

## 多巴胺及其受体的研究现状

李伟

【关键词】 多巴胺； 受体，多巴胺； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.022

多巴胺作为中枢神经系统的重要神经递质,主要参与运动、情感和神经内分泌的调节<sup>[1]</sup>,多巴胺系统是近 30 年来神经科学研究的焦点问题之一,一些疾病如帕金森病(PD)、精神分裂症、Tourette 综合征(TS)、注意缺陷多动障碍(ADHD)等均与多巴胺能神经递质传递障碍有关。在本文中,笔者拟对多巴胺的代谢、功能及多巴胺能受体的特征,以及它们在中枢神经系统的分布和功能作一简要综述。

### 一、多巴胺

1. 多巴胺的代谢 多巴胺为儿茶酚胺类神经递质,为单一苯环基团结构,即由 1 个儿茶酚核(苯环连接 2 个羟基)和 1 条乙胺或其衍生物为侧链。合成多巴胺的前驱物质为芳香族氨基酸酪氨酸,经过两步反应转化为多巴胺。首先由酪氨酸羟化酶(TH)催化酪氨酸合成左旋多巴(L-Dopa),再由多巴脱羧酶(DDC)进一步催化左旋多巴产生多巴胺。多巴胺占有脑组织儿茶酚胺类神经递质含量的 80%,最终被分解成高香草酸。

2. 多巴胺的功能 合成多巴胺的脑区及其纤维投射组成 4 条通路。(1)黑质-纹状体束:起自中脑黑质致密部的多巴胺能神经元支配背侧纹状体(尾壳核),神经变性可以引起以震颤、强直和运动减少为特征的帕金森病。(2)中脑-边缘系统束:起自中脑腹侧被盖区(VTA),支配腹侧纹状体(伏隔核)、嗅结节和部分边缘系统,该通路动机行为有关。(3)中脑皮质束:起自中脑腹侧被盖区,支配前额叶皮质的广大区域,这一通路涉及学习和记忆。(4)结节漏斗束:起自下丘脑弓状核,投射到下丘脑正中隆起,释放多巴胺至垂体门脉系统的毛细血管丛周围,再被转运到神经垂体,作用于催乳素细胞抑制催乳素的释放。多巴胺对运动控制起重要作用,帕金森病是由于多巴胺能神经元变性引起的严重多巴胺水平减少所致<sup>[2]</sup>。多巴胺阻断药和激动药的应用研究表明了多巴胺能受体在运动控制中的重要作用,通常激动药提高多巴胺的运动功能,阻断药则作用相反。与药理学研究结果相反,D1 受体突变鼠的运动功能和野生型鼠相比未受影响,说明在调控自主运动的过程中不同多巴胺能受体之间相互作用

用的复杂性<sup>[3]</sup>。D2 受体敲除鼠出现明显的运动功能受损,如运动减少、不协调或后退不能<sup>[4]</sup>。D3 受体突变鼠出现运动过度的运动亚型,与应用药理学方法给予 D3 受体激动药或阻断药的结果一致。D4 受体突变鼠的运动功能也受到影响。多巴胺与药物成瘾也有一定关系,人类大脑中存在着一个能够产生欣快感的系统,称为奖赏系统。奖赏可分为天然奖赏和药物奖赏,前者指人先天性对某些东西的渴望或依赖,如食物、性欲等;后者指人接触或长期服用某种药物后形成的精神和身体依赖,亦称为成瘾,这些现象的解剖基础即奖赏系统,中脑边缘多巴胺能系统是其关键,中脑腹侧被盖区及其投射区伏隔核是主要的神经基础。多巴胺能神经元最早在黑质被发现<sup>[5]</sup>,但对于中脑腹侧被盖区中多巴胺能神经元的大小、形状、阳离子电流大小等均无可靠的检测方法,只有通过测定其活性才能发现多巴胺受多种递质调控。Rodd 等<sup>[6]</sup>发现,在中脑腹侧被盖区注射 5-羟色胺(5-HT)受体阻断药能够抑制小鼠酒精和可卡因成瘾。Vezina 等<sup>[7]</sup>研究证实,中脑多巴胺能神经元的敏化与自我给药密切相关,长期给予尼古丁刺激会敏化伏隔核的多巴胺能神经元,烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)表达水平升高。多巴胺是所有奖赏通路的最终递质。可卡因和安非他命通过阻断多巴胺转运体(DAT)的活动,增加多巴胺在突触间隙的释放。而阿片在纹状体、前额叶皮质、视束、伏隔核、下丘脑内侧基核和杏仁核对多巴胺的释放起抑制效应<sup>[8]</sup>。现已证明,破坏伏隔核或应用 D1 或 D2 受体阻断药阻断多巴胺受体,可削弱吗啡、可卡因和安非他命引起的运动过度和奖赏效应。相反,给予 D2 受体激动药可模拟可卡因效应。众多研究结果显示,多巴胺对认知功能有重要的调节作用,最佳的认知功能需要最佳水平的多巴胺调节,无论其过多或过少都可能对认知功能造成损害<sup>[9]</sup>。D1 和 D2 受体可调节多巴胺在学习记忆中的作用<sup>[10]</sup>。研究发现,健康志愿者口服 D2 受体激动药溴隐亭,可提高空间学习记忆能力;而口服 D2 受体阻断药,可出现空间识别能力损害,且呈剂量依赖性下降。随着年龄的增长,认知功能将随之下降这一事实,在人类和灵长类中都得到了很好的证明。与胚胎发育期间复杂的迁徙和重构一样,中枢神经系统在机体衰老过程中的改变有明显的选择性,某些部位的特定神经元丢失现象较其他部位严重<sup>[11-12]</sup>,

