

# Uloga serotonina u komunikaciji između živčanog i probavnog sustava

---

Vlahov, Leonarda

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:472388>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Leonarda Vlahov

**Uloga serotonina u komunikaciji između  
živčanog i probavnog sustava**

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Leonarda Vlahov

**The role of serotonin in communication  
between nervous system and gastrointestinal  
tract**

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj rad izrađen je u sklopu studijskog programa Molekularna biologija na Zavodu za animalnu fiziologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Dubravke Hranilović.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

Završni rad

## Uloga serotonina u komunikaciji između živčanog i probavnog sustava

Leonarda Vlahov

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Serotonin je biogeni amin čija su struktura i načini signalizacije visoko konzervirani među vrstama. Rasprostranjen je u centralnom živčanom sustavu i periferiji te ima različite funkcije ovisno o vrsti tkiva u kojem djeluje. Relativno nedavno počela se otkrivati važna uloga serotonina u komunikaciji između živčanog i probavnog sustava te njegove mikrobiote, tzv. *microbiota-gut-brain axis* - MGBA. Poremećaji u serotoninskom signaliziranju mogu dovesti do nepravilnih funkcija komponenata osovine i obrnuto, što može dovesti do različitih bolesti i sindroma, i u centralnom živčanom sustavu i na periferiji. Istraživanje ovog složenog komunikacijskog sustava još je u povojima, ali gotovo svakodnevno dolazi se do novih saznanja koja doprinose njegovom razumijevanju. Velik broj istraživanja usmjeren je ka proučavanju signalnih puteva između komponenata osovine i serotonina kao glavnog medijatora. Buduće terapije za neke bolesti mogle bi se temeljiti upravo na održavanju balansa između MGBA i serotoninskog sustava.

Ključne riječi: serotonin, živčani sustav, probavni sustav, mikrobiota

(35 stranica, 7 slika, 0 tablica, 15 literaturnih navoda, jezik: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici.

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

# BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Science

Department of Biology

Bachelor thesis

## The role of serotonin in communication between nervous system and gastrointestinal tract

Leonarda Vlahov

Roosevelt square 6, 10000 Zagreb, Croatia

Serotonin is a biogenic amine and its structure and signaling pathways are highly conserved amongst the species. It is widely distributed in central nervous system and in the periphery, and displays various tissue-specific functions. The role of serotonin in communication between nervous system and the gastrointestinal tract with its microbiota (microbiota-gut-brain axis - MGBA) has been discovered quite recently. Disruptions in serotonin signaling can cause dysregulation of axis components, and vice versa, which can lead to various disorders and conditions, both in central nervous system and in the periphery. Studying this complex communication system is still in its infancy, but new findings, which contribute to its understanding, occur almost on a daily basis. A great amount of research is now directed towards studying signaling pathways between axis components and serotonin as a main mediator. Future therapeutic interventions for some conditions could be based on maintaining the balance between MGBA and serotonergic system.

Keywords: serotonin, nervous system, gastrointestinal tract, microbiota

(35 pages, 7 figures, 0 tables, 15 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....   | 9  |
| 2. Serotonin.....  | 11 |
| 2. 1. Kemijska priroda, način i mjesta sinteze i transport serotonina..... | 11 |
| 2. 2. Serotoninska signalizacija.....                                      | 15 |
| 2. 3. Djelovanje serotonina u centralnom živčanom sustavu.....             | 17 |
| 2. 4. Djelovanje serotonina na periferiji.....                             | 18 |
| 2. 5. Uloga u poremećajima.....  | 19 |
| 2. 5. 1. Autizam.....  | 19 |
| 2. 5. 2. Pretilost.....  | 20 |
| 3. Osovina mozak-crijevo.....  | 23 |
| 3. 1. Što je osovina mozak-crijevo?.....                                   | 23 |
| 3. 2. Uloga mikrobiote u komunikaciji živčanog i probavnog sustava.....    | 23 |
| 3. 2. 1. Putevi komunikacije između mozga i mikrobiote.....                | 26 |
| 3. 2. 2. Veza prehrane i metabolizma nutrijenata s mikrobiotom.....        | 26 |
| 4. Serotonin i MGBA.....   | 29 |
| 4. 1. Serotonin kao posrednik između živčanog i probavnog sustava.....     | 29 |
| 4. 2. Veza serotonina i MGBA s patološkim promjenama.....                  | 30 |
| 5. Primjena spoznaja o povezanosti mozga i MGBA u terapiji.....            | 32 |
| 6. Zaključak.....  | 33 |
| 7. Literatura.....   | 34 |

## KRATICE

AADC – eng. „aromatic L-amino acid decarboxylase“, dekarboksilaza lijeve aromatske aminokiseline

ADHD – eng. „attention-deficit/hyperactivity disorder“; poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću

AgRP – eng. „Agouti-related protein/peptide“, protein srodan agoutiju

ANS – eng. „autonomic nervous system“; autonomni živčani sustav

BDNF – eng. „brain-derived neurotrophic factor“, moždani neurotrofni čimbenik

CCK – eng. „cholecystokinin“; kolecistokinin

CNS – eng. „central nervous system“; centralni (središnji) živčani sustav

EC – eng. „enterochromaffin cells“, enterokromafine stanice

EHEC – eng. „enterohemorrhagic *E. coli*“; enterohemoragijska (patogena) *E. coli*

ENS – eng. „enteric nervous system“; enterički živčani sustav

GABA – eng. „gamma-aminobutyric acid“; gamaaminomaslačna kiselina

GF – eng. „germ free“; bez mikroorganizama

GI – eng. „gastrointestinal“; gastrointestinalni (trakt)

5-HIAA – eng. „5-hydroxyindoleacetic acid“; 5-hidroksiindoloctena kiselina

HPA – eng. „hypothalamic-pituitary-adrenal axis“; okosnica hipotalamus-štitna žlijezda-nadbubrežna žlijezda

5-HT – eng. „5-hydroxytryptamine“; 5-hidroksitriptamin, serotonin

5-HTP – eng. „5-hydroxytryptophan“; 5-hidroksitriptofan

HTR – serotoniniski receptor

IBD – eng. „irritable bowel disease“; bolest iritabilnog crijeva

IBS – eng. „irritable bowel syndrome“; sindrom iritabilnog crijeva

IDO – eng. „indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase“; indolamin-pirol 2,3-dioksigenaza

KO – eng. „knockout“

MAMPs – eng. „microbial-associated molecular patterns“; molekularni obrasci mikroba

MAO – eng. „monoamine oxidase“; monoamin oksidaza

MGBA – eng. „microbiota-gut-brain axis“; okosnica mikrobiota-probavni sustav-mozak

NLR – eng. „NOD-like receptor“, receptor nalik NOD-u

NPY – eng. „neuropeptide Y“; neuropeptid Y



POMC – eng. „proopiomelanocortin“, proopiomelanokortin

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

SCFAs – eng. „short-chain fatty acids“; masne kiseline kratkoga lanca

SERT – eng. „serotonin transporter“; prijenosnik serotonina

SSRIs – eng. „selective serotonin reuptake inhibitors“; selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina

TLR – eng. „Toll-like receptor“, receptor nalik Toll-u

Tph – eng. „tryptophan hydroxylase“; triptofan hidroksilaza

Trp – triptofan

VMAT – eng. „vesicular monoamine transporter“; vezikularni transporter monoamina

## 1. Uvod

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je biogeni amin čija su struktura i načini signalizacije visoko konzervirani među vrstama (Lesch i Weider, 2012). Iako se neposredno nakon otkrića ove molekule uglavnom proučavala njezina uloga neurotransmitera u centralnom živčanom sustavu (CNS), nedugo zatim počeli su se gomilati dokazi o važnoj ulozi serotonina i u perifernim tkivima i organima. U centralnom živčanom sustavu serotonin je vrlo važan u regulaciji osnovnih razvojnih procesa, ali sudjeluje i u brojnim složenim funkcijama i stanjima, primjerice raspoloženju, stresu i seksualnom ponašanju. U perifernim tkivima djeluje kao hormon s parakrinim/autokrinim djelovanjem. I centralni i periferni serotonin vrlo su važni u održavanju energetskeg balansa (Yabut i sur., 2019). Sinteza serotonina polazi iz aminokiseline triptofana (Trp), a katalizirana je enzimom triptofan hidroksilaza (Tph) koji postoji u dvjema izoformama: Tph1 i Tph2. Izoforma Tph1 odgovorna je za proizvodnju serotonina u perifernim organima, a Tph2 u mozgu (Amireault i sur., 2013).

Osovina mozak-crijevo, a često i mikrobiota-mozak-crijevo (*microbiota-gut-brain axis*, MGBA) pojam je koji objedinjuje mozak, odnosno središnji živčani sustav i probavni sustav te njegovu mikrobiotu. Komunikacija između ovih dvaju sustava dvosmjerna je i iznimno složena te povezuje kognitivne centre u mozgu s funkcijama probavnog sustava. Mikrobiota probavnog sustava odnedavno privlači sve veću pažnju istraživača iz brojnih razloga. Uočeno je da je njezin sastav povezan s ponašanjem i kognitivnim funkcijama (Jenkins i sur., 2015). Za normalan razvoj organizma nužna je usklađenost svih komponenata osovine: mozga, probavnog sustava i mikrobiote. Neuravnoteženost ili poremećaj bilo koje od komponenata može dovesti do različitih nepravilnih funkcija živčanog ili probavnog sustava (Everett i sur., 2022).

