Artery Academy

Aya Rabba'

Cholinoceptor-activating and Cholinesterase inhibiting drugs

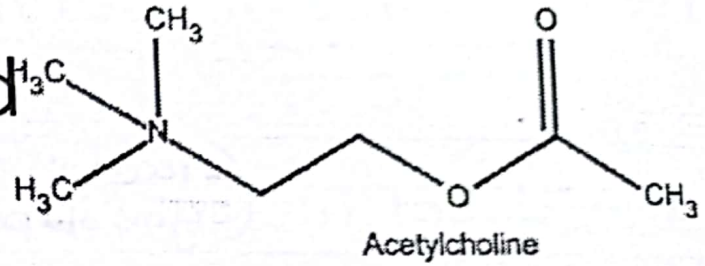
« اللهم إني أسألك حفظ النبيين وحفظ المرسلين والملائكة المقربين »

Pharmacology I

Dr. Heba Khader

Acetylcholine

- Is an ester of acetic acid and choline.



Acetylcholine

- It is unstable and quickly inactivated through hydrolysis by acetylcholinesterase. ⇒ en

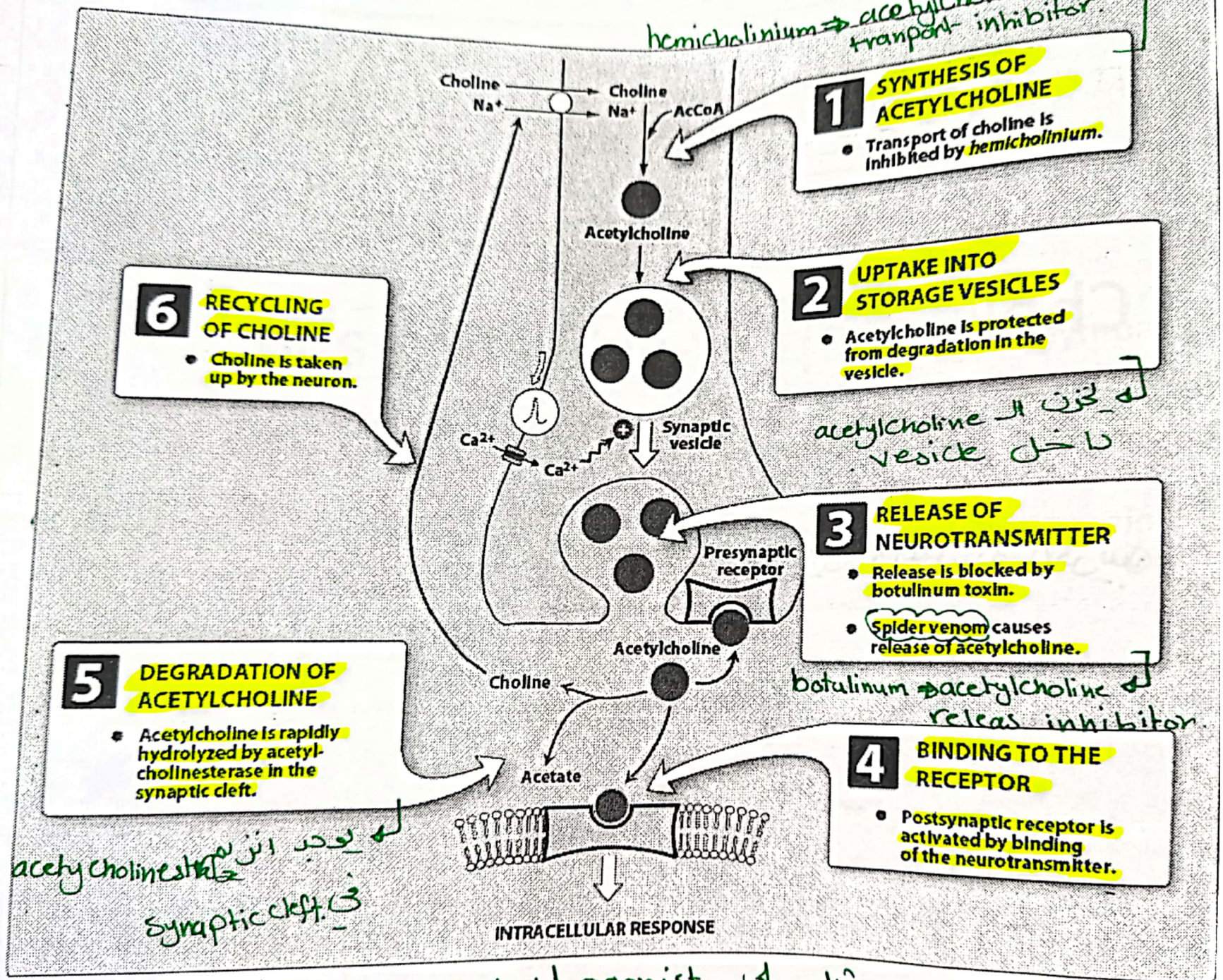
* انزيم يعمل تفكيك لجزي acylcholine .

