



Шизофрения

schizophrenia

Докладчики:

Пупышев Алексей

Волошина Наталия

Мусина Валерия

Шизофрения

Шизофрения (от лат. shizo-разделять, раскалывать, phren-ум, разум) — сложное комплексное психическое заболевание, выражающееся в снижении эмоциональной и психической активности, утрате единства личности нарушении процессов мышления при сохранении некоторых интеллектуальных способностей, в частности памяти.



Симптомы:

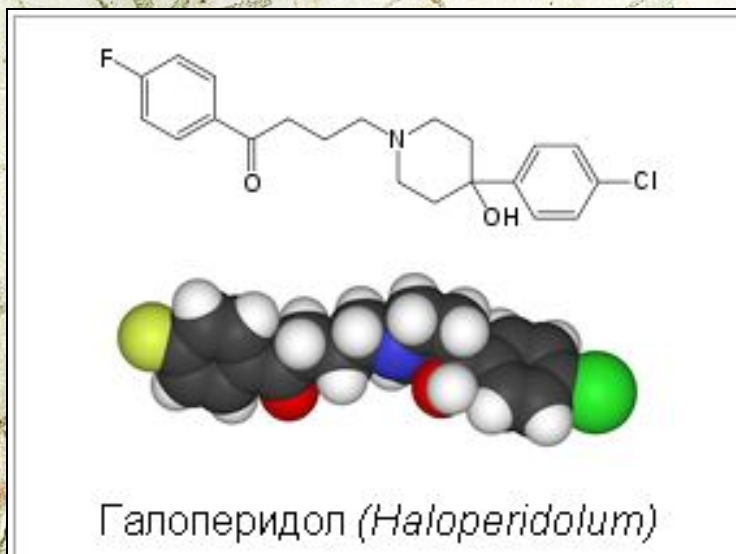
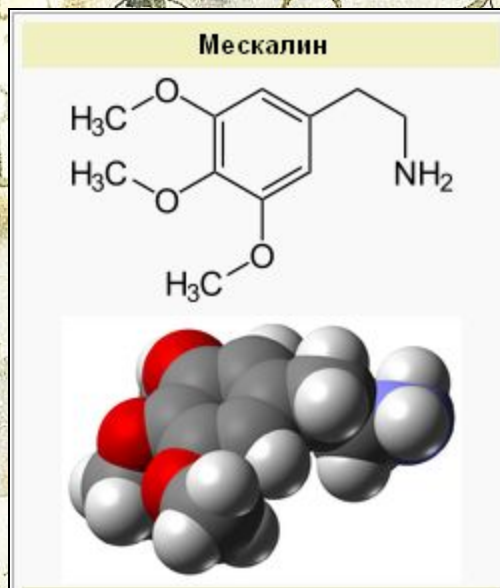
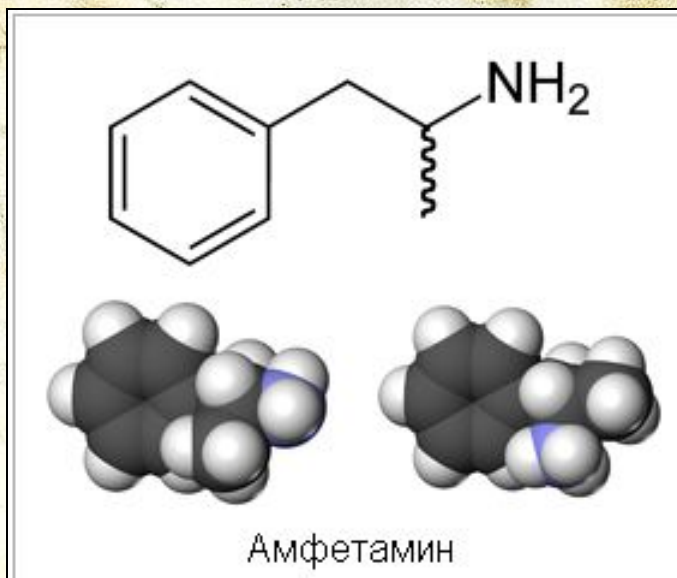
- 1) Аутизм
- 2) Раздвоение мышления и поведения
- 3) Снижение выраженности эмоционального восприятия
- 4) Бред и галлюцинации.
- 5) Кататоническое возбуждение (ступор)



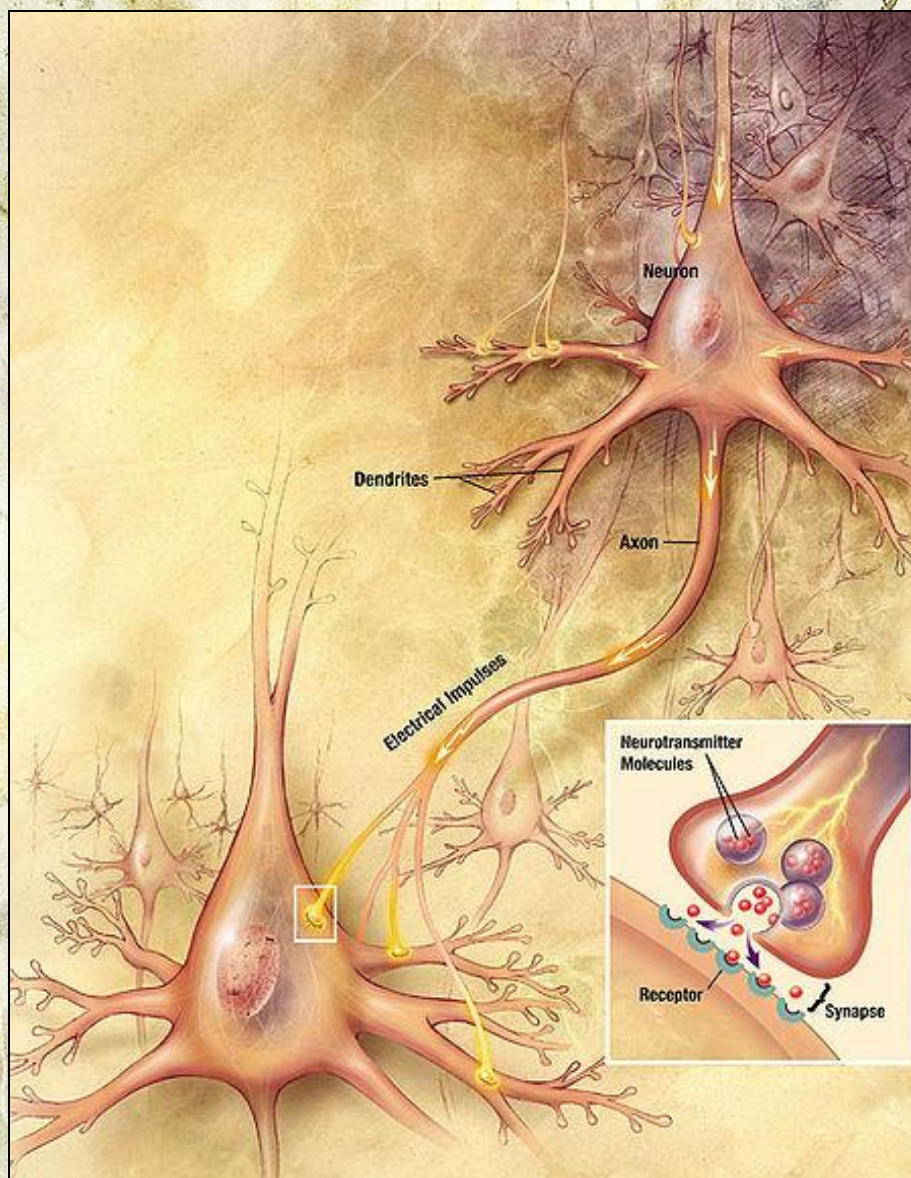
Дофаминергическая модель

- 1) Гиперэкспрессия рецепторов D3 и D4, в вентральном стриатуме и прилежащем ядре. Образование «усеченных» форм D3, в результате альтернативного сплайсинга.
- 2) Снижение активности MAO и изменение его изоферментного спектра.
- 3) Повышение уровня метаболизма катехоламинов по минорному (хиноидному) пути.

