

Review Article

مروری بر متابولیسم، انتقال و نقش سروتونین در بدن و ارتباط آن با بیماری‌ها

فاطمه شعله‌ور^{۱*}، محمدعلی تخشید^۲، مریم رفیعی^۱

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، فارس، ایران.

۲- گروه بیوشیمی، دانشگاه پیراپزشکی شیراز، فارس، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۰۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۷/۰۵

چکیده

سروتونین یا ۵-هیدروکسی تریپتامین (5-Hydroxytryptamine: 5-HT)، نوروترانسمیتری است که توسط دسته‌ای از نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های انتروکرومافین روده، سنتز می‌شود. این نوروترانسمیتر، نقش مهمی در کنترل رفتارهای جنسی، خلق و خو، خواب، درد، اشتها، قدرت تهاجمی، سیستم قلبی-عروقی و تنظیم حرکات دودی روده و معده دارد. سروتونین به وسیله ترانسپورتر سروتونین (Serotonin transporter: SERT) در سلول‌ها انباشته می‌شود و پس از آزاد شدن، به رسپتورهای اختصاصی خود، متصل می‌شود تا اثرات خود را به صورت تحریکات نورونی اعمال نماید. بین تغییرات غلظت سروتونین، آل‌های مختلف ژن ترانسپورتر سروتونین و رسپتورهای سروتونین، با برخی بیماری‌ها ارتباط وجود دارد. به طوری که با مصرف داروهایی که بر این عوامل، تاثیر گذار می‌باشند، می‌توان به درمان آن بیماری‌ها پرداخت.

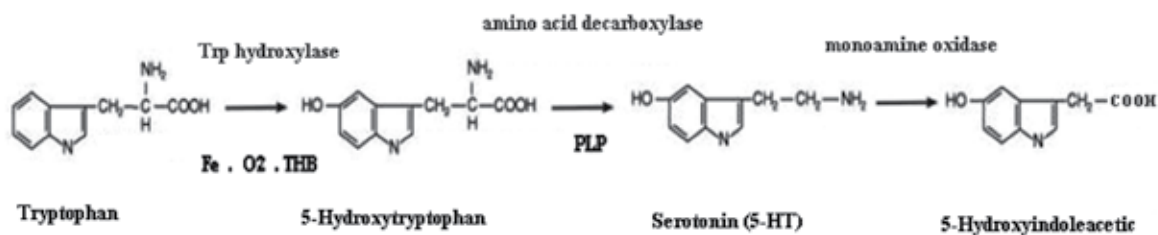
کلمات کلیدی: سروتونین، نوروترانسمیتر، ترانسپورتر، رسپتور، آل.

مقدمه

تریپتوفان، فاکتور اصلی کنترل کننده سرعت سنتز ۵-هیدروکسی تریپتوفان است. بنابراین، غلظت تریپتوفان در مغز و در نتیجه سرعت سنتز ۵-هیدروکسی تریپتوفان، وابسته به غلظت تریپتوفان آزاد موجود در پلاسما و غلظت اسیدهای آمینه بزرگ غیرقطبی (Large neutral amino acids: LNAAs) می‌باشد که طی مکانیسم‌های انتقال مشابه با تریپتوفان، از خون به مغز می‌روند (۴). محصول شکسته شدن سروتونین، ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-Hydroxyindoleacetic acid: 5-HIAA) است (شکل ۱) که از طریق ادرار، دفع می‌گردد (۵، ۶).

عملکرد و نقش سروتونین در بدن: سروتونین، اثرات خود را بر عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، سیستم‌های قلبی-عروقی، کلیوی، ایمنی و گوارشی اعمال می‌دارد؛ به طوری که هر نوع اختلال در سنتز، متابولیسم یا بازجذب آن، منجر به بروز علائم بیماری‌هایی از قبیل اسکیزوفرنی، افسردگی، وسواس اجباری و اختلال در یادگیری می‌گردد

ساختار و متابولیسم سروتونین: سروتونین یا ۵-هیدروکسی تریپتامین (5-HT)، یک نوروترانسمیتر منوآمینی است که در سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های انتروکرومافین دستگاه گوارش سنتز می‌شود (۱). پلاکت‌ها و لوکوسیت‌ها، حاوی مقادیر زیادی سروتونین و هیستامین می‌باشند. سروتونین و هیستامین آزاد شده به وسیله سلول‌های کرومافین و ماست سل‌های روده، به وسیله این دسته از سلول‌های خونی، گرفته و بسته‌بندی می‌شوند و از طریق گردش خون در تمام بدن جریان می‌یابند. کاتکولامین‌ها و استیل کولین، باعث آزاد شدن سروتونین (5-HT) در روده می‌شوند و آزاد شدن سروتونین (5-HT) باعث آزاد شدن هیستامین می‌گردد (۲، ۳). سروتونین، طی یک مسیر آنزیمی (شکل ۱) از اسید آمینه تریپتوفان، سنتز می‌شود. اولین مرحله در بیوسنتز سروتونین، تبدیل تریپتوفان به ۵-هیدروکسی تریپتوفان می‌باشد که این واکنش به وسیله آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز، کاتالیز می‌شود. غلظت پلاسمایی



شکل ۱- آنزیمی سروتونین از تریپتوفان با حضور کوفاکتورها

* نویسنده مسئول: فاطمه شعله‌ور، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، فارس، ایران. تلفن: ۰۹۱۷۱۳۴۵۵۸۳
Email: shoalehvar@yahoo.com

و بر بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیکی از جمله مکانیسم‌های اضطراب، افکار، اشتها، رفتارهای جنسی، چرخه خواب و بیداری و حرکات دودی روده تأثیر می‌گذارد (۷).

الف- عملکرد سروتونین در مغز: اگرچه سروتونین، تنها به‌وسیله تعداد کمی از نورون‌های موجود در ساقه مغزی سرچشمه می‌گیرد، ولی از آن‌جا که کار هر یک از این نورون‌ها توسط هزاران نورون دیگر دنبال می‌شود، این نوروترانسمیتر می‌تواند بر عملکردهای مختلف مغزی تأثیر بگذارد (۸). تنها ۲-۱ درصد از سروتونین بدن در مغز می‌باشد و بخش اعظم آن در پلاکت‌ها و ماست سل‌ها توزیع شده است. سروتونین مغزی، بطور مستقل، از تریپتوفانی ساخته می‌شود که از سد مغزی-خونی عبور کرده است (۳).