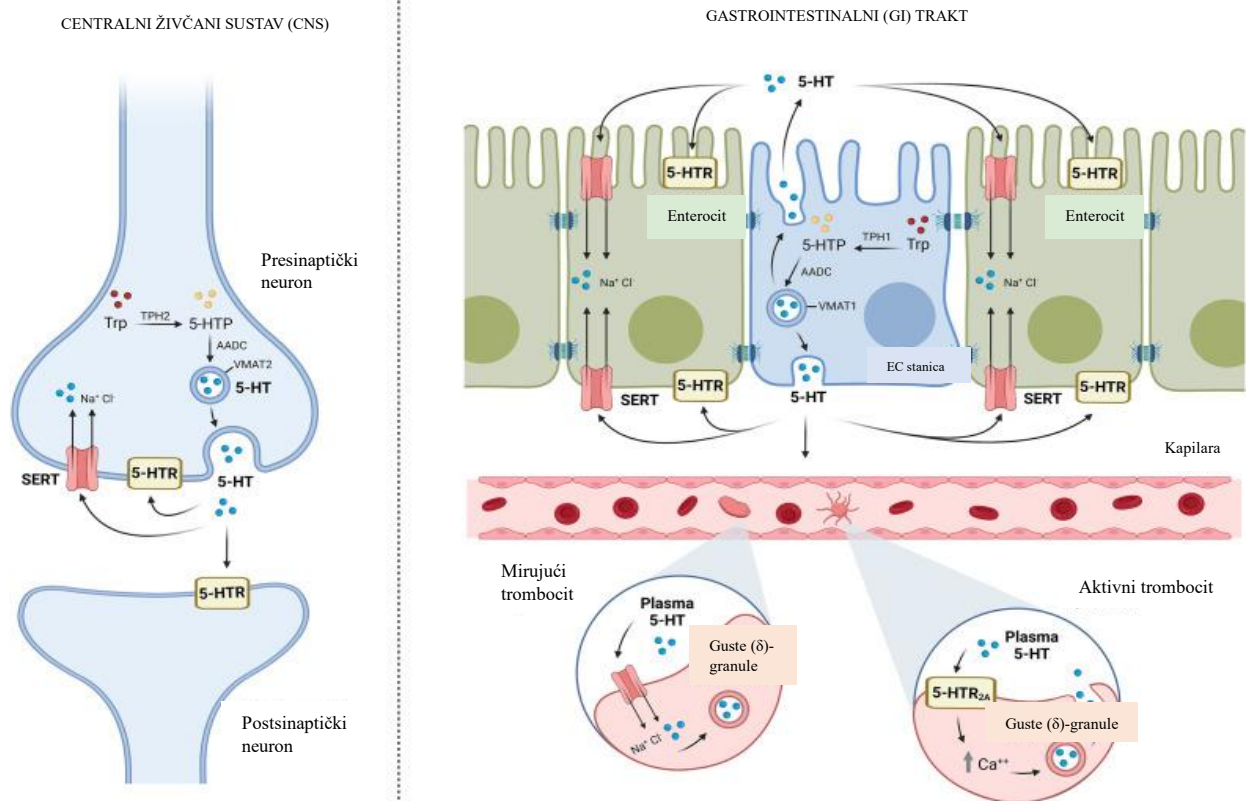
Molekula koja se posebno ističe u komunikaciji mozga i probavnog sustava upravo je serotonin, stoga mu se pristupa s velikim interesom. Smatra se ključnim elementom osovine jer je uključen u svaku od triju komponenata i jer pridonosi fiziologiji mozga i gastrointestinalnog trakta. Pokazano je da mikrobiota potiče ekspresiju izoforme Tph1 i time povećava količinu serotonina u probavnom sustavu, a neke ga bakterije i same sintetiziraju (Strandwitz, 2018). Detaljnije se istražuje njegova uloga u probavnom sustavu i način na koji stupa u interakcije s mikroorganizmima te kako djeluje na njih, a i oni na njega. U nekim je studijama uočeno da

mikrobiota posreduje u serotoninskoj signalizaciji i na taj način može biti uključena u poremećaje središnjeg živčanog sustava kao što su Alzheimerova bolest i shizofrenija (Layunta i sur., 2021).

## 2. Serotonin

### 2. 1. Kemijska priroda, način i mjesta sinteze i transport serotonina

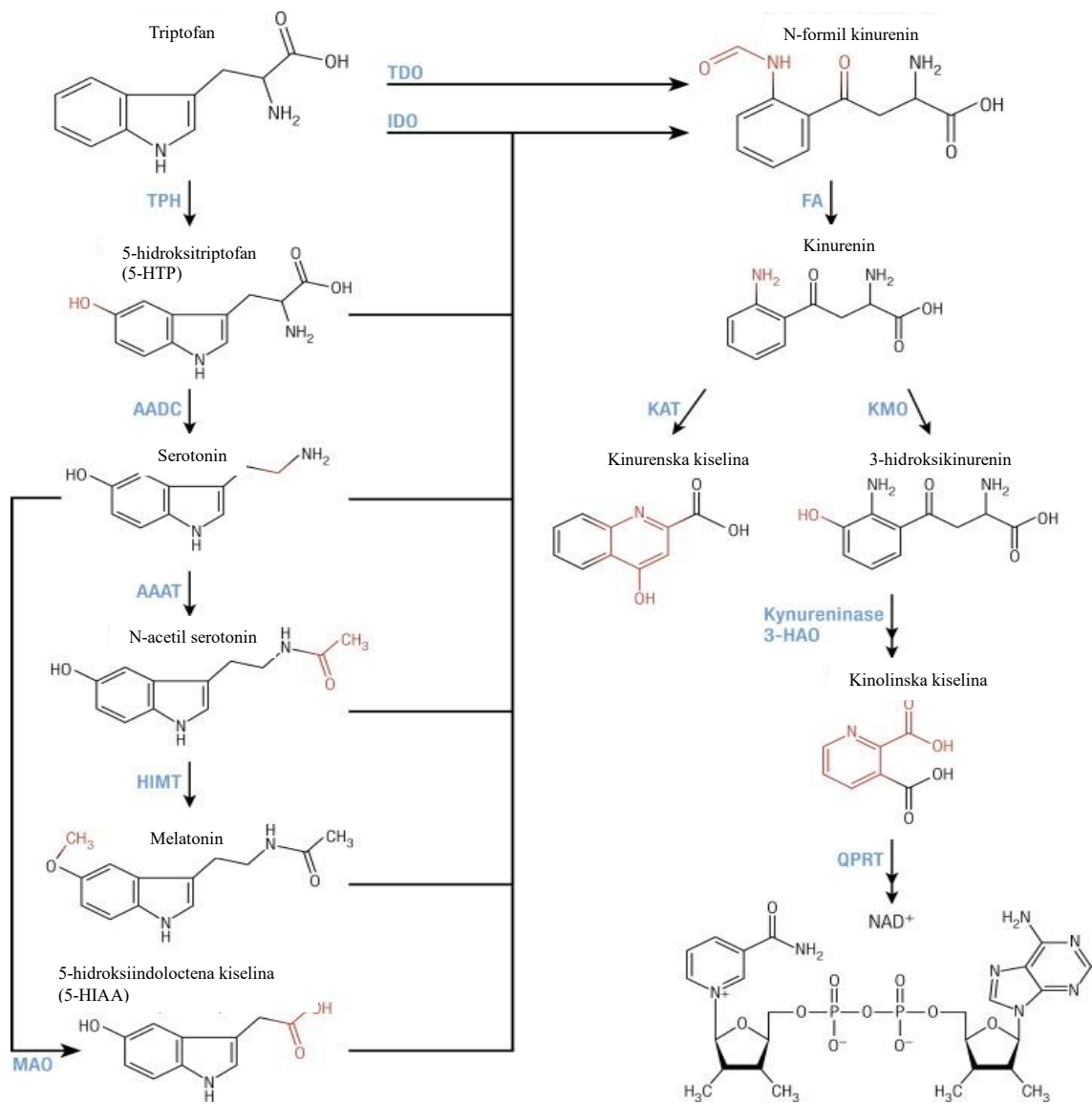
Serotonin je najrašireniji neurotransmiter u mozgu i mnogi ga, zbog visoko konzervirane strukture među živim organizmima, smatraju filogenetički drevnom signalnom molekulom (Lesch i Weider, 2012). Ovaj biogeni amin ima vrlo širok spektar djelovanja i uključen je u mnoge važne procese, kako u centralnom živčanom sustavu, tako i na periferiji. Prvi ga je otkrio Erspamer 1937. u EC-u (*enterochromaffin cells*) gastrointestinalnog epitela i dao mu ime enteramin, a 1948. druga skupina znanstvenika predvođena Mauriceom Rapportom pronašla je u krvi molekulu koja uzrokuje vazokonstrikciju i nazvala ju serotonin, što je postalo općeprihvaćeno ime nakon što se otkrilo da su te dvije molekule istovjetne (Amireault i sur., 2013). Sinteza kreće iz esencijalne aminokiseline triptofana, a u reakciji sudjeluju dva enzima. Enzim triptofan hidroksilaza (Tph), koji katalizira limitirajući korak, postoji u dvjema izoformama koje su prostorno odvojene. Stoga u tijelu postoje dva odvojena serotoniniska odjeljka koja dijeli krvno-moždana barijera: prvi čini centralni živčani sustav, a drugi se odnosi na ostatak tijela s posebnim naglaskom na probavni sustav s obzirom na to da se ondje sintetizira i lokalizira 95% ukupnog serotonina u tijelu. Izoforma enzima Tph1 eksprimirana je u perifernim tkivima: EC-u gastrointestinalnog trakta, timusu i slezeni te u epifizi, a odgovorna je za sintezu serotonina na periferiji. Izoforma enzima Tph2 djeluje u mozgu, u serotonergičnim neuronima CNS-a i enteričkog živčanog sustava (*enteric nervous system*, ENS) gdje katalizira sintezu 5% ukupnog tjelesnog serotonina. Djelovanjem enzima Tph nastaje međuprodukt 5-hidroksitriptofan (5-HTP) iz kojeg uz pomoć dekarboksilaze L-aminokiseline (eng. „aromatic L-amino acid decarboxylase“, AADC) nastaje serotonin (Sbrini i sur., 2022; Yabut i sur., 2019). U centralnom se živčanom sustavu 5-HT sintetizira u neuronima moždanoga debla i otpušta u sinapse, dok se periferni serotonin sintetizira najvećim dijelom u EC-u gastrointestinalnog trakta, a za njegov su prijenos krvlju zaduženi trombociti. Oni ne sadrže enzim Tph, stoga ne mogu sintetizirati serotonin, već ga samo unose iz krvne plazme uz pomoć serotoniniskog transportera, SERT i pohranjuju u gustim ( $\delta$ )-granulama uz pomoć vezikularnog monoaminskog transportera, VMAT. Odgovarajući proteini postoje i u neuronu – VMAT unosi novosintetizirani serotonin u sinaptičke vezikule, a SERT dokida djelovanje serotonina u sinapsi povratnim unosom u presinaptički neuron. (Layunta i sur., 2021, Kesić i sur., 2020; *Slika 1*).



*Slika 1.* Dva odvojena serotoninska odjeljka u tijelu: centralni (lijevo) koji obuhvaća serotonergične neurone centralnog živčanog sustava i periferni (desno) koji obuhvaća periferna tkiva od kojih se posebno ističe gastrointestinalni trakt. U centralnom odjeljku za sintezu serotonina zadužen je Tph2, a u perifernom Tph1. Trp – triptofan, 5-HTP – 5-hidroksitriptofan, AADC – dekarboksilaza L-aminokiseline (*L-amino acid decarboxylase*), 5-HT – serotonin, VMAT – vezikularni monoaminski transporter (*vesicular monoamine transporter*), 5-HTR – serotoninski receptor, SERT – serotoninski prijenosnik, Tph – triptofan hidroksilaza (*tryptophan hydroxylase*). (Preuzeto iz Layunta i sur., 2021.)

