

La Serie Universitaria de la Fundación Juan March presenta resúmenes, realizados por el propio autor, de algunos estudios e investigaciones llevados a cabo por los becarios de la Fundación y aprobados por los Asesores Secretarios de los distintos Departamentos.

El texto íntegro de las Memorias correspondientes se encuentra en la Biblioteca de la Fundación (Castelló, 77. Madrid-6).

La lista completa de los trabajos aprobados se presenta, en forma de fichas, en los Cuadernos Bibliográficos que publica la Fundación Juan March.

*Los trabajos publicados en Serie Universitaria abarcan las siguientes especialidades:
Arquitectura y Urbanismo; Artes Plásticas;
Biología; Ciencias Agrarias; Ciencias Sociales;
Comunicación Social; Derecho; Economía; Filosofía;
Física; Geología; Historia; Ingeniería;
Literatura y Filología; Matemáticas; Medicina,
Farmacia y Veterinaria; Música; Química; Teología.
A ellas corresponden los colores de la cubierta.*

Edición no venal de 300 ejemplares
que se reparte gratuitamente a investigadores,
Bibliotecas y Centros especializados de toda España.

Fundación Juan March



FJM-Uni 195-Bad
Receptores presinápticos en el c
Badía Sancho, Alberto.

1031570



Biblioteca FJM

Fundación Juan March (Madrid)

SERIE UNIVERSITARIA



Fundación Juan March

A. Badía Sancho

Receptores presinápticos en el conducto deferente de rata

195 Receptores presinápticos en el conducto deferente de rata/A. Badía Sancho.

FJM
Uni-
195
Bad
195

Fundación Juan March

Serie Universitaria

195



A. Badía Sancho

Receptores presinápticos en el conducto deferente de rata



Fundación Juan March
Castelló, 77. Teléf. 435 42 40
Madrid-6

Fundación Juan March (Madrid)

*Este trabajo fué realizado con una Beca de la
Convocatoria de España, 1979, individual
Departamento de MEDICINA, FARMACIA Y VETERINARIA
Centro de trabajo: Departamento de Farmacología y Terapéu-
tica de la Facultad de Medicina. Universidad
Autónoma. Barcelona.*

Los textos publicados en esta Serie Universitaria son elaborados por
los propios autores e impresos por reproducción fotostática.

Depósito Legal: M-39878-1982
I.S.B.N.: 80-7075-261-8
Impresión: Gráficas Ibérica. Tarragona, 34. Madrid-7

I N D I C E

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	5
Receptores α -adrenérgicos presinápticos	5
Receptores β -adrenérgicos presinápticos	11
Receptores dopaminérgicos presinápticos	13
Otros tipos de receptores presinápticos	14
Importancia fisiológica y farmacológica de los receptores presinápticos .	15
OBJETIVO DE TRABAJO	20
MATERIAL Y METODO	22
RESULTADOS	24
Efectos de la clonidina, tramazolina, flutonidina y guanfacina sobre los receptores α -adrenérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata	24
Efectos presinápticos	24
Efectos postsinápticos	24
Actividad pre y postsináptica de diferentes agonistas alfa-adrenérgicos en el conducto deferente de rata	27
Interacción de la yohimbina con la tramazolina, clonidina, flutonidina y guanfacina	28
Efectos de la dopamina, apomorfina, bromocriptina y piribedil sobre los receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata	28
Efectos presinápticos	28
Valores de las pendientes y pA_2 de la interacción de la yohimbina con tramazolina, flutonidina y guanfacina a nivel presináptico en el conducto deferente de rata	29
Efectos postsinápticos	31

Actividad pre y postsináptica de diferentes agonistas dopaminérgicos en el conducto deferente de rata	34
Interacción del sulpiride con la actividad de los agonistas dopaminérgicos y α —adrenérgicos a nivel de los receptores pre y postsinápticos del conducto deferente de rata	36
Efectos de la isoprenalina sobre los receptores β —adrenérgicos presinápticos del conducto deferente de rata	36
Valores del pA_2 y las pendientes de Schild del sulpiride a nivel pre y postsináptico en el conducto deferente de rata	37
Efectos de la acetilcolina sobre la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa	38
DISCUSION	38
Efectos de la clonidina, tramazolina, flutomidina y guanfacina sobre los receptores α —adrenérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata	38
Efectos de la dopamina, apomorfina, bromocriptina y pibedil sobre los receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata	42
Efectos de la isoprenalina sobre los receptores β —adrenérgicos presinápticos del conducto deferente de rata	43
Efectos de la acetilcolina sobre la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa	44
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45

INTRODUCCION

Desde el descubrimiento de la noradrenalina como neurotransmisor simpático a finales de los años cuarenta, los distintos estudios sobre la neurotransmisión adrenérgica se han centrado en el conocimiento de los procesos de síntesis, almacenamiento, liberación e inactivación, así como su posterior interacción con los receptores específicos de la sustancia -transmisora. A partir de mediados de la década de los años setenta, uno de los aspectos que más ha interesado de la neurotransmisión adrenérgica ha sido la descripción de diferentes tipos de receptores presinápticos que modulan la liberación de la noradrenalina inducida por estimulación nerviosa, siendo enorme la cantidad de trabajos publicados sobre este tema. En esta memoria describiremos en primer lugar los aspectos generales más importantes de los mismos, para pasar a continuación a comentar nuestros hallazgos en este terreno a nivel del conducto deferente de rata.

Receptores α -adrenérgicos presinápticos

Este tipo de receptores fueron los primeros descritos y lógicamente han sido los más estudiados. El primer trabajo a este nivel fue realizado por Brown y Gillespie (1957), quienes observaron que el α -bloqueante fenoxibenzamina aumentaba la secreción de noradrenalina inducida por estimulación nerviosa en el bazo perfundido de gato. Estos autores sugirieron que los receptores α -adrenérgicos del órgano efector podían -constituir unos "sitios de pérdida" de la noradrenalina liberada por estímulo nervioso, de tal forma que el incremento en neurotransmisor, producido por la fenoxibenzamina, era debido al bloqueo de los mismos. Posteriormente, el descubrimiento de que la noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas era retenida en gran cantidad por los tejidos (Whitby et al., 1961) o por recaptación neuronal o extraneuronal (Iversen, 1967, 1971) y el hecho de que la fenoxibenzamina, además de α -bloqueante, inhibiera ambos procesos (Herting, 1965; Iversen, 1965 y Eisenfeld et al., 1967), hizo pensar que los hechos experimentales antes comentados fueron más bien debidos a un bloqueo de la recaptación

del neurotransmisor liberado por las terminaciones nerviosas.

En estudios realizados sobre la secreción de noradrenalina en la pata posterior de gato perfundida, en que se utilizó el ejercicio muscular como medio para prevenir la vasoconstricción nerviosa, Haggendal (1970) observó que la fenoxibenzamina también incrementaba la secreción de noradrenalina por estimulación nerviosa de una forma más intensa que otros fármacos inhibidores de la recaptación del neurotransmisor adrenérgico. Como de momento parecía que el mayor efecto de la fenoxibenzamina era de bido a su mayor actividad α -bloqueante, se concluyó que el fallo del órgano efector para responder a la estimulación simpática, cuando los α -receptores estaban bloqueados por este derivado, podía producir el que las terminaciones nerviosas liberasen más neurotransmisor de forma transináptica para superar este bloqueo (Haggendal, 1970). Además de la fenoxibenzamina, otro α -bloqueante como la fentolamina se vió que aumentaba la secreción de noradrenalina inducida por estimulación nerviosa (Kirpekar y Puig, 1971; Starke et al., 1971). Otro hecho importante es el que este efecto potenciador de la secreción del neurotransmisor adrenérgico inducido por los α -bloqueantes se produce a concentraciones que no afectan ni la recaptación neuronal ni extraneuronal (Starke et al., 1971; Enero et al., 1972).

Existe un fenómeno que permite de forma indirecta pensar que la acción de los α -bloqueantes es a nivel neuronal y no a través de un mecanismo de transinapsis. Así se ha podido determinar que la potenciación de la secreción de neurotransmisor producida por los α -bloqueantes tiene también lugar en órganos efectores cuya respuesta está mediada por receptores β -adrenérgicos (Starke et al., 1971 y McCulloch et al., 1972), descartando en cierta manera la intervención postsináptica en el fenómeno antes comentado.

Finalmente, hay que subrayar que, al revés del efecto que producen los α -bloqueantes, los agonistas α -adrenérgicos inhiben la liberación de la norodrenalina inducida por estimulación nerviosa (Starke, 1972; Starke y Altman, 1973; Starke et al., 1974 y Starke et al., 1975 a).

Todos los hechos experimentales comentados hasta ahora nos sugieren, por lo tanto, la existencia de un mecanismo de "feed-back" negativo que regula la liberación del neurotransmisor adrenérgico controlado por receptores α -adrenérgicos localizados en las terminaciones nerviosas, tal como veremos más adelante. La consecuencia más importante de esta hipótesis es el que la membrana nerviosa presináptica es capaz de apreciar los cambios de concentración de noradrenalina en la sinapsis y así poder - ajustar la liberación del neurotransmisor de una forma acorde con las circunstancias. Así, como hemos visto, la presencia de un antagonista α -adrenérgico puede, al bloquear este mecanismo de "feed-back", aumentar la cantidad de noradrenalina liberada por estímulo nervioso y, en cambio, la presencia de un agonista α -adrenérgico puede estimular este tipo de receptor y poner en marcha el mecanismo retroactivo inhibidor de la liberación de neurotransmisor.

Admitido el hecho de la existencia de estos receptores presinápticos es importante conocer la forma en que opero la norodrenalino a nivel de los mismos. Se ha podido ver que la inhibición por agonistas α -adrenérgicos de la liberación de neurotransmisor producida por estimulación nerviosa corre inversamente paralela a la frecuencia de estimulación (Armstrong y Boura, 1973; Starke y Altman, 1973) y a la concentración de noradrenalina en la biofase, ya que cuando aumenta la misma por la presencia de cocaína el grado de inhibición disminuye (Starke, 1972). En las dos situaciones lo que ocurrirá es que existirá una alta concentración de noradrenalina en la hendidura sináptica, con lo que el mecanismo de "feed-back" estará activado al máximo y la presencia de un ogonista α -adrenérgico no será capaz de activar aún más el mismo.

Del mismo modo se ha podido observar que cuando los niveles del neurotransmisor descienden a un mínimo, el mecanismo tampoco podrá ser puesto en marcha; así se ha visto que los tratamientos previos con sustancias deplecionadoras de la noradrenalina, como son la reserpina y α -metil-p-tirosina, disminuyen la efectividad de la fenoxibenzamina de aumentar la secreción de sustancia transmisora y de dopamina- β -hidroxilasa (Enero y Langer, 1973; Cubeddu y Weiner, 1975). Todo esto sugiere que la operatividad del mecanismo de retroalimentación estará en todo mo

mento supeditada a la concentración de neurotransmisor adrenérgico a ni vel de la biofase.

Si bien se ha determinado que tanto los agonistas como antagonistas α - adrenérgicos pueden actuar sobre los receptores α -presinápticos cuando el estímulo es de tipo nervioso o producido por altas concentraciones - despolarizantes de K^+ , en cambio, no modifican la liberación de noradrenalina cuando es inducida por una amina simpaticomimética indirecta como la tiramina (Starke y Montel, 1974). Por otro lado, se conoce que mientras la estimulación nerviosa y la inducida por K^+ precisan de los requerimientos de Ca^{++} extracelular para la liberación de noradrenalina (Hukovick y Muscholl, 1962; Kirpekar y Wakade, 1968), en cambio la tiramina no requiere la presencia de este ión (Hukovick y Muscholl, 1962; Lindmar et al., 1967; Thoenen et al., 1969). Estos hechos experimentales sugieren, por lo tanto, que el ión Ca^{++} tiene un papel importante en la activación o desactivación de estos receptores presinápticos.

Existen suficientes datos experimentales, hoy en día, para pensar en una localización presináptica de los receptores α -adrenérgicos reguladores de la liberación de la noradrenalina. Así se ha demostrado que despues de un corto período de tiempo posterior a la denervación de la membrana nictitante de gato, aparece una clara subsensibilidad de los receptores α -adrenérgicos que controlan la liberación del neurotransmisor; pero, en cambio, no existe alteración alguna en los receptores α -adrenérgicos postsinápticos que regulan las respuestas de las células efectoras (Langer y Luchelli-Fortis, 1977). Por otro lado, también se ha podido determinar que después de la degeneración de las terminaciones nerviosas adrenérgicas por la administración previa de 6-OH-dopamina, existe una clara disminución en el grado de fijación de la 3H -dihidroergocriptina y del 3H -WB-4101, ligandos específicos α -adrenérgicos, por las membranas de ventrículos cardíacos de rata (Story et al., 1978).

