

Universidad de los Andes
Fisiología para Medicina

FISIOLOGÍA SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

2014

Ximena Páez



MUY IMPORTANTE:

Este material
NO SUSTITUYE
el uso de los libros para
estudiar fisiología

NOTA:

Para las clases y materiales del Sistema Nervioso Autónomo, se ha seguido en gran parte la organización y las ilustraciones del libro *Autonomic Nerves* de L. Wilson-Pauwels, P-A. Stewart y E.J. Akesson. B.C. Decker, 1997.

FUENTES

- *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23^{er}. Ed. K.E. Barrett, S.M. Barman, S. Boitano, H.L. Brooks Eds. Lange, **2010**.
- *Fisiología Médica*. Fiorenzo Conti (ed.). Mc Graw-Hill, **2010**.
- Silbernagl S. Despopoulos. *Fisiología*. Texto y Atlas 7^{tima} Ed. Editorial Médica Panamericana, **2009**.
- Fox S.I. *Human Physiology*. 10th edition. McGraw-Hill, New York, **2008**.
- McCorry L.K. *Physiology of the Autonomic Nervous System*. Am. J. Pharm. Edu. 71 (4): 78, **2007**.
- Costanzo L.S. *Physiology*. 3^{er} Ed. Saunders Elsevier, **2006**.
- *Primer on The Autonomic Nervous System*. 2nd edition. D. Robertson, Editor-in- chief. Elsevier Academic Press, San Diego, **2004**.
- Shen H. *The autonomic nervous system*. Memocharts Pharmacology. An integrated minireview. Minireview LLC, Stow, 2004.
- _____. *Drugs affecting adrenergic transmission*. Memocharts Pharmacology. An integrated minireview. Minireview LLC, Stow, 2004.
- _____. *Drugs affecting cholinergic transmission*. Memocharts Pharmacology. An integrated minireview. Minireview LLC, Stow, 2004.
- *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird Eds. , A. Goodman Gilman Consulting Ed. McGraw-Hill, 2001.
- Wilson-Pauwels L., Stewart P.A. Akesson E.J. *Autonomic Nerves*. B.C Decker, 1997.

SNA

I. Introducción

II Anatomía funcional SNA

III Neurotransmisión

IV Acciones autonómicas en órganos y tejidos

V Farmacotoxicología autonómica

VI Clínica autonómica

SNA

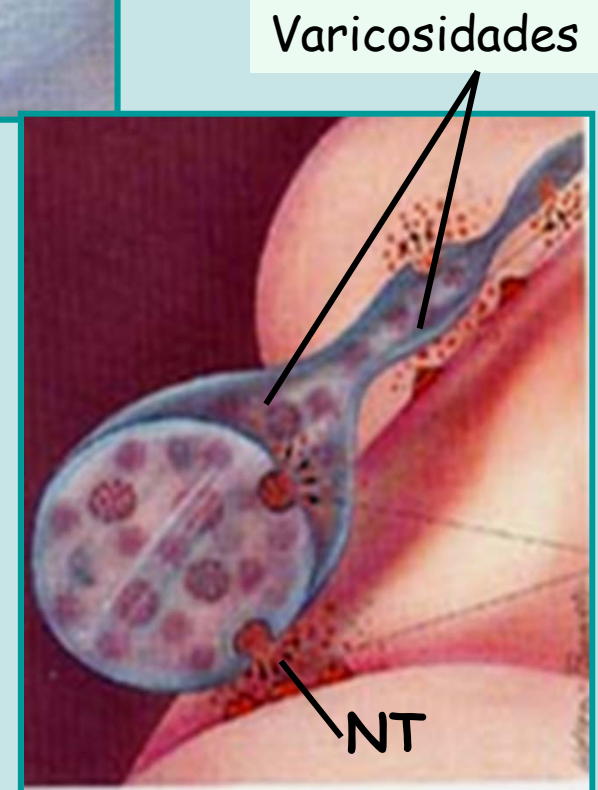
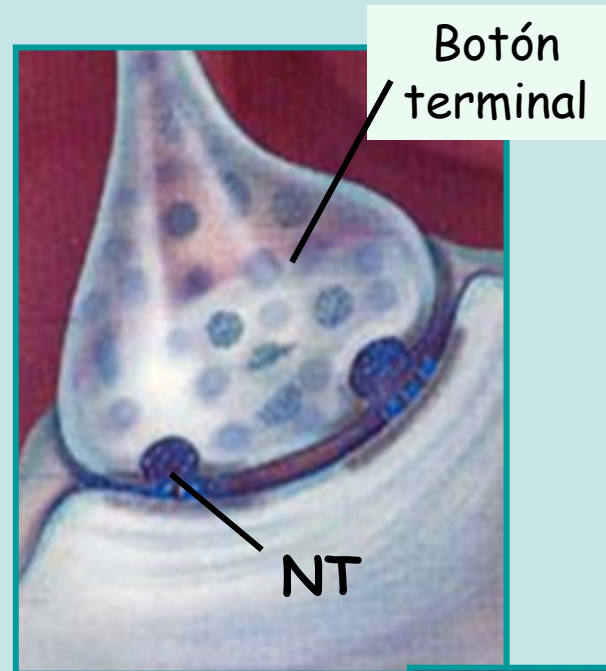
III. Neurotransmisión autonómica

1era. parte

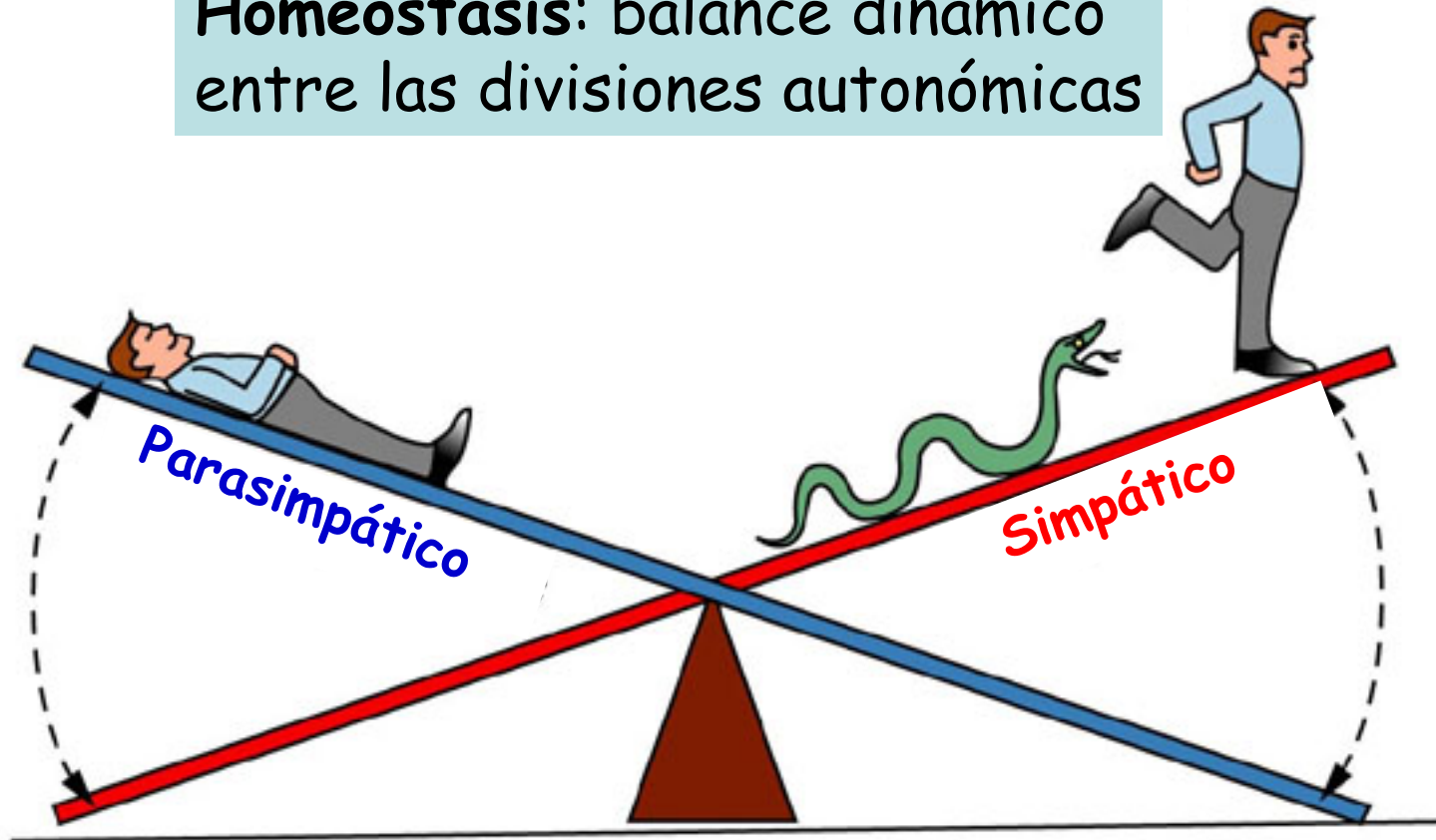
- Transmisión Química Autonómica

2da. parte

- TQ en Div. **Parasimpática**
- TQ en Div. **Simpática**



Homeostasis: balance dinámico entre las divisiones autonómicas



**Reposo y digestión:
Domina el parasimpático**

**Pelear o correr:
Domina el simpático**

www.colorado.edu

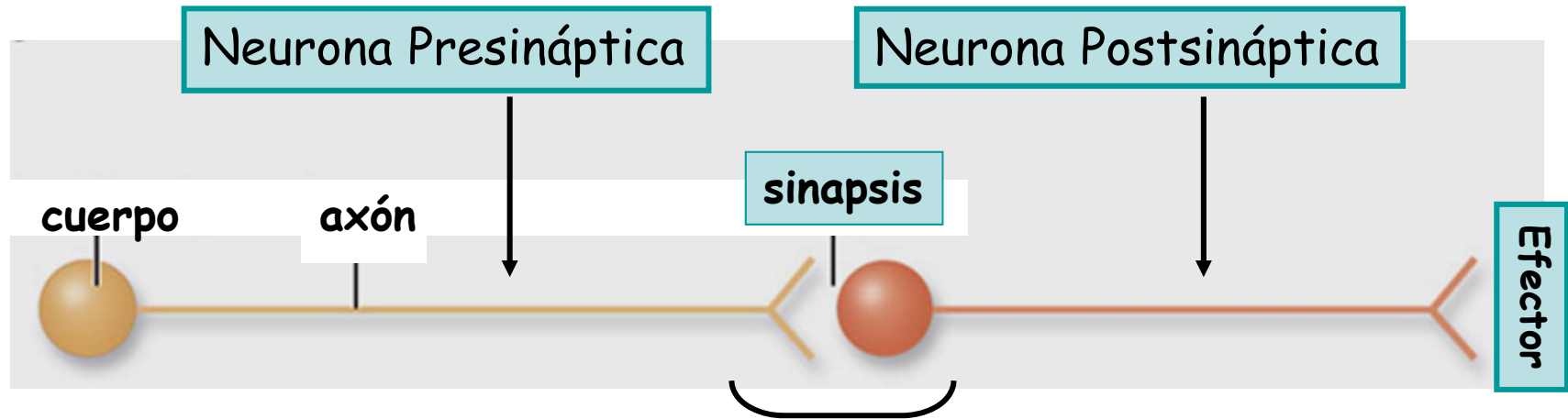
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Transmisión Química Autonómica

- Sinapsis
- Transmisores
- Receptores
- Mecanismos señalización intracelular
- Efectores

III Neurotransmisión
autonómica

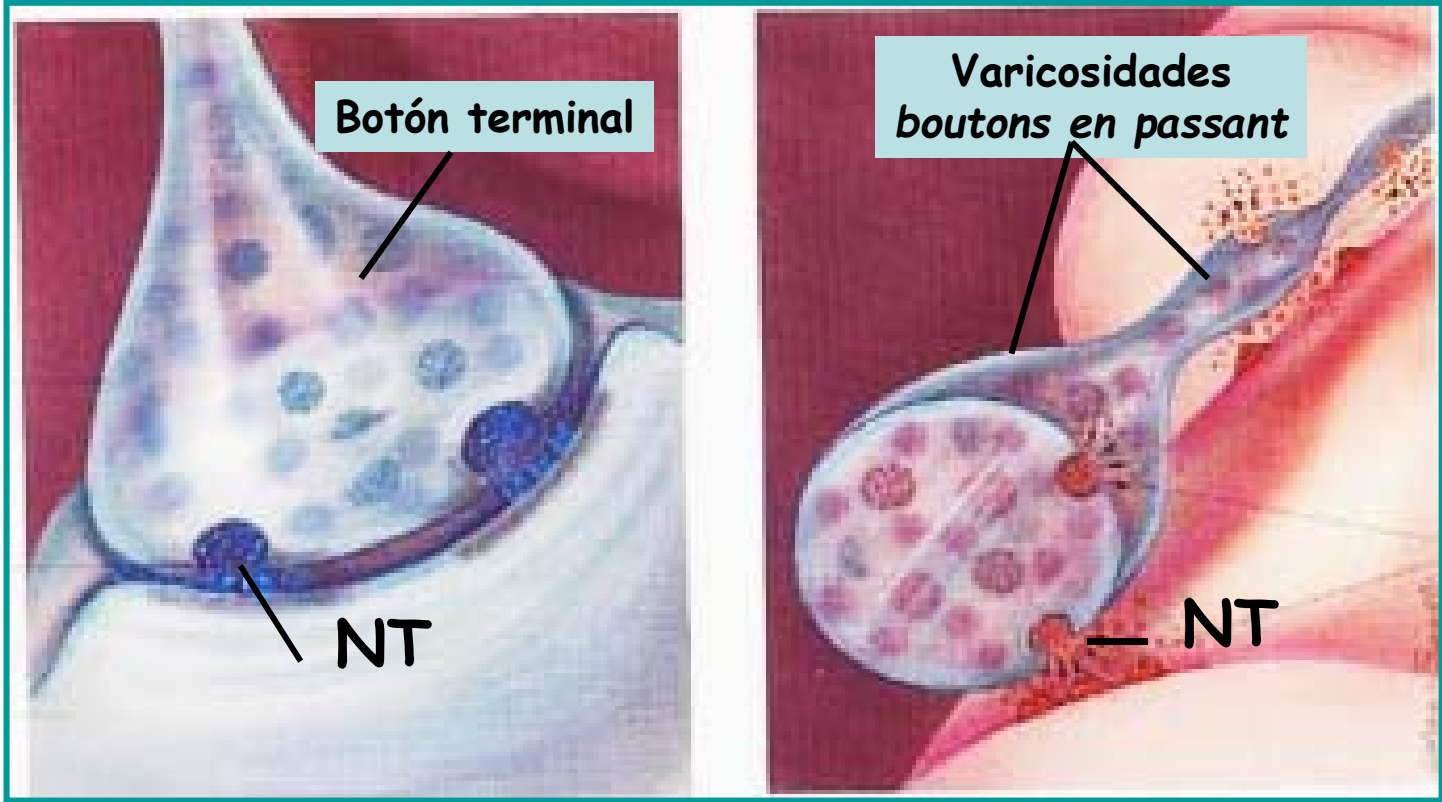
Sinapsis





Transmisión química

III Neurotransmisión autonómica



SINAPSIS DIRECTA

Sinapsis en ganglios autonómicos

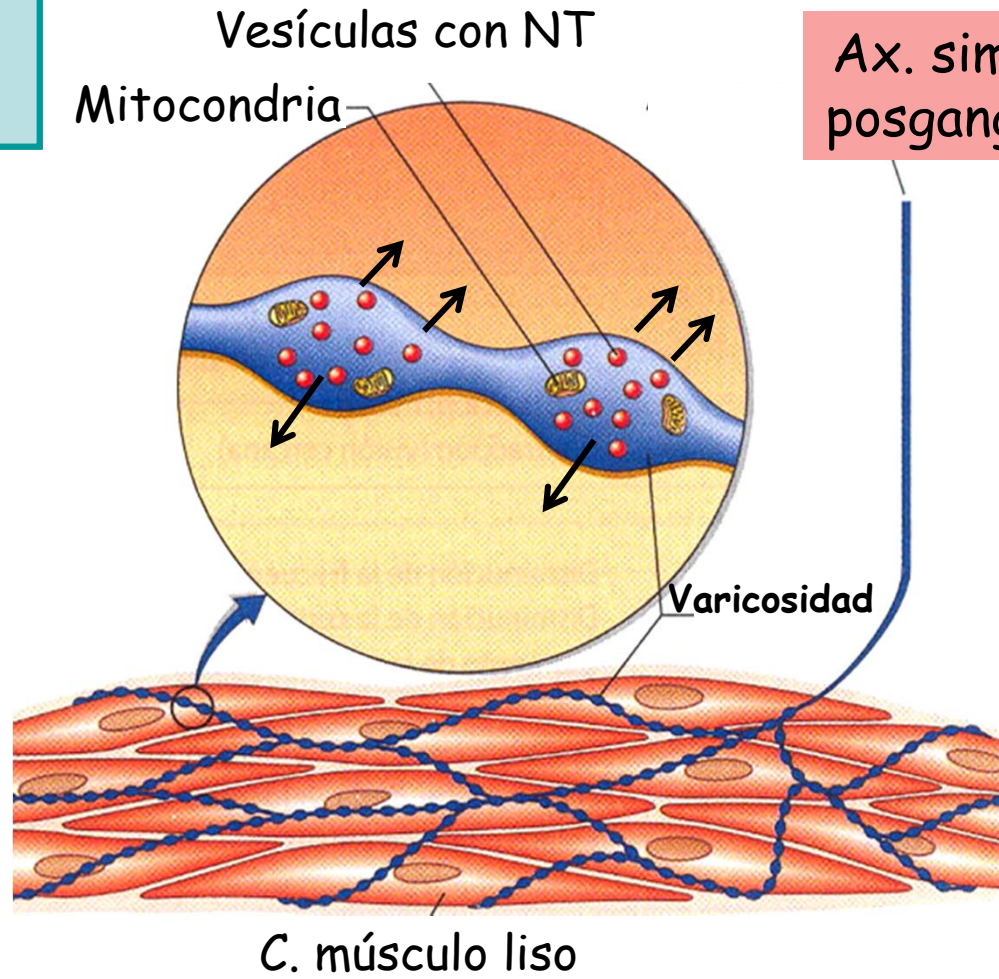
SINAPSIS DIFUSA

Sinapsis en uniones autonómicas neuroefectoras

III Neurotransmisión
autonómica

Transmisión
química

Transmisión
de volumen



Ax. simpáticos
posganglionares

C. músculo liso

Fisiología Médica. Fiorenzo Conti (Ed.). Mc Graw-Hill, 2010.

III Neurotransmisión autonómica

Transmisores

Clásicos

ACh, NE, E, DA

Neuropéptidos

VIP, Sustancia P, etc.

No convencionales

Óxido nítrico, ATP etc.

Transmisores ***

III Neurotransmisión
autonómica

Clásicos

Neuronas **Colinérgicas**
liberan de sus terminales:

Acetilcolina
(**ACh**)

Neuronas **Adrenérgicas**
liberan de sus terminales:

Norepinefrina
(**NE**)

Células cromafines
(médula adrenal) liberan:

Epinefrina (**E**) (80%)
NE (20%)

Transmisores



III Neurotransmisión autonómica

Características	Acetilcolina	Norepinefrina	Epinefrina
Sitio de liberación	Todas N. pregl. y las parasimp. posgangl.; Algunas N. simp. posgangl.	Mayoría de N. simp. posganglionares; Médula adrenal 20%	Médula adrenal 80%
Receptor	Nicotínicos, muscarínicos	<u>α1</u> , α 2, β 1, β 3	α 1, α 2, β 1, <u>β2</u>
Terminación de actividad	Degradación enzimática por Acetilcolinesterasa (AChE)	Recaptura dentro del terminal; difusión fuera espacio sináptico, metabolismo por MAO dentro terminal o por COMT en hígado	Degradación por COMT en hígado