نقش سروتونین در اشتها: مقدار سروتونین، به‌طور مستقیم، به رژیم غذایی فرد وابسته است و با بالا و پایین رفتن میزان تریپتوفان موجود در مغز، تغییر می‌کند (۲، ۳). مصرف غذاهای سرشار از پروتئین، مقدار تریپتوفان و سروتونین مغز را کاهش می‌دهد، درحالی‌که خوردن یک غذای مختصر و سبک کربوهیدراتی، تأثیر معکوسی را به دنبال دارد. مقدار سروتونین سیستم اعصاب مرکزی، به میزان تریپتوفان مواد غذایی و برخی فاکتورهای عامل سیری مانند کلسیتوکینین (CCK) و انتروستاتین موجود در گردش خون، حساس است. رسپتورهای 5-HT مانع عملکرد نوروپپتید Y (Neuropeptide Y: NPY)، که یک محرک قدرتمند گرسنگی و جذب غذا می‌باشد، می‌شوند. به این ترتیب، احساس گرسنگی و میل به غذا از بین می‌رود و احساس سیری به فرد دست می‌دهد. سروتونین، در واقع بخشی از شبکه ارسال‌کننده پیام‌های مربوط به سیری می‌باشد (۹، ۱۰).

نقش سروتونین در افسردگی: کاهش میزان سروتونین موجود در مغز، در بیماران مبتلا به آلزایمر، منجر به بروز فراموشی، اختلال در یادگیری و پیری می‌گردد (۹، ۱۱). بسیاری از داروهای ضد افسردگی، در جهت افزایش مقدار سروتونین در سیناپس‌ها عمل می‌کنند. از جمله این داروها، ممانعت‌کنندگان بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs) می‌باشند که غلظت این نوروترانسمیتر را در سیستم اعصاب مرکزی افزایش می‌دهند. به این ترتیب، می‌توان نتیجه گرفت که به احتمال قوی، کاهش سروتونین در مغز، باعث بروز افسردگی و در موارد شدیدتر بیماری آلزایمر می‌گردد (۱۴-۱۲).

ب- عملکرد سروتونین در قلب: تحت شرایط استرس‌زای شدید، افرادی که میزان سروتونین مغزی آن‌ها پایین است، افزایش قابل ملاحظه‌ای را در برخی پروتئین‌های سیستم ایمنی خود نشان می‌دهند که این پروتئین‌ها در بروز بیماری قلبی نقش دارند. احتمالاً به این دلیل است که بیشتر افراد افسرده و متخصصی که مقدار سروتونین آن‌ها پایین است، در اثر بیماری‌های قلبی و بیماری‌های دیگری که شامل افزایش پاسخ سیستم ایمنی است، از بین می‌روند. به این ترتیب، امکان دارد که مصرف داروهای افزایش‌دهنده سروتونین جهت درمان افسردگی، احتمال خطر بیماری قلبی را نیز کاهش دهد (۱۵، ۱۶).

نقش سروتونین در تنظیم فشار خون: سروتونین می‌تواند بر حسب شرایط، باعث افزایش یا کاهش فشار خون گردد. سروتونین یک کاهش‌دهنده فشار خون است و رفلکس افزایش ضربان قلب را ایجاد می‌کند که می‌توان آن را با آتروپین، بلوکه کرد ولی این تغییر،

توسط پروپانول به حالت عادی برنمی‌گردد. این نوروترانسمیتر، باعث آزاد شدن هیستامین می‌گردد که خود یک کاهش‌دهنده فشار خون است. چنانچه بافت‌های بدن، از هیستامین تخلیه گردد، سروتونین و تریپتامین، باعث افزایش فشار خون می‌شوند (۷). هنوز سؤالات بسیاری در زمینه نقش این نوروترانسمیتر در تنظیم فشار خون، برای محققین مطرح می‌باشد که بیانگر نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه می‌باشد زیرا که بافت‌های گوناگونی در تنظیم فشار خون (خون، قلب، غده آدرنال، کلیه، مغز) مؤثر می‌باشند و سروتونین، با اعمال اثر بر آن‌ها، ایفای نقش می‌کند.

ج- عملکرد و نقش سروتونین در روده: سیستم عصبی روده (ENS)، به‌صورت نیمه مستقل عمل می‌کند و به‌طور مستقیم، بر ماهیچه‌های صاف، سلول‌های اندوکرین و رگ‌های خونی تأثیر می‌گذارد و باعث تسهیل ترشحات و حرکات وابسته به سروتونین می‌شود. سروتونین در تنظیم حرکات و ترشحات روده مؤثر می‌باشد (۱۷، ۱۸). ۹۵ درصد از کل سروتونین بدن، در لوله گوارش و قریب ۵ درصد آن در مغز قرار دارد. سروتونین، در درجه اول، به‌وسیله سلول‌های انتروکرمافین و به میزان کمتر توسط سلول‌های عصبی و ماست سل‌ها آزاد می‌شود (۲۰-۱۷). تحریکات درون لومنی، باعث تسهیل رهایی سروتونین و فعال‌سازی رفلکس‌های پریستالتیک می‌شود. به دنبال حرکت بخشی از محتویات درون لومن روده، آزادسازی سروتونین شروع می‌شود و نورون‌های درون روده را فعال می‌کند که این نورون‌ها با نورون‌های داخلی موجود در شبکه عصبی پیش‌موکوس، سیناپس می‌کنند. وقوع یک آبخار انتقال پیام، باعث تسهیل انقباض ماهیچه صاف انتهای نزدیک از محتویات روده و نهایتاً برگشت ماهیچه‌های واقع در انتهای دور، به حالت آرامش می‌شود؛ بنابراین محتویات روده به‌صورت یک طرفه به جلو می‌رود (۱۷ و ۲۱).