Distintos trabajos han puesto de manifiesto que existen diferencias entre los receptores α -adrenérgicos presinápticos y postsinápticos. Hay - dos líneas de evidencia que subrayan este hecho. En primer lugar, se ha observado que, en varios preparados biológicos, la actividad de diferen-

tes agonistas α -adrenérgicos a nivel de los dos tipos de receptores es distinta. Así por ejemplo, en la arteria pulmonar de conejo el orden de potencia postsináptico expresado por el efecto contráctil fue: adrenalina > noradrenalina > oximetazolina > nafazolina > fenilefrina tramazolina > α -metil-noradrenalina > metoxamina; en cambio, a nivel presináptico el orden de potencia determinado por la capacidad de inhibir la secreción de ^3H -noradrenalina inducida por estimulación nerviosa fue: adrenalina > oximetazolina > tramazolina > α -metil-noradrenalina > noradrenalina > nafazolina > fenilefrina > metoxamina (Starke et al., 1975 a). Lo mismo se ha podido observar "in vivo" en la rata - desmedulada a la que se estimuló de forma continua las fibras simpáticas cardíacas para aumentar la frecuencia del corazón, la actividad presináptica se determinó viendo la dosis de compuesto que descendió en 50 latidos/minuto el cronotropismo cardíaco, y la potencia postsináptica se valoró por el aumento en 50 mm Hg de la presión arterial diastólica; así resultó que la clonidina era equiefectiva sobre los dos tipos de receptores, la xilazina y LSD eran más activos a nivel presináptico y, en cambio, la oximetazolina, nafazolina, metoxamina y fenilefrina lo eran más a nivel postsináptico (Drew, 1976).

En segundo lugar, de forma parecida a lo que ocurre con los agonistas α -adrenérgicos, la potencia α -bloqueante a nivel pre y postsináptico se ha visto que es distinta para los diversos derivados. Así se ha podido observar que la fenoxibenzamina es 30 veces más activa como bloqueante de las respuestas vasculares a la noradrenalina en el bazo de gato - perfundido que como inhibidor de los receptores α -presinápticos que regulan la liberación de neurotransmisor durante la estimulación nerviosa (Dubocovich y Langer, 1974). Por otro lado, en cambio, se ha podido determinar que la yohimbina es más efectiva a nivel presináptico que a nivel postsináptico en la arteria pulmonar de conejo (Starke et al., 1975 b). Sin embargo, el ejemplo más claro de selectividad lo tenemos en la prazosina que es un potente α -bloqueante postsináptico que apenas interfiere con los receptores α -presinápticos tal como se ha podido observar tanto "in vivo" (Lefèbre Borg et al., 1978), como "in vitro" (Doxey et al., 1977).

Todos estos resultados experimentales sugieren, por lo tanto, que los requerimientos estructurales para ambos tipos de receptores son distintos, aceptándose la denominación de α_2 para los presinápticos y de α_1 para los postsinápticos (Langer, 1974). Sin embargo, recientemente se ha podido demostrar también, al menos a nivel vascular, la presencia de receptores α_2 que median respuestas de tipo vasoconstrictor (Drew y Whiting, 1979; Timmermans et al., 1979; Timmermans y Van Zwieten, 1980).

La existencia de receptores α -adrenérgicos presinápticos también ha sido determinada en las terminaciones noradrenérgicas de diferentes áreas cerebrales (Ver Starke, 1979). Estos receptores regulan asimismo un mecanismo de retroalimentación negativo calcio dependiente; sin embargo, el papel funcional de los mismos es mucho menor que el que poseen los - que se encuentran a nivel periférico.

Finalmente es importante subrayar que si los receptores α -adrenérgicos presinápticos cumplen un papel funcional a nivel periférico, la disminución o el aumento de la cantidad de neurotransmisor liberada por estimulación nerviosa en presencia de agonistas o antagonistas α -adrenérgicos, tiene que reflejarse en una inhibición o en un incremento de la respuesta efectora. Si bien en un primer estudio pudo verse que la clonidina - inhibía los aumentos de frecuencia cardíaca producidos por estimulación simpática en la rata desmedulada (Armstrong y Boura, 1973), estudios posteriores realizados tanto "in vivo", en perro anestesiado (Antonaccio et al., 1974), como "in vitro", en corazón perfundido de gato (Farah y Langer, 1974) y aurícula aislada de cobayo (Adler-Graschinsky y Langer, - 1975), no pudieron poner de manifiesto el papel funcional de dichos receptores presinápticos. Sin embargo, ahondando más en el problema se ha podido ver, en arteria pulmonar de conejo, que la yohimbina no tan sólo incrementa la liberación de noradrenalina inducida por estimulación nerviosa transmural de las fibras simpáticas, sino que aumenta la contracción de la musculatura lisa vascular (Starke et al., 1975 a). Posteriormente se ha demostrado que mientras la fentolamina potencia la respuesta cronotrópica positiva inducida por estimulación del nervio cardioacelerador en el perro anestesiado (Lokhandwala y Buckley, 1976), distintas catecolaminas inhiben el mismo tipo de respuesta (Lokhandwala et al., 1977).

Resultados parecidos se han podido observar con la fentolamina en la aurícula aislada de cobayo, en donde, junto al aumento de la respuesta cronotrópica positiva producido por estimulación nerviosa, existía un incremento paralelo en la liberación de neurotransmisor (Langer et al., 1977). Todos estos resultados ponen de manifiesto el importante papel fisiológico del mecanismo de retroalimentación negativo mediado por los receptores α -adrenérgicos presinápticos.

Receptores β -adrenérgicos presinápticos

Además de los receptores α -adrenérgicos presinápticos que controlan un mecanismo de "feed-back" negativo, se ha descrito otro de tipo positivo en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, que se dispara por la activación de receptores β -presinápticos. Se ha podido determinar que la isoprenalina, en pequeñas cantidades, produce un aumento de la secreción de la noradrenalina liberada por estimulación nerviosa en aurícula de cobayo (Adler-Graschinsky y Langer, 1976), en nervios vasoconstrictores humanos (Stjärne y Brundin, 1975), en el bazo perfundido de gato (Celuch et al., 1978) y en la vena porta de rata (Westfall et al., 1979; Dahlöf et al., 1980). Se ha visto, además, que este efecto es prevenido por la presencia de un β -bloqueante como el propranolol (Adler-Graschinsky y Langer, 1975; Celuch et al., 1978; Westfall et al., 1979; Dahlöf et al., 1980), lo cual sugiere que está mediado por un receptor β -adrenérgico.

No siempre ha sido posible observar con β -bloqueantes una reducción en la cantidad de neurotransmisor liberada por estimulación nerviosa; así mientras en aurícula de cobayo (Adler-Graschinsky y Langer, 1975), bazo perfundido de gato (Celuch et al., 1978) y vena porta de rata (Dahlöf et al., 1980) sí ha podido verse dicho efecto inhibitorio, en cambio no ha sido posible determinarlo en nervios vasoconstrictores humanos (Stjärne y Brundin, 1975) e incluso en aurícula de cobayo (Rand et al., 1976). Sin embargo, recientemente, ha podido demostrarse en este mismo preparado - que cuando junto con la noradrenalina se incorpora adrenalina a las vesículas presinápticas de almacenamiento, distintos β -bloqueantes disminu

yen la cantidad de neurotransmisor liberada por estimulación nerviosa (Rand et al., 1979). Estos resultados sugieren que, probablemente, sea la adrenalina y no la noradrenalina la que active el mecanismo facilitador β -presináptico (Rand et al., 1979). Todo esto estaría de acuerdo con la hipótesis de que el aumento de la liberación de la noradrenalina por estimulación de los receptores β -presinápticos es un ejemplo de modulación hormonal y que ésta se llevaría a cabo por la acción de la adrenalina circulante liberada por la médula adrenal (Stjörne y Brundin, 1975).

Los primeros estudios realizados para conocer qué tipo de receptor se encontraba a nivel presináptico, determinaron que pertenecía a la subclase β_1 de la clasificación de Lands, ya que el metoprolol, además del propranolol, inhibía los efectos de la isoprenalina (Dahlöf et al., 1975). Sin embargo, estudios recientes realizados a nivel de la vena porta de rata, han demostrado que son de tipo β_2 , pues mientras el practolol y el metoprolol no antagonizan los efectos de la isoprenalina, en cambio, la butoxamina, bloqueante β_2 , sí lo hace y además, por otro lado, la dobutamina, agonista β_1 -adrenérgico, no estimula este tipo de receptores (Westfall et al., 1979; Dahlöf et al., 1980). Estos resultados estarían en cierta manera de acuerdo con la hipótesis antes comentada del papel modulador de la adrenalina a nivel de los receptores β -presinápticos, ya que si éstos son de tipo β_2 serán mucho más sensibles a la hormona adrenal que al neurotransmisor adrenérgico. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de la existencia de ambos tipos de receptores β -presinápticos en las terminaciones adrenérgicas con variaciones en la población de una u otra clase, dependiendo del órgano y de la especie, de tal forma que en unos casos exista una regulación hormonal (A través de los receptores β_2) y en otros la regulación sea local (A través de los receptores β_1) (Westfall et al., 1979).

Desde un punto de vista molecular parece ser que la estimulación de los receptores β -adrenérgicos presinápticos lleva consigo un incremento de los niveles endógenos de AMP_c. Así, se ha podido ver que tanto la papaverina como distintos inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la

cantidad de noradrenalina liberada por estimulación nerviosa (Cubeddu et al., 1975; Celuch et al., 1978). Además, también ha sido posible observar que diferentes análogos estructurales de los nucleótidos cíclicos aumentan tanto la liberación de noradrenalina como de dopamina- β -hidroxilasa al realizar la estimulación nerviosa (Cubeddu et al., 1975).

A diferencia del papel facilitador de los receptores β_2 -presinápticos observada en la mayor parte de órganos estudiados, se ha podido determinar, a nivel de los conductos deferentes de ratón y cobayo, la existencia de receptores de este tipo que inhiben la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa, lo que presupone lógicamente una disminución de la liberación del neurotransmisor (Hedqvist y Von Euler, 1976; Jenkins et al., 1977). La explicación de este efecto paradójico no es clara, pero se cree que, si bien la noradrenalina se encuentra almacenada en las terminaciones nerviosas adrenérgicas de estos órganos, no es la responsable de la respuesta motora contráctil (Ambache y Zar, 1971; Jenkins et al., 1977) y que cuando se libera tiene un papel de tipo inhibidor (Hedqvist y Von Euler, 1976; Jenkins et al., 1977).

Receptores dopaminérgicos presinápticos

Del mismo modo que a nivel periférico, especialmente en estructuras vasculares, ha sido posible determinar la existencia de receptores postsinápticos para la dopamina (ver Pendleton y Setler, 1977), en las terminaciones nerviosas adrenérgicas de diferentes órganos se han encontrado estructuras dopaminérgicas que modulan la liberación de la noradrenalina. Se ha podido observar que tanto la dopamina como la apomorfinina no tan sólo son capaces de inhibir la liberación de neurotransmisor adrenérgico inducida por estimulación nerviosa, sino que también bloquean las respuestas efectoras resultado de la misma (Enero y Langer, 1975; Lokhandwala y Buckley, 1977; Hope et al., 1978; Dubocovich y Langer, 1980). Por otro lado, ambos tipos de efectos son inhibidos por los clásicos antagonistas dopaminérgicos, como el pimozide, sulpiride y metoclopramida, pero no por la fentolamina (Enero y Langer, 1975; Hope et al., 1978; Dubocovich y Langer, 1980), lo cual sugiere la naturaleza do

paminérgica de estos receptores presinápticos inhibidores. Además, se ha podido ver que la actividad antidopaminérgica periférica de diferentes antipsicóticos a nivel presináptico corre paralela a su capacidad de desplazar el ^3H -haloperidol de los homogeneizados de cerebro (Steinsland y Hiebel, 1978), lo que nos indica una probable similitud entre receptores dopaminérgicos presinápticos periféricos y centrales.

La presencia de estos receptores presinápticos para la dopamina ha sido también descrita en las neuronas dopaminérgicas centrales con un papel de "feed-back" negativo como ocurre a nivel periférico. El primer estudio se realizó hace ya algún tiempo en el cuerpo estriado de rata, pudiendo observar que la apomorfina reducía, mientras que los antagonistas clorpromazina y pimozide aumentaban la secreción de ^3H -dopamina producida por estimulación eléctrica (Farnebo y Hamberger, 1971). Distintos estudios posteriores han discrepado en cierta manera con estos resultados (ver Starke, 1979). Sin embargo, recientemente, se ha podido demostrar de forma convincente la existencia y el papel inhibitor de los mismos a nivel del núcleo caudado de conejo (Herting et al., 1979).

Otros tipos de receptores presinápticos

Además de los tres tipos de receptores catecolaminérgicos presinápticos descritos, se ha determinado una amplia variedad de los mismos localizados en las terminaciones noradrenérgicas y que participan en la regulación de la transmisión simpática.

De estos receptores existe un grupo que tiene un papel inhibitor de la liberación de la noradrenalina inducida por estimulación nerviosa. Así se ha visto que hay un receptor para la acetilcolina de tipo muscarínico ampliamente estudiado por distintos autores (ver Muscholl, 1979; Vanhoutte y Levy, 1980), para las prostaglandinas de la serie E (Hedqvist, 1970 y 1976; Stjärne, 1973), para la morfina y péptidos opiáceos (Henderson et al., 1975; Henderson y Hugues, 1976; Enero, 1977), para la adenosina (Hedqvist y Fredholm, 1976; Enero y Saidman, 1977;

De Mey et al., 1979; Lokhandwala, 1979a), para la histamina de tipo H₂ (Lokhandwala, 1978; Foldes y Hall, 1979) y para la serotonina (Feniuk et al., 1979; Martínez y Lokhandwala, 1980), todos los cuales ponen en marcha un mecanismo de "feed-back" negativo a nivel de la transmisión nerviosa noradrenérgica en diferentes órganos.

Otro grupo de receptores tiene un papel facilitador de la liberación del neurotransmisor adrenérgico cuando se estimulan las fibras nerviosas. En dicho grupo se encuentran el receptor nicotínico (Löffelholz, 1970; Sarantos-Laska et al., 1980) y el de la angiotensina II (Lokhandwala et al., 1978).

Es importante señalar, en relación con este amplio mosaico de receptores presinápticos que modulan la liberación de noradrenalina, que no todos ellos se encuentran siempre en todas las terminaciones nerviosas - adrenérgicas. Así, si bien ha sido posible detectar la presencia de receptores para la morfina en la membrana nictitante de gato (Henderson et al., 1975; Enero, 1977), en el plexo mientérico de cobayo (Henderson et al., 1975) y vaso deferente de ratón (Henderson y Hugues, 1976), éstos no existen en las terminaciones nerviosas cardíacas (Montel y Starke, 1974) y de arteria pulmonar de conejo (Endo et al., 1977). Por otro lado, tampoco ha sido posible determinar receptores para las prostaglandinas de la serie E en la membrana nictitante de gato (Langer et al., 1975).

Importancia fisiológica y farmacológica de los receptores presinápticos

La abundante información que hoy en día se tiene acerca de los receptores presinápticos, ha contribuido a la comprensión del mecanismo de acción de muchos efectos farmacológicos no aclarados hasta ahora. Por otro lado, su mayor conocimiento permitirá la síntesis de nuevos agonistas y antagonistas más específicos de estos sistemas y su hipotética utilización en distintos trastornos patológicos que podrían muy bien estar relacionados con cambios en el número o alteraciones en la sensibilidad de los receptores presinápticos a nivel central o periférico,

como la hipertensión arterial, la depresión y la esquizofrenia (Langer, 1979).

La clonidina y la α -metil-DOPA (que se transforma en α -metil-NA) son dos clásicos antihipertensivos con un mecanismo de acción central a través de la estimulación de receptores α -adrenérgicos (ver Van Zwieten, 1980). Sin embargo, no se puede excluir la participación de un mecanismo periférico en su efecto total, ya que tanto la clonidina como la α -metil-noradrenalina son dos agonistas selectivos presinápticos vasculares (Starke et al., 1974 y 1975 a).

Un hecho clásico observado en clínica es la aparición de crisis hipertensivas de rebote después de la supresión de la administración de clonidina en individuos hipertensos. Este fenómeno podría estar muy bien relacionado con un aumento de la liberación de neurotransmisor como consecuencia de la creación de un estado de subsensibilidad de los receptores α -adrenérgicos presinápticos (Langer, 1979).

La prazosina, a diferencia de los otros α -bloqueantes, se ha visto que es útil para el tratamiento de la hipertensión, ya que el descenso de la presión arterial no va acompañado apenas de taquicardias reflejas (ver Day, 1979). La explicación de esta diferencia sustancial, que condiciona su utilidad clínica, está fundamentada en la marcada selectividad α -bloqueante postsináptica de este derivado (Lefèbre Borg et al., 1978; Doxey et al., 1977) que conlleva la no inhibición de los receptores α -presinápticos cardíacos y, por lo tanto, a diferencia de los otros α -bloqueantes, no produce un aumento de la liberación de noradrenalina responsable de las taquicardias observadas en éstos (Lokhandwala, 1979 b).

Una de las últimas indicaciones terapéuticas propuestas para la clonidina es el tratamiento del síndrome de abstinencia que aparece como consecuencia de la supresión de la administración de derivados opiáceos en individuos dependientes de los mismos, ya que se ha visto que disminuye de forma muy clara los síntomas que se manifiestan en dicha situación (Gold et al., 1978; Gold et al., 1980). Se ha podido demostrar que tan

to la morfina como la clonidina, por estimulación de receptores opiáceos o α 2-adrenérgicos, respectivamente, disminuyen la actividad adrenérgica en el locus ceruleus y cuando se administra naloxona en animales dependientes no tan sólo aparece la sintomatología de abstinencia, sino que existe un aumento de la actividad noradrenérgica en el centro mencionado, desapareciendo ambos efectos si se administra clonidina (Aghajanian, 1978). Estos resultados ponen de manifiesto que tanto la morfina como la clonidina tienen una actividad depresora parecida a nivel del locus ceruleus a través de la estimulación de receptores diferentes. Esto permitirá, por lo tanto, la administración de clonidina para suprimir algunos de los síntomas que aparecen en el síndrome de abstinencia a los opiáceos por su acción paralela sobre la actividad celular pero - independiente de la que ejercen los mismos (Gold et al., 1980).

Diferentes han sido las hipótesis elaboradas para explicar el mecanismo responsable del efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes. Es posible que este efecto pueda ser debido, al menos en parte, a una disminución en la liberación de noradrenalina por un bloqueo prolongado de los receptores β -adrenérgicos presinápticos que facilitan, como hemos comentado, la liberación del neurotransmisor adrenérgico. Sin embargo, no siempre ha sido posible observar una reducción en el flujo de noradrenalina como consecuencia del bloqueo de estos receptores (Stjärne y Brundin, 1975; Rand et al., 1976). Recientemente se ha podido ver que la incorporación de adrenalina a las vesículas terminales permite que distintos β -bloqueantes inhiban la liberación del neurotransmisor de una forma efectiva (Rand et al., 1979). Se ha sugerido, además, como consecuencia del aumento de adrenalina observado en individuos hipertensos, que la hipertensión podría ser debida a un cambio en el neurotransmisor liberado por las terminaciones simpáticas vasomotoras, con mayor proporción de adrenalina. Como ésta es más activa sobre los receptores β 2-presinápticos que la noradrenalina, produciría un círculo vicioso que facilitaría la liberación de las aminas adrenérgicas (Rand et al., 1979). Los β -bloqueantes, por la inhibición del efecto facilitador de la adrenalina, disminuirían el tono simpático y con ello la presión arterial, lo que los hace útiles para el tratamiento de la hipertensión. También se ha podido demostrar, tanto "in vitro" (Ljung et al., 1975)

como "in vivo" (Lewis, 1974), que después de la administración continua de β -bloqueantes se produce una disminución de la respuesta vasoconstrictora simpática sin verse afectada la de la noradrenalina, lo que indicaría una posible disminución en la liberación de neurotransmisor inducida por estimulación nerviosa, aunque no se tiene evidencia directa de esta acción.

En los enfermos de Parkinson tratados con L-DOPA, uno de los efectos indeseables más importante es la aparición de hipotensión postural (Barbeau, 1969; Goldberg, 1972). Si bien se ha sugerido que este efecto es a nivel central (Henning y Rubenson, 1970), recientemente se ha podido demostrar que, en parte, el mismo puede ser debido a la estimulación de receptores dopaminérgicos periféricos presinápticos que inhiben la liberación de noradrenalina, por la dopamina formada a partir de la L-DOPA (Lokhandwala y Buckley, 1978).

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que produce hipotensión (Lokhandwala, 1979 c) y que, además de su utilidad para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la hipersecreción de prolactina, ha sido también propuesto para el tratamiento de la hipertensión arterial - (Clark, 1977). Estudios recientes sobre las acciones cardiovasculares de la bromocriptina, han puesto de manifiesto que el efecto hipotensor y la bradicardia es consecuencia de la interacción de la misma con los receptores dopaminérgicos presinápticos o ganglionares que producen una inhibición de la liberación de la noradrenalina (Lokhandwala et al., 1979).

La relación existente entre esquizofrenia y variaciones en la transmisión dopaminérgica central es un hecho ampliamente aceptado (Baldessarini, 1977). La terapéutica antipsicótica se fundamenta en un bloqueo de los receptores dopaminérgicos centrales. Sin embargo, se ha podido observar que la utilización a pequeñas dosis de apomorfina, agonista dopaminérgico específico, mejora la sintomatología en enfermos esquizofrénicos, lo cual se interpreta como una acción de este derivado a nivel de los receptores dopaminérgicos centrales que conduciría a una disminución en la liberación de la dopamina (Tamminga et al., 1978). Estos re

sultados abren una nueva posibilidad para el tratamiento de la esquizofrenia, de forma que, recientemente, ya se ha descrito algún compuesto con actividad selectiva por los receptores dopaminérgicos presinápticos centrales, tal como el 3-PPP, que tiene una estructura química parecida a la de la dopamina (Hjorth et al., 1980).

Se conoce que la mayor parte de los antidepresivos tricíclicos producen una marcada inhibición de la recaptación de la noradrenalina por las terminaciones nerviosas adrenérgicas (Iversen, 1975). Sin embargo, si bien este efecto es de rápida instauración, la mejoría en el estado depresivo no aparece hasta pasado algún tiempo (Klein y Davis, 1969). Recientemente se ha podido observar que el tratamiento prolongado con imipramina y desipramina, clásicos antidepresivos tricíclicos, disminuye la sensibilidad de los receptores α -adrenérgicos presinápticos, tanto centrales como periféricos, con lo cual aumenta la liberación de noradrenalina al estar alterado el mecanismo de "feed-back" negativo (Crews y Smith, 1978; Svenson y Usdin, 1979; Mc Millen et al., 1980). Estos resultados podrían aclarar, en cierta manera, el retraso en la aparición de los efectos clínicos cuando se utilizan este tipo de derivados.

Es difícil encontrar una explicación coherente que intente relacionar las dos acciones farmacológicas producidas por los antidepresivos tricíclicos. Se cree, sin embargo, que la estimulación continuada de los receptores α -presinápticos por la noradrenalina, como consecuencia de un aumento prolongado en la concentración de la misma al ser inhibida su recaptación neuronal puede crear un estado de subsensibilidad de dichos receptores, lo que facilitaría la liberación del neurotransmisor adrenérgico (Langer, 1979). De acuerdo con esta hipótesis estaría la observación de que la estimulación continuada de los receptores α -presinápticos con noradrenalina disminuye la sensibilidad de los mismos en el bazo perfundido de gato (Langer y Dubocovich, 1977). Todo lo cual sugiere que los antidepresivos tricíclicos probablemente ejerzan ambos tipos de acción pero la una sea consecuencia de la otra, ya que si bien la inhibición de la recaptación neuronal es de rápida instauración, en cambio, el estado de desensibilización presináptica tarda algún tiempo en manifestarse, lo que explicaría el retraso en la aparición de los -

efectos terapéuticos con estos derivados.

OBJETIVO DE TRABAJO

El conducto deferente de rata es un órgano de rica inervación adrenérgica (Eliassen y Risley, 1969), ideal para el estudio de los diferentes aspectos de la neurotransmisión simpática y que ha sido ampliamente - utilizado por nosotros en distintos trabajos (García Sevilla et al., - 1975; Badía, 1977). Esto nos ha llevado a intentar conocer algunas ca racterísticas de los receptores presinápticos en dicho órgano. Nues- tra atención se ha centrado sobre los receptores α y β adrenérgicos, dopaminérgicos y muscarínicos.

