

مرفین و مواد مشابه مرفین و گیرنده آنها در مغز

دکتر محمد رضا زرین دست - دکتر فروغ ابطحی

آنتاگونیست ها به گیرنده متصل شده و مانع اثر آگونیست ها میشوند. بعضی از متضادهای (آنتاگونیست ها) مرفین مثل نالوکسان اثر ضد درد و افوری ندارند. در صورتیکه نالورفین (نالین) اثرات ایجاد افوری و ضد درد ضعیفی دارد و با اتصال به گیرنده مانع از بروز اثرات ضد درد و افوری مرفین میشود. در واقع نالورفین یک آگونیست ضعیف مرفین است و با مرفین جهت اتصال با گیرنده رقابت میکند. مشاهده شده است که مقادیر کم سدیم اتصال آگونیست های مرفین را به گیرنده کم میکند درحالیکه قدرت اتصال آنتاگونیست ها به گیرنده را افزایش میدهد (۹).

با مطالعات نوروفیزیولوژیک نشان داده اند که مرفین و مواد مشابه آن روی کانال سدیم نرون ها در مغز اثر مستقیم دارد و با کم کردن عبور سدیم فعالیت نرونی بخصوصی هدایت نرونهای محرکه را کم میکند (۹).

محل گیرنده های مرفین

با آزمایشهای بیوشیمیایی محل گیرنده های مرفین و تراکم آنها در نقاط مختلف مغز مشخص شده است و چگونگی اثر مرفین و آنالوگهای آن روی رسپتور با آزمایشات متعدد دیگر مطالعه شده است. مثلا تزریق مرفین یا تحریک الکتریکی در periaqueductal پایه مغز که تعداد زیادی گیرنده

مرفین یکی از آکالوئیدهای تریاک است و با داشتن اثر ضد درد قوی و آرام کنندگی مصارف درمانی زیادی دارد، بعلاوه اثر سریع اعتیاد آور آن در موارد خاص مصرف میشود. معمولا در مواردیکه به داروی ضد درد قوی برای مدت کوتاه احتیاج است و یا در بیماران که مسئله اعتیاد در قیاس با برطرف کردن درد بیمار در درجه دوم قرار دارد (بیمار سرطانی) مورد استفاده قرار میگیرد. با وجود تحقیقات بسیار مکانیسم ایجاد اعتیاد با مرفین و سایر آکالوئیدهای تریاک و داروهای صنایع مشابه آنها هنوز روشن نشده است.

در مطالعه روی بعضی از حیوانات آزمایشگاهی گیرنده های اختصاصی برای مرفین پیدا شده است. این گیرنده ها در غشاء نرونی عصبی مغز قرار دارند و بنظر میرسد که مرفین با اتصال باین گیرنده ها اثر خود را ظاهر میکند (۸) اخیرا چند ماده پپتیدی مشابه مرفین در مغز پیدا کرده اند که با گیرنده های مرفین متصل میشوند. شاید این مواد نقش واسطه شیمیایی عصب Neurotransmitters را بعهده دارند.

آگونیست و آنتاگونیست های مرفین

آگونیست های مرفین موادی هستند که به گیرنده های مرفین متصل شده و اثر خود را ظاهر میکنند در صورتیکه

بتالیپوترونین نامیده میشود و بتالیپوترونین‌ها شامل هرمونهای MSH و ACTH نیز میباشند.

آندورفین‌ها:

تنها آنکفالین‌ها مواد مشابه مرفین نیستند. پپتیدهای دیگر با خواصی شبیه مرفین در غده هیپوفیز یافته اند که مشابه مرفین به گیرنده‌های مرفینی عضلات صاف اتصال مییابند (۲). این مواد ملکولهای بزرگتری از آنکفالین‌ها را دارند و عبارت از آلفا، بتا، گاما و تتا آندورفین هستند. این مواد نیز هر کدام قسمتی از اسید آمینه‌های موجود در لیپوترونین را دارا هستند. بطور کلی اثر بیولوژیک پپتیدهای شبه مرفین هیپوفیز معلوم نیست (۴) و بعید است که این مواد از هیپوفیز وارد مغز گردند. تصور میشود که ترشح هورمونهای هیپوفیز توسط آندورونین‌ها تنظیم گردد.

غده هیپوفیز گیرنده‌های مرفینی مشابه مغز دارد و این گیرنده‌ها بیشتر در قسمت خلفی هیپوفیز واقع شده‌اند. و فقط تعداد کمی از گیرنده‌های مرفینی در قسمت قدامی هیپوفیز موجود است و بنظر میرسد که ترشح ADH و FSH و ACTH توسط مرفین با واسطه این گیرنده‌ها باشد (۸).

تاکنون وجود آنکفالین‌ها در هیپوفیز مشخص

نشده‌اند (۴) و احتمالاً پپتیدهای با زنجیر طولانی ترمانند بتا آندورونین مخصوص هیپوفیز بوده و آنکفالین‌ها مخصوص مغز هستند. گوا اینکه وجود α و β آندورونین را در مغز نشان داده اند ولی این مواد حتی هفته‌ها بعد از برداشتن هیپوفیز در مغز باقی میمانند. تزریق آندورفین‌ها در مغز حیوانات آزمایشگاهی اثرات زیر را بوجود میآورد:

آلفا آندورفین اثرات ضد درد موقت بمدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه تولید میکند و این اثر بیشتر در نواحی صورت و گردن بروز میکند. حرارت بدن را پائین میآورد و حالتی مشابه آرامش را بمدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه برحسب مقدار تزریق در حیوان بوجود میآورد.

گاما آندورفین اثر ضد درد ایجاد میکند، حرارت بدن را بالا میبرد و حیوان تحریک پذیر و هیجان زده میشود.

بتا آندورفین با مقادیر کم یا برابر با سایر پپتیدها

مرفین دارد حس درد را از بین میبرد که این اثر توسط نالوکسان جلوگیری میشود. گیرنده‌های مرفین در مغز و نخاع وجود دارد و تراکم آنها در مناطق مختلف متفاوت است. تالاموس که مرکز احساس درد است در قسمت میانی که محل احساس درد عمقی است گیرنده‌های مرفینی بیشتری دارد تا قسمت جانبی که مرکز حس دردهای سطحی است. در آمیگدال‌های مغز هم گیرنده مرفین وجود دارد که هیچگونه ارتباطی با حس درد ندارد. ممکنست گیرنده‌ها مسئول تغییر رفتارهای هیجانی باشند. در هسته‌های solitary واقع در پایه مغز و روی عصب واگ گیرنده مرفینی قرار دارد. باین هسته‌ها رشته‌های حسی احشائی از واگ و عصب گلسوفارنژیال وارد میشود. خراب کردن عصب واگ گردنی باعث از بین رفتن گیرنده مرفین در این هسته‌ها میشود.

ضعف مرکز سرفه - پائین افتادن فشار خون وضعیتی و کم شدن ترشحات معده توسط مرفین احتمالاً ناشی از تحریک گیرنده‌ها در هسته‌های مغز است. در CTZ (محل گیرنده‌های شیمیائی مرکز استفراغ) که در بصل النخاع قرار گرفته مواد مرفینی احتمالاً با تحریک گیرنده‌های مرفینی این ناحیه تهوع و استفراغ ایجاد میکنند (۸).

ارتباط بین دستگاه عصبی مرکزی و پپتیدهای مشابه مرفین

وجود گیرنده‌های اختصاصی مرفین در مغز این تصور را بوجود میآورد که باید مواد مشابه مرفین در مغز موجود باشد که بر روی این گیرنده‌ها اثر کنند. HUGHES و همکارانش در سال ۱۹۷۵ (۵) دو نوع ماده پپتیدی با اثر مشابه مرفین را از مغز خوکچه هندی جدا کرده‌اند. این دو ماده پپتیدی هر کدام از ۵ اسید آمینه تشکیل شده‌اند و متیونین آنکفالین و لوسین آنکفالین نام گذاری شده‌اند و تفاوت آنها در دو اسید آمینه متیونین و لوسین است. خارج از مغز آنکفالین‌ها را در معده و روده هم پیدا کرده‌اند. علاوه بر آنکفالین‌ها مواد پپتیدی دیگری مثل سوبستانس P در مغز، معده و روده وجود دارد که در مغز نقش واسطه شیمیائی و در محیط نقش مشابه به هورمون‌ها را دارد. چون مغز و معده و روده منشاء آکتودرمال دارند بنظر میرسد که تشکیل این پپتیدها منشاء ساختمانی واحد دارند. باید توجه داشت که متیونین آنکفالین از اسید آمینه‌های شماره ۶۱ تا ۶۵ پپتیدی است که ۹۱ اسید آمینه دارد و

خلاصه

در دستگاه عصبی مرکزی برای مرفین گیرنده های ویژه ای وجود دارد. این گیرنده ها در غشاء نرونها قرار دارند و تصور میشود که مرفین با نشستن روی این گیرنده ها بعضی از اثرات خود را اعمال میکند. گیرنده ها در دستگاه عصبی مرکزی در ناحیه Periaqueductal خاکستری پایه مغز، قسمت قدامی وجانبی تالاموس سابستانشیازلاتینوزا نخاع، هسته Solitary و CTZ و آمیگدال های مغز مشخص شده است. در حیوانات آزمایشگاهی دو ماده پپتیدی بنامهای متیونین آنکفالین و لوسین آنکفالین بدست آمده کسه روی گیرنده های مرفین در مغز می نشیند و اثرات مشابه مرفین دارند. شاید این مواد پپتیدی یکی واسطه شیمیایی نرونهای مغز باشند که روی گیرنده های مرفین اثر کرده و اثرات بخصوصی از جمله تعدیل حس درد و هیجان رابعهده دارند. با بکار بردن مرفین مقدار آنکفالین نرون که در دسترس گیرنده ها قرار میگیرد تغییر میکند و تغییرات شاید در معتادین باعث بروز سندرم قطع دارو میشود.

