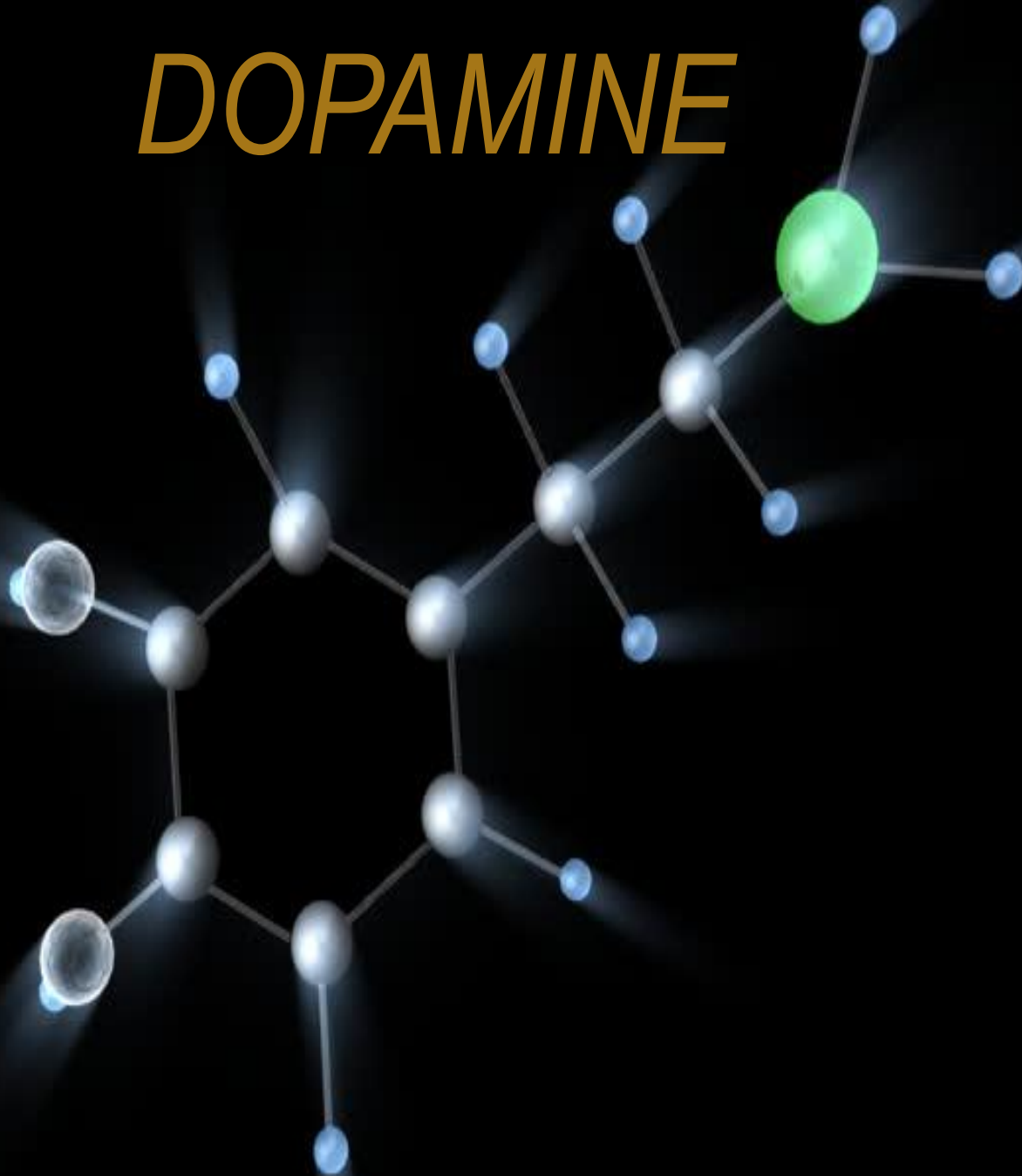
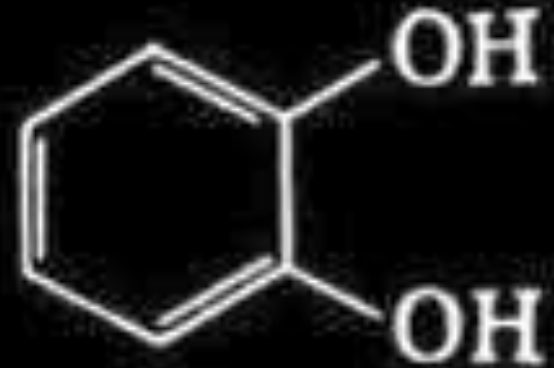


DOPAMINE



- Дофамин (3-гидрокситриптамин) – классический нейромедиатор.
- Биогенный амин (моноамин).
- Класс катехоламинов.

Пирокатехин – общий остаток для соединений этого класса (адреналин, норадреналин, дофамин).



Классические нейромедиаторы:

- Более мелкие везикулы.
- Система обратного захвата.
- Синтез в пресинаптической терминали аксона.

