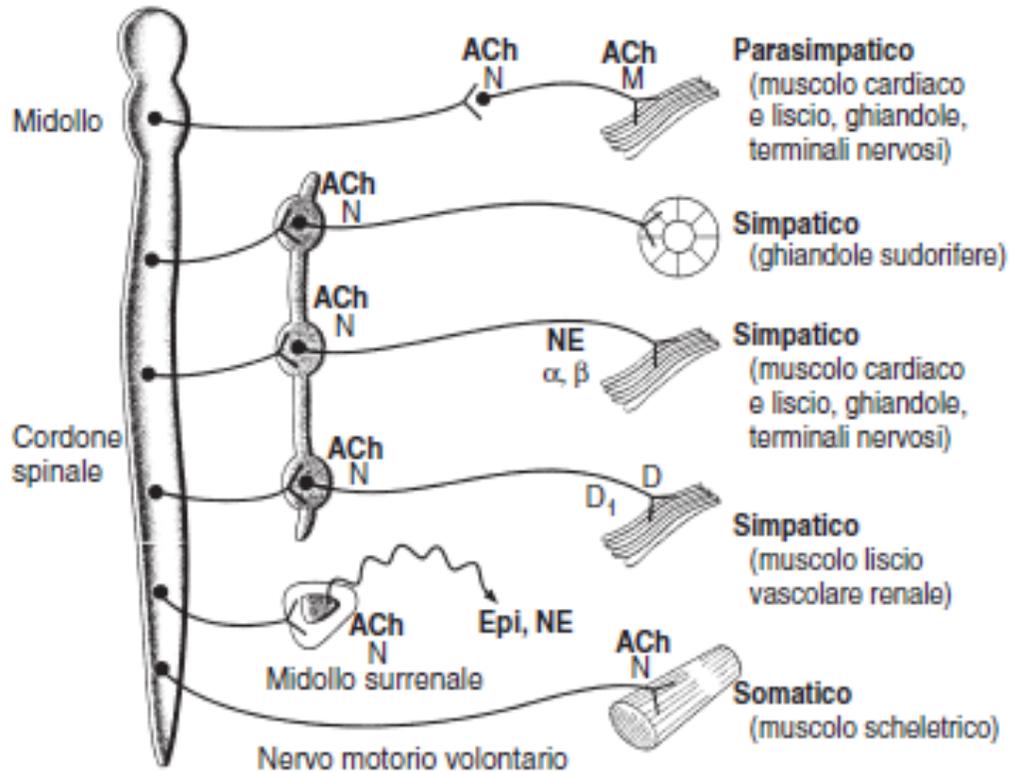


Farmaci del Sistema Nervoso Autonomo

COLINERGICI

Il sistema nervoso autonomo e somatico



ACh: acetilcolina

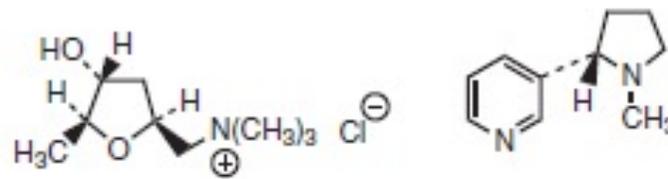
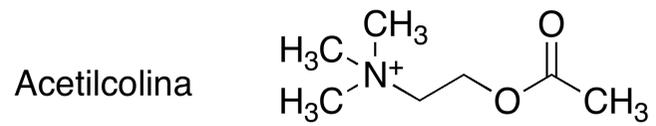
AChM: recettore muscarinico

AChN: recettore nicotinico

NE: norepinefrina

Epi: epinefrina

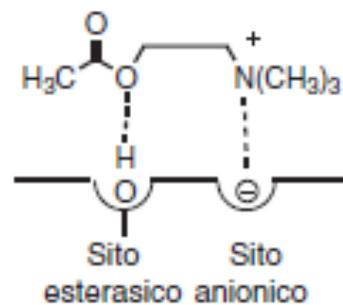
D: dopamina



L(+)-Muscarina cloruro

S(-)-Nicotina

Figura 9.2 Strutture della *L*(+)-muscarina cloruro e della (-)-nicotina.



Sito dell'acetilcolinesterasi (AChE)

Risposta degli organi effettori agli impulsi nervosi autonomi.

