
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Οι κυτταρικοί υποδοχείς συνιστούν ειδικές πρωτεΐνες που έχουν ως αποστολή να δέχονται ερεθίσματα από ενδογενείς ουσίες οι οποίες προσδένονται σ' αυτούς και να μεταφέρουν τα μηνύματα αυτά προς τα ενδότερα του κυττάρου πυροδοτώντας πολύπλοκους μοριακούς μηχανισμούς. Οι υποδοχείς αυτοί μπορεί να ενεργοποιηθούν ή ν' αδρανοποιηθούν από διάφορα φάρμακα. Τα φάρμακα που ενεργοποιούν τους υποδοχείς αυτούς ονομάζονται αγωνιστές ενώ τα φάρμακα που εμποδίζουν την ενεργοποίηση αυτών διακρίνονται στους αντίστροφους αγωνιστές και στους αποκλειστές.

Ταξινόμηση των κυτταρικών υποδοχέων

Οι κυτταρικοί υποδοχείς διακρίνονται από τοπογραφικής πλευράς στους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης και στους ενδοκυττάριους υποδοχείς. Στην πρώτη περίπτωση, η μεταβιβαστική ουσία που λειτουργεί ως προσδέτης δεν μπορεί να διασχίσει την κυτταρική μεμβράνη και μεταφέρει το μήνυμα προς τα ενδότερα του κυττάρου διεγείροντας βιοχημικές αντιδράσεις τα προϊόντα των οποίων λειτουργούν ως δεύτεροι αγγελιαφόροι και συνεχιστές του μηνύματος. Στη δεύτερη περίπτωση, η μεταβιβαστική ουσία έχει τη δυνατότητα να διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και να προσδέεται επί του υποδοχέα της ο οποίος κατασκηνώνει στο κυτταρόπλασμα.

Από λειτουργικής πλευράς οι υποδοχείς διακρίνονται στους ιονοτροπικούς και στους μεταβοτροπικούς. Στην πρώτη κατηγορία υπάρχει απ' ευθείας διάνοιξη ενός ιονικού διαύλου και εισροή ιόντων στο κυτταρόπλασμα ενώ στη δεύτερη κατηγορία η ένωση της μεταβιβαστικής ουσίας με τον υποδοχέα πυροδοτεί αντιδράσεις σε μοριακό ή γονιδιακό επίπεδο που καταλήγουν στη βιολογική απάντηση του κυττάρου.

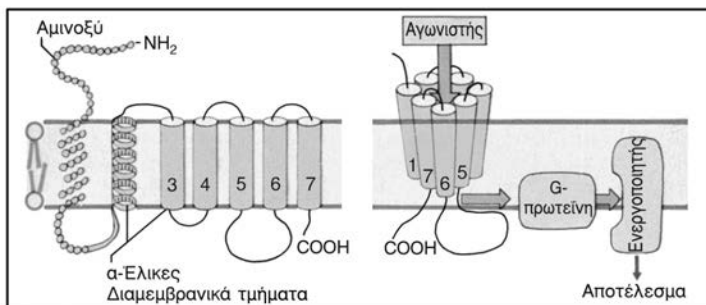
Υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης

Οι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης διακρίνονται από τοπογραφικής πλευράς σε προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς.

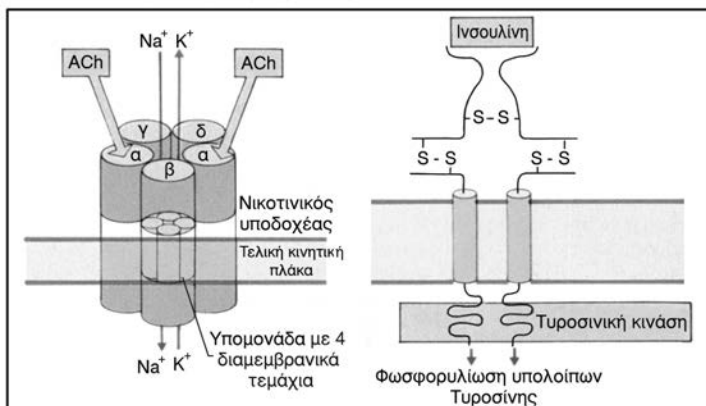
Οι προσυναπτικοί υποδοχείς ρυθμίζουν την απελευθέρωση των νευρομεταβιβαστών από την προσυναπτική μεμβράνη. Διακρίνονται στους αυτορυθμιζόμενους υποδοχείς ή αυτοϋποδοχείς (autoreceptors) και στους ετερορυθμιζόμενους υποδοχείς ή ετεροϋποδοχείς (heteroreceptors). Οι αυτοϋποδοχείς ρυθμίζονται από τους νευρομεταβιβαστές που απελευθερώνουν. Η ρύθμιση μπορεί να είναι διεγερτική και να προάγει την απελευθέρωση της ίδιας μεταβιβαστικής ουσίας όπως συμβαίνει με τους β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς και τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης. Μπορεί όμως και να είναι ανασταλτική όπως συμβαίνει με τους α_2 -αδρενεργικούς, τους D_2/D_3 δοπαμινεργικούς, τους M_2 της ακετυλοχολίνης, τους $GABA_B$ του γ -αμινοβουτυρικού οξέος, τους H_3 της ισταμίνης και τους $5-HT_{1D}$ της σεροτονίνης υποδοχείς. Εντοπίζονται όχι μόνο στο πέρας της νευρικής απόληξης αλλά και στο σώμα και στους νευρίτες του νευρικού κυττάρου. Οι ετεροϋποδοχείς ρυθμίζονται από ουσίες που είτε συναπελευθερώνονται με τους νευρομεταβιβαστές, είτε απελευθερώνονται από γεινιάζουσες περιοχές είτε από άλλες ουσίες που παράγονται τοπικά ή μεταφέρονται με την κυκλοφορία.

Οι μετασυναπτικοί υποδοχείς από πλευράς δομής και μηχανισμών λειτουργίας μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες.

1. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι υποδοχείς αυτοί όπου μέσα στη πρωτεϊνική δομή τους περιέχεται ένας δίαυλος ο οποίος ανοίγει απ' ευθείας από τον αγωνιστή. Οι υποδοχείς αυτοί ονομάζονται ιονοτροπικοί υποδοχείς. Κάθε υπομονάδα των υποδοχέων αυτών περιέχει δύο ή περισσότερα τμήματα που εισδύουν στη μεμβράνη. Οι υποδοχείς αυτοί διακρίνονται σε εννέα υπεριοικογένειες και σε αυτούς ανήκουν υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης όπως οι N – υποδοχείς της ακετυλοχολίνης, οι $GABA_A$ – υποδοχείς και οι $5-HT_3$ – υποδοχείς στα νευρικά κύτταρα.
2. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι υποδοχείς εκείνοι που είναι συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες G. Περιέχουν επτά διαμεμβρανικά τμήματα και διακρίνονται σε τρεις υπεριοικογένειες. Μέσω της πρωτεΐνης αυτής ενεργοποιούν ενζυμικά συστήματα στην κυτταρική μεμβράνη, ρυθμίζουν διαύλους ιόντων ή ενεργοποιούν πρωτεΐνες μεταφορείς. Εδώ ανήκουν υποδοχείς των βιολογικών αμινών, των εικοσανοειδών και

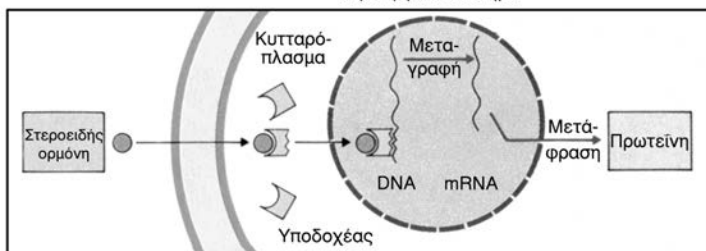


Α. Υποδοχέας συνδεδεμένος με πρωτεΐνη-G



Β. Ιονοτρόπος υποδοχέας

Γ. Υποδοχέας που λειτουργεί ως ενζυμικό σύστημα



Δ. Πυρηνικός υποδοχέας

Α. Υποδοχέας συνδεδεμένος με G-πρωτεΐνη. Αριστερά: Υποδοχέας σε φάση ηρεμίας. Δεξιά: Υποδοχέας διεγερθείς. Μετάδοση του σήματος προς τον ενεργοποιητή μέσω της G-πρωτεΐνης.
Β. Ιονοτρόπος υποδοχέας. Υποδοχέας που είναι συγχρόνως και διάνυσμα ιόντων. Το παράδειγμα αφορά τον νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης στην τελική κινητική λάκα.

Γ. Υποδοχέας που λειτουργεί ως ενζυμικό σύστημα. Το εξωκυττάριο τμήμα περιλαμβάνει τα σημεία για την πρόσδεση του αγωνιστή. Το ενδοκυττάριο τμήμα καταλήγει σε ενζυμικό σύστημα. Το παράδειγμα αφορά τον υποδοχέα της ινσουλίνης.

Δ. Πυρηνικός υποδοχέας. Το παράδειγμα αφορά τους υποδοχείς των στεροειδικών ορμονών. Ευρίσκονται στο κυτταρόπλασμα όπου ενώνονται με τη στεροειδή ορμόνη, σχηματίζουν σύμπλοκο το οποίο περνά στον πυρήνα και διεγείρει το αντίστοιχο γονίδιο και προάγει τη μεταγραφή.
 Από Lüllman H et al. Color Atlas of Pharmacology 1993

πολλών πεπτιδικών ορμονών. Οι υποδοχείς αυτοί ανήκουν στους μεταβοτροπικούς και κωδικοποιούνται από περισσότερο του 1% του γονιδιώματος.

3. Στην τρίτη κατηγορία ανήκουν οι υποδοχείς εκείνοι που λειτουργούν και ως ενζυμικά συστήματα. Πρόκειται για πολυπεπίδια που διατηρούν την κυτταρική μεμβράνη. Έχουν ένα εξωκυττάριο τμήμα που ενώνεται μ' ένα ενδογενή παράγοντα και ρυθμιζόμενοι αλλοστερικά ενεργοποιούν το ενδοκυττάριο τμήμα τους που αναπτύσσει ενζυμική δραστηριότητα. Στους υποδοχείς αυτούς περιλαμβάνονται οι υποδοχείς του ANP (Atrial Natriuretic Peptide) που συνδέονται με τη μεμβρανική γουανυλοκυκλάση, οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων, των νευροτροφινών και των κυττοκινών.

Ενδοκυττάριοι υποδοχείς

Πρόκειται για υποδοχείς που ευρίσκονται είτε στο κυτταρόπλασμα είτε στη μεμβράνη οργανυλίων είτε στον πυρήνα και ρυθμίζουν ενδοκυττάρια λειτουργίες. Οι κυριότεροι ενδοκυττάριοι υποδοχείς είναι:

1. Ενζυμικά συστήματα του κυτταροπλάσματος. Πρόκειται για ένζυμα που ευρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και τα οποία διεγείρονται από ουσίες, όπως είναι οι λιποδιαλυτές ή αέρια που έχουν την δυνατότητα να διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και να εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το NO που διεγείρει τη διαλυτή γουανυλοκυκλάση με αποτέλεσμα το σχηματισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP: cyclic Guanyl Mono Phosphate).
2. Υποδοχείς σε κυτταρικά οργανύλια. Κλασικές περιπτώσεις είναι οι υποδοχείς της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP₃: Inositol Triphosphate) στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου με ιονοτροπική συμπεριφορά και της ρυανοδίνης στην ίδια μεμβράνη. Η διέγερση τους οδηγεί σε έξοδο ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο.
3. Πυρηνικοί υποδοχείς που συνδέονται με το DNA. Πρόκειται για διαλυτές πρωτεΐνες χωρίς μεμβρανική εισδοχή που έχουν σημεία σύνδεσης με το DNA. Ενώνονται με τον αγωνιστή ο οποίος λόγω λιποδιαλυτότητας μπορεί και εισδύει διά της κυτταρικής μεμβράνης και προάγουν τη μεταγραφή του DNA αφού διανύσουν την απόσταση που τους χωρίζει με τον πυρήνα ταξιδεύοντας μέσα στο κυτταρόπλασμα. Η ένωση αγωνιστή – υποδοχέα αποκαλύπτει τμήμα της πρωτεΐνης του υποδοχέα το οποίο αναγνωρίζει αλληλουχίες που ονομάζονται στοιχεία ανταπόκρι-

σης (response elements) και ευρίσκονται στο DNA κοντά στα γονίδια που πρόκειται να μεταγραφούν. Εδώ ανήκουν οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών, της θυρεοειδικής ορμόνης, του ρετινοϊκού οξέος και της βιταμίνης D.

Ταυτότητα και σχέσεις των υποδοχέων που συνδέονται με G-πρωτεΐνη

Οι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης που συνδέονται με πρωτεΐνη-G αποτελούν την κυριότερη τάξη υποδοχέων μέσω των οποίων επιδρά ένας μεγάλος αριθμός ενδογενών ουσιών που ρυθμίζουν τη συμπεριφορά διαφόρων συστημάτων. Τα σημεία σύνδεσης των υποδοχέων αυτών με την πρωτεΐνη-G ευρίσκονται σε δύο αντιπαράλληλες έλικες. Τις ενδοκυττάρειες επεκτάσεις των TM5 και TM6 ελίκων. Οι πρωτεϊνικές κινάσες που φωσφορυλιώνουν και αδρανοποιούν τους υποδοχείς μπορούν ν' αλλάζουν τη σύνδεση τους από τη μία πρωτεΐνη G προς άλλη πρωτεΐνη G. Ο ίδιος υποδοχέας, ο οποίος διμερίζεται κατά τη φάση διέγερσης, να συνδέεται με τον προσδέτη σε διαφορετικά σημεία από το σημείο σύνδεσης με την ενδογενή ουσία και μπορεί να έχει περισσότερους ρόλους, γεγονός που εξαρτάται από το μόριο που τον διεγείρει και από το είδος των πρωτεϊνών-G που ευρίσκονται τοπικά.