- Thus, acetylcholine is extremely short acting and usually is not a satisfactory therapeutic agent.

غير مفضّل أو مُرضٍ

* بسبب وجود الانزيم فإن مفعول acetylcholine قصير المدى لذلك يعد غير مرضٍ كعامل علاجي .

hemicholinium ⇒ acetylcholine transport- inhibitor.



acetylcholine يخزن الـ vesicle داخل

botulinum ⇒ acetylcholine releas inhibitor.

acetylcholinesterase يوجد انزيم في synaptic cleft.

* سم العنكبوت هو مثال على acetylcholin release agonist

Cholinoceptors

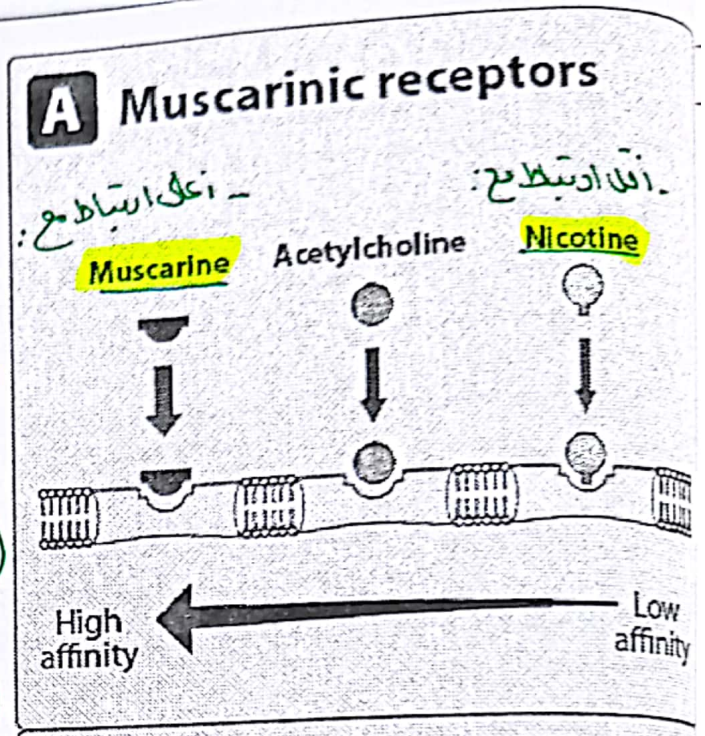
Two families of acetylcholine receptors:

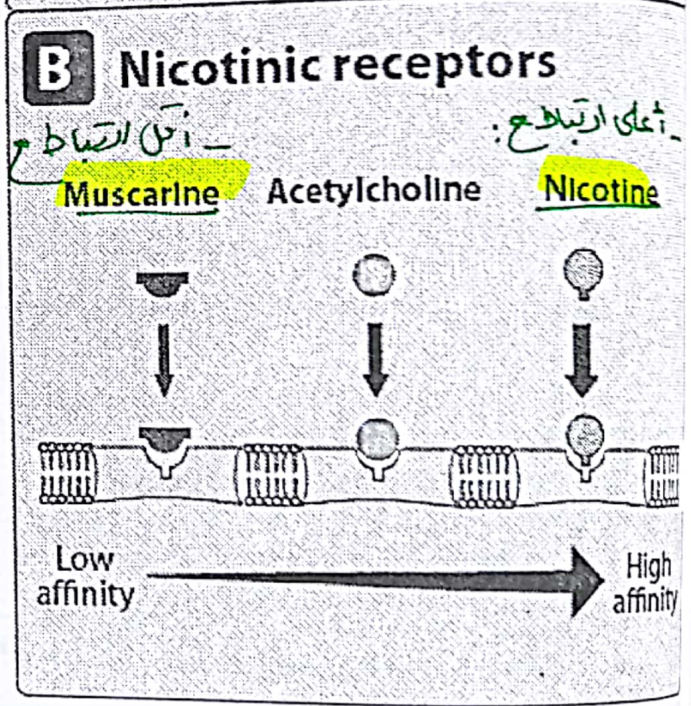
A. Muscarinic (- receptor on effector organs of parasympathetic.)

