



Kandidaatintutkielma

Dopamiinin neurokemia, sen vaikutukset ihmisen  
toimintaan ja huumausaineiden käyttöön

Veera Hartikainen

# Sisällysluettelo

<b>1. Aivojen välittäjäaineet</b> .....	4
<b>1.1 Toiminta</b> .....	4
<b>1.2 Synteesi</b> .....	6
<b>2. Dopamiini</b> .....	7
<b>2.1 Synteesi</b> .....	8
<b>2.2 Rakenne</b> .....	10
<b>2.3 Hajotus</b> .....	11
<b>2.4 Toiminta</b> .....	12
<b>2.4.1 Liikkuminen eli lokomootio</b> .....	14
<b>2.4.2 Palkitsemisjärjestelmä</b> .....	14
<b>2.4.3 Mielihyvä ja masennus</b> .....	16
<b>2.4.4 Kognitio</b> .....	17
<b>2.4.5 Oppiminen</b> .....	18
<b>2.4.6 Motivaatio</b> .....	19
<b>2.4.7 Tunteet</b> .....	19
<b>2.4.8 Seksuaalinen käyttäytyminen</b> .....	20
<b>2.5 Sairaudet</b> .....	20
<b>3. Huumausaineiden ja dopamiinin yhteys</b> .....	21
<b>Kirjallisuusviitteet</b> .....	25

Käytetyt lyhenteet:

ADHD	Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö
cAMP	Syklinen adenosinimonofosfaatti
DOPAC	3,4-dihydroksifenyylietikkahappo
DOPAL	3,4-dihydroksifenyyliasetaldehydi
DOPET	3,4-dihydroksifenyylietanoli
GABA	$\gamma$ -aminovoihappo
HVA	Homovanilliinihappo
LDCV	Suuri tiheän ytimen vesikkeli
L-DOPA	L-3,4-dihydroksifenyylialaniini
MOPAL	2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli) asetaldehydi
MOPET	4-(2-hydroksietyyli)-2-metoksifenoli
NAC	Nucleus accumbensin kuorialue
SNARE	liukoinen N-etyyllimaleimidille herkkä tekijä adaptoriproteiinireseptori
UGT	Uridiinidifosfoglukuronosyyli transferaasi
VTA	Ventraalinen keskiaivojen alue

# 1. Aivojen välittäjäaineet

Aivojen välittäjäaineet ovat kemiallisia molekyyliä, jotka toimivat viestinviejinä kahden hermosolun välillä olevassa välitilassa eli synapsissa. Välittäjäaineiden väliset useat reaktioreitit vaikuttavat ihmisen muistiin, motivaatioon, tunnetilaan, oppimiseen, uneen, huomioon, seksuaalisuuteen ja unelmointiin. Välittäjäaineita on useita ja niillä on toisistaan eroavat reaktioreitit ja vaikutukset aivojen toimintaan sekä tietoisuuteen. Glutamaatti ja GABA, eli  $\gamma$ -aminovoihappo, toimivat yksinä aivojen suurimpana tietoisuuden ylläpitäjänä ja niiden välinen tasapaino ohjaa aivojen aktivaation yleistä toimintaa. Muita yleisesti aivoissa toimivia välittäjäaineita ovat dopamiini, asetyylikoliini, noradrenaliini, serotoniini sekä histamiini. Nämä moduloivat monoamiinit sekä moduloivat neuropeptidit vaikuttavat erilaisten huumaavien aineiden vaikutukseen aivoissa. (Perry *et al.*, 2002).

## 1.1 Toiminta

Aivojen välittäjäaineet kuljettavat hermosoluun eli neuroniin tulleen sähköisen viestin seuraavaan hermosoluun kemiallisesti synapsin kautta. Tämä on olennainen osa hermosolujen välistä kommunikointia ja tiedon kuljettamista (Purves *et al.*, 2004). Kun hermosoluun saapunut ärsyke kulkee aksonia eli viejähaaraketta pitkin sähköisenä varaus erona aksonipääteeseen,  $Ca^{2+}$ -kanavat reagoivat aktiopotentiaaliin ja niiden konformaatio muuttuu. Tämän johdosta kalsiumia alkaa virrata synapsista aksonipääteeseen. Presynaptisessa solussa eli solussa, josta informaatio halutaan kuljettaa synapsin yli, alkaa vapautua kalvo päällysteisissä rakkuloissa eli vesikkeleissä olevia välittäjäaineita synapsiin. Tätä vesikkeleiden kuroutumista solukalvoon kutsutaan eksosytoosiksi. Sen seurauksena vesikkeleihin suljetut välittäjäaineet pääsevät kulkeutumaan synapsiin (Mathews *et al.*, 2013).

Vesikkelien fuusio neuronin solukalvon kanssa tapahtuu aktiopotentiaalin saapuessa aksoniin. Välittäjäaineiden vapautus voi tapahtua heti aktiopotentiaalin saapuessa tai siinä voi olla pieni viive toiminnassa. Välittäjäaineita voi vapautua synapsiin kolmella tavalla: synkroninen vapautuminen, joka tapahtuu millisekuntien päästä aktiopotentiaalin saapumisesta, asynkroninen vapautuminen, joka kestää kymmenistä millisekunneista kymmeneen sekunteihin yhden tai useamman toimintapotentiaalin saapumisesta sekä spontaani vapautuminen, joka tapahtuu ilman presynaptista depolarisaatiota (Pascal S Kaeser & Wade G Regehr, 2014). Näissä kaikissa vapautumistavoissa kuitenkin tapahtuu aktiopotentiaalin muutos. Fuusion nopeuteen vaikuttaa vesikkelien sijainti sekä  $\text{Ca}^{2+}$ -kanavien nopeus reagoida aktiopotentiaaliin sekä päästää  $\text{Ca}^{2+}$ -ioneja aksoniin. Itse vesikkelin fuusio vaatii SNARE-proteiineja sekä Sec1/Munc18 -proteiineja. SNARE-proteiinit sijaitsevat presynaptisen neuronin solukalvolla sekä synaptisessa vesikkelissä ja ne muodostavat yhdessä sidoksen, jolloin vesikkelin kalvo fuusioituu neuronin solukalvon kanssa. SNARE-proteiinit solukalvolla ovat syntaksiini-1 ja SNAP-25 ja synaptisessa vesikkelissä synaptobreviini 2. Nämä proteiinit muodostavat keskenään  $\alpha$ -heliksit ja vetävät toisiaan SNARE-kompleksiksi, joka vapauttaa energiaa ja pakottaa solukalvot lähelle toisiaan. Kun kalvot on saatu tarpeeksi lähelle toisiaan, niiden sulautuminen yhteen on mahdollista (Pascal S Kaeser & Wade G Regehr, 2014).

Postsynaptisessa solussa eli solussa, joka ottaa vastaan hermoimpulssin, sijaitsee välittäjäaineelle erikoistuneita reseptoreita joihin välittäjäaine kiinnittyessään muuttaa reseptorin konformaatiota niin että kanava alkaa päästää  $\text{Na}^+$ -ioneja soluun. Tämä natriumin virtaus aiheuttaa aktiopotentiaalin muutoksen solussa, jolloin viesti lähtee etenemään hermosolua pitkin taas sähköisenä. Tämä reseptorin tyyppi on reseptoriohjattu ionikanava, joka päästää solukalvon läpi ioneja, kun ligandi eli tietty molekyyli, jonka reseptori tunnistaa, kiinnittyy reseptoriin (Mathews *et al.*, 2013). Reseptori ja ionikanava voivat olla myös kaksi erillistä osaa solukalvolla. Tässä tilanteessa ionikanava kuitenkin toimii vastaavasti kuin reseptoriohjatussa kanavassa mutta viesti kanavan aukeamisesta tulee erilliseltä reseptoriproteiinilta (Purves *et al.*, 2004).

Postsynaptinen välittäjäaine voi toimia eksitoivana tai inhiboivana. Eksitoivana se avaa ionikanavan ja inhiboivana sulkee sen. Välittäjäaine voi toimia kumpana vain riippuen ionikonsentraatiosta solukalvon eri puolilla sekä ionikanavan ionien läpäisevyydestä (Purves *et al.*, 2004). Yleisin inhiboiva välittäjäaine on GABA ja eksitoiva glutamaatti (Perry *et al.*, 2002). Välittäjäaineet voidaan jakaa kahteen pääryhmään, pienimolekyylisiin välittäjäaineisiin ja neuropeptideihin. Useammat välittäjäaineet kerralla vaikuttavat vahvistavasti impulssiin. Yksi sähköinen hermoimpulssi voi aiheuttaa useamman eri välittäjäaineen vapautumisen vesikkelistä synapsiin yhtä aikaa. Näillä välittäjäaineilla voi olla erilainen vaikutus postsynaptiseen soluun tai ne voivat vahvistaa samaa signaalia. Yleensä pienimolekyylisillä välittäjäaineilla toiminta on nopeampaa kuin neuropeptideillä mutta neuropeptidien vaikutus voi kestää pidemmän aikaa (Purves *et al.*, 2004).

## 1.2 Synteesi

Pienimolekyyliset välittäjäaineet syntetisoidaan suoraan aksonipääteessä, jolloin niitä ei tarvitse kuljettaa vaan ne voidaan synteesin jälkeen suoraan sulkea vesikkeleihin ja ottaa käyttöön. Katekoliamiineihin kuuluvat dopamiini ja noradrenaliini syntetisoidaan tyrosiinista, joka kuljetetaan ensin aksonipääteeseen, jonka jälkeen synteesi voi alkaa. Tyrosiinihydroksylasi valmistaa L-tyrosiinista L-3,4-dihydroksifenyylialaniinia eli L-DOPA:a, joka välittömästi reagoi L-DOPA dekarboksylaasin eli aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasin kanssa. Tyrosiinihydroksylaasi määrittää reaktion nopeuden, se sijaitsee neuronien sytoplasmassa ja sen aktiivisuuteen vaikuttaa katekoliamiinien konsentraatio. L-DOPA dekarboksylaasi on sytoplasmainen entsyymi, joka muuttaa L-DOPA:n dopamiiniksi. Dopamiini reagoi dopamiini- $\beta$ -hydroksylaasin kanssa valmistuen noradrenaliinia. (Iversen *et al.*, 1975).

