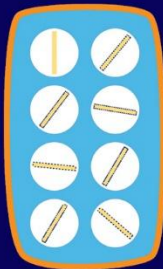


# فارماکولوژی

دندان پزشکی ۱۴۰۲

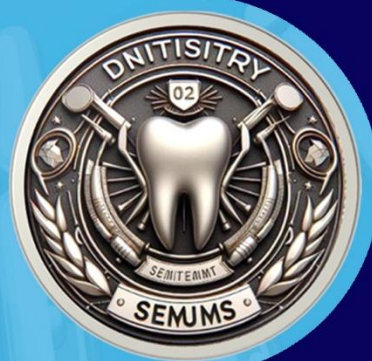


استاد نعیمی  
جلسه پنجم  
انواع گیرنده

نویسنده و تایپیست :  
پریا قاسمیان



گرافیکست :  
امیرحسین پریمی



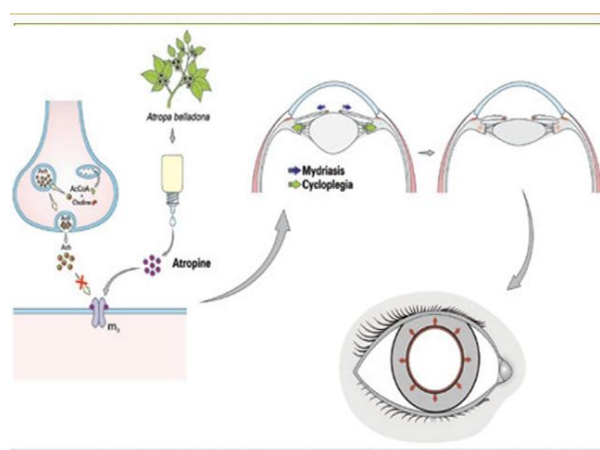
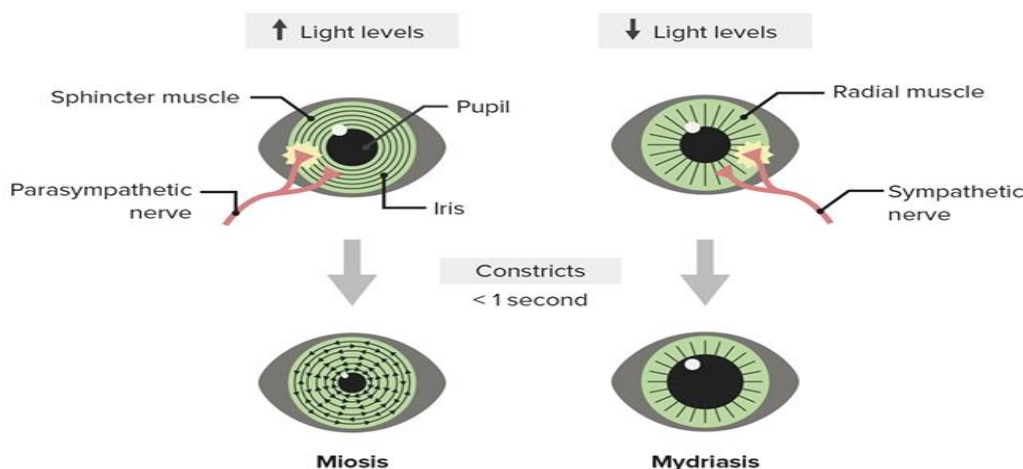


Signal transduction: از زمانی که دارو به گیرنده خود متصل می شود، نحوه تاثیر پیام را بررسی میکند.

زمانی که نور به چشم تابیده می شود ( تحریک پاراسمپاتیک) از عصب دوم چشم استیل کولین آزاد می شود و روی گیرنده های خودش که روی عضلات حلقوی عنبیه قرار گرفته اند؛ به نام **گیرنده های موسکارینی** اثر می کند و باعث انقباض این عضلات می شود و در نتیجه قطر مردمک چشم کم می شود. ( تنگ شدن)

عنبیه دارای دو گروه عضله است. عضلات حلقوی و شعاعی. عضلات حلقوی دارای گیرنده های موسکارینی مربوط به استیل کولین و داروهایی مانند آن مثل پیلوکارپین هستند و باعث میوزیس در این عضلات می شوند. روی عضلات شعاعی گیرنده هایی مربوط به سیستم آدرنرژیک وجود دارد به نام گیرنده های  $\alpha$  و در اثر داروی مثل فیل افرین، عضلات شعاعی منقبض می شوند و مردمک گشاد می شود. (سیستم سمپاتیک روی گیرنده های  $\alpha$  در چشم اثر گذاشته و باعث میدریازیس ( گشادی مردمک) میشود).

**داروی آتروپین، آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی است و مهم ترین کاربرد آن در برخی از برادی کاردی ها است.** این دارو گیرنده های موسکارینی در چشم را بلاک می کند، به همین در صورت تابیده شدن نور به چشم و آزاد شدن استیل کولین، دیگر میوزیس اتفاق نمی افتد و مردمک گشاد می شود. در معاینات چشمی که نور زیادی به چشم تابیده می شود از آتروپین استفاده می شود.

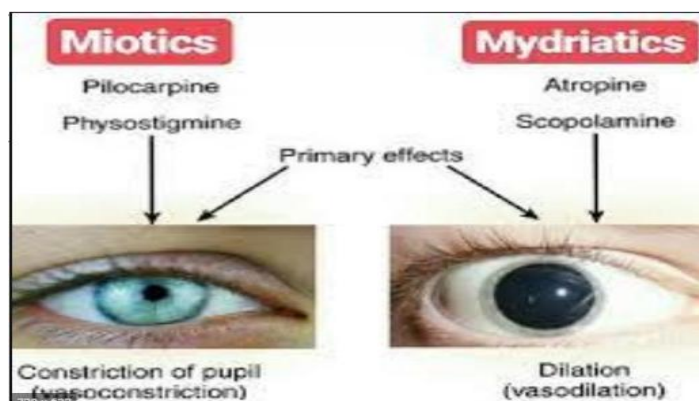


سوال: اگر تحریک سمپاتیک اتفاق بیوفتد و نور آدرنالین آزاد شود، می تواند روی عضلات حلقوی عنبیه اثر کند؟ خیر زیرا گیرنده اعصاب سمپاتیک روی عضلات شعاعی قرار دارند.

داروی آتروپین از گیاهی به نام آتروپا بلادونا گرفته می شود. این دارو در چشم باعث میدریازیس می شود و برای معاینات چشمی از آن استفاده می شود.

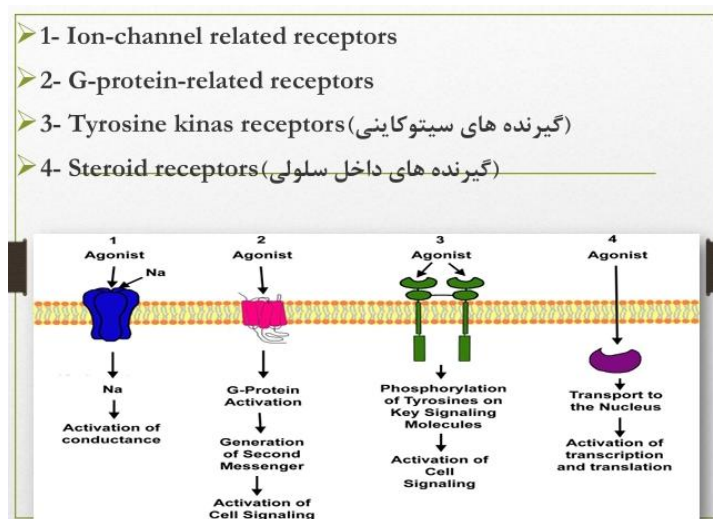
تفاوت میدریازیس ایجاد شده توسط آتروپین و سیستم سمپاتیک در این است که میدریازیس ایجاد شده توسط آتروپین به دلیل عدم فعال سازی گیرنده خاصی در چشم، غیرفعال یا passive است. اما سیستم سمپاتیک میدریازیس فعال ایجاد میکند.

