

La famille des récepteurs de la dopamine

Cinq gènes codant pour les récepteurs de la dopamine sont aujourd'hui connus, correspondant à une diversité supplémentaire de transcrits et de protéines du fait de phénomènes surajoutés d'épissages alternatifs. Les récepteurs peuvent être classés en deux groupes, de type D₁ (récepteurs D₁ et D₅), couplés à l'activation de l'adénylate cyclase par une protéine G_s, et du type D₂ (D₂, D₃ et D₄), couplés à l'inhibition de l'adénylate cyclase par des protéines G_i ou G_o. De plus, ces récepteurs peuvent également être couplés à l'activation des phospholipases C et A₂ ou au contrôle de canaux ioniques. Alors que les récepteurs D₁ et D₂ sont assez largement répartis dans le système nerveux central, les récepteurs D₃, D₄ et D₅ ne sont présents qu'au niveau de structures particulières et spécifiques, liées au système limbique. Les récepteurs de la dopamine sont une cible essentielle des neuroleptiques, leur caractérisation moléculaire constituant une promesse de développement de produits plus spécifiques qu'aujourd'hui, aux effets secondaires atténués. Enfin, les gènes de ces récepteurs pourraient être liés à la susceptibilité à certaines maladies psychiatriques ; une telle liaison est très probable entre le gène du récepteur D₂ et l'alcoolisme sévère.

Pierre Sokoloff
Marie-Pascale Martres
Jean-Charles Schwartz

Des dysfonctionnements des systèmes dopaminergiques sont connus depuis longtemps pour être à l'origine de certaines maladies neuropsychiatriques. L'observation en 1960, par Ehringer et Hornykiewicz [1], d'une déplétion de la dopamine dans le cerveau des parkinsoniens a permis d'établir le rôle clé de cette amine dans le contrôle des fonctions motrices. C'est à Carlsson [2] que l'on doit d'avoir démontré en 1963 que les antipsychotiques avaient la propriété commune de bloquer l'action de la dopamine en agissant sur ses récepteurs, ce qui a fortement contribué à élaborer la

théorie dopaminergique de la schizophrénie. La découverte d'un récepteur activant l'adénylate cyclase puis celle de sites de liaison de neuroleptiques radiomarqués ont conduit à la distinction de deux classes de récepteurs de la dopamine [3]. Les récepteurs D₁ sont couplés positivement à cette enzyme alors que les récepteurs D₂, dont on avait d'abord pensé qu'ils n'étaient pas couplés à la cyclase, le sont négativement. Cette distinction fonctionnelle recouvre des différences pharmacologiques importantes, et on connaît maintenant des molécules sélectives de chaque type de récepteur.

Il était alors communément admis

ADRESSE

P. Sokoloff : directeur de recherches au Cnrs.
M.-P. Martres : directeur de recherches à l'Inserm.
J.-C. Schwartz : professeur à l'université René-Descartes et à l'Institut universitaire de France et directeur de l'unité de neurobiologie et de pharmacologie de l'Inserm U. 109. Unité de neurobiologie et de pharmacologie, Inserm U. 109, centre Paul-Broca, 2^{ter}, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

que les effets des neuroleptiques, aussi bien thérapeutiques que latéraux — ces médicaments provoquent d'importants effets secondaires — étaient dus au blocage des seuls récepteurs D₂. Toutefois, cette conceptualisation simple ne pouvait rendre compte de toutes les données expérimentales et cliniques. Des propositions, qui n'ont pas rencontré un assentiment général, avaient pourtant été faites en faveur de l'existence de récepteurs additionnels [4]. Elles étaient fondées sur l'observation d'un profil pharmacologique particulier de certains neuroleptiques chez l'animal, où ils différencient certains comportements, et chez l'homme, où ils montrent des propriétés « atypiques », caractérisées par une moindre incidence d'effets secondaires extrapyramidaux.

Cette situation a été radicalement modifiée par l'avènement de la génétique moléculaire, qui a permis d'établir que la famille des récepteurs de la dopamine comptait au moins cinq membres codés par des gènes distincts. Cette diversité ouvre de réelles perspectives thérapeutiques en favorisant le développement de médicaments nouveaux, plus spécifiques et mieux tolérés. De plus, ces gènes constituent des gènes candidats pour les études génétiques des maladies neuropsychiatriques, pour lesquelles les facteurs héréditaires ont une certaine importance étiologique.

Cinq gènes de récepteurs de la dopamine

Le premier gène codé a été celui du récepteur D₂ [5] suivi par celui du récepteur D₁ [6-9] tout aussi abondant dans le cerveau. Vinrent ensuite les gènes de récepteurs beaucoup plus inattendus et rares, les récepteurs D₃ [10, 11], D₄ [12] et D₅ [13, 14]. Les séquences en acides aminés de ces récepteurs, déduites de leurs séquences en nucléotides, révèlent qu'ils appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G servant d'intermédiaire dans la signalisation intracellulaire. Leur structure, déduite des études structurales de la bactériorhodopsine [15], est caractérisée par la présence de sept fragments protéiques, chacun constitué d'une vingtaine d'acides aminés