Вещества, вызывающие симптомы шизофрении:

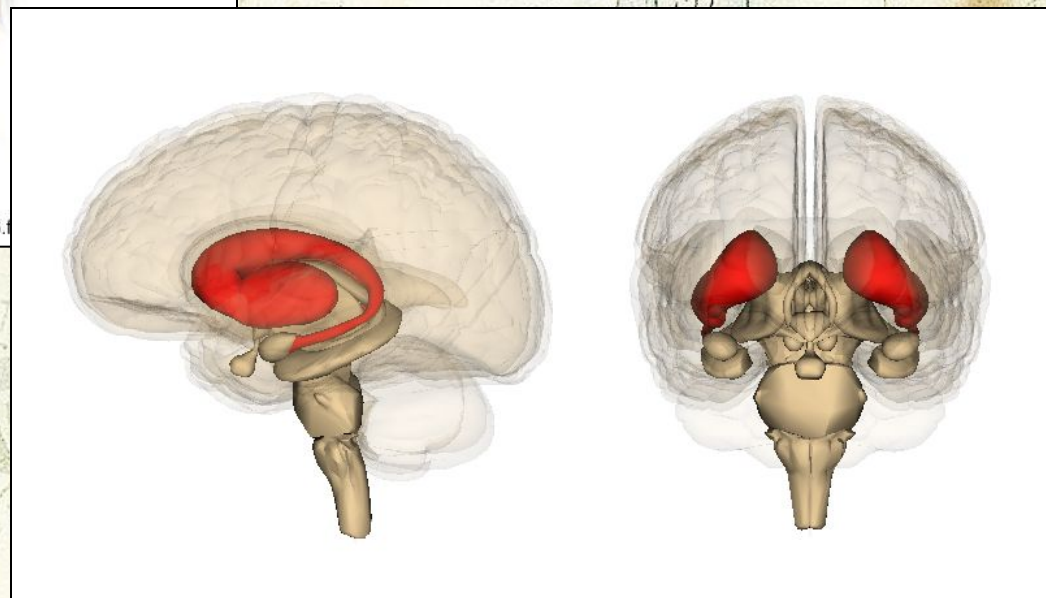
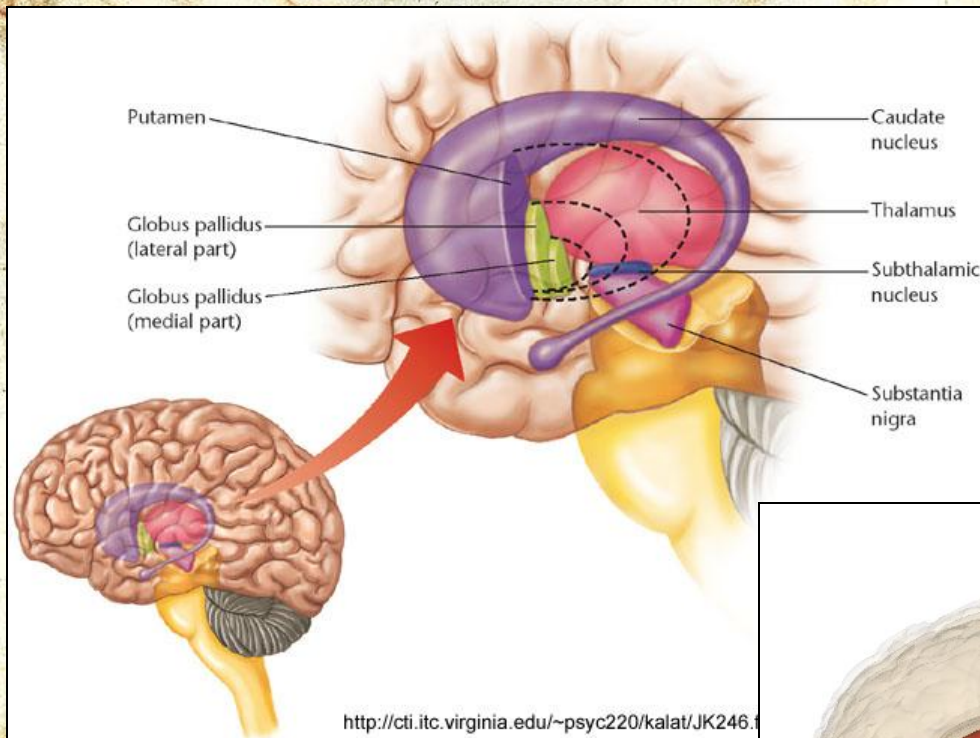


Что такое дофаминергическая система?

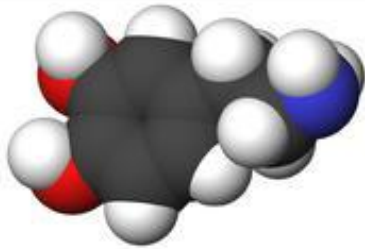
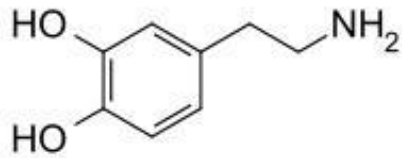


Общая схема
передачи
нейротрансмиттера

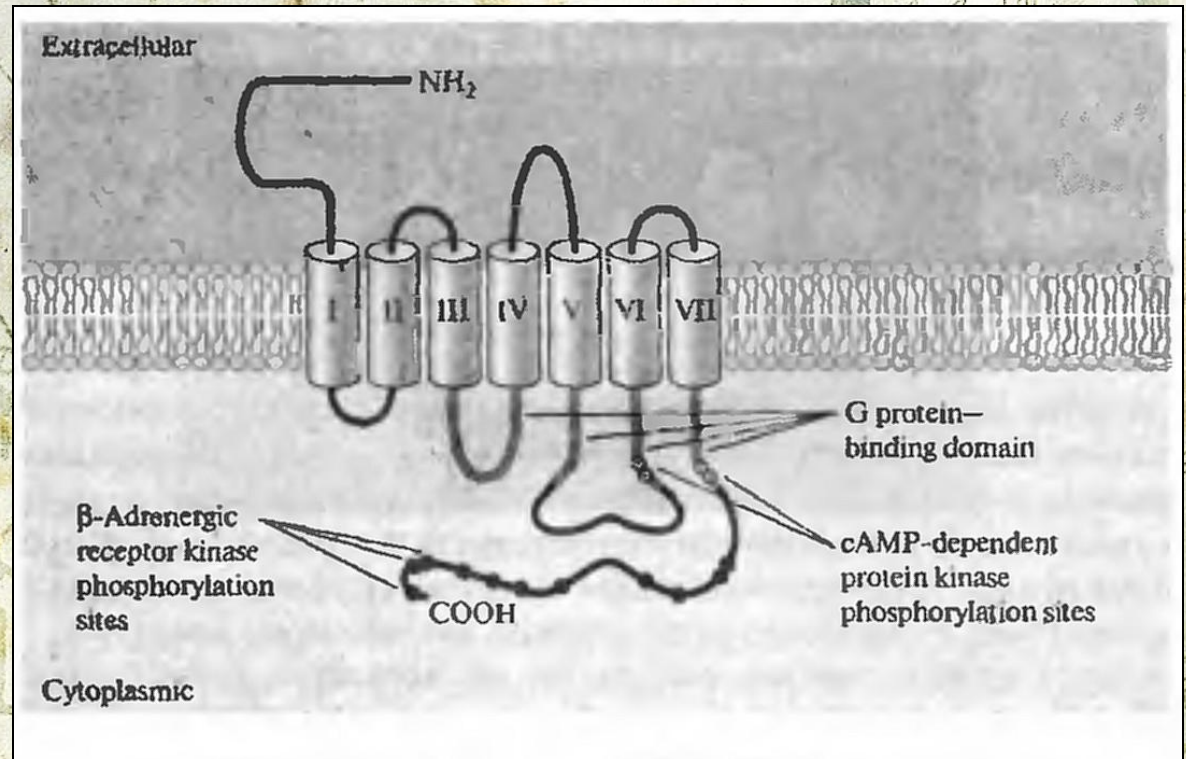
Стриатум:



Dopamine

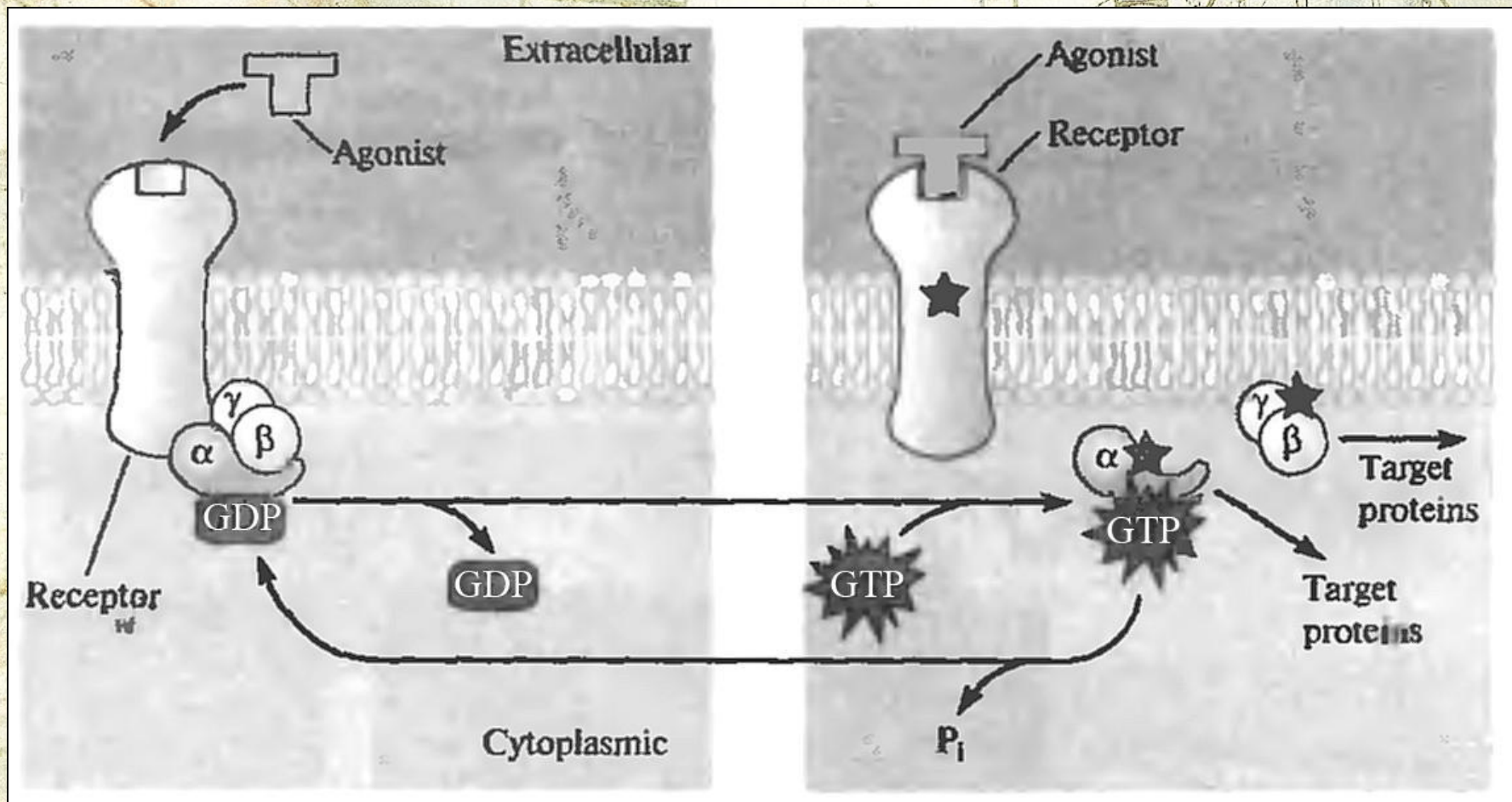


Дофаминовые рецепторы – типичные представители медленных метаботропных рецепторов. Опосредующие свое влияние на нейроны посредством G-белков.



