

TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

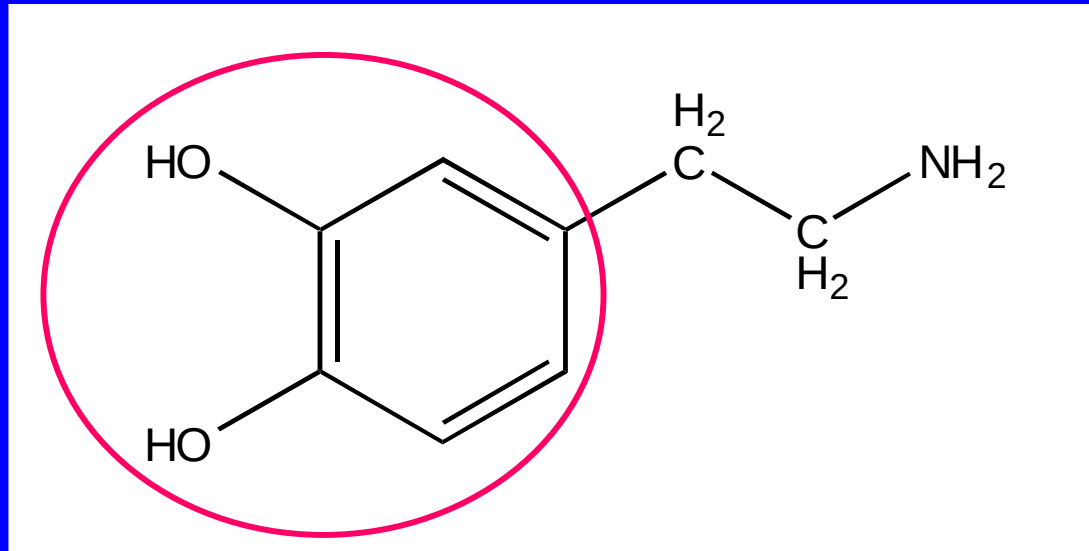
CAPTURE

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 CENTRALES

faisceau tubero-infundibulaire

faisceau mésolimbique-mésocortical

faisceau nigro-strié

DOPAMINE ET SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

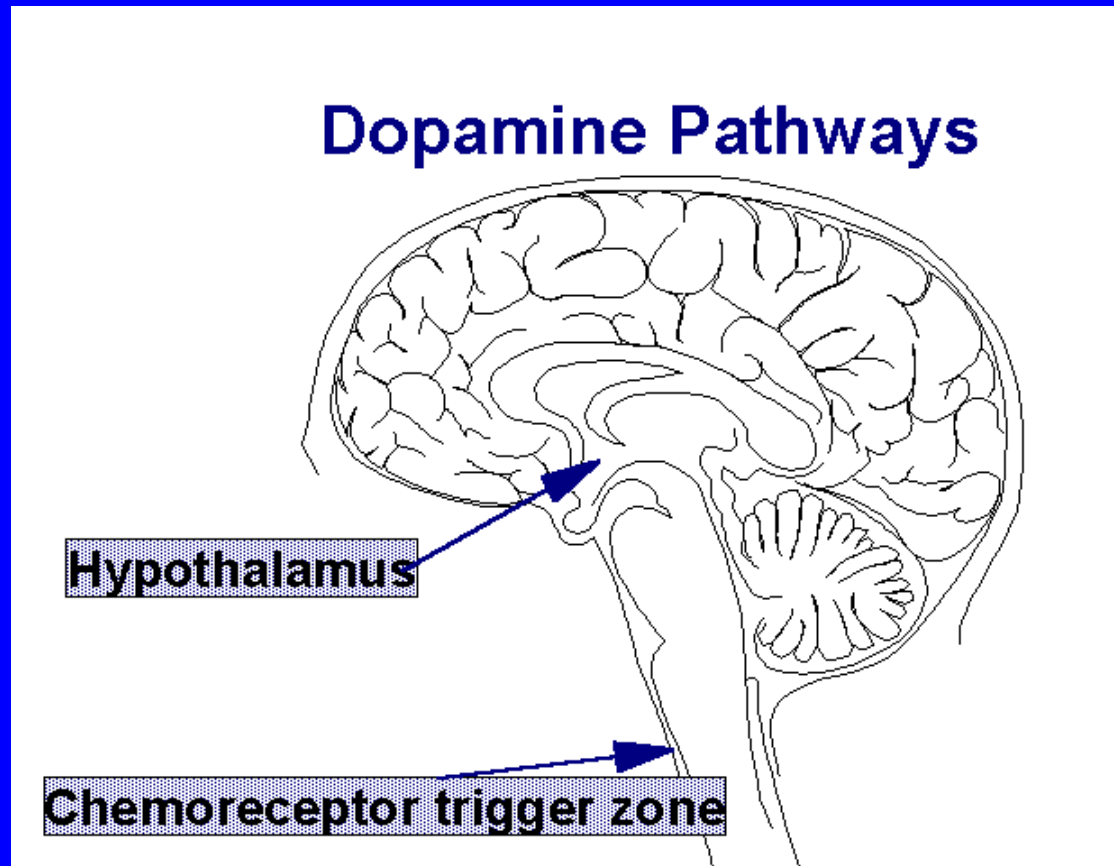
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE ~ SNC

faisceau tubero-infundibulaire

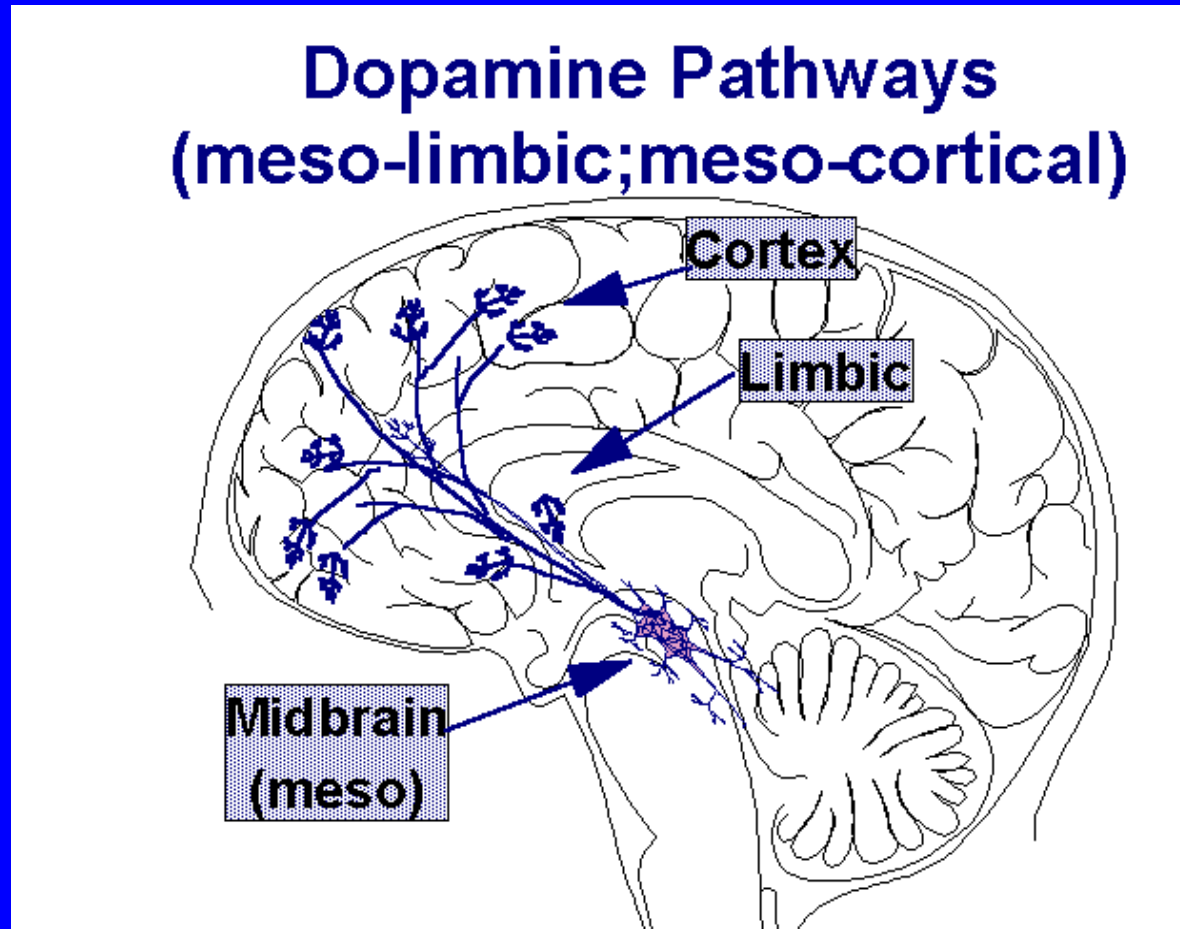
- Se projette à courte distance depuis l'hypothalamus vers l'éminence médiane
- ~ synthèse et libération d'hormones pituitaires (prolactine)



DOPAMINE ~ SNC

faisceau mésolimbique-mésocortical

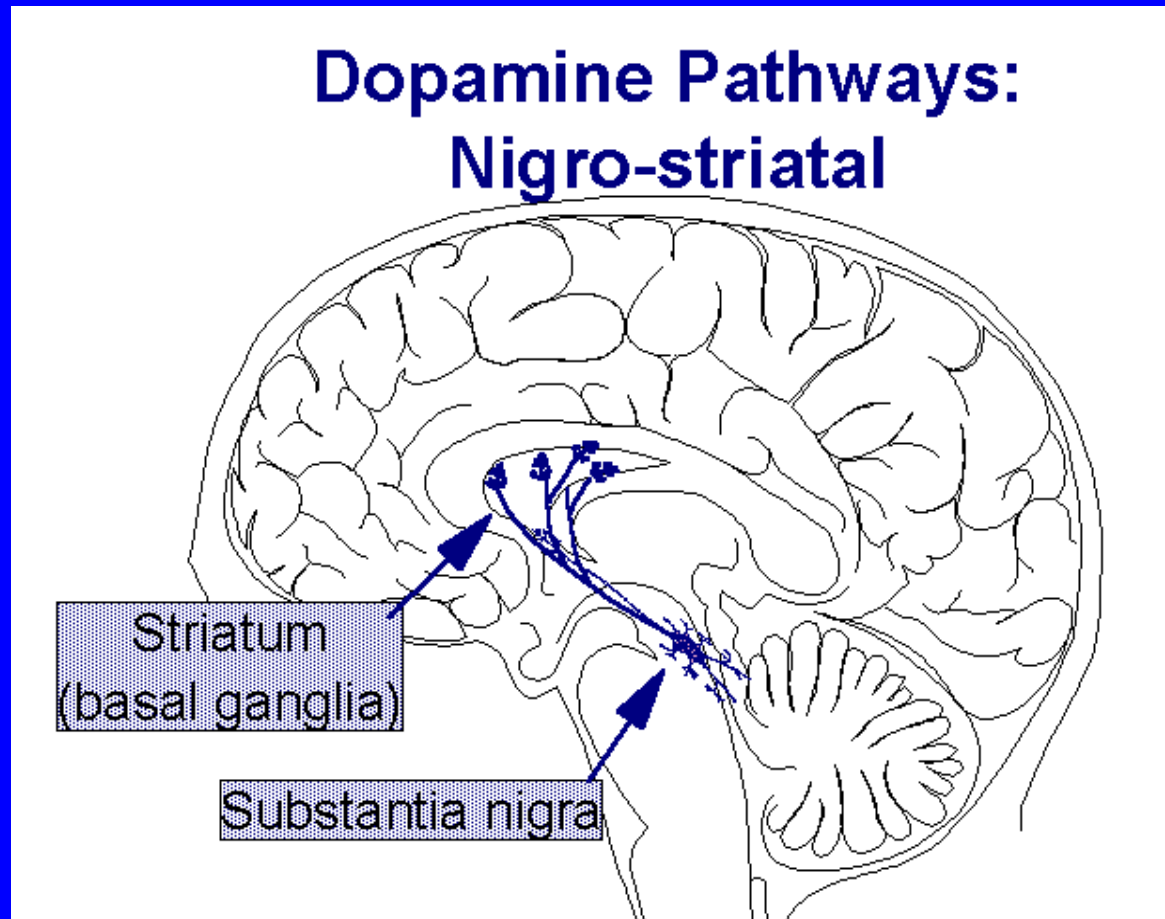
- ~ mécanismes de récompense
- ~ apprentissage, mémoire
- ~ réactions comportementales liées à l'émotivité et à l'anxiété



DOPAMINE ~ SNC

faisceau nigro-strié

~ mouvements volontaires, motricité automatique



DOPAMINE ~ SNP

Présente dans

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

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

DOPAMINE ET PATHOLOGIES

Maladie Parkinson

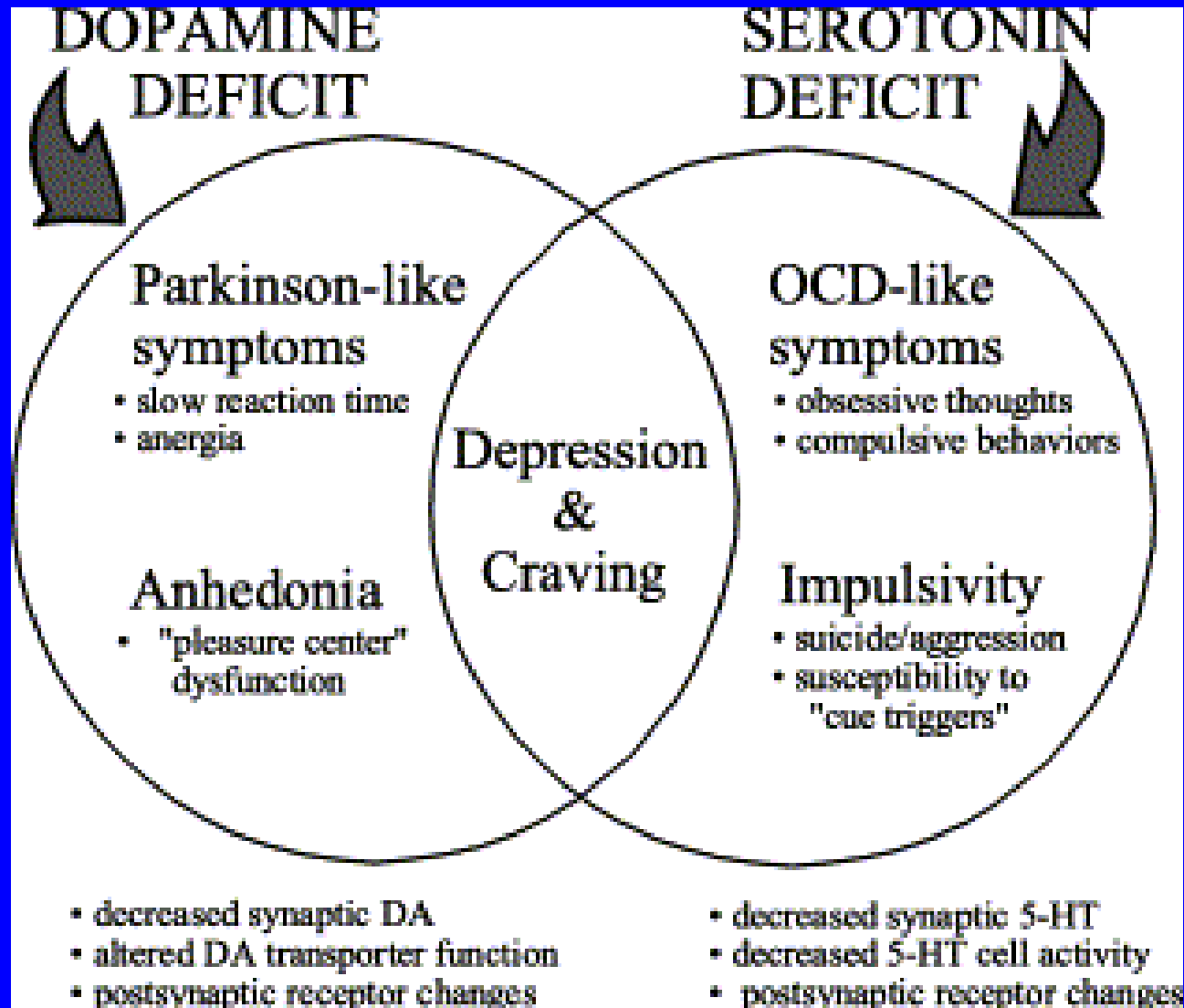
Dégénérescence progressive des neurones de la voie dopaminergique nigrostriée

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

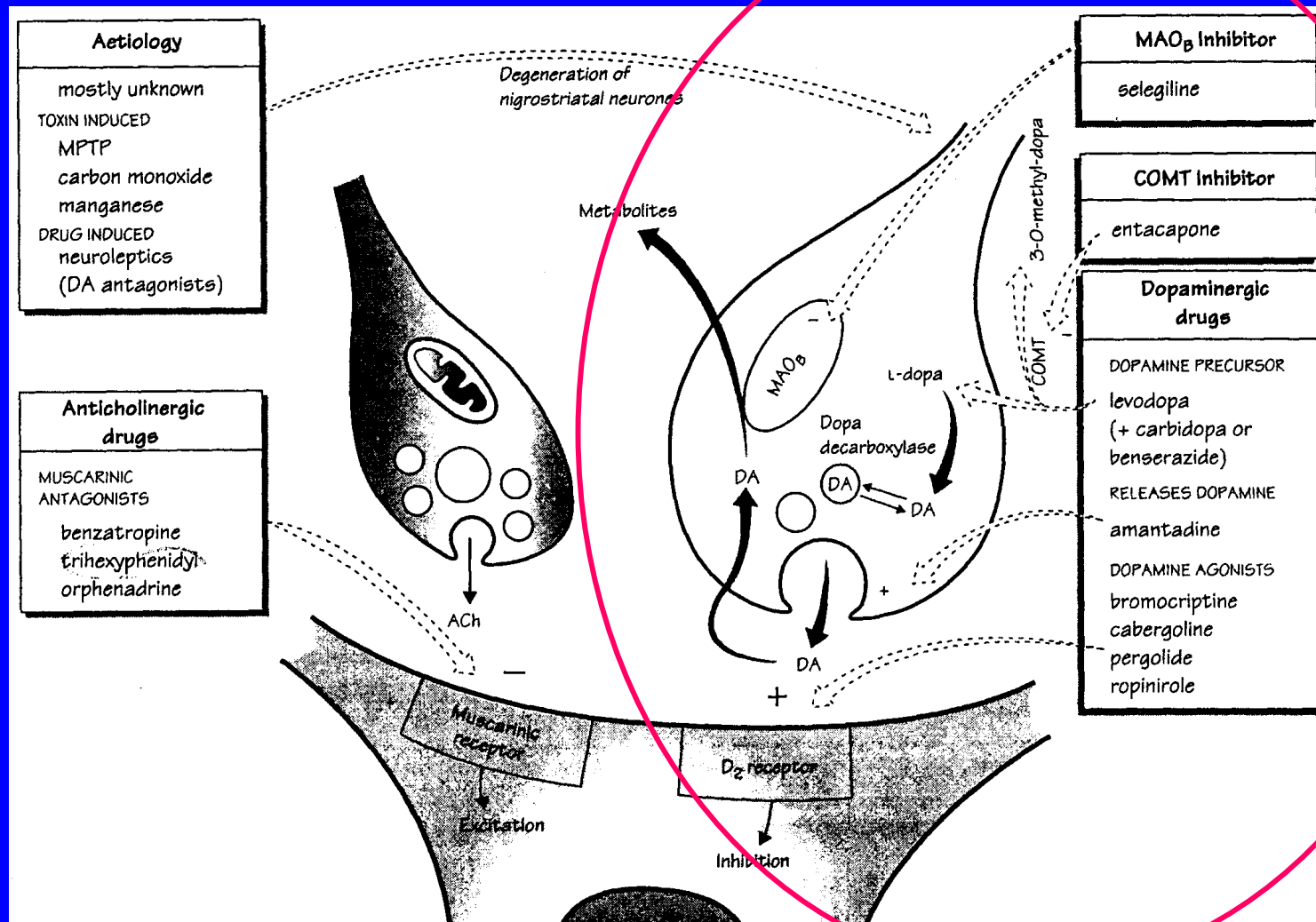
Schizophrénie

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

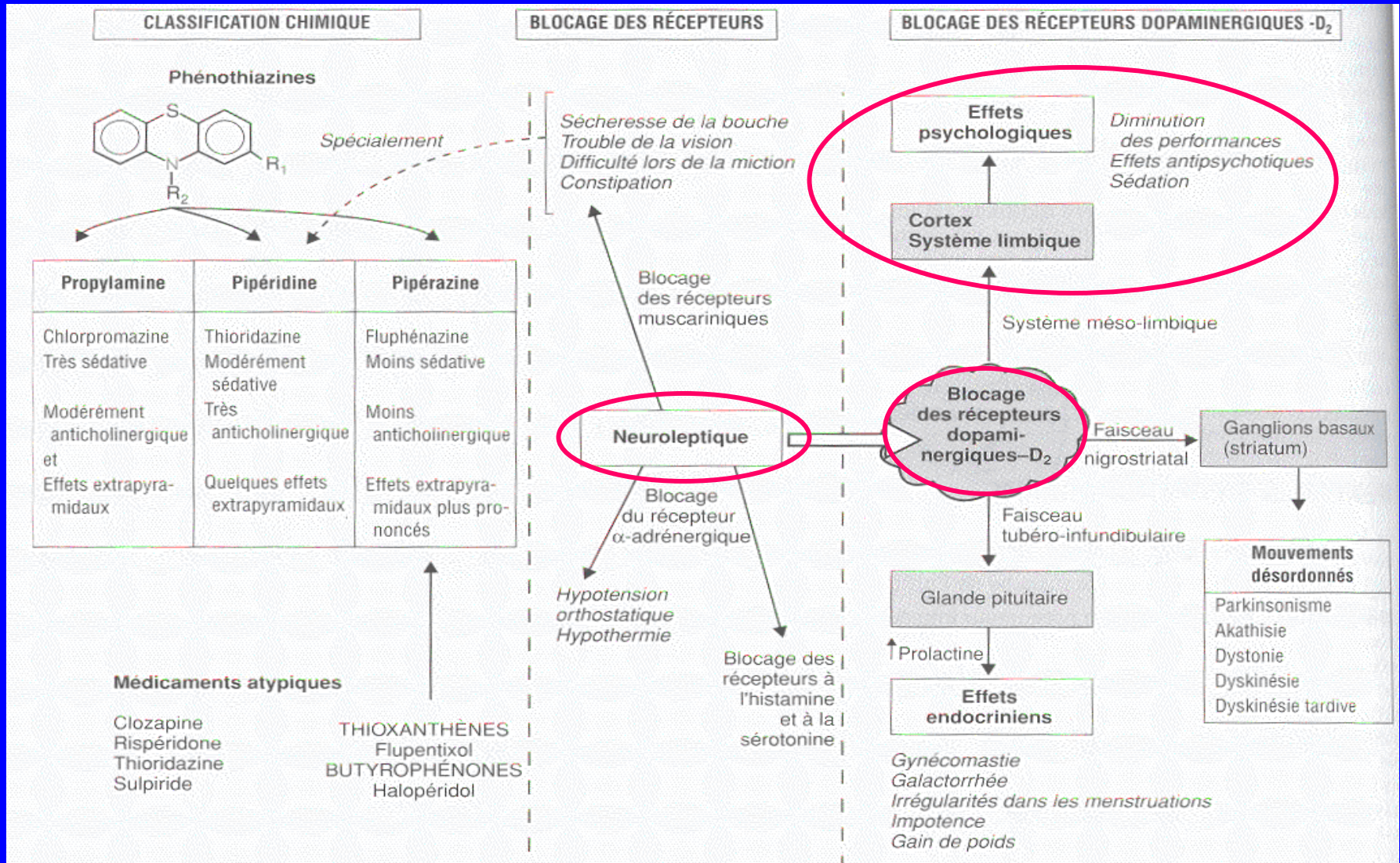
DOPAMINE ET PATHOLOGIES



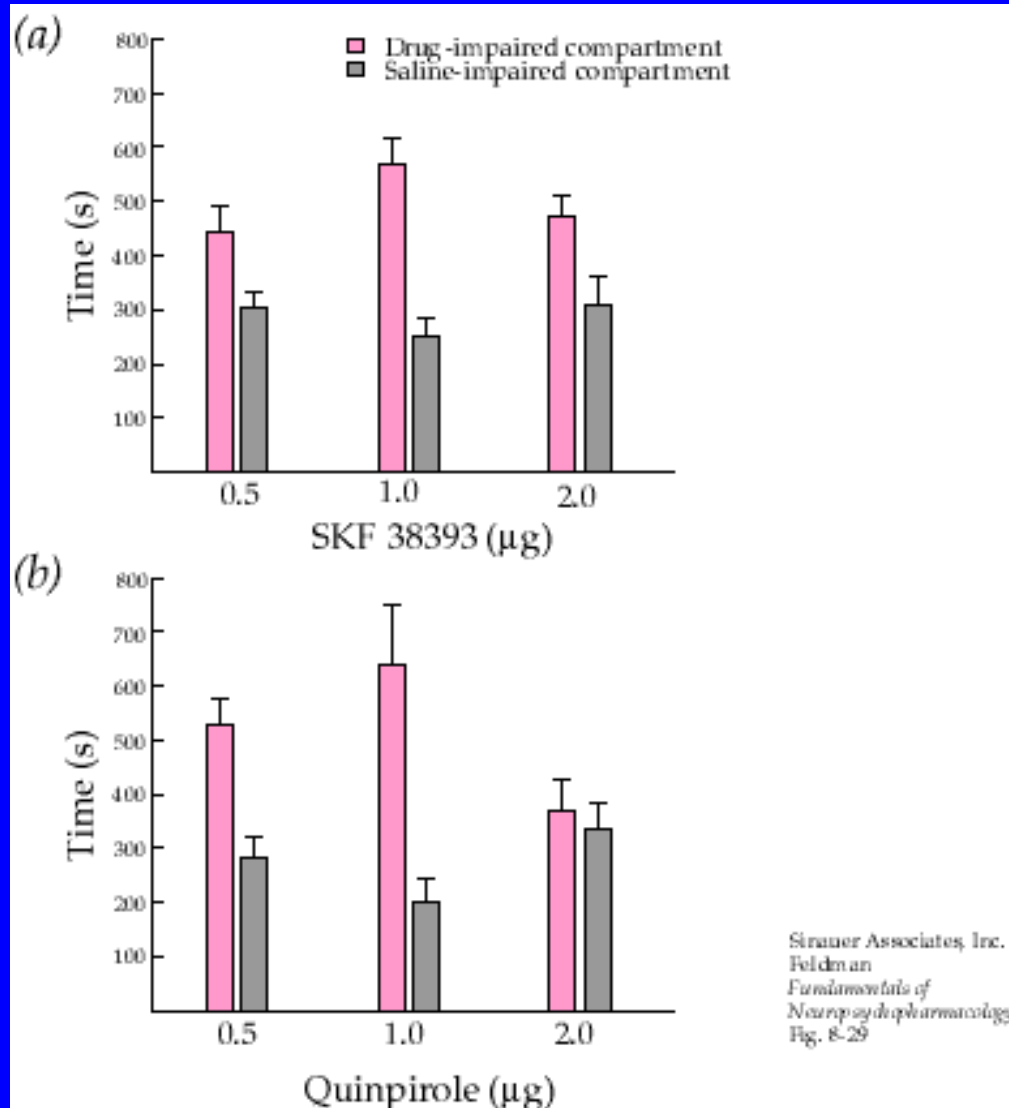
PLACE DE LA DOPAMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON



SCHIZOPHRENIE ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS D2



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



SKF 38393: agoniste D1
Quinpirole: agoniste D2

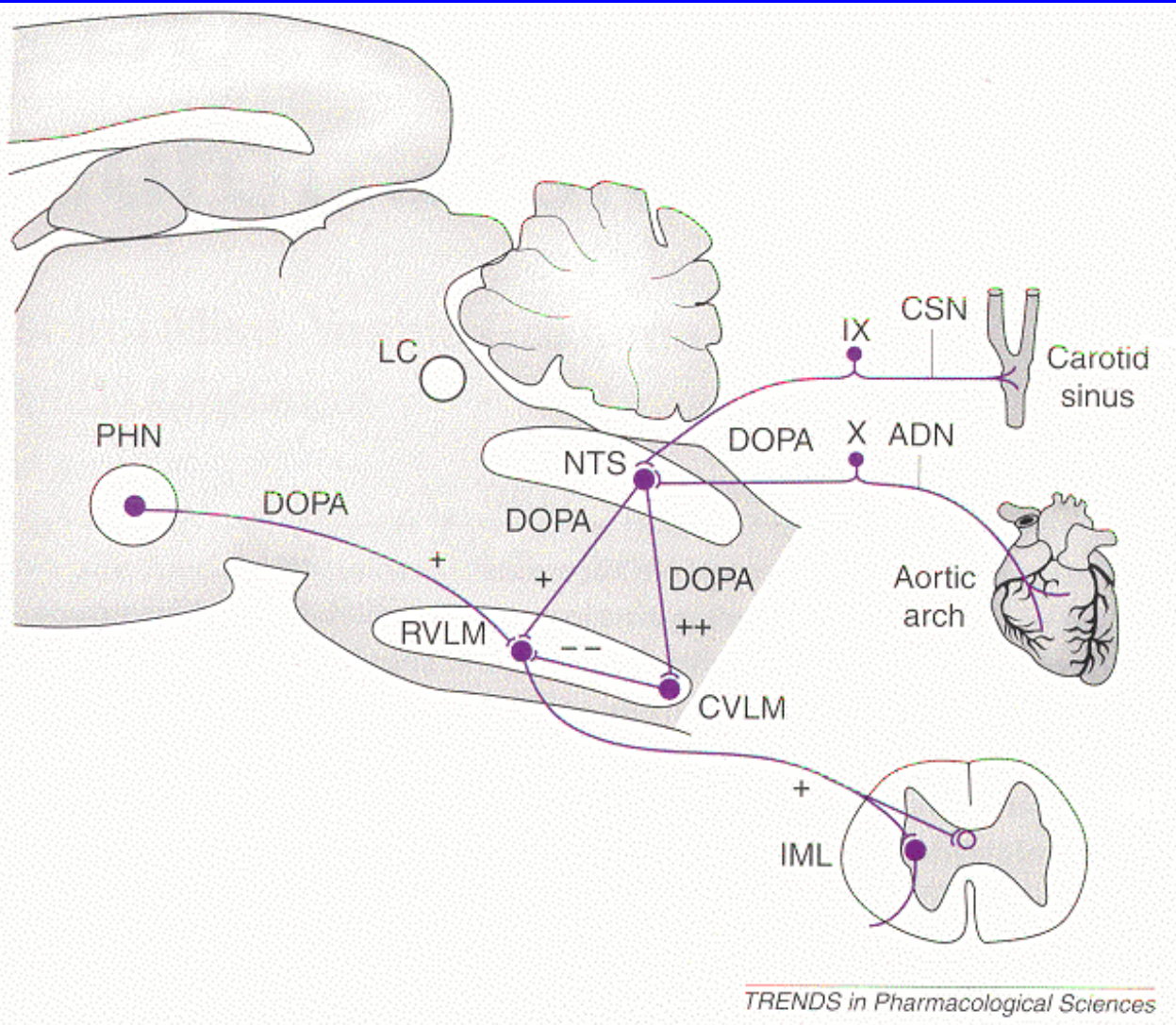
2 compartiments

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

le 2^o 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 solitarii
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

