

**La función de la adrenalina-dependiente adenilato ciclasa
en la vía de formación de memoria y los desórdenes psicosomáticos**

Dr. Alfredo Bennun

Full Professor de Bioquímica (R)

Full Member Graduate Programs in the Molecular Biosciences

Rutgers, the State University of New Jersey

alfr9@hotmail.com

Abstract

Brydon-Golz, Ohanian y Bennun -Graduate Programs of Rutgers University- (1), demostraron experimentalmente que incubando con noradrenalina preparaciones de adenilato ciclasa, presente en las membranas aisladas del *corpus striatum* y de la corteza (*cortex*) del cerebro de ratas, primero aparece un efecto activador del neurotransmisor en la enzima, pero la prolongación del tiempo de incubación resulta en la desestabilización e inactivación de la enzima.

La caracterización del adenilato ciclasa como activada por las adrenalinas e inhibida por calcio, sugiere que, al nivel de las células nerviosas, el neurotransmisor, después de iniciar el cambio potencial de membrana, actúa intracelularmente generando AMP cíclico, hasta que la entrada de calcio inhibe la enzima. El incremento de AMP cíclico activa kinasas y la actividad proteína-fosforilante de estas, llevaría a los cambios celulares requeridos para la eventual conformación de circuitos neuronales.

Esta secuencia de reacciones, permite postular que en el cerebro la enzima podría participar en las vías formativas de circuitos neuronales correspondientes a la percepción y memoria. Estas están sujetas a modulación por noradrenalina y contribuirían a la integración de la inteligencia emocional. Como el estrés incrementa el nivel de las adrenalinas y el tiempo de exposición de algunos tejidos a estas, el efecto desestabilizador e inhibidor de estas hormonas, en la enzima correspondería al nivel de acción molecular de las adrenalinas, cuando éstas actúan en el desencadenamiento de patologías psicosomáticas.

Resultados

Los estudios al nivel molecular se pueden relacionar al del organismo, al postular que el estrés conlleva disturbios en la concentración o actividad de la noradrenalina-dependiente adenilato ciclasa, como presunto participante en algunas disfunciones psíquicas ⁽¹⁾.

La figura A, ilustra el receptor para noradrenalina asociado a la noradrenalina activable adenilato ciclasa. Ésta convierte su sustrato MgATP en AMP cíclico.

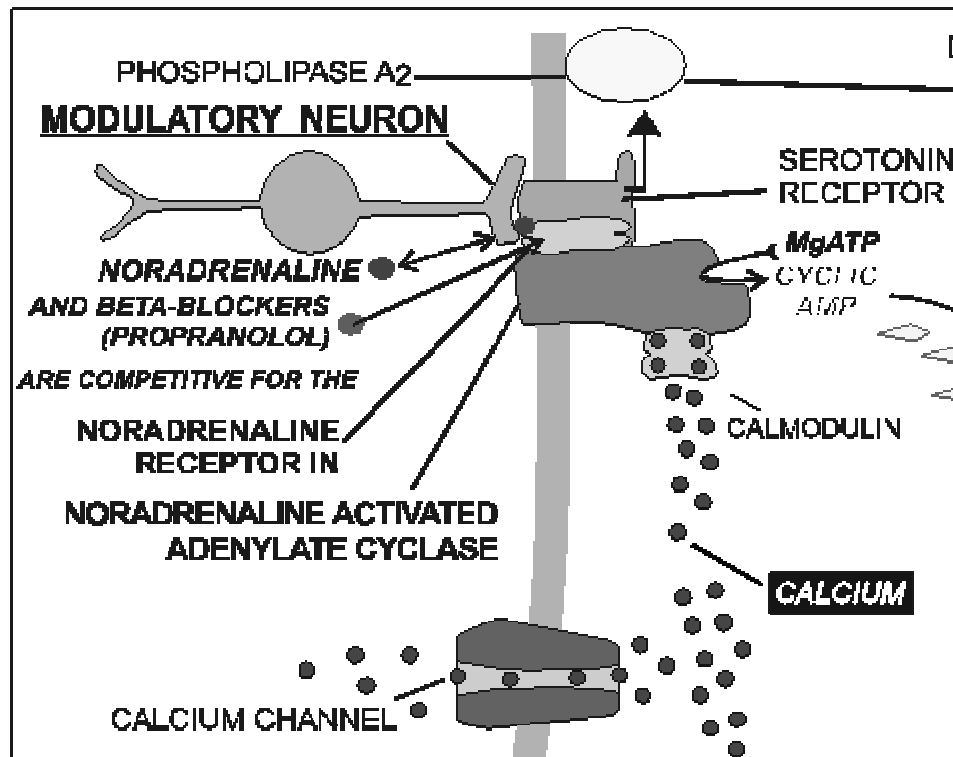


Figura A

Los gráficos 1 y 2, muestran el incremento de AMP cíclico en función de la activación de adenilato ciclasa por noradrenalina y su inhibición por la adición de calcio. El calcio, se descarga en las células del cerebro a la terminación de un impulso mediado por el neurotransmisor. Consecuentemente, la activación de la enzima podría caracterizarse como la respuesta molecular al estímulo mediado por las adrenalinas conocidas como las de “luchar o escapar” y/o el paso inicial en la formación de memoria emocional ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

