

TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

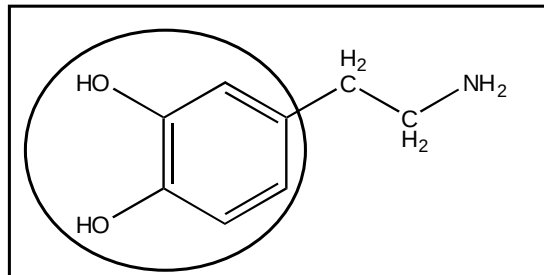
DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - STRUCTURE CHIMIQUE



3,4 dihydroxyphenylethylamine

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

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES CENTRALES

- faisceau tubero-infundibulaire
- faisceau mésolimbique-mésocortical
- faisceau nigro-strié

DOPAMINE ET SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

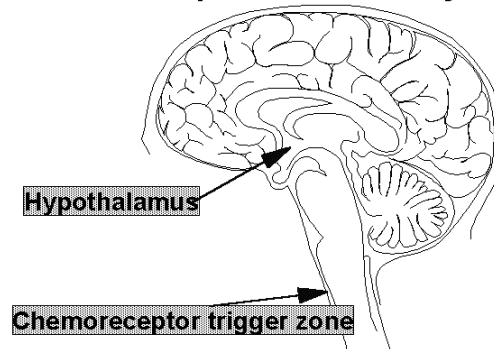
FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE ~ SNC

faisceau tubero-infundibulaire

- Se projette à courte distance depuis l'hypothalamus vers l'éminence médiane
- ~ synthèse et libération d'hormones pituitaires (prolactine)

Dopamine Pathways



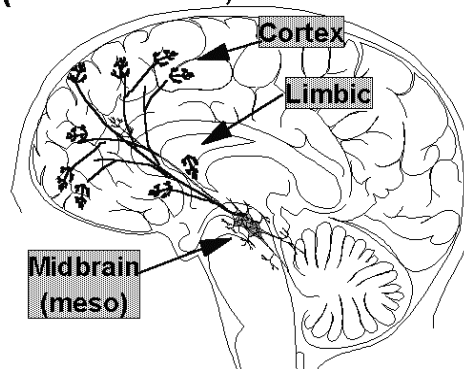
FARM 2146
2004-2005

DOPAMINE ~ SNC

faisceau mésolimbique-mésocortical

- ~ mécanismes de récompense
- ~ apprentissage, mémoire
- ~ réactions comportementales liées à l'émotivité et à l'anxiété

Dopamine Pathways (meso-limbic; meso-cortical)



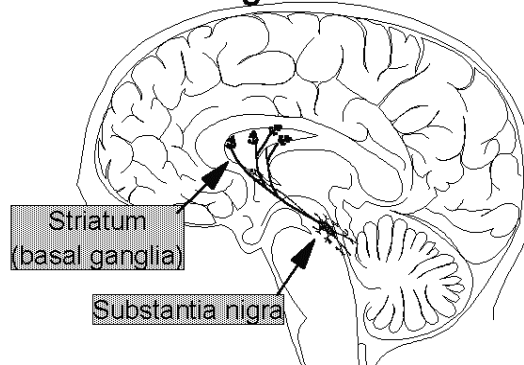
FARM 2146
2004-2005

DOPAMINE ~ SNC

faisceau nigro-strié

~ mouvements volontaires, motricité automatique

Dopamine Pathways: Nigro-striatal



FARM 2146
2004-2005

DOPAMINE ~ SNP

Présente dans

- **les neurones postganglionnaires du système sympathique (précurseur de la noradrénaline)**
- **les cellules chromaffines de la médullosurrénale**

FARM 2146
2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

- Maladie de Parkinson
- Schizophrénie
- Processus de récompense, de mémorisation, d'apprentissage
- Vasodilatation sélective rénale, mésentérique, cérébrale et coronaire

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE ET PATHOLOGIES

Maladie Parkinson

Dégénérescence progressive des neurones de la voie dopaminergique nigrostriée

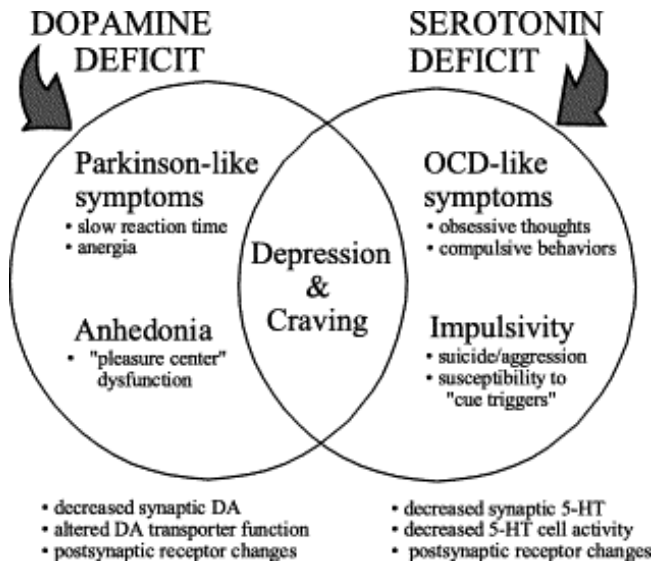
⇒ **dépletion de dopamine dans le striatum**
responsable des déficits de motricité (bradykinésie [pauvreté et ralentissement des mouvements], rigidité)

Schizophrénie

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

FARM 2146 - 2004-2005

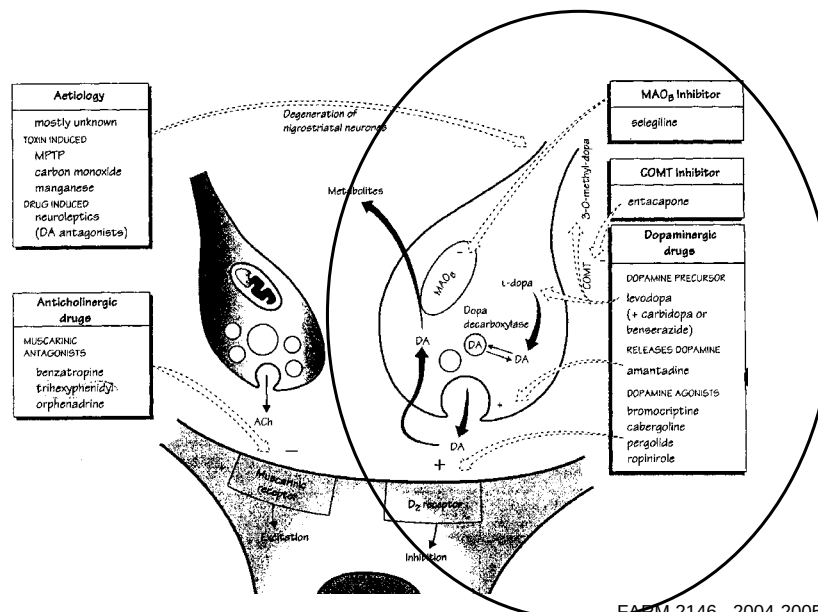
DOPAMINE ET PATHOLOGIES



Rothman and Baumann, Eur.J.Pharmacol, 479 (2003): 23-40

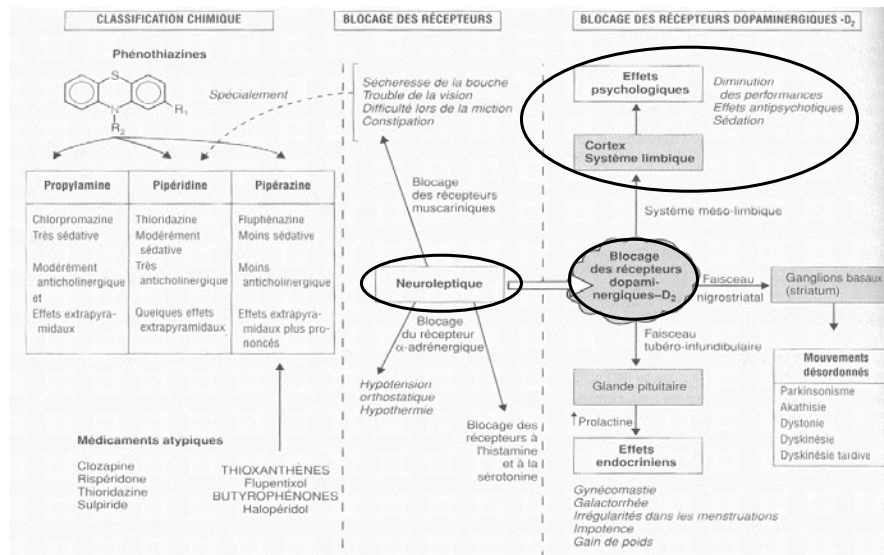
FARM 2146 - 2004-2005

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



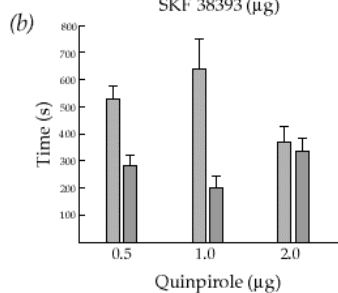
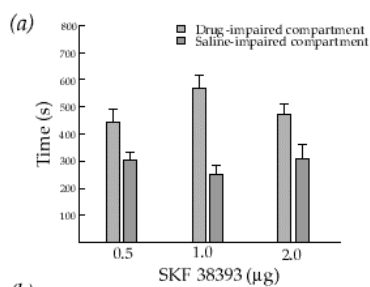
FARM 2146 - 2004-2005

SCHIZOPHRENIE ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS D2



FARM 2146 - 2004-2005

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



Sinauer Associates, Inc.
Feldman
Fundamentals of
Neuropsychopharmacology
Fig. 8.28

SKF 38393: agoniste D1
Quinpirole: agoniste D2

2 compartiments

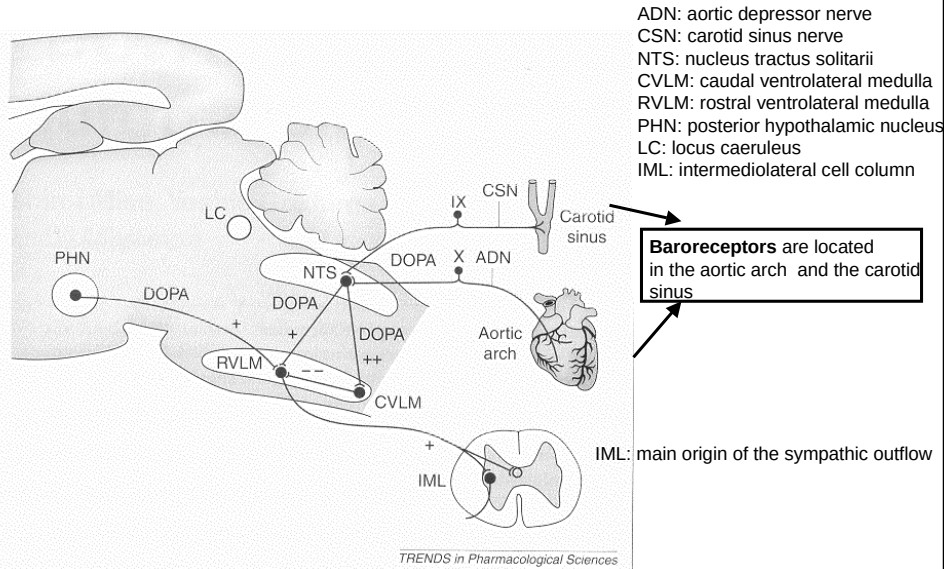
le 1° compartiment correspond à la chambre où est administré un agoniste D1 ou D2

le 2° compartiment correspond à la chambre où est administrée 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

FARM 2146 - 2004-2005

CENTRAL REGULATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE BY DOPAMINE



From Misu et al, Trends Pharmacol Sc. 23: 262-268 (2002)

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

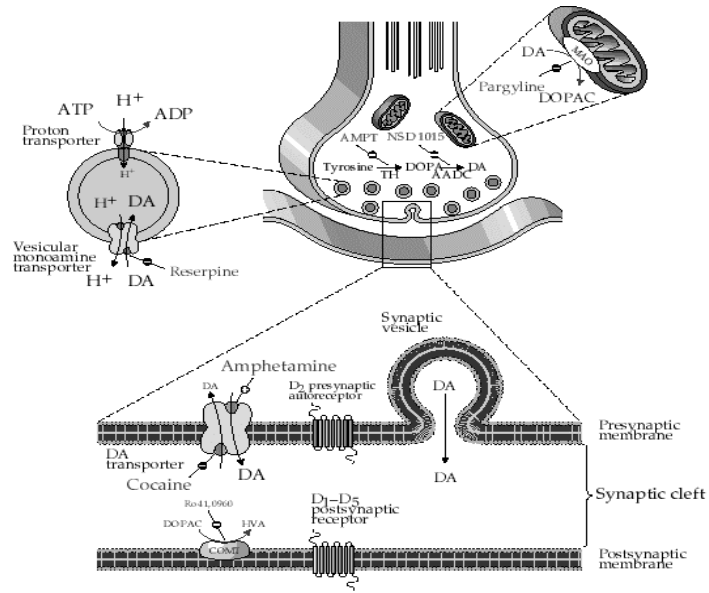
DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

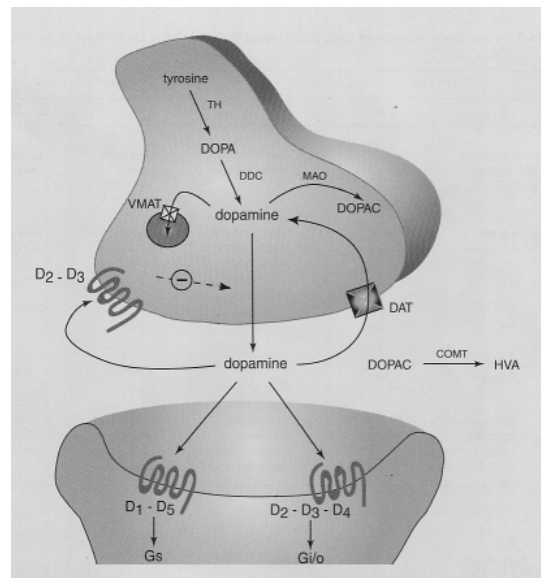
SYNAPSE DOPAMINERGIQUE



Strasser Associates, Inc.
Feldman
Fundamentals of
Neuropharmacology
Fig. 8-1

FARM 2146 - 2004-2005

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 351

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

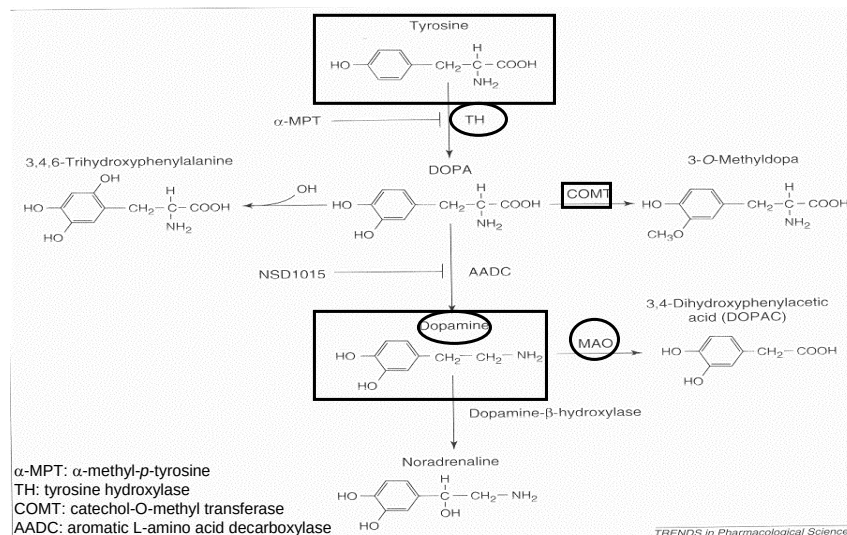
DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - SYNTHÈSE

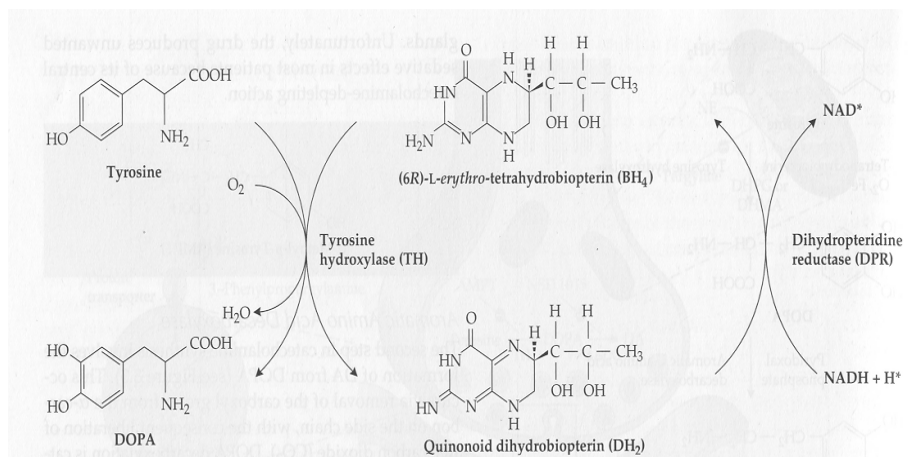


PS: La dopamine est le précurseur de la noradrénaline dans les neurones noradrénergiques et adrénergiques centraux

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

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE – SYNTHÈSE



FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - ↑ SYNTHÈSE

Tyrosine hydroxylase:
rate-limiting enzyme of catecholamine biosynthesis

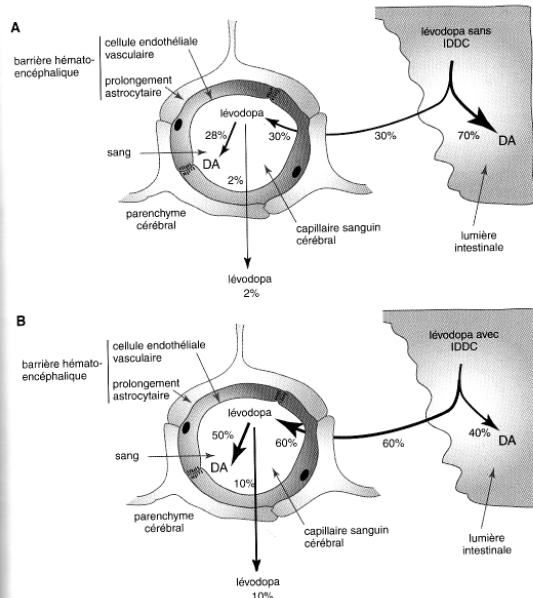
➡ Essais de thérapie génique

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

Induction du gène de la tyrosine hydroxylase par le GDNF (Glial Derived Neurotrophic Factor).

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - SYNTHÈSE



**Apport de la
lévodopa et du
besoin d'un
inhibiteur
périphérique de la
DOPA-
décarboxylase**

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed
Dunod (2003); pg 359

FARM 2146 -2004-2005

DOPAMINE - \ SYNTHESE

Alpha-méthyl-paratyrosine:

Inhibiteur compétitif de la tyrosine hydroxylase
Outil pharmacologique

Inhibiteurs périphériques de la DOPA-décarboxylase

Inhibent la formation périphérique de dopamine

Agonistes D2

Diminuent la synthèse et/ou la libération de la
dopamine centrale via la stimulation des
autorécepteurs présynaptiques

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DAT: dopamine transporteur

VMAT vesicular monoamine transporteur

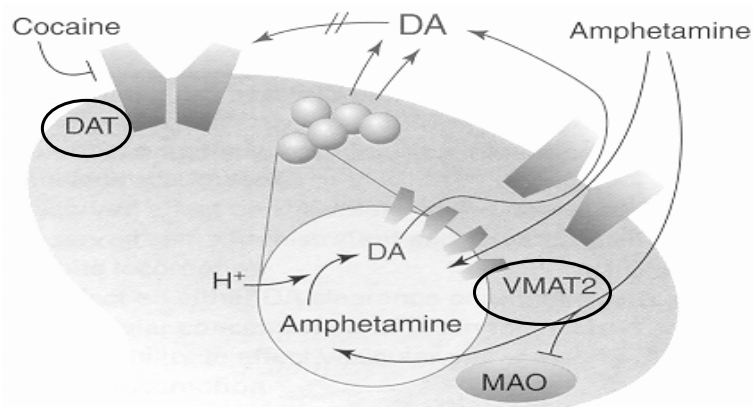
DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

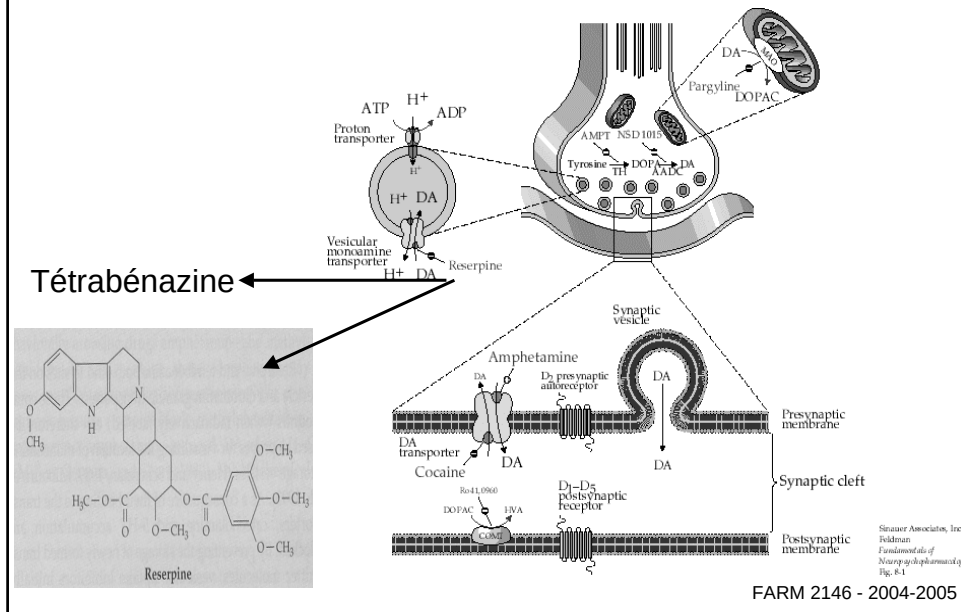
FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - RECAPTURE - DAT and VMAT2



FARM 2146 - 2003-2004

DOPAMINE - CAPTURE INTRAVESICULAIRE



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

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - CAPTURE INTRAVESICULAIRE

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

VMAT2

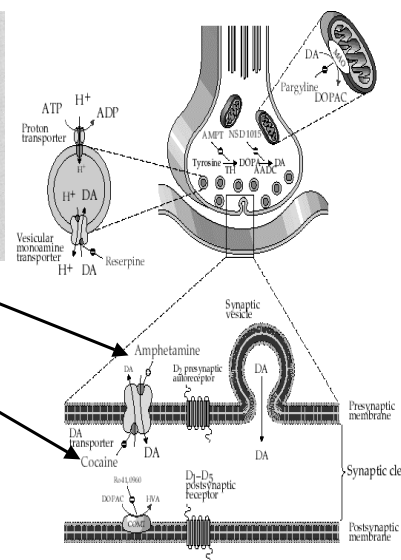
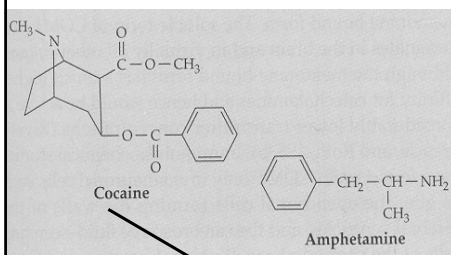
Methylphenidate:

- enhances the amount of VMAT-2
- could protect against degenerative disorders of dopamine pathways such as Parkinson's disease

(Metamphetamine: decreases the amount of VMAT-2)

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - RECAPTURE ~ PRESYNAPTIQUE



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

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE - RECAPTURE ~ PRESYNAPTIQUE

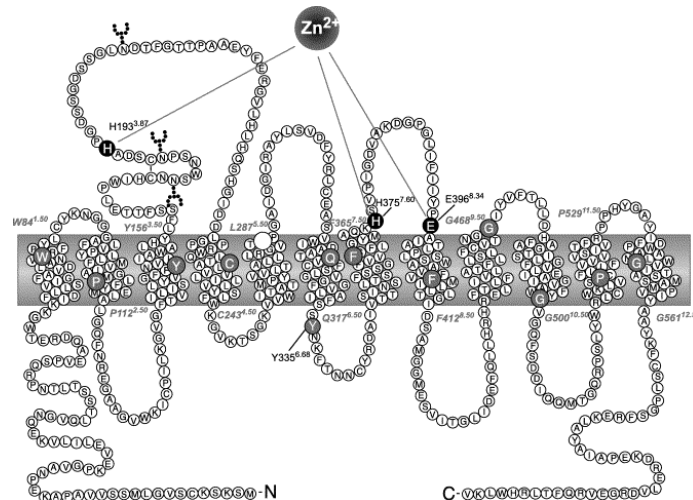
- rapid reuptake by the plasma membrane dopamine transporter
= **DAT**
- DAT is a member of Na⁺/Cl⁻ coupled neurotransmitter transporter family
- DAT is blocked by cocaine,
- DAT is inhibited by méthylphénidate, atomoxétine, and modafinil
- DAT is a molecular gateway for toxins, métamphétamine
- DAT 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

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE – HUMAN DOPAMINE TRANSPORTER



Environ 80% de la dopamine est reprise par les DAT

Loland et al, J. Biol. Chem. (2004) 279: 3228-3238

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE – HUMAN DOPAMINE TRANSPORTER

Nomenclature	Transporteur de la Noradrénaline NET	Transporteur de la Dopamine DAT	Transporteur de la Sérotonine SERT
Substrats endogènes	noradrénaline adrénaline dopamine	dopamine adrénaline noradrénaline	sérotonine
Substrats synthétiques	amphétamine	amphétamine	amphétamine
Inhibiteurs non sélectifs	cocaïne	cocaïne	cocaïne
Inhibiteurs sélectifs (pCl₅₀)	mazindol (8,9) nisoxétine (8,4) nomifensine (8,1)	mazindol (8) WIN 35428 (7,9) GBR 12935 (7,6)	paroxétine (9,6) sertaline (9,1) fluoxétine (8,5)
Nombre de résidus amino-acyls	617	620	630
Localisation chromosomique	16q12.2	5p15.3	17q11.1-12

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003);275

FARM 2146 - 2004-2005

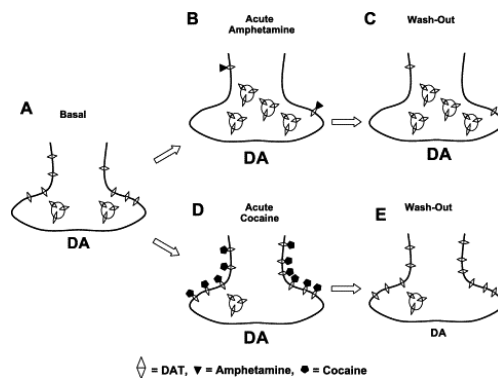
DOPAMINE - RECAPTURE ~ DAT and VMAT2 EFFECTS OF GENETIC MANIPULATIONS

■ DAT ■ VMAT2 ● MPP⁺ ▼ Dopamine		<i>trends in Pharmacological Sciences</i>
Normal animal	DAT knockout Intrasynaptic concentration of MPP ⁺ and dopamine is increased	VMAT knockout Intravesicular concentration of MPP ⁺ and dopamine is decreased

Miller et al *TIPS* 20: 424-429 (1999)

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE TRANSPORTER



Kahlig and Galli,
2003, Eur. J.
Pharmacol. 479: 153-
158

Amphetamine

- competes with dopamine
- reduces transporter cell surface expression
- after wash-out: decrease of extracellular dopamine concentration due to increase in dopamine transport capacity

Cocaine

- inhibits dopamine uptake
- increases transporter cell surface expression
- after wash-out: decrease of extracellular dopamine concentration due to increase in dopamine transport capacity

FARM 2146 - 2004-2005

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

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

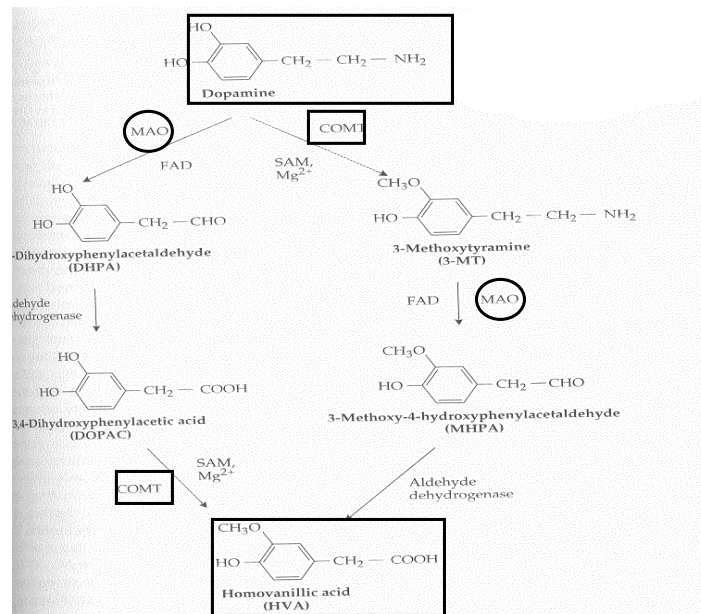
DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/ RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTIONS ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE -DEGRADATION



FARM 2146
2004-2005

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 : sélégine
- essentiellement localisée ~ SNC

COMT: - inhibiteur: entecapone

FARM 2146 - 2004-2005

FARM 2146 - 2004-2005

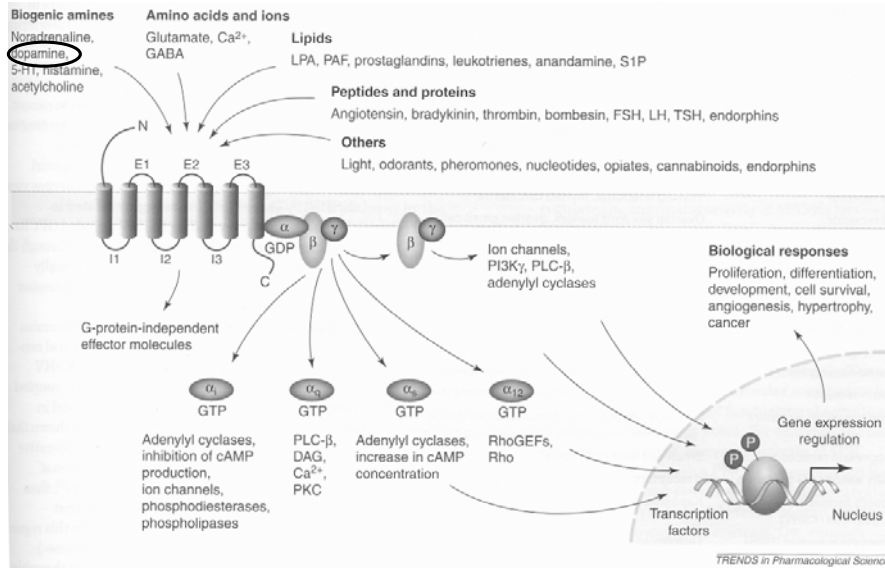
DOPAMINE

- 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**

FARM 2146 - 2004-2005

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE AND G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS DIVERSITY



Marinissen and Gutkind 2001, 22: 368-376

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

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

	Amino acids		Signal transduction mechanisms	Regional enrichment
	Human	Rat		
D₁-like family				
D ₁	446	446	↑cAMP	Caudate-putamen, nucleus accumbens, olfactory tubercles
D ₅	477	475	↑cAMP	Hippocampus, hypothalamus
D₂-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

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES ~D1-LIKE

Au niveau central	Au niveau périphérique
D1/D5	D1
Gs	Gs
Activation Adenylyl cyclase	Activation Adenylyl cyclase
↑ cAMP	↑ cAMP
Activation PKA	Activation PKA
↓ conductance potassique	Activation de la MLCP (myosin light chain phosphatase)
dépolarisation	vasodilatation
↑ potentiel d'action	

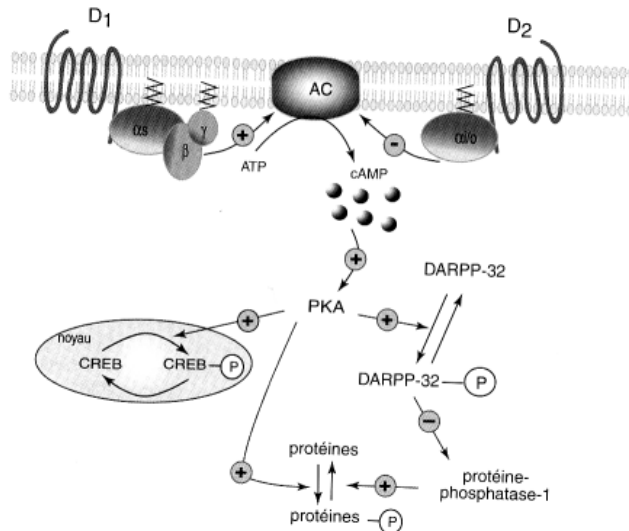
FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES ~D2-LIKE

Au niveau post-synaptique	Au niveau pré-synaptique
D2/D3/D4	D2
Gi	Gi (α)
Inhibition Adenylyl cyclase	Inhibition Adenylyl cyclase
↓ cAMP	↓ cAMP
Inactivation PKA	↓ phosphorylation des canaux calciques
↑ conductance potassique	↓ influx Ca^{2+}
hyperpolarisation	↓ exocytose
↓ potentiel d'action	

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES



CREB: Facteur de transcription

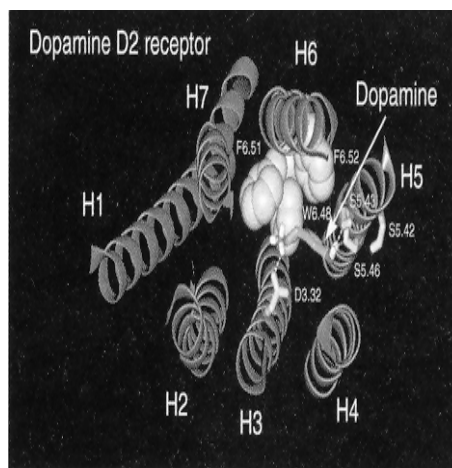
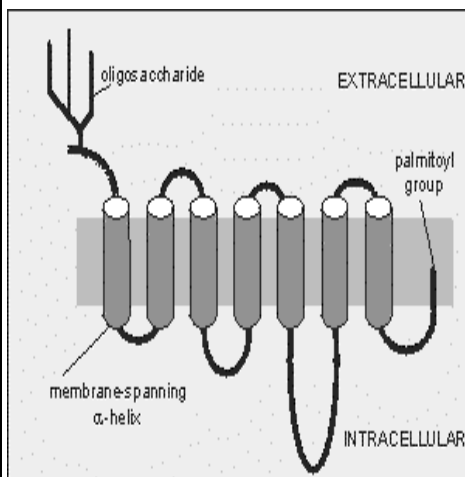
DARPP-32: dopamine and cyclic AMP regulated phosphoprotein

Agit comme un *rétrocontrôle positif* en retardant la déphosphorylation des protéines phosphorylées en réponse à l'activité dopaminergique

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 352

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

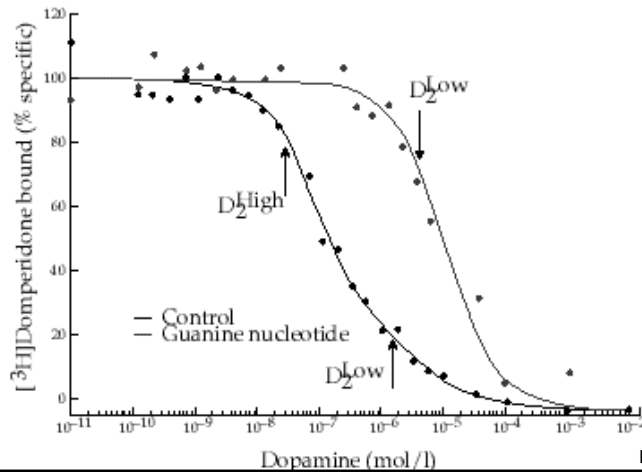


D₂ like receptor :
 - 3^e boucle intracellulaire longue
 - queue carboxyterminale courte

FARM 2146 - 2004-2005

D2 RECEPTORS: LOW AND HIGH AFFINITY SITES

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

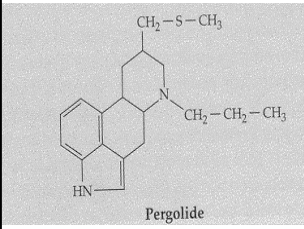
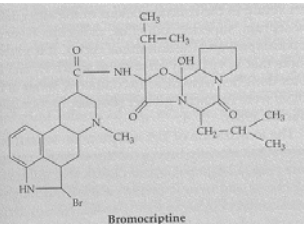
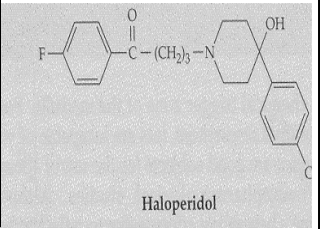


Sinauer Associates, Inc.
 Feldman
*Fundamentals of
 Neuropsychopharmacology*
 Fig. 8-21

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES AGONISTES / ANTAGONISTES

Receptor subtype	Agonists	Antagonists
D ₁	SKF 38393, SKF 82526 (fenol-dopam), 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

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES AGONISTES / ANTAGONISTES

	"D ₁ - like"		"D ₂ - like"		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
agonistes	féno/dopam SKF 82958 SKF 38393	SKF 38393 6,7-ADTN	apomorphine bromocriptine	apomorphine quinpirole 7-OH-DPAT	apomorphine quinpirole
antagonistes	SCH 23390 (+) butaclamol	SCH 23390	dompéridone halopéridol raclopride spipérone sulpiride	raclopride spipérone sulpiride	clozapine spipérone
protéine G	G _s	G _s	G _{i/o}	G _{i/o}	G _{i/o}
messager intracellulaire	↗ cAMP	↗ cAMP	↘ cAMP, ↗ AA, ↗ K ⁺ , ↘ Ca ⁺⁺	↘ cAMP	↘ cAMP
localisation centrale	noyau caudé, putamen, noyau accumbens, tubercules olfactifs	hippocampe, hypothalamus	noyau caudé, putamen, noyau accumbens, tubercules olfactifs	îlots de Calleja, noyau accumbens	amygdale, cortex frontal, hippocampe

FARM 2146 - 2004-2005

AGONISTES DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

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 D₁ et D₂
- Effets secondaires faibles

- Traitement maladie de Parkinson
- Traitement des conséquences de l'hyperprolactinémie
- Traitement des adénomes à prolactine

FARM 2146 - 2004-2005

AGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

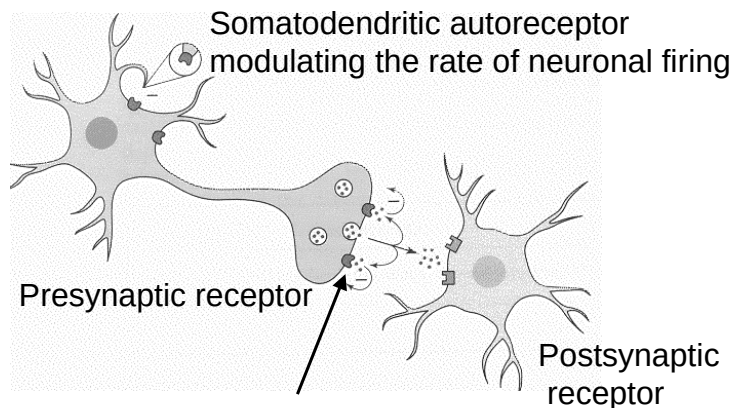
D1 (SNP)	Fénoldopam	Urgences hypertensives
D5	6,7-ADNT	Outil pharmacologique
D2	Bromocriptine	
D3	Quinpirole 7-OH-DPAT	
D4	CP-226269...	Outil pharmacologique

ANTAGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

Antagonistes des récepteurs D1-Like	Antagonistes des récepteurs D2-like	
	Au niveau central	Au niveau périphérique
SCH 23390	Neuroleptiques antipsychotiques (halopéridol, sulpiride...)	Anti-émétique (dompéridone)

FARM 2146 - 2004-2005

AUTORECEPTEURS ET AGONISTES D2



Les agonistes D2, à faible dose, diminuent la libération de dopamine centrale via la stimulation des autorécepteurs présynaptiques

Langer TiPS 1997 18: 95-99

FARM 2146 - 2004-2005

EFFET DE LA DOPAMINE AU NIVEAU PERIPHERIQUE ~ ACTION RECEPTEURS

La dopamine est capable de stimuler
les récepteurs catécholinergiques $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$
les récepteurs dopaminergiques D1

Selon la dose, on observe successivement une stimulation des

- **récepteurs D1 vasculaires (vasodilatation)**
- **récepteurs $\beta 1$ cardiaques (effet inotrope positif)**
- **récepteurs $\alpha 1$ (élévation de la pression artérielle)**

La dopamine peut avoir une action indirecte en augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques

FARM 2146 - 2004-2005

COMPLEXES MULTIPROTEIQUES ASSOCIEES AUX RECEPTEURS COUPLES AUX PROTEINES G

GIPs	RECEPTEURS	GIPs	RECEPTEURS
A Arrestin	Many GPCRs	N NMDA (NR1A, NR2A)	Dopamine (D1)
ABP	PrRP	N type Ca ²⁺ channels	ORL1 (orphanin-R)
ARF-2	β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}	Nina A	Opsin
ARF-1	5-HT _{2A}	NHERF1	PTH-R1, β_2 -AR, P ₂ Y ₁ , κ -opioid
ATRAP	Angiotensin (AT1)	NSF	Bradykinin B2,
ATFX	GABA _B	(endothelial & neuronal)	Angiotensin AT1,
ATF4	β_2 -AR		Endothelin (ETB)
AKAP-250	β_2 -AR		
AKAP-150	β_2 -AR		
C Calmodulin	mGluR7, 5-HT _{2C} , Dopamine (D2)	NCS1	Dopamine (D2, D3)
Calcyon	Dopamine (D1, D5)	Neurofilament M	Dopamine (D1)
CAN-Ras-GEF	β_1 -AR	NCK	Dopamine (D4)
CDP-1	Dopamine (D1)		
Creatine-Kinase	PAB-1	O odr4, odr6	C.elegans olfactory receptors
CREB2 (see ATF4)	GABA _B		
CIPP	5-HT _{2A}	P PICK-1	mGluR7a,b, 3, 4a, 8a, 8b,
CASK	5-HT _{2C}	PIQ Ca ²⁺ channels	Pr-RP-R
D DRIP-78	Dopamine (D1)	PSD-95	mGluR1a
Dishevelled	Frizzled	Periplakin	β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}
Dlg3	5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}	PLC η 1	μ opioid-R
E EDP-50	β_2 -AR, κ -opioid	PICOT	Angiotensin (AT1)
Endophilin	β_1 -AR		5-HT _{2C}
F Filamin-A	CaR, Dopamine (D2, D3)	R Ran BP2	Opsin
G GSK-3 α	mGluR7a	RAMP1	CL (calcitonin-like R yielding
GABA _A	Dopamine (D5)	RAMP2, 3	CGRP-R)
GRIP	PrRP, mGluR3, 4a, 6, 7a, b		CL (yielding adrenomedullin-R)
GRPC	β_1 -AR, Dopamine (D2, D3), LH	S SAP97	5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}
GASP	κ -opioid-R	SAP102	5-HT _{2C}
Gravin (see AKAP250)	β_2 -AR	Ste5	α -pheromone-R (yeast)
H Homers (1, 2, 3)	mGluR5a, b	Shank1,2/SSTRIP/	SSTR2 (somatostatin-R2),
I INAD	Rhodopsin	CorBP/ProSAP	CIRL (batrotoxin α -R)
J JAK	Angiotensin (AT1), 5-HT _{2A}	Syntrophin	mGluR1a,b (via Homer)
L LRP5/6	Frizzled	S-SCAM (see ARIP)	mGluR3, 4a,b, 6, 7a,b
M MAG12 (see ARIP)	β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}	SHP-2	β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}
MAP1A	5-HT _{2A}	Sor	Angiotensin (AT1)
MPP3 (see Dlg3)	5-HT _{2A}	Shiah-1A	β_3 -AR
MCH (class Ib)	V ₂ R (pheromone-R)	Spinophilin	mGluR1, 5
MUPP1	5-HT _{2C}		Dopamine (D2, D3)
Mint1	5-HT _{2C}	T Tamalin	mGluR1a, mGluR5
		TcTex-1	Rhodopsin
		V Vek3	5-HT _{2C}

