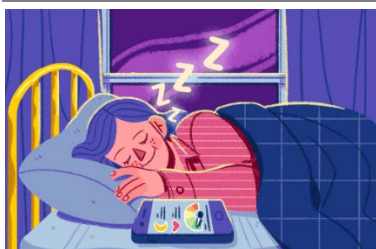


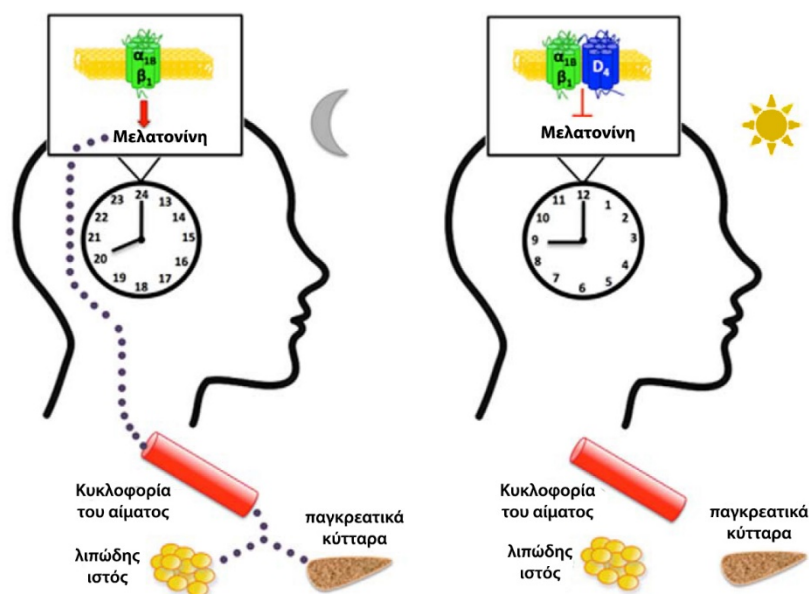
Σύμπλεγμα αποκλεισμού μελατονίνης

Το νέο σύμπλεγμα αποκλεισμού της μελατονίνης βοηθά στον έλεγχο των ρυθμών του σώματος



Το δημοσίευμα είναι μια σύνοψη για το ευρύ κοινό του ερευνητικού άρθρου *"Circadian-Related Heteromerization of Adrenergic and Dopamine D4 Receptors Modulates Melatonin Synthesis and Release in the Pineal Gland"* που δημοσιεύτηκε στο PLoS Biology.

Οι κιρκάδιοι ρυθμοί είναι καθημερινοί κύκλοι που ελέγχουν τα μοτίβα ύπνου – εγρήγορσης, την έκκριση ορμονών και τη θερμοκρασία του σώματος, και βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις μορφές ζωής. Επειδή το εσωτερικό μας ρολόι λειτουργεί λίγο περισσότερο από 24 ώρες, το σώμα μας το ρυθμίζει να ταιριάζει με τη διάρκεια της ημέρας χρησιμοποιώντας περιβαλλοντικά στοιχεία όπως το φως. Οι πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα φωτός ταξιδεύουν από τα μάτια σε μια δομή του εγκεφάλου που ονομάζεται **επίφυση**, η οποία προσαρμόζει το εσωτερικό ρολόι εκκρίνοντας **μελατονίνη** τη νύχτα. Η σύνθεση και η απελευθέρωση αυτής της ορμόνης που προκαλεί ύπνο είναι γνωστό ότι ρυθμίζεται από μια κατηγορία πρωτεϊνών στην επιφάνεια των κυττάρων που ονομάζονται αδρενεργικοί υπο-



Εικόνα 1: Η παραγωγή μελατονίνης που ρυθμίζεται από αδρενεργικούς υποδοχείς στην επίφυση μπορεί να ρυθμίσει τους κιρκάδιους κύκλους του σώματος. Ο υποδοχέας ντοπαμίνης D4 μπορεί να αναστείλει την απελευθέρωση μελατονίνης σχηματίζοντας κιρκαδικά ελεγχόμενα σύμπλοκα με αδρενεργικούς υποδοχείς.

δοχείς. Ωστόσο, δεν είναι σαφές τι ακριβώς περιορίζει τους ρυθμούς παραγωγής μελατονίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας.

