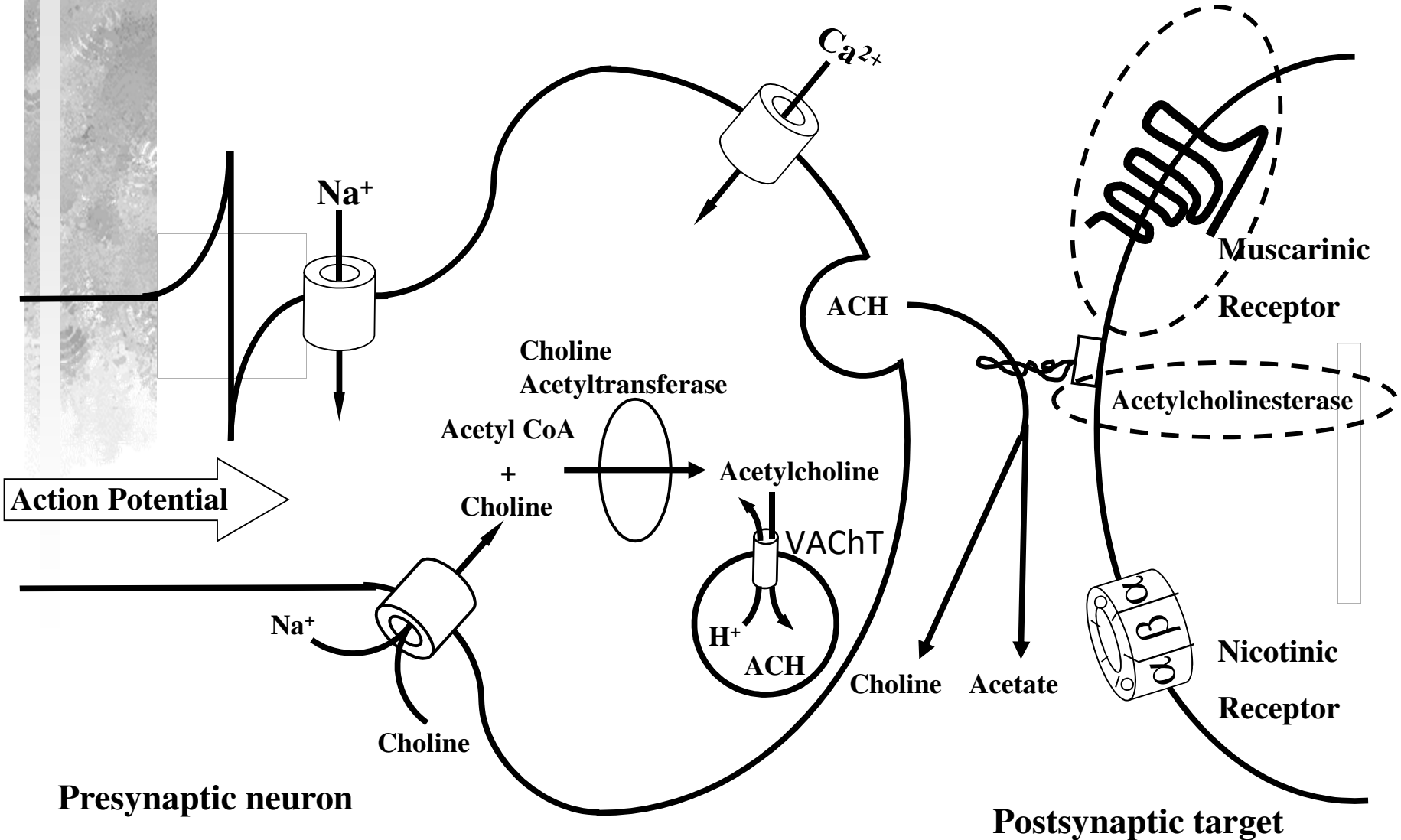
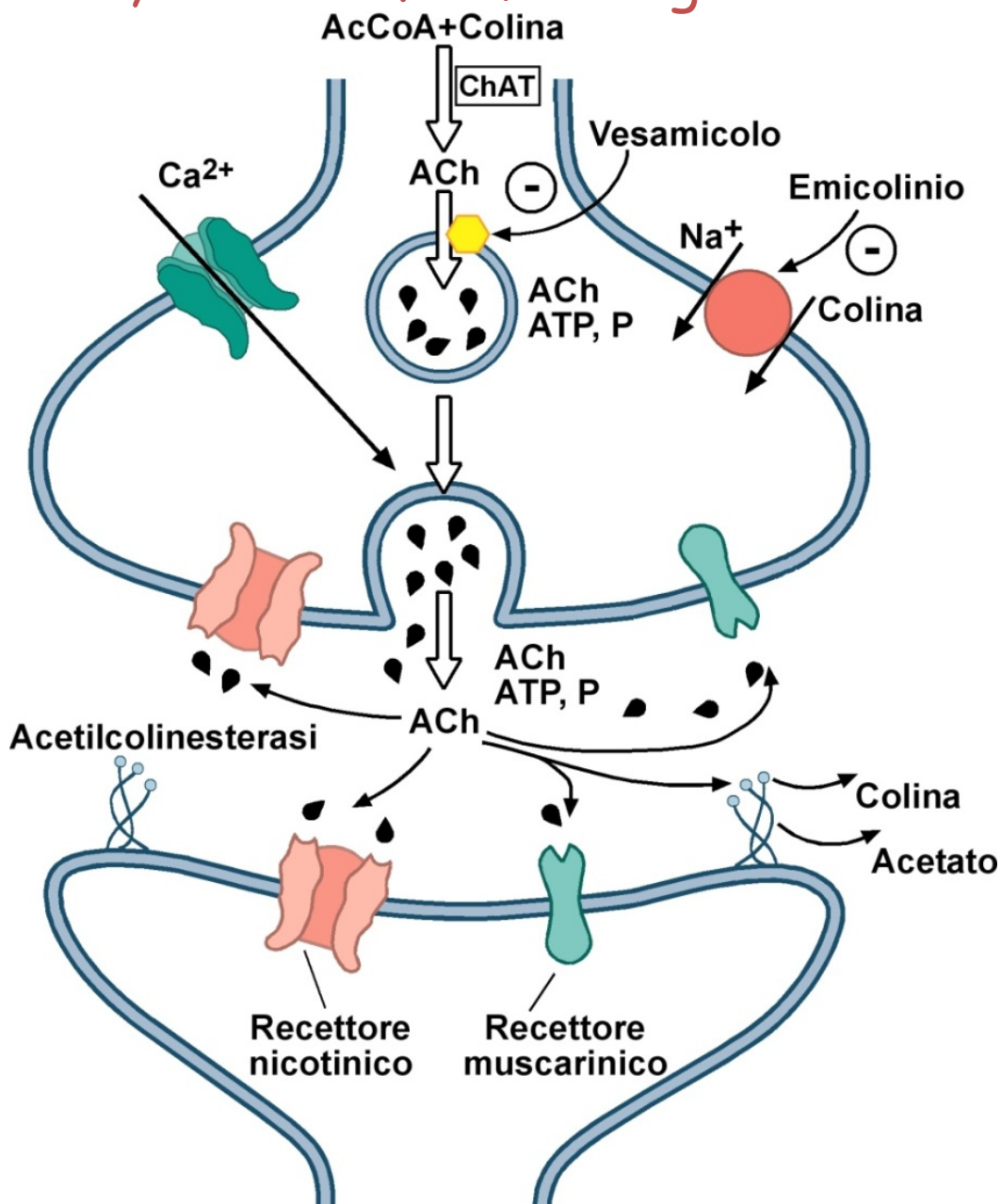


# Trasmissione colinergica

## Pharmacologic manipulation of the cholinergic system

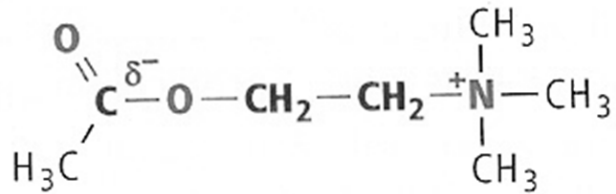


# Meccanismi di sintesi, rilascio e degradazione dell'acetilcolina, e azioni farmacologiche di alcuni composti

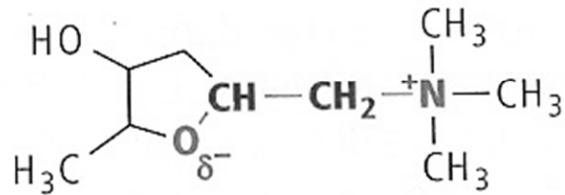


# RECETTORI PER L'ACETILCOLINA

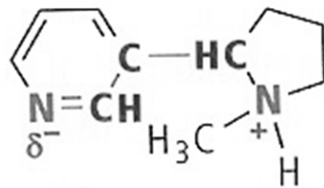
Acetilcolina



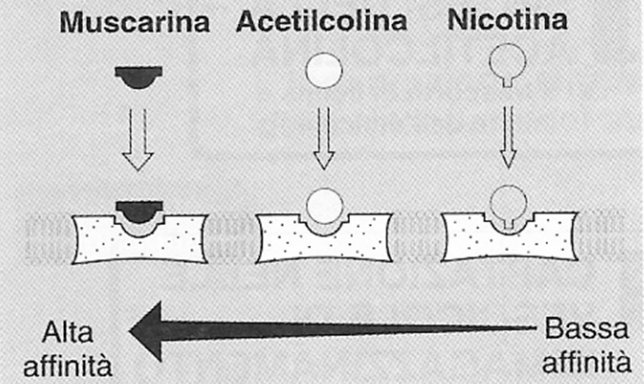
Muscarina



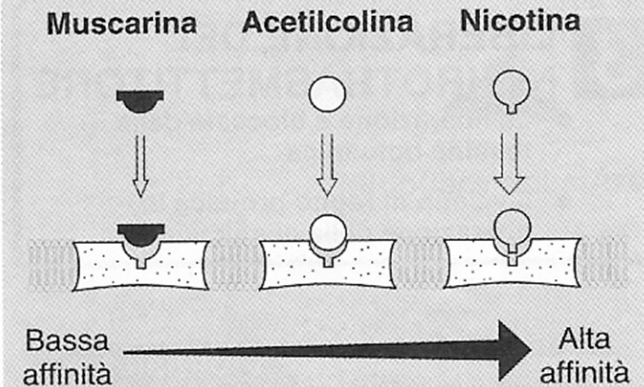
Nicotina



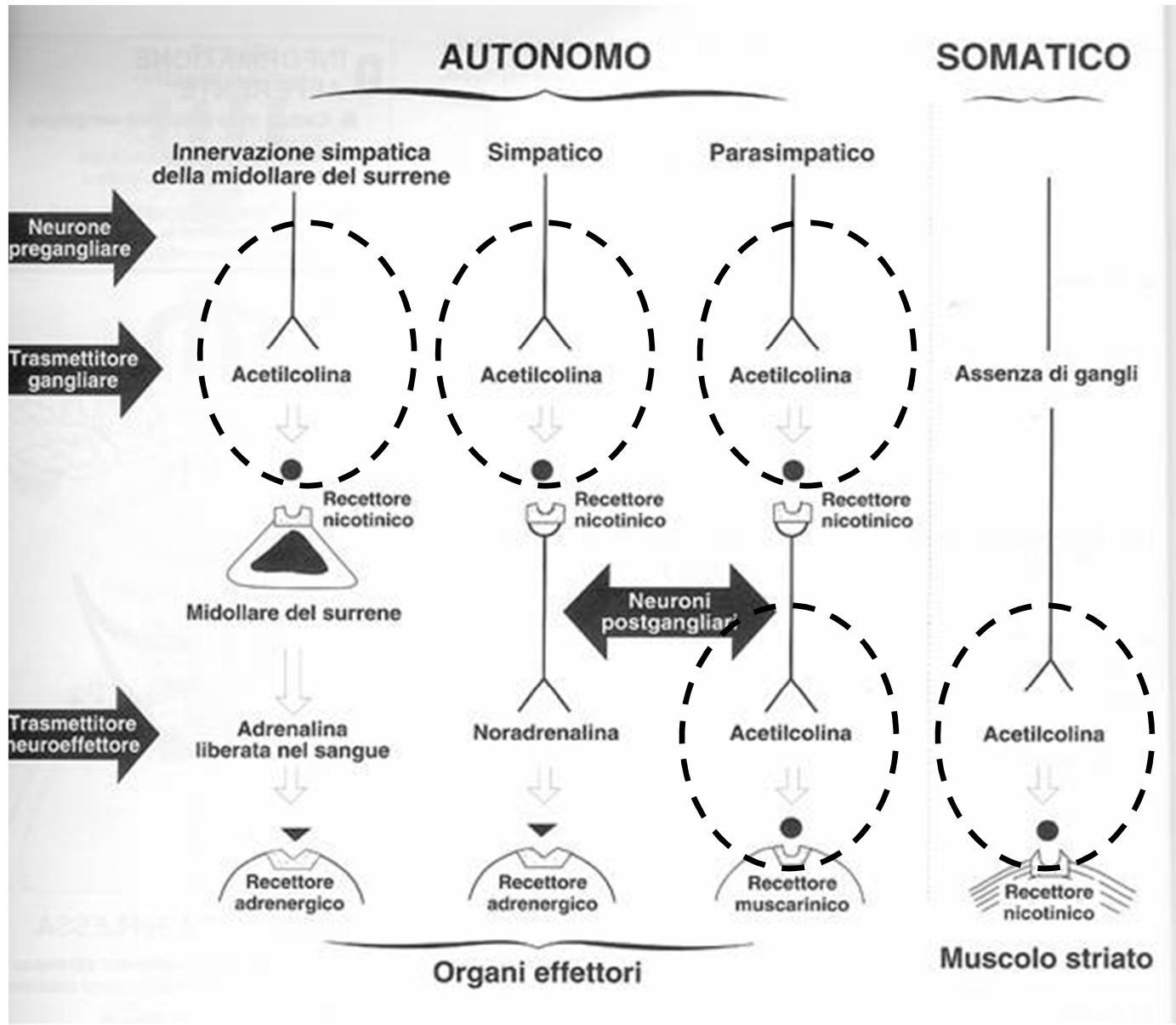
## A Recettori muscarinici



## B Recettori nicotinici



# AGONISTI COLINERGICI



# Recettori Nicotinici

Ce ne sono 3 sottotipi: gangliari, muscolari, neuronali. Si tratta di eteropentameri che differiscono per la aggregazione di diverse subunità:

- 9 tipi di  $\alpha$
- 4 tipi di  $\beta$
- 1 tipo di  $\gamma$
- 1 tipo di  $\delta$
- 1 tipo di  $\epsilon$

Il recettore nicotinico individua un canale ionico di membrana che controlla la permeabilità al  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ; il recettore ( $\alpha 7$ ) neuronale controlla l'ingresso di  $\text{Ca}^{++}$ .

L'attivazione del recettore avviene quando 2 molecole di ACh si legano a 2 subunità  $\alpha$  del recettore

# Recettori Muscarinici

Sono localizzati in strutture effettrici autonome e nel SNC.

