



كلية : الصيدلة

مقرر: الأدوية ١

مدرس المقرر : الدكتورة رجوة جبيلي

الرمز: PHPP543

نعمل معاً لتحقيق حلمك <https://www.aspu.edu.sy/>

جامعة الشام الخاصة

كلية الصيدلة

علم الأدوية ١

pharmacology I

المستقبلات (٤)

Receptors

الدكتورة رجوه جبيلي

٢٠٢٣ - ٢٠٢٤

مفهوم المستقبلات

Receptors concept

يعتبر التفاعل مابين 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 بالتواءصـل

مع بعضها البعض

الجزئ المؤثر

Ligand

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

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

الجزئي داخلي المنشأ

Endogenous ligand

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

ما هو المستقبل ؟

receptor

هو جزء 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 والنسيجية cellular/tissue response ، مثل تبدل النشاط الكهربائي للخلية .

في هذا المعنى **يُتَّرِفُ المُسْتَقْبَلُ** (جزء
البروتين) على الجزء المؤثر ويستجيب
لإشارات كيميائية داخلية المنشأ

‘**endogenous chemical signals**

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

معقد دواعء - مستقبل

The drug-receptor complex

لدى الخلايا العديدة من أنواع مختلفة من المستقبلات ، كل منها نوعي مناسب لمحرض agonist معين وينتج استجابة فريدة unique response ، خلية الأغشية القلب على سبيل المثال ، تحتوي على مستقبلات β ترتبط بالأدرنالين أو النورأدرينالين وتسنجيب 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 المعقّدات دواء - مستقبل ويرتبط هذا المفهوم ارتباطا وثيقا بتشكيل **المعقّدات** بين الانزيم والركيزة **substrate** أو الضد و المستضد .

هذه التفاعلات لها العديد من السمات المشتركة ، وربما تكون أكثرها أهمية **خصوصية** مستقبلات من أجل محرض معين .

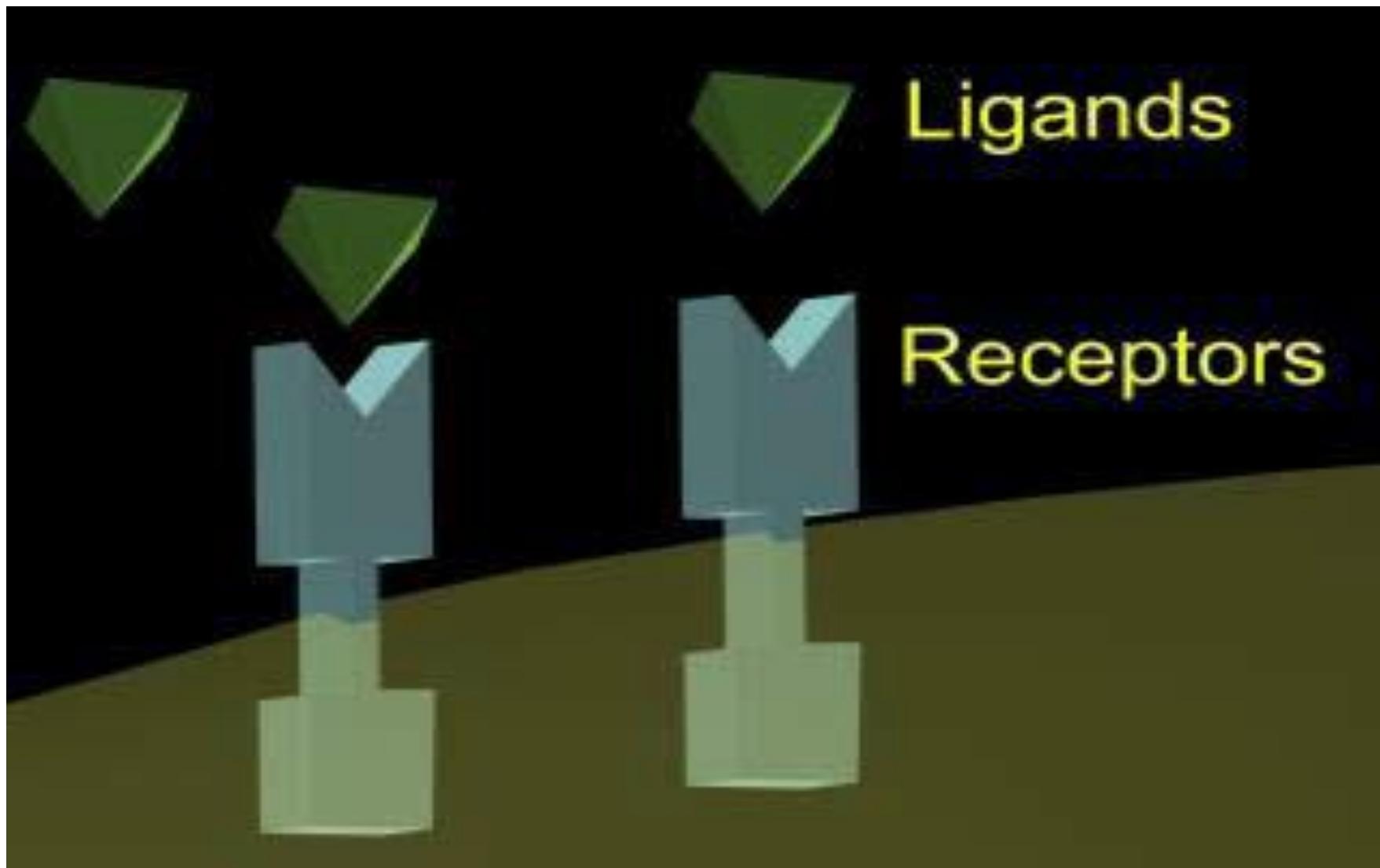
يتم تسمية معظم المستقبلات بحسب المحرض التي تتفاعل معه بشكل أفضل ، فمثلا : يسمى المستقبل الذي يستجيب للهستامين بمستقبل الهيستامين .

