

Transmisia colinergică

Botnaru Lilian
Medic rezident an I

Scurt istoric

Acetilcolina este un neurotransmițător din grupul aminelor

A fost descoperită în 1914 de către **Henry Hallett Dale** în țesutul cardiac. **Otto Loewi** a recunoscut-o drept neurotransmițător, dar inițial i-a dat numele de **Vagusstoff** deoarece a fost identificată în nervul vag. Ambii au primit Premiul Nobel în 1936 pentru molecula descoperită. Acetilcolina a fost astfel **primul neurotransmițător** identificat.

Acetilcolina- sinteză si eliberare

Sintetizată la nivelul neuronilor colinergici din 2 precursori

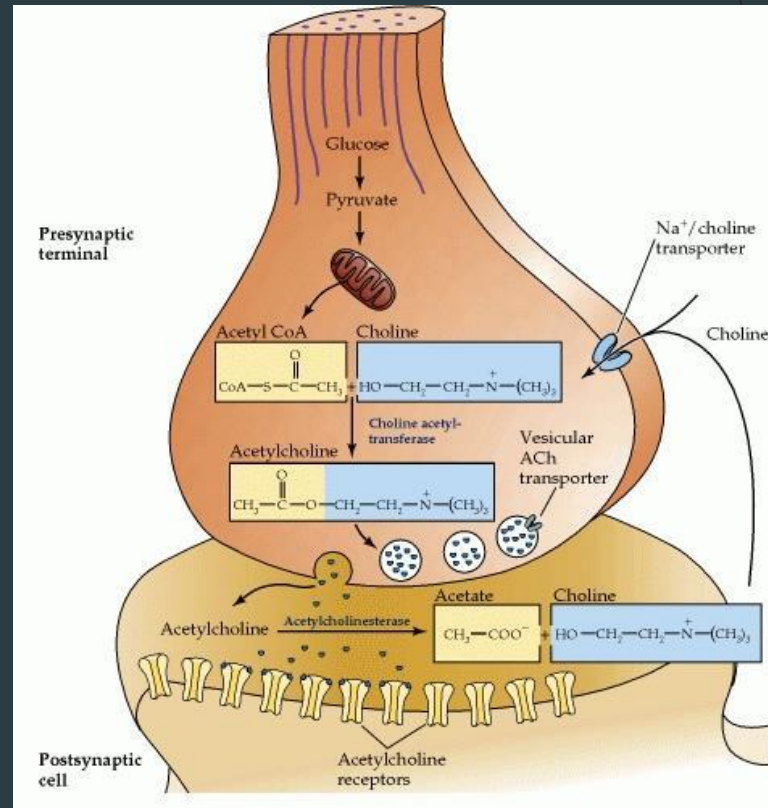
- Acetil-coenzima A (din mitocondriile din terminațiile nervoase)



- Colina (din dietă și surse intraneuronale)

colin-
acetiltransferază
(CAT)

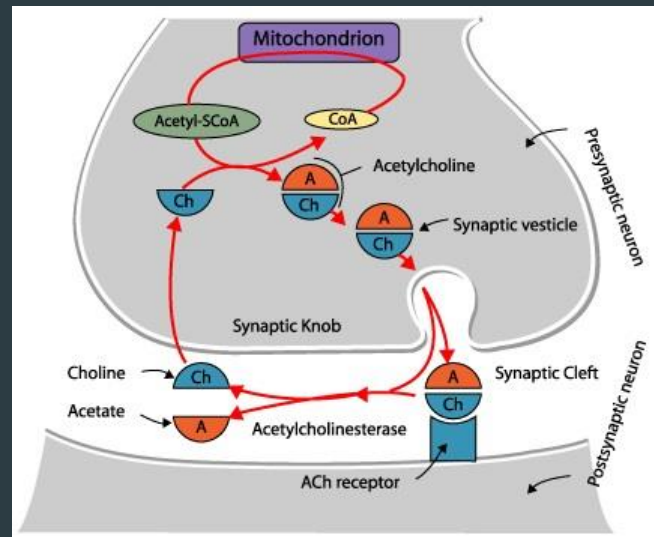
Acetilcolina



Acetilcolina- eliberare și degradare

După eliberare urmează 2 posibilități:

- Cuplare la receptori colinergici
- Cuplare cu situsul activ al acetilcolinesterazei (AChE) sau butirilcolinesterazei (BuChE)



