

Utjecaj fizičke aktivnosti na središnji živčani sustav

Draganja, Toma

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:203407>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Toma Draganja

**Utjecaj fizičke aktivnosti na središnji živčani
sustav**

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Toma Draganja

**The influence of physical activity on central
nervous system**

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularna Biologija na Zavodu za animalnu fiziologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Vesne Benković.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Utjecaj fizičke aktivnosti na središnji živčani sustav

Toma Draganja

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Sažetak: U ovom radu napravljen je kratki pregled nekih zanimljivih medijatora utjecaja fizičke aktivnosti na središnji živčani sustav. Sama reakcija tijela na fizičku aktivnost je kompleksan događaj s nizom otpuštenih hormona i metabolita koji reguliraju metabolizam energije, kao i vodni metabolizam. Neki od tih faktora utječu i na funkcije mozga. B-endorfin djeluje analgetički, uzrokujući tzv. „runner's high“ osjećaj kod dugometražnih trkača. Fizička aktivnost modulira aktivnost serotonergičkog i dopaminergičkog sustava, čija disfunkcija igra ulogu u mehanizmima depresije i stvaranja ovisnosti. Vježbanje je povezano i s izlučivanjem BDNF-a, neurotrofnog faktora s ulogama u induciranju procesa sinaptičke plastičnosti, svojstva živčanog sustava na kojem se temelje različite kognitivne funkcije. Kratkotrajna fizička aktivnost može potaknuti otpuštanje oreksina u mozgu, aktivirajući tako budnost i pažnju, između ostalog. Laktat, koji je u prošlosti bio smatran samo nusproduktom anaerobnog metabolizma, pokazan je kao izvor energije neurona i modulator različitih moždanih funkcija, s dodatnom potencijalnom ulogom u prevenciji kognitivnih poremećaja povezanih sa starošću. Sve skupa upućuje na mozak ne samo kao organ za razmišljanje nego kao i organ za kretanje.

Ključne riječi: laktat, oreksin, BDNF, kognitivne funkcije, endorfin
(22 stranice, 0 slika, 0 tablica, 97 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Vesna Benković

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

The influence of physical activity on central nervous system

Toma Draganja

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Abstract: In this paper, a brief overview of some interesting mediators of the impact of physical activity on the central nervous system is provided. The body's response to physical activity itself is a complex event involving the release of hormones and metabolites that regulate energy metabolism and water metabolism. Some of these factors also influence brain functions. B-endorphin acts as an analgesic, causing the so-called "runner's high" feeling in long-distance runners. Physical activity modulates the activity of the serotonergic and dopaminergic systems, whose dysfunction plays a role in the mechanisms of depression and addiction. Exercise is also associated with the secretion of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), which has roles in inducing synaptic plasticity processes, the neuronal properties underlying various cognitive functions. Short-term physical activity can stimulate the release of orexin in the brain, thus activating wakefulness and attention, among other things. Lactate, which was previously considered only a byproduct of anaerobic metabolism, has been shown to serve as an energy source for neurons and a modulator of various brain functions, with additional potential roles in the prevention of age-related cognitive disorders. All of this suggests that the brain is not only an organ for thinking but also an organ for movement.

Keywords: lactate, orexin, BDNF, cognitive function, endorphin
(22 pages, 0 figures, 0 tables, 97 references, original in: Croatian)
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Vesna Benković

1. Uvod	1
2. Fiziološka reakcija tijela na fizičku aktivnost	1
3. β-endorfin i endogeni opiodi	2
4. Neurotransmiteri	3
4.1. Serotonin	3
4.2. Dopamin	5
4.3. Zaključno o neurotransmiterima	6
5. Neurotrofni faktor iz mozga (BDNF)	6
5.1. Osnovne funkcije i lokalizacija u mozgu	6
5.2. Uloga u neuroplastičnosti i kognitivnim funkcijama	6
5.3. Fizička aktivnost i BDNF	7
5.4. Starenje	8
6. Oreksini	8
6.1. Građa oreksina i mehanizam prijenosa signala	8
6.2. Uloge	9
6.4. Oreksin i fizička aktivnost	10
6.5. Oreksin i kognitivne funkcije	10
7. Laktat	11
7.1. Laktat kao nusprodukt mišićnog metabolizma	11
7.2. Laktat je hrana za neurone	12
7.3. Laktat kao signal	12
7.4. Utjecaj laktata na ekspresiju neurotrofnih faktora i kognitivne funkcije	13
8. Zaključak	14
9. Literatura	15
10. Životopis	22

1. Uvod

Evolucija središnjeg živčanog sustava (CNS) može se promatrati kao evolucija centralnog organa za upravljanje pokretom, odnosno za koordinirane kontrakcije mišićnog sustava. To mu, naravno, nije jedina funkcija, mozak i kralježnička moždina upravljaju cijelim nizom procesa u tijelu, kao i kompleksnim razmišljanjem za koje je čovjek sposoban. Međutim, ipak velik dio ljudskog mozga je posvećen kretanju, finoj kontroli pokreta te motoričkom pamćenju. Stoga ne bi trebalo puno čuditi što sve veći broj kliničkih istraživanja upućuje na fizičku aktivnost ne samo kao pozitivan čimbenik za fizičko zdravlje, već i kao potencijalno sredstvo sprječavanja razvoja psihičkih poremećaja (Mikkelsen i sur. 2017), te neurodegenerativnih poremećaja povezanih sa starenjem (Middleton i sur. 2010). Redovna fizička aktivnost tako je povezana s značajno nižom stopom depresije i anksioznih poremećaja (Goodwin 2003). Različiti oblici fizičke aktivnosti pokazani kao djelotvorni u prevenciji i liječenju dijabetesa tipa II, srčanih problema, visokog krvnog tlaka, osteoporoze, pretilosti kao i već navedenih kognitivnih poremećaja (Chieffi i sur. 2017c). Osim prevencije kroničnih stanja, fizička aktivnost može pozitivno djelovati i na kognitivne funkcije (Kamijo i sur. 2007).

Za vrijeme i nakon fizičke aktivnosti u tijelu se izlučuje cijeli niz različitih hormona, faktora rasta i ostalih tvari koje na različite načine djeluju na tijelo (Kraemer i Ratamess 2005). Dugoročno vježbanje također dovodi i do epigenetičkih promjena, koje osim uloge za prilagodbu fizičkom naporu možda mogu biti i mehanizam prevencije karcinogeneze (Ntanasis-Stathopoulos i sur. 2013). Faktori izlučeni tijekom vježbanja su raznoliki, kao i njihova djelovanja na živčani sustav i ponašanje, od kojih se neka djelovanja opisuju tek u novijim istraživanjima, poput djelovanja oreksina i laktata. Neki od tih fizioloških faktora i njihova djelovanja biti će tema ovog završnog rada.

2. Fiziološka reakcija tijela na fizičku aktivnost

Fizička aktivnost, posebno intenzivna, je veliko opterećenje na metabolizam, o čemu govori i podatak da se metabolizam npr. trkača maratona može povećati i do 20 puta u odnosu na metabolizam u mirovanju (Hall i Hall 2020). Faktori koji se otpuštaju u vježbanju često djeluju zajedno te uglavnom imaju osnovne zadatke da prilagode kardiovaskularni sustav i energetske proizvodnje metaboličkim zahtjevima, mobiliziraju hranjive tvari te djelomično pokrenu opće

stresne odgovore, što sve skupa ima ulogu u prijenosu adekvatnih izvora energije do mišićnih tkiva te odvođenje toksičnih produkata iz istog (Hackney i Lane 2015).

