الخصائص الفيزيائية المُهمَّة للأدوية

ثلاث خصائص للببتيدات لها عواقب كبيرة على ما إذا كان بإمكان ببتيد معين أن يصبح دواءً مفيداً.

الثبات في حمض المعدة وإنزيمات الهضم. المصير الافتراضي لببتيد تبتلعه هو أن يُكسَر. تُفرز المعدة حمض الهيدروكلوريك (الذي يُخفِّض الأس الهيدروجيني إلى نحو ١٫٥–٣٫٥) والبروتياز المُسمى الببسين، الذي يقطع الروابط الببتيدية بأولوية تالية للأحماض العطرية والكارهة للماء الكبيرة. تضيف الأمعاء الدقيقة التربسين (يقطع بعد الليسين والأرجنين) والكيموتربسين (يقطع بعد الأحماض العطرية) والإيلاستاز (يقطع بعد الأحماض الصغيرة غير المشحونة)، وكلها تُفرز كزيموجينات من البنكرياس وتُنشَّط في الاثني عشر. الكربوكسي ببتيدازات A وB تَقضم البقايا من الطرف الكربوكسيلي؛ والأمينوببتيدازات المُصطفّة على حدود الفُريشات في الأمعاء الدقيقة تَقضمها من الطرف الأميني. التأثير المُجمَّع أن ببتيداً عادياً مُبتلَعاً كحبة دواء يُخفَّض إلى أحماض أمينية حُرّة خلال ساعة أو ساعتين من الابتلاع. لهذا لا يمكن ببساطة وضع الإنسولين ومعظم الأدوية الببتيدية الأخرى في حبة كما يُمكن مع الأسبرين — الجزيء لا يصل إلى مجرى الدم سليماً[5]. توجد استثناءات (السيماجلوتيد الفموي، المعتمد كـRybelsus، يستخدم مُعزِّز امتصاص خاص لإيصال جزء صغير ولكن مفيد عبر جدار المعدة[6]) لكنها استثناءات، ويُكرَّس قدر كبير من جهد تطوير الأدوية لهندستها.

عمر النصف في مجرى الدم. حتى عند حقن الببتيد، لا يبقى عادةً طويلاً. مجرى الدم تَجوبه مجموعة أخرى من الإنزيمات القاطعة للببتيدات: ثنائي ببتيدل ببتيداز-٤ (DPP-4) يقطع حمضين أمينيين من الطرف الأميني لـGLP-1 وGIP وكثير من الببتيدات الأخرى؛ والنيبريليسين يقطع الببتيدات الناتريوتية وعدة أخرى؛ وإنزيم تحلُّل الإنسولين (IDE، الذي ما زال يُسمى أحياناً الإنسولينيز) هو الطريق الرئيسي لتحلُّل الإنسولين في الكبد والكلى. تُضيف الكلى طبقة إضافية من التصفية، إذ تُرشِّح الببتيدات الأصغر في الكُبيبة ثم تَقضمها في الأنبوب الداني. التأثير الصافي أن الإنسولين الطبيعي له عمر نصف دوراني يبلغ نحو خمس دقائق، وأن GLP-1

الطبيعي يدوم نحو دقيقة إلى دقيقتين قبل أن يدمِّره DPP-4[7]، وأن كثيراً من الببتيدات الطبيعية الأخرى لها أعمار نصف تُقاس بدقائق مُفردة الرقم. لشيء يحتاج المريض تناوله يومياً أو أسبوعياً، هذا أقصر بكثير من اللازم. أهم تقدُّم منفرد في تصميم الدواء الببتيدي الحديث هو معرفة كيفية هندسة أعمار نصف أطول — عادة بإضافة سلاسل دهنية تربط الألبومين، أو بتعديل البقايا التي يستهدفها DPP-4، أو بإلصاق البولي إيثيلين جلايكول — دون فقدان ربط المستقبل. سنعود إلى تلك التقنيات في الفصل ٧.

الحجم والشحنة. الببتيدات أكبر بكثير من الأدوية الجزيئية الصغيرة النموذجية (حبة الأسبرين تحتوي جزيئاً وزنه الجزيئي ١٨٠ دالتون؛ السيماجلوتيد ٤١١٤ دالتون؛ الإنسولين ٥٨٠٨ دالتون). تحمل شحنة كهربائية من مجموعاتها الأمينية والكربوكسيلية ومن السلاسل الجانبية المشحونة. الجزيئات الكبيرة والمشحونة تَعبُر أغشية الخلية بصعوبة، مما يحدّ من أين يمكنها أن تَعمل وكيف يمكن إيصالها. تُمارس معظم الأدوية الببتيدية تأثيراتها الدوائية الأولية عبر مستقبلات على سطح الخلية — ترتبط من خارج الخلية وتُحفِّز شلالات إشارية داخل الخلية، بدلاً من دخول الخلية بنفسها. (كثير من الببتيدات تخضع بعدئذٍ لاستيعاب بوساطة المستقبل، وعدة فئات من الأدوية الببتيدية تُعدِّل في النهاية مسارات داخل الخلية لاحقاً لذلك الربط — التمييز هو حول الموقع الأولي للفعل، لا عن المدى النهائي للإشارة.)

