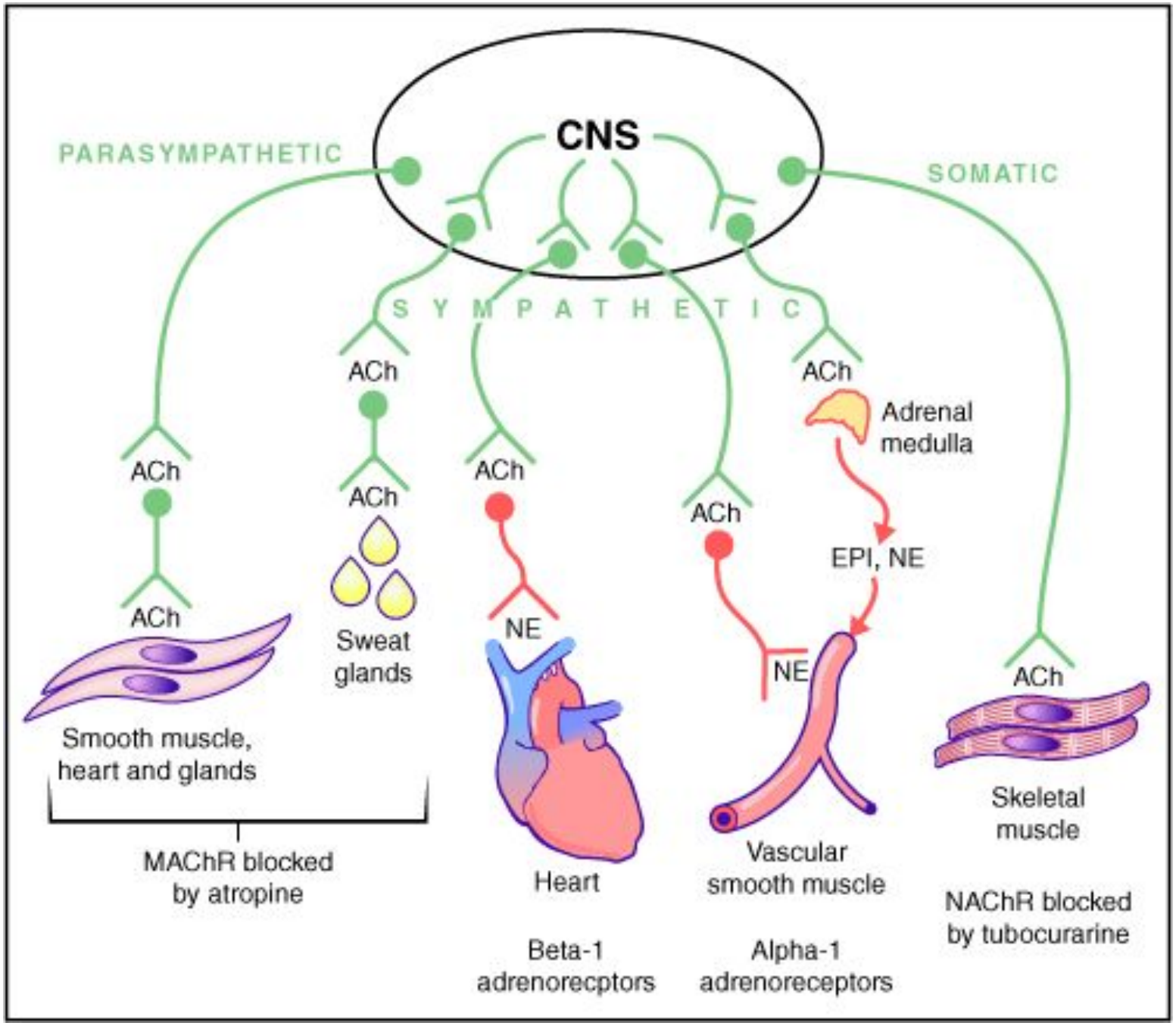
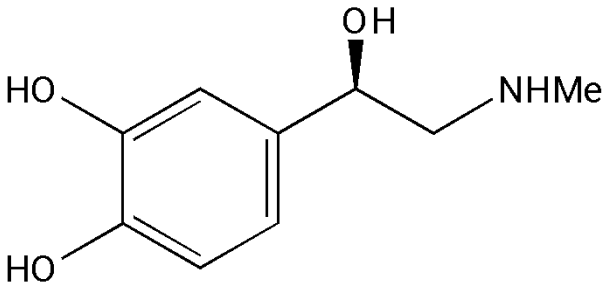
Адренергические средства

Проф. О.С.Медведев

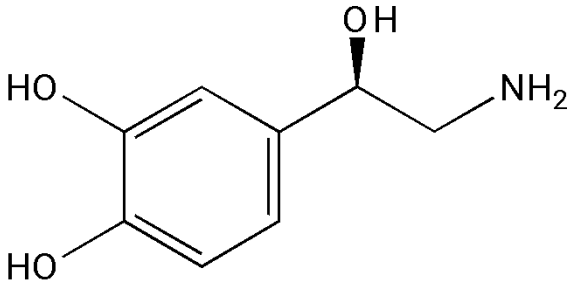
Москва, 2010


CNS
PARASYMPATHETIC
SOMATIC
SYMPATHETIC
ACh
ACh
ACh
ACh
ACh
ACh
ACh
Adrenal medulla
EPI, NE
NE
NE
Sweat glands
Smooth muscle, heart and glands
MAChR blocked by atropine
Heart
Beta-1 adrenorecptors
Vascular smooth muscle
Alpha-1 adrenoreceptors
Skeletal muscle
NAChR blocked by tubocurarine

I. Adrenergic Nervous System:



Epinephrine
(Adrenaline)



Norepinephrine
(Noradrenaline)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1936

"for their discoveries relating to chemical transmission of nerve impulses"

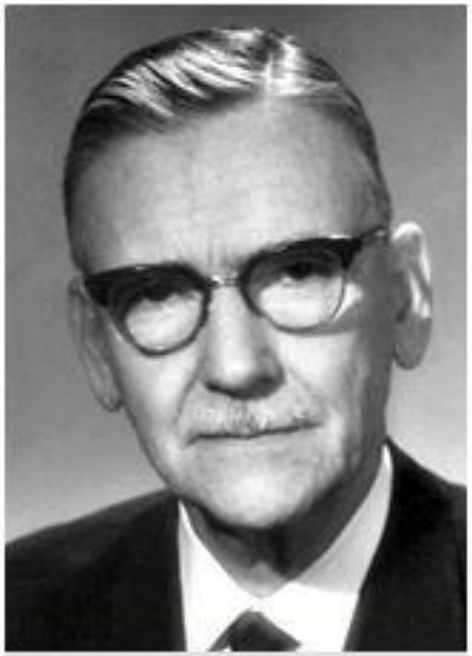
Sir Henry Hallett Dale

Otto Loewi

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1970

"for their discoveries concerning the humoral transmittors in the nerve terminals and the mechanism for their storage, release and inactivation"

Sir Bernard Katz



Ulf von Euler

Julius Axelrod

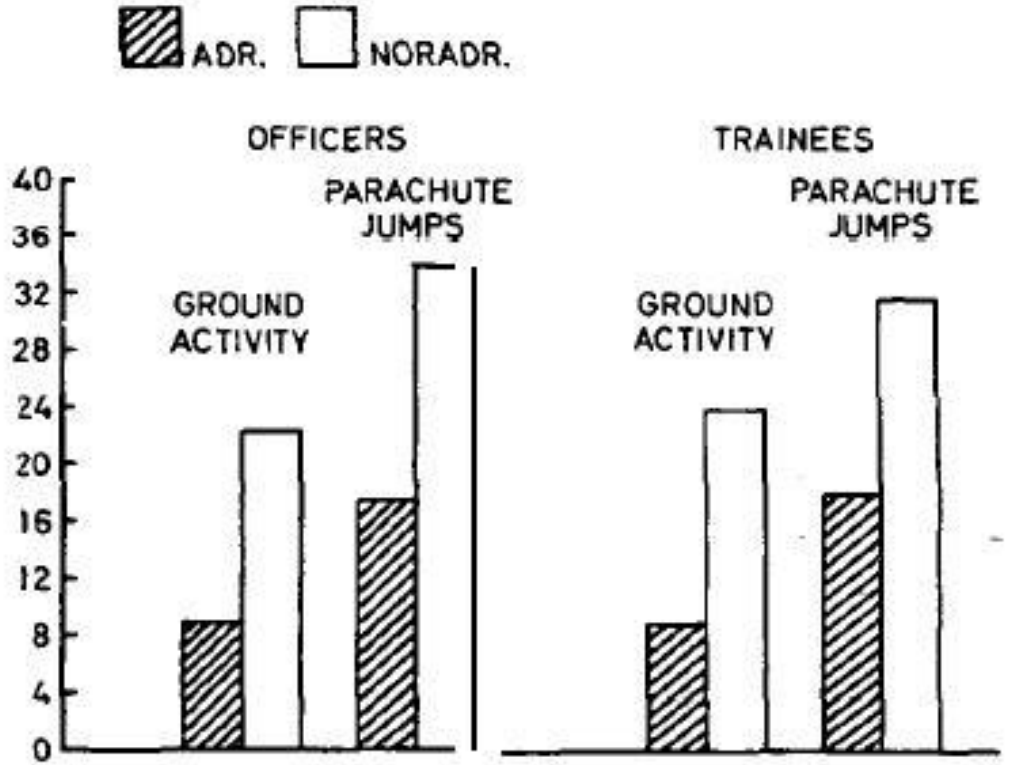


Fig. 1. Average adrenaline and noradrenaline excretion in urine in mg/min in officers and trainees during ground activity andduring a 2-3 hour period including parachute jumps. (Bloom, Von Euler and Frankenhaeuser[20])

Fight or Flight Response:

- These catecholamine hormones facilitate immediate physical reactions associated with a preparation for violent muscular action. (Gleitman, et al, 2004). These include the following:

- ・Acceleration of heart and lung action・Inhibition of stomach and intestinal action
- ・Constriction of blood vessels in many parts of the body
- ・Liberation of nutrients for muscular action
- ・Dilation of blood vessels for muscles
- ・Inhibition of tear glands and salivation
- ・Dilation of pupil
- ・Relaxation of bladder
- ・Inhibition of erection

Эффекты стимуляции симпатической нервной системы

1. Мидриаз
2. Стимуляция сердца
   - усиление и учащение сокращений,
   - повышение автоматизма проводящей системы,
   - облегчение атриовентрикулярной проводимости
3. Сужение артерий и вен
4. Повышение артериального давления
5. Расслабление гладких мышц кишечника, мочевого пузыря
6. Повышение тонуса сфинктеров кишечника, мочевого пузыря

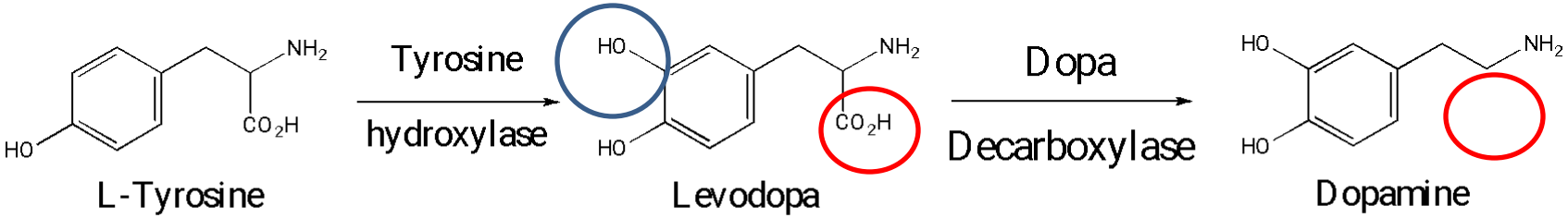
JULIUS AXELROD

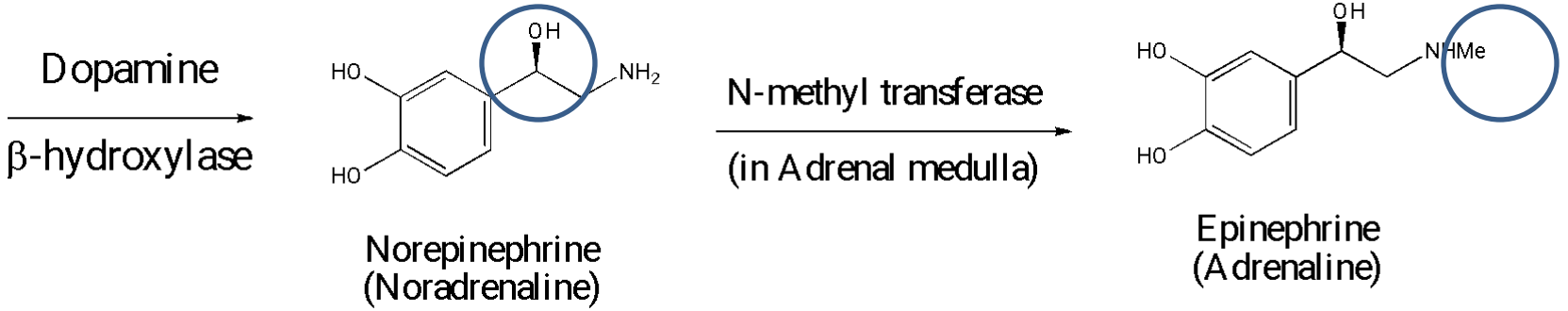
Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis

Nobel Lecture, December 12, 1970

When I joined the National Institute of Mental Health in 1955, I began to think of an appropriate problem on which to work. In reading the literature I was surprised to learn that very little was known about the metabolism of noradrenaline and adrenaline. In 1946 Von Euler[1] isolated and identified nor-adrenaline in the sympathetic nervous system and was later to develop sensitive methods for measuring this catecholamine in tissues[2]. In 1954 I had been working on the *in vivo*[3] and *in vitro*[3] metabolism of amphetamines and compounds related in structure to catecholamines. Because of this background, I decided to work on the metabolism of noradrenaline and adrenaline

Biosynthesis of norepinephrine and epinephrine





Механизм обратного захвата норадреналина re-uptake 1

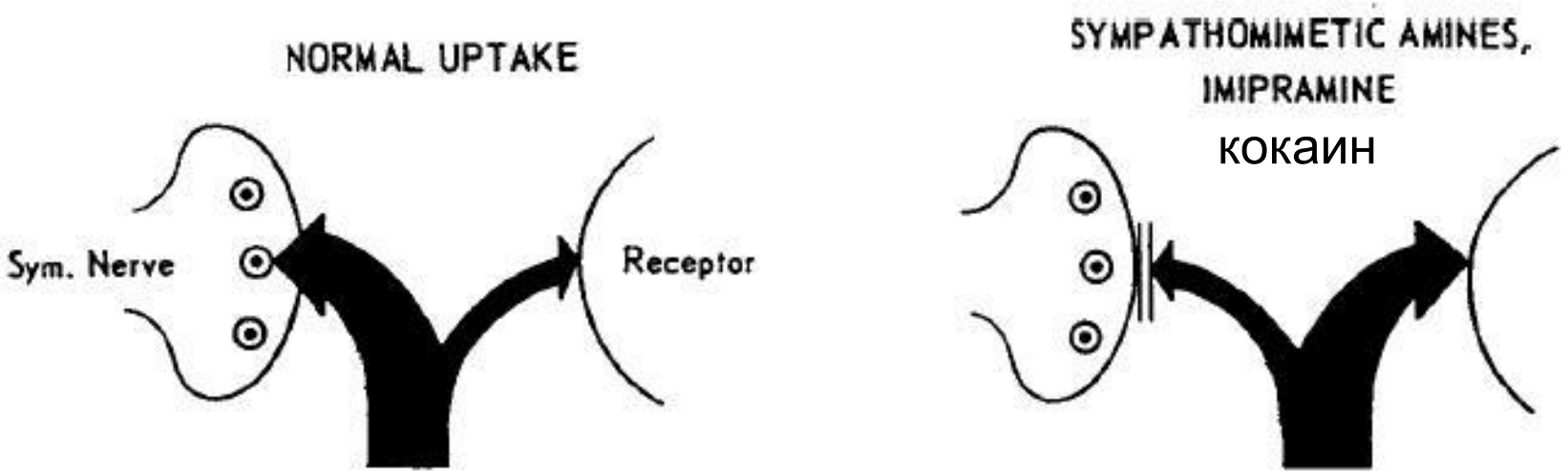
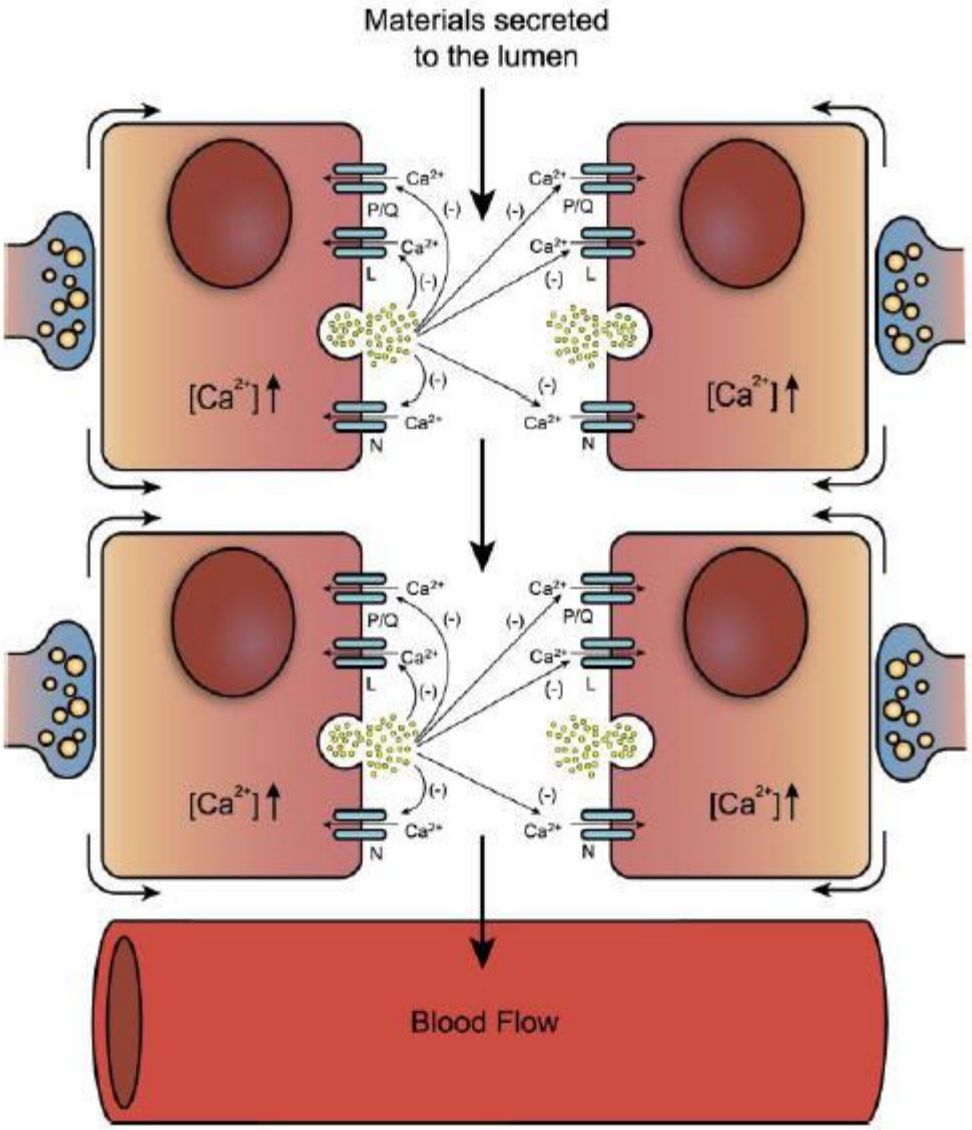
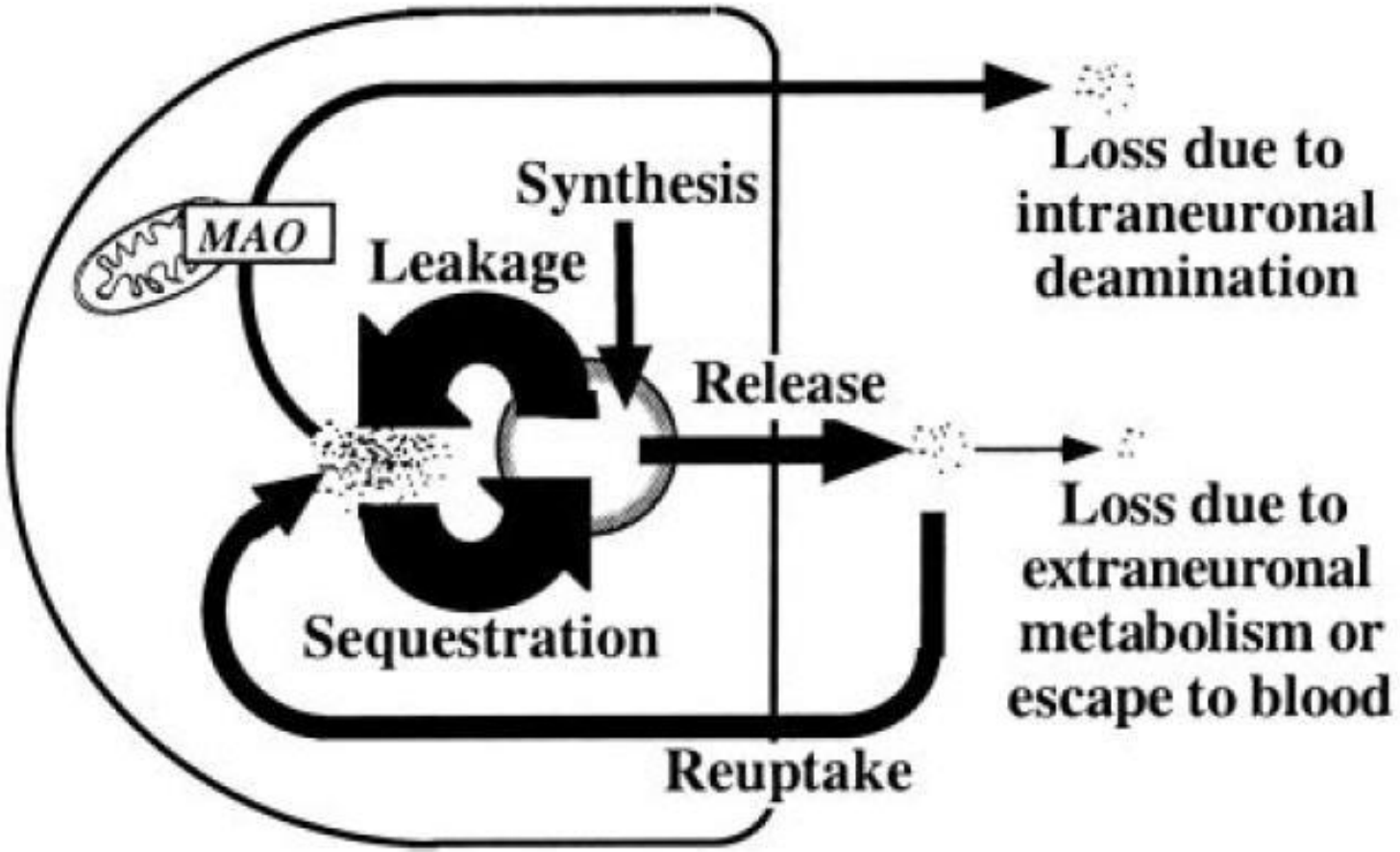


