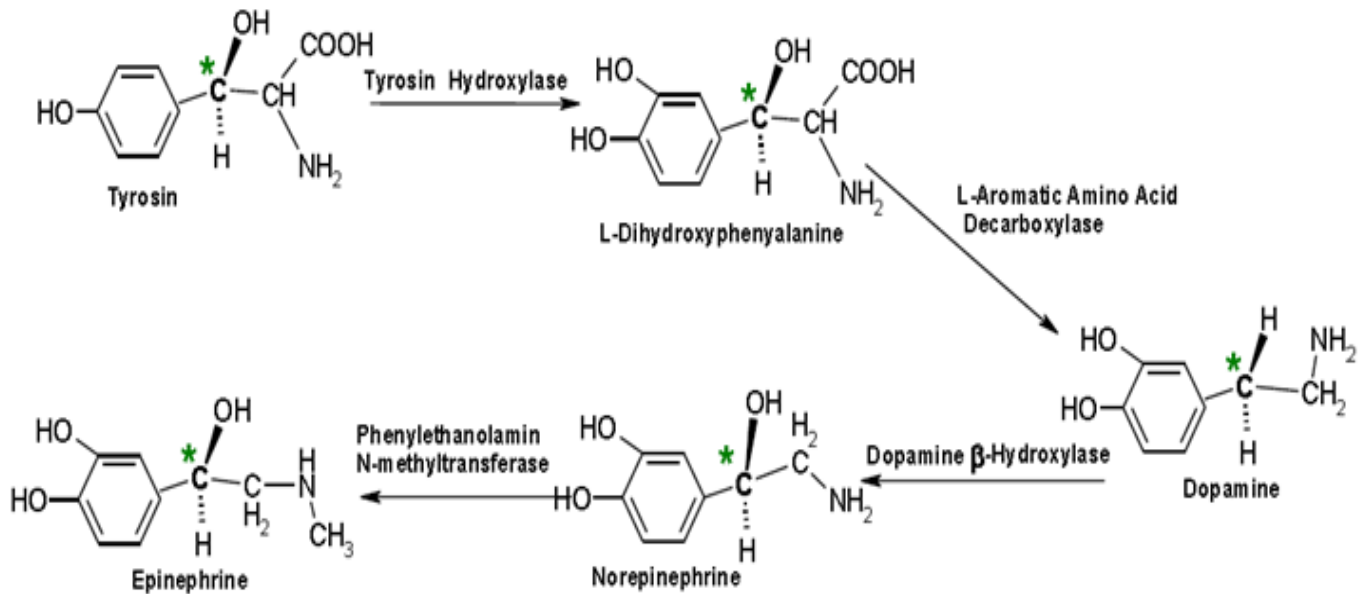


✧ يتم تخزين النورإبينفرين المتشكل في الحويصلات إلى حين أن تسبب إزالة استقطاب العصبون تفعيل عملية التحام الحويصلات بالغشاء البلازمي وتحرر النورإبينفرين في الشق (الفلج) المشبكي Synaptic Cleft

✧ كما يتم بالإضافة إلى ذلك ⇨ تحرير ATP وبروتين يدعى كروموغرانين A Chromogranin A في لب الكظر Adrenal Medulla ⇨ يتم تحويل النورإبينفرين إلى إبنينفرين.

⌞ هذا التفاعل الذي يتم يتضمن نقل مجموعة متيل من S- أدينوزيل ميثيونين إلى النورإبينفرين يتم بواسطة من قبل أنزيم **فينل ايتانول أمين -N- متيل ترانسفيراز (PNMT)** ويحدث في الستوبلازما وتم نقل الإبنينفرين المتشكل إلى حبيبات التخزين للخلايا أليفة الكروم Chromaffin

⌞ ومع أن PNMT يتوضع بشكل أساسي في لب الكظر Adrenal Medulla ، فإنه يوجد أيضاً بكميات صغيرة في أنسجة القلب والدماغ.



الاصطناع الحيوي للكانيكول أمينات؛ الدوبامين والنورإبينفرين والإبينفرين







## القبط والاستقلاب Uptake and Metabolism

### القبط

- تكون الآلية الأساسية التي يتم من خلالها إنهاء عمل النورإينفرين غالباً هي التقاطه إلى داخل النهاية العصبية للعصبونات، وتدعى هذه العملية بـ القبط Uptake ، وهي تتضمن عمل ناقلات غشائية معتمدة على  $Cl^-/Na^+$  والتي تملك إلفة للنورإينفرين.
- إن نظام القبط هذا ينقل أيضاً أمينات محددة غير النورإينفرين إلى داخل النهايات العصبية ويمكن حجبها بأدوية معينة كالكوكائين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.
- إن الجزء من النورإينفرين الذي يعود إلى العصبون الودي يتم نقله إلى حبيبات تخزين حيث يتم احتجازه ضمن معقد ثابت مع ATP وبروتين إلى حين أن يسبب نشاط العصب الودي أو أي منبه آخر تحريره إلى الشق المشبكي Synaptic cleft
- إن عملية نقل النورإينفرين من السيتوبلازما إلى حبيبات التخزين تتم من خلال ناقل حويصلي غشائي معتمد على  $H^+$ .
- بالإضافة إلى عملية القبط العصبونية للنورإينفرين المذكورة سابقاً هناك عملية قبط خارج عصبونية
- ك هذه العملية موجودة في أنماط عديدة من الخلايا بما فيها الخلايا الدبقية، الخلايا الكبدية، والخلايا القلبية،
- ك إن لهذه الخلايا إلفة منخفضة نسبياً للنورإينفرين، ومع أن أهميتها الفيزيولوجية غير معلومة إلا أنها قد تلعب دوراً في التخلص من الكاتيكول أمينات الجواله في الدوران، حيث أن الكاتيكول أمينات التي يتم التقاطها في الأنسجة خارج العصبية يتم استقلابها بشكل سريع
- إن الأنزيمان الرئيسيان اللذان يتدخلان في استقلاب الكاتيكول أمينات هما:
  - ✓ مونو أمينو أوكسيداز (MAO)
  - ✓ كاتيكول - O - مثيل ترانسفيراز (COMT)
- إن كلا الأنزيمين يتوزعان في جميع أنحاء مع وجود تراكيز عالية منهما في الكبد والكليتين
  - ← يتواجد MAO بشكل رئيسي في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا
  - ← بينما يوجد COMT بشكل أساسي في السيتوبلازما.



✿ إن التوزع الكبير في الأنسجة لهذين الأنزيمين يشير إلى أن كلاهما يؤثران على الكاتيكول أمينات التي تدخل إلى الدوران العام والأنسجة الخارج عصبية بعد تحررها من الأعصاب أو غدة الكظر أو بعد حقنها من الخارج.

✿ إضافة إلى ذلك فإن حقيقة أن COMT لا يوجد في الأعصاب الودية في حين أ الميتوكوندريا العصبية تحتوي على MAO تشير إلى أن MAO له دور أيضاً في استقلاب الكاتيكول أمينات داخل العصبية

✿ إن كلا الأنزيمين لا يبديان انتقائية عالية للركازات Substrate التي يؤثران فيها :  
 ✍ فالـ MAO ينزع الأمين بشكل تأكسدي من العديد من المركبات التي تحوي مجموعة أمينية مرتبطة بكاربون انتهائي.

