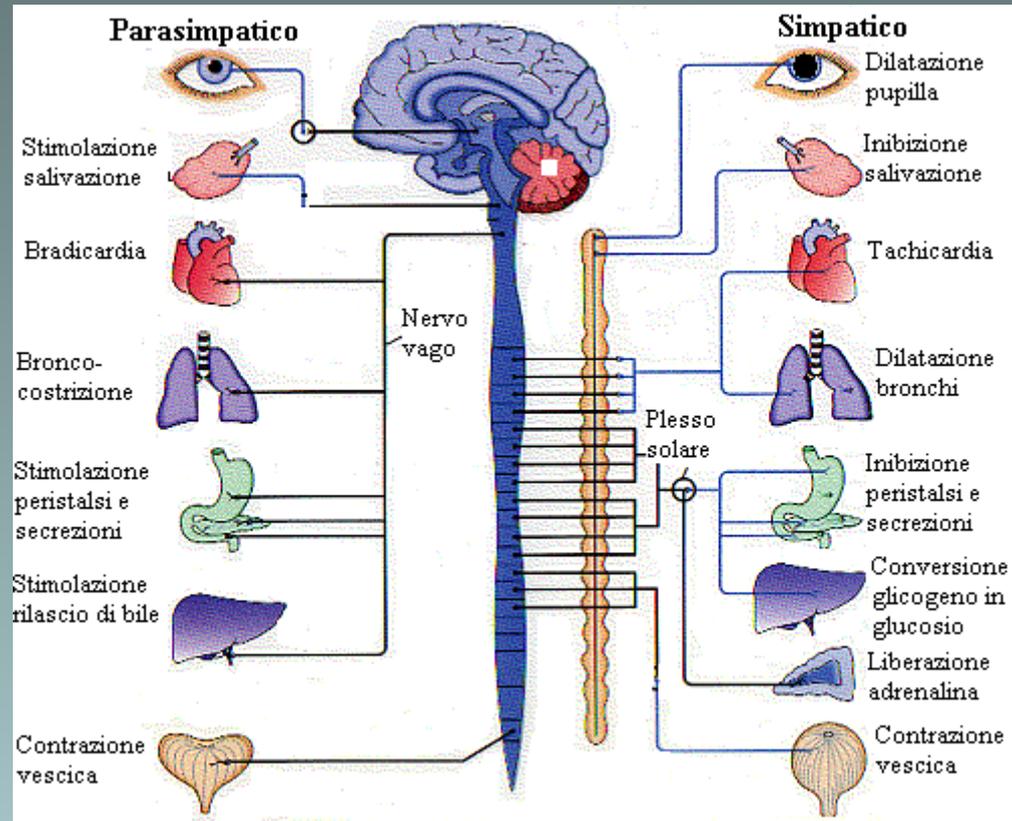


FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO SIMPATICO



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)

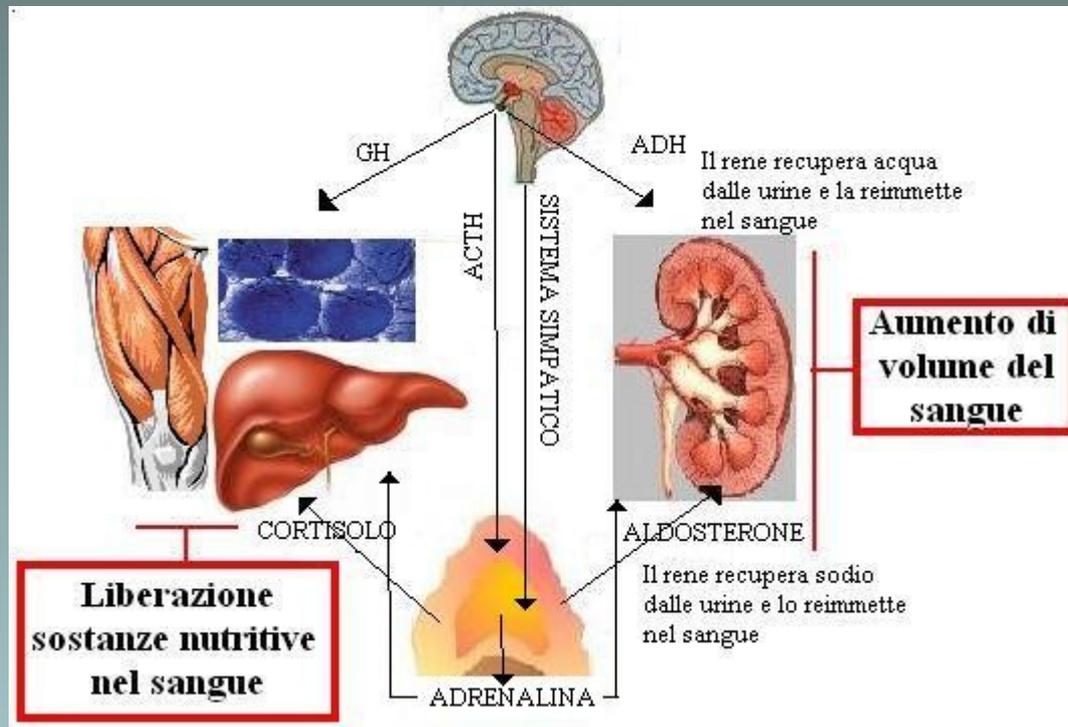
4- riduzione perdite di sangue da ferite: vasocostrizione cutanea

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

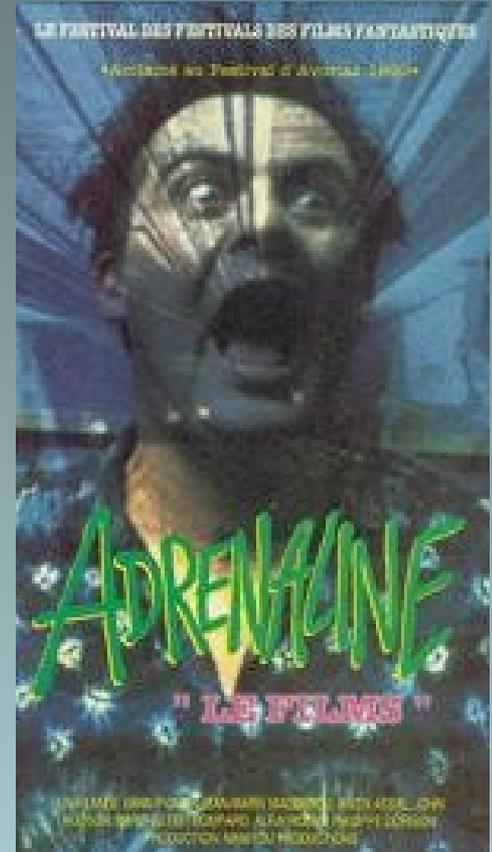
Il sistema nervoso (orto)-simpatico è costituito da neuroni che liberano catecolamine

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 ¹		CHOLINERGIC IMPULSES ¹
	Receptor Type ²	Responses ³	Responses ³
<i>Eye</i>			
Radial muscle, iris	α_1	Contraction (mydriasis) ++	—
Sphincter muscle, iris	β_2	Relaxation for far vision +	Contraction (miosis) +++
Ciliary muscle			Contraction for near vision +++
<i>Heart</i> ⁴			
SA node	β_1	Increase in heart rate ++	Decrease in heart rate; vagal arrest +++
Atria	β_1	Increase in contractility and conduction velocity ++	Decrease in contractility, and shortened AP duration ++
AV node	β_1	Increase in automaticity and conduction velocity ++	Decrease in conduction velocity; AV block +++
His-Purkinje system	β_1	Increase in automaticity and conduction velocity +++	Little effect
Ventricles	β_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 ⁵ ++	Constriction +
Skin and mucosa	α_1, α_2	Constriction +++	Dilatation ⁶
Skeletal muscle	$\alpha; \beta_2$	Constriction ++; dilatation ^{5,7} ++	Dilatation ⁸ +
Cerebral	α_1	Constriction (slight)	Dilatation ⁶
Pulmonary	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +; dilatation ⁵	Dilatation ⁶
Abdominal viscera	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +++; dilatation ⁷ +	—
Salivary glands	α_1, α_2	Constriction +++	Dilatation ++
Renal	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Constriction +++; dilatation ⁷ +	—
<i>Veins (Systemic)</i>	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction ++; dilatation +	—
<i>Lung</i>			
Tracheal and bronchial muscle	β_2	Relaxation +	Contraction ++
Bronchial glands	$\alpha_1; \beta_2$	Decreased secretion; increased secretion	Stimulation +++
<i>Stomach</i>			

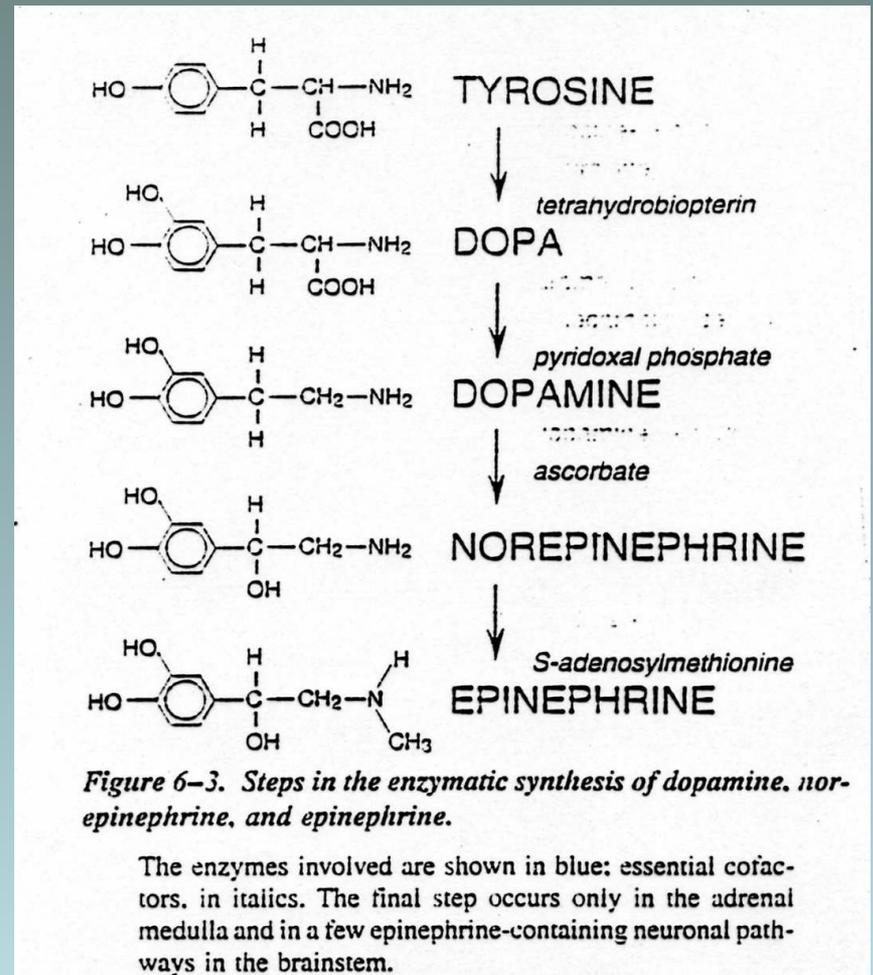
Sintesi delle catecolamine

La sintesi delle CT avviene a livello dei terminali sinaptici

Le catecolamine

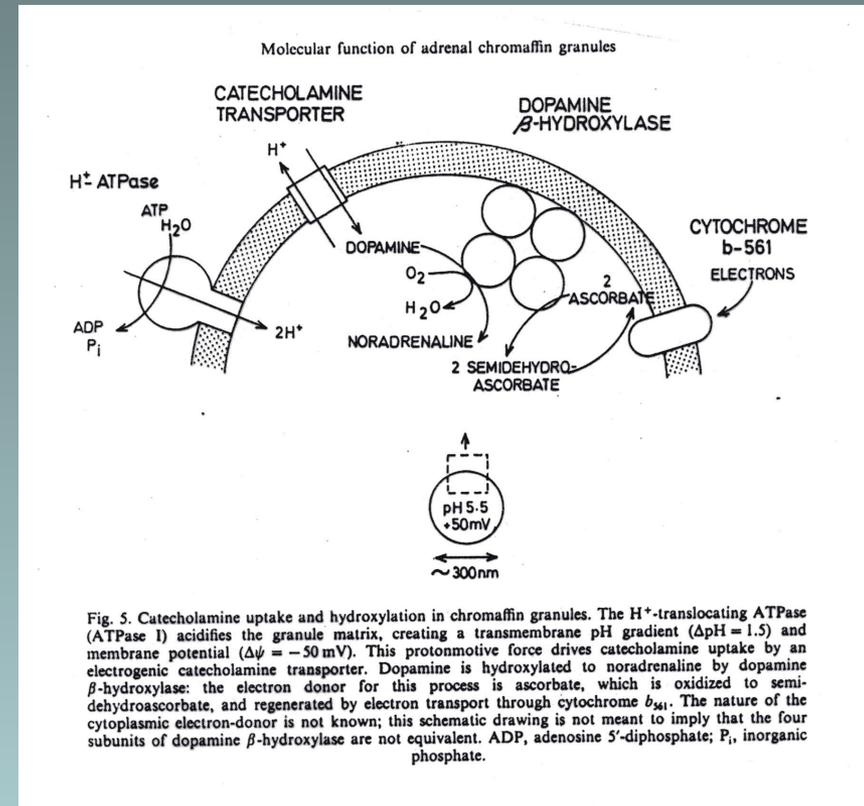
- Adrenalina
- Noradrenalina
- DOPamina

Il sistema catecolaminergico

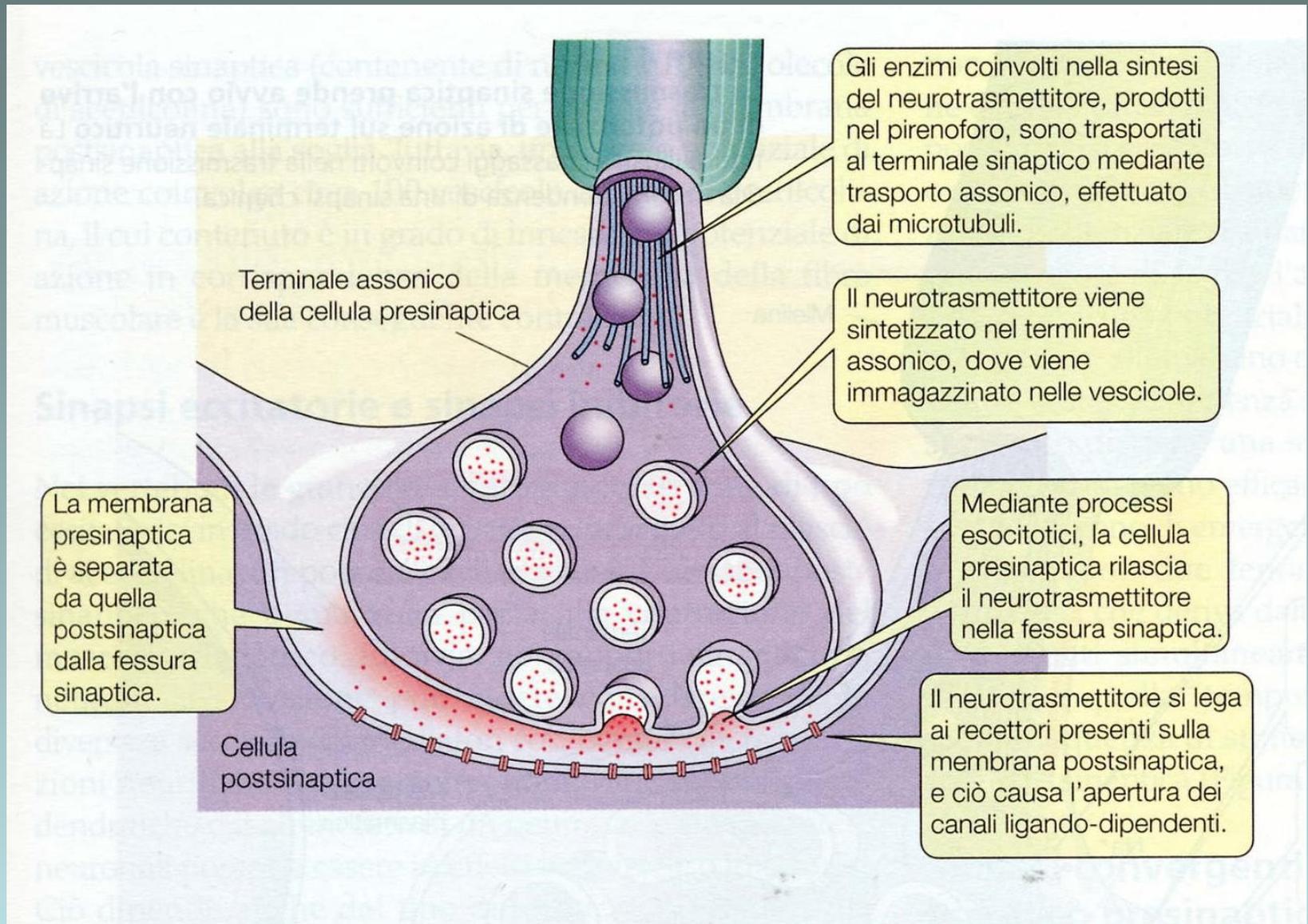


Accumulo vescicolare dei neurotrasmettitori

