

الباب العاشر

طبيعة مستقبل الأسيثيل كولين

واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

طبيعة مستقبل الأسييتيل كولين واستجابته للسموم و الملوثات البيئية
A.Ch. Receptor Nature & It's Response to Poisons and Environmental
Pollutants

تعد طبيعة مستقبل الأسييتيل كولين بروتينية التركيب و مكونة من الأحماض الأمينية خاصة الأعضاء الكهربائية منها (Electronic organs) . حيث تمثل الأحماض الأمينية القاعدية منها ١١-١٢% مول / جزيئي بينما الأحماض الأمينية الحامضية تمثل نسبة ١٩-٢٦% مول /جزيئي حيث النسبة المئوية لحمض الأسبارتيك أكبر من النسبة المئوية لحمض الجلوتاميك.

ويعكس هذا المحتوى العالي من الأحماض الأمينية بالمستقبل إنخفاض نقطة الأيسو اليكتريك (Iso electric point) و المسامية لحوالي ٤,٨-٤,٨% بالأعضاء الكهربائية فهي تماثل بهذه الطبيعة أغلب بروتينات الأغشية الداخلية أو المدموجة والتي تتخلل طبقتي الليبيد ، كما أن له قطبية منخفضة ، جدول رقم (١٠-١) .

وبالنسبة لعدم إمكانية تقدير حمض التربتوفان وربما يرجع ذلك لتداخل المواد المنظفة (Detergent) أو لإختلاف الأنواع حيث أن إثارة جزيئي المستقبل يظهر منحنى فلورسنس عند طول موجي قدره ٢٩٠ نانوميتر مماثل للتربتوفان عند طول موجي قدره ٣٣٦ نانوميتر .

وهناك احتمال بأن مستقبل الأعضاء الكهربائية هو بروتين مرميثين أو جليكوبروتين لوجود سكريات وهكسوز أمين و التي أمكن ترسيبها بمركب (Concenvolin A) .

والمستقبل بالأغشية المرتبطة هو فوسفو ليوبروتين (لشدة أعاقته للأسييتيل كولين المرتبط مع المستقبل عقب تعرضه لإنزيم الفوسفو كينيز) ولكن بتحليل الفوسفو ليبيدات بالمستقبل كانت أقل من ١% أما المستقبل برأس الذباب فيظهر أنه فوسفو ليبو بروتين لذوبانها البسيط أثناء التجنيس .

ويصعب تقدير الوزن الجزيئي للمستقبل بالفقاريات للاحتياج لمنظف (Detergent) يبقى في صورته الذائبة حتى بعد التنقية وكان أعلى تقدير لوزنه هو ٤٥٠٠٠٠٠ وباستخدام صوديوم دوديسيل سلفات (S DS) جيل إلكتروفوريسس إنخفضت تقديراته إلى ٢٣٠٠٠٠٠ - ٢٦٠٠٠٠٠ والنجاح في اختزال تركيز الترايتون (Triton) خلال تنقيه المستقبل إلى ثمانى جزئيات / تحت وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط فيسمح باستخدام سرعة الترسيب والأثران لتقدير الوزن الجزيئى حيث بلغت وزنها فى التكتلات ٣٣٠٠٠٠٠ - ٦٦٠٠٠٠٠ أو ١,٣٠٠٠٠٠٠ عند إضافة ٠,١% ترايتون.

وطالما أن الوزن الجزيئى المقابل لموقع واحد مرتبط بالأسيتيل كولين ٨٣٠٠٠ - ١١٢٠٠٠ وأن البروتين المتفكك بمادة (SDS) إلى تحت وحدة كبيرة ذات وزن ٤٦,٠٠٠ فإنه من المحتمل أن ثلاث من تحت الوحدات ذات ٣٣٠٠٠٠٠ تتكون من عديد من البروتوميرات (Protomers) أى وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط وكل بروتومير يعمل من تحت وحده ٤٦٠٠٠٠ . فإذا كان الوزن الجزيئى للمستقبل ٦٦٠٠٠٠٠ و البرتومير ١١٠٠٠٠ و الجزئى يتكون من ستة بروتوميرات فالبدائل المعقولة ستكون ٣٣٠٠٠٠٠ ويتكون من أربعة بروتوميرات كل منها ٨٠٠٠٠٠ .

