

# Serotonin i receptori serotonina

---

**Tadić, Dominik**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:516785>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-19**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmeyera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Dominik Tadić

Serotonin i serotoniniski receptori

Završni rad

Mentor: Martina Šrajer-Gajdošik

Osijek, 2022

## Sažetak

Serotonin je biogeni monoamin i klasični neurotransmiter, jedan je od glavnih neurotransmitera središnjeg živčanog sustava. U ovom radu razmatran je mehanizam njegova djelovanja kao neurotransmiter te kao hormon i mitogen. Počevši od osnovnih pojava živčanog sustava, te njegovih funkcionalnih i strukturnih svojstava. Također je analizirana struktura i funkcija receptora serotonina, koji najčešće imaju veću ulogu u tome što će se dogoditi nego sam serotonin. Spomenuta su djelovanja selektivnih agonista i antagonista te njihov utjecaj, kako na receptore središnjeg živčanog sustava tako i na receptore drugih organskih sustava poput krvožilnog, probavnog, reproduktivnog i drugih. Raznolikost njegova djelovanja posljedica je toga što je skupina serotoninskih receptora najveća skupina receptora nekog neurotransmitera, to objašnjava njegovu središnju ulogu u regulaciji metabolizma. Budućnost ovog područja istraživanja biti će presudna u tome kako ćemo se nositi s aktivnom krizom mentalnog zdravlja pružajući dvije opcije: aktivno ili pasivno suočavanje.

Ključne riječi: neurotransmiter, serotonin, serotoninski receptor, prijenos signala

## Abstract

Serotonin is a biogenic monoamine and classic neurotransmitter. It is one of the main neurotransmitters of the central nervous system. In this paper, the mechanism of its action as a neurotransmitter as well as as a hormone and mitogen is discussed, starting with the basic concepts of the nervous system, and its functional and structural properties. The structure and function of serotonin receptors, which usually have a greater role in what will happen than serotonin itself, were also analyzed. The effects of selective agonists and antagonists and their influence on the receptors of the central nervous system as well as on the receptors of other organ systems such as circulatory, digestive, reproductive and others are mentioned. The diversity of its action is due to the fact that the group of serotonin receptors is the largest group of receptors for a neurotransmitter, which explains its central role in the regulation of metabolism. The future of this area of research will be crucial in how we deal with an active mental health crisis by providing two options: active or passive coping.

Key words: serotonin, neurotransmitter, serotonin receptor, signal transmission

## Sadržaj

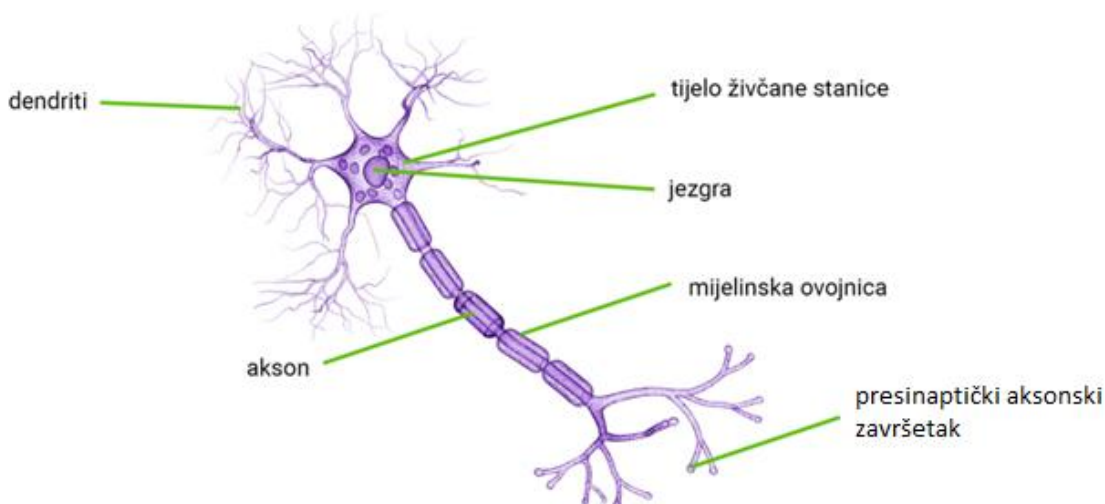
1.	Prijenos signala i neurotransmiteri .....	1
1.1.	Građa neurona .....	1
1.2.	Prijenos živčanih signala .....	2
1.3.	Receptori i neurotransmiteri .....	4
2.	Serotonin .....	6
3.	Serotoninski receptori.....	9
3.1.	Svojstva metabotropnih receptora .....	10
3.2.	Svojstva ionotropnog 5-HT <sub>3</sub> receptora .....	14
4.	Uloga serotonina i 5-HT receptora u organizmu .....	14
4.1.	Serotonin u CNS.....	15
4.2.	Serotonin izvan CNS .....	16
4.2.1.	Serotonin i krvožilni sustav .....	17
4.2.2.	Serotonin i rad srca.....	18
4.2.3.	Serotonin i respiratorni sustav .....	18
4.2.4.	Serotonin i metabolizam.....	19
4.2.5.	Serotonin i probavni sustav .....	19
4.2.6.	Serotonin i genitourinarni sustav .....	20
4.2.7.	Serotonin i reproduktivno zdravlje.....	20
5.	Zaključak.....	20

# 1. Prijenos signala i neurotransmiteri

Živčani sustav odgovoran je za uspostavljanje komunikacije odnosno prijenosa informacija između različitih dijelova tijela. Neuron je glavna strukturna jedinica živčanog sustava i odgovoran je za primanje, vođenje i prijenos informacije. Sama „informacija“ unutar neurona prenosi se kao električni signal (tj. akcijski potencijal), dok se sa jednog neurona na drugi može prenositi električnim odnosno kemijskim putem [1].

## 1.1. Građa neurona

Generalno je pravilo da struktura uzrokuje svojstva odnosno funkciju. Tako se neuroni morfološki bitno razlikuju kako od drugih stanica tako i od drugih neurona sa različitim funkcijama. Svaka živčana stanica sadrži somu (trup stanice kojemu pripadaju jezgra i okolna citoplazma) iz koje se protežu dvije vrste staničnih nastavaka, jedan ili više dendrita te akson obavijen mijelinskom ovojnicom koji počinje aksonskim brežuljkom a završava razgranjenjem čiji se pojedinačni ogranci nazivaju presinaptički aksonski završetci (Slika 1.) [2].



Slika 1. Živčana stanica [3]

Sinapse su mjesta na kojima aksonski završetci jednog neurona dolaze u dodir sa dendritima ili tijelom drugog neurona. U sinapsama se događa prijenos signala između dva neurona, neuron koji prenosi signal zove se presinaptički, a koji ga prima postsinaptički neuron, dok se područje između ta dva neurona naziva sinaptička pukotina [1].

Živčane se stanice međusobno razlikuju po veličini i obliku tijela, broju dendrita, duljini aksona te oblicima njihova grananja. Obzirom na duljinu aksona razlikuju se interneuroni kratkih aksona i projekcijski neuroni dugačkih aksona. Interneuroni sudjeluju u lokalnim neuronskim krugovima i najčešće djeluju inhibicijski, dok dugi aksoni projekcijskih neurona završavaju u području udaljenom od ishodišnog, zbog čega oni prenose signal u različite dijelove mozga odnosno organizma.

Citoarhitektonika daje opis općeg plana stanične građe sive tvari središnjeg živčanog sustava (CNS). Temeljne vrste citoarhitektonskih struktura su: jezgre (*nuclei*), slojevi (*laminae, strata*) i stupići (*columnae*). Jezgre su nakupine tijela neurona sa sličnim citološkim svojstvima, aksoni koji iz njih izlaze obično imaju zajedničku putanju, ciljno područje i funkciju. Kada su neuroni raspoređeni u tanke ploče, ta se nakupina naziva slojem, dok skup slojeva jedan pored drugoga čine koru (*cortex*). Stupići pri opisu ustrojstva kore označavaju raspored neurona okomit na slojeve. Dakle osim slojevitog (laminarnog) ustrojstva neuroni su organizirani i stupićasto (kolumnarno). Vjeruje se kako su stupići temeljne strukturno funkcionalne jedinice za obradu informacija [2].

## 1.2. Prijenos živčanih signala

Koncentracija pojedinih iona razlikuje se unutar i izvan stanice. Pošto su ioni električki nabijeni električni potencijal unutar i izvan membrane se međusobno razlikuju. Citosol je negativno nabijen u odnosu na izvanstaničnu tekućinu. Ta se pojava naziva membranski potencijal (MP) i posljedica je pasivne difuzije različitih vrsta iona niz elektrokemijski gradijent, aktivnog prijenosa iona nasuprot elektrokemijskog gradijenta uz utrošak energije te selektivne propusnosti membrane radi koje jednaka raspodjela svih ionskih vrsta unutar i izvan stanice nije moguća. Kada je sustav u ravnoteži Nernstova jednadžba opisuje potencijal pri kojem nema neto protoka pojedinog iona tj. ravnotežni potencijal tog iona:

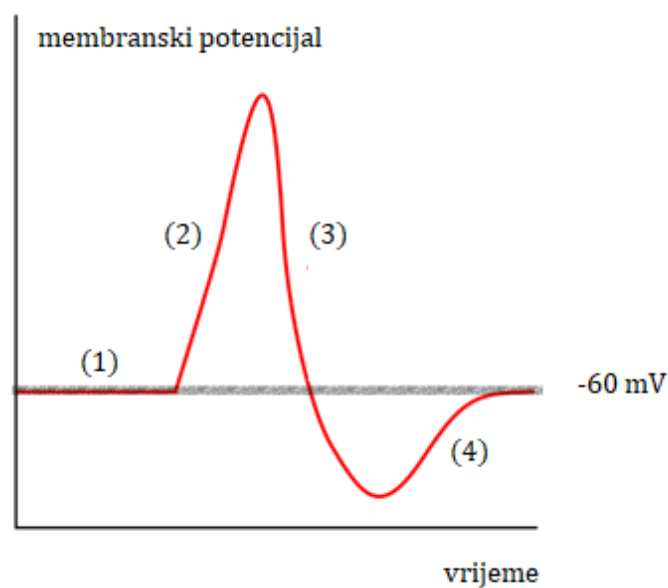
$$E_{X^{\pm}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X^{\pm}]_e}{[X^{\pm}]_i}$$

Ovdje  $E_X$  predstavlja ravnotežni (Nernstov) potencijal iona  $X^{\pm}$ , supskript e označava da se radi o izvanstaničnoj koncentraciji dok supskript i označava da se radi o unutarstaničnoj koncentraciji [2]

Membranski potencijal stanica koje su propusne za točno jednu vrstu iona odgovara ravnotežnom potencijalu tog iona. Takav je slučaj za glija stanice, čiji je membranski potencijal jednak ravnotežnom potencijalu  $K^+$  (-75 mV). Membranski potencijal neurona je obično -60 mV zbog propusnosti membrane za  $Na^+$  i  $Cl^-$  ione. Obzirom da je ravnotežni potencijal  $Na^+$  +55 mV može se zaključiti kako je u stanju mirovanja otvoreno puno više kalijevih nego natrijevih kanala, zbog čega je ravnotežni membranski potencijal (-60 mV) bliže ravnotežnom potencijalu kalija nego natrija. U stanju mirovanja koncentracija kalija veća je u citosolu dok su koncentracije natrija i klora veće u izvanstaničnoj tekućini [2].

