

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИМЕРНЫХ (ГЕТЕРОМЕРНЫХ) РЕЦЕПТОРОВ В ЦНС ПОЗВОНОЧНЫХ

УДК 612.8

© А. А. Букинич, П. Д. Шабанов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Ключевые слова:

димерные (гетеромерные) структуры; G-протеинсвязанные рецепторы; центральная нервная система; двоичный код.

Резюме

В статье представлен обзор современного понимания функционального значения димерных (гетеромерных) рецепторов в нейронах центральной нервной системы позвоночных животных. На основе оригинальных работ и анализа публикаций, касающихся димерной (гетеромерной) структуры G-протеинсвязанных рецепторов в нейронах центральной нервной системы позвоночных, показано, что функциональное значение образования димерных (гетеромерных) рецепторов заключается в кодировании информации в виде двоичного кода.

ДИМЕРНАЯ (ГЕТЕРОМЕРНАЯ) СТРУКТУРА G-ПРОТЕИНСВЯЗАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ В НЕЙРОНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

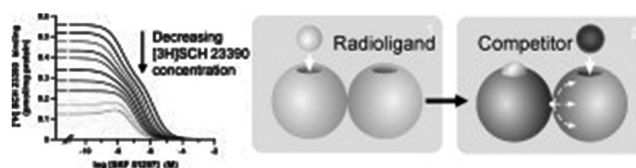
За последние годы взгляд на G-протеинсвязанные рецепторы только как на мономерные протеины изменился из-за возросшего числа исследований, которые наводят на мысль, что G-протеинсвязанные рецепторы экспрессируются на плазматической мембране нейронов центральной нервной системы (ЦНС) позвоночных животных в качестве димерных структур [1–20]. В классической фармакологии интерпретация многих случаев применения фармакологических препаратов базируется на основе мономерной концепции рецепторного вооружения клетки. Согласно этой концепции, применение фармакологических агентов приводит к определенному результату, а именно применение агонистов вызывает соответствующий физиологический эффект, который блокируется антагонистами. То есть, согласно этой концепции, антагонист является прямой противоположностью агониста. В этом заключается суть мономерной теории: один + один = 0.

Принцип димерной модели очень прост: один + один = 2. То есть, согласно димерной модели рецептора, применение агониста и антагониста

приводит к усилению (потенцированию) эффекта агониста. В этом заключается суть действия фармакологических препаратов при димерной модели для G-протеинсвязанного рецептора.

Известно, что мандатом фармакологической характеристики лекарственных препаратов, трансмиттеров, модуляторов, гормонов и т.д., является их способность связываться с рецептором-мишенью. Для димерной модели G-протеинсвязанного рецептора характерно изменение целого набора функциональных свойств, в частности таких, как радиолигандная кривая связывания. Одним словом, снижение концентрации применяемого антагониста, а именно дофаминового D₁-антагониста (+)-SCH-23390, как было показано Касадо и соавторами в суспензии мембран нейронов стриатума овец [20], а также Франко и соавторами [21] в суспензии мембран нейронов стриатума ягнят, до наномолярного уровня приводит к появлению дуалистичного действия антагониста, то есть антагонист начинает проявлять свойства агониста. На рисунке 1 показано изменение свойств дофаминового D₁-антагониста (+)-SCH-23390 в свете димерной модели рецепторного вооружения клетки [20].

В 1983 году Фукс и соавторы выдвинули гипотезу об очевидности димерных структур для различных типов мембранных рецепторов [22]. В это же время Ависсар и соавторы [23] опубликовали первые данные о димерных и тетрамерных структурах для мускариновых рецепторов. Авторы этой статьи предположили, что мускариновые рецепторы могут конвертироваться из мономерных структур в димерные и тетрамерные структуры. Но только спустя 10 лет было продемонстрировано образование димерных структур в результате рекомбинации рецепторов на мембранах нейронов мозга млекопитающих [24, 25]. Несколькими годами позже димерная структура рецепторов была продемонстрирована для дофаминовых D₁ и D₂, аденозиновых



■ Рисунок 1. Димерная модель рецептора. Радиолигандная кривая связывания для дофаминового D₁-антагониста (+)-SCH 23390 [20]

A_1 и A_{2A} , мускариновых, ГАМК-ергических, глутаматных, опиоидных, адренергических, гистаминовых, серотониновых рецепторов на живых клетках [1, 7, 26–36].

Несмотря на это, концепция димерной (гетеромерной) модели для нейротрансмиттерных рецепторов, уже занимающая свое положение в научном мире, встречает изначальное сопротивление научного сообщества вследствие того, что данная концепция полностью меняет классическое представление о нейротрансмиссии. Тот факт, что нейротрансмиттерные рецепторы не могут рассматриваться как единый функциональный вход, а должны рассматриваться как часть мультимолекулярного комплекса, локализованного на внешней поверхности плазматической мембраны, приводит к концепции горизонтального (интрамембранного) рецепторного взаимодействия [7, 8, 37, 34]. Стало очевидно, что G-протеинсвязанные рецепторы экспрессируются на плазматической мембране как димерные или более высокоорганизованные структуры [21].

Предпосылками для формирования концепции о гетеромерной структуре рецепторов послужили полученные методом радиолигандного связывания в 1970-е годы данные о негативном кооперативном соединении на связывающем сайте β -адренергического и инсулинового рецепторов [38, 39]. Однако полученные результаты были интерпретированы в пользу того, что радиолигандное связывание происходит с двумя различными классами, т.е. с рецепторами связанными с G-белком, которые обладают высокой аффинностью, и с рецепторами не связанными с G-белком, обладающими низкой аффинностью.

В настоящее время для определения связывания агонистов или антагонистов с G-протеинсвязанными рецепторами мономерной или димерной структуры используется рецептор-димер-кооперативный индекс, который вычисляется по формуле:

$$D_{CA} = \log(4 K_{DA1}/K_{DA2}) \quad [40, 41].$$

Согласно данному уравнению, если рецептор-димер кооперативный индекс равен «0», то имеет место некооперативное связывание [40]. Если же, K_{DA1}/K_{DA2} эквивалентно 4, то две субъединицы рецепторов связываются в димерную структуру [40].

Для димерной модели рецепторного вооружения клетки используется следующая формула:

$$A_{bound} = (K_{DA2}A + 2A^2) P_T / (K_{DA1}K_{DA2} + K_{DA2}A + A^2), \text{ где}$$

A — радиолигандная концентрация агониста или антагониста;

K_{DA1} — равновесная константа диссоциации для связывания первой лигандной молекулы (агониста/или антагониста/или инвертированного агониста) с димерным рецептором;

K_{DA2} — равновесная константа для связывания второй лигандной молекулы (агониста/или антагониста/или инвертированного агониста) с димерным рецептором;

$P_T - B_{max}/2$, где B_{max} — максимальное значение [41].

Димерная структура G-протеинсвязанных рецепторов была подтверждена на живых клетках разными методами, в частности, методом иммунной хроматографии, методом фотоаффинной подвижности, флуоресцентными и биолюминесцентными методами, методами трансмиссионной электронной и атомной микроскопии [1, 3, 5, 42–48].

В 1980-х годах было показано, что димерные рецепторные структуры могут образовываться не только между рецепторами одного вида, но и между рецепторами различных классов G-протеинсвязанных рецепторов в мозге. Впервые это было продемонстрировано, когда нейропептидная субстанция P связалась с серотониновым связывающим сайтом в препарате спинного мозга [49]. Затем в 1990-х годах было показано, что стимуляция аденозинового A2-рецептора вызывает уменьшение связывающей способности дофаминового D2-рецептора на мембранах стриатума крыс [50]. Позднее прямое рецептор-рецепторное взаимодействие между различными типами рецепторов было показано для аденозиновых и дофаминовых рецепторов [51–58], нейротензиновых и дофаминовых рецепторов [59], ГАМК_A-ергических и дофаминовых рецепторов [60, 61], AMPA и дофаминовых рецепторов [62], глутаматных и дофаминовых рецепторов [61, 63], NMDA и дофаминовых рецепторов [64–69]. Следующим этапом было показано, что при взаимодействии между различными нейротрансмиттерными рецепторами, известном как интрамембранное рецептор-рецепторное взаимодействие, происходит изменение связывающих характеристик для эндогенных или экзогенных лигандов другого рецептора [70, 71].

Идентификация димерных G-протеинсвязанных рецепторов в ЦНС заставляет по-новому взглянуть на действие нейротрансмиттеров и нейромодуляторов и открывает новые возможности для создания новых лекарственных препаратов [20, 41].

Приведем пример на димерных структурах опиоидных рецепторов. В семействе опиоидных рецепторов δ -опиоидные рецепторы взаимодействуют *in vitro* с κ - и μ -опиоидными рецепторами в форме димеров, что приводит к изменению фармакологических свойств [72–74]. Гомес и соавторы на примере опиоидной димеризации показали, что потенциация действия агониста антагонистом приводит к увеличению морфиновой анальгезии [75]. Принятие концепции о димерной структуре G-протеинсвязанных рецепторов открывает возможности в создании новых классов лекарственных препаратов [76]. В частности, в настоящее время уже показаны новые эргопептиды, которые являются связывающи-

ми лигандами для аденозинового и дофамина, и дофаминовыми D1- и D2-рецепторами [77, 78]. Валдор и соавторы [79], в частности, показали, что опиоидный агонист 6'-гианидиноналтриндол (6'-GNTI) обладает уникальным свойством селективно связываться только с опиоидным рецепторным димером, но не с мономером. Важно, что 6'-GNTI, действуя как анальгетик, связывается с опиоидным рецепторным димером *in vivo*. Однако проведение 6'-GNTI анальгезии только на уровне спинного, но не головного мозга наводит на мысль, что организация димерных рецепторных структур является сугубо тканеспецифичной. Эти исследования продемонстрировали, что определение существования тканеспецифичных лекарственных препаратов базируется на основе принципа о G-протеинсвязанных димерных рецепторах [80, 81].

Опираясь на факты о прямом рецептор-рецепторном взаимодействии между NMDA- и D1-рецепторами выведена новая стратегия к подходу лечения шизофрении, так как данное заболевание обусловлено гипофункцией этих рецепторных систем в коре головного мозга [82].

Франко и соавторы в своем последнем обзоре о гетеромерных G-протеинсвязанных рецепторах после анализа данных различных лабораторий во всем мире пришли к выводу, что функциональная роль димерных (гетеромерных) рецепторов отличается от функциональной роли мономерных рецепторов [41].

Таким образом, принятие концепции о димерной (гетеромерной) структуре G-протеинсвязанных рецепторов изменяет классическое представление о действии нейротрансмиттеров, нейромодуляторов, гормонов и лекарственных веществ, которое важно не только для физиологии, но и для развития медицины и фармакологии [41].

Новый подход к лечению наркологических и психических расстройств на основе принятия концепции прямого рецептор-рецепторного взаимодействия [83, 84] определил необходимость создания мономерно-димерной модели дофаминовых рецепторов для фармакологических исследований [85].



