

Przebieżnictwo cholinergiczne



- Synteza acetylocholin (ACh):
 - wymaga choliny, która dostaje się do neuronu metodą transportu nośnikowego,
 - aby powstała ACh, cholina acetylowana jest przez acetylotransferazę cholinową, enzym cytozolowy występujący tylko w neuronach cholinergicznych. Źródłem grup acetylowych jest acetylokoenzym A.
- ACh dostaje się do pęcherzyków synaptycznych w wysokim stężeniu dzięki transportowi nośnikowemu.
- Uwalnianie ACh odbywa się poprzez egzocytozę, w której pośredniczą jony Ca^{2+} . W płytce nerwowo-mięśniowej jeden bodziec nerwu presynaptycznego prowadzi do uwolnienia ACh ze 100–500 pęcherzyków.
- W płytce nerwowo-mięśniowej ACh działa na receptory nikotynowe, powodując otwarcie kanałów kationowych, co prowadzi do szybkiej depolaryzacji (potencjał płytki nerwowo-mięśniowej), zwykle inicjującej potencjał czynnościowy we włóknie mięśniowym. Przebieżnictwo w innych „szybkich” synapsach cholinergicznych (np. w zwojowych) jest podobne.
- W „szybkich” synapsach cholinergicznych ACh hydrolizowana jest w ciągu ok. 1 ms, a więc presynaptyczny potencjał czynnościowy wytwarza tylko jeden postsynaptyczny potencjał czynnościowy.
- Przebieżnictwo, w którym pośredniczą receptory muskarynowe, jest znacznie wolniejsze, a struktury synaptyczne są gorzej zdefiniowane. W wielu sytuacjach ACh funkcjonuje bardziej jako modulator niż jako bezpośredni neuroprzebieżnik.
- Główne mechanizmy bloku farmakologicznego: hamowanie wychwytu choliny, hamowanie uwalniania ACh, blok receptorów postsynaptycznych lub kanałów jonowych, trwała depolaryzacja postsynaptyczna.

nione (pozostają w okresie refrakcji) i nie są w stanie otworzyć się w odpowiedzi na krótki bodziec depolaryzujący. W doświadczeniu przedstawionym na ryc. 13.4 ukazany jest jeszcze jeden typ działania. Po wielu minutach działania nikotyny komórka ulega repolaryzacji, a jej pobudliwość elektryczna powraca, jednak mimo to przebieżnictwo pozostaje zablokowane. Taki typ *wtórnego bloku niedepolaryzacyjnego* występuje w płytce nerwowo-mięśniowej, jeśli stosuje się wielokrotnie powtarzane dawki leku – **sukcynylocholiny**⁴ (zob. dalej). Wydaje się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wtórny blok (klinicznie znany jako *blok II fazy*) jest desensytyzacja receptorów (zob. rozdz. 2). Prowadzi to do ustania depolaryzującego działania leku blokującego, ale przebieżnictwo pozostaje zablokowane, bo receptory są niewrażliwe na ACh.