B. Nicotinic (- post-synaptic receptor of somatic system and autonomic.)

- Based on their different affinities to agents that mimic the action of acetylcholine (muscarine and nicotine).

تشابه ← mimic



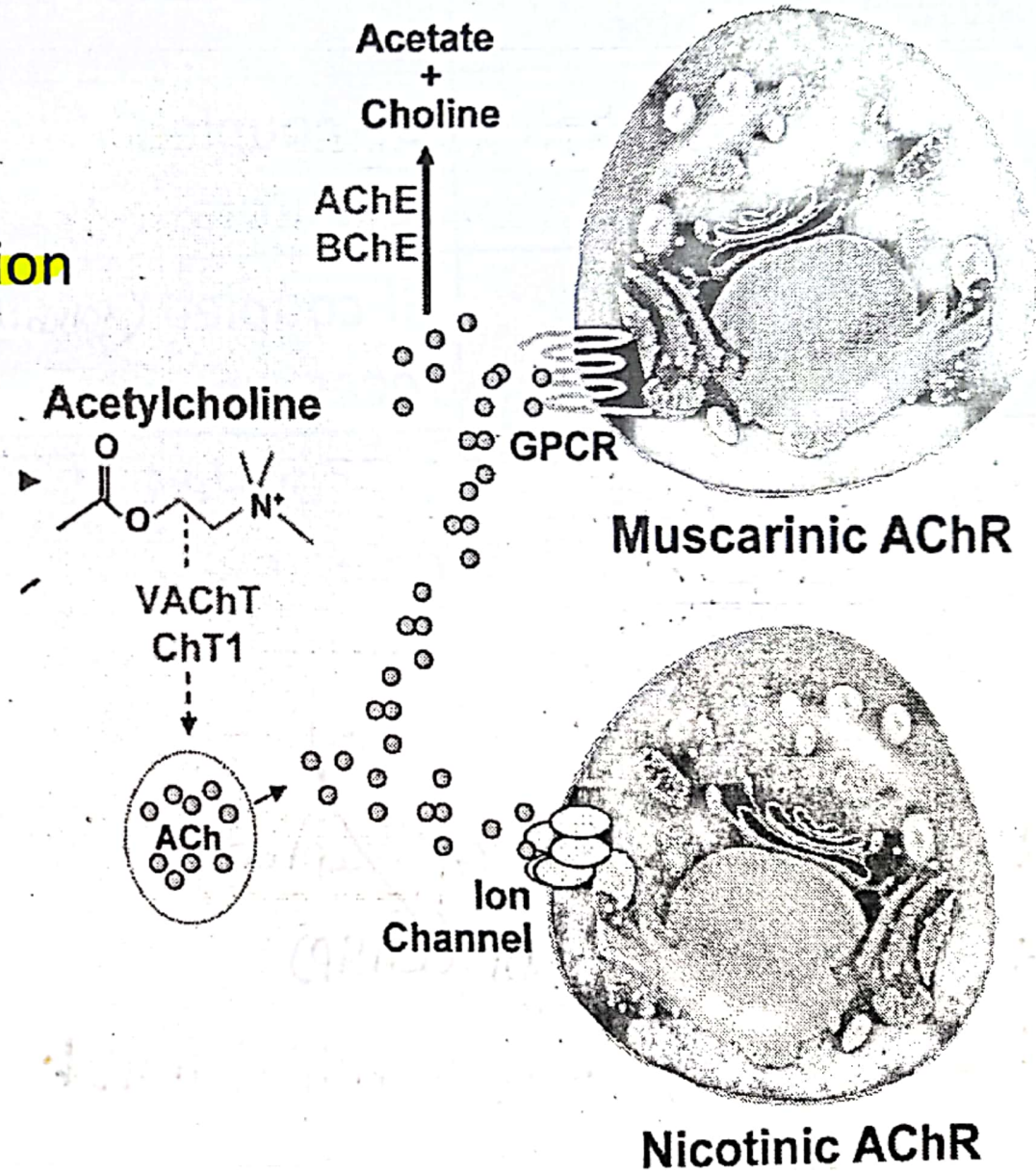


* Muscarine is high affinity with muscarinic receptor.