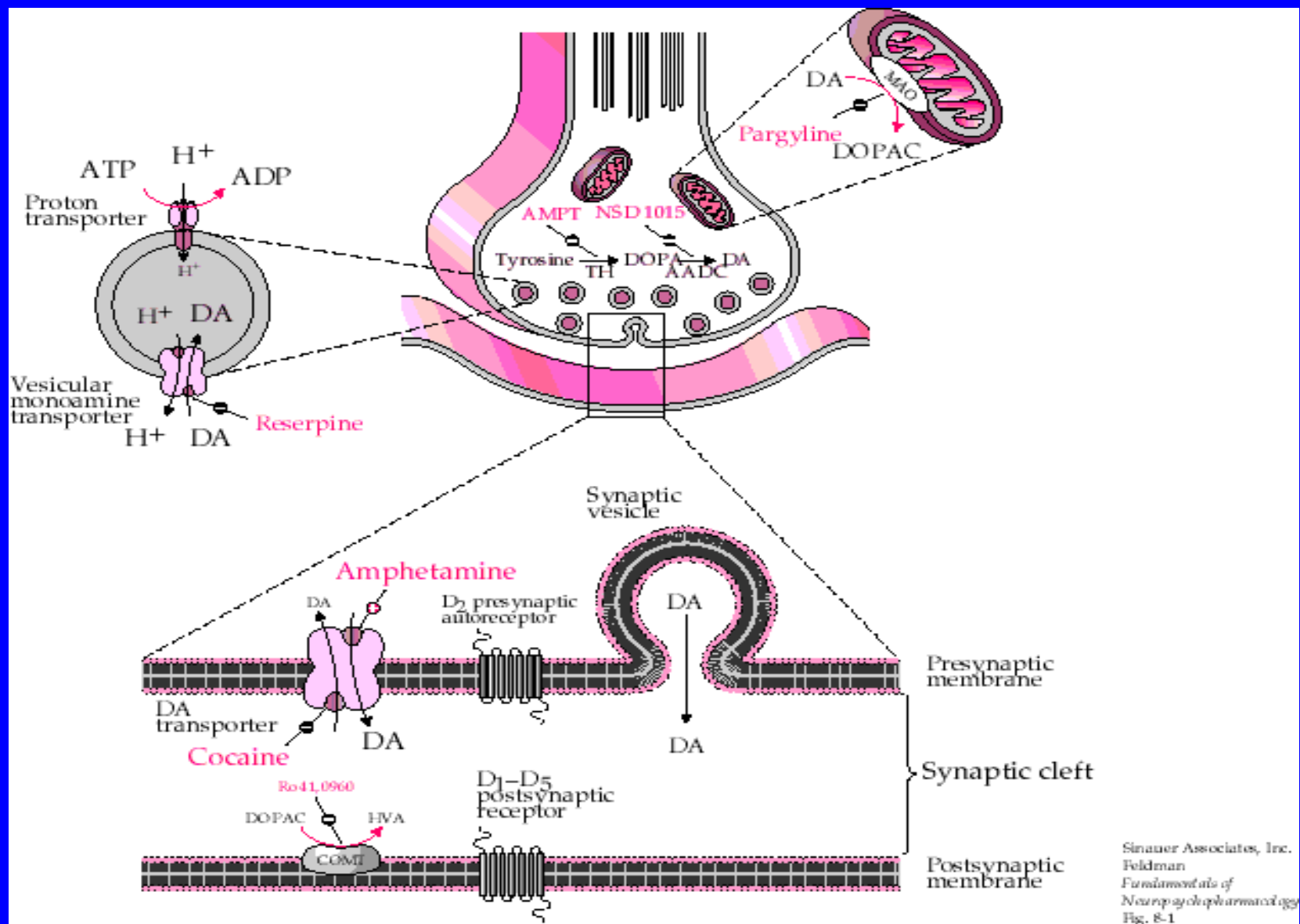
CAPTURE

DEGRADATION

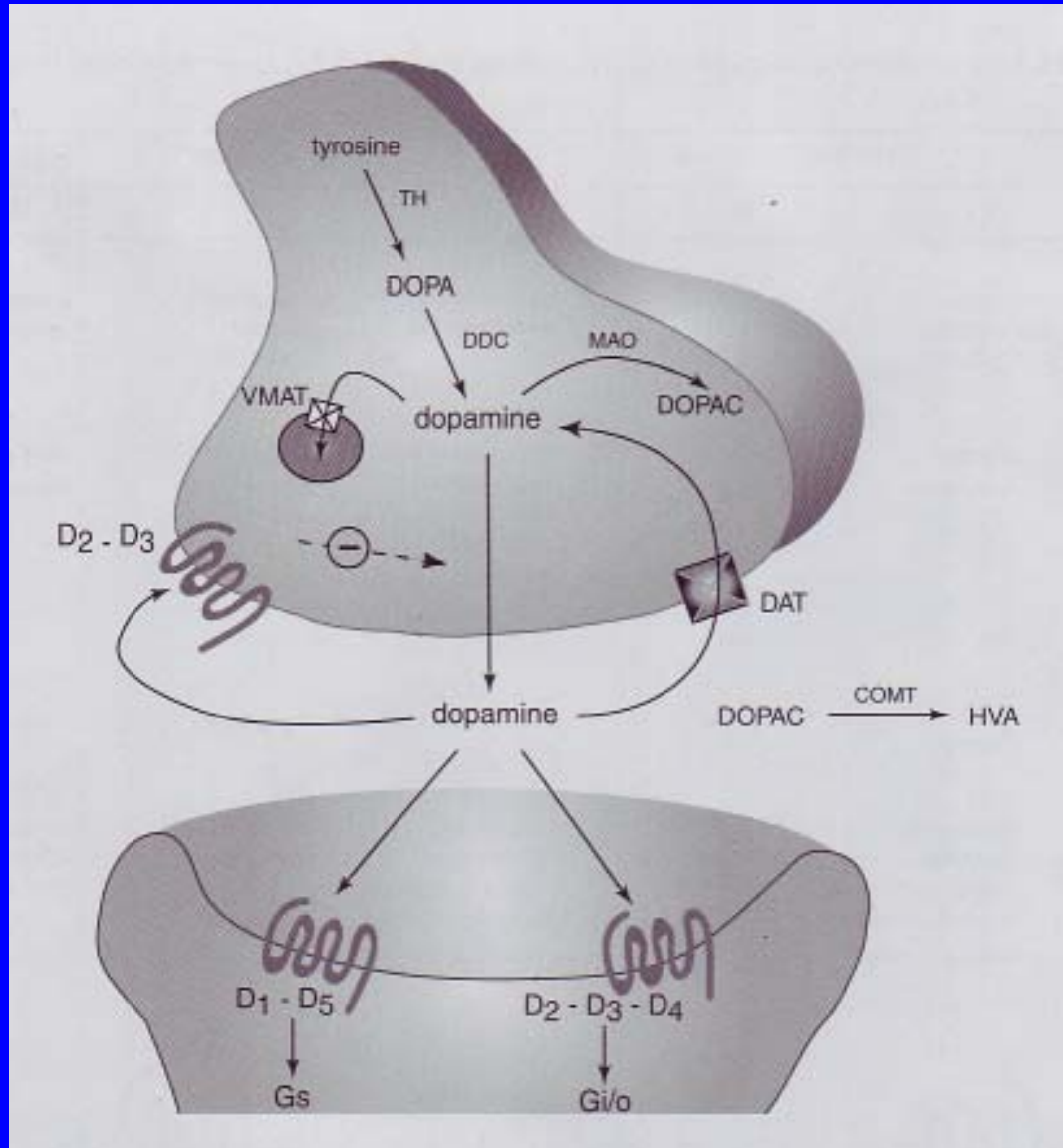
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE



SYNAPSE DOPAMINERGIQUE



DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

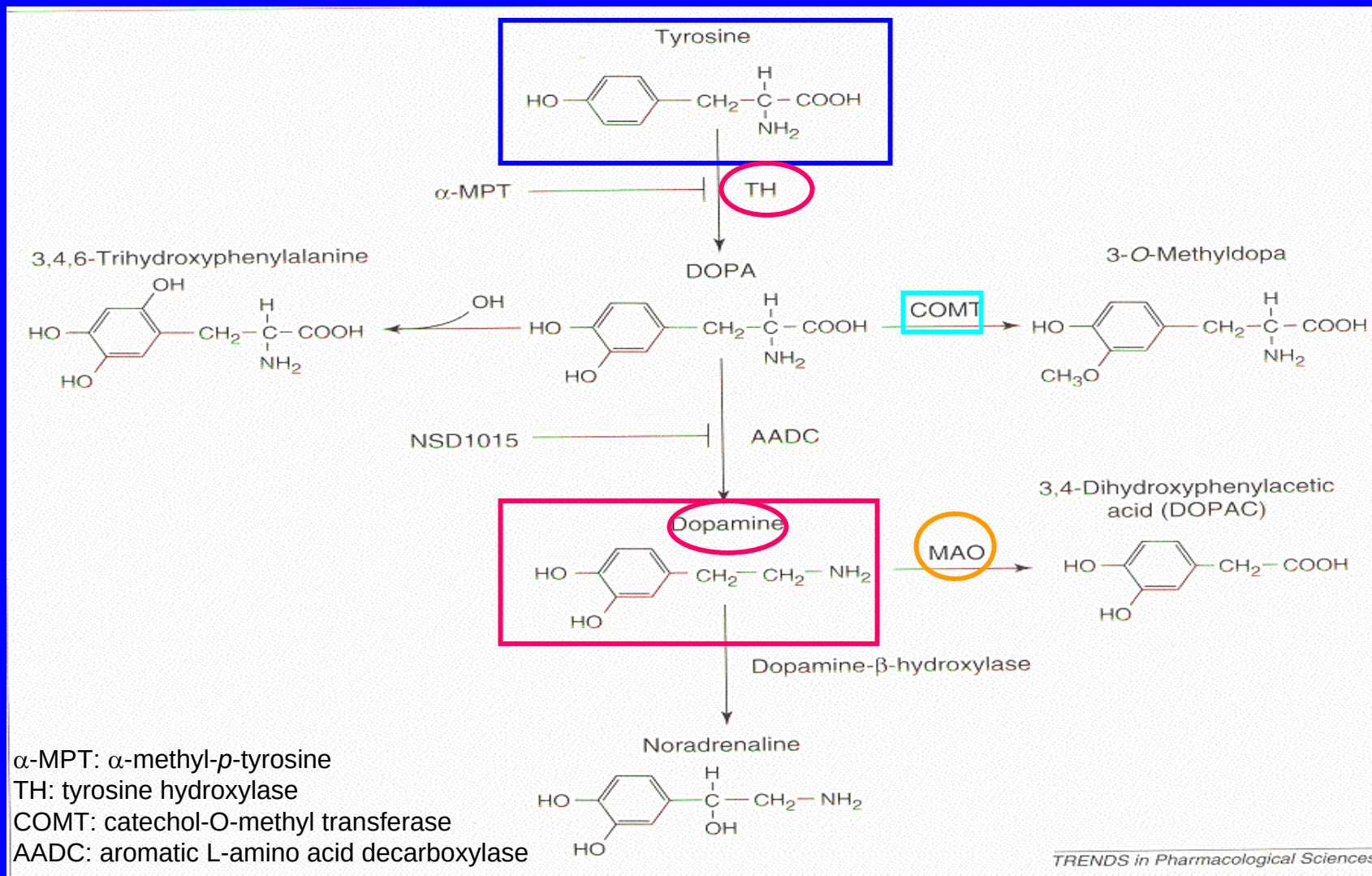
CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

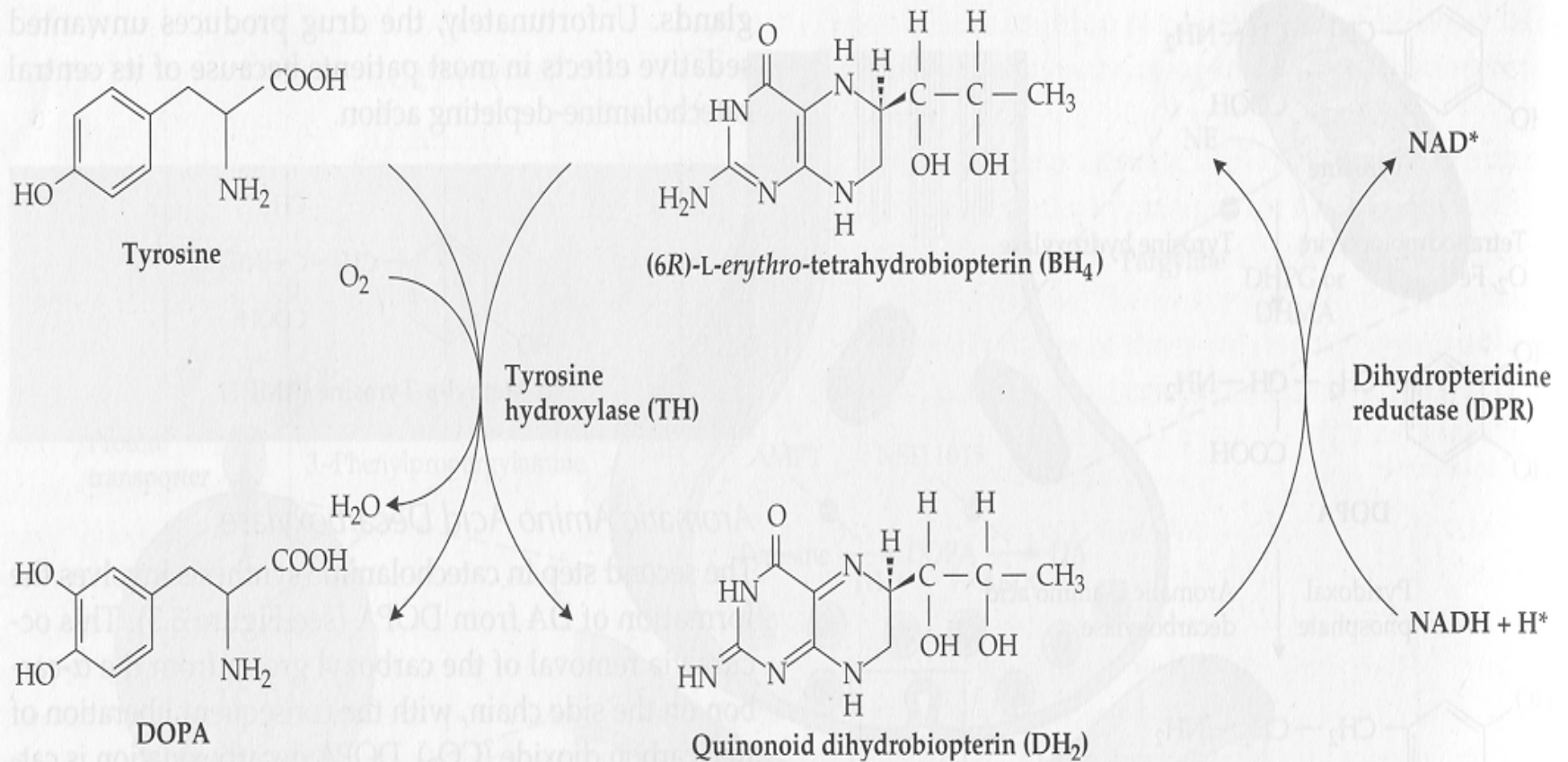
INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE - SYNTHÈSE