ترانسپورتر سروتونین (SERT): ترانسپورتر سروتونین، یک پروتئین ناقل منوآمین است که به نورون‌ها، پلاکت‌ها و سایر سلول‌ها، اجازه می‌دهد تا سروتونین را در طی انتقال فعال، انباشته کنند. این پروتئین ناقل، هم در غشاهای پیش‌سیناپسی پایانه‌های عصبی و هم در دندریتیک مجاور اجسام سلولی حاوی سروتونین در مغز میانی و ساقه مغزی، قرار دارد و بعد از تحریک عصبی، باعث تسریع چرخه رهاسازی و بازجذب سروتونین می‌گردد. پروتئین ناقل، با تنظیم غلظت سروتونین در سیناپس، اثرات خود را بر روی رسپتور عصبی دریافت‌کننده، تنظیم می‌کند (۲۲). فعالیت ترانسپورتر سروتونین نیز مانند سروتونین، اغلب در هسته‌های رافه دیده می‌شود. ترانسپورتر سروتونین، همچنین در آمیگدالا، تالاموس، هیپوتالاموس نیز دیده می‌شود. پلاکت‌های خونی، ترانسپورترهای سروتونین را جهت تامین سروتونین از محیط، مورد استفاده قرار می‌دهند، زیرا آن‌ها نمی‌توانند خودشان سروتونین را سنتز کنند (۲۲).

ساختمان ترانسپورتر سروتونین: پروتئین ناقل، به عنوان یک حامل مولکول‌های سروتونین، در عرض غشاء عمل می‌کند و طی هر چرخه، یک مولکول سروتونین را جابه‌جا می‌کند. ترانسپورترهای سروتونین، با وزن مولکولی ۸۰-۶۰ کیلو دالتون، دارای ۱۲ دومن درون غشایی (TM: Transmembrane)، با یک حلقه خارج سلولی بین بخش‌های ۳ و ۴ درون غشایی هستند و نواحی N-ترمینال و

ترانسپورتر، تشخیص داده شده است (۲۵، ۲۲، ۲۶). ژنی که این ۴۴ جفت باز، در ناحیه کنترل رونویسی، به آن اضافه شده باشد، آلل L و ژنی که این بخش ۴۴ جفت باز را در ناحیه کنترل نسخه‌برداری، از دست داده باشد، آلل S را تشکیل می‌دهد. مطالعه‌ای که توسط Ohara و همکارانش انجام گرفت، تأیید می‌کند که فعالیت اصلی ناحیه پروموتور آلل L، بیش از دو برابر پروموتور آلل S است (۲۲، ۲۴).

علاوه بر دومن تنظیمی مختلفی که کنترل کننده بیان انتخابی در نورون‌های سروتونرژیک هستند، فعالیت رونویسی hSERT، با یک توالی تکراری با طول مختلف (VNTR) در انتهای 5' که حدود 1.4kb، در فرادست نقطه شروع رونویسی قرار دارد، تعدیل شده است که ناحیه پلی مورفیک متصل به ژن ترانسپورتر 5-هیدروکسی تریپتامین (Solute Carrier family 6 member 4 : SLC_{6A4}) بر روی کروموزوم شماره 17 (17_{q11.2}-17_{q12}) قرار گرفته است، ظرفیت آن 37.8kb (کیلو جفت باز) و دارای ۱۴ اگزون کد کننده یک پروتئین ۶۳۰ آمینو اسیدی می‌باشد (۲۲ و ۲۴).

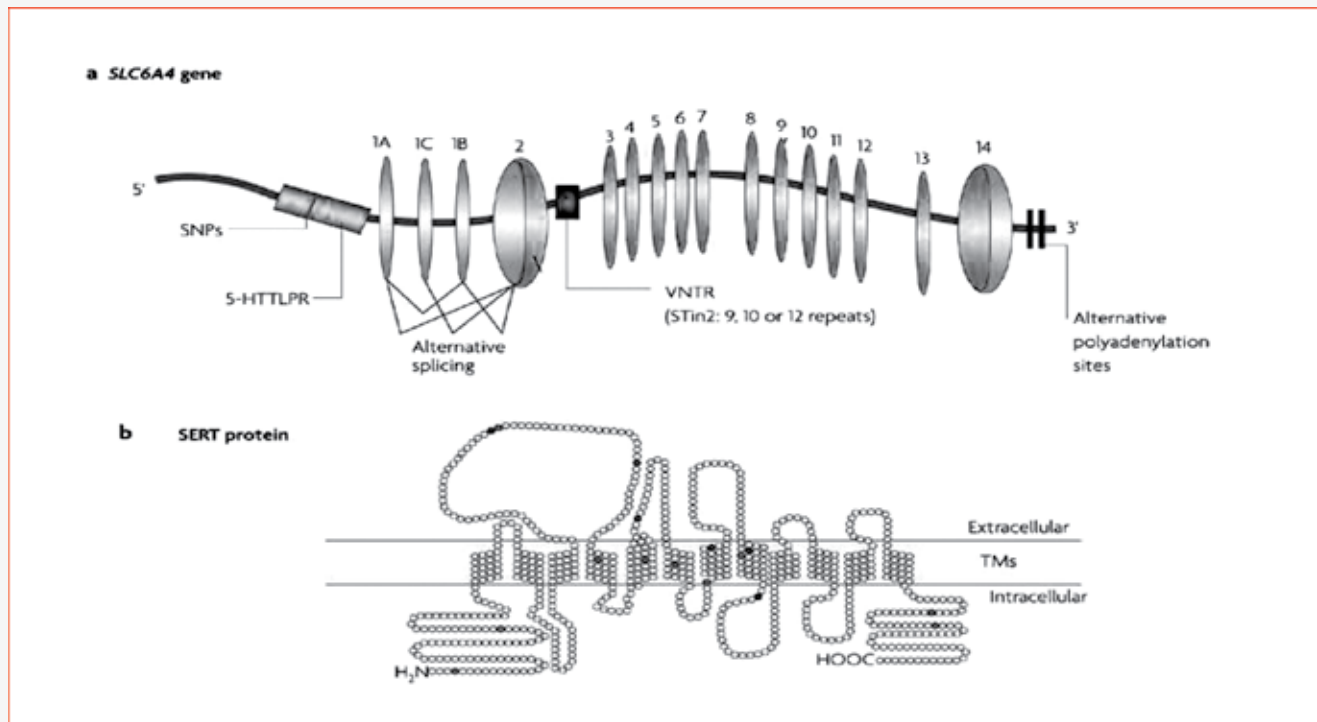
همان‌طور که شکل ۲ نیز بیان می‌دارد، ژن ترانسپورتر سروتونین دارای ناحیه کنترل رونویسی و بخش ساختاری است که در بخش ساختاری آن ۱۴ اگزون و ۱۳ اینترون وجود دارد. اگزون شماره ۱ به سه فرم A, B, C وجود دارد. یک سری توالی‌های تکراری با تعداد متفاوت (Variable number of tandem repeats: VNTR) که ۱۷ جفت باز است، در اینترون دوم وجود دارد و یک پلی مورفیسم افزایش/ کاهش ۴۴ جفت بازی در فرادست ناحیه کنترل رونویسی ژن این

