

Neurotransmisores Derivados de la Tirosina

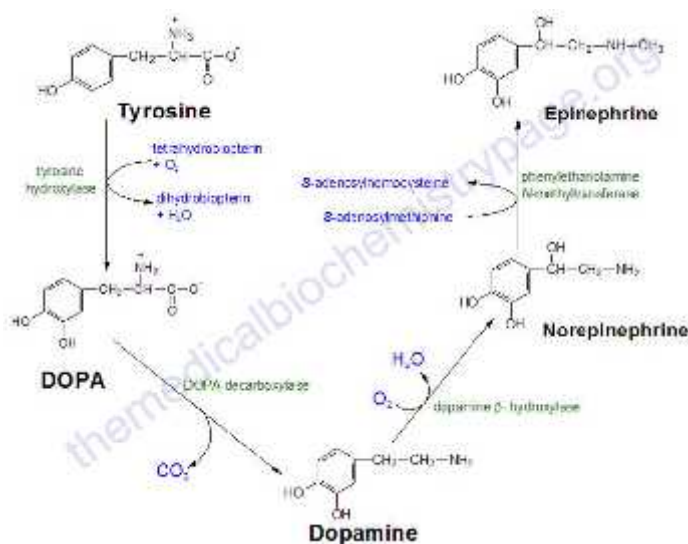
<http://themedicalbiochemistrypage.org/es/aminoaciddervatives-sp.php#tryptophan>

La mayoría de la tirosina que no es incorporada en las proteínas es catabolizada para la producción de energía. Otro destino significativo de la tirosina es la conversión a **catecolaminas**. Los neurotransmisores de catecolamina son **dopamina, norepinefrina, y epinefrina** (véase también [Bioquímica de la transmisión nerviosa](#)).

La norepinefrina es el principal neurotransmisor de las terminaciones simpáticas postganglionares. La norepinefrina y su derivado metilado, epinefrina, son almacenados en vesículas sinápticas de las neuronas que las secretan, sin embargo, la epinefrina no es un mediador en las terminaciones simpáticas postgangliónicas.

La tirosina es transportada dentro de las neuronas que secretan catecolaminas y las células medulares adrenales donde ocurre la síntesis de catecolaminas. El primer paso en el proceso requiere de la tirosina hidroxilasa, que como la fenilalanina hidroxilasa requiere como cofactor a la tetrahidrobiopterina (H_4B , o escrito como BH_4). La dependencia de la tirosina hidroxilasa de H_4B necesita del acoplamiento para la acción de la dihidropterina reductasa (DHPR) al igual que la situación para la fenilalanina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa (véase abajo).

La reacción de hidroxilación genera DOPA (3,4-dihidrofenilalanina). La DOPA decarboxilasa convierte la DOPA a dopamina, la dopamina β -hidroxilasa convierte la dopamina a norepinefrina y la feniletanolamina N-metiltransferasa convierte la norepinefrina a epinefrina. Esta última reacción es una de las varias en el cuerpo que utiliza el SAM como un donante metilo generando S-adenosilhomocisteína. Dentro de la sustancia nigra y en algunas otras regiones del cerebro, la síntesis procede solamente hasta dopamina. Dentro de médula adrenal la dopamina es convertida a norepinefrina y a epinefrina



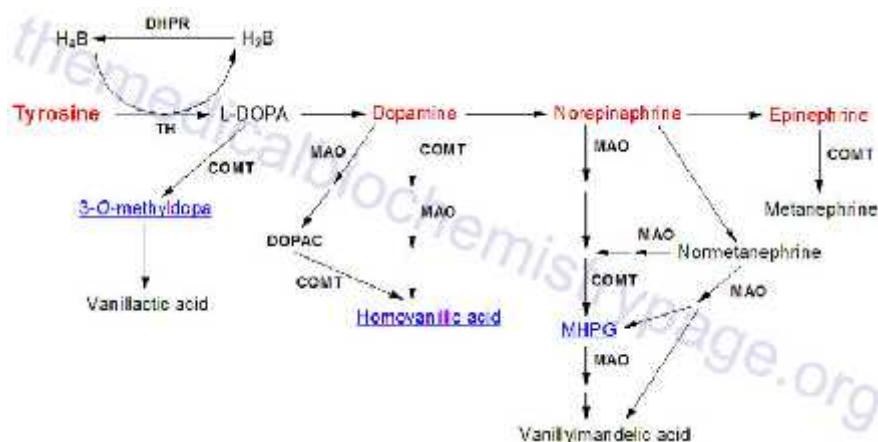
Síntesis de catecolaminas a partir de la tirosina.