Živčani impuls je lokalna inverzija naboja unutarstaničnog i izvanstaničnog područja koja traje manje od 1 ms i putuje duž živčane stanice počevši na aksonskom brežuljku sve do presinaptičkih aksonskih završetaka. Prilikom povećanja membranskog potencijala na vrijednost „praga“ (graničnu vrijednost) od oko -45 mV električni potencijal stanice uzrokuje otvaranje naponski reguliranih ionskih kanala propusnih za natrijeve ione i istovremenog zatvaranja kalijevih kanala. Povećana propusnost omogućuje kretanje natrija niz koncentracijski gradijent i njegova brzog ulaska u stanicu, membranski potencijal naglo mijenja vrijednost prema vrijednosti ravnotežnog potencijala za natrijeve ione i doseže vrijednost

od oko +40 mV. Difuzija natrija koji je ušao u stanicu dovodi do depolarizacije susjednih dijelova membrane i cijeli proces se ponavlja što omogućuje prolazak živčanog impulsa niz akson. Jačina podražaja koji uzrokuje prvu depolarizaciju nije bitna sve dok je dovoljna da dovede membranski potencijal iznad vrijednosti praga, tada se stvara puni akcijski potencijal neovisno o jačini početnog podražaja, što se zove sve-ili-ništa reakcija. 1 ms nakon depolarizacije dolazi do spontanog zatvaranja natrijevih ionskih kanala radi promjene konformacije te otvaranja kalijevih ionskih kanala što usporava proces inverzije naboja dok se ne zaustavi na oko 40 mV i onda se krene smanjivati natrag prema ravnotežnom potencijalu za kalijeve ione. Akcijski potencijal se ne može širiti u smjeru iz kojeg je došao upravo radi konformacijske promjene kojom se natrijevi kanali zatvaraju, jer samo membrana koja se nalazi „nizvodno“ ima natrijeve kanale koji će se otvoriti širenjem depolarizacije. Dok se natrijev kanal vrati u aktivnu konformaciju lokalni dio membrane već je repolariziran i uspostavljen je ravnotežni membranski potencijal. Također, radi zatvaranja natrijevih i otvaranja novih kalijevih kanala, vrijednost membranskog potencijala nakon repolarizacije pada na vrijednost bližu ravnotežnom potencijalu za kalij, nešto niže od membranskog potencijala u mirovanju, pojava se naziva hiperpolarizacija [4].



Slika 2. Skica lokalne vrijednost membranskog potencijala ovisno o vremenu prilikom prolaska živčanog impulsa: (1) stanica je u stanju mirovanja: MP = -60 mV, (2) depolarizacija otvara Na<sup>+</sup> kanale i dolazi do inverzije naboja, MP raste na oko +40 mV, (3) repolarizacija prilikom zatvaranja Na<sup>+</sup> i otvaranja K<sup>+</sup> kanala, MP pada ispod razine ravnotežnog radi zatvorenih Na<sup>+</sup> kanala, (4) refraktorni period, stanica se vraća u stanje mirovanja kako se Na<sup>+</sup> kanali otvaraju (preuzeto i adaptirano iz [5]).

U posebnom području presinaptičkog aksonskog završetka nalaze se sinaptičke vezikule unutar kojih se nalaze signalne molekule, neurotransmiteri i velika količina naponski reguliranih Ca<sup>2+</sup> kanala. Depolarizacijom se Ca<sup>2+</sup> kanali otvaraju i Ca<sup>2+</sup> ulazi u stanicu. Ca<sup>2+</sup> je jedina izravna veza između



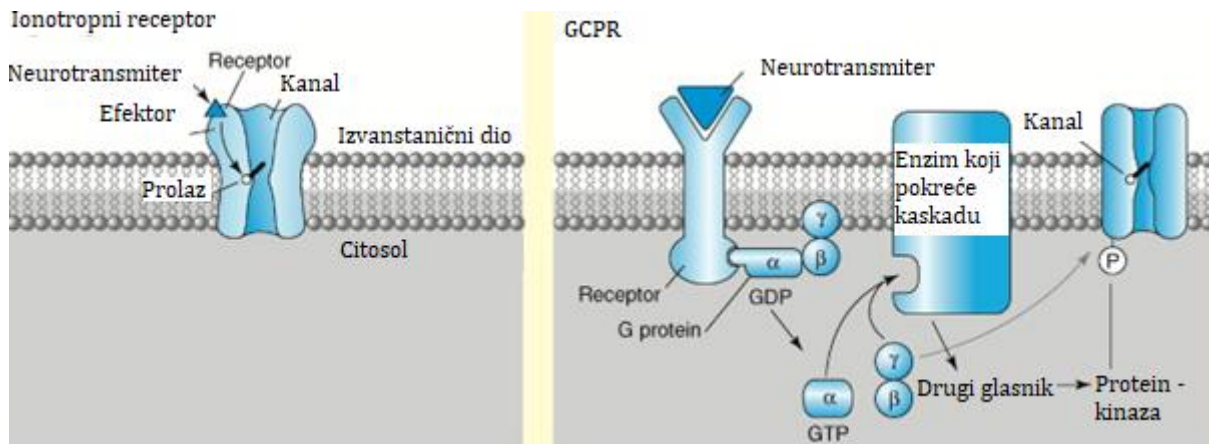
promjene membranskog potencijala i biokemijskih procesa u stanici tako što modulira otpuštanje neurotransmitera u sinaptičku pukotinu čime se električni signal prevodi u kemijski. Neurotransmiteri se uglavnom otpuštaju u vezikulama iz presinaptičkog askonskog završetka u sinaptičku pukotinu gdje se vežu na specifične receptore na membrani postsinaptičkog neurona (najčešće na dendritima). Vežanje neurotransmitera na receptor posredno ili neposredno regulira aktivnost ionskih kanala. Ukoliko vežanje rezultira ulaskom negativnog naboja u stanicu, dolazi do hiperpolarizacije što otežava nastanak novog akcijskog potencijala. Ako je pak posljedica vežanja ulazak pozitivnog naboja u stanicu odnosno depolarizacija, akcijski potencijal nastaje ukoliko membranski potencijal dosegne vrijednost praga. Tako neurotransmiteri poput acetilkolina ili glutamata koji aktiviraju kationske kanale djeluju eksitacijski dok neurotransmiteri poput  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA) koji aktiviraju anionske kanale djeluju inhibicijski [1].

Svojstva sinaptičke signalizacije su slijedeća: ona je jednosmjerna, brza (brzina živčanog impulsa duž stanicu je i do 120 m/s), kratkotrajna (prijenos kroz sinapsu traje manje od 1 ms) te vrlo specifična i precizna. Neurotransmiteri u sinaptičkoj pukotini dosežu relativno velike lokalne koncentracije, a na svoje se receptore vežu relativno niskim afinitetom, što omogućuje disocijaciju s receptora i prestanak djelovanja na susjednu stanicu. Također, kako bi se održala kratkoća i preciznost djelovanja neurotransmitera oni se brzo razgrađuju hidrolitičkim enzimima ili prebacuju natrag u presinaptički aksonski završetak posebnim proteinskim nosačima [2].

### 1.3. Receptori i neurotransmiteri

Postoje dvije temeljne vrste receptora obzirom na mehanizam kojim pretvaraju sinaptički signal u unutarstanični, a to su ionotropni i metabotropni receptori, slika 3. Ionotropni receptori su ionski kanali čija je konformacija regulirana prisutnošću neurotransmitera kao liganda, a uključeni su u brzu sinaptičku signalizaciju. Metabotropni receptori sadrže sedam transmembranskih domena i vezani su uz trimernu G-proteine. Vežanje liganda na izvanstaničnu domenu uzrokuje konformacijsku promjenu koja na funkciju ciljnog neurona djeluje neizravno, regulirajući aktivnost zasebnih ciljnih proteina tj. enzima ili ionskih kanala, oni djeluju sporije od ionotropnih receptora ali imaju puno veći utjecaj na biokemijske procese stanice. U neaktivnom stanju, prije vežanja neurotransmitera, G-protein je vezan na receptor te na svoju  $\alpha$ -podjedinicu veže GDP. Uslijed konformacijske promjene receptora G-protein se aktivira odnosno  $\alpha$ -podjedinica disocira s membranskog kompleksa, a vezani GDP se zamjenjuje sa GTP. Aktivirana  $\alpha$ -podjedinica može djelovati na ciljne proteine dok sam G-protein ne hidrolizira vezani GTP u GDP i vrati se u neaktivno stanje. Ciljni proteini mogu biti ionski kanali ili enzimi koji reguliraju koncentraciju nekog od drugih glasnika kao što je adenilat-ciklaza čija aktivacija dovodi do povećanja koncentracije cAMP. Receptori koji reguliraju koncentracije drugih glasnika mogu djelovati stimulacijski (povećavati koncentraciju) ili inhibicijski (smanjivati koncentraciju) što ne ovisi o neurotransmiteru već o vrsti G-proteina koji je vezan na receptor odnosno o prirodi samog receptora, tako isti neurotransmiter može imati različite učinke na stanicu. Npr. acetilkolin može djelovati

eksitacijski kada se veže na ionotropne nikotinske receptore u neuromišićnoj sinapsi, što uzrokuje kontrakciju skeletnog mišića odnosno inhibicijski kada se veže na metabotropne muskarinske receptore, što uzrokuje usporevanje rada srčanog mišića. Stoga postsinaptički receptori, a ne neurotransmiteri, određuju narav i trajanje sinaptičke signalizacije [2].



Slika 3. Shematski prikaz ionotropnog (lijevo) i metabotropnog (desno) receptora [6].

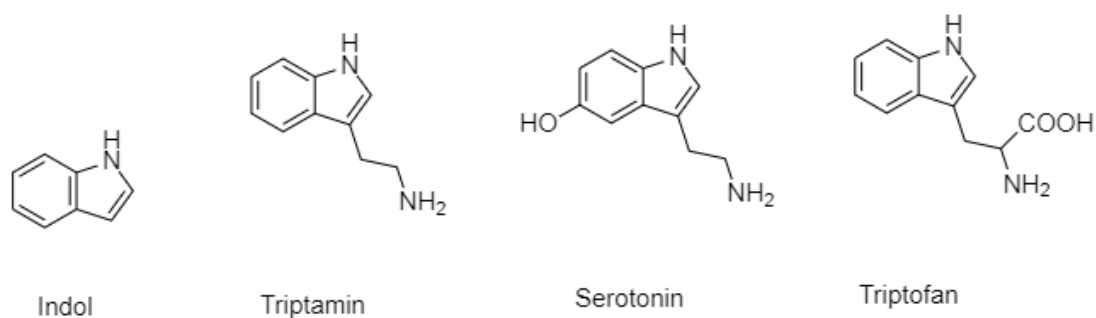
Neurotransmiteri su strukturno vrlo različite molekule kojima su zajednička slijedeća svojstva: sintetiziraju se i skladište u presinaptičkom aksonskom završetku iz kojeg bivaju oslobođeni egzocitozom reguliranom električnim podražajem (akcijski potencijal), vežu se na specifične receptore postsinaptičkog neurona nakon čega se brzo uklanjaju iz sinaptičke pukotine. (7, str. 122) Obzirom na strukturu mogu biti aminokiseline (glutamat, GABA), monoamini (serotonin, dopamin), purini (adenozin, ATP), plinovi (NO, CO), lipidi (anandamid i drugi endokanabionoidi) ili peptidi (oksitocin,  $\beta$ -endorfin), a ne moraju biti ništa od navedenog poput acetilkolina. Plinoviti se neurotransmiteri ne skladište u vezikulama već difundiraju kroz membranu odmah nakon sinteze dok se D-serin sintetizira u obližnjim astrocitima, stoga se kriterij za definiciju neurotransmitera ne može smatrati apsolutnim. Obzirom na središnju ulogu neurotransmitera u živčanom sustavu njihovi receptori i enzimi za sintezu odnosno razgradnju česta su meta lijekova i droga koji utječu na ljudsko ponašanje [1].

Uz navedene neurotransmitere postoje i mnogi drugi, ipak kompleksnost živčanog sustava postaje očita kada se uz činjenicu da jedan neurotransmiter može imati više vrsta receptora uzme u obzir broj neurona, koji u ljudskom mozgu iznosi oko  $10^{11}$ , od kojih svaki u prosjeku stvara 1000 sinapsi sa susjednim neuronima. Neuroni se međusobno spajaju u kompleksne neuronske mreže čime se omogućava složena motorika, razum, emocije i sve druge funkcije bez kojih ne bi bilo moguće zamisliti ljudski život. Također vrijedi spomenuti i pojam plastičnosti, koji se odnosi na svojstvo živčanog sustava da sam sebe mijenja kako procesuirao određenu informaciju kako bi se u budućnosti znao nositi sa sličnim iskustvom u što spada stvaranje sjećanja, učenje, ali i desenzitizacija odnosno razvoj tolerancije na supstancu prilikom kronične uporabe [1].

## 2. Serotonin

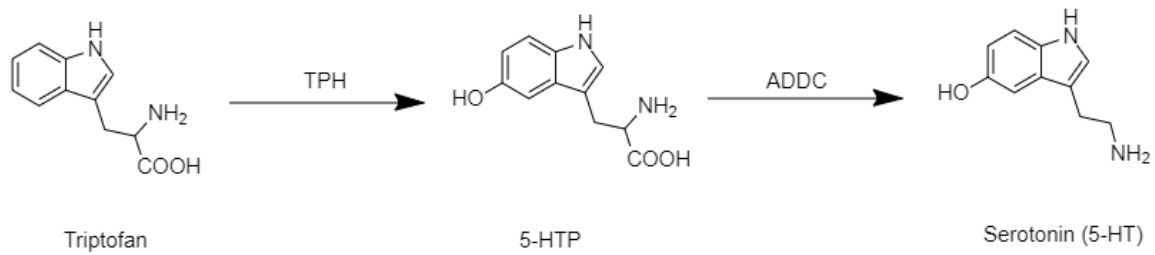
1937. godine talijanski kemičar Vittorio Erspamer ekstrahirao je tvar iz enterokromafinskih stanica probavnog sustava odgovornu za kontrakciju glatkih mišića koju je nazvao enteramin. Rapport i Page su 1948. izolirali i okarakterizirali serotonin prilikom traženja spoja iz trombocita odgovornog za vazokonstrikciju. 1952. pokazano je kako su enteramin i serotonin jedan te isti spoj. Prvi eksperimenti su pokazali njegovo djelovanje na kontrakciju raznih vrsta glatkih mišića. Činjenica da serum inducira kontrakciju glatkih mišića bolje nego plazma dovela je do (kasnije potvrđene) hipoteze da se serotonin skladišti u trombocitima i otpušta tokom procesa zgrušavanja krvi. Ubrzo se ustanovila prisutnost serotoninina u raznim dijelovima tijela (mozak, pluća, bubrezi, probavni sustav,...), a 1957. predloženo je da je serotonin neurotransmiter. Specifične moždane jezgre koje sadrže serotonin otkrivene su 1964. godine, a sam serotonin povezan je s raznim funkcijama središnjeg živčanog sustava (CNS) poput raspoloženja, ponašanja, spavanja i apetita [6].

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) je biogeni monoamin i jedan od klasičnih neurotransmitera (poput dopamina, adrenalina, noradrenalina i histamina). Serotonin je derivat triptamina s hidroksilnom skupinom na petom C atomu, glavni dio molekule predstavlja indolski prsten dok je na trećem C atomu vezana aminoetilna skupina kao što prikazuje Slika 4. Strukturna sličnost s triptofanom u skladu je s činjenicom da se iz njega sintetizira [6].



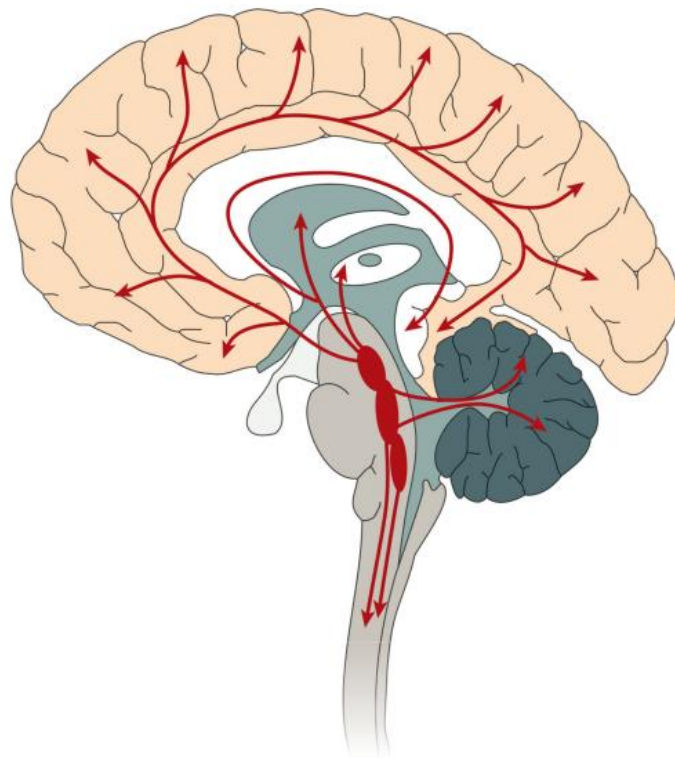
Slika 4. Struktura indola i nekih indolnih spojeva.

Serotonin se iz triptofana sintetizira u dva koraka. Prvi korak podrazumijeva hidroksilaciju triptofana pomoću enzima triptofan-hidroksilaze (TPH) i nastaje 5-hidroksitriptofan (5-HTP). Potom se nastali 5-HTP dekarboksilira pomoću dekarboksilaze aromatskih aminokiselina (AADC) i nastaje 5-HT. Oba koraka, prikazana na slici 5., zbivaju gotovo instantno u prisutnosti triptofana. Hidroksilacija pomoću TPH glavni je korak u sintezi serotoninina zbog (1) relativno visokog  $K_M$  enzima TPH koji iznosi oko  $3 \cdot 10^{-5}$  M, (2) specifičnosti za 5-HTP i (3) distribucije enzima isključivo na područja koja sadrže serotonin [5]. Postoje 2 izozima TPH, u crijevima je prisutan TPH1 a u mozgu TPH2 [7].



Slika 5. Biosinteza serotonina [6]

Unutar središnjeg živčanog sustava (CNS) većina serotonina se sintetizira i pohranjuje u aksonskim završecima presinaptičkih neurona, prvenstveno u srednjem mozgu i moždanom mostu. Rafe jezgre su moždane jezgre odgovorne za glavninu proizvodnje serotonina u CNS. Aksoni serotoninskih neurona rafe jezgara projiciraju u gotovo sve dijelove mozga i u leđnu moždinu (Slika 6.). Tek je oko 5 % tjelesnog serotonina sadržano u CNS, ostatak je pohranjen u enterokromafinskim stanicama i trombocitima radi njegove sposobnosti uzrokovanja kontrakcije glatkih mišića odnosno vazokonstrikcije [6].

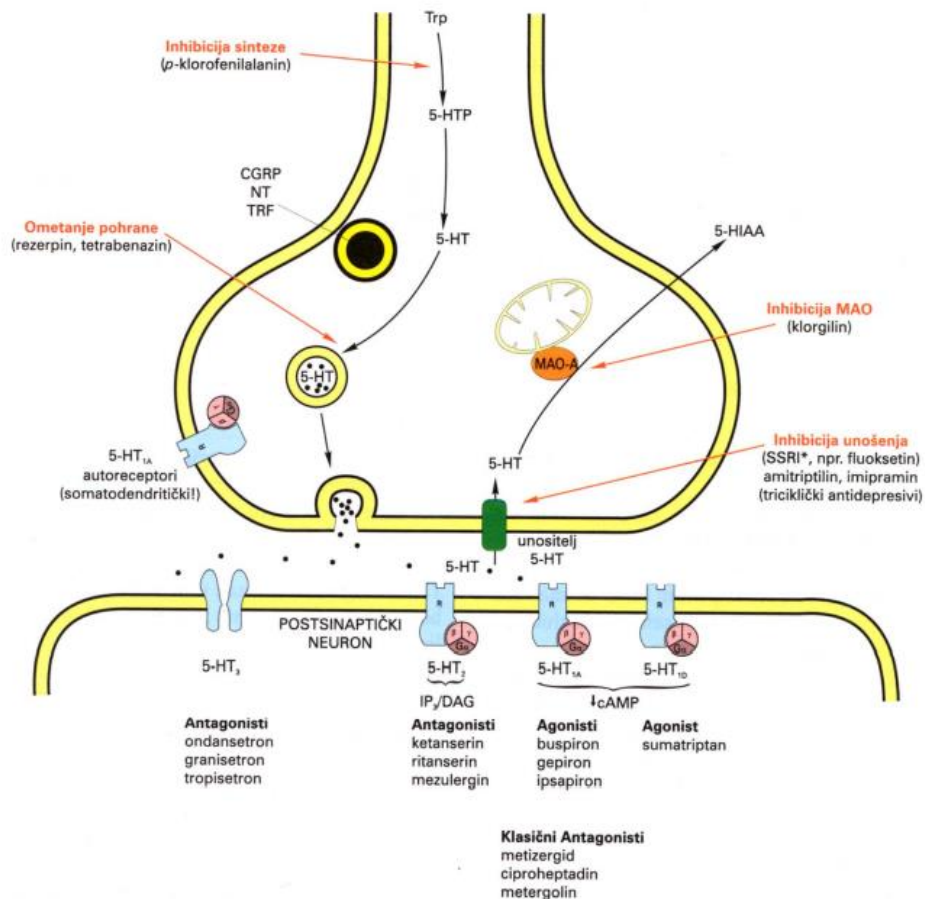


Slika 6. Neuron rafe jezgara prikazani crveni i projekcija njihovih aksona prikazana strelicama [8]

