

Introducción

- ⇒ Se trata de sustancias con gran aplicación farmacológica. El problema es que debido a su mecanismo de acción son difícilmente manipulables.
- ⇒ Funcionan mediante reacciones en cadena, por lo que no se les denomina sinapsis, sino sistemas purinérgicos.

Clasificación

- ⇒ Los sistemas purinérgicos están compuestos por 3 tipos de sustancias:
 - ⇒ **Adenosina:** el que tiene un papel como NT mejor conocido.
 - ⇒ **Nucleótidos:** destacan como más importantes dentro de este grupo el ATP, ADP y UTP; aunque no son los únicos.
 - ⇒ **Diadenosín polifosfatos:** destacan el AP₄A (diadenosín tetrafosfato), AP₅A (diadenosín pentafofato) y AP₆A (diadenosín hexafofato) Moléculas con una adenosina en cada extremo unida a la otra mediante una cadena de grupos fosfato.
- ⇒ En realidad, se trata de distintas formas de un mismo elemento. La adenosina (generalmente) sufre ciertas transformaciones que le llevan a originar los distintos compuestos, lo que es muy importante en la degradación y en su mecanismo de acción.

Colocalización

- ⇒ **COLOCALIZACIÓN:** También llamado cotransmisión. Fenómeno por el cual se libera más de un NT en la misma vesícula o cuanto.
- ⇒ En los sistemas purinérgicos son raros los que no emplean contranstransmisiones. Suelen acompañar a noradrenalina, serotonina, histamina y acetilcolina. Por ejemplo, en las sinapsis noradrenérgicas se liberan 4mol de noradrenalina acompañados de 1mol de ATP y 1mol de adenosina. Debido a las cantidades pequeñas en que se liberan, ha sido complejo el estudio de la acción de estas sustancias como NT.

Lugares de liberación

- ⇒ Estos sistemas se encuentran en el SNC sobre todo en zonas relacionadas con la actividad motora (cerebelo, ganglios de la base, etc) También se encuentran en el SNP y en estructuras no nerviosas.
- ⇒ Existen nervios exclusivamente purinérgicos en vejiga, estómago y vasos deferentes. También se encuentran innervando las células cromafines de la glándula suprarrenal (células que embriológicamente tienen un origen neural pero se han diferenciado a células secretoras endocrinas)

Síntesis y degradación

- ⇒ Estos NT son de bajo peso molecular por lo que siempre se sintetizan en el terminal presináptico. Como son metabolitos habituales de las células en todo el cuerpo, sólo se comportarán como NT si existe el transportador que los introduce en las vesículas para su vertido a la sinapsis. Hoy día se investigan estos transportadores, pero no se conocen con exactitud.
- ⇒ El sistema de degradación se basa en un sistema de enzimas denominadas en conjunto Ecto-nucleotidasas que se encuentran en la cara externa de la membrana postsináptica, por lo que la degradación es extracelular. Las hay específicas para degradar cada uno de estos NT:
 - ⇒ Los diadenosín polifosfatos son degradados por Ecto diadenosín polifosfato hidrolasas. Son enzimas bastante inespecíficas (degradan tanto AP₄A como a AP₆A...)
 - ⇒ Los nucleótidos son degradados por enzimas más específicas:

ATP → Ecto ATPasa
ADP → Ecto ADPasa
AMP → 5'-Nucleotidasa

- ⇒ La adenosina es recaptada por la presinapsis o la postsinapsis. Si es recaptada por la presinapsis vuelve a entrar en la ruta de síntesis de nucleótidos. Si la capta la postsinapsis es utilizada como sustrato de otras rutas metabólicas
- ⇒ La degradación de uno da como resultado otro NT. Se trata de un sistema de amplificación de la señal. Se estimulan muchos receptores con la liberación de muy pocas moléculas.

Receptores. Clasificación y funciones

⇒ Se dividen en 3 grupos, igual que los sistemas purinérgicos: receptores para adenosina, para nucleótidos y para diadenosín polifosfatos. Hoy día todavía se están caracterizando los receptores de nucleótidos y los de diadenosín polifosfatos, por lo que no hay consenso respecto a nomenclatura, clasificación, etc.

⇒ **Diadenosín polifosfatos**

⇒ Son los receptores P₂ y P₄.

Receptor	Tipo de receptor	Localización
P ₂	Fundamentalmente ionotropo	En SN con funciones motoras y también fuera de él, por ejemplo en el endotelio vascular.
P ₄	Fundamentalmente metabotropo	En SNC principalmente.

⇒ **Nucleótidos**

⇒ Todos los receptores de nucleótidos se encuentran dentro de la familia de receptores P₂. Hay muchas subfamilias. Casi todos son metabotropos asociados a proteínas G. Actúan sobre la fosfolipasa C fundamentalmente, y también sobre fosfolipasa A. Pueden desencadenar los siguientes mecanismos:

⇒ [+] Fosfolipasa C → [↑] (IP₃/DG)

⇒ En algunos casos se ha descrito la inhibición de la actividad adenilato ciclasa:

⇒ [-] Adenilato ciclasa → [↓] AMPc

⇒ Se encuentran en tejido nervioso tanto en la glía como en las neuronas y en tejidos no nerviosos.

⇒ **Adenosina**

⇒ La adenosina es el NT tranquilizante más importante del SNC, lo cual no es lo mismo un NT inhibidor. Es muy importante en farmacología psiquiátrica.

⇒ Los receptores de adenosina son los mejor conocidos de los sistemas purinérgicos. En su mayoría son receptores metabotropos asociados a proteínas G. Existen 3 grupos: A₁, A₂ y A₃.

Receptor	2º mensajero	Localización
A ₁	[-] Adenilato ciclasa → [↓] AMPc. Abre secundariamente canales de K ⁺ . Cierra secundariamente canales de Na ⁺	En el SNC y tejidos no nerviosos (tejido adiposo, corazón...)
A ₂	[+] Adenilato ciclasa → [↑] AMPc	Menos extendido, sólo en el SNC
A ₃	[-] Adenilato ciclasa → [↓] AMPc	De localización no nerviosa

⇒ El principal antagonista de estos receptores son las metilxantinas, sobre todo en el caso de los receptores A₁. La metilxantina más conocida es la cafeína.

⇒ Los efectos que produce la estimulación de estos receptores son poco conocidos. Se cree que pueden intervenir en los procesos del hambre, etc.

⇒ Los glucocorticoides producen una menor expresión de estos receptores, lo que mengua la capacidad de relajación del sujeto y aumenta su agresividad, por lo que se utilizan en el dopaje deportivo. Algo parecido ocurre con la teofilina, un broncodilatador que, al bloquear la adenosina, provoca agresividad.

⇒ Los brotes esquizofrénicos y trastornos de la personalidad (sobre todo paranoides) pueden estar causados por fallos en la expresión de estos receptores.