



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Grado en Biología

Trabajo Fin de Grado

BIOQUÍMICA DE LOS NEUROTRANSMISORES

Alumno: Cristóbal Estepa Castillo

Departamento de Biología Experimental

Jaén. Junio, 2023

Trabajo Fin de Grado

BIOQUÍMICA DE LOS NEUROTRANSMISORES



Alumno: Cristóbal Estepa Castillo

Jaén. Junio, 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Objetivos.....	6
1.2 ¿Qué son los neurotransmisores?.....	6
1.3 Mecanismo de liberación de los neurotransmisores	6
1.4 Requisitos para que una molécula pueda ser considerada neurotransmisor....	7
1.5 Clasificación de los distintos neurotransmisores	7
1.6 Mecanismo de acción de los neurotransmisores	8
2. ACETILCOLINA.....	9
2.1 Biosíntesis de la acetilcolina	9
2.2 Acetilcolinesterasa	9
2.3 Mecanismo de acción e importancia de la acetilcolina.....	10
2.4 Receptores colinérgicos	11
2.4.1 Receptores muscarínicos	11
2.4.2 Receptores nicotínicos	12
2.5 Farmacología aplicada a los receptores colinérgicos.....	12
3. ADRENALINA Y NORADRENALINA.....	14
3.1 Importancia de la adrenalina y noradrenalina en el organismo	14
3.2 Biosíntesis de la noradrenalina y adrenalina	15
3.3 Receptores adrenérgicos	15
3.3.1 Función de los receptores adrenérgicos.....	16
3.4 Mecanismo de acción adrenérgico	17
3.5 Farmacología aplicada a los receptores adrenérgicos	17
4. DOPAMINA	18
4.1 Biosíntesis de la dopamina.....	18
4.2 Mecanismo de acción de la dopamina.....	18
4.3 Importancia de la dopamina.....	19
4.4 Receptores dopaminérgicos.....	19

4.5	Farmacología aplicada a los receptores dopaminérgicos	20
5.	ENDORFINAS	23
5.1	Biosíntesis de endorfinas	23
5.2	Importancia de las endorfinas	24
5.3	Mecanismo de acción de las endorfinas	24
5.4	Receptores de las endorfinas	25
5.5	Farmacología de las endorfinas	26
6.	GLUTAMATO.....	26
6.1	Mecanismo de acción e importancia del glutamato	26
6.2	Biosíntesis del glutamato.....	27
6.3	Receptores glutamatérgicos.....	27
6.3.1	Receptores de glutamato ionotrópicos	28
6.3.2	Receptores metabotrópicos de glutamato	29
6.4	Transportadores de glutamato	29
6.5	Farmacología del glutamato	30
7.	GABA	31
7.1	Mecanismo de acción del GABA	31
7.2	Receptores GABAérgicos	31
7.3	Importancia del GABA	32
7.4	Biosíntesis del GABA	33
7.5	Farmacología del GABA	33
8.	ÓXIDO NÍTRICO	34
8.1	Importancia del óxido nítrico	35
8.2	Biosíntesis del óxido nítrico	35
8.3	Óxido nítrico sintasa.....	35
8.4	Farmacología del óxido nítrico	36
9.	CONCLUSIÓN	37
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	37

ABSTRACT

Neurotransmitters are molecules that have a crucial role in maintaining our mental and physical balance by carrying out different actions, they exert their mechanism of action throughout the organism through synapses in which different receptors are involved. In this Final Degree Project, the different neurotransmitters that intervene in our organism will be analyzed, from a biochemical point of view, especially in the routes that participate and their mechanism of action, and the associated pathologies and their possible treatments will be seen. The different neurotransmitters on which this Final Degree Project has focused are acetylcholine, adrenaline and norepinephrine, dopamine, endorphins, glutamate, GABA and nitric oxide.

Key words: Neurotransmitters – Receptors – Pharmacology – Pathologies – Mechanism of action – Neuronal networks.

RESUMEN

Los neurotransmisores son moléculas las cuales presentan un papel crucial en el mantenimiento de nuestro equilibrio tanto mental como físico llevando a cabo diferentes acciones, estas ejercen su mecanismo de acción en todo el organismo a través de sinapsis en las que intervienen diferentes receptores. En este Trabajo de Fin de Grado se analizarán los distintos neurotransmisores que intervienen en nuestro organismo, desde un punto de vista bioquímico, especialmente en las rutas que participan y su mecanismo de acción, y se verán las patologías asociadas y sus posibles tratamientos. Los distintos neurotransmisores en los que se ha centrado este Trabajo de Fin de Grado son la acetilcolina, adrenalina y noradrenalina, dopamina, endorfinas, glutamato, GABA y óxido nítrico.

Palabras Clave: Neurotransmisores – Receptores – Farmacología – Patologías – Mecanismo de acción – Redes neuronales

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es examinar los distintos neurotransmisores citados previamente en el índice desde un punto de vista bioquímico, para así lograr comprender mejor los mecanismos subyacentes en los que están envueltos, desde cómo actúan, pasando por la síntesis, por cada uno de sus receptores, los tratamientos farmacológicos y las enfermedades derivadas de estos. Para ello, se hará una exhaustiva revisión en bases científicas como PubMed y Google Scholar de diversos artículos científicos.

1.2 ¿Qué son los neurotransmisores?

Los neurotransmisores son moléculas que juegan un papel clave en la amplificación, transmisión y conversión de señales celulares, por lo que son primordiales en las funciones cerebrales del individuo, en su comportamiento y en los procesos de cognición que este presenta. Han sido identificados 200 neurotransmisores desde el año 1921, pero hoy en día se desconoce el número exacto de neurotransmisores que hay. Esto es debido a que hay una cantidad de biomoléculas que se están descubriendo que muestran un papel importante en la modulación de la actividad neurológica (Arumugasamy et al., 2020, Banerjee et al., 2020). Desde el punto de vista bioquímico, los neurotransmisores son sustancias químicas endógenas que permiten que las neuronas se comuniquen entre sí en todo el cuerpo. Estas sustancias químicas hacen que el cerebro pueda llevar a cabo una multitud de funciones, a través de la transmisión de la sinapsis química. Por lo que los neurotransmisores son fundamentales para las funciones básicas del individuo (Rizo, 2018).

1.3 Mecanismo de liberación de los neurotransmisores

En la figura 1.3.1 se detalla la transmisión sináptica química que se produce a través de la liberación de los neurotransmisores desde la célula presináptica hasta los receptores de la célula postsináptica (Sheffler et al., 2022). Como vemos en la imagen se produce un potencial de acción que desencadena la liberación de los

neurotransmisores, que se encuentran almacenados en las vesículas sinápticas, tras la entrada de calcio a través de los canales de calcio, los neurotransmisores son liberados al espacio sináptico, los cuales se unirán a los receptores de la neurona postsináptica.

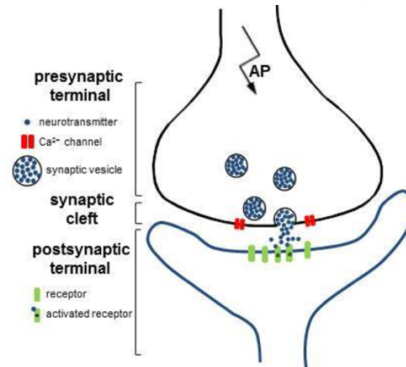


Figura 1.3.1. Sinapsis química en la que participan neurotransmisores (Sheffler et al., 2022).

1.4 Requisitos para que una molécula pueda ser considerada neurotransmisor

Para que un compuesto sea clasificado como neurotransmisor debe de cumplir una serie de requisitos (Niyonambaza et al., 2019):

- Debe de ser producido y liberado por la misma neurona y almacenado en el botón sináptico.
- Inducir un comportamiento específico en los receptores de la neurona postsináptica.
- La administración de este en forma exógena debe de producir el mismo efecto que si es producido y liberado de forma endógena.
- Que su acción en la neurona postsináptica pueda inhibirse tras un mecanismo específico.

1.5 Clasificación de los distintos neurotransmisores

Se pueden clasificar los neurotransmisores dependiendo de su naturaleza química en aminoácidos, aminas y otras moléculas como podemos apreciar en la figura 1.5.1 (Xia et al., 2022).

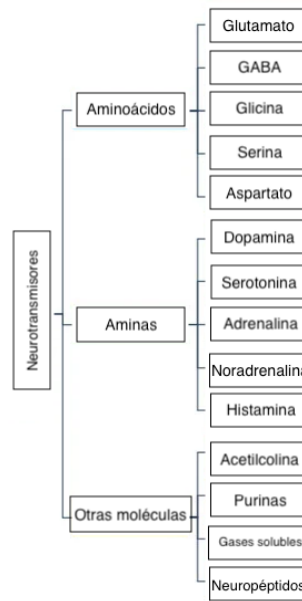


Figura 1.5.1. Esquema representativo del tipo de neurotransmisores (Teleanu et al., 2022).

1.6 Mecanismo de acción de los neurotransmisores

El mecanismo de acción de los neurotransmisores se produce a través de la liberación vesicular de estos en los botones sinápticos hacia la hendidura sináptica. La exocitosis es inducida por los iones calcio (Ca^{2+}) de las vesículas presinápticas. Tras la acción de estos iones se produce la liberación de los neurotransmisores al espacio sináptico. Las zonas activas, unen las vesículas que almacenan neurotransmisores a la membrana plasmática presináptica. Una vez que el potencial de acción desencadena la entrada de calcio en la hendidura presináptica, las zonas activas se fusionan con las vesículas lo que permite la liberación de los neurotransmisores a la hendidura sináptica (Rizo, 2018). Hay diversas proteínas involucradas en el proceso de fusión de las vesículas a la zona activa de la neurona. Como el caso de la syntaxina 1, SNAP-25 y sinaptobrevina, estas conforman el complejo SNARE, el cual es un componente clave en la fusión de las membranas celulares y de la exocitosis (Figura 1.6.1). Varias proteínas que están involucradas en este complejo pueden actuar como activadoras o inhibidoras de la exocitosis de los neurotransmisores en la neurona presináptica (Südhof, 2013). La unión de los neurotransmisores a los receptores se lleva a cabo a través de los sitios de unión específicos ubicados en la parte extracelular de los receptores postsinápticos que son capaces de detectar los neurotransmisores liberados al espacio sináptico, una vez los neurotransmisores se han unido a los receptores postsinápticos, estos alteran la permeabilidad de la membrana

postsináptica, ya que se encuentran ligados a canales iónicos postsinápticos. La apertura y cierre de estos canales iónicos permite cambiar el potencial de acción en la membrana postsináptica debido al influjo de iones (Purves et al., 2001).

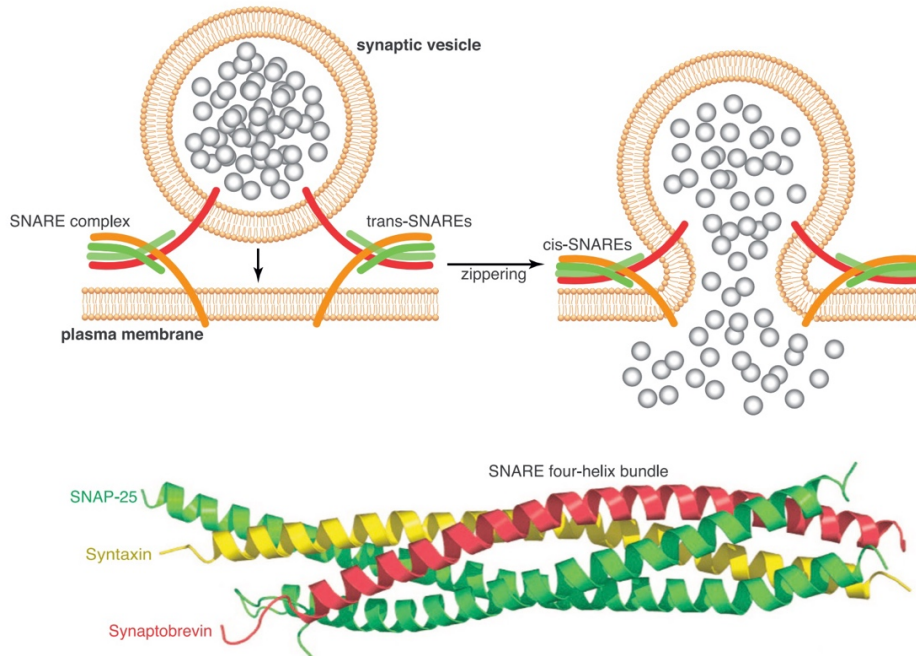


Figura 1.6.1. Liberación de neurotransmisores gracias al complejo SNARE (Zucker y Robert, 2014).

