

Medicinski fakultet, Novi Sad
Zavod za anatomiju

Pregledni članak
Review article
UDK 611.814:577.112.387

KATEHOLAMINI U MEĐUMOZGU ČOVEKA

CATECHOLAMINES IN THE HUMAN DIENCEPHALON

Siniša S. BABOVIĆ, Biljana SRDIĆ, Ljilja MIJATOV-UKROPINA i Ljubica STOJŠIĆ-DŽUNJA

Sažetak - Kateholamini su grupa jedinjenja koja ima važnu ulogu neurotransmitera u mnogim vitalnim funkcijama organizma, pa smo u ovom radu izneli kratak pregled njihove biosinteze, razgradnje i funkcije, prateći neuroanatomski položaj grupa ćelija koje sadrže ove hemijske spojeve. Kako nas je najviše zanimalo ponašanje kateholamina u međumozgu, posebno u hipotalamusu, skoncentrisali smo se na izlaganje onih ćelijskih struktura koje sadrže kateholamine (dopamin, noradrenalin, adrenalin, oktopamin). U radu smo izneli i veze pojedinih struktura hipotalamusa koje šalju i primaju neuronska vlakna, a u kojima se kateholamini nalaze kao neurotransmiteri.

Ključne reči: Kateholamini; Diencefalon; Tirozin 3-monooksigenaza; Neurotransmiteri

Hemijska biosinteza i razgradnja kateholamina

Pod pojmom kateholamini (CA) podrazumevamo u vodi rastvorljiva jedinjenja monoamina, koja u svojoj strukturi nose O-dihidroksibenzenski prsten, tj. kateholnu grupu, po kojoj su i dobili ime.

Ovoj grupi jedinjenja pripadaju: dopamin (DA), noradrenalin (NA), adrenalin (ADR), oktopamin. Iako imaju zajednički metabolički put, nalaze se u odvojenim anatomskim i funkcionalnim sistemima. Ulogu neuromedijatora u mozgu imaju NA i DA, ADR se ponaša kao hormon, a NA i kao hormon i kao neuromedijator, dok se oba luče u srži nadbubrežne žlezde (*medulla glandulae suprarenalis*) [1].

Sinteza NA počinje u aksoplazmi završetaka adrenergičkih vlakana, a dovršava se u ve-zikulama (mehurićima) istih neurona: u srži nadbubrežne žlezde reakcija ide još jednu stepenicu dalje, jer NA prelazi u ADR [2].

Kateholamini su derivati L-aminokiseline TIROZINA koja u svom bočnom lancu sadrži benzenski prsten. To je aminokiselina koja se u jetri stvara od fenilalanina pod dejstvom fenilalanin-hidroksilaze, te dakle ne pripada grupi esencijalnih aminokiseline. Kako u mozgu nema pomenutog enzima, njegovu funkciju (hidroksilaciju fenilalanina u tirozin) preuzima u izvesnoj meri tirozin-hidroksilaza (TH). I pored ove okolnosti, za zadovoljenje fizioloških potreba mozga neophodan je transport tirozina kroz krvno-moždanu barijeru, te se uslovno može reći da ova aminokiselina predstavlja za mozak esencijalnu aminokiselinu. Tirozin se sa periferije kroz krvno-moždanu barijeru, kao i kroz citoplazmatsku membranu neurona transportuje niskoafinitetnim transportom (podela na niskoafinitetni i visokoafinitetni transport je načinjena prema stepenu specifičnosti i afinitetu transportnog proteina prema supstratu). Za razliku od efekata prekursora nekih drugih neurotransmitera (npr. holina ili

triptofana) na biosintezu odgovarajućeg neurotransmitera (acetilholin odnosno, serotonin tj. 5-hidroksi-triptamin) u CNS, promene koncentracije tirozina u plazmi nemaju značajne efekte na stepen biosinteze CA u mozgu.

U sintezi CA učestvuju sledeći enzimi:

- tirozin-hidroksilaza (TH)
- aromatična amino-kiselinska dekarboksilaza (AADC) ili dopa dekarboksilaza (DDC)
- dopamin β -hidroksilaza (DBH)
- feniletanolamin-N-metiltransferaza (PNMT).