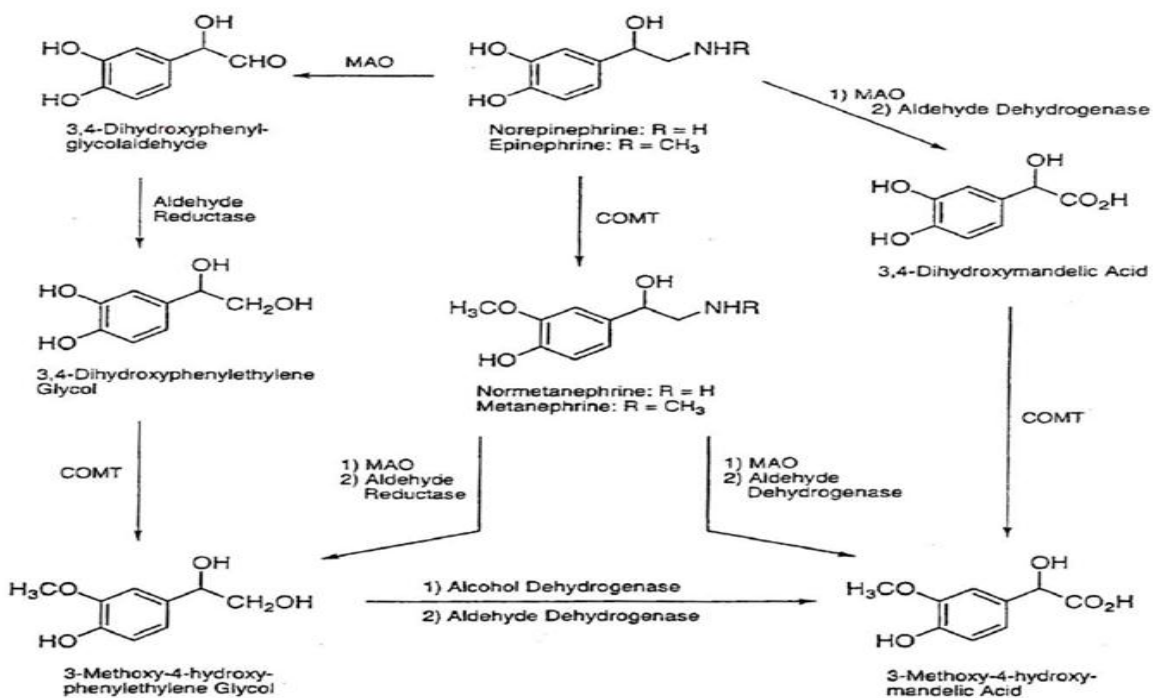
✍ وهناك نوعان من أنزيمات MAO وهما يبديان انتقائية مختلفة للركازات، فعلى سبيل المثال، فإن:

✍ MAO-A تبدي تفضيلاً للنورإينيفرين والسيروتونين

✍ MAO-B تبدي انتقائية لـ  $\beta$ - فينل إيتل أمين والبنزيل أمين.

✍ وبشكل مشابه فإن COMT يتوسط متيلة العديد من الجزيئات الحاوية على الكاتيكول

✿ إن عدم وجود الانتقائية لـ COMT و MAO يظهر في الإزالة الاستقلابية للنورإينيفرين والإبينيفرين والمبين من خلال المخطط التالي:



استقلاب النورإينيفرين والإبينيفرين بواسطة MAO و COMT





## الاستقلاب

✿ MAO و COMT لا يعملان فقط على النورإبينفرين والإبينفرين كركازات بل إن كلاهما أيضاً يعمل على المستقلبات الناتجة عن الآخر.

✿ إن نتائج الأبحاث المكثفة على استقلاب الكاتيكول أمينات تشير إلى أنه في العصبونات الأدرينالية للدماغ والأنسجة المحيطة عند الإنسان يتم:

✓ نزع الأمين بشكل تأكسدي من النورإبينفرين بواسطة **MAO** ليعطي ٣,٤- ديهيدروكسي فنيل غليكو ألدهيد الذي

✓ يتم إرجاعه بواسطة **الألدهيد ريدكتاز** إلى ٣,٤- ديهيدروكسي فنيل إيتلين غليكو، وبشكل رئيسي

✓ يتم تحرير مستقلب الغليكو هذا إلى الدوران العام

✓ تتم متيلته بواسطة **COMT** الذي يلاقيه في الأنسجة غير العصبية

✓ تتم أكسدة ناتج المتيلة، ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي فنيل إيتلين غليكو بواسطة

**الكحول ديهيدروجيناز وألدهيد ديهيدروجيناز** ليعطي ٣- ميتوكسي -٤- هيدروكسي مانديليك أسيد، هذا المستقلب يشار له عادةً بـ فانييل مانديليك أسيد (VMA)

✿ ومع أن هذا الحمض يمكن أن يكون المنتج النهائي للعديد من الطرق الاستقلابية للنورإبينفرين فإن ٣- ميتوكسي -٤- هيدروكسي فنيل إيتلين غليكو يشكل طليعته الأساسية.

✿ وفي عملية نزع الأمين التأكسدية للنورإبينفرين والإبينفرين في المواقع خارج العصبية كالكبد، فإن الألدهيد الناتج تتم أكسدته غالباً بواسطة **الألدهيد ديهيدروجيناز** ليعطي ٣,٤- ديهيدروكسي مانديليك أسيد.

إن عملية المتيلة بواسطة COMT تحدث تقريباً بشكل حصري على زمرة الهيدروكسيل في الموقع ميتا من الكاتيكول بغض النظر عما إذا كان الكاتيكول هو النورإبينفرين أو الإبينفرين أو أحد المنتجات الاستقلابية.

👉 فعلى سبيل المثال فإن عمل أنزيم COMT على النورإبينفرين و الإبينفرين يعطي نورميتانيفرين على الترتيب.





- وبالتالي يظهر نمط استقلاب نورإبينفرين متقاطع بين النورإبينفرين والإبينفرين، تكون فيه
- ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي مانديليك أسيد و٣- ميتوكسي -٤- هيدروكسي فينل إيتلين غليكول هي المستقبلات النهائية بغض النظر عما إذا كانت الخطوة الاستقلابية الأولى هي الأكسدة بواسطة MAO أو المتيلة بواسطة COMT.
- تحت الظروف العادية فإن ٣- ميتوكسي -٤- هيدروكسي مانديليك أسيد هو المستقبل الأساسي للنورإبينفرين الذي يطرح في البول
- رغم أنه يمكن أن تُطرح كميات معتبرة من ٣- ميتوكسي -٤- هيدروكسي فينل إيتلين غليكول بالإضافة إلى كميات متنوعة من مستقبلات أخرى بكلا الشكلين الحر والمرتبطة بشكل كبريتات أو غلوكورونات
- ويطرح الإبينفرين داخلي المنشأ بشكل أساسي كميتانيفرين و ٣- ميتوكسي -٤- هيدروكسي مانديليك أسيد.

## المستقبلات الأدرينالية ADRENERGIC RECEPTORS

### ١- مستقبلات $\alpha$ الأدرينالية: $\alpha$ - Adrenergic Receptors

- أول من اقترح وجود نوعين من المستقبلات الأدرينالية في أنسجة الثدييات هو العالم Ahlquist وقد أطلق على هذه المستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$
- وقد كانت فرضيته تقوم على اختلاف الفعالية النسبية لعدد من نواهض agonists المستقبلات الأدرينالية على محضرات متنوعة للعضلات الملساء.
- وفي بداية السبعينات أدى اكتشاف النواهض agonists والمناهضات (معاكسات) antagonist الأدرينالية، وكانت تبدي درجات محددة من الانتقائية لمستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية قبل المشبك وبعده، فتم اقتراح:
- مستقبلات  $\alpha$  بعد المشبك  $\alpha_1$
- وقبل المشبك  $\alpha_2$
- وفيما بعد تم اقتراح تصنيف وظيفي لمستقبلات  $\alpha$  حيث يطلق:
- $\alpha_1$  على المستقبلات التي تعطي استجابة تنبيهية excitatory
- $\alpha_2$  على المستقبلات التي تعطي الاستجابة التثبيطية inhibitor





✧ ولكن التطورات العلمية أظهرت أن كلا النوعين من المستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$

← يمكن أن يكون إما قبل المشبك Synaptic أو بعده

← يمكن أن يكون تنبيهاً أو تثبيطياً في استجابته

✧ وبالتالي أصبح من الواضح أن التصنيف التشريحي والتصنيف الوظيفي غير مفيد بشكل عام في تصنيف المستقبلات الأدرينالية كالتصنيف الفارماكولوجي

يعتمد التصنيف الفارماكولوجي على الفعالية النسبية لسلسلة من المناهضات agonists ومثبطات antagonist هذه المستقبلات.