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

DOPAMINE – SYNTHESIS



DOPAMINE - ↑ SYNTHÈSE

Tyrosine hydroxylase:
rate-limiting enzyme of catecholamine biosynthesis

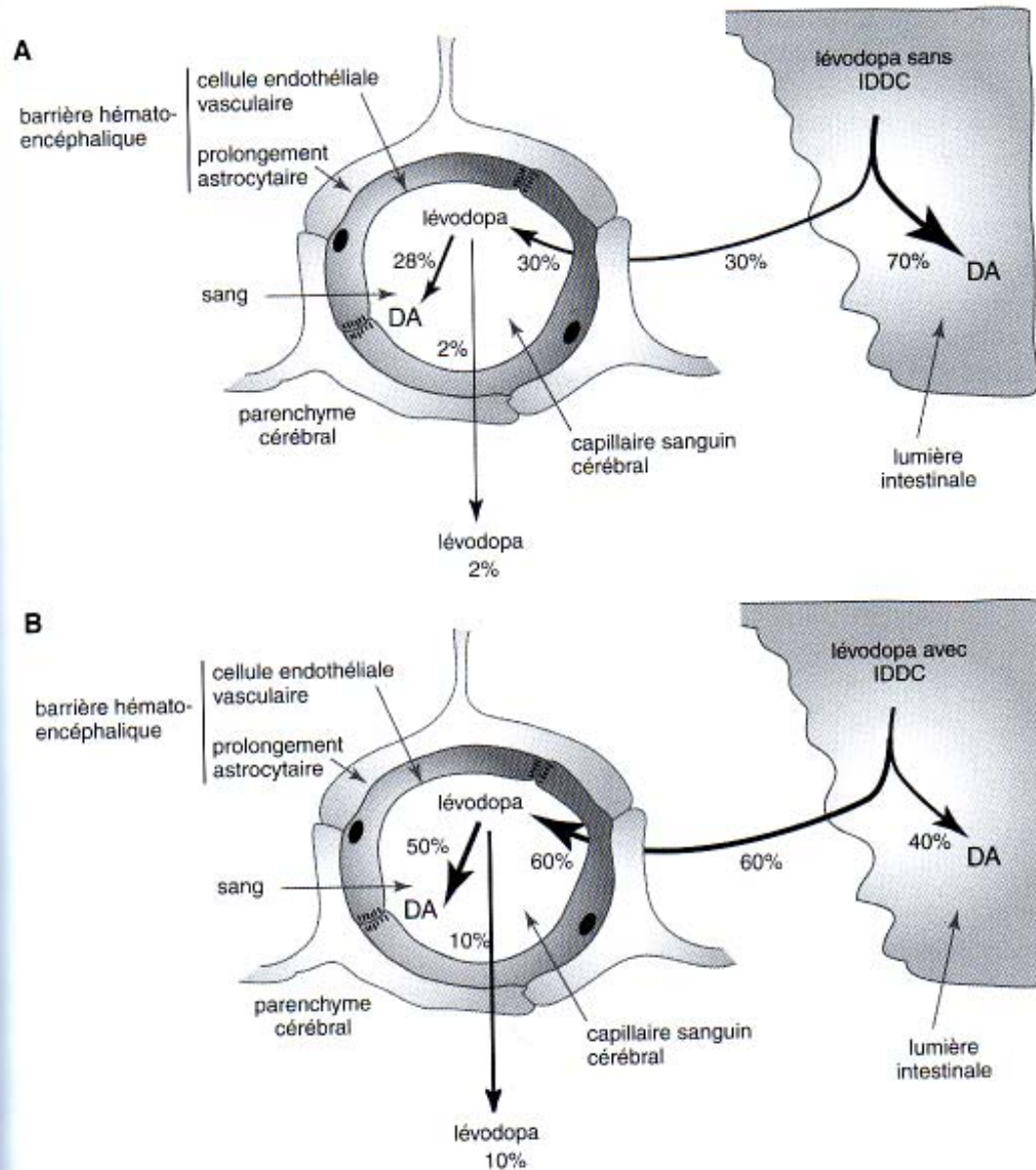


Essais de thérapie génique

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

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

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

DOPAMINE - ↘ SYNTHÈSE

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

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DAT: dopamine transporteur

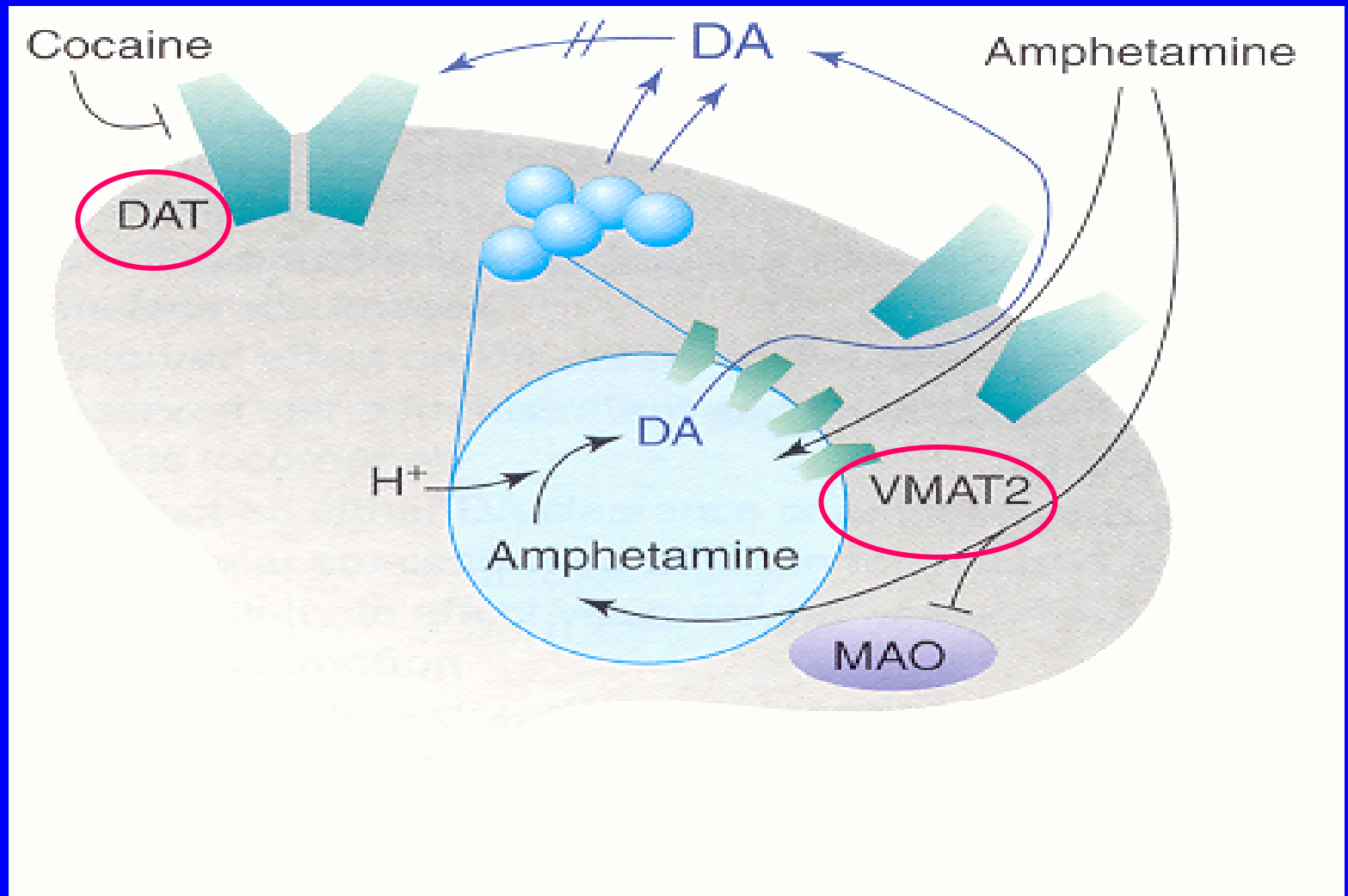
VMAT vesicular monoamine transporteur

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

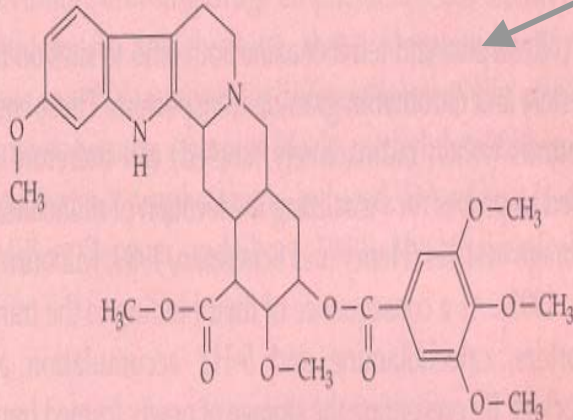
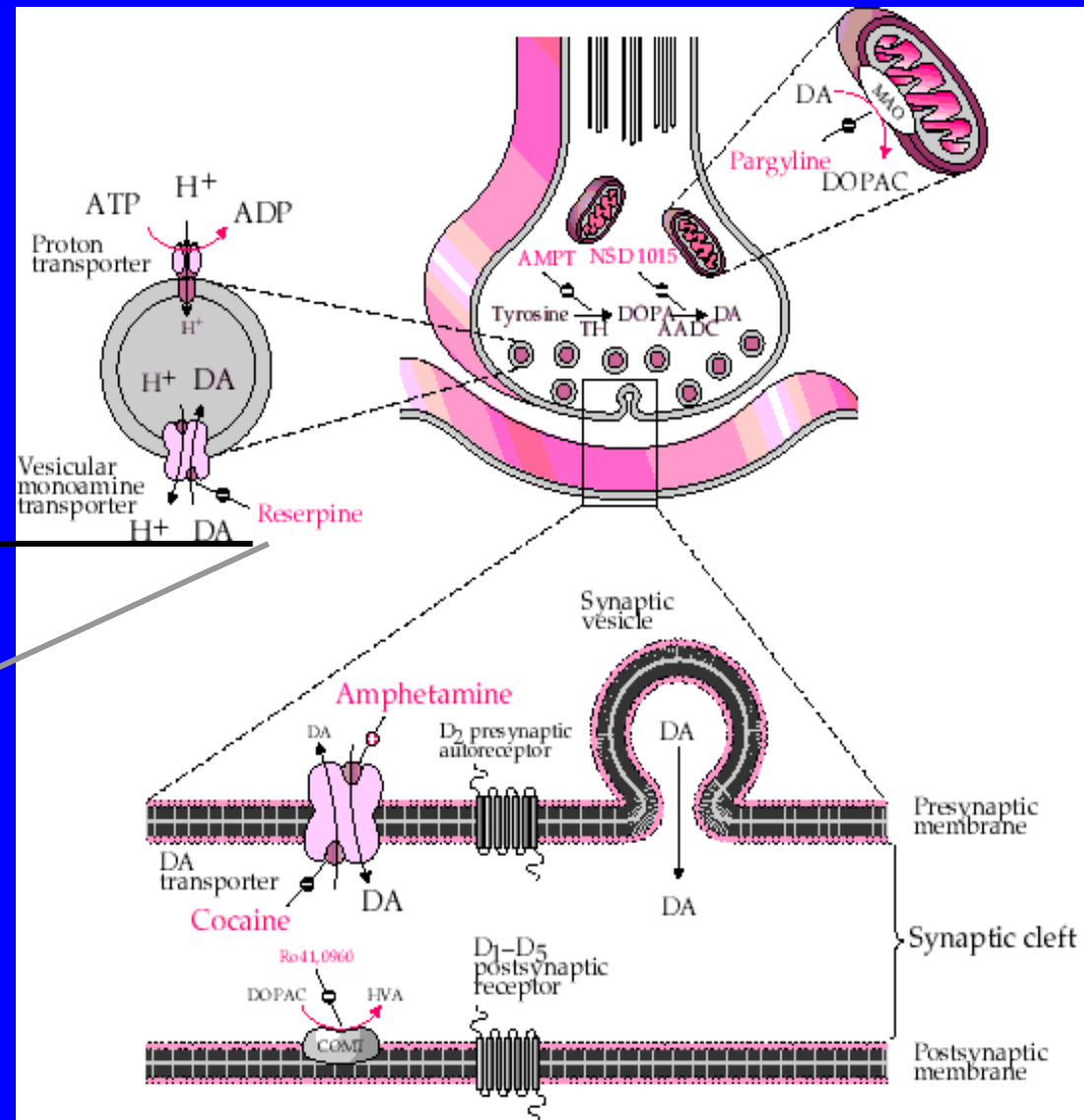
INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

DOPAMINE - RECAPTURE - DAT and VMAT2



DOPAMINE - CAPTURE INTRAVESICULAIRE

Tétrabénazine



Reserpine

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

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 - CAPTURE INTRAVESICULAIRE

Transport of dopamine into small synaptic vesicles by vesicular monoamine transporter

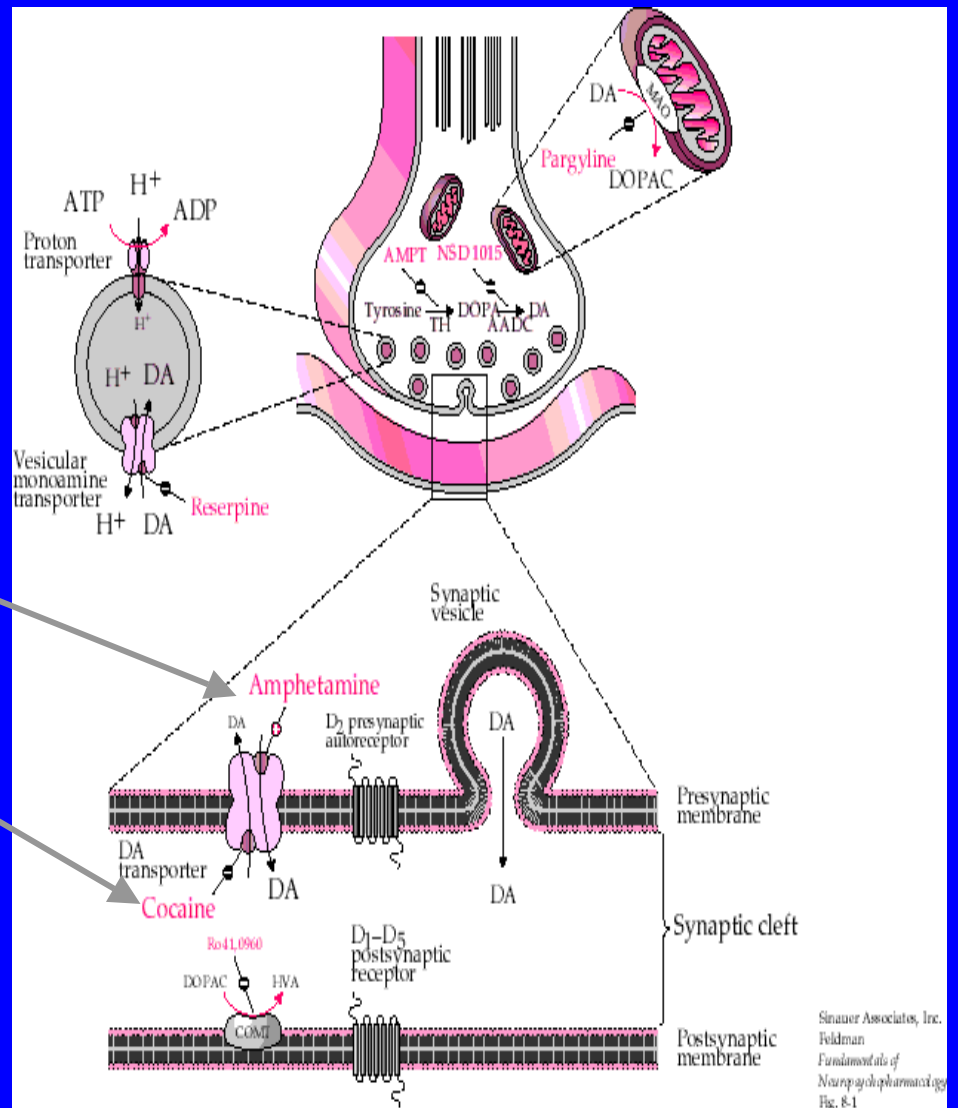
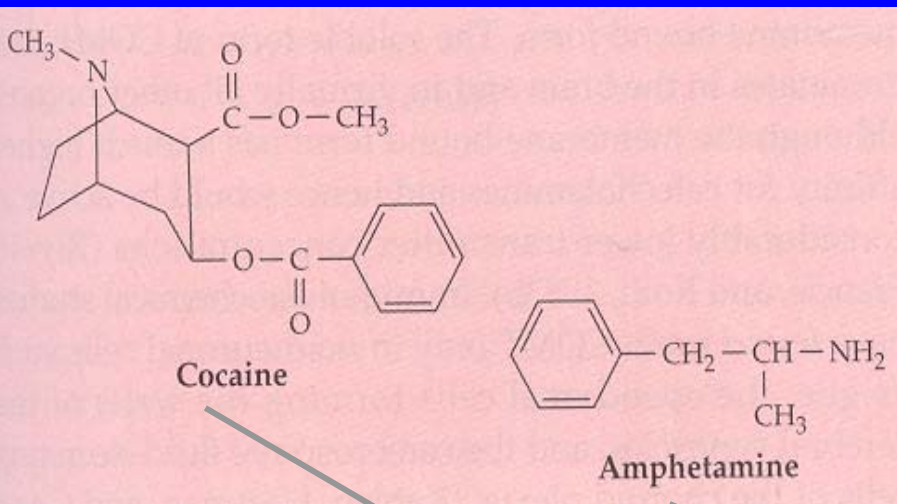
VMAT2