Una vez que están sintetizadas, la dopamina, la norepinefrina y la epinefrina son empaquetadas en vesículas. Dentro de estas vesículas, la norepinefrina y la epinefrina están ligadas al ATP y a una proteína llamada cromogranina A.

Las acciones de la norepinefrina y la epinefrina se ejercen a través de mediadores por receptores eventos de transducción de señales. Hay tres tipos distintos de receptores adrenérgicos: α_1 , α_2 , β . Dentro de cada clase de receptor adrenérgico no son varias subclases. La clase α_1 contiene la α_{1A} , α_{1B} , y α_{1D} receptores. La clase de receptores α_1 se acoplan a G_q tipo G-proteínas que activan PLC γ resultando en aumentos en la liberación de IP $_3$ y DAG de PIP $_2$ membrana. El α_2 clase contiene la α_{2A} , α_{2B} , y α_{2C} receptores. La clase de α_2 adrenérgicos receptores están acoplados a G_i -tipo G-proteínas que inhiben la activación de adenilato ciclasa y por lo tanto, los resultados en la reducción de la activación del AMPc los niveles. La clase de los receptores β se compone de tres subtipos: β_1 , β_2 , y β_3 cada uno de los que se juntan a G_s de tipo G-proteínas que resulta en la activación de la adenilato ciclasa y el aumento de AMPc concomitante la activación de la PKA.

La dopamina se une a los receptores dopaminérgicos identificados como receptores de tipo D y hay cuatro subclases identificadas como D1, D2, D4 y D5. La activación de los resultados de los receptores dopaminérgicos en la activación de la adenilato ciclasa (D1 y D5) o la inhibición de la adenilato ciclasa (D2 y D4).

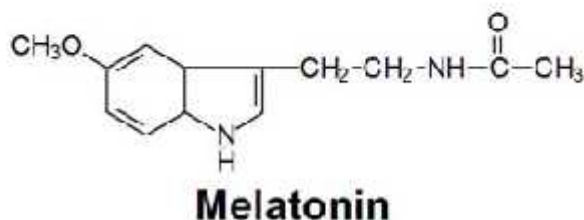
La epinefrina y la norepinefrina son catabolizadas a compuestos inactivos a través de las acciones secuenciales de la catecolamina-O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa (MAO). Compuestos inhibidores de la acción de la MAO han demostrado tener efectos benéficos en el tratamiento clínico de la depresión, aun cuando los antidepresivos tricíclicos son inefectivos. La utilidad de los inhibidores MAO fueron descubiertos por coincidencia cuando unos pacientes con tuberculosis fueron tratados con isoniazida y demostraron signos de mejoría en sus estados anímicos; subsecuentemente descubrieron que la isoniazida trabaja inhibiendo la MAO.



Metabolismo de los neurotransmisores catecolaminicos. Solo enzimas clínicamente importantes están incluidas en este diagrama. Los subproductos catabólicos de las catecolaminas, cuyos niveles en el fluido cerebroespinal son indicativos de defectos en el catabolismo, están en el texto subrayado de azul. Abreviaciones: TH=tirosina hidroxilasa, DHPR = dihidropteridina reductasa, H₂B=dihidrobioppterina, H₄B=tetrahidrobioppterina, MAO=monoamino oxidasa, COMT=catecolamina-O-metiltransferasa, MHPG=3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, DOPAC=acido dihidroxifenilacetico

Neurotransmisores Derivados del Triptófano

El triptófano sirve como el precursor para la síntesis de **serotonina** (5-hidroxitriptamina, 5-HT, véase también [Bioquímica de la transmisión nerviosa](#)) y **melatonina** (N- acetil-5-metoxitriptamina).



Vía para la síntesis de serotonina y melatonina a partir del triptófano. Abreviaciones: TPH = triptófano hidroxilasa, DHPR = dihidropterina reductasa, H₂B = dihidrobioppterina, H₄B = tetrahidrobioppterina, 5-HT = 5 hidroxitriptófano, AADC = decarboxilasa aromática de aminoácidos L, SNA = serotonina N- acetilasa, HOMT = hidroxiindol-O-metiltransferasa.

La serotonina es sintetizada a través de un proceso de 2 pasos envolviendo una reacción de hidroxilación dependiente de tetrahidrobioppterina (catalizada por la triptófano-5-monooxigenasa, también llamada triptófano hidroxilasa) y luego una decarboxilación catalizada por la decarboxilasa aromática de aminoácidos L. La hidroxilasa no se satura

normalmente y consecuentemente, una respuesta creciente del triptófano en la dieta conducirá al incremento en el contenido de serotonina en el cerebro.

La serotonina está presente en altas concentraciones en las plaquetas y en el tracto gastrointestinal. Pocas cantidades se encuentran en el cerebro y en la retina. Las neuronas que contienen serotonina tienen los cuerpos celulares en el núcleo del rafe medio del tronco encefálico y se proyecta hacia porciones del hipotálamo, sistema límbico, neocórtex y médula espinal. Después de la liberación de las neuronas serotoninérgicas, la mayor parte de la serotonina liberada es recapturada por un mecanismo activo de reabsorción. La función del antidepresivo, Prozac®, y las drogas relacionadas llamadas inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (siglas en Inglés: **SSRIs**), es inhibir este proceso de reabsorción, dando como resultado la presencia prolongada de serotonina en la hendidura sináptica.

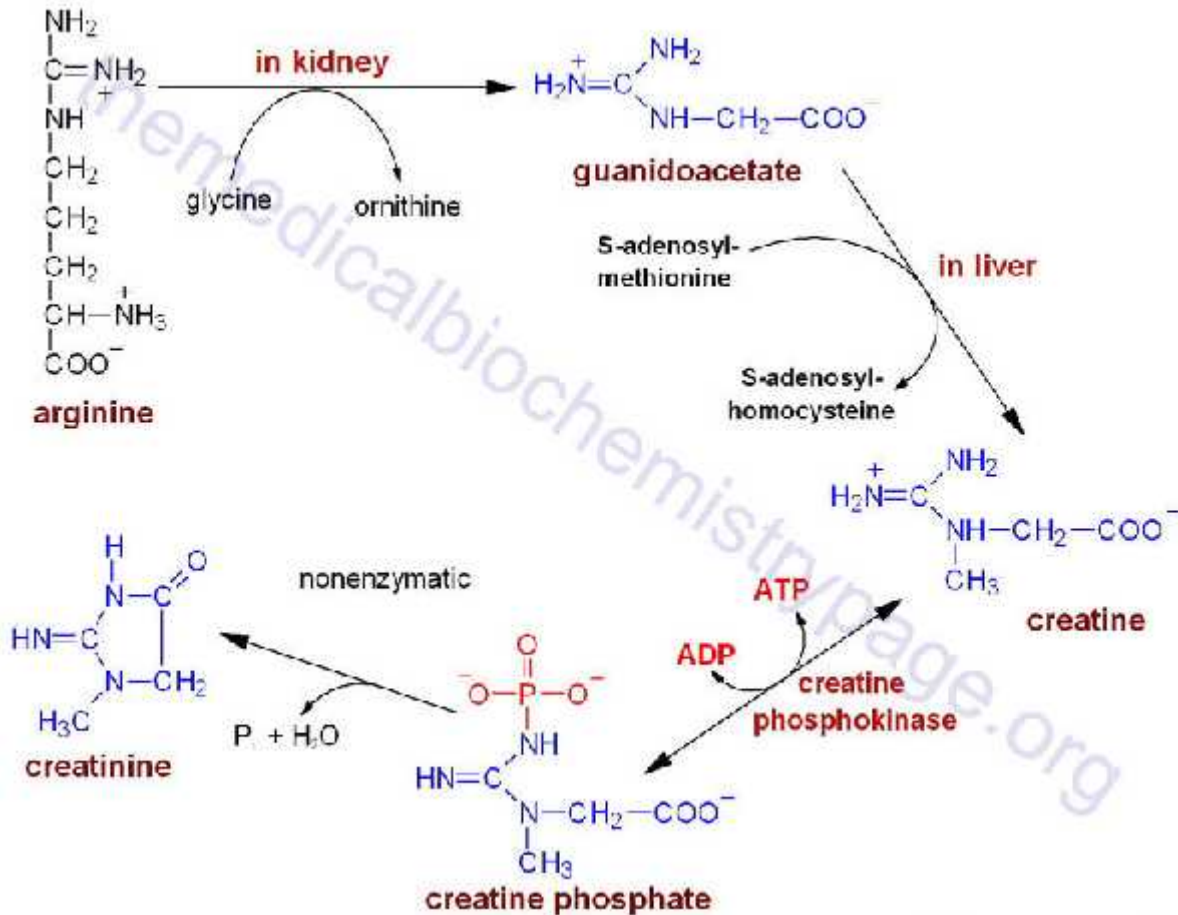
La función de la serotonina se realiza con su interacción con sus receptores específicos. Varios receptores de serotonina han sido clonados y son identificados como 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆, y 5HT₇. Dentro del grupo 5HT₁ hay subtipos 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E}, y 5HT_{1F}. Hay tres subtipos de 5HT₂, 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, y 5HT_{2C} así como dos subtipos de 5HT₅, 5HT_{5a} y 5HT_{5B}. La mayor parte de estos receptores están acoplados a las proteínas G que afectan las actividades de la adenilato ciclasa o fosfolipasa C γ (siglas en Inglés: PLC γ). La clase de receptores 5HT₃ son canales iónicos.

Algunos receptores de la serotonina son presinápticos y otros postsinápticos. Los receptores 5HT_{2A} median la agregación plaquetaria y la contracción del músculo liso. Se cree que los receptores 5HT_{2C} actúan en el control de la ingesta alimenticia como se ha observado en ratones que carecen de este gen, que llegan a ser obesos por la creciente ingesta de comida y también son sujetos de convulsiones fatales. Los receptores 5HT₃ están presentes en el tracto gastrointestinal y se relacionan con el vómito. También presentes en el tracto gastrointestinal están los receptores 5HT₄ donde funcionan en la secreción y el peristaltismo. Los receptores 5HT₆ y 5HT₇ están distribuidos a través del sistema límbico del cerebro y los receptores 5HT₆ tienen alta afinidad por las drogas antidepresivas.

La melatonina es derivada de la serotonina dentro de la glándula pineal y la retina, donde se encuentra la enzima necesaria *N*-acetiltransferasa. Las células del parénquima pineal secretan melatonina en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo. La síntesis y la secreción de melatonina se incrementa durante el período de oscuridad del día y se mantiene en un nivel bajo durante las horas de luz. Esta variación diurna en la síntesis de melatonina es causada por la norepinefrina secretada por los nervios simpáticos postgangliónicos que inervan la glándula pineal. Los efectos de la norepinefrina son ejercidos a través de la interacción con los receptores β -adrenérgicos. Esto conduce al incremento de los niveles de cAMP, que a su vez activan la *N*-acetiltransferasa requerida para la síntesis de melatonina. La melatonina funciona inhibiendo la síntesis y la secreción de otros neurotransmisores tales como dopamina y GABA.

Biosíntesis de la Creatina

La creatina es sintetizada en el hígado por metilación del guanidoacetato usando SAM como donante metilo. El guanidoacetato se forma en el riñón a partir de los aminoácidos arginina y glicina.