تصنيف المستقبلات بحسب آلية التأثير

- تبديل النفوذية الخلوية الأقنية الشاردية **ion channels**: حيث يغير ارتباط الدواء أو Ligand بنية البروتينات المعقدة في الغشاء الخلوي مما يسمح بفتح القناة وزيادة النفوذية لبعض الشوارد .
- إنتاج ناقل وسيط **intermediate messenger**: المادة المؤثرة على سطح الخلية تنتج وسيط ينقل الإشارة داخل الخلية.
- تنظيم نسخ الجينات **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 يثبته بمسار حيوي biochemical pathway مرافق له .

Ligands/receptors

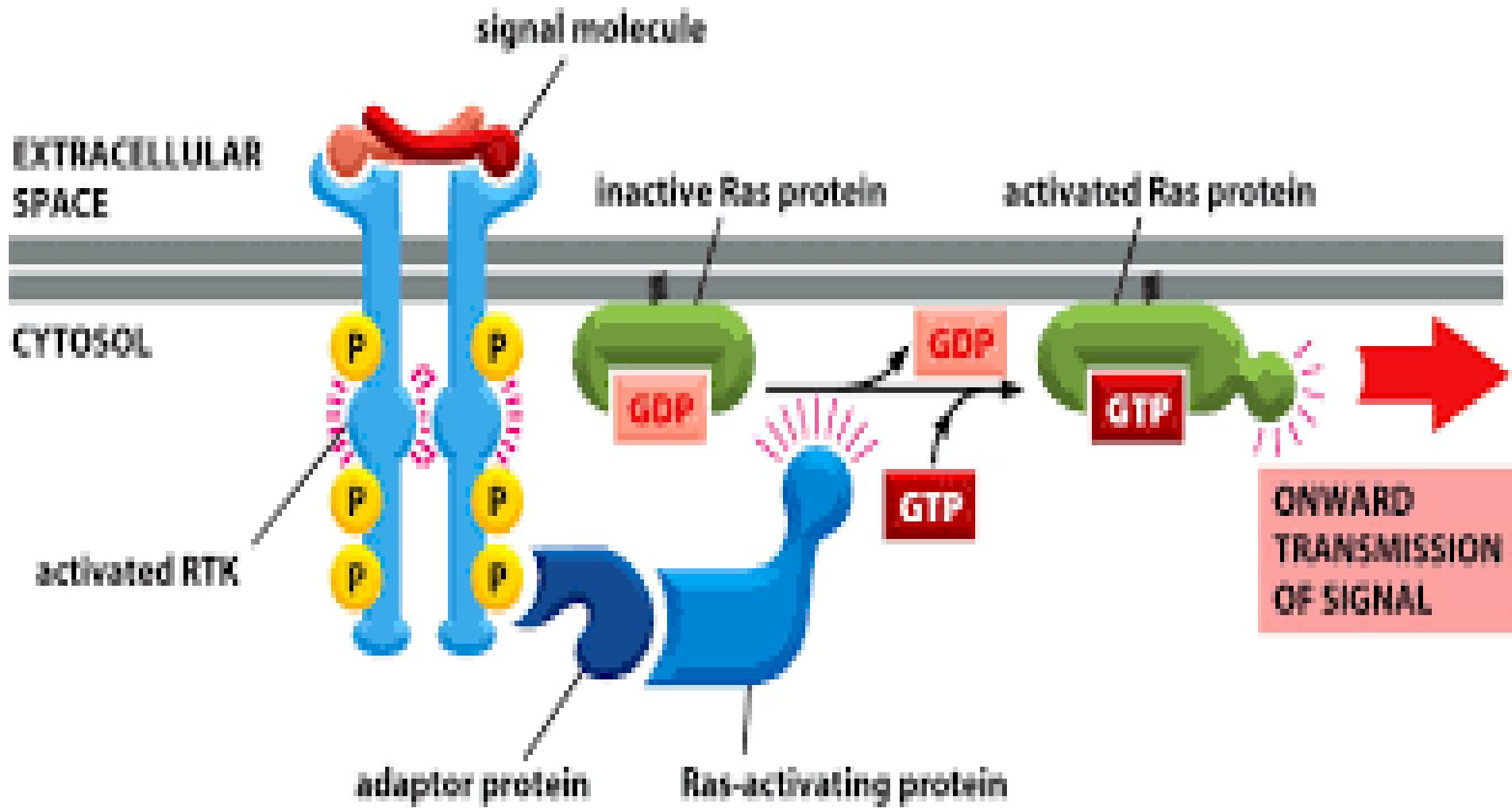


يمكن أن يكون **لخلية واحدة مستقبل واحد** على غشائها الخلوية وعندما يرتبط المستقبل مع جزئ على الخلية المجاورة يؤدي **المستقبل عمله**.

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 نشطاً ويستطيع فسفرة **phosphorylate** باقي البروتينات وينشطها ، هذه البروتينات يمكنها أن تقوم بعدد من الوظائف المختلفة.

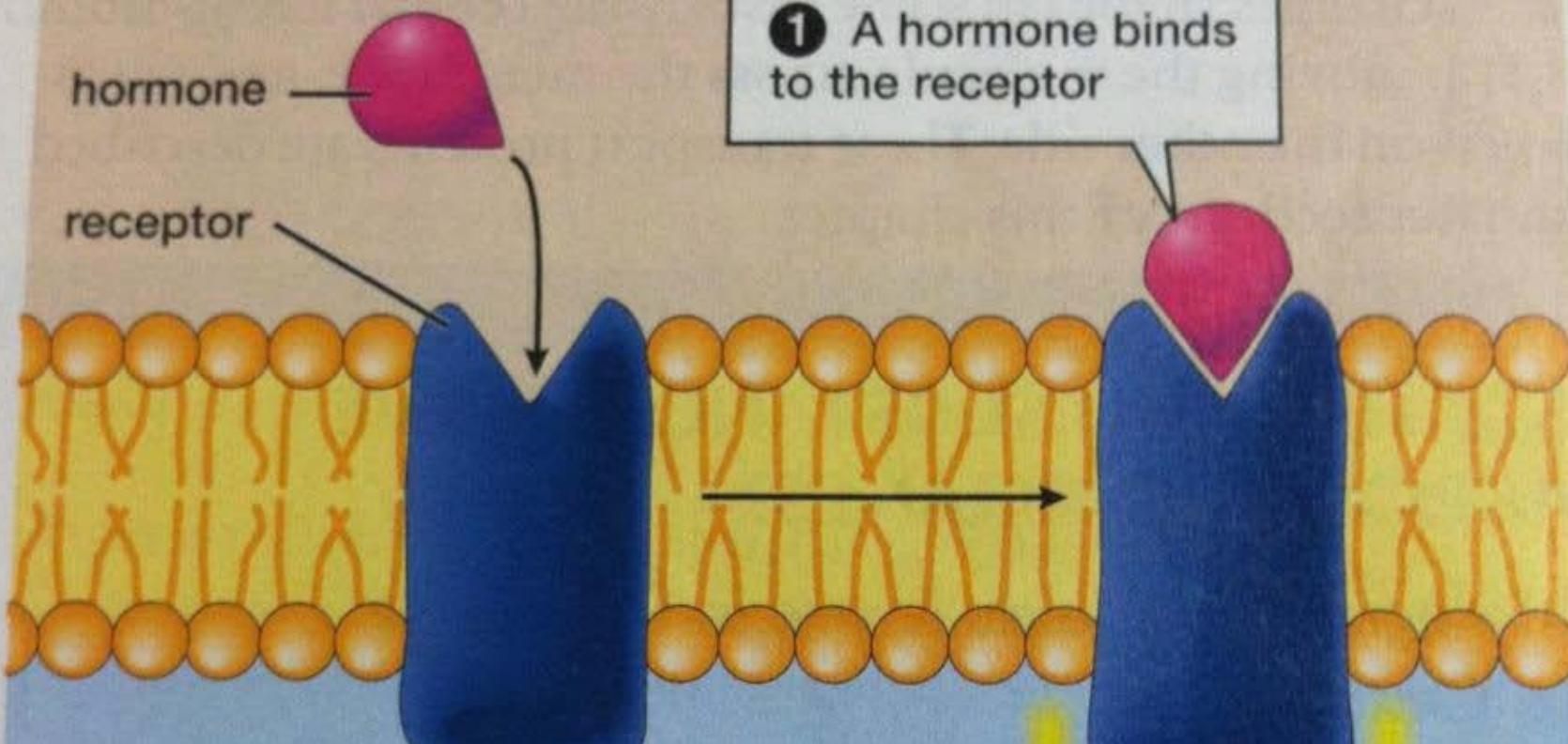
tyrosine kinase receptor(Ras)



