

ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ МОЗГА: СТРУКТУРА, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ, МОДУЛЯЦИЯ ПСИХОТРОПНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

К.С.РАЕВСКИЙ

НИИ фармакологии РАМН, Балтийская ул. 8, Москва, 125315 Россия; Факс: (095)151-1261

Последние достижения в молекулярной нейробиологии привели к новому пониманию дофаминергической системы мозга млекопитающих, которая играют главную роль в регулировании двигательных, когнитивных, эмоциональных, нейроэндокринных функций, а также патогенеза ряда патологических состояний, включая нейродегенеративные болезни, эмоциональные нарушения, шизофрению, наркоманию и т.д. Постулирована функциональная, биохимическая и фармакологическая гетерогенность дофаминовых рецепторов, которые были разделены в D₁-подобные (D₁ и D₅ подтипы) и D₂-подобные (D₂, D₃ и D₄) семейства рецепторов.

В статье рассмотрены последние данные (включая собственные результаты автора) относительно структуры и функции главной дофаминергической системы мозга - нигростриатной и мезолимбической. Обсуждаются проблема ауторецепторной регуляции дофаминергической нейротрансмиссии, особенно, процессы синтеза дофамина, его высвобождения и метаболизма. Подробно проанализировано вовлечение D₂ и D₃ дофаминовых ауторецепторов в контроле над этими процессами и различиями в способе действия типичных и атипичных нейролептиков, демонстрирующих различное сродство к D₂ и D₃ дофаминовым рецепторам. С помощью техники микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии были определены дофамин и его метаболиты у свободно перемещающихся крысах. Выдвинута гипотеза, что дофаминовый D₃ ауторецептор преимущественно вовлечен в регуляцию высвобождения дофамина, в то время как D₂ ауторецептор за контроль над синтезом и метаболизмом дофамина в базальном ганглии крысы *in vivo*.

Ключевые слова: дофаминергическая система мозга, дофаминовые рецепторы, обмен дофамина, регуляция.

ВВЕДЕНИЕ. Дофамин (ДА), ранее рассматривавшийся лишь как метаболический предшественник норадреналина и адреналина, в конце 50-х годов приобрел статус самостоятельного нейротрансмиттера, обеспечивающего нейрорхимическую медиацию в нигростриатной, мезолимбической, мезокортикальной и тубероинфундибулярной дофаминергических системах мозга млекопитающих [1]. Последние играют важную роль в осуществлении психомоторных, когнитивных, нейроэндокринных функций, с одной стороны, и вовлечены в патогенез ряда важнейших заболеваний мозга, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, шизофрения, депрессии, наркомании - с другой [2].

Дофаминергические нейроны локализованы в основном в структурах промежуточного и среднего мозга. Они посылают ряд восходящих проекций, унилатерально иннервирующих отделы конечного мозга: базальные ганглии, включая прилежащее ядро (*nucleus accumbens*), перегородку, миндалину, фронтальную и другие области коры мозга.

В качестве нейротрансмиттера ДА, высвобождаясь из нервных окончаний, взаимодействует со специфическими рецепторами, локализованными как пре-, так и постсинаптически. Хорошо известно, что дофаминовые рецепторы (ДА-Р) мозга функционально и морфологически неоднородны.

Достижения молекулярной биологии последних лет существенно изменили представления о гетерогенности ДА-Р, которые относятся к большому семейству метаботропных рецепторов нейротрансмиттеров и гормонов [3]. В настоящее время известно по крайней мере пять основных подтипов этих рецепторов, среди которых принято выделять два подсемейства: D_1 -подобных, состоящее из D_1 и D_5 подтипов рецепторов и D_2 -подобных, включающее D_2 , D_3 и D_4 подтипы рецепторов [4]. Важно отметить, что только D_2 и D_3 подтипы рецепторов локализованы пресинаптически и могут рассматриваться как ауторецепторы, участвующие, по механизму обратной связи, в пресинаптической ауторегуляции дофаминергической нейротрансмиссии, оказывая влияние на импульсную активность дофаминергических нейронов, синтез, высвобождение и метаболизм ДА [5, 6].

Биохимия дофаминергической нейротрансмиссии. Синтез ДА происходит внутри нейрона и состоит из двух этапов. Исходным веществом для биосинтеза ДА и других катехоламинов является L-тирозин, образующийся при ферментативном гидроксилировании фенилаланина, либо имеющий пищевое происхождение и транспортирующийся через ГЭБ к дофаминергическим нейронам. L-тирозин, подвергаясь гидроксилированию при участии тирозингидроксилазы (ТГ), ключевого фермента, лимитирующего скорость всего процесса биосинтеза катехоламинов, образует L-3,4-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). ТГ может существовать в двух кинетических формах, которые проявляют различную аффинность связывания с птеридиновым кофактором (ВН4). Превращение из низко- в высокоаффинную форму ТГ включает, главным образом, фосфорилирование фермента, и рассматривается как один из наиболее быстрых способов регуляции активности ТГ и скорости биосинтеза ДА [7]. Синтез ДА из L-ДОФА катализируется декарбоксилазой L-ароматических аминокислот (ДААК). Фермент обладает широкой субстратной специфичностью, участвуя также в декарбоксилировании 5-окситриптофана, фенилаланина, гистидина. Коферментом ДААК является пиридоксальфосфат, а активность фермента специфически ингибируется веществами типа карбидофа, бенсеразида, 3-оксибензилгидразина. Эти ингибиторы используются совместно с препаратами L-ДОФА при лечении паркинсонизма. Синтез ДА регулируется при участии ряда механизмов [8]. Объем цитоплазматического пула ДА определяет степень ингибирования ТГ конечным продуктом, модулируя связывание птеридинового кофактора с ферментом. Наличие этого механизма подтверждается эффектом ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), которые, увеличивая концентрацию ДА, тормозят его синтез за счет снижения активности ТГ [9]. Важную роль в регуляции синтеза нейротрансмиттера играют терминальные и соматодендритные ауторецепторы. Предполагается, что последние могут участвовать в регуляции синтеза ДА, изменяя импульсную активность дофаминергических нейронов, при усилении которой скорость гидроксилирования тирозина увеличивается за счет кинетической активации ТГ, повышения аффинности связывания с кофактором ВН4 и уменьшения ингибирования конечным продуктом, а именно ДА [7].

