

Serotonin kao signalna molekula u perifernim tkivima

Sačer, Margareta

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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:217:755786>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-01**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

**SEROTONIN KAO SIGNALNA MOLEKULA
U PERIFERNIM TKIVIMA**

**SEROTONIN AS A SIGNALING
MOLECULE IN PERIPHERAL TISSUES**

SEMINARSKI RAD

Margareta Sačer

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Zagreb, 2021.

Sadržaj

Uvod	1
Serotoninski odjeljci.....	1
Centralni živčani sustav	3
Periferno tkivo.....	3
Uloga serotonina u srčanom i krvožilnom sustavu	3
Aktivacija trombocita	3
Serotonilacija.....	4
Vaskularni tonus.....	4
Modulacija srčane aktivnosti.....	5
Serotonin u gastrointestinalnom traktu	6
Utjecaj spojeva u lumenu crijeva na dostupnost serotonina.....	6
Modulacija peristaltičkog refleksa i pokretljivosti crijeva.....	7
Upalna i protuupalna svojstva serotonina	7
Utjecaj serotonina na metaboličku homeostazu	8
Serotonin stimulira glukoneogenezu i sekreciju inzulina	8
Stimulacija lipolize u bijelom masnom tkivu.....	10
Serotonin ometa termogenezu u smeđem masnom tkivu.....	10
Antagonističko djelovanje serotonina na gustoću kostiju	11
Serotonin centralnog živčanog sustava potiče rast kostiju.....	11
Serotonin enterokromafinskih stanica inhibira diferencijaciju prekursora osteoblasta....	12
Serotonergični sustav kostiju	12
Regeneracija jetre regulirana serotoninom.....	13
Serotonin i hematopoeza	13
Serotononski sustav mliječne žlijezde i uloga u involuciji	14

Zaključak.....	14
Literatura	15
Sažetak	19
Summary	19
Životopis.....	20

Kratice

EC – enterokromafinske (stanice)

GI – gastrointestinalni

5-HT – 5-hidroksitriptamin, serotonin

CNS – „central nervous system“, centralni živčani sustav

Tph – triptofan hidroksilaza

5-HTP – 5-hidroksitriptofan

AAAD – „aromatic L-amino acid decarboxylase“, dekarboksilaza aromatskih L-aminokiselina

MAO – monoamin oksidaza

5-HIAA - 5-hidroksiindol acetatna kiselina

5-HT_r – serotoniniski receptor

KO – „knockout“, nokaut

SCAF – „short-chain fatty acid“, masna kiselina kratkog lanca

UCP – „uncoupling protein“, protein odgovoran za razdvajanje

Lrp5 - LDL receptor-vezan protein 5

PTHrP – „parathyroid hormone-related peptide“, peptid paratiroidnog hormona

Uvod

Još 1937. godine Erspamer i Asero identificirali su spoj odgovoran za kontrakciju crijeva u enterokromafinskim (EC) stanicama gastrointestinalnog (GI) epitela – enteramin. Kasnije, Rapport i suradnici (1948) spoju izoliranom iz krvnog seruma dali su ime su po izvoru izolacije i ulozu vazokonstrikcije – serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT). Najčešće se spominje kao neurotransmiter koji regulira neurofiziološke i bihevioralne procese: raspoloženje, percepciju, agresiju, seksualnost, apetit (Berger i sur. 2009), no samo oko 5% ukupnog serotonina nalazi se i sintetizira u centralnom živčanom sustavu (CNS). Ostatak sintetiziraju i izlučuju periferna tkiva (to jest tkiva koja nisu dio centralnog živčanog sustava), među kojima najviše enterokromafinske stanice gastrointestinalnog epitela (90% ukupnog serotonina), a ostatak sintetiziraju Langerhansovi otočići gušterače, mliječne žlijezde, adipozno tkivo, osteoklasti, adipociti i glatko mišićno tkivo aorte (Martin i sur., 2017; Fouquet i sur., 2019). Veliko skladište serotonina su trombociti (oko 5% ukupnog 5-HT) koji reguliraju koncentraciju 5-HT u krvnoj plazmi i aktivacijom otpuštaju 5-HT u blizini ciljnog područja djelovanja (Neumann, Hofmann i Gergs, 2017).

Ubrzani tehnološki napredak 21. stoljeća prate razvoj molekularnih i bioloških metoda poput kloniranja, uzgajanja „knock-out“ miševa i sinteze spojeva koji selektivno interagiraju sa specifičnim serotoninским receptorima zbog čega dolazi do otkrivanja brojnih do sad nepoznatih uloga serotonina. Posebno se ističe otkriće druge izoforme enzima triptofan hidroksilaze (Tph1) početkom 21. stoljeća, koji sudjeluje u sintezi 5-HT u perifernim tkivima za razliku od izoenzima Tph2 lokaliziranog u centralnom živčanom sustavu (Walther i sur. 2003).

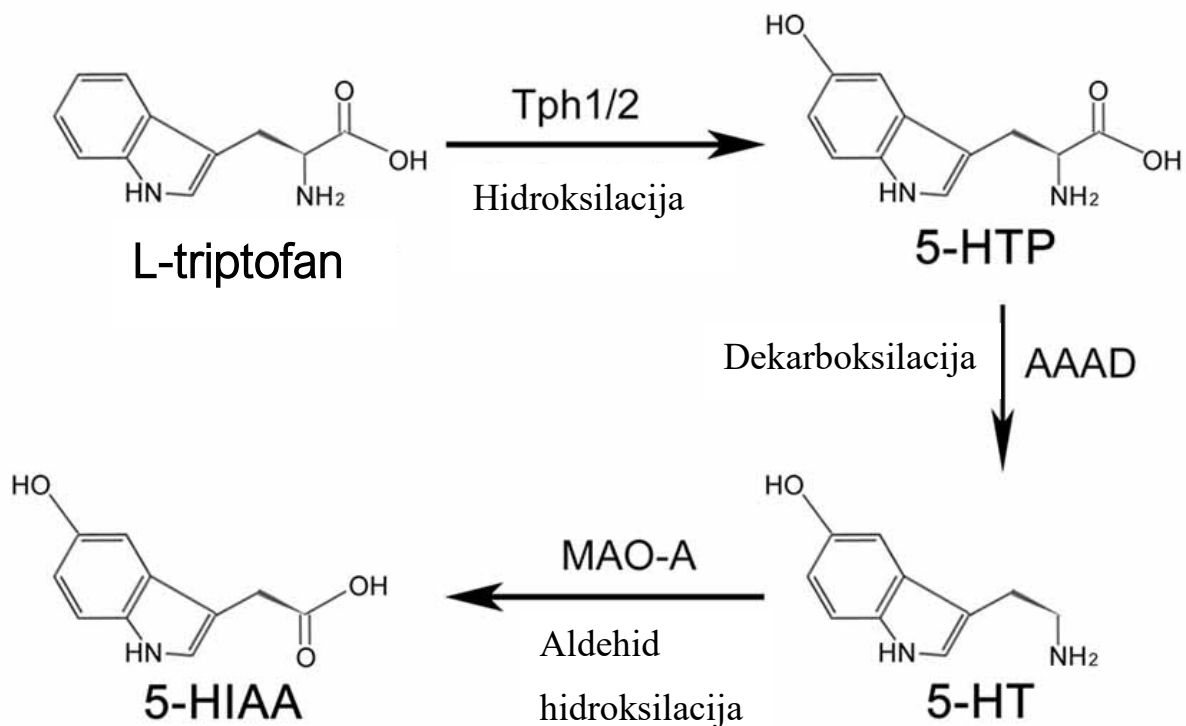
Osim što je serotonin enterokromafinskih stanica pleiotropni hormon, postoje i lokalni serotoninergični sustavi neovisni o 5-HT crijeva i trombocita poput β -stanica gušterače. Uloga perifernog 5-HT je mnogo, od embrionalnog razvoja, regulacije pregradnje kostiju, pa do regeneracije jetre. Više o ulogama serotonina u perifernom tkivu slijedi u nastavku.

