

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

DOPAMIN I NJEGOVE ULOGE U ŽIVČANOM
SUSTAVU
DOPAMINE AND ITS ROLES IN THE NERVOUS
SYSTEM

SEMINARSKI RAD

Emilija Brglez
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Sofia Ana Blažević

Zagreb, 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	2
2. BIOKEMIJA DOPAMINA	3
2.1. Struktura.....	3
2.2. Sinteza.....	3
2.3. Pohrana, egzocitoza i reapsorpcija.....	5
2.4. Razgradnja.....	5
3. DOPAMINSKI RECEPTORI.....	7
3.1. D ₁ skupina receptora	7
3.2. D ₂ skupina receptora	8
4. DOPAMINERGIČKI SUSTAV I FUNKCIJE.....	9
4.1. Nigro-strijatalni put.....	9
4.2. Mezolimbčki put	10
4.3. Mezkortikalni put	10
4.4. Tuberoinfidibularni put	10
5. SUSTAV NAGRAĐIVANJA	11
6. BOLESTI I POREMEĆAJI	11
6.1. Shizofrenija i uloga dopamina u shizofreniji	11
6.2. Deficit pažnje i hiperaktivni poremećaj (ADHD).....	12
6.3. Parkinsonova bolest	12
7. LITERATURA	13
8. SAŽETAK	15
9. SUMMARY.....	15

1. UVOD

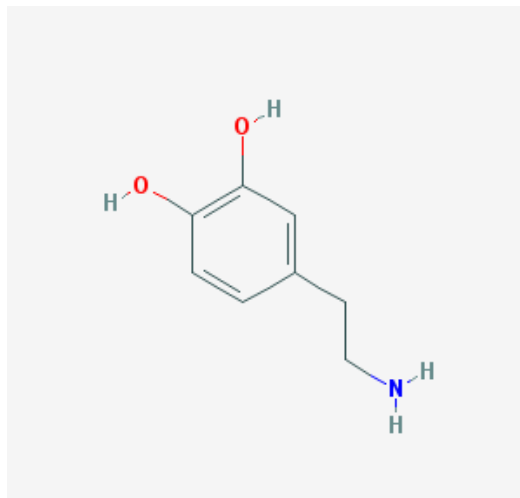
Neurotransmiteri jesu molekule koje prenose signal od jednog do drugog neurona i tako obavljaju transmisiju. Za njih možemo reći da su kemijski glasnici. Danas je poznato mnogo molekula koje se ponašaju kao neurotransmiteri, ali se pretpostavlja da ih i još mnogo nije. Neki od poznatijih neurotransmitera su dopamin, serotonin, noradrenalin, adrenalin, acetil-kolin i još mnogi drugi (<https://www.britannica.com/science/neurotransmitter>).

Dopamin je jednostavna molekula koja ima neurotransmittersku i neuromodulatornu ulogu. Neuromodulacija označava proces u kojem neuron ispušta npr. dopamin te se on difundira širim područjem i tako utječe na mnogo neurona, a ne na samo jedan. Iako će se u seminaru govoriti o dopamini unutar živčanog sustava, važno je za znati da on ne djeluje samo u živčanom sustavu. Izvan središnjeg živčanog sustava, na periferiji, dopamin djeluje na krvne žile i njihovu vazodilataciju, u bubregu na renalnu vazodilataciju, u gušterači smanjuje produkciju inzulina te ima ulogu u imunološkom i neuroimunološkom sustavu (Seeman, 2010; Ayano, 2016).

2. BIOKEMIJA DOPAMINA

2.1. Struktura

Dopamin ili 4-(2-aminoetil)benzene-1,2-diol (prema *IUPAC*-u) sadrži katekolnu skupinu koja se sastoji od benzenskog prstena na koji su vezane dvije hidroksilne grupe i od amino skupine koja je spojena na benzenski prsten preko etilnog lanca (**Slika 1.**) (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dopamine). Dopamin ubrajamo u skupinu katekolamina u kojoj se također nalaze i poznati neurotransmiteri – noradrenalin i adrenalin. Struktura dopamina prilično je jednostavna te je zbog toga dopamin najjednostavniji katekolamin (www.britannica.com/science/catecholamine).



