# الباب العاشر

# طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين

# واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

obeikandl.com

obeikandl.com

## طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

**A.Ch. Receptor Nature & It's Response to Poisons and Environmental Pollutants**

تعد طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين بروتينية التركيب و مكونة من الأحماض الأمينية خاصة الأعضاء الكهربية 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 ٤,٨-٤٨ % بالأعضاء الكهربية فهي تماثل بهذه الطبيعة أغلب بروتينات الأغشية الداخلية أو المدموجة والتى 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 إحتمال بأن مستقبل الأعضاء الكهربية هو بروتين مرميئين أو جليكوبروتين لوجود سكريات وهكسوز أمين و التى أمكن ترسيبها بمركب (Concenvolin A) .

والمستقبل بالأغشية المرتبطة هو فوسفو ليبوبروتين ( لشدة أعاقته للأسيتيل 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 الجزيئى للمستقبل بالفقاريات للإحتياج لمنظف (Detergent) يبقى في صورته الذائبة حتى بعد التنقية وكان أعلي تقدير لوزنه هو ٤٥٠٠٠٠ وباستخدام صوديوم دوديسيل سلفات (S DS) جيل إليكتروفوريسس إنخفضت تقديراته إلى ٢٣٠٠٠٠ - ٢٦٠٠٠٠ والنجاح في اختزال تركيز الترايتون (Tr iton) خلال تنقيه المستقبل إلى ثمانى جزئيات / تحت وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط فيسمح بأستخدام سرعة الترسيب والأتزان لتقدير الوزن الجزيئيى حيث بلغت وزنها فى التكتلات ٣٣٠٠٠٠ - ٦٦٠٠٠٠ أو ١,٣٠٠٠٠٠ عند إضافة ٠,١% ترايتون.

وطالما أن الوزن الجزيئيى المقابل لموقع واحد مرتبط بالأستيل 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 ٣٣٠٠٠٠ تتكون من عديد من البروتوميرات (Protomers ) أى وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط وكل بروتومير يعمل من تحت وحده ٤٦٠٠٠ .

فإذا كان الوزن الجزيئ للمستقبل ٦٦٠٠٠٠ و البرتومير ١١٠٠٠٠ و الجزئيى يتكون من ستة بروتوميرات فالبدائل المعقولة ستكون ٣٣٠٠٠٠ ويتكون من أربعة بروتوميرات كل منها ٨٠٠٠٠ .

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

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

جـــدول رقـــم (١٠-١) : تكويـــن مســـتقبل الأســـيتيل كوليـــن للأعضاء الكهربية بطرق مختلفة *Torpedo marmorta & Electrophorus electricus*

