III. النواقل العصبيةNeurotransmetters

على أساس وجود مستقبلات خاصة بمادة Morphine ومشتقاته في المخ، أدى هذا الاستنتاج إلى إقتراح تواجد مركبات خاصة لمثل هذه المستقبلات وأن هذه المركبات هي عبارة عن مواد طبيعية، فتم إكتشاف Enkephaline وكذلك Endorphine وأخيرا ظهرت هناك العديد من المركبات التي تدخل ضمن النواقل الكيميائية العصبية بالرغم من أنها تؤدي وظائف فسيولوجية أخرى.

1 . النواقل العصبية المخية:

1.1. Enkephaline Encephaline

لقد تم عزل مثل هذه المركبات أول مرة سنة 1975 وهي عبارة عن مركبات بيتيدية تحتوي على خمس أحماض أمينية أهمها مركب Met Enkephaline (Tyr – Gly-Gly – Pheala – Met) ومركب Leu Enkephaline (Tyr – Gly-Gly – Pheala - Leu).

تعمل هذه المركبات على تثبيط النقل العصبي التهيجي مما يكسبها دورا كمعدلات عصبية Neuromodulator للعملية الكهروفيزيولوجية العصبية.

عموما توجد الخلايا المفرزة لهذه المعدلات في جميع مناطق الجهاز العصبي، كما اكتشف أخيرا أن منطقة نخاع غدة الأدرينال (الغدة الكضرية) تفرز مثل هذه النواقل.

2.1 Endorphine

تم عزله سنة 1975 من مستخلص الغدد النخامية، وأشهرها مركب β endorphine(31 حمض أميني) بدايته Tyr ونهايته Glu ثم تلاه عزل مركبات أخرى هي α endorphine و y endrophine وهي تتكون من 16 و17 حمض أميني على التوالي، ووجد أن النشاط المسكن للألم لهذه المركبات analgesic effect أعلى بكثير 20 مرة تقريبا من ذلك الملاحظ لمادة Morphine، وأن هذه المركبات يقتصر وجودها في الخـلايا العصبية لمنطقة تحت السرير العصبي وفي الخلايا الغدية للفص الأمامي للغدة النخامية.

2. المادة Substance P

أطلق عليها هذا الأسم أول ما أكتـشفت لأنها عبارة عن بيبـتيد عصبي (SP) تـتواجد في جميع التراكيب الإحساسية لذلك أعتبرت بيـتيدات عصبية حسية حيث تقوم بنقل الإحساسات بالألم من المستقبيلات الجلدية حتى النخاع الشوكي ومنه إلى الجهاز العصبي المركزي.

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln -Gln-Pheala-Pheala-Gly-Leu-Met

Substance P

-3- Vaso actif Intestinal peptide (VIP)

يقوم بعدة وظائف لإرخاء الأوعية الدموية كما يثبط إفراز المعدة لإنزيم pepsin وHCl وهو يتكون من 28 حمض أميني.

4. Cholecytokinine-pancreazymine (CCK PZ)

عبارة عن بيتيد مكون من 33 حمض أميني والذي يعمل على

- تنبيه انقباضات الحويصلة الصفراء والحركة المعوية.

- ينبه الإفراز الإنزيمي في الخلايا البنكرياسية.

بالإضافة إلى المركبات التي سبق ذكرها هناك مركبات أخرى تشارك في الإتصال العصبي المشبكي الموضعي مثل :

Serotonine, Noradrenaline , Adrenaline , Dopamine, Gama amino butyric acid , Acetylcholine

IV الأدويـة المضادة للسـرطـان Anti Cancer drugs

تعتـبر الأمـراض السـرطانـية من أخطـر الأمـراض من الناحـية الضـــررية، والأبـحاث التي بـذلـت في السـنوات الأخـيرة في مجـال هـذه الأمـراض أدت الى تحـسن ملـحوظ في كيفـية عـلاجـها.