En el conducto deferente de rata, lo mismo que en otras preparaciones biológicas, se ha podido observar que la actividad presináptica de los antagonistas α , como la yohimbina, es distinta a la que presentan a nivel postsináptico (Doxey et al., 1977; Drew, 1977). Por otro lado, también se ha podido demostrar que mientras algunos agonistas α -adre nérgicos manifiestan una marcada actividad presináptica, otros prácti- camente carecen de la misma (Drew, 1977). Estos resultados han lleva- do a la conclusión de la existencia de los dos tipos de receptores α - adrenérgicos en el conducto deferente de rata. Sin embargo, hasta aho ra no se ha realizado ningún estudio donde se intente analizar de for- ma sistemática el orden de actividad, tanto a nivel pre como postsináp- tico, de distintos agonistas α -adrenérgicos. Por eso nos hemos pro- puesto estudiar los dos niveles de actividad de cuatro agonistas α - adrenérgicos como son la tramazolina, flutonidina, clonidina y guanfa- cina.

Por otro lado, se ha podido demostrar recientemente que tanto a nivel pre como postsináptico, existen los receptores α_1 como α_2 , pero con una distinta proporción de los mismos (Kobinger y Pichler, 1980). Para estudiar lo homogeneidad de receptores a nivel presináptico, en el con-

ducto deferente de rata, hemos intentado determinar si la yohimbina, antagonista α -adrenérgico presináptico (Starke, 1975 b), tiene la misma actividad frente a los cuatro agonistas antes comentados.

Además de los receptores presinápticos α -adrenérgicos, también se ha podido demostrar la existencia de receptores dopaminérgicos a nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas en distintos órganos como la membrana nictitante de gato (Enero y Langer, 1975) y la arteria de oreja de conejo (Hope et al., 1978) cuya estimulación conduce a una inhibición de la liberación de la noradrenalina. También se ha sugerido que existen diferencias entre los receptores dopaminérgicos presinápticos y los localizados a nivel postsináptico en los vasos (Langer y Dubocovich, 1979). En el conducto deferente de rata se ha podido detectar la presencia tanto de receptores dopaminérgicos presinápticos (Tayo, 1977), como postsinápticos (Tayo, 1979 ; Simon y Van Maanen, 1976). Sin embargo, no existe ningún trabajo en donde se intente determinar si los requerimientos estructurales entre ambos tipos de receptores son idénticos. Por esto, nos hemos planteado aportar algún dato sobre este hecho; para ello hemos estudiado el orden de potencia a ambos niveles de la -apomorfina, dopamina, bromocriptina y piribedil, clásicos agonistas dopaminérgicos.

Los receptores β -adrenérgicos presinápticos han sido también determinados en diferentes preparados (ver Introducción) y tienen un papel facilitador de la neurotransmisión simpática. Sin embargo, tanto en el -conducto deferente de cobayo (Hedqvist y Von Euler, 1976) como en el de ratón (Jenkins et al., 1977), poseen un efecto inhibitor. Con el fin de conocer la función de los mismos a nivel del conducto deferente de -rata, hemos estudiado la influencia presináptica de la isoprenalina, -clásico agonista β -adrenérgico no selectivo. Además, también hemos -determinado la capacidad de reinvertir los efectos del agonista por los β -bloqueantes oxprenolol y practolol, siendo este último un antago-nista específicos para los receptores β_1 . Esto nos permitirá ver la existencia y tipo de receptores β -adrenérgicos presinápticos en el -conducto deferente de rata.

Finalmente, la presencia de receptores muscarínicos presinápticos ha sido ampliamente documentada por distintos autores (ver Muscholl, 1979; Vanhoutte y Levy, 1980). Dichos receptores tienen un papel inhibidor de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Nos ha parecido también de interés estudiar la influencia de la acetilcolina a este nivel en el conducto deferente de rata, estimulado eléctricamente, para determinar la posible existencia de los mismos en este órgano.

MATERIAL Y METODO

Hemos utilizado ratas albino macho de la cepa Sprague-Dawley, procedentes de nuestro estabulario de un peso que osciló entre 300-340 g. Los animales se mantuvieron con agua "ad libitum" y con una dieta elaborada de acuerdo con las normas del National Research Council y del Bureau National d'Alimentation.

Para el montaje de la preparación hemos seguido la técnica descrita por Laporte et al.(1966). Una vez sacrificado el animal por golpe en la nuca y exanguinado por sección de ambas carótidas, se evierten ambos conductos deferentes al exterior. Posteriormente se disecan y se cortan desde el epidídimo hasta la desembocadura en la vesícula seminal y próstata. Una vez libres de toda la grasa y tejido conectivo, se ligan por los dos extremos uniendo la parte prostática al extremo inferior del electrodo y la epididimal a un transductor isotónico Ealing contrapesado con 500 mg, sumergiéndolos a su vez en un baño de órganos de 30 ml que contiene solución de Krebs-bicarbonato, a la temperatura de 32° C y en la que borbotea continuamente gas carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂). Las contracciones se inscribieron en un registrador electrónico Omniscribe. Mediante un estimulador eléctrico S.R.I. se verificó una estimulación de campo continua de una frecuencia de 0,1 Hz, voltaje supramaximal (20-30 V) y duración de 3 mseg. Una vez obtenida una respuesta contráctil constante se adicionó el agonista en concentraciones progresivas.

sivas de razón 3,3 de forma acumulativa hasta alcanzar el efecto maximal. En el caso de la dopamina fue preciso mantener, a lo largo de todo el experimento, la presencia de prazosina ($0,1 \text{ mol.l}^{-1}$) para evitar los efectos contráctiles postsinápticos de la misma.

En otro grupo de experimentos se estudió el efecto contráctil de cada agonista comparativamente con la noradrenalina o dopamina; para ello se realizó en cada preparado una curva concentración-respuesta de una de las dos aminas y del antagonista correspondiente.

En el caso de la acetilcolina también se estudió la influencia de la misma sobre las respuestas submaximales de la fenilefrina ($3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$).

Para el cálculo de los resultados se han determinado el pD_2 (log negativo de la CE_{50} molar) como índice de la afinidad y α (relación entre el efecto máximo obtenido con cada agonista y el efecto máximo alcanzable en cada preparado) como índice de la actividad intrínseca. En el estudio de los efectos postsinápticos la actividad intrínseca se refirió al efecto máximo obtenido con la noradrenalina o dopamina y cuando se estudiaron los efectos presinápticos, aquélla se refirió al máximo de inhibición posible de la respuesta contráctil obtenida por estimulación eléctrica.

Cuando se determinó la potencia de un antagonista a nivel presináptico, sólo se pudo obtener una curva concentración-respuesta con el agonista en cada preparado, ya que resultaba muy difícil poder recuperar el mismo una vez se había inhibido la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa. De esta forma una de los dos deferentes se utilizó como control y el otro como tratado, en el que se realizó la curva concentración-respuesta con el agonista después de dejar incubar el antagonista durante 15 m. Para el cálculo de la naturaleza y la potencia antagonista se ha empleado el método descrito por Arunlakshana y Schild (1959) utilizando tres concentraciones del mismo, determinándose así el pA_2 y las pendientes de Schild.

RESULTADOSEfectos de la clonidina, tramazolina, flutonidina y guanfacina sobre los receptores -adrenérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata- Efectos presinápticos

La clonidina, tramazolina, flutonidina y guanfacina inhibieron de forma concentración-dependiente las contracciones del conducto deferente de rata inducidas por estimulación nerviosa (fig. 1). Dicho efecto fue de naturaleza presináptica, ya que si bien inhibieron este tipo de estimulación, no lo hicieron sobre la estimulación muscular directa obtenida con voltajes mayores (100 V) y ondas de larga duración - (100 mseg). Además, estas respuestas inhibitoras son debidas a la acción de estos derivados sobre los receptores α -presinápticos, ya que son reinvertidas por la yohimbina (10^{-7} M), que es un antagonista α -adrenérgico de naturaleza presináptica (Starke et al., 1975 b).

En la tabla 1 aparecen los valores para los dos parámetros calculados para los cuatro agonistas adrenérgicos utilizados. Todos llegaron a inhibir un 80% ó más de la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa. El orden de potencia fue: guanfacina > clonidina > tramazolina > flutonidina.

- Efectos postsinápticos

Como podemos observar en la figura 2, los cuatro agonistas adrenérgicos seleccionados, con excepción de la flutonidina, contrajeron el - conducto deferente de rata de forma concentración-dependiente con una actividad intrínseca cercana a la mitad de la de la noradrenalina, - utilizada ésta como patrón. En la tabla 1 se pueden ver resumidos - los valores para los dos parámetros calculados para cada derivado. De todos ellos el que tuvo mayor afinidad fue la tramazolina, que fue incluso superior a la de la noradrenalina. La flutonidina prácticamen-

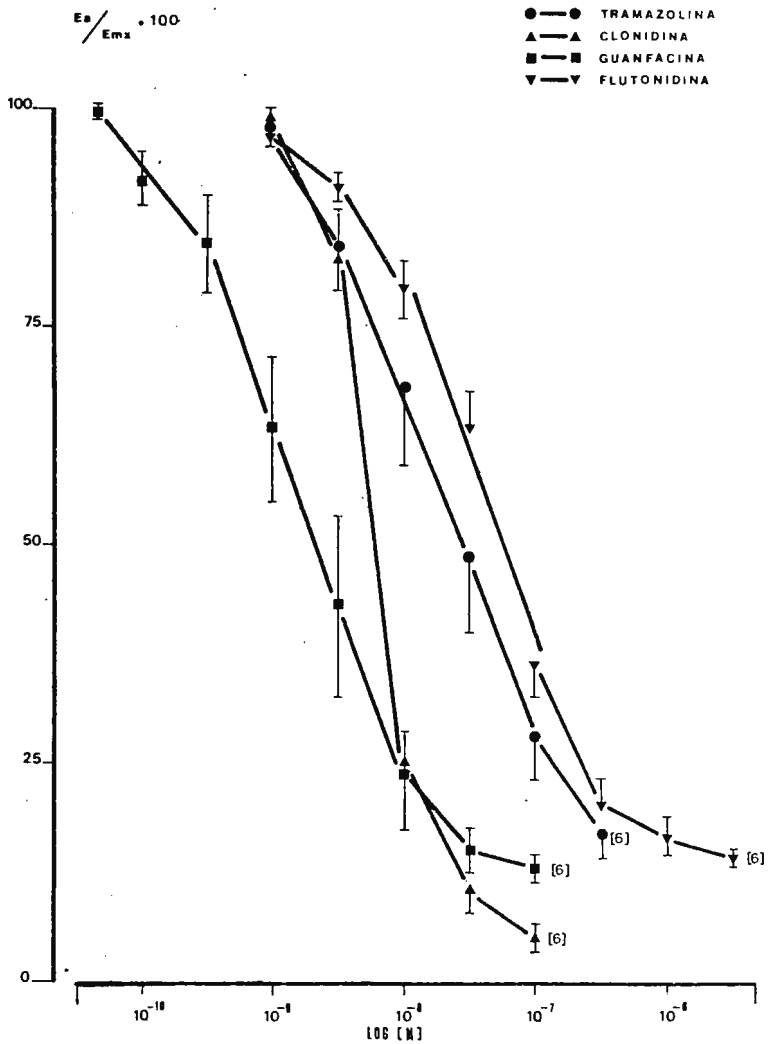


Fig. 1 Curvas concentración respuesta del efecto inhibitor de la tramazolina, clonidina, guanfacina y flutonidina sobre la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa. El número de experimentos entre paréntesis.