كيف تختلف الببتيدات عن الأدوية الجزيئية الصغيرة

معظم الأدوية الموصوفة اليوم جزيئات صغيرة — الأسبرين، الإيبوبروفين، الأتورفاستاتين، السيرترالين. تُصنع بالكيمياء العضوية التركيبية، وتزن كل منها بضع مئات من الدالتونات، وتُؤخذ عادة عن طريق الفم. تشغل الأدوية الببتيدية مكاناً مختلفاً.

مزايا الببتيدات أنها عادة أكثر انتقائية تجاه هدفها المقصود من الجزيئات الصغيرة. الدواء الببتيدي الذي يحاكي هرموناً داخلي المنشأ ينزلق في المستقبل الذي طوَّر ذلك الهرمون ليرتبط به، بنوعية وقدرة عاليتين. الآثار الجانبية من الارتباط خارج الهدف عادة أصغر من الجزيئات الصغيرة ذات الفعالية المماثلة. السمية من نواتج التكسر منخفضة عادة، لأن نواتج التكسر هي أحماض أمينية يتعامل معها الجسم أصلاً[8].

المساوئ أن الببتيدات أغلى تصنيعاً، وأصعب إيصالاً إلى الجسم (تتطلب عادة الحقن)، وأقصر عمراً في مجرى الدم من حبة الدواء المعتادة. يمكنها أيضاً إثارة استجابة مناعية في بعض المرضى، تؤدي إلى أجسام مضادة تُقلِّل تأثير الدواء بمرور الوقت — ظاهرة تُسمى الاستثارة المناعية، حدَّت من الاستخدام المبكر للإنسولين البقري في المرضى البشريين قبل أن يصبح الإنسولين البشري المؤتلف متاحاً[9].

تسمية "الببتيد" في السوق

تحذير عملي قبل أن نمضي. تُلصق كلمة "ببتيد" أحياناً بمنتجات ليست ببتيدات. أمثلة تُصادَف في التجارة الفعلية تشمل مستخلصات عشبية تُسوَّق كـ"ببتيدات نباتية" (معظمها ليست كذلك)، وجزيئات تركيبية صغيرة بأسماء ذات وقع ببتيدي تُنشِّط مستقبلات ببتيدية لكنها ليست ببتيدات بذاتها (الإيبوتامورين / MK-677 جزيء صغير، وليس ببتيداً، رغم تجميعه كثيراً مع الببتيدات المُحرِّرة لهرمون النمو)، ومستقبلات ببتيدية تُباع أو تُناقش وكأنها الببتيد ذاته.

يستحق الكرياتين ذكراً خاصاً لأنه يُوصف كثيراً بأنه "ثلاثي ببتيد" أو "شبيه ببتيد" في تسويق المكمِّلات. هو لا هذا ولا ذاك. الكرياتين (كيميائياً، N-ميثيل جوانيدينو حمض الخل) يُصنَّع حيوياً في الجسم البشري من الأرجنين والجلايسين ومجموعة ميثيل تتبرَّع بها الميثيونين — يشترك في المواد الخام الأمينية ذاتها مع الببتيدات — لكن الجزيء الناتج لا يحتوي روابط ببتيدية. هو مُركَّب عضوي صغير يحوي نيتروجيناً، لا سلسلة من الأحماض الأمينية، وعلم الأدوية الخاص به (تخزين

الطاقة الخلوية كفسفوكرياتين في العضلة) لا علاقة له بأي شيء يُغطّيه هذا الكتاب. التحفُّظ نفسه ينطبق على عدة مكمِّلات أخرى مشتقَّة من الأحماض الأمينية (التورين، بيتا-ألانين، الكارنيتين): مرتبطة بكيمياء الببتيدات بالأصل، لكنها ليست ببتيدات.

لبقية هذا الكتاب، "ببتيد" تعني الشيء الكيميائي — سلسلة من الأحماض الأمينية مرتبطة بروابط ببتيدية — وسنكون صريحين عندما تُستخدم التسمية بشكل آخر.

. . .

