

文章编号: 1001-098X(2002)02-0053-05

多巴胺D₃受体配体研究现状

朱爱芝

摘要: 综述了现有多巴胺D₃受体配体(主要是氨基四氢萘满类)的分子结构、受体亲和性和受体选择性进行了比较,并对多巴胺D₃受体配体的研究进行了展望。

关键词: 多巴胺; D₃受体; 配体; 四氢氨基萘满

中图分类号: R962 **文献标识码:** A

The research status of dopamine D₃ receptor ligands

ZHU Ai-zhi

(Laboratory of Nuclear Analysis Techniques, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

Abstract: Dopamine D₃ receptor ligands were reviewed in this paper. Aminotetralin derivatives is a main kind of them. After comparing the molecule structure, receptor affinity and receptor selectivity of them, I made a prospective research future of high selective and affinity ligands of dopamine D₃ receptor.

Key words: dopamine, D₃ receptor, ligand, aminotetralin

D₃受体是最引人注目的DA(多巴胺)受体亚型之一。它主要分布于哺乳动物大脑中与认知和情感功能相关的边缘脑区,特别是侧坐核、嗅结节和马列加氏岛,大脑皮层中也有少量分布,而且与抗精神病药物具有很高的亲和性,具有特殊的神经药理学意义。D₃受体在锥体外基底神经节中的表达远低于D₂亚型,由于这种特殊的解剖学分布,使之作为安定药的潜在靶物而没有锥体外副作用,受到了广泛的关注。

自从多巴胺D₃受体分子克隆成功以来,对D₃受体功能的研究引起了极大的兴趣,开发了大量D₃受体的激动剂和拮抗剂,获得不同程度的成功。但是,由于D₃与D₂受体具有高度的同源性,缺乏具有选择性的药理学配体,致使D₃受体的体内功能研究滞后,所以,急需开发出具有高度选择性和亲和性的D₃受体配体。本文对现有D₃受体配体加以总结,旨在为开发新的具有高度选择性和亲和性的D₃受体配

体提供参考。

1 四氢萘满类D₃受体配体

在四氢萘满系列化合物中,最引人注目的是N,N-二丙基衍生物,如5-、6-和7-羟基二丙氨基四氢萘满(见图1)。

1.1 7-OH-DPAT(7-羟基二丙氨基四氢萘满)

用7-OH-[³H]DPAT在表达D₃受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞上,对D₃受体的药理学特性进行研究表明,7-OH-[³H]DPAT对D₃受体的亲和性分别是对D₂、D₄和D₁受体亲和性的100、1 000和10 000倍,平衡解离常数(K_d)为0.67 nmol/L^[1]。7-OH-[³H]DPAT对D₃受体的特异选择性,完全依赖于受体结合的检测条件^[2],在受体结合的缓冲液和组织匀浆中,必须除去Mg²⁺,而要加入EDTA,这是获得选择性的关键,并且要保持一定的NaCl含量(不高于50 mmol/L)。在这种情况下,7-OH-³H-DPAT对D₂的亲和性几乎可以忽略。Damsma AM等^[3]报道了D₃对(±)7-OH-[³H]DPAT的两种光学异构体的选择性:(+)7-OH-[³H]DPAT对D₃受体的亲和性(抑制常数K_i为0.57 nmol/L)是D₂受体(K_i为125 nmol/L)的200倍,而(-)7-OH-[³H]DPAT对两种受体亚型的亲和性都较低(D₃受体

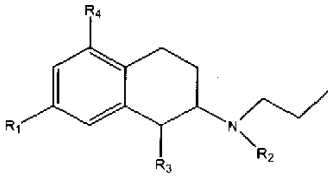
收稿日期: 2002-10-30

基金项目: 中国科学院知识创新工程资助项目(U-516-3)

作者简介: 朱爱芝(1971-),河北迁安人,中国科学院高能物理研究所(北京,100003)博士,主要从事核药物的研究。

审校者: 中国科学院高能物理研究所 薛井泉,柴之芳

K_i 为42 nmol/L; D_2 受体 K_i 为3672 nmol/L)。Van Vliet A等^[4]合成了一系列氨基萘满化合物,研究了其对 D_2 、 D_3 和 D_4 受体的亲和性,同样得出只有(+)-7-OH-DPAT对多巴胺 D_3 受体具有高度选择性的结论。Wallace DR等^[5]研究发现,7-OH-DPAT不仅对 D_3 受体具有亲和性,对 σ 受体也具有较高的亲和性, σ 受体属于阿片受体,在生理上与幻觉、兴奋等神经作用有关。(+)7-OH-DPAT在药理上具有改变多巴胺的存储与释放、催吐、运动抑制等功能。



7-OH-DPAT	R ₁ : -OH, R ₂ : -CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,	R ₃ : -H, R ₄ : -H
7-OH-PIPAT	R ₁ : -OH, R ₂ : -CH ₂ CH=CH ₂ ,	R ₃ : -H, R ₄ : -H
5-OH-PIPAT	R ₁ : -H, R ₂ : -CH ₂ CH=CH ₂ ,	R ₃ : -H, R ₄ : -OH
UH232	R ₁ : -H, R ₂ : -CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,	R ₃ : -CH ₃ , R ₄ : -OCH ₃
AJ76	R ₁ : -H, R ₂ : -H,	R ₃ : -CH ₃ , R ₄ : -OCH ₃
四氢萘满1a	R ₁ : -H, R ₂ : -(CH ₂) _n NHCOC ₆ H ₄ C ₆ H ₅	R ₃ : -H, R ₄ : -Cl

图1 氨基四氢萘满衍生物多巴胺 D_3 受体配体结构简图

1.2 (*R,S*)-*trans*-7-OH-PIPAT{(*R,S*)-反式-7-羟基-2-[N-丙基-N-(3-碘-2-丙烯基)氨基]四氢萘满} (*R,S*)-*trans*-7-OH-PIPAT是在7-OH-DPAT基础上,将碘原子加到N-丙烯基侧连上的碘代衍生物,具有更好的特异性和亲和性。Foulon C等^[6]报道了它的合成方法,¹²⁵I-(*R,S*)-*trans*-7-OH-PIPAT在 D_3 受体表达的Sf9细胞中,表现出很强的 D_3 受体亲和性(K_d 为0.13 nmol/L)。后来对(*R,S*)-*trans*-7-OH-PIPAT进行了光学异构体分离,结果¹²⁵I-(*R*)-(+)-*trans*-7-OH-PIPAT在 D_3 受体表达的Sf9细胞中表现出很强的 D_3 受体亲和性(K_d = 0.05 nmol/L),而¹²⁵I-(*S*)-(-)-*trans*-7-OH-PIPAT没有表现出任何的 D_3 受体亲和性。在大鼠纹状体组织匀浆中,只有一种异构体与多巴胺 D_3 受体具有很高的亲和性(K_d = 0.48 nmol/L, 键合容量 B_{max} = 240 fmol/mg 蛋白)^[8],这就是(*R*)-(+)-*trans*-7-OH-PIPAT。但是,在表达高亲和状态 D_2 受体的HEK293细胞中, (*R*)-(+)-*trans*-7-OH-PIPAT对高亲和状态的 D_2 受体也具有很高的亲和性 (K_d = 0.1 nmol/L)^[9]。除此,它对5-羟色胺受体5-HT_{1A}(K_d = 1.4 nmol/L, 大鼠海马)和 σ 位(K_d = 10.8 nmol/L, 大鼠小脑)也具有很高的亲和性。

为了得到高选择性的多巴胺 D_2 和 D_3 受体的配体,Chumpradit S等^[10]对5-、6-、7-OH-PIPAT和6-、8-

OH-苯并吡喃衍生物进行了研究,发现所有具有 D_3 受体活性的配体对HEK293细胞中高亲和状态的多巴胺 D_2 受体都具有较高的亲和性。在四氢萘满衍生物中,5-OH-PIPAT对 D_3 受体显示出最高的亲和性(K_i = 0.99 nmol/L)和较好的选择性,它的*S*-(-)异构体对 D_3 受体的亲和性至少是*R*-(+)-异构体的10倍。在大鼠小脑多巴胺 D_3 受体低密度的第9、10分子层部位¹²⁵I-*S*-(-)-5-OH-PIPAT展示出很高的亲和性(K_d = 0.1 nmol/L, B_{max} = 0.29 fmol/mg蛋白)^[11]。5-OH-PIPAT将成为研究多巴胺高亲和性 D_2 受体和 D_3 受体的最好工具之一。

1.3 (+)-UH232和(+)-AJ76

(+)-UH232是顺式-(+)-(1*S*,2*R*)-5-甲氧基-1-甲基-2-(二正丙氨基)四氢萘满的简称,(+)-AJ76是顺式-(+)-(1*S*,2*R*)-5-甲氧基-1-甲基-2-(正丙氨基)四氢萘满的简称。它们是较好的多巴胺自身受体拮抗剂,(+)-UH232是多巴胺 D_3 受体的部分激动剂,即有一定的激活作用;(+)-AJ76是多巴胺 D_3 受体拮抗剂。

1.4 融环氨基四氢萘满(fused aminotetralins)

这类化合物是指将N-丙基融合到四氢萘满主环上,而形成的一系列N-[4-(4-苯基苯甲酰胺基)丁基]八氢苯并喹啉和六氢苯并吡啶化合物。Avenell Z等^[12]在氨基四氢萘满化合物的基础上通过将N-丙基融合到四氢萘满主环,以提高化合物的稳定性,保持它们对多巴胺 D_3 受体的选择性(见图2)。

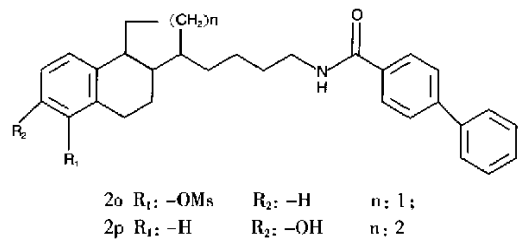


图2 融环氨基四氢萘满多巴胺 D_3 受体配体结构简图

这类三环化合物不仅对 D_3 受体的选择性强,而且相对于母体的氨基四氢萘满具有很高的体内稳定性。这种改进的体内特性使它们成为评价多巴胺 D_3 受体在精神分裂症中作用的有力工具。2o(苯并喹啉)和2p(苯并吡啶)是其中最具选择性的多巴胺 D_3 受体拮抗剂,对 D_3 的选择性分别是 D_2 的65倍和72倍。最近,Austin NE等^[13]又报道了一系列新的多巴胺 D_3 受体的配体,从四氢异喹啉衍生物SB-2770111开始,设计合成了一系列5-取代-2,3-二氢-1-氢-异喹

啉化合物,其中5-甲基磺酸衍生物(见图3)具有很高的多巴胺D₃受体亲和性和选择性。

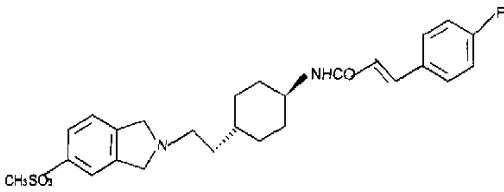


图3 异吲哚类多巴胺D₃受体配体结构简图
(2,3-二氢-1-氢-异吲哚-5-甲基磺酸衍生物)

2 其他D₃受体配体

2.1 LY171555

LY171555也就是quinpirole(见图4),它是一个多巴胺D₂受体激动剂,用于D₂受体体外体内调节作用的研究。研究发现,它对多巴胺D₃受体有一定的选择性,但对D₂和D₄受体也有亲和性。常用于多巴胺D₃受体配体的对比研究。

2.2 PD128907

PD128907是(4aR, 10bR)-(+)-反式-3, 4, 4a, 10b-四氢-4-正丙基-2H, 5H-苯并吡喃(4, 3-b)-1, 4-

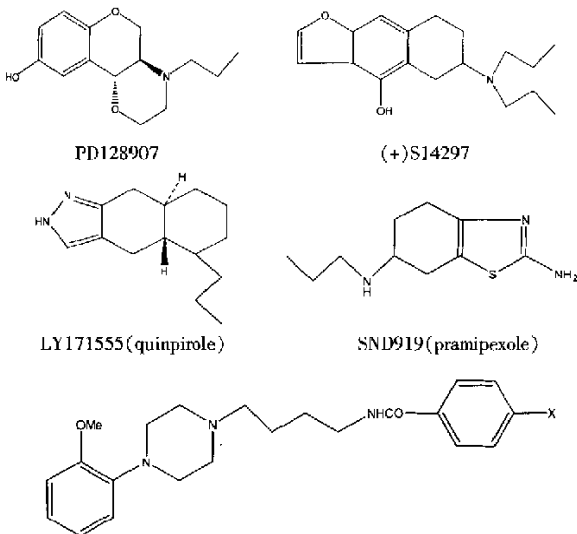


图4 其他多巴胺D₃受体配体结构简图

它是一个有效的多巴胺自身受体激动剂,在临床上作为抗帕金森病的药物。在多巴胺受体亚型表达的细胞系上,SND919对人和大鼠的D₃受体与D₂和D₄受体相比具有较好的选择性(在5倍以上)^[17],而它不键合在σ受体上^[18]。用³H-SND919对人的D₃受体研究中发现,其有两类结合位点,36%的结合位点的K_d

