

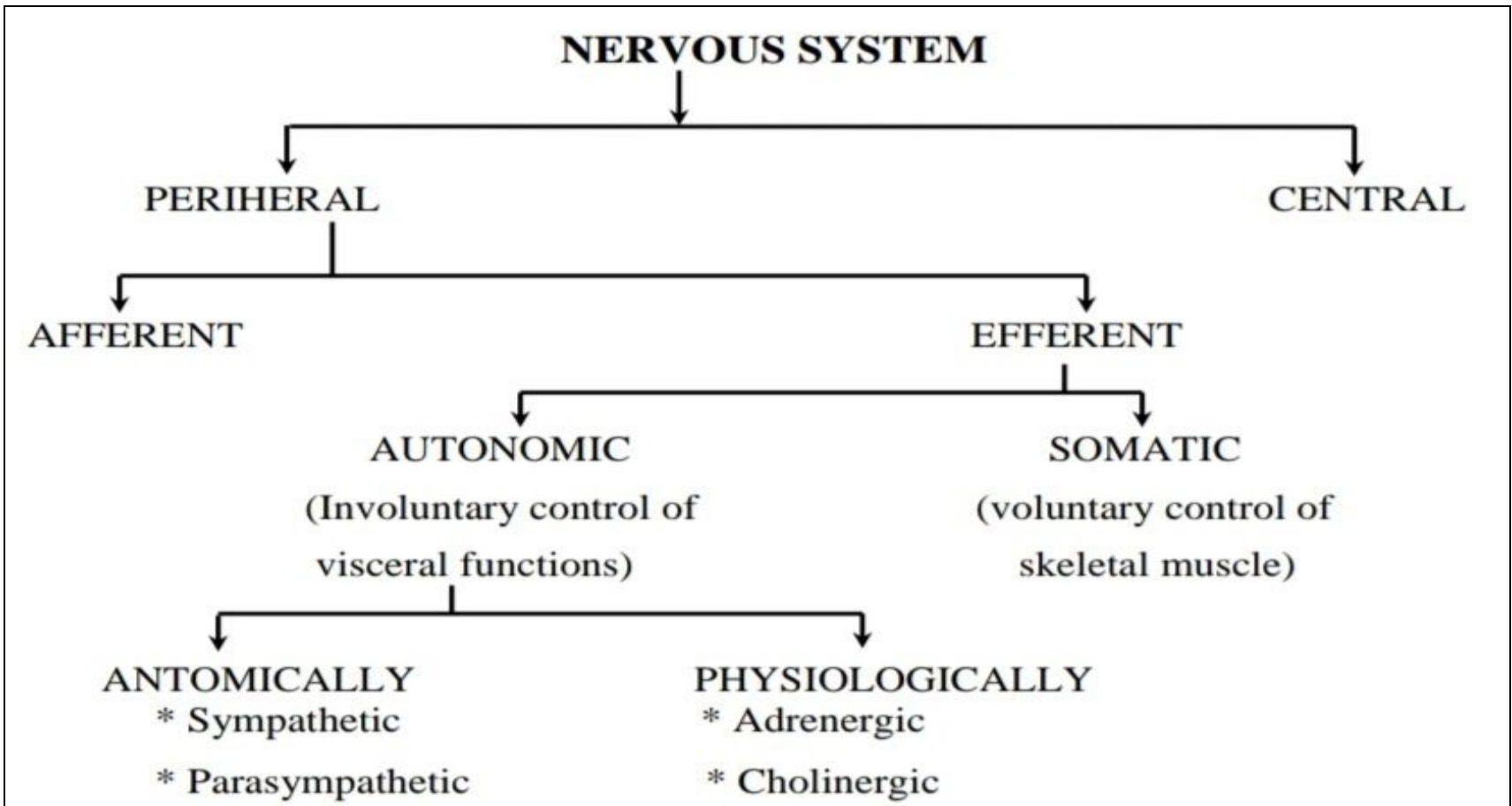


pharmacology

done by : Balqees hassan

reviwed by : Sara Abu Fara

🗝️ كلام الدكتور، سلايدات، كلامي 😊، **اهم من اسمك** مهم **اي لون ثاني مجرد زينة**.
 فهم المحاضرة حيسهل عليك كثير 😊 اول ٧ صفحات اناتومي و فسيو للمعرفة و عشان تفهم الأدوية مو للامتحان - 😊



** ال NS بتقسم ل PNS و CNS, ال PNS بتكون من Aff الي بياخذ الاشارة سواء لمس او حرارة او غيره لل CNS، و ال CNS بيعطي ال Action المطلوب و بيعته عن طريق ال eff الي بتقسم ل 2 divisions : هما somatic اخذناه بال MSS و Autonomic مسؤول عن involuntary control of visceral functions
 ** يقسم ال ANS اما حسب ال nerve fibers الي sympathetic و parasympathetic،
 او حسب ال neurotransmitters فإذا كان noradrenaline و adrenaline فيسمى adrenergic system و اذا كان Acetylcholine يسمي cholinergic
 *** ال parasympathetic هو cholinergic دائما، اما ال sympathetic mainly هو adrenergic لانه في exception لاماكن sympath و ال neurotransmitter هو Ach.

NS = CNS (المفروض اخذناه) + PNS (Aff sensory, Eff motor)

Eff (somatic voluntary MSS اخذناه بال)

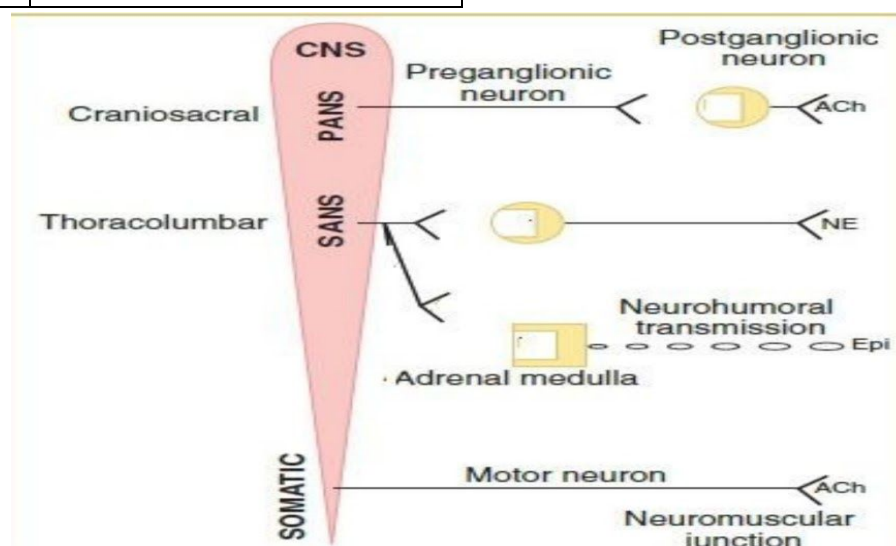
autonomic involuntary

هاد الي حركز عليه، و بتقسمه اما..