Transmisores

N. Simpática
pregl

ACh

colinérgica

colinérgica

N. Simpática
posgl

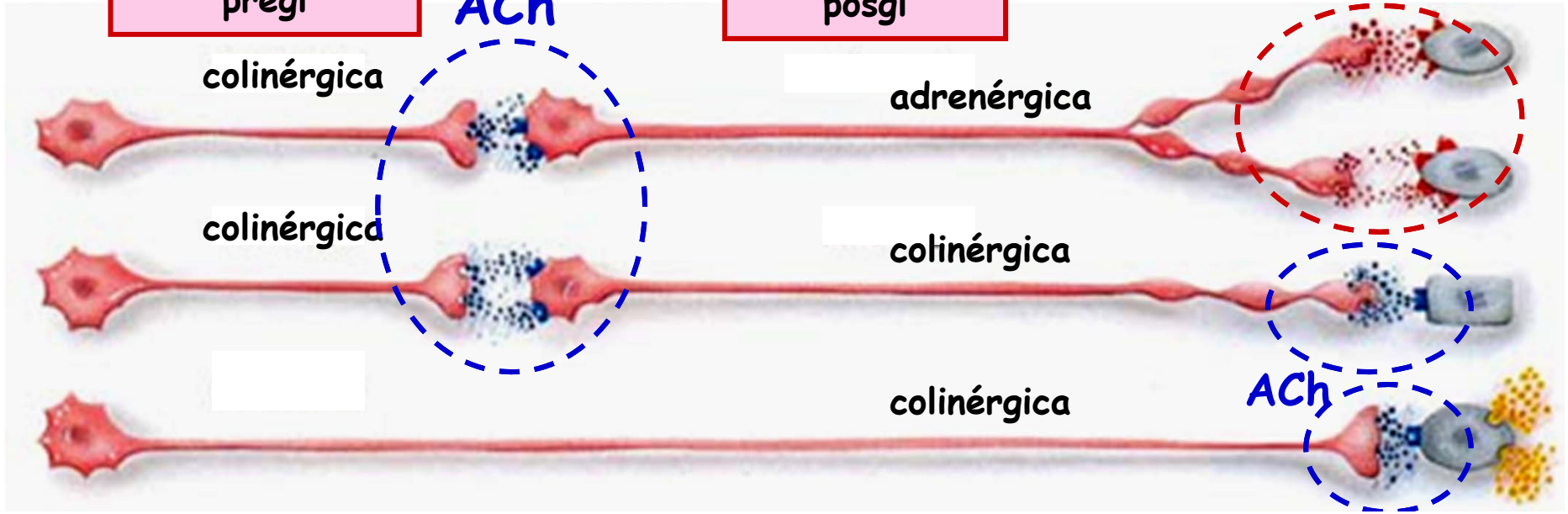
NE

adrenérgica

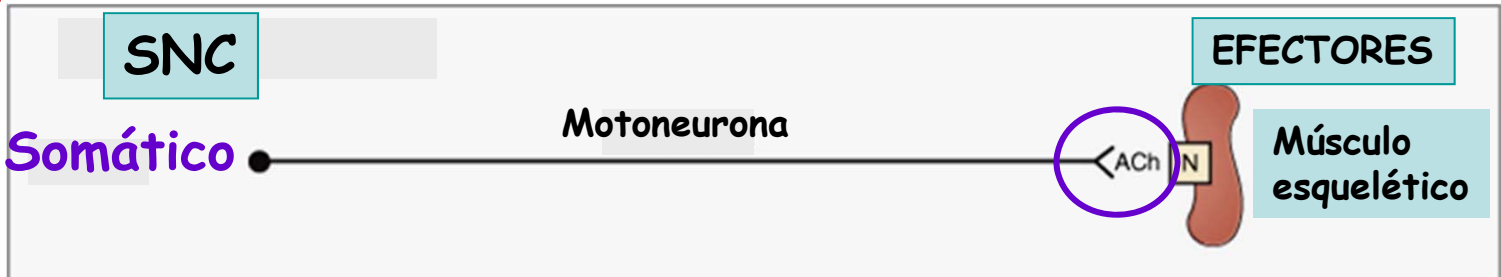
colinérgica

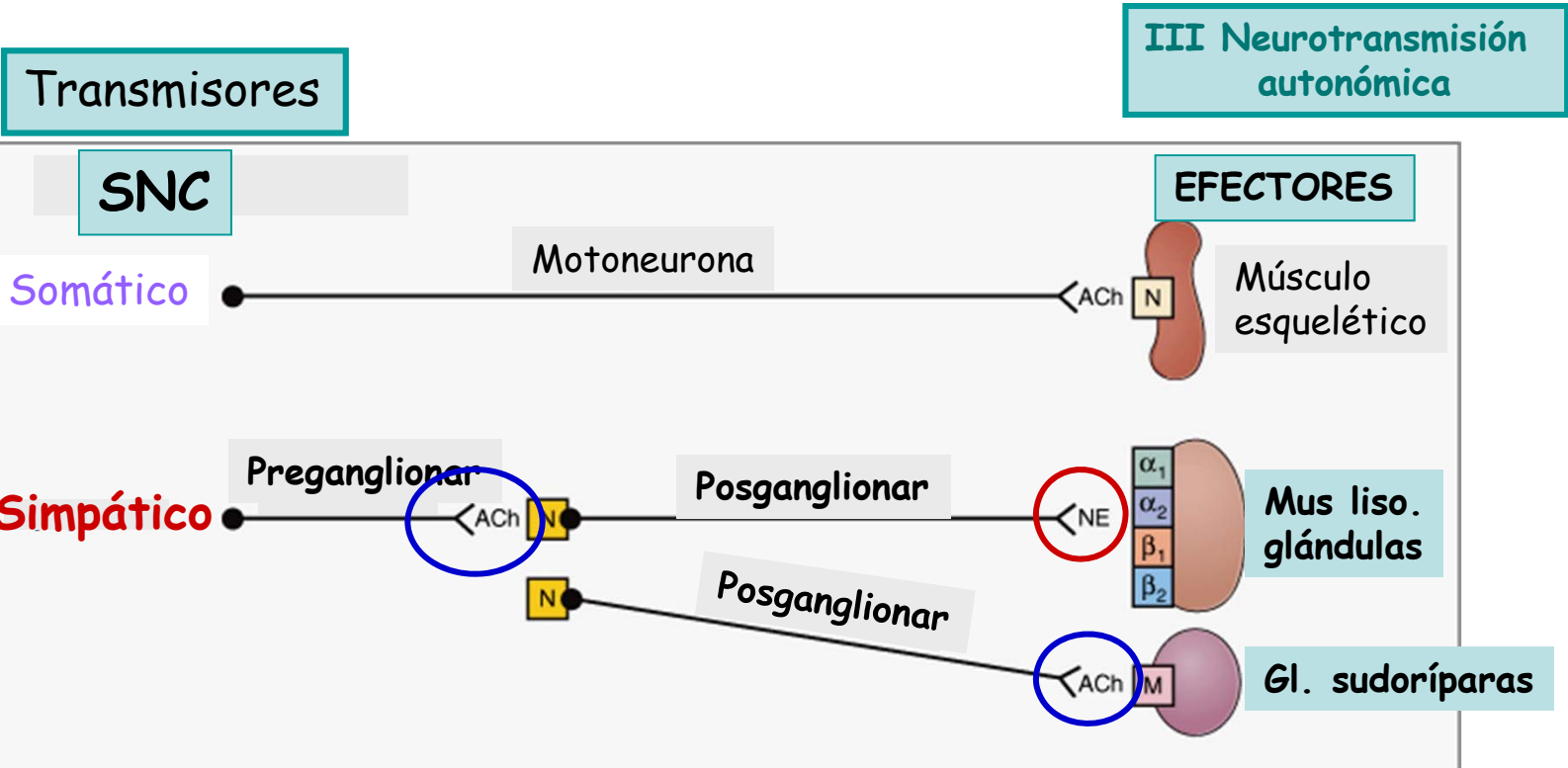
colinérgica

ACh

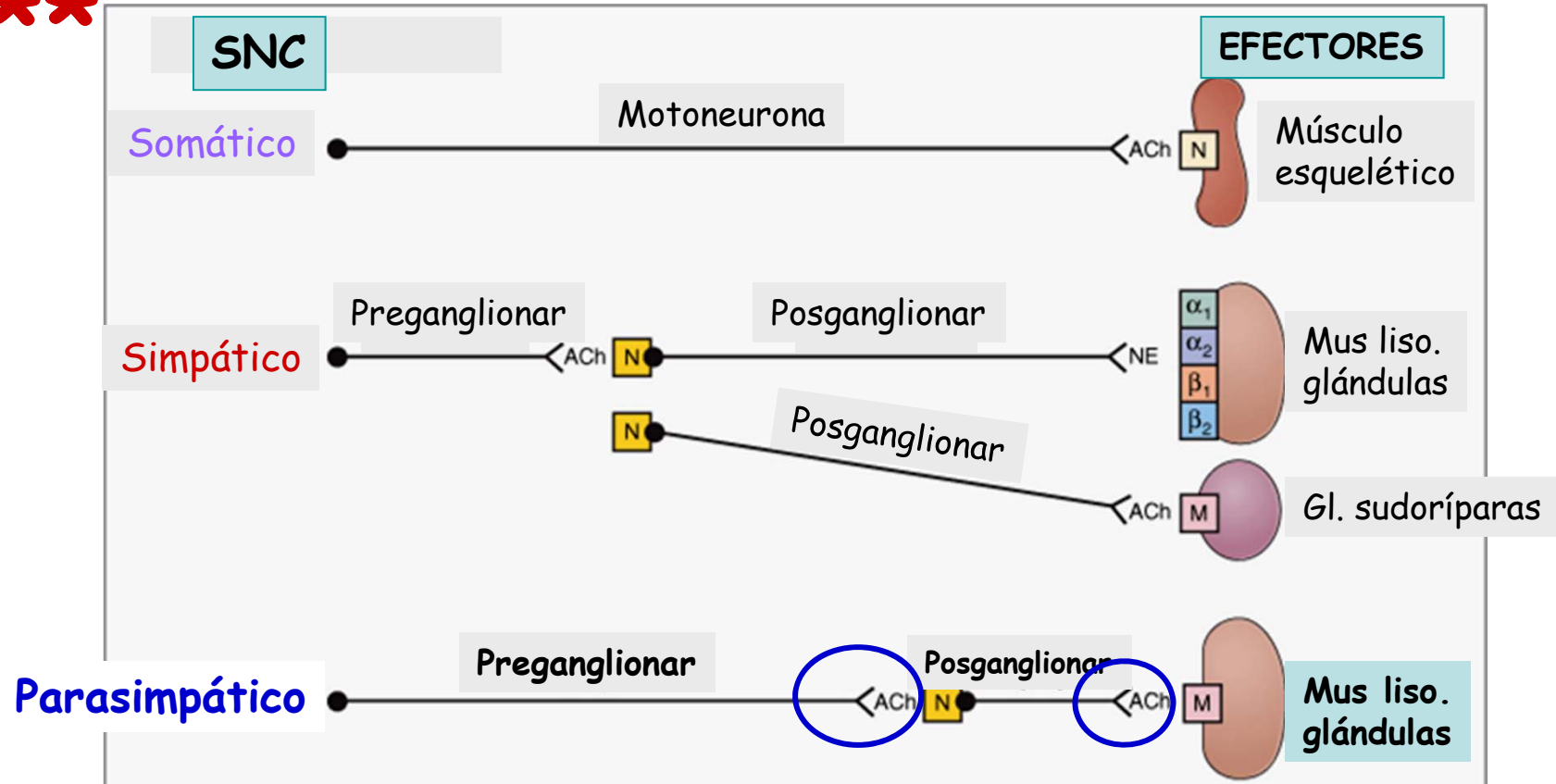


Transmisores

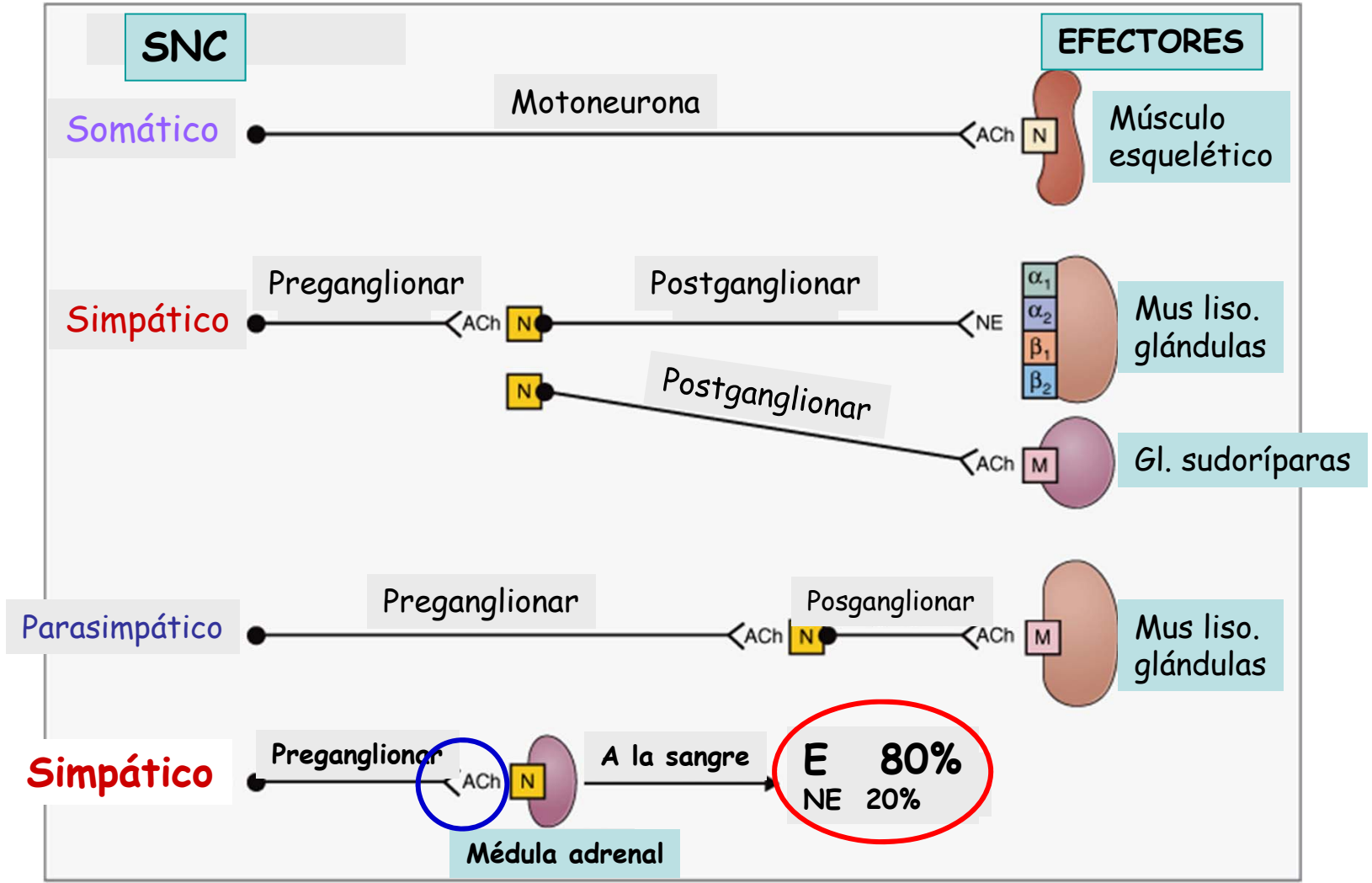




Transmisores



Transmisores



© Elsevier. Costanzo: Physiology 3E www.studentconsult.com

Transmisores



Neuronas colinérgicas

- Todas las N. PREganglionares
- N. POSganglionares parasimpáticas
- N. POSganglionares anatómicamente simpáticas que inervan glándulas sudoríparas, algunos vasos sanguíneos en piel

Neuronas noradrenérgicas

- El resto de las N. simpáticas POSganglionares

Médula adrenal

- La médula es como un ganglio simpático
- N. PREganglionares inervan la glándula
- C. POSganglionares (c. cromafines) han perdido axones y secretan **E**, **NE**, algo de **DA**

III Neurotransmisión autonómica

**

Transmisores

N. **Colinérgicas**
liberan de sus terminales:

ACh

Efectos locales muy cortos
por alta concentración
de AChE que la elimina en
< 1 mseg

No hay ACh circulante

N. **Adrenérgicas**
liberan de sus terminales:

NE

Inactivada por recaptación en
terminal y metabolizada intra-
neuronalmente por enzima MAO

Efecto más duradero
que el de ACh

** Transmisores

Células **Cromafines**
liberan a circulación:

Catecolaminas: E y NE

- **Mayor duración y rango de acción que NE neuronal**
- **Degradación en el hígado por COMT**
Efectos por **1-2 min** vs. msec NE neuronal
- **Actúan en todo el organismo y en tejidos no directamente inervados por el simpático:**
m. liso vía aérea, hepatocitos, adipocitos.
- **E, NE y DA se encuentran en sangre**

III Neurotransmisión autonómica

Transmisores

Clásicos

Interneuronas pequeñas
intensamente fluorescentes
(SIF) en ganglios simpáticos.

Neuronas adrenérgicas
inervan vascularización renal
secretan

Dopamina (DA)

Neuropéptidos

Neuronas PREganglionares
en ganglios secretan
péptidos como

GnRH

Neuropéptidos en SNA	A	B	C	D	E
Angiotensina II				X	
Bombesin (péptido liberador de gastrina)			X	X	
Péptido relacionado con gen calcitonina		X		X	
Colecistokinina (CCK)				X	
Dinorfina			X		
Encefalina	X			X	X
Galanina				X	
H. Liberadora de H. luteinizante (LHRH)	X				
Neuropéptido Y (NPY)		X			
Neurotensina (NT)	X				
Oxitocina				X	
Somatostatina (SIH)	X			X	
Sustancia P	X	X	X		
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)		X	X	X	X

- A. N. preganglionares
- B. N. posganglionares
- C. N. entéricas
- D. Ax. viscerales sensoriales
- E. Médula adrenal

III Neurotransmisión autonómica

** Transmisores

Neuronas **Colinérgicas**
liberan de sus terminales:

Cotransmisores:
ACh con
VIP

Ejemplos

Neuronas **Adrenérgicas**
liberan de sus terminales:

Cotransmisores:
NE con
NPY y ATP

Complejidad de
respuestas...



Transmisores

No convencionales

Purinas: ATP y Adenosina

Óxido Nítrico (NO)
Modulación contracción vascular

Monóxido de carbono (CO)
Células intersticiales de Cajal



Receptores

Neuronas posgangl.

R. Nicotínicos
(R. Canales)

ACh

Células Efectoras
(R. metabotrópicos)

R. Muscarínicos

ACh

R. Adrenérgicos

NE, E

III Neurotransmisión
autonómica

Receptores ***

R. Canales Na^+/K^+
NICOTÍNICOS

Entran más cargas
positivas, despolarizan
la membrana

**ACCIÓN
RÁPIDA**

R. Metabotrópicos
MUSCARÍNICOS
ADRENÉRGICOS

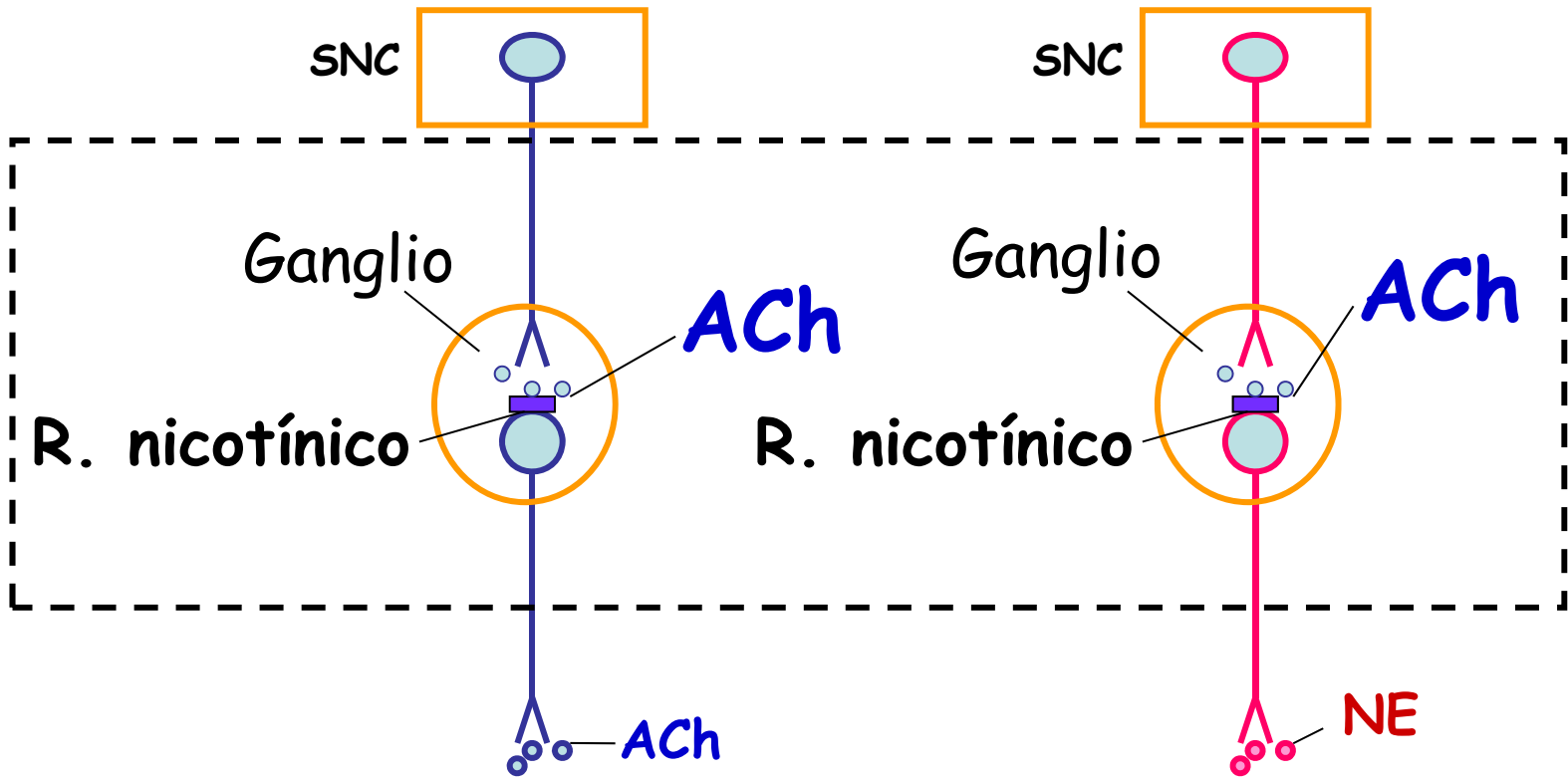
Acoplados a proteínas G
Sistemas de Segundos
Mensajeros

**ACCIÓN
LENTA**

III Neurotransmisión autonómica

Vía parasimpática

Vía simpática

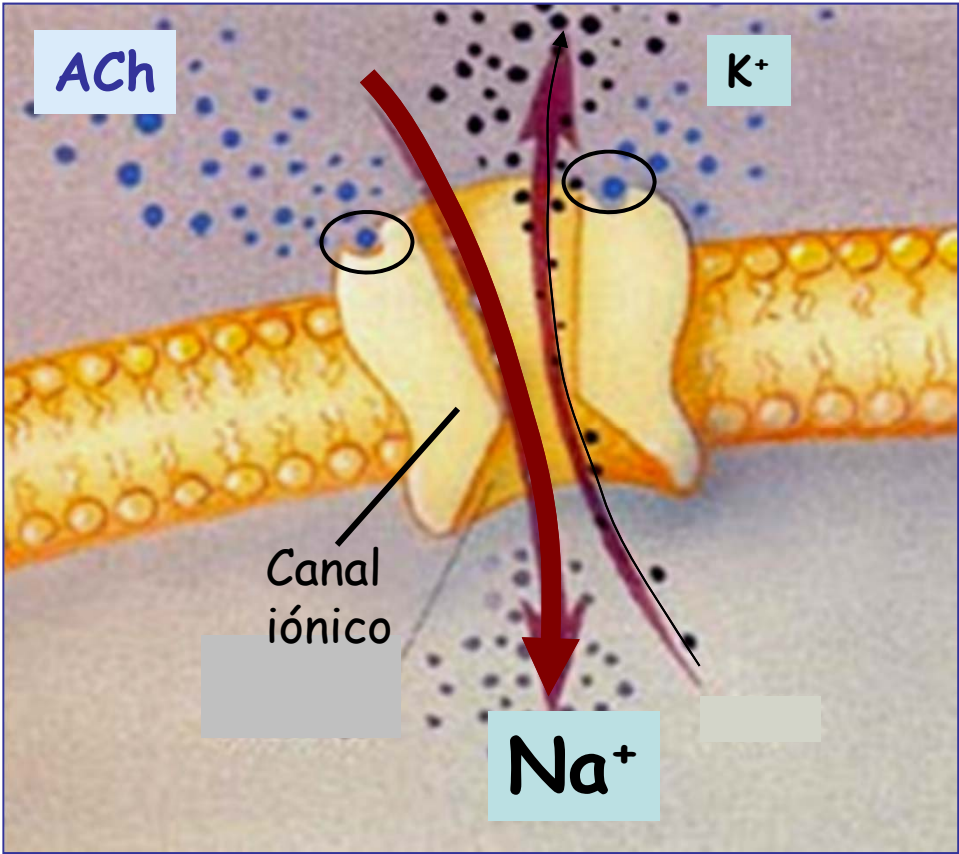
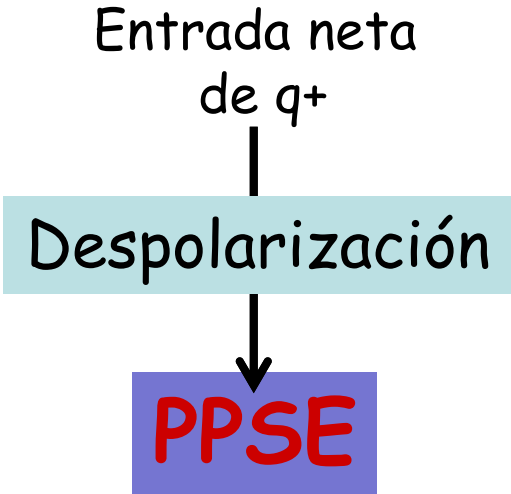


