

DOPAMINE

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

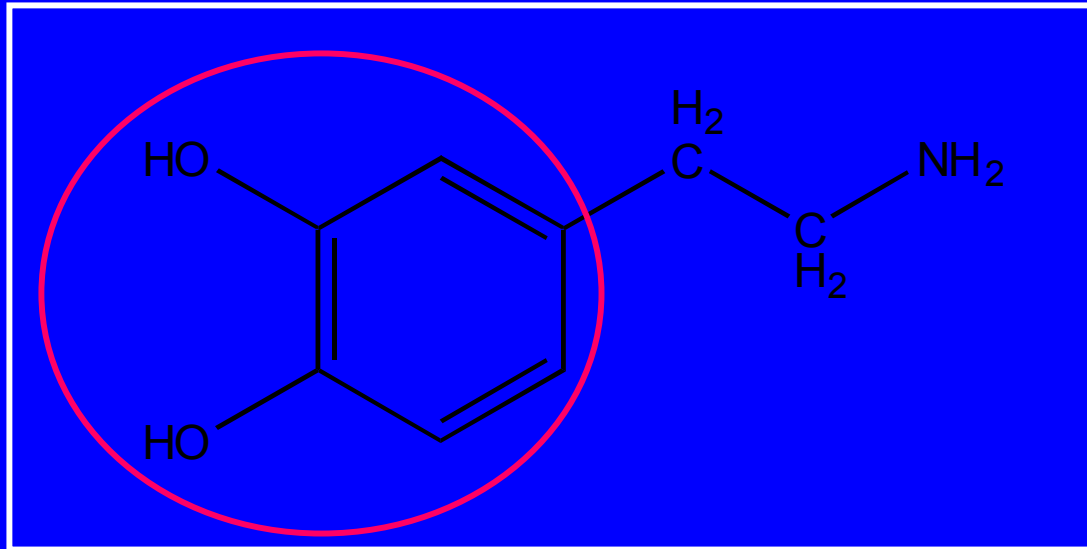
CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE - STRUCTURE CHIMIQUE



3,4 dihydroxyphenylethylamine

Plus de la moitié du contenu en catécholamines du SNC est représenté par la dopamine

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

faisceau tubero-infundibulaire

faisceau mésolimbique-mésocortical

faisceau nigro-strié

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

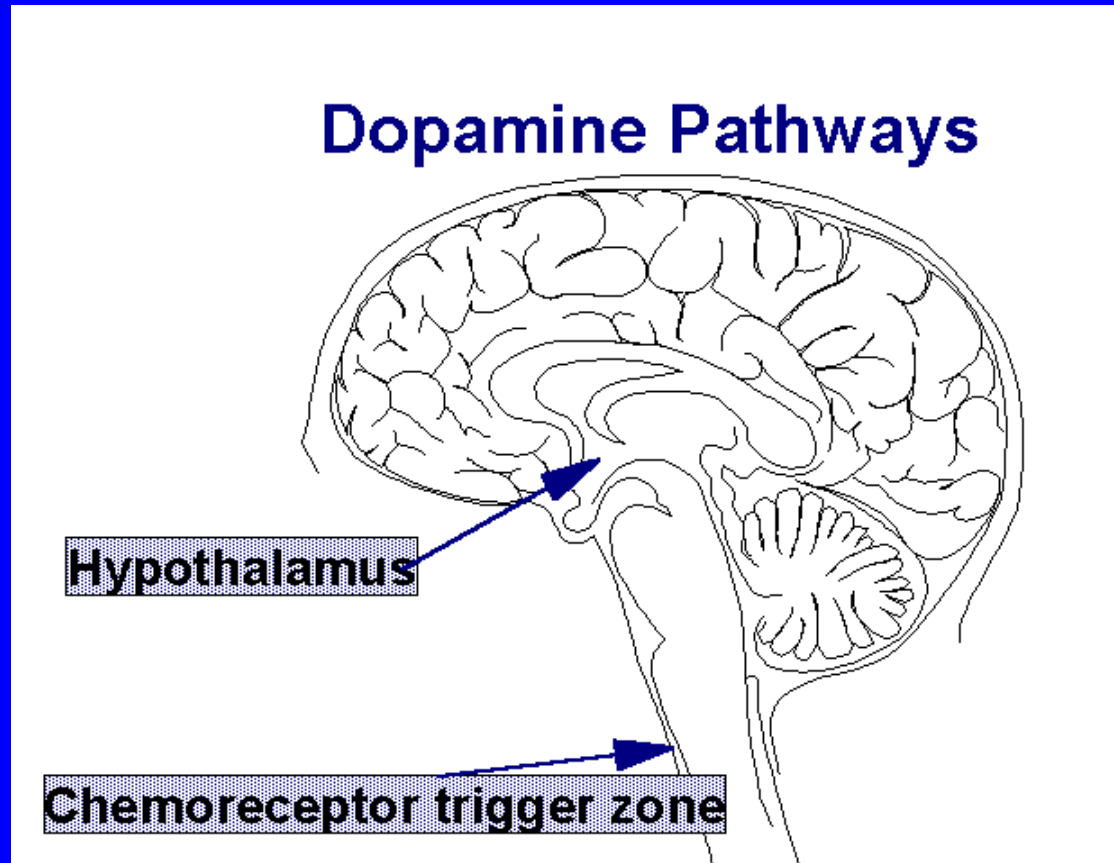
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE PATHWAYS

faisceau tubero-infundibulaire

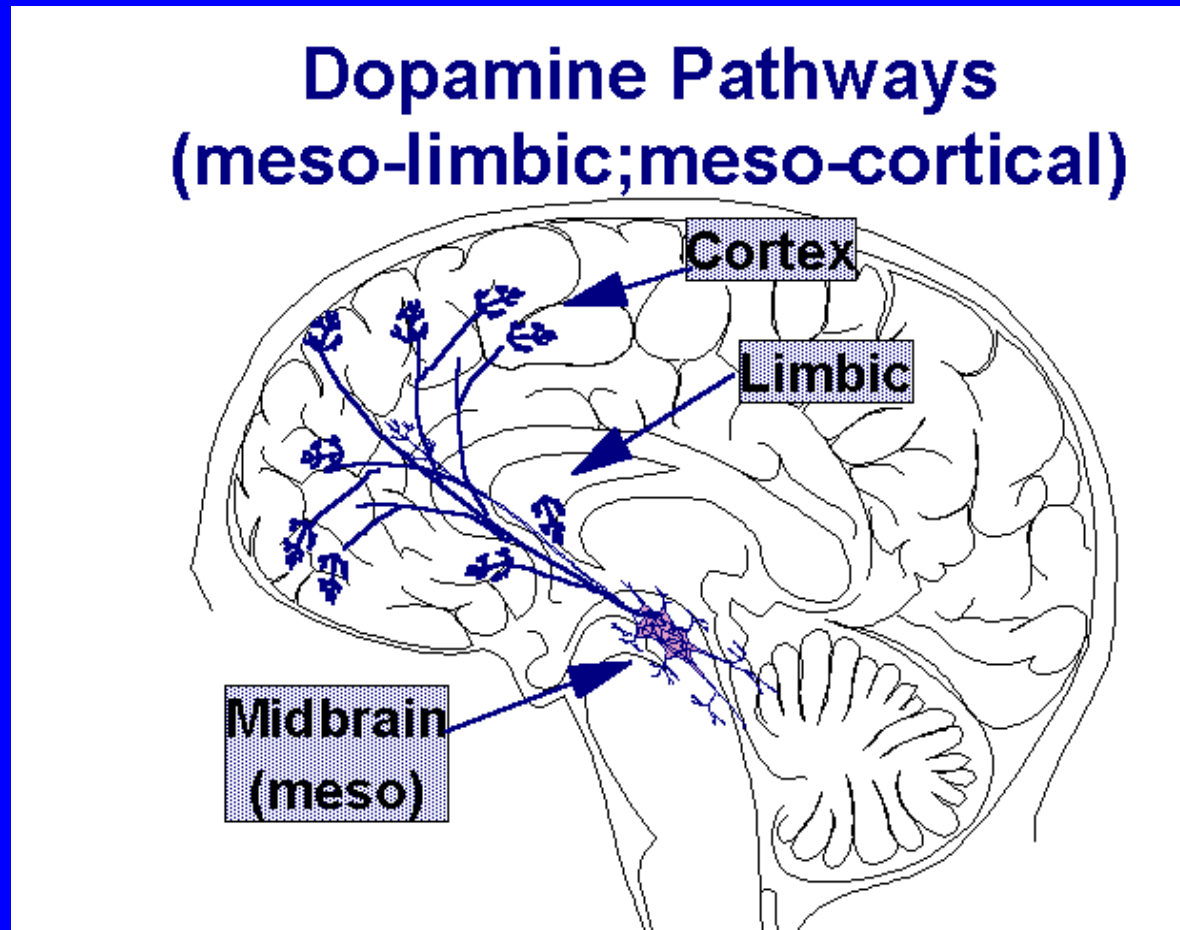
~ synthèse et libération d'hormones pituitaires
(prolactine)



DOPAMINE PATHWAYS

faisceau mésolimbique-mésocortical

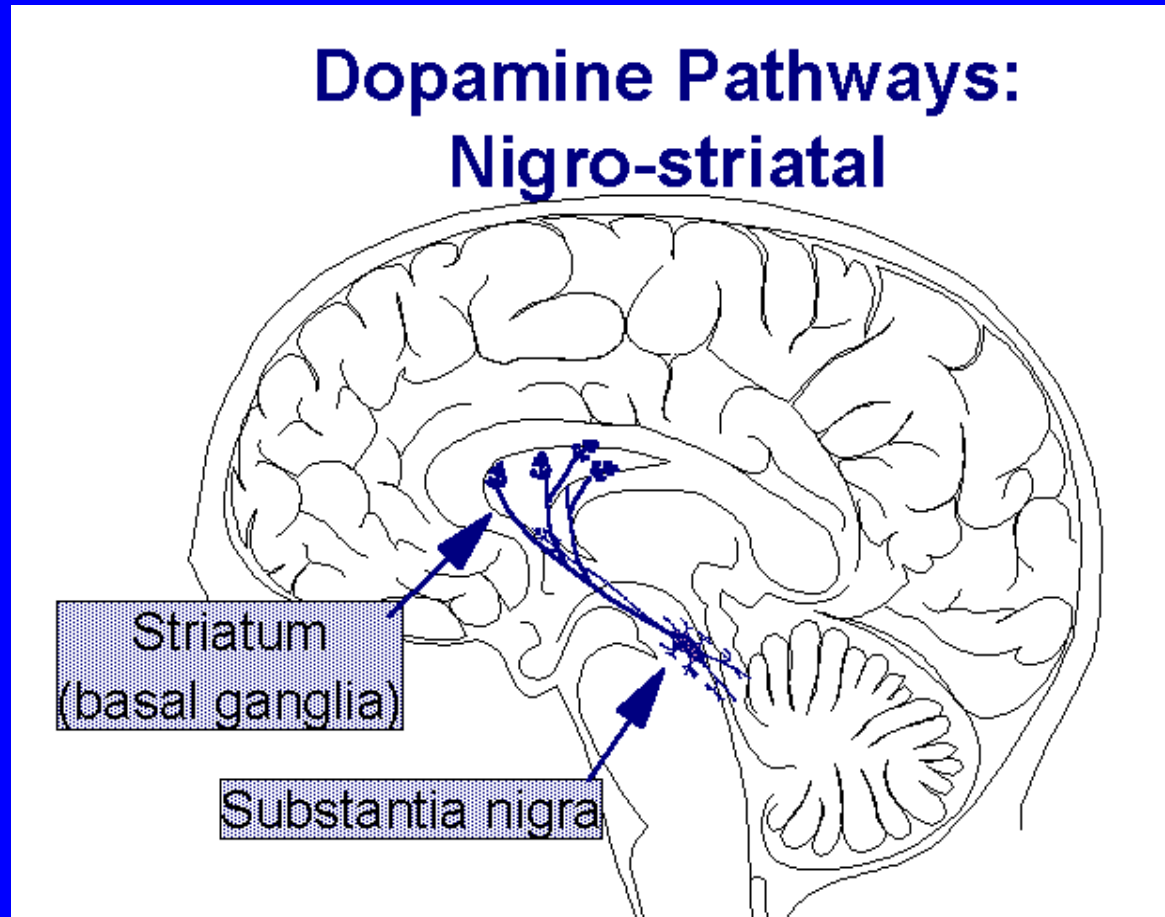
- ~ mécanismes de récompense
- ~ apprentissage, mémoire



DOPAMINE PATHWAYS

faisceau nigro-strié

~ mouvements volontaires



DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Maladie de Parkinson

Schizophrénie

Processus de récompense, de mémorisation, d'apprentissage

Pression sanguine

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE ET PATHOLOGIES

Maladie Parkinson

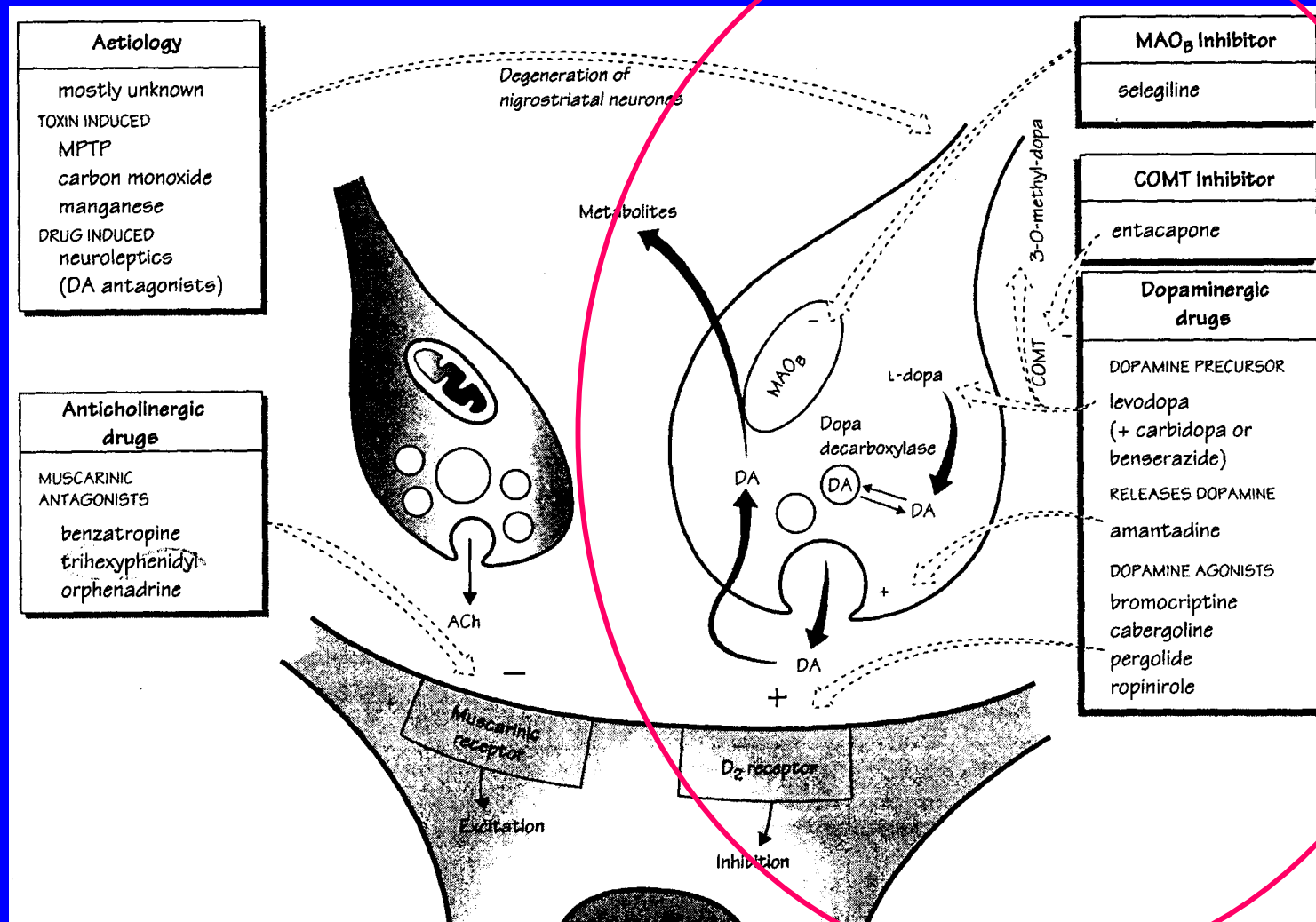
Dégénérescence progressive des neurones de la voie dopaminergique nigrostriée