■ Рисунок 2. Изолированный мультиполярный нейрон спинного мозга личинки миноги *Lampetra planeri* [85]



■ Рисунок 3. Личинка миноги *Lampetra planeri* [85]

МОНОМЕРНО-ДИМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА МЕМБРАНАХ НЕЙРОНОВ ЦНС ПОЗВОНОЧНЫХ

Мономерно-димерная модель дофаминовых рецепторов была определена на изолированных мультиполярных нейронах (рис. 2) спинного мозга личинки миноги *Lampetra planeri* (рис. 3) [85].

На изолированных мультиполярных нейронах (мотонейроны и интернейроны) спинного мозга пескоройки (личинки миноги *Lampetra planeri*), ЦНС которых имеет в основных чертах тот же принцип организации, что и у высших позвоночных животных [86], методом пэтч-кламп в модификации «целая клетка» было исследовано действие антагониста D₂-рецепторов дофамина (-)-сульпирида на эффекты дофамина на пиковую амплитуду потенциалактивируемых Na⁺-токов. Исследование проводили при командном потенциале -50 мВ.

Аппликация дофамина 1 мМ уменьшала амплитуду Na⁺-тока на 31,2±5,1% на 11 нейронах (p<0,001) и увеличивала на 38,0±16,1% на 6 нейронах (p<0,008). Восстановление амплитуды Na⁺-тока после отмыва дофамина составило 92,4±5,7% в случае уменьшения амплитуды Na⁺-тока, и 99,6±3,1% — в случае ее увеличения.

(-)-Сульпирид был обозначен в качестве маркера для выявления димерных структур рецепторов на мембранах нейронов ЦНС позвоночных [87].

Совместная аппликация (-)-сульпирида 1 мМ и дофамина 1 мМ вызывала уменьшение амплитуды Na⁺-токов на 16,0±5,5% на 8 нейронах (p<0,01) и увеличение — на 12,4±4,9% на 6 нейронах (p<0,01). Восстановление амплитуды Na⁺-тока после отмыва дофамина и (-)-сульпирида составило 96,7±6,7% в случае уменьшения амплитуды Na⁺-тока, и 94,6±4,6% — в случае ее увеличения. Таким образом, эффект дофамина 1 мМ был заблокирован сульпиридом 1 мМ на 49,5±9,3% в случае уменьшения амплитуды Na⁺-токов и на 67,5±0,6% — в случае ее увеличения.

Нормированные кривые зависимости доза-эффект дофамина 1, 10, 50 мкМ и 0,1, 1 мМ на ам-

плитуду потенциалактивируемых Na^+ -токов вышли на плато. Дофамин 1 мкМ не оказывал действия на амплитуду потенциалактивируемых Na^+ -токов.

Апликация дофамина 10 мкМ уменьшала амплитуду Na^+ -тока на $13,5 \pm 2,2\%$ на 24 нейронах ($p < 0,001$) и увеличивала на $8,6 \pm 6,1\%$ на 5 нейронах ($p < 0,05$) [88]. Восстановление амплитуды Na^+ -тока после отмыва дофамина составило $98,1 \pm 3,5\%$ в случае уменьшения амплитуды Na^+ -тока, и $97,3 \pm 4,9\%$ — в случае увеличения. В контрольных тестах, когда вместо дофамина подавали физиологический раствор, подобные эффекты не наблюдали: уменьшение амплитуды Na^+ -тока составило $0,17 \pm 0,06\%$ на 9 нейронах ($p = 0,04$), а увеличение — $0,42 \pm 0,14\%$ на 6 нейронах ($p = 0,02$). Простое взвешенное отклонение или размах вариации при действии дофамина на амплитуду потенциалактивируемых Na^+ -токов составил $9,9 \pm 2,5\%$, а в контроле — $0,2 \pm 0,5\%$.

Совместная апликация (-)-сульпирида 10 мкМ и дофамина 10 мкМ вызывала уменьшение амплитуды Na^+ -токов на $18,0 \pm 10,8\%$ на 8 нейронах ($p < 0,01$) и увеличение — на $17,8 \pm 8,6\%$ на 8 нейронах ($p < 0,003$). Восстановление амплитуды Na^+ -тока после отмыва дофамина и (-)-сульпирида составило $87,1 \pm 5,4\%$ в случае уменьшения амплитуды Na^+ -тока, и $100,5 \pm 2,2\%$ в случае ее увеличения. В контроле было показано, что (-)-сульпирид 10 мкМ не оказывает действия на амплитуду потенциалактивируемых Na^+ -токов ($n = 11$, $p > 0,05$). Эффект, вызванный агонистом D_1 -рецепторов (+)-SKF-28393 10 мкМ полностью блокировался (-)-сульпиридом 10 мкМ ($n = 6$, $p > 0,05$). И эффекты, вызванные агонистом D_2 -рецепторов (-)-квинпиролом 10 мкМ, полностью блокировались (-)-сульпиридом 10 мкМ ($n = 5$, $p > 0,05$).

Эти данные дали основание считать, что на мембранах нейронов спинного мозга пескоройки дофаминовые рецепторы представлены в виде мономерных и димерных протеинов [85].

На тех же исследованных нейронах было изучено действие физиологических концентраций антагониста D_2 -рецепторов (-)-сульпирида (10 мкМ) на эффекты агонистов дофаминовых рецепторов на амплитуду потенциалактивируемых K^+ -токов. Исследование на амплитуду потенциалактивируемых K^+ -токов проводили при командном потенциале +40 мВ.