Όταν οι υποδοχείς αυτοί που συνδέονται με την πρωτεΐνη G διεγείρονται, τότε προάγουν την ενεργοποίηση της τελευταίας διευκολύνοντας τη σύνδεση της με το GTP. Οι υποδοχείς αυτοί είναι επόμενο να αποτελούν και στόχους φαρμακολογικής παρέμβασης.

Οι υποδοχείς αυτοί είναι υδρόφιλες πρωτεΐνες και διατιτραίνουν την κυτταρική μεμβράνη πολλαπλά και κατά ελικοειδή τρόπο με αποτέλεσμα επτά τμήματα της έλικας να είναι μεμβρανικά ενώ οι αγκύλες βλέπουν προς τον εξωκυττάριο και τον ενδοκυττάριο χώρο ανάλογα. Τα σημεία σύνδεσης για τους αγωνιστές ή αποκλειστές με μικρό μόριο πιθανό να είναι οι μικροί θύλακοι που σχηματίζονται ανάμεσα στις δέσμες των ελίκων και που βλέπουν προς τον εξωκυττάριο χώρο. Για τους αρνητικά όμως φορτισμένους μεταβιβαστές όπως είναι η γλουταμάτη ή για τις πεπτιδικές ορμόνες χρειάζεται ένα πιο ουσιώδες εξωκυττάριο τμήμα.

Οι G-πρωτεΐνες που αποκαλούνται έτσι γιατί συνδέονται με γουανινονουκλεοτίδια ενεργούν σαν μεταδότες της πληροφορίας από τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης και κατά μήκος αυτής προς τους αντίστοιχους ενεργοποιητές. Ενεργοποιητές είναι διάφορα ενζυμικά συστήματα

μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι αδενυλοκυκλάσες, οι κινάσες των υποδοχέων, οι φωσφολιπάσες, οι φωσφοδιεστεράσες και οι κινάσες της τυροσίνης. Μεταξύ επίσης των ενεργοποιητών περιλαμβάνονται διάλυτοι διαφόρων ιόντων καθώς και ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς. Ανάλογα με τη φύση της πρωτεΐνης G, το μήνυμα προς τον ενεργοποιητή μπορεί να είναι διεγερτικό ή ανασταλτικό.

Κάθε G-πρωτεΐνη είναι ετεροτριμερής και αποτελείται από τρεις υπομονάδες, τις α , β και γ που συνδέονται ισχυρά με τη κυτταροπλασματική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης χωρίς όμως να είναι ενσωματωμένες σ' αυτή και δεν περιέχουν υδροφובες περιοχές. Η υπομονάδα α είναι ο φορέας της μετάδοσης της πληροφορίας από τον υποδοχέα στον ενεργοποιητή πλην όμως η επαφή πρωτεΐνης G και υποδοχέα δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς τη παρουσία του συμπλόκου των υπομονάδων $\beta\gamma$. Ο κυριότερος όμως ρόλος των υπομονάδων $\beta\gamma$ είναι η μετάδοση πληροφοριών προς τον πυρήνα του κυττάρου. Πειραματικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι η α υπομονάδα απαρτίζεται από επί μέρους υποομάδες όπως $G_{\alpha 1}$, $G_{\alpha 2}$, $G_{\alpha 3}$ και ότι κάθε μια απ' αυτές παίζει κάποιο ρόλο στη μετάδοση του σήματος. Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνη G χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι έχουν επτά διαμεμβρανικά τμήματα (7-TM: Trans Membrane). Όταν ένας αγωνιστής συνδέεται με ένα από τους υποδοχείς αυτούς τότε η μοριακή επίδραση αναμεταδίδεται από τις μεμβρανικές έλικες του υποδοχέα στο κυτταροπλασματικό τμήμα της πρωτεΐνης του υποδοχέα. Το C-τελικό τμήμα της τρίτης ενδοκυττάριας αγκύλης έχει πολύ σημαντική συμμετοχή στην ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών.

Κάθε κύτταρο μπορεί να περιέχει διάφορες πρωτεΐνες-G. Πολλοί υποδοχείς μπορούν να διεγείρουν μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη-G αλλά και μιά πρωτεΐνη-G μπορεί ν' απευθύνεται σε περισσότερους του ενός ενεργοποιητές. Πολλές διαφορετικές πρωτεΐνες μπορεί να έχουν την ίδια λειτουργία. Για παράδειγμα, η διέγερση των διαύλων του K^+ γίνεται από τρεις διαφορετικές πρωτεΐνες-G. Αντίθετα μια μόνο πρωτεΐνη-G μπορεί να ασκεί περισσότερες από μια λειτουργίες. Για παράδειγμα η πρωτεΐνη G_S διεγείρει τόσο το σύστημα της αδενυλοκυκλάσης (AC) όσο και τους διαύλους του Ca^{2+} που είναι ευαίσθητοι στις διυδροπυριδίνες. Όσο αυξάνουν οι γνώσεις για τις σχέσεις υποδοχέων – πρωτεϊνών G – διαύλων ιόντων τόσο ενισχύεται η άποψη ότι ένας υποδοχέας πιθανόν να είναι σε θέση ν' αναγνωρίζει διαφορετικές πρωτεΐνες-G. Αυτό πιθανόν να έχει

σχέση και συνάρτηση με τη δομή των ενδοκυτταρίων περιοχών του κάθε υποδοχέα. Ο υποδοχέας αντιδρά με τις πρωτεΐνες-G στη κυτταροπλασματική πλευρά των τελευταίων και πιθανόν ανιχνεύει ειδικές περιοχές στη δομή τους που είναι υπεύθυνες για την εκλεκτικότητα του υποδοχέα ανάμεσα σε διαφορετικές πρωτεΐνες-G. Ένα άλλο ερώτημα είναι πως ο υποδοχέας ξεχωρίζει τα διάφορα μηνύματα που δέχεται και διαλέγει το πιο κατάλληλο. Πιθανό εδώ να παίζει ρόλο η υποομάδα της κάθε α -υπομονάδας της πρωτεΐνης-G και κάθε μια να έχει και διαφορετική λειτουργία. Τα ερωτήματα που προς το παρόν παραμένουν αναπάντητα στο σύνολο τους είναι το τί διασταυρώσεις υπάρχουν ακριβώς στα μονοπάτια που μεταδίδουν το σήμα. Το κουβάρι ξετυλίγεται σιγά-σιγά και δεν έχει φθάσει ακόμη στο τέρμα του.

