

*Rev Biomed 2000; 11:39-60.*

## ***Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central.***

**Revisión**

Ricardo Bahena-Trujillo<sup>1</sup>, Gonzalo Flores<sup>2</sup>, José A. Arias-Montaño<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV), México, D.F., México. <sup>2</sup>Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla, México.

### **Abreviaturas utilizadas:**

DAG, diacilglicerol; IP<sub>3</sub>, 1,4,5-trifosfato de inositol; PIP<sub>2</sub>, 4,5-difosfato de fosfatidilinositol; KDa, kilodaltones; MPP<sup>+</sup>, ión 1-metil-4-fenilpiridinio; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; PKA, cinasa de proteína dependiente de AMPc; PKC, cinasa de proteína dependiente de Ca<sup>2+</sup>/fosfolípidos/DAG; PLC, fosfolipasa C; SNC, Sistema Nervioso Central; TH, tirosina hidroxilasa. NMDA, N-metil-D-aspartato; GABA, ácido  $\gamma$ -aminobutírico; L-DOPA, L-3,4-dihidroxifenilalanina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; CaMK, cinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup> y de calmodulina; BH<sub>4</sub>, tetrahydrobiopterina; Km, constante de Michaelis-Menten; K<sub>i</sub>, constante de inhibición; NSF, N-etilmaleimida; MAO, monoaminoxidasa; ATP, trifosfato de adenosina; DOPAC, ácido dihidroxifenilacético; HVA, ácido homovanílico; COMT, catecol-O-metiltransferasa; RNAm, RNA mensajero.

### **RESUMEN.**

La dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) de los mamíferos y participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad así como en la comunicación neuroendócrina. La dopamina se sintetiza a partir del aminoácido L-tirosina y existen mecanismos que regulan de manera muy precisa su síntesis y liberación. Las técnicas de clonación molecular han permitido la

identificación de 5 tipos de receptores dopaminérgicos, todos ellos acoplados a proteínas G y divididos en dos familias farmacológicas denominadas D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Los receptores de la familia D<sub>1</sub> (subtipos D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>) están acoplados a proteínas Gs y estimulan la formación de AMPc como principal mecanismo de transducción de señales. Los subtipos pertenecientes a la familia D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>) inhiben la formación de AMPc, activan canales de K<sup>+</sup> y reducen la entrada de iones de Ca<sup>2+</sup> a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G (G $\alpha$ i y G $\alpha$ o). Los receptores dopaminérgicos se encuentran ampliamente distribuidos en diversas áreas del SNC (aunque de manera diferencial de acuerdo al subtipo) donde son responsables de las diversas acciones fisiológicas de la dopamina. El estudio de los sistemas y receptores dopaminérgicos del SNC ha generado gran interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión dopaminérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos como la

Solicitud de sobretiros: Dr. José A. Arias-Montaño. Depto. de Neurociencias, CINVESTAV, Apdo. Postal 14-740, 07000 México, D.F. Tel. 7 47 7000 Exts. 5150, 5137 Fax 7 47 7105. E-mail: jaarias@fisio.cinvestav.mx  
Recibido el 18/Enero/1999. Aceptado para publicación el 21/Abril/1999.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/~biomedic/rb001116.pdf>

**Vol. 11/No. 1/Enero-Marzo, 2000**

enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia, así como con la adicción a drogas (anfetaminas y cocaína por ejemplo).

*(Rev Biomed 2000; 11:39-60)*

**Palabras clave:** Dopamina, receptores dopaminérgicos, receptor D<sub>1</sub>, receptor D<sub>2</sub>, receptor D<sub>3</sub>, receptor D<sub>4</sub>, receptor D<sub>5</sub>, tirosina hidroxilasa.

#### ABSTRACT.

#### **Dopamine: synthesis, release and receptors in the central nervous system.**

Dopamine is the major catecholaminergic transmitter in the central nervous system where it is involved in a wide variety of functions such as motor activity, mood, emotivity, affectiveness and neuroendocrine communication. Dopamine is synthetised from the aminoacid L-tyrosine and there are mechanisms that precisely control in a very precise manner both neurotransmitter synthesis and release. Molecular cloning has led to the identification of five different receptor subtypes, all members of the G-protein-coupled receptor superfamily. These subtypes are divided into two major pharmacological families, namely D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub>. D<sub>1</sub> receptors (D<sub>1</sub> and D<sub>5</sub> subtypes) are coupled to G proteins (Gs) and stimulate cyclic AMP formation as the main transducing mechanism. By activating different G proteins (G $\alpha$ i and G $\alpha$ o) D<sub>2</sub>-like receptors (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> subtypes) inhibit cyclic AMPc formation, activate K<sup>+</sup> channels and reduce Ca<sup>2+</sup> entry through voltage-activated channels. Alterations in dopaminergic transmission have been shown to relate, either directly or indirectly, to severe disorders such as Parkinson's disease, schizophrenia and drug addiction. *(Rev Biomed 2000; 11:39-60)*

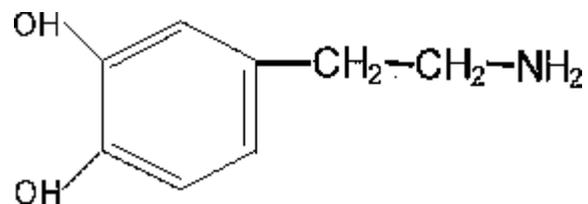
**Key words:** Dopamine, dopaminergic receptors, receptor D<sub>1</sub>, receptor D<sub>2</sub>, receptor D<sub>3</sub>, receptor D<sub>4</sub>, receptor D<sub>5</sub>, tyrosine hydroxylase.

#### INTRODUCCIÓN.

Las catecolaminas son compuestos formados por un núcleo catecol (un anillo de benceno con dos hidroxilos) y una cadena de etilamina o alguno de sus derivados. Las catecolaminas dopamina, adrenalina y noradrenalina actúan como mensajeros químicos en el Sistema Nervioso de los mamíferos y la primera (fig. 1) es el transmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC), donde participa en una gran variedad de funciones que incluyen la actividad locomotora, la afectividad, la regulación neuroendócrina y la ingestión de agua y alimentos (1,2). En el Sistema Nervioso Periférico, la dopamina es un modulador de la función cardíaca y renal, del tono vascular y de la motilidad gastrointestinal.

La función de los sistemas dopaminérgicos del SNC se ha convertido en foco de gran interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión dopaminérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos del SNC, tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos psicóticos que incluyen a la esquizofrenia y la dependencia a drogas como la amfetamina y la cocaína (3,4).

La evolución de la investigación sobre la transmisión dopaminérgica puede remontarse a la década de los 50's, cuando la dopamina fue reconocida como un neurotransmisor, siendo detectada por vez primera en el SNC en 1958 (4). En la década de los 60's se generaron las primeras evidencias del



**Figura 1.-** Estructura química de la dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina).

### *Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*

vínculo existente entre alteraciones en la transmisión dopaminérgica y la enfermedad de Parkinson y algunos desórdenes psiquiátricos, en particular la esquizofrenia. En los años 70's se estudió la distribución de los receptores para dopamina y se planteó la existencia de dos tipos de receptores dopaminérgicos, denominados D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> (5), aunque no fue hasta 1988 cuando se clonó el primer receptor dopaminérgico, el subtipo D<sub>2</sub> (6). Los últimos años se han caracterizado por el uso de diferentes estrategias experimentales para el estudio *in situ* e *in vivo* de los sistemas dopaminérgicos, así como de las características farmacológicas y moleculares de los diferentes receptores para el neurotransmisor (4).

#### **SISTEMAS DOPAMINÉRGICOS.**

En el SNC de la rata existe un número importante de células dopaminérgicas, de 15,000 a 20,000 para cada una de las mitades del mesencéfalo, región donde se encuentran los grupos más importantes de ellas (7). Los sistemas dopaminérgicos han sido estudiados principalmente mediante técnicas de fluorescencia e inmunocitoquímica, y los grupos neuronales han sido denominados desde A8 hasta A17 de acuerdo a la clasificación de Fuxe elaborada en 1965 (8), basada en estudios de histofluorescencia (Fig. 2). Las neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones pueden agruparse en 3 sistemas principales (7):

**1. Sistemas ultracortos.** Un primer sistema está formado por las células dopaminérgicas del bulbo olfatorio (A16), en tanto que un segundo sistema lo componen las neuronas interflexiformes (similares a las amácrinas) presentes entre las capas plexiformes interna y externa de la retina (grupo A17).

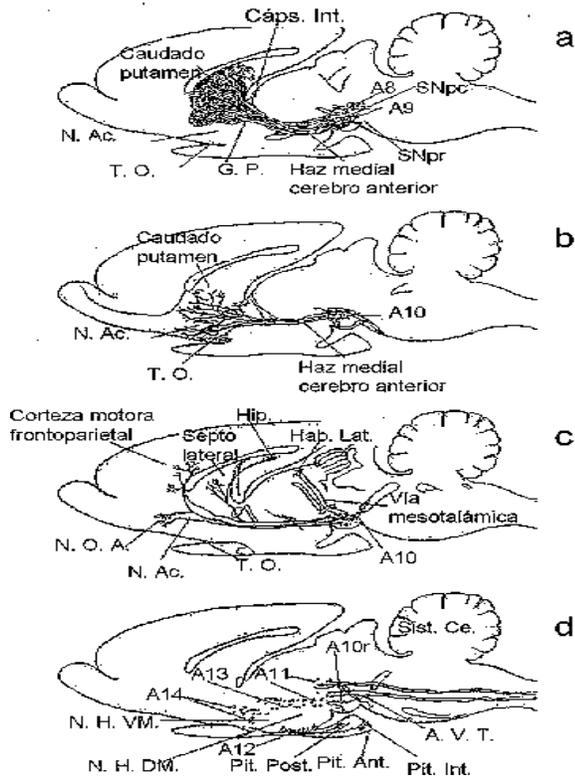
**2. Sistemas de longitud intermedia.** Incluyen: a) el sistema tuberohipofisiario, con origen en las células dopaminérgicas localizadas en los núcleos hipotalámicos arqueado y periventricular (grupo A12), cuyos axones terminan en el lóbulo inter-

medio de la hipófisis y en la eminencia media; b) neuronas localizadas en el hipotálamo dorsal y posterior (A13 y A14), que envían proyecciones al hipotálamo dorsal anterior y a los núcleos septolaterales; y c) el grupo periventricular medular, que incluye a las neuronas dopaminérgicas localizadas en la periferia de los núcleos del tracto solitario y motor dorsal del nervio vago, así como a las células dispersas en la prolongación tegmental de la materia gris periacueductal (A15).

