KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 69 **2020**
Numer 4 **(329)**
Strony **655–661**

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

MAŁGORZATA CHALIMONIUK[1], JÓZEF LANGFORT[2]

[1]*Katedra Fizjoterapii*
Wydział Wychowania Fizycznego i Zdrowia
Akademia Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie
Filia Biała Podlaska
Akademicka 2, 21-500 Biała Podlaska
[2]*Instytut Nauk o Sporcie*
Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach
Mikołowska 72a, 40-065 Katowice
E-mail: malgorzata.chalimoniuk@awf-bp.edu.pl
langfort@imdik.pan.pl

DOPAMINA JAKO MEDIATOR UKŁADU POZAPIRAMIDOWEGO WSPÓŁUCZESTNICZĄCY W REGULACJI RUCHU

Słynny angielski lekarz James Parkinson, który żył na przełomie XVIII i XIX w. (1755-1824), najbardziej znany jest z tego, że opisał jedną ze szczególnie dokuczliwych, postępujących i nieuleczalnych chorób – od jego nazwiska nazwaną chorobą Parkinsona (PD). Wówczas wiedza z zakresu neurologii była znacząco mniejsza niż obecnie i Parkinson niewiele wiedział o faktycznych przyczynach dolegliwości u opisanych przez niego przypadków 6 chorych z okolic Hoxton (przedmieścia Londynu). Choroba ta wiąże się z zaburzeniami ruchu (obejmuje układ nerwowy i mięśnie), a jej objawami są zaburzenie ruchu, spowolnienie i drżenie spoczynkowe. Dziś wiemy, że przyczyną choroby Parkinsona jest znaczące (ok. 90%) obniżenie stężenia dopaminy w prążkowiu (łac. *striatum*), a wyrównanie stężenia tego mediatora przez podanie L-DOPA powoduje, szczególnie w początkowym okresie choroby, znaczące złagodzenie dolegliwości motorycznych pacjentów. Inną stosowaną w ostatnich latach terapią, która także powoduje złagodzenie deficytów motorycznych, jest terapia z wykorzystaniem selektywnych agonistów receptora D2. Zatem poznanie patomechanizmu choroby Parkinsona przyczyniło się też do lepszego poznania mechanizmu regulacji ruchu. Biorąc pod uwagę wymienione fakty, niniejszy artykuł ma na celu omówienie udziału dopaminy w kontroli ruchu.

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) pełni istotną rolę w inicjowaniu i sterowaniu ruchami dowolnymi zależnymi od naszej woli. W tym procesie współuczestniczą: okolica przedczołowa (motywacyjna), okolica przedruchowa (programy ruchu) i układ pozapiramidowy (sterowanie ruchami). W korze przedczołowej inicjowane są ogólne założenia ruchu i kodowana jest zasadnicza treść aktów ruchowych, natomiast w okolicy przedruchowej przechowywane są ich wzorce. W ustalaniu sekwencji ruchów dowolnych uczestniczą także struktury podkorowe określane mianem jąder podstawnych, do których zalicza się pięć jąder: prążkowie (jądro ogoniaste wraz ze skorupą jądra soczewkowatego), gałkę bladą, jądro niskowzgórzowe, jądra czerwienne oraz istotę czarną (łac. *substantia nigra)*. Istota czarna składa się z substancji zbitej (łac. *pars compacta*) zawierającej neurony dopaminergiczne i części siateczkowatej (łac. *pars reticulata*). Jądra podstawne stanowią najważniejszą anatomiczną i czynnościową cześć pozapiramidowego układu nerwowego (COTE i CRUTCHER 1991, GRILLNER 2003). Struktury podkorowe (jądra podstawne) kontrolują wykonywanie wcześniej zaprogramowanych sekwencji ruchowych poprzez regulację szybkości i precyzji ruchów, koordynacji ruchów mimowolnych, napięcia mięśniowego i utrzymanie pionowej postawy ciała, a wraz z móżdż-

Słowa kluczowe: aktywność motoryczna, dopamina, hydroksylaza tyrozynowa (TH), układ pozapiramidowy, wysiłek fizyczny

kiem, także koordynacji ruchowej (COTE i CRUTCHER 1991, GRILLNER 2003, VETULANI 2005).

Struktury te tworzą tzw. pętle neuronalne (obwody motoryczne) (COTE i CRUTCHER 1991, GRILLNER 2003). Działają one następująco: zainicjowane impulsy w korze ruchowej wysyłane są poprzez pobudzenie neuronów glutamatergicznych do jąder podstawnych w układzie pozapiramidowym, gdzie przemieszczają się przez neurony pobudzające i hamujące (dopaminergiczne, cholinergiczne, GABA-ergiczne), a następnie powracają do kory poprzez neurony glutamatergiczne (pobudzające) lub GABA-ergiczne (hamujące). Konsekwencją aktywacji neuronów glutaminergicznych jest akt ruchowy, a neuronów GABA-ergicznych – hamowanie ruchu. W układzie pozapiramidowym wyróżnia się dwie drogi pobudzenia: pośrednią i bezpośrednią, które są wzajemnie sprzężone i znajdują się w stanie dynamicznej równowagi. Droga pośrednia hamuje neurony wzgórza i wygasza ruchy niepożądane, natomiast droga bezpośrednia pobudza neurony wzgórza wyzwalając daną sekwencję ruchową (COTE i CRUTCHER 1991, STANDAERT i YOUNG 1996, GRILLNER 2003, VETULANI 2005).

