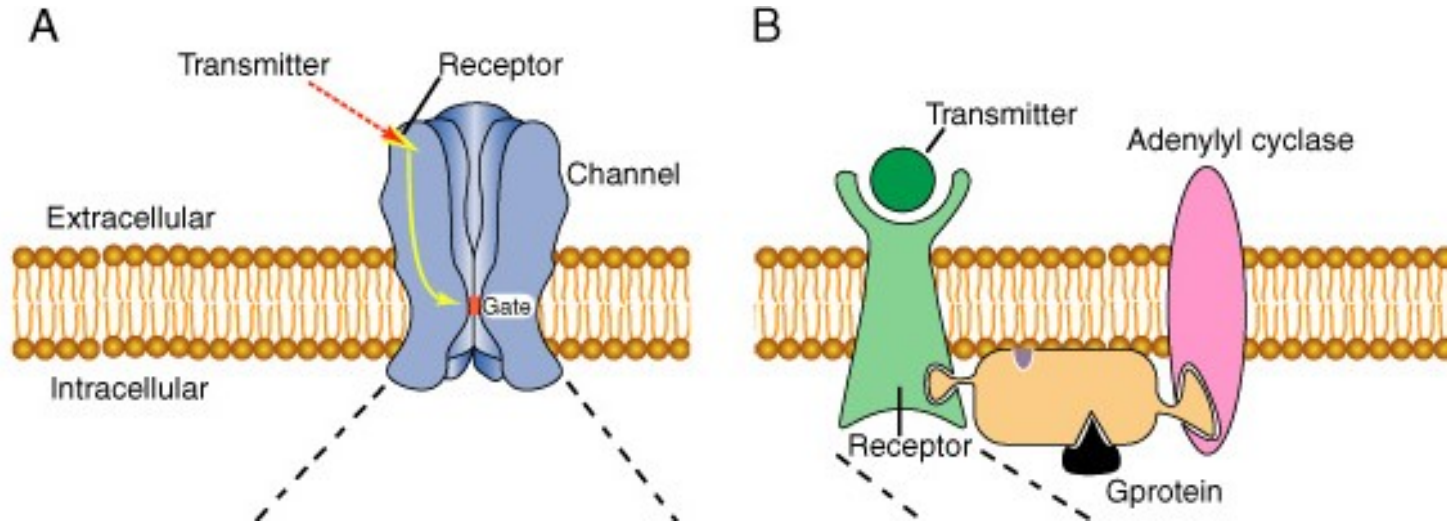


-Receptores
ionotrópicos/canais
sensíveis a ligante.

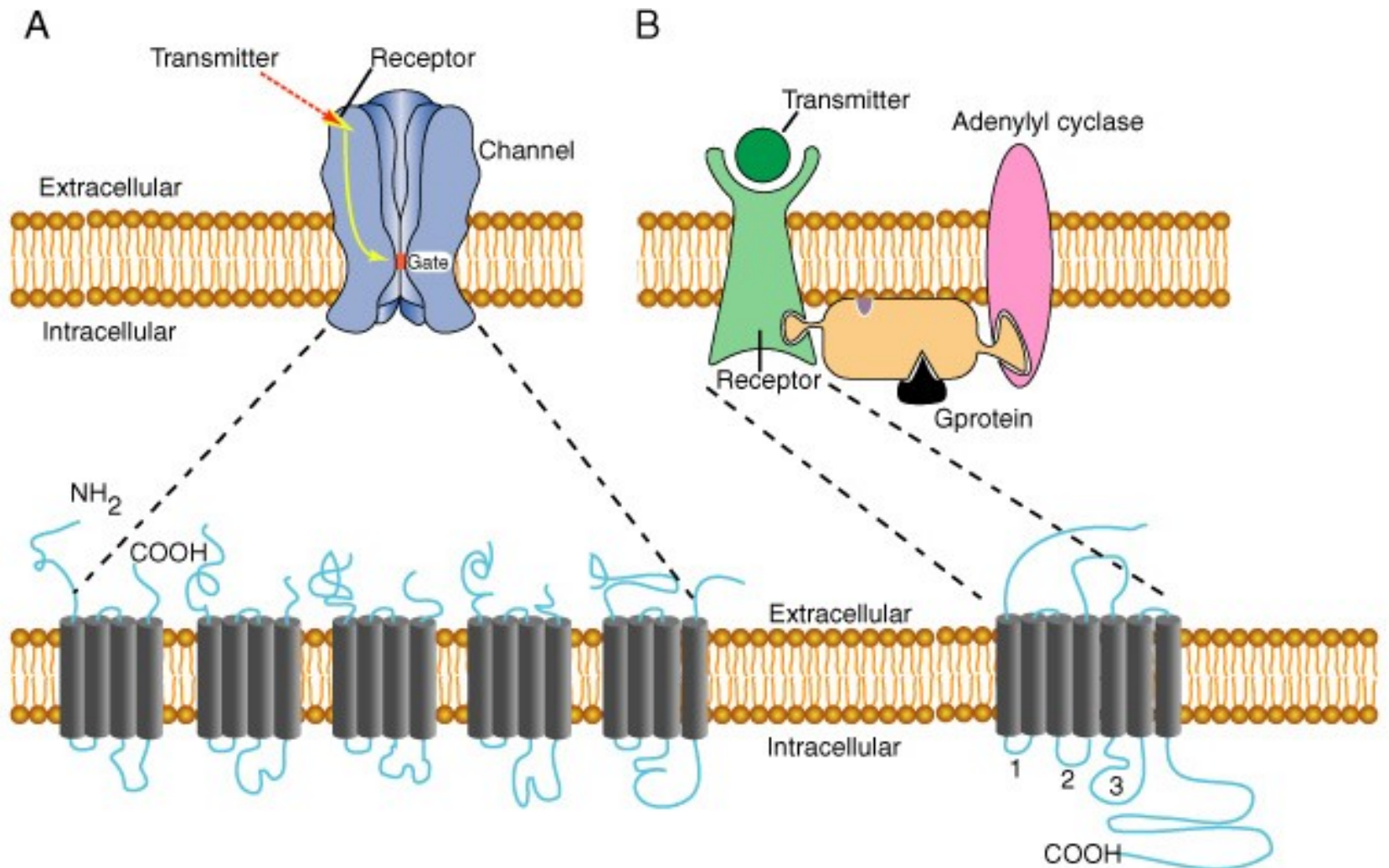
-Receptores
metabotrópicos.

Prof. Ricardo M. Leão
FMRP-USP

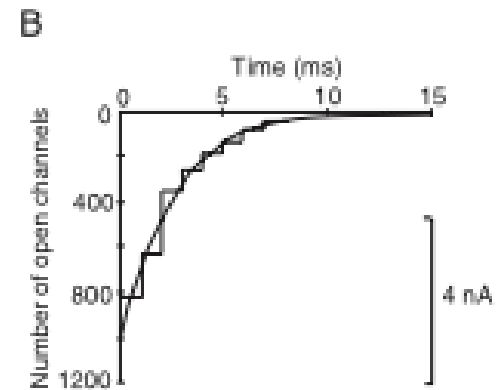
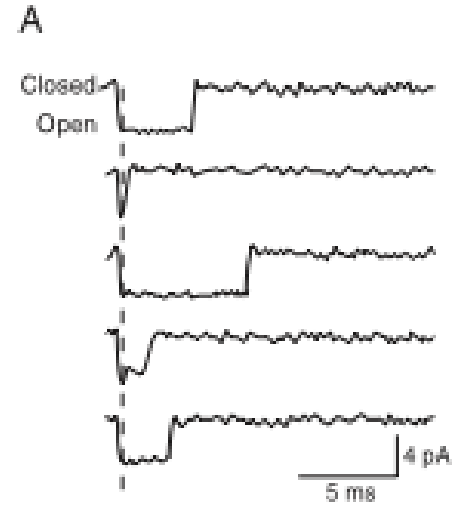
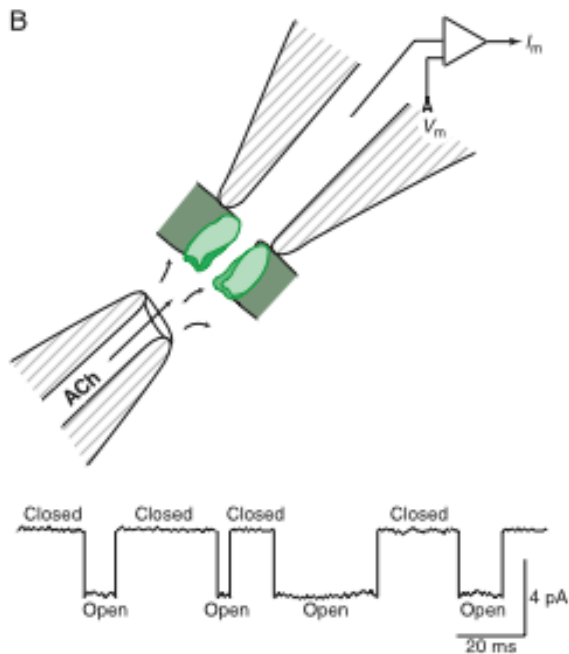
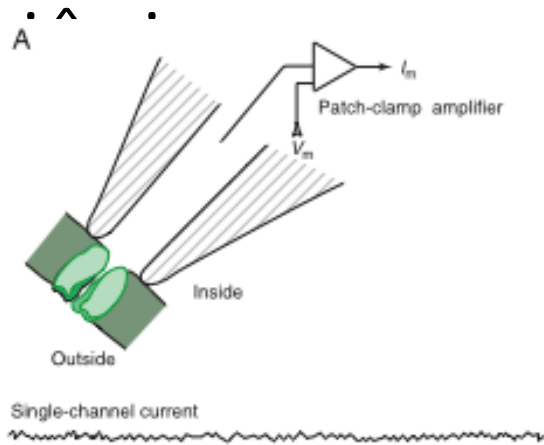
Os receptores podem ser classificados como ionotrópicos (A) e metabotrópicos (B)



