

نقش بیوفیزیکی گیرنده های دوپامینی D₂ در علائم و درمان بیماری شیزوفرنی

شقایق کیالاشکی

مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

(این مقاله در مجموعه سمینارهای تحصیلات تکمیلی بیوفیزیک در نیمسال اول 95-96 ارائه گردید.)

چکیده

مقدمه: اهمیت دوپامین در بروز علائم شیزوفرنی از سال 1967 مطرح بوده است. از طرفی حساسیت بالای بیماران شیزوفرنیک به داروهای شبه دوپامین، نظیر آمتامین ها، این ایده را مطرح کرد که افزایش تعداد یا تمایل گیرنده های دوپامینی D₂ می تواند مسئول بروز علائم شیزوفرنی باشند. داروهای رایج در درمان شیزوفرنی، با بلاک کردن غیراختصاصی تمامی گیرنده های دوپامین (از جمله D₁ و D₂) باعث بروز علائم ثانویه در بیماران می شوند. Stepholidine ترکیبی گیاهیست که با اثر دوگانه بر گیرنده های D₁ و D₂، به عنوان داروی antipsychotic مورد توجه قرار گرفته است.

روش ها: تکنیک های تصویربرداری PET و SPECT از گیرنده های عصبی برای بررسی تغییرات سطح دوپامین در بخش های subcortical و cortex مغز انجام شد. از روش های رقابتی بین دوپامین و [3H]raclopride یا [3H]domperidon برای بررسی تغییرات تمایل گیرنده های D₂ به دوپامین استفاده شد. از طریق مدلسازی همولوژی ساختارهای سه بعدی گیرنده های D₁ و D₂ تعیین شدند. از روشهای شبیه سازی مولکولی (molecular dynamic simulation) و molecular docking برای تعیین کنفورمسیون پایدار گیرنده ها و نحوه ی اتصال Stepholidine به آنها استفاده شد.

بحث و نتیجه گیری: علت اصلی حساسیت بالای بیماران شیزوفرنیک به داروهای شبه دوپامین، نظاهر بالای گیرنده های دوپامینی D₂ با تمایل بالا برای دوپامین (D₂High) در بخش subcortical مغز است. ترکیباتی مانند Stepholidine با اتصال متفاوت به گیرنده های D₁ و D₂، سیگنال های متفاوتی را در داخل سلول میسازند. با شبیه سازی ساختار گیرنده های دوپامینی و فیزیک اتصال و نحوه ی تولید سیگنال توسط Stepholidine، طراحی فرآورده هایی با اثر دوگانه بر گیرنده های D₁ و D₂ امکان پذیر خواهد بود. در نتیجه درمان هدفمند علائم بیماری شیزوفرنی و کاهش علائم منفی آن ممکن خواهد شد.

کلید واژه ها: شیزوفرنی، دوپامین، گیرنده دوپامینی D₂، گیرنده دوپامینی D₂ با تمایل بالا (D₂High)

مراجع:

1. Abi-Dargham, Anissa. "Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7.Supplement 1 (2004): S1-S5.
2. Seeman, Philip. "Schizophrenia and dopamine receptors." *European Neuropsychopharmacology* 23.9 (2013): 999-1009.
3. Fu, Wei, et al. "Dopamine D1 Receptor Agonist and D2 Receptor Antagonist Effects of the Natural Product (-)-Stepholidine: Molecular Modeling and Dynamics Simulations." *Biophysical journal* 93.5 (2007): 1431-1441.
4. Seeman, Philip, et al. "Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102.9 (2005): 3513-3518.
5. Seeman, Philip. "Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia." *Expert opinion on therapeutic targets* 10.4 (2006): 515-531.