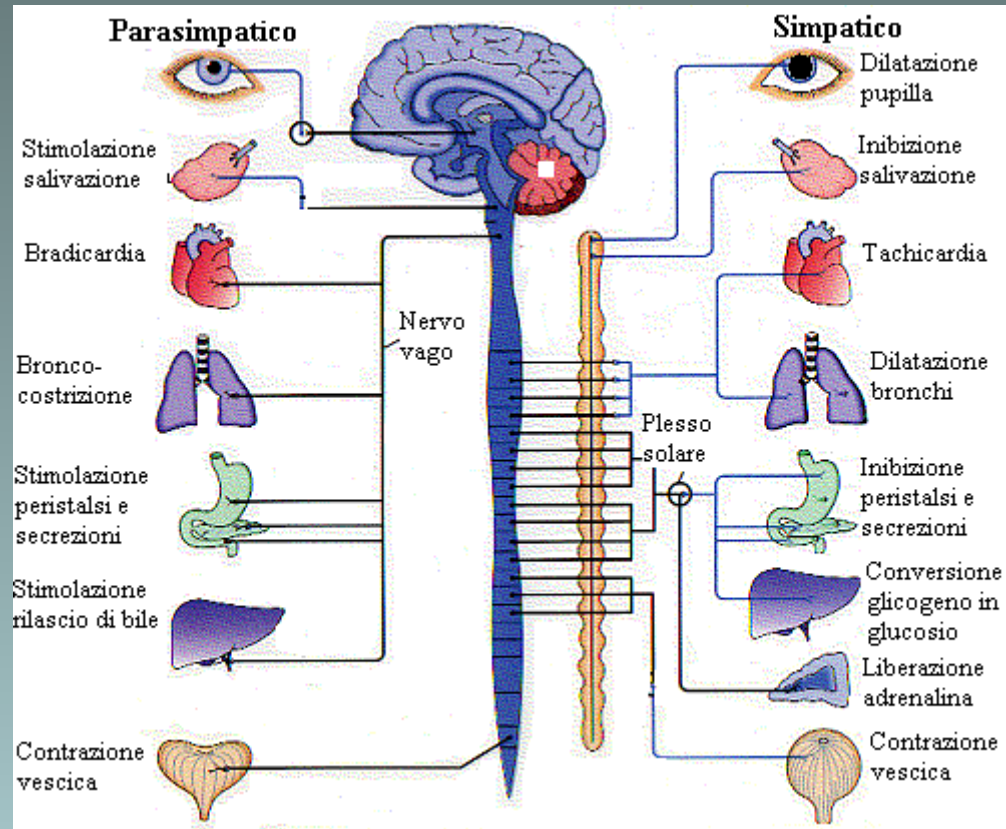


# FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO SIMPATICO



Il sistema ortosimpatico media le risposte della reazione di “lotta e fuga”

# Le basi anatomiche del sistema nervoso autonomo



Reazioni connesse  
alla digestione

Reazioni di lotta e fuga

# La reazione di lotta e fuga

Quello che succede ad un animale che deve combattere per la sopravvivenza

1- aumento dell'ossigenazione dei muscoli

aumento gettata cardiaca (frequenza e forza di contrazione, p.a.)

aumento pervietà bronchi (broncodilatazione, inibizione secrezioni)

vasodilatazione nel territorio muscolare

2- aumento della forza di contrazione

3- aumento dell'apporto di substrati energetici (glicogenolisi, lipolisi)

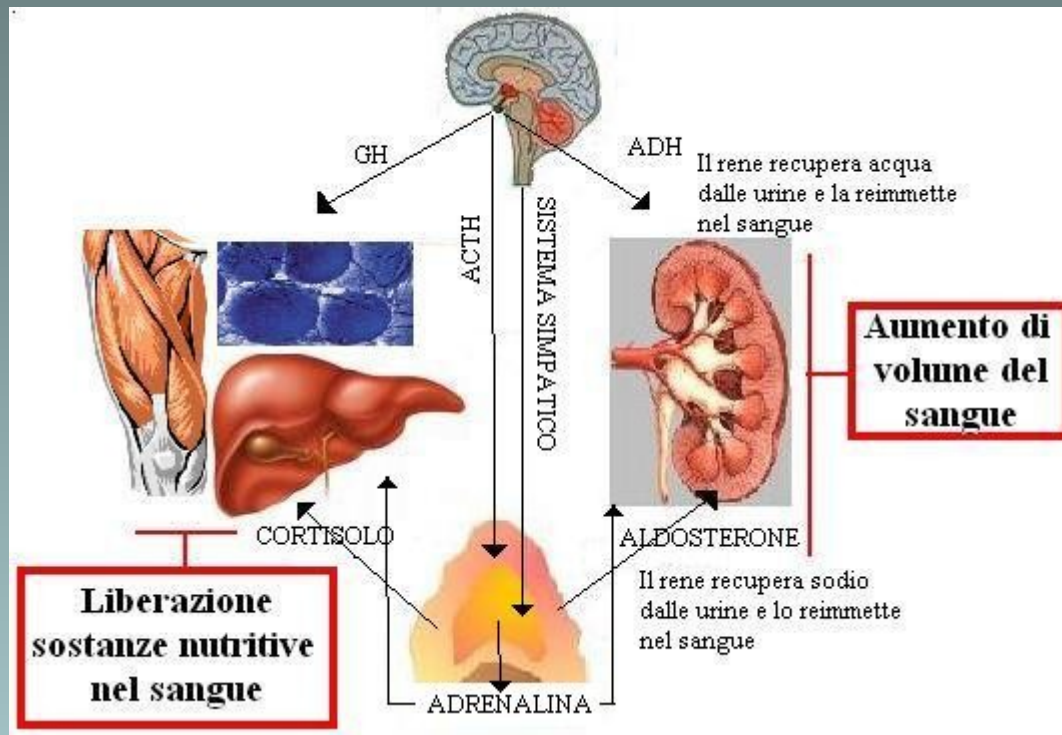
4- riduzione perdite di sangue da ferite: vasocostrizione cutanea

5- aumento aggressività e reattività

6- midirasi (combattimenti notturni e visione da lontano)

7- piloerezione

Il sistema ortosimpatico è parte di un sistema neuro-endocrino dedicato alle risposte allo stress



# REGOLA GENERALE 1

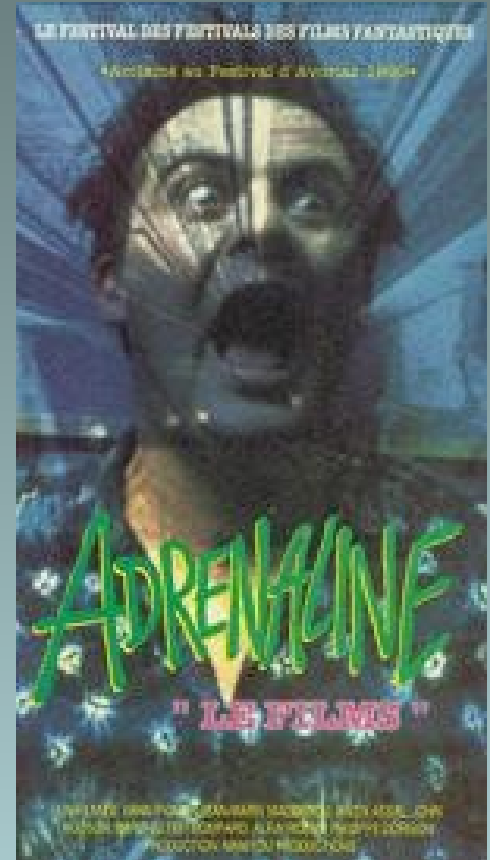
Il sistema nervoso (orto)-simpatico è costituito da neuroni che liberano catecolamine

Le principali catecolamine a funzione di neurotrasmettitore sono:

Adrenalina (epinephrine)

Nor-Adrenalina (nor-epinephrine)

Dopamina



# REGOLA GENERALE 2

Le risposte indotte dai neuroni dell'orto-simpatico sono dovute all'attivazione di recettori per le catecolamine presenti sulle cellule effettrici

Vi sono diversi recettori per le catecolamine

Table 5-1. RESPONSES OF EFFECTOR ORGANS TO AUTONOMIC NERVE IMPULSES

EFFECTOR ORGANS	ADRENERGIC IMPULSES <sup>1</sup>		CHOLINERGIC IMPULSES <sup>1</sup>
	Receptor Type <sup>2</sup>	Responses <sup>3</sup>	Responses <sup>3</sup>
<i>Eye</i>			
Radial muscle, iris	$\alpha_1$	Contraction (mydriasis) ++	—
Sphincter muscle, iris	$\beta_2$	Relaxation for far vision +	Contraction (miosis) +++
Ciliary muscle			Contraction for near vision +++
<i>Heart</i> <sup>4</sup>			
SA node	$\beta_1$	Increase in heart rate ++	Decrease in heart rate; vagal arrest +++
Atria	$\beta_1$	Increase in contractility and conduction velocity ++	Decrease in contractility, and shortened AP duration ++
AV node	$\beta_1$	Increase in automaticity and conduction velocity ++	Decrease in conduction velocity; AV block +++
His-Purkinje system	$\beta_1$	Increase in automaticity and conduction velocity +++	Little effect
Ventricles	$\beta_1$	Increase in contractility, conduction velocity, automaticity, and rate of idioventricular pacemakers +++	Slight decrease in contractility claimed by some
<i>Arterioles</i>			
Coronary	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Constriction +; dilatation <sup>5</sup> ++	Constriction +
Skin and mucosa	$\alpha_1, \alpha_2$	Constriction +++	Dilatation <sup>6</sup>
Skeletal muscle	$\alpha; \beta_2$	Constriction ++; dilatation <sup>5,7</sup> ++	Dilatation <sup>8</sup> +
Cerebral	$\alpha_1$	Constriction (slight)	Dilatation <sup>6</sup>
Pulmonary	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +; dilatation <sup>5</sup>	Dilatation <sup>6</sup>
Abdominal viscera	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +++; dilatation <sup>7</sup> +	—
Salivary glands	$\alpha_1, \alpha_2$	Constriction +++	Dilatation ++
Renal	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Constriction +++; dilatation <sup>7</sup> +	—
<i>Veins (Systemic)</i>	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction ++; dilatation +	—
<i>Lung</i>			
Tracheal and bronchial muscle	$\beta_2$	Relaxation +	Contraction ++
Bronchial glands	$\alpha_1; \beta_2$	Decreased secretion; increased secretion	Stimulation +++
<i>Stomach</i>			