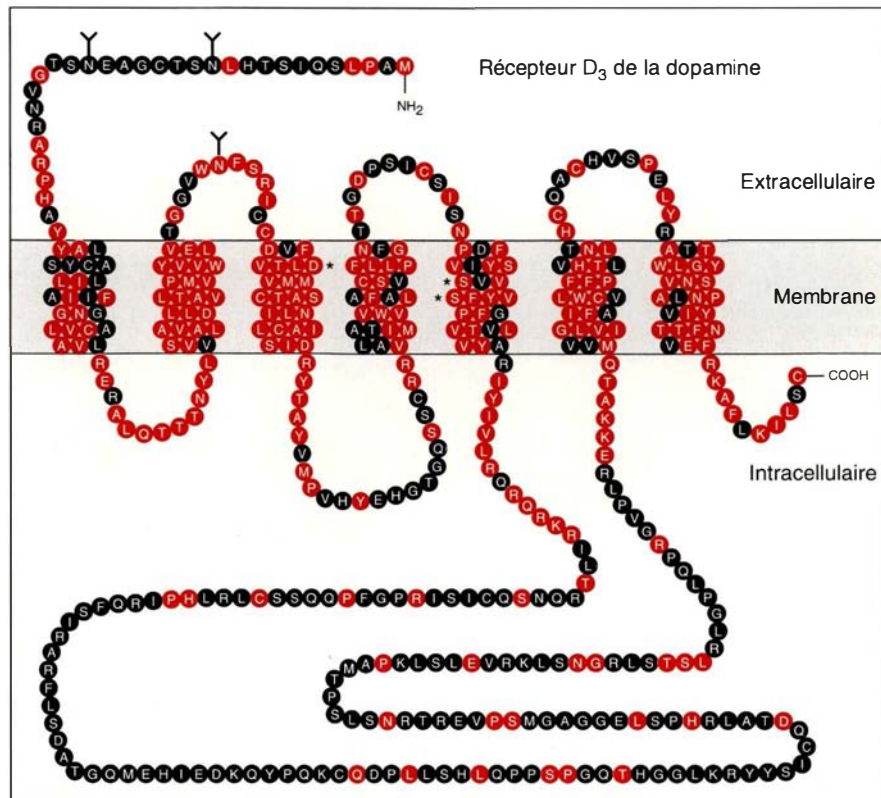


Figure 1. **Structure proposée pour le récepteur D₃ et comparaison avec le récepteur D₂.** Les acides aminés sont représentés par des cercles ; ceux qui sont noirs sont des acides aminés non communs aux deux récepteurs, qui diffèrent donc essentiellement au niveau des portions extramembranaires. Ce schéma simplifié ne fait pas apparaître la structure tertiaire dans toute sa complexité : en réalité, les régions transmembranaires sont vraisemblablement organisées en barillet, laissant un espace libre à l'intérieur de la membrane par lequel la dopamine accède et vient se fixer à certains acides aminés présents dans les régions transmembranaires, notamment ceux marqués d'un astérisque.

hydrophobes, qui forment des domaines transmembranaires (voir figure 1 pour l'exemple du récepteur D₃).

Les gènes des différents récepteurs dopaminergiques peuvent être classés en deux sous-familles selon leur organisation (figure 2 et Tableau I). La première comporte les récepteurs D₁ et D₅, codés par des gènes dépourvus d'introns. Leur séquence protéique est caractérisée par une troisième boucle intracytoplasmique (responsable des couplages aux protéines G) courte et une partie C-terminale longue, qui constituent des caractéristiques des récepteurs stimulant l'adénylyl cyclase. Leurs séquences en acides aminés au niveau des domaines transmembranaires (sites de liaison des agonistes et antagonistes) présentent de grandes homologies. La seconde sous-famille comporte les récepteurs D₂, D₃ et D₄ provenant

de gènes dont les séquences codantes sont interrompues par plusieurs introns. Cette organisation peut conduire, par un mécanisme d'épissage alternatif, à la biosynthèse d'isoformes (voir ci-après). Ces récepteurs présentent également entre eux de grandes homologies de séquence au niveau des domaines transmembranaires, une troisième boucle intracytoplasmique longue et une partie C-terminale courte, caractéristique des récepteurs inhibant l'adénylyl cyclase.

Des isoformes de récepteurs

La diversité des récepteurs de la dopamine résulte non seulement de l'existence de plusieurs gènes, mais aussi de la biosynthèse de différentes protéines codées par un même gène par épissage alternatif (cas des récep-

RÉFÉRENCES

1. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamine (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen systems. *Klin Wschr* 1960 ; 38 : 1236-9.
2. Carlsson A, Lindqvist M. Effects of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963 ; 20 : 140-4.
3. Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979 ; 277 : 93-6.
4. Schwartz JC, Delandre M, Martres MP, et al. Biochemical and behavioral identification of discriminant benzamide derivatives : new tools to differentiate subclasses of dopamine receptors. In : Usdin E, Carlsson A, Dahlström A, Engel J, eds. *Catecholamines : Neuropharmacology and Central Nervous System, Theoretical Aspects*. New York : Alan R Liss Inc, 1984 : 59-72.
5. Bunzow JR, Van Tol HHM, Grandy DK, et al. Cloning and expression of a rat D₂ dopamine receptor cDNA. *Nature* 1988 ; 336 : 783-7.
6. Zhou QZ, Grandy DK, Thambi L, et al. Cloning and expression of human and rat D₁ dopamine receptors. *Nature* 1990 ; 347 : 76-80.
7. Dearry A, Gingrich JA, Falardeau P, Freneau RT, Bates MD, Caron MG. Molecular cloning and expression of the gene for a human D₁ dopamine receptor. *Nature* 1990 ; 347 : 72-6.
8. Sunahara RK, Niznik HB, Weiner DM, et al. Human dopamine D₁ receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* 1990 ; 347 : 80-3.
9. Monsma FJ, Mahan LC, McVittie LD, Gerfen CR, Sibley DR. Molecular cloning and expression of a D₁ dopamine receptor linked to adenylyl cyclase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 6723-27.
10. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990 ; 347 : 146-51.
11. Giros B, Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC. Clonage du gène du récepteur dopaminergique D₃ humain et identification de son chromosome. *CR Acad Sci (Paris)* 1990 ; 311 : 501-8.