- 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



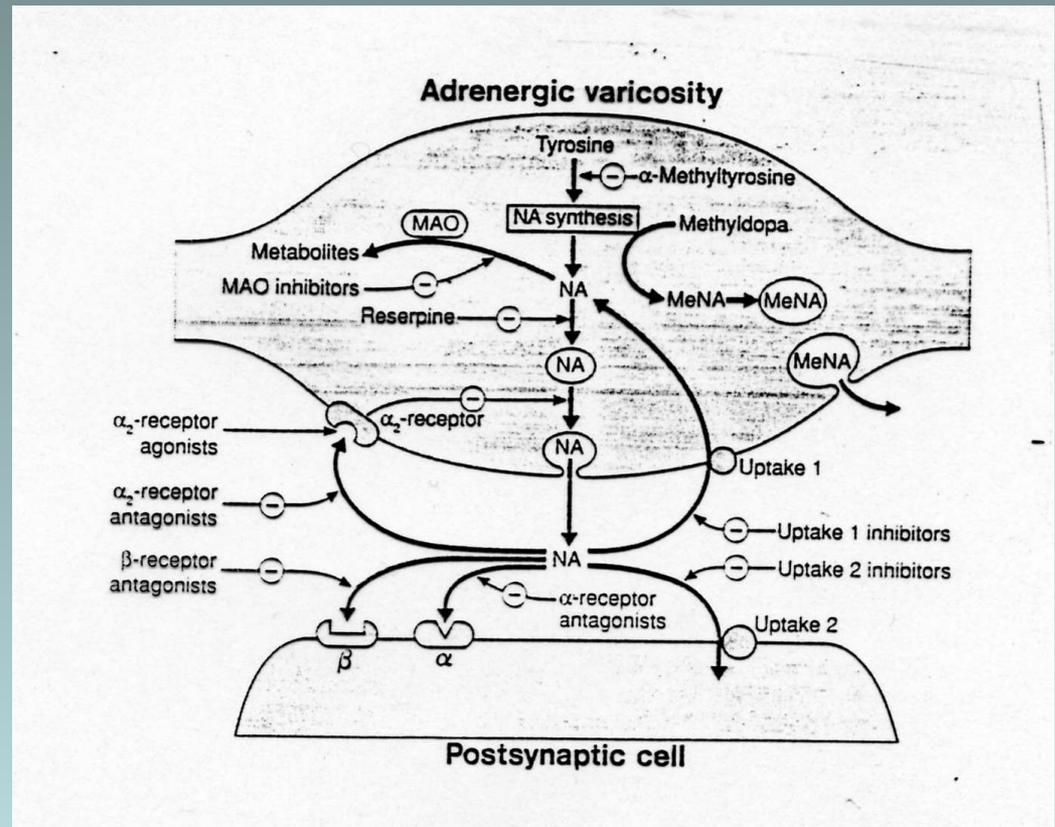
Il rilascio di neurotrasmettitori avviene per fusione delle vescicole pre-sinaptiche con la membrana del neurone



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)

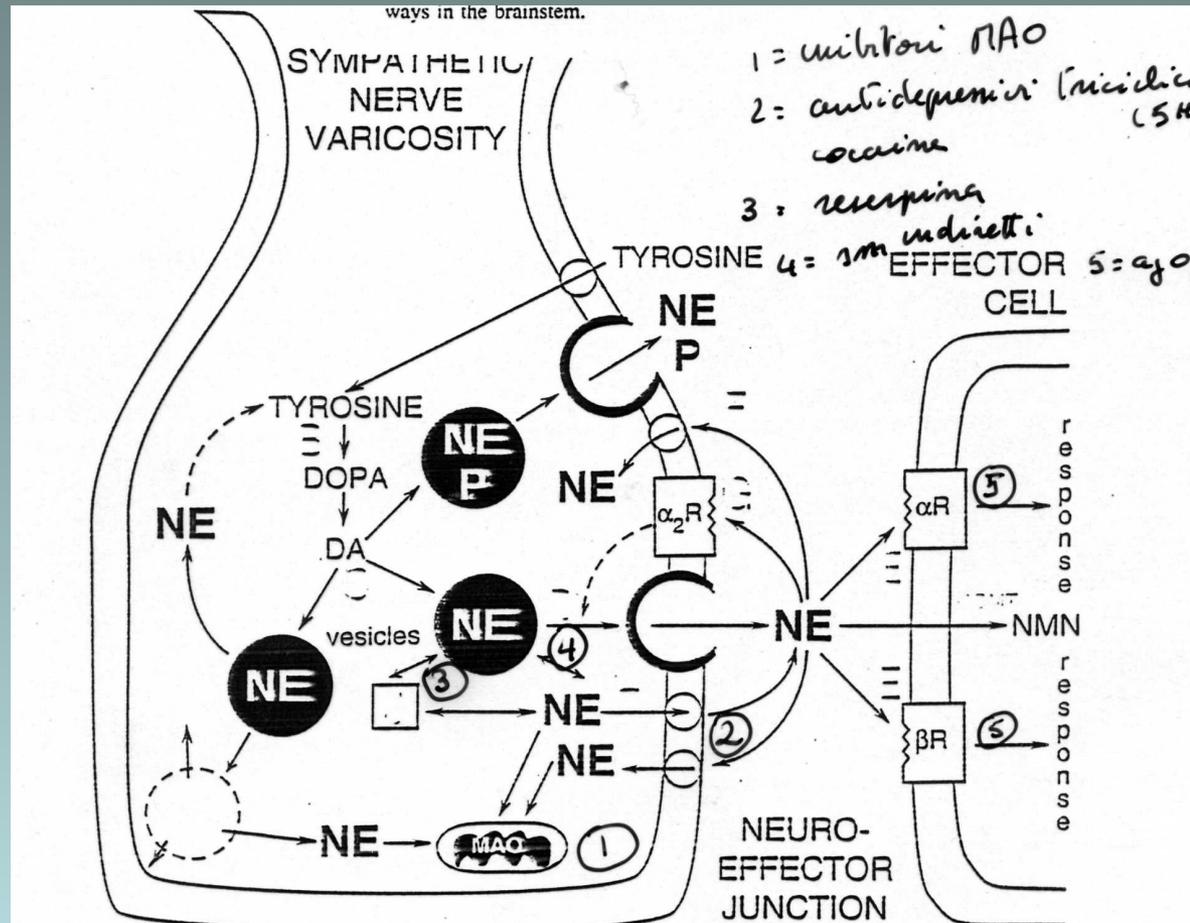
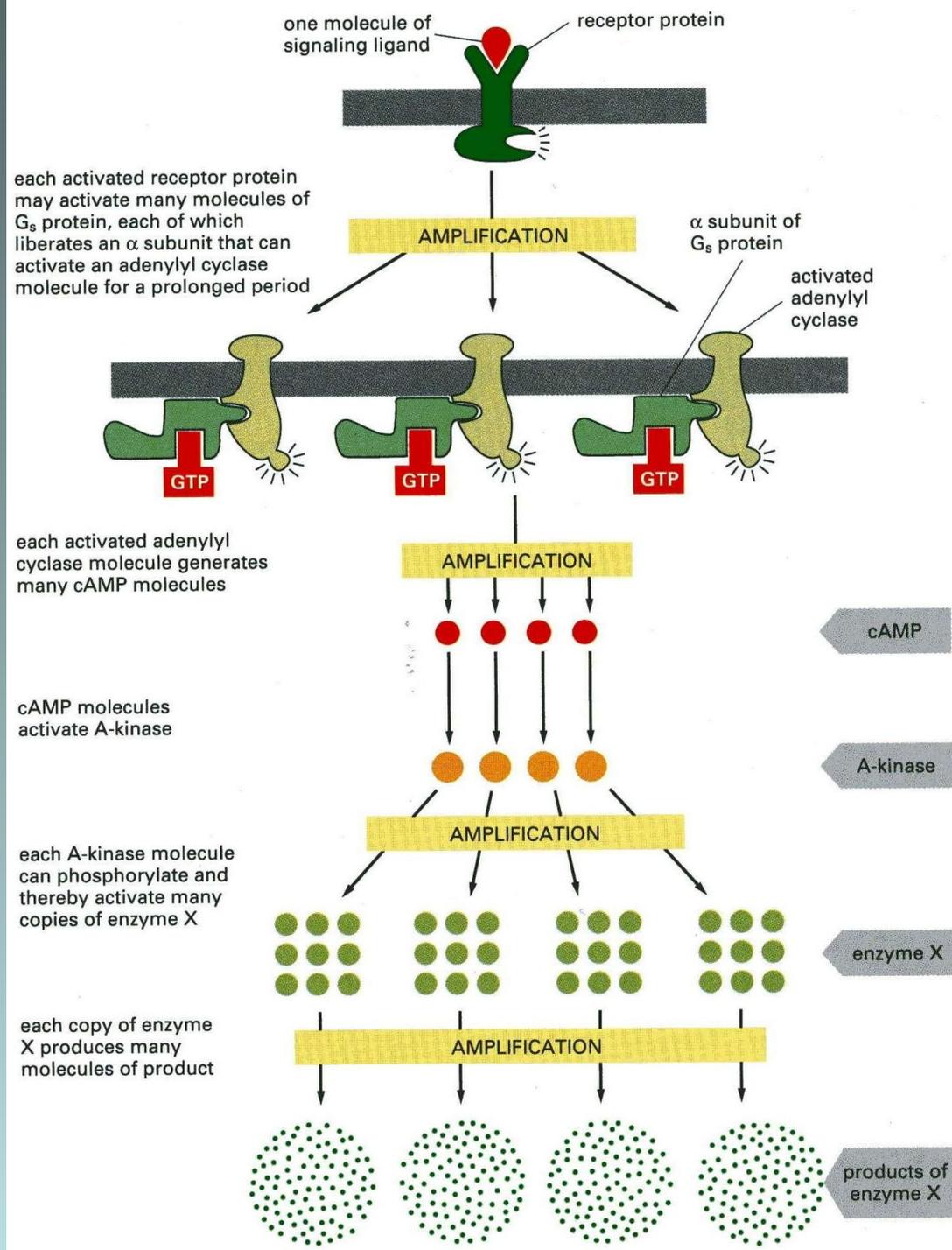