Общая схема структуры метаботропного рецептора

Механизм сигнализации метаболотропных рецепторов



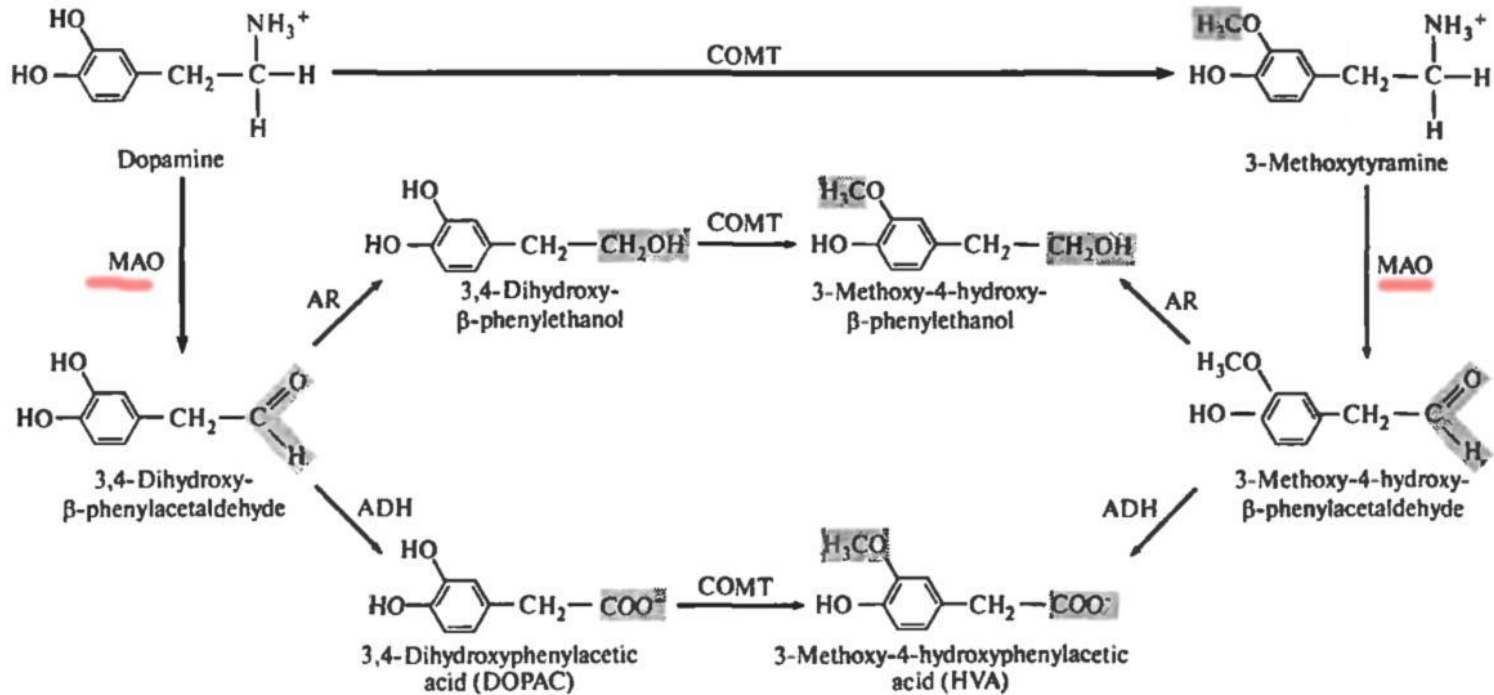
Метаболизм дофамина

CATECHOLAMINES: DOPAMINE

Synthesis



Degradation



DRD4 рецептор

Dopamine receptor D4 - дофаминовый рецептор. Имеет семь трансмембранных доменов спиральной структуры

(D2C) dopamine receptor; seven transmembrane helix receptor

MIM ID *126452

Обозначение : **DRD4** (or D4DR)

Расположение на хромосоме: [11p15.5](#) (11 хромосома) Gene map locus

G-белок связанный рецептор, принадлежащий к семейству D2-подобных рецепторов, для которых характерна способность к ингибированию

аденилинциклазы. DRD4 is a G protein-coupled receptor that belongs to the dopamine D2-like receptor family. Functionally, the D2-like receptors are characterized by their ability to inhibit adenylyl cyclase

Этот рецептор является целевым для лекарств против шизофрении и болезни Паркинсона. It is a target for drugs which treat schizophrenia and Parkinson disease.

Мутации в этом гене связывают с различием в поведенческих фенотипах, включая расстройства нервной системы, дефицит внимания/гиперактивность и индивидуальное стремление к новым ощущениям. Mutations in this gene have been associated with various behavioral phenotypes, including autonomic nervous system dysfunction, attention deficit/hyperactivity disorder, and the personality trait of novelty seeking.

<http://www.szgene.org/geneoverview.asp?geneID=94>

Где же шизофрения?

D2-like receptors

Main gene name	Synonym gene name	Swiss-Prot Entry name	AC	MIM code	Nb of variants	Flags Disease	3D	Xdb
A1BG		A1BG_HUMAN	(P04217)	138670	VAR= 2			
A1CF	ACF	A1CF_HUMAN	(Q9NQ94)		VAR= 2		3D	
A2M	CPAMD5	A2MG_HUMAN	(P01023)	103950	VAR= 5		3D	
A2ML1	CPAMD9	A2ML1_HUMAN	(A8K2U0)	610627	VAR= 6			
A4GALT	A14GALT	A4GAT_HUMAN	(Q9NPC4)	607922	VAR= 6			
A4GNT		A4GCT_HUMAN	(Q9UNA3)		VAR= 1			
AAAS	ADRACALA	AAAS_HUMAN	(Q9NRG9)	605378	VAR= 4	Disease		
AACS	ACSF1	AACS_HUMAN	(Q86V21)		VAR= 2			
----	---	-----	-----	-----	----	.		
---		-----	-----	-----	-----	.		
DPY19L1	GA0500	D19L1_HUMAN	(Q2P2I1)		VAR= 1			
DPY19L2		D19L2_HUMAN	(Q6NUT2)		VAR= 4			
DPY19L2P2		D19P2_HUMAN	(Q6ZNE8)		VAR= 2			
DPY19L3		D19L3_HUMAN	(Q6ZPD9)		VAR= 1			
DPYD		DPYD_HUMAN	(Q12882)	612779	VAR= 8	Disease		
DPYS		DPYS_HUMAN	(Q14117)	613326	VAR= 5	Disease	3D	
DPYSL2	CRMP2	DPYL2_HUMAN	(Q16555)	602463	VAR= 2		3D	
DPYSL3	CRMP4	DPYL3_HUMAN	(Q14195)	601168	VAR= 1			
DR1		NC2B_HUMAN	(Q01658)	601482	VAR= 1		3D	
DRD1		DRD1_HUMAN	(P21728)	126449	VAR= 4		3D	
DRD2		DRD2_HUMAN	(P14416)	126450	VAR= 3	Disease	3D	
DRD3		DRD3_HUMAN	(P35462)	126451	VAR= 1			
DRD4		DRD4_HUMAN	(P21917)	126452	VAR= 6			
DRD5	DRD1B	DRD5_HUMAN	(P21918)	126453	VAR= 13			
DRP2		DRP2_HUMAN	(Q13474)	300052	VAR= 1			
DSC1	CDHF1	DSC1_HUMAN	(Q08554)	125643	VAR= 3			
DSC2	CDHF2	DSC2_HUMAN	(Q02487)	125645	VAR= 4			
DSC3	CDHF3	DSC3_HUMAN	(Q14574)	600271	VAR= 6			
DSCAM		DSCAM_HUMAN	(O60469)	602523	VAR= 1			
DSCAML1	DSCAM2	DSC11_HUMAN	(Q8TD84)		VAR= 2		3D	
DSCC1	DCC1	DCC1_HUMAN	(Q9BVC3)	613203	VAR= 1			
DSCR9		DSCR9_HUMAN	(P59020)		VAR= 2			
DSE	SART2	DSE_HUMAN	(Q9UL01)	605942	VAR= 3			
DSEL	C18orf4	DSEL_HUMAN	(Q8IZU8)	611125	VAR= 4			

Где же шизофрения?

DRD4 ген содержит 4 экзона. DRD4 gene contains 4 exons.

Van Tol et al. (1992) Van Tol et al. (1992) обнаружил наличие 48-bp последовательности в 3 экзоне, которая содержит разное количество тандемных повторов (VNTR). Van Tol et al. (1992) identified a 48-bp sequence in exon 3 of the DRD4 gene that contained a variable number of tandem repeats (VNTR)

