

Aminoácidos inhibidores para principiantes

Hazael Avila-Rojas¹, Iván Pérez Neri^{2,*}

¹Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; Col. La Fama, 14269 Ciudad de México.

²Laboratorio de Adicciones. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; Col. La Fama, Ciudad de México 14269

*Correspondencia: Iván Pérez Neri, Email: ivanperezneri@hotmail.com

Introducción

El estudio de los aminoácidos inhibidores GABA (ácido γ -aminobutírico) y glicina puede resultar en una paradoja pues ambos son también excitadores: el primero de ellos, si actúa en diferentes etapas de desarrollo del sistema nervioso central; y el segundo, si lo hace a través de diferentes receptores.

Aún con esto, el GABA no es el neurotransmisor más popular; Google devuelve cerca de un millón y medio de resultados para “aminobutyric acid” en contraste de los más de 13 millones para “dopamine”, aunque su nombre es usado en una amplia variedad de casos.

Junto con gamma-aminobutyric acid, GABA es también la sigla de Gay Auckland Business Association (<http://gaba.org.nz>), de Greater Arizona Bicycling Association (<http://www.bikegaba.org>) y de German American Business Association (<http://www.gaba-network.org>), además de ser el nombre de una comercializadora de piedras preciosas (<http://gaba.com.mt>) y de un restaurante de sushi (<http://gabasushi.com>).

Por su parte, la glicina es el aminoácido más sencillo y pequeño; tanto, que ni siquiera existe en las dos formas quirales (L y D) que presentan todos los demás; pero puede ser tan relevante que la sustitución de uno solo de sus residuos en una molécula de colágeno causa diversas enfermedades.

Adicionalmente, la glicina tiene un sabor dulce, por lo que se utiliza en ocasiones como sustituto de azúcar para quienes padecen diabetes; pero quizás lo más excitante de este pequeño aminoácido inhibidor es que sea uno de los compuestos orgánicos que han sido encontrados en la superficie de un cometa, lo que apoya la teoría de que la vida en la Tierra pudo provenir del espacio.

Aceptado: 25 julio 2016

El GABA

El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor en el cerebro de los mamíferos y está presente en el 40% de las neuronas². Se sintetiza por actividad del glutamato descarboxilasa (GAD), la cual tiene 2 isoformas: GAD₆₅ y GAD₆₇³. La isoforma GAD₆₅ se localiza principalmente en la terminal axonal, mientras que GAD₆₇ abunda en esencia en el cuerpo neuronal.

A estas isoformas se les atribuye una participación diferente desde el punto de vista funcional. Se ha sugerido que GAD₆₇ participa en la síntesis de GABA para la actividad metabólica general y que GAD₆₅ estaría involucrada en la transmisión sináptica^{2,3}.

Este neurotransmisor se libera de las interneuronas GABAérgicas y ejerce su efecto a nivel tanto presináptico como postsináptico. Su activación reduce la liberación de otros neurotransmisores a nivel presináptico o produce una hiperpolarización de las neuronas postsinápticas⁴.

Por su efecto modulador sobre diversos sistemas de neurotransmisión, incluyendo las alteraciones a nivel de la síntesis, recaptura y densidad de sus receptores, el GABA también ha sido implicado en la fisiopatología de la psicosis⁵. Incluso, se sugiere que GABA pudiera ejercer un papel excitador durante la psicosis⁶.

La glicina

La glicina puede tener un efecto excitador a nivel del receptor para glutamato tipo NMDA. La glicina es un aminoácido no esencial que se obtiene a partir de otro aminoácido, la L-serina, por acción reversa de la enzima serina hidroximetiltransferasa⁷. Este aminoácido es un modulador alostérico positivo del receptor NMDA y se requiere como coagonista para la activación del mismo^{8,9}. Se conoce que la glicina incrementa la afinidad y la eficacia del glutamato sobre el receptor NMDA. Asimismo, retraza su desensibilización e incrementa la duración y la frecuencia de apertura del canal¹⁰.

Esto hace que cobre relevancia la modulación de los niveles de la glicina en el sistema nervioso central. Aunque se trata de un aminoácido

abundante, está estrechamente regulado por los transportadores de glicina (GlyT₁) en la sinapsis⁷. La L-glicina puede ser removida por el transportador Asic-1 (transportador de alanina-serina-cisteína tipo 1) y el SNAT^{8,11}. En el caso de astrocitos y neuronas, los transportadores responsables de remover a la glicina son SNAT₅ y SNAT₁, respectivamente¹⁰. Además de GlyT₁ existe GlyT₂, estos transportadores comparten una homología del 50% en su secuencia de aminoácidos, pero difieren en su distribución: mientras que GlyT₂ se encuentra en regiones con inervación glicinérgica inhibidora como la médula espinal, tallo cerebral y cerebelo, el GlyT₁ se distribuye con más amplitud, incluso en áreas con neurotransmisión no-glicinérgica como la corteza y el tálamo^{12,13}.

Por estas razones, algunos estudios sugieren que las fallas en la regulación de los niveles de este aminoácido están involucradas en la fisiopatología de la psicosis, pues pueden afectar a la neurotransmisión glutamatérgica.

Conclusiones

Respecto de la teoría de hipofunción glutamatérgica en la esquizofrenia, cobran relevancia el efecto inhibidor del GABA y el efecto estimulador de la glicina; sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en ciertas condiciones, ambos neurotransmisores pueden generar el efecto contrario. Se ha descrito que el GABA tiene un efecto excitador en etapas tempranas de desarrollo del sistema nervioso central pues el potencial de equilibrio del cloruro causa, en esas condiciones, la salida del ion en lugar de su entrada a las células, generando un efecto despolarizante. En el caso de la glicina, la diferencia la hace más bien el sitio de acción pues, si bien tiene un efecto estimulador en el receptor NMDA, es el principal neurotransmisor inhibidor en la médula espinal a través de receptores específicos para este aminoácido. Todo esto pone en evidencia que la clasificación de neurotransmisores en "excitadores" e "inhibidores" ha sido rebasada por el conocimiento que tenemos sobre ellos.

Agradecimientos

Este artículo fue escrito como parte de la tesis de licenciatura de H. Avila-Rojas para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo por la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los autores agradecen a

Hugo Sandoval-Zamora y a Mauricio Soltero por su revisión del manuscrito.

Conflictos de interés

No se presentó ningún conflicto de interés en la preparación de este manuscrito.

Referencias

1. El Mundo. 2016. Hallan más ingredientes para la vida en el cometa de la sonda Rosetta. Disponible en: <http://www.elmundo.es/ciencia/2016/05/30/574c13e9e5fdea081d8b4612.html> Accesado el 21 de julio del 2016.
2. Torrey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB. Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatr* 2005;57: 252-60.
3. Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Nikman M, Eagan E. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 2005;72:109-22.
4. Jiang E, Yan X, Weng HR. Glial glutamate transporter and glutamine synthetase regulate GABAergic synaptic strength in the spinal dorsal horn. *J Neurochem* 2012;121:526-36.
5. Hoftman GD, Volk DW, Bazmi HH, Li S, Sampson AR, Lewis DA. Altered cortical expression of GABA-related genes in schizophrenia: illness progression vs developmental disturbance. *Schizophr Bull* 2015;41: 180-91.
6. Hide TM, Lipska BK, Ali T, Mathew SV, Law AJ, Metitiri OE, Straub RE, Ye T, Colantuoni C, Herman MM, Bigelow LB, Weinberger DR, Kleinman JE. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical developmental and Schizophrenia. *J Neurosci* 2011;31: 11088-95.
7. Labrie V, Roder JC. The involvement of the NMDA receptor D-serine/glycine site in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34: 351-72.
8. Burnet PW, Hutchinson L, von Hesling M, Gilbert EJ, Brandon NJ, Rutter AR, Hutson PH, Harrison PJ. Expression of D-serine and glycine transporters in the prefrontal cortex and cerebellum in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102: 283-94.
9. Kantrowitz JT, Malhotra AK, Cornblatt B, Silipo G, Balla A, Suckow RF, D'Souza C, Saksa J, Woods SW, Javitt DC. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121: 125-30.
10. Millan MJ. N-methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology* 2005;179: 30-53.
11. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007;78: 69-108.
12. Kretschmer BD. Role of glycine in Schizophrenia. En: Schmidt WJ, Reith MEA, Eds. *Dopamine and glutamate in psychiatric disorders*. Nueva Jersey: Humana Press; 2005, 181-195.
13. Zafra F, Giménez C. Glycine transporters and synaptic function. *IUBMB Life* 2008;60: 810-7.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias