



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Rua Vinte, 1600. Bairro Tupã. CEP 38304-402, Ituiutaba / MG



LETICIA OLIVEIRA VELOSO

**SEROTONINA N-ACETILTRANSFERASE: UM ESTUDO
BIOINFORMÁTICO**

Ituiutaba / MG

2018

LETICIA OLIVEIRA VELOSO

**SEROTONINA N-ACETILTRANSFERASE: UM ESTUDO
BIOINFORMÁTICO**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada à Comissão Avaliadora como parte das exigências do Curso de Graduação em Química: Bacharelado do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientadora: Luciana Karen Calábria

Ituiutaba / MG

2018

LETICIA OLIVEIRA VELOSO

**SEROTONINA N-ACETILTRANSFERASE: UM ESTUDO
BIOINFORMÁTICO**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada à Comissão Avaliadora como parte das exigências do Curso de Graduação em Química: Bacharelado do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia.

10 de dezembro de 2018

COMISSÃO AVALIADORA:

Prof. Dr. Hugo de Souza Rodrigues

Dra. Máira Pompeu Martins

Orientadora: Profª. Dra. Luciana Karen Calábria

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força, determinação e foco nessa jornada.

À minha família que sempre esteve do meu lado me apoiando e me incentivando nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos que sempre estiveram lá quando precisei de um ombro amigo.

Ao coordenador do curso Prof. Dr. Hugo de Souza Rodrigues que sempre esteve disposto a escutar e a ajudar em momentos complicados.

Em especial à minha professora orientadora Luciana Karen Calábria que sem ela todo esse trabalho não seria possível.

À Universidade Federal de Uberlândia, Campus Pontal, pois sem ela não teria essa grande oportunidade de me tornar uma graduada em Química: Bacharelado.

RESUMO

A serotonina também conhecida como 5-hidroxitriptamina é encontrada no sistema nervoso, no trato gastrointestinal e nas plaquetas, podendo atuar como neurotransmissor e hormônio, influenciando diferentes processos fisiológicos. É também classificada como enzima pertencente à classe das transferases e subclasse das aciltransferases. Devido à sua classificação, pode ter diferentes nomes, incluindo serotonina N-acetiltransferase. Na sua síntese, a serotonina tem como precursor o triptofano, um aminoácido aromático que só pode ser obtido pela dieta. Por meio de ferramentas de bioinformática disponíveis em bancos de dados de livre acesso, as rotas bioquímicas e os efeitos fisiológicos da serotonina no organismo foram reveladas. Assim, observou-se que a serotonina está presente em vários tipos teciduais e celulares, e é localizada principalmente no retículo endoplasmático, estando ligada a vários processos, como modulação do humor, ciclo de sono-vigília, motivação, percepção da dor, alucinações, comportamento estereotipado, entre outros. Além disso, verificou-se que existem cerca de 11 tipos diferentes de receptores serotoninérgicos, bem como algumas drogas que podem estar ligadas a eles (sumatriptano, buspirona, ondansetrona, tropizetrona e granisetrona). A partir da análise das vias metabólicas nas quais a serotonina está envolvida, descreveu-se seus precursores (triptofano e 5-hidroxitriptofano), enzimas envolvidas (triptofanohidroxilase, dopamina descarboxilase e serotonina N-acetiltransferase) e produtos (serotonina e N-acetil-serotonina), bem como toda sua caracterização bioquímica estrutural por meio da sua sequência primária, a qual permitiu a análise de homologia da sequência de *Homo sapiens* com outras espécies, revelando taxas de similaridade variando de 98 a 77% para mamíferos e 69% para ave (*Gallus gallus*). Assim, dados sobre a serotonina N-acetiltransferase, suas rotas bioquímicas, estrutura molecular, ligantes, localização celular e análise de homologia que, até então, se encontravam fragmentados e isolados em vários bancos de dados, foram reunidos se consolidando como uma pesquisa minuciosa no tema, podendo ser utilizada como referência para outros estudos em química de macromoléculas.

Palavras-chave: 5-hidroxitriptamina, Proteína 14-3-3 Zeta, Bioinformática.

ABSTRACT

Serotonin also known as 5-hydroxytryptamine is found in the nervous system, gastrointestinal tract and platelets, and can act as a neurotransmitter and hormone, influencing different physiological processes. It is also classified as an enzyme belonging to the class of transferases and subclass of acyltransferases. Due to its classification, it may have different names, including serotonin N-acetyltransferase. In its synthesis, serotonin has as precursor tryptophan, an aromatic amino acid, which can only be obtained by diet. Through bioinformatics tools, available in open access databases, biochemical pathways and the physiological effects of serotonin in the body have been revealed. Thus, it was observed that serotonin is present in several tissues and cell types, and is localized mainly in the endoplasmic reticulum, being linked to some processes, such as mood modulation, sleep-wake cycle, motivation, pain perception, hallucinations, and stereotyped behavior, among others. In addition, it has been found that there are about 11 different types of serotonergic receptors, as well as some drugs that may be linked to them (sumatriptan, buspirone, ondansetron, tropizetrona and granisetrona). The metabolic pathways analysis in which serotonin is involved, has described its precursors (tryptophan and 5-hydroxytryptophan), involved enzymes (tryptophan hydroxylase, dopamine decarboxylase and serotonin N-acetyltransferase) and products (serotonin and N-acetyl-serotonin). Moreover, its biochemical structural characterization through its primary sequence, which allowed homology analysis of *Homo sapiens* sequence with other species, showing similarity rates ranging from 98 to 77% for mammals and 69% for birds (*Gallus gallus*). In conclusion, data on serotonin N-acetyltransferase, its biochemical routes, molecular structure, ligands, cell localization and homology analysis those were information fragmented and isolated in several databases, are now consolidated as an in-depth research on the subject, and can be used as a reference for other studies in macromolecule chemistry.

Key words: 5-hydroxytryptamine, 14-3-3 Zeta protein, Bioinformatics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da serotonina.	10
Figura 2 - Síntese de 5-hidroxitriptamina (serotonina).	11
Figura 3 - Reação catalisada.	12
Figura 4 - Síntese da melatonina.	13
Figura 5 - Sequência FASTA da serotonina N-acetiltransferase de <i>Homo Sapiens</i>	16
Figura 6 - Estrutura do complexo 14-3-3 Zeta: Serotonina N-acetiltransferase.	17
Figura 7 - Esquema da estrutura secundária e domínios da proteína 14-3-3 Zeta	18
Figura 8 - Esquema da estrutura secundária e domínios da serotonina N-acetiltransferase.	19
Figura 9 - Probabilidade relativa para encontrar um tipo de aminoácido num dos arranjos da estrutura secundária.	20
Figura 10 - Receptores serotoninérgicos: agonista e antagonista	23
Figura 11 - Estrutura molecular do sumatriptano.	24
Figura 12 - Estrutura molecular da buspirona.	24
Figura 13 - Estrutura molecular da ondansetrona.	25
Figura 14 - Estrutura molecular do tropizetrona.	26
Figura 15 - Estrutura molecular do granisetrona.	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5-hidroxitriptamina
5-HT ₁	Receptor 1 da 5-hidroxitriptamina
5-HT _{1A}	Receptor 1A da 5-hidroxitriptamina
5-HT _{1B}	Receptor 1B da 5-hidroxitriptamina
5-HT _{1D}	Receptor 1D da 5-hidroxitriptamina
5-HT _{1F}	Receptor 1F da 5-hidroxitriptamina
5-HT _{2A}	Receptor 2A da 5-hidroxitriptamina
5-HT _{2B}	Receptor 2B da 5-hidroxitriptamina
5-HT _{2C}	Receptor 2C da 5-hidroxitriptamina
5-HT ₃	Receptor 3 da 5-hidroxitriptamina
5-HT ₄	Receptor 4 da 5-hidroxitriptamina
5-HT ₆	Receptor 6 da 5-hidroxitriptamina
5-HT ₇	Receptor 7 da 5-hidroxitriptamina
5-HTP	5-hidroxitriptofano
AANAT	Aralquilamina N-acetiltransferase
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>
CoA/CoASH	Coenzima A
DA2	Receptor de dopamina tipo 2
DOPA	Dihidroxifenilalanina
DRG	Gânglios da raiz dorsal
GCN	<i>Gender Control Nonrepressed</i>
GNAT	<i>Gcn-related N-acetyltransferase</i>
NCBI	<i>National Center of Biotechnology Information</i>
SCV	Sistema cardiovascular
SNC	Sistema nervoso central
TPH	Triptofano hidroxilase
Vitamina B3	Niacina