Slika 1. Struktura molekule dopamina
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dopamine>)

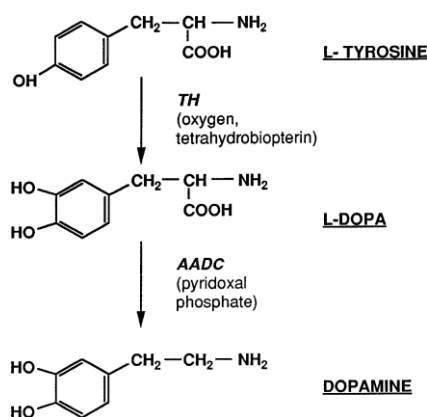
2.2. Sinteza

Početnom točkom biosinteze dopamina uglavnom se smatra aminokiselina tirozin. Tirozin je neesencijalna aminokiselina, ali je vrlo zastupljena u proteinima koji se unose prehranom i samim time lako dostupna. Tirozin se može sintetizirati iz esencijalne aminokiseline fenilalanina u jetri uz pomoć enzima fenilalanin hidroksilaze ili u dopaminergičkim¹ neuronima uz pomoć tirozin hidroksilaze. Dopamin ne može prijeći krvno-moždanu barijeru te se zbog toga sintetizira u neuronima. Krvlju nošeni tirozin prelazi barijeru

¹ Dopaminergički – pridjev koji uključuje dopamin kao neurotransmiter

uz pomoć aktivnog transportnog mehanizma i aminokiselinskih transportera, te zatim prelazi iz ekstracelularne moždane tekućine u neurone, također, uz pomoć transportera. U neuronima se odvija daljni proces sinteze do krajnjeg produkta dopamina. Tirozin se konvertira u dihidroksifenilalanin (L-DOPA) uz pomoć unutarstaničnog enzima tirozin hidroksilaze. Ovaj korak biosinteze dopamina je limitirajući jer je tirozin hidroksilana u normalnim uvjetima zasićena supstratom pa povećanje količine tirozina ne utječe na sintezu dopamina. Ali kada kod metabolički aktivnih neurona, količine tirozina mogu utjecati na stopu konverzije tirozina. Kratkotrajna aktivacija enzima događa fosforilacijom regulatorne domene uz pomoć proteinskih kinaza ili mogućim alternativnim izrezivanjem. Smatra se da takva aktivacija smanjuje inhibiciju krajnjim produktom. Spomenuto moguće alternativno izrezivanje odnosi se (zasad) samo na primata. Iz jednog, primarnog transkripta alternativnim izrezivanjem mRNA, proizvodi se veća količina mRNA enzima tirozin hidroksilaze. Pretpostavlja se da bi se takve izoforme enzima mogle nalaziti u različitim regijama mozga ili da njihova drugačija ekspresija ima ulogu tokom razvoja ili bolesti. Zatim se L-DOPA uz pomoć citoplazmatskog enzima aromatske aminokiselinske dekarboksilaze (AACD) konvertira u dopamin.

AACD osim što dekarboksilira L-DOPA, može reagirati i s drugim aminokiselinama kao što su triptofan te se zbog toga ne naziva dopa karboksilaza, kao što se nekad nazivao, nego kao aromatska aminokiselinska dekarboksilaza (Elsworth i Roth, 1997; Ayano, 2016).



Slika 2. Biosinteza dopamina, enzimi uključeni sintezu i kofaktori koji se na slici nalaze unutar zagrada (Elsworth and Roth, 1997)

Postoji malo mjesta na kojima se sintetizira dopamin i to su najčešće neuroni i stanice srži nadbubrežnih žlijezda (Seeman, 2010). Dopamin može biti krajnji produkt ili sudjelovati u