Апликация (+)-SKF-38393 10 мкМ уменьшала амплитуду K^+ -тока на $14,3 \pm 4,3\%$ ($n = 6$, $p < 0,01$). Восстановление амплитуды K^+ -тока после отмыва (+)-SKF-38393 составило $100,0 \pm 1,0\%$. Апликация (-)-квинпирила 10 мкМ уменьшала амплитуду K^+ -тока на $5,5 \pm 2,5\%$ на 11 нейронах ($p < 0,01$) и увеличивала на $13,2 \pm 3,0\%$ на 6 нейронах ($p < 0,01$). Восстановление амплитуды K^+ -тока после отмыва составило $100,0 \pm 1,5\%$ в случае уменьшения амплитуды K^+ -тока, и $100,0 \pm 1,0\%$ — в случае ее увеличения. В контрольных тестах, когда вместо (-)-квинпирила подавали физиологический раствор, подобные эффекты не наблюдали: уменьшение амплитуды K^+ -тока составило $0,49 \pm 0,07\%$ ($n = 15$, $p = 0,003$),

а увеличение — $0,65 \pm 0,19\%$ ($n = 7$, $p = 0,01$). Простое взвешенное отклонение или размах вариации при действии (-)-квинпирила на амплитуду потенциал-активируемых K^+ -токов составил $8,4 \pm 1,0\%$, а в контроле — $0,1 \pm 0,1\%$.

Эффект, вызванный агонистом D_1 -рецепторов (+)-SKF-28393 10 мкМ, полностью блокировался (-)-сульпиридом 10 мкМ ($n = 5$; $p = 0,2$). Эффект, вызванный агонистом D_2 -рецепторов (-)-квинпиролом 10 мкМ, полностью блокировался (-)-сульпиридом 10 мкМ ($n = 5$; $p > 0,05$). Эффект, вызванный дофамином 10 мкМ, полностью блокировался (-)-сульпиридом 10 мкМ ($n = 6$; $p > 0,05$). В контроле было показано, что (-)-сульпирид 10 мкМ не оказывает действия на амплитуду потенциалактивируемых K^+ -токов ($n = 16$; $p > 0,05$).

Таким образом, был выявлен новый маркер для выявления димерных рецепторов в нейронах ЦНС позвоночных [89].

При изучении кинетических характеристик потенциалактивируемых Na^+ - и K^+ -токов было показано, что зависимость времени до пика Na^+ -тока при командном потенциале -50 мВ (t_p) составляет 1,5 мс. Зависимость времени до пика K^+ -тока при командном потенциале +40 мВ (t_p) составляет 5 мс.

На основе вышеуказанных данных можно сделать вывод, что образование димерного (гетеромерного) комплекса из дофаминовых рецепторов на мембранах нейронов центральной нервной системы позвоночных происходит в период 1,5 мс.

Как было показано, димерные (гетеромерные) структуры образуются из всех типов рецепторов, представленных в центральной нервной системе позвоночных животных [90, 91, 92].

На основе вышеизложенного было высказано предположение, что если вместо искусственного антагониста, который использовали мы, с первым рецептором димерного комплекса свяжется физиологический нейромедиатор/нейромодулятор, а со вторым рецептором вместо дофамина любой нейромедиатор — физиологическая роль образования димерного (гетеромерного) комплекса в ЦНС позвоночных животных и, в том числе человека, будет заключаться в кодировании информации в виде двоичного кода [93].

В других научных работах было показано, что с дофаминовыми рецепторами человека связываются не только дофамин, но и другие катехоламины [94].

Таким образом, на основе оригинальных работ и анализа публикаций, касающихся димерной (гетеромерной) структуры G-протеинсвязанных рецепторов в нейронах ЦНС позвоночных, показано, что функциональное значение образования димерных (гетеромерных) рецепторов заключается в кодировании информации в виде двоичного кода [95].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouvier M. Oligomerization of G-protein-coupled transmitter receptors // Nat. Rev. Neurosci. — 2001. — Vol. 2. — P. 274–286.

