

Modulacja potencjało-zależnych kanałów jonowych Ca⁺⁺ przez receptory dopaminergiczne.

Rafał Rola, Paweł Szulczyk

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Akademia Medyczna w Warszawie

Streszczenie

Potencjałozależne kanały jonowe Ca⁺⁺ to złożone z kilku podjednostek białka błonowe odpowiedzialne za regulację przepływu jonów Ca⁺⁺. Kanały te są zamknięte w spoczynku i otwierają się pod wpływem depolaryzacji błony komórkowej. Napływ jonów Ca⁺⁺ do środowiska wewnątrzkomórkowego moduluje cały szereg procesów komórkowych takich jak np.: przekazywanie informacji, aktywację kinaz i fosfataz, aktywację ekspresji genów oraz wydzielanie neurotransmiterów w zakończeniach synaptycznych [5,17,26]. Receptory dopaminergiczne działają za pośrednictwem aktywacji białek G, które aktywując szereg wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału, których jednym z efektorów są potencjałozależne kanały jonowe Ca⁺⁺. W wyniku ich aktywacji receptorów dopaminergicznych dochodzi do zmiany amplitudy, szybkości aktywacji i inaktywacji prądów jonowych Ca⁺⁺ co z kolei modyfikuje aktywność neuronów lub zmienia uwalnianie przez nie neurotransmiterów [5,12,15,19,25,27,28,31,28].

Budowa i klasyfikacja potencjało-zależnych kanałów jonowych wapniowych

Kanały jonowe Ca⁺⁺ zbudowane są z 5 podjednostek białkowych. Podjednostka $\alpha 1$ tworzy właściwy kanał jonowy Ca⁺⁺. Ze względów funkcjonalnych jest ona najważniejszą jednostką, od której zależą właściwości kinetyczne i farmakologiczne prądów jonowych Ca⁺⁺ [5,17]. Podjednostkę $\alpha 1$ tworzą 4 jednakowe domeny (I-IV) zbudowane każda z 6 segmentów przez błonowych (S1-S6). Segment S-4 pełni funkcję czujnika potencjału błonowego. Zewnątrzkomórkowe pętle łączące segmenty S5-S6 w każdej domenie podjednostki $\alpha 1$ pełnią funkcje filtra selektywności dla jonów wapniowych. N-końcowy fragment podjednostki $\alpha 1$ jest odpowiedzialny za interakcję pomiędzy białkami G a kanałem jonowym [5,17]. Poszczególne podtypy

podjednostki $\alpha 1$ np. $\alpha 1A$ i $\alpha 1B$ mają różną pierwszorzędową sekwencję aminokwasową i w konsekwencji nieco odmienną strukturę [5,17]. Kontrola kanałów jonowych Ca^{++} przez receptory dopaminergiczne zachodzi w dwojaki sposób po pierwsze, białka G mogą bezpośrednio oddziaływać na podjednostkę $\alpha 1$ [5], po drugie aktywacja receptorów dopaminergicznych może prowadzić do zmiany aktywności kinaz białkowych i fosforylacji podjednostki $\alpha 1$ [2,4]. Współczesna klasyfikacja kanałów jonowych wapniowych opiera się na klasyfikacji genów kodujących poszczególne podtypy podjednostki α_1 [6]. Klasyfikacja ta jest często łączona z klasyfikacjami opartymi na właściwościach kinetycznych oraz farmakologicznych prądów jonowych Ca^{++} płynących przez podjednostkę α_1 .