При прерывании импульсации в нигростриатном пути или его механическом повреждении введение агонистов или антагонистов ДА-Р приводит к изменению скорости синтеза нейротрансмиттера. Эти и ряд других данных принято рассматривать как доказательство существования ауторецепторов, локализованных на терминалах дофаминергических нейронов и регулирующих синтез ДА [10]. Предполагается, что стимуляция ауторецепторов высвободившимся из нервной терминали ДА приводит к ингибированию активности аденилатциклазы, связанной с G_i -белком и к снижению уровня цАМФ, что отражается на степени цАМФ-зависимого фосфорилирования ТГ и уменьшает активность фермента [11].

Для нервных окончаний дофаминовых нейронов характерна компартментация нейромедиатора. В настоящее время принято выделять три внутринейрональных компартмента (пула) дофамина [12]. Новосинтезируемый ДА высвобождается посредством экзоцитоза при деполяризации нервной терминали. Этот пул истощается необратимым ингибитором ТГ альфа-метил-пара-тирозином (АМТ) и не чувствителен к резерпину. Везикулярный пул ДА, истощаемый резерпином и резистентный к АМТ, является основным местом хранения ДА внутри терминали и не принимает участия в высвобождении нейротрансмиттера. За счет него восполняется ДА, высвобождающийся путем экзоцитоза, если скорость высвобождения превышает скорость синтеза. В третьем, цитоплазматическом пуле, ДА непосредственно связан с механизмами высвобождения и обратного захвата, протекающими при участии переносчика, которые блокируются номифенином, кокаином и некоторыми другими веществами [13]. Согласно другой классификации, выделяют лабильное и стабильное депо, к которым, соответственно, относятся цитоплазматический и везикулярный пулы нейромедиатора [14].

Общая схема дофаминергического нервного окончания представлена на рисунке.

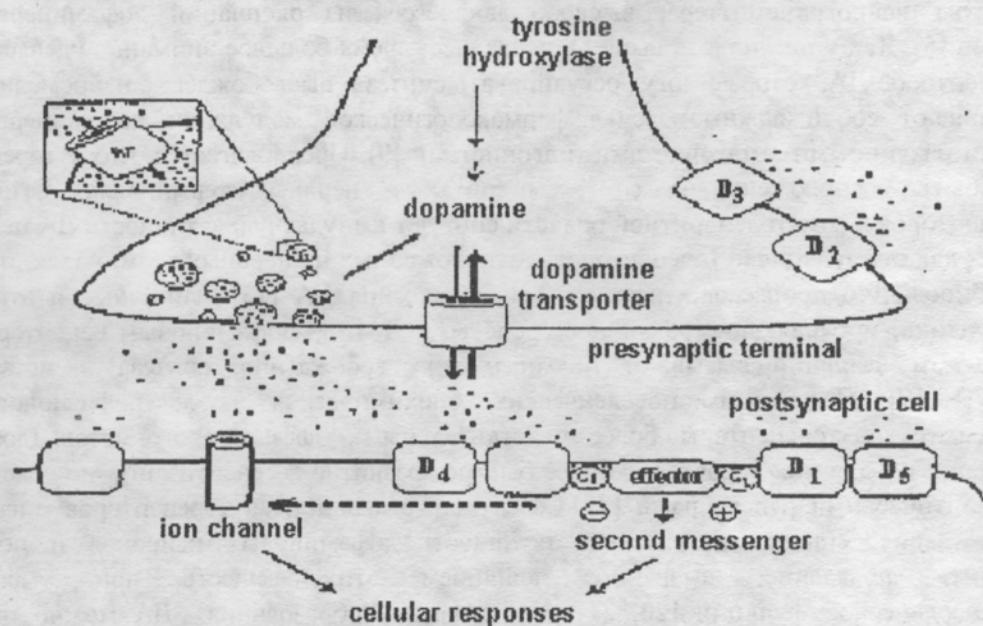


Рис. Схематическая модель дофаминергического синапса. D₁, D₂, D₃, D₄ и D₅-подтипы рецепторов дофамина; Gi- ингибирующий и Gs- стимулирующий регуляторные белки; VAT- везикулярный аминотранспортер (по Cooper J.R. et al. [7]).

После высвобождения в синаптическую щель значительная часть нейротрансмиттера взаимодействует с дофаминовыми рецепторами разных подтипов и инактивируется в экстраклеточном пространстве непосредственно либо после захвата прилегающими глиальными клетками, где локализована катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ). Другая часть ДА из синаптической щели поступает обратно в ДА нейрон при участии переносчика и подвергается внутринейрональному метаболизму. Основными ферментами, катализирующими реакции превращения моноаминов, являются моноаминооксидаза (МАО) и катехол-О-метил-трансфераза (КОМТ). Главными метаболитами ДА являются 3,4-диоксифенилуксусная кислота (ДОФУК), которая образуется из новосинтезированного ДА, и гомованилиновая кислота (ГВК), в меньшей мере - 3-метокситирамин (3-MOT) [13].

Среди метаболитов доминирует ДОФУК, значительная часть метаболитов находится в форме конъюгатов, сульфатов или глюкуронидов. У приматов главным метаболитом ДА в ЦНС является ГВК, причем лишь незначительная ее часть находится в форме конъюгата. Основной путь образования ГВК из ДОФУК, так как содержание 3-МОТ в тканях мозга по крайней мере в 10 раз меньше, чем ДОФУК и ГВК [14,15,16].

Фармакологическая модуляция дофаминергической нейротрансмиссии. Фармакологические воздействия на дофаминергическую нейротрансмиссию, следствием чего является ее функциональная модуляция, реализуется на различных этапах, к которым относятся процессы синтеза, депонирования нейротрансмиссера в везикулах, компартментации и транспорта к нервной терминали, высвобождения при деполяризации мембраны и посредством переносчика ДА, взаимодействия с пре- и постсинаптическими рецепторами, метаболизма и обратного захвата, ионной проводимости каналов, а также механизмы образования вторичных мессенджеров [7].

Процессы синтеза и высвобождения дофамина являются ключевыми мишенями фармакологической модуляции на пресинаптическом уровне, приводящей к изменению количества нейротрансмиссера, высвобождающегося из окончаний дофаминергических нейронов [5]. Как упоминалось выше, в последнее время большое внимание уделяется роли ауторецепторов ДА, которые могут регулировать синтез и высвобождение нейромедиатора, и представляют собой важные звенья фармакологической модуляции дофаминергической функции различными антагонистами и агонистами [9]. Предполагается, что ауторецепторы могут быть расположены на соме, дендритах и нервных терминалях. Стимуляция ауторецепторов в соматодендритной области снижает импульсную активность ДА нейрона, в то время как стимуляция ауторецепторов, расположенных на нервных терминалях, приводит к ингибированию процессов синтеза и высвобождения ДА [13]. Типичные и атипичные нейролептики, проявляющие различное сродство к D_2 и D_3 дофаминовым рецепторам, при однократном введении вызывают повышение высвобождения, синтеза и метаболизма ДА [17,18,19]. По данным поведенческих, биохимических и электрофизиологических экспериментов ауторецепторы более чувствительны к эффектам агонистов (дофамина, поморфину) и для них характерно более быстрое развитие десенситизации по сравнению с постсинаптическими рецепторами [7]. Селективные агонисты ауторецепторов ингибируют высвобождение, синтез, импульсную активность дофаминовых нейронов и позволяют становить поведение, вызванное влиянием этих веществ при уменьшении дофаминергической функции [20, 21]. На динамику образования ДА можно повлиять, используя ингибиторы ТГ (α -метил-р-тирозин) и ДОФА-декарбоксилазы (3-ОБГ). Введение предшественника дофамина L-ДОФА приводит к повышению синтеза ДА, что используется в клинике при лечении болезни Паркинсона [22, 23]. Такие вещества, как резерпин, тетрабензидин вызывают истощение пула дофамина, не принимающего непосредственного участия в процессе высвобождения нейромедиатора. Антидепрессант норадреналин, так же как и кокаин, блокируют обратный захват ДА, тем самым повышая экстраклеточный уровень дофамина [24]. Иной механизм характерен для амфетамина, который вызывает усиленное высвобождение дофамина посредством обращения механизма его обратного захвата, что ведет к истощению цитоплазматического новосинтезируемого пула ДА. Указанный механизм является, по-видимому, общим для всех психостимуляторов. Как показали наши недавние исследования, сиднокарб, например, вызывает эффект усиления высвобождения ДА по-видимому, Ca^{2+} - и тетродотоксин-чувствительному механизму [25]. Оксипутират и соединение 3-НА966 эффективно блокируют высвобождение ДА, ингибируя импульсный поток в дофаминергических нейронах. Ингибиторы ферментов МАО и КОМТ - паргалин и тро-

полон, антидепрессанты пиразидол, моклобемид и некоторые другие модулируют дофаминергическую передачу, вызывая избыточное накопление ДА и других моноаминов в экстраклеточном пространстве [13, 26]. Рассмотренные выше возможные механизмы фармакологической модуляции дофаминергической нейротрансмиссии являются основой нейрохимической стратегии создания новых психотропных лекарственных средств [22, 27, 28].

Молекулярно-биологические и функциональные характеристики дофаминовых рецепторов мозга. ДА-Р относятся к большому семейству рецепторов нейромедиаторов и гормонов, сопряженных с G-белком, посредством которого осуществляется передача внутриклеточного сигнала [3]. Рецептор представляет собой полипептид, состоящий из семи трансмембранных доменов, экстраклеточных и внутриклеточных петель, с внеклеточным N-концом и с цитоплазматическим C-концом. Связывание молекул лиганда с рецептором приводит к активации эффекторной системы через G-белок и к образованию вторичных мессенджеров с последующей передачей внутриклеточного сигнала. Вторичные мессенджеры, в свою очередь, участвуют в амплификации сигнала, и, изменяя активность регуляторных белков, в частности, протеинкиназ, посредством фосфорилирования, вызывают клеточный ответ [29]. Как упоминалось выше, известно 5 подтипов дофаминовых рецепторов: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 и D_5 . На основе различий в молекулярном строении выделяют два основных рецепторных семейства. К первому относятся D_1 и D_5 , ко второму - D_2 , D_3 и D_4 , соответственно D_1 - и D_2 -подобные рецепторы [6]. Как видно из рисунка, только D_2 и D_3 подтипы рецепторов ДА локализованы пресинаптически.

Принципиальное отличие между D_1 (D_5) и D_2 рецепторами состоит в том, что первый активирует, а второй ингибирует аденилатциклазу. D_1 рецептор клонирован в 1990 году независимо в четырех лабораториях [3]. Рецептор человека и крысы (D_{1A}) состоит из 446 аминокислотных остатков, последовательность которых идентична на 91%, а в области трансмембранных доменов - на 96%. Ген D_1 рецептора не содержит интронов, что является характерным свойством рецепторов, сопряженных с G-белком и находится на пятой хромосоме [30]. Рецептор имеет небольшую третью цитоплазматическую петлю и длинный C-конец. Это является общим свойством рецепторов, которые сопряжены с G_s -белком и активируют аденилатциклазу (АЦ), что экспериментально подтверждено для D_1 рецептора [30]. На второй, третьей цитоплазматических петлях и в начале C-конца расположены участки цАМФ-зависимого фосфорилирования протеинкиназы А, а на первой внутриклеточной - протеинкиназы С.

D_5 рецептор человека, клонированный в 1991 году [31], состоит из 477 аминокислотных остатков, гомологичен D_1 рецептору на 50%, в области трансмембранных доменов на 80%. Ген D_5 рецептора человека находится на четвертой хромосоме, не содержит интронов, остатков. В отличие от других рецепторов, подобно $5HT_{1A}$, α_2 адренергическому и M_5 мускариновому рецептору ацетилхолина, каждый из которых активирует как аденилатциклазу, так и фосфолипазу С, D_1 и D_5 рецепторы способны стимулировать активность аденилатциклазы [32].