SERT je transmembranski protein koji djeluje po principu sekundarnog aktivnog transporta. On unosi izvanstanični serotonin u kotransportu s ionima natrija i klora u stanicu, a izbacuje ione kalija izvan stanice pa, osim kao prijenosnik serotonina, djeluje i kao važna ionska pumpa (Layunta i sur., 2021). Djelovanje serotonina u centralnom živčanom sustavu dokida se njegovim vraćanjem u završetke presinaptičkih neurona. Ondje se, kao i na periferiji, razgrađuje uglavnom uz pomoć enzima monoamin oksidaza (MAO) koji također postoji u dvjema izoformama: MAO-A i MAO-B (Yabut i sur., 2019). Sinteza kinurenina, molekule čiji je prekursor također triptofan, utječe na količinu serotonina u organizmu. Kada se enzim IDO (eng. „indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase“, indolamin-pirol 2,3-dioksigenaza) aktivira, pojačano se sintetizira kinurenin, a smanjuje se sinteza i količina serotonina (*Slika 2*). Osim sinteze kinurenina, na sintezu serotonina

utječe i dostupnost triptofana te sam enzim Tph jer on katalizira limitirajući korak reakcije. Uz to, raspoloživost nutrijenata utječe na proizvodnju serotonina. Primjerice, veća količina ugljikohidrata potiče sintezu serotonina iz EC-a (Yabut i sur., 2019). S obzirom na to da se serotonin sintetizira na nekoliko mjesta u organizmu i da su njegovi receptori široko rasprostranjeni po različitim vrstama tkiva, jasno je da ima brojne funkcije i da sudjeluje u mnogim metaboličkim putevima.



Slika 2. Metabolički putevi triptofana. Prilikom sinteze serotonina enzim Tph katalizira pretvorbu triptofana u 5-hidroksitriptofan, a AADC zatim katalizira nastanak serotonina. Serotonin se može razgraditi djelovanjem enzima MAO čime nastaje 5-HIAA ili može biti usmjeren u sintezu melatonina. Osim serotonina, triptofan je prekursor i kinurenina čija je sinteza posredovana enzimima TDO i IDO. Tph – triptofan hidroksilaza (*tryptophan hydroxylase*), AADC – dekarboksilaza L-aminokiseline (*L-amino acid decarboxylase*), AAAT – arilalkilamin N-acetiltransferaza (*arylalkylamine N-acetyltransferase*), HIMT – hidroksiindol-O-metil transferaza (*hydroxyindole-O-methyl transferase*), MAO – monoamin oksidaza (*monoamine oxidase*), TDO – triptofan 2,3-dioksigenaza (*tryptophan 2,3-dioxygenase*), IDO – indolamin 2,3-dioksigenaza (*indoleamine 2,3-dioxygenase*), FA – fomamidaza (*formamidase*), KAT – kinurenin aminotransferaza (*kynurenine aminotransferase*), KMO – kinurenin 3-monooksigenaza (*kynurenine 3-monooxygenase*), 3-HAO – dioksigenaza 3-hidroksiantranilske kiseline (*3-hydroxyanthranilic acid dioxygenase*), QPRT – fosforiboziltransferaza kinolinske kiseline (*quinolinic acid phosphoribosyltransferase*). (Preuzeto iz Yabut i sur., 2019.)

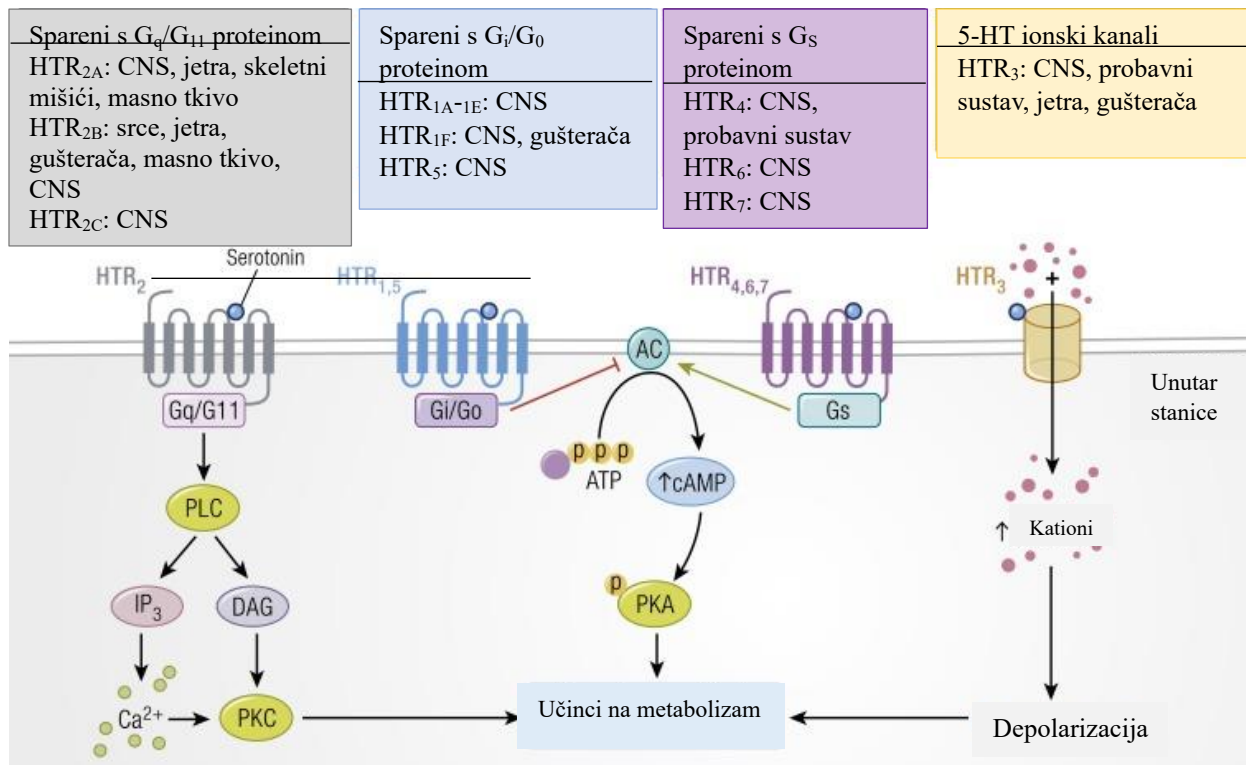
## 2. 2. Serotoninska signalizacija

Serotoninska signalizacija najvećim se dijelom temelji na signaliziranju posredovanom 5-HT receptorima (HTR). Oni se nalaze na površini stanica, a široko su rasprostranjeni ne samo u centralnom živčanom sustavu i gastrointestinalnom traktu, već i u drugim tkivima (*Slika 3*). Ovisno o izvoru, smatra se da ih ima od 14 (Yabut i sur., 2019) do 18 (Layunta i sur., 2021), a po svojim strukturama i funkcijama te načinu signalizacije podijeljeni su u 7 porodica: HTR<sub>1</sub>-HTR<sub>7</sub>. Porodicu HTR<sub>3</sub> čine receptori koji djeluju kao ionski kanali, dok su unutar ostalih šest porodica receptori spareni s G-proteinom. Stoga serotonin, nakon što se veže na receptor, može potaknuti depolarizaciju membrane (u slučaju porodice HTR<sub>3</sub>) ili djelovati mehanizmom preko sekundarnog glasnika, npr. cAMP-a (u slučaju ostalih porodica). Serotonin se može istovremeno vezati na više različitih receptora tako da različiti načini signalizacije mogu istovremeno biti na snazi. Također, raspored receptora različit je ovisno o tkivu i o tome nalaze li se u centralnom živčanom sustavu ili na periferiji, zbog čega serotonin također može imati različite učinke na različita tkiva (Yabut i sur., 2019).

HTR<sub>1</sub> receptori uključeni su u neke poremećaje centralnog živčanog sustava te, uz HTR<sub>2</sub> i HTR<sub>4</sub>, u modulaciju pokretljivosti gastrointestinalnog trakta. HTR<sub>2</sub> sudjeluju i u procesima pamćenja i kogniciji, a vjerojatno su uključeni u poremećaje centralnog živčanog sustava kao što je depresija. Porodica HTR<sub>3</sub> uključena je također u funkcije gastrointestinalnog trakta, otpuštanje serotonina iz EC-a, a poremećena funkcija ovih receptora povezana je s brojnim moždanim poremećajima (anksioznost i poremećaji hranjenja) te disfunkcijom probavnog sustava kao što je bolest iritabilnog crijeva (*irritable bowel disease*, IBD). HTR<sub>5</sub> i HTR<sub>6</sub> receptori nisu naročito istraženi, ali povezuje ih se s procesima poput pamćenja, učenja i boli. HTR<sub>7</sub> receptori uključeni su u cirkadijane ritmove (Layunta i sur., 2021).

Drugi, manje zastupljen način serotoninskog signaliziranja jest tzv. serotonilacija. To je proces neovisan o receptorima koji se temelji na posttranslacijskoj modifikaciji unutarstaničnih proteina. U reakciji serotonilacije sudjeluje enzim transglutaminaza koji kovalentno veže serotonin na glutaminske ostatke unutarstaničnih proteina. Ova pojava uočena je kod egzocitoze alfa-granula trombocita, otpuštanju inzulina iz stanica gušterače te kontrakciji stanica glatkih mišića krvnih žila (Amireault et al., 2013).