- Anatomically according to nerve fibers : [sympath. & parasympathetic]
- Physiologically according to neurotransmitters : [Adrenergic (NE, Epi) , cholinergic(Ach)]

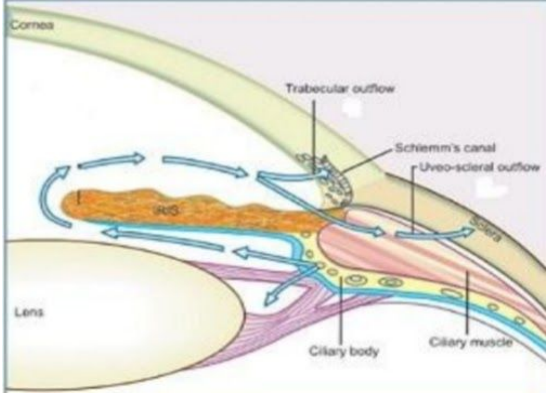
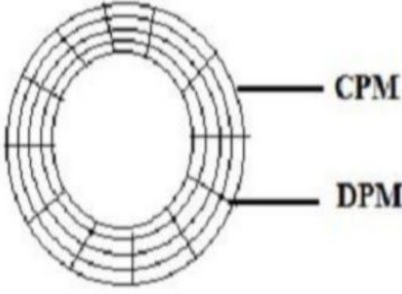
*Somatic fibers that supply sk.ms release Ach that bind with Muscular Nicotinic R

Somatic	Autonomic
Voluntary	Involuntary
No ganglia	Rely in ganglia
AHC	Mostly LHC



The **involuntary** effector organs controlled by A.N.S. are:

<p>Heart</p> <p>SV= stroke volume HR = Heart rate COP = Cardiac output</p>	<p>Cardiac properties include:</p> <p>1- Automaticity - HR - (ability of pacemaker cells to initiate an impulse) & rhythmicity - regularity . هي specialized cell بتطلع beats بدون external Stimulus</p> <p>2- Conductivity (impulse is conducted in atria, AV node & bundle, and ventricles).propagation of AP btw fibers.</p> <p>3. Excitability (ability of cardiac cells to <u>respond to external stimuli</u>) -عكس 1- by making AP.</p> <p>1و 3 بشبهوا بعض بس الفرق وجود external stimulus.</p> <p>4- Contractility.power of the cardiac ms cont. SV</p> <p>* The cardiac properties also determine the cardiac output (COP = SV X HR) and myocardial oxygen requirements.</p> <p>في ادوية بتاثر ع ال HR او ال contractility لو في دوا بقلل ال HR اكيد حيققل ال COP</p> <p>↑ Heart properties = ↑ COP = ↑ O2 Consumption</p> <p>لو زاد الجهد و في دم كافي ما يكون في اي مشاكل، بس لو حد عنده atherosclerosis يعني فش دم كافي و زاد الجهد فحيزيد ال O2 consumption و ممكن يدخل في angina</p>
<p>Smooth ms</p> <p>BV</p>	<p>especially the arterioles & arteries , which determine the total peripheral resistance (TPR) and arterial blood pressure (ABP) systolic & diastolic : SBP depends on COP & TPR while DBP depends on TPR).</p> <p>↑ CO = ↑ SBP // ↑ TPR (NO PUMP) = ↑ SBP & DBP</p> <p>القلب بيضخ الدم في arteries و arterioles, فاذا كان فيهم VC يعني peripheral resistance عالية, فالpumping مش حيكون كويس و حياثر ع ال blood pressure ال BP نوعين systolic و diastolic , ال systolic ناتج محصلة تاثير ال TPR و COP, (مثلا دوا بزيد ال HR و contraction و بعمل VD شو تاثيره ع ال SBP? زود ال HR و SV يعني ال COP زاد كثير، و عمل VD و بالتالي قلل ال TPR فالمحصلة زيادة ال SBP</p> <p>↑ SBP ↑ ↑ CO & ↓ TPR</p>
<p>Eye</p>	<p>Radial muscle or dilator pupillae muscle (DPM) longitudinal ms = mydriasis , constrictor pupillae muscle (CPM) circular ms = miosis & ciliary muscle & ciliary body</p> <p>عالشمال longitudinal section في العين ، ال iris بتتكون من 2 muscles وحدة circular اسمها constrictor pupili ms , لو صار فيها contraction بيحصل ضيق في حدقة العين (pupil constriction = miosis) و الثانية longitudinal تسمى dilator pupili ms لما يصير لها contraction بتوسع ال pupil (mydriasis)</p> <p>ال ciliary ms & body متصل بال iris و كمان متصل بال suspensory lig المتصل بال lens لما يصير ciliary ms cont & shortening بصير relaxation لل suspensory lig، يعني العدسة ما في اشي بشدها كويس فبتصير more convex ، عشان اقدر اشوف الاشياء القريبة كويس (accomidation of near vision).</p> <p>بتكون ال aqueous humor في ال ciliary body و بعدين بصيرله drainage عند ال angle of the eye بطريقتين اما عن طريق ال trabecular outflow او uveo scleral outflow ، عشان يحافظ عال intra ocular pressure . (في ادوية بتقلل او بتزود ال drainage)</p> <p>بدنا نتخيل ال iris زي ستار المسرح لما بصير DPM contraction و تعمل mydriasis، الستارة فاتحة و كلها متجمعة بالزوايا فبتقلل ال drainage, اما لما يصير miosis الستارة مسكرة و بالتالي الزاوية اوسع و بصير drainage منيح - التشبيه حلو فحاولوا استوعبوه -</p> <p>*Contraction of the ciliary muscle fibers pulls the ciliary body forward, as a result the tension in the suspensory ligament is relieved, and the lens becomes more convex. This increases the refractive power of the lens.</p> <p>*ciliary ms cont = suspensory lig relaxation = ↑ lens convexity = ↑ reflection power = accommodation for near vision</p>