Figure 6-4. Proposed sites of action of drugs on the synthesis, action, and fate of norepinephrine at sympathetic neuroeffector junctions.

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

Recettore per	Proteina G	Effettore	Recettore per	Proteina G	Effettore
Neurotrasmettitori:					
Catecolamine Adrenergico β_1	G_s	↑ Adenilato ciclasi ↑ Canali al Ca^{2+}	Ormone di rilascio del TSH (TRH)	G_q	↑ Fosfolipasi C
Adrenergico β_2, β_3	G_s	↑ Adenilato ciclasi	Fattore di rilascio dell'ACTH (CRF)	G_s	↑ Adenilato ciclasi
Adrenergico α_1	G_q	↑ Fosfolipasi C	Somatostatina	G_i/G_o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K^+ ↓ Canali al Ca^{2+}
Adrenergico α_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 ₁	G_i	↓ Adenilato ciclasi		$G_q?$	↑ Fosfolipasi C
5-HT ₂	G_q	↑ Fosfolipasi C	Calcitonina	G_s	↑ Adenilato ciclasi
5-HT ₄	G_s	↑ Adenilato ciclasi		$G_q?$	↑ Fosfolipasi C
Acetilcolina			Altri fattori di regolazione:		
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
Ormoni peptidici:			Bradichinina		
Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	B_2	G_q	↑ Fosfolipasi C
Ormone luteinizzante (LH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	Eicosanoidi:		
	$G_q?$	↑ Fosfolipasi C	Prostaglandina PGE ₂		
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	EP ₁	G_q	↑ Fosfolipasi C
Ormone tireotropo (TSH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	EP ₂	G_s	↑ Adenilato ciclasi
	G_q	↑ Fosfolipasi C	EP ₃	G_i	↓ Adenilato ciclasi
Ormone di rilascio del GH (GHRH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	Prostaglandina PGF _{2a}	G_q	↑ Fosfolipasi C
Ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)	G_q	↑ Fosfolipasi C	Prostaciclina PGI ₂	G_s	↑ Adenilato ciclasi
			Leucotrieni LTC ₄ , LTD ₄	G_q	↑ Fosfolipasi C
			Trombossano TXA ₂	G_q	↑ Fosfolipasi C
			Fotoni		
			Rodopsina	G_t	↑ cGMP fosfodiesterasi

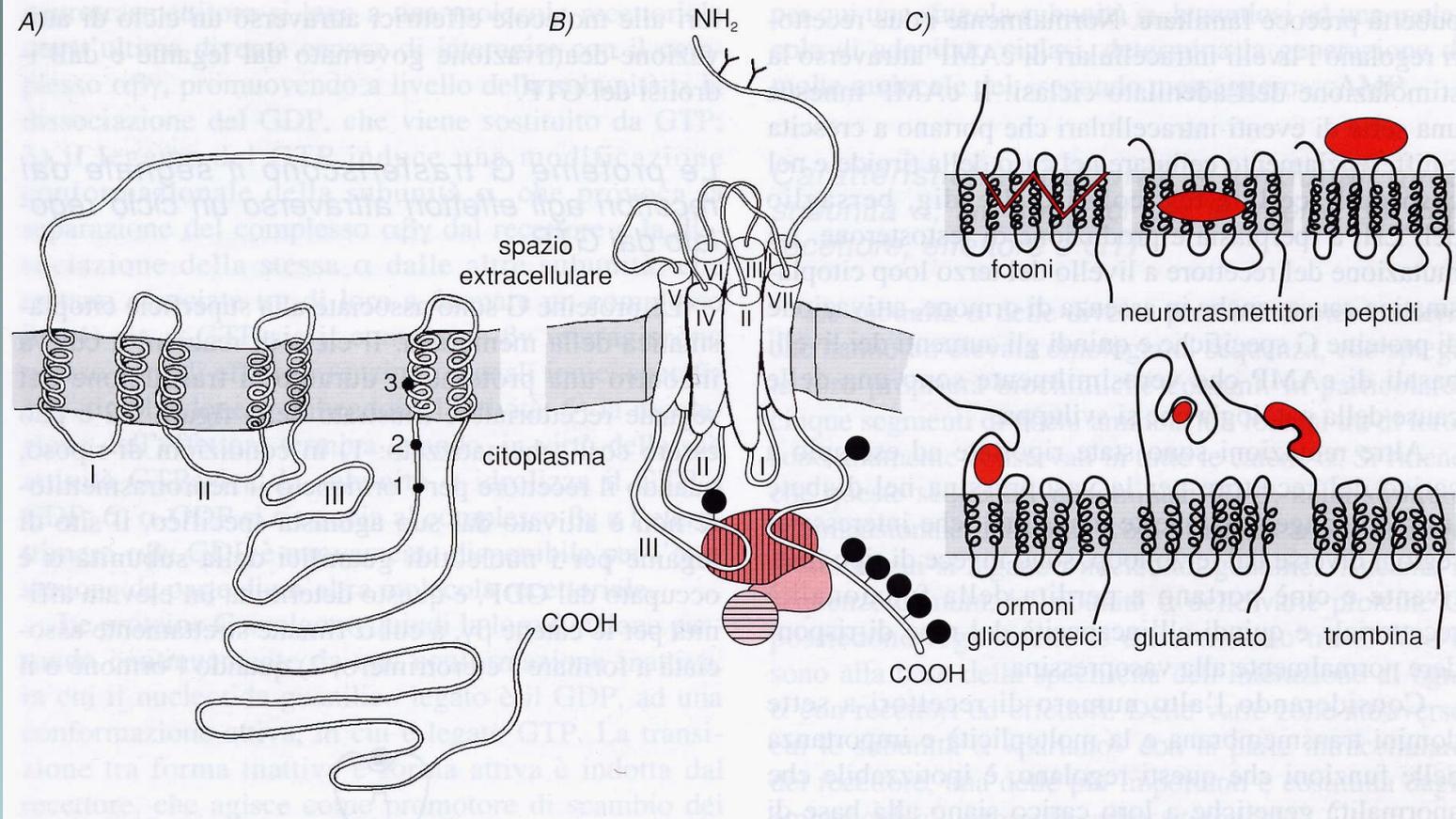
I secondi
messaggeri
rappresentano un
sistema di
amplificazione del
messaggio del
neurotrasmettitore