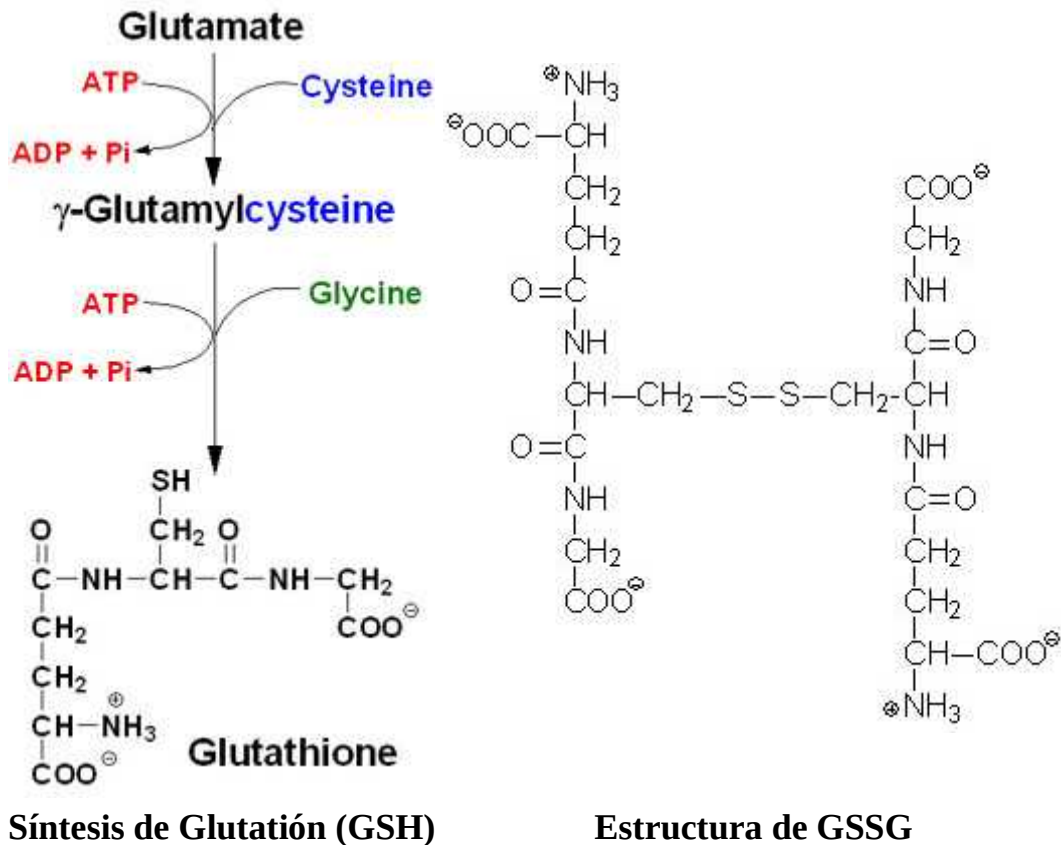
Síntesis de la creatina y de la creatinina

La creatina es utilizada como forma de almacenamiento del fosfato de alta energía. El fosfato del ATP es transferido a la creatina, generando fosfato de creatina, a través de la acción de la creatin fosfoquinasa. La reacción es reversible cuando la demanda energética es alta (e.g. durante el esfuerzo muscular) la creatinfosfato dona su fosfato al ADP para producir ATP.

La creatina y la creatinfosfato se encuentran en músculo, cerebro y sangre. La creatinina es formada en músculo a partir de la creatinfosfato por una deshidratación no enzimática y pérdida del fosfato. La cantidad de creatinina producida se relaciona con la masa muscular y se mantiene constante día a día. La creatinina es excretada por los riñones y el nivel de excreción (porcentaje de clearance de creatinina) es una medida de la función renal.

Funciones del Glutati3n

El glutati3n (abreviado GSH) es un trip3ptido compuesto de glutamato, cisteina y glicina que tiene numerosas funciones importantes dentro de las c3lulas. El glutati3n sirve como reductor; es conjugado con las drogas para hacerlas m3s solubles en agua; est3 implicado en el transporte de amino3cidos a trav3s de las membranas celulares (ciclo del γ -glutamil); es un sustrato para los peptidoleucotrienos; sirve como un cofactor para algunas reacciones enzim3ticas y como ayuda en la reconfiguraci3n de los enlaces disulfuro de las prote3nas.



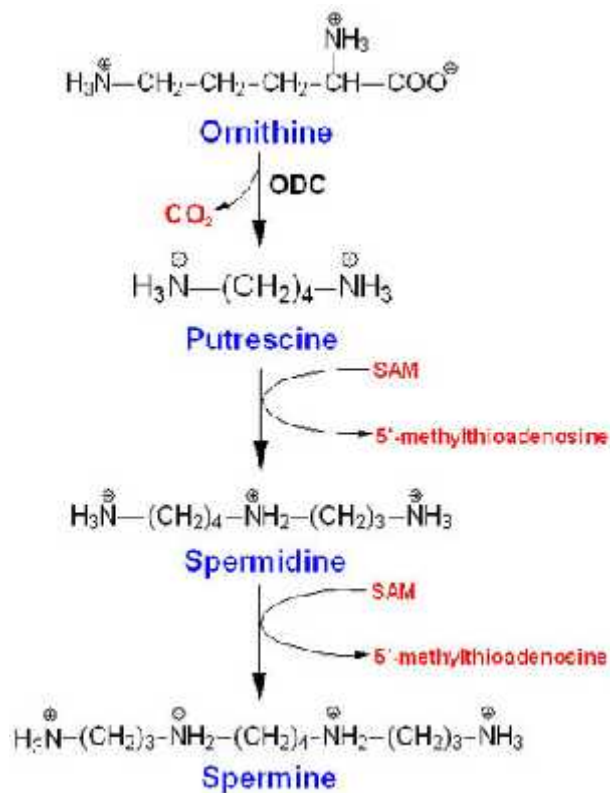
El papel de GSH como reductor es extremadamente importante particularmente en el ambiente altamente de oxidaci3n del eritrocito. El sulfidrilo del GSH puede ser utilizado para reducir los per3xidos formados durante el transporte de ox3geno. La forma oxidada resultante de GSH consiste en dos mol3culas de disulfuro entrelazadas (abreviado GSSG). La enzima glutati3n reductasa utiliza NADPH como cofactor para reducir GSSG de nuevo a dos moles de GSH. Por lo tanto, la [v3a de la pentosa fosfato](#) es una v3a extremadamente importante de los eritrocitos para la continua producci3n de NADPH necesario para la glutati3n reductasa. De hecho el 10% del consumo de glucosa, por los eritrocitos, puede ser mediado por la v3a de la pentosa fosfato.