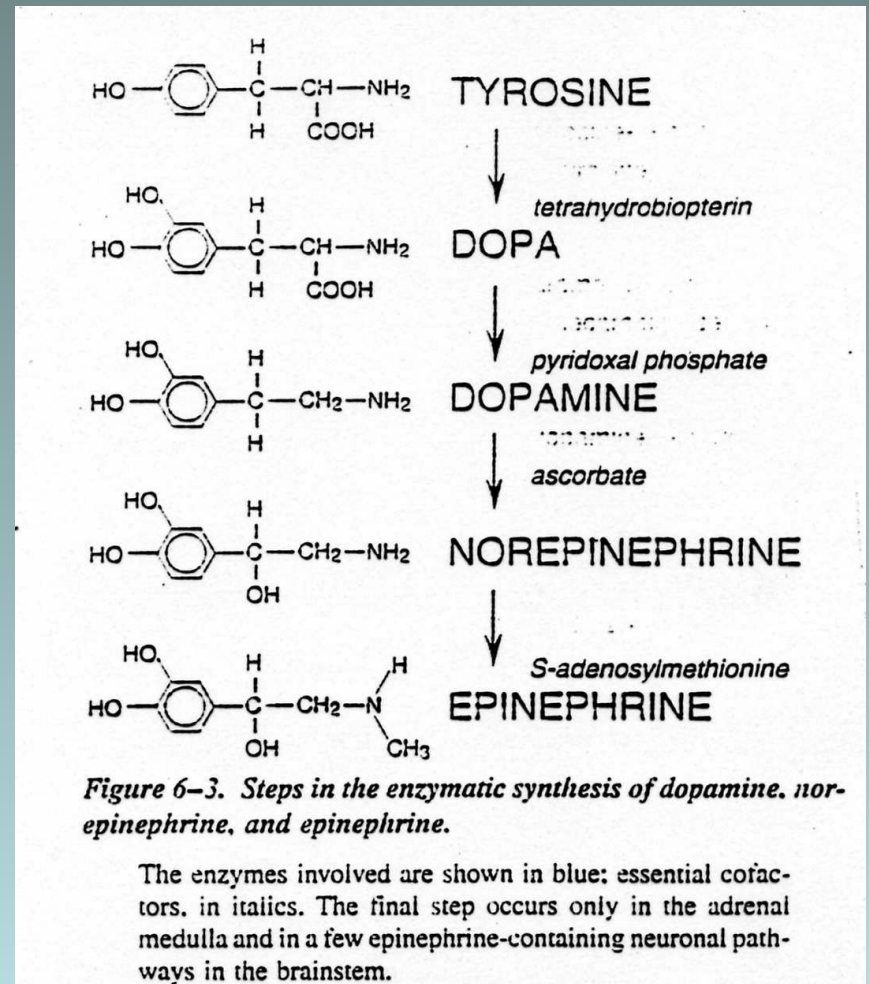
# Sintesi delle catecolamine

La sintesi delle CT avviene a livello dei terminali sinaptici

Le catecolamine

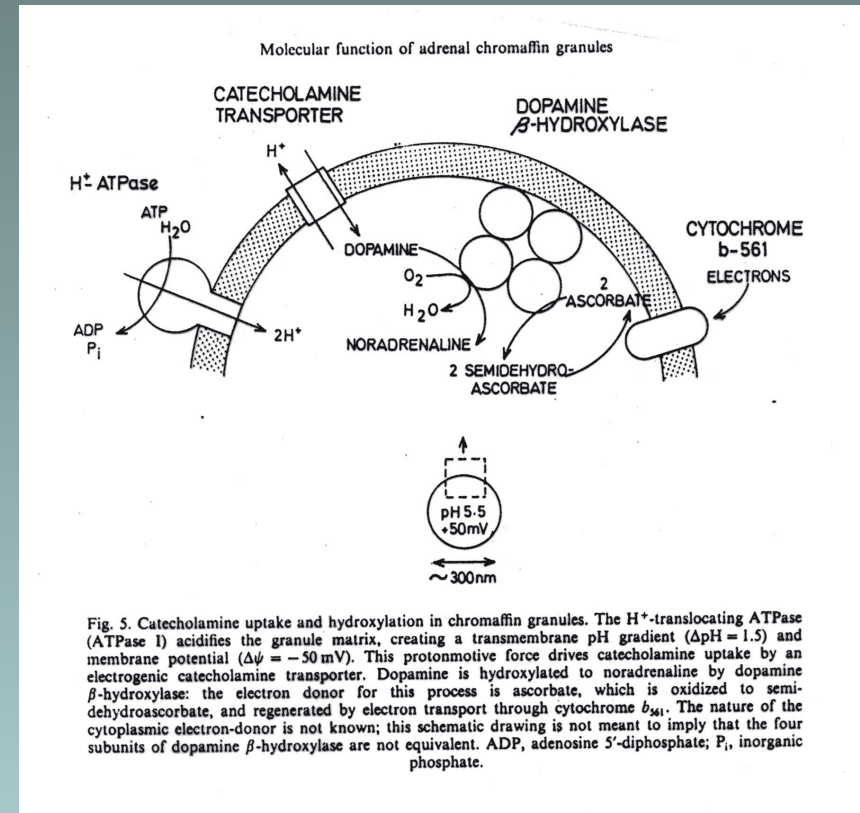
- Adrenalina
- Noradrenalina
- DOPamina

Il sistema catecolaminergico



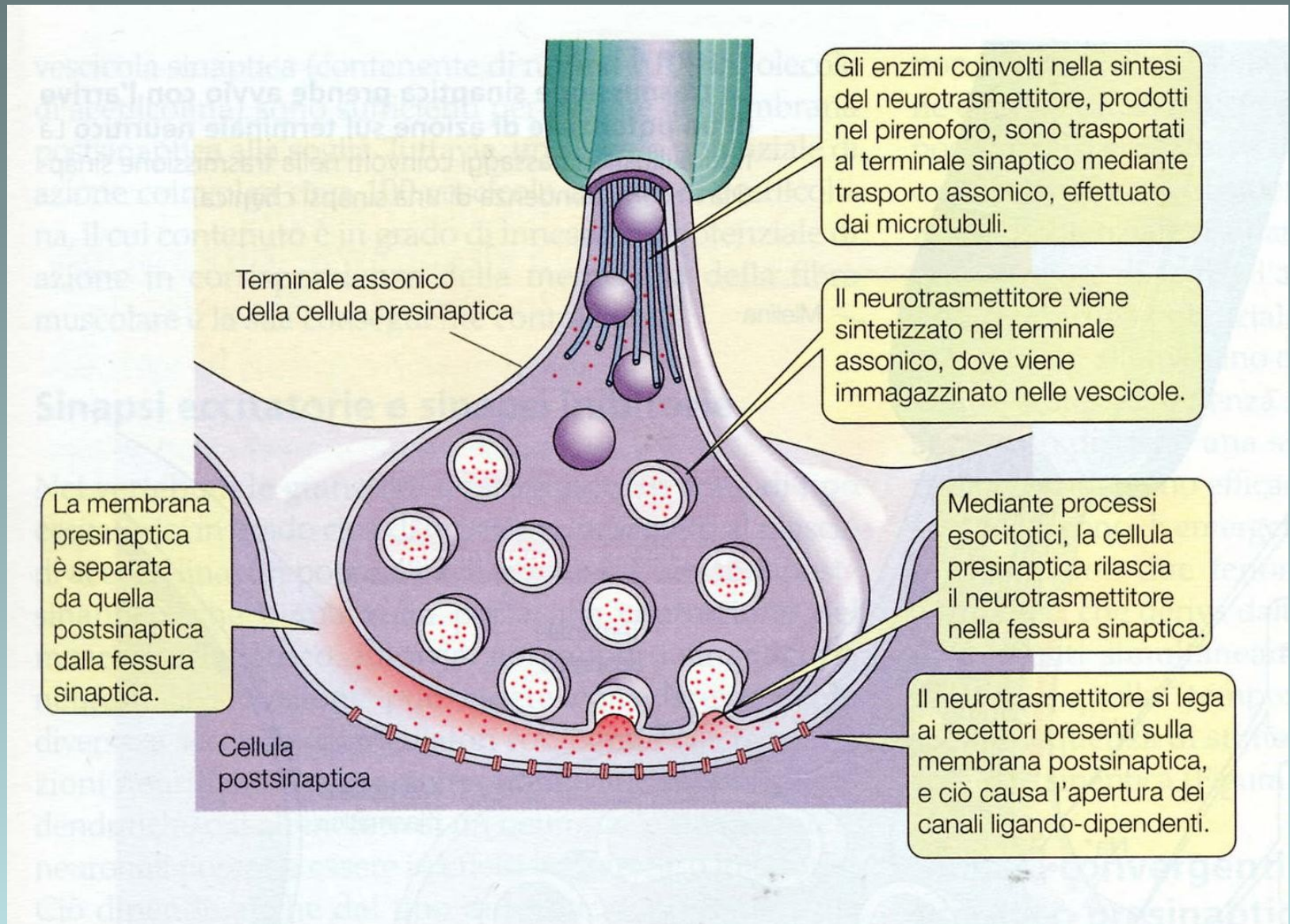
# Accumulo vescicolare dei neurotrasmettitori

- I NT sono “impacchettati” in quantità finita all’interno delle vescicole sinaptiche: “quanta” neurotrasmettitoriali
- L’accumulo avviene con un trasportatore che sfrutta il gradiente protonico istituito da una pompa specifica
- Le anfetamine interferiscono con l’accumulo vescicolare delle catecolamine; ecstasy con quello della serotonina