	<p>*aqueous humor is secreted by ciliary processes and enters posterior chamber. It then flows forward through pupil to enter anterior chamber. From anterior chamber, it drains through the uveo scleral venous sinus or canal of Schlemm and then into the Vain . (it will be drainage by the angle of drainage)</p> <p>إذا حد عنده miosis يعني تضيق بالعدسة حيصير عنده relaxation في ال iris و ال angle بتصير wide</p> <p>Miosis = ↑ drainage of aqueous humor</p> <p>Mydriasis = ↓ drainage of aqueous humor</p> <p>و بالتالي لو حد عنده glaucoma المي الزرقا يعني ↑ IOP, بنعطيه ادوية تزود ال Miosis و ممنوع نعطي ادوية تعمل mydriasis او تعمل construction بال angle باي طريقة</p> <p>لو بدني اعمل mydriasis للمريض بعطيه دوا يعمل DPM cont. و هاد بنسميه active mydriasis , او يعمل antagonise لل CPM و بنسميه passive mydriasis</p>  
<p>Bronchi</p> <p>GIT & UB</p> <p>Sex organ</p>	<p>BD or BC</p> <p>both in the wall & sphincters.</p> <p>The uterus - the male sex organs.</p>
<p>Exocrine glands</p>	<p>Including salivary, lacrimal, bronchial, gastric (secreting HCl), intestinal & sweat glands.</p>

اي دوا حنكي عنه بالفارما، حنكي شو تاثيره عكل الي بالجدول + اذا اله اي تاثير metabolic مثلا يزود glucose او potassium

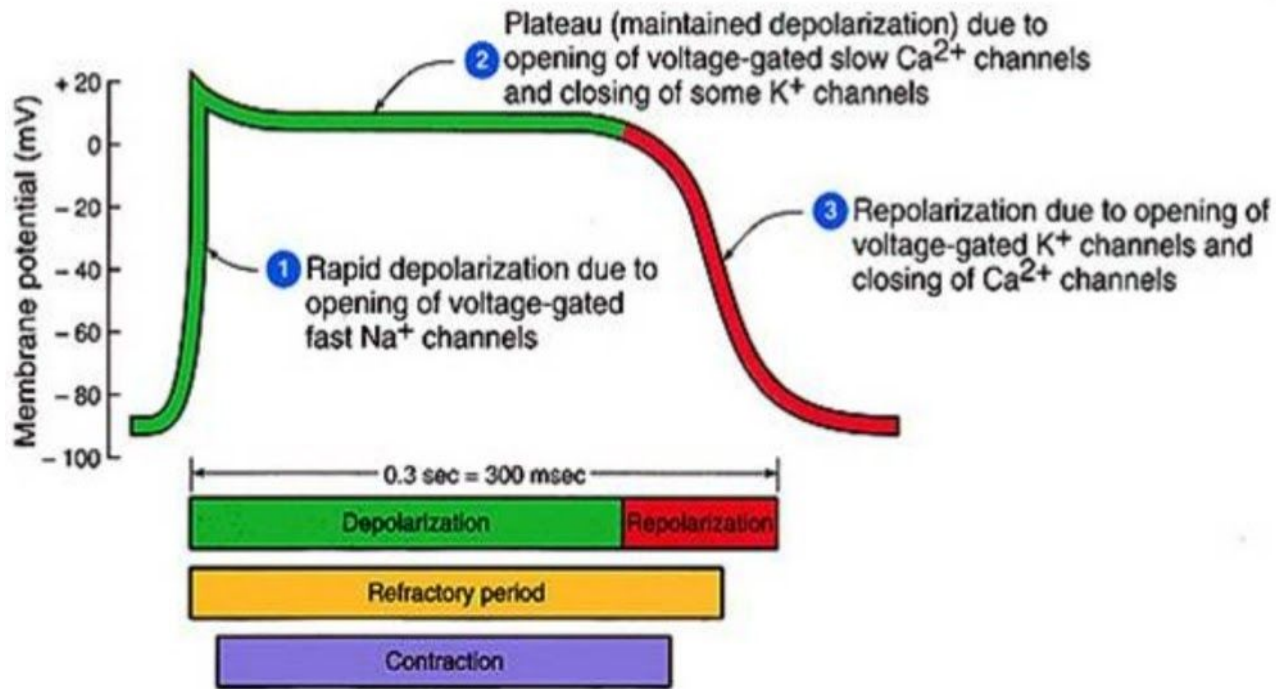
مثلا شو تاثير الدوا على :

ال CVS حنكي عن ال BV و Heart // و ال bronchi // و ال GIT و UB // و ال eye // و ال sex organs // و ال exocrine glands

Differences between sympathetic and parasympathetic divisions of ANS		
	Sympathetic	Parasympathetic
1- Origin	Thoraco-lumbar (T1 to L2 or L3)	Cranio-sacral (III, VII, IX, X and S2-S4)
2- Ganglia	Away from the organs (paravertebral)	On or close to the organ (terminal)
3- Preganglionic fiber	Short	Long
4- Postganglionic fiber	Long	Short
5- Neurotransmitter	Major: noradrenaline (NA) and adrenaline	Major: acetylcholine (ACh)
6- Stability of transmitter	NA: stable, diffuses for wider actions	ACh: rapidly destroyed locally
7- Function:		
• CVS:	* ↑ all cardiac properties, COP and myocardial O ₂ consumption	* ↓ all cardiac properties (except atrial conduction ↑), COP and myocardial O ₂ consumption
• SMF: *Bl.vessels	* V.C. of blood vessels except skeletal & coronary → VD	No effect (most blood vessels are non-innervated by parasympathetic But contain muscarinic receptors → VD by release of NO)
	* ↑ blood pressure	* ↓ blood pressure
* eye	Mydriasis	Miosis, accommodation for near vision, ↓ IOP
*Bronchi	Dilatation	Constriction
*GIT & urinary	Relax wall and contract sphincters	Contract wall and relax sphincters
* Sex organs	Ejaculation in male	Erection in male
• Exocrine gl.:		
* salivary	↑ secretion (scanty, viscid)	↑ secretion (profuse, watery)
* sweat	↑ sweat: - thermoregulatory glands present all over the body but cholinergic transmission	No effect