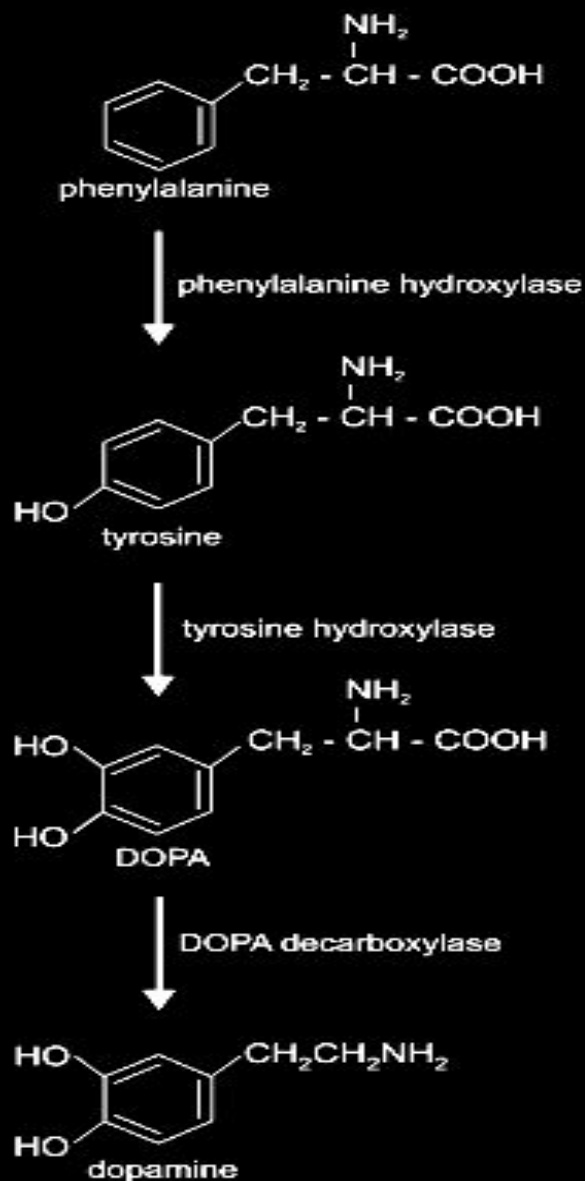
Неклассические нейромедиаторы (пептиды):

Более крупные везикулы.

Отсутствие
энергозависимой
высокоафинной
транспортной системы.

Синтез в теле нейрона .

СИНТЕЗ ДОФАМИНА



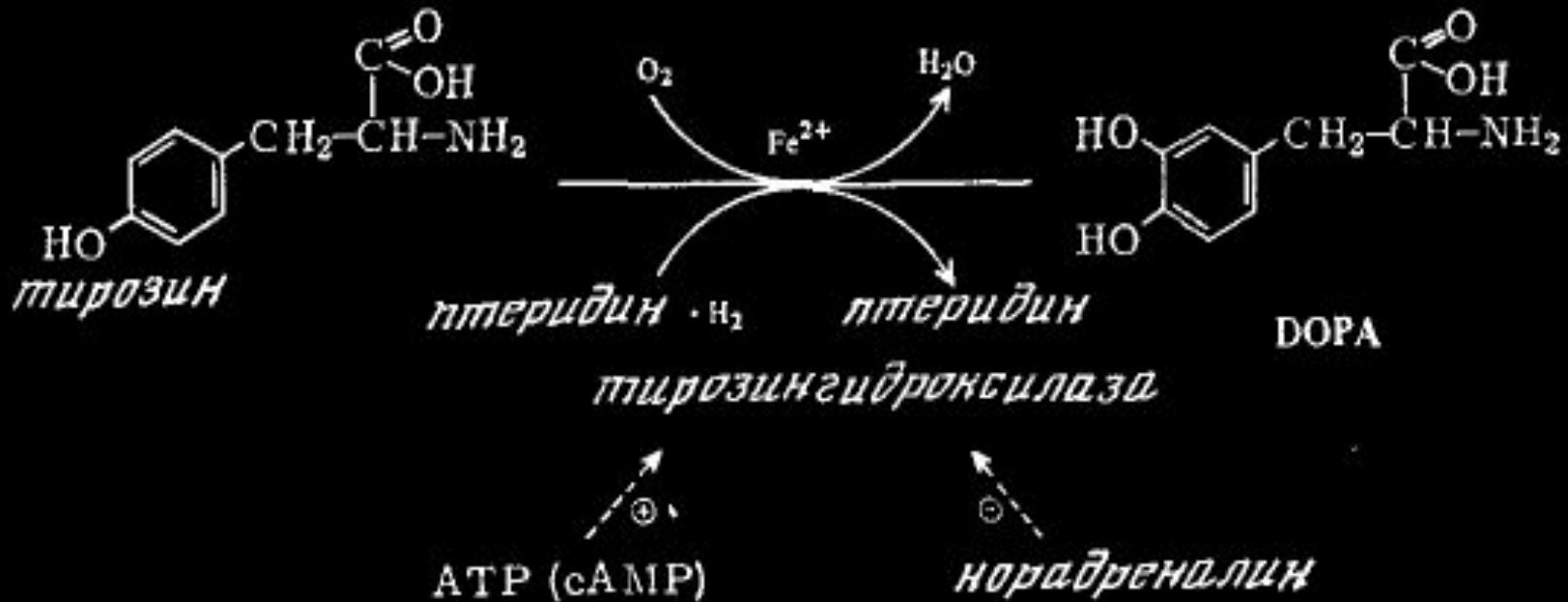
1. Фенилаланингидроксилаза

2. Тирозингидроксилаза –
лимитирующая стадия
(ингибиторы: α -метил *p*-тирозин).