✧ إن الطرق الفارماكولوجية والبيولوجية الجزيئية أظهرت أنه يمكن تقسيم مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  إلى نمطيات Subtypes

✧ ومع أن النمطيات للمستقبلات الأدرينالية يستمر بالتطور إلا أنه في الوقت الحالي تم تقسيم كل من مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  إلى ثلاثة نمطيات على الأقل، وتمت الإشارة إليها بـ  $\alpha_1 A$ ,  $\alpha_1 B$ ,  $\alpha_1 C$  و  $\alpha_2 A$ ,  $\alpha_2 B$ ,  $\alpha_2 C$  على الترتيب.

✧ لقد تمت دراسة الأساس الجزيئي الذي يتم من خلاله إنتاج الاستجابة النسيجية المناسبة عند تفعيل مستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية بشكل واسع، فكل نميط من كلا النوعين من المستقبلات ينتمي إلى طائفة Superfamily من المستقبلات الغشائية التي تتألف بنيتها العامة من أجزاء  $\alpha$ -حلقية والتي تعتمد آليات نقل الإشارة فيها على الاتحاد مع بروتينات غوانين نيكليوتيد (بروتينات G) ولكها تختلف عن بعضها بنظام المرسال Messenger الثاني الذي يتأثر بهذه العملية.

✧ إن المستقبل  $\alpha_1$  يرتبط مع الأنزيم فوسفوليبياز C من خلال البروتين Gq.

✧ عندما يتعرض الفوسفوليبياز C بتفعيل مستقبل  $\alpha_1$  فإنه يحمله فوسفاتيديل إينوزيتول - ٤ - ٥ بي فوسفات ليعطي مركبان كل منهما يعتبر مرسل messenger ثاني هما :

✓ إينوزيتول - ١, ٤, ٥ تري فوسفات ( $Ins(1,4,5)P_3$ )

✓ ١, ٢ - دي أسيل غليسول (DAG).

■ إن ( $Ins(1,4,5)P_3$ ) يحرض تحرير شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية

■ و DAG يفعّل البروتين كيناز C وهو أنزيم يقوم بفسفرة البروتينات.





- إن **تفعيل مستقبلات  $\alpha$**  يمكن أن يزيد أيضاً من تدفق شوارد الكالسيوم الخارج خلوية من خلال قنوات كالسيوم معتمدة وأخرى غير معتمدة على فرق الكمون.
- إن **تفعيل مستقبلات  $\alpha_2$**  يؤدي إلى نقص في الفعالية التحفيزية Catalytic للأدينيليل سيكلاز والذي يؤدي بدوره إلى تخفيض المستويات داخل الخلوية من  $5,3$  - أدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (Camp)
- ويتم تنظيم تثبيط الأدينيليل سيكلاز الناتج عن تفعيل مستقبلات  $\alpha_2$  الأدرينالية من خلال البروتين Gi.
- تؤثر مستقبلات  $\alpha$  الموجودة في الجملة العصبية المركزية والأنسجة المحيطة على عدد من الوظائف الفيزيولوجية الهامة وبشكل خاص تتدخل مستقبلات  $\alpha$  بالتحكم بالجهاز القلبي الوعائي.
- فمثلاً تتقبض العضلات الملساء الوعائية من قبل مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  الواقعة خلف الوصل Postjunctional ولكن معظم التأثير يرجع إلى مستقبلات  $\alpha_1$ .
- في القلب تفعيل مستقبلات  $\alpha_1$  يؤدي إلى استجابة انتقائية في قوة تقلص العضلة القلبية دون تغيير أو مع تغير ضئيل في معدل ضربات القلب
- وهذا يختلف عن تأثير مستقبلات  $\beta_1$  وهي المستقبلات خلف الوصل Postjunctional السائدة في القلب والتي تسعى للزيادة في قوة تقلص القلب ومعدل ضرباته العصبية المركزية والذي بدوره يؤدي إلى انخفاض في ضغط الدم.
- وفي الدماغ فإن تفعيل مستقبلات  $\alpha_2$  خلف الوصل يؤدي إلى انخفاض الدفق الودي من الجملة العصبية المركزية والذي بدوره يؤدي إلى انخفاض في ضغط الدم.
- إن النموذج الأول لمستقبلات  $\alpha_2$  هو مستقبلات  $\alpha$  قبل المشبك Presynaptic والموجودة في نهاية العصبون الودي، إن تفعيل هذه المستقبلات من قبل ناهضات مثل النورابينفرين والإبينفرين تؤدي إلى تثبيط تحرر النورابينفرين من العصبون.
- إن مستقبلات  $\alpha_2$  لا تلعب دوراً في تنظيم تحرر النورابينفرين فحسب بل هي تنظم أيضاً تحرر نواقل عصبية أخرى كالأسيتيل كولين والسيروتونين
- كما تلعب مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  الأدرينالية أيضاً دوراً هاماً في تنظيم عدد من العمليات الاستقلابية كإفراز الأنسولين وتحلل الغليكوجين.





## ٢ - مستقبلات $\beta$ الأدرينالية $\beta$ -Adrenergic Receptors

- ✧ بعد ٢٠ عاماً تقريباً وفي عام ١٩٦٧ من تقرير الهام Raymond Ahlquist, Professor of Pharmacology in Georgias الذي يقترح وجود مستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  الأدرينالية، اقترح Lands وزملاؤه أن مستقبلات  $\beta$  أيضاً يمكن تقسيمها إلى نمطين  $\beta_1$  و  $\beta_2$ .
- ✧ وبعد ١٧ عاماً قام Arch وزملاؤه بتحديد تحت نمط ثالث من مستقبلات  $\beta$  في النسيج الشحمية السمراء وقد أشاروا إليه في البداية على أنه مستقبل لا نمطي ولكن تم فيما بعد تسميته بنميط  $\beta_3$  subtype.
- ✧ إن نميطات Subtype مستقبلات  $\beta$  هذه تختلف عن بعضها من حيث فاعلية الناهضات الأدرينالية مثل النورأدرينالين والإبينفرين والإيزوبروتيرينول.
- ✧ فالمستقبلات  $\beta_1$  تبدي ترتيب الإلفة

إيزوبروتيرينول < أدرينالين = نورإبينفرين.

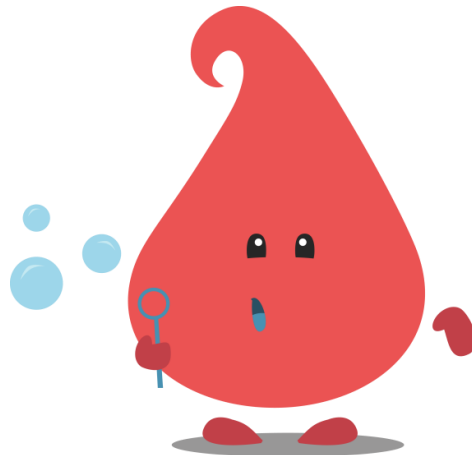
✧ بينما تبدي المستقبلات  $\beta_2$  ترتيب الإلفة

إيزوبروتيرينول < أدرينالين < نورإبينفرين.