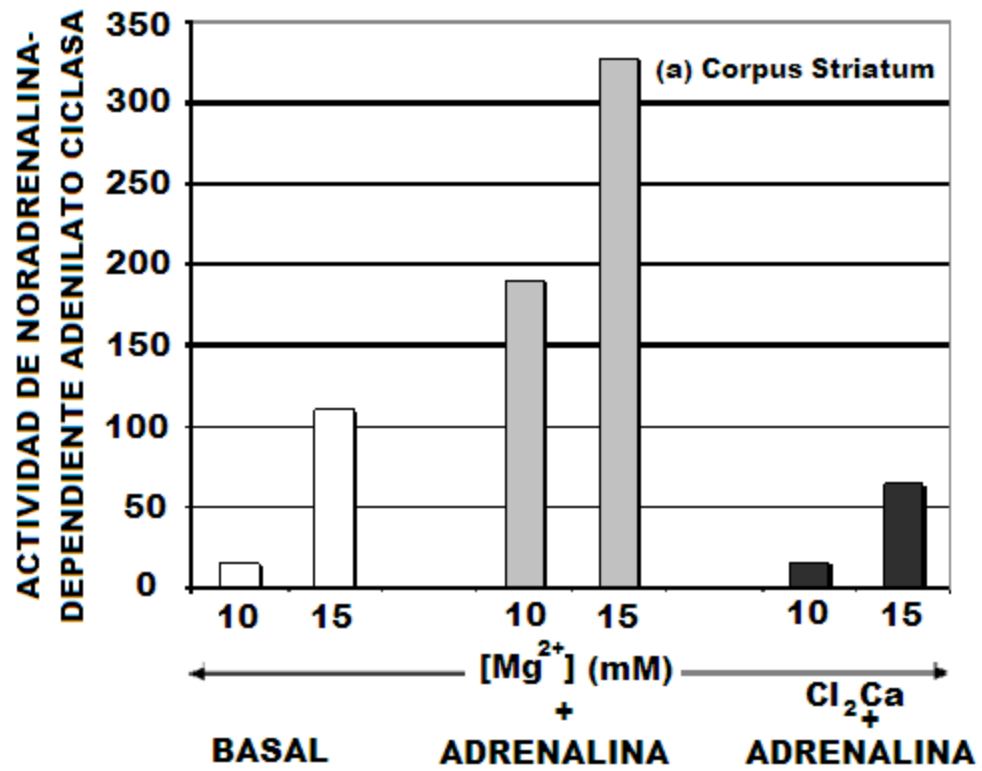


Gráfico 1

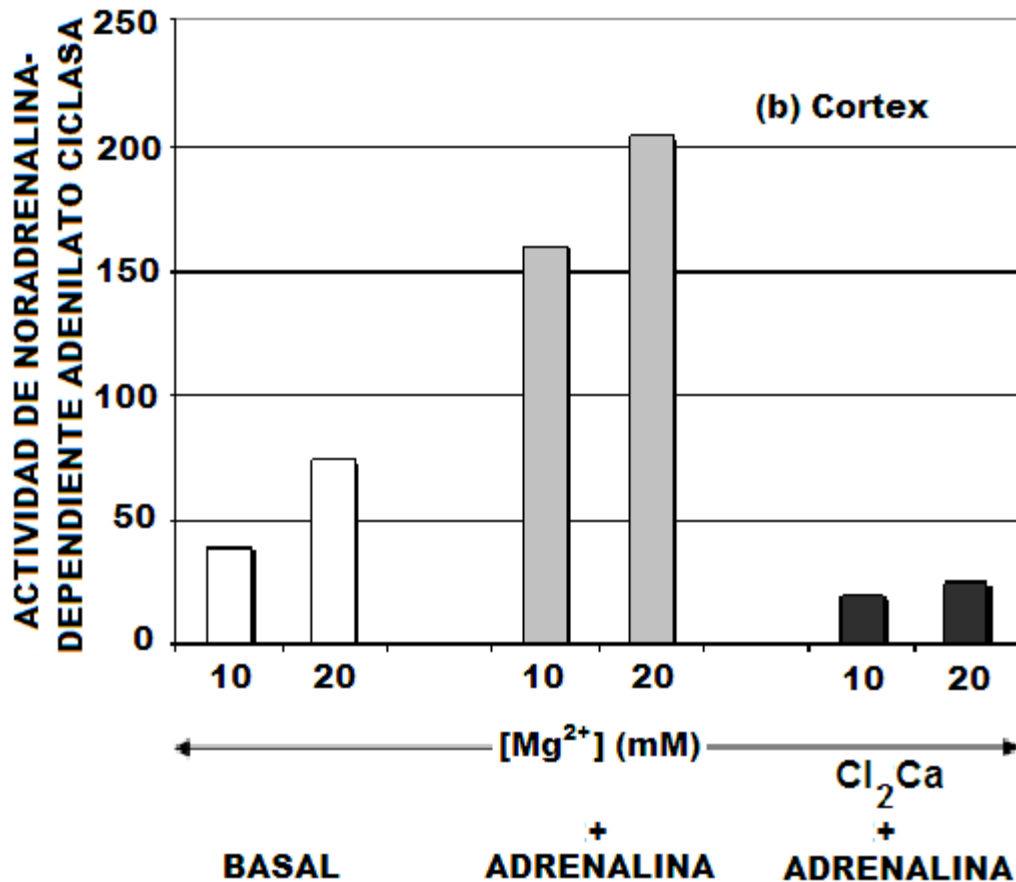


Gráfico 2

Gráficos 1 y 2:

Efecto de noradrenalina en la activación de adenilato ciclasa cerebral
 Membranas aisladas de corpus striatum (a) y corteza (cortex) (b) de cerebro de rata fueron incubadas a 25 C° durante 60 minutos a pH 7.4, con las indicadas concentraciones de MgCl₂ (gráfico 1: 10 mM-MgCl₂ y 15 mM-MgCl₂; gráfico 2: 10 mM-MgCl₂ y 20 mM-MgCl₂) y constante 1mM-ATP (producto de Sigma Chemical Co. obtenido de músculo de caballo, conteniendo 96% de ATP, 2% de GTP y mínimas cantidades de otros nucleótidos), más las adiciones indicadas en los ensayos: basal (sin adición), + adrenalina (+ 0.1 mM-noradrenalina) y + adrenalina + calcio (+ 0.1 mM-noradrenalina y 0.3 mM-CaCl₂). Se determinó el cAMP (AMP cíclico) formado y se expresa como unidades de actividad (nmol de cAMP formada por hora/gramo de proteína en la preparación de partículas de membrana).

