

*Opšti pregledi/  
General reviews*

FUNKCIJA SEROTONINSKIH RECEPTORA I  
NJIHOV UTICAJ NA PONAŠANJE

FUNCTION OF SEROTONIN RECEPTORS  
AND ITS ROLE IN THE BEHAVIOUR

**Correspondence to:**

**Podgorac Jelena,**  
Institut za Biološka Istraživanja  
„Dr Siniša Stanković”,  
Bulevar Despota Stefana 142,  
11000 Beograd,  
(kućna adresa: Skendera Kulenovića 4,  
11000 Beograd),  
e-mail: jelenapodgorac@yahoo.com,  
Telefon: 063/729-70-76

Podgorac Jelena<sup>1</sup>, Čapo Ivan<sup>2</sup>, Sekulić Slobodan<sup>3</sup>,  
Pepelčević Nenad<sup>3</sup>, Ljiljana Martać<sup>1</sup>, Goran Keković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za biološka istraživanja ”Dr Siniša Stanković”, Beograd

<sup>2</sup>Katedra za histologiju, Medicinski fakultet Novi Sad

<sup>3</sup>Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine

**Key words**

serotonin, receptors, behaviour

**Ključne reči**

serotonin, receptori, ponašanje

*Apstrakt*

Serotonin predstavlja jedan od evolutivno najstarijih neurotransmitera. Njegova široka distribucija u centralnom nervnom sistemu i povezanost sa mnogobrojnim fiziološkim funkcijama ukazuje na značaj serotoninskog sistema. Karakter ispoljavanja serotonina u najvećoj meri određuje postsinaptički receptor sa kojim stupa u kontakt. U radu su prikazani do sada klasifikovani receptori i njihova uloga. Od budućih istraživanja očekuje se otkrivanje novih subpopulacija receptora, njihove uloge i sumacija saznanja u cilju pronalazjenja novih lekova i načina lečenja uzrokovanih poremećajima serotoninskog sistema CNS-a.

**UVOD**

Serotonin, 5-hidroksitriptamin (5-HT), je biogeni monoaminski neurotransmiter i predstavlja derivat esencijalne aminokiseline triptofana. On uzima učešće u mnogobrojnim funkcijama nervnog sistema od regulisanja vegetativnih funkcija do ponašanja [1]. Otkrio ga je italijanski farmakolog Vittorio Erspamer 1935. godine, u enterohromafinim ćelijama creva i prvobitno mu dao naziv enteramin. Prvo mišljenje da mu je uloga samo u motilitetu i sekreciji digestivnog trakta danas je upotpunjeno saznanjima da je to jako važan neurotransmiter u celom životinjskom svetu, pa ga čak sekretuju i patogene amebe.

Serotoninergički sistem CNS-a se sastoji od grupa neurona označenih B1-B9. Ove grupe neurona su lokalizovane u medijalnim i paramedijalnim zonama moždanog stabla. Grupe B1-B5 čine kaudalni sistem serotonergičnih neurona, sa projekcijama u kičmenu moždinu, dok grupe B6-B9 čine rostralni serotonergični sistem, čija vlakna završavaju u velikom mozgu [2]. Svoje dejstvo ovaj neurotransmiter ostvaruje preko postsinaptičkih receptora koji modulišu oslobađanje drugih neurotransmitera a takođe utiče i na produkciju

mnogih hormona. Za sada postoji molekularna i funkcionalna evidencija 7 tipova i 17 različitih podtipova 5-HT receptora [3].

**5-HT<sub>1</sub> RECEPTORI**

Ovi receptori predstavljaju heptatransmembranski G proteinski kompleks (Gi/Go), čija aktivacija dovodi do smanjene aktivnosti adenil ciklaze i posledično smanjene intraneuronske sinteze cikličnog adenzin fosfata. Serotoninski afinitet za 5-HT<sub>1</sub> receptore je viši nego afinitet većine drugih 5-HT receptorskih podtipova [3,4].