Serotoninски odjeljci

Kao što je spomenuto, većina sinteze serotonina odvija se u stanicama centralnog živčanog sustava i enterokromafinskim stanicama. Primarni prekursor sinteze serotonina je esencijalna aminokiselina L-triptofan. Prvi korak sinteze, koji je ujedno i stupanj koji određuje brzinu

reakcije, je hidroksilacija L-triptofana katalizirana enzimom triptofan hidroksilaza (Tph) pri čemu nastaje 5-hidroksitriptofan (5-HTP). Enzim Tph je vrlo specifičan za tu aminokiselinu, za razliku od enzima koji sudjeluje u idućem i posljednjem koraku sinteze – dekarboksilacija 5-HTP koju katalizira dekarboksilaza aromatskih aminokiselina (AAAD) pri čemu nastaje 5-HT (Mohammad-Zadeh i sur., 2008).

Primarni metabolički put razgradnje se odvija na vanjskoj staničnoj membrani mitohondrija jetre, mozga, GI trakta, pluća i trombocita (Liu i sur. 2017) katalizom uz pomoć enzima monoamin oksidaze (MAO) i to prvenstvenom njezinom MAO-A izoformom. MAO katalizira sintezu 5-hidroksiindol acetatne kiseline (5-HIAA) iz 5-HT, nakon čega se dobiveni spoj najčešće izluči urinom (Mohammad-Zadeh i sur. 2008). Spomenute reakcije prikazane su na Slici 1.



Slika 1. Sinteza i razgradnja serotonina. Preuzeto iz rada Liu i sur. 2017.

Budući da je 5-HT prisutan gotovo u cijelom tjelesnom sustavu, razgovor o serotoninu svakako olakšava podjela područja djelovanja 5-HT na centralni (CNS) i periferni dio. To ima smisla budući da plazmatski 5-HT ne prolazi krvno-moždanu barijeru koja dijeli krvotok od izvanstanične tekućine mozga (Martin i sur. 2017) te da se izoforma Tph1 dominantno nalazi u perifernom, a Tph2 centralnom živčanom sustavu organizma (Mohammad-Zadeh, i sur. 2008). No, valja napomenuti da postoje odstupanja te da se izoforma Tph1 nalazi u epifizi, a Tph2 u enteričkim živčanim stanicama (Neumann, Hofmann i Gergs, 2017). Osim toga, tijekom

fetalnog i ranog postnatalnog razvoja krvno-moždana barijera nije još formirana te periferni 5-HT može modulirati razvoj serotonergičkih neurona (Whitaker-Azmitia, 2001).

Centralni živčani sustav

Sinteza 5-HT odvija se u području jezgara rafe unutar moždanog debla, a aksoni tih stanica prostiru se kortikalnim i subkortikalnim regijama mozga. Nakon sinteze, 5-HT se pohranjuje vezikularnim monoaminskim transporterom (VMAT) u vezikule blizu aksona u presinaptičkim neuronima. Nakon depolarizacije neurona i ulaska Ca^{2+} , 5-HT egzocitozom izlazi u sinaptičku pukotinu gdje se veže na postsinaptičke receptore i ostvaruje svoj učinak na postsinaptičke neurone. Djelovanje serotonina se dokida serotoninskim transporterom (SERT) koji vraća 5-HTu presinaptički neuron gdje se može razgraditi pomoću MAO-A ili, u epifizi, acetilirati i metilirati sintetizirajući melatonin (Mohammad-Zadeh i sur., 2008; Zhao i sur., 2019).

Periferno tkivo

Enterokromafinske stanice su enteroendokrine stanice GI mukoze raspršene GI epitelom te čine 1% stanica GI trakta. Sintetiziraju 90% ukupnog 5-HT i izlučuju ga u krvnu plazmu (Martin i sur., 2017). Trombociti pomoću SERT-a preuzimaju gotovo sav 5-HT iz krvne plazme i predstavljaju važna skladišta tog spoja. Njihova bitna uloga je i aktivacija, točnije agregacija prilikom grušanja krvi pri čemu dolazi do otpuštanja 5-HT u okolinu. Osim trombocita, i jetra preuzima dio 5-HT gdje se dalje metabolizira. Preostali 5-HT metabolizira se u plućima (Tyce, 1990).

Do sada je otkriveno i uspješno klonirano 15 različitih receptora (5-HT_r) koji se svrstavaju u sedam heterogenih skupina (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ itd.). 6 skupina je G-protein vezajuće, a 5-HT₃ je Na^+/K^+ ionski kanal reguliran ligandom (Mohammad-Zadeh i sur. 2008).

Uloga serotonina u srčanom i krvožilnom sustavu

Aktivacija trombocita

Iako su trombociti bitan izvor 5-HT, oni ga ne sintetiziraju (Berger, Gray i Roth, 2009). Monoaminski serotoninski transporter SERT unosi serotonin iz plazme u trombocite gdje se uz pomoć transportera VMAT1 prenosi u vezikule - takozvana *gusta tijela* trombocita gdje se, zaštićen od razgradnje, nalazi zajedno s drugim neproteinskim metabolički važnim spojevima – adenzin difosfatom (ADP), adenzin trifosfatom (ATP) i kalcijevim ionima (Klasić, 2011). Narušena trombocitna homeostaza 5-HT karakteristika je nekih patofizioloških stanja, na

primjer autizma kojeg karakterizira povećana koncentracija 5-HT u krvnoj plazmi (Hranilović i Blažević, 2014).

Osim u regulaciji homeostaze, trombocitni serotonin ima i autokrinu funkciju prilikom agregacije trombocita i stvaranja ugrušaka. Agregaciji prethodi aktivacija trombocita nakon što 5-HT vezanjem na 5HT_{2A} receptor pokreće signalnu kaskadu G_q fosfolipaze C koja uzrokuje izlazak Ca²⁺ iz endoplazmatskog retikuluma te konačno aktivira protein kinazu C koja dodatno amplificira reaktivnost trombocita. Pri tome se integrini traslociraju na površinu stanice što poboljšavaju daljnju agregaciju. Povećanje intracelularne koncentracije kalcijevih iona inducira i snažan influks Ca²⁺ (eng. *store-operated Ca²⁺ entry*, SOCE) koji reducira izlazak 5-HT u krvnu plazmu (Mammadova-Bach, Mauler i Duerschmied, 2017). 5-HT koji se oslobodi prilikom ovog procesa aktivira okolne trombocite na spomenuti način.

