

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS
GUANTANAMO**

NEUROTRANSMISORES.

Dra. Odalys Charro Portilla¹, Dra. Alis Cantalapedra Luque², Dra. Marlene Torres Quiala³, Dra. Maritza Fernandez Ortega⁴, Dra. Rosa Amelia Fuentes Prats¹, Dra. Aracelis García Pérez⁴, Lic. Annie Cantalapedra Luque.⁵

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica donde se utiliza la técnica de revisión documental en el Centro de Información Médica de la Universidad Médica de Guantánamo. Se describen las características generales de las sinapsis y de las sustancias consideradas como neurotransmisores. Se describen las características particulares de los neurotransmisores de acuerdo a su división en dos grupos: neurotransmisores de pequeño tamaño molecular (acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, histamina, aminoácidos excitadores e inhibidores, glicina) y péptidos neuroactivos o neuropéptidos (sustancia P y otras taquicinas, péptidos opiodes y otros polipéptidos).

Palabras clave: TRANSMISION NEURAL; SINAPSIS/ análisis.

INTRODUCCION

En el sistema nervioso la información se transmite principalmente a través de los impulsos nerviosos (forma de potenciales de acción del nervio) que pasan uno tras otro por una serie de neuronas a través de uniones interneuronales llamadas sinapsis.

¹ *Especialista de I Grado en Fisiología. Asistente.*

² *MSc. en Medicina Tradicional y Natural. Especialista de I Grado en Anatomía Humana. Asistente.*

³ *Especialista de II Grado en Fisiología. Asistente.*

⁴ *Especialista de II Grado en Fisiología. Profesor Auxiliar.*

⁵ *Licenciada en Biología. Instructor.*

Existen dos clases de sinapsis:

Sinapsis eléctrica: Donde los impulsos eléctricos son transmitidos por canales directos desde una célula a la siguiente.

Sinapsis química: Donde la primera neurona secreta una sustancia química llamada neurotransmisor, y éste, a su vez, actúa sobre las proteínas del receptor de membrana de la siguiente neurona para excitarla, inhibirla o modificar su sensibilidad de alguna manera.

Dada la función que tiene la transmisión de información en el sistema nervioso para la regulación neuroendocrina y el mantenimiento de la homeostasis, y con el conocimiento de que la transmisión en la mayor parte de las uniones sinápticas es de naturaleza química, se puede comprender fácilmente la importancia del conocimiento de las sustancias neurotransmisoras.

Por lo que nos proponemos con este trabajo dar a conocer los neurotransmisores y su papel en la transmisión de información, así como confeccionar un material complementario que sirva para la enseñanza de pregrado y postgrado, dada la escasez bibliográfica que se tiene relacionada sobre el tema y lo importante que resulta para la formación del médico general básico.

DESARROLLO

Como primera aproximación, podemos definir un transmisor como una sustancia que se libera por una neurona en la sinapsis y que afecta de manera específica a otra célula, ya sea una neurona o un órgano efector. Como ocurre con otros muchos conceptos operativos en biología, el aspecto esencial del concepto de transmisor queda absolutamente claro, aunque con límites marginales algo borrosos.

De manera general, se aceptan como neurotransmisores a un pequeño número de sustancias de bajo peso molecular, pero muchas otras sustancias se han aceptado como candidatos a transmisor con varios grados de consenso.

A menudo resulta difícil demostrar una función transmisora en cada una de las sustancias aceptadas comúnmente como neurotransmisores, salvo que cumpla, al menos, con los siguientes criterios:

1. Que se sintetice en la neurona.
2. Que esté presente en el terminal presináptico y se libere en cantidades suficientes ejerciendo un efecto definido sobre la neurona postsináptica u órgano efector.
3. Cuando se administre exógenamente como un fármaco que en concentraciones razonables mimetice perfectamente los efectos del transmisor liberado endógenamente (Por ejemplo: que active los mismos canales iónicos o ruta del segundo mensajero en la célula postsináptica).
4. Cuando existe un mecanismo específico para eliminarla del lugar donde actúe (hendidura sináptica).