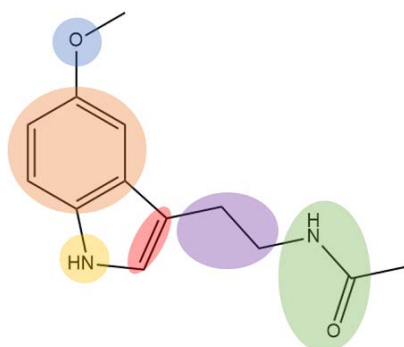
Η ερευνητική ομάδα με επικεφαλής τον Peter McCormick του Πανεπιστημίου της Βαρκε-

λώνης ανέφερε ότι οι αδρενεργικοί υποδοχείς σχηματίζουν σύμπλοκα με τους υποδοχείς ντοπαμίνης D4 για να εμποδίσουν την παραγωγή μελατονίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τα επίπεδα αυτών των συμπλεγμάτων (που ονομάζονται ετερομερή) αυξάνονται

και μειώνονται με κιρκάδιο μοτίβο - φαινόμενο που δεν έχει αναφερθεί ποτέ πριν για τα ετερομερή των υποδοχέων. Αυτά τα ευρήματα διευκρινίζουν τον προηγουμένως άγνωστο ρόλο των υποδοχέων D4 στην επίφυση και παρέχουν στοιχεία για έναν νέο μοριακό μηχανισμό για τον έλεγχο της παραγωγής μελατονίνης στα θηλαστικά.

Στη μελέτη, ο McCormick και οι συνεργάτες του ανίχνευσαν τα σύμπλοκα D4 - αδρενεργικών υποδοχέων σε κύτταρα που απομονώθηκαν από την επίφυση του ποντικού. Αφού προσάρτησαν κλώνους DNA σε διακριτά αντισώματα που συνδέονται με τους υποδοχείς D4 και τους αδρενεργικούς υποδοχείς, διαπίστωσαν ότι οι δύο διαφορετικοί υποδοχείς ήταν αρκετά κοντά ώστε να αλληλεπιδράσουν οι κλώνοι DNA στα αντίστοιχα αντισώματα τους. Αυτή η αλληλεπίδραση συνέβη σε επίφυση

που αφαιρέθηκε και εξετάστηκε αμέσως μετά την ανατομή αλλά όχι κατά τη δύση του ηλίου, υποδηλώνοντας ότι τα σύμπλοκα σχηματίζονται στην αρχή της φωτεινής περιόδου, αλλά ο αριθμός τους μειώνεται μέχρι το τέλος της ημέρας.



Εικόνα2: Μελατονίνη

Για να εξετάσουν τον λειτουργικό ρόλο των συμπλεγμάτων D4 και αδρενεργικών υποδοχέων, ο McCormick και η ομάδα του κατεργάστηκαν την επίφυση με ενώσεις που ενεργοποιούν και τους δύο τύπους υποδοχέων. Η διέγερση των υποδοχέων D4 παρενέβη στην ικανότητα των αδρενεργικών υποδοχέων να ενεργο-

ποιούν τις οδούς σηματοδότησης στόχου τους (ERK 1/2 και Akt/PKB) και ως εκ τούτου να αυξάνουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση μελατονίνης. Αυτή η ανασταλτική δράση εμφανίστηκε σε επίφυση που αφαιρέθηκε κατά την ανατολή του ηλίου, όταν τα σύμπλοκα ήταν παρόντα στον ιστό, αλλά όχι σε επίφυση που αφαιρέθηκε κατά τη δύση του ηλίου, όταν εκφράζονταν μόνο αδρενεργικοί υποδοχείς.

Τα πρόσφατα ταυτοποιημένα σύμπλοκα ταιριάζουν στον κλασικό ορισμό του ετερομερούς επειδή προσλαμβάνουν βιοχημικές και λειτουργικές ιδιότητες που είναι διαφορετικές από αυτές των μεμονωμένων μονάδων τους. Επειδή αυτά τα ετερομερή διατηρούν τη μελατονίνη σε χαμηλά επίπεδα μέχρι τη νύχτα, θα μπορούσαν να εξηγήσουν πώς η επίφυση είναι σε θέση να διατηρεί ακριβή έλεγχο στους κιρκάδιους ρυθμούς του σώματος.

Η επίφυση (ή κωνάριο) είναι ενδοκρινής αδένας του σώματος και βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου, κοντά στον υποθάλαμο. Είναι η μόνη περιοχή του σώματος που διαθέτει φωτοευαίσθητα κύτταρα, τα οποία την καθιστούν φωτοευαίσθητο ενδοκρινή αδένά, δίνοντάς της προηγμένες ικανότητες.

Ο ενδοκρινής αυτός αδένας:

- μετατρέπει την ορμόνη σεροτονίνη σε μελατονίνη κατ' αναλογία με την ποσότητα του φωτός που δέχονται τα φωτοευαίσθητα κύτταρά του,
- ανάλογα με την έκκριση σεροτονίνης ή μελατονίνης και της ποσότητάς τους, οι υπόλοιποι ενδοκρινείς αδένες λαμβάνουν χημικά σήματα που αφορούν τη λειτουργία τους,
- ρυθμίζει τον κιρκάδιο ρυθμό και τον βιορυθμό, μέσω της έκκρισης των παραπάνω δύο ουσιών.