Serotonilacija

Proučavanjem procesa zgrušavanja krvi, uočen je novi fenomen – kovalentno vezanje serotoninina na G-proteine (GTP-aze) i dijelove ekstracelularnog matriksa čime se mijenja njihova struktura i aktivnost koja pospješuje agregaciju trombocita. Naime, radi se o serotonilaciji, vezanju serotoninina na glutaminske skupine ciljnih proteina katalizirano transglutaminazama. Proces zgrušavanja krvi kataliziran je transglutaminazom 2 i faktorom koagulacije krvi XIIIa (Bader, 2019). Iako je serotonilacija uočena krajem 50-ih prošlog stoljeća, tek je nedavno počelo dolaziti do otkrića mehanizma i funkcija tog procesa. Serotonilacija ima ulogu i u sekreciji inzulina (Paulmann i sur., 2009), proliferaciji vaskularnih stanica glatkih mišića u plućima (sudjeluje u patogenezi hipertenzije plućnih arterija) (Wang i sur., 2018), ali vrlo vjerojatno i modulira epigenetičke efekte histona tijekom razvoja nekih organizama (Farrelly i sur., 2019).

Vaskularni tonus

Ovisno o specifičnoj ekspresiji serotonininskih receptora u pojedinom dijelu vaskularnog sustava, podražajem može doći do vazodilatacije ili vazokonstrikcije. 5-HT oslobođen prilikom agregacije trombocita uzrokuje vazokonstrikciju okolnih krvnih žila, većinom velikih arterija, velikih vena i venula (Mohammad-Zadeh i sur., 2008; Berger, Gray i Roth, 2009). U *in vitro* uvjetima, pokazano je da vazokonstrikciju uzrokuje podražaj 5-HT₂ receptora te da 5-HT pojačava vazokonstrikcijski efekt drugih vazoaktivnih spojeva poput histamina (Vanhoutte, 1987). S druge strane, vazodilatacija posredovana 5-HT najviše je prisutna u arteriolama, a u venskom sustavu radi se o podražaju 5-HT₃ receptora (Mohammad-Zadeh i sur., 2008).

Zdravlje krvožilnog endotela još je jedan bitan element koji mijenja utjecaj 5-HT na glatki vaskularni mišić. Zdravi endotel izvor je dušikovog monoksida (NO) koji djeluje kao protuteža vazokonstrikciji posredovanoj 5-HT te je izvor MAO-A koji metabolizira 5-HT iz krvne plazme. Promjenom endotela uzrokovanom bolešću ili nakupljanjem masti, manje se otpušta NO te je aktivnost MAO-A manja pa je samim time homeostaza serotonina narušena što može dovesti do hipertenzije (Mohammad-Zadeh i sur., 2008).

Razvijanju hipertenzije plućnih arterija, osim prije spomenute serotonilacije, pridonosi i povećan vaskularni otpor uzrokovan većom aktivnošću signalne kaskade 5HT_{2B} receptora. Aktivnost signalne kaskade je veća zbog hipoksije koja uzrokuje povećanu koncentraciju 5-HT u krvnoj plazmi (Esteve i sur., 2007).

Modulacija srčane aktivnosti

Iako se dugo smatralo da do srca najviše 5-HT dopire aktivacijom trombocita, istraživanjima na *Tph1 knockout* miševima primijećeno je da je njihova koncentracija srčanog 5-HT smanjena na 10% koncentracije divljeg tipa upućujući na lokalnu sintezu (Côté i sur., 2003). Serotonin u srcu ima više načina djelovanja: inotropni (utječe na kontraktilnost miokarda), kronotropni (utječe na frekvenciju otkucaja) i proaritmčki (uzrokuje nepravilan ritam).

Inotropni efekt 5-HT i regija srca u kojoj se pojavljuje, variraju od vrste do vrste, ali i unutar nje same. U mnogih sisavaca uočen je pozitivan inotropni efekt serotonina. Kod čovjeka je uočen u srčanom atriju, ali ne u ventrikulu (Neumann, Hofmann i Gergs, 2017). No, u pacijenata u zadnjoj fazi srčanog zastoja uočen je pozitivan inotropni efekt upravo u ventrikularnom tkivu, pojačan prisutnošću 3-izobutil-1-metilksantina (IBMX), inhibitora fosfodiesteraze (Brattelid i sur., 2004). S druge strane, visoka koncentracija 5-HT tijekom dužeg vremenskog perioda može uzrokovati negativni inotropni efekt, vjerojatno zbog desenzitizacije uzrokovane aktivacijom fosfodiesteraza (Sanders i Kaumann, 1992).

U atriju čovjeka uočen je pozitivan kronotropni efekt 5-HT. Pretpostavlja se da aktivacijom 5-HT₄ receptora inducira hiperpolarizacija i samim time aktivacija kationskog kanala reguliranog cikličkim nukleotidom u sinusnom čvoru.

Nadalje, receptor 5-HT₄ direktnim putem inducira i srčanu aritmiju. S druge strane, receptor 5-HT₃ pokazuje antiaritmčka svojstva. Njegovom inhibicijom se u pacijentima javlja aritmija (Neumann, Hofmann i Gergs, 2017).

Očito je da efekti 5-HT mogu biti vrlo različiti čak i unutar istog organa čime se dodatno naglašava važnost održanja homeostatske koncentracije 5-HT.

Serotonin u gastrointestinalnom traktu

Utjecaj spojeva u lumenu crijeva na dostupnost serotonina

Lučenje serotonina iz enterokromafinskih stanica regulirano je dostupnošću brojnih spojeva u lumenu crijeva. Akutno povećanje koncentracije glukoze u lumenu dovodi do veće sekrecije 5-HT (Zelkas i sur., 2015). Koncentracija glukoze koja aktivira to otpuštanje mnogo je veća od one u cirkulaciji što upućuje da se radi o mehanizmu detektiranja hranom unesene glukoze, a ne promjene u krvnoj plazmi. EC stanice koje su u debelom crijevu isto osjećaju promjenu koncentracije glukoze što može upućivati na ulogu signalizacije serotoninom u stanjima bolesti kada je prisutan proljev (Martin i sur., 2017). No, i kronični manjak glukoze, na primjer nakon duljeg perioda posta, signal je koji povećava transkripciju Tph1 i samim time koncentraciju 5-HT (Sumara i sur., 2012). Smatra se da glukoza u EC stanice ulazi preko Na⁺ ovisnog glukoznog kotransportera 1 nakon čega slijedi sekrecija 5-HT. Osim glukoze, saharoza i sukraloza (umjetno sladilo) vežu se na receptore slatkog T1R2 i T1R3 u mukozni duodenuma nakon čega slijedi otpuštanje serotonina u lumen crijeva (Kidd i sur., 2008).

Nadalje, na EC stanicama GI trakta eksprimirani su receptori koji prepoznaju masne kiseline kratkog (eng. short-chain fatty acids, SCAFs), srednjeg i dugog lanca. Osim prehranom, masne kiseline kratkog lanca poput maslačne, octene i propionske kiseline proizvode bakterije u crijevima, tj. mikrobiota. SCAFs zajedno sa sekundarnom žučnom kiselinom (koju isto sintetiziraju bakterije mikrobiote crijeva) aktiviraju EC stanice što rezultira otpuštanju 5-HT u lumen. Kronično izlaganje tim spojevima može dovesti i do promjene ekspresije Tph1, odnosno sinteze 5-HT (Reigstad i sur., 2015).