وأعطت تجارب الإليكتروفوريسس على السمك من النوع : *Electrophorus electricus* و عضلات الفقاريات منحنيات جرة- إستجابة سيجمويدية وهو ما يشير إلى تساهمية موجبة : فعندما يرتبط جزيئى مع تحت وحده تحت لتغيرات ثلاثية الأبعاد فى تحت وحده أخرى لتصبح أكثر إستقبالا لجزيئى ثانى فرما تعزى بيانات الإليكتروفوريسس للتفاعل التساهمى فى مرحلة الارتباط أو التأثيرات الأخيرة على سلسلة الحوادث المؤدية للاستقطات :

فى البدايه وعند ارتباط الرابطة الكولونية للمستقبل عند أعلى تركيز للربط حيث أعطت علاقة خطية متبادلة وتركيز المرتبط ، كذلك ظهرت التساهمية الموجبة للأسيتيل كولين المرتبط عند ارتباط تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) كذلك ديكاميثونيم (Decamethonim) .

جدول رقم (١٠-١) : تكوين مستقبل الأسيتيل كولين
للأعضاء الكهربية بطرق مختلفة *Torpedo marmorta & Electrophorus electricus*

إليكتروفور الأسيتيل كولين استيريز			مستقبل الأسيتيل كولين			الحمض الأميني
طريقة Rosenbery	طريقة Dudai	طريقة Leuzinger	طريقة Meunier	طريقة klett	طريقة الدفاوى	
٤,٤	٤,٨	٤,٣	٦,٣	٥,٧	٦,١	ليسين
٥,٣	٥,١	٥,٣	٥,١	٤,٤	٤,٤	فينيل الأئين
٢,٣	٢,١	٢,٣	٢,٢	٢,٨	٢,١	هستيدين
٢,٠	١,٠	٢,٠	٢,٤	١,٠	٢,١	تريثوفان
٥,٢	٥,١	٥,٤	٤,٢	٥,٣	٣,٥	ارجنين
١٣,١	١٢,٦	١٠,٨	٩,٨	١٤,٤	١١,٨	اسبارتوك
٤,٥	٤,١	٤,٣	٦,٠	٧,٠	٦,٣	ثيرونين
٣,٦	٣,٩	٣,٨	٣,٨	٥,٠	٣,٦	ثيروسين
٦,٨	٦,٨	٦,٩	٨,٢	٧,٧	٧,١	سرين
١٠,٤	١١,١	٩,٤	٩,٠	١٢,٨	١٠,٧	جلوتاموك
٥,٤	٧,٠	٨,١	٦,٧	٧,٣	٦,٢	برولين
٩,٧	٨,٨	٧,٧	٤,٨	٧,٤	٦,٤	جليسين
٦,٢	٧,٤	٥,٥	٥,٤	٧,٣	٦,٠	الأئين
١,٦	٠,٩	١,١	١,٧	١,٨	٢,٠	هيمي سيستين
٧,١	٦,٩	٧,٠	٦,٩	١٠,٨	٥,٥	فالين
٢,٧	١,٣	٣,٠	٣,٤	٢,٥	١,٧	ميثونين
٨,٦	٨,٢	٩,٠	١٠,٧	١٣,٢	٩,٣	ليوسين
٣,٨	٤,٠	٣,٧	٨,١	٨,٠	٩,٢	ايسوليوسين

وعند تركيزات رابطة عالية 10^{-10} - 10^{-7} مolar فإن الميل المنخفض للإرتباط لوحظ بالمستقبل النقي و بالغشاء المرتبط أو الذائب لمستقبلات سمك التوربيد الكهربي *Torpedo marmorta* من الأنسجة المعاقة (Aged) والميل العالي و المنخفض ربما يمثل الارتباط لمجموعتين مختلفتين من أماكن غير متفاعلة على المستقبل أو على مواقع في جزئين مختلفين كلاهما نيكوتيني و المعاقة

كلية بالسموم العصبية والبيديل إحداهما يمكن تقيده بالمستقبل بالطرف البعد شبكى (Post-synaptic) و الثاني مستقبل للاتصالات الخارجية .

