

Дофамін — молекула, що мотивує



З легкої руки журналістів дофамін здобув славу «молекули задоволення», мовляв, де дофамін, то там радість і натхнення, а де його дефіцит — тотальний сум і депресія. Але все не так просто. На сьогодні відомо, що дофамін не формує відчуття задоволення, а мотивує людину до діяльності, яка може принести зокрема й задоволення, допомагає у виборі та досягненні цілей. І це лише одна з багатьох функцій дофаміну

Дофамін (допамін) — це бензолне кільце з двома гідроксильними групами та коротким ланцюжком у два атоми вуглецю з аміногрупою на кінці. Шлях біосинтезу дофаміну нескладний: до незамінної амінокислоти феніланіну приєднується гідроксильна група — так утворюється L-тирозин. При подальшому гідроксилуванні утворюється дигідроксифеніланін (скорочено — ДОФА), а коли останній декарбоксилюється — дофамін.

Дофамін вперше був штучно синтезований в 1910 р., але багато років його вважали лише попередником інших катехоламінів — адреналіну і норадреналіну (схема перетворень така: тирозин > ДОФА > дофамін > норадреналін > адреналін). Лише у 1958 р. шведський вчений Арвід Карлссон встановив, що дофамін є одним із найважливіших нейромедіаторів у мозку. Більш ніж через 40 років, у 2000 р., за це відкриття йому присудили Нобелівську премію з фізіології і медицини. Отже, дофамін грає в організмі подвійну роль: в головному мозку він діє як нейромедіатор, тобто передає сигнали між нейронами, а в інших органах та системах — як гормон.

Гормон дофамін разом із іншими катехоламінами синтезується в надниркових залозах і через адренорецептори специфічно впливає на функції серцево-судинної системи: підвищує систолічний артеріальний тиск, збільшує силу та частоту серцевих скорочень, а також

серцевий викид. Також дофамін спричиняє дилатацію судин нирок, збільшує діурез та натрійурез, підвищує синтез простагландинів тканиною нирок, стимулює екзокринну функцію підшлункової залози.

Нейромедіатор дофамін синтезується в цитоплазмі нейронів головного мозку та в нормі не зустрічається зі своїм «наднирковим» гормоном-близнюком: молекули дофаміну не проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

ДОФАМІНОВІ ШЛЯХИ

Нейромедіатор — це посередник, який передає сигнали від одних нейронів до інших. Синтезований в нейроні дофамін накопичується в синаптичних пухирцях. При передаванні нервового імпульсу дофамін виводиться в синаптичну щілину, де частина його молекул зв'язується з дофаміновими рецепторами на постсинаптичній мембрані, а частина — з допомогою зворотного захоплення повертається в пресинаптичний нейрон.

Складність впливів дофаміну як нейромедіатору пов'язана зокрема з тим, що в дофамінових нейронах є цілих п'ять типів рецепторів дофаміну (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 і DRD5). При взаємодії дофаміну з рецепторами DRD1 і DRD5 (перша група) запускається каскад реакцій, що призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), а при реакції з рештою рецепторів (друга група) — рівень АМФ знижується (нагадаємо, що цАМФ — це вторинний посередник, що забезпечує підсилення клітинних сигналів). Тобто взаємодія дофаміну з різними групами рецепторів призводить або до активації, або до пригнічення клітинної активності. Це також впливає на поведінку людини.

Дофамінові нейрони утворюють в мозку шляхи переважно за трьома напрямками. Перший — мезолімбічний шлях — веде з вентральної ділянки покривки (ventral tegmental area — VTA) в лімбічну систему — частину мозку, в якій формуються емоції і бажання. Другий дофаміновий шлях — мезокортикальний — поєднує VTA з лобовою корою, де здійснюються когнітивні процеси, а також процеси, пов'язані з мотивацією і емоціями. Третій шлях — нігостріарний — зв'язує чорну речовину мозку (*substantia nigra*) зі смугастим тілом (*striatum*). Цей блок дофамінової системи пов'язаний із регуляцією рухової активності людини.

Є ВИНАГОРОДА — Є ДОФАМІН!

У широко цитованому дослідженні 1954 р. канадські вчені Джеймс Олдс та Пітер Мілнер виявили: якщо лабораторному пацюку імплантувати електроди в середній вузол переднього мозку, то він починає сам натискати на важіль, що включає електричну стимуляцію, причому натискає до тисячі разів на годину. Стимуляція цих ділянок мозку настільки захоплювала тварин, що вони відмовлялися від їжі та тиснули на важіль, поки не падали знесилені. Експериментатори припустили, що електроди стимулювали центр задоволення. Один із головних шляхів передачі нервових імпульсів у цій ділянці мозку — дофаміновий, отже, вчені вирішили, що дофамін відповідає за відчуття задоволення в мозку. Це припущення підтвердили з допомогою радіонуклідних томографічних сканерів, і слава дофаміну як «молекули задоволення» поширилася світом.

Проте в 1997 р. з'ясувалося, що роль дофаміну складніша. Результати експериментів на приматах, поставлених групою нейробіологів під керівництвом Вольфганга Шульца, дозволили припустити, що дофамін бере участь у формуванні та закріпленні умовних рефлексів при позитивному підкріпленні та в їхньому пригніченні, якщо підкріплення припиняється. Тобто дофамін виробляється, якщо очікування винагорода за наші дії виправдовується. Якщо винагорода немає, зниження рівня дофаміну сигналізує, що наша поведінкова модель розійшлася з реальністю та її варто змінити.