Σήμερα είναι τουλάχιστον γνωστό για τους περισσότερους υποδοχείς που επηρεάζουν ορισμένα ενζυμικά συστήματα με ποια πρωτεΐνη-G μεθοδεύουν τη συγκεκριμένη ενέργεια.

Με τη $G_{i/o}$ -πρωτεΐνη που αδρανοποιεί το σύστημα της AC είναι συνδεδεμένοι οι εξής υποδοχείς:

Οι μουσκαρινικοί M_2 και M_4 , οι A_1 και A_3 της αδενοσίνης, ο α_2 -αδρενεργικός, ο CB_1 των κανναβινοειδών, οι $CCCK_1$, CCK_2 , CCK_3 των χημοκινινών, οι D_2 , D_3 , D_4 της δοπαμίνης, οι μεταβολτροπικοί των διεγερτικών αμινοξέων $mGlu_6$, $mGlu_7$, $mGlu_8$ και ο $GABA_B$ του γ-αμινοβουτυρικού οξέος. Επίσης στην ίδια κατηγορία ανήκουν οι $5-HT_{1A}$, $5-HT_{1B}$, $5-HT_{1D}$ της 5-υδροξυτρυπταμίνης, οι Y_1 και Y_2 του νευροπεπτιδίου Y, οι μ , δ και κ οπιοειδείς και ο P_{2T} πουρινεργικός.

Με τη G_s -πρωτεΐνη που διεγείρει το σύστημα της AC είναι συνδεδεμένοι οι εξής υποδοχείς :

Ο A_2 της αδενοσίνης, οι β -αδρενεργικοί, οι D_1 και D_5 της δοπαμίνης, οι VIP_1 και VIP_2 του αγγειοκινητικού εντερικού πεπτιδίου και ο V_2 της βασοπρεσίνης.

Με τη $G_{q/11}$ -πρωτεΐνη που διεγείρει το σύστημα της φωσφολιπάσης C (PLC) είναι συνδεδεμένοι οι εξής υποδοχείς:

Οι μουσκαρινικοί M_1 , M_3 και M_5 της ακετυλοχολίνης, οι α_1 -αδρενεργικοί, ο AT_1 της αγγειοστενσίνης, οι B_1 και B_2 της βραδυκινίνης, οι ET_A και ET_B των ενδοθηλινών, οι H_1 και H_2 της ισταμίνης, οι $5-HT_2$ και $5-HT_4$ της 5-υδροξυτρυπταμίνης, οι P_{2V} και P_{2Y} πουρινεργικοί και ο V_A της βασοπρεσίνης.

Διάφορες κινάσες είναι σε θέση να αποδεσμεύουν ένα υποδοχέα από τη σύνδεση του με μία πρωτεΐνη-G και να τον συνδέουν με άλλη ή με άλλα

βιοχημικά μονοπάτια στοχεύοντας στην επίταση βιολογικών απαντήσεων ή στην αποκατάσταση ισορροπιών.

Σήμερα υπάρχουν ενδείξεις ότι οι υποδοχείς αυτοί μπορούν και διεγείρουν βιοχημικά μονοπάτια ενούμενοι και με άλλης μορφής πρωτεΐνες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η πρωτεΐνη NHERE (Na^+/H^+ exchanger regulatory factor) που ρυθμίζει τη σχέση υποδοχέα με την αντλία Na^+/H^+ . Η διαπίστωση αυτή οδηγεί πολλούς προς αλλαγή της ονομασίας των υποδοχέων αυτών προς «επταελικοειδείς υποδοχείς» ή «επταδιαμεμβρανικοί υποδοχείς».

Μορφές λειτουργικότητας των υποδοχέων

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη που συνδέονται με πρωτεΐνη G ευρίσκονται σε μια κατάσταση δυναμικής ισορροπίας μεταξύ ενεργού και μη ενεργού μορφής. Από τις μορφές αυτές, μόνο η ενεργός μπορεί ν' αντιδράσει με τη πρωτεΐνη G και να δώσει το έναυσμα για τη μετάδοση του σήματος Η ενεργός μορφή χαρακτηρίζεται ως R^* και η αδρανής ως R. Αυτόματος ισομερισμός συμβαίνει μεταξύ των δύο αυτών μορφών. Οι πρωτεΐνες του υποδοχέα υφίστανται ένα καταρράκτη μετασχηματισμών ώσπου να σταθεροποιηθούν σε ορισμένες απ' αυτές τις μορφές. Πολλά δεδομένα μάλιστα συνηγορούν ότι, τόσο για την ενεργό μορφή όσο και για τη μη ενεργό μορφή, αντιστοιχεί μιά πληθώρα σχηματισμών του ίδιου υποδοχέα. Με βάση την παραδοχή αυτή που σήμερα εμφανίζεται ενισχυμένη, ο χαρακτηρισμός R^* δεν κρίνεται από πολλούς δόκιμος. Πιστεύεται μάλιστα ότι την παραπάνω δυναμική ισορροπία δεν την επηρεάζει μόνο η κατάσταση του υποδοχέα αλλά και ο αριθμός του συγκεκριμένου τύπου υποδοχέα που ευρίσκεται κάθε φορά στην κυτταρική μεμβράνη σε ενεργό μορφή. Ειδικά στους υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνη G, η ισορροπία τείνει να βαραίνει προς την ανενεργό μορφή.

Είναι γνωστό ότι ακόμη και εν απουσία αγωνιστού υπάρχει ένα μικρό επίπεδο λειτουργίας του υποδοχέα. Όταν δεν υπάρχει παρουσία αγωνιστού ή όταν υπάρχει παρουσία αποκλειστού τότε η ισορροπία $R \rightleftharpoons R^* \rightleftharpoons R$ θα προσδιορίσει τη βασική ενεργότητα του συστήματος μεταφοράς του μηνύματος προς τα ενδότερα του κυττάρου. Όταν υπάρχει απουσία αγωνιστού, η ισορροπία μεταξύ R^* και R μορφής κλίνει όπως ήδη αναφέρθηκε προς τη πλευρά της δεύτερης και το βασικό σήμα απόδοσης του υποδοχέα είναι χαμηλό. Στη περίπτωση αυτή ομιλούμε για κατάσταση βάσης (basal state). Υπάρχουν όμως και κάποιες εξαιρέσεις. Ορισμένοι υποδοχείς,

όπως οι D_5 της δοπαμίνης και δυνητικά ο H_2 της ισταμίνης στην κατάσταση βάσης, έχουν περισσότερες ενεργούς μορφές από τους προηγούμενους. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως είναι ο υποδοχέας του ιού που σχετίζεται με το σάρκωμα του Carosi, υπάρχει υπεροχή της ενεργού μορφής.

Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι αγωνιστές και οι αντίστροφοι αγωνιστές θα μπορούσαν να θεωρηθούν σαν αλλοστερικοί ρυθμιστές που συλλέγουν και σταθεροποιούν την ενεργό και μη ενεργό μορφή αντίστοιχα. Η παρουσία και η διατήρηση της ενεργού μορφής R^* προάγεται με την ένωση του υποδοχέα με τον αγωνιστή ενώ η αδρανής μορφή R ευνοείται εκλεκτικά με την παρουσία του αντίστροφου αγωνιστή. Αντίθετα, οι αποκλειστές δεν επηρεάζουν τη θέση ισορροπίας μεταξύ ενεργού και αδρανούς μορφής.

Ένα φάρμακο δρα σαν αγωνιστής όταν ενώνεται με την ενεργό μορφή του υποδοχέα, τη διατηρεί και πυροδοτεί την ενεργοποίηση του υποδοχέα με αποτέλεσμα να υπάρχει βιολογική απάντηση από το κυττάρο. Εάν η συγγένεια του φαρμάκου προς την ενεργό μορφή του υποδοχέα είναι επαρκώς εκλεκτική, τότε το φάρμακο αυτό σε συγκέντρωση κορεσμού θα οδηγήσει σε σταθεροποίηση της ενεργού μορφής και τον υποδοχέα σε πλήρη ενεργοποίηση. Τότε το φάρμακο αυτό ονομάζεται πλήρης αγωνιστής.

Εάν ένα άλλο φάρμακο συνδεθεί με τον υποδοχέα στην ίδια θέση που συνδέεται και ο πλήρης αγωνιστής αλλά έχει ελαφρά μεγαλύτερη συγγένεια με την ενεργό μορφή του υποδοχέα παρά με την αδρανή, τότε σε συγκέντρωση κορεσμού του παραπάνω φαρμάκου η ενεργοποίηση του υποδοχέα θα είναι σε μικρότερο βαθμό. Στη περίπτωση αυτή το φάρμακο αυτό ονομάζεται μερικός αγωνιστής. Το ίδιο όμως φάρμακο μπορεί να δράσει και σαν αποκλειστής εμποδίζοντας τη σύνδεση του υποδοχέα αυτού με τον πλήρη αγωνιστή.

Επίσης ένας αγωνιστής μπορεί να συμπεριφερθεί σαν πλήρης σ' ένα σύστημα και σαν μερικός σ' ένα άλλο. Αυτό συμβαίνει γιατί η αποτελεσματικότητα ενός αγωνιστή είναι συνάρτηση και της πυκνότητας των υποδοχέων αλλά και της δυνατότητας σύζευξης μ' ένα συγκεκριμένο βιολογικό σύστημα. Υπάρχουν επίσης αγωνιστές που μπορεί να μη παράγουν εμφανή βιολογική απάντηση. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι δεν έχουν κανένα αποτέλεσμα. Μπορεί να διευκολύνουν την ανάπτυξη βιοχημικών οδών που εξαρτώνται από τον υποδοχέα ή να επιταχύνουν την είσοδο του στο κυτταρόπλασμα ή ακόμη να εκδηλώνουν ενέργεια μόνο σε συνεργασία με άλλο υποδοχέα. Παράλληλα, αγωνιστές διάφοροι του ίδιου υποδοχέα μεθοδεύουν τη μεταφορά της διέγερσης μέσα από διαφορετικές πρωτεΐνες G

γιατί καθώς αντιδρούν με τον υποδοχέα αυτόν τον εμπλουτίζουν με διάφορες ενεργούς μορφές. Τέλος, οι ενδογενείς ουσίες που δρουν σαν αγωνιστές προκαλούν διαφορετικές ενέργειες που εξαρτώνται από το με ποία ενεργό μορφή του υποδοχέα συνδέονται.

Όταν ένα φάρμακο έχει εκλεκτική συγγένεια με τη μη δραστική μορφή του υποδοχέα, τότε συνδεόμενο με αυτή την σταθεροποιεί και ανατρέπει την εν δυνάμει και διαρκώς μεταβαλλόμενη ισορροπία. Η ενέργεια αυτή οδηγεί σε ανατροπή των συσχετισμών και σε ελάττωση των αναλογιών σε βάρος της ενεργού μορφής η οποία με το να μην είναι σταθεροποιημένη ακολουθεί τις κυκλικές μεταβολές για τις οποίες έγινε ήδη λόγος. Το αποτέλεσμα είναι το φάρμακο αυτό να δρα ανασταλτικά στην ενεργοποίηση του υποδοχέα. Κάθε ουσία με ανάλογες ιδιότητες ονομάζεται αντίστροφος αγωνιστής.

Όπως συμβαίνει και με τους αγωνιστές, και εδώ ανάλογα με το βαθμό εκλεκτικότητας προς τη μη δραστική μορφή οι αντίστροφοι αγωνιστές διακρίνονται σε μερικούς και σε πλήρεις.

Κάθε υποδοχέας μπορεί να εκφράσει διάφορα φαρμακολογικά προφίλ όπως ποικιλίες στο επίπεδο της δομικής ενεργότητας. Οι διαφορές αυτές μπορούν ν' αλλάξουν τη συμπεριφορά μιας ουσίας που συνδέεται με αυτόν και η οποία μπορεί να εκφρασθεί από μερικός αγωνιστής έως και αντίστροφος αγωνιστής. Η συμπεριφορά ως εκ τούτου ενός αγωνιστή εξαρτάται από τα κυτταρικά συμφραζόμενα του υποδοχέα.

Όταν ένα φάρμακο έχει την ίδια συγγένεια και με την ενεργό και με την μη ενεργό μορφή του υποδοχέα, τότε συνδέεται και με τις δύο μορφές χωρίς ν' αλλάζει τις ισορροπίες και χωρίς να σταθεροποιεί καμιά μορφή. Στην περίπτωση αυτή το φάρμακο δρα σαν αποκλειστής. Οι αληθείς αποκλειστές ανταγωνίζονται με τους αγωνιστές και με τους αντίστροφους αγωνιστές για την κατάληψη της ίδιας θέσης σύνδεσης με τον υποδοχέα. Από μόνοι τους όμως δεν μπορούν να πυροδοτήσουν τη μετάδοση του σήματος.

Θεωρητικά η διαφορά μεταξύ αποκλειστή και αντίστροφου αγωνιστή είναι σαφής. Ο αποκλειστής αποκλείει την πυροδότηση κάθε σήματος από τον υποδοχέα ενώ ο αντίστροφος αγωνιστής το περιορίζει από μικρό μέχρι μέγιστο βαθμό με βάση τα όσα αναπτύχθηκαν. Όταν όμως υπάρχει έντονη κλίση της ισορροπίας προς τη μη δραστική μορφή, τότε είναι δύσκολο να γίνει διαχωρισμός του αντίστροφου αγωνιστή από τον αποκλειστή. Ιδιαίτερα στη κλινική πράξη η διάκριση ανάμεσα στους αντίστροφους αγωνιστές και στους αποκλειστές δεν είναι πάντα εύκολη. Όσο η τεχνολογία θα

προοδεύει και θα μπορεί ν' αναγνωρίζει τις διαφορές, τόσο καλύτερα θα μπορεί να γίνεται ο διαχωρισμός αυτός και τόσο λιγότερες ουσίες που σήμερα θεωρούνται σαν αποκλειστές θα πάψουν ν' ανήκουν στη κατηγορία αυτή. Παρ' όλο όμως ότι στην κλινική πράξη η διαφορά αυτή δεν είναι φανερή, ο διαχωρισμός των ουσιών αυτών μπορεί να είναι ιδιαίτερα επωφελής ως προς την ακολουθητέα αγωγή.