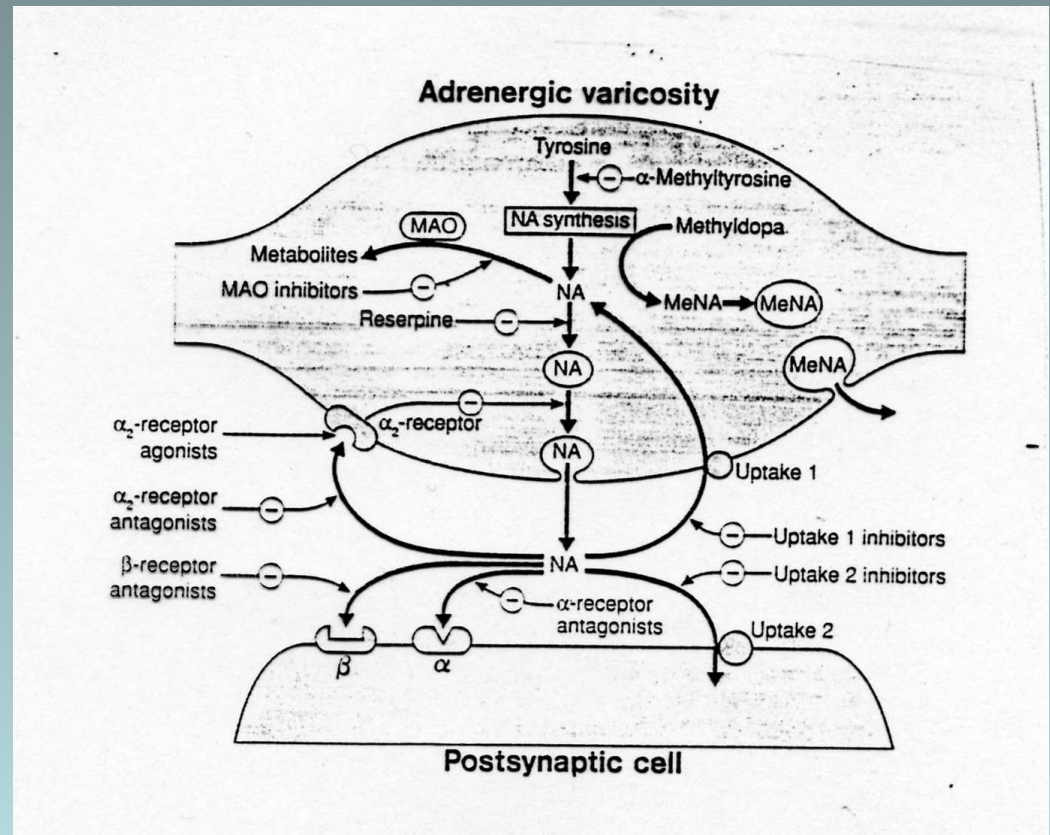
# Il rilascio di neurotrasmettitori avviene per fusione delle vescicole pre-sinaptiche con la membrana del neurone



# Modulazione del rilascio di neurotrasmettitori

Meccanismi di modulazione del rilascio:

- frequenza di stimolo (firing adaptation)
- Auto- o etero-recettori presinaptici



# Lo spegnimento del segnale catecolaminergico avviene per reuptake (80%) e per degradazione del NT

## Catecolamine

➤ 80-95% di quanto rilasciato dal terminale è recuperato dal terminale stesso

➤ I neurotrasportatori delle catecolamine e della serotonina sono target di farmaci anti-depressivi e di psicostimolanti (cocaina)

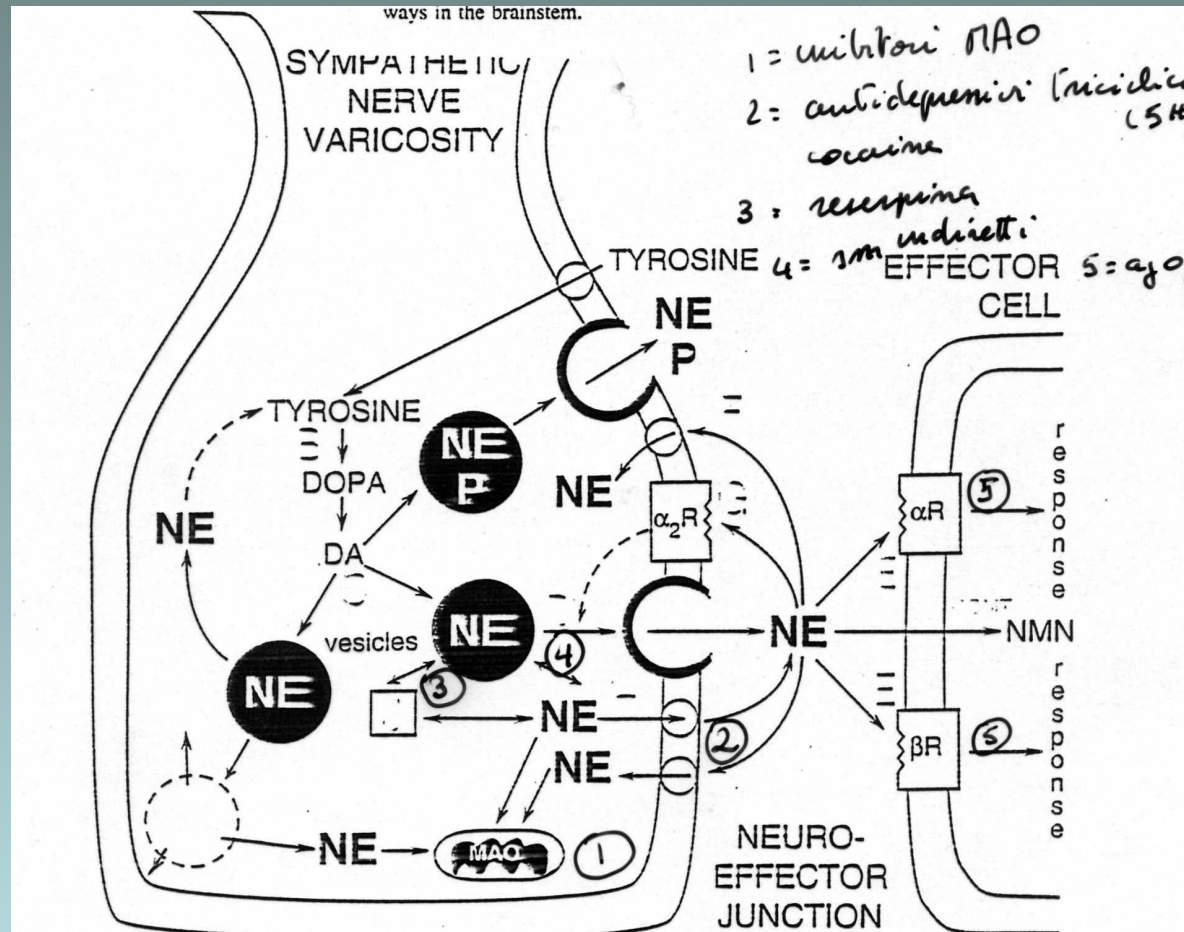
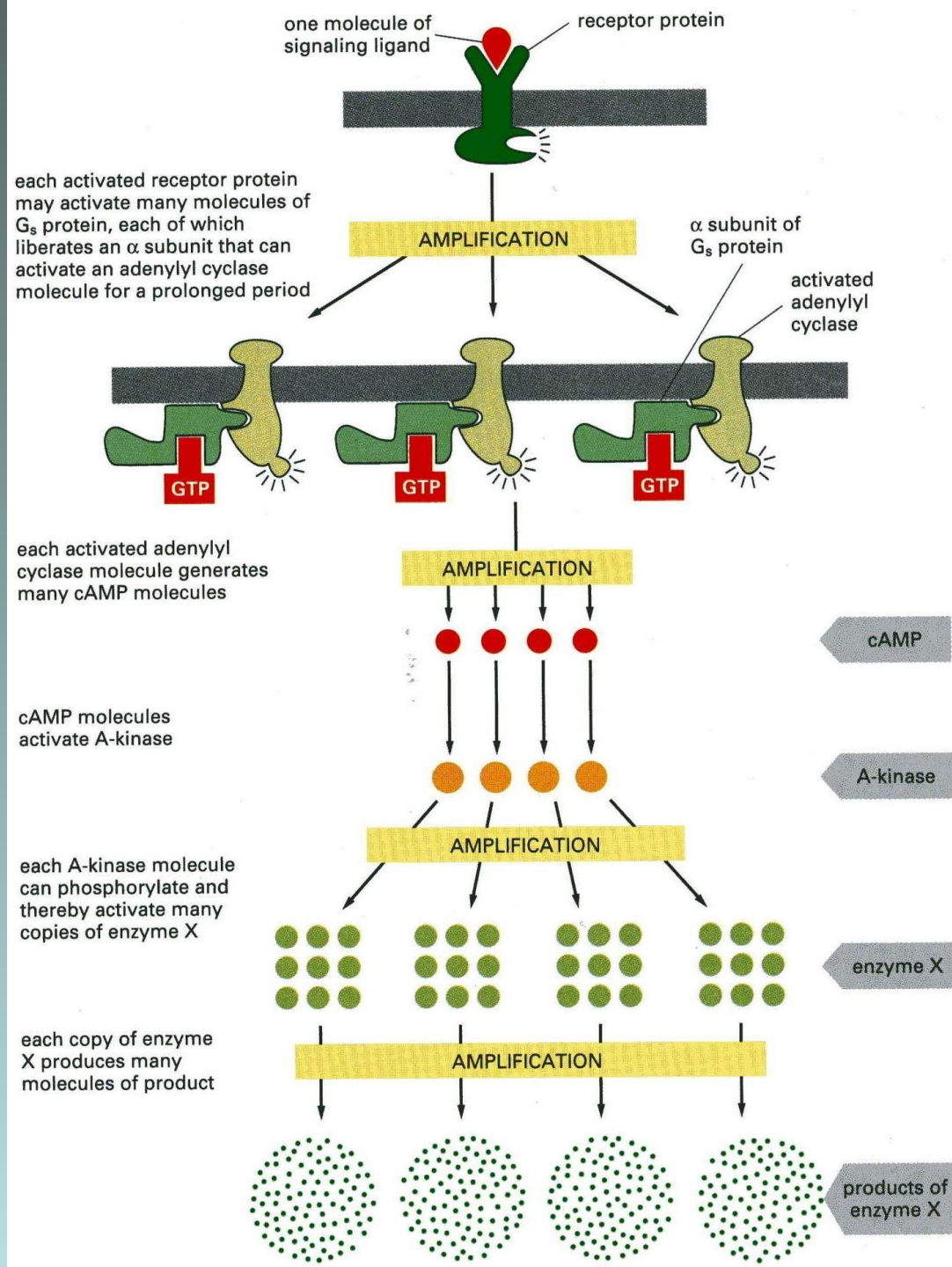


Figure 6-4. Proposed sites of action of drugs on the synthesis, action, and fate of norepinephrine at sympathetic neuroeffector junctions.