أما تجارب الإليكتروفورييس على الضفادع فأفترض وجود مجموعتين للمستقبلات ووجود مستقبلات الجلوتامات بعضلات الجراد (ولكن عملية التنقية لا تميز بين هذه الجزئيات الكبيرة أو أنه أثناء عمليات التنقية فإن مجاميع عدة جزئيات بالموقع النشط تتأكسد أو تختزل أو تتخلل المستقبل وهو ما يخفض ميلها .

وينخفض الميل عند التركيزات العالية من الرابط لوجود تساهم سالب بين تحت الوحدات بالمستقبل لأن تحت وحدتين بروتينيتين ترتبط بالجزئى الأول فتحت على تغير شكلي يؤدي لصعوبة الارتباط بالموقع النشط التالى ومن هنا يستج أن جزئيات مستقبل الأسيثيل كولين ربما تتكون من ستة تحت وحدات وتظهر تساهم موجب عند تركيزات رابطة منخفضة فإذا تغير أو إنقلب ترتيب المستقبل (Turnout) ليظهر تساهم سالب كما لا يمكن أن يظهر تماثل فى إظهار كلا نوعى التساهم فى ارتباطه بالرابط و ارتباط الناقل بمستقبله يحدث تغيرا بالأبعاد الثلاثية بالمستقبل و بالتالى يزيد من تدفق الأيونات ضد التدرج الكهرو كيميائى (Ion flux down electrochemical gradient) خلال بوابات الغشاء والمنظمة بجزئيات الإيونوفور (Ionophore) أو البروتين البوابى أو التوصيل الأيونى المعدل (Ionic conductance modulator) .

وليس معروف عما إذا كان الجزئى القنوى هو جزئى أو يساهم عن قرب مع الجزئى الحامل للموقع الرابط للناقل (المستقبل) وطالما أن كل قنلة تفتح بفعل جزئى أو جزئيات/ مستقبل أو ناقل واحد لكل عدة مستقبلات و هو ما لم يميز .

و بالنسبة لمستقبل الأسيثيل كولين فيرتبط أو يزدوج مباشرة ببوابة البروتين أو غير مباشرة بإنزيم يكبر الرسالة بإنتاج رسالة ثانية مما كنه لطريقه ازدواج هرمون المستقبل فى نيوكليوتيد حلقى : جوانيل سيكليز (Guanyl cyclase) .

ومنذ لحظة معاملة الأسيثيل كولين المتحكم (Agonists) بأنسجة المخ يزداد

مستوى الخلية من الجوانيديين مونو فوسفات الحلقي (c GMP) الذى يفسفر البروتين البوابى لعلاج فتح القناة .

وبعض الشبك تكون مثارة لأن فتح البوابات يؤدى لدخول الصوديوم وخروج البوتاسيوم مسببا حالة لاستقطاب متمركز بالغشاء البعد شبكى (Post-synaptic)

ويمكن لنفس الناقل أن يعمل على كلا نوعى الشبك وربما ما يقرر ذلك عندما يثار أو يثبط الشبك هو طبيعة أيون بوابة البروتين المزدوج مع مستقبله و الذى يخدم كميز (Discriminator) ليميز النبضة الكيميائية الملائمة .

وقبل الناقل ينتهى بتخلله من المستقبل (فارتباطة به عكسى) و بانخفاض تركيزة فى الشق التشابكى . وربما هذا النقص يحدث تحلة مائيا أو إنزيميا بالشبك الكولونية بإعادة امتصاصه فى الخلية العصبية (كما بالشبك الأدرينالية) أو بإنشارة .