SUMÁRIO

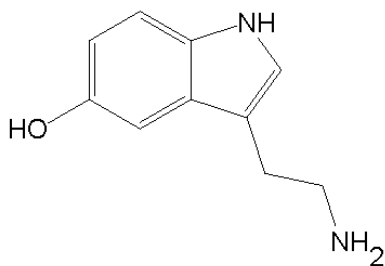
INTRODUÇÃO	10
OBJETIVOS	14
PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	15
RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano é constituído por uma infinidade de moléculas e células, desempenhando funções diferentes no corpo humano. As moléculas orgânicas constituem as membranas e organelas celulares, as quais formam as células e que podem ser organizadas em tecidos, órgãos e sistemas. Os neurônios, especificamente, transmitem informações para o cérebro a partir de neurotransmissores. Existem diferentes sistemas, como o esquelético, o muscular, o circulatório, o linfático, o endócrino, o respiratório, o digestório, o urinário, o genital e o nervoso.¹ Aqui daremos destaque no sistema nervoso central (SNC) o qual é constituído por encéfalo e medula espinhal.

Em 1984 a serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), foi identificada no SNC, podendo atuar tanto como neurotransmissor quanto hormônio local do sistema vascular periférico. A serotonina atua no SNC estimulando alguns neurônios e inibindo outros. Além disso, ela também atua como inibidor na liberação de transmissores em terminações nervosas.²

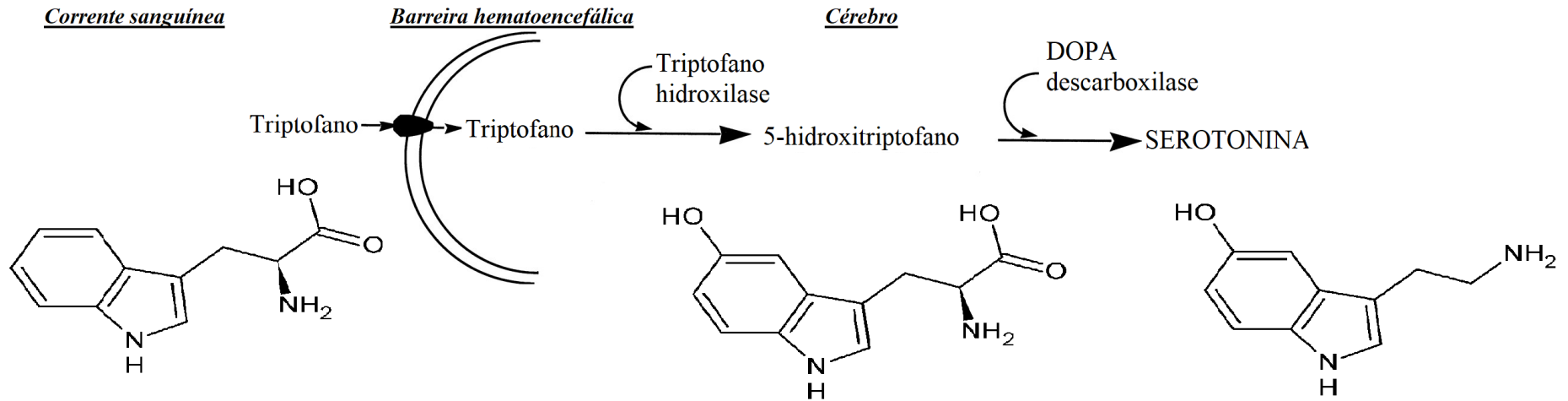
Figura 1 - Estrutura química da serotonina. A serotonina possui oito carbonos sp^2 e dois carbonos sp^3 , três grupos funcionais (fenol, amina e enamina) e um anel indol



Fonte: ChemSynthesis.³

A 5-HT (Figura 1) tem como fórmula molecular $C_{10}H_{12}N_2O$ e atua principalmente no SNC, mas também está presente no trato gastrointestinal e nas plaquetas.⁴ Na parede do intestino, a 5-HT está localizada no interior das células enterocromafins intestinais.² Já nas plaquetas e no SNC, a 5-HT atua como um importante transmissor e é sintetizada e armazenada em neurônios localizados principalmente na ponte e no mesencéfalo do tronco encefálico.² Cerca de 99% do total de serotonina corporal é localizada na porção intracelular, o que causa um mecanismo de fina regulação.⁵

Figura 2 - Síntese de 5-hidroxitriptamina (serotonina). O precursor triptofano é hidroxilado pela enzima triptofano hidroxilase, sendo convertido em 5-hidroxitriptofano. Em seguida, ocorre a descarboxilação pela ação da enzima DOPA-descarboxilase, chegando então à serotonina

