

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

ГЕТЕРОМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ D1-D2-ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Н.Л. Векишина, П.К. Анохин, А.Г. Веретинская, И.Ю. Шамакина*

Научно-исследовательский институт наркологии –

филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского,
119034, Москва, Кропоткинский пер., 23; эл. почта: vecshina2017@yandex.ru

Обобщены современные данные литературы о структуре гетеромерных комплексов дофаминарных рецепторов и их возможной роли в физиологических и патологических процессах в мозге. Рассмотрены результаты исследований гетеромерных комплексов D1-D2 дофаминарных рецепторов, их локализации в мозге и функциональной роли. В основе функционирования гетеромерного комплекса лежит использование принципиально иного сигнального пути при активации гетеромера, чем при активации отдельно функционирующего рецептора. Изучение особенностей функционирования дофаминарных рецепторов в структуре гетеромера расширяют представления о механизмах лиганд-рецепторного взаимодействия и раскрывают новые возможности для создания фармакологических препаратов для лечения психических заболеваний, в основе которых лежит нарушение дофаминергической нейротрансмиссии, в частности, зависимости от психоактивных веществ.

Ключевые слова: мезолимбическая система, дофаминарные рецепторы, гетеромерные комплексы, психоактивные вещества, зависимость

DOI 10.18097/PBMC20176301005

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) является одной из важнейших медико-социальных проблем нашего времени. Помимо алкоголя и наркотиков с каждым годом появляется всё больше новых синтетических препаратов, вызывающих формирование синдрома зависимости [1-3]. Показано, что общим в механизме фармакологического действия ПАВ является их влияние на дофаминную систему мозга [4, 5]. Разработка лекарственных средств для лечения больных с наркотической зависимостью направлена на нормализацию функций этой системы и, прежде всего, её рецепторного звена [6-8].

Начало активного изучения дофаминарных рецепторов относится к 70-м годам прошлого века [9, 10]. Первые косвенные доказательства существования дофаминарных рецепторов были получены Kebabian с соавторами, показавшими активацию аденилатциклазы дофамином в хвостатом ядре мозга крыс [9]. Однако годом открытия дофаминарных рецепторов, по-видимому, можно считать 1975 г., когда две группы независимых исследователей впервые описали специфическое связывание дофамина и нейролептика галоперидола в мозге [10-12]. Позже этот рецептор был обозначен как дофаминный рецептор второго подтипа (D2) [13]. В настоящее время описаны пять подтипов дофаминарных (D1, D2, D3, D4, D5) рецепторов [14]. В конце 20-го века традиционные представления о мономерном строении дофаминарных рецепторов были пересмотрены благодаря открытиям, показавшим возможность образования олигомерных [15, 16] и гетеромерных рецепторных комплексов [17-23]. Проведённые в последнее десятилетие исследования комплексов дофаминарных рецепторов в качестве

альтернативных терапевтических мишеней открыли новые возможности для разработки эффективных лекарственных средств для лечения наркологических и ряда других заболеваний [24].

Настоящий обзор посвящен анализу данных литературы о принципах образования и функционирования гетеромеров и олигомеров дофаминарных рецепторов и их возможной роли в механизмах зависимости от ПАВ.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Дофаминарные рецепторы относятся к семейству рецепторов, сопряженных с GTP-связывающим белком (G-белком, GPCR) [25], отличительными структурными особенностями которых являются наличие внеклеточного N-конца, внутриклеточного C-конца, семи трансмембранных доменов (ТМ), трёх внеклеточных и трёх внутриклеточных петель [26] (рис. 1). Внеклеточная часть домена содержит высококонсервативные остатки цистеина, образующие дисульфидную связь, что стабилизирует структуру рецептора [27, 28]. Цитоплазматический домен состоит из трёх внутриклеточных петель и длинного C-концевого сегмента. Участок взаимодействия с GTP-связывающим белком находится в третьей цитоплазматической петле. Фосфорилированный C-концевой отдел (рис. 1) может связываться с β -аррестином, обеспечивая возможность интернализации рецептора [29]. На основании способности рецепторов модулировать уровень cAMP семейство дофаминарных GPCR рецепторов подразделяют на D1 (D1 и D5) и D2 (D2, D3 и D4) подтипы [25]. D1 и D5 рецепторы

* - адресат для переписки

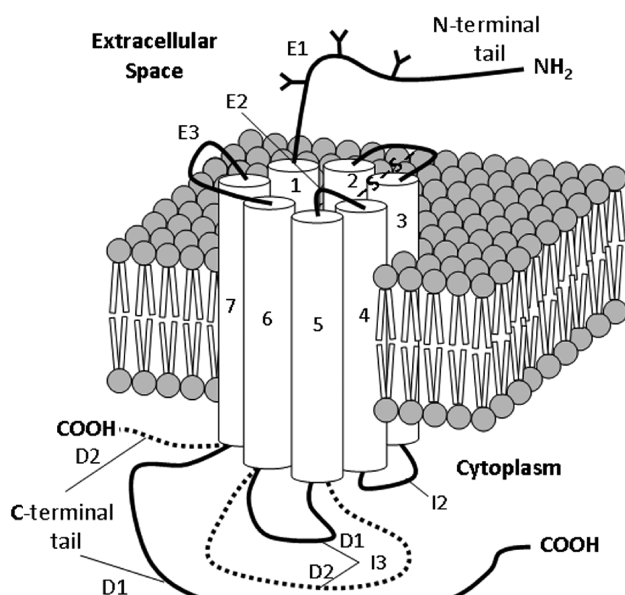


Рисунок 1. Структура дофаминового рецептора. На рисунке представлена структура D1 и D2-рецепторов. D2-рецептор характеризуется более длинной I3 внутриклеточной петлей и более коротким C-концевым участком, которые обозначены на рисунке штрихованной линией. 1-7 - трансмембранные домены; E1-E3 - внеклеточные петли; I2-I3 - внутриклеточные петли; участок взаимодействия с ГТФ-связывающим белком находится в I3.