Serotoniini syntetisoidaan tryptofaanista serotonisissa päätteissä. Tryptofaanihydroksylaasi ja aromaattinen aminohappodekarboksylaasi muuttavat yhdessä tryptofaanista serotoniinia (Best *et al.*, 2010). Asetyylikoliini syntetisoidaan asetyylikoentyymi-A:sta, joka saadaan pyruvaatista glykolyysin tuotteena ja koliinista koliiniasetyylitransferaasin avulla. Myös asetyylikoliinin synteesi tapahtuu aksonissa, jossa se suljetaan muiden pienimolekyylisten välittäjäaineiden tavalla vesikkeleihin (Taylor & Brown, 1999).

Neuropeptidien synteesi eroaa merkittävästi muiden välittäjäaineiden synteesistä. Neuropeptidit valmistetaan pitkistä peptidiketjuista, jotka ovat inaktiivisena esiastemuotona. Esiastetta muokataan esimerkiksi disulfididisidoksilla ja signaalisekvensien katkaisulla. Tämän jälkeen

neuropeptidi voi toimia aktiivisena. Erona pienimolekyylisiin välittäjäaineisiin neuropeptidejä ei syntesoida hermopäätteessä vaan soomassa josta ne kulkeutuvat aksonia pitkin hermopäätteeseen suurissa tiheän ytimen vesikkeleissä (large dense core vesicles; LDCV). Kun neuropeptidit ovat toimineet välittäjäaineina niitä ei oteta enää takaisin ja käytetä uudelleen kuten pienimolekyylisiä välittäjäaineita vaan neuropeptidit hajotetaan (Siegel *et al.*, 1999).

## 2. Dopamiini

Dopamiini [4-(2-aminoetyyli) bentseeni-1,2-dioli] on keskushermostossa toimiva aivojen välittäjäaine. Arvid Carlsson osoitti vuonna 1957 että dopamiini toimii aivojen välittäjäaineena eikä vain esiasteena noradrenaliinille (Carlsson, 1993; Yeragani *et al.*, 2010). Dopamiini syntesoidaan tyrosiinista ja se voi jatkaa reagointia noradrenaliiniksi. Se kuuluu monoamiineihin ja siitä alempaan luokkaan: katekoliamiineihin. Dopamiini syntesoidaan hermopäätteissä ventraalisella keskiaivojen peitealueella, mustatumakkeen tiiviissä osassa. Tämä osa koostuu lähes kokonaan dopamiini neuroneista (Fujii & Kudo, 2012). Lisäksi dopamiinia tuotetaan hypothalamuksen kaarevassa ytimessä sekä keskiaivoissa. Dopamiinia löytyy myös munuaisista (Ayano, 2016).

Dopamiini on aivotoiminnan yksi tärkeimmistä välittäjäaineista ja se toimii useissa fysiologisissa ja patologisissa toiminnoissa. Dopamiinilla on vaikutusta etenkin liikkeen säätelyssä, oppimisessa, muistissa sekä huumeriippuvuudessa. Välittäjäaineena dopamiini voi toimia sekä inhiboivana että eksitoivana välittäjäaineena riippuen postsynaptisesta reseptorista. Dopamiinilla on myös vaikutusta muualla kehossa, se pitää yllä munuaisten  $\text{Na}^+$  tasapainoa, munuaisten verenkiertoa sekä sydän- ja verisuonitoimintoja (Fujii & Kudo, 2012).

Dopamiinilla on useita toimivia reseptoreja, jotka vaikuttavat siihen minkälainen vaikutus dopamiinilla välittäjäaineena on. Reseptorit voidaan jakaa kahteen ryhmään:  $\text{D}_1$  - ja  $\text{D}_2$  -tyypin reseptoreihin. Reseptorit ovat kaikki G-proteiini kytkettyjä, mutta eri reseptoreilla G-proteiinit sekä vaikuttaja-aineet, jotka toimivat signaalintireitillä.  $\text{D}_1$ -reseptoreihin kuuluu  $\text{D}_1$  ja  $\text{D}_5$  reseptorit.  $\text{D}_2$ -reseptoreihin kuuluu  $\text{D}_2$ ,  $\text{D}_3$  ja  $\text{D}_4$ . Nämä reseptorit ovat luokiteltu toimintansa mukaan vastaaviin ryhmiin.  $\text{D}_1$ -reseptorilla on dopamiinin toimiessa ligandina vaikutus kardiovaskularisiin toimintoihin, liikkumisen tarkkaan ohjaamiseen sekä kognitiiviseen toimintaa. Vallitseva reseptorityyppi ihmisen dopamiinia sisältävillä aivo alueilla on kuitenkin  $\text{D}_2$ . Kun reseptori aktivoidaan se vaikuttaa useisiin signaalintireitteihin.  $\text{D}_2$ -reseptori lisäksi vaikuttaa liikkeen kontrollointiin, tiettyihin osiin käyttäytymisessä sekä prolaktiinin

erittymiseen aivolisäkkeestä. D<sub>5</sub>, D<sub>3</sub> ja D<sub>4</sub> reseptorityyppien toiminnasta ei ole varmuutta, kuinka ne vaikuttavat ihmisen toimintaan (Seeman, 2013).

Dopamiinin puute voi johtaa moniin sairauksiin kuten masennukseen, skitsofreniaan tai Parkinsonin tautiin (Hopkins, 2016). Myös ADHD:lla ja dopamiinilla on yhteys. Dopamiinin määrä välittäjäaineena on matala ADHD:ta sairastavilla ihmisillä (Huang *et al.*, 2015). Näistä syistä on tärkeää selvittää dopamiinin toimintaa välittäjäaineena ja tutkia sen vaikutuksia käyttäytymiseen.

## 2.1 Synteesi

Dopamiinin synteesi alkaa ihmiselle ei-välttämättömästä aminohaposta, tyrosiinista. Ihmisen elimistö voi valmistaa tyrosiinia ruokavalion mukana tulevista proteiineista. Tyrosiinia voidaan valmistaa myös ihmiselle välttämättömästä fenyylialaniinista fenyylialaniinihydroksylaasin avulla. Myös proteiinien hajotuksen lopputuotteena voidaan saada tyrosiinia. Tyrosiini pääsee kulkeutumaan neuroneihin veri-aivoesteen läpi ja se reagoi tyrosiinihydroksylaasin kanssa neuronien soomassa (Fujii & Kudo, 2012). Kofaktorina tyrosiinin reagoimiselle tarvitaan O<sub>2</sub> sekä tetrahydrobiopteriniä (BH<sub>4</sub>). Nämä muuntavat tyrosiinihydroksylaasin rakenteessa olevan rauta-atomien ferriinimuotoon, jolloin tyrosiinihydroksylaasi voi toimia katalyyttinä (Ramsey & Fitzpatrick, 1998). Reaktiolosuhteiden ollessa oikeat tyrosiinihydroksylaasi katalysoi hydroksyyli-ryhmän liittämisen tyrosiinin meta-asemaan muodostaen L-DOPA:a (kuva 1.).

Tyrosiinihydroksylaasi on katekoliamiinien synteesin nopeuden määrittävä entsyymi, sillä se on synteesin hitaimmin toimiva entsyymi. Kun välittäjäaineita tarvitaan katekoliamiiniseen synapsiin tyrosiinihydroksylaasi aktivoituu ja alkaa valmistaa lisää L-DOPA:a. Tyrosiinihydroksylaasi toimii hydroksyloimalla aina aromaattista rengasta aminohappomolekyylissä. Tyrosiinihydroksylaasin aktiivisuutta täytyy säädellä niin että aktiivisuus säilyy, kunnes dopamiinin tarve laskee. Kun dopamiinin tarve on loppunut tyrosiinihydroksylaasin toiminnan täytyy loppua (Daubner *et al.*, 2011a).

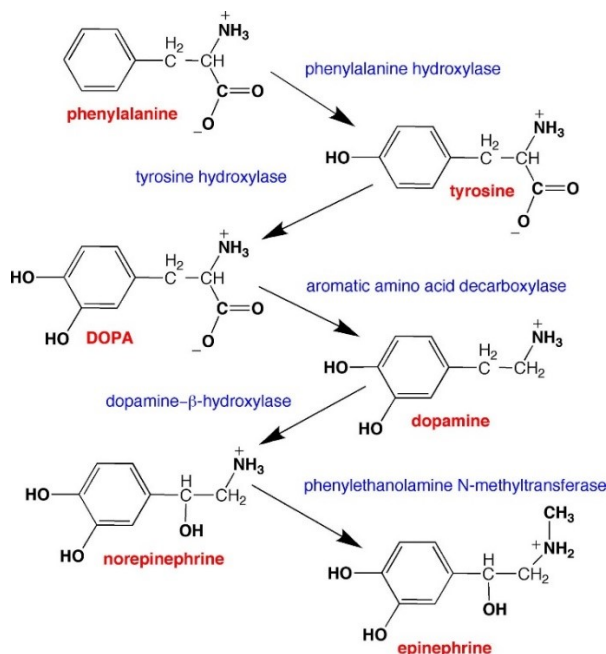
Tyrosiinihydroksylaasi voidaan fosforyloida, jolloin se muuttuu aktiiviseen muotoon. Fosforylaatio tapahtuu kaikkiin aminopään säätelevän domeenin seriineihin (Fitzpatrick, 1999). Kaikki neljä seriiniä fosforyloidaan proteiinikinaasien avulla. Jokaisen seriinin fosforylointi muuttaa aktivaatiota mutta Ser40 fosforylointi cAMP-riippuvaisen proteiinikinaasi A:n avulla aiheuttaa katekoliamiinivälittäjäaineiden sitoutumisaffiniteetin laskun, jolloin katekoliamiinit sitoutuvat entsyymikompleksiin ja muodostuu L-DOPA:a. Tyrosiinihydroksylaasin aktiivisuus



palautetaan fosfaasi PP2A:n avulla, joka poistaa fosfaatit seriineistä 19, 31 ja 40 (Daubner *et al.*, 2011a). Ser8 fosforylointi ei vaikuta katekoliamiinien muodostumiseen (Ramsey & Fitzpatrick, 1998).

Tyrosiinihydroksylaasiin kiinnittyneet katekoliamiinit toimivat merkittävänä säätelytekijänä entsyymin aktiivisuudelle. Dopamiini hermosolussa vähentää tyrosiinihydroksylaasin aktiivatiota eli toimii inhibiittorina entsyymin toiminnalle. Kuitenkin tyrosiinihydroksylaasi fosforyloidussa muodossa muuttaa aktiivatiota niin että se voi toimia dopamiinin sitoutuessa rakenteeseen aktiivisena. Fosforylaation sekä dopamiinin sitoutumisella yhdessä voidaan säädellä hyvin paljon tyrosiinihydroksylaasin toimintaa. Tämä vaatii kuitenkin sen, että entsyymin täytyy olla ferriinisessä muodossa (Ramsey & Fitzpatrick, 1998).