Podjednostka β kanału wapniowego zlokalizowana jest wewnątrzkomórkowo. Opisano 4 izoformy o masie cząsteczkowej od 52 do 78 kD. Podjednostka β wzmacnia połączenie podjednostki $\alpha 1$ z błoną komórkową oraz moduluje podjednostkę α_1 . Połączenie jednostki β z podjednostką α_1 prowadzi do wzrostu amplitudy, przyspiesza aktywację i modyfikuje inaktywację prądów jonowych Ca^{++} przewodzonych przez podjednostkę α_1 [22]. Podjednostka $\alpha_2\delta$ jest produktem jednego genu, który ulega potranslacyjnej obróbce z utworzeniem dwu podjednostek, które są następnie łączone mostkiem dwusiarczkowym. Podjednostka δ wiąże podjednostkę α_2 do błony komórkowej poprzez pojedynczy przezbłonowy segment. Wykazano, że jednostka α_2 jest niezbędna do pobudzenia kanału natomiast podjednostka δ wpływa na właściwości kinetyczne aktywacji i inaktywacji kanału jonowego wapniowego. Zidentyfikowano 3 izoformy podjednostki $\alpha_2\delta$ [13]. Podjednostka γ jest zbudowana z 4 przezbłonowych segmentów. Opisano 8 izoform podjednostki γ . Podjednostka γ wywiera hamujący wpływ na przepływ prądów jonowych Ca^{++} i zwalnia kinetykę ich aktywacji [21]. Podstawą klasyfikacji prądów jonowych Ca^{++} są ich właściwości kinetyczno-farmakologiczne. Zwykle prądy Ca^{++} dzieli się na nisko-progowe (low-voltage activated LVA) oraz wysoko-progowe (high-voltage activated HVA) [14,23]. Próg pobudzenia tych prądów wynosi odpowiednio około -60 mV i -30 mV [5,17].

Nisko-progowe prądy jonowe wapniowe charakteryzują się szybką aktywacją i całkowitą inaktywacją zależną od czasu. Z kolei prądy jonowe Ca^{++} charakteryzują się brakiem inaktywacji zależnej od czasu. Zastosowanie biologicznych toksyn pozwoliło na wyodrębnienie kilku podtypów wysokoprogowych prądów jonowych wapniowych. Prądy, które są specyficznie blokowane przez pochodne dihydropirydyn nazwane są prądami typu L. Prądy, które są specyficznie blokowane przez ω -agatoksynę IV A nazwane prądami typu P/Q. Prądy blokowane przez ω -konotoksynę GVI A nazwane prądami typu N. Pozostałe prądy Ca^{++} nazwane prądami typu R. Przyporządkowanie struktury

i podtypu kanału jonowego do właściwości kinetycznych poszczególnych typów prądów jonowych było możliwe dzięki zastosowaniu technik transfekcji mRNA poszczególnych podtypów podjednostki $\alpha 1$ do oocytów *Xenopus Leavis*. Na podstawie tych badań stwierdzono, że kanały typu Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3 przewodzą prąd jonowy typu L. Kanały typu Cav2.1 przewodzą prąd jonowy typu P/Q, kanały typu Cav2.2 przewodzą prąd jonowy typu N, kanały typu Cav2.3 przewodzą prąd jonowy typu R, kanały typu Cav3.1, Cav3.2, Cav3.3 przewodzą prąd jonowy typu T [5,6,26].

Budowa i klasyfikacja receptorów dopaminergicznych.