بعد أن وُضعت الكيمياء في مكانها، يتحول الفصل التالي إلى ما تفعله الببتيدات في الأجسام الحية. معظم الأدوية التي سنناقشها لاحقاً مبنية على ببتيدات يصنعها الجسم لأغراضه الخاصة؛ فهم تلك الأغراض هو الجسر من الكيمياء إلى علم الأدوية.

كيف تعمل الببتيدات في الجسم

معظم الأدوية الببتيدية الموجودة الآن في الصيدلة بُنيت على ببتيدات يصنعها الجسم لأغراض محدَّدة جداً. لفهم لماذا يُساعد السيماجلوتيد على إنقاص الوزن، أو لماذا يخفض الإنسولين سكر الدم، أو لماذا يحفِّز الأوكسيتوسين المخاض، يحتاج المرء أن يعرف ما الذي تفعله النسخة الطبيعية في المقام الأول. هذا الفصل يستعرض الأسر الكبرى للببتيدات الداخلية وما تفعله.

الهرمونات الببتيدية

الفئة الأبرز هي الهرمونات الببتيدية — مواد تَصنعها غدة في مكان واحد من الجسم، وتُطلقها في مجرى الدم، ثم تتصرف على أنسجة بعيدة. الإنسولين والجلوكاجون يأتيان من البنكرياس ويُنظِّمان سكر الدم. هرمون النمو والبرولاكتين والـTSH وغيرها تأتي من الغدة النخامية. الهرمون المُطلِق للجونادوتروفين (GnRH) يأتي من تحت المهاد. الكالسيتونين يأتي من الغدة الدرقية. وهرمون جارات الدرقية (PTH) يأتي من جارات الدرقية. القائمة طويلة، وما يجعلها فئة واحدة هو نمط الإشارة: إنتاج، إفراز، انتشار، تأثير على المستقبل البعيد، تكسر سريع[10].

الإنسولين هو النموذج الأصلي. تُفرزه خلايا β في جزر لانغرهانس استجابةً لارتفاع سكر الدم. ينتقل إلى الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية، ويرتبط بمستقبل الإنسولين، ويُحفِّز سلسلة إشارية تخفض إنتاج الجلوكوز الكبدي، وتزيد امتصاص الجلوكوز في العضلات، وتُعزِّز تخزين الدهون. كل العمل الذي قام به الإنسولين منذ ١٩٢٢ يفعله بمحاكاة هذه الحلقة الفسيولوجية.

الناقلات العصبية الببتيدية والببتيدات العصبية المُعدِّلة

يُفرز الدماغ والجهاز العصبي ببتيدات تعمل عن قُرب — أحياناً على المشبك مباشرة وأحياناً على بُعد بضعة ميكرومترات — لتُعدِّل النشاط العصبي. الإندورفينات والإنكفالينات هي أفيونيات داخلية تخفِّف الألم بشكل طبيعي وتُنتج المتعة في مكافأة الجهد. السوماتوستاتين يُثبط إفراز هرمون النمو والإنسولين والجلوكاجون. المادة P تُشير إلى الألم. الكوليسيستوكينين (CCK) تربط الشبع بتناول الطعام. الأوريكسين/الهيبوكريتين يَحفظ اليقظة[11,12].

هذه الفئة من الببتيدات أهم سريرياً مما يُقدِّر القارئ العام. عدد متزايد من الأدوية يستهدفها مباشرة — من حاصرات الأوريكسين لاضطرابات النوم إلى ناهضات مستقبل الميلانوكورتين لاضطرابات الوظيفة الجنسية. حقيقة أن مجموعة من الجزيئات الصغيرة نسبياً تتحكَّم في الشهية والمزاج والألم والنوم تجعل الببتيدات هدفاً مغرياً جداً للأدوية النفسية والعصبية.

عوامل النمو والإصلاح

تتكاثر الأنسجة وتلتئم تحت إشراف ببتيدات الإشارة. عامل النمو البشروي (EGF)، عامل النمو الشبيه بالإنسولين (IGF-1)، عامل النمو المُحوِّل (TGF-β)، عامل نمو الفيبروبلاست (FGF)، عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) — كلها ببتيدات (أو بروتينات صغيرة) تُحفِّز انقسام خلايا معينة في ظروف معينة. تتصرف بعض الببتيدات الموصوفة على هذه المسارات: تَيسامورلين، مثلاً، هو ناهض هرمون GHRH يحرِّض إفراز هرمون النمو الذاتي.

كثير من الادعاءات حول "إصلاح الأنسجة" للببتيدات غير المعتمدة في الفصل ٦ — BPC-157 وTB-500 وPEG-MGF — مشتقَّة من هذه البيولوجيا. الادعاء، اختصاراً، هو أن إدخال ببتيد إصلاحي إضافي يُسرِّع الشفاء. سننظر إلى البيّنات بحرص[13].