Es innecesario explicar lo difícil que resulta, a menudo, demostrar experimentalmente todas las características antes dichas, en todas y cada una de las sinapsis

Otros autores plantean la hipótesis de que una sustancia es un transmisor si se encuentra distribuida de manera desigual en el sistema nervioso, y si esa distribución va en paralelo con la de sus receptores y con la de sus enzimas que la sintetizan y catabolizan. Entre las pruebas adicionales está la demostración de que se libera por algunas regiones encefálicas apropiadas "in vitro" y que produce efectos sobre neuronas "blancas" únicas cuando se aplica sobre sus membranas.

Los neurotransmisores identificados pueden dividirse en categorías o familias amplias, según su estructura química, algunos son aminas, otros aminoácidos y muchos son polipéptidos. Algunos son purinas, y el NO (monóxido de nitrógeno) y el CO (monóxido de carbono) son gases.

La mayor parte de estas sustancias no sólo se liberan en la hendidura sináptica donde producen efectos muy localizados; en otras situaciones, se difunden en el líquido extracelular (LEC) y ejercen efectos a cierta distancia del sitio de su liberación.

En algunos casos son liberadas por las neuronas en la corriente sanguínea como hormona.

El sistema nervioso utiliza dos tipos principales de sustancias químicas para la comunicación: los transmisores de pequeño tamaño molecular y los péptidos neuroactivos de cadena corta de aminoácidos.

TRANSMISORES DE PEQUEÑO TAMAÑO MOLECULAR.

Hay un escaso número de transmisores de pequeño tamaño molecular. En la mayoría de los casos, estos transmisores son sintetizados en el citosol de la terminal presináptica, y luego se absorben por transporte activo para alojarse dentro de las numerosas vesículas de transmisores que existen en la terminal.

Dentro de estos transmisores se encuentran:

a) Acetilcolina

Se encuentra, en su mayoría, encerrada en vesículas sinápticas transparentes y pequeñas en elevadas concentraciones en los botones terminales.

Su síntesis está dada por la reacción de la colina con el acetato.

Es secretada por las neuronas en muchas áreas del encéfalo pero, específicamente, por las grandes células piramidales de la corteza motora, algunas neuronas distintas de los núcleos de la base, las motoneuronas que inervan los músculos esqueléticos, las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (SNA), las neuronas postganglionares del sistema nervioso periférico y algunas neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático.

En la mayoría de los casos la acetilcolina tiene un efecto excitador, sin embargo, se sabe que tiene efectos inhibidores sobre algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, como es la inhibición del corazón por el nervio vago.

Receptores

Dale afirmó que la acetilcolina tiene acciones dobles que son denominadas como acción nicotínica y acción muscarínica.

La acetilcolina es una molécula flexible, y las pruebas indirectas con que se cuenta sugieren que las conformaciones del neurotransmisor son diferentes cuando éste se encuentra fijo en receptores nicotínicos o muscarínicos.

Los receptores nicotínicos son canales iónicos con compuerta de ligando y su activación produce siempre un incremento rápido (milisegundos) de la permeabilidad celular al sodio y al calcio, despolarización y excitación.

En contraste, los receptores muscarínicos pertenecen a la clase de los denominados receptores acoplados con proteína G. Las reacciones a los agonistas muscarínicos son más lentas, pueden ser excitadoras o inhibitorias y no por fuerza se relacionan con cambios en la permeabilidad de los iones.

La acetilcolina debe renovarse con rapidez de la sinapsis para que se produzca la repolarización, para ello, se hidroliza hasta convertirse en colina y acetato por medio de la enzima acetilcolinesterasa (colinesterasa verdadera o específica).

b) Noradrenalina y adrenalina

El transmisor químico presente en la mayoría de las terminaciones postganglionares del simpático es la noradrenalina. Se acumula y guarda en los botones sinápticos de las neuronas que la segregan, en vesículas características que tienen un núcleo denso (vesículas granulares).

Biosíntesis y liberación: Las principales catecolaminas que se encuentran en el organismo (noradrenalina, adrenalina y dopamina) se forman por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido tirosina.

Parte de la tirosina se forma a partir de la fenilalanina, pero la mayor parte es de origen dietético. La fenilalanina hidroxilasa se encuentra principalmente en el hígado. La tirosina se transporta hacia el interior de las neuronas secretoras de catecolaminas y hacia las células de la médula suprarrenal por mecanismo de concentración.

Se convierte en dopa y, luego, en dopamina por acción de la tirosina hidroxilasa y de la dopa-decarboxilasa en el citoplasma de dichas células. La dopamina entra entonces a las vesículas granulares, dentro de las cuales se convierte en noradrenalina por acción de la dopamina beta-hidroxilasa.