Receptory dopaminergiczne należą do grupy receptorów metabotropowych, które działają za pośrednictwem białek G. Receptory dopaminergiczne zbudowane są z siedmiu przezłonowych domen. Receptory dopaminergiczne posiadają trzy pętle międzysegmentalne zewnątrzkomórkowe i trzy pętle wewnątrzkomórkowe. Wyróżnia się 5 głównych typów receptorów dopaminergicznych. Ze względu na podobieństwo strukturalne, właściwości farmakologiczne i mechanizm transdukcji sygnału receptory dopaminergiczne podzielono na dwie grupy, rodzinę receptorów typu D1/D5 oraz rodzinę typu D2/D3/D4 [18,30]. Podtypy receptorów dopaminergicznych wykazują homologię w sekwencji aminokwasów fragmentów przezłonowych, receptory rodziny D1 wykazują 80% homologii podczas gdy receptory rodziny D2 wykazują 53 % homologii w sekwencji aminokwasów. Receptory rodziny D1 wiążą się z białkami G typu $G_s\alpha$ oraz z białkami typu $G_{\alpha i}$ które aktywują cyklazę adenylową i zwiększają ilość cyklicznego AMP w komórce. Inne szlaki aktywowane przez receptory D1 to aktywacja fosfolipazy C powodująca wzrost stężenia trifosforan inozytolu - IP3 który powoduje uwalnianie z siateczki śródplazmatycznej jonów Ca^{++} oraz aktywacja fosfokinazy typu C za pośrednictwem fosfolipazy C. Receptory typu D1 hamują wymiennik H^+/Na^+ i aktywują pompę sodowo-potasową. Selektynymi agonistami receptorów D1 i D5 są SKF-38393, i fenoldopam. Selektynymi antagonistami rodziny D1 są SCH-23390 i butaclamol. Istnieją niewielkie różnice w wiązaniu agonistów i antagonistów pomiędzy receptorami D1 i D5. Receptory dopaminergiczne typu D2 wiążą się z białkami G typu $G_{i/o}\alpha$ które hamują cyklazę adenylową i tym samym zmniejszają ilość cyklicznego AMP w komórce [18,30]. Pobudzenie receptorów typu D2 aktywuje potencjało-zależne kanały jonowe K^+ poprzez białka $G_{i/o}\alpha$. Aktywacja receptorów typu D2 pobudza wymiennik H^+/Na^+ i aktywuje pompę sodowo-potasową ATP zależną [18]. Selektynymi agonistami receptorów rodziny D2 są quinpirol, bromokryptyna, TL-99 i apomorfina. Selektynymi antagonistami receptorów typu D2 są haloperidol,

sulpiryd, klozapina, UH-232 i J-76 [18]. Receptory dopaminergiczne mają różne rozmieszczenie w OUN. Receptory D1 są najbardziej rozpowszechnione. występują w prążkowie, jądrze półleżącym, układzie limbicznym, wzgórzu i podwzgórzu oraz w korze przedruchowej i przedczołowej [18,30,31,28]. Receptory D5 są mniej liczne w ośrodkowym układzie nerwowym, występują głównie w hipokampie, prążkowie, istocie czarnej, wzgórzu i korze przedczołowej [18,30,31]. W obrębie kory przedczołowej receptory typu D1, D5 występują w neuronach piramidowych warstw powierzchniowych II i III oraz w warstwach V i VI [18,30,31]. W obrębie pojedynczego neuronu piramidowego receptory dopaminergiczne wykazują odmienne rozmieszczenie, receptory D1 zlokalizowane są przede wszystkim na kolcach dendrytycznych podczas gdy receptory typu D5 występują u podstawy dendrytów [18,30,31,28]. Receptory typu D2 zlokalizowane są przede wszystkim w prążkowie, guzkach węchowych i w jądrze półleżącym oraz w istocie czarnej części zbitej, hipokampie i korze przedczołowej [18,25,3]. W korze przedczołowej receptory typu D2 występują w mniejszej gęstości w porównaniu z receptorami typu D1 i D5 i są zlokalizowane w warstwach V i VI kory przedczołowej [18,30,31]. Receptory typu D3 zlokalizowane są głównie w układzie limbicznym, w jądrze półleżącym, w istocie czarnej i w mózdzku w komórkach Purkinje'go, stosunkowo niewiele receptorów typu D3 występuje w prążkowie i w korze przedczołowej [15,18]. Receptory typu D4 występują w niewielkiej ilości w jądrach podstawy. W dużych ilościach są obecne w korze przedczołowej w warstwie V w neuronach piramidowych i w interneuronach hamujących GABA-ergicznym oraz w neuronach układu limbicznego hipokampa, ciała migdałowatego i podwzgórza [18,30,31].

