

Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri

Aslıhan Sayın¹

¹Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu derlemenin amacı; merkezi sinir sistemindeki başlıca dopamin yollarında bulunan dopamin nöronlarının reseptör alt tiplerini tanımlamak, reseptör sonrası temel sinyal iletim mekanizmalarına değinmek ve tüm bu mikromoleküler düzeydeki yapıların psikotik belirtilerin oluşumu açısından klinik önemlerini özetlemektir. Son zamanlara kadar D1 ve D2 belirlenmiş tek dopamin reseptörleri iken, moleküler klonlama çalışmaları başka reseptör alt tiplerinin de varlığını (D3 ve D4 "D2 benzeri", D5 "D1 bezeri") ortaya koymuştur. Dopamin reseptörleri sinyal iletiminin, fosfolipaz C aktivitesinin veya araşidonik asit salınımının düzenlenmesi ile de gerçekleştiği düşünülmektedir. Ayrıca, dopamin reseptörleri Na/H değiştiricilerini ve Na-K ATPaz aktivitesini düzenlemektedir. Son zamanlarda hem D2S hem de D2L reseptör izoformlarının Gβγ alt üniteleri, protein kinaz C, mitojenlektive olan protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolağı vasıtasıyla hücre büyümesi, farklılaşma ve apoptozisde rol aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca dopamin reseptörlerinin farklı hücresel özelliklerinin toplu olarak dopamin reseptörleri ile etkileşime giren proteinler (dopamine receptor interacting proteins-DRIPs) denen bir grup molekül tarafından düzenlendiği de son yıllarda keşfedilmiştir. Dopamin aktivitesi otoresseptörler, sinaptik aralıkta enzimle yıkım ve presinaptik olarak yerleşmiş dopamin taşıyıcısı (DAT) tarafından, ayrıca diğer transmitter sistemler tarafından düzenlenir. Şizofrenide gözlenen dopaminerjik sistem anormallikleri sonucunda, dopamin ipucu ve bağlamdan bağımsız bir şekilde salınmaya başlar ve hastada psikotik algılama süreçleri devreye girer.

Anahtar Sözcükler: Dopamin, reseptör, hücre içi sinyal iletimi, sinaptik olaylar, psikoz.

(*Klinik Psikiyatri 2008; 11: 125-134*)

SUMMARY

Dopaminergic Receptors and Signal Transmission Features

The purpose of this review is to identify subtypes of dopamine receptors on main dopaminergic pathways, review the main post-synaptic intracellular signal mechanisms and summarize the importance of these microcellular structures on the formation of psychotic symptoms. Until recently D1 and D2 receptor sub-types were considered as the only dopaminergic receptors, but molecular clonning studies have revealed three other receptor subtypes (D3 and D4 are called "D2-like, while D5 is considered as "D1-like"). D1-like receptors interact with G-stimulator (Gs) proteins and activate cAMP. D2-like receptors interact with G-inhibitor (Gi) proteins and inhibit cAMP formation. Dopamine receptors cause signal inductions via regulation of phospholipase C and arachidonic acid secretion as well. Besides, dopamine receptors also regulate activation of Na/H exchangers and Na-K ATPase. Recently, it has been shown that Gβγ subtypes of both D2S and D2L receptor isoforms may cause cell growth, differentiation and apoptosis via protein kinase C, mitogen-activated protein kinase (MAPK) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathways. In addition, dopamine receptors are modulated by a group of molecules called dopamine receptor interacting proteins (DRIPs). Dopamine activity is also modulated by auto-receptors, as well as intra-synaptic enzymatic degradation and presynaptic dopamine transporter (DAT). Other neurotransmitter systems are also involved in dopamine modulation. In schizophrenia, as a result of dysregulated dopamine system that fires and releases dopamine independently of cue and context, a psychotic state with aberrant novelty feeling and salience occurs.

Key Words: Dopamine, receptor, intra-cellular signal mechanism, synaptic events, psychosis.

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemindeki katekolaminlerin büyük bir kısmını oluşturan dopamin (DA), yaklaşık 50 yıl önce Arvid Carlsson tarafından tanımlanmış bir nörotransmitterdir. Carlsson, rezepin verilmiş ve L-Dopa ile tedavi edilmiş hayvanların beyinlerinde yeni geliştirilmiş bir cihaz olan spektrofotofluorimetriyi kullanarak dopamini keşfetmiş, beyin normal bir bileşeni olduğunu söylemiş ve özellikle bazal ganglionlarda yoğunlaştığını belirtmiştir. Greengard ve ark. dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile tetiklenen hücre sinyal mekanizmaları hakkındaki ilk bilgileri sağlamışlardır. Bu çalışmalar D1 reseptörler üzerinden çalışan dopaminin siklik AMP (cAMP) oluşumunu aktive ettiği, bunun da sonuçta cAMP'ye-hassas protein kinazı aktive ederek DARPR-32 ('dopamin ve cAMP tarafından düzenlenen fosfoprotein, moleküler ağırlık 32 kDA' için bir akronim) substratının fosforilasyonunu arttırdığını ve eş zamanlı olarak fosfat 1'i inhibe ettiğini göstermişlerdir. Dopaminle ilgili bu çalışmaları, Arvid Carlsson ve Paul Greengard'a 2000 yılında Nobel Ödülü kazandırmıştır (aktaran Iversen ve Iversen 2007).

