

ETUDE FONCTIONNELLE DES SYSTEMES DE CAPTURE SYNAPTOSOMALE ET VESICULAIRE DE DOPAMINE

Reçu le 21/02/1999 – Accepté le 10/06/2001

Résumé

L'injection stéréotaxique unilatérale dans la substance noire de la 6 hydroxy-dopamine (6OH-DA) se traduit par une chute parallèle de la capture de dopamine tritiée au niveau synaptosomale de l'ordre de -70 % et dans les préparations vésiculaires de l'ordre de -69 %, comparées aux préparations issues de Rats non lésés. Ces résultats montrent que ces deux préparations synaptosomales et vésiculaires sont bien d'origine dopaminergique. D'autre part, une étude comparative de l'effet de quelques agents pharmacologiques (β carbolines, imipraminiques, amphétamine et les inhibiteurs purs de la capture synaptosomale) sur la capture synaptosomale et vésiculaire de la dopamine tritiée *in-vitro*, montre qu'ils agissent comme de puissants inhibiteurs. Nous montrons également que le transporteur vésiculaire diffère du transporteur synaptosomal par sa stéréospécificité et sa sensibilité aux agents pharmacologiques.

Mots clés: *Amphétamine, Capture de dopamine, β carbolines, 6 hydroxy-dopamine, imipramine, synaptosome, vésicule.*

Abstract

Group of rats treated with intracerebroventricular (i.c.v) of 6 hydroxydopamine (6OH-DA) was compared with control group and showed decreasing in dopamine uptake at synaptosomal preparations (-70%) and vesicular preparations (-69%) obtained from rat striata. Results about synaptosomal and vesicular preparations which achieved in the experiments indicated that they are from dopaminergic sources. The comparative study aimed some pharmacological agents (β carbolines, Imipramine derivatives, Inhibitors of dopamine uptake group, Amphetamine group) on the synaptosomal and vesicular uptake of dopamine: results showed that all agents expressed a potent inhibitory effect. We also show that vesicular carrier is different with synaptosomal transporter by its stereospecific characteristics and the pharmacological agents sensitivity.

Keys words: *Amphetamine, dopamine uptake, 6 hydroxy-dopamine, Imipramine, synaptosome, vesicle.*

**M. SLIMANI
A. AOUES**

Laboratoire de Biochimie
Département de Biologie
Faculté des Sciences,
Université Es-Sénia
Oran, Algérie

ملخص

مجموعة من الجرذان من نوع Wistar تم حقنها :
السوداء locus niger بمركب 6 هيدروكسي دوبامين (DA)
مجموعة الشاهد. أظهرت أن هناك إنخفاضا على مستوى
(بحدود 70 %) و على مستوى الحويصلي الإشتباكي بد
النتائج بينت ان التحضيرات الإشتباكية و الحويصلية الـ
التجارب هي من أصل دوباميني. كما أن الدراسة التي
تأثيرات مجموعة من الأدوية على الإلتقاط الإشتباكي و أ
كل المركبات الصيدلانية أظهرت تأثير تثبيطيا قويا. ك
المحصلة عليها أن الناقل الحويصلي يختلف عن الناقل
لخصوصية البنى التركيبية النوعية stereospecific و
المركبات الصيدلانية .

الكلمات المفتاحية: *إلتقاط دوبامين، إشتباك العصبي،
الحويصلات الإشتباكية، 6 هيدروكسي دوبامين، نواة
سوداء.*

L'étude des systèmes de capture et de libération constitue une cible
L'attrayante pour manipuler les transmissions dopaminergiques qui
pour manipuler les transmissions dopaminergiques qui semblent
impliqués dans de nombreuses pathologies: on sait que la maladie de
Parkinson s'apparente à une dénervation dopaminergique striatale [1];
il apparaît qu'une hyperactivité dopaminergique mésolimbique et/ou
mésocorticale interviendrait dans la physiopathologie de la
schizophrénie [2] et qu'un déficit de la transmission dopaminergique
pourrait être à l'origine de certaines dépressions [1,3].