Wpływ aktywacji receptorów dopaminergicznych typu D1/D5 na właściwości potencjało-zależnych kanałów jonowych wapniowych.

Aktywacja receptorów D1/D5 zmniejsza amplitudę prądu Ca^{++} przewodzonego przez kanały typu N i P i zwiększa amplitudę prądu typu L w neuronach prążkowie w transdukcji sygnału brał udział cykliczny AMP (cAMP), białkowej kinazy typu A (PKA) i białkowej fosfatazy typu 1 [25]. Podobne wyniki uzyskał Fromenti [7] w neuronach czuciowych podanie dopaminy zmniejszało amplitudę prądów jonowych Ca^{++} średnio o 43% poprzez wpływ na kanały jonowe Ca^{++} typu N i P/Q, podanie dopaminy zwalniało również kinetykę aktywacji prądów wapniowych. Hamujący efekt aktywacji receptorów dopaminergicznych na amplitudę prądów jonowych wapniowych był znoszony poprzez silny bodziec depolaryzujący błonę

komórkową co sugeruje, że transdukcja sygnału zachodziła za pośrednictwem podjednostki $\beta\gamma$ białka. W komórkach NG108-15 po aktywacji receptora D1 obserwowano spadek amplitudy prądu jonowego wapniowego o 41%, podanie inhibitora fosfokinazy typu C (PKC)-chelerytryny znosiło hamowanie prądu Ca^{++} , zahamowanie PKA nie miało wpływu na hamowanie prądu Ca^{++} wskazując na pośredni udział PKC w hamowaniu prądu Ca^{++} po aktywacji receptora D1 [20]. Podobny hamujący wpływ na prądy jonowe przewodzone przez kanały typu N opisywano w neuronach kory przedczołowej [29]. Aktywacja receptorów dopaminergicznych typu D1 powoduje zwiększenie amplitudy i wydłuża czas aktywacji prądu Ca^{++} typu L [11,30]. Wyniki takie uzyskano w neuronach prążkowie [8,9] jak również w komórkach hipokampa [9].

W neuronach kory przedczołowej wpływ aktywacji receptorów typu D1 na właściwości prądów wapniowych został zbadany przez grupę Yang'a [29,30,31]. W badaniach tych wykazano, że w dendrytach mogą powstawać potencjały czynnościowe zależne od aktywacji kanałów typu L, N i P/Q. W zależności od miejsca pobudzenia dendrytu apikalnego i siły bodźca obserwowano dwa rodzaje zmian potencjału błonowego: wysokoprogowe "iglice" wapniowe (calcium spikes) powstające w dystalnych częściach dendrytu i niskoprogowe powstające w proksymalnych częściach dendrytu „garby” wapniowe (calcium humps). Zarówno zmiany potencjału typu calcium spikes jak i calcium humps modyfikują i wzmacniają postsynaptyczne potencjały pobudzające (EPSP). Wykazano, że aktywacja receptorów typu D1/D5 w odmienny sposób moduluje zmiany potencjału typu calcium spikes i calcium humps. Aktywacja receptorów typu D1 przy jednoczesnym ponadprogowym pobudzeniu dystalnej części dendrytu apikalnego hamuje wysokoprogowe wyładowania typu calcium spikes. Efekt ten zależny jest od aktywacji PKC i od wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia [29,30,31]. Wykazano, że zahamowanie wyładowań typu calcium spikes może trwać do 30 minut. Z kolei pobudzenie receptorów typu D1 przy podprogowym pobudzaniu proksymalnej części dendrytu apikalnego wywołują powstawanie wyładowań typu calcium humps i serie wyładowań typu „calcium spikes”. Efekt ten jest zależny od fosfokinazy typu A [29,30,31]. Autorzy postulują, że zmiany pobudliwości dendrytu apikalnego w której bierze udział aktywacja receptorów typu D1 i zmiany właściwości kanałów typu L i N mają kluczowe znaczenie dla wzmocnienia lub osłabienia transmisji pomiędzy synapsą i ciałem neuronu. Zjawisko to może mieć istotny wpływ na tworzenie i funkcjonowanie pamięci krótkotrwałej nazywanej też operacyjną. Autorzy ci również sugerują, że wyżej opisane zmiany transmisji synaptycznej mogą mieć istotny wpływ w patofizjologii schizofrenii [29,30,31].