сопряжены с изоформой Gas/olf G белка и активация этих рецепторов ведет к увеличению уровня cAMP, активации cAMP-зависимых протеинкиназ, увеличению уровня фосфорилирования DARPP-32 (молекулы, включающейся в интеграцию клеточного сигнала в ответ на воздействие нейротрансмиттера) и киназы, регулируемой экстраклеточным сигналом (ERK1/2) [30]. D2, D3 и D4 дофаминовые рецепторы сопряжены с G_i изоформой G-белка и их активация ведет к снижению уровня cAMP и активности cAMP-зависимых протеинкиназ [31, 32].

D1 и D5 рецепторы локализованы постсинаптически и расположены на клетках – мишенях дофаминовых нейронов, например, ГАМК-содержащих шипиковых нейронах стриатума (medium spiny neurons, MSNs) [25]. В отличие от D1/D5 дофаминовые рецепторы второго подтипа (D2) могут быть локализованы как пост- так и пресинаптически на самих дофаминергических нейронах [33-35]. Многие годы считалось, что “фенотип” ГАМК-ергических нейронов стриатума определяется по типу экспрессируемых ими дофаминовых рецепторов – D1-MSN или D2-MSN [36, 37]. Следует отметить, что MSN дорсального и вентрального стриатума практически не различаются по “фенотипу” нейронов (то есть по соотношению D1/D2), и их функциональная значимость определяется, главным образом, различием их проекций. MSN дорсального стриатума играют ключевую роль в контроле движения, MSN вентрального стриатума – в механизмах мотиваций, подкрепления, аверсии [38]. D1-MSN включены в так называемый “прямой путь”: стриатум – таламус (globus pallidus internal, GPi) – чёрная субстанция (substantia nigra pars

reticulata, SNpr) и кроме дофаминовых D1-рецепторов экспрессируют аденозиновые A1 рецепторы (A1A) и пептиды – динорфин и субстанцию P [39]. D2-MSN (нейроны “непрямого” пути) коэкспрессируют энкефалин и проецируются в те же структуры, но с переключением в globus pallidus external (GPe) и ventral pallidum (VP) [39]. GPe и VP ГАМК-содержащие нейроны проецируются на глутаматные клетки субталамического ядра (subthalamic nucleus), а они, в свою очередь – на нейроны таламуса (GPi) и чёрную субстанцию SNpr [39]. Таким образом, будучи ингибиторными ГАМК-ергическими нейронами, MSN в случае “прямого” пути (D1-MSN) подавляют, а в случае “непрямого” пути (D2-MSN) активируют клетки-мишени базальных ганглиев [39]. Эти представления, основанные на данных о локализации постсинаптических D1- и D2-рецепторов на различных нейронах стриатума, долгое время оставались ведущими при обсуждении функций этих подтипов дофаминовых рецепторов. Картина усложнилась, когда выяснилось, что существует субпопуляция нейронов стриатума, которые экспрессируют оба типа дофаминовых рецепторов – D1 и D2 [21, 37, 40, 41], а также динорфин/субстанцию P и энкефалин [41-43]. В прилежащем ядре стриатума (nucleus accumbens, NAcc) этот “смешанный” тип нейронов представлен преимущественно в NAcc shell – области, играющей одну из ключевых ролей в механизмах формирования зависимости от ПАВ [38]. Создание трансгенной линии мышей с помощью искусственных хромосом (BAC – bacterial artificial chromosome) помогло прояснить картину распределения D1 и D2 рецепторов в различных типах клеток в стриатуме и прилежащем ядре [44-47]. У этих животных экспрессия D1 и D2 рецепторов сопряжена с экспрессией мРНК зелёного белка с усиленной флуоресценцией (enhanced green fluorescent protein, EGFP), что позволяет точно оценить количественное соотношение клеток, экспрессирующих оба типа рецепторов. У мышей в NAcc shell все нейроны экспрессируют либо D1, либо D2, либо D1/D2, причём последние составляют, по данным различных авторов, от 17 до 35% [41, 44, 46], в отличие от шелухи хвостатого ядра (caudateputamen, CP), где D1/D2 – нейроны составляют всего 6% [44, 46]. Следующим шагом в понимании функций этих клеток было открытие гетеромерных комплексов D1/D2 дофаминовых рецепторов.

2. ГЕТЕРОМЕРНЫЙ КОМПЛЕКС D1-D2 РЕЦЕПТОРОВ

В 2004 году Lee с соавторами впервые получили доказательства в пользу прямого взаимодействия между D1-D2 рецепторами в стриатуме мозга крыс [21]. Первые исследования, показавшие возможность формирования гетеромерных D1-D2 комплексов *in vivo*, использовали метод коиммунопреципитации [21]. Впоследствии результаты этих исследований были подтверждены в экспериментах на культуре нейронов стриатума при помощи методов резонансного переноса энергии биолюминесценции (bioluminescence resonance energy transfer, BRET) и резонансного переноса

энергии флуоресценции (fluorescence resonance energy transfer, FRET) [51]. Эти методы, основанные на свойствах флуоресцентных белков и прямом переносе энергии от одной молекулы к другой, который может происходить только на очень малые расстояния, позволяют исследовать межмолекулярные взаимодействия и используются для измерения расстояний между макромолекулами и получения информации о их структуре [52, 53]. Методом FRET было выявлено образование D1-D2 гетеромера (расстояние между мономерными рецепторами – менее 50-100 ангстрем) в базальных ядрах взрослого мозга крысы [39, 41]. Наличие гетеромеров D1-D2 рецепторов было показано в области шипиков дендритов в нейронах стриато-нигральных (прямых) и стриато-паллидарных (непрямых) путей, экспрессирующих динорфин и энкефалин, соответственно [41]. Интересно, что в прилежащем ядре (NAcc) формирование D1-D2 гетеромеров характерно для большей части (>90%) нейронов, экспрессирующих оба типа рецепторов, тогда как в области скорлупы хвостатого ядра – только для 25% D1-D2-экспрессирующих нейронов [41, 48], что говорит о неравномерном распределении гетеромерных комплексов внутри одной области мозга, в данном случае, стриатума.