Najistraživaniji enzim, budući da je "početni stepenik" u hemijskoj reakciji stvaranja CA, time i željeni enzim u imunohistochemijskom istraživanju pri proučavanju razvoja ćelija mozga je TH. Uopšteno govoreći, TH spada u grupu enzima koji iziskuju molekularni kiseonik za sintezu CA. Međutim Panayotopoulou i saradnici izveštavaju da se kod novorođenčadi čoveka i pacova u anoksiji, hipoksiji npr. pri porođaju, a i u ishemiji gubi zavisnost od kiseonika tokom fiziološkog stresa. *In vivo* hipoksija vrši stimulatorni uticaj na proteinsku aktivnost TH u karotidnom klubetu i nadbubrežnoj žlezdi. Kod novorođenčadskog pacovskog mozga nivo TH pada u prvih 30 min hipoksije, ali se vraća na normalan nivo kada se vreme hipoksije produžava, a čak i udvostruči nakon ponovljene hipoksije. Uticaj perinatalne hipoksije na aktivnost TH u mozgu ljudskog novorođenčeta je takođe snažan podsticaj [3].

Svi enzimi koje smo naveli sintetišu se u telima kateholaminergičkih neurona, a odatle su transportovani duž aksona do aksonskih završetaka. Transport TH se odigrava sporo putem aksoplazme (1-3 mm na dan), a može se odvijati i brzo (kao npr. DBH) verovatno putem mikrotubularnog sistema (1-10 mm/h).

TIROZIN prelazi u L hiralni oblik 3,4-dihydroxyphenil alanin (L-dopa) hidroksilacijom, a tu reakciju katalize omogućava enzim TH. Koenzim u ovoj reakciji je tetrahydropteridin koji obezbeđuje vodo-

Skraćenice

ACTH	- adrenokortikotropni hormon
ADR	- adrenalin
CA	- kateholamini
CRH	- kortikotropin-oslobađajući hormon
DA	- dopamin
EM	- <i>eminencia mediana</i>
NA	- noradrenalin
PVN	- <i>nc. paraventricularis</i>

nik. Ovaj enzim ima visoku aktivnost u CNS, simpatičkim ganglijama i srži nadbubrežne žlezde (ovde se i ogleda srodnost dejstava nadbubrežne žlezde, dakle iz nje ishodećeg ADR, i simpatičkog nervnog sistema). Sledeća stepenica u pretvaranju tirozina do ADR je dekarboksilacija L-dopa u DA, pomoću enzima aromatične amino-kiselinske dekarboksilaze (AADC ili DDC). Zatim, DA biva hidrosiliran pomoću dopamin β -hidroksilaze (DBH) u NA. Poslednja stepenica u ovoj kaskadi je konverzija NA u ADR pomoću enzima feniletanolamin-N-metiltransferaze (PNMT), putem N-metilacije. Donor CH₃ grupe je S-adenozil metionin, a ona se veže na atom azota NA [1].

Razgradnja kateholamina se odigrava putem deaminacije i O-metilacije. Dva enzima katalizuju ove procese: monoamino-oksidaza B (MAO) u presinaptičkim mitohondrijama, i katehol-O-metiltransferaza (KOMT). Ovi procesi se odvijaju i ekstracelularno i intracelularno. Generalno posmatrano, CA se iz sinaptičke pukotine vrata u presinaptički deo pre nego što budu u potpunosti razgrađeni, iako se izvesna količina metilira vanćelijski pod dejstvom KOMT (kofaktor i izvor metil grupe je S-adenozil metionin). U CNS glavni metabolički produkt dopamina je homovanilna kiselina (HVA), a noradrenalina je 3-metoksi-4-hidroksi-fenil-etil-glikol (MOPEG) koji se kod čoveka konjuguje u MOPEG-sulfat. Ovi produkti se iz tkiva eliminišu aktivnim transportom u likvor; njihov nivo može govoriti o metaboličkoj aktivnosti kateholaminergičkog sistema u mozgu.

Odlike kateholaminergičkog sistema u humanom fetusu

Kateholaminergički sistem se pojavljuje veoma rano tokom embrionalnog razvoja CNS i do sada je proučavan više ili manje kod nekih vrsta-glodara, majmuna, čoveka.