Receptorii muscarinici

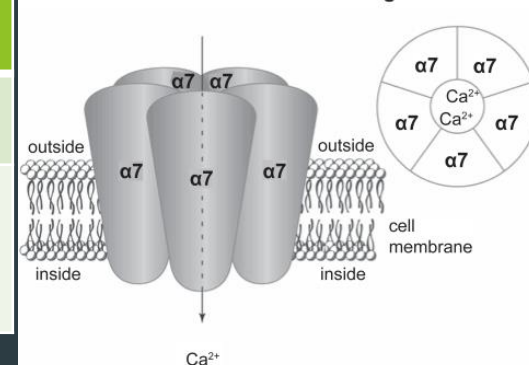
Subtip	Localizare	Prot.G	Post-receptor	Efect biologic
M1	Cortex, hipocampus, stomac, ggl simpatici, situsuri presinaptice	Gq	Activează IP3 și DAG (↑ Ca ²⁺)	Funcție cognitivă și memorie Stimulează secreția gastrică
M2	Miocard, musculatura netedă, situsuri presinaptice, SNC-autoreceptor	Gi	Activează canalele de K ⁺ Inhibă adenilatciclaza	reglează FC și T° corpului, control motor Presinaptic: inhibă eliberarea de Ach
M3	Celule glande exocrine, vase, SNC	Gq	Activează IP3 și DAG (↑ Ca ²⁺)	mediază motilitatea gastro-intestinală, secrețiile glandulare, bronhoconstricție
M4	SNC	Gi	↓ AMPc	mediază analgezia poate regla eliberarea de DA
M5	SNC	Gi	Activează IP3 și DAG (↑ Ca ²⁺)	mediază eliberarea de DA, reglează dilatarea vaselor cerebrale

Receptorii nicotinici

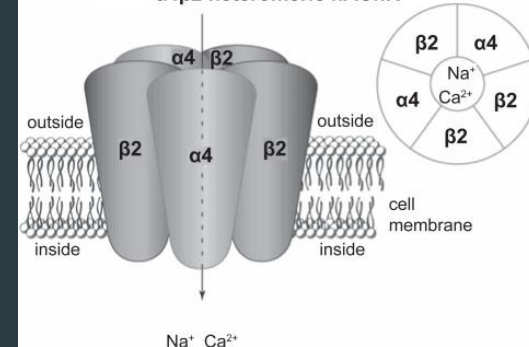
Subtip	Alte denumiri	Localizare	Transmitere postreceptor
Nm	N de placă terminală	Jonctiunea neuromusculară	Deschiderea canalelor de Na^+/K^+ și depolarizare membranară
Nn	N neuronal	Neuronii postganglionari și unele situsuri presinaptice colinergice	Deschiderea canalelor de Na^+/K^+ și depolarizare membranară

- ▶ $\alpha 1..10$; $\beta 1..4$; δ , γ , ϵ
- ▶ $\alpha 4\beta 2$: eliberarea de Dopamină din nucleu accumbens
 Ținta primară a nicotinei din țigarete
- ▶ $\alpha 7$ - postsinaptic: funcții cognitive în cortexul prefrontal
 - presinaptic pe neuronii dopaminergici și glutaminergici (eliberarea de dopamină și glutamat)

Five $\alpha 7$ subunits form an $\alpha 7$ homo-oligomeric nAChR



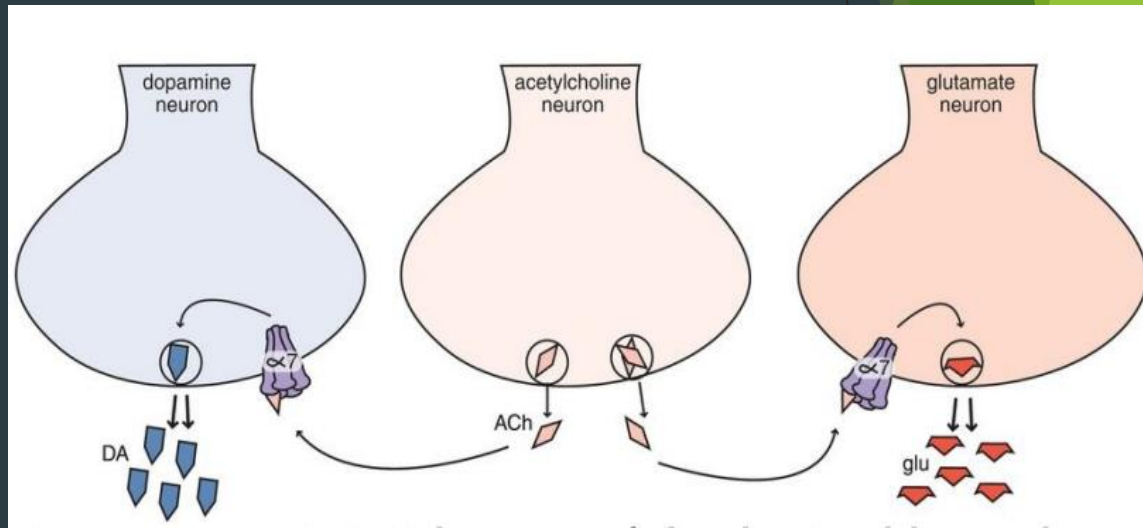
TWO $\alpha 4$ and three $\beta 2$ subunits form an $\alpha 4\beta 2$ heteromeric nAChR