U prvoj fazi reakcije na fizičku aktivnost, najveću ulogu ima simpatički živčani sustav koji izaziva povećanje koncentracije katekolamina u plazmi. Norepinefrin se otpušta u ciljnim tkivima (mišići) te mu se koncentracija u plazmi povećava efektom prelijevanja (eng. „*spillover effect*“), a epinefrin iz srži nadbubrežne žlijezde koja je povezana sa simpatičkim sustavom (Christensen i Galbo 1983). Paralelno s otpuštanjem katekolamina, pri intenzivnijem vježbanju dolazi i do inhibicije otpuštanja inzulina te otpuštanja glukagona iz gušterače, što dovodi do povećane razine glukoze u krvi (Galbo i sur. 1975). Ako se aktivnost nastavi, to dovodi do povećane razine kortizola u plazmi, kao i lučenja niza hormona hipofize, poput hormona rasta, prolaktina, i antidiuretskog hormona (ADH) (Galbo 1986). Uz ADH, povećavaju se plazmatske koncentracije i ostalih hormona za kontrolu tlaka, angiotenzina II, renina, vazopresina te atrijskog natriuretičkog peptida, kako bi se krvni tlak i omjer vode i elektrolita u tijelu prilagodio zahtjevima tjelesne aktivnosti (Kraemer i Ratamess 2005; Mannix i sur. 1990). Pri pojačanom mišićnom radu luče se i određeni citokini, od kojih je najznačajniji interleukin-6 (IL-6), koji se otpušta u krvni optjecaj iz aktivnog mišićnog tkiva. Plazmatski IL-6, osim funkcije signala stresa u imunom sustavu (Tanaka i sur. 2018), ima ulogu i u poticanju lučenja kortizola te interleukina IL-1Ra te IL-10 (Steensberg i sur. 2003).

3. β -endorfin i endogeni opiodi

β -endorfin spada u skupinu endogenih opioda, zajedno s ostalim endorfinima, enkefalinima te dinorfinima. Nastaje u prednjem režnju hipofize, razgradnjom pro-opiomelanokortina, odakle cirkulira cijelim tijelom (Zagon i McLaughlin 2017). β -endorfin, u usporedbi s α -endorfinom i γ -endorfinom, ima najraširenije djelovanje te je najbolje istražen, pogotovo u povezanosti s vježbanjem. Otpušta se primarno u uvjetima boli i stresa, ali i pri različitim oblicima zadovoljstva, poput smijeha, hranjenja i seksualnog zadovoljstva (Chaudhry i Kum 2017). Iako se može vezati za gotovo sve vrste G-protein vezanih opiodnih receptora (δ , κ , μ , nociceptinski i ζ), najveći afinitet ima za μ -receptor (Dhaliwal i Gupta 2022). β -endorfin djeluje na centralni i na periferni živčani sustav. U perifernom živčanom sustavu primarno djeluje presinaptičkim blokiranjem otpuštanja tvari P, proteina ključnog za prijenos signala boli, a u centralnom sustavu inhibicijom otpuštanja

inhibitornog neurotransmitera GABA-e, što dovodi do pojačanog otpuštanja dopamina, povezanog s osjećajem zadovoljstva (Sprouse-Blum i sur. 2010) (o njemu će biti govori i u idućem poglavlju). β -endorfin otpušta se u krvnu cirkulaciju pri akutnoj fizičkoj aktivnosti te je povećanje plazmatske koncentracije β -endorfina proporcionalno intenzitetu i trajanju aktivnosti (Galbo 1986; Goldfarb i Jamurtas 1997). Zajedno s ostalim endogenim opioidima, endorfini imaju analgetički učinak te utječu na mozgovni sustav nagrađivanja putem već spomenutog dopamina (Toubia i sur. 2019). Nadalje, utječu i na društveno povezivanje (eng. „*social bonding*“), na što ukazuje socijalna izolacija ovisnika tretiranih terapijom opioidnim antagonistima te na regulaciju raspoloženja, što je povezano s visokom gustoćom opioidnih receptora u limbičkom sustavu mozga (Lutz i Kieffer 2013). Sve to skupa čini opioidni sustav zanimljivom podlogom za istraživanje poremećaja poput depresije i anksioznih poremećaja te njihovog tretiranja (Toubia i sur. 2019). Baš i kod takvih tretmana se spominje i fizička aktivnost kao oblik aktivacije opioidnog sustava, posebno već isticanog β -endorfina, te posljedičnog ublažavanja simptoma depresije (Dinas i sur. 2011). Zanimljiv je i fenomen često spominjan u popularnoj literaturi, tzv. „*runner's high*“, koji nije jasno definiran, ali je često opisan kao osjećaj euforije, „zadovoljstva“ i „neograničene energije“ pri intenzivnoj fizičkoj aktivnosti poput dugometražnog trčanja. „*Runner's high*“ se može povezati upravo s otpuštanjem endogenih opioida u frontalnom limbičkom mozgu (Boecker i sur. 2008). Također je zanimljivo što bi isti mehanizam mogao biti povezan i s razvojem ovisničkih komponenti pretjeranog bavljenja sportom, koje se javlja kod profesionalnih sportaša te može negativno utjecati na njihovo psihičko zdravlje (Chapman i De Castro 1990).

4. Neurotransmiteri

4.1. Serotonin

Serotonin se općenito smatra ključnim neurotransmitterom te modulatorom psihološko-emocionalnih funkcija, raspoloženja, percepcije, nagrade, agresije, pamćenja, seksualnosti i pažnje, između ostalog. Poremećaji serotoninске regulacije često su povezani s pojavom simptoma depresije i anksioznosti (Berger i sur. 2009; Owens i Nemeroff 1994). Osim funkcija u središnjem živčanom sustavu, serotonin ima razne funkcije i u regulaciji kardiovaskularnog, dišnog, probavnog i genitourinarnog sustava (Berger i sur. 2009). Sintetizira se iz aminokiseline L-

triptofana u dva koraka, prvo u reakciji triptofan-5 hidroksilaze nastaje 5-hidroksitriptofan, a tek zatim djelovanjem L-aminokiselinske dekarboksilaze nastaje serotonin (5-HT). Serotonergički neuroni kreću primarno iz dorzalne i medijalne jezgre rafe (lat. *raphe nuclei*), odakle se šire po gotovo cijelom centralnom živčanom sustavu (Lin i Kuo 2013). Postoji 15 različitih serotoninских receptora podijeljenih u sedam klasa na temelju signalnog mehanizma, koji se ispoljavaju u mozgu, ali i van njega (Mengod i sur. 2006). Plazmatske promjene serotonina u odgovoru na vježbanje čini se ovisi o intenzitetu vježbe te o istreniranosti ispitivane grupe (Lin i Kuo 2013). Pri intenzivnoj i srednje intenzivnoj fizičkoj aktivnosti povećava se koncentracija serotonina u plazmi, dok pri nižem intenzitetu ta razlika nije značajna ili se razina serotonina i smanjuje (Medica i sur. 2020; Wipfli i sur. 2011). Zanimljivo je da se razina plazmatskog serotonina smanjuje i pri tretmanu selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, koji se koriste kao antidepresivi (Hughes i sur. 1996). Iako se čini kako postoji povezanost između plazmatskog serotonina i fizioloških promjena u mozgu, sam mehanizam te povezanosti nije još jasan (Wipfli i sur. 2011). Treningom kod netreniranih grupa dolazi i do povećane gustoće 5-HT(2A) serotoninских receptora na izoliranim trombocitnim membranama (Medica i sur. 2020; Wipfli i sur. 2011). Odgovor serotonergičkog sustava u mozgu na vježbu kod ljudi je slabije istražen, zbog metodoloških i naravno etičkih ograničenja, ali je velik broj istraživanja napravljen na poprilično reprezentativnim mišjim modelima (Cordeiro i sur. 2017). Istraživanja mozga u mišjim modelima pokazuju da različiti tipovi treninga dovode do pojačane aktivnosti serotonergičkog sustava, kao i do povišenih koncentracija triptofana i 5-hidroksiindolactone kiseline, glavnog metabolita serotonina, u različitim dijelovima mozga. Niz istraživanja upućuje da do aktivacije dolazi i kod ljudi, ali rezultati još nisu toliko sigurni (Park i sur. 2020; Young 2007). Jedna od funkcija serotonina u mozgu pri fizičkoj aktivnosti bi mogla biti i indukcija centralnog zamora, koji štiti tijelo od prevelikog iscrpljivanja (Cordeiro i sur. 2017). Jedan od predloženih mehanizama povišene sinteze serotonina je veća dostupnost triptofana mozgu pri fizičkoj aktivnosti. Pri mišićnom radu povećava se koncentracija plazmatskog triptofana i smanjuje koncentracija aminokiselina razgranatog bočnog lanca (leucin, izoleucin, valin), koje inače inhibiraju prijenos triptofana kroz krvno-moždanu barijeru, što dovodi do značajno veće dostupnosti triptofana mozgu (Meeusen i sur. 2012; Young 2007).