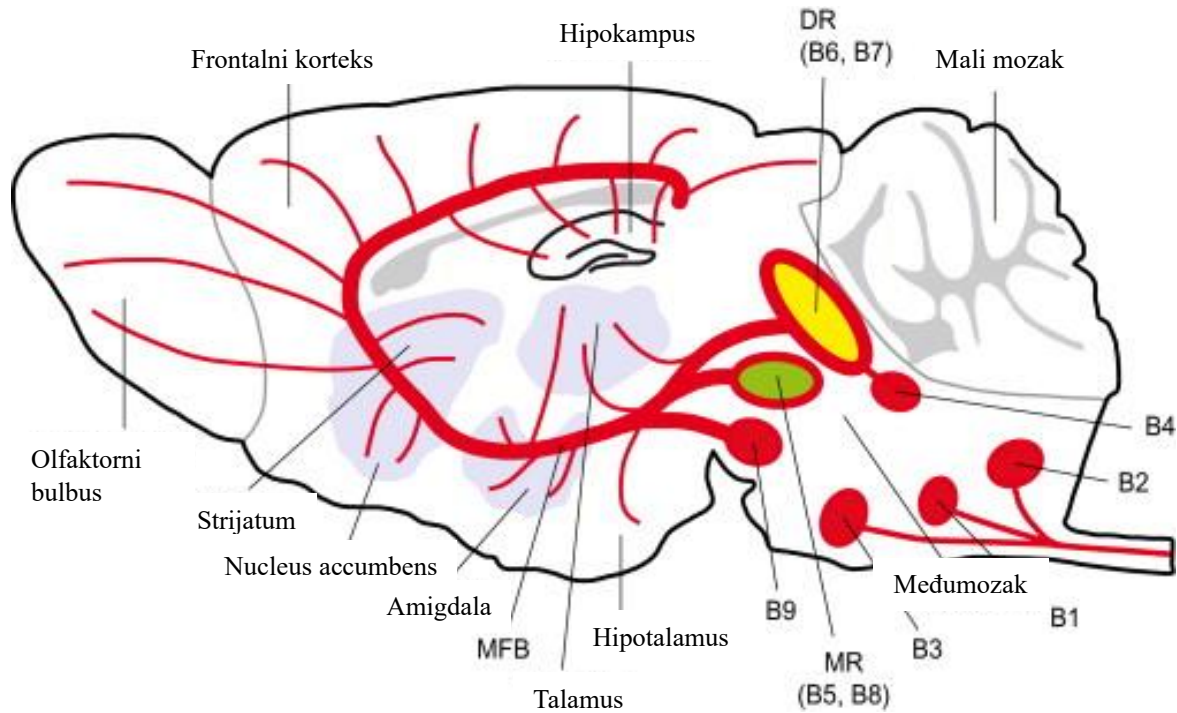




Slika 3. Serotoninski receptori i njihovi signalni putevi. Porodice HTR1 i HTR5 djeluju preko G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> transdukcije snižavajući razinu cAMP-a, dok HTR4, HTR6 i HTR7, sparene s G<sub>s</sub> proteinom, povećavaju razinu cAMP-a. Porodica HTR2 povećava razinu inozitol trifosfata i diacilglicerola. HTR – serotoninski receptor, PLC – fosfolipaza C (*phospholipase C*), IP<sub>3</sub> – inozitol trifosfat (*inositol triphosphate*), DAG – diacilglicerol (*diacylglycerole*), PKC – protein kinaza C (*protein kinase C*), AC – adenilat ciklaza (*adenylate cyclase*), PKA – protein kinaza A (*protein kinase A*). (Preuzeto iz Yabut i sur., 2019.)

### 2. 3. Djelovanje serotonina u centralnom živčanom sustavu

U mozgu sisavaca serotonergični se neuroni nalaze u moždanom deblu gdje su razmješteni u nakupine u 9 jezgara. Centralni serotonin utječe na različite regije mozga, ali i na periferna tkiva i organe (Slika 4.)



Slika 4. Centralni 5-HT sustav glodavca s 5-HT neuronima podijeljenima u 9 jezgara (B1-B9). Jezgre B1-B3 šalju svoje aksoni prema periferiji i leđnoj moždini, a B6 i B7 (žuto) te B5-B8 (zeleno) djeluju na različite regije mozga i djelovanje im se ponekad preklapa. DR – jezgra dorzalne brazde (*dorsal raphe nucleus*), MR – jezgra medijalne brazde (*median raphe nucleus*), MFB – medijalni frontalni snop (*medial frontal bundle*). (Preuzeto iz Lesch i sur., 2012.)

Iako se samo 5% ukupnog tjelesnog serotonina sintetizira i lokalizira u centralnom živčanom sustavu, njegovo je djelovanje ključno za pravilan razvoj mozga. Ovu činjenicu potkrepljuje prisutnost Tph2 mRNA u stadijima od dvostaničnog embrija do blastociste. Pretpostavlja se da serotonin sintetiziran u embriju s pomoću Tph2 djeluje zajedno sa serotoninom iz majčinog tkiva sintetiziranim s pomoću Tph1 i regulira diobe tijekom brazdanja (Amireault i sur., 2013). Nadalje, serotonergični neuroni među prvima su koji se razvijaju tijekom fetalnog života i završavaju svoju diferencijaciju dok su prekursori nekih drugih neurona još u procesu diobe. Razlog tome je to što serotonin potiče diobe matičnih stanica i na taj način nastaju novi neuroni, ne samo u mladom, već i u odraslom organizmu. Ovo je ključno za normalan razvoj i održavanje CNS-a (Gershon, 2013).

Serotonin je uključen u osnovne moždane funkcije kao što su kognitivna kontrola i regulacija emocija i morfogenetske procese poput proliferacije neurona. Prilikom razvoja vrlo je važan u formaciji sinapsi i plastičnosti. Tijekom embriogeneze zajedno s drugim neurotransmiterima sudjeluje u formiranju moždane arhitekture regulirajući procese poput proliferacije, migracije i diferencijacije progenitorskih stanica neurona. Također, inervirajući regije uključene u složenije moždane procese i funkcije, 5-HT neuroni sudjeluju u njihovoj regulaciji, kao i u kortikalnoj reorganizaciji među senzoričkim i efektorskim sustavima (Lesch i sur., 2012). Prisutnost serotoninskih receptora u moždanoj kori, amigdali i hipokampusu upućuje na to da 5-HT sudjeluje u učenju i pamćenju (Jenkins i sur., 2016).

Serotonin sintetiziran s pomoću Tph2 prisutan je i u probavnom sustavu i, iako ga ima mnogo manje nego perifernog, pokazano je da upravo on ima mnogo važniju ulogu u pokretljivosti gastrointestinalnog trakta nego što se prije smatralo. Pokusima na Tph1 i Tph2 KO (eng. „knockout“) miševima pokazano je da EC stanice i serotonin koji one luče nisu toliko važni za pokretljivost unatoč tome što su one glavi izvor serotonina u probavnom sustavu. Suprotno tome, serotonergični neuroni i njihov serotonin esencijalni su za pravilnu pokretljivost gastrointestinalnog trakta i lučenje crijevnih sekreta u probavni sustav (Amireault i sur., 2013; Gershon, 2013).

#### 2. 4. Djelovanje serotonina na periferiji

95% ukupnog tjelesnog serotonina sintetizira se na periferiji, uglavnom u EC stanicama gastrointestinalnog sustava gdje reakciju sinteze katalizira enzim Tph1. EC stanice najbolje su istražen tip endokrinih stanica gastrointestinalnog trakta. Ondje su široko rasprostranjene i odgovorne za sintezu većine tjelesnog serotonina. Periferni serotonin djeluje kao endokrini hormon i ima brojne uloge u tijelu. Sudjeluje u kontroli stezanja glatkih mišića, hemostazi, lučenju inzulina, kao i procesima upale i obrane od patogena u probavnom sustavu (Sbrini i sur., 2022; Yabut i sur., 2019). Smatra se i da ima ulogu u regeneraciji jetre te inhibiciji sinteze koštane mase i proliferacije osteoblasta, ali na ovim područjima potrebna su daljnja istraživanja (Amireault i sur., 2013; Gershon, 2013). Također, periferni serotonin potiče anabolizam lipida i pohranu energije (Yabut i sur., 2019). Iako se sintetizira na periferiji, serotonin sintetiziran s pomoću Tph1 uključen je i u neke moždane funkcije. Polimorfizmi jednog nukleotida u genu za ovaj enzim

povezani su s povećanim rizikom za razvoj depresije, PTSP-a i zlorabu alkohola (Sbrini i sur., 2022).

Premda se pokazalo da periferni serotonin nije ključan za pokretljivost gastrointestinalnog trakta, važan je za neke druge njegove funkcije, kao što je patogeneza nekih bolesti probavnog sustava. To dokazuje prisutnost serotonergičnih receptora na B i T stanicama te monocitima i makrofagima imunskog sustava, kao i činjenica da 5-HT sintetiziran s pomoću Tph1 sudjeluje u aktivaciji i funkciji T stanica (Amireault i sur., 2013).

Periferni serotonin ima važnu ulogu već u fetalnom razdoblju. Budući da krvno-moždana barijera tada još nije formirana, serotonin iz perifernog odjeljka može doći do mozga i utjecati na ravnotežu serotonina u centralnom živčanom sustavu (Hranilović i Blažević, 2014).

## 2. 5. Uloga u poremećajima

Budući da serotonin sudjeluje u regulaciji razvojnih procesa od najranijih stadija života, promjene u serotoninskoj signalizaciji dovode do nepravilnosti funkcija reguliranih serotoninom. Rezultat toga su različiti poremećaji i bolesti. Brojni dokazi upućuju na ulogu serotonina u neurorazvojn timer poremećajima kao što su autizam i ADHD, ali i mentalnim bolestima kao što je depresija ili shizofrenija. Također, serotonin sudjeluje u metaboličkim poremećajima, primjerice pretilosti i dijabetesu tipa II (Carvajal-Olivieros i Campusano, 2021; Yabut i sur., 2019).

### 2. 5. 1. Autizam

Za pojedince koji boluju od poremećaja iz spektra autizma karakteristični su obrasci repetitivnih i restriktivnih ponašanja te manjkavosti u socijalnoj kogniciji i emocionalnom učenju. Često su im poremećene i osnovne funkcije poput unosa hrane i cirkadijanog ritma te spavanja. Budući da je u navedene funkcije i procese uključen serotonin, istraživanja na ovu temu pokazala su povezanost između autizma i poremećenog serotoninskog signaliziranja i transmisije (Lesch i sur., 2012; Hranilović i Blažević, 2014).

Pokazano je da vrhunac kapaciteta sinteze serotonina koji se normalno vidi kod djece u dobi od 2 godine nije prisutan u djece s autizmom. Kapacitet sinteze serotonina u toj je dobi 200% veći nego u odrasloj i to traje do pete godine života, nakon čega se polako smanjuje. Kod pojedinaca s autizmom ne postoji vrhunac, već se kapacitet postupno povećava od druge do petnaeste godine i

na kraju je do 1,5 puta veći nego kod zdravih pojedinaca (Lesch i sur., 2012; Hranilović i Blažević, 2014).