| الحمض الأميني | مستقبل الأسيتيل كولين | | | إليكتروفور الأسيتيل كولين استيريز | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | طريقة الدفراوى | طريقة klett | طريقة Meunier | طريقة Leuzinger | طريقة Dudai | طريقة Rosenbery |
| ليسين | ٦,١ | ٥,٧ | ٦,٣ | ٤,٣ | ٤,٨ | ٤,٤ |
| فينيل الآنين | ٤.٤ | ٤,٤ | ٥.١ | ٥,٣ | ٥,١ | ٥,٣ |
| هستدين | ٢,١ | ٢,٨ | ٢,٢ | ٢,٣ | ٢,١ | ٢,٣ |
| تربتوفان | ٢,١ | ٠,٠ | ٢,٤ | ٢,٠ | ٠,٠ | ٢,٠ |
| ارجنين | ٣,٥ | ٥,٣ | ٤,٢ | ٥,٤ | ٥,١ | ٥,٢ |
| اسبارتيك | ١١,٨ | ١٤,٤ | ٩,٨ | ١٠,٨ | ١٢,٦ | ١٣,١ |
| ثيريونين | ٦,٣ | ٧,٠ | ٦,٠ | ٤,٣ | ٤,١ | ٤،٥ |
| تيروسين | ٣,٦ | ٥,٠ | ٣,٨ | ٣,٨ | ٣,٩ | ٣,٦ |
| سرين | ٧,١ | ٧,٧ | ٨,٢ | ٦,٩ | ٦,٨ | ٦,٨ |
| جلوتاميك | ١٠,٧ | ١٢,٨ | ٩,٠ | ٩,٤ | ١١,١ | ١٠,٤ |
| برولين | ٦،٢ | ٧,٣ | ٦,٧ | ٨,١ | ٧,٠ | ٥,٤ |
| جليسين | ٦,٤ | ٧,٤ | ٤،٨ | ٧,٧ | ٨,٨ | ٩,٧ |
| الآنين | ٦,٠ | ٧,٣ | ٥,٤ | ٥,٥ | ٧,٤ | ٦,٢ |
| هيمى سيستين | ٢,٠ | ١,٨ | ١,٧ | ١,١ | ٠,٩ | ١,٦ |
| فالين | ٥,٥ | ١٠,٨ | ٦,٩ | ٧,٠ | ٦,٩ | ٧,١ |
| ميثونين | ١,٧ | ٢،٥ | ٣,٤ | ٣,٠ | ١,٣ | ٢,٧ |
| ليوسين | ٩,٣ | ١٣,٢ | ١٠,٧ | ٩,٠ | ٨,٢ | ٨,٦ |
| ايسوليوسين | ٩,٢ | ٨,٠ | ٨,١ | ٣,٧ | ٤,٠ | ٣,٨ |

وعند تركيزات رابطة عالية $١٠^{-٧}$-$١٠^{-٥}$ مولر فإن الميـــل المنخفـــض للإرتباط لوحظ بالمستقبل النقي و بالغشاء المرتبط أو الذائب لمستقبلات سمك التوربيد الكهربي *Torpedo marmorta* من الأنسجة المعاقة (Aged) والميل العالى و المنخفض ربما يمثل الارتباط لمجموعتين مختلفتين من أماكن غير متفاعلـة على المستقبل أو على مواقع فى جزيئين مختلفين كلاهما نيكوتى و المعاقة

كليا بالسموم العصبية والبديل إحداهما يمكن تقيده بالمستقبل بالطرف البعد شبكى (Post-synaptic) و الثانى مستقبل للاتصالات الخارجية .

أما تجارب الإليكترفوريسس 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 بالجزئيى الأول فتحث على تغير شكلي يؤدى لصعوبة الارتباط بالموقع النشط التالى ومن هنا يستنتج أن جزئيات مستقبل الأسيتيل 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 إرتباطه بالرابط و أرتباط الناقل بمستقبلة 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 conducutance modulator) .

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

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

ومنذ لحظة معامله الأسيتيل كولين المتحكم (Agonists) بأنسجة المخ يزداد

مستوى الخلية من الجوانيدين مونو فوسفات الحلقي (c GMP) الـــذى يفســفر البرويتن البوابى لعلاج فتح القناة .

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

ويمكن لنفس الناقل أن يعمل على كلا نوعى الشبك وربما ما يقرر ذلـك عندما يثار أو يثبط الشبك هو طبيعة أيون بوابـــة الـــبروتين المـــزدوج مـــع مستقبله و الذى يخدم كممـــيز (Discriminator) ليمـــيز النبـــضة الكيميائيـــة الملائمة .

وفعل الناقل ينتهى بتخلله من المستقبل (فإرتباطـــة بـــه عكســـى ) و بإنخفاض تركيزة فى الشق التشابكى . وربما هذا النقص يحدث بتحللة مائيـــا أو إنزيميا بالشبك الكولونية بإعادة امتصاصه فى الخليـــة العصبيـــة ( كمـــا بالشبك الأدرينالية ) أو بإنشارة .

