

Introducción

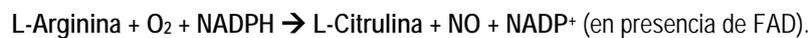
- ⇒ Se encuentran en sinapsis no canónicas.
- ⇒ Normalmente son gases: NO y CO.
- ⇒ Existen no gaseosos: ácido araquidónico

Óxido nítrico

- ⇒ El NO es un gas incoloro e insaboro. Tiene una vida media muy corta, no más de 5 segundos. No tiene mecanismo de degradación.
- ⇒ Tiene una gran capacidad para atravesar membranas celulares y actúa activando procesos metabólicos. Es una sustancia oxidante (**radical libre**). Se sabía que en el organismo se producía NO, pero se creía que era un subproducto de reacción.
- ⇒ Tiene gran importancia **fisiopatológica**
- ⇒ Al ser un gas no tiene direccionalidad, porque difunde.

Síntesis

- ⇒ Se sintetiza a partir de la **L-Arginina** en presencia de la **óxido nítrico sintasa (NOS)**.



- ⇒ Se estudia donde existe la NOS. Se han descrito 3 tipos de NOS:
 - ⇒ NOS_n (neural) o NOS-I: también en otros tipos celulares
 - ⇒ NOS_i (inducible) o NOS-II: inmunitarias, prácticamente en todas las células.
 - ⇒ NOS_e (endotelial) o NOS-III: en el endotelio, pero también en otros como el músculo.
- ⇒ Hay células con los tres tipos de NOS y la mayor parte tienen dos tipos.
- ⇒ La NOS neural y la NOS endotelial son **constitutivas**. Las NOS_i es inducible.
- ⇒ Activación de la síntesis:
 - ⇒ Depende de presencia de calcio en el medio
 - ⇒ Cuando aumenta la concentración de calcio intracelular, el calcio se une a la calmodulina y este complejo produce la activación de la NOS.
 - ⇒ Entonces se produce la síntesis de NO y citrulina.

Mecanismo de acción

- ⇒ Sinapsis nitrérgica
 - ⇒ No hay vesículas de secreción
 - ⇒ No hay receptores
 - ⇒ No hay cuantos
- ⇒ El potencial de acción de la postsinapsis provoca la liberación de NO que se dirige a la presinapsis. Este NO activa la guanilato ciclasa:



- ⇒ Por lo que aumenta la concentración intracelular de GMP_c en la presinapsis.
- ⇒ Al aumentar la concentración de GMP_c se produce la activación de la proteína quinasa G que fosforilará las proteínas correspondientes.
- ⇒ Esta fosforilación puede realizar distintas funciones.
- ⇒ **Fármacos**
 - ⇒ **CAFINITRINA**: compuesto con nitroglicerina. Son dadoras de NO, se fomenta el aumento de concentración de NO y produce vasodilatación. Es un importantísimo vasodilatador local.

Funciones del NO

- ⇒ **Vasodilatador**
 - ⇒ El GMP_c cierra canales de calcio e inhibe la contracción.
 - ⇒ A mayor concentración de GMP_c, menor concentración de calcio
 - ⇒ Se bloquea la **miosina quinasa** y el calcio. No hay contracción y se relaja la fibra muscular lisa. Los vasos se abren (**cafinitrina**)

- ⇒ Se estudia sobre la musculatura bronquial
- ⇒ El viagra bloquea la degradación de GMP_c
- ⇒ **Papel como radical libre: Vía de señalización de la apoptosis y antimicrobiano**
 - ⇒ El NO se combina con el superóxido y producen **peroxinitrito** que es muy activo y produce lesiones en la membrana plasmática y puede atacar el ADN produciendo fragmentación y mutaciones. Puede actuar incluso sobre la mitocondria.
 - ⇒ Si actúa sobre la mitocondria puede liberar la **citocromo C** y desencadenar la apoptosis, se libera más cantidad de superóxido y, por tanto, induce la vía de muerte celular.
 - ⇒ Además, mediante NOS_i inducen la destrucción de microorganismos que afectan a nuestro organismo.
- ⇒ **Tiene funciones muy importantes en procesos relacionados con la memoria (potenciales a largo plazo; LTP)**
 - ⇒ El **glutamato** abre canales de calcio, se activa la NOS y aumenta la concentración de NO en la **postsinapsis**. El NO se libera y actúa sobre la **presinapsis** de forma **retrograda**. En la presinapsis se produce el aumento del GMP_c. Esto activa la liberación de más glutamato.
 - ⇒ No cambia el potencial de acción directamente, pero induce la despolarización de la propia neurona nitrérgica (modulador)
 - ⇒ Esta es la base de los fenómenos de memoria. Se establece una **circuito neuronal reverberante (ENGRAMA)**. Una neurona estimula a la otra y así entre todas. Se puede mantener.

Patologías

- ⇒ Parkinson
 - ⇒ Se produce por destrucción de neuronas dopaminérgicas (**sustancia negra**).
 - ⇒ Se destruyen circuitos neuronales: gánglios de la base que intervienen en procesos de coordinación motora. Las neuronas dopaminérgicas mueren por apoptosis.
 - ⇒ Se liberaría NO y sería patológico.
 - ⇒ Habría un "NO bueno" y un "NO malo". El NO que produce la NOS constitutiva sería "bueno" y el que se produce por la NOS_i, cuando no es para matar células tumorales o bacterias, sería "malo". No se sabe qué induce la producción de uno y cual la producción de otro.
- ⇒ Está relacionado con la formación de **metástasis**
 - ⇒ Células endoteliales: eficiente para evitar que se peguen a ellas otras células, como células tumorales. Uno de sus mecanismos es por la producción de NO. Esto impide que se una la célula cancerosa a la endotelial. Cuando las células endoteliales enferman aumenta la probabilidad de sufrir procesos metastáticos y neoplásicos.