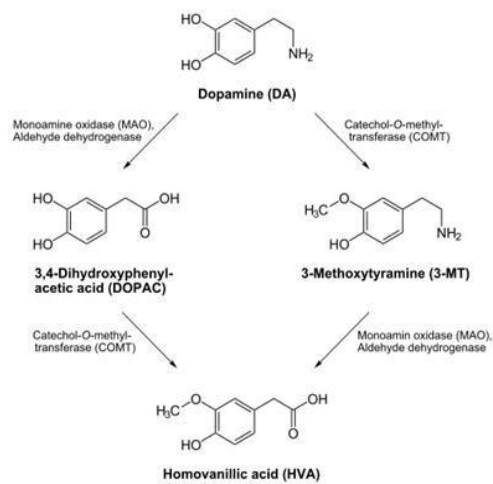
daljnoj sintezi katekolaminskih neurotransmitera pa tako zapravo služi kao prekursor za sintezu adrenalina i noradrenalina (Musacchio, 1975).

2.3. Pohrana, egzocitoza i reapsorpcija

Novosintetizirani dopamin se iz citoplazme dopaminergičkih neurona pohranjuje u vezikule u vrlo visokim koncentracijama, a to pohranjivanje je omogućeno zbog djelovanja vezikularnog monoaminskog transportera (VMAT). Također, dopamin se može sintetizirati i u dendritima i tada se pohranjuje u vezikulama, ali i u glatkom endoplazmatskom retikulumu. Vezikule se prenose do terminalnih krajeva aksona aksoplazmatskim tokom. Prilikom dolaska akcijskog potencijala, mijenja se membranski potencijal, događa se konformacijska promjena membranskih proteina, odnosno otvaraju se kalcijevi kanali koji uzrokuju ulazak Ca^{2+} iona, dolazi do spajanja vezikula s membranom i otpuštanja sadržaja (dopamina) u izvanstanični prostor – sinaptičku pukotinu (proces egzocitoze). Osim akcijskog potencijala na otpuštanje, u ovom slučaju dopamina, utječe i aktivnost receptora TAAR1 (*trans amine- associated receptor 1*) o kojemu će nešto više riječi biti u kasnijem poglavlju (Grandy, Miller i Li, 2017). Nakon njegovog otpuštanja, veže se na receptore postsinaptičkog neurona i prenosi dalje signal. Ostatak dopamina može se reapsorbirati ili metabolički razgraditi. Reapsorpcija dopamina događa se uz pomoć visokoafinitetnih nosača koji aktivnim transportom vraćaju dopamin nazad u stanicu (Elsworth i Roth, 1997).

2.4. Razgradnja

U metabolizmu dopamina sudjeluje nekoliko enzima. Već je navedeno da dopamin služi kao prekursor neurotransmiterima noradrenalinu i adrenalinu. Razgradnjom dopamina uz pomoć enzima dopa β -hidroksilaze (DBH) kao produkt nastaje noradrenalin iz kojeg dalje slijedi sinteza adrenalina. Druga dva primarna metabolička puta u kojem sudjeluju monoaminooksidaze (MAO) i katekol-O-metiltransferaze (COMT) završavaju istim produktom – homovaniličnom kiselinom koja trenutačno nema poznatu biološku funkciju (**Slika 3.**) (Eisenhofer i sur., 2004).



Slika 3. Metabolički putevi razgradnje dopamina do homovanilične kiseline (HVA) uz pomoć enzima monoaminoksidaze (MAO) i katekol-O-metiltransferaze (COMT) (www.flipper.diff.org/app/pathways/1597)

3. DOPAMINSKI RECEPTORI

Postoje 5 podtipova dopaminskih receptora, D₁, D₂, D₃, D₄ i D₅, koji se nalaze unutar jedne velike grupe receptora vezanih s G proteinom (*G-protein coupled receptors*, GPCR). Ti se podtipovi svrstavaju u dvije skupine: Skupina receptora D₁ (unutar koje se nalaze receptori D₁ i D₅) i skupina receptora D₂ (unutar kojeg se nalaze receptori D₂, D₃ i D₄). Iako su dopaminskim receptorima primarni sljedovi aminokiselina i transmembranska struktura od 7 domena su jako slični, podijeljeni su po stupnju sličnosti, a zatim i samim ulogama koje ovise o aktivaciji/inhibiciji pojedinih skupina G-proteina. Netočno je za dopamin tvrditi da ima ekscitacijski ili inhibicijski učinak jer to ovisi o receptorima koji su prisutni na membrani ciljanog neurona i o unutarnjem odgovoru neurona na sekundarnog glasnika – cAMP (Romanelli i sur., 2010). Osim signalizacije koja se odvija G-protein ovisnim putem, postoje i G-protein neovisni mehanizmi (Beaulieu i sur., 2015; Grandy i sur., 2017).