4.2. Dopamin

Dopamin je, kao i serotonin, monoaminski neurotransmiter. Sintetizira se iz aminokiseline tirozin, koja prelazi krvno-moždanu barijeru. Prvo djelovanjem tirozinske hidrosilaze iz tirozina nastaje dopaminski prekursor L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA), a iz njega djelovanjem, dopadekarboksilaze nastaje dopamin (Ben-Jonathan i Hnasko 2001). Većina dopaminergičkih neurona nalazi se u ventralnom dijelu *mesencephalona* (srednjeg mozga), a lokalizirani su još i u *diencephalonu* te olfaktornom bulbusu (Mladinov i sur. 2010). Mezodiencefalički dopaminergički sustav čine nigrostrijatalni, te mezolimbički i mezokortikalni putevi, s ishodištima u *pars compacta substantiae nigrae* i ventralnoj tegmentalnoj regiji (Žaja 2011). Postoji pet tipova dopaminskih receptora, D1-5, koji su svi G-proteinski receptori s 7 transmembranskih regija (Missale i sur. 1998). Fizička aktivnost povećava razinu dopamina u mozgu miševa, iako neuniformnost rezultata različitih istraživanja upućuje na to da je aktivacija dopaminergičkih neurona pri vježbanju regionalno specifična (Cordeiro i sur. 2017; Lin i Kuo 2013; Meeusen i De Meirleir 1995). Najvjerojatniji mehanizam pojačane sinteze dopamina u mozgu tijekom fizičkog napora je kalmodulin-ovisna aktivacija tirozinske hidrolaze, koja je ograničavajući faktor u sintezi dopamina. Tijekom fizičkog napora dolazi do povećane razine kalcija u krvnom serumu, kalcij se prenosi do mozga gdje onda aktivira sintezu dopamina. Jedan od argumenata za takav mehanizam aktivacije su istraživanja koja su pokazala kako intracerebroventrikularna administracija dopamina ili kalcija može ublažiti abnormalno ponašanje i smanjiti epileptične napadaje u epileptičnih miševa sa smanjenom koncentracijom dopamina u mozgu (Sutoo i Akiyama 2003). Dopamin i dopaminergički sustav mozga općenito su bitni za cijeli niz funkcija, od kojih su najvažnije kontrola pokreta, sustav nagrađivanja, spoznajne i emotivne funkcije te motivacija (Žaja 2011). Uloga dopamina u sustavu nagrađivanja i osjećaju ugone jasna je i iz činjenice da je aktivacija dopaminskih receptora mehanizam djelovanja nekih droga, poput opijata, metamfetamina te kokaina. Promjene u izražaju dopaminskih receptora uzrokovane konzumiranjem takvih droga jedan su od mehanizama razvoja ovisnosti (Wise i Robble 2020). Poremećaji dopaminergičkog sustava korijen su raznih poremećaja, gdje je njegova smanjena aktivnost povezana s razvojem Parkinsonove bolesti, a poremećaji aktivnosti povezani su s shizofrenijom i psihozom (Ben-Jonathan i Hnasko 2001; Cools i sur. 2011), pa čak i moguće s Alzheimerovom bolešću (Pan i sur. 2019).

4.3. Zaključno o neurotransmiterima

I serotonin i dopamin imaju velik broj raznolikih funkcija u središnjem živčanom sustavu te poremećaji serotonergičke i dopaminergičke aktivnosti povezani su s nizom različitih poremećaja. Fizička aktivnost može potaknuti serotonergički i dopaminergički sustav, ali i štiti te sustave od neurotoksičnih uvjeta, što je također mogući bitan faktor u prevenciji razvoja i ublažavanju simptoma spomenutih poremećaja (Lin i Kuo 2013).

5. Neurotrofni faktor iz mozga (BDNF)

5.1. Osnovne funkcije i lokalizacija u mozgu

Neurotrofni faktor iz mozga (eng. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) pripada obitelji proteina zvanih neurotrofini, koji potiču preživljavanje, diferencijaciju i funkcioniranje neurona tijekom cijelog života. Osim BDNF-a u neurotrofine spadaju neuralni faktor rasta (eng. *neural growth factor*, NGF), neurotrofina-3 te neurotrofina-4/5 (Connor i sur. 1997). BDNF ima ključnu ulogu u neuroplastičnosti, odnosno sposobnosti neurona da se reorganiziraju i rastu. Ekspresija BDNF-a u glutaminičkim neuronima rasprostranjenima po različitim dijelovima mozga, poput hipokampusa, hipotalamusa, moždane kore, septuma i adrenergičkih jezgara produžene moždine (Lessmann i sur. 2004; Tapia-Arancibia i sur. 2008). BDNF primarno djeluje vezanjem na neurotrofni receptor tropomiozin ovisnu kinazu B (eng. *tropomyosin-related kinase B*, TrkB) što rezultira homodimerizacijom i fosforilacijom TrkB-a. Daljnji signal prenosi se mitogen aktivirane protein kinaze, fosfatidilinozitol 3-kinaze ili fosfolipaze C, koji individualno i sinergistički reguliraju gensku ekspresiju koja je temelj neurotrofnih funkcija (Wang i Holsinger 2018).

5.2. Uloga u neuroplastičnosti i kognitivnim funkcijama

Ključne uloge BDNF-a na molekularnoj razini su kao retrogradnog i parakrinog glasnika u mehanizmima sinaptičke plastičnosti različitih neuralnih krugova, odnosno kao modulatora rane i kasne dugoročne potencijacije (eng. *long-term potentiation*, LTP) i dugoročne depresije (eng. *long-term depression*, LTD), procesa za koje se vjeruje da čine ključan mehanizam stvaranje pamćenja (Bramham i Messaoudi 2005; Hartmann i sur. 2001). LTP je efekt efikasnijeg sinaptičkog prijenosa

izazvan kratkim periodima visokofrekventnog podražaja (Bliss i Collingridge 1993). Takav efekt pri takvom podražaju potaknut je naglim porastom koncentracije kalcija u postsinaptičkim vršcima dendrita kao posljedica aktivacije N-metil-D-aspartatnog tipa glutamatnog receptora (Matynia i sur. 2003). Razlika ranog i kasnog LTP-a je što rani traje 1-2 sata te uključuje samo modifikacije postojećih proteina te sinaptičkog transporta proteina, dok kasni traje dugoročno te uključuje *de novo* sintezu proteina i promjenu genske ekspresije (Bramham i Messaoudi 2005). LTD je efekt suprotan LTP-u, kada uslijed niskofrekventnog podražaja dolazi slabljenja ekscitabilnosti neurona (Ikegaya i sur. 2002). LTP i LTD čine temelj iznimno važnog svojstva CNS-a, sinaptičke plastičnosti, koja je definirana kao promjena sinaptičke snage ovisna o iskustvu, odnosno živčanom podražaju (Bliss i Collingridge 1993; Bramham i Messaoudi 2005).

Mnoga istraživanja su i izravno pokazala važnu ulogu BDNF-a u kratkoročnom i dugoročnom pamćenju i učenju. Tako je na primjer zamijećena korelacija ekspresije BDNF mRNA u hipokampusu s uspješnošću miševa u testovima pamćenja i učenja (Yamada i Nabeshima 2003) kao i povećana ekspresija BDNF mRNA u donjem temporalnom režnju majmuna pri učenju deklarativnih informacija (Tokuyama i sur. 2000). Između ostalog, BDNF je neurotrofni faktor i za dopaminergične neurone, čime vjerojatno doprinosi i pravilnom funkcioniranju dopaminergičkog sustava i mogućoj prevenciji Parkinsonove bolesti spomenute u prošlom poglavlju (Hyman i sur. 1991).

