

Psihofarmacologie

Baze neuroștiințifice și aplicații practice

Stephen M. Stahl

Adjunct Professor of Psychiatry, University of California at San Diego, CA, USA
Honorary Visiting Senior Fellow in Psychiatry, University of Cambridge,
Cambridge, UK

Ilustrații
Nancy Muntner

Editori:
Dr. Gh. P. Cuculici
Dr. Anca W. Gheorghiu

CALLISTO

Cuprins

Prefață la ediția a patra ix

1	Neurotransmisia chimică	1	10	Durerea cronică și tratamentul acesteia	420
2	Ațiunea medicamentelor psihotrope asupra transportorilor, receptorilor și enzimelor	28	11	Tulburările somnului și ale vigilenței și tratamentul acestora	444
3	Ațiunea medicamentelor psihotrope asupra canalelor ionice	52	12	Tulburarea cu deficit de atenție/ hiperactivitate și tratamentul acesteia	471
4	Psihoza și schizofrenia	79	13	Demența și tratamentul acesteia	503
5	Medicația antipsihotică	129	14	Impulsivitate, compulsivitate și dependență	537
6	Tulburările afective	237			
7	Medicația antidepresivă	284			
8	Medicația stabilizatoare de dispoziție	370			
9	Tulburările anxioase și medicația anxiolitică	388			

Sugestii de lectură suplimentară și referințe 576
Index 591

Comparația între bazele anatomice și bazele chimice ale neurotransmisiei 1

Principiile neurotransmisiei chimice 5

Neurotransmițătorii 5

Neurotransmisia: clasică, retrogradă și de volum 6

Cuplarea excitației cu secreția 8

Cascadele de transducție a semnalului 9

Prezentare generală 9

Sinteza unui mesager secundar 11

De la mesagerul secundar la mesagerii fosfoproteici 13

De la mesagerul secundar la cascada fosfoproteinelor ce declanșează expresia genică 16

Modul în care neurotransmițătorii declanșează expresia genică 18

Mecanismul molecular al expresiei genice 18

Epigenetica 24

Mecanismele moleculare ale epigeneticii 24

Modul în care epigenetica menține sau schimbă starea bazală 26

Rezumat 26

Psihofarmacologia modernă se bazează în cea mai mare parte pe teoria neurotransmisiei chimice. Pentru a înțelege modul în care acționează medicamentele asupra creierului, pentru a pătrunde impactul diverselor afecțiuni asupra sistemului nervos central și pentru a interpreta consecințele comportamentale ale medicamentelor psihiatrice, este necesară stăpânirea limbajului și a principiilor neurotransmisiei chimice. Prin urmare, cei care studiază psihofarmacologia trebuie să realizeze cât de important este acest fapt pentru evoluția lor profesională. Acest capitol reprezintă fundamentul întregii cărți și harta unei călătorii în lumea unuia dintre cele mai interesante subiecte de dezbateră din neuroștiințe la momentul actual, și anume modul în care tulburările psihice și medicamentele acționează asupra sistemului nervos central.

Comparația între bazele anatomice și bazele chimice ale neurotransmisiei

Se pune întrebarea ce este neurotransmisia. Aceasta poate fi descrisă în mai multe moduri: anatomic, chimic și electric. Baza *anatomică* a neurotransmisiei o reprezintă neuronii (Figurile 1-1 până la 1-3) și conexiunile dintre ei, numite sinapse (Figura 1-4). Acest complex a fost denumit și «sistem nervos abordat anatomic», un complex de conexiuni sinaptice "foarte strânse», între neuroni, similar

cu sistemul cablurilor de telefonie în care milioane de fire se întrepătrund în mii și mii de cabluri. Prin urmare, creierul în abordarea anatomică seamănă cu o diagramă complexă de cabluri, care conduce impulsurile electrice indiferent unde este conectat «cablul» (i.e., la nivelul sinapsei). Sinapsele se pot forma în mai multe zone ale neuronului, nu doar la nivelul dendritelor, ca sinapse axo-dendritice, ci și pe corpul neuronal, ca sinapse axo-somatice precum și la capetele axonilor (sinapse axo-axonice) (Figura 1-2). Aceste sinapse sunt considerate «asimetrice», întrucât comunicarea decurge în mod structural într-o singură direcție și anume anterograd, de la axonul primului neuron către dendrita, corpul neuronal sau axonul celui de-al doilea neuron (Figurile 1-2 și 1-3). Aceasta presupune existența unei diferențe între elementele presinaptice și cele postsinaptice (Figura 1-4). Mai precis, neurotransmițătorul este depozitat în terminația nervoasă presinaptică la fel ca muniția într-un pistol încărcat, după care este descărcat către neuronul postsinaptic unde are ca țintă receptorii specifici.

Neuronii sunt celulele comunicării chimice la nivel cerebral. Creierul uman conține zeci de miliarde de neuroni, fiecare fiind legat la rândul său de alte mii de neuroni. Prin urmare, creierul conține trilioane de conexiuni specializate denumite sinapse. Neuronii au

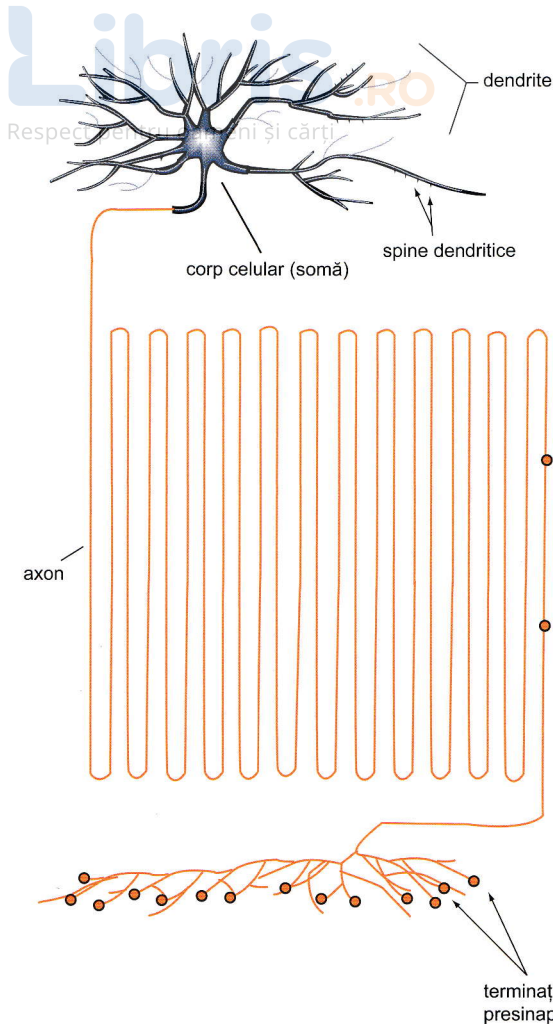


Figura 1-1. Structura de bază a unui neuron. În această imagine este reprezentată sub o formă artistică structura generală a unui neuron. Toți neuronii sunt alcătuiți dintr-un corp celular numit somă, care este centrul nervos de comandă și conține nucleul celulei. Toți neuronii sunt construiți structural să primească dar și să transmită informație. Neuronii trimit informație prin intermediul axonilor care formează terminații presinaptice de-a lungul (en passant) sau la capătul lor.

mărimi, lungimi și forme diferite care le determină funcția, aceasta depinzând de asemenea și de localizarea neuronului la nivel cerebral. Când apare o disfuncție neuronală se pot manifesta simptome comportamentale. Medicamentele care modifică funcția neuronală pot ameliora, agrava sau produce anumite simptome comportamentale.

