

Neurotransmisia serotonergică

Balaceanu Petru
Medic rezident an I

Neurotransmisia chimica

Sinapsa reprezinta legatura dintre doi neuroni si poate fi de tip:

- 1) axo-dendritic
- 2) axo-somatic
- 3) axo-axonic

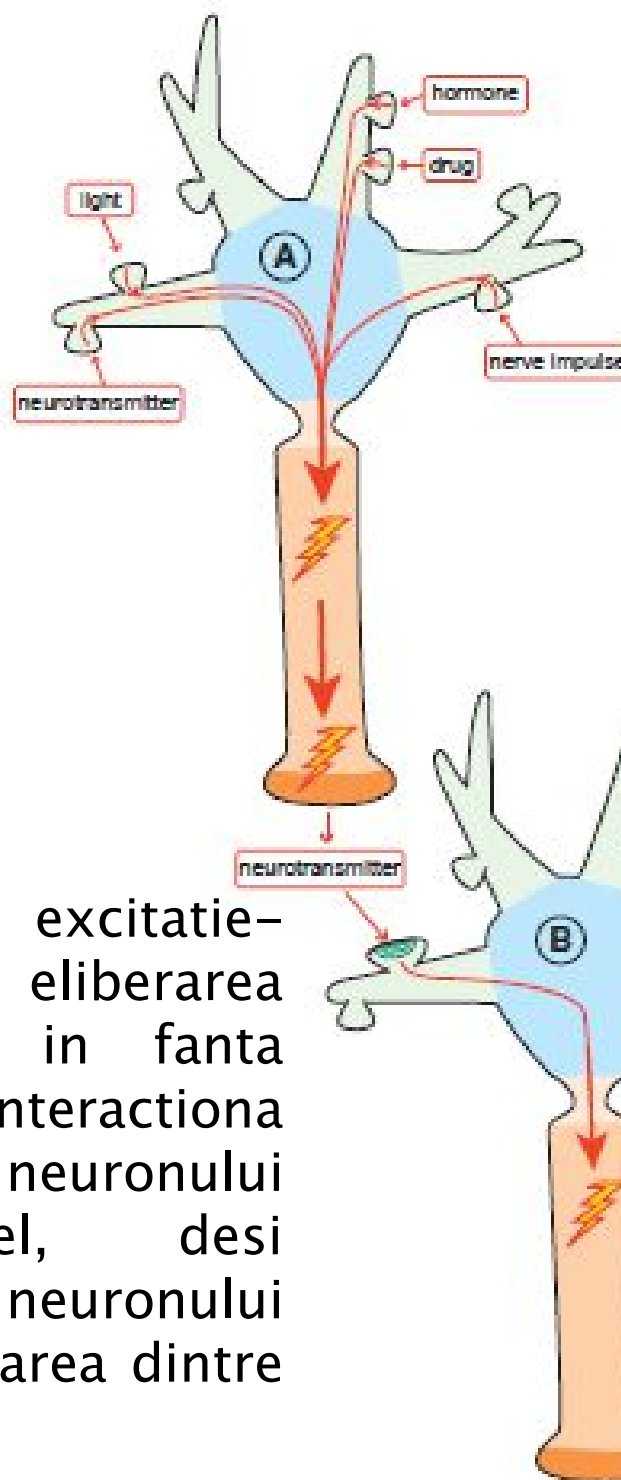


Asimetria

- Este o caracteristica a sinapselor
- Reprezinta transmiterea unidirectionala a influxului nervos, de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic



Classic Synaptic Neurotransmission



In momentul in care un stimul (lumina, neurotransmitator, medicamente, hormoni, impulsuri nervoase) actioneaza asupra neuronului presinaptic, se formeaza un potential electric care este transmis prin depolarizare pana la axonul terminal.

Activarea sistemului excitatie-secretie determina eliberarea neurotransmitatorilor in fanta sinaptica pentru a interactiona cu receptorii neuronului postsinaptic. Astfel, desi stimulul din interiorul neuronului este electric, comunicarea dintre neuroni este chimica.

