SciCell

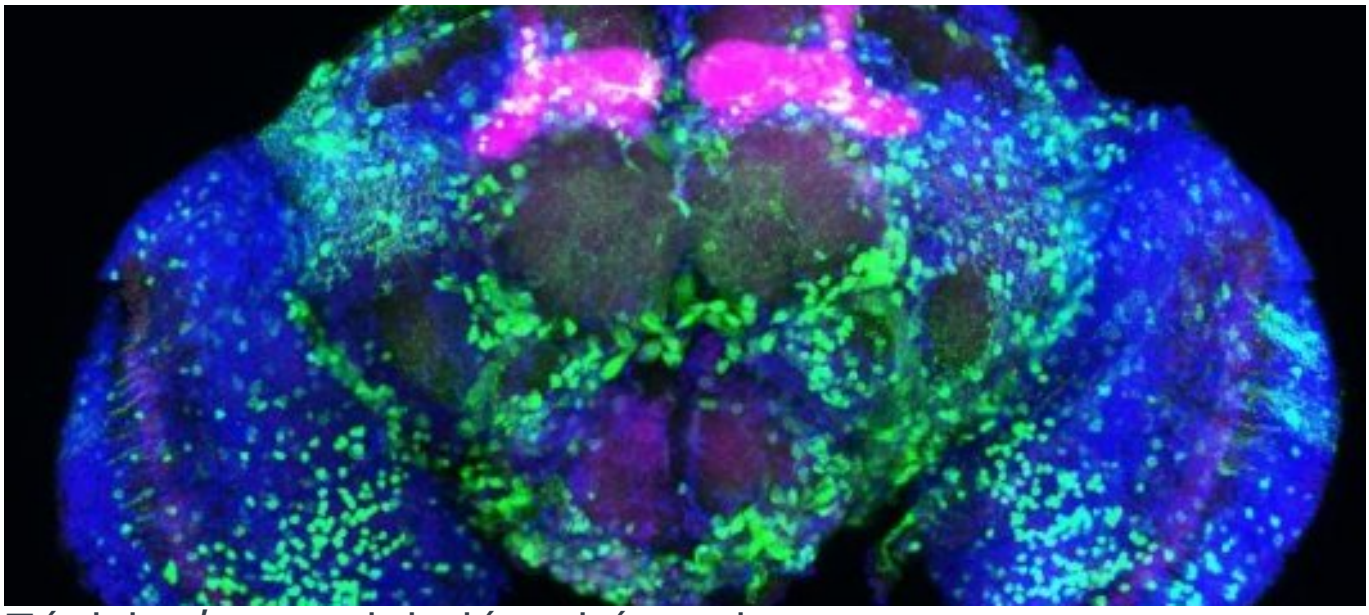
ODBORNÝ MAGAZÍN

WWW.SCICELL.ORG

2026



ISSN 2585-9137
Vydavateľstvo SciCell



Závislosť na molekulárnej úrovni

Publikované 2. novembra 2018

Problémy závislosti

Jedným z mnohých problémov v boji proti závislosti na alkohole a iných drogách je riziko recidívy. Dokonca aj malé ovocné mušky túžia po alkohole. Spôsobujú to molekulárne signály, ktoré sa podieľajú na vytváraní spomienok odmeňovania a vyhýbania sa u mušiek. Rovnaké signály sa vyskytujú aj u ľudí a preto to sa tím expertov zhodol na tom, že ovocné mušky budú dobrý model na ich štúdium.

V novej štúdii s muškami sa zistilo, že alkohol pozmení cesty formovania spomienok a mení proteíny exprimované v neurónoch, ktoré vytvárajú túžbu. Len pár pohárov vo večerných hodinách mení, ako sa vytvárajú spomienky na základnej, molekulárnej úrovni.

Karla Kaunová, profesorka neurovedy na Brownovej univerzite ako hlavná autorka štúdie pracovala s tímom vysokoškolákov, technikov a postdoktorálnych výskumníkov. Pracovali na tom aby odhalili molekulárne signalizačné dráhy a zmeny v génovej expresii, ktoré sa podieľajú na vytváraní a udržiavaní spomienok odmeny.

„Jednou z vecí, ktorú chcem pochopiť je to, prečo úžívanie drog môže produkovať skutočne obohacujúce spomienky, keď sú to vlastne neurotoxíny,“ povedala Kaunová, ktorá je súčasťou Brownovho inštitútu Carney Institute for Brain Science. „Všetky typy drog – alkohol, opiáty, kokaín, metamfetamín – majú nepriaznivé vedľajšie účinky, ktoré spôsobujú, že sa ľudia cítia nakoniec zle alebo im spôsobujú rôzne iné komplikácie. Prečo ich teda považujú za také odmeňujúce? Prečo si to ich mozog nespája s niečím zlým? Môj tím sa snaží na molekulárnej úrovni pochopiť, ako drogy vytvárajú spomienky a prečo spôsobujú túžbu. „

Akonáhle vedci pochopia, aké molekuly sa menia pri vytváraní túžby, potom môžu zistiť ako pomôcť zotavujúcim sa alkoholikom a závislým buď možným znižovaním času tvorby spomienok na túžbu po droge, alebo znížením ich intenzity, hovorí Kaunová.