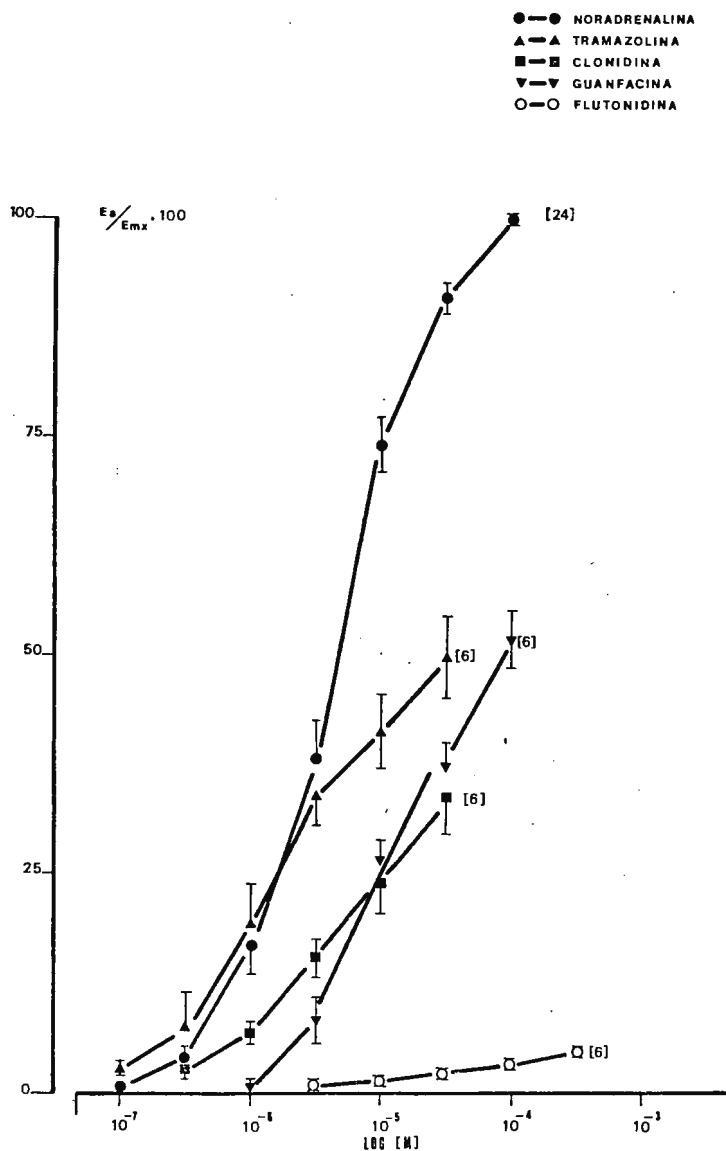


Fig. 2 Curvas concentración respuesta del efecto postsináptico contráctil de la noradrenalina, tramazolina, clonidina, guanfacina y flunitrazepam en el conducto deferente de rata. El número de experimentos entre paréntesis.

T A B L A 1

Actividad pre y postsináptica de diferentes agonistas alfa-adrenérgicos en el conducto deferente de rata

Agonista	n	Presináptica		n	Postsináptica	
		$pD_2 \pm \text{E.S.M.}$	$\alpha_1 \pm \text{E.S.M.}$		$pD_2 \pm \text{E.S.M.}$	$\alpha_2 \pm \text{E.S.M.}$
Noradrenalina		-	-	24	$5,40 \pm 0,13$	1
Tramazolina	6	$7,84 \pm 0,17$	$0,81 \pm 0,03$	6	$6,19 \pm 0,23$	$0,45 \pm 0,043$
Clonidina	6	$8,23 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,16$	6	$5,59 \pm 0,11$	$0,29 \pm 0,042$
Guanfacina	6	$8,83 \pm 0,19$	$0,87 \pm 0,012$	6	$4,96 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,03$
Flutonidina	6	$7,50 \pm 0,08$	$0,86 \pm 0,012$	6	-	$0,03 \pm 0,007$

n = número de experimentos

$pD_2 = -\log CE_{50}$ (molar)

α_1 = Máximo grado de inhibición de la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa

α_2 = Efecto máximo agonista/efecto máximo noradrenalina

te no manifestó efecto contráctil alguno. Resumiendo podemos ver que que el orden de potencia a nivel postsináptico fue: tramazolina > clonidina > guanfacina > flutonidina.

- Interacción de la yohimbina con la tramazolina, clonidina, flutonidina y guanfacina

Hemos comentado que los cuatro agonistas actúan a nivel presináptico y que los efectos son reinvertidos por la yohimbina. Sin embargo, para demostrar de forma clara y convincente que dichos derivados actúan sobre el mismo receptor α -presináptico, sería preciso encontrar que este antagonista posee el mismo pA_2 (parámetro indicativo de la actividad antagonista) para todos ellos. Por otro lado, la proximidad de las pendientes de las isobolas de Schild al valor 1 dará a entender - que el antagonismo es de tipo competitivo.

En la tabla 2 aparecen los valores de los pA_2 de la yohimbina obtenidos con cada agonista. Se puede observar que si bien con la guanfacina y tramazolina la pendiente fue cercana al valor ideal 1, en el caso de la clonidina y flutonidina se aparta ligeramente del mismo, pero no lo suficiente como para considerar que el antagonismo no es de tipo competitivo. Por otro lado, los pA_2 obtenidos son todos de igual orden, lo cual pone de manifiesto la actuación de los cuatro derivados sobre el mismo tipo de receptor.

Efectos de la dopamina, apomorfina, bromocriptina y piribedil sobre los receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata

- Efectos presinápticos

Las condiciones de estimulación fueron las mismas que las comentadas en el apartado anterior. Los tres primeros derivados dopaminérgicos inhibieron de forma concentración-dependiente la respuesta contráctil del órgano inducida por estimulación eléctrica continua (fig. 3). El efecto fue de tipo presináptico, ya que si bien inhibían este tipo de

T A B L A 2

Valores de las pendientes y pA_2 de la interacción de la yohimbina con tramazolina, clonidina, flutonidina y guanfacina a nivel presináptico en el conducto deferente de rata

Agonista	Yohimbina *	
	pA_2	pendiente
Tramazolina	8,30	- 0,99
Clonidina	8,18	- 0,80
Flutonidina	8,12	- 0,82
Guanfacina	8,19	- 0,97

(*) Los valores se obtuvieron a partir de las rectas de regresión promedio

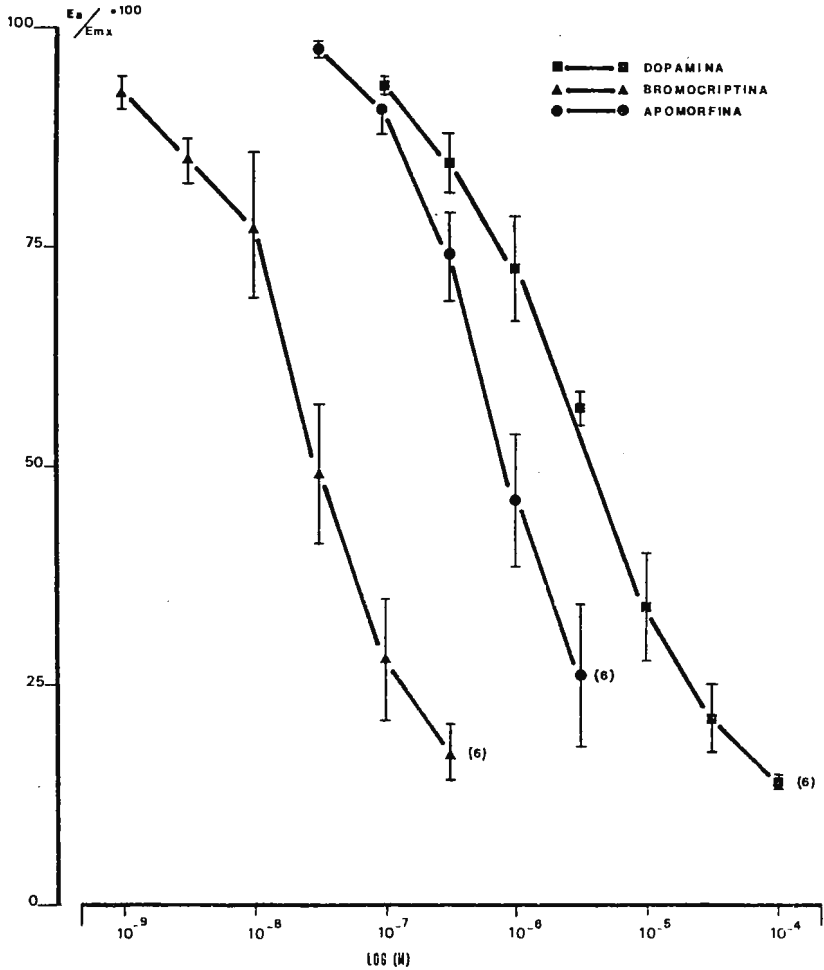


Fig. 3 Curvas concentración respuesta del efecto inhibitor de la dopamina, apomorfina y bromocriptina sobre la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa. El número de experimentos entre paréntesis.

estimulación, no tenían capacidad para hacerlo cuando la misma se realizaba en condiciones de alto voltaje (100 V) y ondas de larga duración (100 mseg). Aunque por las características farmacológicas de estos derivados cabe pensar que el efecto está mediado por receptores -presinápticos ya detectados en dicho órgano (Tayo, 1977), el hecho de que el sulpiride, antagonista dopaminérgico específico (Kohli y Cripe, 1979), inhiba las respuestas de la clonidina, además de las de estos agonistas (fig. 4), pone en duda o bien la especificidad dopaminérgica de dicho fármaco a nivel presináptico, o bien que el efecto de los agonistas esté mediado por receptores dopaminérgicos específicos. Refirma este supuesto el que la yohimbina inhiba, a su vez, la respuesta de estos tres compuestos (fig. 5).

En la tabla 3 aparecen los valores para los dos parámetros calculados en el caso de estos tres derivados. Como se puede ver, inhibieron en un 80% el efecto contráctil inducido por estimulación nerviosa. Los efectos inhibidores de la dopamina y apomorfina fueron de instauración bastante rápida; en cambio, los de la bromocriptina tardaron más tiempo en presentarse, factor que muy bien puede venir condicionado por las características físico-químicas del compuesto. El orden de potencia fue: bromocriptina > apomorfina > dopamina.

Cuando se estudiaron los efectos presinápticos del piribedil, pudo observarse (fig. 6) que este derivado inhibía muy ligeramente la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa. Por otro lado, al aumentar las concentraciones producía, a su vez, un incremento de la amplitud de la misma. Como este último efecto era muy parecido al que desarrolla la yohimbina cuando se incubaba "in vitro", nos pareció interesante ver qué hacía el piribedil frente a la clonidina y apomorfina. Pudimos observar que una vez desarrolladas las curvas concentración-respuesta de ambos agonistas, éstas eran reinvertidas con dosis del mismo orden de piribedil (fig. 6).

Efectos postsinápticos

De los tres agonistas tan sólo con la dopamina pudieron obtenerse cur

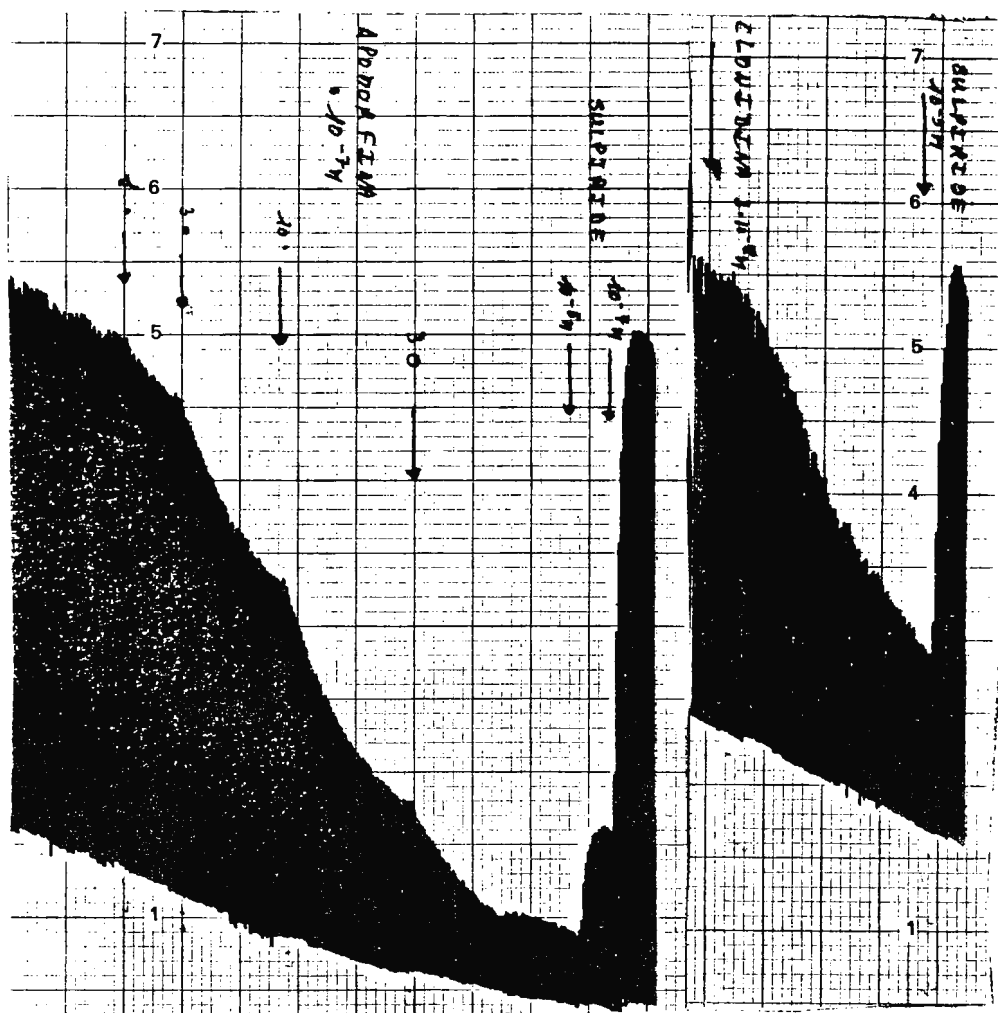


Fig. 4 Efecto inhibitor de la apomorfin y clonidina de la respuesta con tráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa y su antagonismo por el sulpiride.