*ما حكي غير 5 و 7 لانه حناخذه بالاناتومي ، مهم تعرف ال major NT
 حنكي عن الfunction إجمالاً بس لما نحكي عن الادوية بدنا نفصل شو نوع الreceptor الي بعمل كل function.
 مثلا الsympath receptors هما الفا و بيتا، و ال paras receptors في muscarinic و Nechotinic
 الsympat يسمى (fear) system of stress
 الparas يسمى system of rest & digest
 ** الsympat و الparas في معظم الaction عكس بعض، و في بعض الاماكن بتكون sympath بس او parasy بس،
 او احيانا بكون الهم نفس الوظيفة فبساعدوا بعض
 • التأثير على الcvs:
 # الsympath يعني في لحظات الخوف محتاج ازود كل ال cardiac properties فيزود الHR و contractility و بالتالي يزيد الCO و الO2 consumption يعني بزود الheart work، و بالتالي ممكن لو ادوية بتعمل هيك تدخل المريض ب anginal attack
 # الparas بتقلل ال cardiac properties يعني بتقلل الHR و الCOP و الO2 consumption،
 و لكن بتزود ال Atrial conduction، ديه سببها ايه؟ الها علاقة بال AP duration of the heart، صح في ال plateau phase بيدخل الكالسيوم؟
 و الparasy بتقلل دخول ال extracellular calcium عشان يقلل ال Contractility
 فبصير shortening in plateau يعني بتقلل ال refractory period، فالعضلة بتستجيب اسرع لل external stimulus و بالتالي يزيد ال conduction بين ال normal atrial fibers.
 ال parasympathetic ليش بيزود ال Atrial conduction؟؟؟
 1. لانه بشتغل ع الM2 فبفتح قنوات البوتاسيوم و بعمل rapid REPOLARIZATION و بالتالي بيقلل ال RP
 2. و لانه بحفز ال M2 الي هي Gi و بتقلل ال Adenylate cyclase و ال cAMP فبمنع فتح ال Ca channels...
 و بالتالي ال symp او ال paras بيزودوا ال Atrial conduction

- Parasympathetic will inhibit SA node so ↓ HR & ↓ CO but no effect on SV that occur by ventricular contraction



• على ال BV :

ال symp عمل VC في كل الجسم عدا في ال ske ms و ال heart بعمل VD, لانه محتاجهم اثناء ال stress كيف بعمل VC و VD بنفس الوقت؟ نظرا لاختلاف ال Receptors فال 1 alfa تعمل VC و 2 Beta تعمل VD. # ال paras ما اله physiological control ع ال BV بس في Pharmacological control, يعني ما في parasy nerve بغذي ال BV, بس في parasy muscurinic receptors على BV, و بالتالي لو اعطيت ادوية ترتبط بال muscarinic receptors حتزود ال nitric oxide الي يعمل smooth ms. relaxation يعني VD و بالتالي قدر يتحكم بال BV,

ال sympat بحفز الاشياء الي محتاجها اثناء الركض و التوتر و الخوف, و بثبط الاشياء الي ما محتاجها, مثلا بعمل VD للقلب و العضلات و بعمل VC عالباقى. و هاد حسب نوع ال R اذا VC a1 اما VD B2

- In BV, sympathetic predominant.
- No parasympathetic nerve but there are parasympathetic receptors in most BV.

• على ال BP, بشكل عام ال sympat بيزود و ال paras يقلل الضغط, بس لما نيحي نحكي عن الادوية حنفضل, مثلا اذا الدوا بعمل VC يعني بزود ال TPR يعني بياثر على SBP و DBP, ممكن الدوا بياثر على Receptor. موجود ع ال Heart فيزود ال HR و ال Contractility يعني بزود ال SBP بس على ال Eye :

ال sympat يعمل dilatation of pupil يعني mydriasis لانه بعمل stimulation لل DPM
ال Parasympat بعمل stimulation لل CPM يعني construction of pupil يعني miosis و بالتالي ال iris صرلها expanded فال angle of eye صارت مفتوحة فحيزود ال drainage و يقلل ال IOP, و يعمل stimulation لل ciliary body فال lens يصبح more convex و اقدر اشوف الاشياء القريبة (accommodation of near vision)

• على ال Bronchi, ال sympat بعمل BD عشان ما ينقطع نفسه و هو بركض

, اما ال paras BC.

• على ال GIT و UB, في ال Sympath مش محتاج اعمل digestion ولا urination فبعمل relax لل wall و contract لل sphincter (بسكر المحابس),

-NO digestion no urination no defecation

اما ال paras بعمل contraction بال wall عشان يزود ال motility و يعمل digestion و relaxation بال sphincter

• على ال sex organ ال sympat و ال parasy بكملا بعض مو عكس بعض, يعني مثلا بال male,, ال paras بتعمل (erection(VD و ال sympat بعمل ejaculation.

• على ال salivary gland, الاتنين بزودوا ال secretion بس الفرق بنوعه, مثلا فال sympat يكون قليل و لزج, اما في ال parasy يكون غزير و watery عشان عملية الهضم

• على ال sweat gland, بغذيها sympathetic fibers بيفرز Ach بيشتغل على muscarinic receptor, يعني كفسبيولوجي بوصلها sympathetic بس,

و لكن لو بدنا نتحكم فيها بالادوية بعطي ادوية الها parasympathetic effect يعني تشتغل على ال Ach و ال muscurinic R



من الورد للورد ❀ - الي ممكتوب بخط صغير - , الدكتور ما قرأ ولا اشي و شرح الصورة بس.

Note

- 1) Most of the involuntary organs receive "**dual (double) innervation**".
- 2) The predominant tone in these organs is **usually parasympathetic**; except in stress conditions (fear, fight, exercise) when the sympathetic tone becomes predominant.
- 3) Few organs have **single innervation**;
Sympathetic only:
 1. Ventricles of the heart 2. most blood vessels 3. dilator pupillae muscle,
 4. sweat glands 5. adrenal medulla (which is considered as a "modified sympathetic ganglion) 6. erector pili muscles,
Parasympathetic only: 1. Constrictor pupillae muscle 2. Ciliary muscle.
- 4) In most involuntary organs receiving dual innervation, sympathetic & parasympathetic actions are **antagonistic** except the action on: the same effects in
 - a. Atrial conduction (both systems ↑ atrial conduction)
 - b. Salivary glands (both ↑ salivation)
 - c. Male sex organs is **complementary** to each other.
- 5) Both are controlled by higher centers in the hypothalamus and cerebral cortex.
- 6) The activity of ANS is based on the presence of **specific** "neurotransmitters" acting on **specific** "receptors".

NEUROHUMORAL TRANSMISSION

The nerves transmit their message across synapses and postsynaptic tissues by the release of humoral (chemical) messengers

Steps in neurohumoral transmission:

I. Impulse conduction:

Stimulation or arrival of an electrical impulse → ↑ Na⁺ influx → depolarization, then ↑ K⁺ outflux → repolarization

The action potential (AP) → activate ionic channels at the next excitable part of the membrane → propagation of the AP.