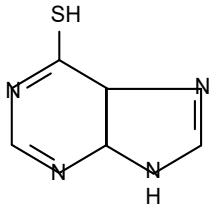
كانت المعالجـة في المـاضي تعتمـد أسـاسا على الجـراحـة والاشعـة الطبية إلا أن هاتان الطـريقتان تعتـبران ناجعـتان في حالـة الإصـابة الطفـيفة بالأورام الخبيـثـة فقـط . لكـن تفـقد فاعلـيتها في حالـة إنتـشار الخـلايا السرطانـية في جسـم الكائـن المـصاب ، وعنـد هـذه الشـروط إتجـه البحـث للمعالجـة الكيميائـية Chemiotherapy لإمكانـية وصـول المـادة الدوائـية الى جمـيع الخـلايا المـصابـة وبالتـالي إنتشـرت هـذه المعالجـة وإزدادت الأبـحاث الصـيدلانـية بغـرض الحصـول على أدويـة جـديدة مـضادة للسرطان، لكـن هـناك عقـبة كبيـرة تـواجـه الباحـثـين تـتمـثل في صعـوبـة وتكلـفـة تحضـير هـذه الأدويـة من جهـة والأثـار السـامـة التي يخـلـفها إستعمـال مثـل هـذه الأدويـة .

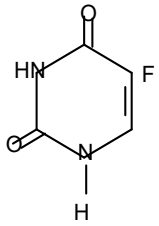
وقـد أمكـــن تقسـيمها حسـب طـريقـة تأثـيرها الى:

1- مضـادات المـستقـلبات Anti Metabolites

هي عـبارة عن مجمـوعـة من المـواد تـضاد فعـل بعـض القـواعـد والنظـم الحـيوية في الجـسم . مثل:

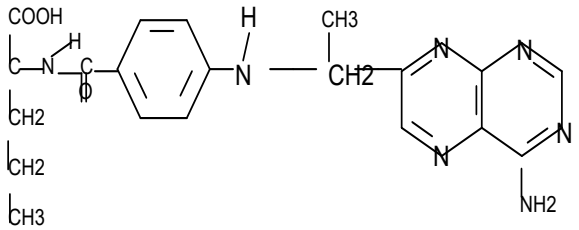
6 Mercapto Purine





5 Fleuro Uracil

1-1 مضادات حمـض الفـولـيك Anti Folic Acid



مثل مركـب Methotrexate

2-1 مـضادات الأسـس البيـورينـية والبيريمـيدنـية

وهي عـبارة عن مركبات تشابـه في تركـيبها الأسـس البريمـيدنـية والبيـورينـية

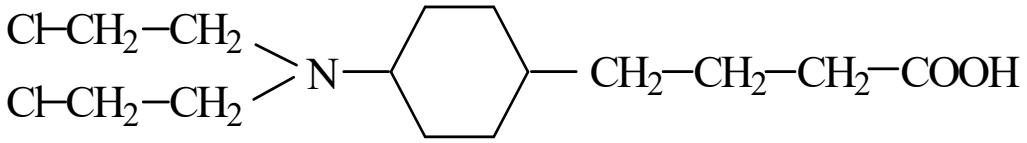
حـيث تحـل محـلـها في بـناء سـلاسـل ADN و منها :

-2- المـواد المـؤلكلــة Alkylating agents

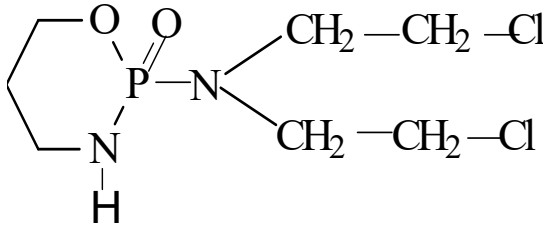
تظـم هـذه المجمـوعـة مركـبات تـقوم بإدخـال جـذور مثـيل Alkyl الى جـزيـئات ADN أو تصـبح تحمـل مثـل هـذه الجـذور عنـدما تتعـرض لبعـض التحـولات الحـيويـة في الجـسم .
ومنــها:

1-2 مـركـبات الخـردل الأزوتـي Mutard Azote

ويطلـق علـيها كـذلك إسـم Chloroethylamine ويمكـن تمـييز منها نـوعـين واسـعا الإسـتعمـال هما: Chlorambucil (Chloraminophen)