Structura de bază a unui neuron. Deși această carte va aborda de cele mai multe ori structura neuronală sub o formă generică (așa cum este prezentată în Figurile 1-1 până la 1-3), în realitate mulți neuroni au structuri specifice în funcție de zona din creier unde sunt localizați și de funcția lor. Toți neuronii au un corp celular denumit somă și au o structură adaptată să primească informații de la alți neuroni prin intermediul dendritelor, uneori doar prin spinii dendritici și frecvent printr-un "arbore"

dendritic complex (Figura 1-2). Neuronii au de asemenea o structură care le permite să transmită informație către alți neuroni prin intermediul axonului care formează terminații presinaptice fie de-a lungul său (en passant, Figura 1-1) fie la capătul acestuia (terminații axonice presinaptice, Figurile 1-1 până la 1-4).

Neurotransmisia are o infrastructură *anatomică*, însă este în esență un proces *chimic* foarte elegant. Sistemul nervos în abordarea anatomică este complementar sistemului nervos *abordat din punct de vedere chimic*, care formează baza *chimică* a neurotransmisiei: mai precis modul în care are loc codificarea, decodificarea, transducția și transmiterea semnalelor chimice de-a lungul căilor neuronale. Cunoașterea principiilor neurotransmisiei chimice este o cerință fundamentală pentru înțelegerea modului în care

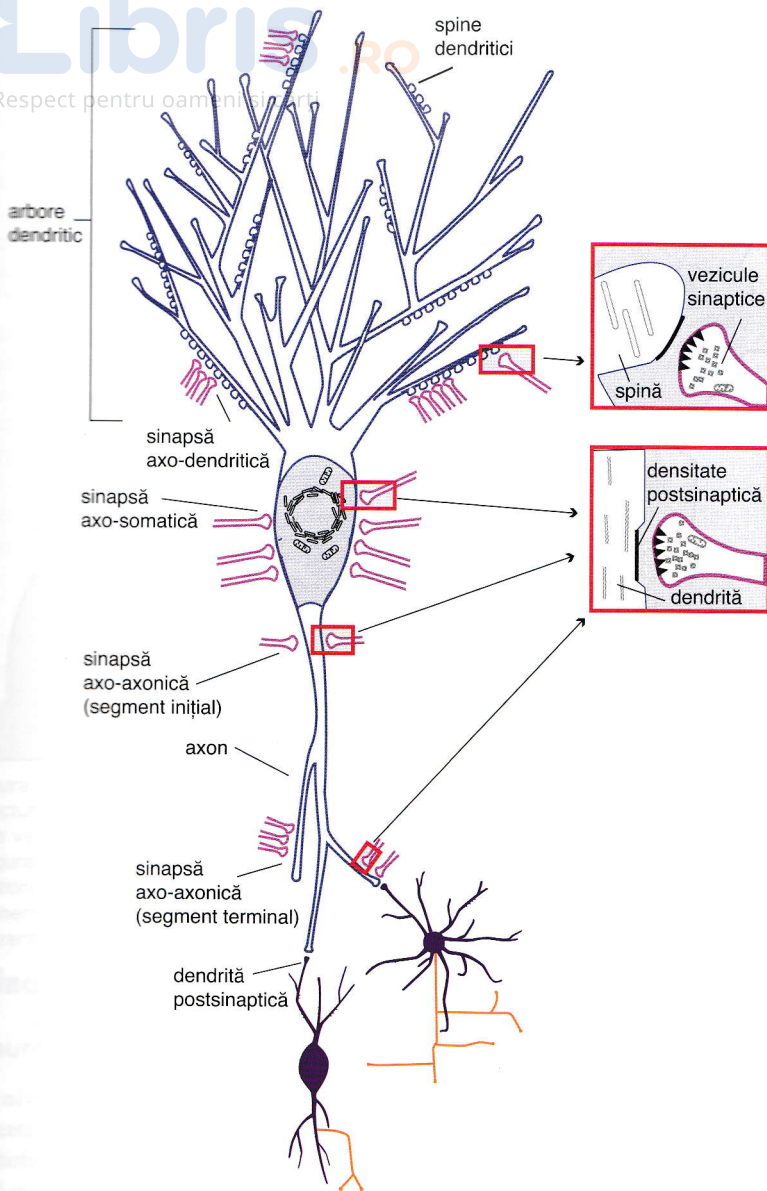


Figura 1-2. Conexiunile axo-dendritice, axo-somatice și axo-axonice. După ce are loc migrația neuronală, aceștia formează sinapse. După cum se poate vedea în figură, conexiunile sinaptice se pot forma atât între axonii și dendritele a doi neuroni (sinapse axo-dendritice) cât și între axonul și corpul neuronal (sinapse axo-somatice) sau axonii celor doi neuroni conectați (sinapse axo-axonice). Comunicarea este anterogradă, de la axonul primului neuron către dendrita, corpul celular sau axonul celui de-al doilea neuron.

acționează agenții psihofarmacologici, întrucât aceștia au ca țintă molecule esențiale implicate în neurotransmisie. În Capitolele 2 și 3 vor fi discutate medicamentele care acționează pe situsurile chimice specifice care influențează neurotransmisia.

Înțelegerea funcționării sistemului nervos în abordarea chimică este de asemenea o cerință obligatorie pentru a deveni un specialist "informat în neurobiologie". Acesta trebuie să fie capabil să integreze noile descoperiri științifice

cu privire la circuitele sistemului nervos, neuroimagingistica funcțională și genetică în practica sa clinică îmbunătățind astfel modul în care tulburările psihice și simptomele lor sunt diagnosticate și tratate. Substanțele chimice implicate în neurotransmisie la nivelul anumitor regiuni cerebrale și modul în care principiile sale sunt aplicate în diverse afecțiuni psihiatrice și în tratamentul cu medicamente psihotrope specifice vor fi discutate ulterior în această carte.