Μηχανισμοί παρατεταμένης ενέργειας των αγωνιστών στους υποδοχείς

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που βασίζονται σε εργαστηριακά ευρήματα και οι οποίες προσπαθούν να ερμηνεύσουν τους μηχανισμούς με τους οποίους εμφανίζεται η παρατεταμένη δράση ορισμένων ουσιών που συνδέονται με το είδος των υποδοχέων που περιγράφονται παραπάνω.

Σύμφωνα με τη θεωρία της κινητικής των υποδοχέων, μια συγκεκριμένη ουσία που δρα είτε σαν αγωνιστής είτε σαν αποκλειστής, παρουσιάζει υψηλό βαθμό σύνδεσης με τον υποδοχέα. Η συγγένεια αυτή προσδιορίζεται από δύο σταθερές, την k_{on} και την k_{off} που δίνουν τις τιμές σύνδεσης και αποσύνδεσης της συγκεκριμένης ουσίας από τον υποδοχέα. Για να είναι μακρά και επίμονη μια παρόμοια σύνδεση θα πρέπει η k_{off} να είναι πολύ χαμηλή. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται μια ψευδής μη αντιστρεπτή σύνδεση κατά την οποία δεν μπορεί άλλη ουσία να εκτοπίσει την πρώτη από τον υποδοχέα. Η κατάσταση αυτή λαμβάνει τέλος με την απώλεια της λειτουργικότητας του υποδοχέα συνεπεία της υποβάθμισης του και της εισόδου του στο κυτταρόπλασμα.

Σύμφωνα με τη μακροκινητική θεωρία, η παρατεταμένη δράση μιάς ουσίας βασίζεται στην αντίσταση της τελευταίας στον καταβολισμό της και στην απομάκρυνση της από το πλάσμα. Η διατήρηση υψηλών συγκεντρώσεων πλάσματος εξασφαλίζει παράλληλα υψηλές συγκεντρώσεις στο επίπεδο των υποδοχέων.

Σύμφωνα με τη μικροκινητική θεωρία, υπάρχει η άποψη ότι μια ουσία διαχωρίζεται σε δύο φάσεις. Μια υδατική που αφορά τα εξωκυττάρια υγρά και μια λιπώδη μεμβρανική. Υπάρχει μια απότομη κλίση μεταξύ των συγκεντρώσεων των δύο αυτών χώρων με τον κύριο όγκο των λιποφίλων ουσιών ή φαρμάκων να ευρίσκεται στη μεμβράνη που δρα σαν δεξαμενή. Υπάρχει μια δυναμική ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών χώρων που εξαρτάται από τον συντελεστή διαχωρισμού του κάθε φαρμάκου. Ο υποδοχέας διεγείρεται τόσο από τα μόρια της υδατικής φάσης της ουσίας όσο και από

τα μόρια που ευρίσκονται στη μεμβράνη. Τα πρώτα φθάνουν τα ενεργά σημεία του υποδοχέα εισδύοντα μέσα στον πόρο που περιέχει ενώ τα δεύτερα φθάνουν στα ίδια σημεία μέσα από ανοίγματα των διαμβρανικών περιοχών του υποδοχέα. Μόνο όμως τα μόρια του φαρμάκου που ευρίσκονται στην υδατική φάση απομακρύνονται εύκολα. Με το μηχανισμό αυτό τα λιπόφιλα φάρμακα παραμένουν επί μακρόν και η ενέργεια τους είναι παρατεταμένη.

Τέλος, σύμφωνα με τη θεωρία της εξωτερικής θέσης πιστεύεται ότι υπάρχουν επιπρόσθετα σημεία σύνδεσης των διαφόρων ουσιών είτε στον υποδοχέα είτε σε άμεσα γειτονικές περιοχές. Με τον τρόπο αυτό το φάρμακο παγιδύεται και ενώ είναι ελεύθερο να συνδέεται ή ν' αποσυνδέεται με τα ενεργά σημεία του υποδοχέα δεν μπορεί να ξεφύγει εύκολα από την περιοχή όπου και παραμένει επί μακρόν. Η διαφορά με την προηγούμενη θεωρία είναι ότι εδώ το φάρμακο δεν μπορεί να εναλλάσσεται μεταξύ υδατικής και λιπώδους μεμβρανικής φάσης.

Απευαισθητοποίηση και ενδοκύττωση του υποδοχέα. Το φαινόμενο της ανοχής

Η απευαισθητοποίηση των υποδοχέων είναι μια βιολογική συμπεριφορά που δίνει το χρόνο στο κύτταρο ν' αντιδρά σωστά στα πολλαπλά εξωκυττάρια ερεθίσματα τα οποία δέχεται. Διακρίνεται στη φάση της ενδοκύττωσης και στη φάση της ανακύκλωσης. Η ενδοκύττωση εξαρτάται από τη παρουσία του αγωνιστή ενώ η ανακύκλωση είναι δομική διαδικασία.

Η απευαισθητοποίηση του υποδοχέα γίνεται με τη φωσφορυλίωση του τελευταίου αφού πρώτα γίνει η αποδέσμευση του από την πρωτεΐνη-G. Στη συνέχεια, ο υποδοχέας απομονώνεται στον ενδοκυττάριο χώρο όπου επανενεργοποιείται ή καταστρέφεται. Υπάρχουν δύο ειδών απευαισθητοποιήσεις. Η ταχεία που αφορά την οξεία διέγερση του υποδοχέα και είναι άμεσα ανατάξιμη και η βραδεία που είναι επακόλουθο συνεχούς διέγερσης. Η ταχεία απευαισθητοποίηση του υποδοχέα διακρίνεται σε ομόλογη και ετερόλογη.

