

ASPECTOS SOBRE LAS FUNCIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO COMO MENSAJERO CELULAR EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Esther Talavera-Cuevas^{*,**}, Miguel Condes-Lara^{*,**},
Guadalupe Martínez-Lorenzana^{*}

SUMMARY

The discovery of nitric oxide (NO) in the last decade opened a new and important research field that has provided new insights on communication and regulation mechanisms taking place in different cellular populations, including animals and plants. In humans, this molecule participates in the physiology of almost all bodily systems such as cardiovascular, nervous, respiratory, and reproductive tracts. This means that alterations in its synthesis originate various pathological modifications, including hypertension, impotence, vascular complications, diabetes, asthma, and neurodegeneration.

In the nervous system, nitric oxide acts as a cellular messenger, and together with carbon monoxide forms the gaseous neurotransmitter family. It is considered an atypical neurotransmitter since it is not stored in synaptic vesicles. Once synthesized, it diffuses through the cellular membrane reaching different target molecules within a 40-100 μm radius, lacking a specific receptor molecule. One of its best known target molecules is guanylate cyclase, which is activated to produce the necessary cyclic GMP to relax blood vessels.

Among its properties is that of being a free radical, which means that it has an unpaired electron, making it highly reactive with other molecules such as the radicals superoxide, heme proteins, thiol and amino groups, as well as oxygen. Thus, NO participates in various signaling mechanisms regulating the activity of several proteins and gene expression. Besides, NO can be released from nervous terminals, axons, and neuronal cell bodies.

In all cellular types of animal and plants where NO has been detected, it has been found that its precursor is the amino acid L-arginine, and its by-product is L-citrulline. The synthesis reaction takes place thanks to a family of isoenzymes known as nitric oxide synthases (NOS). These were named, depending on their isolation and cloning site, as endothelial, neuronal, and inducible. Although these enzymes have similar molecular characteristics, the synthetic activity of each one of them depends on various factors such as the NO amount produced on the tissue of the organ where the enzyme

was found, the interaction with other molecules, and the role of NO in that tissue.

In neurons, NO synthesis is produced by a glutamic acid release that binds to NMDA receptors and/or metabotropic molecules activating Ca^{++} entrance into the cell, where this ion acts upon calmodulin molecules, which in turn bind to NO synthase oxidating its substrate, arginine, and producing both NO and the by-product citrulline. This post-synaptic synthetic mechanism and its pre-synaptic action producing the release of glutamic acid form a feedback loop that originated the hypothesis stating that NO is one of the molecules responsible for long term potentiation, one of memory storing mechanisms.

In its role as a free radical, NO produces direct and indirect effects upon reacting. The former are related to processes associated with cellular signaling mechanisms present in normal conditions such as guanylate cyclase activation to produce cGMP. On the other hand, indirect NO effects occur when this compound reacts with other molecules having activity *per se*, such as superoxide radicals (O_2^-), which upon reaction originate peroxynitrite (ONOO^-) capable of producing oxidative stress, cellular damage, and even death, when found in high concentrations. These NO effects are related to nitric oxide synthases, since endothelial and neuronal NOS produce NO in nanomolar concentrations, while inducible NOS synthesizes micromolar concentrations of this compound.

When a cerebral lesion or an infection is present, different molecules associated with inflammatory processes are synthesized, such as cytokines, that are known to induce iNOS expression. This synthase is capable of originating high NO concentrations for long periods. Infections produced by hepatitis virus, choriomeningitis and AIDS virus activate iNOS expression in astrocytes. Similarly, this enzyme has been detected in glia in diseases such as Parkinson and Alzheimer, as well as in cerebral ischemia. However, it is not known whether NO could be a neurodegenerative agent or a protector of the nervous system, for although high NO concentrations originate indirect effects participating in oxidative stress, there is evidence showing that

* Instituto de Neurobiología, Campus UNAM-UAQ Juruquilla, Querétaro.

** Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Dra. Esther Talavera-Cuevas. Instituto de Neurobiología, Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Fisiología. Campus UNAM-Juruquilla, Querétaro, 17001, Qro. e-mail: talavera @calli.cnb.unam.mx, Tel. 56-23-40-42.

Recibido primera versión: 25 de abril de 2002. Recibido segunda versión: 12 de marzo de 2003. Aceptado: 13 de marzo de 2003.

this molecule could be associated with neuroprotection.

Understanding of the NO synthetic pathway and the availability of different NO inhibitory or donating molecules, as well as studies carried out in mice lacking one of the NO synthases due to genetic manipulations, have provided information on the physiology of this cellular messenger on different bodily systems. Nevertheless, its effects on various nervous pathologies in which NO is associated have yet to be clarified. It is also necessary to have specific synthase inhibitors for each of the enzymes.

The aim of this paper is to review different aspects related to NO cellular physiology in the nervous system. Special emphasis will be drawn to its participation as an atypical cellular messenger, as well as regulation of NO synthesis by the three different synthases. In addition, NO effects as a free radical, NO regulation on neurotransmitter release, and the interaction of this molecule with target proteins will be discussed. Finally, its role in neurodegenerative diseases will be briefly addressed.

Key words: Nitric oxide, central nervous system, nitric oxide synthases, neurodegeneration.

RESUMEN

El descubrimiento del óxido nítrico (ON) en la década pasada abrió un campo de investigación muy importante, que aporta nuevos conocimientos sobre los mecanismos de comunicación y regulación que se llevan a cabo en diferentes tipos celulares de animales y plantas. En el organismo humano se sabe que participa en el funcionamiento de casi todos los sistemas, como el cardiovascular, nervioso, reproductivo y respiratorio, por lo que los cambios en su síntesis producen modificaciones patológicas tan variadas como hipertensión, disfunción eréctil, complicaciones vasculares en la diabetes mellitus, asma y neurodegeneración.