Neurotransmisia clasică sinaptică

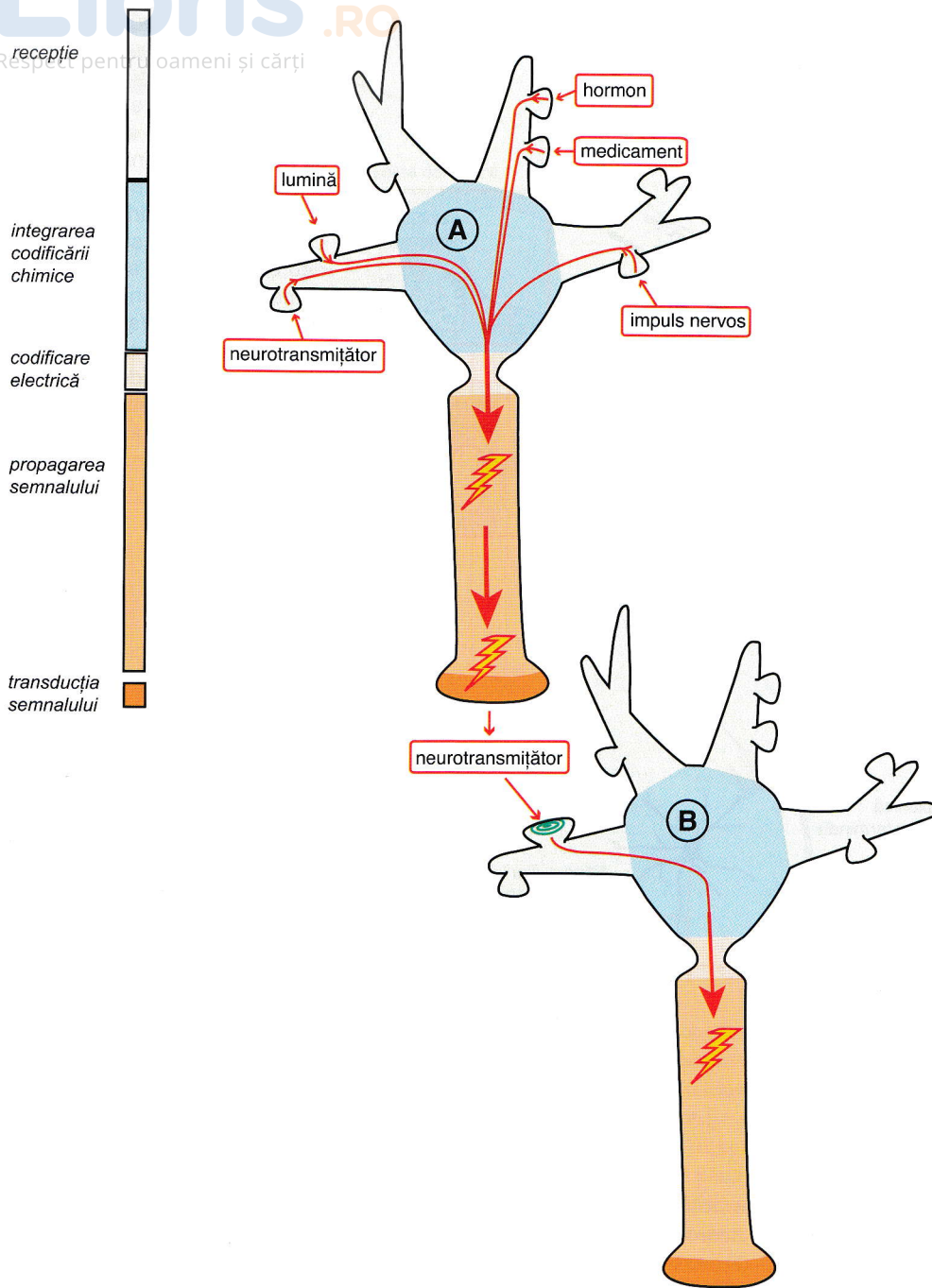


Figura 1-3. Neurotransmisia clasică sinaptică. În neurotransmisia clasică sinaptică, stimularea neuronului presinaptic (e.g., prin neurotransmițători, lumină, medicamente, hormoni, impulsuri nervoase) determină propagarea impulsurilor electrice către terminația axonică a neuronului respectiv. Aceste impulsuri electrice sunt ulterior transformate în mesageri chimici care vor fi eliberați pentru a stimula receptorii neuronului postsinaptic. Prin urmare, deși comunicarea *în interiorul* unui neuron este majoritar electrică, comunicarea *între* neuroni este chimică.

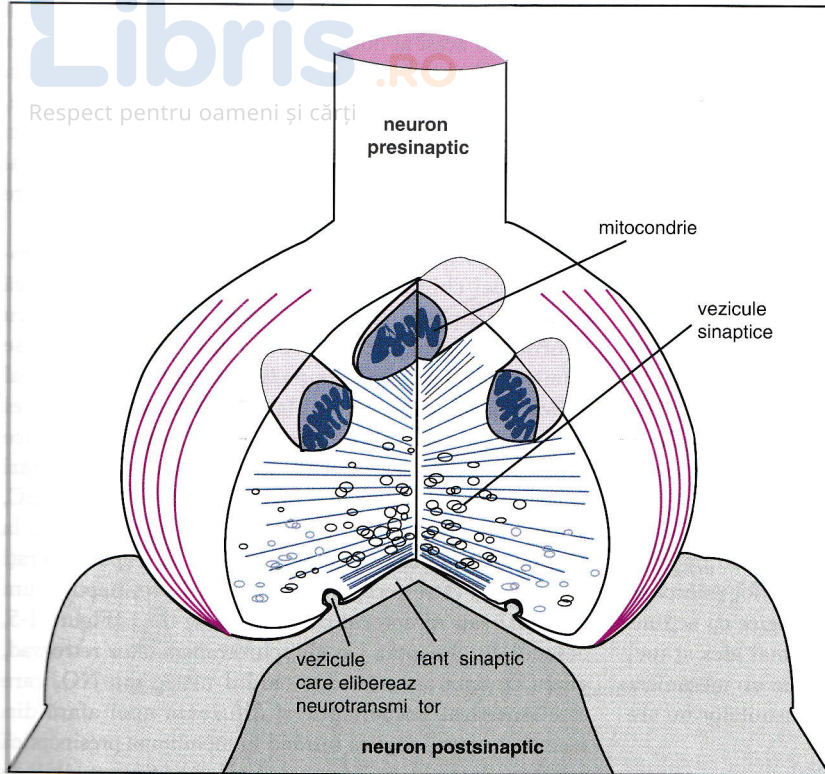


Figura 1-4. Sinapsa în detaliu. Sinapsa este prezentată teoretic în această imagine la o scară mărită pentru a surprinde structurile specializate care facilitează neurotransmisia chimică. Mai precis, neuronul presinaptic are o terminație axonică prin care va forma o sinapsă cu un neuron postsinaptic. Energia necesară pentru neurotransmisia din neuronul presinaptic este asigurată de mitocondriile acestui neuron. Neurotransmițătorii chimici sunt stocați în vezicule mici, gata să fie eliberați când neuronul presinaptic este stimulat. Fanta sinaptică este spațiul dintre neuronul presinaptic și cel postsinaptic; conține proteine, filamente structurale și diferite tipuri moleculare de «lipici sinaptici» care consolidează conexiunea dintre neuroni. Receptorii sunt prezenți de ambele părți ale acestei fante și reprezintă elementele fundamentale ale neurotransmisiei chimice.

