

RECEPTORII FARMACOLOGICI

I. Un concept aproape centenar

V.A. Voicu*, M.E. Hinescu**

Motto: Living objects are so complex, therefore so irreproducible, that biological laws and theories can only be statistical laws or theories. In order to obtain simple systems, suitable for a more direct, "exact" approach, the living organism has to be disintegrated. The further this disintegration goes, the more "exact" will be our approach, but the less life will remain in the biological system. As soon as we really approach exactitude, life will be gone.

E.J. Ariens, 1964

1. Diversitatea receptorilor, ca rezultat al diversității celulare
2. Definirea și evoluția unui concept
3. Mesaje și mesageri. Comunicare prin semnale chimice, electrice, mecanice sau complexe
4. Receptorii farmacologici: câți, unde, când și de ce?
5. Receptorii și integrarea mesajelor succesive sau coincidente
6. De la receptorii orfani la arborele genealogic al receptorilor
7. Nomenclatura și clasificarea receptorilor: În căutarea criteriilor
8. Bibliografie

REZUMAT

Acest articol reprezintă primul episod al unei serii asupra unor variate aspecte legate de conceptul de receptori farmacologici. Primele capitole ale acestei serii abordează aspectele generale, legate de apariția, evoluția în timp, longevitatea și actualitatea conceptului. Sunt prezentate, sumar, aspecte legate de dificultățile pe care le ridică creșterea continuă a numărului de receptori caracterizați la scară moleculară, sub aspectul nomenclurii cât și al identificării unor criterii de clasificare.

Următoarele capitole ale acestei serii vor aborda aspecte concrete legate de structura, clasificarea, și farmacologia unor clase individuale de receptori.

Cuvinte cheie: receptori, nomenclatură, clasificare, semnalizare transmembranară

ABSTRACT

Pharmacological Receptors.

I. An almost centennial concept

This paper is the first one in a new serial review concerning cell receptors. The first chapters of this series concisely presents general data regarding the birth, everchanging features, longevity and actuality of a concept. There are presented in brief some of the difficulties raised by the continuous increase in the number and nature of receptors defined in terms of molecular biology. Actual problems concerning classification and nomenclature of receptors are revisited. The next chapters of the series will deal with concrete aspects regarding the structure, classification criteria in use and the pharmacology of individual classes of receptors.

Key words: receptors, nomenclature, criteria for classification, transmembrane signaling

1. Diversitatea receptorilor, ca rezultat al diversității celulare

În organismul uman, histologii au descris cel puțin 200 de tipuri diferite de celule. Criteriile utilizate pentru clasificarea celulelor au fost, de-a lungul timpului, de natură morfologică: forma și mărimea celulelor și diferențele în

compoziția lor (bio)chimică, așa cum apar ele — în mod indirect — din afinitatea diferită pentru coloranți (5).

Foarte repede, însă, a devenit vădită ineficiența criteriului morfologic în diferențierea, în plan funcțional, a celulelor aparținând, sub aspect fenotipic, aceluiași familii.

Variatele tipuri de tehnologii introduse în ultimele decenii în cercetarea medicală fundamentală au confirmat, rând pe rând, acest fapt. Exemplele cele mai ilustrative

*Prof. Dr. Victor A. Voicu, șeful Catedrei de Toxicologie Clinică, U.M.F. "Carol Davila" - Centrul de cercetări științifice medico-militare

**Dr. M.E. Hinescu, - Catedra de Histologie și Biologie celulară, U.M.F. "Carol Davila" - Centrul de cercetări științifice medico-militare

sunt, pe de-o parte, aspectul atât de asemănător al populațiilor de celule limfocitare (de o remarcabilă eterogenitate sub aspect funcțional) sau, pe de altă parte, morfologia celor aproximativ 10^{11} neuroni din creierul uman, ce ascund, în spatele unui număr (relativ) restrâns aspecte morfologice, o extraordinară diversitate funcțională (ei ar putea fi clasificați, în opinia lui Jessell și Kandel (42), în cel puțin 1.000 de tipuri de celule, diferite sub aspect funcțional).

Câteva miliarde de nucleotide din structura ADN-ului, așezate la același individ în aceeași succesiune particulară, în fiecare din celulele sale nucleate, păstrează stocată informația genetică pentru un număr estimat a fi cuprins între 100.000 și 1.000.000 de proteine.

Acumularea unor seturi diferite de molecule proteice și de ARN, în urma transcrierii ADN-ului și sintezei de proteine, determină diferențele dintre celule, atât în plan structural, cât și în plan funcțional. Dintre toate celulele, neuronii exprimă cel mai mare procent din informația codificată de ADN. În ficat sau rinichi, este exprimată de circa 10 ori mai puțin din informația genetică, comparativ cu informația exprimată în țesuturile nervoase. În creier, s-au identificat circa 200.000 de tipuri diferite de secvențe de ARN mesager (44).

La ce servește informația (asupra proteinelor) stocată în ADN, într-un "limbaj" de codificare "invidiat" de specialiștii în electronică? Care sunt calitățile particulare ale proteinelor ce le conferă un loc special în biologia celulelor?

Răspunsul s-ar putea obține din creionarea unui tablou al proprietăților lor (bio)chimice, ca o consecință a compoziției lor în aminoacizi, pe de-o parte, precum și din participarea lor, pe de altă parte, la:

- determinarea formei și structurii celulare; —
- procesele de *recunoaștere moleculară*;
- procesele de cataliză, cu consecințe funcționale de o uluitoare diversitate.

Această serie de referate generale inițiată de noi și-a propus să contureze o imagine ceva mai detaliată asupra participării proteinelor la procesele de *recunoaștere moleculară* și la *semnalizarea transmembranară*. După prezentarea unor aspecte generale legate de conceptul de receptor, vor fi prezentate clase specifice de receptori, după un plan și criterii comune, ce vor include: clasificarea, distribuția, căile de semnalizare, mecanismele fiziologice la care participă, bolile în care sunt implicați și date asupra unor medicamente care le modulează activitatea. Ori de câte ori va fi cazul, vor fi prezentate și corelațiile toxicologice.

Capacitatea proteinelor de a-și modifica structura tridimensională (caracteristică de natură "mecanică"), în urma unui semnal de natură chimică, electrică sau mecanică, are drept consecință directă schimbarea caracteristicilor funcționale, și le conferă o extraordinară *versatilitate funcțională*. Aceasta a dus chiar la compararea proteinelor cu "microcipuri", capabile să transmită informație, "deschiderea" sau "închiderea" unui circuit informațional fiind determinate de schimbarea dispoziției spațiale a unor părți din agregatele proteice (6).

Necesitatea unor astfel de "dispozitive" moleculare apare evidentă atunci când cineva examinează diversitatea celulelor din care sunt alcătuite organismele superioare, atât sub aspect morfologic, dar, mai ales, sub aspect funcțional.

Adeseori, imaginile (unor elemente structurale, celulare sau tisulare) cu care ne-am obișnuit în cursul formației medicale sunt statice. Ele ar putea fi asemăna-

fotogramelor izolate ale unui film, care (în realitate) se derulează cu o extraordinară rapiditate. Din păcate, procesele dinamice sunt tot mai greu de reprezentat cu instrumentele convenționale. Este probabil, însă, ca dezvoltarea unor aplicații multimedia sau a instrumentelor generatoare de realitate virtuală, care au deja un număr considerabil de aplicații în domeniul medical (47, 63, 65), să aducă schimbări fundamentale. Chiar dacă design-ul molecular al unor noi medicamente face deja uz de instrumentele realității virtuale (63, 66), în domeniul învățământului medical, cum era (poate) de așteptat acest tip de instrumente se dezvoltă, deocamdată, mai ales în teritoriul unor discipline clinice, cu precădere chirurgicale (40,83).

Cu atât mai dificilă ne apare, de aceea, sarcina de a contura cu mijloace convenționale un tablou cât mai apropiat de realitatea prezentului, al unor procese purtătoare de informație, așa cum sunt cele în care sunt implicați receptorii celulari. Volumul imens de date acumulate într-un interval relativ scurt de timp face, însă, necesare astfel de încercări, chiar dacă, din start, ele sunt menite să cadă în desuetudine.

2. Definirea și evoluția unui concept

Modalitățile în care a fost definit, de-a lungul timpului, conceptul de receptor sunt surprinzător de variate. Meritul introducerii în gândirea medicală a acestui concept îi aparține lui Paul Ehrlich (1900), de numele căruia se leagă nu numai termenul de receptor ci și prima teorie asupra receptorilor și modelul "broască-cheie" al interacțiunii receptor-medicament (28). Ulterior (1905), Langley și discipolii săi au preluat și extins utilizarea conceptului (55).

Dincolo de momentul Ehrlich și Langley, o serie de lucrări au contribuit în mod esențial la crearea și renunțarea unor concepte asociate celui de receptor, pe care farmacologia le păstrează și azi. Literatura de la începutul secolului este, însă, destul de greu accesibilă cititorului de astăzi. Pentru o documentare suplimentară asupra perioadei 1900-1943 facem trimitere la lucrarea lui Ariens (7), în care, există repere bibliografice asupra contribuțiilor aduse de nume sonore ale farmacologiei sau ale științelor înrudite, precum: Michaelis și Menten, Haldane, Lineweaver și Burk, Storm van Leeuwen și Le Heux, Clark, Loewe, Gaddum, Chen și Russel, Kirschner și Stone, Matsumoto, la formularea acestor concepte.

Pentru a permite cititorului să aprecieze singur în ce mod a evoluat, cum a fost nuanțat și mereu redefinit conceptul de receptor, am reunit (în tabelul I) o serie de definiții sau aspecte definitorii ale acestui concept, așa cum au fost ele publicate în literatură de-a lungul timpului. O astfel de metodă ne-a fost sugerată de abordări (oarecum) asemănătoare apărute în literatură, legate de alte concepte biologice (37, 81). În ciuda faptului că ar fi de așteptat ca un număr mare de definiții să fie asemănătoare, lectura acestor date dă senzația unui concept cu multiple fațete, sau a unui adevărat mozaic, compus dintr-o multitudine de piese.

Interesant, de asemenea, de observat că o serie de tratate (mai ales de tip farmacopoe), în ciuda faptului că definesc cu rigurozitate o multitudine de termeni, utilizează foarte frecvent termenul de receptor, fără a-l defini însă (2, 3, 77, 82, 96).