# I recettori per l'adrenalina sono GPCR che producono II messaggeri

Recettore per	Proteina G	Effettore	Recettore per	Proteina G	Effettore
<b>Neurotrasmettitori:</b>					
Catecolamine Adrenergico $\beta_1$	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi ↑ Canali al $Ca^{2+}$	Ormone di rilascio del TSH (TRH)	$G_q$	↑ Fosfolipasi C
Adrenergico $\beta_2, \beta_3$	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi	Fattore di rilascio dell'ACTH (CRF)	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi
Adrenergico $\alpha_1$	$G_q$	↑ Fosfolipasi C	Somatostatina	$G_i/G_o$	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al $K^+$ ↓ Canali al $Ca^{2+}$
Adrenergico $\alpha_2$	$G_i/G_o$	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al $K^+$ ↓ Canali al $Ca^{2+}$	Vasopressina		
Dopamina			$V_1$	$G_q$	↑ Fosfolipasi C
$D_1$	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi	$V_2$	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi
$D_2$	$G_i/G_o$	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al $K^+$ ↓ Canali al $Ca^{2+}$	Glucagone	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi
Serotonina			Ormone paratiroideo (PTH)	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi
5-HT <sub>1</sub>	$G_i$	↓ Adenilato ciclasi		$G_q?$	↑ Fosfolipasi C
5-HT <sub>2</sub>	$G_q$	↑ Fosfolipasi C	Calcitonina	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi
5-HT <sub>4</sub>	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi		$G_q?$	↑ Fosfolipasi C
Acetilcolina			<b>Altri fattori di regolazione:</b>		
Muscarinico $M_1, M_3, M_5$	$G_q$	↑ Fosfolipasi C	Trombina	$G_i$	↓ Adenilato ciclasi
Muscarinico $M_2, M_4$	$G_i$	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al $K^+$		$G_q$	↑ Fosfolipasi C
<b>Ormoni peptidici:</b>			Bradichinina		
Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi	$B_2$	$G_q$	↑ Fosfolipasi C
Ormone luteinizzante (LH)	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi	<b>Eicosanoidi:</b>		
	$G_q?$	↑ Fosfolipasi C	Prostaglandina PGE <sub>2</sub>		
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi	EP <sub>1</sub>	$G_q$	↑ Fosfolipasi C
Ormone tireotropo (TSH)	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi	EP <sub>2</sub>	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi
	$G_q$	↑ Fosfolipasi C	EP <sub>3</sub>	$G_i$	↓ Adenilato ciclasi
Ormone di rilascio del GH (GHRH)	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi	Prostaglandina PGF <sub>2a</sub>	$G_q$	↑ Fosfolipasi C
Ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)	$G_q$	↑ Fosfolipasi C	Prostaciclina PGI <sub>2</sub>	$G_s$	↑ Adenilato ciclasi
			Leucotrieni LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub>	$G_q$	↑ Fosfolipasi C
			Trombossano TXA <sub>2</sub>	$G_q$	↑ Fosfolipasi C
			<b>Fotoni</b>		
			Rodopsina	$G_t$	↑ cGMP fosfodiesterasi

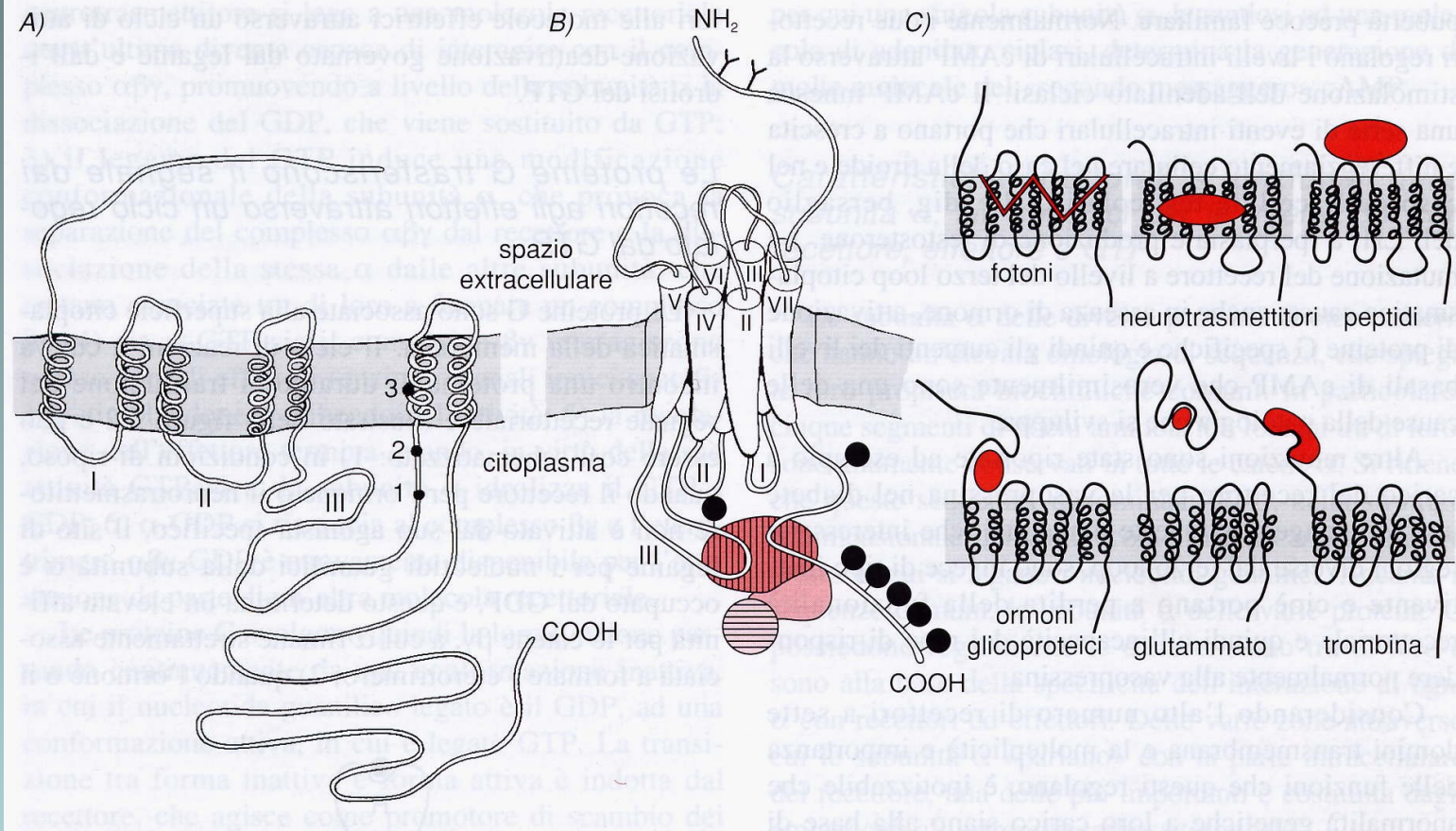
I secondi  
messaggeri  
rappresentano un  
sistema di  
amplificazione del  
messaggio del  
neurotrasmettitore