Nakon sinteze vezikularni monoaminski transporteri prenose serotonin u vezikule. Vezikula prisjeda na staničnu membranu uz pomoć 3 membranska proteina koji se zovu SNARE proteini. Jedan od njih (sinaptobrevin) nalazi se na membrani vezikule dok se druga dva (SNAP-25 i sintaksin) nalaze na staničnoj membrani. Mjesta stanične membrane na kojima se odvija „docking“. Vezikula ovim

mehanizmom zovu se aktivna mjesta. Prisutnost kalcija u blizini aktivnog mjesta omogućuje interakciju SNARE proteina sa sinaptotagminom, nakon koje se stanična i vezikularna membrana spajaju i započinje proces egzocitoze. [2]

U sinaptičkoj pukotini serotonin se može vezati na receptore postsinaptičkog neurona ili autoreceptore koji se nalaze na presinaptičkom neuronu. Vezanje na autoreceptore daje signal presinaptičkom neuronu za prestanak otpuštanja serotonina. Membranski unositelj 5-HT (SERT) odgovoran je za ponovni unos serotonina u citosol, nakon čega se 5-HT metabolizira pomoću enzima monoamin oksidaze MAO ili ponovno skladišti u vezikule, shema prikazana na slici 7. Poseban put razgradnje serotonina odvija se u hipofizi, gdje se 5-HT prevodi u melatonin [6]. Slobodni serotonin metabolizira se u citosolu pomoću MAO u 5-hidroksiindolactenu kiselinu (5HIAA) (Slika 8.). Pokazano je kako je 24 h nakon egzogene administracije serotonina izlučena većina 5HIAA što upućuje na brz metabolizam. Organizam skladišti 99 % unutar staničnog serotonina u vezikulama što ga štiti od djelovanja MAO [6].



Slika 7. Shematski prikaz elemenata serotonergične sinapse, pojedinih u tekstu [2].

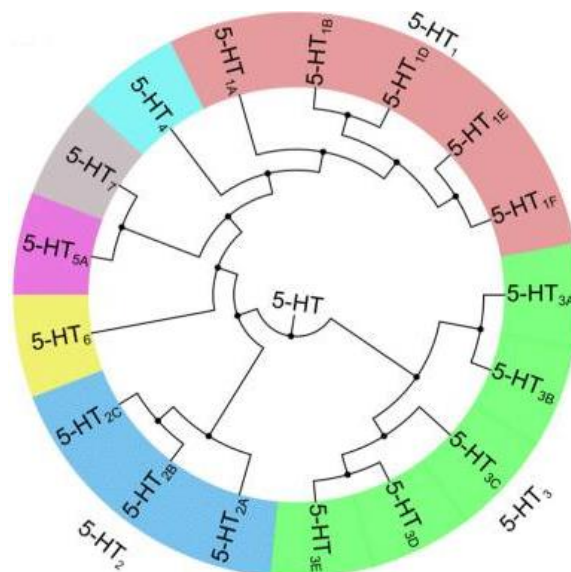


Slika 8. Metabolizam serotonina [6]

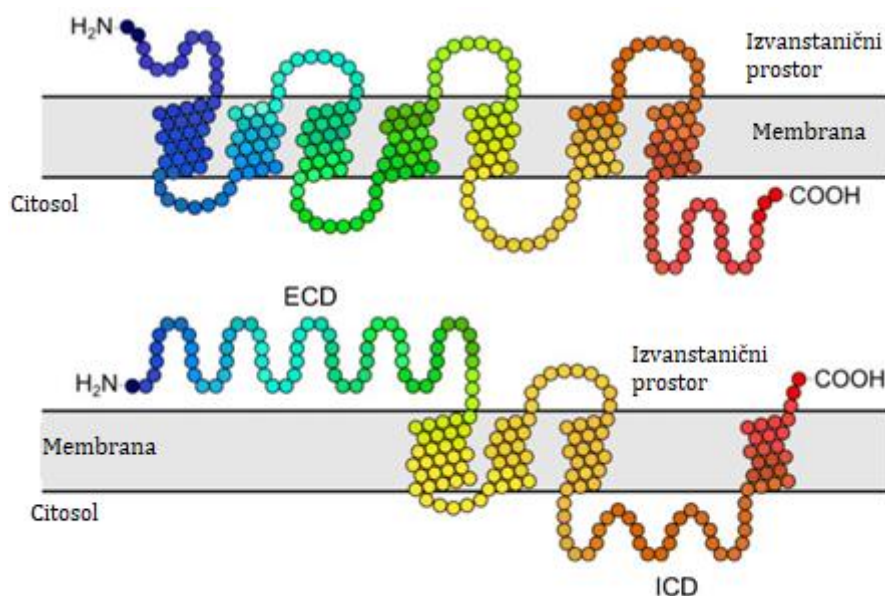
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) inhibitori su SERT proteina, njihovim djelovanjem u plazmi zaostaju veće koncentracije serotonina. SSRI se vežu isključivo na SERT, a uz to inhibiraju presinaptički autoreceptor što dodatno povećava količinu sinaptičkog serotonina i razlog je zašto se SSRI često koriste kao antidepresivi [6].

### 3. Serotoninski receptori

Serotoninski receptori najveća su skupina receptora nekog neurotransmitera [7]. Receptori serotonina dijele se u sedam različitih skupina: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> [9]. Receptori 5-HT<sub>3</sub> skupine su Na/K kanali koji se otvaraju u prisutnosti serotonina, otvaranje tih kanala uzrokuje depolarizaciju membrane koja može dovesti do akcijskog potencijala. Ostalih šest skupina serotoninskih receptora čine metabotropni receptori, odnosno receptori vezani uz G proteine (GPCR) [10]. Ukupan broj serotoninskih receptora je 13, 12 metabotropnih i jedan ionotropni, prikazanih na slici 9. Slika pokazuje i 5 mogućih monomera koji izgrađuju pentamerni 5-HT<sub>3</sub> receptor, a ne podvrste samog receptora kojih može biti i puno više [11]. U literaturi se navodi kao jedan receptor jer svi analozi djeluju na gotovo isti način uz male razlike [12].



Slika 9. Podjela serotoninskih receptora, i njihova filogenetska povezanost [11]



Slika 10. Shematski prikaz metabotropnih (gore) i ionotropnih (dolje) receptora [11]

GCPR se mogu razlikovati po vrsti G-proteina kojeg vežu. Dijele se na  $G_s$  odnosno  $G_i$  proteine ovisno o tome stimuliraju li ili inhibiraju adenilat-ciklazu čime pokreću signalnu kaskadu pomoću cAMP te na  $G_p$  proteine koji u aktivnom obliku aktiviraju fosfolipazu  $c\beta$  čime pokreću signalnu kaskadu pomoću inozitol-trifosfata ( $IP_3$ ) i diacilglicerola (DAG) [2]

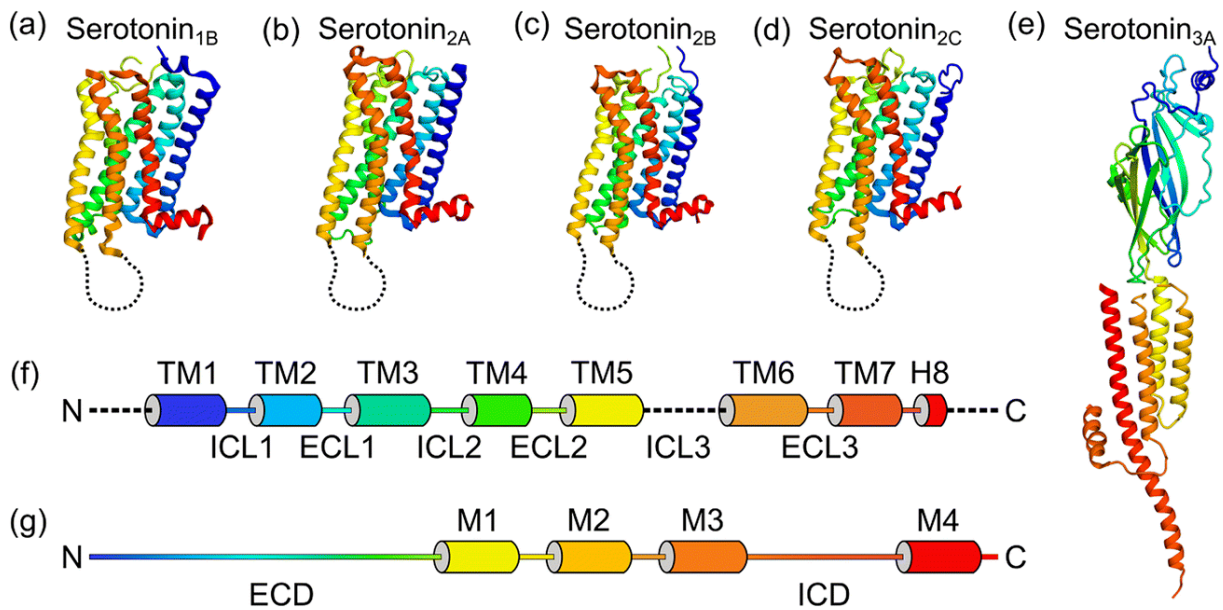
5-HT1 i 5-HT5 receptori vežu  $G_i$  protein te imaju inhibicijski učinak na propagaciju živčanog signala. Nasuprot tomu, 5-HT4, 5-HT6 i 5-HT7 receptori vežu  $G_s$  protein pa vezanjem serotonina pokazuju eksitacijski učinak. 5-HT2 receptori vežu  $G_p$  protein i također pokazuju eksitacijski učinak. Shematski prikaz navedenih receptora dan je na slici 10. [10].