Neki simptomi autizma mogu se poboljšati, ali i pogoršati farmakološkim intervencijama. Lijekovi koji djeluju na 5-HT receptore i 5-HT prijenosnik smanjuju agresivno i repetitivno ponašanje kod pojedinaca s autizmom. Suprotno tome, smanjenje razina triptofana kao prekursora serotonina povećava razinu anksioznosti i pogoršava ponašanja povezana s autizmom, kao što je samoozljeđivanje (Hranilović i Blažević, 2014.)

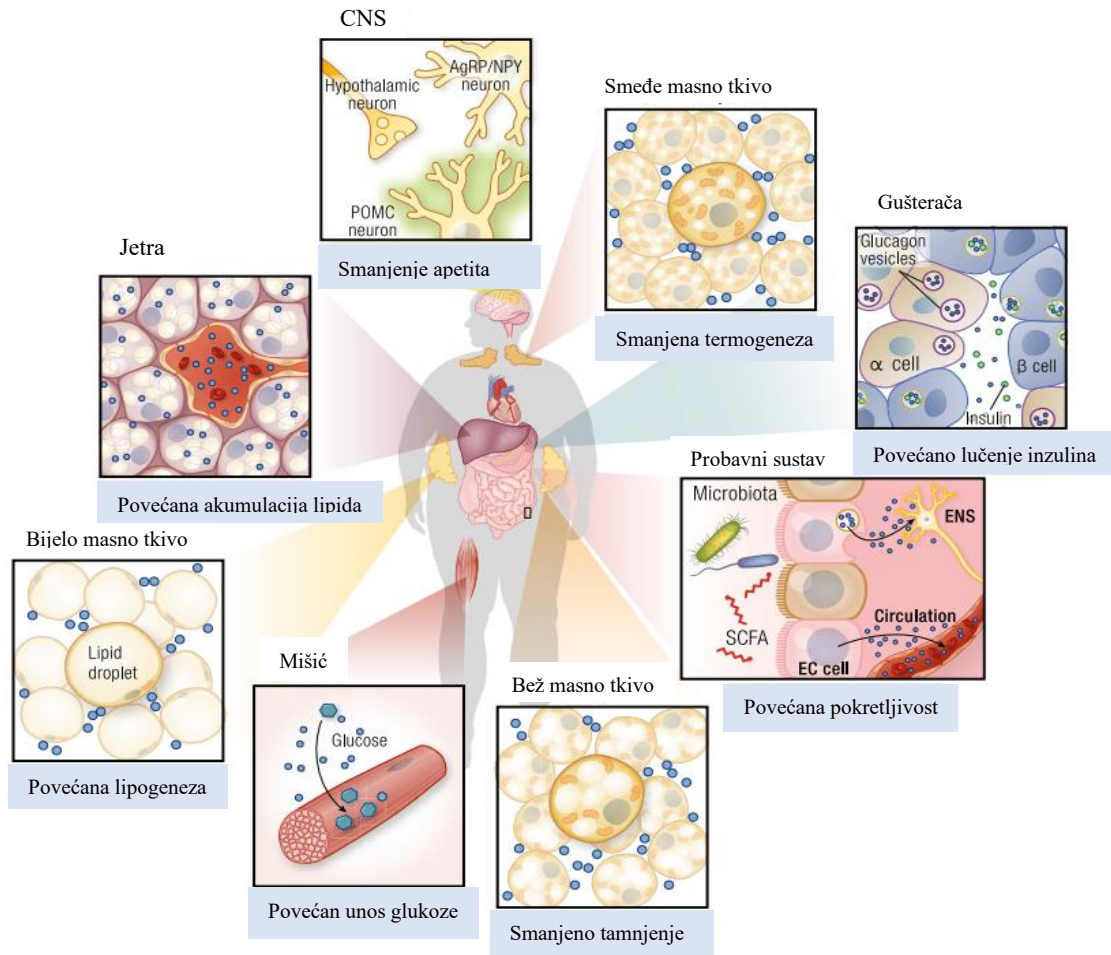
Pojava koja se često uočava kod autizma jest hiperserotoninemija (povišena razina serotonina u krvi), no ne javlja se kod svih bolesnika i ne zna se točan uzrok (Hranilović i Blažević, 2014). Ipak, utvrđeno je da su razine serotonina u krvi povišene i kod braće i sestara te roditelja osoba s autizmom. Nadalje, smanjene verbalne sposobnosti uočene kod autizma povezuju se s povišenim razinama serotonina. Istraživanje genetičke podloge ove pojave istaknulo je gene za SERT, TPH1 i MAO A kao moguće regulatore količine serotonina u krvi (Hranilović i Blažević, 2014).

## 2. 5. 2. Pretilost

Oba serotoninska odjeljka igraju vrlo važnu ulogu u održavanju energetske homeostaze u tijelu djelujući na brojna tkiva i organe (*Slika 5*).

Dok centralni serotonin smanjuje apetit i uzrokuje gubitak tjelesne mase, periferni serotonin djeluje obrnuto promovirajući apsorpciju nutrijenata i pohranu energije te porast tjelesne mase. Glavna regulacija procesa povezanih s hranjenjem odvija se u hipotalamusu. Ondje je POMC (*proopiomelanocortin*) eksprimiran u neuronima regije imena *nucleus arcuatus* (ARC) i zadužen je za redukciju apetita. AgRP, koji se nalazi u AgRP (*Agouti-related peptide*)/NPY (*neuropeptide Y*) neuronima ARC-a, djeluje kao inhibitor aktivacije receptora na koje se veže POMC i tako povećava apetit. Serotonin iz hipotalamusa djeluje poput leptina i stimulira ARC-POMC-neurone, a inhibira AgRP/NPY neurone. Pokazano je da je glavni receptor uključen u suprimirajući učinak serotonina na apetit serotoninski receptor HTR<sub>2C</sub> unutar POMC-neurona. Miševi bez tog receptora imaju povećani apetit i skloniji su razvoju pretilosti. Daljnjim istraživanjima pokazalo se kako ovaj receptor suprimira apetit i putem nekih drugih neurona i regija mozga, primjerice jezgre solitarnog trakta. Osim smanjenja apetita, centralni serotonin povećava potrošnju energije pojačavajući djelovanje simpatikusa na smeđe masno tkivo, a smatra se da su u to uključeni receptori HTR<sub>1A</sub> i

HTR<sub>7</sub>. Periferni serotonin djeluje na različite metaboličke organe i stimulira proizvodnju masnih stanica, smanjuje intenzitet lipolize, proizvodnje glukoze i termogene aktivnosti smeđeg masnog tkiva te potiče lučenje inzulina. Regulira aktivaciju i inhibiciju neurona koji su uključeni u peristaltici crijeva i lučenju crijevnih sekreta. Smatra se da je proizvodnja masnih stanica u bijelom masnom tkivu posredovana serotoninom te da je u signaliziranje uključen receptor HTR<sub>2A</sub>. Serotonin regulira balans lipida u jetri potičući pohranu triglicerida, a uključen je i u regulaciju proizvodnje glukoze. Direktno inhibira termogenezu smeđeg masnog tkiva, kao i tamnjenje bijelog te tako dodatno promovira pohranu masti u tijelu. Postoje i povezanosti između metaboličkih bolesti i polimorfizama jednog nukleotida serotonininskih gena. Primjerice, varijacije u genu za receptor HTR<sub>2A</sub> povezane su s većim opsegom struka i većim indeksom tjelesne mase, kao i nekim drugim značajkama metaboličkog sindroma. Osim varijacija u genima, varijacije u razinama perifernog serotonina među pojedincima pokazatelj su raznih metaboličkih stanja. Pretile osobe imaju povišenu razinu enzima Tph1 i serotonina u krvi u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase. Također, povećana količina metabolita serotonina 5-HIAA uočena je u plazmi i urinu pretilih pojedinaca. (Yabut i sur., 2019).



*Slika 5.* Učinci serotonina u različitim tkivima i organima. Centralni serotonin blokira apetit i unos nutrijenata, dok periferni ubrzava njihovu apsorpciju nakon unosa i favorizira pohranu u bijelo masno tkivo djelujući na jetru, gušteraču i sve vrste masnog tkiva. (Preuzeto iz Yabut i sur., 2019.)

### 3. Osovina mozak-crijevo

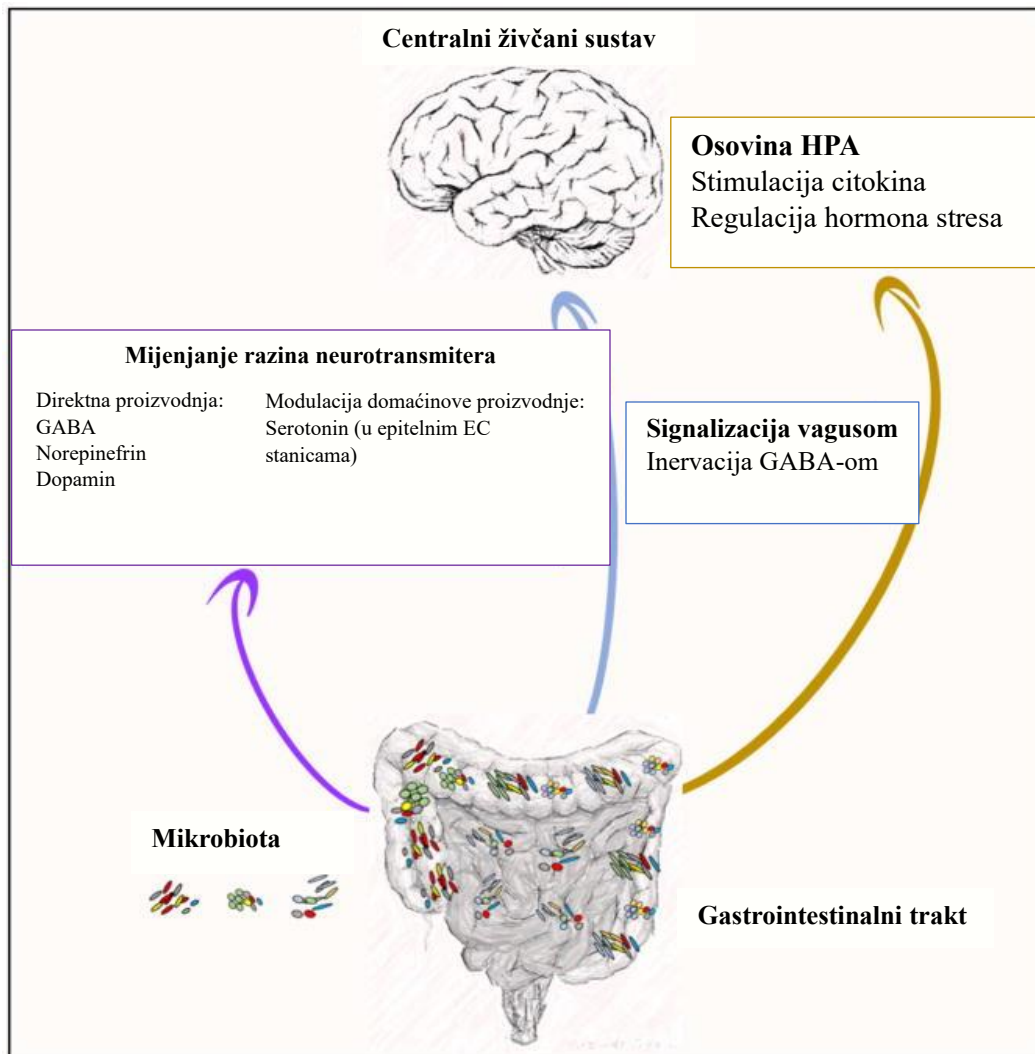
#### 3. 1. Što je osovina mozak-crijevo?