Molekulárna manipulácia

Ovocné mušky majú len 100 000 neurónov, zatiaľ čo ľudia ich majú viac ako 100 miliárd. Menšia

mierka – plus to, že už generácie vedcov vyvinuli mnohé genetické nástroje na manipuláciu s aktivitou týchto neurónov na molekulárnej úrovni – spôsobili, že ovocné mušky boli dokonalým modelovým organizmom pre Kaunovej tím, aby oddelil gény a molekulárne signalizačné dráhy, ktoré sa podieľajú na spomienkach odmeny za alkohol, povedala.

Vedená postdoktorandskou výskumníčkou Emily Petruccelli, ktorá je teraz asistentkou v laboratóriu na Southern Illinois University, používali genetické nástroje na selektívne vypínanie kľúčových génov pri výcviku mušiek, ktoré hľadali alkohol. To im umožnilo zistiť, aké proteíny sú potrebné pre toto odmeňovacie správanie.

Jedným z proteínov zodpovedných za uprednostnenie alkoholu u múch je proteín s názvom Notch. Notch je prvé „domino“ v signalizačnej dráhe zapojenej do vývoja embryí, vývoja mozgu a funkcie dospelého mozgu u ľudí a všetkých ostatných zvierat. Molekulárne signalizačné dráhy nie sú ako kaskáda domina. Ak prvé domino padne (v tomto prípade sa aktivuje biologická molekula), spustí nie jednu ale hneď niekoľko dráh a tie zase viac a tak ďalej.

Jedným z nadväzujúcich domino efektov v signalizačnej dráhe ovplyvnenej alkoholom je gén nazývaný dopamín-2-podobný receptor, ktorý na neurónoch vytvára proteín zodpovedný za rozpoznávanie dopamínu, neurotransmitera „dobrého pocitu“.

„Receptor podobný dopamínu-2 je známy tým, že sa zapája do kódovania toho, či je spomienka príjemná alebo odporná,“ povedala Petruccelli. A alkohol sa zmocní tejto konzervovanej pamäťovej cesty, aby vytvoril túžbu.

V prípade študovanej dráhy odmeňovania pri pití alkoholu, signalizačná kaskáda nezapínala ani nevypínala gén pre dopamínový receptor, ani nezvyšovala ani neznižovala množstvo vyrobeného proteínu, povedala Kaunová. Namiesto toho mal alkohol jemnejší účinok – zmenil verziu tvoreného proteínu v jednej aminokyseline, no v dôležitej oblasti.

Pohľady do budúcnosti

„Zatiaľ nevieme, aké sú biologické dôsledky tejto malej zmeny. Jedným z dôležitých zistení tejto štúdie však je, že sa vedci musia pozrieť nielen na to, ktoré gény sa zapínajú a vypínajú, ale ktoré formy každého génu sú zapnuté alebo vypnuté, „povedala Kaunová. „Myslíme si, že tieto výsledky sa dajú pravdepodobne transformovať aj na iné formy závislosti, ale nikto to zatiaľ neštudoval.“

Tím pokračuje vo svojej práci. Študuje účinky opiátov na rovnaké konzervatívne molekulárne dráhy. Kaunová okrem toho spolupracuje s Johnom McGearym, profesorom psychiatrie a ľudského správania v spoločnosti Brown. Spoločne tak študujú vzorky DNA od pacientov s poruchami užívania alkoholu, aby zistili, či u nich existujú genetické polymorfizmy v génoch súvisiacich s túžbou objavených u múch.

„Ak to funguje rovnako aj u ľudí, stačí len jeden pohár vína na aktiváciu tejto dráhy, ale do hodiny sa to vráti do normálu,“ povedala Kaunová. „Po troch pohároch s hodinouvou prestávkou medzi pitím sa dráha nevráti do normálu ani po 24 hodinách. Myslíme si, že toto pretrvávanie pravdepodobne spôsobuje zmenu génovej expresie v pamäťových obvodoch.

„Nabudúce to treba mať na pamäti ak si s priateľom či priateľkou otvoríte fľašu vína.“ dodala.

Použitá literatúra:

Petruccelli, E., Feyder, M., Ledru, N., Jaques, Y., Anderson, E., & Kaun, K. R. (2018). Alcohol Activates Scabrous-Notch to Influence Associated Memories. *Neuron*. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.005

Ilustračný obrázok zo zdroja: Petruccelli, E., Feyder, M., Ledru, N., Jaques, Y., Anderson, E., & Kaun, K.

R. (2018). Alcohol Activates Scabrous-Notch to Influence Associated Memories. *Neuron*. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.005