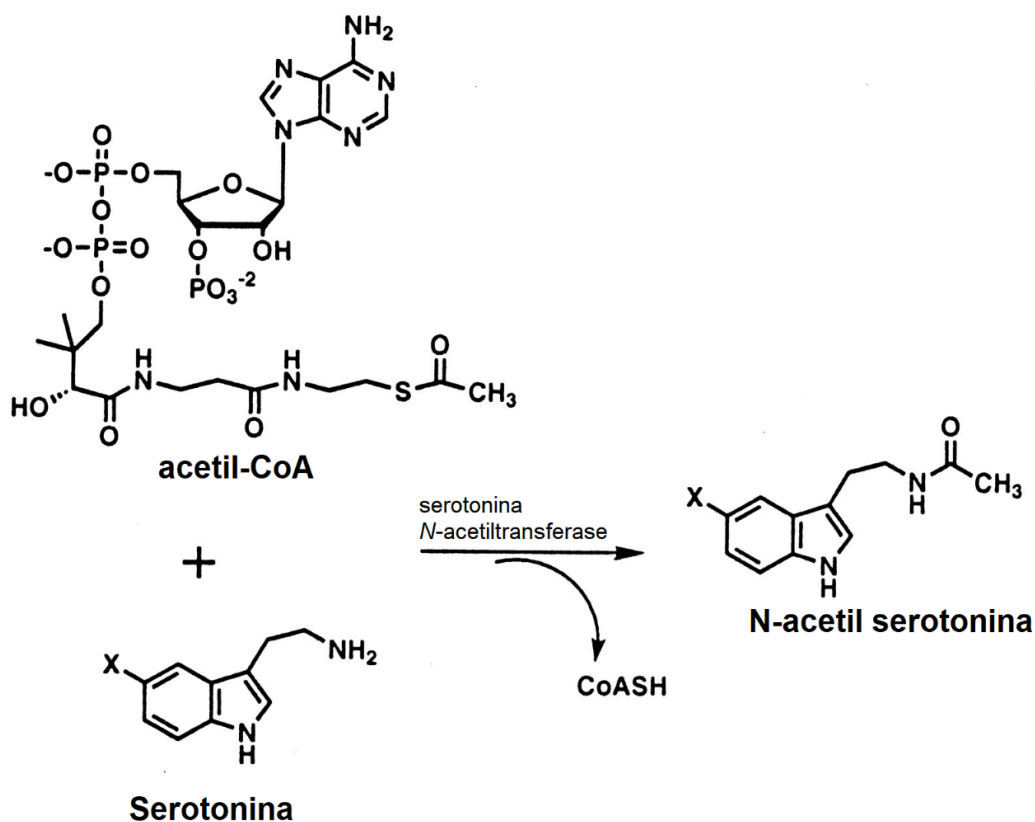


Fonte: Adaptada de Hussain e Mitra.⁷

A 5-HT influencia diversos processos fisiológicos, como a modulação do humor, no ciclo de sono-vigília, na termorregulação e na percepção da dor, atua como precursora da melatonina, além de estar envolvida em alterações como depressão, ansiedade, transtornos obsessivos compulsivos, cefaleia, esquizofrenia, autismo, abuso de fármacos.²

Devido à serotonina ter como grupo funcional amina biogênica (Figura 1), semelhante à adrenalina, noradrenalina, dopamina e histamina, quem determinará a velocidade da reação e a primeira etapa da síntese será a fase de conversão de triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), como apresentado na Figura 2. Esta enzima é regulada por retroalimentação inibitória através de auto-receptores.⁶

Figura 3 - Reação catalisada. Primeiramente ocorre a ligação de acetilcoenzima A (acetil-CoA) à enzima livre serotonina N-acetiltransferase e em seguida ocorre a ligação da serotonina. Posteriormente os produtos são liberados como N-acetil-serotonina e CoA

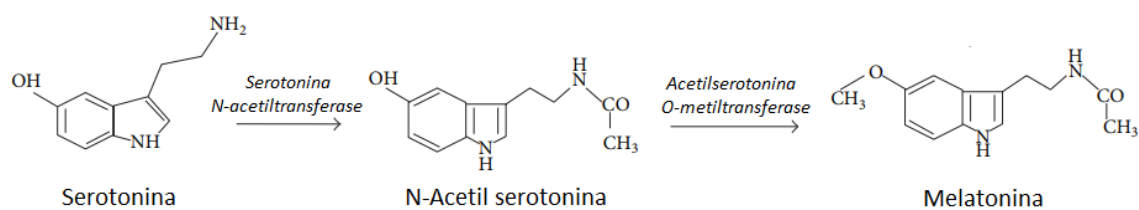


Fonte: Adaptada de Khalil et al.⁹

O triptofano é um aminoácido aromático de grande importância biológica, funcionando não só como precursor da serotonina, como também da vitamina B3 (niacina), no crescimento normal e na síntese protéica, promovendo influência no sono, no comportamento, na fadiga e na ingestão alimentar, bem como estimulando a secreção de insulina e do hormônio do crescimento.⁴ Apesar de ser essencial, os animais não o produzem, ou seja, a sua única forma de obtenção é por meio da dieta, sendo recomendado cerca de 100 mg/kg de massa corporal por dia. Outro fato interessante é a sua baixa concentração nas proteínas dietéticas, sendo cerca de 1% nas de origem animal e 1,4% nas de origem vegetal.⁴ É importante ressaltar que apesar do triptofano ser o precursor da serotonina, apenas 5% de todo o metabolismo do triptofano condiz com esse metabolismo de síntese.⁵

A serotonina N-acetiltransferase (AANAT) é classificada como enzima (E.C.2.3.1.87), pertencente à classe das transferases e subclasse das aciltransferases e participa de uma reação química muito importante como catalisadora, na qual após a formação de serotonina, catalisa a transferência do grupo acetil do acetil-CoA para a amina primária da serotonina, formando assim o CoA e a N-acetil-serotonina (Figura 3).^{8,9}

Figura 4 - Síntese da melatonina. A serotonina é acetilada pela enzima serotonina N-acetiltransferase, tendo como produto N-acetil serotonina. Posteriormente, ocorre a catálise pela enzima Acetil serotonina O-metiltransferase formando a melatonina



Fonte: Adaptada de Mas et al. (2014).¹⁰

Devido à sua classificação, a AANAT é conhecida por diferentes nomes, como N-acetiltransferase de aralquilamina, serotonina acetilase, arilalquilamina N-acetiltransferase e enzima da melatonina.⁸

A serotonina N-acetiltransferase é conhecida como enzima da melatonina devida, que essa enzima acetila a serotonina, transformando em N-acetil serotonina que é a precursora da melatonina (Figura 4). A melatonina é sintetizada na glândula pineal e atua no ciclo circadiano.

2 OBJETIVOS

Revelar as características químicas da serotonina N-acetiltransferase e dos receptores serotoninérgicos, e analisando suas rotas bioquímicas por meio de uma revisão bibliográfica utilizando ferramentas de bioinformática disponíveis em bancos de dados de livre acesso, destacando seus efeitos fisiológicos para o organismo.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Estudo exploratório e descritivo realizado no período entre julho de 2017 a novembro de 2018, fundamentado em revisão bibliográfica e no uso de ferramentas de bioinformática para obtenção de dados sobre a serotonina.

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Scielo, Google Scholar, Pubmed e Periódicos Capes utilizando as seguintes palavras-chave: "serotonina", "serotonina N-acetiltransferase", "triptofano", e suas correspondentes em inglês. Além disso, termos foram combinados utilizando os operadores booleanos "AND", "OR" ou "NOT" para compor a estratégia de busca.

As sequências de nucleotídeos e aminoácidos da serotonina e dos seus receptores foram obtidas nos bancos de dados NCBI – National Center of Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), ExPASy – Bioinformatics Resource Portal (<https://www.expasy.org>) e PDB – Protein DataBase (<https://www.rcsb.org>).

Para construção dos alinhamentos e análise de identidade das sequências foi utilizada a ferramenta ClustalW e para determinar o grau de similaridade entre as sequências foi utilizada a ferramenta BLAST – Basic Local Alignment Search Tool (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), selecionando a opção *global alignment* e UniProtKB/Swiss-Prot, tendo como base a sequência de *Homo sapiens*.

As informações relativas às enzimas envolvidas nas rotas metabólicas foram obtidas através do Banco de Dados de Nomenclatura de Enzimas (<https://enzyme.expasy.org>), enquanto os mapas e vias metabólicas foram obtidos no KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (<https://www.genome.jp/keeg/>).

Os domínios e função de sítios ligantes foram descobertos a partir do banco de dados PROSITE (<https://prosite.expasy.org>), enquanto a localização celular foi obtida por meio do PSORT II Prediction (<https://psort.hgc.jp/form2.html>).