Existen varios mecanismos para el transporte de los amino3cidos a trav3s de las membranas celulares. Muchos son mecanismos sin puerto o antipuerto que acoplan el transporte de

aminoácidos al transporte de sodio. El ciclo de la γ -glutamyl es un ejemplo de transporte de aminoácidos de transferencia de grupo. Aunque este mecanismo requiere más entrada de energía, es rápido y tiene una alta capacidad. El ciclo funciona primariamente en el riñón, particularmente en células epiteliales renales. La enzima γ -glutamyl transpeptidasa está situada en la membrana celular y va de GSH a la superficie celular a interactuar con un aminoácido. La reacción con un aminoácido libera la cisteinilglicina y genera un γ -glutamyl-aminoácido que es transportado dentro de la célula e hidrolizado para liberar el aminoácido. El glutamato es liberado como 5-oxoprolina y la cisteinilglicina es rota en sus aminoácidos que lo componen. La regeneración de GSH requiere una conversión dependiente de ATP de 5-oxoprolina a glutamato y entonces las 2 moles adicionales de ATP son requeridas durante la generación normal de GSH.

Biosíntesis de Poliamina

Una de las señales más tempranas de que las células han entrado en su ciclo de replicación es la presencia de niveles elevados de mRNA para la ornitina decarboxilasa (ODC), y subsecuentemente de niveles incrementados de esta proteína que es la primera enzima en la vía a la síntesis de las poliaminas. Por esto último, y porque las poliaminas son altamente catiónicas y tienden a unirse a los ácidos nucleicos con alta afinidad, se cree que las poliaminas son participantes importantes en síntesis del DNA, o en la regulación de ese proceso.



Las características dominantes de la vía involucran **putrescina**, un catabolito de la ornitina, y la S-adenosilmetionina (SAM) como donante de 2 residuos de propilamina. Las primeras conjugaciones de propilamina producen **espermidina** y la adición de otra espermidina produce **espermina**.

La función de la ODC es producir la 4-diamina saturada de carbono, putrescina. Al mismo tiempo, la SAM decarboxilasa rompe el residuo carboxilo de la SAM, produciendo SAM decarboxilado (S-adenosilmetiltiopropilamina), que conserva un grupo metil usualmente implicado en la actividad de la SAM metiltransferasa. La actividad de la SAM decarboxilasa está regulada por inhibición de producto y estimulado alostéricamente por la putrescina. La espermidina sintasa cataliza la reacción de condensación, produciendo espermidina y 5'-metiltioadenosina. Un segundo residuo de propilamina es agregado a la espermidina produciendo espermina.

La señal para regular la actividad de la ODC es desconocida, pero debido a que el producto de su actividad, la putrescina, regula la actividad de la SAM decarboxilasa, parece que la producción de poliaminas esta regulada principalmente por la concentración de ODC.

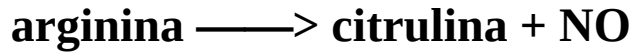
El grupo butilamino de la espermidina es utilizado en una importante reacción de modificación posttranslacional para el proceso de traducción. Se modifica un residuo de lisina específico en el factor de iniciación de la traducción, el **eIF-4D**. Siguiendo la modificación el residuo es hidroxilado produciendo un residuo en la proteína llamado **hipusina**.