Sono stati clonati 5 sottotipi di recettore muscarinico (m1-m5), però la caratterizzazione farmacologica è buona solo per 3 sottotipi (M1-M3).

- o Gli M1 aumentano la secrezione gastrica
- o Gli M2 mediano gli effetti vagali sul cuore e fungono da autorecettori sulle terminazioni colinergiche
- o Gli M3 hanno funzioni eccitatorie su ghiandole e fibre muscolari
- o La funzione di M4 ed M5 (presenti soprattutto nel cervello) è oggetto di studio.
- o M1, M3 e M5 si accoppiano con proteine Gq → PLC e PLA<sub>2</sub>
- o M2 e M4 interagiscono con proteine Gi e Go → inibizione adenil-ciclastasi

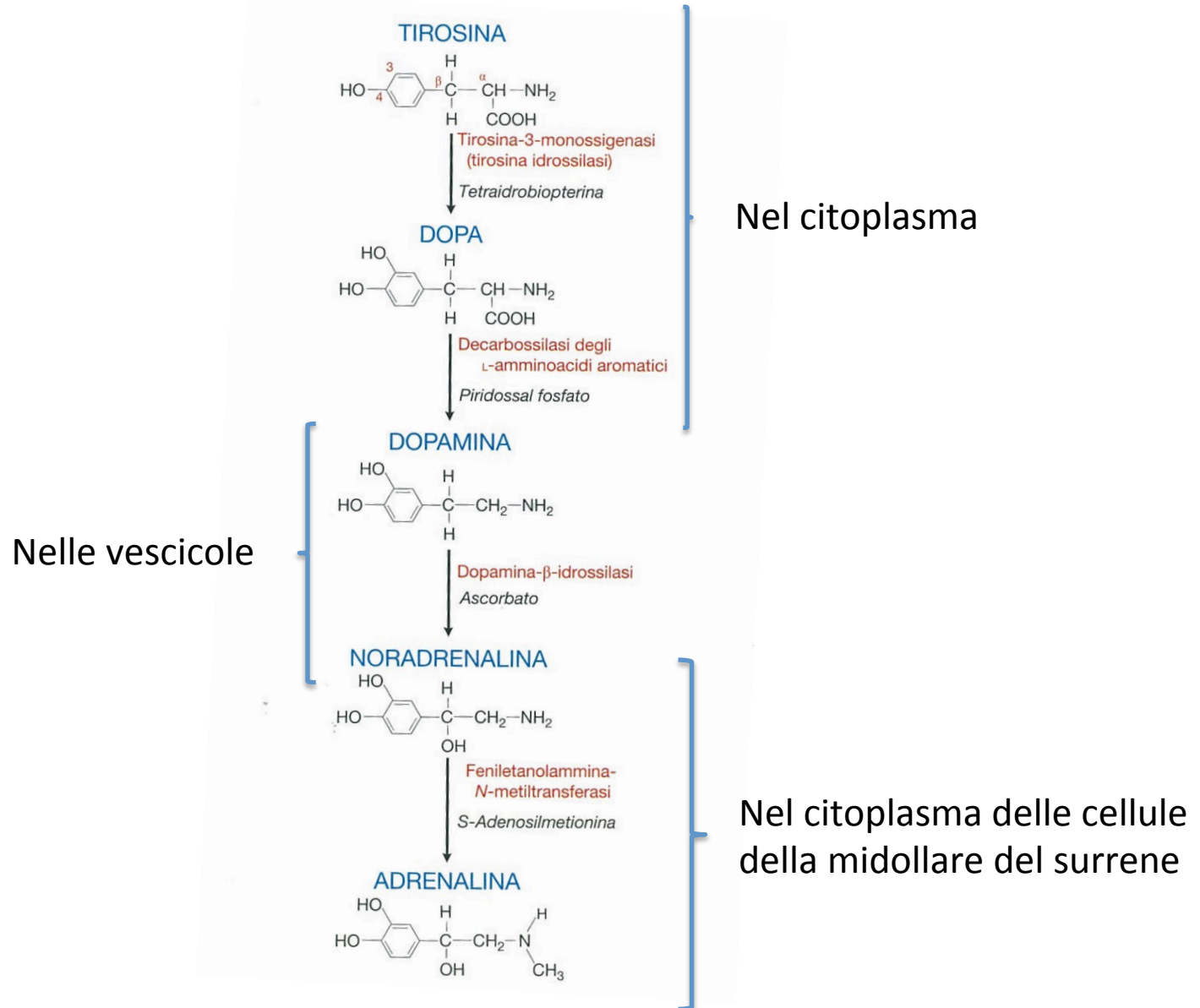
- **Occhio:**  
  - iride (sfintere della pupilla) miosi.
  - Muscolo ciliare contrazione, visione vicina, riduzione pressione endoculare
- Ghiandole salivari, lacrimali, sudoripare Aumentata secrezione
- Bronchi Costrizione, aumento secrezione
- Cuore Effetto cronotropo, dromotropo e isotropo negativo
- Albero vascolare Liberazione di NO da endotelio, vasodilatazione
- Stomaco e intestino Aumento secrezioni e tono, rilassamento sfinteri
- Vescica urinaria Contrazione detrusore, rilassamento sfinteri
- Sistema riproduttivo maschile Erezione
- Muscoli scheletrici Contrazione
- Ghiandole surrenali Liberazione adrenalina
- Gangli periferici Attivazione di gangli simpatici e parasimpatici