Informações sobre as drogas que interagem com os receptores serotoninérgicos foram obtidas em bancos de dados específicos, como DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) e PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A serotonina é um neurotransmissor que tem como fórmula molecular $C_{10}H_{12}N_2O$, atua principalmente no SNC, mas também está presente no trato gastrointestinal e nas plaquetas. Apesar de ser um neurotransmissor, ela também é classificada como enzima (E.C.2.3.1.87), pertencente à classe das transferases e subclasse das aciltransferases. Devido à sua classificação é conhecida por diferentes nomes, como N-acetiltransferase de aralquilamina, serotonina N-acetiltransferase, serotonina acetilase, arilalquilamina N-acetiltransferase e enzima da melatonina.⁸

As enzimas N-acetiltransferases estão relacionadas ao GCN5(GNAT) “*gender control nonrepressed, Gcn5-related N-acetyltransferase*”, os quais catalisam a transferência da acetil-CoA para uma amina primária. Essa superfamília promove diversas maneiras de ligação da acetil-CoA e a coenzima A às moléculas proteicas. Neste contexto, a família da arilalquilamina N-acetiltransferase (N-acetiltransferase de serotonina AANAT) é classificada como a terceira classe de enzimas GNAT. Ela é essencial no processo de síntese da melatonina por ser o catalisador do penúltimo passo deste anabolismo neuro-hormonal circadiano da serotonina.¹¹

Figura 5 - Sequência FASTA da serotonina N-acetiltransferase de *Homo Sapiens*

```
>AAC50555.1 serotonin N-acetyltransferase [Homo sapiens]
MSTQSTHPLKPEAPRLPPGIPESPSCQRRHTLPASEFRCLTPEDAVSAFEIEREAFISVLGVCPLYLDEI
RHFLTLCPELSLGFEEGCLVAFIIGSLWDKERLMQESLTLHRSGGHIAHLHVLAVHRAFRRQQRGPILL
WRYLHHLGSQLPAVRRALMCEALVFPYERFSFHAVGPCAITVGSLTFMELHCSLRGHPFLRRNSGC
```

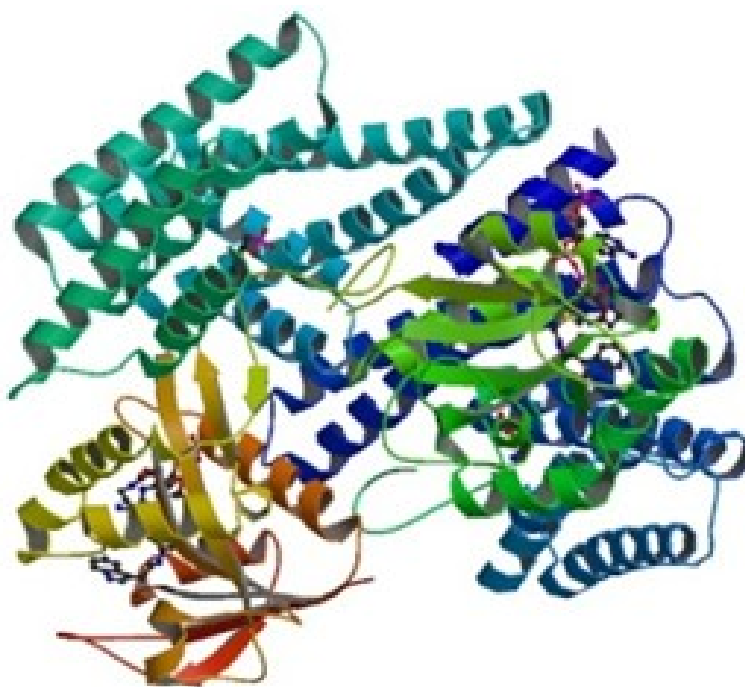
Fonte: NCBI, 2018.¹²

A serotonina N-acetiltransferase tem 207 aminoácidos, como pode ser verificado pela sequência FASTA (Figura 5), tendo em sua composição os seguintes aminoácidos Asparagina (0,48%), Lisina (0,97%), Tirosina e Triptofano (1,45%, cada), Aspartato e Metionina (1,93%, cada), Glutamina (2,9%), Treonina (3,86%), Cisteína (4,35%), Valina (4,83%), Fenilalanina (5,8%), Histidina (6,28%), Glicina (6,76%), Alanina (7,25%), Glutamato, Prolina e Serina (7,73%, cada), Arginina (8,70%), Leucina (13,53%).¹²

Na estrutura do complexo 14-3-3 Zeta: serotonina N-acetiltransferase (Figura 6) é possível analisar a cadeia única da serotonina formada por 2 polímeros, podendo ter de 179 a 200 resíduos de aminoácidos, tendo sua estrutura secundária constituída por 30%

de arranjo helicoidal (10 α -hélice, 61 resíduos) e 23% de arranjo folha beta (9 fitas, 47 resíduos)¹³ (Figura 7). A estrutura protéica completa é composta por uma cadeia serotonina N-acetiltransferase e uma cadeia 14-3-3 isoforma zeta formada por um polímero, com 227 a 245 resíduos, sendo constituída por 76% de arranjo helicoidal (9 α -hélice, 177 resíduos).¹³

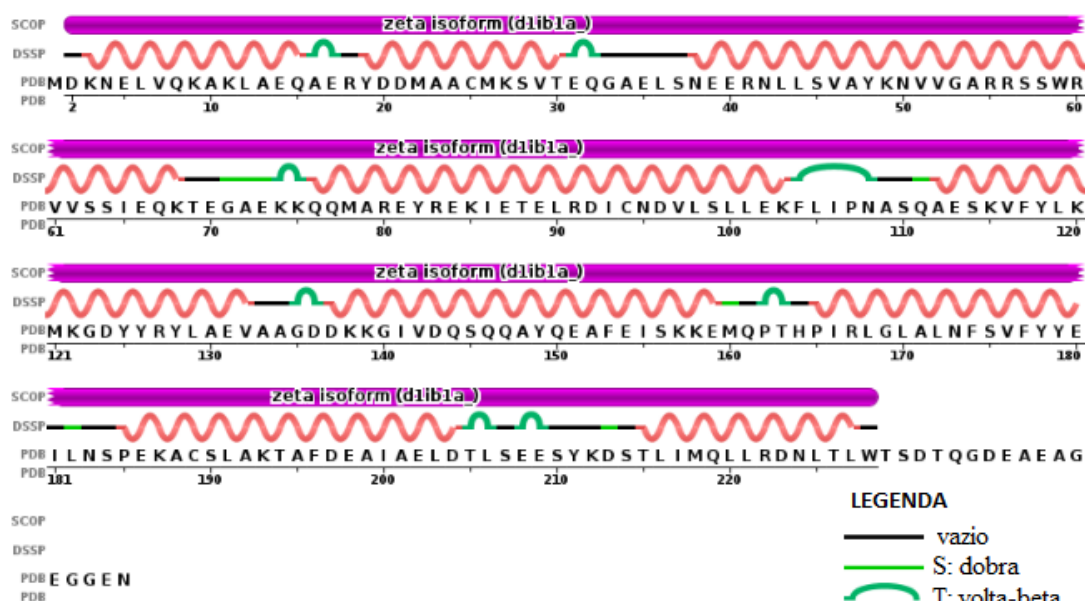
Figura 6 - Estrutura cristalizada do complexo 14-3-3 Zeta: serotonina N-acetiltransferase



