



كلية : الصيدلة	مقرر: الأدوية ١
الرمز: PHPP543	مدرس المقرر : الدكتورة رجوه جبيلي
نعمل معاً لتحقيق حلمك https://www.aspu.edu.sy/	

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة
علم الأدوية ١
pharmacology I
المستقبلات (٤)
Receptors

الدكتورة رجوة جبيلي
٢٠٢٣ - ٢٠٢٤

مفهوم المستقبلات

Receptors concept

يعتبر التفاعل ما بين الروابط (الجزيئات المؤثرة)
والمستقبلات

receptor-ligand interaction

من أهم الأسس لعلم الأحياء biology.

وهو العنصر الرئيسي لعمل جميع النظم البيولوجية

functioning of all biological systems

هذا التفاعل الذي يسمح للخلايا المجاورة والبعيدة بالتواصل

مع بعضها البعض .

الجزئ المؤثر

Ligand

ويسمى الجزئ الذي يرتبط بالمستقبل ligand والذي يمكن أن يكون **ببتيد peptide** أو **جزئ صغير آخر** يعطي إشارة **signaling small molecule** مثل **ناقل عصبى neurotransmitter** أو **هرمون hormone** أو **دواء pharmaceutical drug** أو **سم toxin** أو يكون أحد عوامل **التنشيط activation** أو **التثبيط inhibition** ، يشارك في عمليات لاعضوية **inorganic** أو كيميائية حيوية **biochemical**.

يمكن الجزئ المؤثر في تنسيق كيميائي
خاص و بالتشارك بزوجين من الالكترونات
electron pairs ، من تشكيل معقد
complexes ، أو التشارك بجزيئات
مختلفة في المحلول ، والكثير منها يحتوي
زوج وحيد إضافي من الالكترونات تستخدم
لتتوزع على الذرات الأخرى في المعقد .

الجزئ داخلي المنشأ

Endogenous ligand

الجزئ المصمم كداخلي المنشأ endogenous ligand
ينتج داخل الجسم ويعترف **على مستقبل خاص نوعي**
يسمى specific sites ، مثال : الجزئ داخلي المنشأ
لمستقبل الأستيل كولين النيكوتيني nicotinic
acetylcholine receptor هو الأستيل كولين لكن
يمكن لهذا المستقبل أن يتنشط بالنيكوتين nicotine
ويتثبط بالكورار curare.

ما هو المستقبل ؟ receptor

هو **جزئ بروتيني** عادة يوجد داخل الخلية أو على سطحها والذي **يتلقى إشارات كيميائية** من خارج الخلية .
عندما ترتبط تلك الإشارات الكيميائية chemical signals مع المستقبل تسبب بعض أشكال الاستجابة الخلوية والنسجية cellular/tissue response ، مثل **تبدل النشاط الكهربائي للخلية** .

في هذا المعنى **يتعرف المستقبل** (جزئ
البروتين) على الجزء المؤثر ويستجيب
لإشارات كيميائية داخلية المنشأ

، **endogenous chemical signals**

مثال: مستقبل الأسيتيل كولين يتعرف على
الأسيتيل كولين الذي يعتبر جزء مؤثر داخلي .

معقد دواء – مستقبل

The drug–receptor complex

لدى الخلايا العديد من **أنواع مختلفة من المستقبلات** ، كل منها نوعي مناسب لمعرض agonist معين وينتج استجابة فريدة unique response ، خلية الأغشية القلب على سبيل المثال ، تحتوي على **مستقبلات β ترتبط بالأدرينالين أو النورأدرينالين** وتستجيب لها ، وكذلك المستقبلات المسكارينية نوعية تستجيب للاستيل كولين ، وهذه المجموعات من مختلف المستقبلات **تتفاعل بشكل حيوي لضبط الوظائف الحيوية للقلب** .

يتناسب حجم الاستجابة مع **عدد المعقدات دواء - مستقبل**
ويرتبط هذا المفهوم ارتباطا وثيقا بتشكيل **المعقدات بين**
الانزيم والركيزة substrate أو **الضد و المستضد** .
هذه التفاعلات لها العديد من السمات المشتركة ، وربما
تكون أكثرها أهمية **خصوصية مستقبلات من أجل**
معرض معين .