Рецепторы D_1 - подтипа проявляют сходные свойства при связывании с различными лигандами: высокую аффинность связывания с бензазепинами (SCH 23390, SKF 38393, SCH 23388), низкую - с бутирофенонами (спиперон, галоперидол) и бензамидами (сульпирид). Интересно, что D_5 рецептор проявляет на порядок более высокую аффинность к ДА, чем D_1 рецептор.

О распространенности D_1 рецептора в структурах мозга говорит высокий уровень экспрессии его мРНК, обнаруженный в стриатуме, в прилежащем ядре, обонятельном бугорке. Более низкий уровень найден в некоторых областях коры, гипоталамусе,

гиппокампе. Распределение в мозге D_5 рецептора ограничено латеральным маммиллярным и парафасцикулярным ядрами таламуса, некоторыми слоями гиппокампа и фронтальной и височной областями коры мозга. В стриатуме и мозжечке мозга крысы отмечается низкий уровень экспрессии мРНК D_5 рецептора. Таким образом, области экспрессии D_1 и D_5 рецепторов, практически не перекрываются, за исключением некоторых областей гиппокампа [3].

Изучение функциональной роли D_1 и D_5 подтипов дофаминовых рецепторов встречает существенные затруднения в связи с отсутствием веществ, специфически взаимодействующих с каждым из этих подтипов рецепторов. Однако создание трансгенной линии мышей, у которых отсутствует ген D_1 рецептора ДА, позволило выявить некоторые функциональные особенности данного подтипа рецепторов [33]. В частности, у этих животных не наблюдалось активирующего влияния агонистов D_1 рецепторов ДА на локомоторную активность. При этом не было обнаружено изменения уровня активности тирозингидроксилазы. Также наблюдалось существенное нарушение процесса развития мозга, которое выражалось в уменьшении его размеров, в частности, стриатума у взрослых D_1 мутантных животных. Более того, у этих животных было обнаружено фактически полное отсутствие кластера динорфин-иммунореактивных нейронов в стриатуме и нарушение экспрессии энкефалина, вещества Р и некоторых других пептидов. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что D_1 рецептор играет важную роль в нормальном развитии мозга, в частности, стриатума.

Первым среди дофаминовых рецепторов был клонирован D_2 рецептор [34]. Ген D_2 рецептора человека, локализованный на 11 хромосоме, состоит из 415 аминокислотных остатков и гомологичен D_2 рецептору крысы на 96 %. Рецептор имеет четыре участка гликозилирования: три расположены на N-конце, один - на третьей цитоплазматической петле. D_2 рецептор является, по-видимому, гликопротеином. На третьей и второй внутриклеточных петлях находятся участки цАМФ-зависимого фосфорилирования протеинкиназы А и протеинкиназы С. Наличие большой третьей цитоплазматической петли и короткого С-конца характерно для рецепторов, сопряженных с G_i -белком и ингибирующих активность АЦ. По некоторым данным, D_2 рецептор стимулирует АТФ-зависимое высвобождение арахидоновой кислоты, при котором наблюдается активация протеинкиназы С. Это свойство недавно отмечено для некоторых рецепторов, сопряженных с G_i -белком. Для D_2 рецептора были обнаружены две изоформы: D_{21} (long) и D_{2s} (short), которая короче на 29 аминокислотных остатков в третьей цитоплазматической петле. Предполагается, что она играет роль в связывании с G-белком и в регуляции эффекторной системы рецептора. Интересно, что уровень экспрессии D_{21} изоформы преобладает во всех областях распределения D_2 рецептора в мозге по сравнению с D_{2s} изоформой, а их соотношение значительно варьирует.

Высокая плотность распределения мРНК D_2 рецептора обнаружена в стриатуме, прилежащем ядре, в обонятельном бугорке, а также на дофаминергических нейронах черной субстанции, области вентральной покрышки и гипофизе [3].

D_3 рецептор человека, клонированный в 1990 году [35], находится на третьей хромосоме и состоит из 400 аминокислотных остатков, последовательность которых на 88% идентична D_3 рецептору крысы, а в области трансмембранных доменов - на 97%. На N-конце и первой экстраклеточной петле находятся три участка гликозилирования. Для D_3 рецептора, так же как и для D_2 , характерно наличие большой третьей цитоплазматической петли и короткого С-конца. Предполагается, что различия в аффинности связывания с агонистами ДА между D_2 и D_3 рецепторами определяются структурными отличиями в третьей цитоплазматической петле. Связь D_3 рецептора с системами вторичных мессенджеров окон-

чительно не установлена. Было показано увеличение экспрессии c-fos генов при активации D_3 рецепторов ДА, экспрессирующихся на гибридной клеточной линии NG 108-15

Высокий уровень экспрессии мРНК D_3 рецептора обнаружен в лимбических структурах мозга, включая обонятельный бугорок, прилежащее ядро, гиппокамп, более умеренный - в гипоталамусе, стриатуме, в дофаминергических нейронах черной субстанции. В то же время иммуногистохимические исследования локализации данного подтипа рецепторов в мозге выявили более широкое его распределение, в частности, высокую плотность рецептора в соматосенсорной и префронтальной коре, в стриатуме, в области вентральной покрышки, в мозжечке.

D_4 рецептор клонирован в 1991 году [36]. Состоит из 387 аминокислотных остатков, по своей структуре близок к D_2 и D_3 рецепторам - гомологичен D_2 и D_3 рецепторам на 41% и 39%, соответственно, в трансмембранной области - на 56%, так же имеет большую третью цитоплазматическую петлю и короткий С-конец. Ген D_4 рецептора человека находится на 11 хромосоме, как и D_2 , имеет четыре интрона.

При активации D_4 рецептора наблюдается ингибирование активности АЦ, повышение митогенеза, увеличение скорости переноса ионов Na/H^+ и АТФ-зависимого высвобождения арахидоновой кислоты. На N-конце находится один участок гликозилирования, на третьей внутриклеточной петле - возможные участки цАМФ-зависимого фосфорилирования.

D_4 рецептор крысы состоит из 385 аминокислотных остатков, гомологичен D_4 рецептору человека на 73% [36]. Области экспрессии мРНК D_4 рецептора обнаружены во фронтальной коре, миндалине, а также в стриатуме, обонятельном бугорке. D_4 рецептор обнаружен также в периферических тканях - миокарде, сетчатке и нервных сплетениях дна желудка [37].