**3. Sistemas largos.** Este grupo incluye a las neuronas de la región retrorubral (A8), del área tegmental ventral (A10) y de la sustancia negra compacta (A9), las que envían proyecciones a tres regiones principales: el neostriado (núcleos caudado y putamen), la corteza límbica (entorrinal, prefrontal medial y cíngulo) y otras estructuras límbicas (el septum, el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza piriforme). Dentro de este grupo se encuentran dos de las vías dopaminérgicas más importantes, la vía nigroestriatal y la vía mesolímbica.

#### **SÍNTESIS DE LA DOPAMINA.**

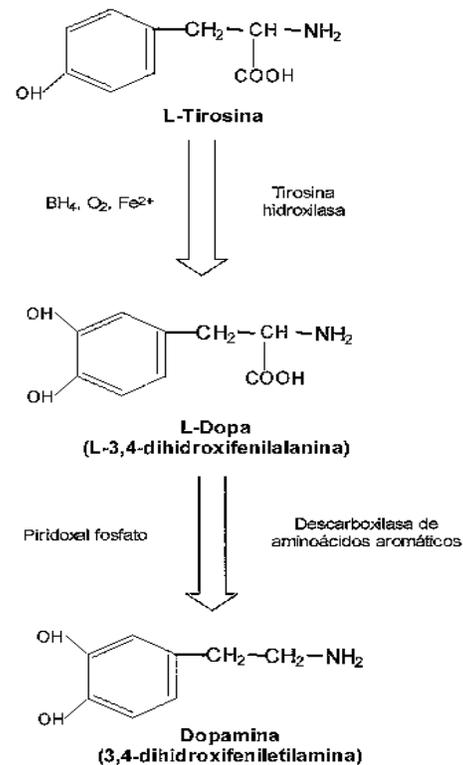
La síntesis del neurotransmisor tiene lugar en las terminales nerviosas dopaminérgicas donde se encuentran en alta concentración las enzimas responsables, la tirosina hidroxilasa (TH) y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos o L-DOPA descarboxilasa (7,9). Los trabajos de Nagatsu y cols. (10) y de Levitt y cols. (11) demostraron que la hidroxilación del aminoácido L-tirosina es el punto de regulación de la síntesis de catecolaminas en el SNC y que en consecuencia la TH es la enzima limitante de la síntesis de la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. La TH es un péptido de 498 aminoácidos (56 KDa; ref. 12) presente de manera predominante en la fracción citosólica de las terminales catecolaminérgicas (13). La enzima es una oxidasa (E.C.1.14.16.2) que utiliza L-tirosina y oxígeno como sustratos y tetrahidropterina (BH<sub>4</sub>) como cofactor para adicionar un grupo hidroxilo al aminoácido para formar L-DOPA



**Figura 2.- Sistemas dopaminérgicos en el SNC.** Se representan los grupos neuronales y las vías dopaminérgicas más importantes. A8-A14, regiones neuronales dopaminérgicas; A.V.T., área ventrotegmental; Cap. Int., cápsula interna; G.P., globo pálido; Hab. Lat., hábenula lateral; Hip., hipocampo; N. Ac., núcleo accumbens; N.H.DM, núcleo hipotalámico dorsomedial; N.H.VM, núcleo hipotalámico ventromedial; N.O.A., núcleo olfatorio anterior; Pit. Ant., hipófisis anterior; Pit. Int., hipófisis intermedia; Pit. Post., hipófisis posterior; SNc, substancia negra *pars compacta*; SNr, substancia negra *pars reticulata*; T.O. tubérculo olfatorio; Modificado de la referencia 3.

(L-3,4-dihidroxifenilalanina) como se esquematiza en la Fig. 3 (14). La función de la TH requiere también de la presencia de hierro.

La constante de Michaelis Menten (Km) de la TH para la L-tirosina corresponde a 4-15  $\mu\text{M}$  (15,16) por lo que la enzima se encuentra normalmente saturada por la concentración del aminoácido (80  $\mu\text{M}$ ) que se alcanza en los tejidos cerebrales (17). En consecuencia, la disponibilidad del sustrato no es limitante en la síntesis del neurotransmisor. Por



**Figura 3.- Síntesis de la dopamina.**

otra parte, los análogos de la L-tirosina, como la  $\alpha$ -metil-*p*-tirosina y la 3-yodo-tirosina son potentes inhibidores competitivos de la TH (13).

## REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA DOPAMINA.

### 1. Regulación por sustrato y por producto.

La TH soluble es inhibida por L-tirosina; sin embargo, este efecto sólo se produce con concentraciones del aminoácido superiores a 120  $\mu\text{M}$ , por lo que no constituye un mecanismo relevante en la regulación de la actividad enzimática (15,18). Los productos metabólicos de la síntesis del neurotransmisor (L-DOPA y dopamina) inhiben la actividad de la TH en homogenados de tejido cerebral (19,20). La rápida acción de la descarboxilasa hace que la concentración de L-DOPA sea extremadamente baja y que no sea por lo tanto de relevancia para disminuir la actividad enzimática, en tanto que la inhibición por dopamina

puede ser un mecanismo relevante para la regulación de la TH, si bien se requieren concentraciones elevadas para observar dicho efecto (21).

## 2. Regulación de la TH por fosforilación.

La actividad de la TH depende críticamente de su estado de fosforilación (15). La adición de grupos fosfato a la enzima provoca un importante aumento de su actividad catalítica que se debe sobre todo a la reducción de la  $K_m$  por el cofactor tetrahidrobiopterina ( $BH_4$ ), y en menor medida a una disminución de la inhibición por producto, incrementando la constante de inhibición ( $K_i$ ) de la dopamina (13,20). La TH es un sustrato importante de diversas cinasas de proteína (19,20,22) entre las que se encuentran la cinasa A que depende de AMPc (PKA), la cinasa II dependiente de  $Ca^{2+}$  y de calmodulina (CaMK II) y la cinasa C (PKC).

## 3. Regulación por autorreceptores.

Diversos estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han mostrado que los agonistas dopaminérgicos disminuyen la síntesis del neurotransmisor (23,24), actuando sobre autorreceptores localizados en las terminales dopaminérgicas. El efecto inhibitorio es bloqueado por antagonistas dopaminérgicos y se encuentra mediado por receptores pertenecientes a la familia  $D_2$  (ver más adelante), cuya activación inhibe también la liberación de dopamina (25-32). Reportes recientes indican que dentro la familia  $D_2$ , el subtipo  $D_3$  podría ser el autorreceptor responsable de la regulación de la síntesis y liberación de dopamina (33,34). La acción de los autorreceptores parece deberse a dos efectos principales: a) a la modulación de canales iónicos activados por voltaje, inhibiendo corrientes de  $Ca^{2+}$  (a través de proteínas Go) o facilitando la apertura de canales de  $K^+$  mediante proteínas  $G\alpha_3$  (35,36), y b) en menor medida, a la activación de proteínas G ( $G\alpha_i$ ), que inhiben la formación de AMPc y por lo tanto el estado de fosforilación debido a la PKA (31).

## 4. Regulación por heterorreceptores.

Otros neurotransmisores pueden también modular la síntesis de la dopamina activando receptores presentes en las terminales nerviosas dopaminérgicas. Ejemplos de esta modulación son: para la estimulación de la actividad de la TH, receptores  $A_2$  para adenosina (37) y receptores NMDA para glutamato (37,38), y para la inhibición de la síntesis, los receptores para  $GABA_B$  (39,40).

## LIBERACION DE LA DOPAMINA .

En las terminales dopaminérgicas el neurotransmisor es sintetizado en el citoplasma de donde puede ser liberada directamente al espacio sináptico o bien ser transportada al interior de las vesículas sinápticas para ser liberada por exocitosis.

### Liberación por exocitosis.

En este proceso la dopamina contenida en vesículas es liberada al exterior al fusionarse la membrana vesicular con la membrana de la terminal presináptica. Este mecanismo está constituido por varias etapas (para una revisión ver la ref. 41). Primeramente las vesículas transportan el neurotransmisor a su interior mediante una proteína transportadora con 12 dominios transmembranales que utiliza un gradiente electroquímico generado por una bomba (ATPasa) de protones ( $H^+$ ) (42).

La mayor parte de las vesículas sinápticas (~90%) que contienen al neurotransmisor no están libres en el citoplasma sino que se encuentran unidas al citoesqueleto de la terminal presináptica mediante la interacción de proteínas presentes en la membrana de la vesícula (sinapsinas I y II) con proteínas del citoesqueleto. Característicamente las sinapsinas son fosforiladas por diversas cinasas de proteína que incluyen a la cinasas I y II dependientes de iones de  $Ca^{2+}$  y de la proteína calmodulina (CaMK I y CaMK II) y por la cinasa dependiente de AMPc (PKA). Cuando un potencial de acción alcanza la terminal nerviosa, el cambio en el potencial de membrana activa a canales de

$\text{Ca}^{2+}$ . Debido al gradiente electroquímico se genera un influjo de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  los que en conjunto con la calmodulina activan a las cinasas CaMK I y CaMK II, las que fosforilan a la sinapsina I (CaMK I y CaMK II) y a la sinapsina II (CaMK II). La adición de un grupo fosfato a las sinapsinas debilita la unión de las vesículas sinápticas al citoesqueleto, facilitando así su transporte a la zona activa.

Una vez transportadas a la zona activa las vesículas se fijan a la misma (anclaje o “docking”), donde experimentan un proceso que las hace competentes para la exocitosis (maduración o “priming”). Como se mencionó antes, la llegada de un potencial de acción despolariza a la terminal llevando su potencial desde -70 mV hasta +20 o +30 mV, lo que permite la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles al voltaje, particularmente de aquellos que se abren en el rango de -20 a 0 mV (canales de alto umbral, que incluyen a los tipos L, N, P y Q). La apertura de estos canales permite que en su vecindad se formen zonas de alta densidad (“nubes”) de  $\text{Ca}^{2+}$  donde la concentración llega a ser hasta de 100-200 M, es decir 1000 veces la concentración en reposo (100-200 nM).

El aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  afecta a diversas proteínas, entre ellas aquéllas involucradas en la exocitosis, en un proceso donde una proteína, la sinaptotagmina, parece funcionar como un sensor de  $\text{Ca}^{2+}$  que termina de manera súbita el proceso de fusión de la vesícula, una vez que se han formado complejos formados por proteínas como la syntaxina, la SNAP-25, el factor sensible a N-etilmaleimida (NSF) y proteínas de unión a NSF o SNAPs.

### **Liberación independiente de $\text{Ca}^{2+}$ .**

Este segundo tipo de liberación de dopamina es característicamente inhibido por fármacos que bloquean el transportador de dopamina presente en la membrana de la terminal sináptica y cuya función es terminar la acción del neurotransmisor, capturándolo hacia el interior de la terminal (ver más adelante). Bajo cier-

tas condiciones el transportador opera en sentido inverso liberando dopamina al exterior (43).