**5-HT<sub>1A</sub> receptori**

Najveća gustina 5-HT<sub>1A</sub> receptora u mozgu je u hipokampusu, septumu, amigdalama i kortikalnoj limbičkoj regiji. 5-HT<sub>1A</sub> receptori locirani u nc. raphe odgovaraju somatodendritičkim autoreceptorima. Aktivacijom 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptora putem povratne sprege redukuje se sinteza serotonina i otpuštanje serotonina sa terminalnog kraja neurona. Pored učestvovanja u stimulaciji seksualnog ponašanja, anksiolitičnog i antidepresivnog efekta selektivnih 5-HT<sub>1A</sub>

agonista, značajno mesto zauzimaju u terapiji diskinezija kod pacijenata obolelih od parkinsonizma. Agonisti takode imaju značajnu ulogu u inhibisanju: pojave zavisnosti od psihostimulativnih supstanci (kokain, amfetamin, metamfetamin), nauzeje i apetita. Učestvuju takode u kontroli termoregulacije, i kardiovaskularne funkcije. Agonisti 5-HT<sub>1A</sub> receptora uzrokuju otežano učenje [5,6].

#### *5-HT<sub>1B</sub> receptori*

Najveća koncentracija ovog receptora u CNS je u frontalnom korteksu, striatumu i bazalnim ganglijama. U frontalnom korteksu agonisti ovog receptora inhibišu oslobađanje dopamina. U bazalnim ganglijama i striatumu agonisti 5-HT<sub>1D</sub> receptora inhibišu oslobađanje serotonina. Knockout soj miševa koji nema gen za produkciju ovog receptora pokazuje povećanu agresivnost i veću sklonost ka alkoholu [7].

#### *5-HT<sub>1D</sub> receptori*

U visokim koncentracijama nalaze se u bazalnim ganglijama, korteksu i hipotalamusu. Postoje dva podtipa 5-HT<sub>1D</sub> receptora 5-HT<sub>1Dα</sub> i 5-HT<sub>1Dβ</sub>. Agonista ovog receptora, sumatriptan, prekida migrenozni napad ali povećava stepen anksioznosti od osoba sa paničnim atacima. Antagonisti ovog receptora smanjuju hiperaktivnost na eksperimentalnim životinjama. [7].

#### *5-HT<sub>1E</sub> receptori*

Ovi receptori uglavnom se nalaze u putamenu, u manjem procentu u amigdalama, globus palidusu i frontalnom korteksu. Jedinostveni su jer izražavaju nizak nivo za većinu serotonergika. Još uvek se istražuje fiziološki i farmakološki profil i značaj [4].

### 5-HT<sub>2</sub> RECEPTORI

Stimulacijom ovih receptora preko Gq subjedinice povećava se ćelijski nivo inozitol trifosfata i diglicerida. Agonisti 5-HT<sub>2</sub> receptora odgovorni su za neuroekscitaciju. Konkomitantna aktivacija 5-HT<sub>1</sub> receptora i 5-HT<sub>2</sub> receptora može izazvati dvostruki odgovor (npr. bifazični efekat serotonina- inhibicija praćena ekscitacijom) [4].

#### *5-HT<sub>2A</sub> receptori*

Zastupljeni su kako na periferiji, tako i u CNS-u. U CNS-u predominantno se nalaze postsinaptički na nesorotoninergičkim neuronima (gabaergičkim interneuronima) u cerebralnom korteksu (V sloj), klasturumu, striatumu, hipokampu, amigdalama, olfaktornom tuberkulu i hipotalamusu gde suprimiraju aktivnost prefrontalnih ćelija inhibicijom oslobađanja neurotransmitera (glutamata, dopamina, acetilholina, nora-drenalina). Ovi receptori su uključeni u regulaciju sporotalasnog spavanja i endokrinog odgovora. Stimulacijom 5-HT<sub>2A</sub> receptora može se izazvati halucinogeni efekat, koji se dobija primenom LSD (lyser-

gic diethylamid). Agonisti 5-HT<sub>2A</sub> receptora smanjuju anksioznost [8,9].

#### *5-HT<sub>2B</sub> receptori*

U studiji na pacovima stimulacija 5-HT<sub>2B</sub> receptora ima anksiolitički efekat i smanjuje spontanu aktivnost. Smatra se da su ovi receptori uključeni u precipitaciju migrene, jer 5-HT<sub>2b</sub> receptorski antagonisti ciproheptidin, pizotifen i mianserin efikasno deluju protiv migrene [8].

#### *5-HT<sub>2C</sub> receptori*

Ovaj receptor je prvobitno bio imenovan kao 5-HT<sub>1C</sub> ali se potom uvidelo da u stvari on pripada 5-HT<sub>2</sub> klasi receptora. Inicijalno su opisani u horioidnom pleksusu, supstanciji nigri, globus palidusu, cerebralnom korteksu i olfaktornom tuberkulu. Povećana aktivnost 5-HT<sub>2C</sub> receptora može doprineti simptomima depresije i anksioznosti. Određen broj žrtava suicida ima abnormalno velik broj 5-HT<sub>2C</sub> receptora u prefrontalnom korteksu. Antagonisti ovog receptora mogu biti delotvorni antidepressivni lekovi. Ovaj receptor je značajni modulator hipotalamo-hipopituitarne-adrenalne osovine. Estradiol i progesteron menjaju ekspresiju 5-HT<sub>2C</sub> receptora u CNS-u. Kombinacija ovih hormona smanjuje koncentraciju HT<sub>2C</sub> receptora u ventralnom hipokampusu kod pacova i može uticati na promenu raspoloženja. [8, 9].

### 5-HT<sub>3</sub> RECEPTORI

5-HT<sub>3</sub> receptori jedini su serotoninski receptori koji pripadaju familiji ligand-vezujućih jonskih kanala. Afinitet serotonina je nizak za 5-HT<sub>3</sub> receptore. Aktivacija 5-HT<sub>3</sub> receptora istovremeno sa aktivacijom 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2</sub> receptora ili 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>4</sub> receptora inhibitorni efekat serotonina preko 5-HT<sub>1A</sub> receptora može biti poništen, odnosno konvertovan u ekscitatorni signal izazvan sukcesivno rapidnim otvaranjem 5-HT<sub>3</sub> receptora. 5-HT<sub>3</sub> receptori prvo su identifikovani u perifernom nervnom sistemu, a sukcesivno su otkrivani u CNS-u, u arei postremi, entorinalnom korteksu, frontalnom korteksu i hipokampusu. 5-HT<sub>3</sub> antagonisti koriste se u tretmanu mučnine i povraćanja indikovanih hemo- i radio-terapijom. Studije na animalnim modelima prikazuju da 5-HT<sub>3</sub> antagonisti povećavaju kapacitet memorije, poseduju anksiolitički efekat i ponašaju se kao atipični neuroleptici. 5-HT<sub>3</sub> receptori mogu kontrolisati oslobađanje i kontrolu GABA-erģičkog sistema. Takođe, ovi receptori mogu antagonizovati efekte i simptome izazvane zloupotrebom izvesnih droga [3,4].

### 5-HT<sub>4</sub> RECEPTORI

Ovi receptori kao i 5-HT<sub>2</sub> receptori su ekscitatorne prirode i izazivaju sporu depolarizaciju membrane. Agonisti 5-HT<sub>4</sub> receptora povećavaju intraćelijsku koncentraciju cikličnog adenozin monofosfata. 5-HT<sub>2</sub> receptori imaju potencijalnu mogućnost da atenuiraju događaje vezane za aktivaciju 5-HT<sub>1</sub> receptora i pojačavaju ekscitatorni efekat serotonina ili drugih transmitera. Efekat zajedničke aktivacije 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2</sub> receptora sa receptorima 5-HT<sub>4</sub> evidentiran je u hipokampalnim i kortikalnim piramidnim ćelijama, koje imaju ko-ekspresiju ovih receptora. Ovi receptori u visokoj koncentraciji zastupljeni su u moždanim regijama bogatim dopaminom, kao što su strijatum, bazalne ganglije, nc. accumbens. Nalaze se na GABA-ergičkim i holinergičkim interneuronima. Smatra se da igraju ulogu u sinaptičkoj plastičnosti i memorijskom procesovanju. Lokalizacija ovih receptora u limbickim strukturama navodi na njihovu ulogu u obradi emocija, dok lokacija u bazalnim ganglijama i supstanciji nigri ukazuje na kontrolu u vizuo-motornoj aktivnosti. [3,4]

### 5-HT<sub>5</sub> RECEPTORI

Postoje 5-HT<sub>5A</sub> i 5-HT<sub>5B</sub> receptori. Ovi receptori po farmakološkom dejstvu podsećaju na 5-HT<sub>1D</sub> receptore. Locirani su u korteksu, hipokampusu, habenuli, olfaktornom bulbusu i cerebelumu. Agonisti ovih receptora imaju inhibitorni efekat i snižavaju intracelularni nivo adenil ciklaze. Preliminarne studije prikazuju da receptor ne pravi kompleks sa G proteinima i spekuliše se da je u sprezi sa jonskim kanalom. Potencijalna sličnost sa 5-HT<sub>1D</sub> receptorom navodi na ideju da mogu imati ulogu u motornoj kontroli, ishrani, anksioznosti i depresiji. Smatra se da imaju ulogu u moždanom razvoju [3,4]. 5-HT<sub>5B</sub> receptor se nalazi u mozgu pacova, dok se njegov analog 5-HT<sub>1D</sub> nalazi u mozgu primata. Smatra se da ovi receptori predstavljaju varijantu iste vrste receptora [7].

