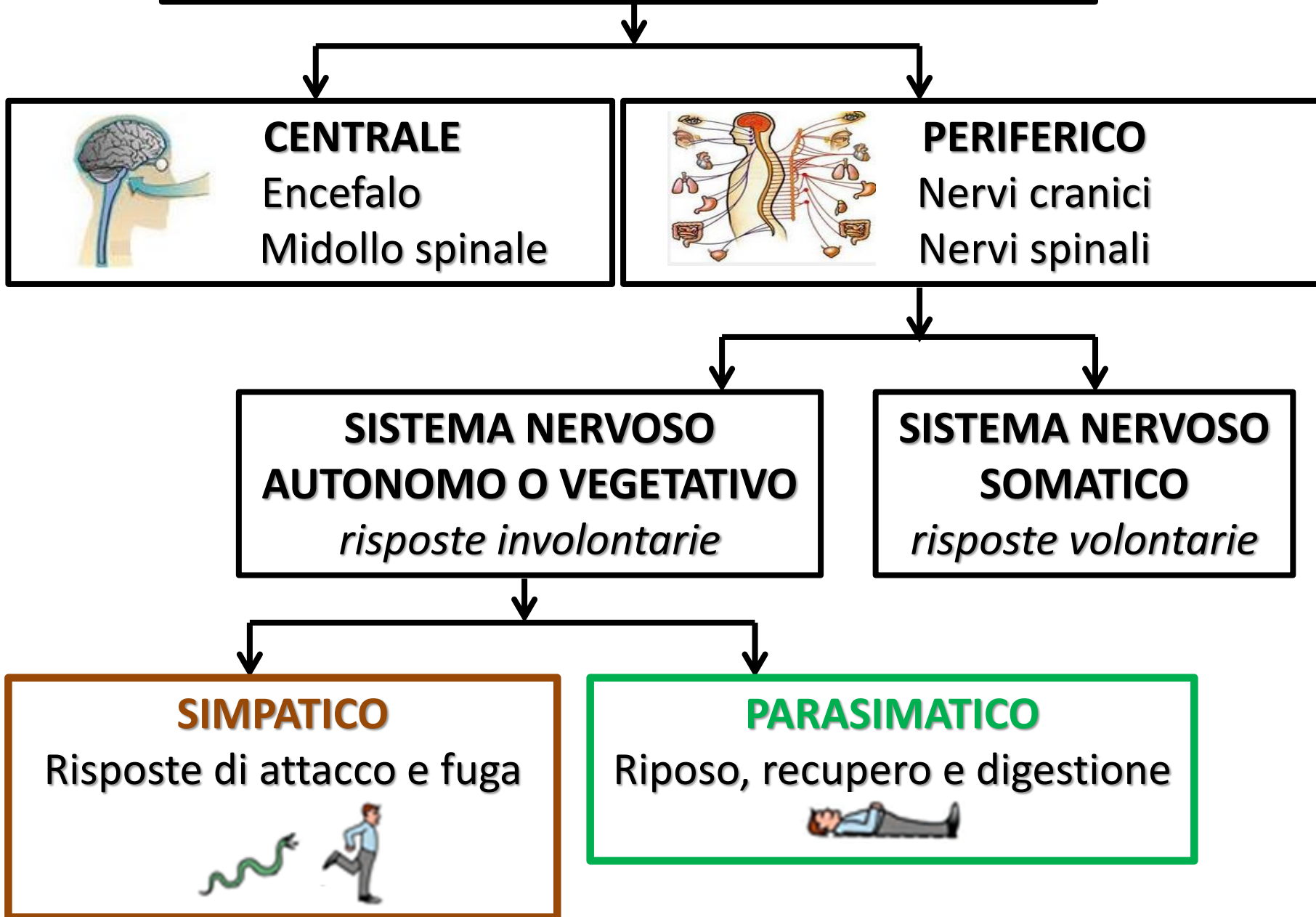


Farmaci che Agiscono sulla Trasmissione Colinergica

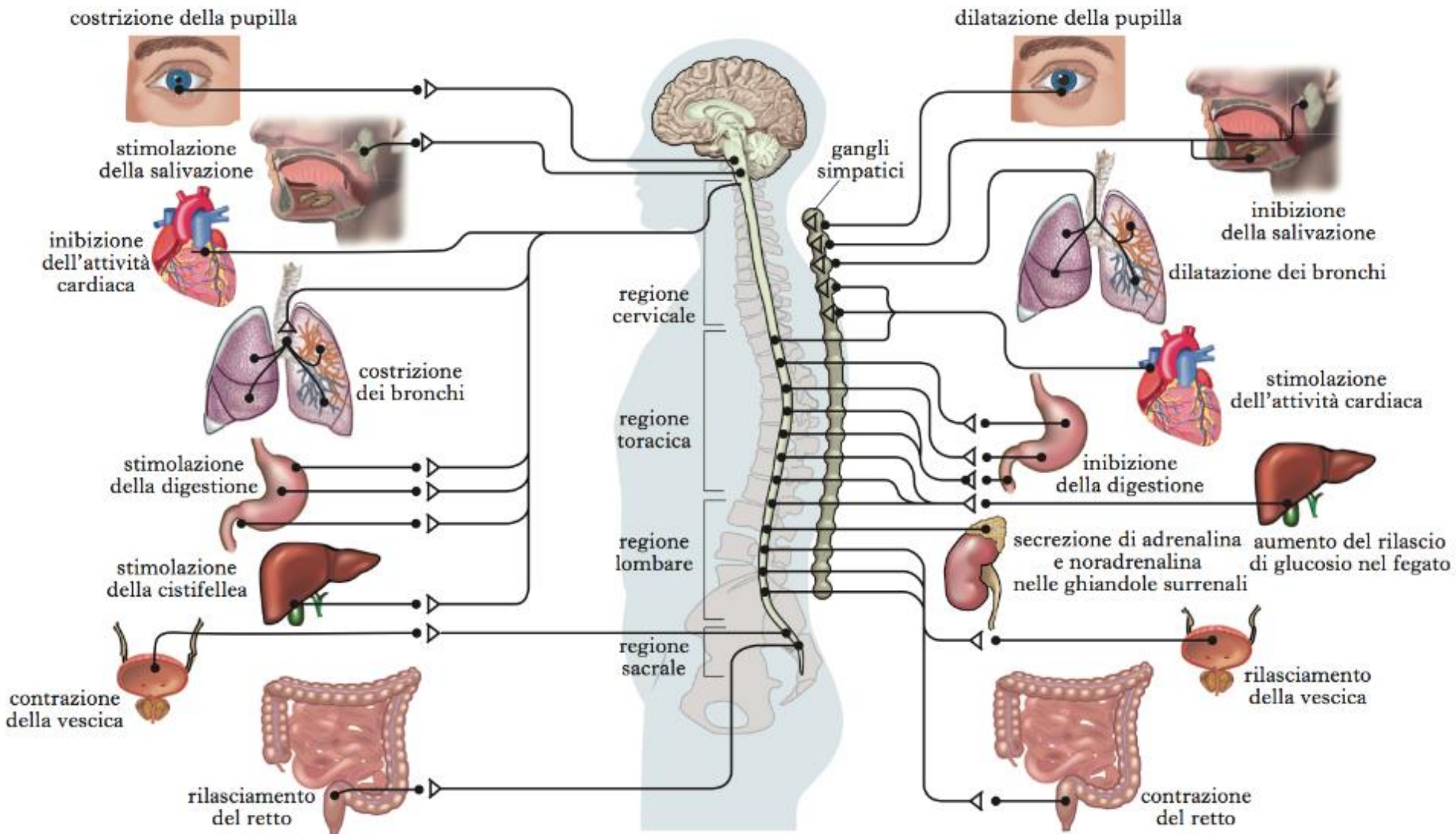
SISTEMA NERVOSO



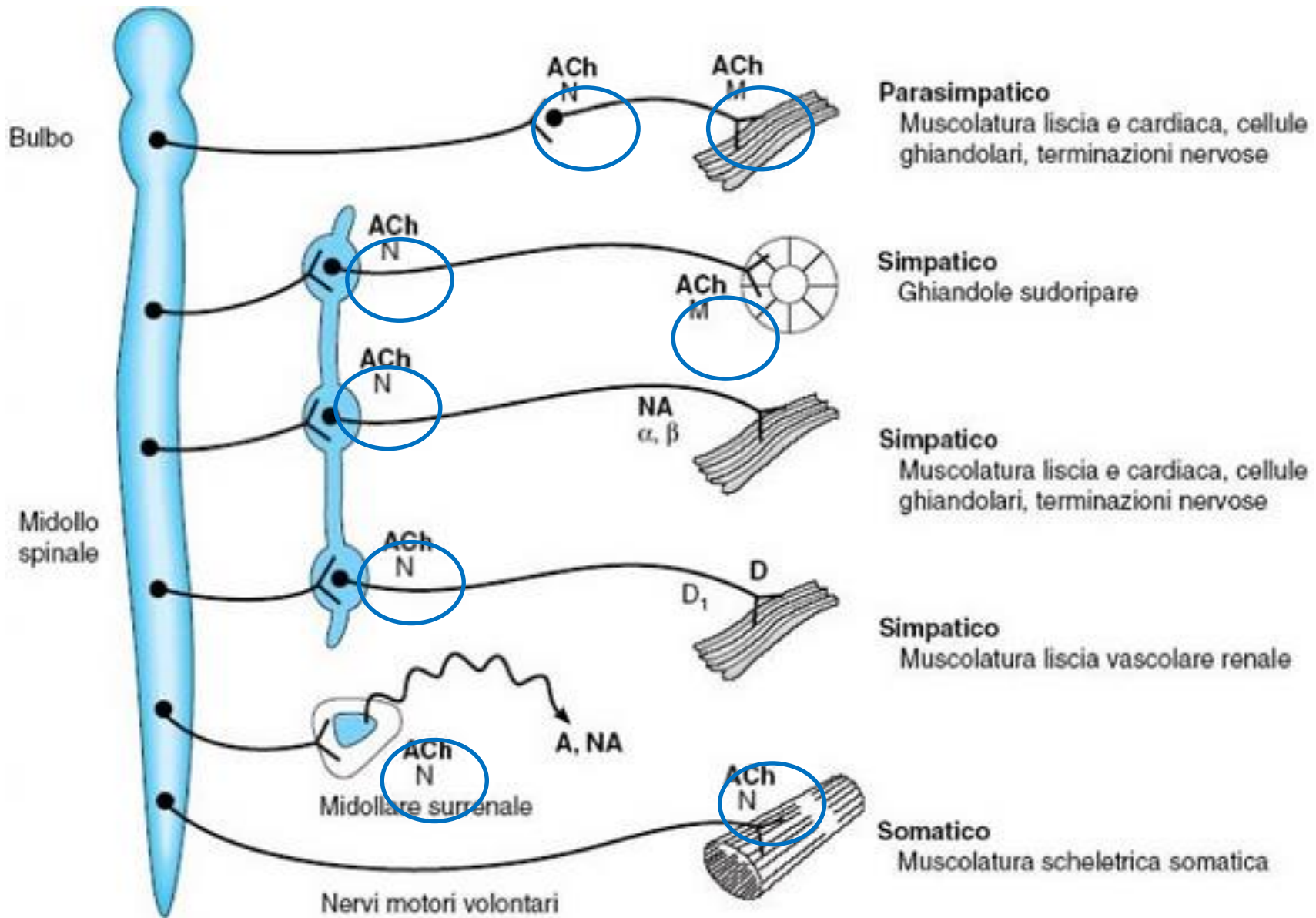
Sistema Nervoso Autonomo

PARASIMPATICO

SIMPATICO

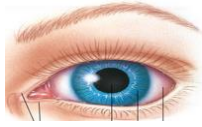


Sistema Nervoso Periferico



Attivazione Parasimpatica

Occhi

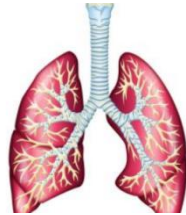


- Accomodazione per la visione da vicino
- Miosi



Salivazione

Abbondante, liquida



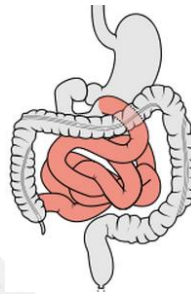
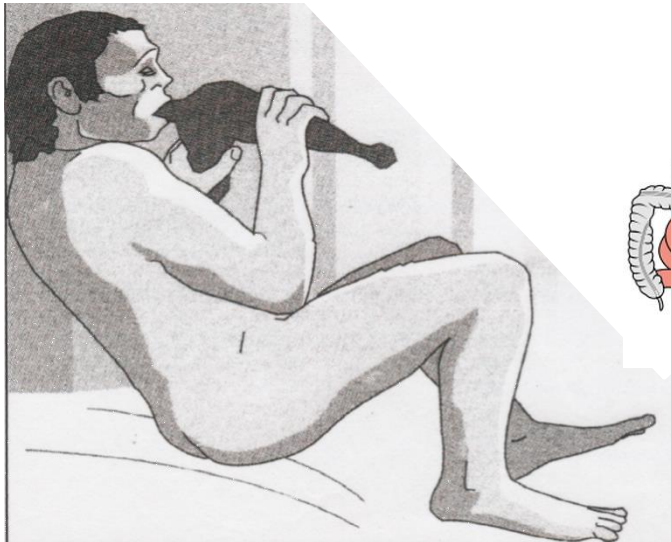
Bronchi

- Costrizione
- Secrezione ↑



Cuore

- Frequenza ↓
- Pressione Sanguigna ↓



Tratto GI

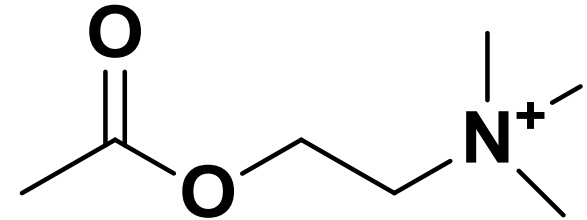
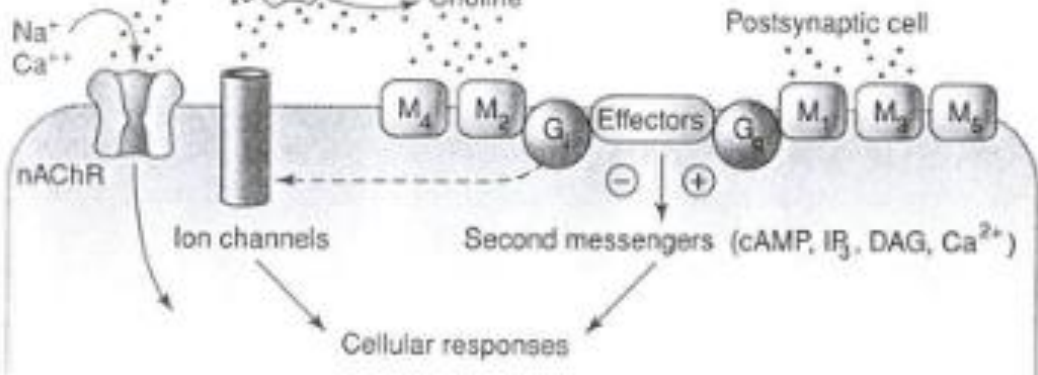
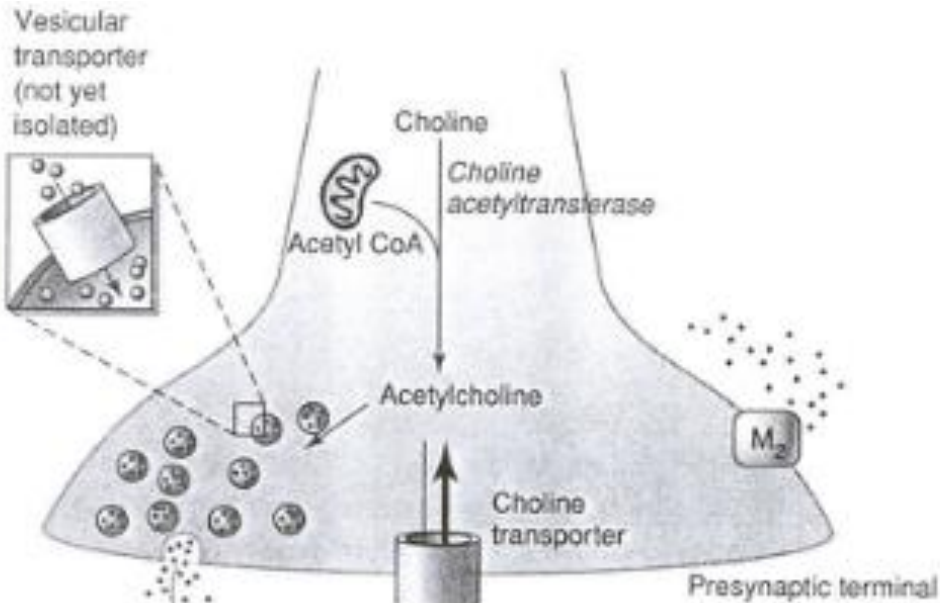
- Secrezione ↑
- Peristalsi ↑
- Tono sfinteri ↓