Fig. 5. Effect of drugs on uptake of noradrenaline at the sympathetic nerve terminal.

Механизм обратного захвата отсутствует в надпочечниках!!!

АТФ и опиаты,
выделяющиеся
вместе с Адр и НорАдр
ингиби-
Руют кальциевые каналы
($P_{2 и}$
Опиатные рецепторы)
ограничивают выброс
катехол-
аминов




Loss due to
intraneuronal
deamination
Synthesis
MAO
Leakage
Release
Loss due to
extraneuronal
metabolism or
escape to blood
Sequestration
Reuptake

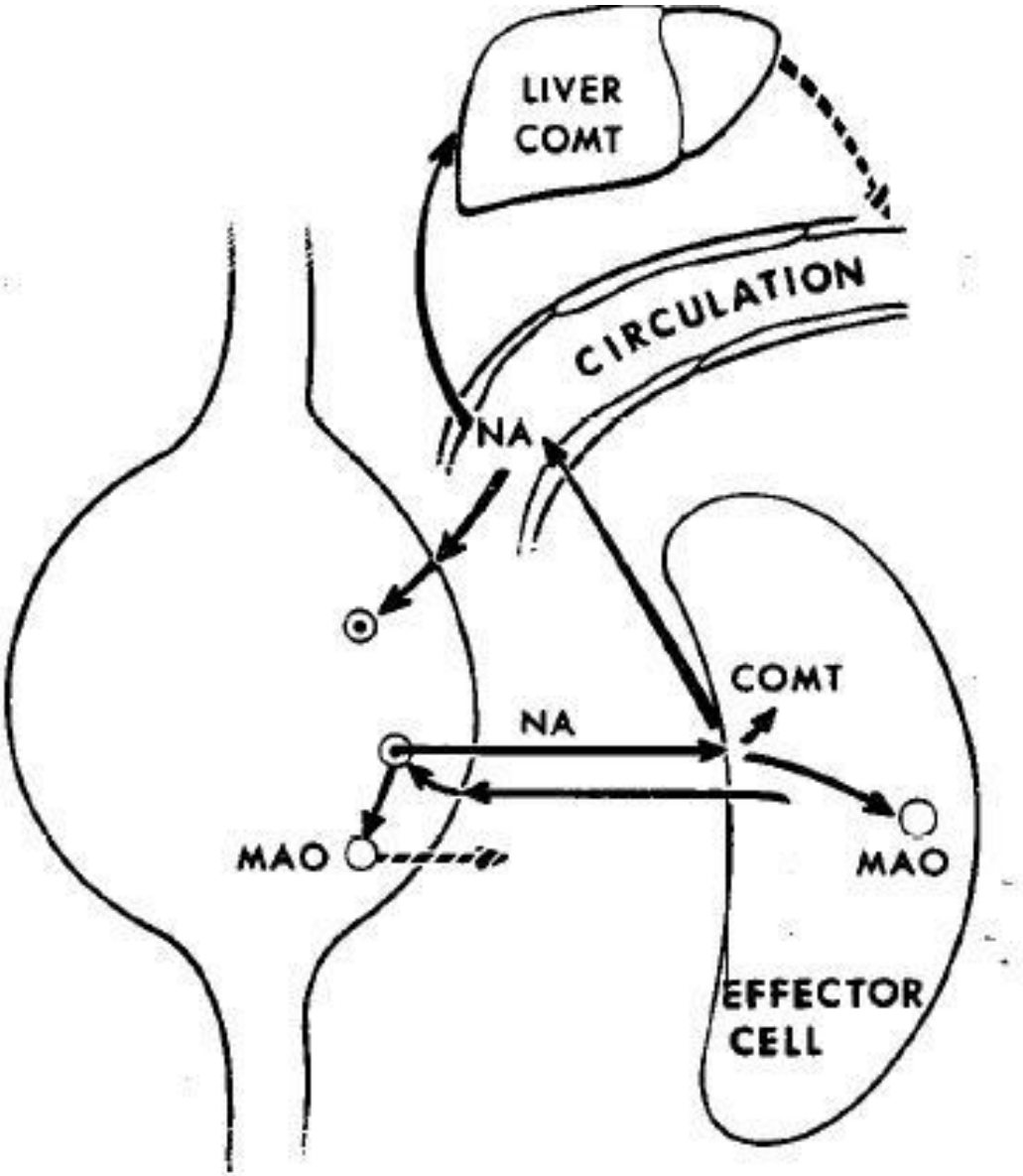
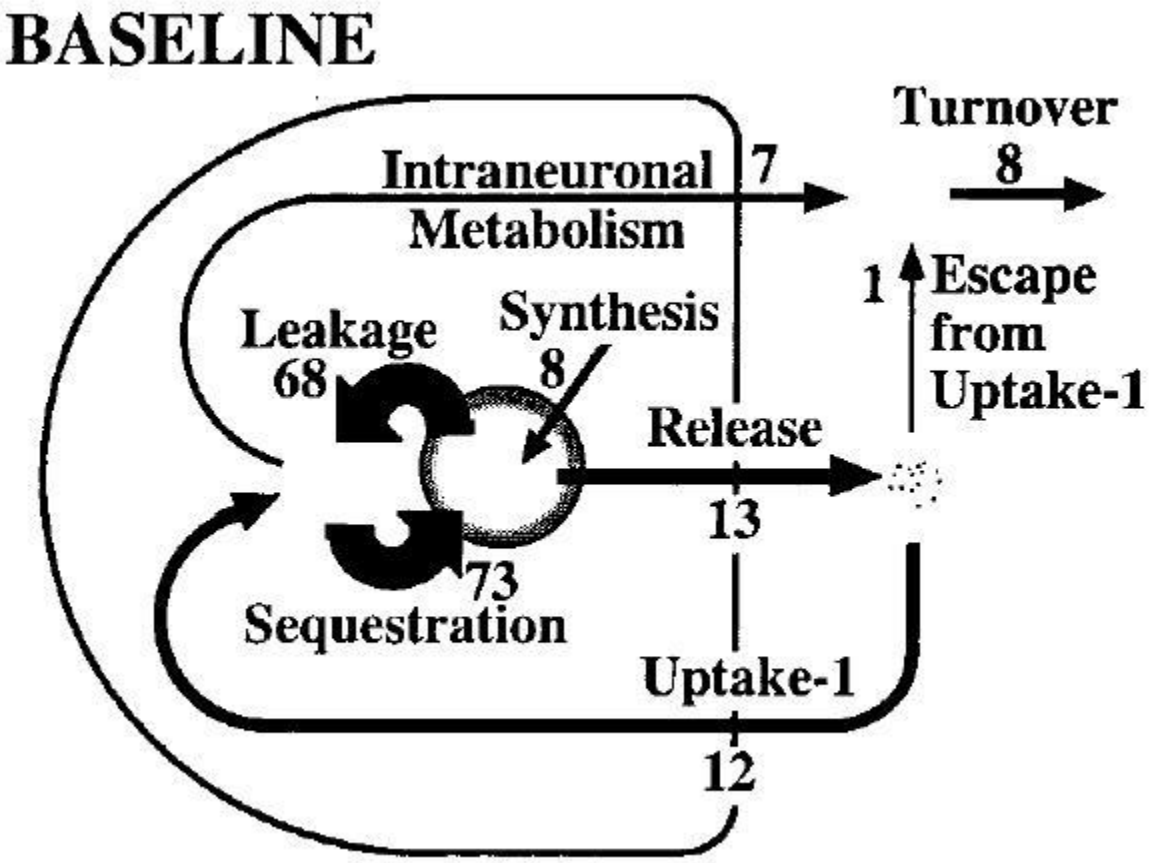
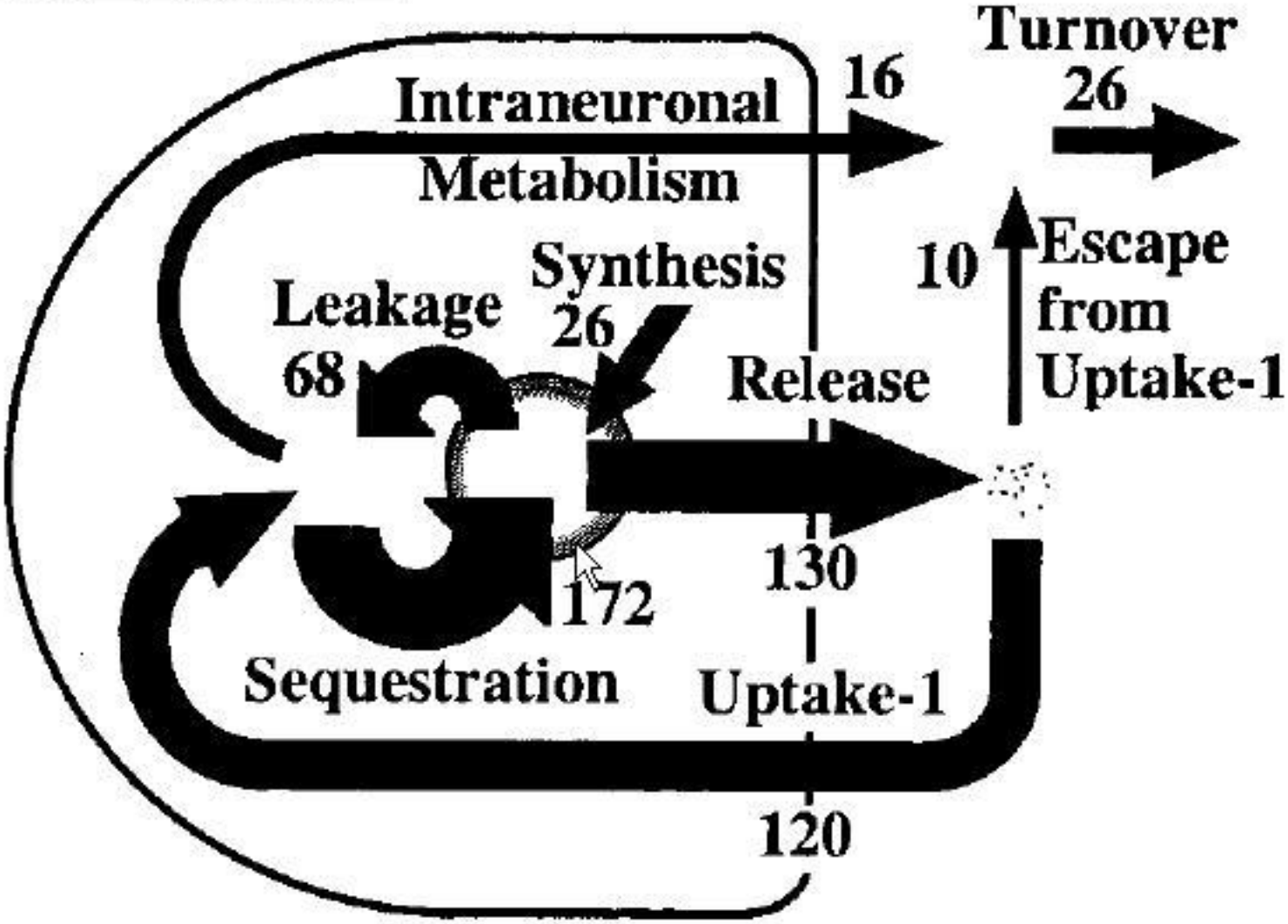


Fig. 4. Fate of noradrenaline (NA) at a varicosity of the sympathetic nerve terminal. COMT is catechol-O-methyltransferase; MAO is monoamine oxidase.

Обмен норадреналина в симпатическом окончании



EXERCISE


Turnover
26
Intraneuronal
Metabolism
16
Synthesis
26
Leakage
68
10
Escape
from
Uptake-1
Release
130
172
Sequestration
Uptake-1
120

Методы измерения симпатической активности у человека

1. Микроэлектродная регистрация активности симпатических волокон в смешанных кожных и мышечных нервах

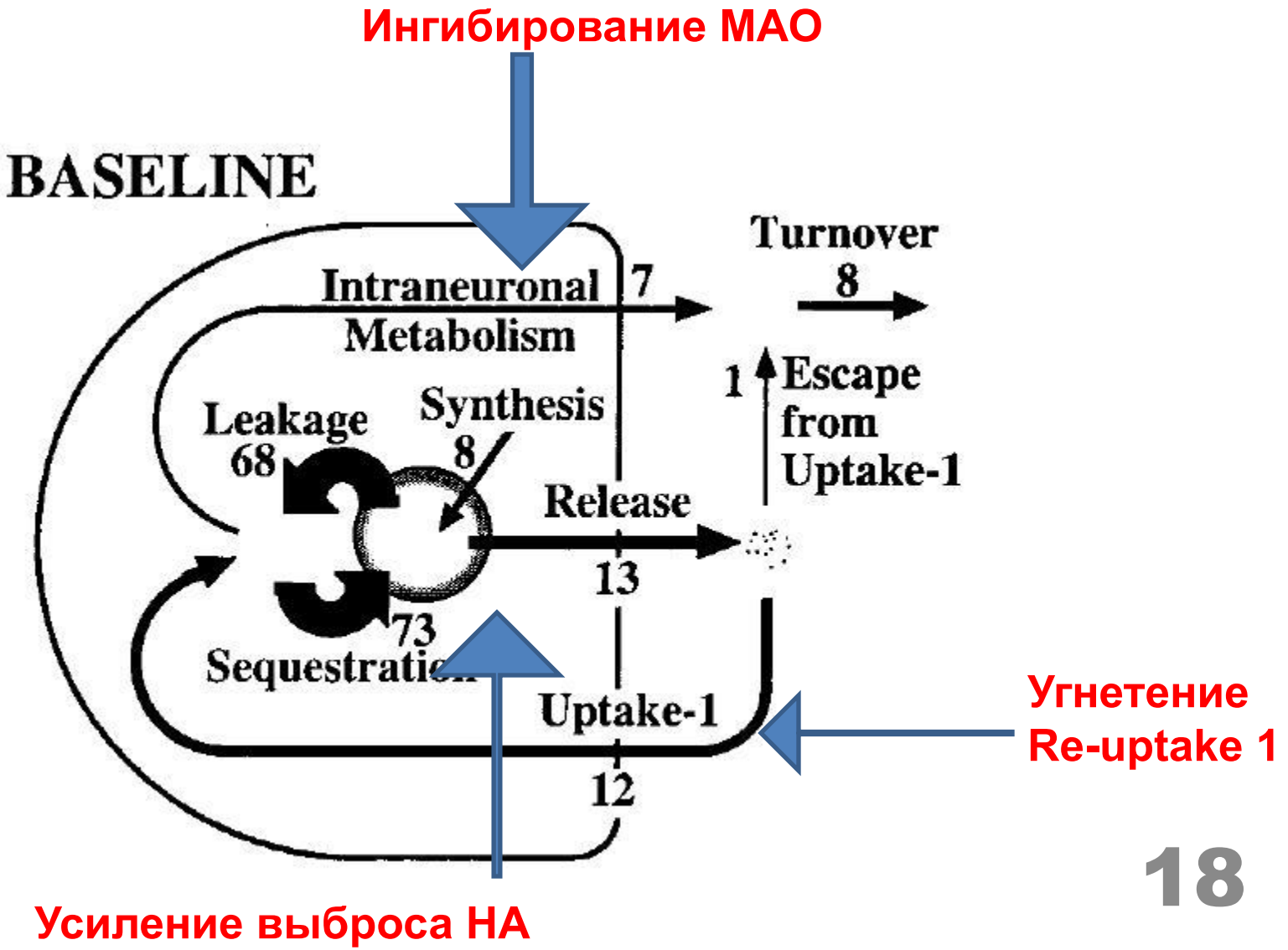
2. Метод SPILLOVER норадреналина. Основан на внутривенном введении меченого тритием норадреналина с последующим определением концентрации меченого и эндогенного уровней НА.