Neurony dopaminergiczne, które unerwiają całe prążkowie, posiadają różne receptory dopaminergiczne, ale najistotniejsze są receptory D1 – pobudzające i D2 – hamujące. W drodze bezpośredniej aktywowane są pobudzające receptory D1, natomiast w drodze pośredniej pobudzane są hamujące receptory D2. Oznacza to, że uwalniana w prążkowiu dopamina zwiększa aktywność drogi bezpośredniej i hamuje aktywność drogi pośredniej. Istnieje także grupa interneuronów (neuronów cholinergicznych), które łączą neurony wewnątrz prążkowia. Neurony cholinergiczne, jako grupa interneuronów, mają wpływ na obwód motoryczny poprzez modulowanie aktywności projekcyjnej neuronów kolczastych (GABA-ergicznych). Przekaźnikiem w interneuronach jest acetylocholina. Zatem utrzymanie równowagi impulsacji dopaminergiczno-cholinergiczno-GABA-ergicznej warunkuje prawidłową sprawność motoryczną człowieka (CALABRESI i współaut. 2000, CENTONZE i współaut. 2001).

Liczne badania wskazują, że dopamina jest najważniejszym regulatorem obwodu motorycznego i kontroli motorycznej, a prawidłowe funkcjonowanie powyższych układów sprzężeń zwrotnych warunkowane jest stężeniem dopaminy w prążkowiu (CALABRESI i współaut. 2000, CENTONZE i współaut. 2001, LANGFORT i współaut. 2013). Dopamina syntetyzowana jest w OUN w neuronach dopaminergicznych, których ciała zlokalizowane są w istocie czarnej, a zakończenia aksonalne mają projekcje do prążkowia.

Głównym enzymem regulatorowym w syntezie dopaminy jest hydroksylaza tyrozynowa (TH, EC1.14.16.2) (FLATMARK 2000, DUNKLEY i współaut. 2004, ZHANG i współaut. 2014), a jej aktywność jest regulowana przez 3 mechanizmy: 1) potranslacyjny, z chwili na chwilę, poprzez fosforylację różnych miejsc w cząsteczce enzymu przez kinazy białkowe, 2) potranskrypcyjny podlegający na długotrwałej regulacji poprzez zmiany transkrypcyjne, w tym poprzez specyficzne małe niekodujące cząsteczki RNA zwane microRNA (miRNA), oraz 3) mechanizm regulacji zwrotnej z udziałem dopaminy (DUNKLEY i współaut. 2004, GOZAL i współaut. 2005, SALVATORE i współaut. 2009).

W szybkiej, potranslacyjnej zmianie aktywności TH fosforylacji ulega N-końcowa domena regulatorowa cząsteczki tego białka na serynie 8, 19, 31 i 40. W procesie tym zaangażowane są: kinaza białkowa zależna od cAMP (PKA), kinaza białkowa zależna od kalmoduliny (CaMK II) i kinaza białkowa zależna od cGMP (PKG) (DUNKLEY i współaut. 2004, PERFUME i współaut. 2008, SALVATORE i współaut. 2009, DAUBNER i współaut. 2011, ZHANG i współaut. 2014, CHALIMONIUK i współaut. 2015a, b). Badania wskazują, że fosforylacja na ser 40 odgrywa najważniejszą rolę w aktywacji TH i w regulacji stężenia dopaminy, a, jak wykazaliśmy w swoich badaniach, jedną z kluczowych kinaz uczestniczących w fosforylacji tego miejsca jest PKG (LANGFORT i współaut. 2013). PKG ulega aktywacji w wyniku pobudzenia szlaku sygnałowego tlenku azotu (NO)/neuronalnej syntazy NO (nNOS)/rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej (sCG) i wzrostu stężenia cGMP (CHALIMONIUK i współaut. 2015a, b).

