

# Funkcije biogenih amina kao neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu

---

**Kolić, Dora**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2016**

*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:217:166390>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**FUNKCIJE BIOGENIH AMINA KAO NEUROTRANSMITERA U**  
**SREDIŠNJEM ŽIVČANOM SUSTAVU**

**FUNCTIONS OF BIOGENIC AMINES AS**  
**NEUROTRANSMITTERS IN THE CENTRAL NERVOUS**  
**SYSTEM**

**SEMINARSKI RAD**

Dora Kolić

Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vesna Benković

Zagreb, 2016.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. KATEHOLAMINI .....	2
2.1. Sinteza kateholaminskih neurotransmitera .....	2
2.2. Dopamin .....	3
2.3. Noradrenalin .....	6
2.4. Adrenalin .....	8
3. INDOLAMINI .....	8
3.1. Sinteza indolaminskih neurotransmitera .....	8
3.2. Serotonin.....	9
3.3.Melatonin.....	12
4. IMIDAZOLAMINI .....	14
4.1. Histamin .....	14
5. LITERATURA .....	17
6. SAŽETAK.....	18
7. SUMMARY .....	18

## 1.UVOD

Biogeni amini su važne neuroaktivne molekule centralnog živčanog sustava. Nastaju enzimatskom dekarboksilacijom aminokiselina u neuronima, stanicama imunološkog sustava i endokrinim organima. Mogu se podijeliti na kateholamine (dopamin, adrenalin i noradrenalin), indolamine (serotonin i melatonin) te imidazolamine (histamin). Nalaze se u kralježnjacima i beskralježnjacima gdje djeluju kao neurotransmiteri, neuromodulatori i neurohormoni. Biogeni amini kao neurotransmiteri imaju važnu fiziološku i farmakološku vrijednost.

Sinteza biogenih amina se u živčanom sustavu odvija u tijelu neurona, nakon čega se amini pakiraju u vezikule i otpuštaju na sinaptičkim terminalima u sinaptičku pukotinu fuzijom vezikula s membranom. Vežu se za specifične receptore okolnih ciljnih stanica što rezultira promjenom koncentracije sekundarnih staničnih glasnika i sporog no dugotrajnog staničnog odgovora na nastali podražaj (1). Neurotransmiteri se iz sinaptičke pukotine uklanjaju transporterima natrag u citoplazmu ili se degradiraju enzimima.

Svojim otpuštanjem biogeni amini mogu regulirati sinaptički prijenos tako što uzrokuju morfološke promjene sinapsi, broj sinapsi i ekspresiju receptora. Također utječu na promjene u fiziološkom odgovoru te aktivnosti i ponašanju organizma, poput lokomocije, endokrinog izlučivanja, emocionalnog stanja, kognitivnih sposobnosti, motivacije, sustava za nagrade, učenje i pamćenje (1). Uloge biogenih amina su brojne te se za mnoge od njih zasada samo nagađa.

Budući da sudjeluju u širokoj lepezi ponašanja (od centralnih homeostatskih funkcija do kognitivnih fenomena poput pozornosti) nije iznenađujuće da lijekovi koji utječu na sintezu, vezanje za receptore ili katabolizam ovih neurotransmitera imaju važnu ulogu u modernoj farmakologiji. Većina psihotropnih droga (definiranih kao droge koje utječu na ponašanje, raspoloženje ili percepciju) selektivno utječu na jedan ili više koraka u sintezi, pakiranju ili degradaciji ovih biogenih amina (2). Proces starenja i patogeneza raznih neuroloških poremećaja u ljudi poput Parkinsonove, Alzheimerove i Huntingtonove bolesti te shizofrenije također su povezani sa promijenjenom signalizacijom biogenih amina (1).

Neke se bolesti mogu jasno povezati sa poremećajima u funkciji određenih neurotransmitera; npr. Parkinsonova bolest, ovisnost o drogi i shizofrenija direktno se povezuju s dopaminom, a depresija i poremećaji u spavanju s noradrenalinom. No sve više

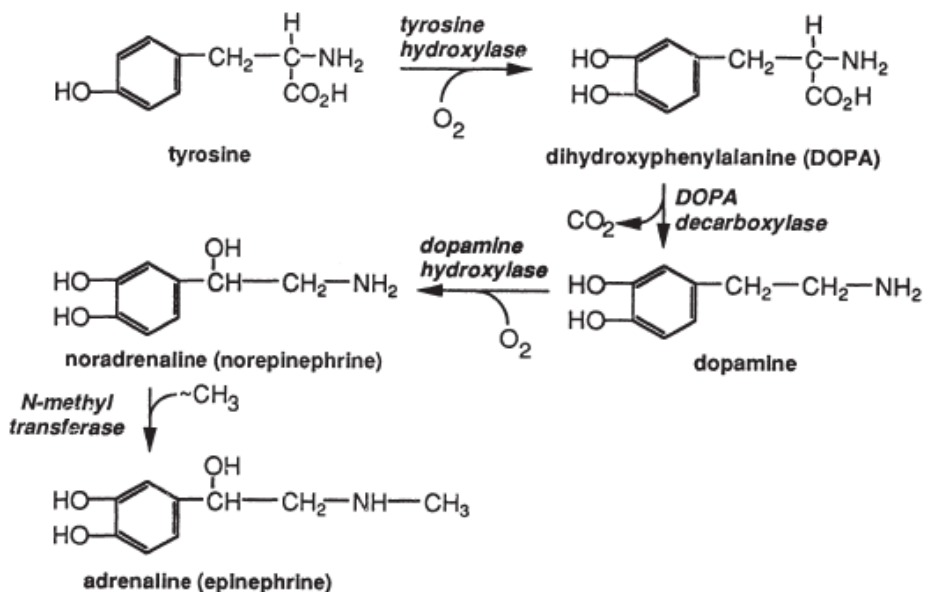
istraživanja i proučavanje etiologije ovih i drugih bolesti pokazuju da je oko 40-50 neurotransmitera i neuromodulatora, čije su funkcije isprepletene, aktivno u mozgu što komplicira istraživanje uloga i pojedinačnu funkciju svakog neurotransmitera te liječenje bolesti. Istraživanja molekularnih događaja povezanih s djelovanjem biogenih amina na specifične receptore najkorisnija su za determinaciju njihovih uloga i funkcija u mozgu te razvoj agonista i antagonista koji se mogu koristiti u tretmanima raznih neuroloških bolesti (1).