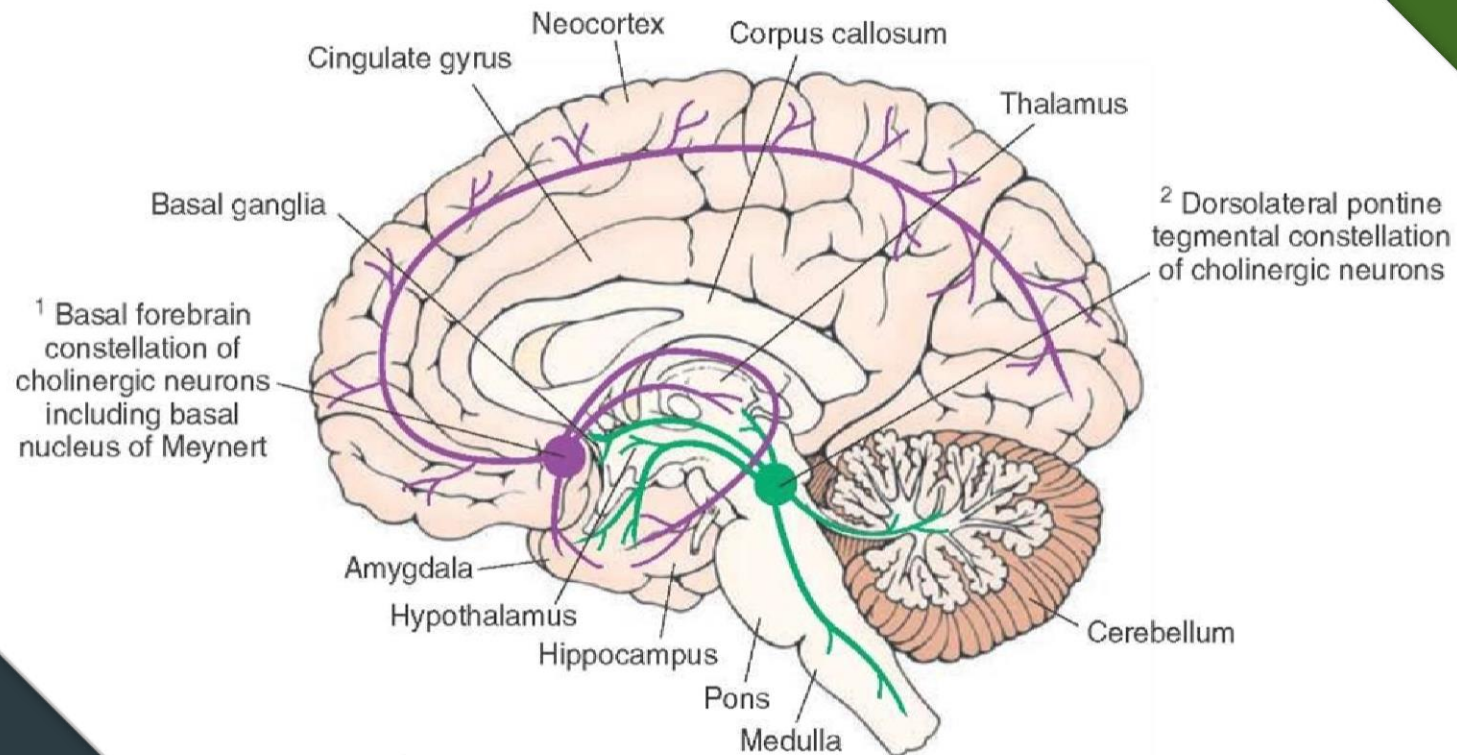
Receptorii nicotinici

Eliberarea dopaminei are loc prin :

