

MECHANIZM ODDZIAŁYWANIA JONÓW CYNKU Z WYBRANYMI TYPMI RECEPTORA SEROTONINOWEGO

Grzegorz Satała, Tomasz Lenda, Beata Duszyńska, Andrzej J. Bojarski

Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, Kraków
Opiekun naukowy: Prof. Andrzej J. Bojarski

Streszczenie: Cynk jako biopierwiastek pełni w organizmie wiele ważnych funkcji, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Na poziomie molekularnym cynk reguluje aktywność wielu kluczowych enzymów biorących udział w metabolizmie neuronalnym, a na poziomie komórkowym, uczestniczy w aktywności synaptycznej i ma wpływ na plastyczność neuronalną. W wielu pracach poświęconych charakterystyce farmakologicznej cynku, wykazano własności przeciwdepresyjne tego pierwiastka stosując różne testy i modele zwierzęce: m.in. wymuszonego pływania i zawieszenia za ogon u myszy i szczurów, usunięcia opuszek węchowych i modelach łagodnego, chronicznego stresu u szczurów. Badania dowiodły, że cynk ujawnia własności przeciwdepresyjne, chociaż mechanizm tego działania pozostaje nadal niewyjaśniony. Wśród różnych hipotez wskazuje się na zaangażowanie receptorów serotoninowych [Szewczyk i in. 2009]. Warto podkreślić, że cynk jest także klasyfikowany jako jeden z naturalnych modulatorów allosterycznych receptorów α_1 - i β_2 -adrenergicznych [Ciolek i in. 2011; Swaminath i in. 2003], dopaminowych D₁, D₂ i D₄ [Schetz i in. 2001], jak też receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} [Barrondo i in. 2009].

Biorąc pod uwagę dane świadczące o negatywnej allosterycznej modulacji receptorów 5HT_{1A} zbadano oddziaływanie jonów cynku z receptorami serotoninowymi typu 5-HT₇, stosując metody radioizotopowe *in vitro* oraz symulując bezpośrednie interakcje jonów Zn²⁺ z białkiem receptorowym metodami dynamiki molekularnej *in silico*. Uzyskane wyniki wskazują na niekompetencyjny charakter oddziaływań z badanym typem receptora, świadczą o mechanizmie modulacji allosterycznej i określają potencjalne punkty uchwytu dla jonów cynku na receptorze 5-HT₇.

Literatura:

- Barrondo S, Sallés J.** 2009. Allosteric modulation of 5-HT_{1A} receptors by zinc: Binding studies. *Neuropharmacology*. 56, 455-62.
- Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME.** 2012. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.*, 86, 521-34.
- Ciolek J, Maïga A, Marcon E, Servent D.** 2011. Pharmacological characterization of zinc and copper interaction with the human α_{1A} -adrenoceptor. *Eur J Pharmacol*. 655, 1-8.
- Schetz JA, Sibley DR.** 2001. The binding-site crevice of the D₄ dopamine receptor is coupled to three distinct sites of allosteric modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 296, 359-63.
- Swaminath G, Lee TW, Kobilka B.** 2003. Identification of an allosteric binding site for Zn²⁺ on the β_2 adrenergic receptor. *J Biol Chem*. 278, 352-6.
- Szewczyk B, Poleszak E, Wlaź P, Wróbel A, Blicharska E, Cichy A, Dybała M, Siwek A, Pomierny-Chamiolo L, Piotrowska A, Brański P, Pilc A, Nowak G.** 2009. The involvement of serotonergic system in the antidepressant effect of zinc in the forced swim test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 33, 323-9.

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2012/05/N/NZ7/02110.

Adres do korespondencji: satala@if-pan.krakow.pl