ومن هنا نجد أن جزئيات السموم أما أن تهاجم إنزيم الأسيتيل كولين استيرز وهو من البروتينات المنظمة و التى يتضمنها الناقل الكولينى و من أمثله هذه السموم مجموعة السموم الفوسفورية العضوية (Organophosphorus poisons) ومجموعة السموم الكرباماتية العضوية . أو السموم التى تؤثر على تخليق الناقل مثل السموم المؤثرة على إنزيم الكولين أسيتيل ترانسفيرز الداخلى فى تخليق الناقل . أو السموم المؤثرة على مستقبل الاسيتيل كولين (البروتين المنغمى فى الخلايا خارج غشاء المستقبل للناقل العصبى .

وبالرغم من إختلاف أشكال المستقبل إلا أنها تتبه بالأسيتيل كولين كالموجودة فى العضلات الهيكلية للفقاريات و التى يمكن تتيبها بالنيكوتين و مشاكلاية وهى المسماة بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) و التى تعاق بالأتروبين أو المستقبلات المسكرنية كالموجودة بالعضلات الناعمة بالفقاريات و التى تتبه بالمسكرين و مشاكلاية .

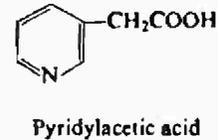
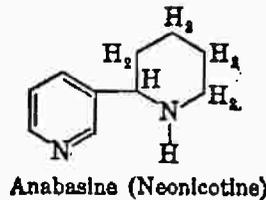
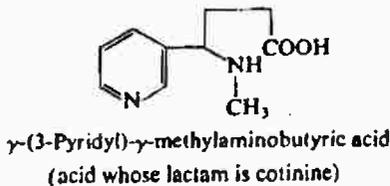
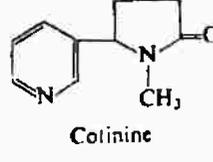
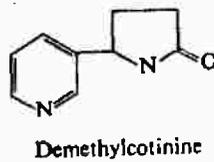
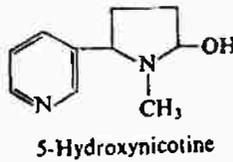
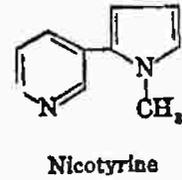
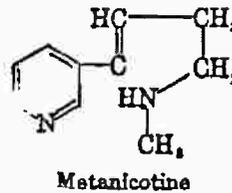
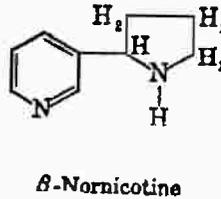
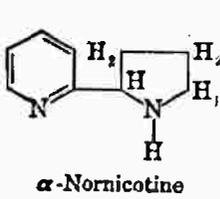
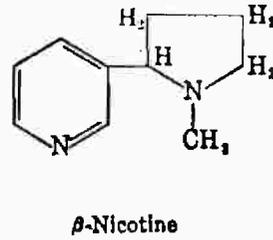
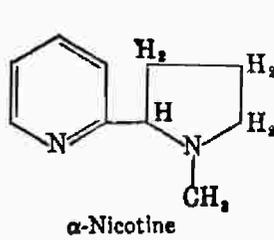
ومعظم المستقبلات ذات طبيعة ذائبة فى الماء ولا تحتوى على فوسفوليبيدات بينما مستقبلات الفقاريات فكلها طبيعية ذائبة بالمنظفات و تحتوى على الفوسفوليبيدات . أما مستقبل الذباب المنزلى فلا يرتبط بقوه

بالأسيتيل كولين حيث قيمة (K_d) له ١٦ ميكرومول مقارنة بمثلتها بالفقاريات (٢٠ ميكرومول).