Dekarboksylation kautta L-DOPA reagoi dopamiiniksi aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasin eli DOPA dekarboksylaasin toimiessa entsyyminä reaktiolle. Dekarboksylaatioreaktio on yhdensuuntainen eli se ei palaudu. Entsyymi on nimeltään aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasi sillä se voi käyttää myös muita katekoli- tai indoli-L-amiineja. DOPA dekarboksylaasi on pyridoksaali-5-fosfaatti -riippuvainen entsyymi ja se toimii myös tryptofaanin dekarboksylaatiossa (Montioli *et al.*, 2013). Valmistettu dopamiini suljetaan vesikulaaristen monoamiinitransporttereiden avulla synaptisiin vesikkeleihin, joissa synteesi voi jatkua eteenpäin tarvittaessa (Daubner *et al.*, 2011a).



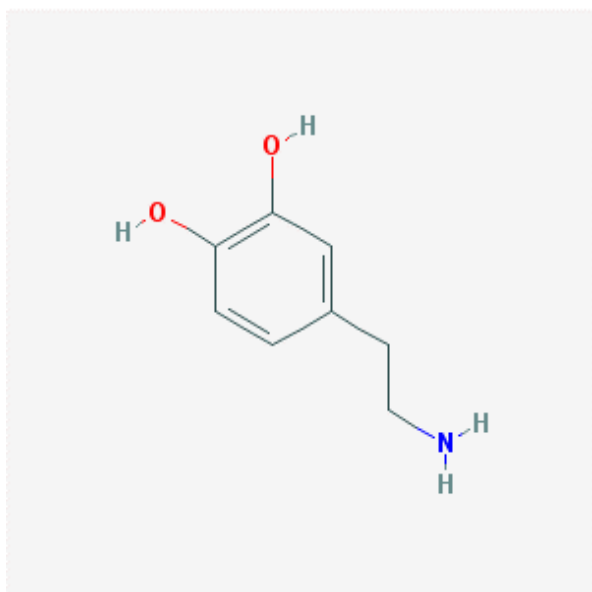
Kuva 1. Aivojen välittäjäaineiden synteesi kuvattuna aina fenyylialaniinista asti. Fenyylialaniini reagoi fenyylialaniinihydroksylaasin kanssa muodostaen tyrosiinia. Tyrosiini jatkaa reagointia

L-DOPA:ksi tyrosiinihydroksylaasin kanssa. Tästä reaktio jatkuu aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasin katalysoimana dopamiiniksi. Dopamiini reagoi dopamiini- $\beta$ -hydroksylaasin kanssa muodostaen noadrenaliinia, joka reagoi fenyylietanoliamiini N-metyylitransferaasin kanssa muodostaen adrenaliinia.

Lähde: (Daubner *et al.*, 2011b)

## 2.2 Rakenne

Dopamiini kuuluu monoamiineihin ja katekoliamiinien alaluokkaan (Fujii & Kudo, 2012). Dopamiinin rakenteesta löytyy katekolydin, joka koostuu bentseenirenkaasta ja siihen liittyneistä kahdesta hydroksyyli ryhmästä, ja etyyliamiini-sivuketju. Dopamiini on katekoliamiineista kaikista yleisin aivoissa, se muodostaa noin 80% kaikesta aivojen katekoliamiinipitoisuudesta (Vallone *et al.*, 2000). Dopamiinin molekyyli rakenne on esitelty tarkemmin kuvassa 2.



Kuva 2. Dopamiinin molekyyli rakenne

Lähde: (Kim *et al.*, 2016)

Dopamiinireseptorit sisältävät seitsemän hydrofobista aminohappo-osaa, jotka muodostavat seitsemän  $\alpha$ -heliksiä.  $\alpha$ -heliksit kulkeutuvat postsynaptisen neuronin solukalvon läpi ja ovat liitettynä toisiinsa solunsisäisillä ja -ulkoisilla proteiinisilmukoilla. Aminopääte sijaitsee synapsin puolella ja karboksyyli pääte sijaitsee neuronin sisäpuolella. Reseptorit muodostuvat tavallisen G-proteiinikytkentäisen mallin mukaan. Heliksit ovat niputettuna yhteen membraanille, jolloin ne muodostavat ligandille eli dopamiinille sitoutumiskohdan (Seeman, 2013). Karboksyyli päässä

sijaitsee fosforylaatiokohta ja palmitylaatiokohta jotka luovat sitoutumiskohdan agonisteille sekä toimivat yhteydessä mahdollisen neljännen solunsisäisen silmukan kanssa. Agonistit ovat molekyyliä, jotka aiheuttavat reseptorissa biologisen vasteen. Dopamiini toimii dopamiinireseptoreille agonistina (Vallone *et al.*, 2000). Dopamiinireseptorit 1 ja 5 ovat rakenteeltaan paljon toisiaan vastaavat. Niitä koodaavat geenit eivät sisällä ollenkaan introneita toisin kuin D<sub>2</sub>-tyypin reseptoreilla. D<sub>1</sub>-tyypin reseptoreilla kolmas solunsisäinen silmukka on lyhyt ja karboksyyli-pää pitkä, päinvastoin kuin D<sub>2</sub>-tyypin reseptoreilla. D<sub>1</sub>-reseptori on aminohappoketjultaan 446 aminohappoa pitkä ja D<sub>5</sub>-reseptori 477 aminohappoa pitkä. D<sub>2</sub>-reseptorista on olemassa sekä lyhyt että pitkä muoto, joista pitkä on 443 aminohappoa pitkä ja lyhyt 414 aminohappoa pitkä. D<sub>3</sub>-reseptorin aminohappoketjun pituus on 400 aminohappoa ja D<sub>4</sub>-reseptorin 387 aminohappoa (Seeman, 2013).

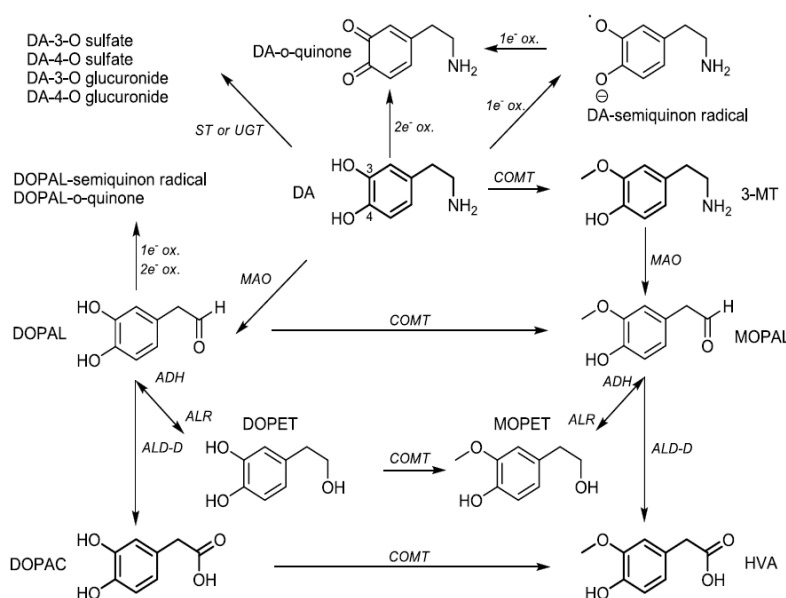
### 2.3 Hajotus

Kun dopamiinin tarve synapsissa loppuu, osa dopamiinista voidaan ottaa talteen presynaptiseen neuronin transmembraaniproteiinin eli dopamiinitransportterin kautta. Dopamiinitransportterina toimii vesikulaarinen monoamiinitransportteri 2, joka tunnistaa dopamiinin ja siirtää siitä osan takaisin presynaptiseen neuronin (Meiser *et al.*, 2013). Synapsiin jäänyt ylimääräinen dopamiini on hajotettava, jotta presynaptisesta neuronista tullut signaali saadaan katkaistua. Synapsiin jäänyt dopamiini muutetaan aineenvaihdunta tuotteiksi kahden reaktioreitin kautta. (Fujii & Kudo, 2012). Reaktioreitit ovat tarkemmin esitettyinä kuvassa 3.

Ensimmäisessä entsyymaattisessa reaktiosarjassa dopamiinin reaktio alkaa mitokondriaalisen monoamiinioksidaasin muuttaessa dopamiinista 3,4-dihydroksifenyyliaasetaldehydiä (DOPAL). DOPAL jatkaa reagoitua aldehydidehydrogenaasin kanssa valmistuen 3,4-dihydroksifenyylitikkahappoa (DOPAC). Pieni osa muuttuu aldehydi- tai aldoosireduktaasin ja myötä myrkylliseksi 3,4-dihydroksifenyylitanoliksi (DOPET). Alkoholidehydrogenaasi voi muuttaa myrkyllisestä DOPET muodosta takaisin DOPAC. Homovanilliinihappo (HVA) on reaktion lopullinen aineenvaihduntatuote ja sitä valmistetaan *O*-metylaatiolla DOPAC:sta. Homovanilliinihappoa voi muodostua myös 3-metoksityramiinista monoamiinioksidaasin avulla 2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyl)asetaldehydin (MOPAL) välituotteeksi. MOPAL:sta reaktio jatkuu aldehydidehydrogenaasin avulla, jolloin saavutetaan lopputuote eli homovanilliinihappo. MOPAL:a voi muodostua myös suoraan DOPAL:sta katekoli-*O*-metyylitransferaasin avulla.

MOPAL:sta voi muodostua myös alkoholituotetta aivan kuten DOPAL:sta. Tällöin tuotteena on 4-(2-hydroksietyyli)-2-metoksifenoli (MOPET). MOPET:a voi valmistaa myös MOPAL:n tapaan suoraan DOPET:sta katekoli-O-metyylitransferaasin avulla (Fujii & Kudo, 2012).