# Trasmissione adrenergica

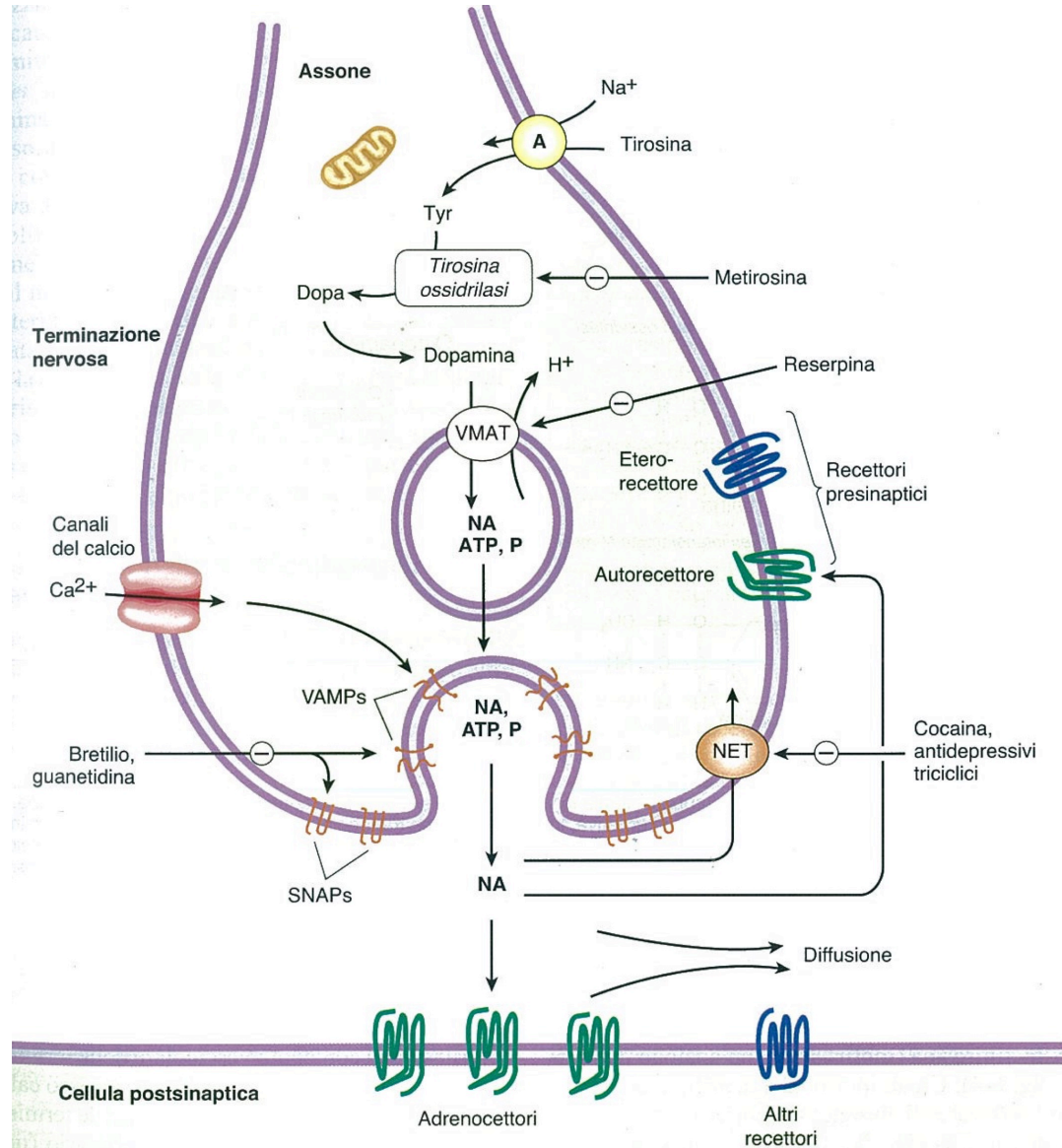
- **Catecolamine:**
  - Noradrenalina (NA): trasmettitore nella maggior parte delle fibre simpatiche post-gangliari e in certi tratti del SNC
  - Dopamina: trasmettitore principale del sistema extrapiramidale e di diverse vie neuronali mesocorticali e mesolimbiche
  - Adrenalina: principale ormone secreto dalla midollare del surrene