Vescica

- Tono sfintere ↓
- Tono muscolo detrusore ↑

Acetilcolina: Sinapsi Colinergica



Acetilcolina

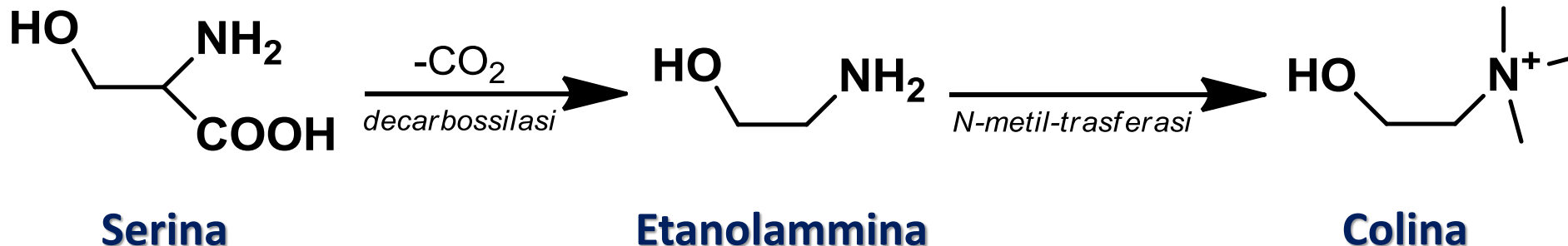


Neuromediatore a livello di:

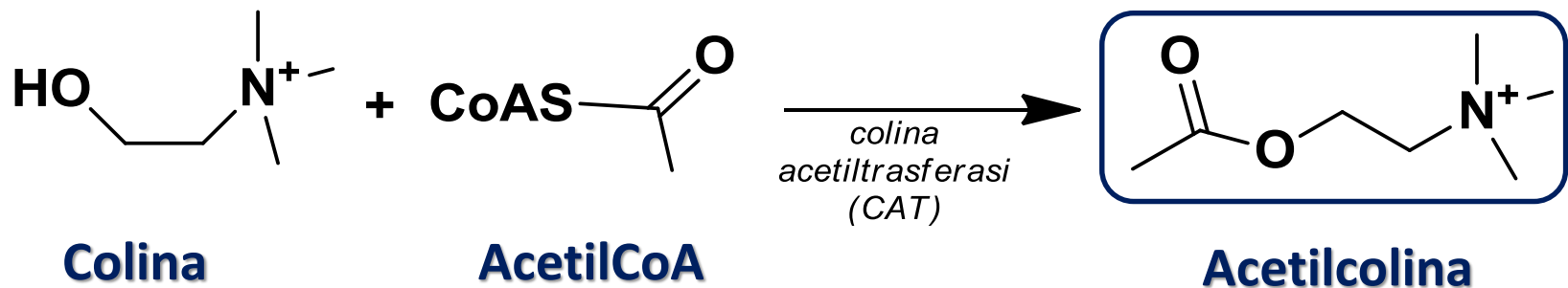
- tutti i gangli
- giunzione neuromuscolare
- delle sinapsi post-gangliari del sistema parasimpatico

Acetilcolina: Biosintesi

Sintesi della *Colina* nel fegato



Sintesi di *Ach* nel citoplasma cellule terminazioni nervose

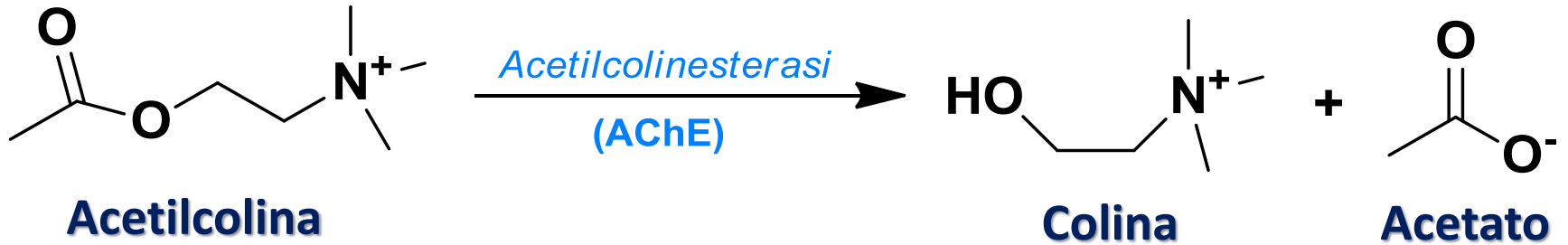


↓
Sintetizzato nei
mitocondri

↓
Immagazzinata nelle
vescicole sinaptiche

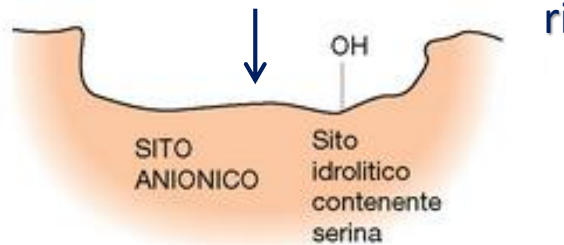
Acetilcolina: Biodegradazione

Nella fessura sinaptica



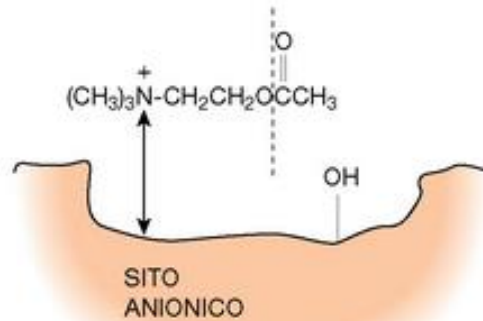
Sito attivo AChE libero

Idrolisi del gruppo acetilico legato con rilascio di acetato; colina diffonde e si allontana (*uptake* nel neurone)



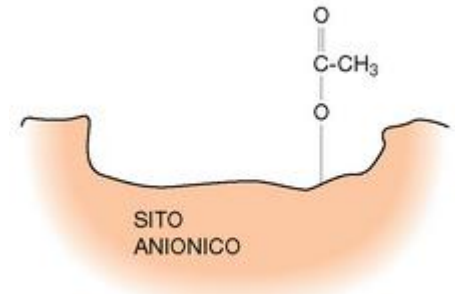
1

Acetilcolina si lega al sito anionico



2

Trasferimento gruppo acetilico alla serina



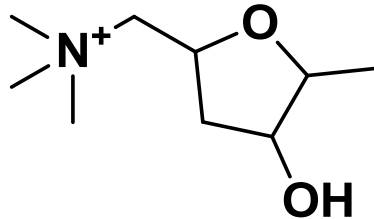
3

Recettori Colinergici

Recettori Muscarinici



Amanita Muscaria

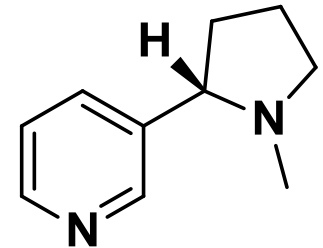


L-(+)-Muscarina

Recettori Nicotinici



Nicotiana tabacum



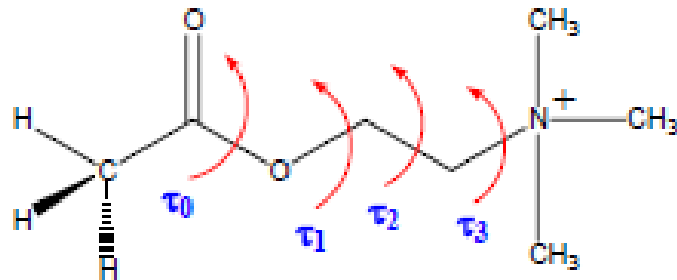
(-)-(S)-Nicotina

Ach è il messaggero naturale di entrambe le classi di recettori

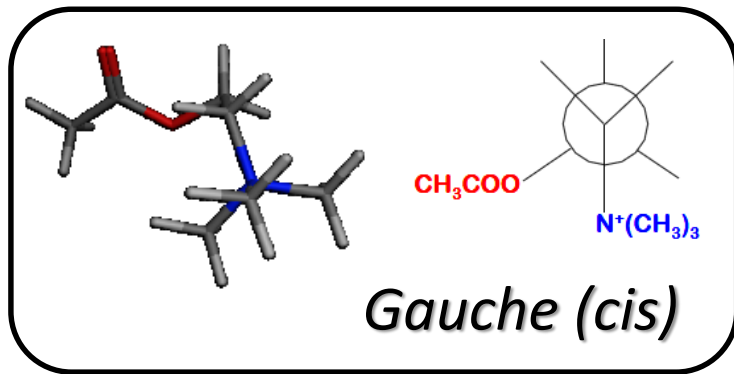
Queste due classi di recettori, oltre per l'affinità verso differenti agonisti e antagonisti, differiscono per:

- Localizzazione
- Funzione
- Architettura molecolare
- Meccanismo biochimici connessi con la loro attivazione

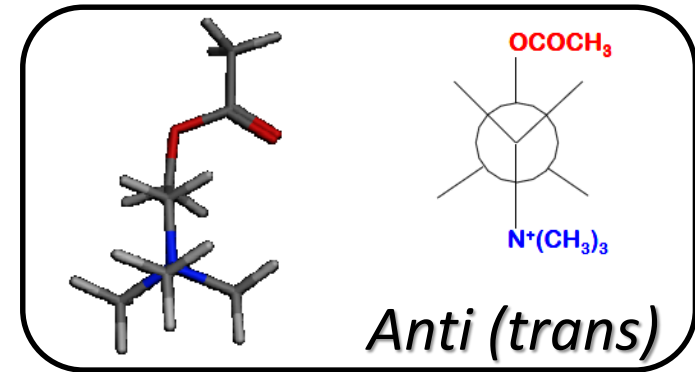
Acetilcolina: Proprietà Conformazionali



Molecola molto flessibile

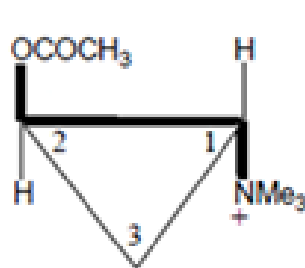


$\Delta E_p \approx 2 \text{ kcal/mol}$



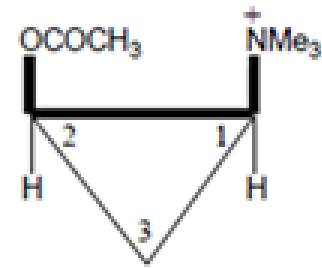
La conformazione biologicamente attiva è probabilmente la **trans-trans** ($\tau_1 = \tau_2 = 180^\circ$)

Deduzione ottenuta dalla diversa attività di analoghi rigidi:



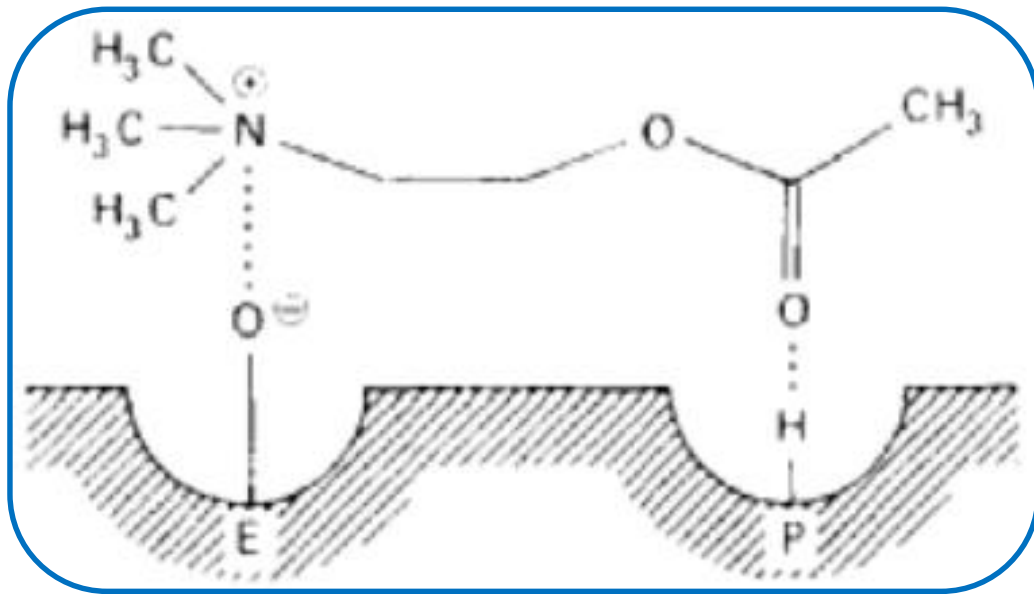
Trans
ATTIVA

Cis
INATTIVA

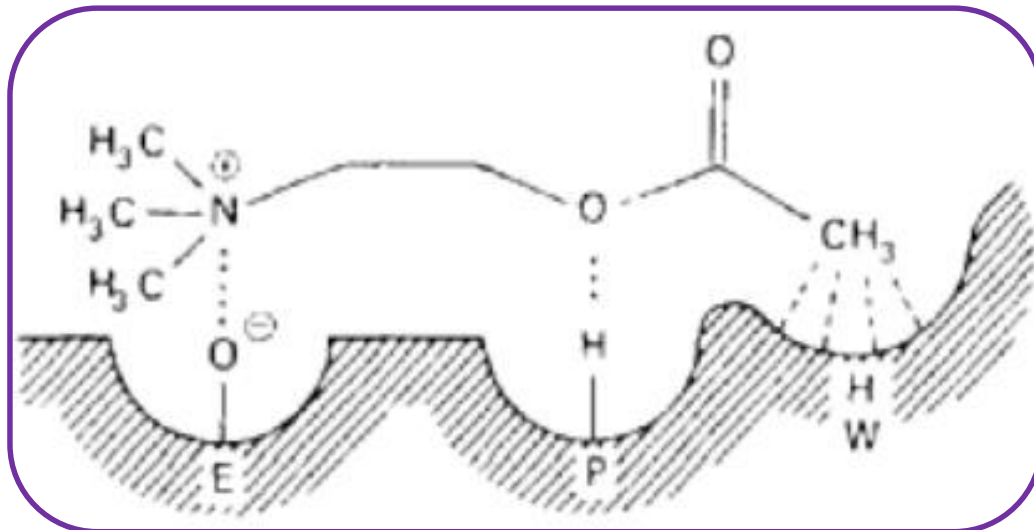


La conformazione trans è 100 volte più attiva e selettiva sui recettori muscarinici.

Interazioni Ach - Recettore



Recettore nicotinic



Recettore muscarinico

FARMACI MUSCARINICI



```
graph TD; A[FARMACI MUSCARINICI] --> B[Agonisti Muscarinici]; A --> C[Antagonisti Muscarinici]; A --> D[Anticolinesterasici (Agonisti Indiretti)];
```

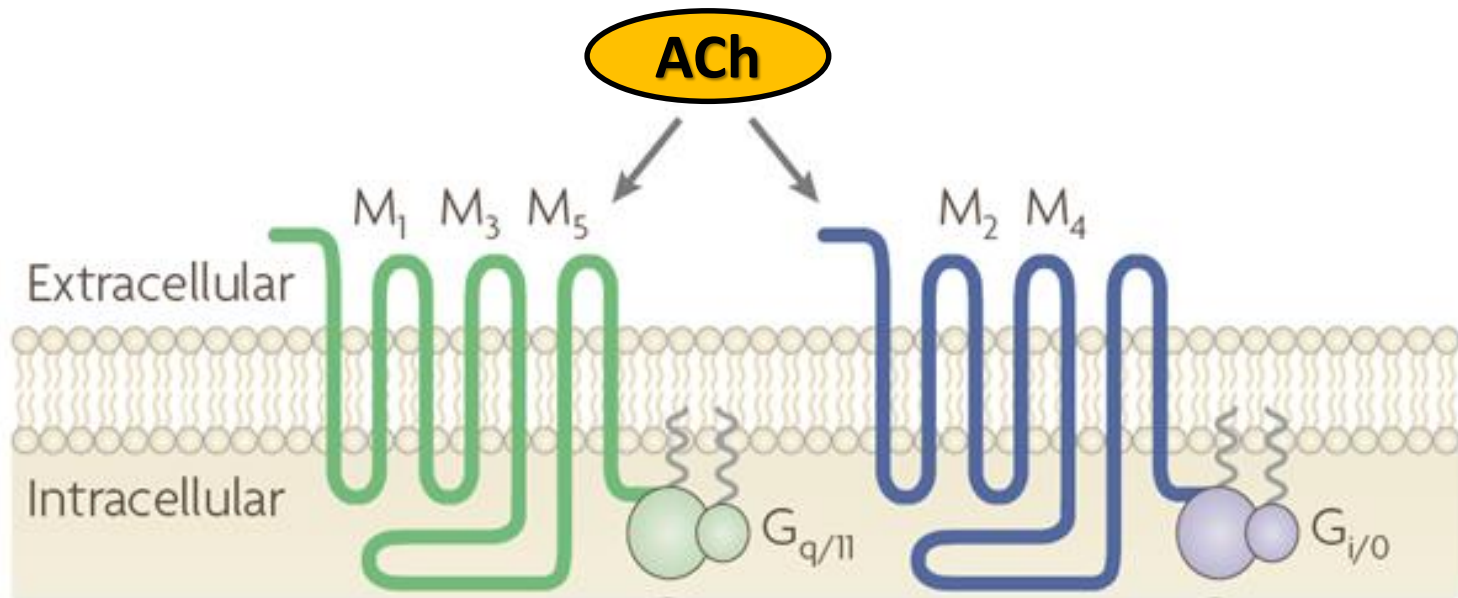
The diagram is a flowchart with a central vertical line. At the top is a light orange rounded rectangle containing the text 'FARMACI MUSCARINICI'. From the bottom of this box, a vertical blue line descends. At a certain point, this line branches into two horizontal blue lines. From the left end of the left horizontal line, a vertical blue arrow points down to a light purple rounded rectangle containing the text 'Agonisti Muscarinici'. From the right end of the right horizontal line, a vertical blue arrow points down to another light purple rounded rectangle containing the text 'Antagonisti Muscarinici'. The main vertical blue line continues straight down from the bottom of the branching point to a third light purple rounded rectangle at the bottom, containing the text 'Anticolinesterasici (Agonisti Indiretti)'.