Пути образования гетеромерных комплексов дофаминовых рецепторов мало изучены. Считают, что D1-D2 гетеромерный комплекс образуется путём электростатического взаимодействия между остатками глутаминовой кислоты в области хвостового карбоксильного отдела D1 рецептора и остатком аргинина третьей внутриклеточной петли D2 рецептора, представленным как в “короткой” (short, D2S) так и в “длинной” изоформах D2 (long, D2L) рецептора [51, 52]. Впервые изоформы D2-рецептора были описаны в 80-е годы прошлого столетия [53]. Они образуются в результате альтернативного сплайсинга 6-го экзона (87 bp), локализованного между 4-м и 5-м интронами (рис. 2). В результате D2L форма рецептора отличается от D2S дополнительной последовательностью из 29 аминокислотных остатков (а.о.) в составе третьей внутриклеточной петли [54, 55]. Эти варианты D2-рецептора помимо “анатомической” структуры имеют различные физиологические и фармакологические свойства. D2S, как считают, преобладают в качестве пресинаптических ауторецепторов и регулируют фосфорилирование и, соответственно, активность ключевого фермента синтеза дофамина тирозингидроксилазы (TH) [55], тогда как D2L локализованы главным образом постсинаптически [56, 57] и включены в регуляцию фосфорилирования дофамина и cAMP-регулируемого фосфопротеина, 32 кДа (DARPP-32)[58].

Несмотря на то, что существует теоретическая возможность образования гетеромерных комплексов с обеими изоформами D2-рецептора, логично предположить их преимущественное образование на ГАМК-ергических нейронах стриатума, то есть на клетках, коэкспрессирующих D1- и D2-рецептор, представленный, главным образом, изоформой D2L.

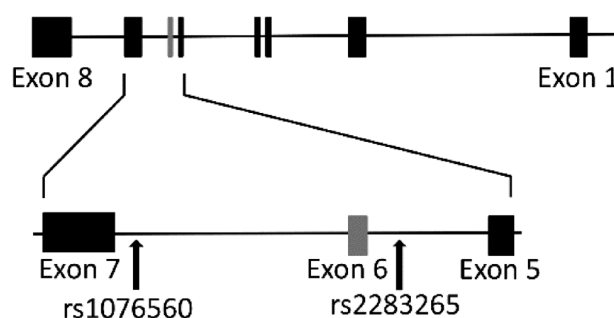


Рисунок 2. Образование изоформ D2-рецептора в результате альтернативного сплайсинга экзона 6 матричной РНК (адаптировано из [54]).

Интересно, что количество гетеромеров D1-D2 в стриатуме увеличивается с возрастом [61]. При этом экспрессия генов, кодирующих D1- и D2-рецепторы, а также плотность каждого из них в отдельности практически не меняются в стриатуме крыс после наступления половозрелости, то есть, после 60-го дня жизни [58]. Вместе с тем, количественное сравнение гетеромерных D1-D2 в мозге 3-х и 8-ми месячных животных показало их значительное увеличение с возрастом, что говорит о смещении равновесия в сторону гетеромеров по сравнению с гомомерными рецепторами D1- и D2-подтипов [58].

Как уже отмечалось выше, дофаминовые рецепторы D1-подтипа сопряжены с Gas/olf изоформой G-белка, и их стимуляция приводит к активации аденилатциклазы и увеличению уровня cAMP и, соответственно, активации протеинкиназы А (РКА) [30]. Дофаминовые рецепторы D2-подтипа сопряжены с Gai/o, и их активация оказывает противоположный эффект, приводя к торможению аденилатциклазы, снижению уровня cAMP и активности РКА [59-61]. При этом мономерные D1 и D2 рецепторы не вовлечены непосредственным образом в регуляцию кальций-зависимых внутриклеточных сигнальных каскадов. В то же время активация D1-D2 в составе гетеромерного комплекса приводит к изменению внутриклеточной концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) (рис. 3) [21, 64]. В результате сопряжения D1-D2 гетеромерного комплекса с Gαq происходит переключение сигнального пути, и передача сигнала осуществляется с участием фосфолипазы С (PLC) и кальций/кальмодулин киназы IIα (CaMKIIα),

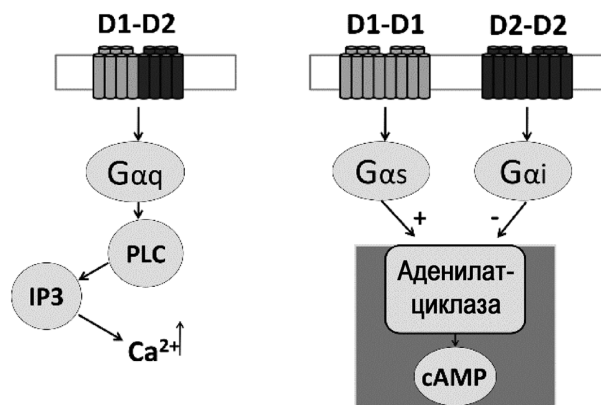


Рисунок 3. Структура гетеромерных D1-D2 комплексов и сопряженных сигнальных путей (адаптировано из [62]).

что сопровождается быстрой внутриклеточной мобилизацией Ca^{2+} , не зависящей от экстраклеточного уровня этого иона [58, 62, 63]. Кроме того, активация D1-D2 гетеромера в стриатуме сопровождается фосфорилированием $\text{CaMKII}\alpha$ [58, 62] и увеличением уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) в области прилежащего ядра и вентральной покрышки среднего мозга [63].

Несмотря на большое количество исследований, свидетельствующих о том, что D1 и D2 рецепторы образуют гетеромерные комплексы, вопрос этот продолжает дискутироваться [64-66]. Результаты ряда исследований ставят под сомнение возможность образования гетеромерного комплекса в структурах прилежащего ядра и шипиковых нейронах стриатума [64, 67], что обусловлено сегрегацией D1- и D2-рецепторов [64] и их мРНК [67] в этих структурах мозга. При анализе противоречий литературных данных о существовании D1-D2 гетеромеров следует учитывать используемые авторами методические подходы, которые рассмотрены в обзоре Bertran-Gonzalez [44]. Анализируя данные, полученные Frederick с соавторами, отрицающими факт наличия гетеромеров D1-D2-рецепторов в ряде структур мозга, в том числе и в области шипиковых нейронов стриатума и области прилежащего ядра, можно предположить, что одной из причин, позволяющих автору сделать этот вывод, является быстрая десенситизация гетеромера под влиянием агониста SKF-83959 [68]. Время десенситизации под воздействием этого агониста измеряется секундами и сопровождается выраженным снижением сигнала кальция [68]. В исследованиях So с соавторами показано, что гетеромер D1-D2 рецепторов при его активации дофамином подвергается быстрой интернализации с исчезновением сигнала кальция [69].