5.3. Fizička aktivnost i BDNF

Fizička aktivnost povećava neurogenezu, kompleksnost dendrita te sinaptičku plastičnost u hipokampusu, za što postoje značajni pokazatelji da je posredovano upravo BDNF-om (Xu 2013). Predloženi mehanizam pojave takve neuralne modulacije je da vježbom inducirana neuralna aktivnost pokreće otpuštanje neurotrofina i neurotrofinsku signalizaciju, koje bi mogla pokrenuti spomenutu modulaciju neurona. Smatra se da se živčani podražaji tijekom vježbanja prenose iz mišićnih receptora istezanja preko kralježničke moždine do mozga (Loprinzi i Frith 2019). Osim direktnog utjecaja fizičke aktivnosti na hipokampus, predložen je također i periferni mehanizam utjecaja na proizvodnju BDNF-a u mozgu. Pri produženom fizičkoj aktivnosti se povećava razina serumskog D- β -hidroksibutirata proizvedenog u jetri, koji nakon prelaska krvno-moždane barijere inhibira histonske deacetilaze u neuronima hipokampusa te na taj način aktivira ekspresiju s BDNF promotora (Sleiman i sur. 2016). Izravna mjerenja pokazuju da kratkotrajna fizička aktivnost

dovodi do povišene razine BDNF mRNA, dok je učinak dugoročnijeg vježbanja miševa bio povišena razina i BDNF mRNA i samog BDNF proteina u hipokampusu (Loprinzi i Frith 2019; Sleiman i sur. 2016).

5.4. Starenje

Starenje i prateći poremećaji, poput demencije, atrofije hipokampusa i Alzheimerove bolesti, povezani su sa smanjenom stopom sinteze BDNF-a (Erickson i sur. 2012; Lommatzsch i sur. 2005). Upravo se redovita fizička aktivnost predlaže kao jedan od čimbenika koji bi putem ekspresije BDNF-a mogao pridonijeti odgodi pojave takvih poremećaja i ublažavanju njihovih simptoma, kao i općenito simptoma starosti vezanima uz kognitivne funkcije (Erickson i sur. 2012).

6. Oreksini

6.1. Građa oreksina i mehanizam prijenosa signala

Oreksini i oreksinski sustav nezavisno su dvaput otkriveni 1998. godine otkrićem prepro-oreksinske/hipokretinske mRNA u hipotalamusu (De Lecea i sur. 1998; Sakurai i sur. 1998). Cijepanjem njihova prekursora prepro-oreksina nastaju i neuropeptid oreksin A (još poznat kao hipokretin 1) i neuropeptid oreksin B (još poznat kao hipokretin 2). Oreksin A je građen od 33 aminokiseline s piroglutamilnom skupinom na N-kraju, amidnom skupinom na C-kraju i dvije disulfine veze između dijelova lanca. Oreksin B je nešto kraći, čini ga 28 aminokiselina s amidnom skupinom na C-kraju. Struktura oreksina A potpuno je sačuvana u ispitanim vrstama sisavaca, dok je struktura oreksina B nešto manje očuvana ali i dalje se radi o visoko očuvanom peptidu (Sakurai 2014). Neuron oreksinskog sustava, njih 70 000 u ljudskom mozgu, započinju isključivo u hipotalamusu, posebno u lateralnoj regiji hipotalamusa, perifornikalnoj regiji te stražnjem hipotalamusu, odakle putuju do raznih dijelova mozga, pa čak i periferije (Chieffi i sur. 2017a). Oreksini A i B vežu se na oreksinski receptor tipa 1 (engl. *orexin-receptor type 1* - OX1R) te na njegov srodni oreksinski receptor tipa 2 (engl. *orexin receptor type 2* - OX2R). OX1R i OX2R su G-proteinski receptori, primarno djeluju aktivacijom fosfolipaze C i posljedičnim otvaranjem Ca²⁺ ionskih kanala na endoplazmatskom retikulumu i prelaskom kalcijevih kationa iz endoplazmatskog retikuluma u citosol. Skok u koncentraciji kalcija dalje pokreće biološke odgovore. Ostali signalni

putevi oreksinskih receptora uključuju posredovani su mitogen aktivirajućom proteinskom kinazom (MAPK), kinazama reguliranima vanstaničnim signalom (engl. *extracellular-regulated kinases* - Erk1/2), cAMP-om, c-JUN N-kraj kinaze (engl. *c-JUN N-terminal kinasae* - JNK) i fosfoinozimid 3-kinaze (Couvineau i sur. 2022; Dale i sur. 2022). OR1X snažnije veže oreksin A, dok OX2R veže oba tipa oreksina sličnim afinitetom. Raspored receptora kao i njihove funkcije se samo djelomično preklapa, tako se OX2R češće može povezati s funkcijama promicanja uzbuđenja i budnosti, a OX1R s funkcijama oreksina u sustavu nagrađivanja i regulaciji hranjenja (Sakurai 2014).

6.2. Uloge

Istraživanja su pokazala kako oreksinski antagonist može produžiti san i smanjiti budnost pasa, štakora i ljudi, dok i kod ljudi i životinja gubitak oreksinskih neurona ili pojava rijetkih mutacija oreksinskih gena uzrokuje pojavu narkolepsije (Brisbare-Roch i sur. 2007). U prilog oreksina A kao hormona budnosti idu i istraživanja koja su pokazala kako oreksina A dovodi do povećane budnosti i uzbuđenja, pažnje i povećanog mišićnog tonusa (Deadwyler i sur. 2007). Osim budnosti, najbolje istražene funkcije oreksina (Sakurai 2014), oreksin utječe i na apetit, odnosno hranjenje po čemu je i dobio ime, od grčke riječi *orexis* koja znači apetit. Regulacija hranjenja prva je predviđena funkcija oreksina s obzirom na to da se oreksinski neuroni nalaze unutar lateralne regije hipotalamusa, koja je ujedno i centar mozga za hranjenje (Sakurai i sur. 1998). Elektrostimulacija lateralne regije hipotalamusa tako izaziva prejedanje, a lezija mršavljenje i anoreksiju (Anand i Brobeck 1951). Oreksinski sustav djeluje utječe na porast apetita i na porast razine metabolizma, a oreksinski odgovor aktiviran je niskom, a inhibiran visokom razinom glukoze u plazmi, gdje utjecaj visoke razine glukoze može biti donekle poništen drugim nutrijentima, poput aminokiselina (Karnani i sur. 2011). To sve govori o oreksinima kao modulatorima energetske homeostaze i ponašanja vezanog za hranjenje, s vjerojatnom ulogom poticanja životinja na hranjenje (Inutsuka i Yamanaka 2013). Oreksin još aktivira i dijelove simpatičkog živčanog sustava, tako intracerebroventrikularna primjena oreksina A uzrokuje tahikardiju i povišenje tjelesne temperature, što je u skladu s učinkom ubrzanja metabolizma (Messina i sur. 2016). Poprilično su dobre naznake da oreksin potiče i sinaptičku plastičnost, kao i BDNF. Tako je istraživanje (Wayner i sur. 2004) pokazalo da lokalna primjena oreksina A na dentatni girus (lat. *gyrus dentatus*) potiče LTP, a istraživanje (Zhao i sur. 2014) pokazalo je da primjena oreksina A ublažava poremećaj

prostornog učenja, što uključuje neurogenezu dentatnog girusa. Također u prilog oreksinu kao pozitivnom regulatoru neuroplastičnosti ide i istraživanje (Yamada i sur. 2009), koje je pokazalo kako primjena oreksina u primarnoj kulturi kortikalnih neurona potiče ekspresiju neurotrofina-3, a oreksin B i ekspresiju BDNF-a.