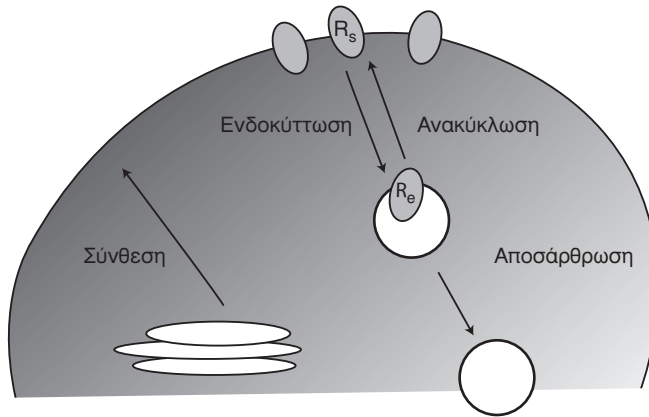
Κατά την ομόλογη απευαισθητοποίηση του υποδοχέα, η διέγερση του τελευταίου από ένα αγωνιστή έχει σαν αποτέλεσμα το φαινόμενο αυτό να περιορίζεται μόνο στο συγκεκριμένο υποδοχέα. Πρόκειται για ένα φαινόμενο που ακολουθεί πολλά βήματα. Πρώτα ενώνεται ο αγωνιστής με τον υποδοχέα και στη συνέχεια ο υποδοχέας με την πρωτεΐνη-G. Η διάσπαση της πρωτεΐνης-G στη συνέχεια στις υπομονάδες α και βγ έχει σαν αποτέλε-

σμα οι δύο τελευταίες να προσελκύουν μια από τις κινάσες που ονομάζονται GRKs (G protein - coupled Receptor Kinases) στην κυτταρική μεμβράνη. Η GRK προκαλεί την αρχική φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης του υποδοχέα με αποτέλεσμα το μικρό βαθμό απευαισθητοποίησης του τελευταίου. Η αρχική αυτή φωσφορυλίωση προσελκύει μια άλλη πρωτεΐνη, την β-αρρεστίνη. Η τελευταία ολοκληρώνει την απευαισθητοποίηση του υποδοχέα πιθανόν αποσυνδέοντας αυτόν από τη G-πρωτεΐνη. Η β-αρρεστίνη συνδέεται αφ' ενός μεν με την κλαθρίνη η οποία μεθοδεύει την ενδοκύττωση του υποδοχέα αφ' ετέρου δε με το μονοπάτι της MAP (Mitogen Activated Protein) που μεταφέρει το μήνυμα στον πυρήνα. Παράλληλα πιστεύεται ότι η σύνδεση υποδοχέα και αρρεστίνης είναι το αρχικό βήμα τόσο για την απομόνωση του πρώτου στο κυτταρόπλασμα όσο και για την έναρξη της διαδικασίας επαναευαισθητοποίησης.

Κατά την ετερόλογη απευαισθητοποίηση του υποδοχέα, η διέγερση του τελευταίου από ένα αγωνιστή οδηγεί σε διαδικασίες απευαισθητοποίησης όχι μόνο του συγκεκριμένου υποδοχέα αλλά και ενός μεγάλου αριθμού διαφορετικών υποδοχέων. Αυτό γίνεται μέσα από κινάσες όπως η πρωτεϊνική κινάση A (PKA) και η πρωτεϊνική κινάση C (PKC). Οι κινάσες αυτές εξαρτώνται από δεύτερους αγγελιαφόρους που δημιουργούνται κατά τη διέγερση όπως ήδη έχει αναπτυχθεί αρκούντως. Αυτοί είναι η cAMP για τη PKA και η διακυλογλυκερόλη (DG) για τη PKC. Οι κινάσες αυτές φωσφορυλιώνουν τους υποδοχείς σε διαφορετικές θέσεις απ' ότι οι GRKs κινάσες.

Φαίνεται όμως ότι οι PKA και PKC μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη συμπεριφορά των GRKs κινάσων και της αρρεστίνης. Στη προκειμένη περίπτωση ομιλούμε για ετερόλογη ρύθμιση ομολόγων μηχανισμών απευαισθητοποίησης.

Η διέγερση των υποδοχέων που συνδέονται με τις G-πρωτεΐνες από ένα αγωνιστή έχει, όπως ήδη αναπτύχθηκε, σαν αποτέλεσμα μια δραματική αναδιοργάνωση της ενδοκυττάριας κατανομής τους. Μετά τη μετάδοση του σήματος, ο υποδοχέας απευαισθητοποιείται και περνά στο κυτταρόπλασμα με το μηχανισμό της ενδοκύττωσης. Στη συνέχεια ο υποδοχέας φθάνει στα ενδοσωμάτια όπου αποφωσφορυλιούται και ξεκινά ένας μηχανισμός ανακύκλωσης με τελικό αποτέλεσμα ο υποδοχέας αυτός να ξαναέρχεται στην επιφάνεια επαναευαισθητοποιούμενος. Παράλληλα ένας αριθμός υποδοχέων που φθάνουν στα ενδοσωμάτια, οδεύουν στη συνέχεια προς τα λυσοσωμάτια όπου και διασπώνται. Συγχρόνως, ένας αριθμός νέων υποδοχέων συντίθεται στη συσκευή Golgi και προωθείται προς την κυττα-



Σχηματική παράσταση της πορείας που ακολουθεί ο υποδοχέας (R) μετά τη διέγερση.

Trends Pharm Sci 18: Aug 1997

ρική μεμβράνη με βάση τον μηχανισμό ανατροφοδότησης. Με τους μηχανισμούς αυτούς δημιουργείται μια σταθερή κατάσταση κατά την οποία ένας αριθμός υποδοχέων ευρίσκεται ενεργός στη κυτταρική μεμβράνη και ένας άλλος ανενεργός στο κυτταρόπλασμα. Ο κύκλος αυτός είναι βραδύς σε μη διεγερόμενα κύτταρα ενώ οι ρυθμοί αυξάνουν δραματικά παρουσία του αγωνιστή και της διέγερσης του υποδοχέα.

Ο αριθμός των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη δεν είναι στατικός αλλά επηρεάζεται από παράγοντες όπως είναι ο κυτταρικός κύκλος αλλά και διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Κατά τη χρόνια χρήση ενός φαρμάκου αγωνιστή ο αριθμός αυτός ελαττώνεται και η λειτουργικότητα των υποδοχέων υποβαθμίζεται. Το τελευταίο φαινόμενο οφείλεται σε αυξημένη διάσπαση της πρωτεΐνης του υποδοχέα, σε αλλαγές που αφορούν τη σταθερότητα του mRNA που μεταφέρει τα μηνύματα για τη σύνθεση των πρωτεϊνών του υποδοχέα και σε αλλαγές του ρυθμού αντιγραφής του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα. Με τους μηχανισμούς αυτούς αναπτύσσεται το φαινόμενο της ανοχής στα φάρμακα. Κλασικά παραδείγματα οι εξαρτησιογόνες ουσίες και οι β-αποκλειστές επι βρογχικού άσθματος.