ومن هنا نجد أن جزئيات السموم أما أن تهاجم إنزيم الأســـيتيل كولـــين استيرز وهو من البروتينات المنظمة و التى يتضمنها الناقل الكولينى و مـــن أمثله هذه السموم مجموعة السموم الفوسفورية العضويـــة (Organophosphorus poisons) ومجموعة السموم الكرباماتية العضوية . أو السموم التـــى تؤثـــر على تخليق الناقل مثل السموم المؤثرة على إنزيم الكولين أسيتيل ترانســـفريز الداخل فى تخليق الناقل . أو السموم المؤثرة على مستقبل الاسيتيل كولـــين ( البروتين المنغمد فى الخلايا خارج غشاء المستقبل للناقل العصبى .

وبالرغم من إختلاف أشكال المستقبل إلا أنها تتبـــه بالأســـيتيل كولـــين كالموجودة فى العضلات الهيكلية للفقاريات و التى يمكن تنبيها بـــالنيكوتين و مشاكلاته وهى المسماه بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) و التـــى تعاق بالأتروبين أو المستقبلات المسكرنية كالموجودة بـــالعضلات الناعمـــة بالفقاريات و التى تنبه بالمسكرين و متشاكلاته .

ومعظم المستقبلات ذات طبيعة ذائبـــة فـــى المـــاء ولا تحتـــوى علـــى فوسفوليبيدات بينما مستقبلات الفقاريات فكلـــها طبيعيـــة ذائبـــة بالمنظفـــات وتحتوى على الفوسفوليبيدات . أما مستقبل الذباب المنزلى فلا يرتبط بقوه

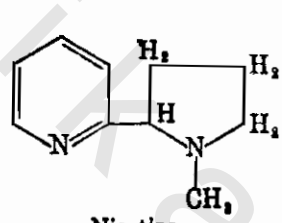
بالأسيتيل كولين حيث قيمة ($K_d$) له ١٦ ميكرومول مقارنة بمثيلتها بالفقاريات (٢٠ ميكرول) .

**أمثله لمجموعات السموم و التي تقتل بتداخلها مع المستقبلات الكولونية :**

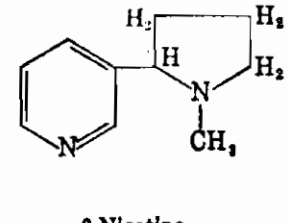
**١ - النيكوتين و مماكناتة (Nicotine & Analogues) :**

تعمل السموم النيكوتينية على المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic A.Ch. Receptors) وتوجد هذه المستقبلات أساسا في العضلات الهيكلية.

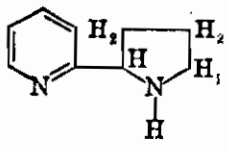
ويلاحظ أن الجرعات الصغيرة من النيكوتين تثير هذه المستقبلات في حين الجرعات الكبيرة من النيكوتين تعوق هذه المستقبلات .



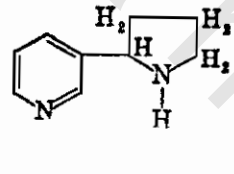
α-Nicotine



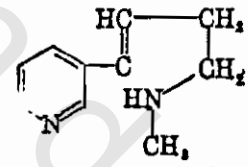
β-Nicotine



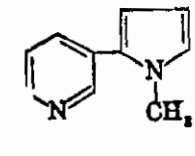
α-Nornicotine



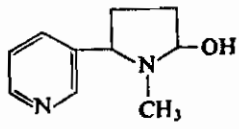
β-Nornicotine



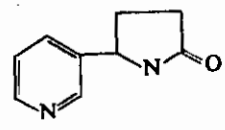
Metanicotine



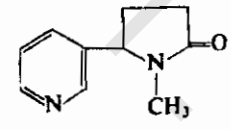
Nicotyrine



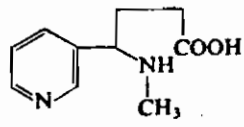
5-Hydroxynicotine



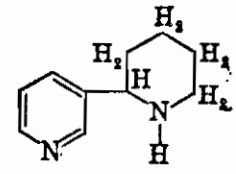
Demethylcotinine



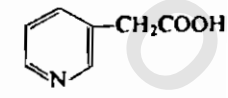
Cotinine



γ-(3-Pyridyl)-γ-methylaminobutyric acid
(acid whose lactam is cotinine)



