

Farmacologia Applicata

AA 2023/24

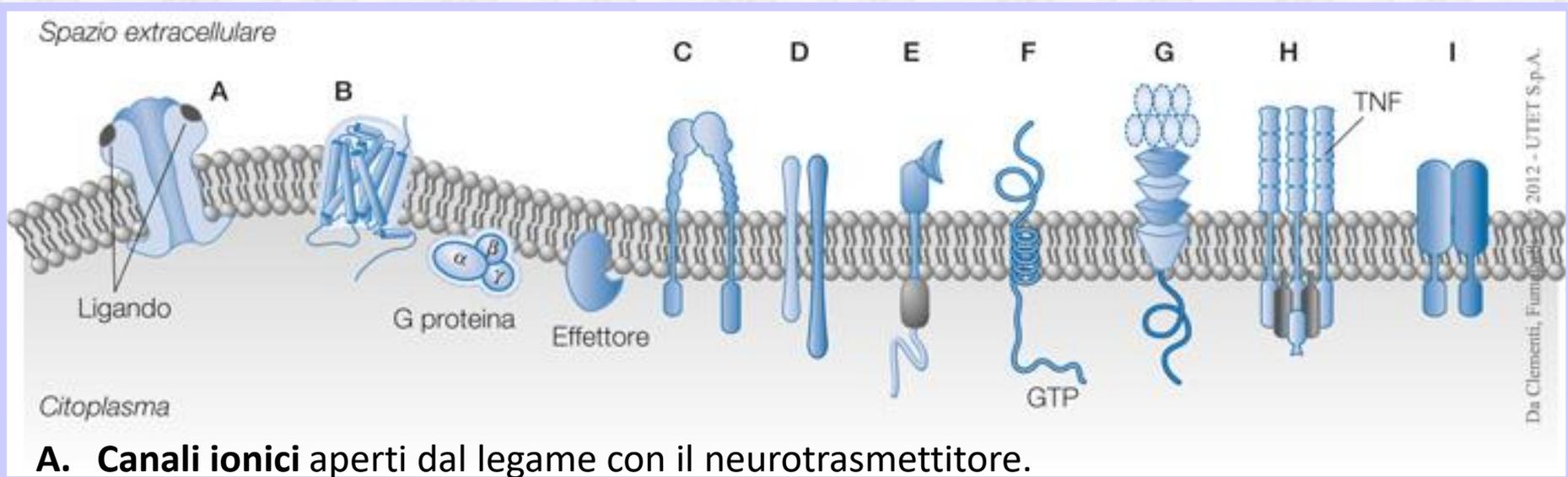
Prof. Patrizia Romualdi, PhD

FARMACI

(analoghi degli ormoni steroidei)

interferiscono con l'attivazione di questi recettori
e con questo sistema di trasduzione del segnale

Superfamiglie dei RECETTORI DI MEMBRANA



- A. Canali ionici** aperti dal legame con il neurotrasmettitore.
- B. Recettori accoppiati a proteine G** con la caratteristica struttura a sette zone transmembrana
- C. Recettori per la matrice extracellulare (integrine)**
- D. Recettori per le citochine**
- E. Recettori che possiedono attività proteinchinasica intrinseca** (cilindro grigio) che fosforila residui di tirosina e/o serina
- F. Recettori che possiedono un'attività guanilato ciclasica intrinseca**
- G. Recettori per le lipoproteine**
- H. Recettori per il TNF** o recettori di morte
- I. Recettori "toll-like"**

TABELLA 13.1 Esempi di recettori accoppiati alle proteine G*

Recettore per	Proteina G	Effettore	Recettore per	Proteina G	Effettore
Neurotrasmettitori			Vasopressina		
Catecolamine			V ₁	G _q	↑ Fosfolipasi C
Adrenergico β ₁ , β ₂ , β ₃	G _s	↑ Adenilato ciclasi	V ₂	G _s	↑ Adenilato ciclasi
Adrenergico α ₁	G _q	↑ Fosfolipasi C	Glucagone	G _s	↑ Adenilato ciclasi
Adrenergico α ₂	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺	Secretina	G _s	↑ Adenilato ciclasi
Dopamina			VIP	G _s	↑ Adenilato ciclasi
D ₁	G _s	↑ Adenilato ciclasi	Ormone paratiroideo (PTH)	G _s	↑ Adenilato ciclasi
D ₂	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺		G _q	↑ Fosfolipasi C
Serotonina			Calcitonina	G _s	↑ Adenilato ciclasi
5-HT ₁ , 5-HT ₅	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺		G _q	↑ Fosfolipasi C
5-HT ₂	G _q	↑ Fosfolipasi C	Altri mediatori		
5-HT ₄ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇	G _s	↑ Adenilato ciclasi	Istamina		
Acetilcolina			H ₁	G _q	↑ Fosfolipasi C
Muscarinico M ₁ , M ₃ , M ₅	G _q	↑ Fosfolipasi C	H ₂	G _s	↑ Adenilato ciclasi
Muscarinico M ₂ , M ₄	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺	H ₃ , H ₄	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↓ Canali al Ca ²⁺
GABA			Adenosina		
GABA _B	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺	A ₁ , A ₃	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↓ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺
Glutammato			A ₂	G _s	↑ Adenilato ciclasi
mGlu ₁ , mGlu ₅	G _q	↑ Fosfolipasi C	ATP		
mGlu ₂ , mGlu ₃ , mGlu ₄ , mGlu ₆ , mGlu ₇ , mGlu ₈	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺	P2Y ₁ , P2Y ₂ , P2Y ₄ , P2Y ₆ , P2Y ₁₁	G _q	↑ Fosfolipasi C
Oppioidi	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺	P2Y ₁₂ , P2Y ₁₃ , P2Y ₁₄	G _i	↓ Adenilato ciclasi
Cannabinoidi	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺	Angiotensina II		
Ormoni			AT ₁	G _q	↑ Fosfolipasi C
ACTH	G _s	↑ Adenilato ciclasi	Bradichinina	G _q	↑ Fosfolipasi C
LH	G _s	↑ Adenilato ciclasi	Trombina		
	G _q	↑ Fosfolipasi C	PAR-1	G _i	↓ Adenilato ciclasi
FSH	G _s	↑ Adenilato ciclasi		G _q	↑ Fosfolipasi C
TSH	G _s	↑ Adenilato ciclasi		G ₁₂	↑ RhoGEF
	G _q	↑ Fosfolipasi C	PAR-4	G _q	↑ Fosfolipasi C
GHRH	G _s	↑ Adenilato ciclasi		G ₁₂	↑ RhoGEF
CRH	G _s	↑ Adenilato ciclasi	Acido lisofosfatidico		
GnRH	G _q	↑ Fosfolipasi C	LPA ₁ , LPA ₂ , LPA ₄	G _i	↓ Adenilato ciclasi
TRH	G _q	↑ Fosfolipasi C		G _q	↑ Fosfolipasi C
Somatostatina	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺		G ₁₂	↑ RhoGEF
			LPA ₃	G _i	↓ Adenilato ciclasi
				G _q	↑ Fosfolipasi C
			LPA ₅	G _q	↑ Fosfolipasi C
				G ₁₂	↑ RhoGEF
			Eicosanoidi		
			Prostaglandina PGE₂		
			EP ₁	G _q	↑ Fosfolipasi C
			EP ₂ , EP ₄	G _s	↑ Adenilato ciclasi
			EP ₃	G _i	↓ Adenilato ciclasi
			Prostaglandina PGF _{2α}	G _q	↑ Fosfolipasi C
			Prostaciclina	G _s	↑ Adenilato ciclasi
			Trombossano A ₂	G _q	↑ Fosfolipasi C
				G ₁₂	↑ RhoGEF
			Fotoni		
			Rodopsina	G _t	↑ cGMP fosfodiesterasi

* Sono indicati le principali proteine G e i principali effettori regolati da diversi recettori o specifici sottotipi recettoriali. Si noti che un determinato recettore può attivare più di un tipo di proteina G e una determinata proteina G può regolare più di un effettore. ACTH: ormone adrenocorticotropo; LH: ormone luteinizzante; FSH: ormone follicolo-stimolante; TSH: ormone tireotropo; GHRH: ormone stimolante il rilascio di GH; CRH: ormone stimolante il rilascio di ACTH; GnRH: ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine; TRH: ormone stimolante il rilascio di TSH; ↑: stimolazione; ↓: inibizione