### **Síntesis de dopamina y liberación.**

Se ha observado que la dopamina que se libera de manera preferente en respuesta a estimulación sináptica es la recién sintetizada. El neurotransmisor parece así encontrarse en dos pozas metabólicas, ambas vesiculares; una que contiene a la dopamina recién sintetizada y una segunda que correspondería a una poza que funciona como almacén. Es probable la existencia de la una tercera poza metabólica abastecida por los transportadores y que sería la fuente de la liberación de dopamina por transporte reverso (3,44).

## **REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA.**

### **1. Regulación por autorreceptores.**

Como se mencionó anteriormente, las terminales dopaminérgicas poseen autorreceptores pertenecientes a la familia  $D_2$  cuya activación reduce la liberación de la dopamina (25-32). De manera semejante a lo descrito para la regulación de la síntesis, el efecto se debe principalmente a la inhibición de la formación de AMPc y de la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . La reducción en la formación de AMPc disminuye la actividad de la PKA que fosforila a las sinapsinas I y II (41), por lo que las vesículas tienden a estar unidas al citoesqueleto. De manera más importante, la inhibición de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  activados por voltaje reduce la entrada del catión que ocurre en respuesta a los potenciales de acción que llegan a la terminal sináptica disminuyendo la probabilidad de fusión de las vesículas (45).

### **2. Regulación por heterorreceptores.**

Se ha demostrado que las terminales dopaminérgicas poseen receptores para GABA, glutamato, acetilcolina y serotonina (43,46,47). Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la liberación de dopamina es estimulada por la activación de receptores glutamatérgicos NMDA (48-

### *Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*

50), GABA<sub>A</sub> (51,52) y colinérgicos (53), en tanto que se observa inhibición de la liberación al estimular receptores GABA<sub>B</sub> (54-56).

#### **Término de la acción de la dopamina.**

Los transportadores constituyen el principal mecanismo para la terminación de la transmisión sináptica en el SNC (3,21,57-59). Una vez liberada al espacio sináptico la dopamina se une a receptores pre y postsinápticos. Aunque existen enzimas extraneuronales que la catabolizan, la terminación del efecto del neurotransmisor se debe principalmente a la captura del mismo por las propias terminales nerviosas que la liberaron (7).

El transportador para dopamina (fig. 4) pertenece a la familia de proteínas transportadores que dependen de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>, que tienen 12 dominios transmembranales (58) y que presentan varios sitios de fosforilación (60). Esta familia incluye también a los transportadores de GABA, noradrenalina, serotonina, taurina, glicina, betaína y prolina. La estequiometría del transportador indica que la dopamina es cotransportada al interior de la terminal con 2 iones de Na<sup>+</sup> y un ion Cl<sup>-</sup> (58). El transportador es sensible a inhibición por diferentes fármacos (GBR-12909, nomifensina, mazindol, cocaína y anfetamina) y su función puede ser modulada por segundos mensajeros como el diacilglicerol (por activación de la PKC) y el ácido araquidónico. De manera relevante, el transportador es también responsable de la captura de las neurotoxinas 6-hidroxidopamina y 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o MPTP (58,61).

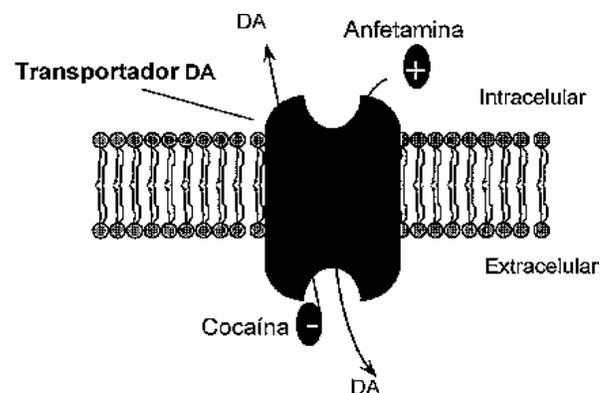
El MPTP es una sustancia que se encuentra presente como contaminante de ciertas drogas (análogos de petidina, "polvo de ángel") y que produce lesión y muerte de las neuronas dopaminérgicas conduciendo a un cuadro clínico semejante al de la enfermedad de Parkinson. El MPTP atraviesa la barrera hematoencefálica y es transformado en el SNC por la monoaminooxidasa B (MAO-B) a MPP<sup>+</sup> (ion 1-metil-4-fenilpiridinio), el derivado neurotóxico que sirve como sustrato del transportador de dopamina. En la terminal sináptica

el MPP<sup>+</sup> es un inhibidor potente de la oxidación de sustratos ligados al NAD<sup>+</sup> mitocondrial. El cese de la respiración en las mitocondrias conduce a la desaparición de ATP y, entre otros efectos, a la pérdida del potencial de membrana, lo que ocasiona la muerte neuronal, en un proceso que comprende alteraciones en la homeostasis del ion Ca<sup>2+</sup> y la formación de radicales libres (62).

#### **CATABOLISMO DE LA DOPAMINA.**

La dopamina recapturada es convertida por la enzima monoamino-oxidasa, en particular por la forma A (MAO-A), presente en el interior de la terminal nerviosa, en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) el cual es liberado al exterior de la terminal para ser convertido en ácido homovanílico (HVA) por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La dopamina no capturada por la terminal dopaminérgica es metabolizada en HVA por la acción secuencial de las enzimas COMT y MAO-A (3,7,21).

En el cerebro de la rata el principal metabolito de la dopamina es el DOPAC, en tanto que en el cerebro de los primates el HVA es el metabolito principal. Así, la formación de DOPAC puede utilizarse como indicador de la actividad dopaminérgica en la rata, mientras que la determinación de HVA en tejidos cerebrales y en el líquido cefalorraquídeo se utiliza también como índice



**Figura 4.- Recaptura de la dopamina.** Modificado de la referencia 59. DA, dopamina. Se muestran los efectos de la cocaína y de anfetamina.

de la actividad de las neuronas dopaminérgicas (7). La actividad funcional de las vías dopaminérgicas puede también estimarse de manera más precisa determinando la relación de concentraciones o contenido del HVA y de la propia dopamina (HVA/dopamina) (3), según se analice la concentración del transmisor en el líquido cefalorraquídeo o en dialisados cerebrales o bien el contenido de dopamina en los tejidos.

### RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

El concepto de que los transmisores químicos (hormonas y neurotransmisores) y la gran mayoría de las drogas producen su efecto biológico por interacción con sustancias receptoras presentes en las células blanco fue introducido por Langley en 1905, basándose en observaciones de la potencia y especificidad con la que algunas drogas mimetizaban (agonistas) o bloqueaban (antagonistas) ciertas respuestas biológicas. Más tarde Hill, Gaddum y Clark describieron de manera independiente las características cuantitativas de la interacción entre agonistas y antagonistas en combinación con receptores específicos utilizando preparaciones intactas (7).

Actualmente, los receptores se definen como moléculas o arreglos moleculares que pueden reconocer selectivamente a un ligando (agonista o antagonista) y ser activados por el ligando con eficacia intrínseca (agonista) para iniciar un evento celular (63).

Los receptores para dopamina pertenece a la superfamilia de receptores (con más de 100 miembros) acoplados a proteínas G. En esta familia de receptores, el reconocimiento del neurotransmisor y la molécula efectora (típicamente una enzima que produce un segundo mensajero difusible) son entidades diferentes, acopladas entre sí por una proteína con capacidad para unir nucleótidos de guanina (proteína G) (64).

#### Estructura de los receptores dopaminérgicos.

El primer receptor dopaminérgico clonado fue el subtipo  $D_2$  (6,65,66). Todos los recepto-

res dopaminérgicos poseen 7 dominios transmembranales (fig. 5), de 20 a 25 residuos hidrofóbicos cada uno, y están acoplados a sistemas de transducción intracelulares mediante proteínas G (67). Los 7 dominios intramembranales están conectados de forma alterna por asas citoplasmáticas ( $i_1, i_2, i_3$ ) y extracelulares ( $e_1, e_2, e_3$ ) y la región amino terminal corresponde a un dominio extracelular glicosilado.

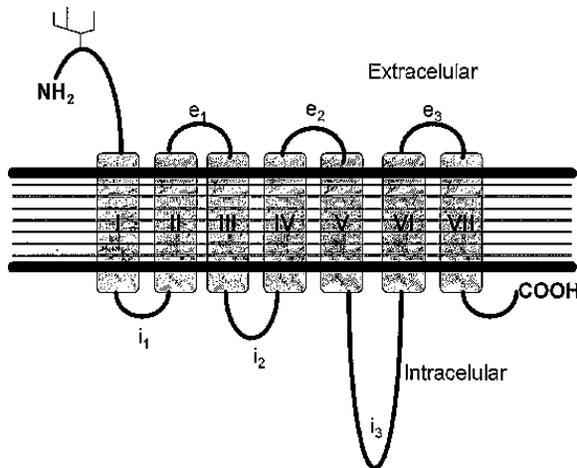
El tercer dominio citoplasmático exhibe diferencias entre los diferentes tipos de receptores, lo que parece ser la base de la interacción selectiva con un tipo o familia particular de proteínas G, lo que se traduce en diferentes señales intracelulares. El asa citoplasmática  $i_3$  y la región carboxilo terminal (también intracelular) interaccionan con las proteínas G responsables de los efectos de la activación del receptor (68). Los receptores  $D_1$  y  $D_5$  se caracterizan por tener un asa  $i_3$  corta y una región carboxilo terminal grande, que se acoplan a proteínas Gs. En contraste, una estructura inversa ( $i_3$  larga y un extremo carboxilo terminal corto) se observa en los receptores  $D_2, D_3$  y  $D_4$ , acoplados a proteínas Gi.

El extremo carboxilo de los receptores de la familia  $D_1$  es rico en residuos de serina, treonina y cisteína, lo que no se observa en los receptores de la familia  $D_2$  (66). La diferencia estructural entre las dos familias obedece a la ausencia de intrones en los RNA mensajeros (RNAm) que codifican los receptores  $D_1$  y  $D_5$ , y a su presencia en los RNAm correspondiente a los subtipos  $D_2, D_3$  y  $D_4$  (67).