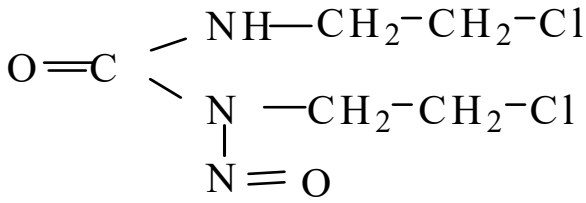
و مركب Cyclophosphamide والذي يعرف كـذلك بإسـم Endoxan



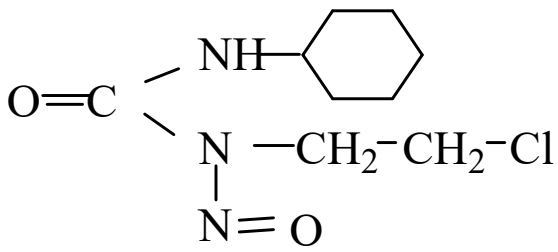
2-2 مركـبات النيتـروزيـوريا Nitros Urea

تضـم هـذه المجمـوعـة الأدويـة الأكـثر شـيوعا وإسـتعمـالا في معالجـة الأورام السـرطانـية، وقد صـارت تجاريـة في سـنة 1976 ، حيث بـدأت الأبـحاث حـول هـذه المجمـوعـة من الأدويـة سـنة 1959 ومن ضمـن 300 مشتـق تم تحـديد ثـلاث مـشـتـقـات وجـد أن لـها نـشاط مهـم وفـعال في عـلاج الأورام الخـبيثـة مع أقـل سمـية ممكـنة مثل الأورام المخـية وبعـض الأورام القصـبية.

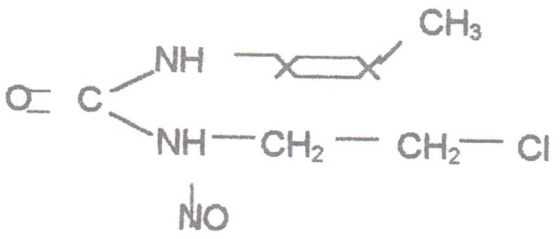
وهــي : 1.3 bis (2 chloroethyl)-1- Nitrosurea (BCNU)



1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl -1-Nitrosurea (CCNU)

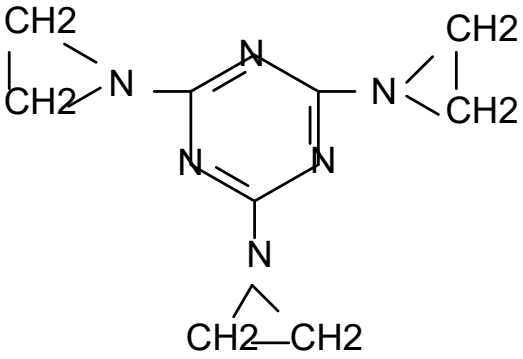


وهـناك مركـب ثـالث يشـبه في تركـيبه مركـب CCNU ويختلـف عـنه فقـط في وجـود مجمـوعـة مثـيل على حلقـة Hexyl هـو Methyl CCNU ويختصـر الى MetCCNU



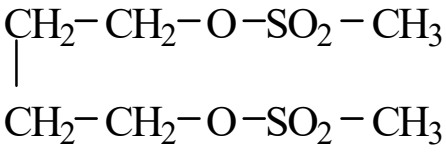
3-2 مركبات Ethylemine

ويطلـق علـيها كـذلك إسـ Aziridine وأشـهرها مركـب Triethylene Melamine



4-2- مـركبات Methane Sulfane

وأكثـر المركـبات إستعمـالا هـو (Busulfan (Misulban



3- المـضادات الحـيويـة المضادة للإنـقـسام الخلـوي Anti biotics anti Mitotic

وتقـسم هـذه المـضادات الحـيوية حسب طـريقـة تأثـيرها على جـزيئـة ADN الى :

1-3 التي تتـثـبت على ADN وتمـنع إنـفـصال خـيوطـه مثـل Actinomycine

2-3 التي تثـبط تـضاعف ADN مثـل Daunorubicine

3--3 التي تثبط استنساخ ARN مثل Mitramycine

-4- الهرمـونات السـترويـدية المـضادة للسـرطانات والمـعـدلات الهرمـونـية

وتقـسم حسـب هرمـوناتـها الى:

4-1 Glucocorticoids والتي منـها Cortisol

4-2 الهرمونات السـترويـدية الجنسـية Sexuelle hormones وأشـهرها هرمونا Progesterone & Testesterone .