Struttura dei GPCR

Recettori accoppiati alle proteine G

89



Recettori monomerici con 7 domini transmembrana

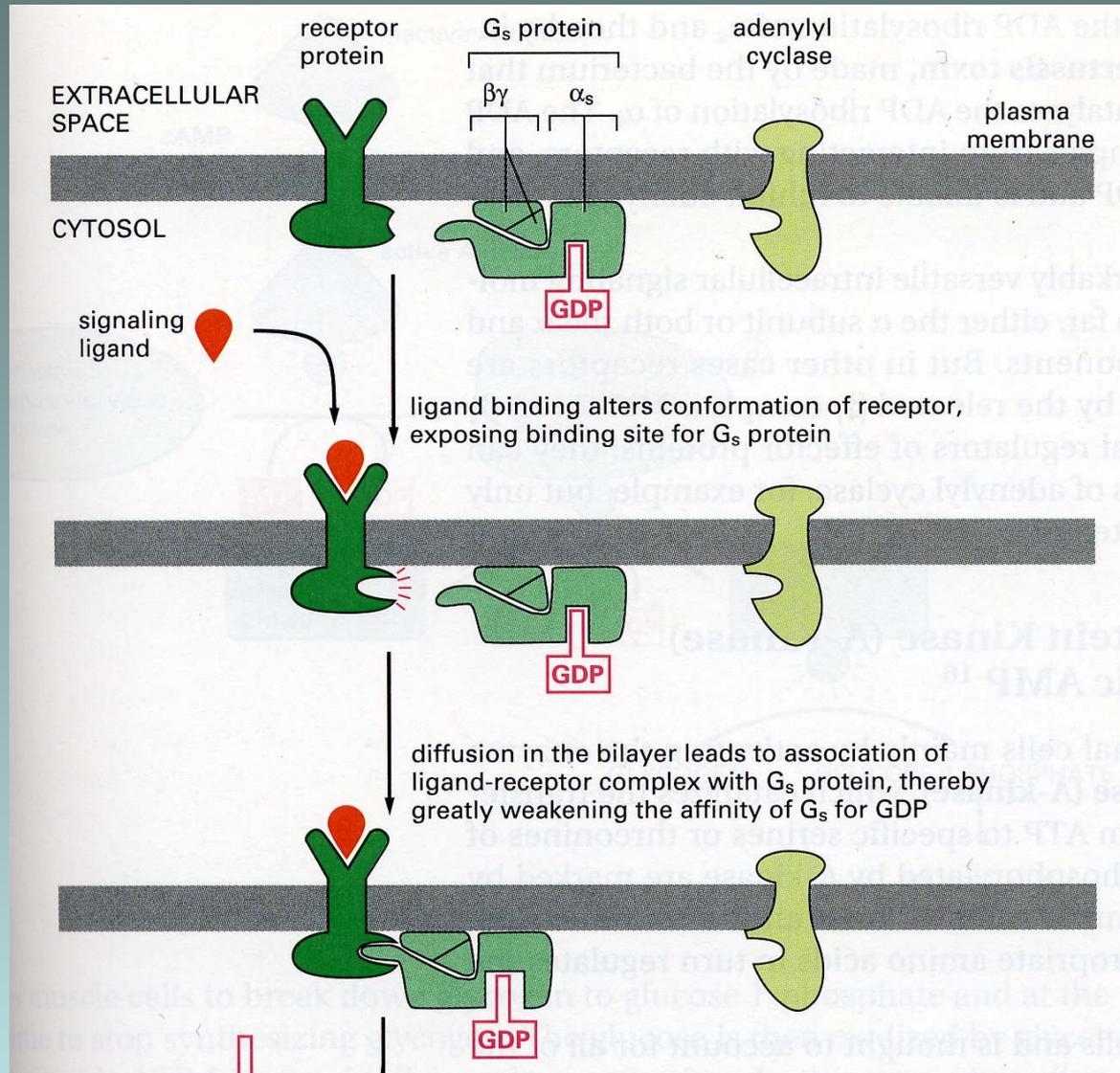
Il ciclo delle proteine G

La proteina G

Famiglia di
proteine trimeriche

Subunità α , β e γ

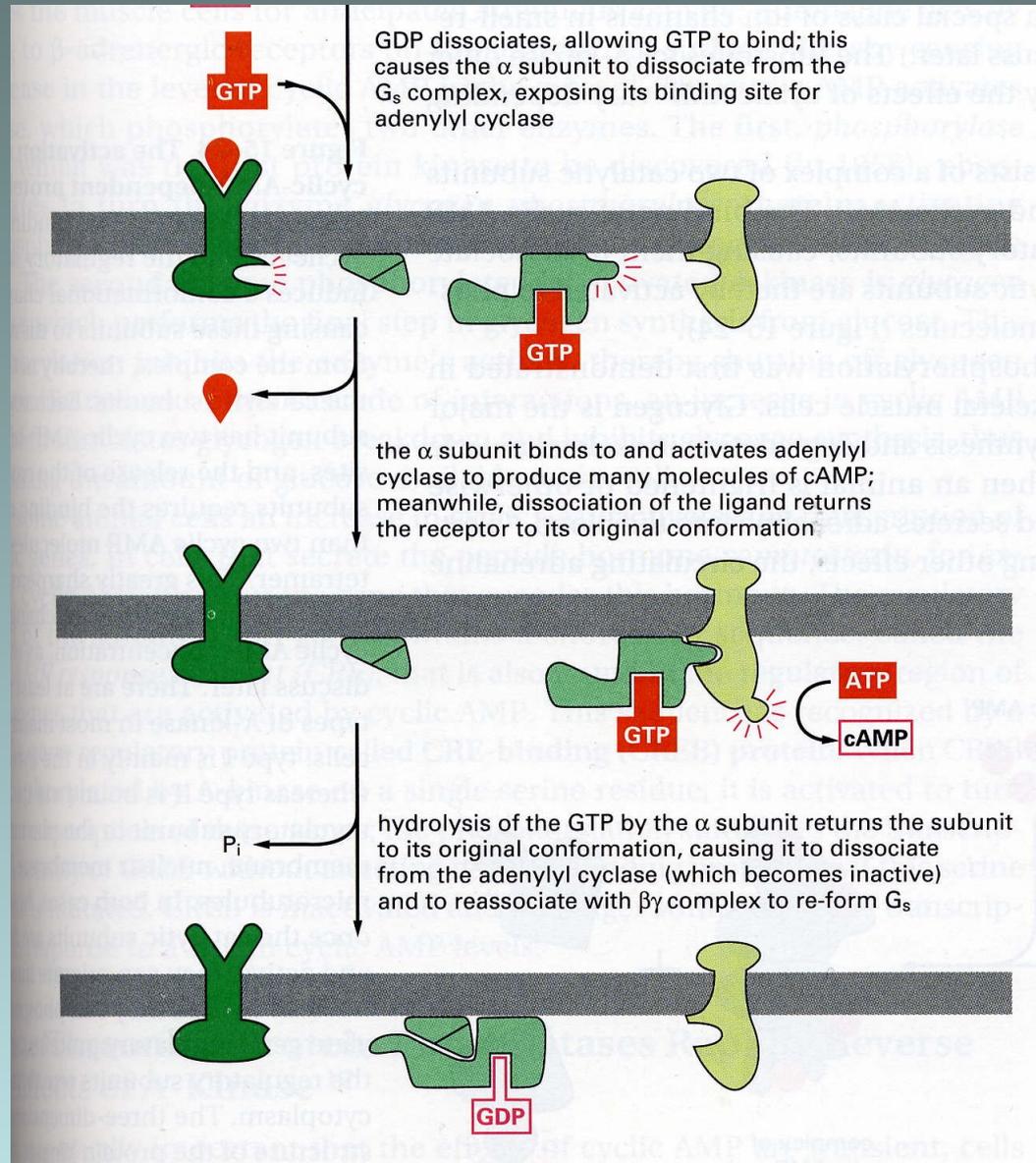
La subunità α
possiede attività
GTPasica



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

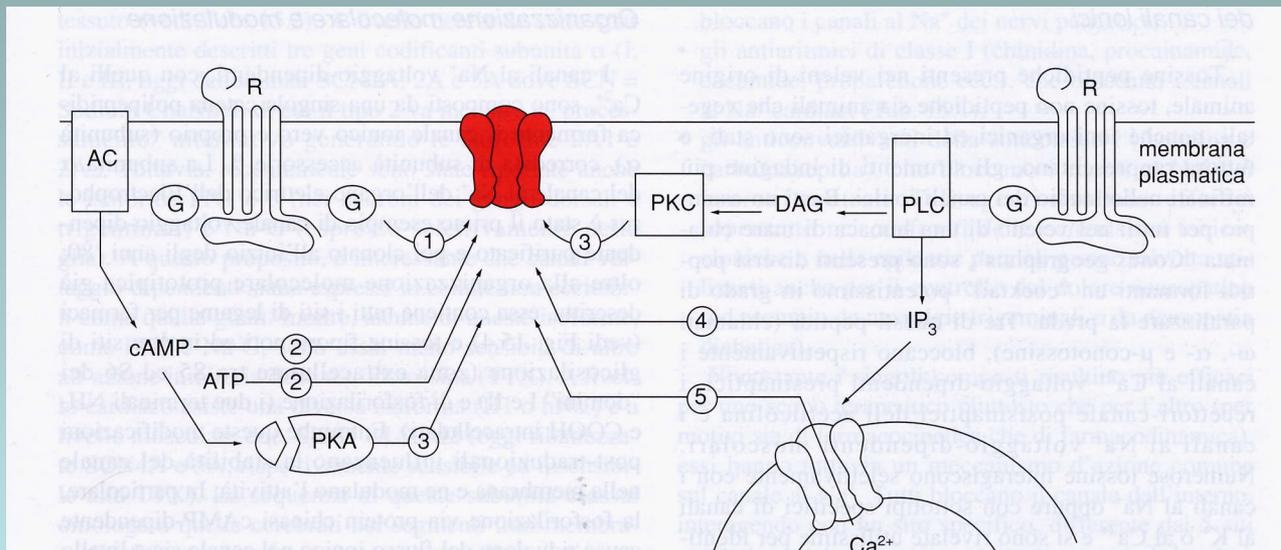
La subunità α e il complesso β/γ attivano effettori che possono essere

