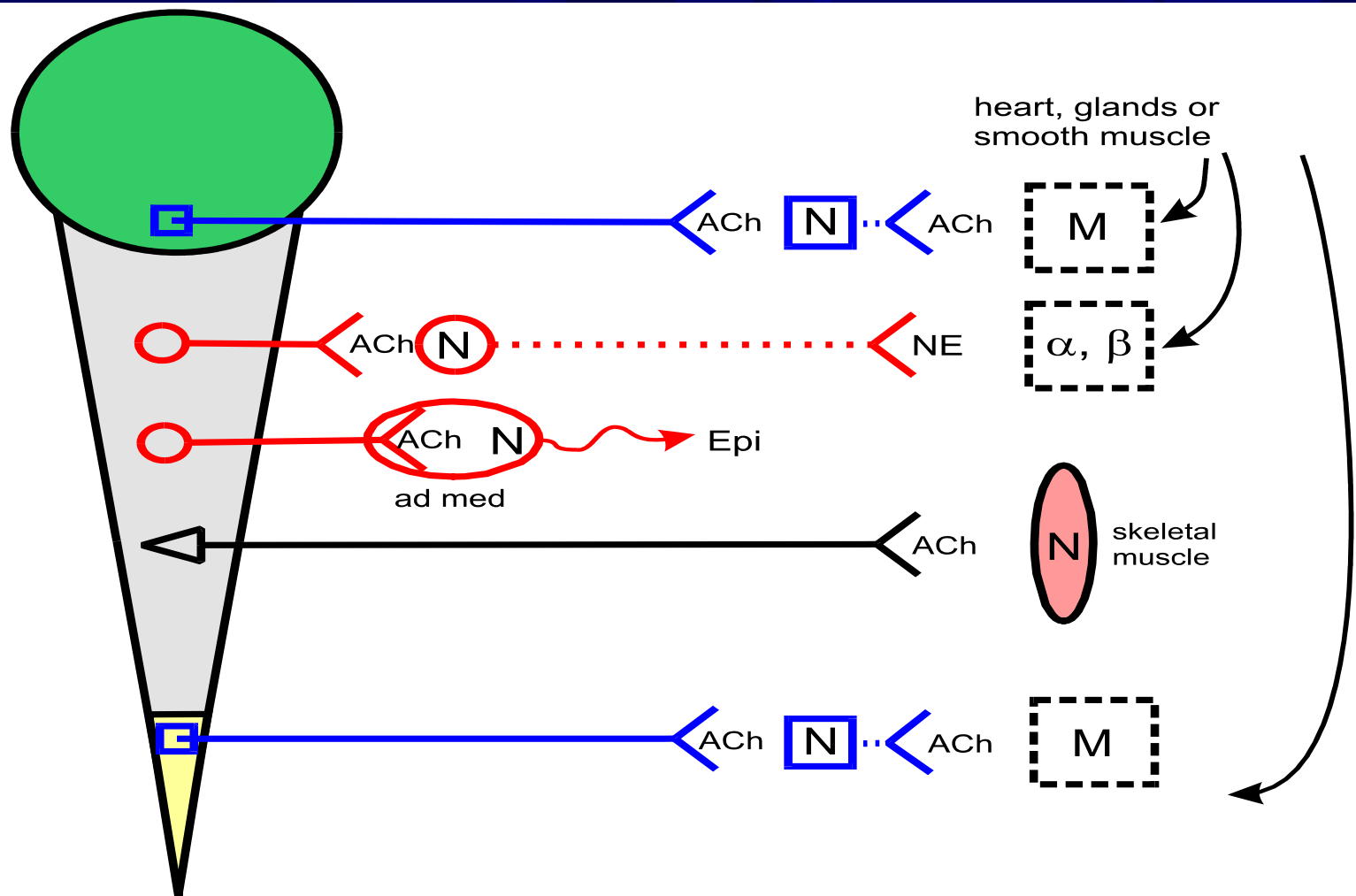


# TRANSMISIA ADRENERGICĂ

# RECEPTORII ADRENERGICI

- $\alpha$ 1-receptorii adrenergici
- $\alpha$ 2-receptorii adrenergici
- $\beta$ 1-receptorii adrenergici
- $\beta$ 2-receptorii adrenergici
- $\beta$ 3-receptorii adrenergici



preganglionic  
parasympathetic



postganglionic  
parasympathetic



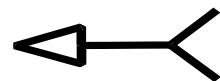
preganglionic  
sympathetic



postganglionic  
sympathetic



somatic motor  
neuron



# $\alpha$ 1-receptorii adrenergici

## ■ EFECTE:

- Contractia musculaturii netede: vase, uter, pupilă (mușchi radiari), mușchi fir de păr
- celule hepatice si  $\uparrow$  Glicemia