### 3.1. Svojstva metabotropnih receptora

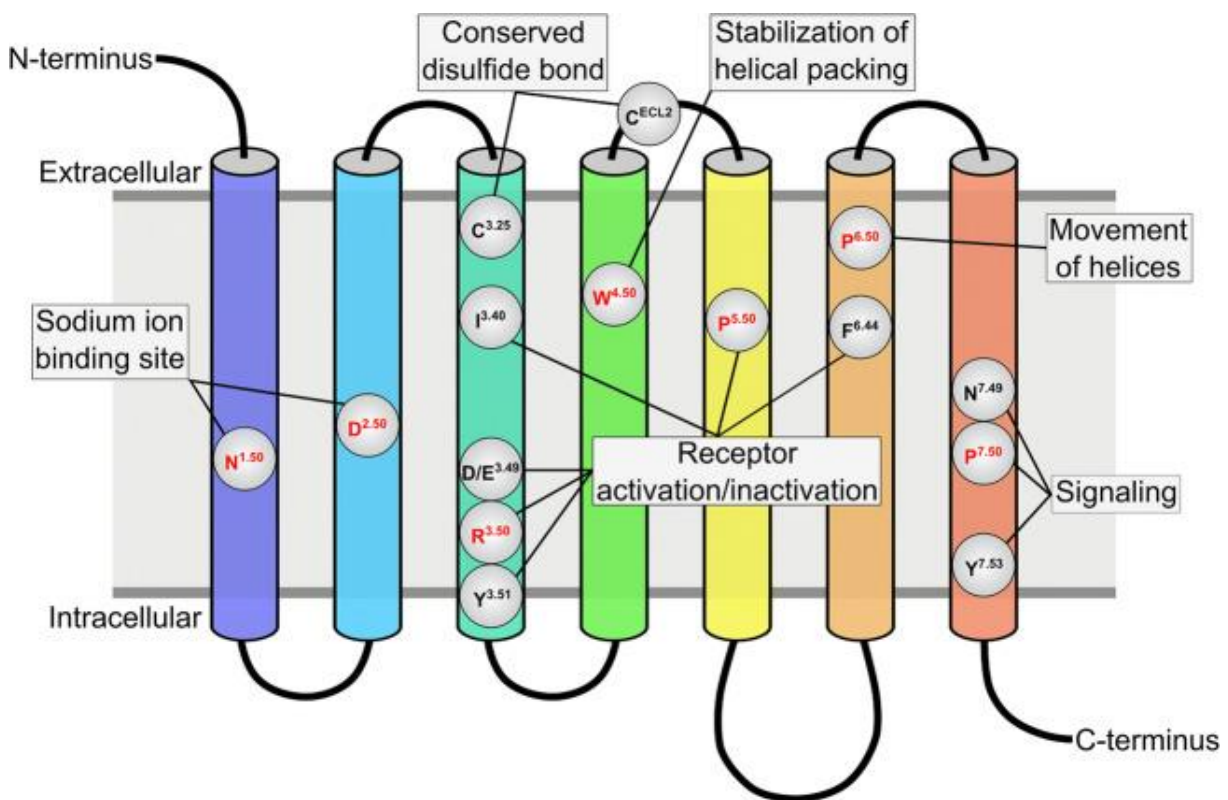
Metabotropni serotoninski receptori sadrže 7 transmembranskih uzvojnica (TM1 – TM7) i jedne unutarstanične  $\alpha$  uzvojnice (H8) te tri izvanstanična i tri unutarstanična okreta (Slika 11.), ECL označava izvanstanični okret, a ICL označava unutarstanični okret i prikazani su na slici 10. Svi metabotropni 5-HT receptori pokazuju tercijernu strukturu poput bačve, vezno mjesto liganda nalazi se u membrani [11].

Na slici 12. prikazana je shema aminokiselinskih ostataka metabotropnih serotoninskih receptora. U skladu s Ballasteros-Weinstien sistemom označavanja, X.50 označava aminokiselinski ostatak koji je najočuvaniji u uzvojnici koja je X-ta po redu, ostale se numeriraju u odnosu na nju: slijedeća (prema karboksilnom kraju) je X.51, a prethodna (prema amino kraju) je X.49 [11]. Ostaci koji su konzerviraniji pokazuju ključne uloge u djelovanju receptora [13].





Slika 11. strukturalna organizacija serotoninskih receptora, pojedini metabotropni receptori su označeni sa (a), (b), (c) i (d), općenita struktura prikazana je shemom (f), ključan motiv za vezanje G-proteina je ICL3. pod (e) je prikazan ionotropni 5-HT<sub>3</sub> receptor, a pod (g) njegova općenita struktura. [11]



Slika 12. Istaknuti aminokiselinasti ostaci metabotropnih 5-HT receptora [11]

TM1, TM2, TM3 i TM4 tvore relativno krutu jezgru receptora, koja ostaje stacionarna prilikom njegove aktivacije. Zajedno ih drže klasteri hidrofobnih aminokiselinastih ostataka te  $\pi$ -interakcije aromatskih



aminokiselina od kojih je istaknut apsolutno konzerviran Trp4.50 (slika 12.) [14]. Također, u rascijepu između TM2, TM3 i TM4 nalaze se dvije molekule kolesterola, što doprinosi krutosti tog područja [14].

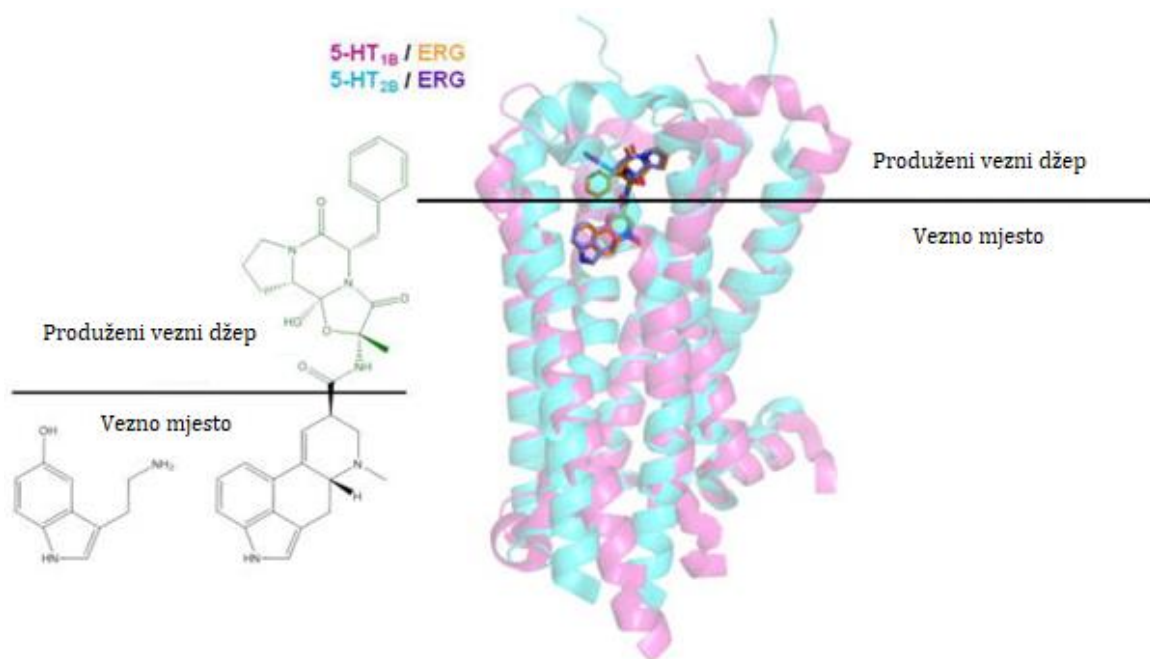
Na granici TM3 i unutarstanične omče ICL2 svi metabotropni monoaminski receptori sadrže Asp3.49 - Arg3.50 - Tyr3.51 (DRY) sekvencu. Između Asp3.49 i Glu6.30 formiran je ionski most oko Arg3.50. Smatra se da je ta struktura („argininski kavez“) ključna u držanju receptora u inaktivnom stanju, a prilikom aktivacije receptora dolazi do rotacije TM6 i narušavanja solnog mosta, stoga ova sekvenca ima presudnu ulogu u aktivaciji odnosno deaktivaciji receptora [15].

Druga istaknuta sekvenca koja stabilizira inaktivnu konformaciju jest Asn7.49 – Pro7.50 – Tyr7.53 (NPxxY), prikazana je na slici 11. i nalazi se pri dnu TM7 [17]. Promjena konformacije i rotacija Tyr7.53 utječe na konformaciju obližnje intramembranske uzvojnice H8 i ima smatra se kako ima direktan učinak na vezanje G-proteina [13]

Asn7.49 zajedno s Asn1.50 i Asp2.50 tvori kompleksni sustav vodikovih veza koji uklapa molekule vode u svoju strukturu kako bi pomoću Grotthusovog mehanizma bio omogućen brzi prijenos protona u tom području. Tyr7.53 stvara vodikove veze s Asp2.50 čime pomaže formiranju protonskog kanala te približavanju TM7 i TM2 pa se za njega koristi i izraz „vodena vrata“ [17].

Smatra se kako Asn1.50 i Asp2.50 tvore alosteričko vezno mjesto na Na<sup>+</sup> te da njegova prisutnost utječe na konformaciju veznog džepa što smanjuje jačinu signalizacije. Tako je natrij odgovoran za držanje receptora u stanju niskog afiniteta. Agonist može istisnuti natrij iz veznog mjesta prilikom vezanja što uzrokuje snažniju signalizaciju [18].

Vezno mjesto liganda formirano je pomoću TM3, TM5, TM6 i TM7 i nalazi se unutar same membrane [12]. Samo vezno mjesto se sastoji od mjesta gdje se veže triptaminski dio liganda i produženog veznog mjesta koje služi za vezanje ostatka molekule s varirajućim afinitetima ovisno o konkretnoj strukturi kao što je prikazano na slici 13 na primjeru vezanja ergotamina [14]. Pri vrhu TM7 Tyr7.43 predstavlja najvažniji ostatak koji je odgovoran za interakciju s ligandom. Dok ligand nije vezan Tyr7.43 stvara vodikovu vezu s Asp3.32 što stabilizira neaktivnu konformaciju. Smatra se da obližnji ostaci (pozicije 6.44, 6.51, 6.52) formiraju dno veznog džepa liganda [19]. Navedeni su ostaci povezani aromatskim klasterom TM6 koji tvore „receptorski prekidač“; trivijalno ime za motiv koji sačinjavaju Trp6.48 zajedno s drugim okolnim aromatskim ostacima na TM5 i TM6. Pomicanje Trp6.48 smatra se ključnim u aktivaciji receptora [20].



Slika 13. Vežno mjesto na primjeru vezanja 5-HT odnosno ergotamina na 5-HT<sub>1B</sub> (roza) i 5-HT<sub>2B</sub> (plavo) receptor [13]

Ukupan proces vezanja liganda na metabotropni receptor može se okvirno opisati, no treba imati na umu da se po aktivaciji događaju nebrojne strukturne promjene stoga navedeni opis predstavlja pojednostavljenu i skraćenu verziju stvarnog događaja, također varijacije u individualnim receptorima odgovorne su za različite afinitete vezanja liganada te mehanizme djelovanja odnosno signalne kaskade koje oni pokreću.