#### Familias y subtipos de receptores dopaminérgicos.

La acción de la dopamina sobre las células blanco depende del tipo de receptor presente en ellas. Con base en sus características moleculares se han descrito 5 subtipos de receptores para dopamina, los cuales han sido agrupados en 2 familias farmacológicas denominadas  $D_1$  y  $D_2$ , a partir del efecto de agonistas y antagonistas selectivos. La clasificación actual tiene su origen en la propuesta por Keblavian y Calne en 1979

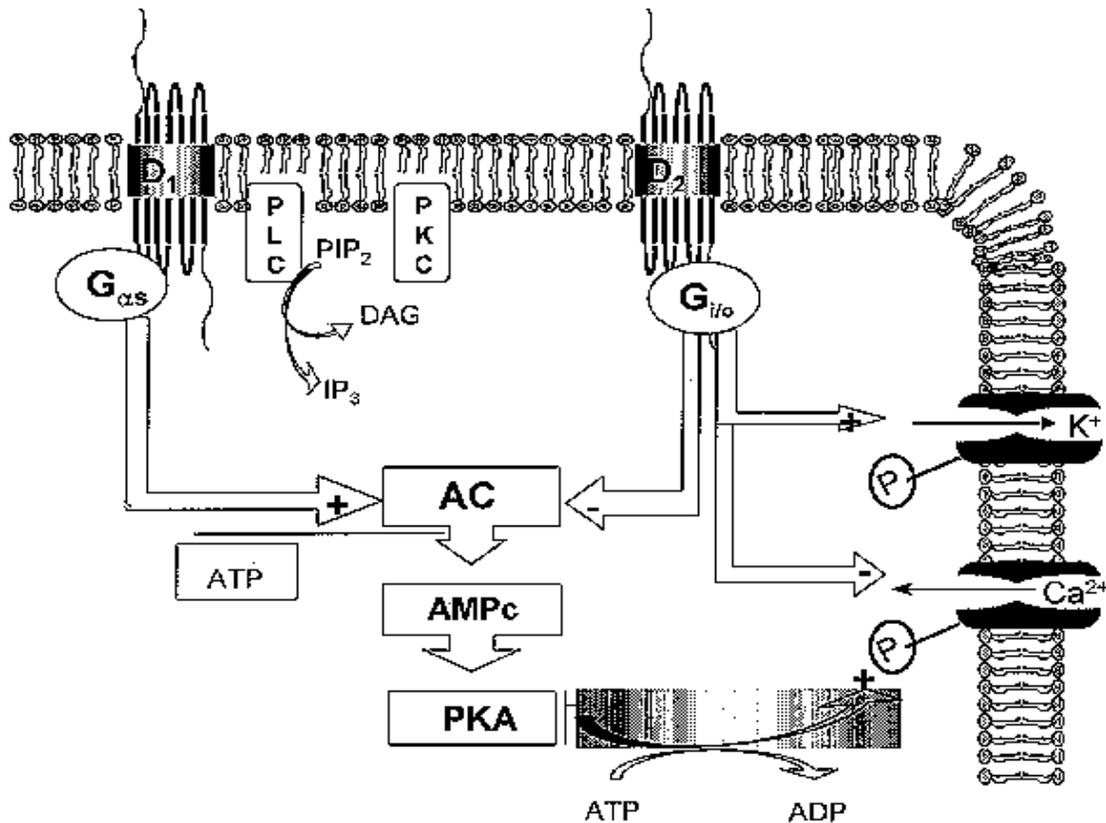
*Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*



**Figura 5.- Estructura de los receptores dopaminérgicos.** Se esquematiza la estructura del subtipo DX. I-VII, dominios transmembranales.  $i_1$ ,  $i_2$ ,  $i_3$ ; asas citoplasmáticas;  $e_1$ ,  $e_2$ ,  $e_3$ ; asas extracelulares.  $\text{NH}_2$ , extremo amino terminal;  $\text{COOH}$ , extremo carboxilo terminal.

(5) y de manera característica los receptores de la familia  $D_1$  estimulan a la enzima adenilil ciclasa conduciendo a la producción de AMPc, en tanto que la activación de los receptores pertenecientes a la familia  $D_2$  inhibe su formación (69-73). Ver la fig. 6.

Las dos familias de receptores dopaminérgicos muestran también diferencias importantes en sus características moleculares. Existe así una alta homología de secuencias entre los dos miembros de la familia  $D_1$  (subtipos  $D_1$  y  $D_5$ ), como existe a su vez entre los miembros de la familia  $D_2$ , donde se ubican los receptores  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$  (65,69,70). En contraste, la homología entre subtipos de familias diferentes corresponde a 42-46% (2,65,74). Los subtipos  $D_1$  y  $D_5$  muestran una homología del 80%; la homología entre los receptores  $D_2$  y  $D_3$  alcanza el 75% y entre los subtipos  $D_2$  y  $D_4$  corresponde a 53%



**Figura 6.- Mecanismos de transducción de señales acoplados a las familias  $D_1$  y  $D_2$  de receptores dopaminérgicos.** AC, adenilil ciclasa; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina; DAG, diacilglicerol;  $\text{IP}_3$ , 1,4,5-trifosfato de inositol;  $\text{PIP}_2$ , 4,5-difosfato de fosfatidilinositol; PKA, cinasa de proteína activada por AMPc; P, fosforilación; PKC, cinasa C de proteína. PLC, fosfolipasa C.

**Cuadro 1**  
**Características estructurales de los receptores dopaminérgicos.**

Subtipo	Familia D <sub>1</sub>		Familia D <sub>2</sub>		
	D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
Secuencia	446 a.a.	477 a.a.	D2a443 a.a.	400 a.a.	387 a.a.
Codificada			D2b444 a.a.		
Intrones	No	No	Sí	Sí	Sí
Localización	5q 35.1	4p 15.1-16.1	11q 22-23	3q 13.3	11p 15.5
Cromosomal					
Tamaño del RNAm	3.8 kb	3 kb	2.5 kb	8.3 kb	5.3 kb
Regiones de alta	Neoestriado	Hipotálamo	Noestriado	Paleoestriado	Corteza frontal
Densidad	SNr	Hipocampo			
Autorreceptor	No	?	No	Sí	?
Adenilil ciclasa	Estimulación	Estimulación	Inhibición	Inhibición?	Inhibición?
Efector	G $\alpha$ s	G $\alpha$ s	G $\alpha$ i/o	G $\alpha$ i/o	G $\alpha$ i/o
Otras Respuestas	↑Fosfolipasa C		↑Canal de K <sup>+</sup>	↑Fosfolipasa C	↑
Bioquímicas	↑PKA		↓Canal de Ca <sup>2+</sup>	↑Intercambiador de Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup>	Intercambiador de Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup>
			↑Fosfolipasa C		

Elaborado a partir de las referencias 2,42,65,69,70,75 y 79. Abreviaturas: a.a., aminoácidos; G $\alpha$ s, proteína G estimuladora; G $\alpha$ i, proteína G inhibidora; G $\alpha$ o, proteína G tipo O; kb, kilobases; PKA, cinasa A de proteína; K<sub>j</sub>, constante de inhibición. Los números entre paréntesis indican la constante de afinidad del radioligando correspondiente.

(65). Las principales características estructurales y farmacológicas de las dos familias y de los cinco subtipos de receptores dopaminérgicos se resumen en los cuadros 1 y 2. Existen también diferencias en la distribución en el SNC de los diferentes receptores dopaminérgicos. La presencia de los distintos subtipos ha sido determinada mediante la combinación de técnicas de unión de radioligandos (“binding”), que detecta a las proteínas receptoras, y de hibridación *in situ*, que detecta a los diferentes RNA mensajeros que codifican la síntesis de los subtipos de receptores dopaminérgicos (75).

#### FAMILIA D<sub>1</sub>.

Está conformada por dos subtipos, denominados D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>. Estos receptores tienen una región carboxilo terminal que es aproximadamente 7 veces más larga que la correspondiente a los receptores de la familia D<sub>2</sub>. Además, esta región muestra

#### Revista Biomédica

abundantes residuos de serina y de treonina, susceptibles de fosforilación por cinasas como la PKA y la PKC (2). En el caso del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , el más estudiado de los receptores acoplados a proteínas G, la fosforilación del segmento carboxilo terminal es responsable de la desensibilización que experimenta el receptor en respuesta a la estimulación continua por agonistas (76-78).

#### Receptores D<sub>1</sub>.

Tanto en el ser humano como en la rata los receptores D<sub>1</sub> son cadenas de 446 residuos de aminoácidos. Características estructurales de este subtipo son una región i<sub>3</sub> corta y un extremo carboxilo largo de 113-117 aminoácidos (2).

#### Distribución.

El subtipo D<sub>1</sub> es el receptor dopaminérgico más abundante en el SNC (2,13,65). Niveles al-

*Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*

**Cuadro 2**  
**Características farmacológicas de los receptores dopaminérgicos.**

Subtipo	Familia D <sub>1</sub>		Familia D <sub>2</sub>		
	D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
Afinidad por DA	μM	Submicromolar	μM	nM	Submicromolar
Agonistas selectivos	SKF-38393	SKF-38393	Quinpirole Fenoldopam	Bromocriptina	?
Ki (nM)					
Dopamina	2000	250	2000	30	450
Apomorfina	700	400	70	70	4
Bromocriptina	700	500	5	7	300
Quinpirole	1400		1400	40	50
SKF-38393	150	100	10000	5000	10000
Antagonistas Selectivos	SCH-23390	SCH-23390	Haloperidol, Fármacos antipsicóticos	UH232	Clozapina
Ki (nM)					
Haloperidol	30	40	0.6	3	5
Sulpiride	40000	80000	10	20	50
SCH-23390	0.3	0.3	1000	1000	3500
Espiperona	350	3500	0.06	0.6	0.08
Risperidona	-	-	5	7	7
Raclopride	18000	-	1.8	3.5	2400
Radioligandos	[ <sup>3</sup> H]SCH-23390 (0.2nM)		[ <sup>3</sup> H]YM091512 (0.1nM)	[ <sup>3</sup> H]7-OH-DPAT	

Elaborado a partir de las referencias 2,42,65,69,70,75 y 79. Abreviaturas: a.a., aminoácidos; G<sub>o</sub>s, proteína G estimuladora; G<sub>o</sub>i, proteína G inhibidora; G<sub>o</sub>o, proteína G tipo O; kb, kilobases; PKA, cinasa A de proteína; K<sub>i</sub>, constante de inhibición. Los números entre paréntesis indican la constante de afinidad del radioligando correspondiente.

tos del receptor se encuentran en el túbulo olfatorio, el neostriado, el núcleo accumbens, las islas de Calleja, la amígdala, el núcleo subtalámico, la sustancia negra (reticulada y compacta) y el cerebelo (capa molecular). Niveles moderados han sido detectados en la corteza cerebral (frontal, entorrinal y el cíngulo), el tálamo y el globo pálido. Los receptores D<sub>1</sub> son escasos en la formación hipocámpal, la región septal, el hipotálamo, el área tegmental ventral y el colículo inferior (2).