## ■ MECANISM DE ACȚIUNE: $\alpha$ 1 rec. sunt cuplați cu proteina Gq

⇒ activarea fosfolipazei C (PLC)

⇒ transformă IP2 în:

- inozitol-1,4,5-trisfosfat(IP3)
  - ⇒ creșterea  $\text{Ca}^{2+}$  citosolic prin mobilizarea lui din RE
- diacilglicerol (DAG) si stimulează proteinkinaza C (PKC)
  - ⇒ fosforilarea proteinelor țintă

## ■ AFINITATE pentru ambele catecolamine NA și A

## ■ $\alpha$ 1-blocant: PRAZOSIN

# $\alpha$ 2-receptorii adrenergici

## ■ EFECTE:

- contracția musculaturii netede: vase, intestin
- pe glandele sudoripare  $\uparrow$ sudația

## ■ MECANISM DE ACȚIUNE: $\alpha$ 2 receptorii sunt cuplați cu proteina Gi

$\Rightarrow$  inhibă adenil ciclaza

$\Rightarrow \downarrow$ AMPc intracelular

$\Rightarrow$  efecte opuse  $\beta$  receptorilor ( $\uparrow$ AMPc intracelular)

## ■ AFINITATE pentru ambele catecolamine NA și A

## ■ $\alpha$ 2-blocant: YOHIMBIN

# $\beta$ 1-receptorii adrenergici

## ■ EFECTE:

- predomină în miocard + pe proprietățile inimii
- hepatocit si glicogenoliza + neoglucogeneza  $\uparrow$ Glicemia
- țesut adipos si  $\uparrow$ lipoliza

## ■ MECANISM DE ACȚIUNE: $\beta$ 1receptorii sunt cuplați cu proteina Gs $\Rightarrow$ stimulează adenil ciclaza $\Rightarrow \uparrow$ AMPc

## ■ AFINITATE pentru ambele catecolamine NA + A

## ■ $\beta$ 1-blocant: METOPROLOL

## ■ $\beta$ -blocant neselectiv: PROPRANOLOL

# $\beta$ 2-receptorii adrenergici

## ■ EFECTE:

- predomină în musculatura netedă și relaxare
  - vase coronare, din mușchi scheletici, cerebrale
  - bronșii
  - uter
  - intestin

## ■ MECANISM DE ACȚIUNE: $\beta$ 2 receptorii sunt cuplați cu proteina Gs

- ⇒ stimulează adenil ciclaza
- ⇒  $\uparrow$ AMPc

## ■ AFINITATE: - mare pentru A

- foarte slab pentru NA

## ■ $\beta$ 2-blocant: BUTOXAMINA

# $\beta$ 3-receptorii adrenergici

- recent caracterizați
- localizați în țesutul adipos (în special în țesutul adipos brun)
- **EFECTE:**
  - termogenic
  - anti-obezitate
  - antidiabetic
- **AFINITATE:** - mare pentru NA
  - foarte slabă pentru A (opus  $\beta$ 2- receptorilor)



# TRANSMISIA ADRENERGICĂ

## ■ CATECOLAMINELE:

- adrenalina (A)
- noradrenalina (NA)
- dopamina

## ■ SINTEZA ȘI STOCAREA:

- în celulele cromafine (feocromocite)
- sintetizați din tirozină
- stimulată de SNVS, GC

## ■ METABOLIZARE: 2 sisteme enzimatic:

- COMT - metenefrina și normetenefrina
- MAO - acid vanilmandelic - eliminat renal
- informații despre funcția MSR

## ■ EFECTE: prin acțiunea pe receptori specifici

# ACȚIUNEA CATECOLAMINELOR

## ■ NORADRENALINA (NA)

- acțiune dominantă pe aparatul cardio-vascular
- afinitate ↑ pe receptorii adrenergici  $\alpha$  și  $\beta_1 + \beta_3$  ( $\downarrow \beta_2$ )

## ■ ADRENALINA (A)

- acțiune dominantă pe musculatura netedă și metabolism
- afinitate ↑ pe receptorii adrenergici  $\alpha$  și  $\beta_1 + \beta_2$  ( $\downarrow \beta_3$ )