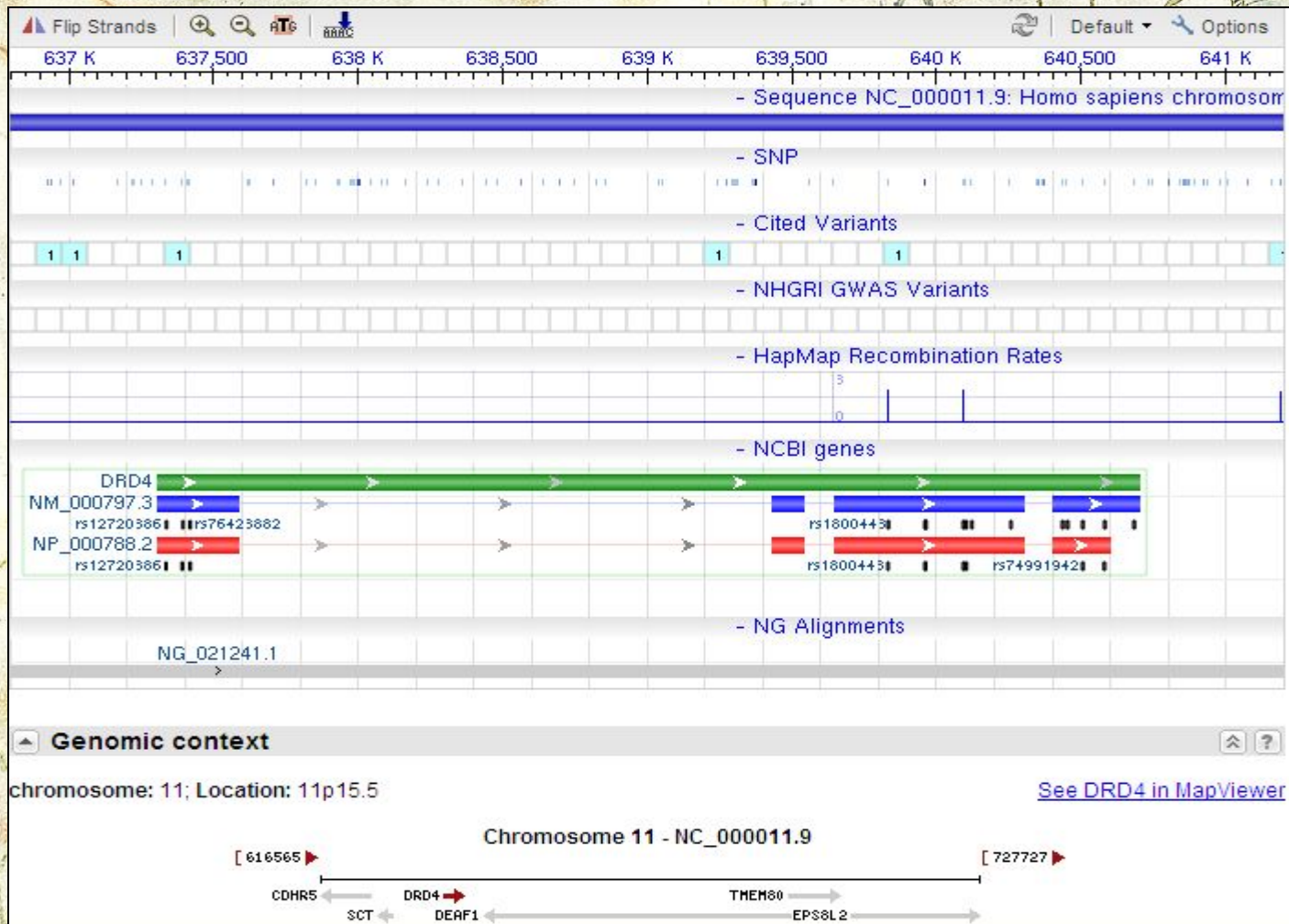
Ген содержит участки полиморфизма (от 2 до 10 копий) тандемных повторов.

This gene contains a polymorphic number (2-10 copies) of tandem 48 nt repeats; the sequence shown contains four repeats.

Гомологи DRD4 : у шимпанзе, мыши, крысы, курицы и рыбы-зебры

Homologs of the DRD4 gene: The DRD4 gene is conserved in chimpanzee, mouse, rat, chicken, and zebrafish.

Ген DRD4



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1815>

Homo sapiens dopamine receptor D4 (DRD4), mRNA

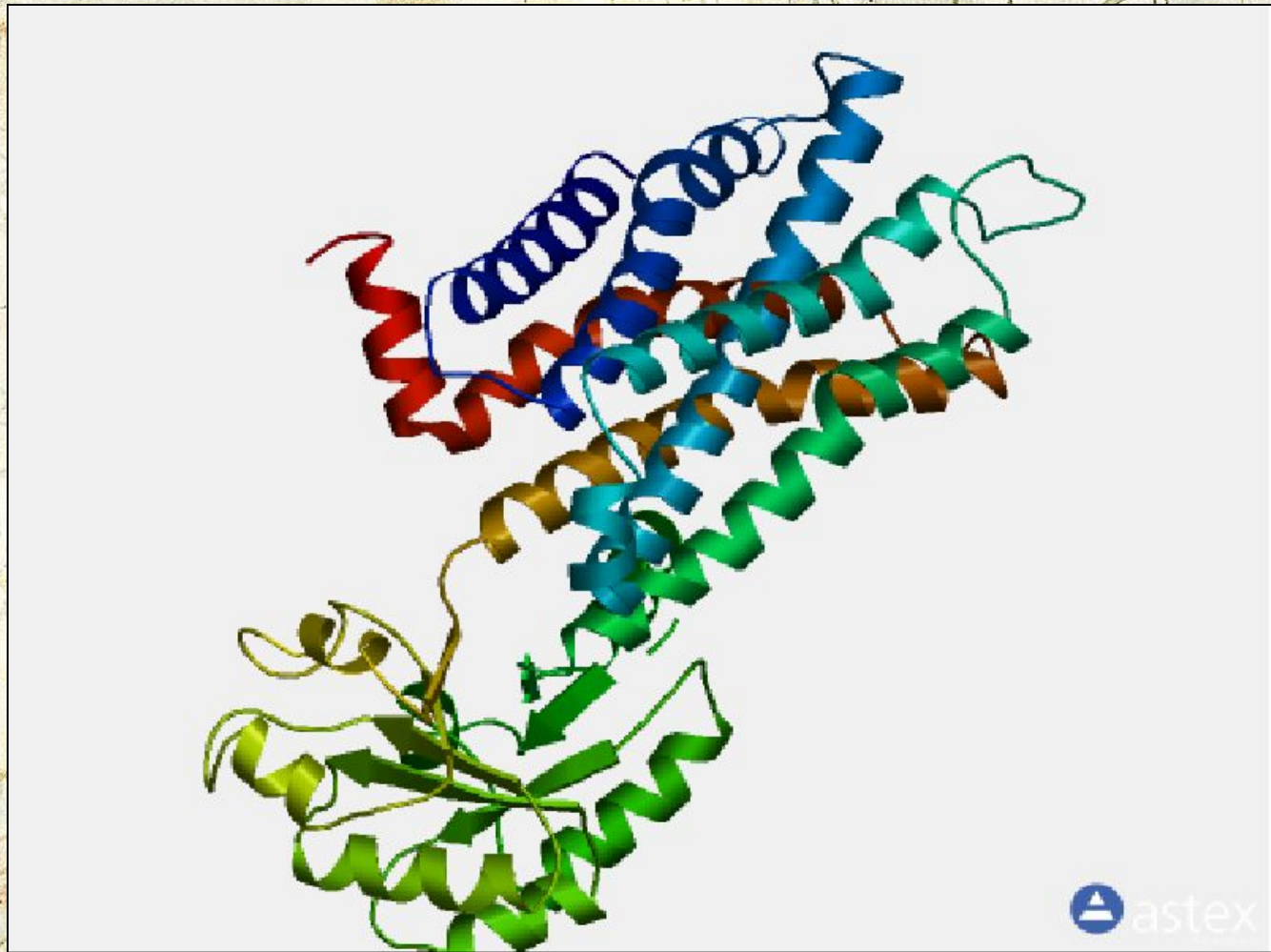
LOCUS NM_000797 1378 bp mRNA linear PRI 19-DEC-2010

DEFINITION Homo sapiens dopamine receptor D4 (DRD4), mRNA.