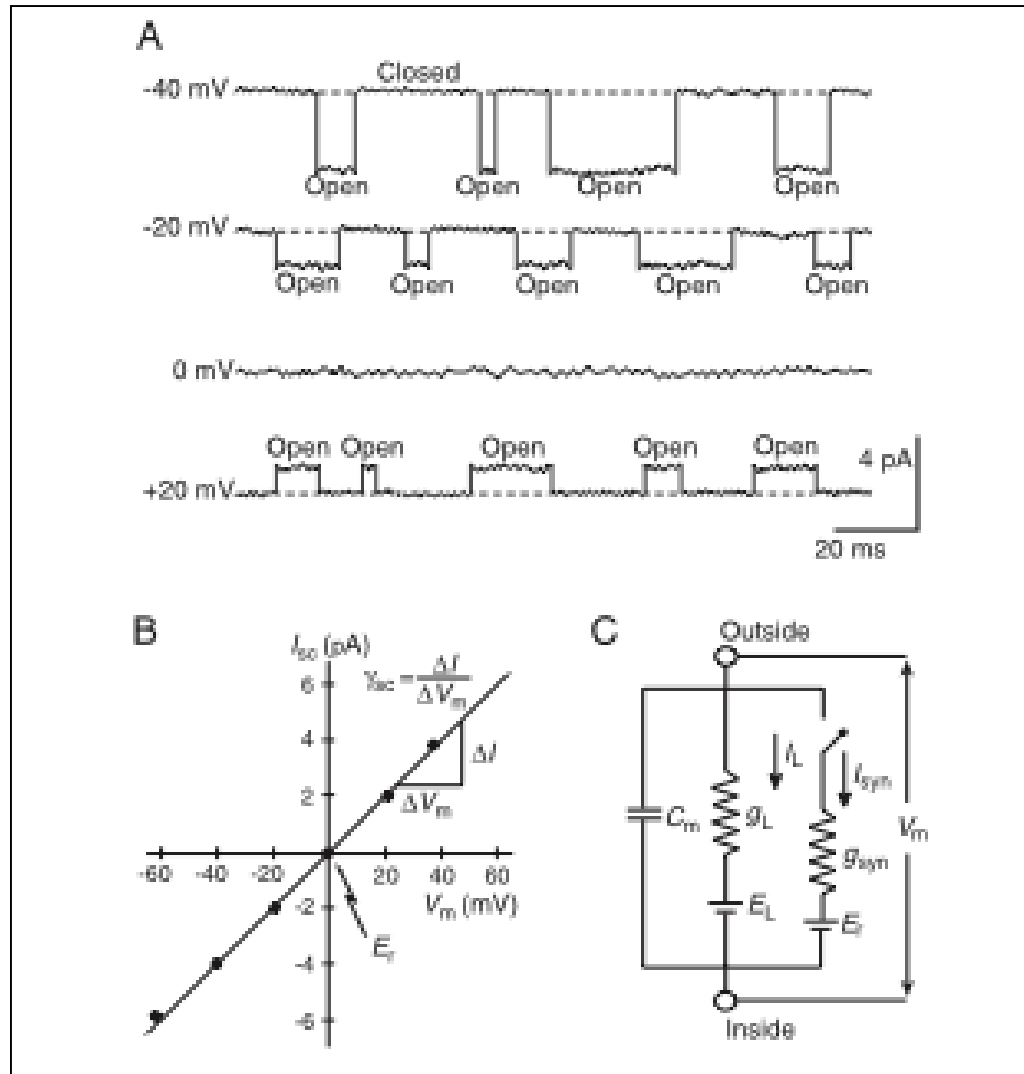
Os receptores de neurotransmissores são proteínas integrais de membrana



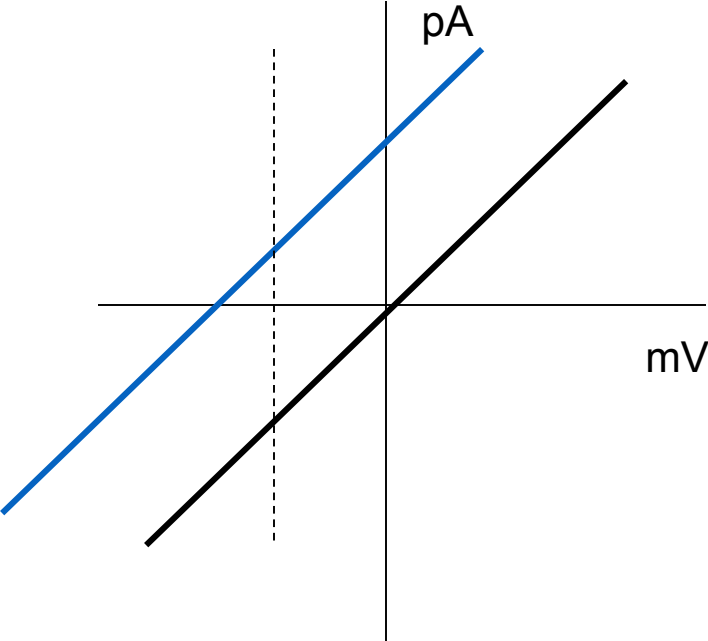
Receptores ionotrópicos são canais



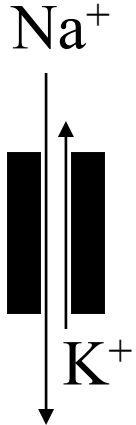
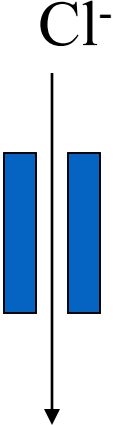
Relação corrente-voltagem (IV) de um canal catiônico



Polaridade/reversão

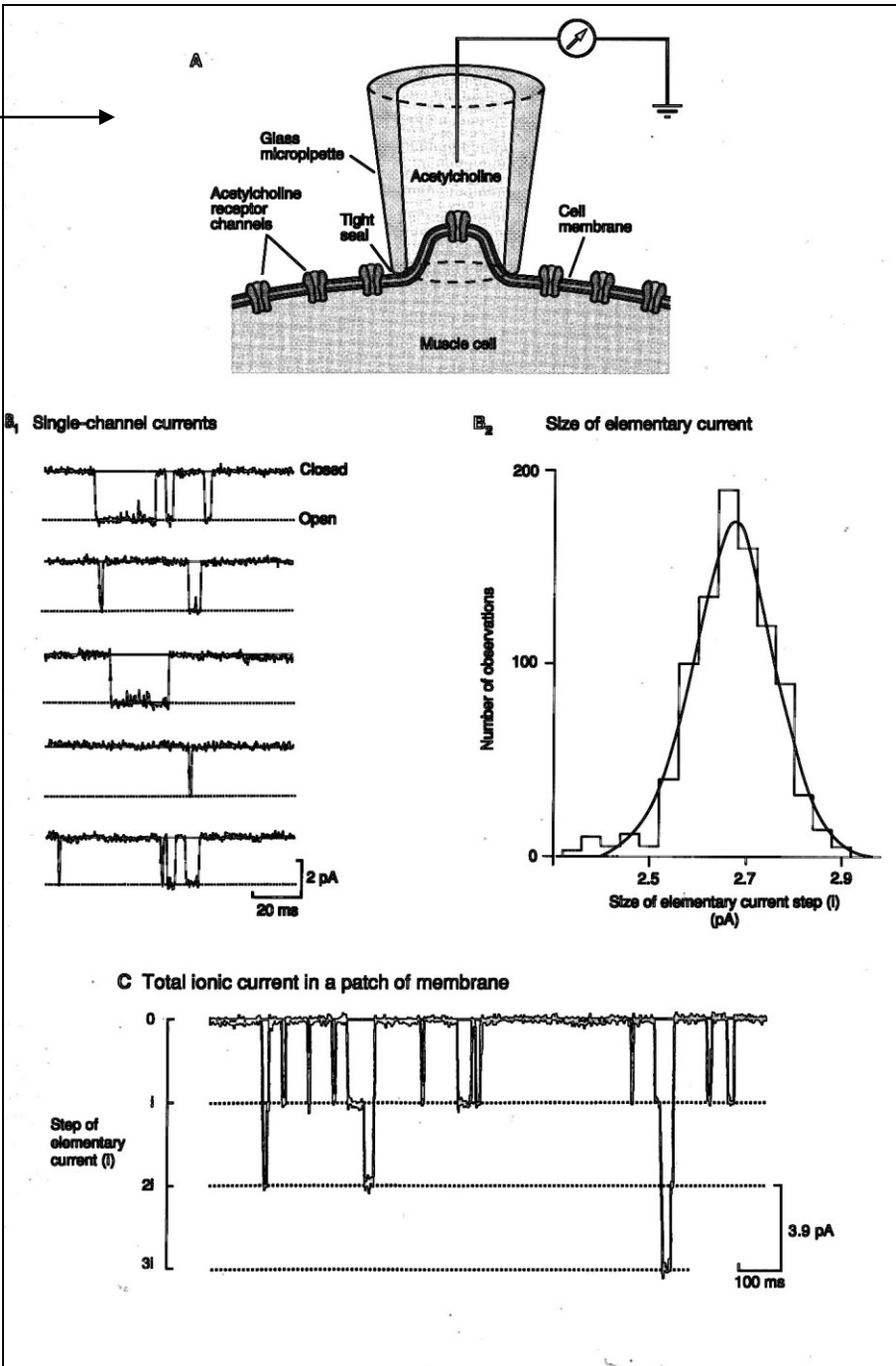
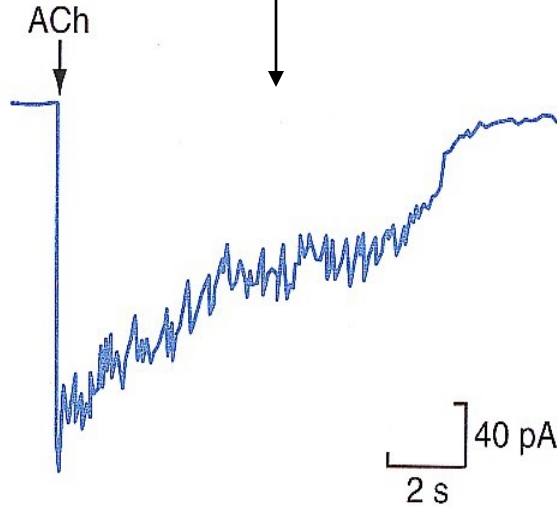