✓ **è la famiglia più numerosa (maggior bersaglio di farmaci)**

✓ **trasduzione del segnale generato dal legame → attivazione delle PROT. G**

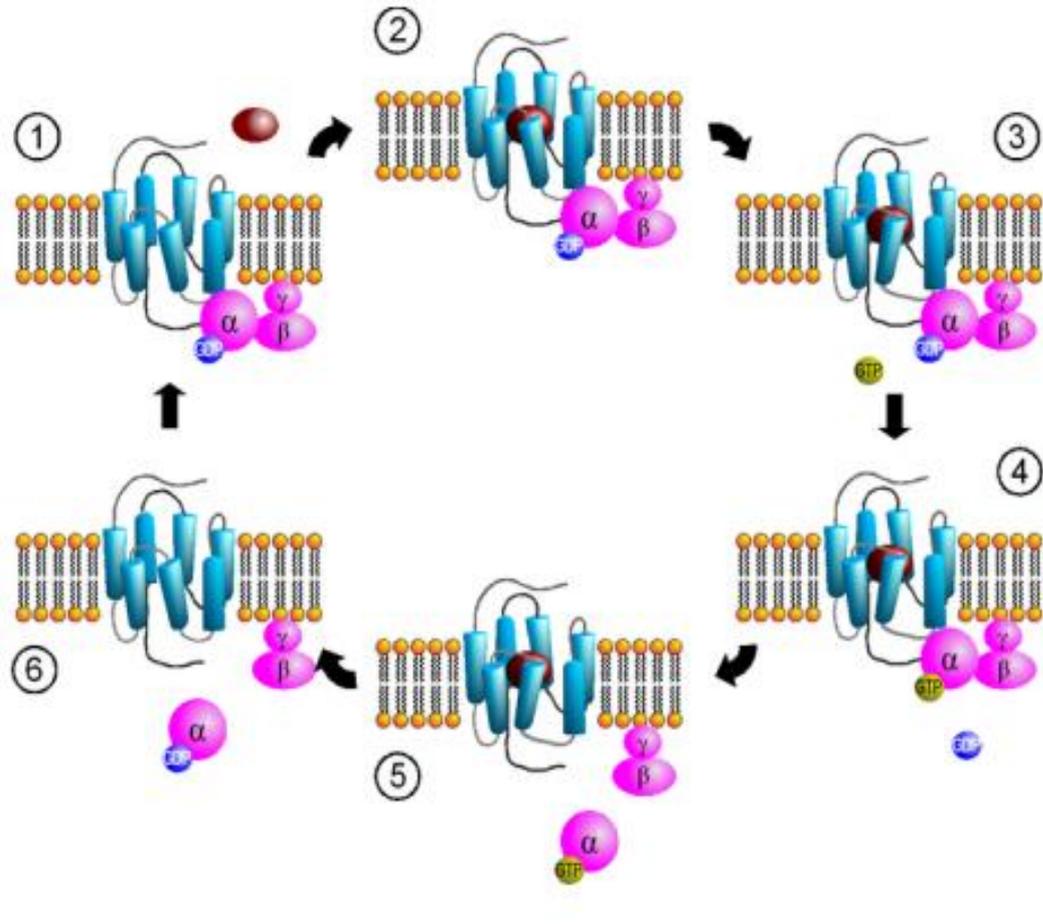
le proteine G sono famiglie di proteine eterotrimeriche (3 subunità α , β e γ) il cui nome deriva dalla capacità di **legare il GTP** e di avere un'**attività GTPasica intrinseca**

✓ quando un recettore è attivato, **subisce una modificazione conformazionale che attiva una specifica proteina G** che, a sua volta, incorpora una molecola di GTP presente nel citoplasma

✓ **soltanto la subunità α è capace di legare ed idrolizzare il GTP**

✓ **il legame con il GTP provoca la dissociazione delle 3 subunità** (l' α si dissocia dalle β e γ)

Le proteina G sono posizionate nel versante interno della membrana e regolano le funzioni delle PROTEINE EFFETTRICI = **Le proteine G fungono da mediatori.**

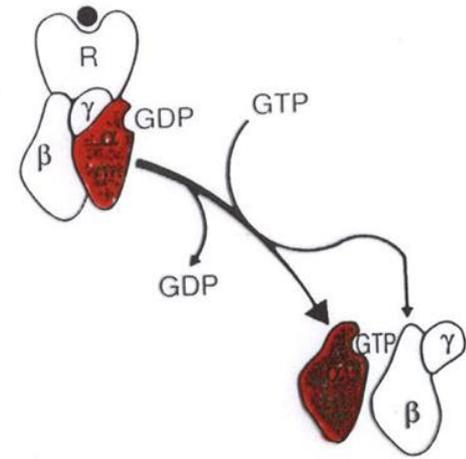
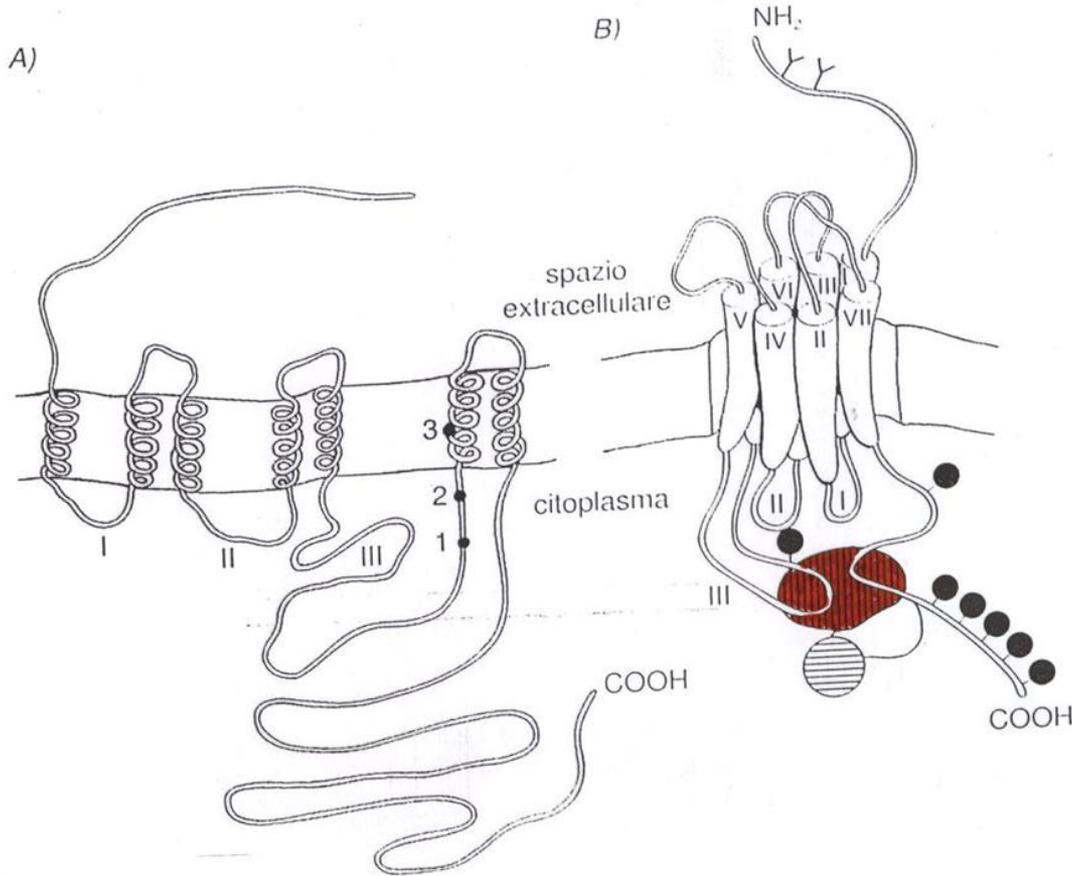


Le preteine G sono proteine trimeriche, ossia composte da 3 subunità: α , β , γ .

- In condizione di riposo (recettore accoppiato alla proteina G senza ligando) una proteina G si trova in forma di trimerico $\alpha\beta\gamma$ e presenta legato il GDP sulla subunità α .
- Quando il recettore è attivato dal legame con un ligando (che rappresenta il *primo messaggero*), cambia conformazione nella parte intracellulare acquistando alta affinità per il GTP. Pertanto, il GDP si distacca, sostituito dal GTP nel suo legame con la subunità α .
- Il legame col GTP determina il distacco della subunità *alfa* dal restante dimerico *beta/gamma*. e quest'ultimo dalla superficie interna del recettore. Questi due complessi formati (*alfa-GTP* e *beta/gamma*) possono agire su *effettori* diversi; ne consegue che uno stesso recettore può controllare più funzioni attraverso la subunità *alfa-GTP* che agisce su determinati effettori e il dimerico *beta/gamma* che agisce su altri effettori.

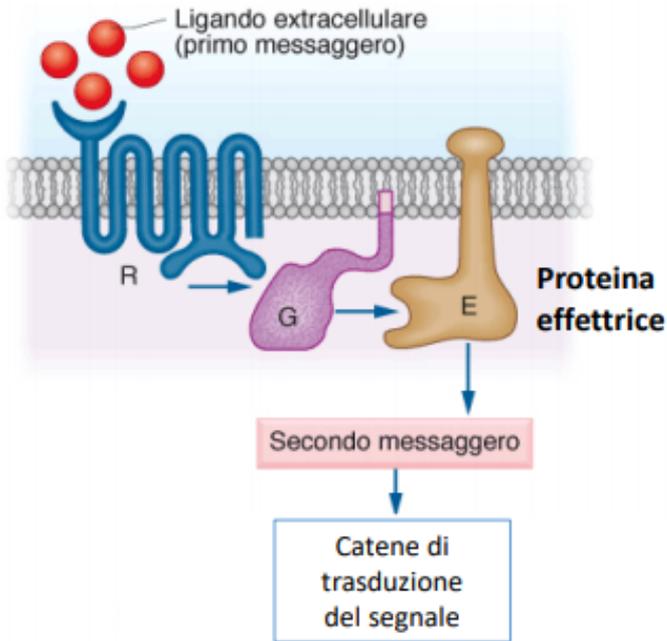
- Grazie all'attività GTPasica intrinseca la subunità α idrolizza il GTP a GDP e si riunisce alle altre due subunità e il tutto è pronto per un'altra attivazione

Recettori di membrana



Le proteine G possono essere accoppiate a tre classi di subunità di tipo α

- 1) α_s **STIMOLATORIA** = induce AD a produrre AMPc (accoppiate a R. tipo β adrenergico)
- 2) α_{i1} , α_{i2} , α_{i3} , α_o **INIBITORIE** che accoppiano R come α_2 adren, somatostatina, inducono AD a ridurre la produzione di AMPc
 - le α_i inibiscono AC e attivano canali al K
 - l' α_o inibisce l'attività di canali per il calcio
- 3) α_q stimola la fosfolipasi C da parte di R come il muscarinico M1 e R per TRH



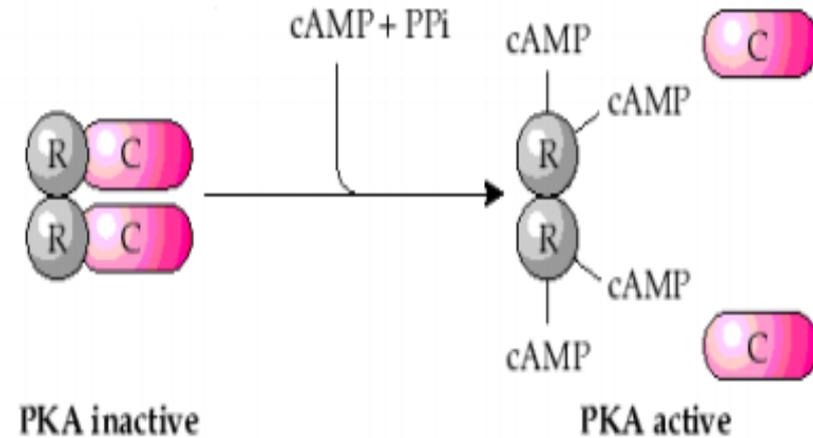
- Le proteine effettrici enzimatiche sono enzimi che catalizzano la formazione di un *secondo messaggero* (adenilato-ciclasti, guanilato-ciclasti, fosfolipasi C) il quale, a sua volta, entra in vario modo nelle catene di trasduzione del segnale che portano alla risposta finale della cellula.