黑质是其中之一。PET 研究提供了直接的证据,证明多巴胺功能下降、认知功能下降和脑老化之间的明显相关性。de Keyser 等<sup>[13]</sup>研究发现,人类前额叶皮质的 D1 受体密度及其高激动药亲和位点随着年龄的增长呈明显下降趋势,这种与老龄化有关的皮质多巴胺能传递功能下降与老年人群认知功能下降有关。Hemby 等<sup>[14]</sup>利用反义 RNA 扩增技术和 cDNA 序列分析技术,证实海马 CA1 区锥体神经元细胞 D1 ~ D5 受体 mRNA 表达水平呈年龄相关性下降。

## 二、多巴胺能受体及其分布

多巴胺通过其相应的膜受体发挥作用,多巴胺能受体为 7 种跨膜区域组成的 GTP 结合蛋白(G 蛋白)耦联受体家族。目前业已分离出 5 种多巴胺能受体,1979 年,Keibadian 和 Calne<sup>[15]</sup>根据多巴胺能受体与腺苷酸环化酶(AC)的作用关系,提出将脑内多巴胺能受体分为 D1 和 D2 两种亚型:多巴胺激动受体后,使腺苷酸环化酶活性增强,环磷酸腺苷(cAMP)水平升高,此类多巴胺能受体为 D1 类受体;相反,多巴胺兴奋受体后,抑制腺苷酸环化酶活动,cAMP 水平下降,或不影响腺苷酸环化酶活力和 cAMP 水平,此类多巴胺能受体为 D2 类受体<sup>[16-17]</sup>。D1 类受体包括 D1 和 D5 受体(在大鼠也称 D1A 和 D1B 受体),D2 类受体包括 D2、D3 和 D4 受体。两种类型受体的羧基末端(C 末端)含有磷酸化和棕榈酰化位点,涉及激动药依赖性受体的去敏化过程和第四胞内环的形成。多巴胺的配体化合物很容易将 D1 和 D2 受体家族区分开来,但大多数化合物不能区分相同家族的受体亚型。

D1 受体主要表达于尾壳核、伏隔核、视束、大脑皮质和杏仁核<sup>[18]</sup>,以及 Calleja 岛和下丘脑;D2 受体主要在尾壳核、视束和伏隔核表达,在黑质和中脑腹侧被盖区也有表达;在脑组织以外,D2 受体 mRNA 还表达于视网膜、肾脏、血管系统和垂体;大鼠脑 D3 受体 mRNA 分布仅限于 Calleja 岛、隔核、下丘脑和丘脑,以及小脑中的某些区域和黑质致密部;D4 受体 mRNA 在前额叶皮质、杏仁核、嗅球、海马、丘脑和中脑可见高度表达<sup>[18]</sup>;D5 受体在海马、外侧乳头体核和下丘脑束旁核表达。应用多巴胺能受体亚型特异性抗体可对其在不同脑区进行细胞和亚细胞定位。D1 和 D5 受体共同表达于前额叶皮质、运动前区、扣带和内嗅皮质、海马和齿状回的锥体细胞。电子显微镜观察已经证实,D1 和 D5 受体存在于前额叶皮质、海马的突触前和突触后,以突触后分布更为常见。在尾壳核,D1 和 D5 受体大多数位于于中等大小的 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元;D5 受体也存在于大的胆碱能中间神经元。采用特异性抗体的免疫组织化学染色显示:D2 受体存在于纹状体棘状神经元,在棘突和棘头的分布比胞体密集,D2 受体还存在于黑质致密部的核周体和树突,与其他纹状体投射相比,更集中于苍白球外侧。免疫组织化学染色和电子显微镜揭示了 D4 受体存在于大脑皮质和海马的锥体和非锥体神经元,它们已被证实是 $\gamma$ -氨基丁酸能中间神经元。D4 受体也存在于苍白球外侧、黑质网状部以及丘脑网状核的 $\gamma$ -氨基丁酸能中间神经元。