Algunas neuronas y las células de la médula suprarrenal contienen también la enzima citoplasmática feniletanolamina-N-metil transferasa (PNMT) que cataliza la conversión de la noradrenalina en adrenalina.

La noradrenalina y su derivado metilado: la adrenalina, son secretadas por la médula suprarrenal, pero esta última no es un mediador de las terminaciones simpáticas postganglionares. En el encéfalo hay también neuronas secretoras de noradrenalina, dopamina y adrenalina.

Son secretadas por muchas neuronas cuyos somas celulares están situados en el tronco encefálico y el hipotálamo. Concretamente, las neuronas secretoras de norepinefrina que se encuentran en el locus coeruleus de la protuberancia envían fibras nerviosas a extensas zonas del encéfalo y ayudan a regular el humor y la actividad global de la mente, aumentando, por ejemplo, el estado de alerta.

La mayoría de las neuronas postganglionares también secretan norepinefrina del sistema nervioso simpático, excitando a unos órganos e inhibiendo a otros.

Es probable que la norepinefrina active a los receptores excitadores en la mayoría de las áreas pero en algunas otras activa a los receptores inhibidores.

Catabolismo

Se retira de la hendidura uniéndose a receptores presinápticos y postsinápticos por recaptación hacia el interior neuronal.

La adrenalina y noradrenalina son metabolizadas por oxidación y metilación hasta productos inactivos en cuanto a funcionamiento biológico. La primera reacción se cataliza por la monoaminoxidasa (MAO), y la última, por la catecol-o-metil transferasa (COMT).

La MAO está localizada en la superficie externa de las mitocondrias. Está ampliamente distribuida y es particularmente abundante en las terminaciones nerviosas en las cuales se segregan catecolaminas. La COMT también tiene una amplia distribución, en particular, en el hígado, riñones y músculo liso, pero no se le encuentra en las terminaciones nerviosas.

Receptores

Tanto la adrenalina como la noradrenalina actúan sobre los receptores alfa 1, alfa 2, y, beta 1 y beta 2. La noradrenalina tiene mayor afinidad por los receptores alfa-adrenérgicos y la adrenalina por los beta- adrenérgicos.

c) Dopamina

En las células pequeñas C intensamente fluorescentes (CPCIF), en los ganglios autonómicos y en ciertas partes del encéfalo, la síntesis de catecolamina se detiene a nivel de la dopamina y es esta catecolamina la que se segrega como transmisor sináptico.

La dopamina es secretada por las neuronas que asientan en la sustancia negra. Estas neuronas terminan principalmente en la región del estriado, en los ganglios basales. Su efecto suele ser inhibitor pero posiblemente es excitadora en otras zonas del encéfalo.

Hay una activa recaptación de dopamina a través de un transportador que depende de sodio y de cloro. La dopamina se metaboliza a compuestos inactivos por acción de la MAO y COMT de manera análoga a la que se utiliza para la inactivación de la noradrenalina.

Receptores

Se han clonado cinco receptores diferentes para la dopamina y varios de ellos existen en múltiples formas: D1, D2, D3, D4 y D5.

d) Serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5HT)

La serotonina alcanza sus mayores concentraciones en las plaquetas de la sangre y en el tubo digestivo, principalmente, en las células enterocromafines y en el plexo mientérico. Cantidades menores aparecen en el encéfalo y en la retina.

Es formada en el organismo por la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial triptófano. En condiciones normales, la hidroxilasa no está

saturada, en consecuencia, el aumento en la ingestión de triptófano puede aumentar el contenido de serotonina encefálica.

La serotonina es secretada por los núcleos que se encuentran en el rafe medio del tronco encefálico y que se proyectan hacia muchas áreas del encéfalo, especialmente, a las astas dorsales de la médula e hipotálamo.

La serotonina actúa como inhibidor de las vías del dolor en la médula y se supone que sus efectos en zonas más altas del sistema nervioso ayudan a regular el humor o estado afectivo del sujeto y es posible que produzca sueño.

Después de su liberación desde las neuronas serotoninérgicas, buena parte de la serotonina liberada vuelve a ser capturada por un mecanismo activo de recaptación, e inactivada por la MAO para formar ácido 5- hidroxindolacético (5-HIAA), principal metabolito urinario de la serotonina.