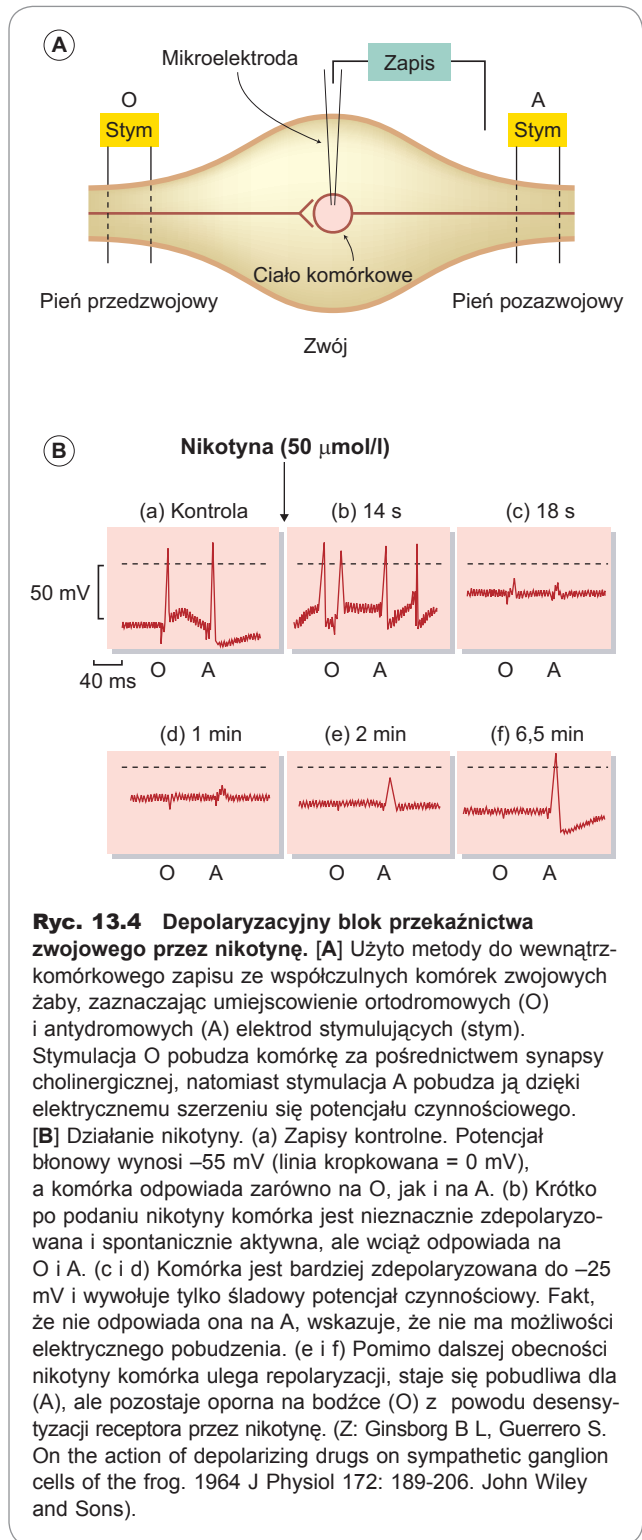
DZIAŁANIE LEKÓW NA PRZEKAŹNICTWO CHOLINERGICZNE

Jak przedstawiono na ryc. 13.2, leki mogą wpływać na przebieżnictwo cholinergiczne, działając na postsynaptyczne receptory ACh jako agoniści lub antagoniści (tab. 13.1 i 13.2), bądź wpływając na uwalnianie lub degradację endogennej ACh.

W pozostałej części tego rozdziału opisano następujące grupy leków podzielonych zgodnie z ich miejscem działania:

- agoniści receptorów muskarynowych,
- antagoniści receptorów muskarynowych,
- leki pobudzające zwoje,

⁴ Znana także jako suksametonium.



Ryc. 13.4 Depolaryzacyjny blok przebieżnictwa zwojowego przez nikotynę. [A] Użyto metody do wewnątrzkomórkowego zapisu ze współczulnych komórek zwojowych żaby, zaznaczając umiejscowienie ortodromowych (O) i antydromowych (A) elektrod stymulujących (stym). Stymulacja O pobudza komórkę za pośrednictwem synapsy cholinergicznej, natomiast stymulacja A pobudza ją dzięki elektrycznemu szerzeniu się potencjału czynnościowego. [B] Działanie nikotyny. (a) Zapisy kontrolne. Potencjał błonowy wynosi -55 mV (linia kropkowana = 0 mV), a komórka odpowiada zarówno na O, jak i na A. (b) Krótko po podaniu nikotyny komórka jest nieznacznie zdepolaryzowana i spontanicznie aktywna, ale wciąż odpowiada na O i A. (c i d) Komórka jest bardziej zdepolaryzowana do -25 mV i wywołuje tylko śladowy potencjał czynnościowy. Fakt, że nie odpowiada ona na A, wskazuje, że nie ma możliwości elektrycznego pobudzenia. (e i f) Pomimo dalszej obecności nikotyny komórka ulega repolaryzacji, staje się pobudliwa dla (A), ale pozostaje oporna na bodźce (O) z powodu desensytyzacji receptora przez nikotynę. (Z: Ginsborg B L, Guerrero S. On the action of depolarizing drugs on sympathetic ganglion cells of the frog. 1964 J Physiol 172: 189-206. John Wiley and Sons).

- leki hamujące zwoje,
- leki hamujące płytkę nerwowo-mięśniową,
- inhibitory cholinesterazy i inne leki nasilające przebieżnictwo cholinergiczne.

LEKI WPLYWAJĄCE NA RECEPTORY MUSKARYNOWE

AGONIŚCI RECEPTORÓW MUSKARYNOWYCH

Zależność między budową i działaniem

Agoniści receptorów muskarynowych, jako grupa, często określani są jako *parasympatykomimetyki*, ponieważ