## **2. KATEHOLAMINI**

### **2.1. Sinteza kateholaminskih neurotransmitera**

Kateholamini su obitelj neurotransmitera koji proizlaze iz prekursorske molekule tirozina te imaju gotovo identičnu kemijsku strukturu. Za razliku od adrenalina čija je aktivnost većinom ograničena na periferni živčani sustav, noradrenalin i dopamin važni su transmiteri u središnjem živčanom sustavu. Kateholamini, kao i drugi neurotransmiteri, ne mogu proći krvno-moždanu barijeru već prolaze njihovi prekursori, fenilalanin i tirozin (tirozin se može sintetizirati iz fenilalanina uz pomoć fenilalanin hidrosilaze u neuronu).

Biosinteza prvog kateholamina dopamina odvija se iz tirozina na krajnjim djelovima neurona u dva koraka (Slika 1). Prvo tirozin hidrosilaza stvara L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA), a zatim se on dekarboksilira u dopamin DOPA dekarboksilazom. Biosinteza dopamina događa se u citosolu odakle se dopamin anterogradnim transportnim sustavom prenosi u presinaptičke vezikule (3). Dopamin je važan neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu, a u nadbubrežnoj žlijezdi konvertira se u noradrenalin i adrenalin (4). Budući da tirozin hidrosilaza stvaranjem prekursora L-DOPA određuje brzinu sinteze i količinu ostalih kateholamina, prisutnost ovog enzima kriterij je za identifikaciju kateholaminergičnih neurona (2).



**Slika 1.** Proces sinteze kateholamina iz aminokiseline tirozina (preuzeto iz Hardie 1991).

U noradrenergičkim neuronima dopamin se konvertira u noradrenalin dopamin hidroksilazom (Slika 1), čija prisutnost predstavlja osnovni način razlikovanja dopaminergičnih i noradrenergičnih neurona. Citosolni noradrenalin također se transportira u presinaptičke vezikule. Zadnji korak u sintezi kateholamina je metilacija noradrenalina N-metil transferazom čime se formira adrenalin (5).

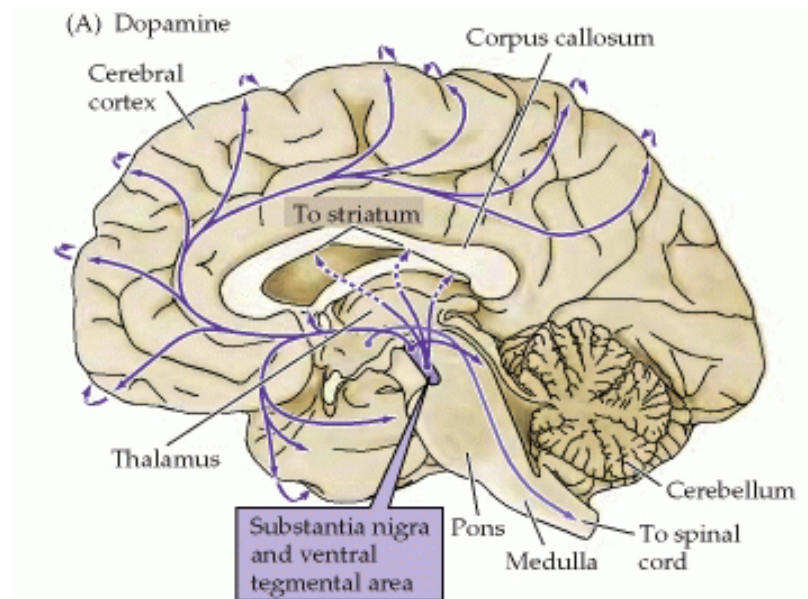
Kateholamini se mogu inaktivirati na nekoliko načina. Jedan način je transport iz sinaptičke pukotine transporterima specifičnima za pojedini kateholamin. Drugi način je razgradnja citosolnim enzimom katehol-O-meil transferazom ili mitohondrijskom monoamin oksigenazom (3).

## 2.2 Dopamin

Dugo se mislilo da je dopamin samo intermedijer u procesu sinteze noradrenalina u mozgu, no pokazalo se da je dopamin važan neurotransmiter sa nekoliko određenih i više potencijalnih funkcija i specifičnom distribucijom u živčanom sustavu. Najviše ga se može pronaći u supstanciji nigri i striatalnoj regiji dok noradrenalin u tim regijama nije prisutan. Ovakva distribucija dopamina ukazuje na specifične funkcije u neuroregulativnim procesima (3). Pripisuju mu se i određene uloge u nekim simpatičkim ganglijima te u mokraćnom i kardiovaskularnom sustavu (2).

Identificirano je pet tipova dopaminskih receptora na temelju farmakoloških i strukturalnih svojstava i podijeljeni su u dvije obitelji: receptori slični D1 receptoru (D1 i D5) te receptori slični D2 receptoru (D2, D3 i D4). Svi tipovi su G-protein transmembranski receptori i identificirani su u striatalnoj regiji mozga. Aktivacija D1 obitelji receptora vodi do sinteze sekundarnog staničnog glasnika cAMP-a, dok aktivacija D2 obitelji receptora inhibira adenilil ciklazu i smanjuje razinu cAMP-a u stanici.

Stanična tijela većine dopaminergičnih neurona u mozgu nalaze se u supstanciji nigri i šire se u strijatalnu regiju i prefrontalni korteks (Slika 2). Detektirana je i velika količina dopamina koja se ne koristi pri normalnoj signalizaciji. Neke simulacije predlažu da se dopamin korišten u signalizaciji efikasno reciklira te da neuroni imaju veliki potencijal sinteze dopamina koji se koristi u drugim signalizacijskim događajima koji nisu povezani s aktivacijom dopaminergičnih neurona, što se još istražuje (1).



**Slika 2.** Položaj dopaminergičnih neurona u središnjem živčanom sustavu (prilagođeno na temelju Purves i sur. 2001).

Iako je prisutan u više regija u mozgu, dopamin je uvelike sadržan u striatalnoj regiji koja komunicira sa supstancijom nigrom i ima esencijalnu ulogu u inicijaciji i koordinaciji tjelesnih pokreta (2). Ova uloga dopamina je najbolje uočljiva u Parkinsonovoj bolesti gdje je degeneracija dopaminergičnih neurona u supstanciji nigri uzrok bolesti (3).