III Neurotransmisión autonómica

Receptores Canales

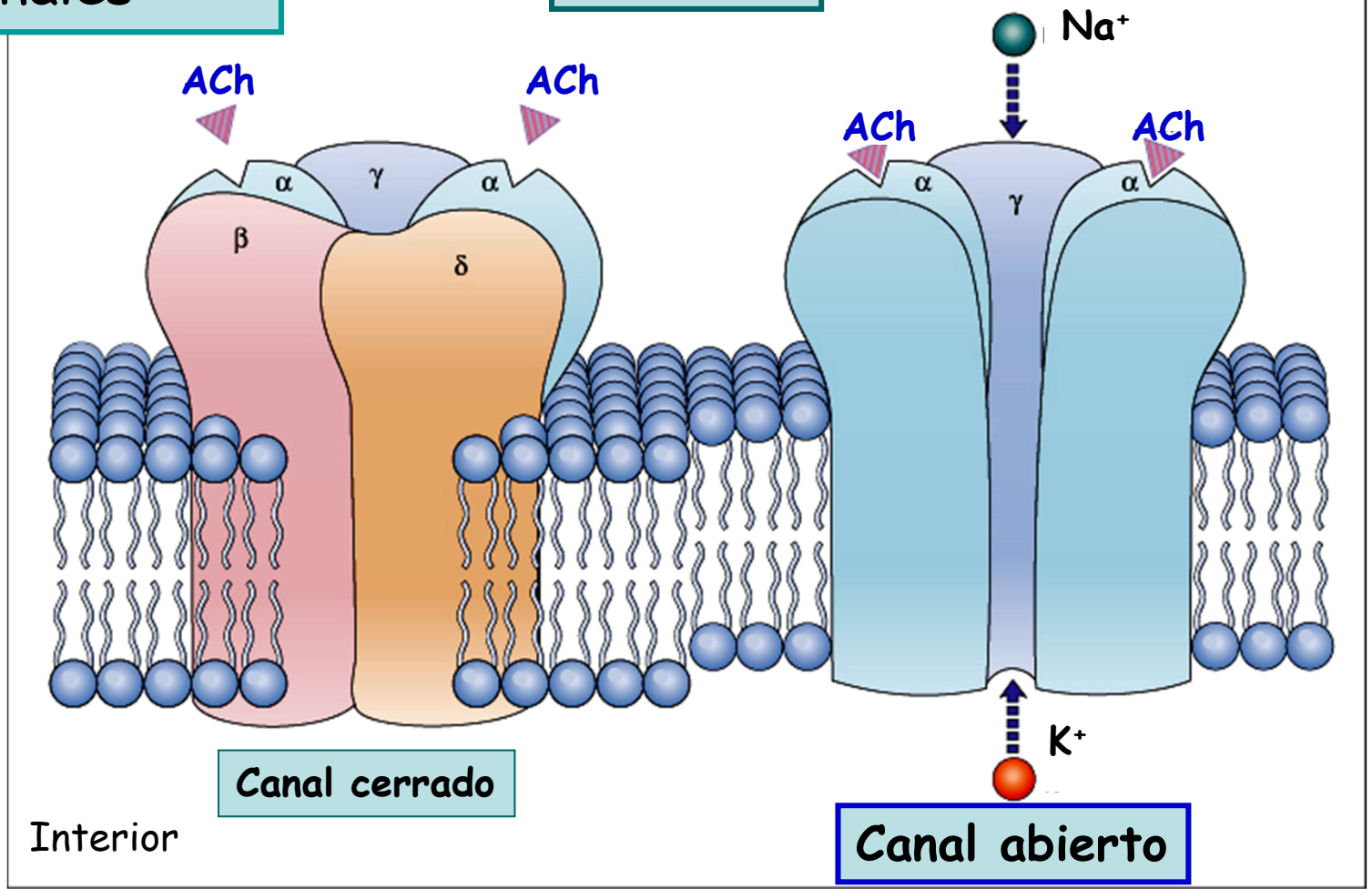
**

Receptor Nicotínico



Receptores
Canales

Receptor
Nicotínico



Interior

Canal cerrado

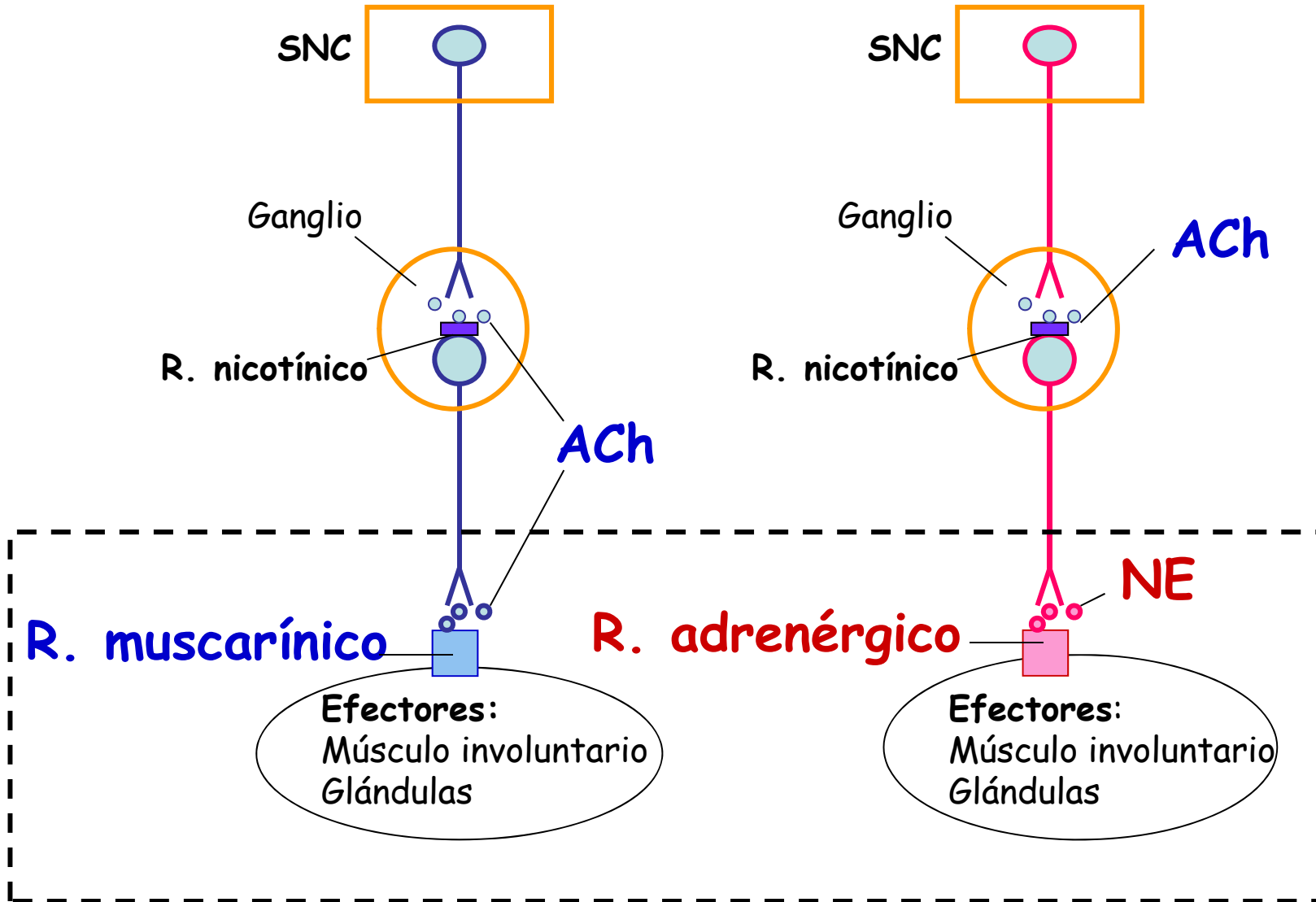
Canal abierto

© Elsevier. Costanzo: Physiology 3E www.studentconsult.com

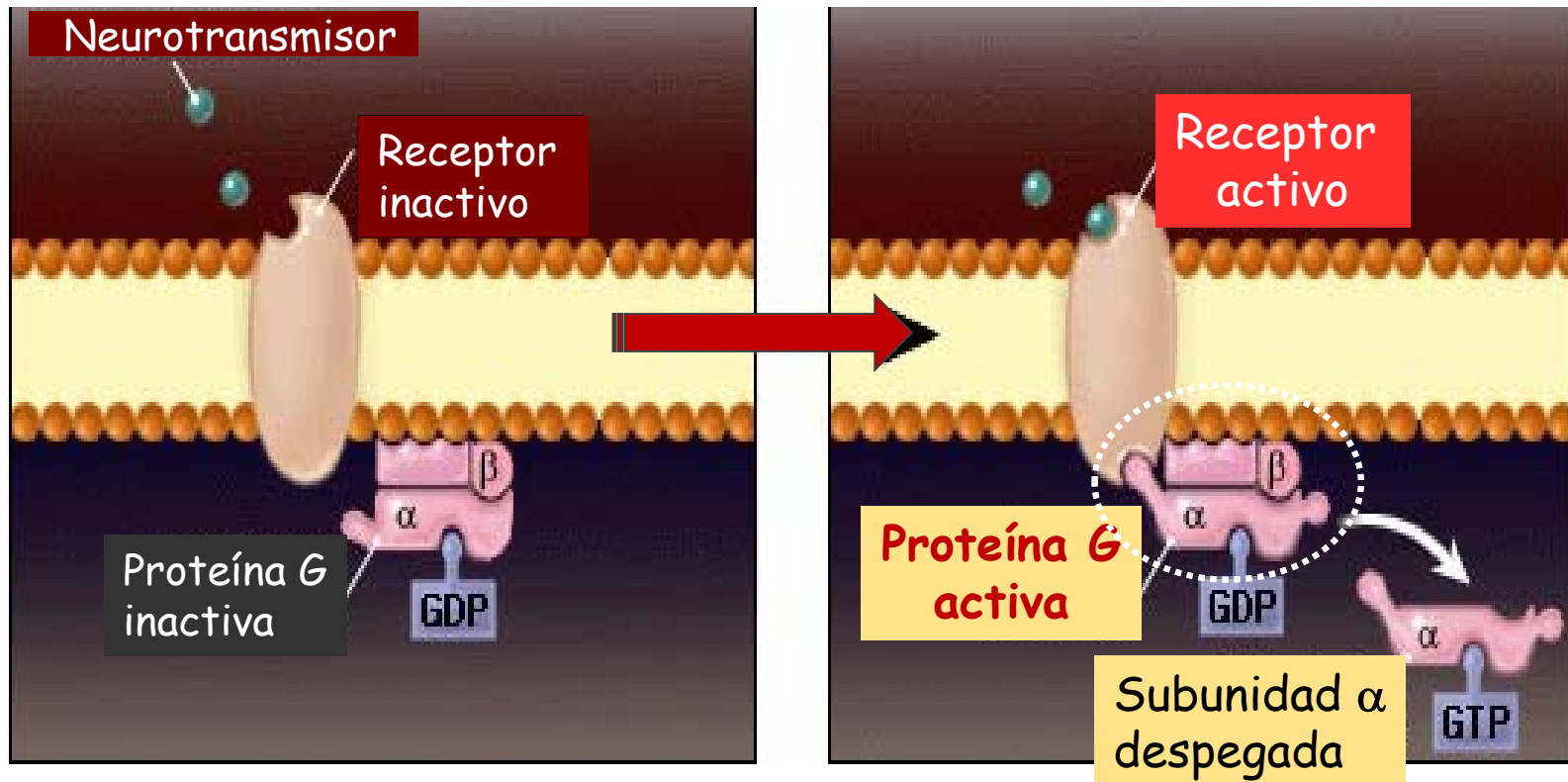
III Neurotrans.
autonómica

Vía parasimpática

Vía simpática

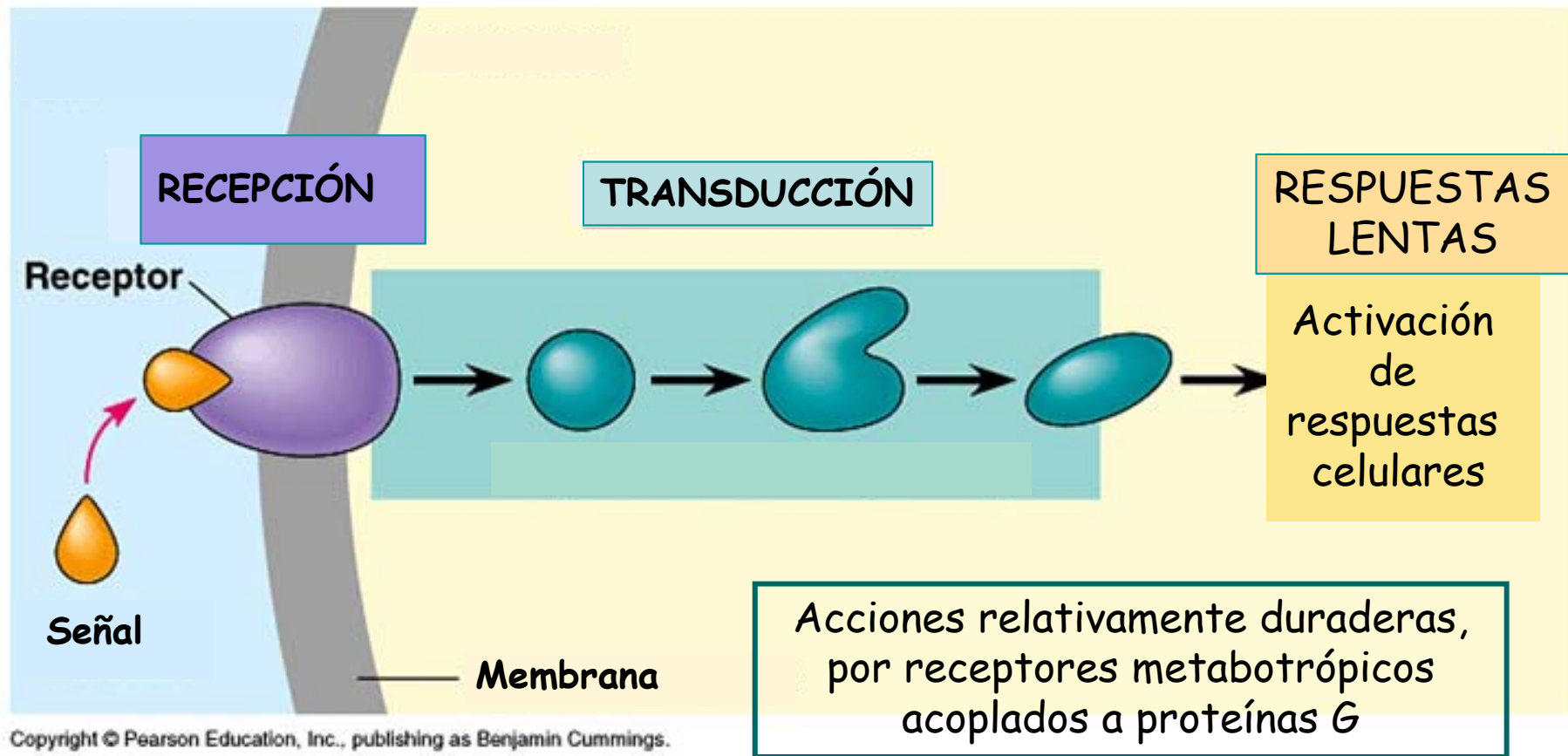


Receptores Metabotrópicos Acoplados a proteínas G





Mecanismos señalización intracelular





1. Transmisor-Receptor

2. Mecanismos transducción intracelulares

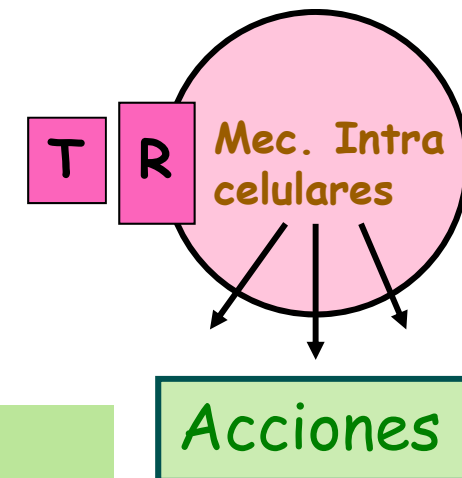
CASCADAS

- Sistema Adenililciclasa (AC)
- Sistema Guanililciclasa (GC)
- Sistema Fosfolipasa C (PLC)

- Segundos mensajeros:
AMPc, GMPc, DG, IP3, Ca⁺⁺

3. Acciones celulares

- Apertura o cierre de canales iónicos
- Hiperpolarización o despolarización
- Contracción o relajación músculo involuntario
- Estimulación o inhibición de secreción



Receptores
Metabotrópicos

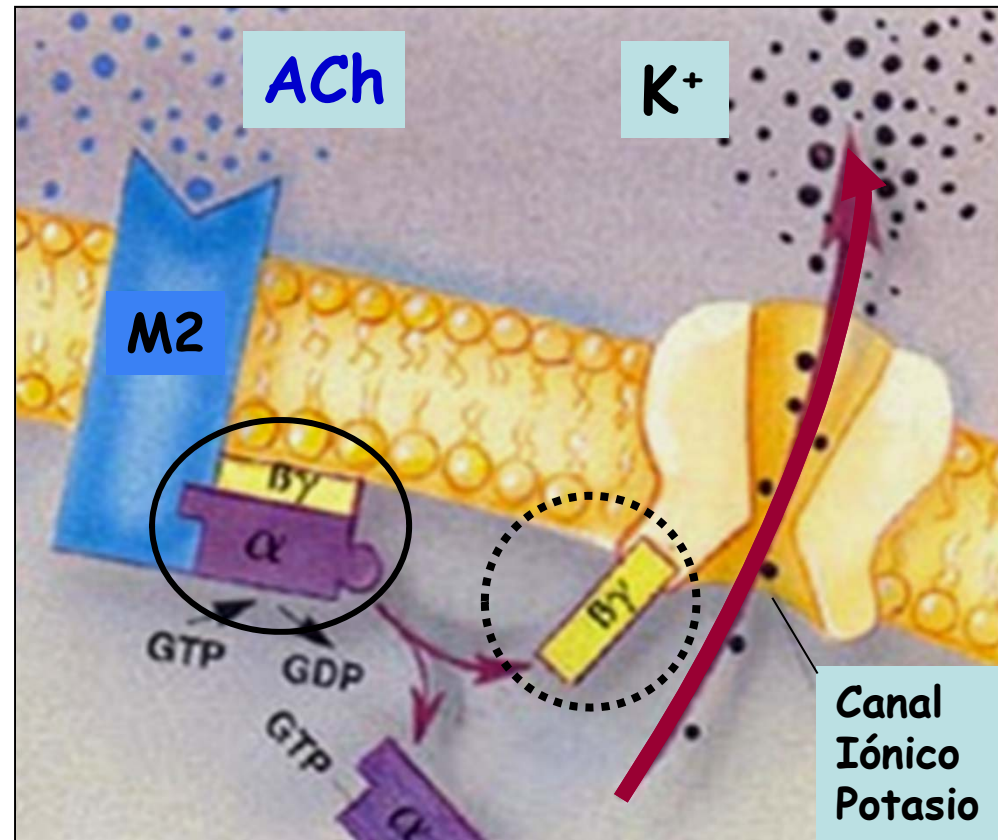
Transducción de
Señales
Proteínas G

Apertura directa
canal iónico
subunidad $\beta\gamma$

Sale K^+
Hiperpolarización
membrana

III Neurotransmisión
autonómica

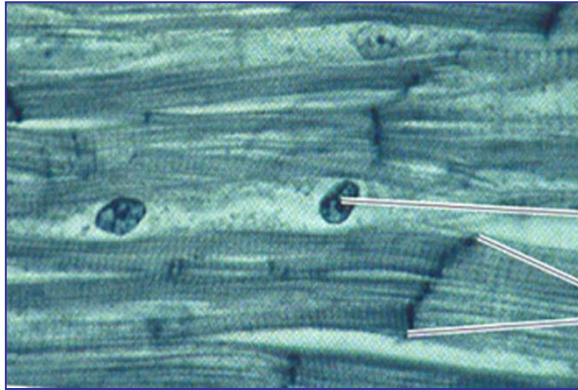
Ejemplo Receptor Muscarínico



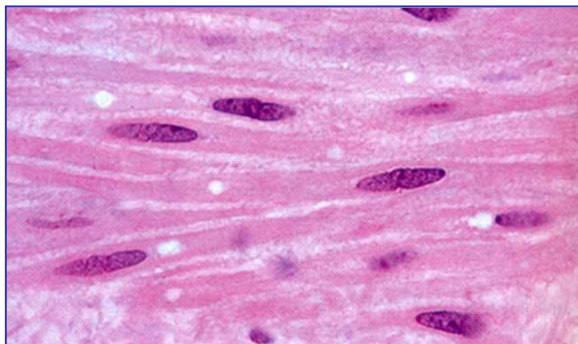
Acción sináptica **más duradera** en efectores
con receptores asociados a proteínas G

III Neurotransmisión autonómica

Efectores

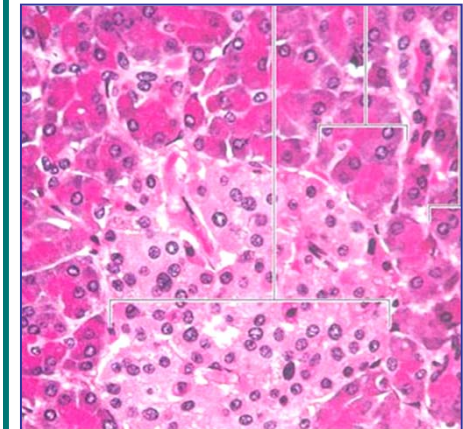


Músculo cardiaco



Músculo liso
órganos huecos

- **Músculo Cardíaco**
- **Músculo Liso**
órganos huecos TGI, TGU,
vasos sanguíneos
- **C. Secretoras**
exocrinas, endocrinas



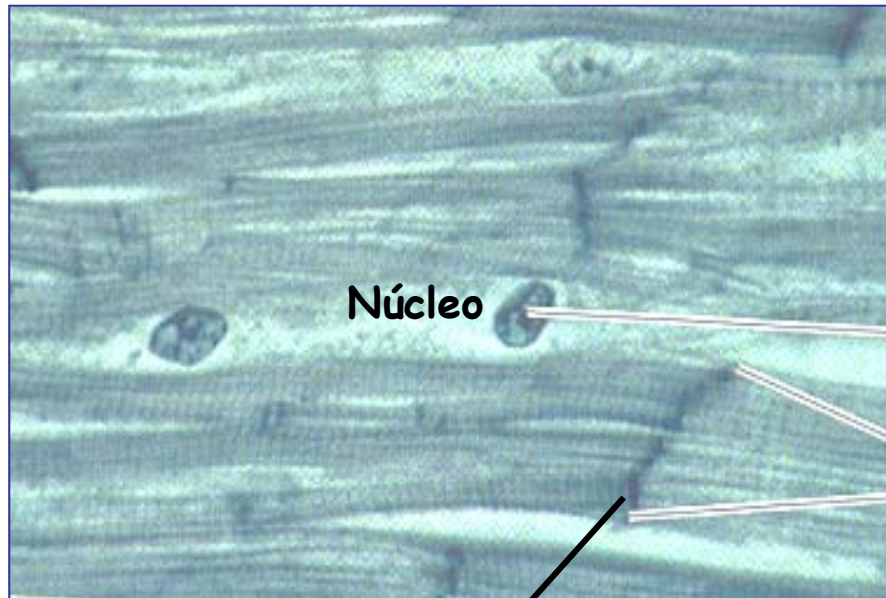
Glándulas

Músculo
involuntario

III Neurotransmisión
autonómica

Efectores

Músculo cardíaco



Núcleo

Discos
intercalares
Uniones Gap

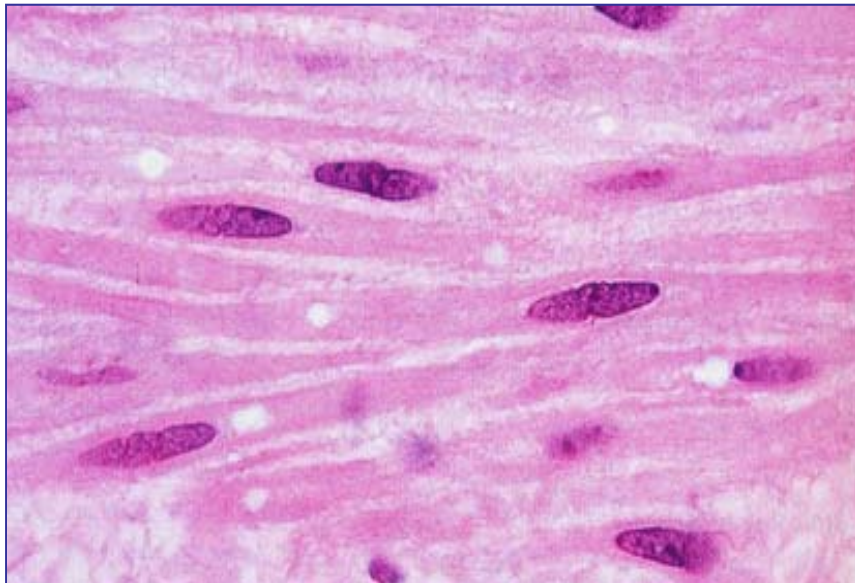
- Es estriado, tiene sarcómeras
- Son fibras cortas ramificadas e interconectadas por discos intercalares, la excitación se difunde en masa, se comporta como *sincitio*
- Se contrae espontáneamente y es regulado por SNA
- Ca^{++} i necesario para contracción, que ocurre por deslizamiento de actina y miosina

Músculo
involuntario

III Neurotransmisión
autonómica

Efectores

Músculo liso



- Menos especializado, no tiene estriaciones, no tiene sarcómeras
- Mayor cantidad de actina por miosina
- Más independiente de su inervación, no se atrofia cuando es denervado. Puede recuperar su función
- Ca^{++} i necesario para contracción, que ocurre por deslizamiento de actina y miosina
- Puede contraerse aún después de un gran estiramiento a diferencia de m. estriado
- Es regulado por SNA

Músculo involuntario

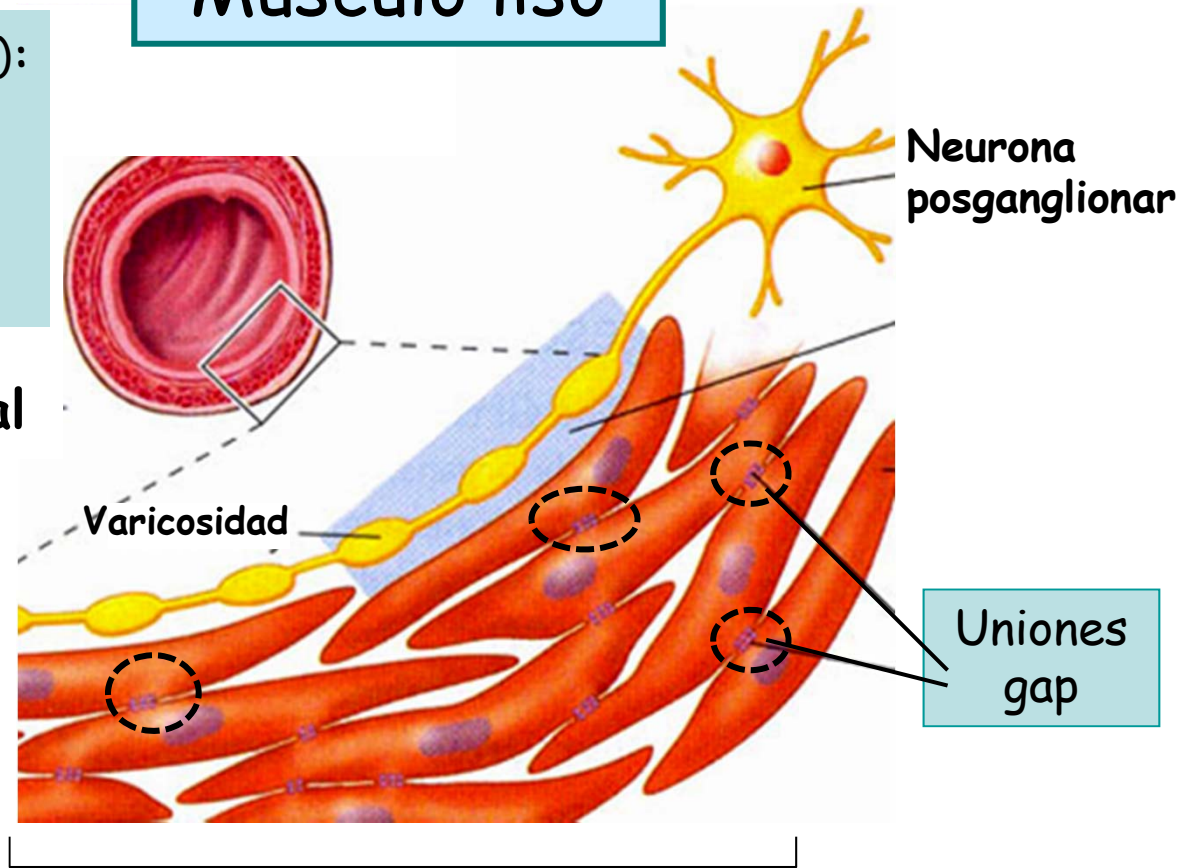
III Neurotransmisión autonómica

Efectores

Músculo liso

Unitario (miogénico):
Sincitio funcional
Se contrae independiente del SNA

Ej. m. intestinal
m. uterino



Sincitio funcional

Músculo involuntario

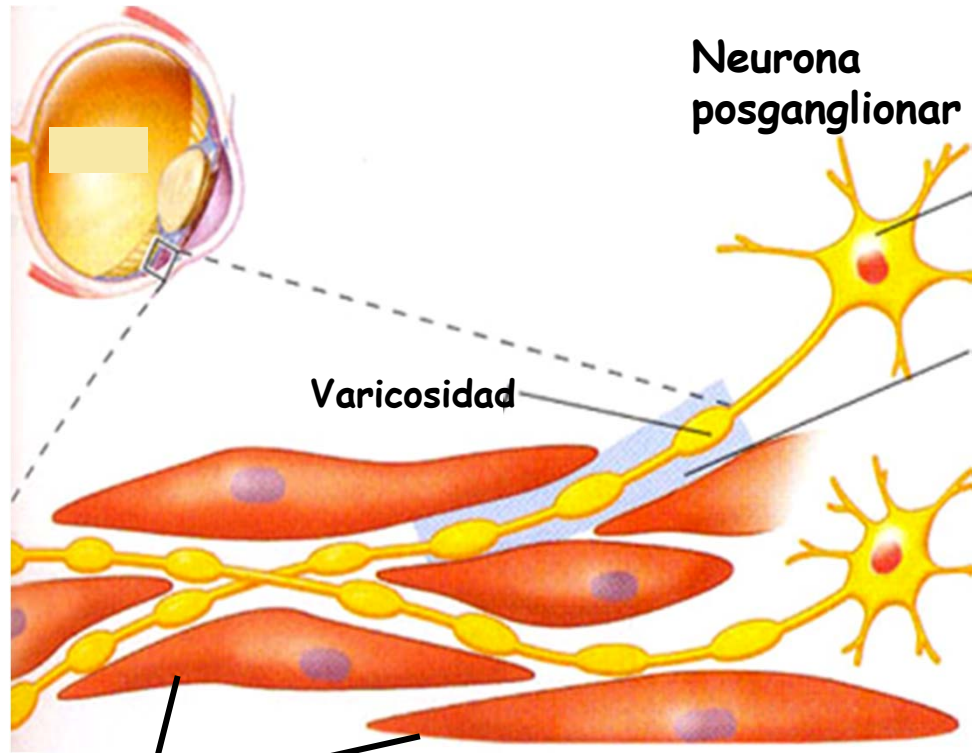
III Neurotransmisión autonómica

Efectores

Músculo liso

Multiunitario:
inervación autonómica individual

Ej. m. ciliar
m. radial



2da. parte

- Transmisión **Div. Parasimpática**
- Transmisión **Div. Simpática**

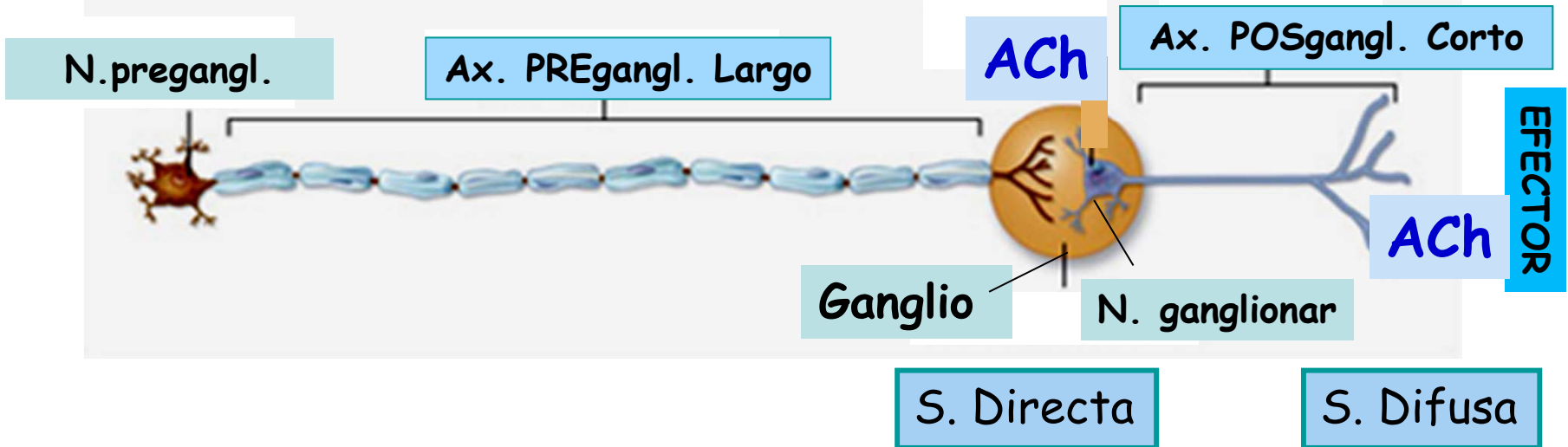
Transmisión Química Parasimpática

- Sinapsis
- Ciclo neurotransmisor ACh
- Receptores Colinérgicos
- Mecanismos Señalización Intracelular
- Ejemplos transmisión colinérgica:
 - Ganglio autonómico, efecto RNn
 - Ganglio autonómico, efecto M1
 - Corazón marcapasos, efecto M2
 - Corazón miocitos efecto M2
 - Glándulas exocrinas, efecto M3