В последнее время активно изучается роль активации D1-D2 гетеромерного комплекса в механизмах формирования зависимости от ПАВ [41]. Предполагают, что именно активация дофамином D1-D2 гетеромерного комплекса и, как следствие, сигнального пути PLC-Ca^{2+} может играть важную роль в долговременных пластических перестройках при действии ПАВ, в частности, при формировании феномена сенситизации [41]. Сенситизация характеризуется прогрессирующим усилением поведенческого, в частности, локомоторного, ответа на повторное введение ПАВ и рассматривается как одна из ведущих причин формирования зависимости [70, 71]. Механизмы долговременных пластических перестроек, лежащие в основе сенситизации, традиционно исследовали в экспериментальных моделях с использованием психостимуляторов амфетамина и кокаина [70, 72, 73]. Показано, что основные пластические перестройки при хроническом действии этих веществ наблюдаются в мезолимбической системе, а именно, вентральной покрышке среднего мозга (VTA) и прилежащем ядре [71] и связаны с активацией сигнального пути Gq-PLC [74]. Роль D1-D2 гетеромеров в механизмах формирования сенситизации в настоящее время активно изучается. Наиболее значительные

исследования в этом плане проведены Shen с соавторами [75], изучавшими роль гетеромера D1-D2-рецепторов в формировании зависимости от психостимуляторов на модели локомоторной сенситизации, вызываемой повторными введениями амфетамина [75]. Исследования, проведенные ранее, показали, что в основе сенситизации могут лежать, с одной стороны, подавление D2-ауторецепторной и ГАМКергической регуляции дофаминовых нейронов VTA и, с другой, усиленное освобождение глутамата в нисходящих проекциях префронтальной коры (medial PFC) [73]. Для выяснения роли D1-D2 гетеромера в формировании локомоторной сенситизации, выработанной на амфетамин, Shen с соавторами использовали селективный агонист D1-D2 гетеромера SKF-83959 для стимуляции комплекса и так называемый TAT-D1-пептид для подавления его активности [75]. SKF-83959 активирует D1-D2 гетеромерный комплекс, действуя как полный агонист D1-рецептора и частичный агонист D2-рецептора только в структуре комплекса D1-D2 рецепторов [58]. TAT-D1 пептид состоит из короткого, разрушающего гетеромер белка, содержащего остатки глутаминовой кислоты C-концевого отдела D1-рецептора (Glu 404-405) TAT-D1-пептида [77] (рис. 4).

Показано, что TAT-D1-пептид нарушает взаимодействие D1 и D2 рецепторов внутри комплекса, и тем самым разрушает гетеромерный комплекс, не влияя при этом на другие олигомерные (D1-D1) или гетеромерные (D2-D5) рецепторные комплексы [78]. Активация гетеромерного комплекса под влиянием SKF-83959 снижала, а разрушение D1-D2 гетеромера под влиянием TAT-D1 усиливало вызываемую амфетамином локомоторную сенситизацию [75]. Эти данные подтверждают специфичность действия SKF-83959 на функциональную активность гетеромерного комплекса D1-D2 рецепторов. Подтверждением специфического действия агониста D1 рецептора SKF-83959 на гетеромерный комплекс D1-D2 являются исследования Perreault с соавторами [83], показавшими роль данного гетеромера, активированного SKF-83959, на экспрессию "раннего" гена *c-fos*. В исследовании был использован антагонист D1-D2 гетеромера – TAT-D1-пептид. Авторы показали, что активация гетеромера D1-D2 агонистом SKF-83959 увеличивала число иммунореактивных *c-fos*-позитивных клеток в области прилежащего ядра. Введение TAT-D1-пептида снижало уровень экспрессии мРНК *c-fos*, причём, выявленный эффект SKF-83959 на экспрессию гена *c-fos* зависел от уровня экспрессии D1-D2 гетеромера [83]. Было высказано несколько предположений о том, каким образом стимуляция D1-D2 гетеромера может влиять на сенситизацию к амфетамину. Как было показано ранее [79], однократное системное введение SKF-83959 приводило к активации экспрессии ключевого фермента синтеза ГАМК глутаматдекарбоксилазы (GAD67) в вентральной покрышке среднего мозга, тем самым усиливая ГАМК-зависимый тормозный