II. Transmitter release

The transmitter (excitatory or inhibitory) is stored in presynaptic nerve endings within 'synaptic vesicles'

Nerve impulse → Ca²⁺ entry → fusion of vesicles with axonal membranes → exocytosis of all contents of the vesicle (transmitter, enzymes and other proteins) in the synaptic cleft

The release process can be modulated by the transmitter itself & by other agents through activation of specific presynaptic receptors

III. Transmitter action on postsynaptic membrane

The released transmitter combines with specific receptors on the postsynaptic membrane → an excitatory postsynaptic potential (EPSP; by ↑ Na⁺ or Ca²⁺ influx → depolarization) or an inhibitory postsynaptic potential (IPSP; by ↑ Cl⁻ influx or K⁺ outflux → hyperpolarization)

IV. Postsynaptic activity

EPSP → a propagated postsynaptic AP → nerve impulse (in neuron), contraction (in muscle) or secretion (in gland).

IPSP stabilizes the postsynaptic membrane and resists depolarizing stimuli

V. Termination of transmitter action:

1- Local degradation (e.g. ACh)

2- Active reuptake into the presynaptic neuron by specific carrier proteins (transporters)

3- Diffusion away (e.g. NA)

CO-TRANSMISSION:

The classical 'one neuron—one transmitter' model is an over simplification.

Most peripheral and central neurons on stimulation have been shown to release more than one active substance

In the ANS, besides the primary transmitters ACh and NA, neurons have been found to release:

- purines (ATP, adenosine),

- peptides (vasoactive intestinal peptide or VIP, neuropeptide-Y or NPY, substance P, enkephalins, somatostatin, etc.)

- nitric oxide (NO)

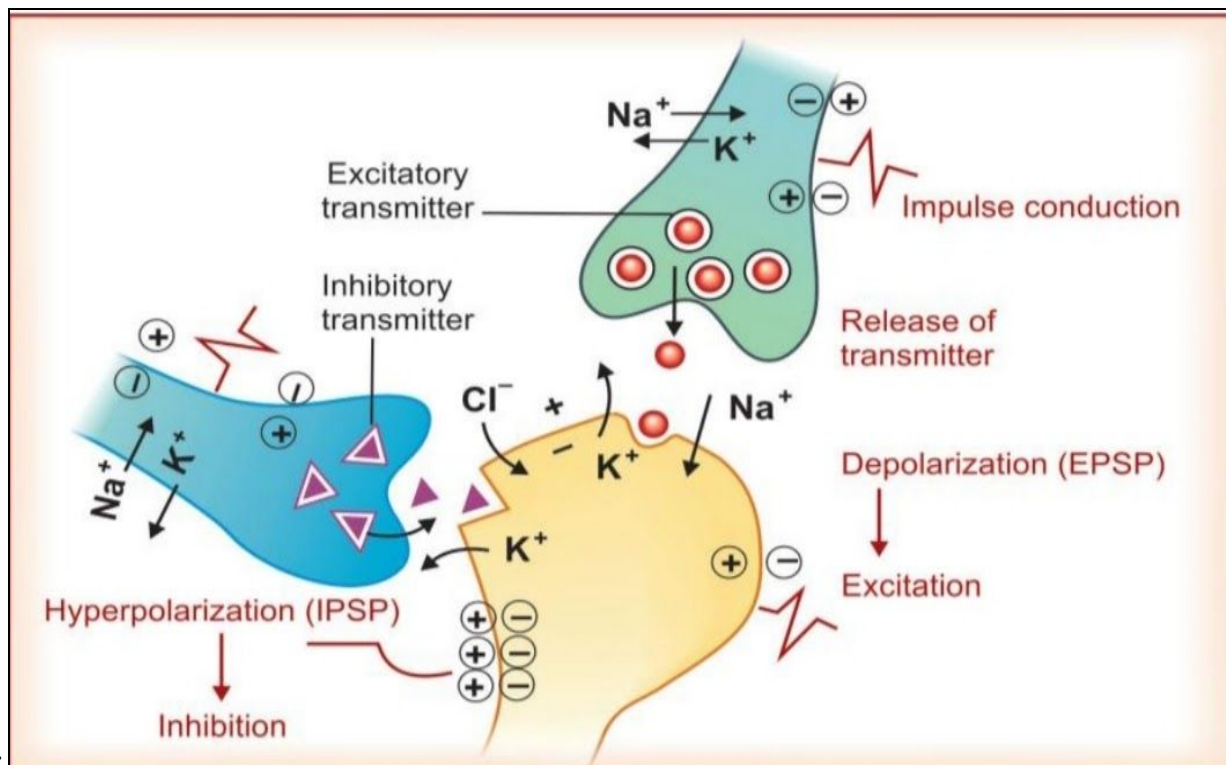
- prostaglandins

Function of cotransmitters:

1. Neuromodulator: Regulate the presynaptic release of the primary transmitter and/or postsynaptic sensitivity to it
2. Act as an alternative transmitter having its own effects on postsynaptic structures



بيوصل ال AP لل Presynaptic neuron يفتح ال VG Ca channels و بصير Ca influx و بعدين NT release بال exocytosis و بعدين يشتغل ع ال postsynaptic receptor فيعمله hyperpolarization يعني inhibition او depolarization يعني excitation, بعد ما يعمل ال action لازم نتخلص من NT عشان مش معقول يضلله acting طول الوقت، بنتخلص منه عن طريق انه بصيرله reuptake by presynaptic neuron و بعدين يا اما بتخزن جوا vesicles او بتكسر او degradation بالانزيمات او بصيرله Diffusion in ECF



CHOLINERGIC TRANSMISSION

Acetylcholine (ACh) is a major neurohumoral transmitter at autonomic, somatic & central sites:

- 1- All preganglionic fibers (parasymp. & symp.)
- 2- All ganglia (parasymp. & symp.)

ال paras ganglia بتكون قريبة من ال organ او حتى جواه، فيكون الها long preganglionic و long postganglionic fibers.

اما ال sympath بتكون قريبة من vertebral column و تسمى paravertebral sympathetic chain يعني بعيدة عن ال organ، و بالتالي الها short preganglionic و long postganglionic fibers.

- 3- All postganglionic **parasympathetic** fibers

فال paras بيصير Ach release من ال preganglionic fiber عشان يشتغل ع ال ganglia، و كمان من ال postganglionic fibers.

- 4- Postganglionic **sympathetic** fibers to **sweat glands**

- 5- Adrenal medulla (modified sympathetic ganglion)

بوصلها preganglionic fibers بس ما بطلع منها postganglionic fibers لانه بتفرز هرموناتها في الدم فتعتبر gland.