En el sistema nervioso, el óxido nítrico actúa como mensajero celular y, junto con el monóxido de carbono, forma la familia de los neurotransmisores gaseosos. Se considera un neurotransmisor atípico ya que no se encuentra almacenado en vesículas sinápticas, y una vez sintetizado se difunde a través de la membrana donde actúa en sus diferentes moléculas blanco en un radio de 10 a 400 micras, sin tener una molécula receptora específica. Una de sus moléculas blanco más conocida es la guanilato ciclasa, a la cual activa para producir el GMP cíclico necesario para relajar los vasos sanguíneos.

Otra de sus características es la de ser un radical libre, debido a que tiene en su molécula un electrón no apareado, por lo que es altamente reactivo con diferentes moléculas como los radicales superóxido, las hemoproteínas, los grupos tiol y amino, así como con el oxígeno, y consecuentemente participa en diferentes mecanismos de señalización al regular la actividad de varias proteínas y la expresión de genes. Además puede ser liberado tanto de las terminales nerviosas como de los axones y el soma neuronal.

En todos los tipos celulares de animales y plantas en que se ha detectado el ON, su precursor es el aminoácido *L-arginina*, a partir del cual se forman la *L-Citrulina* y el *óxido nítrico*. Esta reacción la lleva a cabo una familia de isoenzimas, las óxido nítrico sintetasas, las cuales fueron denominadas según el sitio del que fueron aisladas y clonadas: endotelial, neuronal e inducible. Si bien estas enzimas tienen características moleculares similares, su actividad de síntesis depende de la cantidad de ON que necesiten producir en el tejido del órgano donde se localicen, de su interacción con otras moléculas y de la función del ON en ese tejido.

En las neuronas, la síntesis de óxido nítrico es producida por la liberación de ácido glutámico que, al unirse a sus receptores NMDA y/o metabotrópicos, activa la entrada de Ca^{++} . Este, a su vez, actúa sobre la calmodulina que se une a la sintetasa del óxido nítrico, la cual oxida a su sustrato, el aminoácido arginina, y produce óxido nítrico y su coproducto de reacción, la citrulina. Este mecanismo de síntesis en la postsinapsis y de acción en la presinapsis —para producir la liberación de ácido glutámico y formar un circuito de retroalimentación—, hizo que se propusiera a esta molécula como una de las responsables de la potenciación de larga duración, que es uno de los mecanismos de plasticidad neuronal asociado con los procesos de memoria de larga duración.

Como radical libre, el óxido nítrico produce al reaccionar efectos directos o indirectos; los primeros se relacionan con procesos asociados con mecanismos de señalización celular que se presentan en condiciones normales, como es el caso de la activación de la guanilato ciclasa para producir GMP cíclico. Por otro lado, el efecto indirecto consiste en la reacción del ON con moléculas que tienen actividad *per se*, como los radicales superóxido (O_2^-), que al reaccionar con ON originan los peroxinitritos (ONOO $^-$), y que en concentraciones altas producen estrés oxidativo, daño celular y muerte.

Estos efectos del óxido nítrico se correlacionan con sus enzimas de síntesis, ya que la SON endotelial y la neuronal produce nanomolas de ON, mientras que la SON inducible sintetiza micromolas de este compuesto.

Cuando se produce algún tipo de lesión cerebral o infección, se sintetizan diferentes moléculas asociadas con los procesos inflamatorios, como las citocinas. Se sabe que éstas inducen la expresión de la SONi que sintetiza altas concentraciones de ON por periodos largos. Las infecciones producidas por el virus de la hepatitis, la coriomeningitis y el VIH activan la expresión de SONi en astrocitos. Asimismo, se ha detectado la expresión en glía de dicha enzima en Parkinson y Alzheimer, así como en casos de isquemia cerebral. Sin embargo, no se conoce bien el efecto del óxido nítrico como agente neurodegenerativo o protector del sistema nervioso. Si bien las concentraciones altas de esta molécula pueden tener efectos indirectos y participar en el estrés oxidativo, existen reportes que muestran que su papel puede estar asociado con la neuroprotección.

El conocimiento de la vía de síntesis del ON y la facilidad de contar con diferentes moléculas inhibitoras o donadoras de ON, así como los estudios realizados en ratones que carecen —por manipulaciones genéticas— de alguna de las sintetasas, han aportado gran cantidad de información sobre la función de este mensajero celular en los diferentes sistemas donde se encuentra. Sin embargo, todavía resta esclarecer sus efectos reales en las diferentes patologías con que se asocia en el sistema nervioso. Será necesario, también, contar con inhibidores específicos para cada una de las sintetasas.

El objetivo de este artículo es revisar diferentes aspectos relacionados con la función celular del óxido nítrico en el sistema nervioso central. Se hará especial énfasis en su participación como mensajero celular atípico, en la neurotransmisión, así como en la regulación de su síntesis por las tres diferentes sintetasas. Otro aspecto que se tratará son los efectos que tiene como radical libre, así como la regulación que ejerce sobre la liberación de otros neurotransmisores y su interacción con proteínas blanco. Además, se describirá brevemente su acción en enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Oxido nítrico, sistema nervioso central, sintetasas del óxido nítrico, neurodegeneración.

INTRODUCCIÓN

En los estudios relacionados con los mecanismos de relajación vascular (19), que dieron origen al descubrimiento del óxido nítrico en los organismos vivos, llamó la atención no sólo su naturaleza química simple y su tamaño pequeño, sino el hecho de que se tratara de un gas (25, 38). Poco después se encontró en diferentes tipos celulares de diversas especies de animales y plantas (44, 50, 52). Actualmente se sabe que el ON es una molécula ubicua en el organismo humano, que participa en el funcionamiento de diferentes órganos y de casi todos los sistemas.