→ **dépletion de dopamine dans le striatum**
responsable des déficits de motricité (bradykinésie [pauvreté et ralentissement des mouvements], rigidité)

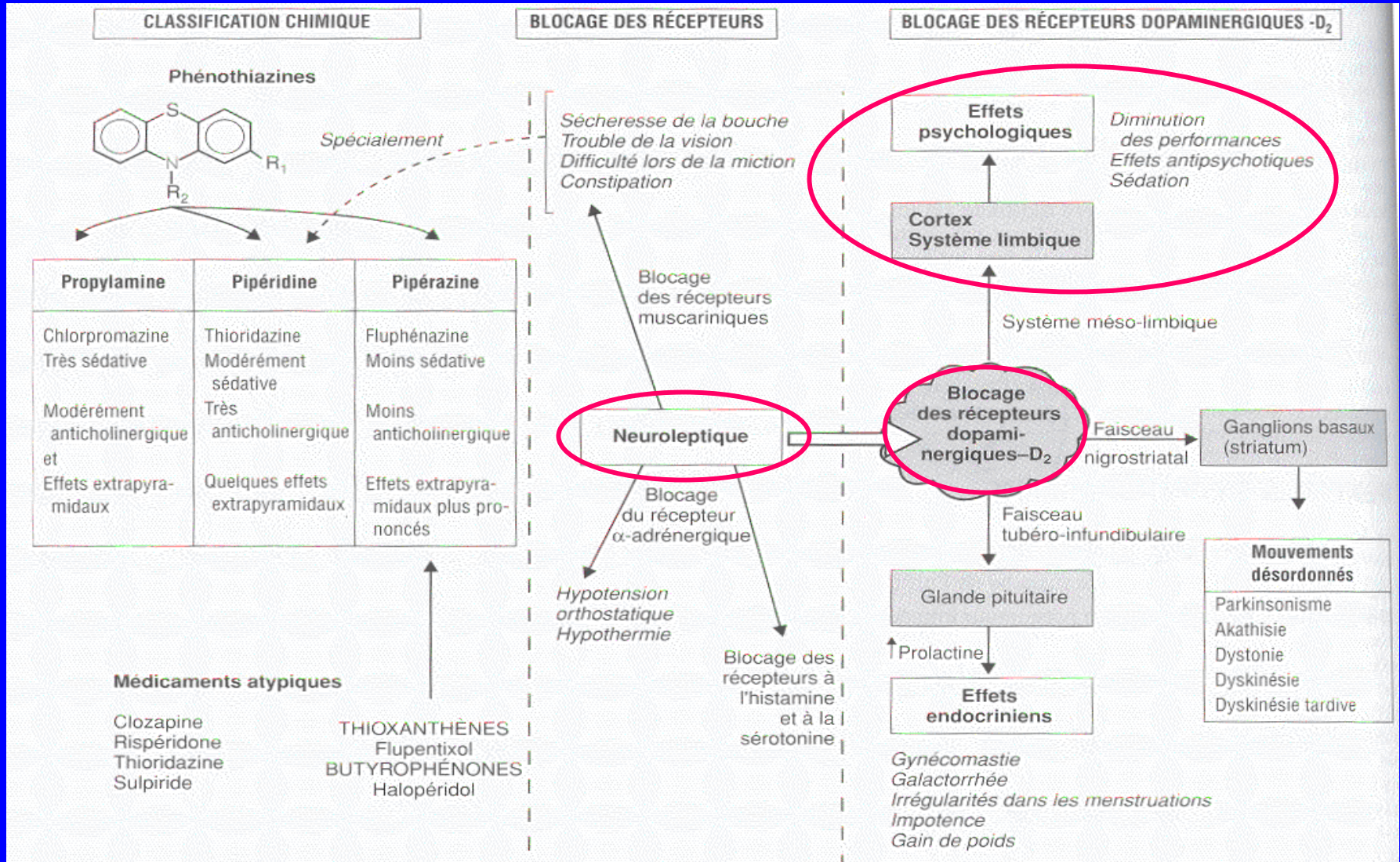
Schizophrénie

Excès de dopamine dans diverses structures cérébrales.
Une **hyperactivité mésolimbique** serait responsable des symptômes positifs (délire, hallucinations) et des attitudes agressives et hostiles

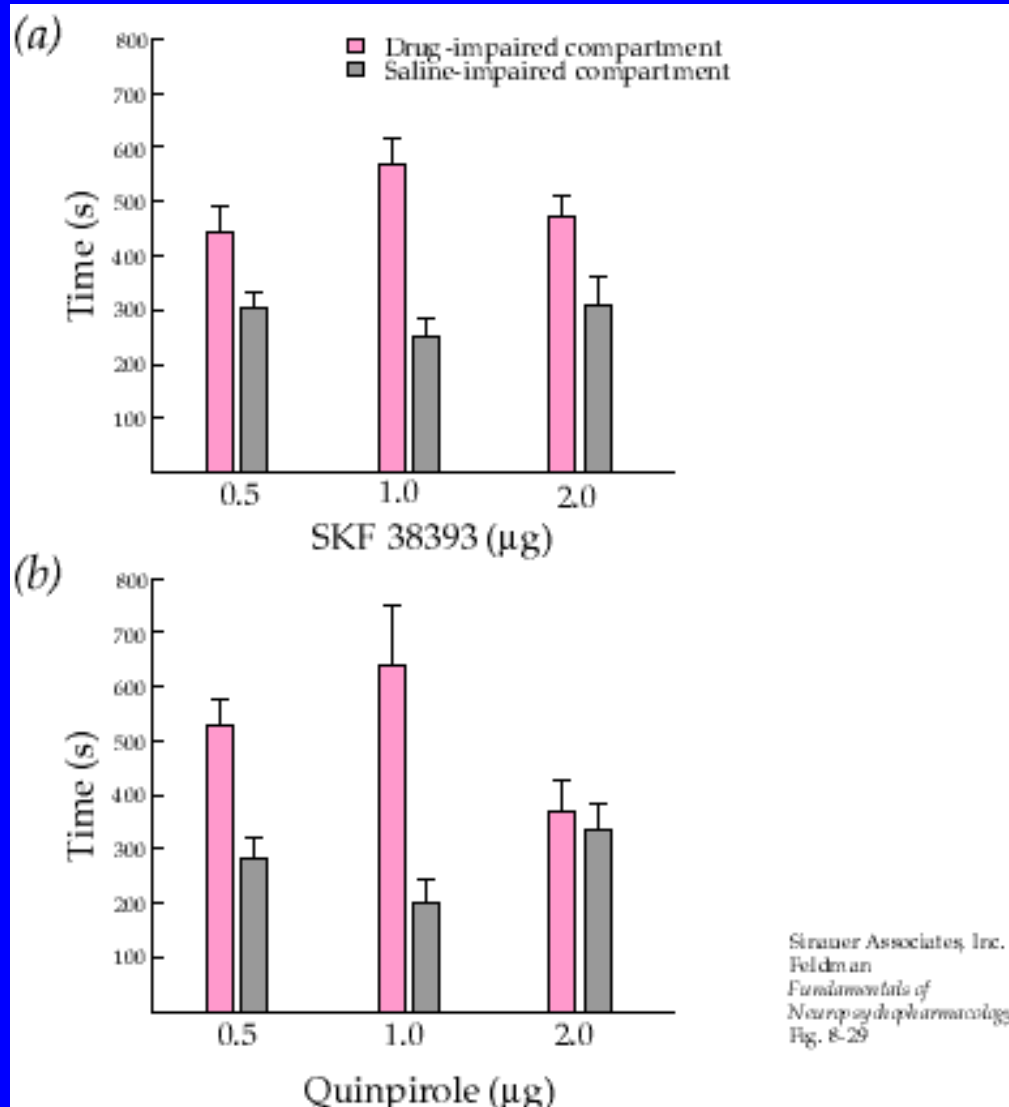
PLACE DE LA DOPAMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON



SCHIZOPHRENIE ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS D2



DOPAMINE ET PROCESSUS DE RECOMPENCE, D'APPRENTISSAGE , DE MEMOIRE



SKF 38393: agoniste D1
Quinpirole: agoniste D2

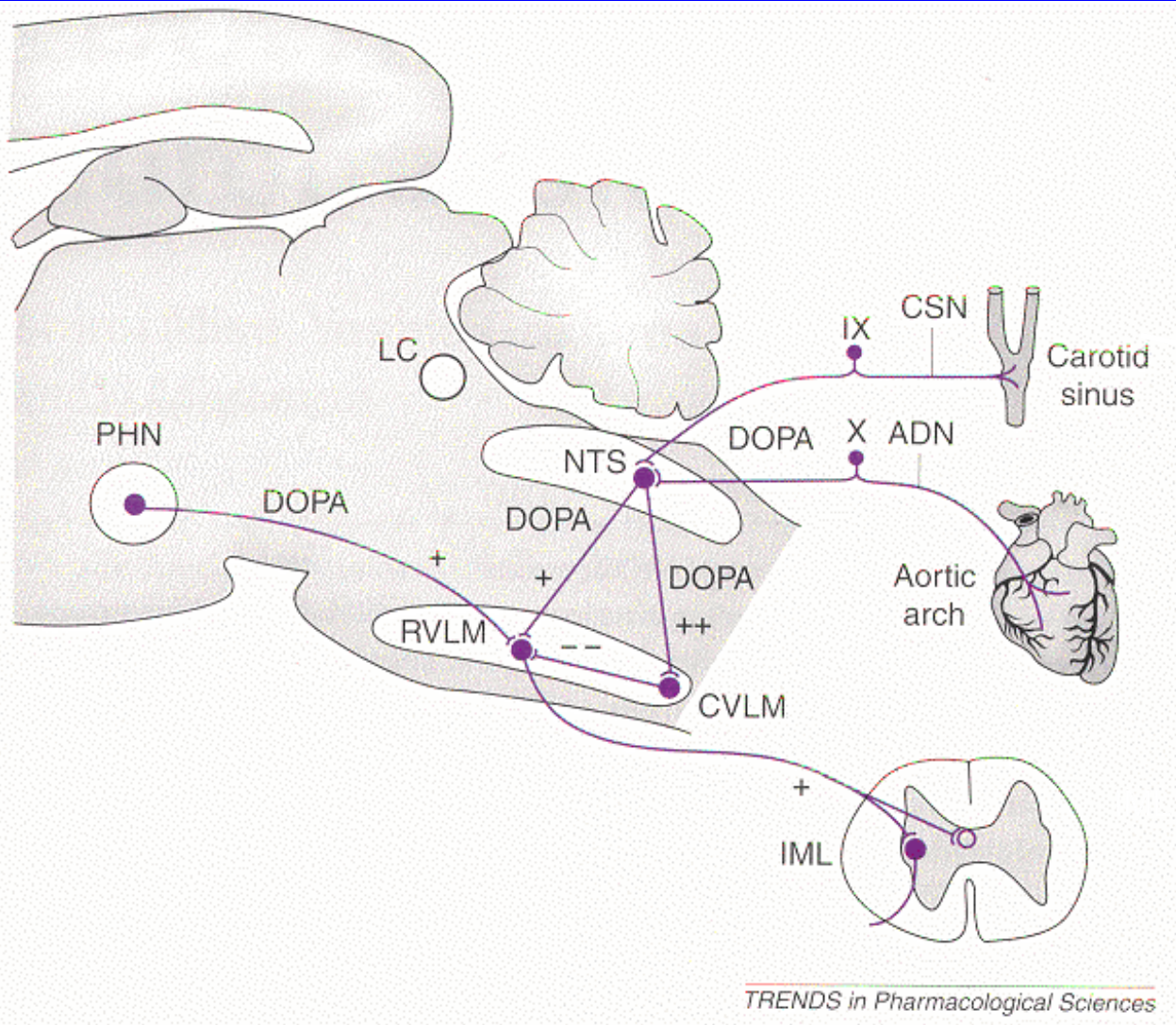
2 compartiments

le 1° compartiment correspond à la chambre où est administré un agoniste D1 ou D2

le 2° compartiment correspond à la chambre où est admistrée une solution saline

Le jour de l'expérience, les 2 compartiments sont ouverts et on regarde le temps passé par les rats dans chacun des compartiments

CENTRAL REGULATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE BY DOPAMINE



ADN: aortic depressor nerve
CSN: carotid sinus nerve
NTS: nucleus tractus solitarius
CVLM: caudal ventrolateral medulla
RVLM: rostral ventrolateral medulla
PHN: posterior hypothalamic nucleus
LC: locus caeruleus
IML: intermediolateral cell column

Baroreceptors are located in the aortic arch and the carotid sinus

main origin of the sympathetic outflow

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

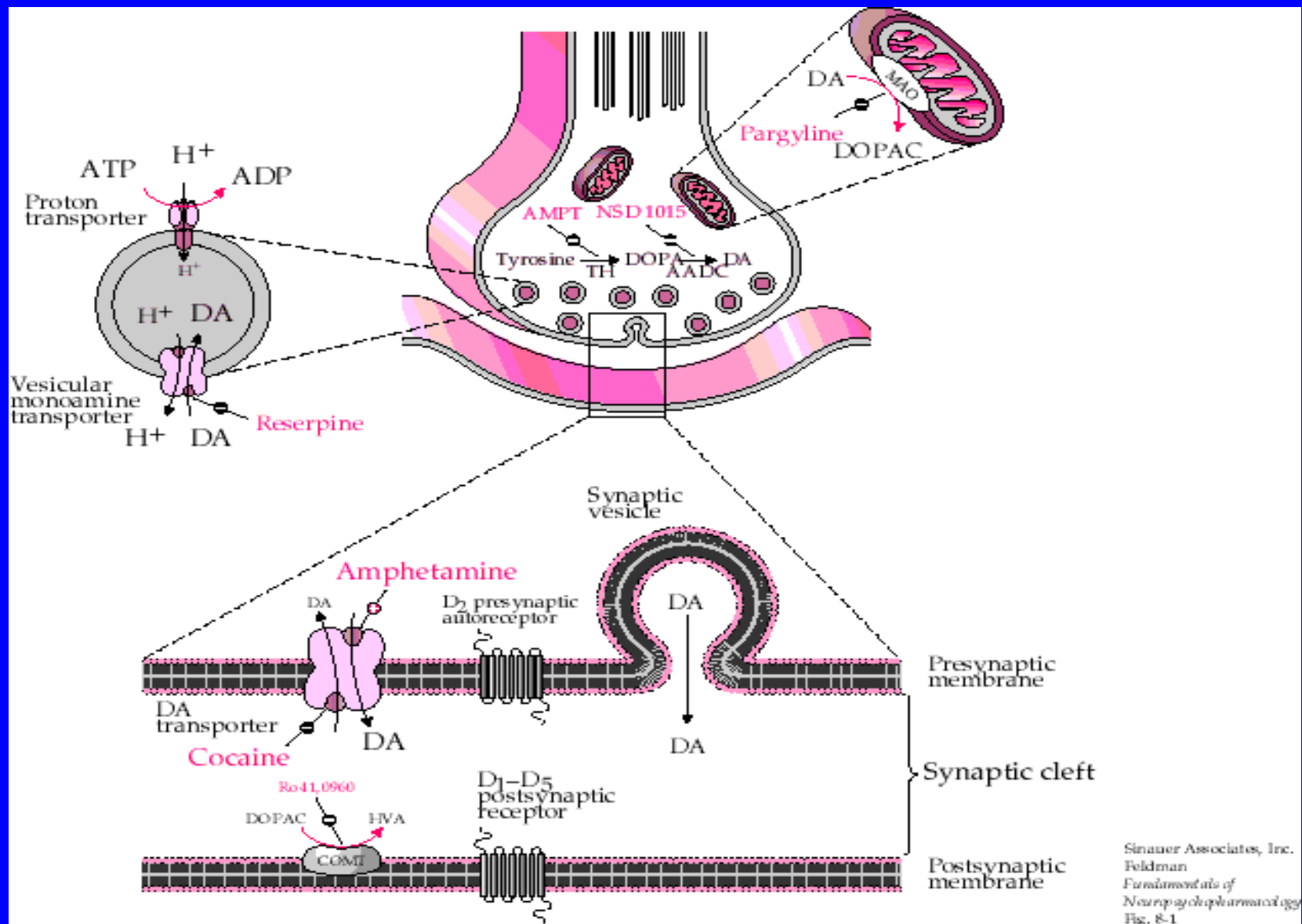
CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE



DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

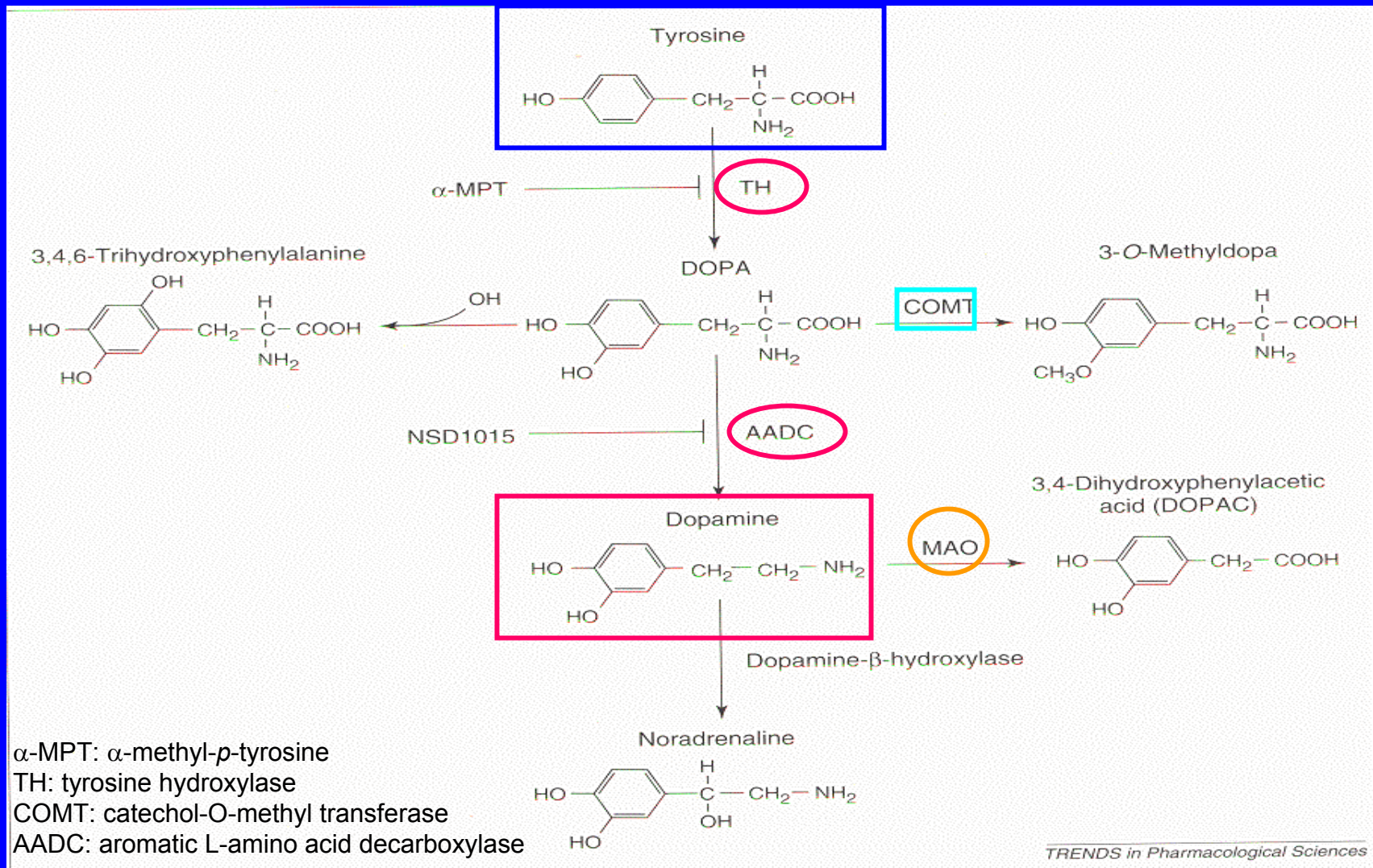
CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE - SYNTHESIS



DOPAMINE - SYNTHÈSE

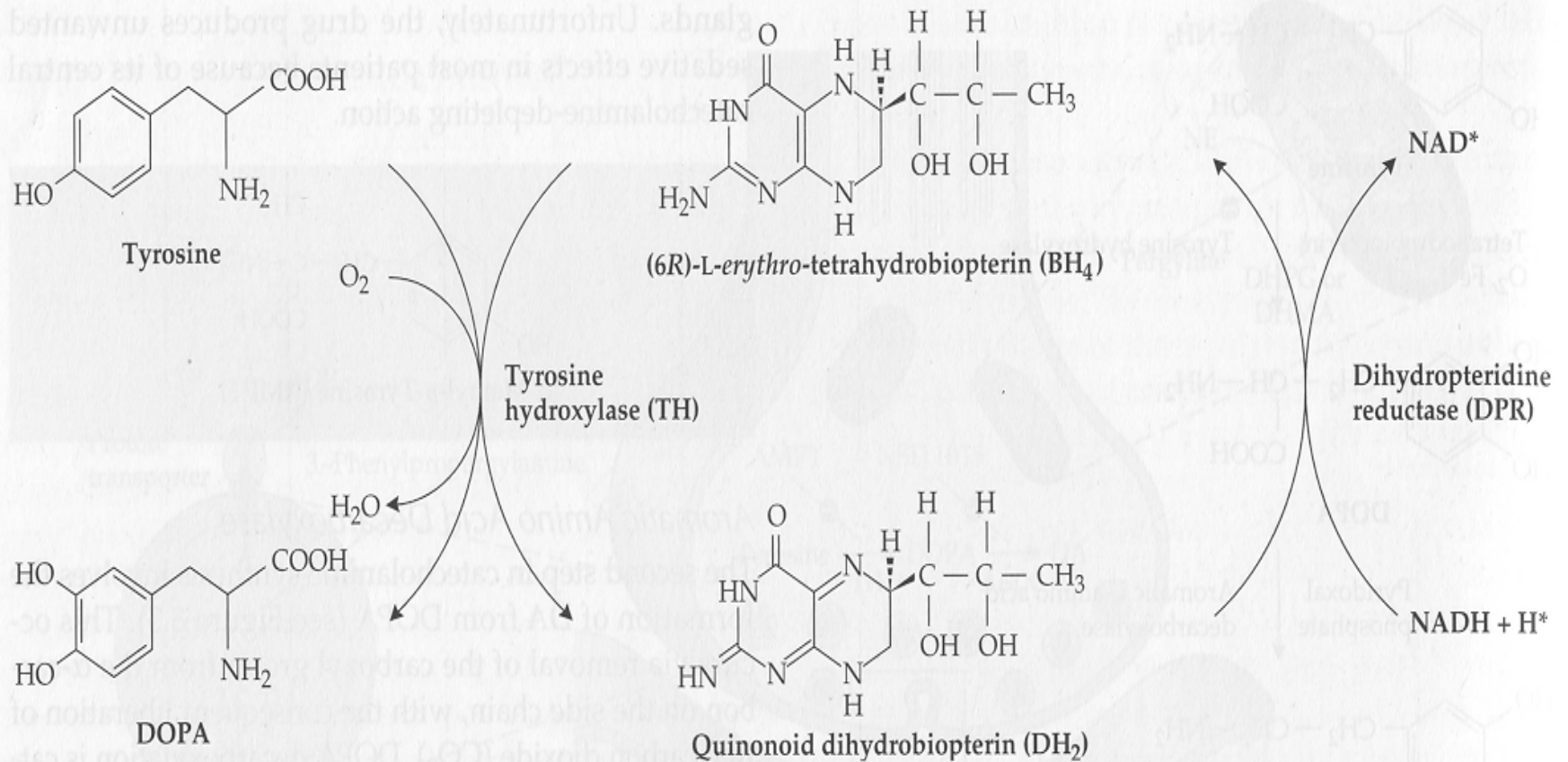
Tyrosine hydroxylase:
rate-limiting enzyme of catecholamine biosynthesis



Essais de thérapie génique

Transfection du gène de la tyrosine hydroxylase dans le corps strié afin d'accroître la synthèse de dopamine.

DOPAMINE – SYNTHESIS



DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DAT: dopamine transporteur

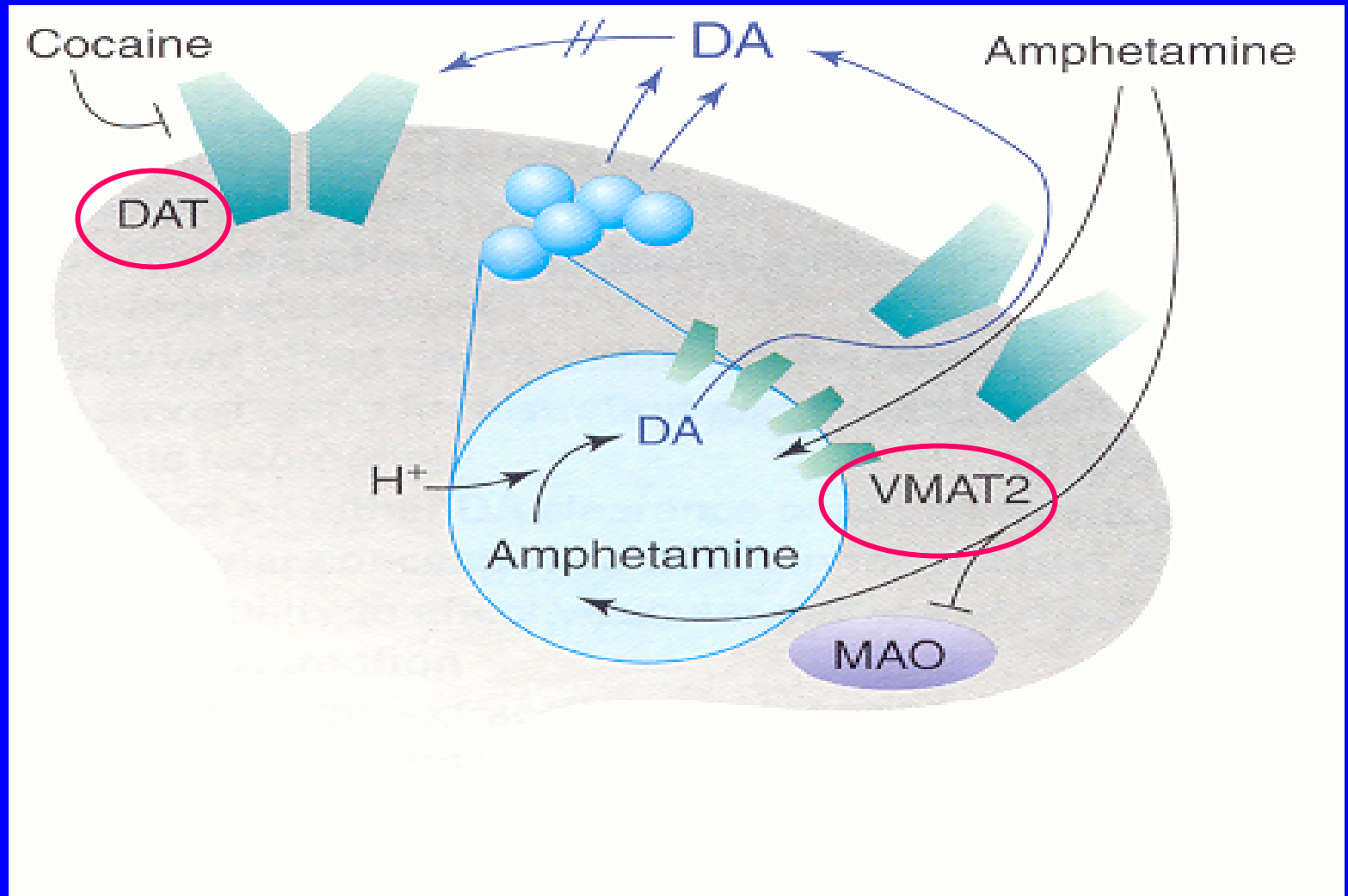
VMAT vesicular monoamine transporteur

DEGRADATION

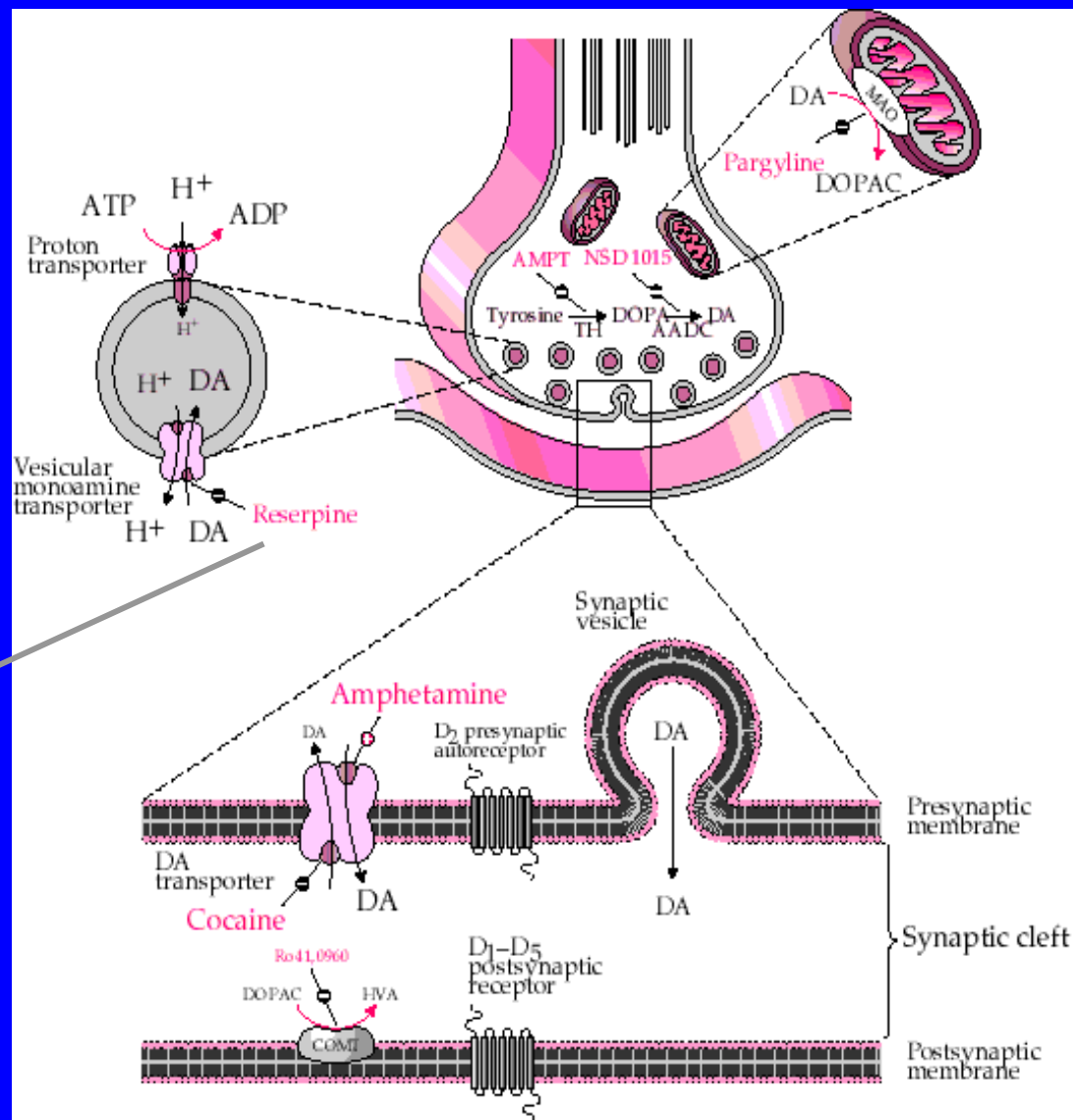
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

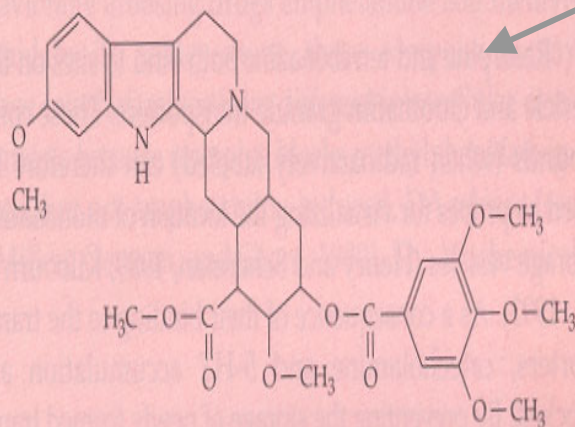
DOPAMINE - RECAPTURE - DAT and VMAT2



DOPAMINE - CAPTURE INTRAVESICULAIRE



Sinauer Associates, Inc.
Feldman
*Fundamentals of
Neuropsychopharmacology*
Fig. 8-1



Reserpine

DOPAMINE - CAPTURE INTRAVESICULAIRE

Transport of dopamine into small synaptic vesicles by vesicular monoamine transporter VMAT2

VMAT2 :

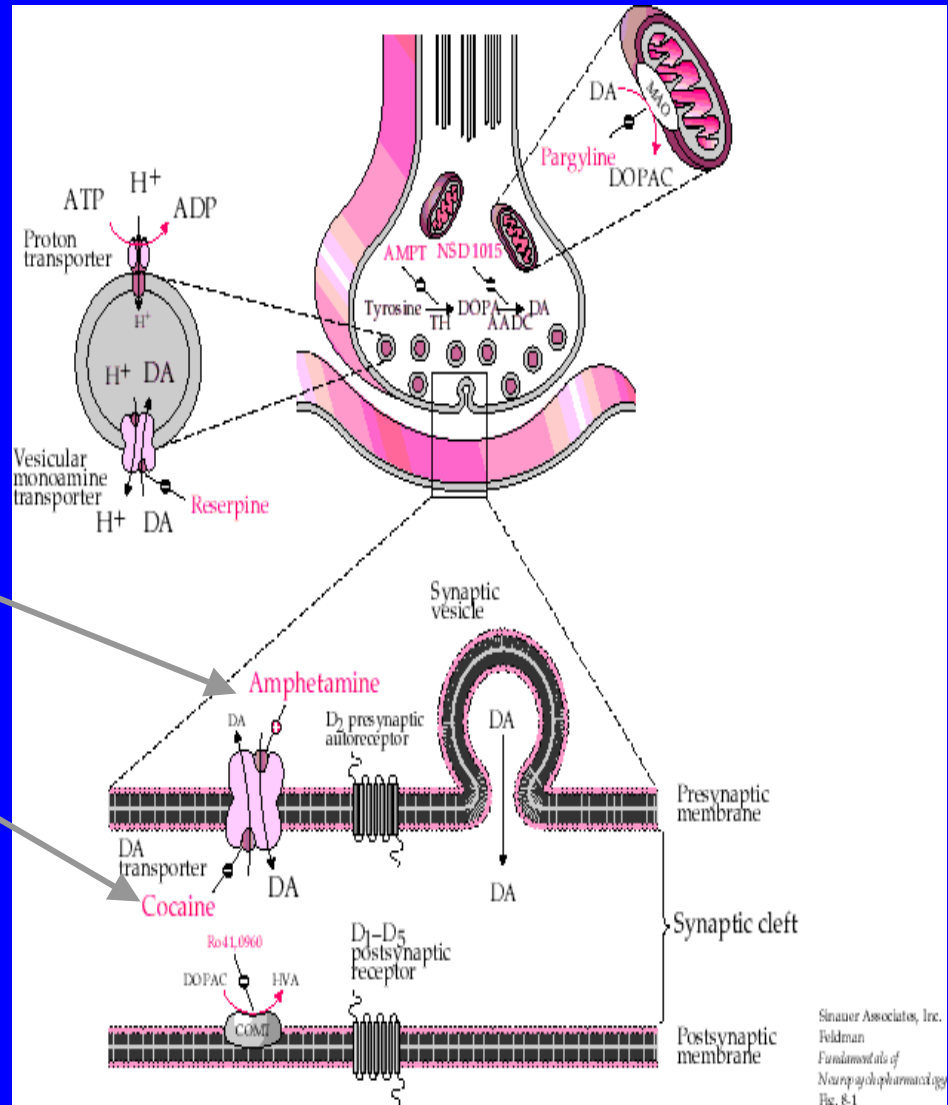
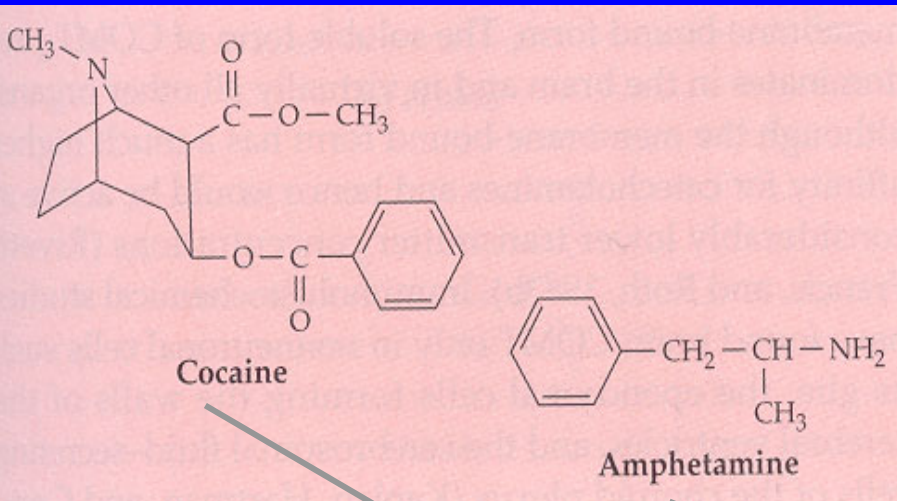
- member of the toxin-extruding antiporter
- helps to maintain low cytosolic levels of dopamine
 - pas d'atteinte mitochondriale
 - pas d'auto-oxydation dopamine
 - pas de formation radicaux libres

↗ Transport intravesiculaire de la dopamine
(action VMAT2)

→ ↘↘ [dopamine] intracellulaire

NEUROPROTECTION

DOPAMINE - RECAPTURE ~ PRESYNAPTIC



DOPAMINE - RECAPTURE ~ PRESYNAPTIQUE

- rapid reuptake by the plasma membrane dopamine transporter
= **DAT**
- DAT is a member of Na^+/Cl^- coupled neurotransmitter transporter family
- DAT is blocked by - cocaine
- DAT is a molecular gateway for toxins, *metamphétamine*
- DAT is expressed at high level in
 - caudate
 - putamen (*the most sensitive region to damage in Parkinson's disease*)

✓ Capture Dopamine (~DAT)

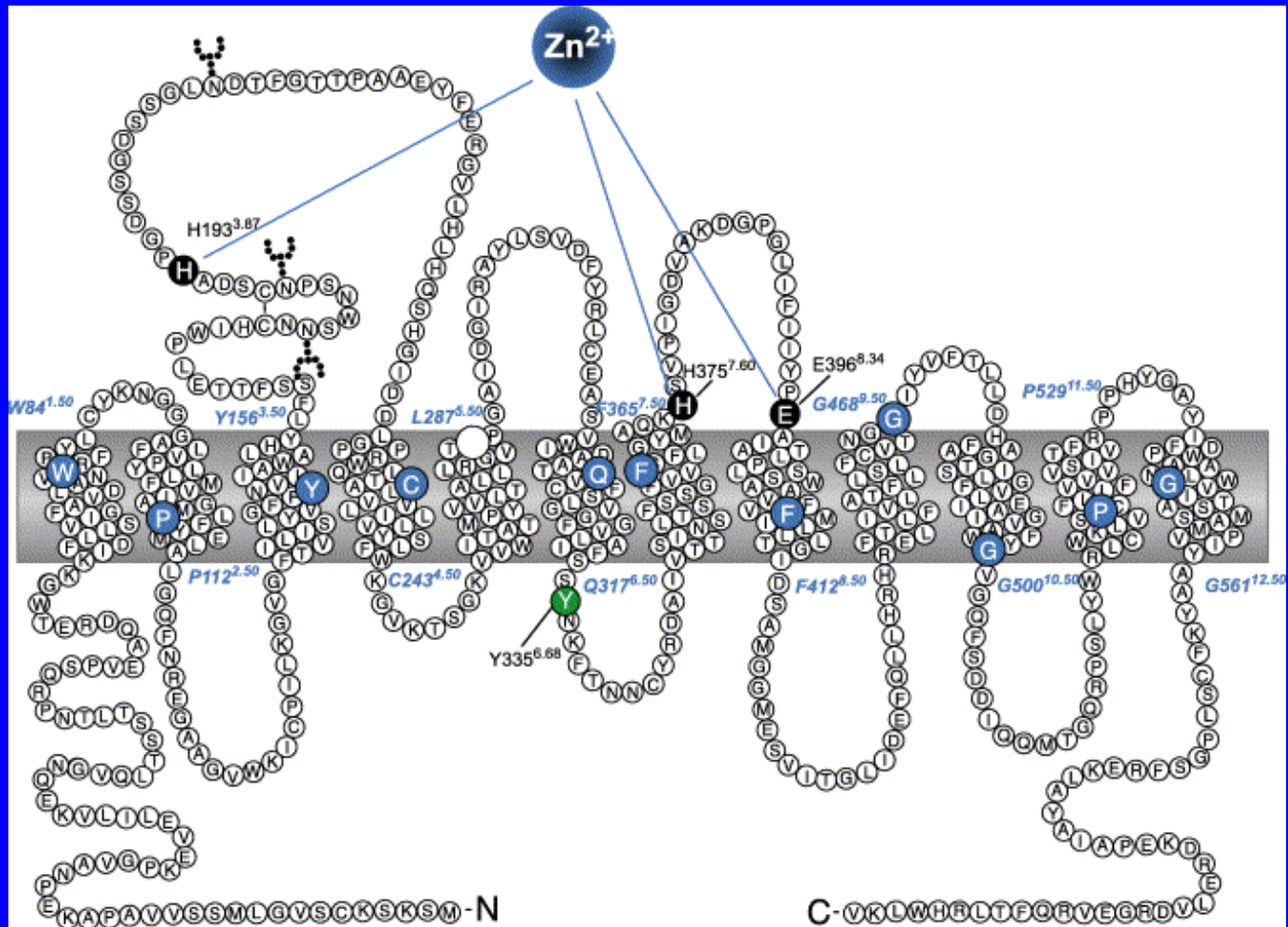


dopamine ~ synapse



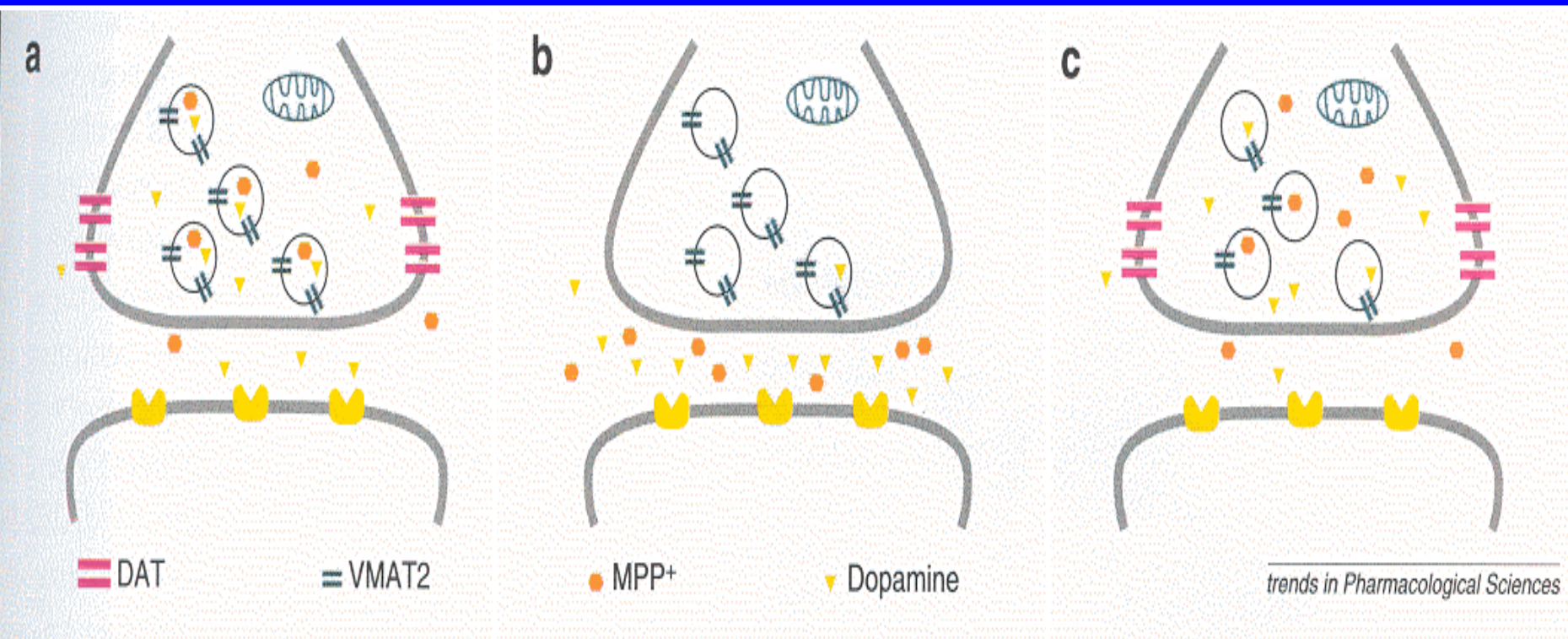
dopamine intracellulaire

DOPAMINE – HUMAN DOPAMINE TRANSPORTER



DOPAMINE - RECAPTURE ~ DAT and VMAT2

EFFECTS OF GENETIC MANIPULATIONS



Normal animal

DAT knockout
Intrasynaptic concentration of MPP+ and dopamine is increased

VMAT knockout
Intravesicular concentration of MPP+ and dopamine is decreased

DOPAMINE - RECAPTURE ~ DAT and VMAT2

↙ Capture dopamine (action ~ DAT)

→ ↗ [dopamine] ~ synapse → hyperactivity
→ ↗ [MPP+] ~ synapse → ↙ toxicity

↙ Transport intravesiculaire de la dopamine
(~ action VMAT2)

→ ↙ [dopamine] ~ synapse → ↙ hyperactivity
→ ↗ [MPP+] ~ intracytosolic → ↗ toxicity

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

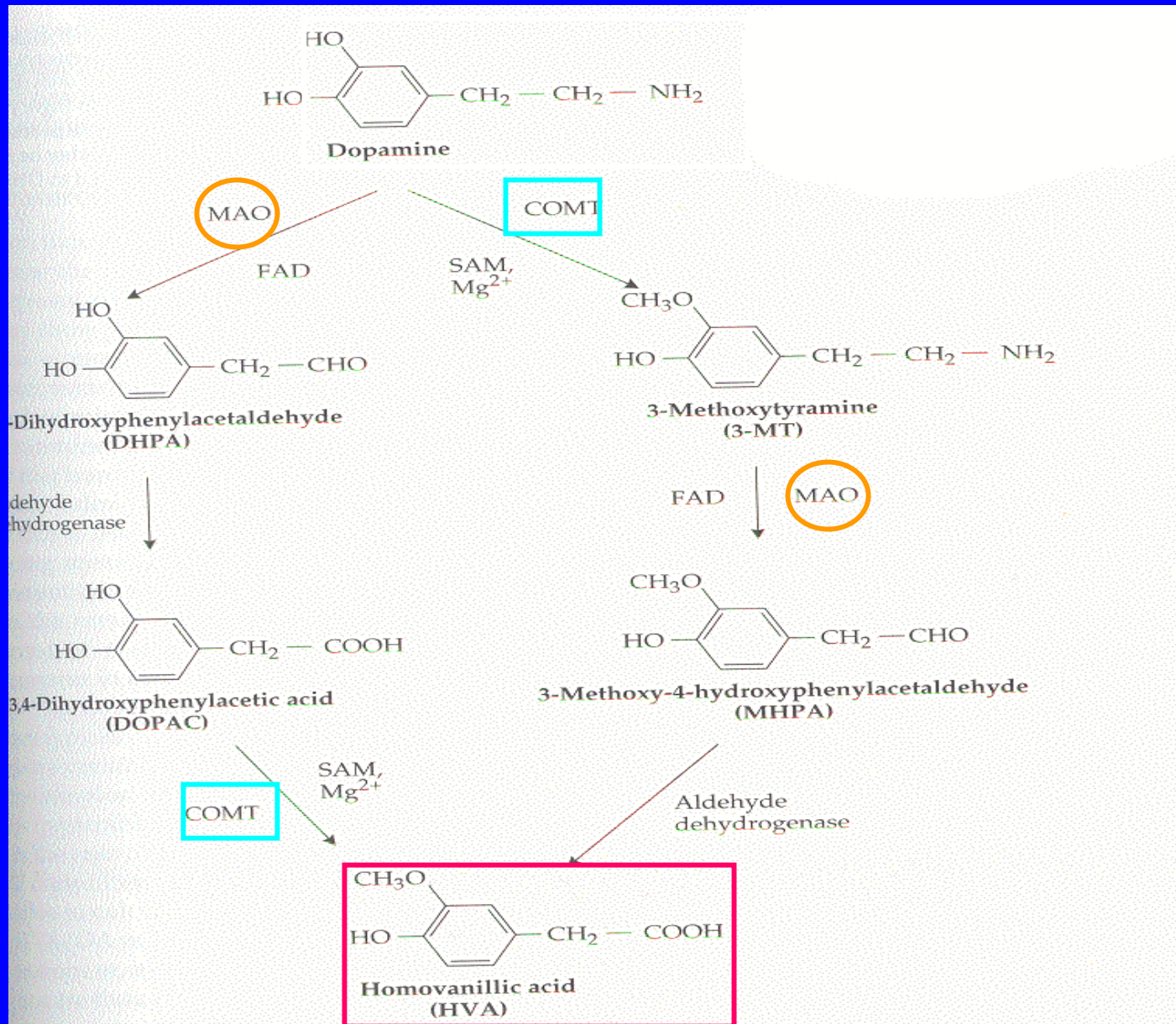
CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/ RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTIONS ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE -DEGRADATION



DOPAMINE -DEGRADATION

MAO_A :- substrats préférentiels dopamine (rongeurs)
5-HT
N Ad

- inhibiteur spécifique : clorgyline
- essentiellement localisée dans l'intestin

MAO_B :- substrats préférentiels dopamine (homme)
 β -phenylethylamine
benzylamine

- inhibiteur spécifique :séléphine
- essentiellement localisée ~ SNC

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/ RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

Récepteur dopaminergique et protéines G

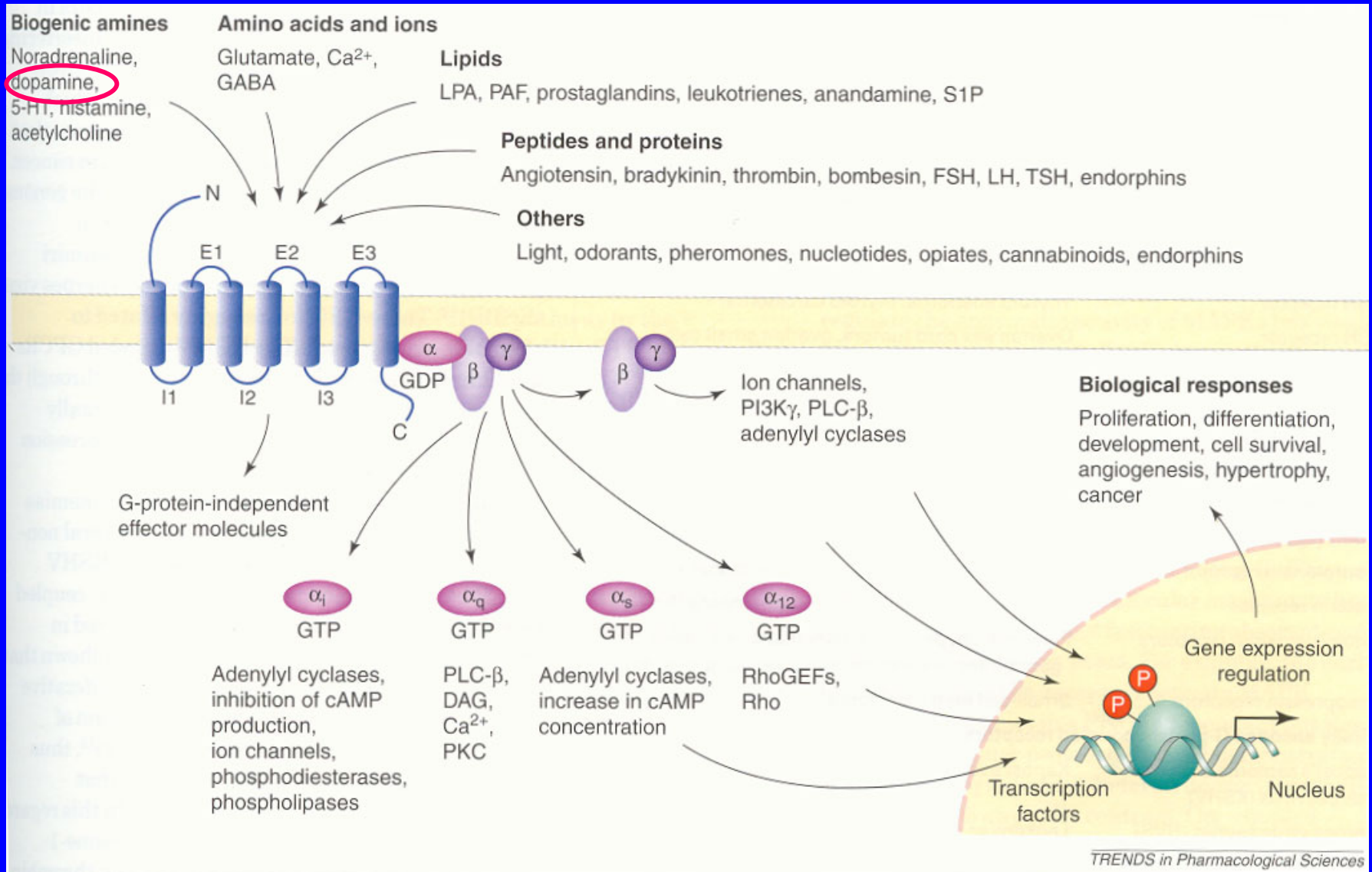
Récepteurs de la famille D1

Récepteurs de la famille D2

Protéines interagissant avec les récepteurs
dopaminergiques

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE AND G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS DIVERSITY



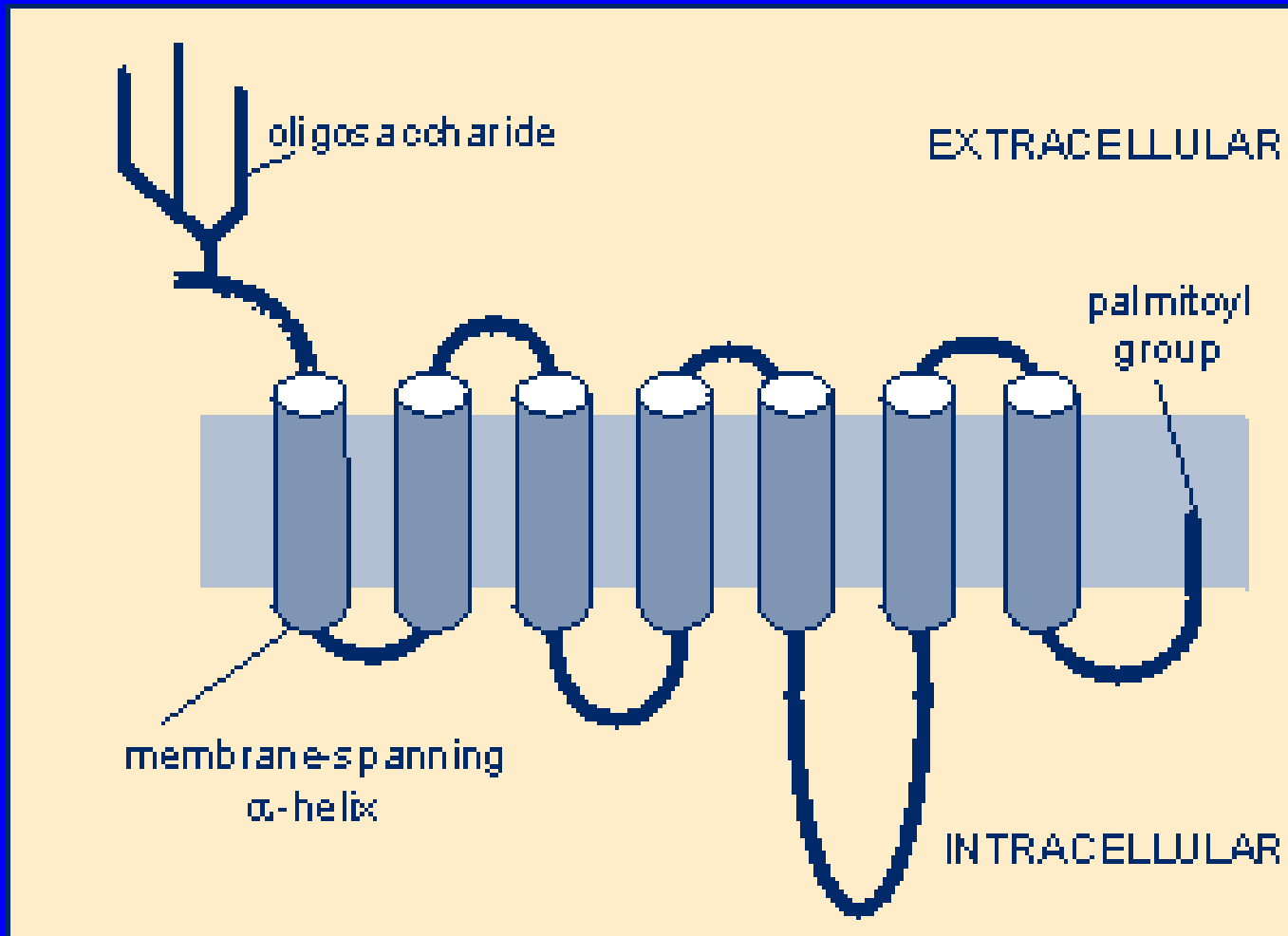
RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

Membres de la superfamille des recepteurs couplés aux proteines G (D1, D2, D3, D4, and D5 receptors)

Table 8.4 Properties of Dopamine Receptor Subtypes

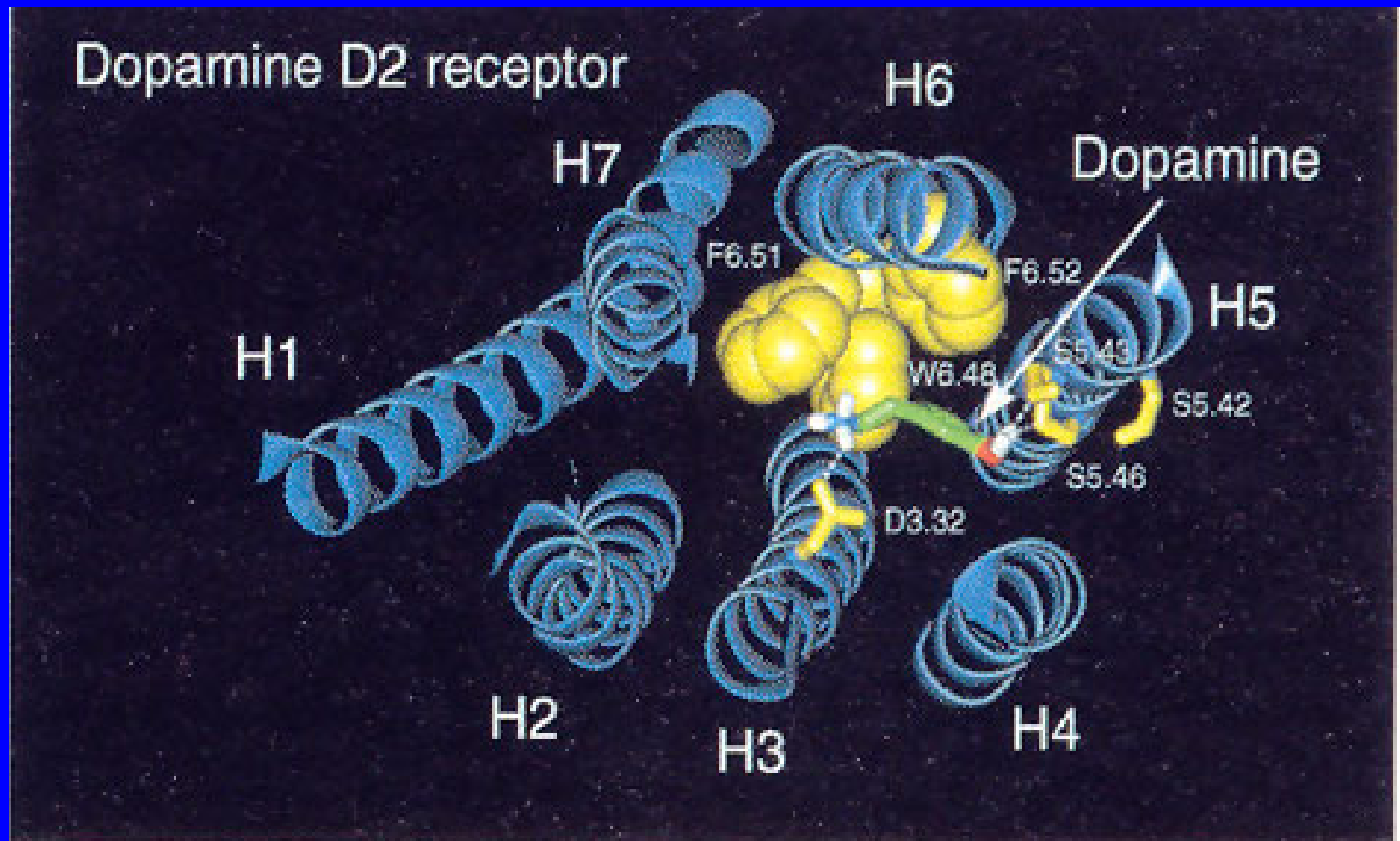
	Amino acids		Signal transduction mechanisms	Regional enrichment
	Human	Rat		
D ₁ -like family				
D ₁	446	446	↑cAMP	Caudate-putamen, nucleus accumbens, olfactory tubercles
D ₅	477	475	↑cAMP	Hippocampus, hypothalamus
D ₂ -like family				
D _{2S} /D _{2L}	414/443	415/444	↓cAMP, ↑AA, ↑K ⁺ , ↓Ca ²⁺	Caudate-putamen, nucleus accumbens, olfactory tubercles
D ₃	400	446	↓cAMP	Islands of Calleja, olfactory tubercles, nucleus accumbens
D ₄	387	368	↓cAMP	Frontal cortex, diencephalon, brain stem

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES



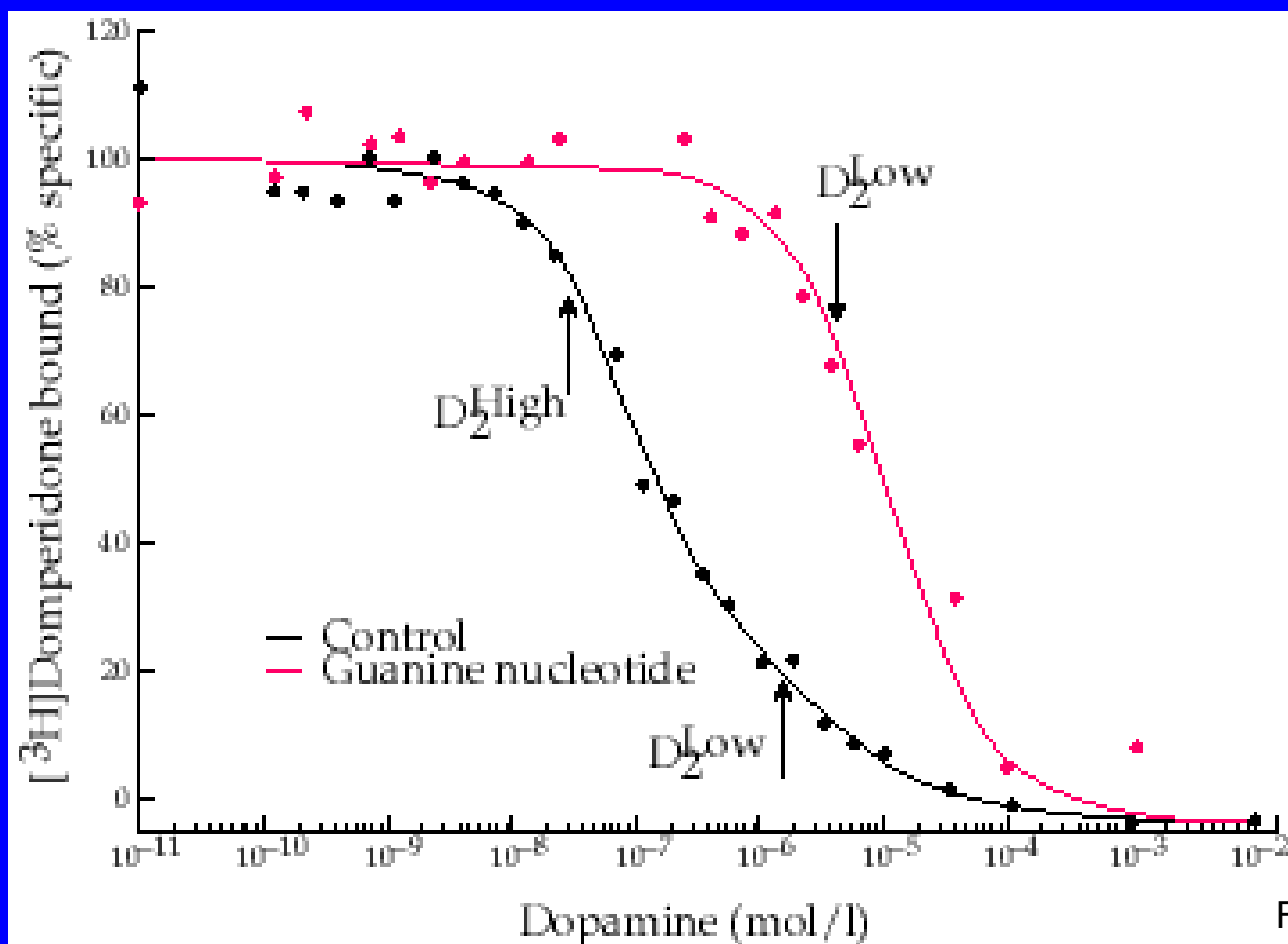
D₂ like receptor :
- 3^o boucle intracellulaire longue
- queue carboxyterminale courte

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES



D2 RECEPTORS: LOW AND HIGH AFFINITY SITES

Déplacement par la dopamine de la liaison de la dompéridone aux récepteurs D2

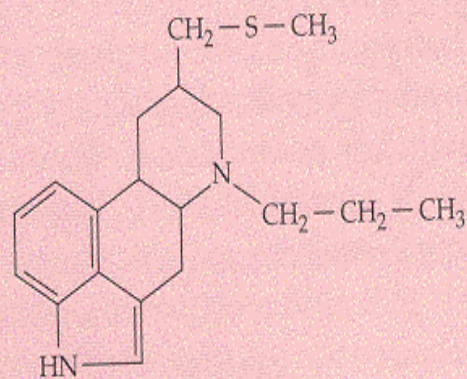


Sinauer Associates, Inc.
Feldman
*Fundamentals of
Neuropsychopharmacology*
Fig. 8-21

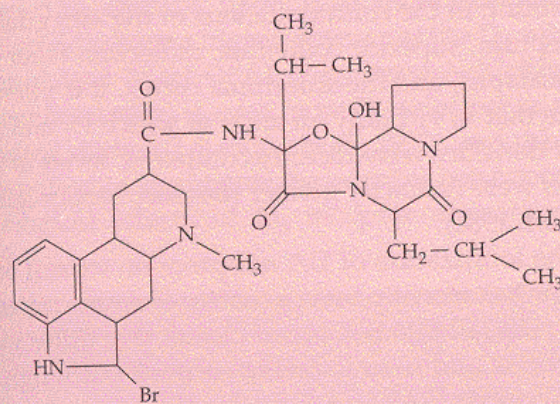
RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

AGONISTES / ANTAGONISTES

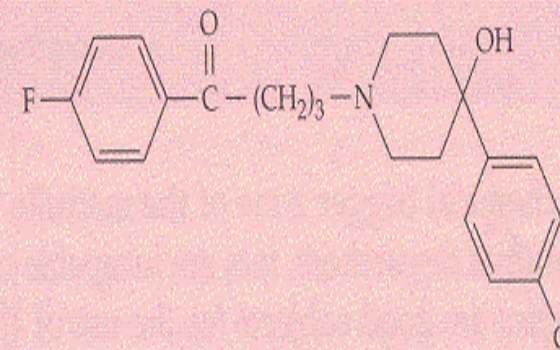
Receptor subtype	Agonists	Antagonists
D ₁	SKF 38393, SKF 82526 (fenoldopam), dihydrexidine	SCH 23390, NNC-112, SCH 39166
D ₂	Apomorphine, bromocriptine, quinpirole, pergolide	Haloperidol, sulpiride, spiperone, YM-09151-2
D ₃	Quinpirole, pergolide	S 14297
D ₄	Clozapine	



Pergolide



Bromocriptine



Haloperidol

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

AGONISTES / ANTAGONISTES

Bromocriptine

- Dérivé de l'ergot de seigle
- Action au niveau des récepteurs D1 et D2
- $T_{1/2}$ plasmatique 6-8 heures ($>$ L Dopa)
- C_{max} plasmatique après 3 heures
- Effets secondaires semblables à ceux de la L Dopa mais
 - Hypotension sévère
 - Hallucinations auditives et visuelles

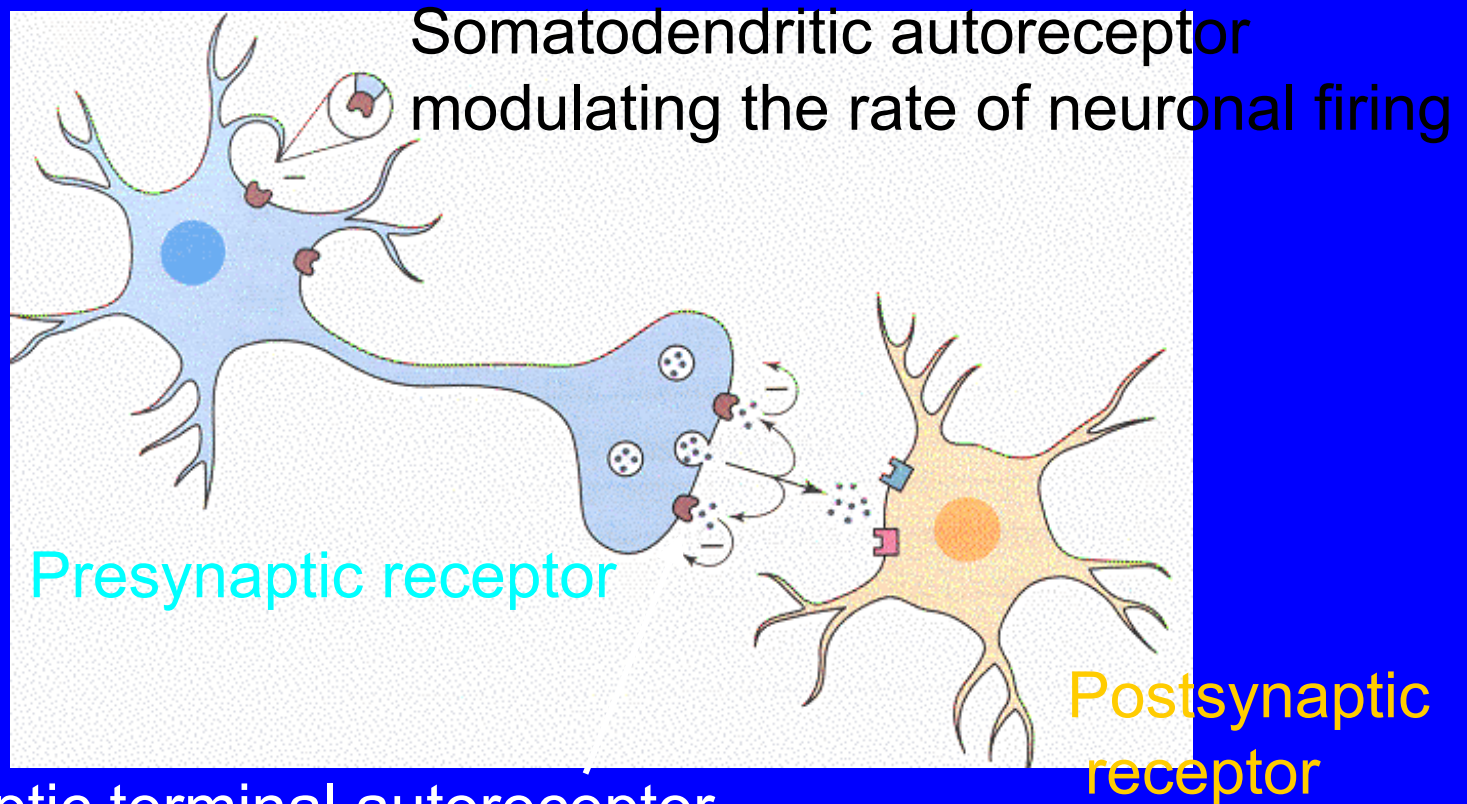
Pergolide

- Dérivé de l'ergot de seigle
- Action au niveau des récepteurs D2
- Effets secondaires faibles

Ropinirole

- Pas dérivé de l'ergot de seigle
- Action principalement au niveau des récepteurs D2 (D3 $>$ D2 $>$ D4)
- Effets secondaires faibles

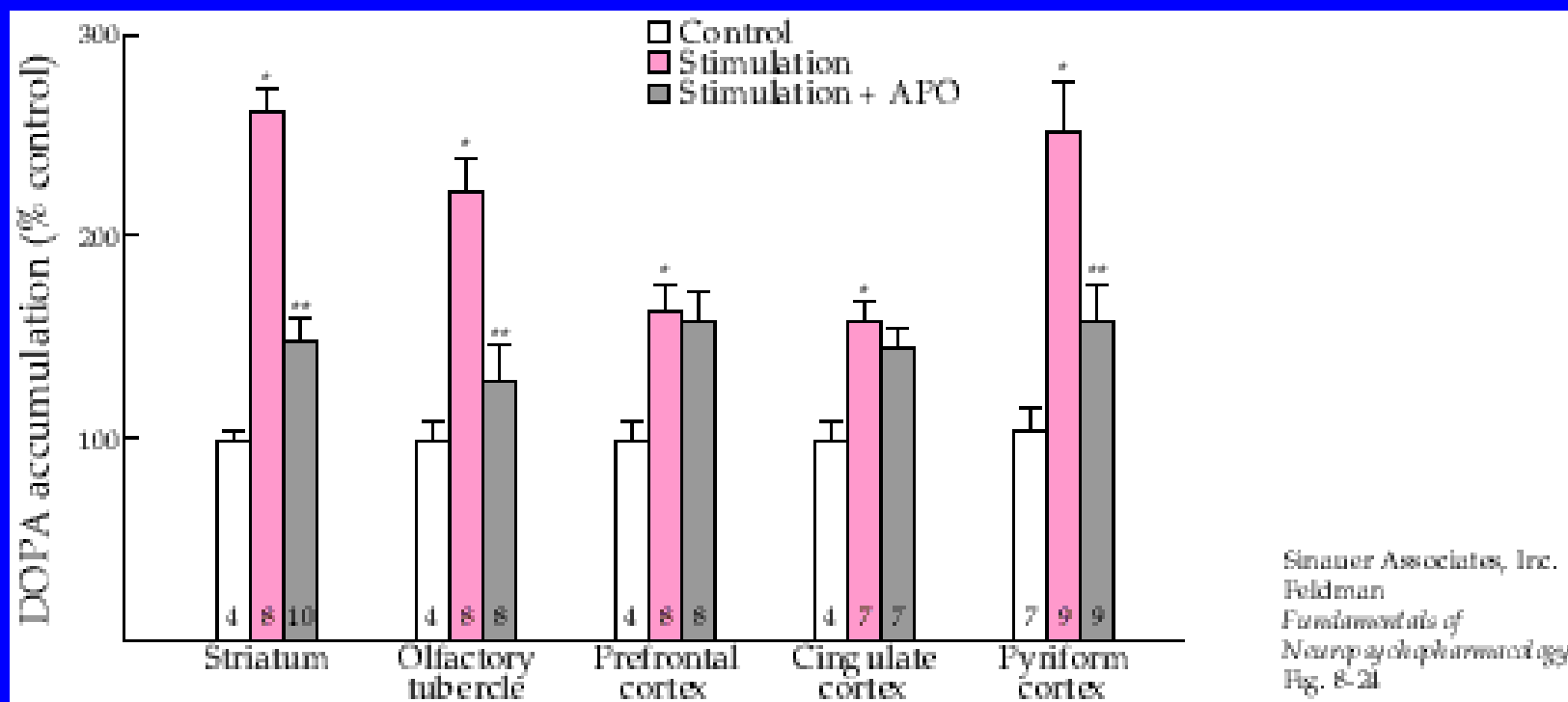
RAPPEL - AUTORECEPTEURS



Presynaptic terminal autoreceptor
modulating the release of the neurotransmitter

REGIONAL DISTRIBUTION OF DOPAMINE TERMINAL AUTORECEPTORS

Lack of terminal synthesis-inhibiting autoreceptors in
prefrontal cortex and cingulate cortex



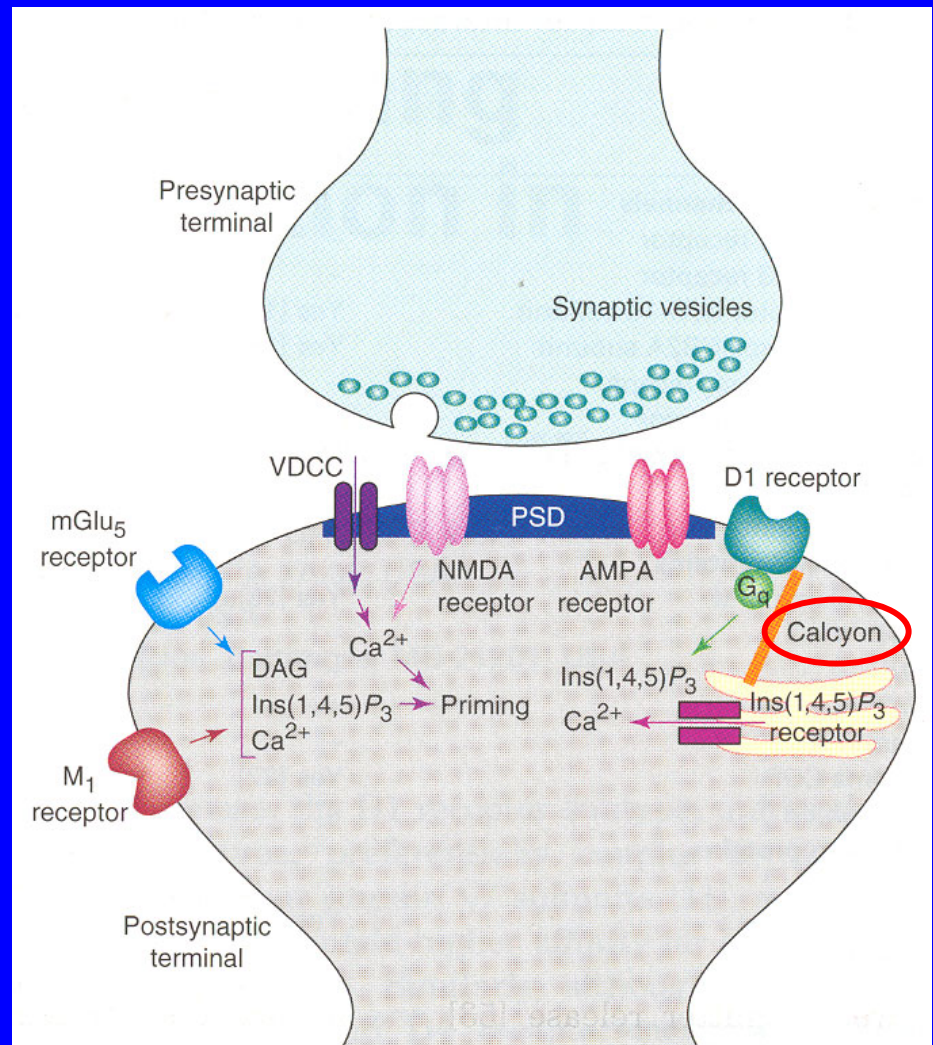
Rats were administered the aromatic L-aminoacid decarboxylase inhibitor and then subjected to stimulation in presence or absence of a non-selective dopaminergic agonist (apomorphine)

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES AND DOPAMINE RECEPTOR-INTERACTING PROTEINS (DRIPs)

Dopamine receptor subtypes is regulated by the concerted actions of a cohort of cytoskeletal, adaptor and signaling proteins

PSD: accessory proteins located on or near the postsynaptic density of neocortical dendritic spines

Bergson et al, (2003) TIPS, 24: 486-492

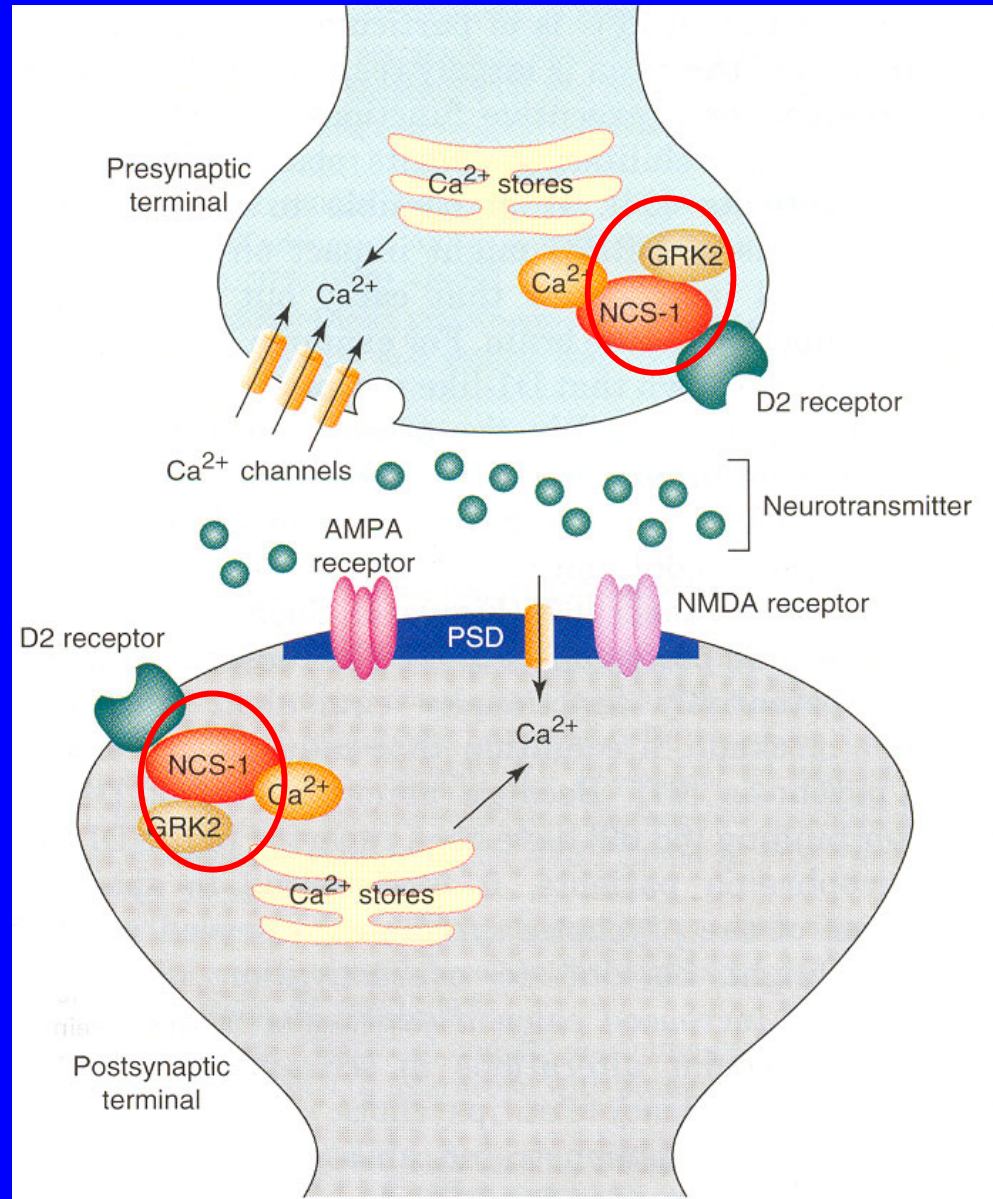


RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES AND DOPAMINE RECEPTOR-INTERACTING PROTEINS (DRIPs). Ca^{2+} ACTS AS A SENSOR

NCS-1 attenuates D2 receptor desensitization in a Ca^{2+} sensitive manner

Interaction between NCS-1 and G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)

- is Ca^{2+} dependent
- blocks GRK2-mediated phosphorylation of the D2-receptor



DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

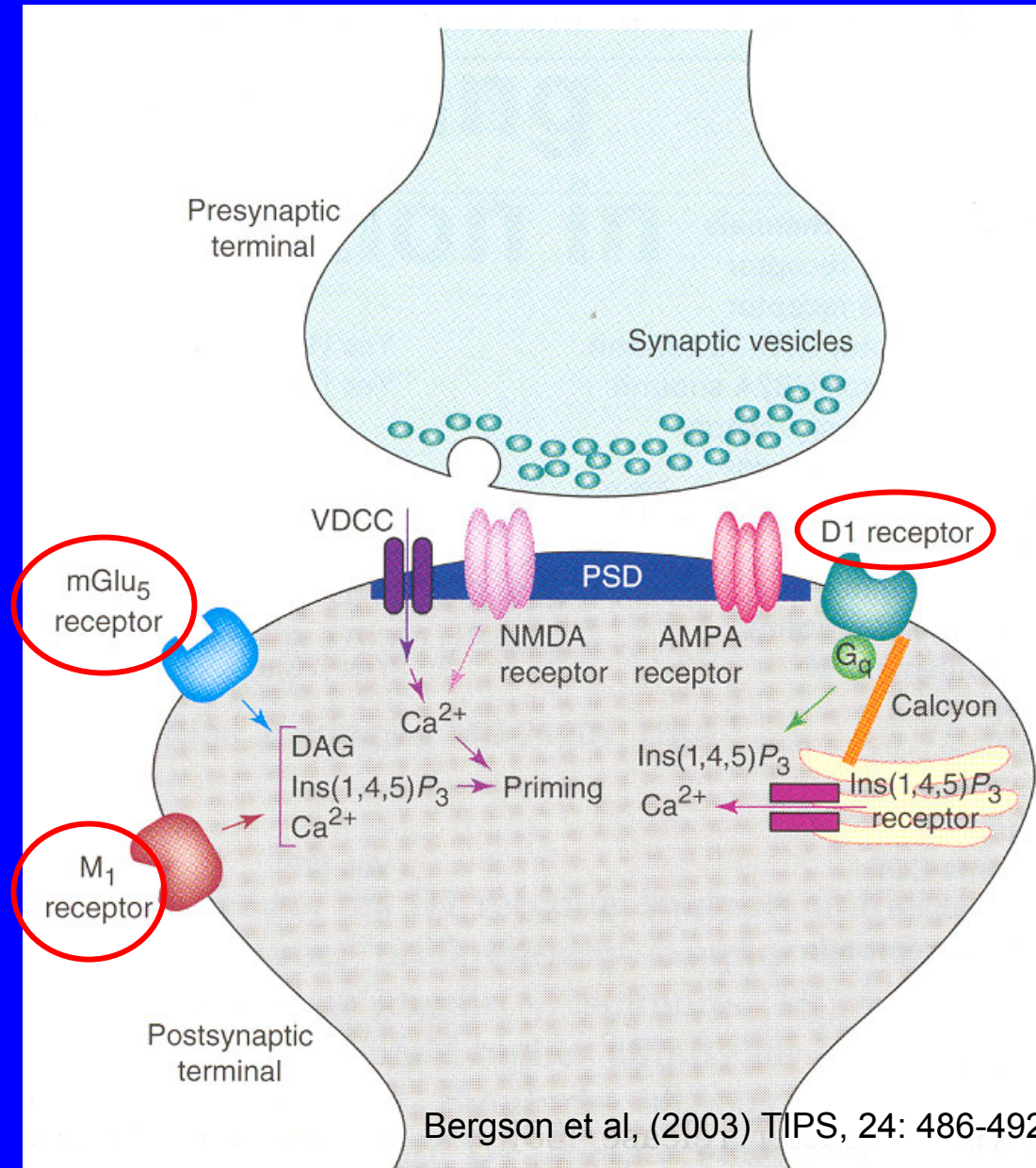
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