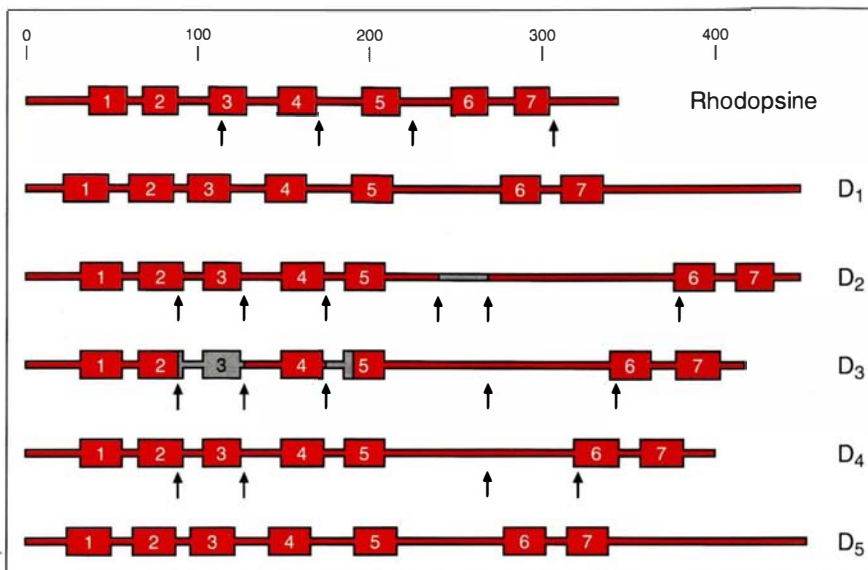


Figure 2. **La famille des gènes des récepteurs dopaminergiques.** Les régions codantes des cinq récepteurs de la dopamine (D₁-D₅) et de la rhodopsine sont représentées par une succession de boîtes figurant les domaines transmembranaires. L'échelle indique la longueur en acides aminés. Les flèches indiquent la position des introns au niveau de la séquence codante et les parties hachurées signalent les exons alternatifs, chez le rat.

teurs D₂ et D₃) ou bien encore d'un polymorphisme du gène où certaines portions de la séquence codante existent en copies multiples (cas du récepteur D₄).

L'épissage de l'ARN promessager du récepteur D₂ produit un messager mûr contenant ou ne contenant pas (épissage alternatif) un exon codant pour un segment protéique de 29 acides aminés, situé dans la troisième boucle intracytoplasmique [16-18]. Les formes variantes résultantes sont appelées D₂₍₄₄₄₎ (ou D_{2L} pour D₂ long ou encore D_{2A}) et D₂₍₄₁₅₎ (ou D_{2S} pour D₂ court ou encore D_{2B}). Ils ont une spécificité pharmacologique identique mais sont exprimés de manière variable dans les diverses régions du cerveau, où le D₂₍₄₄₄₎ en général prédomine [16]. De plus, un traitement avec un antagoniste de la dopamine augmente préférentiellement l'isoforme la plus courte dans le cerveau [19] ou l'hy-pophyse [20].

Ces données indiquent que les deux isoformes du récepteur D₂ peuvent être contrôlées de manière variable quant à leur biosynthèse et pourraient différer au niveau des mécanismes de couplage, puisque l'exon alternatif est

situé dans une région du récepteur probablement impliquée dans l'interaction avec la protéine G. Cependant, la stimulation des deux isoformes inhibe l'adénylyl cyclase [18], active des canaux potassiques [21] et potentialise la phospholipase A₂ [22], qui libère l'acide arachidonique, un messager intra- et extracellulaire. Les deux isoformes pourraient néanmoins interagir différemment avec les protéines G impliquées dans les multiples couplages, et, par là, permettre l'adaptation de la réponse intracellulaire.

Le gène du récepteur D₃ peut produire divers transcrits raccourcis dans lesquels un ou plusieurs exons sont exclus. Ces transcrits correspondent, en général, à des protéines potentielles très courtes parce que la délétion introduit des changements de cadre de lecture. L'une d'entre elles, cependant, conserve une structure compatible avec la présence de sept domaines transmembranaires, mais elle se montre néanmoins inactive comme récepteur dopaminergique lorsqu'elle est exprimée par des cellules transfectées [23]. Ainsi la signification physiologique des isoformes du récepteur D₃ demeure obscure.

Tableau I
SYNOPSIS DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES

	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
Séquence codante (acides aminés)*	446	D _{2A} : 443 D _{2B} : 414	400	387	477
Localisation chromosomique	5q31-34	11q22-23	3q13.3	11p	4p16.3
Plus fortes densités cérébrales	caudé-putamen	caudé-putamen	îlots de Calleja n. accumbens	cortex frontal	hippocampe
Hypophyse	absence	présence	absence	présence	absence
Affinité pour la dopamine	micromolaire	micromolaire	nanomolaire	submicromolaire	submicromolaire
Agoniste caractéristique	SKF-82526	bromocriptine	7-OH-DPAT	?	SKF-82526
Antagoniste caractéristique	SCH-23390	halopéridol	UH 232	Clozapine	SCH-23390
Adénylyl cyclase	stimule	inhibe	?	inhibe	stimule

* Chez l'homme.

Dans le cas du récepteur D₄, il existe dans la population humaine des variations intéressantes une séquence de 48 paires de bases, située dans la portion de séquence codante correspondant à la troisième boucle intracytoplasmique, qui se trouve répétée jusqu'à huit fois [24]. Les récepteurs variants pourraient présenter des propriétés pharmacologiques qui diffèrent légèrement quant à la régulation par le sodium de l'affinité de certains antagonistes. Ces variations pourraient sous-tendre des différences individuelles dans la susceptibilité aux troubles neuropsychiatriques ou dans la sensibilité au traitement par les neuroleptiques.

Des systèmes de signalisation intracellulaire différents

En utilisant des cellules en culture, notamment des fibroblastes, transfectées avec l'ADNc des différents récepteurs de la dopamine, il devient aisé non seulement d'en étudier les propriétés pharmacologiques, mais aussi de déterminer les mécanismes impliqués dans la signalisation intracellulaire. On montre ainsi que la stimulation des récepteurs D₁ et D₅ active l'adénylyl cyclase [6-9, 13, 14], alors que celle du récepteur D₂ inhibe cette enzyme [10, 18]. Cela est en accord avec les propriétés connues de ces récepteurs exprimés par les neurones cérébraux répondant à la dopamine et, en outre, indique que les distinctions structurales qui avaient

été tracées entre les deux sous-familles de récepteurs, s'accompagnent de différences fonctionnelles. Ainsi les récepteurs dont le gène est sans intron, D₁ et D₅, semblent couplés de façon similaire à une protéine G_s, alors que les récepteurs de l'autre groupe — D₂, D₃ et D₄ — paraissent couplés à une protéine de type G_i ou G_o.