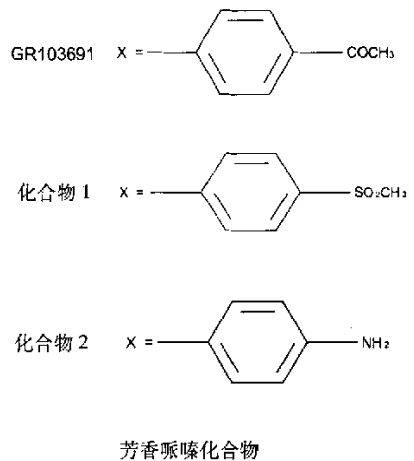
恶嗪-9-酚的简称(见图4)。它是一个选择性多巴胺D₃受体激动剂,在D₃受体表达的CHO-K1细胞上呈现出饱和性和很高的亲和性,K_d = 0.99 nmol/L, B_{max}为475 fmol/mg蛋白。PD128907在CHO-K1细胞上用³H-螺环哌丁苯做放射性配体,对D₃受体(K_i = 1 nmol/L)的选择性是D₂受体(K_i = 1183 nmol/L)的1 000倍和D₄受体(K_i = 7000 nmol/L)的10 000倍,它对σ、5-HT1A和其他受体没有亲和性^[19],是目前最好的D₃受体选择性激动剂之一。

2.3 (+)S14297

(+)S14297是(+)-[7-(N, N-二丙氨基)-5, 6, 7, 8-四氢-萘酚-(2, 3b)二氢-2, 3-吡喃]的简称(见图4)。它是一个选择性多巴胺D₃受体拮抗剂,在CHO-D₃细胞上,(+)S14297具有较快的键合和解离速度,K_i = 7.0 nmol/L, B_{max} = 10.4 pmol/mg蛋白。它对多巴胺D₃受体选择性是D₂的23倍,对D₁, D₄和D₅都在100倍以上^[15,16],而对非多巴胺能的位点亲和性较低。它是多巴胺D₂/D₃混合型配体。

2.4 SND919(pramipexole)

SND919的化学名称为(S)-4, 5, 6, 7-四氢-N-6-丙基-2, 6-苯并噻唑二胺二盐酸一水合物(见图4)。



芳香哌嗪化合物

为0.22 nmol/L,其余的结合位点的K_d为2.27 nmol/L。在大鼠的马列加式岛、侧坐核、嗅结节和尾状核前部SND919的亲和性很高(K_d为0.2 ~ 0.4 nmol/L)^[19],这都是D₃受体表达密度较高的部位。

2.5 芳香哌嗪化合物

许多芳香哌嗪化合物是多巴胺受体的拮抗剂,

它们对D₃受体的选择性是对D₁受体、D₂受体和D₄受体100倍以上^[20](见图4)。GR103691是其中之一,具有很好的D₃受体亲和性和选择性(D₃ pK_i = 9.5、D₂ pK_i = 7.4、D₁ pK_i = 6.4、D₄ pK_i = 7.2),体内研究显示非典型的安定特性。化合物1和2也具有较好的D₃受体亲和性和选择性。

综上所述,在多巴胺D₃受体配体的研究中发现,一种配体能与多种受体亚型以不同的亲和力结合,一种受体亚型又能和多种配体以不同的亲和力结合,这样就使得受体研究变得极为复杂,只有用高选择性和高亲和性的、针对某一受体亚型的、具有适当亲脂性的、在体内具有理想的代谢特性的无毒性配体化合物,才能作为多巴胺受体亚型的配体。从图1各种多巴胺D₃受体配体的结构式可以看出,高亲和性D₃受体的共同特征是有一个芳香羟基、一个N-正丙基,其他基团的修饰可提高配体对D₃受体的选择性。

通过比较可知,5-OH-PIPAT和PD128907是现有最好的多巴胺D₃受体的激动剂,2p和2o是现有最好的多巴胺D₃受体的拮抗剂。但是,由于缺乏理想的放射性核素标记的、具有高度选择性和亲和性的多巴胺D₃受体显像剂,使多巴胺D₃受体显像的研究仍处于实验阶段,因此急需开发出理想的多巴胺D₃受体显像剂,用于SPECT和PET研究。