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 بتبدل التعبير الجيني gene expression أو تعديل البروتينات الأخرى، هذا التواصل هو الغرض الأساسي من التفاعل بين الجزئ والمستقبل . receptor/ligand interactions

(extracellular fluid)

1 A hormone binds to the receptor



2 Hormone binding
activates the receptor,
changing its shape

3 The activated receptor
stimulates a response
in the cell

أنماط التواصل

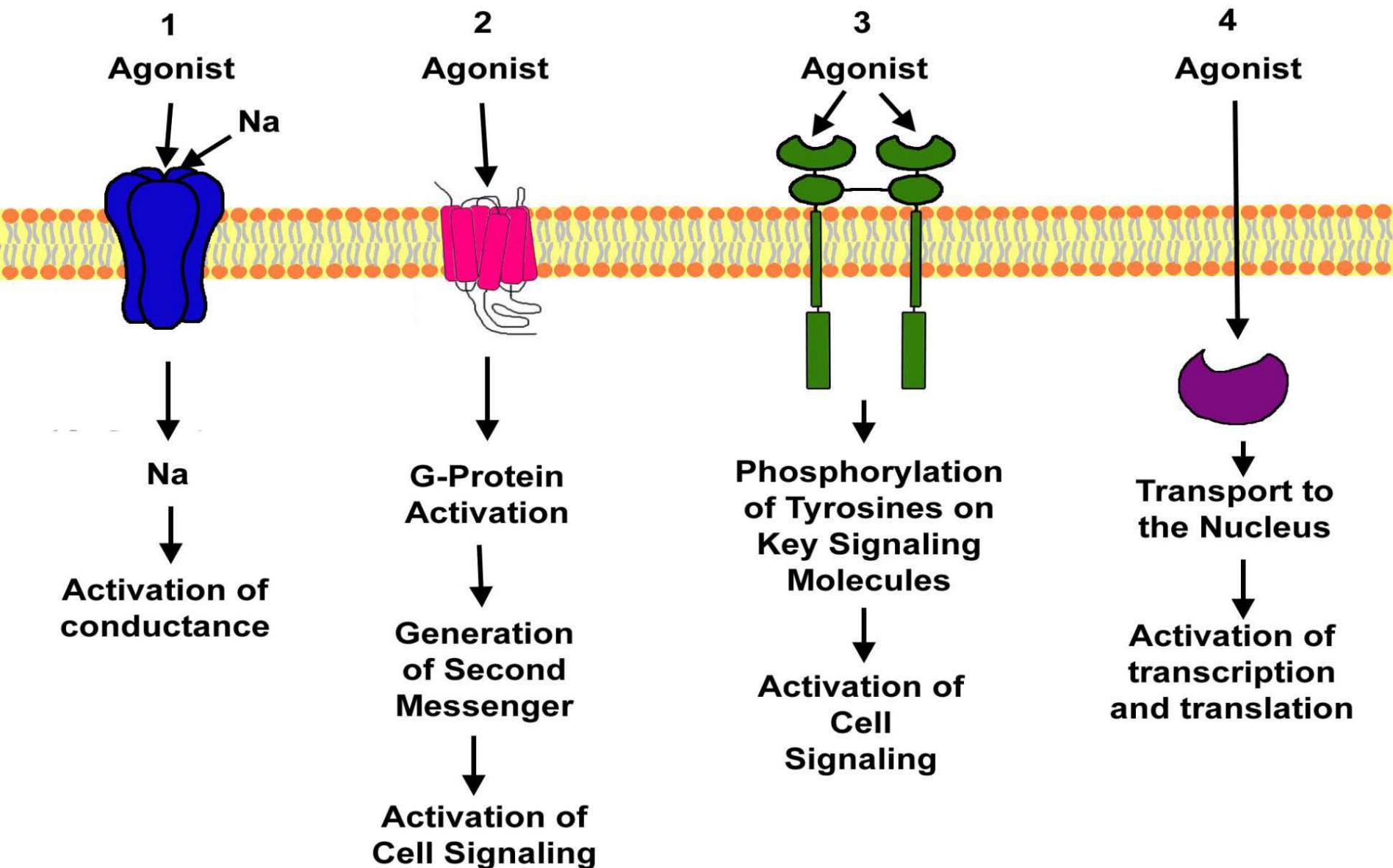
١ - تواصل قصير المدى ومتواضع

يتم **Short range and localized communication** . 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 .