2. Devi L. A. Heterodimerization of G-protein-coupled receptors: pharmacology, signaling and trafficking // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2001. — Vol. 22, N. 10. — P. 532–537.
3. Marshall F. H. Heterodimerization of G-protein-coupled receptors in the CNS // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 40–44.
4. Angers S., Salahpour A., Bouvier M. Dimerization: an emerging concept for G protein-coupled receptor ontogeny and function // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2002. — Vol. 42. — P. 409–435.
5. George S. R., O'Dowd B. F., Lee S. P. G-protein-coupled receptor oligomerization and its potential for drug discovery // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2002. — Vol. 1. — P. 808–820.
6. Gazi L., Lopez-Gimenez J. F., Strange P. G. Formation of oligomers by G protein-coupled receptors // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* — 2002. — Vol. 5. — P. 756–763.
7. Agnati L. F., Ferre S., Lluís C., Franco R., Fuxe K. Molecular mechanisms and therapeutical implications of intramembrane receptor/receptor interactions among heptahelical receptors with examples from the striatopallidal GABA neurons // *Pharmacol. Rev.* 2003. — Vol. 55. — P. 509–550.
8. Franco R., Canals M., Marcellino D., Ferre S., Agnati L., Mallol J., Casado V., Ciruela F., Fuxe K., Lluís C., Canela E. I. Regulation of heptaspanning-membrane-receptor function by dimerization and clustering // *Trends Biochem. Sci.* — 2003. — Vol. 28. — P. 238–243.
9. Franco R., Casado V., Cortes A., Mallol J., Ciruela F., Ferre S., Lluís C., Canela E. I. G-protein-coupled receptor heteromers: function and ligand pharmacology // *Brit. J. of Pharm.* — 2008. — Vol. 153. — P. S90–S98.
10. Terrillon D., Bouvier M. Role of G-protein-coupled receptor dimerization // *EMBO.* — 2004. — Vol. 5. — P. 30–34.
11. Bulenger S., Marullo S., Bouvier M. Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 131–137.
12. Prinster S. C., Hague C., Hall R. A. Heterodimerization of g protein-coupled receptors: specificity and functional significance // *Pharmacol. Rev.* — 2005. — Vol. 57. — P. 289–298.
13. Rios C., Gomes I., Devi L. A. μ opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neurogenesis // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 148, N 4. — P. 387–395.
14. Milligan G. G-protein-coupled receptor heterodimers: pharmacology, function and relevance to drug discovery // *Drug Discov. Today.* — 2006. — Vol. 11, N 11–12. — P. 541–549.
15. Milligan G. G protein-coupled receptor dimerization: molecular basis and relevance to function // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1768, N 4. — P. 825–835.
16. Milligan G. G protein-coupled receptor heterodimerization: contribution to pharmacology and function // *Br. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 158, N 1. — P. 5–14.
17. Milligan G., Kostenis E. Heterotrimeric G-proteins: a short history // *Br. J. Pharmacol.* — 2006, 147 (Suppl. 1). — P. S46–55.
18. Herrick-Davis K., Grinde E., Weaver B. A. Serotonin 5-HT (2C) receptor homodimerization is not regulated by agonist or inverse agonist treatment // *Eur. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 568, N 1–3. — P. 45–53.
19. Pin J., Neubig R., Bouvier M., Devi L., Filizola M., Javitch J. A. International union of basic and clinical pharmacology. LXVII. Recommendations for the recognition and nomenclature of G protein-coupled receptor heteromultimers // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — Vol. 59. — P. 5–13.
20. Casadó V., Ferrada C., Bonaventura J., Gracia E., Mallol J., Canela E. I., Lluís C., Cortés A., Franco R. Useful pharmacological parameters for G-protein-coupled receptor homodimers obtained from competition experiments. Agonist-antagonist binding modulation // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 78, N 12. — P. 1456–63.
21. Franco R., Casadó V., Mallol J., Ferrada C., Ferré S., Fuxe K., Cortés A., Ciruela F., Lluís C., Canela E. I. The two-state dimer receptor model: a general model for receptor dimers // *Mol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 69, N 6. — P. 1905–1912.
22. Fuxe K., Agnati L. F., Benfenati F., Celani M., Zini I., Zoli M., Mutt V. Evidence for the existence of receptor-receptor interactions in the central nervous system. Studies on the regulation of monoamine receptors by neuropeptides // *J. Neural. Transm. Suppl.* 1983. — Vol. 18. — P. 165–179.
23. Avissar S., Amitai G., Sokolovsky M. Oligomeric structure of muscarinic receptors is shown by photoaffinity labeling: subunit assembly may explain high- and low-affinity agonist states // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983. — Vol. 80. — P. 156–159.
24. Ng G. Y., George S. R. Dopamine receptor agonist reduces ethanol self-administration in the ethanol-preferring C57BL/6J inbred mouse // *Eur. J. Pharmacol.* 1994. — Vol. 15. — P. 365–374.
25. Ciruela F., Casadó V., Mallol J., Canela E. I., Lluís C., Franco R. Immunological identification of A1 adenosine receptors in brain cortex // *J. Neurosci. Res.* 1995. — Vol. 42. — P. 818–828.
26. George S. R., Fan T., Xie Z., Tse R., Tam V., Varghese G., O'Dowd B. F. Oligomerization of μ - and δ -opioid receptors. Generation of novel functional properties // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 26128–26135.
27. Milligan G., White J. H. Protein-protein interactions at G-protein-coupled receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2001. — Vol. 22. — P. 513–518.
28. Levac B. A., O'Dowd B. F., George S. R. Oligomerization of opioid receptors: generation of novel signaling units // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 76–81.
29. Bai M. Dimerization of G-protein-coupled receptors: roles in signal transduction // *Cell. Signal.* — 2004. — Vol. 16. — P. 175–186.
30. Lee F. J., Liu F. Direct interactions between NMDA and D1 receptors: a tale of tails // *Biochem. Soc. Trans.* — 2004. — Vol. 32, N 6. — P. 1032–1036.
31. Urizar E., Montanelli L., Loy T., Bonomi M., Swillens S., Gales C., Bouvier M., Smits G., Vassart G., Costagliola S. Glycoprotein hormone receptors: link between receptor homodimerization and negative cooperativity // *EMBO (Eur. Mol. Biol. Organ.) J.* — 2005. — Vol. 24, N 11. — P. 1954–1964.
32. Ciruela F., Casadó V., Rodrigues R. J., Luján R., Burgueño J., Canals M., Borycz J., Rebola N., Goldberg S. R., Mallol J., Cortés A., Canela E. I., López-Giménez J. F., Milligan G., Lluís C., Cunha R. A., Ferré S., Franco R. Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, N 7. — P. 2080–2087.
33. Rashid A. J., So C. H., Kong M. M., Furtak T., El-Ghundi M., Cheng R., O'Dowd B. F., George S. R. D1-D2 dopamine receptor heterooligomers with unique pharmacology are coupled to rapid activation of Gq/11 in the striatum // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 654–659.
34. Ferré S., Ciruela F., Quiroz C., Luján R., Popoli P., Cunha R. A., Agnati L. F., Fuxe K., Woods A. S., Lluís C., Franco R. Adenosine receptor heteromers and their integrative role in striatal function // *Scientific. World. Journal.* — 2007. — Vol. 7. — P. 74–85.
35. Rozenfeld R., Devi L. A. Receptor heteromerization leads to a switch in signaling: β -arrestin2-mediated ERK activation by μ - δ opioid receptor heterodimers // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 21, N 10. — P. 2455–2465.
36. Marcellino D., Ferré S., Casadó V., Cortés A., Le Foll B., Mazzola C., Drago F., Saur O., Stark H., Soriano A., Barnes C., Goldberg S. R., Lluís C., Fuxe K., Franco R. Identification of dopamine D1-D3 receptor heteromers. Indications for a role of synergistic D1-D3 receptor interactions in the striatum // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283, N 38. — P. 26016–26025.
37. Agnati L. F., Fuxe K., Ferre S. How receptor mosaics decode transmitter signals. Possible relevance of cooperativity // *Trends Biochem. Sci.* — 2005. — Vol. 30. — P. 188–193.
38. De Meyts P., Roth J., Neville D. M., Gavin J. R., Lesniak M. A. Insulin interactions with its receptors: experimental evidence for negative cooperativity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1973. — Vol. 55. — P. 154–161.