Síntesis y óxido nítrico sintetasas

En las células, el ON es un gas lipofílico que atraviesa fácilmente las membranas celulares. En ensayos biológicos tiene una vida media del orden de 5 a 30s (25, 39); su fórmula química es $\bullet\text{N}=\text{O}$, y debido a que contiene un electrón no apareado es un radical libre que, como otros de su clase, reacciona rápidamente con otras moléculas. En todos los tipos celulares de animales y plantas en que se ha detectado, su precursor es el aminoácido *L-arginina* (26, 38) que se oxida para producir el intermediario *N*-hidroxi-*L*-arginina y finalmente la *L-citrulina* y el *óxido nítrico* (fig. 1).

En esta reacción participa una familia de enzimas, las sintetasas del óxido nítrico (SON), que son tres moléculas estructuralmente parecidas, pero con características peculiares cada una en cuanto a su activación bioquímica (23, 48, 49).

Los nombres de estas enzimas reflejan el origen del tejido en que fueron encontradas: la SON neuronal (SONn), la SON endotelial (SONe) y la SON inducible (SONi) o de los macrófagos. Para activarse e iniciar la síntesis del óxido nítrico, las

SON neuronal y endotelial requieren del complejo $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ (7), a diferencia de la inducible, que se activa por citocinas (26) y otras sustancias que se producen en las respuestas inmunológicas (fig. 2).

Todas las isoformas de las sintetasas del ON son homodímeros que requieren los mismos cosustratos (O_2 y NADPH) y cofactores (FMN, FAD), tetra-hidrobiopterinas, $\text{Ca}^{2+}/\text{calmodulina}$ y también iones Zn^{2+} . Aunque estas enzimas tienen características comunes, difieren en la manera en que son reguladas, lo cual depende del medio celular donde se encuentren, de la función que tengan en ese sitio y de su interacción con otras moléculas, así como de la cantidad de óxido nítrico que necesiten producir en ese tejido (29). El cuadro 1 resume varias de las características de dichas enzimas.

La SON neuronal regula la síntesis de óxido nítrico en la neurotransmisión no adrenérgica y no colinérgica en el sistema nervioso autónomo que inerva los sistemas gastrointestinal y genitourinario, y el tracto respiratorio (43). En el sistema nervioso central, la SONn participa en la regulación del flujo sanguíneo cerebral, la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad cerebral (15, 20, 21, 22, 53).

La SON endotelial es responsable de la actividad relajante de los vasos sanguíneos, regula el tono vascular y la presión sanguínea, inhibe la agregación plaquetaria y bloquea la activación y adhesión de los leucocitos (12, 42).

La SON inducible participa en la inmunidad celular y en los mecanismos de defensa contra células tumorales y organismos patógenos. En el sistema nervioso, su síntesis se induce en los astrocitos cuando se produce daño celular, infecciones virales, trauma o isquemia. En estos casos, la SONi sintetiza óxido nítrico por periodos largos, lo que provoca daño neuronal (33, 40, 41).

La SON neuronal y la endotelial generan nanomolas

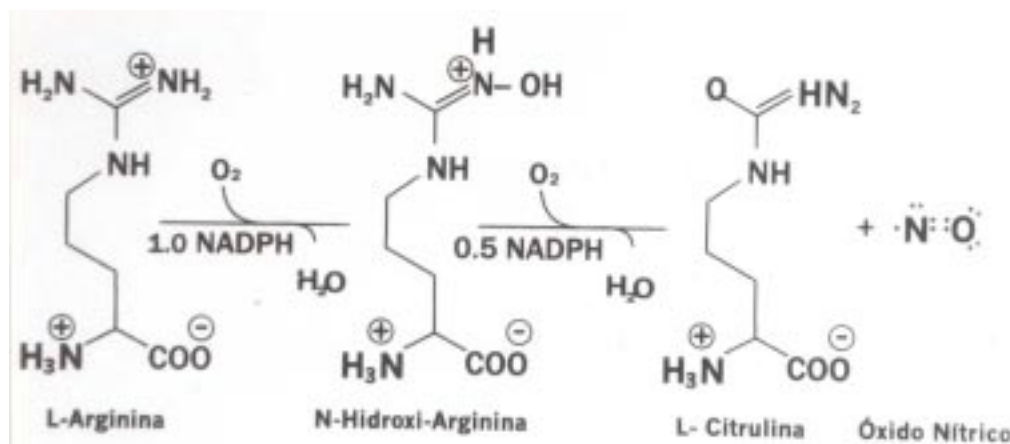


Fig. 1. Aspectos sobre las funciones del óxido nítrico como mensajero celular en el sistema nervioso central.