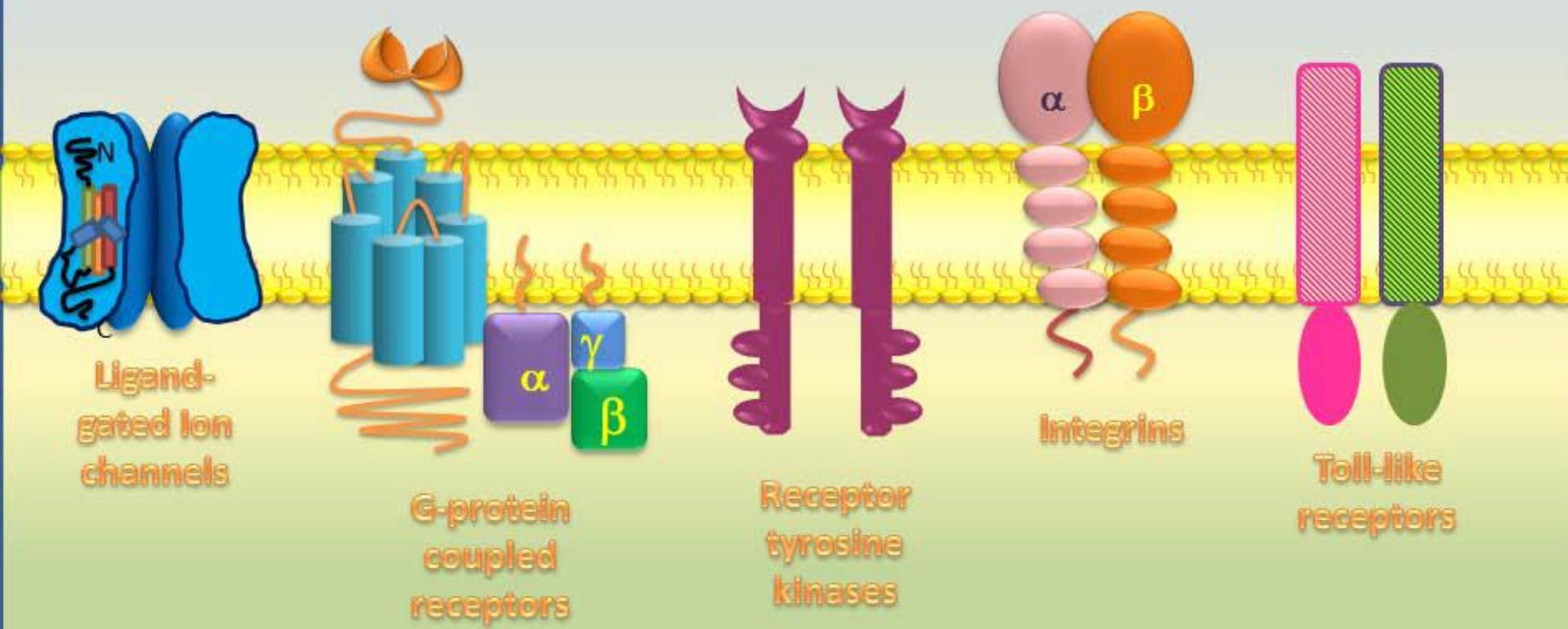
أنماط المستقبلات



أنماط المستقبلات

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

Cell Surface Receptors

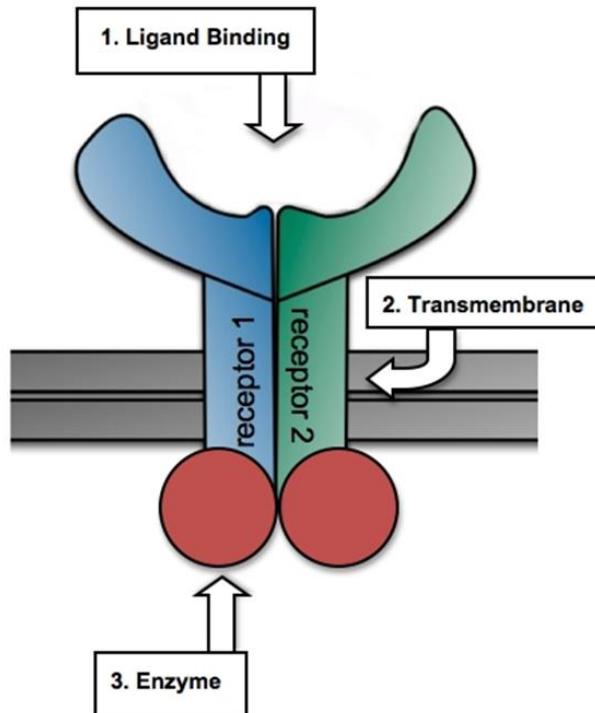


أ / الأنزيمات العابرة للخلايا

- البروتينات المؤلفة من جزء خارج الخلية extracellular وجزء داخل الخلية (receptor part) . (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 الحموض الأمينية داخل الخلية phosphorylates .

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 second messenger** والمسمى الوسيط الثانوي الذي يبدل التفاعلات الكيميائية الحيوية داخل الخلية .