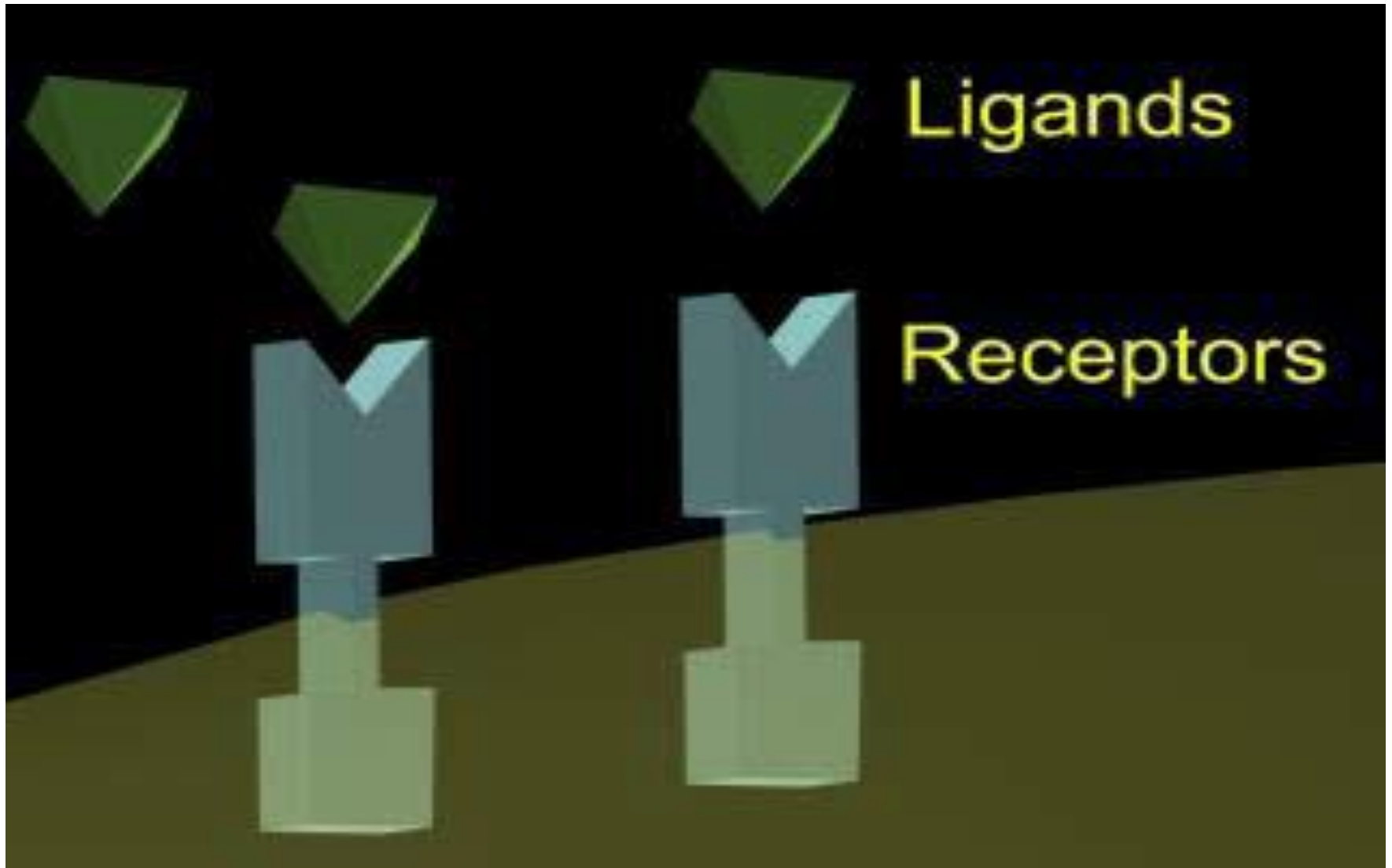
يتم **تسمية معظم المستقبلات بحسب المعرض** التي
تتفاعل معه بشكل أفضل ، فمثلا : يسمى المستقبل الذي
يستجيب للهستامين بمستقبل الهستامين .

تصنيف المستقبلات بحسب آلية التأثير

- **تبدیل النفوذیة الخلویة الأقتیة الشاریدیة ion channels:** حیث یغیر ارتبایط الدواء أو Ligand من بنیة البروتینیات المعقدة فی الغشاء الخلوی مما یسمح بفتح القنایة و زیادة النفوذیة لبعض الشوارد .
- **إنتاج ناقل و سیط intermediate messenger :** المادۃ المؤثرة على سطح الخلیة تنتج و سیط ینقل الإشارة داخل الخلیة.
- **تنظیم نسخ الجینات genes transcription.**

- كل مستقبل يرتبط بمسار خلوي كيميائي حيوي معين
- Specific cellular biochemical pathway
- رغم وجود عدة مستقبلات في معظم الخلايا ، نجد أن المستقبل لا يرتبط إلا مع الجزيء الذي يملك بنية خاصة متوافقة معه على مبدأ القفل lock والمفتاح key .
- الجزيء المؤثر (الرابط) الداخلي هو جزيء ذو منشأ داخلي endogenously مصمم لمستقبل معين .
- عند ارتباط جزيء مع مستقبل مطابق له إما أن ينشطه أو يثبطه بمسار حيوي biochemical pathway مرافق له .

