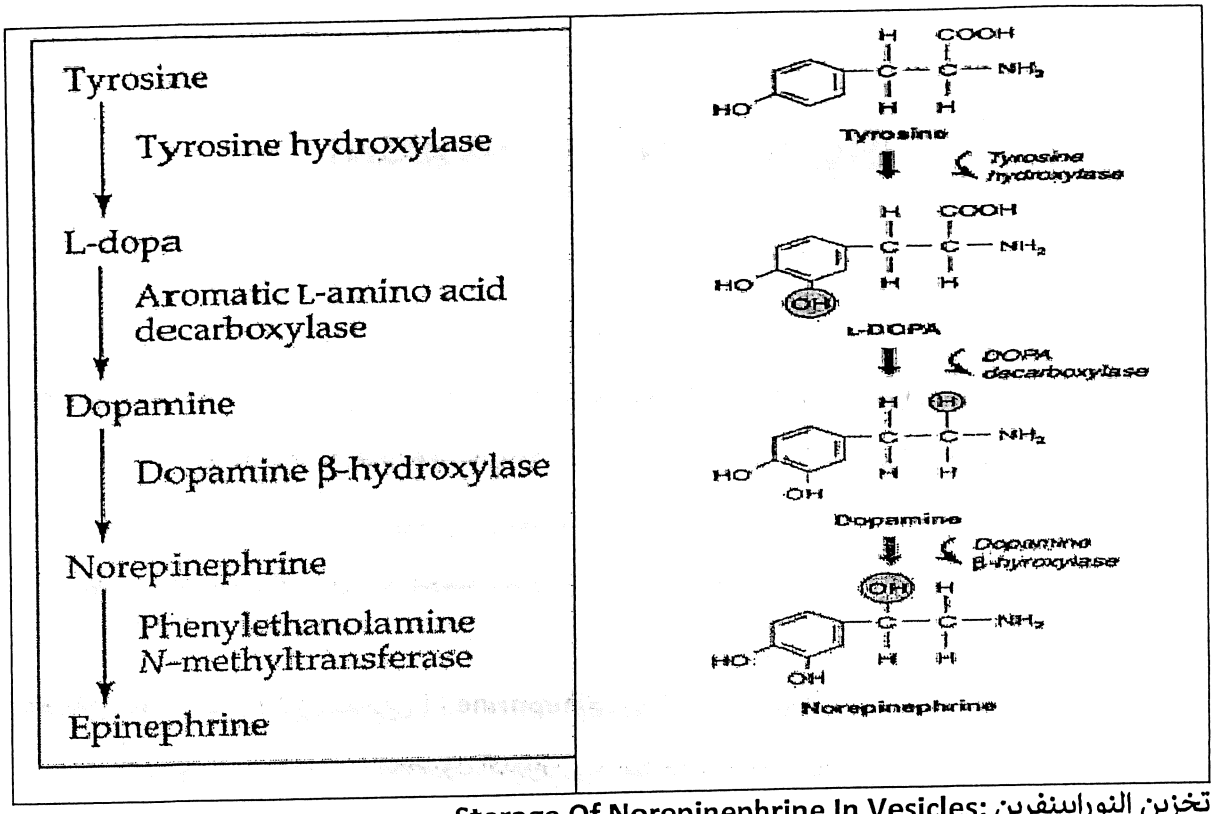
الجهاز الودي

Sympathetic System

- تفرز النهايات العصبية الودية مزيج من مركبات **الكاتيكولامينات Catecholamines**
  تشمل : Epinephrine, Norepinephrine, Dopamine (NAD,AD,D,..)
- الناقل الرئيسي فيها هو النورابينفرين في العصبون الادرينرجي
- يتواجد العصبون الادرينرجي في الجملة العصبية المركزية + الجملة العصبية الودية

