

## گیرنده‌های دارویی

### (Drug Receptors)

دکتر جمال صادقی میبدی دکتر فروغ اعظام غفارپور

اگر نتوان تنبییر فعالیت سلولی را به عمل یک دارو روی یک ترکیب (جزء مشکله) مشخص سلولی نسبت داد، این تنبییر را میتوان به عمل دارو روی یک قسمت از سلول که به گیرنده Receptor موسوم است نسبت داد [۴].

بسیاری از داروها با غلطنهای فوق العاده ناچیز مؤثر واقع میشوند. راه آثیر دارو تهیید آثری مجر که نمیباشد بلکه بیشتر واکنش حاصل توسط اعمال اثر روی قسمتی از جدار سلول که به گیرنده Receptor موسوم است آنجام میپذیرد.

اولین بار وضع اصطلاح و تصور عمومی از گیرنده توسط Erlich و Langely بیان گردید.

مشاهده نمود که فقط هنگامیکه نیکوتین در قسمت محدودی از جدار سلول عضله مخطط قرار گیرد اتفاقاً و پرش عضلانی (Twitch) دیده میشود. نامبرده تصور نمود که در روی چدار سلول در آن قسمت ماده گیرنده Receptive Substance وجود دارد. تأثیر دارو پس از جدا کردن عصب آن عضو نیز چنان تصوری را تأیید نمود که محل اثر دارو در موضع ماده گیرنده چدار سلول عضلانی است زیرا تا آن موقع تصور میکردند که محل اثر دارو بر روی انتهای رشته‌های عصبی است. پس Erlich بیشتر فکر خود را بمنظور امکان وجود گیرنده برای داروها در روی سلول معطوف داشت زیرا مشاهده نمود برخی ازمود رنگی بطور انتخابی بعضی از سلولهای بیشتر و عیققیر و یا از راه دیگری دنگ میکنند و تصور نمود که امکان

مقدمه :

بمنظور توجیه راه عمل یک دارو باستی اثرات آن ابر روی سیستم‌های بیولوژیک در سطوح مختلف پیچیده اعضاء بررسی نمود.

این سیستمها عبارتند از:

۱- سیستم‌های آنزیمی .

۲- ساختمانه‌ای تحت سلولی : ( Subcellular Structure )

۳- سلول مجزا و کشت آن در خارج از بدن ( فارماکولوژی سلولی )

۴- عضو مجزا یا سیستم‌های عضوی در جای خود.

۵- وبالاخره در حیوان و انسان سالم یا بیمار. دوئوری اساسی برای تأثیر داروها وجود دارد و تابحال آزمایشات تجربی نتوانسته است یکی با هر دوی این دوئوری را قبول یاردد کند. قدیمیترین تئوری در این باره این است که اثر حاصل از داروبستگی به تعداد گیرنده‌های دارد که توسط دارو اشغال میگردند و تحت عنوان تئوری اشغال (Occupation theory) گفته میشود که برای اولین بار بوسیله A.J. Clarck درسی سالپیش بیان شده است و پس از او Stephenson و Ariens نیز اخیراً در آن تغییراتی داده اند، تئوری دیگری که توسط Paton بیان گردیده این است که واکنش حاصل از سلول بستگی پا نسبت ترکیب دارو با گیرنده دارد و به تئوری Rate Theory ( ) موسوم است [۲].

\* بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشگاه تهران

ثانیاً اختصاصی بودن قفلها (گیرندها) و همینطور کلیدها تنها بطور نسبی وجود دارد و قفل میتواند با کلیدهای مختلفی بجز خود و بازشود و بنابراین یک سری از داروهایی که از نظر شیمیائی شباهتی بهم داشته باشند ممکن است دارای اثرات فارماکولوژیک مشابهی باشند.

ثالثاً ممکن است قفل گیر کند بدین معنی که جواب حاصل از دارو ممکن است تحت اثریک ماده مناسب دیگری (یعنی دارو) مسدود و قفل شود (کلید عوضی) اثر محرک بعضی بتالیتیکها و نیز اصطلاح محرک نسبی (Agoniste Partielle) از اینجا ناشی شده است.