Principalii neurotransmitatori cu importanta terapeutica sunt:

- 1) Serotonina
- 2) Norepinefrina
- 3) Dopamina
- 4) Acetilcolina
- 5) GABA (acidul gama amino butiric)
- 6) Glutamina

Recaptarea

Reprezinta proprietatea neuronilor presinaptici de a recapta neurotransmitorii eliberati in fanta sinaptica, cu ajutorul unor structuri specifice.

Avantajele recaptarii sunt:

- ▶ depozitarea neurotransmitatorilor
- ▶ protectia fata de enzimele metabolizatoare
- ▶ posibilitatea reutilizarii imediate



Tipuri de transportori presinaptici (de recaptare) pentru neurotransmitatori

1) Transportorul solubil –SLC 6: Include transportorii pentru serotonina (SERT), norepinefrina (NET), dopamina (DAT), GABA si glicina

2)Transportorul solubil – SLC 1: Include transportorii cu afinitate crescuta pentru glutamat.

Table 2-1 Presynaptic monoamine transporters


Transporter	Common abbreviation	Gene family	Endogenous substrate	False substrate
Serotonin transporter	SERT	SLC6	Serotonin	Ecstasy (MDMA)
Norepinephrine transporter	NET	SLC6	Norepinephrine	Dopamine Epinephrine Amphetamine
Dopamine transporter	DAT	SLC6	Dopamine	Norepinephrine Epinephrine Amphetamine

MDMA, 3,4-methylenedioxymethamphetamine

Importanta farmacologica

- ▶ Blocarea transportorului → Blocajul tuturor sinapselor care utilizeaza acel neurotransmitator → Creste cantitatea neurotransmitatorului in fanta sinaptica → Creste activitatea sinaptica
- ▶ Astfel se explica actiunea medicamentelor antidepresive, care blocheaza SERT si/sau NET

Exista 3 sublcase de transportori membranari veziculari:

- 1) Familia genelor SLC 18 – cuprinde :
 - a) transportorii veziculari pentru monoamine (VMATs) – serotonina, norepinefrina, dopamina, histamina
 - b) transportorii veziculari pentru acetilcolina (VAchT)
- 

2) Familia genelor SLC 32 – cuprinde transportorii veziculari inhibitori ai aminoacizilor (VIAATs)


3) Familia genelor SLC 17 – cuprinde transportorii veziculari ai glutamatului (VGluT1–3)



Table 2-3 Vesicular neurotransmitter transporters

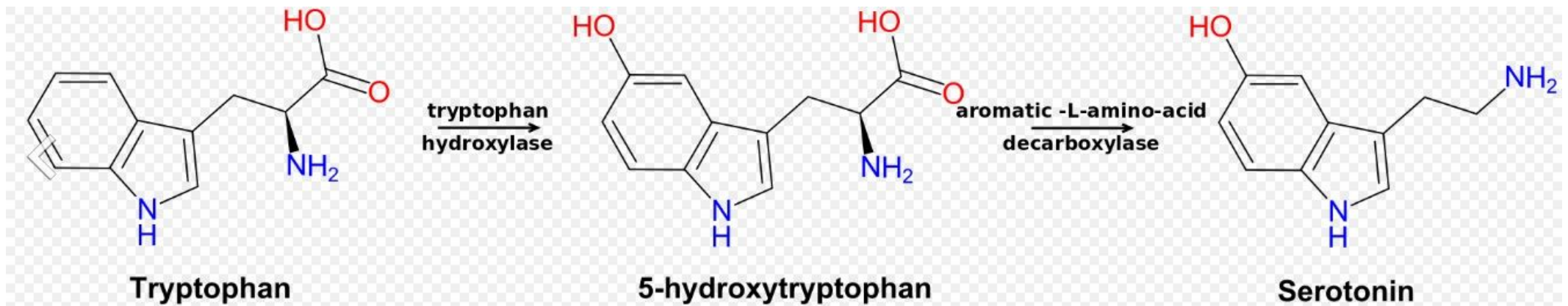
Transporter	Common abbreviation	Gene family	Endogenous substrate
Vesicular monoamine transporters 1 and 2	VMAT1 VMAT2	SLC18	Serotonin Norepinephrine Dopamine
Vesicular acetylcholine transporter	VACHT	SLC18	Acetylcholine
Vesicular inhibitory amino acid transporter	VIAAT	SLC32	GABA
Vesicular glutamate transporters 1-3	VGluT1-3	SLC17	Glutamate

Importanta farmacologica

- ▶ Inca nu s-a descoperit un medicament care sa inhibe transportorii veziculari pentru Acetilcolina, GABA sau Glutamat.
 - ▶ Medicamentele precum Rezerpina, Tetrabenazina si Amfetamina pot bloca transportorii veziculari pentru monoamine (VMAT), in special cei pentru dopamina si norepinefrina.
- 

Serotonina (5-HT)

Este un neurotransmitator derivat din triptofan.



Localizarea serotoninei in organism

- Tractul gastrointestinal
- Trombocite
- Sistemul Nervos Central

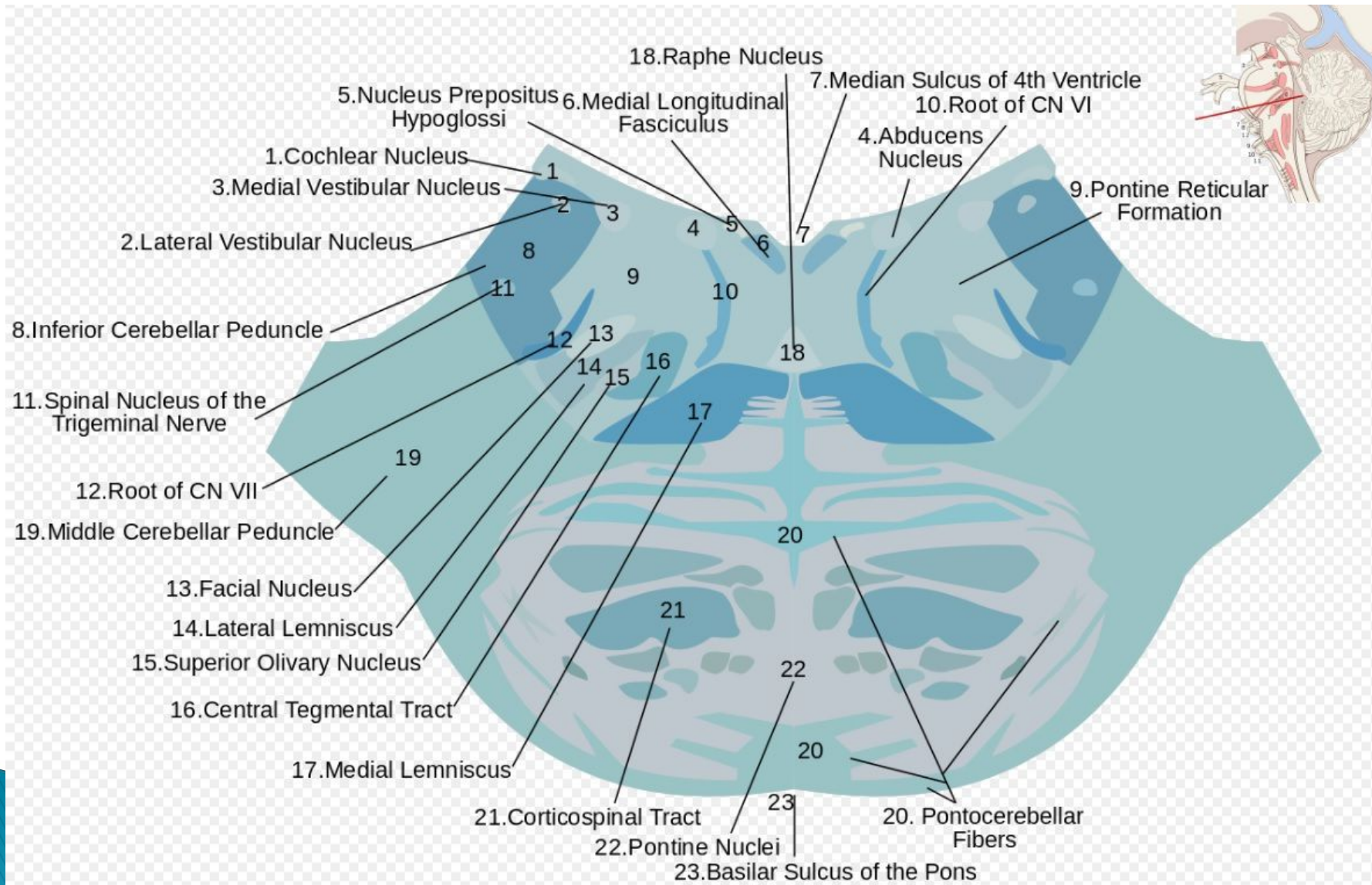


In tractul gastrointestinal, la nivelul celulelor enterocromafine, se gaseste 90% din cantitatea totala de serotonina din organism. Aceste celule se gasesc in mucoasa intestinului subtire