Receptores

Se han descrito siete tipos de receptores de serotonina en la actualidad: 5HT1A, 5HT1B, 5HT1C y 5HT1D (algunos de los cuales son presinápticos), 5HT2 (los cuales son mediadores de la agregación plaquetaria, de la contracción del músculo liso y de diversos efectos en el encéfalo), 5HT3 (presentes también en los tejidos periféricos y en el encéfalo, y es probable que actúen como mediadores de otras funciones encefálicas) y 5HT4 (no se les ha asignado un papel fisiológico detallado)

Existen muchos receptores 5HT1C en los plexos coroideos.

e) Histamina

Las neuronas histaminérgicas tienen sus cuerpos celulares en los núcleos tuberomamilares del hipotálamo posterior y sus axones se proyectan hacia todas las partes del encéfalo, entre ellas, la corteza cerebral y la médula espinal. Por eso, el sistema histaminérgico se parece a los sistemas noradrenérgicos, adrenérgicos, dopaminérgico y serotoninérgicos en que tiene proyecciones que salen de relativamente pocas células y van hacia todas las partes del sistema nervioso central (SNC).

La histamina se encuentra también en células de la mucosa gástrica y en células que contienen heparina, a las que se les llama células cebadas, que son abundantes en los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis.

La histamina se forma por descarboxilación del aminoácido histidina.

Receptores

Hay tres tipos conocidos de receptores para la histamina: H1, H2 y H3, encontrados en los tejidos periféricos y en el encéfalo.

La mayor parte de los receptores H3, por no expresar todos, son presinápticos y median la inhibición de la liberación de la histamina y de otros transmisores a través de una proteína G.

La función del sistema histaminérgico en el encéfalo es incierta; aunque la histamina se ha relacionado con el despertar, el comportamiento sexual, la regulación de la secreción de algunas hormonas de la hipófisis anterior, la presión arterial, el acto de beber y el umbral del dolor.

f) Aminoácidos excitadores: glutamato y aspartato.

El glutamato y aspartato despolarizan muchas neuronas diferentes de los mamíferos cuando se suministran, de manera directa, sobre sus membranas celulares por iontoforesis.

El glutamato es el principal transmisor excitador en el encéfalo y en la médula espinal, y se ha calculado que es el neurotransmisor responsable del 75 % de la transmisión excitatoria en el encéfalo. El aspartato es aparentemente un transmisor para las células piramidales corticales y para las células espinosas estrelladas en la corteza visual, pero no ha sido todavía estudiado en detalle.

El glutamato se forma por aminación reductiva de un intermediario del ciclo de Krebs: el alfa-cetoglutarato; mientras que el aspartato se forma por transaminación de otro intermediario del ciclo de Krebs: el oxaloacetato. Ambas reacciones son reversibles.

El glutamato se secreta en las terminales presinápticas de muchas vías sensoriales, así, como en muchas áreas de la corteza. Probablemente causa excitación.

Receptores

Son de dos tipos:

1. Receptores metabotrópicos.
2. Receptores ionotrópicos: Cainato, AMPA y NMDA.

g) Aminoácidos inhibidores: gamma-aminobutirato (GABA)

El GABA es el principal inhibidor en el encéfalo, donde es el transmisor en el 20 % de las sinapsis del SNC. También se le encuentra en la retina y es el mediador responsable de la inhibición presináptica.

Es un neurotransmisor específico en el sistema de los ganglios basales desde el núcleo caudado y el putamen hasta el globo pálido y la sustancia negra. Siempre funciona como un agente inhibidor, por tanto, las neuronas GABA de las asas de retroalimentación que van desde la corteza a los ganglios basales y nuevamente regresan a la corteza, hacen que, prácticamente, todas éstas sean asas de retroalimentación negativa, por lo que actúan estabilizando los sistemas de control motor.

El neurotransmisor GABA protege a las células nerviosas de una sobreactivación y la actividad de éste puede reducir los episodios epilépticos y los espasmos musculares. El GABA interviene en diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos, tales como: la corea de Huntington, el parkinsonismo, la discinesia tardía, la demencia senil y diversos trastornos del comportamiento.

Existen numerosos indicios de que el GABA participa en la fisiopatología bioquímica de los trastornos del estado de ánimo. Se cree que que en estos trastornos, la hipofunción GABA es un marcador biológico hereditario de la vulnerabilidad al desarrollo de este tipo de afecciones.