# Struttura dei GPCR

Recettori accoppiati alle proteine G

89



Recettori monomerici con 7 domini transmembrana

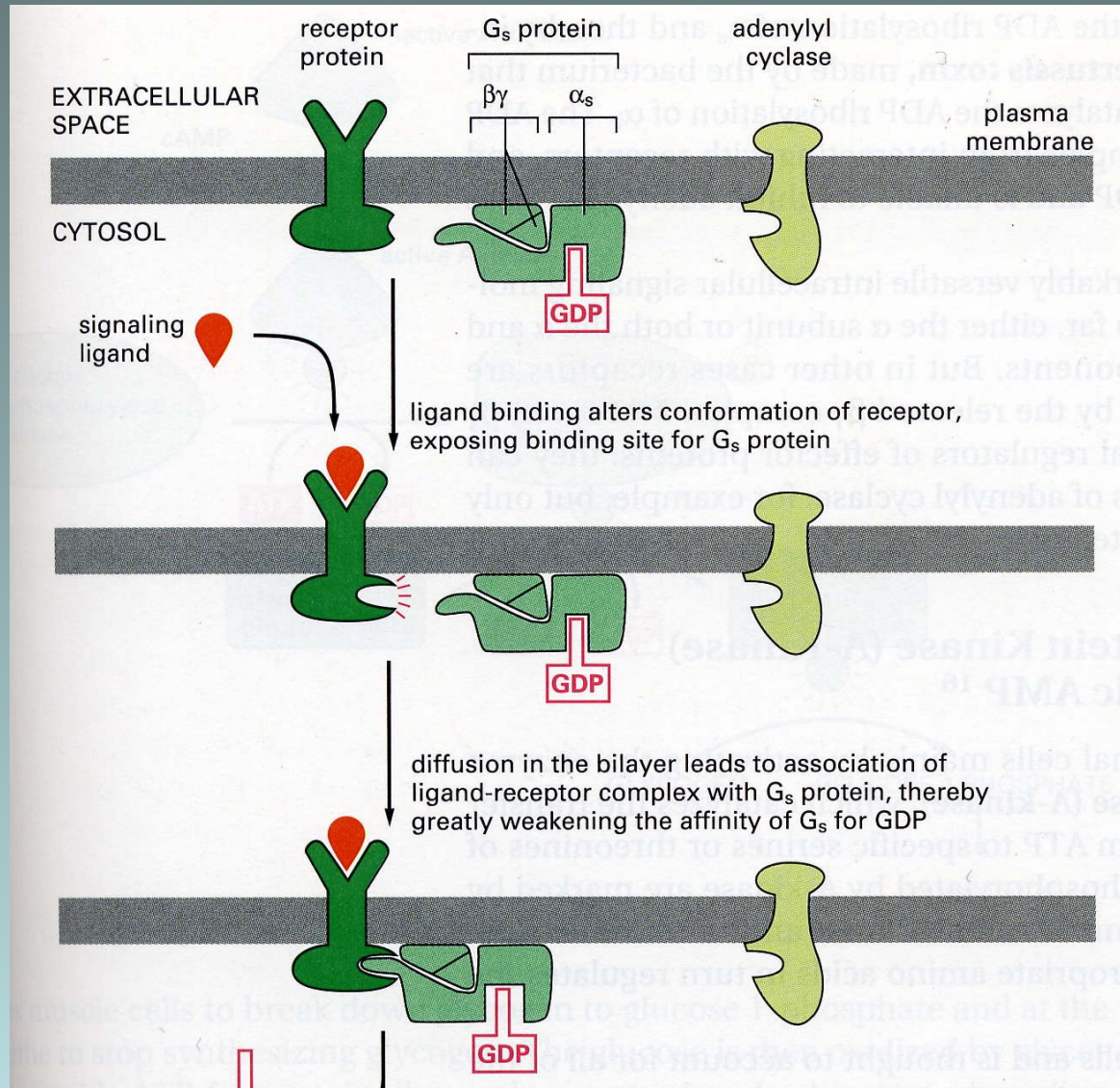
# Il ciclo delle proteine G

La proteina G

Famiglia di  
proteine trimeriche

Subunità  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$

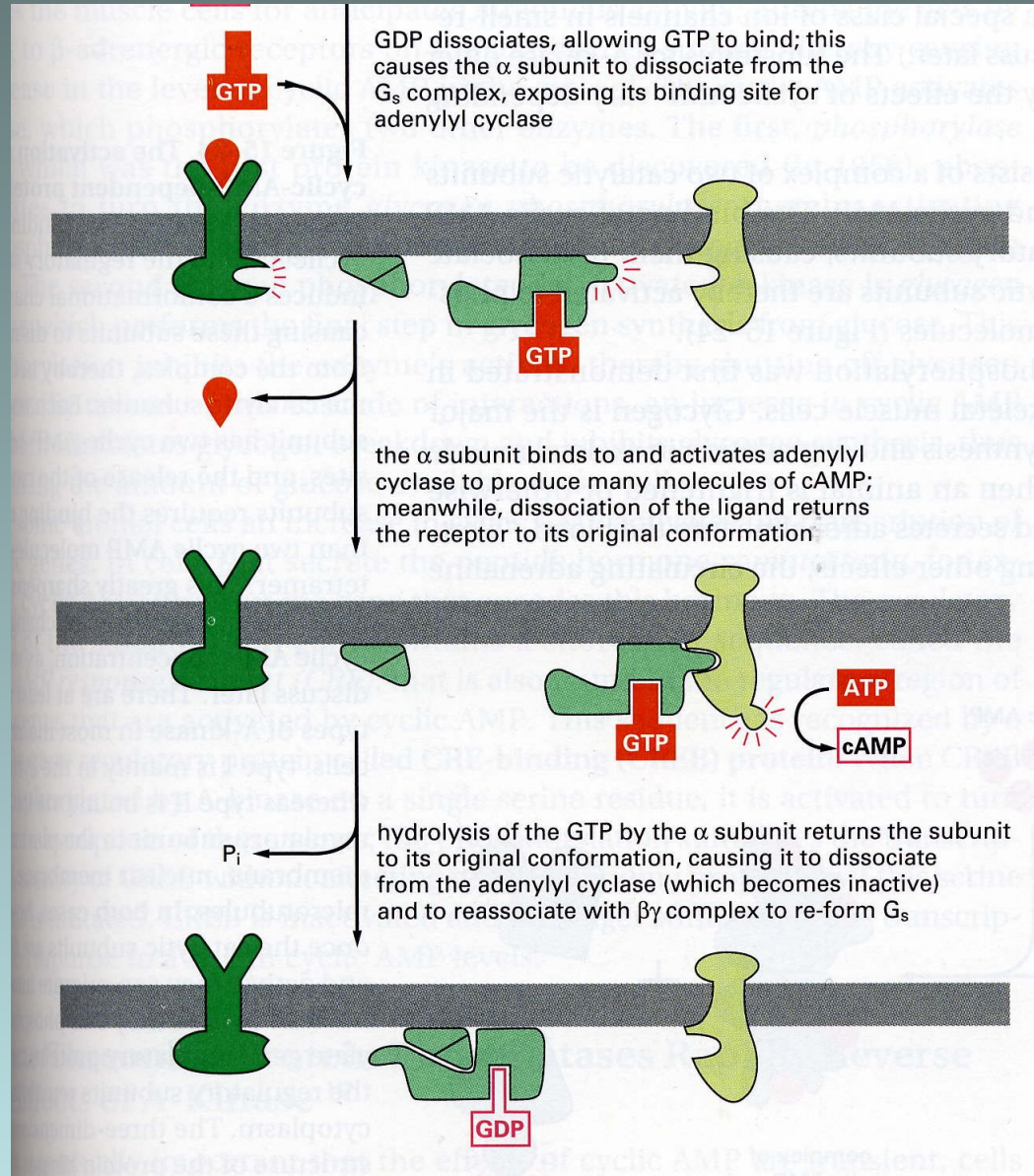
La subunità  $\alpha$   
possiede attività  
GTPasica



# Il ciclo delle proteine G

La durata del segnale indotto dall'attivazione del GPCR è funzione dell'attività GTPasica della proteina G con cui interagisce

Vedi movie





# GPCR

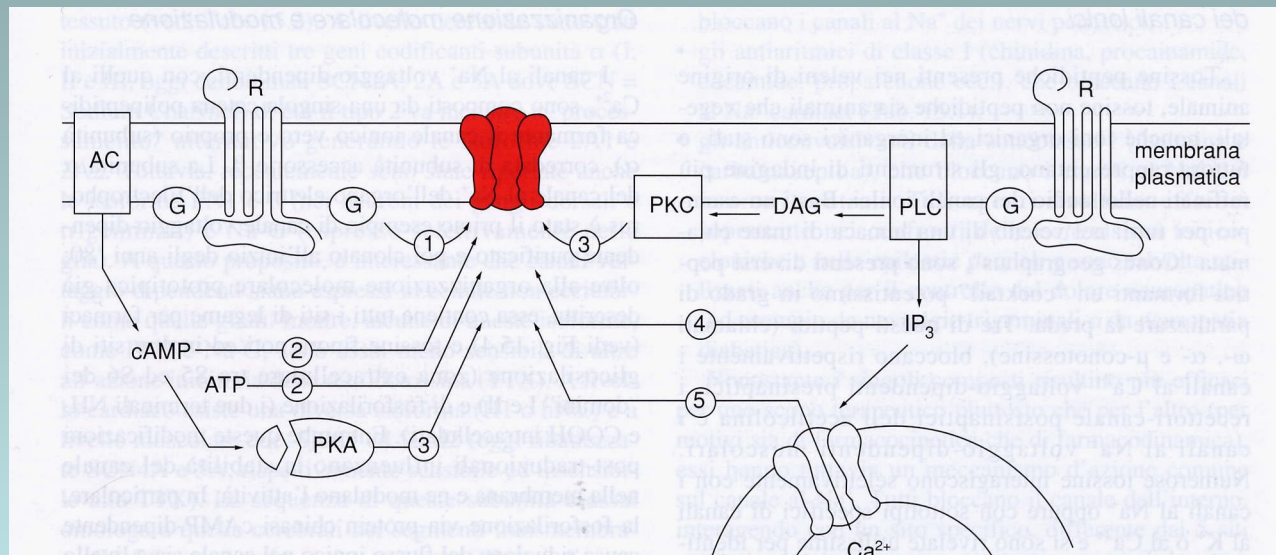
La subunità  $\alpha$  e il complesso  $\beta/\gamma$  attivano effettori che possono essere

Enzimi:

Adenilati ciclasi  
Fosfolipasi

Canali ionici

Es. canale Na e K in cuore per controllo frequenza  
Canale Ca-volt dipendente di muscolo per controllo



# II messaggeri: cAMP

**Table 15-1** Some Hormone-induced Cellular Responses Mediated by Cyclic AMP

<b>Target Tissue</b>	<b>Hormone</b>	<b>Major Response</b>
Thyroid gland	thyroid-stimulating hormone (TSH)	thyroid hormone synthesis and secretion
Adrenal cortex	adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	cortisol secretion
Ovary	luteinizing hormone (LH)	progesterone secretion
Muscle	adrenaline	glycogen breakdown
Bone	parathormone	bone resorption
Heart	adrenaline	increase in heart rate and force of contraction
Liver	glucagon	glycogen breakdown
Kidney	vasopressin	water resorption
Fat	adrenaline, ACTH, glucagon, TSH	triglyceride breakdown

# cAMP

Prodotto da enzima Adenilatociclasasi attivato da proteina  $G\alpha$

cAMP attiva

Enzimi (es proteinkinasi A, fosfatasi)

Canali (es Na f di cuore che regola frequenza)

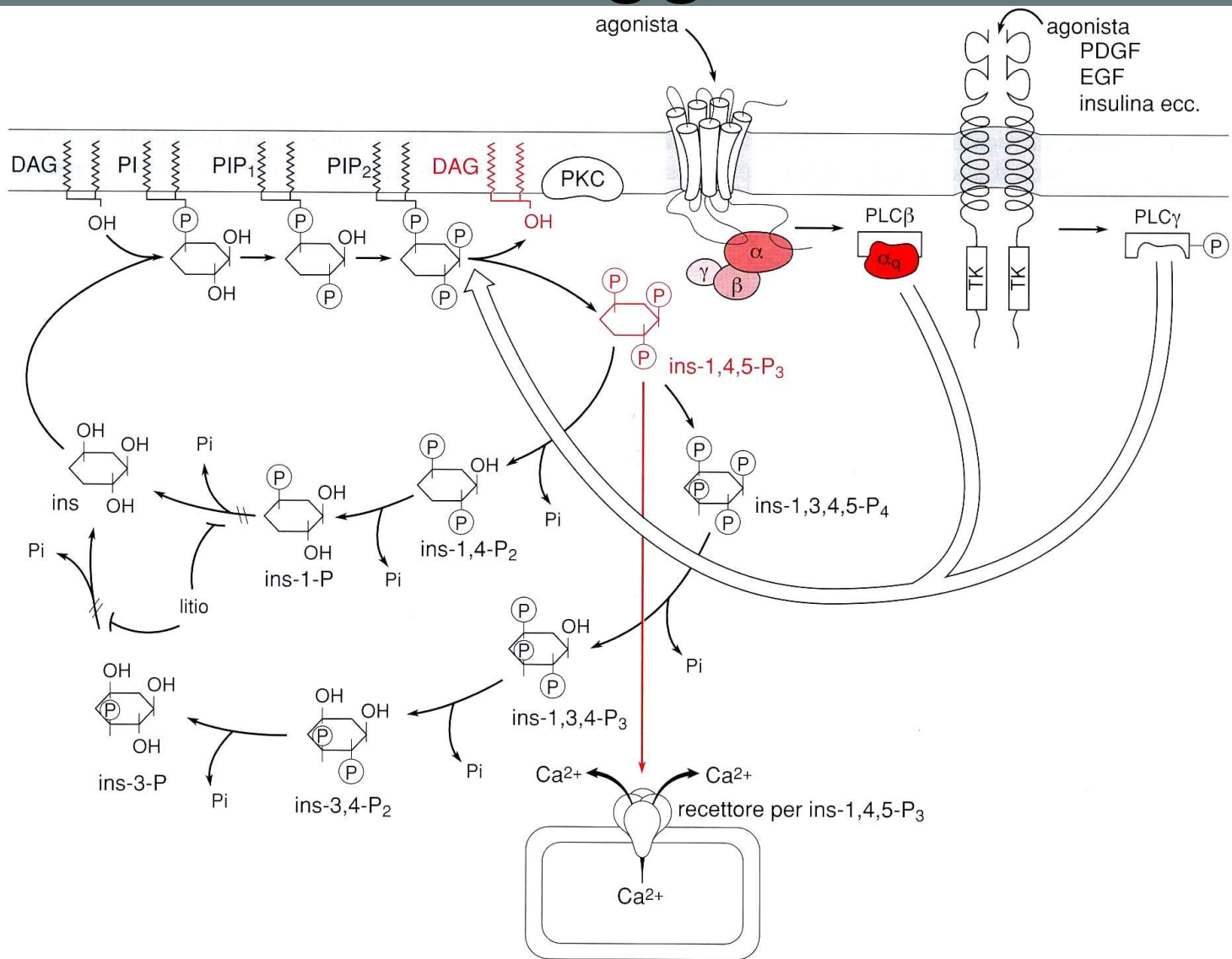
Trascrizione genica (CREB)