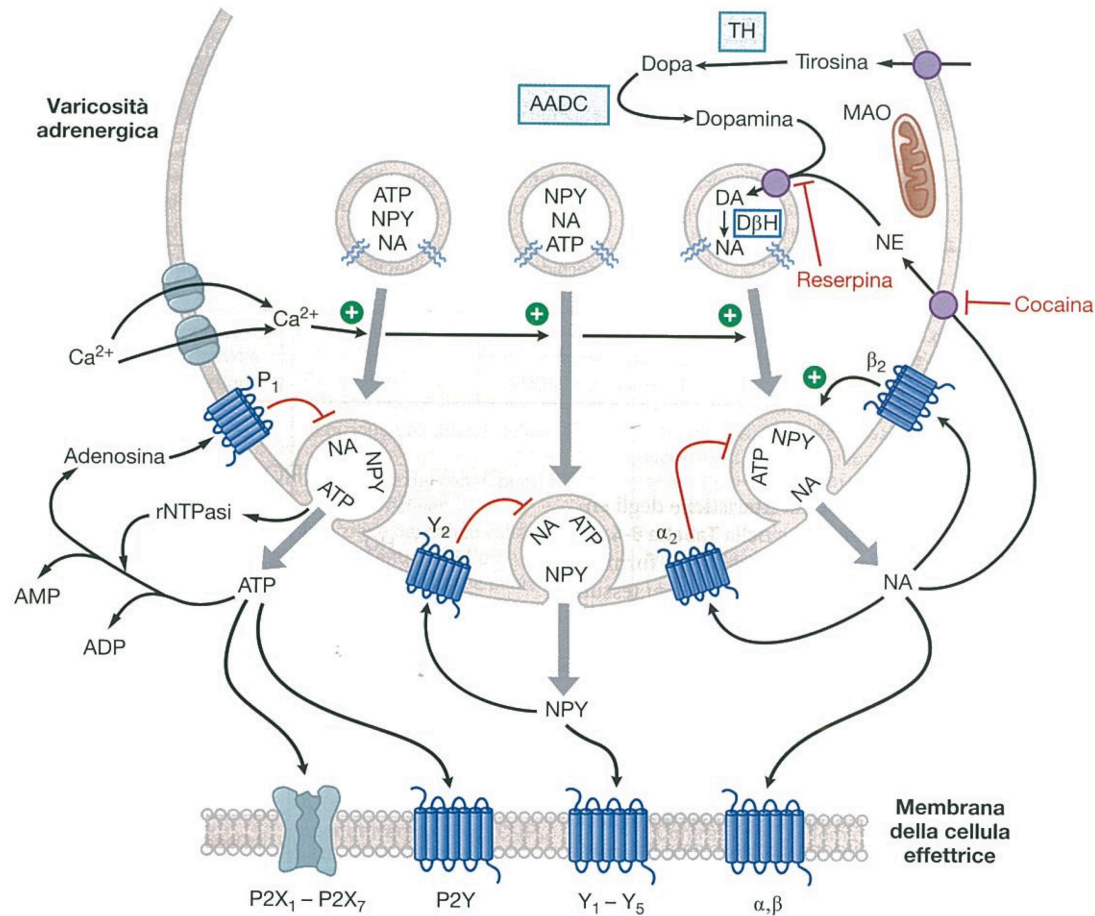
# Tappe della sintesi enzimatica di dopamina, noradrenalina e adrenalina



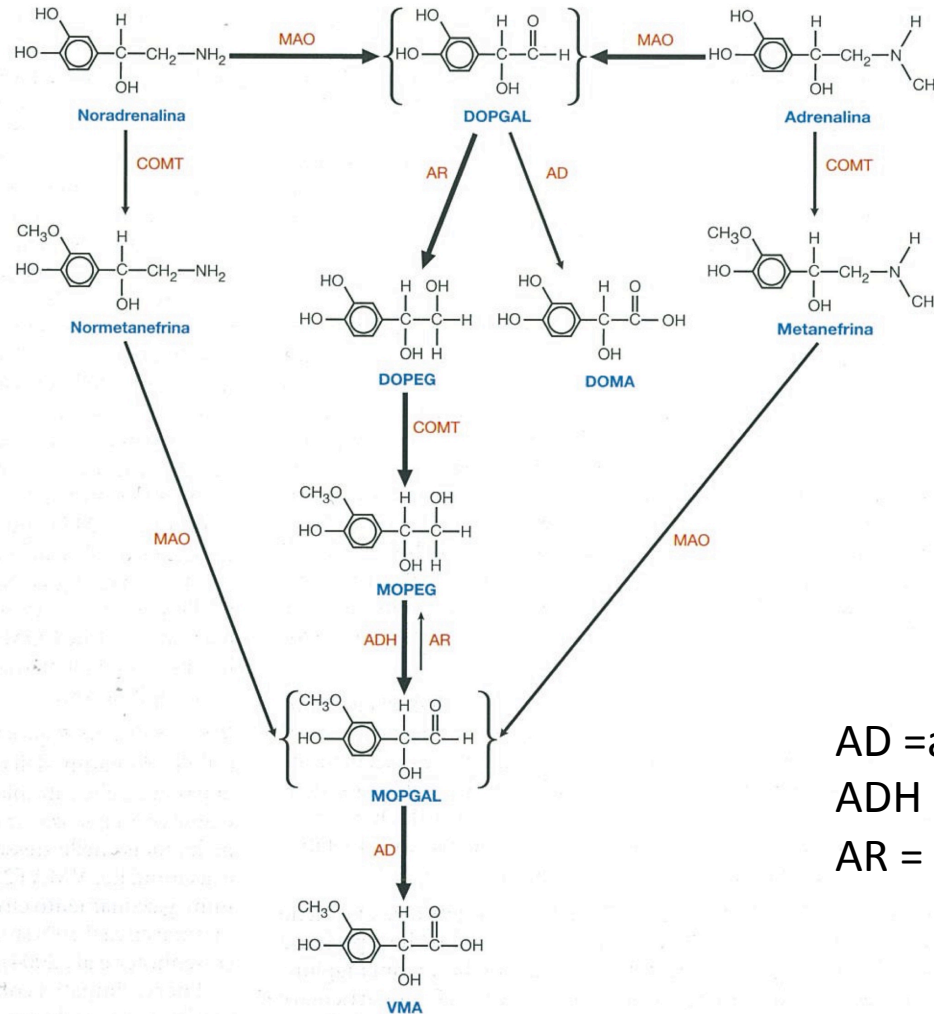
# Sintesi, immagazzinamento e rilascio delle catecolamine