Ligands/receptors

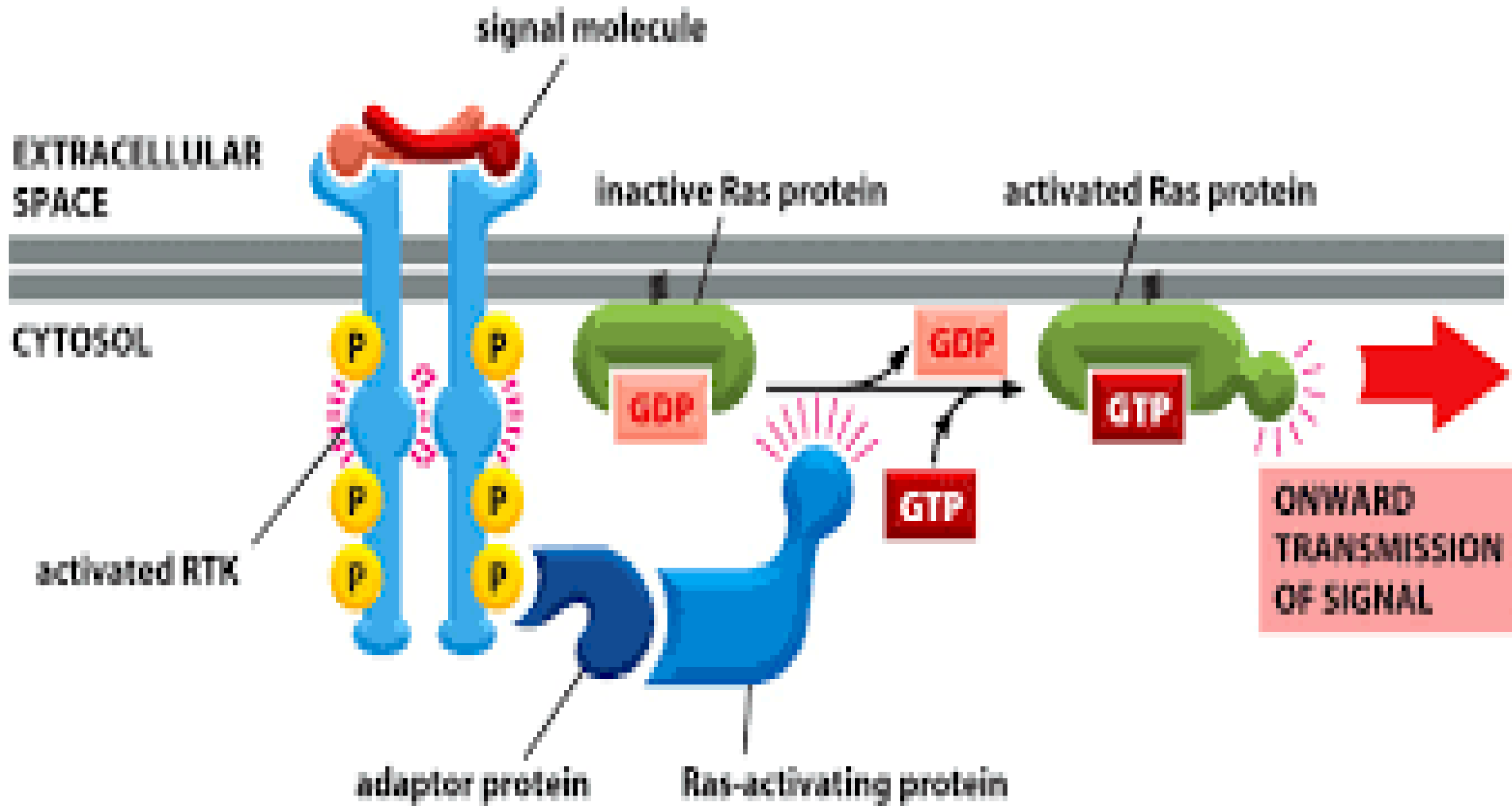


يمكن أن يكون **لخلية واحدة مستقبل واحد** على غشائها الخلوي وعندما يرتبط المستقبل مع **جزئ على الخلية المجاورة يؤدي المستقبل عمله** .

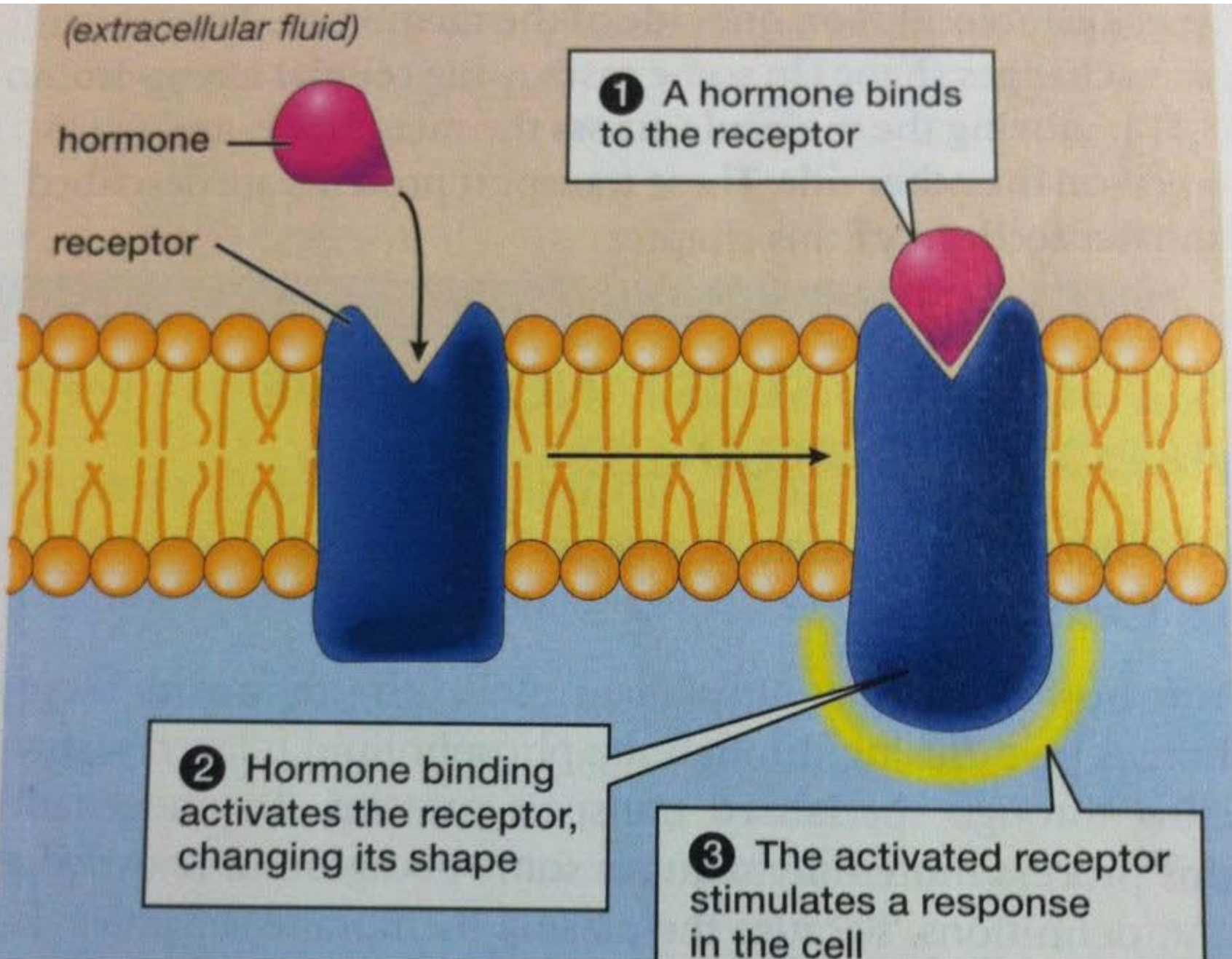
عادة هذا الإجراء يتم **بأخذ البروتين الموجود وتعديله بطريقة ما إما إلى تفعيله أو إلغاء تنشيطه** .

المثال الجيد على ذلك : مستقبل tyrosine kinase ، الذي عندما يرتبط مع جزئ ligand يصبح نشيطاً ويستطيع فسفرة **phosphorylate** باقي البروتينات وينشطها ، هذه البروتينات يمكنها أن تقوم بعدد من الوظائف المختلفة .

tyrosine kinase receptor(Ras)



الخلية الأولى (الجزئ المؤثر ligands) على
سطح الخلية قادرة على التواصل مع الخلية الثانية
(التي عليها المستقبل) ، التي بدورها **تسبب تبدل**
في سلوك الخلية الثانية ، يمكن أن تستمر
البروتينات المنشطة داخل الخلية الثانية **بتبديل**
التعبير الجيني gene expression أو **تعديل**
البروتينات الأخرى ، هذا التواصل هو الغرض
الأساسي من التفاعل بين الجزئ والمستقبل
receptor/ligand interactions .



أنماط التواصل

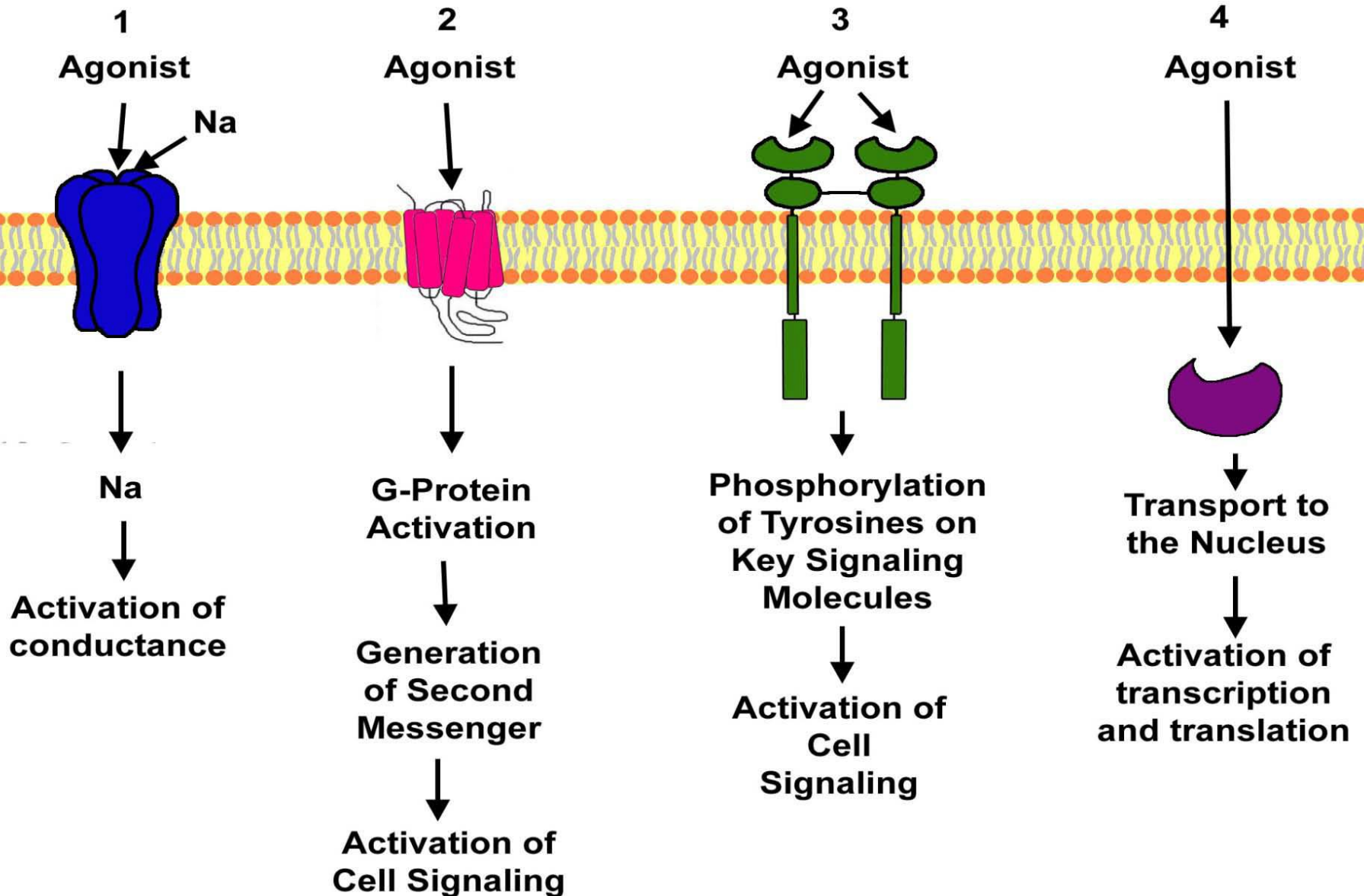
١ - تواصل قصير المدى ومتوضع

Short range and localized communication يتم باستخدام مستقبل مغروس في جدار الخلية cell membrane .

٢- تواصل **طويل المدى** **Long range communication** وهو يعمل باستخدام جزء مرتبط نفوذ يمكنه أن ينتشر في منطقة أوسع .

هذين النمطين يكملان بعضهما البعض للحصول على نتائج غير متوقعة .

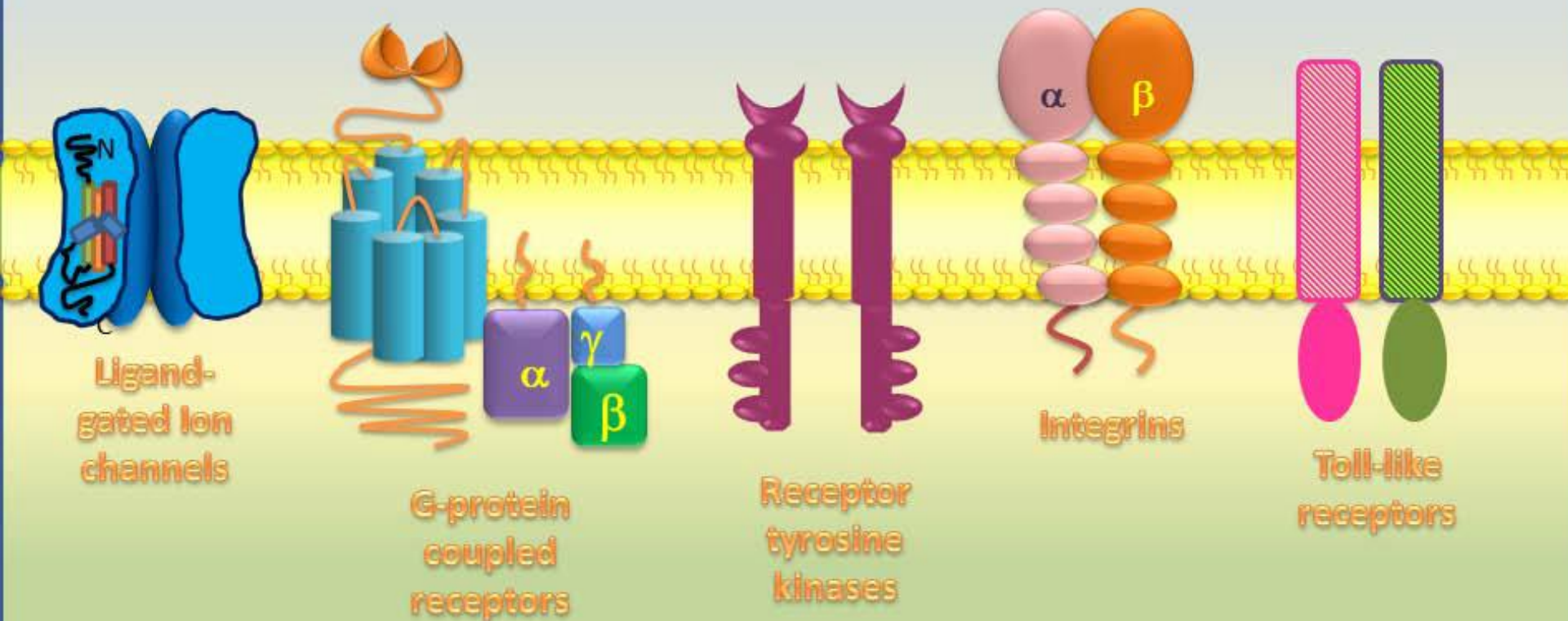
أنماط المستقبلات



أنماط المستقبلات

- يكون المستقبل البروتيني منغرز في **غشاء** **الخلية** (cell surface receptors) .
- أو في السيتوبلازما cytoplasmic (receptors) .
- أو في نواة الخلية (nucleus receptors) .

Cell Surface Receptors

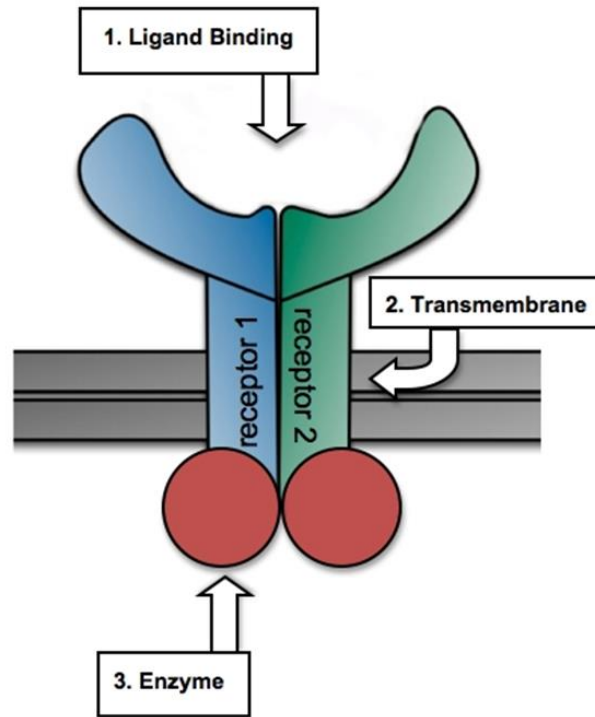


أ / الأنزيمات العابرة للخلايا

- البروتينات المؤلفة من **جزء خارج الخلية** extracellular (receptor part) و **جزء داخل الخلية** intracellular (enzyme part) .
- ترتبط الأدوية أو الهرمونات الداخلية مع الجزء الخارجي من المستقبل **مما يبدل شكل المستقبل** ، هذا التبدل ينشط الأنزيم الداخلي ، مثال : الأنسولين يرتبط بالمستقبل الخاص به وينشط خميرة tyrosine kinase ثم يعمل على فسفرة phosphorylates الحموض الأمينية داخل الخلية .

الأنزيمات العابرة للغشاء الخلوي

A/ Transmembrane enzymes



fastbleep))

ب / مستقبل البروتين المزدوج – G

- مؤلف من جزء داخلي ليس أنزيم بل يكون **مضخم للإشارة** مما يؤدي لتنشيط الأنزيم داخل الخلية ، مثال : الأدرنالين يرتبط بمستقبلات بيتا وبالتالي ينشط G-protein أنزيم adenylyl cyclase والمسمى الوسيط الثانوي **second messenger** الذي يبدل التفاعلات الكيميائية الحيوية داخل الخلية .