3. Определение концентрации катехоламинов в крови

4. Определение концентрации катехоламинов в моче

5. Оценка вариабельности сердечного ритма

Обмен норадреналина в симпатическом окончании



Средства, усиливающие адренергическую передачу

1. Симпатомиметики

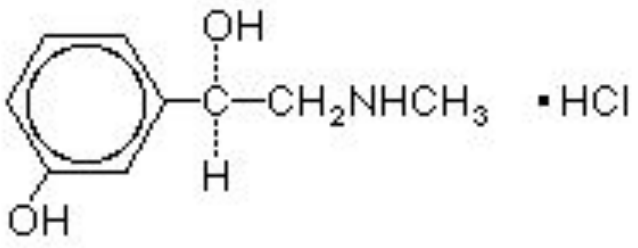
(Адреностимуляторы непрямого действия, оказывают эффект на симпатическое окончание)

2. Адреномиметики

(стимулируют адренорецепторы)

Симпатомиметики

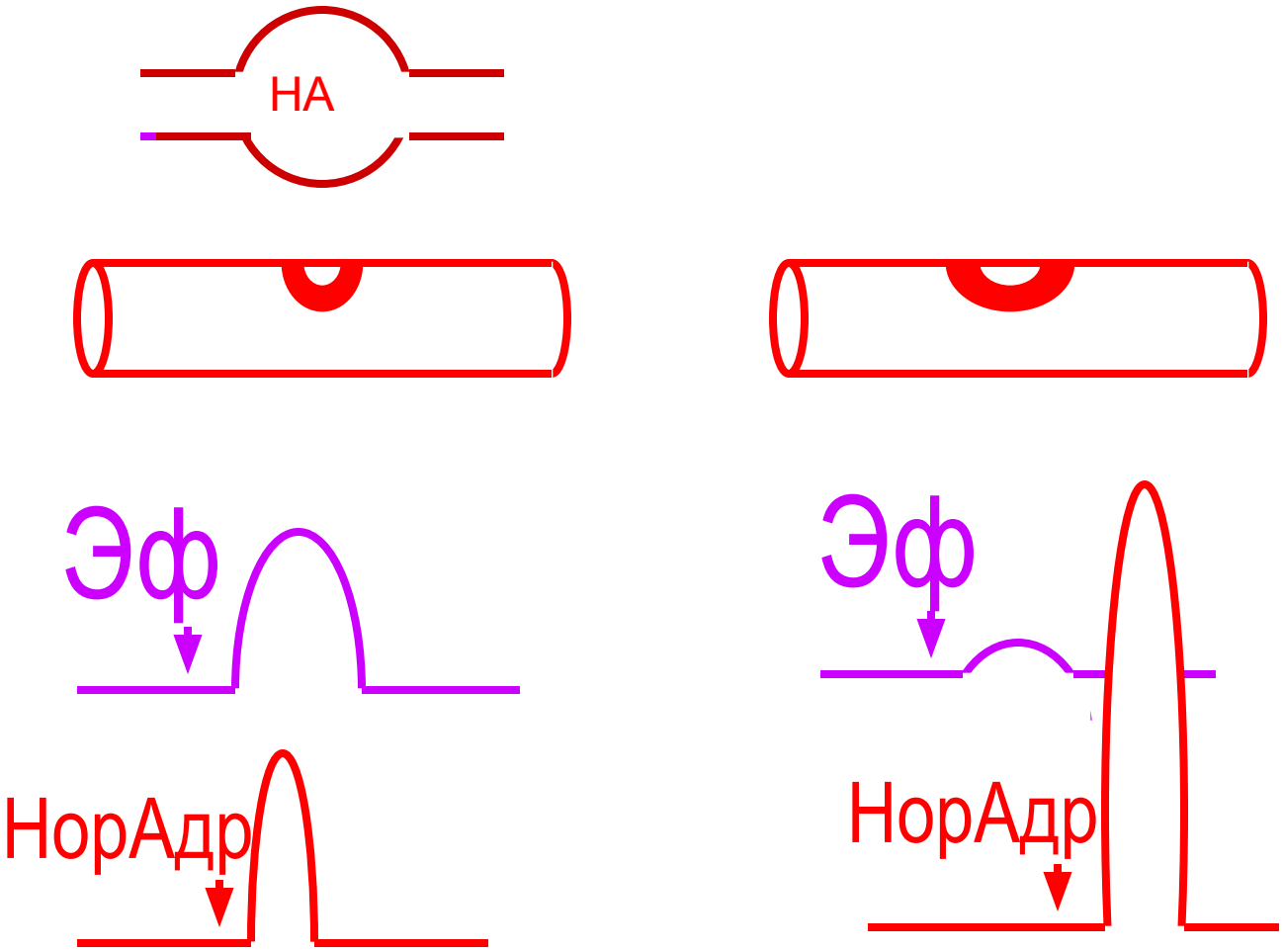
1. Усиление выброса норадреналина из везикул
    - эфедрин
    - амфетамин
    - тирамин



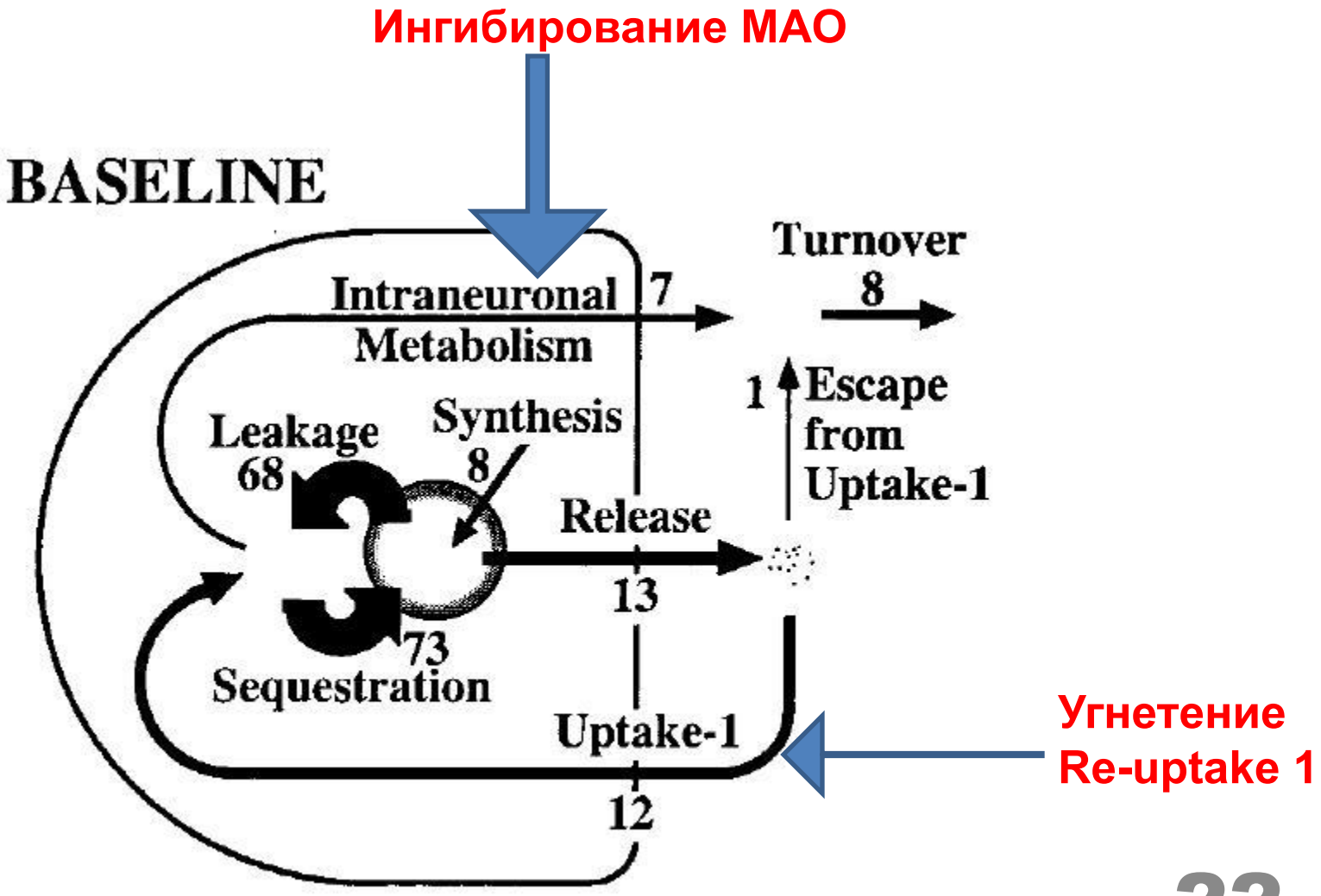
- эфедрин

$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

Тонус сосудов



Обмен норадреналина в симпатическом окончании

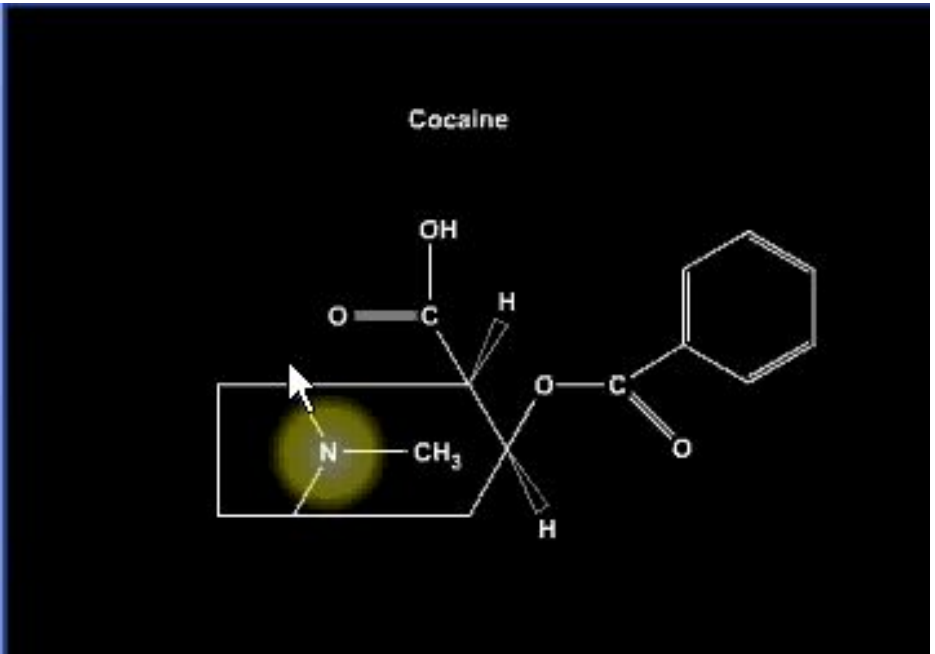


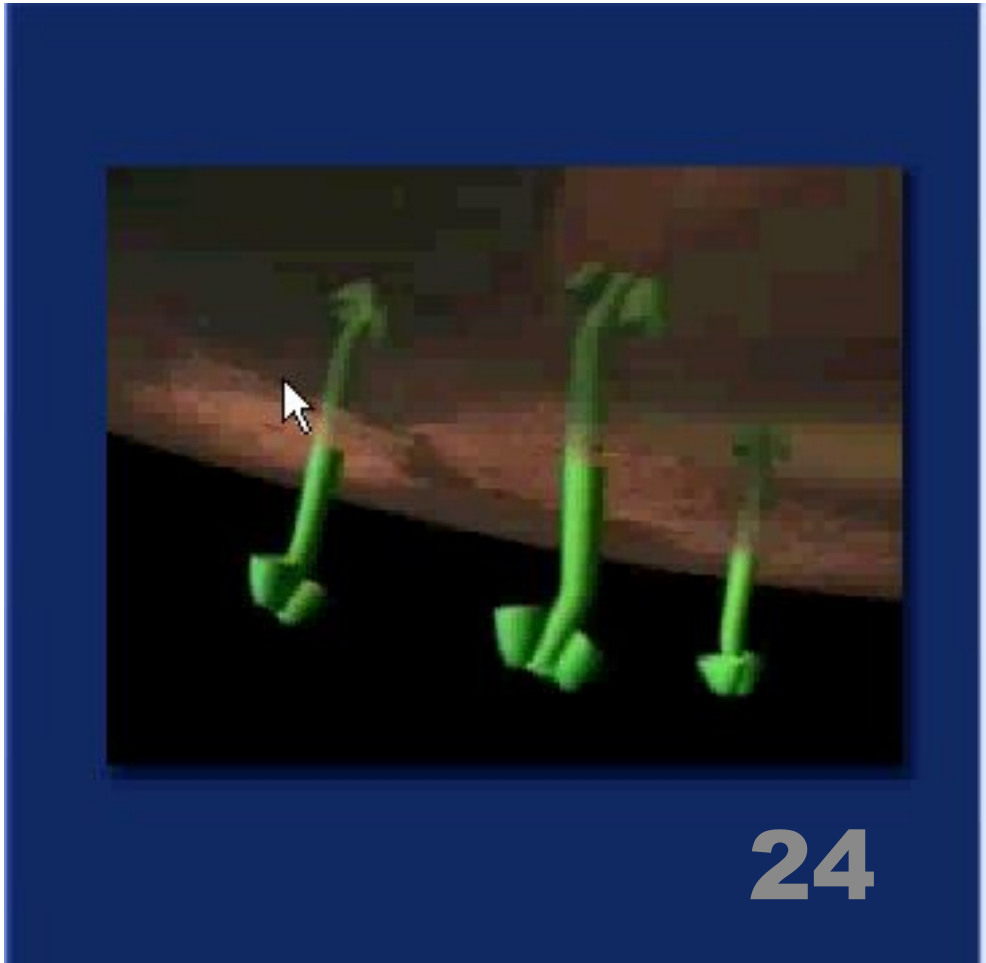
Симпатомиметики (продолж.)

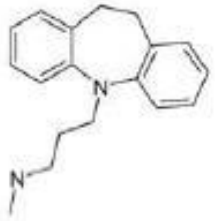
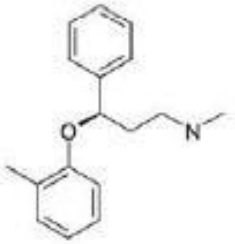
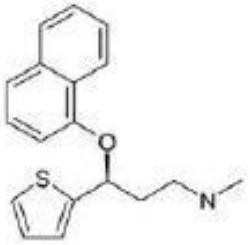
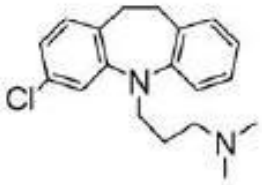
2. Ингибиторы моно-амино-оксидазы (МАО)
   - ниаламид

3. Ингибиторы обратного захвата норадреналина
   - имипрамин
   - амитриптилин
   - кокаин

Имипрамин и кокаин - ингибиторы Обратного захвата катехоламинов





Compound	Structure	[^{3}H]-Nisoxetine Binding K_i, nM	[^{3}H]-NE Uptake IC_{50}, nM
Desipramine		2.3 ± 0.2	8.9 ± 0.2
Atomoxetine		3.5 ± 0.3	5.8 ± 1.5
Duloxetine		7.3 ± 0.5	10.1 ± 2.2
Clomipramine		144 ± 21	346 ± 61

Journal of Biomolecular Screening 2007:436-441)

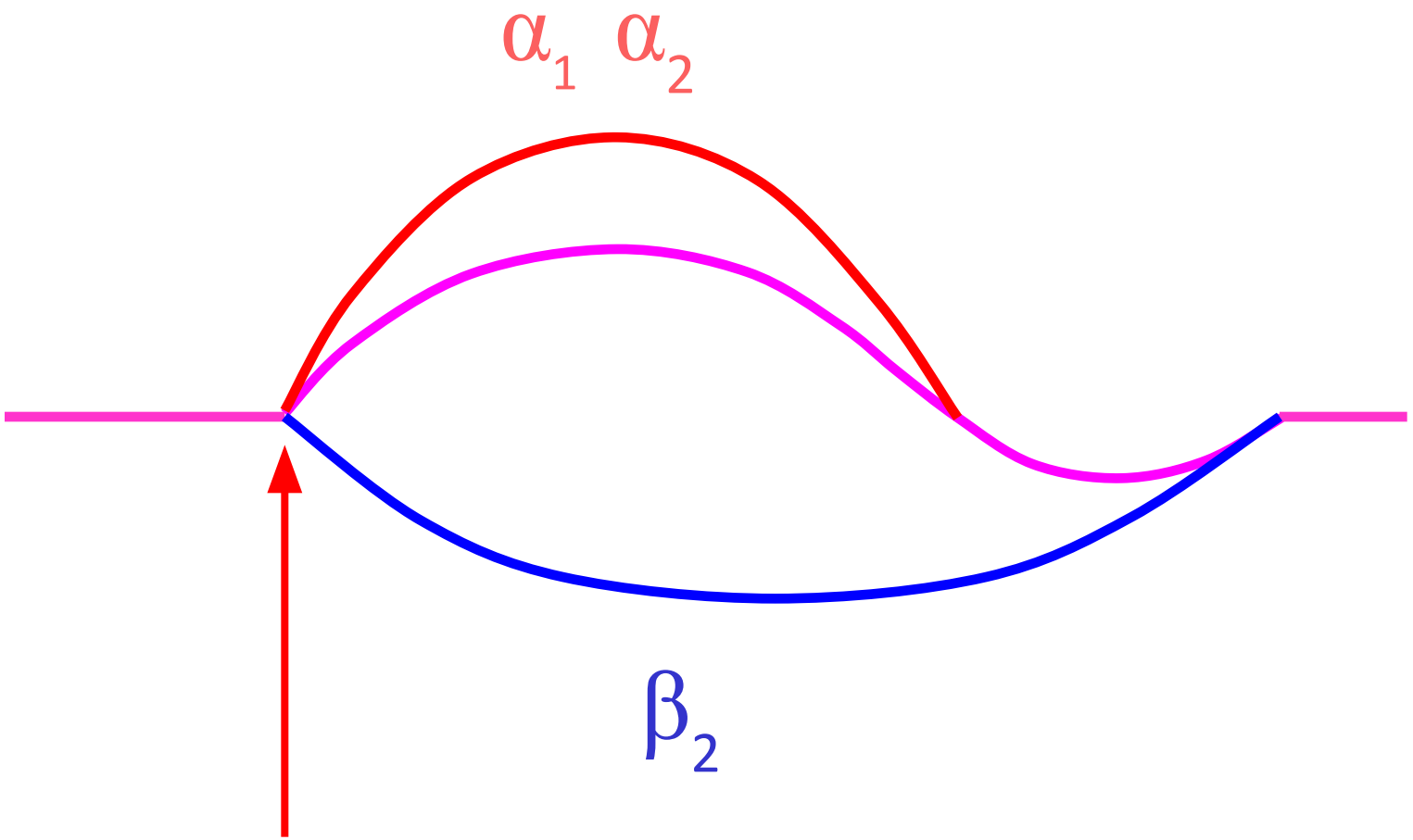
In 1913 Henry Dale observed that adrenaline constricted some blood vessels while relaxing others. It was not until 1948; however, that a scientist named Ahlquist defined 2 receptor subtypes based on rank order of potency of various catecholamines, including adrenaline, noradrenaline and isoprenaline.

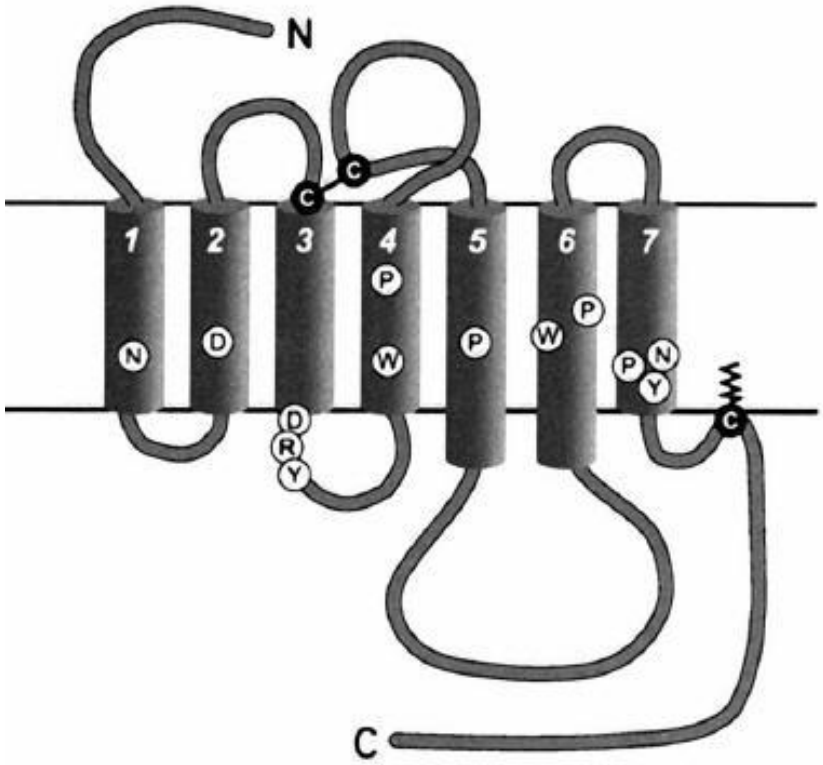
2 receptor subtypes were called a and b and were defined in order of agonist potencies as follows

alpha -receptor -Noradrenaline > Adrenaline > Isoprenaline
beta -receptor Isoprenaline > Adrenaline > Noradrenaline

http://www.uni-graz.at/~binder/science/betaintro.htmlThe

Тонус артериальных сосудов





Family A. Rhodopsin/ß2 adrenergic receptor-like

Biogenic amine receptors (adrenergic, serotonin, dopamine, muscarinic, histamine)

CCK, endothelin, tachykinin, neuropeptide Y, TRH, neurotensin, bombesin, and growth hormone secretagogues receptors plus vertebrate opsins

Invertebrate opsins and bradykinin receptors

Adenosine, cannabinoid, melanocortin, and olfactory receptors.