Osovina mozak-crijevo (*gut-brain axis*, GBA) predstavlja okosnicu između mozga i gastrointestinalnog trakta, odnosno složen dvosmjerni sustav komunikacije između njih. Ova dva sustava povezana su na anatomskom, ali i na endokrinom, metaboličkom i imunološkom nivou, stoga ova osovina ima brojne važne uloge u organizmu. Povezuje različite centre u mozgu s perifernim funkcijama probavnog sustava kao što su enteroendokrino signaliziranje ili aktivacija imunskog odgovora. U osovini je uključen centralni živčani sustav, autonomni živčani sustav (ANS), enterički živčani sustav i osovina hipotalamus-štitna žlijezda-nadbubrežna žlijezda (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) koja je vrlo važna u odgovoru na stres.

#### 3. 2. Uloga mikrobiote u komunikaciji živčanog i probavnog sustava

U ljudskom probavnom sustavu postoje bilijuni bakterija čija se važnost u ovom složenom sustavu komunikacije sve više uočava i istražuje. Stoga se u literaturi sve češće pronalazi pojam *microbiota-gut-brain axis* - MGBA (*Slika 6*) koji pokazuje da je mikrobiota esencijalna komponenta osovine između mozga i probavnog sustava jer ulazi u interakciju i s jednim i s drugim. Vrlo je važna za održavanje metaboličkog zdravlja i zdravog imunskog sustava, a uključena je i u procese centralnog živčanog sustava kao što je razvoj mozga i neurogeneza. Istraživanja provedena na životinjama pokazala su raznolikost uloga mikrobiote: od poremećaja pokretljivosti crijeva do različitih poremećaja živčanog sustava kao što je Alzheimerova bolest ili autizam (Strandwitz, 2018). Također, pokazano je da je kompozicija mikrobiote pojedinca vrlo bitna te da utječe na razvoj mozga u najranijim razdobljima života. Postoje i indikacije da je prehrana jedan od čimbenika koji modulira utjecaj mikrobiote na kognitivne funkcije pojedinca. (Appleton, 2018).





*Slika 6.* Putevi komunikacije između mikrobiote probavnog sustava i mozga, MGBA. Mikroorganizmi mogu proizvesti neke neurotransmitere ili u domaćinu inducirati sintezu istih, utjecati na odgovor na stres putem HPA osovine ili stimulirati vagus. (Preuzeto iz Strandwitz, 2015).

Mikrobiotu ljudskog probavnog sustava čini više od 100 bakterijskih vrsta podijeljenih u šest koljena: *Firmicutes* (rodovi *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*...) koje čini i do 60% mikrobiote, *Bacteroidetes* (rodovi *Bacteroides*, *Prevotella*...) koje čini oko 15% mikrobiote te *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Fusobacteria* koja čine ostatak (Wang i sur., 2020).

### 3. 2. 1. Putevi komunikacije između mozga i mikrobiote

CNS i ENS reguliraju metabolizam nutrijenata komunicirajući s mikrobiotom (Wang i sur., 2020). Također, mikrobiota može mijenjati dostupnost nutrijenata i utjecati na otpuštanje biološki aktivnih peptida iz enteroendokrinih stanica, a time i na GBA. Primjerice, galanin je neuropeptid uključen u mnoge važne funkcije poput percepcije boli, hranjenja i raspoloženja. On je uključen u odgovor HPA osovine na stres jer stimulira aktivnost njezine središnje grane čime se povisuje nivo izlučivanja glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde. Ovaj primjer predstavlja endokrini put komunikacije.

U neurološki put komunikacije uključen je vagus („živac lutilica“) koji prenosi informacije iz lumena crijeva gdje obitava mikrobiota u centralni živčani sustav. Aferentna vlakna vagusa imaju receptore na koje se mogu vezati peptidi otpušteni iz enteroendokrinih stanica probavnog sustava, poput CCK, grelina i leptina. Nakon što se peptid veže na odgovarajući receptor, informacija se prenosi u centralni živčani sustav nakon čega dolazi do odgovarajuće reakcije (Wang i sur., 2020; Carabotti i sur., 2015). Uz vagus, u ovom putu sudjeluju ENS, i aktivnost neurotransmitera u GI traktu. Mikrobiota može utjecati na modulaciju crijevne barijere ili senzoričkih živaca putem GBA. Potonje radi *Lactobacillus reuteri* koja utječe na pokretljivost crijeva i percepciju boli povećavajući osjetljivost živaca. Nadalje, neke bakterije mogu utjecati na aktivnost ENS-a sintetizirajući molekule poput GABA-e, serotonina ili histamina koje mogu djelovati kao lokalni neurotransmiteri. Bakterije mogu proizvoditi katekolamine (dopamin, noradrenalin i adrenalin) ili odgovarati na njih. Neke patogene bakterije (EHEC, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*...) pokazuju povećanu stopu rasta u prisutnosti dopamina i noradrenalina.

Postoji i metabolički put komunikacije. Neki bakterijski metaboliti, primjerice masne kiseline kratkog lanca (*short-chain fatty acids*, SCFAs) mogu stimulirati simpatički živčani sustav, izlučivanje serotonina iz crijevne mukoze te utjecati na procese učenja i pamćenja. SCFAs mogu proći kroz krvno-moždanu barijeru i regulirati homeostazu mikroglija stanica, što je vrlo važno za pravilan razvoj mozga (Appleton, 2018). Osim toga, reguliraju metabolizam glukoze i lipida te imunosti odgovor (Wang i sur., 2020).

Imunosni put komunikacije temelji se na utjecaju mikrobiote na upalne procese unutar gastrointestinalnog trakta. Primjerice, kod sindroma iritabilnog crijeva abnormalne populacije mikroorganizama aktiviraju mehanizme urođene imunosti unutar mukoze. Tako se povećava

propusnost crijevnog epitela, aktiviraju se senzorički putevi boli i dolazi do remećenja regulacije ENS-a (Appleton, 2018).

Studije na životinjama kod kojih se nije dogodila kolonizacija probavnog sustava mikrobiotom pokazale su promijenjenu ekspresiju različitih neurotransmitera u mozgu te odstupanja od normalnih senzornih i motornih funkcija probavnog sustava, osobito pražnjenja želudca i pokretljivosti crijeva. Sve uočene anomalije ispravljene su nakon što bakterije specifične za vrstu koloniziraju probavni sustav životinje. Nadalje, životinje bez mikrobiote (*germ free*, GF) pokazuju poremećene funkcije pamćenja što se povezuje s promijenjenom ekspresijom moždanog neurotrofnog čimbenika (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) koji je vrlo važan u procesu pamćenja. Ovaj pristup istraživanju na vrlo jednostavan način pokazuje koliko je mikrobiota bitna u brojnim osnovnim funkcijama organizma od najranije dobi (Strandwitz, 2019; Carabotti i sur., 2015).

Kako mikrobiota utječe na mozak i njegove funkcije, tako i mozak na različite načine modulira sastav i djelovanje mikroorganizama u probavnom sustavu. Mozak regulira lučenje velikog broja signalnih molekula iz neurona, stanica imunskog sustava te EC-a gastrointestinalnog trakta. Te molekule mogu imati različite učinke na mikrobiotu jer bakterije posjeduju receptore na koje se mogu vezati neurotransmiteri sintetizirani u domaćinu. Nadalje, mozak ima važnu ulogu u modulaciji probavnih funkcija poput pokretljivosti crijeva i imunskog odgovora mukoze. Ove su funkcije važne za održavanje normalnog okoliša u kojem bakterije obitavaju, stoga poremećaji tih funkcija utječu na mikrobiotu jer mijenjaju optimalni okoliš za rast i metabolizam bakterija. Pod utjecajem mozga može se promijeniti propusnost crijeva čime se dopušta bakterijskim antigenima da svojim ulaskom potaknu imunski odgovor u crijevnoj mukozi. Na taj se način također mijenja kompozicija mikrobiote (Carabotti i sur., 2015).

### 3. 2. 2. Veza prehrane i metabolizma nutrijenata s mikrobiotom

Prehrana pojedinca također igra ulogu u ravnoteži između komponenata okosnice. Mikrobiota regulira metabolizam nutrijenata, ali promjene u kvaliteti i kvantiteti nutrijenata unesenih prehranom imaju utjecaj na njezin sastav. Primjerice, pokazano je kako prehrana bogata mastima i saharozom smanjuje brojnost bakterija *Bacteroides* i *Prevotella* spp., a povećava brojnost porodice *Enterobacteriaceae*. Također, različiti tipovi ugljikohidrata imaju različit utjecaj na gustoću mikrobiote i propusnost crijeva. Nadalje, mikroorganizmi posjeduju enzimsku mašineriju

za probavu složenih ugljikohidrata koje domaćin ne može u potpunosti probaviti. Na taj način omogućuju domaćinu veću dostupnost nutrijenata. Kao produkti metabolizma ugljikohidrata nastaju različite SCFAs koje mogu imati neke pozitivne učinke za domaćina. Međutim, pokazalo se da pretili osobe u crijevima imaju veću količinu SCFAs što ukazuje na to da one potiču pohranu energije. Metabolizam ugljikohidrata povezan je s pretilošću, a pokazano je da mikroorganizmi i tu imaju svoju ulogu. Posebno se ističu bakterijski rodovi *Bacteroidetes* i *Firmicutes* čiji omjer kod ljudi značajno utječe na indeks tjelesne mase i pretilost kod djece. Nadalje, pokazano je kako promijenjena kompozicija mikrobiote korelira s dijabetesom tipa I i nepravilnom funkcijom inzulina. Primjerice, jedno je istraživanje pokazalo da je kod djece s dijabetesom tipa I u odnosu na zdravu djecu povećana količina bakterija iz rodova *Clostridium*, *Bacteroidetes* i *Veillonella*, a smanjena količina bakterija iz rodova *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, grupe *Blautia coccoides/Eubacterium rectale* i *Prevotella*.