# Regolazione pre-giunzionale del rilascio di noradrenalina



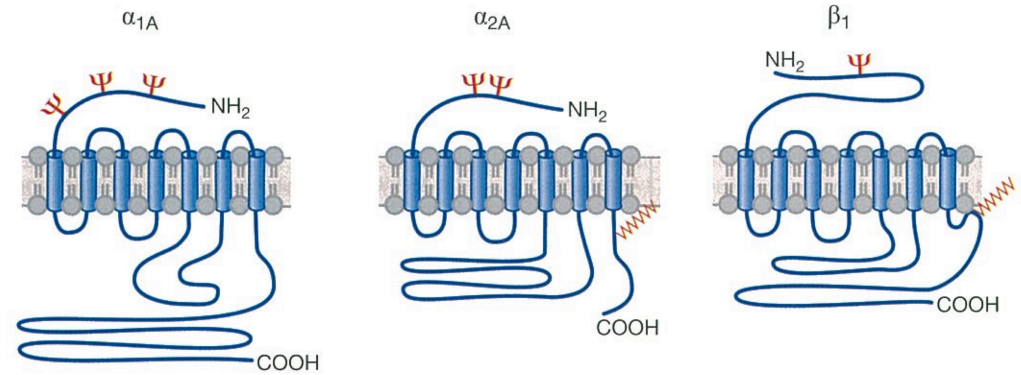
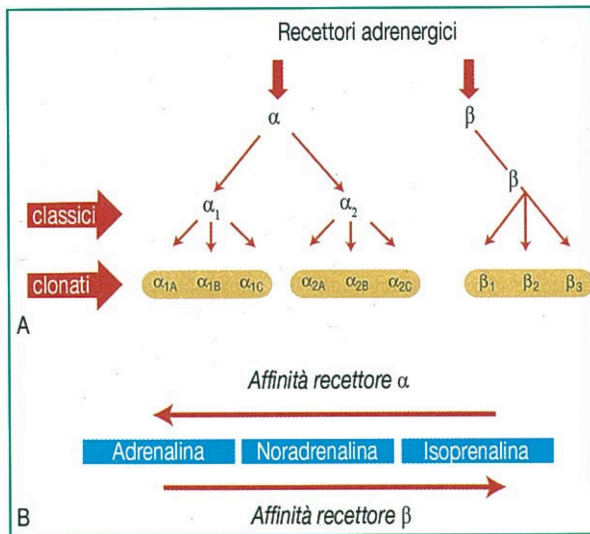
# Tappe della degradazione metabolica delle catacolamine



AD =aldeide deidrogenasi  
 ADH = alcol deidrogenasi  
 AR = aldeide riduttasi

# Classificazione dei recettori adrenergici

- Recettori  $\alpha$ -adrenergici: adrenalina  $\geq$  NA  $\gg$  isoproterenolo
  - $\alpha_1 \rightarrow$  post-sinaptici eccitatori
  - $\alpha_2 \rightarrow$  pre-sinaptici ma anche a livello post-giunzionale o non giunzionale
- Recettori  $\beta$ -adrenergici: isoproterenolo  $>$  adrenalina  $\geq$  NA
  - $\beta_1 \rightarrow$  miocardio
  - $\beta_2 \rightarrow$  muscolo liscio e altri siti
  - $\beta_3 \rightarrow$  tessuto adiposo



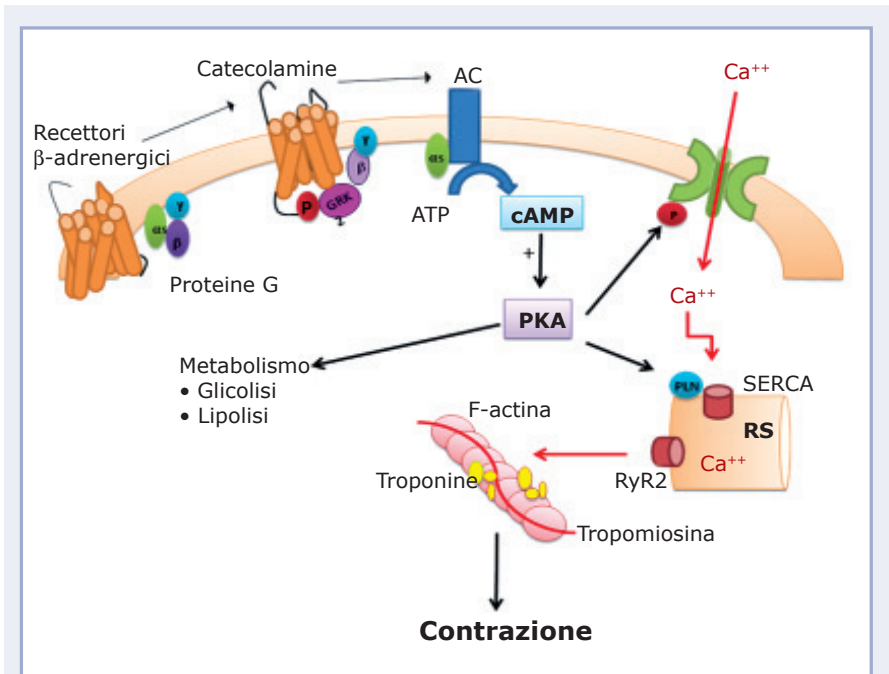
$\Psi$  = sito di N-glicosilazione

VVVVVV = sito per la tioacetilazione

- Sono tutti GPCR
- Recettore  $\alpha_1 \rightarrow$  proteina Gq
- Recettore  $\alpha_2 \rightarrow$  proteina Gi
- Recettore  $\beta \rightarrow$  proteina Gs