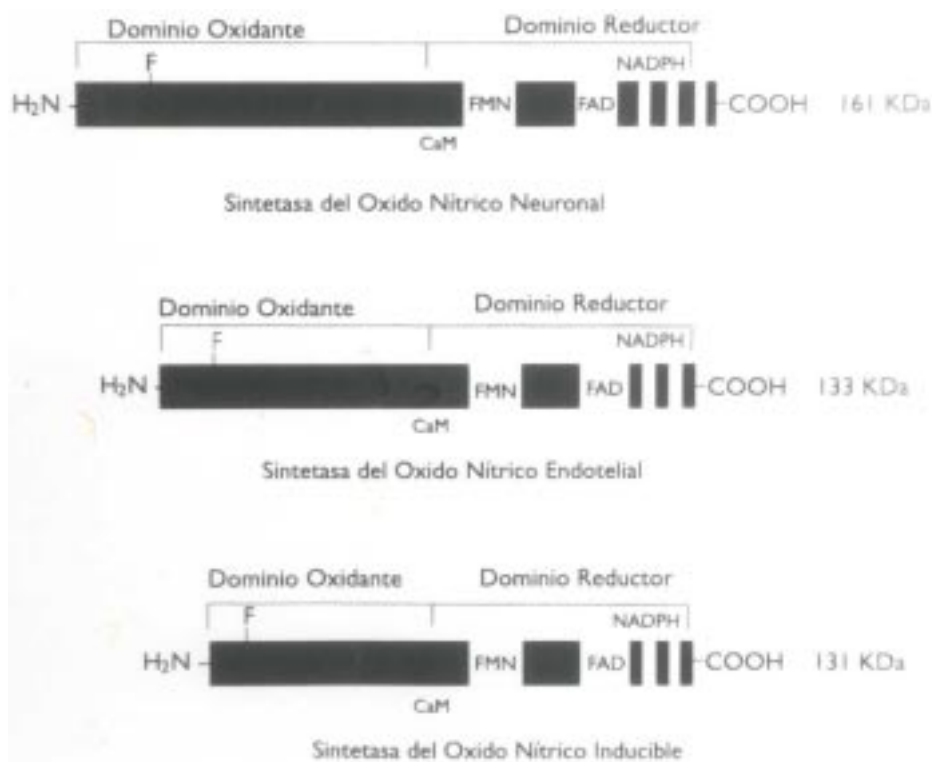


Fig. 2. Aspectos sobre las funciones del óxido nítrico como mensajero celular en el sistema nervioso central.

de óxido nítrico, mientras que la *SONi* genera hasta 10 micromolas de ON por periodos largos en la vecindad de la célula (23, 41).

¿Como actúa el ON en la neurotransmisión?

La síntesis del óxido nítrico se inicia por la liberación presináptica de ácido glutámico (20, 32) (fig. 3), que se une a receptores NMDA (n-metil-d-aspartato), AMPA/kainato y metabotrópicos. Dicha unión produce, por diferentes mecanismos, un incremento en la concentración de Ca^{2+} , que activa diferentes pro-

teínas y cascadas de segundos mensajeros.

Entre estas proteínas se encuentra la calmodulina (CaM) que forma el complejo Ca^{2+}/CaM (16, 45, 49), que a su vez se une a la sintetasa del óxido nítrico neuronal y produce cambios en su conformación; éstos facilitan la oxidación de la arginina para sintetizar la citrulina y el óxido nítrico.

Este último se difunde rápidamente en dirección retrógrada a la neurona presináptica (46), donde se une a la guanilato ciclasa y activa la síntesis de GMPc (monofosfato de guanosina cíclico) (54), o bien, modifica la liberación de neurotransmisores como

CUADRO 1
Características y propiedades bioquímicas de las sintetasas del óxido nítrico

Isoenzimas (sinónimos)	Cromosoma humano	Peso molecular, Kda	Propiedades distintivas	Síntesis de ON	Expresión en tejidos	Función
Neuronal (SON tipo 1, SONn, SONb)	12	161	Expresión constitutiva dependiente de Ca^{2+}	baja	Neuronas, músculo esquelético	Neurotransmisión, neuroprotección, neurodegeneración
Inducible (SON tipo 2, SON de los macrófagos, SONi)	17	131	Expresión independiente de Ca^{2+} inducida por estímulos inflamatorios	baja	Macrófagos, hepatocitos, astrocitos, células de músculo liso y otros	Actividad antimicrobiana y citostática, inmunoregulación; daño a tejidos
Endotelial (SON tipo 3, SONE)	7	133	Expresión constitutiva dependiente de Ca^{2+}	alta	Células endoteliales, epiteliales y cardiomiocitos	Vasodilatación, regulación de a presión sanguínea, inhibición de la agregación plaquetaria, hipotensión

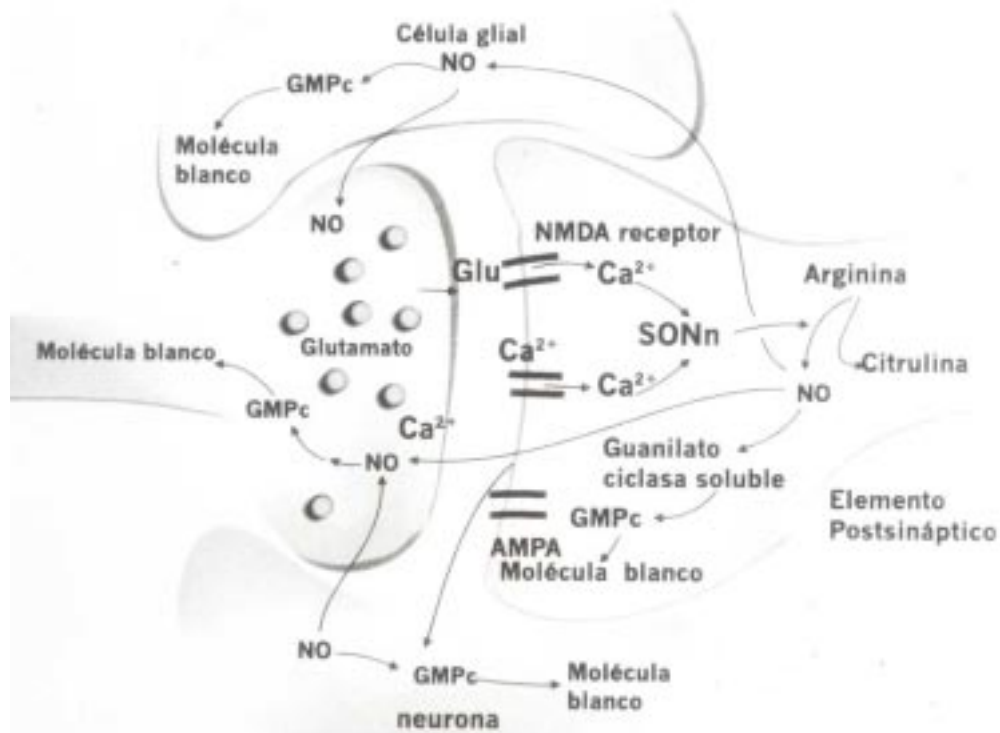


Fig. 3. Aspectos sobre las funciones del óxido nítrico como mensajero celular en el sistema nervioso central.