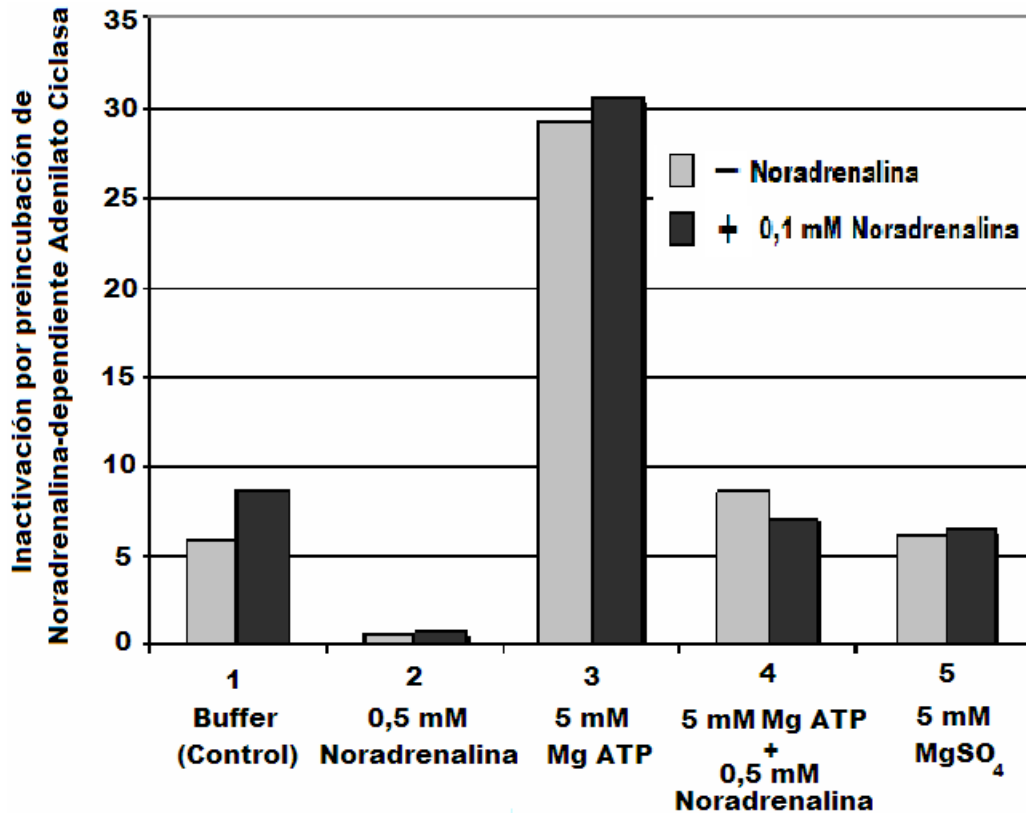


Gráfico 3

Efecto en la estabilidad de exposición prolongada

Membranas aisladas de corteza (cortex) de cerebro de rata fueron preincubadas a 38 C° durante 3 horas a pH 7.4 con las adiciones indicadas para ensayos del 1 al 5. Terminada la preincubación, las membranas fueron lavadas e incubadas en las mismas condiciones descritas para los gráficos 1 y 2, para medir la actividad adenilato ciclasa residual en ausencia de adrenalina (basal –barras claras) y con adición 0.1 mM noradrenalina (barras oscuras).

El gráfico 3 muestra que al medir la actividad enzimática, ésta ha decrecido notablemente durante el período de preincubación con noradrenalina. Por otro lado, también muestra que si sólo se preincubaron las muestra con Buffer, la enzima mantiene considerable actividad. Por último, muestra protección por MgATP contra el efecto inactivante de la noradrenalina.

El gráfico 3 muestra que en el tubo de ensayo, si la enzima se preincuba con noradrenalina por un período largo de tiempo, se vuelve mas lábil o inestable, es decir, se vuelve mas sensitiva a efectos inactivantes de la temperatura de incubación⁽¹⁾. Todas las enzimas mantienen sus niveles celulares por síntesis continua, ya que están sujetas al fenómeno de inactivación térmica. En este caso, hay un factor de aceleración que es la hormona del stress; si no es compensado por su síntesis, el nivel celular de la enzima se reducirá.

En términos de la relación molecular observada encuadrada en un papel fisiológico, ésta correspondería al de inanición (ayuno) decreciendo el ATP intracelular, y por lo tanto la disminución de la resistencia al estrés que aflige a pacientes con síndrome de anorexia nerviosa. Es de destacar que una alimentación insuficiente va a retardar el aprendizaje ligado a la memoria emocional (2), efecto de gran impacto social, ya que va a disminuir la eficiencia de aprendizaje en los niños en edad escolar y va a afectar el coeficiente intelectual durante la edad de desarrollo cerebral.

El mecanismo de acción de beta-bloqueadores, como propranolol en el receptor farmacológico para noradrenalina (denominada norepinefrina en Estados Unidos), se explica por su sustitución competitiva de la asociación fisiológica de adrenalina y noradrenalina con su receptor, el cual controla la actividad de la enzima adenilato ciclasa (1) (6) (7) (8) (9) (11) (12) (13) (14) (15) (17) (18). El efecto de los beta-bloqueadores al desplazar a la adrenalina, es la de mitigar o atenuar los efectos de las adrenalinas circulantes en la sangre y el líquido cefalorraquídeo sobre los tejidos. Su uso principal, es el de proteger el sistema vascular de los efectos de las adrenalinas asociados al stress.

Hay una memoria a corto plazo, una memoria intermedia y una memoria a largo plazo. El propranolol, un beta bloqueante, si dado antes de la formación de memoria a largo plazo, puede disminuir el impacto emocional asociado a la formación de memoria.