La situation réelle est cependant moins claire. D'abord, l'activation de l'adénylyl cyclase par le récepteur D₅ est complexe [25] ; l'activation de la phospholipase C par l'intermédiaire des récepteurs D₁ et D₅ n'est pas clairement établie, alors qu'il s'agit d'un effet connu de l'activation de ce type de récepteurs [26]. Ensuite, la stimulation du récepteur D₂ n'induit pas seulement l'inhibition de l'adénylyl cyclase, mais également l'activation de la phospholipase C et l'augmentation du Ca²⁺ intracellulaire dans certaines cellules [27] ; en revanche, dans d'autres cellules le Ca²⁺ est diminué par blocage des canaux calciques [27].

Dans les fibroblastes tels que les cellules CHO (*chinese hamster ovary*), le récepteur D₂ augmente aussi la libération de l'acide arachidonique en activant la phospholipase A₂, lorsque celle-ci est stimulée par l'entrée de Ca²⁺ dans la cellule [22, 28]. Ce mode de signalisation, qui est indépendant de l'inhibition de l'adénylyl cyclase, est potentiellement important d'un point de vue fonctionnel. En effet, les métabolites de l'acide arachidonique sont impliqués dans des

processus variés en relation avec la neurotransmission [29].

Alors que les récepteurs D₁ et D₂ interagissent de manière opposée avec l'adénylyl cyclase, leur stimulation chez l'animal entraîne, néanmoins, des réponses, notamment comportementales, de type synergique [30], qui pourraient être expliquées par les effets de ces deux récepteurs sur la libération de l'acide arachidonique. Ainsi dans la cellule CHO, la stimulation du récepteur D₁ ou l'application d'analogues de l'AMP cyclique, s'ils sont sans conséquence directe sur l'activité de la phospholipase A₂, augmentent notablement la libération d'acide arachidonique induite par la stimulation du récepteur D₂. Comme l'acide arachidonique et ses métabolites, produits par le cytochrome P₄₅₀, sont des inhibiteurs puissants de l'ATPase(Na⁺/K⁺) dans les neurones du striatum, leur formation pourrait très bien rendre compte des effets synergiques D₁/D₂ observés à ce niveau [31].

La structure générale du récepteur D₃ indique que, comme le récepteur D₂, il pourrait être couplé à une protéine G_i. Cependant, la stimulation du récepteur D₃ dans les cellules CHO n'induit pas les effets caractéristiques de l'activation de cette protéine G : l'inhibition de la formation d'AMP cyclique reste très modeste et inconstante, l'activité de la phospholipase C n'est pas modifiée, celle de la phospholipase A₂ n'est que faiblement augmentée [22]. Des études préliminaires [32] indi-

RÉFÉRENCES

12. Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, *et al.* Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991 ; 350 : 610-4.
 13. Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, *et al.* Cloning of the gene for a human dopamine D₅ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. *Nature* 1991 ; 350 : 614-9.
 14. Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, *et al.* Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D₁ dopamine receptor subtype : differential expression pattern in rat brain compared with the D_{1A} receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 7491-5.
 15. Henderson R, Unwin PN. Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy. *Nature* 1975 ; 257 : 28-32.
 16. Giros B, Sokoloff P, Martres MP, Riou JF, Emorine LJ, Schwartz JC. Alternative splicing directs the expression of two D₂ dopamine receptor isoforms. *Nature* 1989 ; 342 : 923-6.
 17. Monsma FJ, McVittie LD, Gerfen CR, Mahan LC, Sibley DR. Multiple D₂ dopamine receptors produced by alternative RNA splicing. *Nature* 1989 ; 342 : 926-9.
 18. Dal Toso R, Sommer B, Ewert M, *et al.* The dopamine D₂ receptor : two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J* 1989 ; 8 : 4025-34.
 19. Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC. Effects of dopaminergic transmission interruption on the D₂ receptor isoforms in various cerebral tissues. *J Neurochem* 1992 ; 58 : 673-9.
 20. Autelitano DJ, Snyder L, Scalfon SC, Roberts JL. Dopamine D₂-receptor messenger RNA is differentially regulated by dopaminergic agents in rat anterior and neuro-intermediate pituitary. *Mol Cell Endocrinol* 1989 ; 67 : 101-5.
 21. Einhorn LC, Falardeau P, Caron M, Civelli O, Oxford GS. Both isoforms of D₂ dopamine receptor couple to a G protein activated K⁺-channel when expressed in GH₄ cells. *Soc Neurosci Abstr* 1990 ; 16 : 382.
 22. Piomelli D, Pilon C, Giros B, Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. Dopamine activation of the arachidonic acid cascade *via* a modulatory mechanism as a basis for D₁/D₂ receptor synergism. *Nature* 1991 ; 353 : 164-7.
- quent que le récepteur D₃ pourrait intervenir, par un mécanisme encore inconnu, dans la synaptogenèse : des neurones mésencéphaliques embryonnaires immortalisés (MN9D) exprimant le récepteur D₃ ont une poussée neuritique accrue après une stimulation prolongée par un agoniste dopaminergique, alors que ces effets ne sont pas observés avec des cellules qui expriment le récepteur D₂. La signalisation intracellulaire du récepteur D₄ est encore mal connue, mais ce récepteur paraît exercer un effet inhibiteur analogue à celui du récepteur D₂ sur la formation d'AMP cyclique dans des cellules GH₄C₁, dérivées de mammotrophes [33]. Ces données indiquent que la dopamine est capable d'affecter ces cellules cibles en modifiant des voies de signalisation intracellulaire multiples — c'est-à-dire : formation d'AMP cyclique, des inositolphosphates et de l'acide arachidonique — ou d'affecter l'activité électrique de ces cellules en modifiant les propriétés de canaux ioniques. Toutefois, la nature de ces réponses dépend non seulement du sous-type de récepteur, mais aussi de la cellule, laquelle possède un répertoire variable de protéines G et d'effecteurs.