Wpływ aktywacji receptorów dopaminergicznych typu D2 na właściwości potencjało-zależnych kanałów jonowych wapniowych

Wpływ pobudzenia receptorów dopaminergicznych typu D2 na właściwości prądów jonowych Ca^{++} został przebadany w wielu typach neuronów. W „średnich” interneuronach cholinergicznym prązkowia pod wpływem pobudzenia receptorów typu D2 dochodzi do zmniejszenia o około 20% amplitudy prądu jonowego Ca^{++} przewodzonego przez kanały typu N. Efekt ten był zależny od białek $G_{i/o}\alpha$, niezależny od aktywacji PKC i nie był znoszony przez silną depolaryzację błony komórkowej [3,28]. Kolejne prace dotyczące neuronów prązkowia wykazały, że wpływ aktywacji receptorów D2 powoduje redukcję prądów jonowych typu P/Q u młodych zwierząt, podczas gdy u dorosłych zwierząt aktywacja receptorów D2 powoduje redukcję prądu typu N [24]. Podobne wyniki uzyskano w „dużych” interneuronach cholinergicznym prązkowia [19]. Wykazano, że aktywacja poszczególnych izoform receptora typu D2 wiąże się z aktywacją różnych białek typu G [27]. Aktywacja receptora typu D2L powoduje aktywację białek $G_{13/o}\alpha$ podczas gdy aktywacja receptora typu D2S powoduje aktywację białek $G_{12/o}\alpha$. Zarówno pobudzenie receptorów D2_S i D2_L powodowało zmniejszenie amplitudy prądu Ca^{++} w komórkach przysadki typu AtT-20 [27]. Aktywacja receptora typu D2_S w zróżnicowanych komórkach glejaka NG108-15 powoduje zmniejszenie amplitudy prądu wapniowego typu N średnio o 55% oraz zwolnienie jego aktywacji [20]. Efekt hamowania prądu jest zależny od białek typu $G_i\alpha$ i ulega zmniejszeniu po zastosowaniu silnego bodźca depolaryzującego błonę komórkową [20]. Wykazano również hamujący wpływ pobudzenia receptorów typu D2 na prądy Ca^{++} typu P/Q i N w neuronach śródmózgowia [4]. W komórkach melanotropowych przysadki aktywacja receptorów typu D2 całkowicie hamowała prądy typu N oraz w 30% prądy typu T [12]. Aktywacja receptora D2 w neuronach kolczastych prązkowia hamuje prądy wapniowe typu L poprzez aktywację fosfolipazy C i IP3 [9]. Aktywacja receptorów typu D3 w komórkach przysadki powoduje zahamowanie prądów typu P/Q i hamuje aktywność wydzielniczą komórek przysadki [15]. Aktywacja receptorów typu D4 w komórkach Purkinje’go w mózdzku powoduje zmniejszenie amplitudy prądu wapniowego o ok 30% poprzez zahamowanie kanału jonowego typu L. Efekt ten jest zależny od pobudzenia białek G typu $G_{i/o}\alpha$ i niezależny od hamowania cykazy adenylowej [16].

Wnioski ogólne

Aktywacja receptorów dopaminergicznych modyfikuje właściwości potencjało-zależnych kanałów jonowych wapniowych. Modyfikacja ta zmienia właściwości potencjało-zależnych prądów jonowych Ca^{++} , modulując tym samym przekazywanie informacji w neuronach i modyfikując wydzielanie neurotransmitterów. Modulacja dopaminergiczna prądów jonowych Ca^{++} może mieć wpływ na funkcjonowanie pamięci krótkotrwałej oraz może mieć znaczenie w patofizjologii schizofrenii.

Piśmiennictwo

1. Bito H., Deisseroth K., Tsien R.W. (1997) Ca^{++} -dependent regulation in neuronal gene expression. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7:419-429.
2. Brown N.A., Seabrook G.R. (1995) Phosphorylation- and voltage-dependent inhibition of neuronal calcium currents by activation of human D2(short) dopamine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 115(3): 459-66.
3. Cabrera-Vera T. M., Hernandez S., Earls L. R., Medkova M., Sundgren-Andersson A. K., Surmeier D. J., Hamm H. E. (2004) RGS9-2 modulates D2 dopamine receptor-mediated Ca^{2+} channel inhibition in rat striatal cholinergic interneurons. *PNAS* 101(46): 16339 - 16344.
4. Cardozo D. L., Bean B. P. (1995) Voltage-dependent calcium channels in rat midbrain dopamine neurons: modulation by dopamine and GABAB receptors. *J. Neurophysiol.* 74: 1137.
5. Catterall, W.A. (2000) Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16: 521-555.
6. Ertel, E.A., Campbell, K.P., Harpold, M.M., Hofmann, F., Mori, Y., Perez-Reyes, E., Schwartz, A., Snutch, T.P., Tanabe, T., Birnbaumer, L., Tsien, R.W., Catterall, W.A. (2000) Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 25: 533- 535.
7. Formenti A., Martina M., Plebani A., Mancina M. (1998) Multiple modulatory effects of dopamine on calcium channel kinetics in adult rat sensory neurons. *J. Physiol.* 509: 395.
8. Galarraga E., Hernandez-Lopez S., Reyes A., Barral J., Bargas J. (1997) Dopamine facilitates striatal EPSPs through an L-type Ca^{2+} conductance. *Neuroreport* 8(9-10): 2183-6.
9. Hernández-López S., Tkatch T., Perez-Garci E., Galarraga E., Bargas J., Hamm H., Surmeier D. J. (2000) D2 Dopamine Receptors in Striatal Medium Spiny Neurons Reduce L-Type Ca^{2+} Currents and Excitability via a Novel PLC{beta}1-IP3-Calcineurin-Signaling Cascade. *J. Neurosci.* 20(24): 8987 - 8995.
10. Jeong S.W., Ikeda S. R. (2000) Endogenous Regulator of G-Protein Signaling Proteins Modify N-Type Calcium Channel Modulation in Rat Sympathetic Neurons. *J. Neurosci.* 20(12):4489-4496