U neaktivnom stanju bez vezanog receptora, Asp3.32 stvara vodikovu vezu s Tyr7.43. Thr3.36 stvara vodikovu vezu s Trp6.48. Navedene interakcije povezuju TM3 s TM6 i TM7. Oblični aromatski ostaci stabiliziraju Trp6.48 i tvore „receptorski prekidač“. Agonist se smješta u vezni džep između Asp3.32 i polarnih ostataka TM5 te stvara ionski most koji privlači Asp3.32 prema polarnim ostacima TM5. Specifičnost vezanja pojedinog liganda ovisi o prirodi pojedinih ostataka na TM5. Zbog pomaka se kida vodikova veza između Asp3.32 i Tyr7.43. Ligand također istiskuje Trp6.48 čime kida njegovu vezu s Thr3.36. Obzirom na pokidane veze TM6 i TM7 se mogu lakše „odvojiti“ od TM3. Aromatski ostaci veznog džepa na pozicijama 6.51 i 6.52 (oba uglavnom Phe) okreću se ka ligandu te uspostavljaju  $\pi$ -interakcije s njegovim aromatskim prstenom. Dolazi do odvajanja TM6 i TM7, a nove se privlačne interakcije stvaraju između TM5 i TM6. Posljedica interakcija je zakretanje TM6 oko Pro6.50 (koji se može zamisliti kao osovinu klackalice) čime se kraći izvanstanični dio TM6 povlači prema ligandu što omogućuje veći pomak dužeg unutarstaničnog dijela TM6. Posljedica pomaka je odvajanje TM6 i TM3 čime se razdvajaju Glu6.30 i Arg3.50 na dnu TM3 što narušava spomenuti „argininski kavez“. Pomak uzrokuje promjenu konformacije unutarstaničnog dijela TM5, točnije pomicanje Tyr5.58 što ometa

interakcije sa ICL3. Istovremeno, radi promjene pozicije Tyr7.43 i Trp6.48 dolazi do konformacijskih promjena u središtima TM1, TM2 i TM7. Pomicanje TM7 uzrokuje konformacijske promjene koje narušavaju NPxxY motiv i mrežu vodikovih veza ostvarenu sa strukturno vezanom vodom. Dolazi do promjene konformacije unutarstaničnog dijela TM7 posredovane prijenosom protona što utječe i na konformaciju uzvojnice 8 [7].

Neto učinak ovih promjena jest disocijacija ICL3 s TM5 i TM6 i povezivanje s TM8 što direktno narušava vezu receptora s  $G\alpha$  podjedinicom G-proteina. Vežanje antagonista u vezno mjesto ne pomiče Asp3.32 čime se održava neaktivna struktura, stoga on djeluje poput klina koji onemogućava okidanje prekidača. Agonist treba biti kraći i privlačiti Asp3.32 i polarne ostatke TM5 čime on djeluje kao aktivator prekidača [7].

### 3.2. Svojstva ionotropnog 5-HT<sub>3</sub> receptora

5-HT<sub>3</sub> receptor se sastoji od 3 različite domene; velike izvan stanične domene uz N-terminalni kraj (ECD), transmembransku domenu (TMD) koja se sastoji od 4 uzvojnice (M1-M4) i velike unutar stanične domene (ICD) kao što je prikazano na slici X. [11].

Otkriveno je pet različitih podvrsta ovog receptora, a svi su pentameri strukture s navedene tri domene. Ovisno o podtipu receptora može se raditi o homopentameru odnosno heteropentameru no svima im je zajedničko da monomerne jedinice okružuju ionski kanal ispunjen vodom. ECD sudjeluje u tvorbi veznog mjesta, TMD sudjeluje u transportu iona dok je ICD odgovorna za regulaciju propusnosti kanala. Vežanje serotonina ostvaruju vodikova veza s Glu-129 i hidroksilnom skupinom serotonina te  $\pi$ -interakcije aromatskih prstena Trp-183 i serotonina. Druge skupine poput Trp-234 važne su u vežanju agonsita odnosno antagonista ili sudjeluju u ostvarenju konformacijske promjene nakon vežanja liganda [12].

A-tip receptora tvori homopentamere koji djeluju kao kationski kanal kroz koji prvenstveno prolaze Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ali može proći i Ca<sup>2+</sup> te čak neki manji organski kationi. Monomeri B vrste ne tvore homomere, ali mogu sa A-monomerima tvoriti heteromerne 5-HT<sub>3AB</sub> receptore koji se razlikuju po vodljivosti ionskog kanala no farmakološki mehanizam im je gotovo identičan kao u 5-HT<sub>3A</sub> receptorima. Monomeri C, D i E relativno su neistraženi no poznato je kako također ne tvore monomere, već se kombiniraju sa monomerima A-tipa [12].

## 4. Uloga serotonina i 5-HT receptora u organizmu

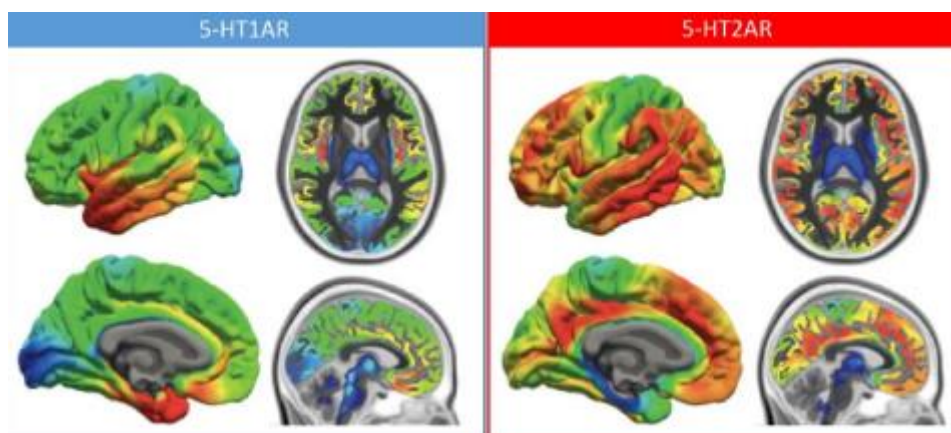
Serotonin i serotoninski receptori ključni su u regulaciji gotovo svih moždanih procesa, a poremećaji serotonergičnog sustava povezani su uz mnoge psihijatrijske i neurološke poremećaje.

#### 4.1. Serotonin u CNS

Teško je pronaći ponašanje koje nije na neki način povezano sa serotoninom. Lijekovi koji ciljano djeluju na serotonergični sustav i serotoninske receptore koriste se za liječenje gotovo svih neuropsihijatrijskih poremećaja. Sve moždane regije sadrže više podtipova serotoninskih receptora, a čak i pojedini neuroni mogu imati više različitih serotoninskih receptora sa drugačijim (nekad i međusobno suprotnim) učincima [8].

Serotoninski neuroni CNS-a su u idealnoj poziciji za moduliranje velikog raspona živčanih krugova što objašnjava činjenicu da serotonin regulira gotovo sve bihevioralne procese. Serotonin je uključen u regulaciju, između ostalog: raspoloženja, percepcije nagrade, bijesa, agresije, apetita, pamćenja, seksualnosti i pozornosti. U većini slučajeva postoji specifična moždana regija ili jezgra koja je svojstvena za određeno ponašanje. Ekspresija svakog podtipa serotoninskog receptora u CNS-u je poznata pa se povezivanje ponašanja sa serotoninom svodi na objašnjavanje kako pojedini receptor djeluje na moždanu regiju odnosno jezgru svojstvenu određenom ponašanju. Obzirom da je pojedini receptor izražen u različitim moždanim regijama, jedan receptor može regulirati više bihevioralnih procesa. Tako npr. 5-HT<sub>2C</sub> receptor regulira anksiozno ponašanje, energetska ravnotežu, apetit, percepciju nagrade i kretanje [8]. Neispravnost u radu serotoninskih receptora smatra se uzrokom šizofrenije, depresije, suicidalnih tendencija, dječjeg autizma i opsesivno kompulzivnog poremećaja. Razvoj novih lijekova zahtijeva povećanu specifičnost i manjak nuspojava, za što je prijeko potrebna analiza strukture u visokoj rezoluciji prije i poslije vezanja liganda kako bi se detaljno analizirale konformacijske promjene [12]

Među svim serotoninskim receptorima ističe se uloga 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> receptora zbog vrlo široke ekspresije. Navedeni receptori djeluju suprotnim učincima, što je vidljivo već po spomenutoj činjenici da 5-HT<sub>2A</sub> receptor djeluje eksitacijski a 5-HT<sub>1A</sub> inhibicijski. Konkretno uloge biti će diskutirane u nastavku. [21]



Slika 14. Lokalizacija serotoninskih receptora tipa 1A (lijevo) i 2A (desno) u mozgu. [21]

Važno je napomenuti kako pri normalnim uvjetima dominira signalizacija 5-HT<sub>1A</sub> receptorom, kojoj je dan naziv „pasivno suočavanje“. Pri stresnim je okolnostima dominantna 5-HT<sub>2A</sub> signalizacija kojoj je dan naziv aktivno suočavanje. Područje visoke koncentracije označeno je crveno na slici 14. Po slikama se također može zaključiti kako inhibicijski 1A receptor „zaustavlja“ prolazak živčanog signala u mozak čime smanjuje potrošnju energije, stoga i naziv njegove signalizacije. Dok je 2A receptor smješten tako da prenosi signal kroz cijeli mozak, zbog čega aktivno suočavanje doprinosi neuroplastičnosti tj. uzrokuje adaptaciju na izvor podražaja (stresa) i stvara trajnu strukturnu promjenu [21].

Dokazana je korelacija između niske razine serotonina sa impulzivnim i agresivnim ponašanjem te suicidalnim tendencijama [22]. Pretpostavljeno je još u prošlom stoljeću kako serotonin služi za supresiju bihevioralnog odgovora na bol, anksioznost i neugodne podražaje općenito, a modernija su istraživanja u skladu sa tom hipotezom [23]. Smatra se kako agonizam 5-HT<sub>1A</sub> receptora djeluje pogodno na navedena stanja. S druge strane, neka su istraživanja pokazala kako agonizam 5-HT<sub>2A</sub> receptora u miševima djeluje nepovoljno na smirenost i strpljenje [24]. U ljudi je situacija kompleksnija te agonizam može utjecati i smirujuće i anksiogeno, antagonizam djeluje anksiolitički no smatra se kako je to moguća posljedica njegova sedativnog učinka. Neto učinci su vjerojatno pogodni jer je povišena razina stresa okidač za otpuštanje cerebralnog serotonina. Ipak, općeniti učinci 5-HT<sub>2A</sub> signalizacije su vrlo ovisni o kontekstu tj. vanjskim uvjetima sinapse. [21].

Aktivacija postsinaptičkih 5-HT<sub>1A</sub> receptora djeluje nepovoljno na kognitivne sposobnosti i učenje. Aktivacija 5-HT<sub>2A</sub> receptora povećava sposobnost učenja ali i odučavanja što je u skladu sa povećanjem plastičnosti [25]. Povećanje plastičnosti mehanizam je djelovanja psihodelika, za čije se halucinogene učinke smatra agonizam 5-HT<sub>2A</sub> receptora. Također je razlog za njihovu potencijalnu primjenu u tretmanu depresije, anksioznosti, ovisnosti i PTSP-a [26].