По своим фармакологическим свойствам рецепторы D_2 -подтипа значительно отличаются от рецепторов D_1 -подтипа [3]. D_2 , D_3 и D_4 рецепторы проявляют высокое сродство к бутирофенонам (K_d для спиперона - 0,03-0,06 нМ; галоперидола - 0,45-9,8 нМ), низкое - к некоторым бензазепинам (K_d для SKF 38393 - 1800-9560 нМ). D_4 рецептор, по сравнению с D_2 и D_3 подтипами, имеет более низкую аффинность связывания с антагонистами ДА: так, для раклоприда (бензамиды) величина $K_d=297$ нМ (в 30-165 раз выше чем для D_2 - D_3 рецепторов), напротив, для этого рецептора характерна высокая аффинность к нейролептику клозапину (дибензазепины, величина $K_d=9$ нМ, для D_2 - D_3 подтипов в 6-20 раз больше).

Участие рецепторов D_2 типа в контроле когнитивных, моторных, эмоциональных, нейроэндокринных функций, а также в патогенезе таких заболеваний как шизофрения, болезнь Паркинсона, поздняя дискинезия, гиперпролактинемия и ряда других постулирована достаточно давно и продолжает широко изучаться [4, 9]. Обнаружение новых подтипов рецепторов этого семейства вызвало закономерный интерес к изучению их функциональной роли. Предпочтительное распределение D_3 рецепторов в структурах лимбического мозга, а также их функционирование наряду с D_2 в качестве ауторецепторов, позволяет предполагать их вовлечение во многие физиологические и патологические процессы, которые ранее рассматривались как опосредуемые D_2 рецептором. В частности, была показана роль D_3 подтипа в ауторецепторной регуляции импульсной активности дофаминергических нейронов групп А9 и А10 [38], пресинаптической регуляции высвобождения нейромедиатора [39-43], контроле двигательной активности, состояния тревожности [44], а также участие в патогенезе шизофрении [45], болезни Альцгеймера [46], биполярных аффективных расстройств [47], наркоманий [48].

Значительно меньше известно о функциональной роли D_4 рецепторов ДА, что, по-видимому, определяется их исключительно постсинаптической локализацией. На основании относительно высокого сродства атипичного нейролептика клозапина к D_4 рецепторам ДА [36], а также обнаруженного повышения плотности рецепторов данного подтипа в мозге больных шизофренией [14] было высказано предположение об их вовлечении в патогенез шизофрении. С этим согласуются данные о высокой эффективности нейролептика клозапина, обладающего как указывалось выше наиболее высоким сродством к D_4 рецепторам, при лечении шизофрении. Кроме того, предполагается важная роль D_4 рецепторов в процессах дофаминергической нейротрансмиссии в периферических органах [37].

Роль дофаминовых рецепторов в механизме действия типичных и атипичных нейролептиков. По современным представлениям, основным свойством нейролептиков, объединяющим их в одну группу веществ, и определяющим эффективность при лечении психозов, является способность снижать активность дофаминергической нейротрансмиссии в ряде структур головного мозга. Гипотеза о связи нейролептического эффекта с блокадой рецепторов ДА была впервые высказана Carlsson и Lindquist в 1963 году [49]. Ими было обнаружено, что галоперидол и хлорпромазин, но не прометазин, структурный аналог последнего, не обладающий антипсихотическим действием, повышают содержание метаболитов ДА в мозге животных. Было высказано предположение, согласно которому нейролептики блокируют рецепторы ДА, а усиление его оборота является вторичным и отражает активацию ДА нейронов, направленную на преодоление рецепторной блокады. Гипотеза Carlsson и Lindquist остается общепринятой и в настоящее время, однако в последующем она была расширена и дополнена новыми данными, касающимися функционирования ДА систем мозга и влияния на них нейролептиков.

Блокирующее действие нейролептиков на рецепторы ДА подтверждается результатами многих поведенческих, электрофизиологических и биохимических исследований [50, 8, 22].

Серьезным недостатком большинства используемых в клинике нейролептических средств являются развивающиеся при их длительном применении экстрапирамидные нарушения. В связи с этим, одним из приоритетных направлений поиска новых антипсихотических средств является создание нейролептиков атипичного профиля, обладающих антипсихотическим действием, но не вызывающих развития экстрапирамидной симптоматики [27, 51].

В свете данных о структурной и функциональной гетерогенности рецепторов ДА принципиальный интерес представляет вопрос о том, на какой именно из подтипов рецепторов или их комбинацию направлено антипсихотическое действие нейролептиков. Рассмотренные выше представления о гетерогенности рецепторов ДА, в частности, существование, по крайней мере, пяти подтипов этих рецепторов, их деление на два больших семейства, D_1 - и D_2 -подобных [4] делает актуальной проблему изучения функциональной роли каждого из подтипов этих рецепторов, с одной стороны, и их вклада в механизм действия психофармакологических веществ, в первую очередь, нейролептиков, - с другой. Как было показано выше, рецепторы ДА различаются молекулярными свойствами, распределением в мозге, чувствительностью к фармакологическим агентам. Функциональное значение новых подтипов рецепторов остается малоизученным, известно лишь, что только D_2 и D_3 подтипы играют роль ауторецепторов и, следовательно, могут быть по-разному вовлечены в их функции: регуляцию импульсной активности, биосинтеза/метаболизма, а также высвобождения нейромедиатора [35].

Многие известные антипсихотические вещества проявляют некоторую активность в отношении рецепторов D_1 типа (D_1 и D_5) (хлорпромазин, сертиндол, тиоридазин, в небольшой степени - клозапин и галоперидол). Предполагалось, что соединение SCH 23390, селективный антагонист D_1 рецепторов, может рассматриваться в качестве потенциального антипсихотического средства. Так, оказалось, что это соединение проявляет отчетливые каталептогенные свойства при отсутствии по нейрохимическим критериям предпочтительности по отношению к лимбическим системам мозга. Исследования на людях с использованием метода позитронной эмиссионной томографии показали, что антипсихотические средства галоперидол и ремоксиприд в клинически эффективных дозах связываются с D_1 рецепторами лишь в незначительной степени [52].