Agonisti Muscarinici

Antagonisti Muscarinici

**Anticolinesterasici
(Agonisti Indiretti)**

Recettori Muscarinici



STIMOLATORI

Stimolazione di PLC e
flusso Ca^{2+} attraverso G_q

\uparrow PLC β
 \uparrow $[\text{Ca}^{2+}]_i$
 \uparrow MAP kinases
 \downarrow M current

INIBITORI

Blocco di AC
attraverso G_i

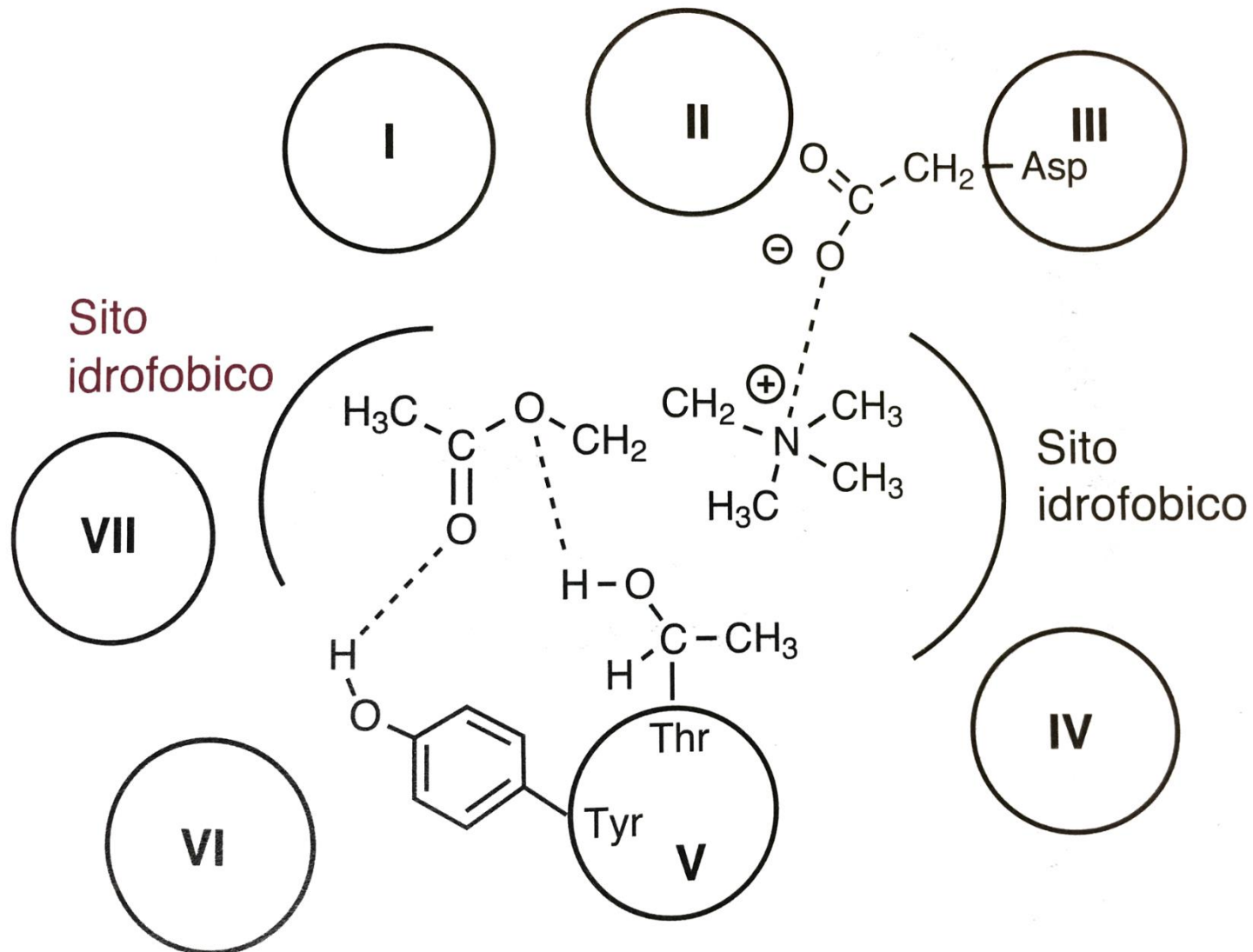
\downarrow Adenylyl cyclase
 \uparrow MAP kinases
 \uparrow GIRK channels
 \downarrow Voltage-operated
 Ca^{2+} channels

- Recettori a 7 domini di TM appartenenti alla grande famiglia dei recettori accoppiati a proteina G
- Attivazione da parte dell'ACh innesca una cascata di reazioni intracellulari mediate dal rilascio di un secondo messaggero, il quale dipenderà dal tipo di proteina G ad essi sottesa

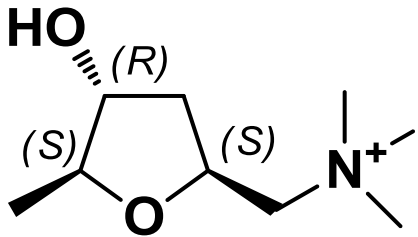
Recettori Muscarinici

Sottotipi	Localizzazione	Risposta
M₁ (G_q)	<ul style="list-style-type: none">• Cervello• Ghiandole salivari e gastriche• Gangli SNA	Memoria, controllo motorio Secrezione Risposta Eccitatoria
M₂ (G_i)	<ul style="list-style-type: none">• Cuore• Cervello (presinaptici)• Muscolatura Liscia	Effetto cronotropo, inotropo e dromotropo negativo Risposta Inibitoria Rilassamento
M₃ (G_q)	<ul style="list-style-type: none">• Muscolatura Liscia• Ghiandole salivari, gastriche ed endocrine• Cervello• Occhio• Vasi sanguigni	Contrazione Secrezione Risposta Eccitatoria Accomodazione visiva Vasodilatazione
M₄ (G_i)	<ul style="list-style-type: none">• Cervello	?, Controllo motorio
M₅(G_q)	<ul style="list-style-type: none">• Cervello	?, Apprendimento, memoria, controllo motorio

Acetilcolina & Recettore M₁



Agonisti Muscarinici



Muscarina

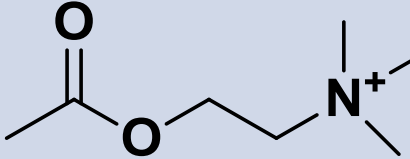
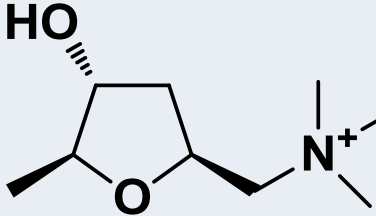
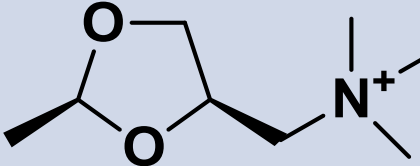
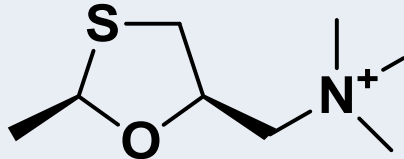
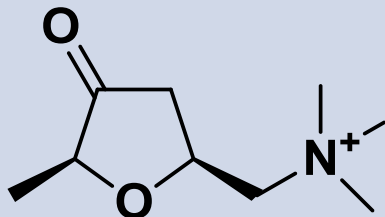


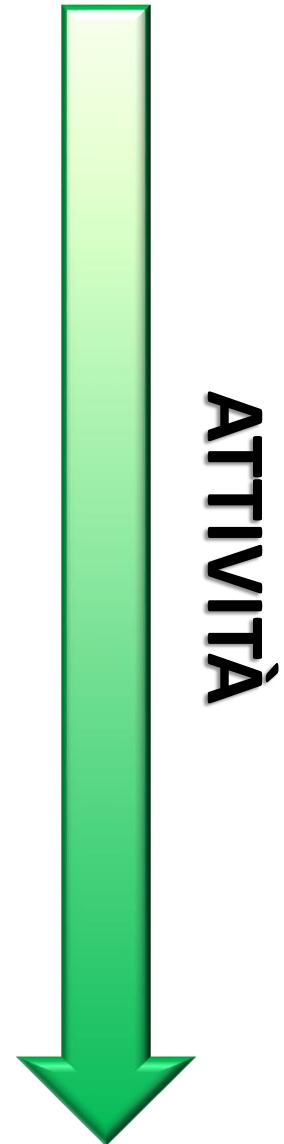
Alcaloide velenoso contenuto nell'*Amanita muscaria* e in altre specie di funghi appartenenti ai generi *Inocybe* e *Clitocybe*.

- Strutturalmente correlata all'ACh
- Stereochimica → specifica per l'attività
 - tutti gli analoghi attivi hanno questa configurazione
 - gli altri isomeri hanno attività nettamente inferiore

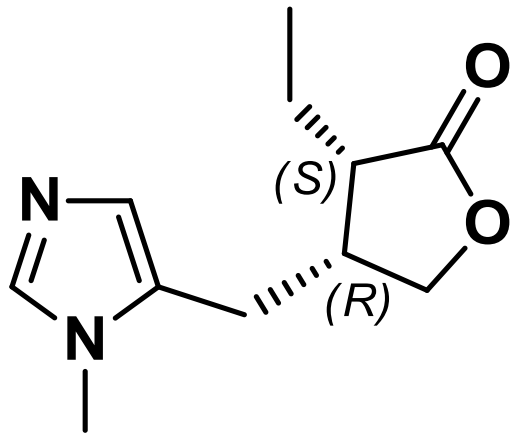
L'ingestione accidentale del veleno causa: emesi, diarrea, urinazione incontrollata, crampi, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, broncospasmo, miosi

Agonisti Muscarinici: Derivati Muscarina

Composto	Struttura	Attività
ACh		1
Muscarina		0.9
Diossalano		0.7
Ossatiolano		0.4
Muscarone		0.1



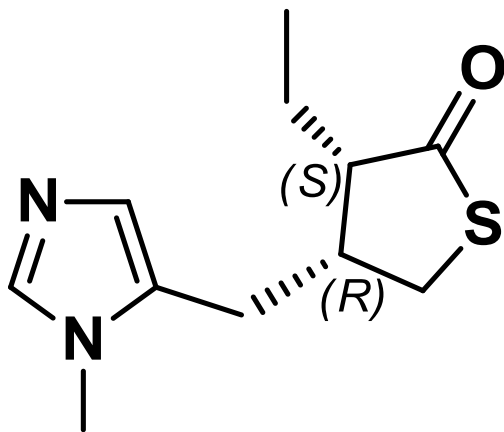
Agonisti Muscarinici



Pilocarpina



- Alcaloide ottenuto da piante del genere *Pilocarpus*.
- Agonista puro $M_1/M_2/M_3$
- Usi terapeutici: glaucoma (miotico), xerostomia

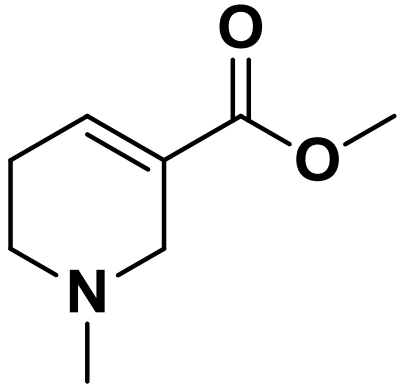


Tiopilocarpina



- Agonista puro M_1
- Agonista parziale M_3
- Antagonista M_2
- Alle dosi che hanno effetto centrale non ha effetti periferici
- Trials clinici per il trattamento della Malattia di Alzheimer

Agonisti Muscarinici

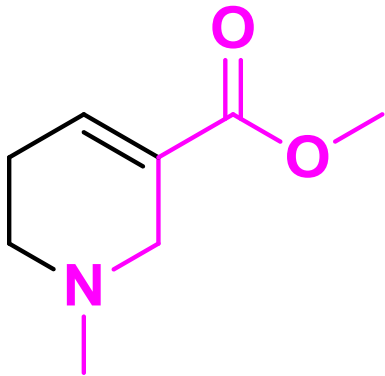


Arecolina

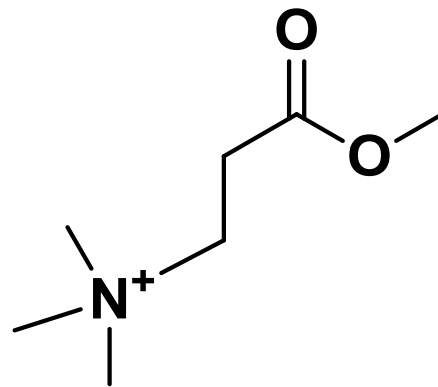


Areca Catechu

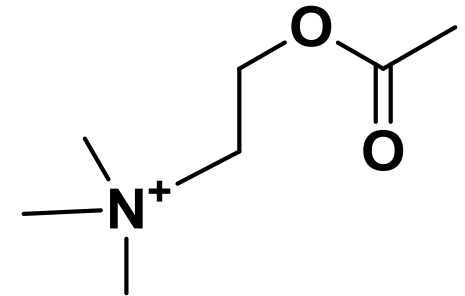
- Alcaloide ottenuto dal genere *Areca Catechu*
- Agonista M₁, M₂, M₃
- Breve emivita: il gruppo estereo è rapidamente idrolizzato



Arecolina



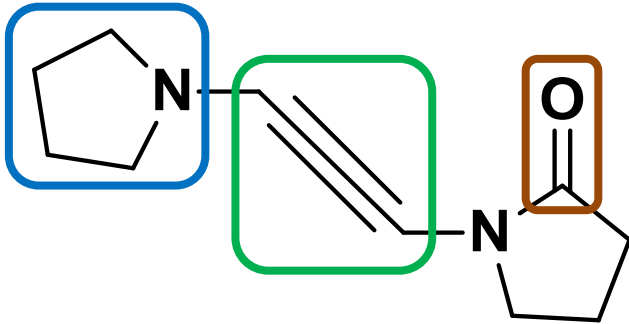
Estere inverso dell'ACh



ACh

Sviluppati numerosi derivati al fine di trovare agonisti selettivi e in grado di superare la BEE per il trattamento del morbo di Alzheimer

Agonisti Muscarinici



Ossotremorina

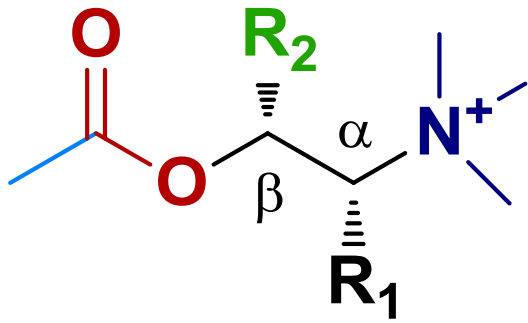
Mima la testa cationica della Ach;
Non sono tollerate variazioni (solo N(Me₃))

Centro elettron-ricco
Mima ossigeno estereo Ach
Non sono tollerate variazioni

Interagisce con un terzo sito polare del recettore.
Non può essere né rimosso né sostituito.

- Alcaloide sintetico non selettivo
- Produce atassia, tremori e spasticità simil-parkinsoniani
- Non ha impiego clinico, ma viene utilizzata come molecola per lo studio di altri farmaci ad attività antiparkinsoniana

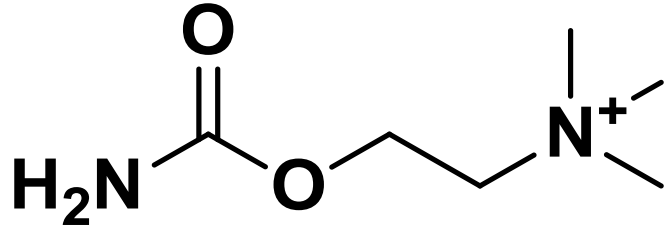
Acetilcolina: SAR



- Testa ammonica quaternaria fondamentale per attività
- Massima affinità quando i sostituenti su N sono gruppi metilici

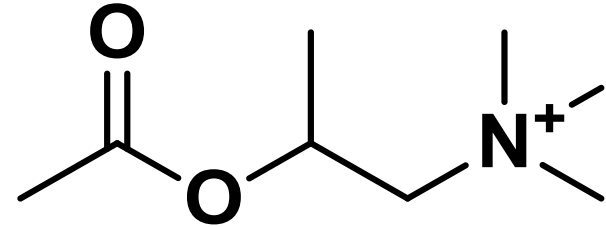
- Attività ottimale quando la catena legata a N è costituita da 5 atomi
- **Modifiche al gruppo estereo: ↓ attività**
- **Introduzione del metile in β : ↑ attività muscarinica e ↓ attività nicotinic (enantiomero S >> enantiomero R)**
- **Sostituzione metile del gruppo acile con $-NH_2$: ↑ durata d'azione per resistenza all'azione dell'acetilcolinesterasi (AChE)**
- **Introduzione di gruppi aromatici o aliciclici sul gruppo estereo: antagonismo**

Agonisti Muscarinici: Derivati dell'ACh



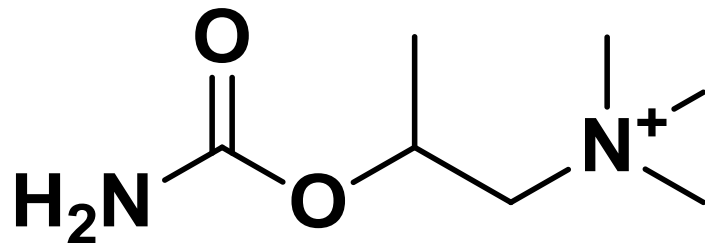
Carbacolo

usato in forma di collirio nel trattamento del glaucoma



Metacolina

usata per diagnosticare l'iperattività bronchiale



Betanecolo

usato in caso di atonia intestinale e vescicale postoperatoria

Eutomero: configurazione *S* al C β

Agonisti Muscarinici

Applicazioni Terapeutiche

- Atonia intestinale e vescicale (post-operatoria)
- Glaucoma
- Xerostomia

Usi potenziali

- Demenza presenile (Morbo di Alzheimer) e senile
- Schizofrenia
- Diabete di Tipo II
- Trattamento del Dolore