— glutamato
— GABA

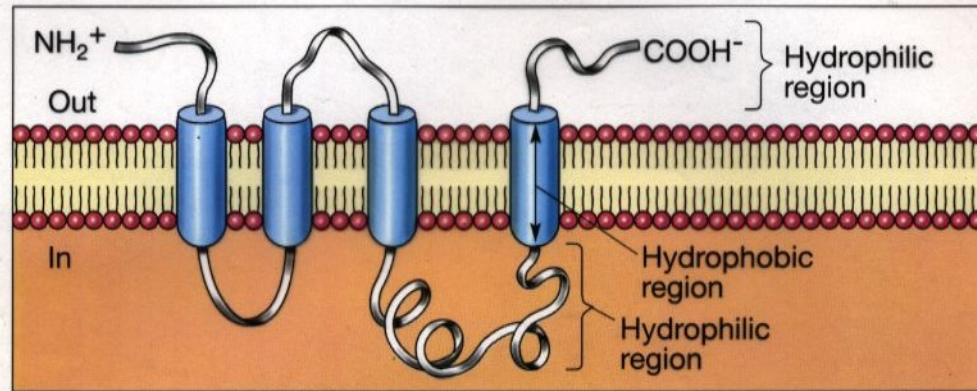


Correntes unitárias através do receptor nicotínico

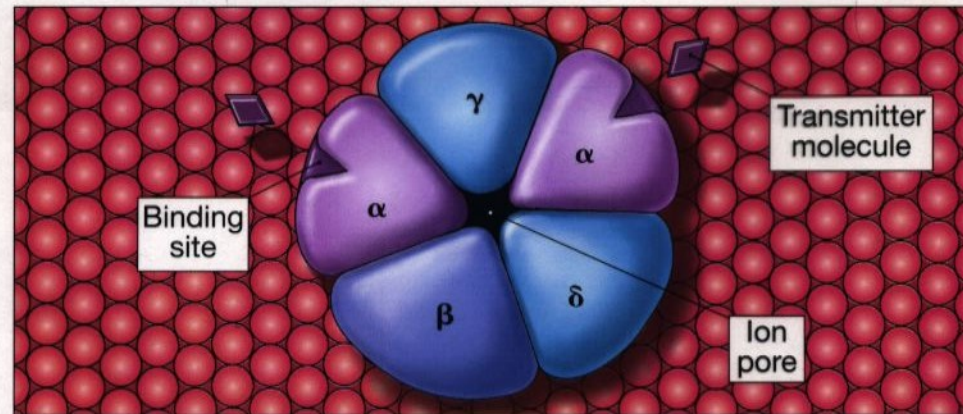
Correntes macroscópicas através do receptor nicotínico



O Receptor nicotínico da placa motora é um pentâmero

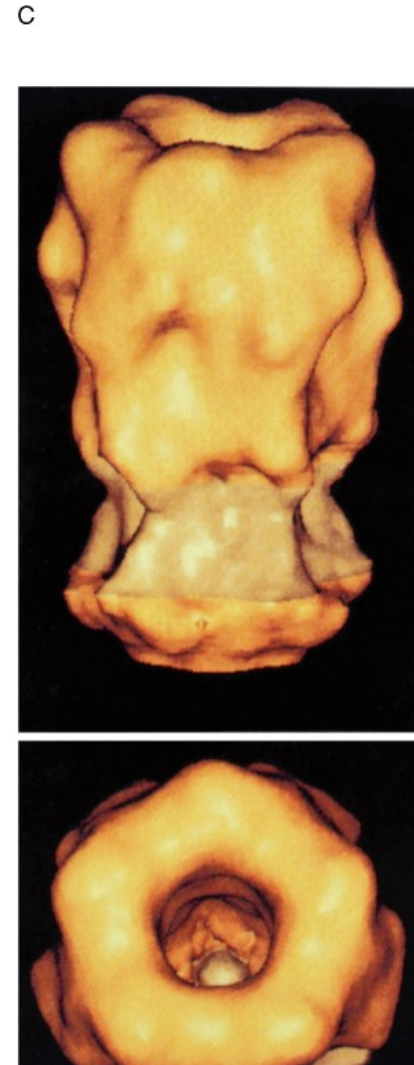
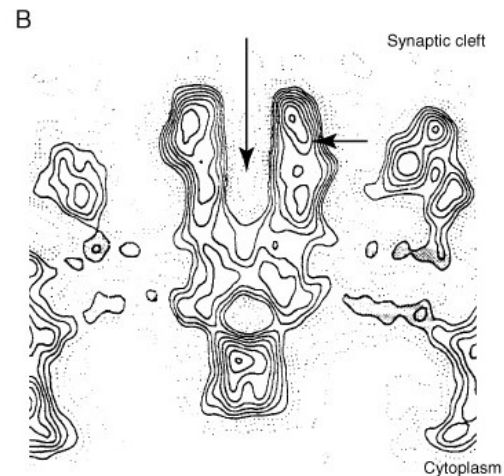
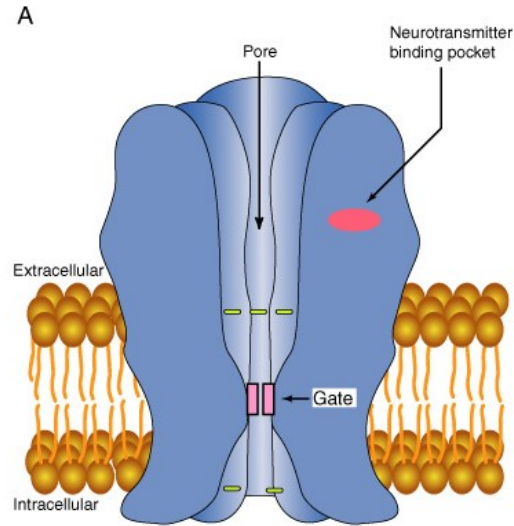
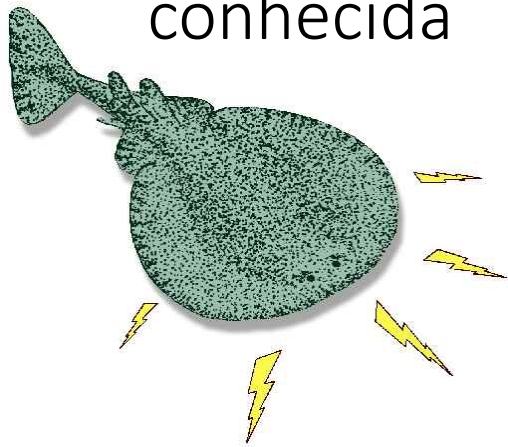