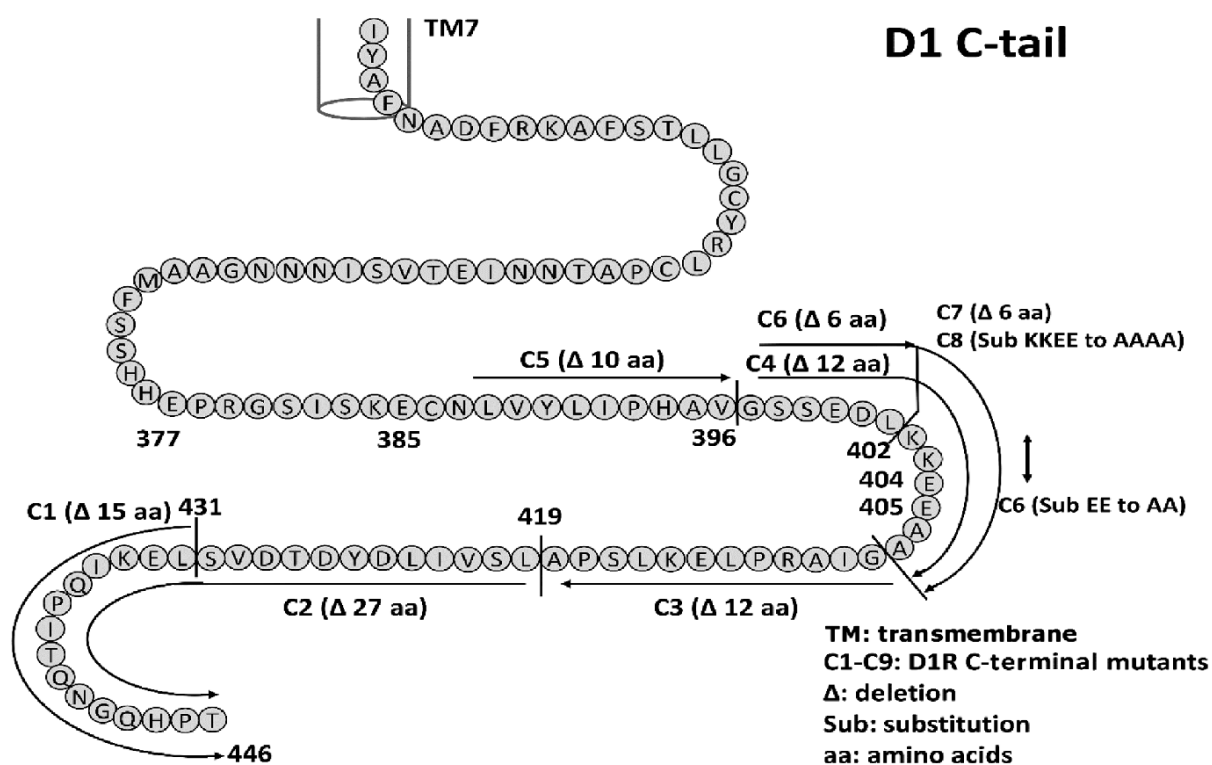


Рисунок 4. Аминокислотная последовательность С-концевого отдела D1-рецептора. Сайты C1-C9 участвуют в образовании TAT-D1-пептида (адаптировано из [76]).

контроль в этой области мозга и предотвращая развитие долговременной потенциации, лежащей в основе феномена сенситизации. Кроме того, при повторной стимуляции D1-D2 гетеромерного комплекса значимо снижается экспрессия CaMKIIα в NAcc [41], что, в свою очередь, может уменьшить вероятность потенциации освобождения дофамина при повторных введениях амфетамина (так называемый феномен “облегчения”). Ещё одна гипотеза, связывающая снижение активности глутаматных AMPA рецепторов в NAcc с активацией D1-D2 гетеромерного комплекса [80], подтверждается исследованиями, показавшими, что повторное введение SKF-83959 подавляет наблюдаемое при формировании сенситизации локомоторного амфетамин-индуцированного ответа фосфорилирование GluA1-субъединицы AMPA рецептора по Ser831 в NAcc [41, 81]. Эти данные позволили предположить, что активация D1-D2 гетеромерного комплекса выполняет своего рода защитную функцию, представляя одно из ключевых звеньев нейроадаптивного механизма, направленного на поддержание гомеостаза в мезолимбической системе при различных воздействиях, включая ПАВ [79]. Важную роль в цепи событий, опосредованных активацией D1-D2 гетеромерного комплекса, по-видимому, играет увеличение уровня экспрессии фактора роста нервов (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [82] и активация транскрипционных факторов, например c-Fos [80]. Вместе с тем, получены данные, которые, на первый взгляд, не укладываются в предложенную модель. Было показано, что активация D1-D2 гетеромерного комплекса в NAcc при введении SKF-83959 вызывает

изменения в поведении крыс в различных экспериментальных моделях депрессии [82]. У опытных животных снижалось время, проведённое в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, уменьшался латентный период наступления иммобилизации в тесте принудительного плавания по Порсолту, снижалось потребление молока в тесте “стрессорная гипофагия”. Разрушение гетеромерного комплекса с помощью TAT-D1-пептида предотвращало описанные эффекты [78]. На основании полученных данных авторы делают вывод об анксиогенном и про-депрессивном эффекте активации D1-D2 гетеромерного комплекса в NAcc [82]. Интересно, что у животных, находившихся в условиях хронического неизбежного стресса, введение TAT-D1-пептида оказывало анксиолитический эффект [82]. Эти данные представляют определенный интерес для понимания роли D1-D2 гетеромерного комплекса в механизмах зависимости от ПАВ в связи с высокой коморбидностью болезней зависимости и аффективных расстройств [81]. Как уже отмечалось, активация D1-D2 гетеромерного комплекса приводит к мобилизации внутриклеточного Ca²⁺, активации PLC, инозитолтрифосфата, CaMKIIα и, как следствие, активации экспрессии BDNF в стриатуме (рис. 5), что, в свою очередь, может лежать в основе долговременных морфологических и функциональных перестроек [85].

В частности показано, что BDNF регулирует образование дендритных шипиков, “нейтрализуя” эффект микро-РНК miR-134 на трансляцию Lim-киназы 1 (Lim kinase 1), регулирующей синтез белков микротрубочек [86]. Экспрессия BDNF

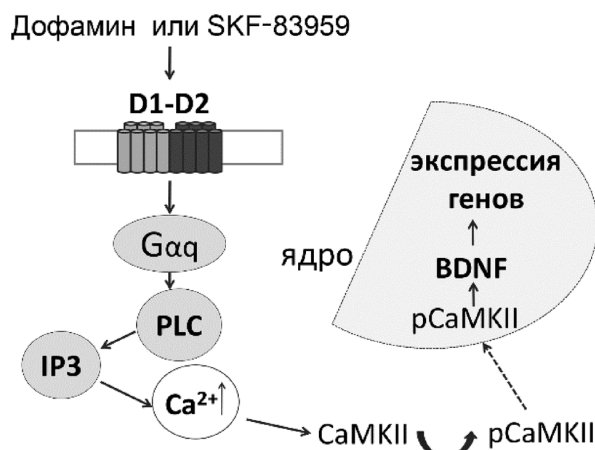


Рисунок 5. Включение Gq, внутриклеточного кальция и CaMKIIα в сигнальный путь D1-D2 гетеромера в нейронах стриатума (адаптировано из [48]).

