

DOPAMINA E RECEPTORES

Maria Fernanda Estevinho*, J. Soares Fortunato**

RESUMO

A dopamina é um importante neurotransmissor envolvido no controle da motilidade, nos mecanismos de recompensa, nas emoções e ainda em funções cognitivas e endócrinas.

A dopamina, a noradrenalina e a adrenalina são passos sucessivos da cascata biossintética que se inicia com a tirosina.

Níveis elevados de dopamina são observados em neurónios do mesencéfalo, substância negra e tegmento ventral. Alguns axónios seguem para o estriado e desempenham um papel importante na modulação da motilidade.

Sob o ponto de vista molecular e farmacológico existem duas famílias de receptores da dopamina. Os receptores D_1 e D_5 pertencem à superfamília dos receptores tipo D_1 (D_1 -like) associada à estimulação da adenilciclase. Os receptores D_2 (D_{2s} e D_{2l}), D_3 e D_4 pertencem à superfamília dos receptores tipo D_2 (D_2 -like) e interferem com os canais de Ca^{2+} e K^+ .

Estes subtipos de receptores estão presentes no sistema nervoso e supra-renais, e no tracto digestivo.

Perturbações do sistema dopaminérgico estão associados à doença de Parkinson, esquizofrenia, dependência de substâncias e alterações cognitivas.

Conhecimentos sobre a base molecular destas doenças irão melhorar o seu controle.

Palavras-chave: Dopamina; Receptores D_1 , D_5 e D_2 , D_3 , D_4 .

1. INTRODUÇÃO

A dopamina (DA) foi reconhecida como um neurotransmissor propriamente dito na década de 50 quando a sua distribuição não uniforme no sistema nervoso foi relacionada com a sua especificidade funcional⁽¹⁾.

O estudo da dopamina intensificou-se com a descoberta do importante papel que esta substância desempenha na patogénese e tratamento de doenças cerebrais tais como a esquizofrenia e a doença de Parkinson⁽²⁾.

Os estudos anatómicos, electrofisiológicos e farmacológicos realizados por Cools e Van Rossum sugeriram que existia mais de um tipo de receptor para a dopamina. Em 1970, estudos bioquímicos baseados em ensaios com segundos mensageiros, por exemplo, estimulação da produção de AMPc, e com ligandos, demonstraram a existência de mais do que um tipo de receptor de dopamina. Em 1979, Keibadian e Calne aproveitando algumas ideias de Spano, propuseram a existência de duas classes de receptores distintos bioquímica, farmacológica e fisiologicamente: D_1 e D_2 . Na década de 80 a aplicação de técnicas de clonagem de genes revelou a existência de pelo menos 5 receptores de dopamina diferentes que podem ser divididos em duas famílias com propriedades bioquímicas e farmacológicas semelhantes aos receptores D_1 e D_2 inicialmente descobertos⁽¹⁾.

Pode haver mais subtipos de receptores ainda não descobertos, por exemplo, outros receptores tipo D_1 foram clonados em *Xenopus*, galinhas e *drosophilas*⁽³⁾.

2. DOPAMINA

A dopamina é um importante neurotransmissor envolvido no controlo motor, funções endócrinas, cognição, compensação e emotividade⁽¹⁾. Esta amina biogénica desempenha a par

* Aluna da FMP.

** Regente de Fisiologia FMP.

do glutamato um importante papel na memória e na cognição⁽⁴⁾.

Além do seu papel como neurotransmissor no SNC, a dopamina actua como um transmissor inibidor no corpo carotídeo e nos gânglios simpáticos. Parece também actuar num sistema dopaminérgico periférico distinto.

A dopamina induz várias respostas não atribuíveis à estimulação de receptores adrenérgicos clássicos: suprime a libertação de aldosterona; estimula directamente a excreção renal de sódio; suprime a libertação de noradrenalina nas terminações simpáticas por um mecanismo pré-sináptico inibidor; relaxa o esfíncter esofágico inferior, retarda o esvaziamento gástrico; provoca dilatação da circulação arterial renal e mesentérica⁽⁵⁾. Regula a actividade dos interneurónios colinérgicos do estriado e a libertação de acetilcolina. Participa na regulação da hemodinâmica e transporte de electrólitos, assim como na secreção de renina⁽⁶⁾.

Em relação ao SNC a dopamina está presente em 4 vias principais:

1. do mesencéfalo (mais propriamente da substância negra) para as zonas motoras involuntárias dos núcleos da base (núcleo estriado); a deterioração das células desta zona origina a doença de Parkinson;
2. do mesencéfalo para os lobos frontais; estas vias parecem estar relacionadas com a atenção e orientação e podem estar envolvidas na viciação em drogas e na hiperactividade que conduz ao défice de atenção;
3. do mesencéfalo para o sistema límbico (controlo das respostas emocionais); estas áreas parecem estar relacionadas com os centros de reforço e estimulação e podem justificar a dependência das drogas que aumentam a função dopaminérgica; também inclui áreas que aparentam estar hiperactivas na esquizofrenia, o que explica que no tratamento desta patologia se recorra a fármacos que bloqueiam o efeito da dopamina;
4. via curta relacionada com a libertação das hormonas da hipófise⁽⁵⁾.