Uloge oreksina A i oreksina B dijele mnogo zajedničkih funkcija, zbog čega se govori o jednom cjelovitom oreksinskom sustavu, ali ne sve. Tako na primjer slabije istražen oreksin B utječe na serotoninski sustav hipotalamusa i potiče povišenu razinu tireostimulacijskog hormona, što nisu učinci oreksina A (Jones i sur. 2001).

6.4. Oreksin i fizička aktivnost

Istraživanja su pokazala povišenu razinu oreksina u likvoru nakon aktivnosti kod pasa (Wu i sur. 2002) i štakora (Martins i sur. 2004) te kod mačaka pri buđenju (Kiyashchenko i sur. 2002). Kod ljudi dolazi do značajnog porasta plazmatske razine oreksina A nakon kratkotrajne fizičke aktivnosti (Messina i sur. 2016). Izvori plazmatskog oreksina nisu u potpunosti razjašnjeni, s obzirom na prisustvo oreksin-imunoreaktivnih vlakana u hipofizi predloženo je se otpušta izravno iz hipofize izravno u krv (Tsunematsu i Yamanaka 2012). Također je predloženo da oreksin možda „curi“ iz likvora u krv, jer s obzirom da mu njegova lipofiličnost omogućuje lagan prolaz kroz krvno-moždanu barijeru, vjerojatno je da dio plazmatskog oreksina dolazi i iz moždanog tkiva. Nadalje, uočena su oreksin-imunoreaktivna tkiva u probavilu i gušterači, što bi također moglo pridonijeti plazmatskom oreksinu (Chieffi i sur. 2017b).

Istraživanja pokazuju da odnos oreksina i fizičke aktivnosti ide i u suprotnom smjeru, gdje primjena oreksina u mozak miševa uzrokuje povišenu tjelesnu aktivnost (Kotz i sur. 2002). Istraživanja na ljudima pokazala su oreksina kao endogeni faktor za predviđanje fizičke aktivnosti, gdje razina oreksina bila viša kod fizički aktivnijih osoba (Polito i sur. 2020)

6.5. Oreksin i kognitivne funkcije

Mnoga istraživanja ukazuju na utjecaj oreksina na kognitivne mogućnosti štakora i primata. Tako je su miševi s blokiranim OX1R, pokazali smanjenu mogućnost prostornog pamćenja i snalaženja u labirintu (Akbari i sur. 2007, 2008). (Yang i sur. 2013) su pokazali da oreksinski neuroni imaju važnu ulogu i sinaptičkoj plastičnosti i u formiranju društvenog pamćenja, koje je je potaknuto nazalnom primjenom oreksina. Palotai i sur. (2014) pokazali su kako intracerebroventrikularna

administracija oreksina B kod miševa poboljšava formaciju pamćenja, sposobnost učenja i prisjećanja. Kod primata je pokazano kako nazalna i intravenozna primjena oreksina poboljšavaju rezultate testova kognitivnih funkcija kod majmuna s nedostatkom sna, s većom efikasnošću nazalne primjene (Deadwyler i sur. 2007).

S obzirom na ukupnost prikazanih eksperimentalnih istraživanja može se pretpostaviti da i kratkoročna, a vjerojatno i dugoročna fizička aktivnost djelovanjem na razine oreksina može poboljšati kognitivne funkcije, kako i kod modelnih životinja, tako i kod ljudi. Svakako nedostaje još istraživanja o utjecaju fizičke aktivnosti na razine oreksina u mozgu kod ljudi, taj se nedostatak može pripisati invazivnosti metoda korištenih za slična istraživanja kod životinja, poput izvlačenja uzorka likvora iz ventrikula mozga štakora, metode korištene u spomenutom istraživanju Martins i sur. (2004).

7. Laktat

7.1. Laktat kao nusprodukt mišićnog metabolizma

Poprilično je općepoznato da laktat nastaje iz pirogroždane kiseline nastale glikolizom glukoze pri anaerobnom mišićnom radu. Taj mehanizam se koristi kao glavni izvor energije u mišiću pri uvjetima bez dovoljno kisika, ali i za mišićnu koncentraciju tijekom kratkog i srednje dugog vremena, jer je glikoliza, iako sporija od fosfagenkog sustava, oko 2,5 puta brža u oslobađanju molekula ATP-a od oksidativnog metabolizma. Laktat se zatim uklanja iz krvi ponovnim pretvaranjem u pirogroždanu kiselinu u svim tkivima u tijelu ili procesima Corijeva ciklusa ponovno u glukozu što se odvija samo u jetri (Hall i Hall 2020).

Laktat je dugo vremena, još od 1920-tih, bio smatran samo nusproduktom mišićnog rada koji uzrokuje mišićni zamor snižavanjem pH vrijednosti i time smanjenu ekscitabilnost stanica i mišićnu silu. Međutim, novija istraživanja pokazuju da su primarni uzročnici mišićnog zamora ipak škodljivi metaboliti koji se nakupljaju pri mišićnom radu, poput anorganskog fosfata i kalija. Također je pokazano kako laktat može imati zapravo pozitivan utjecaj na aerobno funkcioniranje mišića, ublažavajući štetne efekte spomenutih škodljivih metabolita. Nadalje, sinteza laktata troši dva elektrona, promovirajući tako zapravo porast pH vrijednosti u mišiću, te regenerira NAD^+ , ključan za odvijanje glikolize (Todd 2014).

7.2. Laktat je hrana za neurone

Mozak je energetski poprilično zahtjevan organ, čini 15% ukupnog krvnog protoka te pri mirovanju troši oko 25% cirkulirajuće glukoze i 20% kisika u tijelu (Bé Langer i sur. 2011). Iako je glukoza neizostavan dio energetskog „goriva“ mozga, pokazano je kako laktat može biti preferirani izvor energije za neurone u nekim uvjetima, poput izlaganja kulture neurona glutamatu (Porrás i sur. 2004). Posebno u uvjetima fizičke aktivnosti laktat postaje sve bitniji izvor energije s porastom intenziteta te aktivnosti. Tako je istraživanje Smith i Ainslie (2017) pokazalo kako sudjelovanje laktata u stopi cerebralnog metabolizma može od gotovo ničega u mirovanju skočiti do čak 27,8% pri maksimalnom intenzitetu, pri kojem sudjelovanje glukoze pada s 51,3% u mirovanju do 38,6%. Također, laktat u mozgu pri fizičkoj aktivnosti je većinom podrijetlom nastao iz skeletnih mišića, iako se dio proizvodi i u mozgu (Quistorff i sur. 2008).

Istraživanja su pokazala da astrociti više koriste samu glukozu kao izvor energije, dok su neuroni bolji u korištenju laktata kao goriva oksidativnog metabolizma (Bouzier-Sore i sur. 2006). Takvi nalazi u skladu su i s nalazima istraživanja o ekspresiji i aktivnosti metaboličkih enzima u neuronima i astrocitima, gdje snažnija ekspresija glikolitičkih enzima upućuje na snažniju mogućnost obavljanja glikolize kod astrocita, a kod neurona snažnija ekspresija enzima Krebsovog ciklusa (Xue i sur. 2022). To sve ide u prilog prihvaćenom *astrocyte-neuron lactate shuttle* (ANLS) mehanizmu. Mehanizam počinje od toga da astrociti, koji i općenito reguliraju prolazak tvari kroz krvno-moždanu barijeru, unose glukozu preko glukoznog transportera 1 (GLUT1) stimuliranog neuronskom aktivacijom. Astrociti provode glikolizu stvarajući laktat, laktat se prenosi do neurona kroz transportere monokarboksilne kiseline (engl. *monocarboxylic transporters* - MCT) na membranama astrocita i neurone. Neuroni tada dalje laktat pretvaraju u piruvat koji koriste u reakcijama proizvodnje ATP-a (Xue i sur. 2022).