Tabelul II încearcă o cronologie a conceptului de

Tabelul 1. Receptorii – Un concept mereu (de) redefinit

DEFINIȚII SAU ELEMENTE DEFINITORII ALE CONCEPTULUI DE RECEPTOR	ANUL	REF.
...Substanțele chimice sunt capabile să-și exercite acțiunea asupra unor elemente din țesuturi, cu care sunt capabile să stabilească o relație chimică intimă... ...Această relație trebuie să fie specifică. Grupările chimice trebuie să fie adaptate unul altuia... precum o cheie și o broască.	1900	Ehrlich
Sensibilitatea mușchiului scheletic la curara și nicotină este datorată unei molecule receptive (receptoare).	1906	Langley
Dacă este adevărată legea din chimie conform căreia "Corpora non agunt nisi liquida", atunci pentru chimioterapie este adevărat principiul "Corpora non agunt nisi fixata". Atunci când este aplicat cazulul despre care discutăm, aceasta înseamnă că paraziții sunt omorâți numai de acele substanțe față de care ei au o anumită afinitate, prin intermediul cărora ei sunt fixați la aceștia, iar toxinele distructive își dezvoltă acțiunea lezională asupra celulei prin aceea că ei sunt <i>adsorbiți</i> de anumite componente ale celulei, pe care le-am caracterizat drept " <i>receptor</i> ".	1913	de Jongh
Substanța asupra căreia acționează acetilcolina și atropina nu este aceeași, după Bayliss, cu aceea asupra căreia nervii vasodilatatori își exercită acțiunea.	1932	Zunz
S-ar putea observa mai întâi că <i>teoria receptorilor</i> oferă o legătură mentală, care altfel ar lipsi, între diferite concepte referitoare la structură și acțiune; ideal, relația ce trebuie observată este una între structuri ale medicamentului și molecule receptoare. Primul principiu general, menționat mai sus, ar trebui să fie acela că similitudinea structurii chimice, în medicamente, este de așteptat să implice combinarea cu aceiași receptori. Ceea ce ne obligă să examinăm relațiile dintre structura moleculelor unui medicament și efectele fiziologice, presupuse a decurge din combinarea medicamentului cu receptorul, este tocmăi completa noastră ignoranță în ceea ce privește natura chimică a <i>receptorilor ipotetici</i> .	1943	Ing
...alte substanțe nu reacționează decât cu anumiți constituenți ai suprafeței celulare. Se poate stabili, într-adevăr, numărul minim de molecule necesare pentru a exercita efectul prin <i>acoperirea suprafeței celulare</i> cu aceste molecule și comparând cu suprafața celulei. În multe cazuri, este o discordanță netă între aceste valori. Transmițătorii ai influxului nervos, ca acetilcolina și adrenalina, își exercită efectul prea rapid pentru a fi compatibile cu pătrunderea intracelulară și doza lor minimală activă corespunde unui număr de molecule atât de mic, încât este imposibil să ne imaginăm că ele nu se fixează pe elemente particulare, de pe suprafața celulei, <i>receptor</i> <i>specif</i> ici. De exemplu, moleculele de acetilcolină, într-un număr capabil să modifice ritmul cardiac, nu pot acoperi decât 1/600 din suprafața celulară a cordului.	1954	Bacq
Receptorul pentru medicament este un ansamblu (set caracteristic) de forțe R, de diverse origini, ce formează o parte a sistemului biologic și care are aproximativ aceleași dimensiuni cu un alt set caracteristic de forțe M, ce caracterizează molecula de medicament, astfel încât există o complementaritate pentru interacțiune.	1960	Schueler
Efectele medicamentelor asupra obiectelor (sic!) biologice pot fi, în multe cazuri, puse pe seama unei interacțiuni a moleculelor de medicament cu molecule specifice, molecule complexe, sau părți ale lor, în obiectul biologic. Ultimele sunt denumite receptori specifici pentru medicament, datorită acestui efect particular. <i>Terminologia</i> folosită – receptor, situs activ, situs reactiv biologic etc. – <i>nu înseamnă că știm despre ce vorbim</i> . Dimpotrivă, acești termeni subliniază ignoranța noastră. Avem nevoie de acești termeni pentru a putea vorbi despre acțiunea medicamentelor la nivel molecular.	1964	Ariens
Receptorul este un component celular, <i>determinat genetic</i> , care a fost "proiectat" să interacționeze cu o substanță ce apare în mod natural, această interacțiune culminând cu producerea unui <i>efect</i> .	1969	Ehrenpreis
În timp ce <i>receptorii fiziologici</i> sunt localizați în membranele post-sinaptice ale nervilor și mușchilor, <i>receptorii medicamentoși</i> sunt localizați, în principal în terminațiile nervoase, adică în situsuri presinaptice. ...Ca o distincție suplimentară sugerăm că medicamentele care au ca situs primar al acțiunii <i>receptorul fiziologic</i> aparent <i>nu</i> dau naștere <i>dependenței</i> (și toxicomaniei), în timp ce medicamentele ce acționează indirect, cu receptorii farmacologici sau medicamentoși sunt potențial capabili să producă astfel de efecte.	1972	Ehrenpreis

<p>Teoria receptorilor este bazată pe concepția că un medicament poate fi activ, la nivel celular, numai dacă în acest loc este prezent un <i>partener molecular de reacție</i>. Acest partener de reacție (receptor) trebuie să posede câteva proprietăți specifice pentru a participa la realizarea unei legături chimice (<i>tipul acesteia nu are importanță pentru concept</i>) cu un compus sau un grup de compuși. Modificările fizico-chimice consecutive (ale unor proprietăți biologice locale) ale situsului implicat în acțiune sunt transformate într-un "<i>stimul</i>", care, în final, generează un "<i>efect</i>". Principalele tipuri de legături implicate sunt: <i>legături de hidrogen, legături apolare (forțe van de Waals), legături ionice și legături covalente</i>. Este posibilă caracterizarea unui receptor prin descrierea proprietăților compusului cu care el reacționează. Receptorul însuși este, pentru a formula astfel, o "<i>replică negativă</i>" a acestor compuși.</p>	1973	Kuschinsky
<p>Este general acceptat că cea mai mare parte a medicamentelor își exercită efectele specifice în organism prin formarea unei legături, <i>în general reversibile</i>, cu o componentă celulară. Acest constituent celular este denumit receptor.</p>	1976	Goth
<p>Receptorii pentru hormoni peptidici și neurotransmițători sunt componente integrale ale membranei plasmatică ale celulelor și servesc la <i>cuplarea mediului extren cu reglatorii metabolismului intracelular</i>. Aceste macromolecule sunt, de regulă, glicoproteine cu greutate moleculară mare și, în multe cazuri, par să aibă mai mult de o subunitate capabilă să lege hormonul. Interacțiunea hormonului sau neurotransmițătorului cu receptorul este rapidă, reversibilă, cu mare afinitate și specificitate. Mulți receptori posedă <i>proprietăți de tip cooperativ</i> în legarea hormonului. Concentrația receptorilor în membrana celulară este o funcție a sintezei și degradării continue și poate fi alterată de o varietate de factori, incluzând hormonul însuși. Natura de mozaic fluid a membranei permite receptorilor hormonal și efectorilor să "<i>plutească</i>" liber în membrană.</p>	1976	Kahn
<p>În "excursia" lor prin organism, compușii circulanți întâlnesc milioane de celule care rămân indiferente la prezența lor; câteva doar stabilesc o relație strânsă cu aceste substanțe (hormoni, de exemplu), care, în final <i>reprogramează</i> metabolismul acestor celule. Ce determină o astfel de <i>specificitate</i> și controlează momentul când o celulă și un hormon interacționează, care sunt mecanismele activate cu scopul de a <i>reprograma funcția</i> celulei? ... Specificitatea acțiunii (hormonului) este în prezent considerată a fi determinată de prezența în celula țintă a unor molecule speciale, cu afinitate mare pentru hormon. Receptorul poate fi localizat oriunde în celulă, considerând, evident, că <i>membrana celulară este permeabilă</i> la hormon.</p>	1976	Vanhoutte
<p>Receptorul farmacologic, parte componentă a unui anumit țesut, în conceptul actual, trebuie să se supună următoarelor criterii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Receptorul este o macromoleculă cu locuri de legare pentru o moleculă specifică endogenă sau pentru o anumită <i>moleculă farmacodinamic activă</i>. 2) Specificitatea locurilor de legare ale macromoleculei receptorului pentru o anumită moleculă endogenă este determinată genetic, iar macromolecula receptoare are o funcție determinată genetic. 3) Legarea unui agonist, indiferent de originea sa, produce o perturbare specifică a macromoleculei receptoare, inițiindu-se un <i>lanț de evenimente</i> ce duc la răspuns. 4) Inițierea unui răspuns prin legarea la locul receptor nu depinde de apariția sau ruperea unei legături covalente în molecula agonistului. 	1977	Voicu
<p>Moleculele cu structură specifică sau complexe biochimice asupra cărora acționează diferite substanțe sunt desemnate cu noțiunea de receptori.</p>	1981	Dobrescu
<p>Receptorii sunt dispozitive moleculare specializate, așezate pe fața externă a membranei celulare, cu ajutorul cărora <i>se interceptează semnale</i> sau mesaje venite pe cale nervoasă sau pe cale umorală.</p>	1983	Diculescu
<p>În funcție de elementele structurale ale receptorului, de succesiunea lor în arhitectura acestuia, de orientarea lor spațială, se realizează un câmp de forțe tridimensional, caracteristic tipului de receptor, care condiționează "<i>afinitatea</i>" moleculei active farmacologic față de receptori.</p>	1984	Manolescu
<p>Molecule care leagă (sau răspund cu mare specificitate la) ceva (ligand) ce posedă o mai mare mobilitate (sic!).</p>	1989	Lackie
<p>Recunoașterea moleculară implică nu numai <i>legarea</i> ci și <i>discriminarea</i>, și, posibil, o funcție specifică. Altfel spus reprezintă <i>un mod de legare cu un scop</i>, așa cum se întâmplă cu un receptor biologic natural (real). Mai precis, recunoașterea moleculară, în design-ul unui receptor, implică înțelegerea a numeroase interacțiuni la nivel molecular, ca de exemplu: - informații structurale;</p>	1989	Dugas