اصطناع النورأدينالين (النورابينفرين) : Synthesis Of Norepinephrine

1. ينقل التيروزين إلى هيولى العصبون الأدرينرجي بواسطة ناقل مرتبط بالصوديوم
2. تتم هدركسلة Hydroxylation التيروزين بواسطة إنزيم التيروزين هيدروكسيلاز إلى دوبا DOPA (دي هيدروكسي فنيل ألانين Dihydroxyphenyalanine)
3. تنزع زمرة الكاربوكسيل Decarboxylation من الدوبا لينتج الدوبامين بواسطة إنزيم الدوبا دي كاربوكسيلاز
4. داخل الحويصل تتم هدركسلة Hydroxylation الدوبامين إلى نور ابينفرين بواسطة إنزيم دوبامين B هيدروكسيلاز



تخزين النورابينفرين :Storage Of Norepinephrine In Vesicles

- ينقل الدوبامين الى الحويصلات المشبكية بواسطة جملة ناقلة للأمين
- تثبط هذه الجملة الناقلة ب **الرزربين Reserpine**
- تحتوي الحويصلات المشبكية : الدوبامين + نورابينفرين+ ادينوزين ثلاثي الفوسفات ATP + B- هيدروكسيلاز

في لب الكظر← أمتلة Methylation النور ابينفرين إلى ابينفرين بواسطة أنزيم فنيل ايتانولامين - N – متيل ترانسفيراز Phenylethanolamine N-Methyltransferase ← يخزنان في الخلايا الكرومافينية ← يفرز 80% ابينفرين+ 20% نورابينفرين الى الدوران

تحرر النورابينفرين Release Of Norepinephrine

- وصول كمون العمل الى النهاية العصبية ← تدفق الكالسيوم من الخارج الى الهيولى الداخلية ← زيادة محتوى الكالسيوم الداخلي ← التحام الحويصلات مع غشاء الخلية ← طرح محتوياتها في الفجوة المشبكية (اللفظ الخلوي)
- يثبط هذا التحرر **الغوانتيدين Guanethidine**

الارتباط مع المستقبلات Binding To Receptors

- ينتشر النورأدينالين في المسافة المشبكية ← يرتبط مع المستقبلات قبل المشبكية على النهاية العصبية + مع المستقبلات على العضو الهدف بعد المشبكية ← يطلق هذا الاتحاد شلال من التفاعلات داخل الخلية ← تشكل مراسيل ثانوية داخل خلوية تعمل كرابط بين الناقل العصبي و الاستجابة المتولدة داخل الخلية
- تستخدم المستقبلات الادرينيرجية الادينوزين أحادي الفوسفات الحلقي Camp + الفوسفاتيديل اينوزيتول Phosphatidylinositol كمراسيل ثانوية