Ispuštanje 5-HT iz EC stanica moguće je potaknuti i neuromodulatornim agensima poput acetilkolina i γ -aminomaslačne kiseline (Martin i sur., 2017). EC stanice reagiraju na signale iz centralnog živčanog sustava i crijevnog živčanog sustava. Unatoč prisutnosti u velikim količinama, 5-HT se u probavnom sustavu ne ponaša kao neurotransmiter, no zanimljivo je da pri upalnom stanju stijenke debelog crijeva pridonosi brzom sinaptičkom prijenosu (Linden i sur., 2003).

5-HT povećava intestinalnu apsorpciju vode i nutrijenata te sekreciju elektrolita i bikarbonata. Stimulacijom 5-HT₃ receptora na aferentnom kraju živca vagusa, koji inervira gušteraču, potiče se izlučivanje potrebnih enzima čime se povećava apsorpcija nutrijenata (Cho i sur., 2014). 5-HT povećava i ekspresiju transportera žučnih soli čime se povećava izlučivanje iz jetre i žučnog mjehura te se samim time indirektno povećava apsorpcija masti u crijevima što može doprinijeti pretilosti (Watanabe i sur., 2010; Martin i sur., 2017).

Modulacija peristaltičkog refleksa i pokretljivosti crijeva

Serotonin je djelomično dogovoran i za aktivaciju peristaltičkog refleksa, pokretljivosti crijeva i pražnjenje želuca. Mehanoreceptori na EC stanicama podražljivi su na povišenje intraluminalnog tlaka te u takvim uvjetima signaliziraju otpuštanje 5-HT. Aktivirani 5-HT₃ i 5-HT₄ receptori na aferentnoj vagalnoj živčanoj stanici koja inervira intestinalnu mukozu, i nalazi se blizu EC stanica, potiču i moduliraju kontraktilnu propagaciju (Martin i sur., 2017). Bitno je napomenuti da je serotoninska uloga u ovom procesu samo djelomična. Eksperimentalno je utvrđeno da *Tph1 KO* miševi i dalje imaju konstitutivnu gastrointestinalnu pokretljivost. Čini se da 5-HT serotonergičnih neurona crijevnog živčanog sustava ovdje ima puno bitniju ulogu. Delecija *Tph2* usporila je GI pokretljivost te ubrzala pražnjenje želuca. Naime, delecija *Tph2* i dvostruka delecija *Tph1* i *Tph2*, u eksperimentima s *KO* miševima, ima isti efekt na pokretljivost GI trakta (Li i sur., 2011) što dodatno potvrđuje da je uloga perifernog 5-HT u pokretljivosti GI trakta samo djelomična. No, isto je tako teško utvrditi važnost serotonina živčanog sustava u GI traktu zato što *Tph2 KO* miševi ne uspiju razviti cjelovit crijevni živčani sustav pa se ne zna koliko utječe nedostatak živčanog sustava, a koliko nedostatak serotoninske aktivnosti na spomenute rezultate. (Gershon, 2013).

Zanimljivo je da i bakterije crijevne mikrobiote utječu na pokretljivost crijeva. Ustanovljeno je da aktiviraju mehanoreceptore *Peizo2* čime se povećava ekspresija *Tph1*, pojačava stimulacija mijenteričnog pleksusa i samim time pokretljivost GI trakta. Budući da je ovaj utjecaj mikrobiote inducibilan i reverzibilan, potencijalno omogućuje terapijsku primjenu (Spohn i Mawe, 2017).

Upalna i protuupalna svojstva serotonina

Upala je kompleksni imunološki odgovor na oštećenje tkiva zbog patogena ili iritabilne tvari s ciljem uklanjanja iritirajućeg stimulusa. Serotonin enterokromafinskih stanica po tom je pitanju dualne prirode te može djelovati i upalno i protuupalno.

Eksperimentalno je uočeno da *SERT KO* miševi (koji zbog toga imaju više dostupnog 5-HT) imaju izraženiji kolitis, upalu debelog crijeva. S druge strane, kada je sinteza 5-HT inhibirana, *Tph1 KO* miševi nisu razvijali kolitis (Spohn i Mawe, 2017). Kasnije je utvrđeno da je za ovu pojavu odgovoran 5-HT₇ receptor na dendritima blizu EC stanica koji aktivira urođen imunski odgovor, a poslije i adaptivni imunski odgovor. Zna se da brojni imunofaktori limfnog sustava upravo imaju eksprimirane serotoninske receptore (Gershon, 2013).

Protuupalno djelovanje serotonina uočeno je, s druge strane, aktivacijom 5-HT₄ epitelnog receptora intestinalne mukoze. Efekti koji su daljnjim istraživanjima uočeni su, među ostalim, i povećana proliferacija epitela, brže zacjeljivanje rana te smanjenje apoptoze inducirane oksidativnim stresom (Spohn i sur., 2016).

Smisao ovih antagonističkih djelovanja serotonina nije u potpunosti jasan, no misli se da u bazalnim uvjetima dominira aktivacija 5-HT₄ receptora smanjujući štetno upalno djelovanje, a po potrebi se u patološkim stanjima aktivira i dominira aktivacija 5-HT₇ receptora s ciljem dodatne zaštite od prisutnog patogenog procesa (Spohn i Mawe, 2017).

Utjecaj serotonina na metaboličku homeostazu

Iako je globalni efekt serotonina u CNS-u smanjenje apetita i ubrzanje metabolizma, posredovan 5-HT_{2C} receptorom hipotalamusa (Donovan i Tecott, 2013), periferni serotonin doprinosi metaboličkoj disfunkciji i pretilosti utječući, među ostalim, na koncentraciju glukoze u krvi tijekom gladovanja, mobilizaciju masnih kiselina i glicerola u adipocitima te na pretvaranje bijelog u smeđe masno tkivo. Poveznica između serotonina i pretilosti nađena je u mnogim znanstvenim istraživanjima; koncentracija plazmatskog triptofana, prekursora serotonina, manja je u pretilih ljudi, čak i nakon gubitka težine (Breum i sur., 2003), a kod štakora hranjenih zapadnjačkom prehranom (tj. hranom s visokim udjelom masti poput prženih krumpira i kolača) došlo je do povećanja mase, otpuštanja veće količine 5-HT iz EC stanica i oslabljene funkcije SERT-a (Bertrand i sur., 2011). No, tijekom gladovanja, serotonin potiče glukoneogenezu i lipolizu te smanje transport glukoze u hepatocite, što su bitni fiziološki procesi koji nadoknađuju manjak dostupne energije.