Organo effettore	Impulso Recettore	adrenergico Risposta	Impulso colinergico Risposta
Occhio			
muscolo radiale iride	α_1	contrazione (midriasi) +++	-
muscolo sfintere iride	-	-	contrazione (miosi) +++
muscolo ciliare	β_2	rilasciamento per visione lontana +	contrazione per visione vicina +++
ghiandola lacrimale	α	secrezione +	secrezione +++
Cuore			
nodo SA	β_1, β_2	aumento lavoro +++	diminuzione lavoro ; arresto vagale+++
atrio	β_1, β_2	aumento contrattilità e velocità di conduzione ++	diminuzione contrattilità e riduzione durata AP ++
nodo AV	β_1, β_2	aumento automaticità e velocità di conduzione ++	diminuzione velocità di conduzione; blocco AV ++
sistema His-Purkinje	β_1, β_2	aumento automaticità e velocità di conduzione ++	effetto limitato
ventricoli	β_1, β_2	aumento contrattilità, velocità di conduzione +++	leggera diminuzione contrattilità
Arterie			
coronarie	$\alpha, \alpha, \beta, \beta_2$	costrizione +; dilatazione ++	dilatazione
cutanee e mucose	α, α_1	costrizione +++	dilatazione
muscolo scheletrico	α, α_1	costrizione ++; dilatazione ++	dilatazione +
cerebrali	α_1	leggera costrizione	dilatazione
polmonari	α, β_2	costrizione +, dilatazione	dilatazione
viscere addominali	α, β_2	costrizione +, dilatazione +	-
ghiandole salivari	α, β_2	costrizione +++	dilatazione ++
reni	$\alpha, \alpha, \beta, \beta_2$	costrizione +, dilatazione +	-
Vene	α, α, β_2	costrizione ++; dilatazione ++	-
Polmone			
trachea e bronchi	β_2	rilassamento	contrazione
ghiandole bronchiali	α, β_2	diminuzione/aumento secrezioni	stimolazione
Stomaco			
motilità e tono	$\alpha, \alpha, \beta, \beta_2$	diminuzione (usuale) +	aumento +++
sfinteri	α_1	contrazione (usuale) +	rilassamento (usuale) +
secrezioni		-	stimolazione +++
<i>Intestino</i>			
motilità e tono	$\alpha, \alpha, \beta, \beta_2$	diminuzione +	aumento +++
sfinteri	α_1	contrazione (usuale) +	rilassamento (usuale) +
secrezioni		-	stimolazione +++
Rene			
secrezione di renina	α, β_2	diminuzione +, aumento ++	-
Vie urinarie			
detrusore	β_2	rilassamento +	contrazione +++
sfintere e trigone	α_1	contrazione ++	rilassamento ++
Uretere			
motilità e tono	α_1	aumento	diminuzione
Utero	α, β_2	gravida: contrazione (α_1), rilassamento (β_2); non gravida: rilassam. (β_2)	variabile
Organi sessuali maschili	α_1	ejaculazione +	erezione +++
Pelle			
muscoli pilomotori	α_1	contrazione ++	-
ghiandole	α_1	secrezione locale +	secrezione generale +++
Muscolo scheletrico	β_2	aumento contrattilità, glicogenolisi, K^+ uptake	-
Fegato	α, β_2	glicogenolisi e gluconeogenesi	-
Ghiandole salivari	α, β_2	secrezione acqua e K^+ (α_1) +, secrezione (β_2) +	secrezione acqua e K^+ +++

Recettore muscarinico

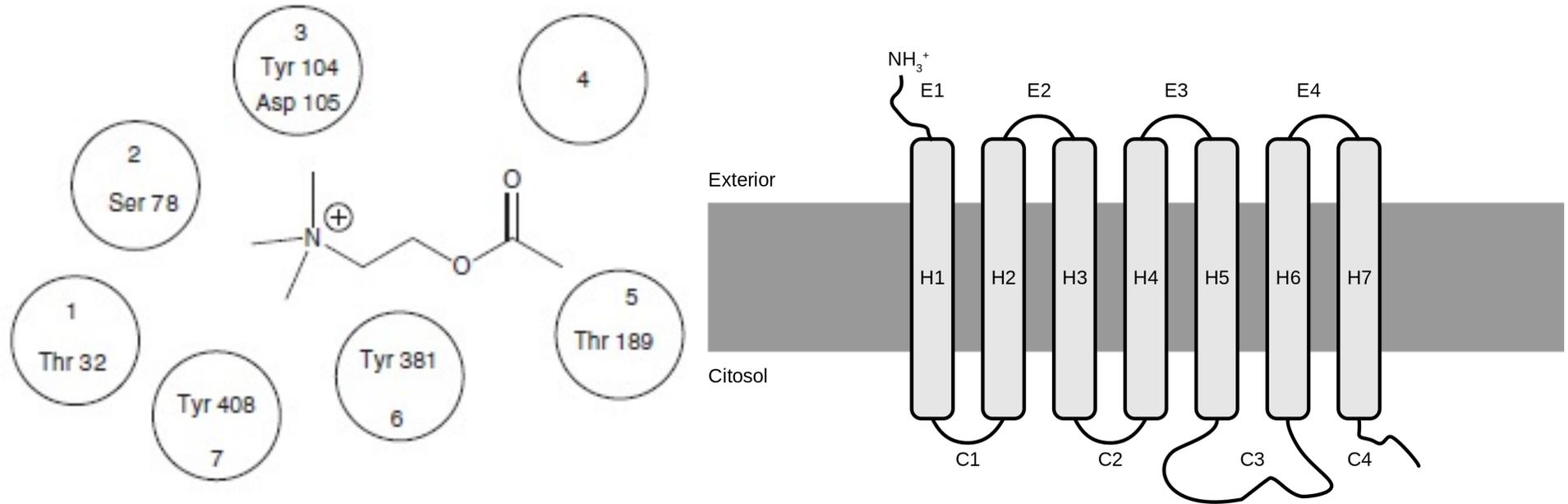


Figura 9.4 Modello d'interazione dell'acetilcolina con il recettore muscarinico M₁. I cerchi rappresentano i sette domini transmembrana.