Интерес к D_4 подтипу рецепторов ДА обусловлен прежде всего тем фактом, что атипичный нейролептик клозапин, не вызывающий экстрапирамидных нарушений, проявляет наиболее высокое сродство в отношении D_4 рецепторов по сравнению с другими их подтипами. Это свойство клозапина послужило основанием для предположения о важной роли D_4 рецепторов в реализации эффектов атипичных антипсихотических веществ [36]. Было также показано повышение плотности D_4 рецепторов ДА в структурах мозга больных шизофренией, а также в стриатуме крыс при хроническом введении галоперидола [14]. Однако, данные других исследователей, показали, что клозапин проявляет равно высокое сродство как к D_4 рецепторам, так и к короткой изоформе рецептора D_2 подтипа [53]. Оспаривается также и факт повышения плотности D_4 рецепторов ДА в стриатуме мозга больных шизофренией [54]. Таким образом, отсутствие избирательности и высокой степени сродства большинства известных клинически эффективных антипсихотических веществ к D_4 рецепторам ДА как будто противоречит гипотезе о ведущей роли данного подтипа рецепторов в механизме антипсихотического действия нейролептиков.

Ранее предполагалось, что основной механизм действия нейролептиков связан с блокадой D_2 рецепторов ДА, что характерно для веществ типа галоперидола. Открытие новой субпопуляции D_2 -семейства рецепторов ДА, а именно D_3 подтипа, сродство к которому атипичных нейролептиков относительно выше, чем у типичных нейролептиков, позволило говорить о новой мишени действия антипсихотических веществ [35]. Необходимо отметить, что эти рецепторы преимущественно локализованы в лимбических структурах мозга и функционально связаны с дофаминергическим контролем когнитивных и эмоциональных функций [55]. Недавно было показано, что плотность D_3 рецепторов ДА повышена в структурах мезолимбической системы мозга больных шизофренией [46].

Важно подчеркнуть, что D_3 рецептор, равно как и D_2 , может рассматриваться в качестве ауторецептора и, следовательно, может быть вовлечен в опосредуемые этими рецепторами эффекты нейролептиков [35]. Ранее было показано, что типичные и атипичные нейролептики могут различаться по влиянию на высвобождение и метаболизм ДА в стриатуме свободноподвижных крыс. Так, в наших исследованиях было обнаружено, что атипичные нейролептики ремоксиприд, раклоприд, цис- и транс-изомеры карбидина, вызывают более выраженное либо равное повышение уровня экстраклеточного дофамина по сравнению с его метаболитами в стриатуме свободноподвижных крыс, в то время как типичные нейролептики, галоперидол и метоклопрамид, более эффективно усиливают метаболизм дофамина [56-59]. Таким образом, все вышесказанное, а также обнаруженное недавно относительно более высокое сродство атипичных нейролептиков к D_3 подтипу дофаминовых рецепторов [35], позволило нам предположить, что ключевую роль в регуляции процесса высвобождения ДА играют именно D_3 ауторецепторы [42,60,61,64].

С целью проверки этого предположения нами было изучено влияние ряда нейролептиков, обладающих различным сродством к D_2 и D_3 рецепторам, а также

предпочтительных антагонистов D_3 рецепторов ДА соединений (+)-АJ76 и (+)-UH232, на процессы высвобождения и метаболизма ДА в дорзальном стриатуме свободноподвижных крыс. Было обнаружено, что классические нейролептики - галоперидол, тиопроперазин, спиперон - вещества, проявляющие наиболее высокое сродство к D_2 рецепторам, в большей степени повышают экстраклеточное содержание метаболитов ДА, оказывая при этом менее выраженное влияние на его высвобождение. Вместе с тем, атипичные нейролептики клозапин и тиоридазин, проявляющие равное сродство к D_2 и D_3 рецепторам [35] и предпочтительные антагонисты D_3 рецепторов дофамина (+)-UH232 и (+)-АJ76, вызывают значительное усиление высвобождения ДА, причем, максимальная степень повышения экстраклеточного уровня ДА была отмечена при действии (+)-АJ76. Влияние этих веществ на содержание метаболитов ДА было менее выраженным [64].

Приведенные данные подтверждают высказанное нами ранее предположение о том, что типичные и атипичные нейролептики по-разному влияют на процессы высвобождения и метаболизма ДА в стриатуме крыс *in vivo* [40,60,61]. Принято считать, что ДОФУК образуется из новосинтезированного цитоплазматического ДА и, следовательно, ее содержание в диализате может отражать интенсивность биосинтеза ДА [13]. Таким образом, можно предположить, что предпочтительное действие антагонистов D_2 и D_3 рецепторов ДА на процесс высвобождения или метаболизма ДА может быть связано с их различным влиянием на ауторецепторы, контролируемые, соответственно, биосинтез/метаболизм или высвобождение нейромедиатора. Следовательно, наблюдавшиеся в предыдущих работах и в наших исследованиях неодинаковые эффекты типичных и атипичных нейролептиков, проявляющих различное сродство к D_2 и D_3 дофаминовым рецепторам, на процессы высвобождения и метаболизма/биосинтеза дофамина, опосредуются, по всей вероятности, разными подтипами дофаминовых ауторецепторов. Последние данные по изучению эффектов (+)-UH232 и (+)-АJ76 на процессы дофаминергической нейротрансмиссии согласуются с этим предположением [62]. Важно отметить, что найденные различия в способности антагонистов повышать высвобождение или метаболизм ДА в дорзальном стриатуме *in vivo* коррелируют с относительным сродством к D_2 и D_3 ДА рецепторам.

При системном введении антагонистов D_2 и D_3 рецепторов ДА, наблюдаемое повышение высвобождения и метаболизма ДА в нигростриатной и мезолимбической системах, по-видимому, является результатом блокады как пресинаптических - соматодендритных и терминальных ауторецепторов, так и постсинаптических рецепторов ДА [63].