3. Декарбоксилаза
ароматических аминокислот
(ингибиторы: *Carbidopa*, *Benserazide*).

4* Дофамин- β -гидроксилаза-
преобразует дофамин в
норадреналин, является компонентом,
отличающим норадренергические
нейроны от дафаминергических
(ингибиторы: хелаты меди).

ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗА



1. Участвует в лимитирующей стадии:

- увеличение количества тирозина не ведет к увеличению продукции L-DOPA
- Избыток адреналина, норадреналина и дофамина ингибирует активность фермента

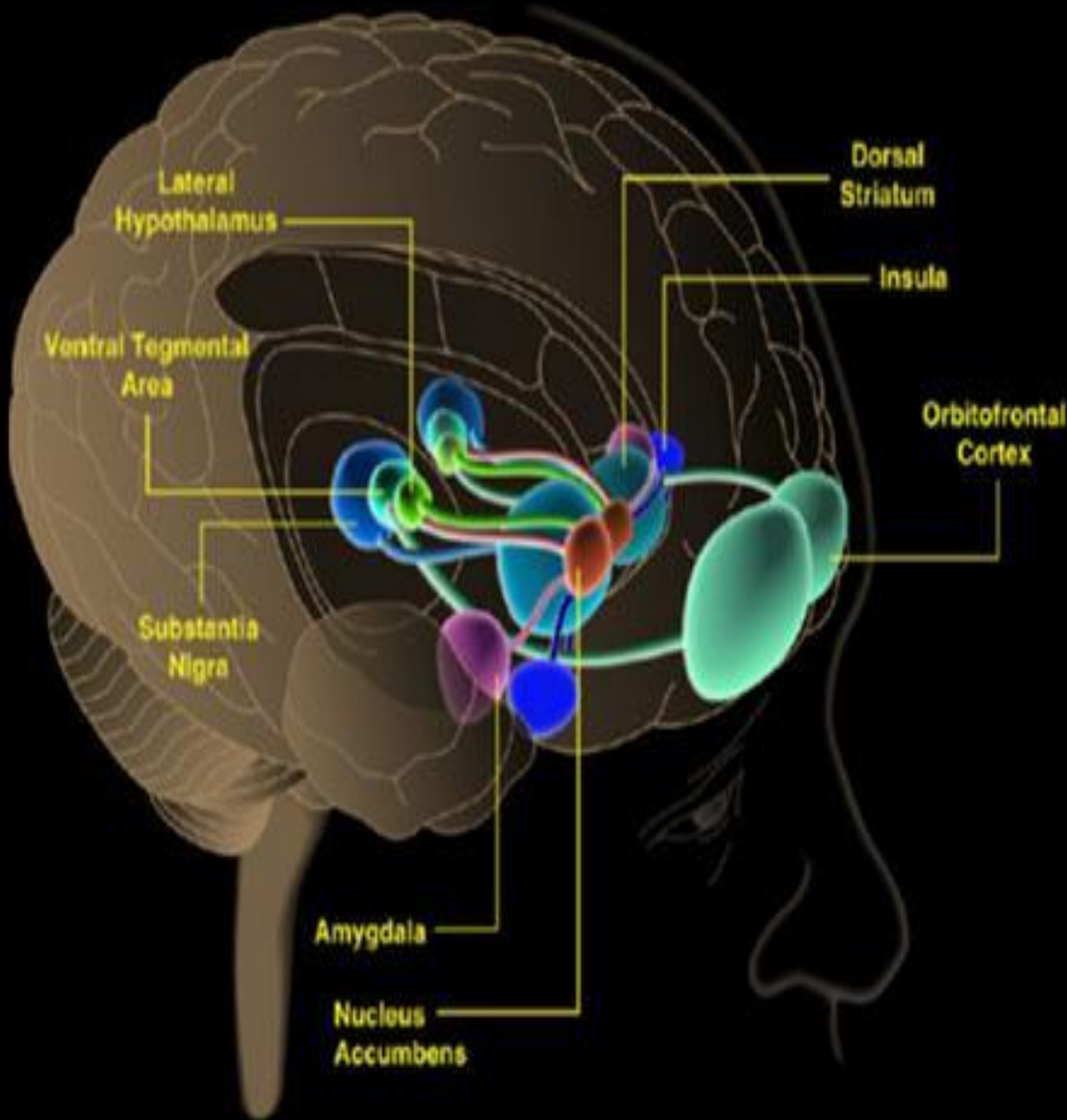
2. Способна гидроксилировать фенилаланин в случае инактивации фенилаланингидроксилазы (фенилкетонурия)