L'inhibition de la recapture et la libération visent à augmenter la
concentration des neurotransmetteurs dans la fente synaptique [4,5,6].
Ces processus, permettant la concentration de la dopamine au sein des
terminaisons neuronales et dans les vésicules de stockage, mettent en
jeu des systèmes de capture. Ces derniers ont bénéficié de moins
d'attention que divers autres éléments de la transmission tels que les
récepteurs de la dopamine, et ceci malgré leur grande importance
fonctionnelle.

Considérant les progrès thérapeutiques qui pourraient résulter
d'une meilleure connaissance des systèmes de capture, nous nous
sommes attachés à mieux en définir les propriétés fonctionnelles et
pharmacologiques. L'étude compare l'effet de quelques agents
pharmacologiques sur les processus de capture vésiculaire et
synaptosomale de dopamine, préparés à partir du striatum de cerveau
de rat.

MATERIEL ET METHODES

Animaux d'expériences

Les expérimentations sont pratiquées sur 50 Rats Wistar d'un poids moyen de 200 ± 4 g. Ils séjournent dans l'animalerie du laboratoire pendant au moins 3 jours, groupés par cinq dans des cages de polypropylène (L= 40 cm, l = 25 cm, h = 15 cm). Ils disposent en permanence d'eau et de nourriture. La température ambiante est de 22-23°C et un cycle jour-nuit est réalisé par un éclairage artificiel entre 7 heures et 19 heures.

Préparation des synaptosomes

Les Rats ont été tués par décapitation dans une chambre froide à 4°C. Le découpage de la calotte crânienne permet de prélever l'ensemble de l'encéphale. Les striatas sont disséqués selon la méthode décrite par Glowinski et *al.* [7]. Les structures cérébrales prélevées (striatum) sont placées dans un homogénéiseur de Potter Elvehjem de 4 ml (clairance 80-130 μ m). L'homogénéisation est effectuée dans 10 volumes de solution glacée de saccharose 0,32 M par dix va-et-vient de haut en bas, le piston tournant à 800 ± 50 rpm, ceci pendant 20 secondes à 4°C. Le corps et le piston du Potter Elvehjem sont rincés avec 5 volumes de la solution de saccharose. L'ensemble, l'homogénat et le liquide de rinçage, est centrifugé à 1000g pendant 10 minutes à 4°C. Le surnageant, représentant une fraction synaptosomale brute, est alors prélevé et gardé dans la glace en présence de 2 μ M de pargyline (inhibiteur des monoamines oxydases). L'incubation se poursuit pendant 5 minutes, à 37°C, en présence de ³H-DA à 20nM. L'arrêt de la réaction se fait par dilution avec 3 ml de milieu d'incubation glacé et par filtration sur filtres en fibres de verre (whatman GF/B 25 mm de diamètre). Les filtres sont rincés 2 fois avec 3ml de milieu froid.

Préparation des vésicules synaptiques

Sept paires de striatas sont prélevées et homogénéisées à 4°C au moyen d'un polybroyeur verre-fritté de 15 ml (type Dunal, clairance 10-15 μ) dans une solution de saccharose 0,32 M tamponnée (Tris maléate 65 mM \pm NaOH qsp pH 7,4). L'homogénat est centrifugé à 1000g pendant dix minutes. Le surnageant est alors prélevé. Le culot est remis en suspension dans un volume de saccharose identique à celui qui a servi à l'homogénéisation et à nouveau centrifugé (1000g, 10mn, 4°C). Les surnageants des deux centrifugations sont réunis et centrifugés (20000g, 30 min, 4°C). Le surnageant de cette dernière centrifugation est également centrifugé (100000g, 30 min, 4°C). Le culot alors obtenu constitue une fraction vésiculaire brute. Il est remis en suspension dans 1,3 ml d'une solution de saccharose 0,32 M et de tris maléate 65 mM, pH 7,4 [8,9].