<ul style="list-style-type: none"> - informații funcționale; - adaptare moleculară (organică și anorganică) și recunoaștere a legăturilor chimice intermoleculare; - complementaritate tridimensională a formelor moleculare; - conceptul de cavitare moleculară, ca <i>principiu arhitectural</i>. 		
<p>Toți receptorii pentru transmitătorii chimici au două trăsături biochimice comune: a) sunt proteine transmembranare; regiunea expusă mediului extern al celulei recunoaște și leagă transmitătorul din celula presinaptică;</p> <p>b) sunt purtătoare ale unei funcții efectoare în celula țintă, fie operează, direct sau indirect, un canal ionic, fie inițiază o cascadă a unui sistem mesager secund.</p>	1991	Kandel
<p>În toate cazurile s-a descoperit un <i>ritm biologic (circadian)</i>, ce caracterizează, mai degrabă numărul situsurilor de legare, decât capacitatea de legare a situsurilor (receptoare).</p> <p>Receptorul este definit ca un <i>situs de legare cu corelații funcționale</i>.</p>	1991	Reinberg
<p>Receptorul este definit ca un <i>situs de legare cu corelații funcționale</i>.</p>	1992	
<p>Va fi axiomatic că principalele criterii pentru a califica drept operațional termenul de receptor sunt funcțiile de <i>recunoaștere și transducție</i>. Conform acestei definiții, un receptor trebuie să recunoască o entitate <i>chimică</i> distinctă și să traducă informația pe care o poartă acea entitate într-o formă pe care celula o poate <i>înțelege</i> și să își modifice starea în acord cu această informație, de ex., o modificare a permeabilității membranare, activarea unei proteine din familia proteinelor ce leagă nucleotide guanozinice, sau o modificare în transcrierea ADN-ului.</p>	1992	Kenankin
<p>Receptorii sunt macromolecule care leagă substanțe cu rol de mediator și transduc această legare într-un efect, adică o schimbare a unei funcții celulare. Receptorii diferă în ceea ce privește structura lor și maniera în care traduc ocuparea (lor) de către ligand într-un răspuns celular (transducția semnalului).</p>	1993	Lullman
<p>(A) Structură moleculară de pe suprafața celulei, sau din interiorul acesteia, caracterizată prin: (1) legarea selectivă a unei substanțe specifice; (2) un efect fiziologic ce însoțește legarea de receptor (de ex. receptorii de suprafață pentru hormonii peptidici, neurotransmițători, antigene, fragmente ale complementului, imunoglobuline sau receptorii citoplasmatici pentru receptorii steroizi);</p> <p>(B) Terminație nervoasă senzorială care răspunde la stimuli variați (chemoreceptori, mecanoreceptori, fotoreceptori, termoreceptori). Acești receptori sunt clasificați în variate moduri, incluzând tipul de stimul și localizarea în organism (exteroceptori, interoceptori, proprioceptori).</p>	1994	*** (1)
<p>Receptorul este o proteină specifică, leagă molecula semnal și inițiază un răspuns în celula țintă. Numeroase molecule semnal acționează la concentrații foarte scăzute (tipic $< 10^{-8}M$) iar receptorii care le recunosc le leagă cu o afinitate mare (constanta de afinitate $K_a > 10^8$ litril/mol. În cele mai multe cazuri, receptorii sunt proteine transmembranare de pe suprafața celulei țintă; când leagă o moleculă semnal extracelulară (un ligand) <i>receptorii devin activați</i> și, astfel, generează o cascadă de semnale care modifică modul în care se comportă celula. În unele cazuri, receptorii sunt în interiorul celulei și ligandul trebuie să intre în celulă pentru a-i activa: aceste <i>molecule semnal</i> trebuie, de aceea, să fie <i>suficient de mici și hidrofobe</i> pentru a difuza prin membrana celulară.</p>	1994	Alberts
<p>Receptorii permit celulelor să recunoască liganzi specifici și să primească mesaje extracelulare. Receptorii atașază liganzii cu mare afinitate și <i>saturabilitate</i>.</p>	1994	Feger
<p>Structură (în general de natură proteică) localizată pe suprafața sau în interiorul unei celule, care recunoaște un tip de molecule pe care le poate lega -ligand- și, ca urmare, inițiază <i>fie un răspuns biologic</i> specific (sensul larg al termenului), <i>fie transducția semnalului</i> (sensul restrâns al termenului). În prezent, se consideră că nu mai este productiv a defini receptorii în termenii interacțiunii cu molecule exogene administrate ca medicamente. Astfel, într-un sens larg, <i>termenul de receptor nu mai este limitat la transmiterea unui semnal</i>, ci definiția include și receptorii pentru procese diferite, ca preluarea substanțelor nutritive (receptori pentru lipoproteine) și numeroase alte tipuri de activitate celulară (adeziunea celulară, agregarea etc.). Exemplul tipic de răspuns al unui receptor care nu este legat <i>per se</i> de transmiterea unui semnal este internalizarea după recunoaștere (de ex. a unui antigen).</p>	1994	Barnard
<p>(A). (Biochimie) Fiecare dintre reprezentanții unui grup de substanțe, în special proteine, ce se află, de regulă, pe suprafața unei celule, care se combină cu molecule specifice: hormoni, anticorpi, virusuri.</p> <p>(B). (Fiziologie) O terminație nervoasă sau un grup de terminații nervoase specializate pentru recepția unor stimuli; organ de simț.</p>	1994	Neufeld

REFERATE GENERALE

Receptorii pot fi priviți ca elemente de detecție (cu rol de senzori) în sistemul comunicării de natură chimică ce coordonează funcția tuturor celulelor din organism, mesagerii chimici fiind hormonii sau substanțele cu rol de transmițător.	1995	Rang
Conceptul de receptori ca element de detecție în biologie are o istorie lungă. La începutul acestui secol Paul Ehrlich a realizat importanța receptorilor de suprafață și a postulat teoria "broască - cheie" pentru a explica interacțiunile lor cu materialul antigenic și medicamentele. Azi se înțelege că receptorii sunt proteine ce posedă o configurație spațială și o maleabilitate structurală necesare pentru a discrimina între semnale chimice de o extraordinară varietate	1995	Rodbell
Termenul receptor este utilizat cu înțelesuri diferite și, adeseori, intuitiv. Totuși, termenul este un simbol legitim pentru acea structură biologică cu care un medicament interacționează pentru a iniția un răspuns. Substanța receptoare (sau receptorul pentru medicament) este, de regulă, un constituent celular deși, în unele cazuri, poate fi extracelular, așa cum sunt colinesterazele. Unele medicamente (ca emolientele) a căror acțiune este bazată, mai degrabă, pe o interacțiune fizică (decât chimică) nu acționează asupra unor receptori. Alte medicamente (ca astringentele) care acționează chimic dar neselectiv și nespecific, se consideră că nu acționează asupra unor receptori, pentru că potențialii lor receptori nu sunt precis definiți chimic sau biologic. Chiar antiacidele, care reacționează cu ionul hidroniu (extrem de precis definit) nu se consideră a avea un receptor, pentru că protonul reactiv nu are o rezidență biologică permanentă.	1995	Franklin
<i>Receptologia</i> este o știință interdisciplinară care studiază receptorii.	1995	Cuparencu
Răspunsul celular, al unei molecule extracelulare particulare, depinde de legarea sa la o proteină specifică, localizată pe suprafața celulei țintă, sau în nucleul ori citosolul său. ...Proteinele receptori se caracterizează prin <i>specificitate de legare</i> a unui ligand particular, iar complexul care rezultă (hormon-ligand, de exemplu) posedă o <i>specificitate efectoare</i> (medierea unui răspuns celular specific).	1995	Lodish
Receptorul este o substanță ce oferă un situs (loc) competitiv pentru agoniști și antagoniști: stimulul produs de agonist este transmis în interiorul celulei (sistemul de transducție) și duce la un răspuns fiziologic. Absența unui răspuns fiziologic corespunde absenței unui receptor. În astfel de cazuri, în locul unui receptor există un <i>acceptor</i> sau un <i>situs de recunoaștere</i> sau de legare. ...Un receptor pentru o substanță dată este adesea definit ca situsul molecular la care acea substanță acționează, ceea ce, evident este o tautologie. O definiție mai bună trebuie să exprime selectivitatea acestei acțiuni, prin specificarea situsului molecular implicat în controlul unui (sub)sistem fiziologic.	1996	Chauvet
Termenul receptor a fost imaginat pentru a denumi un component al organismului cu care se presupune că interacționează agentul chimic. Aserțiunea că receptorul pentru un medicament poate fi oricare dintre componentele funcționale macromoleculare ale organismului are câteva corolare fundamentale. Unul este acela că medicamentul este (potențial) capabil să modifice rata cu care se desfășoară oricare dintre funcțiile organismului. Un alt corolar este acela că <i>medicamentele nu crează efecte</i> , ci în loc, <i>modulează funcții</i> proteinele formează (cel puțin din punct de vedere numeric) cea mai importantă clasă de receptori pentru medicamente. Alți constituenți celulari posedă proprietăți specifice de legare. Astfel, acizii nucleici sunt receptori pentru medicamentele chimioterapice.	1996	Ross
Identificarea DR3 a adăugat cel de-al treilea receptor celular de moarte la familia receptorilor pentru TNF (Tumor Necrosis Factor).	1996	Cinnaiyan
În semnalizarea juxtacrină ligandul și receptorii sunt proteine ancorate de membrane.	1996	Fagotto
Receptorii recunosc în mod specific semnalul chimic reprezentat de anumite molecule. Aceasta se datorește existenței, pe suprafața macromoleculii, a unui sediu de legare, <i>complementar chimic, electric și/sau spațial</i> cu molecula medicamentoasă.	1997	Stroescu
Un receptor al unui medicament este o macromoleculă țintă specializată, prezentă pe suprafața celulei sau intracelular, care leagă medicamentul și îi mediază acțiunile farmacologice. Medicamentele pot interacționa cu enzimele, cu acizii nucleici sau cu receptorii membranari. În fiecare caz, formarea <i>complexului medicament-receptor</i> duce la un răspuns biologic și mărimea răspunsului este proporțională cu numărul complexelor medicament-receptor: medicament + receptor ⇒ complex medicament-receptor ⇒ efect. Acest concept este strâns legat de formarea complexelor între enzimă și substrat sau antigen anticorp; aceste interacțiuni au în comun multe trăsături, cea mai semnificativă	1997	Mycek

fiind, probabil specificitatea. Totuși, receptorul nu are doar abilitatea de a recunoaște un ligand (medicament) ci, în plus, cuplează sau transduce această legare într-un răspuns, provocând o schimbare conformațională sau un efect biochimic.		
Receptorii sunt molecule proteice care recunosc și răspund la mesageri proprii organismului (endogeni), cum sunt hormonii sau neurotransmițătorii. Moleculele de medicament se pot combina cu receptorii, pentru a iniția o serie de schimbări fiziologice sau biochimice. Efectele mediate de medicamente implică două procese distincte: legarea, care reprezintă formarea complexului medicament-receptor, și activarea receptorului, care mediază efectul. <i>Afinitate</i> este termenul care descrie tendința medicamentului de a se lega la receptor; <i>eficacitatea</i> (uneori denumită activitate intrinsecă) descrie abilitatea unui complex medicament-receptor de a produce un răspuns fiziologic. Împreună, afinitatea și eficacitatea unui medicament determină <i>potența</i> sa. Diferențele în ceea ce privește eficacitatea determină dacă un medicament, care se leagă la un receptor, este clasificat ca un agonist sau antagonist.	1997	Rang
Legarea unor semnale de natură chimică la receptorii corespunzători induce în celulă evenimente care, în final vor schimba comportamentul său. Natura acestor evenimente intracelulare diferă în funcție de tipul de receptor. De asemenea, același semnal chimic provoacă răspunsuri diferite, în tipuri diferite de celule.	1997	Bernfield
Numeroși factori de creștere de diferențiere reglează proliferarea și diferențierea celulelor mamiferelor în timpul dezvoltării. Până în prezent, trei factori de moarte (TNF, FasL și TRAIL) și patru receptori pentru factorii de moarte (celulară) au fost identificați (Fas, TNFR1, DR3/Wsl-1, și CAR-1). ... Este posibil ca numeroase sisteme, compuse din factori de moarte celulară și receptori ai acestora, și care reglează procesele de apoptoză într-o manieră dependentă de țesut, să fie descoperite în viitor.	1997	Nagata
Substanța receptivă sau receptorul reprezintă componenta unei celule sau a unui organism ce interacționează cu un medicament și inițiază lanțul de evenimente biochimice care duc la efectele observabile ale medicamentului. ... Conceptul de receptor s-a extins, fiind preluat în endocrinologie, imunologie, biologia moleculară. Consecințele practice ale utilizării conceptului de receptor sunt următoarele: - receptorii determină, în mare măsură, relațiile cantitative între dozele sau concentrațiile unui medicament și efectele farmacologice; - receptorii sunt responsabili de selectivitatea acțiunii medicamentelor; - receptorii mediază acțiunile antagoniștilor farmacologici.	1998	Bourne
Cele mai multe virusuri sunt selective în ceea ce privește tipul de celule pe care le infectează <i>in vivo</i> și această selectivitate joacă un rol semnificativ în localizarea infecției. Un determinant major al susceptibilității este prezența <i>receptorilor virali</i> , adică molecule de pe suprafața celulelor care acționează ca receptori pentru anumite virusuri, de regulă prin legarea unei proteine de pe suprafața virionului (proteină virală de atașare). În urma studiilor asupra mai multor receptori virali s-au făcut câteva generalizări. 1. Deși receptorii au fost identificați numai pentru o mică proporție de virusuri, se consideră că receptorii specifici sunt necesari pentru infecția eficientă de către cele mai multe virusuri. Probabil, virusurile au evoluat către utilizarea, ca receptori, a unor molecule de suprafață care servesc altor funcții, necesare activității celulare normale. 2. Deși receptorii virali sunt adesea proteine, și alte molecule celulare de suprafață pot acționa ca receptori (ex. hemaglutinina virusului <i>influenza</i> se leagă de o parte a moleculei de acid sialic). 3. Multe virusuri sunt capabile să utilizeze mai mult decât o singură moleculă celulară ca receptor. 4. Intrarea unui virus într-o celulă gazdă potențială este un proces cu mai multe etape, în care legarea la receptor este doar primul pas, iar legarea efectivă nu duce întotdeauna la infecție.	1998	Nathanson
Receptorul de clearance a fost numit astfel pentru că rolul său este acela de a facilita îndepărtarea ANF din circulație, deși acest receptor poate media și transducția unui semnal, prin inhibarea adenilat-ciclazei, activarea fosfolipazei C sau inhibiția protein-kinazei activate de mitogeni.	1998	Kobayashi