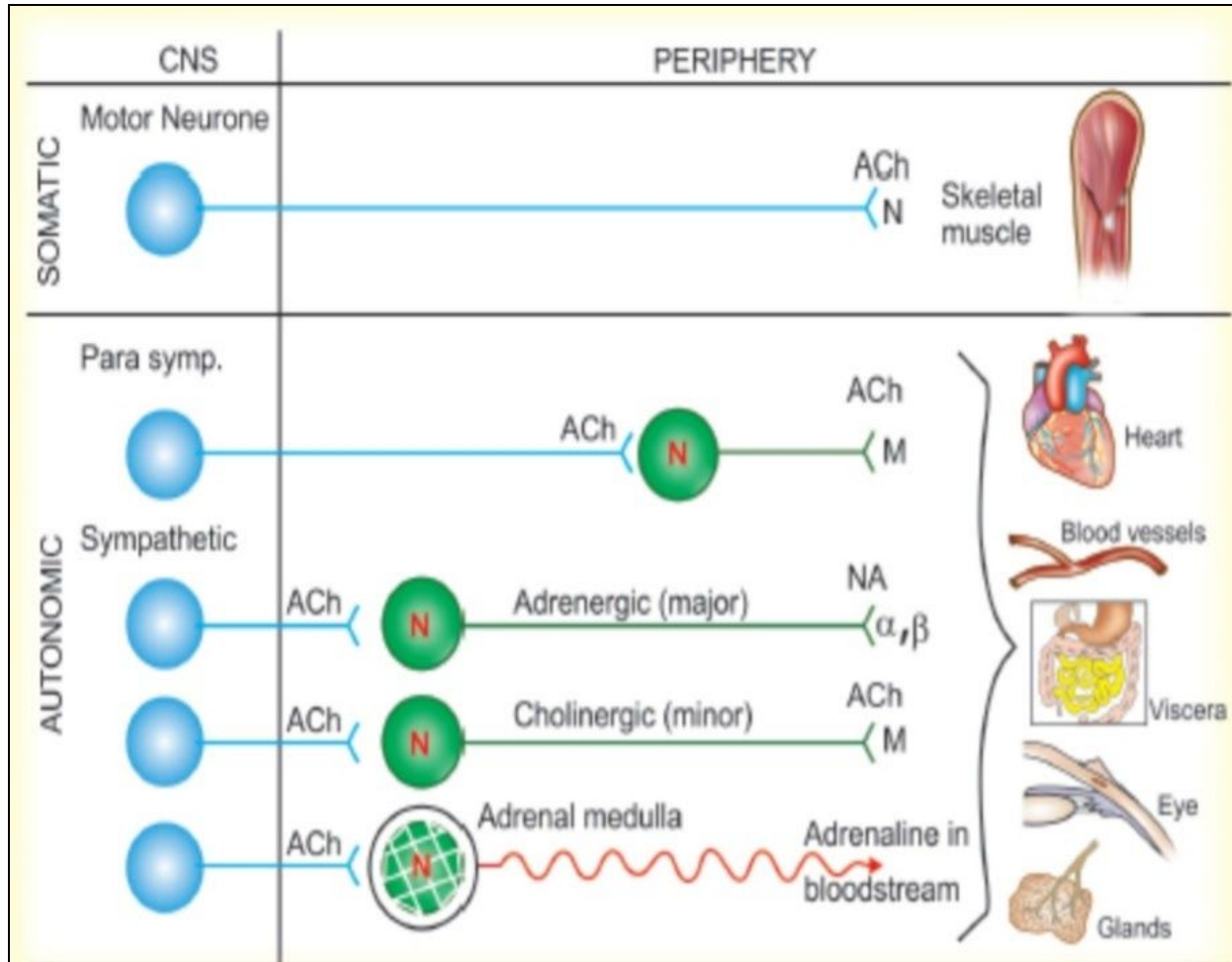
- 6- Skeletal muscles (NMJ)

اخذنا بال MSS، في nicotinic receptors على ال motor end plate في ال neuromuscular junction برتبط فيه ال Ach الي بفرزه ال somatic nerve.

من 1 ل 6 << peripheral site.

- 7- CNS (cortex, basal ganglia, spinal cord and other sites)

اخذتو في ال CNS انه فال BG يكون في Balance بين Ach و DA، و لما يختل هاد التوازن زي في الباركنسون بيقل ال DA و بالتالي بزيد ال Ach. // او في الزهايمر بقل ال Ach.



Synthesis of Acetylcholine (ACh)

Choline is transported by a membrane carrier (Na^+ : choline cotransporter) from the extracellular fluid into the cholinergic neuron

Then, it is acetylated in the cytoplasm:

(CAT)

Acetyl CoEn-A+ choline $\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ ACh

الACh من اسمه يتكون من Acetyl و choline, اول اشي بصير choline influx or reuptake في الnerve ending بواسطة الNa choline cotransporter, جوا الnerve ending يرتبط الAcetyl coA مع الcholine عن طريق

Acetyltransferase enzyme (اختصاره CAT مش بسة) فيتكون ACh و بتخزن جوا الvesicles, و لما يوصل AP بفتح الCa channel و يدخل الCa فيحرك الvesicles و يحصل exocytosis و يطلع الACh يرتبط بال postsynaptic receptor سواء nicotinic R او muscurinic R, و بعد ما ينتهي الAction بيتدي يتكسر ب true or false Cholinesterase enzyme و الcholine و Acetate و الcholine يرجع يصيرله reuptake عشان يكون ACh تاني

Hemicholinium blocks choline uptake (the rate limiting step in ACh synthesis) and depletes ACh.

لقوا انه في ادوية ممكن تاثر ع خطوة الsynthesis زي Hemi**cholinium** الي بمنع الcholine reuptake و هي اهم خطوة في تصنيع الACh و بالتالي بقلل ACh

Storage of ACh

ACh is stored in small membrane-bound vesicles, which are concentrated in the terminals of cholinergic neurons.

Vesamicol blocks active transport of ACh into synaptic vesicles.

حكينا بعد ما يتصنع بتخزن ب small vesicles في الnerve terminal لحد ما يجيله nerve impulse و يحصله release.

لقوا انه في ادوية بتاثر ع خطوة الstorage زي ال**Vesamicol** الي بمنع دخول الACh جوا الvesicles عن طريق الactive transport, اذا ما صارله storage جوا الvesicles حيثكسر

Release of ACh

Arrival of an action potential triggers Ca^{2+} -influx, which stimulates release of ACh by exocytosis.

شو الي بياثر على ال release : ممكن presynaptic R او Botulinum toxin. يعني يدنا نعرف انه في عنا postsynaptic R مهمة للاكشن تاع الدواء, و في presynaptic R موجودة عالnerve terminal و بتتحكم بالrelease.

ممكن تكون nicotinic R او muscurinic R و هدول طبيعي انهم يتحكموا بال Ach relase لانهم
 parasympathetic homogenous autoreceptors
 بس الغريب انه ممكن يكون alfa 2 adrenergic heterogeneous presynaptic autoreceptors
 ع اي اساس بنسميهم homogenous او heterogeneous
 لو كان ال presynaptic neuron هو cholinergic و عليه presynaptic R برضو cholinergic بنسميه
 homogeneous R
 اما لو كان ال presynaptic neuron هو cholinergic و عليه presynaptic R نوعه adrenergic بنسميه
 heterogeneous R

Control of ACh release by presynaptic receptors:

1. M2→inhibitory (dominant receptor).

بعد ما يصير release لل Ach اذا ارتبط بال M2 receptor حيعمل inhibition لل release تاعه، زي فكرة ال feedback inhibition

2. Alfa 2→ inhibitory.

3. Nn→ facilitatory.

botulinum toxin inhibits ACh release

- It is exotoxin produced by Clostridium botulinum → 'botulism'(a type of food poisoning). →long-lasting loss of cholinergic transmission

بكتيريا ال clostridium بتعمل مرض اسمه botulism و هو food poisoning اشهر سبب الها المعلبات الملوثة ب سموم البكتيريا، هاد ال toxin بعمل long-lasting loss of cholinergic transmission يعني بمنع انتقال Ach لفترة طويلة عن طريق انه بمنع ال Ach release على مستوى الجسم كله سواء في ال NMJ و في كل ال ganglia و ال postganglionic parasympathetic fiber و postganglionic sympathetic fiber to sweat glands و Adrenal medulla و ال preganglionic fiber و بالتالي بيحصل اعراض نتيجة نقصان ال Ach release في كل هاي الاماكن

- Local injection of botulinum toxin-A (BOTOX) used in:

هل استفادوا من تاثير هاد ال toxin؟ بلشوا يستخرجوه و يحطوه في صورة حقن اسمها بوتكس الي بتسمعوها في دعايات التجميل بيقلوا (هل تريدين يا سيدتي ان تحافظي على جمالك و شبابك؟) و مشهورة في الفنانين و المطربين لما يكبروا في السن لانه مع تقدم السن عضلات الوجه بصير فيها spasm فبتعمل تجاعيد في الوجه - facial wrinkles - عضلات الوجه هي skeletal muscles عليها nicotinic receptors بيوصلها somatic fibers بيفرز Ach, فيما انه العضلة فيها spasm نتيجة استمرار Ach release الي بعمل contraction متواصل و spasm, فبدنا نعملها relaxation عن طريق انه نمنع ال Ach من انه يوصلها

1. Spastic conditions due to over activity of cholinergic nerves,

حالات مرضية العضلة بيكون فيها spasm نتيجة وجود Ach release مستمر زي في حالة ال UMNL بصير SPASTIC paralysis

e.g. spastic cerebral palsy

مرض ضمور المخ عند الاطفال نتيجة انه صرلهم asphyxia و هما بنولدوا فبنقص عندهم الأوكسجين و بصير brain atrophy و الاعراض حسب المكان زي الصرع و بعمل UMNL, طبعاً هاد الطفل لا بتعالج ولا بموت الا اذا تاثرت ال Respiratory ms

, spasmodic torticollis :

واحد عنده spasm بعضلات الرقبة، زي الواحد لما يتعرض لهوا بارد، او تكون رقبتة في وضعية غلط و لما يجي يحركها توجهه

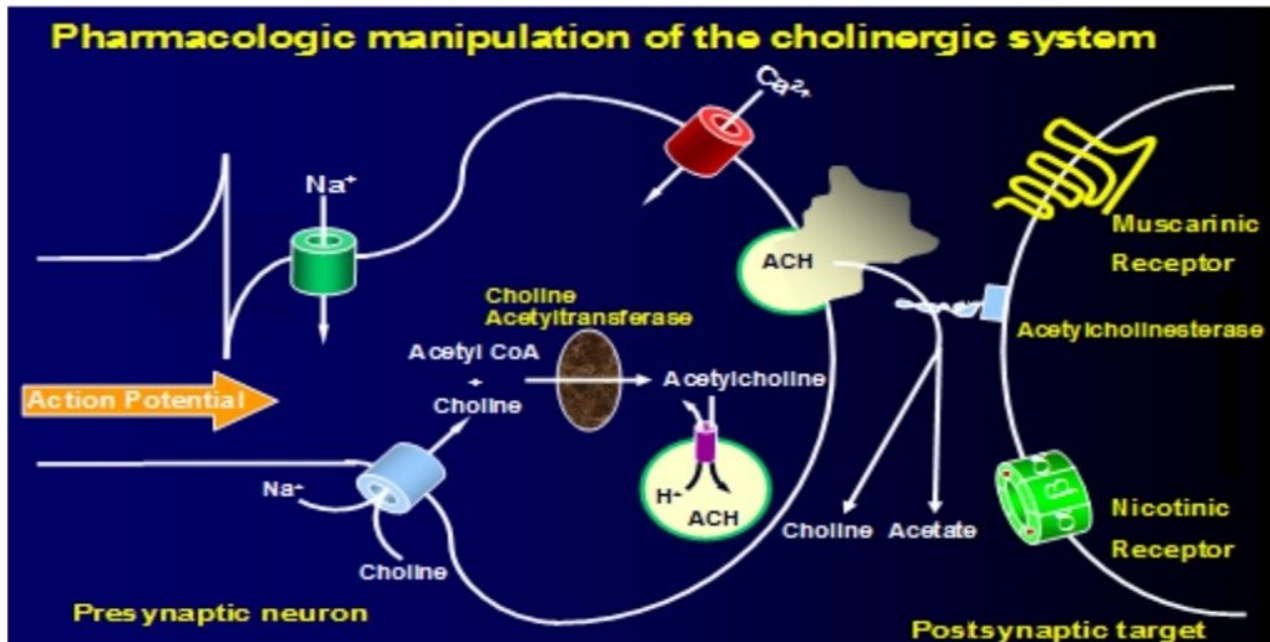
2. Beauty treatment: removal of age-related facial wrinkles.

- its incorrect injection or overdose → Adverse Effects :

ptosis dropping & paralysis in the eyelid , diplopia: double vision , facial swelling, dry mouth, dysphagia صعوبة في البلع , dysarthria صعوبة في الكلام و تلثم muscular weakness & even respiratory paralysis

- Botulinum toxin (Botox) is a neurotoxic protein produced by the bacterium *Clostridium botulinum* and related species.[1] It prevents the release of the neurotransmitter acetylcholine from axon endings at the **NMJ** and thus causes flaccid paralysis.

موجود في الفسيخ و المخلبات
يوقف التنفس لو اعطيناه جرعة عالية . يستخدم بجرعة قليلة و **local** في عضلة معينة
لعلاج الناس الي عندها spasm في العضلات ، و في تجاعيد الوجه.