Anticolinesterasici

Inibiscono l'attività dell'enzima acetilcolinesterasi (AChE),
permettendo l'accumulo di ACh nelle sinapsi

Amplificano indirettamente il segnale dell'ACh
(*parasimpaticomimetici indiretti*)

INIBITORI AChE

```
graph TD; A[INIBITORI AChE] --> B[REVERSIBILI]; A --> C[IRREVERSIBILI];
```

REVERSIBILI

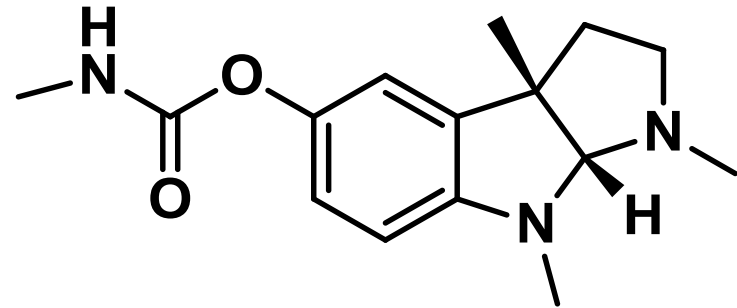
1. Carbammati
2. Non carbammati

IRREVERSIBILI

Anticolinesterasici: Inibitori reversibili

CARBAMMATI

- Alcaloide estratto dalla Fava del Calabar
- Lipofila → attraversa la BBB
- Usi: glaucoma, morbo di Alzheimer, avvelenamento da atropina e/o derivati

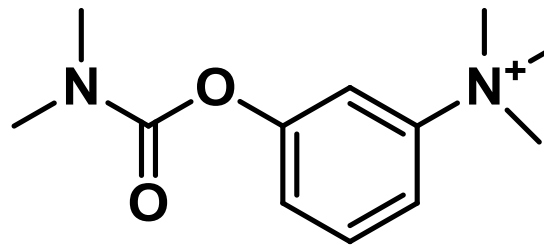


Fisostigmina

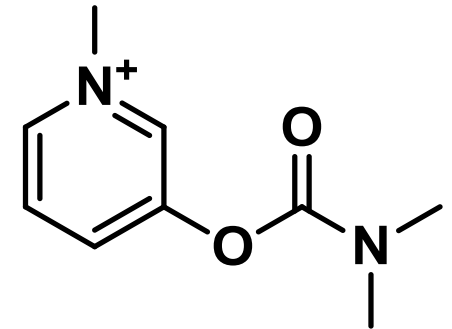


Fava del Calabar

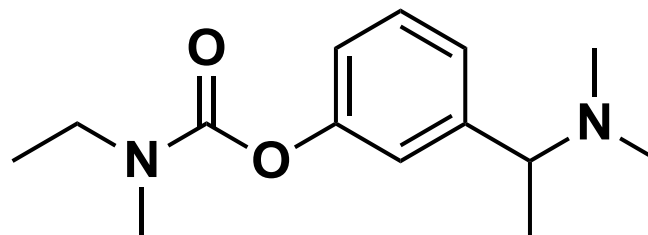
Physostigma venenosum



Neostigmina



Piridostigmina



Rivastigmina

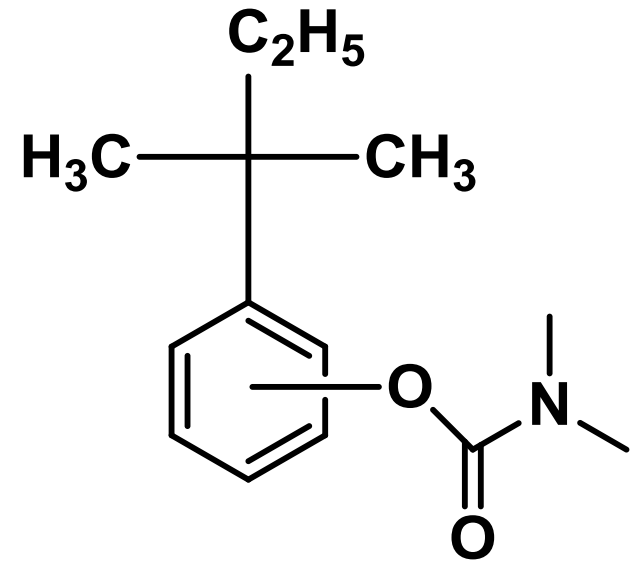
Anticolinesterasici: Inibitori reversibili

CARBAMMATI

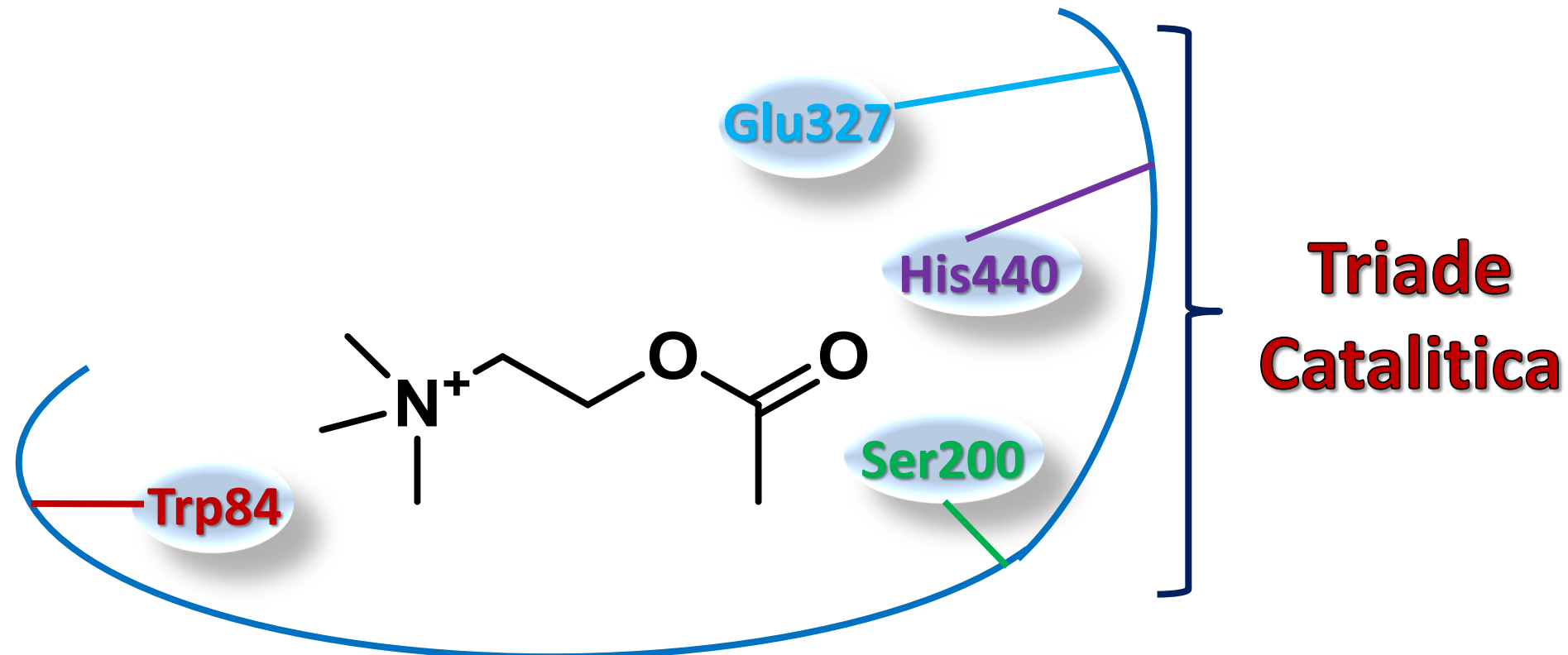
Relazioni struttura-attività

Per l'attività sono sufficienti:

- Testa ammonica quaternaria
- Funzione carbammica
- Entrambe le funzioni legate ad un nucleo aromatico
- Si ha massima attività quando i sostituenti sono in *meta*

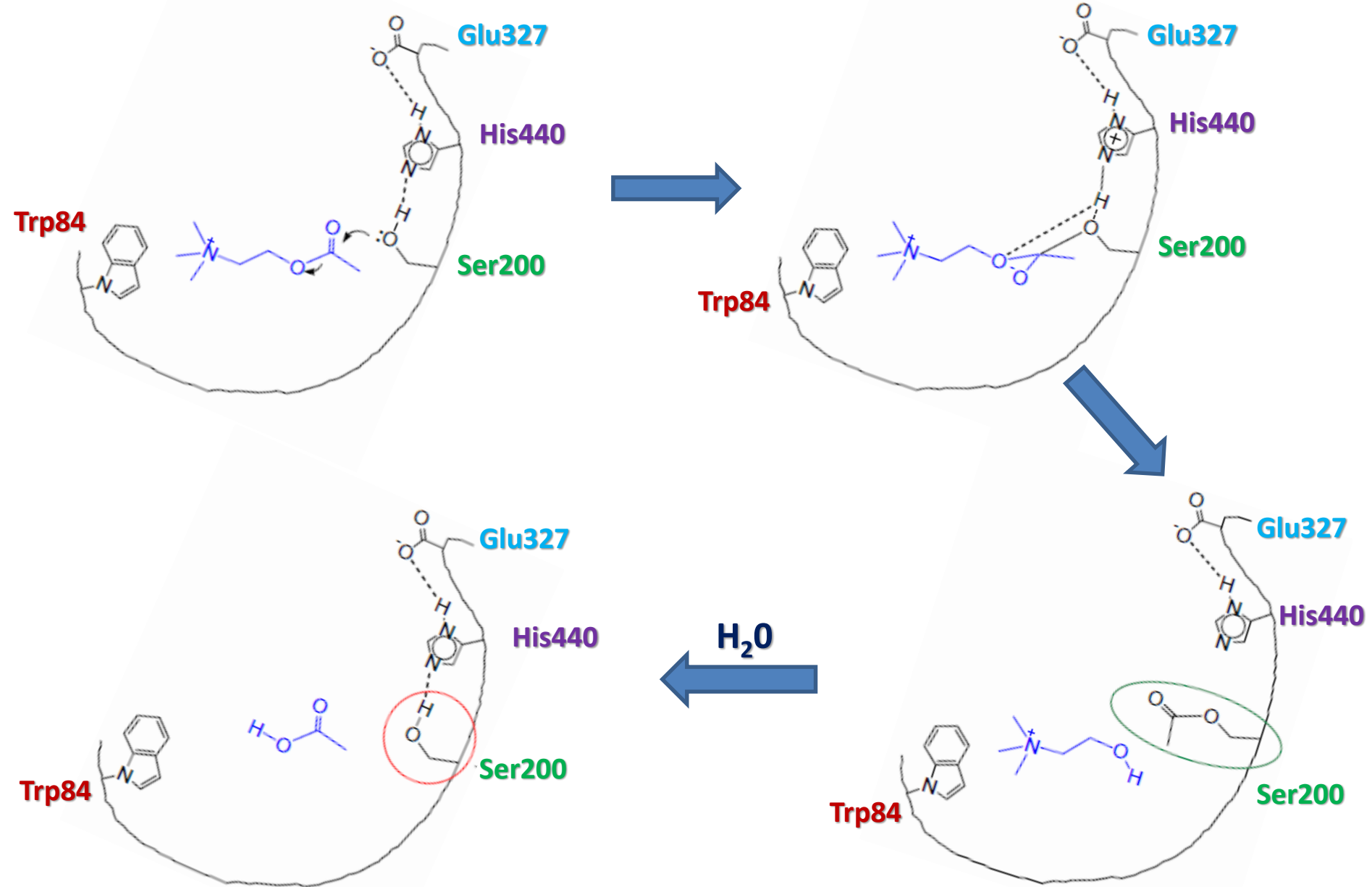


Interazioni AChE/ACh

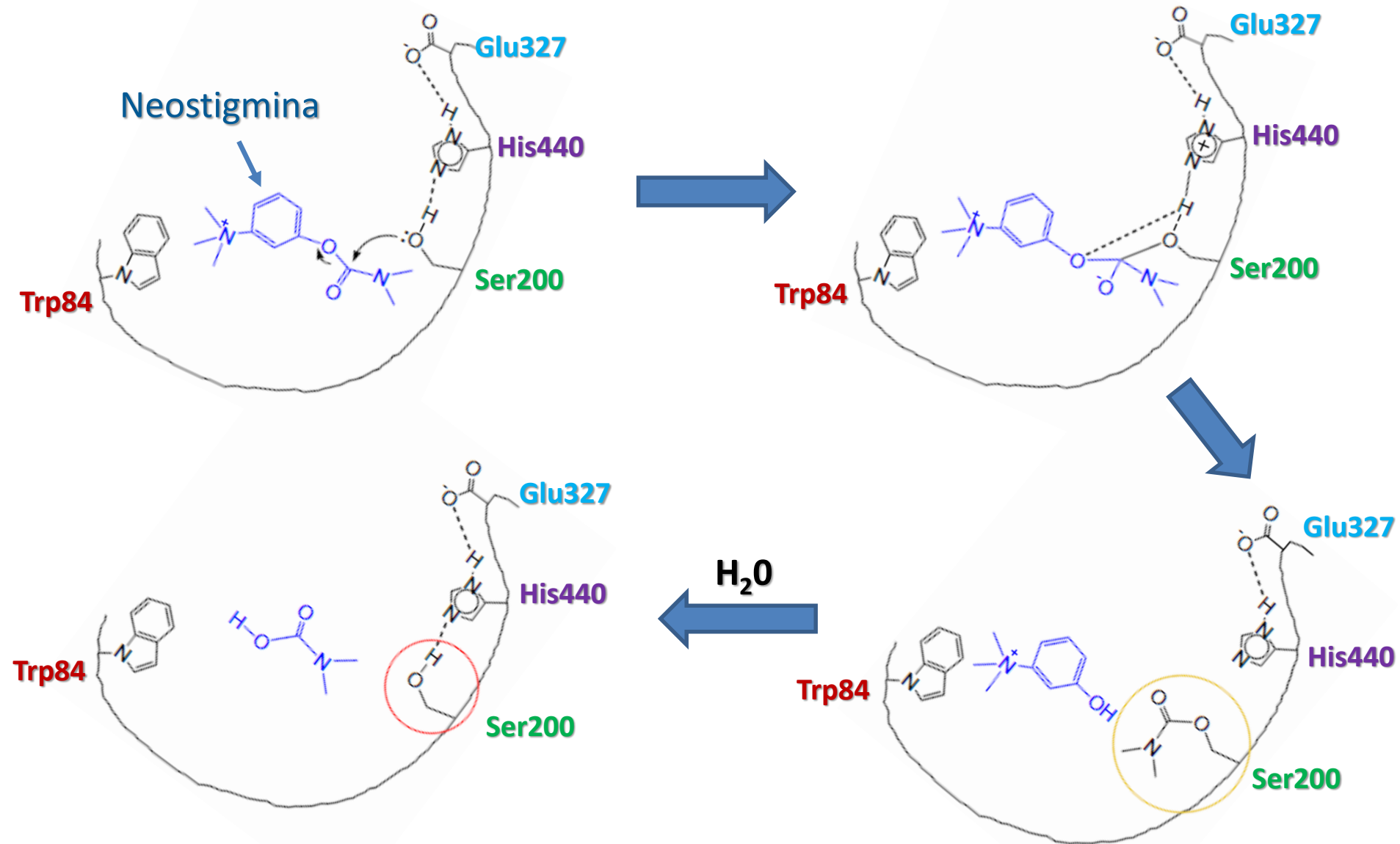


- La testa cationica dell'ACh è orientata verso la nuvola elettronica π del Trp84
- L'ossidrile della Ser200 è posizionato in maniera favorevole per l'attacco nucleofilo sul carbonile acilico del substrato

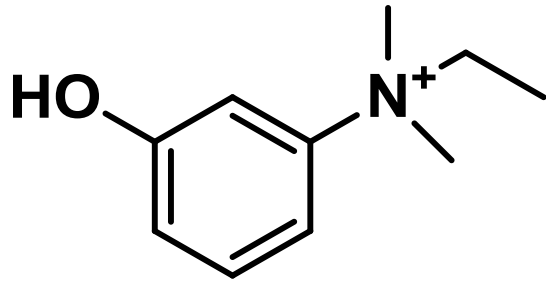
AChE: Meccanismo di idrolisi



Meccanismo di Carbamilazione AChE



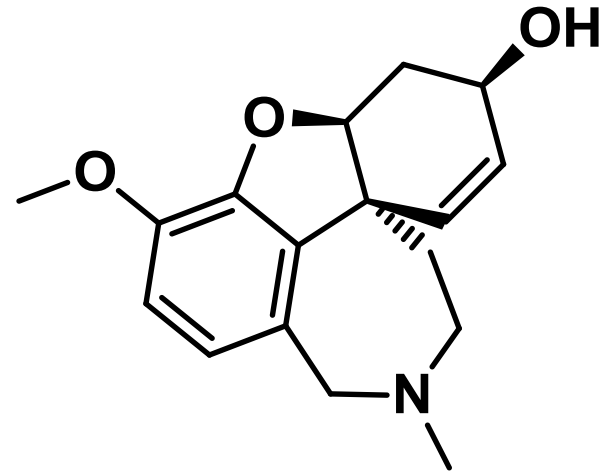
Anticolinesterasici: Inibitori reversibili



Edrofonio

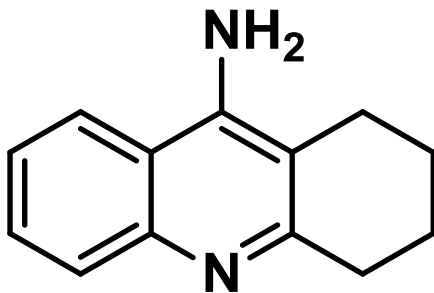
(brevissima durata d'azione)