اگر به چشمی که به آن آتروپین زده شده و دچار میدریازیس است، قطره پیلوکارپین (آگونسیت استیل کولین) بزنی، اتفاق خاصی نمی افتد مگر این که مقدار پیلوکارپین از مقدار آتروپین تجویز شده بیشتر باشد و بتواند آن را از روی گیرنده های موسکارینی برداشته و خودش روی آنها بنشیند.



چک کردن قطر مردمک در مسمومیت هایی مثل مسمومیت با سموم ارگانوفسفره (استفاده شده در حشره کش ها) که مثل استیل کولین عمل میکنند دارای اهمیت است.

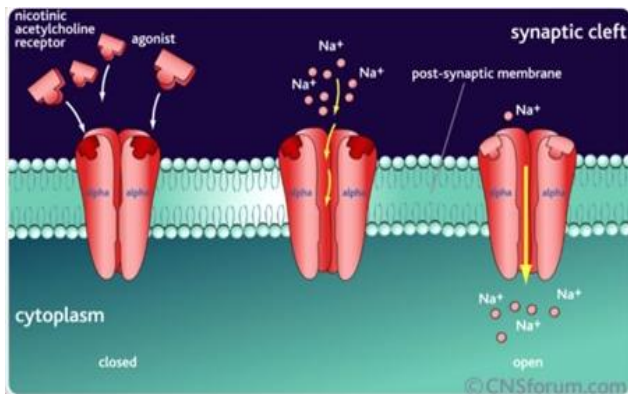
دارویی شبیه آتروپین اما با خطر کمتر: گلیکوپیرولات



**انواع گیرنده ها:** -گیرنده های مرتبط با کانال یونی  
-گیرنده های مرتبط با G-protein -گیرنده های تیروزین کینازی -گیرنده های استروئیدی یا داخل سلولی

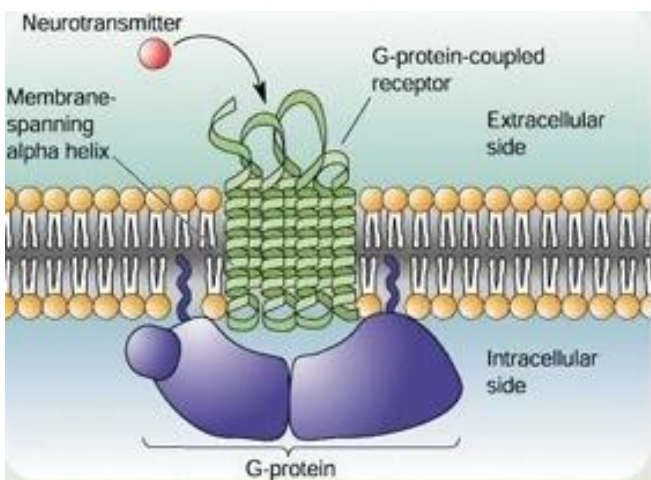
- گیرنده های مرتبط با کانال یونی (Ion-channel related receptors): کانال های یونی جایگاهی برای نشستن آگونسیت دارند به باعث ورود و خروج یون ها می شود. دارای سریع ترین عملکرد (در حد چند ثانیه) هستند. گیرنده های نیکوتینی استیل کولین در عضلات اسکلتی از این نوع است. دسته ای از داروهای شل کننده عضلاتی از طریق همین گیرنده ها عمل میکنند؛ به این صورت که مثل آنتاگونسیت عمل کرده و با بلاک کردن کانال های یونی، عضلات شل میشوند، مثل داروی سوکسینیل کولین.