Principali proteine effettrici sono:

- ➔ **adenilato ciclasti** che catalizza la conversione di ATP in cAMP;
- ➔ **fosfolipasi C** che converte un fosfolipide di membrana in due differenti molecole (DAG e IP₃), entrambe secondi messaggeri.

L'attivazione di **ADENILATO CICLASTI** o delle **Fosfolipasi** produce poi la sintesi di secondi messaggeri (cAMP, IP₃, diacilglicerolo) che a loro volta iniziano una reazione a cascata che determina l'effetto (la cascata dura anche minuti > effetto lento)

AMPC a sua volta attiva la PKA (A = attivata da AMPC)



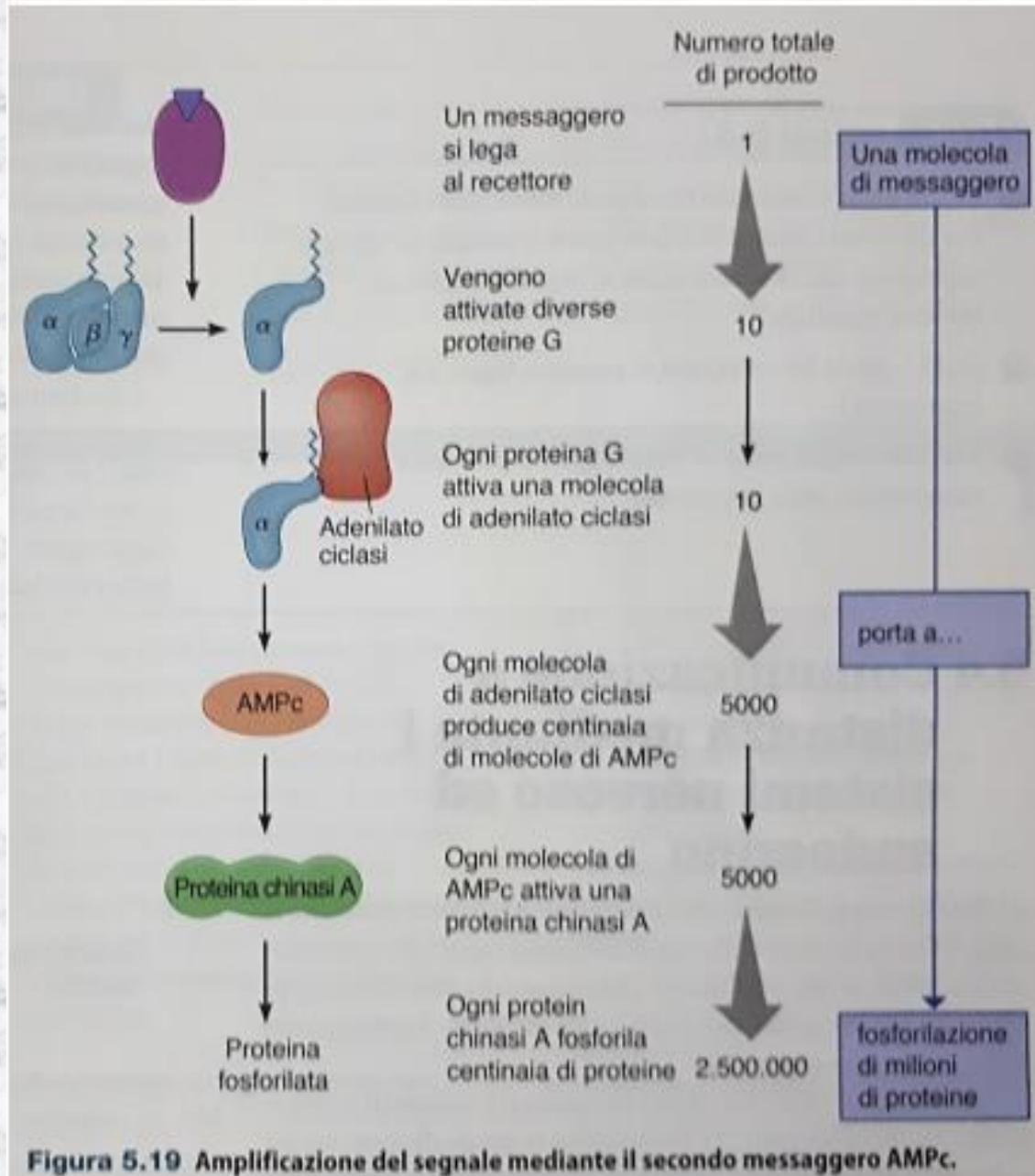
Le protein-kinasi A (A = attivata da AMP ciclico) (PKA) sono costituite da 2 siti regolatori e da 2 siti catalitici. Due molecole di cAMP si legano ai siti regolatori e tale legame libera le subunità catalitiche che possono agire sui vari substrati citoplasmatici.

L'idrolisi dell'AMPC da parte delle fosfodiesterasi permette la ricostituzione della forma inattiva della PKA.

DURATA dell'EFFETTO dipende:

>>>>>> dalla durata dell'interazione F-R

>>>>>> dall'efficienza del macchinario cellulare che riduce i secondi messaggeri o abolisce le modificazioni post-trasduzionali indotte



Recettori accoppiati a proteina G

1° messaggio

neurotrasmettitori - ormoni

recettori

proteine G

adenilatociclastasi

fosfolipasi

canali ionici

2° messaggio

cAMP

DAG

IP₃

Ca²⁺

Ca²⁺

PKC

calmodulina

fosfatidilserina

protein chinasi
cAMP
dipendenti

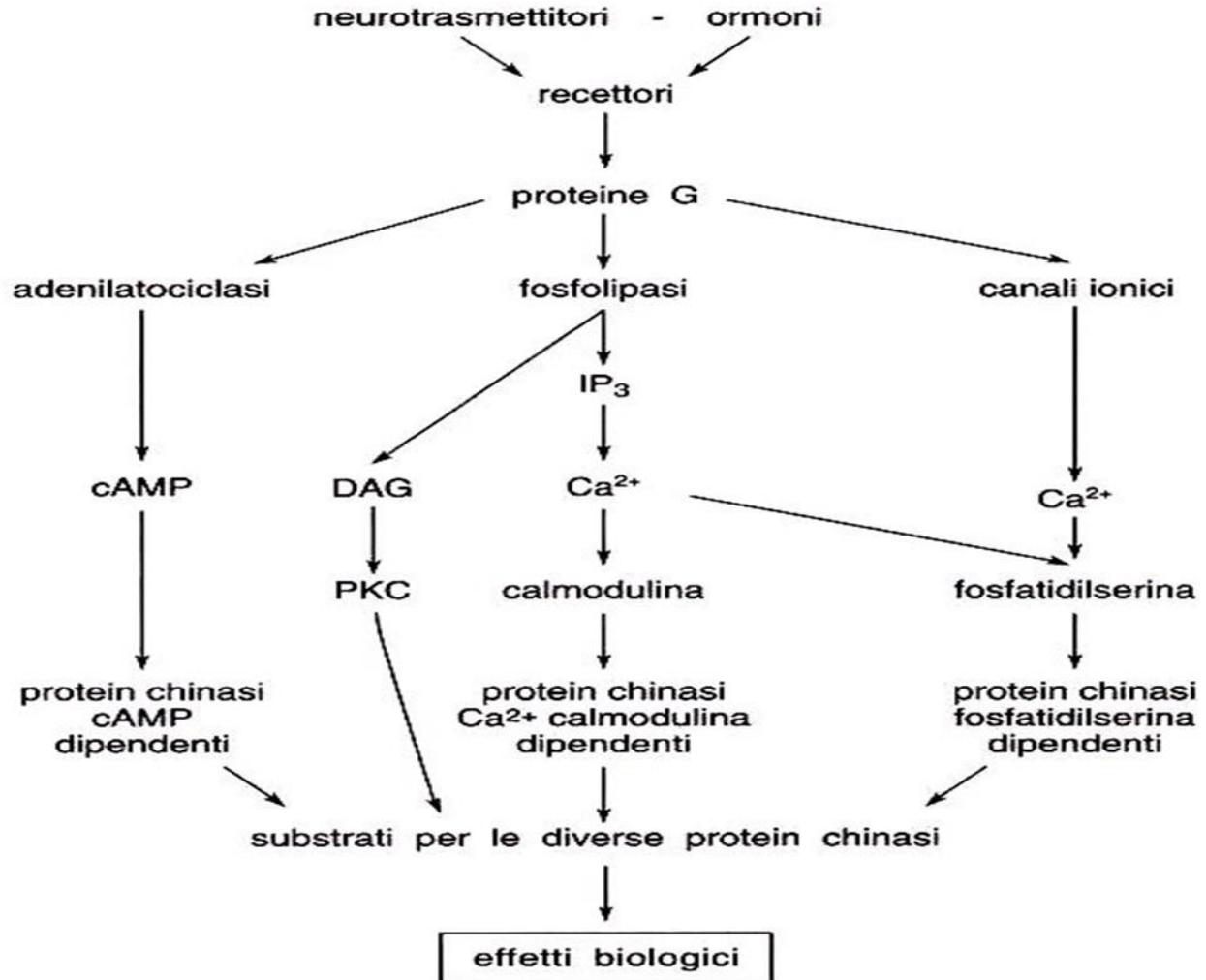
protein chinasi
Ca²⁺ calmodulina
dipendenti

protein chinasi
fosfatidilserina
dipendenti

3° messaggio

substrati per le diverse protein chinasi

effetti biologici

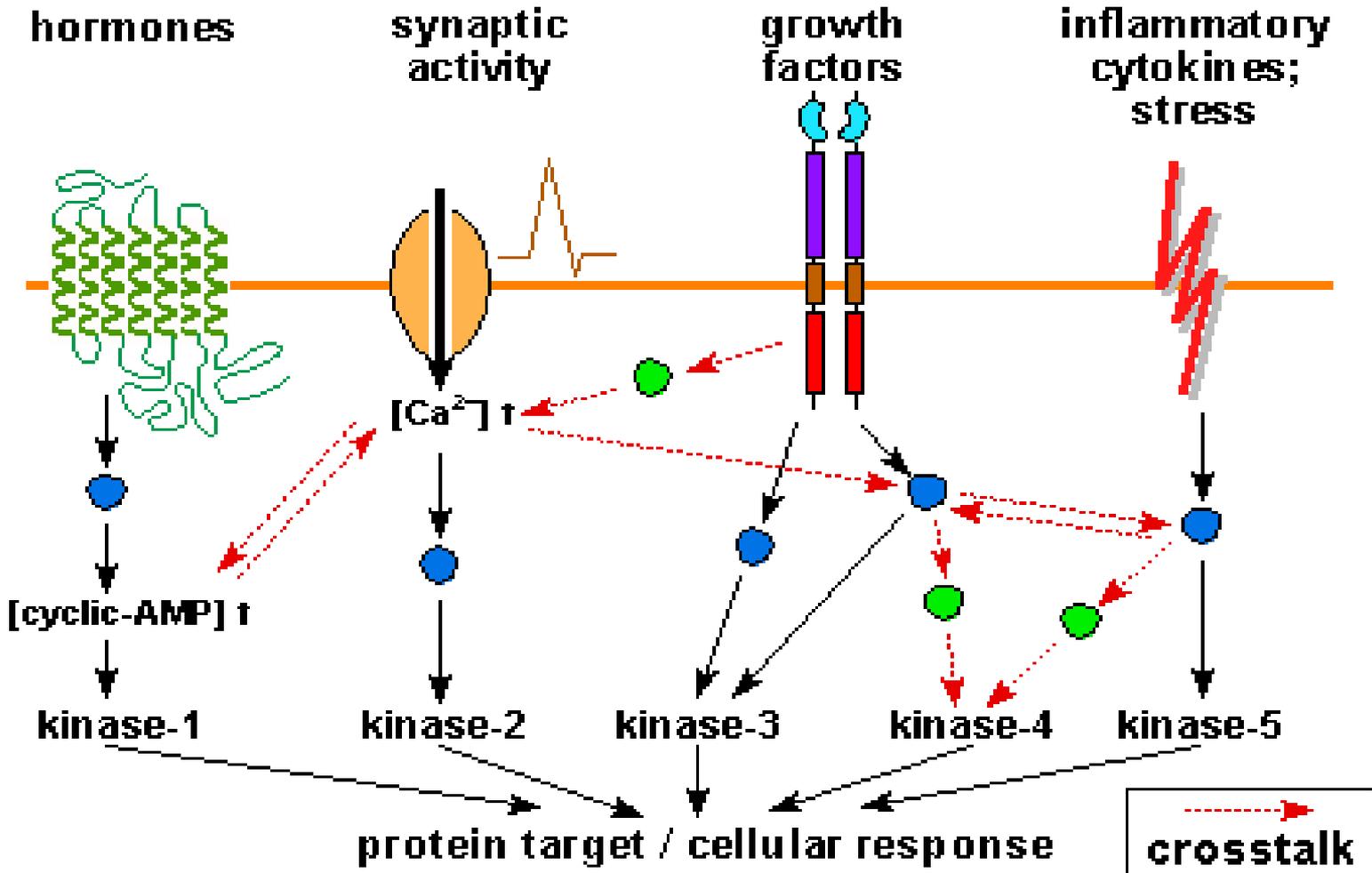


Uno degli scopi della Farmacologia applicata è anche quello di poter intervenire sulla funzionalità recettoriale:

- **a livello del sito AGO/ANTAG**
- **a livello dell'attiv. proteina G**
- **a livello del sistema effettore**

- **sulla distruzione del secondo messaggero**
- **sulle variazioni indotte dai secondi messaggeri**

Crosstalk between Signaling Cascades





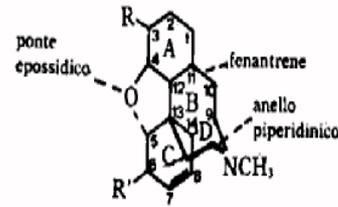
Il sistema oppioide

Patrizia Romualdi



Cosa sono gli oppiacei?

Morfina
Metadone
Idromorfone
Ossicodone
Fentanil
Tapentadolo



R	R'	Composto
OH	OH	morfina
OCH ₃	OH	codeina
OCH ₃	OCH ₃	tebaina
OC ₂ H ₅	OH	etilmorfina (dionina)
OCOCH ₃	OCOCH ₃	diacilmorfina (eroina)
OCH ₃	= O ⁽¹⁾	diidrocodeinone (dicodid)

⁽¹⁾ Con saturazione del doppio legame 7-8.

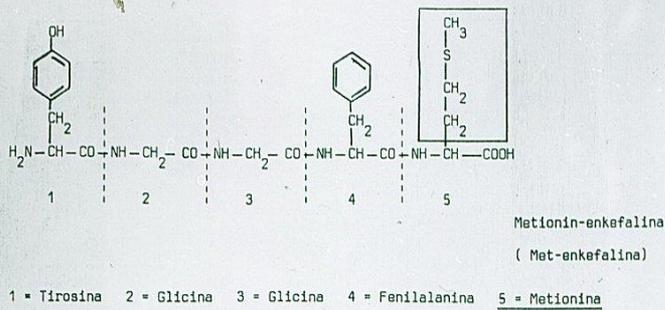
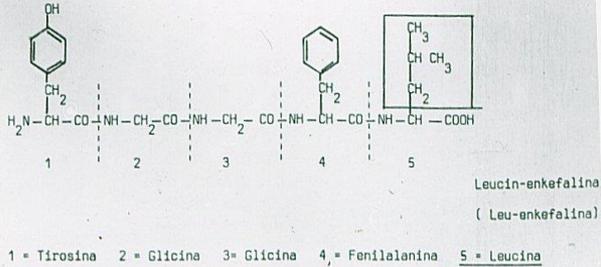


Buprenorfina
Codeina
Tramadolo
Pentazocina
Naloxone

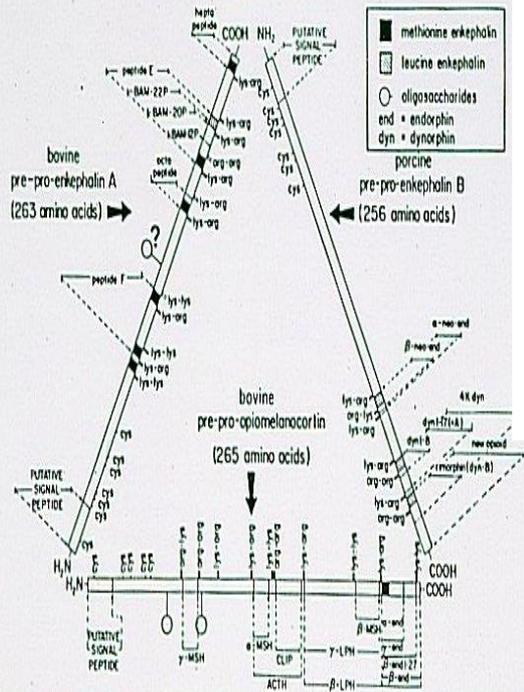
Gli **Oppiacei** sono farmaci naturali e di sintesi, che interagiscono con i recettori oppioidi.

Gli **Oppioidi** sono sostanze peptidergiche endogene, naturali ligandi dei recettori oppioidi.

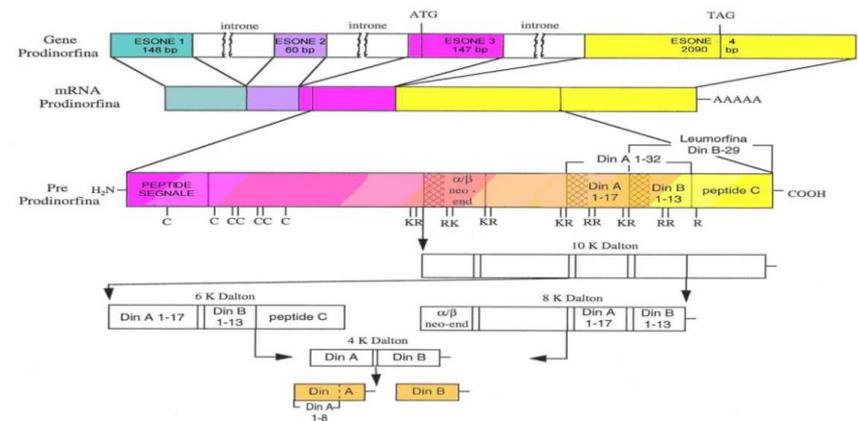
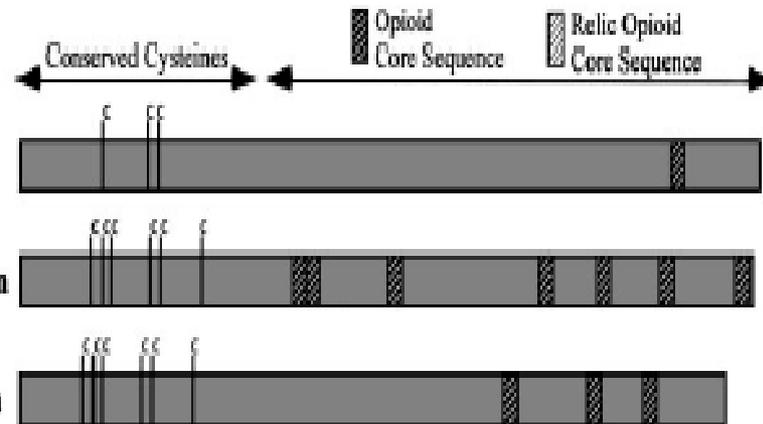
Gli oppioidi si legano ad almeno 3 tipi recettoriali altamente specifici : μ (MOP, MOR), κ (KOP, KOR), e δ (DOP, DOR).