Uz ove nabrojene dopaminske receptore, treba spomenuti i relativno nedavno otkriveni TAAR1 receptor koji također spada u grupu GPCR, a njegove brojne uloge predmetom su istraživanja. Pokazalo se da ima ulogu u regulaciji neurotransmisije dopamina, noradrenalina i serotonina, da utječe na imunološki i neuroimunološki sustav. TAAR1 receptor zapravo odgovara na amine u tragovima koji su strukturno slični monoaminskim neurotransmiterima poput dopamina, serotonina itd., ali njih ima u puno manjim koncentracijama. TAAR1 receptori, amini u tragovima kao i navedeni neurotransmiteri, često su povezani s raznim poremećajima i bolestima kao što su npr. shizofrenija i Parkinsonova bolest (Burchett i Hicks, 2006). Također, TAAR1 ima visoki afinitet za molekule poput amfetamina i metamfetamina te je prepoznata mogućnost liječenja ovisnosti od psihostimulirajućih droga uz pomoć TAAR1 selektivnih liganda (Grandy i sur., 2017).

3.1. D₁ skupina receptora

D₁ skupina receptora aktivira obitelj G-proteina $G_{\alpha s/olf}$ što potiče aktivnost adenilat ciklaze i stvaranje cAMP-a. Učinak na ciljani neuron može biti ekscitacijski ako dođe do otvaranja natrijevih kanala, ili inhibicijski ako dođe do otvaranja kalijevih kanala (zato što su D₁ i D₅ receptori uključeni su u postsinaptičku inhibiciju). D₁ receptor najbrojniji je među dopaminskim receptorima dok je D₅ receptor znatno manje zastupljen. Svrstani su zajedno zbog visokog stupnja homologije i strukturne sličnosti, ali D₅ receptor ima veći afinitet za dopamin nego što ima D₁ receptor. D₁ receptor najviše nalazimo u mezolimbickom, nigrostratalnom i mezokortikalnom području, kao što su *substantia nigra*, *nucleus accumbens*, *cuadate*,

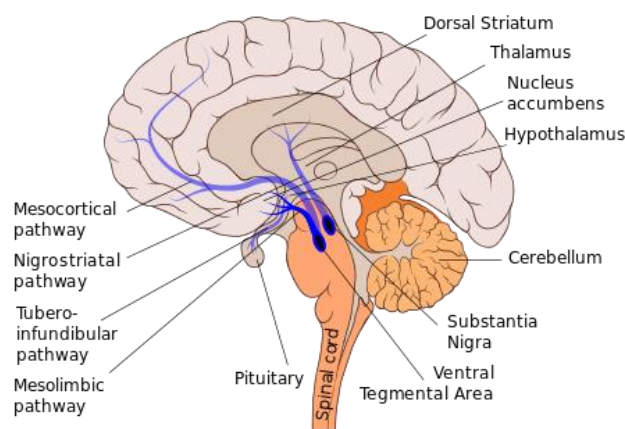
putamen, striatum. Bitan je kod kretanja, kognitivnosti, učenja i učenja mehanizmom nagrađivanja, regulacije rasta, razvoja, hranjenja, spavanja, u kontroli renina u bubregu itd. D₅ receptor se nalazi u *substantia nigra*, hipotalamusu, hipokampusu, bubregu, krvnim žilama, srcu, gastrointestinalnom traktu i simpatičkim ganglijima, a važan je jer se smatra da zbog ekspresije u jezgri talamusa ima ulogu u procesu boli i endokrinim funkcijama dopamina. (Ayano, 2016).