V. الفيتامينات Vitamins

رغم أن الجسم يحتاجها بكميات ضئيلة إلا أنها ضرورية وأساسية للنمو الطبيعي والوظائف العادية لجسم الإنسان حيث يلاحظ أن الطهي الكبير والتخزين الطويل يؤدي إلى فقدان هذه المكونات من الأغذية، وأن نقصها في الغذاء يؤدي إلى ظاهرة Hypovitaminosis، وعند زيادة النقص إلى مرحلة الاختفاء فتؤدي إلى فقدانها من الجسم فتحدث ظاهرة Avitaminosis.

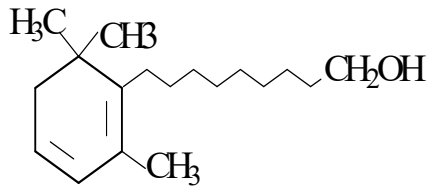
نقسم الفيتامينات إلى قسمين أساسين هما: الفيتامينات التي تذوب في الدهون K، E، D، A والتي تذوب في الماء

B1، B2، B6، Nicotinamide، B12، C، Folic acid، Biotin، Pentothenic acid

1. الفيتامينات التي تذوب في الدهون (Fat Soluble Vts):

1.1 Retinol Vit A .

هذا الفيتامين مهم جدا في ميتابولزم البروتينات الخلوية (الجلد، غشاء الأمعاء)، كما أن نقصه يؤدي نقص الرؤية أو حتى العمى الليلي لأن المشتق Dehydro Retinol يدخل في تكوين البروتينات الصبغية (Rhodopsine) Chromoprotein التي تتدخل في الرؤية من خلال تواجده في الخلايا العصوية في شبكية العين هذه الأصبغة تشكل في الظلام وتساعد في تمديد مجال الرؤية وفق طول موجي ما حتى 565 نانومتر.



Dehydro Retinol vit A

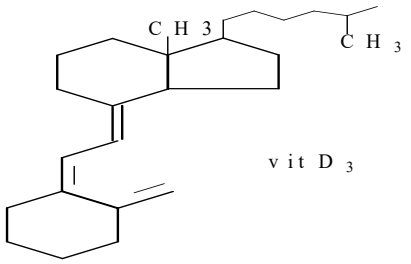
يحتاج الجسم عادة يوميا ما بين 1,5← 1,8 مع/يوم، وعموما يمتص ويخزن هذا الفيتامين في الكبد على شكل أسترات للأحماض الدهنية، وقد وجد أن تركيزه في الدم يكون ما بين 48-45 ميكروغرام/100مل بلازما وعندما يكون مستواه البلازمي ما بين 15 إلى 24 يدل على حدوث عوز في هذا الفيتامين.

2.1. Calciferol vit D (Ergosterol):

يتكون أساسا من الكوليسترول في الجلد بالتحلل الضوئي لمركب Dehydro cholestrol والذي يعرف بـ (provit D)، بواسطة الأشعة فوق البنفسجية لذلك يطلق عليه اسم فيتامين الشمس الساطعة Sunshine vit.