E' un recettore transmembranale accoppiato a proteina G

Trasduzione del segnale nel recettore muscarinico

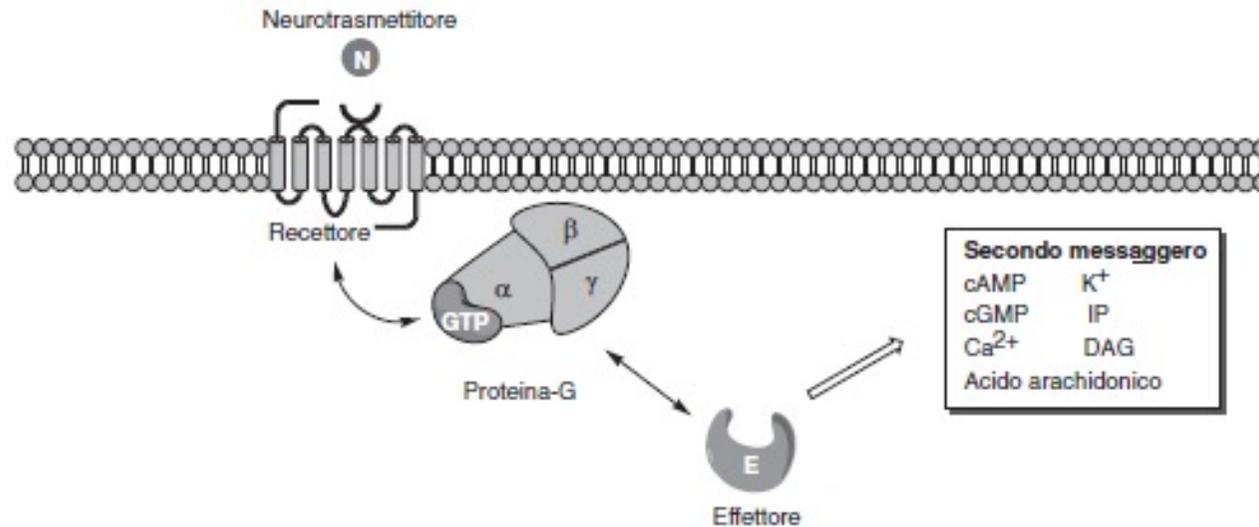
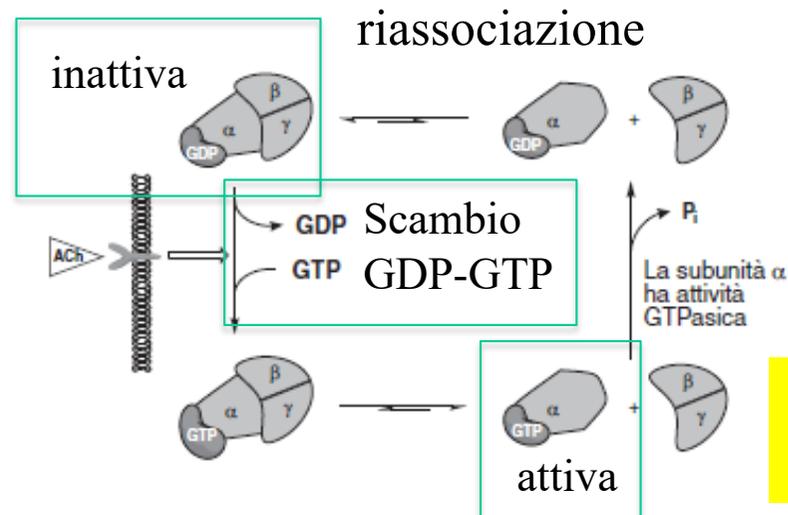
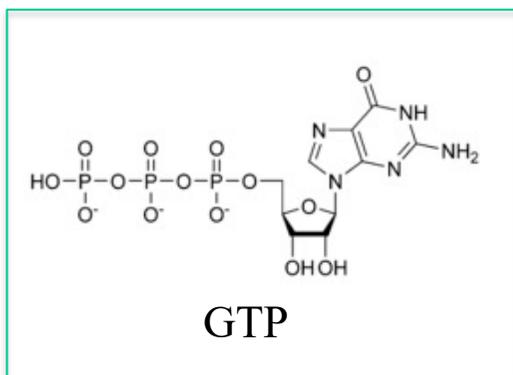


Figura 9.5 Modello di trasduzione del segnale da parte di un recettore accoppiato a una proteina G: relazione tra recettore, proteina G, effettore e vari tipi di secondo messaggero.