INTERACTIONS BETWEEN DOPAMINERGIC RECEPTORS AND METABOTROPIC RECEPTORS, ION CHANNELS AND ACCESSORY PROTEINS

Following activation of muscarinic acetylcholine receptors or mGlu1 receptors, stimulation of D1-like receptors by an agonist evokes the release of intracellular Ca^{2+} . Involvement of dopamine receptor-interacting proteins (DRIPs) like calcyon

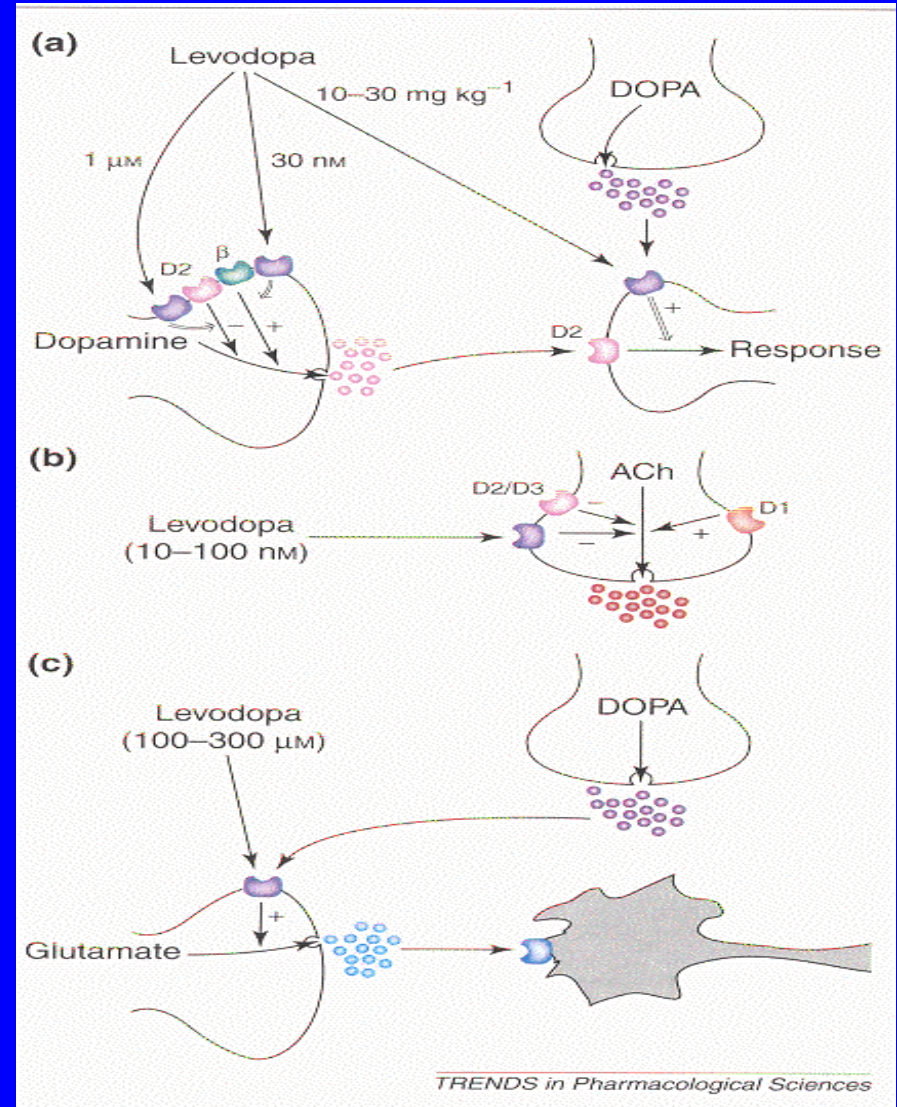
PSD: accessory proteins located on or near the postsynaptic density of neocortical dendritic spines



INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET GLUTAMINERGIQUE

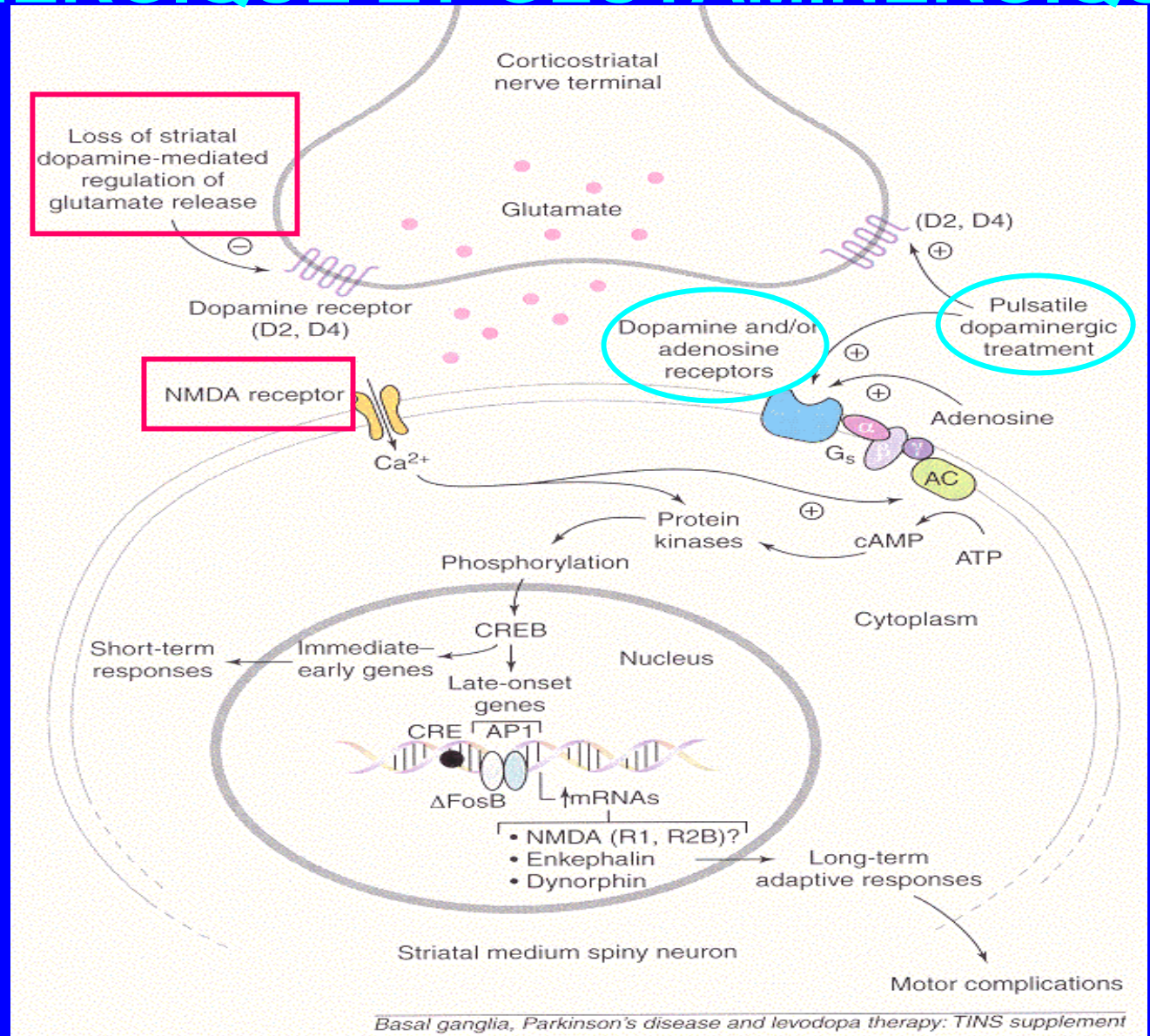
Récepteurs D2

Récepteurs au glutamate

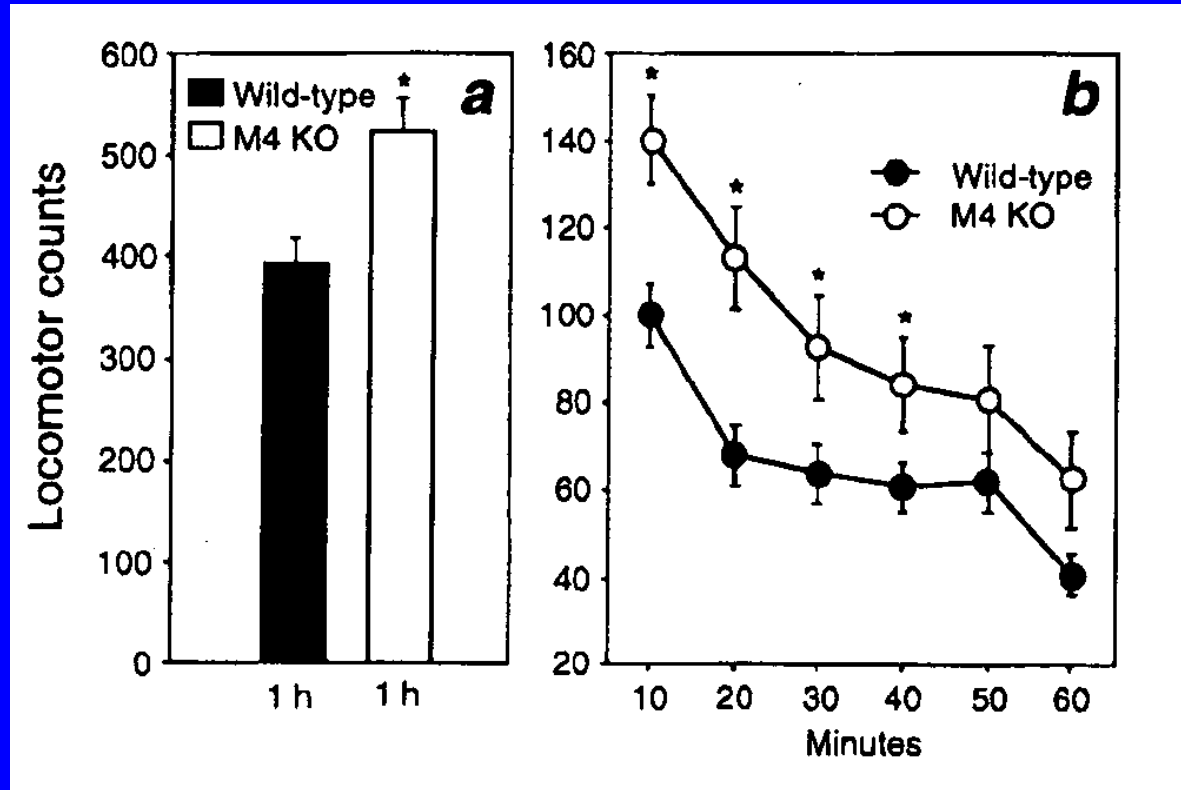


From Misu et al, *TIPS* 23: 262-268 (2002)

INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET GLUTAMINERGIQUE



INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET CHOLINERGIQUE



- Receptor M_4 particulièrement abondant ~ striatum
- Souris $K_0 \sim M_4$: activité locomotrice > (~ 30%)

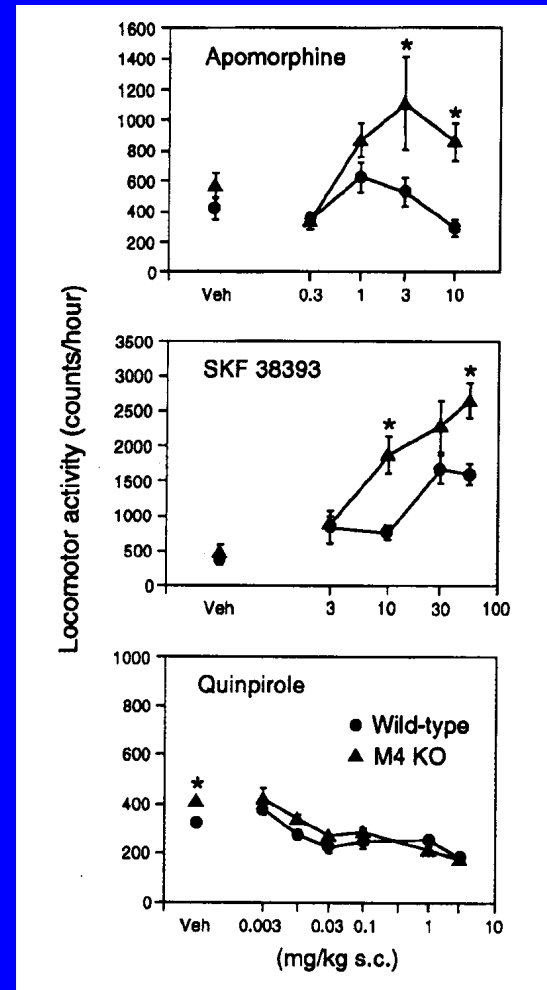
INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET CHOLINERGIQUE

Activité stimulatrice de l'apomorphine est augmentée chez les souris M_4 K_O

Activité stimulatrice du SKF est augmentée chez les souris M_4 K_O

Activité inhibitrice du quinpirole est similaire chez les souris wild type et K_O

- Localisation ~ Récepteurs M_4 / D_1 / D_2
- Activité locomotrice médiée par l'activation des récepteurs D_1 est favorisée en l'absence de récepteurs M_4



Agoniste
Dopaminergique
Non sélectif

Agoniste
Dopaminergique
Sélectif D_1 (D_1/D_5)

Agoniste
dopaminergique
Sélectif D_2 ($D_2/D_3/D_4$)