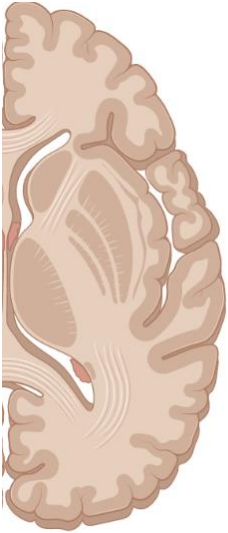


Wpływ kokainy na ekspresję genów zegara biologicznego

ZEGAR BIOLOGICZNY I RYTMY BIOLOGICZNE

Zegar biologiczny (ang. pacemaker) pełni funkcję głównego oscylatora dla rytmów biologicznych, takich jak np. rytmy dobowe, czy rytmy okołodobowe. U ssaków funkcję głównego generatora rytmu spełniają **jądra nadskrzyżowaniowe** (ang. suprachiasmatic nucleus; SCN) podwzgórza mózgu, składające się z blisko 20 000 neuronów, a także zegary peryferyjne (np. komórki, tkanki czy narządy wewnętrzne). SCN, dzięki receptorom zlokalizowanym w narządach zmysłów (głównie dzięki światłoczułym komórkom siatkówki oka) odbierają informację ze środowiska zewnętrznego, dzięki czemu są w stanie dostosować rytm organizmu do warunków otoczenia i przewidywać (**antycypować**) cykliczne zachodzące w środowisku zmiany. Co ciekawe, to właśnie warunki oświetlenia (cykl światło-ciemność) są głównymi, tzw. **dawcami czasu** (ang. time-givers) dla zegara biologicznego. **Rytmy okołodobowe** (ang. circadian rhythms) są endogenne, fluktuują w ciągu 24 godzin i obserwowane są na poziomie behawioralnym, biochemicznym i fizjologicznym.



MECHANIZM I REGULACJA ZEGARA BIOLOGICZNEGO

Wytwarzanie rytmów okołodobowych wymaga złożonego mechanizmu obejmującego wiele **genów zegarowych**, takich jak *Per 1-3*, *Cry 1-2*, *Bmal1* i *Clock*, które kodują syntezę białek zaangażowanych w regulację **pętli sprzężenia zwrotnego** transkrypcji swoich własnych genów. Oprócz silnego wpływu warunków oświetlenia, duży wpływ na regulację rytmów biologicznych mają również substancje psychoaktywne, takie jak np. kokaina. **Zaburzenie nadużywania kokainy** (ang. cocaine use disorder) dotyka obecnie coraz więcej ludzi, bez względu na płeć, wiek czy status ekonomiczny.

Uzależnienie od kokainy powoduje wiele problemów (poznawczych, behawioralnych i motorycznych), a w **układzie nagrody** (obszarze mózgu odpowiedzialnym, m.in. za motywację) ośrodkowego układu nerwowego, kokaina przyłącza się do **transportera dopaminy** (DAT) i blokuje prawidłowy proces wychwytu zwrotnego, powodując nagromadzenie się dopaminy w synapsie i szeregu objawów, głównie o podłożu neuropsychotycznym (euforii).

WPLYW KOKAINY NA EKSPRESJĘ „GENÓW ZEGAROWYCH”

Badania przeprowadzone przez autorów pracy na myszach laboratoryjnych wskazują, że już niskie dawki kokainy silnie wiążą się z zakłóceniami kilku procesów homeostatycznych regulowanych przez system okołodobowy, takich jak cykle snu i czuwania oraz zachowania żywieniowe, oprócz zmian endokrynnych, autonomicznych i immunologicznych. Na poziomie molekularnym kokaina zaburza ekspresję genów zegara w SCN i obszarach mózgu związanych z nagrodą (tj. w jądrze półleżącym, prążkowiu), zmieniając dobowe rytmy ekspresji kluczowych genów zegarowych: *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* i *Per* gryzoni. Badacze zaobserwowali, że kokaina powoduje **znaczne przeprogramowanie okołodobowej ekspresji genów zegarowych**, oraz zidentyfikowali **jądrowy receptor gamma aktywatora białka peroksysomu** (PPAR γ) jako kluczowy element, wzmacniający negatywne działanie kokainy, dzięki sygnalizacji opartej za pośrednictwem receptora dopaminowego D2 (D2R).

NEUROMODULACJA ZEGARA BIOLOGICZNEGO

Co ciekawe, podanie specyficznego agonisty dla PPAR γ , zaangażowanego w odpowiedzi zapalne, myszom ze specyficzną komórkową ablacją D2R w średnich neuronach kolczastych prążkowia (MSN) - (iMSN-D2RKO), promuje przywrócenie prawidłowej oscylacji genów zegara biologicznego u szczurów nadużywających kokainę. U ludzi wykryto polimorfizm zmiennej liczby powtórzeń tandemowych genu *Per2* u osób nadużywających kokainę i dostępnością D2R w prążkowiu. **Dlatego, też zaproponowano wzajemną interakcję między nadużywaniem kokainy a funkcjonowaniem zegara biologicznego u ludzi, przy czym kokaina wpływa na zegar biologiczny, a zegar biologiczny moduluje z kolei przyjmowanie kokainy oraz zwiększa ryzyko uzależnienia wywołanego euforyczną nagrodą.**

Źródło: Brami-Cherrier K, Lewis RG, Cervantes M, Liu Y, Tognini P, Baldi P, Sassone-Corsi P, Borrelli E. *Cocaine-mediated circadian reprogramming in the striatum through dopamine D2R and PPAR γ activation.* Nat Commun. 2020 Sep 7;11(1):4448. doi: 10.1038/s41467-020-18200-6.

Autor tekstu: Kacper Witek – Zakład Farmakologii Uzależnień
Oprawa graficzna: Bernadeta Pietrzak, Agnieszka Wnuk - Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii

Grafika: Biorender.com

