

IDENTYFIKACJA MODULACJI ALLOSTERYCZNEJ W GRUPIE RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH GPCR

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: Badanie zjawiska allosterii i poszukiwanie nowych przykładów modulacji allosterycznej to bardzo aktualne tematy badawcze, szczególnie w odniesieniu do receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR), które jako największa i najbardziej różnorodna reprezentacja białek w ludzkim genomie, biorą udział w większości procesów fizjologicznych. Dysfunkcje przekazywania sygnału w obrębie GPCR objawiają się powstawaniem wielu poważnych chorób i około połowa ze stosowanych obecnie leków działa poprzez różne typy tych receptorów. Istnienie dodatkowych (w stosunku do endogennych) miejsc regulacyjnych na cząsteczce receptora ma istotne znaczenie w stosunku do możliwości regulacji jego funkcji, stąd też allosterizm jest uważany za jeden z kluczowych mechanizmów biochemicznych. Mimo, że modulacja allosteryczna to powszechny mechanizm regulacji wielu białek, to w grupie aminergicznych receptorów GPCR jest badana dopiero od stosunkowo niedawna i najwięcej danych otrzymano dla receptorów muskarynowych i adenozynowych. W odniesieniu do receptorów serotoninowych istnieją tylko 4 znane przykłady modulacji allosterycznej i dotyczą one działania oleamidu na receptory 5-HT_{2A} i 5-HT₇ [Thomas i in. 1997], pozytywnego modulatora receptora 5-HT_{2C} – związku PNU-69176E [Im i in. 2003] oraz allosterycznej inhibicji receptora 5-HT_{1A} wywołanej jonami cynku [Barrondo i in. 2009]. Biorąc pod uwagę, że cynk jest wymieniany wśród endogennych czynników, które poprzez mechanizmy allosteryczne regulują funkcje GPCR, interesującym jest sprawdzenie czy zjawisko opisane dla receptora 5-HT_{1A} może być zidentyfikowane także dla innych typów receptorów serotoninowych. W tym celu sposób oddziaływania jonów cynku z receptorem 5-HT₇ badano w porównaniu do efektów obserwowanych dla receptora 5-HT_{1A}. Uzyskane wyniki badań *in vitro* wskazują na niekompetencyjny charakter oddziaływań z oboma typami receptora i świadczą o mechanizmie modulacji allosterycznej. Tym samym stanowią kolejne przykłady identyfikacji tego zjawiska w grupie aminergicznych GPCR i dodają nową wiedzę na temat roli cynku w ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto, w przypadku receptora 5-HT_{1A} otrzymane rezultaty stanowią uzupełnienie opublikowanych danych, które uzyskano wykorzystując inny materiał biologiczny [Barrondo i in. 2009].

Literatura:

Barrondo S, Sallés J. 2009. Allosteric modulation of 5-HT_{1A} receptors by zinc: Binding studies. *Neuropharmacology*. 56, 455-62.

Im WB, Chio CL, Alberts GL, Dinh DM. 2003. Positive allosteric modulator of the human 5-HT_{2C} receptor. *Mol Pharmacol*. 64, 78-84.

Thomas EA, Carson MJ, Neal MJ, Sutcliffe JG. 1997. Unique allosteric regulation of 5-hydroxytryptamine receptor-mediated signal transduction by oleamide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94, 14115-9.

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