**Gli oppioidi =
molecole
endogene**

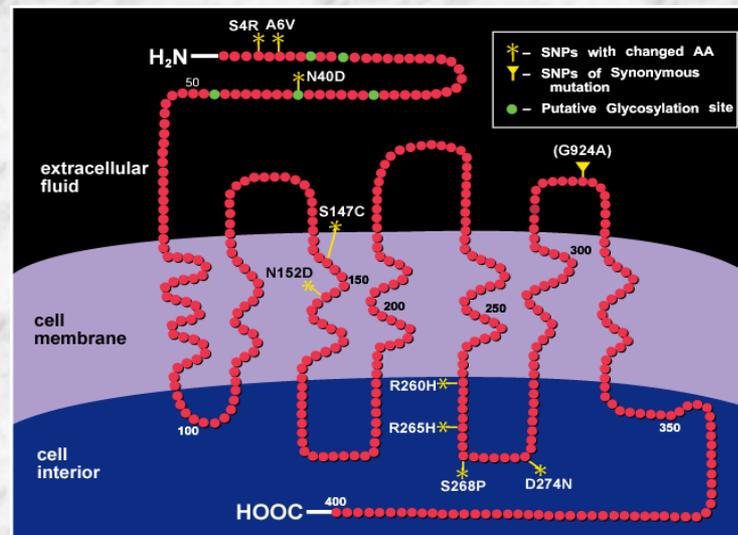
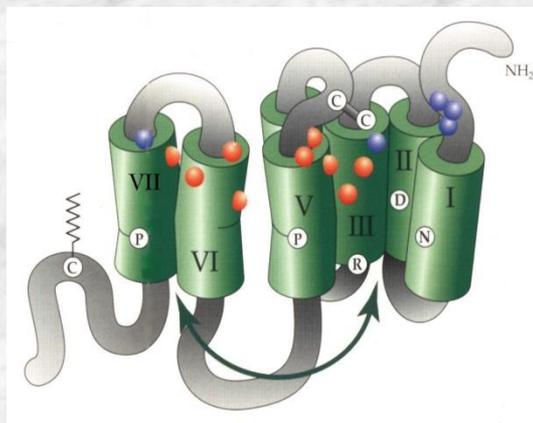
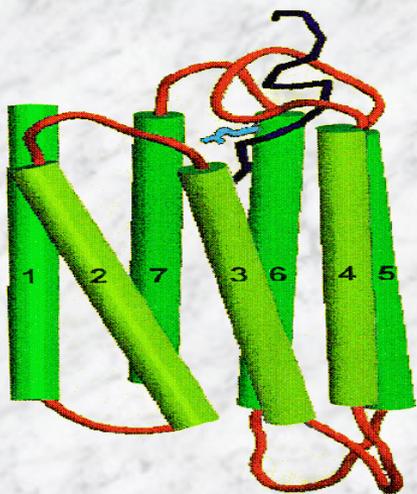


Schematic representation of bovine pre-pro-opiomelanocortin, bovine pre-pro-enkephalin A and porcine pre-pro-enkephalin B. The figure is based on the data from Refs 11, 20 and 22. The heptapeptide is Met-enkephalin-Arg⁶-Phe⁷; the octapeptide is Met-enkephalin-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸; BAM-P = bovine adrenal medulla peptides (see Ref. 19).



I RECETTORI OPIOIDI

I recettori oppioidi appartengono alla superfamiglia GPCR a 7TM, accoppiati prevalentemente a Proteine G α i/o



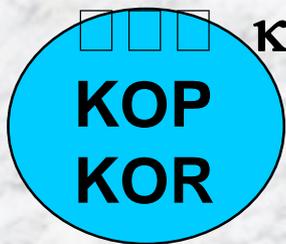
hMOP, Kreek et al, 2005



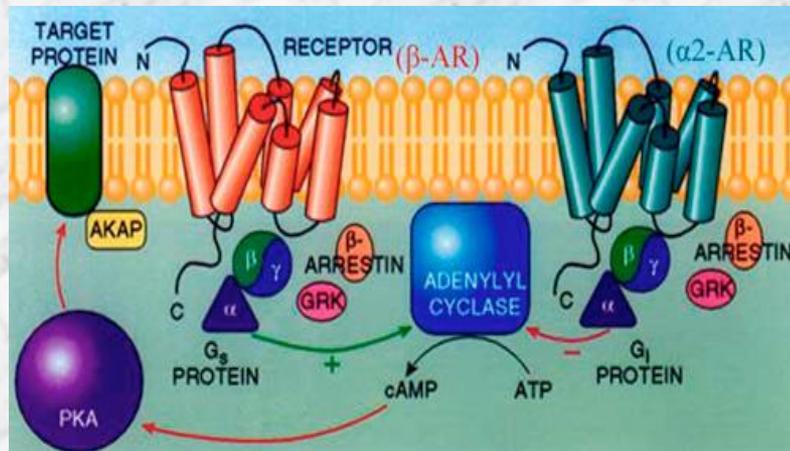
Enkefaline



Beta
Endorfina



Dinorfine



Il neuropeptide nocicettina o orfanina FQ

Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln

dinorfina A
 γ-endorfina
 met-enkefalina

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
 Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu
 Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Mouse	MKILFCDVLLLSLLSSVFSSCPDCLTCQEKLHPAPDSFNLKTCILQCEEKVPFRPLWTVCTKVM	
Rat	MKILFCDVLLLSLLSSVFSSCPEDCLTCQERLHPAPGFSNLKLCILQCEEKVPFRPLWTLCTKAM	
Human	MKVLLCDLILLSLFSVFSSCQRDCLTCQEKLHPALDSFDLEVCILECEEKVPFSPPLWTPCTKVM	
		Nocistatin
Mouse	ASGSGQLSPADPELVSAALYQPKASEMQHLKRM PRVRS LVQVRDAEPGADAEPGADDAEPGADDAE	
Rat	ASDSEQLSPADPELTSAAALYQSKASEMQHLKRM PRVRS VVQARDAEPEA-----DAPVADEAD	
Human	ARSSWQLSPAPEHVAAALYQPRASEMQHLRRM PRVRS LFQEQE-PEP-----GMEEAG	
		OFQ/N OFQ2/NocII
Mouse	EVEQKQLQKRFGGFTGARKSARKLANQKRFSEFMRQYLVL SMQSSQRRRTL HQNGNV	187
Rat	EVEQKQLQKRFGGFTGARKSARKLANQKRFSEFMRQYLVL SMQSSQRRRTL HQNGNV	181
Human	EMEQLQKQKRFGGFTGARKSARKLANQKRFSEFMRQYLVL SMQSSQRRRTL HQNGNV	176
		OFQ/N₁₆₀₋₁₈₇

Fig. 3. Schematic of the prepro-OFQ/N gene.

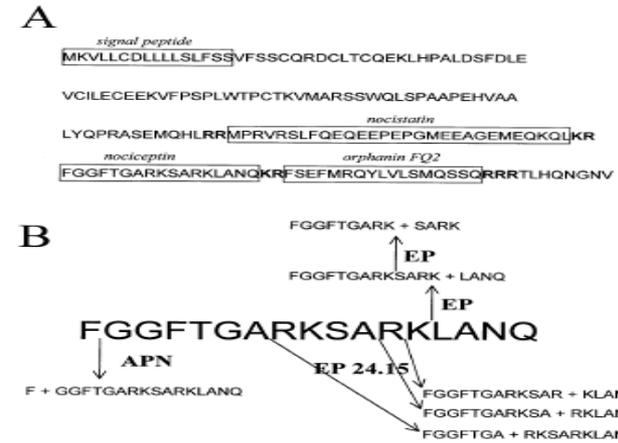
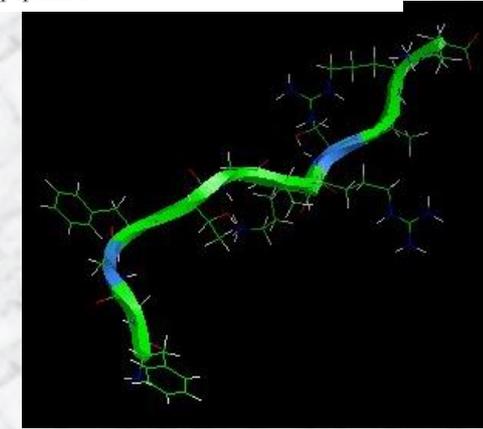
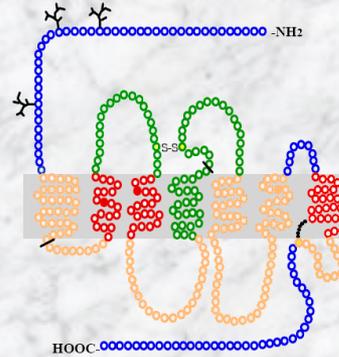


Figure 1 (A) the NC precursor. (B) NC metabolism. APN, aminopeptidase N; EP endopeptidase.