(a) Subunit structure

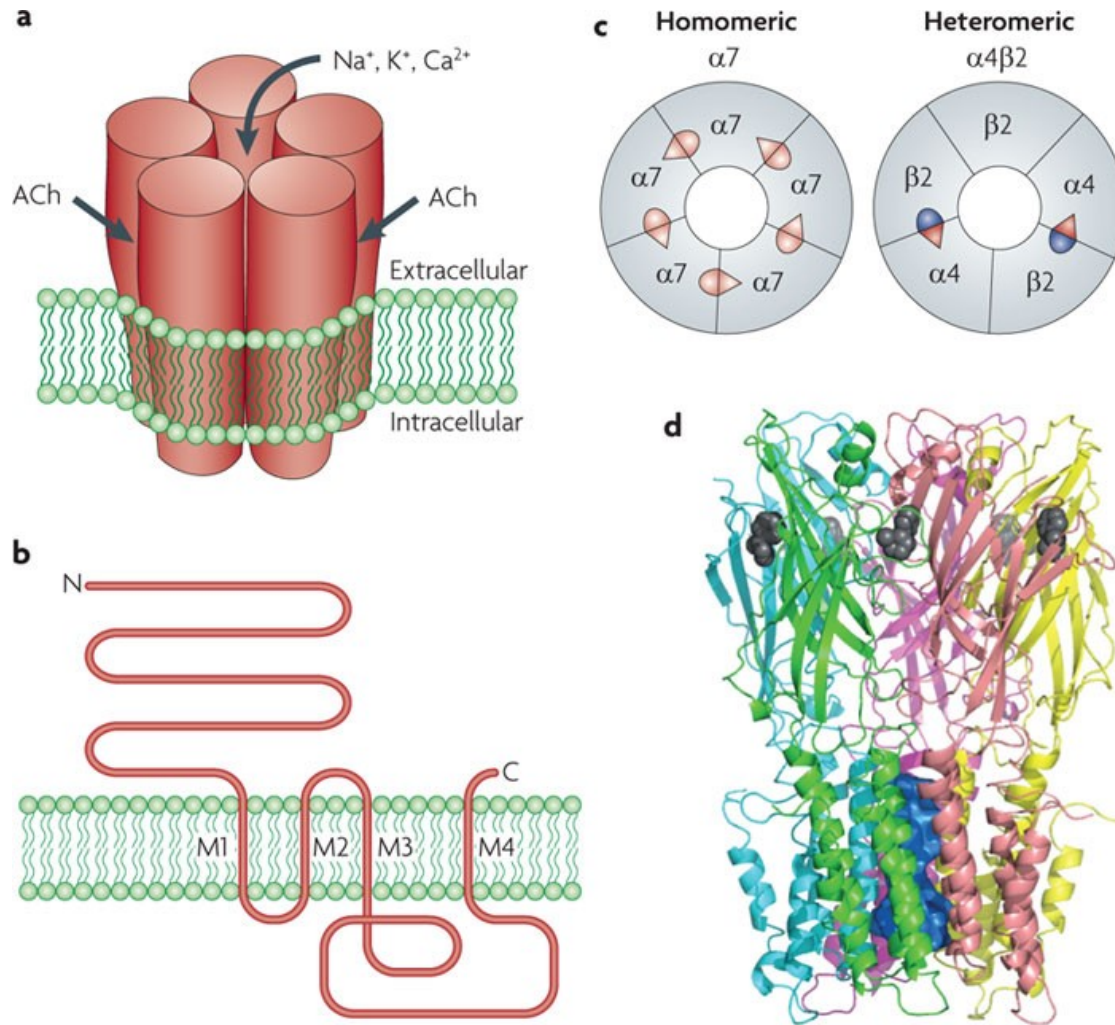


(b) Top view of polymer

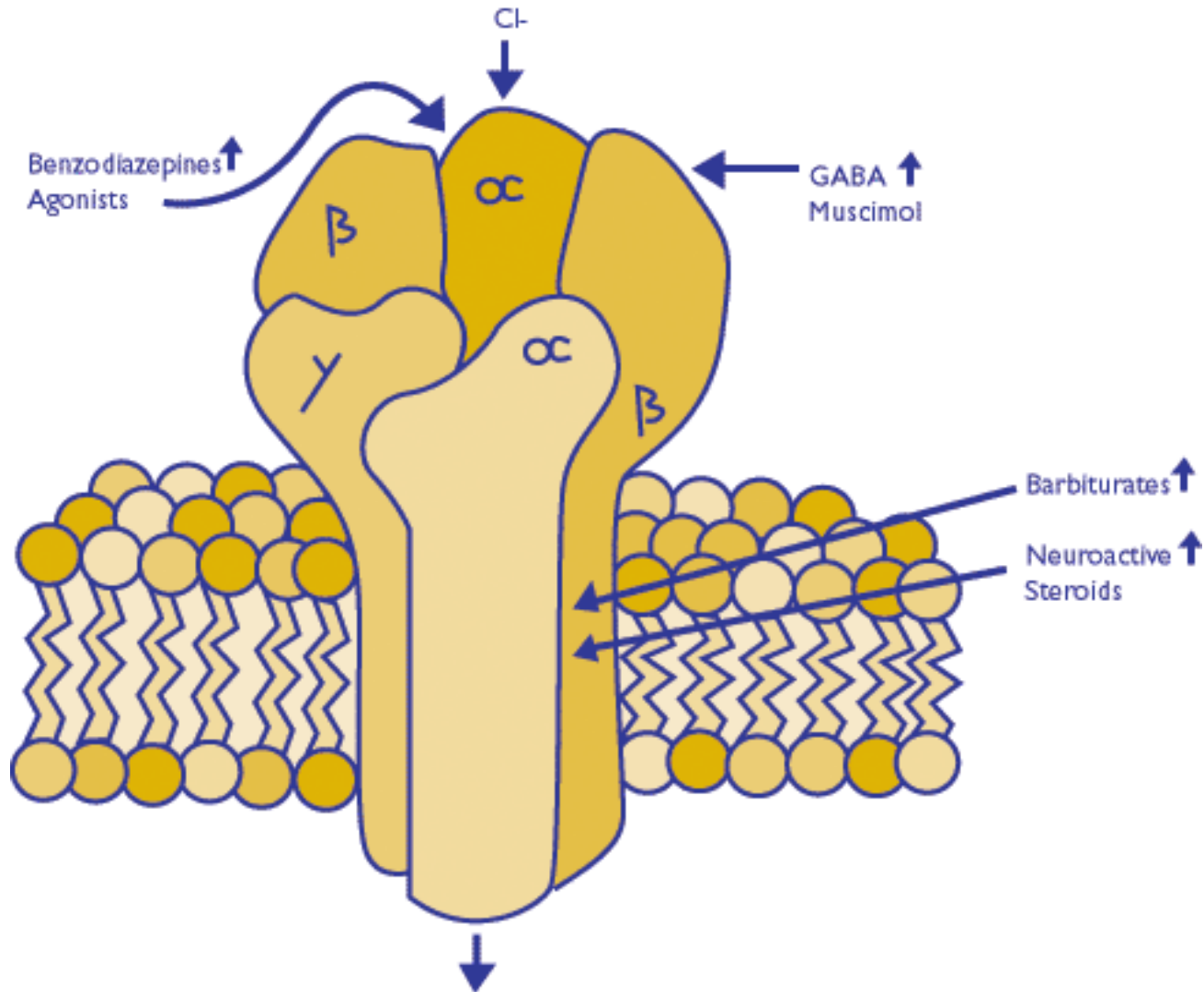
A estrutura do receptor nicotínico é a melhor conhecida



O receptor colinérgico é um pentâmero homo ou heteromérico



O Receptor GABA_A é um pentâmero também



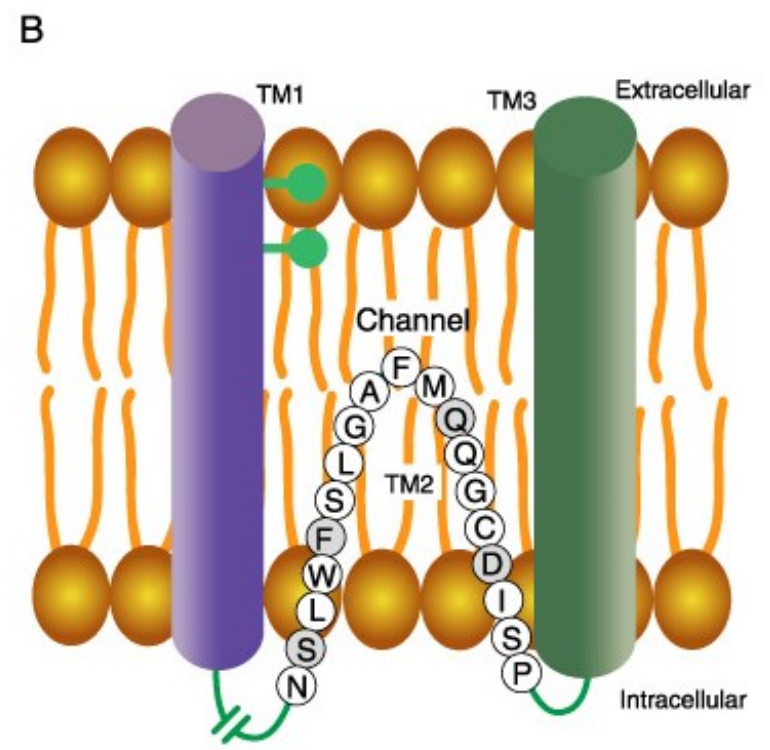
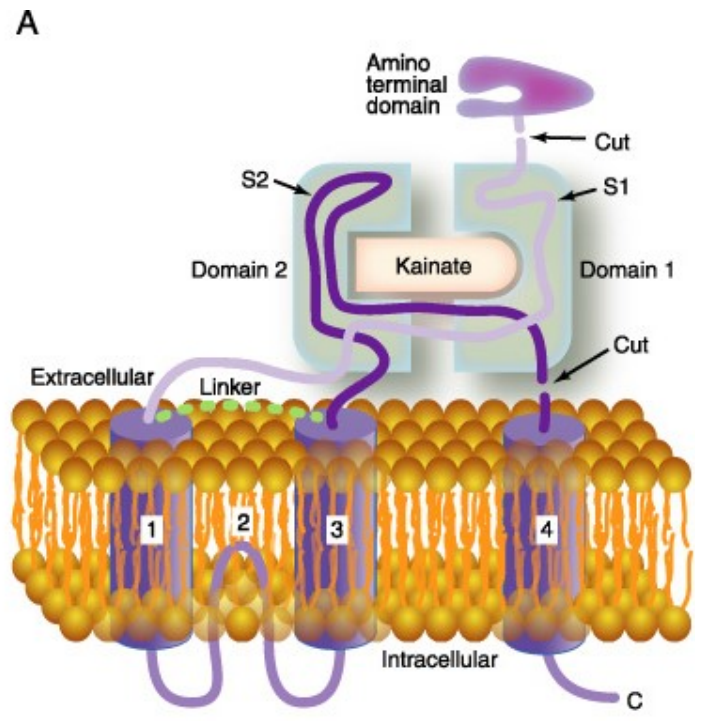
Os receptores glutamatérgicos são divididos em 3 tipos