## ■ DOPAMINA

- acțiune dominantă pe aparatul cardio-vascular: Inotrop+ și  $\downarrow$ RPT
- tipuri de receptori: DA1(excitatori) și DA2 (inhibitori)

# EFECTELE STIMULĂRII SIMPATICULUI

<b>Diametrul pupilar</b>	<b>crește (midriaza)</b>
<b>Frecvența cardiacă</b>	<b>crește (tahicardie-efect cronotrop pozitiv)</b>
<b>Contractilitatea miocardului</b>	<b>crește (efect inotrop pozitiv)</b>
<b>Muschi bronșici netezi</b>	<b>dilatatie</b>
<b>Salivatie</b>	<b>intensificare</b>
<b>Perspirație</b>	<b>intensificare</b>

# **EFECTELE STIMULĂRII SIMPATICULUI**

<b>Motilitate gastro-intestinala</b>	<b>scade</b>
<b>Secretii gastro-intestinale</b>	<b>scad</b>
<b>Defecatie</b>	<b>?</b>
<b>Tonus musculatura scheletica</b>	<b>fara efect</b>
<b>Frecventa urinarii</b>	<b>scade</b>

# RECEPTORII COLINERGICI ȘI TRANSMISIA COLINERGICĂ

- TRANSMISIA COLINERGICĂ

- RECEPTORII COLINERGICI

# TRANSMISIA COLINERGICĂ

## ACETILCOLINA (ACh)

### ■ SINTEZA ȘI STOCAREA:

- Colina + acetilCoA  $\xrightarrow[\text{transferaza}]{\text{acetil-colin}}$  ACh  $\Rightarrow$  captare în vezicule
- ⇒ Stocare în veziculele din butonii terminali ai neuronilor colinergici:
  - ⇒ Fibre preganglionare
  - ⇒ Fibre postganglionare – SNVP
    - SNVS colinergic (vase, glande sudoripare, mușchi piloerectori)
- ⇒ Eliberare în fanta sinaptică  $\rightarrow$  “în cuante”

### ■ METABOLIZARE:

- ACh  $\xrightarrow[\text{esteraza}]{\text{acetil-colin}}$  colina (recaptare) + acetat

- ### ■ EFECTE:
- interacțiunea cu receptori specifici  $\Rightarrow$  răspuns
  - interacțiunea cu receptorul presinaptic  $\Rightarrow$  autoreglare

# RECEPTORII COLINERGICI

## ■ RECEPTORII NICOTINICI

### – STIMULARE

- Nicotina

### – LOCALIZARE

- Ganglionii vegetativi postsinaptici
- Joncțiunea neuromusculară
- SNC (pre/postsinaptic)

### – MECANISM DE ACȚIUNE

- Rec. canal ionic operat de ligand  $\Rightarrow$  influx de  $\text{Na}^+$   $\Rightarrow$  depolarizare

### – BLOCANTE

- Ganglioplegice (hexametoniu)
- curara

# RECEPTORII COLINERGICI

## RECEPTORII MUSCARINICI

### ■ STIMULARE

- Muscarină

### ■ LOCALIZARE

- Fibre musculare netede
- Miocard
- Glande
- Creier

### ■ CLASIFICARE → 5 tipuri de receptori cuplați cu proteina G

- M1 (creier, stomac, mușchi neted)
- M2 (miocard, mușchi neted)
- M3 → ↓ AMPc
- M4 (glande, mușchi neted)
- M5

### ■ MECANISM DE ACȚIUNE

- + pe vase: Ach → sinteza de NO → GMPc → vasodilatație

### ■ BLOCANTE:

- PARASIMPATICOLITICE: atropina, scopolamina, beladona
- ACETILCOLINESTERAZICE: fizostigmina, ezerina



# **EFECTELE STIMULĂRII PARASIMPATICULUI**

**Diametrul pupilar**

**scade  
(mioza)**

**Frecventa cardiaca**

**scade  
(bradicardie –efect cronotrop negativ)**

**Contractilitatea miocardului**

**fara modificari**

**Musculatura neteda bronsica**

**constrictie  
(bronhoconstrictie)**

**Salivatie**

**crestere**

# EFECTELE STIMULĂRII PARASIMPATICULUI

<b>Motilitate gastro-intestinala</b>	<b>creste</b>
<b>Secretii gastro-intestinale</b>	<b>intensificare</b>
<b>Defecatie</b>	<b>intensificare</b>
<b>Tonus musculatura scheletica</b>	<b>fara efect</b>
<b>Frecventa urinarii</b>	<b>creste</b>