Fonte: RCSB PDB, 2017.¹³

Alguns tipos de arranjos da estrutura secundária são particularmente estáveis e ocorrem extensamente na serotonina N-acetiltransferase. A Figura 8 revela grande quantidade de conformação alfa-hélice, na estrutura desta enzima a qual é o enovelamento do esqueleto polipeptídico ao redor de um eixo imaginário de forma longitudinalmente no meio da hélice, sendo que os grupos R dos resíduos são projetados para fora do esqueleto helicoidal. Também há grande quantidade de conformação beta, na qual o esqueleto da cadeia polipeptídica está estendido em forma de zigue-zague e os grupos R dos aminoácidos adjacentes se projetam da estrutura em zigue-zague em direções opostas, criando um padrão alternado.¹³

Figura 7 - Esquema da estrutura secundária e domínios da proteína 14-3-3 Zeta

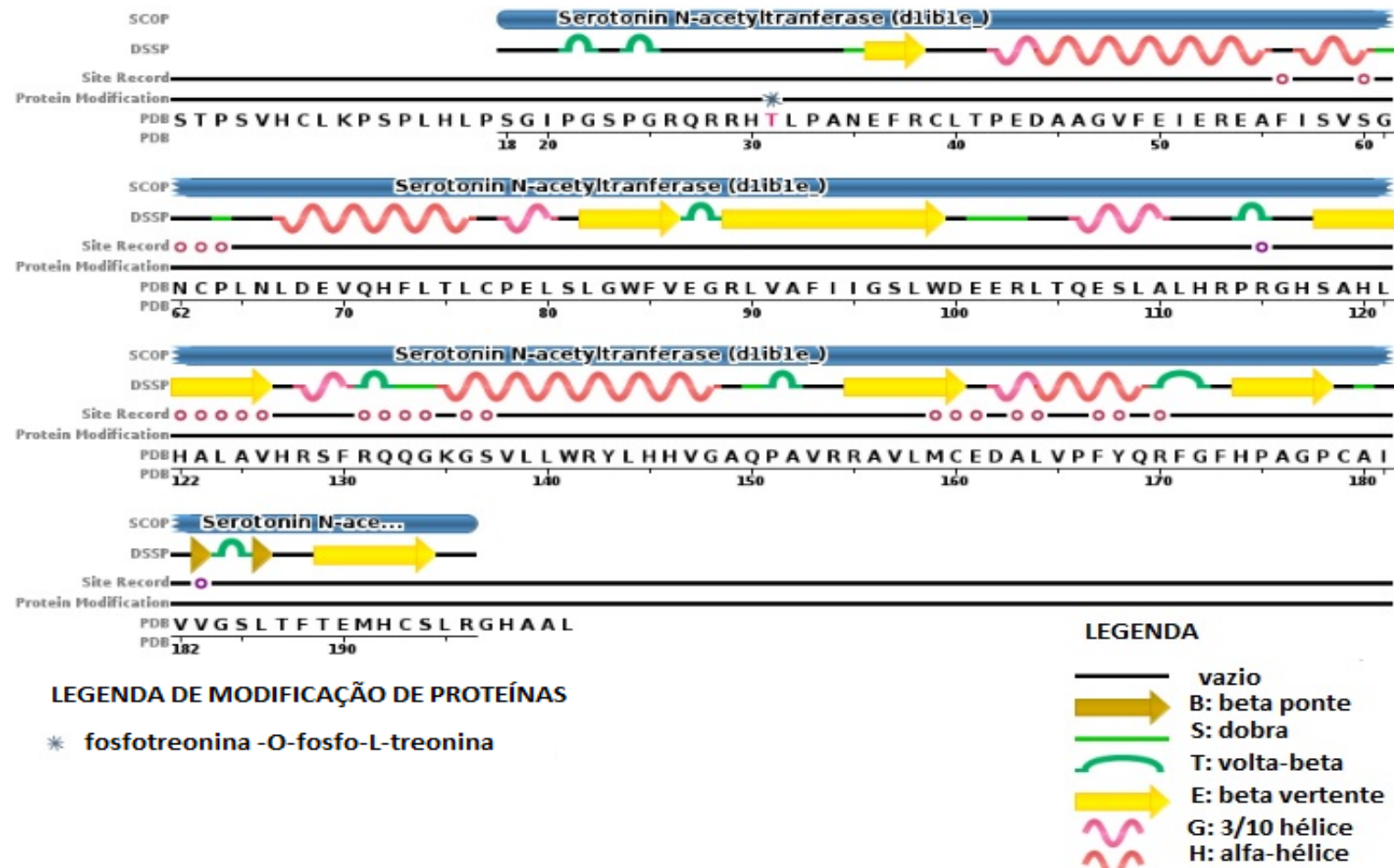


Fonte: RCSB PDB, 2017.¹³

Ainda é possível observar a presença de dobra e volta-beta, os quais são elementos conectores que ligam estruturas sucessivas de alfa-hélices e conformações beta.¹³ A estrutura é uma volta de 180° que envolve quatro resíduos de aminoácidos, com o oxigênio carbonílico do primeiro resíduo formando uma ligação de hidrogênio com o hidrogênio do grupo amino do quarto resíduo. É importante ressaltar que alguns aminoácidos são mais bem acomodados do que outros nos diferentes tipos de estrutura secundária¹⁴ como podem ser comprovado na Figura 9.

A serotonina N-acetiltransferase é uma enzima instável e para a manutenção da sua atividade depende de muitos fatores, incluindo a presença do íon magnésio como cofator, fosforilação nas extremidades C e N terminal, e também a ligação com a proteína 14-3-3 Zeta formando o complexo 14-3-3 Zeta: serotonina N-acetiltransferase. A formação deste complexo impede que a enzima serotonina N-acetiltransferase sofra proteólise ao longo do trajeto até o seu local de ação, além de impedir a perda de sua atividade e aumentar sua atividade quando na presença do seu receptor.

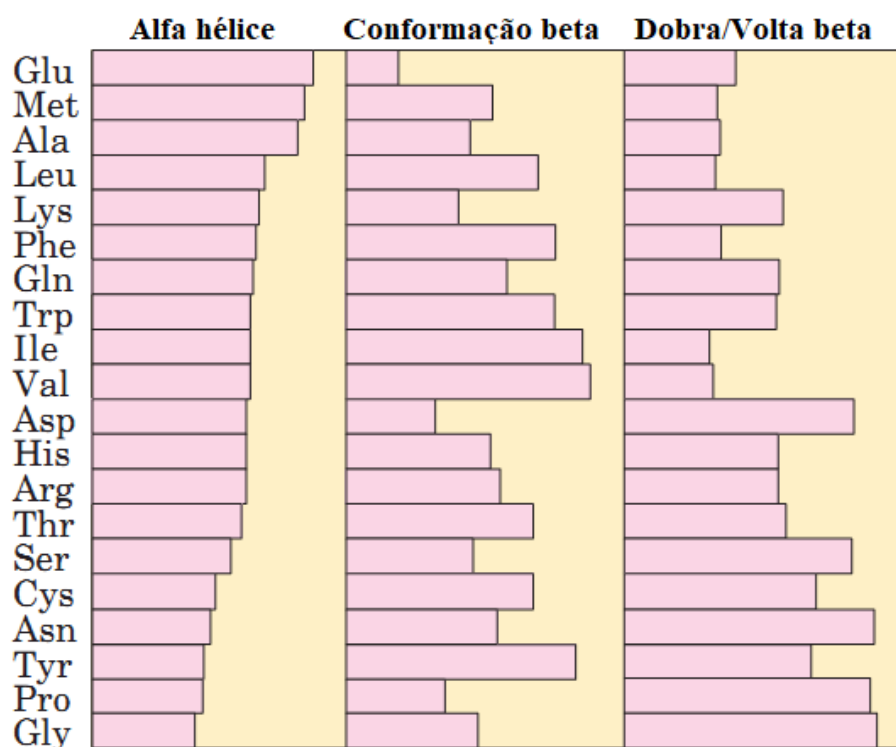
Figura 8 - Esquema da estrutura secundária e domínios da serotonina N-acetiltransferase