رابعاً: مدل کلید - قفل برای عمل داروها غالباً راهنمای خوبی به منظور حبس امکان دارا بودن یک اثر دریک مولکول و داروی جدید میباشد. هر گاه یک شباهت شیمیائی بین داروی جدید و یک دارو با خاصیت فارماکولوژی مشخص وجود داشته باشد میتوان توقع داشت که در این داروی جدید نیز همان اثرات موجود باشد زیرا میتواند با همان گیرنده مربوطه قدرت تر کیب داشته باشد.

از نظر دید واقعی بیشتر تر کیب دارو با گیرنده نتیجه نیروهای تداخلی است که مابین مولکولهای کوچک (داروها) و سطوح پروتئین سلولی صورت میگیرد و به یکی از طرق زیر انجام میپذیرد [۴].

- ۱- اتصالهای یونی :
- ۲- اتصالهای دوقطبی - دوقطبی :

#### Dipole-Dipole Bonds

- ۳- اتصالهای هیدروژنی :
- ۴- اتصالهای کووالانسی (اشتراکی) :

#### Covalent Bonds

- ۵- اتصالهای واندروال : داروی آتناگونیست (Antagonist) یا متضاد جلوی عمل یک داروی محرک (Agonist) را میگیرد. داروی آگونیست ممکن است نقش فیزیولوژیک داشته باشد تغییر استیل. کولین و یا از داروهایی صناعی چنین اثری مشاهده شود. هر گاه عامل آگونیست یک دارو باشد داروی ضد آن را Antidote Antagonist مینامند. ولی در موارد عوامل فیزیولوژیک متضاد آنها را Antagonist کویند.

سه قسم مواد متضاد یا ضدسته آتناگونیسم در اصل وجود دارند. شیمیائی (Chemical)، فیزیولوژیک و فارماکولوژیک بعلاوه موارد زیادی دیگر آتناگونیسم دارویی وجود دارند که در این سه قسم میتوان گنجانید.

دارد دارویی با اثرانتخابی بر روی سلولهای مخصوصی از بدین بتوان یافت. پس از شناخت داروهای ضد انگلی مشاهده شد که ممکن است دارو بدون آنکه اثر سوئروی سلولهای میزبان داشته باشد، اثر سوئه خود را بر روی انگل ظاهر میکند. این اثرانتخابی از راه اختلاف در گیرندهای موجود بر روی سلولها بیان و تفسیر گردید. تصویر میشود که فعالیت دارو در قسمت فعل ملکول دارو جایگزین باشد و این شباهت دارد بقسمت فعل ماده رنگی که قسمتی از ملکول است که مسئول شرکت در ماهیت رنگی است. بخش دیگری از کارهای Erlich که دقت وی را بطریف وجود گیرنده جلب کسرد مصنوبیت (Immunity) بود. نامبرده پیشنهاد کرد که پروتئین مصنوبیت دهنده (Immunizing Protein) یا آنتی کیلر یک نده انتخابی موجود در پلاسمای بنا براین، گیرنده Receptor است که بطریق شیمیائی با اسموم یا آنتی زن من بوشه تر کیب میگردد. است که بطریق شیمیائی با دارو تر کیب میشود و این واکنش شیمیائی سطح فعال یک آنزیم با ملکول ماده ای که آنزیم در روی آن تأثیر میگیرد و منجر به واکنش آنها میشود میباشد. مثالهای زیر تشابه بیشتری را در این دوران نشان میدهد:

- الف: در مردم ایزومرها اپتیک معمولاً یک ایزومر در ایجاد عکس العمل فارماکولوژیک یا تأثیر نمودن بعنوان ماده دارویی Substrate در یک واکنش مؤثر تر از ایزومر دیگر است.

ب: دریک سری تر کیبات شیمیائی مشابه قسمتی از ملکول داروست که بر جسته ترین اثر فارماکولوژیک را نشان میدهد یا بعنوان یک ماده دارویی بسیار مؤثر واقع میشود.