III Neurotransmisión
autonómica

Sinapsis
Div. parasimpática

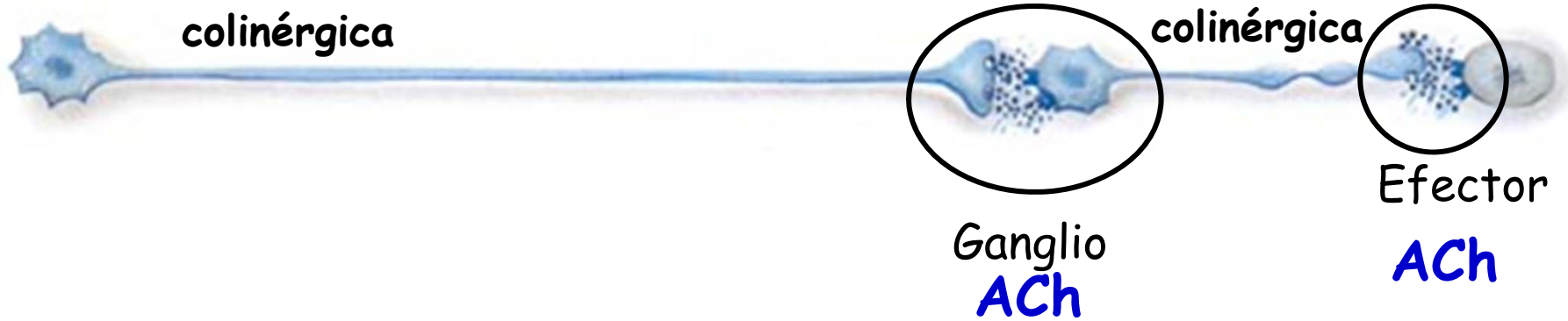


III Neurotransmisión
autonómica

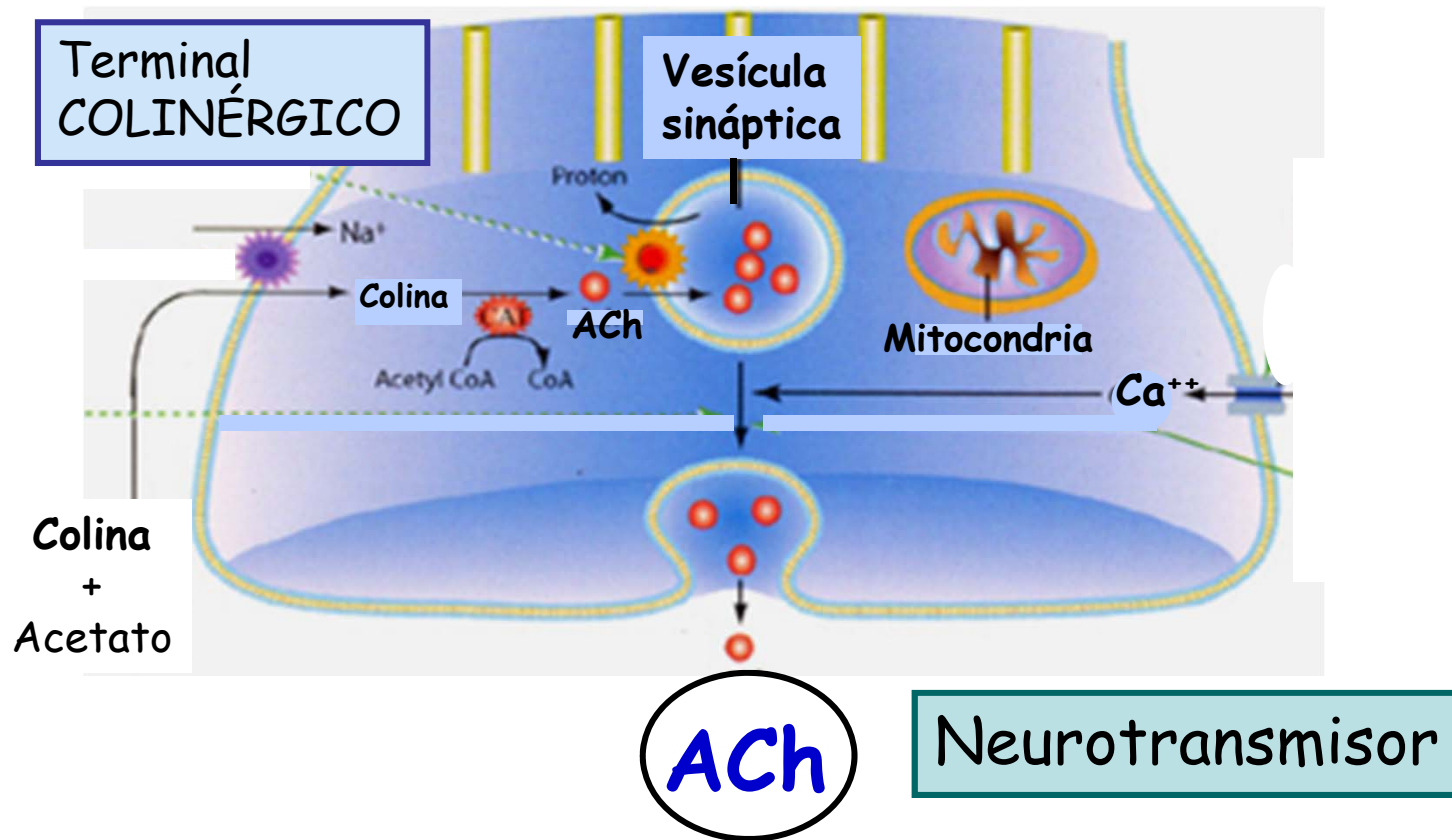
Sinapsis
Div. parasimpática

N. Parasimpática
PREganglionar

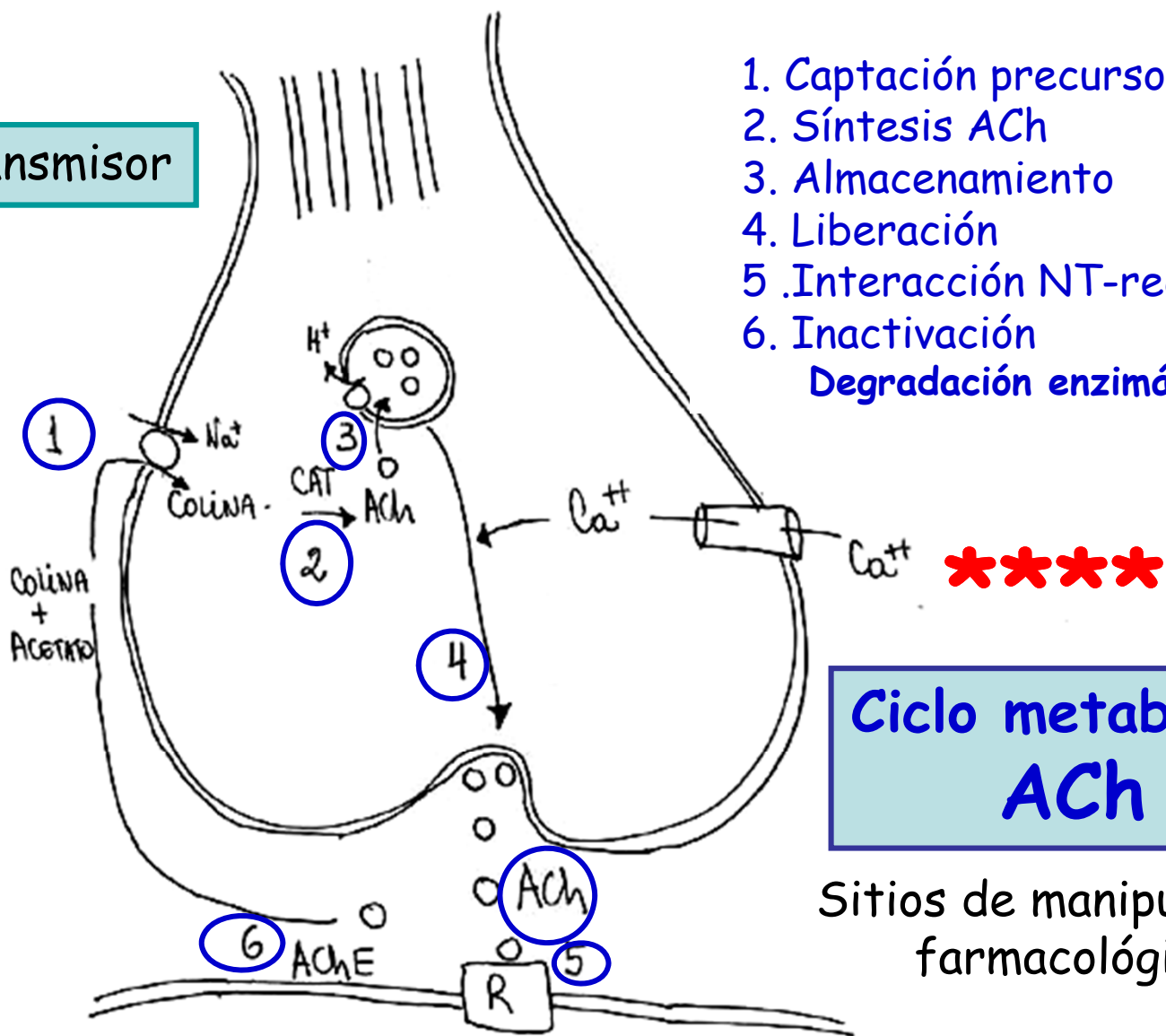
N. Parasimpática
POSGanglionar



III Neurotransmisión autonómica



Neurotransmisor



1. Captación precursor
2. Síntesis ACh
3. Almacenamiento
4. Liberación
5. Interacción NT-receptor
6. Inactivación
Degradación enzimática

Ciclo metabólico ACh

Sitios de manipulación farmacológica



III Neurotransmisión autonómica

Receptores Colinérgicos

NICOTÍNICOS
(canales Na^+/K^+)

R_{NN} Ganglios
autonómicos
Médula adrenal

MUSCARÍNICOS
(metabotrópicos)

R_{M1-3} Ganglio, Corazón
Músculo liso
Glándulas



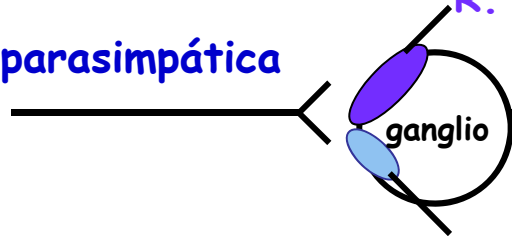
Receptores colinérgicos ubicación

F. PREganglionares

Neuronas POSganglionares

Células efectoras

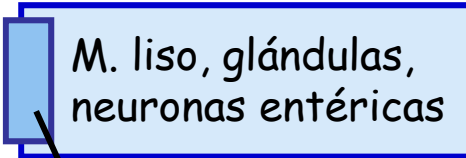
parasimpática



R. Nicotínicos (muchos)

N. Colinérgica posgangl.

R. Muscarínicos (pocos)

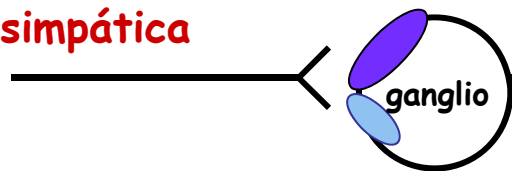


simpática



Médula adrenal

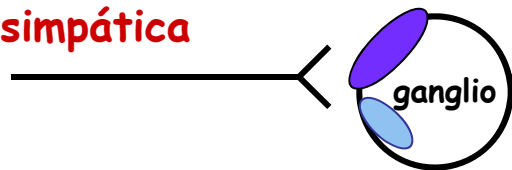
simpática



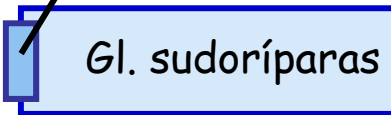
N. Adrenérgica posgangl.

R. Muscarínicos

simpática



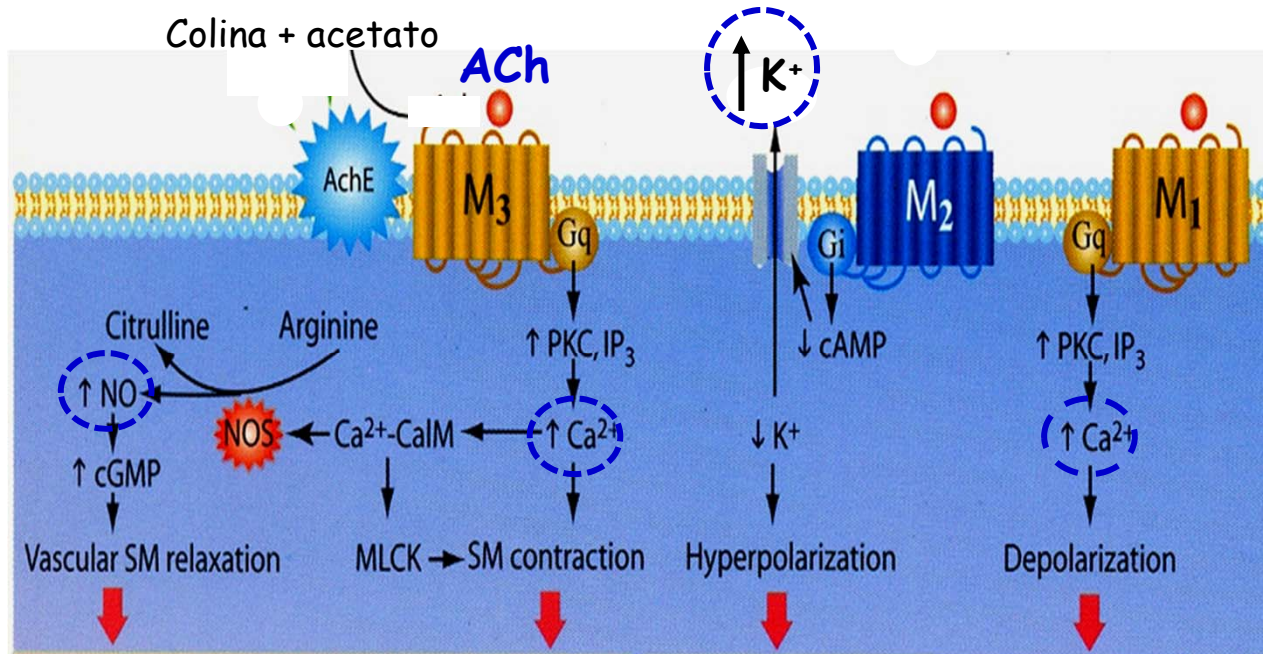
N. Colinérgica posgangl.



Receptores COLINÉRGICOS



Muscarínicos



Músculo liso

PGq PLC,
Aumento Ca^{++i}
Aumento motilidad y
Secreción
Vasodilatación

Corazón

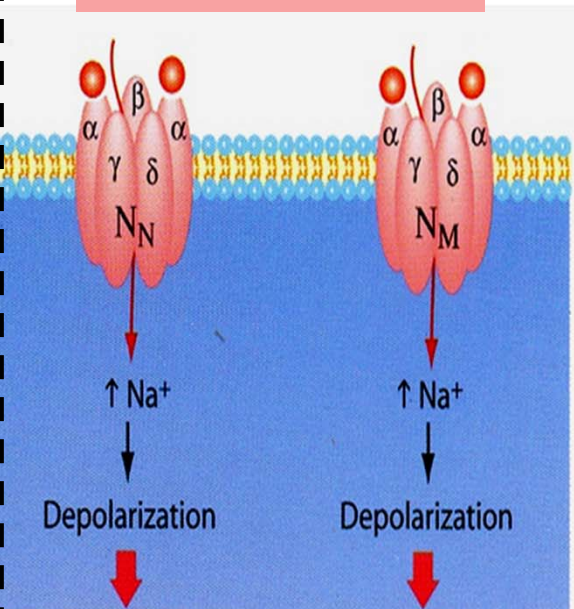
PGi AC
Disminución FC
Disminución
contracción

SNC y ganglios

PGq PLC
Aumento Ca^{++i}
PPSE lento

III Neurotransmisión autonómica

Nicotínicos



Ganglios
Autonómicos
Med. Adrenal
Canal iónico

Placa NM
Contracción
m. esquelet.

Receptores COLINÉRGICOS

R. Nicotínico

$$g_{Na^+} > g_{K^+}$$

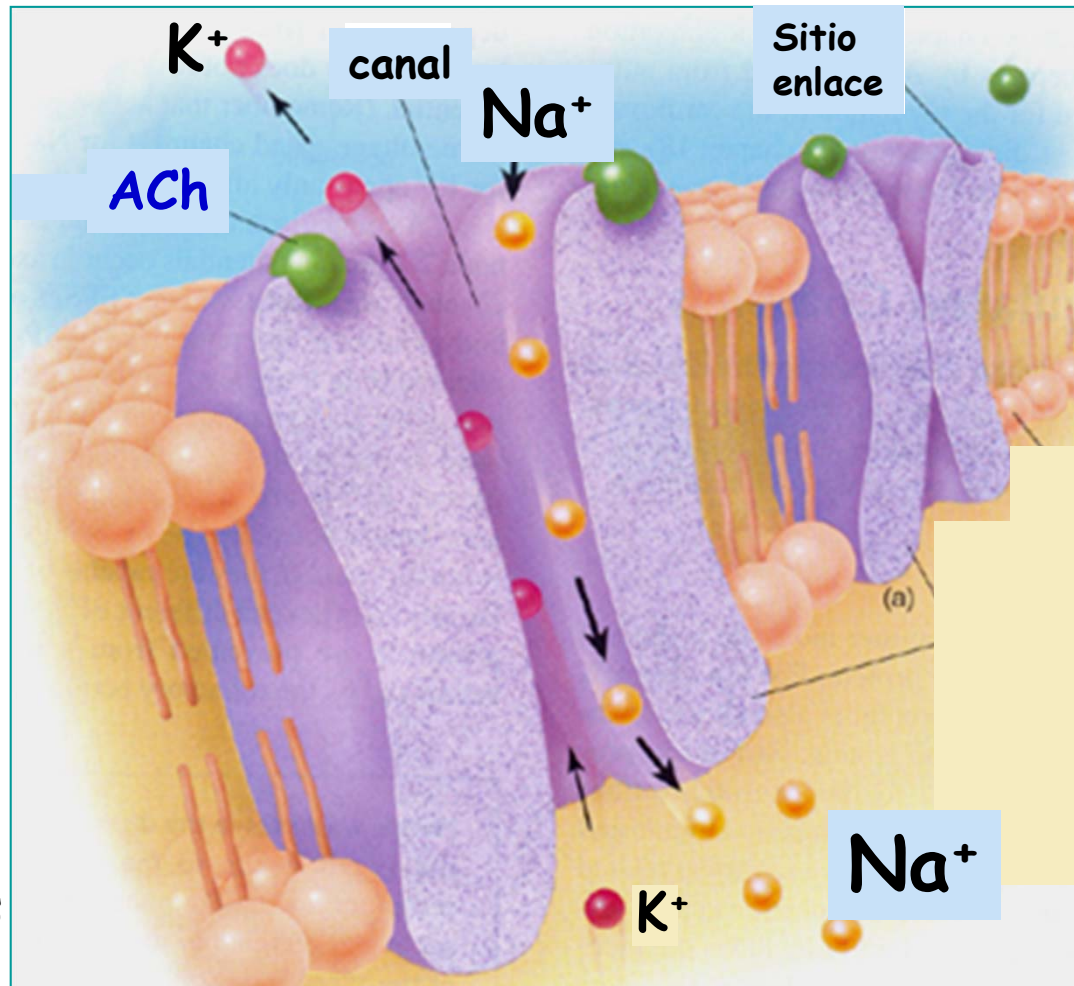
Entrada neta de cargas +



Despolarización

PPSE

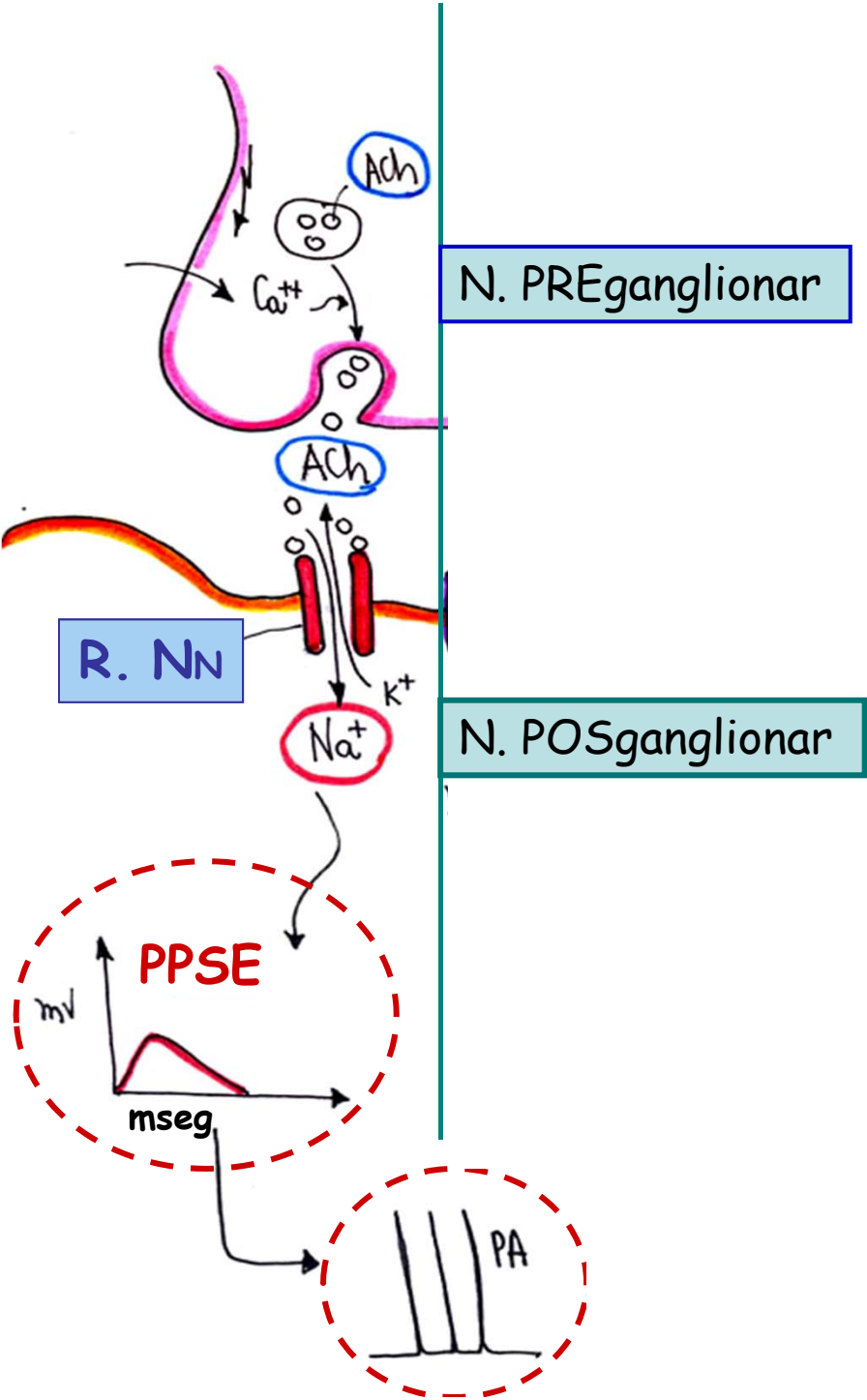
- Ganglios autonómicos
- Médula adrenal



Nicotina (+)
Hexametonio (-)