أمثله لمجموعات السموم و التي تقتل بتداخلها مع المستقبلات الكولونية :

١ - النيكوتين و ممانكاته (Nicotine & Analogues) :

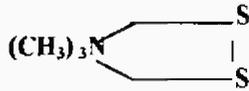
تعمل السموم النيكوتينية على المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic A.Ch. Receptors) وتوجد هذه المستقبلات أساسا في العضلات الهيكلية. ويلاحظ أن الجرعات الصغيرة من النيكوتين تثير هذه المستقبلات فسي حين الجرعات الكبيرة من النيكوتين تعوق هذه المستقبلات .



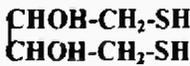
٢- توكسين النيريس (Nereis toxin)

وهو توكسين سام يستخرج من ديدان بحرية *Lumbriconereis heteropoda* . ويعوق هذا التوكسين النقل الكوليني وليس الأتريزيم ، فيقلل إفراز الناقل من الشبك القريب (Pre-synaptic) في نفس الوقت يقلل من حساسية الشبك البعيد للإنزيم ويلعب دوره على المستقبلات النيكوتينية و المسكرنية و الكولونية .

وقد أمكن تخليق عدد من الماكنات لها مثل : كارتاب (Cartap) ويمكنها التأثير والتي ربما تتفرد نتيجة تحول التوكسين الأصلي داخل الجسم .



نيريس توكسين (Nereis toxin)



١ و ٤-داى ثيو ثريتول (1,4-di thiothreitol)



كارتاب (Cartap)

٣- البيلاذونا (Belladonna) :

وهى مضاد للفعل الكوليني (Anti Cholinergic) ويؤدى للموت و ذلك من خلال حدوث تغير فى التنفس أو الدورة الدموية .

٤- الكالويد الكوليسيئين (Cholicethine) :

يعمل كسم ميتوزى (Miototic) وكسم عصبى للجهاز العصبى المركزى لمنعه تكوين (Tabutin) و التى تعتمد على آليه الإنتقال المحورى .

٥- الكالويد فيراتريدين (Veratridine) :

وهو الكالويد استيرويدي من نباتات : *Veratium & Zygadenus* ويؤدى لإزالة الإستقطاب من غشاء الخلية .

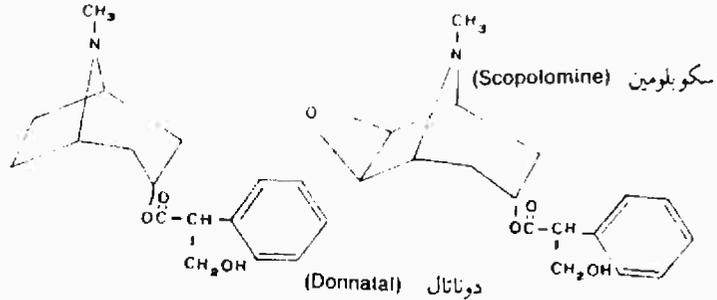
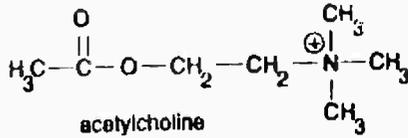
٦- الكالويد ساكسي توكسين (Saxi toxine) :
و يستخرج من السوطيات *Dino flagellate* وهو من النباتات المائية
المغمورة مائياً (Phytoplankton) . و يسد قنوات الصوديوم بالغشاء العصبى
وهو ما يمانئ فعل بترادو توكسين .

٧- نيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) :
يعوق المستقبل النيكوتينى فيؤثر على الشبك القريب (Pre-synaptic)
حيث تعتمد قوتها على الموائمة النسبية (Relative Affinity) للتركيب البنائى
الكيميائى لها .

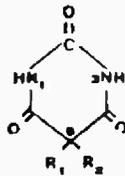
الكماويات المهدئة و المخدرة و أستجابة الجهاز العصبى لها :
وهى كميائيات تؤدي للتخلص من التوتر (Tention) والقلق (Anxiety)
دون التأثير على المخ حيث تتنافس مثل هذه الكميائيات مع مركب
السيروتونين (Serotonine) و المفرز من الخلايا الحسية بالمخ فى الفجوات
البين خلوية لنقل الإشارات الحسية للخلايا المجاورة مثل سيربازيل (Serpasil)
و مركب الكلوروبرومازين (Chloropromazine) .