Principiile neurotransmisiei chimice

Neurotransmițătorii

La nivel cerebral s-au descoperit sau sunt în curs de cercetare peste doisprezece neurotransmițători. Pentru psihofarmacologi este deosebit de important să cunoască însă cele șase sisteme principale de neurotransmițători care reprezintă ținta medicamentelor psihotrope:

- serotonina
- noradrenalina
- dopamina
- acetilcolina
- glutamatul
- GABA (acidul γ -aminobutiric)

Fiecare dintre ei este descris în detaliu în capitolele clinice, referitoare la medicamentele specifice care acționează asupra lor. Alți neurotransmițători, care sunt de asemenea și neuromodulatori, precum histamina și

câteva neuropeptide și hormoni sunt menționați pe scurt în capitolele clinice relevante din această carte.

Anumiți neurotransmițători sunt foarte asemănători cu unele medicamente, fiind numiți din acest motiv «farmacopeea divină». De exemplu, creierul își fabrică propria morfina (i.e., β -endorfina) și propria marijuana (i.e., anandamida) iar acest fapt este binecunoscut. Creierul își poate produce de asemenea propriile antidepressive, anxiolitice și halucinogene. Medicamentele imită frecvent neurotransmițătorii naturali de la nivel cerebral, anumte medicamente fiind descoperite înaintea neurotransmițătorilor fiziologici. Astfel, morfina a fost utilizată în practica medicală înainte de descoperirea β -endorfinei; se fuma marijuana înainte de descoperirea receptorilor canabinoizi și a anandamidei; benzodiazepinele Valium (diazepam) și Xanax (alprazolam) au fost prescrise înaintea descoperirii receptorilor benzodiazepinici; iar antidepressivele Elavil (amitriptilină) și Prozac (fluoxetină) au intrat în practica medicală înainte de clarificarea structurii moleculare a situsului transportorului pentru

serotonină. Aceste lucruri subliniază faptul că marea majoritate a medicamentelor active la nivelul sistemului nervos central acționează prin procesul de neurotransmisie. Într-adevăr acest lucru pare că se întâmplă uneori, în același mod în care acționează creierul atunci când își folosește proprii neurotransmițători.

Fiecare neuron poate primi informații prin numeroși neurotransmițători care provin din circuite neuronale diferite. Înțelegerea modului în care aceste informații ajung la neuroni în timpul funcționării circuitelor neuronale poate furniza baza rațională a selectării și combinării medicamentelor. Acest subiect este discutat pe larg în capitolele referitoare la fiecare afecțiune psihiatrică. În concluzie, pentru ca psihofarmacologul modern să poată influența neurotransmisia disfuncțională la pacienții cu tulburări psihice, acesta trebuie să vizeze neuronii implicați în anumite circuite specifice. Deoarece aceste rețele neuronale trimit și primesc informație printr-o multitudine de neurotransmițători, se poate întâmpla să nu fie doar logic ci și necesar că în tratamentul tulburărilor psihice să se utilizeze mai multe substanțe farmacologice cu acțiuni multiple asupra neurotransmițătorilor, mai ales atunci când un singur medicament care presupune un mecanism de acțiune ce implică un singur neurotransmițător nu are efect în dispariția simptomatologiei.

Neurotransmisia: clasică, retrogradă și de volum

Neurotransmisia clasică începe cu un proces electric prin care neuronii trimit impulsuri dintr-o zonă a celulei către o altă zonă a aceleiași celule prin intermediul axonilor (a se vedea neuronul A din Figura 1-3). Totuși, aceste impulsuri electrice nu trec direct de la un neuron la altul. Neurotransmisia clasică între neuroni implică trimiterea unui mesager chimic sau neurotransmițător de la un neuron către receptorii unui alt neuron (a se vedea sinapsa dintre neuronii A și B din Figura 1-3). Acest lucru se întâmplă în mod frecvent, dar nu exclusiv, în zona conexiunilor sinaptice. În creierul uman, fiecare din cei o sută de miliarde de neuroni realizează mii de sinapse cu alți neuroni, rezultând un total de aproximativ un trilion de sinapse în care are loc neurotransmisia chimică.

Comunicarea *dintre* toți acești neuroni la nivel sinaptic este chimică, nu electrică. Prin urmare, impulsul electric care provine de la primul neuron este transformat în semnal chimic la nivelul sinapsei dintre acesta și cel de-al doilea neuron în cadrul unui proces numit cuplarea excitație cu secreția, aceasta fiind prima etapă a neurotransmisiei chimice. Acest proces are loc predominant, dar nu exclusiv, într-o singură direcție, de la terminația axonică a neuronului *presinaptic* la următorul neuron *postsinaptic*

(Figurile 1-2 și 1-3). În cele din urmă, neurotransmisia continuă în acest al doilea neuron, fie prin transformarea informației chimice provenită de la primul neuron din nou în impuls electric în cel de-al doilea neuron fie, mai elegant, informația chimică din primul neuron declanșează o cascadă de mesageri chimici în neuronul al doilea, conducând la modificarea funcționării moleculare și genetice a acestuia (Figura 1-3).

Un important punct de cotitură în cercetarea neurotransmisiei chimice este reprezentat de descoperirea că și neuronii postsinaptici pot "comunica retrograd" cu neuronii presinaptici corespunzători. Acest proces se numește *neurotransmisie retrogradă* și are loc de la cel de-al doilea neuron către primul la nivelul sinapsei dintre ei (Figura 1-5, desenul din dreapta). Substanțele chimice care acționează specific ca neurotransmițători retrograzi la nivelul anumitor sinapse includ endocanabinoizii (EC, denumiți și «marijuana endogenă») care sunt sintetizați la nivelul neuronului postsinaptic. Aceștia sunt apoi eliberați și difuzează către receptorii canabinoizi presinaptici cum este CB1 sau receptorul canabinoid de tip 1 (Figura 1-5, desenul din dreapta). Un alt neurotransmițător retrograd, gazos de data aceasta, este oxidul nitric sau NO, care este sintetizat postsinaptic și difuzează apoi afară din membrana postsinaptică intrând în membrana presinaptică pentru a interacționa cu receptorii specifici sensibili la guanozin monofosfatul ciclic (GMPc) de la acel nivel (Figura 1-5, desenul din dreapta). Un al treilea grup de neurotransmițători cu acțiune retrogradă este cel al factorilor neurotrofici cum este FCN (factorul de creștere neuronală), care este eliberat din situsurile postsinaptice și difuzează apoi în neuronul presinaptic unde este captat în vezicule și transportat înapoi către nucleul celular, prin sistemele de transport retrograde, unde interacționează cu genomul celulei respective (Figura 1-5, desenul din dreapta). Mesajele pe care acești neurotransmițători cu acțiune retrogradă le transmit către neuronul presinaptic și felul în care acestea modifică sau reglează comunicarea între neuronii pre și postsinaptic reprezintă încă un subiect de cercetare intensă.

Pe lângă neurotransmisia retrogradă care are loc în anumite sinapse, există un alt tip de neurotransmisie care nu se produce la nivelul sinapsei. Neurotransmisia care nu presupune prezența unei sinapse este denumită *neurotransmisie de volum*, sau neurotransmisie de difuzie nonsinaptică (sunt prezentate exemple în Figurile 1-6 până la 1-8). Mesagerii chimici trimiși de la un neuron la altul pot ajunge prin difuziune în zone aflate la distanță de sinapsă (Figura 1-6). Așadar, neurotransmisia poate avea loc la nivelul oricărui receptor compatibil care se află pe direcția de difuziune a neurotransmițătorului, la fel cum se produce și comunicarea modernă prin telefoane celulare,

Neurotransmisia clasică comparativ cu neurotransmisia retrogradă

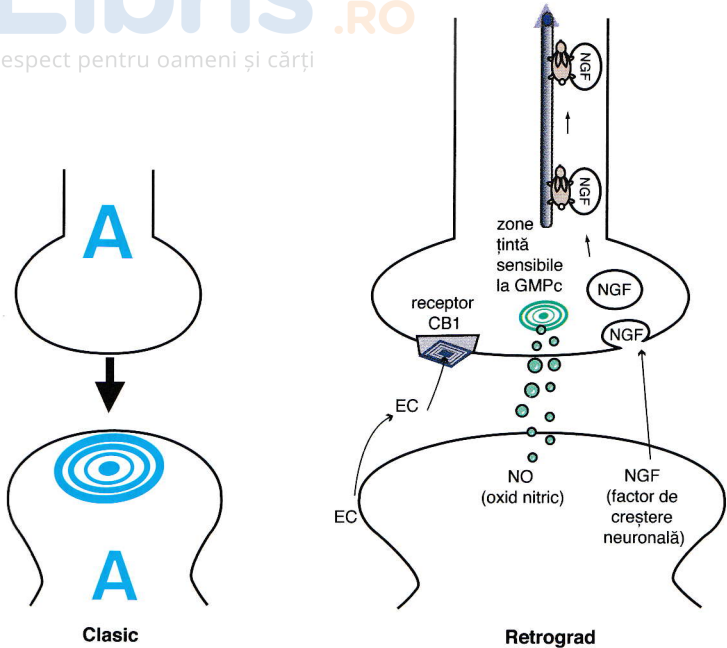


Figura 1-5. Neurotransmisia retrogradă. Nu toate tipurile de neurotransmisie funcționează clasic sau anterograd, de sus în jos, de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic (imaginea din stânga). Neuronii postsinaptici pot comunica de asemenea cu neuronii presinaptici de jos în sus, prin neurotransmisie retrogradă, de la neuronul postsinaptic la cel presinaptic (imaginea din dreapta). Neurotransmițătorii produși specific ca neurotransmițătorii retrograzi a nivelul anumitor sinapse cuprind endocannabinoidii (EC sau «marijuana endogenă») care sunt sintetizați în neuronul postsinaptic apoi eliberați și difuzează către receptorii canabinoizi presinaptici cum este CB1 (receptorul canabinoide de tip 1); oxidul nitric (NO), care este un neurotransmițător gazos sintetizat postsinaptic, difuzează în afara membranei postsinaptice și intră în membrana presinaptică unde interacționează cu zonele țintă sensibile la guanozin monofosfatul ciclic (GMPc); și factorii neurotrofici cum este factorul de creștere neuronală (NGF) care este eliberat de la nivelul situsurilor postsinaptice și difuzează către neuronul presinaptic, unde este captat în vezicule și transportat înapoi în nucleul celulei prin sisteme de transport retrograde, unde interacționează cu genomul neuronal.

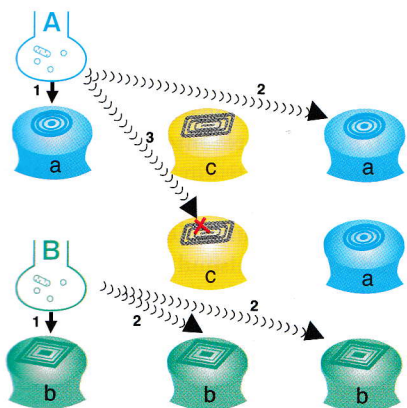
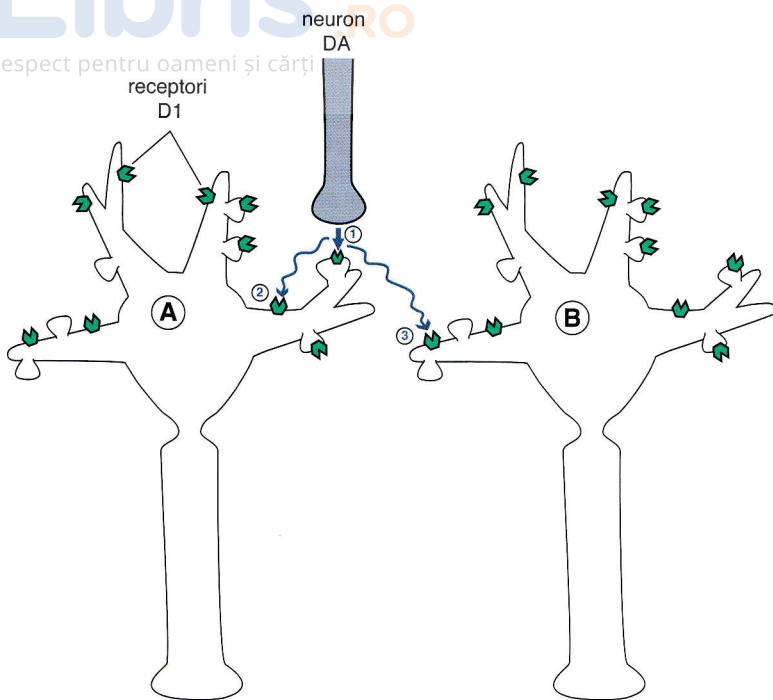


Figura 1-6. Neurotransmisia de volum. Neurotransmisia poate avea loc și în lipsa unei sinapse, fiind numită neurotransmisie de volum sau difuziune nonsinaptică. În această figură este prezentată comunicarea dintre două sinapse, conform abordării anatomice (neuronii A și B), și receptorii postsinaptici corespunzători (a și b, săgețile 1). În același timp există și receptori pentru neurotransmițătorii A, B și C care se află la distanță de conexiunile sinaptice ale sistemului nervos conform abordării anatomice. Dacă neurotransmițătorii A sau B difuzează în afara sinapsei înainte de a fi distruși, aceștia vor putea interacționa cu alte

care funcționează prin intermediul semnalelor de transmisie ale unui turn de control (Figura 1-6). Acest concept face parte din abordarea chimică a sistemului nervos, în cadrul căreia neurotransmisia se produce în «pufuri» chimice (Figurile 1-6 până la 1-8). Creierul este, prin urmare, nu doar o grupare de cabluri ci și o «supă chimică» complexă. Sistemul nervos în abordarea chimică este important mai ales în medierea acțiunii medicamentelor care acționează asupra diferiților receptori pentru neurotransmițătorii, întrucât aceste medicamente vor acționa oriunde există

situsuri aflate pe receptorii corespunzători, aflate la distanță de sinapsă (săgețile 2). Dacă neurotransmițătorii A sau B întâlnesc un receptor diferit, care nu îi recunoaște (receptorul c), nu va interacționa cu acesta, chiar dacă difuzează în aceeași direcție (săgeata 3). În concluzie, un messenger chimic trimis de la un neuron către altul, poate ajunge prin difuziune în zone aflate la distanță de sinapsă. Neurotransmisia poate avea loc doar la nivelul unui receptor compatibil, aflat pe raza de difuziune a neurotransmițătorului corespunzător. Acest proces este similar cu comunicarea modernă prin telefoane celulare, care funcționează în raza de acțiune a unui turn de control. Acest concept este denumit sistem nervos în abordarea chimică, în cadrul său neurotransmisia având loc prin «pufuri» chimice. Așadar, creierul nu este doar o grupare de cabluri ci și o «supă chimică» complexă.



Neurotransmisie sinaptică spre receptorul 1 și difuzie către receptorii 2 și 3

Figura 1-7. Neurotransmisia de volum: dopamina. Un exemplu de neurotransmisie volumetrică este cel al dopaminei, la nivelul cortexului prefrontal. Deoarece pompele de recaptare a dopaminei din cortexul prefrontal sunt în număr redus, rămâne suficientă dopamină disponibilă care poate difuza spre receptorii din vecinătate. Astfel, dopamina eliberată din sinapsă (săgeata 1) având ca țintă neuronul postsinaptic A, poate difuza liber mai departe deoarece lipsește pompa de recaptare și poate ajunge la receptorii dopaminergici aflați pe același neuron dar în afara sinapsei la nivelul căreia a fost eliberată, pe dendritele din vecinătate (săgeata 2). În această figură este prezentată și dopamina care ajunge la receptorii extrasinaptici de pe un neuron vecin (săgeata 3).

receptori disponibili, nu doar în zonele în care acești receptori aparțin sinapselor sistemului nervos în abordare anatomică. Prin urmare, modificarea neurotransmisiei de volum poate fi o modalitate importantă prin care anumite medicamente psihotrope își produc efectul la nivel cerebral.




Un bun exemplu privind neurotransmisia de volum îl reprezintă acțiunea dopaminei în cortexul prefrontal. La acest nivel se găsesc foarte puține pompe de recaptare a dopaminei (transportori dopaminergici sau TDA) care să termine acțiunea dopaminei eliberate în cortexul prefrontal în cursul neurotransmisiei. Această zonă este foarte diferită de alte arii cerebrale, de exemplu corpul striat, unde pompele de recaptare a dopaminei sunt prezente din abundență. Prin urmare, când neurotransmisia dopaminergică are loc la nivelul unei sinapse din cortexul prefrontal, dopamina poate părăsi liber acea sinapsă și să difuzeze către receptorii dopaminergici din vecinătate și să-i stimuleze, chiar dacă nu există sinapse în aceste regiuni "de contiguitate" (Figura 1-7).

Un alt exemplu important de neurotransmisie volumetrică are loc la nivelul situsurilor autoreceptorilor de pe neuronii monoaminici (Figura 1-8). La capătul somato-dendritic al neuronului (aflat în partea superioară a neuronilor din Figura 1-8) se află autoreceptori care inhibă eliberarea neurotransmițătorului din capătul axonal al

neuronului (partea de jos a neuronilor din Figura 1-8). Cu toate că receptorii somatodendritici pot face sinapsă direct cu unele colaterale axonale recurente și cu alți neuroni monoaminergici, acești receptori, numiți și autoreceptori somato-dendritici, primesc și neurotransmițători eliberați din dendrite (Figura 1-8, desenele din centru și dreapta). La acest nivel nu sunt prezente sinapse, ci numai neurotransmițători eliberați din neuron către proprii receptori. Natura reglării neuronului prin autoreceptori săi somato-dendritici este un subiect de mare interes și este legat teoretic de mecanismul de acțiune al multor antidepressive, care va fi explicat în Capitolul 7. Concluzia finală este aceea că neurotransmisia chimică nu are loc doar la nivelul sinapselor.

Cuplarea excitației cu secreția

Impulsul electric provenit de la primul neuron – presinaptic – este transformat în semnal chimic la nivelul sinapsei printr-un proces denumit *cuplarea excitației cu secreția*. Când impulsul electric ajunge la terminația axonală presinaptică determină eliberarea neurotransmițătorului chimic stocat la acest nivel (Figurile 1-3 și 1-4). Impulsurile electrice deschid canalele ionice - atât *canalele de sodiu cu poartă voltaj dependentă* (CSVD) cât și *canalele de calciu cu poartă voltaj*

-  autoreceptor
-  vezicule sinaptice
-  monoamină dendritică

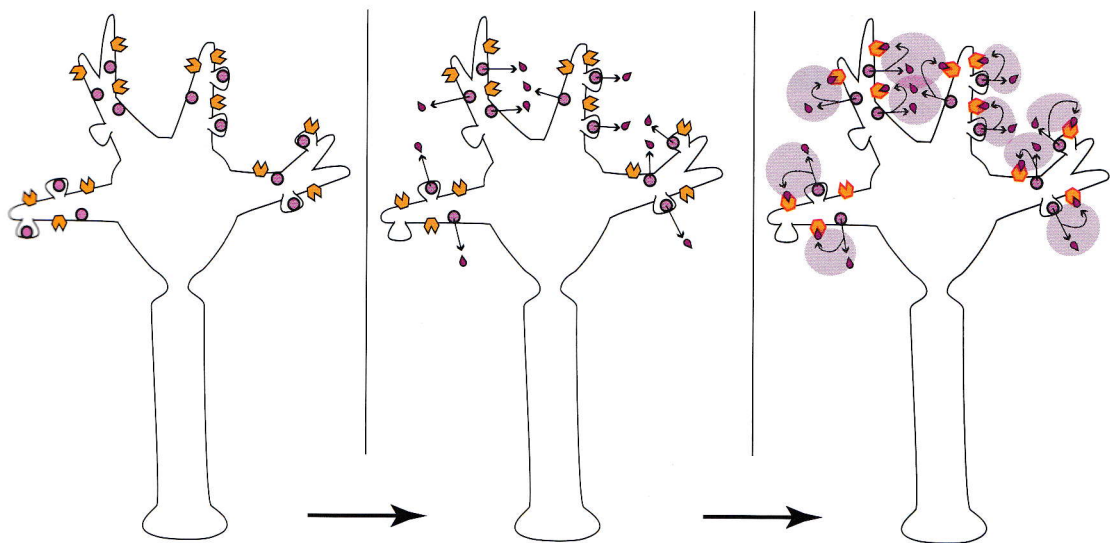


Figura 1-8. Neurotransmisia de volum: autoreceptorii monoaminergici. Un alt exemplu sugestiv pentru neurotransmisia de volum este reprezentat de autoreceptorii de pe neuronii monoaminergici. Autoreceptorii localizați pe dendritele și corpul unui astfel de neuron (aflați în partea superioară a neuronului, în desenul din stânga) inhibă în mod normal eliberarea neurotransmițătorului din axonul neuronal (aflat în partea de jos a neuronului, în desenul din stânga), oprind astfel propagarea anterogradă a impulsului prin neuronul respectiv. Monoaminele eliberate din dendritele acestui neuron (aflate în partea superioară a neuronului, în desenul din mijloc) se leagă ulterior de acești autoreceptori (aflați în partea superioară a neuronului, în desenul din dreapta) și inhibă propagarea impulsului neuronal (din partea de jos a neuronului, desenul din dreapta). Acest proces are loc, în ciuda absenței neurotransmisiei sinaptice în zonele somatodendritice ale acestor neuroni, datorită neurotransmisiei de volum.