参考文献:

- [1] Lévesque D, Siaz J, Pilon C, et al. Identification, characterization, and localization of the dopamine D₃ receptor in rat brain using 7-[³H] hydroxy-N, N-di-n-propyl-2-aminotetralin [J]. Proc Natl Acad Sci, 1992, 89: 8155-8159.
- [2] Gonzalez AM, Sibley D R. [³H] 7-OH-DPAT is capable of labeling dopamine D₂ as well as D₃ receptors [J]. Eur J Pharmacol, 1995, 272: R1-R3.
- [3] Damsma G, Bottema T, Weserink B H C, et al. Pharmacological aspects of R-(+)-7-OH-DPAT, a putative dopamine D₃ receptor ligand [J]. Eur J Pharmacol, 1993, 249: R9.
- [4] Van Vliet A, Tepper PG, Dijkstra D, et al. Affinity for Dopamine D₂, D₃ and D₄ Receptors of 2-aminotetralins. relevance of D₂ agonist binding for determination of receptor subtype selectivity[J]. J Med Chem, 1996, 39, 4233-4237.
- [5] Wallace DR, Booze RM. Identification of D₃ and σ receptors in the rat striatum and nucleus accumbens using (\pm)-7-Hydroxy-N,N-Di-n-[³H] Propyl-2-aminotetralin and carbetapentane [J]. J Neurochem, 1995, 64, 700-710.
- [6] Foulon C, Kung MP, Kung HF. Synthesis of (R, S)-2'-trans-7-Hydroxy-2-[N-(3'-iodo-2'-propenyl)-N-n-propyl]aminotetralin (trans-7-OH-PIPAT) [J]. J Med Chem, 1994, 36: 1499-1500.
- [7] Chumpradit S, Kung M P and Kung H F. Synthesis and optical resolution of (R)-and (S)-trans-7-Hydroxy-2-[N-propyl-N-(3'-iodo-2'-propenyl)amino] tetralin: a new D₃ Dopamine Receptor Ligand [J]. J Med Chem, 1993, 36: 4308-4312.
- [8] Kung MP, Kung H F, Foulon C. In Vitro Binding of a Novel Dopamine D₃ Receptor Ligand: [¹²⁵I]trans -7-OH-PIPAT-A [J]. Eur J Pharmacol, 1993, 235: 165-166.
- [9] Burris KD, Filtz T, Chumpradit S, et al. Characterization of [¹²⁵I]-(R)-2'-trans-7-Hydroxy-2-[N-n-Propyl-N-(3'-iodo-2'-propenyl)amino]tetralin ([¹²⁵I] (R) trans-7-OH-PIPAT) binding to dopamine D₃ receptors in rat olfactory tubercle[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1994, 268, 935-942.
- [10] Chumpradit S, Kung MP, Vessotskie J, et al. Iodinated 2-aminotetralins and 3-Amino-1-benzopyrans: Ligands for dopamine D₂ and D₃ receptors [J]. J Med Chem, 1994, 37, 4245-4250.
- [11] Vessotskie J, Kung MP, Chumpradit S, et al. Quantitative autoradiographic studies of dopamine D₃ receptors in rat cerebellum using [¹²⁵I] S(-)-5-OH-PIPAT [J]. Brain Res, 1997, 778: 89-98.
- [12] Avenell KY, Boyfield I, Coldwell M C, et al. Fused aminotetralins: Novel antagonists with high selectivity for the dopamine D₃ receptor[J]. Bioorg Med Chem Letts, 1998, 8: 2859-2864.
- [13] Austin NE, Avenell KY, Boyfield I, et al. Design and Synthesis of Novel 2, 3-Dihydro-³H-isoindoles with high affinity and selectivity for the dopamine D₃ receptor [J]. Bioorg Med Chem Letts, 2001, 11: 685-688.
- [14] Akunne HC, Towers P, Ellis GJ, et al. Characterization of binding of [³H] PD128907, a selective dopamine D₃ receptor agonist ligand, to CHO-K1 Cells [J]. Life Sci, 1995, 57 (15), 1401-1410.
- [15] Millan MJ, Audinot V, Rivet J, et al. S14279, A novel, selective ligand at cloned dopamine D₃ receptors, blocks 7-OH-DPAT-induced hypothermia in rats[J]. Eur J Pharmacol, 1994, 260, R3-R5.
- [16] Rivet JM, Audinot V, Gobert A, et al. Modulation of mesolimbic dopamine release by the selective dopamine D₃ receptor antagonist, (+)S14297 [J]. Eur J Pharmacol, 1994, 265: 175-177.
- [17] Mierau J, Schneider FJ, Ensinger HA, et al. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D₂, D₃ and D₄ receptors [J]. Eur J Pharmacol - Mol Pharmacol Sec, 1995, 290, 29-36.
- [18] Wallace DR and Booze RM. Pramipexole, a dopamine D₃-preferring compound that lacks interactions with sigma binding sites [J]. Neurosci Res Commun, 1995, 17: 177.
- [19] Piercey MF, Walker EL, Feldpausch DL, et al. High affinity binding for pramipexole, a dopamine D₃ receptor ligand, in rat striatum [J]. Neurosci Lett, 1996, 219, 138-140.