2.1. Biossíntese da Dopamina

A dopamina, a noradrenalina e a adrenalina

na são catecolaminas e partilham a mesma via biossintética, ilustrada na Fig. 1, que começa com o aminoácido tirosina. A tirosina é convertida em L-dopa pela enzima tirosina hidroxilase. A L-dopa, por sua vez, é convertida em dopamina por uma descarboxilase específica. É nesta etapa que termina a via nos neurónios dopaminérgicos. Nos adrenérgicos a via continua e a dopamina é convertida em noradrenalina pela dopamina β -hidroxilase. A noradrenalina é o transmissor primário para os neurónios pós-ganglionares simpáticos. Nas células cromafins da medula supra-renal a via continua, é adicionado um radical metilo à noradrenalina para produzir a hormona adrenalina⁽⁴⁾.

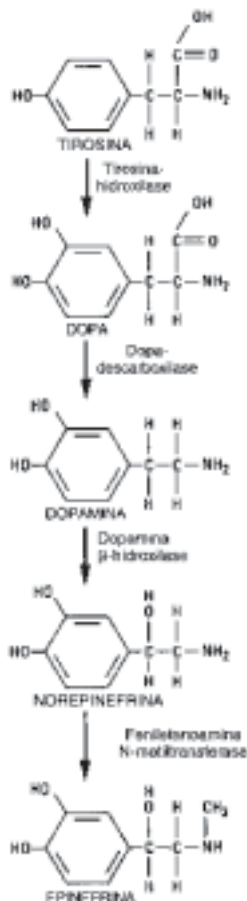


Fig. 1 - Síntese das catecolaminas.

2.2. Armazenamento e libertação

A dopamina é armazenada nas vesículas sinápticas. A entrada da dopamina está dependente do gradiente de pH estabelecido por uma proteína presente na membrana da vesícula, que bombeia prótons para dentro da vesícula mediante um processo activo dependente do ATP.

A libertação de dopamina envolve exocitose. A despolarização da membrana abre os canais de cálcio voltagem-dependentes, permitindo um influxo de cálcio. Esse cálcio desempenha um papel inicial na exocitose que liberta a dopamina para o espaço sináptico⁽⁷⁾.

2.3. Metabolismo

Uma vez no espaço sináptico a dopamina difunde-se e é rapidamente captada pelos receptores da membrana pós-sináptica. A dopamina pode também ser recaptada pelo neurónio pré-sináptico e reincorporada em vesículas por transportadores de alta afinidade. Pode também ser degradada quer na fenda sináptica quer no terminal pré-sináptico⁽⁷⁾. As catecolaminas são rapidamente metabolizadas pela catecol-O-metiltransferase (COMT) e pela monoaminoxidase (MAO), convertidas à forma O-metilada e desaminadas, respectivamente.

O ácido homovanílico (AVH) é o produto final do metabolismo da dopamina.

3. RECEPTORES DA DOPAMINA

Os receptores dopaminérgicos específicos, distintos dos alfa e beta-adrenérgicos clássicos, são encontrados nos sistemas nervosos central e periférico e em diversos tecidos não neuronais. Existem 5 tipos de receptores D_1 , D_2 (D_{2a} e D_{2b}), D_3 , D_4 e D_5 ⁽⁶⁾.

Ao passo que os receptores D_1 e D_2 , abundantemente expressos, foram detectados por métodos bioquímicos e farmacológicos, os menos abundantes D_3 , D_4 e D_5 só recentemente foram detectados⁽¹⁾.

Os subtipos de receptores dopaminérgicos

estão expressos no cérebro e nas estruturas extracerebrais, por exemplo coração, veias, corpo carotídeo, glândula supra-renal, glândula paratiroide e tracto gastrointestinal⁽²⁾. Os receptores da dopamina estão associados a proteínas G e podem ser classificados em 2 grandes famílias com base em características bioquímicas, farmacológicas e moleculares.

A superfamília dos receptores semelhantes a D_1 (receptores D_1 -like) inclui os receptores D_1 e D_5 , também conhecidos nos roedores como locais D_{1a} e D_{1b} . Estes receptores estão ligados à estimulação da adenilciclase⁽⁶⁾. A superfamília dos receptores semelhantes ao D_2 inclui os receptores D_2 , D_3 e D_4 . Estes receptores ou estão ligados à inibição da adenilciclase ou não estão relacionados com a referida enzima. Eles também interferem na abertura de canais de cálcio e de potássio⁽⁶⁾.

Os receptores dopaminérgicos não se relacionam unicamente com a estimulação ou inibição da adenilciclase, pela acção das proteínas G(s) alfa ou G(i)alfa respectivamente (Fig. 2). Estudos recentes, utilizando células em cultura, demonstraram que múltiplas e várias cascatas são activadas pelos diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos⁽²⁾.

A multiplicidade de respostas de sinalização está relacionada com o acoplamento de proteínas G a cada receptor, e cada receptor pode

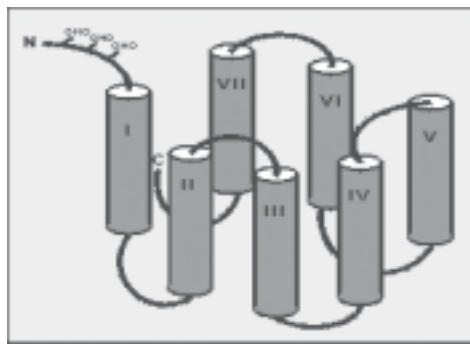


Fig. 2 - Esquema representativo do receptor de dopamina acoplado à proteína G: os membros da família de receptores dependentes das proteínas G têm 7 α -hélices transmembranais, cada uma com 22 a 28 aminoácidos predominantemente hidrofóbicos.

interagir com mais de um tipo de proteína G. Um tipo de receptor pode ligar-se a diferentes proteínas G da mesma família ou a proteínas G pertencentes a famílias diferentes. As interações entre proteínas G e receptores geram efeitos fisiológicos que ora aumentam ora diminuem a resposta inicial do receptor e estimulam vias aparentemente distintas.