Chemokine, fMLP, C5A, GnRH, eicosanoid, leukotriene, FSH, LH, TSH, fMLP, galanin, nucleotide, opioid, oxytocin, vasopressin, somatostatin, and protease-activated receptors plus others.

Melatonin receptors and other non-classified

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1994

"for their discovery of G-proteins and the role of these proteins in signal transduction in cells"

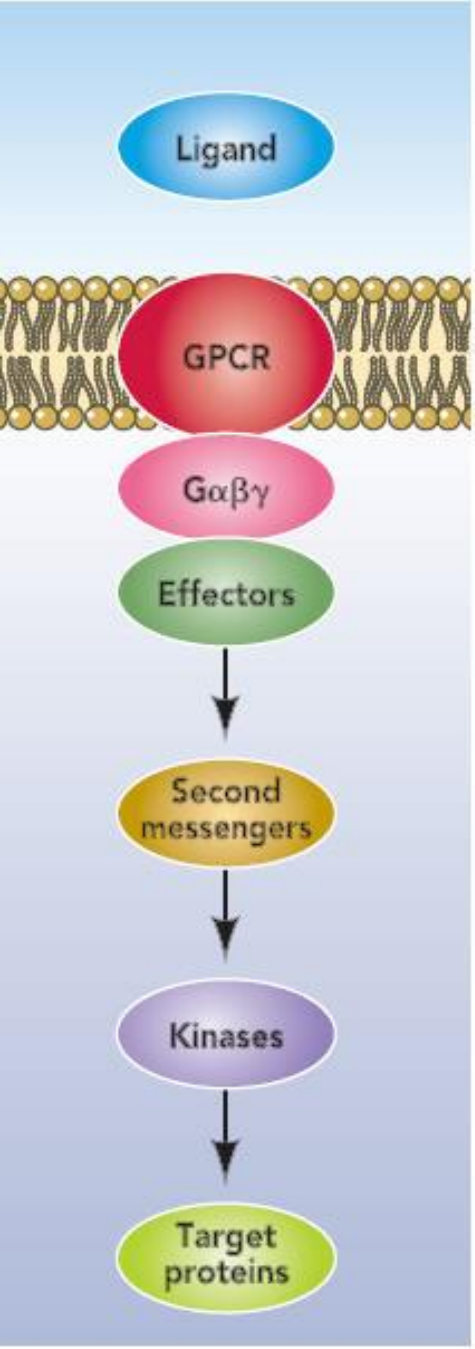
Alfred G. Gilman

1/2 of the prize

Martin Rodbell

1/2 of the prize

- A major new textbook of Pharmacology *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, was the fruit of the Goodman and Gilman collaboration, first published in 1941.
- I too was born in 1941 (in New Haven, Connecticut) and named Alfred Goodman Gilman. Perhaps my fate was sealed from that day; as my friend once said, I am probably the only person who was ever named after a textboook



norepinephrine

angiotensin II

endothelin

β_1-adrenergic receptor

α_1-adrenergic receptor

AT_1 receptor

ET_A receptor

Gαs/βγ

Gαq/βγ

Adenylyl cyclase

Phospholipase C-β_1

cAMP

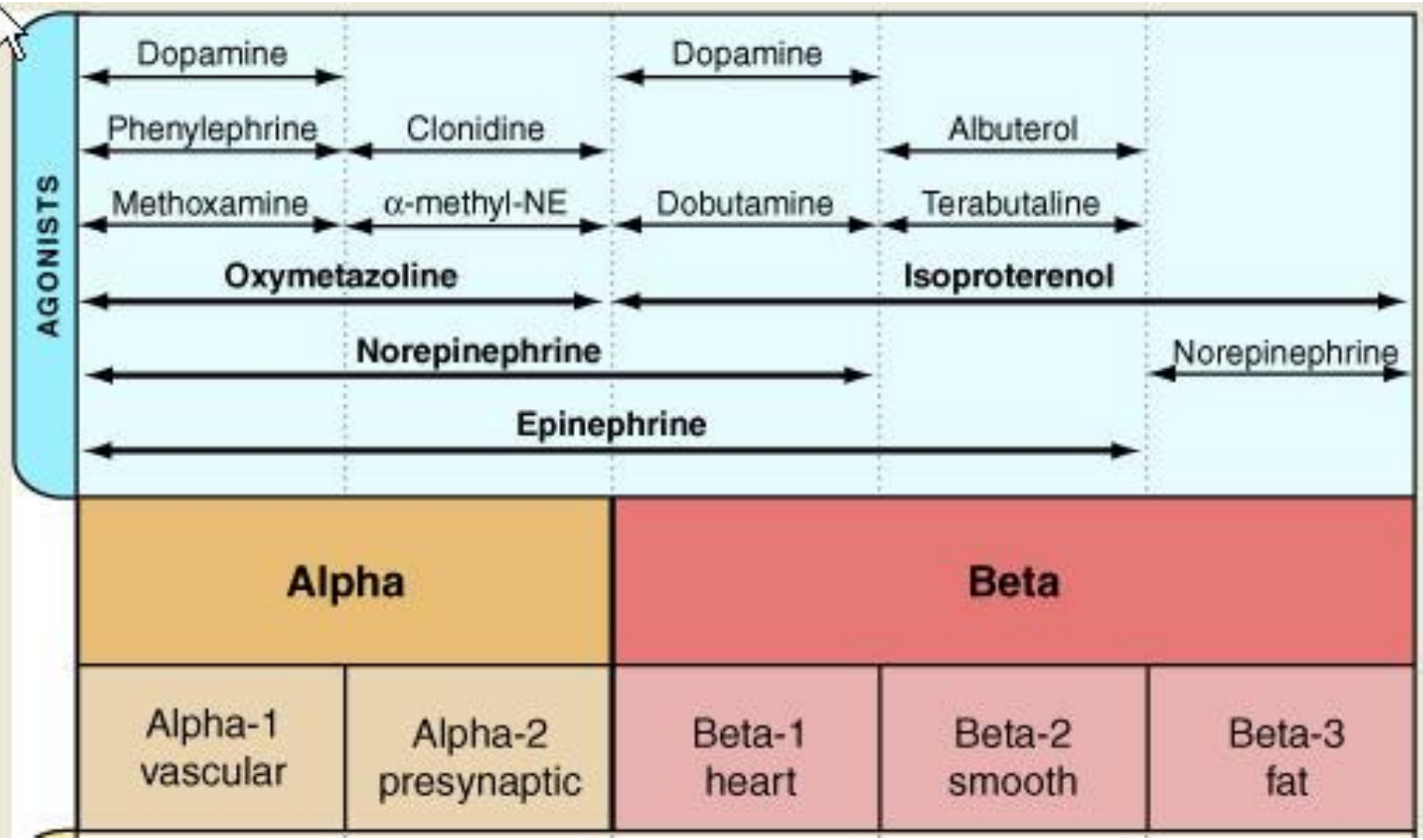
IP_3, diacylglycerol

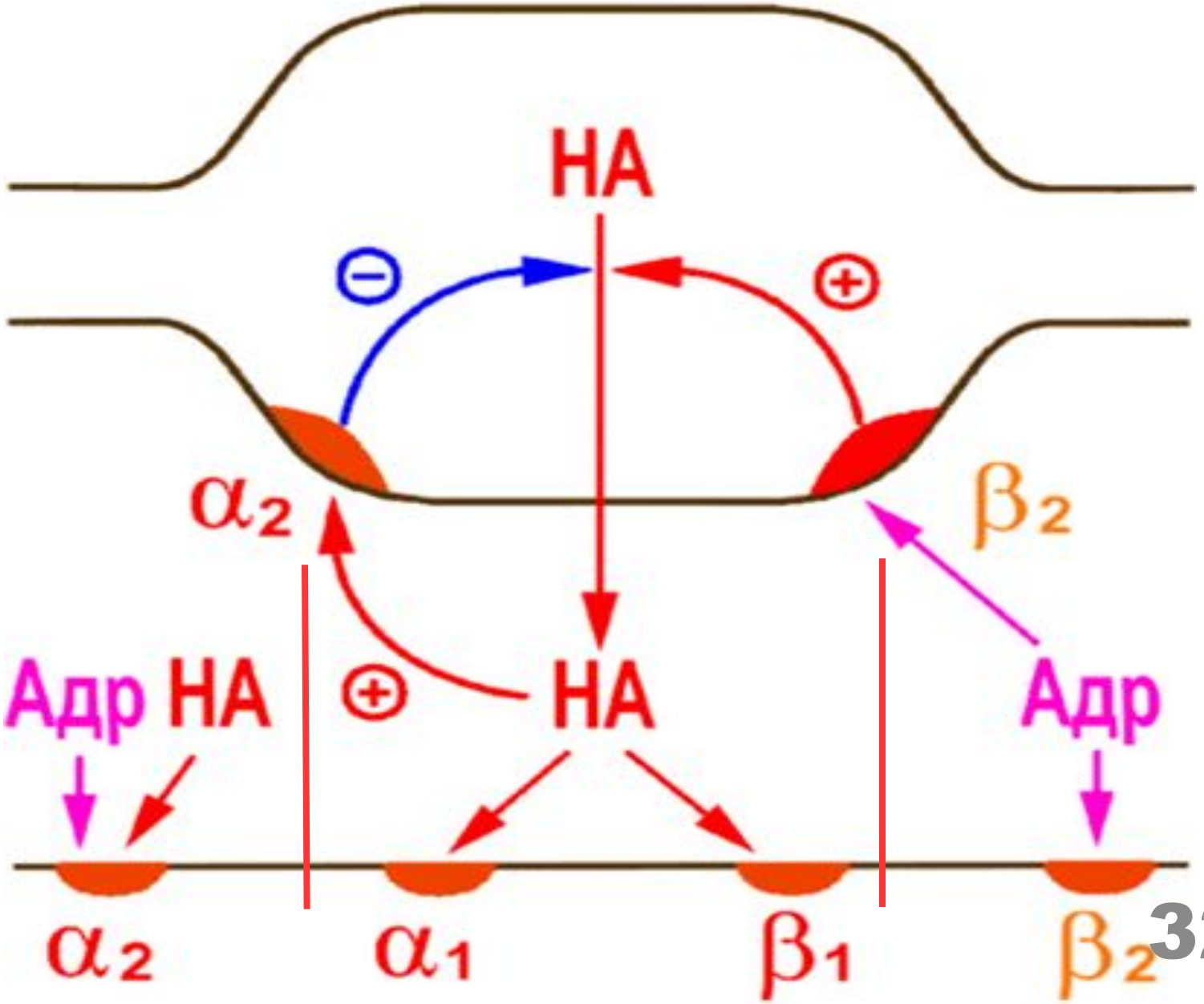
PKA

PKCα,δ,ϵ

Ca^{2+} channels (L-type, T-type, ryanodine receptors), K^+ channels (K_{ATP}, inward rectifiers), phospholamban, troponin-tropomyosin, transporters, transcription factors, mitochondrial regulators, etc.

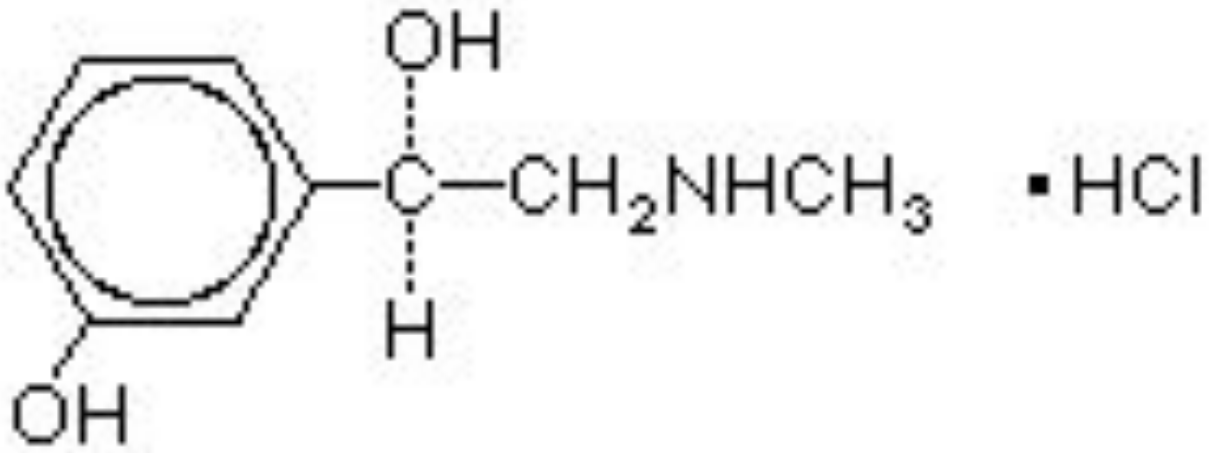
Адренергические рецепторы




НА
α2
β2
Адр НА
НА
Адр
α2
α1
β1
β2

Фенилэфрин

(мезатон)



$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

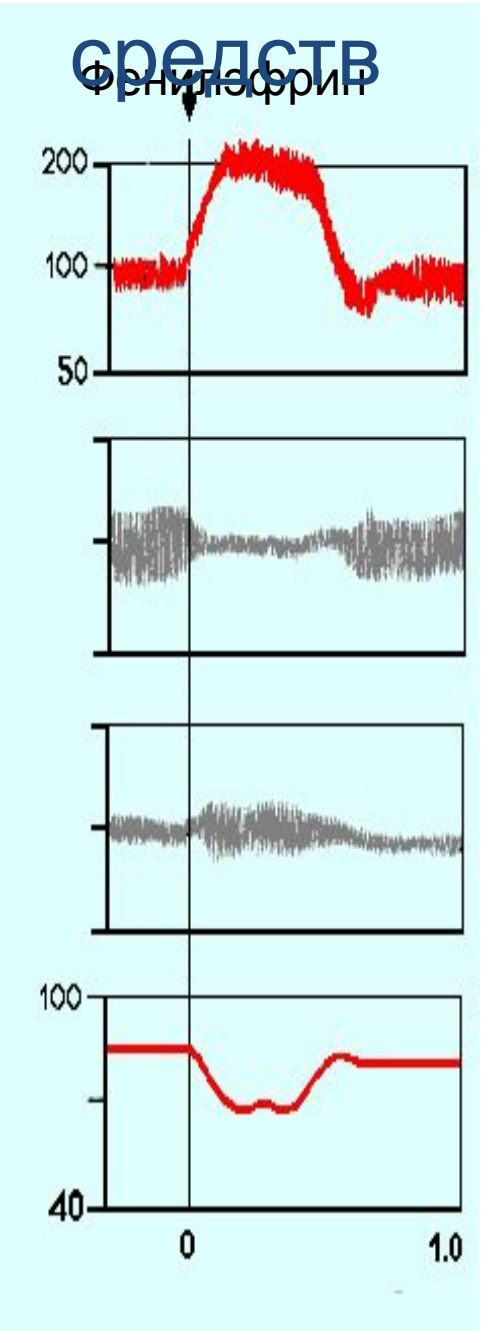
Ответы на внутривенное введение вазоактивных средств

Артериальное давление (мм.рт. ст)

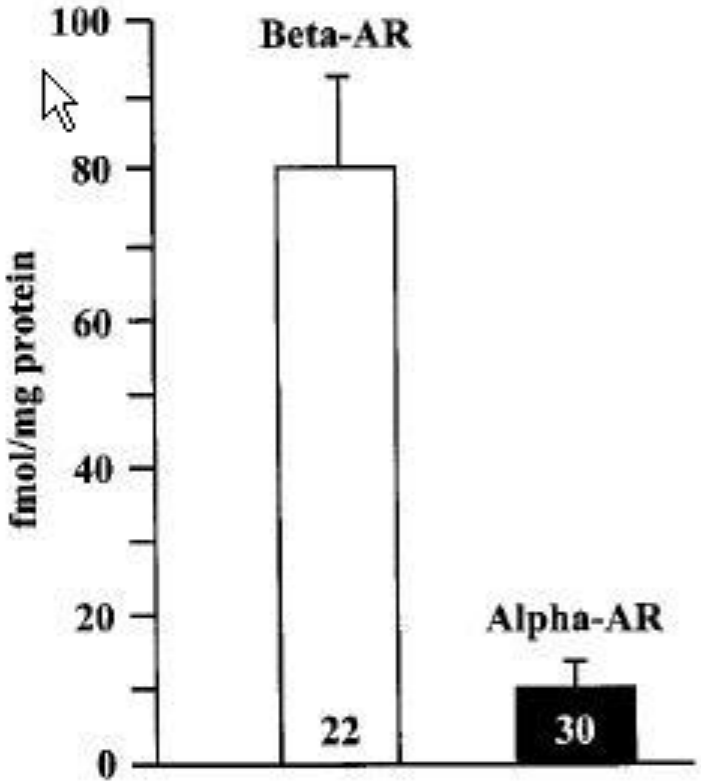
Симпатическая активность (усл. ед.)

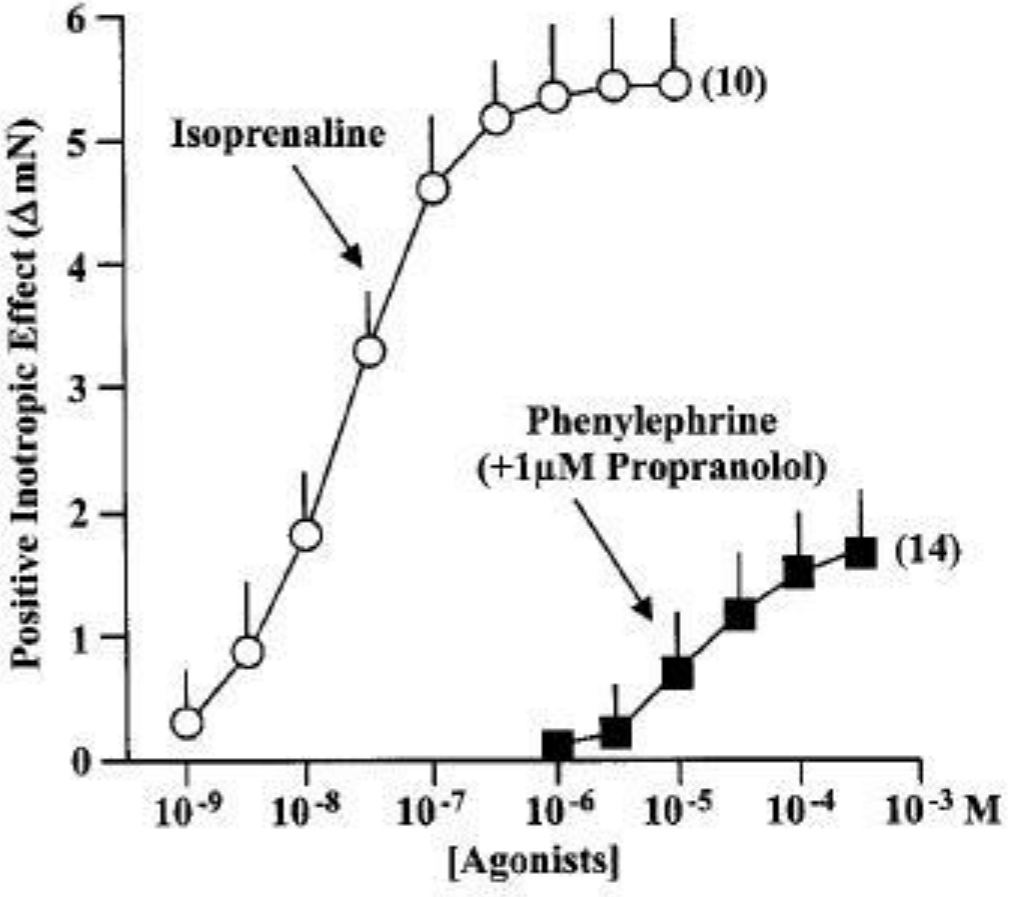
Активность n.vagus (усл.ед.)

Частота сердцебиений (уд./мин)

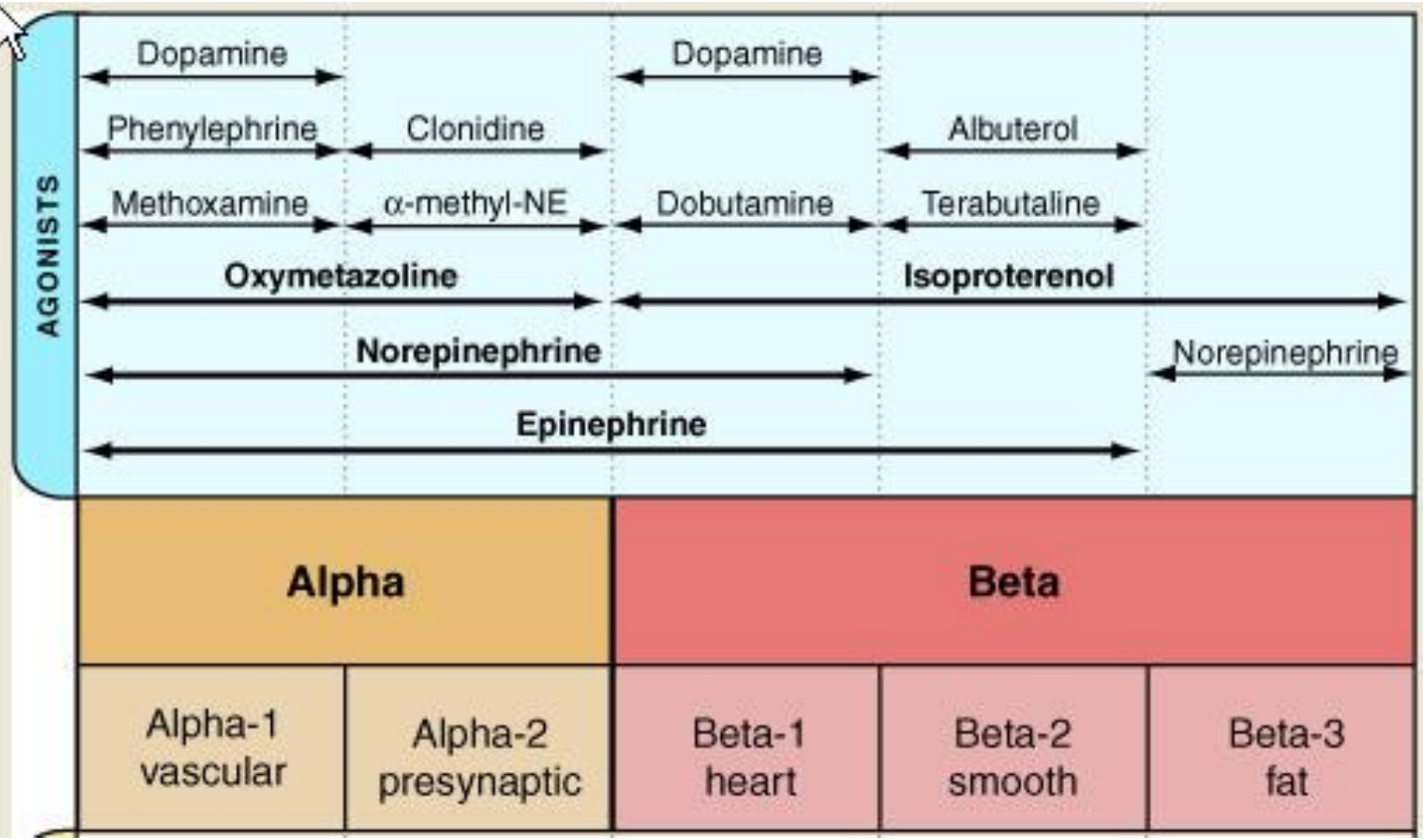


Бета- и альфа- адренорецепторы миокарда



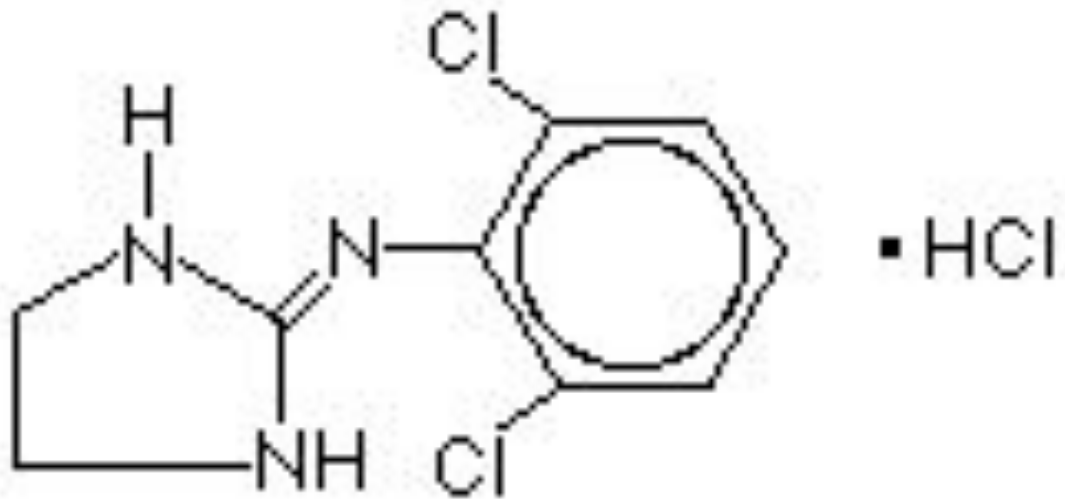


Адренергические рецепторы

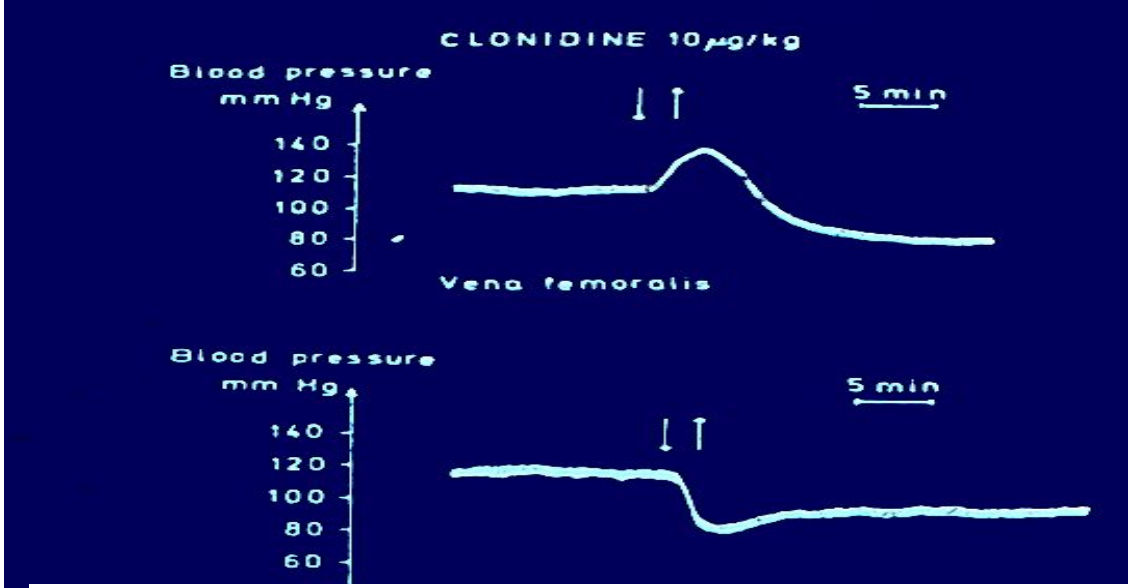


Клонидин

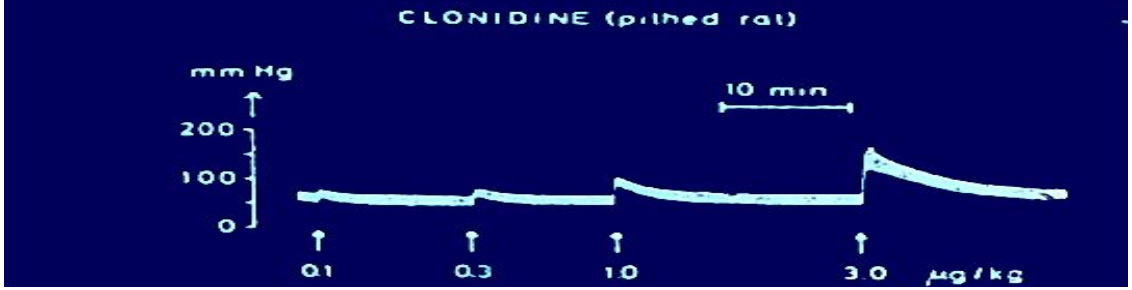
(клофелин)

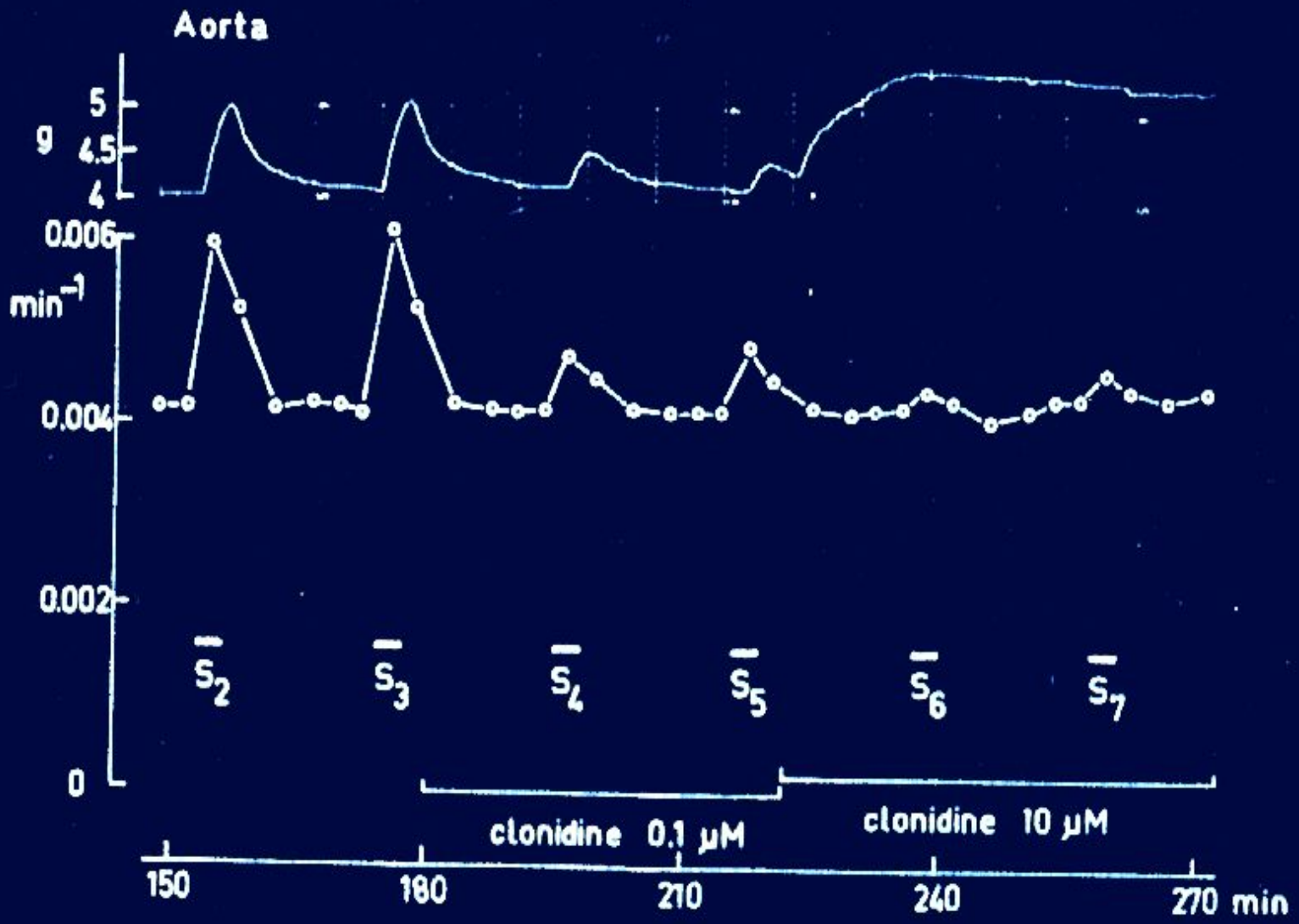


$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$

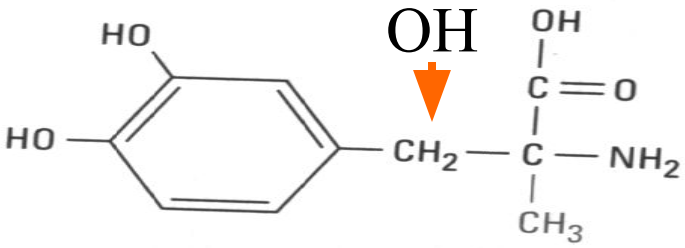


by Bock and VAN ZWIETEN, 1971, with permission.

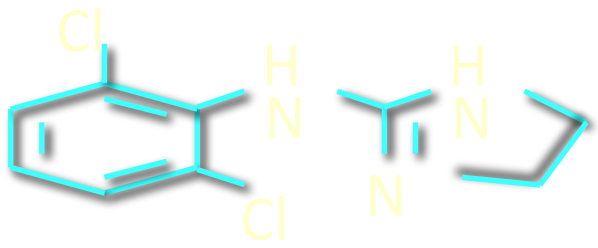



Aorta
g
5
4.5
4
0.006
min⁻¹
0.004
0.002
0
S2
S3
S4
S5
S6
S7
clonidine 0.1 μM
clonidine 10 μM
150
180
210
240
270 min

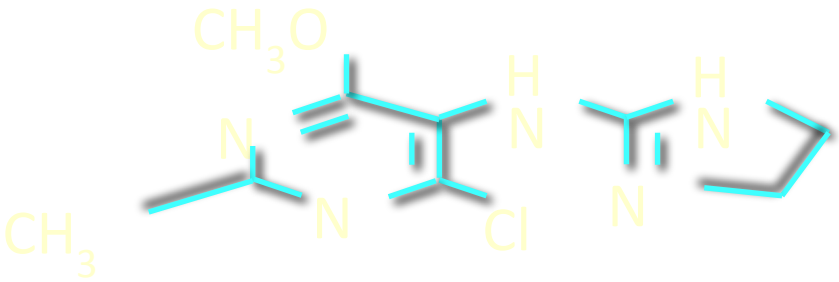
Агонисты Альфа2-адренорецепторов



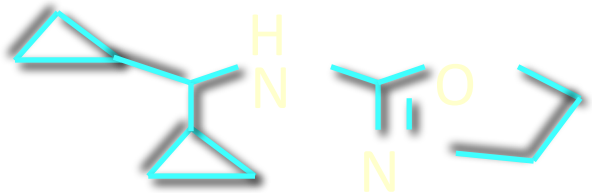
α-Methyldopa
(α-methyl group in color)



Clonidine

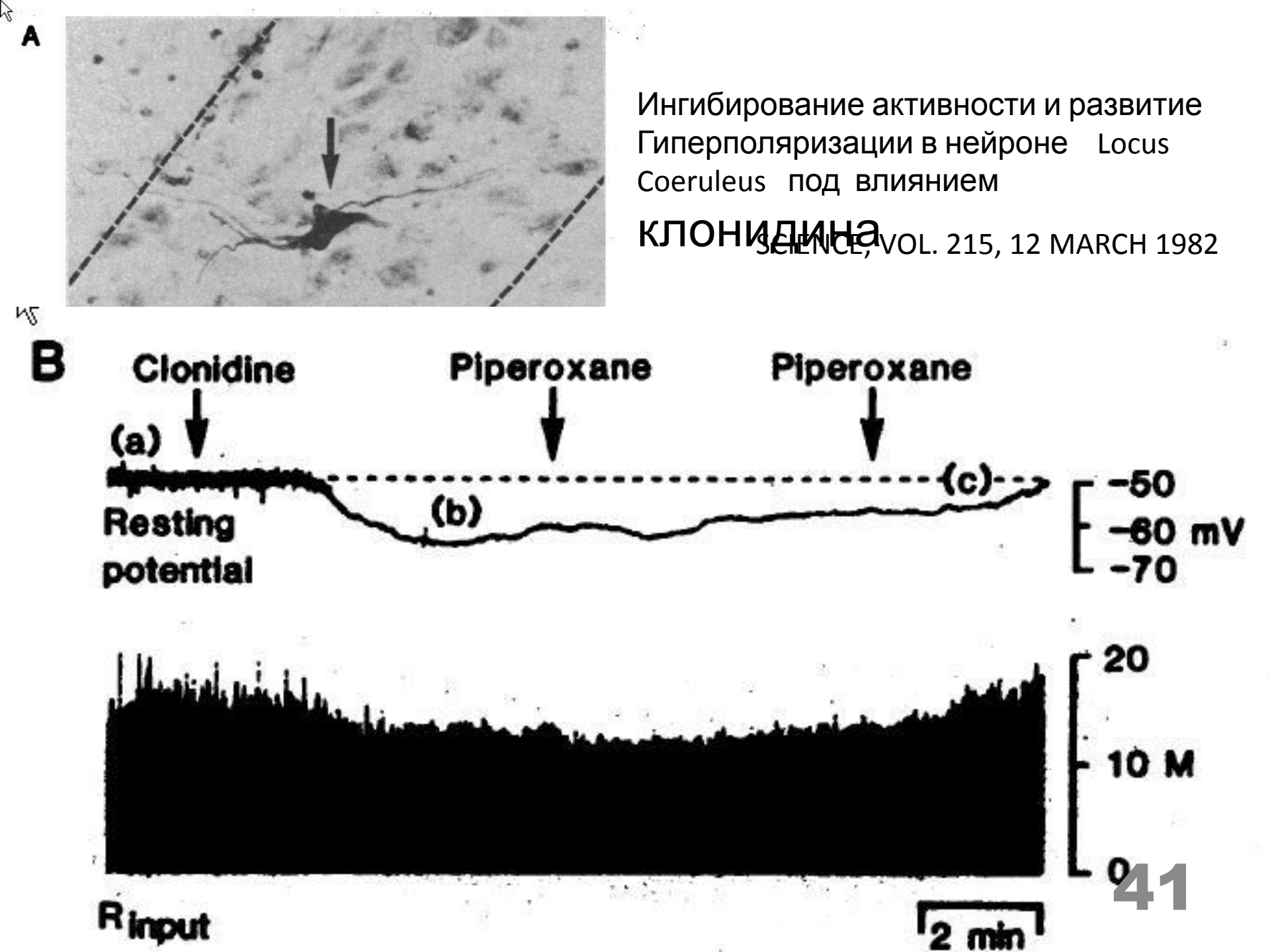


Moxonidine



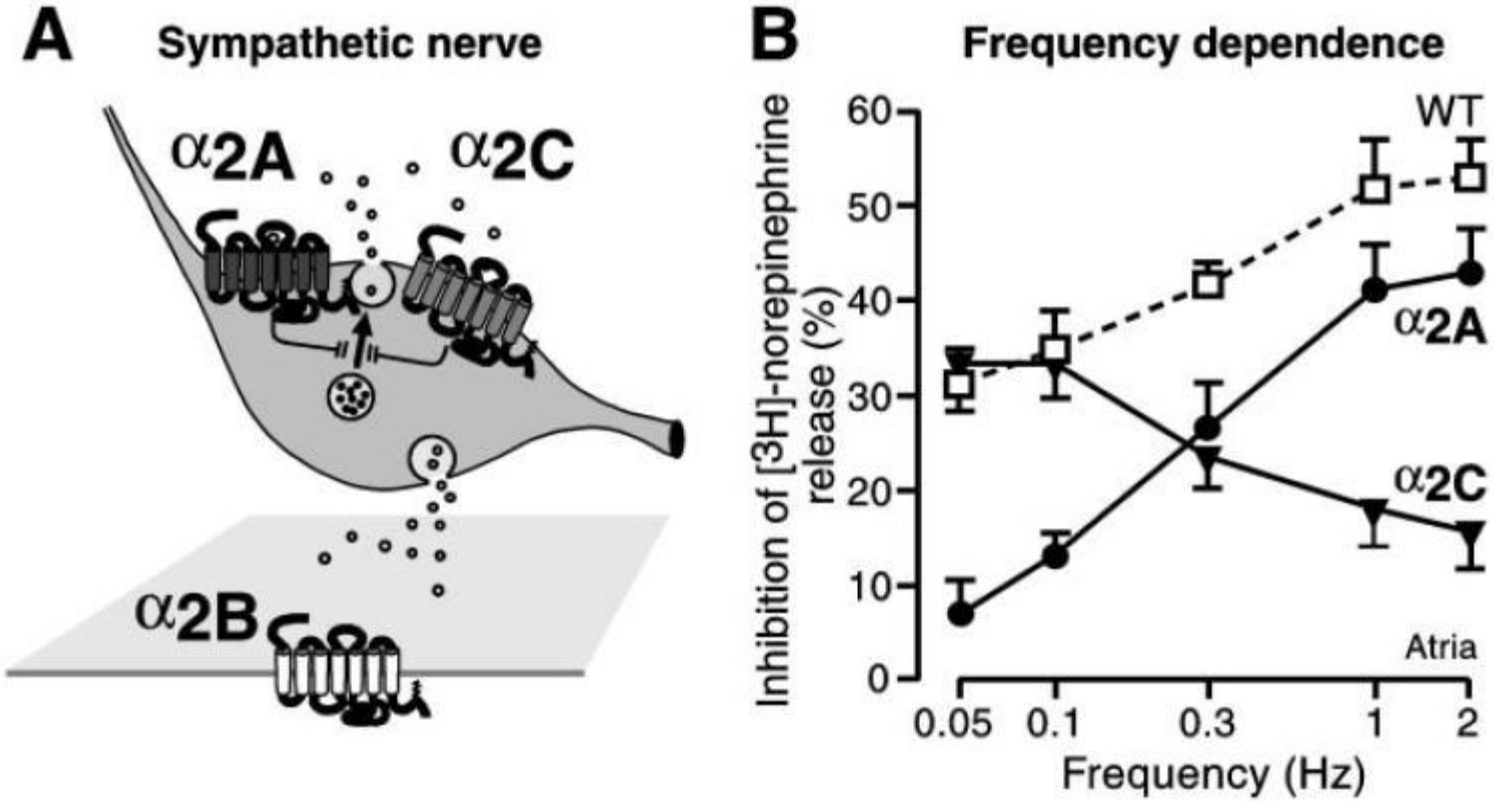
Rilmenidine

Central alpha-2 agonists and other centrally acting drugs	clonidine (Catapres†)	0.1–0.8	2
	clonidine patch (Catapres-TTS)	0.1–0.3	1 wkly
	methyldopa (Aldomet†)	250–1,000	2
	reserpine (generic)	0.1–0.25	1
	guanfacine (Tenex†)	0.5–2	1