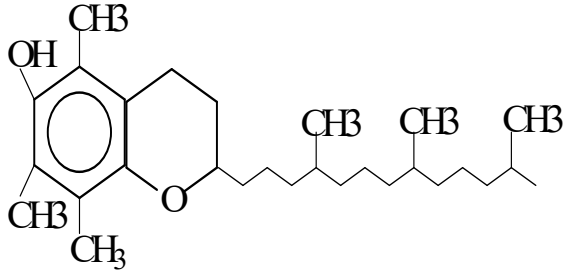
في العظام. Ca وكذلك توضع أملاح Ca يكون هذا الفيتامين مسؤولا عن الامتصاص المعوي بـ

نقص هذا الفيتامين يؤدي إلى زيادة إخراج وطرح Ca و P. الاحتياج اليومي هو 10 ميكروغرام كما أن مؤشر العوز هو تركيز المشتق Hydroxycholecalciferole في البلازما وزيادة نشاط أنزيم Alkalinephosphotase في المصل.



:(Vit E) α Tocopherol .3.1

مجموعة من المركبات تختلفٍ في عدد وضع مجاميع المثيل على حلقة Tocopherol α لكن أكثر المركبات نشاطا هو D α Tocopherol .

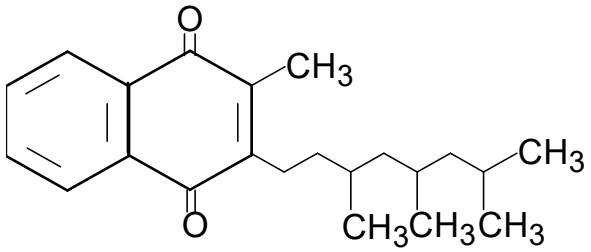


نشاط هذا الفيتامين يتمثل في أنه مضاد للأكسدة كما أنه يعدل أكسدة بعض المركبات النشطة بيولوجيا مثلvit A ، Ubiquinone، .Hormones يحتاج الجسم عادة إلى 15 مع يوميا وعندما يكون تركيزه البلازمي أقل من 0,4 مغ/100 مل بلازما يمكن اعتباره عوزا فيتامينيا.

Phetomenadione vit K .1.4

مجموعة vit K هي عبارة عن مشتقات Naphthoquinonine التي تختلف وفق السلسلة الجانبية،

وهو يدخل في تكوين وبناء العوامل المساعدة في عملية تجلط الدم prothrombin



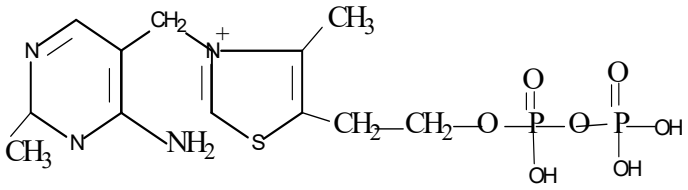
vit K

نقص الفيتامين يؤدي إلى خفض نشاط prothrombin والذي ينتج عنه النزيف المتواصل. الاحتياج اليومي يقدر بـ 1-4 مع/يوميا.

2 . الفيتامينات التي تذوب في الماء (Water Soluble Vits):

:Thiamine Vit B1 .1.2

هذا الفيتامين عندما يكون على شكل pyrophosphate هو عبارة عن co-enzyme لمجموعة هامة من الإنزيمات مثل pyruvate dehydrogenase و phosphoketolase.

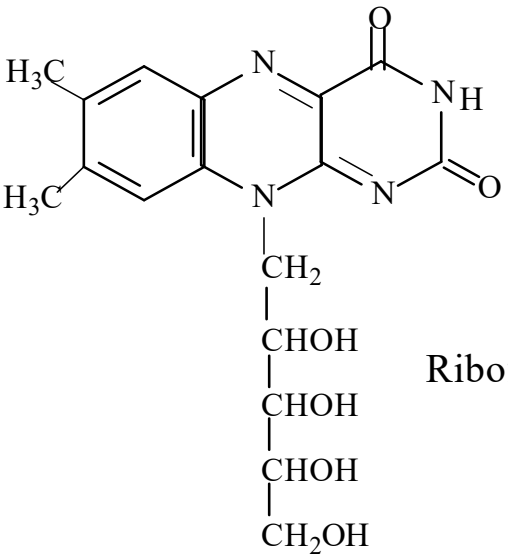


vit B_1

العوز في هذا الفيتامين يظهر من خلال نقص نشاط هذه الانزيمات والمرض المعروف عنه هو مرض Beri-beri الذي يتمثل في اختلالات عصبية وقلبية. يحتاج الجسم يوميا من 1-2 مع/يوميا .