Tabelul II. Lista premiilor Nobel acordate pentru medicină și fiziologie pentru contribuții științifice legate (direct sau indirect) de conceptul de receptor, sau pentru cercetări care au dus la dezvoltarea cunoașterii în domeniul receptorilor celulari

Anul	Numele	Țara	Contribuția științifică
1930	Karl Landsteiner	SUA	Descoperirea grupelor sanguine
1936	Henry Dale	Marea Britanie	Cercetările privind transmisia chimică a impulsurilor nervoase
	Otto Loewi	Germania	
1950	Philip S. Hensch Edward C. Kendall	SUA	Cercetări asupra hormonilor cortexului suprarenalei, structura și efectele lor biologice
	Tadeus Reichstein	Elveția	
1960	sir MacFarlane Burnet	Australia	Datele asupra imunității dobândite față de țesuturile transplantate
	Peter B. Medawar	Marea Britanie	
1963	Sir John Eccles	Australia	Studiul transmisiei impulsului de-a lungul fibrei nervoase
	Alan Lloyd Hodgkin	Marea Britanie	
	Andrew Huxley		
1967	Haldan Keffer Hartline George Wald	SUA	Descoperiri despre procesele chimice și fiziologice de la nivelul analizatorului vizual
	Ragnar A. Granit	Suedia	
1970	Julius Axelrod	SUA	Descoperiri referitoare la chimia transmisiei semnalelor în sistemul nervos
	Sir Bernard Katz	Marea Britanie	
	Ulf von Euler	Suedia	
1971	Earl Sutherland	SUA	Aspecte ale mecanismelor de acțiune ale unor hormoni
1972	Gerald M. Edelman	SUA	Cercetări asupra structurii chimice a anticorpilor
	Rodney Porter	Marea Britanie	
1977	Rosalyn S. Yalow	SUA	Dezvoltarea metodei RIA
	Roger Guillemin Andrew Schally		Cercetări asupra hormonilor hipofizari
	Werner Arber Daniel Nathans Hamilton O. Smith		SUA
1982	Sune K. Bergstrom Bengt I. Samuelsson	Suedia	Contribuții referitoare la biochimia și fiziologia prostaglandinelor
	John R. Vane	Marea Britanie	
1985	Michael S. Brown Joseph L. Goldstein	SUA	Descoperirea receptorilor legați de metabolismul colesterolului
1986	Stanley Cohen	SUA	Descoperirea agenților chimici ce participă la reglarea creșterii celulare
	Rita Levy Montalcini	Italia	
1991	Erwin Neher Bert Sakmann	Germania	Descoperiri asupra modului în care celulele comunică și asupra legăturilor acestor aspecte cu patologia
1992	Edmond H. Fischer Edwin G. Krebs	SUA	Descoperirea unei clase de enzime denumite protein-kinaze
1994	Alfred Gilman Martin Rodbell	SUA	Descoperirea proteinelor G

receptor, așa cum rezultă ea din contribuțiile științifice (legate, direct sau indirect, de acest concept) pentru care, de-a lungul timpului, a fost acordat premiul Nobel pentru medicină și fiziologie.

Comentariile ce se pot face pe marginea aspectelor definitorii ale conceptului de receptor sunt numeroase. De aceea ne vom mărgini la câteva întrebări, asupra unor aspecte asupra cărora comunitatea medicală nu a adoptat încă o atitudine consensuală.

Se observă, pe de-o parte, faptul că, în literatură, distincția *receptor fiziologic vs. receptor farmacologic* uneori este subliniată pe pregnanță, altelei ignorată cu bună știință.

Există, deci, receptori fiziologici și receptori farmacologici?

Cert este că este incorectă utilizarea unei astfel de divizări drept criteriu pentru a diferenția medicamentele ce produc dependență de cele care nu sunt asociate acestui fenomen (așa cum sugera ref. 26, vezi tabelul I).

Apoi, se poate observa *lărgirea ariei de cuprindere a conceptului*, odată cu perfecționarea metodologiilor de investigare a receptorilor. Astfel, au apărut *receptorii pentru virusuri, receptorii pentru factorii de moarte sau receptorii ce participă la transferul de material nutritiv (receptorii pentru LDL), sau receptorii pentru unele antigene*.

Se vehiculează în literatură, de asemenea, tot mai mult, termenul de *receptorii pentru factorii de supraviețuire celulară*.

Apare tot mai pregnantă distincția între noțiunile de *receptor* și cea de *acceptor* molecular, și, implicit ideea că pentru caracterizarea receptorilor nu este suficientă capacitatea de a lega un compus, ci se impune ca legarea să fie urmată de transducția (sau blocarea transducției) unui semnal. Din acest punct de vedere, o parte dintre receptorii mai sus menționați (receptorii pentru virusuri, receptorii pentru unele antigene sau receptorii pentru LDL), care nu sunt direct cuplați cu transmiterea unui semnal (altfel spus, care nu interferează cu vreo cale de semnalizare) ar fi, poate, mai corect să fie considerați drept acceptori moleculari și nu receptori.

Distincția receptor - acceptor e necesară?

Merită subliniate *identitatea moleculară clară și rezidența celulară* a moleculei acceptoare, drept condiții pentru a putea clasifica o moleculă drept receptor farmacologic.

Este însă rezidența celulară o condiție sine-qua-non pentru a defini receptorii?

Determinismul genetic al receptorilor este relevant doar în parte, în definițiile trecute în revistă. Acest aspect este însă pregnant subliniat de multitudinea de cercetări de farmacologie și biologie moleculară. Multe dintre acestea utilizează, drept principală strategie pentru descoperirea unor noi receptori, tehnicile ce permit identificarea unei omologii structurale între genele pentru un anumit receptor (ce au fost identificate la o altă specie) și secvențele de aminoacizi identificate și păstrate în băncile de date genomice umane. Utilizarea acestei metode a dus însă și la descoperirea unor *receptori orfani*, astfel încât a apărut această nouă dimensiune a conceptului larg de receptor.

Este justificat un astfel de termen (receptor orfan)?

O altă idee, ce apare în inventarul definițiilor din *tabelul I*, este aceea a *receptorilor farmacologici extracelulari*.

Este necesară, deci, o nouă divizare a receptorilor farmacologici, în receptori celulari și receptori extracelulari?

O formulare surprinzătoare (pentru cititorul de azi, familiarizat cu datele referitoare la moartea celulară programată) este cea a lui van Lancker, din 1976, conform

căreia receptorii sunt implicați în *reprogramarea unor funcții ale celulei* (93).

Întrebarea ce s-ar putea pune este următoarea: **Sunt corecte formulări de tipul: fiziologia celulară (ca și moartea celulară) poate fi programată și reprogramată?** (Altfel spus, patologia ar putea fi abordată din perspectiva alterării (re)programării unor procese celulare?)

Ca o ultimă întrebare, se justifică folosirea termenului de receptologie pentru a defini o ramură distinctă a științelor biologice?

În final, merită subliniată o certitudine, remarcabil pusă în evidență de Franklin în 1995: utilizarea termenului de *receptor* ca simbol, se face încă, adeseori, cu *înțelesuri diferite și de o manieră intuitivă* (34).

Figura 1 reprezintă o încercare de a reuni aspectele cele mai semnificative pentru definirea conceptului de receptor.

3. Mesaje și mesageri. Comunicare prin semnale chimice, electrice, mecanice sau complexe

Structura, metabolismul, expresia genelor sau procesele cu impact asupra numărului de celule (proliferarea sau apoptoza) pot fi adaptate ca rezultat al unor variate forme de comunicare dintre celule. Cele mai studiate mecanisme ale acestor modalități de comunicare sunt comunicarea de natură chimică și cea de natură electrică.

Datele experimentale obținute în ultimii ani arată însă că răspunsuri adaptative (pe termen scurt sau mai lung) apar și ca urmare a comunicării prin semnale de natură mecanică, spre exemplu (73). Astfel, mecanotransducția convertește forțele de forfecare ("shear stress") exercitate asupra celulelor endoteliale, în răspunsuri celulare.

În același context, preocuparea pentru înțelegerea modalității prin care celulele își mențin un volum constant a condus la apariția conceptelor de: *semnal al schimbării de volum, senzor* pentru acest tip de semnal etc. (39).

A fost elaborat chiar un model general asupra modului în care celulele detectează încărcarea mecanică și asupra activării sistemelor de recepție mecano-electrochimice. (8a). Acest tip de abordare are ca element nou faptul că integrează (și subliniază) *participarea* unor elemente ale *citoscheletului* la recepția și transmiterea unor mesaje.

Alteori, celulele fac uz de flexibilitatea de a utiliza același factor, fie pentru a emite semnale pe plan local, fie la distanță, iar diferența constă doar în forma de ligand de care se face uz: forma atașată membranei sau solubilă (39). Pentru semnalizarea locală s-a creat chiar un termen nou: *semnalizarea juxtacrină* (tip de semnalizare în care celulele care comunică se află în contact direct).

4. Receptorii farmacologici: câți, unde, când și de ce?

Curiozitatea științifică dar și înclinații (mai) pragmatice au dus la formularea unor întrebări legate de numărul, localizarea, momentul expresiei sau motivațiile biologice ale utilizării de către celule a unui număr atât de mare de mesaje și receptori.