Bu yazının amacı; merkezi sinir sistemindeki başlıca dopamin yollarında bulunan dopamin nöronlarının reseptör alt tiplerini tanımlamak, reseptör sonrası temel sinyal iletim mekanizmalarına değinmek ve tüm bu mikromoleküler düzeydeki yapıların psikotik belirtilerin oluşumu açısından klinik önemlerini özetlemektir.

Merkezi Sinir Sistemindeki Temel Dopamin Yolakları

Substantiya nigra (SN), ventral tegmental alan (VTA) ve medial hipotalamusun arkuat çekirdeğinden kaynaklanan dört temel dopaminerjik yolak vardır: nigrostriatal sistem SN'dan dorsal striatuma uzanır. Bilişsel birleştirme, alışma, duyuşal-motor koordinasyon ve hareketlerin başlatılması buradaki DA metabolizması ile ilişkilidir. VTA ve ventral striatum, hipokampus ve amigdala arasındaki mezolimbik yolak haz duyguları, ödül ve istek ile ilişkilidir. Buradan kaynaklanan farkında olma hali (saliency) emosyonel durumların oluşturulmasını sağlar. Mezokortikal yolak VTA'dan başlar ve prefrontal, dorsolateral prefrontal, temporal, paryetal

ve anterior singulat yapılarına uzanır. Özellikle çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde devreye girmektedir. Tuberoinfundibular yolak; meziobazal hipotalamusun ('tuberal bölge' diye adlandırılır) arkuat çekirdeğinden median eminense ('tuberoinfundibular bölge') uzanan dopaminerjik nöron topluluğu için kullanılmaktadır. Bu bölgeden salınan dopamin hipofiz bezinin ön bölgesinden prolaktin salınımını düzenler (Meisenzahl ve ark. 2007).

Nükleus akübensin limbik sistemin diğer dopaminerjik innervasyon alan kısımlarıyla bağlantılı olduğu ('genişletilmiş amigdala' da denen anatomik eksen) gözlemi, mezolimbik dopaminerjik yolların motivasyonla ilişkili olduğunu ve bu sayede duygulanım ve eylem arasında bir bağlantı sağladığını düşündürmektedir. Bu hipotezin genişletilmesi öğrenme kuramı alanındaki ilerlemelerle gerçekleşmiştir. Hayvanlar amaca yönelik davranışlarını (i) eylemleri ve sonuçları arasındaki uyuma dair bilgilerine ve (ii) bu sonuçların değerlerine dayanarak öğrenirler (Dickinson ve Balleine 1994). Bu öğrenmeye davranışa kılavuzluk eden 'bilişsel değer sistemi' adı verilmiştir. Diğer bir değer sistemi davranışımızın sonucundan ne kadar 'hoşlandığımız' tarafından belirlenen güçlendirme tarafından oluşur -bu değer için genellikle 'haz' terimi kullanılmaktadır (Berridge ve Robinson 1998).

Dopaminin nükleus akübense olan girdileri dünyadaki olayların önemi veya 'farkındalığı' ile ilgili bilgilerimizi kodlar. Bu bilgiler ödüllendirici (Kelley 2004) ve olumsuz (Salamone 2004) uyarılarla şartlı güçlendiricilere hassasiyeti (Parkinson ve ark. 1999) ve bunların tahmin edilebilirlik ve yenilikleriyle ilgili bilgileri (Schultz 2002) içerir. Sinaptik dopamin salınımındaki geniş geçici artışa eşlik eden dopamin nöronlarındaki 'fazik' ateşlenmelerin, ödül tahmini veya teşvik edici farkındalığı kodlayan postsinaptik sinyalleri uyardığı düşünülmektedir (Grace 1991). Bu sürecin şizofrenide anormal işlev görmesinin anormal yenilik ve farkındalık algısına ve böylelikle, psikotik sanrılara yol açtığı düşünülmektedir (Kapur 2004).

Dopamin reseptörleri alt tipleri

1979'da dopamin etkisinin birden çok reseptör alt tipi ile oluştuğu gösterildi. D1 ve D2 adı verilen iki

reseptör, bir grup agonist ve antagonistin farklı bağlanma afinitesine, farklı etki mekanizmalarına ve merkezi sinir sistemindeki farklı dağılım bölgelerine göre birbirlerinden ayrılmışlardır. Daha sonra antipsikotik ilaçlarının tedavi etkinliğinin D2 reseptör afiniteleri ile güçlü bağlantıları olduğu bulunmuştur. Son zamanlara kadar D1 ve D2 belirlenmiş tek dopamin reseptörleri iken, moleküler klonlama çalışmaları başka reseptör alt tiplerinin de varlığını ortaya koymuştur. D3, D4 ve D5 reseptörlerini kodlayan üç ayrı dopamin reseptör geni gösterilmiştir. Yapı, farmakoloji ve birincil etki mekanizmalarına göre D3 ve D4 reseptörleri "D2-benzeri" olarak ve D5 reseptörü "D1-benzeri" olarak adlandırılmıştır. Bu son bulunan alt tiplerin işlevsel rolleri, birçok ilgi çekici olasılık araştırılıyor olmasına rağmen, halen açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir.

D1 benzeri reseptörler

D1 beyinde en yaygın olarak bulunan dopamin reseptörüdür. D1 mRNA'sı striatumda, nükleus akübenste ve olfaktor tüberkülda, D1 reseptörleri limbik sistemde, hipotalamus ve talamusta tespit edilmiştir. D1 reseptörlerinin birincil olarak "doğrudan" striato-talamo-kortikal döngüdeki nörotransmisyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Kayda değer en az üç D1 reseptör alt tipi vardır: D1A, D1B ve D1C. Her biri radyoligandlara olan göreceli afinitelerine göre ve temel reseptör aktivitelere göre farklılık gösterir. D1 benzeri reseptörlerin bir önemli hücre içi etkisi G-proteinleri aracılığıyla adenilat siklazı aktive etmeleridir, bu da hücre içersinde cAMP'nin artması ile sonuçlanır (Sugamori ve ark. 1998). Siklik AMP bağımlı protein kinaz dopamin, cAMP-tarafından düzenlenen fosfoprotein (DARPP-32) ve fosfoprotein (ARPP-21, -16) gibi hücre proteinlerin fosforilasyonunu uyarır (Tiberi ve ark. 1996). Çeşitli D1 reseptör alt tiplerinin iyonik Ca⁺, K⁺ ve Na⁺ kanallarının aktiviteğini düzenlediğine dair kanıtlar da vardır (Sidhu ve Niznik 2000).

D5 reseptörü D1 reseptörüne dizilim benzerliği baz alınarak moleküler olarak klonlanmıştır. Bu iki reseptör D2-4 alt tiplerine oranla birbirlerine daha yüksek oranda benzerlik sergilerler. Bu yapısal

benzerlik, çok çeşitli dopaminerjik ilaçların bu iki reseptöre benzer afiniteler göstermesiyle desteklenmektedir. Bunların bağlanma profillerinin başlıca ayırıcı özelliği, dopaminin bağlanma afinitesinin D1'e oranla D5 reseptörleri için daha yüksek olmasıdır. Bu iki reseptörün her ikisinin de adenilat siklaz aktivitesini artırıyor olması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte D5 reseptörü, en azından in vitro olarak D1'e oranla daha yüksek bir agonisten bağımsız ya da yapısal aktivite sergiler. Bu reseptörler ayrıca merkezi sinir sisteminde dağılımları açısından da birbirlerinden farklılık gösterirler. D5 reseptörü D1'e oranla daha kısıtlı bir bölgede bulunur ve daha çok hipokampus, hipotalamus, prefrontal korteks ve striatumda yerleşim gösterir. Son zamanlarda D5 reseptörünün lokomotor aktivite inhibisyonunda görevi olduğu ileri sürülmüştür (Kienast ve Heinz 2006).

D2-benzeri reseptörler

Çalışmalar striatal D2 reseptörlerinin çoğunun "dolaylı" striato-talamik-kortikal döngüde yerleştiğini göstermektedir. D1-benzeri reseptörlerin özellikleri iyi bilinirken, D2-benzeri reseptör alt tiplerinin fonksiyonel özelliklerinin sistematik bir analizi henüz yapılmamıştır. Yine de, bu dopamin reseptör sınıfının üyeleri için bazı genel özelliklerden bahsedilebilir. İlginç olarak, dopaminin D3 ve D4 reseptörlerine D2 reseptör alt tipinden 10-30 kat daha fazla afinitesi vardır (Sokoloff ve Schwartz 1995).

Dopamin D2 reseptörü başlangıçta D1'den butirofenonlara olan yüksek afinitesi ile ayrılmıştı. Ayrıca D2 reseptör uyarılmasının adenilat siklaz aktivitesini azalttığı da gözlenmiştir. D2 reseptörleri bir grup G proteiniyle etkileşmekte ve bu da, Ca²⁺ ve K⁺ kanal işlevlerinde düzenleme ve fosfoinozidid üretiminde değişiklik gibi çeşitli ikincil haberci etkileriyle sonuçlanmaktadır. D2 reseptör aktivasyonunun hücre içi etkileri, reseptörün sentez edildiği hücre tipine bağlı gibi gözükmektedir.

D2 reseptörler özellikler dopaminerjik innervasyonun yoğun olduğu bölgeler olan dorsal striatum, nükleus akübenste ventral tegmental bölge ve substantia nigra da bulunurlar. D1-benzeri reseptörlerin tersine D2 reseptörlerin hem postsinaptik hem de otoreseptör etkileri vardır. D2 otoreseptör-

leri dopaminerjik sinir uçlarında, hücre gövdelerinde ve dendritlerde yer alırlar. Hücre gövdesindeki dopamin salıverilmesini baskımlarken, dendritteki dopaminerjik nöronların ateşlenmesini baskımlarlar. D2 reseptörleri ayrıca ön hipofizde bulunur ve prolaktinle α -MSH salıverilmesinin dopaminerjik baskılamasını düzenlerler. Moleküler klonlama teknikleri D2 reseptörünün birbirinden 29 aminoasit uzunluk farkı bulunan ancak aynı genin değişik eklentilerinin ürünü olan uzun ve kısa formlarını ortaya koymuştur. D2 reseptörünün uzun formu olmayan farelerde yapılan çalışmalar, D2 otoreseptör fonksiyonunun bu reseptörlerin kısa formu ile gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Haloperidol gibi nöroleptiklerle meydana gelen katalepsi, D2'nin uzun formu ile oluşuyor gibi gözükmektedir (Abi-Dargham ve Moore 2003).

