

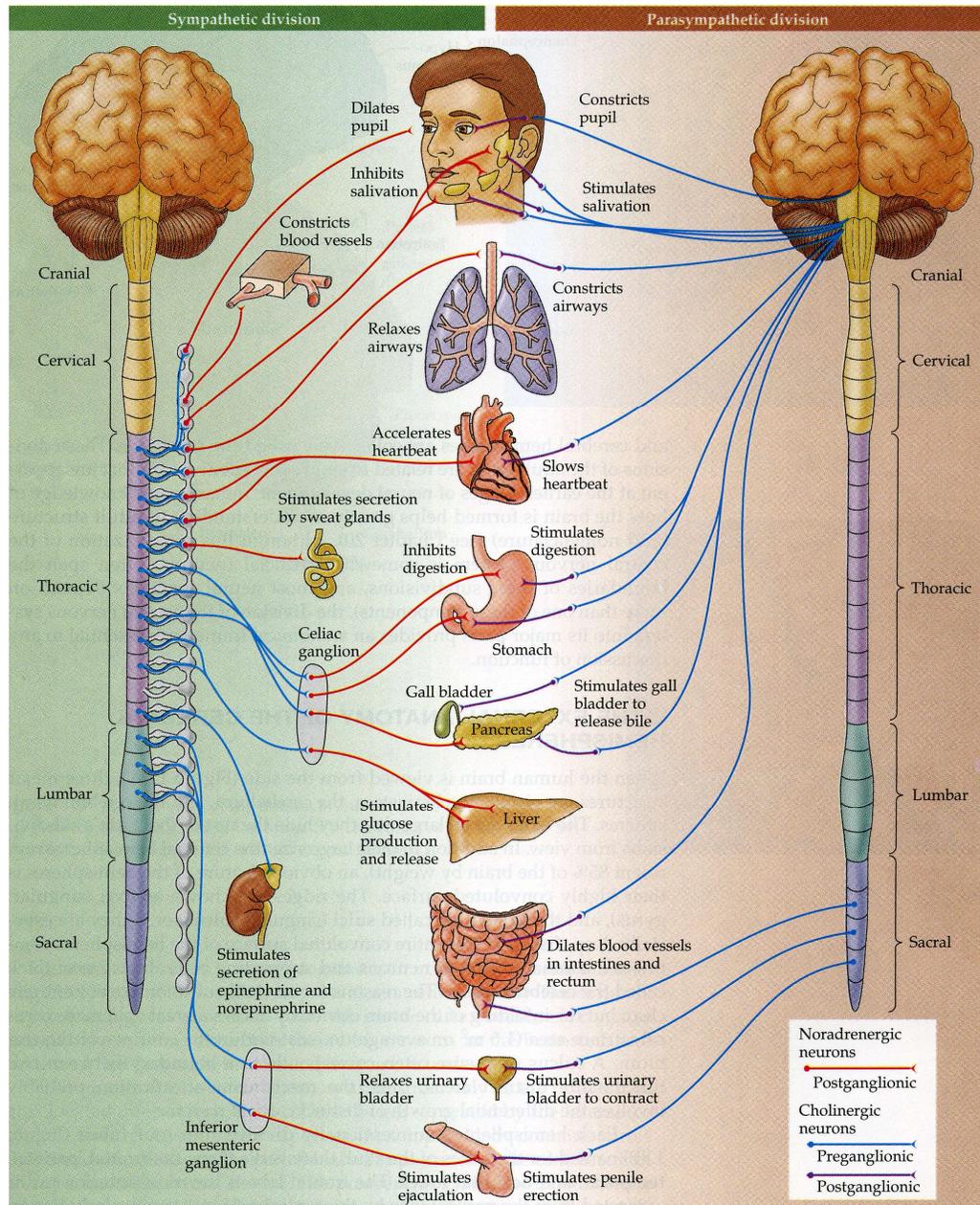
Farmacologia della sinapsi noradrenergica

Il filo del discorso...

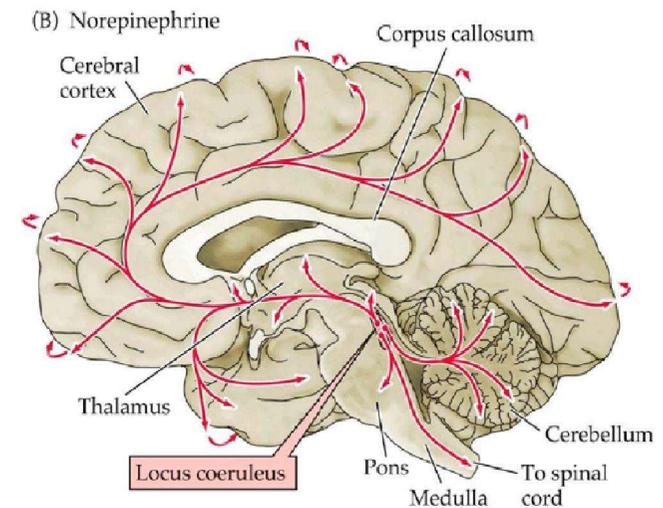
- Parleremo di:
 - localizzazione e struttura delle **sinapsi** noradrenergiche periferiche;
 - **biosintesi** e **rilascio** della noradrenalina;
 - recettori per la noradrenalina (**adrenocettori**);
 - sistemi di interruzione del segnale: **ricaptazione**, **catabolismo**, **desensitizzazione recettoriale**.

La noradrenalina

- Un ormone e un neurotrasmettitore.
- **Ormone**: secreta con l'adrenalina (rapporto 1:4) dalla midollare del surrene.
- **Neurotrasmettitore**: secreta dai neuroni post-gangliari ortosimpatici e da specifiche popolazioni neuronali nel SNC.