✧ أما بالنسبة للمستقبلات  $\beta_3$  فهو

إيزوبروتيرينول = نورإبينفرين < أدرينالين.

- ✧ تتواجد المستقبلات  $\beta$  بشكل رئيسي في القلب حيث تتوسط الفعل الإيجابي المقوي والمسرّع للعضلة القلبية الناتج عن تأثير الكاتيكول أمينات
- ✧ كما توجد في الخلايا المجاورة للكبيبات في الكلية حيث تكون مسؤولة عن زيادة إفراز الرينين.



## Sympathomimetic Agents الأدوية المقلدة للودي

تصنف هذه المركبات استناداً إلى المجموعات الكيميائية وتنقسم إلى:

■ أغوال أمينية فينولية (مجموعة الأدرينالين):

✓ أغوال أمينية ثنائية الوظيفة الفينولية (الكاتيكول أمين).

✓ أغوال أمينية ثنائية الوظيفة الفينولية اصطناعية.

✓ أغوال أمينية وحيدة الوظيفة الفينولية (أورتو- ميتا- بارا).

■ أغوال أمينية غير فينولية (مجموعة الايفدرين):

لا تحوي مجموعات OH على حلقة عطرية.

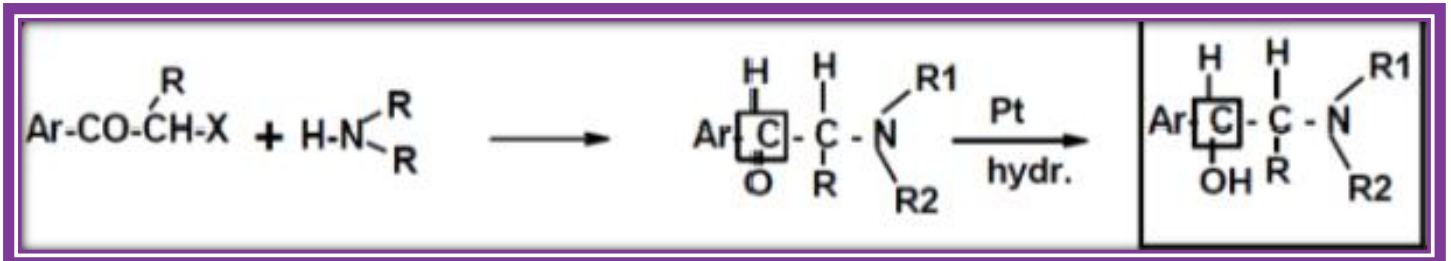
■ أمينات (مجموعة الامفيتامين):

نفس الايفدرين لكن ليست أغوال، فهي لا تحوي OH غولية.

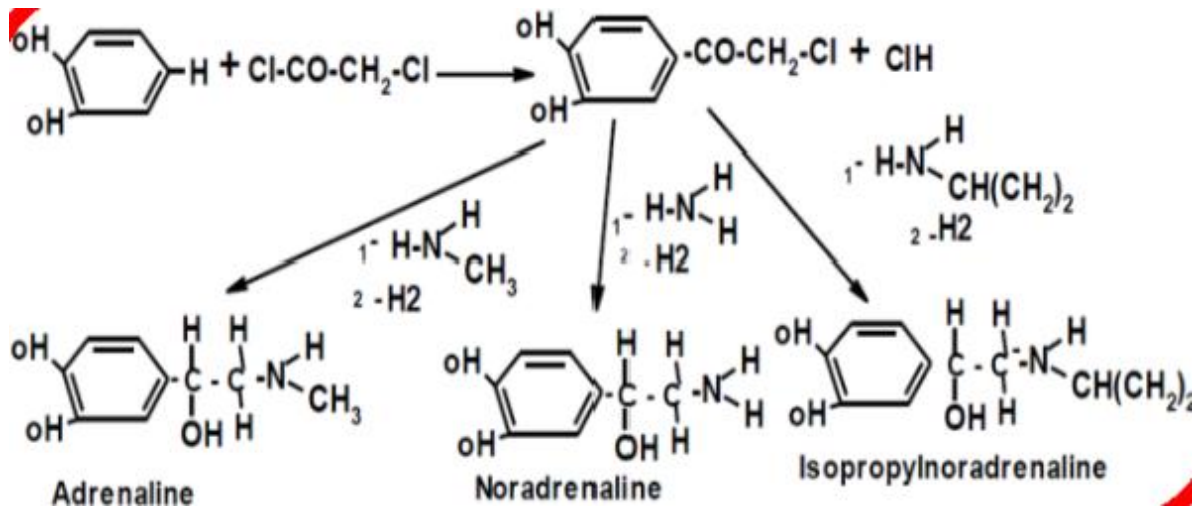
■ مركبات مختلفة.

### A . الأغوال الأمينية الفينولية

■ البنية الكيميائية والاستحصال:



١ - أغوال أمينية ثنائية الوظيفة الفينولية (الكاتيكول أمين):







## الصفات الفيزيائية:

بلورات بيضاء أو مسحوق ناعم عديم الرائحة ذات طعم مر.  
قليل الانحلال في الماء والغول.

## الصفات الكيميائية:

خواص تعود إلى المجموعات الوظيفية:

ظاهرياً حمض لكنه قلوي، ويعتبر مذبذب.

تفاعلات مجموعة الأساس العضوي:

مع دراجندروف ← لون.

مع بوشاردا ← لون.

مع ماير ← لون.

تفاعلات مع مجموعة ال-OH:

مع القلويات ← فينات (ملح منحل).

مع فوق كلور الحديد ← لون بنفسجي.

الخاصة الإرجاعية ترجع نترات الفضة النشادرية.

تأثير المؤكسدات ← لون أحمر (ادرينوكروم).

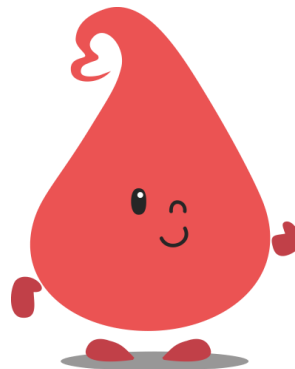
مع فوق كلور الحديد ← لون أحمر دموي.

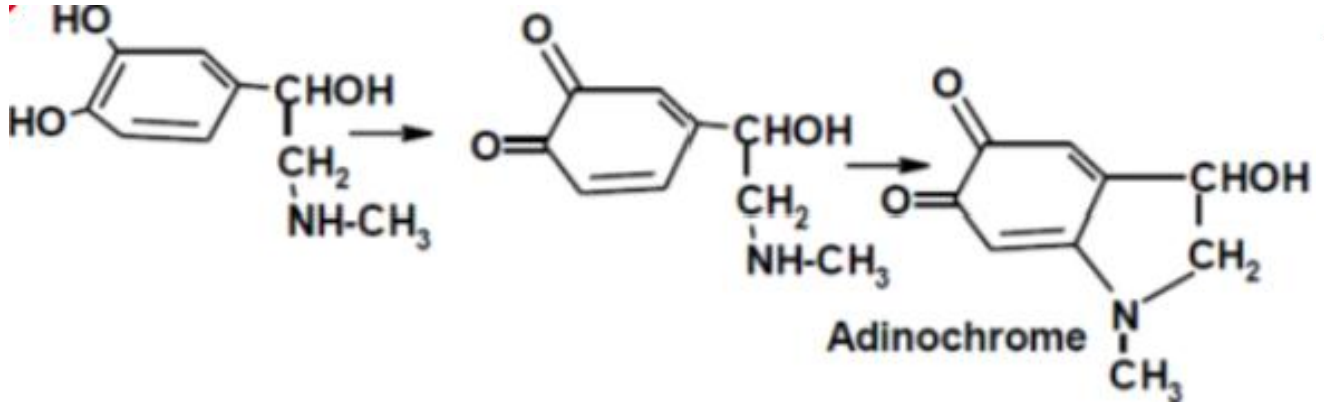
HPLC عندما تكون الكمية قليلة.