Kateholaminergički sistem se može smatrati činiocem koji govori o stepenu sazrevanja u razvoju centralnog nervnog sistema sisara, ali je njegova distribucija dosada nedovoljno proučavana u periodu prvog i početka drugog trimestra kod humanog embriona. U gestacionoj starosti od 6. nedelje, tirozin-hidroksilaza imunoreaktivne (TH IR) ćelijske grupe bile su rasprostranjene kaudorostralno u CNS, a bile su u vezi sa mezencefaličkim i hipotalami-



Shema 1. Sinteza adrenalina i noradrenalina. (Preuzeto iz: Kovačević Z. Biohemija i molekularna biologija. N. Sad, Verzal, 1999)

Scheme 1. Synthesis of adrenaline and noradrenaline

čkim grupama. Noradrenergičke grupe neurona su takođe uočene u produženoj moždini, lokusu ceruleusu i nekim delovima ponsa. Postoje i TH IR ćelije koje imaju prolazan karakter u toku razvoja slično kao kod pacova. U istoj gestacionoj dobi TH IR putevi se šire u kaudorostralnom smeru unutar centralnog tegmentalnog trakta i dorzalne tegmentalne nakupine, kasnije se skupljaju sa dopaminergičkim mezencefaličkim putevima daju *Medial Forebrain Bundle* (MFB, koji se redje naziva *fasciculus longitudinalis medialis*) u bazalnom prozencefalonu. Od 7-8. gestacijske nedelje TH-IR vlakna šire se do bazalnih ganglija i velikog mozga, ali u koru telencefalona dopiru tek u 13. gestacijskoj nedelji.

Posmatrajući različitost transmitterskog sistema u hipotalamusu čoveka, možemo izneti sledeći zaključak o odnosima hipotalamusa sa drugim delovima nervnog sistema.

U hipotalamus se projektuju: acetilholinska nervna vlakna, koja polaze iz septalnog područja i prednjeg dela moždanog stabla; noradrenergička koja polaze iz neurona u Varolijevom mostu, produženoj moždini i malom mozgu; adrenergička iz produžene moždine; dopaminska iz srednjeg mozga i međumozga, a serotoninergička iz neurona moždanog stabla. Vlakna koja nose GABA i u hipotalamus stižu iz mnogih delova centralnog nervnog sistema.

Iz hipotalamusa polaze: adrenergička nervna vlakna koja se završavaju u kičmenoj moždini; dopaminska koja odlaze u *nc. dorsalis nervi vagi* i kičmenu moždinu; serotoninergička koja se projektuju u neokorteks [4].

Veze hipotalamusa sa limbičkim kompleksom, moždanom korom, moždanim stablom i kičmenom moždinom su uglavnom dvosmerne, izuzev dva jednosmerne puta: *tr. retinohypothalamicus* kojim vlakna iz mrežnjače odlaze u *nc. suprachiasmaticus*, i *tr. hypothalamo-hypophysialis* koji je eferentan i polazi iz magnocelularnih delova jedara hipotalamusa dosežući zadnji režanj hipofize.

Neuroanatomija dopaminergičkog, noradrenergičkog i adrenergičkog sistema u međumozgu i njihov značaj

Karakteristika dopaminergičkih sistema je da na topografski način vrše inervaciju određenih moždanih struktura i regiona, za razliku od noradrenergičkog i serotoninergičkog sistema koji se projektuju difuzno na veliki broj moždanih areala. Na osnovu porekla perikariona tela nervne ćelije i završetka vlakana, dopaminergički sistem se deli na osam delova i to:

Nigrostrijalni dopaminergički sistem - perikarioni se nalaze u supstanciji nigri (preciznije u zoni kompakti), inervišu strijatum (*nc. caudatus, putamen*). Ovaj sistem je okosnica A_9 ćelijske grupe;

Mezokortikalni i mezolimbčki dopaminergički sistemi - perikarioni su primarno lokalizovani u ventralnom tegmentumu i mezencefalonu čineći ćelijsku grupu A_{10} , a projektuju se u koru velikog mozga (prefrontalnu, cingularnu i entorinalnu), te limbčke strukture (amigdalno jedro i nukleus akumbens);

Tuberohipofizni dopaminergički sistem - perikarioni se nalaze u arkuatnom jedru hipotalamusa, a projektuju se u *eminetiu medianu* (EM). Uključeni su u neuroendokrinu regulaciju.