* nicotine is high affinity with nicotonic receptor

Muscarinic vs. nicotinic receptors

- Muscarinic → G-protein coupled receptors
- Nicotinic → Ligand-gated ion channels



A. Muscarinic receptors

- G-protein-coupled receptors
- 5 subtypes has been identified:
  - M_1 → affect Ca^+ Channels.
  - M_2 → affect K^+ Channels.
  - M_3 → affect Ca^+ Channels
  - M_4
  - M_5

  ] major role in CNS.
  ↳ central nervous system.

- M_1 and M_3 act on G_q receptor :-

- G_q effector → phospholipase C (PLC)

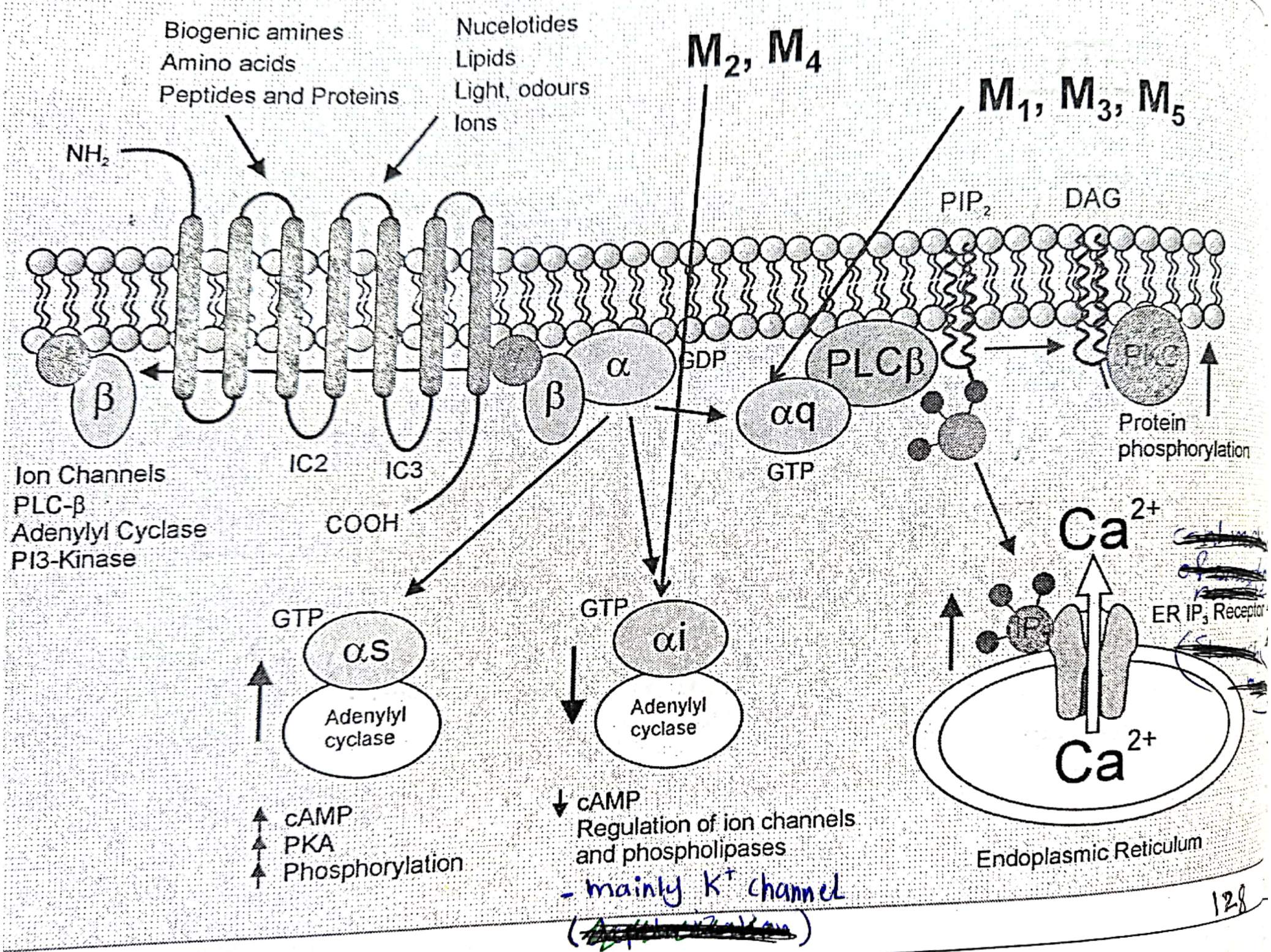
- G_q second messenger → IP_3 (inositol triphosphate) and DAG (Diacylglycerol).