attivazione della catena di signalling

Recettore nicotino

Sito di binding di ACh

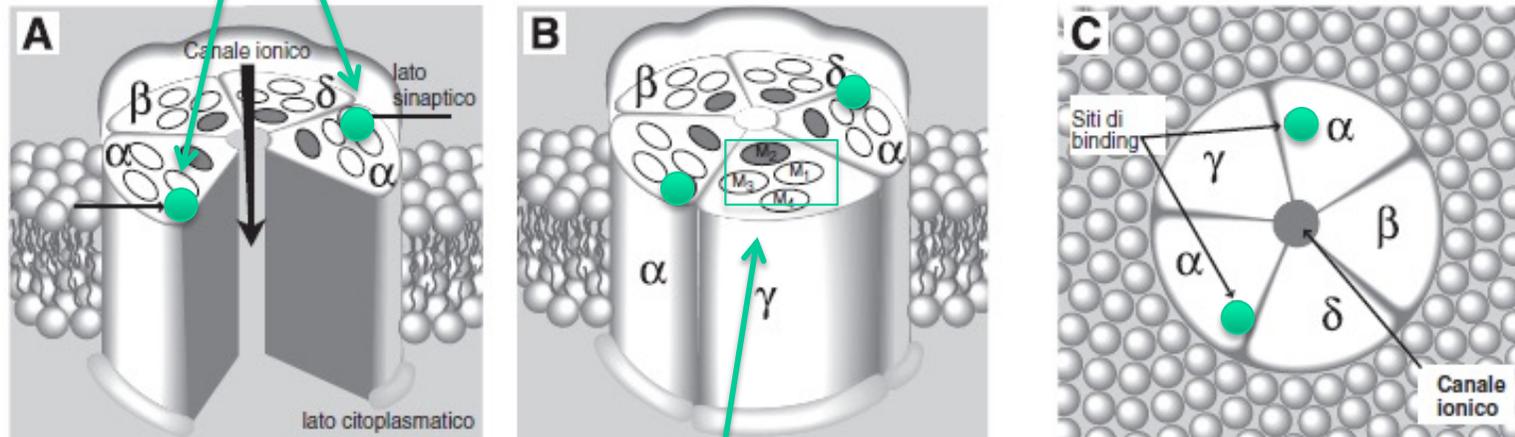


Figura 9.7 Recettore colinergico nicotino: (A) Veduta longitudinale (priva della subunità γ) che rappresenta il canale ionico interno. I siti di binding dell'acetilcolina sulle subunità α sono indicati dalle frecce e sono collocati alle interfacce $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$. (B) Ciascuna delle cinque subunità transmembrana (α , α , β , γ , δ) è composta da quattro domini idrofobici transmembrana (da M_1 a M_4). (C) Veduta dall'alto del recettore nicotino con le subunità che circondano il canale ionico.

4 domini transmembranalni per ciascuna subunità

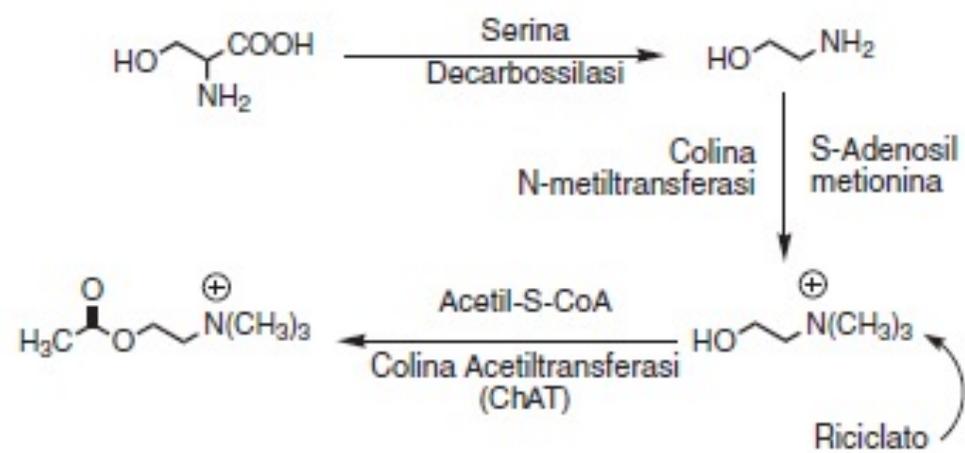


Figura 9.9 Biosintesi dell'acetilcolina.

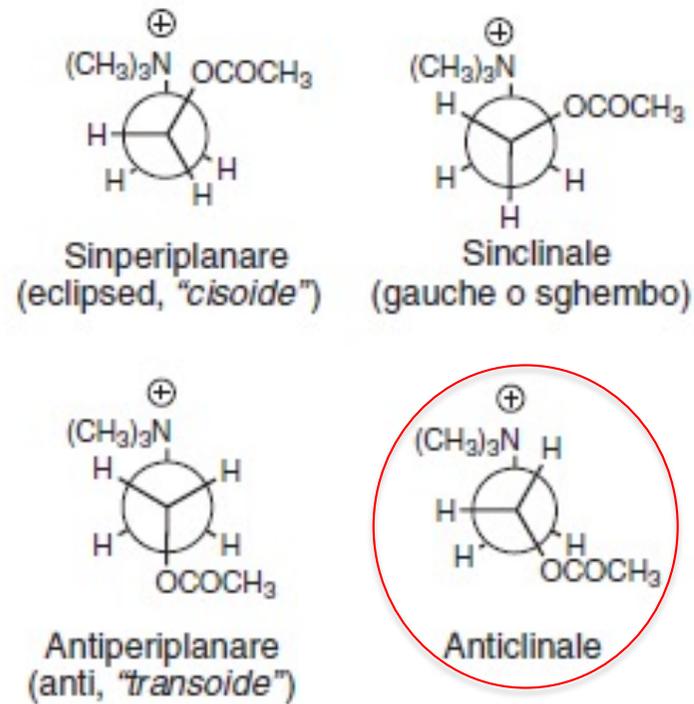


Figura 9.10 Conformeri dell'acetilcolina.