مثال : الأدريناлиين

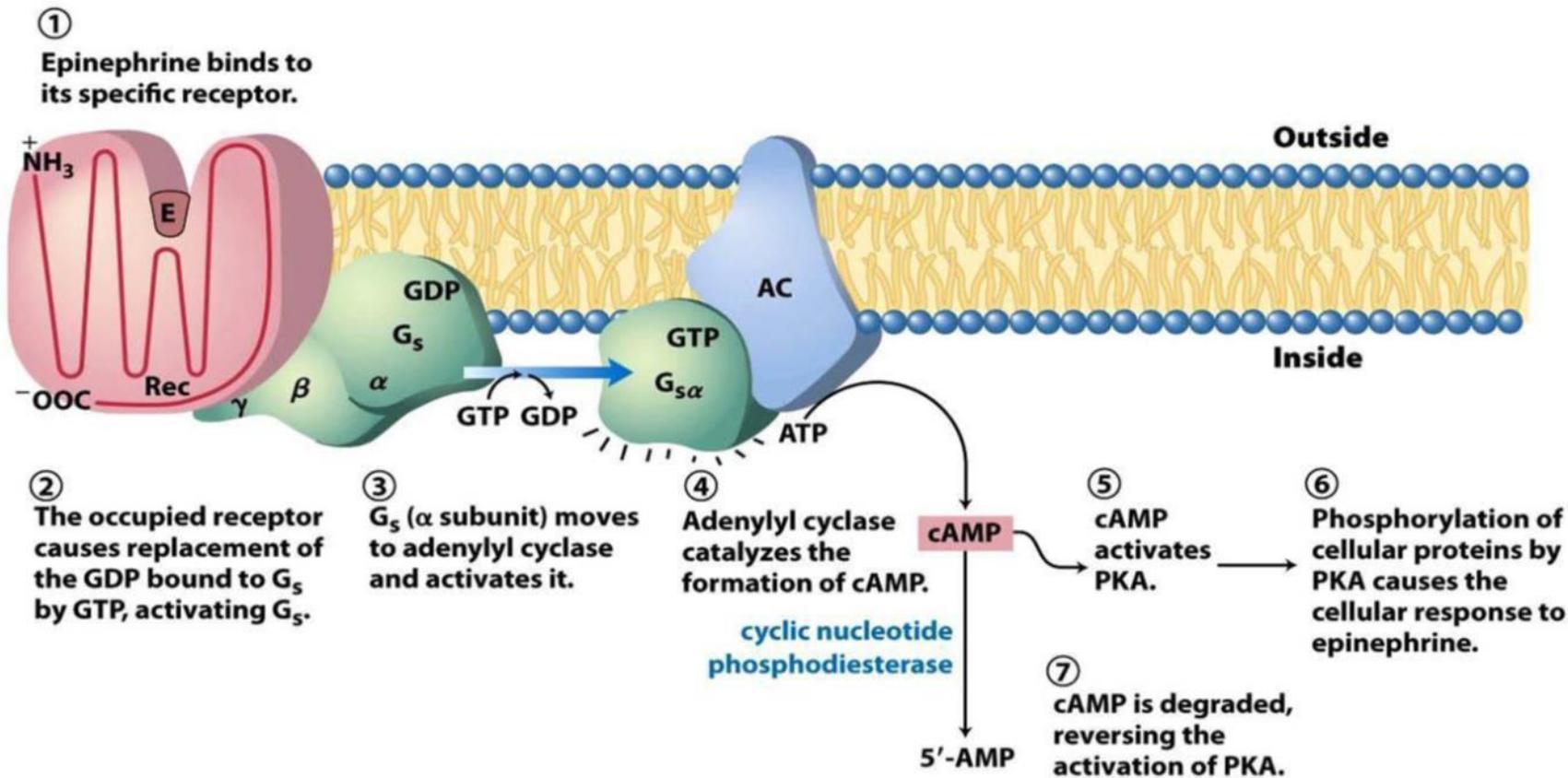