## 4.2. Serotonin izvan CNS

Serotonin se izvan CNS sintetizira prvenstveno u enterokromafinskim stanicama iz kojih se otpušta u plazmu. 5-HT cirkulira plazmom dok ga ne apsorbiraju enterokromafinske stanice ili trombociti koji ga skladište i regulirano otpuštaju ili dok ga ne apsorbira jetra u kojoj se metabolizira. Sva navedena apsorpcija 5-HT-a odvija se pomoću SERT, a 5-HT koji zaostane u plazmi dolazi do pluća gdje se metabolizira [6]. Ipak, funkcija serotonina nije ograničena samo na mozak. Razvoj medicine i znanosti doveo je do otkrića njegove uloge u organskim sustavima izvan središnjeg živčanog sustava (CNS). Dokazano je kako je serotonin uključen u regulaciju energetske ravnoteže, konzumacije hrane, gastrointestinalnog sustava, endokrinog sustava te kardiovaskularne i plućne fiziologije. Navedene uloge predstavljaju činjenicu koja se mora uzeti u obzir pri razvoju lijekova koji djeluju na serotoninske receptore te objašnjavaju raznolike nuspojave takvih lijekova (poput metaboličkog sindroma ili valvularne bolesti srca) [8].

#### 4.2.1. Serotonin i krvožilni sustav

U krvožilnom sustavu serotonin modulira vazokonstrikciju ili vazodilataciju (proširenje ili suženje krvnih žila) ovisno o lokalnom tkivu odnosno prisutnim receptorima. Aktivacija 5-HT<sub>1B</sub> receptora na cerebralnim krvnim žilama potiče vazodilataciju, tako triptani kao što je sumatriptan (Slika 8.) ostvaruju svoj analgetički učinak u djelovanju protiv migrena [27]. U većini velikih arterija, vena i venula serotonin uzrokuje vazokonstrikciju posredovanu aktivacijom 5-HT<sub>2</sub> skupine receptora. Serotonin također indirektno potiče vazokonstrikciju pojačavajući kontraktilni odgovor drugih vazoaktivnih tvari poput histamina. Zdravlje i aktivnost endotela presudno je u odlučivanju utjecaja serotonina na glatko mišićno tkivo, endotel predstavlja izvor dušikova oksida (NO) i MAO. NO poništava vazokonstriksijski učinak serotonina čime ga predodređuje za vazodilataciju tamo gdje je prisutan. Smanjena koncentracija MAO rezultira duljim i jačim djelovanjem serotonina. Problemi sa zdravljem krvnih žila čine osobu osjetljivijom na serotonin te pojačavaju njegov negativan učinak na razvoj hipertenzije [6].

Uloga serotonina u regulaciji krvnog tlaka nije u potpunosti razjašnjena. Izravna administracija serotonina CNS u nekim slučajevima uzrokuje hipertenziju dok u drugima hipotenziju radi raspodjele serotoninских receptora koji imaju suprotne učinke. Ketanserin (Slika 8.) je antagonist 5-HT<sub>2</sub> receptora koji također blokira  $\alpha_1$ -adenoreceptore i uzrokuje kratkoročno olakšanje hipertenzije [6].

U trombocitima se serotonin ne sintetizira već ga oni apsorbiraju iz plazme pomoću membranskih proteina transportera serotonina (SERT) i skladište u vezikulama. Prilikom aktivacije trombocita serotonin se otpušta te sudjeluje u procesu nastanka trombocitnog čepa agregacijom i lokalne vazokonstrikcije prilikom uspostavljanja hemostaze [8]. Dokazano je da je sam serotonin slab stimulator agregacije trombocita, ali prisutnost ADP-a i tromboksana A koji se također otpuštaju tokom aktivacije pojačava njegovo djelovanje. Zaključeno je da serotonin pojačava agregaciju nakon početne faze tako što pribavlja nove trombocite signalizacijom preko 5-HT<sub>2</sub> receptora prisutnih na membrani trombocita. Agregacija trombocita može biti gotovo u potpunosti spriječena djelovanjem antagonista 5-HT<sub>2</sub> receptora [6]. SSRI inhibiraju SERT zbog čega se sprječava agregacija trombocita onemogućenjem apsorpcije i pohrane serotonina [28, 29].

Novija istraživanja aktivacije trombocita pokazuju kako se unutarstanični serotonin može kovalentno vezati na G-proteine preko tkivne transglutaminaze čime se aktivira signalna kaskada koja stimulira agregaciju. Serotonin se također kovalentno veže na razne adhezijske proteine i faktore zgrušavana na površini membrane trombocita. Postavlja se pitanje ostvaruju li se takve interakcije u drugim stanicama poput neurona [].

Istraživanja sugeriraju kako bi uporaba SSRI mogla pridonijeti smanjenju rizika od srčanog udara. Više istraživanja je pokazalo niže stope srčanih udara kod pacijenata sa depresijom liječenih pomoću SSRI naspram pacijenata liječenih sa tricikličkim antidepressivima. Drugo istraživanje na pacijentima koji su preživjeli srčani udar pokazalo je učinkovitost SSRI u sprječavanju ponavljanja srčanog udara u odnosu

na placebo. Problem u donošenju konkretnog zaključka predstavlja utjecaj depresije kao nezavisnog faktora [8].

#### 4.2.2. Serotonin i rad srca

Kardiološka istraživanja na pacijentima koji boluju od tumora zbog kojeg imaju povišene razine serotonina pokazala su da serotonin regulira rad srca. Visoka razina serotonina kod pacijenata može uzrokovati fibrilaciju atrijske. Pretpostavlja se da je taj proces moduliran srčanim 5-HT<sub>4</sub> receptorima. Prilikom zatajenja srca dolazi do povećane ekspresije navedenih receptora. Istraživanja na životinjama pokazuju kako antagonisti 5-HT<sub>4</sub> receptora pospješuju rad srca i sprječavaju patološke malformacije prilikom kongestivnog zatajenja. Antagonisti 5-HT<sub>2A</sub> receptora mogu biti korisni u liječenju varijantne angine i nijeme ishemije dok se antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora koriste se za ublažavanje boli poslije srčanog udara. 5-HT<sub>B</sub> receptor također je važan za rad srca, ali i za njegov razvoj. Laboratorijski miševi bez 5-HT<sub>B</sub> receptora umiru radi kardioloških defekata ili razviju kardiomiopatiju, stoga je 5-HT<sub>B</sub> receptor također važan za rad srca i za njegov razvoj [8].

#### 4.2.3. Serotonin i respiratorni sustav

Serotonin sudjeluje u regulaciji disanja i respiratornog sustava kroz djelovanje na respiratorne kontrolne centre u moždanom deblu i plućne žile. Pojačana signalizacija putem 5-HT<sub>2B</sub> receptora povećava krvožilni otpor i neophodna je za razvoj plućne hipertenzije. Antagonisti 5-HT<sub>2B</sub> receptora sprječavaju navedeno povećanje krvožilnog otpora i tako mogu pomoći liječenju rane faze plućne hipertenzije. Serotonin djeluje kao mitogen plućnih arterija kovalentnim vezanjem na unutarstanične signalne proteine stanica glatkih mišića na sličan način kao kod trombocita [8]. SERT protein je neophodan za mitogenu aktivnost serotonina. Laboratorijski miševi bez transportera pokazali su otpornost na razvoj plućne hipertenzije dok su oni s povećanom ekspresijom SERT-a pokazali hipertrofiju glatkih mišića plućne arterije. To je otkriće opovrgnulo hipotezu kako je jedina uloga SERT da reciklira serotonin [6]. Također je dokazano kako lokalna administracija SSRI sprječava razvoj plućne hipertenzije [8].

Serotonin također regulira aktivnost neurona pre-Botzingerovog kompleksa koji su odgovorni za određivanje ritma disanja preko 5-HT<sub>4</sub> receptora. Opioidni analgetici inhibicijski djeluju na navedene neurone preko  $\mu$ -opioidnih receptora što uzrokuje hipoventilaciju. Aktivacija 5-HT<sub>4</sub> receptora djeluje eksitacijski što je dovelo do hipoteze kako bi se agonisti tih receptora mogli koristiti za blokiranje respiratornih problema uzrokovanih opioidima bez narušavanja njihova analgetičkog djelovanja [30].

Abnormalnosti u serotonergičnom sustavu pronađene su u oko 50 % slučajeva beba umrlih kao posljedice iznenadne dojenačke smrti (SIDS), a istraživanja na miševima pokazuju da oni sa defektno razvijenim serotoninskim sustavom umiru od simptoma sličnog SIDS-u [8].

#### 4.2.4. Serotonin i metabolizam

U kontekstu endokrinog sustava i metabolizma serotonin ima središnju ulogu u reguliranju energetske ravnoteže. Dokazano je kako 5-HT<sub>2C</sub> receptori hipotalamusa sudjeluju u reguliranju energetske ravnoteže i homeostaze glukoze u organizmu. 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> receptori hipotalamusa moduliraju metabolizam melanokortina, peptidnih hormona odgovornih za regulaciju unosa hrane (apetita i gladi). Otpuštanje serotonina u hipotalamusu stimulira simpatičke neurone adipoznog (masnog) tkiva. Zbog tih se mehanizama agonisti 5-HT<sub>2C</sub> receptora potencijalno mogu koristiti za liječenje pretilosti i dijabetesa [8].

Serotonin regulira hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežnu osovinu (HPA osovinu) na više razina zbog čega složeno regulira odgovor na stres te utječe na brzinu metabolizma i kontrolu tjelesne temperature. Hipotermički odgovor pothlađenog organizma vjerojatno je moduliran 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptorima [31].

Smatra se da je serotonin upleten u razvoj i obnavljanje metaboličkih i endokrinih organa. Serotonin se sintetizira u mliječnoj žlijezdi koja se razvija gdje služi za autokrinu i parakrinu signalizaciju koja omogućava njezin daljnji razvoj [32]. U mliječnim žlijezdama odraslih, serotonin regulira tijesne spojeve epitela i otpuštanje mlijeka [33]. Prilikom ozlijede jetre serotonin se otpušta iz trombocita i djeluje na 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2B</sub> receptore čime se potiče regeneracija [34].

#### 4.2.5. Serotonin i probavni sustav

Serotonin sudjeluje u probavi na više načina. Već od samog trenutka kada hrana uđe u organizam osjet okusa posredovan je otpuštanjem serotonina iz okusnih pupoljaka na aferentne (osjetilne) neurone koji prenose signal središnjem živčanom sustavu. Hrana probavnim traktom putuje peristaltikom tj. valovitim stezanjem mišića koju, kao i brojne druge mišićne kontrakcije, regulira serotonin. 95 % ukupnog serotonina u tijelu sintetizira se u enterokromafinskim stanicama i izlučuje u crijeva. Crijevni serotonin regulira motilitet (pokretljivost) i izlučivanje unutar probavnog sustava. Tako crijeva, ovisno o prisutnom sadržaju, putem serotonina signaliziraju gušterači potrebu za određenim enzimima, koji se zatim izlučuju [8].