# TRANSMISIA DOPAMINERGICĂ

- Dopamina (3-hidroxitiramina) = catecolamină fiziologică importantă pentru buna funcționare a SNC. Ea este sintetizată pornind de la tirozină și sub acțiunea enzimei tirozin hidroxilază se transformă în dioxifenilalanina (DOPA) care sub acțiunea dopa-decarboxilazei se transformă în dopamină. Dopamina este eliberată în fanta sinaptică prin mecanism dependent de calciu. Influxul ionilor de calciu prin canale specifice determină fuziunea veziculei cu membrana presinaptică, apoi dopamina este eliberată în fanta sinaptică și interacționează cu receptorii specifici localizați postsinaptic.
- Semnalul dopaminergic determină o serie de evenimente intracelulare post-sinaptice urmate de desfacerea complexului dopamină-receptor specific.
- Receptorii dopaminergici – înrudiți cu cei adrenergici, sunt de tip serpentină, fiind cuplați cu proteinele reglatoare G de enzimele efectoare sau de canalele ionice.
- Au fost identificate 4 tipuri de receptori notate cu D1, D2, D3, D4, dar numai D1 și D2 sunt bine definiți.

- Receptorii D1 sunt cei mai raspanditi in sistemul nervos al mamiferelor. Studiile experimentale au evidentiat prezenta lor la urmatoarele niveluri: amigdale, striat, talamus, mezencefal si hipotalamus.
- Receptorul D1 este cuplat cu proteinele Ga, proteine intramembranare cu rol in transductia semnalului in celula. Aceasta induce formarea AMPciclic prin stimularea adenilat ciclazei membranare.
- Din punct de vedere structural, este format din 446 de aminoacizi, iar gena ce codifica receptorul D1 uman este localizata pe cromozomul 5q35.



- Receptorii D2 se găsesc în principal în hipofiza anterioară, sunt cuplați negativ cu adenilat ciclaza prin Gi sau sunt independenți de această enzimă putând fi cuplați prin proteine G de fosfolipaza C pe care o stimulează sau de canalele de K (pe care îl deschide) sau pentru Ca (pe care îl închide).
- Receptorul D3 posedă o serie de asemănări structurale și farmacologice cu receptorul D2. Cercetările experimentale au evidențiat prezența acestui receptor la nivelul tuberculului olfactiv, striat, nucleu accumbens și substanța neagră, precum și unele regiuni extrapiramidale și limbice.
- Din punct de vedere structural, au fost identificate mai multe izoforme ale acestui receptor, dar corelarea fiecăreia dintre ele cu efectele biologice dopaminergice este, încă, destul de neclară.
- Receptorul D3 nu interacționează cu proteinele G, iar mecanismele de transmitere a semnalelor prin receptori D3 sunt, încă, necunoscute.

- Au fost identificate mai multe izoforme, in functie de lungimea secventei de aminoacizi, dar efectele biologice mediate de acestea nu au fost inca pe deplin clarificate.
- Mecanismul biochimic de actiune a receptorului D4 este asemanator receptorului D2.
- Receptorul D4 este cuplat cu proteinele Gi si determina inhibarea activitatii adenilat ciclazei.

## Receptorii D5

- Este asemanator structural cu receptorul D1, avand in structura 476 de aminoacizi.
- Receptorii D5 sunt cuplati cu proteinele Ga si stimuleaza activitatea adenilat ciclazei.
- Din punct de vedere al distributiei la nivelul sistemului nervos central, acest nou subtip de receptor a fost localizat pana in prezent in hipocamp si talamus.



- Majoritatea receptorilor dopaminergici centrali sunt situați postsinaptic, dar există și receptori presinaptici D1, D2 și D3. În periferie nu au fost identificați decât receptorul D1, la nivelul venei renale.
- Dopamina este în mare parte recaptată în terminațiile nervoase și este metabolizată sub influența MAO și COMT la acidul dihidroxifenilacetic și acidul homovanilic, metaboliți prezenți în creier și urină.

Dopamina nu este distribuită uniform în creier, descriindu-se 4 mari sisteme dopaminergice:

- Sistemul nigrostriat
- Sistemul mezolimbic
- Sistemul mezocortical
- Sistemul tuberoinfundibular