- ▶ stimularea $\alpha 4\beta 2$ receptorilor de la nivelul tegmentului ventral
- ▶ stimularea $\alpha 7$ de pe neuronii glutaminergici
- ▶ desensibilizarea $\alpha 4\beta 2$ de pe interneuronii GABA



Căi de transmitere



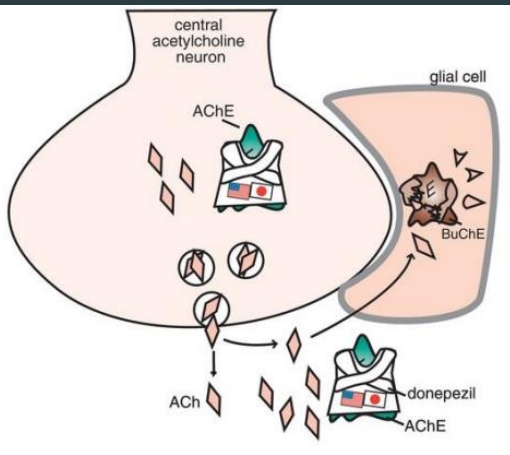
Demența



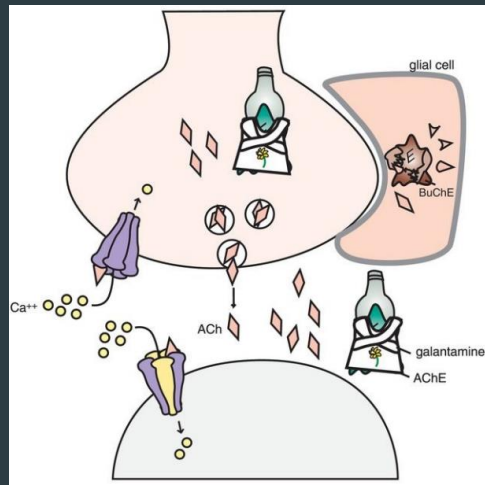
- ▶ Deficiența colinergică se traduce printr-o afectare a memoriei
- ▶ Nucleus basalis este centrul major al neuronilor colinergici ce se proiectează spre cortex cu rol în formarea memoriei Afectarea memoriei de scurtă durată în Boala Alzheimer
- ▶ Tegmentumul lateral și corpus striatum nu sunt implicați în Boala Alzheimer

Inhibitori de colinesteraze

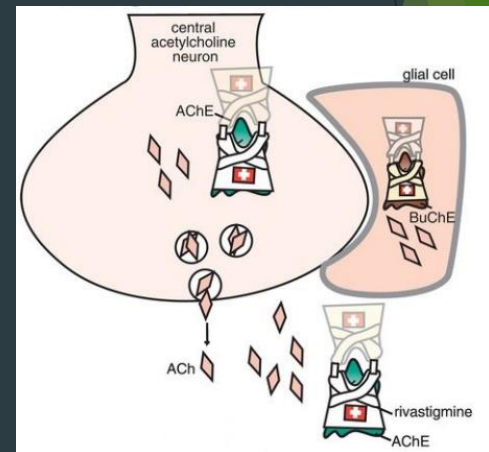
Donepezil: inhibitor selectiv al AchE fără inhibiție pe BuChE, crește disponibilitatea Ach, dar are și efecte gastrointestinale



Galantamina: crește Ach prin inhibiția AchE și prin modulare alosterică



Rivastigmina: inhibitor selectiv al AchE și BuChE, amplifică disponibilitatea Ach prin acest mecanism secundar



Bibliografie

- ▶ Cătălina Elena Lupușoru, C.M. Ghiciuc(2009) *Farmacologia în “comprimat”*. Iași:ALFA
- ▶ Ferreira-Vieira T, Guimaraes I, Silva F, Ribeiro F. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. 2016; 14(1): 101-115
- ▶ Kandiah N, Pai M, Senanarong V, Looi I et al. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson disease dementia. *Clin. Interv. in Aging*. 2017; Volume 12: 697-707.
- ▶ Loewi, O. (1921). "Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I.". *Pflügers Archiv*. **189**: 239-242
- ▶ Stephen M. Stahl(2013) *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 4 th edn. Cambridge: Cambridge University Press
- ▶ <https://en.wikipedia.org/wiki/Acetylcholine>