Entrički živčani sustav koristi simpatičke i parasimpatičke aferentne (uzlazne) i eferentne (silazne) neuronske puteve kako bi ostvario dvosmjernu komunikaciju između crijeva i mozga [8]. Promjene u serotoninskoj signalizaciji pronađene su kod crijevnih poremećaja poput sindroma iritabilnog crijeva (IBS). Lijekovi koji djeluju na 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>4</sub> receptore koriste se za liječenje IBS [8].

Prekomjerno lučenje serotonina u probavnom traktu može dovesti do aktivacije 5-HT<sub>3</sub> receptora aferentnih vagusnih živaca povezanih sa centrima za povraćanje u moždanom deblu. Antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora kao što su ondasetron, tropisetron i granisetron (Slika 8.) učinkoviti su lijekovi protiv mučnine i povraćanja [35].



#### 4.2.6. Serotonin i genitourinarni sustav

Serotonin regulira mokrenje i ejakulaciju pomoću djelovanja na neurone u mozgu i leđnoj moždini. Signalizacija parasimpatičkih živaca u mjehuru i somatskih živaca vanjskog urinarnog sfinktera regulira mokrenje. Aktivacija 5-HT<sub>2C</sub> receptora sprječava, a 5-HT<sub>1A</sub> receptora potiče mokrenje. Neto učinak sprječava mokrenje što potvrđuje činjenica da se SSRI (zajedno sa selektivnim inhibitorima ponovnog unosa noradrenalina) koriste u liječenju stresne inkontinencije [8].

Serotonin povećava vrijeme latencije nakon ejakulacije i odgađa orgazam preko 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> receptora, dok istovremeno smanjuje vrijeme latencije preko 5-HT<sub>1A</sub> receptora [36]. Neto učinak ipak povećava vrijeme latencije i odgađa orgazam stoga se SSRI (inače antidepresivi) znaju koristiti nepropisano za liječenje prerane ejakulacije, najefikasniji je paroksetin. Nema izravne korelacije između antidepresivnog učinka i odgode ejakulacije [37].

#### 4.2.7. Serotonin i reproduktivno zdravlje

Serum trudnica sadrži povišene razine serotonina. Smatra se da serotonin sudjeluje u promjeni vaskularne fiziologije prilikom trudnoće. Razina serotonina kod trudnica sa preeklampsijom povezana je sa jačinom bolesti i u prosjeku deset puta veća od prosječne. Povišen serotonin posljedica je aktivacije trombocita te smanjenog metabolizma pomoću MAO. Smatra se da s promjene u vaskularnom tonusu oboljelih trudnica posredovane 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub> receptorima. Administracija SSRI dovodi do smanjenja apsorpcije serotonina u trombocite, no terapija je potencijalno opasna za dijete koje može razviti trajnu plućnu hipertenziju [8].

Serotonin također regulira kontrakciju maternice preko 5-HT<sub>2A</sub> receptora, najizraženije kontrakcije su u cervikalnom dijelu što ukazuje na ulogu u poticanju transporta spermija ka jajovodu [38]. Serotonin također potiče ekspresiju kolagenaze u maternici nakon poroda, čime pospješuje proces involucije maternice [39].

## 5. Zaključak

Serotonin je biogeni amin s raznim utjecajima na gotovo sve dijelove tijela.. Tako djeluje kao neurotransmiter, mitogen, i hormon. Iako je trivijalno poznat kao hormon sreće, ovaj rad pokazuje da je on mnogo više od toga. Istraživanje ove molekule će u budućnosti nedvojbeno utjecati na naše razumijevanje samih sebe kako fiziološki tako i psihološki. Proučavanje serotonina na granici je povezivanja fizikalnih interakcija molekula sa subjektivnim životnim iskustvom. Ipak, sami mehanizmi njegova djelovanja vrlo su složeni što potvrđuje činjenica da za serotonin postoji najmanje 13 različitih receptora među kojima nisu rijetke poništavajuće interakcije. Ipak takva složenost omogućava serotoninu da regulira velik broj biokemijskih procesa u organizmu. Tako on sudjeluje u regulaciji anksioznosti, bijesa i kognitivnih sposobnosti te je iznimno važan za kardiovaskularni sustav, zgrušavanje krvi, kontrakciju mišića čime se omogućava pokretljivost probavnog sustava i mnoge druge

processe navedene u radu. Lijekovi koji djeluju na serotoniniski sustav pronalaze veliku primjenu u medicini a hoćemo li otići u smjeru pasivnog ili aktivnog suočavanja pitanje je od iznimne važnosti , između ostalog, za suočavanje u našem životu kao i životu ljudi oko nas.

## Literatura:

- 1.) S. E. Hyman, Neurotransmitters. *Current biology* **15** (2005),
- 2.) Judas, Kostovic; Temelji neuroznanosti, Zagreb: MD, 1997  
\*Microsoft Word - Sadržaj.doc (unizg.hr) (27.9.2022)
- 3.) Od živčane stanice do živčanoga sustava – Biologija 8 (e-skole.hr) (27.9.2022)
- 4.) M. W. Barnett, P. M. Larkman, The action potential. *Practical neurology* **7** (2017), 192-197
- 5.) Action Potential: Impulse of Neural Networks (infontelli.blogspot.com) (29.9.2022)
- 6.) S. Gwaltney-Brant, Serotonin: a review. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* **31** (2008) 187-199, doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.
- 7.) David E. Nichols i Charles D. Nichols; Serotonin receptors. *Chem. Rev.* **108** (2008), 1614-1641  
doi: 10.1021/cr078224o
- 8.) M. Berger, J.A. Gray i B.L. Roth, The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med.* **60** (2009), 355-366. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.
- 9.) S. Huang i sur, GCPRs steer Gi and Gs selectivity via TM5-TM6 switches as revealed by structures of serotonin receptors. *Molecular Cell*, **82** (2022), 1-15.
- 10.) Biochemistry, Serotonin - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov) (29.9.2022)
- 11.) P. Sarkar i sur.; Structure, dynamics and lipid interactions of serotonin receptors: excitement and challenges. *Biophysical reviews* **13** (2021), 101-122.
- 12.) S.C.R. Lummis; 5-HT<sub>3</sub> receptors; *Journal of biological chemistry* **287** (2012), 40239-40245.
- 13.) J. D. McCorvy i B. L. Roth; Structure and Function of Serotonin G protein Coupled Receptors. *Pharmacological therapy* **150** (2015), 129-142
- 14.) V. Katritch i sur.; Allosteric sodium in class A GCPR signaling. *Trends in Biochemical Sciences* **39** (2014), 233-244.
- 15.) Schwartz, T. W., Frimurer, T. M., Holst, B., Rosenkilde, M. M.; Elling, C. E. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **46** (2006), 481.
- 16.) Rovati, G. E.; Capra, V.; Neubig, R. R. *Mol. Pharmacol.* **71** (2007), 959.
- 17.) Okada, T.; Ernst, O. P.; Palczewski, K.; Hofmann, K. P. *Trends Biochem. Sci.* **26** (2001), 318.
- 18.) Fritze, O.; Filipek, S.; Kuksa, V.; Palczewski, K.; Hofmann, K. P.; Ernst, O. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100** (2003) 2290.
- 19.) Suel, G. M.; Lockless, S. W.; Wall, M. A.; Ranganathan, R. *Nat. Struct. Biol.* **10** (2003), 59.
- 20.) Visiers, I.; Ballesteros, J. A.; Weinstein, H. In G Protein Pathways Part A: Ribonucleases; Iyengar, R., Hildebrandt, J. D., Eds.; *Methods in Enzymology*, **343** (2002)
- 21.) RL Carhart Harris i DJ Nutt; Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology* **31** (2017), 1091-1120.

- 22.)Mosienko V, Beis D, Pasqualetti M, i sur; Life without brain serotonin: reevaluation of serotonin function with mice deficient in brain serotonin synthesis. *Behav Brain Res* **277** (2015), 78–88.
- 23.)Deakin J, The origins of ‘5-HT and mechanisms of defence’ by Deakin and Graeff: a personal perspective. *J Psychopharmacol* **27** (2013), 1084–1089.
- 24.)Anastasio NC, Stutz SJ, Fink LH, i sur; Serotonin (5-HT) 5-HT<sub>2A</sub> Receptor (5-HT<sub>2AR</sub>):5-HT<sub>2CR</sub> Imbalance in Medial Prefrontal Cortex Associates with Motor Impulsivity. *ACS Chem Neurosci* **6** (2015), 1248–1258.
- 25.)Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, i sur; The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res* **195** (2008), 54–77.
- 26.)Haden A. Geiger, Madeline G. Wurst, and R. Nathan Daniels; Dark Classics in Chemical Neuroscience: Psylocibin *ACS Chemical Neuroscience* **9** (2018), 2438-2447
- 27.)Kaumann AJ, Levy FO. 5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacol. Ther.* **111** (2006), 674–706. [PubMed: 16960982]
- 28.)Carneiro AM, Cook EH, Murphy DL, Blakely RD. Interactions between integrin  $\alpha$ I**1b** $\beta$ 3 and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans. *J. Clin. Invest.* **118** (2008), 1544–1552. [PubMed: 18317590]C
- 29.)Walther DJ, Peter JU, Winter S, et al. Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. *Cell.* **115** (2003), 851–862. [PubMed: 14697203]
- 30.)Eilers H, Schumacher MA. Opioid-induced respiratory depression: Are 5-HT<sub>4a</sub> receptor agonists the cure? *Mol. Interv.* **4** (2004), 197–199. [PubMed: 15304555]
- 31.)Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* **463** (2003), 235–272. [PubMed: 12600714]
- 32.)Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ, et al. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine-paracrine loop. *Dev. Cell.* **6** (2004), 193–203. [PubMed: 14960274]
- 33.)Stull MA, Pai V, Vomachka AJ, et al. Mammary gland homeostasis employs serotonergic regulation of epithelial tight junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104** (2007), 16708–16713. [PubMed: 17940054]
- 34.)Lesurtel M, Graf R, Aleil B, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science.* **312** (2006), 104–107. [PubMed: 16601191]
- 35.)Minami M, Endo T, Hirafuji M, et al. Pharmacological aspects of anticancer drug–induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. *Pharmacol. Ther.* **99** (2003), 149–165.
- 36.)de Jong TR, Veening JG, Waldinger MD, et al. Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **30** (2006), 893–907. [PubMed: 16529815]

- 37.)Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci.* **30** (2007), 79–84. [PubMed: 17169440]
- 38.)Oropeza MV, Ponce Monter H, Reynoso Isla M, Campos MG. The ovarian and cervical regions of the rat uterus display a different contractile response to serotonin and prostaglandin F<sub>2α</sub>I. The estrous cycle. *Life Sci.* **66** (2000), 345–351. [PubMed: 10894093]
- 39.)Jeffrey JJ, Ehlich LS, Roswit WT. Serotonin: an inducer of collagenase in myometrial smooth muscle cells. *J. Cell Physiol.* **146** (1991), 399–406. [PubMed: 1850749]