Utilizzato nella diagnosi
della *miastenia grave*



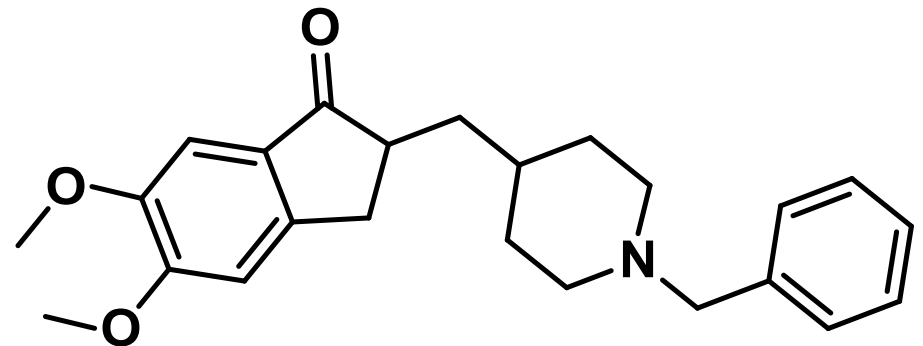
Galantamina

Utilizzato nel trattamento del
Morbo di Alzheimer



Tacrina

Prima utilizzato nel trattamento
del Morbo di Alzheimer



Donepezil

Utilizzato nel trattamento del Morbo di Alzheimer

Anticolinesterasici: Inibitori reversibili

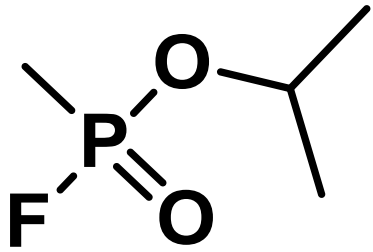
Applicazioni Terapeutiche

- Ileo paralitico e atonia vescica urinaria
- Glaucoma e altre indicazioni oftalmiche
- Miastenia *gravis*
- Trattamento dell'avvelenamento da atropina e da curaro
- Morbo di Alzheimer

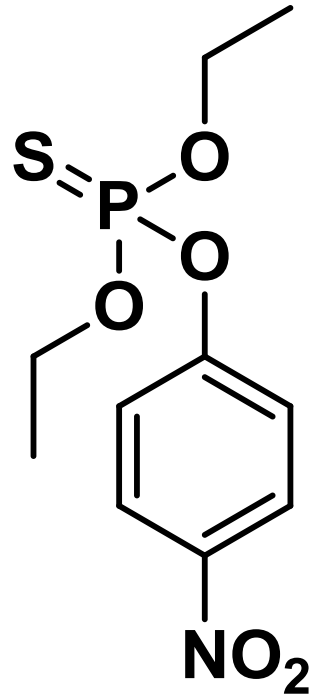
Anticolinesterasici: Inibitori irreversibili

Gli esteri fosforici sono i più potenti inibitori dell'AChE.

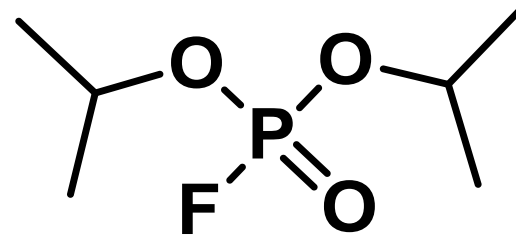
Usati come insetticidi e per scopi bellici (gas nervini)



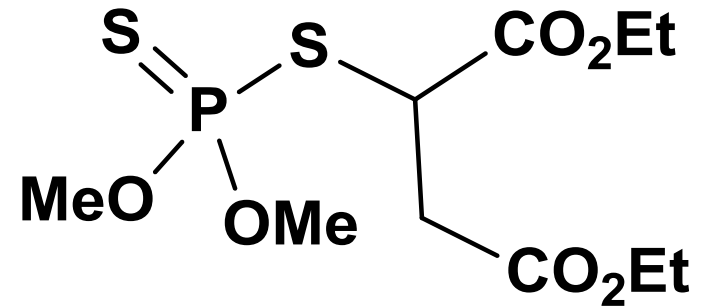
Sarin



Parathion

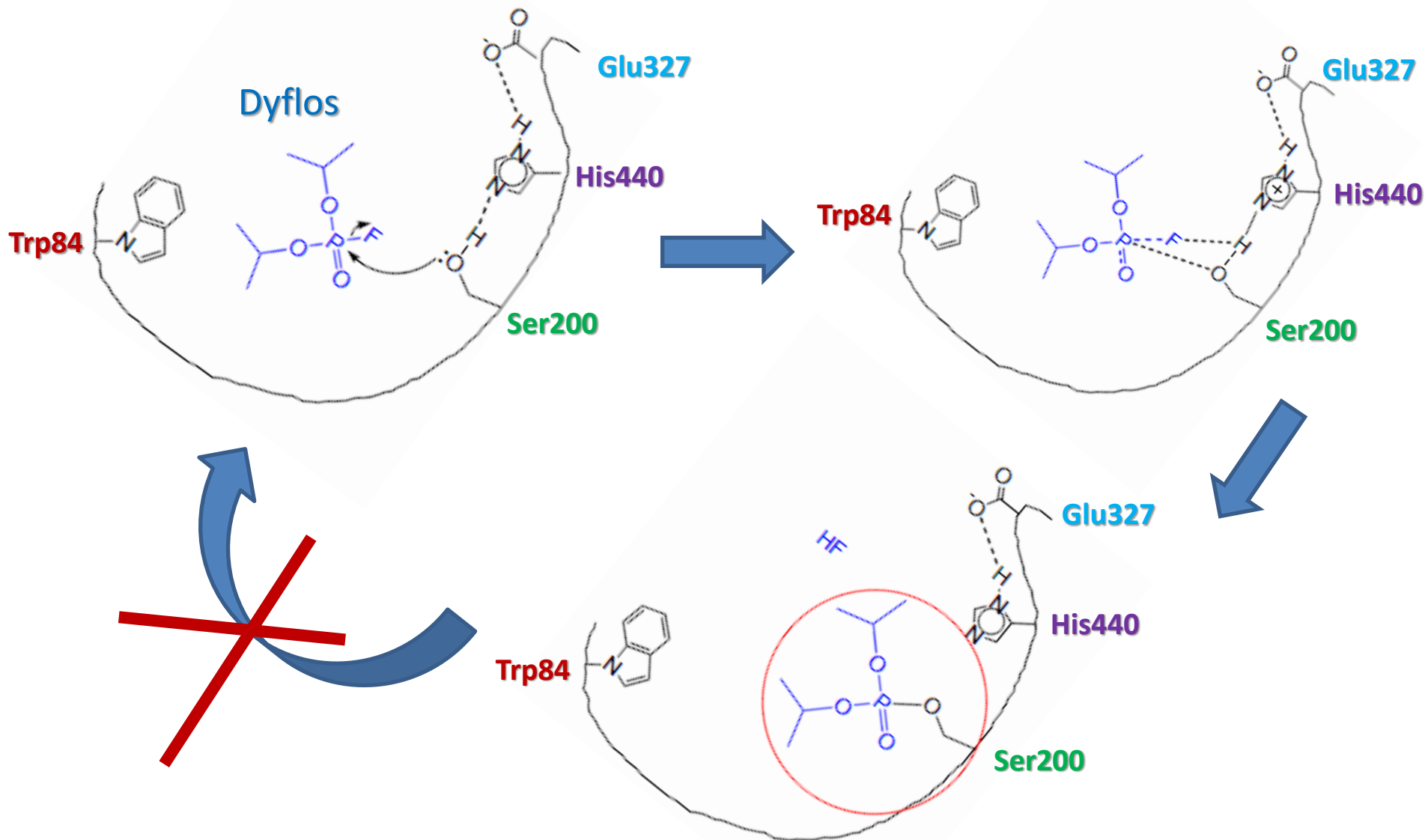


Dyflos



Malathion

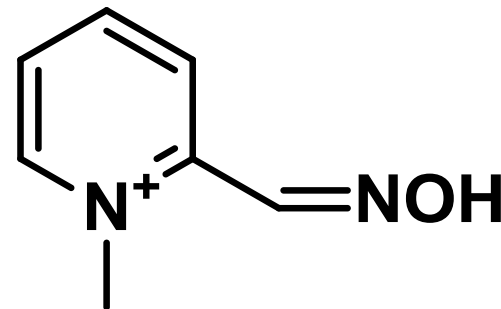
Meccanismo di Fosforilazione AChE



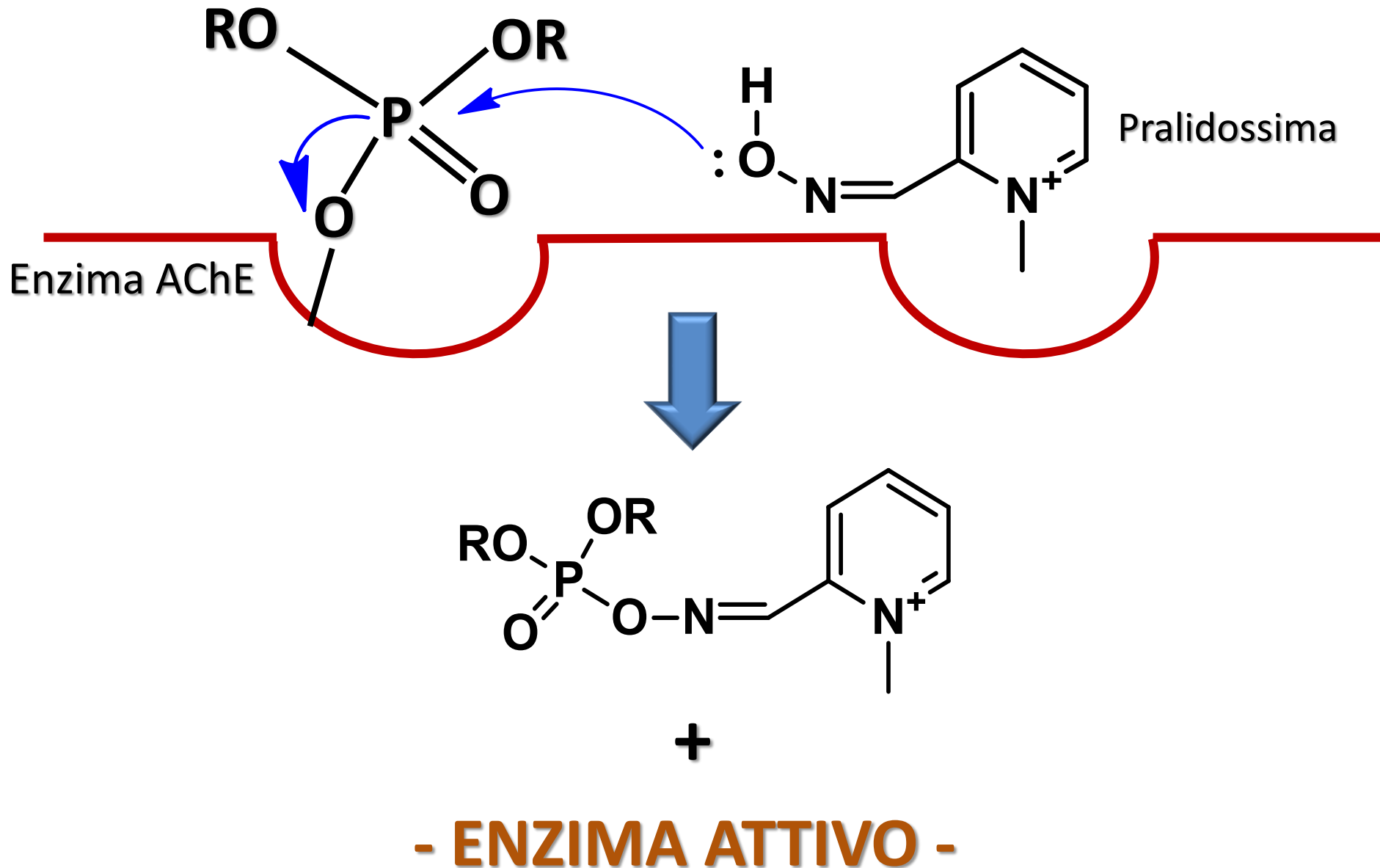
Organofosforici: Tossicità

- Il legame enzima/farmaco diventa sempre più stabile e irreversibile nel tempo
- Si può avere una reversibilità limitata se l'intossicazione è trattata rapidamente
- Trattamento:
 - respirazione di soccorso
 - dosi massive di Atropina
 - uso di **Pralidossima**, riattivatore dell'attività colinesterasica

**Pralidossima Ioduro
(2-PAM)**



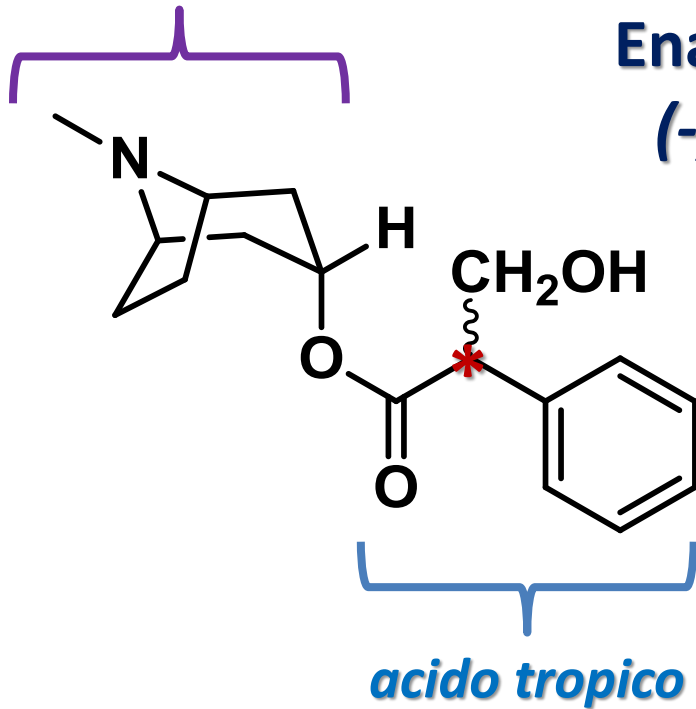
Meccanismo di Riattivazione AChE



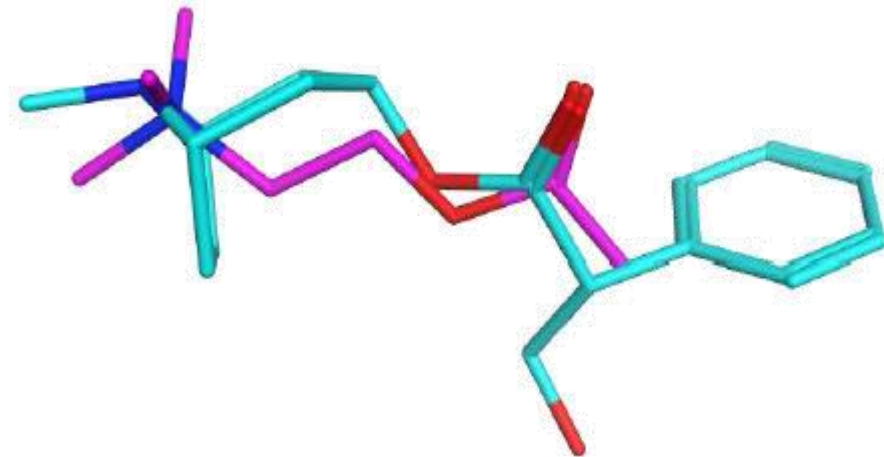
Antagonisti Muscarinici: Atropina

α-tropanolo

Enantiomero attivo:
(-)-(S)-lasciamina



Atropa Belladonna



Applicazioni cliniche:

- Midriatico e cicloplegico
- In anestesia (riduzione secrezione ghiandolare)
- Antispasmodico
- Avvelenamento da organofosfati (antidoto)

— Atropina

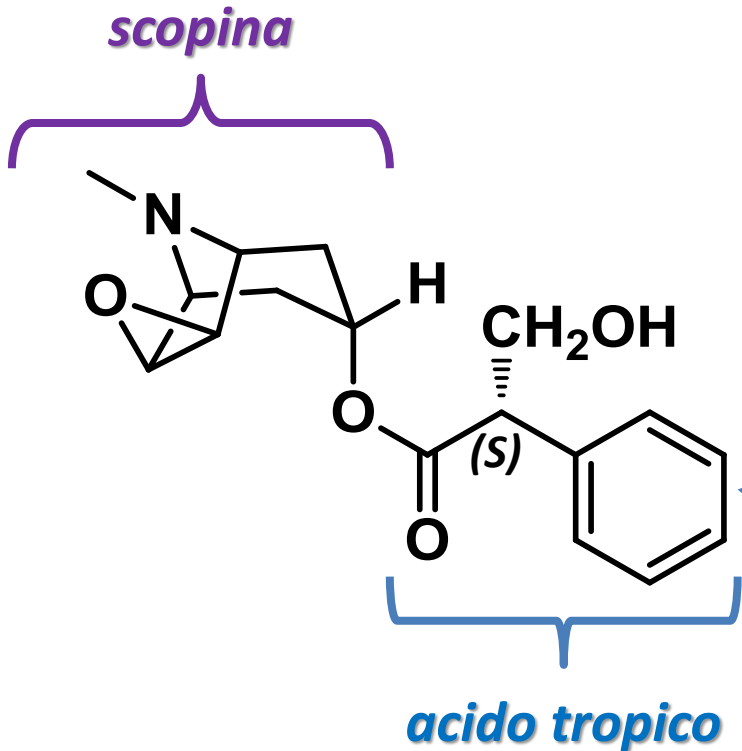
— ACh

Antagonisti Muscarinici: Atropina

EFFETTI TOSSICI (DOSE-DIPENDENTI)