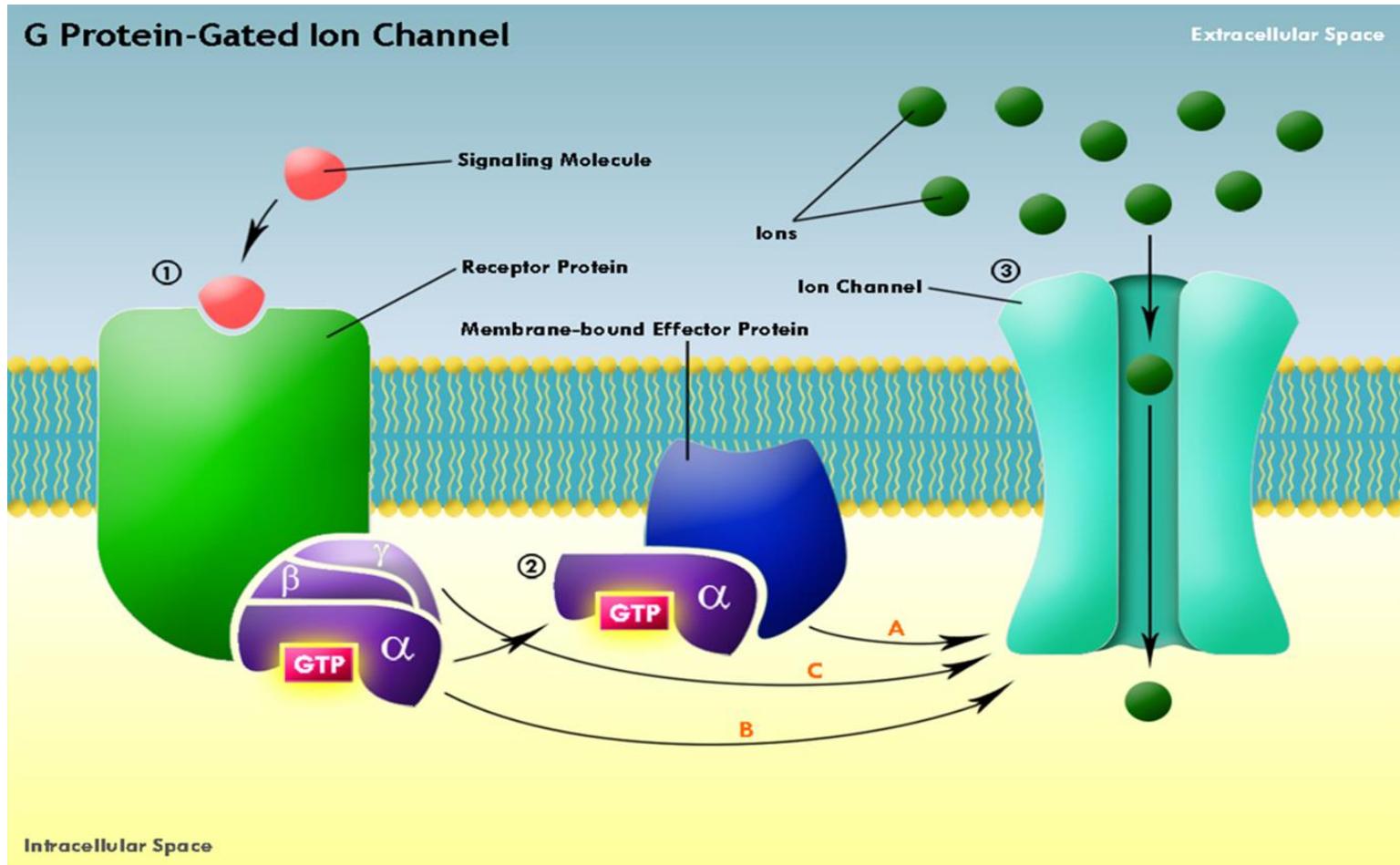