[exon](#) 1..285 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR" /inference="alignment:Splice:1.39.8" /number=1
[exon](#) 286..398 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR" /inference="alignment:Splice:1.39.8" /number=2
[exon](#) 399..1057 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR" /inference="alignment:Splice:1.39.8" /number=3
[STS](#) STS 507..1117 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR" /standard_name="PMC117557P1"
/db_xref="UniSTS:[270336](#)"
[STS](#) STS 569..1043 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR" /standard_name="PMC130047P1"
/db_xref="UniSTS:[270608](#)"
[STS](#) STS 668..985 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR" /standard_name="GDB:196985"
/db_xref="UniSTS:[155903](#)"
[exon](#) exon 1058..1363 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR" /inference="alignment:Splice:1.39.8"
/number=4 [STS](#) exon 1058..1363 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR"
/inference="alignment:Splice:1.39.8" /number=4 [STS](#) STS 1203..1342 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR"
/standard_name="RH71428" /db_xref="UniSTS:[75104](#)"
[polyA signal](#) 1342..1347 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR"
[polyA site](#) 1364 /gene="DRD4" /gene_synonym="D4DR"

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_000797.3

Третичная структура DRD4



http://swissmodel.expasy.org/repository/?pid=smr03&uid=&token=&query_1_input=P21917&mid=ef408c43319ecb5b76008d23811a055a_UP000019_3&zid=async

Мутации DRD4

Mutation Key



Polymorphism



Disease Mutation

Total Disease Mutations	0
Total Polymorphisms	3
Total OMIM	0
Total dbSNP	0
Total Swiss-Prot	3

Click on the protein links in the box to the left or the blue bar above the Protein's graphic.

Enter a position on the protein. DMDM pages will remember this position.

Find

Domains to Display:

Default View:

7tm_1 - pfam00001

Check/Uncheck all

Results for the Swiss-Prot Protein: P21917



Default View:

Click Here to see Mutations from 325 to 350:

Swiss-Prot Polymorphism p.Gly332Ser
Swiss-Prot Polymorphism p.Pro329Ala

Results for the RefSeq Protein: NP_000788



Default View:

Click Here to see Mutations from 190 to 210:

OMIM Disease p.Val194Gly

Влияние рецептора DRD4 на расстройства нервной системы.

- found that the affinity of DRD4 for the antipsychotic clozapine was much higher than that of DRD2 and DRD3
- found a selective 6-fold increase in the density of dopamine D4 receptors in the brains of patients with schizophrenia
- In vitro studies suggested that the receptor encoded by the DRD4 7R allele may be subsensitive to endogenous dopamine compared with the receptor encoded by the 2R allele
- No significant association was observed between novelty seeking and polymorphisms in the upstream region or the exon III repeat polymorphism of the DRD4 gene.

Влияние рецептора DRD4 на расстройства нервной системы.

Biol Psychiatry. 2008 Jan 15;63(2):197-206. Epub 2007 Jun 15.

Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data.

[Munafò MR](#) Munafò MR, [Yalcin B](#) Munafò MR, Yalcin B, [Willis-Owen SA](#) Munafò MR, Yalcin B, Willis-Owen SA, [Flint J](#).

CONCLUSIONS: The DRD4 gene may be associated with measures of novelty seeking and impulsivity but not extraversion. The association of the C-521T variant with these measures, if genuine, may account for up to 3% of phenotypic variance.

Genetika. 2005 Jul;41(7):966-72.

[Polymorphic markers of the dopamine D4 receptor gene promoter region and personality traits in mentally healthy individuals from the Russian population].

[Article in Russian]

[Golimbet VE](#) Golimbet VE, [Gritsenko IK](#) Golimbet VE, Gritsenko IK, [Alfimova MV](#) Golimbet VE, Gritsenko IK, [Alfimova MV](#), [Ebstein RP](#).

A reduction in social activity is associated largely with the T(-521 C/T) allele, characterized by low transcription rate.

Am J Psychiatry. 2001 Jul;158(7):1052-7.

Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder.

[Faraone SV](#) Faraone SV, [Doyle AE](#) Faraone SV, Doyle AE, [Mick E](#) Faraone SV, Doyle AE, Mick E, [Biederman J](#).

Pediatric Psychopharmacology Unit, Child Psychiatric Services, Massachusetts General Hospital, Boston 02114, USA. faraone@mediaone.net

Comment in:

[Am J Psychiatry. 2002 Mar;159\(3\):496-7.](#)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/126452> and DRD4 is small, these results suggest that it is real. Further studies are needed to clarify what variant of DRD4 (or some nearby gene) accounts for this association.

Лечение:

Использование типичных нейролептиков – антагонистов дофаминовых рецепторов (например, бутирофеноновых и фенотиазиновых производных)

Использование атипичных нейролептиков – антагонистов дофаминовых рецепторов (например, **сульпирид**, который является производным бензамида с селективной блокадой дофаминовых рецепторов)

Например:

При затяжных и выраженных психотических состояниях отмечается некоторое преимущество лечения галоперидолом.

Установлено также, что эффективность лечения психоза возрастает при комбинации **клозапина**, блокирующего преимущественно дофаминовые D_4 -рецепторы и **Эглонила**, блокирующего D_2 -рецепторы.

Моноаминооксидаза. Белок.

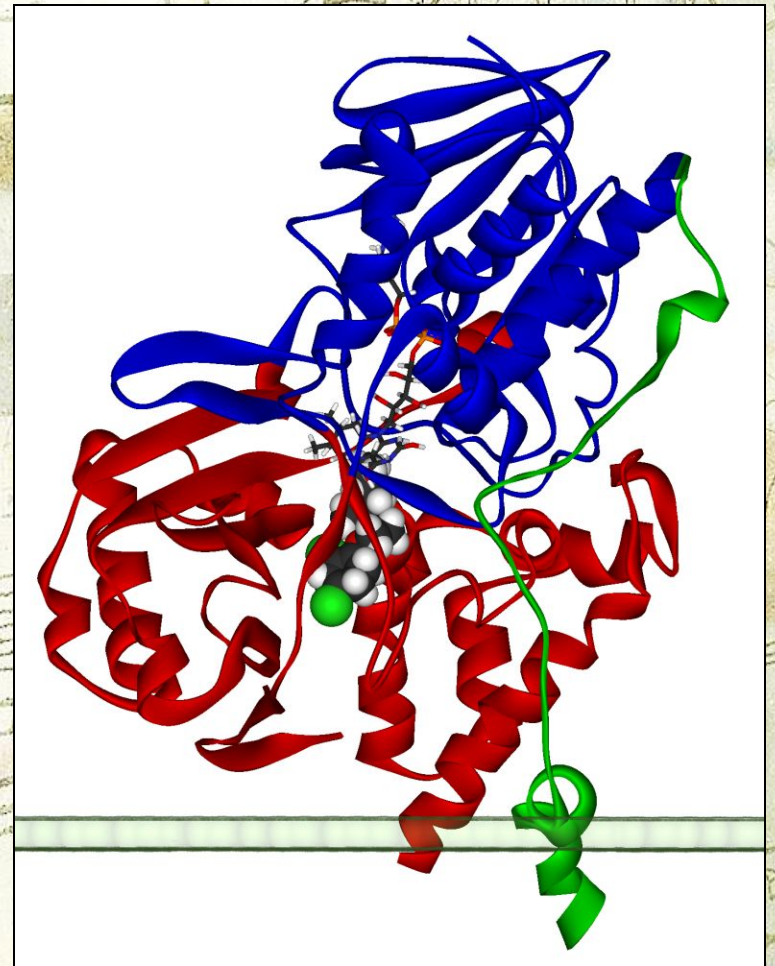
Класс: оксидоредуктазы

Расположение: митохондрия,
внешняя мембрана,
трансмембранный.