Muscarinic receptor	Type	Effect
M_1	Gq-coupled receptors	↑IP_3, DAG
M_2	Gi-coupled receptors	↓cAMP, activates K^+ channels
M_3	Gq-coupled receptors	↑IP_3, DAG
M_4		
M_5		

- M_2 and M_4 act on Gi receptor :-

- Gi effector → Adenylyl cyclase

- Gi second messenger → Cyclic AMP (cAMP).


Biogenic amines
Amino acids
Peptides and Proteins
Nucelotides
Lipids
Light, odours
Ions
M2, M4
M1, M3, M5
NH2
PIP2
DAG
β
α
GDP
PLCβ
αq
GTP
PKC
Protein phosphorylation
Ion Channels
PLC-β
Adenylyl Cyclase
PI3-Kinase
IC2
IC3
COOH
GTP
αs
Adenylyl cyclase
GTP
αi
Adenylyl cyclase
Ca2+
ER IP3 Receptor
IP3
Ca2+
cAMP
PKA
Phosphorylation
cAMP
Regulation of ion channels
and phospholipases
- mainly K+ channel
Endoplasmic Reticulum

Pharmacodynamics
Mechanism of action

* Muscarine more affinitive on muscarinic receptor.

- **Muscarinic mechanism**
- M_1 and M_3 muscarinic receptors:

G_q protein coupling to phospholipase C leads to the release of the second messengers DAG and IP_3.

- DAG modulates the action of protein kinase C, an enzyme important in secretion.
- IP_3 evokes (تثير) the release of calcium from intracellular storage sites, which results in contraction in smooth muscle.

* يتم إطلاق Ca^{+2} من موقع تخزينه (Endoplasmic reticulum) فيزداد تركيزه intracellular

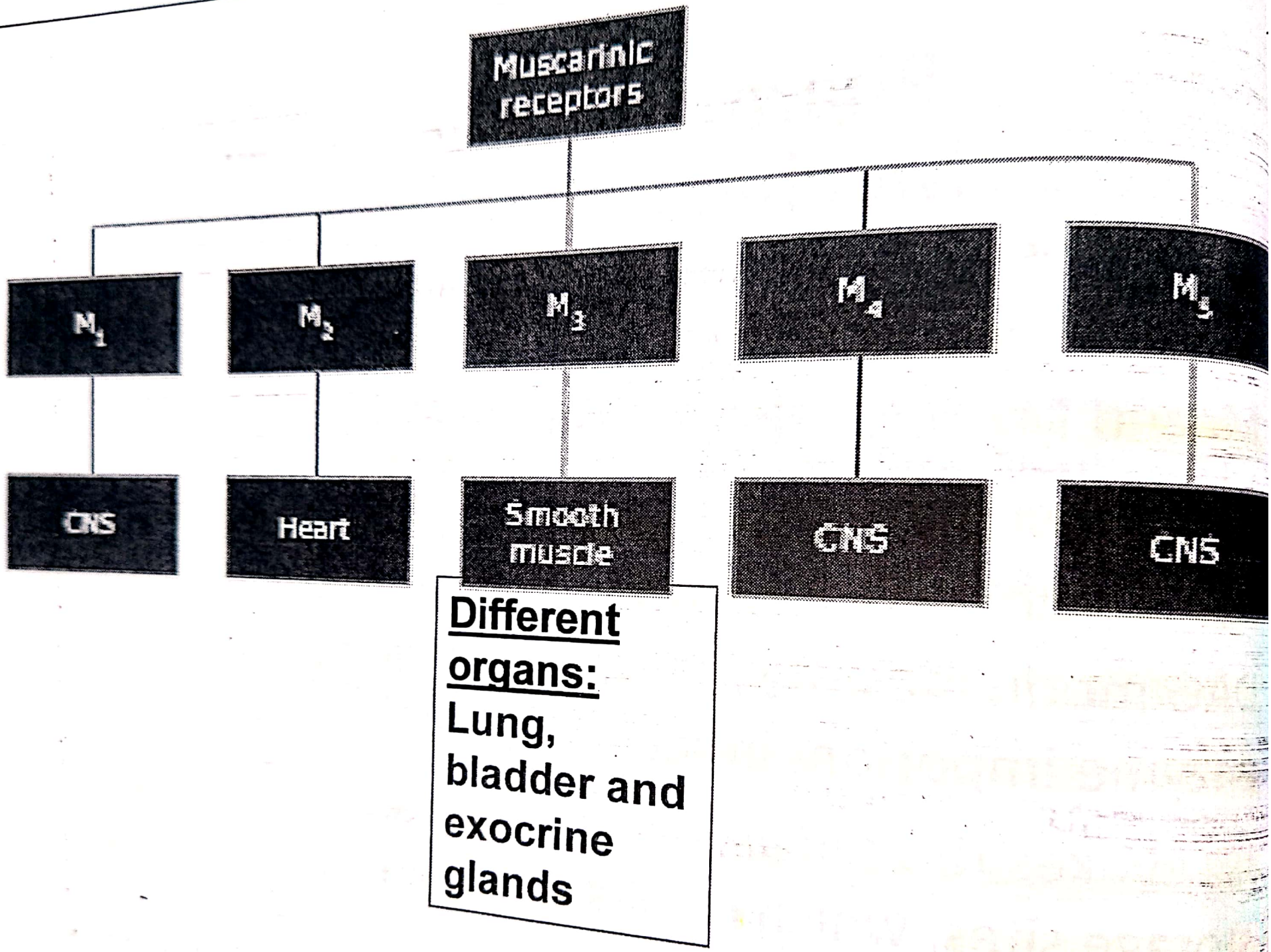
* [1] اذا ارتبط Drug (agonist) على H_1 , H_3 receptors

- يرتبط GTP بدلاً من GDP مع α_q subunit ويتحول إلى activated
- تنفصل α_q subunit عن β, γ subunits وترتبط مع effector واللي هو (PLC).
- يحدث phosphorylation لـ (PLC) فيؤدي إلى زيادة تركيز Second messenger وهي (IP_3, DAG)
- عند ارتفاع تركيز IP_3, DAG فإنه يؤثر على قنوات الكالسيوم.
- تنفتح مواقع تخزين Ca^{+2} ويزداد تركيزه في الخلية فيؤدي إلى
  ↳ contraction of smooth muscle (lung, stomach, bladder, exocrine glands)

Pharmacodynamics
Mechanism of action

- M_2 muscarinic receptors:
- G_i protein coupling to adenylyl cyclase
- G_i protein coupling to potassium channels in the heart, muscarinic agonists facilitate opening of these channels.

- اذا ارتبط Drug agonist على H_2 في
- يرتبط GTP بدلاً من GDP مع α_i subunit ويصبح activation.
- تنفصل α_i subunit عن β,γ subunits ويرتبط مع effector والذي هو (Adenylyl cyclase).
- عند ارتباط α_i مع Adenylyl cyclase يؤثر على Second messenger والذي هو (cAMP) فيقل تركيزه.
- عندما يقل تركيز (cAMP) في الكلية تنفتح قنوات البوتاسيوم ويزداد تركيزها في الخلية فيؤدي إلى Dilation of heart muscle (repolarization) ⇒ [H_2 in heart].


Muscarinic receptors
M1
M2
M3
M4
M5
CNS
Heart
Smooth muscle
CNS
CNS
Different organs:
Lung, bladder and exocrine glands

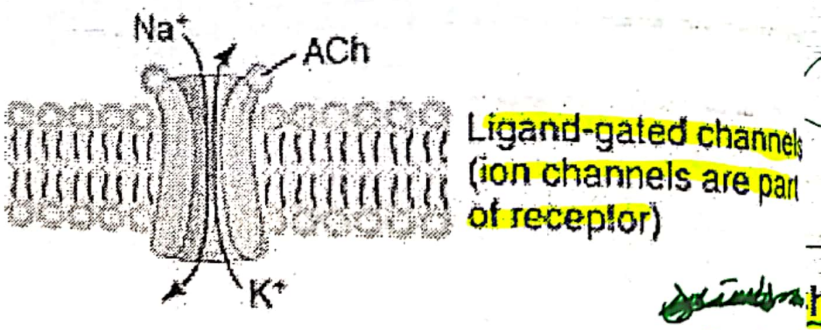
* nicotine more affinitive on nicotonic receptors