ACh interagisce con il recettore muscarinico nella conformazione anticlinale

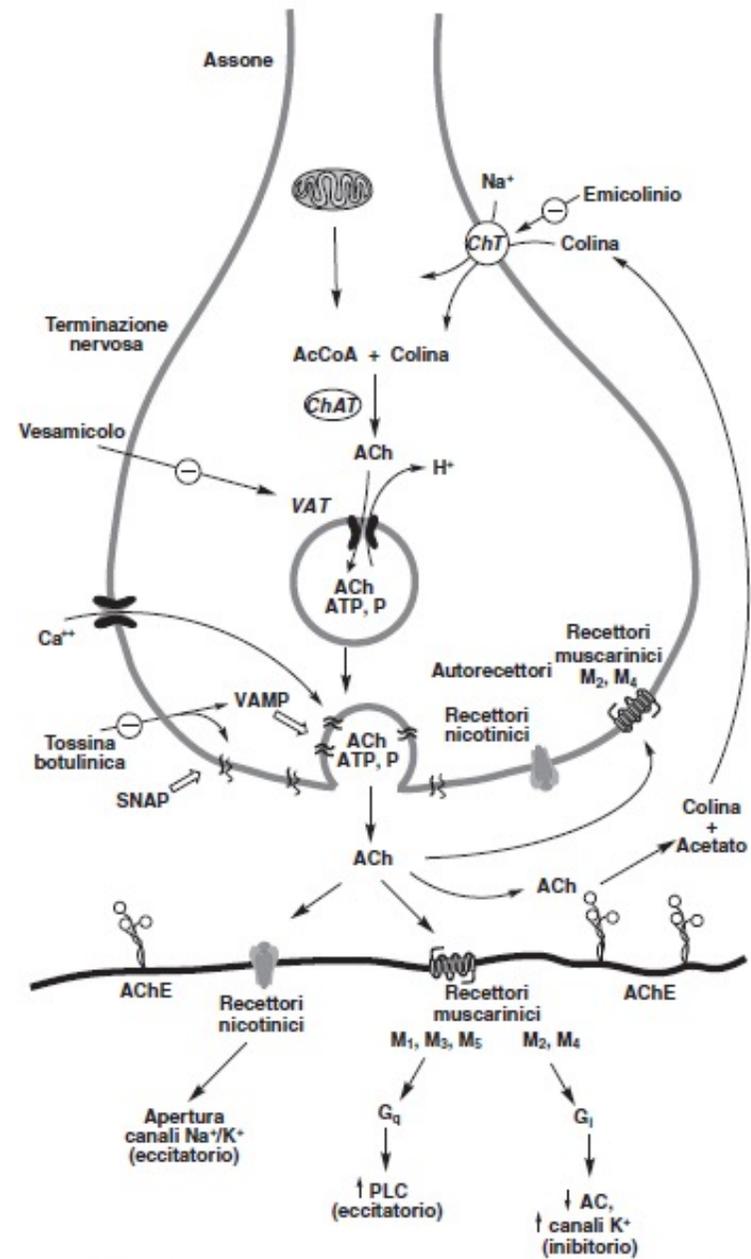


Figura 9.8 Schema generale di una giunzione delle fibre nervose colinergiche: viene indicata la localizzazione dei siti recettoriali, della biosintesi, deposito, rilascio ed idrolisi dell'acetilcolina.

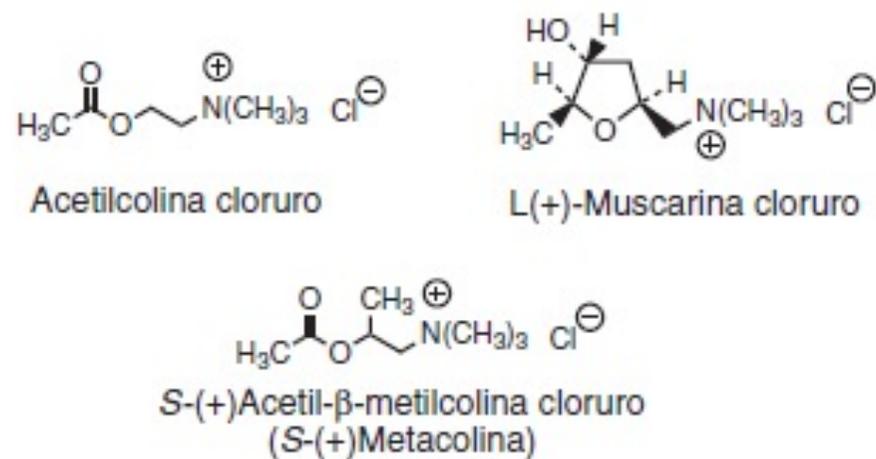
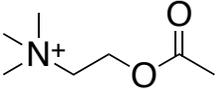
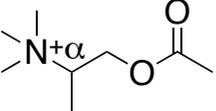
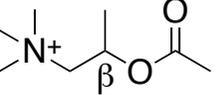
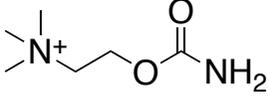
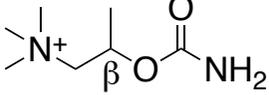


Figura 9.11 Relazioni strutturali fra acetilcolina, L-(+)-muscarina e S-(+)-metacolina.