ج: میتوان از اثریک دارو یا فعالیت یک آنزیم بوسیله موادی که با دارو دربرابر گیرنده یا با ماده دارویی دربرابر مکن فعال رقابت میکنند جلوگیری بعمل آورد. در هر دو حالت عمل جابجایی رقابتی را میتوان از طریق قانون اثر چرم مورد مطالعه قرار داد.

ترکیب دارو با گیرنده (Receptor) تشا بهی بین عمل یک دارو بر روی گیرنده و عمل قفل (گیرنده) و کلید (دارو) وجود دارد و این تصور از آن زیمولوژی اقتباس شده که در آنچه کلید من کن فعال آن زیم و کلید بر روی ماده ای جایگزین میشود که تحت تأثیر آن زیم قرار گرفته است. این تشابه ناکامل است زیرا در این مثال ترکیب شیمیائی است و مثال فوق الذکر یک پدیده مکانیک است معهداً تفسیرهای با ارزش ذیل وجود دارد. اولاً دارو باعث (باز کردن قفل) ایجاد عکس العمل میشود.

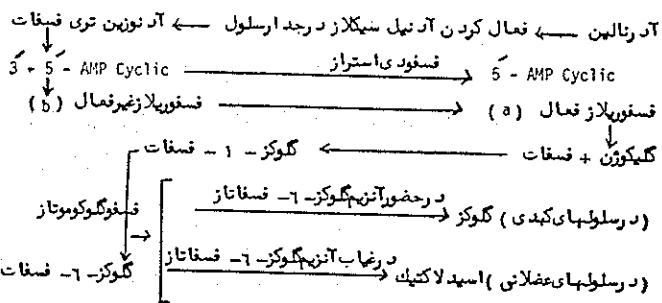


رویه هر قته بن حسب مشاهدات فوق تصور می شود که برای استیل کولین در مغز دو قسم گیر نده موسکارینی و نیکوتینی موجود است که یکی اثر مهار کننده بر روی دیگری دارد و علت برود تشنج حاصل از آتروپین را در مغز اشغال و انسداد گیر نده های موسکارینی میدانند و موجب می شود اثر مهاری آنها از روی گیر نده های نیکوتینی برداشته شود و تشنج حاصل شود [۷] تنها شاهدی که بن این مدعای در محیط وجود دارد یافته نیکوتینی دو قسم گیر نده موسکارینی و نیکوتینی برای استیل کولین در عقده های عصبی خود کار می باشد هر دو گیر نده نیکوتینی و موسکارینی نقش تسهیل دهنده عبور موج عصبی را دارند ولی در حالت طبیعی نقش فیزیولوژیکی برای گیر نده موسکارینی نیم شناسند. شناخته شدن این دو قسم گیر نده و نقش فیزیولوژیک آنها موجب شده که فارما کولاو گها برای توجیه مکانیسم ایجاد مقاومت در برابر پائین آور نده فشار خون از داروهای مسد عقده ای (پمپیدین - مکامیل آمپن) استفاده کنند بدین معنی که در وله اول اثر پائین آور نده فشار خون حاصل از این داروها بعلت انسداد گیر نده نیکوتینی عقده های عصبی سمتا تیک و کاهش تنسوس سمتا تیک می باشد لیکن پس از مدتی تجویز عبور موج عصبی از راه گیر نده های موسکارینی در داخل عقده برقرار می شود و تنسوس سمتا تیک افزایش یافته فشار خون بالا می رود در حالیکه گیر نده نیکوتینی هنوز در اشغال داروی مسد عقده ای فوق می باشد [۴]

۲- در قلمرو موتو آمنه های موجود در سلسه اعصاب مرکزی (آدرنالین- نور آدرنالین- دوپامین- سروتونین- هیستامین) که امر و زه به دلایل متعدد انکار ناپذیر نقش آنها را بعنوان واسطه شیمیائی در مغز پذیر فته اند نیز دلایلی در دست است که گیر نده های من بوthe ظییر آنچه در محیط شناخته شده است در مغز هم وجود دارد که قسمتی از این دلایل در زیر ذکر می شود.