Nekoliko regija mozga sudjeluje u sustavu nagrada, poput prefrontalnog korteksa, hipokampusu, nukleusa akumbensa i ventralne strijatalne regije, a najvažnija uloga pripisuje se mezokortikolimbickom dopaminskom sustavu. Razvoj ovisnosti o drogama djelomice se povezuje s utjecajem dopamina na ove dijelove živčanog sustava (6). Uloga dopamina proučavana je prilikom korištenja kokaina i amfetamina, te je pokazano da se korištenjem supstanci povećava njegova koncentracija u sinaptičkom prostoru (7). Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (eng. Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ADHD) možda je, prema nekim istraživanjima, uzrokovan smanjenom količinom dopamina u hipokampusu i amigdali što se može povezati sa činjenicom da se amfetamin dugo koristio kao lijek za ovaj poremećaj (1).

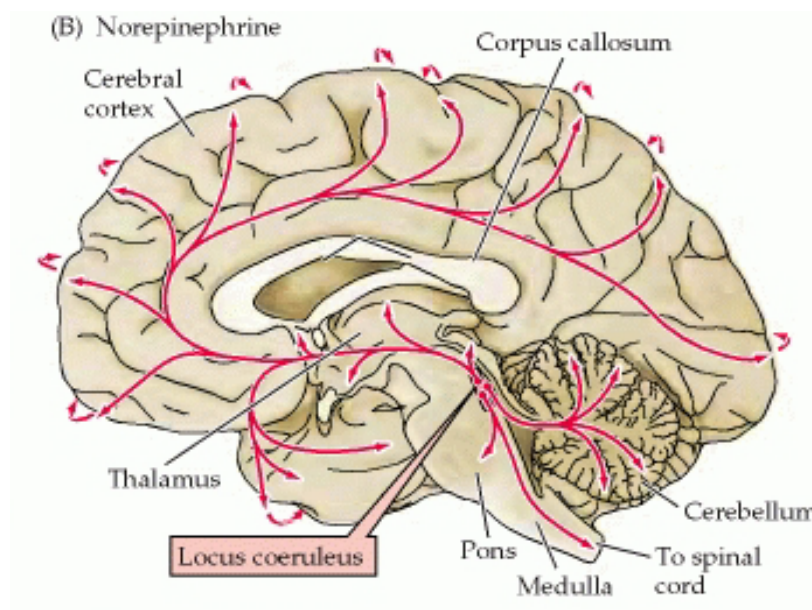
Nikotin i alkohol također aktiviraju mesolimbicki dopaminergički put te se smatra da zbog toga dolazi do pojave osjećaja nagrade pri konzumaciji ovih supstanci i njihovog povećanog korištenja, iako treba napomenuti da u razvoju ovisnosti sudjeluju i drugi neurotransmiteri poput acetilkolina, peptida, GABA-e i noradrenalina. Aktivnosti koje također stvaraju osjećaj nagrade poput hranjenja, pijenja vode i spolnih odnosa isto uzrokuju otpuštanje dopamina (6). Uloga dopamina otkrivena je i u motivaciji za hranjenjem, tj. apetitu koji je pod regulacijom ventromedijalne i lateralne regije hipotalamusa, koje se mogu modulirati dopaminom (2).

Neka istraživanja pokazuju da dopamin djeluje kao inhibitor otpuštanja prolaktina kada mu se poveća aktivnost u tuberoinfundibularnoj regiji koja je povezana sa osi hipotalamus-hipofiza; moguće je i da sudjeluje u regulaciji otpuštanja oksitocina i vazopresina iz hipofize (3). Korištenje nekih antipsihotičnih lijekova koji su antagonisti D2 receptorima stimulira laktaciju i u ženskih i muških pacijenata, što podržava inhibicijsku ulogu dopamina (1).



### 2.3. Noradrenalin

Noradrenalin je poznati modulator neuronalne aktivnosti i sudjeluje u mnogobrojnim funkcijama mozga te etiologiji i liječenju psihijatričkih bolesti, uključujući depresiju, posttraumatski poremećaj stresa, strah, stres i anksioznost. Uz to što modulira paljenje neurona i druge kratkotrajne stanične procese, noradrenalin ima i dugotajni modulirajući efekt tako što regulira gensku ekspresiju u neuronima (8). Tijela noradrenergičnih neurona koncentrirana su u lokusu ceruleusu koji je glavni izvor noradrenalina u središnjem živčanom sustavu; njegovi aksoni inerviraju cerebralni korteks, mali mozak, hipokampus, amigdalnu, talamus, hipotalamus i leđnu moždinu (Slika 3) (3). Smatra se da se sinaptičke pukotine ovih aksona razlikuju od drugih; otpušteni noradrenalin difundira iz pukotine i djeluje na brojne okolne stanice (7).



**Slika 3.** Položaj noradrenergičnih neurona u središnjem živčanom sustavu (prilagođeno na temelju Purves i sur. 2001).

Noradrenalin se veže za adrenoreceptore neurona centralnog i perifernog živčanog sustava te perifernih žlijezda i mišićnih stanica. Podijeljeni su u  $\alpha$  i  $\beta$  tip te se svaki može podijeliti u više podtipova, no svi su G-protein transmembranski receptori. Različito su distribuirani u mozgu, npr. kortikalnim slojevima različita lokacija  $\alpha$  i  $\beta$  receptora uzrok je lokalnim varijabilnostima noradrenergičnih odgovora. Aktivacija receptora daje inhibitorni ili ekscitatorni efekt, a primijećeno je da je češći inhibitorni efekt (3).

Jedna je od najvažnijih uloga noradrenalina održavanje pozornosti i budnosti stimulacijom  $\beta$  receptora u korteksu. Spontana aktivnost noradrenergičnih neurona najjača je tijekom budnosti te postupno pada tijekom sporovalnog spavanja, a potpuno prestaje u fazama brzih pokreta očiju. Poremećena aktivnost lokusa ceruleusa pridonosi neregularnostima u spavanju koje su dio simptoma nekoliko psihijatrijskih poremećaja. Aktivnost lokusa ceruleusa i noradrenalina povezuje se i sa osjećajem depresije budući da terapija antidepressantima specifično djeluje na adrenoreceptore ili blokira transport noradrenalina iz sinaptičke pukotine. No mjerenje koncentracije noradrenalina i njegovih metabolita u pacijenata koji pate od depresije nije dalo konzistentne rezultate te se pretpostavlja da je noradrenalin uključen samo u nekoliko podtipova depresije (8).