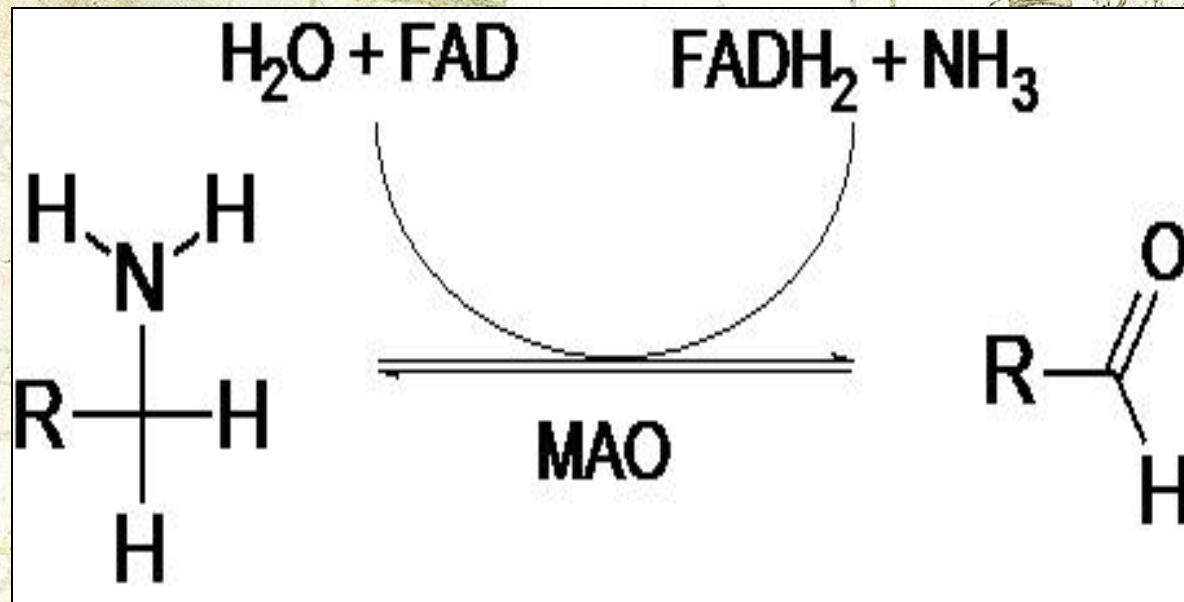
Реакция: катаболизм моноаминов
путем окислительного
дезаминирования

Кофермент: FAD

Субстрат: моноамины
(нейромедиаторы, в частности
дофамин)



Моноаминооксидаза, реакция.



При шизофрении обнаружено изменение изоферментного спектра:
Нормальный мозг: MAO (I, IIa, IIb, III).

Мозг больного: отсутствует MAO(III). Модифицированы IIa и IIb.

Моноаминооксидаза. Ген.

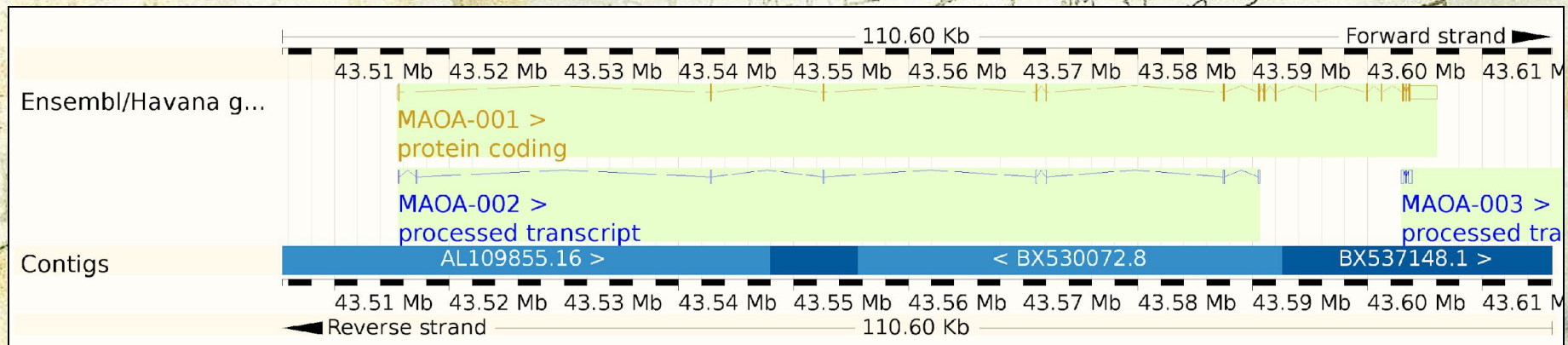
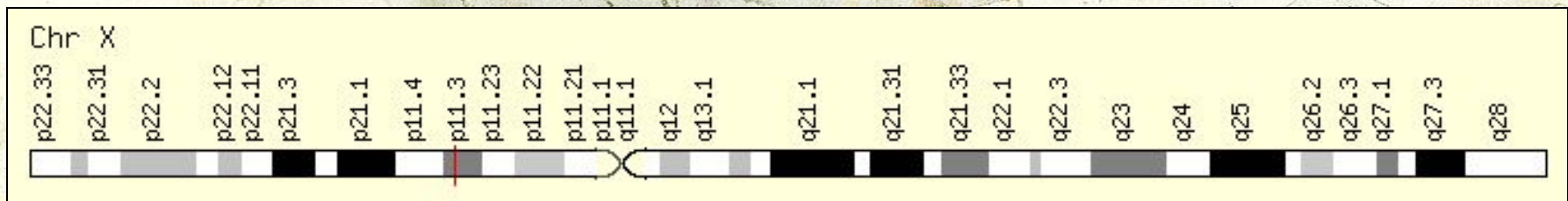
Расположение: Xp11.3-Xp11.4

Состоит из двух генов: MAOA & MAOV ~ 60000bp

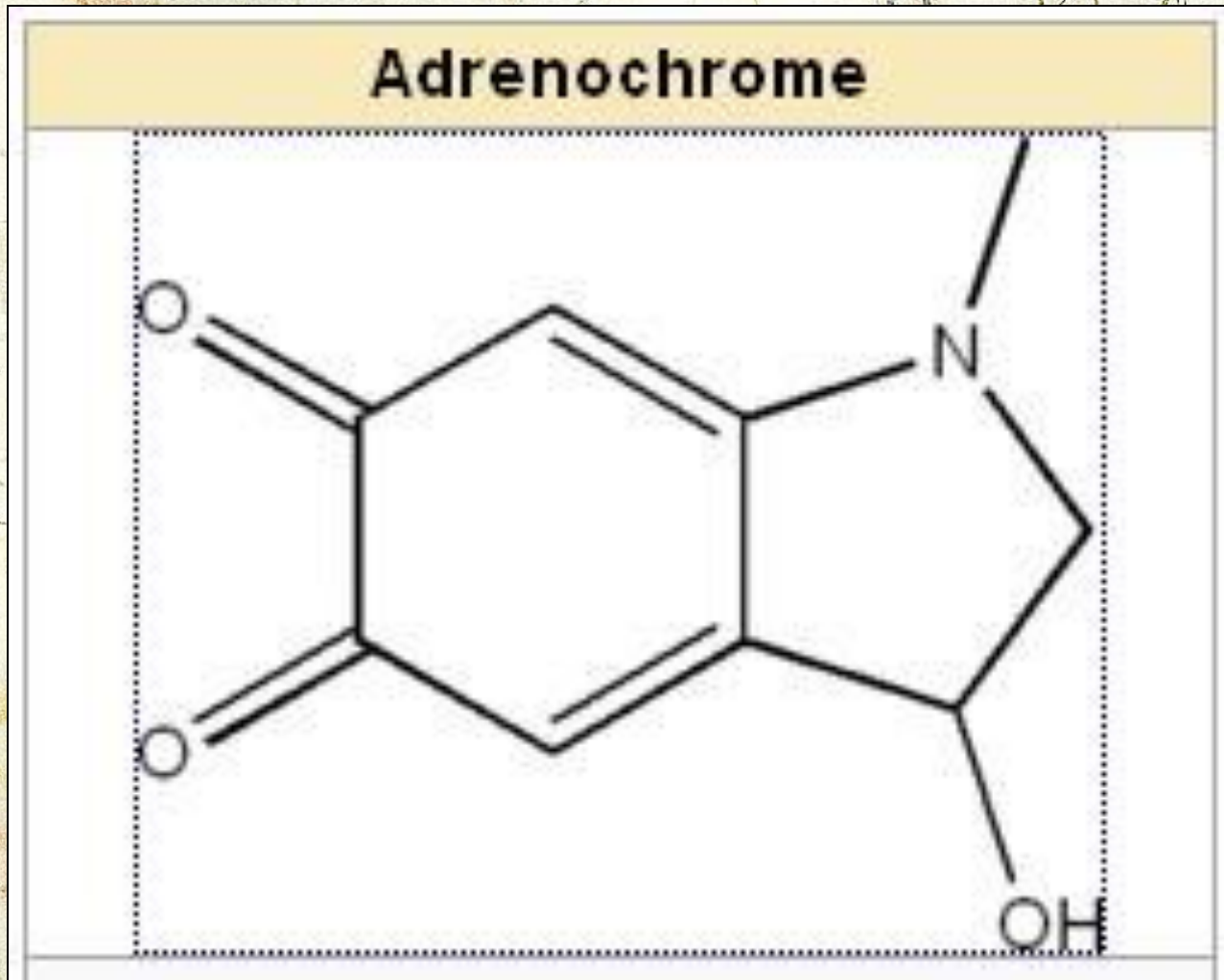
Состав: 15 экзонов.