Należy podkreślić, że we wzroście aktywności lub ekspresji TH mogą współuczestniczyć inne związki biologiczne, takie jak np.: testosteron (hormon) i mózgowe czynniki neurotroficzne [np. neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF)] poprzez aktywację specyficznych receptorów: odpowiednio androgenowych i receptora tryozynowego B (TrkB) (ZOLADZ i współaut. 2008, PALASZ i współaut. 2020). Badania z zastosowaniem inhibitorów nNOS wykazały, że testosteron, poprzez zależną od receptora androgenowego aktywację nNOS, powoduje wzrost ekspresji TH (WESOŁOWSKA-WALISZEWSKA 2012). O współudziale testosteronu w zależną od szlaku NO/nNOS/sCG/cGMP regulację aktywności TH przekonuje fakt, że niedobór testosteronu wpływa na obniżenie stężenia dopaminy w prążkowiu i zmniejszenie aktywności motorycznej w zwierzęcym modelu parkinsonizmu ze spowodowanym

niedoborem testosteronu wywołanym kastracją (Wesołowska-Waliszewska 2012).

Również BDNF w istotny sposób uczestniczy w regulacji TH, której poziom ulega obniżeniu w chorobie Parkinsona, w konsekwencji prowadząc do zaburzeń ruchowych (Chen i współaut. 2013, Skriver i współaut. 2014). Ten fakt potwierdzono poprzez wyciszenie genu kodującego BDNF u myszy, co spowodowało utratę neuronów dopaminergicznych i spadek aktywność TH, a co za tym idzie, obniżenie stężenia dopaminy. Badania te potwierdzają protekcyjną rolę tej neurotrofiny w ochronie neuronów dopaminergicznych przed neurodegeneracją oraz jej udział w regulacji aktywności TH i stężenia dopaminy (Zoladz i Pilc 2010). Neuroprotekcyjne działanie BDNF jest wynikiem aktywacji szlaku TrkB/MAPK/ERK1/2/IP3K/Akt, co wpływa na hamowanie procesu apoptozy, obniżenie neurotoksyczności glutaminianu i zmniejszenie stężenia tlenku azotu (NO) oraz stresu oksydacyjnego (Numakawa i współaut. 2010). Warto zaznaczyć, że wzrost stresu oksydacyjnego, narastająca neurotoksyczność glutaminianu, podwyższona produkcja NO i wzmożone procesy apoptozy prowadzą do obumierania neuronów dopaminergicznych, co w konsekwencji przyczynia się do powstawania zaburzeń motorycznych, uwidaczniających się w PD (Seifert i współaut. 2010, Fahn i Przedborski 2012, Langfort i współaut. 2013). Obniżenie poziomu BDNF w PD może przyczyniać się do nadekspresji alfa synukleiny (ASN) zaangażowanej w regulację TH i zahamowania syntezy dopaminy (Angelucci i współaut. 2015). Ponadto, obniżonemu stężeniu BDNF w surowicy i mózgu towarzyszy wzrost deficytu kognitywnego i zaburzeń mentalnych (Scalzo i współaut. 2010, Uhrbrand i współaut. 2015). Wiadomo, że głównym źródłem syntezy i uwalniania BDNF w OUN są dopaminergiczne neurony istoty czarnej i prążkowia (Ventriglia i współaut. 2013). BDNF odgrywa kluczową rolę w rozwoju systemu nerwowego poprzez wpływ na różnicowanie, neurogenezę, wzrost neuronów oraz modulację ich plastyczności (Howells i współaut. 2000). Wykazano, że BDNF wpływa także na rozwój neuronów serotoninergicznych, dopaminergicznych, noradrenergicznych i cholinergicznych (Scalzo i współaut. 2010).

Liczne badania dowodzą, że zarówno testosteron, jak i BDNF mają istotny wpływ na stan fizjologiczny mięśni szkieletowych, a co za tym idzie, na ich funkcje motoryczne. Wraz z wiekiem obserwuje się spadek poziomu testosteronu i BDNF u osób zdrowych, co prowadzi do pogorszenia ich funkcji motorycznych w porównaniu do osób młodych (Zoladz i współaut. 2008). U osób z chorobą Parkinsona obserwuje się istotny spadek poziomu tych czynników w porównaniu do osób zdrowych, co może wpływać na drastyczne obniżenie stężenia dopaminy i pojawianie się zaburzeń motorycznych: spowolnienie ruchowe, drżenie samoistne i sztywności mięśni (Marusiak i współaut. 2015, Małczyńska i współaut. 2019, Palasz i współaut. 2020). Stwierdzono istnienie silnej negatywnej korelacji między stężeniem testosteronu, cGMP i BDNF w surowicy krwi i zaburzeniami motorycznymi (skali UPDRS III cz.) u pacjentów z chorobą Parkinsona (Brodacki i współaut. 2011, Małczyńska i współaut. 2018). Zmniejszenie stężenia dopaminy i uszkodzenie neuronów dopaminergicznych w strukturach pozapiramidowych [obserwowane w badaniu pozytonowym tomografem emisyjnym (PET)] koreluje z zaburzeniami motorycznymi i stopniem zaawansowania choroby, co potwierdza istotną rolę dopaminy w kontroli motorycznej (Pirker i współaut. 2002, Ziebell i współaut. 2012).