Projekcija lokusa ceruleusa omogućava obavještanje kortikalnih i talamičnih područja na nadolazeće senzoričke podražaje; noradrenalin vjerojatno pomaže središnjem živčanom sustavu u procesiranju senzoričkih informacija. Lokus ceruleus elektrofiziološki je tih tijekom stanja niske pozornosti poput sna ili nedostatka senzoričkih signala; kada je izložen jakom osjetnom podražaju povećava se učestalost paljenja. Aktivirani lokus ceruleus služi za filtraciju slabih i pojačavanje osrednjih podražaja, a toj ulozi potpomaže noradrenalin; to je dokazano aplikacijom noradrenalina na kortikalne neurone, što je rezultiralo opisanim efektom. Ulogu u ovoj funkciji po svemu sudeći imaju  $\alpha_2$  receptori u korteksu (7).

Otpuštanje noradrenalina u amigdali pojačano je tijekom emocionalno uzbuđujućih aktivnosti; ovakav noradrenergični odgovor esencijalan je za inducirano poboljšanje memorije. Istraživanja koja su uključivala upotrebu agonista i antagonistu adrenoreceptora dala su rezultate koji podržavaju ulogu noradrenergičnih neurona kao posrednika u konsolidaciji memorije potpomognutoj emocijama. Periferni hormoni stresa koji se otpuštaju pri emocionalno uzbuđujućim aktivnostima uzrokuju otpuštanje noradrenalina u amigdali; efekt i nekoliko drugih neurotransmitera na konsolidaciju memorije postiže se moduliranjem noradrenergične aktivnosti amigdale. Infuzije noradrenalina u hipokampus i središnji prefrontalni korteks pokazuju da i ove regije mozga pridonose ulozi noradrenalina u konsolidaciji memorije (8).

Noradrenalin je također uključen u intrinzičnu regulaciju boli, no uloga mu je kompleksna jer može djelovati i kao supresor i kao aktivator boli. Dorzalni spinalni rog najekstenzivnije je proučavano mjesto noradrenalin-inducirajućeg mjesta modulacije boli, dok postoje indikacije da noradrenalin inhibira uzlazne puteve boli na razini leđne moždine.

Istraživanja provedena na životinjama pokazuju da noradrenalin utječe na želju za hranom, te se javio interes za daljna istraživanja kojima bi se determinirala uloga noradrenalina i razvoj terapije za poremećaj anoreksije (anorexia nervosa).

Aktivnost noradrenalina primjećena je u modulaciji mesolimbickog dopaminskog sustava; i dopamin i noradrenalin inerviraju nukleus akumbens, regiju povezanu s nagrađivanjem i izbjegavanjem uporabe droga. Postoje direktne anatomske i neurokemijske povezanosti noradrenalinskih i dopaminskih puteva, te se pokazalo da noradrenalin utječe na otpuštanje dopamina u regijama koje sudjeluju u sustavu nagrada (8).

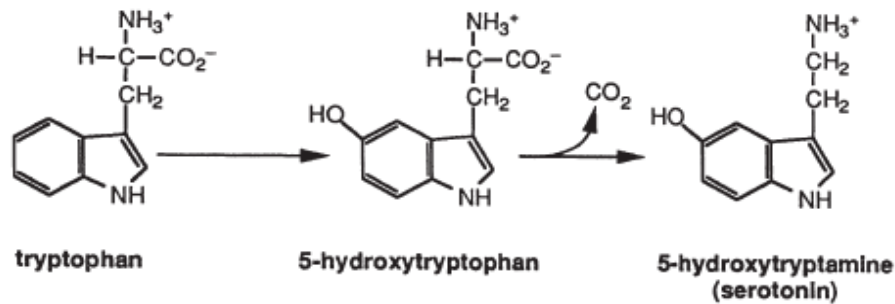
## **2.4. Adrenalin**

Adrenalin je u mozgu prisutan pri puno nižim koncentracijama nego ostali kateholamini. Enzim koji sintetizira adrenalin, fenilatanolamin N-metiltransferaza, prisutan je samo u medularnoj retikularnoj formaciji čiji se aksoni šire rostralno i kaudalno. Vjerojatno sudjeluje u koordinaciji hranjenja i u visceralnim aktivnostima poput regulacije krvnog tlaka (9).

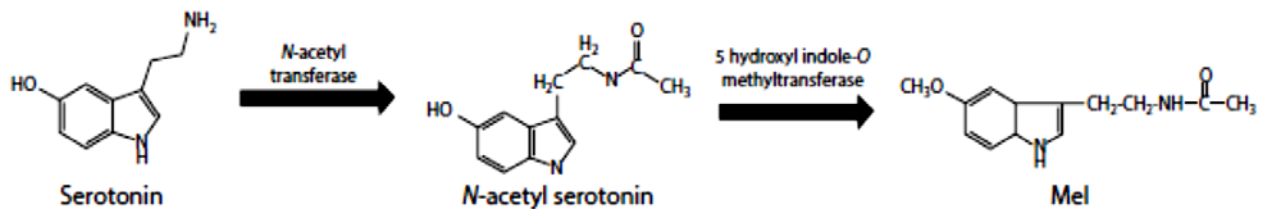
## **3. INDOLAMINI**

### **3.1 . Sinteza indolaminskih neurotransmitera**

Serotonin i melatonin se ubrajaju u ovu skupinu neurotransmitera; njihova biosinteza nalikuje procesu formiranja kateholamina. Serotonin nastaje iz aminokiseline triptofana u dvije faze. Prvo se triptofan hidroksilira triptofan 5-monooksigenazom u 5-hidroksitriptofan, koji se zatim dekarboksilira triptofan dekarboksilazom u serotonin (5-hidroksitriptamin) (Slika 4). Melatonin se formira iz serotoninina također u dva koraka. Prva reakcija jest acetilacija serotoninina enzimom serotonin N-acetiltransferazom čime nastaje N-acetil serotonin koji se u idućem koraku metilira u melatonin uz pomoć hidroksiindol O-metil transferaze (Slika 5) (5).