### 5-HT<sub>6</sub> RECEPTORI

Istraživanja na pacovima evidentirala su prisustvo ovih receptora isključivo u CNS-u. Nalazi se u frontalnom i entorinalnom cerebralnom korteksu, u nukleusu akumbensu, striatumu, nukleusu kaudatusu, hipokampusu i stratumu molekularne cerebeluma. Agonisti 5-

HT<sub>6</sub> receptora dovode do povećanja intracelularne koncentracije cikličnog adenozin monofosfata i imaju ekscitatorni efekat. Ovi receptori predstavljaju heptatransmembranski G proteinski kompleks. I pored toga što izaziva ekscitatorni efekat, njegovo dejstvo se najvećim delom odvija preko GABA-nergičnih neurona koji su deo inhibitornog sistema CNS tako da je krajnji efekat inhibitorni. 5-HT<sub>6</sub> antagonisti poboljšavaju kogniciju, učenje i pamćenje. Takođe smanjuju apetit i dovode do redukcije telesne mase. Agonisti 5-HT<sub>6</sub> receptora dovode do poboljšanja u animalnim modelima depresije, anksioznosti i opsesivno kompulsivnim poremećajima [10].

### 5-HT<sub>7</sub> RECEPTORI

Kao i prethodni tip receptora i ova grupa receptora predstavlja heptatransmembranski G proteinski kompleks čija stimulacija dovodi do povećanja aktivnosti intraneuronske adenil ciklaze sa ekscitatornim efektom. Antagonisti ovog receptora ispoljavaju antidepresivni i anksiolitički efekat na modelima eksperimentalnih životinja. Takođe ispoljavaju i prokognitivni efekat. Antagonisti 5-HT<sub>7</sub> receptora dovode do produžavanja latence do REM faze sna a takođe i skraćuju njegovo trajanje [11].

### ZAKLJUČAK

Dosadašnja istraživanja su pokazala veliku raznolikost u funkciji serotoninskih receptora i načinu njihovog učešća u različitim oboljenjima. Od budućih istraživanja očekuje se otkrivanje novih subpopulacija receptora, njihove uloge i sumacija saznanja u cilju pronalazjenja novih lekova i načina lečenja uzrokovanih poremećajima serotinskog sistema CNS-a.

### Abstract

Serotonin is, evolutionary, the oldest neurotransmitter. Ubiquitous distribution of serotonin in central nervous system, also implication in many physiological functions indicates significance of serotonergic system. Expression of the serotonin function is the most conditioned by the interaction with postsynaptic receptors. In this article, the classification of the serotonergic receptors and its role is reviewed. The expectations of future research are detection of new subpopulations of receptors, their functions and summation of knowledge in order to find new therapy and new manner in treatment of central nervous system disturbances, which imply serotonergic dysfunction.

### REFERENCE

1. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 151-162.
2. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165-229.
3. Uphouse L. Multiple Serotonin Receptors. Too Many, Not Enough, or Just the right Number? *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 679-698.
4. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther* 2001; 92: 179-212.
5. O'gren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekstro?m JC, Svenningsson P, Meister B, Keh, J, Stiedl O. The role of 5-HT1A receptors in learning and memory. *Behav Brain Res* 2008; 195: 54-77.
6. Celada P, Puig V, Amargos-Bosch M, Adell A, Artigas F. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 252-265.
7. Moret C, Briley M. The possible role of 5-HT1B/D receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Europ J Pharmacol* 2000; 404: 1-12.
8. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 533-554.
9. Li Q, Wichems C, Ma L, Van de Kar L, Garcia F, Murphy DL. Brain region-specific alterations of 5-HT2A and 5-HT2C receptors in serotonin transporter knockout mice. *J Neurochem* 2003; 84: 1256-1265.
10. Fone KFC. An update on the role of the 5-hydroxytryptamine6 receptor in cognitive function. *Neuropharmacol* 2008; 55: 1015-1022.
11. Cifariello, A., Pompili, A., Gasbarri, A. 5-HT7 receptors in the modulation of cognitive processes. *Behav Brain Res* 2008; 195: 171-179.