Il recettore NOP

(ex-ORL-1, XOR1, LC132, KOR3)



Meunier J.C. et al., Nature, 377, 532, 1995

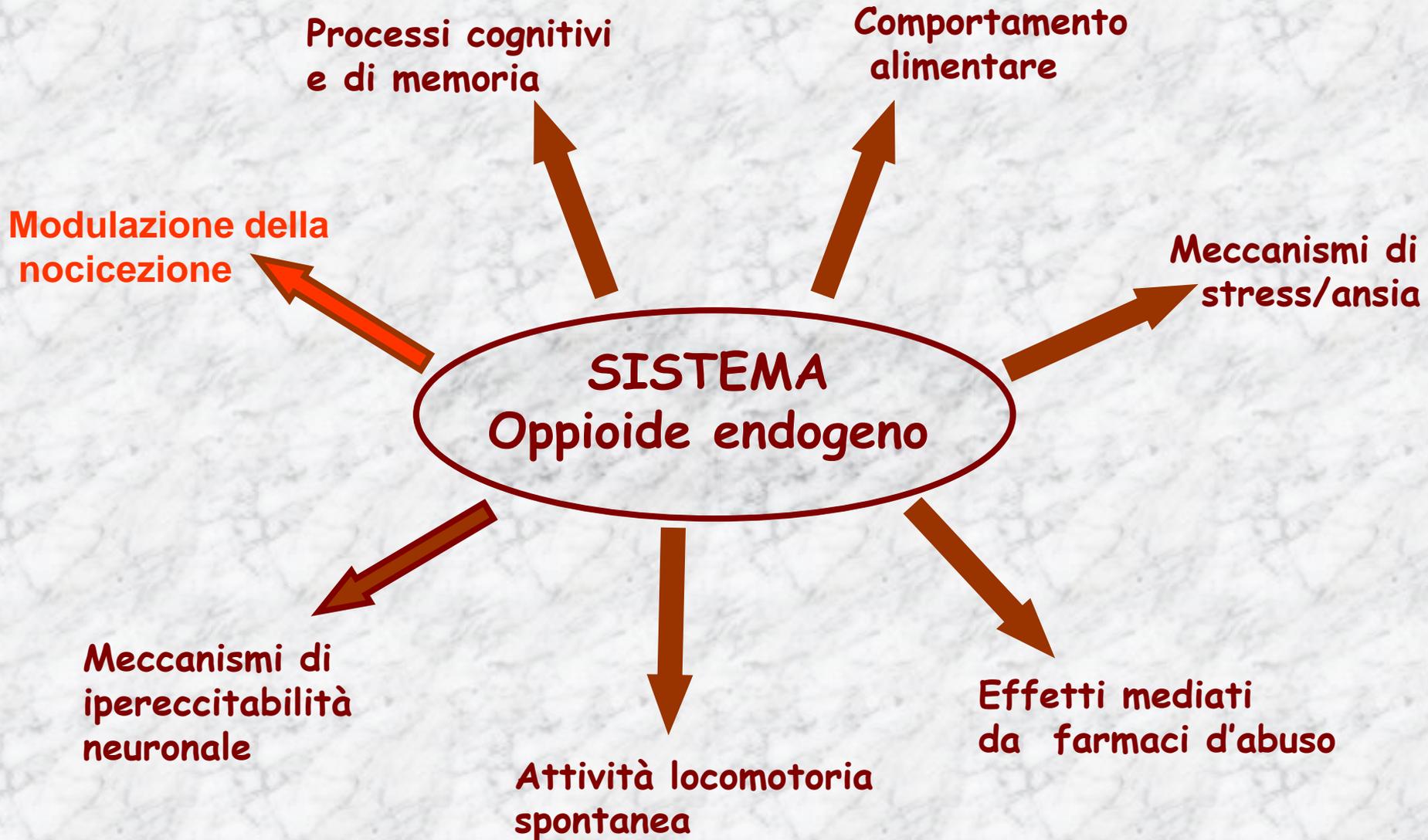
Reinscheid R. et al., Science, 270,792, 1995

- L'inibizione della adenilato ciclasi diminuisce il livello di AMP ciclico e quindi dell'attivazione cellulare
- L'attivazione dei canali K induce iperpolarizzazione (K esce dalla cellula)
- La soppressione di correnti di Ca^{++} , canali di tipo L postsinaptici, e di tipo N presinaptici inibisce il rilascio di neurotrasmettitori



- **Tutti questi meccanismi contribuiscono all'inibizione della trasmissione degli stimoli nocicettivi in varie vie neuronali**

RUOLO BIOLOGICO



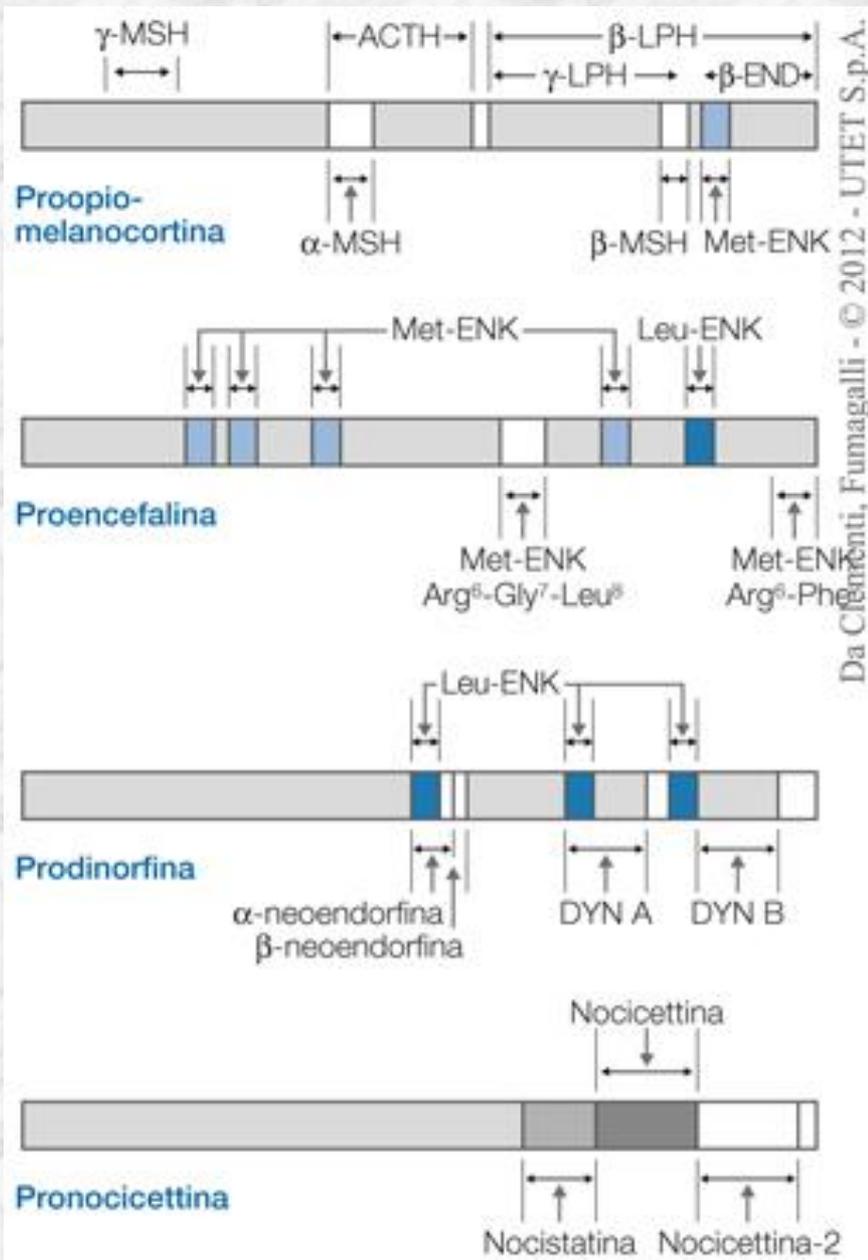


Figura 41.1 Rappresentazione schematica dei quattro precursori dei peptidi oppioidi: la prooppiomelanocortina, la proencefalina, la prodinorfina e la pronocicettina. Coppie di amminoacidi basici lisina e arginina rappresentano i punti di attacco da parte di enzimi litici che tagliano i precursori fino a ottenere i peptidi biologicamente attivi.