Asupra numărului de receptori se pot face mai multe tipuri de evaluare: asupra **numărului de receptori de același**

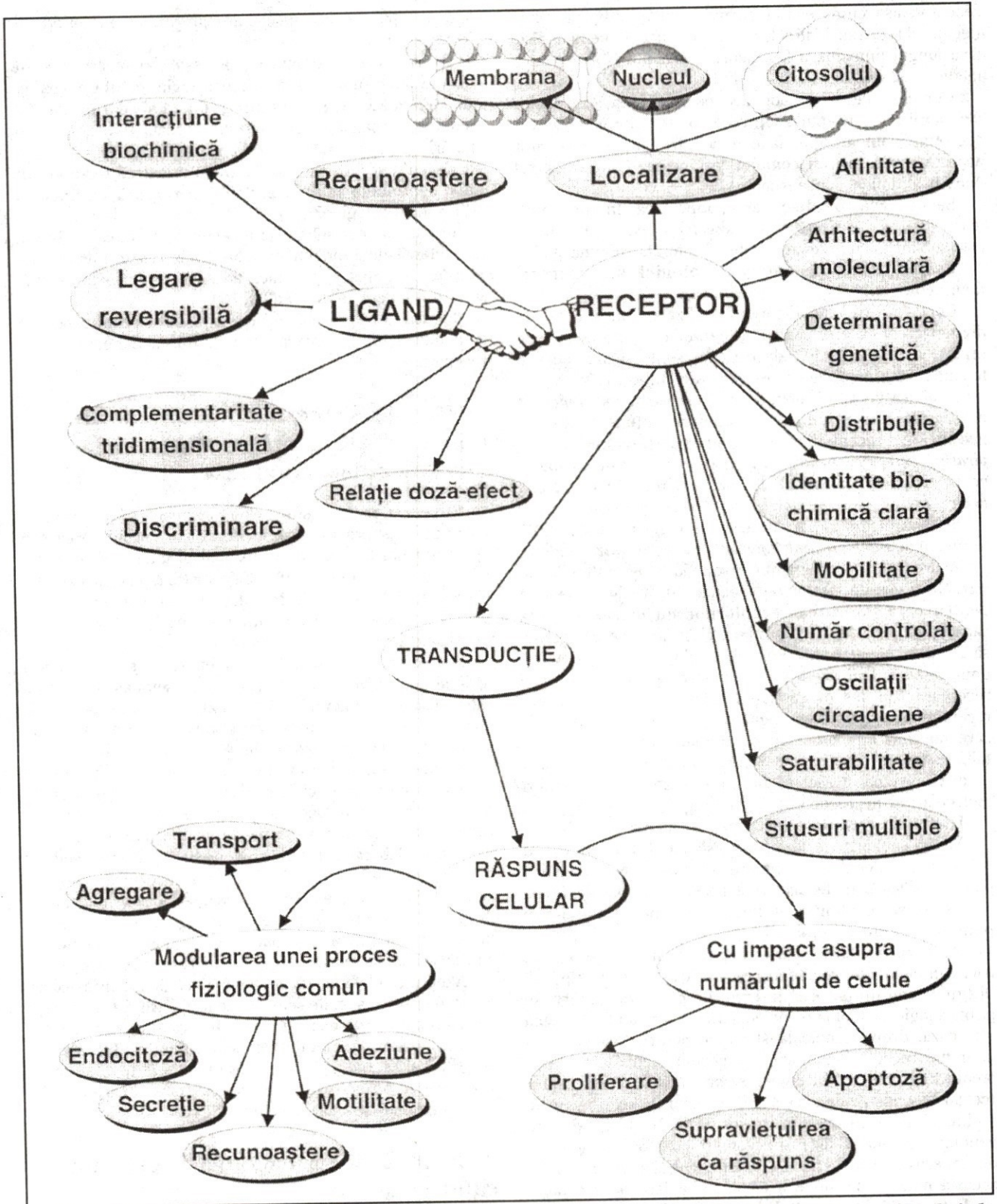


Fig. 1. Reprezentarea schematică a unor aspecte relevante pentru definirea conceptului de receptor și a relațiilor cu ligandul specific. În figură sunt reprezentate numai aspectele legate de participarea receptorului la procese purtătoare de flux informațional. Există și receptori ce participă la procese celulare care nu sunt per se, informaționale. Exemple de astfel de receptori sunt: receptorii pentru unele particule virale, receptorii ce participă la preluarea unor particule cu conținut nutritiv (receptorii pentru LDL), sau receptorii ce recunosc antigene, pe care celula le internalizează.

tip la nivelul unei singure celule, asupra numărului de receptori diferiți dintr-o celulă și asupra diferențelor în densitatea aceluiași tip de receptori, în celulele diferitelor țesuturi.

Relativ devreme în această istorie aproape centenară a receptorilor, a devenit posibil să se stabilească câți receptori de același tip se află pe suprafața unei celule. Se pare că a existat chiar o modă, la un moment dat, când modelul conceptual asupra organizării membranelor celulare se afla la etapa Danielli-Davson, când se făceau estimări ale posibilității de a acoperi suprafața celulei cu moleculele semnal (liganzi) de unul dintre numărul de receptori b_1/a_1 , de pe suprafața unei singure celule cardiace, variază între 1:1 și 2,5:1 (31).

Diversitatea claselor de receptori exprimați de cele mai variate tipuri de celule continuă a fi relevantă de studii publicate recent (22, 94). Care este sensul funcțional al acestei exprimări acestei diversități în celule de același fel nu este încă stabilit. Un exemplu îl reprezintă celulele gliale, care pot exprima receptori pentru aproape toate tipurile cunoscute de neurotransmițători, neuromodulatori și neurohormoni. Arareori însă se subliniază în literatură faptul că aceste informații au fost, în cea mai mare parte, obținute pe culturi de celule, iar modelul expresiei receptorilor poate fi diferit chiar pentru celulele aceleiași culturi celulare. Tot foarte rar se subliniază în literatură faptul că expresia receptorilor *in vivo* este mult mai puțin investigată. De aceea, generalizările se vor face cu prudență.

Animalele transgenice (termen generic ce denumește fie organismele în care o genă a fost transferată de la o altă specie, fie, într-un sens mai larg, organismele în care genomul a fost modificat prin tehnici de inginerie genetică) au devenit un instrument de lucru, utilizat pe scară tot mai largă pentru studierea supra-expresiei sau, dimpotrivă, a absenței expresiei ("gene knockout") genei unui receptor sau a uneia dintre proteinele asociate într-o cale de semnalizare (35, 97). S-a conturat și un concept nou, "farmacologia genomică", ce se referă la medicamentele ce pot afecta expresia unor gene, având drept rezultat răspunsuri biologice pe termen lung, legate de creșterea și diviziunea celulelor, diferențierea, supraviețuirea și plasticitatea celulelor (57). Apare, astfel, un altfel de abordare terapeutică, încă nouă, intervenția farmacologică prin modularea expresiei unor receptori.

Aspectele legate de momentul în care o celulă exprimă o anumită clasă de receptori au fost și ele examinate, uneori în experimente de o deosebită eleganță. Astfel, experimentele efectuate pe astrocite-surori (imediat după diviziunea celulară) au arătat că celulele de același tip nu păstrează un set fix de receptori ci, dimpotrivă, celulele exprimă o varietate de receptori pentru neurotransmițători, în funcție de condițiile de mediu (94). O altă dimensiune, tot mai explorată, o constituie schimbarea expresiei unor receptori în cursul dezvoltării. Spre exemplu, nivelul expresiei receptorilor pentru ryanodină din mușchiul scheletic crește după naștere, comparativ cu perioada anterioară (89).

Numeroase metode au fost folosite pentru a preciza localizarea unui anumit tip de receptor, într-un organ sau țesut. Cele mai numeroase studii de acest tip sunt cele efectuate pe celulele din S.N.C. Foarte recent s-a emis ipoteza că celulele gliale și neuronii dintr-o anumită regiune, exprimă seturi identice de receptori, astfel încât cele două clase de celule să poată detecta mesaje ce survin în același teritoriu anatomic. (94). În ceea ce privește localizarea

diferitelor clase de receptori, distribuția este de o varietate extremă și acest aspect merită a fi discutat mai degrabă în raport cu fiecare clasă de liganzi în parte.

Expresia unui anumit tip de receptor, a fost frecvent corelată cu un tip particular de activitate funcțională (sau chiar cu un tip celular). De aceea, identificarea aceluiași tip de receptor în țesuturi în care acest tip particular de activitate nu este cel mai caracteristic a fost, în repetate rânduri, considerată surprinzătoare (49, 85).

În comentariul asupra definiției termenului de receptor am subliniat faptul că unele dintre moleculele cu rol de ligand nu sunt (nici măcar) purtătoare ale unei informații pe care celula să o prelucreze. Este însă posibil ca acest tip de liganzi să moduleze activitatea receptorilor. Trebuie subliniat că, la polul opus, se găsesc liganzi care au funcțiuni multiple, atât transferul de informație cât și implicații metabolice. Între cele două tipuri de clase de receptori se găsesc acei receptori (cei mai numeroși, de altfel) care operează cu liganzi care per se nu au o altă funcție, în afara interacțiunii cu receptorul specific (catecolamine, steroizi, hormoni tiroidieni etc.).

Doi dintre reprezentanții grupului de liganzi cu funcții multiple au primit o atenție deosebită în ultimii ani: Ca^{2+} și oxigenul.

În organism există receptori care sunt capabil să detecteze (între anumite limite) oscilațiile concentrațiilor acestor liganzi (respectiv, ionii de Ca^{2+} și oxigenul). În acest caz liganzii sunt mesageri de ordinul I. Astfel, după introducerea conceptului de sistem de mesager secund ce operează prin ioni de calciu, apare și ideea de " Ca^{2+} ca mesager de ordinul I".

Receptorii sensibili la concentrațiile acestor liganzi au început a fi examinați în detaliu: cei pentru oxigen în celulele hepatice ce sintetizează eritropoietină și în celulele de tip I, din sinusul carotidian, sau în mușchiul neted arterial pulmonar (50) iar cei pentru Ca^{2+} , în celulele paratiroidiene și renale (din aproape toate segmentele nefronului) dar și cerebrale (14, 16). Detalii asupra acestui tip de receptori vor fi prezentate într-un articol viitor.

5. Receptorii și integrarea mesajelor succesive sau coincidente

Specializarea funcțională a celulelor permite răspunsuri de adaptare nuanțate, sub controlul structurilor celor mai adecvate elaburării lor. Unul dintre scopurile finale este supraviețuirea comunității de celule ce constituie organismul.

Această capacitate de adaptare presupune însă o serie de constrângeri. Una dintre ele este existența unui sistem de comunicare perfect coordonat, cu multe (mii de) miliarde de transmisii concomitente.

Pentru a funcționa, un astfel de sistem de comunicare are nevoie de o "logistică" pe măsură:

- stabilitatea structurală: stocarea informației structurale: sute de gene care codifică ansamblul de proteine implicate în comunicare (molecule semnal, receptori, elemente componente ale căilor de amplificare a semnalului sau cele responsabile de terminarea semnalului);

- expresia diferită (și controlată) a acestor gene în diferite celule;

- procesarea moleculelor semnal (sinteză, stocare, eliberare, controlul distribuției, clearance) (48).

Aceste date sunt cel mai bine cunoscute în semnalizarea de natură chimică.

După introducerea tehnicii de electro-fiziologie ce a permis evaluarea activității electrice la scara unui singur canal ionic, tehnica "patch-clamp", care a și fost, de altfel, "răsplătită" cu un premiu Nobel (Neher și Sakmann, 1991) cunoașterea asupra *semnalizării de natură electrică* a evoluat spectaculos (70). Au fost descrise un număr impresionant de canale ionice (și conductanțe) membranare, ce își modifică unele caracteristici, sub acțiunea unor stimuli variați (potențial electric, nucleotide, ioni, mediatori sau liganzi). Modificarea comportamentului acestor canale ionice (care trebuie înțeleasă ca o variație a ratei cu care se petrece trecerea din starea *deschis* în cea de *închis*) a dus la încadrarea unora în categoria de *canale ionice cu rol de receptor*. În prezent se fac cercetări asidue pentru a descifra modul în care canalele ionice care sunt sensibile la potențial detectează oscilațiile acestuia (74).

S-au acumulat tot mai multe date și asupra comunicării prin *mesaje de natură mecanică sau de natură complexă* (electro-chimică, mecano-electrochimică etc.) (21, 38).

Aspecte ce apar însă arareori în literatură sunt cele referitoare la:

- cooperarea în emiterea semnalelor;
- multiplicarea răspunsurilor celulare prin transmisii coincidente (13);
- trasmisiile bidirecționale sau auto-modificabile (42);
- comportamentul unor molecule receptoare *in situ*, cu evidențierea unor regiuni în care celulele concentrează un număr mare de astfel de proteine, cum ar fi, spre exemplu, densificările post sinaptice (denumite și rețele postsinaptice sau îngroșări postsinaptice) (98), sau caveolele (58, 90).