3. Кофакторы: тетрагидраптерин (донор H^+), ионы Fe^{2+} , O_2

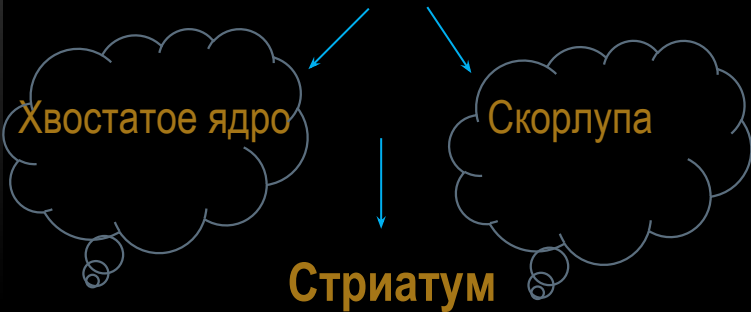
Дофаминергические нейроны в мозге.

В ЦНС:

1. Компактное ядро черной субстанции (область A9)
2. Вентральная тегментальная зона (область A10)
3. Дугообразное ядро.



1. Компактное ядро черной субстанции



Стриатум

Нигро-стриатальная дофаминергическая система

2. Вентральная тегментальная зона



Лимбические структуры

Мезокортикальная / мезолимбическая система (когнитивные функции и эмоции)

3. Дугообразное ядро гипоталамуса



Гипофиз

Тубероинфундибулярная система

Допаминаргическая система включает три класса нейронов, отличающихся по длине их проекций:

1. Класс с ультра-короткой длиной проекций (характеризуются очень короткой длиной дендритов)

- амакриновые нейроны в сетчатке глаза и перигломерулярные клетки обонятельной луковицы. Нейроны.

2. Класс нейронов с короткими проекциями (включает три подсистемы):

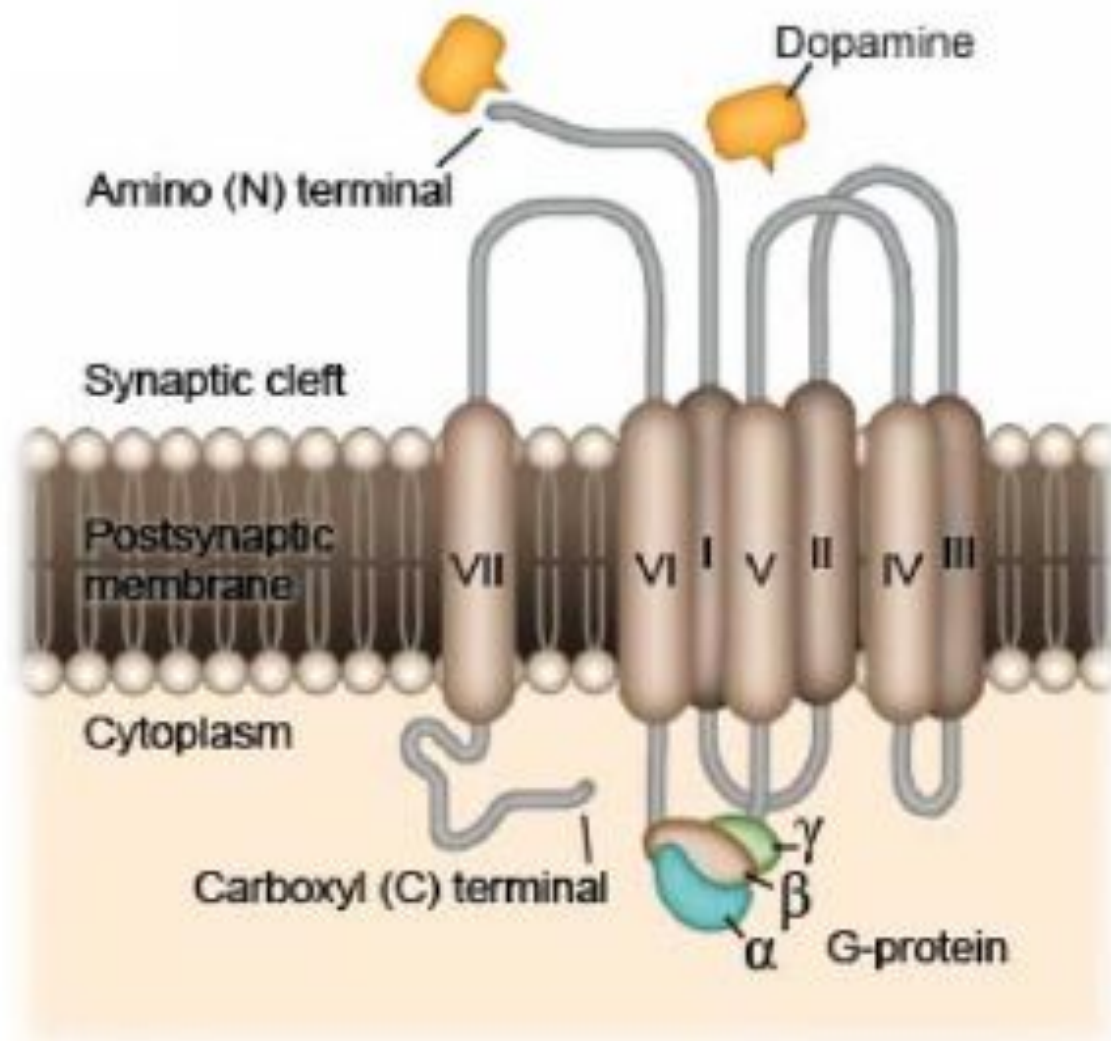
- Дугообразные ядра гипоталамуса (A12). Проекции идут в гипофиз и срединное возвышение.
- Задняя часть гипоталамуса (A11), зона incerta (A13), зона A14 нейронов, близких к паравентрикулярным ядрам гипоталамуса - *интрадиенцефалические допаминаргические нейроны*.
- Солитарный тракт и околотоводное серое вещество.