C-ترمینال، هر دو در سیتوپلاسم قرار دارند (۲۳).
ترانسپورتر سروتونین، علاوه بر سروتونین، توانایی انتقال سایر آمین‌های اندوژن مانند دوپامین را نیز دارد و همچنین ناقلی برای داروهای فن فلورامین، متکانینون، نان فن فلورامین و آمفتامین‌های جایگزین مانند اکستازی (MDMA) و پاراکلرو آمفتامین می‌باشد.

نوروتوکسین سروتونین (1-methyl-4-(2'-aminophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine : amino-MPTP) نیز از طریق ترانسپورتر سروتونین (SERT) وارد نورون‌ها می‌شود و با فعالیت‌های تخریبی خود باعث القای کاهش میزان سروتونین می‌گردد (۲۴). ترانسپورتر سروتونین در انسان، با ژن ناقل سروتونین انسانی (h SERT) کد می‌شود (۲۰).

ساختار ژن ترانسپورتر سروتونین: ژن ترانسپورتر سروتونین (Solute Carrier family 6 member 4 : SLC_{6A4})، بر روی کروموزوم شماره 17 (17_{q11.2}-17_{q12}) قرار گرفته است، ظرفیت آن 37.8kb (کیلو جفت باز) و دارای ۱۴ اگزون کد کننده یک پروتئین ۶۳۰ آمینو اسیدی می‌باشد (۲۲ و ۲۴).

همان‌طور که شکل ۲ نیز بیان می‌دارد، ژن ترانسپورتر سروتونین دارای ناحیه کنترل رونویسی و بخش ساختاری است که در بخش ساختاری آن ۱۴ اگزون و ۱۳ اینترون وجود دارد. اگزون شماره ۱ به سه فرم A, B, C وجود دارد. یک سری توالی‌های تکراری با تعداد متفاوت (Variable number of tandem repeats: VNTR) که ۱۷ جفت باز است، در اینترون دوم وجود دارد و یک پلی مورفیسم افزایش/ کاهش ۴۴ جفت بازی در فرادست ناحیه کنترل رونویسی ژن این



شکل ۲- a: نمایی از ساختمان ژن SLC6A4 ژن ترانسپورتر سروتونین که دارای ۱۴ اگزون و ۱۳ اینترون است. در فرادست نقطه شروع رونویسی، ناحیه پلی مورفیک متصل به ژن ترانسپورتر سروتونین یا 5-HTTLPR قرار دارد. توالی تکراری با طول مختلف (VNTR) واقع در اینترون ۲ و SNPs باعث به وجود آمدن گوناگونی‌های بسیاری در این ترانسپورتر می‌گردد. b: در میانه ناحیه 5-HTTLPR، یک توالی ۴۴ جفت بازی وجود دارد که افزایش یا کاهش آن نیز منجر به گوناگونی‌هایی در ترانسپورتر سروتونین می‌گردد. c: ساختمان پروتئین ترانسپورتر سروتونین؛ ۱۲ دومن درون غشایی، لوپ‌های درون سلولی و خارج سلولی و انتهای آمینو و کربوکسیلی این پروتئین نمایش داده شده است. نقاط قرمز رنگ (SNPs) جایگاه آمینواسیدهایی است که طی تغییر، منجر به گوناگونی بیشتر می‌شوند (۲۳).

به حفظ شیب یونی سرتاسر غشای سلولی، توسط پمپ $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ و وابسته می‌باشد (۵).

ارتباط سروتونین و ترانسپورتر آن با بیماری‌ها: ترانسپورتر سروتونین، با بسیاری از بیماری‌های انسانی، به خصوص بیماری رفتاری، در ارتباط است. اکثر مطالعات ژنتیکی در این زمینه، بر روی پلی مورفیسم 5-HTTLPR و در درجات کمتر بر روی VNTR درونی که در نزدیکی اگزون ۲ قرار دارد، تمرکز کرده‌اند (۲۹،۳۰). گاهی، در موقعیت TM8 ترانسپورتر سروتونین، یک نوع جهش غیرهم‌معنی به صورت جانشینی $\text{Ile}_{425}\text{Val}$ رخ می‌دهد که منجر به ایجاد تغییر در ساختمان دوم ترانسپورتر و فعالیت آن می‌گردد. افرادی که حامل این تغییر ($\text{Ile}_{425}\text{Val}$) هستند، اکثراً مبتلا به وسواس اجباری و گاهی بیماری‌های دیگری چون سندرم اسپرژیر (نوع دیگری از اوتیسم)، مرض ترس از اجتماع، بی‌اشتهایی عصبی، تیک عصبی، افسردگی و مصرف بی‌رویه الکل می‌باشند. تحریک ترانسپورتر سروتونین، با اکسید نیتریک و cGMP، باعث افزایش سرعت جذب سروتونین تا دو برابر می‌گردد که به این ترتیب، تا حدی مشکل این افراد برطرف خواهد گردید (۳۰). اکثر افراد مبتلا به بیماری وسواس اجباری و اوتیسم و بی‌اشتهایی عصبی که حامل $\text{Ile}_{425}\text{Val}$ می‌باشند، دارای ژنوتیپ LL 5-HTTLPR هستند (۲۲).

یک نوع جانشینی دیگر از نوع قبلی ولی این بار در موقعیت $\text{Leu}_{255}\text{Met}$ واقع در TM4 ترانسپورتر سروتونین بیماران مبتلا به افسردگی خفیف، که حامل ژنوتیپ SS 5-HTTLPR می‌باشند، باعث

نحوه عمل ترانسپورتر سروتونین (SERT): عملکرد SERT به عنوان یک پروتئین ناقل درون غشایی، هنوز به خوبی شناخته نشده است. این پروتئین که متعلق به خانواده نوروترانسپورترهای وابسته به انتقال همراه با سدیم و کلر می‌باشد، دارای ۱۲ بخش هیدروفوب است که از غشاء می‌گذرند. انتقال سروتونین توسط ترانسپورتر سروتونین، طی چند مرحله به صورت زیر (شکل ۳) انجام می‌شود:

۱- یون پتاسیم به تنها جایگاه اتصال موجود در سمت داخل سلولی پروتئین ناقل، متصل می‌گردد.

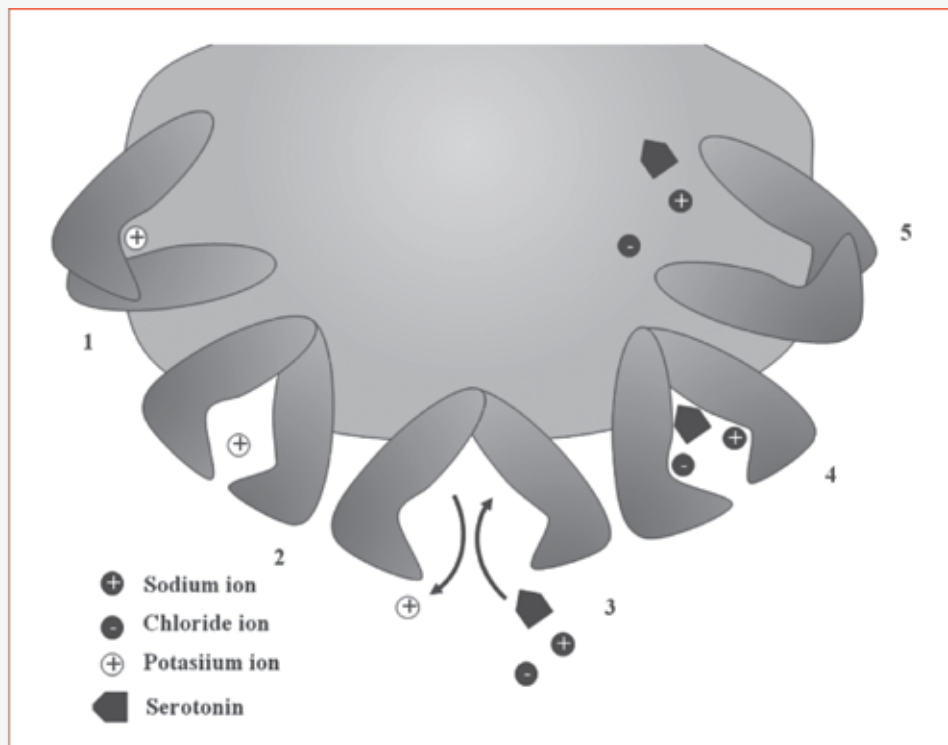
۲- بعد از پر شدن محل اتصال، یک تغییر شکل فضایی در ساختار ناقل به وجود می‌آید که منجر به آزاد شدن یون K^+ به خارج سلول می‌گردد.

۳- پتاسیم، به خارج سلول رها می‌شود و یون سدیم و کلرید خارج سلولی همزمان با سروتونین، به محل اتصال موجود در سمت خارج سلولی پروتئین ناقل، متصل می‌شوند.

۴- شکاف دهانه ترانسپورتر بسته می‌شود. در این مرحله کمپلکس یون سدیم - یون کلرید - سروتونین - ترانسپورتر سروتونین تشکیل می‌گردد.

۵- بعد از پر شدن جایگاه اتصال، مجدداً یک تغییر شکل فضایی در ساختار ناقل ایجاد شده و بازگشت به حالت اولیه، تسهیل می‌گردد که منجر به آزاد شدن Na^+ ، Cl^- و 5-HT به داخل سلول و بسته شدن محل اتصال خارجی و باز شدن محل اتصال داخلی ترانسپورتر، می‌گردد.

در این فرآیند، یک محل اتصال چندکاره، مسئول انتقال و جابجایی



شکل ۳- نحوه عمل ترانسپورتر سروتونین. ۱: یون پتاسیم به جایگاه اتصال موجود در سمت داخل سلولی پروتئین ناقل، متصل می‌گردد. ۲: یک تغییر شکل فضایی در ساختار ناقل به وجود می‌آید. ۳: با باز شدن شکاف ترانسپورتر، یون K^+ به خارج سلول آزاد می‌شود و همزمان، یون سدیم و کلرید خارج سلولی به همراه سروتونین، به محل اتصال موجود در سمت خارج سلولی پروتئین ناقل، متصل می‌گردد. ۴: شکاف ترانسپورتر، بسته می‌شود. ۵: مجدداً یک تغییر شکل فضایی در ساختار ناقل ایجاد شده و بازگشت به حالت اولیه، تسهیل می‌گردد که منجر به آزاد شدن Na^+ ، Cl^- و 5-HT به داخل سلول و بسته شدن محل اتصال خارجی و باز شدن محل اتصال داخلی ترانسپورتر، می‌گردد (۵).

این ترانسپورتر تقلیل یابد و در مقابل، اثرات سروتونین آزاد شده در نورون‌های کولینرژیک، برای فعال کردن رسپتورها (مثلاً 5-HT₃ و 5-HT₄) افزایش یابد تا باعث القای انقباضات کلونیک یا حرکات کلونیک پیش تحریکی و منجر به بروز علائم سندرم روده تحریک‌پذیر گردد. SERT موجود در سلول‌های حفره شکمی، اپی‌تلیال پوششی و نورون‌های سروتونرژیک روده، به تنظیم فعالیت سروتونین در روده کمک می‌کند (۲۲، ۴۷). این پروتئین ناقل، هم در موکوس و هم در سیستم عصبی روده به اعمال سروتونین، خاتمه می‌بخشد (۲۲). پلی‌مورفیسم ترانسپورتر سروتونین، مسئول اختلافات فارماکوژنتیکی در بیماران مبتلا به IBS می‌باشد. ترانسپورتر سروتونین موجود بر روی غشای پلاکت‌های بیماران مبتلا به IBS، ظرفیت و تمایل پایینی دارد و بین کاهش ظرفیت بازجذب سروتونین و علائم بیماری IBS، ارتباط تنگاتنگی وجود دارد. در موش‌های ترانسژنیک فاقد ترانسپورتر سروتونین، حرکات دودی روده به صورتی شبیه به بیماری IBS، افزایش می‌یابد (۴۸). یک سری تغییرات در ترکیب زیرواحدهای سازنده رسپتورهای 5-HT₃ روده در موش‌های SERT-/- رخ می‌دهد، بیان زیرواحدهای 5-HT_{3B} کاهش می‌یابد و این همراه با کاهش تمایل رسپتورهای 5-HT₃ برای 5-HT می‌باشد. لازم به ذکر است که در یک محیط سرشار از ۵-هیدروکسی‌تریپتامین، رسپتورهای 5-HT₃ در برابر این تغییرات محافظت می‌شوند (۵۱-۴۹).

-سندرم سروتونین: افزایش مقدار سروتونین، ممکن است منجر به بروز یک حالت خطرناک، معروف به سندرم سروتونین گردد. این نوع سندرم، زمانی عارض می‌شود که چندین عامل سروتونرژیک، جهت افزایش میزان 5-HT، با هم واکنش دهند (۲۶ و ۲). سندرم سروتونین، در نتیجه تحریک بیش از اندازه برخی از رسپتورهای سروتونین (5-HT_{1A} و احتمالاً 5-HT₂)، در سیستم اعصاب مرکزی صورت می‌گیرد. این نوع سندرم معمولاً به دنبال مصرف زیاد داروهای ممانعت‌کننده بازجذب سروتونین (SSRIs) و منوآمین اکسیدازها ایجاد می‌شود.

-دیابت نوع ۲: مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ در جمعیت یونان انجام شد، نشان داد که آلل S یک عامل خطر ساز مستقل از سن و جنس برای دیابت نوع ۲ می‌باشد (۵۱). با این وجود، در مطالعه‌ای که بر روی جمعیت ایرانی انجام شد، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR و دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی دیده نشد (۵۲).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعات ژنتیکی و فارماکوژنتیکی مختلفی که بر روی ممانعت‌کنندگان بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs) و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR SERT انجام شده است، نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم ژن ترانسپورتر سروتونین، با بسیاری از بیماری‌های شایع در جوامع بشری از قبیل بیماری‌های قلبی-عروقی، ریوی، سیستم گوارش و اعصاب و روان، ارتباط تنگاتنگی دارد (۳۸، ۴۱، ۴۳، ۴۵، ۴۸، ۵۰). بنابراین، به نظر می‌رسد که با آگاه نمودن بیماران از احتمال ابتلا به بیماری مرتبط با ژن SERT، می‌توان ریسک ابتلا به این بیماری‌ها را با کنترل عوامل محیطی کاهش داد یا با پیشگیری و درمان بیماری‌های عصبی و افسردگی، مانع بروز این اختلالات و بیماری‌های مرتبط

تبدیل این بیماری به افسردگی شدید می‌شود. این افراد، اضطراب و دلواپسی و رفتارهای وابسته به افسردگی را از خود بروز می‌دهند (۲۲).

-انواع بیماری‌های افسردگی و خودکشی: تداخل ژنوتیپ‌های 5-HTTLPR و رویدادهای تروماتیک زندگی، منجر به افسردگی و مشکلات بعدی ناشی از آن، مانند خودکشی و اعتیاد به الکل مورد تأیید قرار گرفته است. بیشتر موارد افسردگی، در افرادی رخ می‌دهد که حامل ژنوتیپ SS هستند (۳۵-۳۱) و حداقل ۴ بار در زندگی با ناراحتی‌های شدید و غم انگیز مواجه شده‌اند؛ درحالی‌که افراد دارای ژنوتیپ LL، در برابر این بیماری‌ها، محافظت شده‌اند و دچار این افسردگی‌ها نمی‌شوند. ارتباط و وابستگی شدیدی که بین افسردگی و SERT وجود دارد، تحت نفوذ محیط و متأثر از وقایع و رویدادهای زندگی است (۳۷، ۳۶، ۳۱، ۲۲).

-فشارخون ریوی اولیه (Primary pulmonary hypertension): بیماری شدیداً مخرب و کشنده PPH، همراه با افزایش فشارخون و تکثیر غیرطبیعی رگ‌ها در بستر سرخرگ ششی می‌باشد. سروتونین دارای پتانسیل القاء تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف در رگ‌های ریه است و تأثیر آن به وسیله SERT اعمال می‌شود. ممانعت‌کنندگان بازجذب سروتونین (SERT selective reuptake inhibitors: SRI) این اثر را مهار می‌کنند (۳۸، ۳۹). کاربرد فن‌فلورآمین به منظور درمان چاقی، منجر به افزایش فشارخون ریوی می‌شود (۴۰، ۳۹). فن‌فلورآمین، یک سوبسترای ترانسپورتر سروتونین (SERT) است که باعث آزاد شدن سروتونین از وزیکول‌هایی می‌شود که قبلاً از طریق SERT وارد آن‌ها شده بود (۳۳). افراد مبتلا به PPH خودبه‌خودی، دارای ژنوتیپ LL 5-HTTLPR هستند (۳۹، ۳۷).

-سکته قلبی (Myocardial infarction: MI): مطالعات نشان داده است که افسردگی، یک عامل خطرناک برای ابتلا به سکته قلبی می‌باشد. ممانعت‌کنندگان بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs)، این خطر را کاهش می‌دهند و جایگاه عمل آن‌ها در ترانسپورتر سروتونین می‌باشد که در سلول‌های خونی و مغز بیان می‌شوند. پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR با خطر ابتلا به MI مرتبط می‌باشد؛ به‌طوری‌که، افراد دارای ژنوتیپ LL، در معرض خطر بیشتری جهت ابتلا به سکته قلبی می‌باشند (۴۴-۴۰). که استناد به تأثیر پلی‌مورفیسم بر روی فعال‌سازی پلاکت‌ها با واسطه سروتونین یا تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف و یا عوامل خطر ساز از قبیل افسردگی یا پاسخ به استرس دارد (۴۰، ۴۲). علاوه بر ژنوتیپ، عوامل دیگری از جمله سابقه اعتیاد به سیگار، لیپیدهای پلاسما مانند کلسترول، اضطراب و فشارخون بالا نیز در احتمال ابتلا به سکته قلبی مؤثر می‌باشند (۴۴-۴۳، ۱۶).

