

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأدوية والمداواة

التداخلات الدوائية مع المستقبلات والتأثيرات الدوائية

Drug-receptor interactions and pharmacodynamics

مقرر علم الأدوية - السنة الثالثة

د. سفير حبيب

لمحة عامة (1)

- التأثيرات الفارماكودينمائية Pharmacodynamics:

هي مجمل آليات تأثير الدواء في العضوية أي **التبدلات التي يحدثها الدواء في موضع التأثير** (المستقبلات receptors النوعية وغير النوعية)

- تمتلك معظم الأدوية تأثيراتها النافعة والضارة **بتداخلها مع المستقبلات** (جزئيات كبيرة مستهدفة موجودة على سطح الخلية أو داخل الخلية)

- ترتبط المستقبلات مع الأدوية وتتوسط أفعالها الفارماكولوجية

لمحة عامة (2)

● قد تتداخل الأدوية مع:

- الإنزيمات: مثل تثبيط إنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز بالـ

Trimethoprim

- الحموض النووية: مثل حصر التناسخ بالـ Dactinomycin

- المستقبلات الغشائية: مثل تبدل نفوذية الغشاء بالـ Pilocarpine

● يؤدي تشكل مركب دواء-مستقبل في كل حالة إلى استجابة بيولوجية،

وتتناسب الاستجابة العظمى نسبياً مع عدد مركبات دواء-مستقبل

دواء + مستقبل \longleftrightarrow مركب دواء-مستقبل \longleftrightarrow تأثير بيولوجي

التداخلات الدوائية مع المستقبلات

- مفهوم التداخل بين الأدوية والمستقبلات يشبه إلى حد كبير تشكيل المركبات (المعقدات) بين الإنزيم والركيزة، أو الضد والمستضد
- تمتلك هذه التداخلات العديد من الملامح العامة، ومنها **النوعية** (لجين نوعي للمستقبل Specific Ligand)
- لا يمتلك المستقبل فقط القدرة على تمييز اللجين (دواء أو مادة داخلية المنشأ)، بل يستطيع أيضاً **الاقتران** أو تحويل هذا الارتباط إلى **تبدلات شكلية أو تأثير كيميائي بيولوجي**
- لا تمتلك جميع الأدوية تأثيراتها من خلال تداخلها مع المستقبل: مثلاً تعدل **مضادات الحموضة** كيميائياً الحمض المعدي المفرط مؤدية بذلك إلى تخفيف الأعراض الناجمة عن زيادة الإفراز الحمضي المعدي

التأثيرات الدوائية pharmacodynamics

- يدرس تأثير التراكيز الدوائية على مدى أو عمق الاستجابة العلاجية
- يشمل علم التأثيرات الدوائية دراسة:
 - تداخل الأدوية مع المستقبلات
 - النتائج الجزيئية لهذه التداخلات
 - تأثيراتها على العضوية الحية
- يكون المبدأ الأساسي للفارماكوديناميكية الدوائية بأن الأدوية تعدل فقط العمليات الداخلية الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية ولا تحدث تأثيرات بذاتها

كيمائية المستقبلات والليجائن (1)

- إن تداخل المستقبلات مع الليجائن Ligands يتطلب تشكّل روابط كيميائية، غالباً ما تكون روابط هيدروجينية وروابط كهربية، بالإضافة إلى تداخلات ضعيفة تكتنف قوى فاندروالس Van der Waals
- تُعد هذه الروابط مهمة في تحديد انتقائية المستقبل selectivity لأن قوة هذه الروابط غير المتكافئة ترتبط عكسياً مع المسافة بين الذرات المتداخلة
- يتطلب الارتباط الناجح للدواء تلاؤماً دقيقاً بين ذرات اللجين و ذرات المستقبل المتممة

كيمائية المستقبلات والليجائن (2)

- تكون الروابط عادة عكوسة عدا عدد ضئيل من الأدوية ذات الروابط التكافؤية مع أهدافها
- يُحدد كل من شكل، وحجم وتوزيع الشحنة الجزيئية للدواء، أي من مقدرات الربط الكثيرة التي لا تحصى في الخلايا والأنسجة عند المريض، التي تستطيع أن تتداخل مع الليجين Ligand
- إن مفهوم القفل والمفتاح مفهوم مفيد في فهم التداخل بين المستقبلات والليجائن
- يتطلب التلاؤم الدقيق من الليجين أن يقلد ميزات المفتاح بينما فتح القفل يعكس تفعيل المستقبل
- يعرض التداخل بين الليجين ومستقبله درجة نوعية عالية

عائلات المستقبلات الرئيسية

Major receptor families

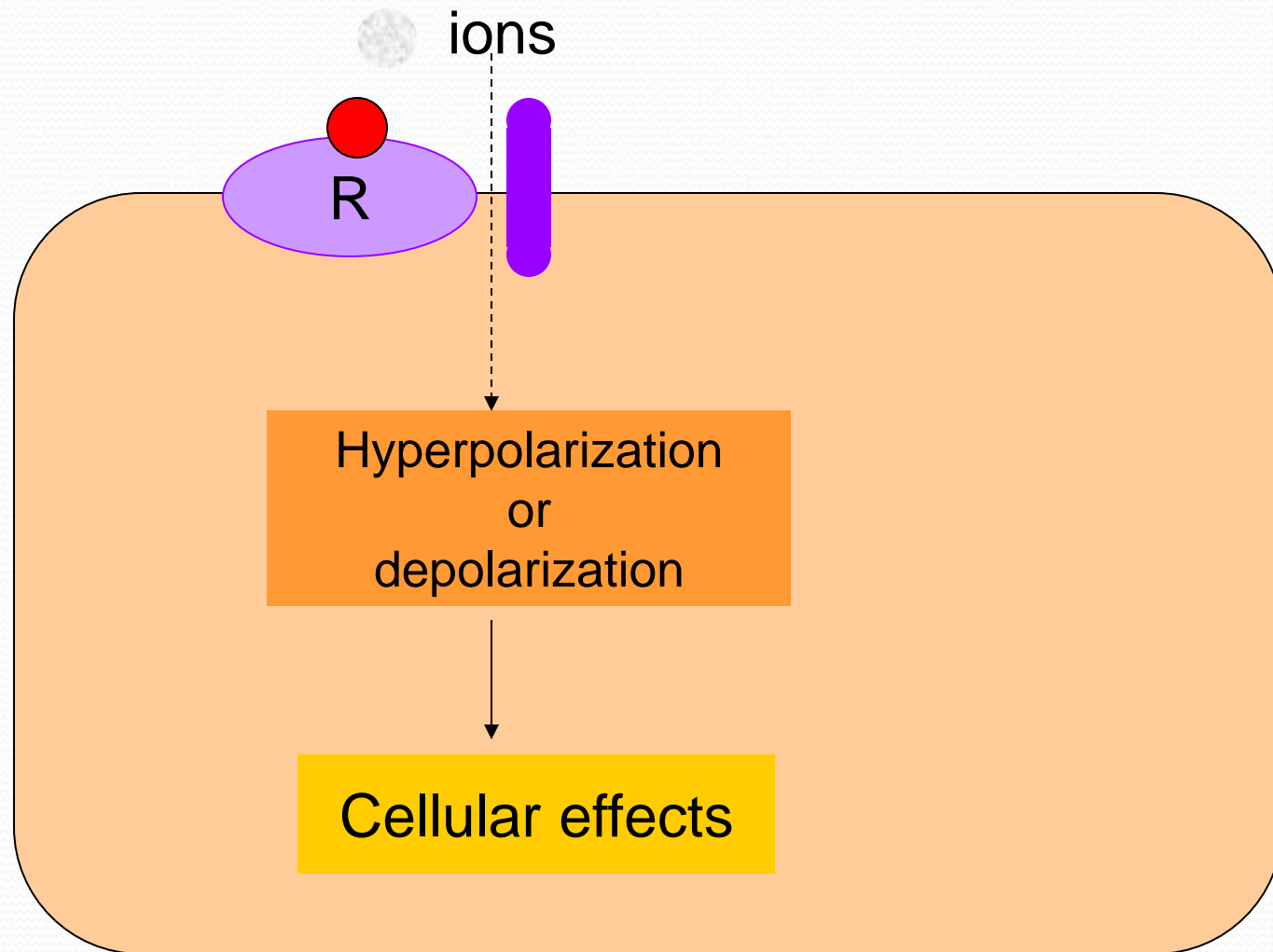
- المستقبل من الناحية الدوائية هو **جزئية بيولوجية** يستطيع أن يرتبط بها الدواء وينتج استجابة يمكن قياسها
- يمكن اعتبار **الإنزيمات والبروتينات البنيوية** مستقبلات فارماكولوجية
- تعد البروتينات المصدر الأغنى للمستقبلات الفارماكولوجية المسؤولة عن نقل الإشارات خارج الخلية وتحويلها إلى استجابات داخل خلوية
- يمكن أن تقسم المستقبلات إلى أربع عائلات:
 - الأيونية الشاردية ذات البوابات اللجائية Ligand-gated ion channels
 - المستقبلات المقترنة بالبروتين G G protein-coupled receptors
 - المستقبلات المرتبطة بالإنزيم Enzyme-linked receptors
 - المستقبلات داخل الخلية Intracellular receptors

القنوات الشاردية ذات البوابات اللجائية (1)

Ligand-gated ion channels

- تشكل القنوات الشاردية ذات البوابات اللجائية عائلة المستقبل الأولى المسؤولة عن تنظيم جريان الشوارد Ions عبر أغشية الخلية
- يُنظم نشاط هذه القنوات بارتباط اللجين مع القناة
- تكون استجابة هذه المستقبلات سريعة (تقدر بالميلي ثانية)
- تعد المستقبلات النيكوتينية ومستقبلات الـ GABA مثلاً جيداً للمستقبلات ذات البوابات اللجائية، حيث تتعدل وظيفتها بالعديد من الأدوية

Ligand gated ion channel (ionotropic receptors)



القنوات الشاردية ذات البوابات اللجائية (2)

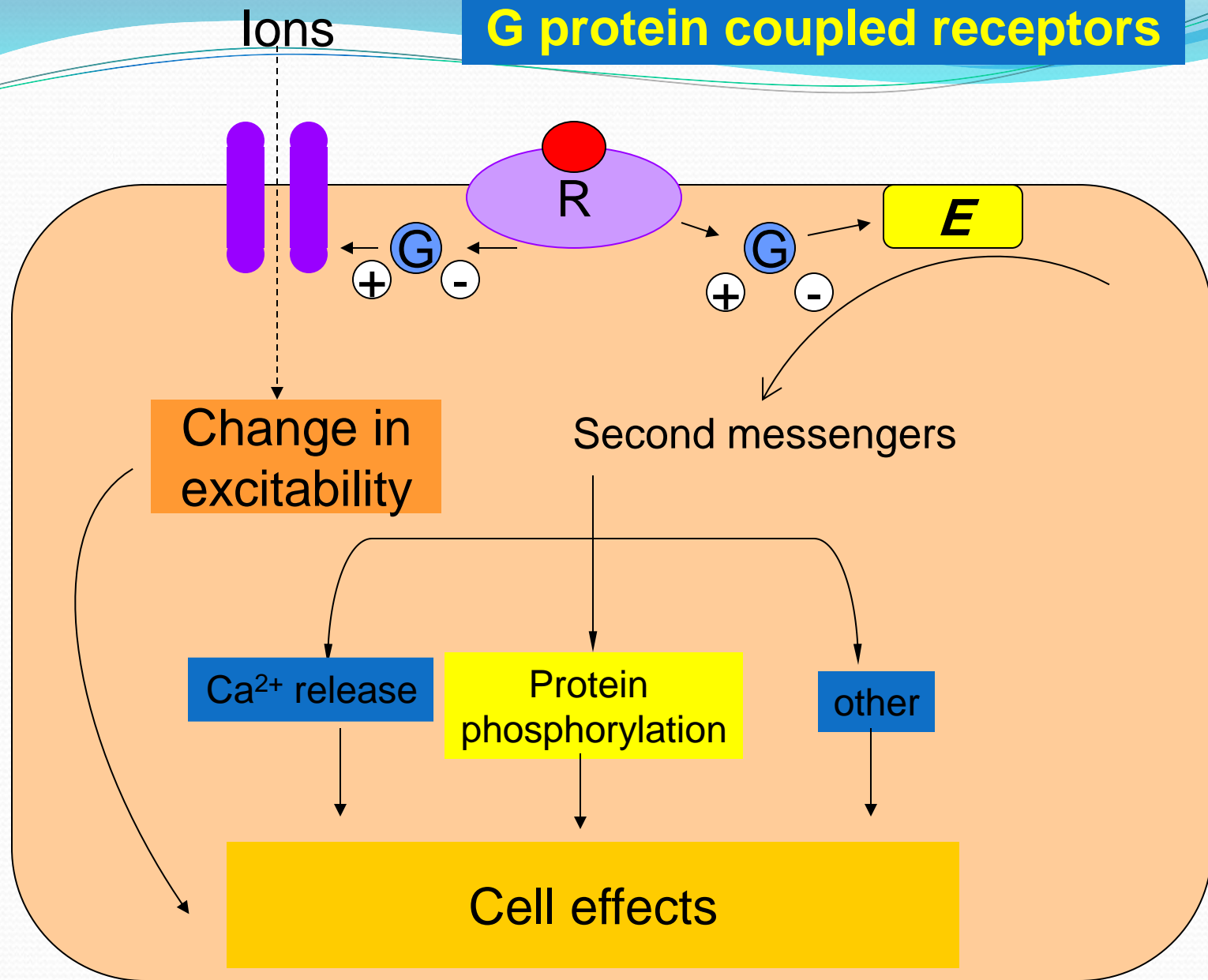
Ligand-gated ion channels

- تنبيه المستقبلات النيكوتينية بالأسيتيل كولين يؤدي إلى دخول شوارد الصوديوم وتفعيل تقلص العضلات الهيكلية
- تنبيه مستقبلات الغابا GABA بالبنزوديازيبينات يؤدي إلى زيادة دخول الكلوريد وفرط الاستقطاب في الخلية المختصة المستهدفة
- يجب الإشارة الى وجود قنوات شاردية غير مرتبطة بالبوابات اللجائية مثل قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية Voltage-Gated وهي تعتبر مستقبلات دوائية مهمة للعديد من الأصناف الدوائية مثل المخدرات الموضعية

المستقبلات المقترنة بالبروتين G

- تتشكل هذه المستقبلات من ببتيد مفرد يمتلك سبع نواحٍ من الفُسحات الغشائية
- ترتبط هذه المستقبلات مع البروتين G (G_s) وهي تمتلك ثلاث وحيدات Subunits، الوحيدة ألفا α التي ترتبط مع GTP، والوحيدة (β) و (γ)
- إن الارتباط الملائم للجين مع الناحية خارج الخلية من المستقبل يُفعل البروتين G فيحل الـ GTP مكان الـ GDP على الوحيدة ألفا (α)
- يحدث تفكك البروتين G، فتتداخل كل من الوحيدة αGTP والوحيدة $\beta\gamma$ مع المستقبلات الخلوية
- تعرف هذه **المستقبلات Effectors** بأنها **مراسيل ثانوية**، لأنها مسؤولة عن الأفعال الأخرى ضمن الخلية
- تنبيه هذه المستقبلات يؤدي إلى استجابات تدوم عدة ثوانٍ إلى دقائق

G protein coupled receptors



Chemical signal binds as a ligand to a G protein-linked receptor

G protein linked receptor changes shape and interacts with a G protein

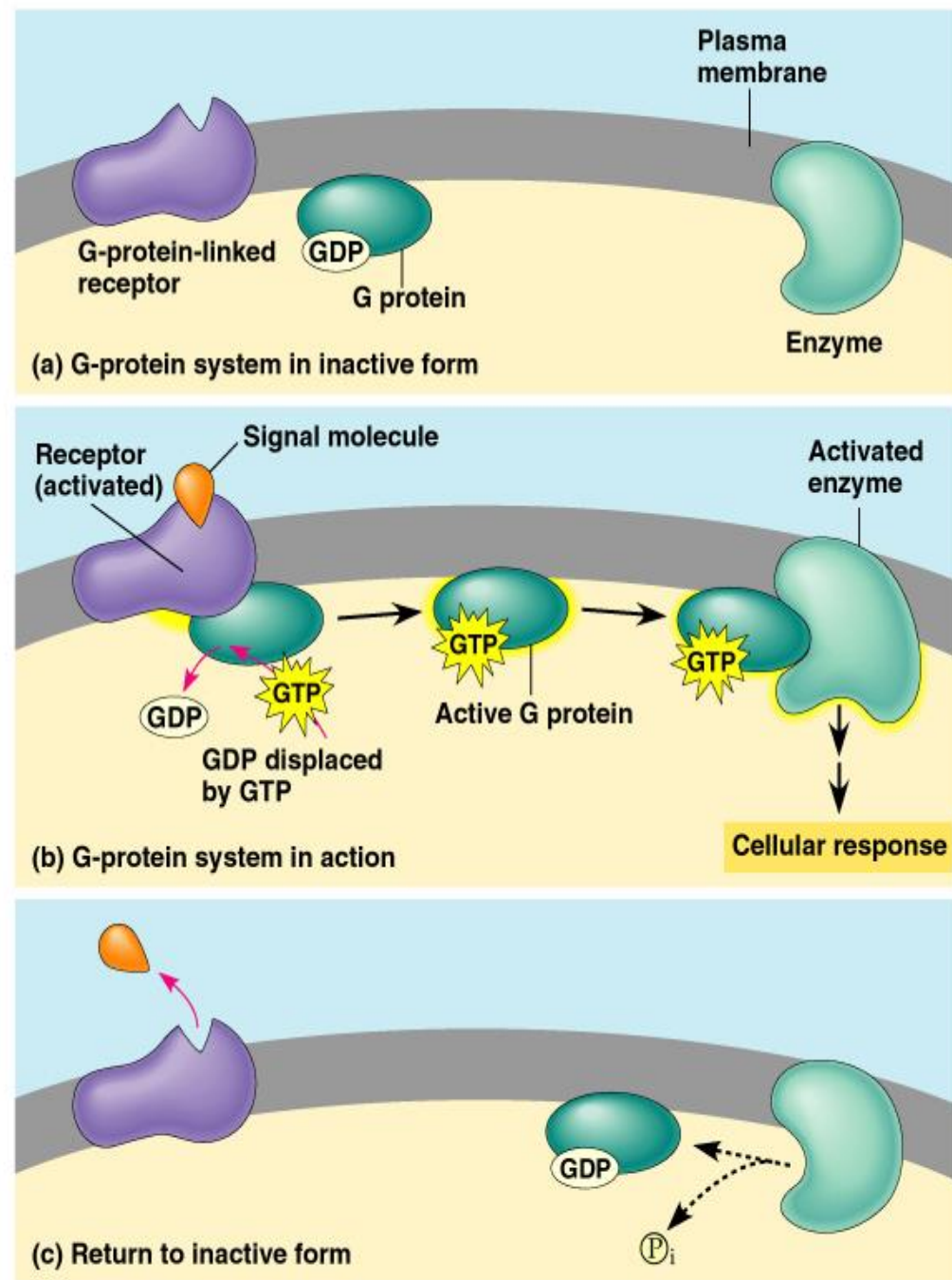
Interaction causes GDP to be displaced and GTP to be bound to the G protein

The active G protein binds to another protein, usually an enzyme

The enzyme is activated

G protein hydrolyzes GTP back to GDP

G protein releases from the enzyme and the reaction stops



المراسيل الثانوية Second messengers

- إن السبيل الشائع الناتج عن البروتين G المنبه (Gs) يكون بتفعيل الأدينيل الحلقي بالوحدات α -GTP، الذي ينتج عنه إنتاج الـ **cAMP** (المرسال الثانوي الذي ينظم فسفرة البروتين)
- يفعل البروتين G أيضاً **الفسفوليپاز C** المسؤول عن استحداث اثنين من المراسيل الثانوية: - إينوزيتول ثلاثي الفوسفات **IP3**
- ثنائي أسيل غليسيرول **DAG**
- تعد هذه **المستقبلات effectors** مسؤولة عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحر ضمن الخلية
- تترجم هذه العائلة من المستقبلات المقترنة بالبروتين G الإشارات المشتقة من الروائح والضوء والعديد من النواقل العصبية:
norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine

(a) SIGNALING PATHWAY	(b) NUMBER OF MOLECULES ACTIVATED
RECEPTION Binding of epinephrine to G-protein-linked receptor	1 molecule
TRANSDUCTION Inactive G protein → Active G protein	10^2 molecules
Inactive adenylyl cyclase → Active adenylyl cyclase	10^2 molecules
ATP → Cyclic AMP	10^4 molecules
Inactive protein kinase A → Active protein kinase A	10^4 molecules
Inactive phosphorylase kinase → Active phosphorylase kinase	10^5 molecules
Inactive glycogen phosphorylase → Active glycogen phosphorylase	10^6 molecules
RESPONSE Glycogen → Glucose-1-phosphate	10^8 molecules