No SNC, a coexpressão de tipos diferentes de receptores em células heterogêneas ainda torna mais complexo o processo de sinalização, e pequenas alterações no estado do receptor/proteína G associada, durante o desenvolvimento ou já em adultos pode resultar em alterações da sinalização presente em doenças tais como esquizofrenia, doença de Parkinson e a hiperactividade que leva ao déficit de atenção⁽²⁾.

3.1. Mecanismos de transdução do sinal

Quando a Dopamina (ou outra molécula reguladora ou uma hormona) se liga ao seu receptor, o receptor interage com a proteína G e transforma a subunidade α na forma activa aumentando a sua afinidade ao GTP e diminuindo-a ao par $\beta\gamma$. A subunidade α activada liberta GDP, fixa GTP e em seguida dissocia-se de $\beta\gamma$. Na maioria das proteínas G, a subunidade dissociada α interage com a proteína seguinte da via de transdução do sinal. Contudo, nalguns casos, o dímero $\beta\gamma$ parece ser responsável pelas respostas mediadas pelos receptores, em parte ou na totalidade.

A proteína G activada interage com um ou mais dos seguintes:

- a) adenilciclase;
- b) canais de Ca^{2+} ;
- c) ácido araquidónico;
- d) canais de K^+ ;
- e) trocador de Na^+/H^+ ;
- f) ATPase Na^+/K^+ ;
- g) vias de transdução envolvidas na mitogénese.

a) Adenilciclase

A proteína Gs é uma proteína G heterotrimérica com subunidades do tipo α_s (s-estimulante).

A sua activação pela fixação de ligando estimulante, como a dopamina aos receptores tipo D_1 , faz com que a subunidade α se prenda ao GTP e de seguida liberte $\beta\gamma$. α_s interage com a adenilciclase activando-a.

Já no caso dos receptores D_2 , a dopamina irá activar a proteína Gi, que tem subunidades α_i (i- inibitória) e podem ser inactivadas pela toxina da tosse convulsa (PTX). A subunidade α_i activada dissocia-se do dímero $\beta\gamma$, liga-se à adenilciclase inibindo-a. Além disso os dímeros $\beta\gamma$ podem fixar-se a subunidades α_s livres, diminuindo a estimulação da adenilciclase pelo bloqueio da acção de ligandos estimulantes⁽⁴⁾.

Os receptores da família D_2 (D_{2s} e D_{2l} , D_{3s} , D_{3l} e D_4) ligam-se também à proteína G-Gz insensível ao PTX para produzir a inibição da actividade da adenilciclase. Verificaram que os receptores D_{2s} e D_{2l} podem ligar-se com igual afinidade aos receptores Gi e Gz. O receptor D_4 liga-se preferencialmente a Gz (responsável por 60% da inibição da acumulação de Adenosina Monofosfática Cíclica (AMPC)⁽⁸⁾. As isoformas D_{3s} e D_{3l} ligam-se pouco à proteína Gz. Esta ligação é responsável pela inibição da acumulação de AMPC, de 15 a 30% da actividade de D_{3s} e D_{3l} , respectivamente. Verificaram ainda que os receptores D_3 também ligam-se a proteínas Gs^(9,10).

O PTX actua desacoplando as proteínas Gai/ o pela ADR-ribosilação dessas subunidades num carboxilo do domínio terminal do resíduo de cisteína (Cys). Por mutação este resíduo Cys mantido em Gai1, Gai2, Gai3 e Gao é substituído por um resíduo de serina (ser) resistente à ribosilação gerando uma série de proteínas Gai/ o mutantes insensíveis ao PTX (G-PTX). Como a mutação de Cys para Ser conserva a estrutura, a proteína G mutante mantém-se funcional após o pré-tratamento com PTX.

b) Canais de Ca^{2+}

Os receptores tipo D_1 modulam os níveis intracelulares de cálcio (Ca^{++}) por uma grande variedade de mecanismos. Alguns resultados indicam que estes receptores activam indirectamente a proteinocinase C (PKC) via fosfolipase C (PLC)⁽⁹⁾.

Há também receptores, por exemplo, D_{2s} de células de linhagem mesenquimatosa que acti-

vam as proteínas G, chamadas proteínas Gq e actuam sobre a fosfolípase C⁽⁸⁾. Esta, cliva o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato em inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) e em diacilglicerol. O IP₃ fixa-se a canais específicos de Ca²⁺ ligandodependentes, no retículo endoplasmático (RE), libertando dessa forma Ca²⁺ e elevando a sua concentração citosólica.

Por outro lado, o receptor D₁ parece estimular a libertação de cálcio por um mecanismo diferente do *turnover* de fosfatidilinositol.

O aumento intracelular de cálcio, em células 293, é minimizado por outros mecanismos de aumento dos níveis de AMPc, mediados pela activação da proteinocinase A (PKA). Os receptores D₁ reduzem estas correntes de Ca²⁺ pela estimulação de uma fosfatase, pela PKA, que desfosforila os canais conduzindo à sua inactivação⁽⁹⁾.

c) Ácido araquidónico

Os receptores D₂ potenciam a libertação de ácido araquidónico (AA) estimulado pelo cálcio.

O diacilglicerol, juntamente com o Ca²⁺ activa outra classe importante de proteinocinases, a proteinocinase C (PKC).