الببتيدات المضادة للميكروبات

يصنع كل جسم بشري ببتيدات قصيرة تَقتل البكتيريا والفطريات والفيروسات بشكل مباشر، بشقّ أغشيتها أو بإعطاب جدارها الخلوي. الديفنسينات والكاثيليسيدينات هما العائلتان الرئيسيتان. هي جزء من المناعة الفطرية، ومسؤولة عن سبب عدم إصابتنا بعدوى من كل سطح نلمسه. توجد عدة ببتيدات مضادة للميكروبات مُطوَّرة كأدوية، رغم أن أياً منها لم ينجح بعد كمضاد حيوي رئيسي للاستخدام البشري الواسع. القضايا التقنية صعبة — ثبات في الجسم، طيف نشاط، مقاومة محتملة[14].

الببتيدات الأيضية والشهيّة

هذه هي الفئة الأكثر صلة بهذا الكتاب لأنها تشمل ناهضات مستقبل GLP-1 التي يدور حولها الفصل ٥. مجموعة من البتيدات تتفاعل بين الأمعاء والبنكرياس والدماغ لتنظيم متى نأكل، وكم نأكل، وماذا يحدث للجلوكوز بعد الأكل: GLP-1، GIP، الجريلين، اللبتين، الببتيد YY (PYY)، الأميلين، الأوكسينتومودولين، الكوليسيستوكينين. تُسمى عموماً البتيدات الإنكريتينية والشبعية، وفهم تفاعلاتها هو الأساس الذي بنيت عليه ثورة GLP-1.

يُفرز GLP-1 من خلايا L في الأمعاء استجابةً للطعام. له تأثيرات متعدِّدة: يُحفِّز إفراز الإنسولين بطريقة معتمدة على الجلوكوز، يُثبط الجلوكاجون، يُبطئ تفريغ المعدة، ويعمل على تحت المهاد لزيادة الشبع. الأدوية في الفصل ٥ كلها تستغل هذه التأثيرات، إما بمحاكاة GLP-1 بشكل مباشر أو بمنع تكسره. الجريلين يفعل العكس — يُفرز من المعدة عند الجوع ويُشير إلى الدماغ لزيادة الشهية. اللبتين يخبر الدماغ عن مخزون الدهون في الجسم. الأميلين، الذي يُفرز مع الإنسولين، يُعزِّز الشبع.

ببتيدات تنظيم ضغط الدم وحجم السوائل

يحتوي الجسم على عدة ببتيدات تنظِّم ضغط الدم وحجم السوائل، تعمل معاً في حلقات متشعِّبة. الأنجيوتنسين II يَضيق الأوعية ويرفع الضغط. الببتيد الناتريوتي الأذيني (ANP) وببتيد الدماغ الناتريوتي (BNP)، اللذان يفرزهما القلب عند تمدُّده، يُوسِّعان الأوعية ويزيدان إخراج الصوديوم. فاسوبريسين (الهرمون المضاد لإدرار البول) يحفظ الماء. هذه المسارات هي هدف مهم للأدوية، رغم أن معظم الأدوية القلبية الوعائية المعروفة هي جزيئات صغيرة (مثل مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين) لا ببتيدات بحد ذاتها[15].

الفكرة المركزية

الفكرة التي يجب حملها من هذا الفصل هي أن جميع الفئات تقريباً من الأدوية الببتيدية الموصوفة هي محاكيات (أو مُعاكسات) لببتيدات يصنعها الجسم. الإنسولين هو الإنسولين. السيماجلوتيد هو GLP-1 معدَّل. اللوبرون هو GnRH معدَّل. الأوكتريوتيد هو سوماتوستاتين معدَّل. التيريباراتيد هو PTH معدَّل. منهج تصميم الأدوية الببتيدية، في معظم الفئات، هو "اعثر على الهرمون الذي يفعل ما تريد، وحسِّن خصائصه الدوائية مع الإبقاء على وظيفته."

هذا ما يجعل علم الأدوية الببتيدية مختلفاً عن علم الأدوية الجزيئية الصغيرة. الجزيئات الصغيرة كثيراً ما تُكتشف بفحص العشوائي وتُصمَّم على المستقبل بالعكس. أما الأدوية الببتيدية فعادةً ما تبدأ من الجزيء الذي يصنعه الجسم ذاته، ثم تُحدَّث.

تاريخ موجز للطب البيتيدي

قصة الطب البيتيدي قرن من العمر، وأقدم منها بقليل. الشكل 3.1 يضعها على خط زمني.