Incertohipotalamički dopaminergički sistem gde se perikarioni nalaze u dorzalnom i kaudalnom regionu hipotalamusa, a projektuju se u prednji hipotalamus. Takođe je uključen u neuroendokrinu regulaciju;

Dopaminergički sistem u retini gde su perikarioni tzv. interpleksiformnih ćelija u mrežnjači, a šalju aksone u unutrašnji i spoljašnji sloj mrežnjače;

Periventrikularni dopaminergički neuroni;

Periglomerularne dopaminergičke ćelije u olfaktivnom bulbusu;

Diencefalički projekcioni dopaminergički neuroni.

Tela dopaminergičkih neurona se u CNS nalaze po grupama koje su obeležene od A_1 do A_{10} .

Noradrenalin najvećim delom stvaraju ćelije u moždanom stablu. Najznačajnija grupa ćelija koja sadrži NA se nalazi u lokusu ceruleus, a to je A_9 sa A_7 grupom koje zapravo čini kompleks lokusa ceruleusa. Taj kompleks šalje odvodna vlakna praktično u sve delove mozga, pa se zbog toga naziva noradrenergičkim delom mozga. Osim ove grupe, tela noradrenergičkih neurona nalaze se u tegmentumu produžene moždine i mostu označena po grupama od rednog broja A_1 do A_7 . Ascendentna vlakna A_1 grupe pored mnogih mesta u CNS na kojima se završavaju, projektuju se u obe ćelijske grupe (parvo i magnocelularnog dela) paraventrikularnog jedra (PVN), kao i u supraoptičko jedro hipotalamusa. Ova vlakna najvećim delom dolaze iz ventrolateralnog dela medule. Vlakna za magnocelularni deo PVN i za *nc. supraopticus* verovatno kontrolišu sekreciju vazopresina (VSP), dok vlakna

za medijalnu eminenciju (EM) regulišu sekreciju LH, ACTH. Neuroni koji luče VSP selektivno su stimulirani iz areala A_1 . Aksoni grupe A_7 takođe dolaze u PVN i to u njegov parvocelularni deo. Grupa A_9 daje četiri ascendentne i četiri descendentne projekcije. Ascendentne projekcije se dele u šest grupa od kojih se prva tzv. dorzalni noradrenergički snop projektuje u talamus, metotalamus i epitalamus; drugi deo tzv. rostralni krak dorzalnog periventrikularnog puta ulazi u sastav *fasciculus longitudinalis dorsalis Schütz*, i projektuje se u parvocelularni deo PVN.

Za adrenalin se smatralo, kao što je napred pomenuto, da ne može biti sintetisan u mozgu, već da je stvoren na periferiji, a u mozgu se našao prošavši krvno-moždanu barijeru. Međutim, u rombencefalonu postoje ćelije koje luče ovu supstanciju.

Tela adrenergičkih neurona nalaze se u produženoj moždini i podeljena su u tri grupe obeležene kao C_1 , C_2 i C_3 . Adrenergička ushodna vlakna od nivoa C_1 do C_3 segmenta kičmene moždine projektuju se u talamus, a od hipotalamičkih struktura u *nc. dorsomedialis*, *nc. arcuatus*, EM, PVN. Smatra se da strukture koje oživčavaju PVN utiču na lučenje oksitocina i VSP [5].

Uticaj NA kao transmitera može biti stimulatoran na neke strukture u CNS, a na neke inhibitoran [6-8]. Centralni uticaj NA, na primer, na ACTH i CRH je inhibitoran [9].

Centralni uticaj ADR kao transmitera je uglavnom inhibitoran npr. CRH [9]. Adrenergičke sinapse koriste ADR i NA kao transmitere.

Nakai izveštava još 1986. godine da su demonstrirane biohemijske i farmakološke studije koje govore da monoamini imaju važnu ulogu u regulaciji sekrecije mnogih neurohipofiznih i neurofizeotropnih hormona i drugih neuropeptida u hipotalamusu [9]. Postoje tri mehanizma monoamino-neuropeptidne interakcije u hipotalamusu. To su:

1) sinaptička veza između kateholaminergičkih i peptidergičkih neurona;

2) interakcija između monoaminske i neuropeptidske kolokalizacije unutar istih neurona;

3) oslobađanje monoamina putem nervnih terminala neurona koji sadrže peptide.