Discusión

La figura A, ilustra que la neurona moduladora descarga el neurotransmisor noradrenalina, en su sinapsis con una neurona y cómo la presencia de beta-bloqueadores, (una droga administrada), le impide al agente fisiológico noradrenalina cumplir su función. Los beta-bloqueadores, al competir con las adrenalinas, bloquean la vía molecular que involucra a la enzima activada por las adrenalinas en el control de la actividad celular de numerosos tejidos. En ausencia de beta-bloqueadores, la activación por las adrenalinas lleva a un aumento intracelular del AMP cíclico ⁽¹⁾.

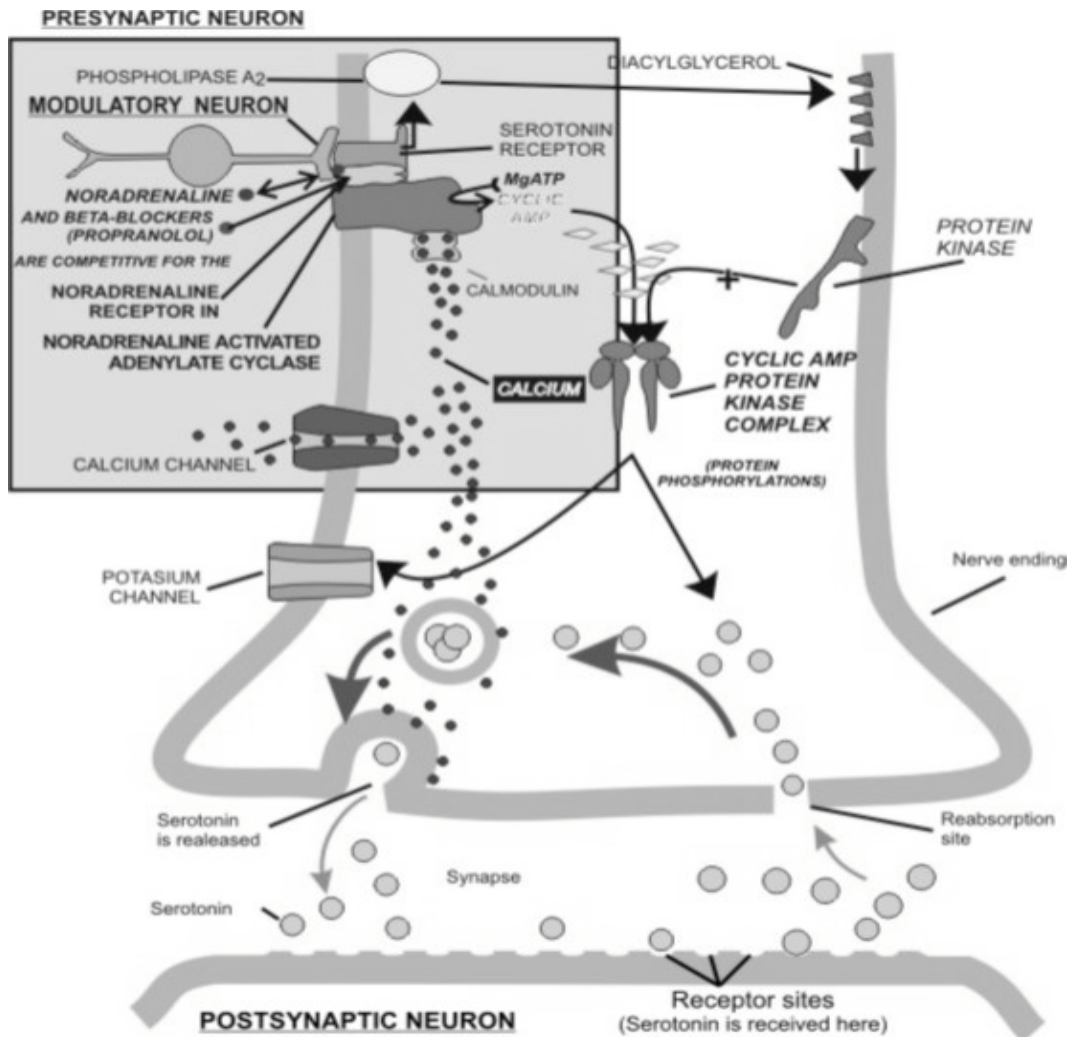


Figura B

La vía metabólica que ilustra la figura B, muestra que dentro de la neurona pre-sináptica, el aumento en el AMP cíclico, el segundo mensajero, activa a su vez la kinasa proteica, enzima que usa sustrato ATP para fosforilar enzimas y otras proteínas y dar como producto proteínas y/o enzimas fosforiladas.

Los cambios en el estado de fosforilación de las proteínas y/o enzimas cambian a su vez el estado de activación y/o desactivación de éstas y, por lo tanto, operan como reguladores del control de respuesta de las células de todos los tejidos, y como se destaca en la figura, de los que operan en la vía neuronal. En ésta, los cambios operados en una neurona van a condicionar sus respuestas a estímulos subsiguientes, y por lo tanto conforman una vía para la formación de memoria a largo plazo.

Estudios posteriores, concuerdan en que una cascada de sucesos moleculares induce cambios estructurales, que intensifican o debilitan la conectividad entre células nerviosas, este incremento en la conectividad, sería el sustento de la memoria a largo plazo ^{(2) (3)}. Los estudios actuales, concuerdan que en la afirmación de memoria hay dos fases distintas: los mecanismos celulares, que consolidan la fijación de cambios en la fuerza de conexión neuronal previamente descritos; y los que reorganizan y reestructuran los circuitos que recuperan y almacenan recuerdos ^{(3) (4) (5)}. Entonces, la vía activada por noradrenalina ⁽¹⁾ y la vía mediada por acetilcolina ^{(3) (4)} son sistemas paralelos de memoria, distinguibles y separados, e integrados para la capacidad de recuerdo consciente ⁽²⁾. Así, la vía emocional consolida y configura la posibilidad de adquirir destrezas, hábitos, afectos y aversiones, etc. ^{(2) (3) (4) (5)}

La barrera cerebro-espinal separa sangre de líquido cefalorraquídeo. El *locus ceruleus* (figura C) es rico en neuronas que descargan noradrenalina en la sinapsis y se lo ha relacionado a desórdenes de conducta, como pánico, *avoidance*, etc.

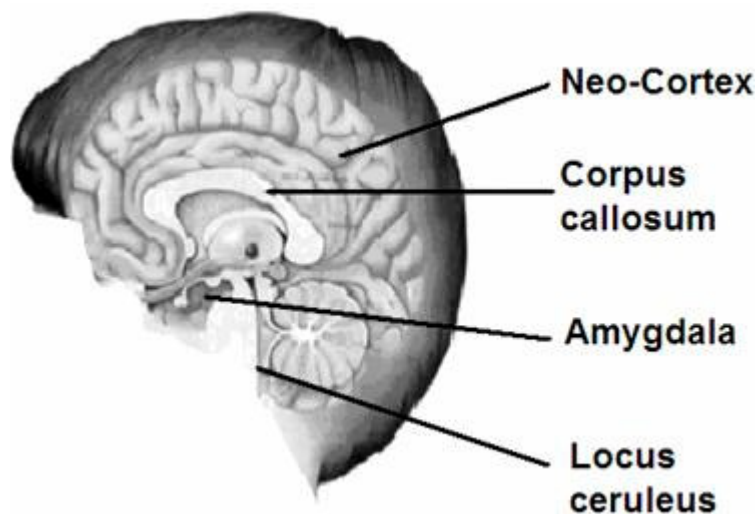


Figura C - Locus ceruleus

Acción de las hormonas del estrés en la adenilato ciclasa de tejido adiposo

La vía emocional que estimula la glándula adrenal a secretar adrenalina en sangre activa la adenilato ciclasa de los tejidos envueltos en la reacción de estrés, corazón, tejido adiposo, etc. La adenilato ciclasa del tejido adiposo responde al estímulo adrenalina en función de la interacción entre un centro activo que se une al Mg-ATP, para producir cAMP (AMP cíclico). El control regulatorio de la actividad enzimática y su respuesta a la adrenalina, la ejerce el Mg²⁺ libre, ya que la enzima tiene un receptor para este último que actúa como sensor de la disponibilidad energética. ATP⁴⁻ en exceso indica que el

nivel de reservas energéticas intracelulares es alto y en el caso de la célula grasa, esto inhibe la actividad de la adenilato ciclasa estimulada por hormonas y orienta a la síntesis de triglicéridos ^{(10) (16) (19) (20) (21) (22) (23) (24)}.

¿Puede la adrenalina mediada afectar la longevidad?

Los únicos datos consistentes en el estudio de longevidad son los que muestran que la sobrealimentación disminuye a más de la mitad, el promedio de vida de los animales estudiados. La subalimentación prolonga aún más el promedio de vida con respecto a los animales control, alimentados en forma normal. Tanto las adenilato ciclasas como las insulinas receptora tirosina-kinasa se caracterizan por ser inhibidas por el exceso de ATP sobre Mg. La interacción quelante del ATP con el Mg permite muy poca disociación del Mg, y hace desaparecer su forma iónica (Mg²⁺) que es activatoria de estas enzimas controladas por las hormonas. Esta condición permite la aparición de ATP⁴⁻ que refuerza la inhibición por ausencia de Mg²⁺. Los estados sobrealimentados van a disminuir la respuesta al estrés previniendo la aparición de desórdenes vinculados a sub-alimentación, como anorexia nerviosa, pero teóricamente tendrían incidencia en longevidad.

Conclusiones

La enzima activada en el tubo de ensayo por noradrenalina funcionaría fisiológicamente para conformar la vía de formación de memoria emocional, y el decrecimiento de su actividad bloquearía la formación de la misma. A la mente o a la psiquis se las considera responsable, a través de mantener el aumento de las hormonas adrenalinicas durante extendidos períodos de estrés, de provocar enfermedades somáticas que no sólo afectan al cerebro, pero alternativamente otros órganos. Como la acá demostrada acción de noradrenalina en el tubo de ensayo es no sólo activar la enzima sino por su acción prolongada también destruirla, se puede proponer una correspondencia de nivel molecular a fisiológico. Ésta sería equivalente a que la mente, produciendo sobre exposición de noradrenalina a las moléculas de la enzima que son parte del soma o cuerpo, dé una conexión molecular entre la mente y cuerpo, o en otros términos, el sitio para efectos psicosomáticos.

Esta conexión es el resultado de la mente con secreción creciente de adrenalina que primero estimula la enzima, pero después por las exposiciones prolongadas de esta enzima a la adrenalina produce una destrucción de la enzima que podría exceder la de su síntesis. Ésta sería la base para las enfermedades psicosomáticas (1) (7).

Este efecto corresponde al modelo observado de progreso de enfermedades psicosomáticas, que primero muestran una hiperfuncionalidad seguida por una hipofuncionalidad. Aplicado a enfermedades nerviosas, esto sería equivalente a desórdenes de ansiedad seguidos por depresión. Análogamente, para otros tejidos como la tiroides, la similitud sería de hipertiroidismo seguido por hipotiroidismo.

Los estudios al nivel molecular son concordantes con los del organismo, ya que demuestran que el bloqueo de la actividad de adrenalina con propranolol tiene actividad psicoterapéutica. Los efectos de los beta-bloqueadores se explican a nivel molecular, porque al impedir la unión de noradrenalina con el receptor asociado a la enzima, se bloquea el centro activo de la ésta. De esta forma, los efectos de los beta-bloqueadores aminoran las consecuencias emocionales dependientes de la adrenalina durante las experiencias traumáticas. En ausencia del bloqueador, el efecto de estrés prolonga la acción de la adrenalina más allá de su función fisiológica de activador, ya que al inactivar la enzima adenilato ciclasa, sería uno de los causantes de disfunciones en la capacidad de pensamiento, planeamiento, juicio y memoria (2) (3) (4). En consecuencia, la administración de beta-bloqueadores sería eficaz por su acción preventiva, aunque no tendría acción curativa (5).

Bibliografía

1. BRYDON-GOLZ, S., OHANIAN, H. y BENNUN, A., Effects of Noradrenaline on the Activation and the Stability of Brain Adenilate-Cyclase, *Biochemical Journal* 166, 1977, p. 473-483
2. GOLEMAN, D., *La Inteligencia Emocional*, Editorial Javier Vergara, Buenos Aires, 2000
3. CANDAU, J., *Antropología de la Memoria*, Editorial Nueva Visión, Buenos Aires,

2002

4. EICHENBAUM, H., *Neurociencia cognitiva de la memoria*, Editorial Ariel, Buenos Aires, 2003
5. STEIN, R., *Is Every Memory Worth Keeping?*, in *The Washington Post*, October, 19, 2004
6. OHANIAN, H., BORHANIAN, K. y BENNUN, A., *the Effect of Manganese on the Regulation of Brain Adenylate-Cyclase by Magnesium and ATP*, *Biochem. Soc. Trans.* 6, 1978, p. 1179-11827. OHANIAN, H., BORHANIAN, K., DE FARIAS, S. and BENNUN, A., *A Model for the Regulation of Brain Adenylate-Cyclase by Ionic Equilibria*, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* Vol. 13, 1981, Nos. 5/6, p. 317-355
8. BENNUN, A., *Hypothesis for a Biochemical Memory Pathway IUB*, in *Ninth International Congress of Biochemistry*, Abstract Book Dc 27, Stockholm, 1973, p. 459
9. BENNUN, A., *The Unitary Hypothesis and the Relationship of Enzyme Modification to the Pathophysiology of Membranes*, *Biochemistry / Biophysics*, Meeting Abstracts, *Fed. Proc.* 33, 1974, p. 1528
10. HARRIS, R.H. y BENNUN, A., *Integration of Hormone-Dependent Effects of Adenylate-Cyclase*, *Abstracts American Chemical Society 168th Meeting Biol.* 130, 1974
11. BENNUN, A. y BRYDON-GOLZ, S., *Norepinephrine and the Pathophysiology of Neuronal Membranes*, *Biophysical Journal* 15, No. 2, 1975, p. 49a
12. OHANIAN, H. y BENNUN, A. *Regulation of the Responsiveness to Calcium of Hypothalamic Adenylate-Cyclase*, *Fed. Procedures* 39 (6), 1980, p. 2106
13. CRUZ, R. A., MENÉNDEZ, S. y BENNUN, A., *The Role of Energy Charge in Regulation of Brain Adenylate-Cyclase Activity*, *Bulletin of New Jersey Academy of Sciences* 29, 1984, p. 29-30
14. BRYDON-GOLZ, S. y BENNUN, A., *Relevance of the Alteration of Thresholds of Adenylate-Cyclase Response*, *Abstracts Papers of American Chemistry Society*, 170th Meeting, *Biol. Chem.*, 1975, p. 165
15. BRYDON-GOLZ, S. y BENNUN, A., *Regulation of Thresholds of Adenylate-Cyclase Response*, *Biophysical Journal* 16, No. 2, Part 2, 1976, p. 190a
16. HARRIS, R., CRUZ, R. y BENNUN, A., *Calcium and Calcium-ATP Interactions with Adenylate-Cyclase*, *Federation Procedures* 37, 1978, p. 1789
17. OHANIAN, H., BORHANIAN, K. y BENNUN, A., *The Effect of the Equilibrium Concentrations of Metal and ATP on Adenylate-Cyclase*, *Abstracts of American Chemistry Society*, 176th National Meeting *Biology* 51, 1978
18. BRYDON-GOLZ, S. y BENNUN, A., *Post-synthetic Stabilized Modification of Adenylate-Cyclase by Metabolites*, *Biochemistry Soc. Trans.* 3, 1975, p. 721-724
19. HARRIS, R. y BENNUN, A., *Hormonal Control of Fat Cells Adenylate-Cyclase*, *Molecular and Cellular Biochemistry* 13, 1976, p. 141-146
20. HARRIS, R., CRUZ, R. y BENNUN, A., *The Effect of Hormones on Metal and Metal-ATP Interactions with Fat Cell Adenylate-Cyclase*, *Biosystems* 11, 1979, p. 29-46
21. HARRIS, R., CRUZ, R. y BENNUN, A., *Metal and ATP Interactions with Adenylate-Cyclase*, *Biophysical Journal* 21, 1978, p. 14a
22. CRUZ, R., BATISTA, V. y BENNUN, A., *Integration of Hormonal and Endogenous Regulation of Adenylate-Cyclase*, *The 14th Annual Minority Biomedical Research Support Symposium*, by National Institute of Health, New Orleans, April 16-22, 1986,

NBRS Book of Abstracts, Comm. 63, p. 8-11

23. CRUZ, R., BATISTA, V. y BENNUN, A., The Integration of Hormones, Mg²⁺ and Ca²⁺ on the Regulation of Adenylate-Cyclase, NIR Centennial MBRS-Marc Symposium, Arlington, Virginia, Oct. 1-3, 1987, Book of Abstracts, Comm. 317, p. 72

24. BATISTA, V., CRUZ, R. y BENNUN, A., Divalent Metals and Hormones in the Control of Adenylate-Cyclase Activity, NIR Centennial MBRS-Marc Symposium, Arlington, Virginia, Oct. 1-3, 1987, Book of Abstracts, Comm. 317, p. 71

www.alfredobennun.com.ar