- **AMPA**
- **Kainato**
- **NMDA**

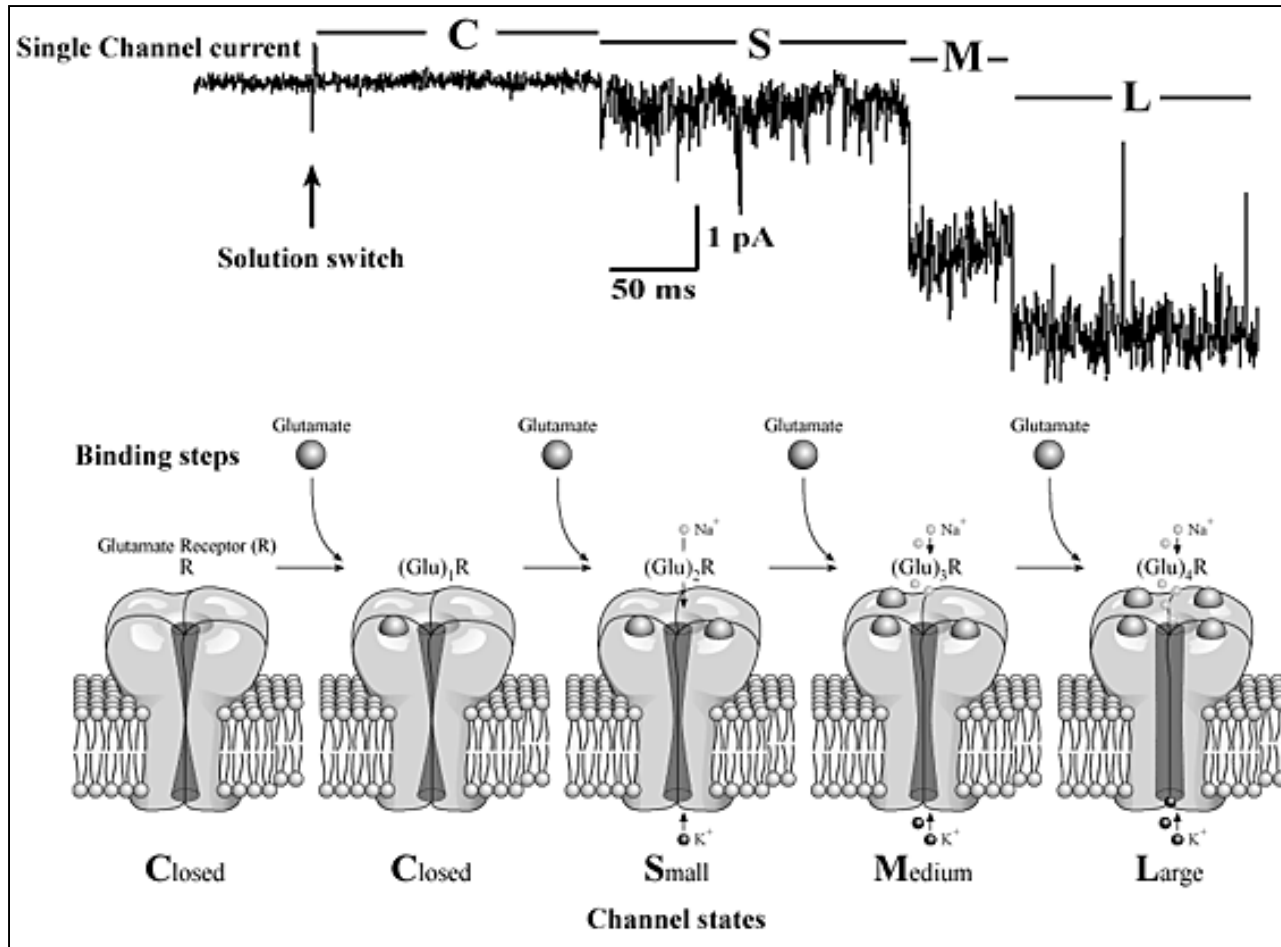


Normalmente agrupados como AMPA/kainato
Também conhecidos como não-NMDA

O Receptor glutamatérgico AMPA/kainato

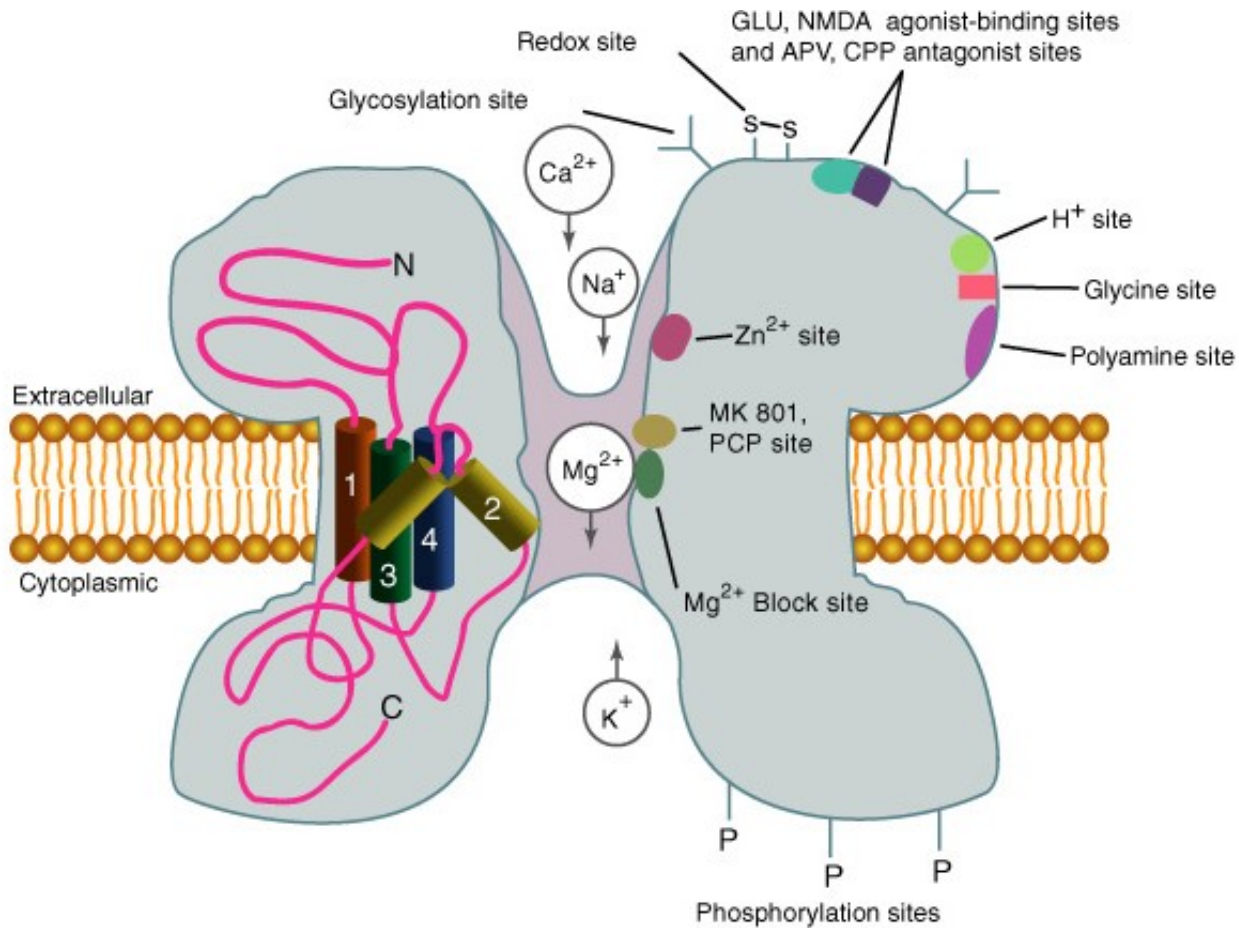


Evidência funcional de que o receptor glutamatérgico seria um terâmero



Rosemund et al, Science 280 (1998)

O Receptor glutamatérgico NMDA

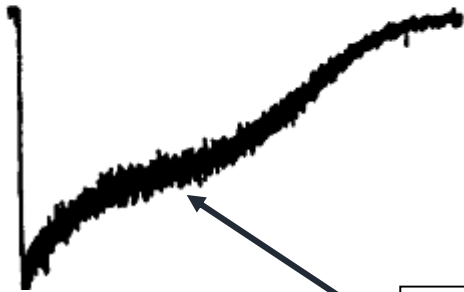


Diversidade das subunidades dos receptores ionotrópicos

Receptor	AMPA	NMDA	Kainate	GABA	Glycine	nACh	Serotonin	Purines
Subunits (combination of 4 or 5 required for each receptor type)	Glu R1	NR1	Glu R5	α_{1-7}	$\alpha 1$	α_{2-9}	5-HT ₃	P _{2X1}
	Glu R2	NR2A	Glu R6	β_{1-4}	$\alpha 2$	β_{1-4}		P _{2X2}
	Glu R3	NR2B	Glu R7	γ_{1-4}	$\alpha 3$	γ		P _{2X3}
	Glu R4	NR2C	KA1	δ	$\alpha 4$	δ		P _{2X4}
		NR2D	KA2	ϵ	β			P _{2X5}
				ρ_{1-3}				P _{2X6}