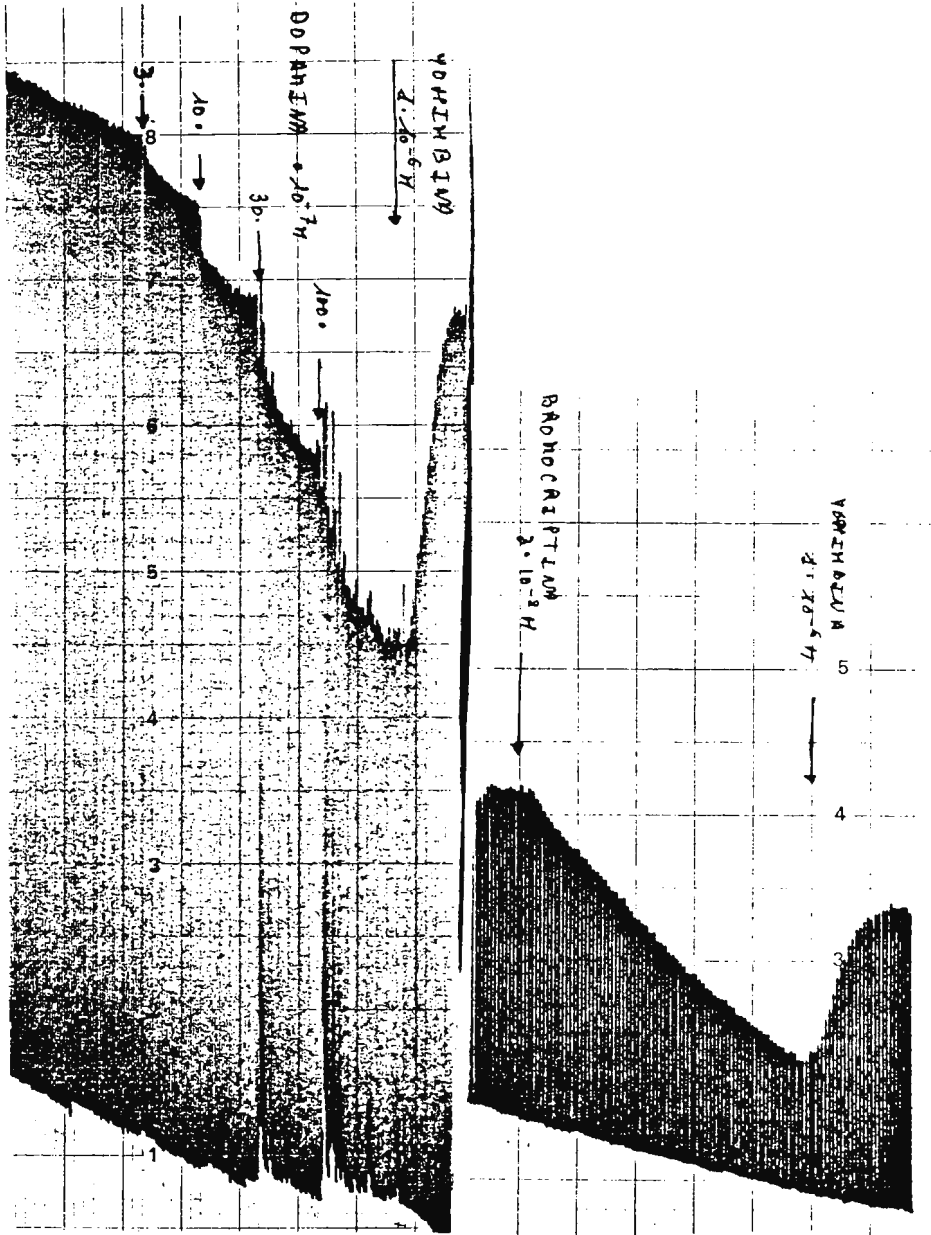


Fig. 5 Efecto inhibitor de la dopamina y bromocriptina de la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducido por estimulación nerviosa y su antagonismo por la yohimbina.

T A B L A 3

Actividad pre y postsináptica de diferentes agonistas dopaminérgicos en el conducto deferente de rata

Agonista	Presináptica		n	Postsináptica	
	$pD_2 \pm E.S.M.$	$\alpha_1 \pm E.S.M.$		$pD_2 \pm E.S.M.$	$\alpha_2 \pm E.S.M.$
Dopamina	6 5,38 $\pm$ 0,12	0,86 $\pm$ 0,10	6	4,37 $\pm$ 0,08	1
Apomorfina	6 6,34 $\pm$ 0,08	0,79 $\pm$ 0,035	6	- ¹	0,08 $\pm$ 0,001
Bromocriptina	6 7,59 $\pm$ 0,14	0,83 $\pm$ 0,030	6	- ¹	- ¹

n = número de experimentos

$pD_2 = -\log CE_{50}$ (molar)

α_1 = Máximo grado de inhibición de la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa

α_2 = Efecto máximo agonista/efecto máximo noradrenalina

¹ = valor nulo

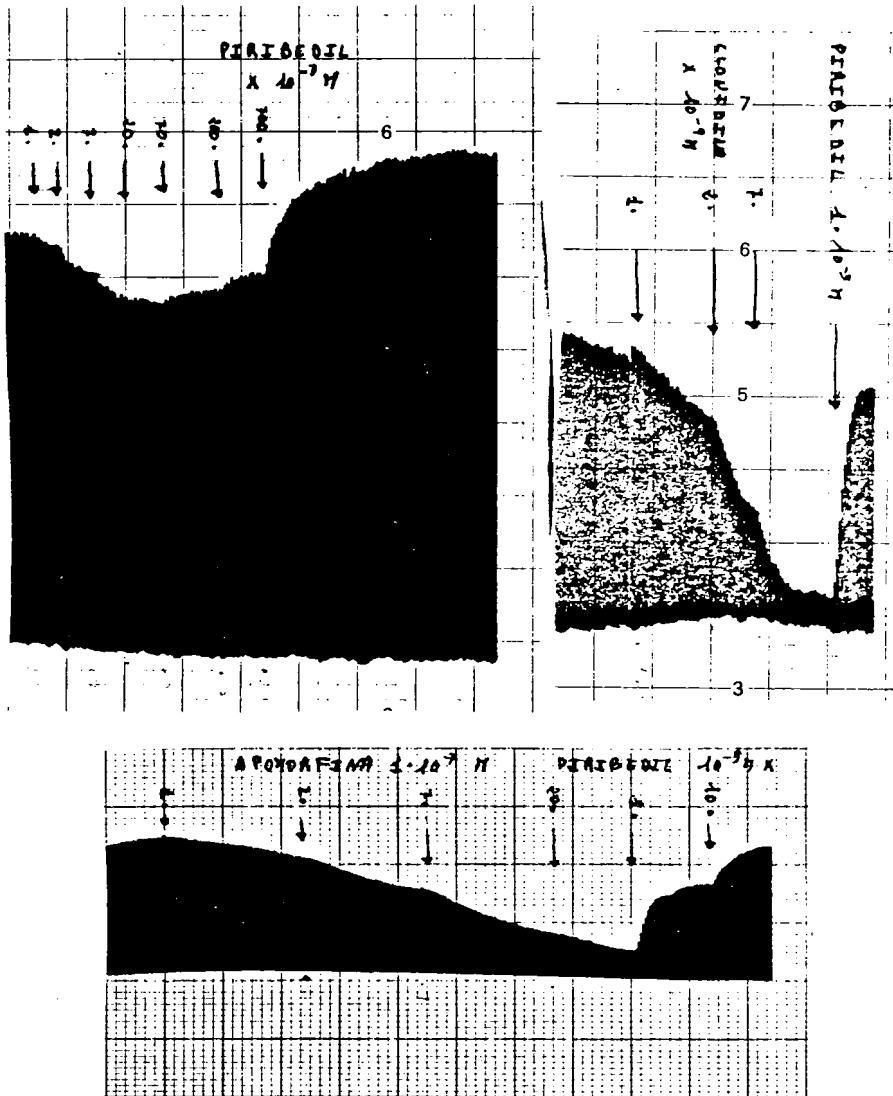


Fig. 6

vas dosis-respuesta que permitieran el cálculo de la afinidad y actividad intrínseca. La apomorfina únicamente desarrolló un ligero efecto contráctil con concentraciones del orden de 10^{-4} M ó mayores, y con la bromocriptina no pudo detectarse respuesta alguna. Un resumen de los resultados aparece en la tabla 3.

- Interacción del sulpiride con la actividad de los agonistas dopaminérgicos y α -adrenérgicos a nivel de los receptores pre y postsinápticos del conducto deferente de rata

Hemos comentado con anterioridad que el sulpiride no tan sólo reinvertía las respuestas inhibitoras presinápticas de la apomorfina, sino que también el mismo efecto lo hacía con las de la clonidina. Para poder comparar si las acciones presinápticas de estos dos agonistas tienen lugar a través de los mismos receptores, hemos determinado la actividad antagonista del sulpiride frente a ambos derivados.

En la tabla 4 aparecen los valores del pA_2 del sulpiride frente a la apomorfina y clonidina, así como las pendientes de las rectas de Schild, pudiendo observar que dichos valores fueron muy parecidos, lo que indica que ambos agonistas actúan sobre el mismo tipo de receptor.

Con el fin de conocer si el sulpiride se comporta como un antagonista dopaminérgico postsináptico en el conducto deferente de rata, hemos estudiado también la actividad del mismo sobre las respuestas contráctiles de la noradrenalina y dopamina. Mientras las curvas concentración respuesta de la dopamina fueron desplazadas hacia la derecha, las de la noradrenalina no fueron modificadas. En la tabla 4 aparece también el pA_2 del sulpiride para la dopamina a nivel postsináptico.

Efectos de la isoprenalina sobre los receptores β -adrenérgicos presinápticos del conducto deferente de rata

La isoprenalina, con concentraciones que poseen escaso efecto a nivel de los receptores β_2 postsinápticos (Vohra, 1969), inhibió de una forma dosis-dependiente las contracciones del conducto deferente de rata in

Valores del pA_2 y las pendientes de Schild del sulpiride a nivel pre y postsináptico en el conducto deferente de rata

Agonista	n^a	$pA_2 \pm E.S.M.^b$	$m \pm E.S.M.$
			presináptico
Clonidina	6	$5,28 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,03$
Apomorfina	6	$5,49 \pm 0,10$	$0,93 \pm 0,08$
			postsináptico
Noradrenalina	6	< 4	-
Dopamina	6	$4,81 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,08$

a = número de experimentos b = error estándar de la media

m = pendiente recta de Schild

ducidas por estimulación nerviosa (fig. 7). La afinidad de la misma calculada a partir de seis experimentos fue de $pD_2 = 7,02 \pm 0,08$ y la actividad intrínseca fue de $\alpha = 0,80 \pm 0,03$. Dichos efectos inhibidores de la isoprenalina fueron reinvertidos por la presencia de un β -bloqueante no selectivo como el oxprenolol, pero en cambio no lo fueron por el practolol, que es un antagonista β_1 adrenérgico (fig. 7). Esto demuestra que el efecto presináptico de la isoprenalina está mediado por receptores de tipo β_2 adrenérgico.

Efectos de la acetilcolina sobre la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa

La acetilcolina, con concentraciones de 10^{-7} y 10^{-5} M, incrementó de forma dosis-dependiente la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa. Dicho efecto fue antagonizado por la atropina (10^{-6} M) de forma que se recuperó la respuesta inicial (fig. 8). Con el fin de poder aclarar si este efecto potenciador era de naturaleza pre o postsináptica, estudiamos la influencia de dos concentraciones de acetilcolina (10^{-6} y 10^{-5} M) sobre las respuestas contráctiles submaximales de fenilefrina ($3 \cdot 10^{-5}$ M). Pudimos observar que las mismas se potenciaban entre un 15 y un 25%, lo que indica un efecto sensibilizador postsináptico de la acetilcolina.