## 三、多巴胺能受体与信号转导通路

由多巴胺能受体激活的信号转导通路是广泛的,主要为对腺苷酸环化酶的激活或抑制和钙信号的调控。多巴胺能受体的细胞效应是通过与膜上三聚体的 G 蛋白相互作用而产生的。不同多巴胺能受体的第三胞内环区域被证明在与 G 蛋白相互作用中起关键作用。

1. 腺苷酸环化酶 D1 类受体 该受体正性调控腺苷酸环化酶,使 cAMP 水平升高,调控细胞代谢包括离子通道功能,使跨膜 G 蛋白耦联受体去敏化,导致神经递质释放。D2 类受体普遍抑制腺苷酸环化酶活动,D2 受体通过耦联信号转导通路抑制腺苷酸环化酶,并可被百日咳毒素阻断。D3 受体在几个细胞株中抑制内源性 cAMP 水平,但抑制程度低于 D2 受体。D4 受体抑制视网膜和一些细胞株的 cAMP 聚集。

2. 钙和钾离子通道 细胞内钙离子浓度的调控对多巴胺的生物合成起重要作用,多巴胺合成的限速酶酪氨酸羟化酶是由钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 激活,而 CaMK II 则由钙离子结合的钙调素激活。在大鼠纹状体神经元和垂体源性细胞中,D1 受体直接或间接激活 cAMP 依赖性蛋白激酶 A(PKA),使 L-型钙离子电流增加,从而减少 N-型和 P-型钙离子电流。D2 类受体直接调控耦联  $G_{\alpha}$ / $G_{\beta\gamma}$  亚单元的效应因子,D2L 和 D2S 在大鼠垂体腺细胞通过耦联  $G_{\alpha}$  抑制钙离子电流;大鼠纹状体胆碱能中间神经元中的 D2 受体通过耦联  $G_{\alpha}$  蛋白减少 N-型钙离子电流;促黑素细胞中的 D2 受体调控钙离子通道活动的抑制效应。关于 D1 类受体是否能够增加或减少钾离子电流的报道不一致。已证明 D1 类受体激动药通过 AMP 非依赖机制增加小鸡视网膜细胞的钾离子电流,抑制大鼠纹状体神经元钾离子电流的流动。在一些脑组织可以通过 D2 受体的激活来调控钾离子电流。D2L 和 D2S 亚型通过与不同的 G 蛋白相互作用而调控不同的钾离子电流的外流。

3. 花生四烯酸 D2 受体调控花生四烯酸(AA)的合成,当钙离子浓度升高时,D2 受体可增加花生四烯酸的合成,D1 受体无此作用。大鼠纹状体细胞的 D1 和 D2 受体作用相反,当 D2 受体刺激花生四烯酸合成时,D1 受体抑制其合成<sup>[18]</sup>。

## 四、多巴胺能受体基因

多巴胺能受体基因的染色位点分别为:D1, 5q35.1;D2, 11q22.5;D3, 3q13.3;D4, 11p15.5;D5, 4p15.2。大鼠 D2 受体 cDNA 首先被分离,它具备 D2 受体的药理学特性。D2 受体基因包含 8 个外显子,7 个为可以编码的。对第 6 个外显子进行选择剪切,即在第三胞内环插入 29 个氨基酸可产生 D2L 和 D2S 亚型。D3 受体基因编码 446 个氨基酸组成的蛋白质,业已证实,其剪切变量为编码非功能性的蛋白质<sup>[18]</sup>。D4 受体基因由 5 个外显子组成,编码 387 个氨基酸组成的蛋白质,基因编码序列存在多态性变量,其第三胞内环的 48 个碱基对最多重复 7 次。多巴胺能受体的启动子没有功能性的 TATA 盒和 CAAT 盒,由一系列不同细胞类型的核因子对其进行空间和时间上的调控。最近在 D2 受体启动子中发现