2. ACETILCOLINA

2.1 Biosíntesis de la acetilcolina

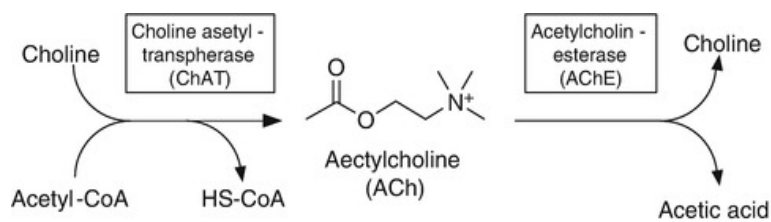


Figura 2.1.1. Biosíntesis de acetilcolina (Kume y Takada-Takatori, 2018).

El proceso de síntesis de acetilcolina está regulado por la demanda de esta, la despolarización neuronal, y el flujo de iones calcio y sodio (Collier y Katz, 1974).

2.2 Acetilcolinesterasa

La acetilcolinesterasa pertenece a la familia de las colinesterasas, que son hidrolasas de éster carboxílicas especializadas en la descomposición de ésteres de colina. La acetilcolinesterasa hidroliza la acetilcolina en colina y acetato tras la activación de los receptores pertenecientes a la acetilcolina en la membrana postsináptica (Figura 2.3.1). Su mecanismo de acción consiste en la finalización de la transmisión sináptica, impidiendo los impulsos nerviosos continuos en las terminaciones nerviosas, por lo que resulta primordial en el funcionamiento normal del sistema nervioso central y periférico. En cuanto a su estructura, está conformada por 2 dominios diferentes, uno de ellos es un gran dominio catalítico que consta aproximadamente de 500 residuos y el otro consta de un pequeño péptido C-terminal de menos de 50 residuos (Lionetto et al., 2013).

2.3 Mecanismo de acción e importancia de la acetilcolina

La acetilcolina es un neurotransmisor excitador e interviene en diversas funciones fisiológicas como la regulación de las contracciones cardíacas y la presión arterial, el peristaltismo intestinal y la secreción glandular. En cuanto a la sinapsis colinérgica, esta se produce a través de la estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos por la acetilcolina. Cada receptor está acoplado a una ruta de segundos mensajeros que puede producir diferentes efectos en la señalización dependiendo del tipo de célula. La activación de los diferentes receptores colinérgicos, que difieren en su localización como en la distinta composición de sus subunidades, puede regular la cantidad de calcio movilizado y como consecuencia producen alteraciones fisiológicas y respuestas intracelulares que controlan la función celular a nivel neuronal (Rathouz et al., 1995). Esta actúa en el sistema cardiovascular, en el sistema gastrointestinal, en el aparato respiratorio, el sistema urinario, en las glándulas exocrinas y en el sistema reproductor masculino (Sam y Bordoni, 2022).

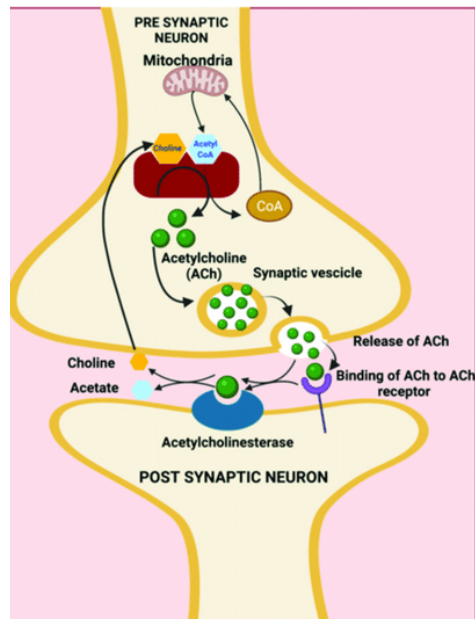


Figura 2.3.1. Sinapsis colinérgica y mecanismo de acción de la enzima acetilcolinesterasa (Soares et al., 2021).

2.4 Receptores colinérgicos

La acetilcolina efectúa distintas funciones reguladoras en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Teniendo en cuenta la actividad del agonista, existen 2 tipos de receptores principales: el muscarínico y el nicotínico (Digala et al., 2022).

2.4.1 Receptores muscarínicos

Estos se dividen en 5 subtipos: M1-M5, dependiendo de la actividad agonista selectiva. Regulan efectos excitatorios o inhibitorios en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico mediante la proteína fijadora de nucleótido de Guanina (Proteína G) (Digala et al., 2022) (Figura 2.4.1.1.). Los receptores ligados a la proteína G presentan la característica de tener 7 hélices transmembrana (Liu et al., 1996). Dependiendo del tipo de célula que la presenta, la excitación de los receptores muscarínicos puede dar lugar a la despolarización o hiperpolarización al promover la apertura o cierre de los canales de calcio, potasio o cloruro (Krnjević et al., 1971, Wakamori et al., 1993).

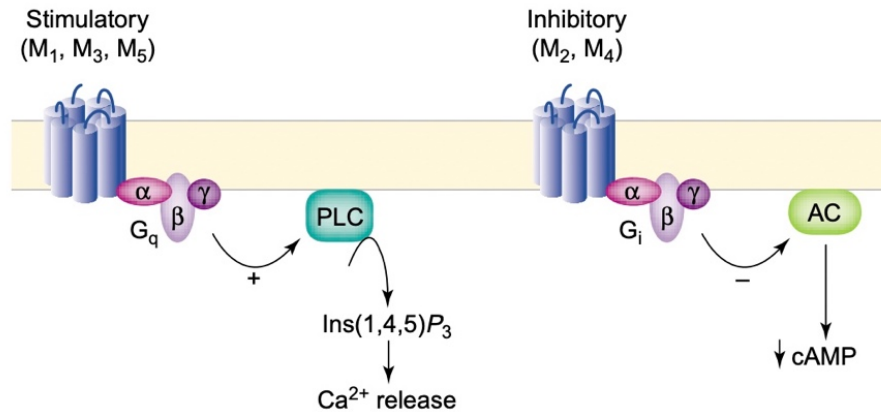


Figura 2.4.1.1. Receptores muscarínicos regulando los efectos de la acetilcolina (Eglen et al., 2001).

2.4.2 Receptores nicotínicos

La unión de la acetilcolina a los receptores nicotínicos permite el paso de iones a través de canales intrínsecos lo que resulta en la despolarización de la neurona. Hoy en día se han identificado 11 subunidades de los receptores nicotínicos diferentes entre ellas incluimos $\alpha 2$ - $\alpha 9$ y $\beta 2$ - $\beta 4$. Los receptores nicotínicos se pueden dividir en subfamilias, $\alpha 2$ - $\alpha 6$ junto con $\beta 2$ - $\beta 4$ forman una de estas subfamilias y $\alpha 7$ - $\alpha 8$ formaría la segunda subfamilia (Le Novère y Changeux, 1995) (Figura 2.4.2.1.).

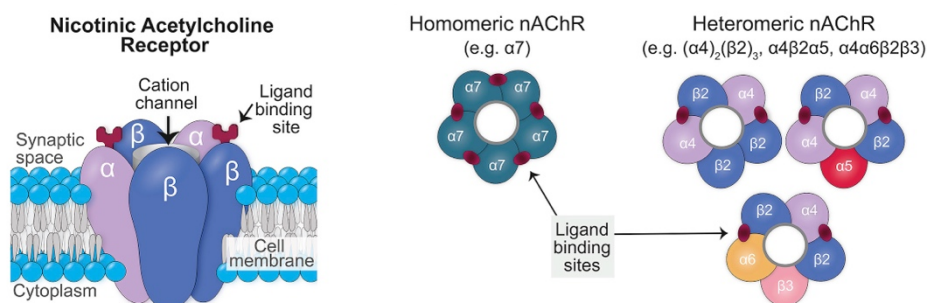


Figura 2.4.2.1. Receptores nicotínicos incluyendo las distintas subunidades y subfamilias (Wittenberg et al., 2020)

2.5 Farmacología aplicada a los receptores colinérgicos

En primer lugar el receptor muscarínico se puede apreciar que está involucrado en la enfermedad del Alzheimer, hoy en día no hay tratamientos disponibles que prevengan de forma eficaz esta enfermedad o retrasar su desarrollo (Kruse et al., 2014). Los agonistas selectivos del receptor muscarínico M₁ nos muestran evidencias de una posible mejora en los síntomas que presentan los pacientes con esta enfermedad

(Langmead et al., 2008). Estudios recientes apoyan el hecho de que los agonistas selectivos del receptor muscarínico M1 o los moduladores alostéricos positivos puedan resultar eficaces como fármacos potenciadores de la cognición (Kruse et al., 2014).

Con respecto a la esquizofrenia, se han realizado estudios en los receptores muscarínicos de ratones knockout y estos han indicado que la falta de los receptores M1 y/o M4 conduce a un fenotipo de hipersensibilidad a la dopamina, que lleva a la conclusión de que los fármacos que pueden incrementar la señalización a través de estos tipos de receptores pueden ser aquellos que presenten actividad antipsicótica (Wess et al., 2007). Dos ensayos clínicos demostraron que la xanomelina, un medicamento que actúa como agonista de los receptores muscarínicos con preferencia sobre el tipo M1 y M4 (McKinzie y Bymaster, 2012), tuvo la capacidad de mejorar los síntomas similares a la psicosis (Bodick et al., 1997, Shekhar et al., 2008).



Al hablar de la adicción a las drogas, la acetilcolina presenta un rol clave en la modulación de respuestas neuroquímicas y conductuales en el sistema nervioso central, ante drogas de abuso (Sofuoglu y Mooney, 2009). El análisis fenotípico de ratones knockout para el cromosoma 5 sugirió que los bloqueadores del receptor M5 podrían ser útiles para el tratamiento de la adicción a las drogas, como por ejemplo a la cocaína o a los opiáceos (Wess et al., 2007). Estudios recientes han indicado que otras líneas knockout del receptor muscarínico en los que intervienen los receptores M1 y M4 pueden modular el comportamiento que presenta el organismo en la búsqueda de drogas (Kruse et al., 2014).

En cuanto a los receptores nicotínicos, estos se ven involucrados en la enfermedad del Alzheimer. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se convirtieron en las primeras terapias autorizadas para tratar los síntomas cognitivos de la enfermedad del Alzheimer en fase temprana, se cree que también es debido al impedir el déficit colinérgico, y hoy en día siguen siendo el tratamiento más habitual. También se ha tenido en cuenta que la pérdida de la función del receptor nicotínico $\alpha 7$ haya contribuido a la hipofunción colinérgica en la enfermedad del Alzheimer en fase temprana y a déficits cognitivos. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa incrementan la memoria y otras funciones cognitivas tras la mayor parte de la duración de la

enfermedad. La actividad farmacológica que presentan estos medicamentos da lugar a un efecto más allá del aumento de los niveles de acetilcolina (Dineley et al., 2015).

En cuanto al autismo, los datos neuropatológicos dan a entender que las anomalías en el sistema colinérgico se pueden relacionar con el autismo (Perry et al., 2001). La reducida expresión génica de las subunidades de los receptores $\alpha 4$ y $\beta 2$ es una característica muy importante para tener en cuenta en la patología del autismo (Martin-Ruiz et al., 2004). Se ha evidenciado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa aumentan la sinapsis colinérgica (López et al., 2006), por lo tanto esto se traduce en una notable mejoría en los síntomas típicos asociados con el autismo (Srivastava et al., 2011).

En último lugar, se tratará la esquizofrenia, esta se ve influenciada tanto genéticamente como de forma ambiental, y se ha relacionado con las disfunción en el sistema nicotínico del hipocampo (Schaaf, 2014). Distintos ensayos clínicos respaldan el uso de agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ para tratar los déficits cognitivos presentes en la esquizofrenia. Los déficits cognitivos y/o sensoriales mejoraron con los agonistas parciales $\alpha 7$ (Dineley et al., 2015).

3. ADRENALINA Y NORADRENALINA

3.1 Importancia de la adrenalina y noradrenalina en el organismo

La adrenalina (Figura 3.1.1) es un neurotransmisor y una hormona que da lugar a importantes acciones sobre el sistema cardiovascular y también es mediadora en el mecanismo de lucha o huida. Es conocida por ser una hormona metabólica importante que coopera en las movilizaciones de las reservas energéticas en forma de ácidos grasos libres y glucosa, en respuesta a la actividad física o para la recuperación tras sufrir una hipoglucemia (Verberne et al., 2016). La noradrenalina (Figura 3.1.1) es un neurotransmisor que efectúa una gran variedad de efectos y regula una serie de funciones en los organismos vivos. Juega un papel esencial en el sistema nervioso central y afecta a los comportamientos de las personas. Los efectos que produce la noradrenalina están mediados por 2 familias diferentes de receptores, llamados adrenoreceptores α y β (Prokopová, 2010).

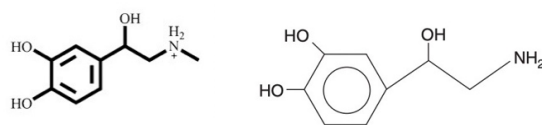


Figura 3.1.1. Estructura química de izquierda a derecha, de la adrenalina y la noradrenalina (Bylund, 2014, Sainz et al., 2020).

3.2 Biosíntesis de la noradrenalina y adrenalina

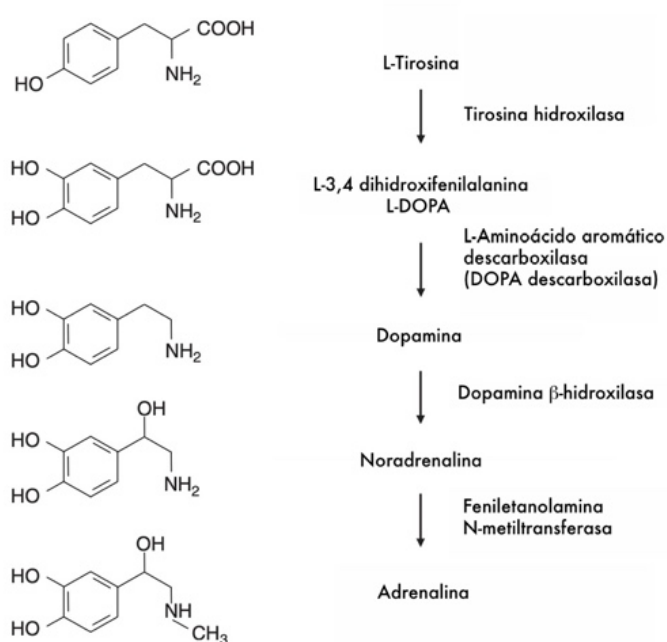


Figura 3.2.1. Ruta de biosíntesis de la noradrenalina y adrenalina (Wassall, 2009).

3.3 Receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos son proteínas de membrana que median las acciones de la adrenalina y la noradrenalina. Podemos encontrar 9 tipos de receptores adrenérgicos en los seres humanos que se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo (Figura 3.3.1) (Bylund et al., 1994, Ciccarelli et al., 2013, Bylund, 2013).

Los nueve receptores adrenérgicos en el cuerpo humano pueden ser clasificados en 3 tipos principales: α_1 , α_2 y β , cada uno de los tres cuentan con 3 subtipos. Los miembros que encontramos dentro de un tipo principal son semejantes en secuencia y en función. Todos los receptores adrenérgicos pertenecen a la subfamilia de

receptores acoplados a proteínas G (Figura 3.3.1) (Surgand et al., 2006, Gloriam et al., 2009, Katritch et al., 2013, Flock et al., 2017).

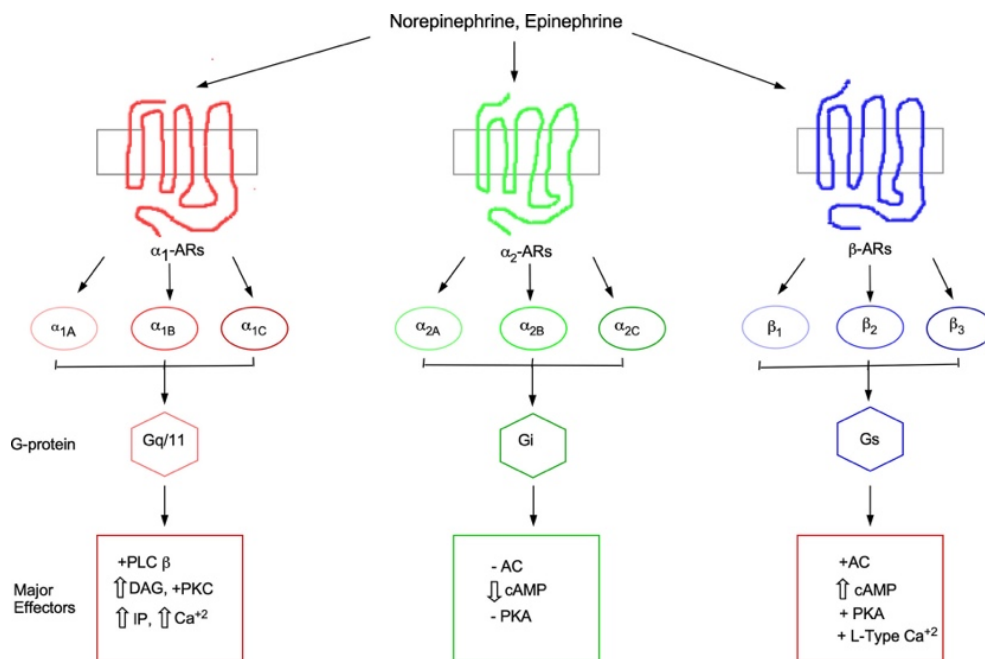


Figura 3.3.1. Familias, subfamilias y cascadas de señalización de los distintos receptores adrenérgicos (Perez, 2020).

3.3.1 Función de los receptores adrenérgicos

En este esquema se mostrarán los principales tipos de receptores adrenérgicos correlacionados con su función:

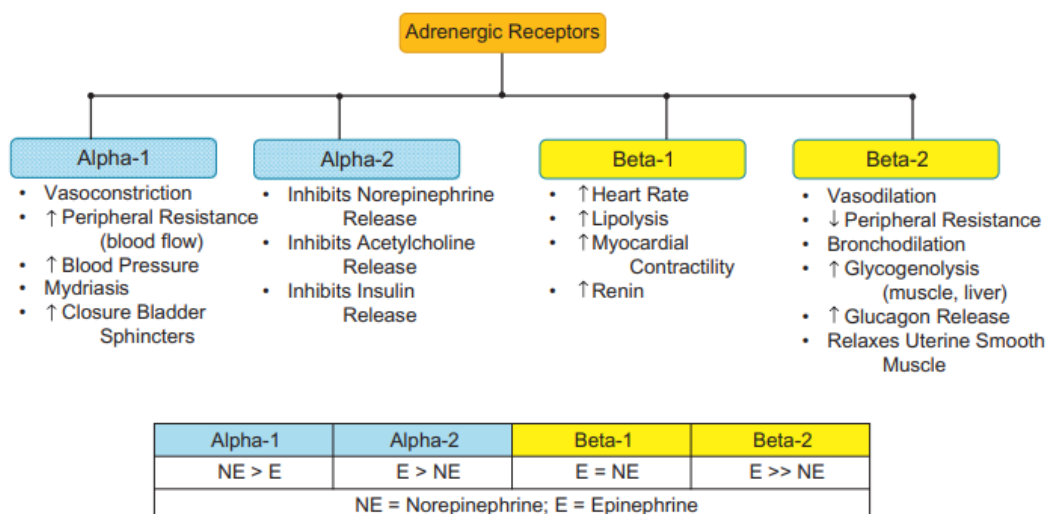


Figura 3.3.1.1. Representación esquemática de los receptores adrenérgicos (Hackney, 2018).

3.4 Mecanismo de acción adrenérgico

En la sinapsis adrenérgica, los receptores adrenérgicos de tipo 2 (α_2 y β_2) se sitúan en la neurona presináptica en el sistema nervioso central y periférico. Cuando se produce la activación de inhibidores los receptores α_2 y la activación de los potenciadores de los receptores β_2 incrementa la liberación de noradrenalina, ambos receptores como α_2 y β_2 son importantes en la implementación de fármacos. En la mayoría de células efectoras, como son el caso de los cardiomiocitos, las células endoteliales y las del músculo liso, los receptores adrenérgicos de tipo 2 también están presentes en la neurona postsináptica junto con los receptores adrenérgicos α_1 , y β_1 y β_3 (Figura 3.4.1) (Zaugg y Schaub, 2004).

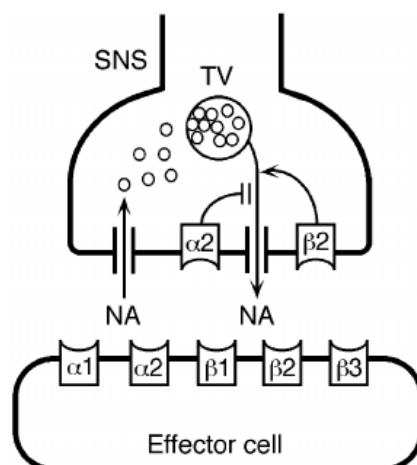


Figura 3.4.1. Representación de la sinapsis adrenérgica (Zaugg y Schaub, 2004).

3.5 Farmacología aplicada a los receptores adrenérgicos



Tabla 3.5.1 Fármacos que actúan sobre los diferentes tipos de receptores adrenérgicos (Farzam et al., 2022)	
Agonistas de receptor	Fármacos utilizados
Agonistas del receptor α_1	<u>Fenilefrina</u>: Es un medicamento aprobado por la FDA como descongestionante y vasopresor. La fenilefrina es utilizada en casos de hipotensión por shock, como es el caso del shock séptico. <u>Oximetazolina</u>: Fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la rosácea y como descongestionante.
Agonistas del receptor α_2	<u>Metildopa</u>: Medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipertensión y la hipertensión gestacional.

	• <u>Clonidina</u>: Fármaco aprobado por la FDA para tratar la hipertensión y el trastorno por déficit de atención con estados de hiperactividad. • <u>Dexmedetomidina</u>: Medicamento usado como sedativo en pacientes ubicados en la unidad de cuidados intensivos, este no provoca depresión respiratoria.
Agonistas del receptor β_1	• <u>Dobutamina</u>: Medicamento indicado para el tratamiento del shock cardiogénico y la insuficiencia cardíaca (Dubin et al., 2017).
Agonistas del receptor β_2	• <u>Broncodilatadores</u>: Indicados para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas, como es el caso del asma (Matera et al., 2018)
Agonistas del receptor β_3	• <u>Mirabegrón</u>: Fármaco utilizado para la incontinencia urinaria y para los desórdenes en la frecuencia urinaria (Keam, 2021)

4. DOPAMINA

4.1 Biosíntesis de la dopamina

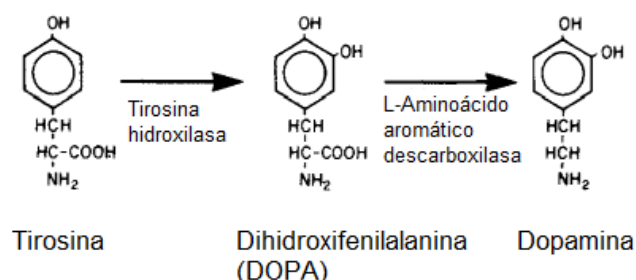


Figura 4.1.1. Síntesis de dopamina en el citoplasma celular (Fernstrom, 1977).

En cuanto a la síntesis de dopamina, como podemos apreciar en la Figura 4.1.1, esta parte del aminoácido tirosina que tras la acción de la enzima tirosina hidroxilasa en un proceso de hidroxilación se convierte en dihidroxifenilalanina o DOPA, esta sufre otro paso hasta convertirse en dopamina y es llevado a cabo por la enzima L-Aminoácido aromático descarboxilasa que da lugar a un proceso de descarboxilación para formar dopamina.

4.2 Mecanismo de acción de la dopamina

La dopamina es un neurotransmisor y una catecolamina, que se sintetiza en un tipo de neuronas denominadas dopaminérgicas del sistema nervioso central y periférico. Este neurotransmisor es liberado cuando se produce una despolarización en la neurona, y se encuentra almacenado en vesículas de los terminales de los axones

neuronales. Los efectos producidos por la dopamina se llevan a cabo cuando ésta interactúa con receptores de membrana específicos en la neurona postsináptica (Figura 4.2.1) (Crocker, 1994).

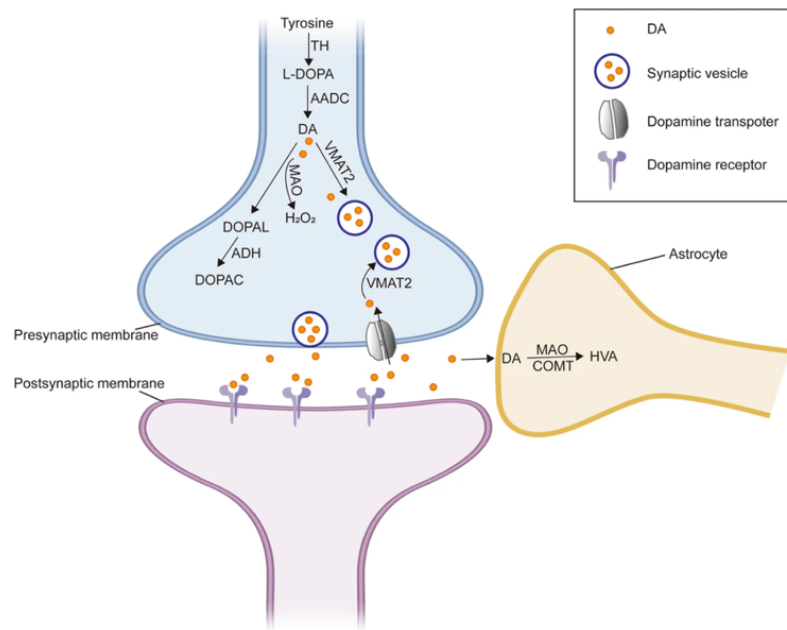


Figura 4.2.1. Sinapsis dopaminérgica (Xu y Yang, 2022).



4.3 Importancia de la dopamina

En conjunto, la función de la dopamina se caracteriza por una multitud de procesos los cuales están implicados en mediar la reactividad del organismo al propio medio ambiente para poder así asegurar la supervivencia del animal. La dopamina hace contribuciones vitales para recompensar al individuo, se enfoca en el comportamiento que este presenta, tiene un rol de toma de decisiones y en último lugar de comportamiento adaptativo a diferentes situaciones que pueda experimentar el individuo. La participación necesaria en el movimiento y la cognición son componentes vitales del mecanismo de reacción del individuo y de las funciones de supervivencia, estos componentes son fácilmente distinguibles por mecanismos postsinápticos que operan con elevada precisión (Schultz, 2007).

4.4 Receptores dopaminérgicos

Los receptores dopaminérgicos son esenciales en el día a día del individuo. Este tipo de receptores intervienen en las emociones que experimenta el individuo. Estos se expresan principalmente en el sistema nervioso central, en el hipocampo y en la zona

subventricular, también se expresan en los riñones. Encontramos 5 tipos de receptores dopaminérgicos D1-D5 (Bhatia, 2022).

La función de cada uno de estos tipos de receptores se resume en la siguiente tabla (4.4.1):

Tabla 4.4.1. Función de cada uno de los receptores dopaminérgicos (Mishra et al., 2018).	
Receptor	Función
D1	Interviene en la memoria, la atención, el control de los impulsos y la regulación de la función renal.
D2	Interviene en la atención, en el sueño, la memoria y el aprendizaje.
D3	Interviene en la capacidad cognitiva, el control de los impulsos, la atención y el sueño.
D4	Interviene en la capacidad cognitiva, el control de los impulsos, la atención y el sueño.
D5	Interviene en la toma de decisiones del individuo, la atención, y en la secreción de renina.

4.5 Farmacología aplicada a los receptores dopaminérgicos

La esquizofrenia se puede representar como un grupo de síndromes centrales o principales, cada uno de estos con unos síntomas determinados (Birtwistle y Baldwin, 1998). Hay tres síntomas principales (Liddle, 1987). Los resumimos en la siguiente tabla:

Tabla 4.5.1. Síndromes principales asociados con la esquizofrenia (Birtwistle y Baldwin, 1998).	
Síndromes	Ejemplos de síntomas
Deficiencia psicomotora	Se produce una deficiencia a la hora de hablar, falta de afecto que afecta a las emociones, disminución del movimiento que se produce de forma espontánea, y una expresión facial que podría ser definida como inmutable.
Desorganización	Hay una falta de afecto por la persona, esta también habla de forma no coherente, y por último presenta pensamientos distorsionados.

Distorsión de la realidad	El sujeto presenta estados de delirio y alucinaciones.
---------------------------	--

El tratamiento con fármacos para la esquizofrenia se puede resumir de la siguiente forma (Figura 4.5.1), en cuanto a los fármacos antipsicóticos convencionales, estos actúan como antagonistas de los receptores dopaminérgicos postsinápticos, como son el caso de la clorpromazina y la tioridazina (Figura 4.5.1). Dicho esto, su eficacia clínica se sustenta en la capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos D2 (Figura 4.5.1). Por otro lado, la anfetamina produce una mayor liberación y un efecto más prolongado de la dopamina (Figura 4.5.1). Su uso prolongado provoca daños sobre la salud mental de los individuos (Birtwistle y Baldwin, 1998).

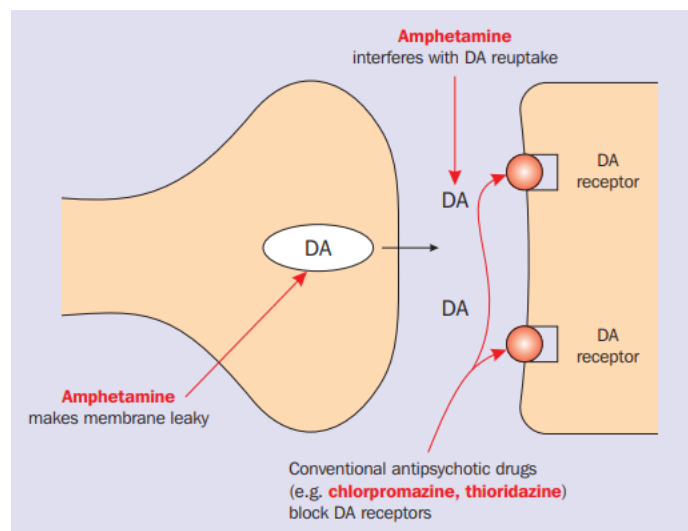


Figura 4.5.1. Efecto antagonístico de fármacos antipsicóticos convencionales (Birtwistle y Baldwin, 1998).

El Parkinson se produce por daño y/o reducción de la dopamina ubicada en los ganglios basales. Sabemos que las áreas principales que están involucradas en el movimiento son las vías de la sustancia negra y mesoestriatal (Birtwistle y Baldwin, 1998).

Hablando de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson, estas incluyen:

- Temblores, rigidez muscular y dificultad para controlar la mandíbula y por ende dificultad para ingerir alimentos (Birtwistle y Baldwin, 1998).

En cuanto al tratamiento farmacológico del Parkinson se puede encontrar en la siguiente figura (Figura 4.5.2), al administrar el precursor dopaminérgico levodopa, se produce un incremento en la producción de dopamina (Figura 4.5.2). Los inhibidores que actúan de forma selectiva de la monoaminoxidasa B o MAO-B reducen la degradación de dopamina y prolonga el efecto de la dopamina en el espacio sináptico (Figura 4.5.2). Por otra parte, la estimulación directa de los receptores dopaminérgicos postsinápticos se lleva a cabo gracias a agonistas de la dopamina como son el caso de la bromocriptina, lisurida y el agonista selectivo del receptor dopaminérgico D2 llamado pergolida (Figura 4.5.2) (Birtwistle y Baldwin, 1998).

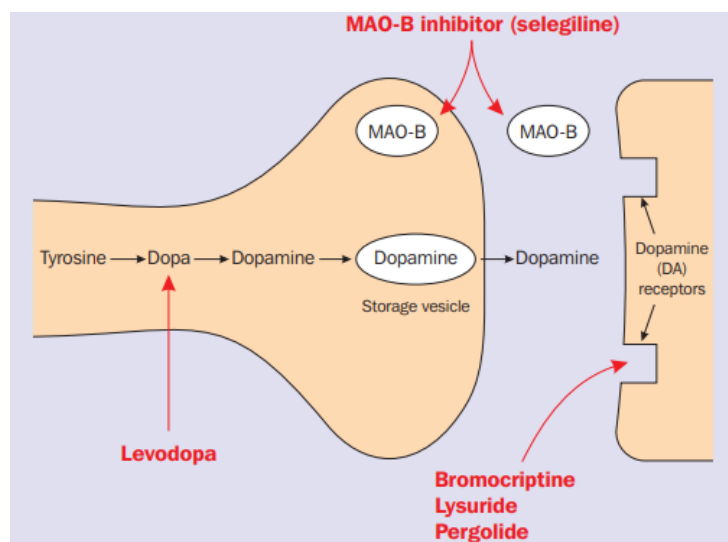


Figura 4.5.2. Acción de fármacos utilizados en el tratamiento del Parkinson que actúan para aumentar la acción dopaminérgica en las vías nigroestriatales (Birtwistle y Baldwin, 1998).

A continuación, se hablará sobre algunas sustancias adictivas que están relacionadas con el neurotransmisor dopamina:

- La cocaína es un estimulante psicomotor. La cocaína incrementa los niveles de dopamina extracelular (Di Chiara e Imperato, 1988). Esta provoca en el individuo una sensación de euforia. Activa el sistema dopaminérgico al impedir la recaptación de dopamina por parte del transportador de dopamina. (Wise y Robble, 2020).

- El alcohol es una droga depresora del sistema nervioso central. Cuando esta se toma en dosis más elevadas causa estados de depresión en el individuo. El alcohol activa el sistema dopaminérgico (Di Chiara e Imperato, 1986).
- Los barbitúricos y las benzodiacepinas activan el sistema dopaminérgico. Los efectos de activación de la dopamina por parte de estas drogas o fármacos dependen de la dosis (Wise y Bozarth, 1987).

La enfermedad de Huntington se reconoce por ser un trastorno neurodegenerativo raro el cual se produce en el sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por movimientos coreoatetósicos no deseados, trastornos conductuales, psiquiátricos y demencia. El signo clave de la enfermedad es la corea que se extiende de forma gradual por todos los músculos, y por lo tanto, los movimientos psicomotores se vuelven severamente retrasados. Los pacientes experimentan síntomas psiquiátricos y un cierto deterioro cognitivo. La corea es tratada con inhibidores de receptores dopaminérgicos (Roos, 2010).

Tabla 4.5.2. Tratamientos farmacológicos para la corea producida en la enfermedad de Huntington (Roos, 2010).	
Fármacos	Cantidad máxima suministrada
Tiaprida	600 mg
Olanzapina	20 mg
Tetrabenazina	200 mg
Pimozida	6 mg
Risperidona	16 mg
Flufenazina	10 mg

5. ENDORFINAS

5.1 Biosíntesis de endorfinas

Se pueden encontrar 3 tipos diferentes de endorfinas: α -endorfinas, β -endorfinas y γ -endorfinas (Li et al., 2012). De estos, se destacan a las β -endorfinas, las cuales son sintetizadas partiendo de su proteína iniciadora, la cual es la proopiomelanocortina,

en la pituitaria anterior, lugar en el que se acumula tras su producción (Figura 5.1.1) (Guillemin et al., 1977).

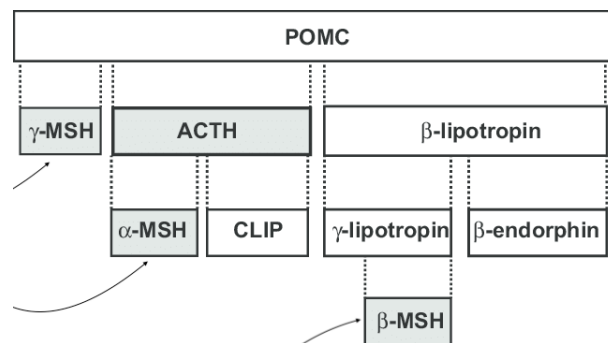


Figura 5.1.1. Síntesis de β-endorfinas a partir de proopiomelanocortina (Arnason et al., 2013).

Las endorfinas están constituidas por polipéptidos que se encuentran de forma natural mayoritariamente en el sistema nervioso central de los seres humanos. Estas ejercen su efecto en los receptores μ y producen efectos analgésicos (Li et al., 2012).

5.2 Importancia de las endorfinas

Las endorfinas juegan un papel crucial en la modulación de diversas funciones como las siguientes (Ambinder et al., 1979, Ambinder y Schuster, 1979, Sforzo, 1989, Cozzolino et al., 2004):

- Regulación cardiovascular
- Respiración,
- Regulación de la temperatura corporal,
- Aprendizaje,
- Memoria
- Actividad gastrointestinal.

5.3 Mecanismo de acción de las endorfinas

En cuanto al mecanismo de acción tras la sinapsis se hace referencia a la figura 5.3.1, la activación de los receptores opioides produce una mejora en el canal de potasio, e inhibe la función del canal de calcio, reduciendo la liberación de endorfinas o, por otra parte, produciendo cambios en la excitabilidad postsináptica. Los receptores opioides

tienen la capacidad de modular la adenilil ciclase (AC), para reducir los niveles de cAMP, lo que afecta a la proteína quinasa A y a la actividad de los canales 1 dependientes de nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización de potasio o sodio (HCN1). La arrestina beta 2 (Barr2), la fosfolipasa A2 (PLA2), las quinasas como en el caso de p38, la cascada de señalización ERK, la proteína quinasa C, el protooncogén tirosina-proteína quinasa Src, se han visto envueltos en la mediación de los efectos producidos por los receptores opioides en la neurotransmisión. Por último, la señalización de la proteína G regulada por el receptor de opioides podría afectar de forma directa a la maquinaria de liberación de neurotransmisores (Figura 5.3.1) (Reeves et al., 2022).

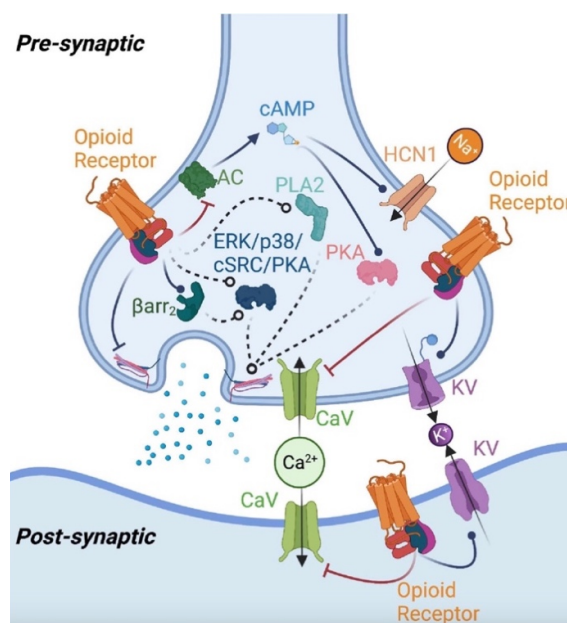


Figura 5.3.1. Representación de los mecanismos potenciales que intervienen en la modulación de neurotransmisores en el receptor opioide (Reeves et al., 2022).

5.4 Receptores de las endorfinas

Las endorfinas se unen a los receptores opioides. Estos se dividen en cuatro clases de receptores acoplados a proteínas G, entre las cuatro clases encontramos a los receptores μ , receptores δ , receptores κ , y receptores de nociceptina. Cuando la beta-endorfina se une al receptor opioide μ , se producen efectos analgésicos. Esta activación se produce cuando se inhibe la sustancia P y las taquicinas, que juegan un papel crucial en la transmisión del dolor (Chaudhry y Gossman, 2022).

5.5 Farmacología de las endorfinas

Las endorfinas actúan regulando la percepción del dolor ya sea en el sistema nervioso central o en el sistema nervioso periférico al ejercer su acción en el mismo lugar que los fármacos opioides como la morfina, la hidrocodona y el fentanilo (Stratton, 1994, Terenius, 2012).

Este presenta gran cantidad de beneficios sobre el bienestar emocional y físico. Ciertas investigaciones han reconocido que el ejercicio practicado de forma regular incrementa el estado de ánimo de las personas y hace menor el umbral del dolor (Harber y Sutton, 1984). El ejercicio practicado de forma regular, según ciertas investigaciones, produce un incremento del estado de ánimo en personas que presentan depresión (Balchin et al., 2016).

6. GLUTAMATO

6.1 Mecanismo de acción e importancia del glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor que produce señales excitatorias en el sistema nervioso central (Figura 6.1.1) (Zhou y Danbolt, 2014). La neurotransmisión glutamatérgica es responsable de muchas actividades cognitivas, motoras, y sensoriales (Robinson y Cole, 1987, McDonald y Johnston, 1990, Baj et al., 2019). En las sinapsis excitatorias, el glutamato se libera y recaptura de forma continua a través del ciclo glutamato/glutamina (Sonnewald y Schousboe, 2016, Verkhratsky y Nedergaard, 2018). El glutamato es liberado al espacio sináptico donde se une a los receptores ionotrópicos y metabotrópicos para poder transmitir la información excitatoria (Iovino et al., 2020). La acumulación de glutamato durante la sinapsis es tóxica y desencadena la muerte celular tras la sobrecarga de iones Ca^{2+} debido a la sobreestimulación de los receptores glutamatérgicos (Lewerenz y Maher, 2015).

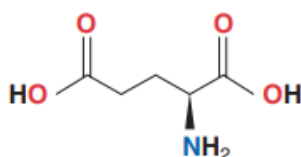


Figura 6.1.1. Estructura química del glutamato (Murala et al., 2022).

6.2 Biosíntesis del glutamato

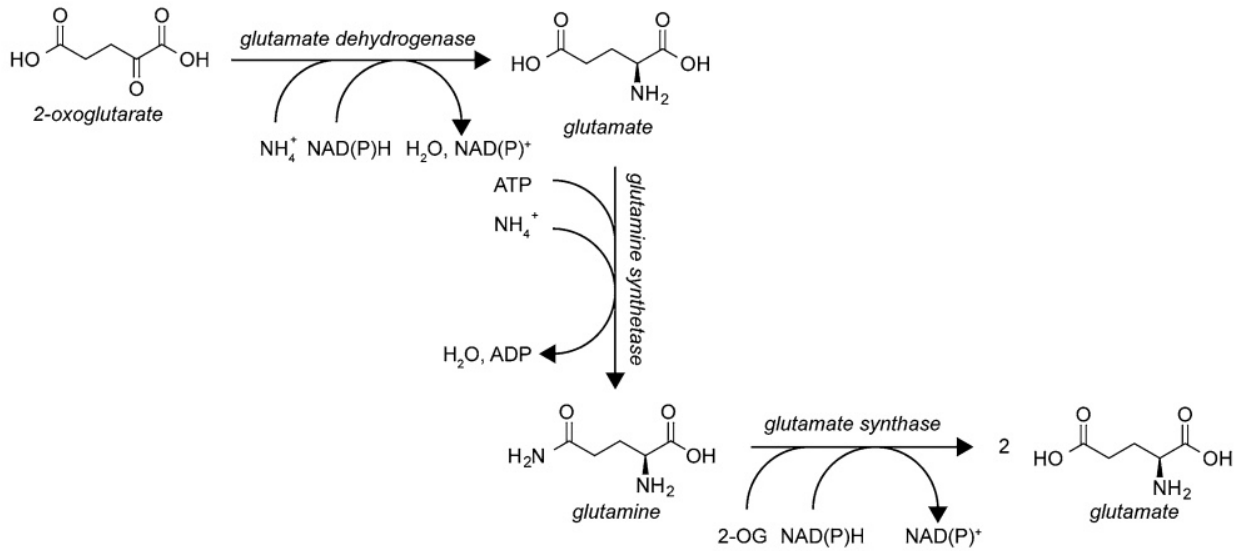


Figura 6.2.1. Rutas biosintéticas del glutamato (Walker y van der Donk, 2016).

6.3 Receptores glutamatérgicos

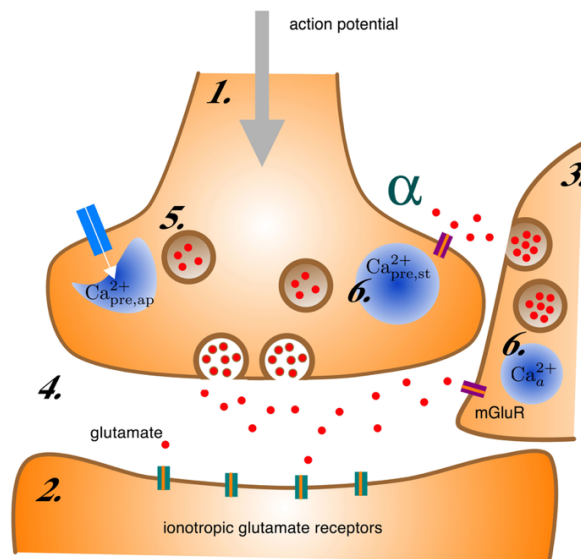


Figura 6.3.1. Esquema general sinapsis glutamatérgica (Nadkarni et al., 2008).

En primer lugar, la llegada de un potencial de acción abre los canales dependientes de calcio, lo que desencadena un flujo rápido de calcio en la neurona presináptica (1). La liberación de glutamato en el espacio sináptico (4) se produce debido al influjo de iones de calcio que se unen a la proteína sinaptotagmina 1 provocando la unión de

las vesículas que contienen el glutamato a la membrana presináptica, induciendo posteriormente la activación de los receptores ionotrópicos (2), para las sinapsis que se producen en el hipocampo (5) la probabilidad de liberación de glutamato es relativamente pequeña. La activación de los receptores metabotrópicos de glutamato tras la unión del glutamato en el astrocito adyacente (3) desencadena la liberación de calcio de las reservas internas del astrocito (6) regulado por la proteína inositol trifosfato (IP3) induce la elevación de los niveles de calcio intracelular. La liberación intracelular de glutamato dependiente de calcio por parte de los astrocitos induce la apertura de las reservas de calcio (6) en el terminal presináptico. Al contar con 2 fuentes de calcio, ya que participan también los astrocitos, aumenta la tasa de liberación de neurotransmisores. El parámetro de acoplamiento de la neurona al astrocito denominado como α , produce el incremento de la liberación de calcio presináptico y por lo tanto un aumento del grado de potenciación neuronal (Nadkarni et al., 2008)

6.3.1 Receptores de glutamato ionotrópicos

Hay 3 clases de receptores ionotrópicos del glutamato teniendo en cuenta a fármacos que ejercen su acción como agonistas selectivos: Estos receptores son: en primer lugar el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico, en segundo lugar el receptor N-metil-D-aspartato, y en tercer lugar el receptor de kainato (Meldrum, 2000). La activación de los receptores N-metil-D-aspartato desencadena un incremento en la permeabilidad a los iones de sodio y potasio, por otra parte, estos receptores son muy permeables al ión calcio. Este receptor es exclusivo, debido a que su activación demanda la unión de 2 agonistas distintos de forma simultánea, los cuales son el glutamato y la glicina. El proceso de unión de la glicina es fundamental para la activación del receptor (Figura 6.3.1.1) (Traynelis et al., 2010).

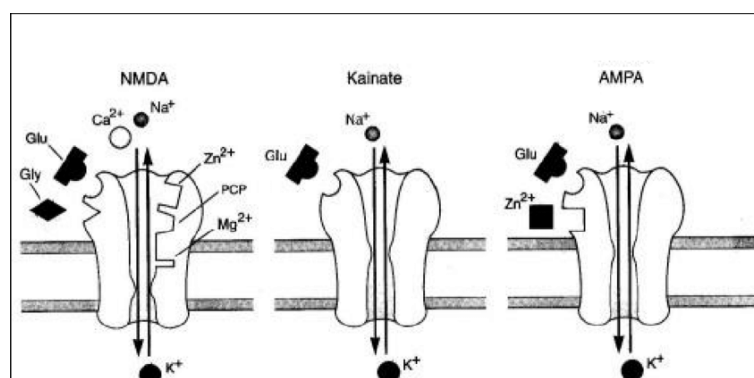


Figura 6.3.1.1. Representación de los receptores ionotrópicos (Beraki, 2008).

6.3.2 Receptores metabotrópicos de glutamato

El receptor metabotrópico del glutamato se une a la proteína G y desempeña diversas funciones que regulan la transducción de señales intracelulares. Los receptores metabotrópicos de glutamato cuentan con 7 dominios que atraviesan la membrana plasmática (Figura 6.3.2.1) (Niswender y Conn, 2010, Levite, 2014).

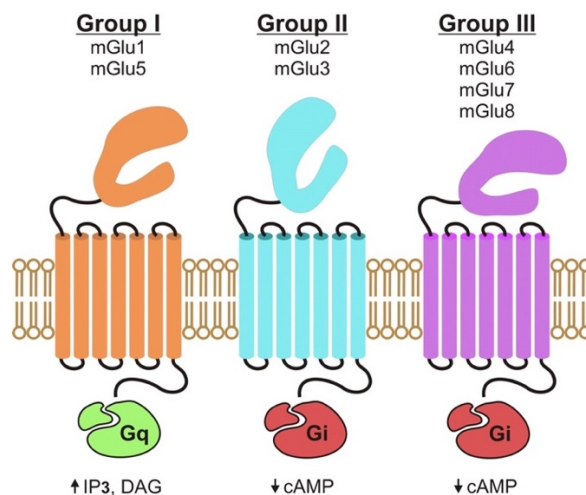


Figura 6.3.2.1. Receptores metabotrópicos clasificados en familias (Julio-Peper et al., 2011).

6.4 Transportadores de glutamato

Han sido identificados 5 transportadores de glutamato, de los que 2 se expresan de forma mayoritaria en las células gliales y 3 en las células neuronales. Estos son llamados transportadores de aminoácidos excitatorios (EAAT1-5). Dependen de transportadores de sodio y del gradiente transmembrana de los iones sodio y potasio los cuales permiten el transporte de glutamato (Figura 6.4.1) (Seal y Amara, 1999, Meldrum, 2000).

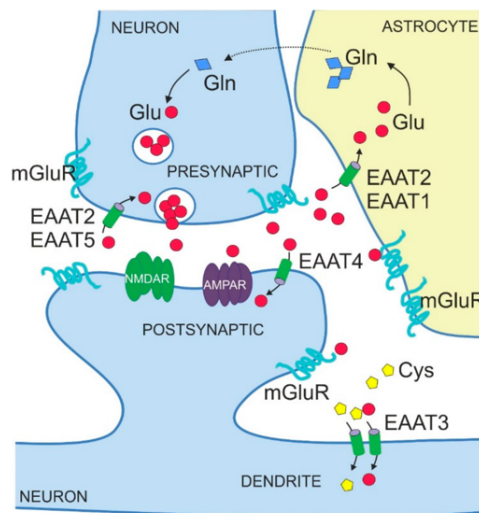


Figura 6.4.1. Representación de los transportadores de glutamato en células gliales y neuronas y su mecanismo de acción (Malik y Willnow, 2019).

6.5 Farmacología del glutamato

La ketamina es un fármaco agonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (Figura 6.3.1.1). Hoy en día es usado como agente anestésico y está clasificado como un anestésico disociativo. Diversos estudios han demostrado que la ketamina puede ejercer su mecanismo de acción como antidepresivo glutamatérgico, especialmente en pacientes que presentan un trastorno depresivo mayor resistente a la medicación o tratamiento psicológico. Por otra parte, la ketamina puede inhibir la actividad convulsiva en los pacientes con epilepsia y ejercer un papel neuroprotector tras un estado epiléptico prolongado (Green y Johnson, 1990, Lapidus et al., 2013, Dorandeu et al., 2013).

La memantina es un derivado de la amantadina y de un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (Figura 6.3.1.1), este fármaco ha sido aceptado para el tratamiento de pacientes que muestran Alzheimer en estado grave (Langa et al., 2004).

El riluzol es un regulador del glutamato con capacidad neuroprotectora. Ha sido puesto en uso para tratar a pacientes que presentan esclerosis lateral amiotrófica. Su mecanismo de acción se basa en impedir la liberación de glutamato mediante la inhibición presináptica de canales de sodio dependientes de voltaje, incrementando la captación de glutamato (Bensimon et al., 1994, Zarate Jr y Manji, 2008).

7. GABA

7.1 Mecanismo de acción del GABA

El ácido gamma-aminobutírico o GABA pertenece al grupo de los aminoácidos no proteicos, este se haya distribuido ampliamente en la naturaleza y se encuentra en grandes concentraciones en diversas áreas del cerebro (Olsen y Betz, 2006). El GABA apenas formado se acumula en vesículas sinápticas que posteriormente lo liberarán a través de la hendidura sináptica para poder alcanzar la superficie de los receptores postsinápticos (Martin y Olsen, 2000). Se han identificado 2 clases de receptores de GABA, los cuales son GABA_A y GABA_B (Ngo y Vo, 2019).

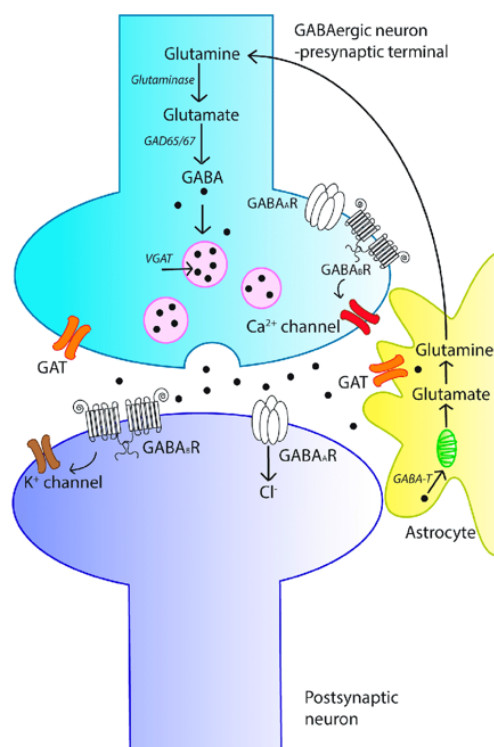


Figura 7.1.1. Representación de la sinapsis GABAérgica (Govindpani et al., 2017).

7.2 Receptores GABAérgicos

En cuanto al receptor GABA_A se sabe que está compuesto por 5 subunidades de proteínas transmembrana que dan forma al poro en el que los iones cloruro entran en la neurona postsináptica. Cada una de las 5 subunidades que encontramos está compuesta a su vez por 4 dominios diferentes de proteínas transmembrana, estas son

α , β , γ , δ y ρ (Figura 7.2.1) ; cada una a excepción de δ presenta múltiples isoformas (Davies, 1995).

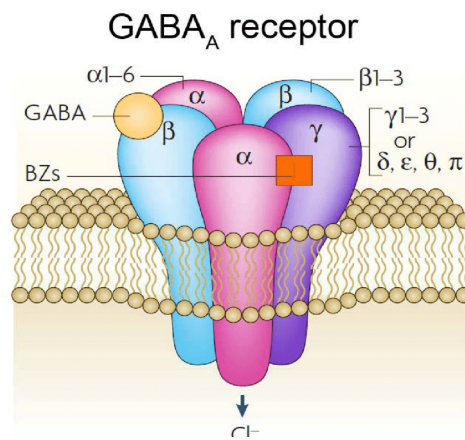


Figura 7.2.1. Representación del receptor GABA_A (Gomes et al., 2019).

Los receptores GABA_B se pueden encontrar tanto en neuronas presinápticas como en neuronas postsinápticas y se encuentran vinculados a proteínas de unión de trifosfato de guanosina (GTP), dependiendo de la ubicación celular de estos receptores, la activación puede desencadenar diversos efectos fisiológicos (Davies, 1995).

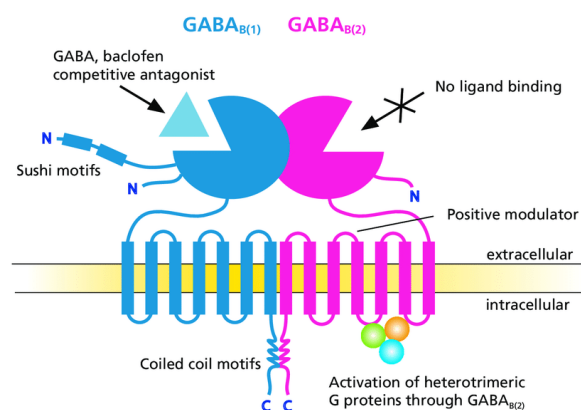


Figura 7.2.2. Representación del receptor GABA_B (Benarroch, 2012).

7.3 Importancia del GABA

El GABA es conocido por ser el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso de los mamíferos. Este juega un papel importante en la modulación de la transmisión de la sinapsis, incrementando el desarrollo neuronal y la relajación del individuo, y previene enfermedades como son el insomnio y la depresión (Wagner et

al., 1997, Gottesmann, 2002, Stagg et al., 2011, Plante et al., 2012, Nuss, 2015). La gran mayoría de interneuronas ubicadas en la corteza cerebral son GABAérgicas, y por lo tanto, juegan un papel importante regulan la actividad excitatoria llevada a cabo por el glutamato dentro de la corteza cerebral (Davies, 1995).

7.4 Biosíntesis del GABA

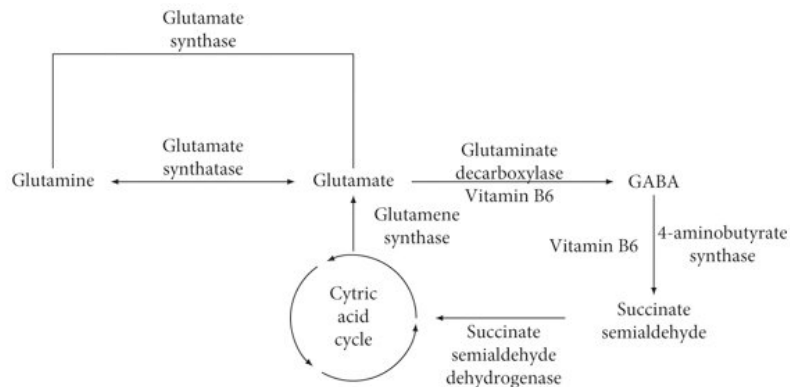


Figura 7.4.1. Ruta de biosíntesis de GABA/ácido gamma-aminobutírico en plantas y animales (Mills, 2021).

7.5 Farmacología del GABA

- Receptor GABA_A en circuitos talamocorticales y crisis de ausencia.
- El receptor GABA_A juega un papel fundamental en la enfermedad de la ausencia de epilepsia ya que interviene en la sincronización y desincronización de los circuitos talamocorticales. Cuando se produce una alteración en el proceso, esta deriva en la generación de crisis de ausencia (Wong et al., 2003).
- Receptor GABA_B en circuitos talamocorticales y crisis de ausencia.
- Se ha demostrado que los mecanismos mediados por el receptor GABA_B se ven envueltos en la enfermedad de crisis de ausencia (Snead, 1995), (Crunelli y Leresche, 2002).
- Los agonistas del receptor GABA_B aumentan las crisis de ausencia en diferentes modelos animales asociados con este trastorno. Por lo que este

aumento es mucho más potente que lo vislumbrado con los agonistas de los receptores GABA_A (Wong et al., 2003).

- Por último debemos destacar que la eficacia de los antagonistas de los receptores GABA_B ayudan a impedir las crisis de ausencia en algunos de los casos agudos y en modelos de crisis de ausencia crónicos (Snead et al., 1999).
- Receptor GABA_B y ataques convulsivos
- Las dosis bajas y medias de los antagonistas del receptor GABA_B inhiben la crisis de ausencia, las dosis más elevadas de estos compuestos producen ataques convulsivos en el paciente (Vergnes et al., 1997). La inhibición producida por el receptor GABA_B presenta un papel importante en la prevención de ataques convulsivos (Billinton et al., 2001).
- Síndrome de la persona rígida
- El síndrome de la persona rígida es un trastorno que se produce rara vez en el sistema nervioso central y el cual presenta síntomas como son la rigidez y los espasmos episódicos musculares (Stayer y Meinck, 1998). Dichos espasmos pueden ser producidos por estímulos auditivos, estrés o miedo.
- En cuanto al tratamiento, los fármacos que incrementan la actividad GABAérgica, ya sean dosis altas de diazepam y vigabatrina, disminuyen el catabolismo de GABA, y por lo tanto mejora los síntomas del síndrome de la persona rígida (Cohen, 1966), (Prevett et al., 1997).
- Desórdenes de ansiedad
- El receptor GABA_A es de interés en el área de los trastornos de ansiedad debido a la utilidad terapéutica de las benzodiacepinas para tratar y paliar los efectos de esta enfermedad mental (Figura 7.2.1) (Tiihonen et al., 1997).

8. ÓXIDO NÍTRICO

8.1 Importancia del óxido nítrico

El óxido nítrico desempeña un rol crucial en varias fisiopatologías producidas en el cuerpo humano. Teniendo en cuenta que consta de un periodo de vida muy corto, el óxido nítrico regula diversos sistemas de neurotransmisores en el cuerpo humano y, por ende, presenta un rol fundamental en el mecanismo patogénico de los trastornos neurológicos (Dhir y Kulkarni, 2011). En el cerebro, el óxido nítrico está involucrado en procesos como: la neurotransmisión, la morfogénesis neuronal, la plasticidad sináptica, la regulación de la expresión génica, la regulación de las actividades sexuales y de las conductas agresivas, el aprendizaje, la percepción del dolor y la depresión (Esplugues, 2002).

8.2 Biosíntesis del óxido nítrico

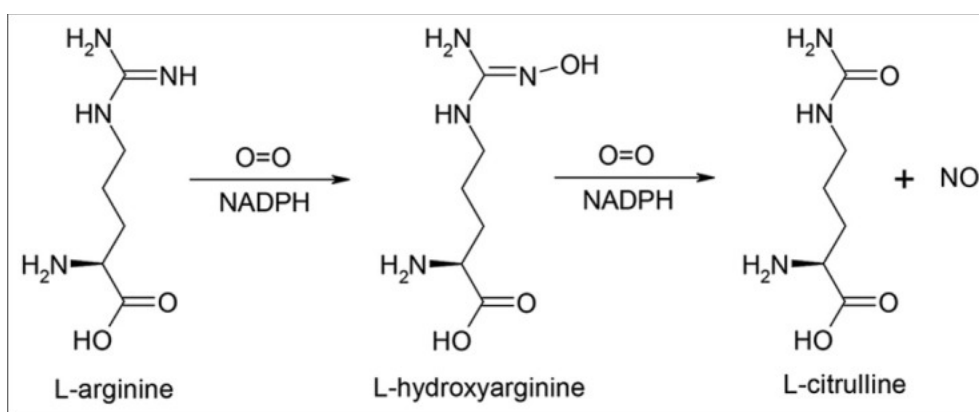


Figura 8.2.1. Biosíntesis del óxido nítrico (Deshpande y Satyanarayana, 2012).

8.3 Óxido nítrico sintasa

Se hallan 3 tipos de enzima óxido nítrico sintasa (NOS) las cuales son: nNOS o NOS neuronal o de tipo I, la iNOS o NOS inducible o de tipo II y la eNOS o NOS endotelial o de tipo III, estas se hallan en mamíferos. (Dhir y Kulkarni, 2011) Las funciones y la localización se encuentran resumidas en la figura 8.2:

Type	Location	Function
Endothelial NOS/eNOS	Vascular endothelial cells	Vasodilation Vasoprotection Atherosclerosis prevention
Inducible NOS/iNOS	Macrophages	Nonspecific immune defense Mediation of inflammation Septic shock
Neuronal NOS/nNOS	Neuronal tissue	Synaptic plasticity Blood pressure regulation

Figura 8.3.1. Tipos de óxido nítrico sintasa, localización y función (Saleh et al., 2015).

8.4 Farmacología del óxido nítrico

El óxido nítrico presenta un papel vital en la protección cardiovascular contra las enfermedades cardiovasculares como la diabetes, la hipertensión e hipercolesterolemia (Deshmukh et al., 2020). El óxido nítrico sirve de escudo del corazón frente a afecciones patológicas que no generan mayor complicación mediante la modulación del tono vascular y de la presión arterial, además genera reducción de la proliferación de células musculares lisas usando el mecanismo de la inhibición de la unión de leucocitos y la posterior formación de coágulos (Naseem, 2005). Cuando se produce una enfermedad cardiovascular como la hipertensión pulmonar y la cardiopatía isquémica, el tratamiento usado con más regularidad consiste en la aplicación de donantes de óxido nítrico (Münzel y Daiber, 2018).

En la disfunción eréctil la regulación de la flacidez y de la erección se debe gracias a factores simpático-contráctiles y por factores de relajación musculares parasimpáticos suaves. El óxido nítrico es conocido como el principal regulador químico vasoactivo, como neurotransmisor no colinérgico y no adrenérgico que provoca la erección y relajación del pene mediante el músculo liso. El óxido nítrico que es regulado por la enzima óxido nítrico sintasa neuronal y la enzima óxido nítrico sintasa endotelial es liberada de los neuronas y de los tejidos endoteliales al cuerpo cavernoso y a los vasos sanguíneos del pene (Cartledge et al., 2001).

En cuanto al tratamiento de la disfunción eréctil, el fármaco denominado con sildenafil y sus análogos son usados para incrementar el flujo sanguíneo en las neuronas nitrérgicas del pene al bloquear a la enzima fosfodiesterasa y la vasodilatación llevada a cabo por guanosín monofosfato cíclico (Al Omar et al., 2016).

La enfermedad del Alzheimer se caracteriza por ser un trastorno neurodegenerativo que involucra la pérdida constante del comportamiento neuronal tras el envejecimiento en las personas. Los pacientes que presentan esta enfermedad, presentan pérdida progresiva de la memoria y otras funciones mentales del individuo. El óxido nítrico como ya sabemos es considerado un mensajero gaseoso en el cerebro, específicamente en el sistema nervioso central, y su implicación en el abordaje de la memoria ha sido objeto intensivo de estudio. Los inhibidores de la enzima óxido nítrico sintasa y los donadores de óxido nítrico están envueltos en el reconocimiento de la memoria objetiva (Pitsikas, 2015).

9. CONCLUSIÓN

A través de este trabajo de Fin de Grado, hemos podido comprobar el mecanismo de acción, la biosíntesis, los distintos receptores, su importancia en el organismo y los tratamientos farmacológicos para distintas enfermedades de cada uno de los neurotransmisores que han compuesto dicho trabajo. Es importante, puntualizar que es un campo que todavía requiere de mucha investigación para paliar enfermedades tanto mentales como físicas, y así de ese modo incrementar la calidad de vida de la sociedad.

10. BIBLIOGRAFÍA

Al Omar, S., Salama, H., Al Hail, M., Al Rifai, H., Bunahia, M., El Kasem, W., Siddiqui, F. J., Dilawar, M., Yassin, H., Masud, F., Mohamed, A., & Mansour, A. (2016). Effect of early adjunctive use of oral sildenafil and inhaled nitric oxide on the outcome of pulmonary hypertension in newborn infants. A feasibility study. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 9(3), 251–259.

Ambinder, R. F., & Schuster, M. M. (1979). Endorphins: new gut peptides with a familiar face. *Gastroenterology*, 77(5), 1132-1140.

Ambinder, R. F., Tucker, H., & Schuster, M. M. (1979). Possible role of endogenous opiate peptides (endorphins) in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 76(5 II).

Arnason, B. G., Berkovich, R., Catania, A., Lisak, R. P., & Zaidi, M. (2013). Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(2), 130–136.

Arumugasamy, S. K., Chellasamy, G., Gopi, S., Govindaraju, S., & Yun, K. (2020). Current advances in the detection of neurotransmitters by nanomaterials: An update. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 123, 115766.

Auld, D. S., Kornecook, T. J., Bastianetto, S., & Quirion, R. (2002). Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Progress in neurobiology*, 68(3), 209–245.

Baj, A., Moro, E., Bistoletti, M., Orlandi, V., Crema, F., & Giaroni, C. (2019). Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1482.

Banerjee, S., McCracken, S., Hossain, M. F., & Slaughter, G. (2020). Electrochemical Detection of Neurotransmitters. *Biosensors*, 10(8), 101.

Bell, C. (1988). Dopamine release from sympathetic nerve terminals. *Progress in neurobiology*, 30, 193-208.

Benarroch, E. E. (2012). GABAB receptors: structure, functions, and clinical implications. *Neurology*, 78(8), 578-584.

Bensimon, G., Lacomblez, L., Meininger, V. A. L. S., & ALS/Riluzole Study Group. (1994). A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 330(9), 585-591.

Beraki, S. (2008). Influenza A Virus Infection and NMDA receptor function.

Bhatia, A., Lenchner, J. R., & Saadabadi, A. (2022). Biochemistry, Dopamine Receptors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Billinton, A., Baird, V. H., Thom, M., Duncan, J. S., Upton, N., & Bowery, N. G. (2001). GABA(B(1)) mRNA expression in hippocampal sclerosis associated with human temporal lobe epilepsy. *Brain research. Molecular brain research*, 86(1-2), 84–89.

Birtwistle, J., & Baldwin, D. (1998). Role of dopamine in schizophrenia and Parkinson's disease. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 7(14), 832–841.

Bodick, N. C., Offen, W. W., Levey, A. I., Cutler, N. R., Gauthier, S. G., Satlin, A., ... & Paul, S. M. (1997). Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor

agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 54(4), 465-473.

Bylund, D. B., Eikenberg, D. C., Hieble, J. P., Langer, S. Z., Lefkowitz, R. J., Minneman, K. P., Molinoff, P. B., Ruffolo, R. R., Jr, & Trendelenburg, U. (1994). International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacological reviews*, 46(2), 121–136.

Bylund, D.B. (2013). *Encyclopedia of Biological Chemistry || Adrenergic Receptors*, 57–60.

Bylund, D.B. (2014). *Encyclopedia of the Neurological Sciences || Norepinephrine.*, 614–616.

Cartledge, J., Minhas, S., & Eardley, I. (2001). The role of nitric oxide in penile erection. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2(1), 95–107.

Chaudhry , S. R., & Gossman, W. (2022). Biochemistry, Endorphin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Ciccarelli, M., Santulli, G., Pascale, V., Trimarco, B., & Iaccarino, G. (2013). Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. *Frontiers in physiology*, 4, 265.

Cohen L. (1966). Stiff-man syndrome. Two patients treated with diazepam. *JAMA*, 195(3), 222–224.

Collier, B., & Katz, H. S. (1974). Acetylcholine synthesis from recaptured choline by a sympathetic ganglion. *The Journal of physiology*, 238(3), 639–655.

Cozzolino, D., Sasso, F. C., Salvatore, T., Torella, M., Cittadini, A., Gentile, S., ... & Giugliano, D. (2004). Acute effects of β -endorphin on cardiovascular function in patients with mild to moderate chronic heart failure. *American heart journal*, 148(3), 530.

Crocker, A. D. (1994). Dopamine-mechanisms of action.

Crunelli, V., Leresche, N. (2002). Childhood absence epilepsy: Genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 3, 371–382.

Davies J. A. (1995). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*, 4(4), 267–271.

Deshmukh, R., Harwansh, R.K., Bandyopadhyay, N., Bandopadhyay, S., Kumar, P. (2020). Pharmacology of Gasotransmitters (Nitric Oxide and Carbon Monoxide) and Their Action. In: Kumar, P., Deb, P.K. (eds) *Frontiers in Pharmacology of Neurotransmitters*. Springer, Singapore.

Deshpande, S. R., Satyanarayana, K., Rao, M. N., & Pai, K. V. (2012). Nitric oxide modulators: an emerging class of medicinal agents. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 74(6), 487–497.

Dhir, A., & Kulkarni, S. K. (2011). Nitric oxide and major depression. *Nitric oxide : biology and chemistry*, 24(3), 125–131.

Di Chiara, G., & Imperato, A. (1986). Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by opiates, alcohol, and barbiturates: studies with transcerebral dialysis in freely moving rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 473, 367–381.

Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(14), 5274–5278.

Digala, L., Murala, S., Bollu, P.C. (2022). Acetylcholine. In: Bollu, P.C. (eds) *Neurochemistry in Clinical Practice*. Springer, Cham.

Dineley, K. T., Pandya, A. A., & Yakel, J. L. (2015). Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends in pharmacological sciences*, 36(2), 96-108.

dopamine transporters: interneuronal communication without receptors. *Neurochemistry international*, 45(4), 485–489.

Dorandeu, F., Dhote, F., Barbier, L., Baccus, B., & Testylier, G. (2013). Treatment of status epilepticus with ketamine, are we there yet?. *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(6), 411-427.

Dubin, A., Lattanzio, B., & Gatti, L. (2017). The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine - from healthy subjects to septic shock patients. Espectro dos efeitos cardiovasculares da dobutamina - de voluntários saudáveis a pacientes em choque séptico. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 29(4), 490–498.

Duff, J. (2014). Nutrition for ADHD and Autism. *Clinical Neurotherapy*, 357-381.

Eglen, R. M., Choppin, A., & Watson, N. (2001). Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. *Trends in pharmacological sciences*, 22(8), 409–414.

Esplugues J. V. (2002). NO as a signalling molecule in the nervous system. *British journal of pharmacology*, 135(5), 1079–1095.

Farzam, K., Kidron, A., & Lakhkar, A. D. (2022). Adrenergic Drugs. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Fernstrom, J. D. (1977). Effects of the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism*, 26, 207-223.

Flock, T., Hauser, A. S., Lund, N., Gloriam, D. E., Balaji, S., & Babu, M. M. (2017). Selectivity determinants of GPCR-G-protein binding. *Nature*, 545(7654), 317–322.

Gloriam, D. E., Foord, S. M., Blaney, F. E., & Garland, S. L. (2009). Definition of the G protein-coupled receptor transmembrane bundle binding pocket and calculation of receptor similarities for drug design. *Journal of medicinal chemistry*, 52(14), 4429–4442.

Gomes, F. I. F., Aragão, M. G. B., Bezerra, M. M., & Chaves, H. V. (2019). GABAergic transmission and modulation of anxiety: a review on molecular aspects. *Brazilian Journal of Biological Sciences*, 6(12), 9-16.

Gottesmann C. (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, 111(2), 231–239.

Govindpani, K., Calvo-Flores Guzmán, B., Vinnakota, C., Waldvogel, H. J., Faull, R. L., & Kwakowsky, A. (2017). Towards a better understanding of GABAergic remodeling in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1813.

Green, S. M., & Johnson, N. E. (1990). Ketamine sedation for pediatric procedures: part 2, review and implications. *Annals of emergency medicine*, 19(9), 1033-1046.

Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick, S., Ling, N., Rivier, C., ... & Bloom, F. (1977). β -Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science*, 197(4311), 1367-1369.

Hackney, C. (2018). *Doping, Performance Enhancing Drugs, and Hormones in Sport || Beta-2 Agonists*, 65–76.

Harber, V. J., & Sutton, J. R. (1984). Endorphins and exercise. *Sports Medicine*, 1, 154-171.

Iovino, L., Tremblay, M. E., & Civiero, L. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of pharmacological sciences*, 144(3), 151–164.

Jaffrey, S. R., & Snyder, S. H. (1995). Nitric oxide: a neural messenger. *Annual review of cell and developmental biology*, 11, 417–440.

Julio-Pieper, M., Flor, P. J., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Exciting times beyond the brain: metabotropic glutamate receptors in peripheral and non-neural tissues. *Pharmacological reviews*, 63(1), 35-58.

Kamal, S., & Lappin, S. L. (2022). Biochemistry, Catecholamine Degradation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-hill.

Katritch, V., Cherezov, V., & Stevens, R. C. (2013). Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 53, 531–556.

Keam S. J. (2021). Mirabegron: Pediatric First Approval. *Paediatric drugs*, 23(4), 411–415.

Krnjević, K., Pumain, R., & Renaud, L. (1971). The mechanism of excitation by acetylcholine in the cerebral cortex. *The Journal of physiology*, 215(1), 247–268.

Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P. M., Christopoulos, A., & Wess, J. (2014). Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nature reviews. Drug discovery*, 13(7), 549–560.

Kume, T., Takada-Takatori, Y. (2018). Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling: Roles in Neuroprotection. In: Akaike, A., Shimohama, S., Misu, Y. (eds) Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection. Springer, Singapore.

Langa, K. M., Foster, N. L., & Larson, E. B. (2004). Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *Jama*, 292(23), 2901-2908.

Langmead, C. J., Watson, J., & Reavill, C. (2008). Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacology & therapeutics*, 117(2), 232-243.

Lapidus, K. A., Soleimani, L., & Murrough, J. W. (2013). Novel glutamatergic drugs for the treatment of mood disorders. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1101-1112.

Le Novère, N., & Changeux, J. P. (1995). Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine receptor: an example of multigene family in excitable cells. *Journal of molecular evolution*, 40(2), 155–172.

Levite, M. (2014). Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of

patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate *Journal of neural transmission*, 121, 1029-1075.

Lewerenz, J., & Maher, P. (2015). Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases—what is the evidence?. *Frontiers in neuroscience*, 9, 469.

Li, Y., Lefever, M. R., Muthu, D., Bidlack, J. M., Bilsky, E. J., & Polt, R. (2012). Opioid glycopeptide analgesics derived from endogenous enkephalins and endorphins. *Future medicinal chemistry*, 4(2), 205-226.

Liddle PF (1987) The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151: 145–151

Liu, C., & Kaeser, P. S. (2019). Mechanisms and regulation of dopamine release. *Current opinion in neurobiology*, 57, 46–53.

Liu, J., Blin, N., Conklin, B. R., & Wess, J. (1996). Molecular mechanisms involved in muscarinic acetylcholine receptor-mediated G protein activation studied by insertion mutagenesis. *The Journal of biological chemistry*, 271(11), 6172–6178.

López, M. G., Arias, E., Sobrado, M., Lorrio, S., Roda, J. M., & García, A. G. (2006). Can cholinesterase inhibitors provide additional effects to cholinergic neurotransmission enhancement?. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 30(1-2), 141–144.

Malik, A. R., & Willnow, T. E. (2019). Excitatory amino acid transporters in physiology and disorders of the central nervous system. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5671.

Martin-Ruiz, C. M., Lee, M., Perry, R. H., Baumann, M., Court, J. A., & Perry, E. K. (2004). Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism. *Brain research. Molecular brain research*, 123(1-2), 81–90.

Martin, D.L. and Olsen, R.W. (eds.) (2000) GABA in the Nervous System The View at Fifty Years. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 1–510.

Matera, M. G., Rinaldi, B., Page, C., Rogliani, P., & Cazzola, M. (2018). Pharmacokinetic considerations concerning the use of bronchodilators in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 14(10), 1101–1111.

McDonald, J. W., & Johnston, M. V. (1990). Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Research Reviews*, 15(1), 41-70.

McKinzie, D. L., & Bymaster, F. P. (2012). Muscarinic mechanisms in psychotic disorders. *Novel Antischizophrenia Treatments*, 233-265.

McLeod, T. M., López-Figueroa, A. L., & López-Figueroa, M. O. (2001). Nitric oxide, stress, and depression. *Psychopharmacology bulletin*, 35(1), 24–41.

Meldrum B. S. (2000). Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *The Journal of nutrition*, 130(4S Suppl), 1007S–15S.

Mills D. J. (2021). The Aging GABAergic System and Its Nutritional Support. *Journal of nutrition and metabolism*, 2021, 6655064. <https://doi.org/10.1155/2021/6655064>

Mishra, A., Singh, S., & Shukla, S. (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Journal of experimental neuroscience*, 12, 1179069518779829.

Münzel, T., & Daiber, A. (2018). Inorganic nitrite and nitrate in cardiovascular therapy: A better alternative to organic nitrates as nitric oxide donors?. *Vascular pharmacology*, 102, 1–10.

Murala, S., Boddu, A., Bollu, P.C. (2022). Glutamate. In: Bollu, P.C. (eds) *Neurochemistry in Clinical Practice*. Springer, Cham

Nadkarni, S., Jung, P., & Levine, H. (2008). Astrocytes optimize the synaptic transmission of information. *PLoS computational biology*, 4(5), e1000088.

Naseem K. M. (2005). The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Molecular aspects of medicine*, 26(1-2), 33–65.

Ngo, D. H., & Vo, T. S. (2019). An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(15), 2678.

Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 50, 295-322.

Niyonambaza, S. D., Kumar, P., Xing, P., Mathault, J., De Koninck, P., Boisselier, E., ... & Miled, A. (2019). A review of neurotransmitters sensing methods for neuro-engineering research. *Applied sciences*, 9(21), 4719.

Nuss P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 165–175.

Olsen, R. W., & Betz, H. (2006). Gaba and glycine. In G. J. Siegel, R. W. Albers, S. T. Brady, & D. L. Price (Eds.), *Basic neurochemistry* (7th ed.). Boston: Elsevier Academic Press.

Perez, D. M. (2020). α 1-Adrenergic receptors in neurotransmission, synaptic plasticity, and cognition. *Frontiers in pharmacology*, 11, 581098.

Perry, E. K., Lee, M. L., Martin-Ruiz, C. M., Court, J. A., Volsen, S. G., Merrit, J., Folly, E., Iversen, P. E., Bauman, M. L., Perry, R. H., & Wenk, G. L. (2001). Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *The American journal of psychiatry*, 158(7), 1058–1066.

Picciotto, M. R., Caldarone, B. J., King, S. L., & Zachariou, V. (2000). Nicotinic receptors in the brain. Links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 22(5), 451–465.

Pitsikas N. (2015). The role of nitric oxide in the object recognition memory. *Behavioural brain research*, 285, 200–207.

Plante, D. T., Jensen, J. E., Schoerning, L., & Winkelman, J. W. (2012). Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder?. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(6), 1548–1557.

Prevett, M. C., Brown, P., & Duncan, J. S. (1997). Improvement of stiff-man syndrome with vigabatrin. *Neurology*, 48(4), 1133–1134.

Prokopová I. (2010). Noradrenalin a chování [Noradrenaline and behavior]. *Ceskoslovenska fysiologie*, 59(2), 51–58.

Pullan, P. T., Clement-Jones, V., Corder, R., Lowry, P. J., Rees, G. M., Rees, L. H., ... & Galvao-Teles, A. (1980). Ectopic production of methionine enkephalin and beta-endorphin. *Br Med J*, 280(6216), 758-759.

Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). *Neurotransmitter receptors alter Postsynaptic membrane permeability - Neuroscience - NCBI bookshelf*. National Center for Biotechnology Information.

Rathouz MM, Vijayaraghavan S, Berg DK (1995) Acetylcholine differentially affects intracellular calcium via nicotinic and muscarinic receptors on the same population of neurons. *J Biol Chem* 270(24):14366–14375.

Reeves, K. C., Shah, N., Muñoz, B., & Atwood, B. K. (2022). Opioid receptor-mediated regulation of neurotransmission in the brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15.

Rizo J. (2018). Mechanism of neurotransmitter release coming into focus. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 27(8), 1364–1391.

Robinson, M. B., & Coyle, J. T. (1987). Glutamate and related acidic excitatory neurotransmitters: from basic science to clinical application. *The FASEB journal*, 1(6), 446-455.

Roos R. A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 40

Sainz, R., Del Pozo, M., Vilas-Varela, M., Castro-Esteban, J., Pérez Corral, M., Vázquez, L., ... & Casero, E. (2020). Chemically synthesized chevron-like graphene nanoribbons for electrochemical sensors development: determination of epinephrine. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.

Saleh, A., Abboudi, H., Ghazal-Aswad, M., Mayer, E. K., & Vale, J. A. (2015). Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *Research and reports in urology*, 7, 19–33.

Schaaf C. P. (2014). Nicotinic acetylcholine receptors in human genetic disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 16(9), 649–656.

Schultz W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual review of neuroscience*, 30, 259–288.

Seal, R. P., & Amara, S. G. (1999). Excitatory amino acid transporters: a family in flux. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 39(1), 431-456.

Sforzo, G. A. (1989). Opioids and exercise: an update. *Sports Medicine*, 7, 109-124.

Sheffler, Z. M., Reddy, V., & Pillarisetty, L. S. (2022). Physiology, Neurotransmitters. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Shekhar, A., Potter, W. Z., Lightfoot, J., Lienemann D Pharm, J., Dubé, S., Mallinckrodt, C., ... & Felder, C. C. (2008). Selective muscarinic receptor agonist

xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 165(8), 1033-1039.

Snead O. C., 3rd (1995). Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Annals of neurology*, 37(2), 146–157.

Snead, O. C., 3rd, Depaulis, A., Vergnes, M., & Marescaux, C. (1999). Absence epilepsy: advances in experimental animal models.

Snead, O. C., 3rd, Depaulis, A., Vergnes, M., & Marescaux, C. (1999). Absence epilepsy: advances in experimental animal models. *Advances in neurology*, 79, 253–278.

Soares, G. A. B. E., Bhattacharya, T., Chakrabarti, T., Tagde, P., & Cavalu, S. (2021). Exploring Pharmacological Mechanisms of Essential Oils on the Central Nervous System. *Plants (Basel, Switzerland)*, 11(1), 21.

Sofuoglu, M., & Mooney, M. (2009). Cholinergic functioning in stimulant addiction: implications for medications development. *CNS drugs*, 23, 939-952.

Sonnewald, U., & Schousboe, A. (2016). Introduction to the glutamate–glutamine cycle. *The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle: Amino Acid Neurotransmitter Homeostasis*, 1-7.

Srivastava, R. K., Agarwal, M., & Pundhir, A. (2011). Role of donepezil in autism: its conduciveness in psychopharmacotherapy. *Case reports in psychiatry*, 2011, 563204.

Stagg, C. J., Bachtar, V., & Johansen-Berg, H. (2011). The role of GABA in human motor learning. *Current biology : CB*, 21(6), 480–484.

Stayer, C., & Meinck, H. M. (1998). Stiff-man syndrome: an overview. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 13(2), 83–88.

Stein, V., & Nicoll, R. A. (2003). GABA generates excitement. *Neuron*, 37(3), 375–378.

Südhof T. C. (2013). Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron*, 80(3), 675–690.

Surgand, J. S., Rodrigo, J., Kellenberger, E., & Rognan, D. (2006). A chemogenomic analysis of the transmembrane binding cavity of human G-protein-coupled receptors. *Proteins*, 62(2), 509–538.

Teleanu, R. I., Niculescu, A. G., Roza, E., Vladâcenco, O., Grumezescu, A. M., & Teleanu, D. M. (2022). Neurotransmitters-Key Factors in Neurological and

Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 5954.

Teleanu, R. I., Niculescu, A.-G., Roza, E., Vladâcenco, O., Grumezescu, A. M., & Teleanu, D. M. (2022). Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5954.

Terenius, L. (2012). Endorphins and pain. *Hormones and the Brain*, 231.

Tiihonen, J., Kuikka, J., Räsänen, P., Lepola, U., Koponen, H., Liuska, A., Lehmusvaara, A., Vainio, P., Könönen, M., Bergström, K., Yu, M., Kinnunen, I., Akerman, K., & Karhu, J. (1997). Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Molecular psychiatry*, 2(6), 463–471

Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., ... & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews*, 62(3), 405-496.

Verberne, A. J., Korim, W. S., Sabetghadam, A., & Llewellyn-Smith, I. J. (2016). Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes. *British journal of pharmacology*, 173(9), 1425–1437.

Vergnes, M., Boehrer, A., Simler, S., Bernasconi, R., & Marescaux, C. (1997). Opposite effects of GABAB receptor antagonists on absences and convulsive seizures. *European journal of pharmacology*, 332(3), 245–255.

Verkhratsky, A., & Nedergaard, M. (2018). Physiology of astroglia. *Physiological reviews*, 98(1), 239-389.

Wagner, S., Castel, M., Gainer, H., & Yarom, Y. (1997). GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity. *Nature*, 387(6633), 598–603.

Wakamori, M., Hidaka, H., & Akaike, N. (1993). Hyperpolarizing muscarinic responses of freshly dissociated rat hippocampal CA1 neurones. *The Journal of physiology*, 463, 585–604.

Walker, M. C., & van der Donk, W. A. (2016). The many roles of glutamate in metabolism. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 43(2-3), 419-430.

Wassall, R.D. (2009). *Encyclopedia of Neuroscience || Noradrenaline.* , (), 1221–1230.

Wess, J., Eglen, R. M., & Gautam, D. (2007). Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nature reviews Drug discovery*, 6(9), 721-733.

Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological review*, 94(4), 469–492.

Wise, R. A., & Robble, M. A. (2020). Dopamine and Addiction. *Annual review of psychology*, 71, 79–106.

Wittenberg, R. E., Wolfman, S. L., De Biasi, M., & Dani, J. A. (2020). Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. *Neuropharmacology*, 177, 108256.

Wong, C. G., Bottiglieri, T., & Snead, O. C., 3rd (2003). GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Annals of neurology*, 54 Suppl 6, S3–S12.

Wu, Y., Zeng, L., & Zhao, S. (2021). Ligands of Adrenergic Receptors: A Structural Point of View. *Biomolecules*, 11(7), 936.

Xia, X., Wang, Y., Qin, Y., Zhao, S., & Zheng, J. C. (2022). Exosome: a novel neurotransmission modulator or non-canonical neurotransmitter?. *Ageing research reviews*, 101558.

Xu, H., & Yang, F. (2022). The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Translational psychiatry*, 12(1), 464.

Zarate Jr, C. A., & Manji, H. K. (2008). Riluzole in psychiatry: a systematic review of the literature. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 4(9), 1223-1234.

Zaugg, M., & Schaub, M. C. (2004). Cellular mechanisms in sympatho-modulation of the heart. *British journal of anaesthesia*, 93(1), 34–52.

Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of neural transmission*, 121, 799-817

Zucker, Robert S. (2014). *From Molecules to Networks || Release of Neurotransmitters.* , (), 443–488.