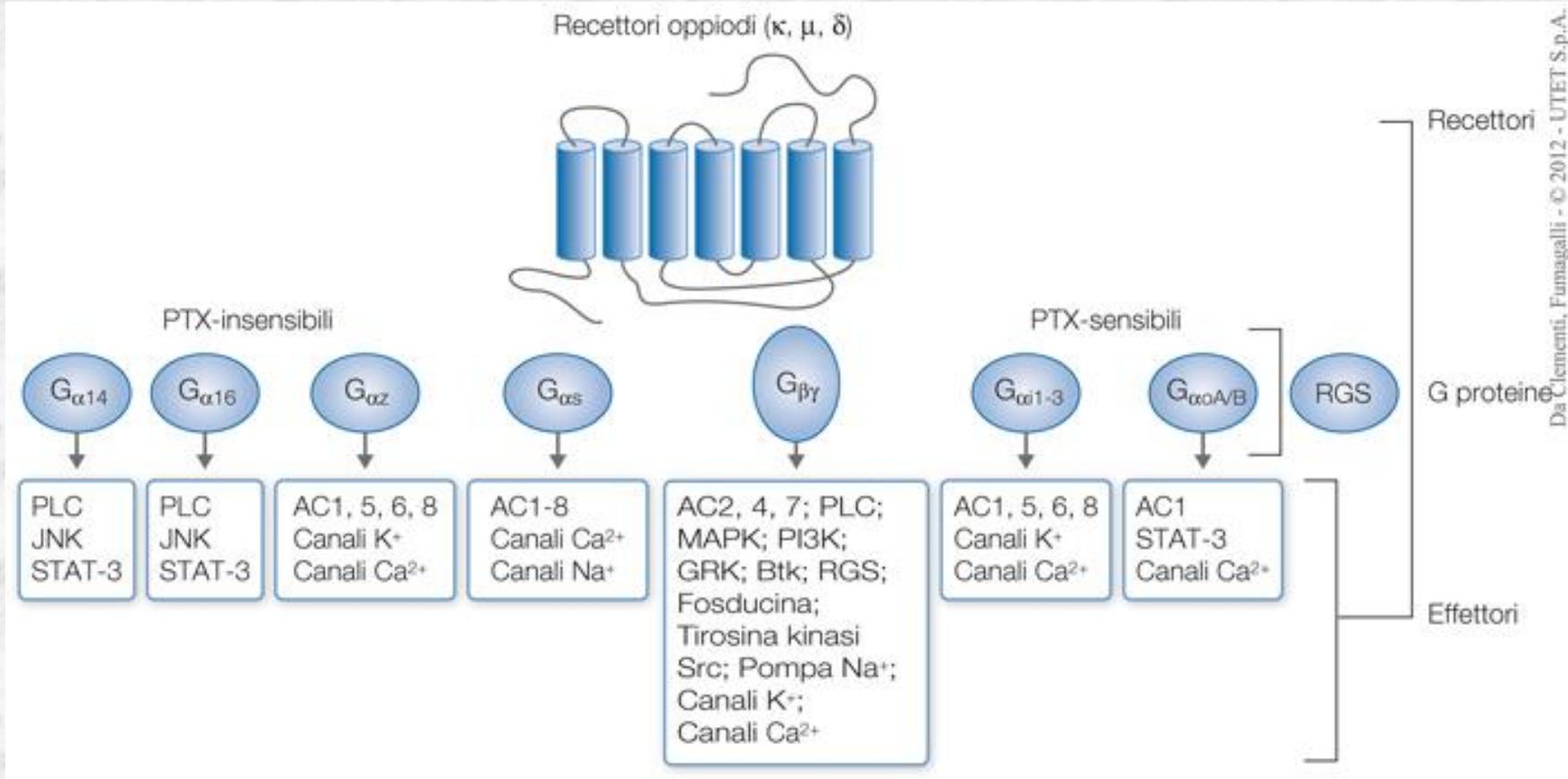


Figura 41.2 Differenti vie di trasduzione del segnale attivate dai recettori oppioidi. I recettori oppioidi sono accoppiati a proteine G sensibili o insensibili alla tossina della pertosse (PTX). L'attività GTPasica di $G_{\alpha i}$, $G_{\alpha o}$ e $G_{\alpha z}$ viene modulata da proteine RGS (*Regulators of G-protein Signalling*). AC: adenilato ciclasi; STAT-3: *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*; PLC: fosfolipasi C; MAPK: *Mitogen Activated Protein Kinase*; PI3K: *Phospho Inositide 3-Kinase*; GRK: *G-protein-coupled Protein Kinase*; Btk: *Burton's tyrosine kinase*; JNK: *c-Jun N-terminal Kinase*.

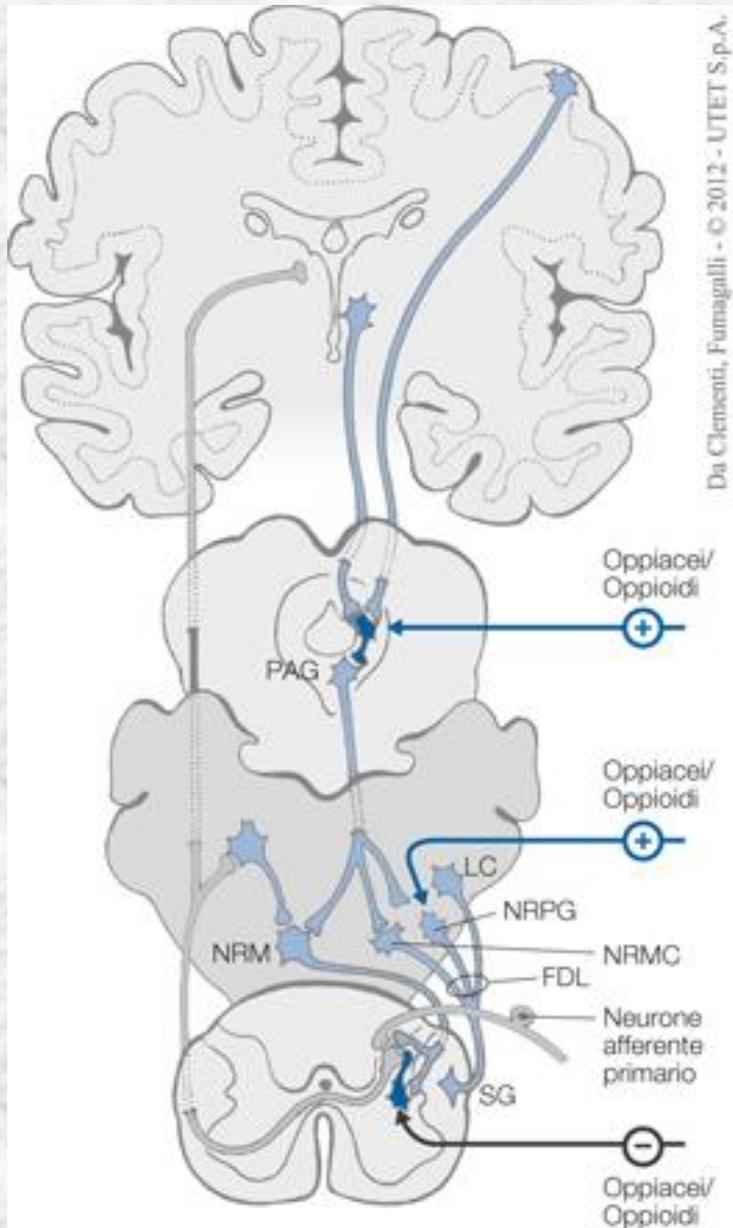


Figura 41.3 Illustrazione schematica delle vie inibitorie discendenti deputate al controllo delle afferenze nocicettive. I neuroni della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) ricevono impulsi di controllo dalla corteccia (+/-), dal talamo (+) e dall'ipotalamo (+/-). I neuroni della PAG proiettano, nel midollo allungato, sul nucleo magno del rafe (NRM) e sul nucleo reticolare magnocellulare (NRMC). Da qui originano fibre discendenti che giungono alla sostanza gelatinosa (SG) del midollo spinale attraverso il funicolo dorso-laterale (FDL). Altre proiezioni spinali rilevanti ai fini del controllo del dolore partono dal nucleo reticolare paraventricolare (NRPG), a sua volta controllato dalla PAG, e da gruppi di cellule noradrenergiche pontomidollari (locus coeruleus, LC). L'NRM riceve segnali di attivazione dall'adiacente NRPG che a sua volta viene attivato da impulsi portati attraverso i fasci ascendenti spino-talamici. I neuroni nocicettivi spinali subiscono quindi il controllo inibitorio delle vie discendenti per afferenza sia diretta sia per afferenza mediata da interneuroni della SG. In azzurro: sistema inibitore discendente; in grigio: neuroni ascendenti spino-talamici; in blu: interneuroni contenenti peptidi oppioidi.

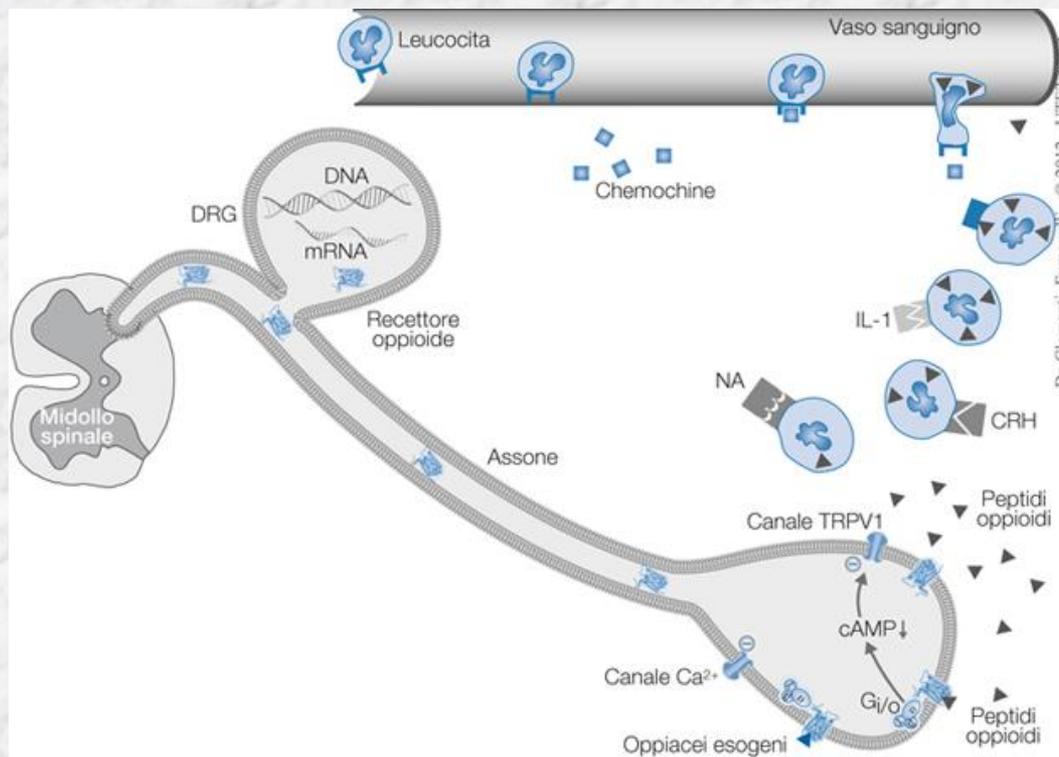
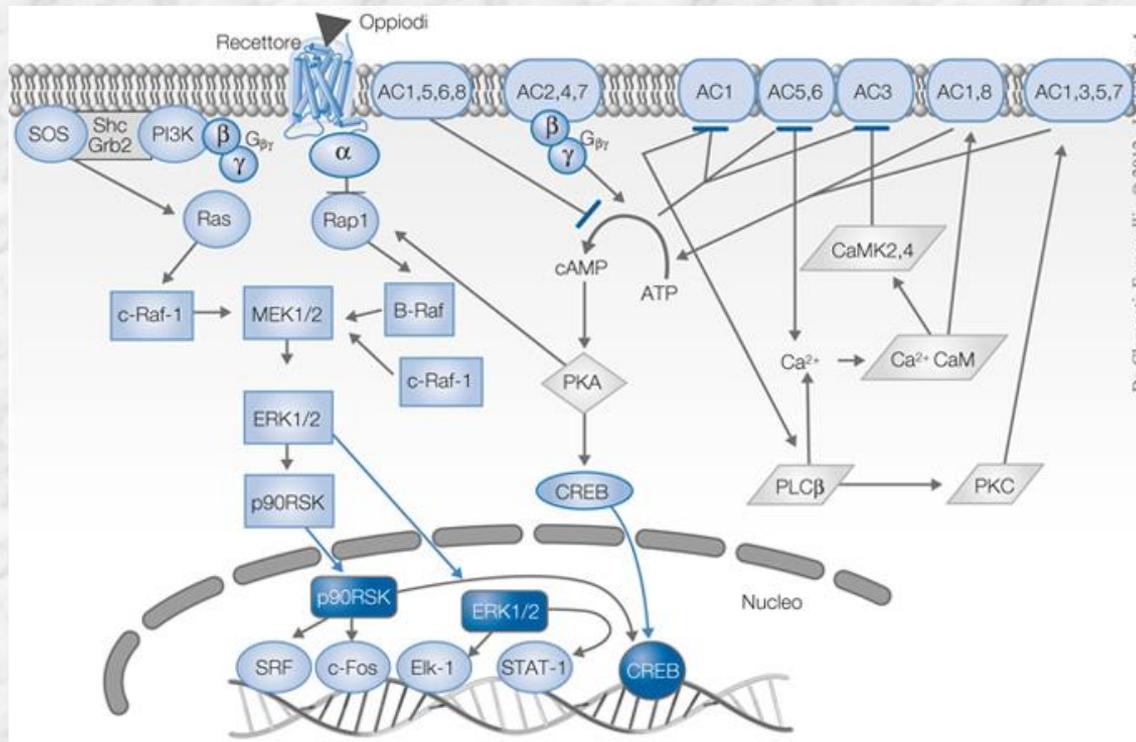