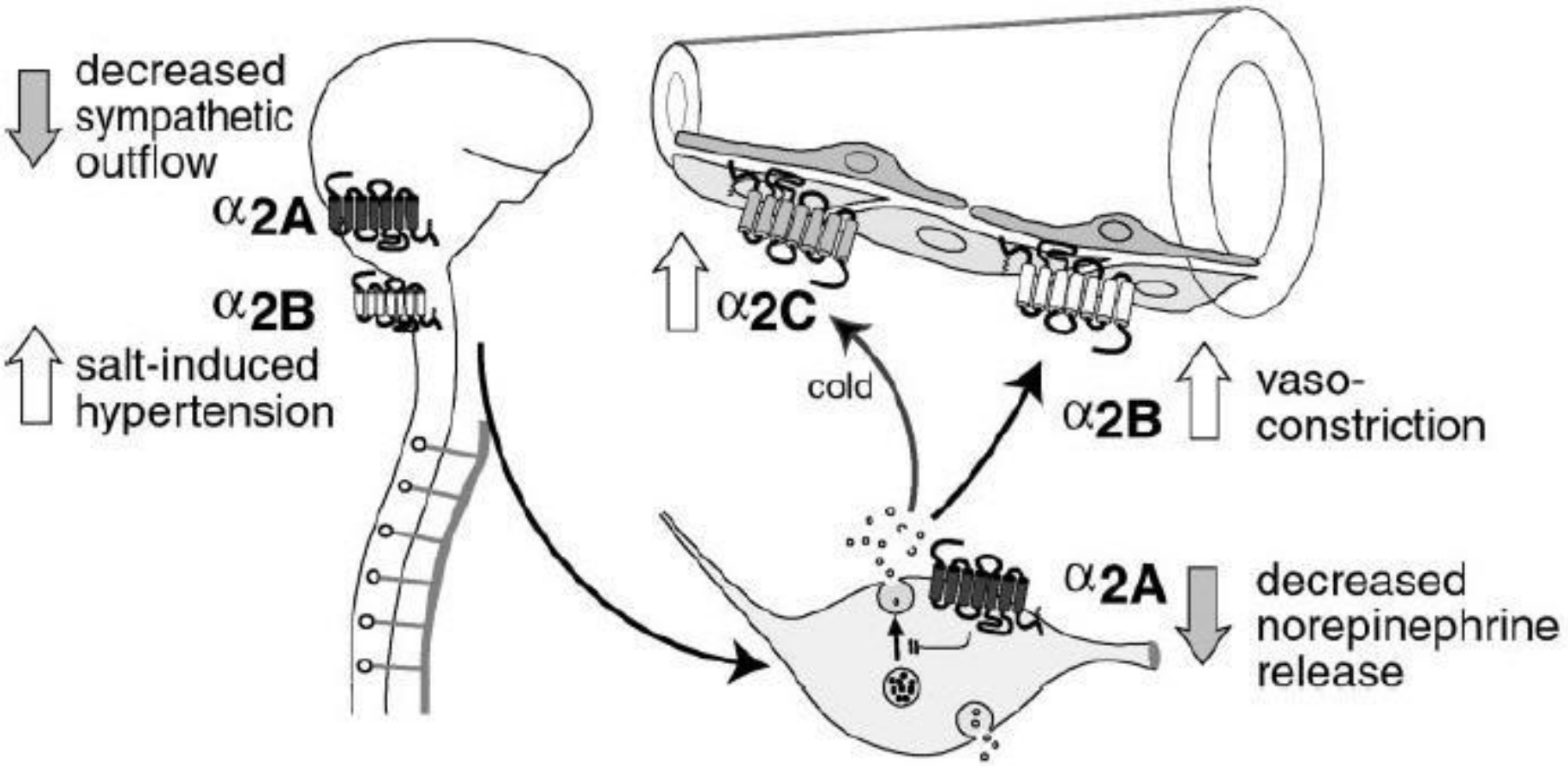


Ингибирование активности и развитие Гиперполяризации в нейроне Locus Coeruleus под влиянием клонидина

SCIENCE, VOL. 215, 12 MARCH 1982



Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;



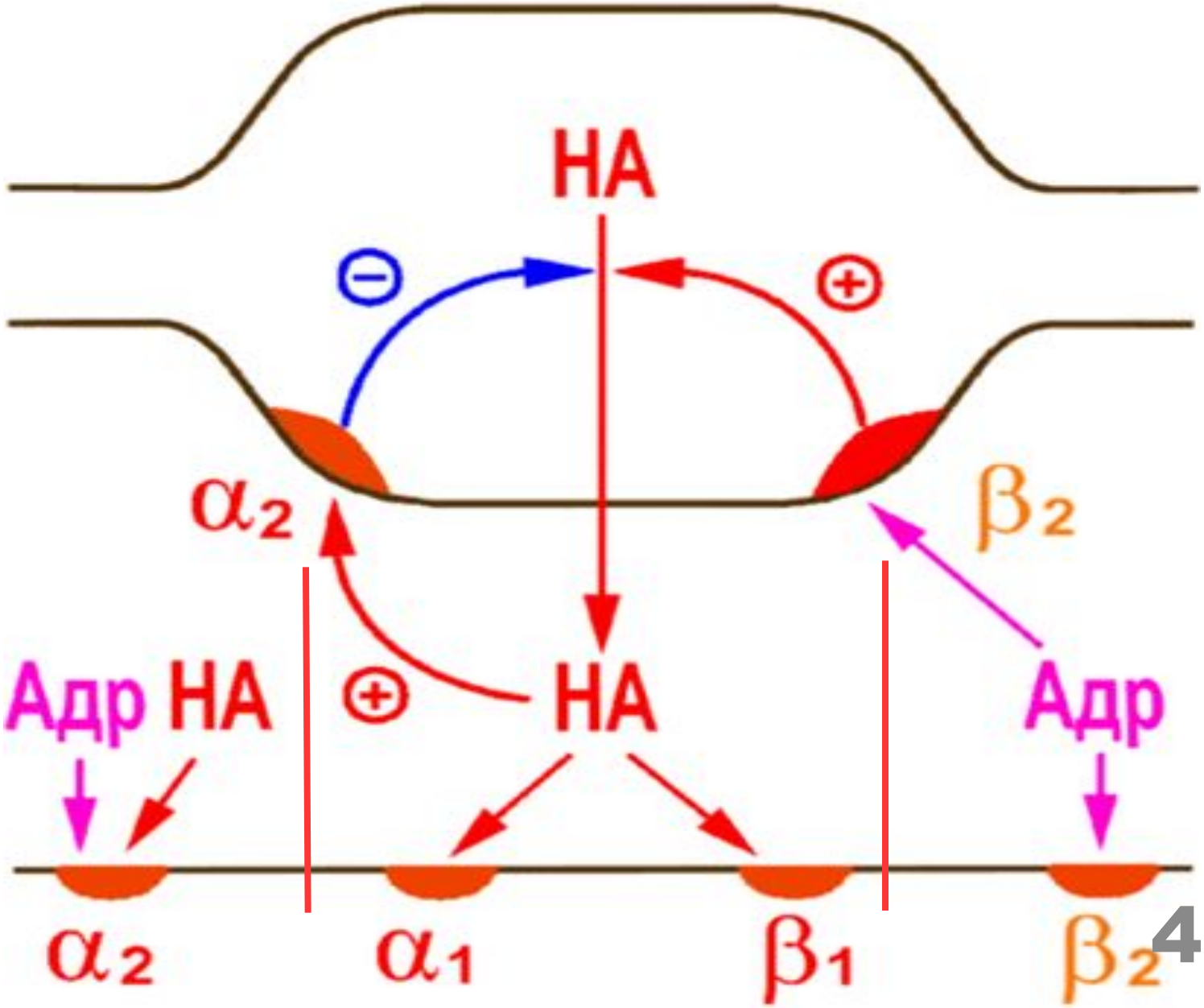
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;

Основные фармакологические эффекты адреналина

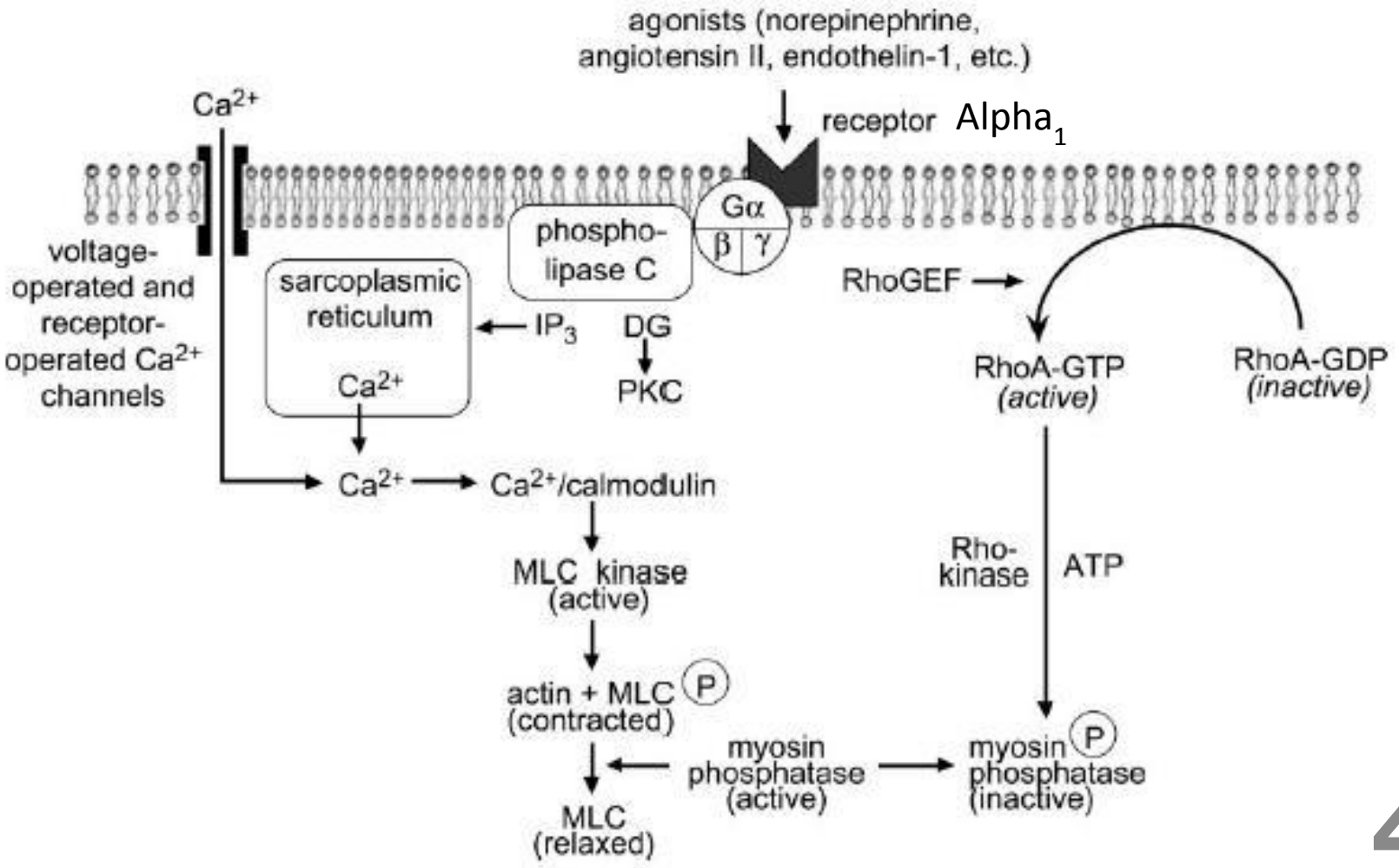
1) Мидриаз
2) Учащение и усиление сокращений сердца
3) Повышение артериального давления
4) Расслабление гладких мышц бронхов
5) Гипергликемия

Основные показания к применению адреналина

1) Анафилактический шок (в/в, в/м)
2) Остановка сердца (в полость левого желудочка)
3) Приступы бронхиальной астмы (п/к)
4) Открытоугольная глаукома (глазные капли)
5) Предупреждение резорбтивного действия и пролонгирование действия местных анестетиков
6) Гипогликемия