**Slika 4.** Proces sinteze serotonina iz aminokiseline triptofana (prilagođeno na temelju Hardie 1991).



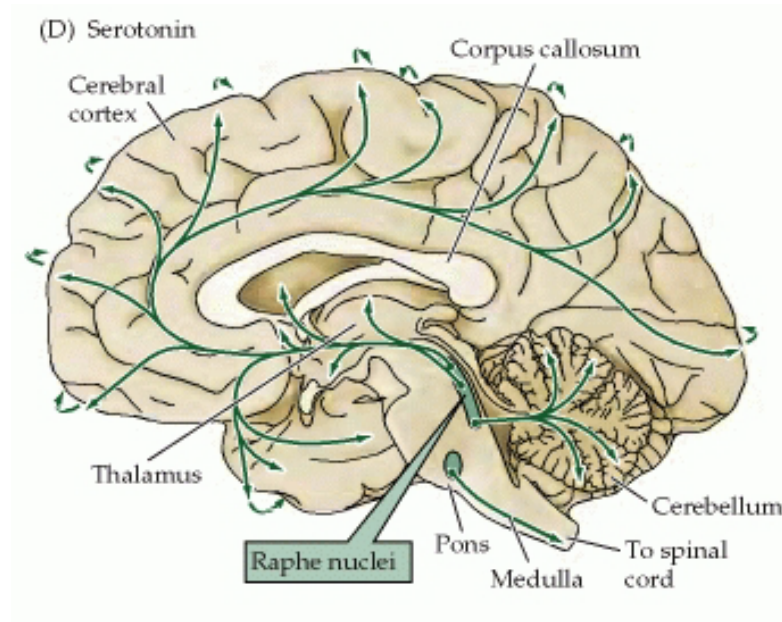
**Slika 5.** Proces sinteze melatonina iz neurotransmitera serotonina (preuzeto iz Srinivasan 2015).

Serotonin se inaktivira specifičnim transporterom koji ga uklanja iz sinaptičke pukotine, te se u stanici enzimatski degradira monoamin oksidazom A i aldehyd dehidrogenazom. Nastali metabolit 5-hidroksiindolna kiselina uklanja se mokraćnim sustavom (3). Nije poznat sustav degradacije melatonina.

### 3.2. Serotonin

Serotonin je prvi put izoliran iz krvnog seruma i ime je dobio po svojoj ulozi u kontrahiranju krvnih žila (*serum* i *vazotonično* svojstvo) (3). Može ga se pronaći u mozgu, plućima i gastrointestinalnom sustavu te sudjeluje u kontroli kontrakcija glatkih mišića (5). U centralnom živčanom sustavu serotonin je ključni neurotransmiter u brojnim fiziološkim regulatornim mehanizmima i ponašanjima, poput apetita, spavanja i agresivnosti. Serotonergični neuroni dominantno su smješteni u jezgrama rafama a njihovi terminali inerviraju cerebralni korteks, hipokampus, amigdal, bazalne ganglije, suprahijazmatsku

jezgru i ventralni rog leđne moždine (Slika 6) (3). Nakupine serotonergičnih neurona nalaze se i u srednjem mozgu i produljenoj moždini (10).



**Slika 6.** Položaj serotonergičnih neurona u središnjem živčanom sustavu (prilagođeno na temelju Purves i sur. 2001).

Serotonin je jedinstven među monoaminima jer se veže za čak 13 različitih G-protein vezanih receptora i nekoliko ionskih kanala. Receptori su podijeljeni u sedam tipova (5-HT1 do 5-HT7) na bazi strukturalnih i transdukcijskih karakteristika (10). Zanimljivo je da serotoninski sustav pokazuje seksualni dimorfizam u štakora, tj. između spolova postoji razlika u ekspresiji mRNA serotoninskih receptora i u vezanju serotonina na receptore podtipa 1A i 2A što je dokazano *in situ* hibridizacijom i autoradiografijom (3).

Jedna od najvažnijih uloga serotonina očituje se u kontroli spavanja i budnosti te u procesu buđenja. Prema elektrofiziološkim, neurokemijskim i neurofarmakološkim eksperimentima smatra se da serotonin promovira buđenje i inhibira REM fazu sna. Serotonergični neuroni dorzalne jezgre rafe aktivni su tijekom buđenja, dok im se aktivnost smanjuje tijekom faze sporovalnog sna i potpuno prestaje tijekom REM faze; GABAergični neuroni ventrolateralne preoptičke jezgre imaju ulogu deaktivacije serotoninskih i ostalih sustava buđenja, što rezultira nastupanjem REM faze sna. Serotonergični neuroni vjerojatno djeluju na amigdalnu koja ima važnu ulogu regulacije budnosti i pozornosti te neurobioloških odgovora na nove i snažne vanjske podražaje (10).

Postoje dokazi da su serotonergični neuroni medule i srednjeg mozga centralni kemoreceptori ugljikovog dioksida i da utječu na promjene u disanju koje održavaju CO<sub>2</sub> homeostazu te da moduliraju ciklus budnosti i spavanja. Prema istraživanjima medularni neuroni kontroliraju respiratorne centre i stimuliraju disanje dok su neuroni srednjeg mozga odgovorni za modulaciju spavanja u talamokortikalnom sustavu. Ovi kemosenzitivni serotonergični neuroni sposobni su inducirati buđenje i povećati ventilaciju kao odgovor na životno ugrožavajuće povećane koncentracije CO<sub>2</sub> koje se mogu dogoditi tokom spavanja. Ova potencijalna uloga serotonina ima važnu implikaciju u kliničkim stanjima poput sindroma nagle smrti novorođenčeta (sudden infant death syndrome, SIDS), opstruktivne apneje i paničnog poremećaja (10).

Depresija je psihijatrijski poremećaj povezan s defektima u neurotransmiterima limbičkog sustava; funkcionalna deficijencija serotonina ili noradrenalina uzrok je depresiji jer su oni uključeni u osjećanje užitka i motivacije. Poremećaj je karakteriziran negativnim raspoloženjem, gubitkom interesa, nesposobnošću doživljaja užitka i suicidalnim tendencijama. Svi efektivni antidepresanti povećavaju količinu ovih neurotransmitera u živčanom sustavu tako što blokiraju transport iz sinaptičke pukotine i produljuju njihovo djelovanje na receptore; primjer je poznati američki lijek Prozac (11). Droge poput kokaina, amfetamina ili ekstazija ciljaju monoaminergične transportere, uključujući serotoninski, što dovodi do povećanog osjećaja euforije, užitka i dobrog raspoloženja.