ACh e sue modificazioni

		Attività muscarinica	Attività nicotinica	Resistenza AChE
Acetilcolina		++	++	
		+	++	+
Metacolina		++	+	++
Carbacolo		++	++	+++
Betanecolo		++	+	+++

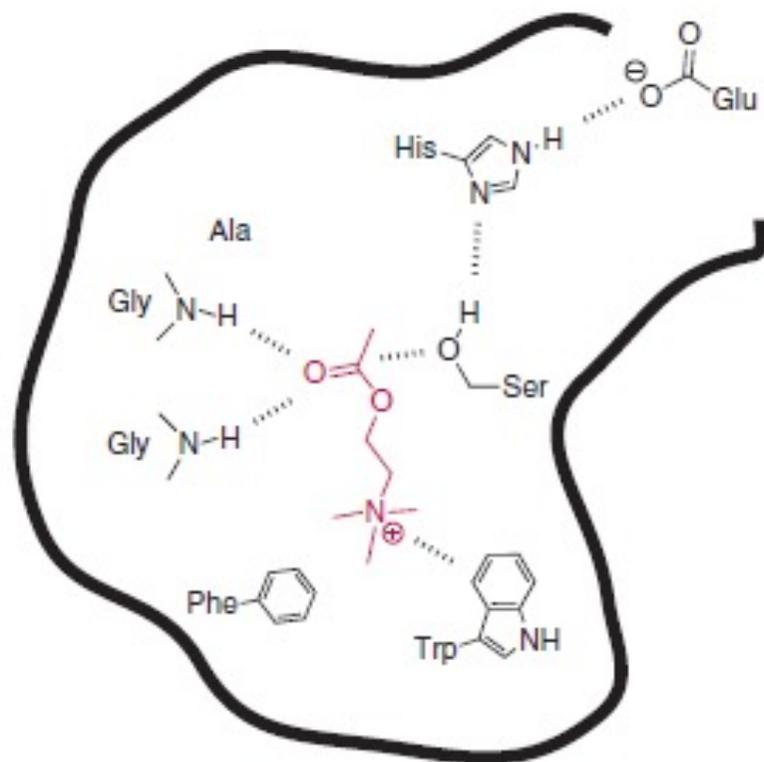
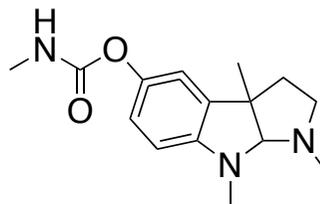


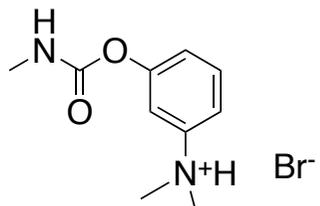
Figura 9.12 Legame dell'acetilcolina al sito catalitico dell'AChE: in evidenza il ruolo dei residui di serina e di istidina.

Inibitori reversibili AChE

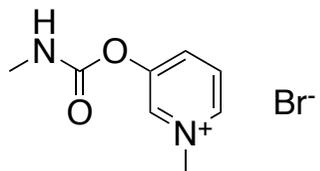
Fisostigmina



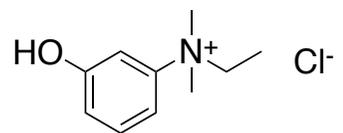
Neostigmina
bromuro



Pirdostigmina
bromuro

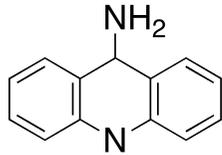


Edrofonio
cloruro



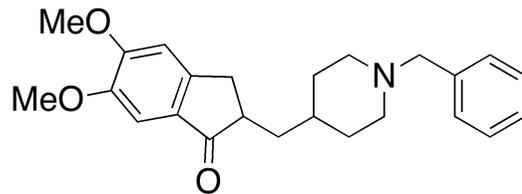
Inibitori AChE utilizzati nell'Alzheimer