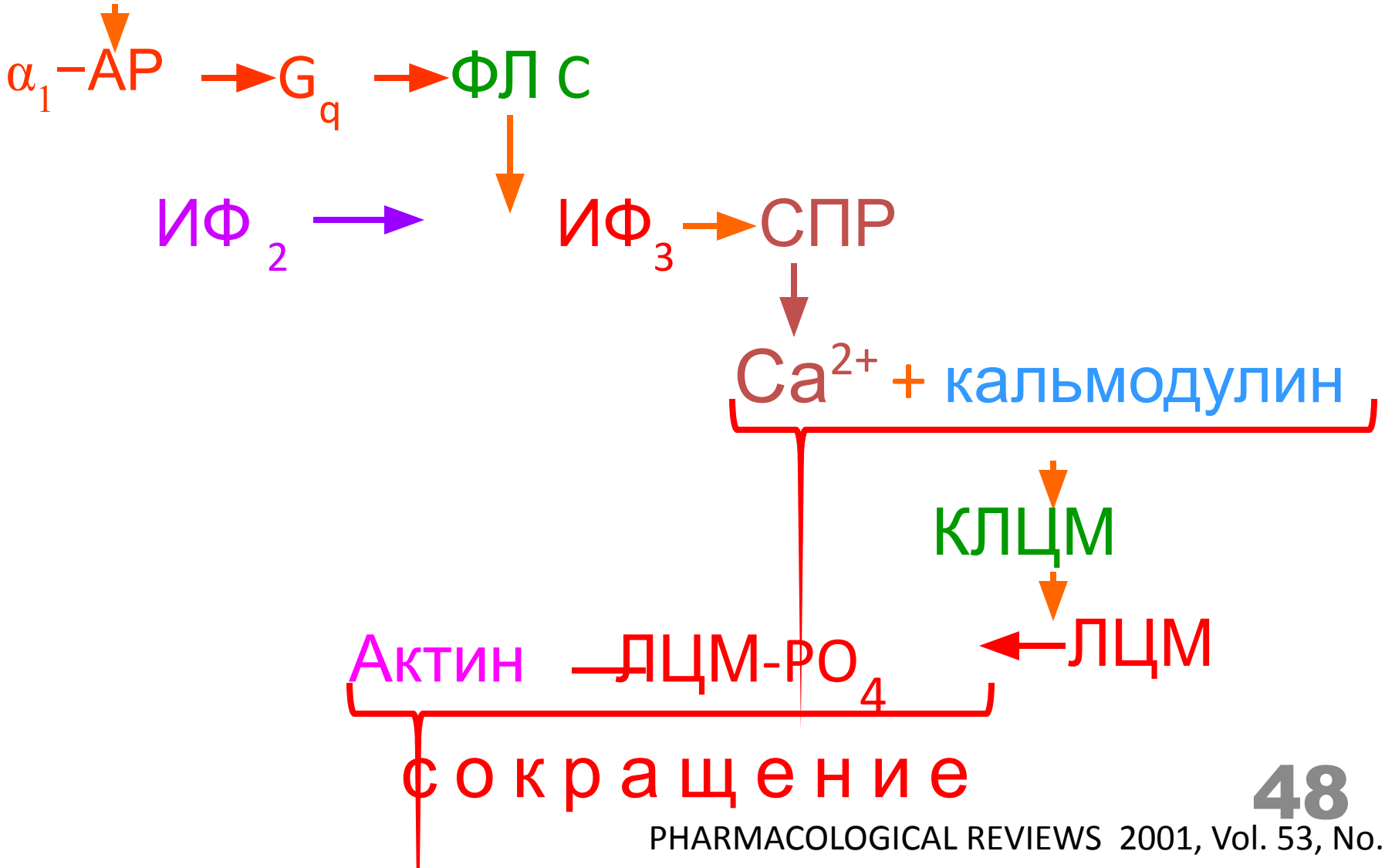

НА
⊖
⊕
α2
β2
Адр НА
⊕
НА
Адр
α2
α1
β1
β2

Механизм рецепторно-механического сопряжения в гладкой мышце сосуда



Гладкие мышцы артериальных сосудов

Симпатическая иннервация

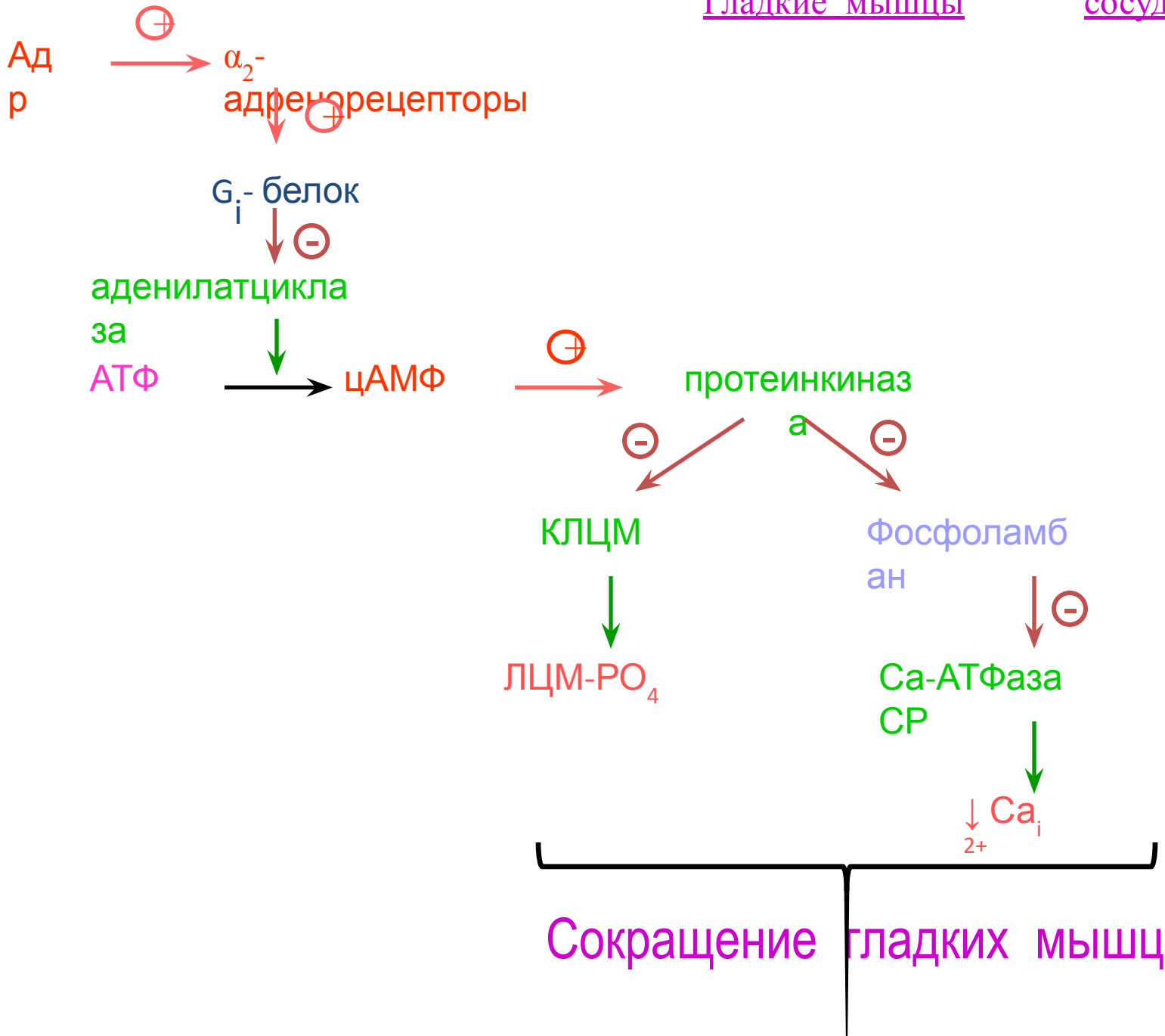


PHARMACOLOGICAL REVIEWS 2001, Vol. 53, No. 2

Основные эффекты возбуждения адренорецепторов

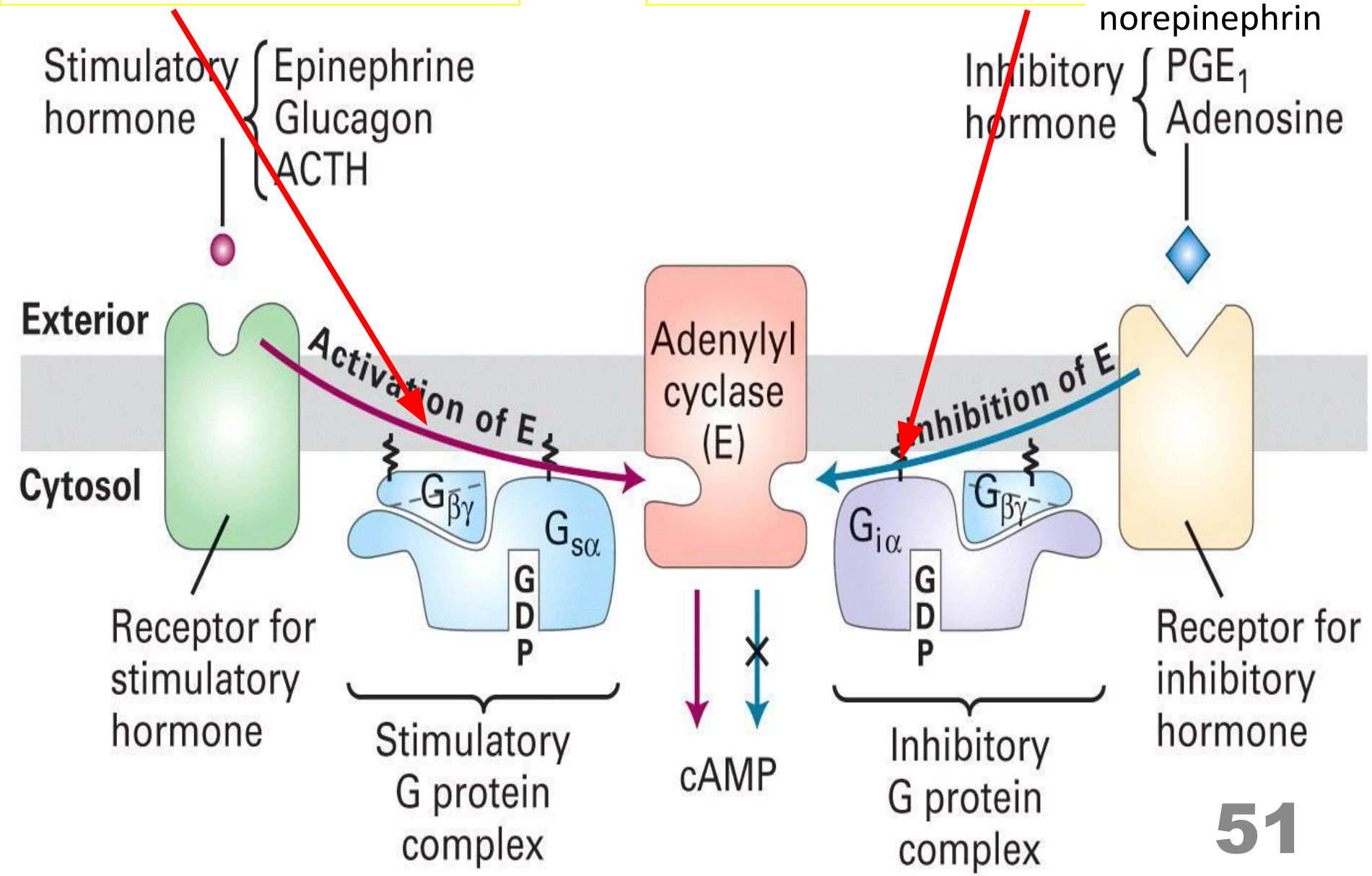
α_1

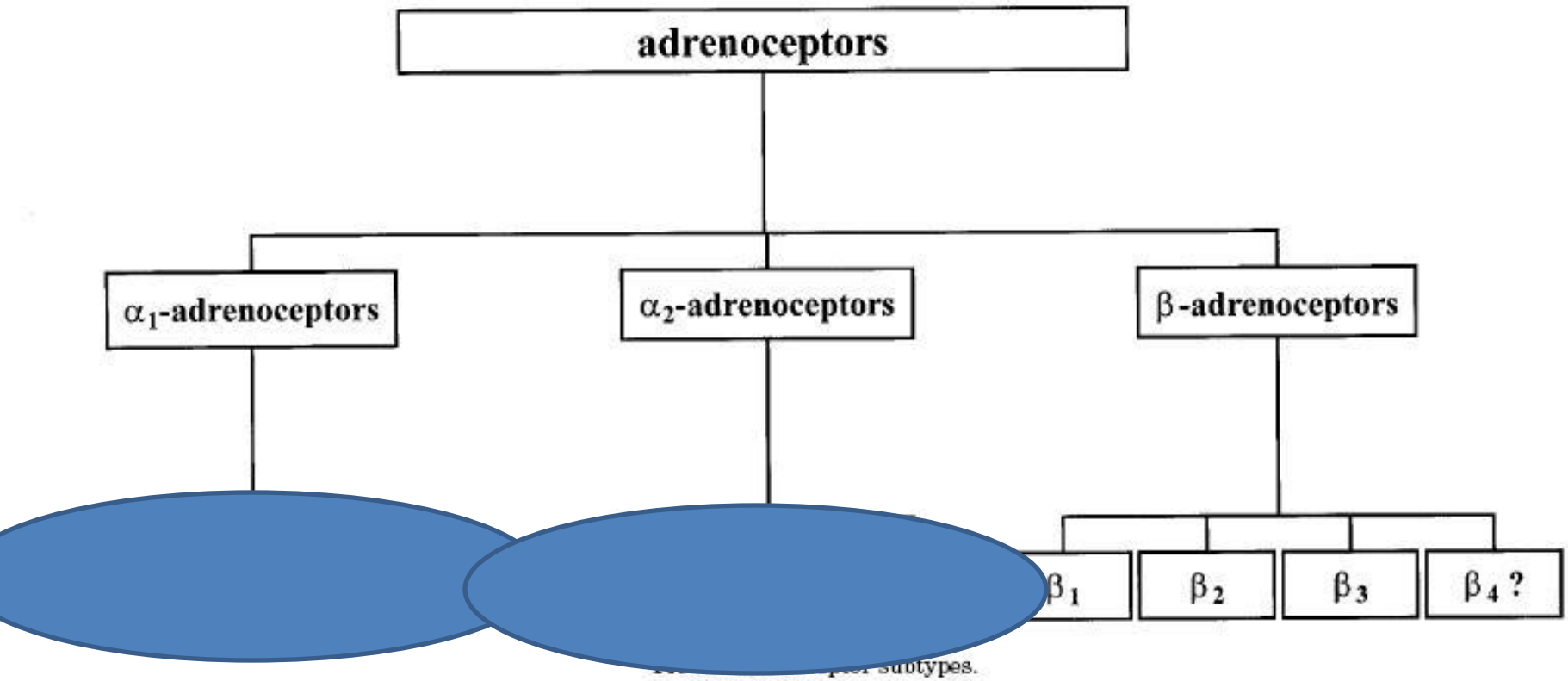
- мидриаз (сокращение радиальной мышцы радужки)
- сужение артерий и вен
  повышение АД


Ад
р
α2-
адренорецепторы
Gi- белок
аденилатцикла
за
АТФ
цАМФ
протеинкиназ
а
КЛЦМ
ЛЦМ-РО4
Фосфоламб
ан
Са-АТФаза
СР
↓ Cai 2+
Сокращение гладких мышц

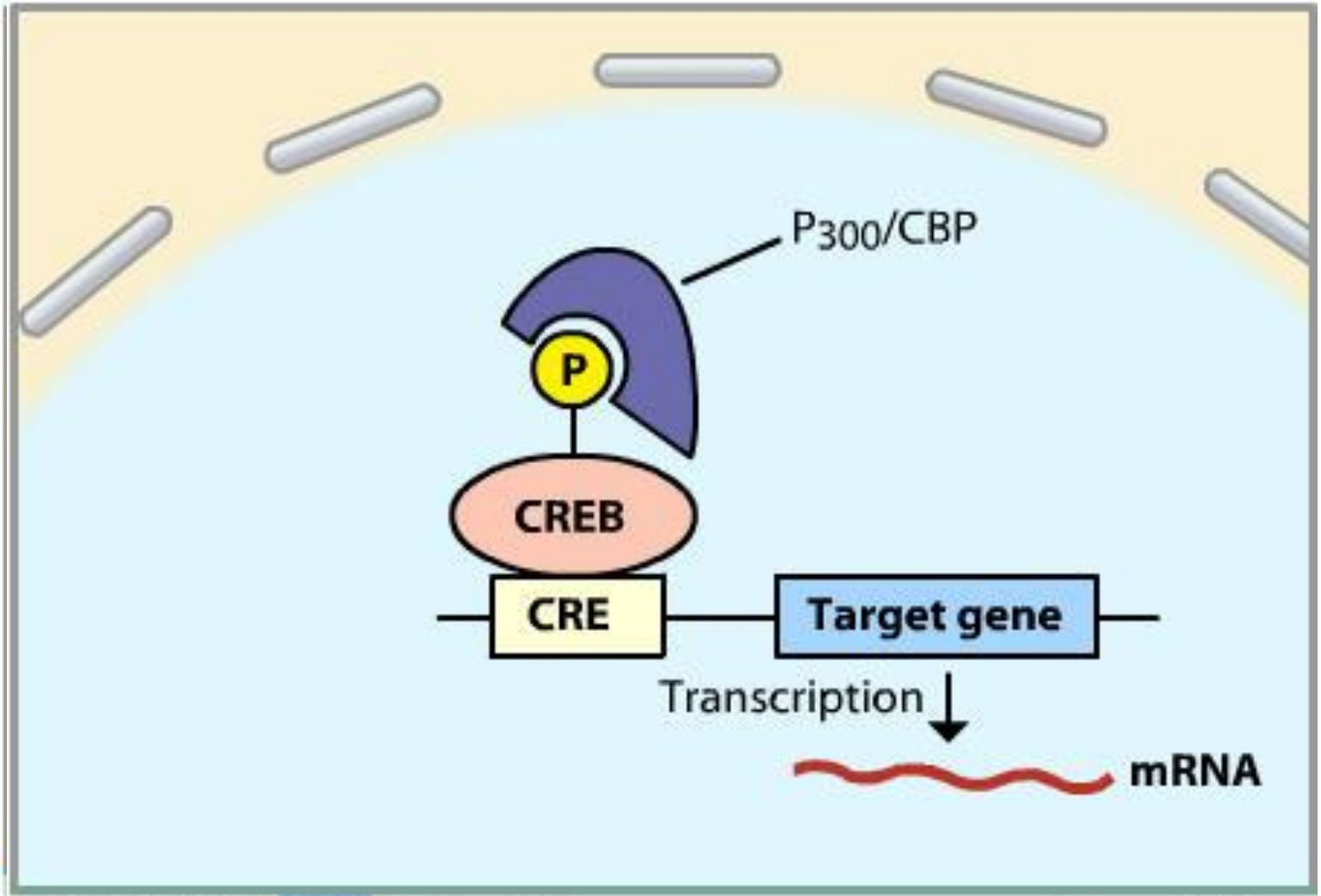
Бета-адренорецептор

Альфа2-адренорецептор

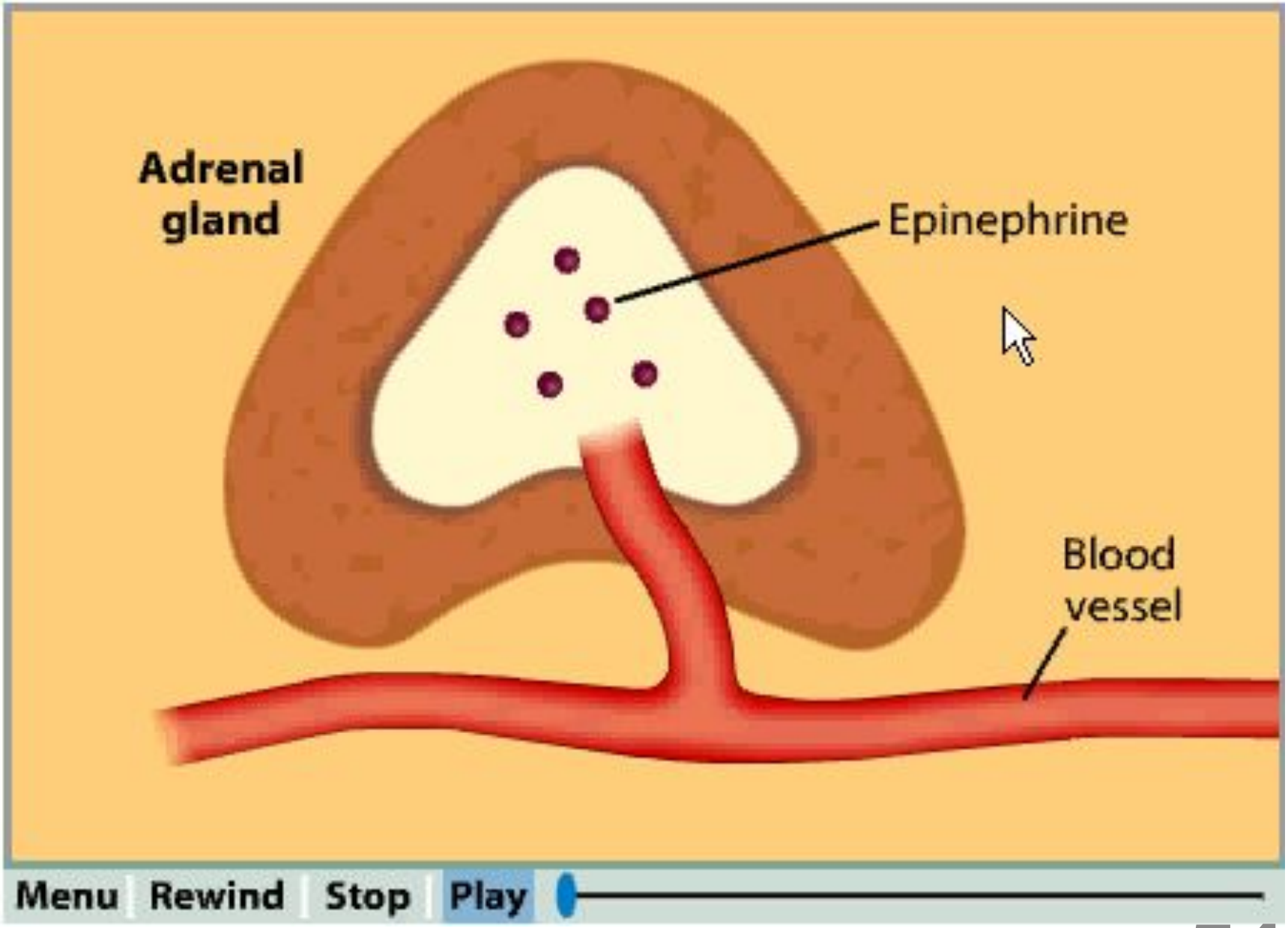



adrenoceptors
α1-adrenoceptors
α2-adrenoceptors
β-adrenoceptors
β1
β2
β3
β4 ?

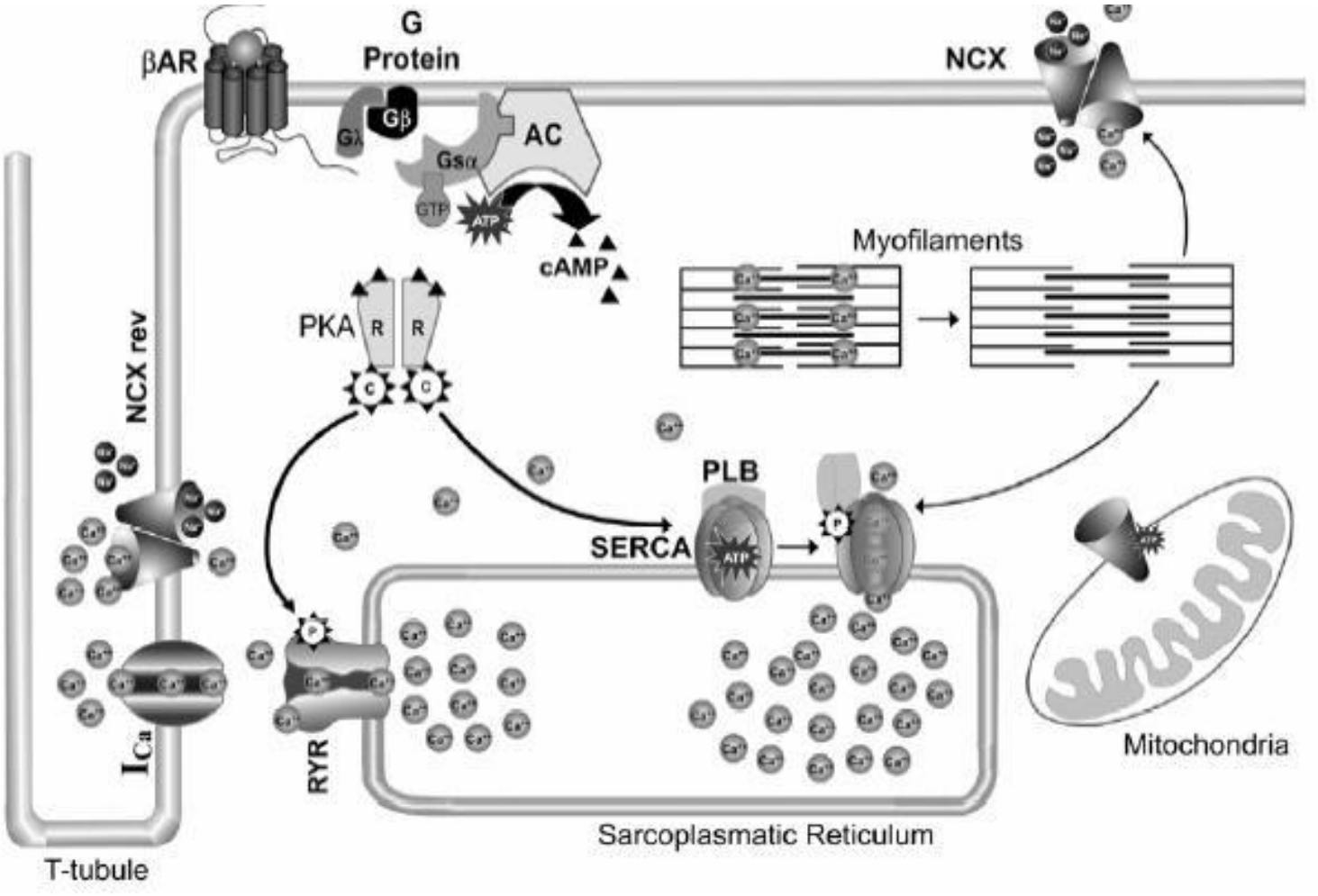
subtypes.