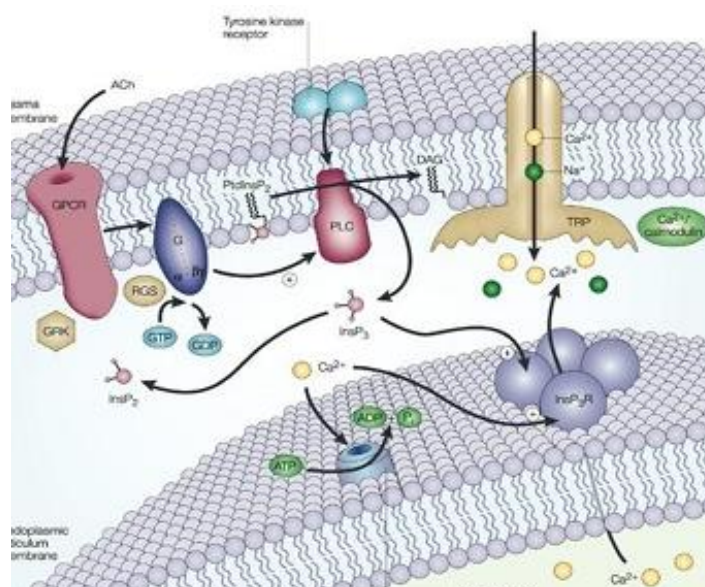
اتصال دیازپام (داروی آرام بخش و ضد استرس) و گیرنده GABA که گیرنده مهاری است نیز از همین نوع است. زمانی که رسپتور GABA باز می شود، یون های کلر وارد سلول می شوند و هایپر پلاریزیشن اتفاق می افتد.

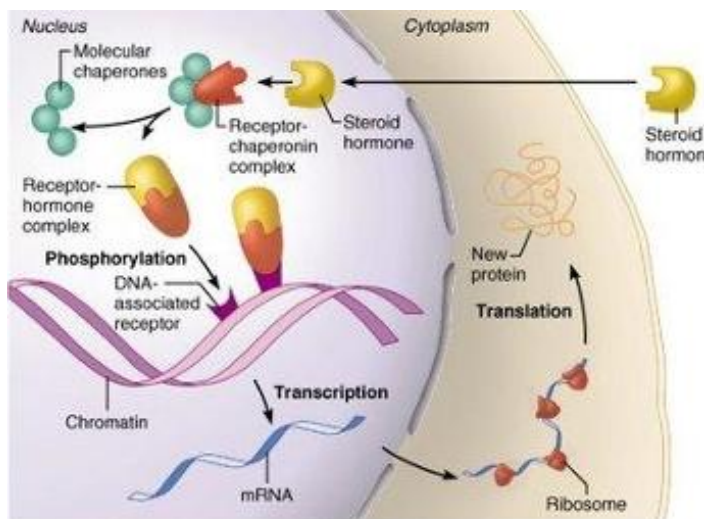
- گیرنده های مرتبط با G-protein (G-protein-related receptors): دارای یک بخش بین غشایی و یک بخش خارج سلولی است که محل اتصال رسپتور است. بخش داخل سلولی دارای سه بخش آلفا، بتا و گاما است. در صورت اتصال آگونیست، G-protein تغییر شکل پیدا میکند و بخش آلفا جدا می شود.



مدت اثر کمی طولانی تر و در حد دقیقه است. مثال آن شامل گیرنده های آدنرژیک و گیرنده های موسکارینی در قلب یا در ماهیچه حلقوی عنبیه است.

- گیرنده های تیروزین کینازی (Tyrosine kinase receptors): داروهای زیادی با این مکانیسم وجود ندارد و اغلب در مورد هورمون هایی مثل هورمون رشد و انسولین بیان می شود. بخش خارج سلولی آن جایگاه اتصال آگونیست است و بعد از اتصال آگونیست، پایه های داخلی به هم متصل شده و تیروزین فسفریله می شود. مدت اثر آن حدوداً چندین دقیقه است زیرا برای فسفریله شدن آنزیم و شروع مکانیسم عمل آن زمان بیشتری لازم است.





- گیرنده های استروئیدی یا داخل سلولی (Steroid receptors): مهم ترین مثال آن کورتون ها هستند، مثل دگزامتازون، بتامتازون و...  
این نوع گیرنده برای مولکول های دارویی ای است که به شدت محلول در چربی اند و توانایی عبور از غشا را دارند. مدا اثر آن از تمام موارد قبلی طولانی تر است و ساعت ها زمان نیاز دارد. گیرنده های کورتیکواستروئید ها، آلدوسترون، استروژن و پروژسترون از این دسته هستند.

سوال: چرا بعد از تزریق بتامتازون، با این که داروی استروئیدی است و ساعت ها زمان لازم دارد تا عمل کند، اما ما در عرض چند دقیقه اثر آن را مشاهده می کنیم؟ زیرا برخی دارو ها مثل دگزا متازون، علاوه بر گیرنده های داخل سلولی، گیرنده های سطحی هم دارند که این موضوع باعث ایجاد پاسخ سریع به دارو می شود.

## به طور خلاصه:

- فارماکودینامیک اثرات داروها را روی اعضای بدن در حالت سلامتی بررسی می کند.
- مکانیسم های اثر دارو
- داروها وقتی وارد بدن می شوند در جایگاه خاصی (آنزیم، غشای سلول...) تماس حاصل می کند: Drug-Receptor(DR) Interaction
- به محلی که دارو با آن تماس می یابد گیرنده (receptor) گویند.
- وقتی دارو با جایگاه خود ترکیب شد، رویدادی به نام Drug Action روی خواهد داد.
- این رویداد موجب وقوع یک سری حوادث می شود که Drug Effect نامیده می شود.

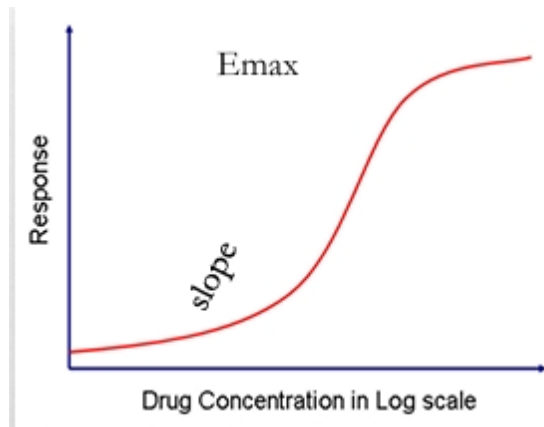
در مورد اول از کلمه "سلامت" استفاده میکنیم زیرا در شرایط بیماری بسیاری از موارد در بدن ما دچار تغییر می شوند و پاسخ به درمان متفاوت خواهد بود.

اتصال دارو با گیرنده به صورت برگشت پذیر و برگشت ناپذیر است. در برگشت پذیر یا رقابتی، اتصال دارو با گیرنده توسط پیوندهای سست مثل هیدروژنی اتفاق می افتد و زمانی که داروی بعدی اضافه شود، داروی اول را از روی گیرنده بلند کرده و خودش آن را اشغال می کند. مثل آتروپین و پیلوکارپین در چشم. اغلب داروها با این مکانیسم عمل می کنند.

در برگشت ناپذیر یا غیر رقابتی، پیوند ایجاد شده بسیار سخت و محکم مثل کووالانسی است و دارو روی گیرنده متصل باقی می ماند و دارای اثر بسیار طولانی تری است. زمانی اثر دارو از بین می رود که یا سلول از بین رود، یا گیرنده و دارو آپوپتوز شوند. مثل داروی فنوکسی بنزامین.



ارتباط بین مقدار دارو و پاسخ عضو (Dose-Response relationships): منحنی لگاریتمی ارتباط بین پاسخ و مقدار دارو



است. با افزایش مقدار دارو، پاسخ نیز افزایش می یابد تا به میزان حداکثر برسد و بعد از حداکثر یا Emax با اضافه کردن دارو، پاسخ بیشتری ایجاد نمی شود زیرا تمام گیرنده ها اشغال شده اند.