acetilcolina, aspartato o glutamato. También puede regresar a su sinapsis original e influir en la liberación de neurotransmisores de sinapsis adyacentes (16, 21, 36, 46). El cuadro 2 muestra ejemplos de los diferentes neurotransmisores cuya liberación es modulada por óxido nítrico (32). Los métodos de liberación utilizados son distintos, así como las estructuras cerebrales y los donadores de ON. Cuando se utilizaron donadores de ON, se incrementó la liberación de los neurotransmisores; el efecto contrario se observó cuando se utilizaron inhibidores.

En el sistema nervioso periférico, la síntesis de ON se activa por glutamato, bradicinina, serotonina, acetilcolina, histamina, endotelina-1 y sustancia P.

Inhibidores de la síntesis del óxido nítrico

Una de las ventajas para el estudio de los efectos del óxido nítrico ha sido contar con análogos de la L-arginina que actúan inhibiendo la síntesis del ON. Aunque inicialmente éstos tenían un efecto inespecífico, pues podían inhibir cualquiera de las sintetasas, ya se han sintetizado otros análogos un poco más específicos para estas enzimas. Recientemente se sintetizó un inhibidor de las *SONn* que tiene además un efecto antioxidante (10).

En la figura 4 se muestra la estructura de la molécula de L-arginina, así como los sitios y radicales,

que al ser modificados en su estructura, inhiben la síntesis de ON.

El mensajero retrógrado y la potenciación de larga duración

Uno de los mecanismos de almacenamiento de la memoria que se han propuesto es la potenciación a largo plazo o prolongada (LTP: siglas en inglés), que es un tipo de actividad celular estudiada principalmente en el hipocampo, pero que también se encuentra en otras estructuras cerebrales (3, 8, 13). Se induce mediante la aplicación de un estímulo de alta frecuencia en la célula presináptica que produce la liberación de neurotransmisores y el incremento duradero de una respuesta postsináptica. Este cambio de la condición control a la condición potenciada actúa en la postsinapsis, y activa a su vez la síntesis de mensajeros que regresan a la neurona presináptica, para indicar que la señal fue recibida y fortalecer la sinapsis en cuestión (1, 11, 18, 28).

El ácido araquidónico es una de las moléculas propuestas para este mecanismo (14), pero a partir del descubrimiento del óxido nítrico, éste se consideró el candidato ideal debido a sus propiedades de difusión a través de la membrana, su vida media corta y su radio de acción limitado de 40-300 micras/s (21, 46).

CUADRO 2
Modulación de la liberación de neurotransmisores por óxido nítrico

Tejido*	Donadores o Inhibidores	Métodos	Neurotransmisor	Liberación
Estriado	SNP, SNAP	microdiálisis	acetilcolina	aumenta
Estriado	L-NMMA	microdiálisis	acetilcolina	disminuye
Estriado	L-arginina	microdiálisis	dopamina	aumenta
Hipocampo	hidroxilamina	Cortes	norepinefrina	aumenta
SNP, SNAP	microdiálisis	GABA glutámico	aumenta	aumenta

Abreviaturas: SNP, nitroprusiato de sodio; L-NMMA, L-nitro-monometil-arginina; SNAP, S-nitroso-N-acetilpenicilamina; GABA ácido gama amino butírico, *especie=rata

En experimentos en los que se probó el efecto de los inhibidores de la *SON* y de las sustancias que atrapan el ON, se observó un bloqueo en la actividad LTP; en cambio, la aplicación de ON exógeno produjo aumento de dicha actividad (34). Cuando se utilizaron ratones mutantes carentes de *SONn* y *SONe*, se encontró que se reduce la actividad LTP (47). Sin embargo, en mutantes que sólo carecen de una isoforma, no se presentó reducción en la actividad (35), por lo que se ha propuesto que ambas enzimas son importantes para producir la potenciación de larga duración.

Sitios de síntesis del óxido nítrico en el sistema nervioso

La distribución anatómica del ON se determinó mediante la realización de diferentes técnicas histológicas como las inmunohistoquímicas—en las cuales se utilizan anticuerpos específicos para las tres diferentes

sintetasas—, la histoquímica de la NADPH-diaforasa y la hibridación *in situ* (2, 6, 9, 51).

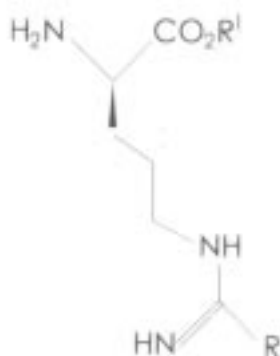
En tanto que la *SONn* se encuentra principalmente en neuronas, la *SONi* aparece en las células gliales, pero sólo se expresa en casos de lesión cerebral o en enfermedades neurodegenerativas. A su vez, la *SONe* se localiza en las fibras nerviosas que rodean los vasos sanguíneos cerebrales, así como en las células endoteliales de éstos. Todas las áreas donde el óxido nítrico actúa como mensajero constituyen el sistema de neurotransmisión nitrérgico. En el cuadro 3 se muestran los sitios anatómicos en los que se detectó la presencia de estas enzimas.

Efectos del óxido nítrico como radical libre

El $\bullet\text{N}=\text{O}$ posee un electrón no apareado, por lo que pertenece al tipo de moléculas conocidas como radicales libres, y aunque son componentes normales del metabolismo celular y existen pozas de radicales libres en las células, los cambios en su concentración “fisiológica” producen alteraciones funcionales.

