

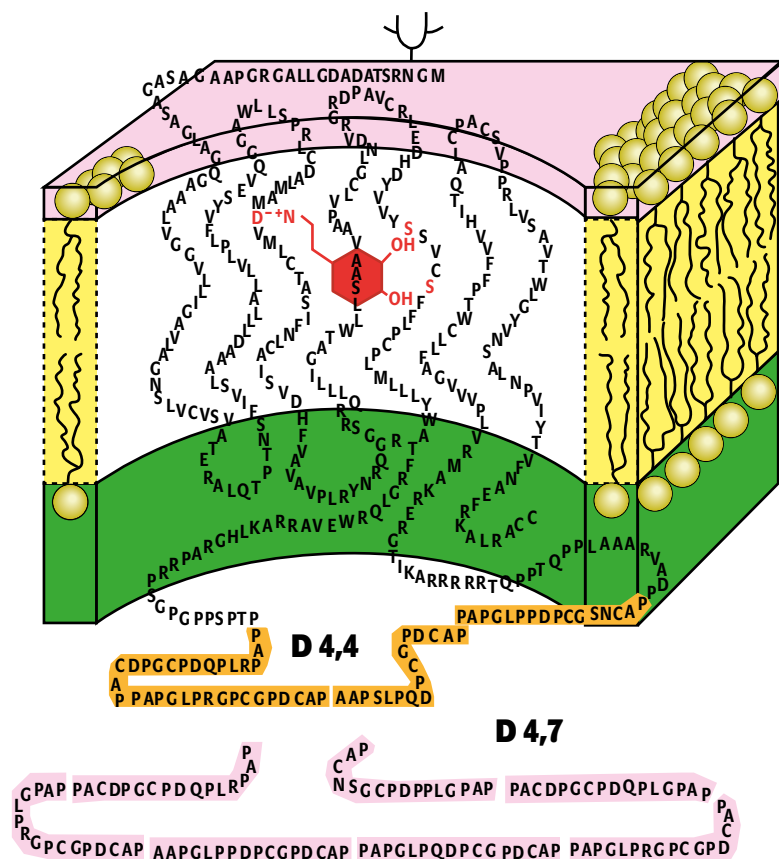
Dopaminové D4 receptory z pohledu neurofyzologie

**FRANTIŠEK
VYSKOČIL**

Proč různě „dlouhé“ dopaminové D4 receptory působí na naši psychiku různým způsobem? Vždyť jsou aktivovány stejným ligandem-dopaminem!

Především si řekněme, jak jsou v membráně tyto receptory umístěny. Jsou tam doslo-

D4 receptor znázorněný buď s kratší formou třetí smyčky se čtyřmi opakujícími se sekvencemi po 16 aminokyselinách (oranžově, D4,4), nebo s delší formou (růžově, D4,7) se sedmi sekvencemi, které ovlivní následné metabolické dráhy než forma kratší. Dopamin (červeně) sedí ve své jamce, vazebném lůžku. Membránový fosfolipidový dvojlist je označen žlutě, vnějšek a vnitřek buňky růžově, resp. zeleně. Větvička nahoře, na tzv. N-konci bílkovinného řetězce, znázorňuje je cukerné úseky, které pomáhají nasměrovat nový receptor na správné místo v membráně neuronu. (Podle P. Seeman, 2009.)



va zašity. Představme si je jako nit, kterou prošijeme dvojitou látku (membránu), a to sedmkrát sem a tam zhruba na stejné ploše. Zvnějšku tvoří tyto smyčky všech typů D4DR jakýsi důlek o stejné velikosti, kam se váže dopamin (obr. 1). Ale nitka, vlastní bílkovinný řetízek, je uvnitř dost volná a na vnitřní straně membrány má třetí ze čtyř smyček poměrně dlouhou. Prostě molekulární krejčí bílkovinný receptorový řetízek-nitku v tomto místě neutáhl. Je to právě tato třetí vnitřní smyčka, která je různě dlouhá a může mít skupení šestnácti aminokyselin (kódovaných 48 písmeny příslušného genu) za sebou buď dvakrát, třikrát, nebo až jedenáctkrát. A právě tato jediná smyčka, nikoliv celkový vzhled receptoru, tvoří podle své délky a tvaru zákrutů různá láková místa (mající afinitu) pro řadu bílkovin, které se aktivují a přenášejí signál do buňky na několik desítek různých metabolických cest. Proto se tomuto typu hadovitých, serpentinových receptorů se sedmi průniky, aktivovaných desítkami mediátorů a hormonů, říká receptory metabotropní, na rozdíl od těch, které otvírají kanálky pro ionty (receptory ionotropní).

Aniž bychom šli do detailů, můžeme konstatovat, že některé takto nabuzené metabotropní dráhy ovlivňují genetický aparát pro výrobu stovek funkčních bílkovin, dokonce svých vlastních (tzv. up- nebo down-regulace), nebo vedou k fosforylaci —OH skupin aminokyselinových zbytků (pomocí cAMP nebo cGMP), nebo k defosforylaci (pomocí fosfatáz) na již exprimovaných a fungujících bílkovinách, a mohou poměrně rychle ovlivňovat otevírání a zavírání iontových kanálů citlivých na mnohé jiné aktivační a inhibiční neuropřenašeče (glutamát, acetylcholin, glycin, GABA). Tím se buď posiluje, nebo oslabuje celková „vzrušivost“ a do značné míry i rychlost synaptických přenosů. To platí třeba právě v nervových oblastech a drahách už zmíněných mozkových oblastí, citové „mandličky“ (amygdaly), v prefrontální kůře předního

velkého mozku (telencefalu), nebo ve velmi zajímavé oblasti, cingulární kůře, umístěné vpravo i vlevo nad *corpus callosum* (spojnicí nervových vláken mezi pravou a levou polokoulí).

Zdá se, že opatrní a váhaví lidé (politicky konzervativní) mají v přední cingulární kůře víc krátkých variant D4DR receptoru a lidé více riskující (liberálové) mají třetí vnitřní smyčku dlouhou, a tudíž schopnou aktivovat (nebo tlumit) větší počet regulačních drah (PMID 21145043). Že to vždycky nepřehřívá, je nasnadě.

Metabotropní receptory, a obzvláště D4 receptory, mají ještě jednu neobvyklou vlastnost. Mohou se spřahovat a vytvářet dimery, trimery, nebo dokonce i tetramery s úplně ji-

nými receptory, například purinergními pro ATP (ATP se zde nehydrolyzuje za uvolnění energie chemické vazby, ale je ligandem, klíčkem do zámku). Taková „koalice“ se navzájem posiluje, nebo tlumí, a tak navázání ATP na jeden purinergní receptor sdružený s D4DR může zhoršit vazbu dopaminu, a tím se utlumí G-proteinové dráhy s dopaminem spojené, či naopak. Variant je bezpočet, a tak tento fyziologický polymorfismus ještě znásobuje výše popsáný polymorfismus genetický. O jak důležitou oblast výzkumu jde, si můžeme uvědomit na základě toho, že naprostá většina antipsychotických léků působí na dopaminové receptory, především na nadskupinu D2 (P. Seeman, Encyclopaedia of Neurosciences, Elsevier, 579–596, 2009). 