El RNAm correspondiente al receptor D<sub>1</sub> se observa en el neostriado, la corteza cerebral (frontal, prefrontal, piriforme y entorrinal), la formación hipocámpal, el túbulo olfatorio, el núcleo accumbens, el hipotálamo y el tálamo (2,66)

así como en el núcleo subtalámico (G. Flores, resultados no publicados). En otras áreas como el núcleo entopeduncular, el globo pálido y la sustancia negra reticulada, es posible detectar a la proteína receptora pero no al RNAm, lo que indica que los receptores están presentes sólo en los axones provenientes del neostriado (2).

**Características farmacológicas y transducción de señales.**

Los receptores D<sub>1</sub> muestran una afinidad relativamente baja por la dopamina (ver cuadro 1) con una constante de inhibición (K<sub>i</sub>) de 2 μM. Los fármacos que activan de manera selectiva al receptor son el SKF-38393 (agonista parcial, K<sub>i</sub> 150 nM)

*R Bahena-Trujillo, G Flores, JA Arias-Montaño.*

y el SKF-81297, en tanto que el fármaco SCH-23390 es un antagonista selectivo con muy alta afinidad ( $K_i$  0.3 nM) por el receptor (42,65,79). La alta afinidad de este antagonista ha permitido su uso en la forma tritiada ( $[^3\text{H}]\text{SCH}$  23390), de gran utilidad para la identificación del receptor, tanto en preparaciones de membranas celulares como *in situ* (autorradiografía).

Típicamente la activación de los receptores  $D_1$  conduce a la activación de proteínas Gs con la consecuente producción del segundo mensajero AMPc por estimulación de una o varias isoformas de la enzima adenilil ciclasa, localizada en la membrana celular (7). Se ha reportado también que en la corteza cerebral frontal la activación del receptor  $D_1$  induce la producción de otros segundos mensajeros, el 1,4,5-trifosfato de inositol ( $\text{IP}_3$ ) y el diacilglicerol (DAG), por estimulación de una fosfolipasa C que cataliza la hidrólisis del 4,5-difosfato de fosfatidilinositol ( $\text{PIP}_2$ ), un fosfolípido presente en la membrana celular (80,81).

### Receptores $D_5$ .

Estos receptores son proteínas de 475 (rata) o 477 (humano) residuos de aminoácidos. El receptor humano tiene una homología de 49% con el receptor  $D_1$  de la misma especie y de 83% con el receptor  $D_5$  de la rata (2).

### Distribución.

El receptor  $D_5$  se expresa con mucho menor intensidad que el subtipo  $D_1$  y su localización parece restringirse al hipocampo y a los núcleos lateral mamilar y parafascicular del tálamo (75). En el SNC la expresión del RNAm se ha demostrado en el hipocampo, el tálamo, el neocortico, el hipotálamo y la corteza cerebral en sus regiones frontal y temporal (2,82).

### Características farmacológicas y transducción de señales.

De manera similar al subtipo  $D_1$ , la activación de los receptores  $D_5$  conduce a la formación

de AMPc por estimulación de una o más isoformas de la adenilil ciclasa, proceso mediado por proteínas G $\alpha$ s (2,79). Las características farmacológicas del subtipo  $D_5$  son también similares a las reportadas para el receptor  $D_1$ , ya que es activado por el fármaco SKF-38393 ( $K_i$  100 nM) y tienen como antagonista selectivo al SCH-23390 ( $K_i$  0.3 nM). Sin embargo, su afinidad por la dopamina es mayor ( $K_i$  50 nM).

### FAMILIA $D_2$ .

Conformada por 3 subtipos denominados  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$ , los que muestran como característica una región  $i_3$  muy larga de 101 a 166 aminoácidos, dependiendo del subtipo y de la especie. En contraste, la misma región está conformada por 57 y 50 residuos en los receptores  $D_1$  y  $D_5$  respectivamente (2). Las regiones  $i_3$  largas parecen ser típicas de los receptores que inhiben a la adenilil ciclasa (y por lo tanto la formación de AMPc) mediante la activación de proteínas G $\alpha_i$ . Dicha región es también rica en residuos de serina y de treonina, mismos que pueden ser fosforilados por diversas cinasas de proteína, regulando así el acople a la proteína G correspondiente (83,84; para revisiones del tema ver las referencias 85 y 86).

### Receptores $D_2$ .

Existen 2 formas generadas por procesamiento alternativo ("splicing") del RNAm generado por un gen único. La forma corta ( $D_{2s}$ ) está formada por 414 aminoácidos en el humano y 415 en la rata, mientras que la forma larga ( $D_{2L}$ ) tiene 443 y 444 aminoácidos respectivamente. La diferencia en residuos aminoácidos se observa sobre todo en la región  $i_3$ , conformada por 29 aminoácidos más en las formas largas del receptor (2). Dado que la región  $i_3$  es crítica para el acople a proteínas G, es probable que la variación en longitud de dicha región resulte en diferencias tanto en los procesos de transducción de señales como en la regulación de la activación de proteínas G. Sin embargo, no se han demostrado de manera fehaciente las supuestas diferencias funcionales.

**Distribución.**

El receptor  $D_2$  ha sido detectado en alta densidad en el neostriado (neuronas GABAérgicas estriadopalidales), el tubérculo olfatorio, la capa molecular de la formación hipocampal, el núcleo accumbens, las islas de Calleja y el área tegmental ventral. Se encuentra también en moderadas cantidades en la sustancia negra reticulada, y la sustancia negra compacta (donde es expresado por las neuronas dopaminérgicas como autorreceptor somatodendrítico), la corteza cerebral (regiones prefrontal, entorrinal y cíngulo), el globo pálido, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo (2) así como en el núcleo subtalámico (G. Flores, resultados no publicados). En la hipófisis el receptor  $D_2$  es expresado por los melanotropos y por los lactotropos, donde regula la neurosecreción al modular la apertura de canales de  $Ca^{2+}$  activados por voltaje mediante la activación de proteínas  $G_o$  (35,65,87).

La distribución del RNAm es prácticamente paralela a la descrita para el receptor, con la excepción de la sustancia negra reticulada en la que se han determinados niveles intermedios del receptor, pero muy bajos o indetectables del RNAm (2), indicando que en esta región el receptor se encuentra localizado en las terminales sinápticas de las vías aferentes y en las dendritas de las neuronas dopaminérgicas de la SNc que se extienden a la SNr. Cabe destacar que en general la distribución del RNAm de las dos formas (corta y larga) del receptor coincide con la distribución del RNAm total para ambas formas. Sin embargo, regiones donde se ha observado una distribución diferencial incluyen al neostriado y la hipófisis, donde se observa una mayor presencia de la forma larga (2,66).

**Características farmacológicas y transducción de señales.**

El receptor  $D_2$  muestra una baja afinidad por la dopamina ( $K_i$  2 M). La bromocriptina es un agonista por el cual el receptor muestra alta afinidad ( $K_i$  5 nM), pero no se han reportado anta-

gonistas selectivos, si bien el raclopride muestra selectividad por los receptores  $D_2$  y  $D_3$ , con valores de  $K_i$  entre 0.5 y 5 nM (65,88).

Existen evidencias de que los receptores  $D_2$  se encuentran acoplados a proteínas G del tipo  $G_{\alpha i}$  o  $G_{\alpha o}$ , sensibles a la inactivación por la toxina de *Bordetella pertussis* (2). Típicamente la activación del receptor conduce a la inhibición de la adenilil ciclasa y por tanto de la formación de AMPc. Los receptores  $D_2$  pueden también modular corrientes iónicas (75), en particular las activadas por voltaje, inhibiendo canales de  $Ca^{2+}$  (efecto presumiblemente mediado por proteínas  $G_{\alpha o}$ ) o facilitando la apertura de canales de  $K^+$  mediante proteínas  $G_{i_3}$  (35,36,75).

Se ha reportado también que en líneas celulares transfectadas con el receptor  $D_2$  la estimulación del mismo provoca la formación de  $IP_3$  y movilización de calcio a partir de depósitos intracelulares (2).

**Receptor  $D_3$ .**

La existencia de este subtipo fue confirmada por clonación molecular en 1990 (89). Su distribución en el SNC y sus características farmacológicas (en particular su sensibilidad a neurolépticos) son claramente diferentes de las correspondientes al receptor  $D_2$ . En el ser humano el receptor consta de 400 aminoácidos, mientras que en la rata la cadena peptídica comprende 446 residuos, siendo la diferencia la extensión del asa  $i_3$ , conformada por 120 y 166 aminoácidos respectivamente (2).

**Distribución.**

La presencia del receptor  $D_3$  se ha estudiado mediante la determinación del RNAm, con niveles elevados en las islas de Calleja, la región septal, los núcleos geniculados medial y lateral del tálamo, el núcleo mamilar medial del hipotálamo y en las células de Purkinje del cerebelo (2,66). Densidades intermedias se observan en la corteza parietal y temporal, la formación hipocampal, el bulbo olfatorio, el neostriado, el nú-

cleo accumbens, la amígdala, el núcleo subtalámico, la oliva inferior y los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis. Niveles mínimos se detectan en la sustancia negra compacta, el área tegmental ventral, la corteza frontal, el cíngulo y el globo pálido.

### **Características farmacológicas y transducción de señales.**

El receptor  $D_3$  muestra una afinidad por la dopamina ( $K_i$  30 nM) y por la mayoría de los agonistas dopaminérgicos mayor que la correspondiente a los receptores  $D_2$ . La bromocriptina es un agonista con alta afinidad ( $K_i$  7 nM), aunque también se une con alta afinidad al receptor  $D_2$  ( $K_i$  5 nM). Otros agonista selectivos son el PD128,907 y el 7-hidroxi-dipropilaminotetralin o 7OH-DPAT ( $K_i$  1-2 nM). Los fármacos que se han reportado como antagonistas selectivos del subtipo  $D_3$  incluyen al UH232, emonapride (YM-09151-2;  $K_i$  0.06 nM), nafadotride y (+)S14297 (65,79,88).

Cuando se expresa en diversas líneas celulares, la activación del receptor inhibe la producción de AMPc, estimula la hidrólisis de  $PIP_2$  (con la consiguiente formación de  $IP_3$  y DAG) e induce la extrusión de iones  $H^+$  por activación del intercambiador  $Na^+/H^+$ . Estos efectos son compartidos por los otros miembros de la familia  $D_2$  e involucran a proteínas G del tipo  $G\alpha_i$  o  $G\alpha_o$ , sensibles a la toxina de *B. pertussis* (2). Al ser transfectado y expresado en células NG 108-15, la activación de los receptores  $D_3$  estimula la proliferación celular, evaluada por la incorporación de [ $^3H$ ]timidina (89).