Los radicales libres son moléculas muy inestables, altamente reactivas, de vida corta y con gran capacidad para combinarse.

En los últimos años se han identificado diversas moléculas sobre las cuales actúa el ON, y muchas de ellas forman parte de cascadas de señalamiento intracelular que activan o suprimen genes (4, 23). El ejemplo más común son las proteínas que contienen grupos hierro como la guanilato ciclasa, donde la reacción de oxidación producida por el ON activa esta enzima para sintetizar GMP cíclico. Estas



R = NHCH ₃	R ¹ = H	L-NMA
R = NHNH ₂	R ¹ = H	L-NAA
R = NHNO ₂	R ¹ = H	L-NNA
R = NHNO ₂	R ¹ = CH ₃	L-NAME
R = CH ₃	R ¹ = H	L-NIO
R = NCH(CH ₂ CH ₃)	R ¹ = H	

Fig. 4. Aspectos sobre las funciones del óxido nítrico como mensajero celular en el sistema nervioso central.

CUADRO 3
Distribución de las sintetasas del ON en el sistema nervioso

S.N. Central	Cerebelo, bulbos olfatorios, núcleos pedunculopontinos, núcleos tegmentales, hipocampo, núcleos supraópticos, colículos superiores e inferiores, corteza cerebral, cuerpo estriado, médula espinal, corteza, amígdala.
S.N. Periférico	Tracto respiratorio, músculos anocoxigeos, tracto urinario, útero, pene, corazón, vejiga, tracto gastrointestinal.

reacciones, conocidas como “efectos directos”, son rápidas y son la génesis de la mayor parte de los efectos *in vivo* del ON (5, 31).

El óxido nítrico también reacciona en los sistemas biológicos con el oxígeno, los aniones superóxido y los metales de transición. Los siguientes son productos de estas reacciones: nitróxidos, peroxinitritos (ONOO-) y metales-NO; estas moléculas son químicamente reactivas y siguen reaccionando para producir nitración o nitrosilación. Este tipo de reacciones se conocen como “efectos indirectos” del ON, y producen cambios químicos irreversibles en la estructura de diferentes moléculas, como el ADN, las proteínas y los lípidos, que modifican su funcionamiento. El efecto se conoce como estrés oxidativo, y forma parte de las reacciones indirectas del óxido nítrico asociadas con condiciones patológicas.

De esta manera, las reacciones biológicas que se llevan a cabo una vez que se sintetiza el óxido nítrico se vuelven bastante complejas debido a las diferentes moléculas con las que actúa, así como a los cambios en el ambiente oxidativo (31, 36). En el cuadro 4 se describen varios de los efectos directos e indirectos que produce el óxido nítrico.

Expresión glial de SON inducible y síntesis de ON en enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales

El incremento en la concentración de óxido nítrico en el sistema nervioso central se correlaciona con diferentes enfermedades neurodegenerativas, así como con infecciones virales. En estos casos, la SON

CUADRO 4
Efectos de reacción del óxido nítrico

Directos

1. El ON reacciona con proteínas que contienen grupos hierro para activarlas o inhibirlas, como:
 - Guanilato ciclasa
 - Oxido nítrico sintetasa
 - Cicloxigenasa I y II
 - Citocromo P450
 - Hemoglobina y mioglobina

Indirectos

El ON reacciona con el anión superóxido para producir peroxinitritos, los cuales pueden reaccionar a su vez con otras moléculas:



1. Produce nitrosilación a proteínas que tienen grupos hierro y azufre:
 - Cis aconitasa
 - Aconitasa mitocondrial
 - Complejo mitocondrial I y II
 - Ferritina y transferrina
2. Nitración de proteínas
3. Lipoperoxidación
4. Reacción con DNA

inducible se expresa en la glía y produce cantidades excesivas de ON (33), así como citocinas y otras especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que son productos de la respuesta inmune desencadenada por el virus y que se piensa contribuyen a la lesión o disfunción del sistema nervioso central (27). Los virus en que se ha probado que producen este efecto en modelos experimentales son el de la hepatitis, el de la coriomeningitis y el VIH tipo I, donde el efecto del ON parece ser benéfico para el organismo, pero no totalmente dañino para el virus (24).

Otros casos son la esclerosis múltiple y de la encefalomiелitis autoinmune (modelo en animales), pues ambas enfermedades se caracterizan por la pérdida de mielina de los axones. En estas patologías se produce daño en la barrera hematoencefálica que permite la infiltración de monocitos y linfocitos, así como la activación de la glía que contribuye a la producción de citocinas y ON (30). Mediante técnicas inmunohistoquímicas se determinó la presencia de la SONi en macrófagos y microglia. Sin embargo, no se sabe si la síntesis de ON tiene efectos dañinos o protectores ya que, en estudios donde se utilizó el modelo de encefalomiелitis autoinmune en ratones carentes de SONi (17), la enfermedad fue más aguda y prolongada, lo cual puede estar relacionado con la actividad inmunosupresora del ON (37), o bien, como sugieren otros estudios, actúa como protector en el sitio de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El estudio del óxido nítrico en el sistema nervioso central ha permitido conocer la importancia que tiene esta molécula en la neurotransmisión como mensajero celular atípico, que interactúa con diferentes moléculas blanco para producir efectos directos e indirectos que activan diferentes rutas de señalización intracelular.

Además, su efecto en la relajación de los vasos sanguíneos cerebrales y su acción en diferentes enfermedades neurodegenerativas, al sintetizarse en las células gliales, son parte de las diversas funciones de esta molécula en el sistema nervioso, donde además actúa en procesos de plasticidad cerebral, como el aprendizaje y la memoria.