Таким образом, результаты наших исследований позволили заключить, что пресинаптическая регуляция высвобождения ДА модулируется, в основном, D_3 ауторецепторами, в то время как регуляция процессов биосинтеза и метаболизма связана, по-видимому, с вовлечением D_2 ауторецепторов. Предполагаемое участие D_3 рецепторов ДА в патогенезе шизофрении [45], аффективных биполярных расстройств [47], болезни Альцгеймера [46], наркоманий [48] может быть так или иначе связано с постулируемой выше ключевой функциональной ролью D_3 подтипа ауторецепторов в пресинаптической регуляции высвобождения ДА в лимбических структурах мозга. Эти представления имеют важное значение для понимания механизма действия психофармакологических веществ, в первую очередь нейролептиков нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Carlsson A. // Pharmacol. Rev - 1959 - V. 11 - P. 490-493.
- 2 Раевский К.С. // В кн. Современные представления о структурно-функциональной организации мозга. (К 100-летию со дня рождения академика АМН Саркисова С.А.) М.: Москва, 1995. С. 96.
- 3 Sibley D.R., Monsma F.J., Yong Shen. // Intern. Rev. Neurobiol. - 1993. - Vol. 35. - P. 391-415.
- 4 Jarvie K.R., Caron M.G. // Advances in Neurology, Raven Press. - 1993. - Vol. 60. - P. 325-333.
- 5 Carlsson A. // Presynaptic receptors and neuronal transporters. / eds S.Z. Langer, A.M. Galzin and J. Costentin / Pergamon Press - 1991 - P. 43-48.
- 6 Gingrich J.A. and Caron M.G. // Ann. Rev. Neurosci. - 1993. - Vol. 16. - P. 299-321.
- 7 Cooper J.R., Bloom F.E. and Roth R.H. Dopamine. // The Biochemical Basis of Neuropharmacology. / N.Y.: Oxford University Press, 1991. P. 255-337.
- 8 Мунеева М.Ф. // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Фармакология. Химиотерапевтические средства. 1987. Т.15. С. 170-239.
- 9 Roth R.H. // Neuroleptics: neurochemical, behavioural and clinical perspectives. / Eds. Coyle J.T. and Enna S.J. - Raven. - New York. - 1993. - P. 119-157.
- 10 Walters J.R. and Roth R.H. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. - 1976. - Vol. 296. - P. 5-14.
- 11 Strait K.A. and Kuczenski R. // J. Pharmacol. Expr. Ther. - 1986. - Vol. 29. - P. 561-569.
- 12 Arbuthouitt G.W., Fairbrother I.S. and Butcher S.P. // Journal of Neurosc. Methods. 1990. V. 34. P. 73-81.
- 13 Zetterstrom T., Sharp T., Collin A.K., Ungerstedt U. // Eur. J. Pharmacol. - 1988. - Vol. 148. - P. 327-334.
- 14 Seeman P. and Van Tol H.H.M. // Trends Pharmacol. Sci. - 1994. - Vol. 15. - P. 264-270.
- 15 Горкин В. З. // Аминоксидазы и их значение в медицине. М.: Медицина, 1981.
- 16 Cawthon R.M. and Breakfield X.O. // Nature. 1979. V. 281. P. 692-694.
- 17 Enna S.E. and Coyle J.T. // Neuroleptics. / eds J.T. Coyle and S.J. Enna. N.Y.: Raven Press, 1983. P. 1-15.
- 18 Imperato A., Di Chiara G. // J. Neurosci. - 1985. - Vol. 5. - P. 297-306.
- 19 Westerink B.H.C. and De Vries J.B. // Neurosci. Lett. - 1989. - Vol. 99. - P. 197-202.
- 20 Gainetdinov R.R., Grekhova T.V., Sotnikova T.D., et // Soc. Neurosci. Abstr. - 1994. - Vol. 20. - P.1355.
- 21 Timmerman W., De Vries J.B., Westerink B.H.C. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. - 1990. - Vol. 342. - P. 650-654.
- 22 Раевский К.С. // В кн. Сергеев П.В. и др. Очерки биохимической фармакологии. // М.: Фарммединфо, 1996. С. 328-359.
- 23 Hornykiwicz O. and Kish S.J. // Adv. Neurol. - 1986. - Vol. 45. - P. 19-34.
- 24 Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.Н. Фармакология антидепрессантов. // М.: Медицина, 1983.
- 25 Rayevsky K.S., Sotnikova T.D., Grekhova T.V., Gainetdinov R.R. // Pharmacol. Research. 1995. V. 31. Suppl. P. 30.
- 26 Westerink B.H.C. and Kikkert R.J. // J. Neurochem. - 1986. - Vol. 46. - P. 1145-1152.
- 27 Раевский К.С. // Вестник РАМН. 1992. Т.7 С. 21-25.
- 28 Раевский К.С. // В кн. "Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств"- 1995 - С. 349.