Caracterização biofísica de canais iônicos ativados por ligantes

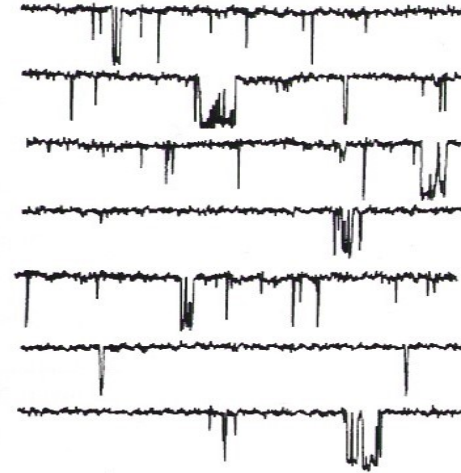
GABA, 50 μM



dessensibilização

whole cell

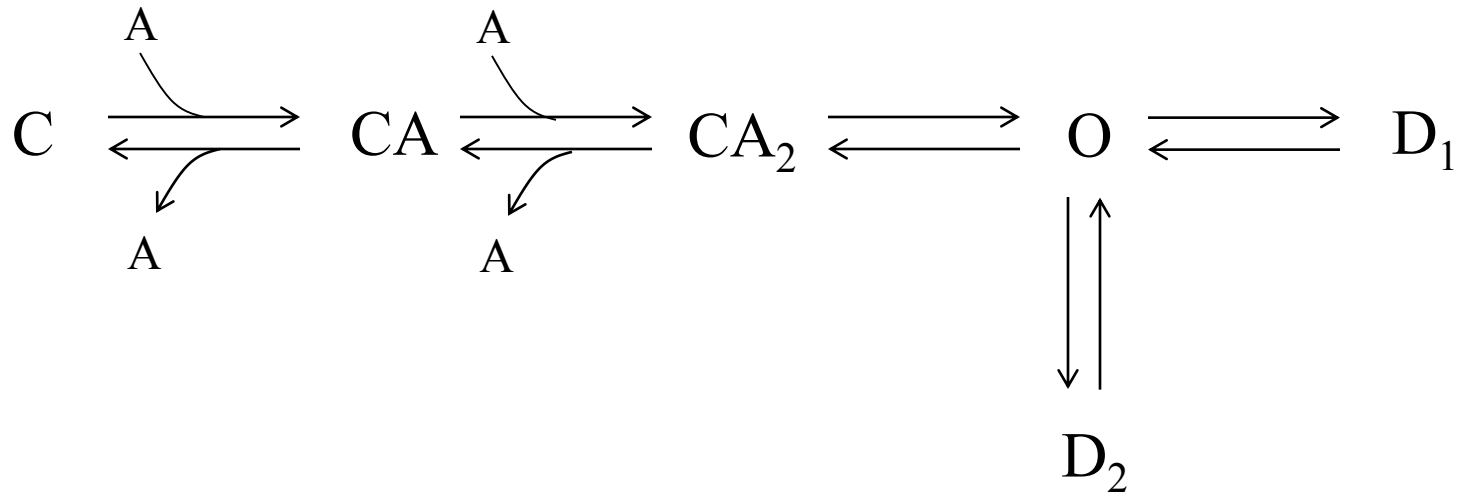
GABA



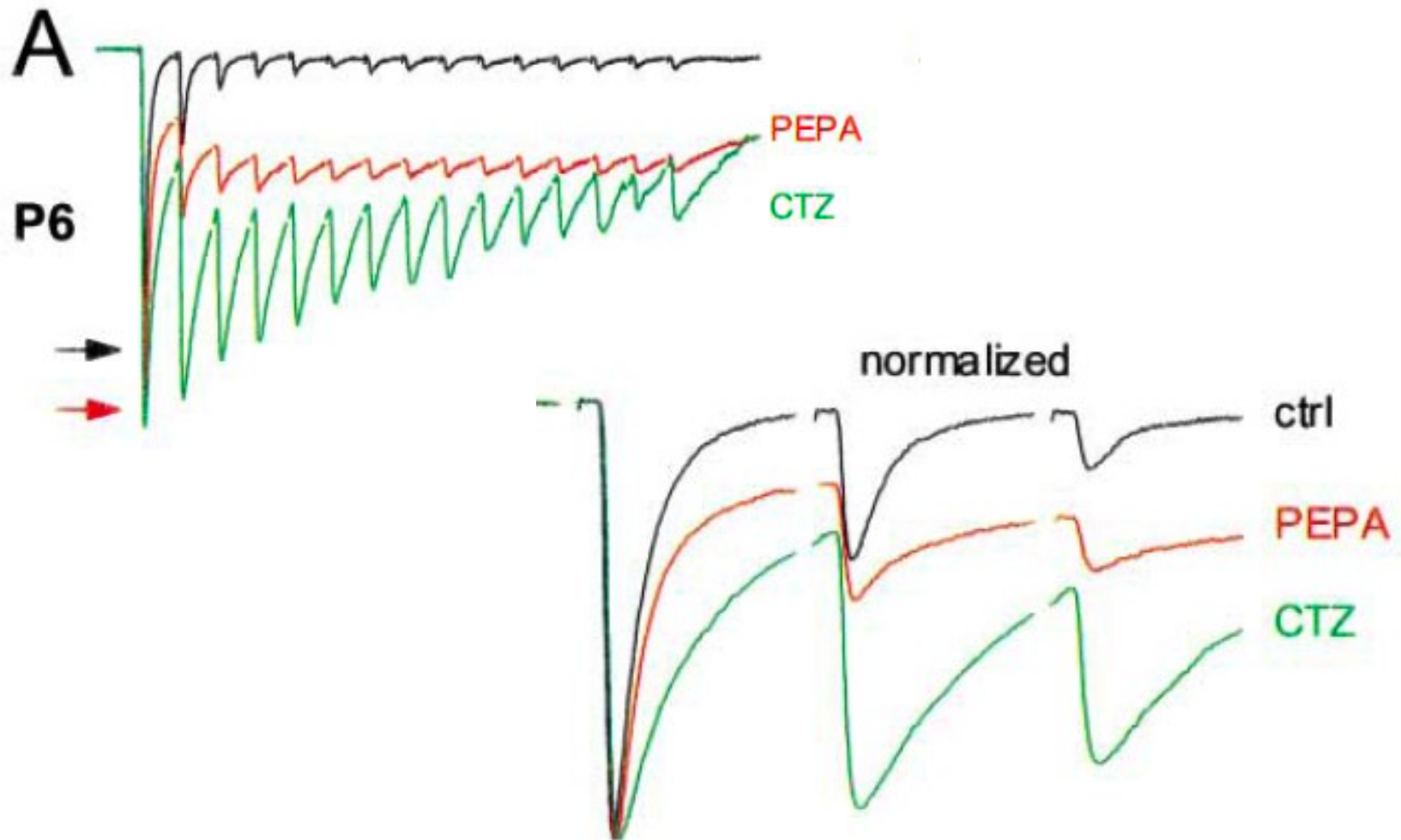
outside-out

Modelos cinéticos

Receptor nicotínico



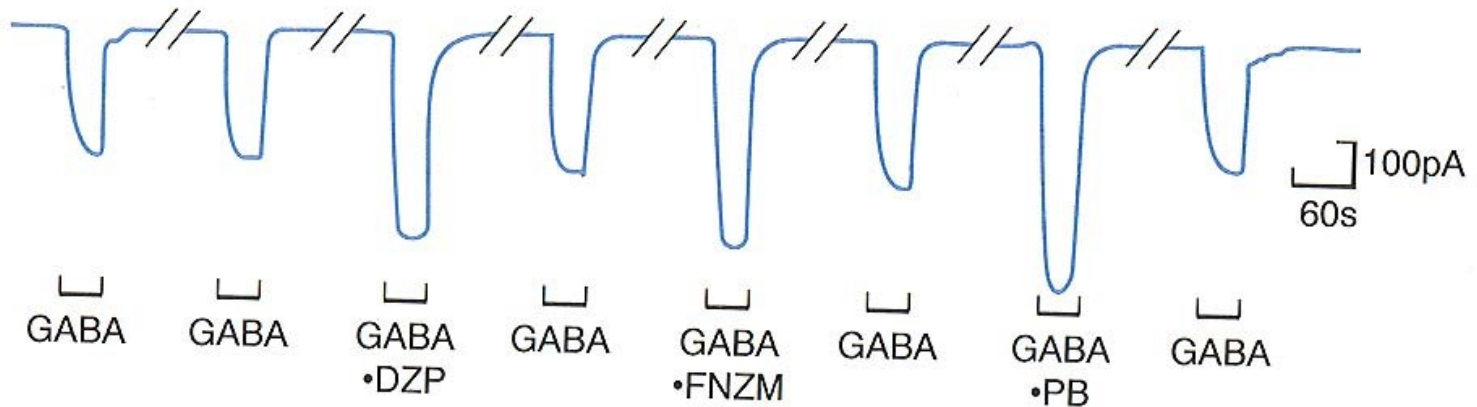
Algumas drogas como a ciclotiazida previnem a dessensibilização do receptor AMPA revelando uma depressão devido a dessensibilização desses receptores