3.2. D₂ skupina receptora

D₂ skupina receptora povezana je sa skupinom G-proteina G $\alpha_{i/o}$ koji inhibiraju adenilat ciklazu i to rezultira inhibicijom ciljanog neurona. Za razliku od D₁ skupine receptore, D₂ skupina receptora uključena je u pred- i postsinaptičku inhibiciju. D₂ receptor je najzastupljeniji nakon D₁ receptora, dok su ostali zastupljeni u manjoj mjeri. Najčešće se nalazi na području bazalnog ganglija, septuma, ventralnog tegmentalnog područja i *nucleus accumbens* te su uključeni u regulaciju raspoloženja i emocija u limbičkom sustavu, u pamćenje, u kontrolu pokreta u bazalnom gangliju i povezuje se s nagradom motivirajućim ponašanjem. D₃ receptori nalaze se samo unutar središnjeg živčanog sustava (SŽS) i uključeni su u endokrine funkcije emocija, kognicija, lokomotornih kretnji. D₄ receptori su najslabije zastupljeni u SŽS-u od svih ostalih receptora i sudjeluju u regulaciji bubrežnih funkcija, gastrointestinalnih kretnji, krvnog tlaka i vazodilataciji (Ayano, 2016).

4. DOPAMINERGIČKI SUSTAV I FUNKCIJE

Dopaminergički sustav zapravo predstavlja sustave neurona u mozgu koji sintetiziraju i otpuštaju dopamin. Oni su najčešće lokalizirani u specifičnim, malim područjima mozga, tzv. dopaminergičkim područjima kao što su *substantia nigra* i ventralno tegmentalno područje (Björklund i Dunnett, 2017). Postoje 4 glavna puta: nigro-strijatalni, mezolimbčki, mezokortikalni i tuberoinfundibularni put. Često se može naći u literaturi termin mezokortikolimbčkog puta ili projekcije koji uključuje mezolimbčki i mezokortikalni put (Slika 4.). Uz ove glavne puteve, postoji ih još nekoliko na koje se nećemo usredotočiti u ovom seminaru.



Slika 4. Putevi dopaminergičnog sustava i glavna područja mozga koja sudjeluju u tim putevima (www.journeywithparkinsons.com)

4.1. Nigro-strijatalni put

Substantia nigra mali je dio područja srednjeg mozga i komponenta je bazalnog ganglija. Sastoji se od dva dijela: *pars compacta* i *pars reticulata* pri čemu su dopaminergički neuroni smješteni prvenstveno u *pars compacta*. Uz ventralno tegmentalno područje (VTA), najvažniji je izvor dopamina (Björklund i Dunnett, 2017). U tom putu, dopamin se projicira iz područja *substantia nigra (pars compacta)* po bazalnom gangliju, točnije, do dorzalnog strijatuma kojeg čini *nucleus caudatus* i putamen (Ayano, 2016; Björklund i Dunnett, 2017). Što se tiče uloga, ima veliku značajnost u kretanju, odnosno kontroli motoričkih funkcija i učenju novih motoričkih vještina. Neki od poremećaja koji se vežu uz taj put i njegovu disfunkcionalnost su Parkinsonova bolest i korea (Huntingtonova bolest), a veže se i uz

ovisnost. Također, smatra se da antipsihotični lijekovi utječu na blokadu strijatalnih dopaminskih receptora (Ayano, 2016; Björklund i Dunnett, 2017).

4.2. Mezolimbčki put

Ventralno tegmentalno područje, također je dio srednjeg mozga i ubraja se u dopaminergično područje. Od tamo se dopamin projicira i širi amigdalom, kroz *cortex praepyramidalis*, *lateral septal nuclei* i *nucleus accumbens*. U ovom putu uloga dopamina se veže uz emocije i sustav nagrađivanja. Mezolimbčki dopamin posreduje i ispušta se tokom ugodnih situacija i potiče traženje ugodnih situacija i okupacija što može uključivati npr. hranu i spolne odnose. Neke vrste droga djeluju na otpuštanje dopamina u mozgu, posebice u područjima kao što su prefrontalni korteks i *nucleus accumbens*. Uz to, smatra se da sve droge aktiviraju mezolimbčki put i zbog plastičnosti tog puta postoji mogućnost da se podlegne ovisnosti. Također, antipsihotični lijekovi koji smanjuju pozitivne simptome shizofrenije, blokiraju dopaminske receptore u mezolimbčkom putu (Ayano, 2016).