Serotonin stimulira glukoneogenezu i sekreciju inzulina

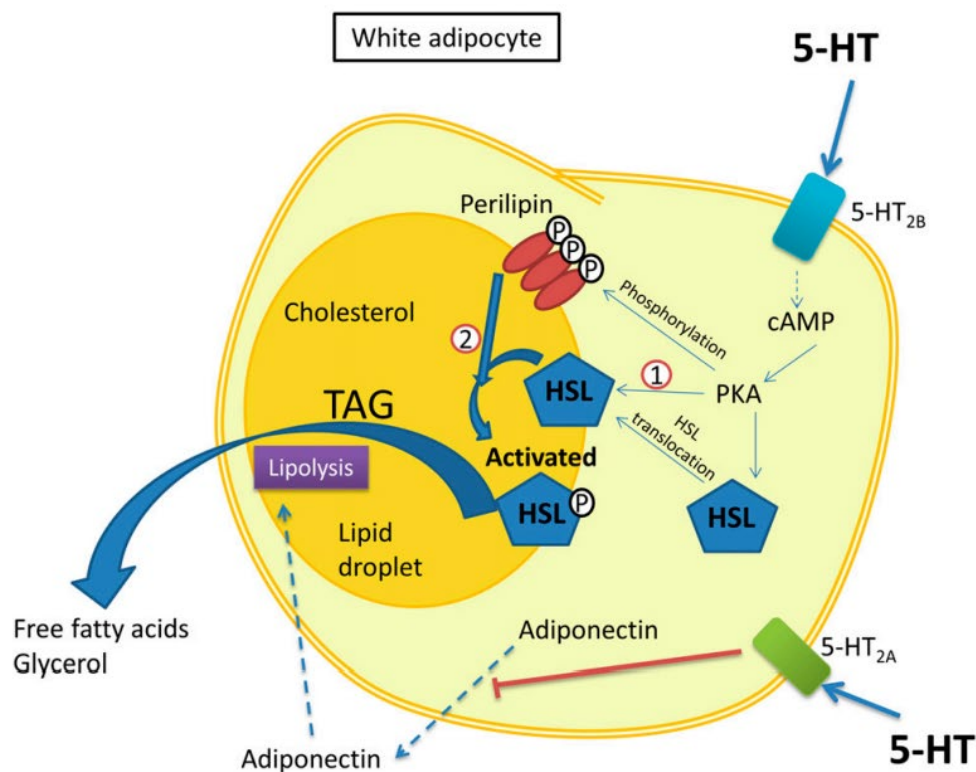
Kao što je prije spomenuto, nakon duljeg perioda gladi, povećava se transkripcija enzima *Tph1* i samim time proizvodnja 5-HT u EC stanicama. Uloga serotonina u stanju gladovanja je

aktivirati alternativni proces dobivanja energije - glukoneogenezu. Stimulacijom 5-HT_{2B} receptora hepatocita povećava se ekspresija glukoza-6-fosfataze i fruktoza-1,6-bisfosfataze - enzima glukoneogeneze koji određuju brzinu reakcije te se smanjuje ponovno preuzimanje glukoze u hepatocite (Sumara i sur., 2012).

S druge strane, plazmatski serotonin čije je povećanje koncentracije potaknuto akutnim povećanjem glukoze, možemo povezati s povećanom produkcijom i sekrecijom inzulina u beta stanicama Langerhansovih otočića gušterače. Zanimljivo je da i β -stanice sintetiziraju 5-HT kojeg pohranjuju u sekretornim vezikulama zajedno s inzulinom te imaju eksprimirana oba izoenzima Tph1 i Tph2. Upravo intracelularni 5-HT serotoninacijom promovira sekreciju inzulina posredovanu glukozom (Spohn i Mawe, 2017). Nadalje, serotonin povećava količinu β -stanica te njihovu osjetljivost na glukozu, a vjerojatno se radi o mehanizmu posredovanom 5-HT_{2B} i 5-HT₃ receptorima. Naime, *5-HT₃ KO* miševi imali su smanjenu sekreciju inzulina uz intoleranciju na glukozu (Kim i sur., 2015), a trudni miševi (kojima je potrebno više inzulina u tom periodu) imali su povećanu ekspresiju Tph1 i Tph2 te se posredujući 5-HT_{2B} receptorom povećala količina β -stanica i njihova osjetljivost na glukozu (Kim i sur., 2010).

Stimulacija lipolize u bijelom masnom tkivu

Periferni serotonin ubrzava metabolizam lipida stimulirajući lučenje žučnih soli iz žuči (Watanabe i sur., 2010) i aktivirajući mobilizaciju slobodnih masnih kiselina i glicerola lipolizom iz stanica bijelog masnog tkiva. Vežanjem 5-HT na 5-HT_{2B} receptor aktivira se hormon-osjetljiva lipaza (*hormone sensitive lipase*, HSL), enzim limitirajućeg koraka lipolize (Sumara i sur. 2012). Mehanizam aktivacije HSL nije poznat, ali je vjerojatno ili direktno fosforilirana cAMP ovisnom protein-kinazom A (1) ili fosforiliranim perilipinom (2). Adiponektin, metabolički aktivan hormon koji inhibira glukoneogenezu i povećava osjetljivost na inzulin, otpušta se iz adipocita aktivacijom 5-HT_{2A} receptora (Martin i sur., 2017). Stimulacija lipolize serotoninom prikazana je na Slici 2.



Slika 2. Serotonin stimulira lipolizu. Slika je preuzeta iz rada Martin i sur. 2017.

Adipociti isto imaju sposobnost sinteze serotonina. U *Tph1 KO* miševa, specifično u masnom tkivu, uočena je manja incidencija pretilosti uzrokovane prehranom s visokim udjelom masti. Osim toga, imali su bolju toleranciju na glukozu i senzitivnost na inzulin upućujući na moguću važnost sinteze 5-HT unutar bijelog masnog tkiva (Oh i sur., 2015).

Serotonin ometa termogenezu u smeđem masnom tkivu

Smeđe masno tkivo primarno je tkivo odgovorno za produkciju topline. Na unutarnjoj membrani mitohondrija adipocita smeđeg masnog tkiva nalazi se protein odgovoran za

razdvajanje 1 (eng. *uncoupling protein 1* – Ucp1) koji *odvaja* proces oksidativne fosforilacije od sinteze ATP-a pri čemu dolazi do oslobađanja topline. Iako se prije mislilo da je to tkivo prisutno samo u malih sisavaca i ljudske novorođenčadi, zna se da je prisutno i u odraslih ljudi (Betz i Enerbäck, 2018).

U smeđem masnom tkivu pretilih miševa nađena je veća koncentracija serotonina od bazalne uz manji stupanj termogeneze. Serotonin upravo ometa termogenični kapacitet i produkciju topline supresijom β -adrenergično inducirane ekspresije Ucp1 (Crane i sur. 2015). Nadalje, 5-HT inhibira i konverziju bijelog masnog tkiva u smeđe pri čemu nastaje takozvano *bež* tkivo. Ono isto ima sposobnost termogeneze, ali u nešto manjoj mjeri od smeđeg masnog tkiva. Supresija je posredovana 5-HT_{3A} receptorima (Oh i sur. 2015).

Osim u lipolizi, adiponektin ima bitne uloge i u masnom tkivu: promovira termogenezu u smeđem masnom tkivu i inducira pretvorbu bijelog u smeđe masno tkivo povećavajući ekspresiju Ucp1. Serotonin dakle, smanjujući sekreciju adiponektina, dodatno doprinosi metaboličkoj disfunkciji (Martin i sur., 2017).

Antagonističko djelovanje serotonina na gustoću kostiju

Kosti se kontinuirano pregrađuju (eng. *bone remodeling*) s ciljem održavanja tkivnog integriteta, prilagodbe mehaničkim zahtjevima, ali i popravka oštećenja ili potrebe za mobilizacijom kalcija i fosfora. Za proces je bitna koordinacija osteocita, koštane reapsorpcije osteoklasta i koštane sinteze osteoblasta (Cvek i sur., 2015). Proces je reguliran brojnim hormonima i centralnim živčanim sustavom. A nakon što je primijećeno da su pacijenti liječeni selektivnim inhibitorima ponovnog unosa serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), često korištenim antidepressivom koji povećava dostupnost 5-HT u međustaničnom prostoru, imali inhibiranu formaciju i funkciju osteoblasta i osteoklasta, počele su se istraživati uloge serotonina u ovom procesu (Hodge i sur. 2013).