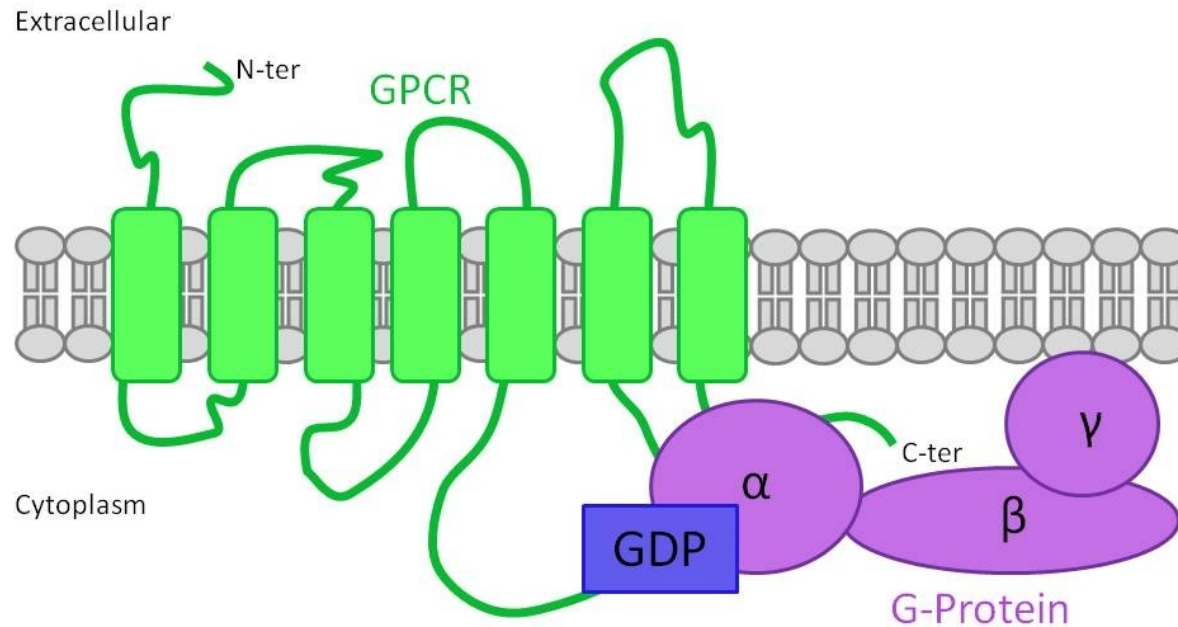
Certos agonistas modificam a cinética dos receptores benzodiazepínicos nos receptores GABA_A

- Aumento na afinidade.
- Diminuição da velocidade de desativação.
- Ausência de efeito pré-sináptico.

-Barbituratos, álcool aumentam a duração das aberturas do canal



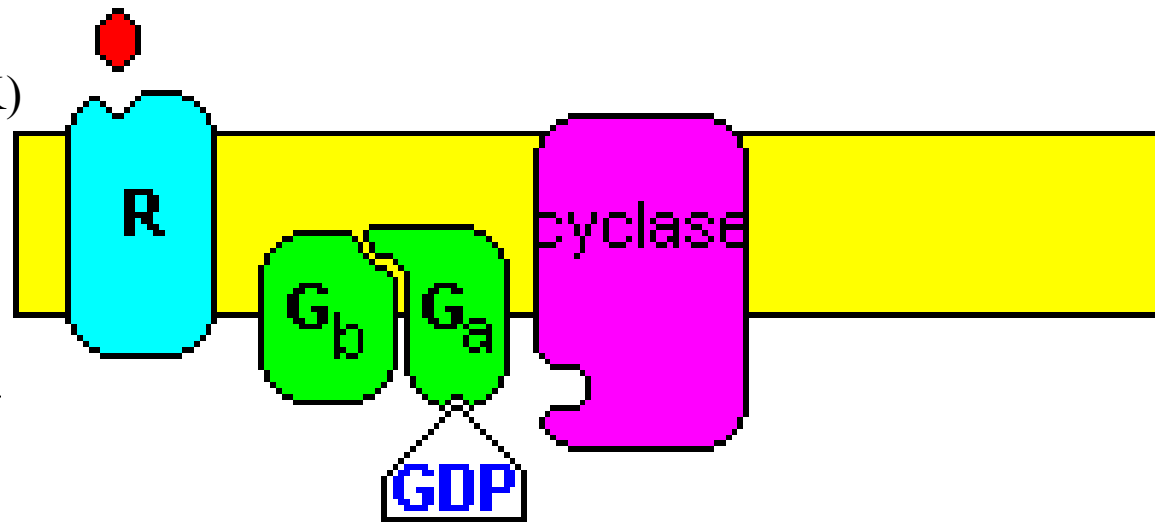
A maioria dos receptores metabotrópicos ativam proteínas G



A maioria dos receptores metabotrópicos ativam proteínas G

Efeitos pré-sinápticos:

- inibição de canais de cálcio
- ativação de canais de potássio (GIRK)



transmissores modulatórios (metabotrópicos)

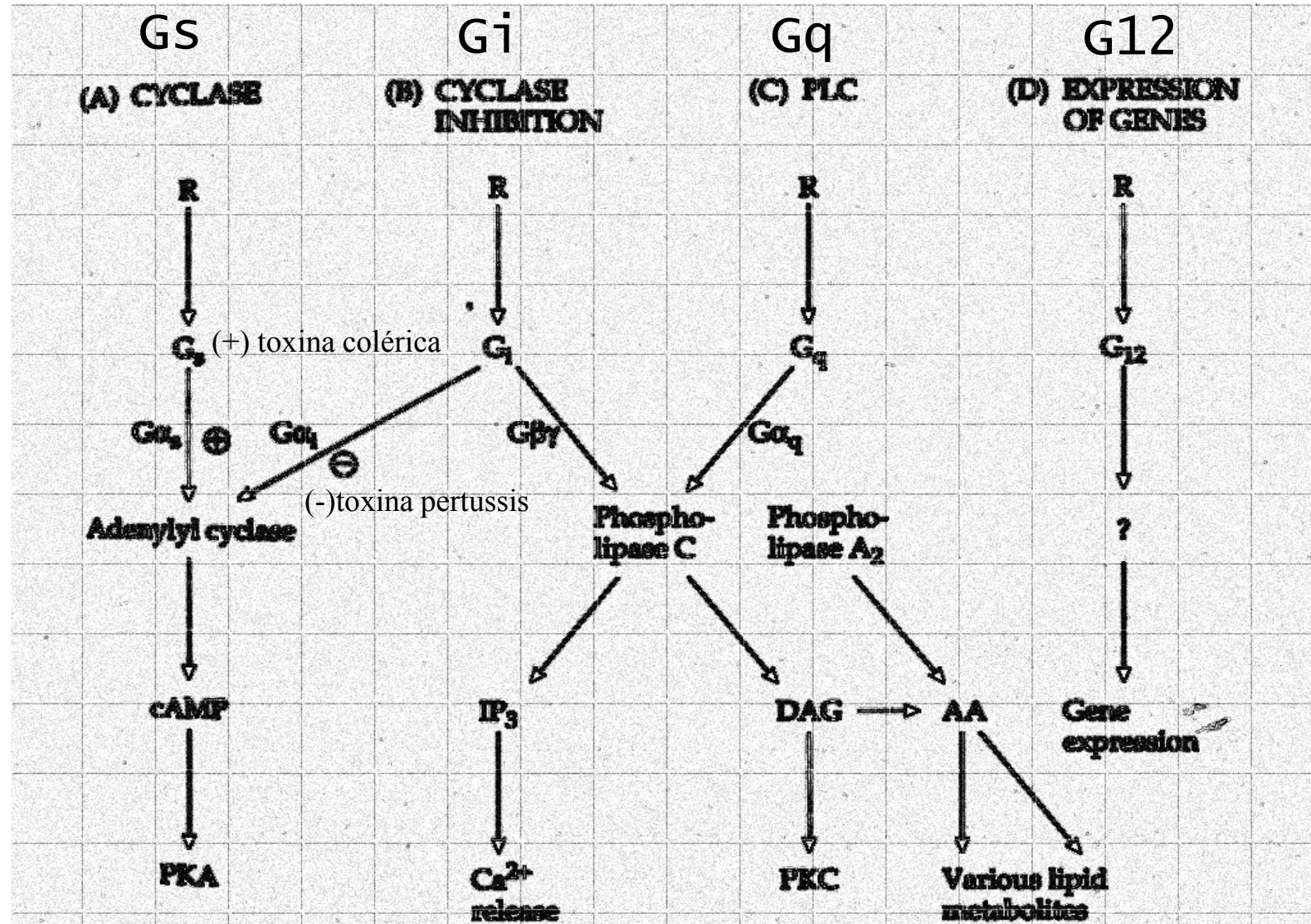
glutamato
GABA-GABA_B
adrenalina
serotonina
dopamina
adenosina

- Modificação de canais para íons
- Modificação de função de proteínas
- Alteração da expressão gênica