4.3. Mezkortikalni put

Projekcija započinje isto kao i kod mezolimbčkog puta, iz ventralnog tegmentalnog područja i završava u prefrontalnom korteksu i septohipokampalnoj regiji. Kod optimalnih razina, dopamin poboljšava radnu memoriju i pozornost, ali taj je optimum vrlo osjetljiv i povećanja/sniženja razine dopamina do nekih abnormalnih razina imaju negativan utjecaj na memoriju. Antipsihotični lijekovi pogoršavaju negativne simptome shizofrenije blokirajući dopaminske receptore u mezkortikalnom putu (Ayano, 2016).

4.4. Tuberoinfidibularni put

Tuberoinfidibularni put započinje u *arcuatus nucleus* (koji/a se nalazi u hipotalamusu) i završava u hipofizi. Dopamin koji se sintetizira u neuronima u *arcuatus nucleus* ispušta se u krv koja cirkulira između hipotalamusa i hipofize i tako se širi. Dopamin u ovom putu inhibira sintezu prolaktina pa se nekad nazima i prolaktin-inhibicijski faktor (PIF) ili hormon (PIH). Jedini poremećaj koji vežemo uz ovaj put je hiperprolaktemija. Antipsihotični lijekovi koji se vežu na dopaminske receptore, sprječavaju inhibiciju prolaktina te tako posljedično uzrokuju galaktoreju (Ayano, 2016).

5. SUSTAV NAGRAĐIVANJA

U sustavu nagrađivanja, nagrada je vrlo važan oblik stimulansa koji djeluje privlačno te se time potiče motivirajuće ponašanje i pojačava se ponašanje koje je usmjereno prema nagradi. S obzirom na to da ne postoje receptori za prepoznavanje nagrade, važno je proučavanje ponašanja. Sustav je uključen u asocijativna učenja (klasično i operantno uvjetovanje), u stvaranje pozitivnih emocija i u motivirajućeg ponašanje pri čemu se pristupa objektu (nagradi) tzv *approach behaviour*.

Kod asocijativnog učenja tzv. primarne nagrade koje uključuju nekakvu hranu ili tekućinu, sparuju se s neutralnim stimulansom te tako stvaramo osnovne sastavnice uvjetovanog učenja. Ono bitno što je zabilježeno je da će se proces učenja odvijati samo kada su procesi uvjetovanja nepredvidivi. Jednom kad događaji postanu predvidivi, učenje prestaje jer predvidljivost omogućava unaprijed pripremljeni oblik ponašanja. Čini se da se učenje temelji na promjenama ili pogreškama u predviđanju; odnosno između očekivane i dobivene nagrade. Odgovor dopaminergičkih neurona ovisi o nepredvidljivosti nagrade. Kada je nagrada nepredvidljiva, tada se neuroni aktiviraju i šalju signal dalje. Odgovor svih dopaminergičkih neurona prilično je istovjetan unatoč različitosti neurona i stimulansa (Schultz, 1997).

6. BOLESTI I POREMEĆAJI

Upravo zbog visoke zastupljenosti i lokalizacije dopaminskih receptora i dopamina općenito u moždanom području i širokom spektru djelovanja i funkcija, vidljiva je njihova važnost. Ukoliko dođe do kakvih dopaminergičkih disfunkcija, najčešće se očituju u obliku poremećaja ili bolesti kao što su poremećaji raspoloženja, shizofrenija, Parkinsonova bolest, deficit pažnje i hiperaktivan poremećaj i još mnogi drugi (Ayano, 2016).