B. Nicotinic receptors

- Ligand-gated ion channels
- Na^+, K^+ depolarizing ion channel

Nicotinic ACh receptors

Postsynaptic membrane of
- All autonomic ganglia
- All neuromuscular junctions
- Some CNS pathways



* يؤثر على تنوات Na^+, ka^+

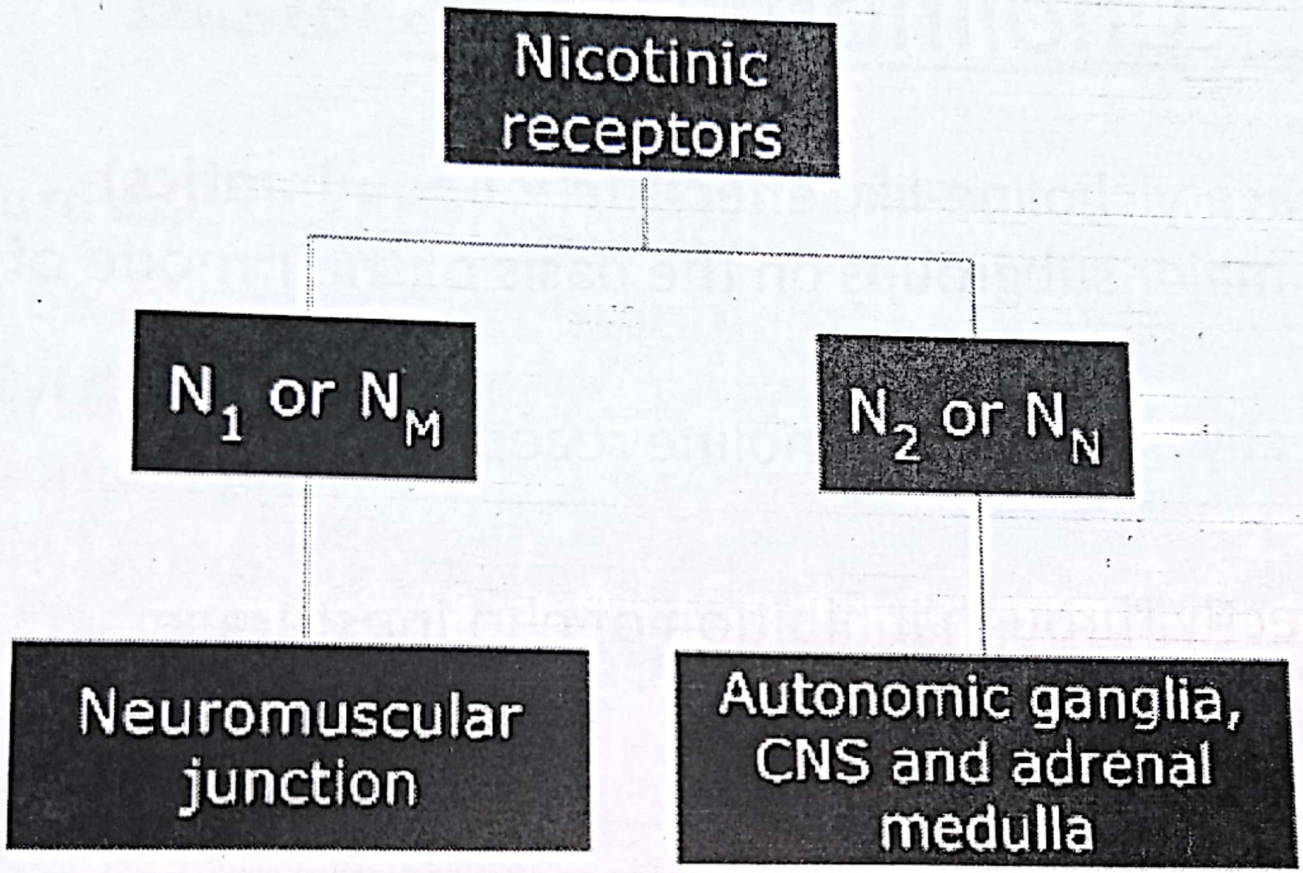
* موجود في postsynaptic membrane ∴

1. autonomic ganglia
2. neuromuscular junctions in Skeletal muscles specificelly.
3. Some CNS pathway
4. Adrenal medulla.

Depolarization

Excitation

• ligand-gated chan
• nicotonic من نوع receptor



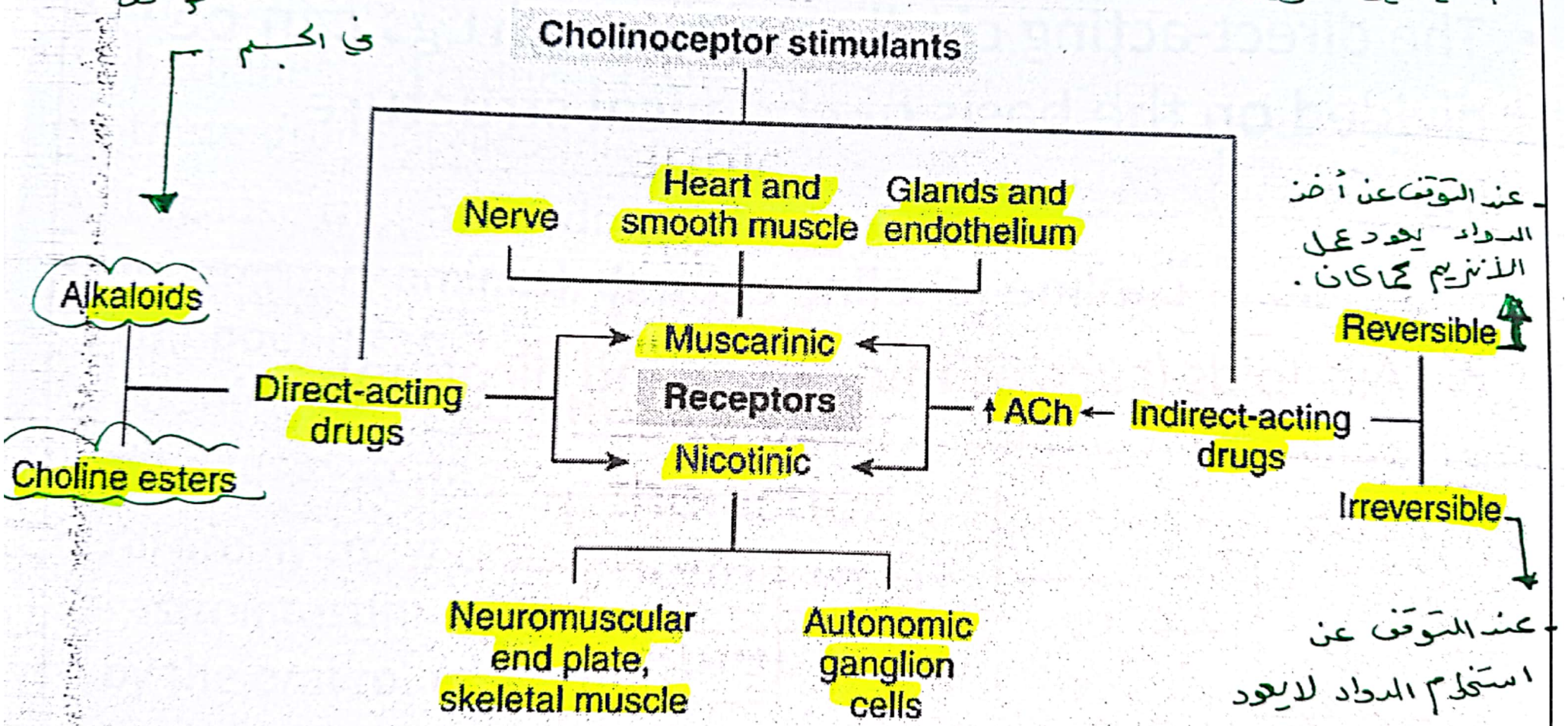
PharmacologyCorner.com

* في direct :.
- تكون مواد شبيهه بال ACh نفسه فتعمل نفس تأثيره في الجسم

Cholinomimics

(أدوية ذات التأثير نفسه لل ACh)

* في indirect :-
- يتم تثبيط عمل الانزيم acetylcholinestrase وبالتالي يزداد تركيز ACh.



- عند التوقف عن أخذ الدواء يعود عمل الانزيم كما كان.
- عند التوقف عن استخدام الدواء لايعود عمل الانزيم ويبقى متوقف لفترة حتى يتم انتاج غيره في الجسم.

urce: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 12th edition*: w.accessmedicine.com

pyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.