Esta desempenha um papel vital na regulação dos processos celulares. Também converte as células normais, de crescimento controlado, em células transformadas que crescem descontroladamente⁽⁴⁾. A PKC é necessária para a potenciação da libertação de ácido araquidónico⁽¹⁾.

A activação mais duradoura desta enzima pode ser causada pela fosfolípase D, esta última activada por receptores D₂⁽¹⁰⁾. A fosfolípase D activada cliva a fosfatidilcolina para produzir ácido fosfatídico e colina. O ácido fosfatídico continua a ser degradado até diacilglicerol, que participa na estimulação a longo prazo da PKC⁽⁴⁾.

d) Canais de K⁺

Pouco é sabido sobre a influência dos receptores tipo D₁ sobre estes canais. Pelo contrário, o papel dos receptores tipo D₂ foi amplamente estudado⁽⁹⁾.

Os receptores tipo D₂ aumentam a saída de potássio da célula. Ocorre activação de uma proteína Gi, a subunidade α i dissocia-se do dímero $\beta\gamma$. Este último interage directamente com uma

classe particular de canais de K⁺ para aumentar a probabilidade de abertura⁽¹⁾. Isto contribui para a hiperpolarização celular que por sua vez inibe a libertação de DA pelos autorreceptores do cérebro e aumenta secreção de prolactina pela hipófise⁽⁹⁾.

e) Trocador de Na⁺/H⁺

Os receptores da dopamina parecem afectar a actividade do trocador de Na⁺/H⁺ sensível ao amiloride, responsável pela regulação do pH e volume celular. Este trocador é também de grande importância na absorção de sódio em muitos epitélios. A actividade deste trocador é regulada por múltiplos mecanismos, incluindo: dependentes da fosforilação; independentes; e regulados directamente pela subunidade Gi-3 α .

No tecido renal, os agonistas dos receptores D₁ causam inibição da actividade do trocador Na⁺/H⁺ por mecanismos quer dependentes quer independentes do AMPc.

Por sua vez, o receptor D₂ activa este trocador, em células da hipófise anterior e no tecido renal. Aí, o aumento da acidificação extracelular não é bloqueada pela PTX, o que sugere que a via envolvida não está associada à proteína Gi α .

Em células CHO, os receptores D₂, D₃ e D₄, aumentam a taxa de acidificação por um mecanismo sensível à PTX⁽⁹⁾.

f) ATPase Na⁺-K⁺

A maioria dos estudos sugere que os efeitos da dopamina na bomba de sódio-potássio são mediados pelo receptor D₁. Outros referem que tanto a activação dos receptores D₁ como D₂ são essenciais.

No túbulo proximal renal, a activação dos receptores D₁-like causa inibição da ATPase Na⁺-K⁺, ao passo que a estimulação dos receptores D₂ não têm qualquer efeito. No rim, a activação da ATPase Na⁺-K⁺ parece resultar de reacções em cadeia que envolvem a PKA e a PKC ou parece resultar de reacções em cadeia que envolvem tanto a PKA como a PKC.

g) Vias de transdução envolvidas na mitogénese

As proteínas semelhantes à Rhas (*rhas-like*) são exemplos de proteínas fixadoras de GTP monoméricas com efeitos no controle do cresci-

mento e da diferenciação. Foi recentemente demonstrado que os efeitos mitogénicos do receptor D_2 estão relacionados com uma via que envolve as proteínas Go/Gi e Rhas/MEK ⁽¹⁾.

Entre os processos que são regulados pelas vias com participação das proteínas G monoméricas incluem-se: os alongamentos de cadeias peptídicas; síntese proteica; proliferação e diferenciação celular; transformação neoplásica de células; controle da actina do citosqueleto e da matriz extracelular; transporte de vesículas entre diferentes organelos; e secreção exócrina. As proteínas semelhantes à Rhas participam em vias de transdução de sinais que ligam os receptores da tirosina cínase para factores de crescimento e seus efeitos intracelulares.

RECEPTORES TIPO D_1

Ambos os receptores tipo D_1 (D_1 e D_5) têm características farmacológicas semelhantes aos primeiros receptores definidos como D_1 , isto é: elevada afinidade para os ligandos SCH 23390 e SKF 83566 da benzazepina, antagonistas selectivos destes subtipos. E elevada afinidade para tioxantenos e fenotiazinas, antagonistas com elevada afinidade para todos os tipos de receptores de dopamina. Apresentam moderada afinidade para agonistas típicos dos receptores de dopamina, por exemplo a apomorfina, e para agonistas selectivos tais como SKF 38393, SKF 82526 e diidrexidina.

Há algumas diferenças no que diz respeito à afinidade de alguns compostos para os receptores D_1 e D_5 , mas ainda não se conhecem verdadeiros compostos selectivos.

Os receptores tipo D_1 apresentam uma 3ª ansa intracelular curta e longos terminais carboxilo o que os distingue dos receptores tipo D_2 com 3 ansas intracelulares longas e terminais carboxilo curtos.

Os receptores tipo D_1 medeiam: a vasodilatação renal, mesentérica, coronária e influenciam a função cardiovascular, a cognitiva e a função motora a nível do SNC ⁽⁵⁾.

Receptor D_1

Os receptores D_1 predominam em regiões do

SNC tais como núcleo caudado, putamen, núcleo *accumbens*, tubérculo olfactivo e córtex cerebral. Também estão presentes no sistema cardiovascular ⁽³⁾.