Son olarak ortaya konan D3 ve D4 reseptörleri, genetik yapıları, dizilim benzerlikleri ve farmakolojileri dikkate alındığında D2-benzeri olarak adlandırılırlar. Bu reseptörler D2'den daha az miktarda bulunurlar ve bölgesel dağılımları farklıdır. D3 reseptörleri daha çok limbik sistem ve nükleus akümbente bulunurken, D4 reseptörleri en çok frontal korteks, mezensefalon, amigdala, hipokampus ve medullada bulunur. Merkezi sinir sistemi dışında az miktarda D3 reseptörü belirlenmişken, D4 reseptörü kalp ve böbrekte bol miktarda bulunur. Son yapılan çalışmalarda, hem D3 hem de D4 reseptörlerinin adenilat siklaz aktivitesini ve dolayısıyla cAMP birikimini, daha önce D2 reseptörü için gösterildiği gibi, azalttığı ortaya konmuştur. Diğer hücre içi sinyal mekanizmalarıyla etkileşimleri halen aydınlatılmış değildir. D3 reseptörü muhtemelen lokomasyon kontrolünde rol oynamaktadır. D4 reseptörü olmayan farelerle yapılan çalışmalar, yenilik isteyen davranış şeklinin oluşumundaki rolüne dikkat çekmektedir. D2 reseptöründe olduğu gibi, postmortem şizofrenik beyinlerde D4 reseptörü de artmış olarak bulunur. Ayrıca, atipik antipsikotik olan klozapin D4 reseptörüne yüksek afinite gösterir. D4 reseptörü insanlarda yüksek oranda polimorfizm gösterir ve en az 25 ayrı alleli tanımlanmıştır. Belli D4 allellerinin psikotik bozukluklarla ilişkisi veya antipsikotik ilaçlara cevapla ilişkisi araştırılmaya devam edilmektedir. Bununla birlikte, D4 allellerinin hiçbirisi artmış şizofreni riski ile bağlantılı bulun-

mamıştır ve son yapılan çalışmalar belli bir D4 seçici antagonistin şizofreni hastalarında antipsikotik etkinliği gösterememiştir (Laviolette 2007).

Dopamin reseptör alt tiplerinin bazı özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Dopamin reseptörlerinde hücre içi sinyal yolları

Dopamin reseptörlerinin yapısal karakteristiği

Dopamin reseptörleri 7 transmembran bölgenin G proteini ile eşleştirilmiş reseptörler ailesine aittirler. D1 ve D5 reseptörler intronları olmayan genler tarafından kodlanır ve transmembran bölgelerinde %80 homoloji gösterirler. D2 reseptör D3 ile %75, D4 ile %53 homoloji gösteren transmembran bölgelere sahiptirler ve her üç reseptör alt tipi intronlarla kesilen genler tarafından kodlanırlar. NH2 ucu tüm reseptör alt tiplerinde benzer sayıda amino asit kalıntıları içerir ve hücre dışı kıvrımlarında çeşitli sayıda N-glikozilasyon bölgeleri içerirler: D1 ve D5 reseptörlerinde bunun gibi iki bölge varken, D2'de dört, D3'de üç, D4'de sadece bir potansiyel N-glikozilasyon bölgesi bulunmaktadır (Missale ve ark. 1998). D1 benzeri reseptörlerde D2 benzeri reseptörlerden yaklaşık 7 kat daha uzun olan karboksi uç, serin ile treonin kalıntıları açısından zengindir ve muhtemelen sitoplazmik kıvrımın membrana tutunmasını sağlayan sistein kalıntısı içermektedir. Potansiyel fosforilasyon bölgeleri sadece COOH ucunda değil, özellikle üçüncü kıvrım olmak üzere hücre içi kıvrımlarda da bulunur. Dopamin reseptörlerinde ikinci ve üçüncü hücre dışı kıvrımlarda iki sistein kalıntısı bulunur, bunlar muhtemelen reseptör yapısının sabitliği için kullanılan disülfid köprüsünü oluşturur. D1 benzeri reseptörlerde kısa üçüncü hücre içi kıvrım bulunur, bu kıvrım G-stimülatör (Gs) proteinlerle etkileşen reseptörler için tipiktir ve siklik AMP üretimini uyarır. D2 benzeri reseptörlerde uzun üçüncü hücre içi kıvrım bulunur, G-inhibitör (Gi) proteinlerle etkileşen reseptörler için tipiktir ve siklik AMP üretimini baskılar. Hücre içi kıvrım G protein eşleşmesi ve sinyal iletimi için sorumlu olan bölgedir. Hidrofobik transmembran bölgeleri, bazı özgül amino asit kalıntıları vasıtasıyla dopaminin, agonistleri ve antagonistleri için bağlanmadan sorumludur (Pivonello ve ark. 2007).

Tablo 1. Dopamin reseptör alt tiplerinin özellikleri (Siegel ve ark. 2006, Pivonello ve ark. 2007)

	D1-benzeri		D2-benzeri		
	D1	D5	D2	D3	D4
Amino asit sayısı	446	467	414/443	400	387-515
Kromozomal					
yerleşimi	5q35	4p15-16	11q22-23	3q13	11q15
Hücre içi					
yolakları	cAMP↑	cAMP↑	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓	cAMP↓ K+ kg ↑ Ca 2+ kg ↓
Beyindeki					
dağılımı	Kaudat/putamen Nükleus akümbens Olfaktör tüberkül Serebral korteks	Hipokampus Hipotalamus Serebral korteks	Kaudat/ putamen Nükleus akümbens Orta beyin	Olfaktör tüberkül Hipotalamus	Frontal korteks Medulla Orta beyin Nükleus akümbens