Síntesis y Función del Óxido Nítrico

Los vasodilatadores, como la acetilcolina y la bradicinina, no ejercen sus efectos sobre la célula muscular del músculo liso en ausencia del endotelio que las tapiza. Cuando la acetilcolina (o bradicinina) se une a su receptor en la superficie de las células endoteliales, una cascada de señalización, acoplada a la activación de la fosfolipasa C- γ (PLC γ), se inicia. La liberación mediada por la PLC γ del inositol trifosfato, IP $_3$ (a partir del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato asociado a la membrana, PIP $_2$), conduce a la liberación de Ca $^{2+}$ intracelular almacenado. A su vez, la elevación en el Ca $^{2+}$ conduce a la liberación del factor de relajamiento derivado del endotelio (**EDRF**) el cuál se difunde en el músculo liso adyacente. Dentro de las células musculares lisas, el EDRF reacciona con una parte del heme de una guanilil ciclasa soluble, dando como resultado la activación de la última y una consecuente elevación de los niveles intracelulares de cGMP. El efecto neto es la activación de la proteína cinasa dependiente de cGMP (PKG) y la fosforilación de los substratos que conducen a la relajación de las células musculares lisas. El vasodilatador de la arteria coronaria, nitroglicerina, actúa incrementando la liberación intracelular de EDRF y así la activación de la cascada de señalización de cGMP.

Inesperadamente se encontró que el EDRF era el gas diatómico radical libre, **óxido nítrico**, **NO**. Tan llamativo fue el esclarecimiento de la vía y de las acciones del NO que los Drs. Murad, Ignarro y Furchgott fueron galardonados con el Premio Nobel en 1998 por su

trabajo sobre este sistema. El NO esta formado por la acción de la **NO sintasa**, (NOS) sobre el aminoácido arginina.



Hay 3 isoenzimas de la NOS en células de los mamíferos:

NOS neuronales (**nNOS**), también llamados NOS-1

NOS Inducibles o macrófagos (**iNOS**), también llamados NOS-2

NOS Endoteliales (**eNOS**), también llamados NOS-3.

Las óxido nítrico sintasas son enzimas muy complejas, que emplean cinco cofactores redox: NADPH, FAD, FMN, hem y tetrahidrobiopterina (H₄B). El NO puede también ser formado a partir del nitrito, derivado de los vasodilatadores tales como glicerina trinitrato (nitroglicerina) durante su metabolismo. La vida media de el NO es extremadamente corta, durando solamente de 2-4 segundos. Esto es porque es un radical libre altamente reactivo e interactúa con el oxígeno y el superóxido. El NO es inhibido por la hemoglobina y otras hemo proteínas que lo fijan firmemente.

Las enzimas eNOS y nNOS son expresadas constitutivamente y reguladas por el Ca²⁺. La regulación del calcio se imparte por su asociación con las subunidades de calmodulina, así se explica cómo los vasodilatadores tales como acetilcolina producen la relajación del músculo liso como consecuencia del incremento en los niveles endoteliales de calcio en la célula. Aunque la iNOS contiene subunidades de calmodulina, su actividad no es afectada por los cambios en la concentración de Ca²⁺. La iNOS se activa por transcripción en macrófagos, neutrófilos, y células musculares lisas.

Las funciones principales de la producción de NO a través de la activación de iNOS están asociadas con las acciones bactericidas y tumoricidas de los macrófagos. La sobreproducción de NO vía iNOS se asocia con el shock séptico inducido por citocinas como ocurre en pacientes de postoperatorio con infecciones bacterianas. Las bacterias producen endotoxinas tales como lipopolisacaridos (LPS) que activan el iNOS en los macrófagos.

El óxido nítrico está implicado en varios otros procesos celulares importantes además de su impacto en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Acontecimientos iniciados por el NO que son importantes para la [coagulación de la sangre](#) incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión e inhibición de la adhesión de neutrofilos a las plaquetas y al endotelio vascular. El NO también es generado por las células del sistema inmune y como tal está implicado en los mecanismos no específicos de defensa del huésped y la acción de macrófagos. El NO también inhibe la proliferación de las células y microorganismos tumorales. Las respuestas celulares adicionales a el NO incluyen la inducción de apoptosis (muerte celular programada), ruptura del DNA y mutaciones.

Los inhibidores químicos de las NOS están disponibles y pueden disminuir marcadamente la producción de NO. El efecto es un aumento dramático en la presión arterial debido a la vasoconstricción. Otro efecto cardiovascular importante del NO se ejerce a través de la producción de cGMP, que actúa para inhibir la agregación plaquetaria.