Tacrina



Inibitore reversibile AChE
attivo a livello del SCN

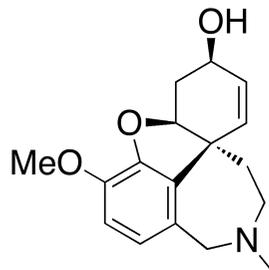
Donepezil
cloridrato



. HCl

Inibitore specifico e reversibile AChE
A lunga durata attivo a livello del SCN

Galantamina



Inibitore competitivo e reversibile AChE
a livello del SCN

Antagonisti ACh per il recettore muscarinico

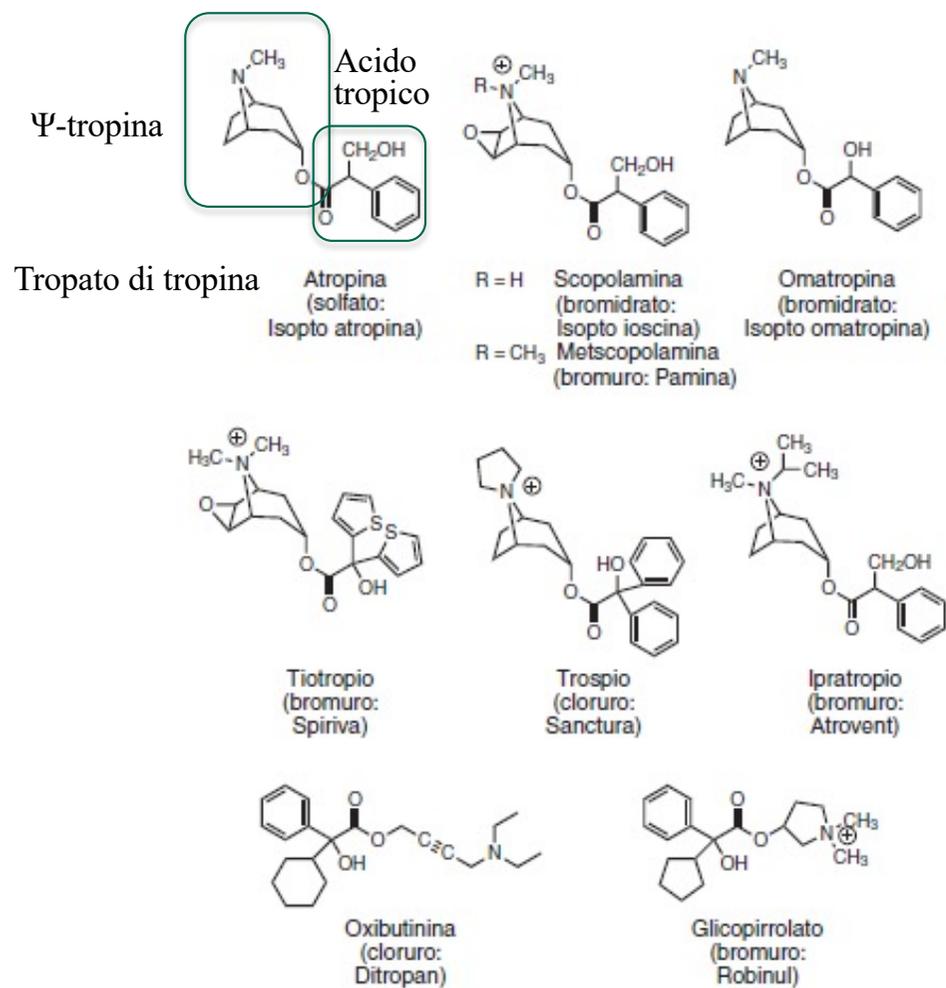
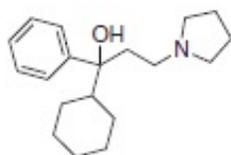
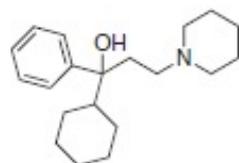


Figura 9.21 Esteri di amminoalcoli anticolinergici.

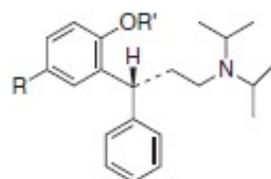
Amminoalcoli anticolinergici:



Prociclidina
(cloridrato:
Kemadrin)

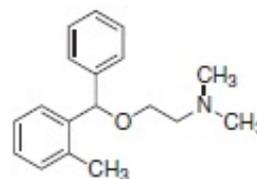


Triesifenidile
(cloridrato:
Artane)

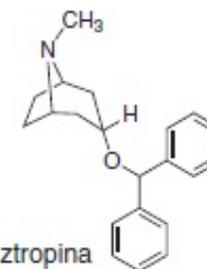


Tolterodina
(tartrato: R = CH₃, R' = H
Detrol)
Fesoterodina
(fumarato: R = CH₂OH, R' =)
Toviaz)

Amminoeteri anticolinergici:

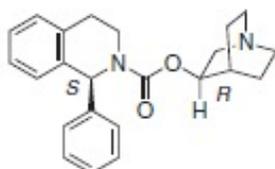


Orfenadrina
(citrato:
Norflex)

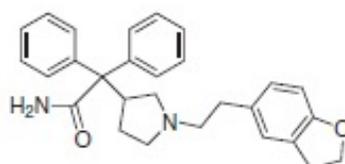


Benztropina
(mesilato:
Cogentin)

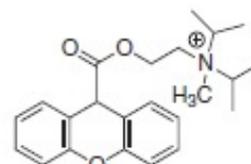
Anticollnergici vari:



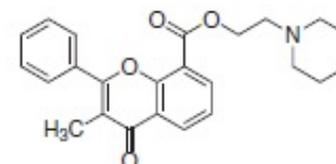
Solifenacina
(succinato:
Vesicare)



Darifenacina
(Enablex)



Propantelina
(bromuro:
Pro-Banthine)



Flavoxato
(cloridrato:
Urispas)

Figura 9.22 Amminoalcoli, amminoeteri ed agenti vari con attività anticolinergica.