Fonte: RCSB PDB, 2017.¹³

A serotonina pode ser encontrada em diferentes seres vivos do reino animal, como vertebrados, celenterados, tunicados, moluscos e artrópodes, e em venenos de vespas e escorpiões. Além disso, também pode ser encontrada em grãos e frutas.⁵

Figura 9 - Probabilidade relativa para encontrar um tipo de aminoácido num dos arranjos da estrutura secundária



Fonte: Lehninger; Nelson; Cox (2006).¹⁴

A sequência FASTA da serotonina N-acetiltransferase de *Homo sapiens* foi alinhada com a sequência da mesma enzima para organismos diferentes utilizando BLASTp¹⁵ e UniProtKB/SwissProt. Após a comparação foram observadas taxas de similaridade variando de 98 a 77% para mamíferos e 69% para ave (*Gallus gallus*) como pode ser visto na Tabela 1.

A serotonina, também conhecida como 5-HT, é obtida a partir da síntese do aminoácido triptofano pela enzima triptofano hidroxilase, que tem como função converter o triptofano em 5-hidroxitriptofano. Em seguida, a L-aminoácido aromático descarboxilase converte o 5-hidroxitriptofano em serotonina (Figura 2).⁴ É importante ressaltar que apesar do triptofano ser o precursor da serotonina, apenas 5% de todo o metabolismo do triptofano condiz com esse metabolismo de síntese.⁵

Tabela 1 - Espécies com sequências da serotonina N-acetiltransferase depositadas no UniProtKB/SwissProt e que foram usadas para comparação com a sequência de *Homo sapiens*, incluindo *e-value*, identidade (%) e número de acesso¹⁵

Espécies (nome popular)	<i>e-value</i>	Identidade	Acesso
<i>Homo sapiens</i> (homem)	8e-151	100%	Q16613.1
<i>Pan troglodytes</i> (chimpanzé comum)	2e-145	98%	Q51S55.1
<i>Macaca mulata</i> (macaco-rhesus)	2e-136	92%	O97756.2
<i>Mus musculus</i> (camundongo)	3e-123	85%	O88816.1
<i>Rattus norvegicus</i> (rato)	2e-122	84%	Q64666.1
<i>Mesocricetus auratus</i> (hamster)	2e-122	83%	Q9R0A9.1
<i>Ovis aries</i> (ovelha)	7e-113	78%	Q29495.1
<i>Bos taurus</i> (boi)	2e-111	77%	O02785.1
<i>Gallus gallus</i> (galinha)	2e-95	69%	P79774.1

Fonte: Elaborada pela autora.

Em mamíferos, a serotonina é encontrada em células do trato gastrointestinal e são produzidas nas células enterocromafins⁴ e no SNC ela é sintetizada e armazenada em neurônios, estando localizada na porção intracelular.⁵ Segundo a predição do PSORT II¹⁶, a serotonina pode estar localizada no retículo endoplasmático (44,4%), no complexo golgiense (11,1%), no compartimento extracelular, incluindo parede celular (11,1%), vacúolos (11,1%), membrana plasmática (11,1%) e mitocôndria (11,1%).

Devido à serotonina ser uma monoamina, ela é transportada em vesículas por intermédio do transportador de monoaminas vesicular. Após a serotonina retornar ao citoplasma neuronal, o neurotransmissor é transportado em vesículas através de um transportador inespecífico de monoaminas ou pode sofrer degradação através do sistema de monoamina oxidase.¹⁷

A serotonina resulta em diversos efeitos a partir da sua interação com receptores pertencentes às sete famílias (Quadro 1), divididos em pelo menos quatorze subtipos, que são distribuídos em todo o SNC, bem como no sistema nervoso periférico e em vários tecidos.⁴ Além disso, a serotonina está ligada à diversas condições patológicas, tais como as relacionadas com a inflamação e a dor crônica.⁵

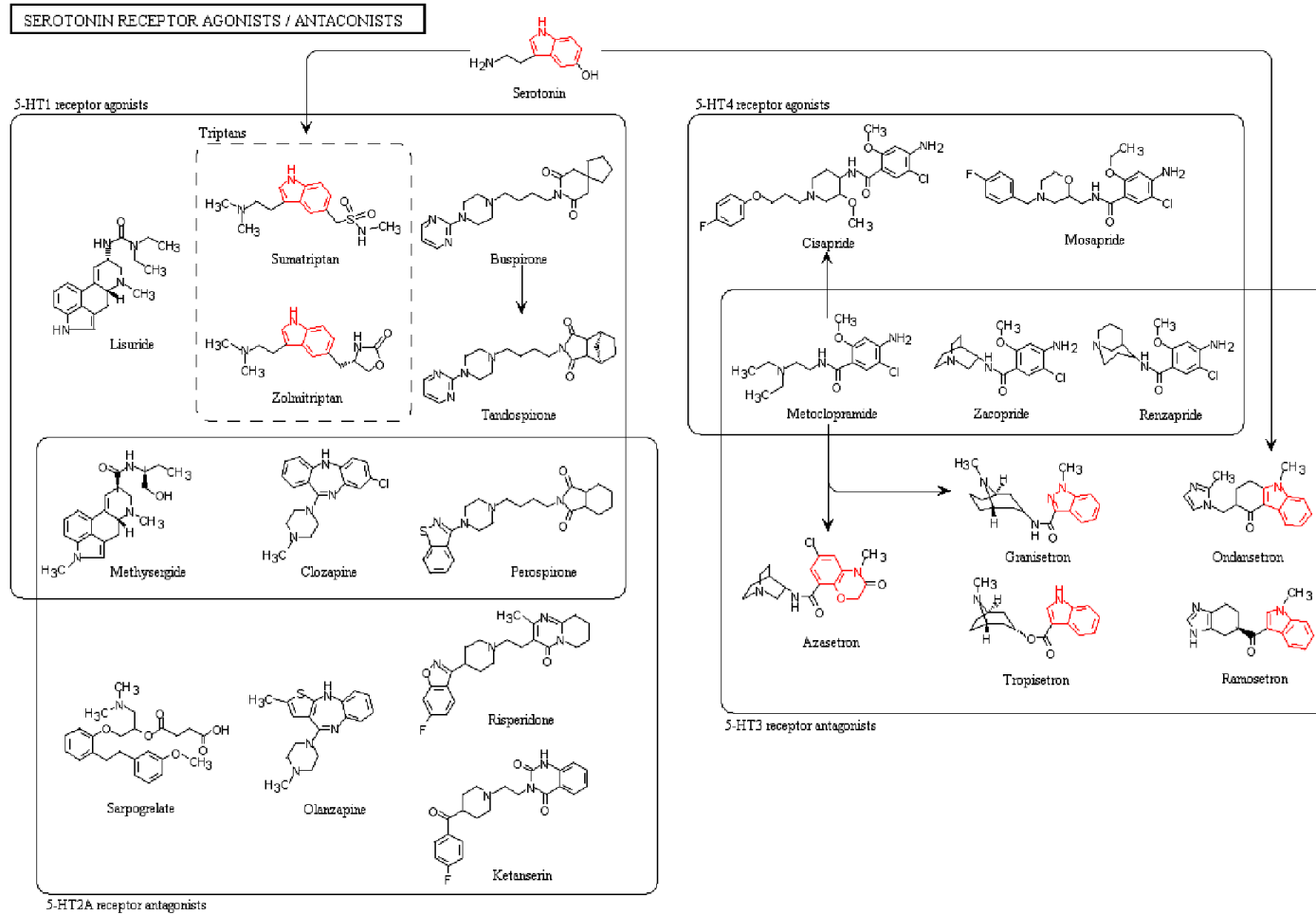
Quadro 1 - Distribuição tecidual dos principais receptores de 5-HT