✓ ED50 (Median Effective Dose): دوزی از یک دارو که می تواند نصف اثرات مقدور توسط همان دارو را ایجاد کند. به تدریج دوزهای مختلف از یک دارو را به یک جمعیت می دهیم. مثلاً دوز ۵۰ از یک دارو می تواند ۲ نفر را بهبود بخشد، دوز ۱۰۰ می تواند ۵ نفر و... آن دوزی که ۵۰ درصد جمعیت را بهبود بخشد را به عنوان ED50 در نظر می گیریم. ✓ LD50 (Median Lethal Dose): دوزی از دارو که منجر به کشتن نصف جمعیت مورد آزمایش باشد.

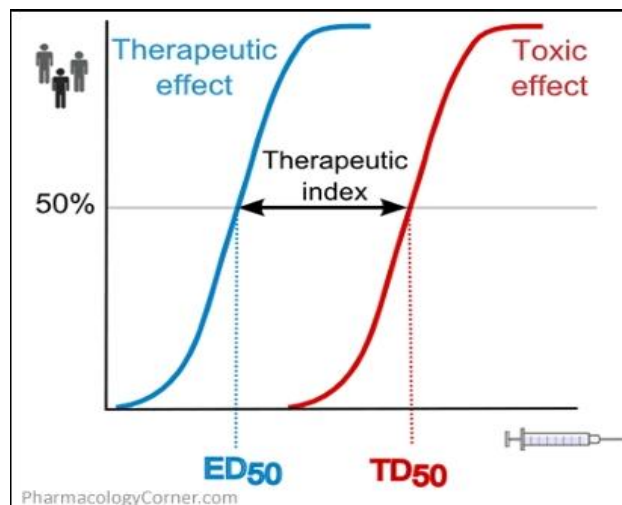
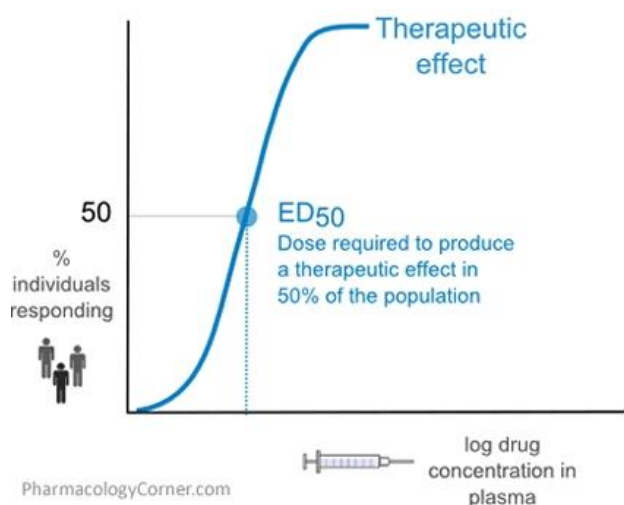
اینبار دوزهای بالا مثل ۱۰۰۰ را به جمعیت می دهیم و بررسی می کنیم چند نفر مردند! سپس دوز ۱۵۰۰ را می دهیم و همین طور اضافه می کنیم تا به دوزی برسیم که ۵۰ درصد جمعیت با آن از بین بروند. این مورد با حیوانات آزمایشگاهی و بیشتر از آن در کشت سلول بررسی می شود نه در انسان.

برای بررسی ایمن بودن یک دارو از TI (ضریب درمانی) استفاده می کنیم: دوز درمانی / دوز سمی

Therapeutic Index (TI):  $LD_{50}/ED_{50}$  عدد آن هرچه بالاتر باشد یعنی دارو بهتر و ایمن تر است.



TD50 در انسان استفاده می شود و همان تاکسیک دوز است. TI فاصله بین TD50 و ED50 است و هرچه این فاصله بیشتر باشد، دارو ایمن تر است.



Structure Activity Relationship (S.A.R): بیان می کند که بین ساختار دارو و اثرش ارتباط وجود دارد، یعنی حتی اگر یک اکسیژن یا متیل در ساختار دارو جا به جا شود، یک داروی جدید ساخته می شود. مثلاً در مورفین اگر به جای یک H یک متیل گذاشته شود، کدئین به دست می آید. اگر دو تا H برداشته شود هروئین به دست می آید و...  
یادآوری: نالوکسان تنها اِپسولوت آنتاگونیست مورفین ها است.