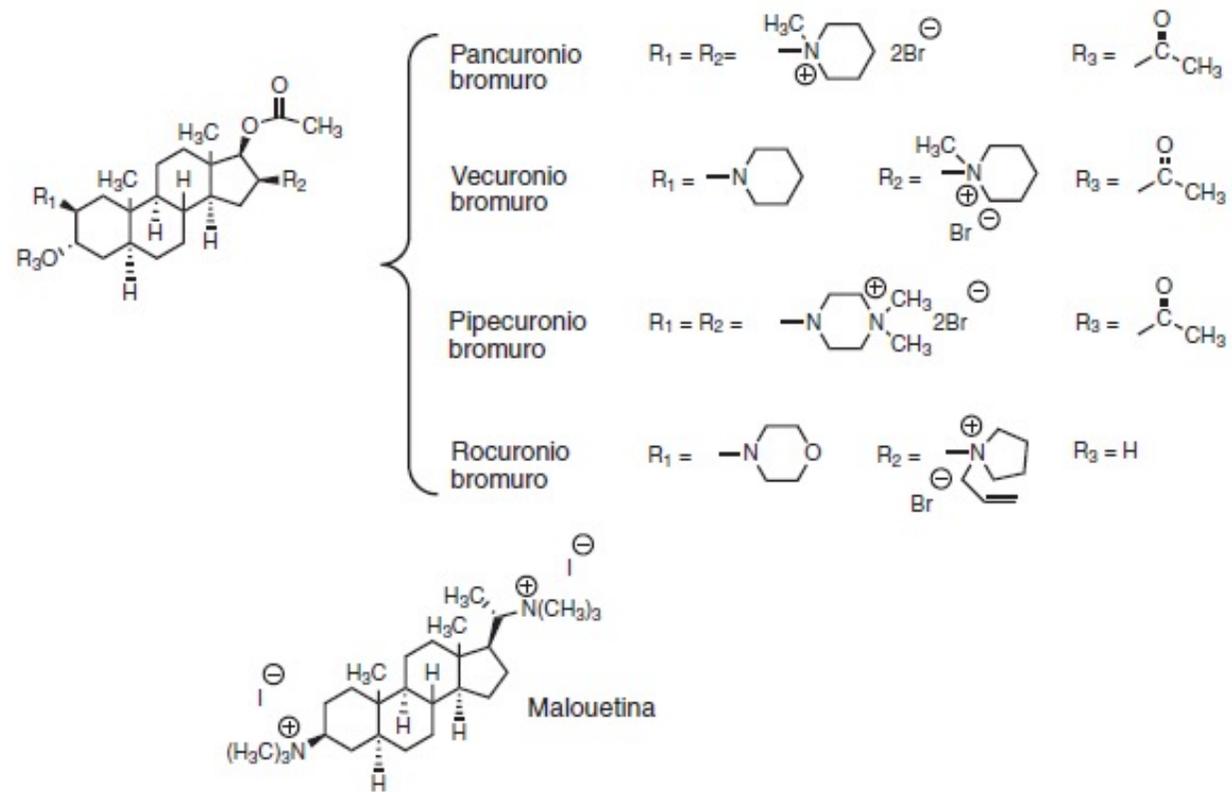


Figura 9.23 Bloccanti neuromuscolari a struttura aminosteroidica.

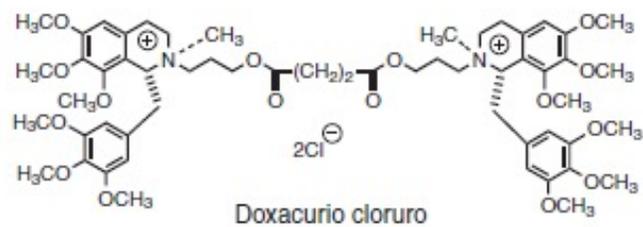
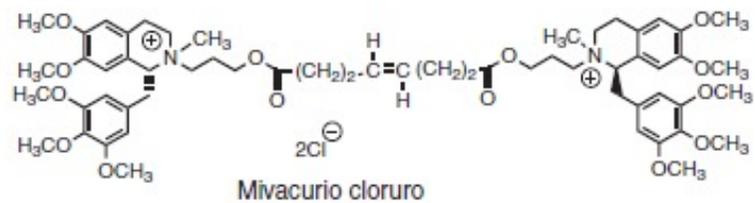
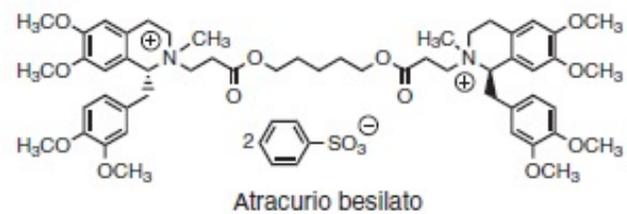


Figura 9.24 Bloccanti neuromuscolari a struttura tetraidroisochinolinica.