Serotonin regulira pregradnju kostiju na više načina koji međusobno djeluju antagonistički. Serotonin centralnog živčanog sustava globalno potiče rast kostiju, dok 5-HT koji potiče iz EC stanica inhibira rast kostiju, a 5-HT sintetiziran lokalno u osteoklastima, može djelovati i inhibitoryno i poticajno.

Serotonin centralnog živčanog sustava potiče rast kostiju

Serotonin CNS-a potiče rast kostiju aktivacijom 5-HT_{2C} receptora ventromedijalnog hipotalamusa koji potom inhibira aktivnost simpatičkih neurona. Posljedica toga je manja stopa

aktivacije β_2 adrenoreceptora što promovira proliferaciju osteoblasta i inhibira proliferaciju i diferencijaciju osteoklasta (Lavoie, Lian i Mawe, 2017). Leptin, peptidni hormon sintetiziran u bijelom masnom tkivu, može negativno djelovati na ovaj proces smanjujući sintezu 5-HT u neuronima rafa te samim time aktivaciju receptora u hipotalamusu (Yadav i sur., 2009).

Serotonin enterokromafinskih stanica inhibira diferencijaciju prekursora osteoblasta

Inhibicija rasta kostiju serotoninom posljedica je vezanja 5-HT na 5-HT_{1B} receptore prekursora osteoblasta čime se inhibira njihova diferencijacija u osteoblast (Yadav i sur., 2008). Pri normalnoj koncentraciji cirkulirajućeg serotonina, proliferativna aktivnost transkripcijskog faktora FOXO1 ovisi o balansu asocijacije s transkripcijskim faktorima ATF4 i CREB. Pri većim koncentracijama serotonina, asocijacija FOXO1 s CREB je onemogućena što rezultira onemogućenom proliferacijom osteoblasta (Kode i sur., 2012).

Još su 2001. Gong i suradnici uočili da *Lrp5* (LDL receptor-vezan protein 5), receptor na površini stanične membrane sudjeluje u Wnt signalnom putu modulirajući prijenos signala u osteoblastima. Točnije, vidjeli su da mutacija u *Lrp5* uzrokuje autosomalni recesivni poremećaj - sindrom osteoporoza-pseudoglioma (eng. *osteoporosis-pseudoglioma syndrome*) kojeg karakterizira smanjena koštana gustoća i poremećaj vida (Gong i sur., 2001). Poveznica *Lrp5* i serotonina još nije u potpunosti jasna te su eksperimentalne činjenice poprilično nesuglasne. Yadav i suradnici proučavajući *Lrp5 KO* miševе uočili su veću ekspresiju *Tph1* u EC stanicama, višu cirkulirajuću koncentraciju 5-HT i manju gustoću kostiju. Pokazali su da *Lrp5* inhibira sintezu *Tph1* i samim time inhibira proliferaciju osteoblasta. Kada su smanjili koncentraciju 5-HT u krvi kod *Lrp5 KO* miševa normalizirana je koštana masa. (Yadav i sur., 2008). S druge strane, Cui i suradnici (2011) su inaktivirali *lrp5* specifično u crijevima nakon čega nije uočena promjena gustoće kostiju što sugerira da *Lrp5* utječe direktno na Wnt put, bez posredovanja serotoninom. Nesuglasnost rezultata vjerojatno je posljedica proučavanja različitih sojeva miševa, različitih spolova, ali i korištenja drukčijih metoda.

Serotonergični sustav kostiju

Osteoblasti, osteoklasti i osteociti eksprimiraju serotoninске receptore, funkcionalni SERT, ali i *Tph1*. *Tph1* je jedino aktivan u prekursorima osteoklasta sintetizirajući 5-HT koji potiče rast kostiju: povećava aktivnost osteoblasta i smanjuje produkciju osteoklasta (Chabbi-Achengli i sur., 2012). Aktivacijom 5-HT_{2B} i 5-HT_{2A} receptora također se potiče proliferacija osteoblasta te mineralizacija matriksa (Tanaka i sur., 2015). S druge strane, aktivacijom visoko eksprimiranog 5-HT_6 receptora, pogotovo tijekom pregradnje kostiju i diferencijacije

osteoblasta, inhibira se aktivnost alkalne fosfataze i mineralizacije kostiju (Lavoie, Lian i Mawe, 2017).

Regeneracija jetre regulirana serotoninom

Znanje o području djelovanja serotonina još nije prestalo rasti. Serotonin ima važnu ulogu u regeneraciji jetre. Postoji snažna korelacija između broja trombocita i sposobnosti proliferacije hepatocita, a zna se da 5-HT potiče mitozu i inducira sintezu DNA u primarnim kulturama štakorskih hepatocita (Balasubramanian i Paulose, 1998; Murata i sur., 2007). Ovo je djelovanje serotonina posredovano 5-HT_{2A} i 5-HT_{2B} receptorima budući da je antagonistom 5-HT₂ receptora reducirana proliferacija hepatocita (Lesurtel i sur., 2006). No, čini se da serotonin trombocita nije glavni medijator ovog procesa. Naime, u *SERT KO* miševima proces regeneracije nije nimalo ometen smanjenjem koncentracije 5-HT trombocita (Matondo i sur., 2009). Ovakvi podaci mogu nas navesti na pretpostavku da je dovoljna vrlo mala koncentracija 5-HT krvne plazme kako bi se potaknula proliferacija hepatocita. No, još je potrebno istraživanja kako bi se mogli potpuno objasniti ovakvi rezultati.

Serotonin i hematopoeza

Iako se zna da postoji uloga serotonergičnog sustava u hematopoetskom procesu, mehanizam još nije pretjerano poznat. Ono što znamo je da 5-HT ima efekt mitogena na megakariopoezu. Vežući se na 5-HT_{2B} receptore, u počecima megakariopoeze, promovira proliferaciju i diferencijaciju megakariocita (Liu i Yang, 2006). Kasnije je utvrđeno da 5-HT uz indukciju megakariopoeze, inducira i formaciju prekursora trombocita signalnim putem kinaze regulirane izvanstaničnim signalima i reorganizacijom F-aktina (Ye i sur., 2014).

Yang i suradnici (2007) su pokazali da je *in vitro* dodatak 5-HT inducirao ekspanziju CD34⁺ stanica pupčane vrpce te formaciju fibroblasta u koštanoj srži.

Serotonin regulira i eritropoezu. Naime, nedostatkom 5-HT u koštanoj srži smanjuje se produkcija crvenih krvnih stanica zbog otežane diferencijacije iz eritroidnih prekursora. Izolirani eritroidni prekursori iz *Tph1 KO* miševa imali su smanjen kapacitet proliferacije, no on se uspio vratiti ponovnim dodatkom 5-HT indicirajući da eritroidni prekursori možda imaju i mogućnost sinteze 5-HT. Nadalje, na eritroidnim prekursorima otkrivena je prisutnost 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} receptora i SERT transportera, ali prisutnost *Tph1* još nije otkrivena (Amireault, Sibon i Côté, 2013).