Los factores ambientales como el estrés y el consumo excesivo de alcohol pueden aumentar el GABA al producir síntomas de depresión o manía; los

valores de GABA, con tratamiento o de forma espontánea, vuelven al nivel basal presintomático y los síntomas remiten.

Por la naturaleza ubicua del GABA en el sistema nervioso central quizás no sorprende su gran significación funcional.

Las acciones anestésicas y depresivas de los barbitúricos provienen de un aumento de la transmisión sináptica inhibitoria mediada por los receptores GABA A.

El GABA es secretado por las terminales nerviosas de la médula, el cerebelo, los ganglios basales y muchas áreas de la corteza. Se supone que produce inhibición.

El GABA que existe como gamma-aminobutirato en los líquidos corporales se forma por la descarboxilación del glutamato. La enzima que cataliza esta reacción se llama glutamato descarboxilasa (GAD), presente en las terminaciones nerviosas en muchas partes del encéfalo.

El GABA se metaboliza principalmente por transaminación hasta convertirse en semialdehído succínico y, de ahí, hasta succinato en el ciclo del ácido cítrico. La transaminasa de GABA (GABA-T) es la enzima que cataliza dicha transaminación.

Receptores

Se parecen a los receptores para el glutamato y se clasifican en dos tipos:

1. Receptores GABA metabotrópicos (GABA_B):

Son presinápticos. Aumentan la conductancia al potasio, tienen baja afinidad y están relacionados a la adenilataciclase. Su función parece estar centrada en la regulación de la liberación de otros neurotransmisores distintos al GABA desde la neurona presináptica por excitabilidad del GABA B y actuando a través de la intervención de calcio.

2. Receptores ionotrópicos (GABA_A):

Son postsinápticos. Formados por una estructura compleja que incluye al receptor GABA érgico, al receptor endógeno de las benzodiazepinas y al canal iónico (el canal del cloro), así como a la GABA modulina (una proteína de enlace entre las principales estructuras, entre el receptor GABA y

receptor benzodiazepéico). La GABA modulina bloquea inicialmente a los receptores e inhibe el canal de cloro.

h) Glicina

Es secretada sobre todo en las sinapsis de la médula. Probablemente actúa siempre como un transmisor inhibitorio.

Por su acción sobre los receptores NMDA, la glicina posee un efecto excitador en el encéfalo. Sin embargo, esta sustancia es el mediador que segregan las interneuronas y es responsable de la inhibición directa en el tallo cerebral y en la médula espinal. Actúa aumentando la conducción al cloro.

El receptor de glicina responsable de esta inhibición es un canal para cloro. Es un pentámero de dos subunidades alfa y beta.

PEPTIDOS NEUROACTIVOS O NEUROPEPTIDOS.

Son un grupo completamente distinto de transmisores que se sintetizan de modo diferente y cuyas acciones suelen ser lentas y se ejercen de forma bastante diferente a como lo hacen los transmisores de molécula pequeña.

Se sintetizan por los ribosomas del soma neuronal y forman parte de grandes moléculas de proteína, seguidamente, las moléculas de proteína entran primero en el retículo endoplásmico del cuerpo celular y, después, en el aparato de Golgi donde se producen dos cambios:

- La proteína se escinde por acción enzimática en fragmentos más pequeños y, con ello, libera al propio neuropéptido o a un precursor del mismo.
- El aparato de Golgi introduce el neuropéptido en las diminutas vesículas de transmisores que están diseminadas en el citoplasma; seguidamente, las vesículas se trasladan a la punta de las terminales nerviosas, gracias a la corriente axonal del citoplasma del axón, que avanza con una lentitud de sólo unos centímetros al día. Finalmente, las vesículas sueltan su transmisor ante un estímulo; sin embargo, las vesículas sufren autólisis y no vuelven a utilizarse.

Dada la laboriosa síntesis de los neuropéptidos, las cantidades que se liberan de estas sustancias suelen ser mucho menores que la de los transmisores de pequeña molécula.

Esto está compensado, en parte, por el hecho de que los neuropéptidos son, generalmente, millones de veces tan potentes o más que los de pequeña molécula. Otra propiedad importante de los neuropéptidos es que sus efectos suelen ser mucho más duraderos. Algunos de los efectos son:

- Cierre prolongado de los poros del calcio.
- Cambios duraderos de la maquinaria metabólica de las células.
- Cambios prolongados en la activación o desactivación de determinados genes en el núcleo celular.
- Alteraciones persistentes en el número de receptores excitadores e inhibidores.

Algunos de estos efectos pueden durar días, incluso, meses o años.

Los péptidos farmacológicamente activos en las células nerviosas son más de 50, los cuales, cuando se aplican a las neuronas dianas apropiadas e interactúan con sus receptores, provocan excitación o inhibición.

Algunos de estos péptidos se han identificado previamente como hormonas, con lugares diana situados fuera del encéfalo (la angiotensina y la gastrina) o como productos de secreción neuroendocrina (oxitocina, somatostatina). Estos péptidos, además de actuar como hormonas en algunos tejidos, también actúan como transmisores cuando se liberan cerca del lugar donde ejercen su acción.

El estudio de los péptidos neuroactivos es particularmente importante debido a que algunos de ellos se han implicado en la sensibilidad y en las emociones. Por ejemplo, algunos péptidos (sustancia P y las encefalinas) se localizan en zonas cerebrales relacionadas con la percepción del dolor, otros regulan respuestas complejas al estrés (la hormona estimulante del melanocito, endorfina, ACTH).

a) Sustancia P y otras taquicininas

La sustancia P es un polipéptido que se encuentra en el intestino en varios nervios periféricos y en muchas partes del SNC.

Es uno de los miembros de una familia de 6 polipéptidos que aparecen en los mamíferos, se llaman taquicininas y se diferencian en el extremo N-terminal.

Los miembros de esta familia incluyen: Sustancia P, neurocinina, neuropéptido K, neuropéptido alfa y neurocinina beta.

La sustancia P se encuentra en elevadas concentraciones en las terminales de las neuronas primarias aferentes de la médula espinal y puede ser el mediador en la primera sinapsis de las vías para el dolor leve. También se le ha encontrado en elevadas concentraciones en el sistema nigroestriatal, donde su concentración es proporcional a la de la dopamina, y en el hipotálamo, donde puede tener un papel en la regulación neuroendocrina. En el intestino parece participar en el reflejo mientérico.

Receptores

Receptores NK-1, NK-2 y NK-3.

b) Péptidos opioides

El encéfalo y el tubo digestivo contienen receptores que fijan la morfina. La búsqueda de ligandos endógenos para estos receptores llevó al descubrimiento de dos pentapéptidos estrechamente relacionados a los que se les llamó encefalinas, que se unen a esos receptores para los opiáceos. Uno de ellos contiene metionina (met-encefalina) y otro contiene leucina (leu-encefalina).

Estos y otros péptidos que se unen a los receptores para los opiáceos se llaman péptidos opioides.

Las encefalinas se encuentran en las terminaciones nerviosas del tubo digestivo y en muchas partes diferentes del encéfalo, y parecen funcionar como transmisores sinápticos. Se encuentran en la sustancia gelatinosa y presentan actividad analgésica cuando se inyectan en el tallo cerebral. También disminuyen la motilidad del intestino.

Los péptidos opioides se sintetizan como parte de moléculas precursoras más grandes.

PRECURSOR	PEPTIDO OPIOIDE
Proencefalina	Met-enkefalina
	Leu-enkefalina
	Octapéptido
Pro-opiomelanocortina	Endorfina
	Otras endorfinas
Prodinorfina	Dinorfina 1-8
	Dinorfina 1- 17
	Neoendorfina

La proencefalina se identificó por primera vez en la médula suprarrenal pero también es precursor de la met y leu enkefalina del encéfalo.

La pro-opiomelanocortina se encuentra en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, así, como en el encéfalo; produce otras endorfinas más cortas, además, de adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona estimulante de los melanocitos (MSH).

En las neuronas del encéfalo hay sistemas separados de secreción de encefalinas y beta-endorfinas.

La glándula hipófisis también segrega beta-endorfina en el torrente sanguíneo.

Receptores

Se han establecido tres de ellos: μ , kappa y delta. Se diferencian en las propiedades farmacológicas, en su distribución en el encéfalo y en otras partes, y en la afinidad para varios péptidos opioides.