مثال : الأدرنالين

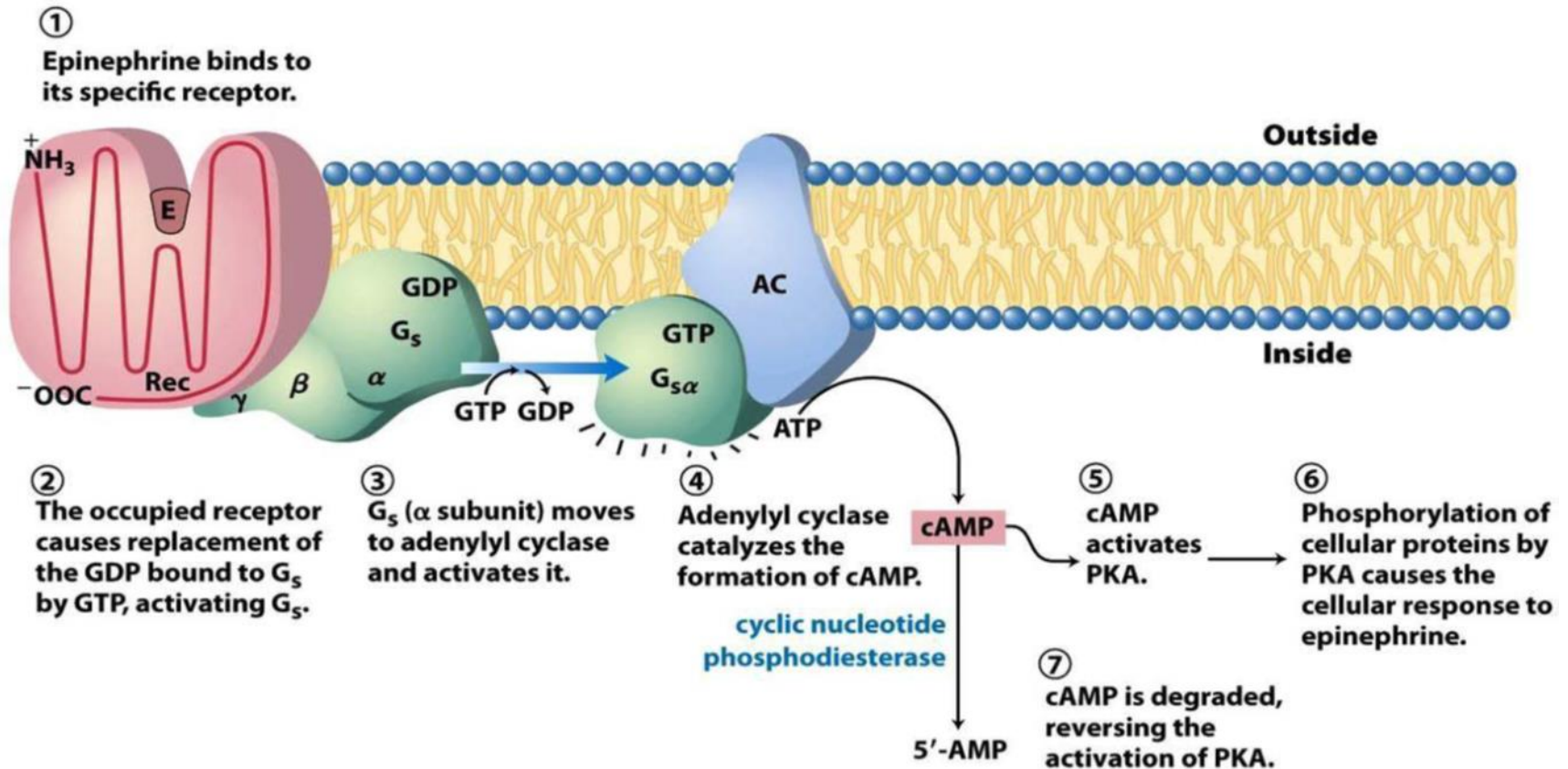
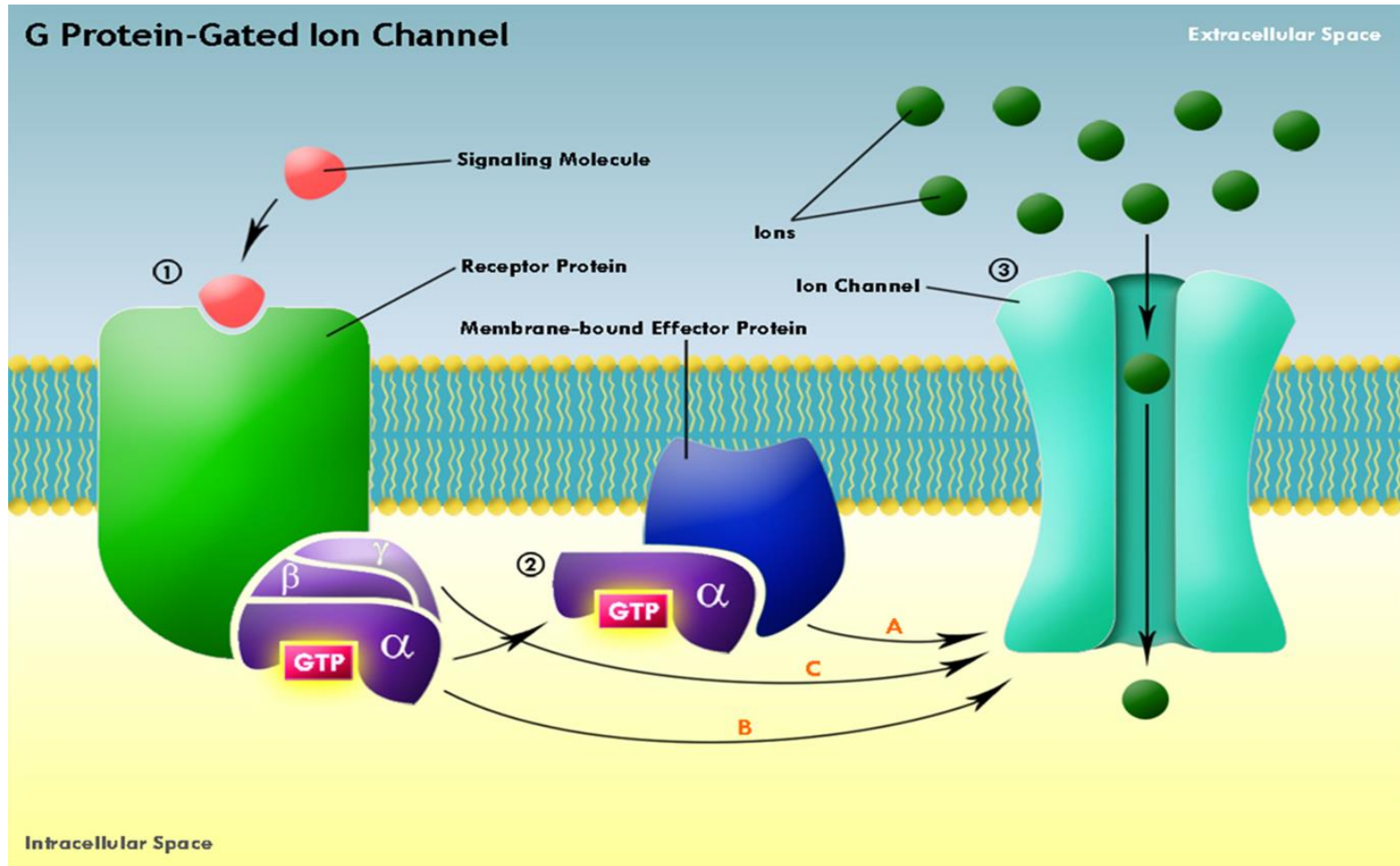