Des sites d'action pour les médicaments du cerveau

La mise en évidence de nouveaux récepteurs de la dopamine pose la question des sites d'action véritables de médicaments agonistes ou antagonistes de la dopamine développés antérieurement.

La distinction, sur des critères structuraux et fonctionnels, de deux sous-familles de récepteurs de la dopamine se retrouve sur le plan pharmacologique. Ainsi l'agoniste SKF 39393, dont la sélectivité pour le récepteur « D₁ » était précédemment admise, se révèle presque aussi puissant pour les récepteurs D₁ et D₅, alors qu'il est de 100 à 10 000 fois moins puissant pour les récepteurs de la sous-famille « D₂ » (Tableau II). A l'inverse, le sulpiride, précédemment reconnu comme un antagoniste sélectif du récepteur « D₂ » [34], se révèle environ 1 000 fois plus puis-

sant pour les récepteurs D₂, D₃ et D₄ que pour les récepteurs D₁ et D₅. Les divers récepteurs diffèrent par leur affinité pour leur ligand naturel, la dopamine, laquelle se lie aux récepteurs D₁ et D₂ avec une affinité micromolaire, alors que l'affinité est submicromolaire pour les récepteurs D₄ et D₅ et nanomolaire pour le récepteur D₃. Cette affinité extrêmement élevée de la dopamine pour le récepteur D₃ est assez surprenante et pourrait refléter la possibilité pour le neurotransmetteur d'aller stimuler ce récepteur à une certaine distance des sites de libération, ou bien encore de rester lié pendant une période prolongée. Un tel mode, quasi hormonal, d'action de la dopamine au récepteur D₃ est à rapprocher des effets mentionnés plus haut, de la stimulation de ce récepteur sur la poussée neuritique, effets qui se manifestent après une stimulation prolongée.

Il faut noter, par ailleurs, la sélectivité des agonistes pour certains sous-types de récepteurs, par exemple celle du quinpirolé pour les récepteurs D₄ et surtout D₃. Cette sélectivité n'est sans doute pas sans conséquences thérapeutiques dans le traitement de la maladie de Parkinson, où ces agents sont utilisés et où ils pourraient induire des effets bénéfiques ou néfastes dans les sphères cognitives et émotionnelles.

Jusqu'à ces derniers temps, il était communément admis que l'activité antipsychotique des neuroleptiques était due à leur blocage des récepteurs D₂. On a pu déterminer, au moyen de la tomographie par émission de positons, que les neuroleptiques, aux doses utilisées en clinique, occupent de 40 à 100 % des récepteurs D₂ dans le cerveau humain [35, 36]. Comme la plupart de ces agents ont des affinités voisines pour le récepteur D₃, il est vraisemblable que ce récepteur est notablement occupé dans les mêmes conditions. Cela reste, sans doute, vrai même dans le cas de l'halopéridol, qui montre une préférence assez marquée pour le récepteur D₂. Il n'est donc pas exclu, à l'heure actuelle, que l'activité antipsychotique résulte, en réalité, du blocage du récepteur D₃, une hypothèse qui est en accord avec la localisation de ce récepteur dans les aires cérébrales probablement impli-

Tableau II
PHARMACOLOGIE DES RÉCEPTEURS DE LA DOPAMINE

	Valeurs de Ki (nM)				
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
Agonistes					
Dopamine	2 000	2 000	30	450	250
Apomorphine	700	70	70	4	400
Bromocriptine	700	5	7	300	500
Pergolide	1 400	20	2	—	900
Quinpirole	14 000	1 400	40	50	—
SKF 38393	150	10 000	5 000	10 000	100
Antagonistes					
Halopéridol	30	0,6	3	5	40
Pimozide	—	10	11	40	—
Thiopropérazine	—	0,5	1	50	—
(-) Sulpiride	40 000	10	20	50	80 000
UH 232	—	40	10	—	—
Clozapine	140	70	500	9	250
SCH 23390	0,3	1 000	1 000	3 500	0,3

quées dans les maladies psychiatriques (voir ci-après). Par ailleurs, un groupe de neuroleptiques, auquel appartient notamment le pimozide, ont des affinités très voisines pour les récepteurs D₂ et D₃, alors qu'ils sont moins bien reconnus par le récepteur D₄. Cette propriété pourrait être à la base de leurs effets « désinhibiteurs », recherchés dans le traitement des symptômes déficitaires de la schizophrénie (avolition, retrait affectif). Cette hypothèse se trouve confortée par le fait que les seuls antagonistes qui ont une affinité plus élevée pour le récepteur D₃, tels que l'UH 232, montrent des propriétés stimulantes sur des modèles comportementaux chez l'animal [37].

Le blocage du récepteur D₄, pour lequel certains neuroleptiques ont une affinité élevée, pourrait également participer aux effets thérapeutiques de ces médicaments. Ainsi, les propriétés « atypiques » de la clozapine pourraient résulter de sa bonne affinité pour ce récepteur [12], quoique l'absence de spécificité dopaminergique de cet agent rende cette interprétation délicate [38]. Néanmoins, le blocage du récepteur D₄ ne peut rendre compte, à lui seul, de l'effet antipsychotique de l'ensemble des neuroleptiques, parce que des composés puissants comme la thiopropérazine ont des affinités très faibles pour ce récepteur.