Anabasine (Neonicotine)

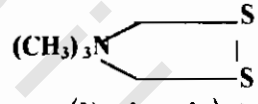


Pyridylacetic acid

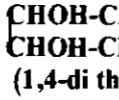
٢-توكسين النيريس (Neris toxin)

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

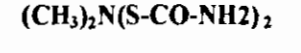
وقد أمكن تخليق عدد من المماكنات لها مثل : كارتاب (Cartap) ويمكنها التأثير والتى ربما تنفرد نتيجة تحول التوكسين الأصلى داخل الجسم.



نيريس توكسين (Nereis toxin)



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



كارتاب (Cartap)

٣- البيلادونا (Belladona) :

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

٤- الكالويد الكوليسيثين (Cholicethine) :

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

٥- الكالويد فيراتريدين (Veratridine) :

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

**٦- الكالويد ساكسي توكسين (Saxi toxine) :**

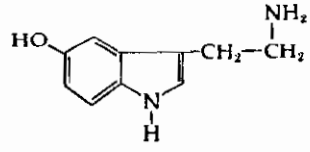
و يستخرج من السوطيات *D ino flaggelate* وهو من النباتات المائية المغمورة مائيا (Phytoplankton) . و يسد قنوات الصوديوم بالغشاء العصبي وهو ما يماثل فعل بترادو توكسين .

**٧- تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) :**

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

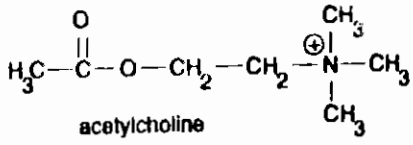
**الكيماويات المهدئة و المخدرة و أستجابة الجهاز العصبي لها :**

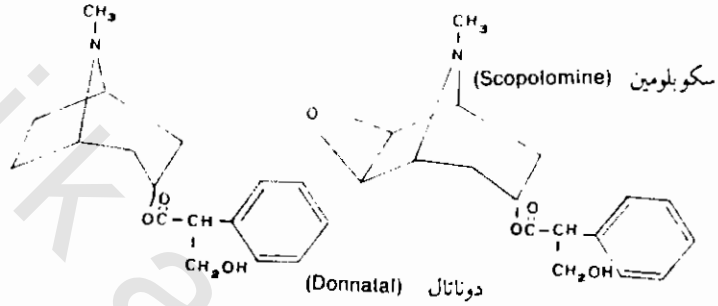
وهى كمياويات تؤدى للتخلص من التوتر (Tention) والقلق (Anxiety) دون التأثير على المخ حيث تتنافس مثل هذه الكيماويات مع مركب السيروتونين (Serotonine) و المفرز من الخلايا الحسيه بالمخ فى الفجوات البين خلوية لنقل الإشارات الحسية للخلايا المجاورة مثل سيربازيل (Serpasil) و مركب الكلوروبرومازين (Chloropromazine) .



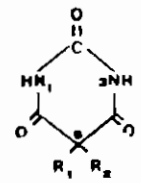
Serotonin

أما مركب دوناتـــال (Donatal) و مركـــب ســـكوبلومين (Scopolomine) فيتنافسا مع مركب الأستيل كولين ( المفرز بالخلايا الحســـية علـــى مراكـــز الاستقبال المجاورة ) حيث تزيد حلقة البنزين من قوة الأرتبـــاط بـــهما مـــع مراكز الاستقبال بالخلايا الحسية فتزيد من قوه الفعل المهدىء لها ٠