Sottotipo	Effettori principali	Localizzazione tissutale	Effetti principali
$\beta_1$	Attivazione AC ↑ cAMP ↑ Attivazione PKA Attivazione canali del $\text{Ca}^{2+}$	Cuore Rene Adipociti Muscolo scheletrico Nucleo olfattorio Corteccia Nuclei cerebrali Tronco cerebrale Midollo spinale	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore nel <b>cuore</b>, produce effetti <b>inotropi e cronotropi positivi</b></li> </ul>
$\beta_2$	Attivazione AC ↑ cAMP ↑ Attivazione PKA Attivazione canali del $\text{Ca}^{2+}$	Cuore Polmone Vasi sanguigni Muscolatura liscia bronchiale e GI Rene Muscolo scheletrico Bulbo olfattorio Corteccia piriforme Ippocampo	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore per il <b>rilassamento</b> della <b>muscolatura liscia</b></li> <li>○ Ipertrofia della muscolatura scheletrica</li> </ul>
$\beta_3$	Attivazione AC ↑ cAMP ↑ Attivazione PKA Attivazione canali del $\text{Ca}^{2+}$	Tessuto adiposo Tratto GI Cuore	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore che produce <b>effetti metabolici</b></li> </ul>

# Ruolo del recettore $\beta$ 1-adrenergico nella modulazione della funzione cardiaca

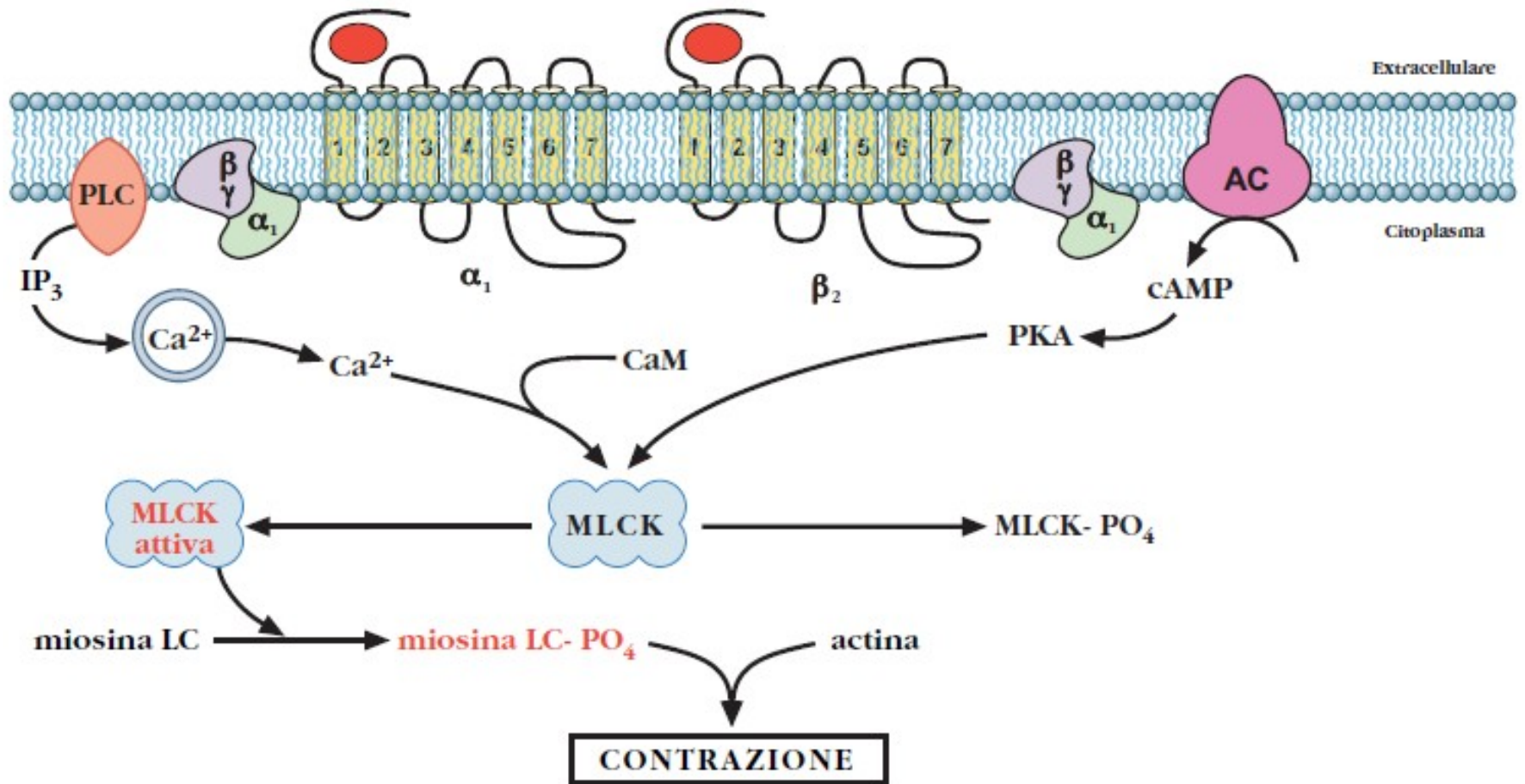


Abbreviazioni: **GRK**: chinasi di recettori accoppiati alle proteine G; **AC**: adenilato ciclasi; **ATP**: adenosina trifosfato; **cAMP**: adenosina monofosfato ciclico; **PKA**: proteina chinasi cAMP-dipendente; **RS**: reticolo sarcoplasmatico; **SERCA**:  $\text{Ca}^{++}$ -ATPasi del reticolo sarcoplasmatico; **PLN**: fosfolambano; **RyR2**: recettore della rianodina di tipo 2.

**Figura 1.** Segnalazione intracellulare mediata dai recettori  $\beta$ -adrenergici ( $\beta$ AR). Schema rappresentativo degli eventi che si verificano in seguito all'attivazione dei  $\beta$ AR e responsabili della contrazione miocardica. Quando le catecolamine interagiscono con i  $\beta$ AR, si verificano modificazioni delle proteine G che inducono un'attivazione dell'AC e la formazione di cAMP; quest'ultimo attraverso la PKA stimola il metabolismo (a sinistra) e la fosforilazione di proteine coinvolte nella regolazione del  $\text{Ca}^{++}$  intracellulare (a destra), che è indispensabile per la contrazione dei cardiomiociti.