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)

DOPAMINE - RECAPTURE ~ PRESYNAPTIQUE



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)

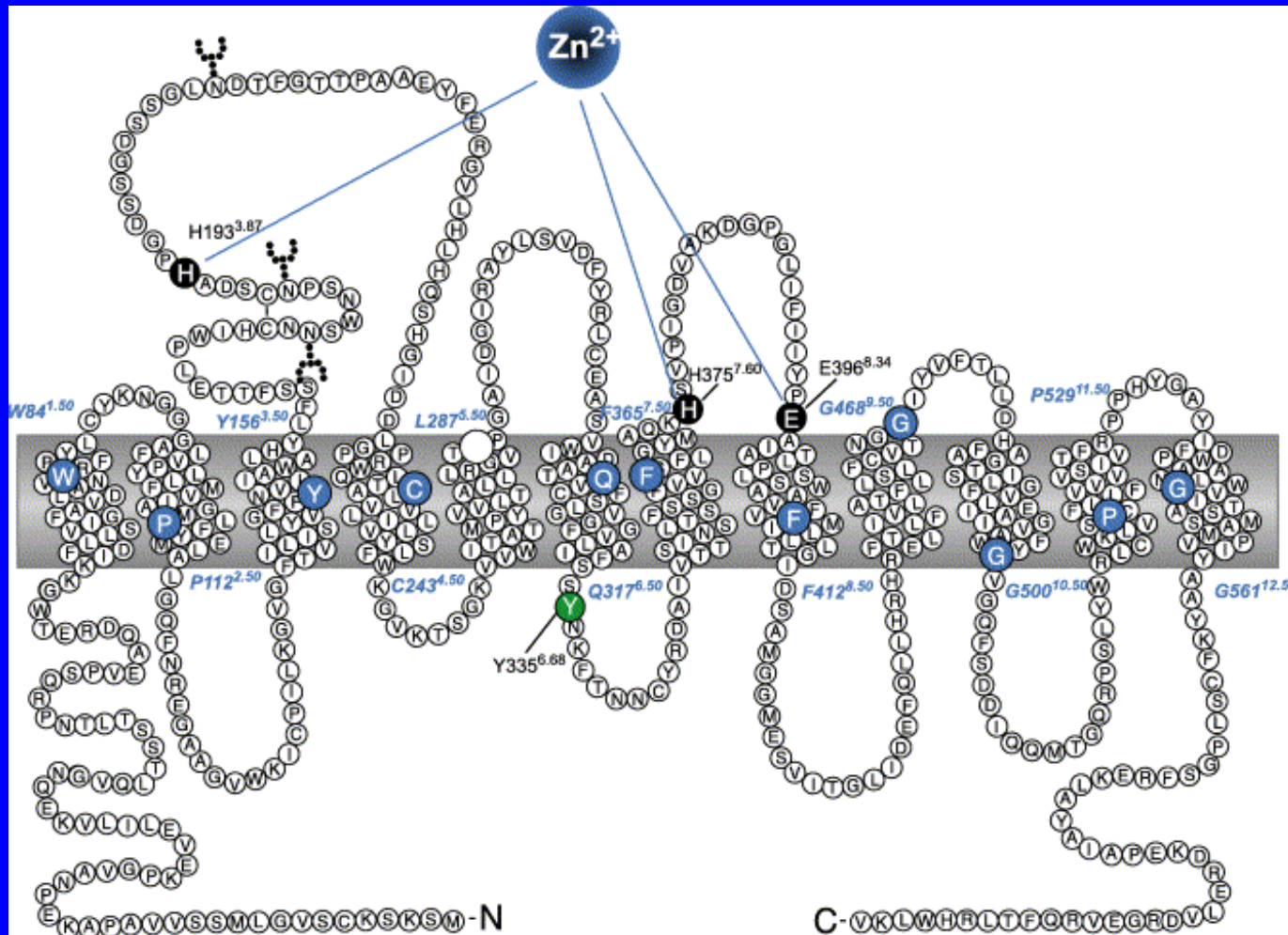


↗ dopamine ~ synapse



↘ dopamine intracellulaire

DOPAMINE – HUMAN DOPAMINE TRANSPORTER



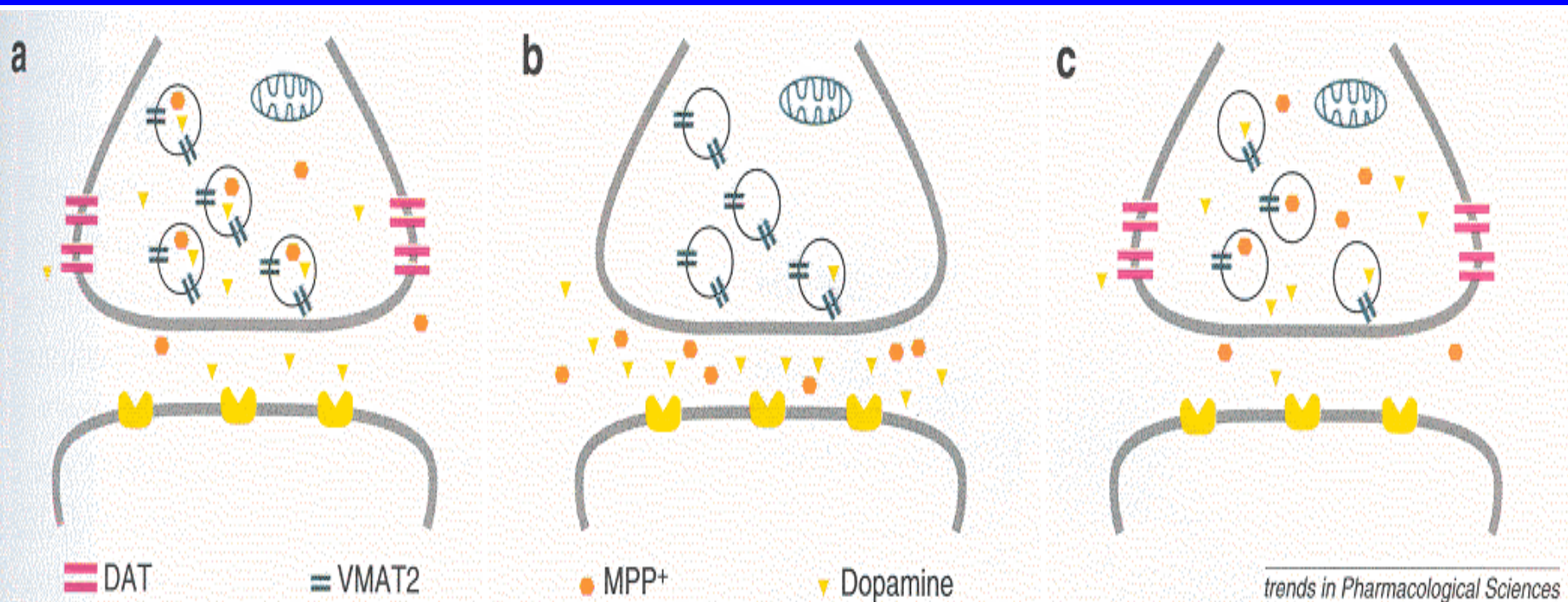
Environ 80% de la dopamine est reprise par les DAT

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

DOPAMINE - RECAPTURE ~ DAT and VMAT2

EFFECTS OF GENETIC MANIPULATIONS

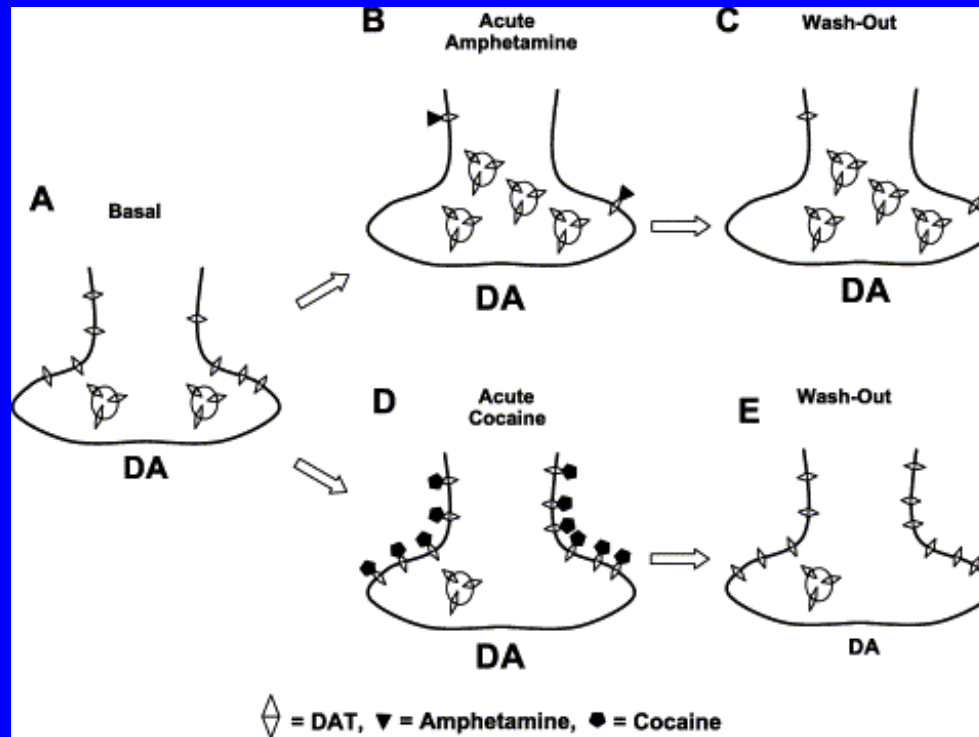


Normal animal

DAT knockout
Intrasynaptic concentration of MPP+ and dopamine is increased

VMAT knockout
Intravesicular concentration of MPP and dopamine is decreased

DOPAMINE 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

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

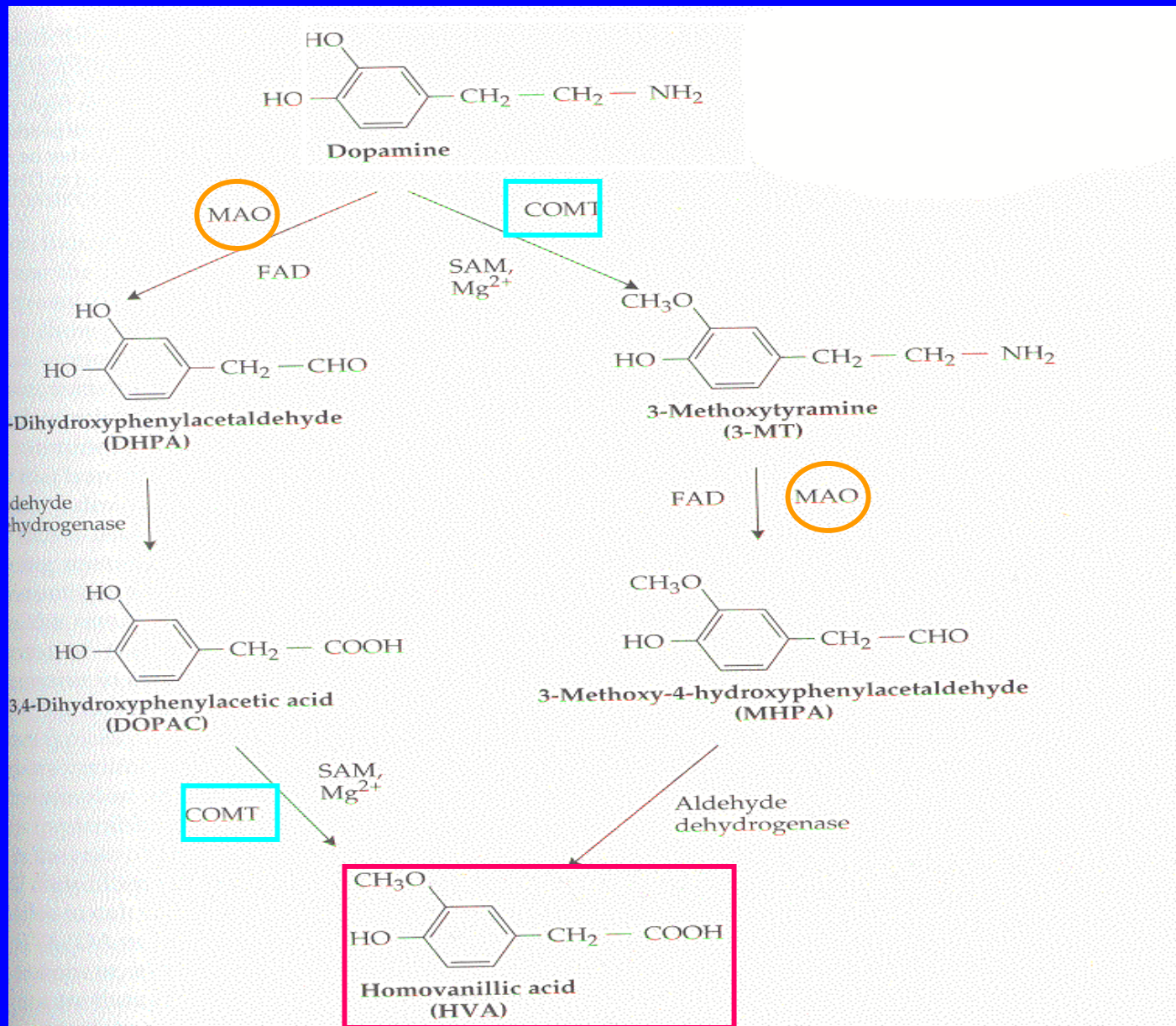
CAPTURE

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

COMT: - inhibiteur: entecapone

DOPAMINE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/ RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