Brojna bihevioralna istraživanja na ljudima i životinjama ističu ulogu serotonina u agresivnom ponašanju i ekspresiji dominantnog ponašanja nasuprot submisivnog. Farmakološki agensi koji smanjuju razinu serotonina u sinapsama životinja konzistentno demonstriraju povećanu količinu agresivnosti i smanjenu razinu dominantnosti. Slično, mjerenje serotoninskih metabolita u cerebrospinalnoj tekućini i krvi ljudskih pacijenata pokazuje da niske razine metabolita predstavljaju agresivno ponašanje, niži socijalni rang i tendenciju k rizičnom ponašanju (7).

Serotonin je važan u regulaciji apetita; čini se da sudjeluje u putu koji regulira uzimanje ugljikohidrata gdje djeluje kao negativni regulator motivacije za hranjenjem ugljikohidratima. Vjerojatno djeluje na hipotalamus, te se razvila terapija koja uključuje inhibitore transportera serotonina, poput fenfluramina, u tabletama protiv debljine (7). Serotonin i melatonin sudjeluju u regulaciji cirkadijanog ritma; njihovi receptori široko su rasprostranjeni u cirkadijnom aparatu (10). Serotonin ima i značajnu ulogu u nocicepciji;

električna stimulacija jezgri rafi uzrokuje snažnu analgeziju dok selektivno uništavanje serotonergičnih stanica direktno utječe na nocicepciju. I naposljetku, postoje brojni farmakološki dokazi da serotoninski receptori aktiviraju hipotalamus-hipofiza-adrenokortikalnu os; serotoninski agonisti, inhibitori transportera i prekursori imaju efekt otpuštanja adrenokortikotropina i kortikosterona (3).

### **3.3 Melatonin**

Melatonin je prvi put izoliran iz goveđe pinealne žlijezde 1958. godine; provedeno je mnogo istraživanja o njegovoj funkciji u organizmu no o većini uloga se još samo nagađa. Identificiran je u većini živih bića, od jednostaničnih eukariota do kralježnjaka i bezkralježnjaka te neki smatraju da je možda prvi biološki signal koji se pojavio na Zemlji. Melatonin se proizvodi u mnogim tkivima sisavaca poput rožnice, kože, koštane srži, štitnjače i limfocita no cirkulirajući hormon većinom luči pinealna žlijezda. Ima visoku topljivost i u vodi i lipidima te zbog toga može pasivnom difuzijom ući u krvotok. Fiziološke akcije melatonin vrši preko MT1 i MT2 receptora koji pripadaju superobitelji G-protein vezanih receptora; dosad je istražen jedino MT1 tip koji je klasificiran u 3 podtipa. Detektirani su u adipoznom i cerebralnom tkivu te u krvnim žilama, gušterači, aorti i srcu (12).

Osnovna uloga melatonina opisana je kao fotoneuroendokrinog prijenosnika informacije o duljini dana. Sekrecija melatonina dostiže najveću razinu tokom noći a po danu je neznatna, gotovo deset puta manje nego u noćnim satima. Njegovu sintezu regulira endogeni cirkadijani ritam i inhibirana je svjetlom; pinealna žlijezda reagira na svjetlost preko retinalnih ganglijskih stanica koje sadrže fotopigment melanopsin (13). Koncentracija melatonina fluktuiru sezonski s promjenama u duljini dana te zbog toga utječe na sezonski specifičnu reprodukciju životinja. Najveće količine melatonina detektirane su u djeci mlađoj od četiri godine te njegova koncentracija u krvi postupno pada nakon puberteta, a u starosti gotovo i ne postoji razlika između njegove dnevne i noćne razine. Mjerenje koncentracije melatonina može se vršiti u plazmi, pinealnoj žlijezdi, slini, cerebrospinalnoj tekućini i urinu. Trajno smanjena razina sinteze melatonina u kombinaciji s poremećenim dnevnim ritmom opažena je u nekoliko neurodegenerativnih bolesti, uključujući Alzheimerovu bolest i druge tipove senilne demencije te u shizofreniji, multiploj sklerozi i Menierovoj bolesti.

Cirkadijani ritam je pod kontrolom suprahijazmatske jezgre hipotalamusa, čija je uloga usklađivanje tjelesnih funkcija u 24-satnom ciklusu. Jezgra se ponaša kao „glavni sat“ koji kontrolira aktivnosti drugih satova u raznim perifernim tkivima; zabilježen je ritam sekrecije inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače. Pomaci u cirkadijanom ritmu mogu dovesti do poremećaja u spavanju i debljanja; primjer su radnici koji često prelaze iz dnevnih u noćne smjene. Melatonin može i inducirati san supresijom električne aktivnosti suprahijazmatske jezgre, vjerojatno pojačavanjem aktivnosti GABAergičnih neurona; ovog efekta nema u MT1 knockout miševima.

Supresijom pinealne funkcije pinealektomijom ili intracerebralnom administracijom melatoninskih antitijela inducirane su konvulzije u štakora te je na temelju eksperimenta predložena uloga melatonina kao antiepileptika. Neki izvori tvrde da je razina melatonina spuštена u pacijentima s epilepsijom, te da tretman melatoninom reducira frekvenciju epileptičnih napadaja i poboljšava poremećaje u spavanju. Moguće je da reducira neuronalnu ekscitabilnost inhibicijom ulaska kalcija.

Melatonin je efektivan antioksidans; regira sa slobodnim radikalima poput  $O^{2-}$ ,  $OH$ ,  $H_2O_2$  i peroksidnim radikalima. Sudjeluje u antioksidativnom obrambenom sustavu tijela vlastitom aktivnošću ili aktivacijom sinteze antioksidativnih enzima. Mozak novorođenčati posebno je ranjiv na oksidativnu neravnotežu te može doći do neonatalne asfiksije, stanja oksidativnog stresa u neuronima; melatonin vjerojatno ima ključnu ulogu u normalnom razvoju živčanog sustava. Sudjeluje u regulaciji količine NO i ima zaštitnu ulogu; može i revertirati upalni odgovor nakon moždane kapi mijenjajući permeabilnost krvno-moždane barijere te reduciraajući formiranje edema u mozgu.