Należy podkreślić, że dopamina jest również substratem do syntezy innych katecholamin, tj. noradrenaliny i adrenaliny, co może się przyczyniać do zaburzenia ich poziomu i w konsekwencji wpływać na właściwości i funkcje mięśni szkieletowych, a także przyczyniać się do pojawiania i nasilenia symptomów niemotorycznych w chorobie Parkinsona. W zaawansowanym stadium PD dochodzi również do zmian związanych z funkcjonowaniem innych neurotransmiterów i neuromodulatorów, w tym syntetyzowanych z dopaminy. W różnych rejonach mózgu zmniejsza się stężenie noradrenaliny, co powiązane jest z neurodegeneracją neuronów adrenergicznych. Następstwem tych zmian są: demencja, depresja, zmęczenie, zmiany nastroju i objawy wegetatywne (Vetulani 2005). Pomimo że nie ma bezpośrednich dowodów na istnienie procesów degeneracyjnych w neuronach serotoninergicznych, to jednak zaobserwowano spadek stężenia serotoniny we wszystkich badanych obszarach serotoninergicznych mózgu w PD. Tym zjawiskiem można przynajmniej częściowo wyjaśnić chroniczne występowanie zmęczenia u osób chorych na PD.

Z licznych badań wynika, że wysiłek fizyczny częściowo eliminuje zaburzenia ruchowe i stan neurologiczny pacjentów w początkowym lub średnio-zaawansowanym stadium PD, ale nie ma wpływu na stan choroby u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. To ostanie zjawisko może być związane z drastycznym (90%) obniżeniem poziomu dopaminy w prążkowiu i uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Należy podkreślić, że w średnio-zaawansowanym stadium choroby lub w okresie jej wczesnych obja-

wów długotrwały wysiłek fizyczny (trening), ale nie jednorazowe wysiłki, znamiennie poprawia motoryczne funkcje ruchowe, nastrój, chód i codzienną aktywność pacjentów (BAATILE i współaut. 2000, LOKK 2000, MIYAI i współaut. 2000). Co ciekawe, wymienione korzystne zmiany zaobserwowano jako wynik uprawiania długotrwale (przez kilka miesięcy) różnego typu wzmożonej aktywności ruchowej, takiej jak: ćwiczenia rozciągających, karate, długotrwały trening na bieżni mechanicznej, chodzenie po górach, taniec czy nawet boks. Te korzystne efekty poprawy funkcji motorycznych, spowodowane długotrwałym powtarzanym wysiłkiem fizycznym, są związane ze zmianami adaptacyjnym w organizmie, a szczególnie w mózgu. Z tych danych wynika rekomendacja długotrwałej aktywności fizycznej/procesu treningowego we wspomaganiu leczenia osób chorych na PD. Obecnie coraz częściej zaleca się wysiłek fizyczny o większej intensywności, we wczesnym stadium choroby, jako istotne wspomaganie leczenia farmakologicznego PD (BAATILE i współaut. 2000, LOKK 2000, MIYAI i współaut. 2000, MARUSIAK i współaut. 2015).

Protekcyjny wpływ wywołany wysiłkiem fizycznym na stan neurologiczny pacjentów z PD może być efektem poprawy działania układu pozapiramidowego, w wyniku zwiększenia syntezy dopaminy w mózgu w niezmienionych chorobowo neuronach dopaminergicznych istoty czarnej mózgu (LANGFORT i współaut. 2013). Jak już wspomniano, zjawisko to może być spowodowane indukowanym wysiłkiem fizycznym zwiększeniem poziomu testosteronu lub/i BDNF, co prowadzi do zwiększenie aktywności TH poprzez wzrost stężenia wapnia i kalmoduliny (Ca^{2+}/CaM) w mózgu (SUTOO i AKIYAMA 2003). Wiadomo, że indukowany wysiłkiem fizycznym wzrost jonów wapnia we krwi powoduje ich szybką dyfuzję do OUN, czego konsekwencją jest wzrost syntezy dopaminy i serotoniny w mózgu poprzez aktywację zależnej od jonów Ca^{2+} i kalmoduliny kinazy białkowej II (CaMK II) (SUTOO i AKIYAMA 2003). To z kolei powoduje zwiększenie aktywności TH w wyniku jej fosforylacji przez CaMK II, PKG. Występowanie tego mechanizmu stwierdzono w różnych regionach mózgu, w tym w prążkowiu (SUTOO i współaut. 2002, SUTOO i AKIYAMA 2003, LANGFORT i współaut. 2013). ZIGMOND i SMEYNE (2014) wykazali, że wysiłek fizyczny zwiększa także poziom czynników troficznych (BDNF, GDNF), które są zaangażowane w regulację aktywności TH i transportera dopaminy (DAT). Należy przypuszczać, że ten mechanizm może również współuczestniczyć w regulacji wzrostu stężenia dopaminy w mózgu u chorych na PD, a tym samym zapobiegać zaburzeniom ruchowym i dalszemu rozwojowi choroby lub obniżyć tempo jej rozwoju.