(+) agonista
(-) antagonista

RNN
Ganglio
autonómico

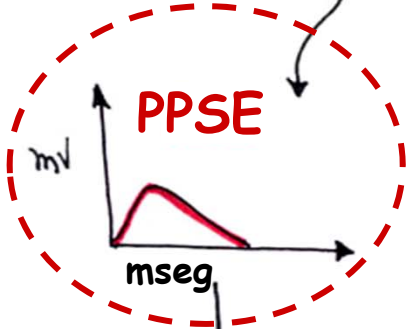


Receptores
COLINÉRGICOS

N. PREganglionar

R. NN

N. POSganglionar

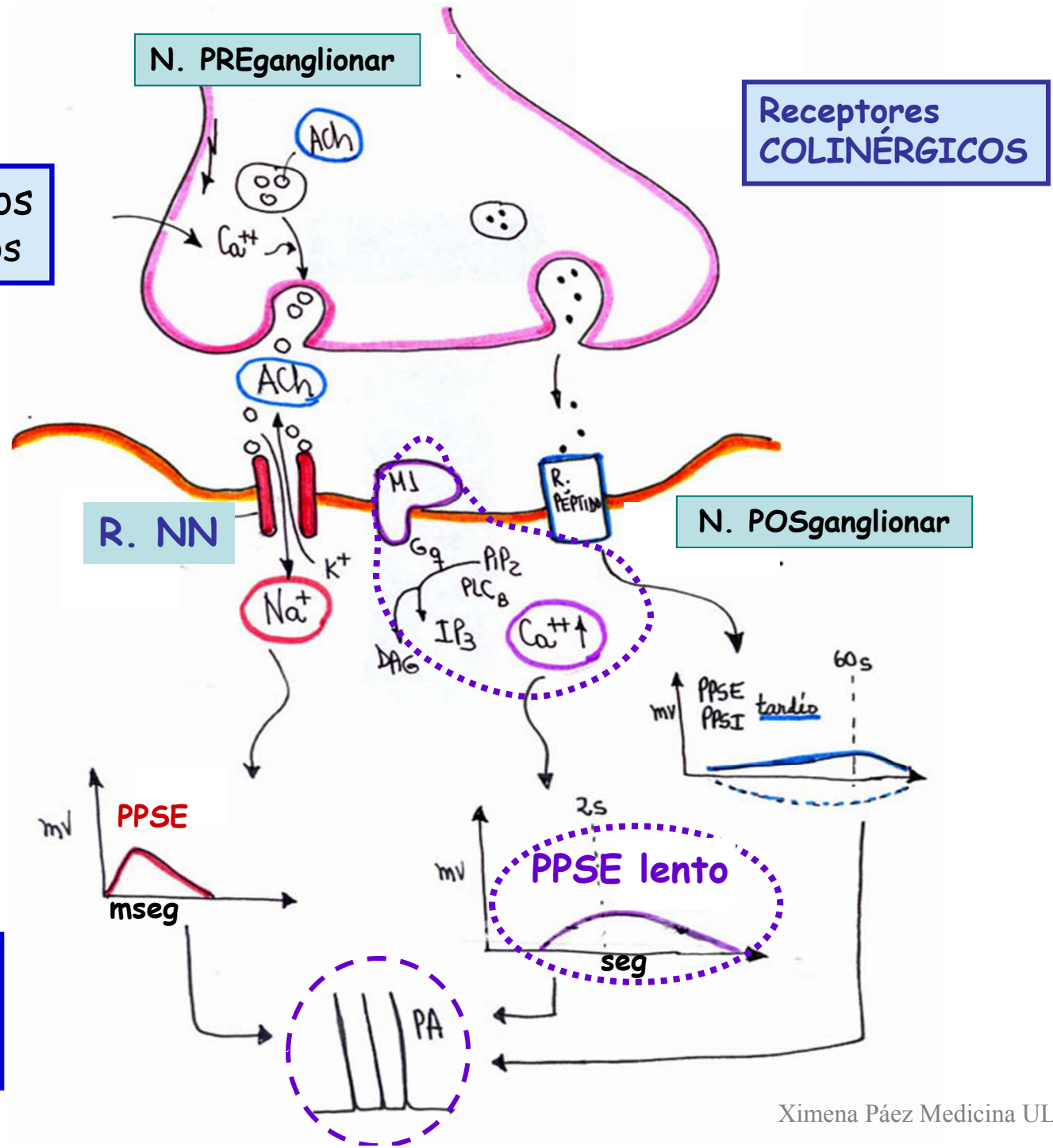


R. Muscarínicos
Metabotrópicos

R. M1
Ganglio
autonómico

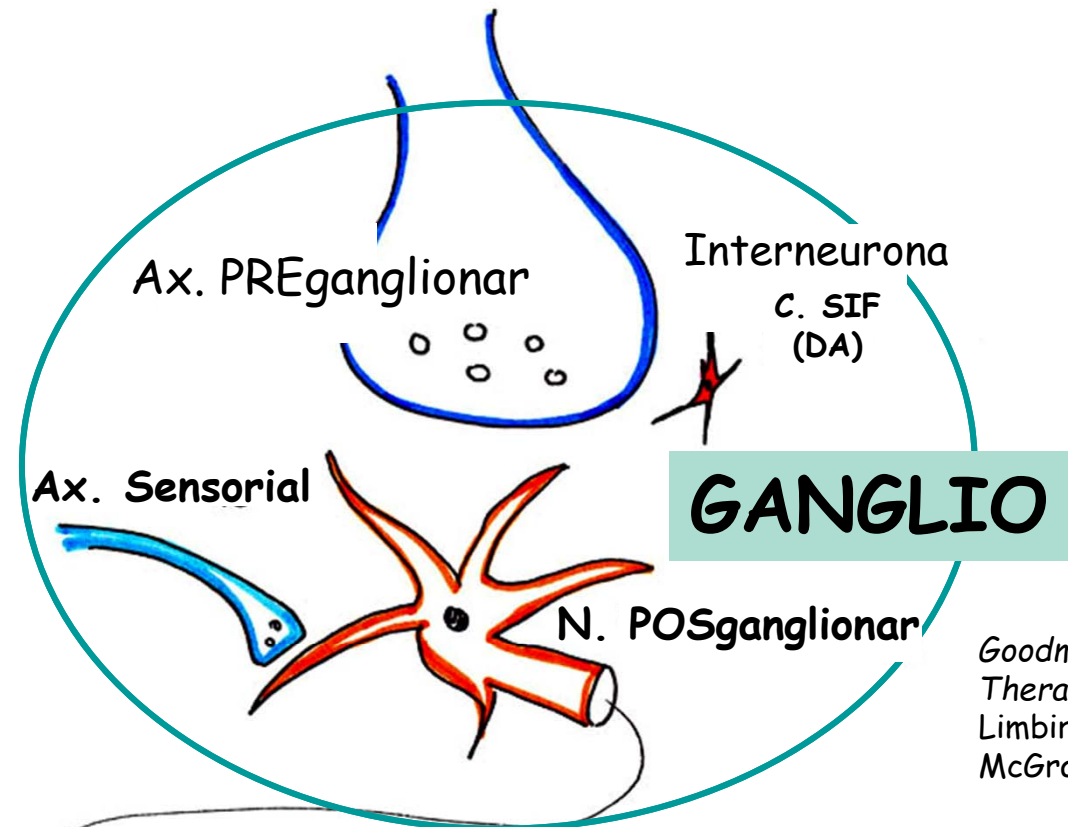
Acoplado PLC
Aumenta Ca^{++}
Despolarización
PPSE lento

Oxotremorina (+)
Atropina (-)
Escopolamina (-)

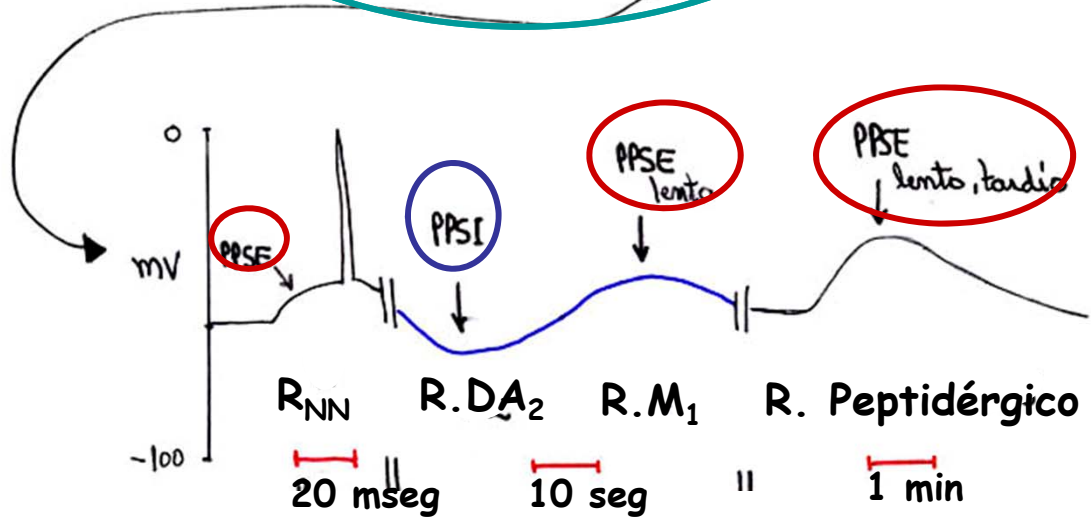


III Neurotransmisión autonómica

Transmisión en ganglios



Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird Eds. , A. Goodman Gilman Consulting Ed. McGraw-Hill, 2001.



Registro eléctrico N. ganglionar



III Neurotransmisión autonómica

Compleja!!

Transmisión en ganglios simpáticos

POTENCIAL	DURACIÓN	MEDIADOR	RECEPTOR	
PPSE rápidos	30 ms	ACh	Nicotínico	✓
PPSI lentos	2 s	DA ACh	D2 M2*	✓
PPSE lentos	30 s	ACh	M1	✓
PPSE lento tardío	4 min	GnRH	GnRH	✓

Tomado: Tabla 13-1 Review of Medical Physiology. W. Ganong. 21st Ed. 2005.

* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird Eds. , A. Goodman Gilman Consulting Ed. McGraw-Hill, 2001.

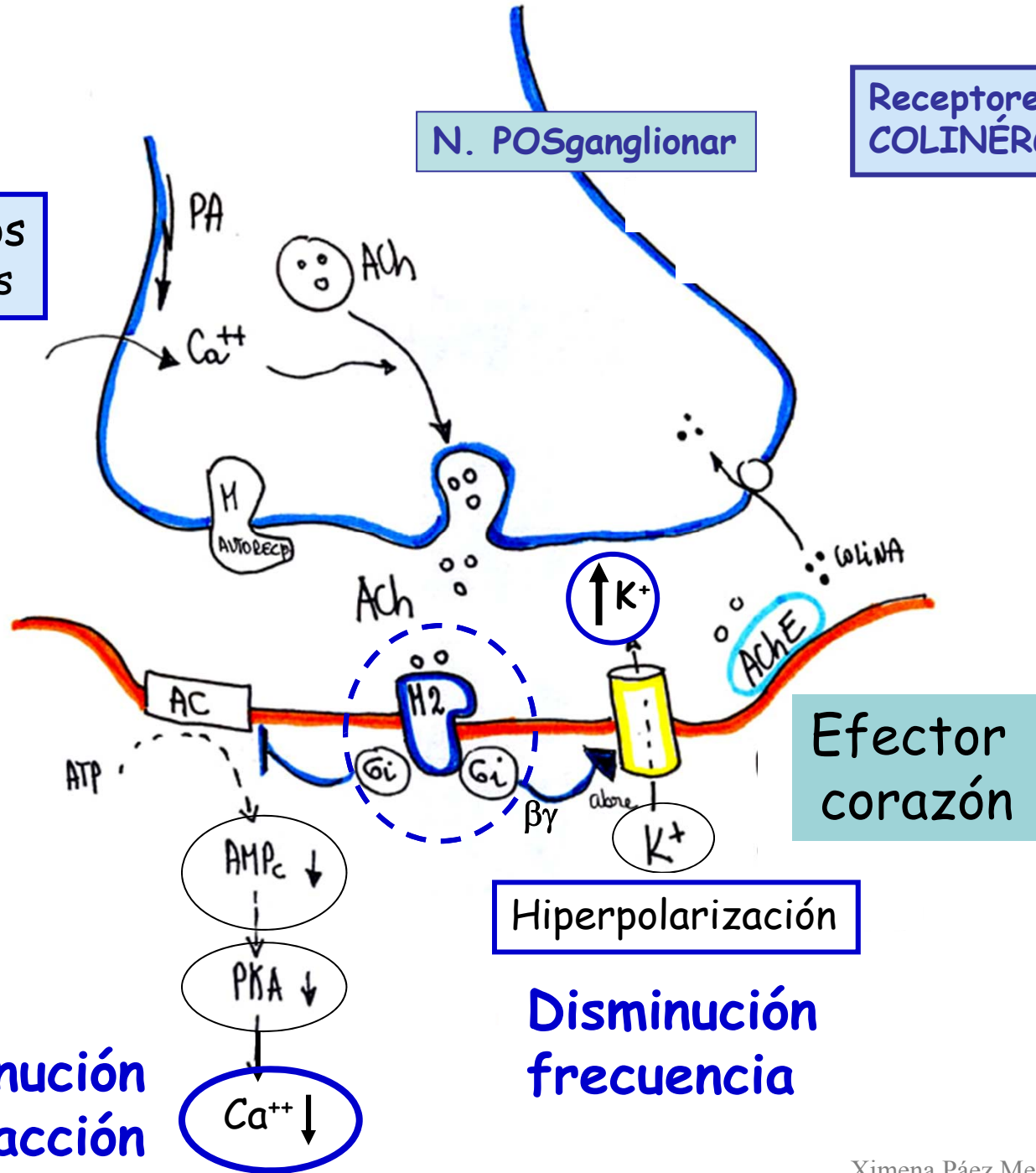
PPS son más lentos cuando son a través de receptores metabotrópicos

R. Muscarínicos
Metabotrópicos

R. M2
Corazón

N. POSganglionar

Receptores
COLINÉRGICOS



Efactor
corazón

Hiperpolarización

Disminución
frecuencia

Disminución
contracción

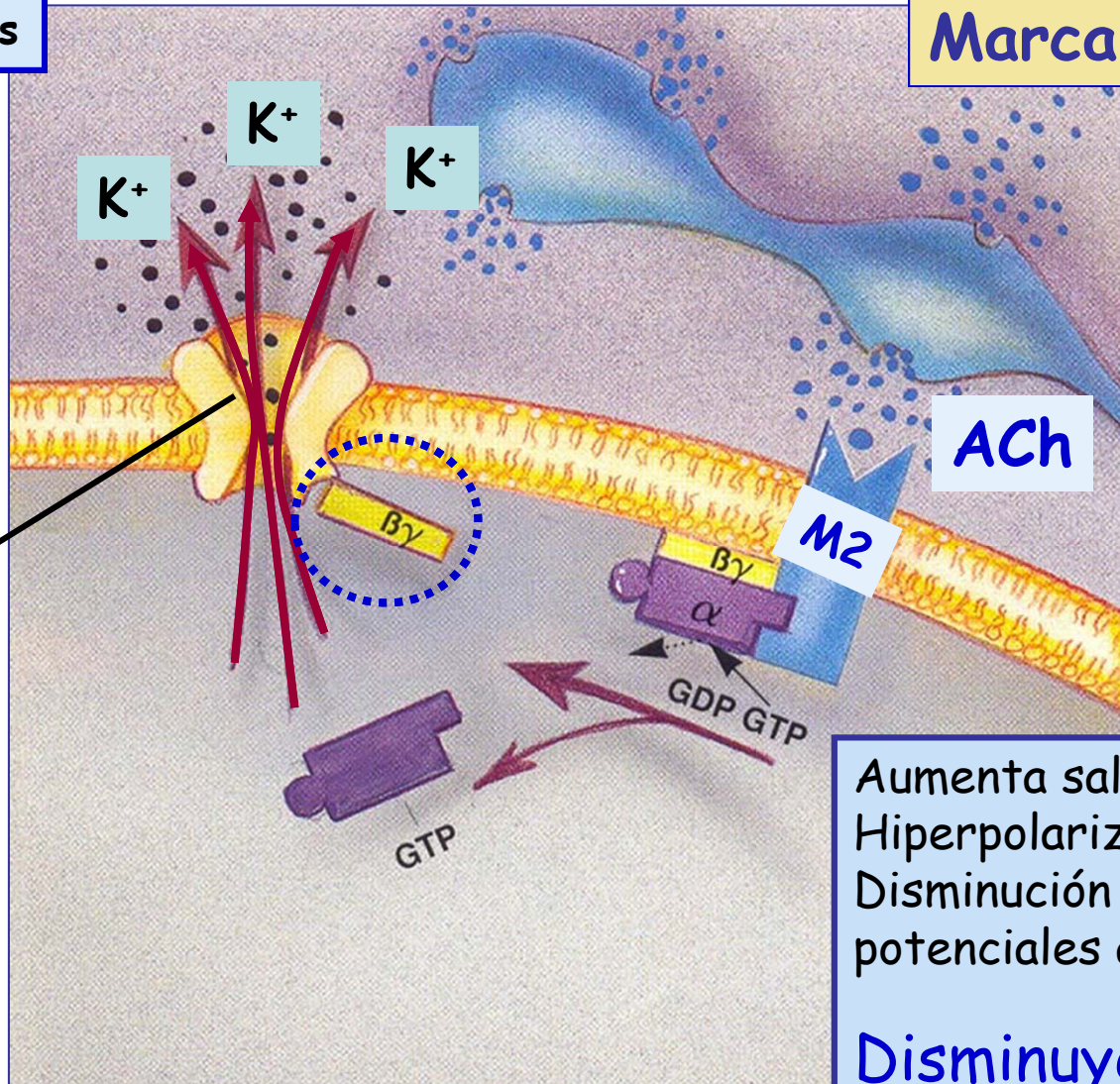
Ca²⁺ ↓

R. Muscarínicos
Metabotrópicos

Corazón
Marcapasos

R. M2
Corazón

Apertura
directa
canal K⁺



ACh

M2

βγ

α

GDP GTP

GTP

Aumenta salida K⁺
Hiperpolarización
Disminución frec.
potenciales acción

Disminuye FC

Atropina (-)

Transmisión
Parasimpática

ACh

RM2 - PGi

Gi $\beta\gamma$

Abre canales K⁺

Salen K⁺

Hiperpolarización

↓ Frecuencia potenciales acción

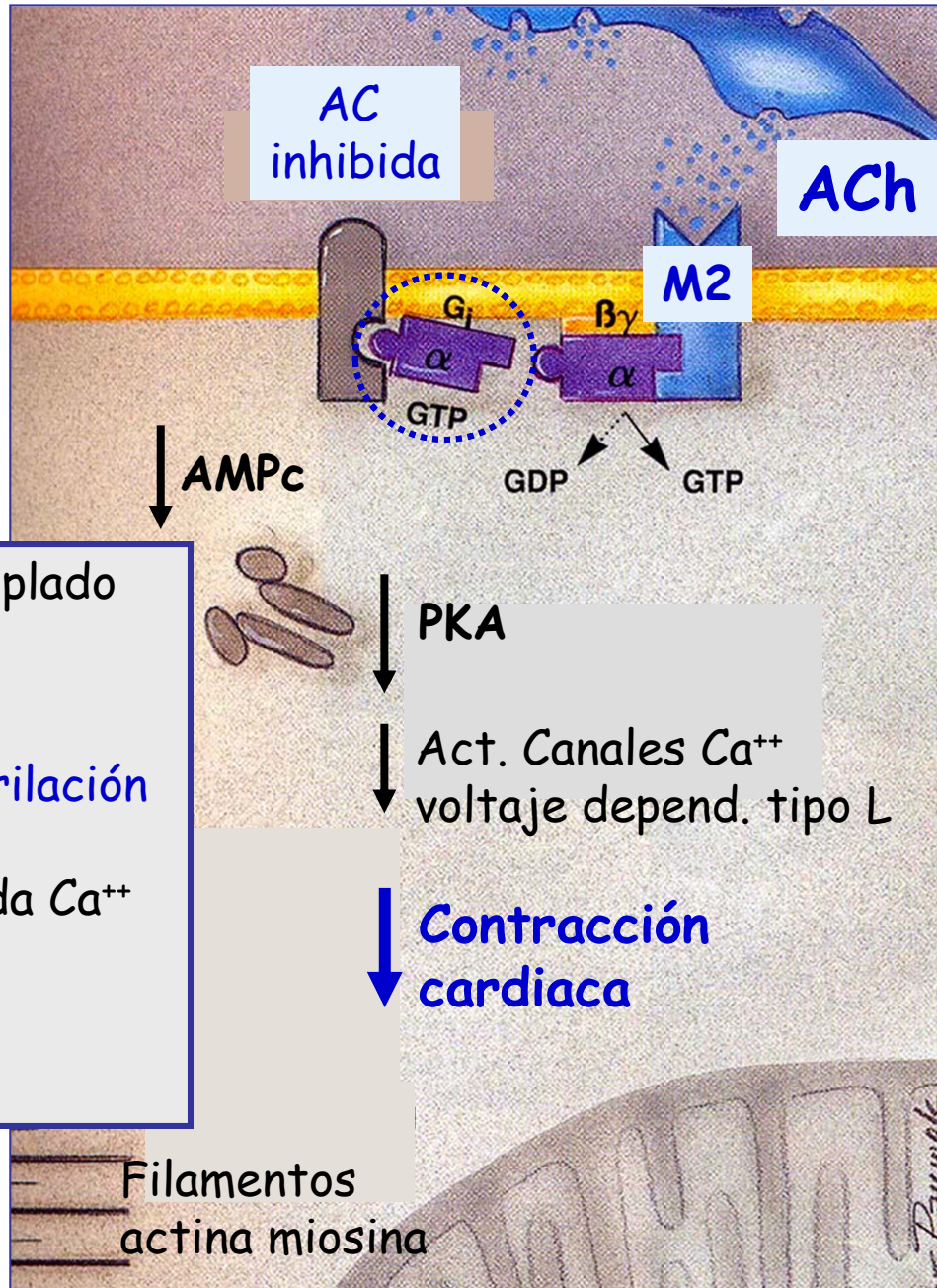
BRADICARDIA

Corazón
Marpasos

R. Muscarínicos
Metabotrópicos

R. M2

Receptor M2 acoplado a proteína Gi
Disminuye AMPc
Disminuye Fosforilación
Canales Ca⁺⁺
Disminuye entrada Ca⁺⁺
Disminuye
contracción



Corazón
Músculo

Atropina (-)

Transmisión
Parasimpática

ACh

RM2 - PGi - AC

↓ AMPc

↓ PKA

↓ Fosforilación canales Ca^{++} tipo L

↓ Ca^{++} i

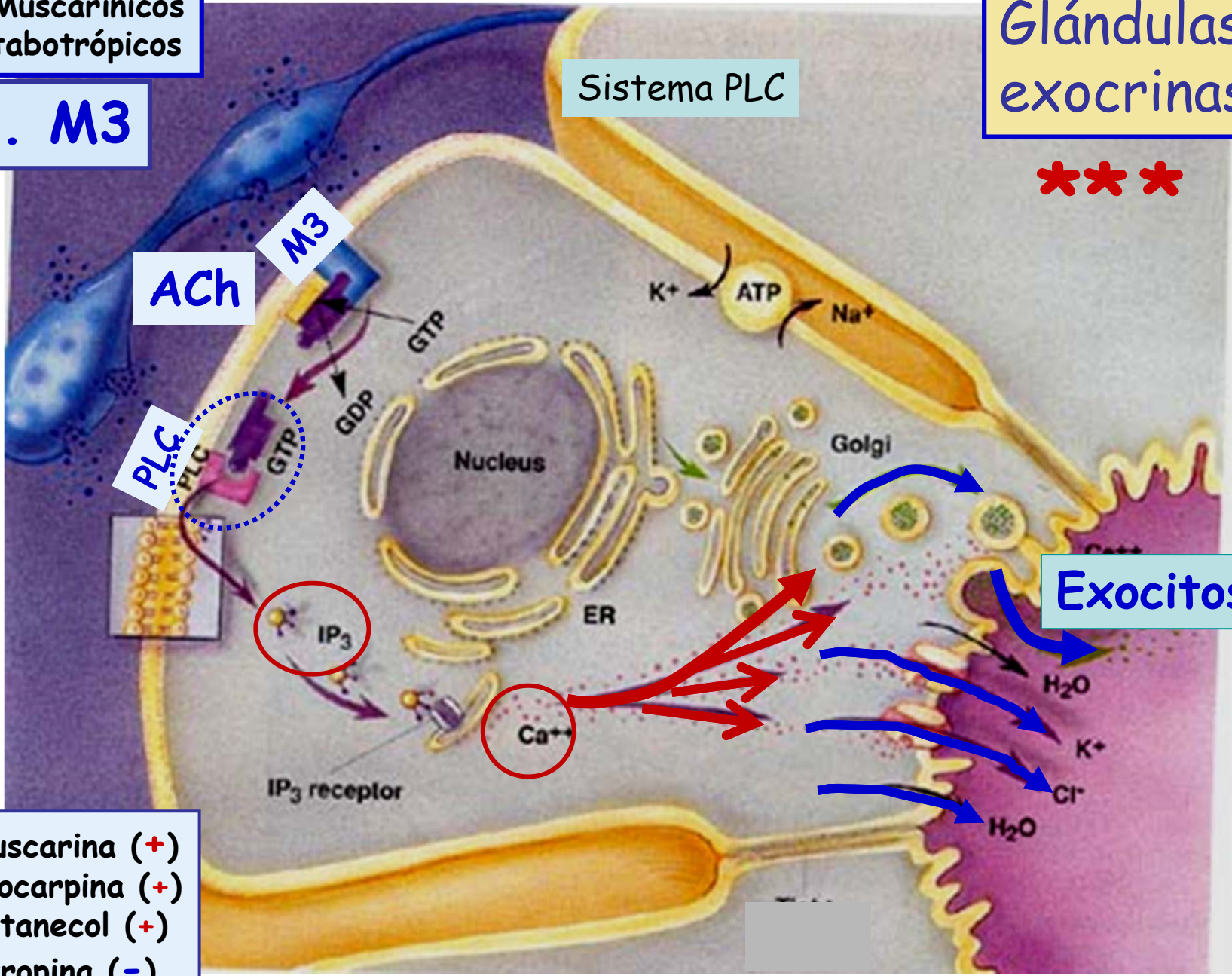
DISMINUCIÓN CONTRACCIÓN

Corazón
Músculo

R. Muscarínicos
Metabotrópicos

R. M3

Glándulas
exocrinas



ACh

M3

PLC

Sistema PLC

Ca²⁺

Exocitosis

Muscarina (+)
Pilocarpina (+)
Betanecol (+)
Atropina (-)

Transmisión
Parasimpática



ACh

RM3 - PLC

↑ IP3

↑ Ca⁺⁺ i

↑ Act canales K⁺ y Cl⁻

↑ Salida K⁺ , Cl⁻ , agua

Exocitosis gránulos

SECRECIÓN

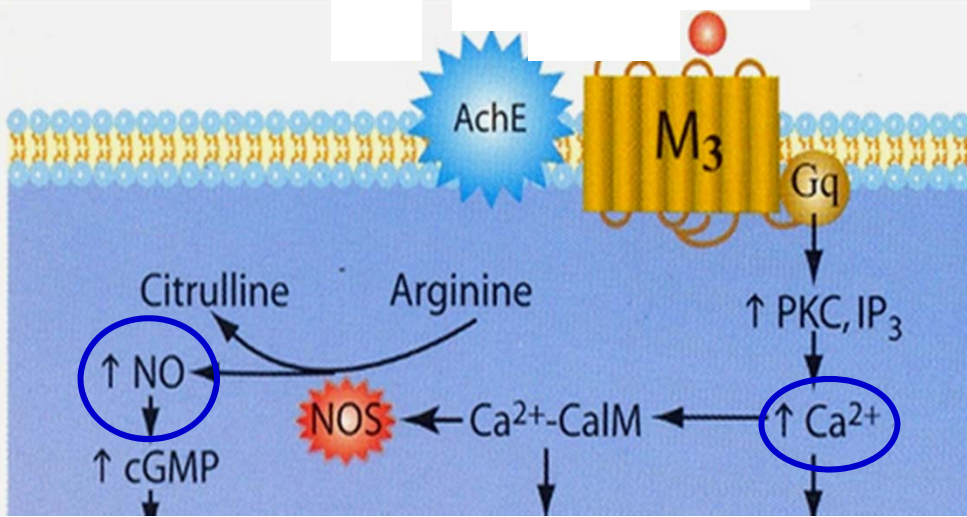
Glándulas
exocrinas

III Neurotransmisión autonómica

Transmisión Parasimpática

R. M3

ACh



Vasodilatación

Contracción m. Liso
Secreción glandular

Contrae músculo liso

- Miosis
- Músculo ciliar
- Broncoespasmo
- Contracción TGI, diarrea
- Micción

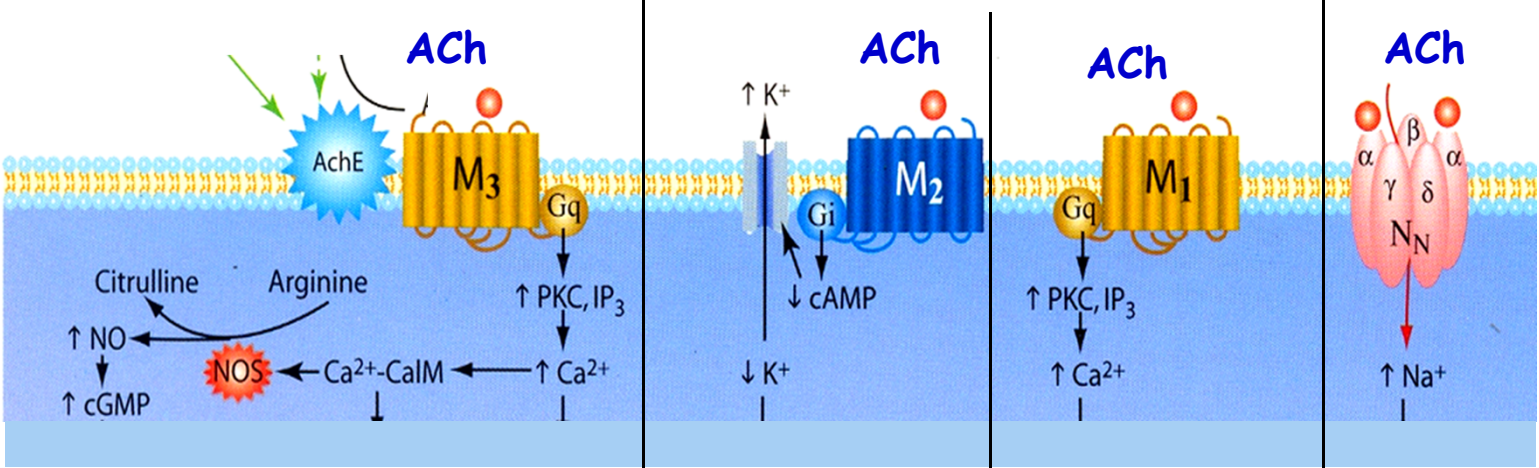
Disminuye tono esfínteres

Aumenta secreción glándulas

- Sudación
- Lagrimo, secreción nasal
- Salivación
- Sec. Bronquial
- Aumenta sec gástrica ácida

Vasodilatación por generación óxido nítrico (NO)

Acciones
R. Colinérgicos



Músculo Liso
 Miosis
 Contracción mus ciliar
 Broncoespasmo
 Contracción TGI, diarrea
 Micción
Disminuye tono esfínteres
Secreción glándulas
 Sudación
 Lagrimeo, secreción nasal
 Salivación
 Sec. Bronquial
 Aumenta sec gástrica ácida
Vasodilatación

Corazón
 Bradicardia
 Disminución de
 Contractilidad

SNC ganglios
 PPSE lento

Ganglios
 Autonómicos
 Médula adrenal
 Secreción CA

Transmisión
Parasimpática

III Neurotransmisión
autonómica



Mecanismos Señalización Intracelular

M1, M3 Gq: Ganglio autónomo, Músculo liso, Glándulas
Activación PLC, aumento Ca^{++} i,
PPSE, aumento **contracción**,
exocitosis, aumento **secreción**

Sistema PLC

M2 Gi: Cardiomiocitos

Disminuye activación AC, disminuye AMPc,
disminuye PKA, disminuye fosforilación
canales Ca^{++} voltaje dependientes L,
disminuye Ca^{++} i, **disminuye contracción**

Sistema AC

Marcapasos

Subunidad $\beta\gamma$ de Gi abre canal K^+ ,
hiperpolarización, disminuye frecuencia PA
disminuye FC

Apertura directa
Canal K^+



Receptores colinérgicos y respuesta a la ACh

Receptor	Tejido	Respuesta	Mecanismo
NICOTÍNICO N_M	Músculo esquelético	Despolarización, producción PA, contracción muscular	ACh abre canal iónico , entra Na ⁺ y sale K ⁺ , carga neta de entrada: cargas positivas
NICOTÍNICO N_N	Ganglios autonómicos	Despolarización, activación neuronas posganglionares PPSE	ACh abre canal iónico entran cargas positivas
MUSCARÍNICO (M₃)	Músculo liso, glándulas	Despolarización y contracción músculo liso, secreción glandular	ACh activa r. metabotrópico , abre canales intracel de Ca ⁺⁺ y aumenta Ca ⁺⁺ citosólico
MUSCARÍNICO (M₂)	Corazón	Hiperpolarización, disminuye FC, enlentece tasa de despolarización espontánea	ACh activa r. metabotrópico , abre canales K ⁺

Tomado de: Tabla 9-6 S.I. Fox. *Human Physiology*. 10th edition McGraw-Hill. 2008.



Transmisión Colinérgica

NT	Receptor	Efectores	2do mens.	Efecto
ACh	N _N	N. posgangl.	-	Despolarización membrana postsináptica
ACh	M ₃	Detrusor vejiga		Aumento Ca ⁺⁺ i, contracción mus liso
ACh	M ₂	Cardiomiocitos	AMPc	Disminución Ca ⁺⁺ i y fuerza contracción
ACh	M ₂	Marcapasos cardiacos	Gi βγ	Aumento gK ⁺ hiperpolarización, Disminución frec. potenc. acción
ACh	M ₃	C. secretoras	IP3	Aumento Ca ⁺⁺ i, eflujo K ⁺ , Cl ⁻ , y H ₂ O, exocitosis dependiente de gránulos secretores
ACh	M ₃	Mus liso vascular/ C. endoteliales		Vasodilatación vía liberación de NO de c. endoteliales

Transmisión
Colinérgica



Receptores, mecanismos señales, NT

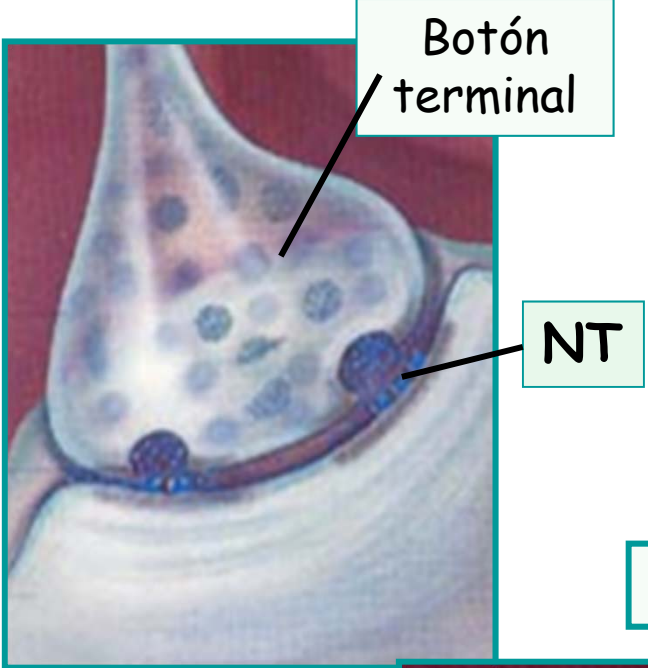
Metabo- trópicos	M1 M2 M3	Aumento IP3, Ca ⁺⁺ Disminución AMPc; Aumento gK ⁺ Aumento IP3, DAG, aumento Ca ⁺⁺ⁱ	ACh
Ionotró- pico	Nn	Aumento gNa ⁺ , gK ⁺	

SNA

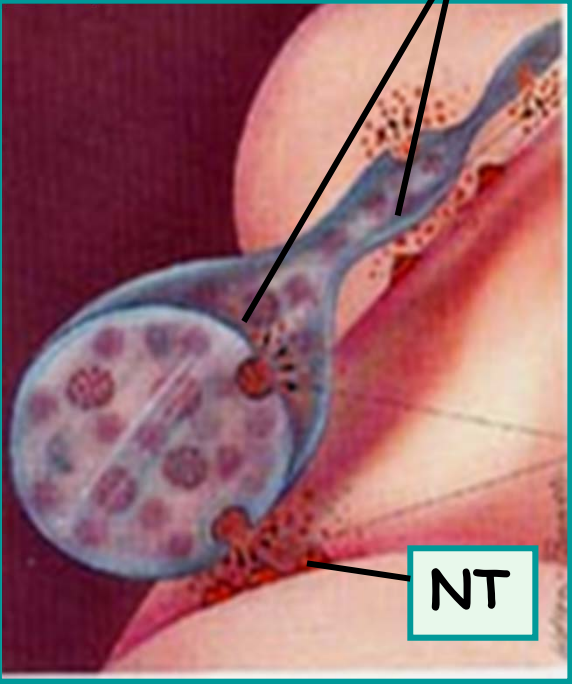
III Neurotransmisión autonómica

2da. parte

- T. Química Div. Parasimpática
- T. Química **Div. Simpática**



Varicosidades



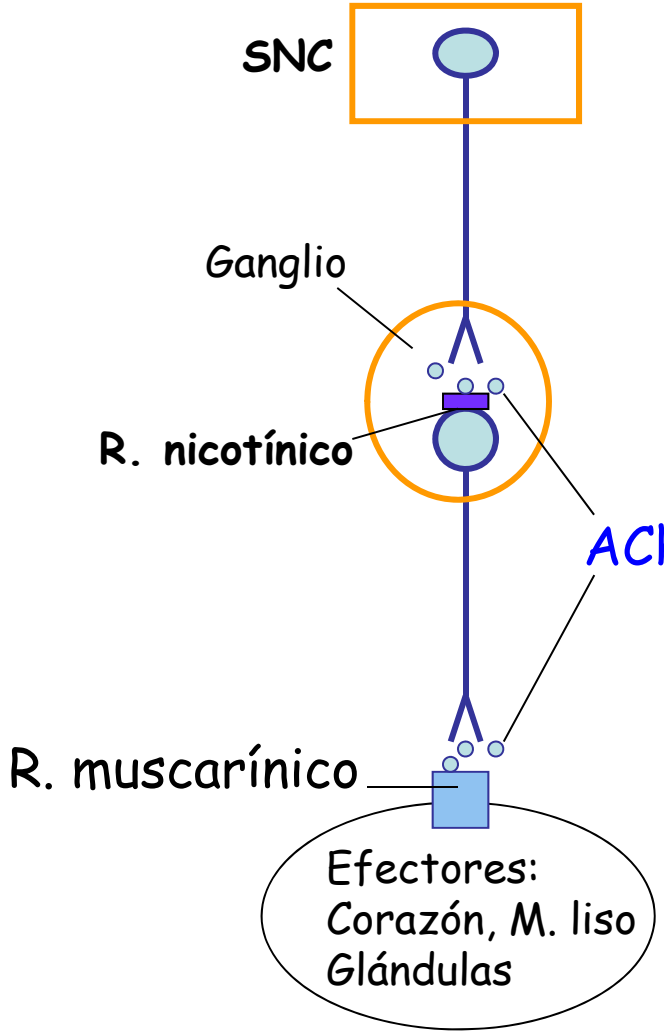
2da. parte

- T. Química Div. Parasimpática
- T. Química **Div. Simpática**

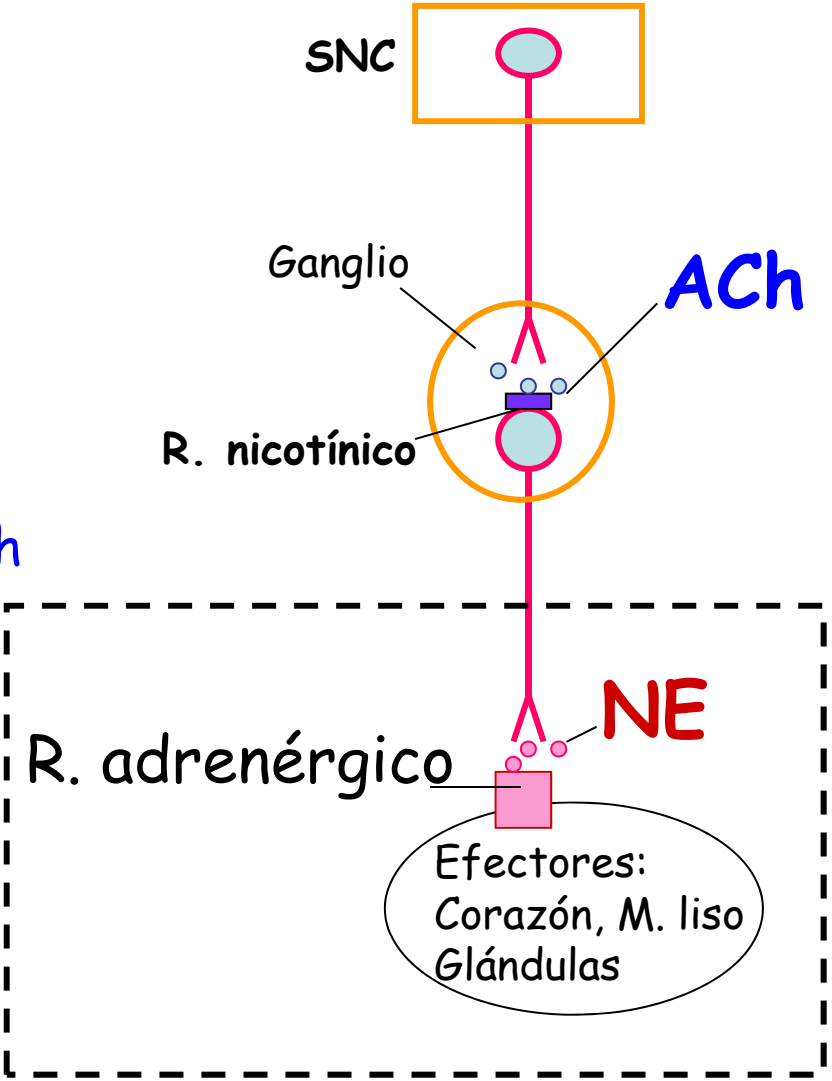
Transmisión Química
Simpática

- Sinapsis
- Ciclo Neurotransmisores **NE, E**
- Receptores **adrenérgicos**
- Mecanismos Señalización Intracelular
- Ejemplos:
 - Vasos, efecto **$\alpha 1$**
 - Corazón marcapasos, efecto **$\beta 1$**
 - Corazón miocitos, efecto **$\beta 1$**
 - Bronquio músculo liso, efecto **$\beta 2$**

