

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion/ — Faculty		Laitos — Institution — Department	
Matemaattis-luonnontieteellinen		Farmasian laitos	
Tekijä — Författare — Author Piepponen Timo Petteri			
Työn nimi — Arbetets titel — Title Opioidien $\mu$ -reseptorit, morfiini ja aivojen monoamiinit.			
Oppiaine — Läroämne — Subject Farmakologia			
Työn laji — Arbetets art — Level Kokeellinen pro gradu		Aika — Datum — Month and year Maaliskuu 1992	Sivumäärä — Sidoantal — Number of Pages 67
Tiivistelmä — Referat — Abstract <p>Keskiaivoista limbisille alueille projisoivilla dopamiiniradoilla näyttää olevan ratkaisevan tärkeä osa nautintoaineiden vaikutusten välittämisessä. Morfiini, jonka vaikutusten katsotaan välittyvän pääasiassa <math>\mu</math>-opioidireseptorin kautta, lisää näiden ratojen aktiivisuutta. Tutkielman kirjallisessa osassa käsitellään dopamiinin biosynteesiä, metaboliaa, reseptoreita sekä keskiaivojen nousevia dopamiiniratoja. Lisäksi tarkastellaan <math>\mu</math>-opioidireseptorin rakennetta, toimintaa, sijaintia aivoissa sekä lyhyesti <math>\mu</math>-reseptorivälitteisiä fysiologisia vasteita. Kokeellisessa osassa tutkittiin <math>\mu</math>-reseptorin antagonistin vaikutuksia morfiinin aiheuttamaan dopamiinin metabolian kiihtymiseen.</p> <p>Morfiini aiheuttaa rotan keskiaivoista lähtevien dopamiinineuronien sähköisen aktiivisuuden lisääntymisen, josta seuraa dopamiinin (DA) metabolian kiihtyminen näiden neuronien päätealueilla. Aktivaation mekanismi on toistaiseksi tuntematon. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että vaikutus on epäsuora neuronien kohdealueilta tulevan feedback:in kautta. GABA:lla ja 5-HT:lla näyttää olevan merkittävä osuus morfiinin vaikutusten välittämisessä.</p> <p><math>\mu</math>-reseptoria ei ole vielä pystytty kloonamaan eikä sen rakennetta lopullisesti selvittämään. Näyttää kuitenkin selvältä, että se on kytkeytynyt inhibitoriseen G-proteiiniin, jolloin sen rakenne on todennäköisesti samantapainen kuin muiden tämän ryhmän reseptorien. Gi-proteiinin välityksellä <math>\mu</math>-reseptori on negatiivisesti kytkeytynyt adenylyylisyklaasiin, ja mahdollisesti tällä mekanismilla aiheuttaa kaliumkanavan aktivoitumisen ja hermosolun hyperpolarisaation. <math>\mu</math>-reseptoriaktivaation on myös todettu vähentävän kalsiumin sisäänvirtausta.</p> <p>Kokeellisessa osassa tutkittiin selektiivisen, irreversiibelin <math>\mu</math>-reseptorin antagonistin, <math>\beta</math>-funaltreksamiinin (<math>\beta</math>-FNA) vaikutusta morfiinin aiheuttamaan DA:n, 5-HT:n ja noradrenaliinin metabolian kiihtymiseen. <math>\beta</math>-FNA (20 <math>\mu</math>g) annettiin i.c.v. 24 tuntia ennen s.c. morfiinia (15 mg/kg). Kontrollieläimet saivat saman tilavuuden fysiologista keittosuolaa. 60 minuutin kuluttua subkutaanisesta annoksesta rotat dekapitoitiin ja aivot dissekoitiin. Striatumin ja mesolimbisen alueen monoamiinit määritettiin elektrokemiallisella detektorilla varustetulla nestekromatografilla.</p> <p><math>\beta</math>-FNA esti selvästi morfiinin aiheuttaman DOPAC:n, HVA:n ja 5-HT:n metaboliitin 5-HIAA:n nousun sekä 3-MT:n laskun molemmissa tutkituissa aivonalueissa. Koska <math>\beta</math>-FNA:n on osoitettu olevan selektiivinen <math>\mu</math>-antagonisti ja morfiini pääasiassa sitoutuu <math>\mu</math>-reseptoreihin, viittaavat tulokset vahvasti siihen, että morfiinin vaikutukset aivojen monoamiineihin välittyvät <math>\mu</math>-reseptorin kautta.</p>			
Avainsanat — Nyckelord — Keywords Morfiini, dopamiini, $\mu$ -reseptori, metabolia, opioidi, rotta, $\beta$ -FNA, DOPAC, HVA, 3-MT			
Säilytyspaikka — Förvaringställe — Where deposited Farmasian laitos, farmakologian ja toksikologian osasto			
Muita tietoja — Övriga uppgifter — Further information			