ملاحظة:

ليش كل مرة مع فوق كلور الحديد عطا لون شكل؟؟

حسب عدد المجموعات الفينولية والتدخلات، فوجود مجموعة فينولية واحدة ← لون بنفسجي.





### المعايرة:

يعاير بإحدى الطرق التالية:

مقياس الحمض بوسط لامائي ويعاير بواسطة حمض فوق الكلور المعاير.

### التأثير الفيزيولوجي والاستعمال:

✍ تؤثر هذه المركبات كمنبهة ودية وتنبيهة  $\alpha$  يضيق الأوعية ويرفع الضغط

✍ بينما تأثير  $\beta$  يوسع القصبات ويزيد عمل القلب ويوسع الأوعية

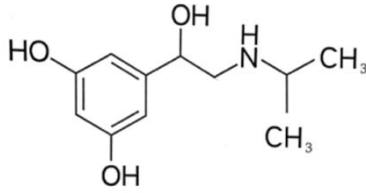
✍ تداخل كلا من  $\alpha$  و  $\beta$  مثبت للعضلات الملساء والحركات الحوية للأمعاء.

١- الأدرينالين	٢- النوأدرينالين	٣- ايزوبرينالين
يؤثر على المستقبل $\alpha$ و $\beta$ لذلك يستعمل كمزيل للاحتقان بشكل مراهم أو حلات الربو يستعمل بالمشاركة مع المخدرات الموضعية (مضيق أوعية) لا يعطى عن طريق الفم فهو بطيء الامتصاص، ويتخرب في الكبد ولم يعد يستخدم لتأثيره على القلب.	كمضيق للأوعية أكبر بـ ١,٥ - ٢ مرة من الأدرينالين يرفع الضغط الشرياني يعطى بمقدار ٠,٥ - ١ ملغ يؤثر على المستقبل $\alpha$ .	موسع للقصبات أقوى من الأدرينالين يستعمل : ✍ منبه للقلب بمقدار ١ ملغ حقناً مع المصل الفيزيولوجي ✍ موسع للقصبات في الربو بشكل أقراص توضع تحت اللسان يؤثر على المستقبل $\beta$ .

تصنيع هذه المركبات صعب لأن OH تتوجه نحو أورتوا وبارا تطبيق شروط معينة للتوضع بـ بارا وميتا.

## ٢ - أفعال أمينية ثنائية الوظيفة الفينولية اصطناعية

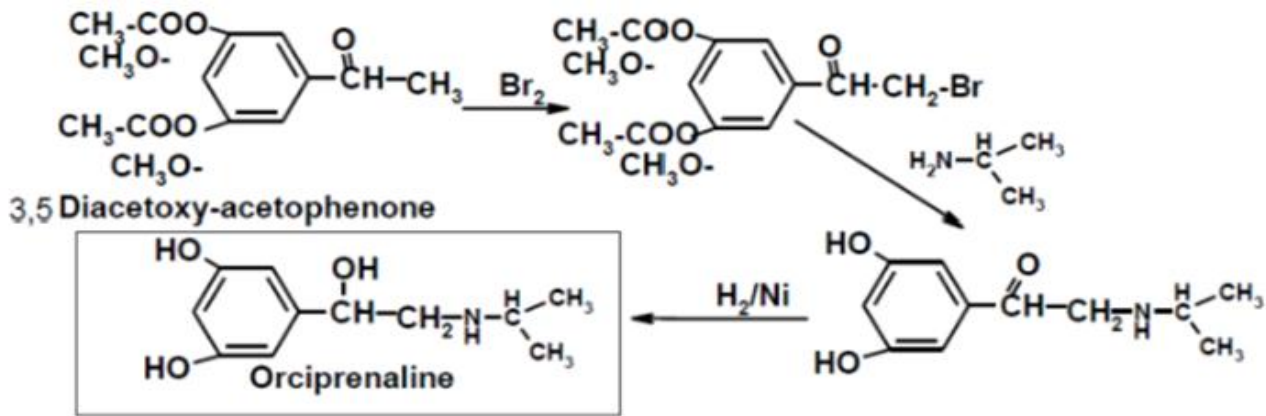
### ١. أورسبيرينالين *Orciprenaline*



(دي هيدروكسي - ٣,٥ فينيل) ١ - ايزوبروبيل امينو ٢ - ايتانول

الاستحصال:

لاحظ أن المجموعات الفينولية على الموقع ميتا



الاستعمال:

✍ يستعمل بمقدار (٢٠ - ٨٠) ملغ:

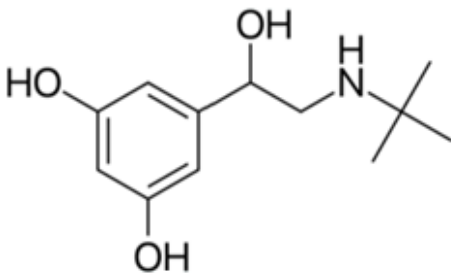
(١) موسع للقصبات في الربو، يؤثر على المستقبل  $\beta$ .

(٢) يستعمل بحذر شديد لمرضى الضغط الذين لديهم مشاكل بالأوعية، لأنه يؤثر على  $\alpha$  أيضاً

✍ يملك هذا المركب تأثير على  $\alpha$  و  $\beta$  معاً، لكن التأثير على  $\beta$  أكثر لأن R (جذر ايزوبروبيل).

✍ يعبر هذا المركب المشيمة و CNS لكن الكميات قليلة وبالتالي له تأثيرات محيطية ومركزية.

### ٢. تيربوتالين *Terbutaline*:



✍ (دي هيدروكسي - ٣ ، ٥ فينيل - ١) بوتيل أمينو ٢ - ايتانول

✍ يستعمل بمقدار (٥ - ١٠) ملغ موسع للقصبات في الربو

✍ يؤثر على المستقبل  $\beta$  منبه للجملة العصبية الودية

✍ من محاذيره يحدث اجهاض، تأثيرات قلبية، إدمان (لأنه يعبر

CNS لكن بكمية قليلة).

✍ أيضاً يجب أن نتأكد من سلامة الأوعية عند استخدامه.

٣. فينوتيرول *fenoterol*

✍ (دي هيدروكسي - ٣,٥ فينيل) (هيدروكسي - ٤ فينيل) - ٢ متيل

✍ ١ - ايتيل امينو - ٢ ايتانول

✍ يستعمل موسع للقصبات في الربو

✍ يؤثر على المستقبل  $\beta$  منه للجملة العصبية الودية ومثبطاً

لتقلص عضلات الرحم

✍ من محاذيره يحدث إجهاض، إدمان، تأثيرات قلبية.

أي لا تستغربو لأن لازم يكون في توازن بين التقلص والتمدد لأن زيادة التمدد تسبب الإجهاض.

٤. سالبوتامول *Salbutamol*:

✍ (هيدروكسي - ٤ هيدروكسي متيل - ٣) - ٥ فينيل - ١ بوتيل

✍ امينو - ٢ ايتانول

✍ يستعمل بمقدار (٦ - ١٠) ملغ موسع للقصبات في الربو

✍ يؤثر على المستقبل  $\beta$  منه للجملة العصبية الودية ومثبطاً

لتقلص عضلات الرحم

✍ من محاذيره يحدث إجهاض، إدمان، تأثيرات قلبية.