Récepteur dopaminergique et protéines G

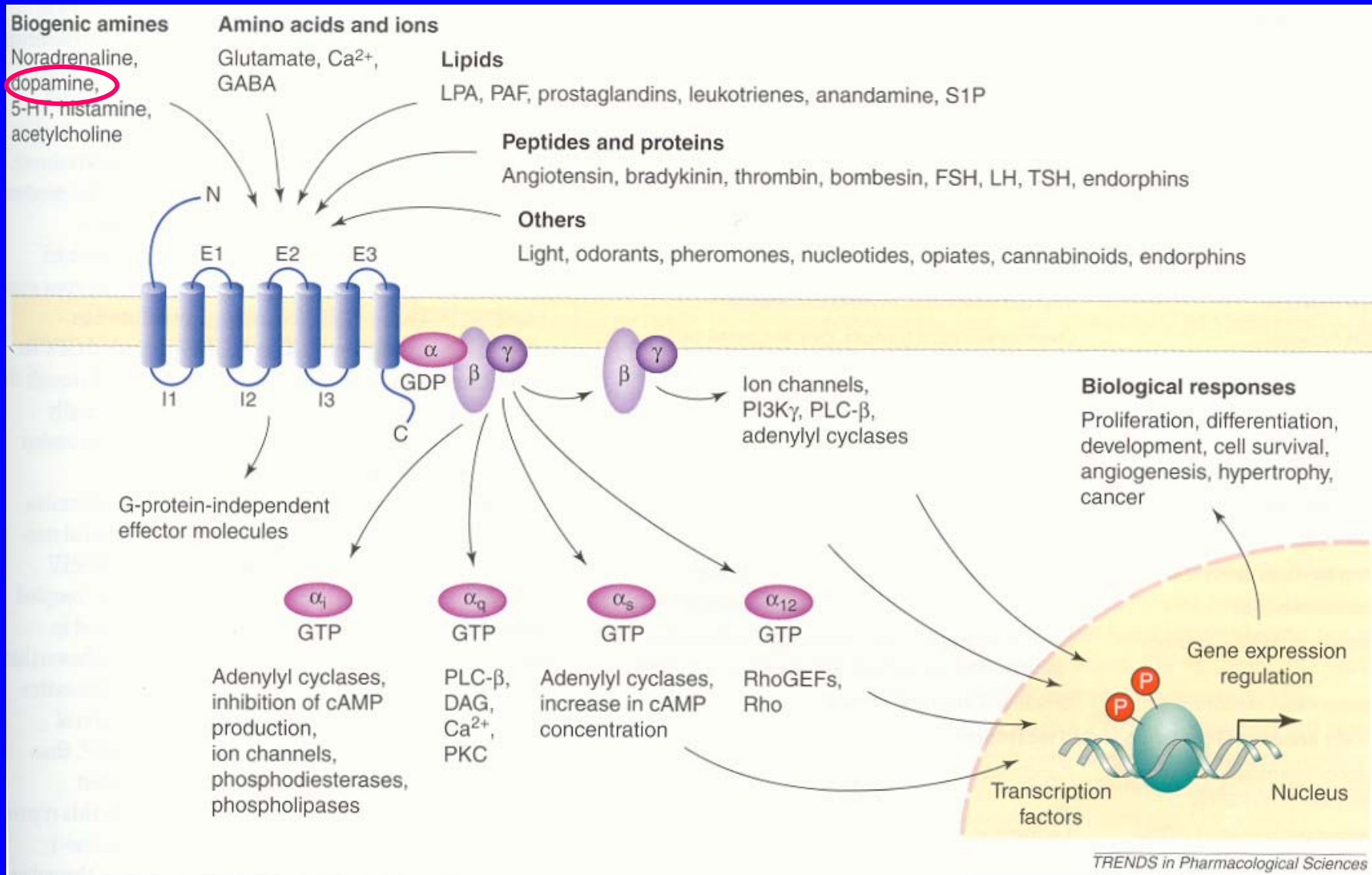
Récepteurs de la famille D1

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

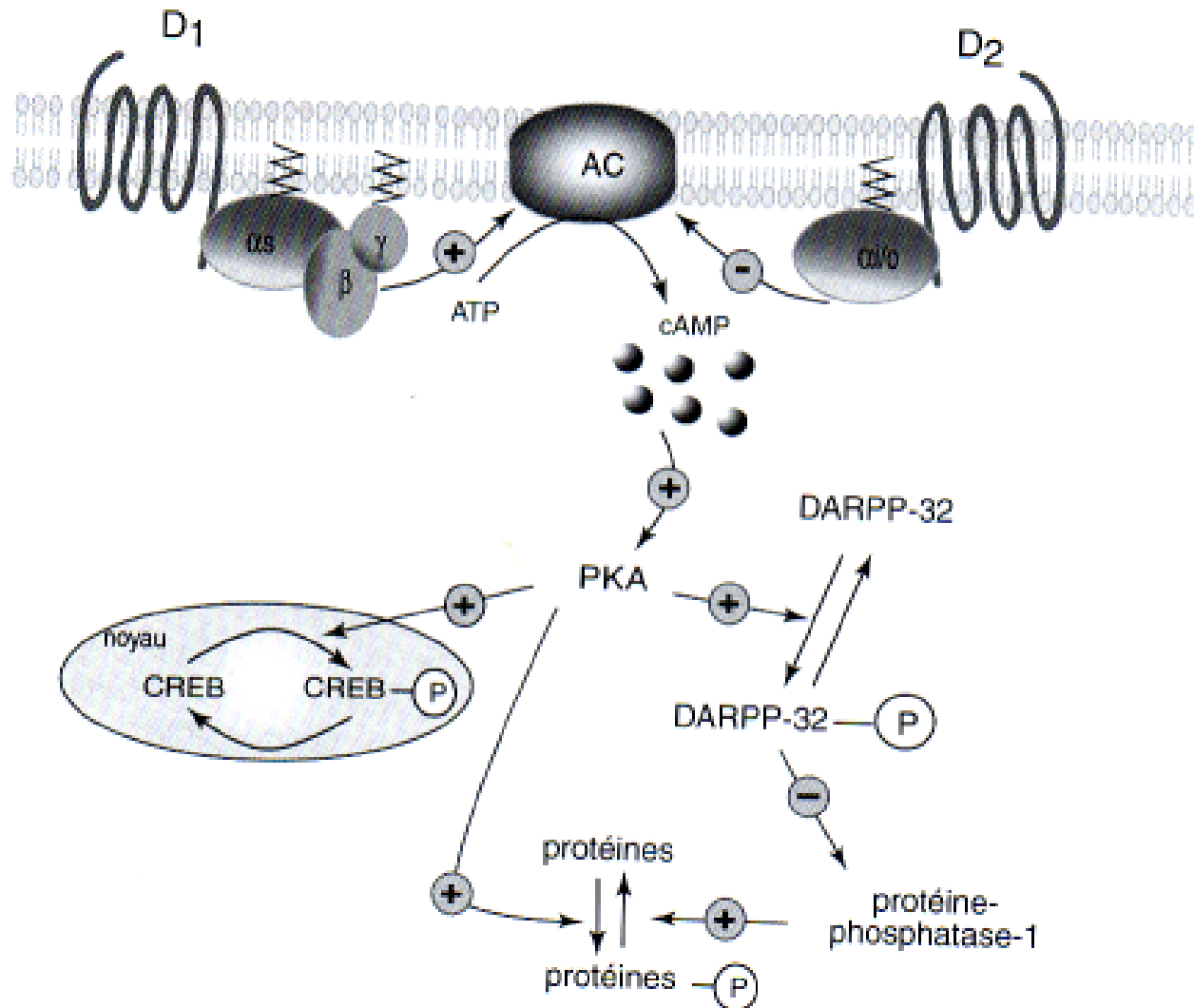
RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES ~D1-LIKE

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	

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	

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

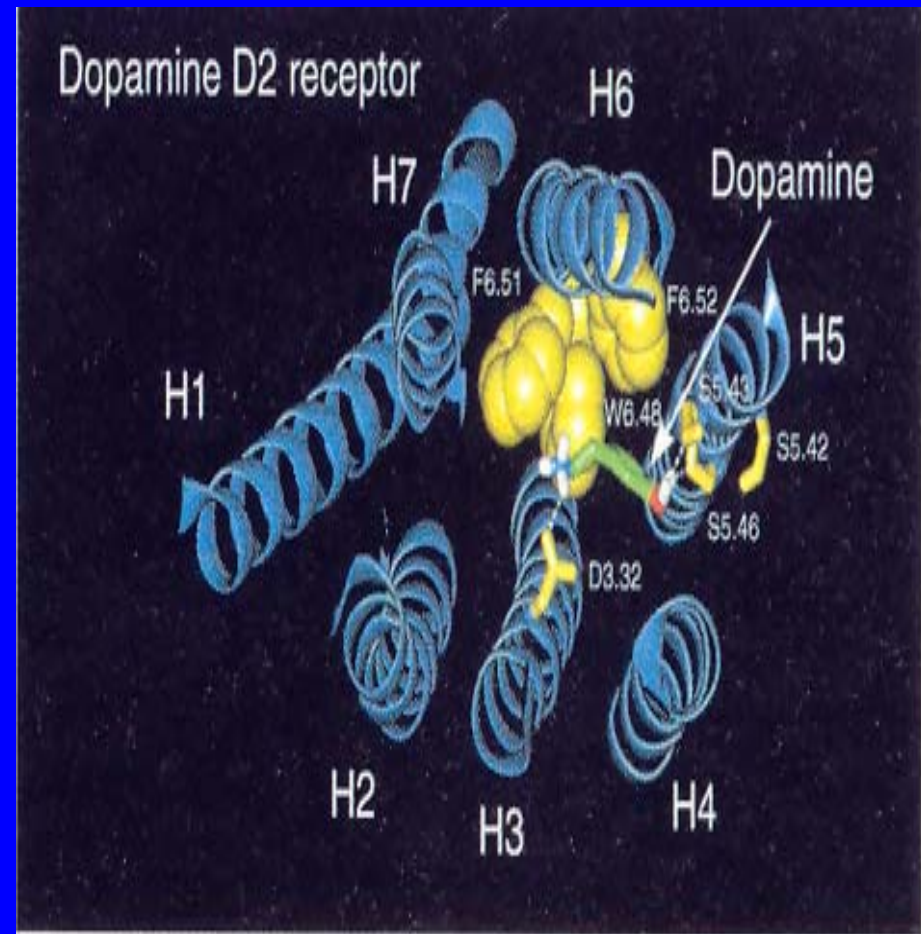
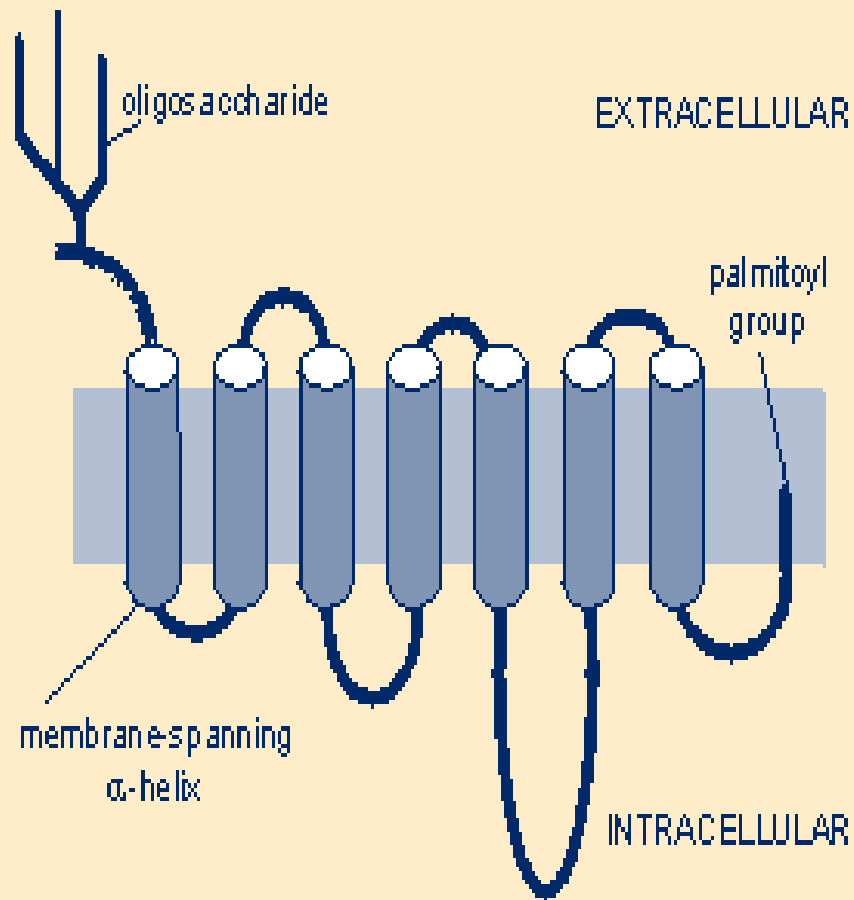


CREB: Facteur de transcription

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

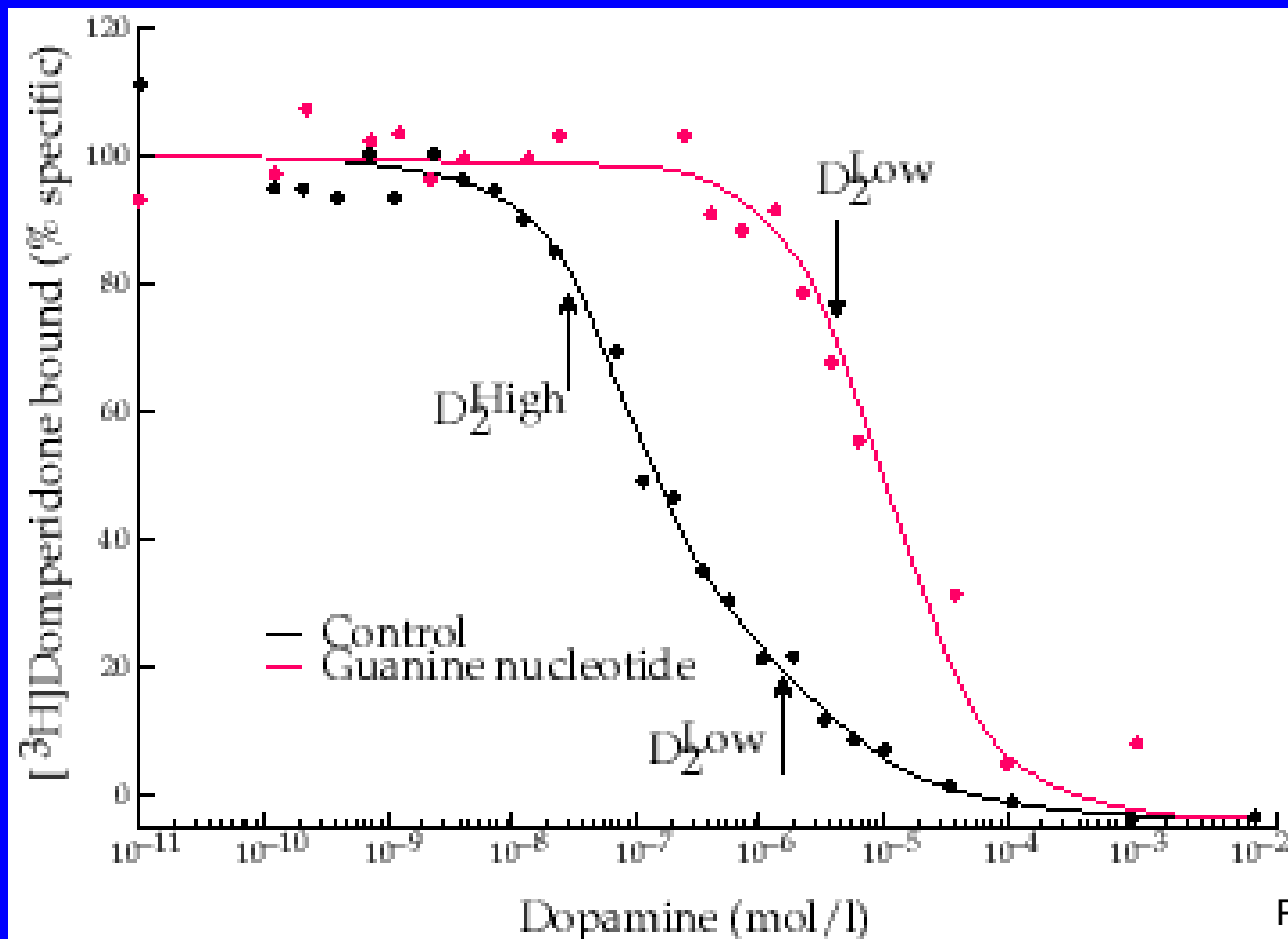
RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES



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

D2 RECEPTORS: LOW AND HIGH AFFINITY SITES

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

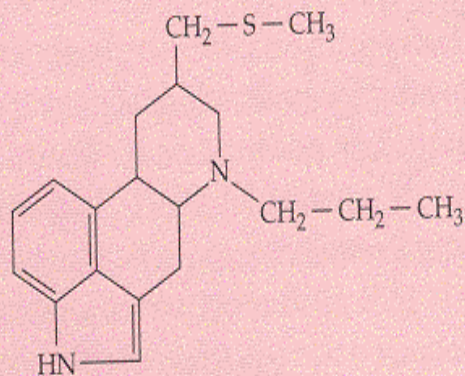


Sinauer Associates, Inc.
Feldman
*Fundamentals of
Neuropsychopharmacology*
Fig. 8-21

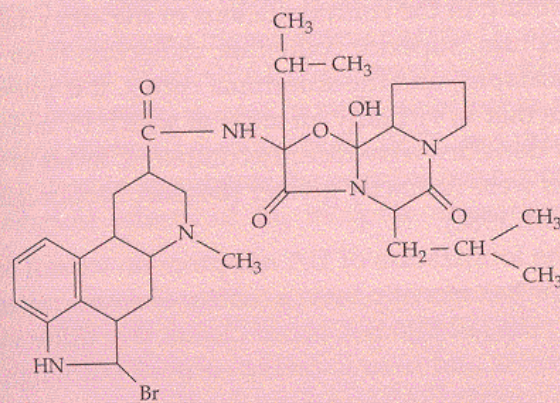
RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