# Effetti della stimolazione catecolaminergica nella cellula muscolare liscia



Sottotipo	Effettori principali	Localizzazione tissutale	Effetti principali
$\alpha_{1A}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ PLC, ↑ PLA<sub>2</sub></li> <li>↑ Canali del Ca<sup>2+</sup></li> <li>↑ Scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup></li> <li>Modulazione dei canali del K<sup>+</sup></li> <li>↑ Via delle MAPK</li> </ul>	<p>Cuore  Fegato  Muscolo liscio  Vasi sanguigni  Polmone  Vasi deferenti  Prostata  Cervelletto  Corteccia  Ippocampo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore che causa la <b>contrazione</b> della <b>muscolatura liscia</b> dei <b>vasi</b></li> <li>○ Promuove la crescita e la struttura cardiaca</li> <li>○ <b>Vasocostrizione di arteriole</b> nel <b>muscolo scheletrico</b></li> </ul>
$\alpha_{1B}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ PLC, ↑ PLA<sub>2</sub></li> <li>↑ Canali del Ca<sup>2+</sup></li> <li>↑ Scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup></li> <li>Modulazione dei canali del K<sup>+</sup></li> <li>↑ Via delle MAPK</li> </ul>	<p>Rene  Milza  Polmone  Vasi sanguigni  Corteccia  Tronco cerebrale</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sottotipo più abbondante nel <b>cuore</b></li> <li>○ Promuove la crescita e la struttura cardiaca</li> </ul>
$\alpha_{1D}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ PLC, ↑ PLA<sub>2</sub></li> <li>↑ Canali del Ca<sup>2+</sup></li> <li>↑ Scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup></li> <li>Modulazione dei canali del K<sup>+</sup></li> <li>↑ Via delle MAPK</li> </ul>	<p>Piastrine  Prostata  Aorta  Arterie coronarie  Corteccia  Ippocampo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore che causa <b>vasocostrizione</b> nell'<b>aorta</b> e nelle <b>arterie coronarie</b></li> </ul>

Sottotipo	Effettori principali	Localizzazione tissutale	Effetti principali
$\alpha_{2A}$	Inibizione AC ↓ cAMP ↓ Attività PKA	Piastrine Neuroni simpatici Gangli autonomi Pancreas Coronarie/vasi del SNC Locus coeruleus Tronco cerebrale Midollo spinale	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore con <b>attività inibitoria</b> sui <b>neuroni simpatici</b></li> <li>○ <b>Vasocostrizione</b> di piccoli vasi precapillari nel <b>muscolo scheletrico</b></li> </ul>
$\alpha_{2B}$	Inibizione AC ↓ cAMP ↓ Attività PKA	Fegato Rene Vasi sanguigni Coronarie/vasi del SNC Diencefalo Pancreas Piastrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore che media la <b>vasocostrizione</b> indotta da <math>\alpha_2</math></li> </ul>
$\alpha_{2C}$	Inibizione AC ↓ cAMP ↓ Attività PKA	Gangli della base Corteccia Cervelletto Ippocampo	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principale recettore che <b>modula la neurotrasmissione dopaminergica</b></li> <li>○ Principale recettore che <b>inibisce il rilascio di ormoni</b> dalla <b>midollare del surrene</b></li> </ul>

# DISTRIBUZIONE E FUNZIONE DEI RECETTORI $\alpha_2$

## TERMINALI NERVOSI

Catecolaminergici

Gangli intramurali dello stomaco

inibizione liberazione NA

inibizione liberazione ACh

## MUSCOLATURA LISCIA VASALE

Arteriole:

coronarie, pelle e mucose,  
renali

contrazione

## MUSCOLATURA LISCIA ORGANI

Stomaco

rilassamento

Intestino

rilassamento

## RENE

Tubuli prossimali

diminuzione escrezione

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$

## PANCREAS CELLULE $\beta$

diminuzione secrezione

insulina

## PIASTRINE

aggregazione

# Localizzazione dei recettori adrenergici

- $\alpha_2$  e  $\beta_2$  pre-sinaptici: regolazione del rilascio del neurotrasmettitore
- $\alpha_2$  post-sinaptico:
  - Cellule della muscolatura liscia vasale
  - Adipociti
  - Cellule epiteliali secernenti
- $\beta_2$  post-sinaptici:
  - Muscolatura liscia vasale
  - Muscolo scheletrico
  - Miocardio
- $\alpha_2$  e  $\beta_2$  extra-giunzionali:
  - Cellule del sangue
  - Cellule muscolatura liscia vasale
- $\alpha_1$  e  $\beta_1$  principalmente nelle immediate vicinanze dei terminali nervosi adrenergici
- $\alpha_2$  ampiamente distribuiti nel cervello

# Altri neurotrasmettitori del SNA

- Altri messaggeri chimici come le purine, gli eicosanoidi, l'NO e i peptidi modulano o mediano le risposta che fanno seguito alla stimolazione dei neuroni pre-gangliari del SNA:
  - Alcuni nervi parasimpatici post-gangliari utilizzano NO come neurotrasmettitore
  - ATP e ACh coesistono nelle vescicole colinergiche
  - ATP, NPY e catecolamine sono presenti nei granuli di immagazzinamento, nei nervi e nella midollare del surrene
  - Peptidi come encefaline, sostanza P, somatostatina, ormone di rilascio delle gonadotropine, colecistochinina, peptide correlato al gene della calcitonina, VIP e NPY, si trovano nella midollare del surrene, nelle fibre nervose o nei gangli del SNA

- **Co-trasmissione nel SNA:**
  - ATP: ruolo di co-trasmittitore nel sistema simpatico insieme alla NA
  - NPY:
    1. Effetto contrattile post-giunzionale diretto
    2. Potenziamiento effetto contrattile degli altri co-trasmittitori
    3. Modulazione inibitoria del rilascio di tutti tre i co-trasmittitori simpatici
- **Trasmissione non adrenergica e non colinergica (NANC):**
  - Trasmissione purinergica nel tratto GI, genitourinario, in alcuni vasi sanguigni (ATP)
  - Adenosina esercita feedback negativo sul rilascio di trasmettitore

# Considerazioni farmacologiche

- I farmaci agiscono sul sistema nervoso periferico e i suoi organi effettori a diversi livelli della neurotrasmissione:
  - Interferenza con la sintesi o il rilascio del trasmettitore
  - Induzione del rilascio del trasmettitore
  - Agonisti e antagonisti recettoriali
  - Interferenza con la degradazione del trasmettitore