Termeni noi, legați de aceste aspecte, au fost deja creați și unii sunt foarte sugestivi: "detectori de coincidență a semnalelor" (13) "cotransmisie sinaptică" (62).

Aceste date reprezintă deschideri către înțelegerea unor aspecte ale comunicării dintre celule, anterior ignorate:

- eliberarea concomitentă a unor molecule semnal stocate în interiorul acelorași vezicule (așa cum se întâmplă în cotransmisie) (62);
- detecția unor mesaje ce sunt elaborate independent, dar ajung concomitent la țintă (detectorii de coincidență). Aceste modalități de comunicare sunt finalizate cu răspunsuri celulare diferite de cele generate de aceleași molecule, eliberate separat (13).

Dacă punctele de interferență (sau nodurile de comunicații) din căile de semnalizare intracelulare au fost mai rapid identificate, aceste **zone de suprapunere** (cotransmisia și detecția mesajelor coincidente) sau utilizarea, cu scopuri multiple, a aceleiași molecule, se află doar în stadiile inițiale ale cercetării.

Un alt aspect, mai puțin studiat, este acela al modalităților prin care se realizează *sincronizarea* mai multor celule, primitoare ale unui anume mesaj.

NO (oxidul nitric) a fost pus în legătură (și) cu mecanisme ce țin de oscilatorii fiziologici ce duc la păstrarea ritmicității circadiene. În acest mecanism, s-au făcut asocieri între oscilațiile concentrației intracelulare de calciu, provocate de receptori glutamatergici (receptori pentru NMDA) și stimularea activității NOS (oxid nitric sintaza),

ce urmează stimulării acestor receptori.

S-a propus ideea că NO ar putea servi ca un mijloc de sincronizare a comunicării intercelulare, non-sinaptic, și, mai mult, un mijloc de sincronizare a unor oscilații extrinseci (cele legate de lumină) cu sisteme oscilatorii intrinseci, multicelulare.

Un aspect particular al acestui tip de abordare este cel dat de argumentul că NO ar putea reprezenta un mijloc de a realiza comunicare într-un spațiu extins (o sferă cu diametrul de circa 100 mm, ce conține circa 2 milioane de sinapse) (75).

6. De la receptori orfani la arborele genealogic al receptorilor

O perioadă de câteva decenii cercetările în vederea descoperirii unor noi medicamente nu s-au schimbat fundamental. Simplificat, ele au constat din modificarea structurală și evaluarea farmacologică a unor compuși obținuți din plante, microorganisme sau a unor compuși chimici ale căror virtuți terapeutice au fost descoperite din întâmplare.

În ultimii ani strategiile de obținere a unor noi medicamente au fost fundamental schimbate de apariția și dezvoltarea unor tehnologii noi: chimia combinatorie, cristalografia proteinelor, tehnologia ADN-ului recombinant, tehnicile de rezonanță magnetică nucleară, modelarea moleculară, proiectarea asistată de computer a unor noi compuși chimici (inclusiv generarea structurilor 3D ale acestor compuși), animalele transgenice, terapia genică, analizele relațiilor cantitative ale activității cu structura chimică (QSAR) etc. (51).

Dincolo de creșterea uriașă a costurilor pentru introducerea în terapie a unor medicamente (mai eficiente, aceste tehnologii au numeroase consecințe. Într-o analiză asupra costurilor cercetării în domeniul medicamentelor, Cashman observa că, începând din anul 1970, la fiecare 5 ani, acestea s-au dublat, astfel încât, în prezent obținerea unui nou medicament costă circa 400 milioane de dolari) (15).

Unul dintre rezultatele utilizării acestor tehnologii este descoperirea unor "*receptori orfani*", altfel spus, situsuri receptoare pentru care ligandul endogen nu a fost încă identificat. În plus, termenul de receptor orfan este aplicat și acelor situsuri receptoare, funcționale, dar cărora nu li s-a identificat încă produsul corespunzător al unei gene.

Dacă pentru o parte dintre reprezentanții acestei categorii de receptori termenul este, poate, potrivit, pentru altele subiectul merită să fie reanalizat. Astfel, dacă pentru diverse categorii de receptori, nucleari (76), sau membranari (29), identificarea receptorului precede (sau a precedat) identificarea ligandului natural, altelei termenul este inadecvat folosit, și, probabil, un ligand natural nu va fi niciodată identificat. Este greu de presupus, spre exemplu, că există în organism liganzi endogeni care să opereze via "receptorii" pentru hidrocarburi aromatice (dioxină). Aceasta pentru că hidrocarburi aromatice halogenate produc la animale de experiență un sindrom toxic caracterizat prin involuție a organelor limfoide, hepatotoxicitate, alterări epiteliale, leziuni gastrice, hiperplazie a tractului urinar, disfuncție endocrină, embriotoxicitate și carcinogenitate. (72). Aceste date îndreptățesc ideea că astfel de "receptori" pentru dioxină participă la derularea

unor procese esențiale pentru celule, iar simpla legare a unui compus cu arhitectură moleculară complementară poate avea consecințe neașteptate.

O altă consecință a introducerii tehnologiilor citate în cercetarea receptorilor o reprezintă apariția instrumentelor necesare pentru a avansa ipoteze asupra datei apariției uneia sau alteia dintre proteinele cu rol de receptor.

Aceste instrumente de studiu (generic denumite tehnici de *filogenie moleculară*) permit să se recompună istoria unor familii de gene (ce codifică, în acest caz, pentru molecule cu funcție de receptor), după studii comparative — asistate de programe de calculator elaborate —, ale secvențelor de aminoacizi pe care le conțin.

Astfel, spre exemplu, s-a putut estima că primii receptori nucleari au apărut cu cel puțin 500 de milioane de ani în urmă. Data exactă a apariției primului receptor nu este cunoscută. Se știe însă că, la momentul separării predecesorilor vertebratelor de cei ai artropodelor, acum 500 milioane de ani, familia de receptori nucleari era deja formată și destul de diversificată. Ceea ce înseamnă că acest tip de molecule a apărut în intervalul dintre momentul apariției primelor organisme pluricelulare (acum 600 milioane de ani) și momentul citat mai sus (56).

Tot mai multe publicații prezintă schițe ale unor *arbori genealogici* ai unor familii sau superfamilii de canale ionice - receptori celulari (9, 45, 99), sau tabele comparative ce evidențiază regiunile de omologie structurală a variatelor gene ce codifică pentru receptori. (33).

Cercetările comparative au permis astfel identificarea momentului cronologic în care o clasă sau alta de receptori a apărut precum și a punctelor de răscruce pe scara evolutivă.

7. Nomenclatura și clasificarea receptorilor: În căutarea criteriilor

În anul 1995, la reuniunea de la Paris a *Comitetului pentru Nomenclatura Receptorilor și Clasificarea Medicamentelor al Uniunii Internaționale de Farmacologie (IUPHAR)* au fost aprobate recomandările asupra nomenclaturii noilor subtipuri de receptori. În caseta 1 prezentăm o sinteză a acestor recomandări, a căror cunoaștere și utilizare facilitează lectura publicațiilor contemporane, referitoare la receptori. Merită subliniat faptul că aplicarea acestor criterii nu a fost posibilă pentru toate subtipurile existente de receptori, ca urmare a utilizării, timp îndelungat a unor alte criterii, și, prin consecință, a consacrării unor alte nume.

În ceea ce privește clasificarea receptorilor se poate spune că încă ne aflăm în căutarea criteriilor. Fiecare dintre tratatele asupra domeniilor care includ receptori ca problematică oferă alte criterii.

În **figura 2** încercăm gruparea criteriilor utilizate astăzi, pentru clasificarea receptorilor.

Clasificările oferite de cele mai diverse publicații utilizează combinații variate ale mai multor criterii. Nu există încă o ierarhizare a criteriilor de clasificare, dar acest lucru este de explicat, atâta timp cât abia 20-25% din totalul genelor din celulele umane au fost cartografiate (88). Iată doar câteva exemple de clasificare a receptorilor celulari.

În 1992 E. Barnard clasifica receptorii membranari în trei categorii, pe criteriul structurii subunităților lor. Aceste categorii erau:

- **clasa 1**, receptori ale căror subunități se pot asambla într-un oligomer, înconjurând un por membranar; această categorie era subdivizată în două tipuri de canale ionice: activate extracelular și, respectiv, activate intracelular;
- **clasa 2**, receptori pentru care elementul comun este prezența a 7 domenii transmembranare;
- **clasa 3**, receptori cu un singur domeniu transmembranar, clasă subdivizată în subclasele 3.I., receptor ce conține o secvență peptidică transmembranară localizată în endodomeniu și clasa 3.II, al cărui singur reprezentant era receptorul pentru CNTF ("ciliary neurotrophic factor receptor"), a cărui inserție membranară este de tip GPI (glicozil-fosfatidil-inozitol).

În 1994, Alberts și col. examinau receptorii membranari și îi împărțeau în trei categorii:

- receptori cuplați cu proteinele G;
- receptori cuplați cu canale ionice;
- receptori cuplați cu enzime (5).

În 1995, Lodish și col. clasificau receptorii membranari în patru clase:

- receptori cuplați cu proteinele G;
- canale ionice cu rol de receptor;
- receptori lipsiți de activitate catalitică intrinsecă, dar asociați cu tirozin-kinaze citosolice;
- receptori cu activitate enzimatică intrinsecă (59).

În sinteză se poate spune că receptorii celulari sunt foarte numeroși și diferiți, atât sub aspect numeric, cât și sub aspectul afinității pentru liganzi sau al căilor de semnalizare pe care le activează. Ei sunt expresia modalităților foarte particulare de care fac uz cele mai variate tipuri de celule. Se poate observa o evoluție dinamică a expresiei receptorilor, atât în cursul filogeniei cât și al ontogeniei, adaptate și reglate în raport cu condițiile de mediu. Distribuția receptorilor este adeseori mai largă decât cea prezisă de studiile efectuate în celule foarte specializate.

Variabilitatea între specii este remarcabilă, iar extrapolarea rezultatelor unor experimente farmacologice impun luarea în considerație a acestui fapt.

Carierea acestui concept este departe de a fi încheiată și referirile la tehnologiile nou introduse (din care vom reaminti doar metodele de obținere a animalelor transgenice sau tehnica ADN-ului recombinat) relevă acest fapt.

În final, ne vom oprî asupra unei alte fațete a imaginii de ansamblu așa cum apare ea din datele publicate de-a lungul timpului. Într-unul din capitolele lucrării sale "Cele opt păcate capitale ale omenirii civilizate", Konrad Lorentz scria: "Greșeala metodologică nu constă, așadar, în năzuința comună tuturor cercetătorilor naturii de a reduce, chiar și fenomenele de viață din cel mai înalt nivel de integrare, la legi naturale de bază - în acest sens suntem cu toții "reducționiști" -, ci, în **neglijarea în decursul încercărilor explicative a structurii infinit de complexe în care sunt integrate subsistemele și care, doar ele, pot explica însușirile de sistem ale întregului**". Această afirmație este perfect aplicabilă domeniului larg al cercetărilor referitoare la receptorii celulari și semnalizarea transmembranară.