Debido a la importancia funcional que tiene esta molécula para el organismo, su estudio es amplio y variado, y permite conocer diferentes mecanismos ocupados por la célula tanto en las neuronas como en la glía.

Si bien esta molécula es una de las que más se han estudiado, esto se debe en parte a la disponibilidad

de diversos fármacos antagonistas de los efectos del ON, así como de diversas moléculas donadoras de dicho mensajero.

Sin embargo, con el propósito de entender la función del ON en la célula, el órgano y el sistema en que se sintetiza, junto con los cambios que se producirían en estados patológicos, será necesaria la síntesis de inhibidores específicos de cada una de las enzimas que lo producen.

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión se realizó como parte de las actividades generadas por el Proyecto PAPIIT IN200700/2000-2001. La corrección de estilo y la traducción del texto fueron realizadas por la Física Marcela Sánchez y el trabajo de ilustración por el diseñador de comunicación gráfica Arturo Jiménez Peña, a quienes agradecemos su excelente trabajo.

REFERENCIAS

1. BAUDRY M, LYNCH G: Hypothesis regarding the cellular mechanisms responsible for long-term synaptic potentiation in the hippocampus. *Exp Neurol*, 68:202-4, 1980.
2. BELAI A, SCHMIDT HH, HOYLE CH, HASSALL CJ, SAFFREY MJ, MOSS J, FORSTERMANN U, MURAD F, BURNSTOCK G: Colocalization of nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase in the myenteric plexus of the rat gut. *Neurosci Lett*, 143:60-4, 1992.
3. BLISS T, COLLINGRIDE GL: A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361:31-39, 1993.
4. BOGDAN C: Nitric oxide and the regulation of gene expression. *Trends Cell Biol*, 11:66-75, 2001.
5. BOUTON C, RAVEAU M, DRAPIER JC: Modulation of iron regulatory protein functions. Further roles of nitrogen and oxygen derived reactive species. *J Biol Chem*, 271:2300-2306, 1996.
6. BREDT DS, GLATT CE, HWANG PM, FOTUHI M, DAWSON TM, SNYDER SH: Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron*, 7:615-24, 1991.
7. BREDT DS, SNYDER SH: Isolation of nitric oxide synthetase a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:682-685, 1990.
8. BROWN T, MCAFEE DA: Long-term synaptic potentiation in the superior cervical ganglion. *Science*, 215:1411-3, 1982.
9. BRUNING G: Localization of NADPH diaphorase, a histochemical marker for nitric oxide synthase, in the mouse spinal cord. *Acta Histochem*, 93:397-401, 1992.
10. CHABRIER P, AUGUET M, SPINNEWYN B, AUVIN S, CORNET S, DEMERLE-PALLARDY C, GUILMARD-FAVRE C MJ, PIGNOL B, GILLARD-ROUBERT V, ROUSSILLOT-CHARNET C, SCHULZ J, VIOSSAT I, BIGG D, MONCADA S: BN 80933, a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation: a promising neuroprotective strategy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96:10824-9, 1999.
11. DESMOND N, LEVY WB: Changes in the numerical density of synaptic contacts with long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 253:466-75, 1986.
12. DIRNAGL U, LUNDAUER U, VILLRINGER A: Role of nitric oxide in the coupling of cerebral blood flow to neuronal activation in rats. *Neurosci Lett*, 149:43-6, 1993.
13. DOUGLAS R, GODDARD GV: Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. *Brain Res*, 86:205-15, 1975.
14. DUMUIS A, PIN JP, OOMAGARI K, SEBEN M, BOCKAERT J: Arachidonic acid released from striatal neurons by joint stimulation of ionotropic and metabotropic quisqualate receptors. *Nature*, 347:182-4, 1990.
15. EDELMAN GM, GALLY JA: Nitric Oxide: Linking space and time in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:11651-11652, 1992.
16. EGELMAN D, KING RD, MONTAGUE PR: Interactions of nitric oxide and external calcium fluctuations: A possible substrate for rapid information retrieval. En: Mize R, Dawson TM, Dawson VL, Friedlander MJ (eds). *Progress in Brain Res*. Elsevier Science, 199-211, Amsterdam, 1998.
17. FENIK-MELODY J, BRUNNERT S, WEIDNER J, SHEN F, SHELTON B, MUDGETT JS: Experimental autoimmune encephalomyelitis is exacerbated in mice lacking the NOS-gene. *J Immunol*, 160:2940-2949, 1988.
18. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, CALVO JM, PELLICER F: Long-term Synaptic Potentiation and Burst Response Increment Could be due to Enkephalinergeric Disinhibition. *Experiments on the Spinal Cord and Amygdaloid Kindling*. En: Juhn W (ed). Raven Press, 157-171, Nueva York, 1986.
19. FURCHGOTT R, ZAWADZKI J: The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 24:175-179, 1984.
20. GARTHWAITE J, BOULTON CL: Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol*, 57:683-706, 1995.
21. HALEY J, WILCOX GL, CHAPMAN PF: The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron*, 8:211-6, 1992.
22. HAWKINS RD, SON H, ARANCIO O: Nitric oxide as a retrograde messenger during long-term potentiation in hippocampus. *Prog Brain Res*, 118:155-72, 1998.
23. HEMMENS B, MAYER B: Enzymology of nitric oxide synthases. En: Titheradge MA (ed). *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, 1-32, Totowa, 1998.
24. HORI K BP, FURUKE K, KUTZA J, WEIH KA, CLOUSE KA: HIV-I infected macrophages induces iNOS and NO production in astrocytes. *Blood*, 93:1843-1850, 1999.
25. IGNARRO L, BUGA GM, WOOD KS, BYRNS RE, CHAUDHURI G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:9265-9, 1987.
26. KERWIN J, HELLER M: The Arginine-nitric oxide pathway: A target for new drugs. *Med Res Rev*, 14:23-74, 1994.
27. LANE T, BUCHMEIER M, WATRY D, FOX HS: Expression of inflammatory cytokines and inducible nitric oxide synthase in brains of SIV-infected Rhesus monkeys: applications to HIV-induced central nervous system disease. *Mol Med*, 2:27-37, 1996.
28. LYNCH G, BROWNING M, BENNETT WF: Biochemical and physiological studies of long-term synaptic plasticity. *Fed Proc*, 38:2117-22, 1979.
29. MENSHIKOVA E, ZENKOV NK, REUTOV VP: Nitric oxide and NO-synthases in mammals in different functional states. *Biochemistry (Mosc)*, 65:409-26, 2000.
30. MERRILL J, BENVENISTE EN: Cytokines in inflammatory brain lesion: helpful and harmful. *Trends Neurosci*, 19:331-338, 1996.
31. MIRANDA K, ESPEY MG, JOURD HEUIL D, GRISHAM MB, FUKUTO JM FM, WINK DA: *The Chemical Biology of*

- Nitric Oxide*. En: Ignarro LJ (ed). Academic Press, 41-55, Orlando, 2000.
32. MONTAGUE P, GANCAYCO CD, WINN MJ, MARCHASE RB, FRIEDLANDER MJ: Role of NO production in NMDA receptor-mediated neurotransmitter release in cerebral cortex. *Science*, 263:973-7, 1994.
 33. MURPHY S: Production of nitric oxide by glial cells. *Glia*, 29:1-4, 2000.
 34. NOWICKY A, BINDMAN LJ: The nitric oxide synthase inhibitor, N-monomethyl-L-arginine blocks induction of a long-term potentiation-like phenomenon in rat medial frontal cortical neurons in vitro. *J Neurophysiol*, 70:1255-9, 1993.
 35. O'DELL T, HUANG PL, DAWSON TM, DINERMAN JL, SNYDER SH, KANDEL ER, FISHMAN MC: Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS. *Science*, 265:542-6, 1994.
 36. OHKUMA S, MASASHI K: Nitric oxide and peroxynitrite as factor to stimulate neurotransmitter release in the CNS. *Progress Neurobiol*, 64:97-108, 2001.
 37. OKUDA Y, FUJIMARA H, YANAGIHARA T: NO via and inducible isoform of NOS is a possible factor to eliminate inflammatory cells from the CNS of mice with EAE. *J Immunol*, 73:107-116, 1977.
 38. PALMER R, ASHTON D, MONCADA S: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333:664-666, 1988.
 39. PALMER R, FERRIGE AG, MONCADA S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327:524-6, 1987.
 40. PETROV T, PAGE AB, OWEN CR, RAFOLS JA: Expression of the inducible nitric oxide synthase in distinct cellular types after traumatic brain injury: An in situ hybridization and immunocytochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)*, 100:196-204, 2000.
 41. POSSEL H, NOACK H, PUTZKE J, WOLF G, SIES H: Selective upregulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by lipopolysaccharide (LPS) and cytokines in microglia: in vitro and in vivo studies. *Glia*, 32:51-9, 2000.
 42. RADOMSKI M, PALMER RM, MONCADA S: Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*, 2:1057-8, 1987.
 43. RAND M, LI CG: Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. *Annu Rev Physiol*, 57:659-82, 1995.
 44. SANCHEZ-ALVAREZ M, LEON-OLEA M, TALAVERA E, PELLICER F, SANCHEZ-ISLAS E, MARTINEZ-LORENZANA G: Distribution of NADPH-diaphorase in the periesophageal ganglia of the snail, *Helix aspersa*. *Neurosci Lett*, 169:51-55, 1994.
 45. SCHMIDT H, SMITH RM, NAKANE M, MURAD F: Ca/Calmodulin-dependent NO synthase type I: A biopteroflavoprotein with Ca⁺⁺/calmodulin-independent diaphorase and reductase activities. *Biochemistry*, 31:3243-3249, 1992.
 46. SCHUMAN E, MADISON DV: Locally distributed synaptic potentiation in the hippocampus. *Science*, 263:532-6, 1994.
 47. SON H, HAWKINS RD, MARTIN K, KIEBLER M, HUANG PL, FISHMAN MC, KANDEL ER: Long-term potentiation is reduced in mice that are doubly mutant in endothelial and neuronal nitric oxide synthase. *Cell*, 87:1015-23, 1996.
 48. STUEHR D, POU S, ROSEN GM: Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *J Biol Chem*, 276:14533-6, 2001.
 49. STUEHR DJ: Structure-function aspects in the nitric oxide synthases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37:339-59, 1997.
 50. TALAVERA E, MARTINEZ-LORENZANA G, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M, SANCHEZ-ISLAS E, PELLICER F: Histochemical distribution of NADPH-diaphorase in the cerebral ganglion of crayfish *Cambarellus montezumae*. *Neurosci Lett*, 187:177-180, 1995.
 51. VINCENT S, KIMURA H: Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience*, 46:755-84, 1992.
 52. WENDEHENNE D, PUGIN A, KLESSIG DE, DURNER J: Nitric oxide: comparative synthesis and signaling in animal and plant cells. *Trends Plant Sci*, 6:177-83, 2001.
 53. WHITE R, VALLANCE P, MARKUS HS: Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clin Sci*, 99:555-60, 2000.
 54. ZHAO Y, BRANDISH PE, BALLOU PD, MARLETTA MA: A molecular basis for nitric oxide sensing by soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci*, 96:14753-14758, 1999.

**RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

- 1. B**
- 2. E**
- 3. A**
- 4. E**
- 5. C**
- 6. C**
- 7. C**
- 8. F**
- 9. B**
- 10. E**
- 11. A**
- 12. E**
- 13. B**
- 14. D**
- 15. A**
- 16. E**