أما الكيماويات المنومة (Hyponotics) فهى مواد تؤدى لفقـــدان الحـــس العميق ( تحذير عميق ) والنعاس (Lethergy) ومعظمها مشـــتقات لحمـــض الباربيتيوريك ( Barbituric acid) وتقوم بعملها من خلال الحـــد مـــن إفـــراز مركب الأستيل كولين فى الشق التشابكى ويزداد فاعليتها بزيادة طول السلسلة الجانبية ( $R_1$ & $R_2$) و بإحتواء أحداهما أو كلاهما على روابط زوجيـــه كمـــا بالجدول التالى رقم (١٠-٢) :

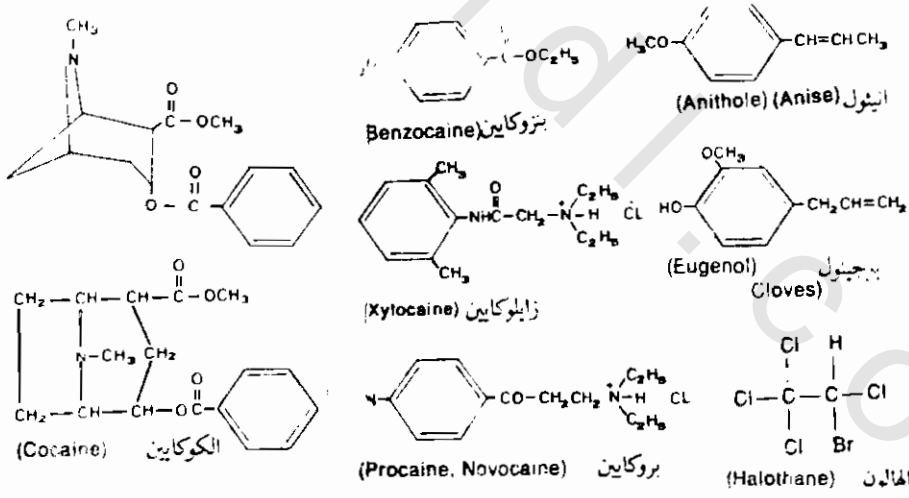


حامض البربتيوريك

جدول رقم (١٠-٢) :التركيب الكيميائى لمجاميع السلسلة الجانبية ($R_1$ & $R_2$)

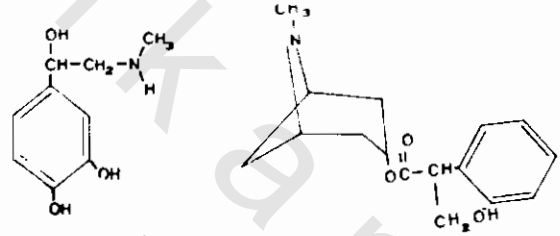
| المركب | المجموعة $R_1$ | المجموعة $R_2$ |
|---|---|---|
| باربيتال Basbtal | $C_2H_5$ | $C_2H_5$ |
| لومينال Luminal | — | $C_2H_5$ |
| بيوتاريتال Butabarbital | $CH(CH_3)(C_2H_5)$ | $C_2H_5$ |
| أميلال Amylal | $(CH2)_2CH(CH_3)_2$ | $C_2H_5$ |
| نمبوتال Nembotal | $CH(CH_3)(C_3H_7)$ | $C_2H_5$ |
| سيكونال Seconal | $CH(CH_3)(C_3H_7)$ | $CH_2$-CH=$CH_2$ |

فى حين أن الكيماويات المخدرة تؤدى لفقد الوعى و إسترجاء العضلات ولكن لا تتدخل فى نبض القلب أو سريان الدم أو التنفس حيث تغير شكل البروتينات المفرزة للناقل العصبى ( تكسير الروابط الهيدروجينية بالبروتين فتقل عدد المراكز الفعالة المفرزة و المعدة للارتباط مع أيونات الكالسيوم المحفزة لإفراز الناقلات أو تخفض عدد المراكز الفعالة ببروتين الخلايا الحسية فينخفض تركيز الكالسيوم وينخفض بالتالى إفراز البروتينات الناقلة للسيال فلا تبلغ المخ فيفقد الوعى مثل المركبات التالية رموزها :