Припустимо, людина виконує якусь роботу (танцює, співає, розповідає анекдоти, готує їжу тощо) і отримує за це гроші (визнання публіки, славу, авторитет, самоповагу тощо). Мозок пов'язує між собою роботу і винагороду. Спочатку викид дофаміну спричиняють гроші. Але якщо робота й надалі підкріплюється винагородою, виділення дофаміну в часі зміщується до самої роботи, і вона починає асоціюватися з приємними емоціями. Так утворюється мотивація, заснована на вигоді, на позитивних емоціях. Якщо після дії, до якої була сформована мотивація, очікувана винагорода не надійшла, рівень дофаміну у відповідних структурах головного мозку знижується і поступово зменшується цінність цієї дії. Врешті-решт людина втрачає інтерес до діяльності, яка не винагороджується. Ці прості механізми керують нашим життям — від похвали в дитячому садочку та отримання «лайків» за пости у соцмережах до підвищення зарплатні та авторитету як рушія кар'єри.

Дофамінові волокна проникають в префронтальну кору, що відповідає за планування і навчання, та в гіпокамп (центр пам'яті) і формують стійкі функціональні зв'язки між нейронами для здійснення поведінкових програм.



Вважається, що дофамін полегшує надходження інформації в робочу пам'ять — «резервуар» для зберігання даних, з якими мозок працює просто зараз. Завдяки цьому рівень дофаміну впливає на когнітивну гнучкість — здатність легко «перемикатися» з однієї справи на іншу та бути багатозадачним. Отже, високий рівень нейромедіатора може допомагати швидко та продуктивно працювати, але надто високий — унеможливує зосередженість на одній справі, а також призводить до неувважності та прокрастинації — відкладанні справ на потім

ХВОРОБА ПАРКІНСОНА

Порушення в різних дофамінових шляхах призводять до різних захворювань. Мабуть, найліпше вивченою дофаміновою патологією є хвороба Паркінсона, при якій уражуються структури мозку, що входять до складу нігостріарного дофамінового шляху. При хворобі Паркінсона в нейронах чорної речовини накопичується білок α -синуклеїн, що спричиняє порушення функцій клітин та їхню загибель.

У здорової людини сигнали з чорної речовини по відростках дофамінових нейронів надходять в смугасте тіло. Туди ж глутаматними шляхами надходять імпульси з моторних центрів кори головного мозку. Якщо дофамінові сигнали впливають на тонус м'язів та роблять рухи плавними, то глутаматні — забезпечують різкі скорочення скелетних м'язів. При хворобі Паркінсона дофамінові нейрони чорної субстанції поступово відмирають, а інтенсивність їхніх імпульсів відповідно знижується. Спочатку це непомітно, але врешті-решт потужність сигналу критично падає, виникають та посилюються симптоми хвороби — підвищення тону м'язів (ригідність), тремтіння рук (тремор) та труднощі з початком руху (акінезія). З прогресуванням хвороби Паркінсона людині все складніше виконувати прості побутові дії: тримати ложку, застібати гудзики, нарізати хліб тощо.

Але хвороба Паркінсона — це не лише моторні розлади. До патологічного процесу залучаються інші відділи мозку, що призводить до порушення сну, зору, тривожності, збільшення або зменшення маси тіла, погіршення пам'яті та когнітивних можливостей аж до деменції.

Наразі лікування хвороби Паркінсона полягає в підвищенні рівня дофаміну в головному мозку. Для цього пацієнтам призначають леводопу — L-ізомер діоксифеніланіну (L-ДОФА), який проникає в мозок краще дофаміну. Однак в мозок потрапляє відносно невелика частка леводопи, а решта перетворюється на дофамін в периферичних тканинах, що може спричинити небажані ефекти. Щоб уникнути цього, леводопу поєднують із інгібітором периферичної L-ДОФА-декарбоксілази (наприклад, карбідопу), і тоді лікування стає ефективнішим та краще переноситься.

МАРЕННЯ, ГАЛЮЦИНАЦІЇ, ПАРАНОЯ

Ще однією хворобою, яка пов'язана з порушеннями в дофамінових шляхах, є шизофренія. Про причини та патогенез цього психічного розладу вчені сперечалися кілька століть, і ось нарешті «винного» знайшли.

Симптоми шизофренії дуже різноманітні і зазвичай їх ділять на три групи. Перша — позитивні симптоми — включає те, що додається до психічної діяльності людини: марення, галюцинації, манію переслідування тощо. Друга група — негативні симптоми — включає втрачені пацієнтом властивості: зниження активності, втрату інтересів, зменшення сили та різноманіття емоцій. Третя група — когнітивні симптоми — включає специфічні проблеми, пов'язані з обробленням інформації.

Вперше про зв'язок шизофренії з дофаміном заговорили у 50-ті роки минулого століття, коли у пацієнтів вдалося досягти стійкого поліпшення при експериментальному застосуванні нейролептиків. Ці засоби зменшували вплив дофаміну на нервові клітини, і лікарі вирішили, що шизофренія виникає через надлишок дофаміну в нервовій системі. Згідно із сучасними уявленнями позитивні симптоми шизофренії пов'язані з надлишком дофаміну в мезолімбічному шляху, негативні — з його нестачею в мезокортикальному. А прояви «психозу» (галюцинації та параноя), схоже, спричинені підвищеним виділенням дофаміну в підкіркових структурах головного мозку.

Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук