



# **TRANSPORTORII NEUROTRANSMITATORILOR**

# TIPURI DE TRANSPORTORI AI NEUROTRANSMITATORILOR

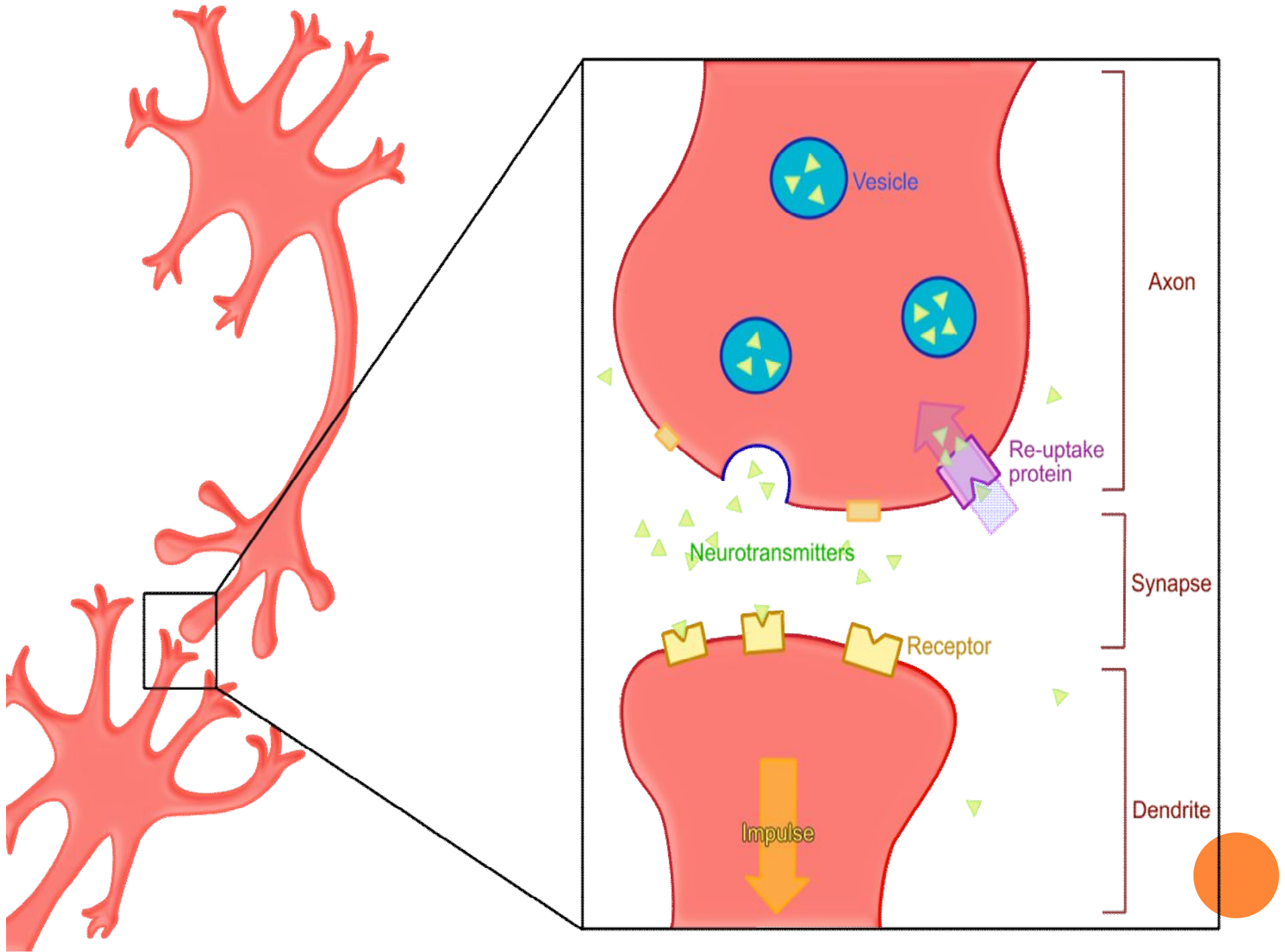
*Transportul neurotransmitatorilor se poate face in doua moduri distincte :*

*1.recaptare presinaptica*

*2.depozit vezicular*

*Ambele modalitati de transport beneficiaza de molecule transportoare ce apartin unei superfamilii de 12 proteine transmembranare.*





## SUBCLASE DE TRANSPORTORI AI NEUROTRANSMITATORILOR

- Transportori de mare afinitate pentru GLUTAMAT (familia de gene SLC1),
- Cuplare TRANSPORTOR-Pompa Na/Cl (familia de gene **SLC6**)  
Cuprinde transportorii pentru monoamine: **serotonina, norepinefrina, dopamina, gaba.**



# 1. TRANSPORTORII MONOAMINELOR- SLC6

- Transportorul pt serotonina – SERT
- Transportorul pt norepinefrina – NET
- Transportorul pt dopamina – DAT

!!Desi acesti transportori au secvente unice de aminoacizi si au afinitate pentru monoaminele corespunzatoare,totusi fiecare din acestia prezinta o afinitate considerabila si pt restul aminelor.



Prin urmare daca in vecinatatea transportorilor se gasesc si alti neurotransmitatori disponibili, acestia din urma vor putea avea posibilitatea de a fi transportati in neuronul presinaptic printr-un mecanism de „autostop”.

Ex: -**NET** are afinitate crescuta deopotriva pt **norepinefrina** si **dopamina**;

-**DAT** are afinitate crescuta pt **dopamina** si **amfetamina**;

-**SERT** afinitate crescuta pt **serotonina** si **ecstasy**.

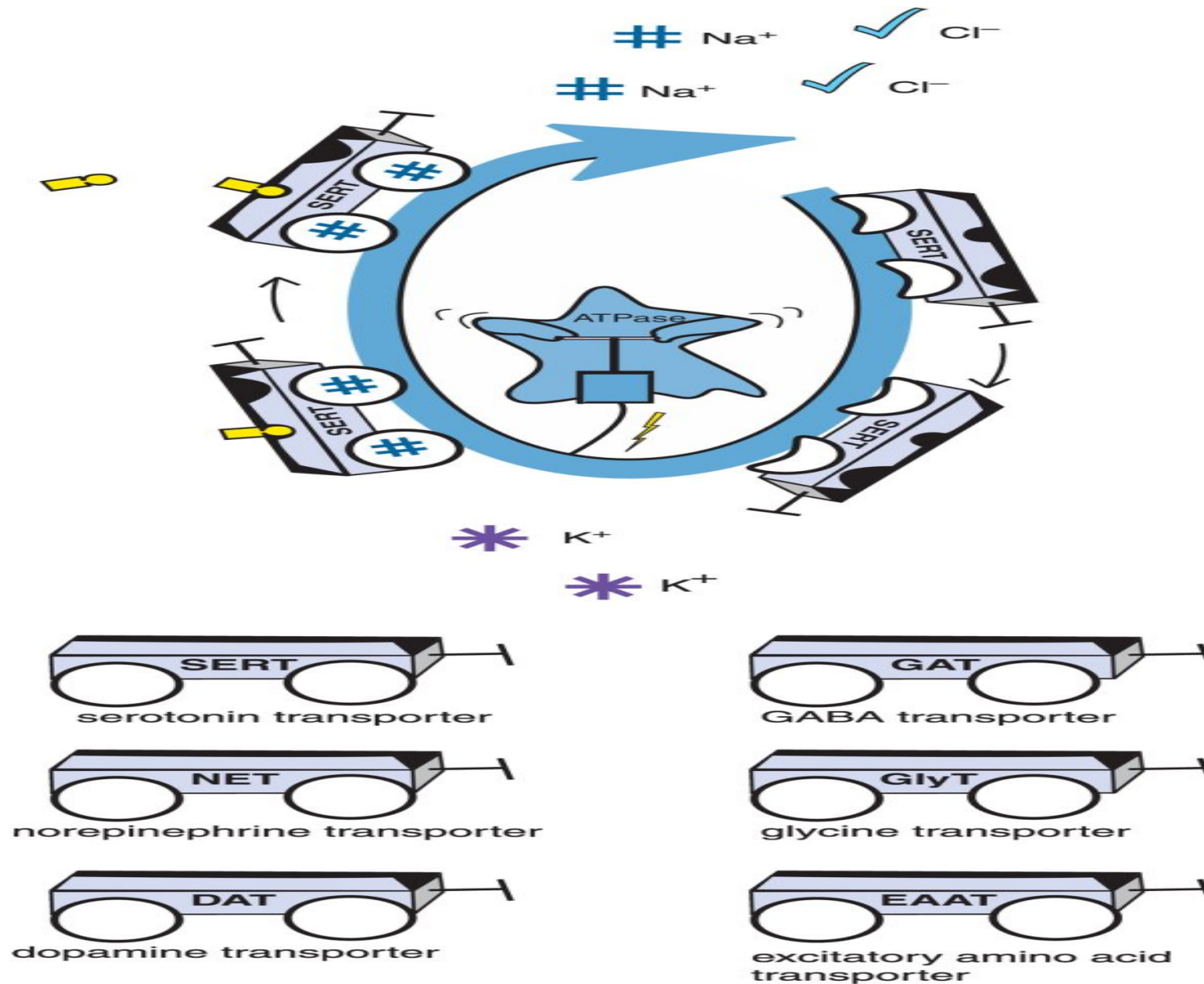


## TRANSPORTUL MONOAMINELOR

- Pt transportul monoaminelor energia este furnizata de familia de gene SLC6 ce cupleaza transportul de Na cu cel al monoaminei.
- Desi transportul este unul **dependent de Na**, cateodata el implica si mecanismul aditional de cotransport al Cl si uneori si de contratransport al K.
- Toate acestea sunt posibile prin cuplarea transportului monoaminei cu **ATP-aza Na/K** ce creaza gradientul scazut pt Na ceea ce permite pomparea acestuia afara din neuron.



# TRANSPORTORII NEUROTRANSMITATORILOR „SAREA IN BUCATE” A NEUROTRANSMISIEI CHIMICE





# STRUCTURA TRANSPORTORULUI MONOAMINELOR DIN FAMILIA SLC6

Transportorul prezinta **situsuri** de legare atat pt **monoamine** cat si pt doi ioni de **sodiu**.

Aditional, mai pot exista si alte situsuri pt acesti transportori – situsuri ce nu sunt clar definite – si care pot fi ocupate de *antidepressive*, ce se leaga de *transportor si impiedica recaptarea serotoninei*.



# SERT

In absenta legarii sodiului, situsul corespunzator serotoninei de pe transportor (SERT) prezinta afinitate scazuta pt serotonina;

Situsul alosteric de legare al antidepresivelor va fi, de asemenea gol.

In prezenta ionilor de sodiu, are loc o legare masiva a serotoninei la transportorul specific.

Acum SERT fiind pregatit pt transportul serotoninei in neuronii serotonergici, impreuna cu **cotransportul** de **Na** si **Cl** si **contratransportul** de **K**.



!!! Daca un drog/medicament se leaga la situsul inhibitor alosteric de pe SERT, acesta va reduce afinitatea transportorului pt substratul sau (serotonina) si implicit legarea serotoninei la SERT.

!!! Blocarea transportorului presinaptic are un impact urias asupra neurotransmisiei pe orice sinapsa ce utilizeaza neurotransmitatorul.

**Recaptarea** neurotransmitatorului de catre transportorul corespunzator localizat la nivel presinaptic, impiedica **acumularea neuromediatorului** la nivelul sinapsei.



Exacerbarea /restabilirea activitatii normale sinaptice a neurotransmitatorilor se poate realiza prin **blocarea transportorilor**.

Interferarea cu neurotransmisia chimica – exacerbarea activitatii sinaptice a monoaminelor – sta la baza efectelor clinice ale tuturor agentilor ce au rolul de a bloca transportorii monoaminelor (**antidepresive, stimulante**)

Majoritatea antidepresivelor cresc serotonina sau norepinefrina, sau pe ambele, prin blocarea SERT si/sau NET. Unele antidepresive actioneaza prin blocarea DAT (stimulantele).



## Efecte ale antidepressivelor:

- Cresc **serotonina** prin mecanism de inhibare a recaptării serotoninei,
- Efect **anxiolitic**,
- Diminuează **durerea neuropată**.



## ALTI TRANSPORTORI AI NEUROTRANSMITATORILOR (SLC6 SI SLC1)

- Transportorul pt **COLINA** (nu sunt medicamente pentru uzul clinic),
- Transportorul pt **GABA** – GAT1-4 (GAT1 este blocat selectiv de tiagabina, contribuind astfel la cresterea sinaptica a gaba),
- Transportori pt **GLICINA** (obiectul de studiu al unor trialuri clinice – folositi in tratamentul schizofreniei),
- Transportorii pt **GLUTAMAT** (nu au intrat in uzul clinic).



# TRANSPORTORII PT HISTAMINE SI NEUROPEPTIDE

- Nu toti neurotransmitatorii sunt recaptati de transportori.
- Un exemplu de marca este **HISTAMINA** a carei inactivare este strict **enzimatica**.
- **NEUROPEPTIDELE** sunt inactivate prin **difuzie**, **sechestrare** si **distrugere enzimatica**.



# TRANSPORTORII VEZICULARI - SUBTIPURI

- Transportori veziculari ai monoaminelor (VMATs):
  - transportorii veziculari pt acetilcolina,
  - transportorii veziculari pt gaba,
  - transportorii veziculari pt glutamat.

Transportorii veziculari pt acetilcolina, gaba, glutamat nu sunt inca tinte pentru niciun medicament utilizat in practica medicala.





# TRANSPORTORII VEZICULARI – TINTA PT DROGURILE PSIHOTROPE

- ✓ DAT si NET sunt blocate de o serie de droguri precum: amfetamina, tetrabenazina, reserpina.



# CONCLUZII

1. Blocarea SERT si implicatiile sale,
2. Transportorii pt GABA si  
ANTIPILEPTICELE,
3. Transportorii pt GLICINA si implicatiile lor in  
tratamentul schizofreniei (to be continued).