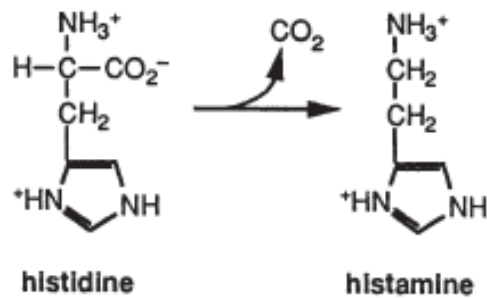
Neka istraživanja upućuju na funkciju melatonina u podržavanju embriološke neurogeneze i u hipokampalnoj neurogenezi, tj. stvaranju novih neurona u mozgu odrasle osobe. Tretman miševa melatoninom pozitivno je modulirao preživljavanje novih stanica bez utjecaja na staničnu proliferaciju; u *in vitro* pokusima potaknuo je novu hipokampalnu stanicu na diferencijaciju. Melatonin ima i potencijalni analgezijski efekt smanjenjem nociceptivnog odgovora na bolne podražaje te smanjuje neuropatsku bol u životinja (12).



## 4. IMIDAZOLAMINI

### 4.1. Histamin

Histamin je prepoznat kao neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu tek pred kraj 20. stoljeća, dok je njegova uloga u imonološkom sustavu prvi put opisana već 1910. godine (7). Imunohistokemijske metode imale su centralnu ulogu u lokalizaciji histamina; pronađen je ne samo u neuronima već i u cerebralnim intersticijalnim mastocitima. Histamin se formira dekarboksilacijom histidina djelovanjem histidin dekarboksilaze (Slika 7). Najveća aktivnost ovog enzima pronađena je u stražnjem hipotalamusu, no može se pronaći i u brojnim drugim dijelovima mozga što pokazuje izrazitu histaminergičku inervaciju središnjeg živčanog sustava. Sintetizirani histamin sprema se u sinaptičkim vezikulama, a inaktivira se histamin N-metiltransferazom i monoamin oksidazom; ne postoje dokazi prisutnosti transportera (3).

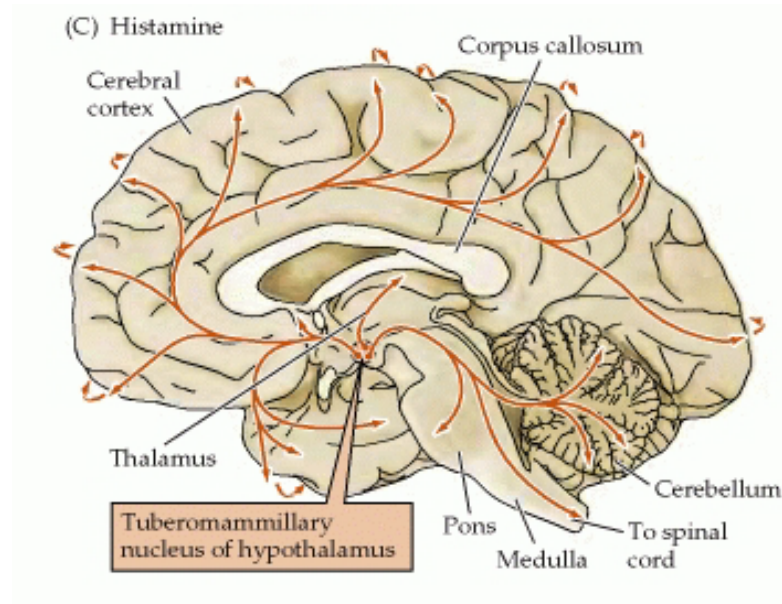


**Slika 7.** Sinteza histamina iz aminokiseline histidina tirozina (prilagođeno na temelju Hardie 1991).

Histaminergični neuroni najdominantniji su u tuberalnom području stražnjeg dijela hipotalamusa, poznatom kao tuberomamilarna jezgra. Aksoni ovih neurona difuzno su raspoređeni u nekoliko područja sustava, npr. u prednji dio mozga, mali mozak i mesencefal. Gusta histaminergična inervacija može se primijetiti i u talamusu, nukleusu akumbensu i hipokampusu (Slika 8) (3).

Identificirana su četiri tipa histaminskih receptora i pripadaju superobitelji G-proteinskih receptora. H1 receptori prisutni su u talamusu, korteksu, bazalnom dijelu prednjeg mozga, limbičkom sustavu, lokusu ceruleusu i jezgrama rafama. H2 tip može se pronaći u hipokampusu i bazalnim ganglijima, a H3 i H4 receptori još nisu u potpunosti locirani, no H3

tip ima ulogu autoreceptora koji modulira i sintezu i otpuštanje histamina te se nalazi pre- i postsinaptički.



**Slika 8.** Položaj histaminergičnih neurona u središnjem živčanom sustavu (prilagođeno na temelju Purves i sur. 2001).

Poznato je da histaminergični sustav promovira ritam buđenja i spavanja; histaminergični neuroni locirani u tuberomamilarnoj jezgri utječu na kortikalnu budnost zajedno s ventrolateralnom preoptičkom jezgrom, regijom hipotalamusa koja kontrolira indukciju spavanja. Ta regija povezana je sa moždanim deblom, točnije serotonineričnim jezgrama rafama i noradreneričnim lokusom ceruleusom; ove monoaminergične populacije neurona aktivne su tokom sporovalnog sna i prestaju s aktivnošću u fazi brzih pokreta očiju. Histamin promovira kortikalnu budnost jer utječe na druge monoaminergične nakupine neurona preko ventrolateralne preoptičke jezgre i odgovoran je za patogenezu poremećaja u spavanju.

Fiziološki i farmakološki eksperimenti demonstrirali su kritičnu ulogu histamina u regulaciji debljine i dijabetesa; centralne injekcije histamina ili periferne injekcije histidina uzrokovale su supresiju hranjenja u glodavaca preko H1 receptora u mozgu. Nasuprot tome, aplikacija  $\alpha$ -fluorometilhistidina, inhibitora histidin dekarboksilaze, uzrokovala je kratkotrajno povećanje uzimanja hrane. Korištenje antipsihotičnih lijekova uzrokuje dobivanje na težini i dijabetes mellitus te se pokazalo da takvi lijekovi blokiraju H1 receptor.