[20] Murray PJ, Harrison LA, Johnson MR, et al. A novel series of Arylpiperazines with high affinity and selectivity for the

dopamine D₃ receptor[J]. Bioorg Med Chem Lett, 1995, 5 (3), 219-222.

文章编号: 1001-098X(2002)02-0057-04

促甲状腺素实验检测进展

任均田

摘要: 介绍新的更灵敏的TSH(促甲状腺素)检测方法的发展及临床意义, 强调实验室应独立评价并定期核查灵敏度与方法学指标以评估不同方法, 提高对临床的指导作用。

关键词: 促甲状腺素; 功能灵敏度; 特异性; 免疫测量法

中图分类号: R965.2 **文献标识码:** A

Current status for serum thyrotropin assays

REN Jun-tian

(PLA 157 Hospital, Guangdong Guangzhou 510510, China)

Abstract: This study reviews the improvement and the clinical role of new and more sensitive methods for measurements of serum thyrotropin (TSH). It's very important that laboratories should independently establish and periodically check their methodological indices of sensitivity with which to evaluate different methods and to improve their correlation with clinical performance.

Key words: thyrotropin; functional sensitivity; specificity; immunometric assay

随着实验手段的改善, TSH(促甲状腺素)检测的灵敏度不断提高, 其在甲状腺及非甲状腺疾病诊治中的作用越来越重要, 功能灵敏度达到了0.01 mIU/L的第三代检测已成为甲状腺功能检测的一线指标^[1]。现在的情况是多种方法共存, 而不同方法检测结果的临床意义差异很大。实验人员应切实了解并准确把握所用方法的适用范围, 避免不适当的结论对临床产生误导。

1 TSH的结构与生理功能

TSH是垂体前叶嗜碱细胞分泌的糖蛋白激素。除TSH外, 垂体前叶嗜碱细胞还合成另外两种糖蛋白激素: 促卵泡激素(FSH)和促黄体激素(LH)。这三种激素结构相似: 均由 α 、 β 亚基构成,

各亚基均为糖蛋白; 任何类型的亚基彼此分开后, 都不再具有生物活性。实验证实这三种激素的 α 亚基相同, 但 β 亚基不同, 激素活性由 β 亚基决定。如: TSH的 β 亚基可与任意来自FSH、LH的 α 亚基组合, 生成有生物活性的TSH。由胎盘滋养体细胞合成的绒毛膜促性腺激素(HCG), 其结构与TSH、FSH、LH相似, 也是由相同 α 亚基、不同 β 亚基组成的糖蛋白。以上四类激素的结构及体内代谢见表1。

这种结构特点引起的与临床及实验检测有关

表1 四种糖蛋白激素的结构特点和代谢

激素	氨基酸数目	分泌率	血浆浓度	血浆半衰期
TSH	α : 92	50 ~ 200 μ g/d	1.8 μ IU/mL	50 min
	β : 112			
LH	α : 92	1000 IU/d	5 ~ 15 mIU/mL	30 min
	β : 115			
FSH	α : 92	200 IU/d	1 ~ 12 mIU/mL	180 min
	β : 115			
HCG	α : 92			30 ~ 40 h
	β : 145			

收稿日期: 2001-10-24

作者简介: 任均田(1948-), 男, 河北束鹿人, 广州157医院(广州, 510510)医学实验科主任医师, 广州中山医科大学免疫学硕士, 主要从事免疫学和内分泌学研究。