Figure 12-4a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

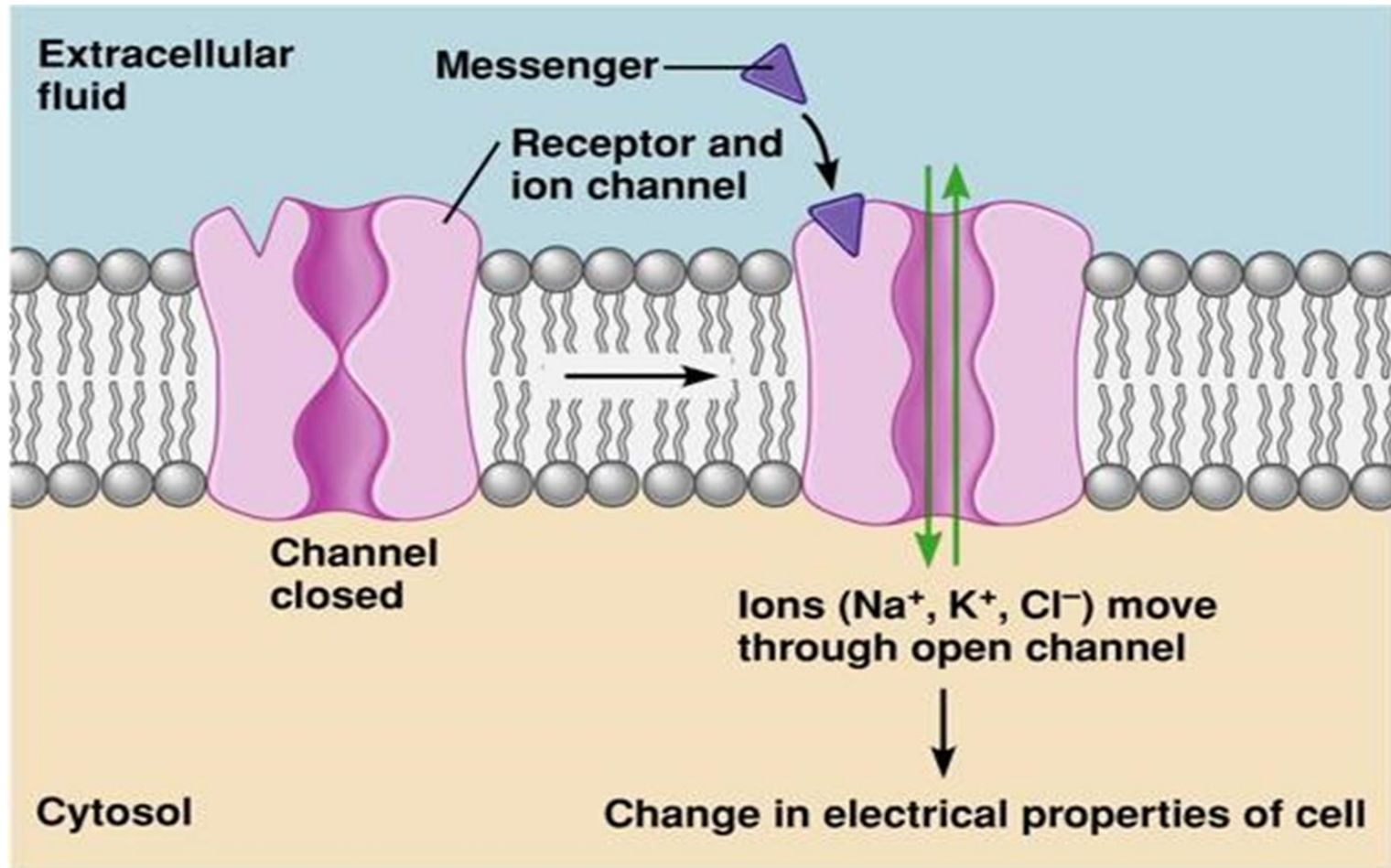
مستقبل مزدوج - G - بروتين B/ G-protein coupled receptor



ج / الأَقنية الشاردية

- تشكل البروتينات وغلوكوبروتينات Proteins glycoproteins , أَقنية شاردية على جدار الخلية قادرة على تمرير بعض الشوارد فيها ، في معظم الحالات يرتبط الدواء بالجزء الخارجي من القناة الشاردية ويعدل التدفق الشاردي في القناة الشاردية (باستثناء بعض الحالات مثل المخدرات الموضعية تؤثر داخل الخلايا) .

الأقنية الشاردية ion channels



أنواع الأقنية الشاردية

• قنوات التسرب :

وتكون **مفتوحة غالباً** ، تفتح وتغلق **بشكل عشوائي** مثلاً قنوات تسرب البوتاسيوم تسبب نفوذية أكثر لشوارد البوتاسيوم من شوارد الصوديوم في الأغشية الخلوية للأعصاب والعضلات .

قنوات البوابات :

وهي ثلاث أنواع : **الكهربائية** تفتح وتغلق بتبدل الكمون مثال قنوات شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم ، **والكيميائية** بارتباط جزئ مؤثر يعطي إشارة كيميائية ، **والميكانيكية** تفتح وتغلق **بتحريض ميكانيكي** كالمستقبلات الحسية التي تستجيب للضغط أو الشد .

د / المستقبلات الداخلية

- الأدوية أو بعض الهرمونات ذات الانحلالية المرتفعة تتسرب diffuse إلى داخل الخلية والجسيمات داخل الخلية ضض وترتبط بالمستقبلات داخل الخلية ، مثال :

الغلوكوكورتيكوئيدات تصل لمستقبل ال DNA
الذي يحرض انتاج Lipocortin الذي **يخفض**
انتاج الوسيط الالتهابي من خلال تثبيط أنزيم
فوسفوليپاز phospholipase A2 .