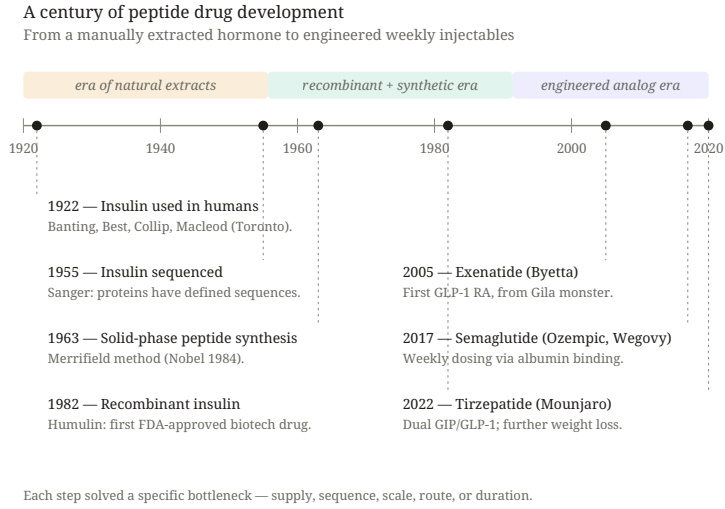


Figure 3.1. الخط الزمني للطب البيتيدي. تكتشف اللحظات الكبرى — اكتشاف الإنسولين عام ١٩٢٢، تسلسل سانجر عام ١٩٥٥، تخليق ميريفيلد للطور الصلب عام ١٩٦٣، أول دواء مؤتلف عام ١٩٧٨، أول ناهض GLP-1 عام ٢٠٠٥، عصر السيماجلوتيد الذي بدأ عام ٢٠١٧.

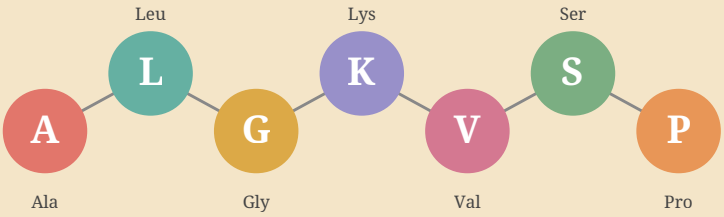
اكتشاف الإنسولين (١٩٢٢)

في صيف ١٩٢١، في مختبر بجامعة تورنتو، عزل فريدريك بانتنغ وتشارلز بِست مستخلصاً من بنكرياس كلب نجح في خفض سكر الدم لكلب آخر. بحلول كانون

مدخل عصري

الببتيدات

مدخل مبسط



من الإنسولين وناهضات GLP-1 إلى السوق الرمادية —
دليل واضح ومستند للطب البتيدي.

Fady Hannah-Shmouni, MD FRCPC

أخصائي غدد صماء وعلم الوراثة السريرية

البتيدات: مدخل مبسط.
حقوق النشر © ٢٠٢٦ Fady Hannah-Shmouni.
جميع الحقوق محفوظة.

صادر عن Hormonaly Press.
الطبعة الأولى، ٢٠٢٦.

لا يجوز إعادة إنتاج أي جزء من هذا الكتاب أو تخزينه في نظام استرجاع أو نقله بأي شكل أو وسيلة دون إذن خطي مسبق من الناشر، باستثناء الاقتباسات القصيرة المضمَّنة في مقالات نقدية أو مراجعات.

المحتوى الوارد في هذا الكتاب لأغراض تثقيفية ومعلوماتية، ولا يحلّ محل الاستشارة الطبية المتخصصة. استشر طبيبك دائماً قبل البدء بأي علاج جديد.

المحتويات

تمهيد

كيف تقرأ هذا الكتاب

الجزء الأول — الأساسيات

Ch. 1 ما هي الببتيدات فعلاً

Ch. 2 كيف تعمل الببتيدات في الجسم

Ch. 3 تاريخ موجز للطب الببتيدي

الجزء الثاني — مشهد الأدوية

Ch. 4 فئات الأدوية الببتيدية

Ch. 5 ثورة GLP-1

Ch. 6 الببتيدات غير المعتمدة — نظرة صادقة

الجزء الثالث — علم الأدوية التطبيقي

Ch. 7 حركية الدواء وعمر النصف والمستقبلات

Ch. 8 كيف تُصنع الببتيدات وتُوصَّل

Ch. 9 الجودة والسلامة ومسألة التركيب الصيدلاني

Ch. 10 التنظيم والرياضة والأخلاق وما هو قادم

الجزء الرابع — استخدام الببتيدات بأمان

Ch. 11 كيف تُقيِّم ما يُباع لك

Ch. 12 التطبيق الذاتي العملي لأدوية الببتيد الموصوفة

الجزء الخامس — الصورة الأكبر

Ch. 13 الاقتصاد والببتيدات

الملاحق

المسرد

المراجع

عن المؤلف

كيف تقرأ هذا الكتاب

هذا الكتاب موجَّه لثلاثة جماهير في آنٍ معاً: القارئ العام المتطلِّع لفهم ما يحدث في الأدوية الببتيدية في ٢٠٢٦، والمريض الذي وُصف له (أو يفكر) في تناول دواء ببتيدي ويريد معرفة ما يتعاطاه، والطبيب أو طالب الطب الذي يحتاج مَدخلاً مُحدَّثاً ومُختصراً للمجال.