了存在功能性的视醛酸(RA)反应蛋白的特征,认为视醛酸对 D1 和 D2 的转录调控发挥重要作用。

#### 五、小结

多巴胺作为中枢神经系统重要的儿茶酚胺类神经递质,通过其特异性受体发挥多种生理功能<sup>[19]</sup>。目前已成功地分离出 5 种多巴胺能受体,属于 7 种跨膜区域组成的 G 蛋白耦联受体家族。多巴胺能受体在脑内广泛表达,除对运动功能有明显影响外,还通过其受体从各方面调控学习记忆过程。今后的研究应在动物行为学基础上,结合细胞生物学和分子生物学深入理解多巴胺对各学习记忆相关脑区的影响;另外,进一步研制能够辨别各个受体亚型的新型配体化合物并阐明每一种受体的信号转导特性,从而明确各受体在运动、学习、记忆等功能中的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Pine A, Shiner T, Seymour B, et al. Dopamine, time, and impulsivity in humans. *J Neurosci*, 2010, 30:8888-8896.
- [2] 汪锡金, 张煜, 陈生弟. 帕金森病发病机制与治疗研究十年进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:36-42.
- [3] Pawlak V, Kerr JN. Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci*, 2008, 28:2435-2446.
- [4] Baik JH, Picetti R, Saiardi A, et al. Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, 1995, 377:424-428.
- [5] Margolis EB, Lock H, Hjelmstad GO, et al. The ventral tegmental area revisited: is there an electrophysiological marker for dopaminergic neurons? *J Physiol*, 2006, 577(Pt 3):907-924.
- [6] Rodd ZA, Grysowska VE, Toalston JE, et al. The reinforcing actions of a serotonin-3 receptor agonist within the ventral tegmental area: evidence for subregional and genetic differences and involvement of dopamine neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321:1003-1012.
- [7] Vezina P, McGehee DS, Green WN. Exposure to nicotine and sensitization of nicotine-induced behaviors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31:1625-1638.
- [8] Halberstadt AL, Geyer MA. Habituation and sensitization of acoustic startle: opposite influences of dopamine D1 and D2-family receptors. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 92:243-248.
- [9] Williams GV, Castner SA. Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience*, 2006, 139:263-276.
- [10] 庄俊鹏, 王刚, 陈生弟. 麦角碱类衍生物多巴胺受体激动药治疗帕金森病的风险. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:357-359.
- [11] Freundlieb N, François C, Tandé D, et al. Dopaminergic substantia nigra neurons project topographically organized to the subventricular zone and stimulate precursor cell proliferation in aged primates. *J Neurosci*, 2006, 26:2321-2325.
- [12] Kim ST, Choi JH, Kim D, et al. Increases in TH immunoreactivity, neuromelanin and degeneration in the substantia nigra of middle aged mice. *Neurosci Lett*, 2006, 396:263-268.
- [13] de Keyser J, De Backer JP, Vauquelin G, et al. The effect of aging on the D1 dopamine receptors in human frontal cortex. *Brain Res*, 1990, 528:308-310.
- [14] Hemby SE, Trojanowski JQ, Ginsberg SD. Neuron-specific age-related decreases in dopamine receptor subtype mRNAs. *J Comp Neurol*, 2003, 456:176-183.
- [15] Keibian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 1979, 277:93-96.
- [16] Takahashi H, Takano H, Kodaka F, et al. Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci*, 2010, 30:3043-3047.
- [17] Bartrés-Faz D, Martí MJ, Junqué C, et al. Increased cerebral activity in Parkinson's disease patients carrying the DRD2 TaqIA A1 allele during a demanding motor task: a compensatory mechanism? *Genes Brain Behav*, 2007, 6:588-592.
- [18] Liggins J. The roles of dopamine D1 and D2 receptors in working memory function. *MSURJ*, 2009, 4:39-45.
- [19] 乐卫东, 杜芸兰. 帕金森病早期生物学标记物研究新进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:224-229.

(收稿日期:2010-09-17)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(八)

- |             |   |                       |  |
|-------------|---|-----------------------|--|
| 三核苷酸重复序列    | trinucleotide repeat sequence(TRS)            | 肾小管性酸中毒               | renal tubular acidosis(RTA)  |
| 三环类抗抑郁药     | tricyclic antidepressant(TCA)                 | 识别阈值                  | identification threshold(IT)   |
| 三磷酸鸟苷环化水解酶  | guanosine triphosphate cyclohydrolase I(GCHI) | 视觉模拟评分                | Visual Analog Scale(VAS)   |
| 少突胶质细胞胞质包涵体 | glial cytoplasmic inclusions(GCIs)            | 视醛酸                   | retinoic acid(RA)  |
| 神经传导速度      | nerve conduction velocity(NCV)                | 鼠保护分析法                | mouse protection assay(MPA)  |
| 神经棘红细胞增多症   | neuroacanthocytosis(NA)                       | 丝裂原活化蛋白激酶             | mitogen-activated protein kinase(MAPK)   |
| 神经丝蛋白轻链     | neurofilament light protein(NF-L)             | 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶激酶 | mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase(MEK) |
| 神经调节蛋白 1    | neuregulin 1(NRG1)                            | 髓过氧化物酶                | myeloperoxidase(MPO)   |
| 神经元核内包涵体    | neuronal intranuclear inclusions(NIIs)        | 髓鞘碱性蛋白                | myelin basic protein(MBP)  |
| 神经元限制性沉默因子  | neuron restrictive silencer factor(NRSF)      | 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白           | myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)   |