Od wielu lat wiadomo, że wysiłek fizyczny powoduje liczne korzystne zmiany metaboliczne w mięśniach szkieletowych, układzie krążenia, układach oddechowym i endokrynnym (NYBO i SECHER 2004). W ostatnich latach uzyskano dane wskazujące, że wysiłek fizyczny może także wywoływać adaptacyjne zmiany w mózgu (LANGFORT i współaut. 2006, 2013, CHALIMONIUK i współaut. 2015a, 2006b). Proces treningowy wywołuje zmiany metabolizmu mediatorów: serotoniny, dopaminy i noradrenaliny, czynników troficznych i hormonów (SUTOO i AKIYAMA 2003, ZIGMOND i SMEYNE 2014, LANGFORT i współaut. 2006, 2013) oraz aktywację systemu antyoksydacyjnego i zmniejszenie procesów prooksydacyjnych w prążkowiu, substancji czarnej czy móżdżku, regionach mózgowia odpowiedzialnych za ruch (CHALIMONIUK i współaut. 2015a, b). Wyniki badań dowodzą, że wysiłek fizyczny może zmniejszyć uszkodzenie komórek GABA-ergicznych wywołane przez neurotoksyny, co wpływa na zmniejszenie deficytów ruchowych oraz zwiększenie odporności neuronów dopaminergicznych na stres oksydacyjny wywołany iniekcją 6-hydroxydopaminy (DOBROSSY i DUNNETT). Zarówno powtarzany wysiłek fizyczny, jak i proces treningowy zwiększa poziom czynników troficznych BDNF, GDNF, które są zaangażowane w regulację aktywności TH (ZIGMOND i SMEYNE 2014, PIOTROWICZ 2019).

PODSUMOWANIE

Wyniki badań z wykorzystaniem modeli zwierzęcych dostarczyły pierwszych dowodów, że długotrwały trening wytrzymałościowy może powodować wzrost ekspresji zarówno receptora TrkB, jak i ekspresji mRNA hydroksylazy tyrozynowej (TH) w strukturach współuczestniczących w pozapiramidowej regulacji ruchu, tj. w prążkowiu i śródmózgowiu. BDNF łączy się z receptorem TrkB na powierzchni jednostki nerwowo-naczyniowej, co wywołuje uruchomienie kaskady wewnątrzkomórkowych sygnałów. Są one aktywowane przez kinazy białkowe: MAPK/ERK1,2 oraz zależną od wapnia i kalmoduliny kinazę białkową II (CaM-K II). Kinazy te odpowiadają za fosforylację CREB (czynnika transkrypcyjnego), kluczowego dla długoterminowej plastyczności neuronalnej, który z kolei łączy się z odpowiednią sekwencją genu *TH*. Zmiany te prowadzą do wzrostu konwersji L-tyrozyny do L-DOPA, co zwiększa produkcję dopaminy.

Streszczenie

Liczne badania pokazują, że dopamina jest ważnym regulatorem kontroli motorycznej. Prawidłowe funkcjonowanie tej regulacji zależy od odpowiedniego stężenia dopaminy w prążkowiu. W artykule omówiono interakcję pomiędzy korą mózgową (obszar przedmotorowy i ruchowy) a układem pozapiramidowym, z możliwą rolą w tym zjawisku zarówno neuronów GABAergicznych, jak i glutaminergicznych. Ważną rolę dopaminy w tym mechanizmie podkreślono wykorzystując wiedzę kliniczną pochodzącą z badań pacjentów z chorobą Parkinsona, u których drastyczne obniżenie poziomu dopaminy w układzie pozapiramidowym powoduje istotne upośledzenie ich czynności motorycznych. Zmiany te można przypisać obniżonemu tempu syntezy dopaminy, co z kolei prowadzi do wyraźnego obniżenia poziomu dopaminy w prążkowiu. Z drugiej strony, zwiększona aktywność fizyczna, w szczególności długotrwale powtarzane ćwiczenia, wpływając na poziom testosteronu i BDNF, może aktywować hydroksylazę tyrozynową, a tym samym podnieść poziom dopaminy w układzie nigrostriatalnym. W konsekwencji zmiany te mogą prowadzić do poprawy sprawności ruchowej zarówno osób zdrowych, jak i pacjentów z chorobą Parkinsona.

LITERATURA

ANGELUCCI E., CATTAGIRONE C, COSTA A., 2015. *Cognitive training in neurodegenerative diseases: a way to boost neuroprotective molecules?* Neural. Regen. Res. 10, 1754-1755.

BAATILE J., LANGBEIN W. E., WEAVER F., MALONEY C., JOST M. B., 2000. *Effect of exercise on perceived quality of life of individuals with Parkinson's disease.* J. Rehabil. Res. Dev. 37, 529-534.