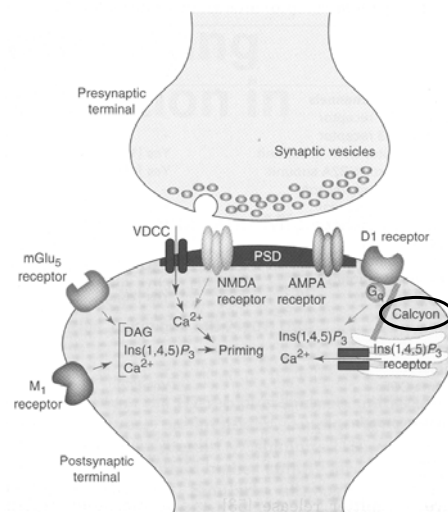
FARM 2146 - 2004-2005

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



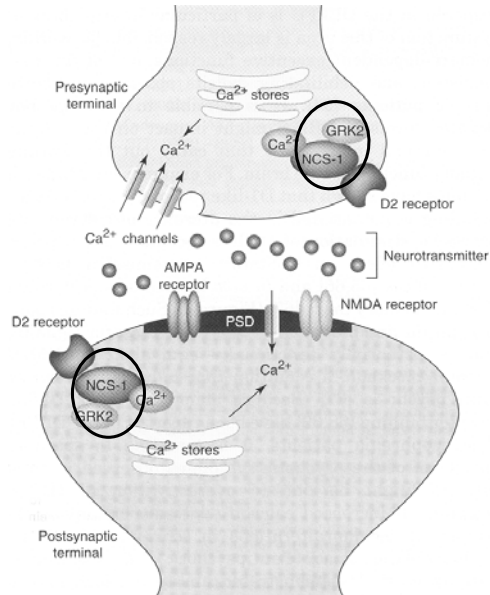
FARM 2146 - 2004-2005

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



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

FARM 2146 - 2004-2005

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

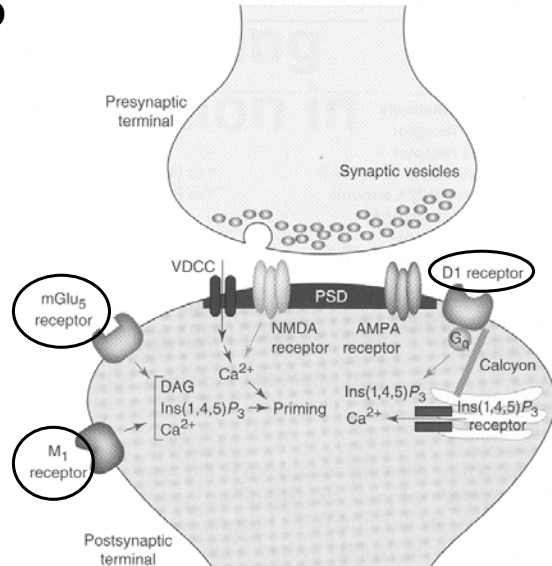
INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

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



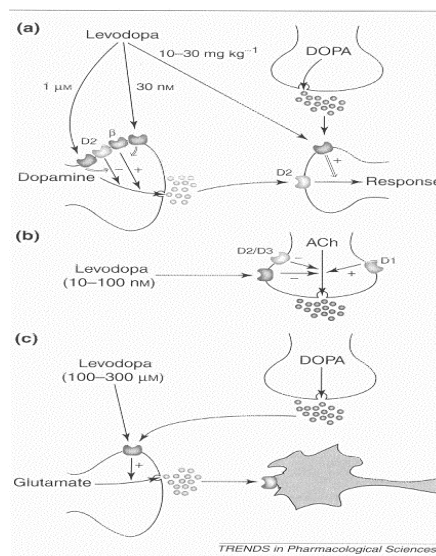
FARM 2146 - 2004-2005

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

INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET GLUTAMINERGIQUE

Récepteurs D2

Récepteurs au glutamate

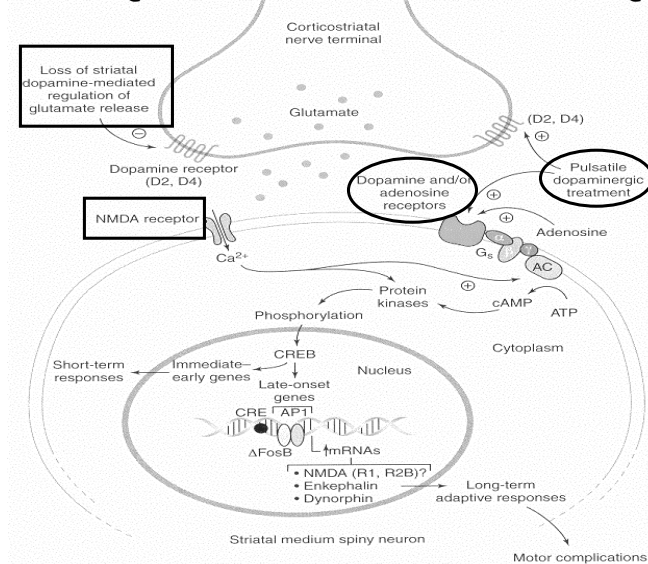


TRENDS in Pharmacological Sciences

FARM 2146 - 2004-2005

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

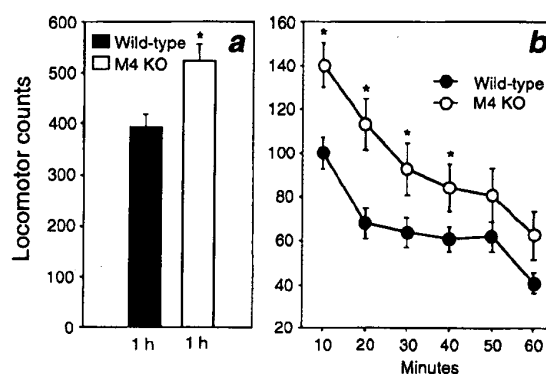
INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET GLUTAMINERGIQUE



FARM 2146 - 2004-2005

Basal ganglia, Parkinson's disease and levodopa therapy: TINS supplement

INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET CHOLINERGIQUE



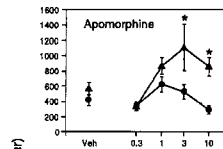
- Receptor M_4 particulièrement abondant ~ striatum
- Souris $K_0 \sim M_4$: activité locomotrice > (~ 30%)

From Gomeza et al 1999 PNAS 96 10483-10488

FARM 2146 - 2004-2005

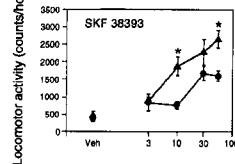
INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET CHOLINERGIQUE

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



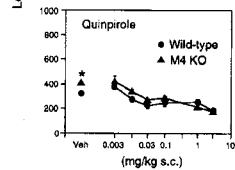
Agoniste
Dopaminergique
Non sélectif

Activité stimulatrice du SKF est augmentée chez les souris M_4 K_O



Agoniste
Dopaminergique
Sélectif D_1 (D_1/D_5)

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



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

- 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

FARM 2146 - 2004-2005