AGONISTES / ANTAGONISTES

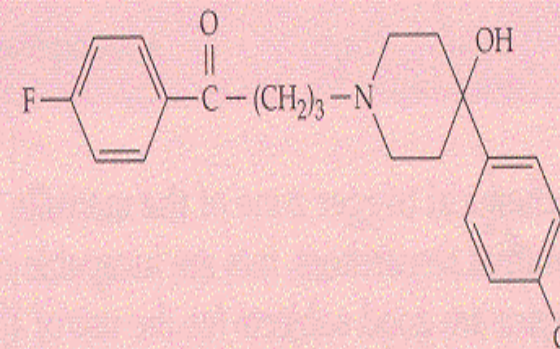
Receptor subtype	Agonists	Antagonists
D ₁	SKF 38393, SKF 82526 (fenoldopam), dihydrexidine	SCH 23390, NNC-112, SCH 39166
D ₂	Apomorphine, bromocriptine, quinpirole, pergolide	Haloperidol, sulpiride, spiperone, YM-09151-2
D ₃	Quinpirole, pergolide	S 14297
D ₄	Clozapine	



Pergolide



Bromocriptine



Haloperidol

RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

AGONISTES / ANTAGONISTES

	"D ₁ - like"		"D ₂ - like"		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
agonistes	fénoldopam 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	Gs	Gs	Gi/o	Gi/o	Gi/o
messenger 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

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**

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

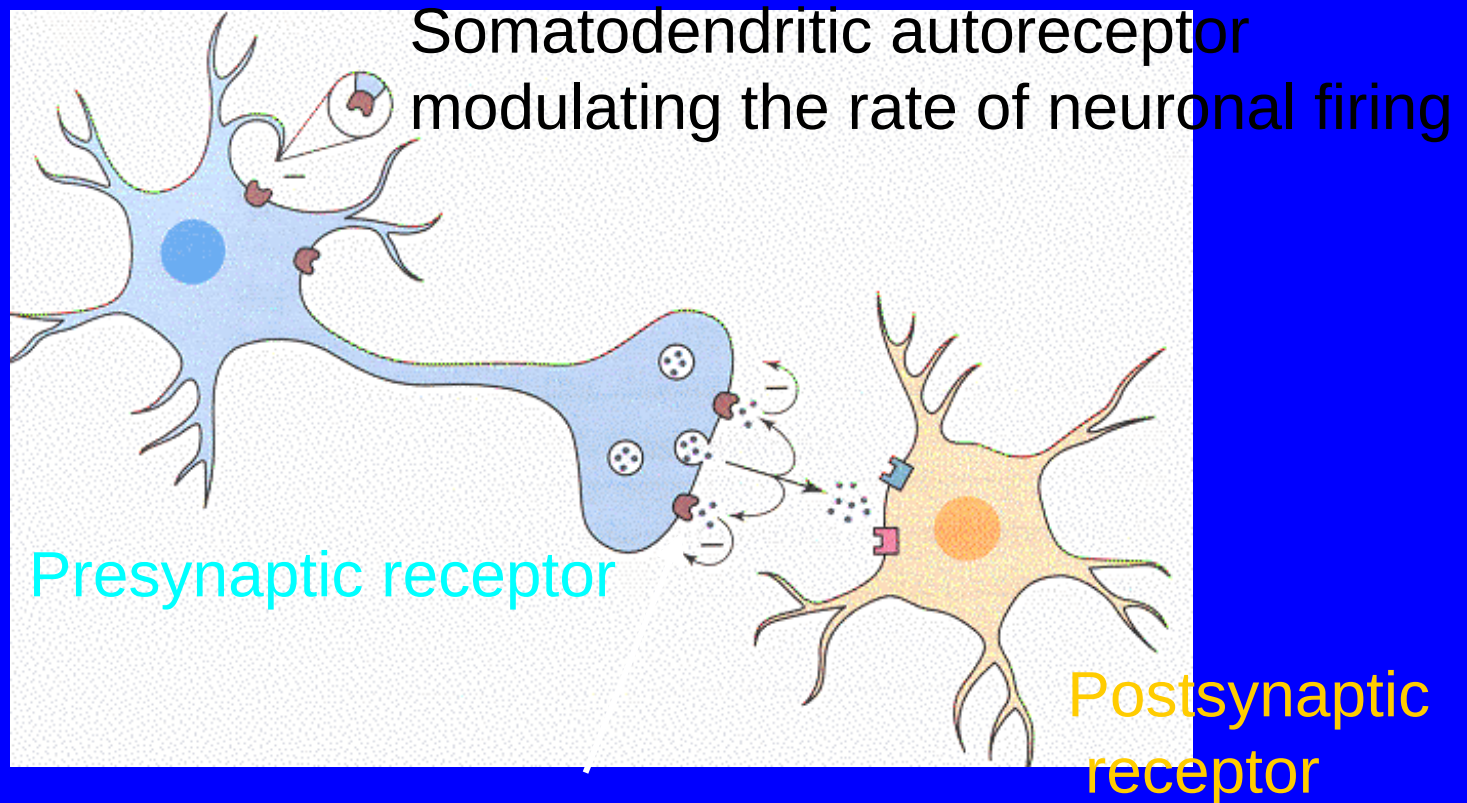
Au niveau
périphérique

SCH 23390

Neuroleptiques
antipsychotiques
(halopéridol,
sulpiride...)

Anti-émétique
(dompéridone)

AUTORECEPTEURS ET AGONISTES D2



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

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

COMPLEXES MULTIPROTEIQUES ASSOCIEES AUX RECEPTEURS COUPLES AUX PROTEINES G

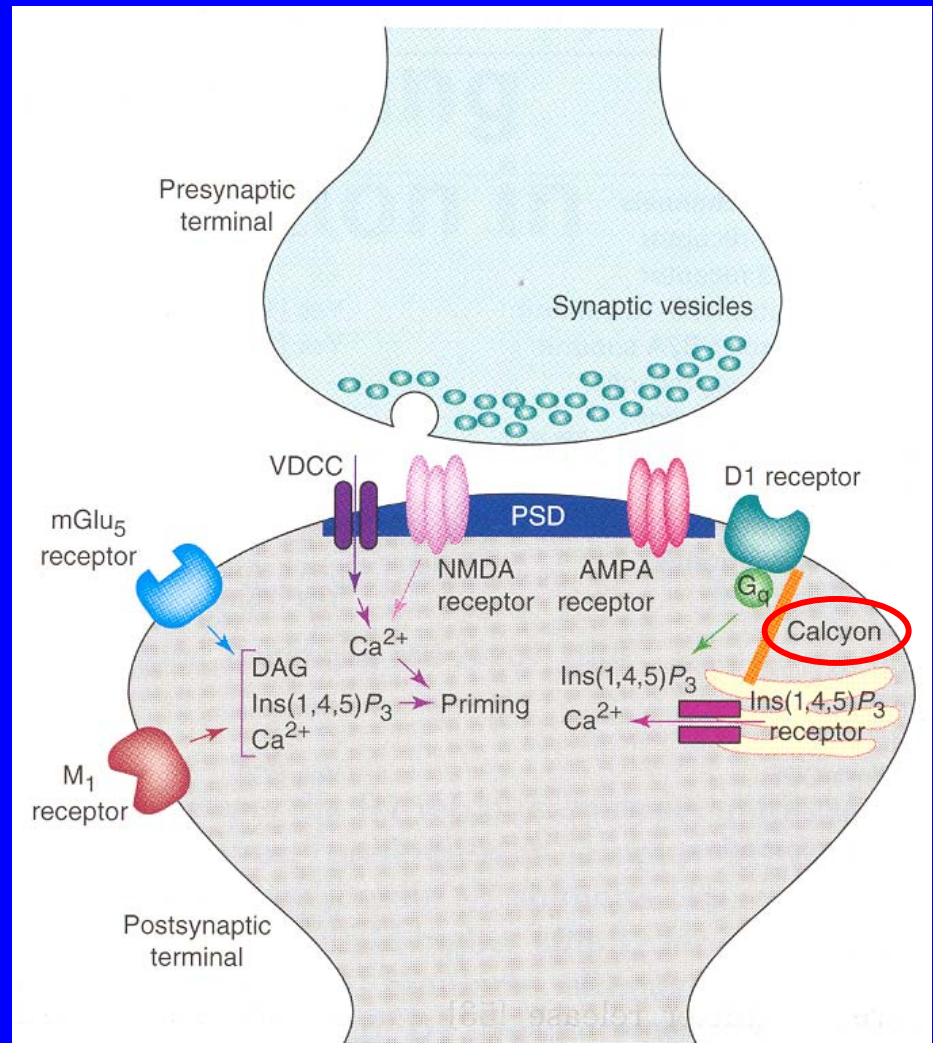
GIPs	RECEPTORS	GIPs	RECEPTORS
A Arrestin ABP ARIP-2 ARF-1 ATRAP ATFx ATF4 AKAP-250 AKAP 150	Many GPCRs PrRP β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} 5-HT _{2A} Angiotensin (AT1) GABA _B GABA _B β_2 -AR β_2 -AR	N NMDA (NR1A, NR2A) N-type Ca ⁺⁺ channels Nina A NHERF1 NSF (endothelial & neuronal) NCS1 Neurofilament M NCK	Dopamine (D1) ORL1 (orphanin-R) Opsin PTH-R1, β_2 -AR, P ₂ Y ₁ , κ -opioid Bradykinin B2, Angiotensin AT1, Endothelin (ETB) Dopamine (D2, D3) Dopamine (D1) Dopamine (D4)
C Calmodulin Calcyon CN-Ras-GEF COP-1 Creatine-Kinase CREB2 (see ATF4) CIPP CASK	mGluR7, 5-HT _{2C} , Dopamine (D2) Dopamine (D1, D5) β_1 -AR Dopamine (D1) PAR-1 GABA _B 5-HT _{2A} 5-HT _{2C}	O odr4, odr8	<i>C.elegans</i> olfactory receptors
D DRIP-78 Dishevelled Dlgh3	Dopamine (D1) Frizzled 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}	P PICK-1 P/Q Ca ⁺⁺ channels PSD-95 Periplakin PLCg1 PICOT	mGluR7a,b, 3, 4a, 8a, 8b, Pr-RP-R mGluR1a β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} μ opioid-R Angiotensin (AT1) 5-HT _{2C}
E EDP-50 Endophilin	β_2 -AR, κ -opioid β_1 -AR	R Ran BP2 RAMP1 RAMP2, 3	Opsin CL (calcitonin-like R yielding CGRP-R) CL (yielding adrenomodulin-R)
F Filamin-A	CaR, Dopamine (D2, D3)	S SAP97 SAP102 Ste5 Shank1,2/SSTRIP/ CortBP/ProSAP	5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} 5-HT _{2C} α -pheromone-R (yeast) SSTR2 (somatostatin-R2), CIRL (latrotoxin α -R) mGluR1a,b (via Homer) mGluR3, 4a,b, 6, 7a,b β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} Angiotensin (AT1) β_3 -AR mGluR1, 5 Dopamine (D2, D3)
G G $\beta\alpha$ GABA _A GRIP GIPC GASP Gravin (see AKAP250)	mGluR7a Dopamine (D5) PrRP, mGluR3, 4a, 6, 7a, b β_1 -AR, Dopamine (D2, D3), LH δ -opioid-R β_2 -AR	Syntenin S-SCAM (see ARIP) SHP-2 Scr Shiah-1A Spinophilin	mGluR1a, b (via Homer) mGluR3, 4a,b, 6, 7a,b β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} Angiotensin (AT1) β_3 -AR mGluR1, 5 Dopamine (D2, D3)
H Homers (1, 2, 3)	mGluR5a, b	T Tamalin TcTex-1	mGluR1a, mGluR5 Rhodopsin
I INAD	Rhodopsin	V Veli3	5-HT _{2C}
J JAK	Angiotensin (AT1), 5-HT _{2A}		
L LRP5/6	Frizzled		
M MAG12 (see ARIP) MAP1A MPP3 (see Dlgh3) MCH (class Ib) MUPP1 Mint1	β_1 -AR, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} 5-HT _{2A} 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} V ₂ R (pheromone-R) 5-HT _{2C} 5-HT _{2C}		

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

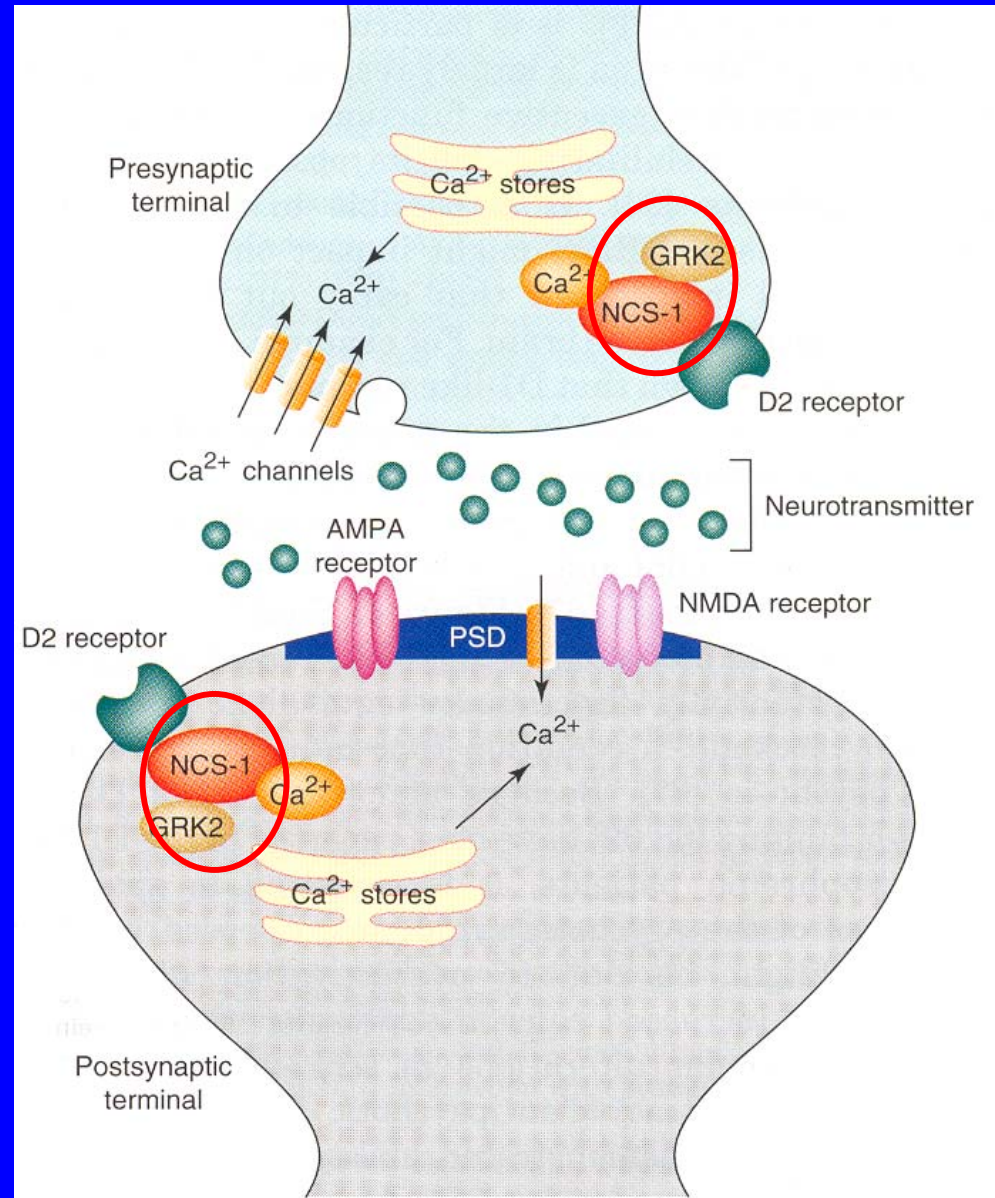


RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES AND DOPAMINE RECEPTOR-INTERACTING PROTEINS (DRIPs). Ca^{2+} ACTS AS A SENSOR