٥. دوبامين *Dopamin*:

✍ (دي هيدروكسي - ٣ - ٤ فينيل) - ٢ - ايتيل أمين

✍ يستعمل بمقدار (٢ - ٥) ميكروغرام لكل كلف موسع للقصبات

في الربو

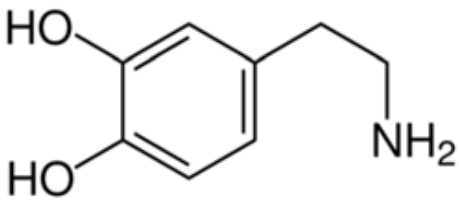
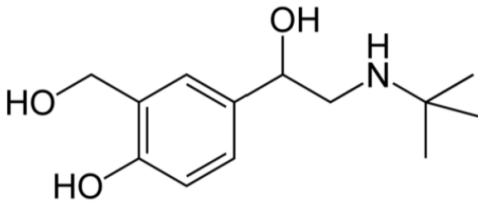
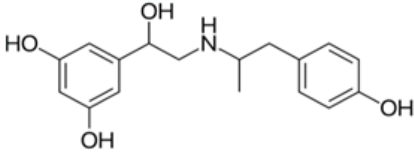
✍ يؤثر على المستقبل  $\alpha$  و  $\beta$ ، منه للجملة العصبية الودية،

ومثبطاً لتقلص عضلات الرحم

✍ من محاذيره يحدث إجهاض، إدمان، تأثيرات قلبية وله تأثيرات أدرينالينية.

الدوبامين لا يعبر CNS لذلك يعطى على شكل طليعة دواء

✍ يؤثر على  $\alpha$  كأنه نور أدرينالين

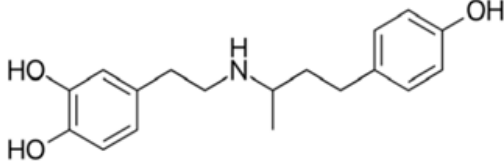


الدوبامين بالأصل هو مركب طبيعي لكن يمكن تصنيعه.

يزيد الدوبامين النتاج القلبي، ويزيد الوارد للـ CNS لذلك يعطي تأثيرات مريحة.

### ٦. دوبوتامين Dobutamin:

يحتوي جذر هيدروكسي فينيل ايزو بوتيل على آزوت الوظيفة الأمينية.



يستعمل بمقدار (٢ - ١٠) ميكروغرام لكل كلغ موسع

للقصبات في الربو يؤثر على المستقبل  $\beta$  منبه للجملة العصبية الودية، ومثبطاً لتقلص عضلات الرحم

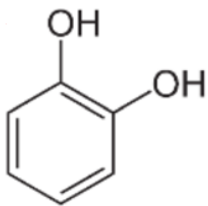
من محاذيره يحدث إجهاض، إدمان، تأثيرات قلبية حيث لا يعطى في حالة اعتلال العضلة القلبية الانسدادي ولكن يستعمل في حالة القصور القلبي.

### ٣ - أغوال أمينية وحيدة الوظيفة الفينولية اصطناعية:

برأيكم هل يبقى التأثير نفسه لدى وجود مجموعة فينولية واحدة بدلاً من اثنتين؟؟

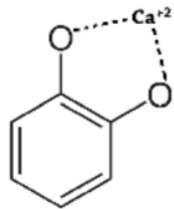
ما التأثيرات والنتائج التي حصلنا عليها من وجود مجموعتين فينوليتين؟؟

المركبات التي تحدثنا عنها سابقاً والتي تحوي مجموعتين فينوليتين، كانت مركبات سهلة الاستقلاب، فلا يدوم تأثيرها لفترة طويلة، لذلك الأدرينالين والنورأدرينالين لا تبقى فترة طويلة بالجسم.



كمان شغلة:

نعلم أن المركبات الأدرينالية كانت تحوي في بنيتها على الحلقة:

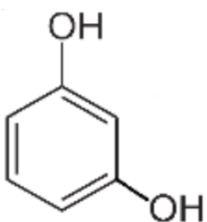


فعند إضافة شوارد الكالسيوم سيتشكل عن ذلك:

ويخسر المركب فعاليته "تغيرات هيكلية المركب"

ولكن عند استخدام مركب (غول أميني ثنائي الوظيفة الفينولية) أيضاً ولكنه

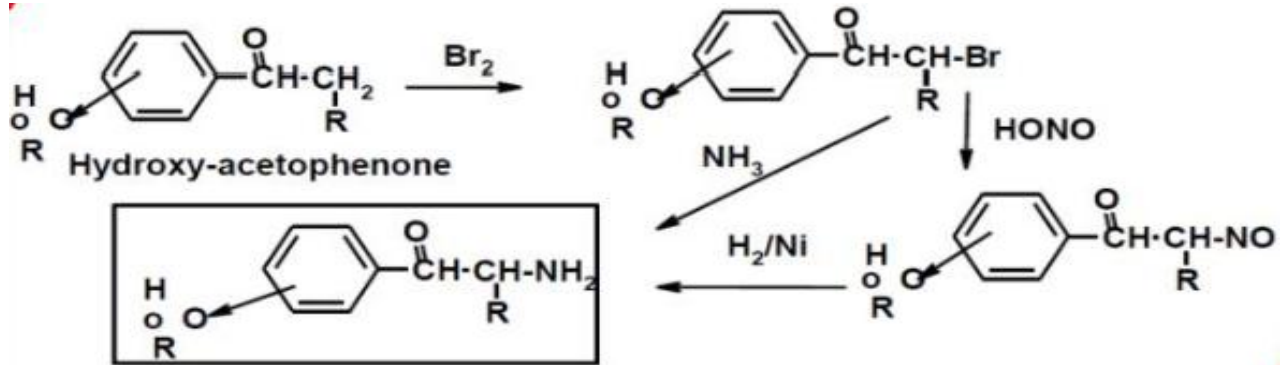
صنعي ((لا ننسى أنه يملك الحلقة)):



إضافة شوارد الكالسيوم لا تؤثر على المركب بسبب البعد الفراغي.

في كلا الحالتين السابقتين إضافة شوارد  $Na^+$  الصوديوم ليس له أي تأثير على  
الفعالية (الم تتغير الهيكلية).

### الصيغة والاستحصال:

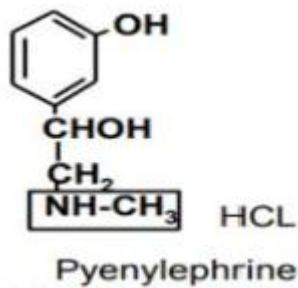


نلاحظ أن الاصطناع قد بدأ من مركب (هيدروكسي اسيتوفينون) للحصول على أغوال أمينية وحيدة  
الوظيفة الفينولية في الموقع اورتو أو ميتا أو بارا.

### ١. مركبات ميتا الفينولية:

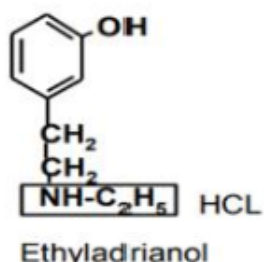
يعني الخصائص الفيزيائية والكيميائية صارت شوية، بايخة يا أخي ☺ ...

### الفينيل أيفرين:



- ❑ يستعمل بمقدار ٥٠ ملغ عن طريق الفم و ١-٥ ملغ حقناً تحت الجلد،  
موسع للقصبات في الربو يؤثر على المستقبل  $\alpha$  و  $\beta$ .
- ❑ منبه للجملة العصبية الودية ومثبط لتقلص عضلة الرحم.
- ❑ من محاذيره يحدث إجهاض، إدمان، تأثيرات قلبية وله تأثيرات  
أدرينالينية.
- ❑ له عدة متصاوغات حسب OH الغولية.