11. Kavalali E.T., Hwang K.S., Plummer M.R. (1997) cAMP-Dependent Enhancement of Dihydropyridine-Sensitive Calcium Channel Availability in Hippocampal Neurons, *J. Neurosci.* 17: 5334.
12. Keja J.A., Stoof J.C., Kits K.S. (1992) Dopamine D2 receptor stimulation differentially affects voltage-activated calcium channels in rat pituitary melanotrophic cells. *J. Physiol.* 450: 409.
13. Klugbauer R, Lacinova L., Marais E., Hobom M., Hofmann F. (1999) Molecular Diversity of the Calcium Channel $\alpha_2\delta$ Subunit. *J. Neurosci.* 19(2):684-691.
14. Kukwa W., Macioch T., Rola R, Szulczyk P. (2000) Kinetic and pharmacological properties of Ca^{++} currents in postganglionic sympathetic neurones projecting to muscular and skin effectors. *Brain Res.* 873:173-180.
15. Kuzhikandathil E. V., Oxford G.S. (1999) Activation of Human D3 Dopamine Receptor Inhibits P/Q-Type Calcium Channels and Secretory Activity in AtT-20 Cells. *J. Neurosci.* 19: 1698.
16. Mei Y.A., Griffon N., Buquet C., Martres M.P., Vaudry H., Schwartz J.C., Sokoloff P., Cazin L. (1995) Activation of dopamine D4 receptor inhibits an L-type calcium current in cerebellar granule cells. *Neuroscience*, 68(1): 107-16.
17. Michiaki Y., Akiyoshi N. (2002) Calcium channels - basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels. *Can. J. Anesth.* 49: 151 - 164.
18. Missale C., Nash R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. (1998) Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol. Rev.* 78: 189.
19. Momiyama T., Koga E., (2001) Dopamine D2-like receptors selectively block N-type Ca^{2+} channels to reduce GABA release onto rat striatal cholinergic interneurons, *J. Physiol.*, 533(2): 479 - 492.
20. Mujtaba T., Spruce A. (2004) Activation of D1 and D2 Dopamine receptor subtypes inhibit calcium current in NG108-15 cells, Proceedings of the British Pharmacological Society at <http://www.pA2online.org/Vol2Issue4abst090P.htm>
21. Myoung-Goo Kang, Campbell K.P. (2003) γ Subunit of Voltage-activated Calcium Channels. *J. Biol. Chem.* 278(24): 21315-21318.
22. Opatowsky Y., Chomsky-Hecht O., Myoung-Goo K., Campbell K. P. Hirsch J. A. (2003) The Voltage-Dependent Calcium Channel Subunit Contains Two Stable Interacting Domains. *J. Biol. Chem.* 278(52): 52323-52332.
23. Rola R., Szulczyk P., Witkowski G. (2003) Voltage-dependent Ca^{++} currents in rat cardiac dorsal root ganglion neurons. *Brain Res.* 961: 171-178.
24. Salgado H., Tecuapetla F., Perez-Rosello T, Perez-Burgos A., Perez-Garci E., Galarraga E., Bargas J. (2005) A Reconfiguration of Ca_v2 Ca^{2+} Channel Current and Its Dopaminergic D2 Modulation in Developing Neostriatal Neurons. *J Neurophysiol.* 94: 3771 - 3787.
25. Surmeier D.J., Bargas J., Hemmings H.C. Jr, Nairn A.C., Greengard P., (1995) Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons. *Neuron* 14(2): 385-97.
26. Tsien R.W., Lipscombe D., Madison D.V., Bley K.R., Fox A.P. (1995) Re-flections on $Ca(21)$ -channel diversity. *Trends Neurosci.* 18:52-54.
27. Wolfe S.E., Morris S.J. (1999) Dopamine D2 receptor isoforms expressed in AtT20 cells differentially couple to G proteins to acutely inhibit high voltage-activated calcium channels. *J. Neurochem.* 73(6): 2375-82.
28. Yan Z., Song W.J., Surmeier J. (1997) D2 Dopamine Receptors Reduce N-Type Ca^{2+} /Currents in Rat Neostriatal Cholinergic Interneurons Through a Membrane-Delimited, Protein-Kinase-C-Insensitive Pathway. *J. Neurophysiol.* 77: 1003 - 1015.

29. Yang C.R., Seamans J.K., Gorelova N. (1998) Dopamine D1/D5 receptor activation influences N- & L- type Ca^{++} channels to modulate dendritic Ca^{++} potentials in pyramidal prefrontal cortex (PFC) neurons. *Soc. Neurosci. Abs* 24:854
30. Yang C.R., Seamans J.K., Gorelova N. (1999) Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 21(2): 161-94.
31. Young C.E., Yang C.R. (2004) Dopamine D1/D5 Receptor Modulates State-Dependent Switching of Soma-Dendritic Ca^{2+} Potentials via Differential Protein Kinase A and C Activation in Rat Prefrontal Cortical Neurons, *J. Neurosci.* 24: 8.

Adres do korespondencji:

Rafał Rola

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28
00-325 Warszawa
tel. (48 22) 826 42 75
e-mail: rafal.rola@wp.pl