©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

ارتباط ال
epinephrine
 بالمستقبلات المقترنة
 بالبروتين G

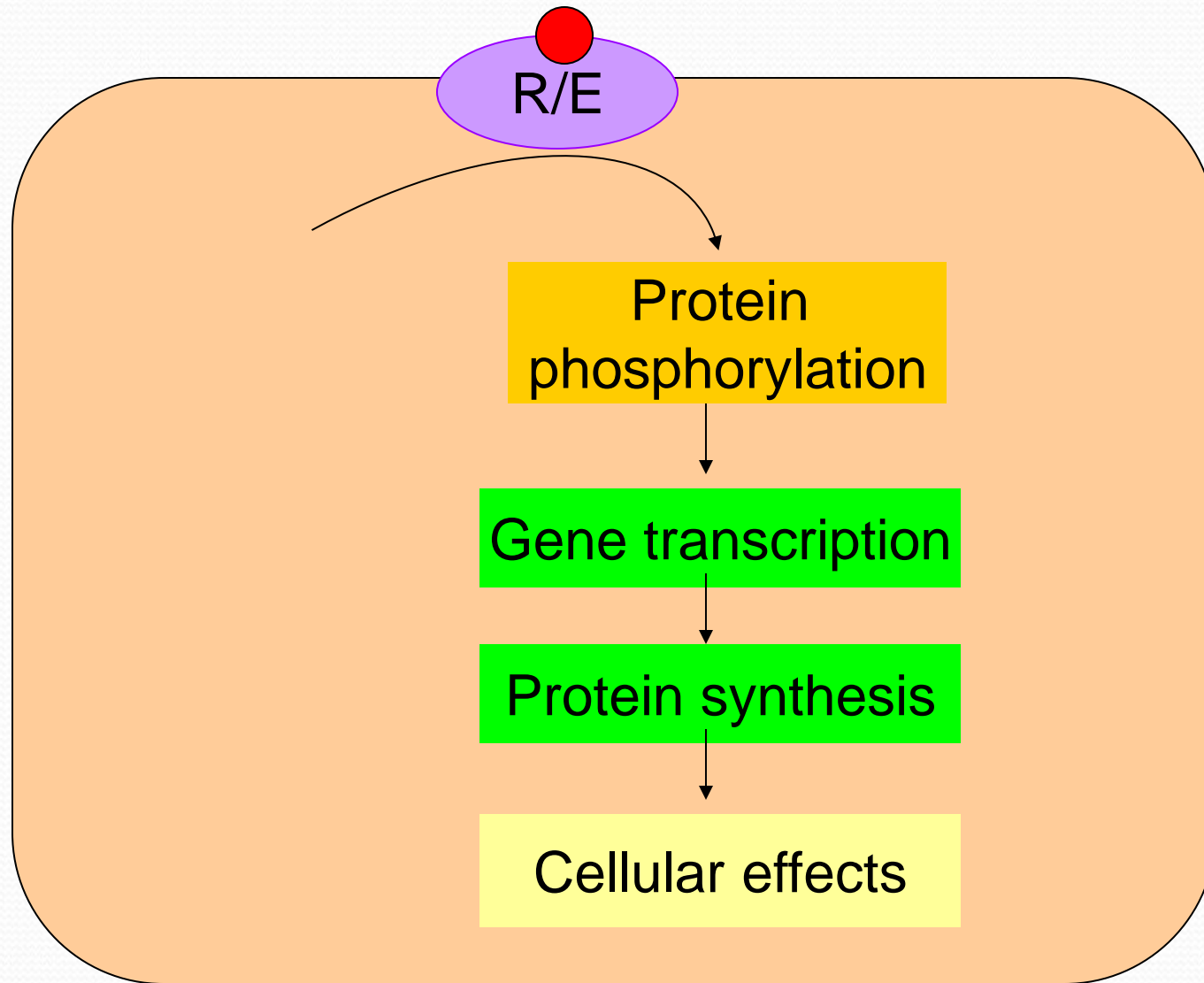
جدول يبين بعض الأمثلة على المستقبلات التي تقترن مع مستقبلاتها بواسطة بروتينات G

أنواع المستقبلات	البروتين المقترن	المستفلة	ركيزة المستفلة	استجابة المرسل الثانوي	النتيجة
M_1, M_3, α	G_q	فوسفوليپاز C	ليبيدات غشائية	$IP_3 \uparrow$ $DAG \uparrow$	\uparrow البروتين كيناز $Ca^{2+} \uparrow$
B, D_1	G_s	أدنييل سيكلاز	ATP	cAMP \uparrow	\uparrow دخول الكالسيوم \uparrow فعالية الأنزيم
$\alpha_2 \cdot M_2$	G_i	أدنييل سيكلاز	ATP	cAMP \downarrow	\downarrow دخول الكالسيوم \downarrow فعالية الأنزيم

المستقبلات المرتبطة بالأنزيم R. Enzyme-linked (1)

- تشكل العائلة الثالثة من المستقبلات التي تمتلك **فعالية إنزيمية عصارية خلوية Cytosolic** كمكون تكاملي لوظيفتها أو بنيتها
- **إن ارتباط اللجين مع الميدان Domain** خارج الخلوي يفعل أو يثبط النشاط الإنزيمي العصاري الخلوي
- تكون مدة الاستجابة لتنبيه هذه المستقبلات من دقائق إلى ساعات
- أكثر هذه المستقبلات شيوعاً هي تلك التي تمتلك **فعالية التيروسين كيناز** كجزء من بنيتها
- ارتباط لجين مع اثنين من هذه المستقبلات يفعل الكيناز الأمر الذي يؤدي إلى فسفرة ثمالات التيروسين في البروتينات النوعية
- إن إضافة مجموعة الفوسفات تستطيع أن تعدل جوهرياً من البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين المستهدف، وبذلك يعمل كمفتاح جزيئي

Kinase linked receptors



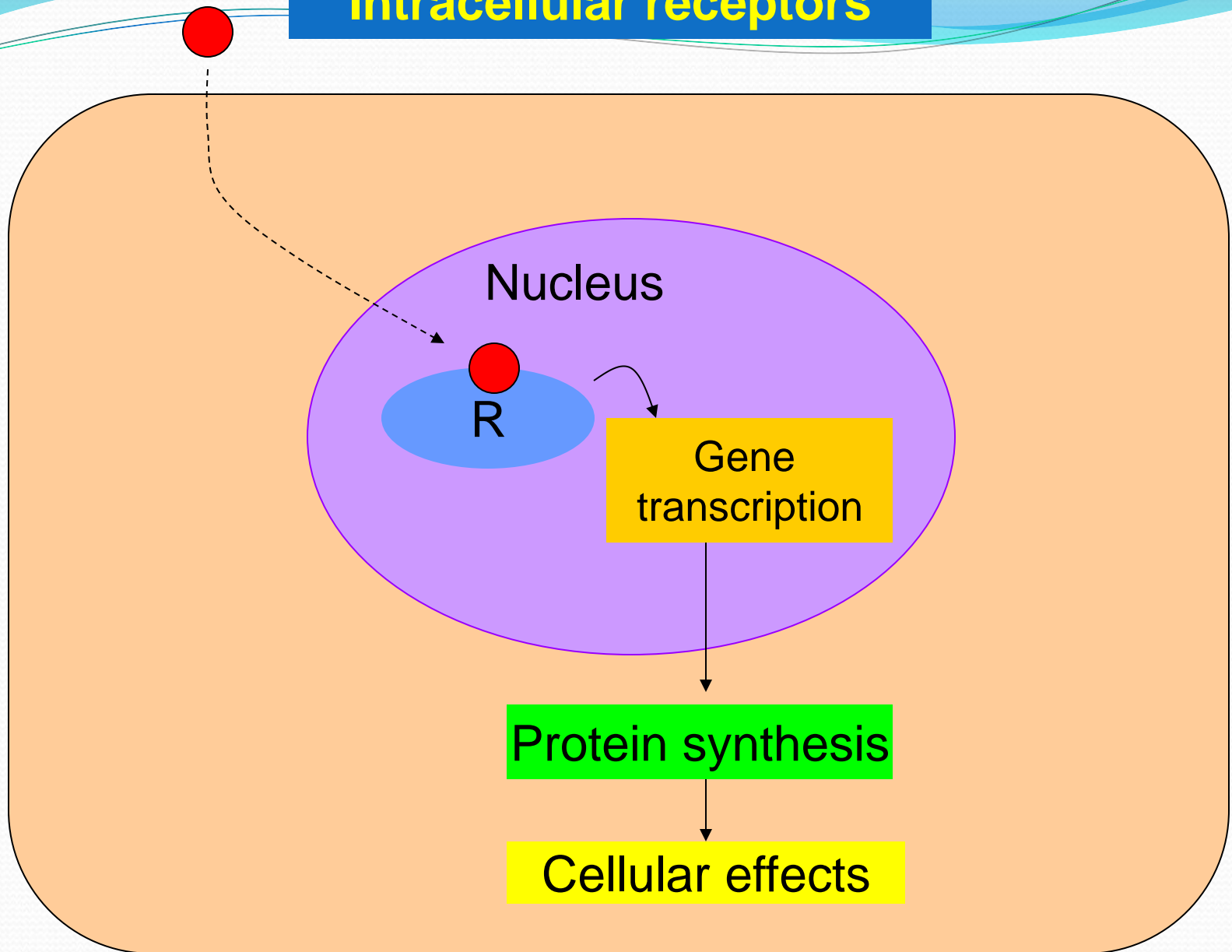
المستقبلات المرتبطة بالأنزيم R. Enzyme-linked (2)

- عندما يرتبط هرمون الأنسولين الببتيدي على سبيل المثال مع جزيئين من المستقبل، فإن الفعالية الداخلية للتيروزين كيناز تسبب فسفرة ذاتية للمستقبل نفسه
- المستقبل المفسفر يقوم بدوره بفسفرة الجزيئات المستهدفة (الببتيدات الركائزية لمستقبل الأنسولين) التي تفعل بدورها إشارات خلوية مهمة مثل $IP3$ وجملة البروتين كيناز المحدثة للانقسام الفتيلي Mitogen-activated protein kinase system
- ينتج عن تفعيل هذا الشلال cascade تضاعف في الإشارة الأولية كما يحدث على نحو شبيه بالمستقبلات المقترنة بالبروتين G

المستقبلات داخل الخلية Intracellular R. (1)

- تختلف هذه العائلة من المستقبلات عن بقية المستقبلات بأن المستقبل يكون داخل الخلية كلياً، لذلك يتوجب على اللجين أن ينتشر إلى داخل الخلية ليتداخل مع المستقبل
- تفرض هذه الخاصية قيوداً على الخصائص الفيزيائية الكيميائية للجائن بحيث يجب أن تكون ذوابة بالدهم بشكل كاف لكي تتمكن من عبور غشاء الخلية المستهدفة
- إن ارتباط اللجين مع مستقبله يتبع نموذجاً عاماً بحيث يتم تفعيل المستقبل نتيجة انفصال ببتيد كايح (كاظم) صغير small repressor peptide
- يهاجر المعقد لجين - مستقبل المُفعّل إلى النواة، حيث يرتبط مع سلاسل نوعية من الدنا DNA، مما ينتج عنه تنظيم التعبير الجيني gene expression

Intracellular receptors

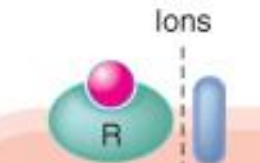


المستقبلات داخل الخلية Intracellular R. (2)

- تؤثر الهرمونات الستيرويدية على الخلايا المستهدفة بهذه الآلية
- إن الفترة الزمنية اللازم لتفعيل هذه المستقبلات وحصول الاستجابة تكون أطول من الآليات الأخرى الموصوفة سابقاً
- بما أن تفعيل المستقبلات داخل الخلية يؤدي إلى حدوث **تعبير جيني** gene expression وبالتالي **تعديل في اصطناع البروتينات** فإن الاستجابات الخلوية لا تظهر قبل مرور مدة زمنية طويلة (ثلاثين دقيقة أو أكثر)
- تكون **مدة الاستجابة** من ساعات إلى أيام وهي أطول من استجابة عائلات المستقبلات الأخرى

آلية تأثير عائلات المستقبلات الرئيسية

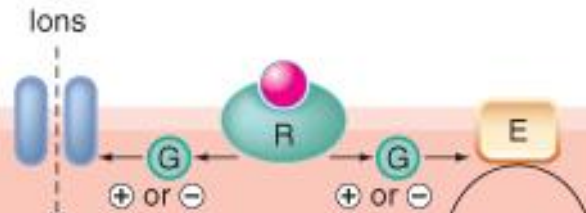
1. Ligand-gated ion channels (ionotropic receptors)



Hyperpolarisation or depolarisation

Cellular effects

2. G-protein-coupled receptors (metabotropic)



Change in excitability

Second messengers

Ca²⁺ release

Protein phosphorylation

Other

Cellular effects

3. Kinase-linked receptors



Protein phosphorylation

Gene transcription

Protein synthesis

Cellular effects

4. Nuclear receptors



NUCLEUS

Gene transcription

Protein synthesis

Cellular effects

Time scale

Milliseconds

Examples

Nicotinic ACh receptor

Seconds

Muscarinic ACh receptor

Hours

Cytokine receptors

Hours

Oestrogen receptor

المستقبلات الاحتياطية Spare receptors (1)

- تتميز العديد من المستقبلات ولاسيما تلك التي تستجيب للهرمونات والنواقل العصبية والبيبتيدات بأنها قادرة على تضخيم الإشارة من حيث المدة والشدة
 - تمثل عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G العديد من الاستجابات المحتملة التي تبتدئ بارتباط اللجين مع المستقبل
 - توجد ظاهرتان نوعيتان من تضخيم الإشارة لجين - مستقبل:
 - الأولى: معقد لجين - مستقبل يستطيع التداخل مع العديد من البروتينات G، وبذلك يضاعف الإشارة الأصلية عدة مرات
 - الثانية: تفعيل البروتينات G يدوم لفترة أطول من معقد اللجين - المستقبل الأصلي.
- إن ارتباط **Albuterol** على سبيل المثال قد يدوم لبضع ميلي من الثواني ولكن توالي تفعيل البروتين G قد يدوم لمئات من الملي ثانية.