DISCUSION

Efectos de la clonidina, tramazolina, flutonidina y guanfacina sobre los receptores α -adrenérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata

Los estudios realizados hasta ahora para poder llegar a la conclusión de que los receptores adrenérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente de rata son distintos, se fundamentan en el hecho de que mientras unos agonistas tienen actividad a nivel presináptico, otros care-

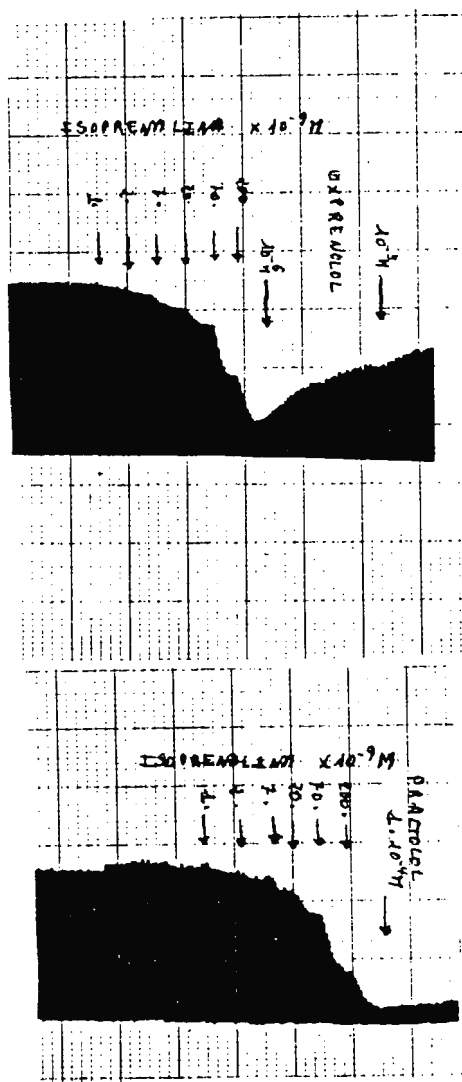


Fig. 7 Efecto inhibitor de la isoprenalina de la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa y su antagonismo por oxprenolol y practolol.

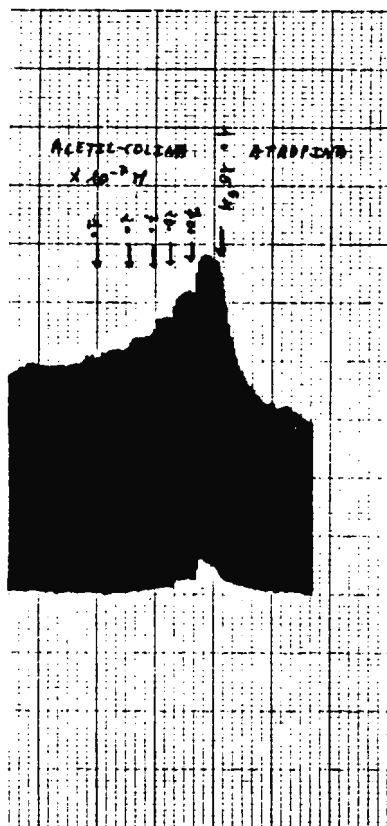


Fig. 8 Efectos de la acetyl-colina sobre la respuesta contráctil del con ducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa y su antagonismo por la atropina.

cen de ella, al igual que ciertos antagonistas (Drew, 1977; Doxey et al. 1977). En un intento de demostrar de forma clara este hecho, hemos utilizado la metodología clásica de determinar el distinto orden de potencia de diferentes agonistas adrenérgicos sobre los dos tipos de receptores.

Los agonistas utilizados por nosotros fueron tres imidazolinas: tramazolina, clonidina y flutonidina y una guanidina: guanfacina. Todos ellos tuvieron actividad presináptica y postsináptica, aunque la flutonidina prácticamente careció de esta última a diferencia de lo descrito por otros autores (Malta et al., 1980). La actividad presináptica quedó puesta de manifiesto por el hecho de que si bien inhibieron la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa, no inhibieron la producida por estimulación directa del músculo, obtenida con altos voltajes y ondas de gran amplitud. El efecto fue a nivel de receptores α -adrenérgicos presinápticos ya que la yohimbina, α -bloqueante presináptico (Starke, 1975 b), reinvirtió la inhibición.

El distinto orden de potencia de los cuatro agonistas adrenérgicos a nivel pre y postsináptico pone claramente en evidencia la distinta naturaleza de los receptores α pre-y postsinápticos.

Para demostrar que ciertamente los cuatro agonistas actúan sobre el mismo tipo de receptor α -presináptico, se ha estudiado la potencia antagonista de la yohimbina, clásico bloqueante α -presináptico (Starke et al., 1975 b), frente a los cuatro derivados. El pA_2 obtenido en los cuatro casos fue muy parecido, lo que indica una actuación a nivel del mismo receptor α -presináptico.

Finalmente, hay que señalar que la clara homogeneidad en el pA_2 de la yohimbina para con los cuatro agonistas nos estaría indicando la presencia de un solo tipo de receptor presináptico (α_2), a diferencia de las observaciones recientes realizadas por algunos autores a nivel vascular (Drew y Whiting, 1979; Timmermans et al., 1979; Timmermans y Van Zwieten, 1980; Kobinger y Pichler, 1980).

Efectos de la dopamina, apomorfin, bromocriptina y piribedil sobre los receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos del conducto deferente - de rata

La existencia de receptores dopaminérgicos periféricos no tan sólo ha sido determinada a nivel postsináptico en estructuras vasculares (Goldberg, 1978; Pendleton y Setler, 1977), sino también a nivel presináptico en órganos como la membrana nictitante de gato (Enero y Langer, 1975) y arteria de oreja de conejo (Hope et al., 1978). Si bien la presencia de este tipo de receptores presinápticos no ha sido posible detectarla en el conducto deferente de cobayo (Bell y Matalanis, 1977) ni en el de ratón (Hurst et al., 1979), en cambio en la rata se ha podido determinar la existencia tanto de receptores dopaminérgicos presinápticos (Tayo, - 1977) como postsinápticos (Simon y Van Maanen, 1976; Tayo, 1979). Sin embargo, no se conocen estudios en que se haya intentado ver si los requerimientos estructurales de ambos tipos de receptores son idénticos. Con el fin de aportar información a este nivel, nos propusimos en un principio determinar el orden de potencia de distintos agonistas dopaminérgicos sobre las dos clases de estructuras receptoras. Los agonistas elegidos fueron, además de la dopamina, la apomorfin, clásico agonista dopaminérgico (Patil et al., 1973), la bromocriptina, alcaloide del cornizuelo del centeno que, además de ser un agonista dopaminérgico central lo es también a nivel periférico (Lokhandwala, 1979c) y el piribedil (Laubie y Schmitt, 1978).

Con los tres primeros agonistas pudimos observar que si bien actuaban como tales a nivel presináptico, sobre los receptores postsinápticos - tan sólo fue activa la dopamina, lo que pone de manifiesto, en principio, posibles diferencias estructurales entre ambos tipos de receptores.

Uno de los hechos que más nos ha llamado la atención ha sido ver que el sulpiride, antagonista dopaminérgico específico, al menos a nivel postsináptico en la arteria aorta de conejo (Kohli y Cripe, 1979), sea igual de activo para la apomorfin que para la clonidina a nivel presináptico. Estos resultados ponen en duda la especificidad antidopaminérgica de este antagonista o bien el que la apomorfin actúe sobre receptores dopa-

minérgicos presinápticos. Sin embargo, a nivel postsináptico, de acuerdo con lo observado en la arteria aorta de conejo, el sulpiride fue más activo frente a la dopamina que frente a la noradrenalina, lo que demuestra su mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos. La potencia antagonista fue muy parecida a la descrita recientemente en los vasos renales de rata (Schmidt y Ims, 1980). Por otro lado, esta baja potencia del sulpiride a nivel de los receptores dopaminérgicos postsinápticos del conducto deferente de rata, junto con una actividad de la dopamina a concentraciones micromolares y el que la apomorfina actúe como agonista parcial (Simon y Van Maanen, 1976), sugieren que dichos receptores pertenecen a la denominada clase D_1 descrita por Keababian y Calne (1979).

Con el piribedil, que se ha descrito como agonista dopaminérgico presináptico a nivel vascular (Laubie y Schmitt, 1978), pudimos observar tan sólo una ligera inhibición nerviosa. Por otro lado, también pudimos ver que dicho derivado tenía capacidad para reinvertir el efecto inhibidor presináptico tanto de la clonidina como de la apomorfina, con concentraciones parecidas, lo que sugiere que el piribedil actúa como bloqueante α -adrenérgico de los receptores presinápticos.

Efectos de la isoprenalina sobre los receptores β -adrenérgicos presinápticos del conducto deferente de rata

Tanto en el conducto deferente de cobayo (Hedqvist y Von Euler, 1976) como en el de ratón (Jenkins et al., 1977) se ha descrito la presencia de receptores β_2 adrenérgicos a nivel postsináptico en el conducto deferente de rata (Vohra, 1979). Frente a estos resultados nos pareció interesante poder determinar si existían este tipo de receptores a nivel presináptico en el conducto deferente de rata. Pudimos observar - que con concentraciones de isoprenalina carentes de efectos postsinápticos (Vohra, 1979), se inhibían las respuestas contráctiles del conducto deferente de rata inducidas por estimulación nerviosa. Además, si bien el oxprenolol, β -bloqueante no selectivo, reinvertía dicho efecto, el practolol, bloqueante selectivo β_1 adrenérgico, no tuvo capacidad pa-

ra reinstaurar la respuesta inicial, todo lo cual sugiere que en el conducto deferente de rata existen receptores β_2 adrenérgicos presinápticos de tipo inhibidor.

Efectos de la acetilcolina sobre la respuesta contráctil del conducto deferente de rata inducida por estimulación nerviosa

Si bien se ha descrito la existencia de receptores muscarínicos presinápticos inhibidores en diversos órganos (ver Muscholl, 1979), no se tiene demasiada información sobre los mismos en el conducto deferente. Por esto nos propusimos intentar ver la influencia de la acetilcolina sobre las respuestas contráctiles del conducto deferente de rata inducidas por estimulación nerviosa. Curiosamente, pudimos observar que las mismas no eran inhibidas por dicho agonista sino potenciadas, lo que sugeriría inicialmente un efecto facilitador de la neurotransmisión adrenérgica o bien un efecto sensibilizador postsináptico de la acetilcolina. Al estudiar este segundo aspecto, pudimos ver que ciertamente la acetilcolina potenciaba las respuestas postsinápticas de la fenilefrina, lo que nos condujo a pensar que el aumento de la respuesta contráctil inducida por estimulación nerviosa era debido a un incremento de la reactividad postsináptica producido por el neurotransmisor colinérgico. Estos resultados estarían de acuerdo con lo observado a nivel del conducto deferente de cobayo, donde si bien la acetilcolina inhibió la secreción de noradrenalina inducida por estimulación nerviosa, en cambio, aumentó la respuesta contráctil postsináptica (Stjärne, 1975).

Referencias Bibliográficas

- ADLER-GRASCHINSKY, E. y LANGER, S.Z. (1975), Brit. J. Pharmacol., 53, 43-50.
- AGHAJANIAN, G.K. (1978), Nature, 276, 186-188.
- AMBACHE, N. y ZAR, M.A. (1971), J. Physiol., 216, 359-389.
- ANTONACCIO, M.J., HALLEY, J., KERWIN, L. (1974), Life Sci., 15, 765-777.
- ARMSTRONG, J.M. y BOURA, A.L.A. (1973), Brit. J. Pharmacol., 47, 850-852.
- ARUNLAKSHANA, D. y SCHILD, H.O. (1959), Brit. J. Pharmacol., 14, 48-59
- BADIA, A. (1977), Tesis Doctoral. Facultad Farmacia Barcelona.
- BALDESARINI, R.J. (1977), New Eng. J. Med., 297, 988-995.
- BARBEAU, A. (1969), Can. Med. Ass. J., 101, 59-68.
- BELL, C. y NATALANIS, G. (1977), Brit. J. Pharmacol., 61, 291-295.
- BROWN, G.L. y GILLESPIE, J.S. (1957), J. Physiol., 138, 81-102.
- CELLUCH, S.M., DUBOCOVICH, M.L. y LANGER, S.Z. (1978), Brit. J. Pharmacol. 63, 97-109.
- CLARK, D.J. (1977), Acta med. scand. suppl. 606, 95-99
- CREWS, F.T. y SMITH, CH.B. (1978), Science, 202, 322-342.
- CUBEDDU, L.X., BARNES, E.M. y WEINER, N. (1975), J. Pharmacol. Exp. Ther. 193, 105-127.
- CUBEDDU, L.X. y WEINER, N. (1975), J. Pharmacol. Exp. Ther., 192, 1-14.
- DAHLOF, C., ABLAD, B., BORG, K.O., EKA, L. y WALDECK, B. (1975), "Proceedings Symposium on Chemical Tools in Catecholamine Research", Vol. II, Almgren, O., Carlsson, A., Engel, J. (Eds) North-Holland Publishing Co. Amsterdam.