BRODACKI B., CHALIMONIUK M., WESOŁOWSKA J., STASZEWSKI J., CHRAPUSTA S. J., STEPIEN A., LANGFORT J., 2011. *cGMP level in idiopathic Parkinson's disease patients with and without cardiovascular disease - a pilot study.* Parkinson Rel. Dis. 17, 689-692.

CALABRESI P., GIACOMINI P., CENTONZE D., BERNARDII G., *2000. Levodopa - induced dyskinesia; a pathology form of striatal synaptic plasticity?* Ann. Neurol. 47 (4 Suppl. 1), S68-S69.

CENTONZE D., PICCONI B., GUBELLINI P., BERNARDII G., CALABRESI P., 2001. *Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum.* Eur. J. Neuosci. 13, 1071-1077.

CHALIMONIUK M., JAGSZ S., SADOWSKA-KRĘPA E., KŁAPCIŃSKA B., CHRAPUSTA S. J., LANGFORT J., 2015a. *Diversity of endurance training effects on antioxidant system and oxidative damage in different brain regions of adolescent rats.* J. Physiol. Pharmacol. 66, 539-547.

CHALIMONIUK M., CHRAPUSTA S. J., LUKACOVA N., LANGFORT J., 2015b. *Endurance training upregulates the nitric oxide/soluble guanylyl cyclase/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate pathway in the striatum, midbrain and cerebellum of male rats.* Brain Res. 1618, 29-40.

CHEN A., XIONG L. J., TONG Y., MAO M., 2013. *Neuroprotective effect of brain-derived neurotrophic factor mediated by autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway.* Mol. Med. Rep. 8, 1011-1016.

COTE L., CRUTCHER M. D., 1991. *The basal ganglia.* [W:] *Principles of neurology science. Wyd. 3.* KANDEL E. R., SCHWARTZ J. H., JESSEL T. M. (red.). Appleton & Lang Norwalk, Conn. London, UK, 674-659.

DAUBNER C., LE T., WANG S., 2011. *Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis.* Arch. Biochem. Biophys. 508, 1-12.

DUNKLEY P. R., BOBROVSKAYA L., GRAHAM M. E., VON NAGY-FELSOBUKI E. I., DIICKSON P. W., 2004. *Tyrosine hydroxylase phosphorylation:regulation and consequences.* J. Neurochem. 91, 1025-1043.

DOBROSSY N. D., DUNNETT S. B., 2003. *Motor training effects on recovery of function after striatal lesions and striatal grafts.* Exp. Neurol. 184, 274-284.

FAHN S., PRZEDBORSKI S., 2012. *Parkinsonism.* [W:] *Meritt's neurology. Wyd. 10.* ROWLAN L. P. (red). Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA, 680-696.

FLATMARK T., 2000. *Catecholamine biosynthesis and physiological regulation in neuroendocrine cells.* Acta Physiol. Scand. 168, 1-17.

GOZAL E., SHAH Z. A., PEQUIGNOT J. M., PEQUIGNOT J., SACHLABEN L. R., CZYZYK-KRZESKA M. F., LI R. C., GUO S. Z., GOZAL D., 2005. *Tyrosine hydroxylase expression and activity in the rat brain: differential regulation after long-term intermittent or sustained hypoxia.* J. Appl. Physiol. 99, 642-649.

GRILLNER S., 2003. *The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks.* Nat. Rev. Neurosci. 4, 143-149.

HOWELLS D. W., PORRITT M. J., WONG J. Y., BATCHELOR P. E., KALNINS R., HUGHES A. J., DONNAN G. A., 2000. *Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra.* Exp. Neurol. 166, 127-135.

LANGFORT J., BARANCZUK E., PAWLAK D., CHALIMONIUK M., LUKACOVA N., MARSALA J., GÓRSKI J., 2006. *The effect of endurance training on serotonin metabolism during early stage of detraining period in different parts of the brain: the effects of a single bout of no exhaustive endurance exercise.* Cell. Mol. Neurobiol. 26, 1327-1342.

LANGFORT J., CHALIMONIUK M., KANIA D., LUKACOVA N., CHRAPUSTA S. J., 2013. *Endurance training counteracts MPTP treatment-related changes in midbrain contents of dopamine and dopamine metabolites, and in parvalbumin expression.* XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Geneva, Switzerland, December, 8-11, 2013, 135.

LOKK J., 2000. *The effect of mountain exercise in Parkinsonian persons-a preliminary study.* Arch. Gerontol. Geriatr. 31, 19-25.

MAŁCZYŃSKA P., BRODACKI B., LANGFORT J., CHALIMONIUK M., 2018. *Circulating levels of BDNF and microRNAs are associated with progression of idiopathic Parkinson Disease.* XIV International Neurochemistry Conference "Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders" Warszawa, 25-26.10.2018. Folia Neuropathol. 56, 240.

MAŁCZYŃSKA P., KAMINSKI B., SIEMIATYCKA M., PAWLOWSKA A., PRZYBYLSKA I., LANGFORT J., MARUSIAK J., CHALIMONIUK M., 2019. *High intensity interval training elevates circulating BDNF and miRNAs levels in patients with idiopathic Parkinson's disease.* International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Nice, France, August 22-26, 2019. Movement Disord. 34 (Suppl. S2), S394.

MARUSIAK J., ŻELIGOWSKA E., MENCEL J. i współaut., 2015. *Interval training-induced alleviation of rigidity and hipertonia In patients with Parkinson's Disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor.* J. Rehabil. Med. 47, 372-375.

MIYAI I., FIJIMOTO Y., UEDA Y., YAMAMOTO H., NOZAKI S., SAITO T., KANG J., 2000. *Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease*. Arch. Phys. Med. Rehabil. 81, 849-852.

NUMAKAWA T., SUZUKI S., KUMAMARU E., ADACHI N., RICHARDS M., KUNUGI H., 2010. *BDNF function and intracellular signaling in neurons*. Histol. Histopathol. 25, 237-258.

NYBO L., SECHER N. H., 2004. *Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise.* Progr. Neurobiol. 72, 223-261.

PERFUME G., NABHEN S., BARRERA K. R., OTERO M. G., BIANCIOTTI L. G., VATTA M., 2008. *Long-term modulation of tyrosine hydroxylase activity and expression by endothelin-1 and -3 in the rat anterior and posterior hypothalamus*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 294, R905-R914.

PIOTROWICZ Z., CHALIMONIUK M., CZUBA M., PŁOSZCZYCA K., LANGFORT J., 2019. *Acute normobaric hypoxia does not affect the simultaneous exercise–induced increase in circulating BDNF and GDNF in young healthy men: A feasibility study*. PloS One 14, e0224207.

PIRKER W., DJAMSHIDIAN S., ASENBAUM S., GERSCHLANGER W., TRIBL G., HOFFMANN M., BRUCKE T. 2002. *Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIP SPECT study*. Mov. Disord. 17, 45-53.

PALASZ E., WYSOCKA A., GASIOROWSKA A., CHALIMONIUK M., NIEWIADOMSKI W., NIEWIADOMSKA G., 2020. *BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease*. Int. J. Mol. Sci. 21, doi: 10.3390/ijms21031170.

SALVATORE M. F., PRUETT B. S., SPANN S. L., DEMPESEY C., 2009. *Aging reveals a role for nigral tyrosine hydroxylase ser31 phosphorylation in locomotors activity generation*. PloS One 4, e8466.

SCALZO P., KUMMER A., BRETAS T. L., CARDOSO F., TEIXEIRA A. L., 2010. *Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease*. J. Neurol. 257, 540-545.

SEIFERT T., BRASSARD P., WISSENBERG M., 2010. *Endurance training enhances BDNF release from the human brain*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 298, R372-R377.

SKRIVER K., ROIG M., LUNDBYE-JENSEN J. i współaut. 2014. *Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers.* Neurobiol. Learn Mem. 116, 46-58.

STANDAERT D. G., YOUNG A. B., 1996. *Treatment of central nervous systems degenerative disorders.* [W:] *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. Wyd. 9.* BRUNTON L. L. (red.). New York, USA, 20-45.

SUTOO D., AKIYAMA K., 2003. *Regulation of brain function by exercise*. Neurobiol. Dis. 13, 1-14.

SUTOO D., AKIYAMA K., YABE K., 2002. *Comparison analysis of distribution of tyrosine hydroxylase, calmodulin and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in triple stained slice of rat brain*. Brain Res. 933, 1-11.

UHRBRAND A., STENAGER E., PEDERSEN M. S., DAGLAS U., 2015. *Parkinson's disease and intensive exercise therapy-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J. Neurol. Sci. 353, 9-19.

VENTRIGLIA M., ZANARDINI C. B., ZANETTI O., VOLPE D., PASQUALETTI P., GENNARELLI M., BOCCHIO-CHIAVETTO L., 2013. *Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases*. BioMed Res. Int. 2013, doi: 10.1155/2013/901082.

VETULANI J., 2005. *Motory i hamulce.* [W]: *Choroba Parkinsona*. FRIDMAN A. (red). Wydawnictwo Czekaj, Lublin, 25-53.

WESOŁOWSKA-WALISZEWSKA J., 2012. *Wpływ niedoboru testosteronu na zależną od szlaku NO/sCG/cGMP regulację stężenia dopaminy prążkowia w doświadczalnym modelu parkinsonizmu.* Praca doktorska. Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa.

ZHANG S., HUANG T., ILANGOVAN U., HINCK A. P., FIZPATRICK P. F., 2014. *The solution structure of the regulatory domain of tyrosine hydroxylase*. J. Mol. Biol. 425, 1483-1497.

ZIEBELL M., KHALID U., KLEIN A. B., AZANAR S., THOMSEN G., JENSEN P., KNUDSEN G. M., 2012. *Striatal dopamine transporter binding correlates with serum BDNF level in patients with striatal dopaminergic neurodegenration.* Neurobiol. Aging 33, 428.e1-428.e5.

ZIGMOND M. J., SMEYNE R. J., 2014. *Exercise: is it a neuroprotective and if as, how does it work?* Parkin. Relat. Dis. Suppl. 1, S123--S127.

ZOLADZ J. A., PILC A., 2010. *The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies*. J. Physiol. Pharmacol. 61, 533-541.

ZOLADZ J. A., PILC A., MAJERCZAK J. i współaut. 2008. *Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men*. J. Physiol. Pharmacol. 59, 119-132.

KOSMOS Vol. 69, 4, 655–661, 2020

Małgorzata Chalimoniuk[1], Józef Langfort[2]

[1]Department of Physiotherapy, Faculty of Physical Education and Health, Józef Piłsudski University of Physical Education in Warsaw, Faculty in Biała Podlaska, 2 Akademickka Str., 21-500 Biała Podlaska, [2]Institute of Sport Sciences, The Jerzy Kukuczka Academy of Physical Education in Katowice, 72a Mikołowska Str., 40-065 Katowice, E-mail: malgorzata.chalimoniuk@awf-bp.edu.pl, langfort@imdik.pan.pl

DOPAMINE AS A MEDIATOR OF THE EXTRAPYRAMIDAL SYSTEM PARTICIPATING IN THE REGULATION OF MOVEMENT

Summary

Numerous studies show that dopamine is an important regulator of the motor control. The proper functioning of this regulation depends on appropriate concentration of dopamine in the striatum. In this paper we discusse the interaction between the cerebral cortex (pre-motor and motor areas) and the extrapyramidal system with the possible role in this phenomenon of both GABAergic or glutamatergic neurons. The important role of dopamine in this mechanism has been emphasized by utilizing clinical knowledge from studies of Parkinson patients, in whom drastically reducing level of dopamine in the extrapyramidal system causes drastic impairment of their motor activities. These changes can be attributed to a lower rate of dopamine synthesis, which in turn leads to a significant reduction in dopamine level in the striatum. On the other hand, increased physical activity, in particular prolonged repetitive exercise, by affecting the level of testosterone and BDNF, can activate tyrosine hydroxylase and thereby raise the level of dopamine in the nigrostriatal system. As a consequence, these changes may lead to improvement of motor activity both healthy people and patients with Parkinson's disease.

Key words: dopamine, extrapyramidal system, motor activity, physical exercise, tyrosine hydroxylase

Małgorzata Chalimoniuk: w 1992 r. ukończyła Wydział Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie, w 1998 r. uzyskała stopień doktora n biologicznych nadany przez Radę Naukową IMDiK PAN w Warszawie. W tym czasie odbyła dwa 3 miesięczne staże naukowe: 1) w Holandii na Uniwersytecie w Utrechcie u prof. Gery Snok i 2) na Uniwersytecie w Maastricht u prof. Jan deVente, oraz po doktoracie dwa roczne staże podoktorskie: 1) na Uniwersytecie of Kentucky w Lexingtonie KY, USA u prof. Michała Toborka, 2) na Uniwersytecie Missouri w Columbia, MO, USA u prof. Grace Sun. W 2008r. otrzymała stopień dr habilitowanego nauk medycznych nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego ŚUM w Katowicach. W 2015 r. Prezydent Rzeczpospolitej nadał tytuł profesora nauk medycznych. Była kierownikiem 2 gratów: KBN i NCN OPUS 1. Główne zainteresowania naukowe to: badanie mechanizmu procesu starzenia i neurodegeneracyjnych OUN a szczególnie szlaku pozapiramidowego, oraz zmian w OUN i organizmie spowodowanych różnymi rodzajami wysiłku fizycznego i procesami treningowymi.

Józef Langfort jest profesorem nauk medycznych (rok nadania 2004) i nauk o kulturze fizycznej (rok nadania 2009). Zajmuje się badaniami dotyczącymi regulacji metabolizmu mięśni szkieletowych pod wpływem wzmożonej aktywności ruchowej, zmianami w OUN indukowanymi jednorazowymi wysiłkami, procesem treningowym oraz hipoksją. Badania nad regulacją metabolizmu mięśni realizował w ramach współpracy z Zakładem Biochemii Uniwersytetu w Oksfordzie (Prof. E. A. Newsholme) oraz Kopenhaskim Centrum Badań nad Mięśniami (Prof. B. Saltin i Prof. H. Galbo). Odbył także staże na Uniwersytecie im. Claude'a Bernarda w Lyonie, Francja (Dr. D. Desplanches) oraz na Uniwersytecie Franciszka Józefa w Grazu, Austria. (Prof. S. Porta). Kierował pięcioma grantami i jest autorem 132 publikacji indeksowanych przez Web of Science.