6.1. Shizofrenija i uloga dopamina u shizofreniji

Shizofrenija je mentalni poremećaj koji je karakteriziran abnormalnim socijalnim ponašanjem, deluzijama i halucinacijama. To je poremećaj koji se može tretirati i to se uglavnom provodi s antipsihotičnim lijekovima. Simptome shizofrenije dijelimo još i na pozitivne i negativne. Pozitivni oni koje većina „normalnih“ osoba ne iskusi kao što su deluzije, izmijenjene misli i govor, i razne taktilne, auditivne i vizualne. halucinacije. U negativne simptome spadaju manjak „normalnih“ odgovora na emocije ili misaone procese kao što su

manjak emocija, nesposobnost izražavanja zadovoljstva i manjak motivacije te lijekovi slabije djeluju na te simptome (van Os i Kapur, 2017).

Na pojavu shizofrenije utječu mnogi faktori kao što su npr .genetički, okolišni i razvojni (naročito tokom razvoja fetusa). Što se tiče dopamina, utvrđeno je da se kod ljudi koji boluju od shizofrenije otpušta puno više endogenog dopamina te da pretjerana aktivnost dopamina uzrokuje iskrivljeno ponašanje, jezični govor i percepciju. Još nije do kraja razjašnjena uloga D₂ receptora, ali smatra se da njegova supersenzitivnost utječe na razvoj bolesti (Seeman and Seeman, 2014).

6.2. Deficit pažnje i hiperaktivni poremećaj (ADHD)

Deficit pažnje i hiperaktivni poremećaj ili ADHD jedan je od čestih psihičkih poremećaja koji se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi, a obilježavaju ga poremećaji pažnje i koncentracije, hiperaktivnost i impulzivnost. Neurobiološka podloga ovog poremećaja nije u potpunosti razjašnjena (Sroubek i sur., 2013). Iako se zna da dopamin ima ulogu u ovom poremećaju, još nije utvrđeno točno kako. Zabilježen je povećan broj dopaminskih transportera u strijatumu i posljedično smanjenu koncentraciju dopamina u sinaptičkoj pukotini. Stimulansi koji potiču otpuštanje katekolamina i sprječavaju reapsorpciju pokazali su se korisnima u tretiranju poremećaja (Sroubek i sur., 2013; Ayano, 2016).

6.3. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest je progresivni, degenerativni poremećaj koji se često veže uz stariju dob te ona utječe na motoričke funkcije. Simptomi se javljaju postepeno i uključuju tremor i drhtanje, sporost i ostale teškoće prilikom kretanja te se na kraju javlja i demencija (Jankovic, 2008). Strijatum, koji je dio bazalnog ganglija, važan je u kontroli pokreta i upravo je zato bitan dopaminergički put i dopamin koje se transportira do strijatuma. U izostanku dopamina dolazi do motoričkih abnormalnosti kakve se očituju kod Parkinsonove bolesti. Glavni simptomi su uzrokovani gubitkom dopaminergičkih neurona u *substantia nigra*. Simptomi se počinju pojavljivati tek kada dolazi do gubitka od 80% dopaminergičkih neurona. Do tada neuroni mogu podnositi gubitak zbog postojanja rezervnih nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona, ali nakon toga moraju povećati stopu sinteze i otpuštanja N što predstavlja veliki energetska napor. Postoji mogućnost tretiranja s dihidroksifenilalaninom (L-DOPA) jer on djeluje na način da povećava sintezu dopamina u preostalim neuronima, ali on samo ublažava simptome dok bolest ne uznapreduje. (Ayano, 2016).

7. LITERATURA

Ayano, G. (2016) 'Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures', *Journal of Mental Disorders and Treatment*, 2(2), pp. 2–5.

Beaulieu, J. M., Espinoza, S. and Gainetdinov, R. R. (2015) 'Dopamine receptors - IUPHAR review 13', *British Journal of Pharmacology*, 172(1), pp. 1–23.

Björklund, A. and Dunnett, S. B. (2017) 'Dopamine neuron systems in the brain: an update', *Trends in Neurosciences*. Elsevier, 30(5), pp. 194–202.