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

Target Tissue	Hormone	Major Response
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)

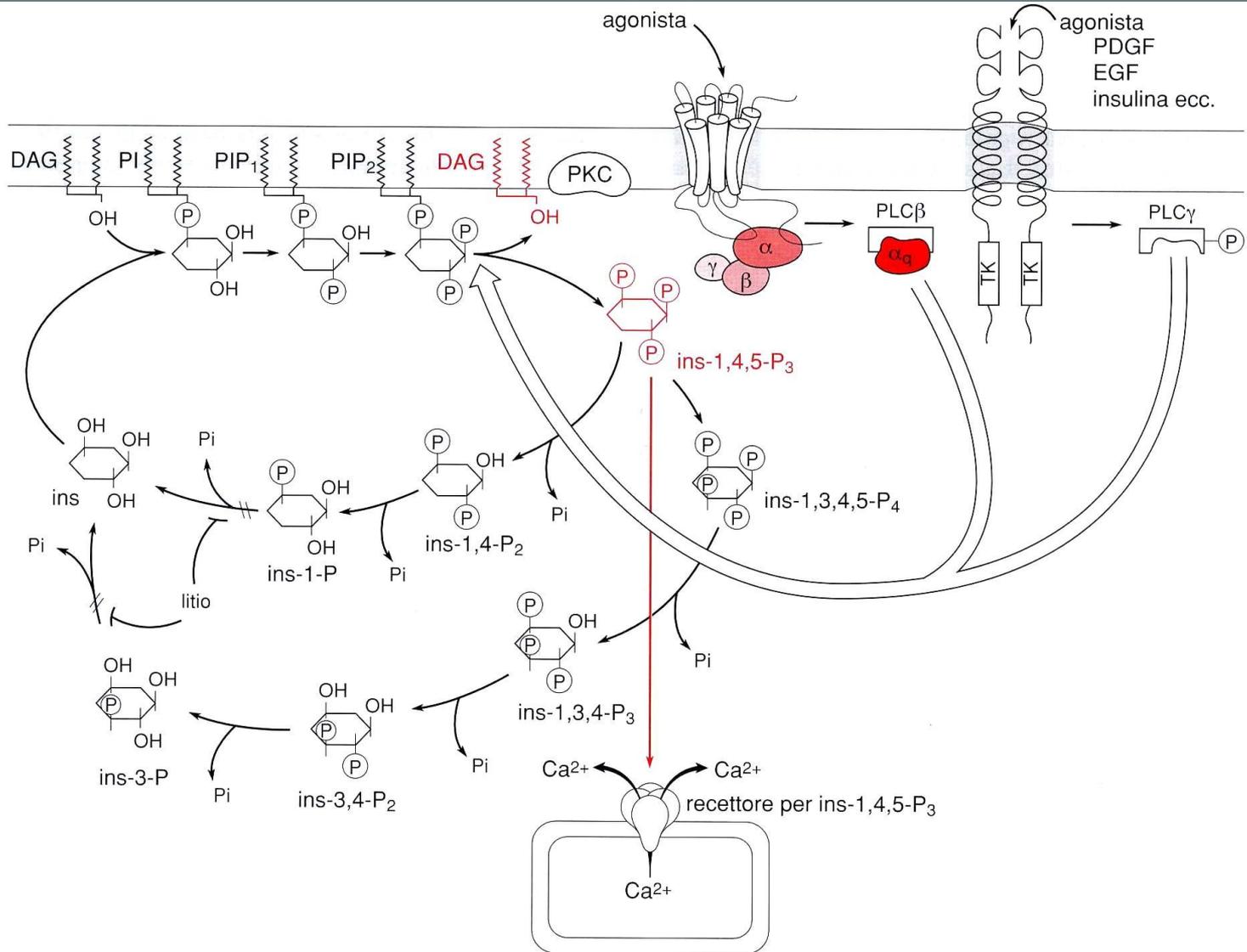
Trascrizione genica (CREB)

La durata degli effetti di cAMP dipende:

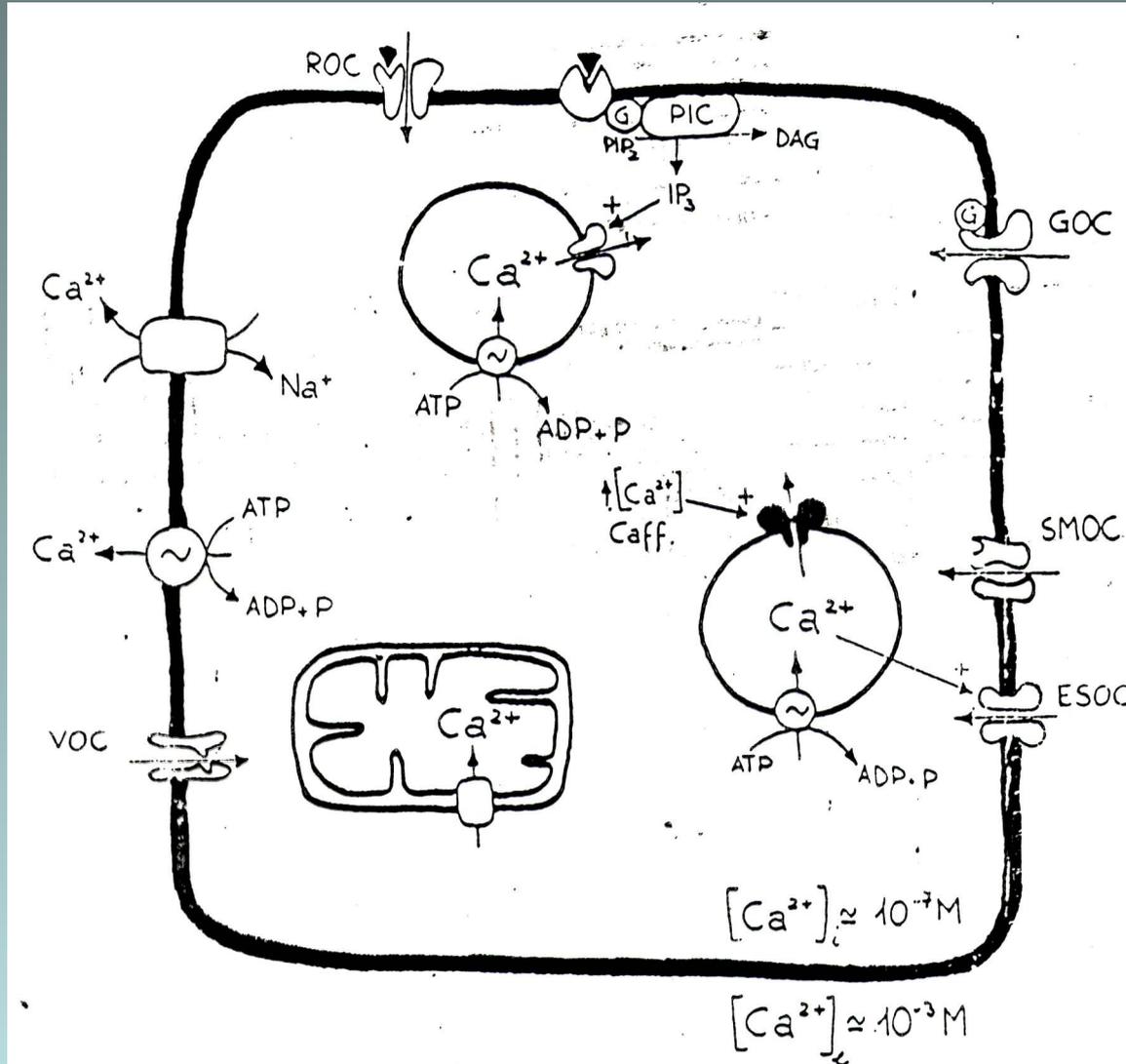
dalla velocità dei sistemi che riducono la concentrazione di cAMP (fosfodiesterasi inibiti da thé, Viagra)

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

Il messaggeri: IP3



Il messaggeri: lo ione Ca^{2+}

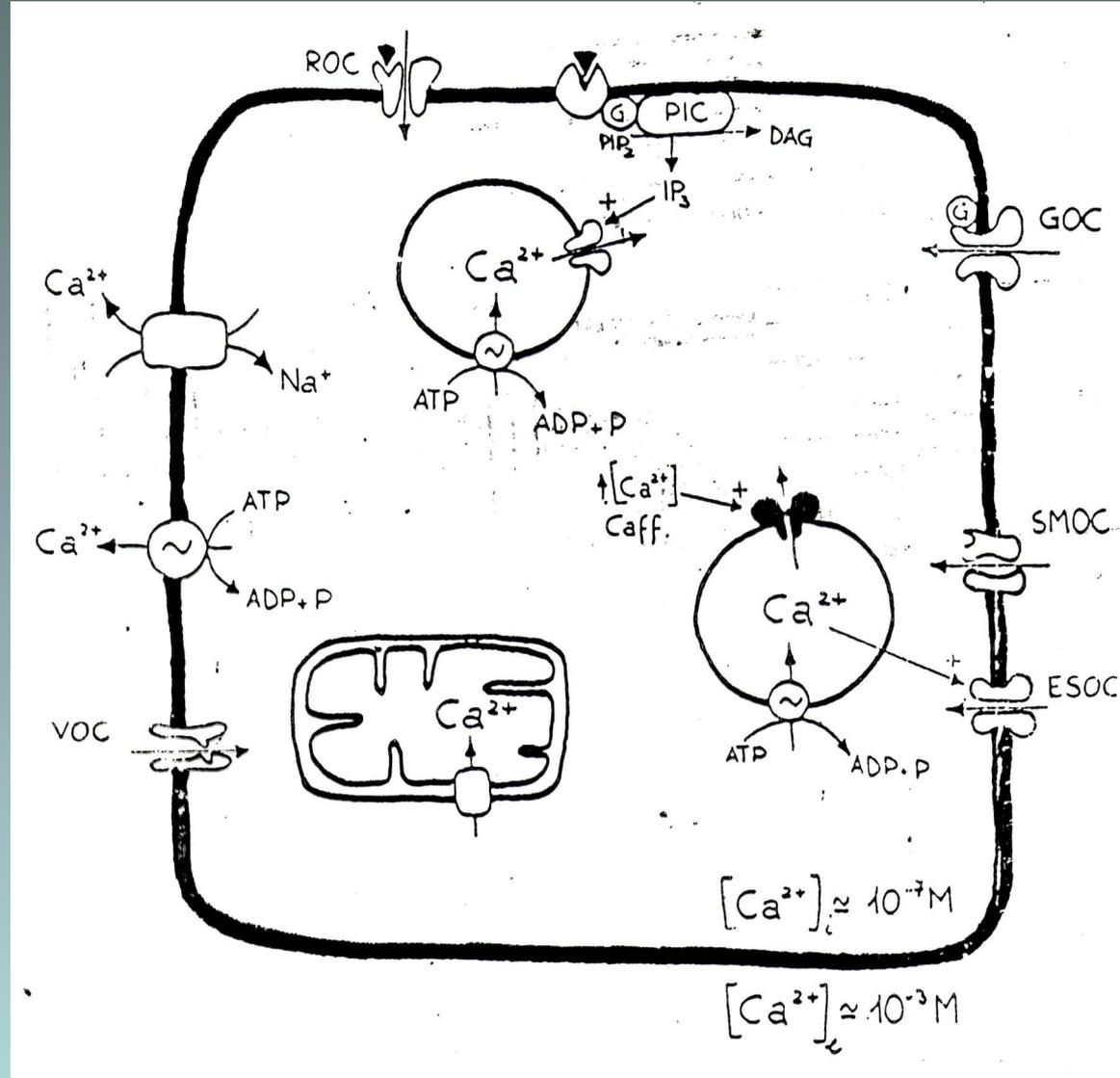


Sistemi molecolari per
abbassare la
concentrazione
intracellulare di Ca^{2+}

Estrusione e sequestro

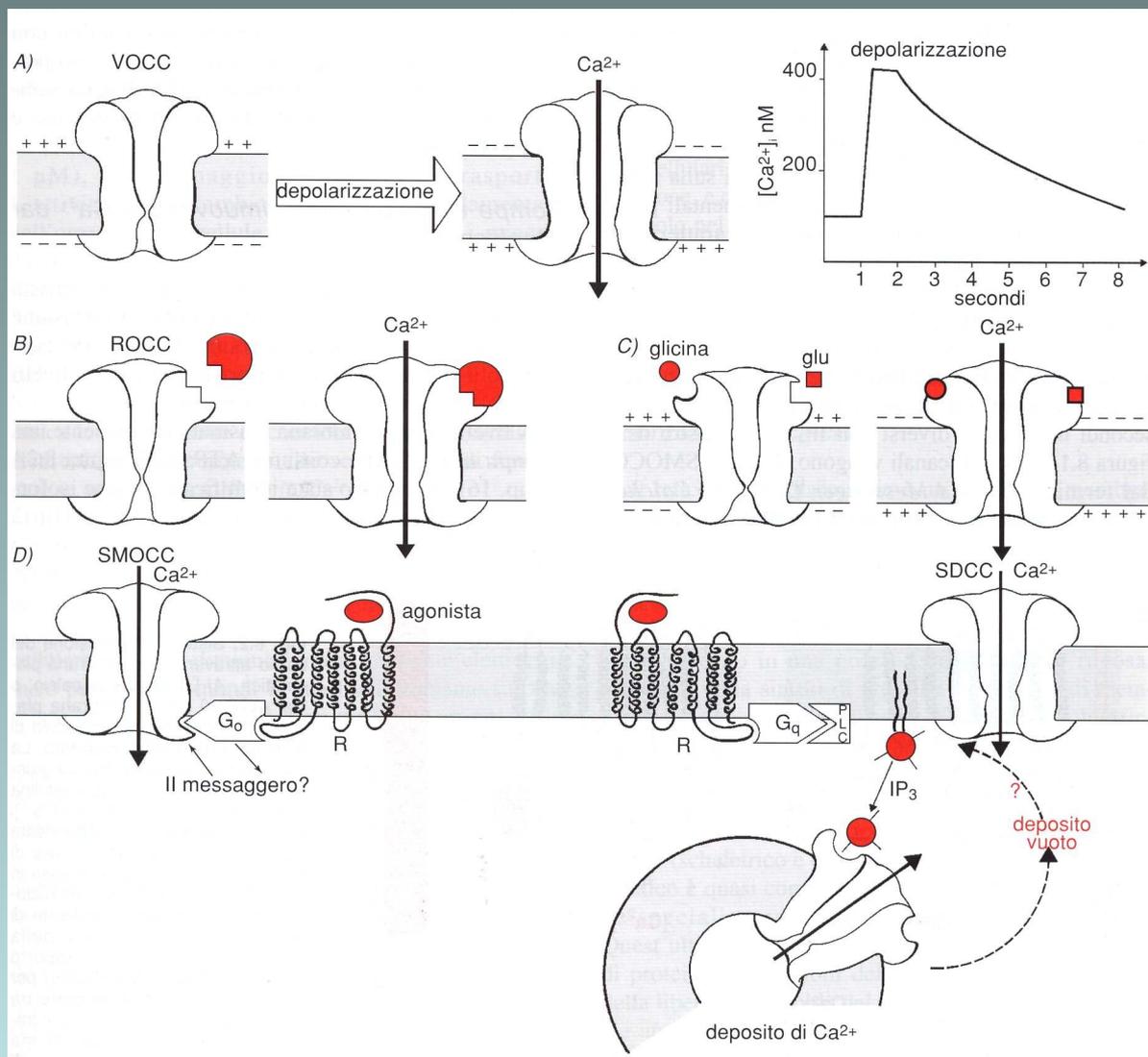
Sistemi molecolari per
alzare la
concentrazione
intracellulare di Ca^{2+}