Caseta 1. Recomandări ale Comitetului pentru Nomenclatura Receptorilor și Clasificarea Medicamentelor al Uniunii Internaționale de Farmacologie (IUPHAR) privind nomenclatura noilor subtipuri de receptori (92)

- Receptorii vor fi numiți după agonistul endogen sau termenul generic adecvat, atunci când o familie de substanțe înrucite interacționează cu receptorul.
- Este de preferat abrevierea numelui agonistului, urmată de un indice numeric. Este permisă utilizarea unor subclasificări, notate prin litera, atunci când există dovezi certe pentru o astfel de grupare a receptorilor.
- Receptorilor omologi ai unor specii diferite vor fi identificați printr-un prefix (literele recomandate pentru utilizare sunt prezentate în caseta 2).
- Receptorii obținuți prin tehnica ADN-ului recombinant, fără precizarea caracteristicilor funcționale, vor fi notați cu litere mici; dacă receptorul recombinant este complet caracterizat și se poate dovedi că are relevanță funcțională în țesuturi, se pot utiliza notații cu litere mari.
- Variantele obținute prin procesare genică, dacă sunt farmacologic relevante vor fi indicate prin indici, cu litere mici, în paranteze, exemplu: EP_{3(a)}.
- Se vor evita literele grecești sau cifrele romane în nomenclatura oricărui nou receptor; nu se va include litera "R" sau "r" ca abreviere pentru termenul receptor. Atunci când se folosesc indici nu se vor utiliza niciodată indici ai unor indici.
- Se vor utiliza nume distincte pentru receptorii cuplați cu proteinele G și, respectiv, receptorii operați de ligand, activați de același agonist.

Caseta 2. Lista abrevierilor ce preced numele receptorilor și indică apartenența la o specie

Abrevierea	Originea	Abrevierea	Originea
b	bovină	h	om
ca	câine	mk	maimuță
ch	pasăre	m	șoarece
e	cal	p	porcină
f	felină	rb	iepure
gp	cobai	r	șobolan

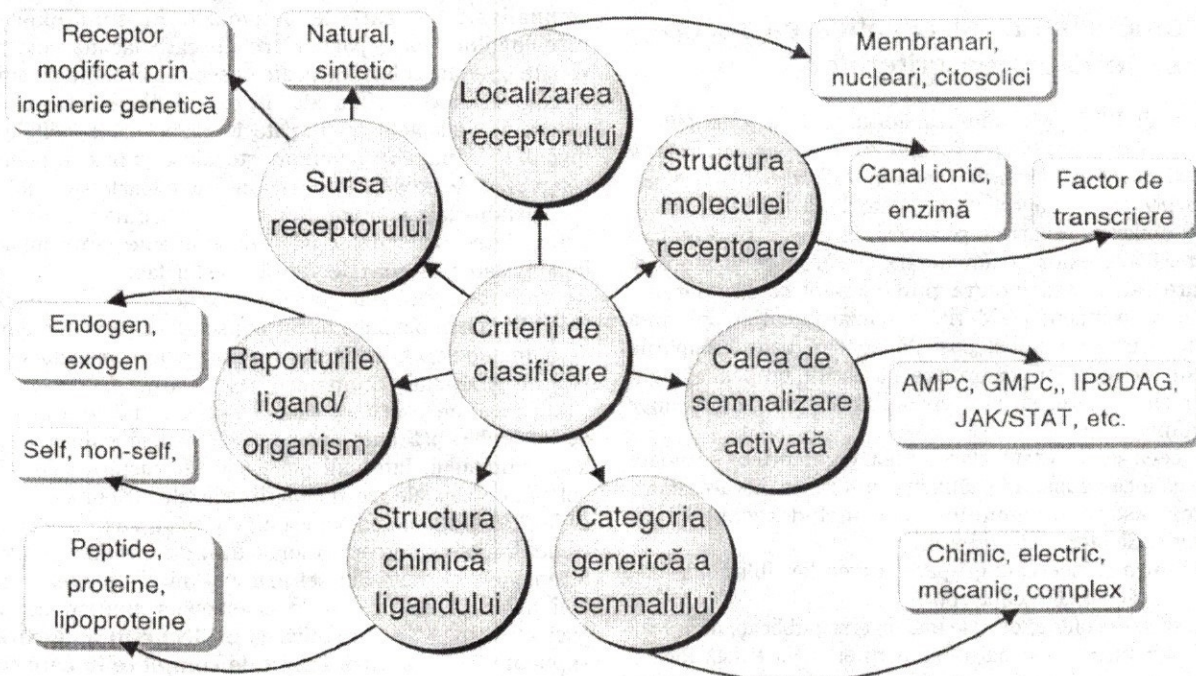


Figura 2. Câteva dintre criteriile utilizate în prezent pentru clasificarea receptorilor celulari, însoțite de exemplificări ale utilizării acestor criterii. Abrevieri: AMPc = adeninmonofosfat ciclic, GMPc = guanozin monofosfat ciclic; IP3/DAG = inozitoltrifosfat/diacilglicerol; Jak/STAT = kinaza Janus/transductorii ai semnalului activatori ai transcrierii.

8. BIBLIOGRAFIE

1. *** *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28th ed., W.B. Saunders, 1994. pp. 1430-1431
2. *** *European Pharmacopoeia*, 3rd ed., Council of Europe, Strasbourg, 1997
3. *** *PDR Generics*, 2nd ed., Medical Economics, Montvale, New Jersey, 1996
4. *** *TiPS Receptor Nomenclature Supplement*, 1992, pp.1-36
5. Alberts B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, Cell signaling, in: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed., Garland, New York, 1994, pp.721-785
6. Alberts B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, Protein function, in: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed., Garland, New York, 1994, pp.195-222
7. Ariens E.J., A.M. Simonis, J.M. van Rossum, Drug-receptor interaction: Interaction of one or more drugs with one receptor system, in: Ariens E.J. (ed.), *Molecular Pharmacology. The Mode of Action of Biologically Active Compounds*, Vol. I, Academic Press, 1964, pp.119-286
8. Bacq Z.M., J. Cheymol, M.J. Dalle-magne, R. Hazard, J. LaBarre, J.J. Reuse, M. Welsh, Pharmacodynamie generale, in: *Pharmacodynamie biochimique*, Masson et Cie., 1954, pp.1-89
- 8.a Banes A.J., Tsuzaki M., J. Yamamoto, T. Fischer, B. Brigman, T. Brown, L. Miller, Mechanoreception at the cellular level: the detection, interpretation, and diversity of responses to mechanical signals, *Biochem. Cell Biol.*, 1995, 73:349-365
9. Barbry P., P. Hofman, Molecular biology of Na⁺ absorption, *Am. J. Physiol.*, 1997, 273:G571-G585
10. Barnard E.A., Receptor, in: Kendrew J. (ed.), *The Encyclopedia of Molecular Biology*, Blackwell Science, 1994, pp. 939-942
11. Bernfield M.R., The cell matrix and cell-to cell communication, in: *** *The New Encyclopaedia Britannica*, vol. 15, Macropaedia. Knowledge in Depth, 15th ed., Encyclopaedia Britannica Inc. Chicago, 1997, pp. 582-584
12. Bourne H.R., Drug receptors & pharmacodynamics, in: Katzung B.G. (Ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*, 8th ed., 1998, pp.9-33
13. Bourne H.R., R. Nicoll, Molecular machines integrate coincident synaptic signals, *Cell 72/Neuron 10* (Suppl.), 1993, 65-75
14. Brown E.M., S.C. Hebert, Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function, *Bone*, 1997, 20:303-309
15. Cashman J.R., Drug discovery and drug metabolism, in: *Drug Discovery Today*, 1996, 1:209-216
16. Chattopadhyay N., A. Mithal, E.M. brown, The calcium-sensing receptor: A window into the physiology and pathophysiology of mineral metabolism, *Endocrine Rev.*, 1996, 17:289-307
17. Chauvet G.A., *Theoretical Systems in Biology. Hierarchical and Functional Integration*, Elsevier Science, 1996, vol. III, pp.10-11
18. Cinnaiyan A.M., O'Rourke K., Yu G.-Y., Lyons R.H., Garg M., Duan D.R., Xing L., Gentz R., Ni J., Dixit V.M., Signal transduction by DR3, a death domain-containing receptor related to TNFR-1 and CD95, *Science*, 1996, 274:990-992
19. Cuparencu B., L. Plesca, Receptori. Canale ionice. Implicații și posibilități în științele biomedicale, în: *Actualități în farmacologie și fiziopatologie*, Editura Dacia, 1995, pp.13-99
20. de Jongh D.K., Some introductory remarks on the conception of receptors, in: Ariens E.J. (ed.), *Molecular Pharmacology. The Mode of Action of Biologically Active Compounds*, Vol. I, Academic Press, 1964, pp.XIII-XVI
21. Deaton, L.E., Comparative aspects of cellular-volume regulation in cardiomyocytes, *Physiol. Zool.*, 1997, 70:379-390
22. Deschepper C.F., Peptide receptors on astrocytes, *Front. Neuroendocrinol.*, 1998, 19:20-46
23. Diculescu I., Receptorii de membrane, în: I. Diculescu, D. Onicescu, Gh. Benga, L.M. Popescu (sub red.) *Biologie celulară*, Editura didactică și pedagogică, București, 1983, pp. 69-73
24. Dobrescu D., Locul acțiunii medicamentelor, în: *Farmacoterapie*, Ed. medicală, 1981, pp.89-90
25. Dugas H., Molecular recognition and the supramolecular level, in: *Bioorganic Chemistry. A Chemical Approach to Enzyme Action*, 2nd ed. Springer Verlag, 1989, pp.17-22
26. Ehrenpreis S., D.N. Teller, Interaction of drugs of dependence with receptors, in: Mile S.J., H. Brill (eds.) *Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence*, CRC Press, 1972, pp.178-217
27. Ehrenpreis S., J.H. Fleish, T.W. Mittag, Approaches to the molecular nature of pharmacological receptors, *Pharmacol. Rev.*, 1969, 21:131
28. Ehrlich P., On immunity with special reference to cell life. Croonian Lecture. *Proc. R. Soc. Lond.*, 1900, 66:424-448, citat de Kandel E.R., S.A. Siegelbaum, J.H. Schwartz, Synaptic transmission, in: Kandel E.R., J.H. Schwartz, T.M. Jessel (eds.), *Principles of Neural Sciences*, 3rd ed. Prentice-Hall International Inc., 1991, pp.123-134
29. Englen R.M., J.R. Jasper, D.J. Chang, G. R. Martin, The 5-HT₂ receptor: orphan found, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18:104-107
30. Fagotto F., B.M. Gumbiner, Cell contact-dependent signaling, *Develop. Biol.*, 1996, 180:445-454
31. Fedida D., A.P. Braun, W.R. Giles, a1-Adrenoceptors in myocardium: Functional aspects and transmembrane signaling mechanisms, *Physiol. Rev.*, 1993, 73:469-487
32. Feger J., S. Gil-falcon, C. Lamaze, Cell receptors: Definition, mechanisms and regulation of receptor-mediated endocytosis, *Cell. Mol. Biol.*, 1994, 40:1039-1061
33. Fozzard H.A., D.A. Hanck, Structure and function of voltage-dependent sodium channels: Comparison of brain II and cardiac isoforms, *Physiol. Rev.*, 1996, 76:887-926
34. Franklin M.R., Drug absorption, action and disposition, in: Gennaro A.R., (ed.) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed., Mack Publishing Company, 1995, pp. 697-723
35. Franz W.M., O.J. Muller, R. Hartong, N. Frey, H.A. Katus, Transgenic animal models: new avenues in cardiovascular physiology, *J. Mol. Med.*, 1997, 75:115-129
36. Goth A., *Medical Pharmacology. Principles and Concepts*, C.V. Mosby Company, 1976, pp.7-8
37. Hacker G., D.L. Vaux, A chronology of cell death, *Apoptosis*, 1997, 2:247-256
38. Hamill O.P., D.W. McBride, Jr., The pharmacology of mechanogated membrane ion channels,