Burchett, S. A. and Hicks, T. P. (2006) 'The mysterious trace amines: Protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain', *Progress in Neurobiology*. Pergamon, pp. 223–246.

Eisenhofer, G., Kopin, I. J. and Goldstein, D. S. (2004) 'Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine', *Pharmacological Reviews*, 56(3), pp. 331 -349.

Elsworth, J. D. and Roth, R. H. (1997) 'Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease.', *Experimental neurology*. Academic Press, 144(1), pp. 4–9.

Grandy, D. K., Miller, G. M. and Li, J.-X. (2017) "'TAARgeting Addiction"—The Alamo Bears Witness to Another Revolution: An Overview of the Plenary Symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference', *Drug & Alcohol Dependence*. Elsevier, 159, pp. 9–16.

Jankovic, J. (2008) 'Parkinson's disease: clinical features and diagnosis', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), p. 368 -376.

Musacchio, J. M. (1975) 'Enzymes Involved in the Biosynthesis and Degradation of Catecholamines', in Iversen, L. L., Iversen, S. D., and Snyder, S. H. (eds) *Biochemistry of Biogenic Amines*. Boston, MA: Springer US, pp. 1–35.

van Os, J. and Kapur, S. (2017) 'Schizophrenia', *The Lancet*. Elsevier, 374(9690), pp. 635–645.

Romanelli, R. J., Williams, J. T. and Neve, K. A. (2010) 'Dopamine Receptor Signaling: Intracellular Pathways to Behavior', in Neve, K. A. (ed.) *The Dopamine Receptors*. Totowa, NJ: Humana Press, pp. 137–173.

Schultz, W. (1997) 'Dopamine neurons and their role in reward mechanisms', *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), pp. 191–197.

Seeman, M. V and Seeman, P. (2014) 'Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction?', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48(Supplement C), pp. 155–160.

Seeman, P. (2010) 'Historical Overview: Introduction to the Dopamine Receptors', in Neve, K. A. (ed.) *The Dopamine Receptors*. Totowa, NJ: Humana Press, pp. 1–21.

Sroubek, A., Kelly, M. and Li, X. (2013) 'Inattentiveness in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Neuroscience Bulletin*, 29(1), pp. 103–110.

8. SAŽETAK

Dopamin je jedan od najvažnijih neuromodulatora i neurotransmitera, uz neurotransmitere kao što su serotonin, noradrenalin itd.. Jednostavne je kemijske strukture, spada u monoamine i katekolamine te služi kao prekursor u sintezi noradrenalina i adrenalina. Postoji 5 podtipova dopaminskih receptora koji se nalaze unutar grupe receptora vezanih s G proteinom i dijele se na skupine receptora D₁ i D₂. Djelovanje dopamina ovisit će o tome koji su receptori prisutni na membrani. Učinak može biti ekscitacijski ili inhibicijski. Dopaminergički sustav uključuje 4 glavna puta koja se nalaze unutar mozga te sudjeluje u regulaciji: motoričkih funkcija, emocija, radne memorije, endokrinih funkcija... U slučaju disfunkcionalnosti dopaminergičkih sustava i neurona, pojavljuju se poremećaji i bolesti poput shizofrenije, ADHD-a i Parkinsonove bolesti.

9. SUMMARY

Dopamine is one of the most important neuromodulators and neurotransmitters, alongside with neurotransmitters such as serotonin, noradrenalin etc. It has a simple chemical structure, is classified as monoamine and catecholamin and has a role as a precursor in the synthesis of noradrenaline and adrenaline. There are 5 subclasses of dopamine receptors inside the family of G-protein coupled receptors and they are divided into two subfamilies: D₁-like family and D₂-like family. The effect of dopamine will depend on which of these receptors are present in the membrane. It can have excitatorious or inhibitious effect on neuron cell. Dopaminergic system includes 4 main pathways which are located inside the brain and it takes part in regulation of: motoric functions, emotions, working memory, endocrine functions... In case of dysfunctionality of dopaminergic systems and neurons, there are disorders and diseases which may appear, such as schizophrenia, ADHD and Parkinson's disease.