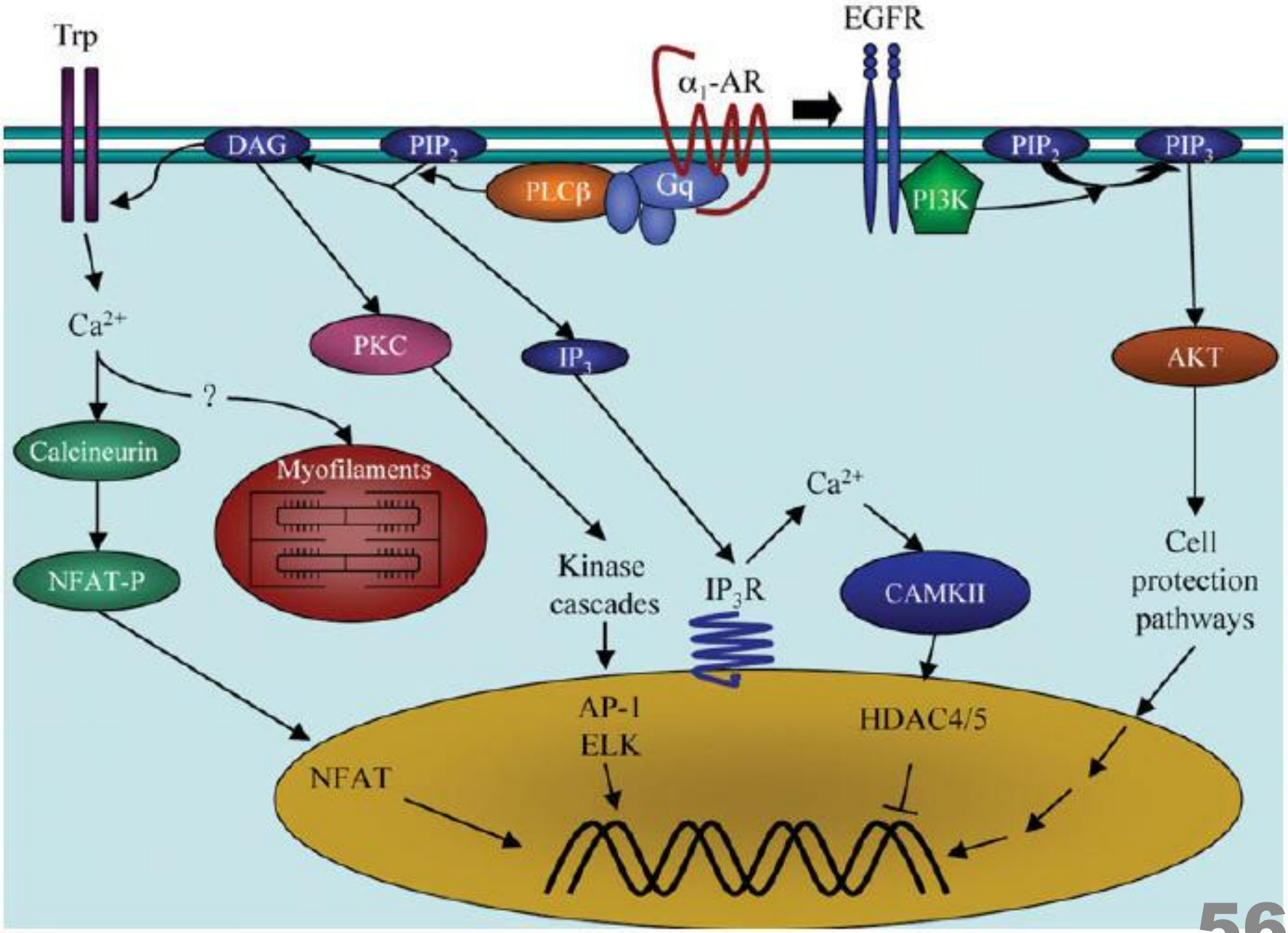
In liver cells, CRE-containing genes encode enzymes involved in glucose production. The end result is an increase in glucose levels, necessary to energize tissues during the stress response.


Adrenal gland
Epinephrine
Blood vessel
Menu
Rewind
Stop
Play

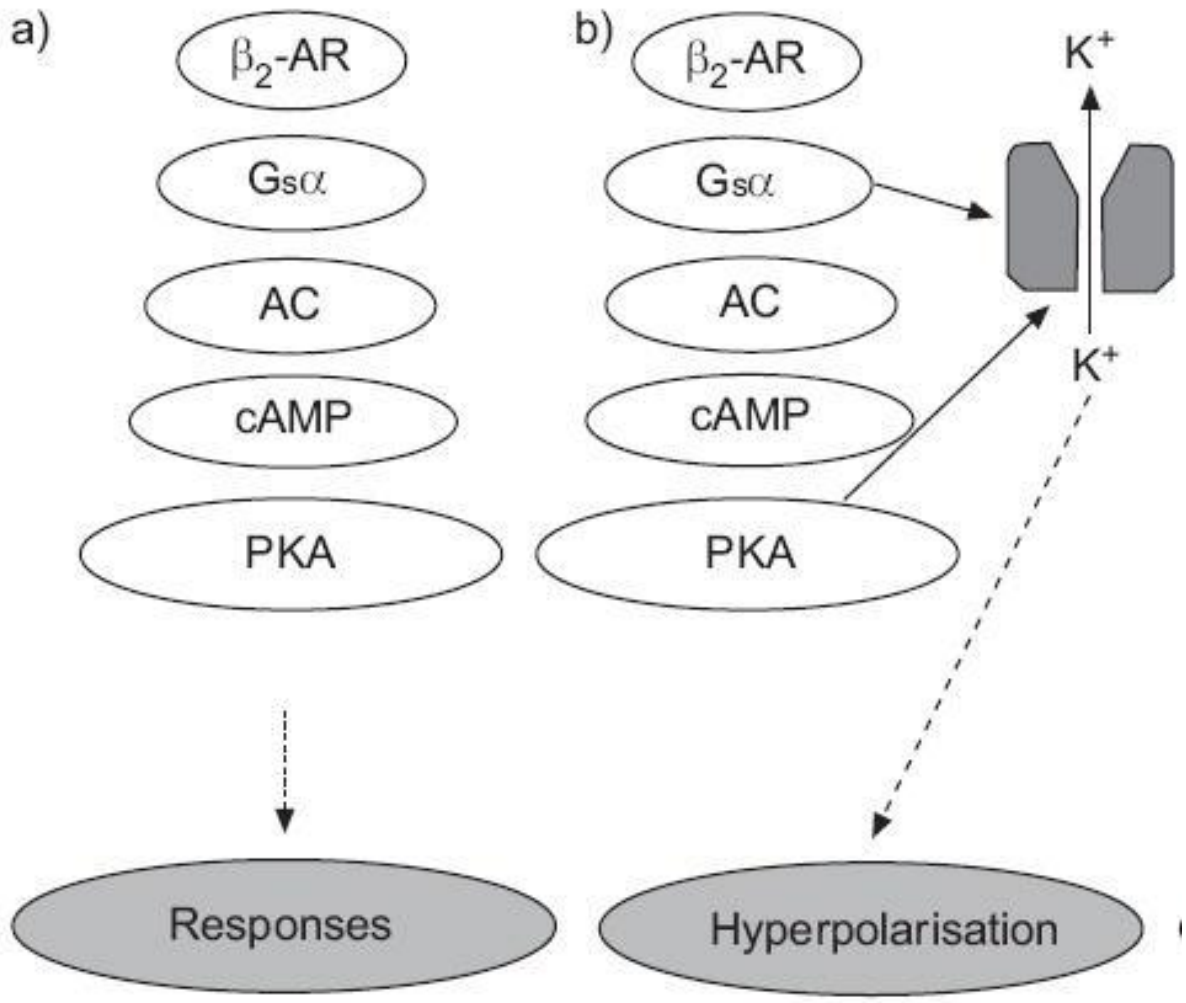
Проведение сигнала в кардиомиоците при активации бета-1 адренорецептора



A)

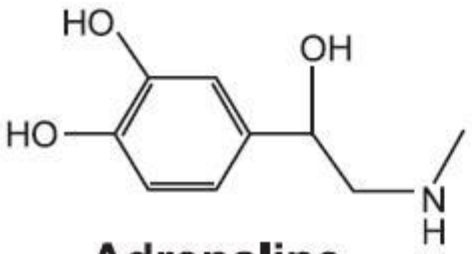

Trp
EGFR
α_1-AR
DAG
PIP_2
PLCβ
Gq
PI3K
PIP_2
PIP_3
Ca^{2+}
PKC
IP_3
AKT
?
Calcineurin
Myofilaments
Ca^{2+}
Kinase cascades
IP_3R
CAMKII
Cell protection pathways
NFAT-P
AP-1
ELK
HDAC4/5
NFAT

Механизм расслабления гладких мышц
при активации бета**2-**АР

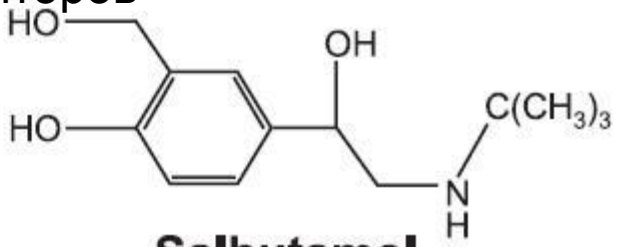


Eur Respir J 2006; 27: 1286–1306

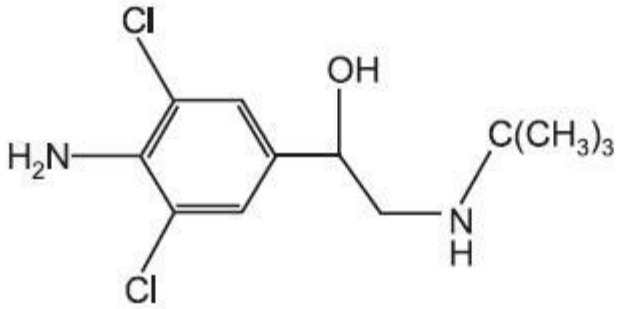
Агонисты бета2-адренорецепторов



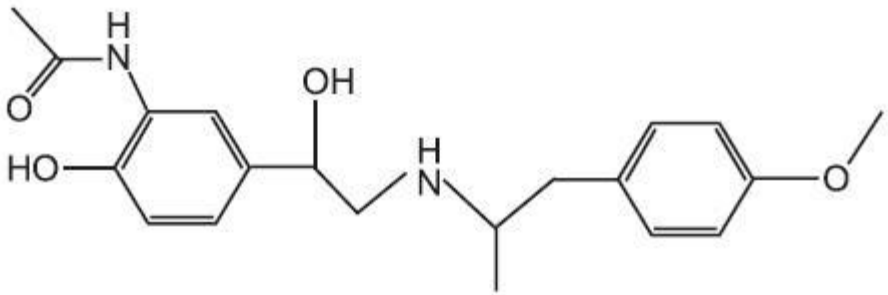
Adrenaline



Salbutamol



Clenbuterol



Formoterol

Salmeterol

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской Премией в

Варианты ответов:

1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на тел. ном

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской П

1 мин 30 сек

Варианты ответов:

1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской П

1 мин 00 сек

Варианты ответов:

1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской П

0 мин 30 сек

Варианты ответов:

1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской П

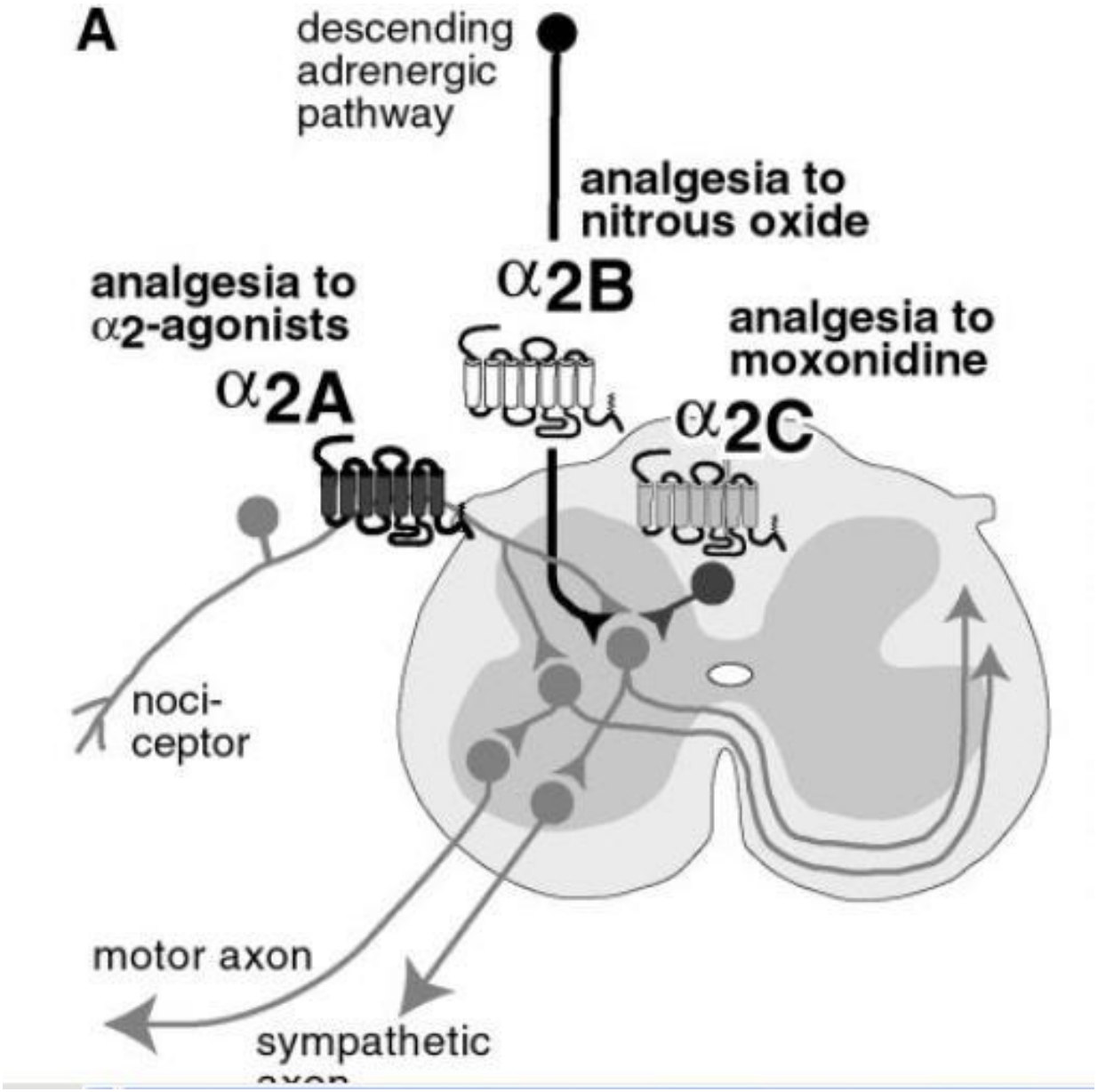
00 мин 00 сек

Варианты ответов:

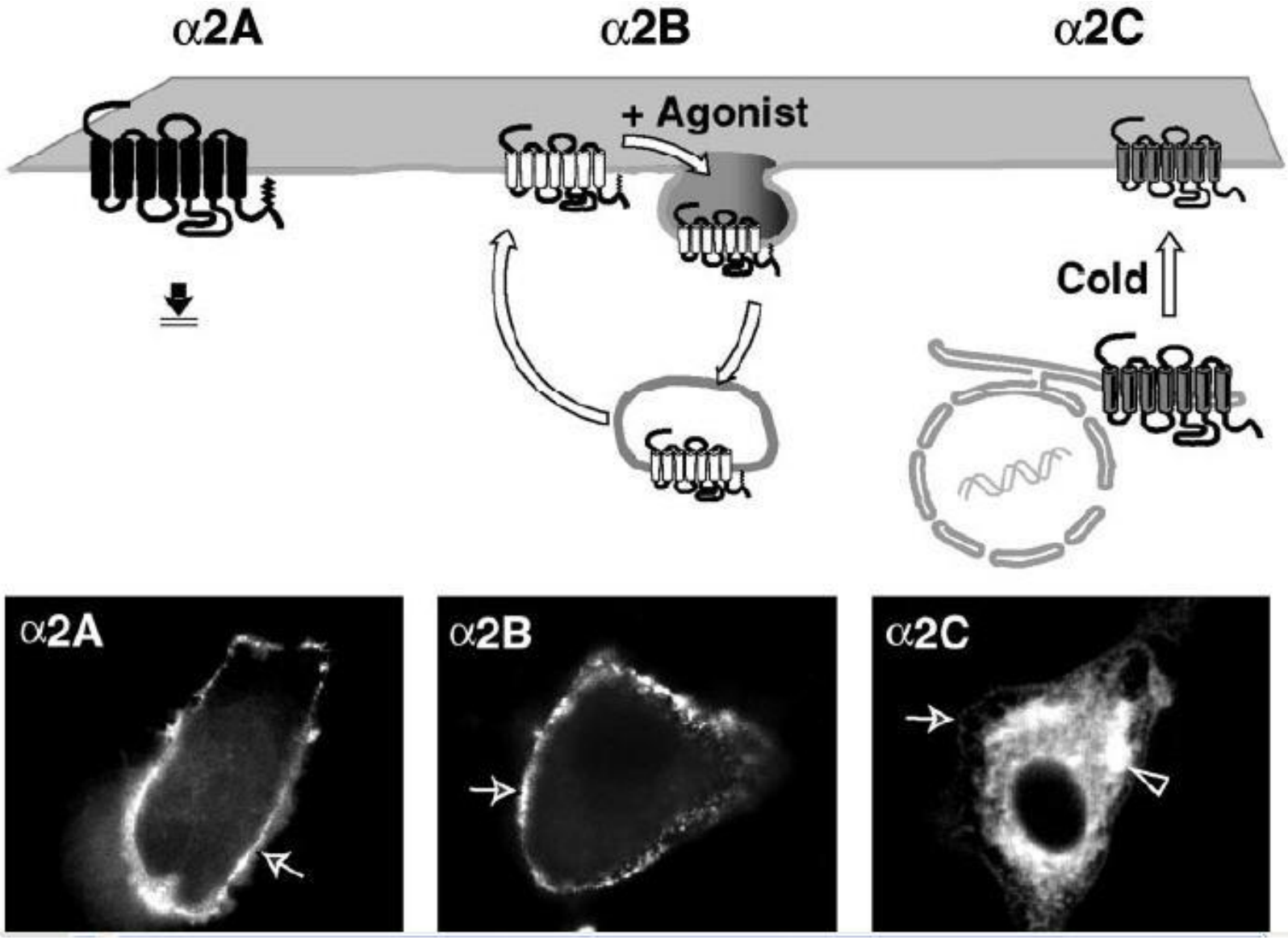
1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208



Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;



Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;