### ايتيل ادريانول:



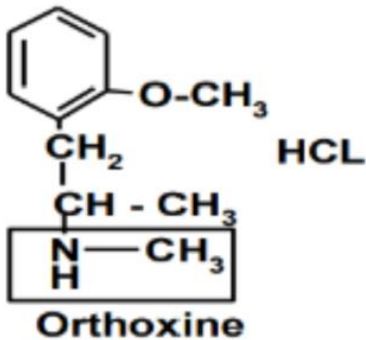
- ★ يستعمل بمقدار ٥٠ ملغ وبنفس الاستعمالات السابقة.
- ★ نلاحظ أنه تم استبدال مجموعة الميثيل الموجودة في الفينيل ايفرين  
بمجموعة ايتيل  $C_2H_5$ .



## ٢. مركبات بارا الفينولية:

سامباتول	بوتيل سامباتول	الهوردنين
<ul style="list-style-type: none"> <li>يدعى سينفرين</li> <li>لم يعد يستخدم بسبب ظهور مركبات أفضل منه وأقل تأثيرات جانبية.</li> <li>محب للدسم ممكن أن يدخل إلى CNS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>يستعمل بمقدار (٥٠-٦٠) ملغ</li> <li>موسع للقصبات والأوعية المحيطية</li> <li>يؤثر على المستقبل <math>\beta</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>يستعمل بمقدار (٢٥٠-٥٠٠) ملغ كمشبط للحركة الحولية للامعاء ← يسبب إمساك.</li> <li>نلاحظ أنه يملك مجموعة أمين</li> <li>ثالثية، لا ننسى أيضاً أن الأمين في الأدرينالين كان ثانوي وفي النورأدرينالين كان أولي.</li> <li>جميع الناهضات Agonist الأدرينرجية تسبب إمساك.</li> </ul>

## ٣. مركبات اورتو الفينولية:



- أهم هذه المركبات هو الاورتوكسين.
- يستعمل بمقدار (٥٠-٢٠٠) ملغ موسع للقصبات ويؤثر على مستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$ .
- ممكن أن تكون OH أو بشكل ميتوكسي.
- يزداد تأثيره على  $\beta$  كلما زاد طول السلسلة R.

## أغوال أمينية غير فينولية:

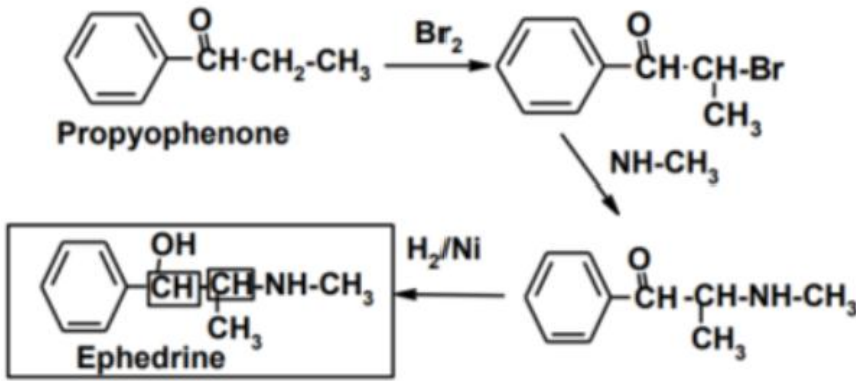
### ملاحظة:

بداية: نوضح أن وجود المجموعة الفينولية "واحدة فقط" لم يؤدي إلى تأثيرات ملحوظة فالتأثير الناهض الأدرينرجي مازال موجود، مع زيادة في مدة التأثير بشكل أطول من المركبات الحاوية على مجموعتين فينوليات.

### ٢. الايفدرين:

١. طبعاً الخاصة المحبة للدسم ستزداد ← مدة التأثير أطول كما أن الجرعة ستخفض كذلك.
٢. لا ننسى أن الايفدرين يمكن أن نحصل عليه من نبات الايفدرا.

### صيغة واستحصال:



نلاحظ أن التصنيع يبدأ انطلاقاً من مركب Propiophenone ثم تجري عليه تفاعل فريدل كرافت وهكذا..

### الصفات الفيزيائية:

بلورات بيضاء أو مسحوق ناعم عديم الرائحة ذات طعم مر، ينحل في الماء والغول. نلاحظ أنه يملك فحمين غير متناظرين.

### الصفات الكيميائية:

- ✓ خصائص تعود إلى المجموعات الوظيفية.
- ✓ المعايرة: يعاير بمقياس الحمض بوسط لامائي ويعاير بواسطة حمض فوق الكلور المعاير.

### التأثير الفيزيولوجي والاستعمال:

- ✧ يؤثر على مستقبل  $\alpha$  و  $\beta$  لذلك يستخدم كمزيل للاحتقان بشكل مراهم أو حلات الربو، ويستعمل بالمشاركة مع المخدرات الموضعية (مضيق أوعية)
- ✧ لا يعطى عن طريق الفم فهو بطيء الامتصاص ويتخرب في الكبد



✍ لم يعد يستخدم لتأثيره على القلب بمقدار ١٥٠ ملغ.

زوال OH من الحلقة العطرية:

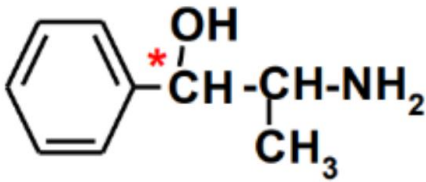
✍ تقلل الارتباط

✍ يبطئ التخرب

✍ كايبطئ الاطراح لأن OH لها خواص قطبية

أما الافدرين زالت OH  $\Leftarrow$  محب للدسم أكثر ويعطي تأثيرات الأدرينالين.

## ٢. النورايفدرين:



Norephedrine

✍ هو ١- فينيل ٢- أمينو بروبانول.

✍ يعطى بمقدار (٢٥ - ٥٠).

✍ يمكن استحصاله صناعياً أو طبيعياً.

■ هو ايفدرين ولكن منزوع مجموعة الميثيل وما يقوم به الايفدرين يقوم به النورايفدرين.

■ نلاحظ أنه يملك فحمين غير متناظرين.

## الأمينات ومفقدات الشهية:

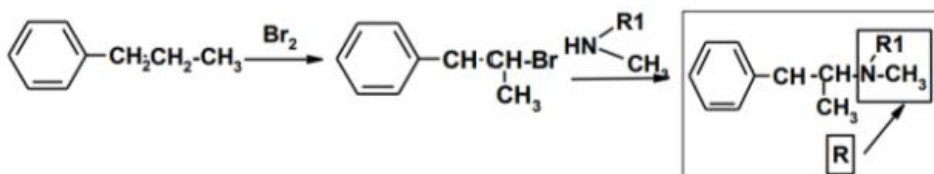
✿ نلاحظ عدم وجود مجموعة فينولية، أو غولية.

✿ نلاحظ أن الاصطناع بدأ من مركب فينيل بروبان ثم طراً عليه تفاعل فريدل كرافت ثم حصلنا على مركب الامفيتامين.

✿ بسبب عدم وجود مجموعات فينولية أو غولية فالمركب يعبر للجملة العصبية المركزية.

الامفيتامين:

## الصيغة والاستحصال:





## المركبات المشتقة:

### أولاً: المتبادلات الآزوتية على الفحم $\beta$

#### ١. الامفيتامين:

يشتق من بنية الفينيل - ١ أمينو - ٢ بروبان ويحتوي في بنيته على فحم غير متناظر فيوجد له مآكبان ضوئيان والمركبات الدستورية هي:

٢. كبريتان الامفيتامين المترازم (بنزيدرين). ← سائل.