Toisessa reaktiossa valmistetaan hydrofiilisiä konjugaatteja dopamiinista ja ensimmäisen reaktion aineenvaihduntatuotteista. Näitä konjugaatteja ovat glukoronidit ja sulfaatit. Uridiinidifosfoglukuronosyyliitransferaasi (UGT) muodostaa dopamiinista dopamiini-3-O-glukuronidia ja dopamiini-4-O-glukuronidia. Sulfaattien muodostus katalysoidaan fenolisulfotransferaasilla jolloin tuotteena saadaan dopamiini-3-O-sulfaattia ja dopamiini-4-O-sulfaattia (Meiser *et al.*, 2013). Ensimmäisen reaktion DOPAC ja HVA voidaan glukoronoida fenoliseen tai asetaattiseen asemaan tai sulfatoida fenoli asemaan (Fujii & Kudo, 2012).



Kuva 3. Dopamiinin kaksi hajotusreittiä kuvattuna molekyyliarakenteiden avulla. Merkittävimmät aineenvaihdunnan tuotteet ovat HVA ja DOPAL.

Lähde: (Fujii & Kudo, 2012)

## 2.4 Toiminta

Dopamiinin toiminta perustuu dopamiinin ja sen reseptoreiden muodostamaan signaaliin, joka tulkitaan postsynaptisessa solussa tietyllä tavalla. Signaaliin vaikuttaa mikä reseptori, tai mitkä reseptorit, ovat toiminnassa sekä kuinka postsynaptisessa solussa toisiohjelma vastaa reseptorilla havaittuun signaaliin. Suurin osa dopamiinin reseptoreista toimii joko inhiboimalla tai

aktivoimalla adenyylisyklaasia kohdesolussa (Purves *et al.*, 2004). Dopamiinineuroneita löytyy aivoista useilta alueilta mutta suurin osa dopamiinisoluista on keskiaivojen ventraalisessa osassa. Keskiaivot sisältävät mesokortikaaliset, mesolimbiset, nigrostriataaliset ja tuberoinfundibulaariset dopamiinireitit. Nämä aivoissa olevat dopamiiniradat määrittävät myös osaltaan millaisen vasteen dopamiini aivoissa aiheuttaa. Nigrostriataalirata kulkee mustatumakkeen tiiviiltä osalta tyvitumakkeisiin ja sieltä aivokuorukan selkärangan puoleiselle osalle, josta liikeratoihin vaikuttava hermoimpulssi kulkeutuu eteenpäin. Nigrostriataalirata säätelee myös kehon asentoa. Tuberoinfundibulaarinen dopamiinireitti kulkee hypotalamuksesta aivolisäkkeeseen, jossa se vaikuttaa vapauttamalla laktotropiinia ja näin inhiboi prolaktiinin vapautusta. Prolaktiini on hormoni, joka kontrolloi maidontuotantoa ihmisen kehossa (Fujii & Kudo, 2012; Vallone *et al.*, 2000).

Mesolimbinen reitti kulkee ventraalisen keskiaivojen alueen läpi aina nucleus accumbensiin asti. Tämä alue kulkeutuu limbisen järjestelmän läpi sekä hajukäämiin. Limbiseen järjestelmään ventraaliseen keskiaivojen alueeseen kuuluu hippokampus, nucleus accumbens, manteliumake ja keskietuotsalohko (Xu *et al.*, 2015). Nämä yhdessä vaikuttavat motivaatioon ja palkkion tunteeseen (Fujii & Kudo, 2012; Vallone *et al.*, 2000). Mesolimbisen alueen nucleus accumbens vastaa pääasiassa palkitsevaa käyttäytymistä, johon kuuluu nautinnollinen tunne, joka voidaan saada luonnollisista lähteistä kuten ruuasta, vedestä tai seksuaalisesta kanssakäymisestä tai useista erilaisista huumaavista aineista. Pitkällä aikavälillä dopamiinineuronit adaptoituvat keskiaivojen alueella toistuvalla lääkeaineella tai huumaavalla aineella ja vaikuttava hermosäätelymekanismien häiriöihin tai desensitointiin. Nämä välittävät samalla palkkion tunnetta, sillä neuronit ovat herkempiä muiden lääkeaineiden tai huumaavien aineiden vaikutukselle (Spanagel & Weiss, 1999).

Mesokortikaalinen reitti kulkee myös ventraalisten keskiaivojen läpi aina otsalohkoon eri osiin asti. Mesokortikaalinen aivoreitti vaikuttaa muistiin sekä oppimiseen (Vallone *et al.*, 2000). Mesokortikaalisen aivoreitin neuroneilla on vähemmän autoreseptoreita kuin muilla aivoalueilla. Autoreseptorit ovat presynaptisella neuronilla olevia reseptoreita, jotka reagoivat negatiiviseen palautukseen. Koska mesokortikaalisen aivoalueen dopamiinireitit sisältävät vähemmän autoreseptoreita, se aiheuttaa erilaisia ominaisuuksia mesokortikaaliselle dopamiinireitille kuin muille dopamiinireiteille. Neuronit reagoivat ja kierrättävät dopamiinia nopeammin. Toisaalta mesokortikaalisen aivoreitin neuronit eivät reagoi niin helposti agonisteihin ja antagonisteihin kuin muut dopamiinipitoiset aivoalueet (Leonard, 1993).

Mesokortikaalinen ja mesolimbinen järjestelmä toimivat osittain yhteydessä toisiinsa, jolloin niitä kutsutaan mesokortikolimbiseksi järjestelmäksi. Yhdessä nämä järjestelmät vastaavat kognitiivisista ja emotionaalista aivotoinnoista (Lammel *et al.*, 2008)

#### **2.4.1 Liikkuminen eli lokomootio**

Lokomootio kuvaa kaikkea liikkumista paikasta toiseen. Dopamiinin merkityksen ihmisen liikkumiselle voi helposti nähdä Parkinsonin tautia sairastavilta ihmisiltä. Taudin kuvaan kuuluu dopamiinin kulkeutumisen väheneminen sillä dopamiinia sisältävät neuronit ovat rappeutuneet. Nämä solut sijaitsevat nigrostriataaliradalla ja niiden degeneraatio estää hermoimpulssin kulkua, jolloin liikkeiden kontrollointi vaikeutuu (Vallone *et al.*, 2000). Dorsomediaalisen aivojuovion (dorsomediaalinen striatum) dopamiinineuronit ohjaavat suoraan ihmisen liikkeitä ja etenkin motorisia liikkeitä. Hermoimpulssi siis lähtee tältä alueelta ja kulkeutuu lihaskuituun, joissa liike tunnustetaan ja liike tapahtuu (Gepshtein *et al.*, 2014). Dopamiinireseptorien osallistumista liikkeiden suorittamiseen on tutkittu agonistien ja antagonistien avulla. D<sub>1</sub>-tyypin reseptorien agonistit nostavat dopamiinin toimintaa, jolloin liikkeet lisääntyvät, kun taas antagonistit toimivat päinvastoin. Agonistien ja antagonistien määrä ja vaikutusaika vaikuttavat muodostuvaan liikkeeseen. D<sub>2</sub>-tyypin reseptorien agonistit vähentävät liikkeitä stimuloimalla presynaptista solua. Tämä vähentää dopamiinin vapauttamista sekä dopamiinisten solujen toimintaa. D<sub>2</sub>-tyypin antagonistit vähentävät myös liikkeiden ilmenemistä. D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub>-reseptorit yhdessä säätelevät vapaaehtoisia liikkeitä. Reseptoreiden puuttuessa aiheutuu joko kontrolloimattomia liikkeitä tai liikkeiden vähenemistä (Vallone *et al.*, 2000).

D<sub>3</sub>-reseptorit inhiboivat spontaania ja psykostimulantti-indusoitua liikkumista. Tämä toimii päinvastoin verrattuna samanaikaisesti toimiviin D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub>-reseptorien signaalireitteihin (McNAMARA *et al.*, 2006). D<sub>4</sub> ja D<sub>5</sub>-tyypin reseptorit eivät säätele spontaania liikkumista. Normaali liikkuminen näkyy etenkin yksilöillä, joilta puuttuu liikkeitä säätelevältä aivoalueelta D<sub>4</sub> tai D<sub>5</sub>-reseptorit (Gorwood & Hamon, 2006).

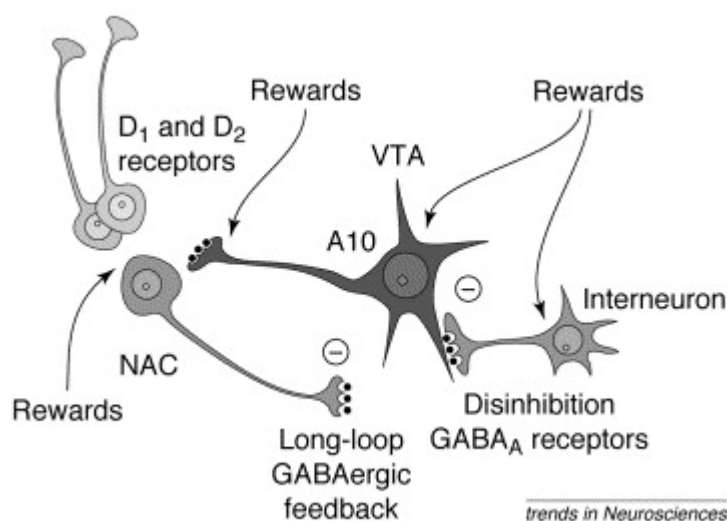
#### **2.4.2 Palkitsemisjärjestelmä**

Palkkio kuvaa ihmisen saamaa hyvinolontunnetta tietyn asian suorittamisesta. Useat erilaiset asiat voivat tuoda palkitsevaa tunnetta kuten ruoka, juoma tai seksi. Myös erilaisten huumausaineiden käyttö aiheuttaa palkkiontunnetta. Palkkiontunne ilmenee asioista, joiden eteen joutuu näkemään vaivaa ja ne tukevat oppimista, päätöksen tekoa, lähestymistä ja positiivisia tunnetiloja (Schultz, 2013). Ventraalinen keskiaivojen alue (VTA), nucleus accumbensin kuorialue (NAC) sekä etuotsalohko sisältävät dopaminergiset reitit, jotka vastaavat palkkiontunteesta. Koska dopamiini on mukana kaikkialla palkkioon liittyvän käyttäytymisen säätelyssä sitä, kutsutaan palkkion neurokemialliseksi substraatiksi. Erilaiset palkitsevat asiat kuten ruoka, juoma, seksi, kemialliset ärsykkeet ja huumausaineet nostavat solun ulkoista dopamiinipitoisuutta välittömästi NAC:lla. Kaikki palkitsevaa tunnetta tuovat huumausaineet eivät kuitenkaan vaikuta palkitsemisjärjestelmään. Dopamiinineuronit aktivoituvat, kun palkitseva tunne on odotettua parempi ja kun taas tapahtuma onkin odotettua huonompi, neuronit viestivät alakuloista tunnetta ja aiheuttavat masennusta. Dopamiinineuronit toimivat suurimmalta osalta samalla tavoin ja ne voivat koodata joko positiivista tai negatiivista ärsykettä (Spanagel & Weiss, 1999).