kg: kanal geçirgenliği

D2 reseptörünün iki temel çeşidi vardır; D2L denen uzun izoform ve D2S denen kısa izoform. Bu iki izoform protein yapılarındaki üçüncü sitoplazmik kıvrımdaki sıkı 29 amino asit kalıntılarının varlığı veya yokluğu ile birbirinden ayrılır (Vallone ve ark. 2000). Bu iki izoformun benzer farmakolojik özellikleri, farklı işlevsel karakteristikleri vardır, çünkü üçüncü sitoplazmik kıvrım G proteinine bağlanma özgülüğünü etkileyerek sinyal iletiminde önemli bir rol oynar (Senogles ve ark. 2004). Bu iki D2 reseptör izoformunun reseptör içselleştirmesi düzenlenmeleri de farklıdır. D3 reseptöründe de işlevsel olmayan proteinlerinde farklılıklar tanımlanmıştır. D4 reseptörlerinin analizi kodlama dizilerinde polimorfik farklılıklar gösterir; 48 bp sekansı doğrudan tekrar sekansı (D 4.1), dört katı (D 4.4), yedi katı (D 4.7) ve 11 katı (D 4.11) tekrar sekansı olarak. Bu yüzden D4 reseptör izoformları üçüncü sitoplazmik kıvrımın uzunluğu açısından farklılaşır; protein yapısındaki 16 sıkı amino asitin bir, dört, yedi ve on bir kat varlığı mevcuttur. D5 reseptörünün iki ilişkili pseudogeni vardır ve bunlar genle %95 homoloji paylaşırlar ve reseptörün

işlevsel olmayan kesilmiş formlarını kodlarlar (Missale ve ark. 1998).

Dopamin reseptörlerinin işlevsel karakteristikleri

Dopamin reseptörleri dopaminin ve dopamin bileşenlerinin etkilerini farklı sinyal iletimi mekanizmaları ile düzenlerler. Bunlar içerisinde en önemlisi siklik AMP'nin uyarılması veya baskılanması ile sonuçlanan adenilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesidir. Bu mekanizma farklı G proteinlerinin aktivasyonu ile oluşur; G α adenilat siklazı uyarırken ederken, G $\beta\gamma$ baskılar. Genel olarak D1 benzeri reseptörler adenilat siklaz aktivitesini ve cAMP oluşumunu uyarırken, D2 benzeri reseptörler baskılar (Bonci ve Hopf 2005). cAMP oluşumunun uyarılması veya baskılanmasının en önemli sonucu protein kinaz A'nın aktive olması veya baskılanmasıdır: bu da fosforilasyon veya defosforilasyon vasıtasıyla farklı sitoplazmik ve nükleer proteinlerinin sentezi, membran kanallarının işlevi, farklı G proteini ile eşleşmiş reseptörlerinin duyarlılaşması veya duyarsızlaşması açısından önemlidir (Vallone ve ark. 2000). Dopamin reseptör-

törleri sinyal iletiminin, fosfolipaz C aktivitesinin veya araşidonik asit salınımının düzenlenmesi ile de gerçekleştiği düşünülmektedir. Ayrıca, dopamin reseptörleri Na/H değiştiricilerini ve Na-K ATPaz aktivitesini düzenlemektedir (Missale ve ark. 1998). Sinyal iletiminin yeni bir mekanizması D2 reseptörlerinin D2s izoformu için gösterilmiştir. Bu reseptörün aktivasyonu, muhtemelen G proteinlerinin Rho ailesiyle eşleşme ve özgül protein kinaz C izoformunun katılımıyla, fosfolipaz D'nin uyarılması ile sonuçlanır (Senogles 2000). Fosfolipaz D fosfatidil kolinin fosfatidik asit ve koline hidrolizini katalize eden enzimdir. Fosfatidik asit, kendi defosforilasyonu sonucunda oluşan diaçil gliserol ile beraber, özellikle hücre büyümesi ve farklılaşmasında ve hücre metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan çok çeşitli hücre sinyali yolağında devreye giren bir aktif sinyal molekülüdür. Fosfolipaz D'nin D2s ile aktivasyonu bir çoğalmayı engelleyici etkiyle ilişkili gibi gözükmektedir (Senogles 2003). Son zamanlarda hem D2S hem de D2L reseptör izoformlarının Gβγ alt üniteleri, protein kinaz C, mitojenle-aktive olan protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolağı vasıtasıyla hücre büyümesi, farklılaşma ve apoptozisde rol aldıkları gösterilmiştir (Choi ve ark. 1999). Özellikle hipofiz tümör hücrelerinde, dopamin agonistlerinin D2 reseptörü tarafından düzenlenen MAPK ve/veya ERK yollarının aktivasyonu vasıtasıyla hücre ölümü ve apoptozisi uyatarak net çoğalmayı engelleyici etkisi görülmektedir.

Son yıllarda yapılan iki çalışma D2R aktivitesi için yeni hücre içi proteinler ve yolaklar tanımlamıştır. Beaulieu ve ark. (2005) D2R reseptör alt ailesinin bir üyesinin β-arrestin 2 bağımlı bir mekanizma ile serin threonin kinaz Akt aktivitesini baskıladığını ve bu etkinin de, geleneksel cAMP bağımlı yolağtan bağımsız olarak, yeni keşfedilen β-arrestin/kinaz/fosfatidil sinyal kompleksi tarafından gerçekleştiğini göstermişlerdir. Bu, β-arrestinin, reseptör içselleştirilmesindeki rolüne ilaveten, Akt, β-arrestin 2 ve fosfatidil PP2A gibi hücre içi proteinler vasıtasıyla sinyal iletiminde de rol oynadığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar β-arrestin-2'nin Akt'nin ve hedefi olan glikojen sentez kinazın (GSK) düzenlenmesinde önemli olduğunu göstermektedir. Mutant farelerin striatumunda