La durata degli effetti di cAMP dipende:

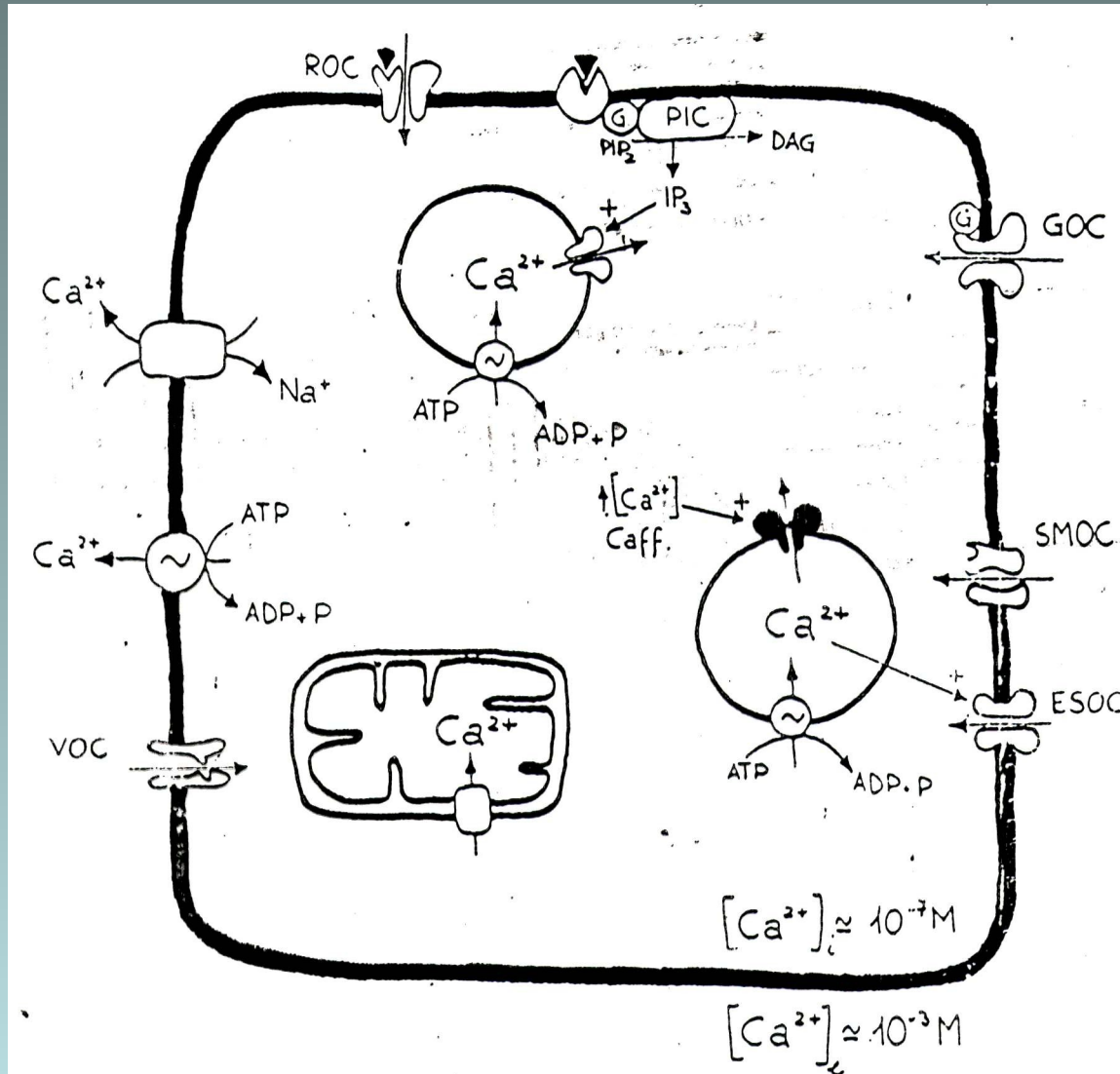
dalla velocità dei sistemi che riducono la concentrazione di cAMP (fosfodiesterasi inibiti da thé, Viagra)

dall'attività dei sistemi che contrastano gli effetti dell'attivazione di enzimi

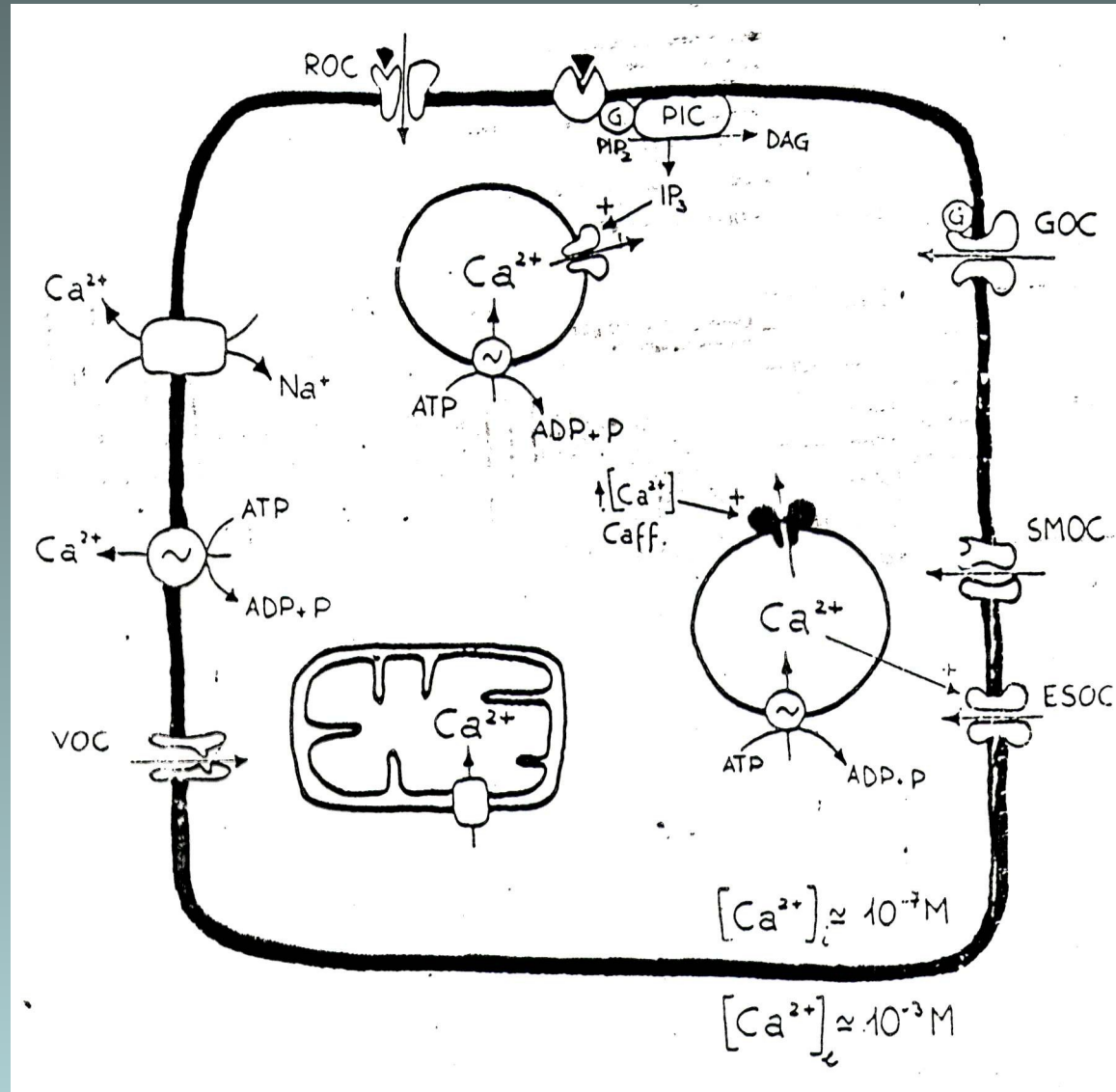
# Il messaggeri: IP3



# Il messaggeri: lo ione $\text{Ca}^{2+}$



La concentrazione intracellulare di  $\text{Ca}^{2+}$  libero è 10.000 volte più bassa che nello spazio extracellulare