رزپین از راه تخلیه نور آدرنالین و سروتونین مغز موجب آرامش می شود. کلر پرمادزین (لار گاکتیل) در مغز همین اثر را بر روی کیفیت روانی دارد. ایمپیرامین (توفرانیل) و سایر مشتقات سه حلقه ای این گروه خاصیت ضد پرسیون داشته و بعکس لار گاکتیل روان افزا می باشد. در حالیکه هر دو داروی اخیر در محیط اثر مماثلت در جذب مجدد نور آدرنالین را دارند و تنها تفاوت شان در اینست که کلر پرمادزین در عین حال خاصیت انسداد گیر نده های نیکوتینی نور آدرنالین را هم دارد و چون در سلسه اعصاب مرکزی اثر فارما کودینامیک آن عکس ایمپیرامین است نقش تحریزیک روانی نور آدرنالین را از راه تحریزیک گیر نده آلفا بخوبی روشن می سازد. آمفتابامین و داروهای مهار کننده آنزیم MAO نیز با اثر مستقیم و افزایش میزان نور-

از نظر مکانیسم آنزیماتیک در مورد قسمتی از گیر نده واسطه های شیمیائی اعصاب سمتا تیک تحریزیک و یا تضییف سلول عضله صاف و یا اثرات متابولیک و قلبی حاصل از آن هارا طبق شمای زیر توجیه می کنند [۸]



طبق شمای فوق در نسوجی که آنزیم گلوکز ۶ فسفاتاز موجود است گلوکز آزاد می شود (نسیج کبد) یاد ر عضله صاف موجب انتقام می شود. در نسوجی که فاقد این آنزیم اند گلوکز ۶ فسفات از راه غیر هوایی به اسید لاکتیک تبدیل می شود و موجب شل شدن رشته عضله صاف می گردد. در مورد سایر اثرات متابولیک حاصل از آدرنالین هم تشکیل AMP حلقوی ضروری است. باید خاطر نشان گردد که راه تأثیر تعدادی از هورمون های غدد متر شحه داخلی که تا کنون مشخص نبود ( گلوکاگن - تیروکسین- ADH- ACTH- LH) امر و زه از راه تحریزیک آدنیل سیکلаз در سطح سلول و تشکیل AMP حلقوی در داخل سلول بیان گردیده است.

منتقی برای هر هورمون یک نوع مخصوص آدنیل سیکلаз حساس در برابر اثرات آن وجود دارد و بنا بر این هورمون بر روی نسیج بخصوصی تأثیر می کند [۵ و ۷ و ۸] دلایل وجود گیر نده برای واسطه های شیمیایی عصبی در سلسه اعصاب مرکزی

۱- در قلمرو کلینرژیک . از قدیم مشاهده شده بود که تزریق استیل کولین در مغز و تجویز داروهای آنتی کولین استراز که موجب دوام اثر استیل کولین داخلی و یا داروهای کلینرژیک خارجی می شوند موجب تشنجات کلونیک و سپس فلخ و گاه مرگ می شود . نیکوتین نیز که در محیط دارای خاصیت تحریزیک و سپس فلخ گیر نده های نیکوتینی عضلات بخطوط عقده های عصبی خود کار می باشد ، در سلسه اعصاب مرکزی همین دوعمل متناوب تحریزیک و فلجری در روحی مراکز حرکتی سلسه اعصاب مرکزی اعمال می کند. آتروپین که یک داروی آنتی کلینرژیک ضد عمل موسکارین در محیط می باشد، مقدار زیاد آن در مغز موجب تشنجات کلونیک می شود.