Pharmacol. Rev., 1996, 48:231-252

39. Hoffman E. K., P.B. Dunham, Membrane mechanisms and intracellular signalling in cell volume regulation, *Int. Rev. Cytol.*, vol. 161, Academic Press, 1995, pp. 173-262

40. Hoffman H.M., Virtual reality meets medical education, in: R.M. Satava, Morgan K., H.B. Sieburg, R. Mattheus, J.P. Christensen (Eds.), *Interactive Technology and the New Paradigm for Healthcare*, IOS Press and Ohmsha, 1995, pp.103-136

41. Ing H.R., *Trans. Faraday Soc.*, 1943, 39:372, citat de Ariens E.J., A.M. Simonis, J.M. van Rossum, Drug-receptor interaction: Interaction of one or more drugs with one receptor system, in: Ariens E.J. (ed.), *Molecular Pharmacology. The Mode of Action of Biologically Active Compounds*, Vol. I, Academic Press, 1964, pp.119-286

42. Jessell T.M., E.R. Kandel, Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable form of cell-cell communication, *Cell 72/Neuron 10 (Suppl.)*, 1993, 1-30

43. Kahn, C.R., Membrane receptors for hormones and neurotransmitters, *J. Cell Biol.*, 1976, 70:261-286

44. Kandel E.R., S.A. Siegelbaum, J.H. Schwartz, Synaptic transmission, in: Kandel E.R., J.H. Schwartz, T.M. Jessel (eds.), *Principles of Neural Sciences*, 3rd ed. Prentice-Hall International Inc., 1991, pp.123-134

45. Katz A., Cardiac ion channels, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328:1244-1251

46. Kenakin T.P., R.A. Bond, T.I. Bonner, II. Definition of pharmacological receptors, *Pharmacol. Rev.*, 1992, 44:351-362

47. Klebe G., Toward a more efficient handling of conformational flexibility in computer-assisted modelling of drug molecules, in: Muller K. (ed.), *De Novo Design, Perspectives in Drug Discovery and Design*, vol. 3, Escom, Leiden, 1995, pp.139-150

48. Kobayashi H., H. Niina, R. Yamamoto, A. Wada, Receptors for natriuretic peptides in adrenal chromaffin cells, *Biochem. Pharmacol.*, 1998, 55:1-7

49. Kolb B., I.Q. Wishaw, *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 4th ed., W.H. Freeman and Company, 1996, pp. 86-87

50. Kozłowski R.Z., Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle, *Cardiovasc. Res.*, 1995, 30:318-325

51. Kubinyi K., Strategies and recent technologies in drug discovery, *Pharmazie* 1995, 50:647-662

52. Kuschinsky G., H. Lullman, General pharmacology, in: *Textbook of Pharmacology*, Academic Press, 1973, pp. 312-338

53. Lackie J.M., J.A.T. Dow(eds.), *The Dictionary of Cell Biology*, Academic Press, 1989, pp.203

54. Langley J.N., *J. Physiol.*, 1905, 33:374, citat de Ariens E.J., A.M. Simonis, J.M. van Rossum, Drug-receptor interaction: Interaction of one or more drugs with one receptor system, in: Ariens E.J. (ed.), *Molecular Pharmacology. The Mode of Action of Biologically Active Compounds*, Vol. I, Academic Press, 1964, pp.119-286

55. Langley J.N., On nerve endings and special excitable substances in cells, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1906, 78:170-194, citat de Kandel E.R., S.A. Siegelbaum, J.H. Schwartz, Synaptic transmission, in: Kandel E.R., J.H. Schwartz, T.M. Jessel (eds.), *Principles of Neural Sciences*, 3rd ed. Prentice-Hall International Inc., 1991, pp.123-

134

56. Laudet V., D. Stehelin, Les recepteurs nucleaires, *Pour la science*, 1993, 183:32-39

57. Laudron P.M., Genomic pharmacology: More intracellular sites for drug action, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 44:1233-1242

58. Liu P., Y. Ying, Y.-G. Ko, R.G.W. Anderson, Localization of platelet-derived growth factor-simulated phosphorylation cascade to caveolae, *J. Biol. Chem.*, 1996, 271:10299-10303

59. Lodisch H., D. Baltimore, A. Berk, S.L. Zipursky, P. Mtsudaira, J. Darnell, Cell-to-cell signaling: Hormones and receptors, in: *Molecular Cell Biology*, 3rd ed., Scientific american Books, 1995, pp. 853-923

60. Lorenz K., Receptivitatea la indoctrinare, în: *Cele opt păcate capitale ale omenirii civilizate*, Humanitas, București, 1996, pp. 91-114.

61. Lullman H., K. Mohr, A. Ziegler, D. Bieger, *Color Atlas of Pharmacology*, Georg Thieme Verlag, 1993 pp.52-68

62. Lundberg J.M., Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide, *Pharmacol. Rev.*, 1996, 48:114-178

63. Manallack D.T., Getting that hit: 3D database searching in drug discovery, *Drug Discovery Today*, 1996, 1:231-238

64. Manolescu E., Mecanisme de acțiune, în: *Farmacologie*, ediția a 2-a, Editura didactică și pedagogică, 1984, pp. 36-39

65. Martin Y.C., Accomplishments and challenges in integrating software for computer-aided ligand design in drug discovery, in: Muller K. (ed.), *De Novo Design, Perspectives in Drug Discovery and Design*, vol. 3, Escom, Leiden, 1995, pp.139-150

66. Meyer D.M., E.S. Meyer, J.I. Meyer, S.L. Meyer, The virtual hospital. networks of information alleys, streets, boulevards,... in: R.M. Satava, Morgan K., H.B. Sieburg, R. Mattheus, J.P. Christensen (Eds.), *Interactive Technology and the New Paradigm for Healthcare*, IOS Press and Ohmsha, 1995, pp.253-262

67. Mycek M.J., R.A. Harvey, P.C. Champe, *Lippincott's Illustrated Reviews. Pharmacology*, 2nd ed., Lippincott-Raven, 1997, pp.17-26

68. Nagata S., Apoptosis by death factor, *Cell*, 1997, 88:355-365

69. Nathanson N., K.L. Tyler, The pathogenesis of viral infections, in: Collier L., A. Balows, M. Sussman (eds.), *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed., Arnold, London, 1998, pp. 149-172

70. Neher E., Ion channels for communication between and within cells, *Science*, 1992, 256:498-502

71. Neufeld V. (ed.) *Webster's New World Dictionary of American English*, 3rd College Ed., 1994, pp.1120

72. Okaey A.B., D.S. Riddick, P.A. Harper, Molecular biology of the aromatic hydrocarbon (dioxin) receptor, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1994, 15:226-232

73. Papadaki M., S.G. Eskin, Effects of fluid shear stress on gene regulation of vascular cells, *Biotechnol. Prog.*, 1997, 13:209-221

74. Papazian D.M., F. Bezanilla, How does an ion channel sense voltage?, *News Physiol. Sci.*, 1997, 12:203-210

75. Pape H.-C., Nitric oxide: an adequate modulatory link between biological oscillators and control systems in

the mammalian brain, *Seminars Neurosci.*, 1995, 7:329-340

76. **Pena-de-Ortiz S., G.A. Jamieson, Jr.**, Molecular cloning and brain localization of HZF-2a, a new member of the Reverb subfamily of orphan nuclear receptors, *J. Neurobiol.*, 1997, 32:341-358

77. **Peroutka S.J. (ed.)**, *Handbook of Receptors and Channels. G Protein-Coupled Receptors*, CRC Press, 1994

78. **Rang H.P.**, Drug and drug action, in: *** *The New Encyclopaedia Britannica, vol. 17, Macropaedia. Knowledge in Depth*, 15th ed., Encyclopaedia Britannica Inc. Chicago, 1997, pp. 529-534

79. **Rang H.P., M.M. dale, J.m. Ritter**, How drugs act: molecular aspects, in: *Pharmacology*, 3rd ed., Churchill Livingstone, 1995, pp. 22-46

80. **Reinberg A.E.**, Concepts of circadian chronopharmacology, in: Temporal Control of Drug Delivery, *Annals N.Y. Acad. Sci.*, vol. 618., 1991, pp.102-115

81. **Repetto, M. Repetto**, Habitual, toxic, and lethal concentrations of 103 drugs of abuse in humans, *Clin Toxicol.*, 1997, 35:1-9

82. **Reynolds J.E.F. (ed.)**, *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th ed., 1993

83. **Robb R.A., B. Cameron**, Virtual reality assisted surgery program, in: R.M. Satava, Morgan K., H.B. Sieburg, R. Mattheus, J.P. Christensen (Eds.), *Interactive Technology and the New Paradigm for Healthcare*, IOS Press and Ohmsha, 1995, pp.309-321

84. **Rodbell M.**, Signal transduction: Evolution of an idea (Nobel Lecture), *Biosci. Rep.*, 1995, 15:117-133

85. **Roland P.E.**, *Brain Activation*, Wiley-Liss, Inc., 1993, pp.188-189

86. **Ross E.M.**, Pharmacodynamics. Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect, in: **Hardman J.G., L.E. Limbird (Eds.)**, *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill, 1996, pp. 29-42

87. **Schueler F.W.**, *Chemobiodynamics and Drug Design*, McGraw-Hill, 1960

88. **Schuler G.D., Boguski M.S., Stewart E.A. et al.**, A gene map of the human genome, *Science*, 1996, 274:540-546

89. **Sorrentino V., P. Volpe**, Ryanodine receptors: how many, where, and why?, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1993, 14:98-103

90. **Stralfors p.**, Insulin second messengers, *BioEssays*, 1997, 19:327-335

91. **Stroescu V.**, Acțiunea medicamentelor la nivel molecular, în: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, ediția a 5-a, 1997, pp. 48-54

92. **Van Lancker J.L.**, *Molecular and Cellular Mechanisms in Disease*, Springer Verlag, 1976, pp.527-528

93. **Vanhoutte P.M., P.P.A. Humphrey, M. Spedding**, X. International Union of Pharmacology recommendations for nomenclature of receptor subtypes, *Pharmacol. Rev.*, 1996, 48:1-2

94. **Verkhatsky A., Orkand R.K., H. Kettenmann**, Glial calcium: Homeostasis and signaling function, *Physiol. Rev.*, 1998, 78:99-141

95. **Voicu V.A., R. Olinescu**, *Mecanisme enzimatice în farmacodinamie*, Editura științifică și enciclopedică, 1977 pp.104-105

96. **Watling K.J., J.W. Keabian, J.L. Neumayer (eds.)**, *The RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction*, Research Biochemical International, 1995

97. **Wei L.-N.**, Transgenic animals as new approaches in pharmacological studies, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1997, 37:119-141

98. **Ziff E.B.**, Enlightening the postsynaptic density, *Neuron*, 1997, 19:1163-1174

99. **Zufall F., G.M. Shepherd, C.J. Barnstable**, Cyclic nucleotide gated channels as regulators of CNS development and plasticity, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1997, 7:404-412

100. **Zunz E.**, *Elements de pharmacodynamie speciale. Etude de l'action des divers medicaments*, Masson et Cie, 1932, pp.333-334