Protocole appliqué à l'étude de la capture de la DA par les vésicules synaptiques

Des aliquotes de 50 μ l de la suspension vésiculaire à pH 7,4 sont préincubées à 29°C pendant 5 minutes dans 940 μ l

de milieu contenant du saccharose 0,32 M du tris maléate 65 mM, de l'ATP 2mM, SO₄ 1mM, pH 7,4 et éventuellement l'agent pharmacologique à étudier. L'incubation se poursuit en présence de ³H-DA 50 nM pendant 7 minutes. La réaction est arrêtée par addition de 4 ml de milieu froid immédiatement suivie d'une filtration sur filtre en ester de cellulose (type GSWP, pore 0,22 μ M millipore). Chaque tube est rincé avec 4 ml de milieu glacé et chaque filtre est rincé deux fois avec 4 ml de milieu glacé. Les filtres sont séchés durant toute une nuit à température ambiante. Ils servent ensuite à la détermination de la radioactivité accumulée. La capture est également étudiée à 0°C afin de déterminer la capture "aspécifique" [9,10].

Microinjection de 6 OH-DA dans la substance noire

Les microinjections cérébrales sont effectuées chez le Rat anesthésié au chloral (350mg/Kg en i.p). Les animaux sont placés dans un appareil stéréotaxique. Les coordonnées de la substance noire pour les animaux sont déterminées à l'aide de l'atlas stéréotaxique du cerveau de rat de Albe Fessard et *al.* [11] pour animaux pesant 250 g. Ces coordonnées sont les suivantes: antériorité 2.5 mm, latérale 2.03 mm, profondeur 4.0 mm. Le volume d'injection est de 8 μ l de solution contenant 0.1 % d'acide ascorbique. La durée de l'injection est de 02 minutes (0.2 μ l toutes les 15 secondes). L'aiguille est maintenue en place pendant une minute après chaque injection dans la substance noire.

Huit jours après la lésion unilatérale, les animaux sont décapités et on procède à la préparation des synaptosomes et des vésicules du striatum.

Expression des résultats

La capture spécifique est définie comme la différence entre la capture totale (à 37°C) et la capture aspécifique (à 0°C).

Pour les expériences de capture de ³H-DA, les résultats brut, exprimés en coups par minute et par unité de volume, sont convertis en femtomoles de médiateur par mg de protéines.

- La ³H-DA est la (7, 8, ³H) Dopamine (45-50 Ci / mmole) est fourni par Amersham (France).
- Le liquide scintillant permettant le comptage est l'aqualite FM.
- Les comptages sont effectués par un compteur β inter technic SL 2050 (Kontron).

La concentration inhibitrice 50% (CI50), est définie comme la concentration diminuant de 50% la capture spécifique observée en l'absence de l'agent pharmacologique.

Les taux de protéines sont déterminés par la méthode de Lowry et *al.* [12].

Les résultats sont exprimés par les moyennes des valeurs individuelles, affectées de l'erreur standard à la moyenne (SEM) qui sont comparées aux essais témoins par le test-t de Student.

RESULTATS ET DISCUSSION

Plusieurs auteurs ont relaté que les fractions vésiculaires et synaptosomales préparées à partir du cerveau entier ou de différentes régions cérébrales sont également capables d'accumuler les catécholamines et la sérotonine [13]. Ainsi, avant de réaliser une étude pharmacologique, nous avons voulu nous assurer que les synaptosomes et les vésicules sur lesquelles nous opérons provenaient bien des terminaisons dopaminergiques striatales. Nous avons utilisé pour cette étude la 6-hydroxydopamine (6OH-DA), une neurotoxine spécifique des neurones catécholaminergiques et qui provoque une chute de la capture de dopamine par les synaptosomes et les vésicules préparées à partir du striatum de cerveau de Rat [13,14,15].

Dans la première série d'expériences, nous avons observé, huit jours après la destruction unilatérale de la voie dopaminergique au niveau de la substance noire par une injection stéréotaxique unilatérale de la 6 OH-DA, une chute parallèle de la capture de ³H-DA au niveau synaptosomale de l'ordre de -70 %, et dans les préparations vésiculaires de l'ordre de -69 %, comparés à celles des préparations issues de rats non lésés (fig. 1). Ces résultats montrent que ces deux processus de capture de dopamine tritiée intéressent un même type de vésicules et de synaptosomes essentiellement d'origine dopaminergiques.