Como se señaló antes, reportes recientes indican que el receptor  $D_3$  es el autorreceptor presente en las terminales dopaminérgicas, donde regula la síntesis y la liberación de dopamina. Esta modulación parece deberse a varios mecanismos como la inhibición de la formación de AMPc, la reducción de corrientes de  $Ca^{2+}$  que fluyen a través de canales activados por voltaje y la potenciación de corrientes salientes de  $K^+$ , efec-

tos todos mediados por proteínas  $G\alpha_i/G\alpha_o$  (31-36).

### **Receptores $D_4$ .**

Este subtipo fue clonado en 1991 (90) y es una cadena peptídica de 385-387 aminoácidos que muestra una significativa homología con los receptores  $D_2$  y  $D_3$ . Una característica interesante del receptor  $D_4$  es su alta afinidad por el neuroléptico clozapina, lo que generó un gran interés por sus posibles implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas.

### **Distribución.**

El RNAm correspondiente al receptor  $D_4$  se encuentra presente en alta densidad en la corteza frontal, el bulbo olfatorio, la amígdala, el meséncéfalo y la retina. Densidades intermedias se observan en el neocórtex, mientras que densidades bajas o apenas detectables han sido reportadas para el hipotálamo y el hipocampo (2,75,91).

### **Características farmacológicas y transducción de señales.**

El receptor  $D_4$  muestra una afinidad intermedia por la dopamina ( $K_i$  450 nM) y una alta afinidad por la apormofina, la mayor de los receptores dopaminérgicos ( $K_i$  4 nM). Un agonista con alta afinidad ( $K_i$  50 nM) por el receptor  $D_4$  es el quinpirole, aunque su afinidad por el subtipo  $D_3$  es muy similar ( $K_i$  40 nM), no diferenciando entre estos dos receptores, pero permitiendo distinguirlos del subtipo  $D_2$ , con afinidad 30-35 veces menor ( $K_i$  1,400 nM). Un antagonista selectivo es la clozapina ( $K_i$  5-50 nM), un neuroléptico de gran utilidad en el manejo farmacológico de la esquizofrenia (2,65,79).

Al igual que los subtipos  $D_2$  y  $D_3$ , la activación de los receptores  $D_4$  inhibe la producción de AMPc. Otros efectos funcionales acoplados a la activación del subtipo  $D_4$  incluyen la formación y liberación de ácido araquidónico y la extrusión de iones  $H^+$  por estimulación del intercambiador

### *Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>. Estas acciones se encuentran mediadas por proteínas G del tipo G $\alpha$ i o G $\alpha$ o (2).

#### **RELEVANCIA CLINICA.**

Existen diversas funciones cerebrales en las que la dopamina tiene una importante función reguladora. Esta función se ve ejemplificada de manera significativa por algunos procesos patológicos relacionados con alteraciones en la transmisión dopaminérgica. Aunque una revisión de estos aspectos excede los objetivos del presente trabajo, es conveniente mencionar algunas de las alteraciones más frecuentes.

#### **Enfermedad de Parkinson.**

Desde que Ehringer y Hornykiewicz demostraron en 1960 una disminución importante en el contenido de dopamina en pacientes portadores de la enfermedad de Parkinson (92), numerosos estudios han validado la estrecha relación existente entre la pérdida del neurotransmisor y los trastornos de la postura y el movimiento característicos de esta enfermedad (4).

Si bien la gran mayoría de los efectos de la dopamina sobre la función de los ganglios basales ha sido referida a su acción en el neostriado, núcleo de destino de la vía nigroestriatal, se ha sugerido también que los efectos de la transmisión dopaminérgica sobre los comandos motores puede reflejar acciones combinadas de la dopamina en el neostriado, en la sustancia negra reticulada y en el núcleo subtalámico (93-95).

El principal tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Parkinson se basa en el uso de un precursor de la dopamina (L-DOPA) o de agonistas dopaminérgicos. La L-DOPA atraviesa la barrera hematoencefálica y es capturada por las neuronas dopaminérgicas remanentes o bien por otras neuronas aminérgicas (catecolaminérgicas o serotoninérgicas) las que la convierten a dopamina. Debido a la presencia en el plasma de enzimas que convierten a la L-DOPA a dopamina, el precursor se administra a la par de un inhibidor de las descarboxilasas periféricas, como las hi-

drazidas carbidopa y bencerasida, en particular la primera (3,96).

A pesar de su evidente efecto terapéutico, el tratamiento crónico con L-DOPA conduce a una pérdida de la eficacia del tratamiento así como a la aparición de efectos adversos severos después de un periodo de 3 a 10 años. Después de este tiempo se presentan una disminución progresiva de la eficacia del fármaco ("wearing-off") seguida por una fase en la que se observan periodos alternantes de respuesta adecuada y de falta de respuesta a la L-DOPA (periodos "on-off"). Entre los efectos adversos más importantes se encuentra la discinesia tardía, que se observa en el 60-80% de los pacientes bajo tratamiento crónico con L-DOPA, y que caracteriza por movimientos involuntarios e incontrolables de los músculos de la cara y de los miembros superiores e inferiores (96). La administración de agonistas dopaminérgicos selectivos para los receptores de la familia D<sub>2</sub> (en particular la bromocriptina, el pramipexole, el ropirinole y la cabergolina) en combinación con L-DOPA parece disminuir de manera significativa la aparición de discinesias tardías (96-100).

Aunque la administración única de agonistas D<sub>2</sub> ha sido empleada con relativo éxito, la opción más apropiada para la mayoría de los pacientes parece ser la administración inicial de L-DOPA/carbidopa a lo que puede adicionarse un agonista selectivo de la familia D<sub>2</sub> si se presentan discinesias (100). Los datos anteriores sugieren también que se requiere la activación conjunta de receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> para el adecuado efecto farmacológico en la enfermedad de Parkinson.

#### **Esquizofrenia.**

Los neurolepticos como el haloperidol, que son antagonistas de los receptores dopaminérgicos de la familia D<sub>2</sub>, mostraron ser útiles en el manejo farmacológico de la esquizofrenia, sustentando así la hipótesis de que este trastorno se debe al menos en parte a una hiperactividad de la transmisión dopaminérgica (75). Esta hipóte-

sis recibió apoyo adicional al observarse que los fármacos psicoestimulantes (como las anfetaminas), los cuales aumentan la transmisión dopaminérgica, inducen estados psicóticos con aparición de los signos positivos de la esquizofrenia, como euforia y alucinaciones auditivas. En conjunto estos datos sugerían que la esquizofrenia podría relacionarse con alteraciones específicas de la transmisión dopaminérgica (101).

Los estudios sobre los posibles cambios en la densidad de receptores dopaminérgicos son difíciles de interpretar y de conciliar entre ellos. Por ejemplo, en algunos estudios el análisis *post-mortem* del cerebro de pacientes con esquizofrenia ha mostrado un aumento en la densidad de receptores de la familia  $D_2$  (102) y del subtipo  $D_4$ , perteneciente a la misma familia (103), en los núcleos caudado y putamen. Sin embargo, otro estudio mostró en los mismos núcleos un aumento de los receptores de la familia  $D_2$  (104), sin cambio aparente en el subtipo  $D_4$ , es decir, que el aumento correspondió a los subtipos  $D_2$  y  $D_3$ . Por su parte, Schamauss y cols. reportaron en 1993 (105) una disminución del subtipo  $D_3$ , perteneciente también a la familia  $D_2$ , en la corteza cerebral. A pesar de estos datos, un estudio con tomografía de emisión de positrones no mostró relación entre la esquizofrenia y cambios en la densidad de receptores dopaminérgicos (106).

Otros estudios han sido también dirigidos a establecer relación entre posibles alteraciones genéticas en la expresión de receptores dopaminérgicos y la aparición de esquizofrenia. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento no apoyan dicha relación (65). Finalmente, cambios en la función de los transportadores de dopamina podrían también modificar la función dopaminérgica y participar por lo tanto en la fisiopatología de la esquizofrenia. Sin embargo, dichos cambios no han sido observados (102).

Por otra parte, como consecuencia del tratamiento con neurolépticos los pacientes portadores de esquizofrenia desarrollan alteraciones motoras (síndrome extrapiramidal) que incluyen

rigidez muscular y acinesia (falta de movimiento) en su etapa inicial y posteriormente discinesia tardía (96). La evidencias experimentales disponibles indican que los efectos antipsicóticos de los neurolépticos se deben a su acción sobre receptores del sistema mesolímbico (familia  $D_2$  y en particular el subtipo  $D_2$ ), en tanto que los efectos colaterales se originan por el bloqueo de los receptores (subtipos  $D_1$  y  $D_2$ ) presentes en los ganglios basales, principalmente en el neocórtex. Desde esta perspectiva, el desarrollo de fármacos con diferente afinidad por los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos permitiría una mayor mejoría evitando de manera importante los efectos colaterales. En línea con lo anterior, estos efectos son mucho menores en pacientes que han sido tratados con el fármaco clozapina, por el cual los receptores  $D_4$  muestran alta afinidad (65).

Hallazgos recientes indican que la acción de los fármacos antipsicóticos se debe al bloqueo de receptores de la familia  $D_2$  presentes en la corteza cerebral, mientras que los efectos extrapiramidales se deben de manera primaria al antagonismo de los receptores  $D_1$  y  $D_2$  del neocórtex. Así, la eficacia de la clozapina requiere probablemente de una explicación compleja. Diversos datos experimentales indican que dada su afinidad por los diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos, a dosis utilizadas clínicamente la clozapina podría bloquear una alta proporción de receptores de la familia  $D_2$  en la corteza cerebral (que pertenecerían básicamente al subtipo  $D_4$ ), en tanto que en el neocórtex la fracción de receptores bloqueados por la clozapina sería menor por dos razones: 1) por pertenecer a los subtipos  $D_1$  y  $D_2$ , con menor afinidad por la clozapina, y 2) porque el antagonista tendría que competir con cantidades muy altas del agonista endógeno, situación que no ocurre en la corteza cerebral donde la concentración de dopamina es mucho menor (107).

### **Receptores dopaminérgicos y adicción.**

Además de la función motora, la dopamina

### *Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*

se ha vinculado con procesos motivacionales como el de reforzamiento y de recompensa. Las vías dopaminérgicas, en particular las proyecciones ascendentes del área ventro-tegmental hacia el núcleo accumbens, son importantes en el mecanismo cerebral de autoestimulación. Se ha mostrado que la cocaína, la anfetamina, la morfina y la nicotina incrementan la transmisión dopaminérgica en áreas cerebrales límbicas involucradas con la emotividad. En el caso de la morfina se ha sugerido que activa un sistema opioide endógeno localizado en el área ventro tegmental y estimula así la transmisión dopaminérgica (3).