الفصول مرتَّبة تتابعياً، لكن لا حاجة لقراءتها كلها بالترتيب. الجزء الأول يضع الكيمياء والفسيولوجيا الأساسيتين. الجزء الثاني يستعرض مشهد الأدوية المعتمدة وغير المعتمدة. الجزء الثالث يدخل في علم الأدوية التطبيقي. الجزء الرابع لمن يتعامل عملياً مع دواء ببتيدي. الجزء الخامس يضع كل ذلك في سياق اقتصادي ومجتمعي.

كل ادعاء وقائعي في هذا الكتاب مَنسوب إلى مرجع. الأرقام بين قوسين علوية (مثل [١]) تشير إلى قائمة المراجع المرقَّمة في نهاية الكتاب. المراجع ذاتها تركت بالإنجليزية والشكل اللاتيني تماشياً مع العرف المتَّبع في الأدبيات الطبية العربية.

تمهيد

يمرّ الطب الببتيدي بأهم عقد من تاريخه منذ اكتشاف الإنسولين. لقد نقل السيماجلوتيد والتيرزيباتيد فئة دوائية كاملة من كتب علم الغدد الصماء إلى الحديث العام، فيما تراكم بالتوازي سوق من المركَّبات غير المعتمدة — BPC-157 وTB-500 وCJC-1295 وغيرها — جنباً إلى جنب مع الأدوية المعتمدة، دون أن يخضع لأي من التجارب التي تبرّر الادعاءات المطروحة لها. هذا الكتاب محاولة لشرح كلا العالمين بلغة يستطيع القارئ العام المُتأنّي متابعتها.

يعكس هذا الكتاب ثلاثة التزامات. الأول أن كل ادعاء غير بديهي يجب أن يكون مَنسوباً إلى مرجع حقيقي، حتى يستطيع القارئ التحقق منه. الثاني أن فئة الدواء الببتيدي الأكثر صلة بالقارئ العام في ٢٠٢٦ — ناهضات مستقبل GLP-1، بما فيها السيماجلوتيد والتيرزيباتيد — تستحق نقاشاً مستقلاً، لا دفناً ضمن فصل عام عن الهرمونات. الثالث أن التفريق بين الببتيد المعتمد من إدارة الغذاء والدواء والببتيد ذي الاستخدام البحثي ينبغي أن يكون واضحاً تماماً، بلغة يفهمها غير المتخصِّص، ومطبَّقاً باتساق في الكتاب كله.

الكتاب منظَّم في خمسة أجزاء. الجزء الأول يُعرّف بما هي الببتيدات كيميائياً، وكيف تعمل فسيولوجياً، وكيف وصل الطب الببتيدي إلى ما هو عليه. الجزء الثاني يستعرض المشهد الفعلي للعلاجات الببتيدية — أولاً الأدوية المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء حسب الفئة، ثم فصل مركَّز على ناهضات مستقبل GLP-1، وأخيراً تقييم صادق للببتيدات غير المعتمدة المُباعة في أوساط اللياقة والرياضة. الجزء الثالث يغطي علم الأدوية التطبيقي: كيف تُصنع الببتيدات وتُصاغ وتُعطى وتُنظَّم وتُراقَب. الجزء الرابع يضيف فصلين عمليين لمن وُصف له دواء ببتيدي معتمد: كيف يُقيِّم المورِّدين والأطباء، وكيف يقرأ شهادة التحليل، وكيف يطبِّق الدواء الموصوف ذاتياً بأمان. الجزء الخامس يخطو خطوة إلى الوراء نحو الصورة الاقتصادية الكلية — تكلفة الأمراض التي تعالجها هذه الأدوية، وآثار الانتشار الواسع على الإنتاجية،

وما توحي به الأدبيات الاقتصادية المنشورة عن القيمة المحتملة على مستوى السكان.

الجمهور هو القارئ العام الفضولي، والمريض الذي وُصف له (أو يفكر) في تناول دواء ببتيدي، والطبيب الذي يريد تجديداً معرفياً، والطالب الذي يحتاج نقطة دخول إلى المجال. التفصيل الرياضي والكيميائي خفيف؛ وحيث يَنقل الرسم البياني مفهوماً أوضح من النثر، استُخدم الرسم.