2.2. Riboflavine (B2):

هذا vit عبارة عن مجموعة مساعدة Prosthetic group لأنزيمات Flavine والتي تكون لها أهمية كبيرة في الميتابوليزم العام، خاصة ميتابوليزم البروتينات.



Riboflavine

عموما نقص هذا الفيتامين يؤدي إلى تراكم الأحماض الأمينية، ونقص كبير في نشاط أنزيم Glutathione reductase في كرات الدم الحمراء.

يحتاجه الجسم بمقدار 1,6-2,6 مع/يوميا وأعراض نقصه نادرا ما تلاحظ، يمكن الكشف عنه في البول عند مستوى 80 ميكروغرام من Riboflavine / غرام كرياتين.

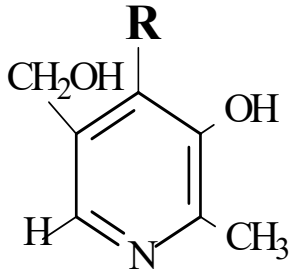
يعتبر مستوى 27-79 ميكرو غرام/غ كرياتين قليل لكن تحت مستوى 27 ميكروغرام/غ كرياتين يدل على حدوث عوز (نقص حاد).

3.2. Pyridoxine, Pyridoxal (vit B6):

يكون نشاط هذا vit سواء كان في صورة

Pyridoxine	Pyridoxal	Pyridoxamine
(R = CHO ,)	R = CH2OH	R = CH2-NH2

هو عبارة عن مجموعة مساعدة (Prosthetic group) لأنزيمات نقل الأمين Transaminase و aminoacid decarboxylase و Phosphorylase.



vit B6

نقصه يحدث خلل في ميتابوليزم البروتينات وتراكم مركبات Xanthurenic acid وتتوقف عملية تحويل Tryp إلى مركب Nicotinic acid.

الاحتياج اليومي 2 مغ وكمؤشر على العوز لهذا vit نقص نشاط أنزيمات Transaminase ، GOT في البلازما.

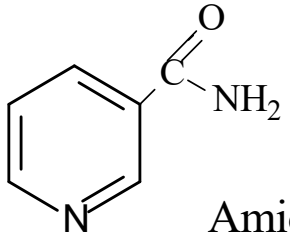
4.2. B3 Nicotinamide (Niacin) (vit PP):

يكون هذا الفيتامين عادة في صورة NAD أو NADP

NAD : Nicotinamide adenine Dinuclectide

NADP : Nicotinamide adenine Dinuclectide Phospharyle

وهو عبارة عنCo-enzyme لأنزيمات Dehydrogenase



Amide nicotinic acid

العوز إلى هذه vit يمكن ملاحظته من خلال النقص في NAD و NADP في الكبد والعضلات، وعموما مظاهر العوز تتمثل في مرض Pellagra الذي يصيب الجلد والجهاز العصبي والذي تمثل في Dermatitis. الاحتياج اليومي هو ما بين 12-20 مع.

5.2. (B5) Pantothenic acid:

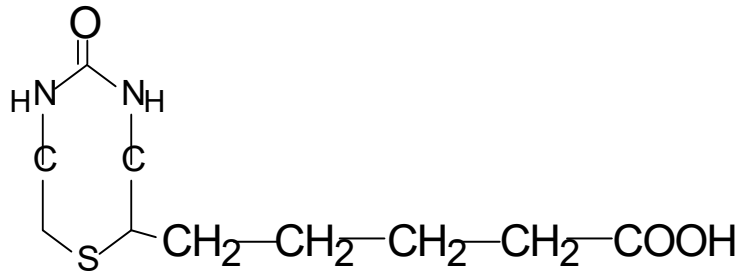
هذا الفيتامين هو الوحدة الأساسية لـ Co enzyme A (COA) وهو يتواجد بتركيز عال في كل من الكبد والغدة الكظرية، القلب ثم الكلية.

HOOC-CH2- CH2- NH-CO-CHOH-C(CH3)2-CH2OH

الاحتياج اليومي يتراوح ما بين 6-8 مع/يوميا وتركيزه في الدم يكون ما بين 10-40 ميكروغرام/100 مل بلازما.