-سندرم روده تحریک‌پذیر (Irritable bowel syndrome): IBS: بافت روده، بیشترین مقدار سروتونین را در بر دارد. سروتونین، در تنظیم موضعی عملکرد روده شرکت دارد. رها شدن سروتونین از انتروسیست‌های موکوس، باعث آغاز رفلکس‌های ترشحی و پرستاتیک می‌شود. از طرفی، رهایی آن از نورون‌های روده، منجر به انتقال تحریکات کند و یا سریع عصبی می‌گردد. تحقیقات نشان داده است که افراد دارای ژنوتیپ 5-HTTLPR SS در پروموتور ترانسپورتر سروتونین، دارای استعداد زیادی برای ابتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) می‌باشند (۴۷-۴۳). انتظار می‌رود که در این دسته از افراد، فعالیت

ناهنجاری‌ها و بیماری‌ها، از نظر ژنتیکی کمپلکس می‌باشند و حاصل برهمکنش ژن‌های گوناگون و همچنین تأثیر عوامل محیطی می‌باشند. بنابراین، ناقل سروتونین (SERT) طی فرآیند تکاملی، شدیداً حفاظت شده است تا با تغییر غلظت سروتونین مایع خارج سلولی، سیستم سروتونرژیک را که شامل ۱۴ یا تعداد بیشتری پذیرنده می‌باشد، با خود همراه کند و در مرحله نهایی، به عنوان یک تعدیل‌کننده اساسی در مغز، دستگاه گوارش، قلب، ریه، پلاکت‌ها، غدد درون‌ریز و سایر بافت‌ها عمل کند. علاوه بر این، در بسیاری از ناهنجاری‌های پیچیده ژنتیکی و درمان آن‌ها، نقش‌های مشخصی برای آن تعریف شده است.

References

1. Gessa GL, Biggio G, Fadda F, Corsini GU, Tagliamonte A. Tryptophan-free diet: a new means for rapidly decreasing brain tryptophan content and serotonin synthesis. *Acta vitamin, enzymol.* 1975;29(1-6):72-8.
2. Waalkes TP, Sjoerdsma A, Creveling CR, Weissbach H, Udenfriend S. Serotonin, Norepinephrine, and Related Compounds in Bananas. *Science.* 1958;127(3299):648-650.
3. Delpierre S, Orehek J, Beaupré A, Velardocchio JM, Fornaris M, Grimaud C. Comparative reflex action of histamine, acetylcholine and serotonin on dog airways. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983 Sep-Oct;19(5):489-93.
4. Pardridge WM, Oldendorf WH. Kinetic analysis of blood-brain barrier transport of amino acids. *BiochimBiophysActa.* 1975;401(1):128-136.
5. Kang K, Park S, Kim YS, Lee S, Back K. Biosynthesis and biotechnological production of serotonin derivatives. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009;83(1):27-34.
6. Small R, Macarak E, Fisher AB. Production of 5-hydroxyindoleacetic acid from serotonin by cultured endothelial cells. *J Cell Physiol.* 1977;90(2):225-231.
7. Oláh T, Ocsovszki I, Mándi Y, Puzstai R, Bakay M, Balint E. Opposite effects of serotonin and Interferon- α on the membrane potential and function of human natural killer cells. *J: In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2005;41(5-6):165-170.
8. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274 (5292):1527-1531.
9. Meneses A, Perez-Garcia G, Ponce-Lopez T, Tellez R, Castillo C. Serotonin transporter and memory. *Neuropharmacology.* 2011;61(3):355-363.
10. Halford JC, Blundell JE. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med.* 2000;32(3):222-232.
11. Jan Kalbitzer. *Tshe Serotonin Transporter and Behavior Gene Environment Interactions.* University of Copenhagen, 2009.
12. Barefoot J, Gadde K, Helms M, Grichnick K. Combination of stress, Low serotonin may promote heart disease. [Internet], Medical Center News Office. 2000;919:684-4148.
13. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(1):32-6.
14. Salmon E. A review of the literature on neuroimaging of serotonergic function in Alzheimer's disease and related disorders. *J Neural Transm.* 2007;114(9):1179-85.
15. William HS, Jesse AB, Stephen EK. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Myocardial Infarction. *Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/104/16/1894>.
16. Coto E, Reguero JR, Alvarez V, Morales B, Batalla A, González P, et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clin Sci.* 2003;104(3):241-245.
17. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480-1491.
18. Harrison BJ, Olver JS, Norman TR, Burrows GD, Wesnes KA, Nathan PJ. Selective effect of acute Serotonin and Catecholamine depletion on memory in healthy women. *J: Psychopharmacology.* 2004;18(1):32-40.
19. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* 2007;56(12):1770-1798.
20. Gershon MD. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(6):600-7.
21. Dennis L, Murphy, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin Transporter: Gene, Genetic disorders, and Pharmacogenetics. *Review.* 2004;4(2):109-123.
22. Dennis L, Murphy Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature reviews, neuroscience.* 2008;9(2):85.
23. Luellen BA, Miller DB, Chisnell AC, Murphy DL, O'Callaghan JP, Andrews AM. Neuronal and Astroglial-Responses to the Serotonin and Norepinephrine Neurotoxin: http://www.eurekalert.org/pub_releases/2000-03/DUMC-Cosl-0303100.php