Influsso e rilascio



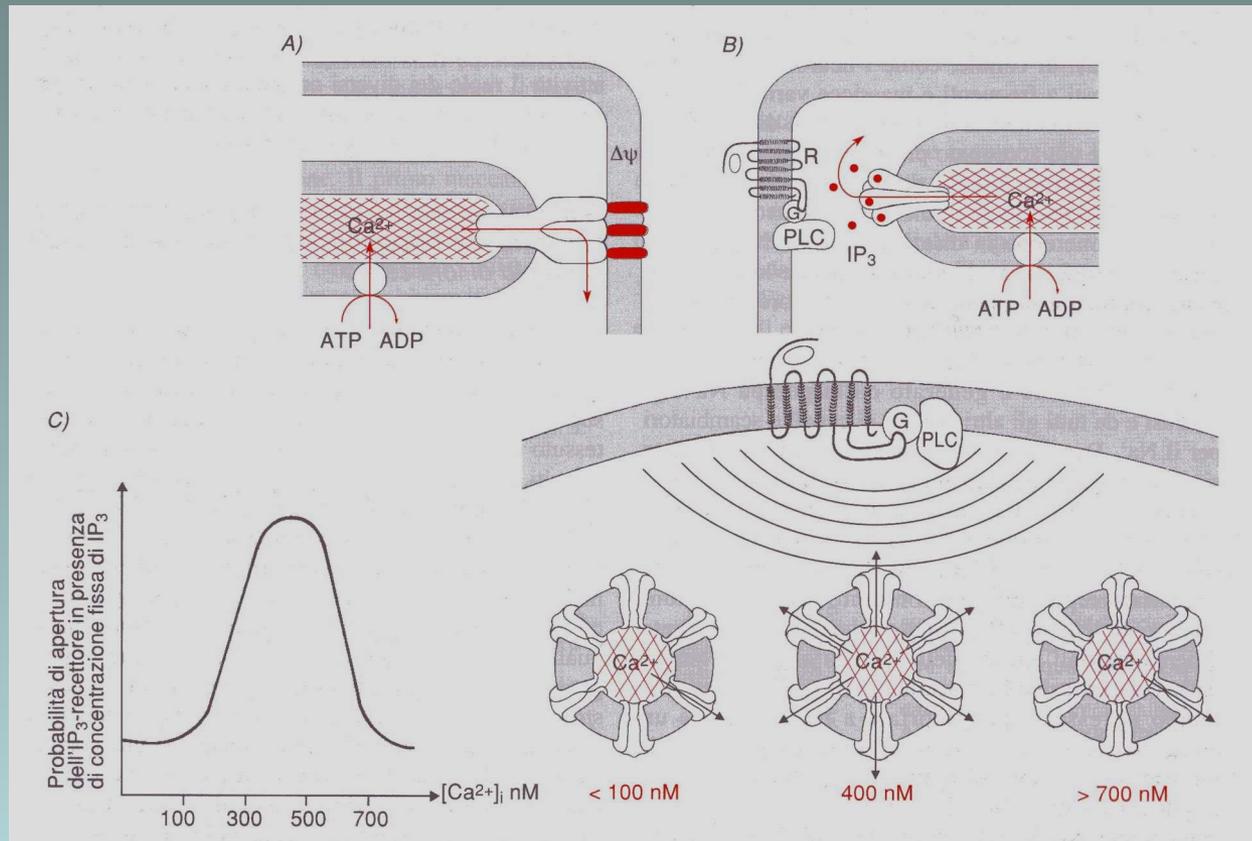
Omeostasi del Ca^{2+} intracellulare

Influsso e rilascio



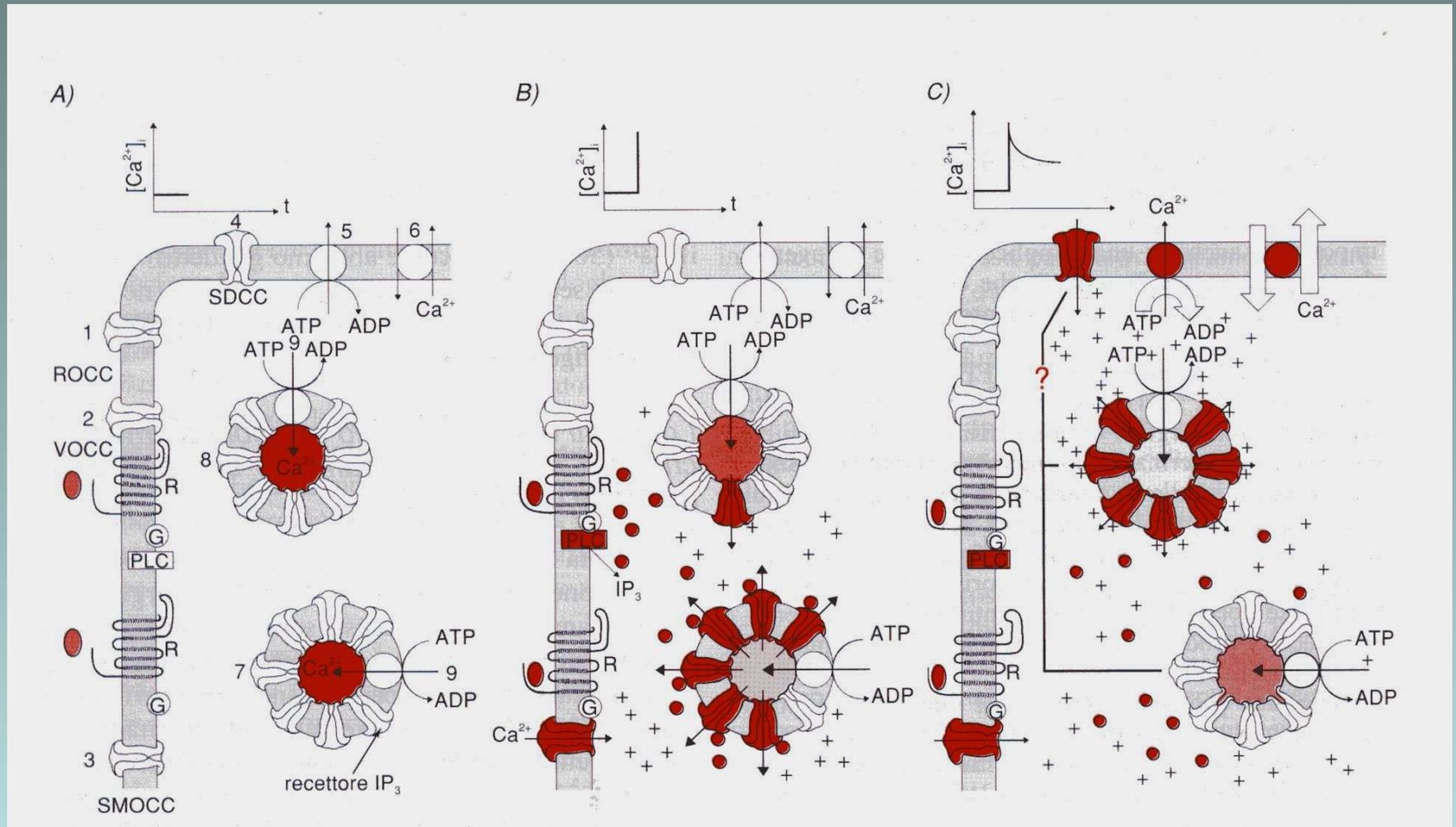
Omeostasi del Ca^{2+} intracellulare

Il rilascio

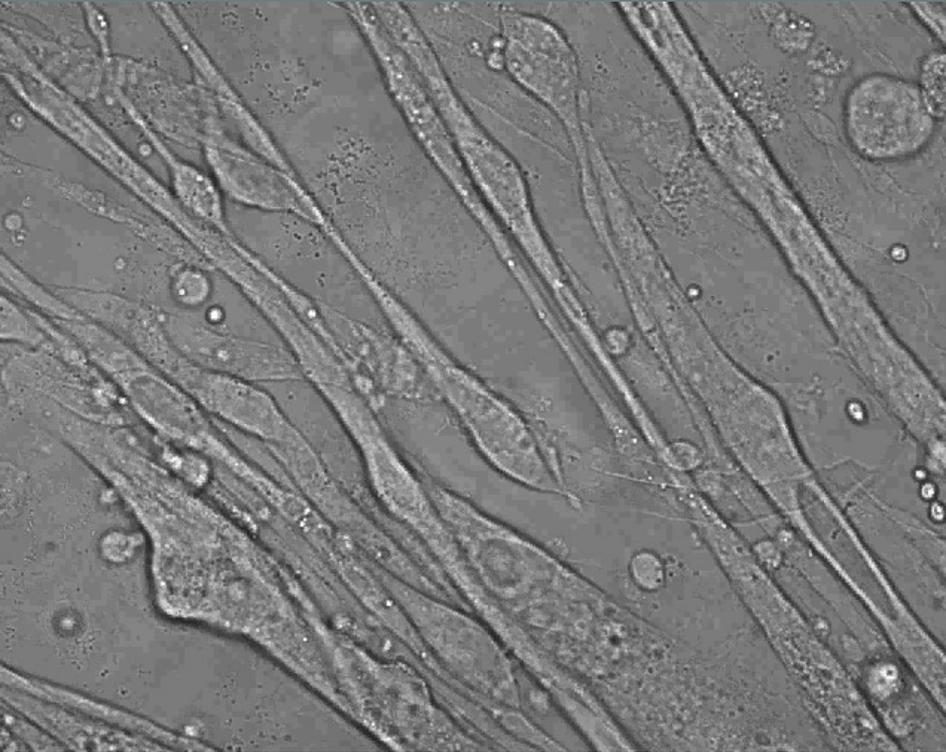


Omeostasi del Ca^{2+} intracellulare

I transienti di Ca^{2+}



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



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

Nel muscolo cardiaco per influsso attraverso canali VOCC

Funzioni modulate da aumenti discreti e temporanei di Ca^{2+} intracellulare

- Contrazione
- Secrezione
- Trascrizione genica

Alterazione indotte da aumenti prolungati ed elevati di Ca^{2+} intracellulare

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