D2-benzeri reseptörlerin Akt aktivitesini düzenleyememeleri, β-arrestin 2'nin Akt ve fosfatidil PP2A arasında özgül bir ilişkiye neden olarak Akt'nin dopamin bağımlı fosforilasyonu için kritik bir öneme sahip olduğunu desteklemektedir. Beaulieu ve arkadaşları (2005) D2R/Akt/β-arrestin yolağının şizofreni hastalarında ortaya çıktığı düşünülen dopaminergic düzensizliklere neden olduğunu ileri sürmektedirler. Park ve ark.'nın (2005) çalışması prostat apoptosis response 4'ün (Par-4) D2R için yeni bir bağlanma partneri olduğunu düşündürmektedir. Par-4 apoptosis ve nöron ölümü ile ilişkilendirilmiş, fakat sinapslardaki varlığı nöral fizyolojideki diğer belirlenmemiş rollerini düşündürmektedir. Par-4 D2R'nin üçüncü sitoplazmik kıvrımdaki kalmodulin bağlanma motifi ile etkileşime girmektedir. Kalmodulin (CM) D2R'ye bağlanarak Par-4'ü yerini alır ve D2R'nin G proteinlerini aktive etmesini baskılar. Dolayısıyla Par-4 D2R işlevinin kalsiyum/CM-tarafından düzenlenen baskılanmaya zıt etki gösterir. Par-4'ün genetik olarak kaybı, D2R aktivasyonunu bloke ederek adenilat siklaz ve CREB fosforilasyonunun D1R-tarafından düzenlenen aktivasyonunu hızlandırır.

Son yıllarda, dopamin reseptörlerinin farklı hücresel özelliklerinin toplu olarak dopamin reseptörleri ile etkileşime giren proteinler (dopamine receptor interacting proteins- DRIPs) denen bir grup molekül tarafından düzenlendiği söylenmektedir (Kabbani ve Levenson 2007). DRIP'lerin sadece reseptör sinyallerini düzenlemekle kalmadıkları, reseptörün gidiş-geliş ve sabitliğini sağladıkları ve hücrelerde dopamin reseptör sinyallerinin oluşmasına yardımcı oldukları düşünülmektedir. Farklı reseptör alt tiplerinin ayrılmasını sağlayan çoğu işlevsel özelliklerin farklı protein etkileşimleri ile belirlendiği düşünülmektedir ve bu D1 ve D2 hücrelerinin farklı grup DRIP'ler ile etkileşime girdiklerine dair bulgular ile desteklenmektedir. Tablo 2'de beyindeki farklı dopamin reseptörleri ile etkileştikleri düşünülen DRIP'ler özetlenmektedir.

Dopamin salınımının düzenlenmesi

Çoğu dopamin reseptörleri ekstrasinaptik yerleşmiştir. İki temel transmisyon çeşidi vardır: striatumda intrasinaptik sekresyon postsinaptik ve ekstrasinaptik olarak yerleşmiş, özellikle D2 ben-

Tablo 2. Dopamin reseptörleri ile etkileşen proteinler (DRIP'ler)

DRIP	Reseptör alt tipi etkileşimi				
	D1	D2	D3	D4	D5
Reseptörler ve kanallar					
NMDA reseptör NR1-1a alt ünitesi	+	-	-	-	-
NMDA reseptör NR2A alt ünitesi	+	-	-	-	-
Somatostatin sst5 reseptörü	-	+	-	-	-
Adenozin A1 reseptörü	+	-	-	-	-
Adenozin A2A reseptörü	-	+	-	-	-
GABAa reseptörü	-	-	-	-	+
Kir3 K+ kanalı	-	+	-	-	-
Hücre iskeleti proteinleri					
Nörofilament M	+	-	-	-	-
4.1 N	-	+	+	-	-
4.1 B	-	+	+	-	-
4.1 G	-	+	+	-	-
Filamin A	-	+	+	-	-
Gamma COP	+	-	-	-	-
Spinofilin	-	+	-	-	-
Sinyal proteinleri					
NCS-1	-	+	-	-	-
Calcyon	+	-	-	-	-
Kinazlar					
GRK2	-	+	-	-	-
Adaptörler					
DRIP 78	+	-	-	-	-
Nck	-	-	-	+	-
Grb2	-	-	+	+	-

zeri olan reseptörlerin aktivasyonunu uyarır. Ekstraatrial bölgelerde, örneğin prefrontal kortekste dopamin gap junctionlar boyunca difüzyon mekanizmasıyla ekstrasinaptik olarak etki eder ve özellikle D1-benzeri reseptörleri aktive eder (Meisenzahl ve ark. 2007).

Dopamin aktivitesi çok çeşitli eylemlerle düzenlenir: dopamin sinaptik aralıkta kısa süreli varlığı ile bir nöromodulator gibi davranır. Presinaptik

yerleşimli D2/D3 benzeri otoreseptörler vasıtasıyla kendi dinamiklerini düzenler. Difüzyon, intrasinaptik enzim parçalanması (iki temel enzim MAO ve COMT'dur) ve presinaptik olarak yerleşmiş, özgül bir monoaminerjik membrana bağlı taşıyıcı molekül olan dopamin taşıyıcısı (DAT) tarafından presinaptik hücreye geri alınımını hücre dışı dopamin düzeylerini düzenler. DAT dopamin sentez eden nöronlarda bulunduğu için dopaminerjik nöron yoğunluğunu gösteren özgül bir belirteçtir

(Meisenzahl ve ark. 2007). Dopaminerjik sistemin çok çeşitli dinamik düzenlenme şekli vardır: geri beslenme vasıtasıyla kısa-sürelili ve homeostatik mekanizmalar vasıtasıyla uzun süreli. Uzun süreli olan telafi etme amaçlı (örneğin lezyonlarda) veya patolojik (örneğin tekrarlayan psikostimulan kullanımını sonucunda duyarlılaşma) bir nedenle olabilir. Dopamin salınımı iki temelde farklı aksiyon tarzında olabilir. Birincisi, presinaptik nöronlardan bir aksiyon potansiyeli sonucunda hızlı yüksek amplitüdü bir dopamin salınımı olabilir ki buna "burst" veya "fazik" dopamin cevabı denir. Bu fazik dopamin cevabının dopaminin çoğu davranışla ilişkili etkisinden sorumlu olduğu söylenebilir. İkinci mekanizma düşük düzey ekstrasinaptik dopamin konsantrasyonundan sorumludur ve "tonik" dopamin cevabı denir. Dopamin düzeyi intrasynaptik dopamin reseptör aktivasyonu yapamayacak kadar düşük düzeydedir, fakat ekstrasinaptik otoresptörleri aktive edebilecek düzeydedir. Böylelikle fazik dopamin salınımının geri-beslenim baskılanması sağlanmış olur.

Dopamin diğer transmitter sistemler tarafından da düzenlenir. Dopaminin striatonigral ve bölgesel nöral döngülerden gelen GABAerjik afferentler tarafından düzenlendiğine dair oldukça fazla veri vardır. Glutamatın in vivo verilmesi hücre kültürü deneylerinde DA nöronlarını aktive eder. NMDA reseptör aktivitesi bu nöronlarda yavaş eksituar postsinaptik potansiyel oluşturur. Metabotropik glutamat agonistleri eksituar ve inhibitör afferent girdileri baskılar. Muskarinik reseptörlerin de hem eksituar hem de inhibitör afferentleri baskıladıkları düşünülmektedir (Meisenzahl ve ark. 2007).

Dopaminle düzenlenen anormal bir algılama süreci olarak psikoz

Şizofrenide, bazı genetik ve çevresel yatkınlıklar sonucunda, düzensiz bir dopaminerjik sistem oluşur ve dopamin ipucu ve bağlamdan bağımsız bir şekilde salınmaya başlar. Böylelikle, normal şartlar altında çevredeki yenilikleri algılamamızı ve yorumlamamızı düzenleyen dopamin sistemi, psikotik bir durumda anormal bir yenilik algısının ve yorumlarının kaynağı haline gelir (Kapur 2003).

Ortaya çıkan psikozun göstergeleri varsanı ve sanrılardır fakat hastalar, genellikle açık psikoz ortaya

çıkmadan önce 'prodromal' bir dönem geçirirler (Yung ve McGorry 1996). Prodrom sırasında, dopamin salgılayan nöronlarda bağlamdan bağımsız veya bağlama uyumsuz şekilde ateşlenme ve salınım olur. Bu durum hastalarda, yeni bir 'yenilik' duygusu oluşturur ve hastalar bu durumu şu şekilde ifade ederler; "Duyularım keskinleşti, çevremde daha önce fark etmediğim ufak şeyler ilgimi çekmeye başladı, görüntü ve sesler daha önce fark etmediğim kadar keskin olmaya başladı, daha önceden fark etmediğim şeyleri fark etmeye başladım". Hastalar, tam bir açıklama bulamadıkları, değişmiş algılar yaşamaya devam ederler. Şaşkınlık ve konfüzyon hali ile duygudurumdaki ve davranıştaki değişimler giderek artarak sonuçta bir sanrı şeklinde kristalize olur; nihayet hasta için 'bir anlamı' olur (Roberts 1992). Dopamin sistemindeki bu düzensizlik sanrının yapılması için gerekli yakıtı oluşturur, hastanın kişisel ve kültürel geçmişi sanrıya son halini verir (Kapur 2004). Bu sanrısız çatı başka düşünce ve eylemler için kılavuzluk gören bilişsel şemayı oluşturur. Er yada geç bu sanrı ve varsanılar hastanın davranışına etkir ve hastanın tipik olarak tedaviye yönlendirildiği ve antipsikotiklerin başlandığı zaman, bu zamandır.

Antipsikotikler sanrıları doğrudan silmezler fakat yeni garip algıların oluşmasını ve oluşmuş garip algıların yok olmasını sağlayacak şekilde dopamini bloke eden nörokimyasal ortamı yaratırlar. Bu, hastaların erken iyileşme sırasında yaşadıkları ile uyumludur; sanrı ve varsanılarını hemen terk etmezler, sadece 'eskisi kadar kendilerini rahatsız etmediklerini' söylerler. Belirtilerin yok olması dinamik, etkileşimin çok olduğu bir süreçtir: antipsikotikler dopaminin etkilerini bloke ederler ve bu sayede anormal algıları azaltırlar ve hastalar belirtileri ile psikolojik çözüm vasıtasıyla 'başa çıkarlar'. Fakat antipsikotikler tüm beyindeki dopamin sistemlerini bloke ederler ve psikotik belirtilere yol açan anormal algılar ile normal harekete yönlendirici dürtüler arasında seçim yapmazlar. Bu da hastaların antipsikotikleri 'disforik' bulmalarını ve tedavi uyumsuzluğu göstermelerini açıklar (Kapur 2004).