مصير النورابينفرين

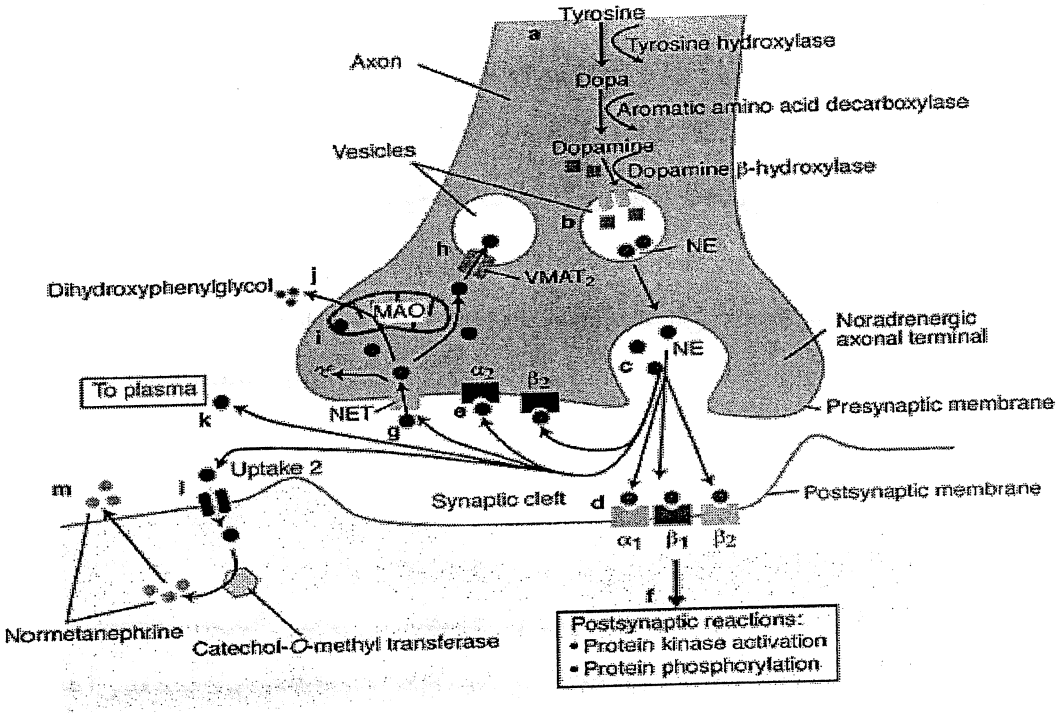
- ينتقل النورأدينالين من الفراغ الشبكي الى الدوران العام
- يستقلب في المسافة المشبكية و تطرح المستقلبات في البول
- يعاد التقاطه الى العصبون بواسطة جملة التقاط Na+/K+ Atpase
- تثبط جملة الالتقاط بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أو الكوكائين

تخرب النورأدينالين :

تستقلب الكاتيكولامينات بواسطة انزيمين :

1. المونو أمينو أوكسيداز Monoamine Oxidase (MAO) في ميتوكوندريا العصبون داخل العصب + الكبد + جدار الامعاء
2. انزيم في الفراغ المشبكي Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) بعد المشبك + في جدار الامعاء

إلى مستقلبات غير فعالة : 3- ميتوكسي-4-هيدروكسي ماندليك أسيد (حمض فنيل ماندليك) 3-Methoxy-4-Hydroxymadelic Acid (VMA) + ميتانفرين Metanephrine + نورميتانفرين



الكاتيكولامينات Catecholamines

- تشمل : Epinephrine, Norepinephrine, Dopamine
- تستقلب بال COMT + MAO
- عمرها قصير
- مركبات قطبية لا تنفذ الى الدماغ
- الكاتيكولامينات الخمسة المستخدمة في المعالجة بشكل واسع :

الطبيعية التي تصنع ضمن العصبون : Norepinephrine, Dopamine, Epinephrine,

التركيبية الخارجية : Dobutamine, Isoproterenol

مركبات غير كاتيكولامينية Noncatecholamines

- مركبات ينقصها زمرة هيدروكسيل OH كاتيكول← زيادة ذوبانها بالدسم ← نفوذة الى CNS
- عمرها النصفي أطول
- لا تتعطل بال COMT
- تشمل Phenylephrine, Ephedrine, Amphetamine

- ✓ معظم الادوية الادرينرجية من مشتقات بيتا فنيل ايتيلامين
- ✓ تبديل الزمرة الكيميائية في حلقة البنزن أو على جانب سلاسل الايتيل أمين ← يعطي تنوع كبير من المركبات ذات تأثير على α أو β مع اختلاف نفوذيتها الى CNS أهم التبدلات عدد و موقع جذر OH على البنزن + التبدل على الازوت الاميني
- ✓ جذور المتيل على الآزوت تؤثر على فعاليتها على مستقبلات β
- ✓ Isoproterenol مقلد قوي لبيتا β و ضعيف لألفا α
- ✓ الابينفرين أكثر فعالية نحو مستقبل بيتا من النورابينفرين بسبب وجود جذر المتيل
- ✓ تتدرج قوة تأثر مستقبلات α حسب :

Epinephrine ≥ Norepinephrine >> Isoproterenol

- ✓ تتدرج قوة التأثير مستقبلات β حسب :

Isoproterenol > Epinephrine > Norepinephrine.