Транскрипционный фактор: Sp1

Нарушения: точковые мутации, T941G polymorphism and a promoter variable number tandem repeat polymorphism (uVNTR), нарушения митохондриальных циклов.

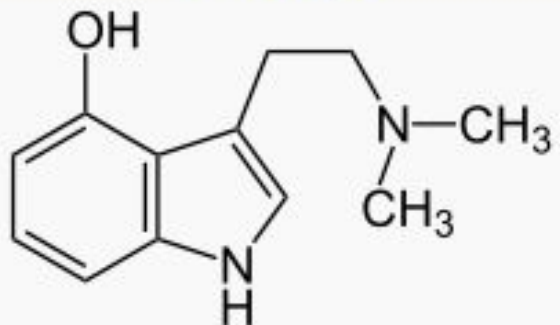


«Страшный» минорный хинойдный путь

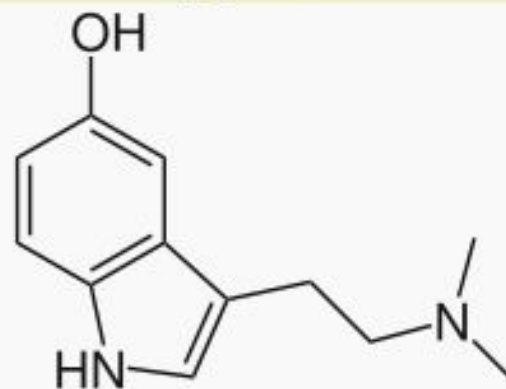


Другая связанная система и галлюцинации

Псилоцин



Буфотенин



ССЫЛКИ:

<http://www.genenames.org>

<http://biogps.gnf.org>

<http://en.wikipedia.org>

<http://atlasgeneticsoncology.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.pdb.org>

<http://www.genecards.org>

<http://www.chem.qmul.ac.uk>

<http://modbase.compbio.ucsf.edu-cgi>

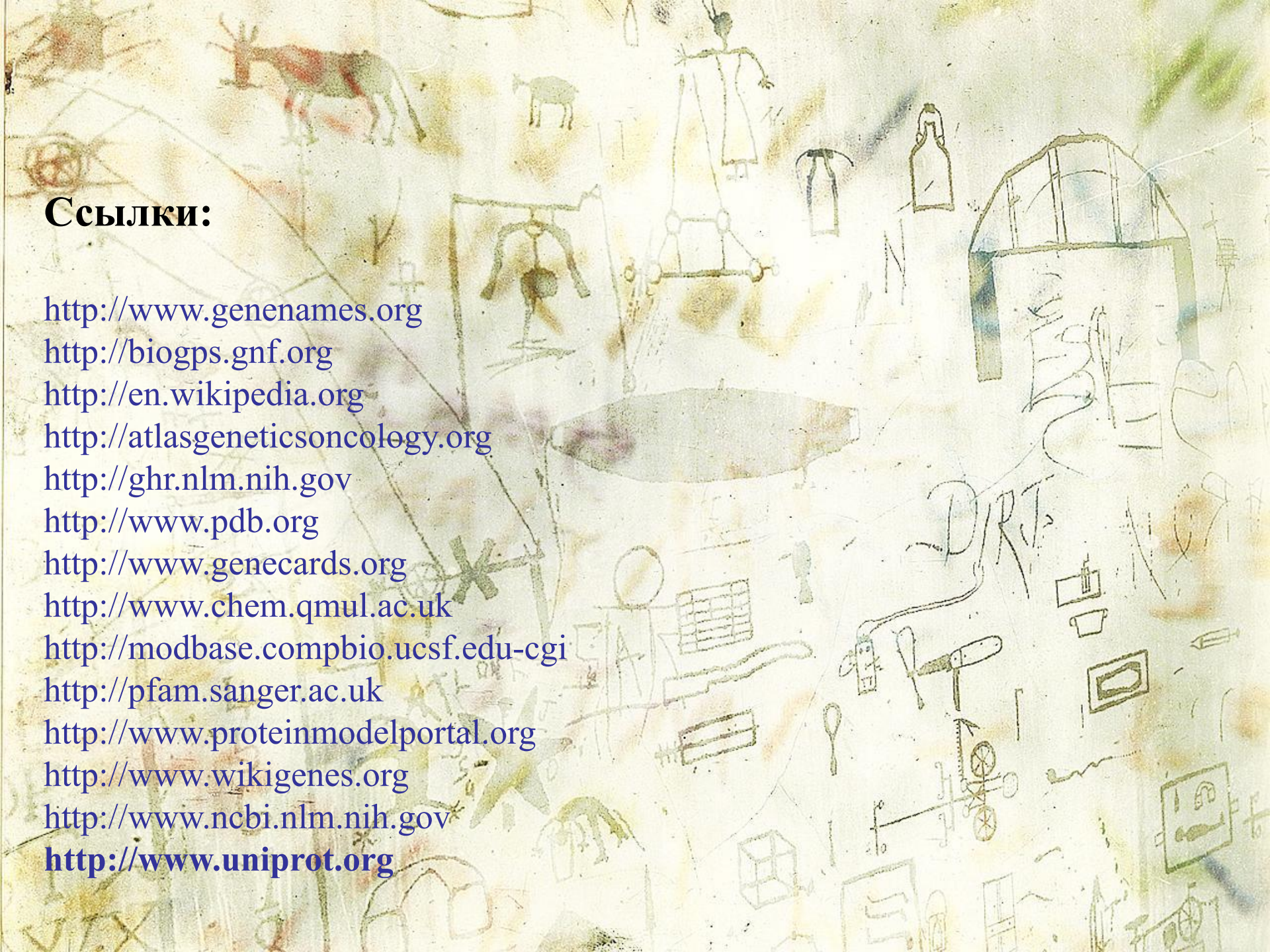
<http://pfam.sanger.ac.uk>

<http://www.proteinmodelportal.org>

<http://www.wikigenes.org>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

<http://www.uniprot.org>





Спасибо за внимание !

Докладчики:

Пупышев Алексей

Волошина Наталия

Мусина Валерия