Vía parasimpática

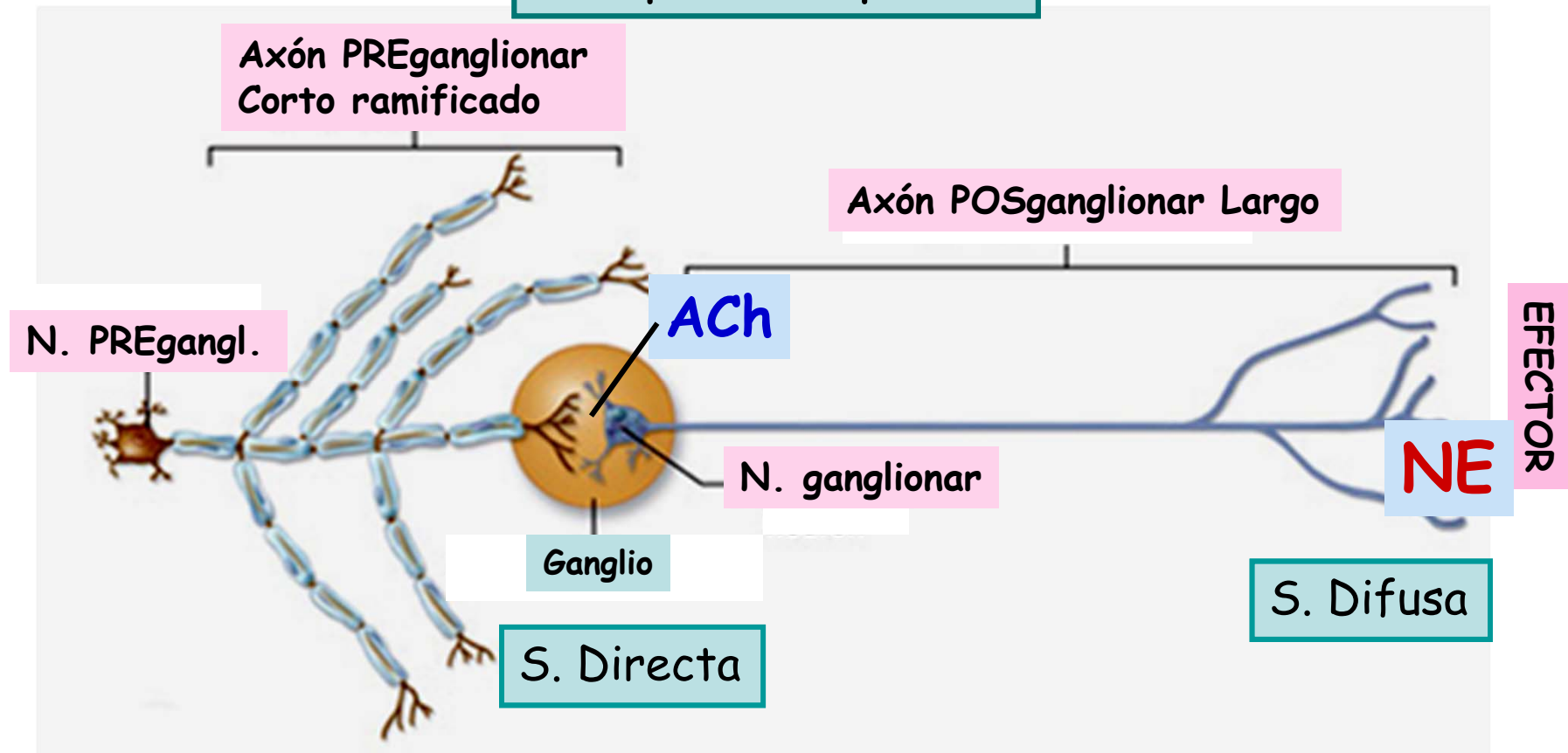


Vía simpática



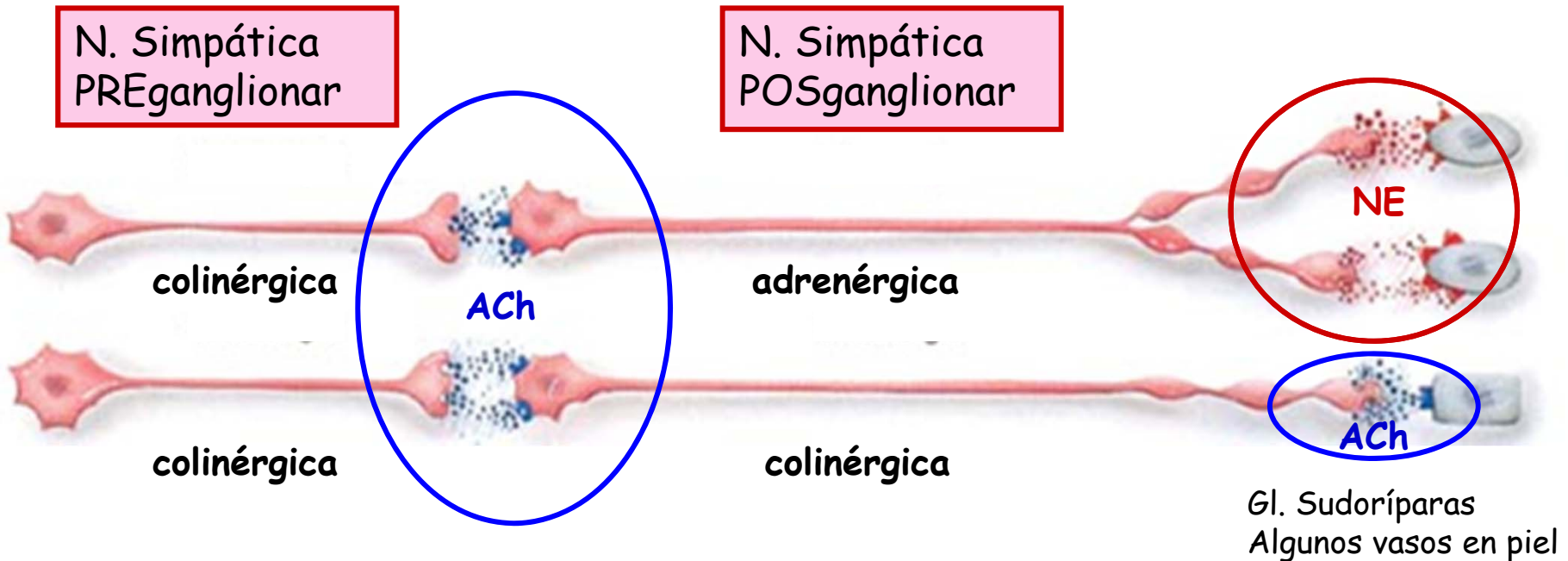
III Neurotransmisión
autonómica

Sinapsis Simpática

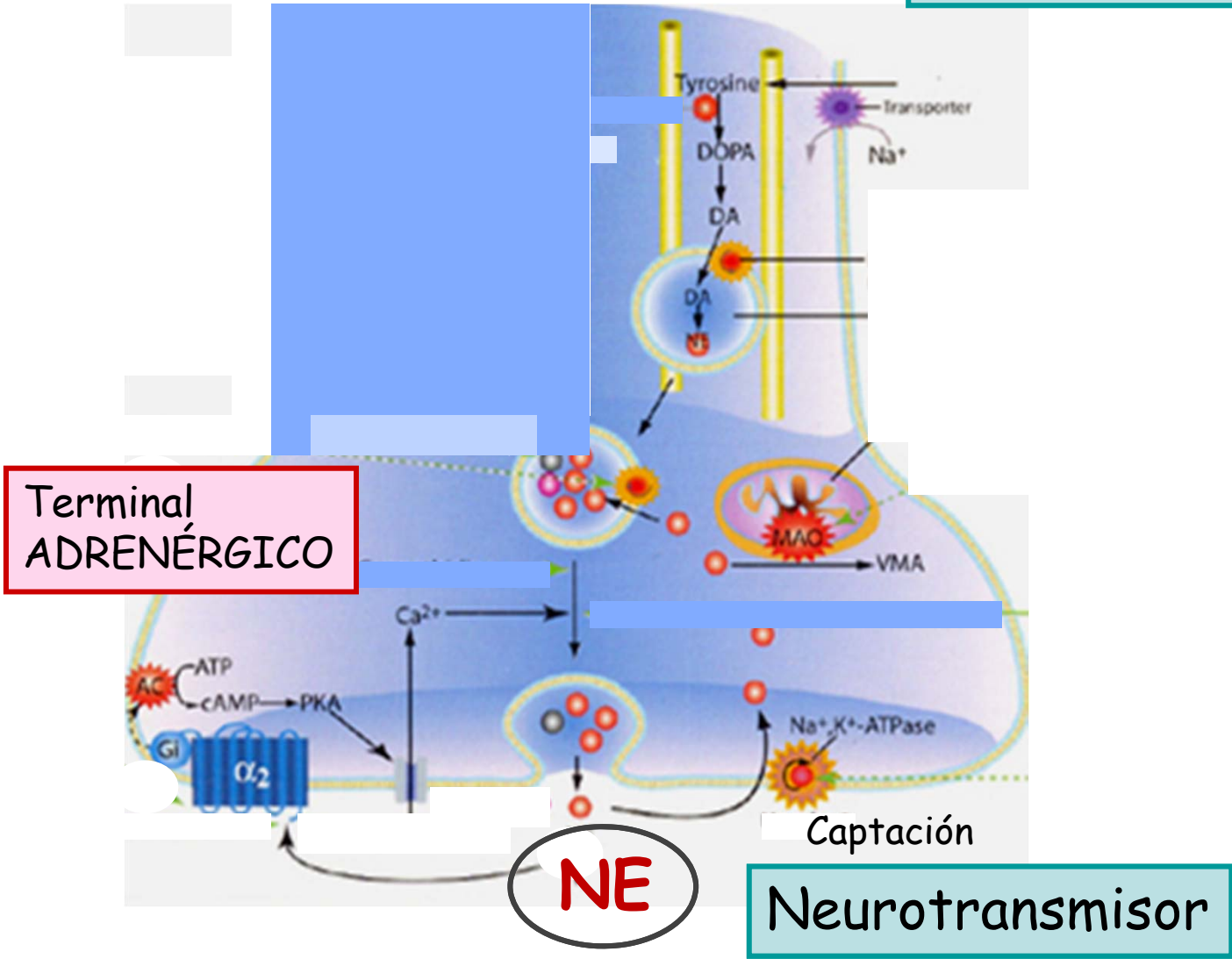


III Neurotransmisión autonómica

Sinapsis Simpática

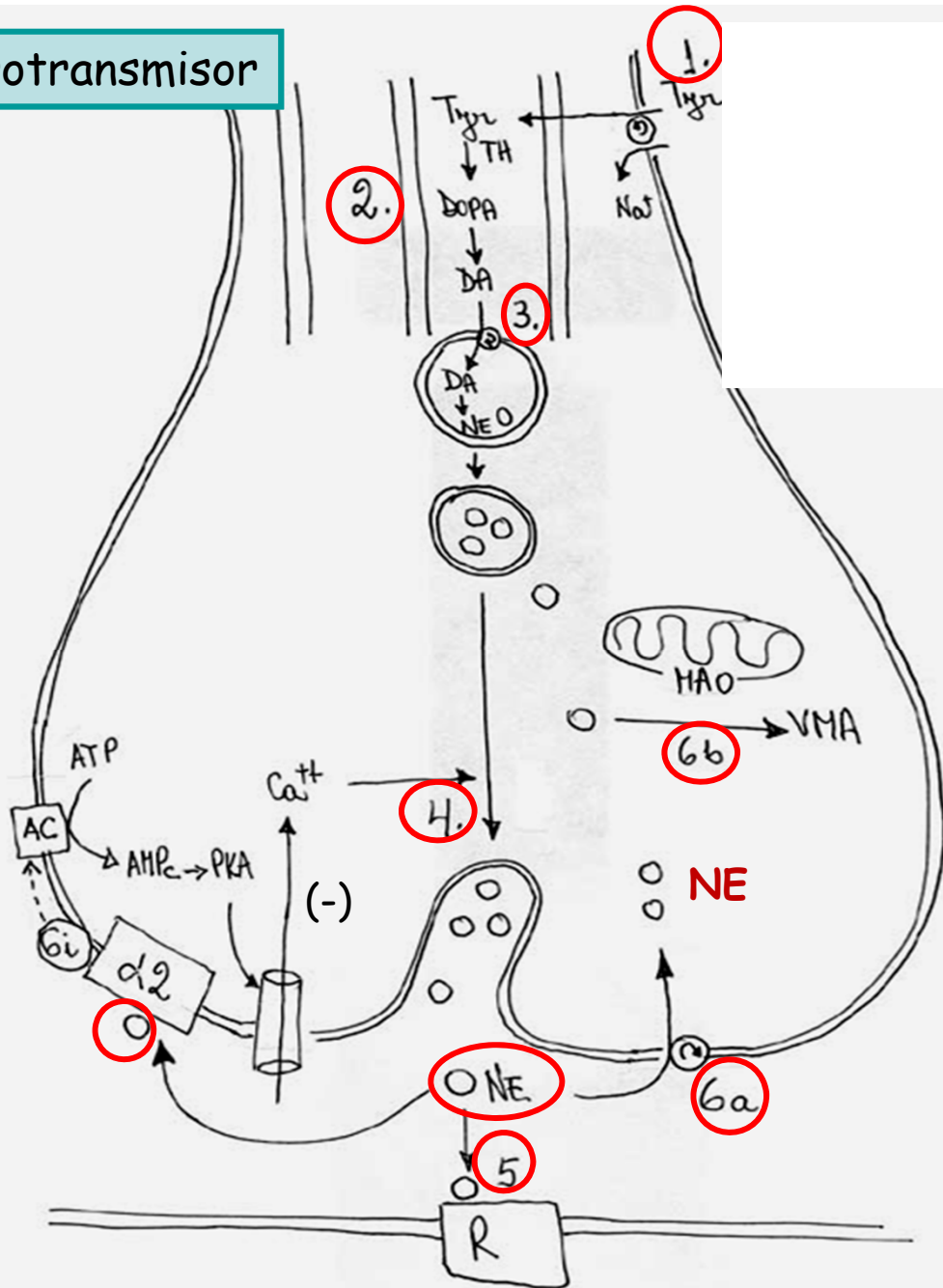


III Neurotransmisión autonómica



Tomado: H. Shen *Drugs affecting adrenergic transmission*. Memocharts

Neurotransmisor



1. Captación precursor
2. Síntesis NE
3. Almacenamiento
4. Liberación
5. Interacción NT-receptor
6. Inactivación

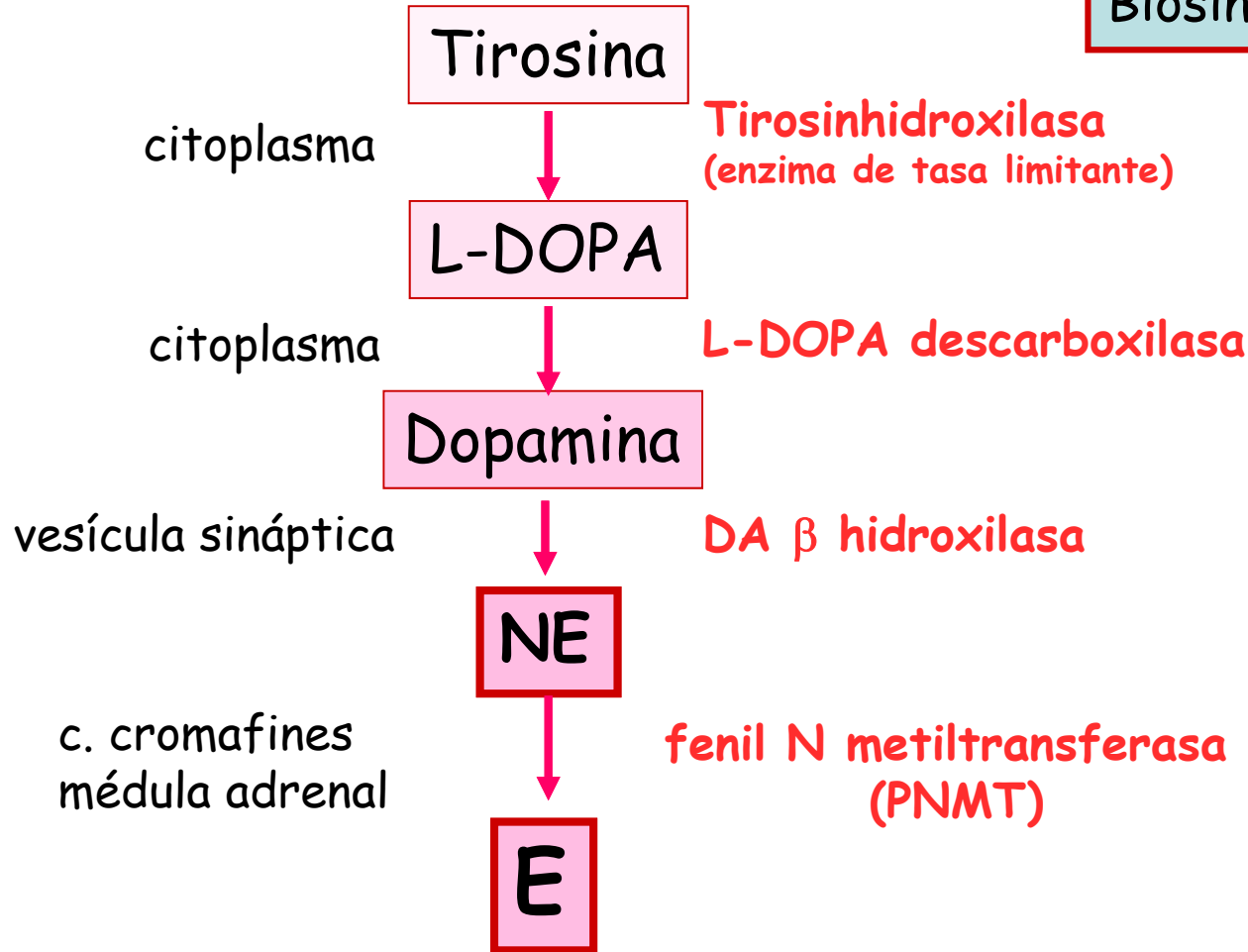
- a. Captura
- b. Degradación enzimática

Ciclo metabólico NE

Sitios de manipulación farmacológica

III Neurotransmisión
autonómica

Biosíntesis NE-E



Inactivación de CA



- Recaptura en el terminal
lo más importante

- Degradación enzimática

MAO:

intraneuronal regula cantidad de
NE en vesículas

COMT:

en hígado inactiva CA circulantes

III Neurotransmisión autonómica

Degradación Enzimática

PERIFERIA sangre



TERMINAL SIMPÁTICA

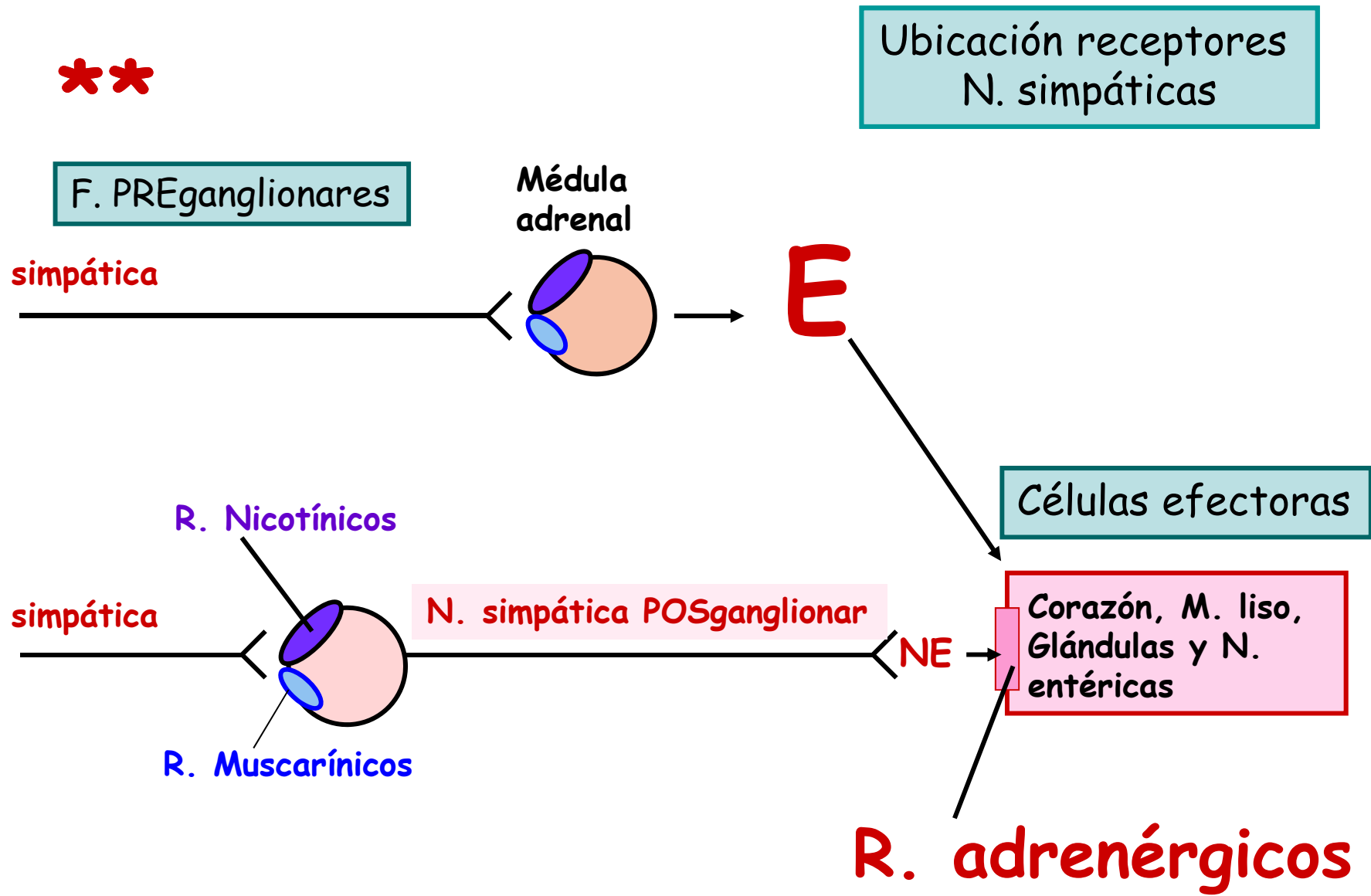


*Aumentadas en sangre y orina en **Feocromocitomas**

Receptores

R. ADRENÉRGICOS
(metabotrópicos)

ALFA y BETA



Transmisión
Simpática

III Neurotransmisión
autonómica

Receptores Adrenérgicos

α excitadores

contracción m. liso
vasoconstricción
contracción esfínteres

Excepción:
Inhibidores en **TGI**

β inhibidores

relajación m. liso
relajación bronquios
relajación m. liso intestinal
relajación vesícula, útero, vejiga
relajación vasos coronarios,
pulmonares y de m. esquelético

Excepción:
Excitadores en **Corazón**

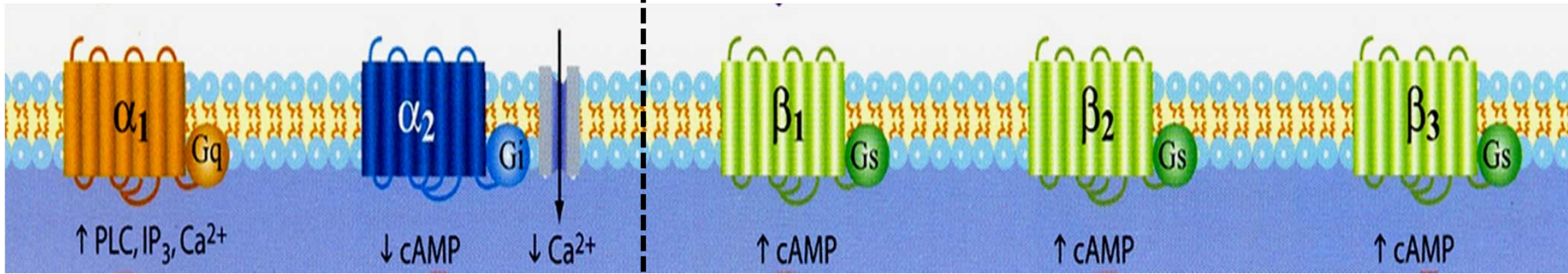
III Neurotransmisión autonómica

Receptores ADRENÉRGICOS



Alfa

Beta



α1
Activan PLC
abundantes,
amplia
distribución

Vasos
Esfínteres
Ojo

α2
Inhiben AC
inhibidores
moderada
distribución

Terminal
nervioso
M. liso GI, GU

Todos activan AC

β1 igual
afinidad
E - NE

Corazón
C. yuxtagl.
del riñón

β2 abundantes
inhibidores
> afinidad E

Bronquios, hígado
vejiga, vesícula, útero,
vasos coronarios, vasos
pulmonares, vasos m.
esquelético

β3
>afinidad NE

Tejido
adiposo

Receptores Adrenérgicos

****** R. α más sensibles a **NE**

$\alpha 1$ los más abundantes

$\alpha 2$ en terminales simpáticos
inhiben liberación NE

****** R. β más sensibles a **E**

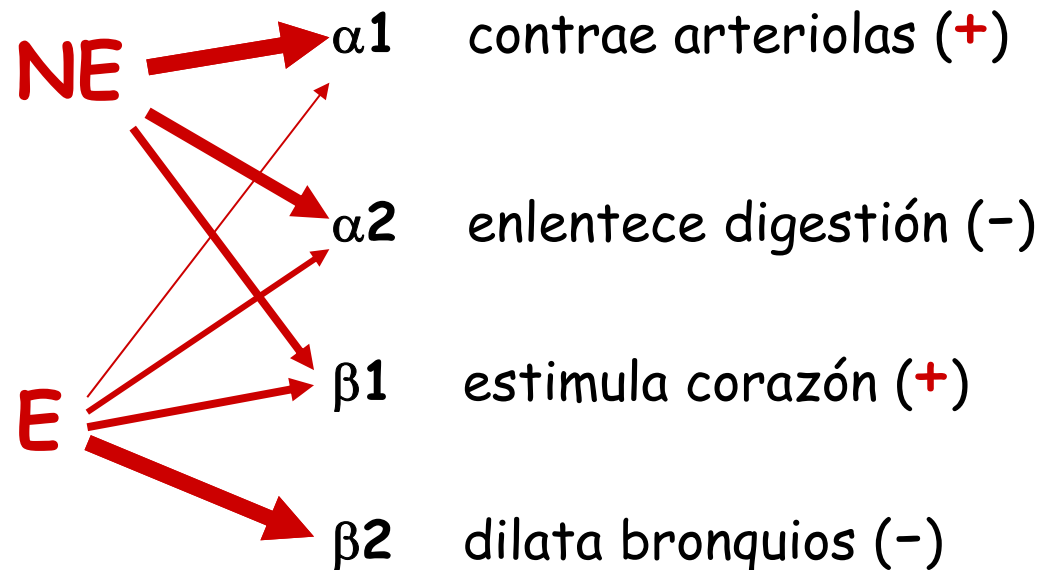
$\beta 2$ los más abundantes



Acción diferencial de NE y E

- **E** mayor afinidad por receptores **$\beta 2$** ,
acción sobre corazón, $\beta 1$ y $\beta 2$
acción relajante sobre m. liso $\beta 2$
(vascular, bronquial, GI, GU)
- **E** actúa en vasos sobre $\alpha 1$ y $\beta 2$,
débil vasoconstricción
- **NE** mayor afinidad por receptores **$\alpha 1$** ,
fuerte vasoconstricción
- **NE** neuronal limitada afinidad por $\beta 2$

Acción diferencial de NE y E
sobre receptores





Mec. Señalización Intracelular

$\alpha 1$

Activa fosfolipasa C (PLC)

Aumenta Ca^{++i}

Vasoconstricción

Constricción esfínteres

Saliva espesa

$\alpha 2$

Inhibe adenililciclase (AC)

Disminuye AMPc

Inhibe liberación NT

Inhibe motilidad y secreción TGI

Inhibe secreción pancreática

$\beta 1$

Activa adenililciclase (AC)

Aumenta AMPc

Taquicardia

Liberación renina

$\beta 2$

Activa adenililciclase (AC)

Aumenta AMPc

Broncodilatación

Relajación vesícula, útero, vejiga

Vasodilatación coronaria, pulmonar,

vasos m. esquelético

$\beta 3$

Activa adenililciclase (AC)

Aumenta AMPc

Lipolisis

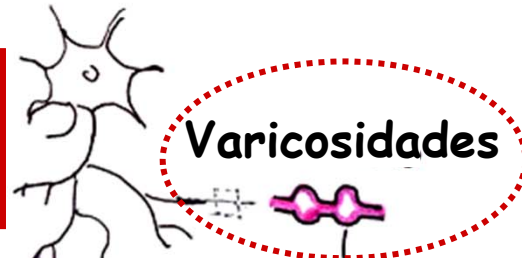
Transmisión adrenérgica

Varicosidades de
terminales autonómicos
simpáticos en
pared intestinal

Axones simpáticos
(Tirosohidroxilasa=verde)
Plexo mientérico ratón

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Immunohistochemistry.png>

Transmisión adrenérgica



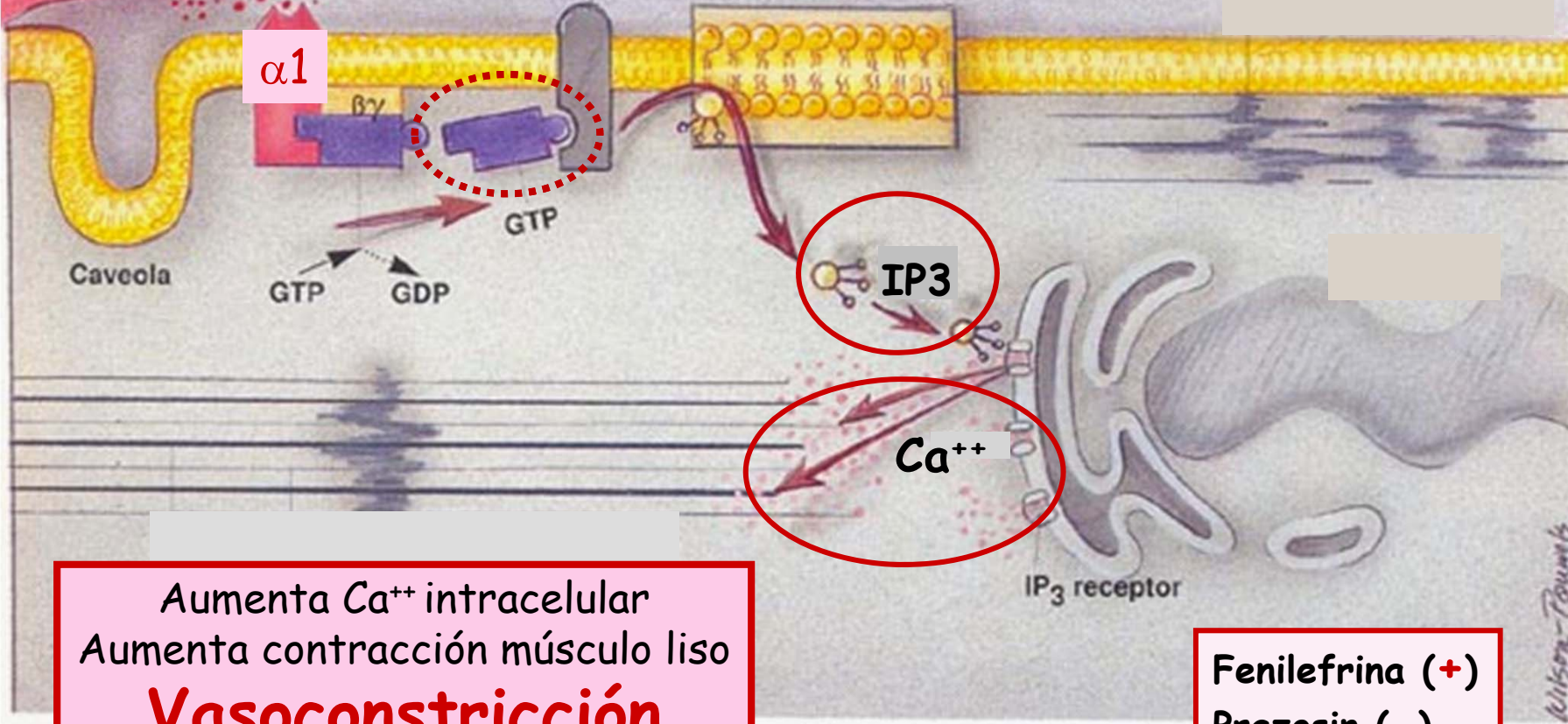
Receptores
adrenérgicos

Músculo liso
Vascular

R. α_1

NE

Fosfolipasa C



Aumenta Ca^{++} intracelular
Aumenta contracción músculo liso
Vasoconstricción

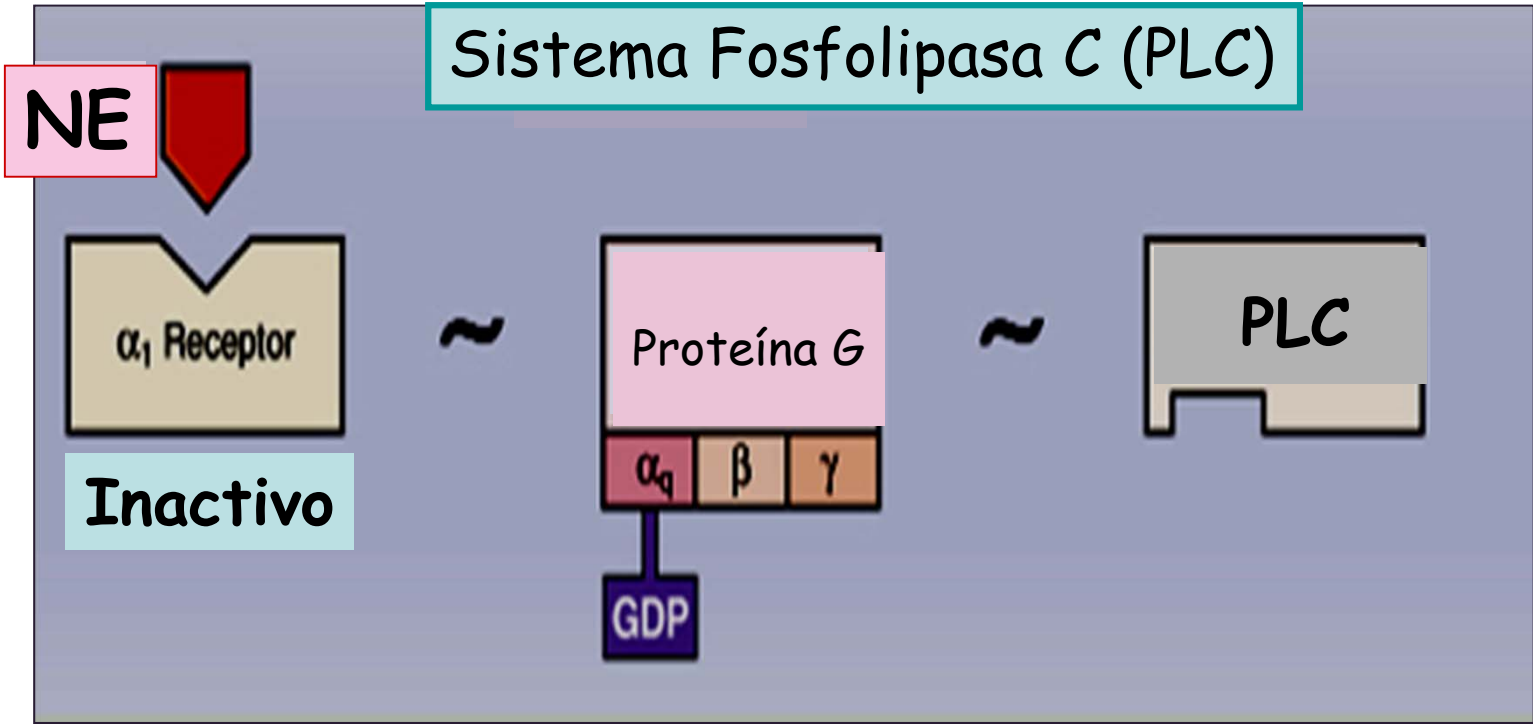
Fenilefrina (+)
Prazosin (-)