Distribuzione della noradrenalina nel SNP e nel SNC



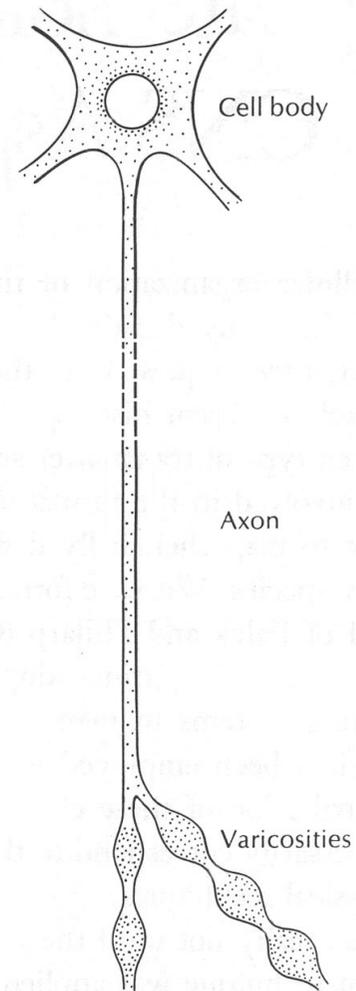
Principali effetti dell'attivazione ortosimpatica

- **Occhio**: midriasi.
- **Miocardio**: effetti cronotropo, dromotropo, batmotropo e inotropo positivi [NB: riflessi parasimpatici].
- **Vasi**: contrazione (vasodilatazione nel distretto muscolare scheletrico).
- **Muscolatura liscia bronchiale**: rilassamento.
- **Muscolatura liscia gastrointestinale**: rilassamento (contrazione degli sfinteri).
- **Muscolatura liscia vescicale**: rilassamento detrusore, contrazione dello sfintere.
- **Metabolismo**: aumento liberazione di glucosio e di acidi grassi.
- **Cervello**: aumento dell'attenzione.

⇒ **reazione di lotta e fuga**

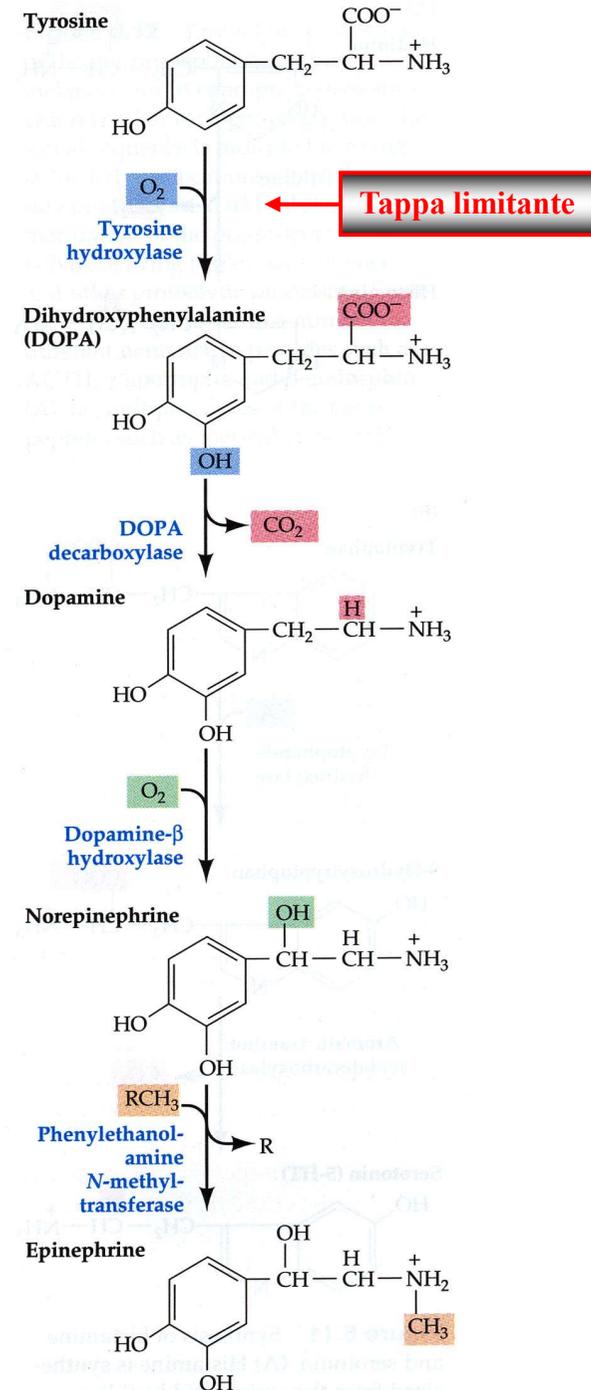
La sinapsi noradrenergica

- Terminazioni a corona di rosario.
- Contatti “en passant” (senza densità post-sinaptiche).
- “Volume transmission”: il trasmettitore agisce diffusamente, su molte cellule.



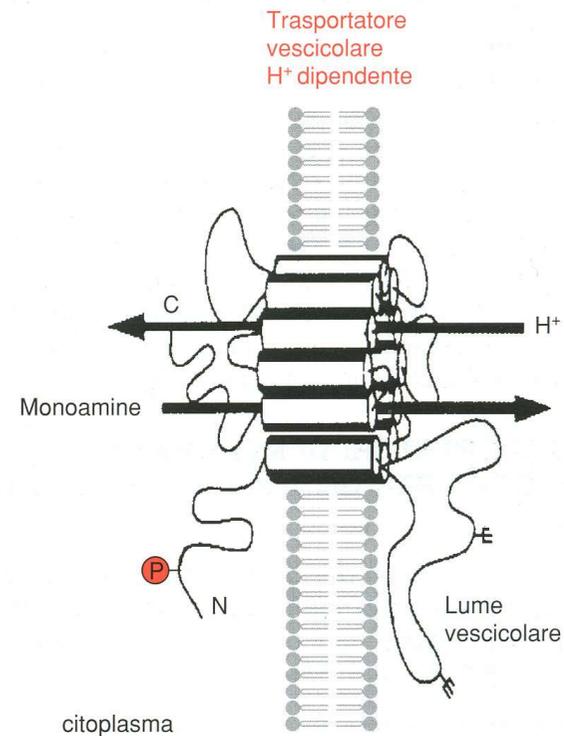
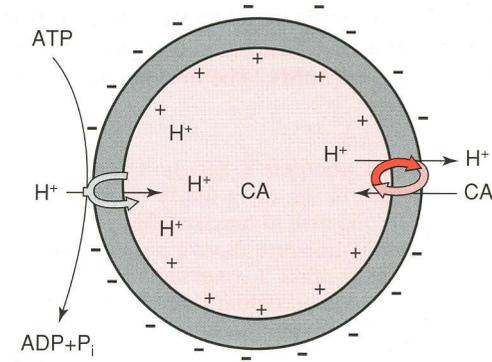
Biosintesi della noradrenalina

- La tirosina viene introdotta con la dieta, ma può anche essere prodotta dalla fenilalanina.
- La velocità della tirosino-idrossilasi (TH) è regolata (-) dai prodotti della reazione e (+) dall'attività neuronale.
- L' α -metil-tirosina inibisce l'attività TH competendo con la tirosina.
- **Metildopa, carbidopa e benserazide** inibiscono la trasformazione di DOPA in dopamina.
- L' **α -metil-DOPA** (un anti-ipertensivo) è un substrato della DOPA-decarbossilasi che viene trasformato in α -metil-noradrenalina (falso trasmettitore).



Captazione della noradrenalina nelle vescicole sinaptiche

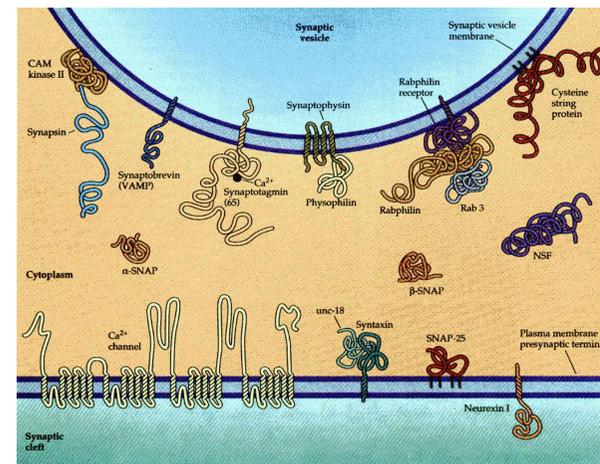
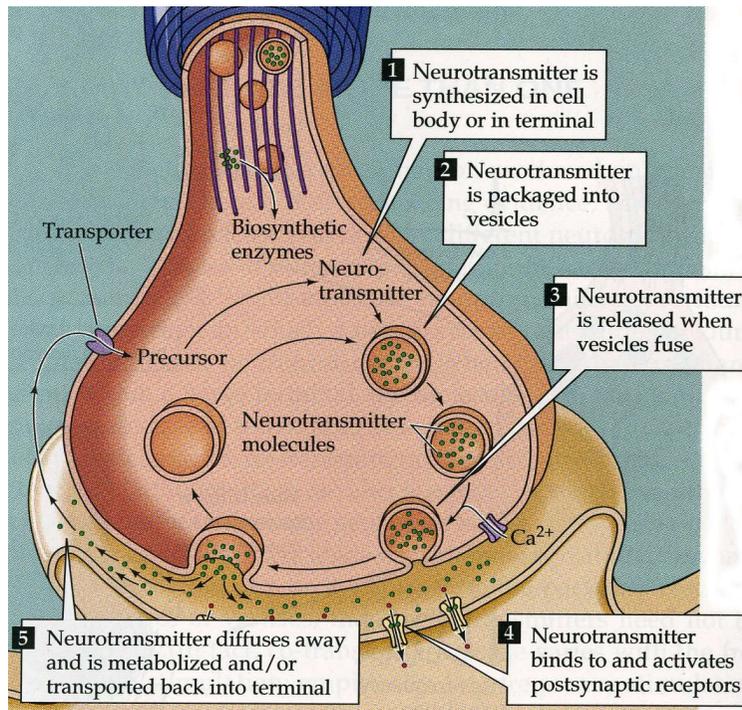
- L'energia necessaria all'accumulo della noradrenalina nelle vescicole è fornita da una pompa protonica.
- La pompa genera sia un gradiente di ioni H^+ (pH intravesicolare 5.5) che un potenziale di membrana (interno +60 mV).
- Sono stati identificati due trasportatori vescicolari per le CA, VMAT1 e VMAT2, con elevata omologia e motivi strutturali simili (es. 12 domini transmembranari).
- Le vescicole contengono anche ATP e proteine acide idrosolubili (cromogranine), che formano un complesso macromolecolare legante le CA.



- La **reserpina** è un farmaco che inibisce il trasportatore vescicolare, causando accumulo di CA nel citoplasma, con loro conseguente degradazione e rilascio lento, non vescicolare (→ esaurimento).
- L'**amfetamina** e la **metamfetamina** (**simpaticomimetici indiretti**) sono farmaci che diminuiscono il gradiente di pH necessario per l'uptake e la ritenzione delle CA nelle vescicole, causandone rapido accumulo nel citoplasma e rilascio non vescicolare (cui segue tachifilassi).
L'amfetamina inibisce anche la degradazione della noradrenalina ad opera delle MAO, viene scambiata con la noradrenalina dai trasportatori di membrana e, ad alte concentrazioni, inibisce il trasportatore vescicolare VMAT2.

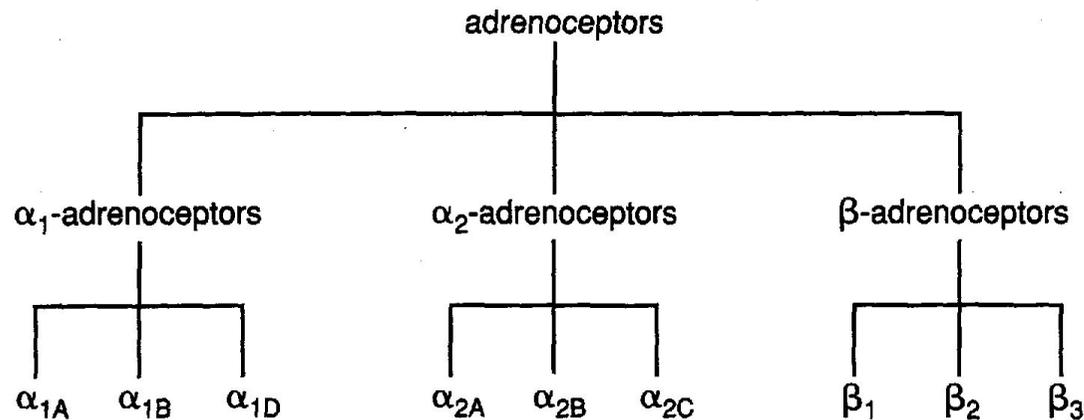
Rilascio

- Dipendente principalmente da canali del calcio di tipo N.
- Sottoposto a feedback negativo.



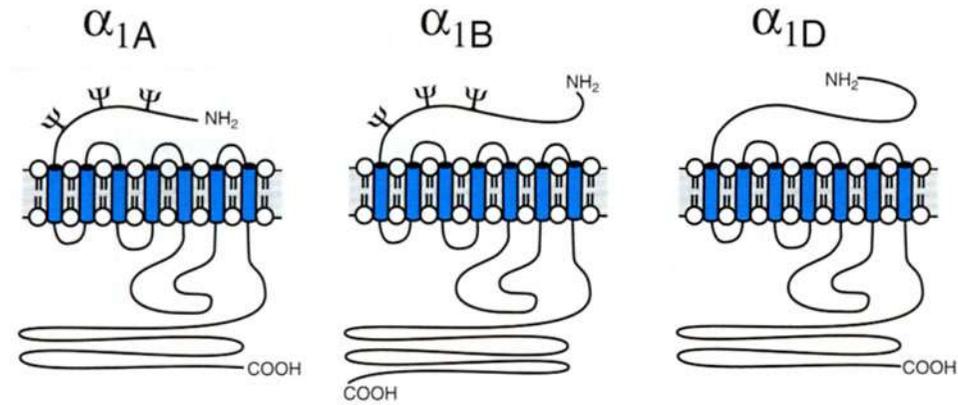
Recettori

- Tre sottotipi.
- Classificati dal punti di vista farmacologico e molecolare.
- Appartengono tutti alla superfamiglia dei recettori 7TM, accoppiati a proteine G.

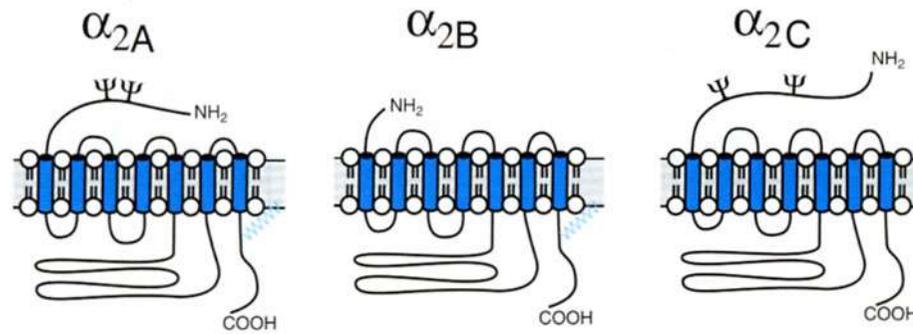


Adrenocettori

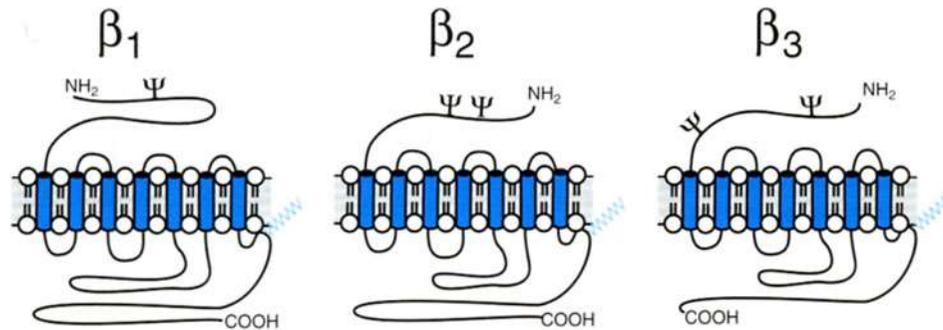
α_1 -adrenocettori



α_2 -adrenocettori



β -adrenocettori



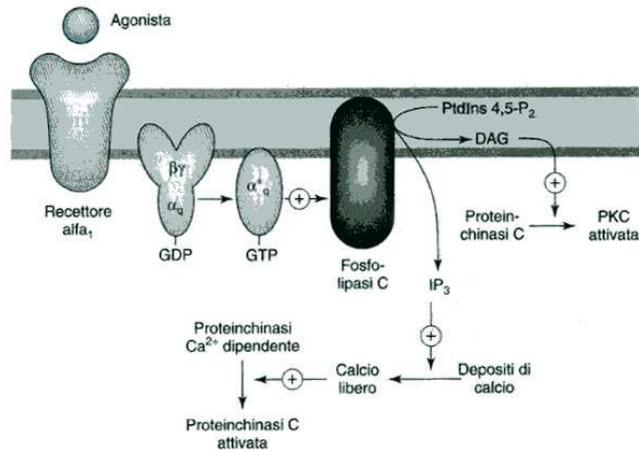
Classificazione farmacologica degli adrenocettori

nome	trasduttore	agonisti selettivi	antagonisti selettivi
α_{1A}	$G_{q/11}$	A61603	SNAP5089, RS17053
α_{1B}	$G_{q/11}$	--	--
α_{1D}	$G_{q/11}$	--	BMY7378
α_{2A}	$G_{i/o}$	ossimetazolina	BRL44408
α_{2B}	$G_{i/o}$	--	imiloxan
α_{2C}	$G_{i/o}$	--	--
β_1	G_s	denopamina, xamoterolo	CGP2071A, atenololo
β_2	G_s	terbutalina, fenoterolo	ICI118551
β_3	$G_s G_{i/o}$	BRL37344, CL316243	SR59230A

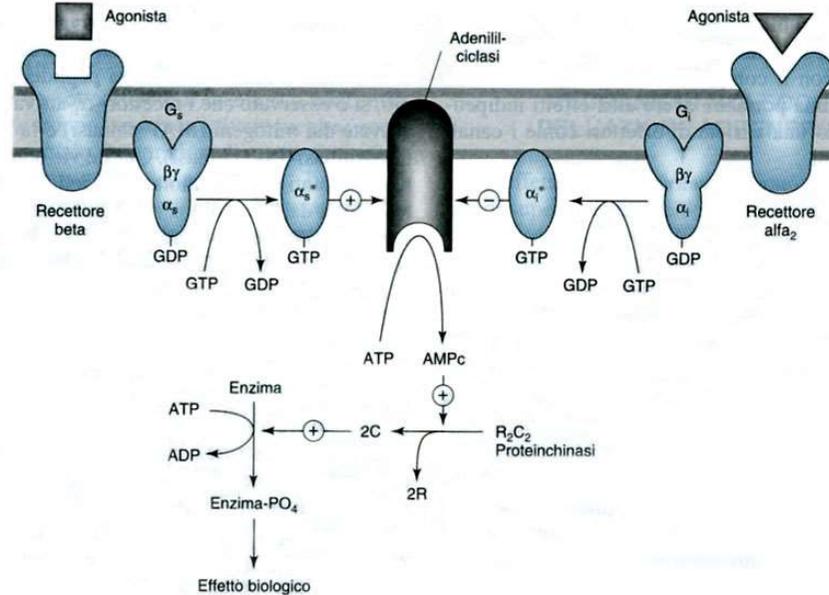
Sistemi di trasduzione del segnale

- I recettori α_1 attivano la fosfolipasi C.
- I recettori α_2 inibiscono l'adenilato ciclasi (aumentano la permeabilità al K^+ , riducono la permeabilità al Ca^{2+}).
- I recettori β attivano l'adenilato ciclasi.

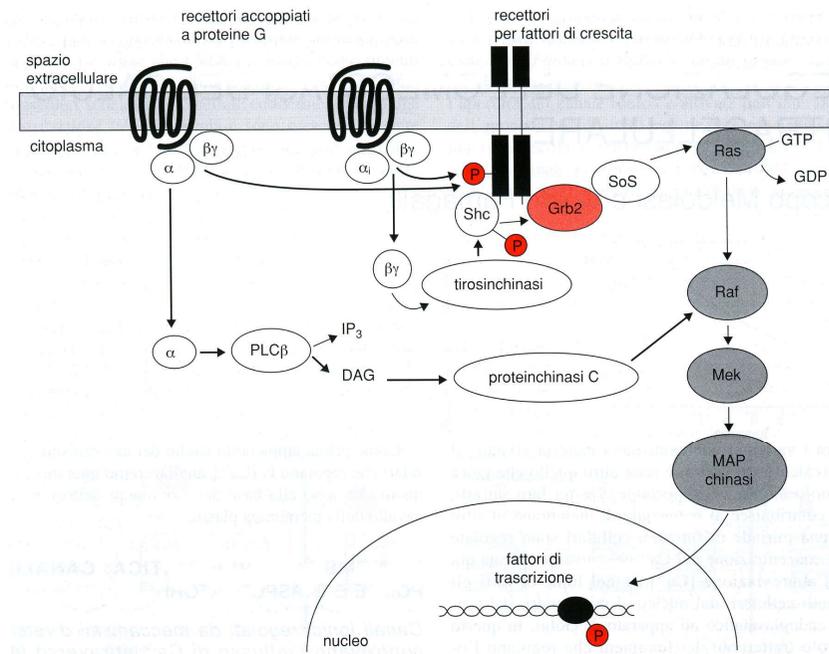
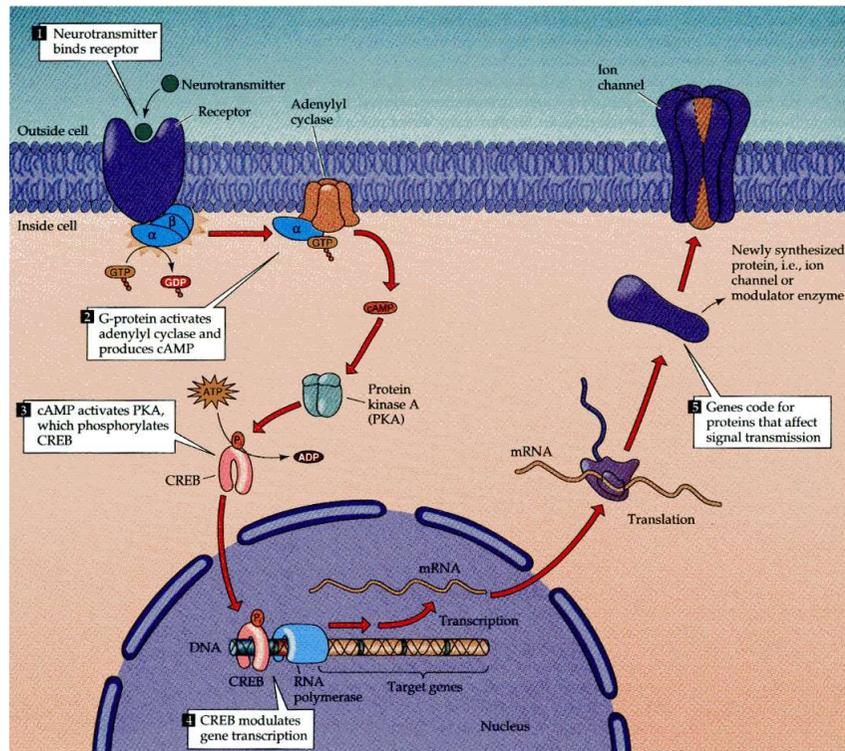
α_1 -adrenocettori



α_2 - e β -adrenocettori



Il segnale può raggiungere il nucleo



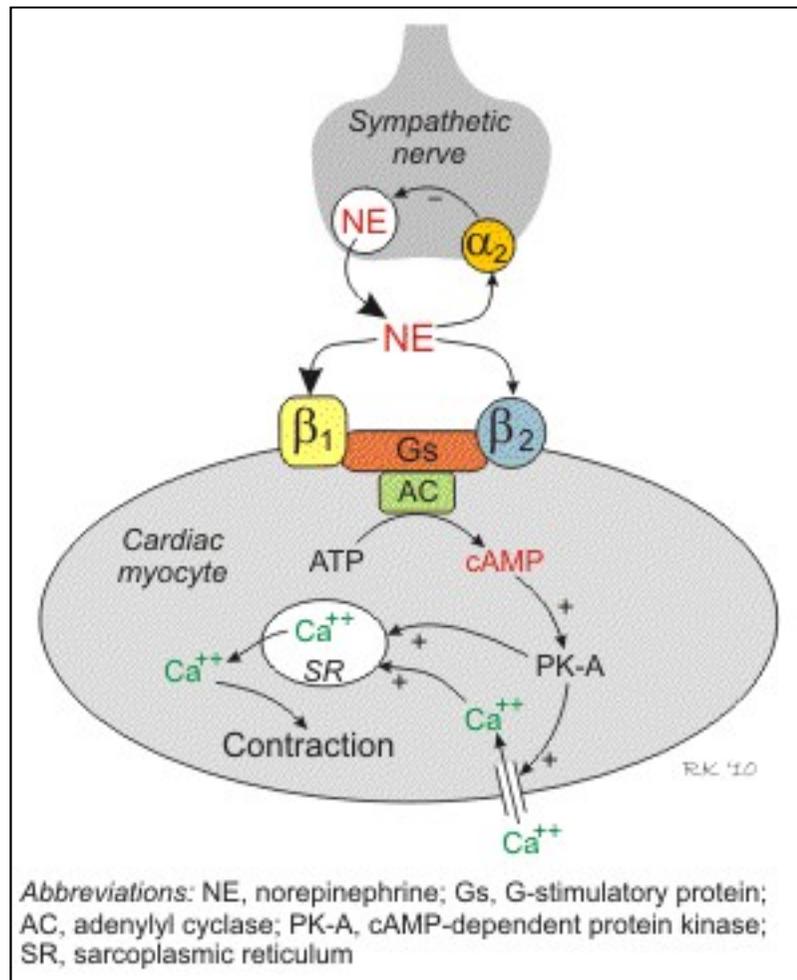
Distribuzione e principali funzioni degli α -adrenocettori

recettore	tessuto	risposta
α_1	Muscolo radiale dell'iride	Contrazione
	Muscolatura liscia vasale (arteriole e vene)	Contrazione
	Muscolatura liscia degli sfinteri	Contrazione
	Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi
	SNC	Veglia, secrezione ACTH, LH
α_2	Terminazioni SNV	Inibizione release NA e ACh
	Piastrine	Aggregazione
	SNC	Sedazione Aumento ingestione di cibo Diminuzione dell'output orto-simpatico

Distribuzione e principali funzioni dei β -adrenocettori

recettore	tessuto	risposta
β_1	Cuore	Effetto cronotropo, dromotropo, batmotropo e inotropo positivo
	Rene	Aumento secrezione renina
β_2	Muscolatura liscia dei vasi muscolari	Rilassamento
	Muscolatura liscia di stomaco e intestino	Rilassamento
	Muscolatura liscia dei bronchi	Rilassamento
	Tratto genito-urinario	Rilassamento
	Utero	Rilassamento
	Fegato	Glicogenolisi
β_3	Tessuto adiposo	Lipolisi

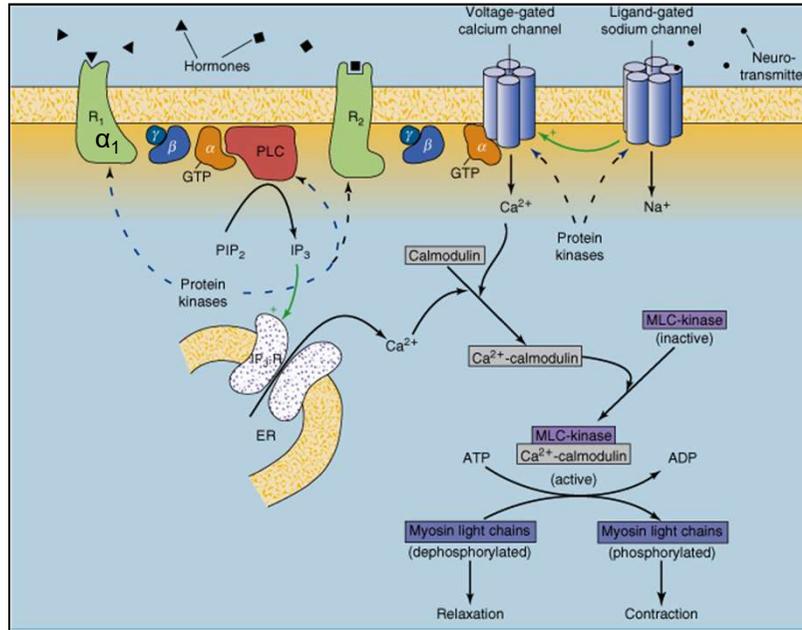
RUOLO DEL RECETTORE β_1 ADRENERGICO NELLA MODULAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA



Attivazione dei recettori β_1 → aumento della formazione di cAMP. La subunità catalitica della proteinchinasi A fosforila canali al calcio e canali al potassio voltaggio-dipendenti con aumento dell'influsso di Ca^{2+} e attivazione di correnti rectifier (non mostrate in figura). L'aumento del Ca^{2+} causa effetto inotropo positivo delle catecolamine, l'attivazione di correnti K^+ rectifier accelera la ripolarizzazione della cellula miocardica.

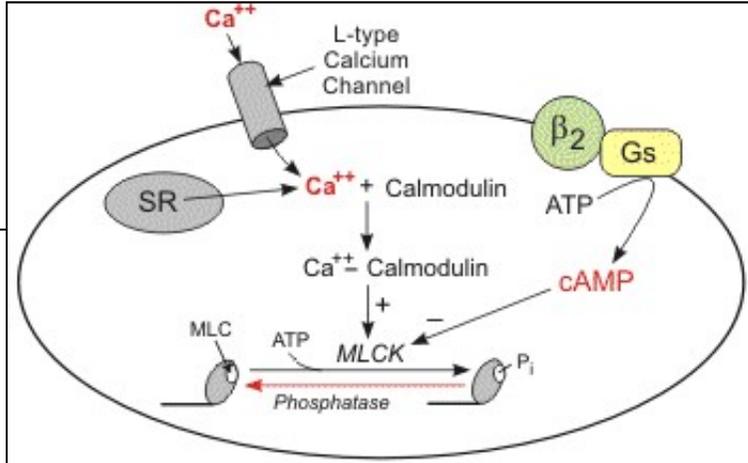
Nelle cellule pace-maker, l'aumento di cAMP provoca un aumento della corrente responsabile della fase di depolarizzazione spontanea del potenziale d'azione → effetto cronotropo positivo.

RECETTORI CATECOLAMINERGICI E CONTRAZIONE DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE



L'attivazione dei recettori α_1 porta a produzione di IP_3 e rilascio di Ca^{2+} dai depositi intracellulari. L'aumento di calcio causa attivazione delle chinasi della catena leggera della miosina e innesca la contrazione.

L'attivazione dei recettori β_2 porta ad aumento di cAMP e attivazione della protein chinasi A (non mostrata nella figura). Questa fosforila, inattivandola, la MLCK (Myosin Light Chain Kinase) e riduce la probabilità di interazione actina-miosina provocando il rilassamento della cellula muscolare liscia.



Abbreviations: SR, sarcoplasmic reticulum; Gq, Gs-protein; MLC, myosin light chain; MLCK, myosin light chain kinase; Pi, myosin phosphorylation

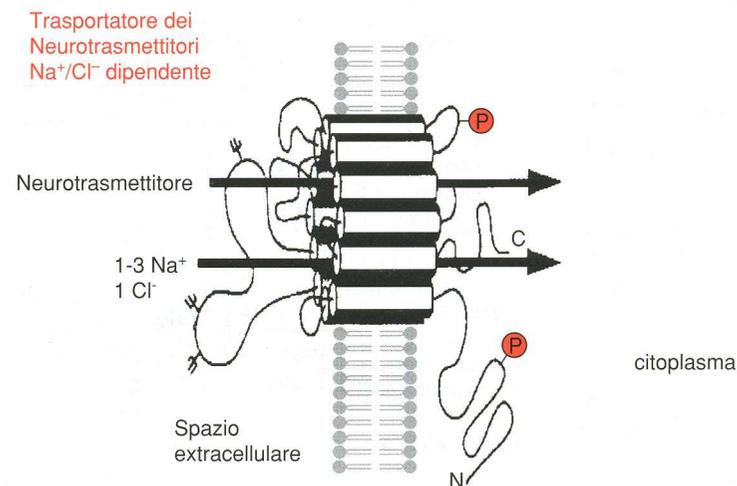
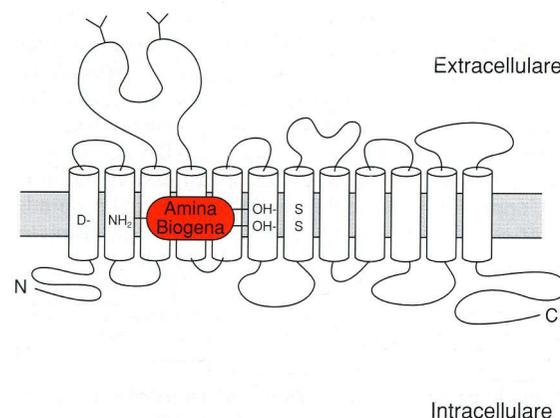
- Gli **agonisti preferenziali α_1** (**metoxamina**, **fenilefrina**) sono impiegati come ipertensivanti e decongestionanti.
- Gli **agonisti preferenziali α_2** (**clonidina**) e gli **antagonisti α_1** (**prazosin**) sono impiegati come anti-ipertensivi.
- Gli **antagonisti β_1** (**propranololo**, **atenololo**, ...) sono impiegati come anti-ipertensivi, anti-aritmici, anti-anginosi.
- Gli **agonisti selettivi β_2** (**salbutamolo**) sono impiegati come antiasmatici.

Interruzione del segnale

- Ricaptazione.
- Catabolismo.
- Desensitizzazione recettoriale:
 - disaccoppiamento;
 - internalizzazione;
 - down-regulation.

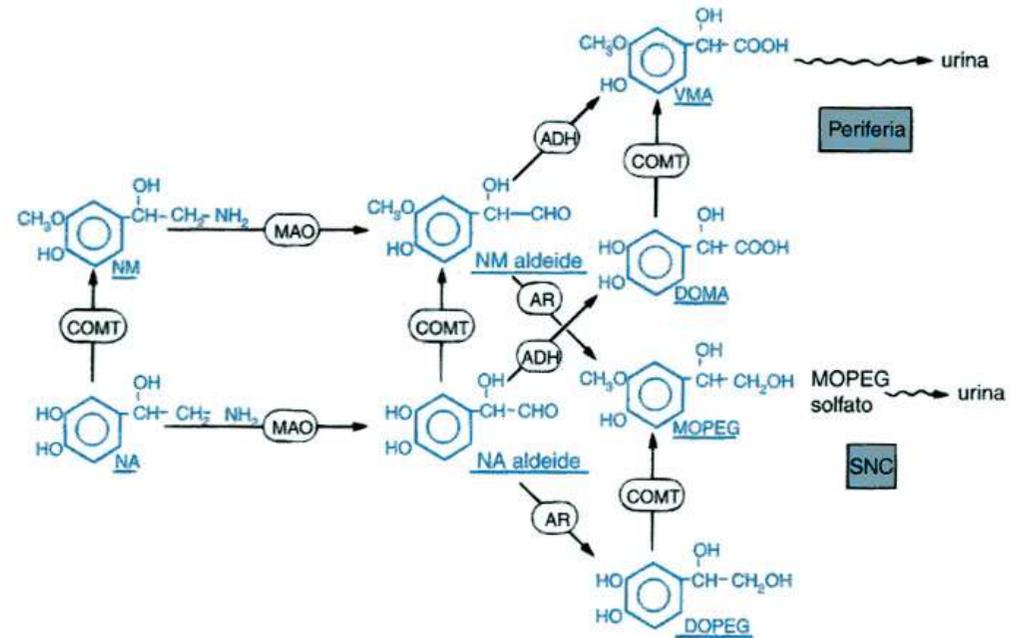
Ricaptazione della noradrenalina

- I meccanismi di ricaptazione sono efficienti (recuperano l' 80% della noradrenalina liberata; generano gradienti di concentrazione di circa 1000 volte).
- La ricaptazione è un fenomeno saturabile, mediato da trasportatori specifici Na^+/Cl^- -dipendenti, abbastanza selettivi.
- I trasportatori hanno motivi strutturali comuni: 12 domini transmembrana, una lunga ansa extracellulare fra TM3 e TM4 (specificità).
- Il trasporto di noradrenalina si accompagna ad una corrente depolarizzante (circa 300 ioni Na^+ cotrasportati con una molecola di noradrenalina).
- Il trasportatore può funzionare in senso inverso (estrusione della noradrenalina).
- Gli **antidepressivi triciclici** (come **imipramina** e **desipramina**) sono farmaci capaci di bloccare la ricaptazione delle CA.



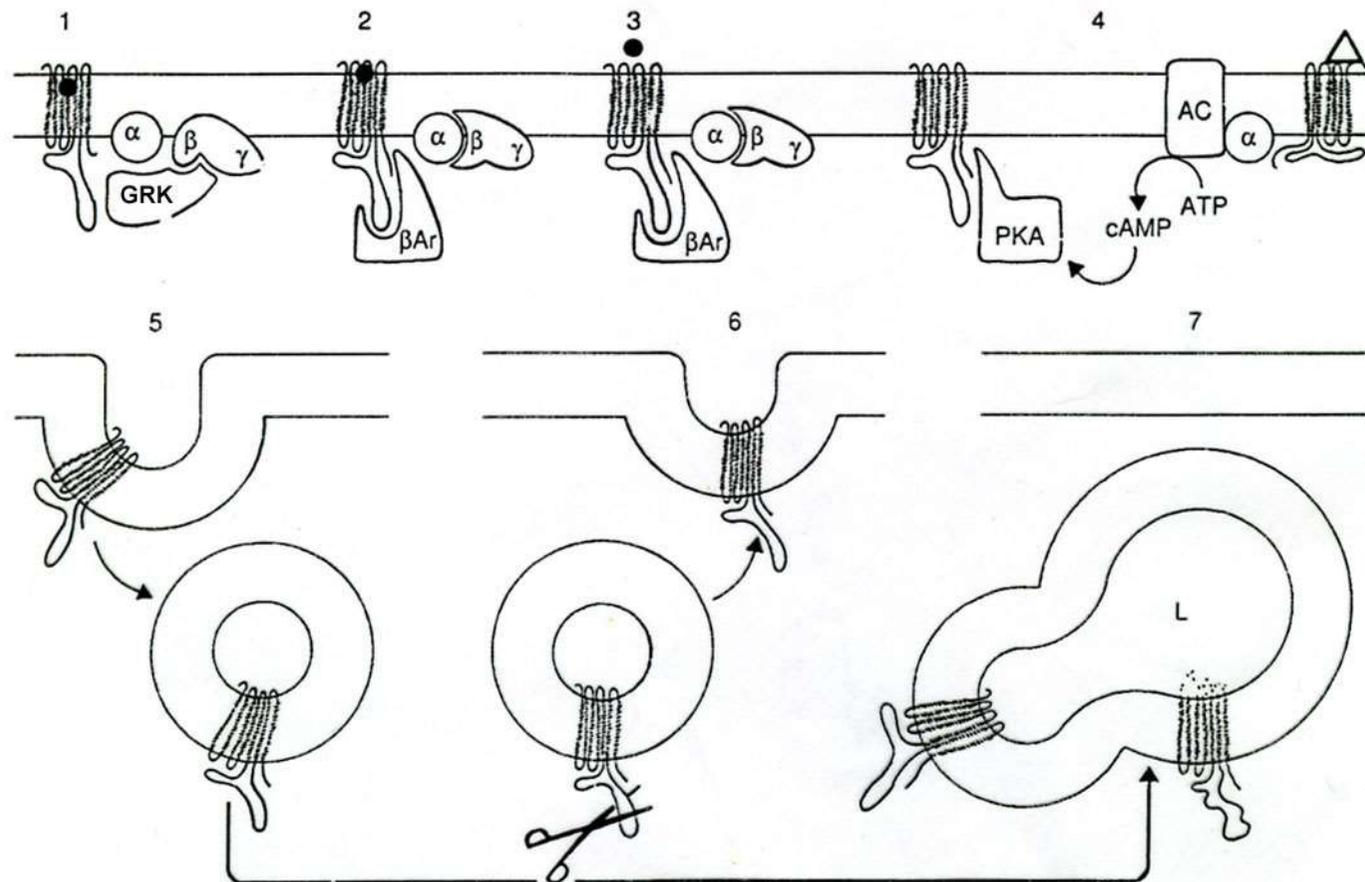
Catabolismo della noradrenalina

- Le principali vie di degradazione delle CA sono la deaminazione ossidativa (operata dalle monoamino-ossidasi, MAO) e la O-metilazione (operata dalle catecol-metiltransferasi, COMT).
- Esistono metaboliti delle COMT che sono substrati delle MAO e viceversa.
- Le MAO sono localizzate nelle terminazioni, sulla membrana esterna dei mitocondri.
- Esistono due sottotipi di MAO: MAO-A (ubiquitarie) e MAO-B (neuronal dopaminergiche).
- Le COMT sono localizzate sul versante post-sinaptico.

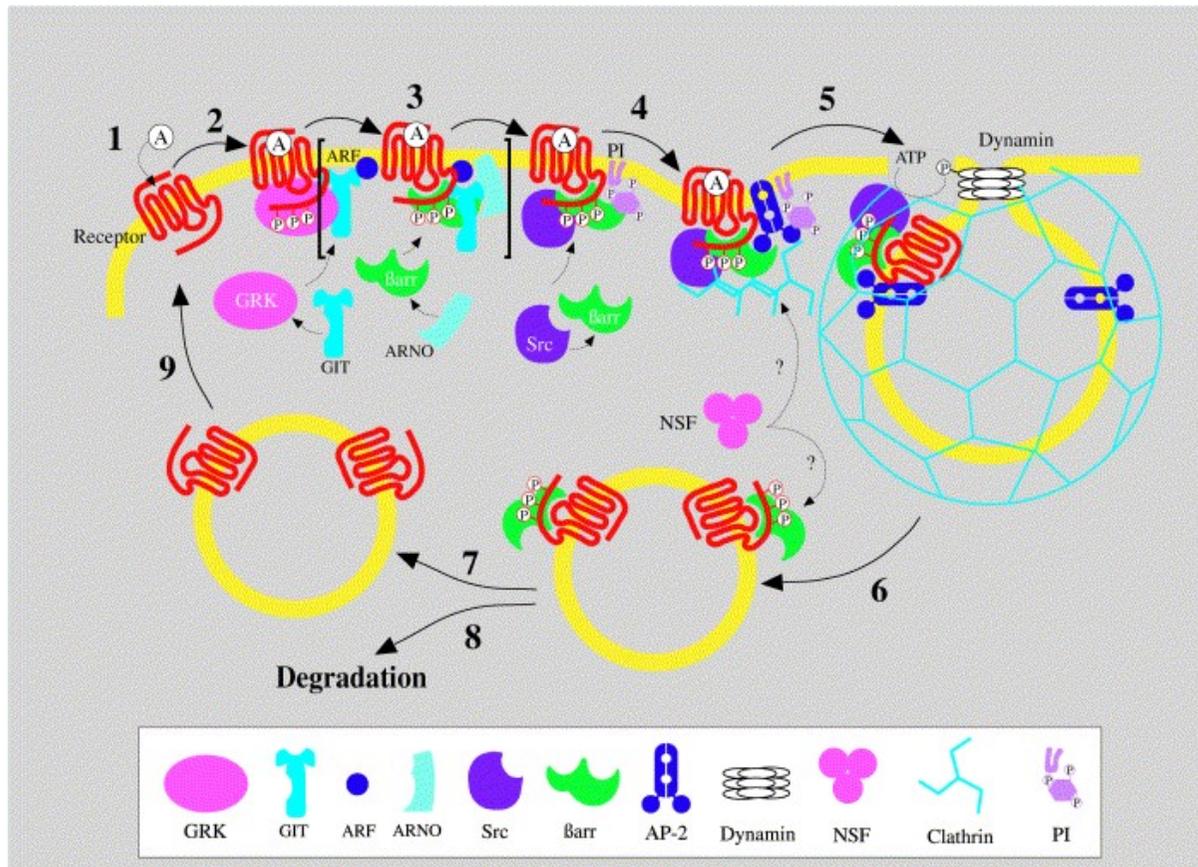


- Farmaci come l'**iproniazide** (antidepressivo con effetti ipertensivanti) bloccano irreversibilmente e non selettivamente le MAO (inibitori delle MAO, **I-MAO**).
- La **selergina** (anti-Parkinson) è un I-MAO selettivo per le MAO-B.

Desensitizzazione recettoriale



Desensitizzazione recettoriale



Riassumendo: i punti di attacco farmacologico alla sinapsi noradrenergica