Na nivou elektronskog mikroskopa Silverman i Oldfield su 1984. godine napravili ogled monoaminergičkih ulaza (*input*) do hipotalamičkih peptidergičkih neurona upotrebom monoaminske autoradiografije sa neuropeptidnom imunohistohemijom u istim tkivnim rezovima. Tada je primećeno da aksoni PVN hipotalamusa pacova, čije su terminale obeležene pomoću [3 H] NA grade sinapse sa vlaknima koja sadrže VSP. Istom tehnikom je Kiss sa saradnicima 1984. pomoću [3 H] 5-NT obeleženih terminala pokazao obrazovanje sinaptičkih veza sa neuronima koji sadrže vazoaktivne intestinalne peptide u CNS i sa neuronima koji sadrže ACTH u lučnom jedru (*nc. arcuatus*), takođe mozga pacova.

Slični ogledi su rađeni i na neuronima koji sadrže LHRH imunoreaktivne dendrite u medijalnoj preoptičkoj arei kod pacova [10].

Mnogobrojne lokalizacije i široke projekcije kateholaminergičkih neurona u neuroendokrinom

sistemu primata, govore o njihovom funkcionalnom značaju i predstavljaju opravdanje za veliku zainteresovanost istraživača u ovoj oblasti.

Literatura

1. Kovačević Z. Biohemija i molekularna biologija. Novi Sad: Verzal; 1999:385-91.
2. Guyton A. Medicinska fiziologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1990:977-94.
3. Panayotacopoulou TM, Raadsheer CF, Swaab FD. Colocalization of tyrosine hydroxylase with oxytocin or vasopressin in neurons of the human paraventricular and supraoptic nucleus. *Dev Brain Res* 1994;83:59-66.
4. Ćirić O. Hipotalamo-hipofizni kompleks. In: Ćirić O, Budač M, Leposavić G, eds. Neuroendokrinologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000:3-33.
5. Paunović V, Babinski T. Biološka psihijatrija 1: molekularna osnova mentalnih procesa. Beograd: Medicinski fakultet; 1995:159-94.
6. Guyton A. Medicinska fiziologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1990:771-94.
7. Panayotacopoulou TM, Swaab FD. Development of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the human paraventricular and supraoptic nucleus. 1993;72:145-50.
8. Protić S. Molekularna i funkcionalna interakcija neurona i glije. Gornji Milanovac: Dečje novine; 1990:55-73.
9. Nakai Y, Shioda S, Ochiai H, Kozasa K. Catecholamine-peptide interactions in the hypothalamus. In: Ganten D, Pfaff D, eds. Morphology of hypothalamus and its connections. Berlin: Springer-Verlag; 1986:135-60.
10. Van Eerdenberg J.F.C.M, Rakić P. Early neurogenesis in the anterior hypothalamus of the rhesus monkey. *Dev Brain Res* 1994;79:290-6.

Summary

Introduction

Catecholamines are chemical compounds which play an important role as neurotransmitters in many vital functions of the organism. The paper presents a short survey of their biosynthesis, disintegration and functions, with respect to the neuroanatomical location of cell groups which contain these compounds.

Catecholamines in the human hypothalamus

Because the authors were most interested in the behavior of catecholamines in the diencephalon, particularly in the hypothalamus, they focussed their attention on cells secreting

catecholamines (dopamine, noradrenaline, adrenaline, octopamine). The paper also deals with the connections between cellular structures which emit and receive the neuronal impulses that transport catecholamines as neurotransmitters. These include the following dopaminergic systems: nigrostriatal, tuberohypophysial, retinal, periventricular, periglomerular and dopaminergic systems in mesolimbic, mesocortical and diencephalic regions.

The paper also indicates other areas in human brain with adrenaline and noradrenaline secreting cells.

Key words: Catecholamines; Diencephalon; Tyrosine 3-Monooxygenase; Neurotransmitters

Rad je primljen 8. IV 2004.

Prihvaćen za štampu 29. IV 2004.

BIBLID.0025-8105:(2005):LVIII:3-4:158-161.