٣. كبريتات الامفيتامين الميمن (ديكسا امفيتامين) ← بلورات صلبة.

#### الصفات الفيزيائية:

كبريتات الامفيتامين بلورات بيضاء أو مسحوق ناعم عديم الرائحة ذات طعم مر، ينحل في الماء والغول، أما الامفيتامين سائل عديم اللون ذو رائحة أمينية قليل الانحلال في الماء ينحل في المحلات العضوية.

#### الصفات الكيميائية:

المعايرة: يعاير بمقياس الحمض بوسط لامائي ويعاير بواسطة حمض فوق الكلور المعايير أو مباشرة بمعايرة حمض الكبريت بالصود.

#### التأثير الفيزيولوجي والاستعمال:

- يؤثر على المستقبل  $\beta$ .
- يتمتع بفاعلية منبهة للجملة العصبية الودية ويخفض الضغط الشرياني، ويرفع الضغط الدموي أيضاً
- أي في البداية يسبب توسع الأوعية الدموية، وهبوط الضغط، ثم يقبض هذه الأوعية ويرفع الضغط
- أما التأثير المركزي فهو مقوي نفسي ويعطى بمقدار ٥ ملغ ومثبط للأساس بالجوع ويسبب الإدمان.
- نفاذه أعلى الجملة العصبية المركزية.





#### ٤. إيتيل امفيتامين:

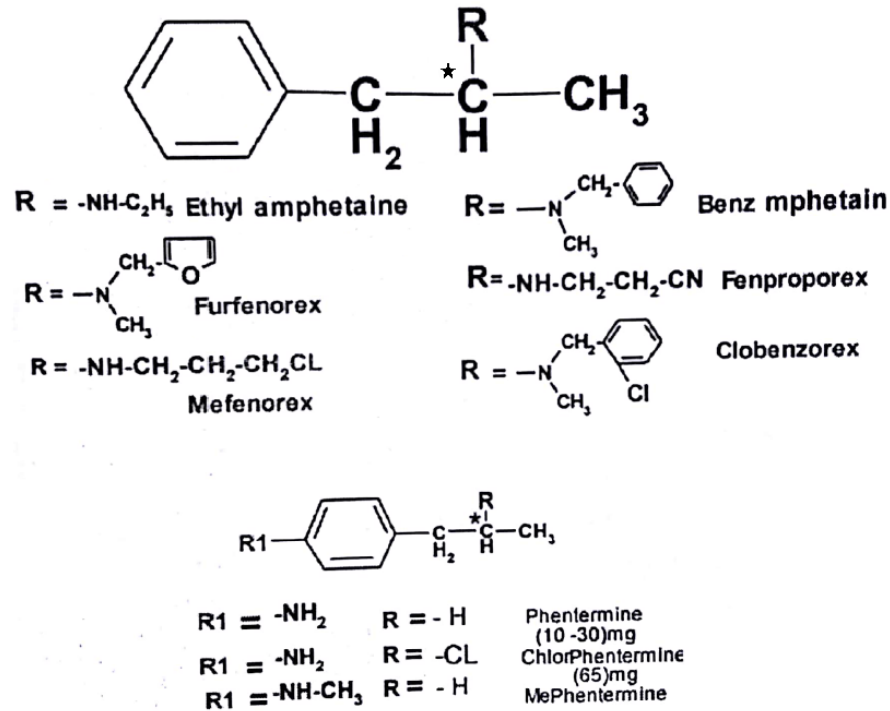
نفس استعمال الامفيتامين.

#### ٥. بنزفيتامين:

في معالجة السمّة يعطى بمقدار (٢٥-١٠٠) يسبب ارتفاع التوتر الشرياني.

#### ٦. فورفينوريكس:

منبهة للجملة العصبية الودية في معالجة السمّة بمقدار (٤٠-٨٠) يسبب ارتفاع التوتر الشرياني.

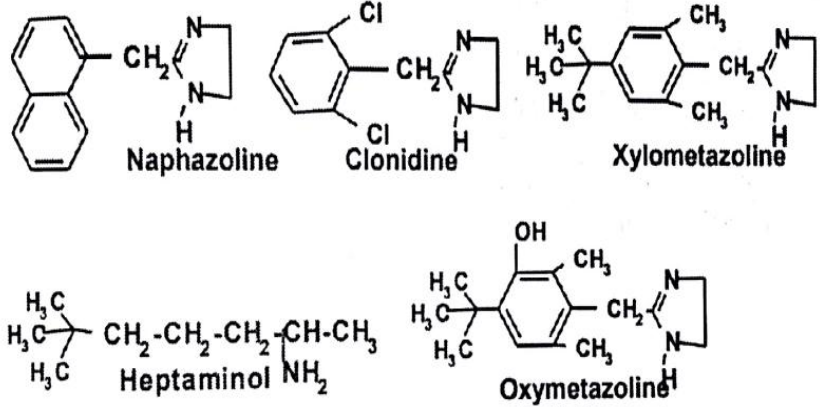
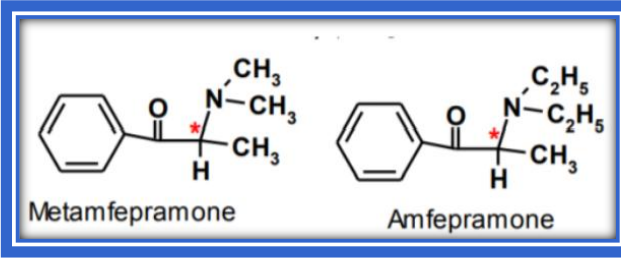


#### ملاحظة عن مركبات : Phenteramine و Chlorphentermine.

- حسأل سؤال: عند وضع الأمين على الحلقة العطرية هل سنحصل على تأثير أم لا؟؟؟
- وُجد أن التأثير مازال موجوداً، لكن بتأثير أقل من التأثير الأمفيتاميني.
- Phenteramine: يستخدم في أدوية السعال، وقاطع شهية، ويحبس الأوعية يؤثر على α.



## ثانياً: المتبادلات الازوتية على الفحم $\beta$ والحلقة الفينولية:



## ثالثاً: مركبات مختلفة: منبهة للجملة العصبية الودية:

١. نافازولين: (نافثيل ميتيل-١)-٢ (إيميدازولين-٢):

ويؤثر على المستقبل  $\alpha$  لذلك يستعمل كمزيل للاحتقان بشكل مراهم أو حلات.

٢. كلونيدين: (دي كلورو-٦,٢ فينيل) (أمينو-٢) (إيميدازولين-٢):

يؤثر على المستقبل  $\alpha_1$  يستعمل خافض توتر شرياني بمقدار (١,٥ - ١) ملغ.  
يزيد التروية الدموية لذلك البعض يستخدمه ك مقوي للشعر.

٣. أوكسي ميتازولين: (بوتيل-٤ هيدروكسي-٣ دي ميتيل -٦,٢ بنزيل) -٢ (إيميدازولين):

يؤثر على المستقبل  $\alpha$  يستعمل كمزيل للاحتقان.

٤. كسيلوميتازولين: (بوتيل-٤ دي ميتيل-٦,٢ بنزيل)-٢ (إيميدازولين):

يؤثر على المستقبل  $\alpha$  يستعمل كمزيل للاحتقان.

٥. هيبتامينول: (أمينو-٦ ميتيل-٢ هيبتانول-٢):

يؤثر على المستقبل  $\alpha$  ويستعمل كمزيل للاحتقان، منبهة للجملة العصبية الودية يعطى بمقدار (٢٠٠ - ٤٠٠) ملغ.

ولها تأثيرات مقلصة للبروستات  $\Leftarrow$  صعوبة بالتبول.







# RBCs