Masti unesene prehranom i njihov omjer, osobito količina zasićenih masti, također utječe na kompoziciju mikrobiote. Primjerice, količina nekih bakterija koje se povezuju s pozitivnim učincima na metabolizam, poput roda *Bifidobacterium*, poraste kada se domaćin hrani orašastim plodovima i drugim biljnim izvorima masti. Zanimljivo je i da količina zasićenih odnosno nezasićenih masti ima različit učinak na metabolički kapacitet bakterija, kao i na zastupljenost određenih rodova. Nakon hranjenja miševa kokosovim uljem koje je bogato zasićenim mastima povećala se brojnost bakterijskih rodova poput *Allobaculum* ili vrste *Lactobacillus reuteri* u usporedbi s prehranom u kojoj prevladava sojino ulje koje sadrži više polinezasićenih masti. Općenito, pokazano je kako prehrana bogata zasićenim mastima dovodi do povećane brojnosti Gram-negativnih bakterija što dovodi do povećane endotoksemije. Lipidi imaju utjecaj na kompoziciju mikrobiote, ali i mikroorganizmi imaju sposobnost modulacije domaćina da metabolizira lipide jer utječu na njihovu apsorpciju i pohranu.

Budući da aminokiseline koje domaćin unese prehranom mogu biti izvor nutrijenata i građevni elementi za proteine mikroorganizama, promjene u količini ili vrsti proteina koje domaćin unosi mogu utjecati na mikrobiotu. Primjerice, prehrana bogata proteinima, može povećati pH tankog crijeva i povećati brojnost *E. coli*, a smanjiti brojnost *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* i nekih drugih bakterija. Pokazalo se i da aminokiseline razgranatog lanca (leucin, izoleucin, valin) potiču razvoj crijeva, mijenjaju kompoziciju mikrobiote i sveukupno pozitivno

utječu na zdravlje domaćina. Isto tako, mikroorganizmi sudjeluju u održavanju homeostaze aminokiselina domaćina utječući na njihovu razgradnju i apsorpciju, kao i na *de novo* sintezu aminokiselina (Wang i sur., 2020).

## 4. Serotonin i MGBA

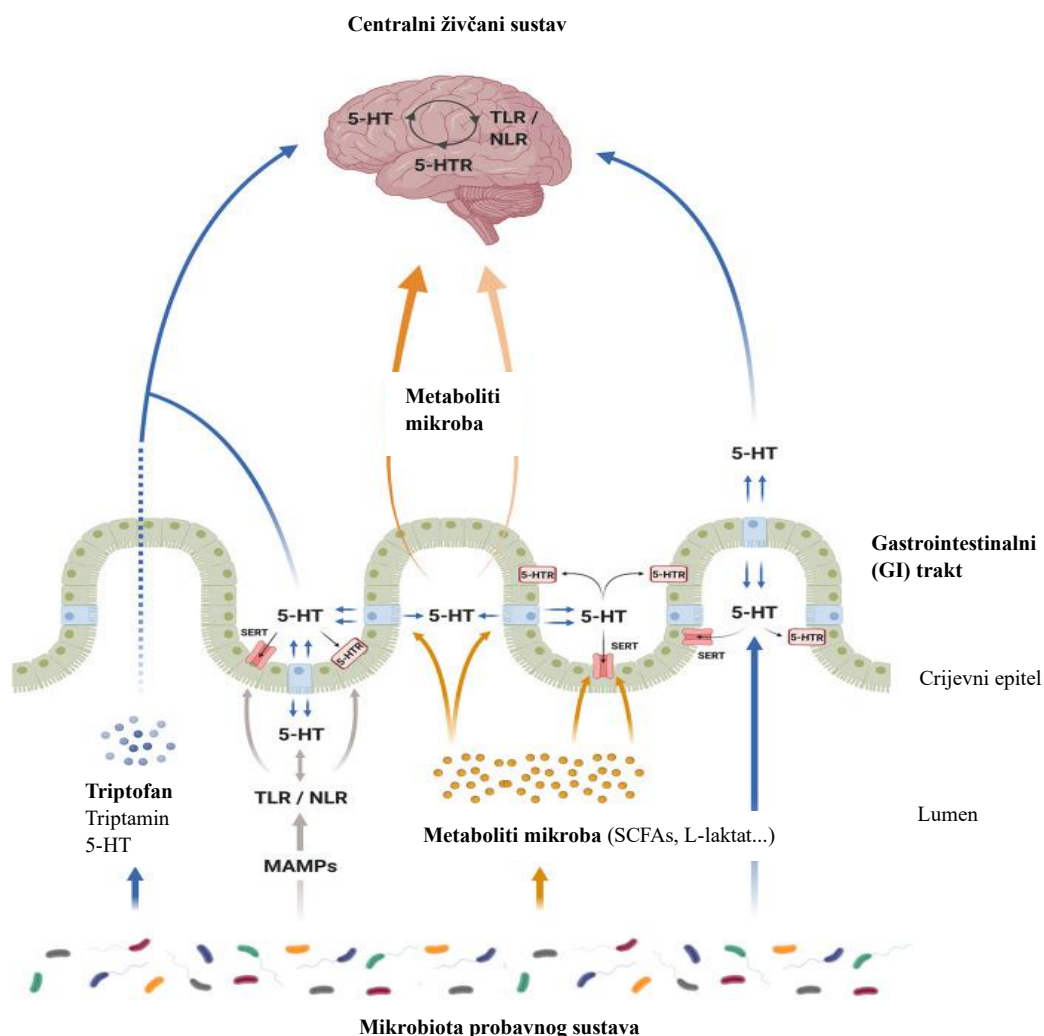
### 4. 1. Serotonin kao posrednik između živčanog i probavnog sustava

Serotonin uvelike doprinosi fiziologiji i funkcijama živčanog i probavnog sustava te ulazi u interakcije s mikrobiotom. Uključen je u svaku komponentu MGBA što ga čini glavnom posredničkom molekulom u njihovoj složenoj komunikaciji (*Slika 7*). Nekoliko je studija pokazalo važnost komunikacije između serotonina i mikrobiote u patološkim promjenama gastrointestinalnog trakta, kao i u centralnom živčanom sustavu. Serotonin može utjecati na kompoziciju mikrobiote, a mikrobiota može modulirati razinu serotonina u domaćinu. Primjerice, određeni mikroorganizmi poput bakterije *Akkermansia muciniphila* mogu pojačati proizvodnju serotonina u hipokampusu (Layunta i sur., 2021).

Istraživanja na GF životinjama pokazala su važnost mikrobiote u serotoninskom metabolizmu domaćina. Kod GF životinja postoji znatna redukcija količine serotonina u krvi i debelom crijevu u odnosu na kontrolu. Kada se probavni sustav životinje kolonizira mikroorganizmima specifičnima za vrstu, razina i metabolizam serotonina vrate se u normalu (Strandwitz, 2018).

Iako postoje indikacije da neke bakterije, npr. *Escherichia coli* (K-12) ili *Klebsiella pneumoniae* (NCIMB, 11999), mogu sintetizirati serotonin, biosintetski putevi serotonina u bakterijama još nisu opisani. Bakterije moduliraju razinu serotonina u domaćinu sekrecijom malih molekula poput SCFAs koje potiču sintezu serotonina u EC-u gastrointestinalnog trakta aktivacijom enzima Tph1 (Strandwitz, 2018). Jedno je istraživanje pokazalo da su bakterije koje formiraju spore dovoljne da se potakne sinteza serotonina u EC-u, a i povišena količina serotonina u crijevu pogoduje proliferaciji tih bakterija, npr. *T. sanguinis* (Everett, 2022).

Jedan od dokaza da serotonin djeluje na mikroorganizme je promijenjena ekspresija 71 gena kod bakterije *Turicibacter sanguinis*, koja je jedna od sastavnica ljudske mikrobiote, nakon izlaganja serotoninu. Nadalje, u komunikaciju između komponenata osovine uključen je i serotoninski prekursor triptofan, kao i produkt daljnjeg metabolizma serotonina, 5-HIAA. Triptofan, za razliku od serotonina, može proći kroz krvno-moždanu barijeru i pokazano je kako su metabolički putevi triptofana obogaćeni u bakterijama koje su važne za ljudsku mikrobiotu (Everett, 2022).



*Slika 7.* Serotoninska signalizacija unutar MGBA. Serotonin je ključni neurotransmiter koji utječe na funkcije gastrointestinalnog trakta i centralnog živčanog sustava. Mikrobiota je uključena u cjelokupni metabolizam serotonina i njegovog prekursora triptofana. MAMPs (molekularni obrasci mikroba, *microbe-associated molecular patterns*) djeluju na serotoninski sustav vezujući se na TLR (*toll-like receptors*) i NLR (*NOD-like receptors*) koji moduliraju sintezu serotonina u gastrointestinalnom traktu te ekspresiju serotoninskog transportera (SERT) i receptora (5-HTR). Metaboliti koje mikroorganizmi proizvode, primjerice SCFAs, također reguliraju ekspresiju SERT-a i promoviraju sintezu serotonina u gastrointestinalnom traktu. (Preuzeto iz Layunta i sur., 2021).

#### 4. 2. Veza serotonina i MGBA s patološkim promjenama

Poznato je da je serotonin uključen u poremećaje centralnog živčanog sustava kao što su Parkinsonova ili Alzheimerova bolest, kao i u poremećaje gastrointestinalnog trakta, primjerice IBS. U nekim je slučajevima, uz poremećeno serotoninsko signaliziranje, primijećena i promijenjena kompozicija mikrobiote. Iako je još jako malo toga poznato i sa sigurnošću utvrđeno,

na temelju dosadašnjih istraživanja čini se vjerojatnim da je MGBA zajedno sa serotoninom uključena u progresiju nekih bolesti.

Kod pacijenata s IBS-om promijenjene su razine serotonina, a simptomi poput proljeva ili zatvora povezani su s nedovoljno efikasnim metabolizmom serotonina. Pacijenti se od zdravih osoba mogu razlikovati na temelju analize mikrobioma i metaboloma, a suplementacija probioticima koji povisuju količinu serotonina u debelom crijevu pomaže kod tretiranja zatvora.