Luonnollisten ärsykkeiden toimimista palkitsevina tekijöinä on tutkittu antagonistien avulla, jotka heikensivät dopamiinin aiheuttamaa stimulaatiota NAC:n alueella. Tämä viittaa siihen, että dopamiinineuronit toimivat luonnollisten ärsykkeiden palkkiomekanismeissa. Dopamiini toimii kuitenkin enemmän kannustavana tekijänä luonnollisille lähteille. Lisäksi luonnollisten lähteiden palkkiontuntuun vaikuttaa niiden uutuus. Luonnolliset lähteet voivat helposti muuttua jatkuvaksi, jolloin palkkiontunne ei ole niin voimakas enää samasta lähteestä. Uusi normaalista lähteestä poikkeava ärsyke vo taas tuottaa voimakkaamman dopamiinin stimulaation NAC:llä. Koska dopamiini adaptoituu helposti jatkuvaan luonnolliseen ärsykkeeseen, toimii mesolimbainen dopamiinijärjestelmä luonnollisille ärsykkeille lähinnä opittuna palkkiojärjestelmänä (Spanagel & Weiss, 1999).

Palkitseva reitti kulkee välillisten tai välittömien palkkioiden kautta VTA:lle jossa ärsyke havainnoidaan ja se lähtee etenemään neuroneita pitkin NAC:n alueelle. NAC:llä dopamiinireseptorit D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub> reagoivat ärsykkeeseen ja vapautuneen dopamiinin määrään. GABA reseptorit inhiboivat dopamiinin vaikutusta, jolloin ne vähentävät palkitsevaa tunnetta. Reaktioreitti on kuvattu tarkemmin kuvassa 4 (Spanagel & Weiss, 1999). D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub>-reseptorien suora ja epäsuora reaktioreitti vaikuttavat talamuskortikaalisella alueella ja aiheuttavat liikettä. Suora reaktioreitti edistää liikkumista, kun taas epäsuora estää liikkeitä (Eduardo F Gallo *et al.*, 2018).

Hedonian aiheuttama palkkioreitti tuottaa ihmiselle erilaisia hyvinolontunteita. Palkitsevaa reaktioreittiä voidaan siis pitää dopamiinin tärkeimpänä tekijänä myös erilaisten tunteiden, tunnetilojen ja mielihyvän säätelijänä. Dopamiini ei siis itsessään paranna palkkion hedonista vaikutusta mutta se moduloi reittejä, jotka todennäköisesti tuottavat hyvän olon tunnetta. Tämä toimii palkkioreitin kautta. Dopamiini aiheuttaa hyvää oloa kuitenkin vain tutuista tapahtumista, joihin on olemassa jokin tietty oletus. Kun jokin tapahtuma on täysin uusi, eikä sille voi asettaa oletusta siitä, mitä tulee tapahtumaan ei myöskään dopamiinia vapaudu eikä mahdollista muistijälkeä synny. Aiemmin muodostetut muistijäljet, kuinka jokin asia on sujunut vaikuttavat myöhempiin palkkionodotuksiin, jotka taas voivat joko aiheuttaa hyvää tai huonoa tunnetta (Baixauli Gallego, 2017).



Kuva 4. Mesolimbinen dopamiinireitti. Kuvattuna kuinka palkkiot vaikuttavat ventraalisen keskiaivojen alueen kautta dopamiinireseptoreihin sekä nucleus accumbensiin. Palkkiot voivat vaikuttaa myös suoraan reseptoreihin tai nucleus accumbensiin. Palkkiota inhiboivat reitit ovat GABA-reitit.

Lähde: (Spanagel & Weiss, 1999)

### 2.4.3 Mielihyvä ja masennus

Mielihyvän ja dopamiinin yhteys toisiinsa liittyy hyvin paljon palkkioreittiin. Mielihyvän tunne saavutetaan palkkioreitin kautta, kun dopamiinineuronit aktivoituvat. Tämä tapahtuu, kun kuviteltu tapahtuma on odotettua parempi. Mielihyvä on paljon opittua palkkiota sekä mukavuudenhalusta opittua käyttäytymistä. Dopamiini moduloi reaktioreittejä, jotka liittyvät



ennakoituun mielihyvän tunteeseen, joka taas muistuttaa sen roolista opitussa palkkiossa. Dopamiini lisää odotettua mielihyvää nostamalla stimulusta tapahtuvan ärsykkeen aikana. Havaitut mielihyvän tunteet vaikuttavat muistin kautta L-DOPA:n määrään ja säätelevät hippokampuksen silmukoissa mielikuvituksen tuottamaa ajatusta tulevasta mielihyvästä muistijälkien avulla (Sharot *et al.*, 2009). Kun kuviteltu tapahtuma on odotettua parempi, saadaan aikaan positiivinen ärsyke, tämä voi kolminkertaistaa normaalisti kulkevan ärsykkeen suuruuden (Schultz, 2013). Eniten mielihyvä tuottavat uudet odottamattomat luonnolliset ärsykkeet. Luonnolliset ärsykkeet kuitenkin vaikuttavat dopamiinineuroneihin vain välillisesti poiketen tässä huumaavista aineista, lääkaineista ja alkoholista. Kun palkitsevan järjestelmän ärsyke on uusi tai normaalista poikkeava se aiheuttaa voimakasta mielihyvän tunnetta (Spanagel & Weiss, 1999)

Negatiivisen ärsykkeen saa aikaan palkkiojärjestelmä niin että saavutettu palkkio onkin huonompi kuin odotettu palkkio toiminnasta. Tämä aiheuttaa masentuneisuuden tunnetta (Schultz, 2013). Negatiivisen ärsykkeen aikaansaaminen pysäyttää signaalin dopamiinisissa neuroneissa ja saa aikaan D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub>-reseptorien stimulaation loppumisen. Tämä on paljon tehokkaampi ja huomattavampi keino kuin positiivisen ärsykkeen kolminkertaistaminen (Bayer *et al.*, 2007).

#### **2.4.4 Kognitio**

Dopamiinilla on kyky toimia mesolimbisellä ja nigrostriataalisella aivoradalla sopeuttaen tavoitteellista käyttäytymistä muuttuvissa tilanteissa. Erot joustavassa käyttäytymisessä ja niiden taustalla olevien kognitiivisten prosessien erot ovat yhteydessä ihmisen dopamiinin määrään välittäjäaineena. Aivojen etulohkon dopamiinin proaktiivista ja aktiivista toimintaa tarkkailemalla voidaan nähdä kognitiivisia eroja yksilöiden välillä (Höglund *et al.*, 2017). Dopamiini osallistuu aivotoiminnassa haastavimpiin kognitiivisiin toimintoihin kuten episodiseen muistiin ja työmuistiin. Fyysinen aktiivisuus vaikuttaa dopamiinin vaikutukseen aivoissa ja parantaa näin kognitiivisia toimintoja. Dopamiinireseptorit D<sub>2</sub> ja D<sub>3</sub> osallistuvat kognitiivisiin toimintoihin häntätumakkeen, aivokuorukan ja hippokampuksen alueella. D<sub>2</sub> ja D<sub>3</sub>-reseptorit ovat mukana häntätumakkeen alueella tapahtuvaan episodisen muistin paranemiseen fyysisen aktiivisuuden kautta. Myös dopamiinilla uskotaan olevan vaikutus fyysisen aktiivisuuden määrään, josta on hyötyä kognitioon (Köhncke *et al.*, 2018). Dopamiinin ja kognition välistä yhteyttä on tutkittu paljon sillä se vaikuttaa etenkin Parkinsonin taudissa ja ihmisten vanhetessa. Etenkin Parkinsonin taudin tutkimuksesta on saatu selville paljon dopamiinin ja kognition yhteydestä sillä tautia sairastavilla on ongelmia kognition kanssa.

Tiedetään myös, että Parkinsonin tautia sairastavilla ihmisillä dopamiiniset radat ovat vaurioituneet etenkin limbisessä- ja assosiatiivisessa aivojuoviossa (Chung *et al.*, 2018). Vielä ei kuitenkaan tiedetä kuinka tarkalleen ottaen dopamiini vaikuttaa kognitioon mutta useiden tutkimusten kautta on saatu näyttöä, että dopamiinilla on vaikutusta kognitiivisiin ominaisuuksiin (Chung *et al.*, 2018; Homberg *et al.*, 2016; MacDonald *et al.*, 2011; Nevalainen *et al.*, 2015).

Sosiaalisen kognition yksi osatekijöistä on D<sub>1</sub>-reseptorit. Näiden vaikutusta sosiaalisuuteen on tutkittu agonistien ja erilaisten antagonistien vaikutuksen kautta. Vaikutuksia on tutkittu nucleus accumbensin alueella. Tutkimustuloksissa on ollut paljon vaihtelua lajien ja sukupuolten välillä eivätkä käytetyt lääkeaineet ole olleet täysin spesifisiä D<sub>1</sub>-reseptorille. Kuitenkin mutanttihiirien avulla, joilta puuttuu kokonaan D<sub>1</sub>-reseptori, on saatu selville, että D<sub>1</sub>-reseptori on ratkaisevasti mukana kaikissa sosiaalisissa kognitiotapahtumissa (Homberg *et al.*, 2016).