6.2: Biotin (vit H) .

هذاvit يكون عادة مرتبطا مع أحماض أمينيةLys وCyst وبروتينات الغذاء، وهو المجموعة المساعدة Prosthetic group لأنزيماتDecarboxylation مثل Acetyl COA decarboxylase وPyruvate decarboxylase كما أنه يلعب دور مهم في بناء الأحماض الدهنية وكذلك في عملية Gluconeogenisis .

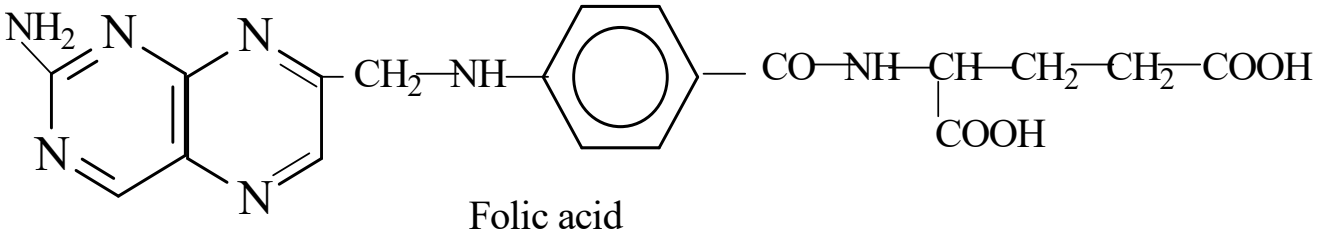


نادرا ما يحدث نقص في هذاvit والاحتياج اليومي يتراوح ما بين 150-300 ميكوغرام.

نقصه يمكن الكشف عنه من خلال مستوى الإطراح حيث يكون في الحالات العادية ما بين 30-50 ميكروغرام/يوم بينما في حالات النقص يكون الإطراح أقل من 5 ميكروغرام/يوم .

7.2 :Folic acid (B9)

إن مشتق Tetrahydrofolicacid هو Cofactor عامل المساعد للأنزيم الذي يعمل على نقل مجاميع كربونية أحادية إلى مختلف التفاعلات التأكسدية .



Folic acid

النقص في Folic acid يؤدي إلى خلل في عمليات إدخال مثل هذه المجاميع (-CH3) ويمكن الكشف عن النقص في هذا vit من خلال تراكيزه في كرات الدم الحمراء والبلازما.

الاحتياج اليومي يقدر بـ 0,4 إلى 0,8 مع وتركيزه في الدم يتراوح في الحالات العادية ما بين 5-20 نانوغرام/مل وعندما يكون هذا التركيز أقل من 5 نانوغرام/مل يعتبر أن هناك عوز فيتاميني.

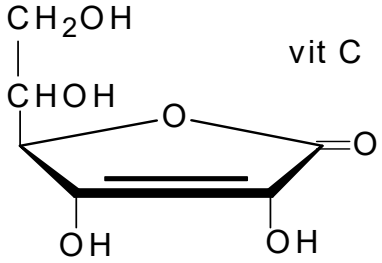
8.2: Cyanocobalamine (B12) .

هو عبارة عنCoenzyme لأنزيم Methyl malonyl COA mutase الذي هو عبارة عن الأنزيم اللازم لميتابوليزم Propionic acid ، كما أن نقصه يؤدي إلى إطراح مركب Methyl

malonic acidفي البول وأن العوز في هذا vit يؤدي إلى الأنيميا الاحتياج اليومي يتراوح ما بين 3-4 ميكروغرام والتركيز البلازمي العادي هو 450 نانوغرام/مل.

9.2. Ascorbic acid (vit C):

يدخل هذا vit في تفاعلات Hydroxylation مثل بناء Catecholamine و Hydroxyproline و Corticosteroids..



vit C

الاحتياج اليومي يكون ما بين 45-80 كغ ومؤشر العوز يتمثل في نقص مستواه في البلازما أقل من 0,4 مع/100 مل .