и его рецептора TrkB (тропомииозиновый рецептор киназы B) снижена в гиппокампе и префронтальной коре [87-89], но увеличена в миндалине и NAcc [90] у больных с депрессией. Эти данные также подтверждены в экспериментальных моделях стресс-индуцированной депрессии у крыс [94]. Интересно, что сходные изменения экспрессии BDNF обнаружены в мезолимбической системе мозга при действии ПАВ [92-96]. Например, острое введение кокаина, амфетамина и алкоголя уже через 45 мин индуцирует экспрессию мРНК BDNF в стриатуме [92-95]. При хроническом введении кокаина, амфетамина и алкоголя также наблюдается высокий уровень экспрессии мРНК BDNF, сохраняющийся и после отмены [97]. Было высказано предположение, что на определенных стадиях формирования зависимости BDNF осуществляет защитные функции [98]. Так, показано, что введение антисмысловых олигонуклеотидов к мРНК BDNF в центральную и медиальную области миндалины приводит к росту потребления алкоголя крысами [98]. В то же время эффект стимуляции двигательной активности амфетамином длится дольше у мышей с нокаутированным геном BDNF [92]. У гетерозиготных *bdnf*^{+/−} мышей быстрее формируется поведение предпочтения места и локомоторная сенситизация к алкоголю, а также отмечается более высокий уровень потребления алкоголя после периода отмены по сравнению с мышами дикого типа [99]. Аналогичный эффект, а именно, более выраженная по величине и продолжительности локомоторная стимуляция, получен при введении гетерозиготным *bdnf*^{+/−} мышам амфетамина [96, 100]. Таким образом, имеющиеся сегодня в литературе данные позволяют констатировать важную роль D1–D2 гетеромерного комплекса в активации BDNF в стриатуме и рассматривать его как одно из звеньев механизма долговременных пластических перестроек при хроническом действии ПАВ. Вместе с тем функциональная значимость активации D1–D2 гетеромерного комплекса на различных этапах формирования зависимости не до конца понятна и является предметом активных дискуссий [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре сведения об образовании рецепторных комплексов D1–D2 дофаминовых рецепторов расширяют понимание их роли в формировании зависимости от ПАВ. Гетеромеризация изменяет путь рецепторного сигнала, и способствует появлению новых функциональных свойств гетеромера, лежащих, по-видимому, в основе долговременных пластических перестроек при действии ПАВ. Изучение уникальных свойств гетеромеров, которыми не обладают одиночно функционирующие рецепторы, открывает возможности для поиска новых эффективных лекарственных средств лечения болезней зависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karila L., Megarbane B., Cottencin O., Lejoyeux M. (2015) *Curr. Neuropharmacol.*, **13**(1), 12–20.
2. Araújo A.M., Valente M.J., Carvalho M., Dias da Silva D., Gaspar H., Carvalho F., de Lourdes Bastos M., Guedes de Pinho P. (2015) *Arch. Toxicol.*, **89**(5), 757–771.
3. Zawilska J.B., Andrzejczak D. (2015) *Drug Alcohol Depend.*, **157**, 1–17.
4. Анохина И.П. (2013) *Вопросы наркологии*, **6**, 40–59.
5. Анохина И.П., Шамакина И.Ю. (2016) в: *Руководство по наркологии* (Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., ред.) М.: ГЭОТАР-Медиа, с.96–115.
6. Гофман А.Г. (2003) *Социальная и клиническая психиатрия*, **1**, 103–105.
7. Иванец Н.Н. (2004) *Наркология*, **1**, 44–47.
8. Tomkins D.M., Sellers E.M. (2001) *CMAJ*, **164**(6), 817–821.
9. Keibabian J.W., Petzold G.L., Greencard P. (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **69**, 2145–2149.
10. Seeman P., Chau-Wong M., Tedesco J., Wong K. (1975) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**(11), 4376–4380.
11. Snyder S.H., Creese I., Burt D.R. (1975) *Psychopharmacol. Commun.*, **1**(6), 663–673.
12. Burt D.R., Enna S.J., Creese I., Snyder S.H. (1975) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**(11), 4655–4659.
13. Titeler M., Weinreich P., Sinclair D., Seeman P. (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**(3), 1153–1156.
14. Beaulieu J.M., Espinoza S., Gainetdinov R.R. (2015) *Br. J. Pharmacol.*, **172**(1), 1–23.
15. George S.R., O'Dowd B.F. (2002) *Nat. Rev. Drug Discov.*, **1**, 808–820.
16. Milligan G. (2004) *Molecular Pharmacol.*, **66**, 1–7.
17. Baragli A., Alturahi H., Watt H.L., Abdllah A., Kumar U. (2007) *Cell Signal*, **19**, 2304–23016.
18. Ferrada C., Moreno E., Casado V., Bongers G., Cortes A., Mallol J. (2009) *Br. J. Pharmacol.*, **157**, 64–75.
19. Gines S., Hillon J., Torvinen M., Le Crom S., Casado V., Canela E. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 8606–8611.
20. Hilion J., Canals M., Torvinen M., Casado V., Scott R., Terasmaa A. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 18091–18097.
21. Lee S., So C., Rashid A., Varghese G., Chang R., Lanca A. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 35671–35678.
22. Scarselli M., Novi F., Schallmach E., Lin R., Baragli A., Colzi A., Griffon N., Corsini G.U. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 30308–30314.
23. Torvinen M., Marcellino D., Canals M., Agnati L.F., Lluis C., Franco R., Fuxe K. (2005) *Mol. Pharmacol.*, **67**(2), 400–472.