En el caso de la anfetamina y la cocaína, los efectos se deben a un aumento de los niveles de dopamina. La cocaína bloquea la recaptura de la dopamina y de otras aminas biogénicas como la noradrenalina y la serotonina. Por su parte las anfetaminas tienen un efecto similar en la recaptura de monoaminas, e incrementan además la síntesis y la liberación de la dopamina (3). Las anfetaminas pueden también inhibir el catabolismo de la dopamina por bloqueo de la enzima monoamino oxidasa, en particular de la forma A o MAO<sub>A</sub> (3). Sin embargo, este último mecanismo no se considera relevante clínicamente, ya que requiere de dosis elevadas (10 mg.kg<sup>-1</sup> por vía intraperitoneal) en animales de experimentación (108), que se traducirían en dosis frecuentemente letales en el ser humano (109).

#### **Epilepsia.**

Con base en diversas observaciones clínicas se ha postulado que la epilepsia podría ser un síndrome de hipoactividad dopaminérgica, con disminución de la transmisión mesolímbica en particular. Si bien los datos experimentales no han proporcionado sustento pleno para dicha teoría, se han documentado acciones anticonvulsivantes de los agonistas D<sub>2</sub> (atribuidas a la activación de receptores localizados en el cerebro anterior), mientras que los agonistas D<sub>1</sub> disminuyen el umbral convulsivo, probablemente por efectos sobre las neuronas del cerebro medio (110).

#### **CONCLUSION.**

La dopamina es un transmisor de gran importancia en el Sistema Nervioso Central. Los efectos funcionales de la dopamina se ejercen a través de la activación de 5 subtipos de receptores, todos ellos acoplados a proteínas G y agrupados en dos familias farmacológicas, D<sub>1</sub> (D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>) y D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>). Alteraciones diversas del SNC (enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y adicción a drogas, entre otras) se han relacionado con trastornos de la transmisión dopaminérgica. En consecuencia, el estudio de los aspectos aún no entendidos de la función de la dopamina, de los diferentes subtipos de receptores y de los mecanismos de transducción de señales, permitirá no sólo avanzar en la comprensión de la función de los sistemas dopaminérgicos, sino también diseñar nuevas estrategias farmacológicas que incidan en la terapéutica de dichos procesos patológicos.

#### **REFERENCIAS.**

1. Fibiger HC. Mesolimbic dopamine: an analysis of its role in motivated behavior. *Semin Neurosci* 1993; 5:321-27.
2. Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioral aspects. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 291-369.
3. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland, Sinauer, 1997: 277-344.
4. Robbins-Trevor W. Milestones in dopamine research. *Semin. Neurosci.* 1992; 4:93-7.
5. Keabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277:93-6.
6. Bunzow JR, Van Tol HHM, Grandy DK, Albert P, Salon J, Christie M, Machida CA, Neve KA, Civelli O. Cloning and expression of a rat D<sub>2</sub> dopamine receptor cDNA. *Nature* 1988; 336:783-7.
7. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. 7th. Ed. New York/Oxford, Oxford University Press, 1996:293-351.

8. Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand* 1965; 64, (Suppl. 247): 37-85.
9. Freund TF, Powell JF, Smith AD. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neurosci* 1984; 13:1189-215.
10. Nagatsu T, Levitt M, Uderfriend S. Tyrosine hydroxylase: the initial step in norepinephrine biosynthesis. *J Biol Chem* 1964; 239:2910-7.
11. Levitt M, Spector S, Sjoerdsma A, Uderfriend S. Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea-pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 23:1493-501.
12. Ledley FD, Grenett HE, Woo SLC. Structure of aromatic amino acid hydrolases. En: Kaufman S. *Amino acids in Health and disease: new perspectives*. New York: Alan R. Liss; 1987. p. 267-84.
13. Weiner N, Molinoff PB. Catecholamines. En: Siegel GJ, Agranoff B, Albers RW, Molinoff PB eds. *Basic Neurochemistry*. 4<sup>th</sup> Ed. New York: Raven Press; 1989. p. 233-51.
14. Nagatsu T. Biopterin cofactor and regulation of monoamine-synthesizing mono-oxygenase. *Trends Pharmacol Sci* 1981; 2:276-9.
15. Kaufman S. The enzymology of the aromatic amino acid hydrolases. En: Kaufman S ed. *Amino acids in health and disease: new perspectives*. New York: Alan R. Liss, 1987:205-232.
16. Arias-Montaño JA. Modulación de la síntesis de dopamina por receptores presinápticos. Tesis doctoral, Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV, 1990.
17. Carlsson A. The in vivo estimation of rates of tryptophan and tyrosine hydroxylation: effects of alteration in enzyme environment and neuronal activity. En: Kaufman S ed. *Aromatic amino acids in the brain*. Amsterdam: Elsevier; 1974. p. 117-34.
18. Kaufman S. Properties of pterin-dependent aromatic amino acid hydrolases. En: Kaufman S ed. *Aromatic amino acids in the brain*. Amsterdam: Elsevier; 1974. p. 108-15.
19. Fujisawa H, Okuno S. Regulation of tyrosine hydroxylase activity by its products and cyclic AMP-dependent protein kinase. En: Kaufman S ed. *Amino acids in health and disease: new perspectives*. New York: Alan R. Liss; 1987. p. 245-66.
20. Fujisawa H., Okuno S. Regulation of the activity of tyrosine hydroxylase in the central nervous system. *Adv Enzym Reg* 1987; 28:93-110.
21. McGeer PL, Eccles JC, McGeer EG. *Molecular neurobiology of the mammalian brain*. 2nd. New York: Plenum Press; 1987. p. 265-317.
22. Zigmond, MJ, Schwarzschild MA, Rittenhouse AR. Acute regulation of tyrosine hydroxylase by nerve activity and by neurotransmitters via phosphorylation. *Ann Rev Neurosci* 1989; 12:415-61.
23. Hetey L, Kudrin V, Shemanov A, Rayevsky K, Delssner V. Presynaptic dopamine and serotonin receptors modulating tyrosine hydroxylase activity in synaptosomes of nucleus accumbens of rats. *Eur J Pharmacol* 1985; 43: 327-30.
24. Onali P, Olanas MC. Involvement of adenylate cyclase inhibition in dopamine autoreceptor regulation of tyrosine hydroxylase in rat nucleus accumbens. *Neurosci Lett* 1989; 102:91-6.
25. Dwonskin LP, Zhaniser NR. Robust modulation of [<sup>3</sup>H]-dopamine release from striatal slices by D<sub>2</sub>-dopamine receptors. *J Pharm Exp Ther* 1986; 239:442-53.
26. Watanabe H. D<sub>1</sub>-type of dopamine autoreceptors are not involved in the regulation of dopamine synthesis in the striatum. *Japan J Pharmacol* 1987; 43:327-30.
27. Magnuson O, Mohring R, Fowier CJ. Comparison of the effects on dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors antagonists on rat striatal, limbic and nigral dopamine synthesis and utilisation. *J Neural Transm* 1987; 69:163-77.
28. Bowyer JF, Weiner N. Modulation of the Ca<sup>2+</sup> evoked release of [<sup>3</sup>H] dopamine from striatal synaptosomes by dopamine (D<sub>2</sub>) agonists and antagonists. *J Pharm Exp Ther* 1987; 241:27-33.
29. Boyar WC, Altar CA. Modulation of in vivo dopamine release by D<sub>2</sub> but not D<sub>1</sub> receptor agonists and antagonists. *J Neurochem* 1987; 48:824-31.
30. Herdon H, Strupish J, Nahorski SR. Endogenous dopamine release from striatal slices and its regulation by

*Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*

- D<sub>2</sub> autoreceptors: effects of uptake inhibitors and synthesis inhibition. *Eur J Pharmacol* 1987; 138:69-76.
31. El Mestikawy S, Hamon M. Is dopamine-induced inhibition of adenylate cyclase involved in the autoreceptor-mediated negative control of tyrosine hydroxylase in striatal dopaminergic terminals? *J Neurochem* 1986; 47:1425-33.
32. Onali P, Olanas MC, Bunse B. Evidence that adenosine A<sub>2</sub> receptors and dopamine autoreceptors antagonistically regulate tyrosine hydroxylase activity in rat striatal synaptosomes. *Brain Res* 1988; 456:302-9.
33. Gobert A, Lejeune F, Rivet J-M, Cistarelli L, Millan MJ. Dopamine D<sub>3</sub> (auto)receptors inhibit dopamine release in the frontal cortex of freely moving rats in vivo. *J Neurochem* 1996; 66: 2209-12.
34. Whetzel SZ, Shih YH, Georgic LM, Akunne HC, Pugsley TA. Effects of the dopamine D<sub>3</sub> antagonist PD 58491 and its interaction with the dopamine D<sub>3</sub> agonist PD 128907 on brain dopamine synthesis in rat. *J Neurochem* 1997; 69:2363-68.
35. Lledo PM, Homburger V, Bockaert J, Vincent J-D. Differential G protein-mediated coupling of D<sub>2</sub> dopamine receptor to K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> currents in rat anterior pituitary cells. *Neuron* 1992; 8:455-63.
36. Akaoka H, Charlety P, Saunier CF, Buda M, Chouvet G. Inhibition of nigral dopamine neurons by systemic and local apomorphine: possible contribution of dendritic autoreceptor. *Neuroscience* 1992; 49:879-91.
37. Chowdhury M, Fillenz M. Presynaptic adenosine A<sub>2</sub> and N-methyl-D-aspartate receptors regulate dopamine synthesis in rat striatal synaptosomes. *J Neurochem* 1991; 56:1783-88.
38. Arias-Montaña JA, Martínez-Fong D, Aceves J. Glutamate stimulation of tyrosine hydroxylase is mediated by NMDA receptors in the rat striatum. *Brain Res.* 1992; 569:317-22.
39. Arias-Montaña JA, Martínez-Fong D, Aceves J. Gamma-aminobutyric acid (GABA<sub>B</sub>) receptor-mediated inhibition of tyrosine hydroxylase activity in rat striatum. *Neuropharmacol.* 1991; 30:1047-51.
40. Arias-Montaña JA, Martínez-Fong D, Aceves J. GABA<sub>B</sub> receptor activation partially inhibits N-methyl-D-aspartate-mediated tyrosine hydroxylase stimulation in rat striatal slices. *Eur J Pharmacol* 1992; 218:335-8.
41. Südhof TC. The synaptic vesicle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 1995; 375:645-53.
42. Receptor and ion channel nomenclature. *Trends Pharmacol Sci* 1998.
43. Raiteri M, Marchi M, Maura G. Presynaptic muscarinic receptors increase striatal dopamine release evoked by "quasi-physiological" depolarization. *Eur J Pharmacol* 1982; 83:123-9.
44. Leviel V, Gobert A, Guibert B. Direct observation of dopamine compartmentation in striatal nerve terminals by 'in vivo' measurement of the specific activity of released dopamine. *Brain Res* 1989; 499:205-13.
45. Valentijn JA, Vaudry H, Cazin L. Multiple control of calcium channel gating by dopamine D<sub>2</sub> receptors in frog pituitary menotrophs. *Ann NY Acad Sci* 1993; 37:211-28.
46. Roberts P, McBean G, Sharif NA, Thomas E. Striatal glutamatergic function modifications following specific lesions. *Brain Res* 1982; 235: 83-91.
47. Raiteri M, Leardi R, Marchi M. Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors regulating neurotransmitter release in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228:209-14.
48. Cheramy A, Romo R, Godeheu G, Baruch P, Glowinski J. In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus-II. Facilitatory or inhibitory influence of L-glutamate. *Neurosci* 1986; 19:1081-90.
49. Jhamandas K, Marien M. Glutamate-evoked release of endogenous brain dopamine: inhibition by an excitatory amino acid antagonist and an enkephalin analogue. *Br J Pharmacol* 1987; 90:641-50.
50. Martínez-Fong D, Rosales MG, Góngora-Alfaro JL, Hernández S, Aceves J. NMDA receptor mediates dopamine release in the striatum of unanesthetized rats as measured by brain microdialysis. *Brain Res* 1992; 595:2309-15.
51. Giorguieff MF, Le Flo'h ML, Glowinski J, Besson MJ. Stimulation of dopamine release by GABA in rat striatal slices. *Brain Res* 1978; 139:115-30.
52. Starr MS. GABA potentiates potassium-stimulated 3H-dopamine release from rat substantia nigra and corpus striatum. *Eur J Pharmacol* 1978; 48:325-8.