3. Класс нейронов с длинными проекциями.

- черная субстанция или красное пятно (A9,8), или вентральная тегментальная зона (A10). Эти проекции отходят в *три различные зоны*:
- Неостриатум
- Лимбическая кора
- Добавочные лимбические структуры (olfactory tubercle, septal areas, the nucleus accumbens, the amygdaloid complex).

РЕЦЕПТОРЫ

- Могут располагаться на постсинаптической и пресинаптической (*ауторецепторы*) мембранах.
- Все **метаботропные** (связаны с G-белками).
- Состоят из 7 трансмембранных гидрофобных доменов с внеклеточным N- и внутриклеточным C-концами.
- Содержат по 3 вне- и внутриклеточные петли.
- Содержат аспарагиновую кислоту и два остатка серина в ТМ доменах 3, 5, связанных дисульфидными связями и способных связывать amino- и гидроксильную группы дофамина.
- Третья внутриклеточная петля отвечает за связывание рецептора с α -субъединицей G-белка.



Рецепторы типа D1

- D1, D5 – рецепторы
- Короткая i3 внеклеточная петля и длинный C-концевой хвост.
- Кодированы генами 4 и 5 хромосом.

* в 1 и 2 хромосомах находятся псевдогены, кодирующие усеченную и неактивную форму D рецептора (154 АК вместо 477).

- Активация аденилатциклазы через связь с Gs белком и активацию протеинкиназы А.
- В нейронах стриатума и сетчатки.
- Связаны с Gs белками.
- Высокое сродство к бензазипинам, низкое к бензамидам (сульпирид).