si colonului si au rolul de a secreta serotonina, stimuland astfel contractia peristaltica si secretia glandelor intestinale.

Excesul de serotonina este captat de trombocitele din sangele venos intestinal. Serotonina are efect vasoconstrictor si de reglare a cascadei coagularii.



La nivelul SNC, serotonina este secretata de nucleii raphe, localizati pe linia mediana a trunchiului cerebral.



Bulb – proiectii descendente

- 1) Nucleul obscurus
 - 2) Nucleul magnus
 - 3) Nucleul pallidus
- } catre MS si TC

Punte – proiectii ascendente

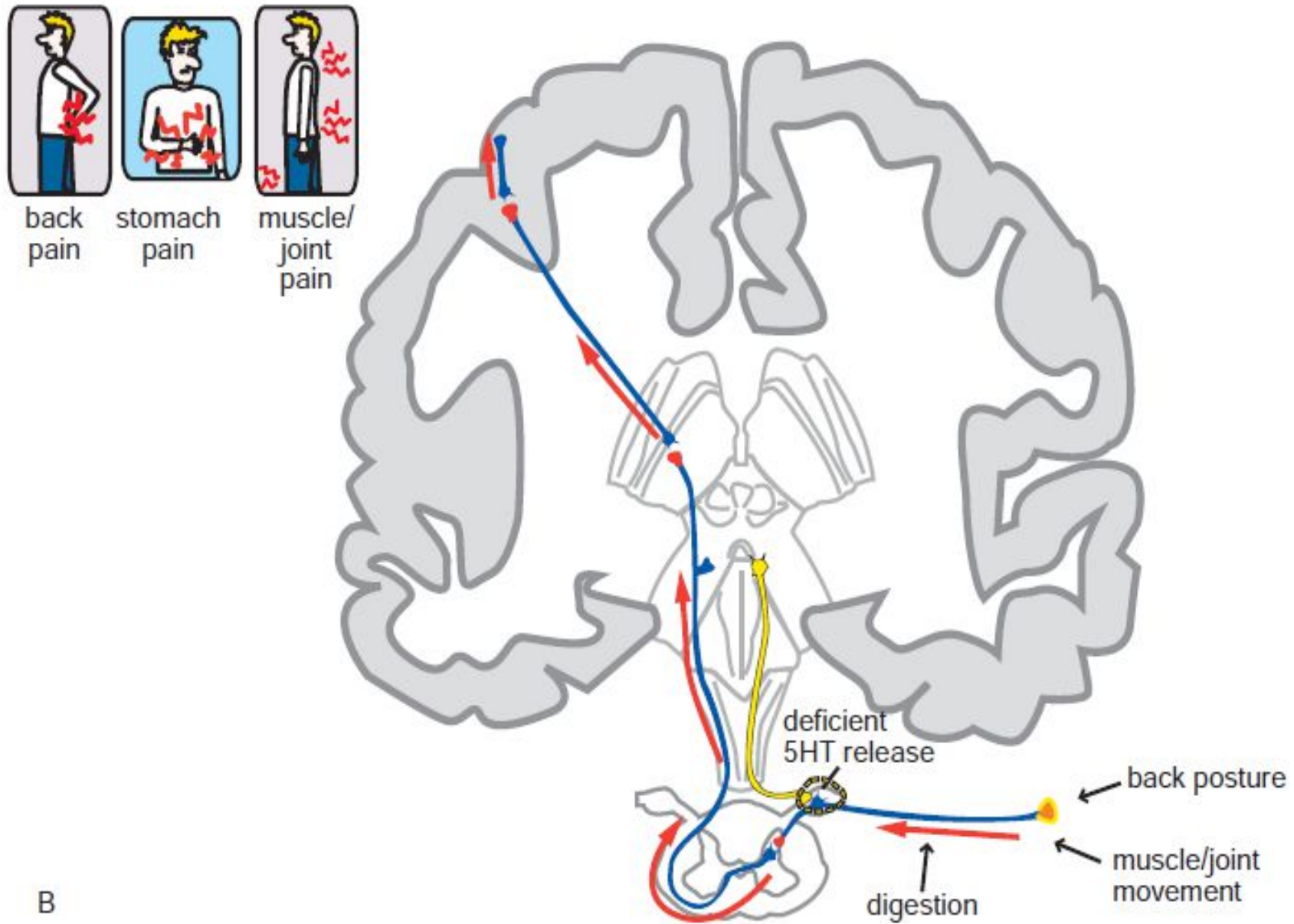
- 1) Nucleul pontin
 - 2) Nucleul central inferior
- In mezencefal:
- 1) Nucleul dorsal
 - 2) Nucleul central superior
- } catre ariile cerebrale