53. Lehmann J., Langer SZ. Muscarinic receptors on dopamine terminals in the cat caudate nucleus: neuromodulation of [<sup>3</sup>H]dopamine release in vitro by endogenous acetylcholine. *Brain Res* 1982; 248:61-9.
54. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL, Doble A, Middlemiss DN, Shaw J, et al. (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature* 1980; 283: 92-4.
55. Reimann W, Zumstein A, Starke K. -Aminobutyric acid can both inhibit and facilitate dopamine release in the caudate nucleus of the rabbit. *J Neurochem* 1982; 39: 961-9.
56. Reimann W. Inhibition by GABA, baclofen and GABApentine of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action. *Eur J Pharmacol* 1983; 94:341-4.
57. Iversen LL. Uptake process of biogenic amines. En: Iversen LL, Iversen SD eds. *Handbook of psychopharmacology*. New York: Plenum; 1975. p. 381-442.
58. Attwell D, Mobbs P. Neurotranmitter transporters. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4:353-9.
59. Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 73-93.
60. Shimada S, Kitayama S, Lin CL, Patel A, Nanthakumar E. Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter complementary DNA. *Science* 1991; 254:576-8.
61. Reith ME, Xu C, Chen NH. Pharmacology and regulation of the neuronal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* 1997; 324:1-10.
62. Tipton KF, Singer TP. Advances in our understanding of the mechanisms of the neurotoxicity of MPTP and related compounds. *J Neurochem* 1993; 61:1191-1206.
63. Humphrey PPA. The characterization and classification of neurotransmitter receptors. *Ann New York Acad Sci* 1997; 182:1-13.
64. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science. 3<sup>rd</sup>. Ed., New York: Apleton and Lange, 1991. p. 120-269.
65. Missale C, Russel NS, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78:189-225.
66. O'Dowd BF. Structure of dopamine receptors. *J Neurochem* 1993; 60:804-16.
67. Schwartz J-C, Giros B, Martres M-P, Sokoloff P. The dopamine receptor family: molecular biology and pharmacology. *Semin. Neurosci.* 1992; 4: 99-108.
68. Dixon RAF, Sigal IS, Rands E, Register RB, Candelore MR, Blake AD, et al. Ligand binding to the -adrenergic receptor involves its rhodopsin-like core. *Nature* 1987; 326:73-77.
69. Zhou Q-Z, Grandy DK, Thambi L, Kushner JA, Van Tol HHM, Cone R, et al. Cloning and expression of human and rat D<sub>1</sub> dopamine receptors. *Nature* 1990; 347:76-80.
70. Sunahara RK, Niznik HB, Weiner M, Stormann TM, Brann MR, Kennedy JL, et al. Human dopamine D<sub>1</sub> receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* 1990; 347:80-3.
71. Andersen PH, Gingrich JA, Bates MD, Dearry A, Falardeau P, Senogles SE, et al. Dopamine receptor subtypes: beyond the D<sub>1</sub>/ D<sub>2</sub> classification. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:231-6.
72. Del Torso R, Sommer B, Eewertt M, Herb A, Pritchett DB, Bach A, et al. The dopamine D<sub>2</sub> receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J* 1989; 8:4025-34.
73. Sibley DR, Leff SE, Creese I. Interactions of novel dopaminergic ligands with D-1 and D-2 dopamine receptors. *Life Sci* 1982; 31:637-45.
74. Giros B, Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC. CDNA cloning of the human dopaminergic D<sub>3</sub> receptor and chromosomes identification. *CR Acad Sci Paris* 1990; 311: 501-8.
75. Jaber M, Robinson S, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology* 1996; 35:1503-19.
76. Haganir RL, Greengard P. Regulation of neurotransmitter receptor desensitization by protein phosphorylation. *Neuron* 1990; 5:555-67.
77. Lefkowitz RJ, Hausdorff WP, Caron MG. Role of

*Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el SNC.*

- phosphorylation in desensitization of the  $\alpha$ -adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:190-4.
78. Ferguson SG, Barak LS, Zhang J, Caron MG. G-protein-coupled receptor regulation: role of G-protein-coupled receptor kinases and arrestins. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74:1095-110.
79. Watling KJ, Keabian JW, Neumeyer JL. *RBI handbook of receptor classification and signal transduction*. Research Biochemicals International 1995.
80. Undie AS, Friedman E. Stimulation of a dopamine  $D_1$  receptor enhances inositol phosphate formation in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 987-92.
81. Arias-Montaña JA, Aceves J, Young JM. Carbachol-induced phosphoinositide metabolism in slices of rat substantia nigra pars reticulata. *Mol Brain Res* 1993; 19: 233-6.
82. Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeau P, Gingrich JA, Godinot N, et al. Cloning, molecular characterization and chromosomal assignment of a gene encoding a second  $D_1$  dopamine receptor subtype: Differential expression pattern in rat brain compared with the  $D_{1A}$  receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:7491-5.
83. Strader CD, Sigal IS, Dixon RAF. Structural basis of  $\alpha$ -adrenergic receptor function. *FASEB J* 1989; 3:1825-32.
84. Sibley DR, Daniel K, Strader CD, Lefkowitz RJ. Phosphorylation of the beta-adrenergic receptor in intact cells: relationship to heterologous and homologous mechanisms of adenylate cyclase desensitization. *Arch Biochem Biophys* 1987; 258:24-32.
85. Arias-Montaña JA. Proteínas G y transducción de señales celulares. *Boletín Soc Mex Ciencias Fisiológicas* 1994; 1:11-7.
86. Soria LE, Guerrero MG, Arias-Montaña JA. Adrenoceptores: estructura, farmacología y mecanismos de transducción de señales. *Rev Biomed* 1996; 7:105-19.
87. Gómora JC, Avila G, Cota G.  $Ca^{2+}$  current expression in pituitary melanotrophs of neonatal rats and its regulation by  $D_2$  dopamine receptors. *J Physiol* 1996; 492: 763-73.
88. Seeman P, VanTol HHM. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15:264-70.
89. Schwartz, J.-C, Diaz J, Bordet J, Griffon N, Perachon S, Pilon C, et al. Functional implications of multiple dopamine receptor subtypes: the  $D_1/D_3$  receptor coexistence. *Brain Res Rev* 1998; 26:236-42.
90. Van Tol HHM, Bunzow J, Gusn HC, Sunahara RK, Seeman P, Nizik HB, et al. Cloning of the gene for a human dopamine  $D_4$  receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350:610-4.
91. Mansour A, Meador-Woodruff J, Burke S, Bunzow J, Akil H, Van Tol HM, et al. Differential distribution of  $D_2$  and  $D_4$  dopamine receptor mRNAs in the rat brain: an in situ hybridization study. *Soc Neurosci Abstr* 1991; 17:599.
92. Hornykiewicz O. Dopamine (3-hidroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev* 1996; 18:925-64.
93. Waszczak BL, Waters JR. Dopamine modulation of effects of  $\alpha$ -aminobutyric acid on substantia nigra pars reticulata neurons. *Science* 1983; 220:218-21.
94. Johnson AE, Coirini H, Källström L, Wiesel F-A. Characterization of dopamine receptor binding sites in the subthalamic nucleus. *Neuro Report* 1994; 5:1836-8.
95. Kreiss DS, Anderson LA, Walters JR. Apomorphine and dopamine  $D_1$  receptor agonists increase the firing rates of subthalamic nucleus neurons. *Neurosci* 1996; 72:863-76.
96. Richardson EP, Adams RD. Degenerative diseases of the nervous system. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. En: Petersdorf RG, Adams RA, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 9<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill; 1982. p. 2119-32.
97. Gottwald MD, Bainbridge JL, Dowling GA, Aminoff MJ, Alldredge BK. New pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1205-17.
98. Pierce MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine  $D_3$ -preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:141-51.
99. Poewe W. Adjuncts to levodopa therapy: dopamine agonists. *Neurol*. 1998; 50 (Suppl 6): S23-6.
100. Poewe W. Should treatment of Parkinson's disease be started with a dopamine agonist? *Neurol* 1998; 50 (Suppl 6): S19-22.

---

***R Bahena-Trujillo, G Flores, JA Arias-Montaño.***

101. Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 1992; 6: 2413-21.
102. Seeman P, Nizkik HB. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J* 1990; 4: 2737-44.
103. Seeman P, Guan HC, VanTol HHM. Dopamine D4-receptors are elevated in schizophrenia. *Nature* 1993; 365: 441-5.
104. Reynolds GP, Mason SL. Are striatal dopamine D<sub>4</sub> receptors increased in schizophrenia? *J Neurochem* 1994; 63:1576-7.
105. Schmauss C, Haroutunian V, Davis KL. Selective loss of dopamine D3-type receptor mRNA expression in parietal and motor cortices of patients with chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:8942-6.
106. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Norstrom AL, Hall H, et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride. *Arch Gen Psychiatr* 1990; 47:213-19.
107. Lidow MS, Williams GV, Goldman-Rakic PS. The cerebral cortex: a case for a common site of action of antipsychotics. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19:136-40.
108. Jones SR, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J Neurosci* 1998; 18: 1979-86.
109. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9a. Ed. New York: McGraw Hill; 1996. p. 199-248.
110. Starr MS. The role of dopamine in epilepsy. *Synapse* 1996; 22:159-94.