

Generalidades. Familias de neuropéptidos

- ⇒ El descubrimiento de neuropéptidos ha sido una tarea con resultados crecientes. En 1980 se conocían de 15 a 17 de estas sustancias. 20 años después, en 2000, se habían descubierto más de 100.
- ⇒ No obstante, en un principio el hallazgo de sus funciones como NT fue complicada, ya que estas sustancias también actúan como hormonas y neurohormonas. Además, cuando se liberan para efectuar su papel como NT nunca lo hacen solos, lo que eleva la dificultad de la tarea. De este modo, su estudio ha ido parejo al desarrollo de la técnica que lo ha permitido.
- ⇒ Como tienen una estructura peptídica, su acción depende de la composición en aminoácidos. Se sintetizan en forma de precursores más grandes que posteriormente son procesados hasta obtener un péptido activo. Un precursor puede originar más de un péptido activo.

Principales neuropéptidos

⇒ PÉPTIDOS OPIÁCEOS

- ⇒ Se descubrieron al investigar la posible existencia de compuestos endógenos con la misma función que la morfina (opio) La morfina es un péptido opioide que se utiliza como analgésico desde tiempo inmemorial.
- ⇒ En la actualidad se han identificado más de 20 péptidos opiáceos que se engloban en 3 familias, cada una de las cuales procede de un precursor generado por un gen distinto.

Grupo	Gen que lo codifica
Endorfinas	Gen de la preproopiomelanocortina
Enkefalinas	Gen de la Preproencefalina-A
Dinorfinas	Gen de la preprodinorfina

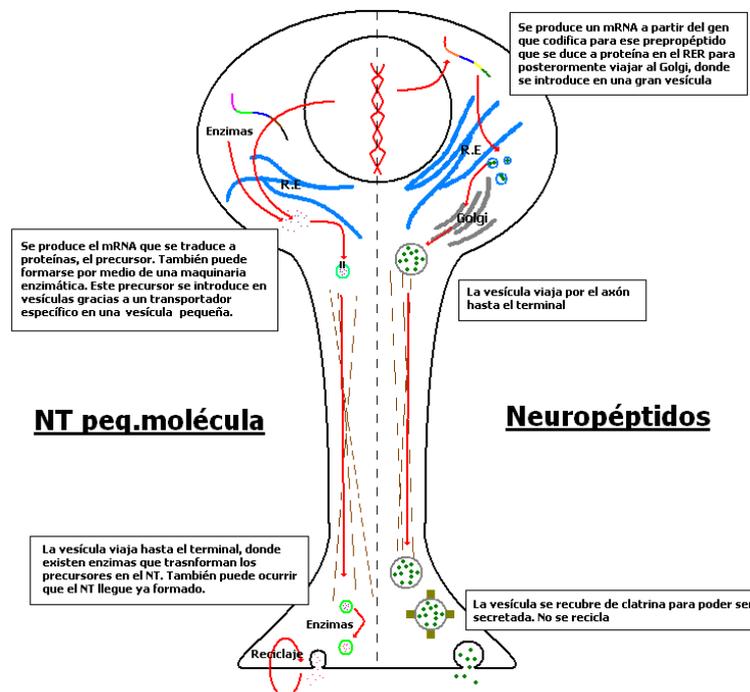
- ⇒ Si los 20 péptidos opioides proceden de 3 familias y cada familia procede de un solo gen, se deduce que 1 de estos genes origina más de un péptido opiáceo.
 - ⇒ El procesamiento de estos opioides depende del tejido debido a la distinta expresión de las enzimas que lo procesan.
 - ⇒ Estos péptidos compiten fuertemente con la morfina por las 3 clases de receptores, que son: μ (μ), κ (κ) y δ (δ) La μ -endorfina y la Met-enkefalina se unen a receptores μ La Leu-enkefalina se une a receptores δ la dinorfina se une a receptores κ Todos producen, al ser estimulados, analgesia. Por lo tanto, su acción es inhibitoria.
 - ⇒ Todos los péptidos opiáceos actúan en áreas del cerebro relacionadas con el dolor, y por tanto, se estimulación siempre producirá analgesia. También se han localizado en el asta posterior de la médula espinal neuronas encefalinérgicas (las que utilizan enkefalinas como NT) Se sabe que la liberación de estas enkefalinas controla la entrada de información dolorosa al SNC.
- ⇒ **SUSTANCIA P**
- ⇒ Primer neuropéptido descubierto. Contiene 11 aminoácidos y se localiza en el hipocampo y neocorteza humana. Se sabe que es un hipotensor potente y que actúa en circuitos cerebrales del control motor, pero su papel mejor estudiado es el que lleva a cabo en la nocicepción (percepción del dolor)
 - ⇒ Se ha encontrado sustancia P en el ganglio de la raíz dorsal y se libera por estímulos dolorosos en el asta posterior de la médula. Por tanto, es un NT que transmite información dolorosa, acerca de la temperatura y otras señales autónomas periféricas hacia el SNC.
 - ⇒ En la médula, su liberación puede ser inhibida por los opioides. El resultado es la supresión del dolor.
- ⇒ **COLECISTOCININA (CCK)**
- ⇒ Se libera en los terminales del nervio vago, en el núcleo del tracto solitario. Actúa controlando la ingesta de alimentos, en concreto afecta a la saciedad.
- ⇒ **VASOPRESINA Y OXITOCINA**
- ⇒ Son neurohormonas que se obtienen a partir de un péptido precursor común. Este péptido se sintetiza en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo.
 - ⇒ La vasopresina es un vasoconstrictor, mientras que la oxitocina es responsable de las contracciones del útero, la eyeción de la leche en la lactancia y se relaciona con el comportamiento sexual.
- ⇒ **PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)**
- ⇒ Pertenece a la familia de las secretinas. Se localiza en el tubo digestivo, donde regula la vasodilatación de la región esplácnica. Se sabe que tiene efecto neuromodulador, ya que la estimulación de sus receptores potencia el efecto de las catecolaminas.

Síntesis y sinapsis

- ⇒ La síntesis de neuropéptidos se produce por transcripción de un precursor más grande que el verdadero neuropéptido. Este prepropéptido se procesa en el retículo endoplásmico para dar lugar al propéptido, que atraviesa el Golgi y se empaqueta en grandes vesículas. Estas vesículas viajan a través del axón hasta la terminal para ser liberadas.
- ⇒ Las principales diferencias en cuanto al lugar de síntesis, tipo de vesículas y mecanismo de liberación respecto a los NT que son pequeñas moléculas se recoge en el siguiente cuadro:

	NEUROPEPTIDOS	NT DE MOLÉCULA PEQUEÑA
SÍNTESIS	Los neuropéptidos sólo se sintetizan en el soma	Los NT de molécula pequeña se terminan de sintetizar en los terminales axónicos, dentro de las propias vesículas de secreción
	No hay transportadores en las vesículas para introducir el NT, se almacenan en vesículas grandes dentro del Golgi	Hay un transportador específico que introduce el NT en su vesícula de secreción

LIBERACIÓN	Siguen la vía secretora regulativa, y no la constitutiva	Los NT de molécula pequeña se liberan de forma rápida y sostenida
	Las vesículas no se fusionan directamente con la membrana de la presinapsis. Ha de ser procesada con clatrina	
	Las vesículas no se reciclan, sólo se utilizan una vez	
	Se liberan lentamente. Una vez son liberados, se debe esperar a que llegue más desde el soma neuronal para volver a liberar	Se liberan en cualquier punto del terminal
	No se produce exocitosis en cualquier sitio del terminal, sino en lugares específicos	
	La liberación requiere aumentos de Ca^{2+} (estimulación de alta frecuencia)	
	Sólo requieren incrementos en la concentración de Ca^{2+} locales (estimulación de baja frecuencia)	



Receptores

- ⇒ Todos los receptores de neuropéptidos son metabotropos ligados a proteínas G, lo que implica una acción lenta.

⇒ Soporta la idea de que los neuropéptidos actúan como neuromoduladores: alteran la sensibilidad de la neurona postsináptica al verdadero NT (hay que recordar que nunca se liberan solos), que será el que excite/inhiba a la postsinapsis. Ejemplo: una inyección de antagonistas de los receptores de CCK no causa efecto alguno en situaciones fisiológicas basales (o es un efecto muy reducido) Sólo actúan en condiciones biológicas específicas: dolor, saciedad, etc.

Neuropéptido	Receptores
Péptidos opiáceos	μ κ δ
Sustancia	NK1 y NK3
CCK	CCK-A y CCK-B