- **0.5 mg:** Moderata secchezza delle fauci; inibizione della sudorazione, lieve rallentamento della frequenza cardiaca
- **1 mg:** Pronunciata secchezza delle fauci; sete; accelerazione battito cardiaco; lieve dilatazione della pupilla
- **2 mg:** Tachicardia; marcata secchezza delle fauci; pupilla dilatata; moderato offuscamento della visione da vicino
- **5 mg:** Accentuazione dei sintomi precedenti; difficoltà nella parola; irrequietezza; cefalea; difficoltà nella minzione; ridotta peristalsi intestinale
- **10 mg:** Sintomi precedenti ancor più pronunciati; vista offuscata; cute secca; allucinazioni e delirio; coma

Antagonisti Muscarinici: Scopolamina



Datura stramonium



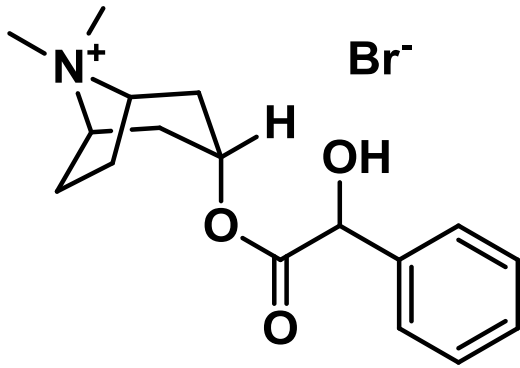
Hyoscyamus niger

**Spiccata attività
Antagonista M₁**

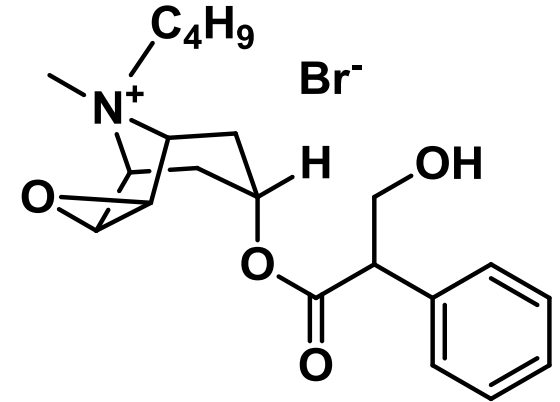
Applicazioni cliniche

- Midriatico e cicloplegico
- Trattamento della nausea e cinetosi
- Antispasmodico
- Usata in analgesia insieme ad oppioidi: ***"Twilight sleep"***

Antagonisti Muscarinici: Derivati sintetici

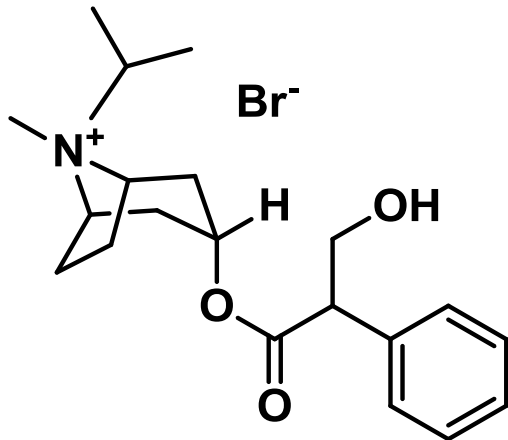


**Omatropina
metilbromuro**

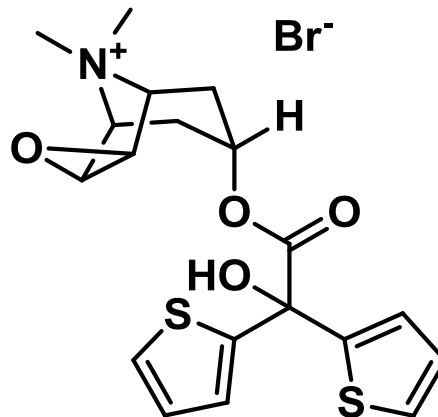


**Scopolamina
butilbromuro**
Antispasmodico

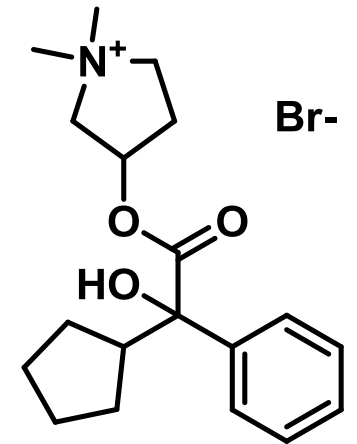
**Antiasmatici
Selettività M₃
(bronchiale) di tipo
farmacocinetico**



Ipratropio bromuro

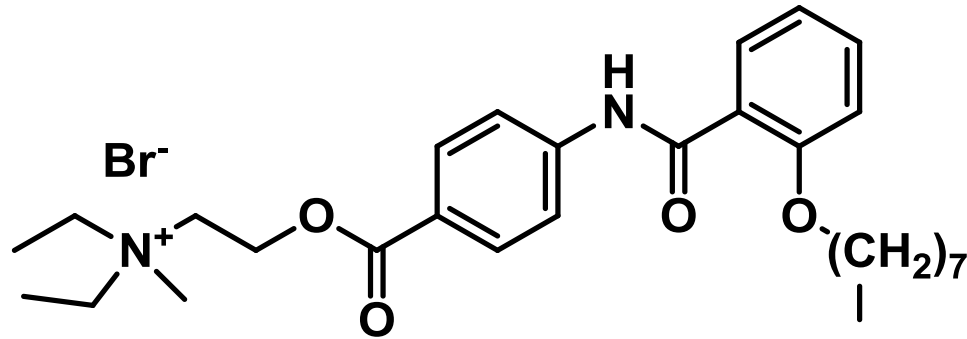


Tiotropio bromuro



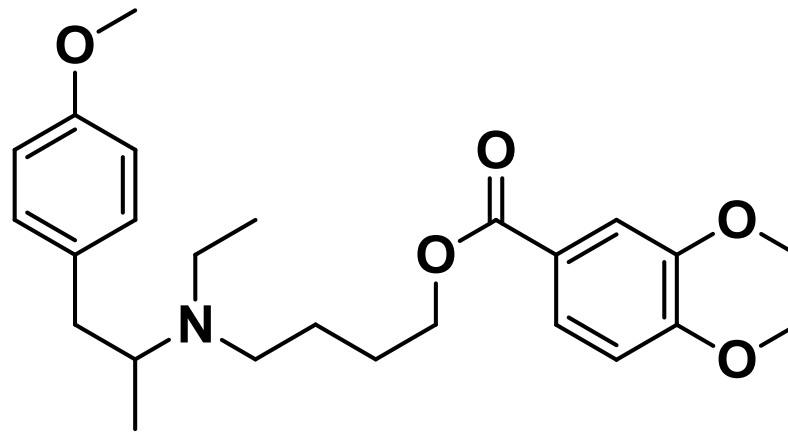
Glicopirronio bromuro

Antagonisti Muscarinici: Derivati sintetici



Otilonio Bromuro

Antispasmodico

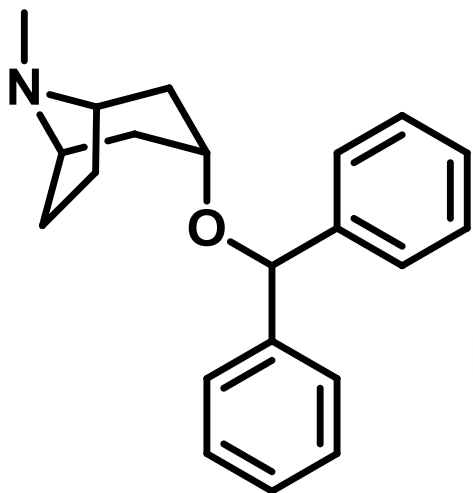


Mebeverina

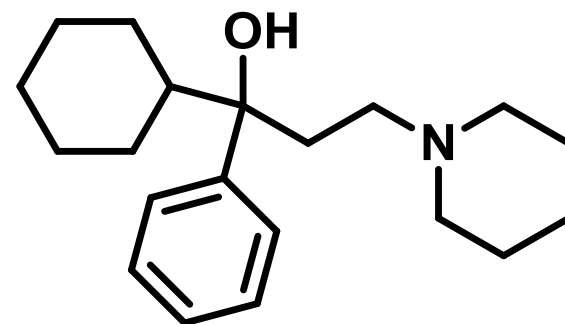
Trattamento della sindrome del colon irritabile

Antagonisti Muscarinici: Derivati sintetici

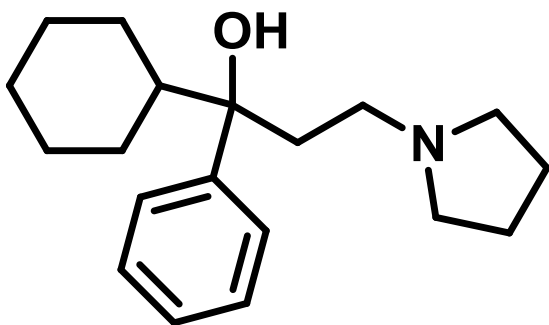
Agenti utilizzati nel trattamento dei sintomi del Morbo di Parkinson



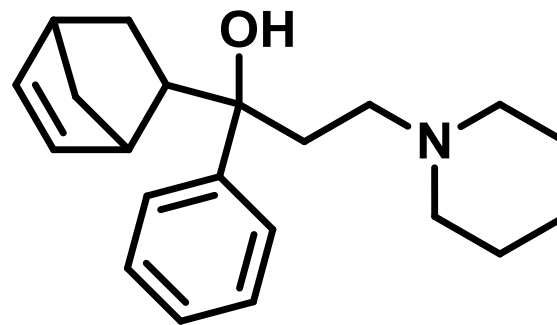
Benztropina



Triesifenidile

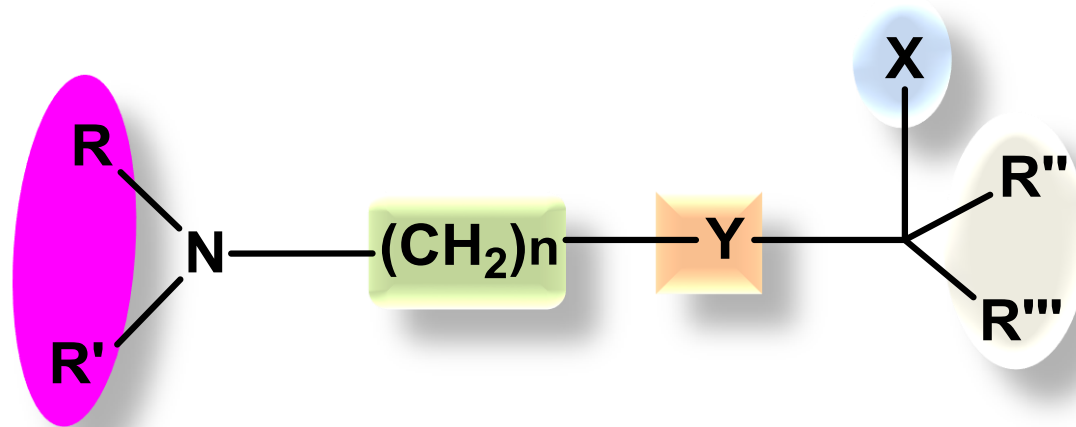


Prociclidina



Biperidene

Antimuscarinici: Formula Generale



R, R': CH₃; C₂H₅; gruppi ciclici

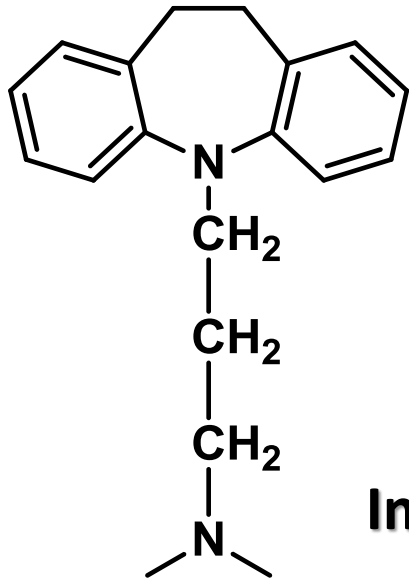
n: generalmente = 2

Y: -COO-; -O-; CH₂. I composti con l'O hanno anche una componente antistaminica.

X: H; OH (sempre quando Y=CH₂); CONH₂; in genere i composti con X = OH sono più attivi dei corrispondenti X = H

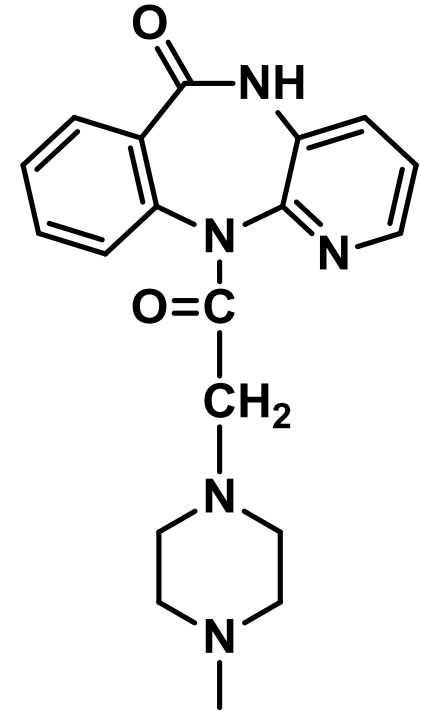
R'', R''': gruppi voluminosi e lipofili, ciclici, aromatici o alifatici opportunamente disposti

Antimuscarinici M₁ Selettivi



Imipramina

*Scoperta nel 1980:
primo antagonista
M₁ selettivo*



Pirenzepina

Proprietà:

- antistaminiche
- antidopaminergiche
- antiadrenergiche
- antiserotoninergiche
- antimuscariniche

**Solo proprietà
antimuscariniche**

logP=2.4 → *Supera la BEE*

logP=-0.6 → *Non Supera la BEE*

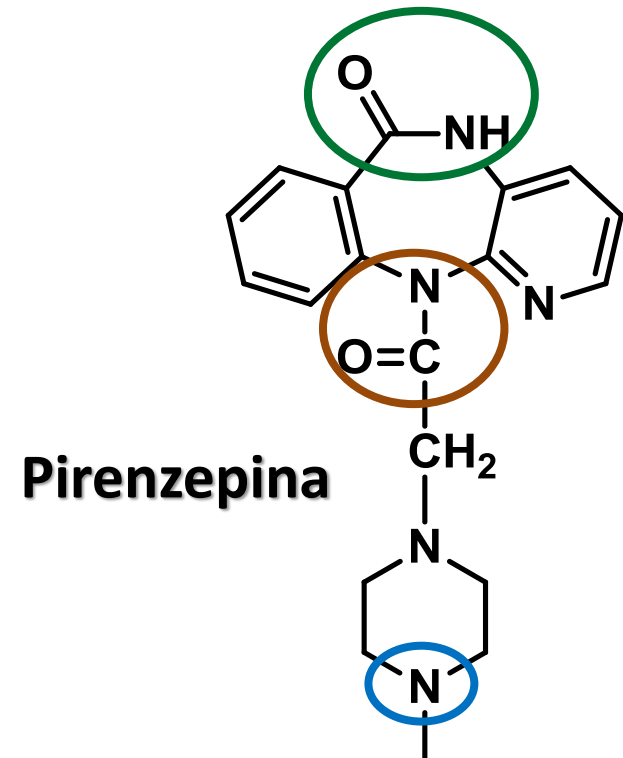
Antimuscarinici M₁ Selettivi

La selettività della Pirenzepina verso il recettore muscarinico M₁ è dovuta a:

- Ammide endociclica
- Posizione azoto protonabile
- Ammide esociclica

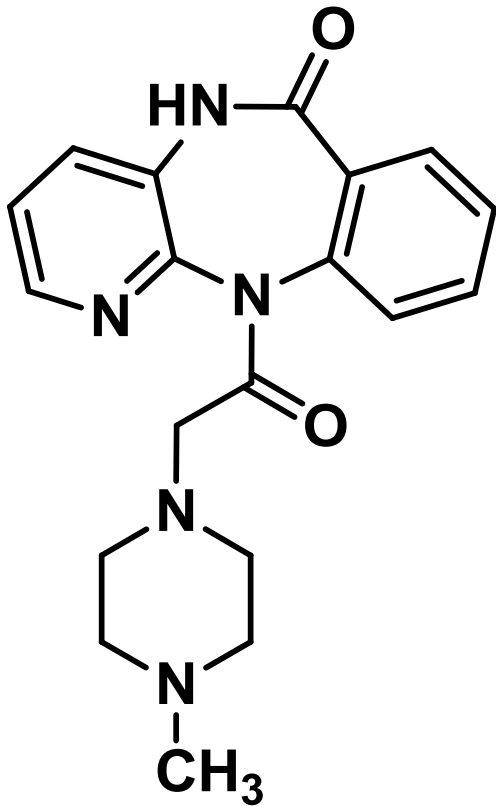
SARs

1. Aumento libertà conformazionale
2. Sostituzione del Me-N
3. Sostituzione ciclo a 6
4. Spostamento del N-Me

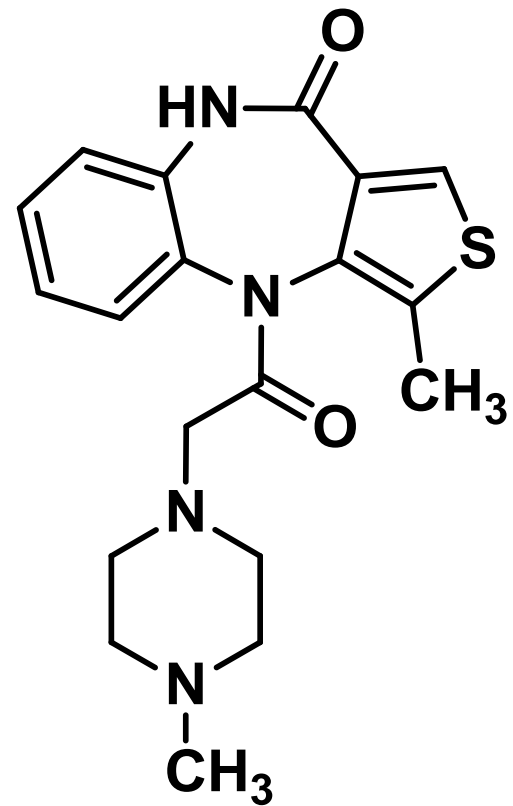
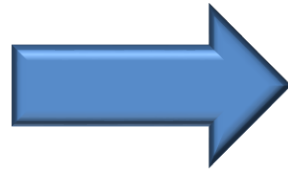