أما مركب دوناتال (Donatal) و مركب سكوبلومين (Scopolomine) فيتنافسا مع مركب الأستيل كولين (المفرز بالخلايا الحسية على مراكز الاستقبال المجاورة) حيث تزيد حلقة البنزين من قوة الارتباط بهما مع مراكز الاستقبال بالخلايا الحسية فتزيد من قوة الفعل المهدىء لها .



أما الكيماويات المنومة (Hyponotics) فهي مواد تؤدي لفقدان الحس العميق (تحذير عميق) والنعاس (Lethergy) ومعظمها مشتقات لحمض الباربيتوريك (Barbituric acid) وتقوم بعملها من خلال الحد من إفراز مركب الأستيل كولين في الشق التشابكي ويزداد فاعليتها بزيادة طول السلسلة الجانبية (R₁ & R₂) و بإحتواء أحدهما أو كلاهما على روابط زوجيه كما بالجدول التالي رقم (١٠-٢) :

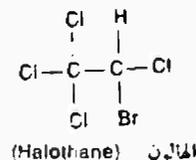
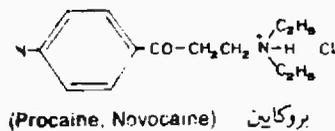
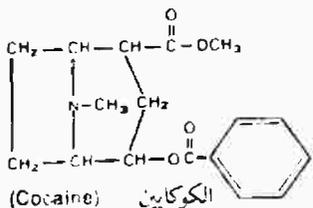
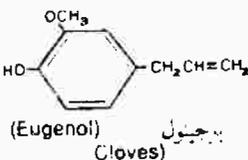
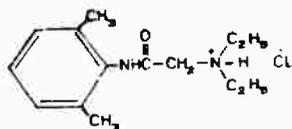
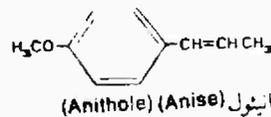
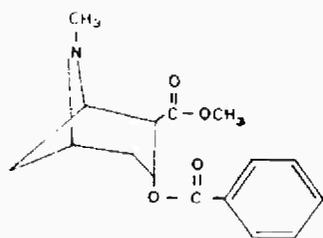


حامض الباربيتوريك

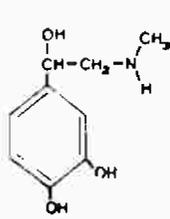
جدول رقم (١٠-٢): التركيب الكيميائي لمجاميع السلسلة الجانبية (R₁ & R₂)

المركب	المجموعة R ₁	المجموعة R ₂
باربيتال	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
لومينال	—	C ₂ H ₅
بيوتاريتال	CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	C ₂ H ₅
أميغال	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅
نمبوتال	CH(CH ₃)(C ₃ H ₇)	C ₂ H ₅
سيكونال	CH(CH ₃)(C ₃ H ₇)	CH ₂ -CH=CH ₂

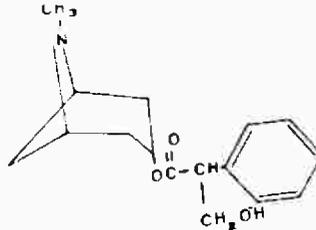
في حين أن الكيماويات المخدرة تؤدي لفقد الوعي و إسترجاع العضلات ولكن لا تتدخل في نبض القلب أو سريان الدم أو التنفس حيث تغير شكل البروتينات المفترزة للناقل العصبي (تكسير الروابط الهيدروجينية بالبروتين فتقل عدد المراكز الفعالة المفترزة و المعدة للارتباط مع أيونات الكالسيوم المحفزة لإفراز الناقلات أو تخفض عدد المراكز الفعالة ببروتين الخلايا الحسية فينخفض تركيز الكالسيوم وينخفض بالتالي إفراز البروتينات الناقلة للسعال فلا تبلغ المخ فيفقد الوعي مثل المركبات التالية رموزها :