Parkinsonova bolest povezuje se sa smanjenom količinom bakterija koje proizvode SCFAs u mikrobioti pacijenta, što rezultira smanjenom količinom serotonina. U istraživanju na mišjem modelu fekalna transplantacija iz zdravih miševa u bolesne čini se kao adekvatna terapija jer pomaže u vraćanju razina serotonina u normalu i normaliziranju motoričkih funkcija koje su kod Parkinsonove bolesti poremećene.

Pacijenti koji boluju od Alzheimerove bolesti imaju smanjene razine ukupnog serotonina što uvelike utječe na serotoninско signaliziranje u centralnom živčanom sustavu. Pokazalo se da fekalne transplantacije mikrobiote smanjuju nakupljanje amiloida- $\beta$ , što je jedan od glavnih markera ove bolesti. Također, selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) smanjuju razine amiloida- $\beta$  i moduliraju kompoziciju mikrobiote.

Autizam se povezuje s poremećajima u serotoninскоj signalizaciji i metabolizmu (poglavlje 2. 5. 1.), a nekoliko istraživanja na mišjem modelu pokazalo je i značajne razlike u kompoziciji mikrobiote miševa sa simptomima autizma i kontrolnih miševa (Everett i sur., 2022).



## 5. Primjena spoznaja o povezanosti serotonina i MGBA u terapiji

Postaje sve jasnije da su mikrobiota i serotonin povezani te da, zbog svoje uključenosti u različite procese u organizmu, sudjeluju u brojnim bolestima. Stoga su meta istraživanja za otkrivanje novih načina liječenja.

Mikrobiota ima važnu ulogu u metabolizmu nutrijenata (poglavlje 3. 2. 2.), stoga je povezana s poremećenim funkcijama metabolizma. Nadalje, vagus kao jedna od komponenata MGBA, djeluje zajedno s mikrobiotom zahvaljujući svojim receptorima za CCK, grelin, leptin i druge molekule čiji metabolizam ona regulira. Stoga se modulacija mikrobiote i cjelokupne MGBA nameće kao strategija za liječenje nekoliko metaboličkih poremećaja, primjerice pretilosti ili dijabetesa (Wang i sur., 2020).

Također, kao novija strategija protiv pretilosti predloženo je smanjenje signalizacije perifernog serotonina. Mišji model pokazao je da se kod tako tretiranih miševa prevenira pretilost uzrokovana prehranom bogatom mastima i inzulinska rezistencija (Kesić i sur., 2020).

Metoda terapije koja uzima u obzir povezanost serotonina i mikrobiote jesu mikrobnj terapeutici. Dizajnirani su tako da detektiraju razinu serotonina u domaćinu i po potrebi je spuštaju ili podižu na različite načine: sekrecijom sekundarnih metabolita, poticanjem ili inhibicijom sinteze ili utjecajem na ekspresiju gena. Nekoliko ovakvih terapeutika trenutno je u procesima kliničkog istraživanja (Everett i sur., 2020).

Za liječenje IBS-a klasičan je pristup terapija antibioticima, međutim dugoročna primjena antibiotika ima više negativnih nego pozitivnih učinaka na zdravlje. Najnovija ideja koja se čini mnogo učinkovitija za terapiju IBS-a jest fekalna transplantacija uz koju se preporučuje i uzimanje probiotika. Također, modulacije serotoninskog sustava, poput inhibitora SERT-a, čine se obećavajućima za liječenje ovog sindroma (Layunta i sur., 2021).

## 6. Zaključak

Serotonin je vrlo važan neurotransmitter koji u tijelu djeluje na mnoga tkiva i organe, stoga je esencijalan za brojne funkcije centralnog živčanog sustava i sustava na periferiji, osobito gastrointestinalnog trakta. Poremećaji u serotoninskom signaliziranju i metabolizmu povezuju se s mnogim bolestima, ali nikada kao jedini uzrok. Serotoninsko je signaliziranje kompleksno i sve se više uočava njegova povezanost s mikrobiotom koja utječe na domaćina mnogo više nego što se donedavno mislilo. U tijeku su intenzivna istraživanja mikrobiote i kompletne MGBA te njihove povezanosti sa serotoninom. Analiza signalnih puteva između komponenata osovine i svih molekula koje u njima sudjeluju mogla bi dovesti do novih tretmana za neke bolesti i poremećaje. Unatoč tome, još se vrlo malo zna o ovom kompleksnom sustavu komunikacije. Često slična istraživanja daju kontradiktorne zaključke, što dodatno komplicira pronalaženje odgovora na brojna pitanja. Daljnja su istraživanja potrebna kako bi se razjasnila mnoga saznanja do kojih se dosad došlo, ali jedno je sigurno - mikrobiota i serotonin stupaju u međusobne interakcije i utječu jedno na drugo modulirajući zdravstveno stanje domaćina putem složenog sustava komunikacije koji će, kada bude razriješen, otvoriti vrata liječenju velikog broja bolesti i poboljšanju ukupne kvalitete života.

## 7. Literatura

Amireault P., Sibon D., Cote F. (2013): Life without Peripheral Serotonin: Insights from Tryptophan Hydroxylase 1 Knockout Mice Reveal the Existence of Paracrine/Autocrine Serotonergic Networks. *ACS Chem. Neurosc.* 4(1): 64-71.

Appleton J. (2018): The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr. Med.* 17(4): 28-32.

Carabotti M., Scurocco A., Maselli M. A., Severi C. (2015): The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 28(2): 203-209.

Carvajal-Olivieros A., Campusano J. M. (2021): Studying the Contribution of Serotonin to Neurodevelopmental Disorders. Can this Fly? *Front. Behav. Neurosci.* 14: 601449.

Everett B. A., Tran P., Prindle A. (2022): Toward manipulating serotonin signaling via the microbiota-gut-brain axis. *Curr. Opin. Biotechnol.* 78: 102826.

Gershon M. D. (2013): 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 20(1): 14-21.

Hranilović D., Blažević S. (2014): Hyperserotonemia in Autism: 5HT-Regulating Proteins. U: Patel V. B., Preedy V. R., Martin C. R. (ur.) *Comprehensive Guide to Autism*. Springer New York, str. 717-739.

Jenkins T. A., Nguyen J. C., Polgaze K. E., Bertrand P. P. (2016): Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients* 8(1): 56.

Kesić M., Baković P., Horvatiček M., Proust B. L. J., Štefulj J., Čičin-Šain L. (2020): Constitutionally High Serotonin Tone Favors Obesity: Study on Rat Sublines With Altered Serotonin Homeostasis. *Front. Neurosci.* 14: 219.

Layunta E., Buey B., Mesonero J. E., Latorre E. (2021): Crosstalk Between Intestinal Serotonergic System and Pattern Recognition Receptors on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front. Endocrinol.* 12: 748254.

Lesch K. P., Waider J. (2012): Serotonin in the Modulation of Neural Plasticity and Networks: Implications for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron* 76(1): 175-191.

Sbrini G., Hanswijk S. I., Brivio P., Middelman A., Bader M., Fumagalli F., Alenina N., Homberg J. R., Calabrese F. (2022): Peripheral Serotonin Deficiency Affects Anxiety-like Behavior and the Molecular Response to an Acute Challenge in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 23: 4941.

Strandwitz P. (2018): Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 1963: 128-133.

Wang S. Z., Yu Y. J., Adeli K. (2020): Role of Gut Microbiota in Neuroendocrine Regulation of Carbohydrate and Lipid Metabolism via the Microbiota-Gut-Brain-Liver Axis. *Microorganisms* 8(4): 527.

Yabut J. M., Crane J. D., Green A. E., Keating D. J., Khan W. I., Steinberg G. R. (2019): Emerging Roles of Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr. Rev.* 40(4): 1092-1107.

## ŽIVOTOPIS

Moje je ime Leonarda Vlahov. Rođena sam u Zadru 2001. godine. Završila sam Osnovnu školu Šime Budinića (2008. – 2016.), gdje sam se zainteresirala za biologiju i kemiju, osobito organsku. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Gimnaziji Franje Petrića u Zadru (2016. – 2020.). Ondje sam produbila svoje zanimanje za biologiju, a posebno me počela zanimati fiziologija metabolizma nutrijenata u ljudskom tijelu, kao i struktura i funkcija živčanog sustava. Oduvijek sam imala velik interes i za jezike. Tijekom osnovne škole sudjelovala sam na školskim, županijskim i državnim razinama Natjecanja iz hrvatskoga jezika. U srednjoj se školi to nastavilo te sam 2019. osvojila treće mjesto na državnoj razini. Osim toga, tijekom sva četiri razreda srednje škole sudjelovala sam na školskim i županijskim razinama Natjecanja iz biologije.

2020. godine upisala sam studij Molekularne biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a sada završavam prijediplomsku razinu studija. Ondje sam stekla znanja iz područja stanične biologije, biokemije i fiziologije koja su mi pomogla da nastavim proučavati teme koje su me zainteresirale u srednjoj školi – neurofiziologija i neurobiologija te metabolizam. Planiram usmjeriti buduću karijeru u tom pravcu. Tijekom druge godine studija sudjelovala sam u projektu BOLDeR Zavoda za animalnu fiziologiju gdje se proučava utjecaj neurotransmitera na ponašanje guštera. Te sam godine postala i članom Sekcije za neurobiologiju studentske udruge BIUS. Na trećoj sam godini počela volontirati na Zavodu za farmakologiju i Hrvatskom institutu za istraživanje mozga, u grupi koja proučava putovanje inzulina kroz mozak i povezanost s neurološkim bolestima. Planiram nastaviti volontirati i tijekom diplomskog studija. 2022. godine sudjelovala sam u jednotjednoj bioinformatičkoj radionici iz molekularne filogenije i evolucije na Sveučilištu Johannes Gutenberg u Mainzu u Njemačkoj te kao tehnička podrška na XVI. međunarodnom kongresu Rotifera u Zagrebu. 2023. godine sam, zajedno s kolegama iz Sekcije za neurobiologiju te studentima Medicinskog fakulteta, osvojila Rektorovu nagradu zbog organizacije interdisciplinarne međunarodne konferencije Brain-gut axis.

Moji su glavni hobiji crtanje, kuhanje i izrada kolača te proučavanje znanosti o prehrani i treningu. Vodim Instagram profil na kojem objavljujem svoje crteže.

2022. godine položila sam IELTS ispit iz engleskog jezika s ukupnom ocjenom 8.0.