La activación de los receptores μ aumentan la conductancia al potasio, lo que hiperpolariza las neuronas centrales y los aferentes primarios.

La activación de los receptores kappa y delta cierran canales de calcio.

El ligando natural para los receptores μ es probablemente la beta-endorfina, mientras que los receptores delta son para las encefalinas y los kappa para las dinorfinas.

RECEPTOR	EFEECTO
μ	Analgesia, depresión respiratoria, constipación, euforia, dependencia, miosis.
kappa	Analgesia, diuresis, sedación, miosis, disforia.
delta	Analgesia

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abramson J, Larsson G, Byrne B, Puustinen A, García-Horsman A, Iwata S. Purification, crystallization and preliminary crystallographic studies of an integral membrane protein, cytochrome bo₃ ubiquinol oxidase from *Escherichia coli*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2000; 56(8):1076-8.
2. Colledge M, Froehner SC. To muster a cluster: anchoring neurotransmitter receptors at synapses. *Proc Natl Acad* 1998; 95:3341-5.
3. Cohen MW, Hoffstrom BG, DeSimone DW. Active zones on motor nerve terminals contain (alfa)3, (beta)1 integrin. *J Neurosci* 2000; 20:4912-21.
4. Guyton-Hall. *Tratado de Fisiología Médica*, Tomo III, 9na ed. 1999:615-833.
5. Ganong WF. *Fisiología Médica*. 15^a ed. Neurotransmisores. México D.F: Editorial El Manual Moderno 1996:93-122.
6. Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9na ed, Vol I. Editorial McGraw-Hill Interamericana.
7. Hazuka CD, Foletti DL, Scheller R. H in *Neurotransmitter Release*. Oxford: Ed Bellen H.J 1999: 81-125.
8. Huotari M, García-Horsman JA, Karayiorgou M, Gogos JA, Mannisto PT. D-amphetamine responses in catechol-O-methyltransferase (COMT) disrupted mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172(1):1-10.
9. Jarho EM, Venalainen JI, Huuskonen J, Christiaans JA, García-Horsman JA, Forsberg MM, *et al*. A cyclopent-2-enecarbonyl group mimics proline at the P2 position of prolyl oligopeptidase inhibitors. *J Med Chem* 2004; 47(23):5605-7.

10. Kandel RE, Schwartz J, Jessell T. Principles of Neural Science. 3th ed. Mensajeros químicos. Pequeñas moléculas y péptidos. (14).
11. Katz B. The release of neural transmitter substances (Thomas, Springfield 1969).
12. Kurkela M, García-Horsman JA, Luukkanen L, Morsky S, Taskinen J, Baumann M, *et al.* Expression and characterization of recombinant human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). UGT1A9 is more resistant to detergent inhibition than other UGTs and was purified as an active dimeric enzyme. *J Biol Chem* 2003; 278(6):3536-44.
13. Peter A, Palay SL, Webster HF. The fine structure of the nervous system. Oxford 1991:198-203.
14. Riistama S, Puustinen A, Verkhovsky M, Morgan J, Wikstrom M Binding of O₂ and its reduction are both retarded by replacement of valine 279 by isoleucine in cytochrome c oxidase from *Paracoccus denitrificans*. *Biochemistry* 2000; 39(21): 6365-72.
15. Tammela P, Ekokoski E, García-Horsman JA, Talman V, Finel M, Tuominen R, *et al.* Screening of natural compounds and their derivatives as potential protein kinase C inhibitors. *Drug Dev Res* 2004; 63:76-87.
16. Venalainen JI, Juvonen RO, García-Horsman JA, Wallen EA, Christiaans JA, Jarho, EM, *et al.* Slow-binding inhibitors of prolyl oligopeptidase with different functional groups at the P1 site. *Biochem J* 2004; 382(3):1003-8.
17. Venalainen JI, Juvonen RO, Forsberg MM, García-Horsman A, Poso A, Wallen EA, *et al.* Substrate-dependent, non-hyperbolic kinetics of pig brain prolyl oligopeptidase and its tight binding inhibition by JTP-4819. *Biochem Pharmacol* 2002; 64(3):463-71.
18. Yavich L, Oksman M, Tanila H, Kerokoski P, Hiltunen M, Van Groen T, *et al.* Locomotor activity and evoked dopamine release are reduced in mice overexpressing A30P mutated human α -synuclein. *Neurobiology of Diseases* 2005.