المستقبلات الاحتياطية Spare receptors (2)

- في المثال السابق (albuterol) يتم تطاول وتضخيم الإشارة الأولية بوساطة تداخل بين البروتين G وأهدافه داخل الخلية، بسبب هذا التضخيم فإن شغل جزء فقط من المستقبلات الإجمالية للجين النوعي قد يكفي للحصول على استجابة عظمى من الخلية
- إن الأنظمة التي تمتلك مثل هذا السلوك لديها **مستقبلات احتياطية**
- **تشاهد المستقبلات الاحتياطية في مستقبلات الأنسولين** (يقدر بأن 99% من هذه المستقبلات احتياطية الأمر الذي يمثل احتياطياً وظيفياً هائلاً لتأمين دخول كميات مناسبة من السكر إلى الخلية)
- من جهة أخرى، تكون 5-10% من إجمالي المستقبلات الأدرينرجية بيتا **احتياطية في قلب الإنسان** (يوجد احتياطي وظيفي قليل في حال قصور القلب حيث يجب أن تشغل معظم المستقبلات للحصول على التقلص الأعظمي)

زوال حساسية المستقبلات

(1) Desensitization of receptors

- قد يؤدي الإعطاء المتكرر أو المستمر للمقلد Agonist أو المعاكس Antagonist إلى **تبدلات في استجابة المستقبل**
- للوقاية من الضرر المحتمل للخلية (مثلاً التراكيز العالية من الكلسيوم تسبب البدء بموت الخلية)، هناك العديد من **الآليات التي تتدخل لحماية الخلية من التنبيه المفرط**
- عندما يسبب الإعطاء المتكرر للدواء نقصاً في التأثير فإن هذه الظاهرة تسمى **تسرع المقاومة Tachyphylaxis**، حيث تزول حساسية المستقبل تجاه الفعل الدوائي

زوال حساسية المستقبلات

(2) Desensitization of receptors

- تحدث الأنماط الأخرى من زوال الحساسية عندما تكون **المستقبلات تحت التنظيم الأدنى** Down-Regulation
- ينتج عن ارتباط المقلد Agonist تبدلات جزيئية في المستقبلات المرتبطة بالغشاء كما في المستقبلات الخاضعة للالتقام الخلوي endocytosis وتحتجز من أي تداخل آخر مع المقلد
- قد يعاد تدوير هذا المستقبل إلى سطح الخلية، أو يستعيد حساسيته أو بالعكس قد يخضع لعملية التقويض الأمر الذي يؤدي إلى نقص في العدد الإجمالي للمستقبلات المتوفرة
- تتطلب بعض المستقبلات ولاسيما القنوات ذات البوابات الفولطاجية زمن محدد (فترة راحة rest period) تلي التنبيه قبل أن يتم التنبيه ثانية
- خلال طور الشفاء recovery period يكون المستقبل معنداً على الاستجابة أو لا يستجيب

علاقات الجرعة . الاستجابة

Dose - response relationship

- يعرف المقلد Agonist بأنه أي عامل يمكن أن يرتبط مع المستقبل ويؤدي إلى حدوث الاستجابة
- تعتمد الاستجابة الدوائية على التركيز في مقر المستقبل، الذي يحدد بدوره د: - الجرعة الدوائية المعطاة
- عوامل متعلقة بالدواء مثل نسبة الامتصاص، والتوزيع والاستقلاب

علاقات الجرعة - الاستجابة المتدرجة

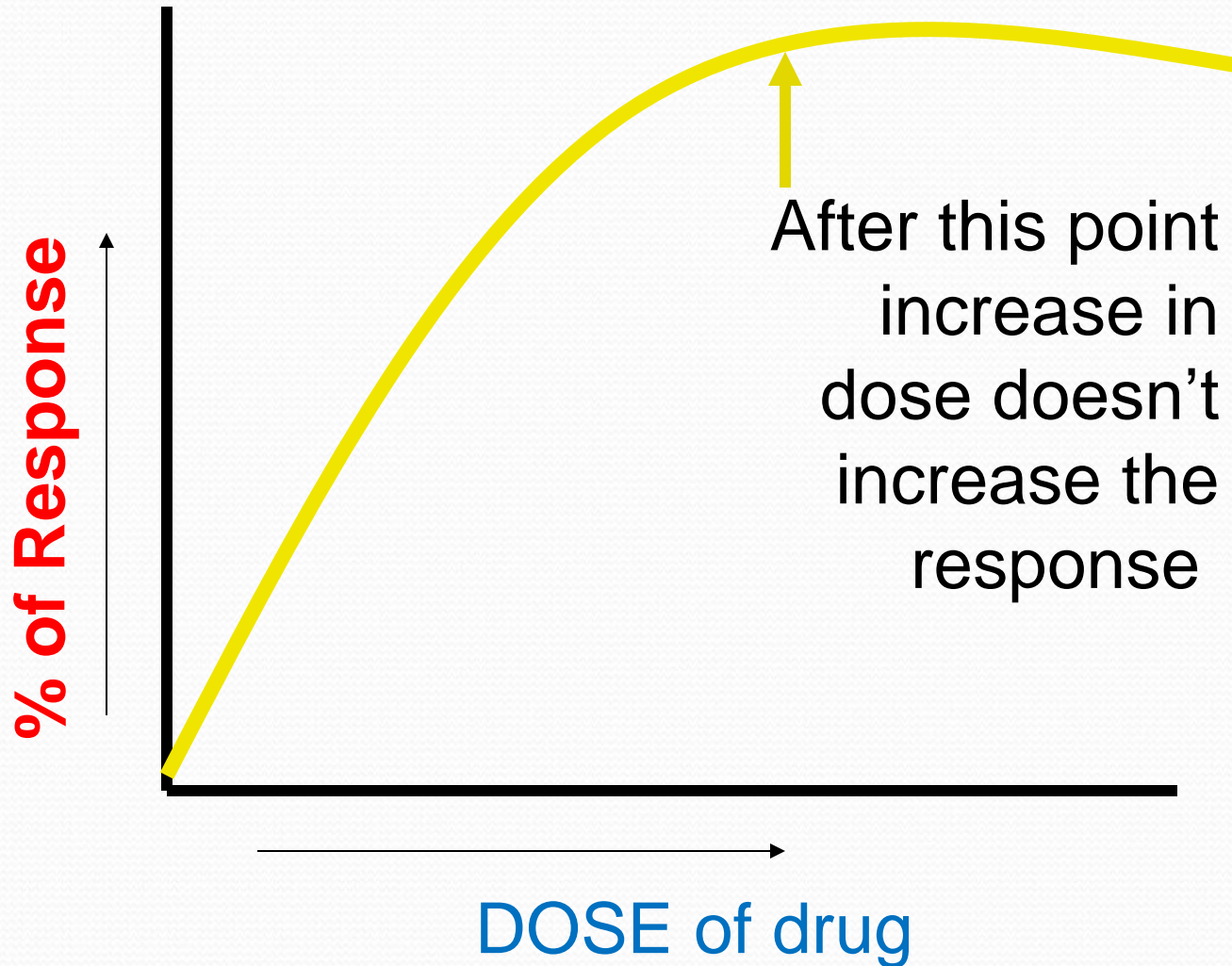
Graded dose - response relations

- عندما يزداد تركيز الدواء، فإن **عمق التأثير الدوائي** يزداد أيضاً
- تعتبر العلاقة بين الجرعة والاستجابة مستمرة ويمكن وصفها رياضياً للعديد من الأجهزة بتطبيق **قانون فعل الكتلة** Low Of Mass Action بافتراض النموذج الأكثر بساطة لارتباط الدواء:

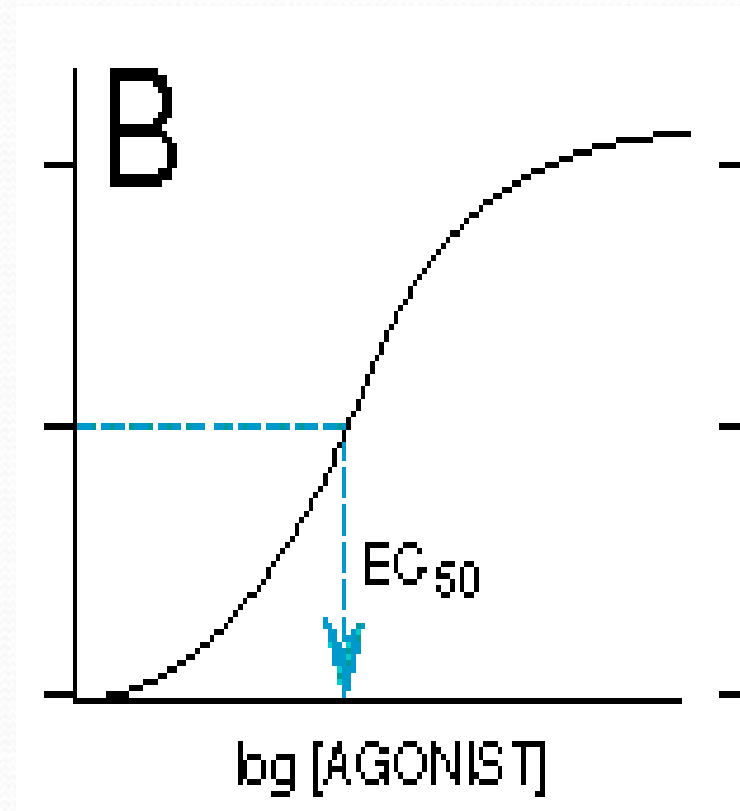
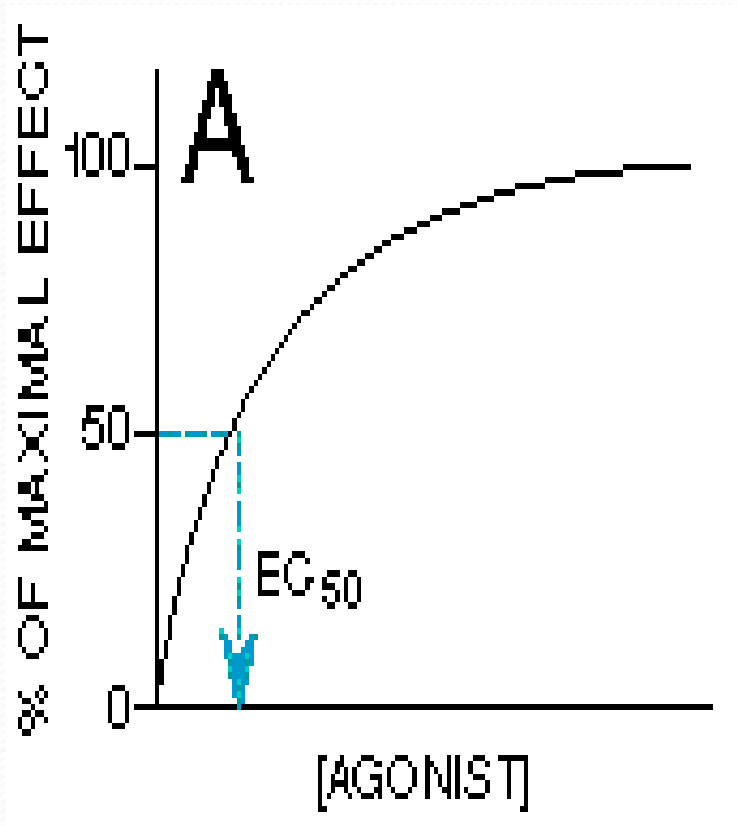


