

# KÜLÖNBÖZŐ SZEROTONIN RECEPTOROK SZEREPE A SZEROTONIN FELSZABADULÁS SZABÁLYOZÁSÁBAN A RAPHE MAGOKBAN

Laszló G. Harsing, Jr. and Zsolt Juranyi

Division of Preclinical Research, EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest, Hungary

## REGULATION OF SEROTONIN RELEASE FROM THE RAPHE NUCLEI BY DIFFERENT 5-HT RECEPTORS

Serotonergic (5-HT) projection neurons in the midbrain raphe nuclei possess inhibitory 5-HT<sub>1A/1B</sub> and facilitatory 5-HT<sub>3</sub> receptors which regulate 5-HT release in an opposing fashion. The novel discovered 5-HT<sub>7</sub> receptors may serve as release-regulating autoreceptors providing another feedback inhibitory mechanism for 5-HT release. 5-HT<sub>2</sub> receptors in the raphe nuclei are without effect on 5-HT release. These data indicate that somatodendritic 5-HT release in the raphe nuclei is under the control of several 5-HT receptors. 5-HT release originates not only from vesicles but also from cytoplasmic stores via a transporter-dependent exchange process establishing synaptic and non-synaptic neurochemical transmission in the somatodendritic area. 5-HT release from dendrites may be regulated by the voltage-sensitive N-type Ca<sup>2+</sup> channels and the 5-HT<sub>1A</sub> receptor-mediated release inhibition may be due to opening of voltage-sensitive K<sup>+</sup> channels. Opening of K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channels may occur in a tightly controlled sequence of signal transduction events during 5-HT release autoinhibition. Opening of voltage-sensitive K<sup>+</sup> channels may be linked to 5-HT<sub>1A/1B</sub> receptors that is mediated by the G<sub>q</sub> protein-mediated phosphoinositide pathway. Although both 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors are negatively coupled to adenylate cyclase, this inhibition may not be directly linked to transmitter release inhibition.

**KEYWORDS:** raphe nuclei, brain slices, [<sup>3</sup>H]serotonin release, 5-HT receptors, signal transduction, second messengers

## ÖSSZEFOGLALÁS

A közepagy raphe magok szerotonerg neuronjai gátló 5-HT<sub>1A/1B</sub> és serkentő 5-HT<sub>3</sub> receptorokat expresszálnak, amelyek a szerotonin (5-HT) felszabadulást ellentétesen befolyásolják. Az újonnan felfedezett 5-HT<sub>7</sub> receptorok 5-HT felszabadulást szabályozó autoreceptorokként működhetnek, ami az 5-HT felszabadulás egy további negatív feedback mechanizmusa lehet. Az 5-HT<sub>2</sub> receptorok az 5-HT felszabadulást nem befolyásolják a raphe magokban. Ily módon kísérleteink azt mutatják, hogy a raphe magokban az 5-HT felszabadulást különböző 5-HT receptorok kölcsönhatása szabályozza. A felszabaduló 5-HT a vezikulákból és a citoplazmatikus raktárból származik, a felszabadulás szinaptikus és nem-szinaptikus formában történhet. A dendritikus 5-HT felszabadulás szabályzásában az N-típusú feszültség-függő Ca<sup>2+</sup> csatornák vesznek részt. Az 5-HT<sub>1</sub> receptorok által közvetített transzmitter felszabadulás gátlása a feszültség-függő K<sup>+</sup> csatornák megnyílásának tudható be. A Ca<sup>2+</sup> és K<sup>+</sup> csatornák megnyílása a szignál transzdukciós folyamatok eredményeként valósul meg az 5-HT felszabadulás autoregulációja során. Az 5-HT<sub>1A/1B</sub> receptorok aktiválására létrejövő K<sup>+</sup> csatornák megnyílását a G<sub>q</sub> fehérjék által szabályzott foszfoinozitol rendszer hozza létre. Az 5-HT<sub>1A/1B</sub> receptorok a ciklikus AMP rendszert gátolják, ez a hatás azonban feltehetően nincs összefüggésben a receptorok által kiváltott 5-HT felszabadulás gátlással.

**KULCSSZAVAK:** raphe magok, agyszövet, [<sup>3</sup>H]serotonin felszabadulás, 5-HT receptorok, szignál transzdukció, másodlagos hírvivők