Os receptores D_1 são acoplados à Gs. A ocupação do receptor D_1 está portanto associado à estimulação da adenilciclase e resulta em aumento do AMPc que por sua vez activa a PKA e outras proteinocinases dependentes do AMPc. A fosforilação da proteína resultante altera a actividade de enzimas e a função de outras proteínas, culminando com uma resposta celular que depende do tecido que está a ser estimulado ⁽²⁾.

Receptor D_5

O receptor D_5 apresenta propriedades farmacológicas semelhantes às do receptor D_1 apesar de ter 10 vezes mais afinidade para a dopamina.

Tal como o receptor D_1 , o receptor D_5 estimula a actividade da adenilciclase via proteína Gs.

Por *hibridização in situ* e *northern blot* verificou-se que este receptor é específico dos neurónios; não foi detectado RNAm no rim, fígado, baço, coração ou glândulas paratiroides. Ao contrário dos receptores D_1 presentes em níveis elevados nos núcleos da base, os receptores D_5 são bastante raros. Estão localizados em regiões do córtex frontal, estriado, hipocampo e hipotálamo.

O receptor D_5 parece estar associado à manutenção do tónus dopaminérgico e aos comportamentos do despertar. Poderá contribuir para a manutenção ou expressão de doenças neuropsiquiátricas ⁽¹¹⁾.

Receptores D_2 -like

Os receptores tipo D_2 (D_2 , D_3 e D_4) apresentam propriedades farmacológicas similares às do receptor D_2 primeiramente definido, ou seja, apresentam elevada afinidade para butirofenonas (antagonistas específicos) e para fenotiazinas e tioxantenos. O quinpirole e o N-0437 são agonistas selectivos para estes receptores. A Raclopride apresenta elevada afinidade para os receptores D_2 e D_3 e baixa para os receptores D_4 . Por sua vez a Clozapina tem grande afinidade para o receptor D_4 . Os antagonistas L-741,626, PD 58491 e L-745 são selectivos para os receptores D_2 (~40 vezes), D_3 (~100 vezes) e D_4 (~4000 vezes) respectivamente ⁽⁵⁾.

A maioria dos antagonistas tem maior afinidade para o receptor D_2 , quando comparado com os receptores D_3 e D_4 . Os receptores tipo D_2 manifestam moderada afinidade para os agonistas típicos da dopamina, com os receptores D_3 a apresentaram maior afinidade que todos os outros subtipos de receptores.

Como já foi referido, os receptores tipo D_2 possuem uma 3ª ansa intracelular longa e uma terminação carboxilo curta.

Estes receptores inibem a transmissão nos gânglios simpáticos, a libertação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas por um efeito na membrana pré-sináptica, inibem a libertação de prolactina na hipófise e causam o vômito. Afectam a função cardiovascular, a função motora e o comportamento⁽⁵⁾.

Partilham com os receptores D_1 a localização no núcleo caudado, putamen, núcleo *accumbens*, tubérculo olfactivo, córtex cerebral anterior, hipófise e sistema cardiovascular.

Os receptores tipo D_2 ou estão ligados à inibição da adenilciclase e consequentemente queda do AMPc ou não estão relacionados com a referida enzima. Potenciam a libertação de ácido araquidónico, abrem canais de K^+ , e inibem os canais de cálcio em alguns tecidos⁽¹⁾.

Receptor D_2

As isoformas do receptor D_2 sinalizam para uma variedade de efectores quer no sistema nervoso central (SNC) quer no periférico. No SNC, os receptores D_2 estão presentes no caudado, putamen, núcleo *accumbens*, tubérculo olfactivo e menor no córtex cerebral (pouco).

Existem 2 isoformas do receptor D_2 : o D_{2s} (curto) ou D_{2a} e o D_{2l} (longo) ou D_{2b} , que apresenta uma inserção de 29 aminoácidos no terceiro *loop* intracelular. Nas células do lobo anterior da hipófise ambas as formas de receptor D_2 estão presentes nas células lactotrofas.

Estes 2 subtipos D_{2a} e D_{2b} diferem não só estruturalmente como também funcionalmente. A expressão destes subtipos em células da linhagem dos fibroblastos demonstrou que enquanto a ocupação de ambos os receptores gerava um aumento do cálcio citosólico eles diferem na sua capacidade para inibir a produção de AMPc.

A dopamina em concentrações fisiológicas provoca uma inibição do receptor D_{2b} mediada pelo péptido relacionado com o ao gene da calcitonina, o que estimula a acumulação de AMPc que é quase o dobro da gerada pela inibição do receptor D_{2a} . Além disso o subtipo D_{2b} pode atenuar a acumulação de AMPc até um nível máximo de 85% ao passo que o subtipo D_{2a} só alcança os 64%. Assim, os subtipos D_{2a} e D_{2b} constituem formas funcionalmente distintas do receptor dopaminérgico que podem associar-se a várias vias de sinalização intracelular⁽¹¹⁾.

Nas células GHAC1 da hipófise os receptores D_2 inibem fortemente a adenilciclase e a estimulação da libertação de prolactina e a actividade dos promotores de prolactina⁽¹⁾.

Foi recentemente demonstrado que os efeitos mitogénicos do receptor D_2 ocorrem através de uma via que envolve as proteínas Go/Gi e Ras/MEK (MAPK/ERK cinase). Outros estudos indicam que o receptor D_2 podem activar a MAPK (mitogen-activated protein kinase) por uma via dependente da proteína G⁽¹⁾.

Receptor D_3

Os receptores D_3 podem existir em duas isoformas D_{3s} e D_{3l} , conforme o mecanismo de splicing. Localizam-se no núcleo *accumbens*, tubérculo olfactivo, ilhas de Calleja e menos no córtex cerebral (poucos). Estes podem desempenhar um papel importante na mediação dos efeitos dos agonistas DA e estes receptores têm uma localização pré-sináptica⁽¹²⁾.

Os receptores D_3 presumivelmente activam as proteínas Gi/Go, tal como os receptores análogos D_2 , mas o mecanismo de sinalização ainda não está bem estabelecido em virtude dos fracos sinais funcionais⁽¹³⁾.

Receptor D_4

Os receptores D_4 localizam-se principalmente no córtex frontal, mesencéfalo, amígdala, hipocampo, medula (muito raros) e na retina.

As variantes do receptor humano D_4 da dopamina contém 2, 4 ou 7 aminoácidos repetidos dos 16 da 3ª ansa que pode inibir a actividade da adenilciclase⁽¹⁴⁾.

Na retina de ratos, o receptor D_4 foi associado à redução dos níveis de AMPc na adaptação ao escu-

ro, indicando que este subtipo é activo *in vivo*⁽¹⁵⁾.

Experiências realizadas com células em cultura expressando este receptor têm fornecido algumas pistas sobre o seu papel na sinalização.

Quase todos os estudos com receptores D₄ recombinantes, demonstraram que este receptor está funcionalmente acoplado à proteína G sensível a PTX(Gi/Go)⁽¹⁾.

O uso de proteína mutante Gα t2 resistente à PTX revelou que o receptor D₄ pode activar esta proteína Gt e uma vez activada inibir a adenilciclase. O receptor D₄ foi o primeiro receptor (não opsina) identificado acoplado à Gt2; contudo não foram encontrados quaisquer efeitos na actividade da fosfodiesterase do GMPC, o efector da Gαt-estimulada pela rodopsina. Recentemente demonstrou-se a ligação preferencial do receptor D₄ à proteína Gaz resistente à PTX, uma proteína G expressa no córtex cerebral e na retina. Nas células MN9D do homem, ao contrário do rato, *in vitro*, o receptor D₄ não é selectivo para as proteínas Gαi⁽¹⁴⁾.

O receptor D₄ estimula a acidificação extracelular sensível à PTX pela activação do antiporte Na⁺/H⁺ sensível ao amiloride.

Numa experiência realizada, por Liu et al, em 1999, utilizando células mesencefálicas verificou-se que enquanto os receptores D₂ e D₃ aumentam o fluxo K⁺ para o exterior, o receptor D₄ reduz este fenómeno por um mecanismo que envolve a proteína Gα⁽¹⁶⁾.

O receptor D₄ pode também activar "MAP kinases ERK1 (*extracellular signal – regulated kinase*) e ERK2 nas células CHO-K1. Esta via pode mediar os efeitos do receptor D₄ na libertação do ácido araquidónico, na mitogénese e morfogénese neural. O papel desempenhado pela via da MAPK no SNC, no estabelecimento de potenciação a longo prazo, sugere que estas cinases podem ser importantes vias de transdução de sinais em receptores ligados a proteínas G⁽¹⁾.

4. ACÇÕES

4.1. Funções dos receptores da dopamina no SNC

Os efeitos dos receptores de dopamina na

actividade motora foram exaustivamente estudados. A locomoção é primariamente controlada pelo estriado ventral através da activação de receptores D₁, D₂ e D₃.

A activação de autorreceptores D₂ reduz a libertação de dopamina e consequentemente a actividade locomotora. Por sua vez a estimulação dos receptores D₂ pós-sinápticos aumenta ligeiramente a locomoção.

Os receptores D₁ têm pouco ou nenhum efeito directo na actividade locomotora. Não se sabe bem se há uma interacção sinérgica entre os receptores D₁ e D₂ na determinação da locomoção mas a estimulação dos receptores D₁ é essencial para os agonistas de D₂ produzirem o efeito máximo.

O receptor D₃, desempenha um papel inibidor da locomoção. Os efeitos opostos dos receptores D₂ e D₃ na actividade locomotora podem estar relacionados com os seus efeitos opostos na expressão do gene da neuroten-sina no núcleo accumbens⁽⁹⁾.

No estriado, os receptores D₁ favorecem a resposta dos receptores ao glutamato, particularmente a mediada pelos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Em contraste, a activação do receptor D₂ reduz as respostas dos receptores ao glutamato, em especial dos receptores NMDA. Estes receptores podem actuar como moduladores da acção de glutamato, podendo proteger os neurónios do estriado da excitação excessiva⁽¹⁷⁾.

A degenerescência das sinapses dopaminérgicas, no corpo estriado, ocorre na doença de Parkinson, podendo ser causa principal de tremores musculares e da rigidez que caracterizam a doença. O tratamento de alguns pacientes parkinsonianos com L-dopa, um precursor da dopamina, melhora o seu comportamento motor. Em contrapartida, a hiperactividade das sinapses dopaminérgicas pode estar implicada em algumas formas de psicose⁽⁴⁾.

A dopamina mesolímbocortical está envolvida nos mecanismos da atenção, gratificação e viciação. A administração de drogas causa um aumento da dopamina nas áreas mesolímbicas enquanto a ausência dessas drogas reduz a transmissão dopaminérgica. Os receptores D₂ medeiam a viciação à droga enquanto os D₁ são permissivos.

Estudos recentes demonstraram que no mecanismo de viciação pela cocaína os receptores tipo D_2 aumentam a dependência enquanto os D_1 -like parecem reduzi-la. Desta forma os agonistas dos receptores tipo D_1 poderão ser utilizados como terapia em cocaínod dependentes.