Otkriveno je da histamin modulira bol u središnjem živčanom sustavu; redukcija razine histamina u mozgu promovira nocicepciju, dok povećanje koncentracije dovodi do analgezije; izgleda da ključnu ulogu ima H3 receptor koji stoga može biti potencijalna meta za terapiju boli. Poremećaji u kretanju poput Parkinsonove bolesti mogu se povezati sa količinom histamina u mozgu i specifičnim histidinskim receptorima; razina histamina u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti povišena je u putamenu, supstanciji nigri i globusu palidusu. Vezanje na H3 receptore abnormalno je povišeno u supstanciji nigri, te su ti receptori potencijalna meta za terapiju poremećaja povezanih s bazalnim ganglijima i drugim neurodegenerativnim bolestima.

Farmakološki ili genetički gubitak histamina ili H3 receptora uzrok je depresije; histaminergični neuroni tuberomamilarne jezgre osjetljivi su na većinu neuroendokrinih signala povezanih s depresijom uključujući druge biogene amine, peptide i steroidne hormone, kao i antidepresive. Deprivacija sna ima brz antidepresivni efekt što je povezano s mehanizmom histamina u kontroli budnosti. Modulacija histaminergičnih signala mogla bi biti korisna u razvoju terapija za depresiju i ostale poremećaje raspoloženja. Histaminergična inervacija limbičkog sustava pokazuje da histamin vjerojatno regulira bihevioralne i kognitivne funkcije te potiče i održava razna emocionalna stanja (14).

Krvni tlak i tjelesna temperatura dva su primjera moguće uključenosti histamina u centralno regulirane fiziološke procese. Intraventrikularna administracija histamina rezultira povećanjem krvnog tlaka, no uloga histamina u razvoju i održavanju hipertenzije nije do kraja jasna (3). Histamin prisutan u cerebralnim intersticijalnim mastocitima vjerojatno ima ulogu regulacije vaskularne permeabilnosti i cerebralne cirkulacije (14).

## 5. LITERATURA

- (1) Farooqui, T., Farooqui, A.A., ur. (2010): *Biogenic Amines: Pharmacological, Neurochemical, and Molecular Aspects in the CNS*. Nova Biomedical Books, New York.
- (2) Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D. i dr., ur. (2001): *Neuroscience*. 2. izd. Sinauer Associates, Sunderland.
- (3) von Bohlen und Halbach, O., Dermietzel, R. (2006): *Neurotransmitters and Neuromodulators. Handbook of Receptors and Biological Effects*. 2 izd. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- (4) Hardie, D.G. (1991): *Biochemical messengers: Hormones, neurotransmitters and growth factors*. Chapman & Hill, London.
- (5) What Is Life, Neurotransmitters and hormones. Dostupno na <http://www.whatislife.com/reader2/Metabolism/pathway/Neurotransmitter.html> .
- (6) Di Chiara, G., Diana, M., Spano, P., ur. (2014): *Dopamine*. Elsevier, Amsterdam.
- (7) Neuroscience Online, Chapter 12: Biogenic Amine Neurotransmitters. Dostupno na <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/chapter12.html> .
- (8) Ordway, G.A., Schwartz, M.A., Frazer, A., ur. (2007): *Brain Norepinephrine. Neurobiology and Therapeutics*. Cambridge University Press, New York.
- (9) Levite, M., ur. (2012): *Nerve-Driven Immunity. Neurotransmitters and Neuropeptides in the Immune System*. Springer, Beč.
- (10) Monti, J.M., Pandi-Perumal, S.R., Jacobs, B.L., Nutt, D.J., ur. (2008): *Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Birkhäuser, Berlin.
- (11) Sherwood, L. (2008): *Human Physiology: From Cells to Systems*. 7. Izd. Cengage Learning, Kanada.
- (12) Srinivasan, V., Gobbi, G., Shillcutt, S.D., Suzen, S., ur. (2015): *Melatonin: Therapeutic Value and Neuroprotection*. CRC Press, New York.
- (13) Macchi, M.M., Bruce, J.N. (2004): *Human pineal physiology and functional significance of melatonin*. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **25**(3-4):177-95.
- (14) Shadid, M., Khardori, N., Khan, R.A., Tripathi, T., ur. (2010): *Biomedical Aspects of Histamine*. Springer.

## 6. SAŽETAK

Biogeni amini kao neurotransmiteri imaju brojne uloge u fiziološkim funkcijama i sudjeluju u širokom spektru ponašanja organizma i raznim kognitivnim fenomenima. Sintetiziraju se iz aminokiselina u živčanom sustavu i mogu se podijeliti na kateholamine, indolamine i imidazolamine. Patogeneza i etiologija raznih neuroloških bolesti i razvoj ovisnosti o drogama i supstancama poput nikotina i kofeina povezane su s promijenjenom signalizacijom biogenih amina.

U ovom radu izložen je pregled puteva sinteze biogenih amina iz aminokiselina, specifični receptori na koje se vežu te brojne uloge koje amini vrše kao neurotransmiteri u centralnom živčanom sustavu. Amini su većinom djelovanjem povezani s drugim spojevima i mogu imati inhibitornu ili ekscitacijsku aktivnost. Determinacija specifičnih uloga pojedinog amina otežana je zbog njihovih kompleksnih interakcija i zbog same složenosti živčanog sustava. Mnoge dosad otkrivene funkcije amina zbog toga nisu u potpunosti objašnjene.

## 7. SUMMARY

Biogenic amines as neurotransmitters have numerous roles in physiological functions and take part in a wide spectre of behaviours and many cognitive phenomena. They are synthesized from aminoacids in the nervous system and are divided into catecholamines, indoleamines and imidazoleamines. Patogenesis and etyology of many neurological diseases and development of drug, caffeine and nicotine addictions are connected to changes in biogenic amines signalization pathways.

This work represents a review of biogenic amines synthesis pathways, specifical receptors which amines bind to and numerous roles which they carry out as neurotransmitters in the central nervous system. Amine activity is mostly connected to other compounds and they can have inhibitory or excitatory effect. Determination of specific amine roles is made difficult because of their complicated interactions and because of the complexity of the nervous system. This is the reason why many amine functions discovered so far haven't been completely explained.