7.3. Laktat kao signal

Laktat još djeluje kao signal u raznim dijelovima tijela, tako i u mozgu. Identificiran je G-protein vezani receptor 81 (GPR81), također poznat kao i receptor hidroksikarboksilne kiseline 1 (engl. *hydroxycarboxylic acid receptor 1* - HCAR1), koji veže laktat (Liu i sur. 2009). Lokaliziran je u posteljici, masnom tkivu, mozgu, mišićima, kostima i srcu, s raznim funkcijama poput inhibiranja

lipolize, gašenja upale, reguliranja mitohondrijske aktivnosti i moždanog krvotoka. Laktat se osim na GPR81, u mozgu veže i na receptor N-metil-D-asparaginske kiseline (engl. *N-methyl-D-aspartic acid receptor - NMDAR*) te na još jedan neodređeni G-proteinski receptor. Vezanje laktata za GPR81 pokreće više različitih puteva prijenosa signala, od kojih neki vjerojatno aktiviraju *cAMP response element binding protein* (CREB) (Xue i sur. 2022).

7.4. Utjecaj laktata na ekspresiju neurotrofnih faktora i kognitivne funkcije

Aktivacija CREB-a djeluje na ekspresiju neurotrofnih faktora poput BDNF-a i VGF inducibilnog faktora rasta neurona (Xue i sur. 2022). Uočen je utjecaj i na cerebralnu angiogenezu te povezan s djelovanjem GPR81 receptora kod miševa, kod kojih je aktivacija GPR81 receptora dovela do povećane kapilarne vaskularizacije mozga (Morland i sur. 2017).

Osim utjecaja na ekspresiju neurotrofnih faktora koji stimuliraju neuroplastičnost, laktat je bitan za neuroplastičnost i kao energetska izvor. To je pokazano nizom istraživanja koja su ukazala da blokiranje proizvodnje laktata dovodi do inhibicije LTP-a i formiranja memorije. Ako se uz blokiranje proizvodnje laktata u astrocitima primjeni i laktat, mogućnosti aktivacije LTP-a i formiranje memorije se vrata (Magistretti i Allaman 2018).

Takvim i mnoštvom drugih istraživanja ukazano je na uloge laktata u kognitivnim funkcijama i indukciji mehanizama sinaptičke plastičnosti te kao potencijalno sredstvo prevencije kognitivnih poremećaja povezanih sa starenjem (Xue i sur. 2022).

8. Zaključak

U ovom radu spomenut je samo dio dosad otkrivenih čimbenika u odnosu fizičke aktivnosti i središnjeg živčanog sustava. Fizička aktivnost je sama po sebi kompleksan događaj u tijelu čovjeka, ona uključuje razne evoluirane mehanizme optimizacije i regulacije metabolizma, pa ne čudi što njena interakcija s još kompleksnijim živčanim sustavom još nije potpuno istražena. Taj odnos je rezultat djelovanja i višeslojne međusobne interakcije raznih faktora, počevši od jednostavnog laktata do različitih faktora rasta. Mnogi od tih faktora zasigurno nisu još ni otkriveni, niti su otkrivene sve funkcije i interakcije onih već otkrivenih faktora. Tako se na primjer može preko BDNF-a, induciranog laktatom, a s pozitivnim utjecajem na dopaminergički sustav, povezati laktat s dopaminom. Iako je još mnogo toga nepoznato i neistraženo, posebno u živim životinjama, zbrojeni učinak dosad istraživanih molekula pokazuje na višestranu pozitivnu učinke fizičke aktivnosti na središnji živčani sustav. Tako je fizička aktivnost u literaturi prisutna kao prihvaćeni oblik prevencije i ublažavanja simptoma bolesti poput Alzheimerove i Parkinsonove te poremećaja poput depresije. Također je zastupljeno mišljenje o fizičkoj aktivnosti kao sredstvu za odgađanje općenitog kognitivnog starenja. S tim su povezani i čimbenici sinaptičke plastičnosti, koje je u pozadini različitih kognitivnih funkcija poput učenja i održavanja pamćenja. Osim dugoročnih utjecaja, i kratkotrajna fizička aktivnost može akutno poboljšati kognitivne funkcije. Sve skupa upućuje na zanimljiv pogled na mozak ne samo kao organ za razmišljanje, već kao i organ za pokretanje tijela.

9. Literatura

- Akbari E., Motamedi F., Naghdi N., Noorbakhshnia M. (2008): The effect of antagonization of orexin 1 receptors in CA1 and dentate gyrus regions on memory processing in passive avoidance task. *Behavioural Brain Research* **187**: 172–177.
- Akbari E., Naghdi N., Motamedi F. (2007): The selective orexin 1 receptor antagonist SB-334867-A impairs acquisition and consolidation but not retrieval of spatial memory in Morris water maze. *Peptides (N.Y.)* **28**: 650–656.
- Anand B.K., Brobeck J.R. (1951): Localization of a “Feeding Center” in the Hypothalamus of the Rat. <https://doi.org/10.3181/00379727-77-18766> **77**: 323–325.
- Bé Langer M., Allaman I., Magistretti P.J. (2011): Cell Metabolism Review Brain Energy Metabolism: Focus on Astrocyte-Neuron Metabolic Cooperation. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.016.
- Ben-Jonathan N., Hnasko R. (2001): Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev* **22**: 724–763.
- Berger M., Gray J.A., Roth B.L. (2009): The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* **60**: 355–366.
- Bliss T.V.P., Collingridge G.L. (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993 361:6407 **361**: 31–39.
- Boecker H., Sprenger T., Spilker M.E., Henriksen G., Koppenhoefer M., Wagner K.J., Valet M., Berthele A., Tolle T.R. (2008): The runner’s high: Opioidergic mechanisms in the human brain. *Cerebral Cortex* **18**: 2523–2531.
- Bouzier-Sore A.K., Voisin P., Bouchaud V., Bezancon E., Franconi J.M., Pellerin L. (2006): Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. *European Journal of Neuroscience* **24**: 1687–1694.
- Bramham C.R., Messaoudi E. (2005): BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* **76**: 99–125.
- Brisbare-Roch C., Dingemans J., Koberstein R., Hoever P., Aissaoui H., Flores S., Mueller C., Nayler O., Gerven J. Van, Haas S.L. De, Hess P., Qiu C., Buchmann S., Scherz M., Weller T., Fischli W., Clozel M., Jenck F. (2007): Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature Medicine* 2007 13:2 **13**: 150–155.
- Chapman C.L., Castro J.M. De (1990): Running addiction: measurement and associated psychological characteristics. *J Sports Med Phys Fitness* **30**.
- Chaudhry S.R., Kum B. (2017): Biochemistry, Endorphin. StatPearls at <<http://europepmc.org/books/NBK470306>>.

