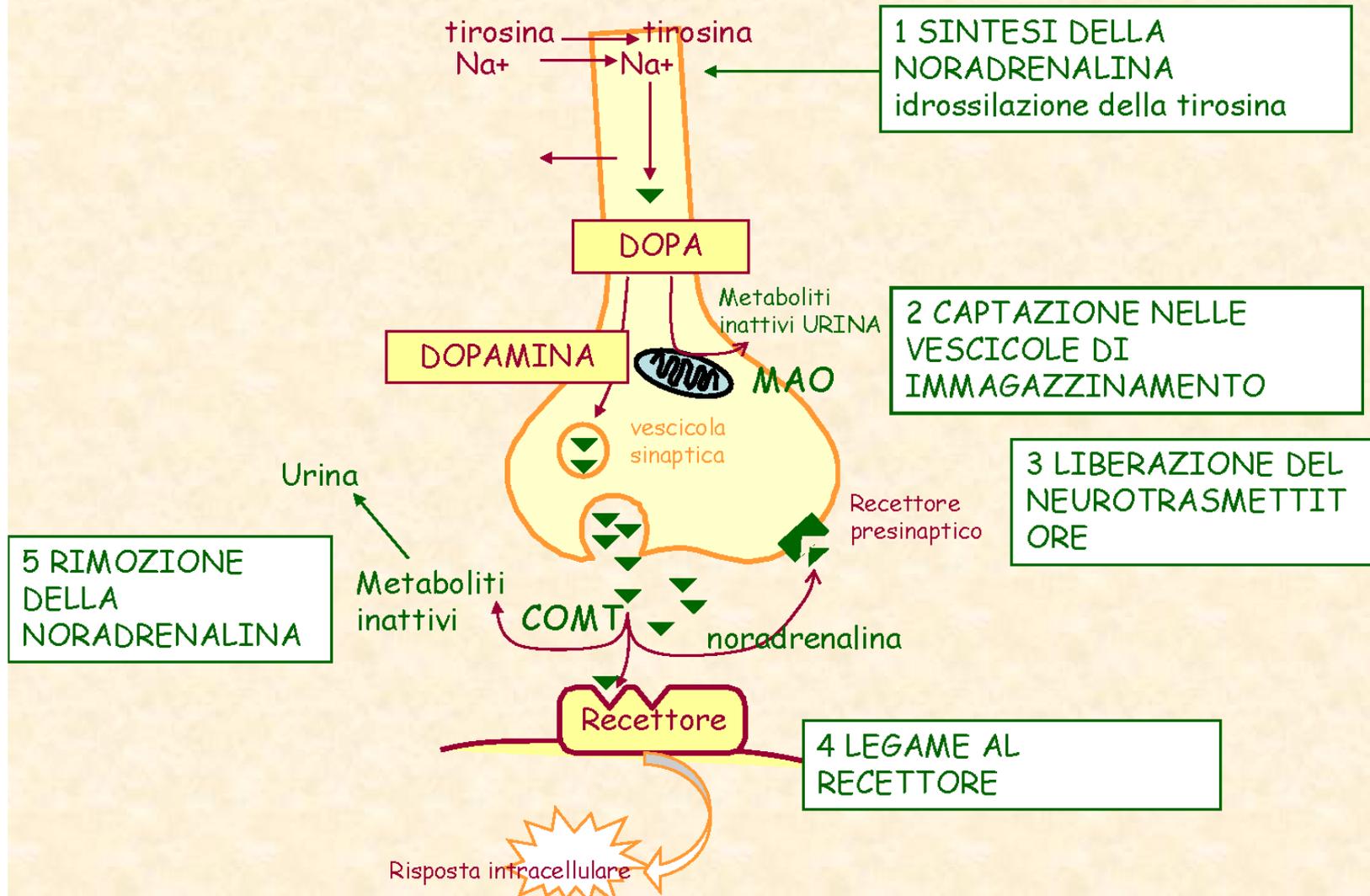


Effetti dell'attivazione del sistema simpatico

- L'attivazione del sistema simpatico è di lunga durata perchè la noradrenalina:
 - è inattivata più lentamente dell'acetilcolina
 - ha un'azione più lenta in quanto mediata esclusivamente da sistemi di secondi messaggeri (recettori metabotropici)
 - è anche rilasciata nel sangue e rimane attiva fino a quando è metabolizzata nel fegato

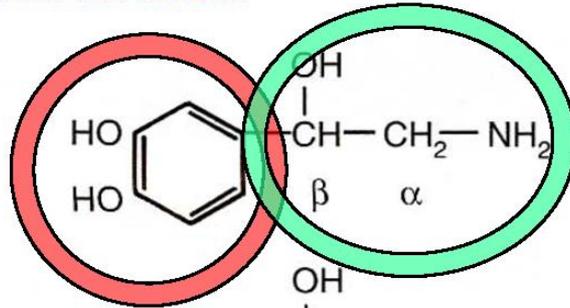
SISTEMA ADRENERGICO

SINTESI E LIBERAZIONE DELLA NORADRENALINA



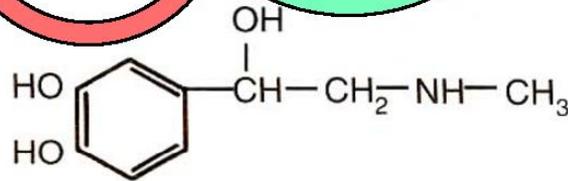
Principali catecolamine

anello catecolico catena aminica



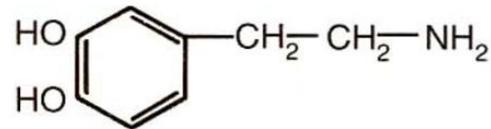
Noradrenalina

(nefrino)

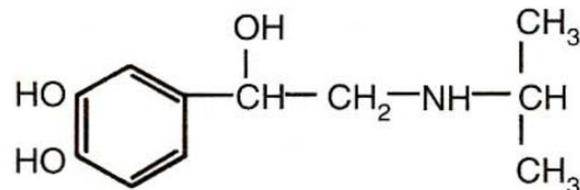


Adrenalina

(a)

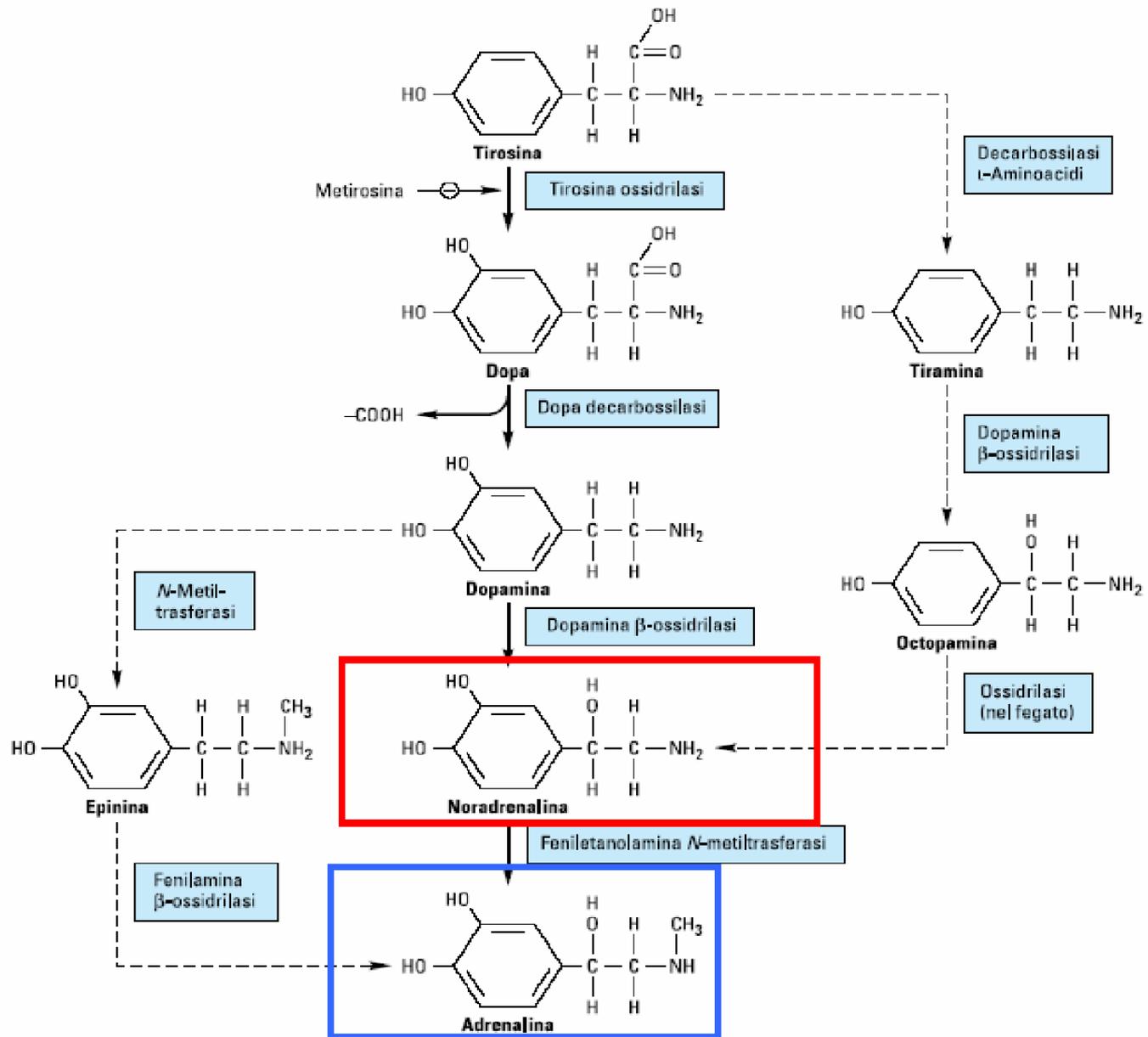


Dopamina



Isoprenalina

(terolo)