↓ **Attività**
e/o
Selettività

Antimuscarinici M₁ Selettivi



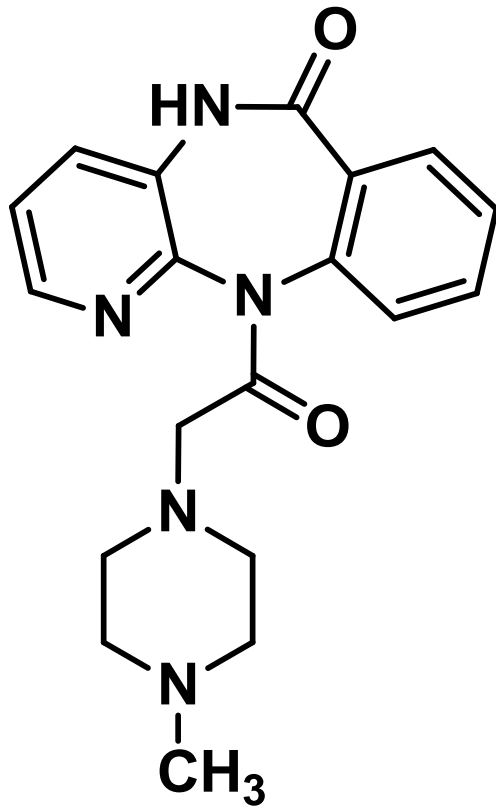
Pirenzepina



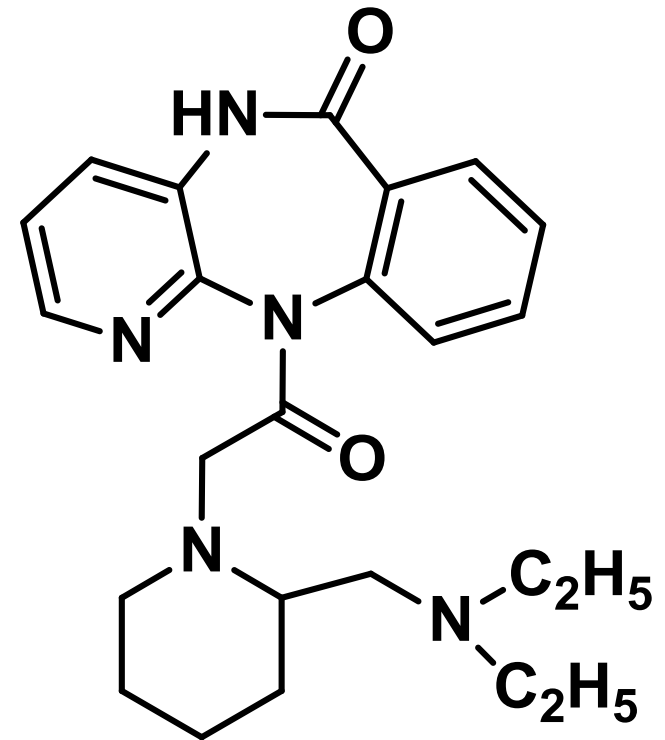
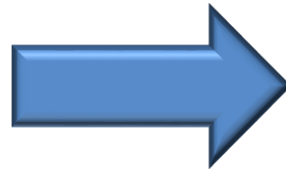
Telenzepina

4-10 volte più potente della Pirenzepina
Attività antisecretiva a livello gastrico

M₁ vs M₂ Selettività

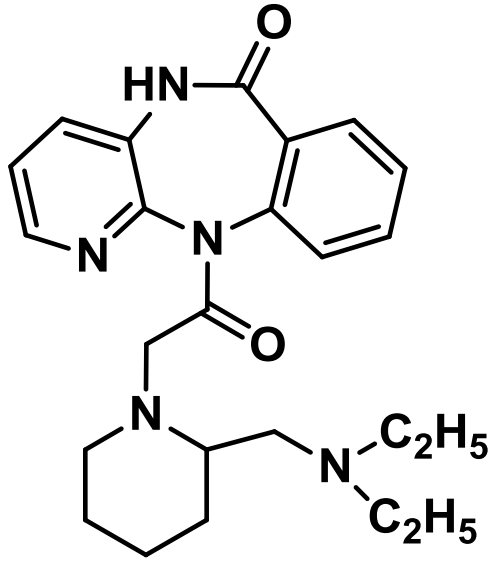


Pirenzepina

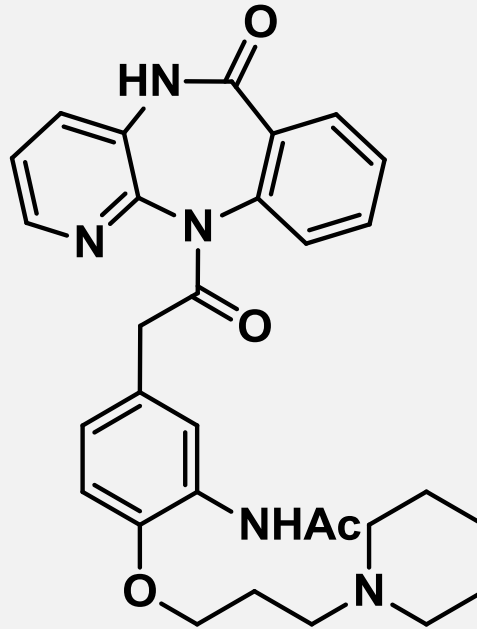


AF-DX-116

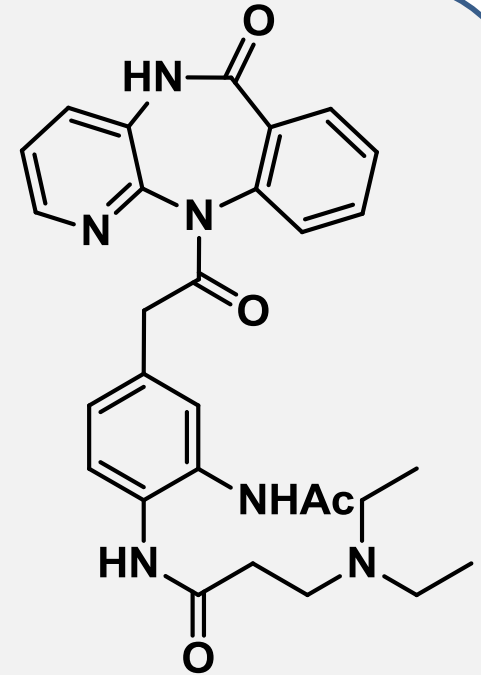
Antimuscarinici M₂ Selettivi



AF-DX 116
(prototipo)



YM59981



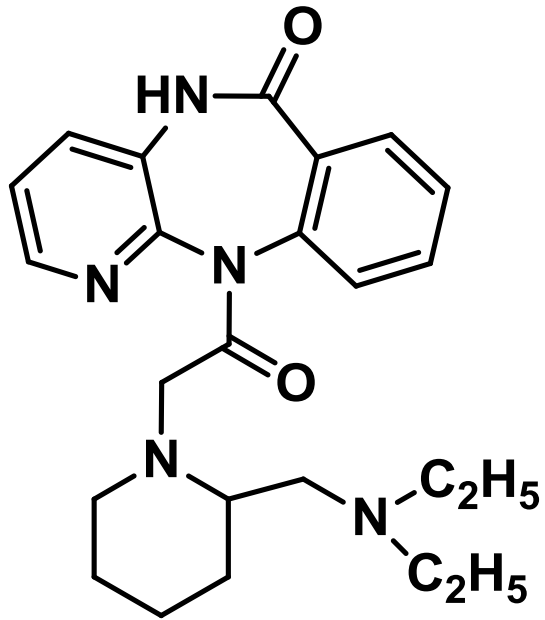
YM55758

Selettivi verso M₂ (M₂ > M₁ >> M₃)

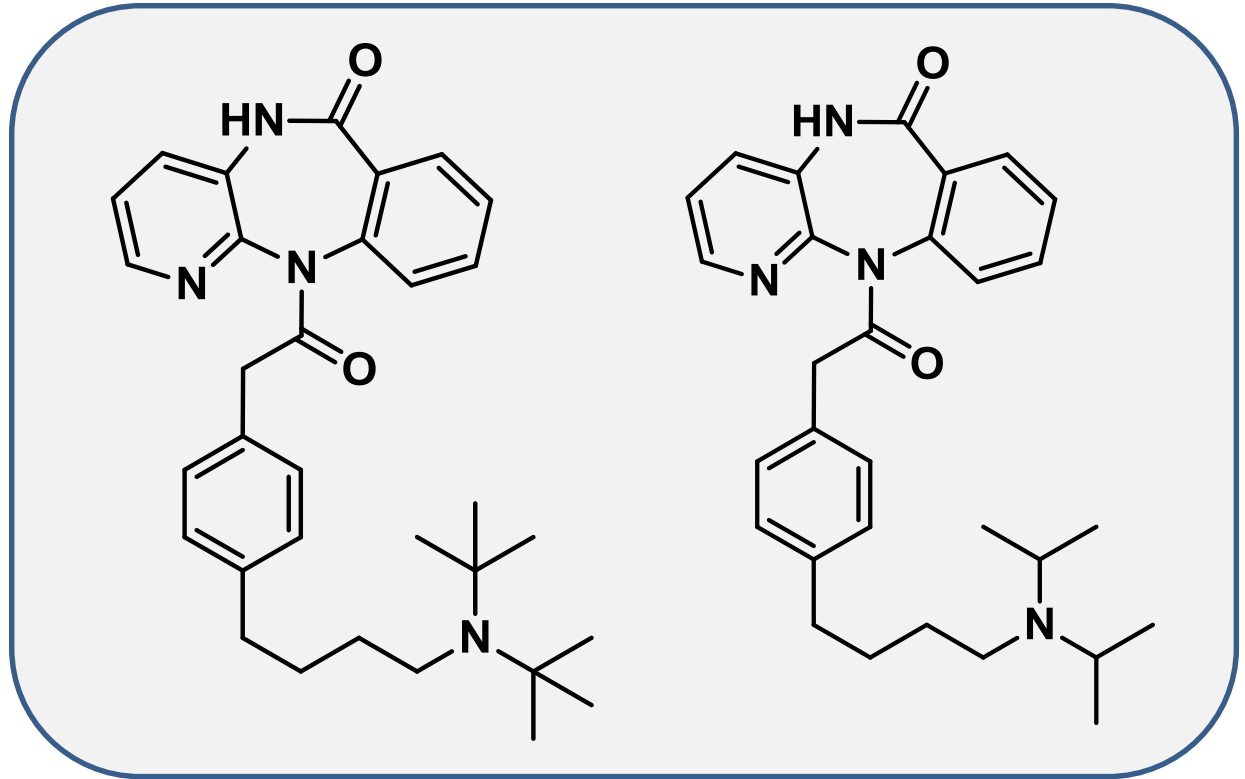
Alta biodisponibilità orale

Non passano la BEE: ottimi agenti cardioselettivi

Antimuscarinici M₂ Selettivi



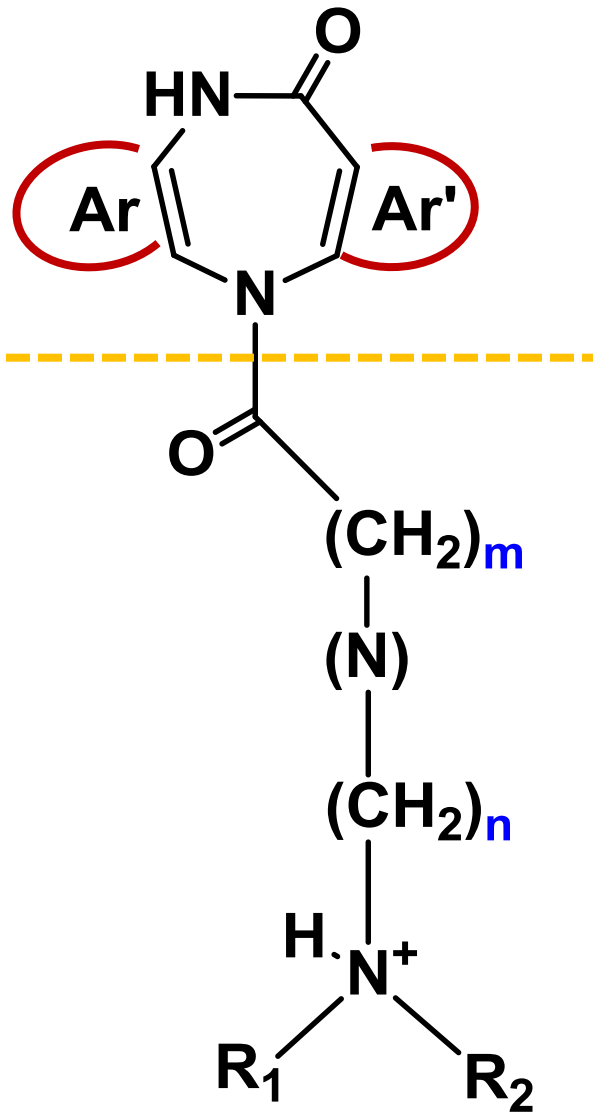
AF-DX 116
(prototipo)



Selettivi verso M₂ (M₂ > M₁ >> M₃)

Passano la BEE: trattamento della malattia di Alzheimer?

Antimuscarinici M₂ selettivi: SAR



- Il sistema tricyclico condensato ha poca influenza sull'attività
- La flessibilità in catena laterale è favorevole
- I sistemi anellari a sei membri non sono necessari
- L'orientazione spaziale dell'azoto protonabile della catena laterale determina l'aumento della selettività nei confronti dei recettori M₁/M₃

Antagonisti Muscarinici

Applicazioni Terapeutiche

- **Spasmolitici** (M_1 e M_3 non selettivi)
- **Trattamento bradicardia** (M_2 selettivi)
- **Ulcera peptica** (non più in uso)
- **Oftalmologia**: Midriatici, Cicloplegici
- **Morbo di Parkinson** (Antagonisti M_4)
- **Morbo di Alzheimer** (M_2 selettivi centrali)
- **Cinetosi**
- **Obesità** (M_3 selettivi)
- **Incontinenza urinaria**