- Chieffi S., Carotenuto M., Monda V., Valenzano A., Villano I., Precenzano F., Tafuri D., Salerno M., Filippi N., Nuccio F., Ruberto M., Luca V. De, Cipolloni L., Cibelli G., Mollica M.P., Iacono D., Nigro E., Monda M., Messina G., Messina A. (2017a): Orexin system: The key for a healthy life. *Front Neurol* **8**: 266332.
- Chieffi S., Messina G., Villano I., Messina A., Esposito M., Monda V., Valenzano A., Moscatelli F., Esposito T., Carotenuto M., Viggiano A., Cibelli G., Monda M. (2017b): Exercise influence on hippocampal function: Possible involvement of orexin-a. *Front Physiol* **8**.
- Chieffi S., Messina G., Villano I., Messina A., Valenzano A., Moscatelli F., Salerno M., Sullo A., Avola R., Monda V., Cibelli G., Monda M. (2017c): Neuroprotective effects of physical activity: Evidence from human and animal studies. *Front Neurol* **8**.
- Christensen N.J., Galbo H. (1983). *SYMPATHETIC NERVOUS ACTIVITY DURING EXERCISE*. *Ann. Rev. Physiol* **45**: 139–153.
- Connor B., Young D., Yan Q., Faull R.L.M., Synek B., Dragunow M. (1997): Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Molecular Brain Research* **49**: 71–81.
- Cools R., Nakamura K., Daw N.D. (2011): Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology* **36**: 98–113.
- Cordeiro L.M.S., Rabelo P.C.R., Moraes M.M., Teixeira-Coelho F., Coimbra C.C., Wanner S.P., Soares D.D. (2017): Physical exercise-induced fatigue: The role of serotonergic and dopaminergic systems. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **50**.
- Couvineau A., Nicole P., Gratio V., Voisin T. (2022): The Orexin receptors: Structural and anti-tumoral properties. *Front Endocrinol (Lausanne)* **13**: 931970.
- Dale N.C., Hoyer D., Jacobson L.H., Pflieger K.D.G., Johnstone E.K.M. (2022): Orexin Signaling: A Complex, Multifaceted Process. *Front Cell Neurosci* **16**: 812359.
- Deadwyler S.A., Porrino L., Siegel J.M., Hampson R.E. (2007): Systemic and nasal delivery of orexin-A (hypocretin-1) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in nonhuman primates. *Journal of Neuroscience* **27**: 14239–14247.
- Dhaliwal A., Gupta M. (2022): Physiology, Opioid Receptor. StatPearls at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>>.
- Dinas P.C., Koutedakis Y., Flouris A.D. (2011): Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci* **180**: 319–325.
- Erickson K.I., Miller D.L., Roecklein K.A. (2012): The aging hippocampus: Interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* **18**: 82–97.
- Galbo H. (1986): The Hormonal Response to Exercise. *Diabetes Metab Rev* **1**: 385–408.
- Galbo H., Holst J.J., Christensen N.J., Holst J.J., Glucagon N.J.C. (1975). *Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man*. *JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY* **38**.

- Goldfarb A.H., Jamurtas A.Z. (1997). *β -Endorphin Response to Exercise An Update*. Sports Med. **24**: 8–16.
- Goodwin R.D. (2003): Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. Prev Med (Baltim) **36**: 698–703.
- Hackney A.C., Lane A.R. (2015): Exercise and the Regulation of Endocrine Hormones. Prog Mol Biol Transl Sci **135**: 293–311.
- Hall J.E., Hall M.E. (Elsevier: 2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*.
- Hartmann M., Heumann R., Lessmann V. (2001): Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. EMBO J **20**: 5887–5897.
- Hughes C.W., Pettyclod F., Sheikhab S., Kramer G.L. (1996). *Whole-blood serotonin in children and adolescents with mood and behavior disorders*. Psychiatry Res **65**: 79–85 .
- Hyman C., Hofer M., Barde Y.-A., Juhasz M., Yancopoulos G.D., Squinto S.P., Lindsay R.M. (1991): BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons in substantia nigra. Nature **350**: 230–232.
- Ikegaya Y., Ishizaka Y., Matsuki N. (2002): BDNF attenuates hippocampal LTD via activation of phospholipase C: Implications for a vertical shift in the frequency-response curve of synaptic plasticity. European Journal of Neuroscience **16**: 145–148.
- Inutsuka A., Yamanaka A. (2013): The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. Front Endocrinol (Lausanne) **4**: 36072.
- Jones D.N.C., Gartlon J., Parker F., Taylor S.G., Routledge C., Hemmati P., Munton R.P., Ashmeade T.E., Hatcher J.P., Johns A., Porter R.A., Hagan J.J., Hunter A.J., Upton N. (2001): Effects of centrally administered orexin-B and orexin-A: A role for orexin-1 receptors in orexin-B-induced hyperactivity. Psychopharmacology (Berl) **153**: 210–218.
- Kamijo K., Nishihira Y., Higashiura T., Kuroiwa K. (2007): The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive processing. International Journal of Psychophysiology **65**: 114–121.
- Karnani M.M., Apergis-Schoute J., Adamantidis A., Jensen L.T., Lecea L. de, Fugger L., Burdakov D. (2011): Activation of central orexin/hypocretin neurons by dietary amino acids. Neuron **72**: 616–629.
- Kiyashchenko L.I., Mileykovskiy B.Y., Maidment N., Lam H.A., Wu M.F., John J., Peever J., Siegel J.M. (2002): Release of Hypocretin (Orexin) during Waking and Sleep States. Journal of Neuroscience **22**: 5282–5286.
- Kotz C.M., Teske J.A., Levine J.A., Wang C.F. (2002): Feeding and activity induced by orexin A in the lateral hypothalamus in rats. Regul Pept **104**: 27–32.

- Kraemer W.J., Ratamess N.A. (2005). *Hormonal Responses and Adaptations to Resistance Exercise and Training*. Sports Med **35**: 339–361.
- Lecea L. De, Kilduff T.S., Peyron C., Gao X.B., Foye P.E., Danielson P.E., Fukuhara C., Battenberg E.L.F., Gautvik V.T., Bartlett F.S., Frankel W.N., Pol A.N. Van Den, Bloom F.E., Gautvik K.M., Sutcliffe J.G. (1998): The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci U S A **95**: 322–327.
- Lessmann V., Gottmann K., Malsangio M. (2004): Erratum: Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects (Progress in Neurobiology (2003) 69 (341-374)). Prog Neurobiol **72**: 165–166.
- Lin T.W., Kuo Y.M. (2013): Exercise benefits brain function: The monoamine connection. Brain Sci **3**: 39–53.
- Liu C., Wu J., Zhu J., Kuei C., Yu J., Shelton J., Sutton S.W., Li X., Su J.Y., Mirzadegan T., Mazur C., Kamme F., Lovenberg T.W. (2009): Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. Journal of Biological Chemistry **284**: 2811–2822.
- Lommatzsch M., Zingler D., Schuhbaeck K., Schloetcke K., Zingler C., Schuff-Werner P., Virchow J.C. (2005): The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. Neurobiol Aging **26**: 115–123.
- Loprinzi P.D., Frith E. (2019): A brief primer on the mediational role of BDNF in the exercise-memory link. Clin Physiol Funct Imaging **39**: 9–14.
- Lutz P.E., Kieffer B.L. (2013): Opioid receptors: Distinct roles in mood disorders. Trends Neurosci **36**: 195–206.
- Magistretti P.J., Allaman I. (2018): Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. Nature Reviews Neuroscience 2018 19:4 **19**: 235–249.
- Mannix E.T., Palange P., Aronoff G.R., Manfredi F., Farber M.O. (1990): Atrial natriuretic peptide - Mannix. Med Sci Sports Exerc **22**: 785–789.
- Martins P.J.F., D’Almeida V., Pedrazzoli M., Lin L., Mignot E., Tufik S. (2004): Increased hypocretin-1 (orexin-a) levels in cerebrospinal fluid of rats after short-term forced activity. Regul Pept **117**: 155–158.
- Matynia A., Kushner S.A., Silva A.J. (2003): Genetic Approaches to Molecular and Cellular Cognition: A Focus on LTP and Learning and Memory. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.36.062802.091007> **36**: 687–720.
- Medica P., Giunta R.P., Bruschetta G., Ferlazzo A.M. (2020): The Influence of Training and Simulated Race on Horse Plasma Serotonin Levels. J Equine Vet Sci **84**: 102818.
- Meeusen R., Meirleir K. De (1995): Exercise and Brain Neurotransmission. Sports Medicine **20**: 160–188.