المستقبلات الادرينيرجية (Adrenergic Receptors (Adrenoceptors أو المستقبلات الأدرينالية

- توجد في نهاية العصب الودي بعد العقد التلقائية ما عدا العصب المغذي للغدة العرقية+ الاوعية الكلوية
- تستجيب للنورابينفرين (النورأدرينالين) + الابينفرين (الادرينالين)
- من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين G
- يوجد عائلتين من المستقبلات : $\alpha_2, \alpha_1, \beta$ و لكل منها 3 أنماط فرعية.

مستقبلات α :

استجابتها قوية تجاه الكاتيكولامينات (الابينفرين+ النورابينفرين) و ضعيفة تجاه المقلدات التركيبية مثل الايزوبروتيرنول

- تقسم الى α_1 + α_2 اعتمادا على الفتها تجاه مقلدات وحاصرات α
- α_1 تبدي ألفة أكبر تجاه الفنيل ايفرين أكثر من α_2
- α_2 تبدي ألفة أكبر تجاه الكلونيدين أكثر من α_1
- α_1 توجد على الغشاء ما بعد المشبك في الخلية الهدف

آلية عمل α_1 :

- تفعيل سلسلة من الاحداث عن طريق تحريض البروتين G q و الفوسفوليباز C ينتج عنه تشكل اينوزيتول ثلاث الفوسفات Inositol-1,4,5-Trisphosphate (IP3) + دي أسيل غليسرول Diacylglycerol (DAG)
- IP3 يحرض تحرر الكالسيوم من الشبكة البطانية البلاسمية ← تفعيل الكالمودين + فسفرة الميوزين ← تفاعل الاكتين مع الميوزين ← تقلص عضلي
- DAG يتحول الى بروتينات أخرى في الخلية

مستقبلات α_2 :

- تتوضع α_2 على:
- النهايات العصبية قبل المشبك
- في الخلية الهدف ← خلايا بيتا في جزر لانغرهانس في البنكرياس + بعض الخلايا العضلية الملساء الوعائية
- تفعيل α_2 قبل المشبك Autoreceptor← ثبيط تحرر النورابينفرين من العصبون الودي
- تفعيل α_2 قبل المشبك Heteroreceptor← تثبيط تحرر الاستيل كولين من العصب اللاودي
- آلية عمل α_2 : بتحريض البروتين Gi ← تثبيط الادنيليل سيكلاز ← تناقص انتاج الادينوزين أحادي الفوسفات الحلقي Camp داخل الخلية ← تفعيل قناة البوتاسيوم + تثبيط قناة الكالسيوم ← فرط استقطاب

β Receptors

استجاباتها مختلفة عن استجابات α

تقسم الى β1, β2, β3

تتميز باستجابة قوية تجاه الايزوبروتيرنول + حساسية أقل تجاه الابينفرين و النورأدرينالين

ارتباط الناقل العصبي مع المستقبلات ← تفعيل خميرة الادنيليل سيكلاز ← زيادة تركيز cAMP

β1 تملك الفة متساوية تجاه الابينفرين و النور ابينفرين

β2 تملك الفة كبيرة تجاه الابينفرين حساسة بشكل خاص لتأثيرات الابينفرين في الدوران و المتحرر من لب الكظر

β3 تتوسط حل الشحوم

آلية عمل β :

تُفعّل البروتين Gs انزيم الأدنيليل سيكلاز العاطل ← تحويل ATP الى أدينوزين حلقي أحادي الفوسفات cAMP (المرسال الثاني الذي ينظم فسفرة البروتين) .