ملاحظة أسلوبية واحدة. الكلمة الإنجليزية "regulated" لها معنيان غير مترابطين في هذا المجال: التنظيم القانوني (إدارة الغذاء والدواء، الوكالة الأوروبية للأدوية) والتنظيم البيولوجي (إفراز الجسم لهرمون ما). يستخدم هذا الكتاب "معتمد من إدارة الغذاء والدواء" أو "بوصفة طبية" للمعنى القانوني، و"مُتحكَّم به داخلياً" أو "مُنظَّم فسيولوجياً" للمعنى البيولوجي. هما مفهومان مختلفان ويستحقان كلمات مختلفة.

ملاحظة أخيرة عن المنهجية. طُوِّر هذا الكتاب بدعم من Hormonaly.ai، منصة الذكاء الاصطناعي السريرية التابعة للمؤلف. تستخدم Hormonaly نظام تقييم بيّنات متعدد العملاء يبحث ويُقيّم بشكل منهجي أدبيات العلاجات الببتيدية عبر PubMed وEMBASE وClinicalTrials.gov وسجلات الموافقات الدوائية لإدارة الغذاء والدواء وقوائم الوكالة العالمية لمكافحة المنشطات والإرشادات الرئيسية للجمعيات المختصة بعلم الغدد الصماء. تتعامل عملاء متخصِّصون مع مراحل التقييم المنفصلة — أحدها يبحث ويُزيل التكرار في الأدبيات، وآخر يطبِّق معايير GRADE المُعدَّلة لخطر التحيُّز وجودة الدراسة، وثالث يوفِّق بين التعارضات عبر التكرارات، وعميل تركيبي ينتج ملخصات بيّنات منظَّمة مع مستويات ثقة صريحة لكل ادعاء سريري. كل بيان وقائعي في هذا الكتاب جرى تحقُّقه مقابل خريطة البيّنات للمنصة، وكل مرجع مُستشهَد به في النهاية تحقَّق منه المؤلف باستقلالية. الإطار الذي تطبِّقه المنصة — ما هو دليل قوي، وما هو ضعيف، وما هو متنازع عليه، وما هو ببساطة مجهول — هو نفس الإطار الذي يطبِّقه هذا الكتاب على مركَّبات وتجارب بعينها.

ما هي الببتيدات فعلاً

قطعت كلمة "ببتيد" مسافة طويلة عن أصلها الكيميائي. في المختبر، تصف سلسلة من حمضين أمينيين أو أكثر مرتبطين بروابط أميدية. في متجر اللياقة، تصف ما يريده المُصنِّع أن تصفه — أحياناً ببتيداً حقيقياً، وأحياناً مستخلصاً عشبياً، وأحياناً جزيئاً صغيراً أُعطي اسماً ذا وقع ببتيدي. قبل أن نستطيع فصل البيّنات الجيدة عن السيئة، نحتاج أن نكون واضحين بشأن ما هو الببتيد فعلاً على المستوى الجزيئي. هذا هو موضوع هذا الفصل.

الأحماض الأمينية والروابط الببتيدية والسلاسل

الببتيد سلسلة من الأحماض الأمينية. الأحماض الأمينية جزيئات صغيرة بنهايتين تفاعليتين: مجموعة أمينية على جانب ($-NH_2$) ومجموعة كربوكسيلية على الآخر ($-COOH$). عندما تلتقي مجموعة الكربوكسيل لحمض أميني مع مجموعة الأمين لآخر تحت ظروف ملائمة، يجمع تفاعل كيميائي بينهما ويُحرِّر جزيء ماء واحد. الرابطة الجديدة المتشكِّلة تُسمى رابطة ببتيدية — كيميائياً، رابطة أميدية بين كربون كربونيلي ونيتروجين. الشكل 1.1 يُبيِّن ما يحدث ذرة بذرة.