"اخر موضوع انا عارف انا طولت و المفروض المحاضرة ٥٠ دقيقة و انا اسف طبعا بس عشان نكمل الموضوع".

Termination of Acetylcholine

- Action of ACh is terminated by **rapid hydrolysis** by choline esterase.

خدوا بالكم الانزيم الي يعمل Ach synthesis اسمه CAT اما الي يعمل Ach hydrolysis اسمه AchE.

- Hydrolysis by choline esterase enzyme through 3 steps:

1. Binding: The acetyl (ester) group of ACh binds to the **esteratic site** of the enzyme by a covalent bond
- The N+(cationic) head binds to the anionic site by a weaker ionic bond.
2. Cleavage: choline is cleaved leaving the acetylated enzyme.
3. Hydrolysis: hydration of acetylated enzyme releases acetate & the free enzyme.

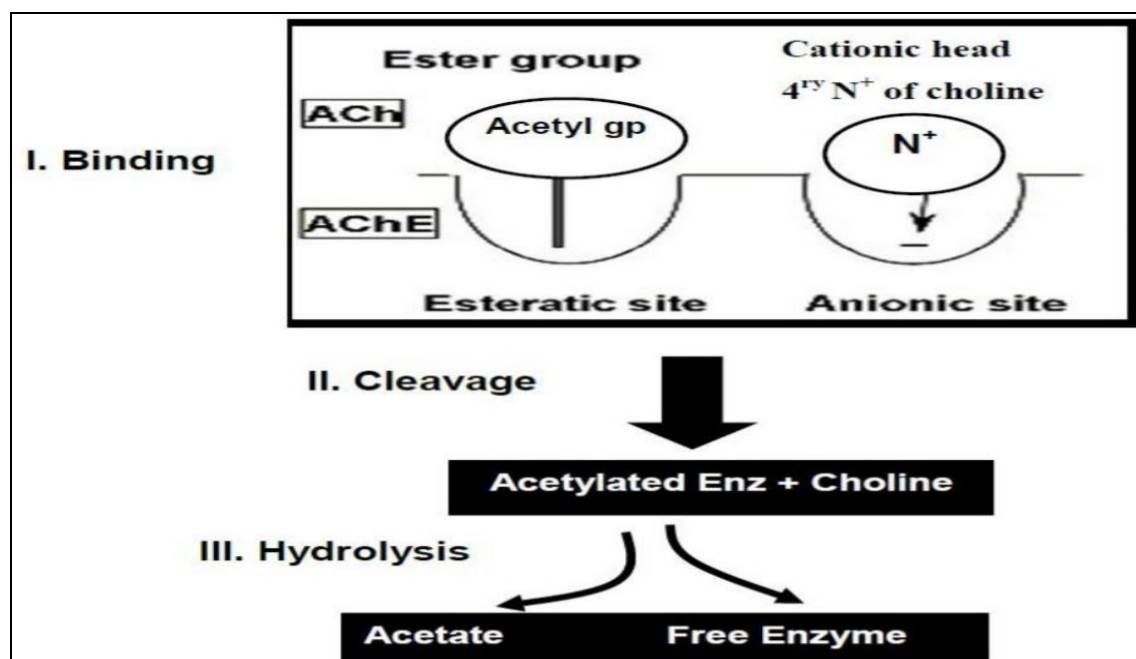
ال AchE عنده مكانين واحد اسمه esteratic site و الثاني اسمه anionic site.

ال esteratic من اسمه بمسك فيه ال Acetyl group of Ach ب static covalent bond

ال anionic site يعني شحنته سالبة فيرتبط بال choline الي هو Quaternary ammonium يعني عنده شحنة موجبة فبصير بينهم binding ب ionic bond

اول اشي بصير في cleavage لل choline لانه رابطته اضعف و بصيرله reuptake

و بضل عنا الانزيم شابك بال Acetyl group فيسمى Acetylated enzyme و بعدين بصيرله hydrolysis فبتكون free AchE و acetate



Types of cholinesterase enzymes

	True Cholinesterase (acetylcholinesterase = AChE) AChE	Pseudo Cholinesterase (butyrylcholinesterase = ButyrylChE)
Hydrolysis	Hydrolysis: (Specific to Ach.) ACh: very fast Methacholine : slower than ACh يكسر ال Ach بسرعة و دوا بشبه ال Ach بس مضاف عليه methyl group فتكسيه ابطى من ال Ach و اله weak methacholine = nicotinic action اسمه	Hydrolysis:(nonspecific to ACh.) - ACh: slow - Methacholine: Not + hydrolyzes other esters as succinylcholine . Non specific to Ach ربنا خلقه عشان يعمل Metabolism و hydrolysis لكل الحاجات الي فيها ester group يكسر ال Ach بس ببطى مش زي ال true local choline ester molecules زي anesthetic و موجود فالاكل methacholine على ال ما بياثر
Present at	terminal cholinergic fibers في كل الاماكن الي حكيناها قبل brain in CNS, RBC? موجود في الاماكن الي فيها Ach	PLASMA , liver, intestine, white matter
	Essential for live	Not essential for live * Pseudo Cholinesterase deficiency = succinylcholine apnea. ممکن يكون الجين الي بصنعه موجود، او الكيد بصنعه بس Abnormal, ما حيعرف غير اذا عمل عملية و استخدموله succinylcholine فعند الشخص الطبيعي بصيرله metabolism بنسبة ٩٠٪ بال pseudo في البلازما قبل ما توصل ال sk ms, عند هاد المريض كل الكمية بتروح العضلات و تعمله relaxation و paralysis و ال pseudo بكسر ال succinylcholine الي هو muscle relaxant بتكسر عن طريق ال pseudo, و في بعض الناس اذا صار عندهم succinylcholine toxicity يحصل معاهم apnea لانه بالبلازما فبيياثر ع ال skeletal mus و منها ال respiratory mus paralysis , و بالتالي عاوز اتخلص من ال succinylcholine الي عامله paralysis فبعطيه fresh blood فيه انزيم جديد يقدر يكسر ال succinylcholine pseudocholinesterase deficiency : is a silent condition that manifests itself only when people that have the deficiency receive the muscle relaxants succinylcholine during a surgery
Inhibition by	More sensitive to physostigmine بناثر على ال true اكثر من ال Pseudo لو صارله inhibition بده ٣ او ٤ شهور عشان يصيرله regeneration	More sensitive to organophosphorus compounds بناثر على ال Pseudo اكثر من ال true بده اسبوعين

****** اذكر مثال ع دواء بيأثر ع ال synthesis
****** و مثال ع دواء بيأثر ع ال storage
****** و مثال ع دواء او receptor بيأثر ع ال release