Η απευαισθητοποίηση αυτή του υποδοχέα μπορεί να είναι αποτέλεσμα ομόλογου διέγερσης, δηλαδή διέγερσης του ίδιου του υποδοχέα. Μπορεί όμως να είναι αποτέλεσμα και ετερολόγου διέγερσης. Στη περίπτωση αυτή η διέγερση ξεκινά από άλλον υποδοχέα αλλά στη συνέχεια

υπάρχει διασταύρωση ή επικοινωνία των βιοχημικών οδών που κινητοποιούνται με τις αντίστοιχες του συγκεκριμένου υποδοχέα. Ο καταρράκτης αυτός των αλληλεμπλεκόμενων αντιδράσεων οδηγεί σε απευαισθητοποίηση του υποδοχέα έστω και αν αυτός δεν ενεπλάκει άμεσα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albert P. and Morris St.: Antisense knockouts. Molecular scalpels to the dissection of signal transduction. Trends Pharmacol. Sci. 1994; 15: 250-254.
2. Ahuja S., Smith S.: Multiple switches in G-protein-coupled receptor activation Trends Pharmacol. Sci. 2009; 30: 494-502.
3. Baker J., Hill St.: Multirole GPCR conformations and signalling pathways. Trends Pharmacol. Sci. 2007; 28: 374-381.
4. Barnard E.: The transmitter - gated channels. A range of receptor types and structures. Trends Pharmacol. Sci. 1996; 17: 305-309.
5. Birnbaumer L., Mattera R., Yatani A., VanDongen A., Graf R., Sanford J., Codina J., Brown A.: Roles of G-proteins in coupling of receptors to ionic channels. In: Nahorski St. (ed). Transmembrane Signaling. Intracellular messengers and implications for drug development. New York. Wiley - Interscience Publ. 1990; 43-71.
6. Bosier B., Hermans E.: Versatility of GPCR recognition by Drugs. From biological implications to therapeutic relevance. Trends Pharmacol. Sci. 2007; 28: 438-443.
7. Bunnet N., Bouvier M. and Deblas A.: Peptide G protein - coupled receptors meet at Erice. Trends Pharmacol. Sci. 1998; 19: 343-346.
8. Bourne H. and Roberts J.: Drug receptor and pharmacodynamics. In Katzung B.(ed) Basic and clinical pharmacology. Prentice-Hall Intern.Inc. Con. USA. 1995; 9-32.
9. Cerione R.: Reconstitution of receptor / GTP-binding protein interactions. Biochem. Biophys. Acta 1991; 1071: 473-501.
10. Chuang T., Iacovelli L., Sallese M. and Blasi A.: G-protein coupled receptors. Heterologous regulation of homologous desensitization and its implications. Trends Pharmacol. Sci. 1996; 17: 416-421.
11. Coleman R., Johnson M., Nials A., Vardey J.: Exosites. Their current status and their relevance to the duration of action of long-acting β -adrenoceptor agonists. Trends Pharmacol. Sci. 1996; 17: 324-329.
12. Dolphin A.: Nucleotide binding proteins in signal transduction and disease. Trends Neurolog. Sci. 1987, 10: 53-57.
13. Gilchrist A.: Modulating G-protein-coupled receptors. From traditional pharmacology to allosterics. Trends Pharmacological Sci. 2007; 28: 431-437.

14. Halliwell R.: A short history of rise of the molecular pharmacology of ionotropic drug receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28: 214-219.
15. Humphrey P., Spedding M. and Vanhoute P.: Receptor classification and nomenclature. The revolution and the resolution. *Trends Pharmacol. Sci.* 1994; 15: 203-204.
16. Kaziro Y., Itoh H., Kozasa T., Nakafuku M., Satoh T.: Structure and function of signal transducing GTP- binding proteins. *Annu. Rev. Biochem.* 1991; 60: 349-400.
17. Klein-Seetharaman L. Dual role of interactions between membranous and soluble portions of helical membrane receptors for folding and signaling. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 183-189.
18. Kobilka B., Deupi X.: Conformational complexity of G-protein-coupled receptors. *Trend Pharmacol. Sci.* 2007; 28: 397-406.
19. Koenig J. and Edwardson J.: Endocytosis and recycling of G- protein - coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; 18: 276-281 36.
20. Κόγκας Β.: πρωτεΐνες G. Προοπτικές της φαρμακολογίας του μέλλοντος. *Επιστ. Επετηρ. Ιατρ. Τμ. ΑΠΘ*, 1991; 181: 33-39.
21. Κόγκας Β.: Θέματα μοριακής φαρμακολογίας. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2003.
22. Κόγκας Β., Παπαδόπουλος Κ.Α. Υποδοχείς στο επίπεδο του αγγειακού τοιχώματος. *Εισ: Β. Κόγκας και Κ.Α. Παπαδόπουλος (Εκδ.) «Μοριακή φαρμακολογία του αγγειακού τόνου». Επιστημονικές Εκδόσεις Σιώκη. Θεσσαλονίκη 2008; 23-101.*
23. Κόγκας Β., Παπαδόπουλος Κ.Α. Πυρηνικοί υποδοχείς, καρδιαγγειακό σύστημα και φάρμακα. *Εισ: Β. Κόγκας και Κ.Α. Παπαδόπουλος (Εκδ.) «Μοριακή φαρμακολογία του αγγειακού τόνου». Επιστημονικές Εκδόσεις Σιώκη. Θεσσαλονίκη 2008; 103-126.*
24. Langer S.: 25 years since the discovery of presynaptic receptor. Present knowledge and future perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; 18: 95-99.
25. Μακρυγιαννάκης Α. και Γραβάνης Α.: Μοριακή φαρμακολογία των G-πρωτεϊνών. *Επιθ. Κλιν. Φαρμακολ. Φαρμακοκιν.*, 1997; 15: 17-288.
26. Milligan G., Bond R. and Lee M.: Inverse agonism. Pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol. Sci.* 1995; 16:10-13.
27. Milligan G and Bond R.: Inverse agonism and the regulation of receptor number. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; 18: 468-473.
28. Milligan G., Smith N.: Allosteric modulation of heteromeric G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28: 615-620.
29. Riobo N., Manning D.: Receptors coupled to heterotrimeric G proteins of the G₁₂ family. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 146-153.
30. Ross E.: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In: Hardman J. et al (eds) "Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics". McGraw-Hill, New York 1996, 29-41.

31. Schneider T., Igelmund P., Hescheler J.: G-protein interaction with K⁺ and Ca²⁺ channels. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; 18: 8-11.
32. Schwartz W. and Ijzerman A.: Principles of agonism. Undressing efficacy. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998; 19: 433-436.
33. Smart D. and Lambert D.: The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17: 264-268.
34. Selbie L. and Hill St.: G protein – coupled receptor cross – talk: the fine-tuning of multiple receptor signalling pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998, 19: 87-93.
35. Spiegel A.: G-protein subtypes. Structural, identification and functional studies. In: Nahorski S ed. *Transmembrane signalling. Intracellular messengers and implications for drug development.* New York. Wiley Interscience Publ. 1990, 31-41.
36. Tenakin T.: Agonist – specific receptor conformation. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997, 18: 416-417.
37. Tucek St.: Is the R and R* dichotomy real? *Trends Pharmacol. Sci.* 1997, 18: 414-416.
38. Violin J., Lefkowitz R.: β -arrestin-biased ligands at seven-transmembrane receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; 28: 416-422.