24. Perrault M.L., Hasbi A., O'Dowd B.F., George S.R. (2014) *Neuropsychopharm.*, **39**(1), 156-168.
25. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. (2011) *Pharmacol. Rev.*, **63**(1), 182-217.
26. Missale C., Nash S.R., Robinsom S.W., Jaber M., Caron M.J. (1998) *Physiol. Rev.*, **78**, 189-225.
27. Chabre M. (1985) *Annu. Rev. Biophys. Chem.*, **14**, 331-360.
28. Baldwin J. (1993) *EMBO J.*, **4**, 1693-1703.
29. DeWire S.M., Ahn S., Lefkowitz R.J., Shenoy S.K. (2007) *Annu. Rev. Physiol.*, **69**, 451-482.
30. Greengard P., Allen P.B., Mairn A.C. (1999) *Neuron*, **24**, 165-205.
31. Kobilka B.K. (2007) *Biochem. Biophys. Acta*, **1768**, 794-807.
32. Moore C.A., Milano S.K., Benovic J.L. (2007) *Annu. Rev. Physiol.*, **69**, 451-482.
33. Sokoloff P., Diaz J., Le Foll B., Guillin O., Leriche L., Bezard E., Gross C. (2006) *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **5**, 25-43.
34. Rankin M.L., Hazelwood L.A., Free R.B., Namkung Y., Rex E.B., Roof R.A., Sibley D.R. (2009) in: *Dopamine Handbook* (Iversen L.L., Iversen S.D., Dunnett S.B., Björklund A., eds.), Oxford: University Press, pp. 63-87.
35. Rondou P., Haegeman G., Van Craenenbroeck K. (2010) *Cell Mol. Life Sci.*, **67**(12), 1971-1986.
36. Le Moine C., Bloch B. (1995) *J. Comp. Neurol.*, **355**(3), 418-426.
37. Aubert I., Ghorayeb I., Normand E., Bloch B. (2000) *J. Comp. Neurol.*, **418**(1), 22-32.
38. Haber S.N. (2011) in: *Neurobiology of Sensation and Reward* (Gottfried J.A., ed.) CRC Press/Taylor & Francis.
39. Perreault M., Hasbi A., O'Dowd B., George S. (2011) *Front. Neuroanat.*, **5**, 31-35.
40. Lester J., Fink S., Aronin N., DiFiglia M. (1993) *Brain Res.*, **621**(1), 106-110.
41. Perreault M., Hasbi A., Alijanianam M., Fan T., Varghese G., Fletcher P. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 36625-36634.
42. Wang H.B., Laverghetta A.V., Foehring R., Deng Y.P., Sun Z., Yamamoto K., Lei W.L., Jiao Y., Reiner A. (2006) *J. Chem. Neuroanat.*, **31**, 178-199.
43. Wang H.B., Deng Y.P., Reiner A. (2007) *Neurosci Lett.*, **425**(3), 195-199.
44. Bertran-Gonzalez J., Hervé D., Girault J.A., Valjent E. (2010) *Front Neuroanat.*, **4**, pii: 136.
45. Shuen J.A., Chen M., Gloss B., Calakos N. (2008) *J. Neurosci.*, **28**, 2681-2685.
46. Matamalas M., Bertran-Gonzalez J., Salomon L., Degos B., Deniau J., Valjent E., Hervé D., Girault J. (2009) *PLoS ONE*, **4**(3), e4770.
47. Valjent E., Bertran-Gonzalez J., Hervé D., Fisone G., Girault J. (2009) *Trends Neurosci.*, **32**, 538-547.
48. Hasbi A., Fan T., Alijanianam M., Nguyen T., Perreault M., O'Dowd B. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **106**, 21377-21382.
49. Wu P., Brant L. (1994) *Anal. Biochem.*, **218**(1), 1-13.
50. Bacart J., Corbel C., Jockers R., Bach S., Couturier C. (2008) *Biotechnol. J.*, **3**, 311-324.
51. O'Dowd B., Nguyen T., George S. (2012) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **417**, 23-28.
52. Chun L., Free R., Doyle T., Huang X. (2013) *Mol. Pharm.*, **84**, 190-200.
53. Giros B., Sokoloff P., Martres M.P., Riou J.F., Emorine L.J., Schwartz J.C. (1989) *Nature*, **342**, 923-926.
54. Masellis M., Collinson S., Freeman N., Tampakeras M., Levy J., Tchelet A., Eyal E., Berkovich E., Eliaz R.E., Ablter V. et al. (2016) *Brain*, **139**, 2050-2062.
55. Lindgren N., Usiello A., Going M., Haycock J., Erbs E., Greengard P. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 4305-4309.
56. Usiello A., Baik J.H., Roug -Pont F., Picetti R., Dierich A., LeMeur M., Piazza P.V., Borrelli E. (2000) *Nature*, **408**(6809), 199-203.
57. De Mei C., Ramos M., Iitaka C., Borrelli E. (2009) *Curr. Opin. Pharmacol.*, **9**(1), 53-58.
58. Rashid A., So C., Kong M., Furtak T., El-Grundi M. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 654-659.
59. Kebabian J.W., Calne D.B. (1979) *Nature*, **27**, 93-96.
60. Enjalbert A., Bockaert J. (1983) *Mol. Pharmacol.*, **23**(3), 576-584.
61. Ford C.P. (2014) *Neuroscience.*, **282**, 13-22.
62. George S.R., Kern A., Smith R.G., Franco R. (2014) *Prog. Brain Res.*, **211**, 183-200.
63. Ng J., Rashid A., So C., O'Dowd B., George S. (2010) *Neuroscience*, **165**, 535.
64. Frederick A.L., Yano H., Trifilieff P., Vishwasrao H.D., Biezonski D., Mészáros J., Sibley D.R., Kellendonk C., Sonntag K.C., Graham D.L., Colbran R.J., Stanwood G.D., Javitch J.A. (2015) *Mol. Psychiatry*, **20**(11), 1373-1385.
65. Soares-Cunha C., Coimbra B., Sousa N., Rodrigues A.J. (2016) *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **68**, 370-386.
66. Franco R., Martínez-Pinilla E., Lanciego J.L., Navarro G. (2016) *Front Pharmacol.*, **7**, DOI: 10.3389/fphar.2016.0007667.
67. Le Moine C., Bloch B. (1995) *J. Comp. Neurol.*, **355**(3), 418-426.
68. Verma V., Hasbi A., O'Dowd B.F., George S.R. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**(45), 35092-35103.
69. So C., Verma V., O'Dowd B.F., George S.R. (2007) *Mol. Pharm.*, **72**(2), 450-462.
70. Robinson T.E., Berridge K.C. (1993) *Brain Res.*, **18**(3), 247-291.
71. Robinson T.E., Berridge K.C. (2000) *Brain Res. Rev.*, **95**, Suppl 2, S91-117.
72. Suto N., Austin J.D., Tanabe L.M., Kramer M.K., Writght D.A., Vezina P. (2002) *Neuropsychopharm.*, **27**, 970-979.
73. Vezina P., Lorrian D.S., Arnold G.M., Austin J.D., Suto N. (2002) *J. Neurosci.*, **22**, 4654-4662.
74. Schwendt M., McGinty J.F. (2007) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **323**, 650-657.
75. Shen M., Perreault M., Fan T., George S. (2015) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **128**, 33-40.
76. Saal D., Dong Y., Bonci A., Malenka R.C. (2003) *Neuron*, **37**(4), 577-582.
77. Hasbi A., Perreault M.L., Shen M., Zhang L., To R., Fan T., Nguyen T., Georg S. (2014) *FASEB J.*, **28**(1), 4806-4820.
78. Rapoport M., Lorberboum-Galski H. (2009) *Expert. Opin. Drug Deliv.*, **6**, 453-456.
79. Perreault M.L., Fan T., Alijanianam M., O'Dowd B.F., George S.R. (2012) *PLoS One.*, **7**(3), e33348.
80. Kim J.H., Austin J.D., Tanabe L., Creekmore E., Vezina P. (2005) *Eur. J. Neurosci.*, **21**, 295-300.
81. Loweth J.A., Singer B.F., Baker L.K., Wilke G., Inamine H., Bubula N. (2010) *J. Neurosci.*, **30**, 939-949.
82. Shen M., Perreault M., Fan T., George S. (2015) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **128**, 33-40.
83. Perreault M., Shen M.Y., Fan T., George S. (2015) *Neurosci.*, **285**, 194-203.
84. Smith J.P., S.W. (2008) *Psychiatr. Times*, **25**(10), 19-23.
85. Hasbi A., Fan T., Alijanianam M., Nguyen T., Perreault M.L., O'Dowd B.F., George S.R. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**(50), 21377-21382.

ГЕТЕРОМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ D1-D2 РЕЦЕПТОРОВ

86. *Schratt G.M., Tuebing F., Nigh E.A., Kane C.G., Sabatini M.E., Kiebler M., Greenberg M.E.* (2006) *Nature*, **439**(7074), 283-289.
87. *Castrén E., Võikar V., Rantamäki T.* (2007) *Curr. Opin. Pharmacol.*, **7**(1), 18-21.
88. *Castrén E., Rantamäki T.* (2010) *Dev. Neurobiol.*, **70**(5), 289-297.
89. *Thompson R.M., Weickert C.S., Wyatt E., Webster M.J.* (2011) *J. Psychiatry Neurosci.*, **36**(3), 195-203.
90. *Krishnan V., Han M.H., Graham D.L., Berton O., Renthal W., Russo S.J., Laplant Q., Graham A., Lutter M., Lagace D.C. et al.* (2007) *Cell*, **131**(2), 391-404.
91. *Yu H., Chen Z.Y.* (2011) *Acta Pharmacol. Sin.*, **32**, 3-11.
92. *McGough N.N.H., He D.Y., Logrip M.L., Jeanblanc J., Phamluong K., Luong K., Kharazia V., Janak P.H., Ron D.* (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 10542-10552.
93. *Kerns R.T., Ravindranathan A., Hassan S., Cage M.P., York T., Sikela J.M., Williams R.W., Miles M.F.* (2005) *J. Neurosci.*, **25**, 2255-2266.
94. *Le Foll B., Diaz J., Sokoloff P.* (2005) *Neuroreport*, **16**, 175-178.
95. *Fumagalli F., Di Pasquale L., Caffino L., Racagni G., Riva M.A.* (2007) *Eur. J. Neurosci.*, **26**, 2756-2763.
96. *Saylor A.J., McGinty J.F.* (2008) *Genes, Brain and Behavior*, **7**, 906-914.
97. *Grimm J.W., Lu L., Hayashi T., Hope B.T., Su T.P., Shaham Y.* (2003) *J. Neurosci.*, **23**, 742-747.
98. *Pandey S.C., Zhang H., Roy A., Misra K.* (2006) *J. Neurosci.*, **26**, 8320-8331.
99. *Janak P.H., Wolf F.W., Heiberlein U., Pandey S.C., Logrip M.L., Ron D.* (2006) *Alcoholism: Clinical Experimental Res.*, **30**, 214-221.
100. *Dluzen D.E., Gao X., Story G.M., Anderson L.I., Kucera J., Walro J.M.* (2001) *Exp. Neurol.*, **170**, 121-128.

Поступила: 11. 10. 2016.
Принята к печати: 11. 01. 2017.

HETERODIMERIC D1-D2 DOPAMINE RECEPTORS: A REVIEW

N.L. Vekshina, P.K. Anokhin, A.G. Veretinskaya, I.Yu. Shamakina

V.P. Serbsky Federal Medical Research Center on Psychiatry and Narcology,
23 Kropotkinskiy sds., Moscow, 119034 Russia; e-mail: vekshina2017@yandex.ru

This review summarizes modern data on the structure and functions of heteromers formed by D1 and D2 dopamine receptors focusing on their role in the mechanisms of drug dependence. This article discusses potential functional significance of heterodimeric D1-D2 dopamine receptors due to their localization in the brain as well as unique pharmacological properties versus constituent monomers. It is shown that heteromerization results in dramatic changes in activated signaling pathways compare to the corresponding monomers. These studies update our current knowledge of ligand-receptor interactions and provide better understanding of dopamine receptors pharmacology. Furthermore elucidation of significance of heterodimeric D1-D2 dopamine receptors as drug targets is important for the development of new effective drug addiction treatment.

Key words: mesolimbic system, dopamine receptors, heteromers, psychoactive substances, drug dependence