FARMACI NICOTINICI



```
graph TD; A[FARMACI NICOTINICI] --> B[Nicotino-mimetici]; A --> C[Antinicotinici]; B --> D[Azione diretta (Agonisti)]; B --> E[Azione Indiretta (Anticolinesterasici)]; D --> F[Competitivi]; D --> G[Non Competitivi]; C --> H[Ganglioplegici (Neuronali)]; C --> I[Bloccanti neuromuscolari]; I --> J[Pachichurari]; I --> K[Leptocurari];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a red-bordered box with the text 'FARMACI NICOTINICI'. Two blue arrows point down from this box to two separate light purple-bordered boxes: 'Nicotino-mimetici' on the left and 'Antinicotinici' on the right. From 'Nicotino-mimetici', two blue arrows point down to 'Azione diretta (Agonisti)' and 'Azione Indiretta (Anticolinesterasici)'. From 'Azione diretta (Agonisti)', two blue arrows point down to 'Competitivi' and 'Non Competitivi'. From 'Antinicotinici', two blue arrows point down to 'Ganglioplegici (Neuronali)' and 'Bloccanti neuromuscolari'. From 'Bloccanti neuromuscolari', two blue arrows point down to 'Pachichurari' and 'Leptocurari'.

Nicotino-mimetici

Antinicotinici

**Azione diretta
(Agonisti)**

**Azione Indiretta
(Anticolinesterasici)**

**Ganglioplegici
(Neuronali)**

**Bloccanti
neuromuscolari**

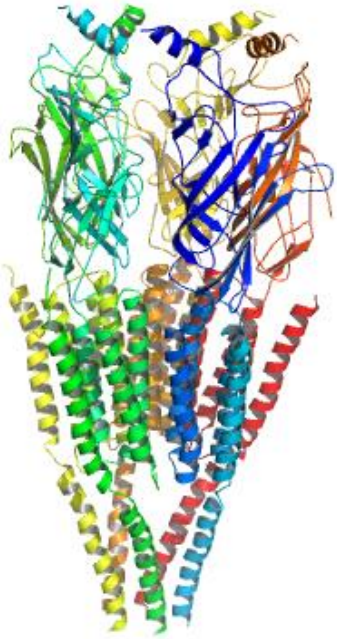
Competitivi

Non Competitivi

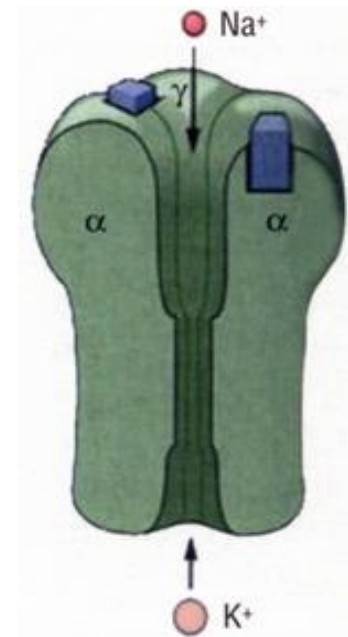
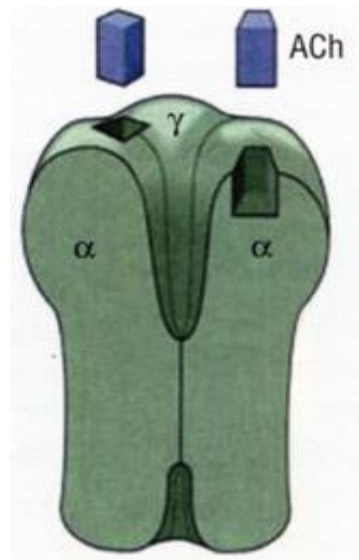
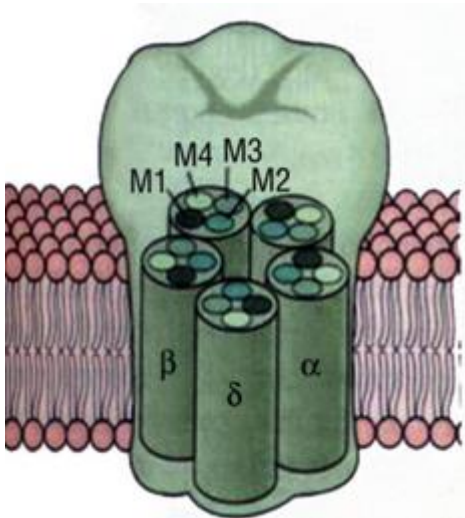
Pachichurari

Leptocurari

Recettori Nicotinici



- **Canali Ionici** formati da 5 subunità ciascuna costituita da quattro domini TM
- Attivati dal legame con 2 molecole di ACh
- L'attivazione favorisce il flusso di ioni Na^+ , Ca^{2+} e K^+ attraverso la membrana cellulare secondo gradiente di concentrazione



Recettori Nicotinici

Sottotipi	Localizzazione	Risposta
<p><i>Muscolare (N_M)</i></p> <p>$(\alpha_1)_2\beta_1\delta\varepsilon$ $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\gamma$</p>	Giunzione neuromuscolare: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (contr. muscolo striato)
<p><i>Gangliare (N_N)</i></p> <p>$(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$</p>	Gangli autonomi: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (neurotrasmissione)
<p><i>Neuronale (N_N)</i></p> <p>$(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ $(\alpha_7)_5$</p>	<p>Cervello: pre- e post-sinaptici</p> <p>Cervello: pre- e post-sinaptici</p>	<p>Eccitatoria $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (neurotrasmissione)</p> <p>Eccitatoria $\uparrow Ca^{2+}$ (neurotrasmissione)</p>

\uparrow ingresso \downarrow fuoriuscita

Farmaci Nicotinici: Usi Terapeutici

Agonisti

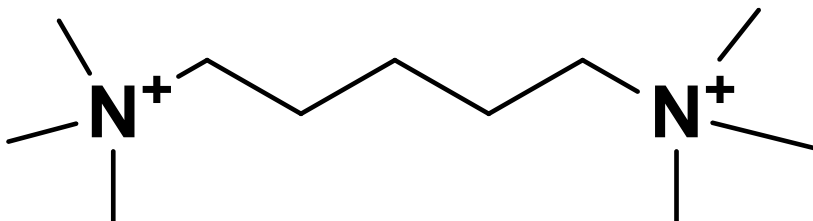
- **Malattie neurodegenerative e cognitive:**
 - Morbo di Alzheimer
 - Morbo di Parkinson
 - Discinesie
- **Disordini psichiatrici:**
 - Schizofrenia
 - Ansietà e panico
 - ADHD

Antagonisti

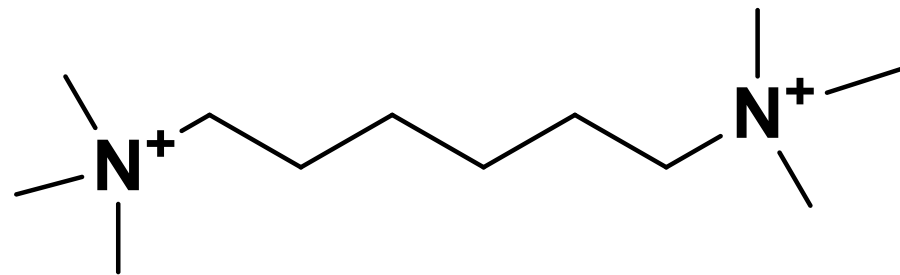
- **Coadiuvanti dell'anestesia (miorilassanti)**
- Epilessia
- Sindrome di Tourette
- Dipendenza da tabacco

Farmaci Antinicotinici: Ganglioplegici

- Antagonisti nicotinici gangliari
- Bloccano sia la trasmissione simpatica che quella parasimpatica
- Gli effetti sul sistema simpatico sono più marcati: venivano usati come antipertensivi
- **Numerosi effetti collaterali riscontrati:**
 - ipotensione grave
 - secchezza delle fauci
 - inibizione della motilità intestinale
 - ritenzione urinaria

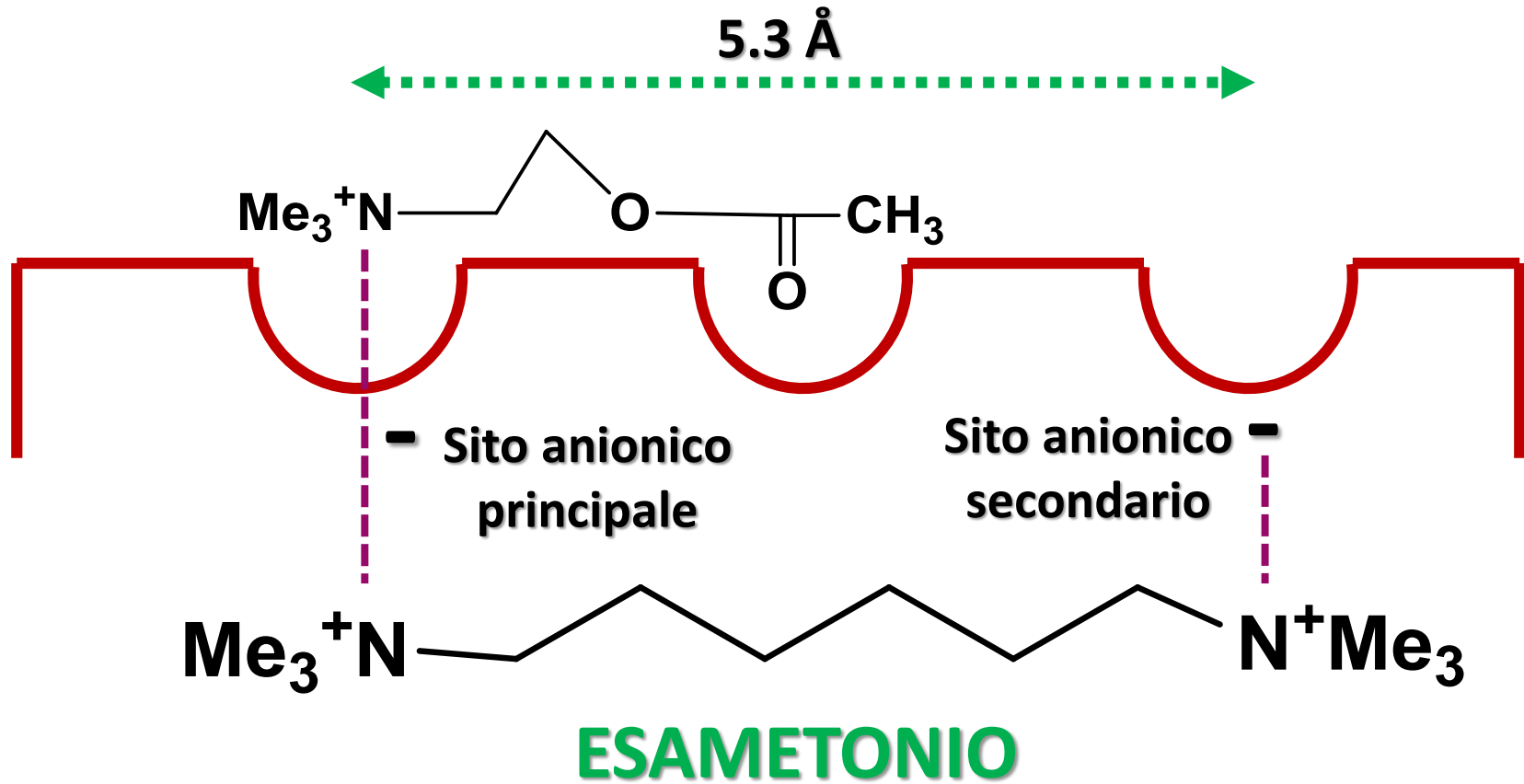


Pentametonio



Esametonio

Farmaci Antinicotinici: Ganglioplegici



- Variando la **lunghezza della catena** si può modulare la selettività verso i recettori nicotinici gangliari o muscolari
- L'attività antinicotinica a livello gangliare raggiunge il valore massimo con **5 o 6** atomi di carbonio

Farmaci Antinicotinici

Bloccanti Neuromuscolari

PACHICURARI



Non-Depolarizzanti Competitivi

Antagonizzano con meccanismo competitivo l'azione di ACh

LEPTOCURARI



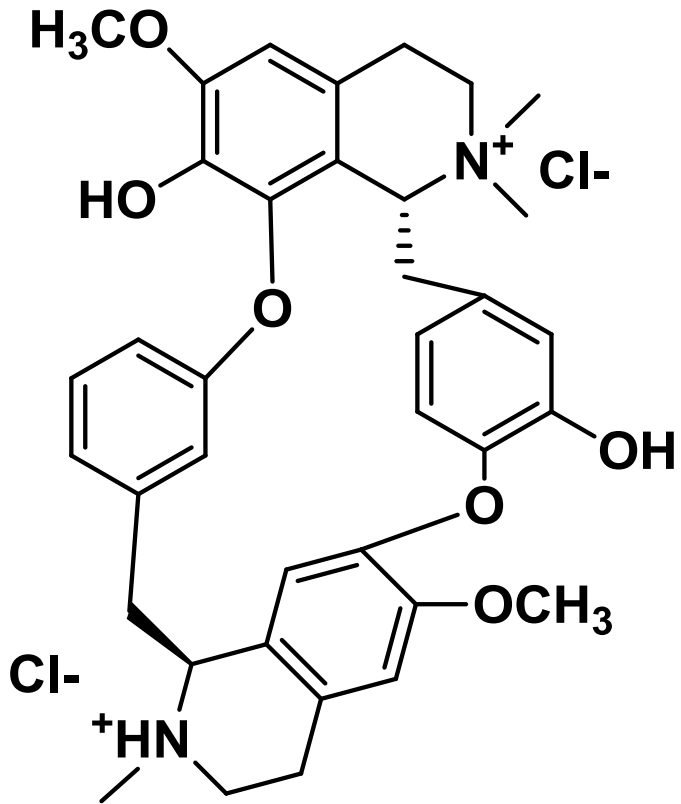
Depolarizzanti Non-Competitivi

Favoriscono l'accumulo di ACh nelle giunzioni neuromuscolari, determinando uno stato di depolarizzazione permanente che si traduce nel blocco della trasmissione degli stimoli

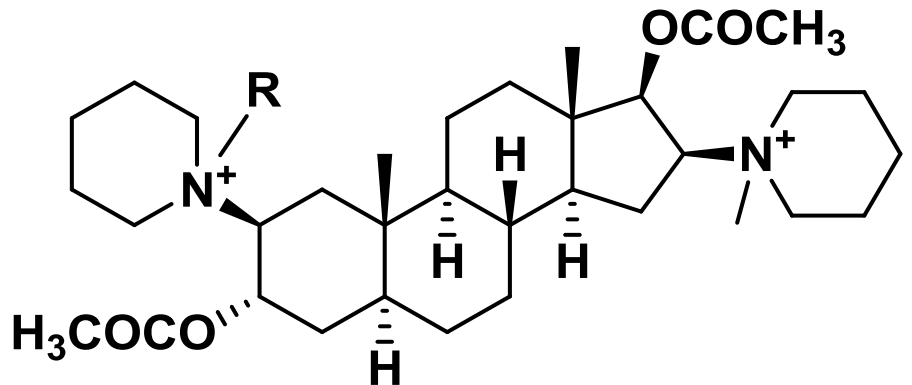
Pachicurari



*Chondodendron
tormentosum*



d-tubocurarina cloruro

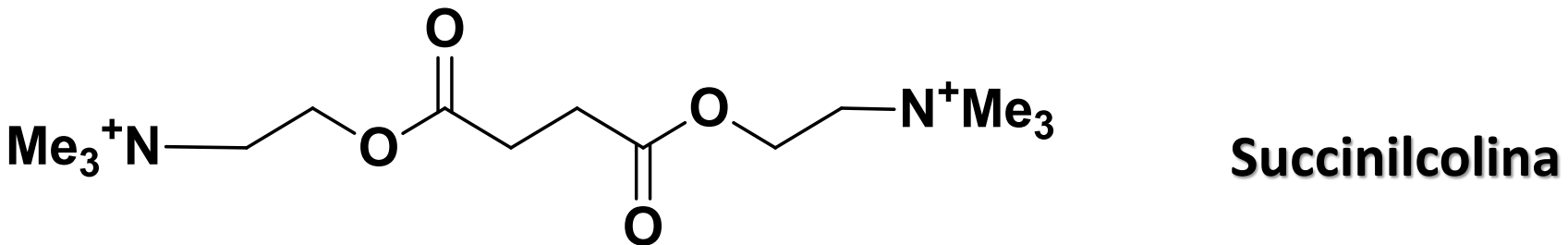
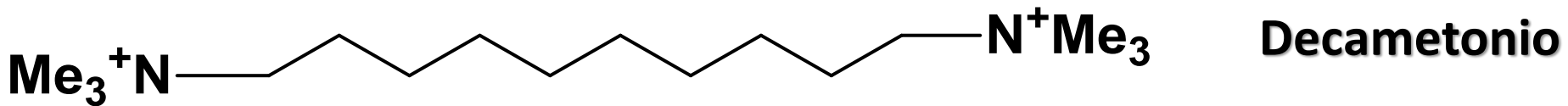


R = CH₃ Pancuronio

R = H Vecuronio

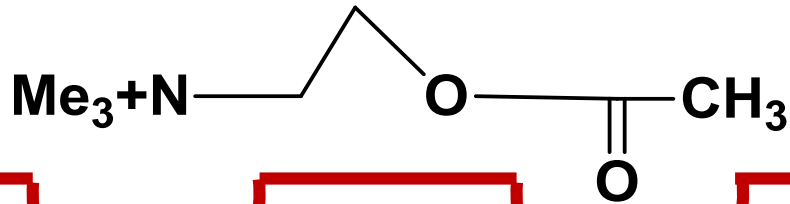
Leptocurari

- Molecole a lunga catena lineare
- Si massima attività quando i due gruppi ammonici quaternari sono separati da una catena metilenica di lunghezza nel range **10-16**
- La distanza fra le due teste cationiche varia nell'intervallo 10.8-18.2 Å
- Se si aumenta l'ingombro sterico dei gruppo legati agli atomi di azoto quaternari si passa progressivamente da leptocurari a pachicurari



Leptocurari

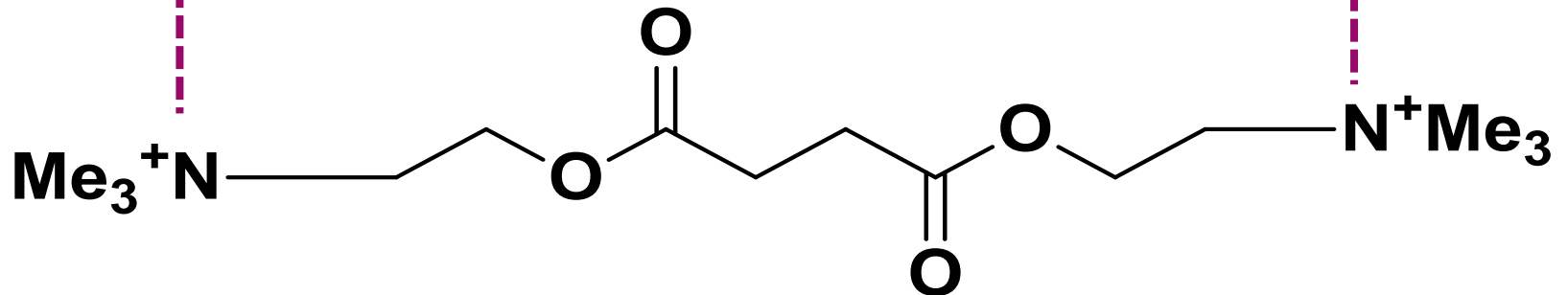
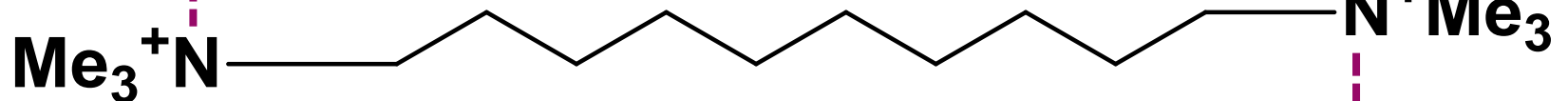
10.6 Å



Sito anionico
secondario

- Sito anionico
principale

DECAMETONIO



SUCCINILCOLINA