Sintesi delle catecolamine

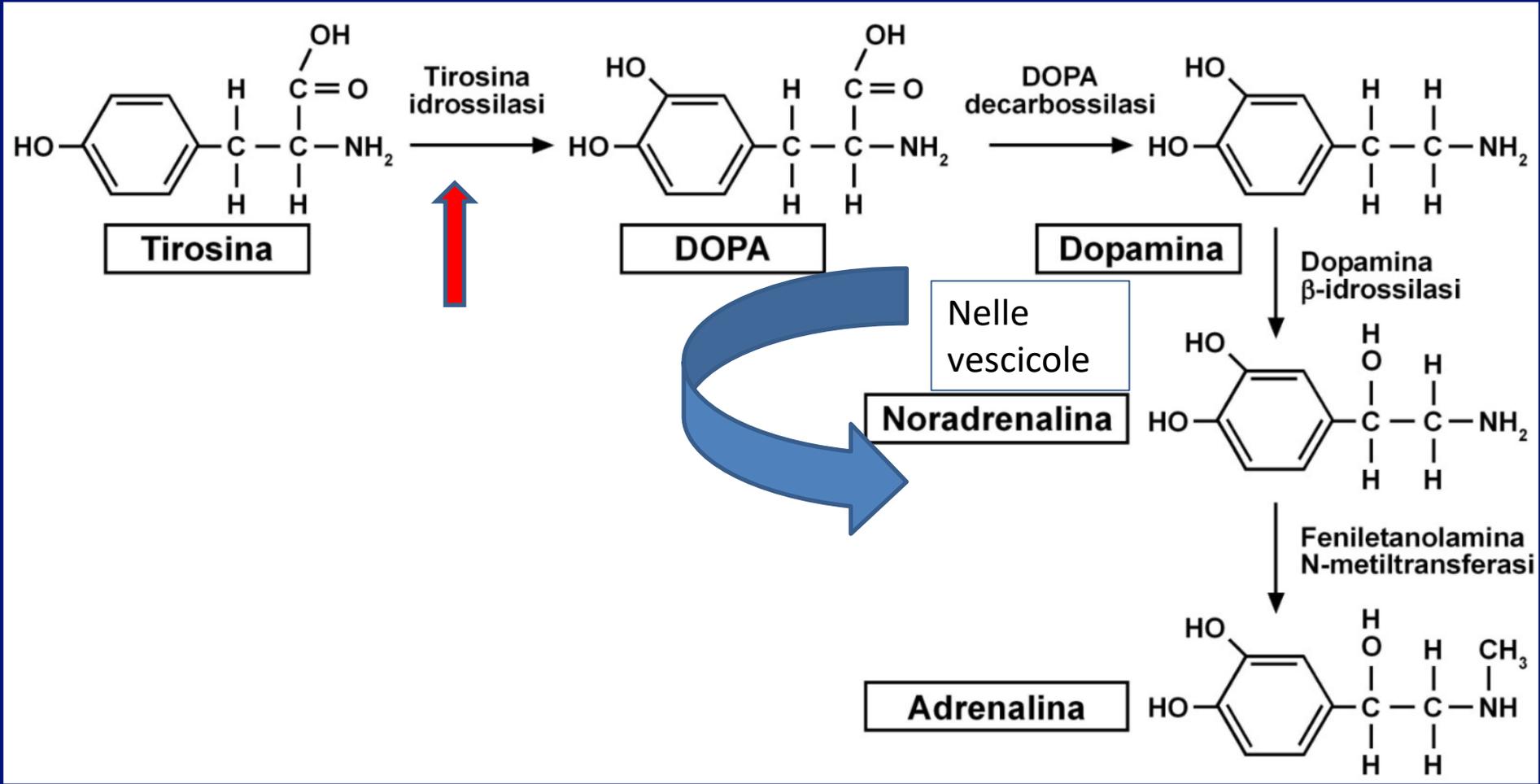
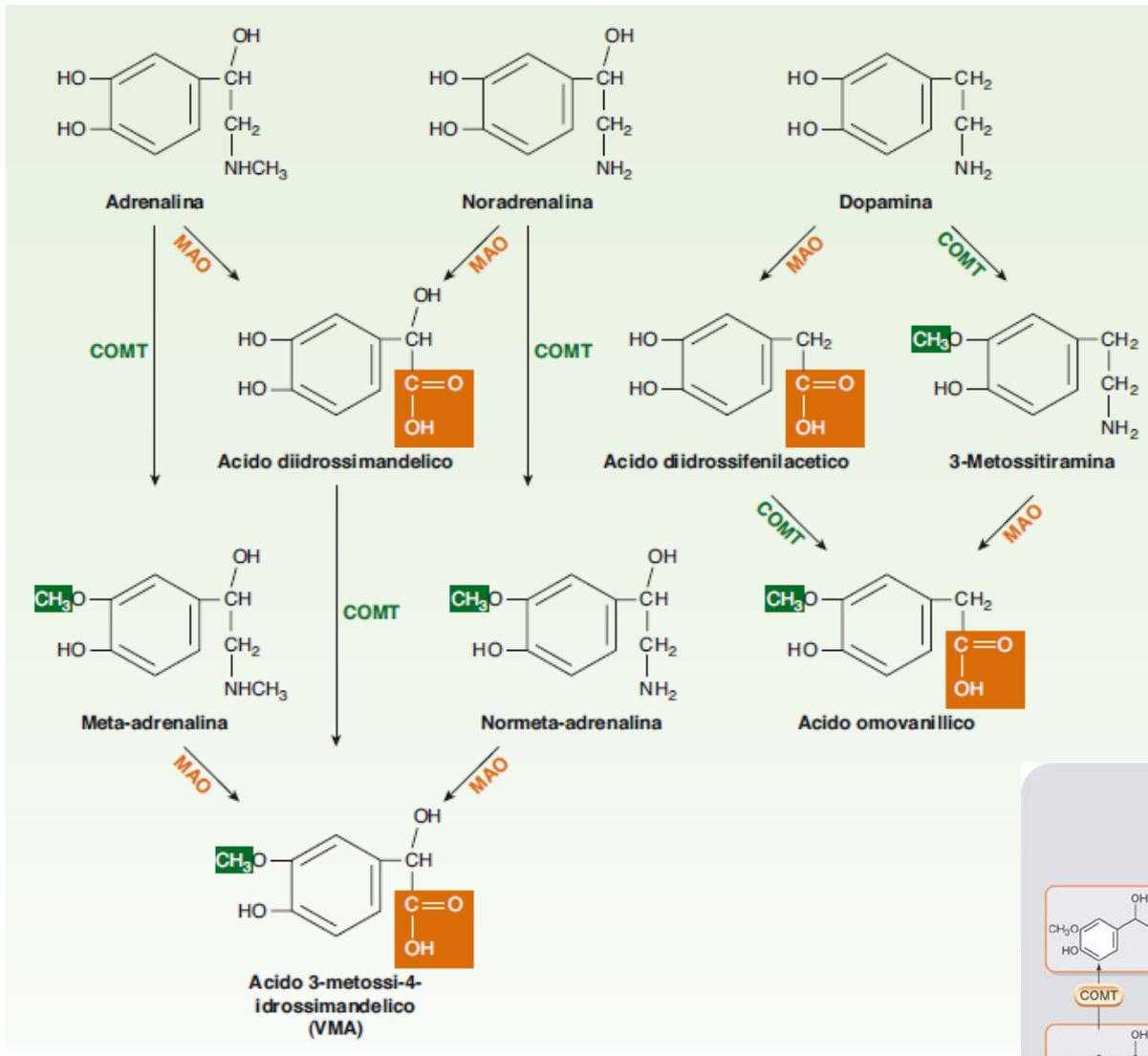
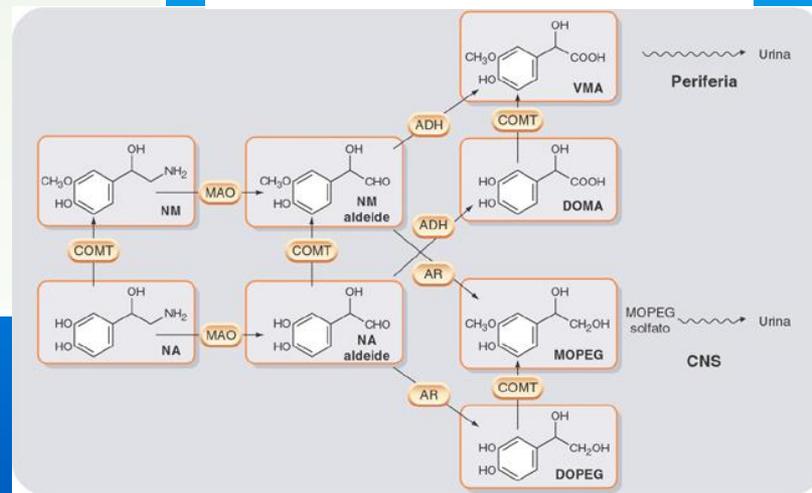


Figura 6-6. Metabolismo delle catecolammine libere ad opera di catecol-O-metiltrasferasi (COMT) e monoamminossidasi (MAO) (nora-drenalina è sinonimo di norepinefrina, adrenalina di epinefrina, normeta-adrenalina di normetanefrina, e meta-adrenalina di metanefrina, N.d.T.) (Modificata e riprodotta, previo consenso, da Greenspan FS, Gardner DG (editors): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003.)



ADH: aldeide deidrogenasi
AR: aldeide riduttasi
MOPEG: 3-metossi-4-idrossifenilglicole



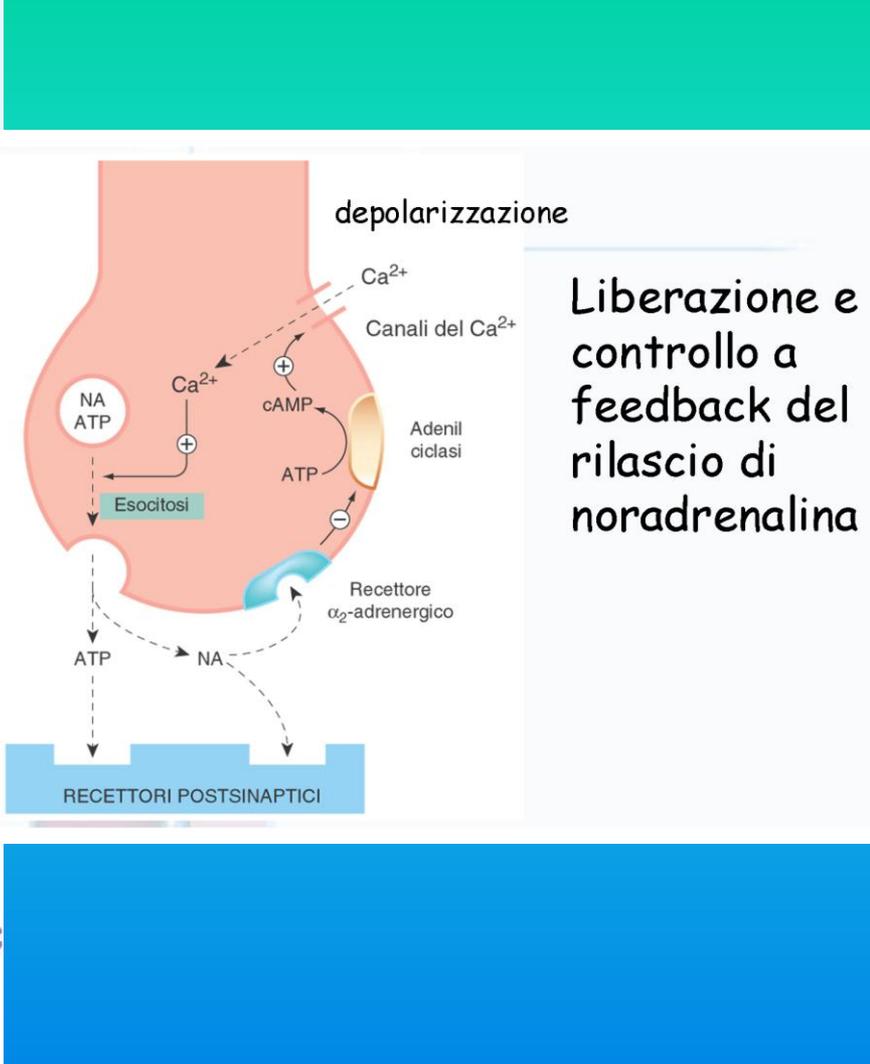
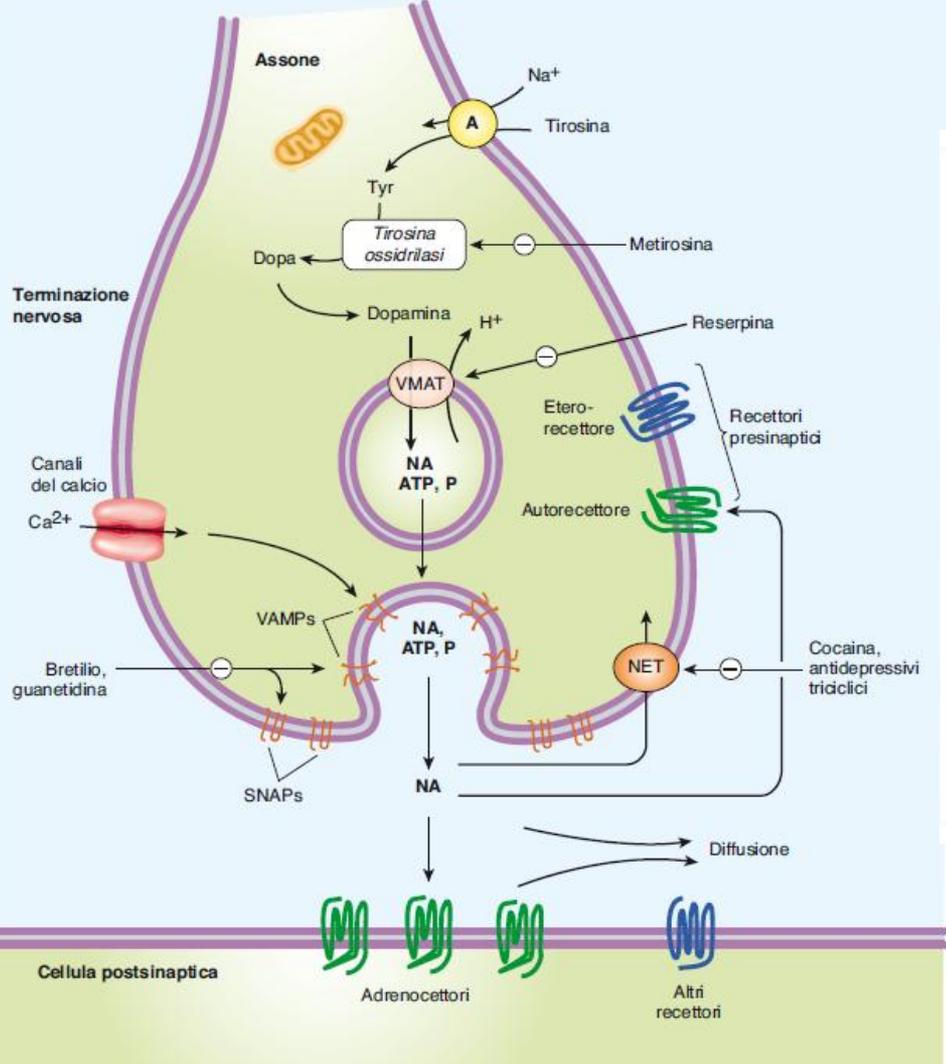
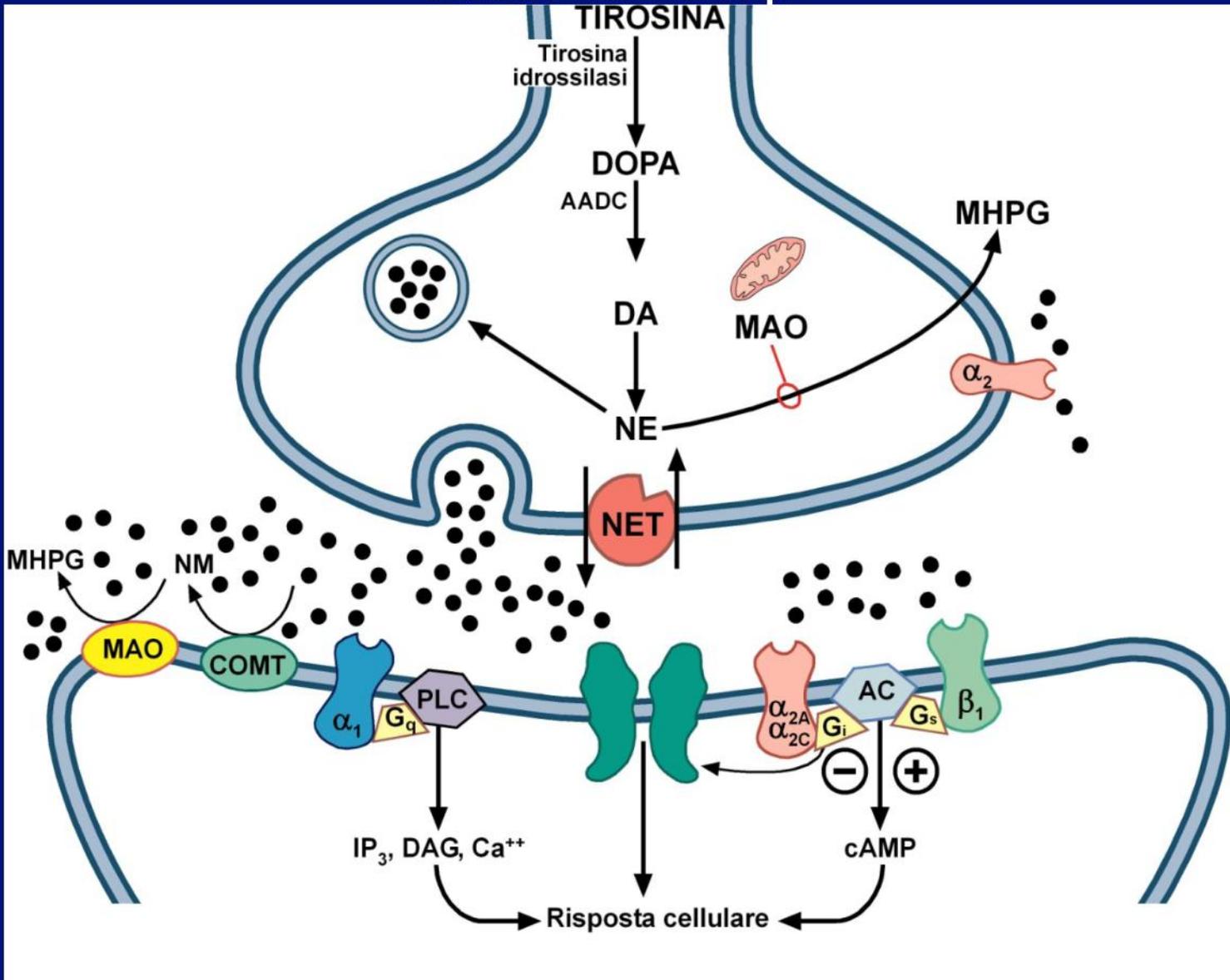


Figura 6-4. Diagramma schematico generale di una giunzione noradrenergica (non in scala). La tirošina viene trasportata nella terminazione o nella varicosità noradrenergica da un trasportatore sodio-dipendente (A). La tirošina viene convertita in dopamina (si veda la fig. 6-5 per dettagli), che viene trasportata a sua volta nelle vescicole dal trasportatore vescicolare per le monoammine (VMAT) che può essere bloccato dalla reserpina. Lo stesso trasportatore veicola la noradrenalina (NA) ed altre ammine in questi granuli. La dopamina viene convertita in NA nelle vescicole ad opera della dopamina β-ossidrilasi. Il rilascio del trasmettitore si verifica quando il potenziale d'azione apre i canali del calcio voltaggio-dipendenti e fa aumentare il calcio intracellulare. La fusione delle vescicole con la membrana plasmatica ha come risultato l'estruzione di noradrenalina, cotrasmettitori e dopamina-β-ossidrilasi. Il rilascio può essere bloccato da farmaci quali la guanetidina e il bretilio. Dopo il rilascio, la noradrenalina diffonde fuori dallo spazio sinaptico o viene trasportata nel citoplasma della terminazione dal trasportatore della noradrenalina (NET), che può essere bloccato dalla cocaina e dagli antidepressivi triciclici, o nelle cellule postgiunzionali o perigiunzionali. Sulla terminazione presinaptica sono presenti recettori di tipo regolatorio. SNAPs: proteine associate a sinaptosomi; VAMPs: proteine di membrana associate a vescicole.

FARMACI DEL SIMPATICO

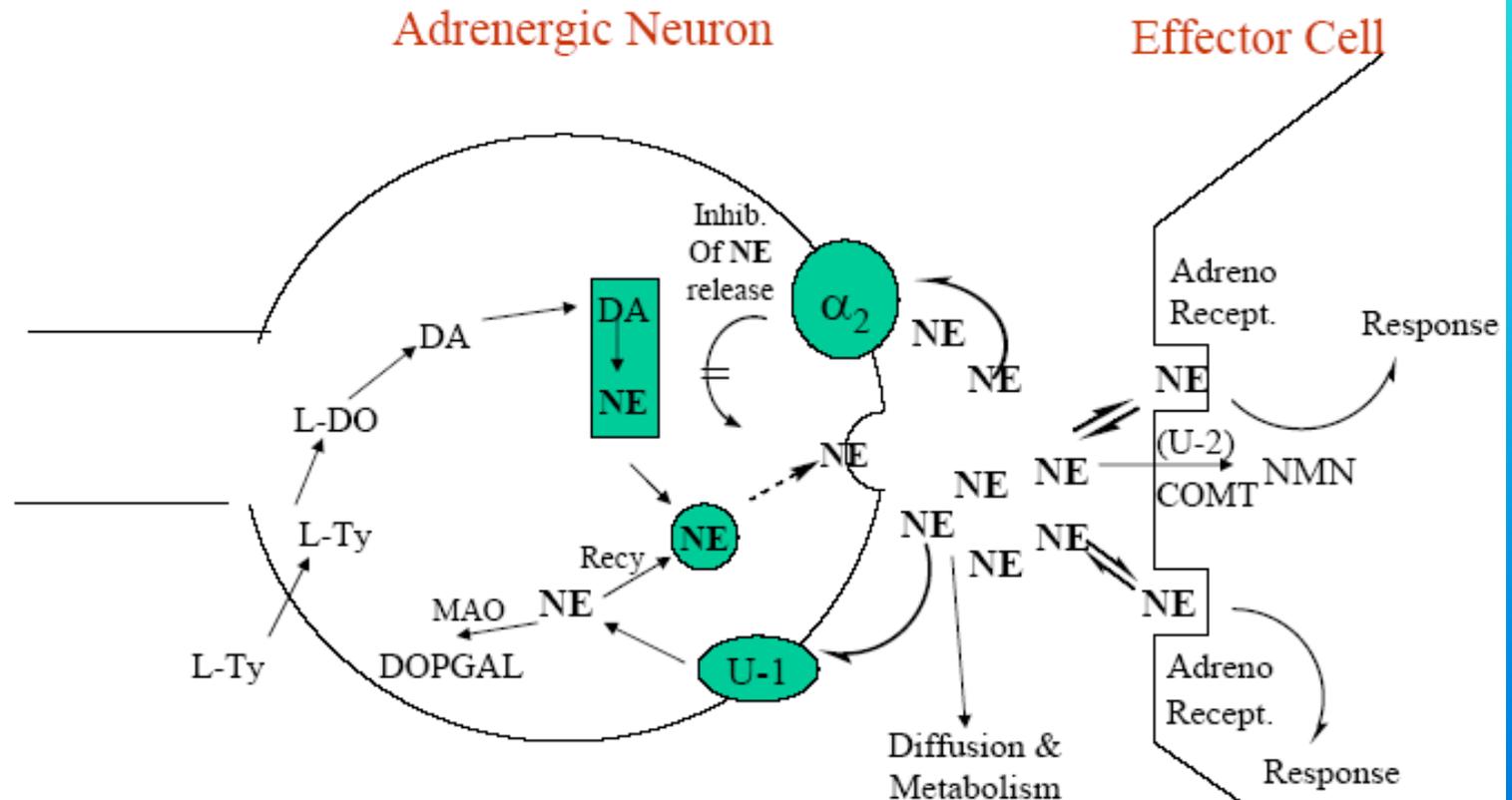
- Re-uptake
 - Allontanamento (diffusione e assorbimento temporaneo a proteine plasmatiche)
 - Degradazione (MAO, COMT)
 - Deposito (da sintesi e re-uptake):
 - a) in pool mobile (utile all'arrivo del PA e spiazzabile con agonisti indiretti) e da qui (contro gradiente 1/200) in pool profondo (riserva); entrambi in granuli
 - b) In pool superficiale (libero nel citoplasma).
- In surrenali granuli di adrenalina:
- 1 molecola di ATP
 - 4 molecole di adrenalina
 - 1 proteina specifica (cromogranina)
 - 1 molecola di enzima (dopamina-beta-idrossilasi)

Meccanismi di trasduzione attivati dalla stimolazione dei recettori α e β



ADRENERGICI

Schematic of Biosynthesis, Action and Inactivation of Norepinephrine



U-1: Uptake-1; U-2: Uptake-2; α_2 : Presynaptic adrenergic receptor; MAO: Monoamine Oxidase; COMT: Catechol-*O*-methyltransferase; DOPGAL: 3,4-Dihydroxyphenyl glycolaldehyde; NMN: Normetanephrine

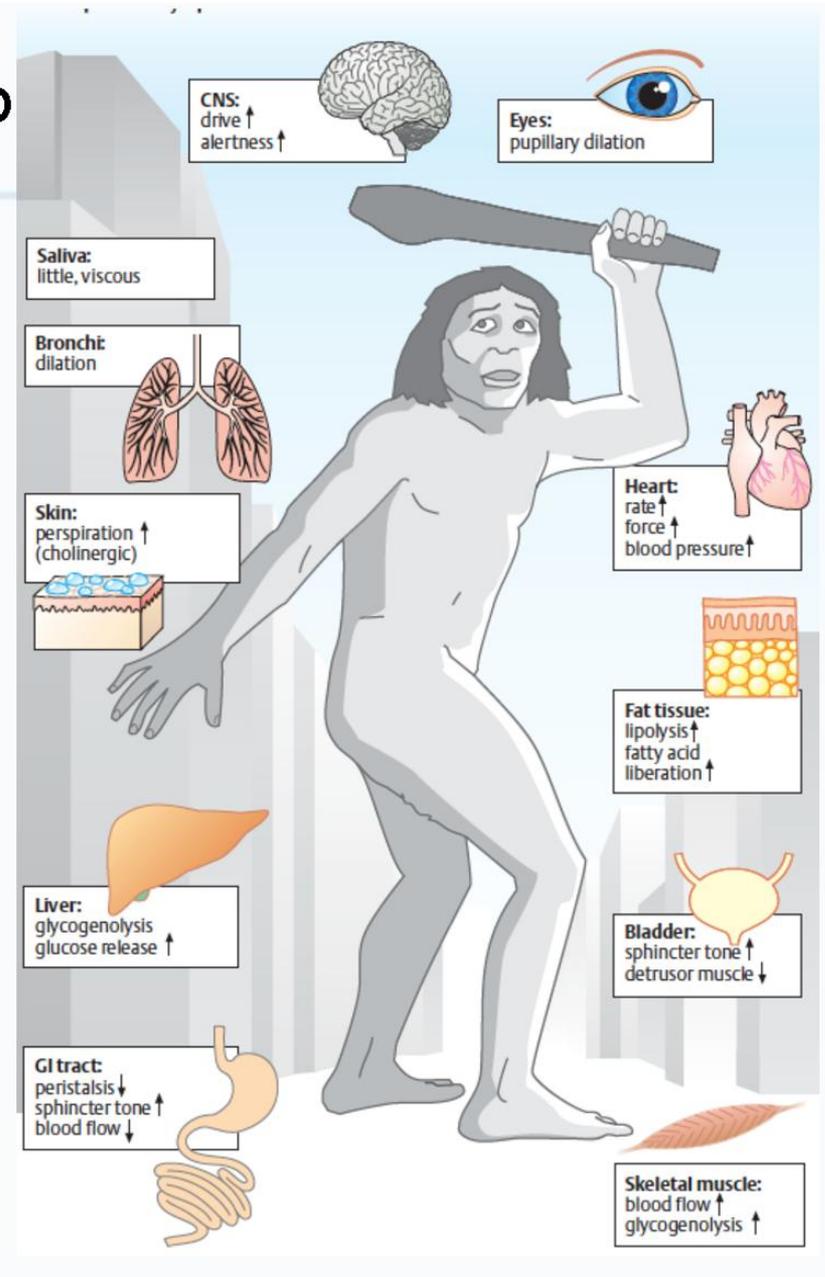
ADRENERGICI

Lo schema precedente può così essere riassunto:

- 1) La tirosina viene trasportata attivamente nell'assoplasma e convertita in L-DOPA e poi in dopamina dagli enzimi citoplasmatici.
- 1) La dopamina è trasportata nelle vescicole, dove avvengono sintesi e immagazzinamento di norepinefrina (NE).
- 2) Un potenziale d'azione causa l'influsso di Ca^{2+} nella terminazione nervosa, con conseguente fusione della vescicola con la membrana plasmatica e esocitosi dell' NE.
- 3) Il trasmettitore attiva recettori adrenergici α - e β - nella membrana della cellula post sinaptica.
- 4) La NE che penetra in queste cellule probabilmente viene rapidamente inattivata dalla catecol-O-metiltransferasi (COMT) a normetanefrina.
- 5) Il più importante meccanismo per la terminazione dell'azione della NE nello spazio giunzionale è il re-uptake attivo nel nervo e nelle vescicole dove viene immagazzinata.
- 6) Altri potenziali neurotrasmettitori (e.e. ATP, peptidi, etc..) possono essere immagazzinati nelle stesse vescicole o in altre differenti.

Azioni del sistema simpatico (reazione di lotta e fuga)

- Aumento della forza, frequenza e gittata cardiaca
- Vasocostrizione cutanea e splanchnica e vasodilatazione muscolare
- Dilatazione bronchiale e riduzione delle secrezioni bronchiali
- Aumentata forza di contrazione della muscolatura scheletrica
- Glicolisi e lipolisi
- Midriasi, piloerezione, sudorazione



Ruoli specifici del sistema simpatico

Il Sistema Simpatico regola alcune funzioni che NON sono controllate dal sistema parasimpatico quali:

- l'attività delle ghiandole surrenali, delle ghiandole sudoripare e dei muscoli erettori del pelo
- la funzione renale e il rilascio di renina
- il tono della maggior parte dei vasi sanguigni
- la risposta termoregolatoria al calore
- il metabolismo

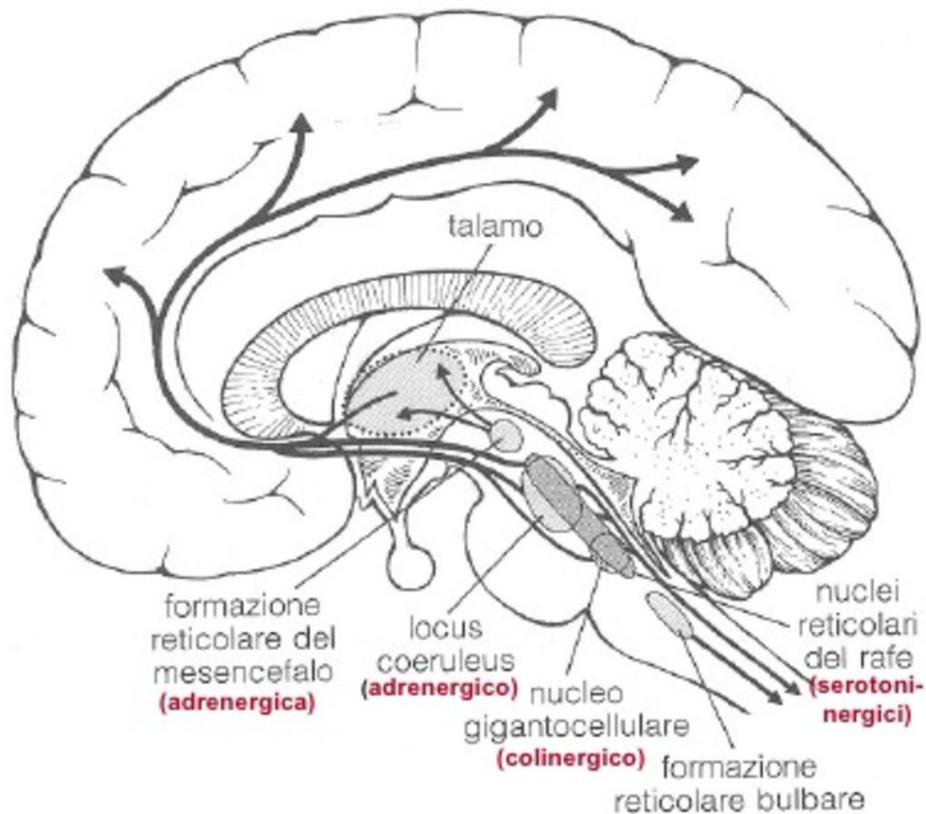
Ruoli specifici del sistema simpatico

Risposta termoregolatoria

- Un aumento della temperatura corporea determina vasodilatazione diffusa (con perdita di calore) ed attivazione delle ghiandole sudoripare
- Una riduzione della temperatura determina vasocostrizione con mantenimento del calore agli organi interni vitali

L'attivazione del sistema reticolare ascendente (RAS) determina aumento dello stato di vigilanza

La formazione reticolare ascendente



RECETTORI ADRENERGICI



Rec post sinaptici

- Vasocostrizione
- Aumento delle resistenze periferiche
- Aumento della pressione sanguigna
- Midriasi
- Aumento della chiusura dello sfintere interno della vescica

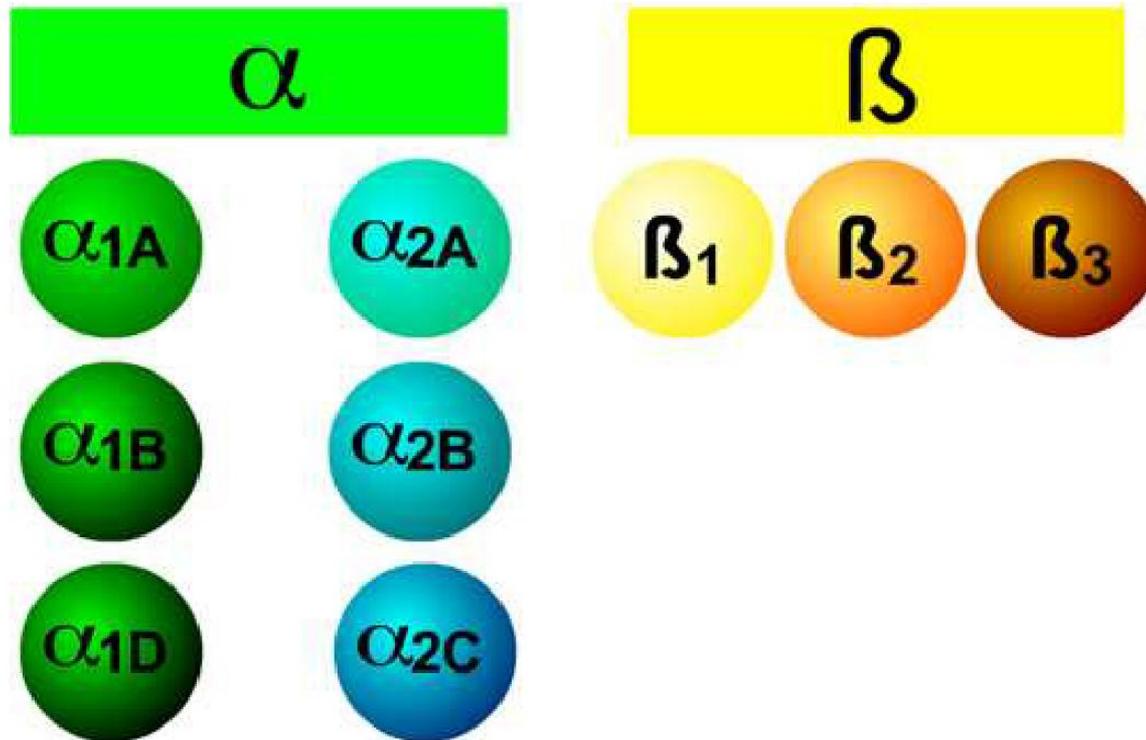
Rec presinaptici

- Inibizione della liberazione di noradrenalina
- inibizione della liberazione di Insulina

- Tachicardia
- Aumento della lipolisi
- Aumento della contrattilità miocardica

- Vasodilatazione
- Lieve diminuzione delle resistenze periferiche
- Broncodilatazione
- Aumento della glicogenesi muscolare ed epatica
- Aumento della liberazione di glucagone
- rilassamento della muscolatura liscia uterina

Adrenoceptor Classification



RECETTORI DEL SIMPATICO

Denominazione del recettore	Localizzazioni caratteristiche	Effetti del legame recettoriale
Adrenocettori Alfa ₁	Cellule effettrici postsinaptiche, specialmente della muscolatura liscia	Formazione di IP ₃ e DAG, aumento del calcio intracellulare
Alfa ₂	Terminazioni nervose presinaptiche adrenergiche, piastrine, adipociti, muscolatura liscia	Inibizione dell'adenililciclastasi, diminuzione del cAMP
Beta ₁	Cellule effettrici postsinaptiche, specialmente a livello di cuore, adipociti, cervello; terminazioni nervose presinaptiche adrenergiche e colinergiche, apparato iuxtaglomerulare renale, epitelio del corpo ciliare	Stimolazione dell'adenililciclastasi, aumento del cAMP
Beta ₂	Cellule effettrici postsinaptiche, specialmente della muscolatura liscia e di quella cardiaca	Stimolazione dell'adenililciclastasi, aumento del cAMP. In determinate condizioni, attiva le proteine G _i nel cuore
Beta ₃	Cellule effettrici postsinaptiche, specialmente adipociti; cuore (e vescica, N.D.T.)	Stimolazione dell'adenililciclastasi, aumento del cAMP ¹
Recettori dopaminergici D ₁ (DA ₁), D ₅	Cervello; tessuti effettrici, specialmente muscolatura liscia del letto vascolare renale	Stimolazione dell'adenililciclastasi, aumento del cAMP
D ₂ (DA ₂)	Cervello; tessuti effettrici, specialmente muscolatura liscia; terminazioni nervose presinaptiche	Inibizione dell'adenililciclastasi, aumento della conduttanza al potassio
D ₃	Cervello	Inibizione dell'adenililciclastasi
D ₄	Cervello, sistema cardiovascolare	Inibizione dell'adenililciclastasi

¹ La funzione di recettori β_3 cardiaci è scarsamente conosciuta, ma l'attivazione di questi recettori *non* sembra indurre aumento della frequenza o della forza di contrazione.

Tabella 9-3. Distribuzione dei sottotipi di recettori adrenergici

Tipo	Tessuto	Azioni
α_1	Maggioranza dei muscoli lisci vasali (innervati)	Contrazione
	Muscolo dilatatore pupillare	Contrazione (dilatazione della pupilla)
	Muscolo liscio pilomotore	Erezione dei peli
	Prostata	Contrazione
	Cuore	Aumenta la forza di contrazione
α_2	Recettori adrenergici postsinaptici nel SNC	Probabilmente molteplici
	Piastrine	Aggregazione
	Terminazioni nervose adrenergiche (autorecettori, N.d.T.) e colinergiche	Inibizione del rilascio del neurotrasmettitore
	Alcuni muscoli lisci vasali	Contrazione
	Cellule adipose	Inibizione della lipolisi
β_1	Cuore, cellule iuxtaglomerulari	Aumenta la forza e la frequenza di contrazione; aumenta il rilascio di renina
β_2	Muscoli lisci dell'apparato respiratorio, dell'utero e dei vasi	Promuove il rilassamento della muscolatura liscia
	Muscoli scheletrici	Promuove la captazione di potassio
	Fegato (uomo)	Attiva la glicogenolisi
β_3^1	Cellule adipose	Attiva la lipolisi
D_1	Muscolatura liscia	Dilata i vasi renali
D_2	Terminazioni nervose	Modula il rilascio di neurotrasmettitori

(¹ Anche vescica, v. pag. 165, N.d.T.)

I recettori adrenergici alfa

Recettori alfa1: attivano PLC e quindi fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca (contrazione)

Recettori alfa2: inibiscono produzione cAMP

I recettori adrenergici beta

Recettori beta 1, beta 2 e beta 3

Tutti stimolano la produzione di cAMP

Distribuzione

I recettori beta del cuore sono solo beta 1

I recettori beta dei bronchi sono beta2

I recettori beta degli adipociti sono beta3

Famiglia	Sottotipi	Meccanismi di trasduzione
α_1	α_{1A} α_{1B} α_{1C} α_{1D}	\uparrow IP-3/DAG

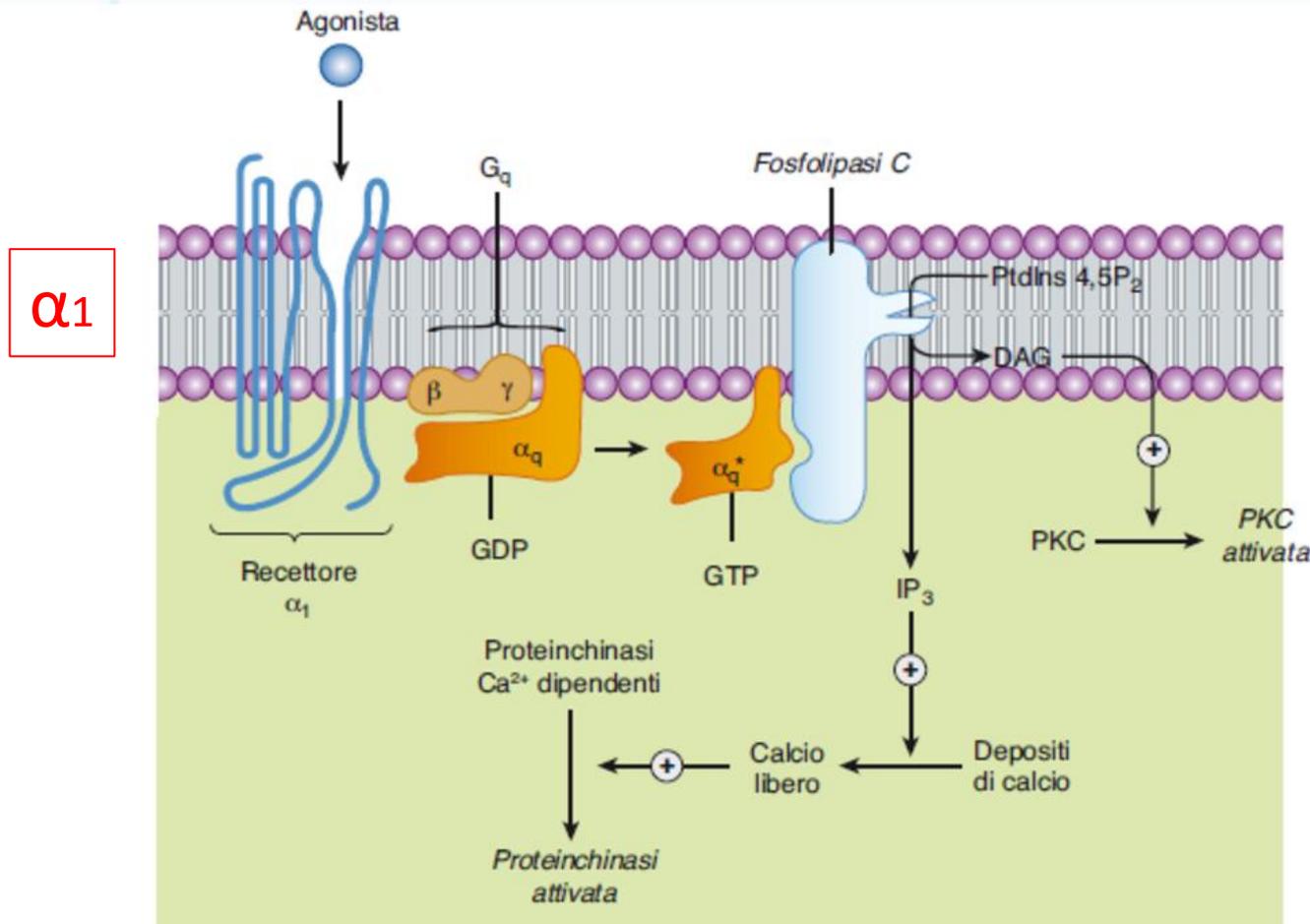
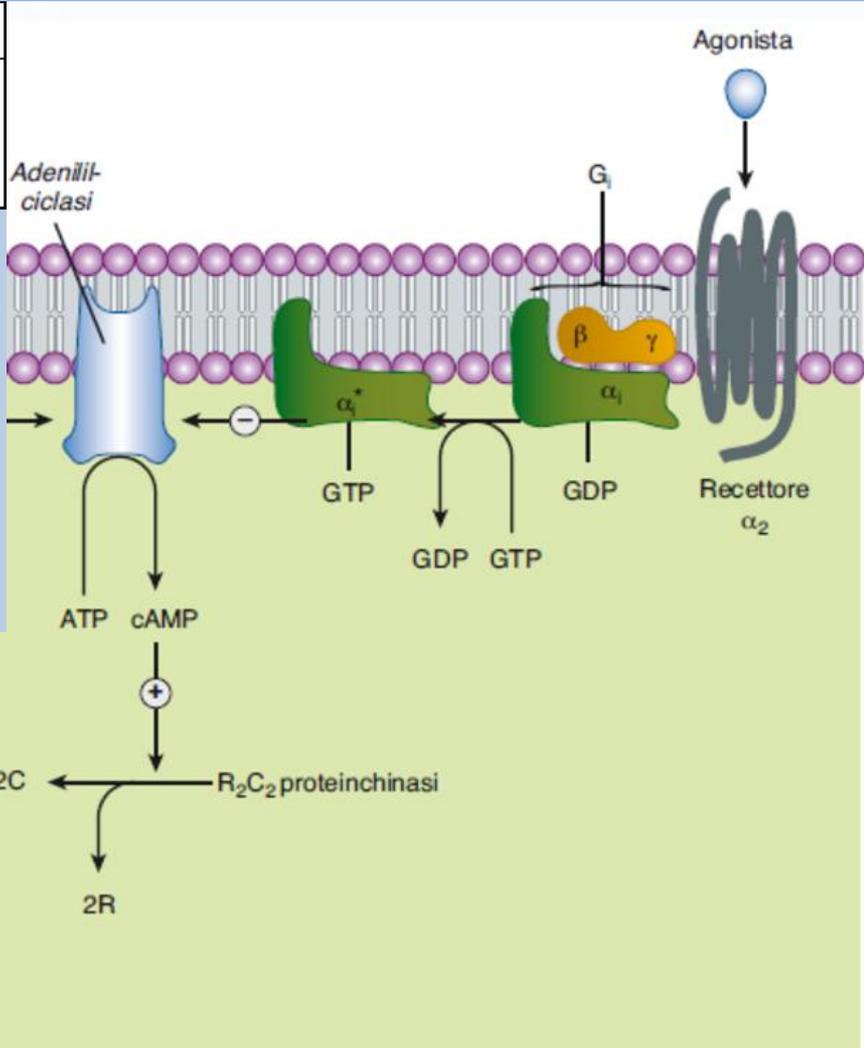


Figura 9-1. Attivazione delle risposte α_1 . La stimolazione dei recettori α_1 da parte delle catecolamine porta all'attivazione di una proteina accoppiante G_q . La subunità attivata α di questa proteina (α_q^*) attiva l'effettore, la fosfolipasi C, che porta al rilascio di IP₃ (inositolo 1,4,5 trifosfato) e di DAG (diacilglicerolo), a partire dal fosfatidilinositolo 4,5, bifosfato (PtdIns 4,5P₂). IP₃ stimola il rilascio del calcio (Ca²⁺) sequestrato nei depositi intracellulari, aumentando le concentrazioni intracitoplasmatiche di Ca²⁺. Gli ioni Ca²⁺ possono poi attivare le proteinchinasi Ca²⁺ dipendenti, che possono a loro volta poi fosforilare i loro substrati. Il DAG attiva la proteinchinasi C (PKC). GTP, guanosin trifosfato; GDP, guanosin difosfato. Si veda il testo per effetti aggiuntivi dell'attivazione di recettori α_1 .

Famiglia	Sottotipi	Meccanismi di trasduzione
α_2	α_{2A} α_{2B} α_{2C}	\downarrow cAMP \uparrow permeabilità al K^+ , \downarrow permeabilità al Ca^{2+}

α_2



unità alfa legata al GTP. Questa subunità attivata, α_s , attiva direttamente l'adenililciclasi, aumentando la velocità di sintesi di cAMP. I ligandi per i recettori α_2 inibiscono l'adenililciclasi provocando la dissociazione della proteina G inibitoria, G_i , in due subunità, cioè una subunità α_i caricata con GTP ed un'unità $\beta\gamma$. Il meccanismo attraverso il quale queste subunità inibiscono l'adenililciclasi non è noto. Il cAMP si lega alla subunità regolatoria (R) della proteinchinasi cAMP-dipendente, inducendo la liberazione di subunità catalitiche attive (C) che fosforilano specifici substrati proteici e ne modificano l'attività. Queste unità catalitiche fosforilano anche la proteina di legame dell'elemento di risposta di cAMP (CREB) che modifica l'espressione genica. Si veda il testo per altre azioni di recettori adrenergici α_2 e β .

RECETTORI α_2 -ADRENERGICI

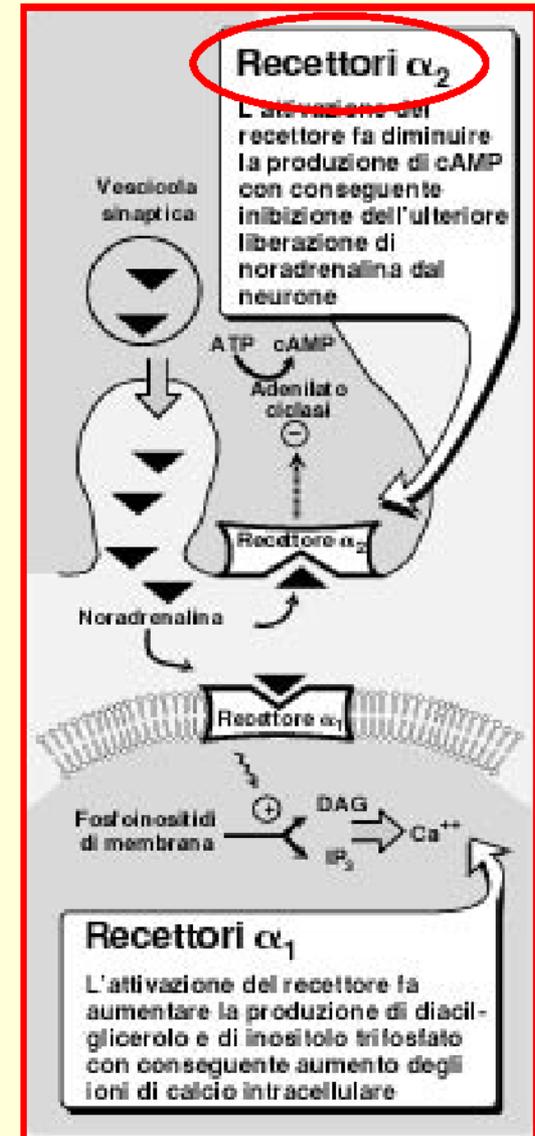
Localizzazione soprattutto presinaptica

La stimolazione dei recettori α_2 inibisce l'adenilato ciclasi attraverso una proteina G inibitoria (Gi) causando un abbassamento del contenuto intracellulare di AMPc e quindi una ridotta attivazione della PKA.

La proteina Gi determina anche attivazione dei canali al K^+ inward rectifier ed inibizione dei canali al Ca^{2+} voltaggio-dipendenti.

IPERPOLARIZZAZIONE

- Inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori adrenergici
- Ridotta liberazione di Ach dai neuroni mienterici colinergici



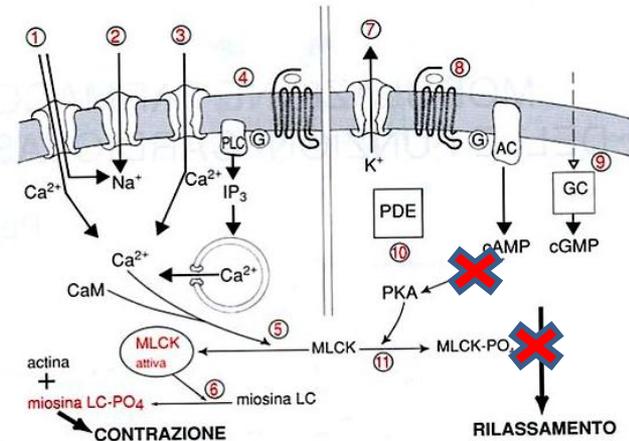
RECETTORI α_2 -ADRENERGICI POSTSINAPTICI

Localizzazione postsinaptica

CONTRAZIONE muscolatura liscia vasale attraverso l'inibizione dell'ADENILATO CICLASI e riduzione dei livelli di cAMP



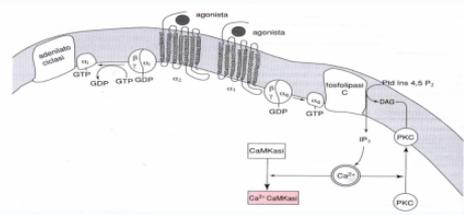
Non viene attivata la PKA che non può fosforilare la chinasi della catena leggera della miosina inattivandola



L'aumento di Ca^{2+} intracellulare attiva una cascata enzimatica che porta a contrazione.

Il rilassamento è favorito da eventi che riducono l'eccitabilità (attivazione dei canali del K^+), che aumentano il cAMP o il cGMP intracellulare (NO)

Distribuzione e caratteristiche funzionali dei recettori α adrenergici

Recettori	Tessuto	Risposta
α_1	Muscolatura liscia vasale (cute, splancnico, mucosa nasale)	<p>Contrazione</p> 
	Occhio	Midriasi
	Muscolatura liscia organi	Contrazione (sfinteri), rilassamento (pareti)
	Fegato	Glicogenolisi Gluconeogenesi
	SNC	Stato di veglia
α_2	presinaptico	

DISTRIBUZIONE E FUNZIONE DEI RECETTORI α_2

TERMINALI NERVOSI

Catecolaminergici

Gangli intramurali dello stomaco

inibizione liberazione NA

inibizione liberazione ACh

MUSCOLATURA LISCIA VASALE

Arteriole:

coronarie, pelle e mucose,
renali

contrazione

MUSCOLATURA LISCIA ORGANI

Stomaco

rilassamento

Intestino

rilassamento

RENE

Tubuli prossimali

diminuzione escrezione

Na^+ , k^+ , Cl^-

PANCREAS CELLULE β

diminuzione secrezione

insulina

PIASTRINE

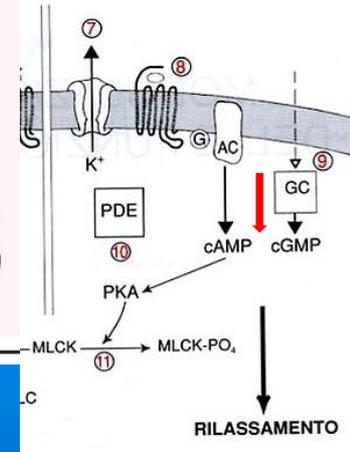
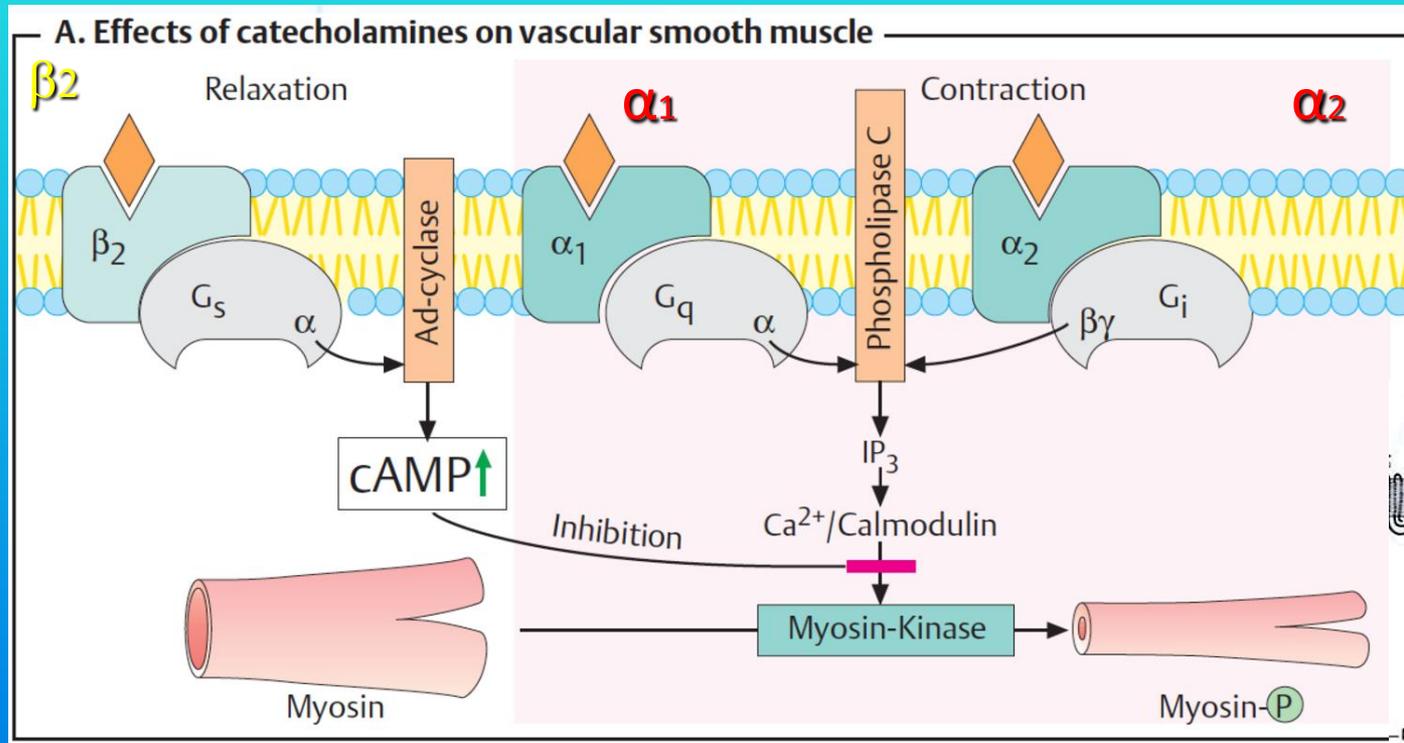
aggregazione

Recettore	Tessuto	Mecc. trasduzione	Risposta
α_1	<p><i>Muscolatura liscia vasale</i> <i>Muscolatura liscia organi</i> Stomaco, pareti dell'intestino Tratto genito-urinario, sfinteri <i>Fegato</i> <i>SNC</i></p>	<p>\uparrowIP₃/DAG \uparrowIP₃/DAG \uparrowIP₃/DAG \uparrow IP₃/DAG</p>	<p>Contrazione Rilassamento Contrazione Glicogenolisi, gluconeogenesi Stato di veglia Secrezione ACTH, LH</p>
α_2	<p><i>Terminazioni nervose</i> Catecolaminergiche Gangli intramurali dello stomaco <i>Muscolatura liscia vasale</i> <i>Muscolatura liscia organi</i> <i>Rene</i> <i>Pancreas</i> <i>Piastrine</i> <i>SNC</i></p>	<p>\downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP</p>	<p>Inibizione liberazione NA Inibizione liberazione ACh Contrazione Rilassamento (presinaptico) Diminuzione escrezione Sali Diminuzione secrezione insulina Aggregazione Aumento secrezione GH</p>

Effetti opposti dei recettori alfa e beta sulla contrazione delle cellule muscolari lisce

I recettori alfa (1) fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca^{++} : **CONTRAZIONE**

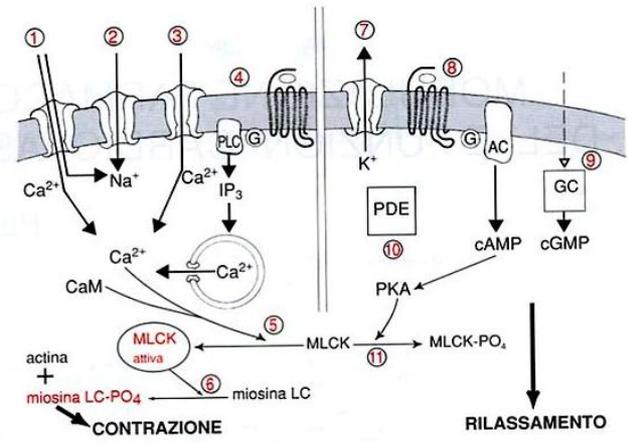
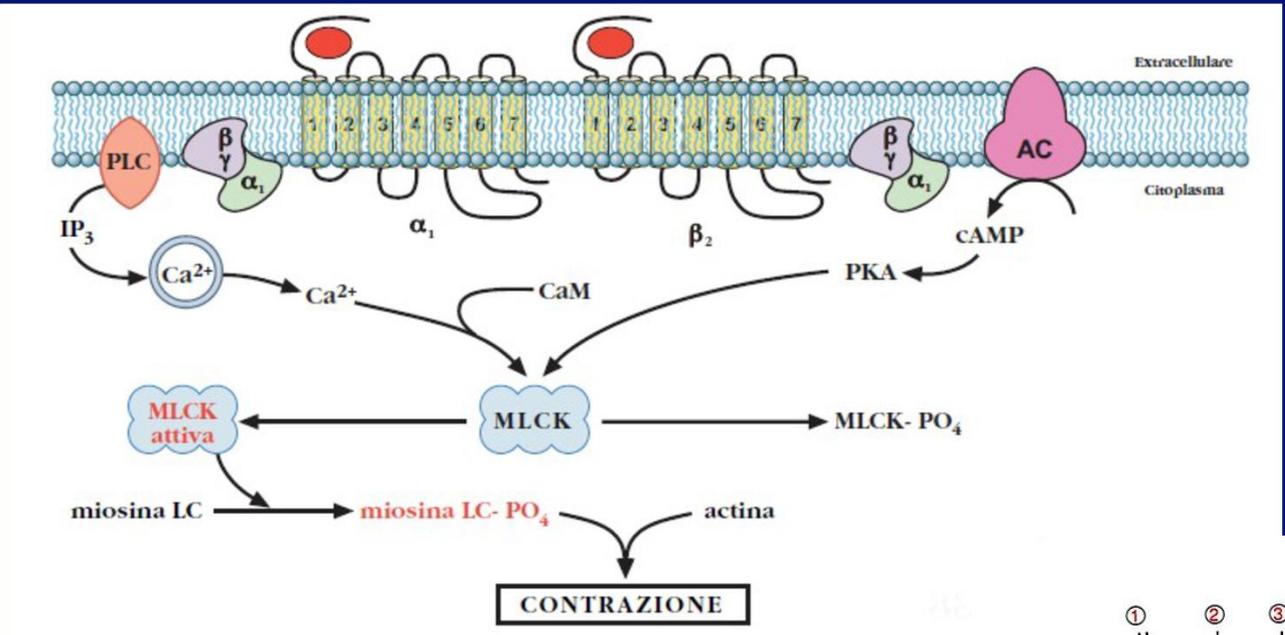
I recettori alfa (2) fanno diminuire la concentrazione intracellulare di cAMP: **CONTRAZIONE**



I recettori beta fanno aumentare la concentrazione intracellulare di cAMP:

RILASSAMENTO

Effetti della stimolazione catecolaminergica nella cellula muscolare liscia



L'aumento di Ca^{2+} intracellulare attiva una cascata enzimatica che porta a contrazione.
Il rilassamento è favorito da eventi che riducono l'eccitabilità (attivazione dei canali del K^+), che aumentano il cAMP o il cGMP intracellulare (NO)

Famiglia	Sottotipi	Meccanismi di trasduzione
β	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	\uparrow cAMP

β

α_2

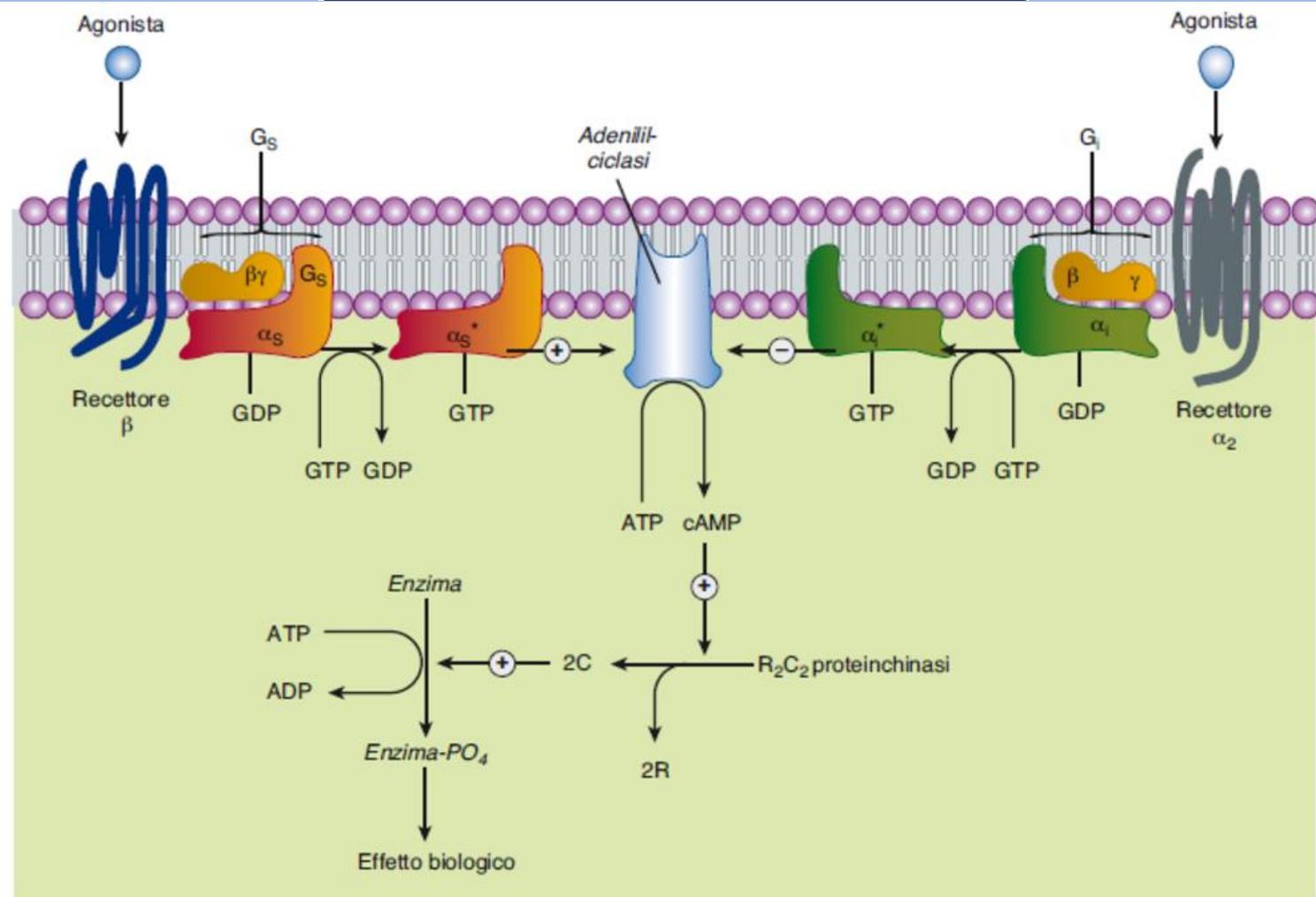
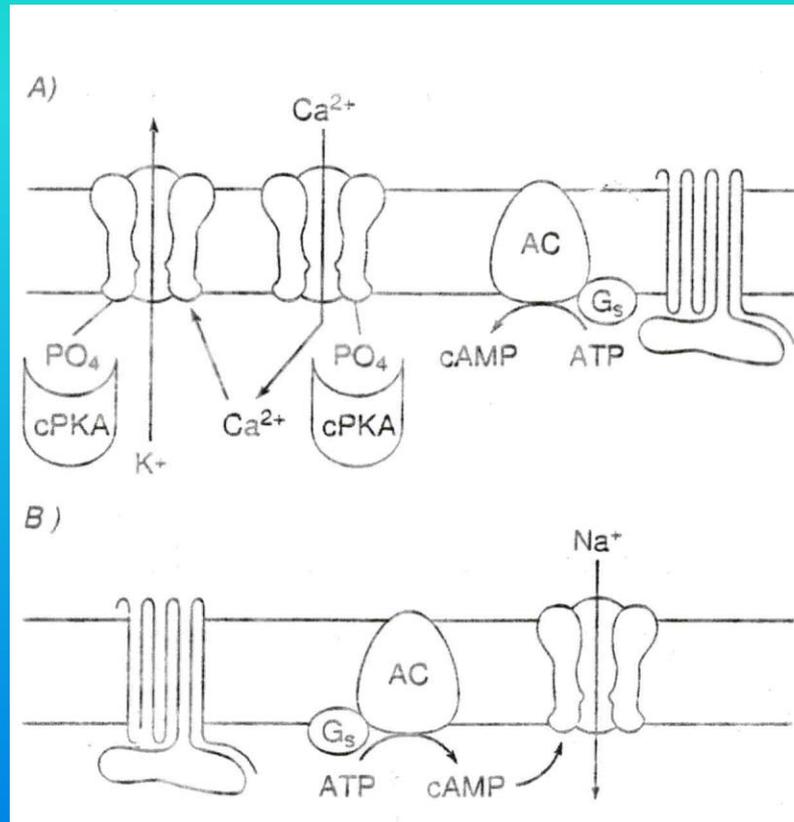


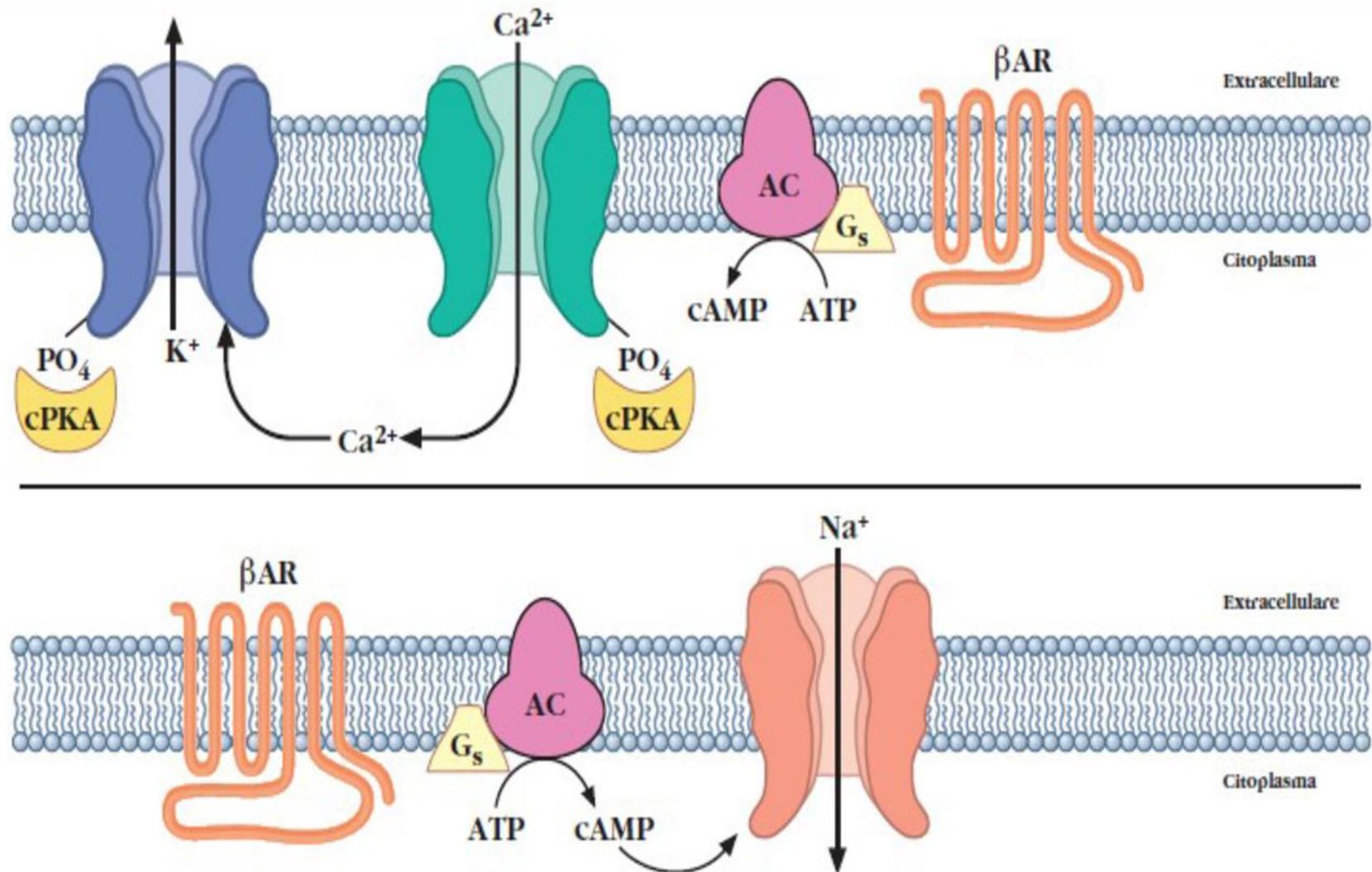
Figura 9-2. Attivazione ed inibizione dell'adeniliciclasa da parte degli agonisti che si legano ai recettori adrenergici. Il legame ai recettori β -adrenergici stimola l'adeniliciclasa, attraverso l'attivazione della proteina G stimolatoria, G_s , che induce la dissociazione della sua subunità alfa legata al GTP. Questa subunità attivata, α_s , attiva direttamente l'adeniliciclasa, aumentando la velocità di sintesi di cAMP. I ligandi per i recettori alfa₂ inibiscono l'adeniliciclasa provocando la dissociazione della proteina G inibitoria, G_i , in due subunità, cioè una subunità α_i caricata con GTP ed un'unità $\beta\gamma$. Il meccanismo attraverso il quale queste subunità inibiscono l'adeniliciclasa non è noto. Il cAMP si lega alla subunità regolatoria (R) della proteinchinasi cAMP-dipendente, inducendo la liberazione di subunità catalitiche attive (C) che fosforilano specifici substrati proteici e ne modificano l'attività. Queste unità catalitiche fosforilano anche la proteina di legame dell'elemento di risposta di cAMP (CREB) che modifica l'espressione genica. Si veda il testo per altre azioni di recettori adrenergici α_2 e β .

Sui muscoli striati (scheletrico e cardiaco) l'aumento di cAMP provoca maggiore influsso di Ca^{2+} attraverso i canali al ca-volt-dipendenti e quindi potenzia la contrazione

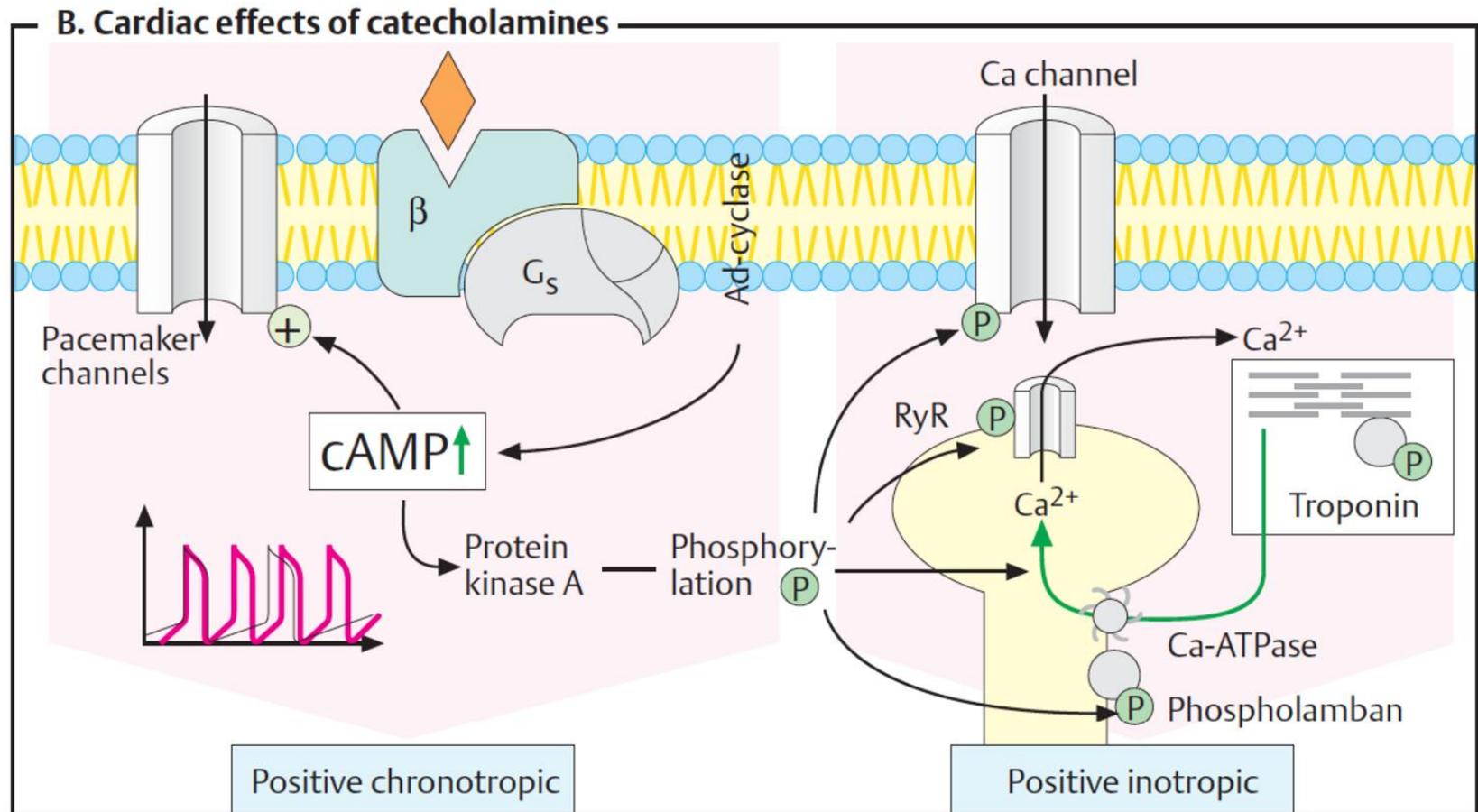


L'attivazione dei recettori beta del cuore provoca effetti inotropo e cronotropo positivi

Ruolo del recettore β 1-adrenergico nella modulazione della funzione cardiaca

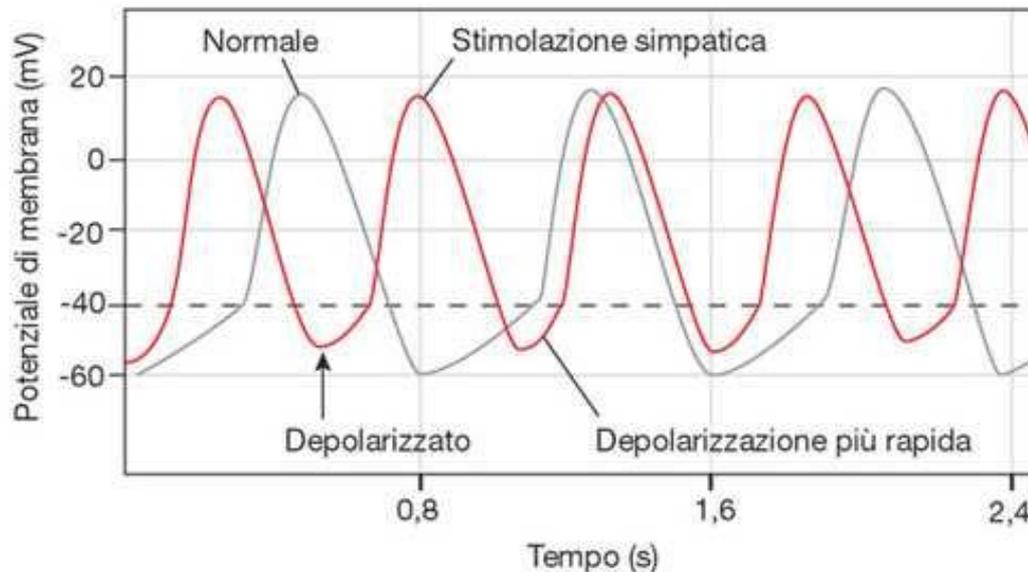


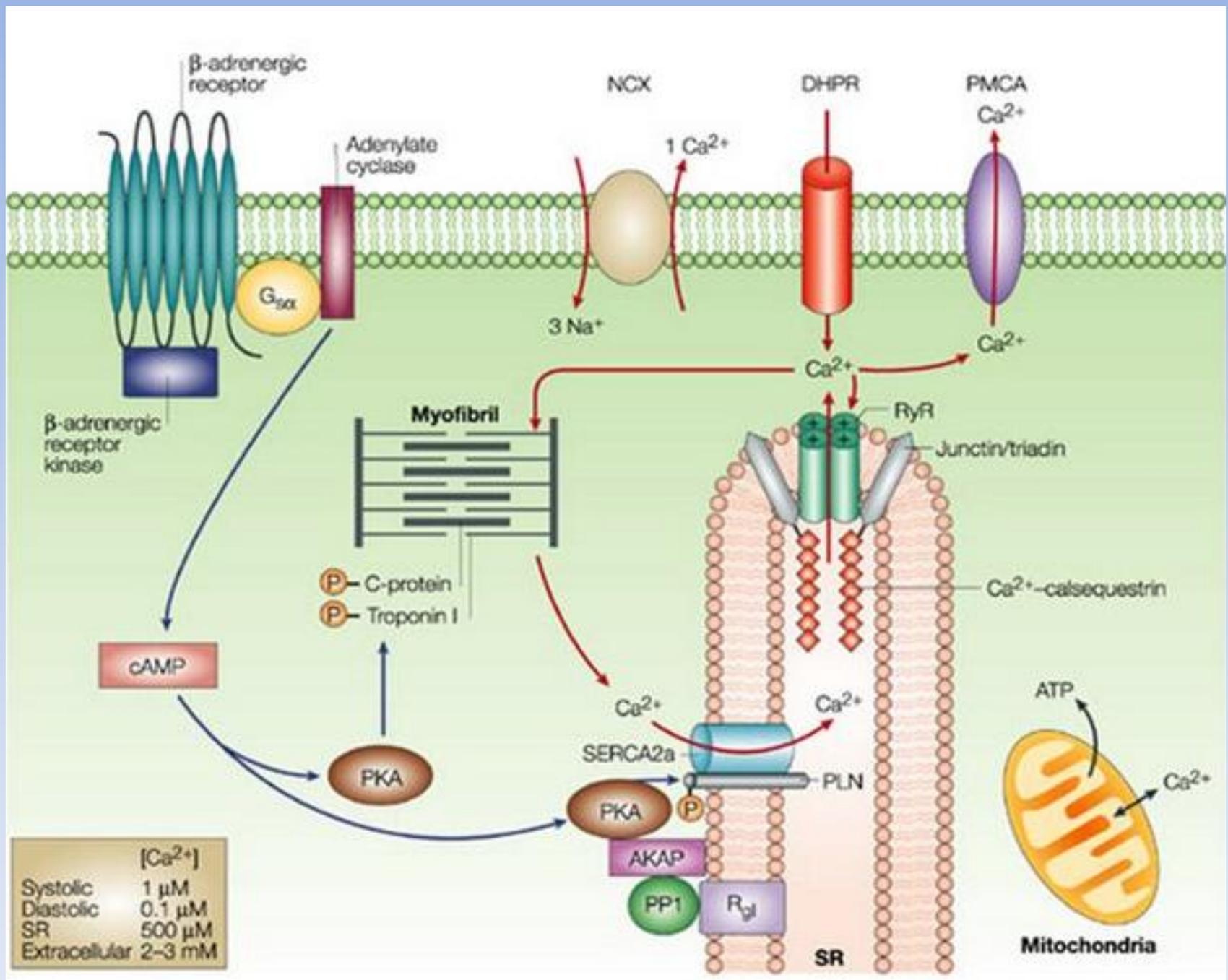
Attivazione dell'adenilato ciclasi da parte dei recettori β_1 adrenergici cardiaci



Aumento di cAMP rende i canali I_f più facilmente attivabili, si aprono a potenziali di membrana più negativi del normale con anticipo della depolarizzazione.

(a) La stimolazione simpatica e l'adrenalina circolante depolarizzano le cellule autoritmiche e aumentano la velocità di depolarizzazione, determinando un incremento della frequenza cardiaca.

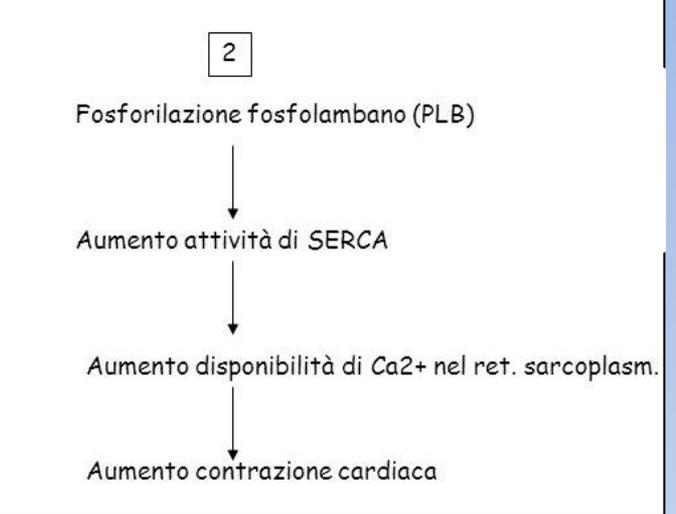
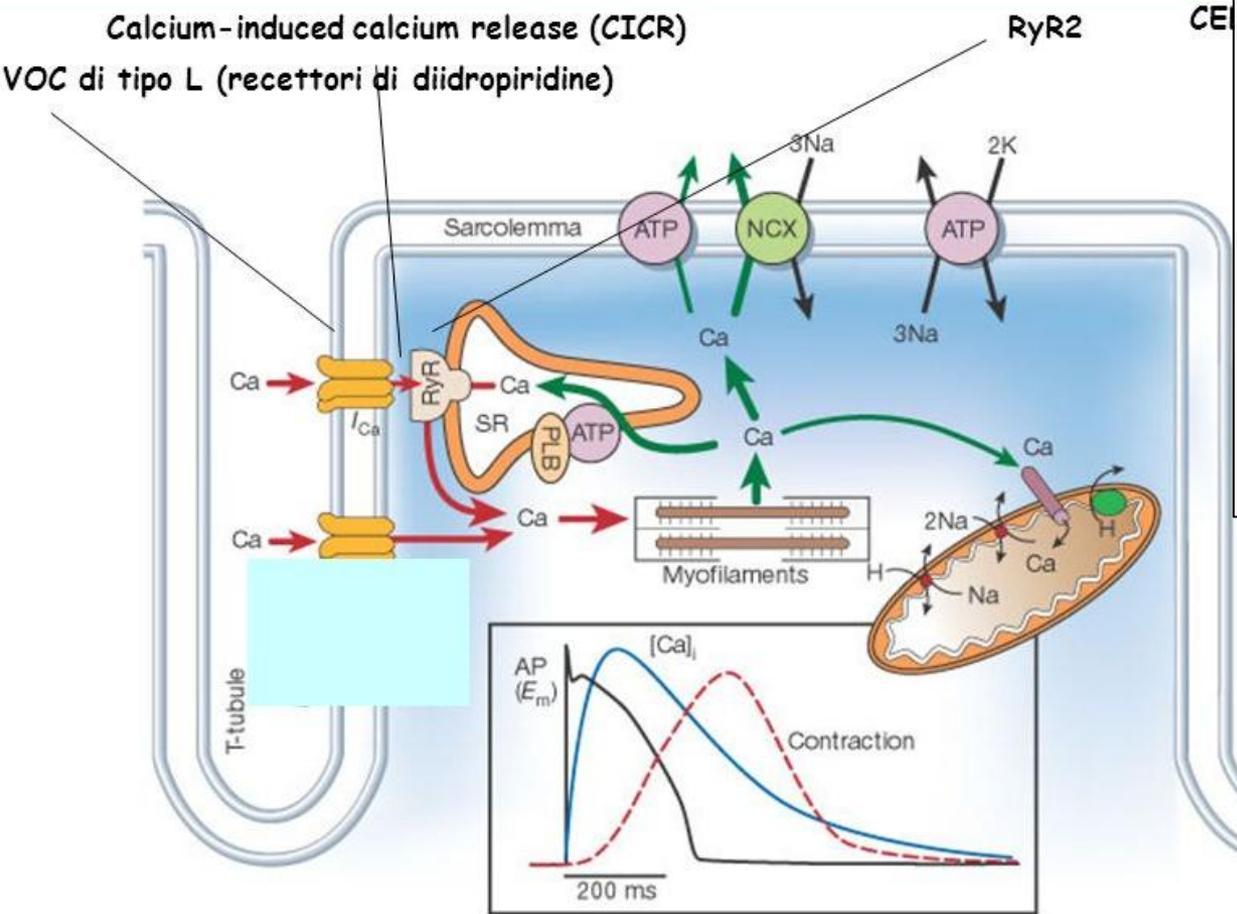




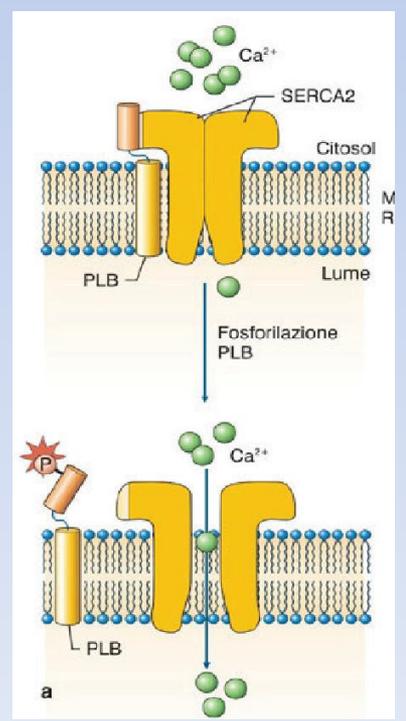
	[Ca ²⁺]
Systolic	1 μM
Diastolic	0.1 μM
SR	500 μM
Extracellular	2-3 mM

NELLA CELLULA MUSCOLALE CARDIACA I SEGNALI CALCIO SONO REGOLATI DAI RECCETTORI β -ADRENERGICI.

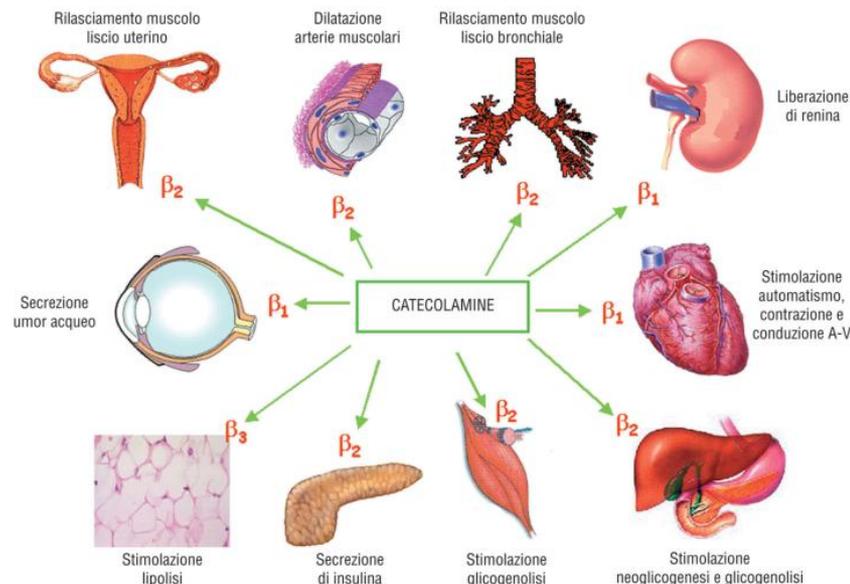
EFFETTI ATTIVAZIONE DI PKA SU CONTRAZIONE MIOCARDIO



PLB = fosfolambano; inibitore di SERCA regolato negativamente da fosforilazione



Distribuzione e caratteristiche funzionali dei recettori β adrenergici



Recettori	Tessuto	Risposta
β_1	Cuore	Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo
	Rene	Aumento secrezione renina
β_2	Muscolatura liscia vasale	Rilassamento
	Muscolatura liscia organi	Rilassamento
	Muscolatura scheletrica	Aumento forza di contrazione
	Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi
β_3	Tessuto adiposo	Lipolisi e termogenesi

C. Metabolic effects of catecholamines