تنشيط cAMP ← تنشيط انزيمات بروتين كيناز Protein Kinases ← فسفرة البروتينات ← تنظم عمل البروتينات الخلوية . يختلف التأثير حسب البروتين المفسفر (الفسفرة تنشط أو تثبط البروتينات الهدف)

- المستقبل β1، β3 ← ازدياد نفوذية شوارد الصوديوم و البوتاسيوم ← تقلص العضلة
- المستقبل β2 : فسفرة انزيم Myosine-Light-Chain Kinase ← يفقد فعاليته اللازمة للتقلص ← ارتخاء العضلات الملساء .

خصائص المستقبلات :

- يسيطر نوع واحد من المستقبلات على الاعضاء المعصبة بالودي .

مثال: الجملة الوعائية للعضلات الهيكلية تملك β2+ α1 و لكن المسيطر β2

المستقبلات الموجودة في القلب هي β2 + β1 و لكن المسيطر β1

- العديد من الادوية تنبه أو تحصر نوعيا نمط واحد من المستقبلات الادنرجية
- التعرض المستمر للكاتيكولامينات ← ينقص الاستجابة أو زوال التحسس و التفسير :

✓ احتجاز المستقبل بحيث لا يعود متوفرا للتداخل مع الدواء

✓ نقص التنظيم باختفاء المستقبل أو تخربه أو نقص التركيب

✓ عدم قدرتها على الاقتران مع البروتين G بسبب فسسفرة الجانب السيتوبلاسمي من البروتين كيناز A

تنبيه α1 :

- تقلص الاوعية (خصوصا في الجلد و الاحشاء البطنية) ← زيادة المقاومة الوعائية المحيطية ← ارتفاع الضغط الدموي
- تقلص العضلة الشعاعية للقزحية α 1 ← توسع الحدقة
- تقلص المصرة الداخلية للمثانة
- تعرق - افراز لعابي
- تحلل الغليكوجين الكبدي الى الغلوكوز
- تقلص العضلات الملساء الناصبة للشعرة

تنبيه α 2 :

- يثبط اطلاق النورابينفرين
- تثبيط تحرر النواقل العصبية من النهايات العصبية الذاتية
- تكدس الصفيحات
- يثبط اطلاق الانسولين

تنبيه β1 :

- زيادة قلوصية العضلة القلبية + زيادة معدل ضربات القلب ← تسرع القلب + زيادة نتاج القلب
- زيادة انحلال الشحم
- زيادة اطلاق الرنين من الكلية في الخلايا المجاورة الكبيبية

تنبيه β2 :

- توسع وعائي في الأوعية الهيكلية ← نقص خفيف بالمقاومة المحيطية
- ارتخاء العضلة الهدبية ← مطابقة الرؤية البعيدة
- ازدياد تحلل الغليكوجين العضلي الى حمض اللبن
- تحول الغليكوجين الكبدي الى الغلوكوز
- زيادة افراز الغلوكاكون ← يزيد السكر
- توسع القصبات
- ارتخاء عضلة الرحم
- ارتخاء العضلة العاصرة للمثانة
- ارتخاء الامعاء

تنبيه β3 : زيادة تحلل الشحوم

العضو	استجابة تنبيه الاعصاب الودية	المستقبل
العين العضلة الشعاعية العضلة الهدبية	توسع الحدقة ترتخي	α1 2β
القلب كلية	تسرع تحرر الرنين	 1β
الاوعية الدموية	تقلص : ارتفاع الضغط	α1
الاوعية التاجية	توسع	2β
القصبات	ترتخي	2β
الامعاء/العضلات العاصرة	ترتخي	2β
الامعاء /المصرة	تقلص	
الافراز	يزداد	α1
المثانة /العضلات العاصرة	ترتخي	2β
المثانة /المصرة	تقلص	α1
الرحم	β2 ارتخاء + α تقلص	2β
أوعية العضلات الهيكلية	ترتخي	2β