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

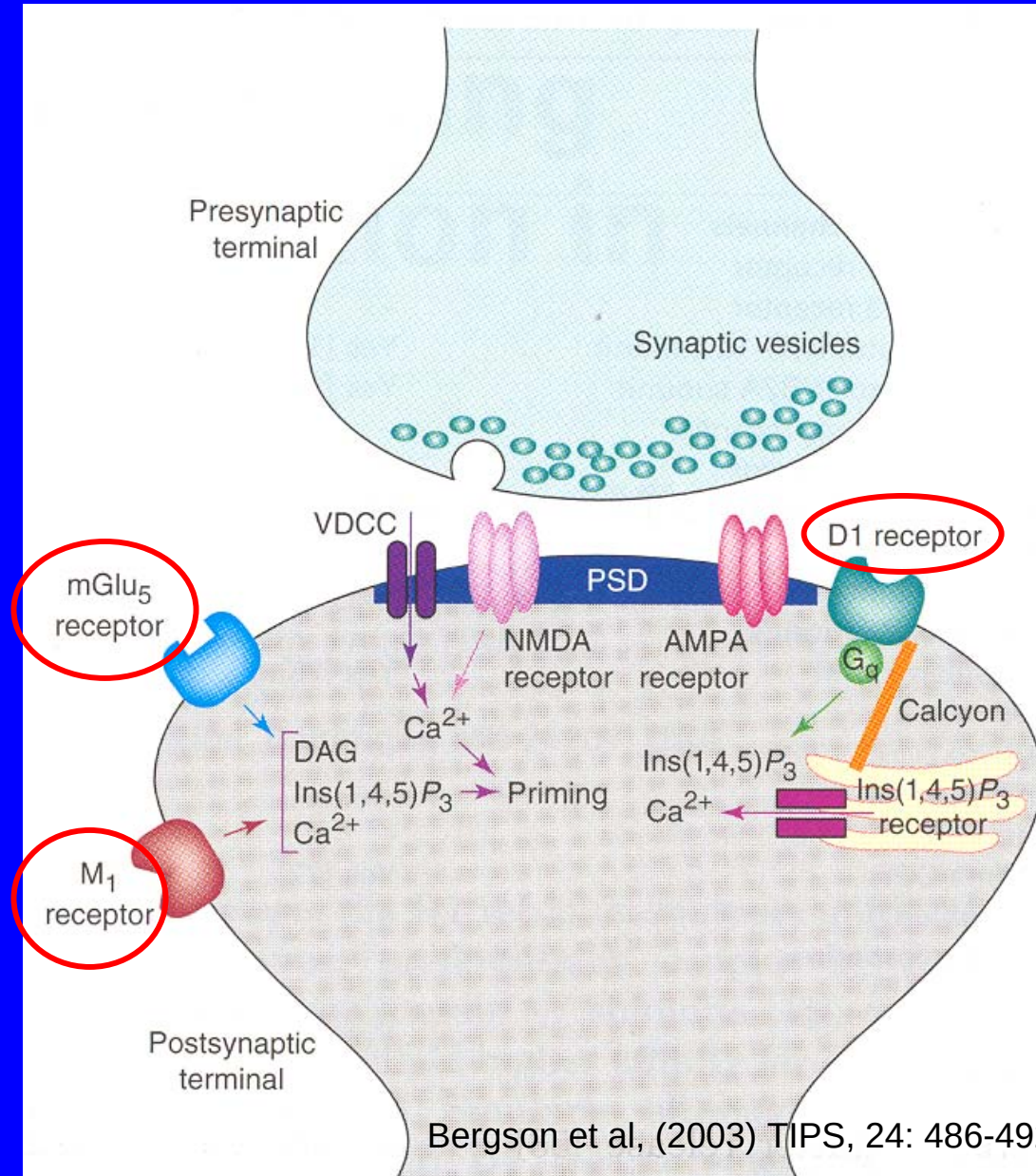
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

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

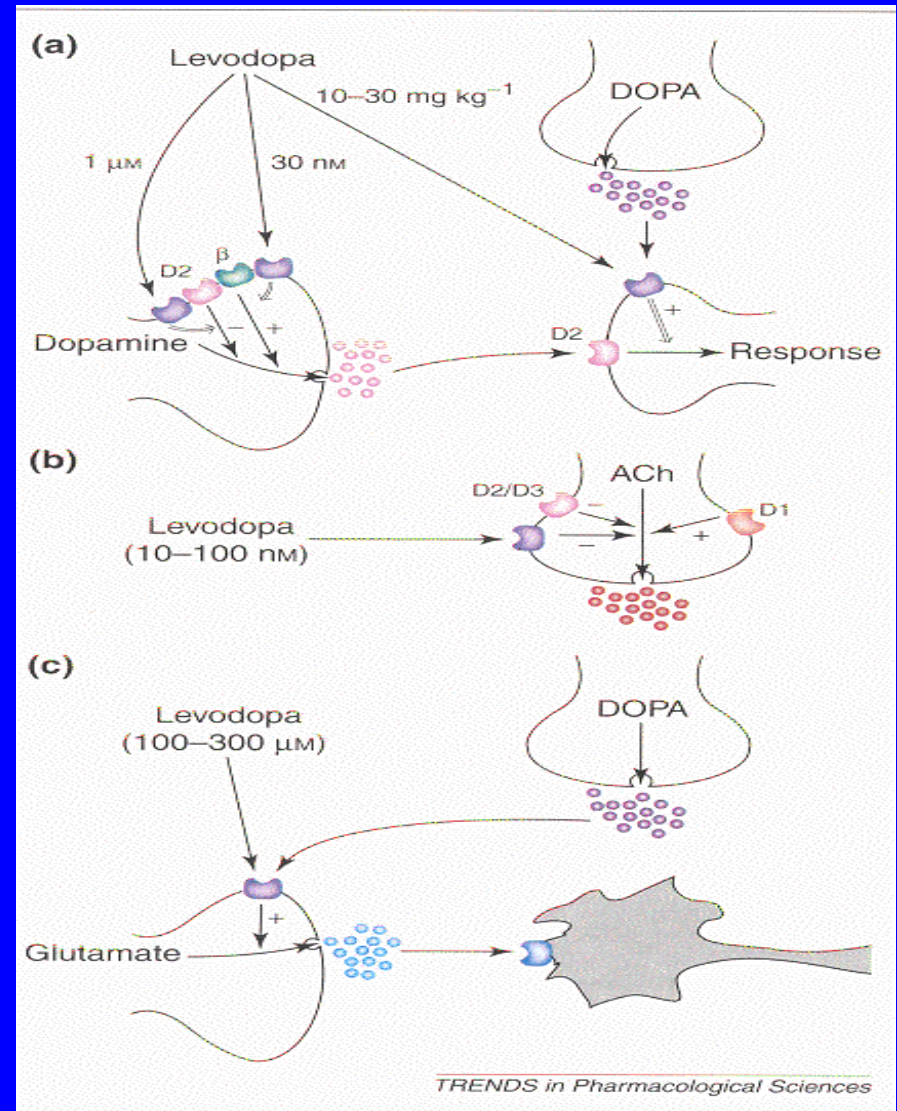
PSD: accessory proteins located on or near the postsynaptic density of neocortical dendritic spines



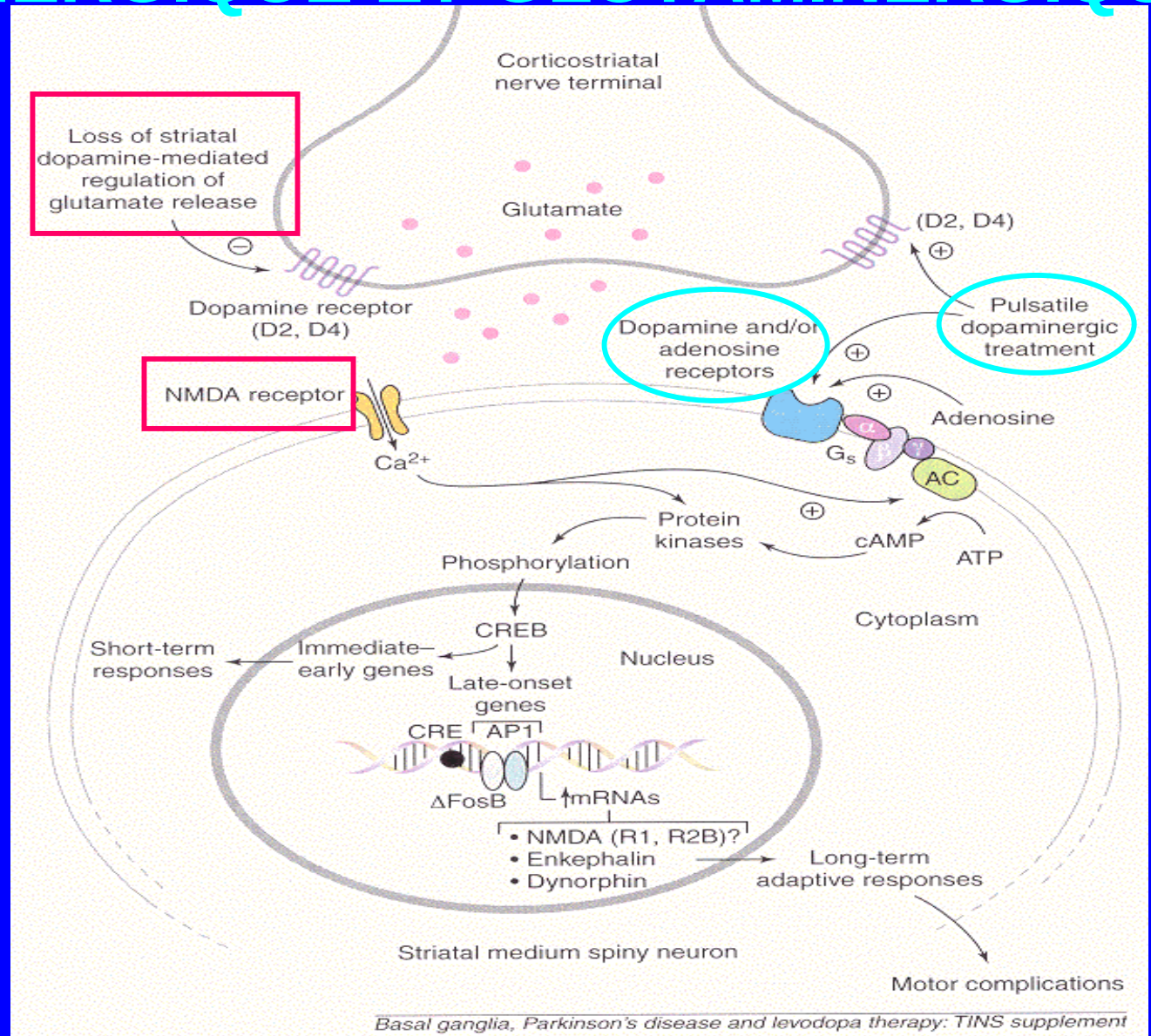
INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET GLUTAMINERGIQUE

Récepteurs D2

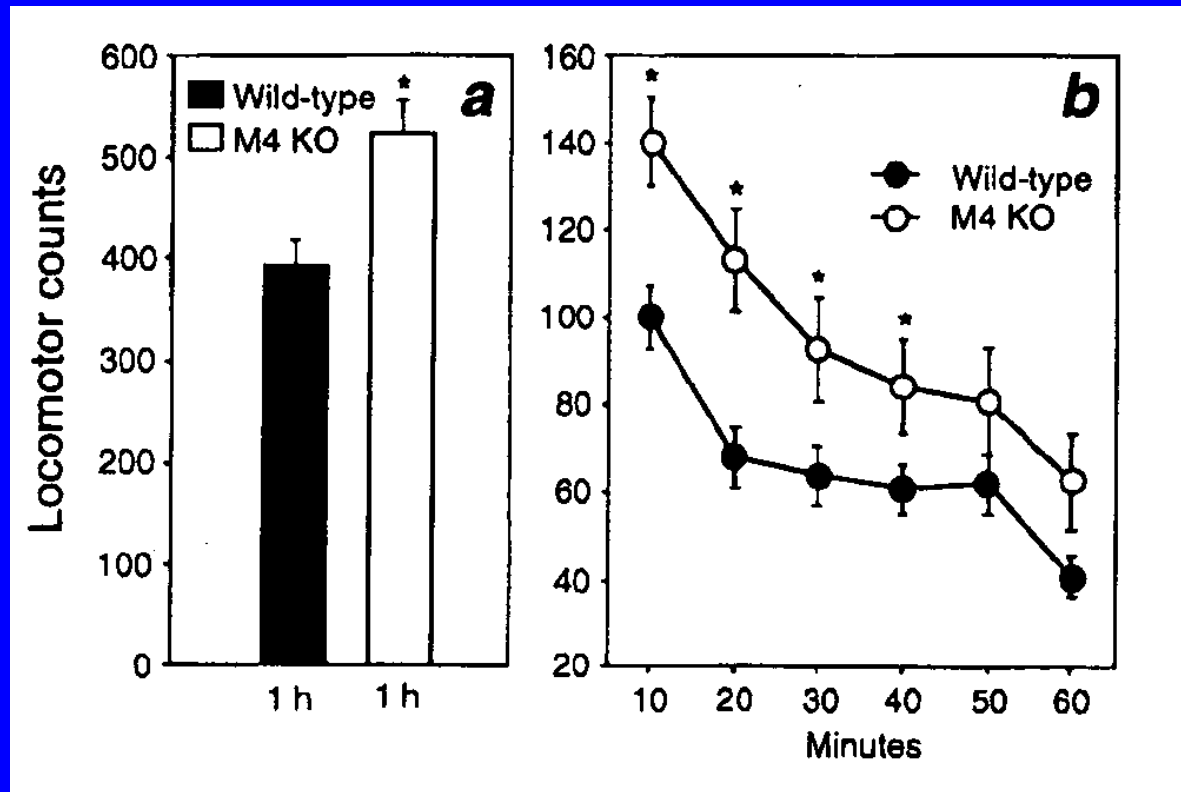
Récepteurs au glutamate



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%)

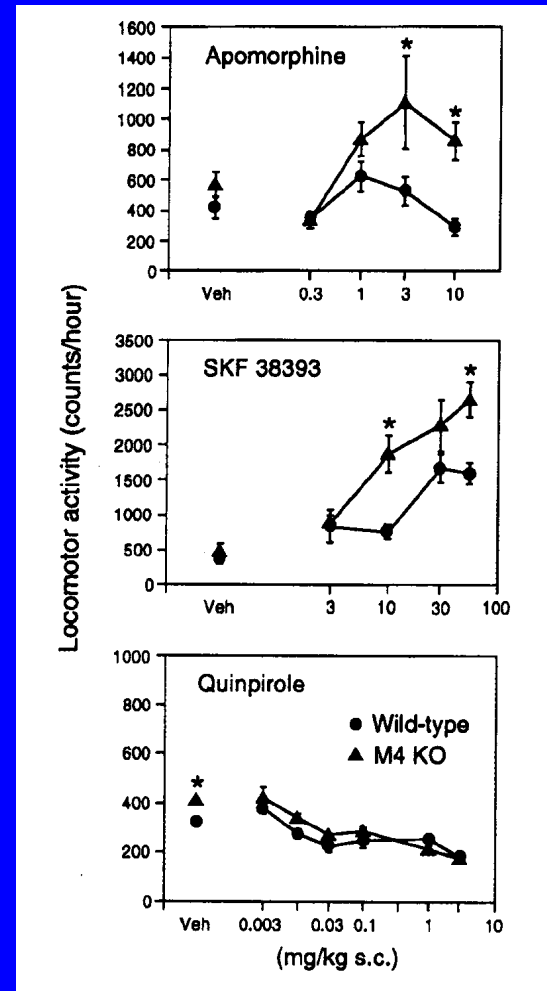
INTERACTIONS ENTRE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE ET CHOLINERGIQUE

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 ($D_2/D_3/D_4$)