A dopamina mesolímbocortical desempenha também um papel importante no crescimento e na memória. A activação dos receptores D_1 e D_2 no hipocampo melhora a memorização de tarefas no rato.

No homem, o receptor D_1 é fracamente expresso na formação do hipocampo, ao contrário do receptor D_5 , daí que provavelmente seja este último o mais importante na aprendizagem e memória.

Os receptores D_1 e D_2 predominam no córtex e estão mais relacionados com os comportamentos mediados pelo córtex pré-frontal.

O papel desempenhado pelos receptores D_3 e D_4 na fisiologia do sistema dopaminérgico continua por desvendar. Expressam-se especificamente nas regiões límbicas e corticais envolvidas no controlo da cognição e emoção, e menos extensamente no estriado dorsal. Esta localização torna-os num alvo preferencial para drogas antipsicóticas com poucos efeitos secundários nas vias extrapiramidais.

4.2. Funções dos receptores periféricos da dopamina

Para lá do papel exercido no sistema nervoso central e periférico pela dopamina e seus receptores a sua presença no aparelho cardiovascular, rins e órgãos endócrinos deixa presumir outros papéis para lá do que constituíram o centro desta revisão.

a) Sistema cardiovascular

Foram realizados alguns estudos em cães anestesiados e registados em simultâneo a actividade dos receptores D_1 e D_2 e a contractilidade, débito cardíaco, pressão sanguínea, fluxo sanguíneo renal e femoral⁽⁹⁾. Os resultados permitiram verificar que os receptores D_1 pós-juncionais presentes na artéria renal produzem vasodilatação. Os receptores D_2 pré-juncionais estão localizados nos nervos simpáticos pós-

ganglionares e inibem a libertação de noradrenalina causando indirectamente vasodilatação na artéria femoral e redução da contratilidade cardíaca⁽⁹⁾.

b) Sistema Renina-angiotensina-aldosterona

O papel da dopamina na secreção da Renina não é ainda bem conhecido. A própria actividade da DA no sistema cardiovascular torna os resultados, *in vivo*, difíceis de interpretar. Os efeitos da DA na pressão e fluxo sanguíneos pode influenciar directamente a secreção de renina. Por outro lado, verificou-se que os agonistas D_1 podem estimular a secreção de renina no córtex renal e que os receptores D_1 estão presentes nas vesículas contendo renina existentes no aparelho justaglomerular.

O balanço de sódio é crucial para o nível de dopamina exógena e secreção de aldosterona. Durante a depleção de sódio, a excreção de DA desce, a aldosterona circulante aumenta e a resposta desta última à angiotensina II também aumenta. Verificou-se que os efeitos da DA na secreção de aldosterona são mediados por receptores D_2 localizados nas células da glomerulosa da supra-renal. A activação dos receptores D_2 inibe a produção de aldosterona induzida pela angiotensina II, mas não modifica a libertação da hormona em condições basais ou após estimulação pela hormona adrenocorticotrópica.

Por outro lado, a activação dos receptores D_2 inibe a formação de AMPc e o influxo de Ca^{2+} , ambos induzidos pela angiotensina II⁽⁹⁾.

c) Libertação das catecolaminas

Vários estudos revelam a existência de receptores D_2 nas terminações dos nervos simpáticos inibindo a libertação de noradrenalina. Estes efeitos parecem ser mediados pela inibição da activação dos canais de cálcio dependentes da voltagem pelos receptores D_2 . O recrutamento desses canais pela estimulação dos receptores D_1 pode estar na base de um *feedback* positivo no mecanismo de secreção das catecolaminas mediado pela dopamina⁽⁹⁾.

d) Rim

Os receptores de dopamina estão envolvi-

dos na regulação da hemodinâmica, transporte de electrólitos, assim como na secreção de renina. Apesar da regulação da excreção renal do cálcio e fosfato pela dopamina já ter sido descrita, as investigações mais recentes centram-se na regulação da homeostasia do sódio. A administração intravascular de DA provoca aumento do fluxo sanguíneo renal, diurese e natriurese.

No rim, a DA é sintetizada nos nervos renais próximo ao aparelho justaglomerular e nas células epiteliais de certas regiões do nefrónio. Além disso, os agonistas D_1 estimulam a secreção de renina e interagem com a produção de outras hormonas que actuam no rim, tais como: a angiotensina, o peptídeo natriurético auricular e a hormona antidiurética⁽⁹⁾.

A relação entre a hipertensão e os receptores dopaminérgicos do rim já foi investigada. Disfunções quer ao nível dos receptores D_{1a} quer D_3 provocam hipertensão nos ratos⁽⁶⁾.

Uma deficiente produção renal de dopamina ou mau funcionamento dos receptores estão associados à hipertensão humana primária assim como a modelos genéticos de hipertensão animal. Poderá haver um defeito primário no receptores D_1 -like e uma sinalização alterada no sistema de túbulos proximais, o que conduz à redução dos efeitos mediados pela dopamina na excreção renal de sódio e consequentemente à hipertensão.

5. CONCLUSÃO

O sistema dopaminérgico tem sido alvo de intensa investigação, sobretudo porque condições patológicas como a doença de Parkinson, Esquizofrenia, psicose, síndrome de Tourette e hiperprolactinemia estão relacionadas com a disregulação da transmissão dopaminérgica.