- 29 Taylor C.W. // *Biochem. J.* - 1990. - Vol. 272. - P. 1-13.
- 30 Dohlman H.G., Thorner J., Caron M.G., Lewkowitz R.G. // *Annu. Rev. Biochemic.* 1991. V. 60. P. 653-688.
- 31 Sunahara R.K., Guan H.-C., O'Dowd B.F. // *Nature.* - 1991. - Vol. 350. - P. 614-619.
- 32 Dearry A., Gingrich J.A., Falardeau P., Freneau R.T., Bates M.I., Caron M.G. // *Nature.* 1990. V. 347. P. 72-76.
- 33 Moratalla R., Xu M., Tonegawa S., Graybiel A.M. // *Soc. Neurosci. Abstr.* - 1995. - Vol. 21. - P. 1905.
- 34 Bunzow J.R., Van Tol H.H., Grandy D., Albert P., Salon J. // *Nature.* 1988. V. 336. P. 783-787.
- 35 Sokoloff P., Giros B., Martres M.-P., Bouthenet M.-L., Schwartz J.-C. // *Nature.* - 1990. - Vol. 347. - P. 146-151.
- 36 Van Tol H.H.M., Bunzow J.R., Guan H.C. // *Nature.* - 1991. - 350. - P. 610-614.
- 37 Asghari V., Schoots O., Van Kats S., Ohara K., Jovanovic V., Guan H.-C., Bunzow J.R., Petronis A., van Tol H.M. // *Mol. Pharmacol.* 1994. V. 46. P. 364-373.
- 38 Bergstrom D.A., Kreiss D.S., Gonzales A.M., Huang K.-X., Sibley D.R. and Walters J.R. // *Neuropsychopharmacology.* 1994. V. 10. P. 237S.
- 39 Damsma G., Bottema T., Westerink B.H.C., Tepper P.G., Dijkstra D., Pugsley T.A., MacKenzie R.G., Heffner T.G., Wikstrom H. // *Eur. J. Pharmacol.* 1993. V. 249. P. R9-R10.
- 40 Gainetdinov R.R., Grekhova T.V., Sotnikova T.D., Rayevsky K.S. // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994 - Vol. 261. - P. 327-331.
- 41 Gainetdinov R.R., Sotnikova T.D., Grekhova T.V., Rayevsky K.S. // *Behav. Pharmacol.* - 1995 - Suppl. 1. - Vol. 6. - P. 74.
- 42 Gainetdinov R.R., Schoemaker H., Zagorevsky V.A., Sipilina N.M., Sotnikova T.D., Grekhova T.V., Rayevsky K.S. // *Soc. Neurosci. Abstr.* - 1995 - Vol. 21. - P. 1138.
- 43 Lei T., Todd R.D., O'Malley K.L. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1994. - Vol. 270. - P. 475-481.
- 44 Pletnicov M., Storozheva Z.I., Gainetdinov R.R., Sotnikova T.D., K.S. Rayevsky. // *Behav. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 6. - Suppl. 1. - P. 37-38.
- 45 Kennedy J.L., Billett E.A., Buchanan S.A. // *Am. J. Med. Gen.* - 1995. - Vol. 60. - N 6, P. 558-562.
- 46 Gurevich E.V., Kung M.-P., Bordelon Y., Joyce J.N. // *Neuropsychopharmacology.* - 1994. - Vol. 10. - P. 236S.
- 47 Parsian A., Chakraverty S., Todd R.D. // *American J. Med. Genetics.* - 1995. - Vol. 60. - P. 234-237.
- 48 Caine S.B. and Koob G.F. // *Science.* 1993. V. 260. P. 1814-1816.
- 49 Carlsson A. and Lindqvist A. // *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1963. V. 20. P. 140-144.
- 50 Арушанян Э.Б. // *Фармакол. и токсикол.* 1982. № 5. С. 118-126.
- 51 Creese I. // *Trends Neurosci.* 1983. V. 17. P. 479-483.
- 52 Farde L., Nordstrom A.-L., Wiesel F.-A. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1992. - Vol. 49. - P. 538-544.
- 53 Malmberg A., Jackson D.M., Eriksson A. et al. // *Mol. Pharmacol.* - 1993. - Vol. 43. - P. 749-754.
- 54 Reynolds G.P. and Mason S.L. // *J. Neurochemistry.* - 1994. - Vol. 63. - P. 1576-1577.
- 55 Strange P.G. // *Trends Neurosci.* - 1991. - Vol. 14. - P. 43-45.
- 56 Гайнетдинов Р.Р., Богданов М.Б., Кудрин В.С., и др. // *Бюлл. exper. биол. мед.* 1992. № 8. С. 165-168.

- 57 Гайнетдинов Р.Р., Мирошниченко И.И., Кудрин В.С. и др. // Экспер. и клин. фармакол. -1993 - Т. 6, № 1 - С. 24-27.
- 58 Guinetdinov R.R., Bogdanov M.B., Pogorelov V.M. et al. // Neuropharmacology. - 1991. - Vol. 30. - P. 1251-1254.
- 59 Guinetdinov R.R., Bogdanov M.B., Kudrin V.S., Rayevsky K.S. // Neuropharmacology. - 1994. - Vol. 33. - P. 215-219.
- 60 Гайнетдинов Р.Р., Сотникова Т.Д., Грехова Т.В., Раевский К.С.// ДАН. 1994. Т. 337. № 6. С. 821-823.
- 61 Rayevsky K.S., Gainetdinov R.R., Grekhova T.V. et al. // Soc. Neurosci. Abstr. - 1993. - Vol. 19. - P. 1065.
- 62 Waters N., Lagerkvist S., Lofberg L. et al. // Eur. J. Pharmacol. - 1993. - Vol. 242. - 151 -163.
- 63 Waters N., Hansson L., Lofberg L., Carlsson A. // Eur. J. Pharmacol. 1993. - Vol. 242. - 242-250.
- 64 Rayevsky K.S., Gainetdinov R.R., Grekhova T.V. et al. // Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. - 1996. - Vol.19 - P.1285-1303.

DOPAMINE RECEPTORS IN THE BRAIN: STRUCTURE, FUNCTIONAL ROLE, MODULATION BY PSYCOACTIVE DRUGS

K.S. RAEVSKY

Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltijskaya 8, Moscow, 125315
Russia; Fax: (095) 151-1261

Recent advances in molecular neurobiology led to a new understanding on mammalian brain dopaminergic system which plays a major role in the regulation of motor, cognitive, emotional, neuroendocrine functions as well as in the pathogenesis of several pathological conditions, including neurodegenerative diseases, affective disorders, schizophrenia, drug addiction etc. Functional, biochemical and pharmacological heterogeneity of dopamine receptors, which were divided into D₁-like (D₁ and D₅ subtypes) and D₂-like (D₂, D₃ and D₄) families of receptors has been postulated.

The article reviews the recent advances including author's own results concerning the structure and function of main dopaminergic brain system, i.e. nigrostriatal and mesolimbic. The problem of autoreceptor regulation of dopaminergic neurotransmission, particularly, the processes of dopamine synthesis, release and metabolism has been specially discussed. An involvement of D₂ and D₃ dopamine autoreceptors in the control of these processes and differences in the mode of action of typical and atypical neuroleptics demonstrating various affinities to D₂ and D₃ dopamine receptors are analysed in detail. Dopamine and its metabolites have been determined on freely moving rats using brain microdialysis and high performance liquid chromatography. It is hypothesized that dopamine D₃ autoreceptor is preferentially involved in the regulation of dopamine release while D₂ one is responsible for the control of dopamine synthesis and metabolism in rat basal ganglia *in vivo*.

Key words: dopamine brain system, dopamine receptors, dopamine metabolism, regulation.