#### **2.4.5 Oppiminen**

Oppiminen yleensä tapahtuu palkitsemisreitien kautta, kun tiedostetaan että on mahdollisuus palkkioon. Tiettyä asiaa toistetaan, kun siitä on huomattu saatavan palkitsevaa tunnetta tai ulkoista palkkiota, joka aiheuttaa palkitsevaa tunnetta. Odottamattomat palkkiot aktivoivat keskiaivojen dopamiinineuroneita, joka tukee oppimista aiempien odotettujen ja tapahtuneiden palkkioiden kautta. Jos dopamiinia saadaan tuotettua reitille ei palkitsevaa tekijää tarvita vaan palkitseva tunne on jatkuva. Näin opittua tehtävää voidaan toistaa jatkuvasti tai oppimista tehostaa (Wise, 2004). Odottamaton palkkio tai palkkio, joka on parempi kuin odotettu, lisää positiivista odotettua tunnetta, joka taas vahvistaa oppimista. Tämä tapahtuu vihjeiden avulla, joita saadaan ympäristöstä palkitsevasta tunteesta. Tätä opettavaa tapaa sanotaan vihjepalkkio-yhdistelmäksi. Täysin odotettu palkkio ei tuota positiivista tunnetta ja ei tue uuden oppimista. Kun taas aikaansaadaan negatiivinen tunne, kun saavutettua asia on huonompi kuin ajateltu, johtaa se ehdolliseen käyttäytymiseen. Dopamiinin neuroaktiivisuus palkkionsaannin aikana toimii opettavana tekijänä ja tuottaa oppimista havainnoiduista vihjeistä. Tätä tukee tieto siitä, että dopamiinineuronit aktivoidaan primääristen palkkioiden avulla ennen kuin vihjepalkkio on opittu. Dopamiinineuronien aktivointi palkkionsaannin aikana aiheuttaa uuden oppimista aiempien vihjeiden perusteella. Näitä vihjeitä ei normaalisti opittaisi mutta kun dopamiinin toimintaa aktivoidaan, saadaan niistä aiheutettua opittu tieto. On myös huomattu, että pelkästään dopamiinin stimulaatio voi toimia palkkiona (Janak *et al.*, 2013).

#### **2.4.6 Motivaatio**

D<sub>2</sub>-reseptorit säätelevät motivaatiokäyttäytymistä nucleus accumbensin alueella. Toimintamekanismi on kuitenkin vielä epäselvä. D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub>-tyypin reseptorien antagonistit vähentävät halua työskennellä palkkiota vastaan, joka viittaa siihen, että ne toimivat motivaation tuottajina neuroneissa. Dopamiini ei kuitenkaan lisää palkkion määrää vaan edistää ponnisteluihin liittyviä prosesseja ja voittamista työhön liittyvistä vastuksista ja näin luo motivaatiota työskennellä. D<sub>2</sub>-reseptorien voimakkuuden säätely epäsuoralla reaktioreitillä lisää nucleus accumbensissä motivoitunutta käyttäytymistä. D<sub>2</sub>-reseptorien säätelemä motivoitu käyttäytyminen toimii vähentämällä kanonista epäsuoraa reaktioreittiä ventraalisella pallidumilla joka on osa tyvitumakkeita. Epäsuoralla reitillä voi olla vastakkaisia vaikutuksia motivaatioon, riippuen siitä onko se aktiivinen vasta myöhemmässä palkkionsaannin vaiheessa vai onko sen aktivaatio jatkuvaa prosessin aikana (Eduardo F Gallo *et al.*, 2018).

Itse dopamiini toimii kannustavana motivaationtekijänä. Dopamiini toimii neutraalin ärsykkeen kohtaamisessa motivoivana tekijänä palkkion kautta. Näin neutraali ärsyke muuttuu motivoivaksi kannustetun käyttäytymisen kautta. Motivaatio yhdistyy käyttäytymistapojen kanssa määritelläkseen tavoitellun käyttäytymisen vahvuuden. Tämä vaihtelee siis yksilökohtaisesti. Erilaiset vihjeet mahdollisesti saavutettavasta palkkiosta voivat toimia opettavana kannustavana tekijänä (Wise, 2004).

#### **2.4.7 Tunteet**

Erilaiset miellyttävät ja epämiellyttävät tunteet muodostuvat erilaisten palkkioiden haluamista, pitämistä ja oppimista säätelevien hermomekanismien avulla. Näitä hermoratoja säätelee mesokortikolimbinen alue aivoissa. Dopamiinin toiminta on yhdistetty erilaisiin haluamista sääteleviin hermoreitteihin ja näiden kautta suurempiin aivojen hermoratoihin (Kringelbach & Berridge, 2017). Dopamiini ohjaa ihmisen tunteita häntätumakkeen ja dorsaalisen aivokuorukan alueella. Nämä alueen yhdessä muodostavat aivojuovion, jolla uskotaan olevan kriittinen vaikutus tunteiden käsittelyyn. Aivojuovion aktivaation jälkeen on voitu havaita tunnepitoisia muutoksia ventraalisella ja dorsaalaisella aivojuovion alueella. Tämä viittaa siis siihen, että molemmat alueet ovat mukana tunteiden muodostamisessa. Tunteiden häiriintynyt käsittely Parkinsonin tautia sairastavilla ihmisillä viittaa myös siihen, että tunteet muodostetaan aivojuovion alueella.

Dorsaalinen aivojuovion alue vastaa negatiivista tunteista, kun taas ventraalinen vastaa sekä negatiivisten että positiivisten tunteiden tuottamisesta (Badgaiyan, Rajendra, 2010). Dopamiiniset reitit lisäksi lisäävät addiktiota huumausaineisiin aktivoimalla emotionaalista muistisysteemiä manteliumakkeen alueella, etuaivolohkossa sekä hippokampuksen alueella. Dopamiini ei pelkästään vaikuta tunteiden prosessointiin, vaan vaikuttaa myös manteliumake-hippokampus sekä manteliumake-etuaivolohko yhteyksien säätelyyn (Badgaiyan, Rajendra D. *et al.*, 2009). Dopamiini ei itsessään toimi kuitenkaan miellyttävänä tunteena vaan toimii enemmän motivoivana tekijänä sen haluamiselle. Dopamiini kuitenkin toimii merkittävänä tekijänä tunteille ja sen merkitys näkyy dopamiinin määrän nousuna palkkiossa ja sitä kautta vaikuttaa miellyttäviin tunteisiin (Berridge, 2018).

#### **2.4.8 Seksuaalinen käyttäytyminen**

Dopamiinireseptoreilla, jotka kuuluvat D<sub>2</sub>-perheeseen on suuri vaikutus ihmisen seksuaaliselle käyttäytymiselle. Dopamiinin vaikutus seksuaaliseen käyttäytymiseen näkyy sen toimintana useilla eri aivojen alueilla kuten ventraalisella keskiaivojen alueella, nucleus accumbensissä, preoptisella alueella sekä hypotalamuksen alueella. Dopamiini liittyy hyvin paljon täydelliseen ja ennakoivaan seksuaaliseen käyttäytymiseen. Täydellinen seksuaalinen käyttäytyminen näkyy erektiona sekä orgasmina. Ennakoiva seksuaalinen käyttäytyminen näkyy houkuttelevana ja palkitsevana tunteuksena. Täydellinen käyttäytyminen on yleensä seurausta ennakoivasta käyttäytymisestä, joka aiheuttaa motivaatiota sopivan kumppanin löytymiseksi (Hopkins, 2016).

Dopamiini ja serotoniini toimivat yhdessä seksuaalisen käyttäytymisen säätelyssä dopamiinin nostaessa seksuaalista käyttäytymistä ja serotoniinin vähentäessä sitä. Dopamiiniaktiivisuutta D<sub>2</sub>-perheen reseptoreilla on havainnointu täydellisen seksuaalisen käyttäytymisen aikana. Tämä viittaa siihen, että D<sub>2</sub>-tyypin reseptorit ovat vastuussa seksuaalisesta käyttäytymisestä aivotoiminnassa. Koska palkitseva tunne on tärkeä osa seksuaalista lisääntymistä ja parin etsimistä myös mesolimbinen järjestelmä ja palkkiojärjestelmä ovat olennaisena osana dopamiinin toimintaa seksuaalisessa käyttäytymisessä (Hopkins, 2016).

## **2.5 Sairaudet**

Useita tutkimuksia on tehty dopamiinireseptorien epänormaalista toiminnasta liittyen ihmisten mielenterveyden häiriöihin. Yksi merkittävimmistä löydöistä on D<sub>2</sub>-reseptorin vaikutus skitsofreniassa. Skitsofreniaa sairastavat ovat yleisesti ottaen yliherkkiä dopamiiniin liittyville

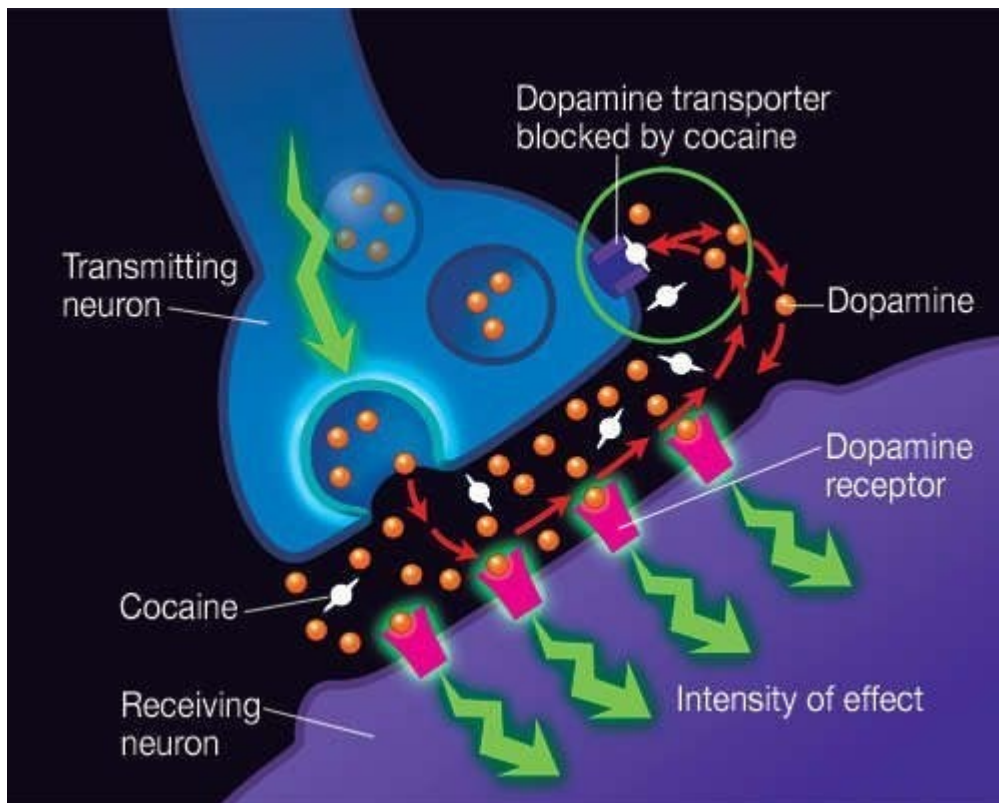
psykostimulanteille. Korkea affiniteetissä olevat D<sub>2</sub>-reseptorit aivoissa vaikuttavat dopamiinin yliherkkyydelle, joka johtaa psykoottisiin reaktioihin ja aiheuttaa skitsofreniaa (Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

Anhedonia on myös dopamiinireseptoriliitännäinen sairaus. Tätä sairastavilla ihmisillä on heikentynyt herkkyys D<sub>2</sub> ja D<sub>3</sub>-reseptoreissa, jotka toimivat limbisellä alueella osana palkkiojärjestelmää. Masennuslääkkeiden toiminta perustuukin näiden reseptorien herkkyyden nostamiseen ja näin aiheuttaa dopamiinin vaikutuksesta palkkion tunnetta, josta seuraa mielihyvää (Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

Parkinsonin tauti on yksi yleisimmistä neurologisista sairauksista ja se vaikuttaa suurimmalta osalta motoriikkaan. Dopamiinin yhteys Parkinsonin tautiin on huomattava. Mustatumakkeen alueella dopamiinineuronien määrä on vähentynyt ja näin ollen toiminta heikentynyt. Aivojuovion alueella myös dopamiinin toiminta on heikentynyt. Koska dopamiinin vaikutus liikkumiseen dorsaalissa aivojuoviolla on vähentynyt, ovat liikkeet tautia sairastavilla vajavaisia (Chen & Xie, 2018).

### **3. Huumausaineiden ja dopamiinin yhteys**

Dopamiinin ja huumausaineiden yhteys liittyy dopamiinin taipuvuuteen aiheuttaa addiktiota. Addiktio syntyy tapahtuu palkitsevan järjestelmän kautta, kun palkitsevaa tunnetta halutaan saada aina vain lisää. Addiktoivat huumausaineet nostavat dopamiinin määrää nucleus accumbensin alueella synapsissa, joka aiheuttaa dopamiinin kiinnittymistä reseptoreihinsa. Dopamiinin toimiminen ligandina reseptorilleen aiheuttaa signaalin, joka voi aiheuttaa palkitsevaa tunnetta. Mitä enemmän dopamiinia synapsissa on, sitä enemmän signaaleja muodostuu ja hyvän olon tunne voi olla jatkuva. Dopamiini on välittäjäaineista yleisimmin riippuvuutta aiheuttava aine. Sen toiminta riippuvuutta aiheuttavana tekijänä liittyy niin psykostimulanttien aiheuttamaan palkkiontunteeseen kuin oppimiseen ja neuroadaptaatioon liittyvänä substraattina (Di Chiara *et al.*, 2004). Sekä palkitsevan hermoneitin suora aktivaatio, että epämiellyttävien hermoneittien muunteleminen vaikuttavat huumeiden addiktiivisuuteen. Yksi huumeriippuvuuden tekijöistä on käytön jatkaminen kielteisistä ja epämiellyttävistä seurauksista huolimatta. Tämä viittaa siihen, että epämiellyttävät ja miellyttävät hermoneitit toimivat yhdessä aiheuttaen addiktiota (Lecca *et al.*, 2011).

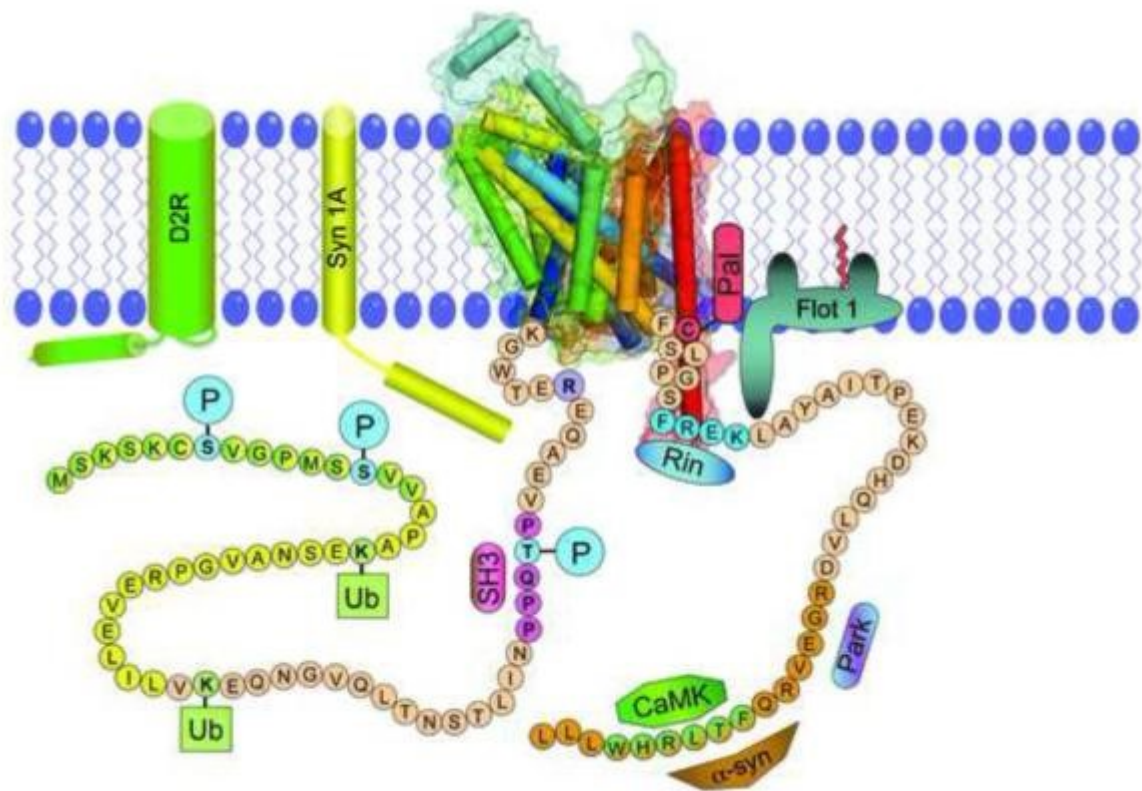


Kuva 5. Kokaiinin vaikutus aksonissa dopamiinin toimintaan. Kokaiini toimii dopamiinitransporttereille inhibiittorina ja estää dopamiinin takaisin oton presynaptiseen neuroniin ja vaikuttaa näin dopamiinin toimintaan.

Lähde: (Hussein, 2018)

Dopamiinitransportterit toimivat presynaptisen solun pinnalla poistaen synapsista ylimääräistä dopamiinia. Yksi dopamiinitransportterin tärkeimmistä tehtävistä onkin pitää huoli siitä, että synapsissa on vain tarvittava määrä dopamiinia ja poistaa sitä tarvittaessa. Näin saadaan aikaan oikeanlainen signaali ja tätä kautta transportteri on mukana dopamiinin vaikutuksessa. Transporttereita voidaan tarvittaessa kuljettaa lisää solukalvolle, jolloin takaisinottoa voidaan tehostaa. Jotkin huumaavat aineet toimivat kuitenkin toimintaa estävinä ligandeina (antagonisteina) dopamiinitransporttereille. Huumausaineet voivat toimia joko inhibiittoreina estäen nopeasti transporttereiden toimintaa tai substraatteina lisäten transporttereiden aktiivisuutta (kuva 5.). Dopamiinitransportterit toimivat käyttämällä energiaa ionigradientin mukana toimivista kanavista (Schmitt & Reith, 2010). Dopamiinitransportteri toimii mukana muodostamassa liikettä, kognitiota, käyttäytymistä ja kiintymystä. Dopamiinireseptorit koostuvat kahdestatoista presynaptisen solukalvon lävistävästä  $\alpha$ -heliksistä, joissa sekä karboksyyli- että aminopää sijaitsevat kalvon sisäpuolella (kuva 6.). Transportterin N-päässä oleva Arg60 stabiloi rakenteen ensimmäistä  $\alpha$ -heliksiä vaikuttamalla sen konformaatioon. Dopamiinitransporttereiden

toimintaa säädellään proteiinkinaasi C:n sekä solun ulkoisesti säädelyjen kinaasien avulla. Näihin reitteihin reagoivat monet aivojen välittäjäainejärjestelmät, jotka vaikuttavat dopamiinin sisäänottoon, dopamiini-välitteiseen signaalointiin sekä huumeiden väärinkäyttöön (Vaughan & Foster, 2013).



Kuva 6. Dopamiinitransportterin rakenne presynaptisella solukalvolla. Kuvassa näkyy myös post-translationalisen muokkauksen aiheuttamat ubikitiinit (Ub), fosforit (P), palmitylaatio (Pal). Lisäksi kuvassa näkyy rakennetta stabiloiva Arg60 (violetti osa) sekä muita kiinnittymiskohtia sekä rakenteeseen vaikuttavia tekijöitä.

Lähde: (Vaughan & Foster, 2013)

Dopamiinitransportterit vuorovaikuttavat kokaiinin ja amfetamiinin kanssa vahvistaen niiden aiheuttamaa reaktiota sekä aiheuttamalla euforian tunnetta. Transportterilla on osoitettu olevan vaikutusta sekä kokaiinin vaikutukseen että sen addiktiivisuuteen (Schmitt & Reith, 2010). Dopamiinitransportterien on todettu myös reagoivan pitkäaikaisiin huumausaineiden vaikutuksiin. Nämä pitkäaikaiset vaikutukset aiheuttavat farmakologisia ja fysiologisia

muutoksia, jotka johtavat pitkäaikaisiin huumaavien aineiden transportterin adaptaatioihin (Vaughan & Foster, 2013).

Itse dopamiini vaikuttaa kokaiinihimoon, joka helpottaa uudelleen lankeamista. Tämä johtaa taas riippuvuuden todennäköisyyden kasvuun. Dopamiinin määrän inhiboiminen voisikin siis toimia kokaiinin riippuvuuden vähentämisessä. Dopamiinireitin yksi päätekijä addiktion aikaansaamiseksi on palkkiojärjestelmä. Huumausaineiden tapauksessa tämä toimii saatujen vihjeiden perusteella, jotka yhdistetään palkintoon. Kun neutraalit ärsykkeet yhdistetään huumausaineella palkitsemiseen johtavat nämä huumausainehakuiseen käytökseen. Dopamiinin määrä lisääntyy dorsaaliossa aivojuoviossa kun vihjeitä huumausaineiden saamisesta tulee. Tämä osoittaa, että nigrostriataalinen dopamiinireitti on mukana kokaiinin himon ja riippuvuuden aiheuttamisessa (Volkow *et al.*, 2006).

Dopamiinin toiminnan ymmärtäminen välittäjäaineena on erittäin tärkeää niin riippuvuuden kuin erilaisten tautien aiheuttajana. Näin voidaan tutkia, kuinka erilaisia dopamiinista johtuvia ongelmia voidaan hoitaa. Dopamiinin pääasiallinen vaikutus useisiin sairauksiin sekä huumausaineiden vaikutukseen tapahtuu palkkiojärjestelmän sekä lokomootion kautta. Tämä voidaan nähdä liikkeiden kontrolloimattomuutena sekä erilaisista masennusoireista sekä mielihyvästä (Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Lecca *et al.*, 2011). Dopamiinin vaikutusta on voitu tutkia useiden erilaisten agonistien ja antagonistien avulla. Vielä on kuitenkin epävarmaa, kuinka dopamiinin useat reaktioreitit toimivat ja tarvitaankin vielä lisää tutkimustuloksia aiheesta niin eläinkokeilla kuin ihmisillä (Fujii & Kudo, 2012).



## Kirjallisuusviitteet

- Ayano G (2016) Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment* 2.
- Badgaiyan R (2010) Dopamine is released in the striatum during human emotional processing. *NeuroReport* 21: 1172-1176.
- Badgaiyan RD, Fischman AJ & Alpert NM (2009) Dopamine release during human emotional processing. *NeuroImage* 47: 2041-2045.
- Baixauli Gallego E (2017) Happiness: Role of Dopamine and Serotonin on Mood and Negative Emotions.
- Bayer HM, Lau B & Glimcher PW (2007) Statistics of midbrain dopamine neuron spike trains in the awake primate. *Journal of Neurophysiology* 98: 1428-1439.
- Beaulieu J & Gainetdinov RR (2011) The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews* 63: 182-217.
- Berridge KC (2018) Evolving Concepts of Emotion and Motivation. *Frontiers in Psychology* 9.
- Best J, Nijhout HF & Reed M (2010) Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theoretical Biology & Medical Modelling* 7: 34.
- Carlsson A (1993) Thirty years of dopamine research. *Advances in Neurology* 60: 1-10.
- Chen L & Xie J (2018) Dopamine in Parkinson's Disease: Precise Supplementation with Motor Planning. *Neuroscience Bulletin* 34: 873-874.
- Chung SJ, Yoo HS, Oh JS, Kim JS, Ye BS, Sohn YH & Lee PH (2018) Effect of Striatal Dopamine Depletion on Cognition in De Novo Parkinson's Disease.
- Daubner SC, Le T & Wang S (2011a) Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 508: 1-12.
- Daubner SC, Le T & Wang S (2011b) Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis.
- Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V & Lecca D (2004) Dopamine and Drug Addiction: The Nucleus Accumbens Shell Connection.
- Eduardo F Gallo, Jozsef Meszaros, Jeremy D Sherman, Muhammad O Chohan, Eric Teboul, Claire S Choi, Holly Moore, Jonathan A Javitch & Christoph Kellendonk (2018) Accumbens dopamine D2 receptors increase motivation by decreasing inhibitory transmission to the ventral pallidum. *Nature Communications* 9: 1-13.
- Fitzpatrick PF (1999) Tetrahydropterin-dependent amino acid hydroxylases. *Annual Review of Biochemistry* 68: 355-381.
- Fujii Y & Kudo E (2012) Dopamine : Functions, Regulation and Health Effects. New York. Nova Science Publishers, Inc.

- Gepshtein S, Li X, Snider J, Plank M, Lee D & Poizner H (2014) Dopamine Function and the Efficiency of Human Movement. *Journal of Cognitive Neuroscience* 26: 645-657.
- Gorwood P & Hamon MD (2006) *Psychopharmacogenetics*. . Springer US.
- Höglund E, Silva PIM, Vindas MA & Øverli Ø (2017) Contrasting Coping Styles Meet the Wall: A Dopamine Driven Dichotomy in Behavior and Cognition. *Frontiers in Neuroscience* 11.
- Homberg JR, Olivier JDA, VandenBroeke M, Youn J, Ellenbroek AK, Karel P, Shan L, van Boxtel R, Ooms S, Balemans M, Langedijk J, Muller M, Vriend G, Cools AR, Cuppen E & Ellenbroek BA (2016) The role of the dopamine D1 receptor in social cognition: studies using a novel genetic rat model. *Dis Models Mech* 9: 1147.
- Hopkins G (2016) *New Developments in Dopamine Research*. New York. Nova Science Publishers, Inc.
- Huang J, Zhong Z, Wang M, Chen X, Tan Y, Zhang S, He W, He X, Huang G, Lu H, Wu P, Che Y, Yan Y, Postlethwait JH, Chen W & Wang H (2015) Circadian modulation of dopamine levels and dopaminergic neuron development contributes to attention deficiency and hyperactive behavior. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 35: 2572-2587.
- Hussein R (2018) Functions of Dopamine: What is Dopamine and how does it Affect You? [Nov 29,2018] Available at: <https://blog.cognifit.com/functions-of-dopamine-serve-you/>.
- Iversen LI, Iversen SD & Snyder SH (1975) *Handbook of Psychopharmacology*. New York. Plenum Press.
- Janak P, Steinberg E, Keiflin R, Boivin J, Witten I, Deisseroth K & Janak P (2013) A Causal Link between Prediction Errors, Dopamine Neurons and Learning. . eScholarship, University of California.
- Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, Han L, He J, He S, Shoemaker BA, Wang J, Yu B, Zhang J & Bryant SH (2016) PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Research* 44: D1213.
- Köhncke Y, Papenberg G, Jonasson L, Karalija N, Wåhlin A, Salami A, Andersson M, Axelsson JE, Nyberg L, Riklund K, Bäckman L, Lindenberger U & Lövdén M (2018) Self-Rated Intensity of Habitual Physical Activities is Positively Associated with Dopamine D2/3 Receptor Availability and Cognition.
- Kringelbach ML & Berridge KC (2017) The Affective Core of Emotion: Linking Pleasure, Subjective Well-Being, and Optimal Metastability in the Brain. *Emotion Review* 9: 191-199.
- Lammel S, Hetzel A, Häckel O, Jones I, Liss B & Roeper J (2008) Unique Properties of Mesoprefrontal Neurons within a Dual Mesocorticolimbic Dopamine System.
- Lecca S, Melis M, Luchicchi A, Ennas MG, Castelli MP, Muntoni AL & Pistis M (2011) Effects of Drugs of Abuse on Putative Rostromedial Tegmental Neurons, Inhibitory Afferents to Midbrain Dopamine Cells. *Neuropsychopharmacology* 36: 589-602.
- Leonard BE (1993) Chapter 1 - the Pharmacology of the Phenothiazines, Butyrophenones, Thioxanthines and Diphenylbutylpiperidines. San Diego. Academic Press.
- MacDonald PA, MacDonald AA, Seergobin KN, Tamjeedi R, Ganjavi H, Provost J & Monchi O (2011) The effect of dopamine therapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI. *Brain* 134: 1447-1463.

- Mathews CK, Van Holde KE, Appling DR & Anthony-Cahill SJ (2013) *Biochemistry*. Toronto. Pearson.
- McNAMARA RK, LOGUE A, STANFORD K, XU M, ZHANG J & RICHTAND NM (2006) Dose–Response Analysis of Locomotor Activity and Stereotypy in Dopamine D3 Receptor Mutant Mice Following Acute Amphetamine. *Synapse (New York, N.Y.)* 60: 399-405.
- Meiser J, Weindl D & Hiller K (2013) Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling : CCS* 11: 34.
- Montioli R, Cellini B, Dindo M, Oppici E & Borri Voltattorni C (2013) Interaction of Human Dopa Decarboxylase with L-Dopa: Spectroscopic and Kinetic Studies as a Function of pH. *BioMed Research International* 2013: 161456-10.
- Nevalainen N, Riklund K, Andersson M, Axelsson J, Ögren M, Lövdén M, Lindenberger U, Bäckman L & Nyberg L (2015) COBRA: A Prospective Multimodal Imaging Study of Dopamine, Brain Structure and Function, and Cognition.
- Pascal S Kaeser & Wade G Regehr (2014) Molecular Mechanisms for Synchronous, Asynchronous, and Spontaneous Neurotransmitter Release. *Annual Review of Physiology* 76: 333-363.
- Perry EK, Ashton H & Young AH (2002) *Neurochemistry of Consciousness : Neurotransmitters in Mind*. Amsterdam. John Benjamins Publishing Company.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A, McNamara JO & Williams SM (2004) *Neuroscience*. Sunderland, Massachusetts USA. Sinauer Associates, Inc.
- Ramsey AJ & Fitzpatrick PF (1998) Effects of phosphorylation of serine 40 of tyrosine hydroxylase on binding of catecholamines: evidence for a novel regulatory mechanism. *Biochemistry* 37: 8980-8986.
- Schmitt KC & Reith MEA (2010) Regulation of the dopamine transporter. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1187: 316-340.
- Schultz W (2013) Updating Dopamine Reward Signals.
- Seeman P (2013) Schizophrenia and dopamine receptors. *European Neuropsychopharmacology* 23: 999-1009.
- Sharot T, Shiner T, Brown AC, Fan J & Dolan RJ (2009) Dopamine Enhances Expectation of Pleasure in Humans.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers WR, Fisher SK & Uhler MD (1999) *Basic Neurochemistry*. Philadelphia. Lippincott-Raven.
- Spanagel R & Weiss F (1999) The Dopamine Hypothesis of Reward: Past and Current Status.
- Taylor P & Brown JH (1999) Synthesis, Storage and Release of Acetylcholine. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th Edition.
- Vallone D, Picetti R & Borrelli E (2000) Structure and Function of Dopamine Receptors.
- Vaughan RA & Foster JD (2013) Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends in Pharmacological Sciences* 34.

Volkow ND, Wang G, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress A, Jayne M, Ma Y & Wong C (2006) Cocaine Cues and Dopamine in Dorsal Striatum: Mechanism of Craving in Cocaine Addiction. *Journal of Neuroscience* 26: 6583-6588.

Wise RA (2004) Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 483-494.

Xu X, Weng X & Aron A (2015) The Mesolimbic Dopamine Pathway and Romantic Love. In: Anonymous *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. . Elsevier Inc: 631-633.

Yeragani VK, Tancer M, Chokka P & Baker GB (2010) Arvid Carlsson, and the story of dopamine. *Indian Journal of Psychiatry* 52: 87-88.