Receptor	Distribuição tecidual
5-HT _{1A}	Cérebro, corno dorsal da medula espinhal, gânglio superior cervical e rins
5-HT _{1B}	SNC, DRG, gânglio trigêmeo, timo, baço, linfócitos e SCV
5-HT _{1D}	DRG, dorsal da medula espinhal, gânglio superior cervical e gânglio trigêmeo
5-HT _{1F}	Cérebro, útero, mesentério, coração, gânglio trigêmeo, timo e linfócitos
5-HT _{2A}	DRG, dorsal da medula espinhal, gânglio superior cervical, cérebro, coração, timo, baço e linfócitos
5-HT _{2B}	Timo, baço, linfócitos, útero, traqueia, estômago e rins
5-HT _{2C}	SNC, DRG e linfócitos
5-HT ₃	SNC, DRG, corno dorsal da medula espinhal, gânglio trigêmeo e bexiga
5-HT ₄	Cérebro, coração, intestino e plexo mioentérico
5-HT ₆	Cérebro, gânglio superior cervical, timo, baço e linfócitos
5-HT ₇	Cérebro, DRG, gânglio superior cervical, gânglio trigêmeo, timo, baço, linfócitos e coração

Fonte: Nascimento Júnior (2011).⁵

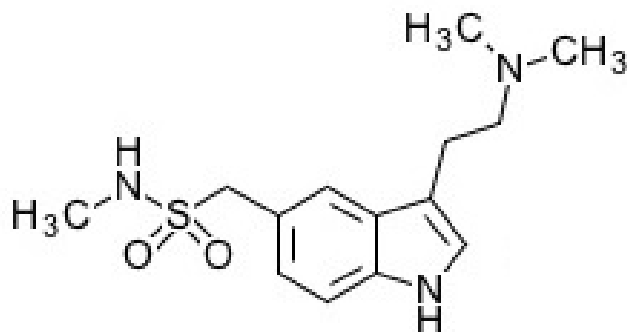
Esses receptores serotoninérgicos podem se inibidos ou ativados por drogas que atuam como agonista e antagonista, as quais podem ser acessadas no Kegg¹⁸ (Figura 10). Alguns exemplos são o sumatriptano e a buspirona, os quais atuam como agonistas do 5-HT₁, e a ondasetrona, tropizetrona e granisetrona que são antagonistas do 5-HT₃.

Figura 10 - Drogas agonistas e antagonistas dos receptores serotoninérgicos



O sumatriptano (DB00669) (Figura 11) é um analgésico utilizado no tratamento de enxaquecas, que se configura como um agonista dos receptores serotoninérgicos do tipo 1 (5-HT₁).¹⁹

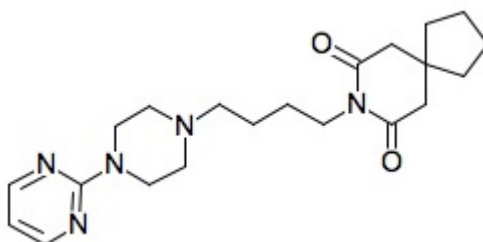
Figura 11 - Estrutura molecular do sumatriptano: 1-[3-[2-(dimetilamino) etil]-1H-indol-5-il] -N-metilmetanossulfonamida - C₁₄H₂₁N₃O₂S



Fonte: KEGG (5358)¹⁸ e DRUGBANK (DB00669).¹⁹

Quando o sumatriptano é absorvido, os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} atuam como autoreceptores, fazendo com que ocorra a inibição de disparos de neurônios de serotonina e a redução na síntese e liberação de serotonina. Após ocorrer a ligação do sumatriptano nos receptores, ocorre a inibição da atividade de adenilato ciclase a partir das proteínas G reguladoras, aumentando o influxo de cálcio intracelular e afetando outros eventos intracelulares. O resultado deste processo é a vasoconstrição, a inibição da nociceptiva sensorial e a liberação do neuropeptídeo vasoativo.¹⁹

Figura 12 - Estrutura molecular da buspirona: 8- [4- (4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il) butil] -8-azaspiro [4.5] decano-7,9-diona - C₂₁H₃₁N₅O₂

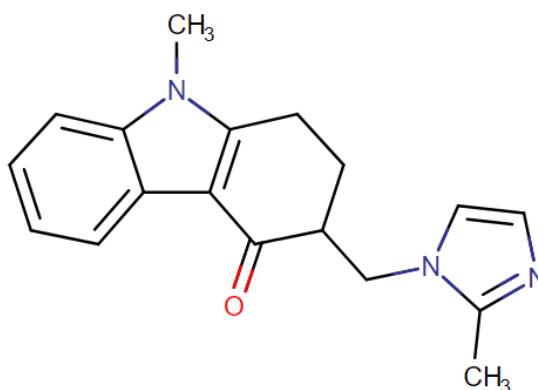


Fonte: KEGG (2477)¹⁸ e DRUGBANK (DB00490)¹⁹

Efeitos fundorrelaxantes do sumatriptano também podem ser encontrados na buspirona (Figura 12), uma droga de ação ansiolítica que atua no tratamento dos distúrbios de ansiedade, especialmente como agonista do receptor 5-HT₁. A buspirona (DB00490) pertence à classe dos compostos azaspirodecanediona e apesar de sua estrutura não ser semelhante aos benzodiazepínicos, ela tem eficácia comparável ao diazepam. A buspirona é considerada vantajosa quando comparada a outras drogas com o mesmo propósito pelo fato dela não causar sonolência, tolerância ou dependência.¹⁹

Após sua absorção, a buspirona liga-se aos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A} na fenda dos neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos do hipocampo, causando a inibição de neurônios contendo 5-HT. Além desses receptores, ela também se liga aos de dopamina tipo 2 (DA₂), bloqueando os seus receptores pré-sinápticos. A buspirona atua no corpo humano suprimindo a atividade serotoninérgica e aumentando os impulsos das células noradrenérgicas e dopaminérgicas.¹⁹

Figura 13 - Estrutura molecular da ondansetrona: 9-metil-3 - [(2-metilimidazol-1-il) metil] -2,3-di-hidro-1H-carbazol-4-ona - C₁₈H₁₉N₃O