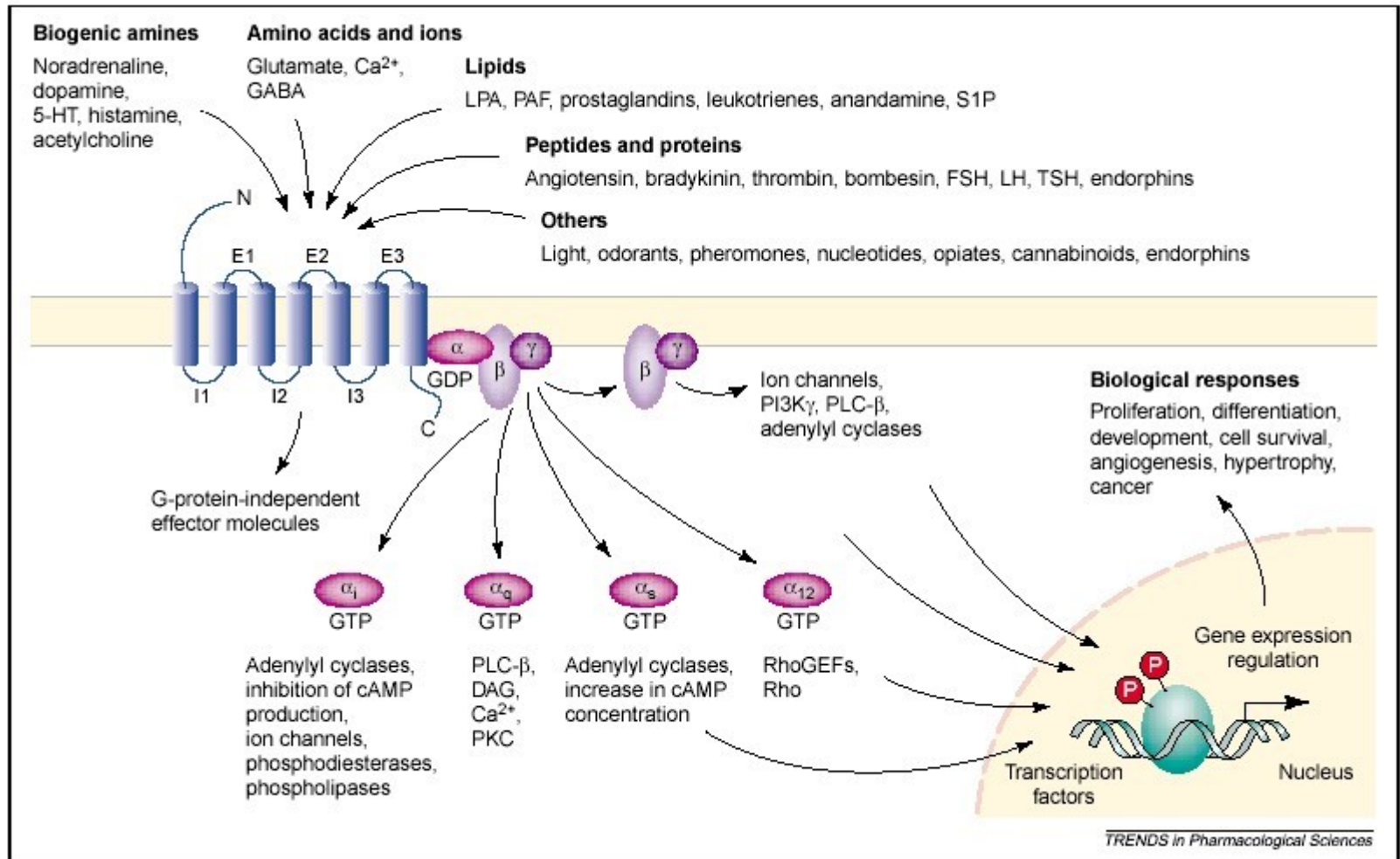
Variedade de Proteínas G

15 genes em mamíferos

~1500 receptores identificados



Diversidade de ação dos receptores ligados a proteína G



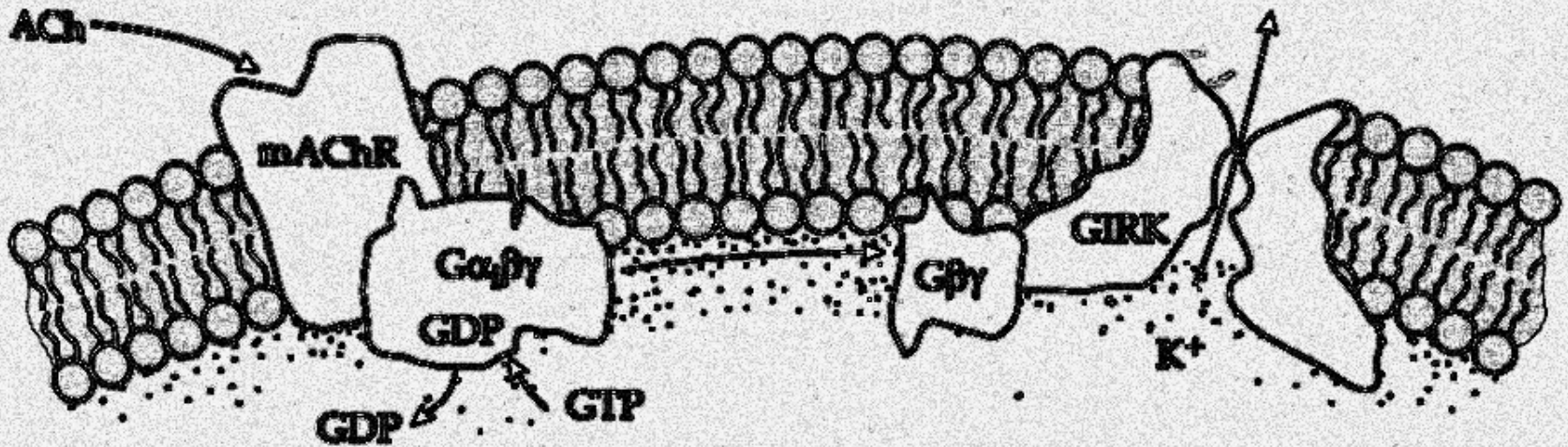
Diversidade de receptores acoplados a proteínas G

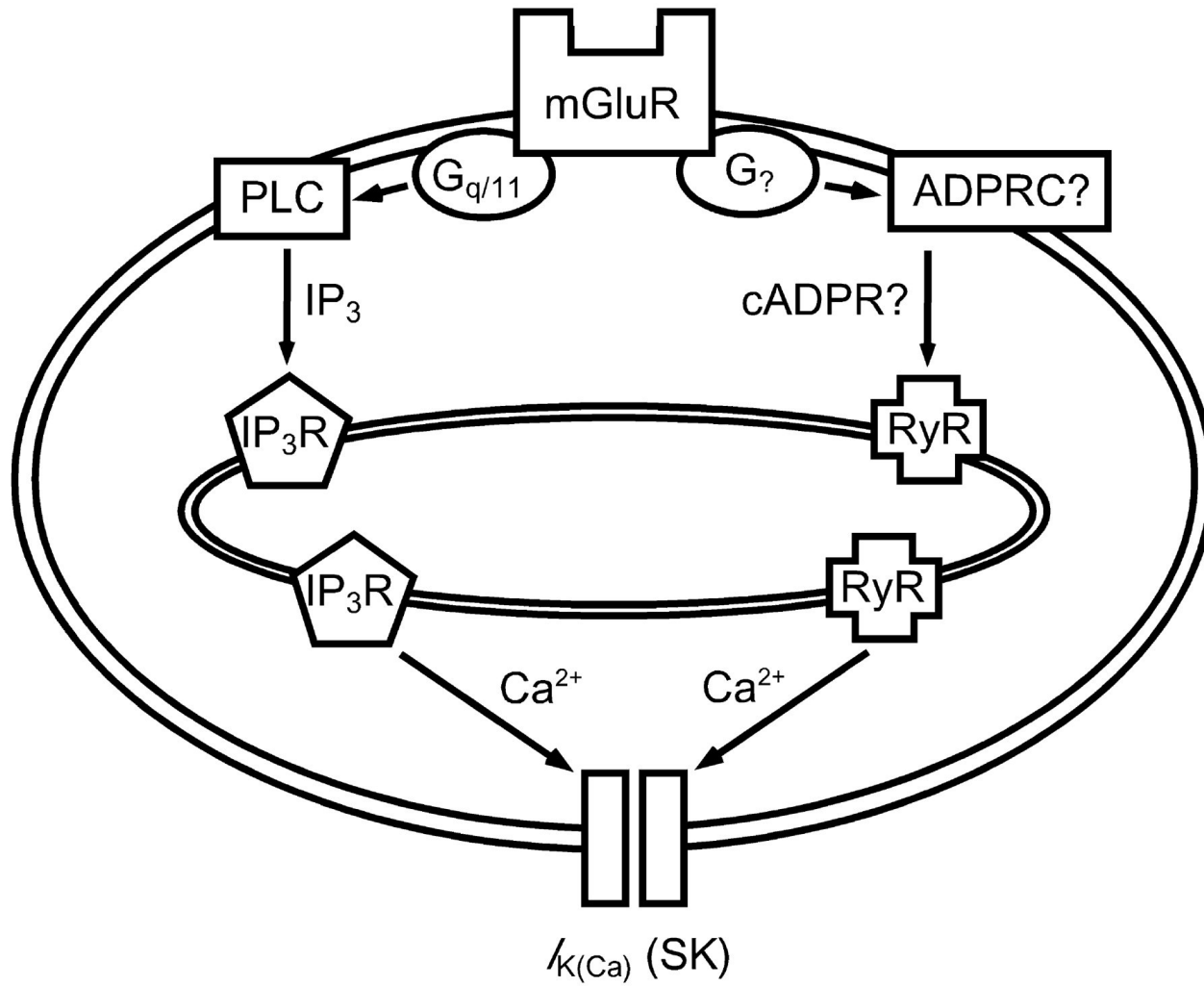
Agonista	Receptor ionotropico	Receptor metabotropico
Acetilcolina	Nicotínico	muscarínico
Glutamato	GluR (AMPA) NMDAr	mGluRs
GABA	GABA_A	GABA_B
ATP	P2X	P2Y
Adrenalina	-	α_1, α_2, β
Canabinóides	-	CB1, CB2
Opióides	-	κ
Odores	-	>500

As subunidades $\beta\gamma$ também tem atividade

Ativação direta de canais de K (GIRK)

Inibição direta de canais de Ca





A produção de cAMP fosforila o fator de transcrição CREB que ativa a transcrição de diversos genes