Um dos desafios dos últimos anos tem sido descobrir drogas selectivas isentas de efeitos colaterais. Foram criados numerosos novos agentes terapêuticos que ainda não resolvem a etiologia dos problemas clínicos mas que permitiram conhecer melhor o sistema dopaminérgico.

As técnicas de clonagem de genes, a hibridização e o PCR permitiram, a par de ensaios farmacológicos, isolar e caracterizar 5 subtipos de

receptores de dopamina. Há indicações da existência de mais subtipos de receptores de dopamina.

Até ao momento, as propriedades estruturais e transduccionais foram largamente estudadas, mas as funções exactas continuam por determinar.

A marcação de genes e sua inactivação tem sido essencial na investigação da função de cada subtipo de receptor.

Duas grandes questões continuam por resolver: a necessidade de agentes farmacológicos selectivos para cada subtipo de receptor e o conhecimento da função de cada um dos subtipos.

ABSTRACT

Dopamine is an important neurotransmitter involved in motility control, rewarding, emotions and also in cognitive and endocrine functions.

Dopamine, noradrenaline and adrenaline are successive steps of the biosynthetic cascade that starts from Tyrosine.

High levels of dopamine exist in neurons of the mesencephalon, substantia nigra and ventral tegmentum. Some axons follow to the striatum and have an important role in motility modulation.

Dopamine has two families of receptors on molecular and pharmacological basis.

Receptors D_1 and D_5 belong to the superfamily of D_1 -like associated to adenylcyclase stimulation.

Receptors D_2 (D_{2a} and D_{2b}), D_3 and D_4 belong to the D_2 superfamily and interfere in Ca^{2+} and K^+ channels.

These subtypes of receptors are present in the nervous system and also blood vessels, carotid body, kidney, parathyroid and adrenals, and in the digestive tract.

Disturbances of the dopaminergic system are associated with Parkinson disease, schizophrenia, drug addiction and cognitive disturbances.

Further knowledge of molecular basis of these diseases will improve its management.

Key-words: Dopamine; D_1 , D_5 and D_2 , D_3 , D_4 receptors.

BIBLIOGRAFIA

1. Oak JN, Oldenhof J, Van-Tol H. The dopamine D4 receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 303-307.
2. Sidhu A, Niznik NZ. Coupling of dopamine receptor subtypes to multiple and diverse G proteins. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18: 669-677.
3. Demchyshyn LL, Sugamori KS, Lee FJ, Hamadanizadeh AS, Niznik HB. The dopamine D1D receptor. Cloning and characterization of three pharmacologically distinct D1-like receptors from *Gallus Domesticus*. *J Biol Chemistry* 1995; 270:4005-4012.
4. Kutchai HC. Transmissão sináptica. In Berne RM, Levy MN, et al (4ªed). *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan SA, 2000.
5. Landberg L, James B. Fisiologia e farmacologia do sistema nervoso autônomo. Harrison et al (14ªed). *Medicina Interna*. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1998.
6. Ricci AF, Rossodivita I, Avola R, Tayiebaty SK. The dopaminergic system in hypertension. *Clin Exp Hipertens* 2001; 23: 15-24.
7. Granner DK. Hormones of the Adrenal Cortex. In: Murray RB, Granner DK, Mayes PA, Rowell VW (25ªed). *Harper's Biochemistry*. Stanford: Appleton & Lange, 2000.
8. Mohammad HG, Peihua C, Lembo PM, Albert PR. Distinct Roles for Gai2, Gai3, Gbg in Modulation of Forskolin- or Gs-mediated cAMP Accumulation and Calcium Mobilization by Dopamine D2S Receptors. *J Biol Chem* 1999; 274: 9238-9245.
9. Missalle, Nash S, Robinson S, Jaber M, Caron M. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189-225.
10. Senogles SE. The D2s dopamine receptor stimulates phospholipase D activity: a novel signaling pathway for dopamine. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 4555-4562.
11. Sunahara RH, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, NG G, George SR, Torchia J, Van Told HH, Niznik HB. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 1991; 350: 614-619.
12. Sanger DJ, Depoortere R, Perrault GG. Evidence for role for dopamine D3 receptor in the effects of dopamine agonists on operant behaviour in rats. *Behav Pharmacol* 1996; 7: 477-482.
13. Zaworski PG, Alberts GL, Pregoner JF, IM WB, Slightton JL, Gill GS. Efficient functional coupling of human D3 dopamine receptor to G(o) subtype of G proteins in SH-SY5Y cells. *Br J Pharmacol* 1999; 128:1181-1188.
14. Kazmi MA, Snyder LA, Cypess AM, Graber SG, Sakmar TP. Selective re-constitution of D4 dopamine receptor variants with Gi alpha subtypes. *Biochemistry* 2000; 39: 3734-3744.
15. Wang Y, Harsanyi K, Mangel SC. Endogenous Activation of Dopamine D2 Receptors Regulates Dopamine Release in the Fish Retina. *J Neurophysiol* 1997; 78: 439-449.
16. Liu LX, Burgess LH, Gonzalez AM, Silley DR, Chiodo LA. D2S, D2SL, D3 and D4 dopamine receptors couple to a voltage-dependent potassium current in N18TG2 x mesencephalon hybrid cell (MES-23.5) via distinct G proteins. *Synapse* 1999; 31(2): 108-18.
17. Cepeda C, Hurst RS, Altelus KL, Flores-Hernández J, Calvert CR, Jokel ES et al. Facilitated Glutamatergic Transmission in the striatum of D2 Dopamine Receptor-Deficient Mice. *J Neurophysiol* 2001; 85: 659-670.