39. Limbird L. E., Meyts P. D., Lefkowitz R. J. Beta-adrenergic receptors: evidence for negative cooperativity // *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1973. — Vol. 64. — P. 1160–1168.
40. Casadó V., Cortés A., Ciruela F., Mallol J., Ferré S., Lluís C., Canela E. I., Franco R. Old and new ways to calculate the affinity of agonists and antagonists interacting with G-protein-coupled monomeric and dimeric receptors: the receptor-dimer cooperativity index // *Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 116, N 3. — P. 343–354.
41. Franco R., Casado V., Cortes A., Mallol J., Ciruela F., Ferré S., Lluís C., Canela E. I. G-protein-coupled receptor heteromers: function and ligand pharmacology // *Brit. J. of Pharm.* — 2008. — Vol. 153. — P. S90–S98.
42. Angers S. et al. Detection of beta 2-adrenergic receptor dimerization in living cells using bioluminescence resonance energy transfer (BRET) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 3684–3689.
43. Mercier J. F., Salahpour A., Angers S., Breit A., Bouvier M. Quantitative assessment of beta 1- and beta 2-adrenergic receptor homo- and heterodimerization by bioluminescence resonance energy transfer // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 44925–44931.
44. Canals M., Marcellino D., Fanelli F., Ciruela F., Benedetti P., Goldberg S. R., Neve K., Fuxe K., Agnati L. F., Woods A. S., Ferré S., Lluís C., Bouvier M., Franco R. Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromerization: qualitative and quantitative assessment by fluorescence and bioluminescence energy transfer // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 47. — P. 46741–46749.
45. Fotiadis D. et al. Atomic-force microscopy: rhodopsin dimmers in native disc membranes // *Nature.* — 2003. — Vol. 421. — P. 127–128.
46. Milligán G., Bouvier M. Methods to monitor the quaternary structure of G protein-coupled receptors // *FEBS J.* — 2005. — Vol. 272. — P. 2914–2925.
47. Pflieger K. D., Eide K. A. Illuminating insights into protein-protein interactions using bioluminescence resonance energy transfer (BRET) // *Nat. Methods.* — 2006. — Vol. 3. — P. 165–174.
48. Dorsch S., Klotz K. N., Engelhardt S., Lohse M. J., Bunemann M. Analysis of receptor oligomerization by FRAP microscopy // *Nature Methods.* — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 225–230.
49. Agnati L. F., Fuxe K., Zini I., Lenzi P., Hökfelt T. Aspects on receptor regulation and isoreceptor identification // *Med. Biol.* — 1980. — Vol. 58, N 4. — P. 182–187.
50. Ferré S., von Euler G., Johansson B., Fredholm B. B., Fuxe K. Stimulation of high-affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88, N 16. — P. 7238–7241.
51. Ginés S., Hillion J., Torvinen M., Le Crom S., Casadó V., Canela E. I., Rondin S., Lew J. Y., Watson S., Zoli M., Agnati L. F., Verniera P., Lluís C., Ferré S., Fuxe K., Franco R. Dopamine D1 and adenosine A1 receptors form functionally interacting heteromeric complexes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 7, N 15. — P. 8606–8611.
52. Ferré S., Ciruela F., Canals M., Marcellino D., Burgueno J., Casadó V., Hillion J., Torvinen M., Fanelli F., Benedetti P. P., Goldberg S. R., Bouvier M., Fuxe K., Agnati L. F., Lluís C., Franco R., Woods A. Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromers. Targets for neuropsychiatric disorders // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2004. — Vol. 10, N 5. — P. 265–271.
53. Soriano A., Ventura R., Molero A., Hoen R., Casado V., Cortés A., Fanelli F., Albericio F., Lluís C., Franco R., Royo M. Adenosine A (2A) Receptor-Antagonist/Dopamine D (2) Receptor-Agonist Bivalent Ligands as Pharmacological Tools to Detect A (2A)-D (2) Receptor Heteromers // *J. Med. Chem.* — 2009. Aug 27. [Epub. ahead of print].
54. Franco R., Ferré S., Agnati L., Torvinen M., Gines S., Hillion J., Casado V., Lledo P., Zoli M., Lluís C., Fuxe K. Evidence for adenosine/dopamine receptor interactions: indication for heteromerization // *Neuropsychopharmacology.* — 2000. — Vol. 23. — P. S50–S59.