Figura 41.4 Rappresentazione schematica di strutture e molecole coinvolte nell'analgesia periferica mediata dal sistema oppioidi. Leucociti contenenti peptidi oppioidi migrano dal vaso al tessuto infiammato dove liberano peptidi sotto lo stimolo di numerosi fattori quali chemochine, CRH e noradrenalina. Recettori oppioidi, sintetizzati nel ganglio delle radici dorsali e trasportati sia verso il corno posteriore del midollo spinale sia verso la terminazione periferica del neurone afferente primario, in condizioni di infiammazione aumentano la loro espressione e sono disponibili per il legame sia con i peptidi oppioidi liberati sia con molecole esogene applicate in periferia. (Da: Busch-Dienstfertig M, Stein C. Brain Behav Immun 2010;24:683-94, modificata)



Da Clementi, Fumagalli - © 2012 - U.S.P.A.

Figura 41.5 Vie di trasduzione del segnale che collegano i recettori oppioidi ad AC (adenilato cilclasi), CREB (*cAMP Responsive Element-Binding protein*), MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) e differenti fattori di trascrizione. Le proteine G α i/osopprimono la PKA (*cAMP-dependent Protein Kinase*) inibendo AC1, 5, 6 e 8. Il complesso G β γ stimola direttamente AC2, 4 e 7, ma inibisce AC1. Inoltre, G β γ inibisce AC1, 3, 5 e 6 attraverso la mobilizzazione di Ca²⁺ mediata da fosfolipasi C β (PLC β) e attivazione di calmodulin-kinase 2,4 (CaMK2,4), ma stimola AC1 e 8 attraverso Ca²⁺/calmodulina attivata dalla PLC β e stimola AC1-3, 5 e 7 attraverso la PKC. L'attività di CREB è regolata dalla cascata delle MAPK attraverso β -Raf o c-Raf-1. I recettori oppioidi possono modulare la cascata delle MAPK e diversi eventi trascrizionali non solo attraverso le proteine G α i/o, ma anche attraverso G β γ in seguito al reclutamento di PI3K (fosfatidilinositolo 3-kinasi), Shc, Grb2 e SOS.

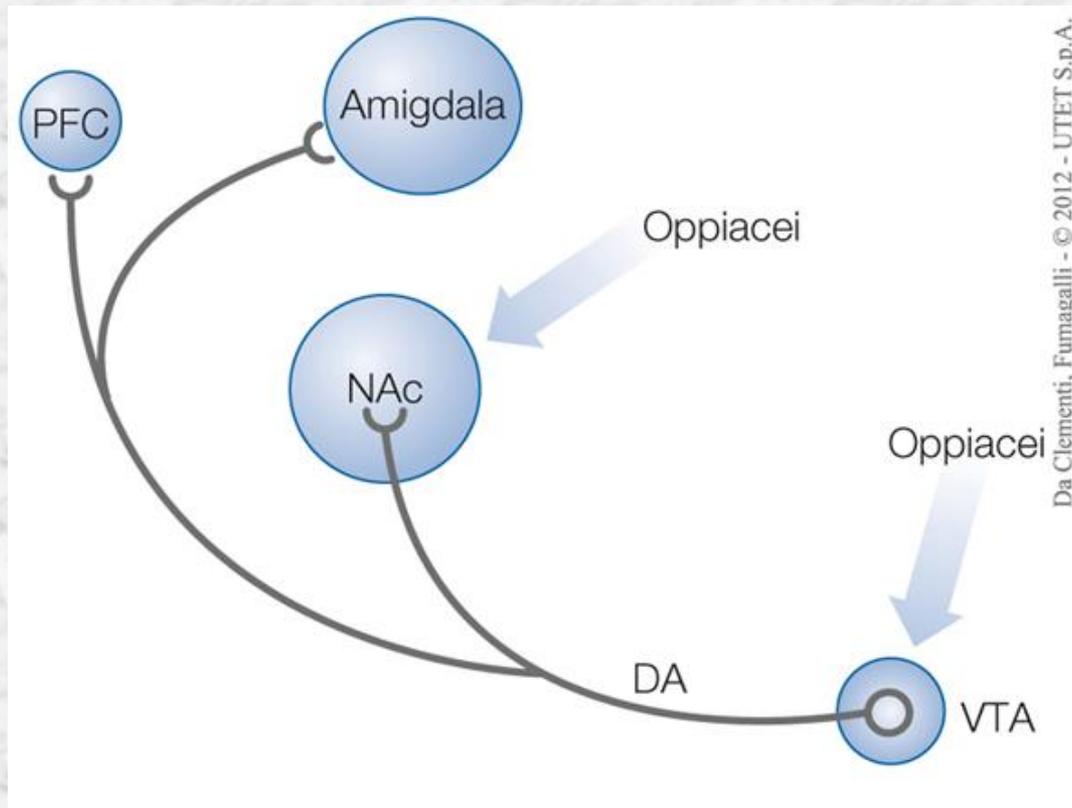


Figura 41.6 Schema del sistema mesolimbicocorticale. Neuroni di natura dopaminergica (DA) proiettano dall'area ventrale tegmentale (VTA) al nucleo accumbens (NAc), alla corteccia prefrontale (PFC) e all'amigdala.

TABELLA 41.1 Peptidi oppioidi endogeni, selettività recettoriale e sequenze amminoacidiche (codice a una lettera)*

		Recettori	Sequenza amminoacidica
Peptidi oppioidi endogeni	Met-enkefalina	$\delta \mu$	Y-G-G-F-M
	Leu-enkefalina	$\delta \mu$	Y-G-G-F-L
	β -Endorfina	$\mu \delta$	Y-G-G-F-M-Y-S-E-K-S-Q-T-P-L-V-T-L-F-K-N-A-I-I-K-N-A-Y-K-K-G-E
	Dinorfina A	$\kappa \mu$	Y-G-G-F-L-R-R-I-R-P-K-L-K-W-D-N-Q
	Dinorfina B	κ	Y-G-G-F-L-R-R-Q-F-K-V-V-T
	α -Neoendorfina	κ	Y-G-G-F-L-R-K-Y-P-K
	β -Neoendorfina	κ	Y-G-G-F-L-R-K-Y-P
Nuovi peptidi endogeni correlati agli oppioidi	Nocicettina/Orfanina FQ	NOP	F-G-G-F-T-G-A-R-K-S-A-R-K-L-A-N-Q
	Endomorfina-1	μ	Y-P-W-F-NH ₂
	Endomorfina-2	μ	Y-P-F-F-NH ₂

*Il requisito necessario per il legame ai recettori oppioidi consiste nella presenza dell'amminoacido tirosina (Y) in posizione 1, seguita a distanza sterica critica (posizione 3 o 4) dalla fenilalanina (F). La nocicettina manca della Y in posizione 1 e non si lega ai recettori oppioidi classici.

Tabella 41.3.1 Effetti prodotti dall'attivazione dei recettori oppioidi e loro localizzazione nel SNC

Effetti	Tipo recettoriale	Localizzazione recettori
Analgesia spinale sopraspinale	μ , κ , δ	Lamine I e II del midollo spinale, sostanza grigia periacqueduttale, nuclei talamici mediali, nucleo talamico intralaminare, nuclei del rafe
Inibizione della tosse Ipotensione ortostatica Inibizione della secrezione gastrica	μ	Nucleo del tratto solitario, nucleo commissurale, nucleo ambiguo, locus coeruleus, nuclei ipotalamici
Depressione respiratoria	μ	Sostanza reticolare pontobulbare, nucleo del tratto solitario, nucleo motore dorsale del vago
Nausea e vomito	μ , δ	Area postrema (CTZ)
Miosi	μ , δ	Nucleo di Edinger-Westphal, area pretettale, collicolo superiore
Inibizione della secrezione di vasopressina	μ	Ipotalamo, ipofisi posteriore
Altri effetti endocrini	μ , δ	Infundibolo ipotalamico, eminenza mediana, sistema ottico accessorio, amigdala
Comportamento, affettività, memoria	μ , κ , δ	Amigdala, sistema settoippocampale, corteccia, talamo mediale, VTA, nucleo accumbens
Attività motoria	μ	
Catalessia Acinesia	μ	Nucleo accumbens
Rigidità muscolare	μ	Nucleo caudato