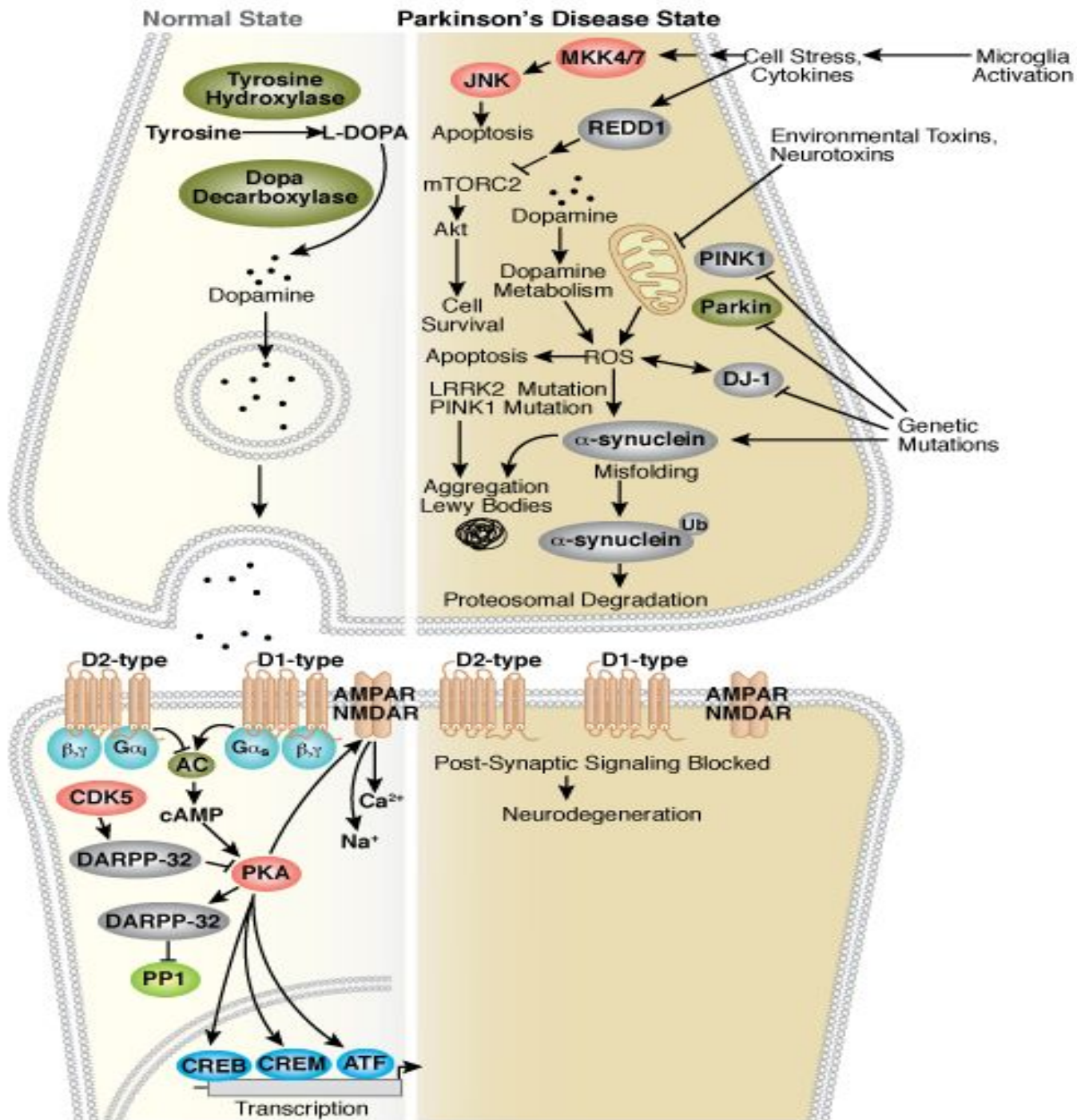
Рецепторы типа D2

- D2, D3, D4- рецепторы
- Длинная i3 петля и короткий C-концевой хвост.
- Ингибирование высвобождения пролактина.
- Ингибирование аденилатциклазы через связь с Gi/Go белками.
- Высокоафинны ко всем антипсихотикам.
- Имеют по две изоформы – короткую и длинную.
- D3 имеет несколько изоформ и демонстрирует высокое сродство к антипсихотикам и ингибиторам ауторецепторов дофамина. Не связаны с G-белками!
- Ингибируют образование цАМФ.
- D4 имеют высокое сродство к хлоразипину.

- Семейство D2 рецепторов включает ауторецепторы, находящиеся на пресинаптической мембране.
- Активация ауторецепторов ингибирует высвобождение дофамина клеткой - пример обратной отрицательной связи.
- Находятся в соме, дендритах и аксонах нейронов.
- Связаны с G_i белком.
- Ингибирование активности кортикостриатальных глутаматергических аксонных терминалей.

Пути ингибирования высвобождения дофамина:

- 1. Ингибирование кальциевых каналов, которое ведет к снижению концентрации кальция в клетке.
- 2. Активация калиевых каналов, что повышает проницаемость клеточной мембраны для калия.
- 3. Ингибирование аденилатциклазы, расположенной около рецептора, за счет связи с G_{i/o} белками. Дальнейшее ингибирование протеинкиназы А



ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ И ДЕГРАДАЦИЯ

Моноаминоксидаза (МАО)