Serotononski sustav mliječne žlijezde i uloga u involuciji

Sinteza serotonina u epitelnim stanicama grudi prisutna je tijekom trudnoće, laktacije i pri uznapređovalom raku dojki (Hernandez, Gregerson i Horseman, 2012). 5-HT regulira homeostazu epitela, ali i limitira samu laktaciju i inicira involuciju mliječne žlijezde. Sintetizirani 5-HT nakuplja se u intersticiju epitela mliječne žlijezde gdje aktivacijom 5-HT₇ receptora smanjuje ekspresiju proteina mlijeka. Osim toga, 5-HT regulira i čvrstoću staničnog spoja epitela. 5-HT uzrokuje veću čvrstoću staničnog spoja koja s vremenom počne slabiti dok ne dođe do odvajanja stanica. Povećanje koncentracije 5-HT skraćuje period čvrstog staničnog spoja i uzrokuje ranije smanjivanje membranske rezistencije što je reverzibilno ako se na vrijeme ukloni 5-HT. Ustanovljeno je da faza čvrstog staničnog spoja ovisi o protein kinazi A, dok faza slabog staničnog spoja ovisi o p38 MAP kinazi (Horseman i Collier, 2014).

5-HT limitira laktaciju inicirajući involuciju, kompleksni proces u kojem se mliječna žlijezda morfološki vraća u stanje kakvo je bilo prije trudnoće. Proces prati stanična smrt epitelnih stanica i promjena masnog tkiva grudi (Stein, Salomonis i Gusterson, 2007). Osim serotoninskih receptora, stanice tkiva mliječne žlijezde ekspimiraju i SERT čija inhibicija dovodi do stanja sličnog involuciji (Amireault, Sibon i Côté, 2013).

No, 5-HT ima i bitnu ulogu u samoj fiziologiji laktacije. Nakupljanjem sekrecijskog materijala u lumenu alveola žlijezda inicira se ekspresija Tph1, odnosno serotonina. Aktivirajući 5-HT₇ i 5-HT₂ receptore, 5-HT je lokalni signal koji inducira ekspresiju paratiroidnom hormonu sličnog peptida (eng. *parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) koji mobilizira kalcij iz kostiju (Horseman i Collier, 2014).

Zaključak

Iz priloženog se može vidjeti da serotonin uistinu ima mnogo funkcija, na lokalnoj, ali i sustavnoj razini. No, ulogama serotonina u perifernim tkivima ovdje nije kraj. Ovaj rad nažalost nije uspio obuhvatiti i uloge serotonina prilikom embriogeneze, utjecaj 5-HT CNS-a na periferna tkiva, serotoninsku regulaciju imunološkog odgovora niti kompleksni odnos mikrobioma crijeva i serotonergičnog sustava. Još je mnogo nepoznanica u ovoj velikoj fiziološkoj jednadžbi. No, budući da mnogo znanstvenika uporno traži njihove vrijednosti, svakodnevno ih i pronalazi, tako da nas sigurno čeka uzbudljiv istraživački i pronalazački period.

Literatura

- Amireault, P., Sibon, D., Côté, F. (2013): Life without Peripheral Serotonin: Insights from Tryptophan Hydroxylase 1 Knockout Mice Reveal the Existence of Paracrine/Autocrine Serotonergic Networks. *ACS Chemical Neuroscience* 4(1): 64–71.
- Bader, M. (2019): Serotonylation: Serotonin Signaling and Epigenetics. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 12: 288.
- Balasubramanian, S. and Paulose, C. S. (1998): Induction of DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes by serotonin: possible involvement of serotonin S2 receptor. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 27(1): 62–66.
- Berger, M., Gray, J. A., Roth, B. L. (2009): The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine* 60(1): 355–366.
- Bertrand, R. L. i sur. (2011): A Western Diet Increases Serotonin Availability in Rat Small Intestine. *Endocrinology* 152(1): 36–47.
- Betz, M. J. and Enerbäck, S. (2018): Targeting thermogenesis in brown fat and muscle to treat obesity and metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology* 14(2): 77–87.
- Brattelid, T. et al. (2004): Functional serotonin 5-HT₄ receptors in porcine and human ventricular myocardium with increased 5-HT₄ mRNA in heart failure', *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 370(3): 157–166.
- Chabbi-Achengli, Y. i sur. (2012): Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 109(7): 2567–2572.
- Cho, H.-J. i sur. (2014): Identification of enteroendocrine cells that express TRPA1 channels in the mouse intestine. *Cell and Tissue Research* 356(1): 77–82.
- Côté, F. i sur. (2003): Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(23): 13525–13530.
- Cui, Y. i sur. (2011): Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nature Medicine* 17(6): 684–691.
- Cvek, S. Z. i sur. (2015): Pregradnja koštanog sustava. *Medicina fluminensis* 51(4): 12.
- Donovan, M. H., Tecott, L. H. (2013): Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Frontiers in Neuroscience* 7:36.
- Esteve, J. M. i sur. (2007): Functions of serotonin in hypoxic pulmonary vascular remodeling', *Cell Biochemistry and Biophysics* 47(1): 33–44.
- Farrelly, L. A. i sur. (2019): Histone serotonylation is a permissive modification that enhances TFIID binding to H3K4me₃. *Nature*, 567(7749): 535–539.
- Fouquet, G. et al. (2019): Serotonin, hematopoiesis and stem cells. *Pharmacological Research* 140: 67–74.

- Gershon, M. D. (2013): 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 20(1): 14–21.
- Gong, Y. i sur. (2001): LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107(4): 513–523.
- Hernandez, L. L., Gregerson, K. A., Horseman, N. D. (2012): Mammary gland serotonin regulates parathyroid hormone-related protein and other bone-related signals. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 302(8): 1009–1015.
- Horseman, N. D. and Collier, R. J. (2014): Serotonin: A Local Regulator in the Mammary Gland Epithelium. *Annual Review of Animal Biosciences* 2(1): 353–374.
- Hranilović, D., Bujas-Petković, Z., Tomičić, M. i sur. (2009): Hyperserotonemia in autism: activity of 5HT-associated platelet proteins. *J Neural Transm* 116: 493–501.
- Kidd, M. i sur. (2008): Luminal regulation of normal and neoplastic human EC cell serotonin release is mediated by bile salts, amines, tastants, and olfactants. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 295(2): 260–G272.
- Klasić, A. (2011): Funkcionalna aktivnost trombocita u bolesnika na antiagregacijskoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom. Diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu.
- Kode, A. i sur. (2012): FOXO1 orchestrates the bone-suppressing function of gut-derived serotonin. *The Journal of Clinical Investigation* 122(10): 3490–3503.
- Lavoie, B., Lian, J. B. and Mawe, G. M. (2017): Regulation of Bone Metabolism by Serotonin. Springer International Publishing (*Advances in Experimental Medicine and Biology*): 35–46.
- Lesurtel, M. i sur. (2006): Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science (New York, N.Y.)* 312(5770): 104–107.
- Li, Z. i sur. (2011): Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31(24): 8998–9009.
- Linden, D. R. i sur. (2003): Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 285(1): 207–216.
- Liu, F. (2017): The Role of Serotonin beyond the Central Nervous System during Embryogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 11: 74.
- Liu, Y.-S. i Yang, M. (2006): The effect of 5-hydroxytryptamine on the regulation of megakaryocytopoiesis. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 11(1): 53–56.
- Mammadova-Bach, E., Mauler, M., Duerschmied, A. B. (2017): Immuno-Thrombotic Effects of Platelet Serotonin, Serotonin - A Chemical Messenger Between All Types of Living Cells. *Chapter 12: Book Neuroscience "Serotonin – A Chemical Messenger Between All Types of Living Cells* [online]. Dostupno na: 0.5772/intechopen.69349. (18.8.2021.)