dependentă (CCVD) - prin modificarea sarcinii ionice la nivelul membranei neuronale. Pe măsură ce sodiul intră în membrana axonală a neuronului presinaptic prin canalele de sodiu, sarcina electrică a potențialului de acțiune se deplasează de-a lungul axonului până atinge terminația nervoasă presinaptică, unde deschide și canalele de calciu. Pe măsură ce calciu intră în terminația nervoasă presinaptică, veziculele sinaptice atașate de membrana internă își vor elibera conținutul în sinapsă. În acest mod se pregătește calea pentru comunicarea chimică prin sinteza anterioară de neurotransmițător și stocarea ulterioară a acestuia la nivelul terminației axonale a neuronului presinaptic.

Cuplarea excitației cu secreția este deci, modul prin care neuronul transduce un stimul electric într-un proces chimic. Acest lanț de evenimente are loc foarte repede după ce impulsul electric intră în neuronul presinaptic. Un alt proces posibil este ca neuronul să transducă un semnal chimic provenit de la neuronul presinaptic înapoi într-un mesaj electro-chimic în neuronul postsinaptic prin

deschiderea canalelor ionice legate de neurotransmițătorii existenți la acel nivel. Acest lucru se întâmplă de asemenea foarte repede din momentul în care neurotransmițătorul chimic deschide canalele ionice care modifică fluxul de sarcină în neuron și, în cele din urmă, potențialele de acțiune din neuronul postsinaptic. Prin urmare, procesul neurotransmisiei presupune transducția continuă a semnalelor chimice în semnale electrice și invers.

Cascadele de transducție a semnalului

Prezentare generală

Neurotransmisia poate fi privită ca parte integrantă dintr-un proces mult mai amplu decât comunicarea unui axon presinaptic cu un neuron postsinaptic la nivelul sinapsei dintre ei. Astfel, neurotransmisia poate fi privită ca o comunicare între genomul neuronului presinaptic (neuronul A din Figura 1-3) și genomul neuronului

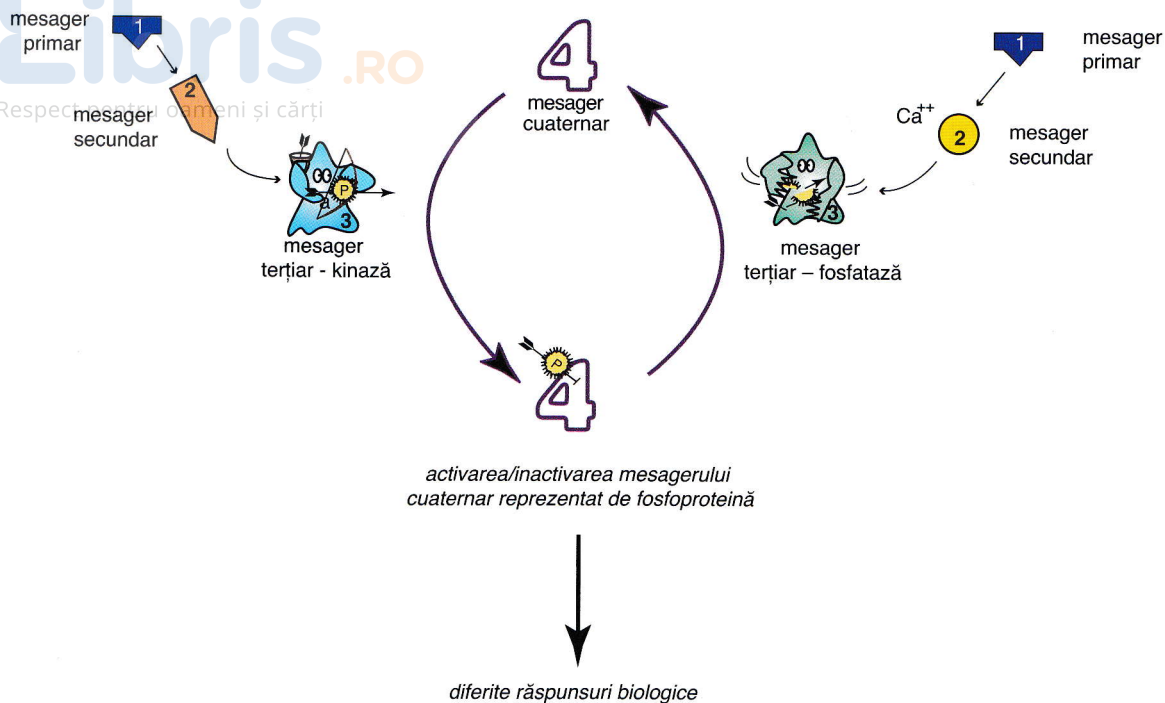


Figura 1-9. Cascada de transducție a semnalului. Cascada de evenimente care au loc după stimularea receptorului postsinaptic este cunoscută ca transducție a semnalului. Cascadele de transducție a semnalului pot activa mesagerii terțiar reprezentati de enzime denumite kinaze, care leagă grupări fosfat la proteine rezultând fosfoproteinele (stânga). Alte cascade de transducție a semnalului pot activa mesagerii terțiar reprezentati de enzime denumite fosfataze, care înlătură grupările fosfat de pe fosfoproteine (dreapta). Echilibrul dintre activitatea kinazică și cea fosfatazică este determinat de echilibrul dintre cei doi neurotransmițători care activează fiecare cascadă și determină intensitatea activității chimice care se produce în aval și care va fi tradusă în diverse răspunsuri biologice precum expresia genică și sinaptogeneza.

postsinaptic (neuronul B din Figura 1-3), dar și invers de la genomul neuronului postsinaptic către genomul neuronului presinaptic prin neurotransmisie retrogradă (caseta din dreapta, Figura 1-5). Un astfel de proces implică un șir lung de mesaje chimice între cei doi neuroni, numite cascade de transducție a semnalului.