خون دارو میشوند [۴ و ۹] در خاتمه بقول پروفسور De Jongh استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی Nijmegen در هلند: بنظر اغلب فارماکولوژیستها گیرنده پارسیتو دماتند ذنی زیبا و دورازدسترس میباشد. فارماکولوژیستها تاکنون باین خاتم زیبا نامه‌های زیادی نوشته‌اند در اکثر مواد دخانی باین نامه‌ها جواب داده‌است. از این جوابها فارماکولوژیست تصویری از این زن زیبا را در خیال خود مجسم ساخته است با وجود این فارماکولوژیست نمیتواند تاکنون ادعای کند که این زن زیبا را دیده است هر چند که ممکن است روزی این ملاقات صورت گیرد.

#### خلاصه:

در این مقاله راجع به گیرنده موجود در روحی جدار سلو لهای مختلف در برابر و اسطوهای شیمیائی عصبی و انواع داروها بحث شده است و دلایلی که مارا به قبول فرضیه گیرنده‌ها در سطح سلول و ادارمیکند و مکانیسم‌های بیوشیمیائی و آنزیمایی که تاکنون شناخته شده ذکر شده است. در خاتمه دلایلی چندمنی بر وجود این گیرنده‌ها در سلسله اعصاب مرکزی آورده شده است.

آدرنالین و سروتونین در برابر گیرنده دارای اثرات محرك روانی میباشند. اثر تحریک روانی حاصل از کوکائین را بعلت همان اثر ممانعت در جذب مجدد نور آدرنالین آن در مغز میدانند. اثر محرك مغزی و روانی حاصل از کافئین را چه از راه آزاد ساخن آدرنالین در مغز و چه از راه کیفیت مهار آنزیم فسفودی استراز که یک آنزیم مخرب و بی اثر کننده AMP حلقی است میدانند. در حیوانات مشاهده شده است که تحریک گیرنده بتاموجب افزایش عطش و خوردن آب بیشتر میشود. عکس تحریک گیرنده‌های آلفا موجب تنشسان آن میشود. داروهای مسدود گیرنده بتادرمغز عکس موجب کاهش خوردن آب در حیوان میشوند. داروی جدید مؤثر (Catapres) در افزایش فشار خون شریانی موسوم به کلوبنیدین (Catapres) که دارای خاصیت تسکینی در مغز هم میباشد. این دارو از لحاظ فارماکو دینامی در محیط یک محرك آلفای خالص است. مکانیسم تأثیر پائین آورنده فشار خون آن را بعلت تحریک گیرنده آلفا در مغز میدانند ذین اداروهای آلفا سپاتولیتیک مانند تو لا زولین وغیره مانع بروز این اثر پائین آورنده مركزی فشار

## References

- 1\_ Anton, A. H. and Gravenstein, J. S., Studies on thyroid-catecholamine interactions in the isolated rabbit heart. European J. Pharmacol. 10: 311-318, 1970.
- 2\_ Ariens, E. J., Molecular Pharmacology V. I and II, Academic Press, 1964.
- 3\_ Bolme, P. and Fuxe, K., Pharmacological Studies on the hypotensive effects of clonidine, European J. Pharmacol. 13: 168-174, 1971 .
- 4\_ Bowman, W. C., Rand, M. J. and West, G. B , Text Book of Pharmacology, Black Well, 1970 .
- 5\_ Coville, P. F. and Telford, J. M., Influence of thyroid hormones on the sensitivity of cardiac and smooth muscle to biogenic amines and other drugs. Br. J. Pharmac. 39: 49-68, 1970 .
- 6\_ Delbarre B. and Schmitt, H., Sedative effects of alpha sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs . European J. Pharmacol. 13: 356-363, 1971 .
- 7\_ Gaddum's Pharmacology, 7 th Edition, Oxford Medical Publications, 1972 .
- 8\_ Langeslet, A. and Ivar Oye, The role of cyclic 3'-5' AMP in the cardiac response to adrenaline . European J. Pharmacol. 12: 137-144, 1970 .
- 9\_ Patrick Dousa, T., Role of cyclic AMP in the action of antidiuretic hormone on kidney. Life Science 13: 1033-1040, 1973 .