Proiectiile din nucleii raphe din bulb se termina in cornul dorsal al substantei cenusii din maduva spinarii, formand calea inhibitorie descendenta. Acest sistem are rolul de a inhiba transmisia prin caile nociceptive a stimulilor durerosi irelevanti, proveniti de la nivelul muschilor, articulatiilor si tubului digestiv.


Scaderea eliberarii de serotonina de catre sistemul inhibitor descendent determina aparitia durerii in boli precum depresia, fibromialgia, sindromul de colon iritabil.



Deficient 5HT Inhibition Leads to Pain



Metabolizare

- ▶ La nivelul fantei sinaptice, serotonina este metabolizata de catre enzima monoamino oxidaza (MAO-A)
 - ▶ Serotonina este metabolizata in ficat la 5-HIAA - acid 5-hidroxi indol acetic, fiind apoi excretata in urina
- 

Receptorii serotoninerfici

- Exista 7 familii de receptori serotoninerfici.
- Acestia sunt cuplati cu proteinele G, cu exceptia tipului 3 care sunt cuplati cu un canal ionic Na/K.
- Mediaza atat neurotransmisia excitatorie cat si cea inhibitorie

Family	Type	Mechanism	Potential
5-HT ₁	G _i /G _o -protein coupled.	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT ₂	G _q /G ₁₁ -protein coupled.	Increasing cellular levels of IP ₃ and DAG.	Excitatory
5-HT ₃	Ligand-gated Na ⁺ and K ⁺ cation channel.	Depolarizing plasma membrane.	Excitatory
5-HT ₄	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT ₅	G _i /G _o -protein coupled.	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT ₆	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT ₇	G _s -protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory

Receptor	Receptor function
5-HT _{1A}	Memory; learning; anxiety; depression; analgesia; aggression; serotonin release and synthesis ;
5-HT _{1B}	Vasoconstriction; aggression; bone mass
5-HT _{1D}	Vasoconstriction
5-HT _{1E}	
5-HT _{1F}	
5-HT _{2A}	Depression; anxiety; positive and negative symptoms of schizophrenia
5-HT _{2B}	Cardiovascular functioning; empathy
5-HT _{2C}	Dopamine release; acetylcholine release in the prefrontal cortex; appetite; antipsychotic effects; antidepressant effects
5-HT ₃	Emesis; anxiolysis
5-HT ₄	Movement of food across the GI tract; memory & learning; antidepressant effects
5-HT _{5A}	Memory consolidation
5-HT ₆	Cognition; antidepressant effects
5-HT ₇	Cognition; antidepressant effects

Va multumesc !