آندورفین ها (آلفا، بتا، گاما و تتا آندورفین ها) مواد پپتیدی هستند. از نظر ساختمان شیمیایی با آنکفالین ها کمی تفاوت دارند و در هیپوفیز روی گیرنده های مرفین مینشینند و بعضی از اثرات مرفین مثل آزاد کردن ADH را نشان میدهند. بعلاوه ممکن است آندورفین ها آزاد کردن ACTH و FSH را تسهیل کنند.

احتمالا هرگونه اختلالی در سنتز یا آزاد شدن آندورفین ها منشاء رفتار غیر طبیعی در موجود زنده میشود.

۲- بعد از بکار بردن مرفین، آنکفالین داخل نرون افزایش پیدا میکند. نرون با آنکفالین در سطح بالاتری در حال تعادل قرار میگیرند. بعد از قطع مرفین چون مقداری از آنکفالین آزاد میشود و این تعادل بهم میخورد سندرم قطع دارو حاصل میشود (۷).

بیدردی مداوم بمدت ۳ تا ۴ ساعت در تمام بدن تولید مینماید. حرارت بدن حیوان را پائین میبرد و بر حسب مقدار سندرمی ایجاد میکند که بترتیب علائم آن کاتالپسی-نارکولپسی و کاتاتونی میباشد.

ارتباط اعتیاد با مواد مشابه مرفین در مغز با وجود مطالعات زیاد هنوز مکانیسم ایجاد اعتیاد به مواد مخدر بدرستی شناخته نشده. شواهدی در دست نیست که مواد مخدر ضایعه ارگانیک در سیستم عصبی مرکزی بوجود میآورند (۳). علائم قطع دارو پس از برقراری اعتیاد خیلی زود بروز میکنند. در اعتیاد با مرفین و هروئین ۸ ساعت بعد از قطع دارو علائم ظهور میکند و حداکثر اثرات ۳۶ تا ۷۲ ساعت بعد مشاهده میشود. اشک ریزش و رینوره، خمیازه کشیدن، ترشح عرق، اختلال در خواب رفتن، برافروختگی صورت، میدریاز، افزایش تحریک پذیری، لرزش از علائم بارز قطع دارو است. گاهی تاکیکاردی و بالا رفتن فشارخون، کم شدن مایعات بدن ممکنست منتج به کلاپسی قلبی عروقی و مرگ شود. بهر صورت مرفین و مواد مشابه آن به مقدار کامل بطور مشخص علائم را برطرف میکند و شخص بحالت طبیعی بر میگردد.

بنابراین بنظر میرسد که آنکفالین که یکی از مشابهین مرفین است و در داخل مغز وجود دارد در برقراری اعتیاد نقشی داشته باشد. برای توجیه رابطه قطع دارو و آنکفالین ها دوتئوری وجود دارد:

۱- در حالت طبیعی گیرنده های مرفین در حالت تعادل در مجاور مقدار زیادی آنکفالین هستند. هنگامیکه مرفین بکار میرود گیرنده با مقدار زیادی مرفین مواجه میشود و پیغام به نرونهای حاوی آنکفالین میرسد و نرونها آنکفالین آزاد نمیکنند. گیرنده فقط در مجاور مرفین قرار میگیرد. هنگامیکه مرفین قطع میشود آنکفالین کافی در اختیار گیرنده قرار نمیگیرد و سندرم قطع دارو بروز میکند.

References

- 1- Bloom F, Segal D, Ling N, et al: Endorphins: Profound behavioral effects in

- 1- Rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science*, 194: 630-632, 1976.
- 2- Goldstein, A., Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain. *Science*, 193: 1081-1086, 1976.
- 3- Gregory G. Dimijian, MD. In medical pharmacology, Andress Goth, M.D. 299., 8th Ed, Saint louis, The C.V. Mosby Co. 1976.
- 4- Guillemin, R., Endorphins, Brain Peptides that act like opiates, the *New Eng. J. of Med.* 296: 226-228, 1977.
- 5- Hughes J. Smith W, Kosterlitz HW et al: Identification of two related peptopeptides from the brain with potent opiate activity. *Nature*, 258: 577-579, 1975.
- 6- Jacquet YF, Marks N: The C-fragment of B-lipotropin: On endogenous neuroleptic or antipsychotogen. *Science*, 194: 632-635, 1976.
- 7- Simantov R. Snyder SH: Elevated levels of enkephalin in morphine-dependent Rats. *Nature*, 262: 505-507, 1976.
- 8- Solomon H. Snyder, M.D., Opiate receptors in the brain, *New Eng. J. of Med.* 296: 266-271, 1977.
- 9- Zieglgansberger W. Fry JP:, Actions of enkephalin of cortical neurons of naive and morphine tolerant dependent rats. Opiates and endogenous opiaid peptides. Edited by HW Kosterlitz. Amsterdam. North Holland. 231-238, 1976.