Mecanismos señalización intracelulares

Receptores ADRENÉRGICOS

Alfa 1



Receptores
ADRENÉRGICOS

Alfa 1

Mecanismos señalización
intracelulares

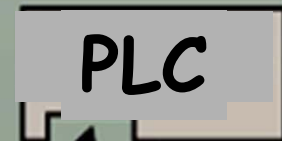
NE



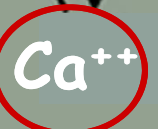
Activo



Sistema PLC



PIP₂



↑ protein kinase C

Acciones

Transmisión
Simpática

Músculo liso
Vasos

NE

R α 1 - PGg - PLC

↑ IP3

↑ Ca⁺⁺ i

↑ Contracción músculo liso

VASOCONSTRICCIÓN

Transmisión
Simpática

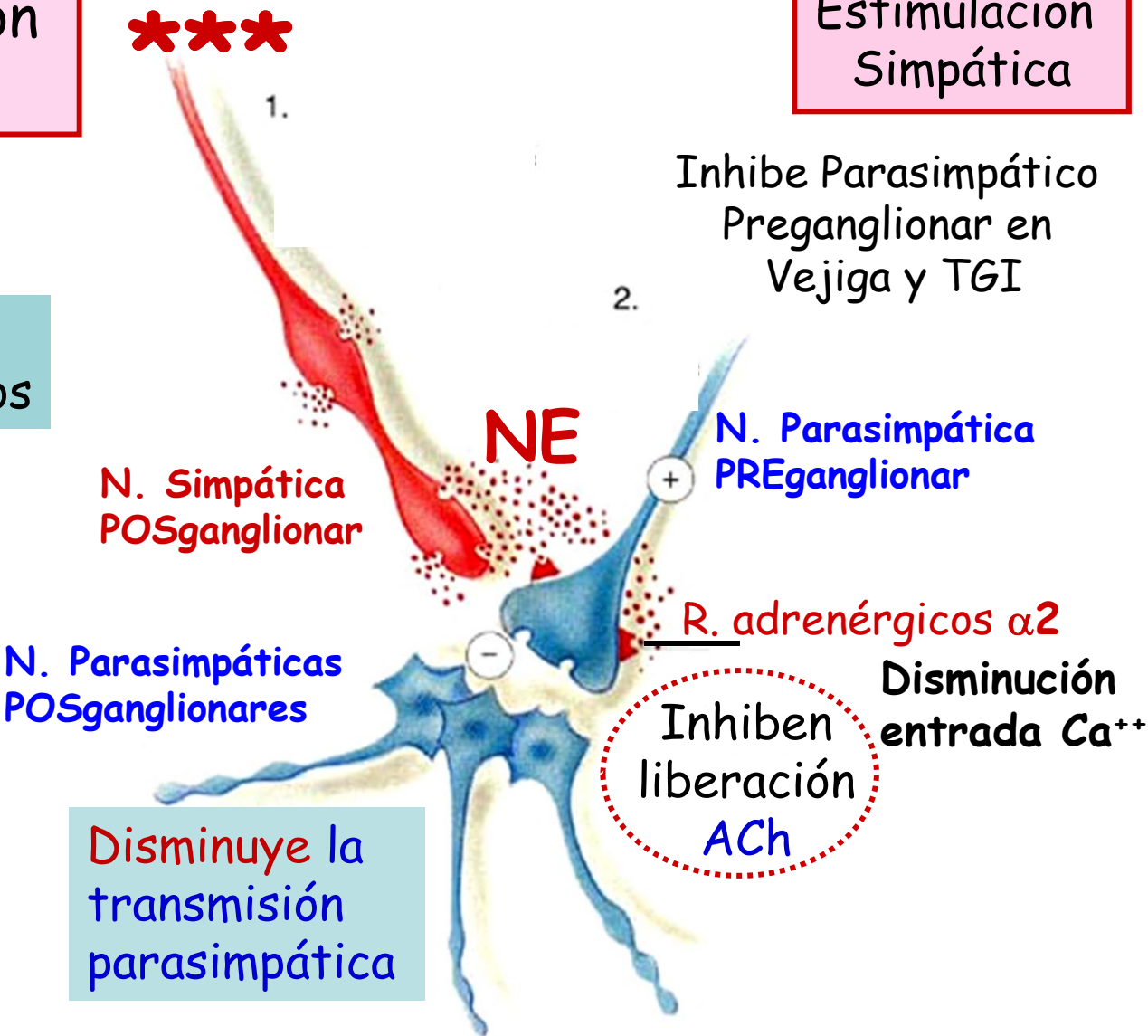
R. $\alpha 2$

Terminales
presinápticos

Disminuye la
transmisión
parasimpática

Estimulación
Simpática

Inhibe Parasimpático
Preganglionar en
Vejiga y TGI



Transmisión Simpática

**

R. $\alpha 2$

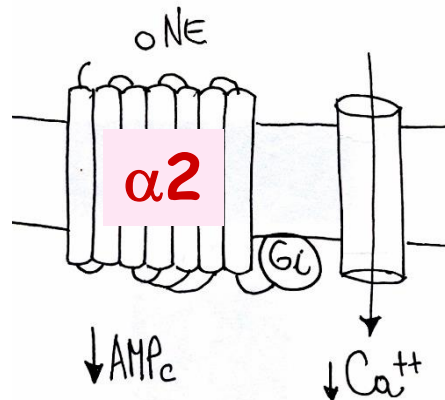
Proteína G_i , G_o
Inhibición AC
Disminución AMPc
Disminución entrada Ca^{++}

Disminución Ca^{++}

Hiperpolarización

Disminución contracción m. liso GI

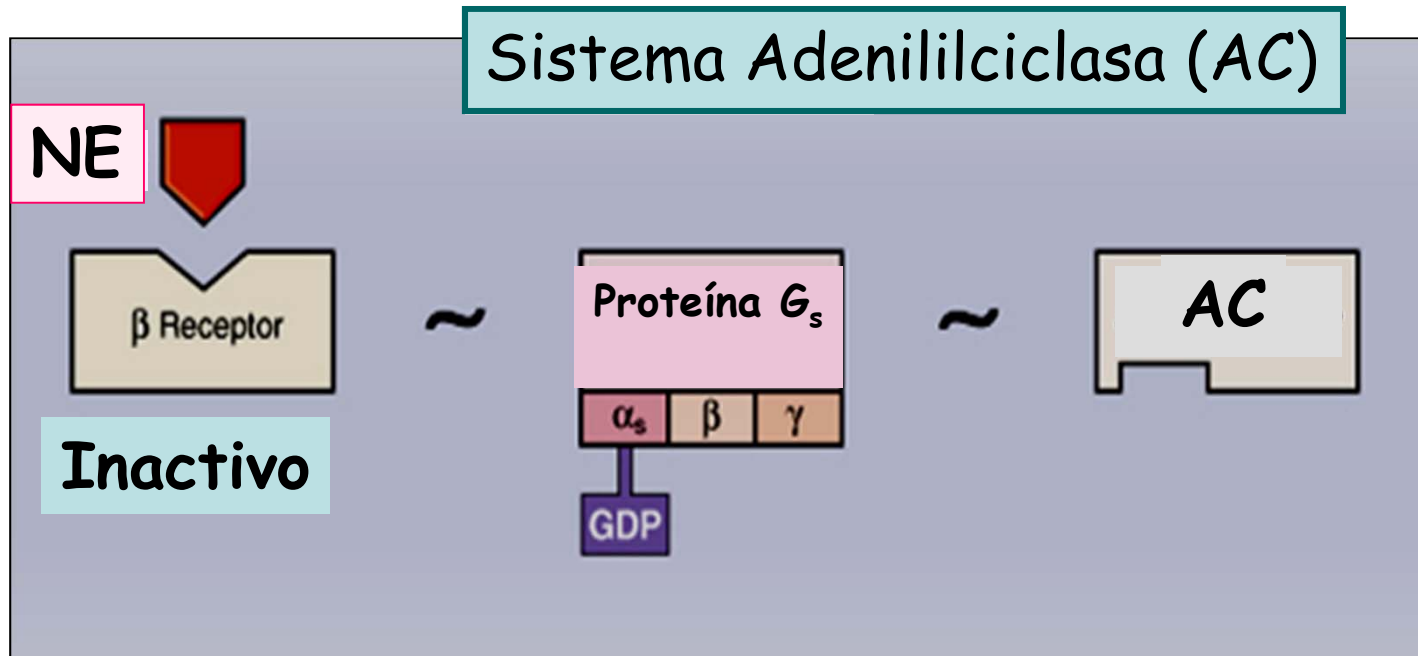
Disminución sec. GI ,
Disminución sec. insulina
Inhibición liberación NT:
NE, ACh



Transmisión Simpática *

Mecanismos señalización intracelulares

Receptores ADRENÉRGICOS Beta



Transmisión Simpática *

Mecanismos señalización intracelulares

Receptores ADRENÉRGICOS

Beta

Sistema AC

NE



Activo



Acciones

Receptores
adrenérgicos

R. $\beta 1$

Corazón
C. Marcapasos

Adenilciclase
Activada

Apertura
canal
de Ca^{++}

NE

$\beta 1$

α
GTP

cAMP

ADP
ATP

Ca^{++} Ca^{++}

PKA

Isoproterenol (+)
Atenolol (-)

Fosforilación canales Ca^{++}
Aumenta entrada Ca^{++}
Despolarización
Aumenta disparos PA
Aumenta FC

Transmisión
Simpática

NE

Corazón
C. Marcapasos

R β 1 - PGs - AC

↑ AMPc

↑ PKA

↑ Fosforilación canales Ca⁺⁺ tipo L

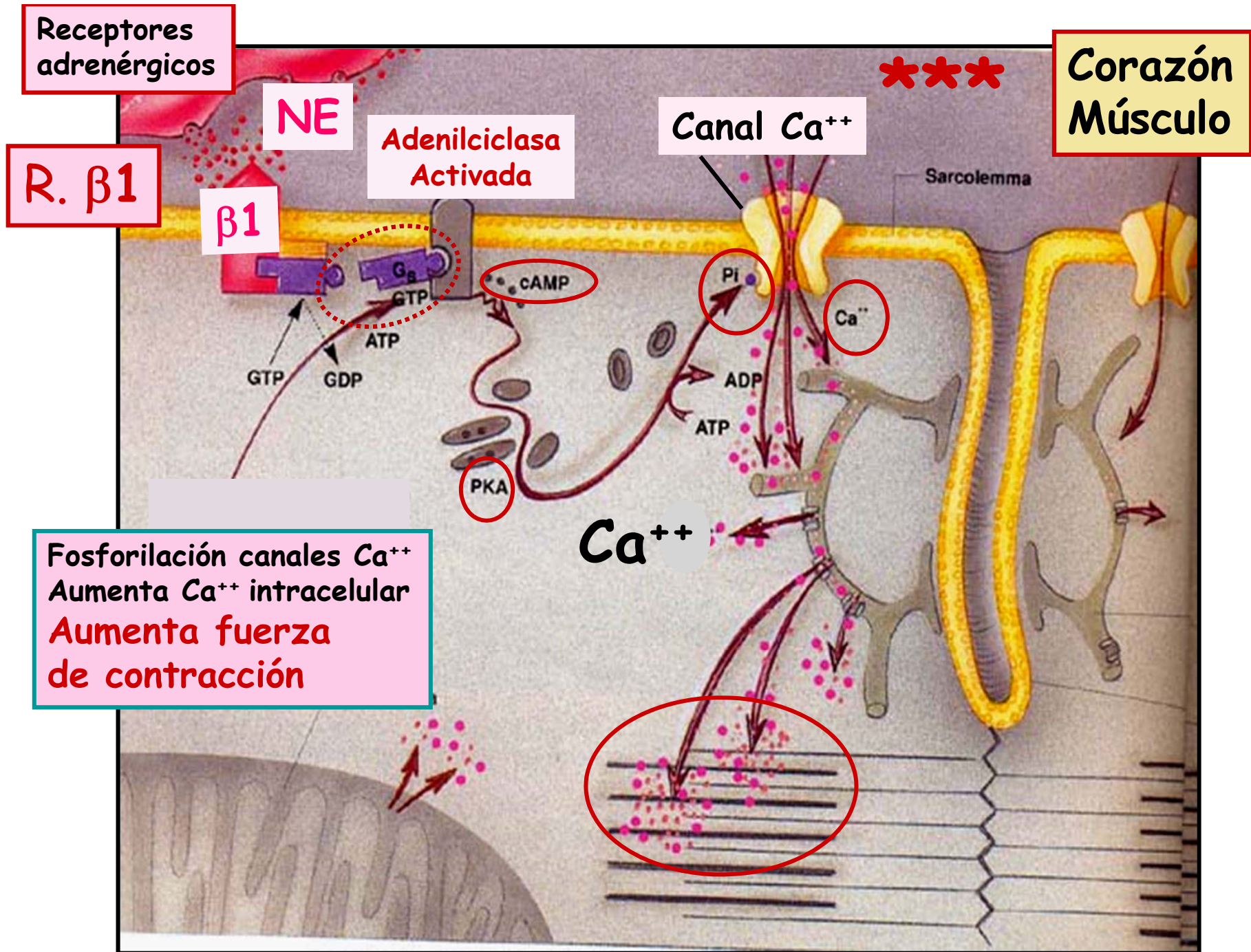
↑ Ca⁺⁺ i

↑ Despolarización

↑ Frecuencia disparo PA

↑ Frecuencia Cardíaca

TAQUICARDIA



Transmisión
Simpática

Corazón
Músculo



Receptores
adrenérgicos

Bronquios
Músculo liso

R. $\beta 2$

Adenilciclasa
Activada

NE

K^+ K^+
 K^+ K^+

Apertura
canal K^+

$\beta 2$

GTP

cAMP

PI

ADP

ATP

GTP

GDP

ATP

PKA

Isoproterenol (+)
Salbutamol (+)
Propanolol (-)

Fosforilación canales K^+
Hiperpolarización
por salida K^+
Disminución entrada Ca^{++}
Relajación mus liso

Transmisión
Simpática

Bronquios
Músculo liso

NE

$R\beta_2$ - PGs - AC

↑ AMPc

↑ PKA

↑ Fosforilación canales K^+

↑ Hiperpolarización

↓ Entrada Ca^{++}

↓ Ca^{++} i

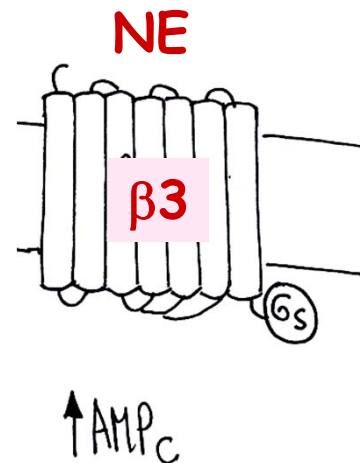
BRONCODILATACIÓN

Receptores
adrenérgicos

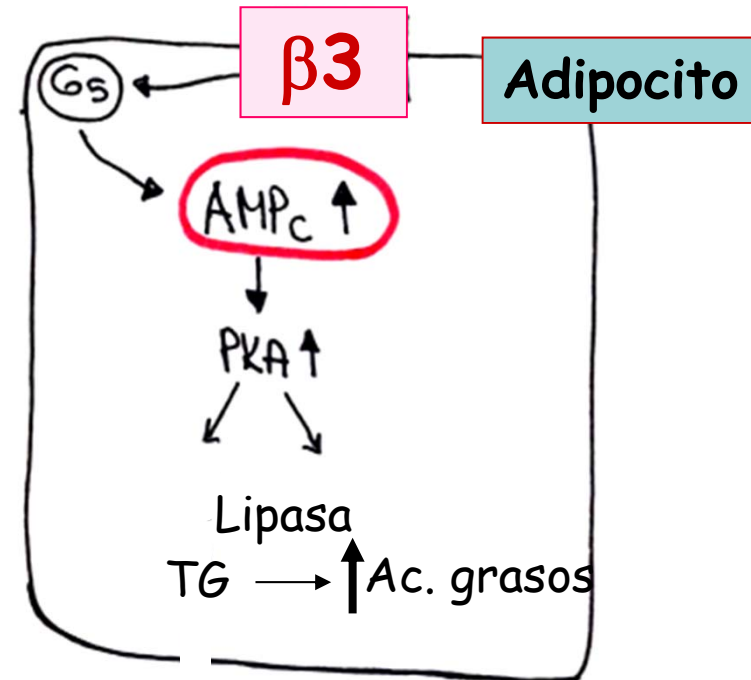
R. $\beta 3$

Proteína Gs
Activación AC
Aumento AMPc

Activación PKA
Activación lipasa
Aumento ácidos grasos



III Neurotransmisión
autonómica



Lipolisis
Termogénesis



Transmisión
Simpática

Mec. Señalización Intracelular

$\alpha 1$ Gq: Músculo liso, hígado
activación PLC, aumento Ca^{++} i,
aumento contracción m. liso, hiperglicemia, sec. saliva

$\alpha 2$ Gi: Terminales nerviosos, páncreas, m. liso GI
disminuye activación AC, disminuye AMPc
disminuye Ca^{++} i, disminuye liberación NT,
disminuye contracción y secreción insulina

Sistema PLC

↓ Sistema AC

$\beta 1$ Gs: Corazón
activación AC, aumento AMPc,
apertura canales Ca^{++} , aumenta FC
y contracción

$\beta 2$ Gs: Bronquios
activación AC, aumenta AMPc,
apertura canales K^{+} , relajación muscular

$\beta 3$ Gs: Tejido adiposo
activación AC, aumenta AMPc, lipolisis

↑ Sistema AC

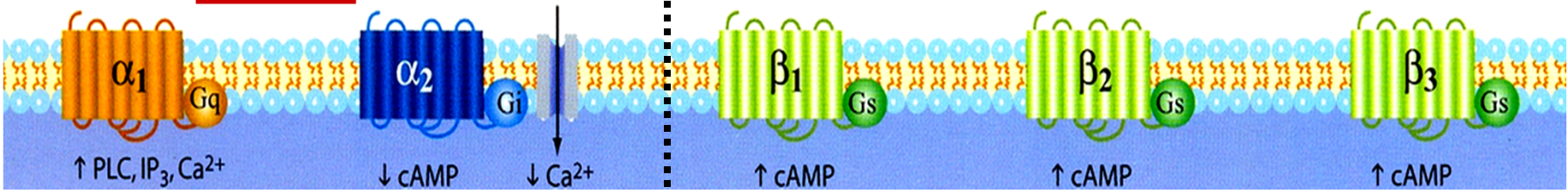
R. Adrenérgicos
Acciones



III Neurotransmisión
autonómica

R. α

R. β



- Músculo liso**
Vasoconstricción
Midriasis
Erección pelo
Contracción esfínteres, uréter
- Glándulas**
Salivación espesa
Disminución secreción bronquial, pancreática
- Hígado**
Gluconeogénesis

- Terminal**
Disminuye liberación NT
- M. liso GI**
Glándulas GI
Disminución Contracción
Disminución Secreción insulina

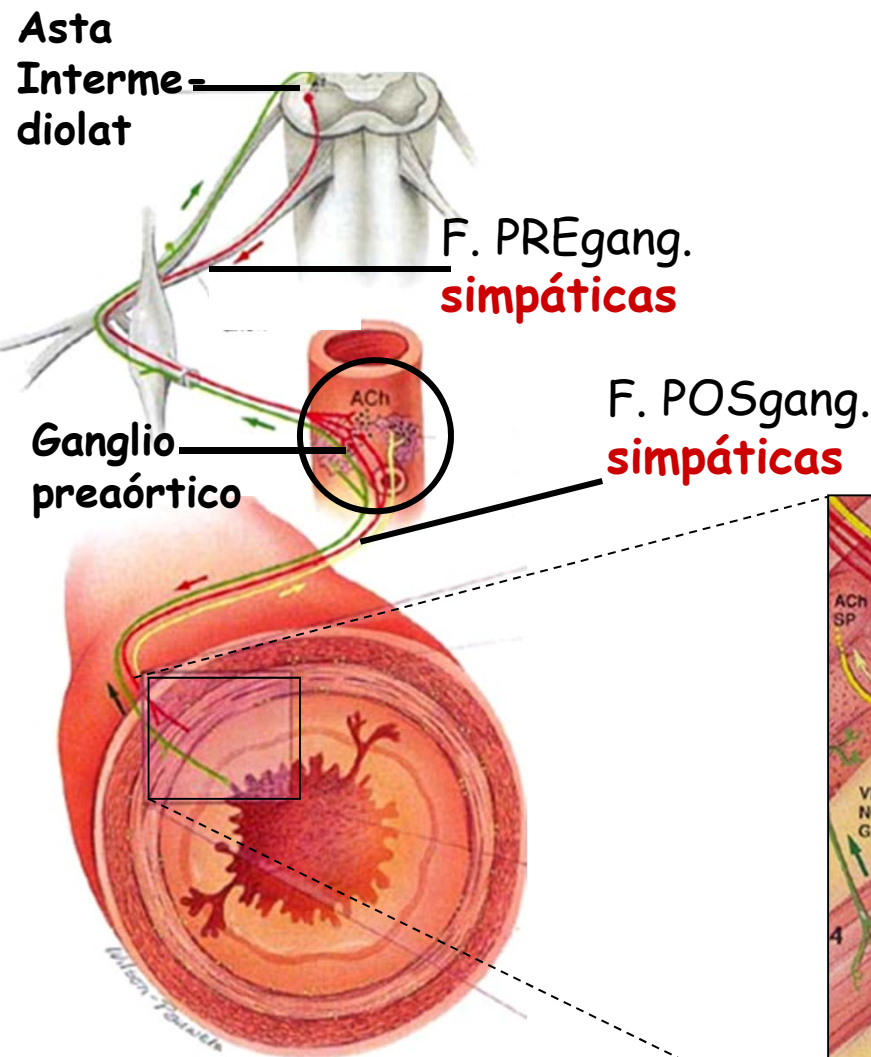
- Corazón**
Aumenta FC
Conducción AV
Contractilidad
- Riñón**
Aumenta liberación renina

- Músculo liso**
Broncodilatación
Vasodilatación
Relajación vejiga, útero, vesícula
- Hígado**
Glucogenolisis

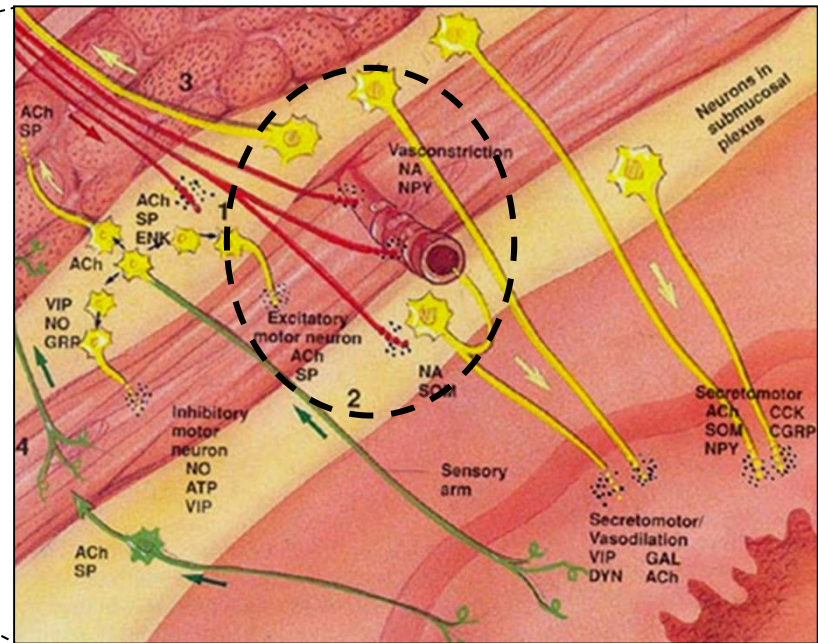
- Adipocitos**
Lipolisis

Tomado: H. Shen *Drugs affecting adrenergic transmission*. Memocharts

III Neurotransmisión autonómica



Inhibición actividad GI
Vasoconstricción
Disminución contracción
Contracción esfínteres
Disminución secreciones



Transmisión Simpática

NT	Receptor	Efectores	2do mensajero	Efecto
NE	$\alpha 1$	Mus liso vascular	Gq/IP3	Aumento Ca^{++} Contracción muscular
NE	$\alpha 2$	Terminales presinápticos, glandulas	Disminución AMPc/Gi	Disminución Ca^{++} , Inhib. liberación NT Inhib secreción
NE	$\beta 1$	Cardiomiocitos	Aumento AMPc/Gs	Aumento Ca^{++} y fuerza contracción
NE	$\beta 1$	Marcapasos cardiacos	Aumento AMPc/Gs	Aumento gCa^{++} Despolarización más rápida Aumento frec PA
NE	$\beta 2$	Mus liso vascular coronario y pulmonar Bronquios	Aumento AMPc/Gs	Aumento gK^{+} , Hiperpolarización, Disminución transmisión PA, Relajación muscular

Receptores, mecanismos señales, NT

Metabotrópicos	$\alpha 1$	Aumento IP3, DAG	E NE
	$\alpha 2$	Disminución AMPc; aumento gK^+ y disminución gCa^{++}	
	$\beta 1$	Aumento AMPc	
	$\beta 2$	Aumento AMPc (E >> NE)	

Sigue...

I. Introducción

II Anatomía funcional SNA

III Neurotransmisión autonómica

**IV Acciones autonómicas
en órganos y tejidos**

V Farmacotoxicología autonómica

VI Clínica autonómica