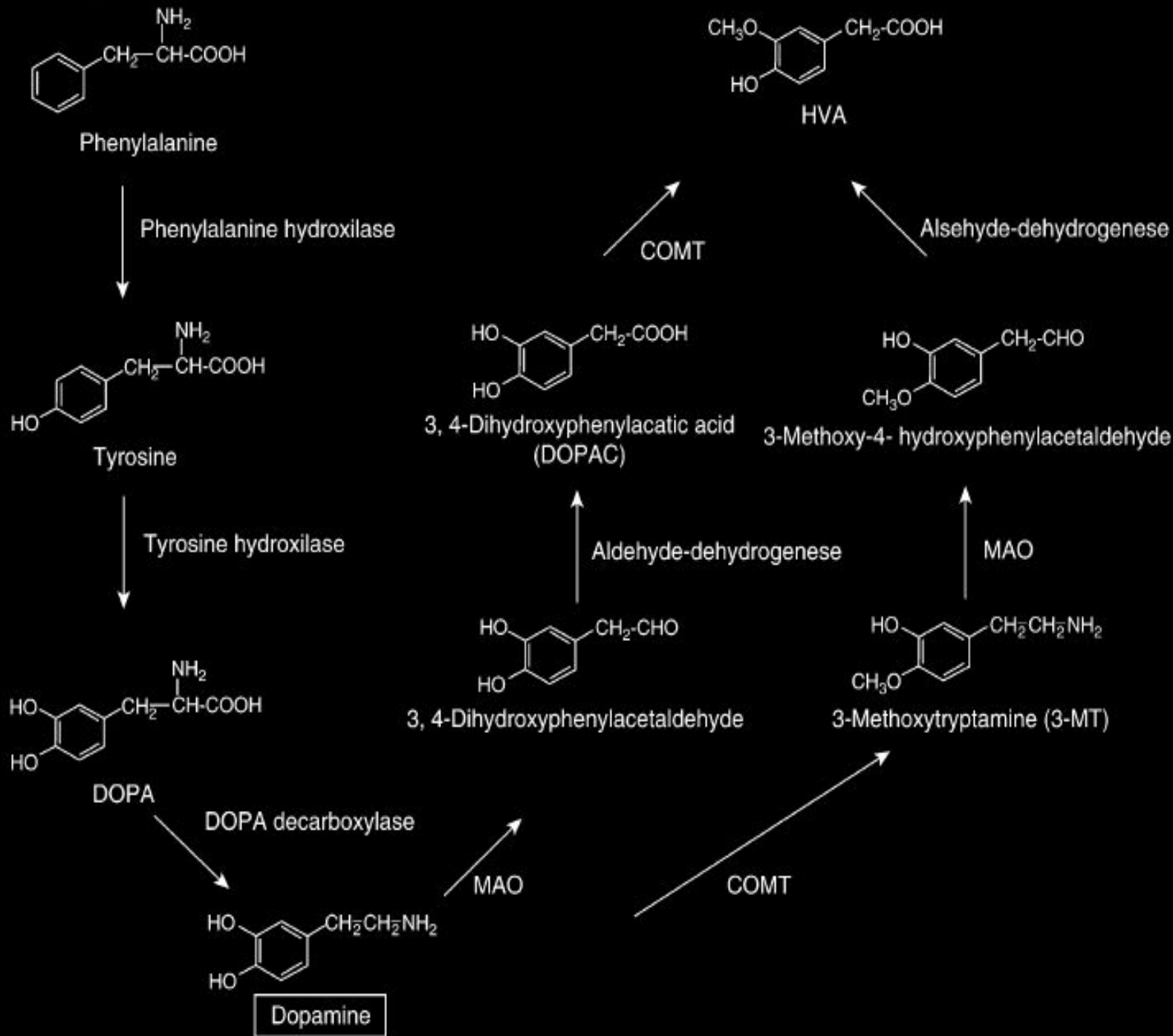
- **МАО_а** – высокое сродство в норадреналину и серотонину. Ингибитор – флоргидин.
- **МАО_в** – сродство к фенилэтилендиамину. Ингибитор – L-дипреил.
- Фермент ассоциирован с наружной мембраной митохондрий, МАО_в присутствует также в глиальных клетках.
- Деаминирование дофамина с образованием 3,4-дегидроксифенилацетальдегида и далее альдегиддегидрогеназой превращение в 3,4 – дегидроксифенилацетиловую (DOPAC) и гомованилиновую кислоты (HVA)
- ФАД – кофактор.
- Селегилин – общий ингибитор.

Катехол-О-метил-трансфераза (COMT)

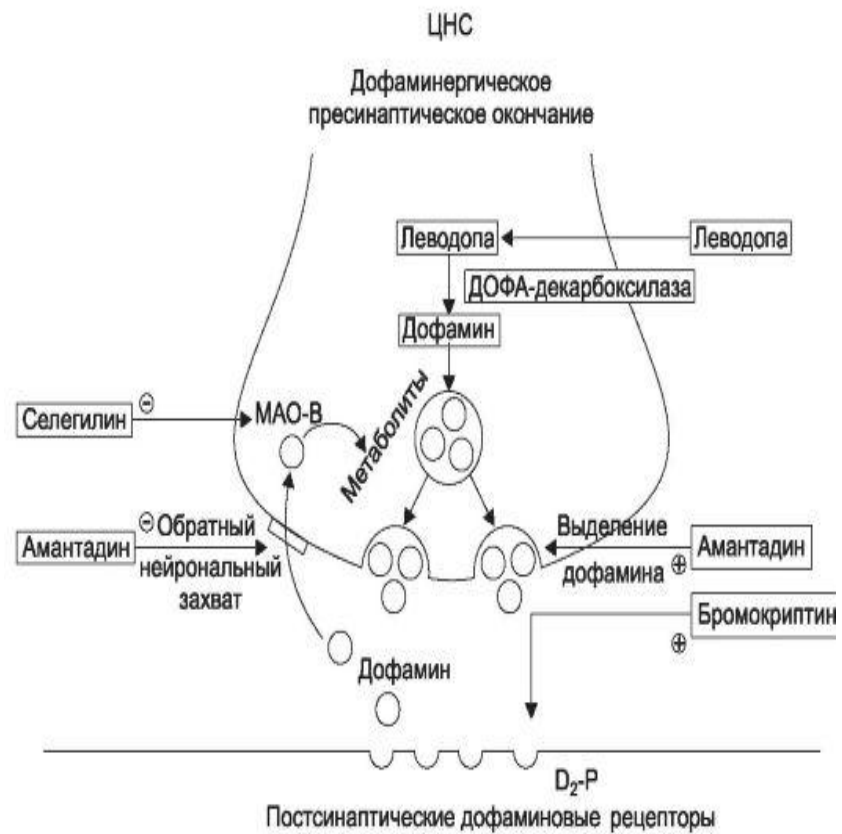
- Переносит метильную группу от S-аденозил-метионина (SAM) на мета-гидроксильные группы катехолов.
- Ингибиторы – толкапон, энтакапон, повышают уровень доманика и пролонгируют активацию рецепторов.
- Дофамин превращается в 3-метокситриптамин (3-СТ) и далее в гомованилиновую кислоту.