- Martin, Alyce M. i sur. (2017): The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology* 158(5): 1049–1063.
- Martin, A. M. i sur. (2017): The nutrient-sensing repertoires of mouse enterochromaffin cells differ between duodenum and colon. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 29(6): e13046.
- Matondo, R. B. i sur. (2009): Deletion of the serotonin transporter in rats disturbs serotonin homeostasis without impairing liver regeneration. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 296(4): 963-968.
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L. i Gwaltney-Brant, S. M. (2008): Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31(3): 187–199.
- Murata, S. et al. (2007): Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice. *World Journal of Surgery* 31(4): 808–816.
- Neumann, J., Hofmann, B. i Gergs, U. (2017): Production and Function of Serotonin in Cardiac Cells, Serotonin - A Chemical Messenger Between All Types of Living Cells. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.69111.
- Oh, C.-M. i sur. (2015): Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nature Communications* 6: 6794. doi: 10.1038/ncomms7794.
- Paulmann, N. i sur. (2009): Intracellular Serotonin Modulates Insulin Secretion from Pancreatic β -Cells by Protein Serotonylation. *PLoS Biology*. Edited by S. O’Rahilly 7(10): e1000229. doi: 10.1371/journal.pbio.1000229.
- Rapport, M. M., Green, A. A., i Page, I. H. (1948): Crystalline Serotonin. *Science* 108: 329–330.
- Reigstad, C. S. i sur. (2015): Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 29(4): 1395–1403. doi: 10.1096/fj.14-259598.
- Sanders, L. i Kaumann, A. J. (1992): A 5-HT₄-like receptor in human left atrium. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology* 345(4):382–386. doi: 10.1007/BF00176614.
- Spohn, S. N. i sur. (2016): Protective Actions of Epithelial 5-Hydroxytryptamine 4 Receptors in Normal and Inflamed Colon. *Gastroenterology* 151(5): 933-944.. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.032.
- Spohn, S. N. i Mawe, G. M. (2017): Non-conventional features of peripheral serotonin signalling — the gut and beyond. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 14(7): 412–420. doi: 10.1038/nrgastro.2017.51.
- Stein, T., Salomonis, N. i Gusterson, B. A. (2007): Mammary Gland Involution as a Multi-step Process. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 12(1): 25–35. doi: 10.1007/s10911-007-9035-7.

- Sumara, G. i sur. (2012): Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. *Cell Metabolism* 16(5): 588–600. doi: 10.1016/j.cmet.2012.09.014.
- Tanaka, K. i sur. (2015): Modulation of osteoblast differentiation and bone mass by 5-HT_{2A} receptor signaling in mice. *European Journal of Pharmacology* 762: 150–157. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.048.
- Tyce, G. M. (1990): Origin and metabolism of serotonin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 16 Suppl 3: S1-7.
- Vanhoutte, P. M. (1987): Cardiovascular effects of serotonin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 10 Suppl 3: S8-11.
- Walther, D. J., Peter, J. U., Bashammakh, S., Hortnagl, H., Voits, M., Fink, H., i Bader, M. (2003): Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 299: 76.
- Wang, H.-M. i sur. (2018): Cystamine slows but not inverses the progression of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 96(8): 783–789. doi: 10.1139/cjpp-2017-0720.
- Watanabe, H. i sur. (2010): Peripheral Serotonin Enhances Lipid Metabolism by Accelerating Bile Acid Turnover. *Endocrinology* 151(10): 4776–4786. doi: 10.1210/en.2009-1349.
- Whitaker-Azmitia, P. M. (2001): Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Research Bulletin* 56(5): 479–485. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00615-3.
- Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, i sur. (2009.): A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 138(5):976–89.
- Yadav, V. K. i sur. (2008): Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 135(5): 825–837. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.059.
- Yang, M. i sur. (2007): Promoting Effects of Serotonin on Hematopoiesis: Ex Vivo Expansion of Cord Blood CD34⁺ Stem/Progenitor Cells, Proliferation of Bone Marrow Stromal Cells, and Antiapoptosis. *Stem Cells* 25(7): 1800–1806. doi: 10.1634/stemcells.2007-0048.
- Ye, J. Y. i sur. (2014): Serotonin Enhances Megakaryopoiesis and Proplatelet Formation via p-Erk1/2 and F-Actin Reorganization: Serotonin Enhances Megakaryopoiesis. *STEM CELLS* 32(11): 2973–2982. doi: 10.1002/stem.1777.
- Zelkas, L. i sur. (2015): Serotonin-secreting enteroendocrine cells respond via diverse mechanisms to acute and chronic changes in glucose availability. *Nutrition & Metabolism* 12(1): 55. doi: 10.1186/s12986-015-0051-0.
- Zhao, D. i sur. (2019): Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Frontiers in Endocrinology* 10: 249. doi: 10.3389/fendo.2019.00249.

Sažetak

Uz ulogu neurotransmitera u centralnom živčanom sustavu, serotonin (5-hidroksitriptofan, 5-HT) je pleiotropni hormon i lokalni regulator u perifernim tkivima organizma, tj. u tkivima koja nisu dio središnjeg živčanog sustava. Perifernim serotoninom smatramo 95% ukupnog 5-HT, sintetiziranog većinom u enterokromafinskim stanicama gastrointestinalnog epitela. U ovom radu detaljnije su obrađene uloge serotonina u perifernim tkivima, među kojima su uloge u srčanom i krvožilnom sustavu, u gastrointestinalnom sustavu, bijelom i smeđem masnom tkivu, koštanom sustavu te u mliječnoj žlijezdi.

Ključne riječi

5-HT, periferni serotonin, triptofan hidroksilaza, serotoninilacija, enterokromafinske stanice, aktivacija trombocita

Summary

Beside the role of a neurotransmitter in the central nervous system, serotonin (5-hydroxytryptophan, 5-HT) is a pleiotropic hormone and a local regulator in the peripheral tissues - tissues that are not part of the central nervous system. Peripheral serotonin represents 95% of the total 5-HT, mainly synthesized in enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract epithelium. This thesis is a general review of the roles of serotonin in peripheral tissues such as cardiovascular, gastrointestinal system, white and brown adipose tissue, skeletal system and in the mammary gland.

Keywords

5-HT, peripheral serotonin, tryptophan hydroxylase, serotonylation, enterochromaffin cells, platelet activation

Životopis

Margareta Sačer rođena je u Zagrebu 12. 7. 1999. godine. Pohađala je osnovnu školu Davorina Trstenjaka te je iste godine završila i osnovnu Glazbenu školu Vatroslava Lisinskog za violinu. U V. gimnaziji pohađa informatički smjer te 2018. godine upisuje molekularnu biologiju na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu. 2021. godine završava srednju Glazbenu školu Pavla Markovca gdje je stekla zvanje glazbenik-pjevač.