- تكون الاستجابة بشكل **تأثير متدرج** gradual effect وهذا يختلف عن **التأثير الكمي** (الكوانتي) quantal الذي يصف استجابة الكل أو لا شيء all or nothing

DOSE RESPONSE CURVE



DOSE RESPONSE CURVE



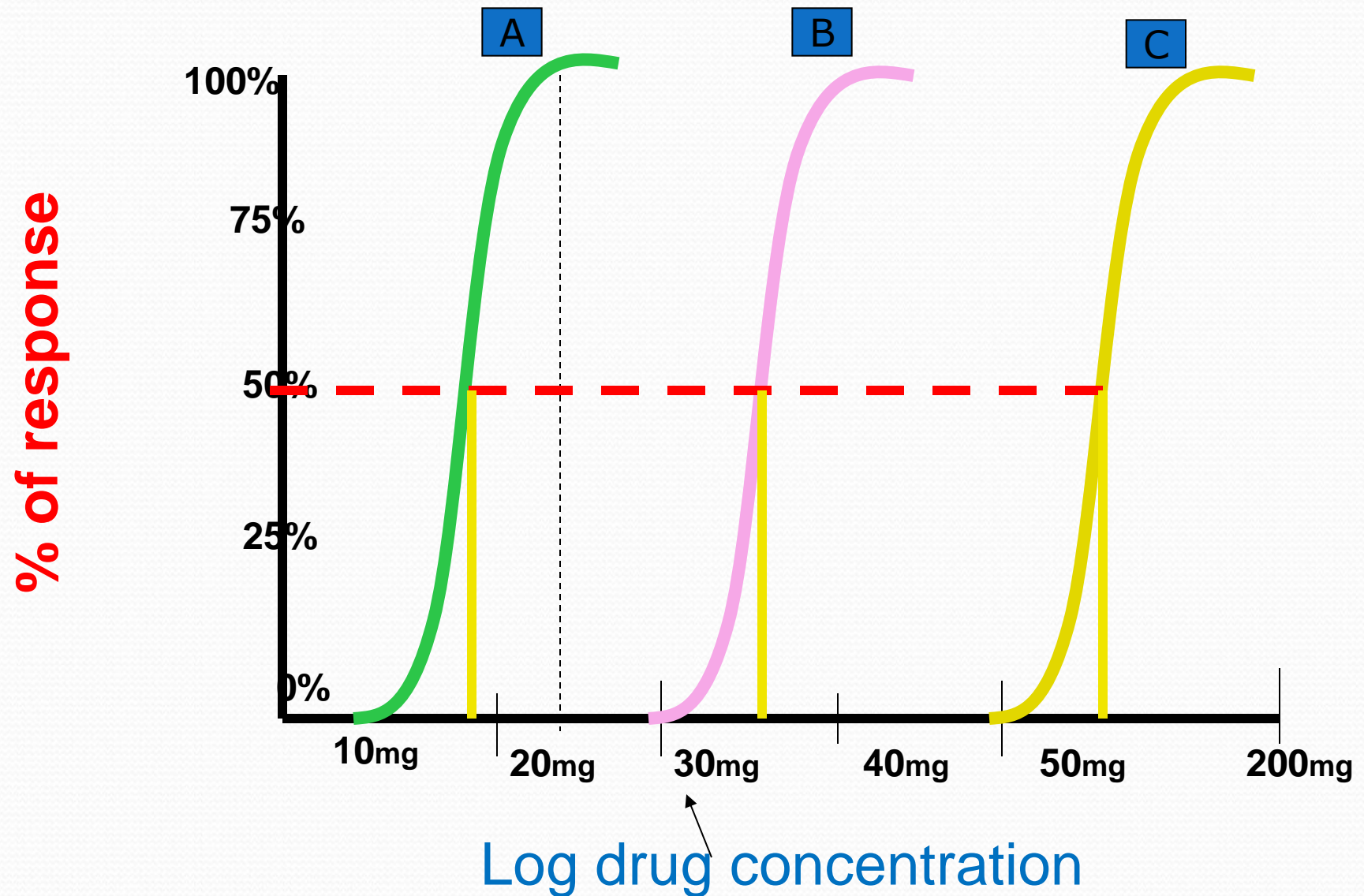
القدرة (القوة) Potnecy

- يوجد خاصتان رئيستان للدواء يمكن تحديدهما بمنحنيات الجرعة-الاستجابة هما القدرة (القوة) potency والفعالية efficacy
- القدرة potency: تقيس كمية الدواء الضرورية لإنتاج تأثير بعمق معين، ولعدد من الأسباب فإن التركيز المنتج لتأثير يمثل 50% من التأثير الأعظمي يستعمل لتحديد القدرة، وهو يدعى EC50 (التركيز الدوائي المنتج لـ 50% من التأثير)
- إن العامل المسهم الرئيس في تحديد EC50 هو الألفة affinity الدوائية نحو المستقبل
- يستخدم غالباً مخطط نصف لو غاريتمي بسبب مجال الجرعات (أو التراكيز) التي ربما ترتب على عدة مقادير
- برسم لو غاريتم التركيز، فإن مجال الجرعات التامة يمكن رسمه في المخطط حيث تصبح المنحنيات سينية Sigmoidal في شكلها، ومن السهولة أيضاً إبصارها لتقدير الـ EC50

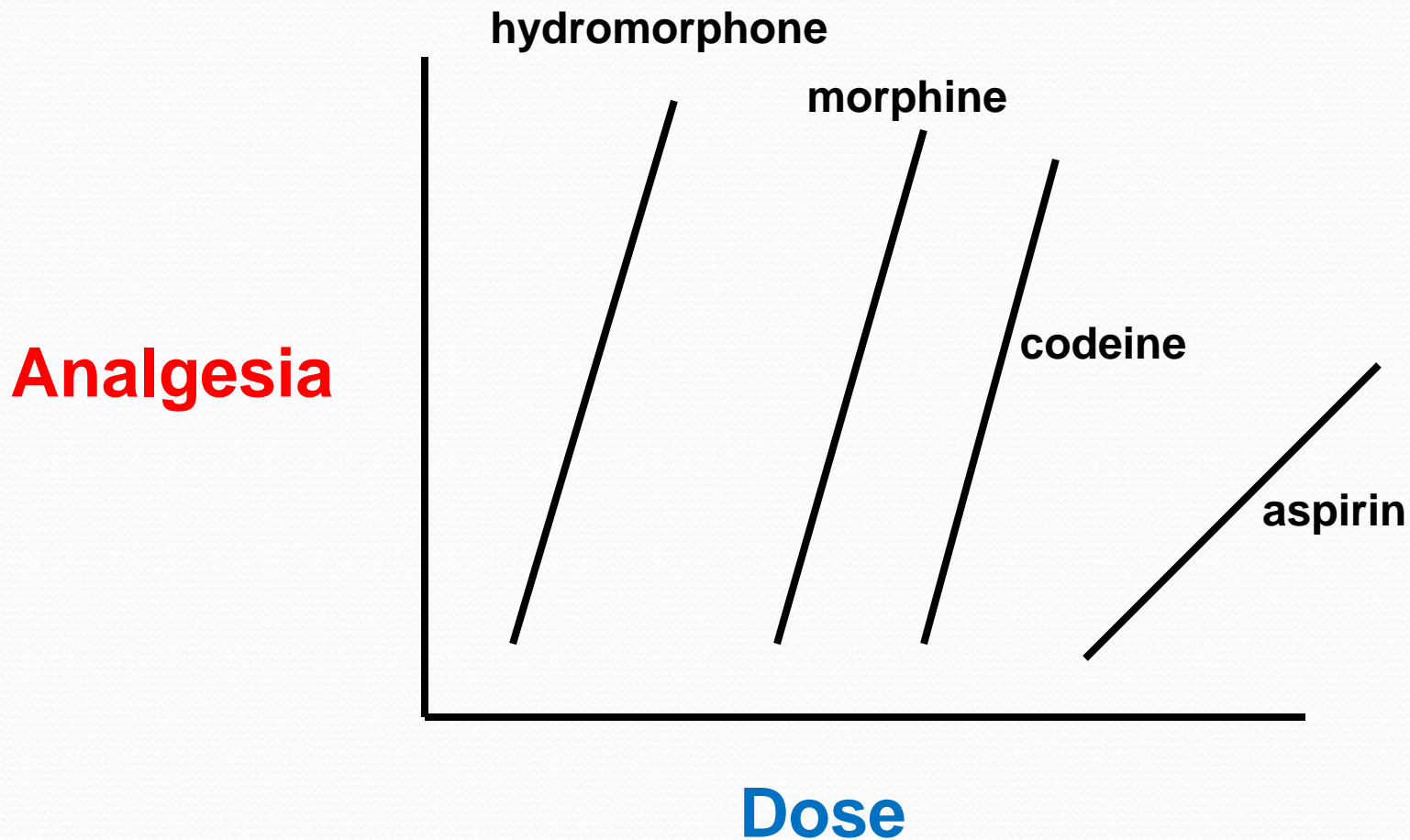
الجرعة المحدثة لـ 50% من الاستجابة ED_{50}

- جرعة الدواء التي تعطي 50% من الاستجابة القصوى
- كلما كانت ED_{50} أقل يكون الدواء أكثر قوة
- إذا كان دواء ما أكثر قوة more potent من دواء ثان فهذا لا يعني بالضرورة أنه أفضل من الناحية السريرية
- القدرة الضعيفة للدواء low potency لا تعتبر نقطة سلبية إلا إذا كانت الجرعة كبيرة بحيث يصعب استعمالها

Potency of Drug A > Drug B > Drug C



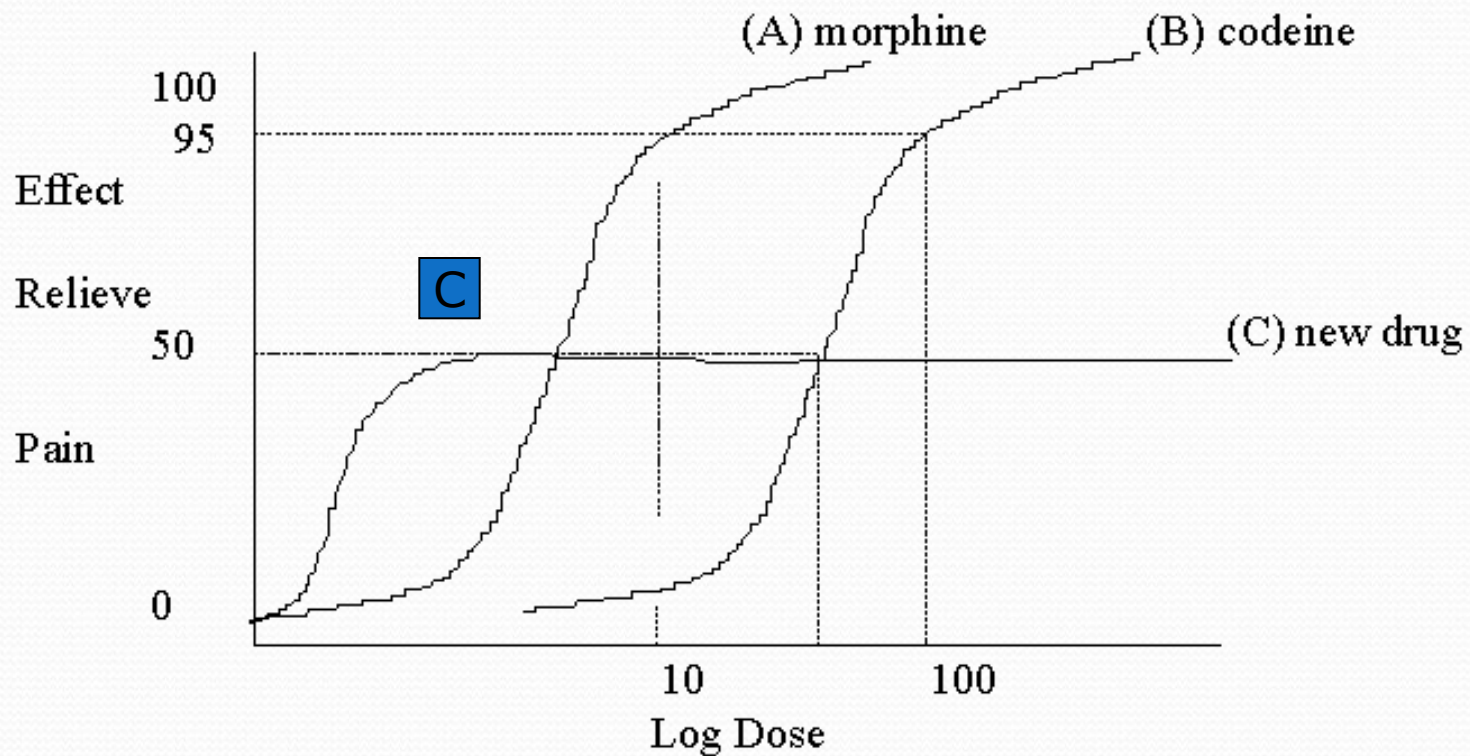
Relative potency القدرة النسبية



الفعالية Efficacy

- إن الخاصة الثانية للدواء التي يمكن تحديدها من مخططات الجرعة - الاستجابة هي **الفعالية الدوائية**
- تعتمد **الفعالية الدوائية** على عدد معقدات دواء - مستقبل المتشكلة، وعلى نتيجة تفعيل المستقبل المقترن وحدث الاستجابات الخلوية
- إن الاستجابة العظمى (Emax) أو **الفعالية efficacy** أكثر أهمية من القدرة potency
- يعتبر الدواء الأكثر فعالية أكثر منفعة علاجية من الدواء الأكثر قدرة

القدرة والفعالية Efficacy and potency



القدرة والفعالية Efficacy and potency

- القدرة **potency** هي جرعة الدواء المطلوبة لإحداث 50 % من التأثير الأعظمي **ED50**
- التوضعات النسبية لمنحنى الجرعة - الاستجابة DRC تعكس قوة الدواء
- كلما اتجه المنحنى DRC نحو اليسار كان الدواء **أكثر قوة**
- الفعالية **efficacy** هي التأثير الأعظمي للدواء
- ارتفاع منحنى الجرعة - الاستجابة DRC يعكس فعالية الدواء
- كلما كان المنحنى DRC أكثر ارتفاعاً كان الدواء **أكثر فعالية**

ارتباط الدواء بالمستقبلات

Drug-receptor binding

- يمكن التعبير عن العلاقة بين تركيز الدواء وارتباطه بالمستقبلات بالمعادلة التالية:

$$[D-R] / [R_t] = [D] / K_d + [D]$$

حيث: $[D]$ تركيز الدواء الحر

$[D-R]$ تركيز الدواء المرتبط بالمستقبل

$[R_t]$ التركيز الكلي للمستقبلات المرتبطة وغير المرتبطة

K_d ثابت انفكاك الدواء عن المستقبل

علاقة الارتباط مع التأثير

Relationship of binding to effect

- إن ارتباط الدواء مع المستقبل يؤدي إلى بدء حوادث تؤدي في النهاية إلى استجابة حيوية يمكن قياسها
- إن المعادلة الرياضية التي تعبر عن العلاقة بين تركيز الدواء وارتباطه بالمستقبل يمكن أن تطبق على الجرعة (تركيز الدواء) والاستجابة (التأثير)، لتعطي الافتراضات التالية:
 - إن مقدار الاستجابة يتناسب مع كمية المستقبلات المرتبطة أو المشغولة
 - يحدث التأثير الأعظمي عندما ترتبط جميع المستقبلات
- في هذه الحالة تصبح المعادلة: $[E] / [E_{max}] = [D] / K_d + [D]$
حيث: $[E]$ تأثير الدواء بالتركيز $[D]$ ، $[E_{max}]$ التأثير الأعظمي للدواء

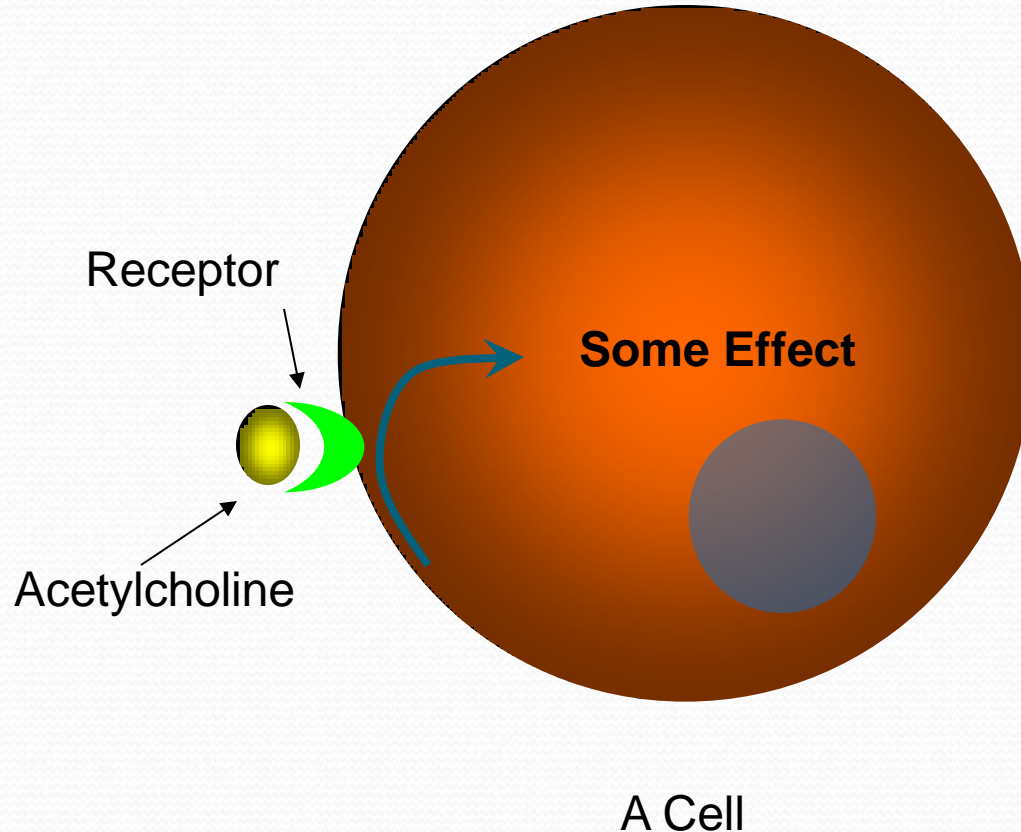
المقلدات Agonists

- إذا ارتبط الدواء مع مستقبل وأنتج استجابة حيوية مماثلة لاستجابة اللجين داخلي المنشأ، فإنه يعرف **بالمقلد**
- يعتبر الـ **Phenylephrine** مثلاً مقلداً لمستقبلات α_1 الأدرينرجية، لأنه ينتج تأثيرات تشابه فعل اللجين داخلي المنشأ (Norepinephrine)
- إن ارتباط الـ Phenylephrine مع مستقبلات α_1 الأدرينرجية في أغشية العضلات الملساء الوعائية يحرك شوارد الكالسيوم Ca^{+2} إلى داخل الخلية
- ينقص قصر الخلايا العضلية من قطر الشريينات مسبباً زيادة في المقاومة تجاه جريان الدم عبر الأوعية، لذلك يرتفع ضغط الدم ليحافظ على الجريان الدموي
- يوضح هذا الوصف المختصر أن **المقلد قد يمتلك العديد من التأثيرات التي يمكن قياسها**، بما فيها تأثيراته على الجزيئات داخل الخلوية، والخلايا والأنسجة والعضوية
- تعزى جميع التأثيرات السابقة إلى التداخل بين الجزيئة الدوائية وجزيئة المستقبل

So, what is a receptor “agonist”?

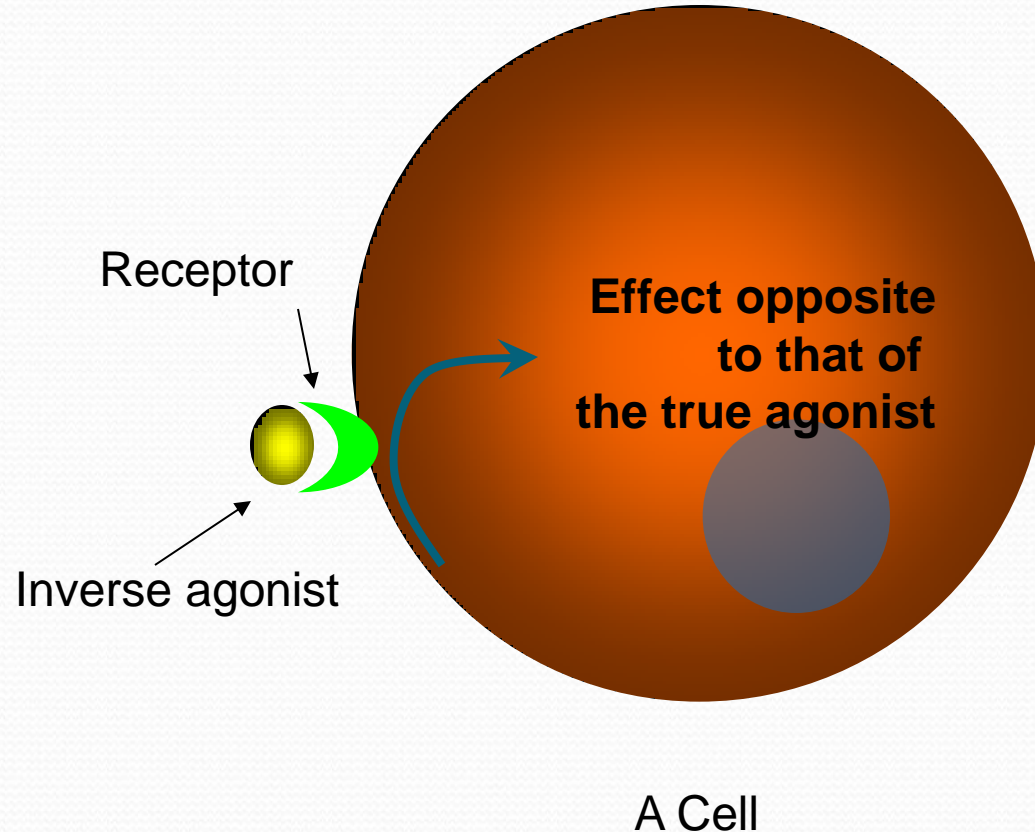
Any drug that binds to a receptor and stimulates the functional activities

e.g.: Ach



Inverse agonist

Any drug that binds to a receptor and produces an opposite effect as that of an agonist

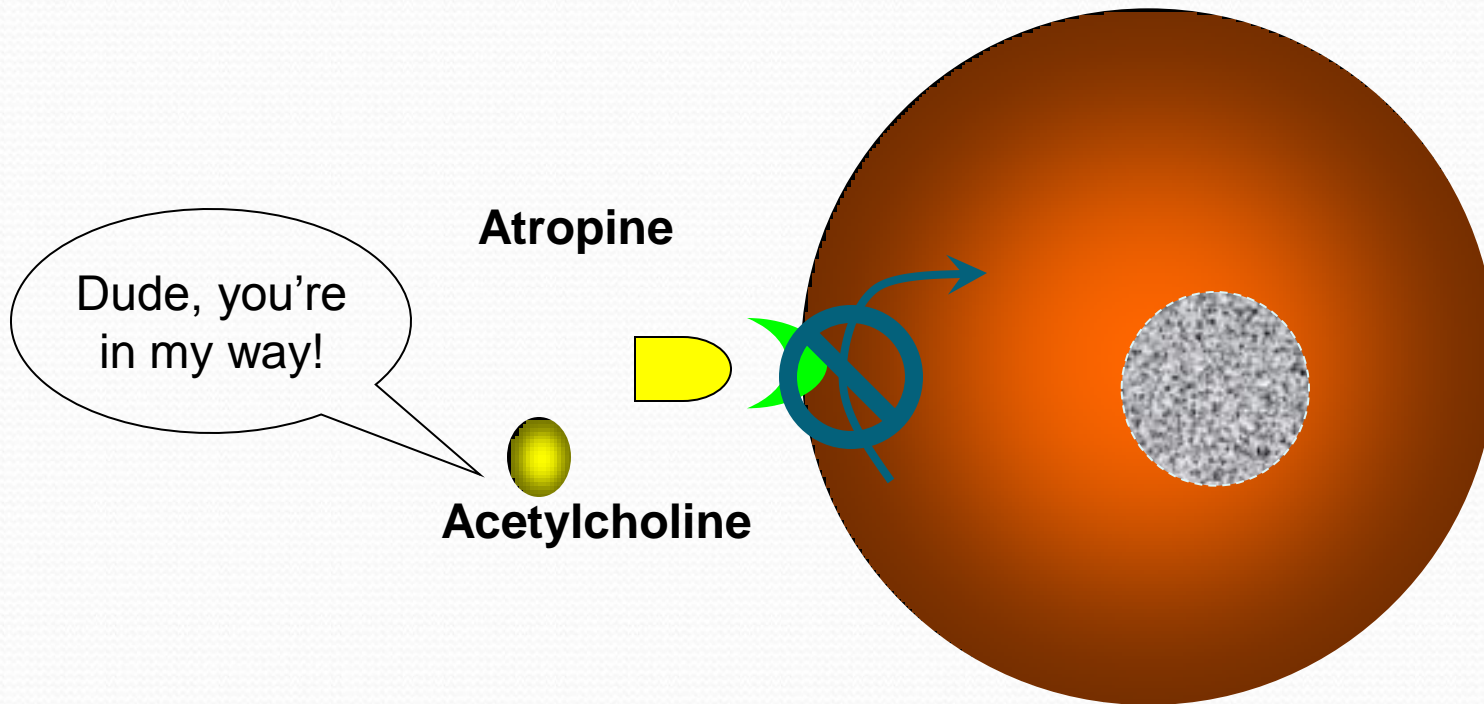


المعاكسات Antagonists (1)

- **المعاكسات** هي أدوية تنقص تأثيرات دواء آخر أو لجين داخلي المنشأ
- قد تحدث المعاكسة بعدة طرق
- تؤثر العديد من المعاكسات على الجزيئات الكبيرة للمستقبل بشكل مشابه للمقلد
- إذا كان المعاكس والمقلد يرتبطان بنفس المقر على المستقبل فيقال بوجود تنافس Competitive:
- مثلاً ينافس الـ **Prazocin** (دواء خافض لضغط الدم) اللجين الداخلي (Norepinephrine) على مستقبلات α_1 الأدرينرجية، منقصاً مقوية العضلات المساء الوعائية (هبوط ضغط الدم).
- على أية حال، لا تمتلك المعاكسات التنافسية فعالية داخلية ولذلك لا تنتج تأثيراً بذاتها

So, what is a receptor “antagonist”?

Any drug that prevents the binding of an agonist
eg: Atropine (an anticholinergic drug)



المعاكسات Antagonists (2)

- إذا ارتبط المعاكس مع مقر آخر غير مكان ارتباط المقلد فإن التداخل يكون غير تنافسي.
- قد يعمل الدواء أيضاً كمعاكس كيميائي بارتباطه مع دواء آخر وجعله عاطلاً Inactive :
يرتبط البروتامين Protamine مثلاً شاردياً (على نحو متأين) مع الهيبارين Heparin فيصبح الهيبارين عاطلاً ويعاكس تأثيره المضاد للتخثر.

التعاكس الوظيفي Functional antagonism

- قد يعمل المعاكس على مستقبل منفصل على نحو تام، محدثاً تأثيرات وظيفية معاكسة للمقلد

- المثال الكلاسيكي لهذا التعاكس هو معاكسة الـ **Epinephrine** للهيستامين المحرض لتقبض القصبات:

- يرتبط الهيستامين مع مستقبلات H_1 الهيستامينية في العضلات الملساء القصية مسبباً تقلصاً وتضييقاً في الشجرة القصية

- يعتبر الـ **Epinephrine** مقلداً للمستقبلات الأدرينرجية B_2 في العضلات الملساء القصية حيث يسبب ارتخاءً فعالاً في العضلات القصية.

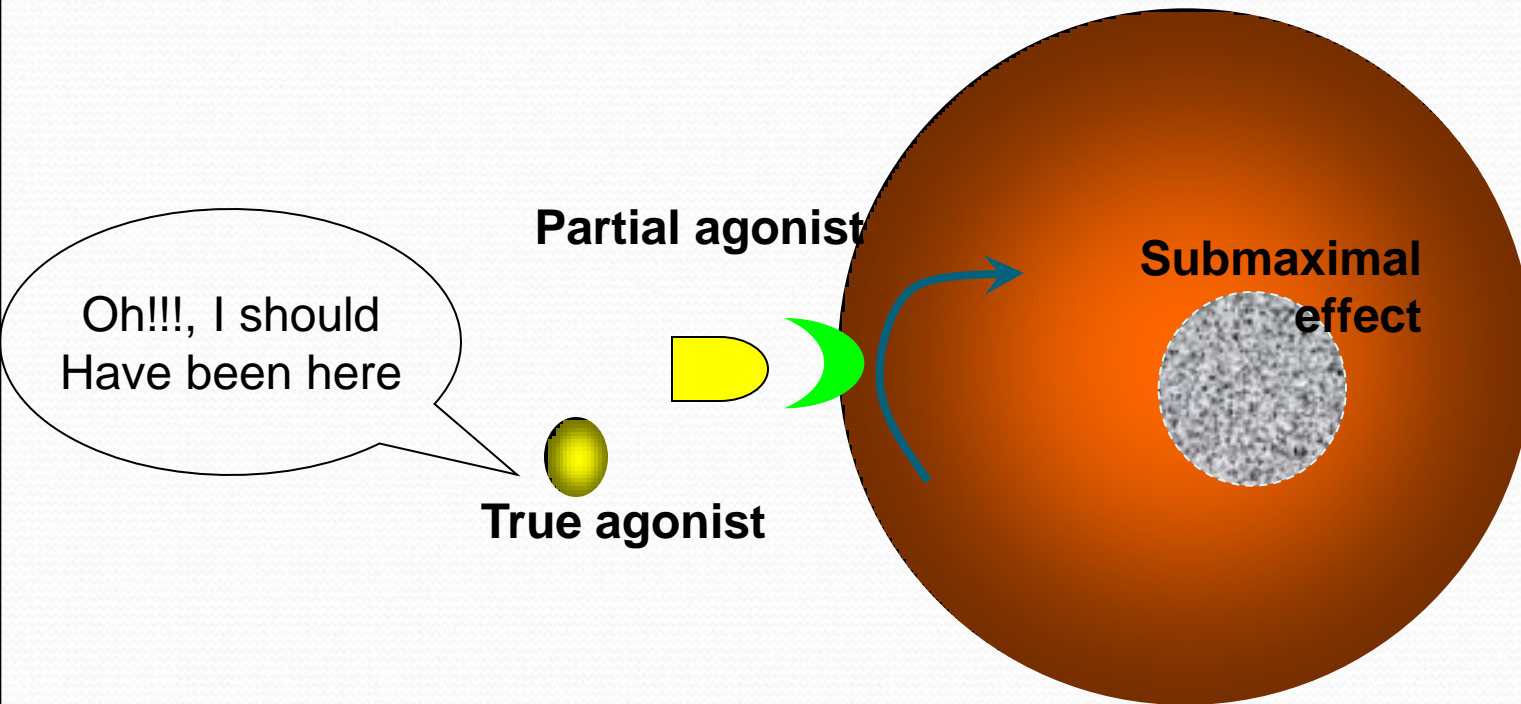
- يعرف هذا التعاكس الوظيفي أيضاً بالتعاكس الفيزيولوجي Physiologic antagonism

المشابهاة الجزئية Partial agonists (1)