55. Franco R., Lluís C., Canela E. I., Mallol J., Agnati L., Casadó V., Ciruela F., Ferré S., Fuxe K. Receptor-receptor interactions involving adenosine A1 or dopamine D1 receptors and accessory proteins // *J. Neural. Transm.* — 2007. — Vol. 114, N 1. — P. 93–104.
56. Fuxe K., Ferré S., Canals M., Torvinen M., Terasma A., Marcellino D., Goldberg S. R., Staines W., Jacobsen K. X., Lluís C., Woods A. S., Agnati L. F., Franco R. Adenosine A2A and dopamine D2 heteromeric receptor complexes and their function // *J. Mol. Neurosci.* — 2005. — Vol. 26, N 2–3. — P. 209–220.
57. Navarro G., Aymerich M. S., Marcellino D., Cortes A., Casado V., Mallol J., Canela E. I., Agnati L. F., Woods A. S., Fuxe K., Lluís C., Lanciego J. L., Ferré S., Franco R. Interactions between calmodulin, adenosine A2A and dopamine D2 receptors // *J. Biol. Chem.* — 2009, Jul 24 [Epub. ahead of print].
58. Azdad K., Gall D., Woods A. S., Ledent C., Ferré S., Schiffmann S. N. Dopamine D2 and adenosine A2A receptors regulate NMDA-mediated excitation in accumbens neurons through A2A-D2 receptor heteromerization // *Neuropsychopharmacology.* — 2009. — Vol. 34, N 4. — P. 972–986.
59. Fuxe K., Von Euler G., Agnati L. F., Pich E. M., O'Connor W. T., Tanganelli S., Li X. M., Tinner B., Cintra A., Carani C., Berfenati F. Intramembrane interactions between neurotensin receptors and dopamine D2 receptors as a major mechanism for the neuroleptic-like action of neurotensin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992. — Vol. 668. — P. 186–204.
60. Liu F., Wan Q., Pristupa Z. B., Yu X. M., Wang Y. T., Niznik H. B. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D5 and gamma-aminobutyric acid A receptors // *Nature.* — 2000. — Vol. 403, N 6767. — P. 274–280.
61. Lee F. J., Wang Y. T., Liu F. Direct receptor cross-talk can mediate the modulation of excitatory and inhibitory neurotransmission by dopamine // *J. Mol. Neurosci.* — 2005. — Vol. 26, N 2–3. — P. 245–252.
62. Zou S., Li L., Pei L., Vukusic B., Van Tol H. H., Lee F. J., Wan Q., Liu F. Protein-protein coupling/uncoupling enables dopamine D2 receptor regulation of AMPA receptor-mediated excitotoxicity // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25, N 17. — P. 4385–4395.
63. Cabello N., Gandia J., Bertarelli D. C., Watanabe M., Lluís C., Franco R., Ferré S., Luján R., Ciruela F. Metabotropic glutamate type 5, dopamine D2 and adenosine A2A receptors form higher-order oligomers in living cells // *J. Neurochem.* — 2009. — Vol. 109, N 5. — P. 1497–1507.
64. Lee F. J., Xue S., Pei L., Vukusic B., Chéry N., Wang Y., Wang Y. T., Niznik H. B., Yu X. M., Liu F. Dual regulation of NMDA-receptor functions by direct protein-protein interactions with the dopamine D1 receptor // *Cell.* — 2002. — Vol. 111, N 2. — P. 219–230.
65. Lee F. J., Liu F. Direct interactions between NMDA and D1 receptors: a tale of tails // *Biochem So. Trans.* — 2004. — Vol. 32, N 6. — P. 1032–1036.
66. Salter M. W. D1 and NMDA receptors hook up: expanding on an emerging theme // *Trends Neurosci.* — 2003. — Vol. 26. — P. 235–237.
67. Pei L., Lee F. J., Moszczynska A., Vukusic B., Liu F. Regulation of dopamine D1 receptor function by physical interaction with the NMDA receptors // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24, N 5. — P. 1149–1158.
68. Liu X. Y., Chu X. P., Mao L. M. Modulation of D2R-NR2B interaction in response to cocaine // *Neuron.* — 2006. — Vol. 52. — P. 897–909.
69. Missale C., Fiorentini C., Busi C., Collo G., Spano P. F. The NMDA/D1 receptor complex as new target in drug development // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 6, N 8. — P. 801–808.
70. Agnati L. F., Ferré S., Lluís C., Franco R., Fuxe K. Molecular mechanisms and therapeutical implications of intramembrane receptor/receptor interactions among heptahelical receptors with examples from the striatopallidal GABA neurons // *Pharmacol. Rev.* — 2003. — Vol. 55. — P. 509–550.