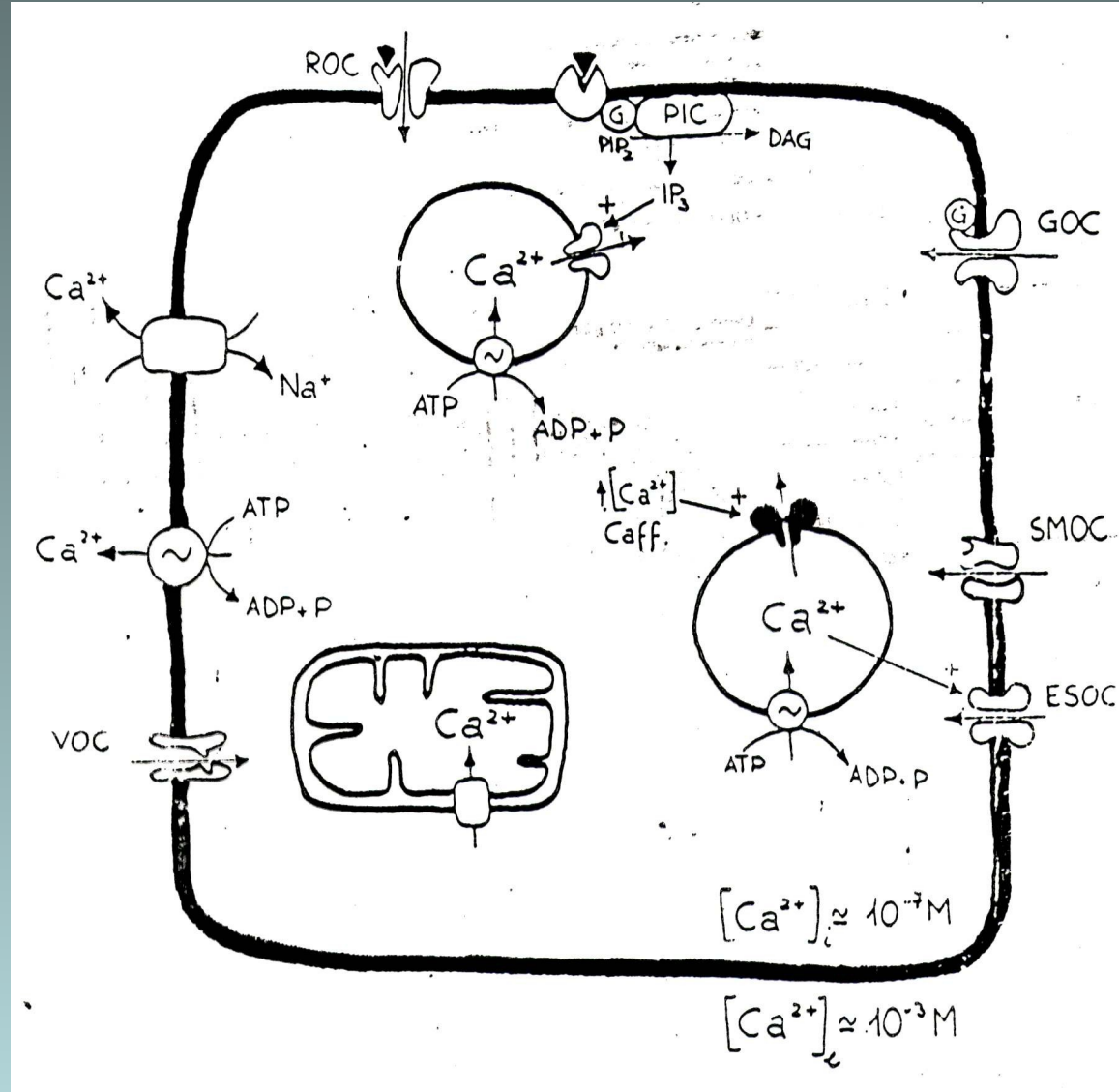


Sistemi molecolari per  
abbassare la  
concentrazione  
intracellulare di  $\text{Ca}^{2+}$

Estrusione e sequestro

Sistemi molecolari per  
alzare la  
concentrazione  
intracellulare di  $\text{Ca}^{2+}$

Influsso e rilascio



# Omeostasi del $\text{Ca}^{2+}$ intracellulare

## POMPE AL CALCIO

$\text{Ca}^{2+}$ ATPASI DI  
MEMBRANA

Alta affinità ma bassa capacità  
per lo ione  $\text{Ca}^{2+}$

## SERCA

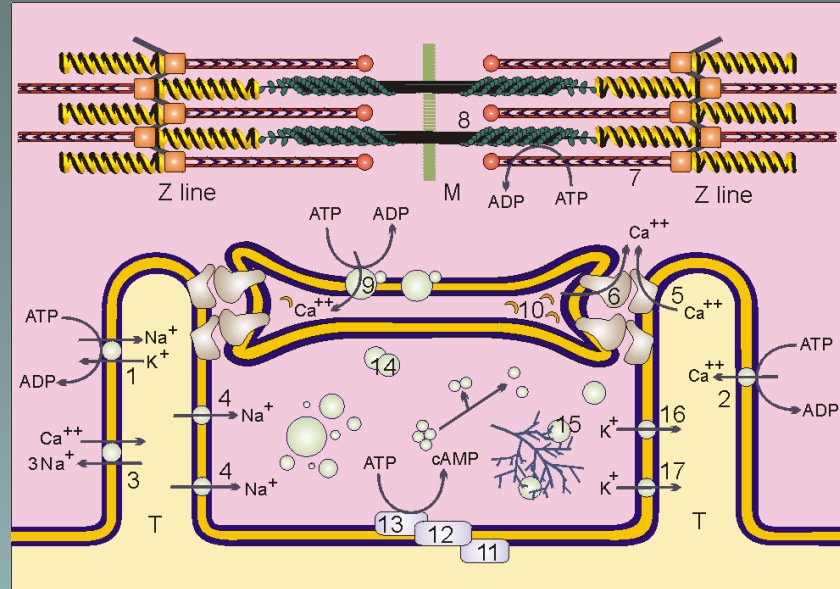
## TRASPORTATORI AL $\text{Ca}^{2+}$

## SCAMBIATORE $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

L'entità e la direzione del movimento del  $\text{Ca}^{2+}$  dipendono dai gradienti di  $\text{Na}^+$ , di  $\text{Ca}^{2+}$  e dal potenziale di membrana.

Scambio avviene con stechiometria di  $3\text{Na}^+ : 1\text{Ca}^{2+}$  : il sistema è elettrogenico.

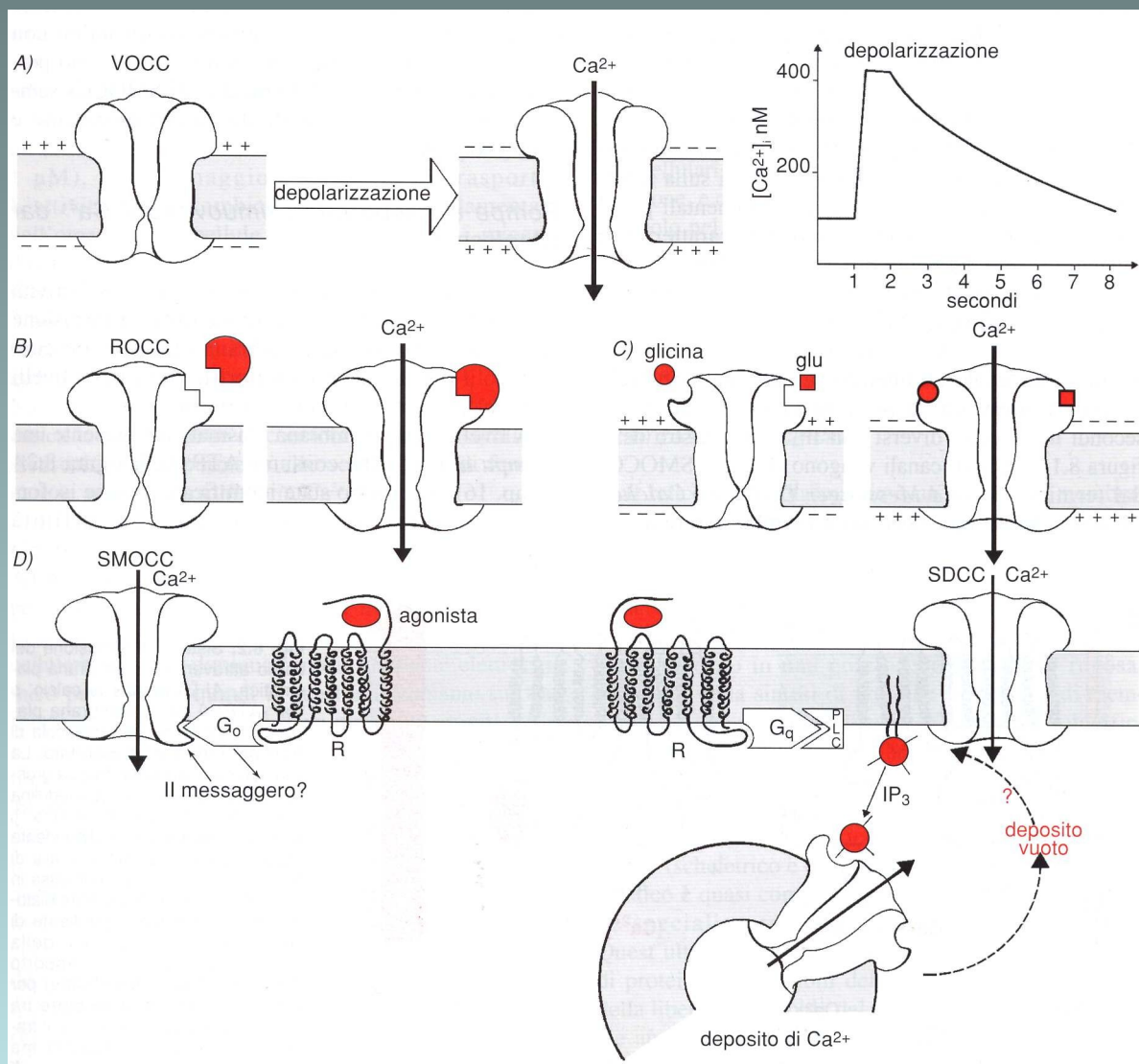
Quando si riduce il gradiente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (controllato dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi) lo scambiatore è inibito e si accumula  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare: morte cellulare





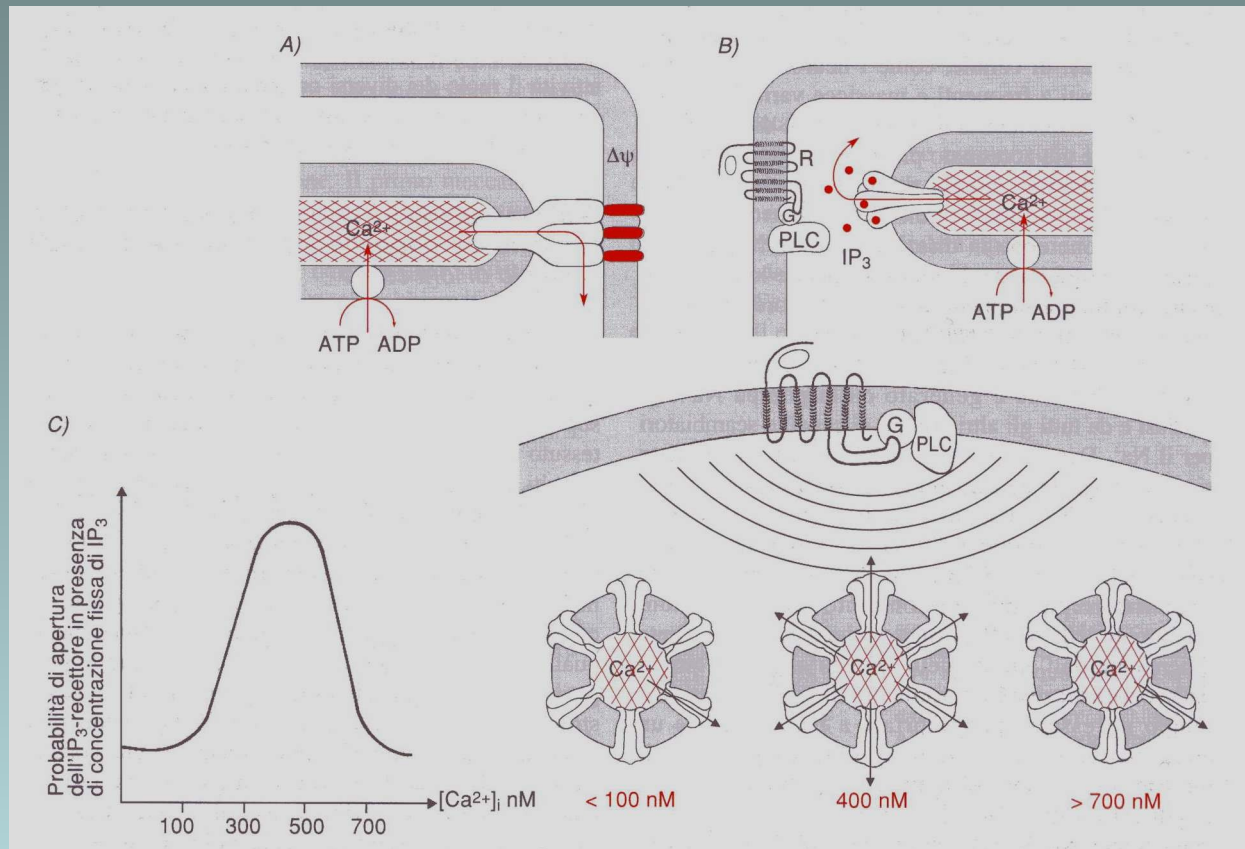
# Omeostasi del $\text{Ca}^{2+}$ intracellulare

