

Tiedekunta/Osasto) Fakultet/Sektion) Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen		Laitos) Institution) Department Farmasian laitos
Tekijä) Författare) Author Nuutinen Saara Kaisa		
Työn nimi) Arbetets titel) Title Aivojen nikotiinireseptorit ja niiden desensitaation säätely proteiinikinaasien (PKA ja PKC) avulla		
Oppiaine) Läroämne) Subject Farmakologia		
Työn laji) Arbetets art) Level Pro gradu	Aika) Datum) Month and year Marraskuu 2000	Sivumäärä) Sidoantal) Number of pages 77+11 liitesivua
Tiivistelmä) Referat) Abstract <p>Aivojen nikotiinireseptorit ovat ionikanavareseptoreja, joiden tiedetään liittyvän tiettyihin aivosairauksiin. Nikotiinireseptorien toiminta ja/tai määrä on muuttunut muun muassa Alzheimerin taudissa, Parkinsonin taudissa ja skitsofreniassa. Lisäksi aivojen nikotiinireseptorien kautta välittyä todennäköisesti nikotiinin aikaansaama riippuvuus tupakoitsijoissa. Kiinnostus aivojen nikotiinireseptoritutkimusta kohtaan onkin ollut suurta ja nikotiinireseptoreihin vaikuttavien lääkeaineiden uskotaan olevan tulevaisuudessa lääkeaineita, joiden avulla voidaan hoitaa neurodegeneratiivisia sairauksia sekä muun muassa ahdistuneisuutta ja kipua. Työn kirjallisessa osassa tarkastellaan aivojen nikotiinireseptorien rakennetta ja eri nikotiinireseptorialatyyppejä sekä niiden jakautumista hermosolussa ja aivojen eri alueilla. Lisäksi tarkastellaan nikotiinireseptoriagonistien, erityisesti kroonisen nikotiiniannon vaikutuksia aivojen nikotiinireseptorien toimintaan ja lukumäärään. Kirjallisessa osassa käydään läpi tarkemmin kroonisen nikotiiniannon seuraksena ilmenevää desensitaatioilmiötä ja tarkastellaan proteiinikinaasien avulla tapahtuvaa nikotiinireseptorien fosforylaatiota yhtenä mahdollisena reseptorien aktiivisuuden säätelymekanismina. Proteiinikinaaseista tarkastellaan lähemmin proteiinikinaasi C -entsyymien (PKC) rakennetta ja toimintaa ja käsitellään lyhyesti myös proteiinikinaasi A:ta.</p> <p>Erikoistyössä selvitettiin kroonista nikotiiniannosta seuranneen vieroituksen ja akuutin nikotiiniannon vaikutuksia PKC:n ilmentymiseen hiiren aivoissa. Tutkittavat aivoalueet olivat striatum, keskiaivot ja hippokampus. Krooninen nikotiinikäsittely kesti seitsemän viikkoa ja nikotiini annettiin hiirille juomaveden mukana. Kroonista nikotiinikäsittelyä seurasi vieroitusjakso (24, 48 tai 169 tuntia), jonka jälkeen hiirille annettiin akuutisti nikotiinia (1 mg/kg s.c.). Kontrolliryhmän eläimet joiivat kokeen ajan vesijohtovettä ja saivat keittosuolaliuosinjektion. PKC:n ilmentymisen määrittämisessä käytettiin western blotting -menetelmää. Homogenisoitujen ja esikäsiteltyjen aivonäytteiden proteiinit eroteltiin elektroforeettisesti ja siirrettiin sähkövirran avulla nitroselluloosakalvolle, josta PKC paikannettiin spesifisten vasta-aineiden avulla. PKC-vyöhykkeet visualisoitiin röntgenfilmille tehostetun kemiluminesenssireaktion avulla. Lopuksi PKC-vyöhykkeet kvantitoitiin tietokoneavusteisesti. Työssä keskityttiin tutkimaan pääasiassa PKC alfa -isoentsyymien ilmentymisen muutoksia.</p> <p>Kun nikotiinia annettiin akuutisti vettä juoneille hiirille, ei PKC:n ilmentymisessä havaittu selvää muutosta. Kroonisen nikotiiniannon ja siitä vieroittamisen havaittiin lisäävän PKC:n ilmentymistä striatumissa ja vähentävän sitä keskiaivoissa ja hippokampuksessa. Vieroituksen jälkeen annetun akuutin nikotiinin havaittiin pääasiassa laskevan PKC:n ilmentymistä kaikilla tutkituilla aivoalueilla. Tulokset antavat viitteitä siitä, että PKC:lla on merkitystä aivojen nikotiinireseptorien toiminnan säätelyssä. Havaitut erot PKC:n ilmentymisessä kroonisen nikotiinikäsittelyn ja siitä vieroittamisen seurauksena saattavat johtua nikotiinin affiniteettieroista eri nikotiinireseptorityyppeihin. On myös mahdollista, että eri proteiinikinaasit ja edelleen niiden eri isoentsyymit säätelävät eri nikotiinireseptorialayksiköiden fosforylaatiota.</p>		
Avainsanat) Nyckelord) Keywords nikotiinireseptorit, krooninen nikotiini, hiiri, desensitaatio, fosforylaatio, PKA, PKC, western blotting		
Säilytyspaikka) Förvaringsställe) Where deposited Farmasian laitos, farmakologian ja toksikologian osasto		
Muita tietoja) Övriga uppgifter) Additional information		