فى حين تؤدى الكيماويات المضادة للإكتيئاب (Anti depressent stimulents) إلى إثارة الجهاز العصبى وتنشيط حيوية الجسم فتعيق النعاس :

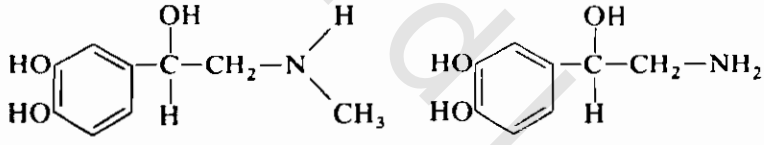
- الأدرينالين (Adrenaline) : يؤدى لزيادة ضغط الدم و ذلك من خلال تنشيط عضله القلب وتمدد العضلات الملساء بالرئة فيزداد أخذ الأكسيجين(فيؤدى لمواجهة الجهد عند الصدمات المفاجئة كالخوف )
- إفيدرين ( Ephidrin ) : فيقاوم النعاس ويقلل الشعور بالتعب .
- أتروبين ( Atropine ) : فيؤدى لإزاله تشجنات العضلات وتوسيع حدق العين ويستخلص من جذور نبات ست الحسن .
- الكافيين ( Caffiene ) : كمالموجود بالقهوة والشاى حيث يقاوم النعاس .



(Adrenaline) الادرينالين
Epinephrine

(Atropine) الاتروبين

(Ephedrine) إفدرين



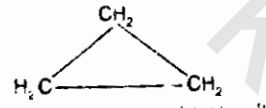
ADRENALINE

NORADRENALINE

أما تأثير الكحولات كالإيثانول عندما يمتص بالأغشية المخاطية المبطنة للحلق والبلعوم و المعدة و الأمعاء حيث يصل فى النهاية للكبد فيتأكسد فى وجود المرافق الإنزيمى ($NAD^+$) إلى أسيتالدهيد و الذى يتأكسد بدوره إلى حمض أستيك ثم فى النهاية إلى ثانى أكسيد الكربون والماء وطاقه .

والجرعات القليلة منه فاتحة للشهية ( ٠,١% بالدم ) ومنشطة لأجهزة الجسم ومخففه للتوتر والقلق وموسعة للأوعية الدموية فينخفض ضغط الدم

و بأرتفاعها إلى ٠,٣% بالدم تؤدى لاضطراب وخلل عقلى وترنح بالخطوة (Ataxia) ورجفة و لعثمة بالكلام (Dysarthria) وعدم التركيز و صداع و حموضة و غثيان ثم غيبوبة (Comma) فالموت . أما التعرض المزمن للكحول فيؤدى إلى تليف كبدى (Hepats encephalopathy) بالأضافة إلى تلف غير عكسى بالجهاز العصبى المركزى .أما كحول المثيانول فبضعة ملليمترات تكفى للعمى وثلاثون ملليليترات تكفى للموت حيث يتأكسد لفورمالدهيد 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 جزيئاته مع جزيئات كحول الميثانول على أنزيم كحول ديهيدروجينيز المؤكسد للميثانول (Alcohol dehydrogenase) .



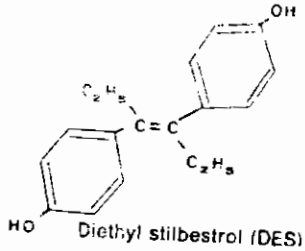
(Cyclo propane) البروبان الحلق

$CH_2 = CH - O - CH = CH_2$

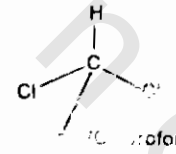
(Divenyl ether) ثنائي فنيل إيثر

$C_2H_5 - O - C_2H_5$

(ether) ثنائي اثيل إيثر



Diethyl stilbestrol (DES)



oform)