Figure 12-4a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

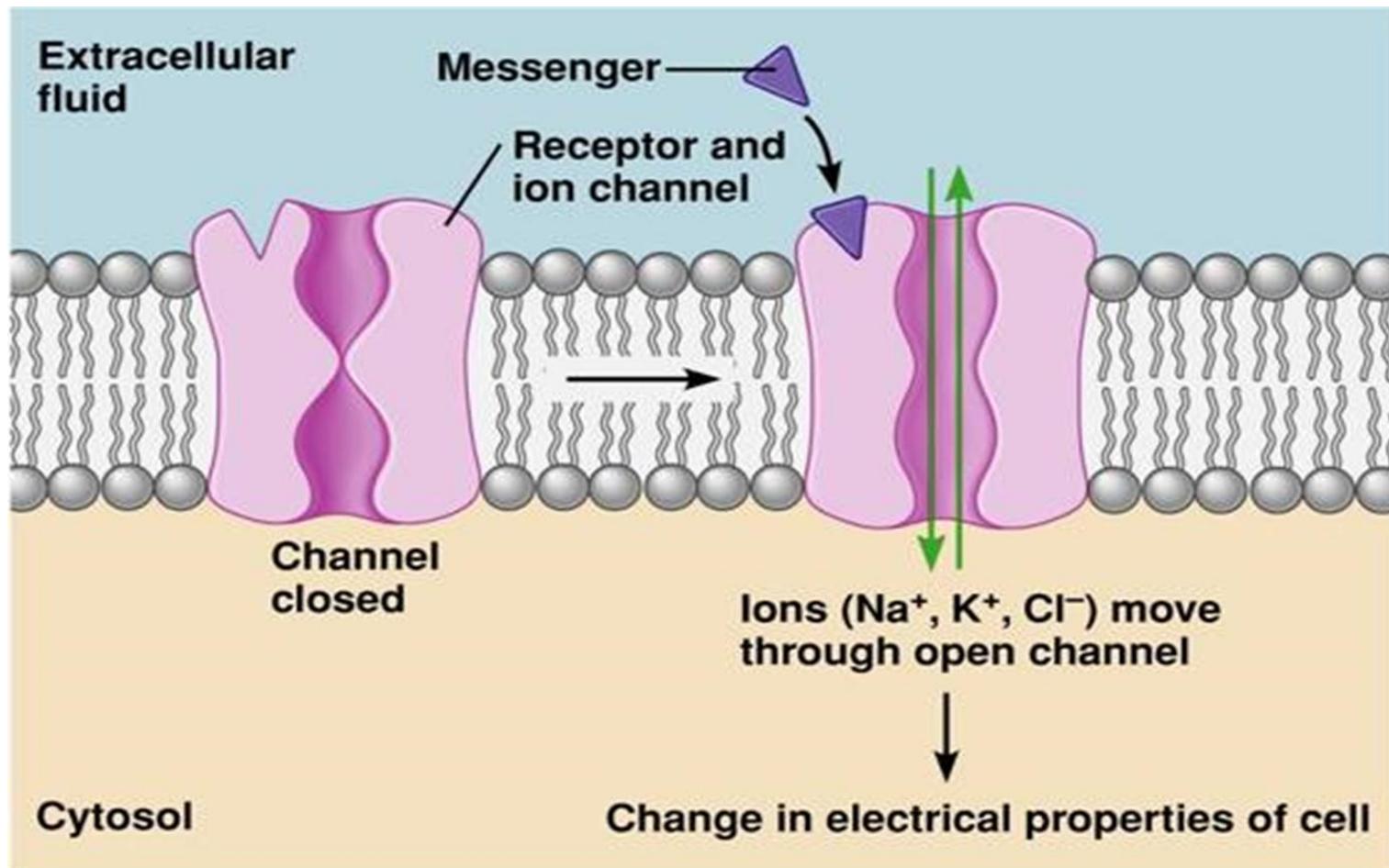
مستقبل مزدوج - G - بروتين B/ G-protein coupled receptor



ج / الأقنية الشاردية

- تشكل البروتينات وغلوکوبروتينات Proteins , **أقنية 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 ثلاثة أنواع : **الكهربائية** تفتح وتغلق بتبدل الكمون مثل 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 تتسرّب *diffuse* إلى داخل الخلية والجسيمات داخل الخلية ضض وترتبط بالمستقبلات داخل الخلية ، مثال : **الغلووكورتيكويديات** تصل لمستقبل ال DNA الذي يحرّض انتاج **Lipocortin** الذي يخفض انتاج الوسيط الالتهابي من خلال **تثبيط أنزيم فوسفوليباز A₂** .