Une expression sélective dans les aires cérébrales

Les techniques de *Northern blot* et d'hybridation *in situ* de coupes de cerveau de rat avec des sondes nucléotidiques spécifiques montrent que les ARNm des récepteurs D₁ et D₂ sont les plus abondants et distribués dans toutes les aires cérébrales recevant des afférences dopaminergiques, notamment le caudé-putamen, le noyau accumbique et le tubercule olfactif [39-41]. Cette distribution correspond en général assez bien avec la localisation de ces récepteurs révélée par autoradiographie avec des ligands radiomarqués sélectifs (figure 3, p. 19). Cela indique que les récepteurs (identifiés par leurs sites de liaison) sont proches de leurs sites de synthèse (identifiés par la présence de l'ARNm correspondant), et donc présents sur des corps cellulaires ou des neurones courts. Il existe cependant des exceptions notables. Ainsi, l'absence d'ARN messager du récepteur D₁ dans la substance noire et d'autres régions à corps cellulaires dopaminergiques contraste avec la présence de sites de liaison dans cette région, ce qui indique que les récepteurs D₁ sont synthétisés par des neurones projetant dans ces structures, par exemple des neurones striato-nigraux [42]. Des techniques plus fines d'hybridation *in situ*, permettant d'identifier la

nature des cellules effectrices, ont établi que, dans le striatum, le récepteur D₁ est exprimé principalement par des neurones de taille moyenne utilisant la substance P comme médiateur [43], alors que le récepteur D₂ est exprimé en majorité par des neurones de taille moyenne de nature enképhalinergique [44]. Seulement 20 % des neurones striataux de grande taille, identifiés comme étant des neurones cholinergiques, expriment le récepteur D₂ [44], alors que ces mêmes neurones expriment très faiblement le récepteur D₁ [43]. Puisque la dopamine exerce une régulation de l'activité des neurones cholinergiques striataux [45], cette régulation pourrait être indirecte ou bien mettre en jeu, dans une large fraction de ces neurones, des récepteurs d'un sous-type encore inconnu, en tout cas différant des récepteurs D₁ et D₂. Ces résultats indiquent en outre que la fraction des neurones striataux qui coexpriment les récepteurs D₁ et D₂, et qui pourraient être responsables des effets synergiques observés entre ces deux récepteurs, est probablement faible. Les autres sous-types de récepteurs paraissent beaucoup moins abondants et ont, en tout cas, des localisations plus restreintes. On peut s'en rendre compte en comparant la distribution des sites de liaison de l'iodosulpiride [¹²⁵I], qui marque essentielle-

RÉFÉRENCES

23. Giros B, Martres MP, Pilon C, Sokoloff P, Schwartz JC. Shorter variants of the D₃ dopamine receptor produced through various patterns of alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 ; 176 : 1584-92.
24. Van Tol HHM, Wu CM, Guan HC, et al. Multiple dopamine D₄ receptor variants in the human population. *Nature* 1992 ; 358 : 149-52.
25. Grandy DK, Zhang Y, Bouvier C, et al. Multiple human D₅ dopamine receptor genes : a functional receptor and two pseudogenes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 9175-79.
26. Mahan LC, Burch RM, Monsma FJ, Sibley DR. Expression of striatal D₁ dopamine receptors coupled to inositol phosphate production and Ca²⁺ mobilization in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 2196-200.
27. Vallar L, Muca C, Magni M, et al. Differential coupling of dopaminergic D₂ receptors expressed in different cell types. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 10320-26.
28. Kanterman RY, Mahan LC, Briley EM, et al. Transfected D₂ dopamine receptors mediate the potentiation of arachidonic release in Chinese hamster ovary cells. *Mol Pharmacol* 1991 ; 39 : 364-9.
29. Piomelli D, Greengard P. Lipoxigenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signalling. *Trends Pharmacol Sci* 1990 ; 11 : 367-73.
30. Clark D, White FJ. D₁ dopamine receptor. The search for a function : a critical evaluation of the D₁/D₂ receptor classification and its functional implications. *Synapse* 1987 ; 1 : 347-88.
31. Bertorello AM, Hopfield JE, Aperia A, Greengard P. Inhibition by dopamine of (Na⁺ + K⁺) ATPase activity in neostriatal neurons through D₁ and D₂ dopamine receptor synergism. *Nature* 1990 ; 347 : 386-8.
32. Todd RD, Tang L, Han S, et al. Characterization of transfected dopamine receptors in the immortalized mesencephalic cell line MN 9D. 7th International Catecholamine Symposium Amsterdam : Stichting. 1992 : 314 (abstr).
33. Bouvier C, Van Tol HHM, Bunzow JR, Johnson RA, Niznik H, Civelli O. Cloning and functional characterization of the dopamine D₄ receptor. *Soc Neurosci Abstr* 1991 ; 238 : 4.
34. Martres MP, Bouthenet ML, Salès N, Sokoloff P, Schwartz JC. Widespread distribution of brain dopamine receptors evidenced with ¹²⁵I-iodosulpride, a highly selective ligand. *Science* 1985 ; 228 : 752-5.
35. Farde L, Wiesel FA, Nordström AL, Sedvall G. D₁- and D₂-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology* 1989 ; 99 : S28-31.
36. Baron JC, Martinot JL, Cambon H, et al. Striatal dopamine receptor occupancy during and following withdrawal from neuroleptic treatment : correlative evaluation by positron emission tomography and plasma prolactin levels. *Psychopharmacology* 1989 ; 99 : 463-72.
37. Svensson K, Johansson AM, Magnusson T, Carlsson A. (+)-AJ 76 and (+)-UH 232 : central stimulants acting as preferential dopamine autoreceptor antagonists. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1986 ; 334 : 234-45.
38. Meltzer HY. The mechanism of action of clozapine in relation to its clinical advantages. In : Meltzer HY, ed. *Novel Antipsychotic Drugs*. New York : Raven Press, 1992 : 1-14.
39. Meador-Woodruff JH, Mansour A, Bunzow JR, Van Tol HHM, Watson SJ, Civelli O. Distribution of D₂ dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 7625-28.
40. Fremcau RT, Duncan GE, Fornaretto MG, et al. Localization of D₁ dopamine receptor mRNA in brain supports a role in cognitive, affective and neuroendocrine aspects of dopaminergic neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 3772-76.
41. Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC. Localization of dopamine D₃ receptor mRNA in the rat brain using *in situ* hybridization histochemistry : comparison with dopamine D₂ receptor mRNA. *Brain Res* 1991 ; 564 : 203-19.
42. Mansour A, Meador-Woodruff JH, Zhou Q, Civelli O, Akil H, Watson SJ. A comparison of D₁ receptor binding and mRNA in rat brain using receptor autoradiographic and *in situ* hybridization techniques. *Neuroscience* 1992 ; 46 : 959-71.
43. Le Moine C, Normand E, Bloch B. Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing the D₁ dopamine receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4205-9.

ment le récepteur D₂, avec celle du 7-OH-DPAT[³H] (figure 3). Ce ligand, dérivé de l'aminotétraline, a récemment été identifié comme sélectif du récepteur D₃, et son utilisation a permis de montrer la faible abondance de ce récepteur dans le cerveau, environ cent fois plus faible que celle des récepteurs D₁ ou D₂ [46]. La localisation du récepteur D₃ est principalement restreinte aux régions cérébrales recevant leurs afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (A₁₀), comme la partie ventromédiale du striatum, la coque de l'accumbens, le septum et les tubercules olfactifs, plus particulièrement les îlots de Calleja (figure 3). Ces régions, appartenant au système limbique, sont connectées à des régions phylogénétiquement anciennes du cerveau, telles que l'allocortex. Ces données suggèrent que le récepteur D₃ joue un rôle important au sein du système limbique, dont on connaît depuis longtemps la participation dans le contrôle des émotions, des processus cognitifs et, plus particulièrement la coque de l'accumbens, dans la dépendance aux drogues ou à l'alcool. Il faut aussi noter l'absence de récepteur D₃ dans l'hypophyse [10, 41], alors que les récepteurs D₂ ou D₄ sont présents dans cette structure impliquée dans le contrôle de la sécrétion d'hormones telles que la prolactine. Quand on sait qu'un des effets latéraux des neuroleptiques est lié à leur action sur la sphère endocrinienne, on peut prédire que des médicaments sélectifs du récepteur D₃ n'auront pas ces effets néfastes.

Enfin, la présence d'ARN messagers des récepteurs D₂ et D₃ dans des neurones dopaminergiques de la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, vérifiée par des expériences de lésions [10], indique que ces récepteurs sont aussi des autorécepteurs, c'est-à-dire synthétisés par des neurones qui émettent leur stimulant physiologique, la dopamine. Il reste à établir quel est le rôle respectif de ces deux autorécepteurs dans le contrôle de l'activité des neurones dopaminergiques, et si un même neurone est capable d'exprimer les deux types de récepteurs.

La distribution du messenger du récepteur D₅ est limitée au noyau

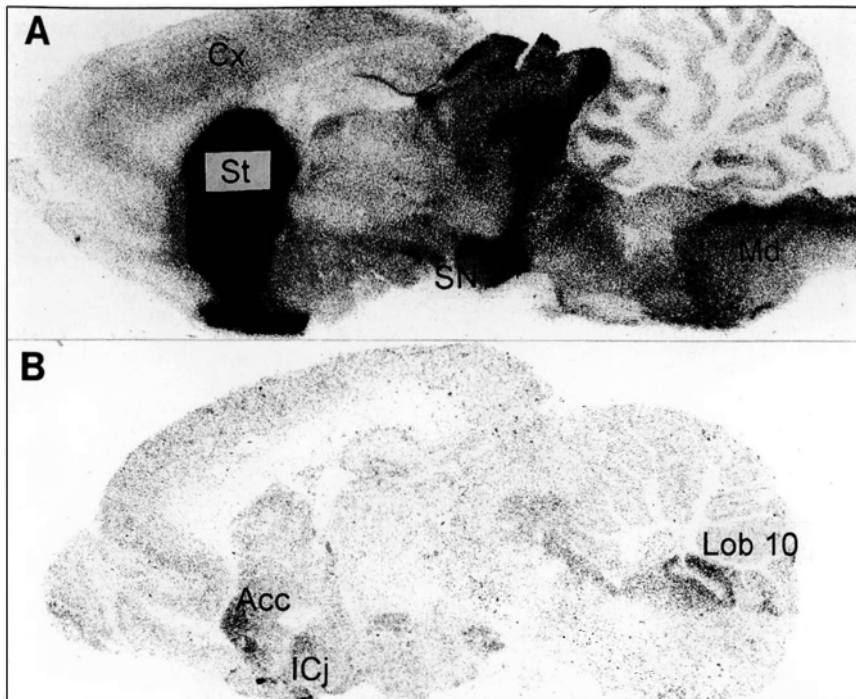


Figure 3. **Localisation des sites de liaison de l'iodosulpiride [125 I] et du 7OH-DPAT [3 H].** Sur ces coupes sagittales de cerveau de rat, le marquage par l'iodosulpiride [125 I] (A), qui se fait essentiellement sur le récepteur D_2 , apparaît en de nombreuses régions où l'on trouve l'innervation dopaminergique, notamment le complexe striatal (St), la substance noire (SN), les collicules inférieurs (IC), certains noyaux de la medulla (Md) et le cortex (Cx). En revanche, le marquage par le 7OH-DPAT [3 H] (B) est restreint à la partie antérieure du noyau accumbent (Acc), aux îlots de Calleja (ICj) et au lobule 10 du cervelet (Lob 10).

mamillaire latéral, au noyau préteccal antérieur et à certaines couches de cellules dans l'hippocampe [13, 14]. Le messager du récepteur D_4 , très rare et dont la distribution n'est établie qu'au moyen d'analyses de *Northern blot*, est présent dans le cortex frontal, l'amygdale et la *medulla*, mais peu abondant dans les ganglions de la base [12].

Ainsi il apparaît que tous les récepteurs récemment identifiés (D_3 , D_4 , D_5) sont caractérisés par une expression restreinte et, vraisemblablement, une faible abondance.

Des gènes candidats dans les maladies génétiques

Les études familiales, d'enfants adoptés et de jumeaux, suggèrent que les facteurs héréditaires jouent un certain rôle dans l'étiologie des maladies neuropsychiatriques [47, 48]. Puisque des dysfonctionnements de la transmission

dopaminergique ont été avancés comme facteurs étiologiques dans ces maladies, les gènes des récepteurs de la dopamine constituent, de toute évidence, des gènes candidats pour vérifier cette hypothèse dans ces affections. Le récent clonage de ces gènes et l'identification de polymorphismes ont permis des études d'association (où la fréquence d'un allèle du gène est comparée dans un groupe affecté et dans un groupe témoin) et des études de liaison (où l'on examine si la transmission d'un allèle du gène suit la transmission de la maladie au sein de familles). Jusqu'à présent, plusieurs études n'ont pu fournir la preuve d'association ou de liaison entre les gènes des récepteurs D_1 , D_2 , D_3 , et D_4 et la schizophrénie ou la psychose maniaco-dépressive, ce qui suggère que ces gènes ne jouent pas de rôle majeur dans la susceptibilité à ces maladies.

En revanche, à la suite des travaux

de Blum et Noble [49], qui avaient décelé sur un groupe de taille réduite une association entre le gène du récepteur D_2 et l'alcoolisme familial, une série d'études similaires a permis de confirmer que ce gène est vraisemblablement impliqué dans cette pathologie. Ainsi une méta-analyse [50] rassemblant sept études indépendantes, et incluant au total 457 alcooliques et 461 témoins, fait apparaître que l'allèle A1 du gène du récepteur D_2 est significativement plus fréquent chez les alcooliques (44 %) que chez les témoins (27 %), si l'on considère l'alcoolisme dans son ensemble ; qui plus est, ces différences augmentent si l'on ne considère que les cas d'alcoolisme sévère. Même s'il n'est pas établi comment des variations de séquences du gène du récepteur D_2 pourraient conférer une vulnérabilité à l'abus d'alcool, ces données pourraient constituer le tout premier exemple de l'intervention d'un gène dans un trouble de type psychiatrique, vraisemblablement polygénique, et pour lequel les facteurs liés à l'environnement exercent, certainement, une large influence.

Des nouvelles perspectives thérapeutiques

La diversité des récepteurs de la dopamine amène à poser la question de leur rôle respectif comme cibles des agents thérapeutiques. On a vu que les récepteurs de la sous-famille D_2 , D_3 et D_4 pouvaient être reconnus par les neuroleptiques et donc constituer leurs sites d'action. Parmi les caractéristiques qui les différencient, la principale est certainement leur distribution dans le cerveau des mammifères. L'abondance du récepteur D_2 traduit une expression plutôt ubiquitaire, en particulier dans le néostriatum et l'hypophyse où son blocage est vraisemblablement à l'origine des effets latéraux moteurs et neuroendocriniens des neuroleptiques. A l'inverse, les récepteurs D_3 et D_4 sont à peu près absents du néostriatum, le récepteur D_3 étant absent de l'hypophyse, alors qu'ils sont tous deux présents dans les aires limbiques du cerveau, probablement impliquées dans les troubles de l'humeur et de la personnalité. On peut donc penser que des médicaments sélectifs des

récepteurs D₃ et D₄ pourraient constituer des médicaments plus spécifiques, mieux tolérés et, par là, mieux acceptés que ceux dont dispose la psychiatrie aujourd'hui. Ces diverses hypothèses demandent, il est vrai, à être confirmées par l'examen des propriétés thérapeutiques d'agents sélectifs D₃ ou D₄, dont la mise au point fait actuellement l'objet de recherches intensives dans les laboratoires universitaires ou industriels ■

RÉFÉRENCES

44. Le Moine C, Normand E, Guiteny AF, Fouque B, Teoule R, Bloch B. Dopamine receptor gene expression by encephalin neurons in rat forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 230-4.
45. Scatton B. Effect of dopamine agonists and neuroleptic agents on striatal acetylcholine transmission in the rat: evidence against dopamine receptor multiplicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1982 ; 220 : 197-202.
46. Lévesque D, Diaz J, Pilon C, *et al.* Identification, characterization and localization of the dopamine D₃ receptor in rat brain using [³H]7-hydroxy dipropylaminotetralin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 8155-59.
47. Gottesman II. *Schizophrenia genesis : the origins of madness*. New York : WH Freeman, 1991.
48. Gershon ES. Genetics. In : Goodwin FK, Jamison KR, eds. *Manic Depressive Illness*. New York : Oxford University Press, 1991 : 373-401.
49. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, *et al.* Allelic association of human dopamine D₂ receptor gene in alcoholism. *J Amer Med Ass* 1990 ; 263 : 2055-60.
50. Uhl GR, Persico AM, Smith SS. Current excitement with D₂ dopamine receptor gene alleles in substance abuse. *Arch Gen Psychiat* 1992 ; 49 : 157-60.

TIRÉS A PART

P. Sokoloff.

Summary

The dopamine receptor family

During past decades converging evidence has emerged for a role of dopaminergic transmission disturbances in neuropsychiatric disorders. Until recently, dopamine has been thought to interact with only two receptors, termed D₁ and D₂. This situation was dramatically changed with the advent of molecular biology approaches, which showed the existence of at least five different dopamine receptors. These receptors can be classified in two groups, according to their structure, pharmacology and function. The « D₁-like » receptors (D₁ and D₅) are encoded by intronless genes and positively coupled to adenylyl cyclase. The « D₂-like » receptors (D₂, D₃ and D₄) encoded by genes with introns utilize multiple intracellular signalling systems. Antipsychotic agents have been thought to interact selectively with the D₂ receptor, but they now appear to be also well recognized by the D₃ receptor, and to a lesser extent by the D₄ receptor, which may therefore both participate in their therapeutic effects. The D₁ and D₂ receptor subtypes are the most abundant in brain, being expressed in all dopaminergic areas including the neostriatum implicated in motor functions. Their blockade by neuroleptics probably contributes to motor side-effects elicited by these compounds. By contrast, the other subtypes are expressed in more discrete areas belonging to or associated with the limbic system implicated in the control of emotion and cognition. Therefore the discovery of new dopamine receptor subtypes opens important therapeutic perspectives in allowing the design of new more specific and safer drugs. In addition, the dopamine receptor genes constitute good candidates for genetic studies in psychiatry.