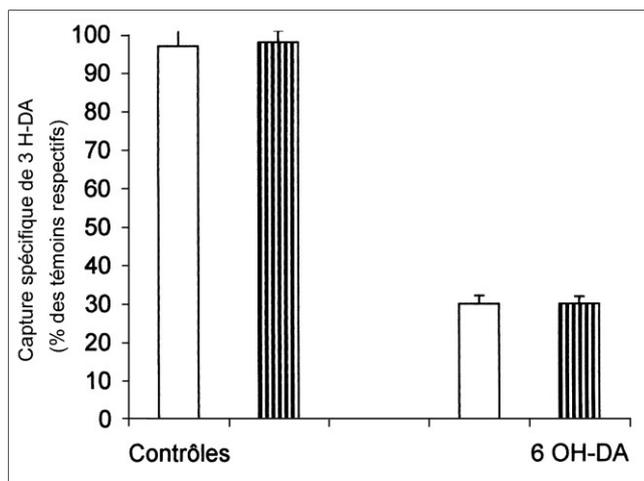


Figure 1: Effet d'une injection de 6 OH-DA dans la substance noire sur les captures synaptosomales et vésiculaires de dopamine dans le striatum. M ± SEM de 7 déterminations. Histogramme blanc: capture synaptosomale - Histogramme hachuré: capture vésiculaire.

Les résultats présentés dans le tableau 1 concernant l'étude pharmacologique des deux processus de capture de dopamine tritiée. Nous avons montré que les différents agents pharmacologiques étudiés exercent un effet inhibiteur puissant sur les systèmes de capture synaptosomales et vésiculaires de ³H-DA. Les β carboline (réserpine et tétrabénazine), agents induisant la déplétion du pool vésiculaire de dopamine [16,9,17,18], présente des concentrations inhibitrices 50 de l'ordre de la nM sur les préparations de vésicules d'origine striatales, contrairement

à l'effet qu'elles exercent sur les préparations synaptosomales où les concentrations actives sont de l'ordre de la μ M.

Agent pharmacologique	Capture vésiculaire	Capture synaptosomale
Réserpine	0.04 ± 0.01	2.2 ± 0.078
Tétrabénazine	0.06 ± 0.01	3.56 ± 0.085
Carpipramine	0.33 ± 0.09	12.8 ± 1.9
Clomipramine	0.51 ± 0.08	10.2 ± 1.7
Désipramine	1.74 ± 0.10	22.7 ± 2.7
Imipramine	2.69 ± 0.08	26.4 ± 2.5
D-amphétamine	1.18 ± 0.05	0.98 ± 0.07
L-amphétamine	11.05 ± 0.13	2.92 ± 0.65
Acide amfonélique	6.62 ± 0.05	0.03 ± 0.01
Mazindol	11.80 ± 0.12	0.085 ± 0.01
Méthylphénidate	14.31 ± 0.12	0.79 ± 0.03

Tableau 1: Détermination du pouvoir inhibiteur de quelques agents pharmacologique sur la capture synaptosomale et vésiculaire de dopamine. Les CI 50 représentent les concentrations inhibitrices 50 de la capture de dopamine tritiée. M ± SEM de 4 déterminations (réalisées en triple).

-Dans cette même série d'expériences, les deux isomères de l'amphétamine présentent des concentrations inhibitrices différentes selon la préparation biologique considérée (Tab.1). Nous avons observé aussi que la l-amphétamine possède une activité inhibitrice de capture de dopamine inférieure à celle de l'isomère D. Les résultats trouvés indiquent que le transporteur membranaire impliqué dans le processus de capture vésiculaire et synaptosomale serait stéréospécifique (Tab.1). Les études réalisées par différents auteurs [19,20,10] sur la capture de dopamine par des préparations de vésicules d'origine cérébrales et striatales avaient abouti à des résultats comparables.

- L'acide amfonélique, le méthylphénidate et le mazindol, connus comme inhibiteurs purs de la capture synaptosomale de dopamine [22,8,23,18,24,25,21], n'exercent leur effet inhibiteur de capture de dopamine sur des préparations de vésicules d'origine striatale qu'à des concentrations très élevées, de l'ordre de 7-15 μ M, contrairement aux effets qu'ils exercent sur des préparations de synaptosomes ou les concentrations actives sont de l'ordre de la nM (Tab.1).

- Pour les dérivés imipraminiques (clomipramine, carpipramine, désipramine et imipramine), les résultats présentés dans le tableau 1 montrent que cette classe pharmacologique exerce un effet inhibiteur puissant sur la capture vésiculaire comparés aux préparations synaptosomales. La clomipramine et la carpipramine se comportent comme de puissants inhibiteurs de capture de dopamine sur les préparations vésiculaires et sont de 10 à 20 fois plus faibles que celles qui sont actives sur les synaptosomes. D'autres études ont montré une accumulation de ³H-imipramine au sein des terminaisons synaptiques [26,27,8,28]; de même, une liaison de ³H-désipramine ou ³H-nitroimipramine au niveau des vésicules

de stockage [29], était capables d'induire *in vitro* ou *in vivo*, une libération de neuromédiateur (dopamine, sérotonine, acide aminobutyrique, glutamate) à partir des terminaisons neuronales. Il est tentant de suggérer que l'action des imipraminiques sur les vésicules de stockage pourrait être à l'origine de libération des catécholamines induites par les imipraminiques au niveau des terminaisons neuronales (synaptosomales).

En ce qui concerne la sensibilité de la capture synaptosomale aux différents agents pharmacologiques, nous retrouvons la distinction classique entre les inhibiteurs purs de la capture à fort potentiel inhibiteur (acide amfonélique, méthyl phénidate et mazindol) et les β -carbolines (résérpine et tétrabénazine) et les dérivés imipraminiques (clomipramine, carpipramine, désipramine et imipramine), actifs sur la capture de dopamine aux concentrations supérieures à 10^{-6} M. Au contraire, dans l'expérience portant sur les vésicules, nous observons la classification suivante:

β -carbolines > imipraminiques > inhibiteurs purs de la capture synaptosomale.

Ces résultats montrent, d'une part, que ces différents agents pharmacologiques se comportent comme de puissants inhibiteurs de la capture de dopamine, et d'autre part, la capture vésiculaire de dopamine faisant suite à ceux des neuromédiateurs dans le cytosol ne joue pas un rôle important dans l'intensité de la capture réalisée par les terminaisons neuronales.

Ces résultats indiquent encore que le transporteur vésiculaire diffère du transporteur synaptosomal par sa stéréospécificité et sa sensibilité aux agents pharmacologiques.

CONCLUSION

Les expériences ont porté sur l'étude comparative des deux systèmes de capture de dopamine réalisées sur des préparations synaptosomales et vésiculaires préparées à partir du striatum de cerveau de rat. Les résultats relatifs à la lésion unilatérale de la substance noire après une administration de la 6 hydroxy-dopamine ont montré que les deux préparations striatales sont bien d'origine dopaminergique.

La deuxième série d'expériences a porté sur l'étude pharmacologique des deux systèmes de capture synaptosomale et vésiculaire de dopamine. Nous avons observé une différence de sensibilité de ces deux préparations striatales vis-à-vis des différents agents pharmacologiques étudiés. En effet pour le système de capture synaptosomale, les agents pharmacologiques étudiés présentent l'ordre d'efficacité suivant:

-Le groupe des inhibiteurs purs de capture synaptosomale > β -carboline > imipraminiques.

En ce qui concerne la sensibilité de la capture vésiculaire aux différents agents pharmacologiques, nous observons la classification suivante:

β -carbolines > imipraminiques > le groupe des inhibiteurs purs de la capture synaptosomale.

Sur les deux processus, nous avons observé que la L-

amphétamine possède une activité inhibitrice de capture de dopamine inférieure à celle de l'isomère D.

Ainsi, la capture vésiculaire de dopamine faisant suite à ceux des neuromédiateurs dans le cytosol ne joue pas un rôle important dans l'intensité de la capture réalisée par les synaptosomes.

Ces résultats montrent que le transporteur vésiculaire diffère du transporteur synaptosomal par sa stéréospécificité et sa sensibilité aux agents pharmacologiques.

REFERENCES

- [1]- Randrup A., Munkad I., Fog R., Gerlach J., Molander L. "Possible roles of brain dopamine in mania and depression", IV Congress of the Polish Pharmacological Society, (M. Mazur and Lods eds.), (1973), p.35.
- [2]- Lee T., Seeman P., Tourtellote W.W., Farley I.J., Hornykiewicz O. "Binding of 3H-neuroleptics and 3H-apomorphine in Schizophrenic brains", *Nature*, 274, (1978), pp. 897-900.
- [3]- Nihon S., Yakurigaku Z., "Antiparkinsonian agents applied in the treatment of Parkinson's disease or are under investigation for patients or model animals", *Neuropsychopharmacology*, 4, (1996), pp. 113-122.
- [4]- Budygin E.A., Gainetdinov R.R., Kilpatrick M.R., Rayevsky K.S., Mannisto P.T., Wightman R.M., "Effect of tolcapone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor, on striatal dopaminergic transmission during blockade of dopamine uptake", *Eur. J. Pharmacol.* 370, (1999), pp. 125-131.
- [5]- Budygin E.A., Kilpatrick M., Gainetdinov R.R., Raevski K.S., Wightman R.M., "The effect of the dopamine neuronal reuptake inhibitor GBR 12909 on dopaminergic neurotransmission parameters in the rat striatum *in vivo*", *Eksp. Klin. Pharmacol.*, 62(5), (1999), pp. 3-6.
- [6]- Budygin E.A., Kilpatrick M.R., Gainetdinov R.R., Wightman R.M., "Correlation behavior and extracellular dopamine levels in rat striatum: comparison of microdialysis and fast cyclic voltammetry", *Neurosci. Lett.*, 3, 281, (2000), pp. 9-12.
- [7]- Glowinski Iverson L.L., "Regional studies of - catecholamines in the rat brain. I: The disposition of 3H - norepinephrine, 3H dopamine and 3H-DOPA in various regions of the brain", *J. Neurochem.*, 13, (1966), pp. 655-669.
- [8]- Bonnet J.J., Lemasson M.H., Costentin J., "Simultaneous evaluation, by a double method of uptake inhibition and release of dopamine in synaptosomal preparation of rat striatum", *Biochem. Pharmacol.*, 13, (1984), pp. 2129-2135.
- [9]- Slimani M., Boucher D., Bonnet J.J., Kamenka J.-M., Costentin J., "Neurochemical and behavioral evidence for a central indirect dopaminergic agonist activity of GK13, a phencyclidine derivative". In sigma and Phencyclidine like Compounds as Molecular probes in Biology, eds. E. F. Domino and J.M. Kamenka, NPP Books, (1987), pp. 511-520.
- [10]- Kantor L., Hewlett G.H., Gnegy M.E., "Enhanced amphetamine and K⁺ mediated dopamine release in rat striatum after repeated amphetamine: differential requirements for Ca²⁺ and calmodulin dependent phosphorylation and synaptic vesicles", *J. Neurosci.*, 15, 19, (1999), pp. 3801-3809.
- [11]- Albe-Fessard D., Stutinsky F. and Libondan S., "Atlas stéréotaxique du diencephale du rat blanc", Editions C.N.R.S (Paris).

- [12]- Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. and Randall R.J., "Protein measurement with the Folin phenol reagent", *J. Biol. Chem.*, (1951), pp. 265-275.
- [13]- Slotkin T.A., Seidler F.C., Whitmore W.L., Salvaggio M. and Kirksey D.F., "Rat brain synaptic vesicles: uptake specificities of (3H) norepinephrine and (3H) serotonin in preparations from whole brain regions", *J. Neurochem.*, 31, (1978), pp. 961-968.
- [14]- Naudin B., Bonnet J.J., Costentin J., "Acute L-Dopa pretreatment potentiates 6 hydroxy-dopamine induced toxic effects on nigrostriatal dopamine neurons in mice", *Brain Research*, 701, (1995), pp. 151-157.
- [15]- Miller DW., Abercrombie E.D., "Role of high-affinity dopamine uptake and impulse activity in the appearance of extracellular dopamine in striatum after administration of exogenous L-Dopa: studies in intact and 6-hydroxydopamine rats", *J. Neurochem.*, 72, (1999), pp. 1516-1522.
- [16]- Scherman D., Jaudon P., Henry J.P., "Characterisation of the monoamine carrier of chromaffin granule membrane by binding of (2-3H) dihydrotetrabenazine", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80, (1983), pp. 583-588.
- [17]- Grattini S., "Mechanisms of action anorectic agents", In: *Medicaments et comportements alimentaires, Actualités de pharmacologie clinique*, eds. P. Meyer, F. Chaouloff, J.C. Gilbert Rolland, 5, (1988), pp. 1-24
- [18]- Vaugeois J.M., "Caractéristiques de la liaison in vivo chez la souris d'un inhibiteur de la capture de dopamine le (3H) GBR 12783", thèse de Doctorat, Université de Rouen (France), (1992).
- [19]- Ferris R.M., and Tang F.L.M., "A comparison of the capacities of isomers of amphetamine, deoxypradol and methylphenidate to inhibit the uptake of tritiated preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus and striatum, and into adrenergic nerve of rabbits aorta", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181, (1972), pp. 407-416.
- [20]- Schoemaker H. and Nickolson V.J., "Dopamine uptake by striatal synaptosomes: a compartment analysis", *J. Neurochem.*, 41, (1983), pp. 684-690.
- [21]- Crespi D., Menniti T., Gobbi M., "Carrier dependent and Ca²⁺ dependent 5-HT and dopamine release p-choroamphetamine and (+) - fenfluramine", *Br. J. Pharmacol.*, 121, (1997), pp. 1735-1743.
- [22]- Horn A.S., "Characteristics of dopamine uptake", In A.S. Horn, J. Korf and B.H.C. Westerink (eds). *The neurobiology of dopamine*, Academic press, New York, (1979), pp. 217-235.
- [23]- Dueterte Boucher. D, Kamenka J.-M. and Costentin J., "Comparison of the effects of the indirect dopamine agonists, GK 13, GBR 12783 and dexamphetamine on behavioural tests involving central catecholaminergic transmissions", *Psychopharmacology*, 101, (1990), pp. 344-353
- [24]- Kibourn M.R., Sherman P.S. and Pisani I., "In vivo binding of the dopamine uptake inhibitor (18F) 13119 in MPTP treated C57 BL /6 mice", *Nucl. Med. Biol.*, 18, (1992), pp. 803-806.
- [25]- Héron C., Costentin J., Bonnet J.J., Evidence that pure uptake inhibitors including cocaine interact slowly with the dopamine neuronal carrier", *European Journal of Pharmacology*, 264, (1994), pp. 391-398
- [26]- Daniels A.J., Gysling K., Arqueros L., "Intraneuronal site of action for imipramine in rat striatal slices", *J. Neurochem.*, 35, (1980), p. 718-722
- [27]- Langer S.Z., Galzin A.M., Kamal L.A., "3H-imipramine is accumulated but not released from slices of the rabbit caudate and hypothalamus", *J. Neurochem.*, 38, (1982), pp. 305-312
- [28]- Niznik H.B., Tyndale R.F., Sallee F.R., Gonzalez F.J. and Kalow W., "The dopamine uptake transporter and cytochrome b450IID1 in brain: resolution and identification of two distinct (3H) GBR 12935 binding proteins", *Arch. Biochem. Biophys.* 276, (1993), pp. 424-432.
- [29]- Wood M.D. and Wyllie M.G., "Subcellular site of action of imipramine in rodent brain", *J. Neurochem.*, 46, (1986), pp. 999-1005. □