Sonuç

Dopaminerjik sistem, merkezi sinir sisteminde fizyolojik ve işlevsel mekanizmaları en iyi bilinen

nörotransmitter sistemlerden biri olması dışında, birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın belirtirene zemin hazırlayabilmesi açısından da önemlidir. İlgili nörolojik ve psikiyatrik hastalıklardan elde edilen klinik verilerin de ışığında, dopaminerjik sistemin "sağlıklı" bir şekilde işlev görmesinin, "sağlıklı" bir beyin açısından şart olduğu söylenebilir. Bu açıdan bakıldığında, dopaminerjik sistemin reseptör öncesi ve sonrası sinyal iletim yollarının tam

olarak anlaşılması önemlidir ve bu açıdan son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları heyecan verici özellikleriyle ilerde yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Yazışma adresi: Dr. Aslıhan Sayın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, aslihansayin@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Abi-Dargham A, Moore H (2003) Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*, 9: 404-416.
- Andersen PH, Gronvald FC, Hohlweg R ve ark. (1992) NNC-112, NNC-687 and NNC-756, new selective and high potent dopamine D1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*, 219: 45-52.
- Beaulieu JM, Sotnikova TJ, Marion S ve ark. (2005) An Akt/beta arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*, 122: 261-273.
- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward? Hedonic impact, reward learning or incentive salience? *Brain Res Rev*, 28: 309-369.
- Bonci A, Hopf FW (2005) The dopamine D2 receptor: new surprises from an old friend. *Neuron*, 47: 335-338.
- Choi EY, Jeong D, Park KW ve ark. (1999) G protein-mediated mitogen-activated protein kinase activation by two dopamine D2 receptors. *Biochem Biophysical Res Comm*, 256: 33-40.
- Dickinson A, Balleine B (1994) Motivational control of goal-directed action. *Anim Learn Behav*, 22: 1-8.
- Grace AA (1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41: 1-24.
- Guo N, Hwang DR, Lo E ve ark. (2003) Dopamine depletion and in vivo binding of D1 receptor radioligands: implications for imaging studies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28: 1703-1711.
- Heidbreder CA, Andreoli M, Marcon C ve ark. (2004) Role of dopamine D3 receptors in the addictive properties of ethanol. *Drugs Today*, 40: 355-365.
- Hirvonen J, Nagren T, Kajander J ve ark. (2001) Measurement of cortical dopamine D1 receptor binding with ¹¹C [SCH23390]: a test-retest analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21: 1146-1150.
- Iversen SD, Iversen LL (2007) Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci*, 30: 188-193.
- Kabbani N, Levenson R (2007) A proteomic approach to receptor signaling: Molecular mechanisms and therapeutic implications derived from discovery of dopamine D2 receptor signalplex. *Eur J Pharmacology*, 572: 83-93.
- Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:13-23.
- Kapur S (2004) How antipsychotics become anti-'psychotic'-from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci*, 25: 402-406.
- Kelley AE (2004) Ventral striatum control of appetitive motivation in ingestive behaviour and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 27: 765-776.
- Kienast T, Heinz A (2006) Dopamine and the diseased brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 5: 109-131.
- Lavolette SR (2007) Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia? *Sch Bull*, 33: 971-981.
- Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J ve ark. (2007) The role of dopamine in the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 19: 337-345.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW ve ark. (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78:189-225.
- Oh SJ, Lee KC, Lee SY ve ark. (2004) Synthesis and evaluation of fluorine-substituted 1H-pyrrolo [2, 3-b] pyridine derivatives for dopamine D4 receptor imaging. *Bioorg Med Chem*, 12: 5505-5513.
- Park SK, Nguyen MK, Fischer A ve ark. (2005) Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell*, 122: 275-287.
- Parkinson JA, Olmstead MC, Burns LH ve ark. (1999) Dissociation in effects of the nucleus accumbens core and shell of appetitive Pavlovian approach behaviour and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J Neurosci*, 19: 2401-2411.
- Pivonello R, Ferone D, Lombardi G ve ark. (2007) Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinology*, 156: 13-21.
- Salamone JD (2004) The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res*, 61: 117-133.
- Schultz W (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36: 241-263.
- Senogles SE (2000) The D2s dopamine receptor mediates phospholipase D activity: a novel signaling pathway for dopamine. *Mol Pharmacol*, 58: 455-462.

Senogles SE (2003) D2s dopamine receptor mediates phospholipase D and antiproliferation. *Mol Cell Endocrinology*, 209: 61-69.

Senogles SE, Heimert TL, Odife ER (2004) A region of the third intracellular loop of the short form of the D2 dopamine receptor dictates Gi coupling specificity. *J Biol Chem*, 279: 1601-1606.

Sidhu A, Niznik HB (2000) Coupling of dopamine receptor subtypes to multiple and diverse G proteins. *Int J Dev Neurosci*, 18: 669-677.

Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL (2006) *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. London, Elsevier Academic Pres, s.218.

Sokoloff P, Schwartz JC (1995) Novel dopamine receptors half a

decade later. *Trends Pharmacol Sci*, 16: 270-275.

Sugamori KS, Hamadanizadeh SA, Scheideler MA ve ark. (1998) Functional differentiation of multiple dopamine D1-like receptors by NNC 01-0012. *J Neurochem*, 71: 1685-1693.

Tiberi M, Nash SR, Bertrand R ve ark. (1996) Differential regulation of dopamine D1A receptor responsiveness by various G-protein coupled receptor kinases. *Biol Chem*, 271: 3771-3778.

Vallone D, Picetti R, Borrelli E (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev*, 24: 125-132.

Yung AR, McGorry PD (1996) The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*, 22: 353-370.