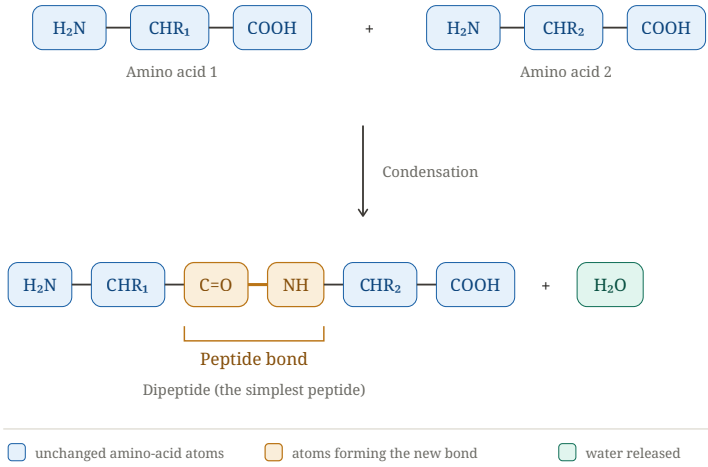


Figure 1.1. تكوين الرابطة الببتيدية. حمضان أمينيان (يُمثَّل كل بمجموعة أمينية ومجموعة كربوكسيلية وسلسلة جانبية مُتغيِّرة "R") يتفاعلان لتشكيل رابطة أميدية، مُحرِّرَين جزيء ماء واحداً. الهيكل المُجمَّع هو الوحدة المُتكرِّرة لكل بروتين وكل ببتيد.

سلسلة من حمضين أمينيين هي ثنائي ببتيد. ثلاثة أحماض هي ثلاثي ببتيد. سلسلة من عشرة إلى عشرات قليلة من الأحماض الأمينية تُسمى ببتيداً. أما السلاسل الأطول، فبعد عتبة عُرفية تقع تقليدياً عند نحو ٥٠ حمضاً أمينياً، تُسمى بروتينات. الحدّ ليس دقيقاً، وفي الممارسة تُسمى عدة جزيئات شبيهة بالبروتين فوق هذه العتبة "ببتيدات" لأسباب تاريخية أو تنظيمية — يأخذنا الإنسولين (٥١ حمضاً أمينياً) عبر العتبة، لكنه يُسمى عالمياً هرموناً ببتيدياً. تقريباً يفيد التفكير على هذا النحو: الببتيدات صغيرة بما يكفي لأن تُصنَّع كيميائياً، وغالباً قصيرة بما يكفي لأن تُكتب سلسلتها على سطر واحد، وعموماً تربط مستقبلات أكبر بكثير منها لتُملي على الخلية ما تفعله[3].

السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية — مكوِّن "R" الذي يختلف بين الأحماض العشرين القياسية — هي ما يمنح كل ببتيد سلوكه الكيميائي والبيولوجي الخاص. بعض السلاسل الجانبية مشحونة كهربياً، وبعضها كاره للماء، وبعضها يحمل وظائف

كيميائية مثل مجموعات الهيدروكسيل أو الكبريت أو الحلقات العطرية. تسلسل السلاسل الجانبية على طول السلسلة يُحدِّد كيف ينطوي الببتيد، وكيف يربط مستقبلاته، وما إذا كان ثابتاً في الدم، وما إذا كان يمكن إعطاؤه عن طريق الفم[4].

الشكل 1.2 يضع بعض الجزيئات المعروفة على محور الحجم بحيث يكون الطيف مرئياً.

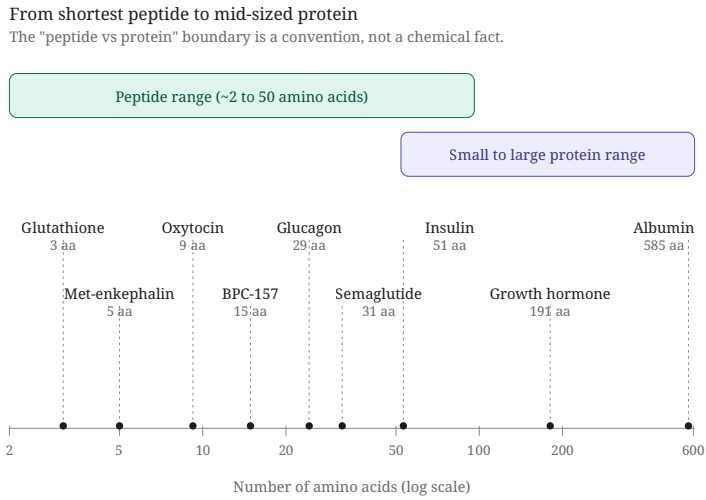


Figure 1.2. العتبة العُرفية "خمسين حمضاً أمينياً" بين الببتيد والبروتين، مع عدة جزيئات مألوفة موضوعة على محور لوغاريتمي. الجلوتاثيون (٣) هو مضاد الأكسدة الرئيسي داخل الخلية. الأوكسيتوسين (٩) هرمون الولادة والترابط. BPC-157 (١٥) هو الببتيد التجريبي لإصلاح الأنسجة. الجلوكاجون (٢٩) والسيماجلوتيد (٣١) يقعان على الحدّ العرفي مباشرة. الإنسولين (٥١) على جانب البروتين من الخطّ لكنه يُسمى عالمياً هرموناً ببتيدياً. هرمون النمو (١٩١) بروتين صغير. ألبومين المصل (٥٨٥) بروتين متوسط الحجم.