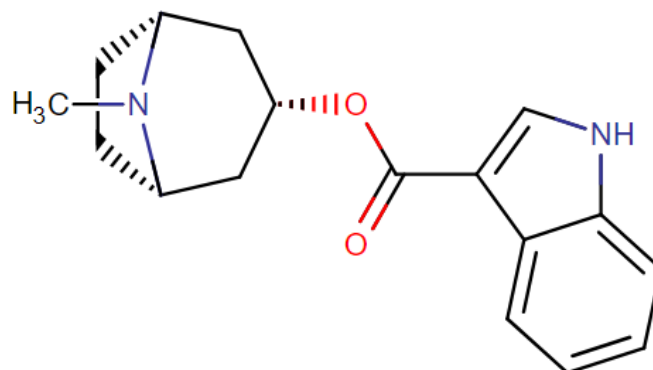


Fonte: KEGG (4595)¹⁸ e DRUGBANK (DB00904).¹⁹

A serotonina também pode ser encontrada nos medicamentos antiemético, ou seja, naqueles que atuam contra enjoos, náuseas e vômitos. Ela está presente na forma de ondansetrona (Figura 13) que é encontrada no receptor serotoninérgico antagonista 5-HT₃, localizado nos terminais nervosos vagais, fazendo com que seja específica contra náuseas e vômitos causados por quimioterapia, pós-operatório e radiação do câncer emetogênico.¹⁹

Após absorção da droga ocorre a inibição dos receptores 5-HT₃ presentes na zona quimiorreceptora medular e no trato gastrointestinal, inibindo a estimulação aferente visceral do centro de vômitos e a inibição direta da atividade da serotonina.¹⁹

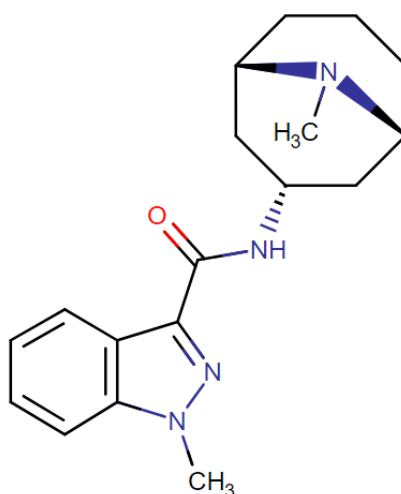
Figura 14 - Estrutura molecular do tropizetrona: [(1R, 5S) -8-Metil-8-azabicyclo [3.2.1] octan-3-il] 1H- indole-3-carboxilato - C₁₇H₂₀N₂O₂



Fonte: KEGG (3510)¹⁸ e DRUGBANK (DB00889).¹⁹

Outros medicamentos que também atuam como antiemético são o tropizetrona e o granisetrona. O tropizetrona (Figura 14) é um derivado indol com função antimético. Após a sua absorção, a droga inibe a ação da serotonina nos receptores 5HT₃ periféricamente nas terminações nervosas vagais localizadas no trato gastrointestinal.¹⁹

Figura 15 - Estrutura molecular do granisetrona: 1-metil-N- (9-metil-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-3- il) indazole-3-carboxamida - C₁₈H₂₄N₄O



Fonte: KEGG (3510)¹⁸ e DRUGBANK (DB00889).¹⁹

Já o granisetrona (Figura 15) é um derivado do indazol e um inibidor seletivo dos receptores serotoninérgicos tipo 5-HT₃. Após sua absorção pelo organismo, esta droga inibe os receptores 5-HT₃ na zona quimiorreceptora medular e no trato gastrointestinal, com isso, conseqüentemente, ocorre a inibição da estimulação aferente visceral do vômito e a inibição direta da atividade da serotonina.¹⁹

5 CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos revelou-se que a serotonina além de ser um neurotransmissor é também uma enzima pertencente à classe das transferases e subclasse das aciltransferases, presente em vários tipos teciduais e celulares, localizada principalmente no retículo endoplasmático e ligada à diversos efeitos no organismo humano.

Ainda, verificou-se que existem diferentes receptores serotoninérgicos, sendo identificadas algumas drogas que podem estar ligadas a eles. Com a análise das vias metabólicas nas quais a serotonina está envolvida, descreveu-se seus precursores, enzimas envolvidas e produtos, bem como toda sua caracterização bioquímica estrutural por meio da sua sequência primária, a qual permitiu a análise de homologia da sequência de *Homo sapiens* com outras espécies, revelando altas taxas de similaridade para outros mamíferos.

Os dados sobre a serotonina N-acetiltransferase, suas rotas bioquímicas, estrutura molecular, ligantes, localização celular e análise de homologia que atualmente se encontram fragmentados e isolados em vários bancos de dados foram reunidos se consolidando como uma pesquisa aprofundada no tema, podendo ser utilizada como referência para outros estudos em química de macromoléculas.

6 REFERÊNCIAS

- 1 TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de anatomia humana**. 12 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 2 RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- 3 CHEMSYNTHESIS. **5-Hydroxytryptamine CAS 50-67-9**. Disponível em: <http://www.chemsynthesis.com/base/chemical-structure-1513.html>. Acesso em: 19 set. 2018.
- 4 MARTINS, A. C. C. L. **Determinação de precursores da serotonina - triptofano e 5-hidroxitriptofano - em café por clae-par iônico**. 2008. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Alimentos) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
- 5 NASCIMENTO JÚNIOR, E. B. **Avaliação do papel da 5-hidroxitriptamina (5-HT) no processamento periférico da resposta nociceptiva**. 2011. 79 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) –Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.
- 6 ROSSI, L.; TIRAPEGUI, J. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 2, p. 227-233, 2004.
- 7 HUSSAIN, M. A.; MITRA, K. A. Effect of aging on tryptophan hydroxylase in rat brain: implications on serotonin level. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 28, n. 9, p. 1038-1042, 2000.
- 8 KEGG. **Enzyme 2.3.1.87**. Disponível em: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ec:2.3.1.87. Acesso em: 30 out. 2017.
- 9 KHALIL, E. M.; DE ANGELIS, J.; ISHII, M.; COLE, P. A. Mechanism-based inhibition of the melatonin rhythm enzyme: pharmacologic exploitation of active site functional plasticity. **Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 22, p. 12418-12423, 1999.
- 10 MAS, A.; GUILLAMON, J. M.; TORIJA, M. J.; BELTRAN, G.; CERESO, A. B.; TRONCOSO, A. M.; GARCIA-PARRILLA, M. C. Bioactive compounds derived from the yeast metabolism of aromatic amino acids during alcoholic fermentation. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1-7, 2014.
- 11 EXPASY. PROSITE. **Gcn5-related N-acetyltransferase (GNAT) domain profiles**. Disponível em: <https://prosite.expasy.org/cgi-bin/prosite/nicedoc.pl?PS51186>. Acesso em: 22 ago. 2018.
- 12 NCBI. PROTEIN. **Serotonin N-acetyltransferase [*Homo sapiens*]**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAC50555.1>. Acesso em: 22 ago. 2018.

- 13 RCSB PDB.14-3-3 Zeta: Serotonin N-Acetyltransferase. Disponível em:
<http://www.rcsb.org/pdb/explore/remediatedSequence.do?structureId=1IB1>. Acesso em: 10 nov. 2017.
- 14 LEHNINGER, A.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica**. 6 ed. São Paulo: Artmed, 2006.
- 15 NCBI. **BLAST: Protein**. Disponível em:
https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&PAGE_TYPE=BlastHome. Acesso em: 22 ago. 2018.
- 16 **PSORT II Prediction**. Disponível em: <https://psort.hgc.jp/form2.html>. Acesso em: 25 abr. 2018.
- 17 NADAL-VICENS, M.; CHYUNG, H. J.; TUNER, J. T. **Farmacologia da neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica central**. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- 18 **KEGG**. Disponível em: https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?map07211. Acesso em: 25 set. 2018.
- 19 **DRUGBANK**. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/>. Acesso em: 25 set. 2018.