## Influsso e rilascio



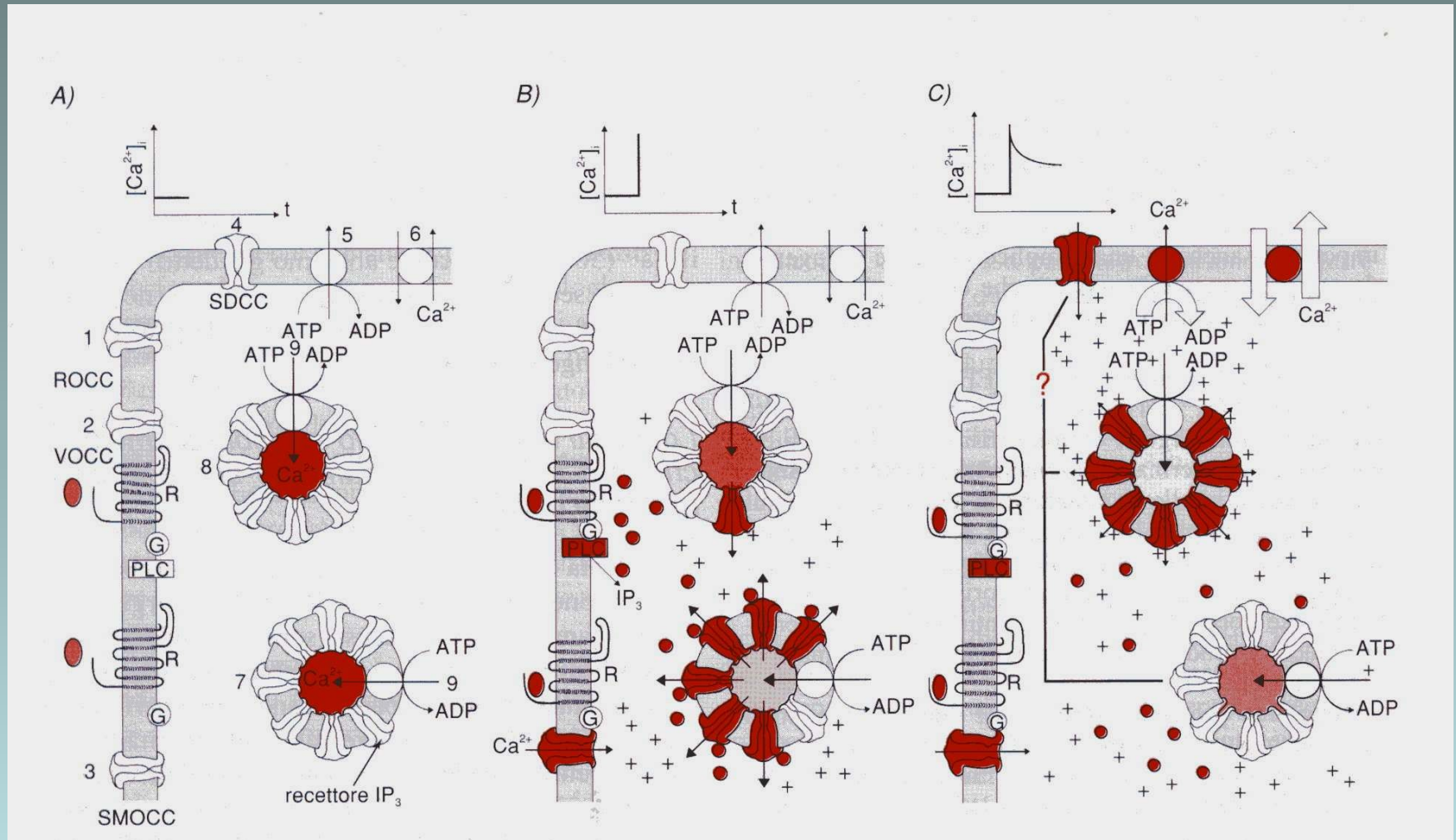
# Omeostasi del $\text{Ca}^{2+}$ intracellulare

## Il rilascio

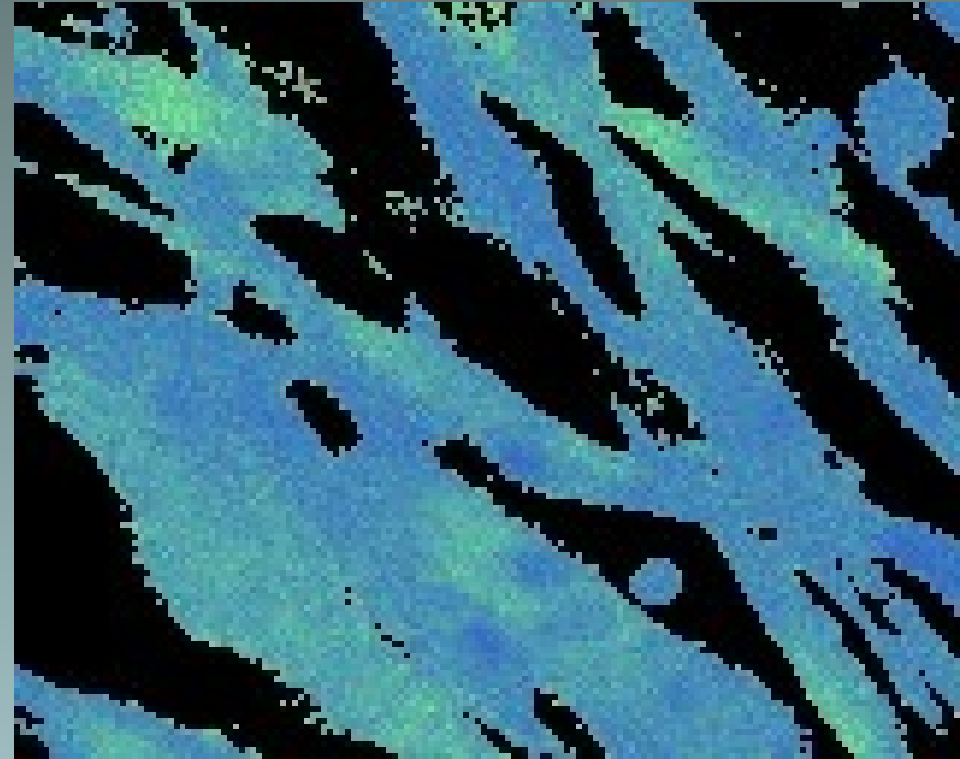
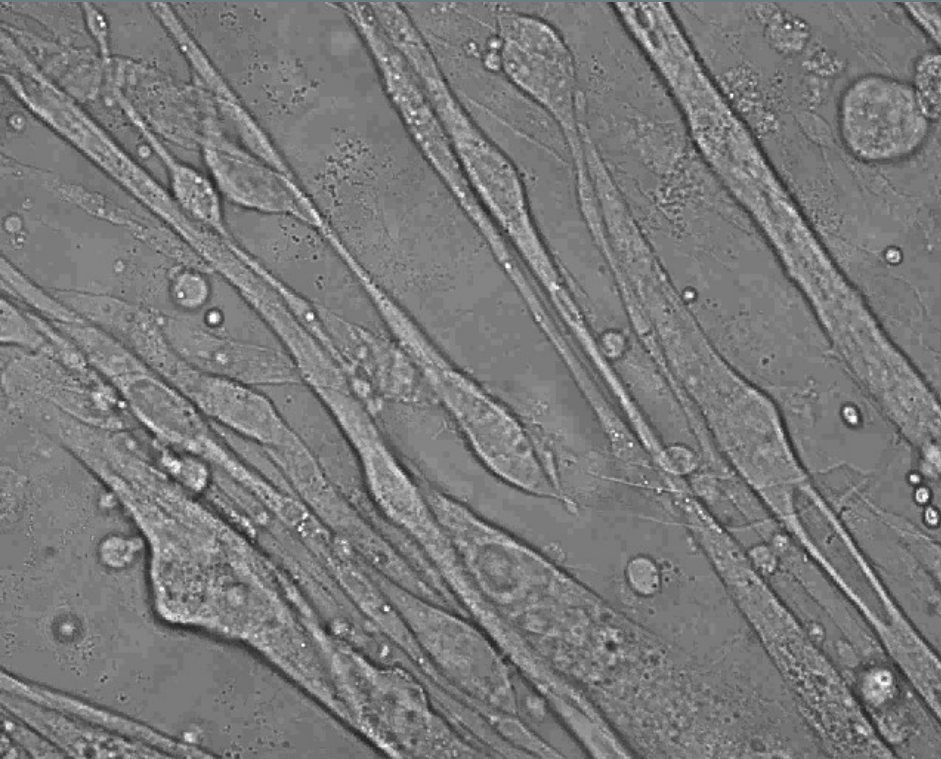


# Omeostasi del $\text{Ca}^{2+}$ intracellulare

## I transienti di $\text{Ca}^{2+}$



La contrazione muscolare è mediata dall'aumento della concentrazione intracellulare dello ione  $\text{Ca}^{2+}$



Nel muscolo scheletrico l'aumento di  $\text{Ca}^{2+}$  avviene per rilascio dalle cisterne

Nel muscolo cardiaco per influsso attraverso canali VOCC

# Funzioni modulate da aumenti discreti e temporanei di $\text{Ca}^{2+}$ intracellulare

- Contrazione
- Secrezione
- Trascrizione genica

# Alterazione indotte da aumenti prolungati ed elevati di $\text{Ca}^{2+}$ intracellulare

- Contratture muscolari
- Rilascio incontrollato di neurotrasmettitori in SNC
- Attivazioni di proteasi, lipasi, DNAsi
- Morte cellulare: necrosi