71. Ferré S., Ciruela F., Quiroz C., Luján R., Popoli P., Cunha R. A., Agnati L. F., Fuxe K., Woods A. S., Lluís C., Franco R. Adenosine receptor heteromers and their integrative role in striatal function // *Scientific. World. Journal.* — 2007. — Vol. 7. — P. 74–85.
72. Jordan B. A., Devi L. A. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function // *Nature.* 1999. — Vol. 399. — P. 697–700.
73. George S. T., Fan T., Xie Z., Tse R., Tam V., Varghese G., O'Dowd B. F. Oligomerization of mu- and delta-opioid receptors. Generation of novel signaling units // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 26128–26135.
74. Levac B. A., O'Dowd B. F., George S. T. Oligomerization of opioid receptors: generation of novel signaling units // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 76–81.
75. Gomes I., Gupta A., Filipovska J., Szeto H. H., Pintar J. E., Devi L. A. A role for heterodimerization of mu and delta opiate receptors in enhancing morphine analgesia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 5135–5239.
76. Gupta A., Decailot F. M., Devi L. A. Targeting opioid receptor heterodimers: strategies for screening and drug development // *AAPS J.* — 2006. — Vol. 8. — P. E153–159.
77. Vendrell M., Angulo E., Casadó V., Lluís C., Franco R., Albericio F. Novel ergopeptides as dual ligands for adenosine and dopamine receptors // *J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 50. — P. 3062–3069.
78. Vendrell M., Soriano A., Casadó V., Díaz J. L., Lavilla R., Canela E. I., Lluís C., Franco R., Albericio F., Royo M. Indoloquinolizidine-peptide hybrids as multiple agonists for D1 and D2 dopamine receptors // *J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 4, N 9. — P. 1514–22.
79. Waldhoer F., Fong J., Jones R. M., Lunzer M. M., Sharma S. K., Kostenis E., Portoghese P. S., Whistler J. L. A heterodimer-selective agonist shows in vivo relevance of G protein-coupled receptor dimers // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2005. — Vol. 102. — P. 9050–9055.
80. Franco R., Ferre S., Agnati L., Torvinen M., Gines S., Hillion J., Casado V., Lledo P., Zoli M., Lluís C., Fuxe K. Evidence for adenosine/dopamine receptor interactions: indication for heteromerization // *Neuropsychopharmacology.* — 2000. — Vol. 23. — P. S50–S59.
81. Franco R., Casado V., Cortes A., Mallol J., Ciruela F., Ferre S., Lluís C., Canela E. I. G-protein-coupled receptor heteromers: function and ligand pharmacology // *Brit. J. of Pharm.* — 2008. — Vol. 153. — P. S90–S98.
82. Yang C. R., Chen L. Targeting prefrontal cortical dopamine D1 and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in schizophrenia treatment // *Neuroscientist.* — 2005. — Vol. 11, N 5. — P. 452–70.
83. Букиннич А. А., Шабанов П. Д. Новый подход к лечению наркологических и психических расстройств на основе принятия концепции прямого рецептор-рецепторного взаимодействия // *Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2013, Спецвыпуск. — Т. 11. — С. 26–28.
84. Букиннич А. А., Шабанов П. Д. Прямое рецептор-рецепторное взаимодействие — физиологическая основа психических и наркологических заболеваний // *Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения. Всерос. науч. конф. Рязань, 2013.* — С. 33–39.
85. Bukinich A. A., Shabanov P. D. A monomer/dimer model of dopamine membrane receptors for pharmacological investigations // 26th ECNP Congr. Barcelona, Spain, 2013. Abstract CG13P-0127.
86. Barreiro-Iglesias A., Villar-Cerviño V., Anadón R., et al. Descending brain-spinal cord projections in a primitive vertebrate, the lamprey: cerebrospinal fluid-contacting and dopaminergic neurons // *J. Comp. Neurol.* — 2008. — Vol. 511, N 6. — P. 711–723.
87. Букиннич А. А., Шабанов П. Д. (-)-Сулпирид — маркер выявления димерных рецепторов на мембранах нейронов ЦНС позвоночных // *Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения. Всерос. науч. конф. Рязань, 2013.* — С. 39–42.
88. Букиннич А. А., Цветков Е. А., Веселкин Н. П. Особенности дофаминовых рецепторов на мембране мультиполярных нейронов спинного мозга пескоройки // *Журнал эволюц. биохимии и физиологии.* — 2007. — Т. 43, № 1. — С. 39–45.
89. Букиннич А. А., Шабанов П. Д. Новый маркер для выявления димерных рецепторов в нейронах ЦНС позвоночных // *Обозр. психиатр. и мед. психол. им. В. М. Бехтерева.* — 2014, прил. — С. 32–33.
90. Franco, R., Casado, V., Cortes, A., Mallol, J., Ciruela, F., Ferre, S., Lluís, C., Canela, E. I. G-protein-coupled receptor heteromers: function and ligand pharmacology // *Brit. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153. — P. S90–S98.
91. Casadó, V., Ferrada, C., Bonaventura, J., Gracia, E., Mallol, J., Canela, E. I., Lluís, C., Cortés, A., Franco, R. Useful pharmacological parameters for G-protein-coupled receptor homodimers obtained from competition experiments. Agonist-antagonist binding modulation // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 78, N 12. — P. 1456–1463.
92. Букиннич А. А., Шабанов П. Д. Возможность образования гетеромерного комплекса между дофаминовыми и глутаматными рецепторами на мембранах ЦНС позвоночных // *Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения. Всерос. науч. конф. Рязань, 2013.* — С. 43–44.
93. Букиннич А. А., Шабанов П. Д. Головной мозг человека работает в системе двоичного кода (гипотеза) // *Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 52–56.
94. Lanao, F., Zenner, M. T., Civelli, O., Hartman, D. S. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor // *J. Neurochem.* — 1997. — Vol. 68, № 2. — P. 804–812.
95. Bukinich A. A., Shabanov P. D. Dual code as a basis of the CNS activity // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2014. Vol. — 24, Suppl. 2. — P. S215–216.

FUNCTIONAL ROLE OF DIMER (HETEROMER) RECEPTORS IN THE CNS OF MAMMALIANS

A. A. Bukinich, P. D. Shabanov

◆ **Summary:** A review of modern look at functional role of dimer (heteromer) receptors in the CNS of mammals is presented in the article. According to original papers and publications analysis concerning dimer (heteromer) structure of G-coupled receptors in the CNS of mammals was shown that functional role of dimer (heteromer) receptors formation is dual-code of information coding.

◆ **Key words:** dimer (heteromer) receptor structures; G-coupled receptors; CNS; dual-code.

◆ Информация об авторах

Букиннич Анна Александровна — к. м. н., научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: abukinich@yahoo.com.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Bukinich Anna Alexandrovna — PhD (Physiology), scientific researcher, Dept. of NeuroPharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: abukinich@yahoo.com.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Doct. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.