- Meeusen R., Watson P., Hasegawa H., Roelands B., Piacentini M.F. (2012): Central Fatigue. *Sports Medicine* 2006 36:10 **36**: 881–909.
- Mengod G., Vilaró M.T., Cortés R., López-Giménez J.F., Raurich A., Palacios J.M. (2006): Chemical Neuroanatomy of 5-HT Receptor Subtypes in the Mammalian Brain. 319–364doi:10.1007/978-1-59745-080-5_10.
- Messina G., Bernardo G. Di, Viggiano A., Luca V. De, Monda V., Messina A., Chieffi S., Galderisi U., Monda M. (2016): Exercise increases the level of plasma orexin A in humans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* **27**: 611–616.
- Middleton L.E., Barnes D.E., Lui L.Y., Yaffe K. (2010): Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc* **58**: 1322–1326.
- Mikkelsen K., Stojanovska L., Polenakovic M., Bosevski M., Apostolopoulos V. (2017): Exercise and mental health. *Maturitas* **106**: 48–56.
- Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. (1998): Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev* **78**: .
- Mladinov M., Mayer D., Brčić L., Wolstencroft E., Man N.T., Holt I., Hof P.R., Morris G.E., Šimić G. (2010): Astrocyte expression of D2-like dopamine receptors in the prefrontal cortex. *Transl Neurosci* **1**: 238–243.
- Morland C., Andersson K.A., Haugen Ø.P., Hadzic A., Kleppa L., Gille A., Rinholm J.E., Palibrk V., Diget E.H., Kennedy L.H., Stølen T., Hennestad E., Moldestad O., Cai Y., Puchades M., Offermanns S., Vervaeke K., Bjørås M., Wisløff U., Storm-Mathisen J., Bergersen L.H. (2017): Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature Communications* 2017 8:1 **8**: 1–9.
- Owens M.J., Nemeroff C.B. (1994): Role of Serotonin in the Pathophysiology of Depression: Focus on the Serotonin Transporter. *CUNICAL CHEMISTRY* **40**: 288.
- Palotai M., Telegdy G., Ekwerike A., Jászberényi M. (2014): The action of orexin B on passive avoidance learning. Involvement of neurotransmitters. *Behavioural Brain Research* **272**: 1–7.
- Pan X., Kaminga A.C., Wen S.W., Wu X., Acheampong K., Liu A. (2019): Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer’s disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci* **10**: .
- Park H.S., Kim T.W., Park S.S., Lee S.J. (2020): Swimming exercise ameliorates mood disorder and memory impairment by enhancing neurogenesis, serotonin expression, and inhibiting apoptosis in social isolation rats during adolescence. *J Exerc Rehabil* **16**: 132.
- Polito R., Monda V., Nigro E., Messina A., Maio G. Di, Giuliano M.T., Orrù S., Imperlini E., Calcagno G., Mosca L., Mollica M.P., Trinchese G., Scarinci A., Sessa F., Salerno M., Marsala G., Buono P., Mancini A., Monda M., Daniele A., Messina G. (2020): The

- Important Role of Adiponectin and Orexin-A, Two Key Proteins Improving Healthy Status: Focus on Physical Activity. *Front Physiol* **11**: .
- Porras O.H., Loaiza A., Felipe Barros L. (2004): Glutamate Mediates Acute Glucose Transport Inhibition in Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroscience* **24**: 9669–9673.
- Quistorff B., Secher N.H., Lieshout J.J. Van (2008): Lactate fuels the human brain during exercise. *The FASEB Journal* **22**: 3443–3449.
- Sakurai T. (2014): The role of orexin in motivated behaviours. *Nat Rev Neurosci* **15**: 719–731.
- Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Richardson J.A., Kozlowski G.P., Wilson S., Arch J.R.S., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.S., Terrett J.A., Elshourbagy N.A., Bergsma D.J., Yanagisawa M. (1998): Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* **92**: 573–585.
- Sleiman S.F., Henry J., Al-Haddad R., Hayek L. El, Haidar E.A., Stringer T., Ulja D., Karuppagounder S.S., Holson E.B., Ratan R.R., Ninan I., Chao M. V. (2016): Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β - hydroxybutyrate. *Elife* **5**: .
- Smith K.J., Ainslie P.N. (2017): Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Exp Physiol* **102**: 1356–1371.
- Sprouse-Blum A.S., Smith G., Sugai D., Parsa F.D. (2010): Understanding Endorphins and Their Importance in Pain Management. *Hawaii Med J* **69**: 70.
- Steensberg A., Fischer C.P., Keller C., Møller K., Klarlund Pedersen B. (2003): IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **285**: 433–437.
- Sutoo D., Akiyama K. (2003): Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis* **13**: 1–14.
- Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. (2018): Interleukin (IL-6) immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **10**: .
- Tapia-Arancibia L., Aliaga E., Silhol M., Arancibia S. (2008): New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev* **59**: 201–220.
- Todd J.J. (2014): Lactate: Valuable for physical performance and maintenance of brain function during exercise. *Bioscience Horizons* **7**: .
- Tokuyama W., Okuno H., Hashimoto T., Xin Li Y., Miyashita Y. (2000): BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex. *Nature Neuroscience* **3**: 1134–1142.
- Toubia T., Khalife T., Stuart Health J. (2019). *The Endogenous Opioid System: Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy*. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **62**: 3–10

- Tsunematsu T., Yamanaka A. (2012): The Role of Orexin/Hypocretin in the Central Nervous System and Peripheral Tissues. *Vitam Horm* **89**: 19–33.
- Wang R., Holsinger R.M.D. (2018): Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev* **48**: 109–121.
- Wayner M.J., Armstrong D.L., Phelix C.F., Oomura Y. (2004): Orexin-A (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. *Peptides (N.Y.)* **25**: 991–996.
- Wipfli B., Landers D., Nagoshi C., Ringenbach S. (2011): An examination of serotonin and psychological variables in the relationship between exercise and mental health. *Scand J Med Sci Sports* **21**: 474–481.
- Wise R.A., Robble M.A. (2020): Dopamine and Addiction. *Annu. Rev. Psychol.* **71**: 79–106
- Wu M.F., John J., Maidment N., Lam H.A., Siegel J.M. (2002): Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating, and movement. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **283**.
- Xu B. (2013): BDNF (I)rising from Exercise. *Cell Metab* **18**: 612–614.
- Xue X., Liu B., Hu J., Bian X., Lou S. (2022): The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. *Nutr Metab (Lond)* **19**.
- Yamada K., Nabeshima T. (2003): Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Memory Processes. *J Pharmacol Sci* **91**: 267–270.
- Yamada N., Katsuura G., Tatsuno I., Kawahara S., Ebihara K., Saito Y., Nakao K. (2009): Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett* **450**: 132–135.
- Yang L., Zou B., Xiong X., Pascual C., Xie J., Malik A., Xie J., Sakurai T., Xie X.S. (2013): Hypocretin/Orexin Neurons Contribute to Hippocampus-Dependent Social Memory and Synaptic Plasticity in Mice. *Journal of Neuroscience* **33**: 5275–5284.
- Young S.N. (2007). How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Rev Psychiatr Neurosci* **32**: 394–399.
- Zagon I.S., McLaughlin P.J. (2017): Endogenous Opioids in the Etiology and Treatment of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis* 125–138 doi:10.15586/CODON.MULTIPLESCLEROSIS.2017.CH8.
- Žaja M. (2011): Dopaminski putevi i receptori. Diplomski rad. Medicinski fakultet, Zagreb
- Zhao X., Zhang R.X., Tang S., Ren Y.Y., Yang W.X., Liu X.M., Tang J.Y. (2014): Orexin-A-induced ERK1/2 activation reverses impaired spatial learning and memory in pentylenetetrazol-kindled rats via OX1R-mediated hippocampal neurogenesis. *Peptides (N.Y.)* **54**: 140–147.

10. Životopis

Rođen sam 8.9.2001. godine u Splitu. Osnovnoškolsko obrazovanje sam pohađao u OŠ Dobri, Split gdje sam u osmom razredu sudjelovao na državnom natjecanju iz fizike. Završio sam prirodoslovno-matematičku III. gimnaziju Split 2020. godine. Tijekom svog srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na državnom natjecanju iz biologije (2018. g.) i fizike (2018. I 2019. g.). 2020. godine upisao sam preddiplomski studij Molekularne biologije na Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. 2023. g. sam sudjelovao kao volonter na Noći Biologije na PMF-u Zagreb. Početkom 2023. godine prihvaćen sam na Sveučilište Lund za diplomski studij Opće molekularne biologije.