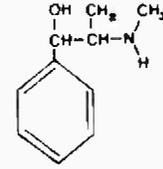
- في حين تؤدي الكيماويات المضادة للاكتئاب (Anti depressent stimulents) إلى إثارة الجهاز العصبي وتنشيط حيوية الجسم فتعيق النعاس :
- الأدرينالين (Adrenaline) : يؤدي لزيادة ضغط الدم و ذلك من خلال تنشيط عضله القلب وتمدد العضلات الملساء بالرئة فيزداد أخذ الأوكسجين (فيؤدي لمواجهة الجهد عند الصدمات المفاجئة كالخوف)
 - إفيدرين (Ephedrin) : يقاوم النعاس ويقلل الشعور بالتعب .
 - أتروبين (Atropine) : فيؤدي لإزالة تشنجات العضلات وتوسيع حلق العين ويستخلص من جذور نبات ست الحسن .
 - الكافيين (Caffiene) : كالموجود بالقهوة والشاي حيث يقاوم النعاس .



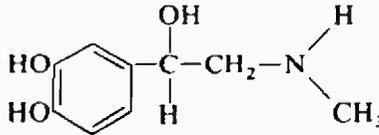
(Adrenaline) الأدرينالين
Epinephrine



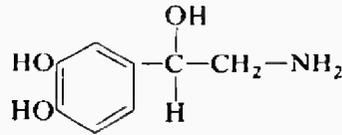
(Atropine) الأتروبين



(Ephedrine) إفيدرين



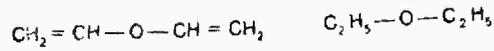
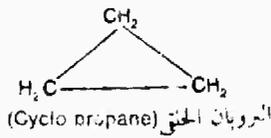
ADRENALINE



NORADRENALINE

أما تأثير الكحولات كالأيثانول عندما يمتص بالأغشية المخاطية المبطنه للحلق والبلعوم و المعدة و الأمعاء حيث يصل في النهاية للكبد فيتأكسد في وجود المرافق الإنزيمي (NAD^+) إلى أسيتالدهيد و الذي يتأكسد بدوره إلى حمض أستيك ثم في النهاية إلى ثاني أكسيد الكربون و الماء و طاقه .
والجرعات القليلة منه فاتحة للشهية (٠.١% بالدم) و منشطة لأجهزة الجسم و مخففه للتوتر و القلق و موسعة للأوعية الدموية فيخفض ضغط الدم

و بارتفاعها إلى ٣,٠% بالدم تؤدي لاضطراب وخلل عقلي وترنح بالخطوة (Ataxia) ورجفة و لعثمة بالكلام (Dysarthria) و عدم التركيز و صداع و حموضة و غثيان ثم غيبوبة (Comma) فالموت . أما التعرض المزمن للكحول فيؤدي إلى تليف كبدى (Hepatic encephalopathy) بالإضافة إلى تلف غير عكسى بالجهاز العصبى المركزى . أما كحول الميثانول فبضعة ملليمترات تكفى للعمى وثلاثون مليليترا تكفى للموت حيث يتأكسد الفورمالدهيد يتجمع بالعين ويتفاعل مع بروتين الشبكية والخلايا البصرية . و زيادة أكسدة الفورمالدهيد إلى حمض فورميك ترفع حموضة الدم فيؤثر على العديد من الإنزيمات وتعالج مثل هذه الحالات بتعاطى كحول الإيثانول لتتنافس جزئياً مع جزيئات كحول الميثانول على أنزيم كحول ديهيدروجيناز الأوكسيد للميثانول (Alcohol dehydrogenase) .



ثنائي اثيل اثير (ether) ثنائي فينيل اثير (Divenyl ether)