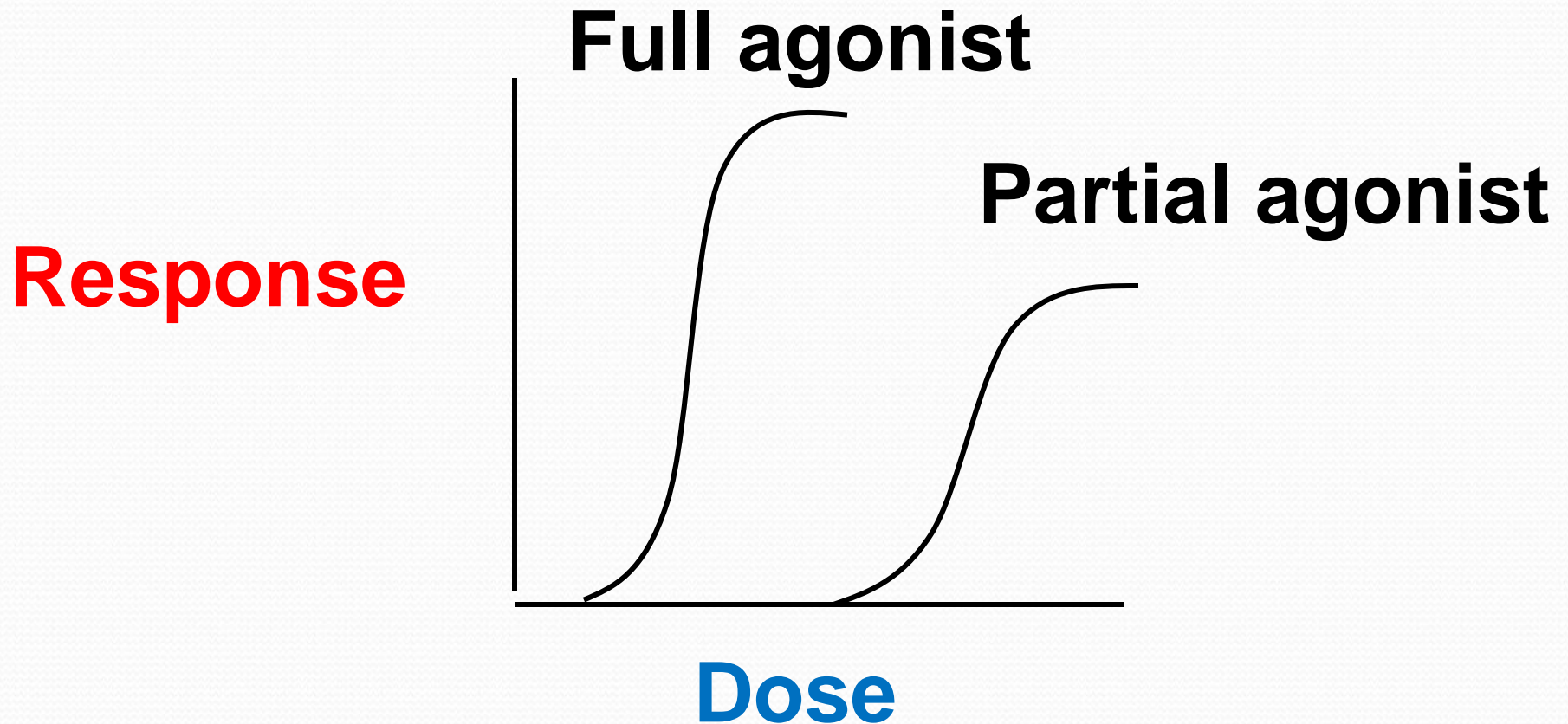
- تمتلك **المقلدات الجزئية** فعالية داخلية المنشأ أكبر من الصفر ولكن أقل من المقلد الكامل Full agonist
- لا تنتج المقلدات الجزئية - ولو شغلت جميع المستقبلات - **تأثيراً أعظمية** **E_{max}** كما يحدث بالمقلد الكامل، لكن قد يمتلك المقلد الجزئي ألفة Affinity أكبر أو أقل أو مماثلة للمقلد الكامل
- تتصف هذه الأدوية بأنها -تحت شروط ملائمة- **قد تعمل معاكسة للمقلد الكامل**
- لنعتبر ماذا يحدث للتأثير الأعظمي **E_{max}** للمقلد بوجود تراكيز متزايدة من **المقلد الجزئي**: عندما يزداد عدد المستقبلات المشغولة بالمقلد الجزئي، فإن التأثير الأعظمي **E_{max}** يتناقص حتى يصل للتأثير الأعظمي للمقلد الجزئي.

Partial agonist

Produces a submaximal response



Agonist Dose Response Curves



المشابهات الجزئية Partial agonists (2)

- إن فعل المقلدات الجزئية كمقلدات ومعاكسات قد **يستعمل علاجياً**
- مثلاً يعتبر الـ **Aripiperazole** العامل المضاد للذهان اللانمذجي **مقلداً** جزئياً انتقائياً لمستقبلات الدوبامين Dopamine:
 - تميل سبل الـ Dopamine المفرطة الفعالية (النشاط) للتثبيط بالمقلد الجزئي بينما قد تتنبه السبل الأقل فعالية
 - قد يشرح هذا قدرة الـ Aripiperazole على تحسين عدد من أعراض الفصام Schizophrenia، مع خطر صغير في التسبب بتأثيرات ضارة خارج هرمية.

علاقات الجرعة - الاستجابة الكمية

Quantal dose-response relationships

- إن علاقات الجرعة - الاستجابة الأخرى الرئيسة هي تأثير مقدار الجرعة على نسبة السكان Population التي تستجيب.
- تعرف هذه الاستجابات بالكمية Quantal، لأن التأثير بالنسبة لأي شخص قد يحدث أو لا يحدث
- يمكن أن تعتبر الاستجابات المتدرجة كمية إذا تم التحديد مسبقاً لمستويات الاستجابة المتدرجة وصمم كنقطة لحدوث الاستجابة أو عدم حدوثها.
- يمكن تحديد علاقة الجرعة - الاستجابة الكمية مثلاً عند السكان (الجمهرة) للـ Atenolol (دواء خافض لضغط الدم): تعرف الاستجابة الإيجابية بانخفاض ضغط الدم بمقدار 5 ميلي متر زئبقي على الأقل.
- يعد منحنى الجرعة - الاستجابة الكمية مفيداً لتحديد الجرعات التي يستجيب عليها معظم السكان (الجمهرة).

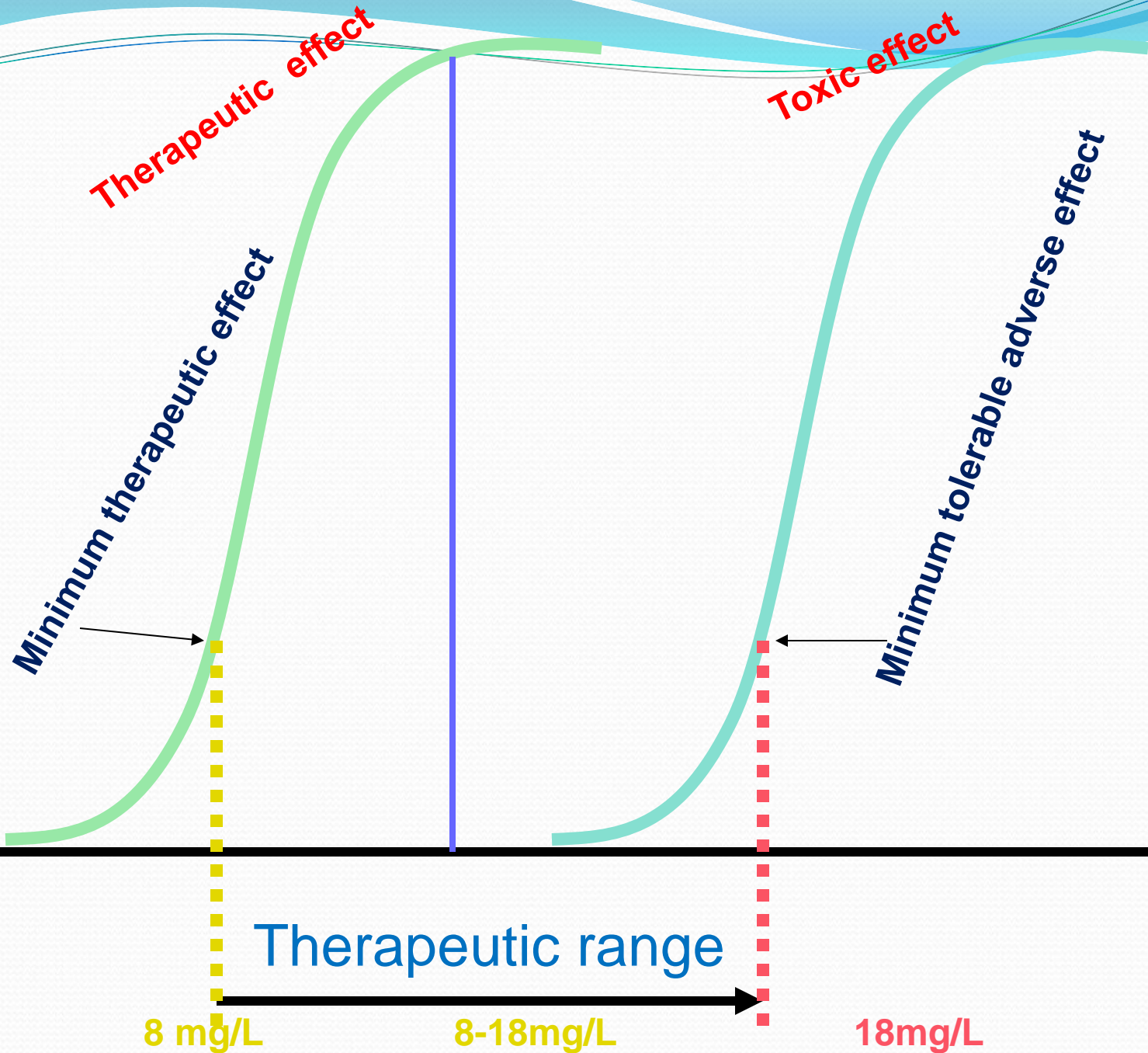
المنسب العلاجي Therapeutic index

- المنسب العلاجي لدواء ما هو نسبة الجرعة التي تنتج السمية إلى الجرعة التي تنتج الاستجابة الفعالة المرغوبة سريرياً في مجموعة من الأفراد
- يحدد المنسب العلاجي بقياس تواتر الاستجابة المرغوبة والاستجابة السمية لمختلف جرعات الدواء.
- تستخدم عادة الجرعات التي تنتج تأثيراً علاجياً وتأثيراً سميّاً عند 50% من السكان (ED50 و TD50).

$$\text{THERAPEUTIC INDEX} = \text{TD}_{50} / \text{ED}_{50}$$

- على سبيل المثال يتميز الـ Warfarin (مضاد تخثر فموي) بمنسب علاجي ضيق بينما يتميز البنسلين Penicillin (مضاد حيوي) بمنسب علاجي كبير

EFFECT



الوارفارين Warfarin

- عند زيادة جرعة الـ **Warfarin** يستجيب جزء أكبر من المرضى (تكون الاستجابة المرغوبة هنا بزيادة زمن البروثرومبين PT إلى الضعفين) حتى نصل إلى الجرعة التي يستجيب معها كل المرضى تقريباً، لكن الجرعات الأعلى من الـ **Warfarin** قد تحدث استجابات سمية (النزف)
- يلاحظ أنه عندما يكون المنسب العلاجي للدواء منخفضاً فمن المحتمل أن يمتلك مجالاً من التراكيز تتراكم فيه الاستجابات الفعالة والسمية، حيث ينزف بعض المرضى بينما مرضى آخرون يحققون زمن البروثرومبين PT المرغوب
- من المحتمل أن تختلف استجابة المرضى نحو الدواء ذي المنسب العلاجي الضيق، بسبب تقارب التراكيز الفعالة والسمية للدواء
- الأدوية ذات المنسب العلاجي المنخفض يتبدل تأثيرها العلاجي على نحو مهم بتبدل توافرها الحيوي

البنسلين Penicillin

- يعتبر البنسلين نموذجاً للدواء ذي المنسب العلاجي الكبير
- من الشائع إعطاء جرعات مفرطة (عشرة أضعاف الجرعات المطلوبة الدنيا) لتحقيق الاستجابة المرغوبة بدون خطر حدوث التأثيرات السمية.
- الأدوية ذات المنسب العلاجي الكبير لا يتبدل تأثيرها العلاجي على نحو مهم بتبدل توافرها الحيوي