- 1-Methyl-4-(2'-aminophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine. JPET. 2003;307(3): 923-931.
24. Andrews AM, Murphy DL. Sustained depletion of cortical and hippocampal serotonin and norepinephrine but not striatal dopamine by 1-methyl-4-(2'-aminophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (2'-NH₂-MPTP): a comparative study with 2'-CH₃-MPTP and MPTP. J Neurochem. 1993;60(3):1167-70.
25. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbs M, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. G A Hicks. Gut. 2004;53(10):1452-1458.
26. Halford JC, Blundell JE. Separate systems for serotonin and leptin/appetite control. Ann Med. 2000;32(3):222-32.
27. Ozsarac N, Santha E, Hoffman BJ. Alternative non-coding exons support serotonin transporter mRNA expression in brain and gut. J Neurochem. 2002;82(2):336-44.
28. Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinschank RL. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase. J Biol Chem. 1993;268(31):23422-6.
29. Lesch KP, Jatzke S, Meyer J, Sober G, Okladnova O, Mossner R, et al. Mosaicism for a serotonin transporter gene promoter-associated deletion: decreased recombination in depression. 1999;106(11-12):1223-1230.
30. Battersby S, Ogilvie AD, Blackwood DH, Shen S, Muquit MM, Muir WJ, et al. Presence of multiple functional polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene. J Neurochem. 1999;72(4):1384-1388.
31. Hammen C, Brennan PA, Keenan-Miller D, Hazel NA, Najman JM. Chronic and acute stress, gender, and serotonin transporter gene-environment interactions predicting depression symptoms in youth. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2010; 51(2):180-187.
32. Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. Am J Med Genet. 2000;96(2):202-216.
33. Di Bella D, Catalano M, Balling U, Smeraldi E, Lesch KP. Systemic screening for mutations in the coding region of the human serotonin transporter (5-HTT) gene using PCR and DGGE. Am J Med Genet. 1996;22;67(6):541-5.
34. Hammen C, Brennan PA, Keenan-Miller D, Hazel NA, Najman JM. Chronic and acute stress, gender, and serotonin transporter gene-environment interactions predicting depression symptoms in youth. J Child Psychol Psychiatry. 2010;51(2):180-7.
35. Audenaert K, Peremans K, Goethals I, van Heeringen C. Functional imaging, serotonin and the suicidal brain. Acta Neurol Belg. 2006;106(3):125-131.
36. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. Sciences. 2003;301(5631):386-389.
37. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. Mol Psychiatry. 2003;8(6):574-91.
38. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. J Clin Invest. 2001;108(8):1141-50.
39. Schuldiner S, Steiner-Mordoch S, Yelin R, Wall SC, Rudnick G. Amphetamine derivatives interact with both plasma membrane and secretory vesicle biogenic amine transporters. Mol Pharmacol. 1993;44(6):1227-31.
40. Tjurmina OA, Armando I, Saavedra JM, Goldstein DS, Murphy DL. Exaggerated adrenomedullary response to immobilization in mice with targeted disruption of the serotonin transporter gene. Endocrinology. 2002;143(12):4520-6.
41. Fumeron F, Betoulle D, Nicaud V, Evans A, Kee F, Ruidavets JB, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction. Circulation. 2002;105:2943-2945. Published online before print June 3, 2002. Available from : <http://circ.ahajournals.org/content/105/25/2943>
42. Coto E, Reguero JR, Alvarez V, Morales B, Batalla A, González P, et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. ClinSci (Lond). 2003;104(3):241-5.
43. Merens W, Willem Van der Does AJ, Spinhoven P. The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. J Affect Disord. 2007;103(1-3):43-62.
44. Munafò MR, Roberts K, Johnstone EC, Walton RT, Yudkin PL. Association of serotonin transporter gene polymorphism with nicotine dependence: no evidence for an interaction with trait neuroticism. Personality and Individual Differences. 2005;38: 843-850.
45. Toyoshima F, Oshima T, Nakajima S, Sakurai J, Tanaka J, Tomita T, et al. Serotonin transporter gene polymorphism may be associated with functional dyspepsia in a Japanese population. BMC Med Genet. 2011;12:88.
46. Niesler B, Kapeller J, Fell C, Atkinson W, Möller D, Fischer C, et al. 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and irritable bowel syndrome: effect of bowel habit and sex. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(7):856-61.
47. Geeraerts B, van Oudenhove L, Tack J. Serotonin transporter gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2006;18(11):957-9.
48. Chen JJ, Li Z, Pan H, Murphy DL, Tamir H, Koepsell H. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. J Neurosci. 2001;15;21(16):6348-61.
49. Kilic F, Murphy DL, Rudnick G. A human serotonin



transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *MolPharmacol.* 2003;64(2):440-6.

50. Liu MT, Rayport S, Jiang Y, Murphy DL, Gershon MD. Expression and function of 5-HT₃ receptors in the enteric neurons of mice lacking the serotonin transporter. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol.* 2002;283(6):G1398-411.
51. Iordanidou M, Tavridou A, Petridis I, Arvanitidis KI,

Christakidis D, Vargemezis V, et al. The serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) is associated with type 2 diabetes. *ClinChimActa.* 2010;411(3-4):167-71.

52. Nazem H, Takhshid MA, Tabei M, Sholevar F, Entezam M, Manoochehri J. The study of relationship between polymorphism of serotonin transporter and type 2 diabetes Mellitus (T2D). *diabet and lipid in Iran.* 2010;10(1):83-88.



Review Article

Review of Metabolism, Transport and Role of Serotonin in the Body and the Relation between Serotonin and Diseases

Sholehvar F^{1*}, Takhshid M A², Rafiei M³

1- Department of Biology, Islamic Azad University Arsenjan Branch, Fars, Arsenjan, Iran.

2- Department of Biochemistry, Shiraz Medical University, Fars, Shiraz, Iran.

3- Department of Biology, Islamic Azad University Branch Arsenjan, Fars, Arsenjan, Iran.

Received: 26 Sep 2012

Accepted: 25 Dec 2012

Abstract

Serotonin (5-hydroxytryptamine), one of the most important neurotransmitters, is synthesized from amino acid L-tryptophan in some neurons located in the central nervous system and intestine enterochromaffin cells. The role of this neurotransmitter is important and involves control of sexual behaviors, morality, sleep, pain, appetite, aggression, cardiovascular function and regulation of gut function. Serotonin is stored in cells by serotonin transporter; and after release, it binds to its specific receptors so as to perform its function, which is neuronal stimulation. There is a relationship between serotonin concentration changes, serotonin transporter gene alleles, and serotonin receptors and some diseases; consequently, using some drugs which are effective on these factors could be useful in the treatment of these diseases.

Keywords: Serotonin, Neurotransmitter, Transporter, Receptor, Allele

* **Corresponding author:** Sholehvar Fatemeh, Department of Biology, Islamic Azad University, Arsenjan Branch, Fars, Arsenjan, Iran.

Tel: +98 9171345583

Email: shoalehvar@yahoo.com