Cascadele de transducție a semnalului generate de neurotransmisia chimică implică numeroase molecule, începând cu neurotransmițătorul ca prim mesager și continuând cu al doilea, al treilea, al patrulea mesager și așa mai departe (Figurile 1-9 până la 1-30). Evenimentele inițiale au loc în mai puțin de o secundă, însă consecințele pe termen lung sunt mediate de mesagerii din aval, care se activează într-un interval de câteva ore până la câteva zile. Acțiunea acestora poate avea o durată scurtă de câteva zile sau se poate întinde pe întreaga durată de viață a sinapsei sau a neuronului (Figura 1-10). Cascadele de transducție a semnalului pot fi asemănaute cu o "ștafetă" moleculară, în cadrul căreia anumite molecule specializate acționează ca un grup de călăreți ce transportă mesajul către următoarea

moleculă specializată, până când acesta atinge o destinație funcțională precum expresia genică sau activarea unor molecule inactive sau "adormite" (a se vedea ca exemplu Figurile 1-9 până la 1-19).

O prezentare de ansamblu a unei astfel de "ștafete" moleculare, de la primul mesager reprezentat de neurotransmițător, care trece apoi printr-o secvență de «călăreți moleculari» până la producerea diferitelor răspunsuri biologice este arătată în Figura 1-9. Mai exact, primul mesager care este neurotransmițătorul din stânga activează producerea unui mesager secundar chimic care la rândul său activează un al treilea mesager și anume o enzimă denumită kinază care adaugă grupări fosfat la o proteină care reprezintă al patrulea mesager, ducând în final la sinteza de fosfoproteine (Figura 1-9, stânga). O altă cascadă de transducție a semnalului este prezentată în dreapta, primul mesager neurotransmițător deschizând un canal ionic care permite intrarea calciului în neuron și activarea rolului de mesager secundar al acestuia din urmă în cadrul sistemului în cascadă (Figura 1-9, dreapta).

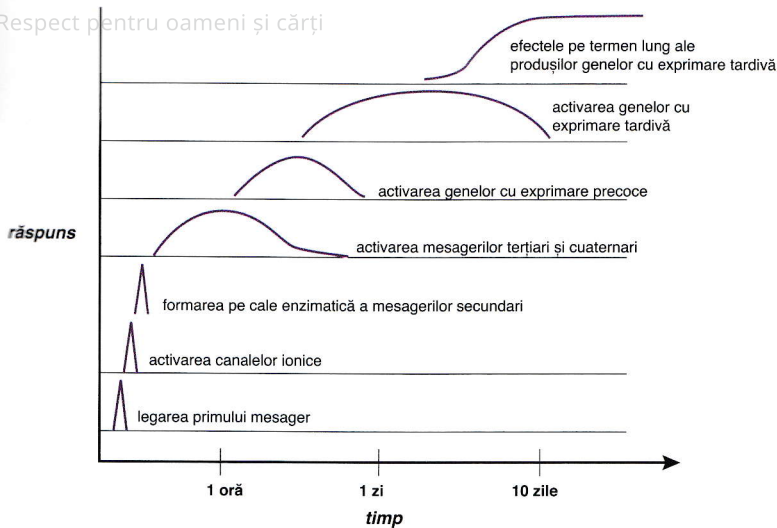


Figura 1-10. Evoluția în timp a transducției semnalului. Modul în care transducția semnalului evoluează în timp este reprezentat în această figură. Procesul începe cu legarea primului mesager (indicat în partea de jos a figurii), care determină activarea canalelor ionice sau formarea pe cale enzimatică a mesagerilor secundari. Această, la rândul său, determină activarea mesagerilor terțiari și cuaternari care sunt frecvent fosfoproteine. Dacă ulterior genele sunt activate, acest lucru va determina sinteza de noi proteine care pot modifica funcția neuronală. Odată inițiate, modificările funcționale datorate activării proteice sau sintezei de noi proteine pot dura cel puțin câteva zile sau chiar mult mai mult. Prin urmare, efectele finale ale cascadelor de transducție a semnalului declanșate de neurotransmisia chimică sunt atât întârziate cât și persistente.

Calciul activează ulterior al treilea mesager diferit, și anume o enzimă denumită fosfatază care înlătură grupările fosfat de pe fosfoproteinele care reprezintă cel de-al patrulea mesager și care are acțiune opusă celui de-al treilea mesager reprezentat în stânga figurii (kinaza). Echilibrul dintre activitatea kinazei și cea a fosfatazei, determinat de echilibrul dintre cei doi neurotransmițători care le activează pe fiecare din ele, determină gradul de activitate chimică produsă în aval, ce se va traduce în mesageri de ordinul patru activi, capabili să declanșeze diverse răspunsuri biologice precum expresia genică și sinaptogeneza (Figura 1-9). Fiecare situs molecular din cadrul cascadei de transducție a semnalului chimic și electric poate reprezenta localizarea unei disfuncții asociată cu o afecțiune mentală; de asemenea poate reprezenta locația țintă pentru un medicament psihotrop. Prin urmare, diversele elemente ale multiplexelor cascade de transducție a semnalului joacă roluri foarte importante în psihofarmacologie.

Patru dintre cele mai importante cascade de transducție a semnalului situate la nivel cerebral sunt prezentate în Figura 1-11. Acestea includ sistemele asociate cu proteina G, sistemele asociate canalelor ionice, sistemele asociate hormonilor și sistemele asociate neurotrofinei. Fiecare din aceste patru cascade esențiale de transducție a semnalului conține mai mulți mesageri chimici; cascadele asociate cu proteina G și cele asociate cu canalele ionice sunt declanșate de neurotransmițători (Figura 1-11). Multe dintre medicamentele psihotrope folosite în practica actuală clinică

au ca țintă una din aceste două cascade de transducție a semnalului. Medicamentele care acționează asupra sistemului asociat proteinei G sunt abordate în Capitolul 2; iar cele care acționează asupra sistemului asociat canalelor ionice sunt discutate în Capitolul 3.

Formarea mesagerului secundar

Fiecare dintre cele patru cascade de transducție a semnalului (Figura 1-11) transmite mesajul de la un mesager primar extracelular către un mesager secundar intracelular. În cazul sistemelor asociate proteinei G, mesagerul secundar este chimic, în timp ce pentru sistemele asociate canalelor ionice mesagerul secundar poate fi un ion cum este calciul (Figura 1-11). Pentru unele sisteme asociate hormonilor, mesagerul secundar se formează atunci când hormonul își găsește receptorul în citoplasmă și se leagă de acesta, formând un complex hormon - receptor nuclear (Figura 1-11). În cazul neurotrofinelor lista diferiților mesageri secundari este complexă (Figura 1-11) și include proteine care sunt enzime kinazice cu nume complicate.

Transducția primului neurotransmițător extracelular din neuronul presinaptic într-un mesager secundar intracelular în neuronul postsinaptic este cunoscută în detaliu pentru anumite sisteme de mesageri secundari, cum ar fi cele cuplate cu proteinele G (Figurile 1-12 până la 1-15). Sistemul de mesageri secundari cuplat cu proteinele G este compus din patru elemente esențiale: