

Trasmissione NO

# What is the role of Nitric Oxide in the human body?

- Nitric Oxide in the human body has many uses which are best summarized under five categories.
  - NO in the nervous system
  - NO in the circulatory system
  - NO in the muscular system
  - NO in the immune system
  - NO in the digestive system

1. Nel nostro organismo la sintesi di questo composto è affidata ad un gruppo di enzimi appartenenti alla famiglia delle ossido nitrico sintasi (NOS), che utilizzano come substrato l'[arginina](#), un [amminoacido essenziale](#) nei bambini e condizionatamente essenziale nell'adulto.

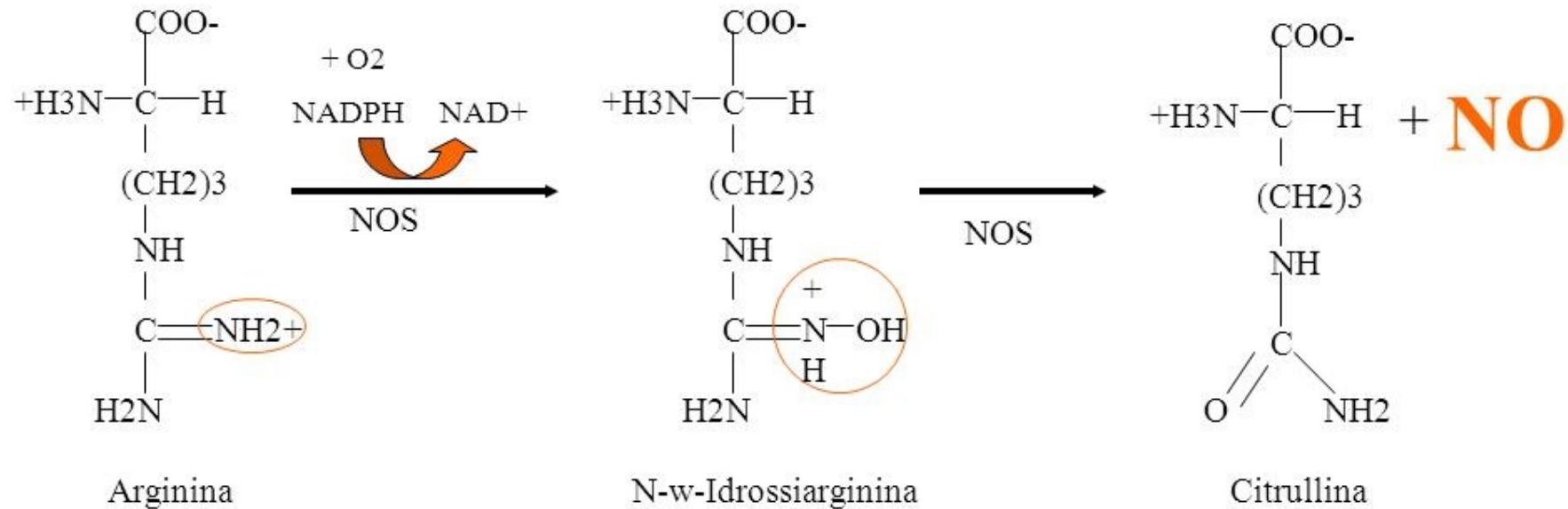
2. La sintesi di ossido nitrico viene stimolata da diversi fattori come il cosiddetto "shear [stress](#)", un parametro che misura la forza esercitata dallo scorrimento del sangue sulle pareti dei vasi.  
Quando la pressione arteriosa aumenta eccessivamente, l'organismo si difende sintetizzando ossido nitrico che, dilatando le pareti dei vasi, contribuisce all'abbassamento della pressione.  
Al contrario l'inibizione della sintesi di ossido nitrico determina un aumento delle resistenze periferiche ed un conseguente innalzamento della [pressione arteriosa](#).

3. L'[emivita](#) dell'ossido nitrico è brevissima, pari a circa 4 secondi. Il suo rapido catabolismo prevede il legame con il gruppo EME dell'[emoglobina](#); tale processo conduce alla successiva formazione di [metaemoglobina](#) (una forma non funzionante), quindi [nitriti e nitrati](#) (NO<sub>2</sub> e NO<sub>3</sub>) che vengono eliminati soprattutto per via renale.

# La sintesi dell'ossido nitrico

⌘ Precursore: L-arginina

⌘ Reazione catalizzata dal nitric oxide synthase (NOS)



## Principali funzioni dell'ossido nitrico

MODULA LA TRASMISSIONE NERVOSA E NEUROMUSCOLARE

l'ossido nitrico funge da [neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale](#) e nei plessi nervosi periferici non-adrenergici-non colinergici dell'[albero bronchiale](#) (possibile effetto [broncodilatatore](#) - antiasmatico) e del tratto [gastro-intestinale](#)

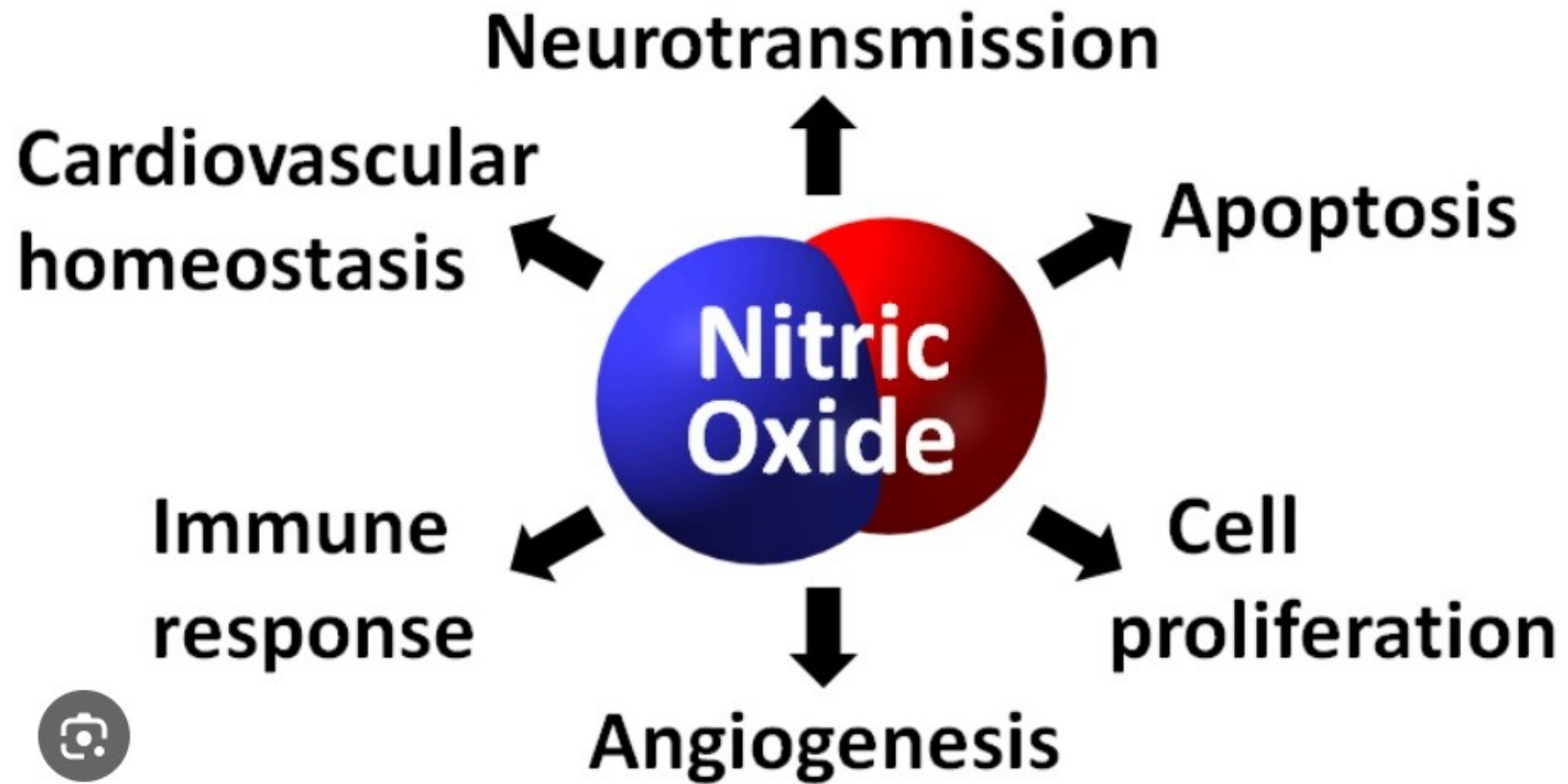
RILASCIA LA [muscolatura liscia](#) (non volontaria)

azione vasodilatatoria sull'endotelio vascolare sistemico, [coronarico](#) e renale;

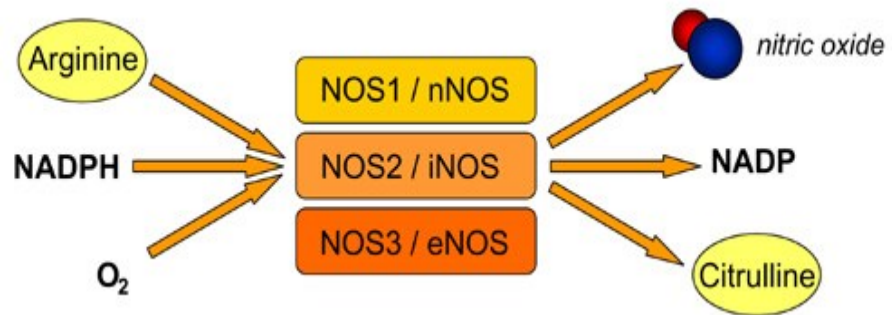
INTERVIENE DIRETTAMENTE NELLE DIFESE IMMUNITARIE

l'ossido nitrico viene prodotto da alcune [cellule del sistema immunitario](#) che lo utilizzano per difendersi dalle aggressioni di [antigeni](#). In questo caso viene sfruttata la sua azione ossidante e la conseguente capacità di liberare [radicali liberi](#) in grado di distruggere la [membrana plasmatica](#) degli agenti microbici.

Il monossido di azoto sembra inoltre stimolare la proliferazione cellulare dei [linfociti T e B](#) durante la risposta immunitaria.



# OSSIDO NITRICO (NO)



Esistono varie isoforme di NOS, con differente distribuzione tessutale:

1. nNOS = NOS neuronale, **costitutiva**; la sua attività è legata alle alte concentrazioni cellulari di ioni calcio;
2. eNOS = NOS endoteliale, **costitutiva**. La sua azione dipende dalla concentrazione di ioni calcio, che a sua volta è influenzata da altri fattori (es. bradichinina).
3. iNOS = NOS **inducibile**; presente in molti tipi cellulari, quali epatociti, cellule cardiache, epitelio respiratorio. iNOS è anche rappresentato nell'endotelio, nelle cellule muscolari lisce e nei macrofagi.

EDRF



OSSIDO NITRICO

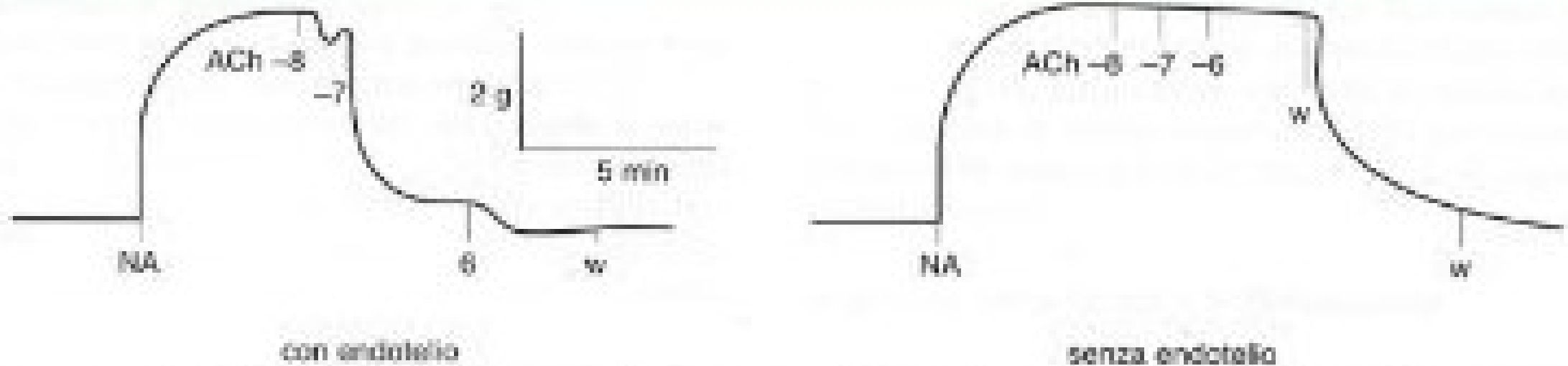


Fig. 43.1. Importanza dell'endotelio nel modulare la vasodilatazione indotta da acetilcolina. La somministrazione di noradrenalina (NA) ad anelli di arterie mantenuti *in vitro* produce vasocostrizione. L'aggiunta di acetilcolina (ACh) induce vasodilatazione che è già massima a concentrazione di 100 nM ( $10^{-7}$ ). In assenza di endotelio, l'ACh è totalmente inefficace anche a concentrazioni superiori o per rilasciare il vaso o come rimuovere la NA lavando il preparato (w). Da Furchgott e Zawadzski, 1980, con permesso.

L'ossido nitrico (NO o più correttamente monossido di azoto) è un mediatore endogeno di processi particolarmente importanti, come la vasodilatazione e la trasmissione degli impulsi nervosi. In natura si presenta come un gas incolore, particolarmente inquinante e con una densità simile a quella dell'aria.

## Ossido nitrico e regolazione del tono muscolare

- NO stimola un recettore accoppiato a guanilato ciclastasi con formazione di cGMP ed attivazione di protein chinasi cGMP-dipendenti (PKG)
- PKG fosforila ed inibisce l'attività di fosfolipasi C e del recettore per IP3
- E' inibito l'ingresso di calcio dai canali SMOC and VOCC
- E' stimolata l'estrusione di calcio dal citosol per attivazione dello scambiatore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  e della  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasi
- La concentrazione citosolica di calcio si riduce
- PKG fosforila la fosfatasi della catena leggera della miosina attivandola
- Il risultato finale è rilasciamento dei muscoli lisci vasali → vasodilatazione di tutti i distretti vasali con azione prevalente sul circolo coronarico.

## NITRODERIVATI

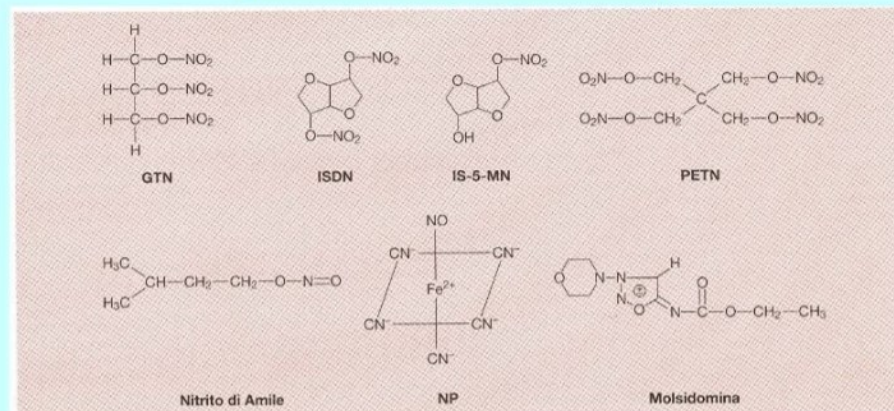


Fig. 12.1. Formula di struttura di alcuni nitroderivati.  
GTN - nitroglicerina; ISDN - isosorbide dinitrato; IS-5-MN - isosorbide 5 mononitrato; PETN - pentaeritrolo tetranitrato; NP - nitroprussiato.

I nitroderivati sono farmaci vasodilatatori largamente utilizzati nelle sindromi anginose e nell'infarto miocardico



## NITRODERIVATI

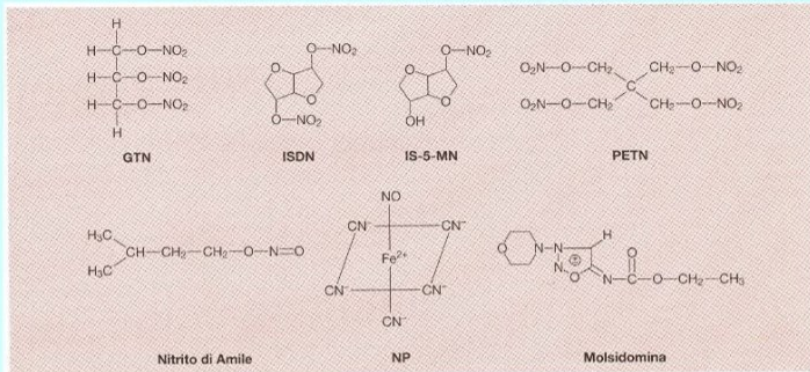


Fig. 12.1. Formula di struttura di alcuni nitroderivati.  
 GTN - nitroglicerina; ISDN - isosorbide dinitrato; IS-5-MN - isosorbide 5 mononitrato; PETN - pentaeritrolo tetranitrato; NP nitroprussiato.

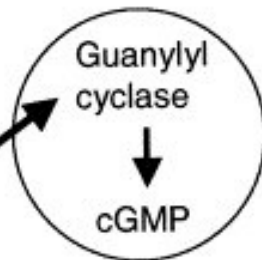
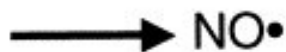
I nitroderivati sono farmaci vasodilatatori largamente utilizzati nelle sindromi anginose e nell'infarto miocardico

## NITRODERIVATI: effetti emodinamici e cellulari



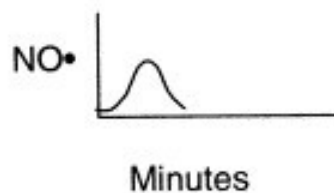
**Physiological (calcium) signal:**

Receptor agonist  
Electrical impulse



Rapid, transient response

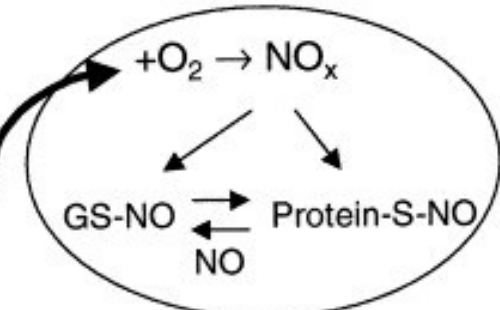
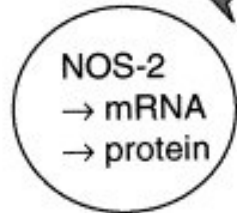
DIRECT



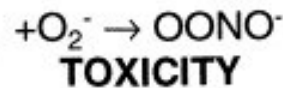
INDIRECT

**Immunological signal:**

LPS, IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$



Sustained response - growth, survival, apoptosis etc



Oxidative stress

Nitrosative stress