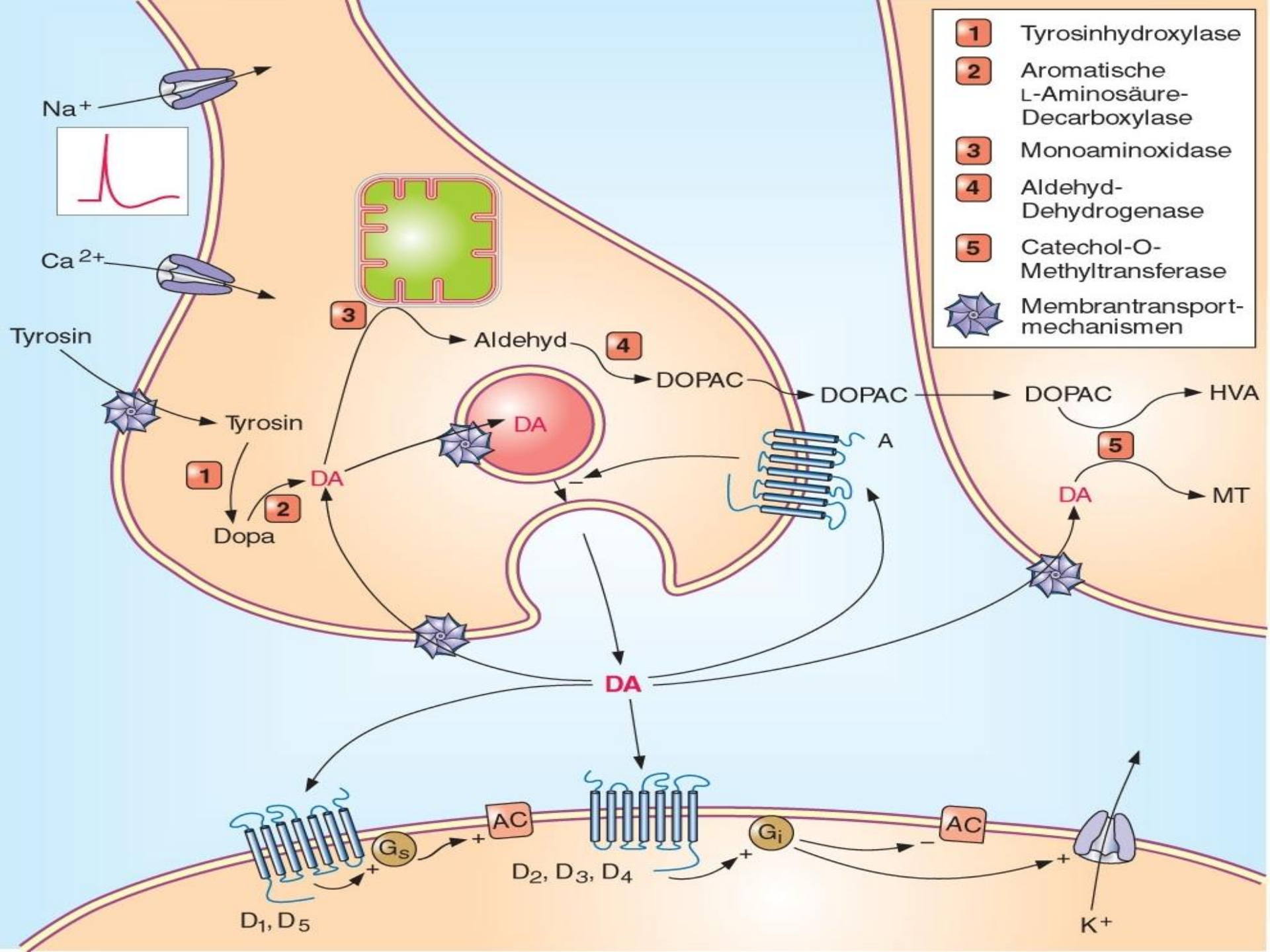
ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ

- Мембранный транспортер допамина (DAT)
- Трансмембранные белки семейства $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ - зависимых транспортеров, семейства SLC-генов.
- Гликопротеины из 619 АК (70 кДа).
- 12 трансмембранных доменов.
- Расположены на расстоянии от активной зоны пресинаптической мембраны, т.е. обратный захват допамина происходит *на расстоянии от синаптической щели*.
- Ингибиторы - амфетамин и кокаин, энтакапон.
- 80% допамина утилизируется путем обратного захвата.



БЛОКАТОРЫ





ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Bradley R.M. Neurotransmitters and neuromodulators in gustation / R.M. Bradley, 1996. 351-352 с.
- 2. Cossio M.L.T. [и др.]. No Title No Title / M.L.T. Cossio, L.F. Giesen, G. Araya, M.L.S. Pérez-Cotapos, R.L. Vergara [и др.], 2012. 81-87 с.
- 3. Delisi L.E. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology // Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology schizophrenia. 2009. (27). С. 107–241.