- DAHLOF, C., LJUNG, B., ABLAD, B. (1980), *Acta physiol. scand.* 108, 39-47.
- DAY, M.D. (1979) "Autonomic Pharmacology", Churchill Livingstone.
- DOXEY, J.C., SMITH, C.F.C., WALKER, J.M. (1977), *Brit. J. Pharmacol.*, 60, 91-96.
- DOXEY, J.C. (1979), *Eur. J. Pharmacol.*, 54, 185-189.
- DREW, G.M. (1976), *Eur. J. Pharmacol.*, 36, 313-320.
- DREW, G.M. (1977), *Eur. J. Pharmacol.*, 42, 123-130.
- DREW, G.M. (1978), *Brit. J. Pharmacol.*, 63, 412-419.
- DREW, G.M. y WHITING, S.B. (1979), *Brit. J. Pharmacol.*, 67, 207-215.
- DUBOCOVICH, M.L. y LANGER, S.Z. (1974), *J. Physiol.*, 237, 505-519.
- DUBOCOVICH, M.L. y LANGER, S.Z. (1980), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 212, 144-152.
- EISENFELD, A.J., AXELROD, J., KRAKOFF, L. (1967), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156, 107-113.
- ELIASSEN, A. y RISLEY, P.L. (1968), *Acta physiol. scand.*, 73, 311-319.
- ENDO, T. STARKE, K., BANGERTER, A. y TAUBE, H.D. (1977), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 296, 229-247.
- ENERO, M.A. (1977), *Eur. J. Pharmacol.*, 45, 349-356.
- ENERO, M.A. y LANGER, S.Z. (1973), *Brit. J. Pharmacol.*, 49, 214-225.
- ENERO, M.A. y LANGER, S.Z. (1975), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 289, 179-203.
- ENERO, M.A., LANGER, S.Z., ROTHLIN, R.P., STEFANO, F.J.E. (1972), *Brit. J. Pharmacol.*, 52, 549-557.
- ENERO, M.A. y SAIDMAN, B.Q. (1977), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 297, 39-46.

- FARAH, M.B. y LANGER, S.Z. (1974), *Brit. J. Pharmacol.*, 52, 549-557.
- FARNEBO, L.O. y HAMBERGER, B. (1971), *Acta physiol. scand.*, suppl. 371, 35-44.
- FENIUK, W., HUMPHREY, P.P.A. y WATTS, A.D. (1979), *Brit. J. Pharmacol.*, 67, 247-254.
- FOLDES, A. y HALL, R.C. (1979), *Brit. J. Pharmacol.*, 67, 329-335.
- GARCIA SEVILLA, J.A., BADIA, A. y LAPORTE, J. (1975), *Eur. J. Pharmacol.*, 31, 363-366.
- GOLD, M.S., REDMOND, D.E. y KLEBER, H.D. (1978), *Lancet*, 2, 599-602.
- GOLD, M.S., CARTER POTASH, A., SWEENEY, D.R. y KLEBER, H.D. (1980), *J.A.M.A.*, 243, 343-346.
- GOLDBERG, L.I. (1978), *Pharmacol. Rev.*, 24, 1-29.
- HAGGENDAL, J. (1970), "New Aspects of Storage and Release Mechanisms of Catecholamines", H.J. Schümann y Kroneberg, G. (Eds), Springer-Verlag. Berlín.
- HEDQVIST, P. (1970), *Acta physiol. scand.*, 80, 269-275.
- HEDQVIST, P. (1974), *Acta physiol. scand.*, 90, 86-93.
- HEDQVIST, P. y FREDHOLM, B.B. (1976), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 293, 217-223.
- HEDVIST, P. y VON EULER, U.S. (1976), *Eur. J. Pharmacol.*, 40, 153-162.
- HENNING, M. y RUBENSON, A. (1970), *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 553-560.
- HENDERSON, G. y HUGUES, J. (1976), *Brit. J. Pharmacol.*, 57, 551-557.
- HENDERSON, G., HUGUES, J. y KOSTERLISTZ, H.W. (1975), *Brit. J. Pharmacol.*, 53, 505-512.
- HERTTING, G. (1965), "Pharmacology of Cholinergic and Adrenergic Transmission", W.W. Douglas y A. Carlsson (Eds), Pergamon Press. Oxford.

- HERTING, G., REIMANN, W., ZUMSTEIN, A., JACKISCH, R. y STARKE, K. (1979), "Presynaptic Receptors", S.Z. Langer, K. Starke y M.L. Dubocovich. Pergamon Press.
- HJORTH, S., CARLSSON, A., LINDBERG, P., SANCHEZ, D., WIKSTROMH, H., ARVIDSSON, C.E., HACKSELL, U., NILSSON, J.L.G. y SVENSSON, U. (1980) Abs. VII Int. Sym. Med. Chem. Málaga.
- HOPE, W., McCULLOCH, M.W., RAND, M.J. y STORY, D.F. (1978), Brit. J. Pharmacol., 64, 527-537.
- HUKOVIC, S. y MUSCHOLL, E. (1962), Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 244, 81-96.
- HURST, M.J., MARSHALL, I. y NASMYTH, P.A. (1979), Brit. J. Pharmacol., 66, 131 P.
- IVERSEN, L.L. (1965), Adv. Drug. Res., 2, 5-23.
- IVERSEN, L.L. (1967), "The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves", Cambridge University Press.
- IVERSEN, L.L. (1971), Brit. J. Pharmacol., 41, 571-591.
- IVERSEN, L.L. (1975), "Handbook of Psychopharmacology" Vol. 3, L.L. Iversen, S.D. Iversen y S.H. Snyder (Eds), Plenum Publishing Co.
- JENKINS, D.A., MARSHALL, I. y NASMYTH, P.A. (1977), Brit. J. Pharmacol., 61, 649-655.
- KEBABIAN, J.W. y CALNE, D.B. (1979), Nature, 277, 93-96.
- KIRPEKAR, S.M. y PUIG, M. (1971), Brit. J. Pharmacol., 43, 359-369.
- KIRPEKAR, S.M. y WAKADE, A.R. (1968), J. Physiol., 94, 595-608.
- KLEIN, D.F. y DAVIS, J.M. (1969), "Diagnosis and Drug Treatment and Psychiatric Disorders", Williams and Wilkins.
- KOBINGER, W. y PICHLER, L. (1980), Eur. J. Pharmacol., 65, 393-402.
- KOHLI, J.D. y CRIPE, L.D. (1979), Eur. J. Pharmacol., 56, 283-286.

- LANGER, S.Z. (1974), *Biochem. Pharmacol.*, 23, 1793-1800.
- LANGER, S.Z. (1979), "Presynaptic Receptors", S.Z. Langer, K. Starke y M.L. Dubocovich. Pergamon Press.
- LANGER, S.Z., ADLER-GRASCHINSKY, E. y GEORGI, O. (1977), *Nature*, 265, 648-650.
- LANGER, S.Z. y DUBOCOVICH, M.L. (1977), *Eur. J. Pharmacol.*, 41, 87-88.
- LANGER, S.Z. y DUBOCOVICH, M.L. (1979), "Peripheral Dopaminergic Receptors" J.L. Imbs y J. Schwartz. Pergamon Press.
- LANGER, S.Z., ENERO, M.A., ADLER-GRASCHINSKY, E., DUBOCOVICH, M.L. y CELLUCH, S.M. (1975), "Proceeds. Symp. Central Action of Drugs in the Regulation of Blood Pressure". D.S. Davies y J.L. Reid (Eds). Pitman Medical. London.
- LANGER, S.Z. y LUCHELLI-FORTIS, M.A. (1977), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 202, 610-621.
- LAPORTE, J., JANE, F., VALDECASAS, F.G. (1966), *Med. Pharmacol. Exp.*, 15, 483-490.
- LAUBIE, M., SCHMITT, H. (1978), *Eur. J. Pharmacol.*, 52, 99-107.
- LEFEVRE-BORG, F., ROACH, A.G. y CAVERO, I. (1979), *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 19, 1-29.
- LEWIS, M.J. (1974), *J. Pharm. Pharmacol.*, 26, 783-788.
- LINDMAR, R., LOFFELHOLZ, K., MJSCHOLL, E. (1967), *Experientia*, 23, 933-934.
- LJUNG, P., ABLAD, P., DAHLOF, C., HENNING, M. y HULTBERG, E. (1975), *Blood Vessels*, 12, 311-315.
- LOFFELHOLZ, K. (1970), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 267, 64-73.
- LOKHANDWALA, M. (1978), *H. Pharmacol. Exp. Ther.*, 206, 115-122.
- LOKHANDWALA, M. (1979 a), *Eur. J. Pharmacol.*, 60, 353-357.

- LOKHANDWALA, M. (1979 b), *Life Sci.*, 24, 1823-1832.
- LOKHANDWALA, M. (1979 c), *Eur. J. Pharmacol.*, 56, 253-256.
- LOKHANDWALA, M., AMELANG, E. y BUCKLEY, J.P. (1978), *Eur. J. Pharmacol.*, 52, 405-409.
- LOKHANDWALA, M. y BUCKLEY, J.P. (1977), *Eur. J. Pharmacol.*, 45, 305-309.
- LOKHANDWALA, M. y BUCKLEY, J.P. (1978), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 204, 362-371.
- LOKHANDWALA, M., TADEPALLI, A. y JANDHYALA, B.S. (1979), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 211, 520-526.
- MALTA, E., ONG, J.S.B., RAPER, C., TAWA, P.E. y VAUGHAN, G.N. (1980), *Brit. J. Pharmacol.*, 69, 679-688.
- MARTINEZ, A.A. y LOKHANDWALA, M. (1980), *Eur. J. Pharmacol.*, 63, 303-312.
- Mc CULLOCH, M.V., RAND, M.J. y STORY, D.F. (1972), *Brit. J. Pharmacol.*, 46, 523P-524P.
- Mc MILLEN, P.A., WARWACK, W., GERMAN, D.G. y SHORE, P.A. (1980), *Eur. J. Pharmacol.*, 61, 239-246.
- MAY DE, D., BURNSTOCK, G. y VANHOUTTE, P.M. (1979), *Eur. J. Pharmacol.*, 55, 401-405.
- MONTEL, H. y STARKE, K. (1974), *Brit. J. Pharmacol.*, 49, 628-641.
- MUSCHOLL, E. (1979). "The release of Catecholamines from Adrenergic Neurons", D.M. Paton (Ed), Pergamon Press.
- PATIL, P.N., BURKMAN, A.M., YAMAUCHI, D. y HETHEY, S. (1973), *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 221-228.
- PENDLETON, R.G. y SETLER, P. (1977), *Gen. Pharmacol.*, 8, 1-5.
- RAND, M.J., LAW, M., STORY, D.F. y Mc CULLOCH, M.V. (1976), *Drugs*, 11, suppl. 1, 134-143.

- RAND, M.J., MAJEWSKI, H., Mc CULLOCH, M.V. y STORY, D.F. (1979), "Presynaptic Receptors", Langer, K. Starke y M.L. Dubocovich, Pergamon Press.
- SARANTOS-LASKA, C., Mc CULLOCH, M.V. y RAND, M.J. (1980), J. Pharm. Pharmacol., 32, 92-96.
- SCHMIDT, M. e IMBS, J.L. (1980), J. Cardiovasc. Res. 2, 595-605.
- SIMON, A. y VAN MAANEN, E.F. (1976), Arch. inter. Pharmacodyn. Ther., 222, 4-15.
- STARKE, K. (1972), Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 275, 11-23.
- STARKE, K. (1979), "The Release of Catecholamines from Adrenergic Neurons" D.M. Paton (Ed) Pergamon Press.
- STARKE, K. y ALTMAN, K.P. (1973), Neuropharmacol., 12, 339-347.
- STARKE, K., BOROWSKI, E. y ENDO, T. (1975 b), Eur. J. Pharmacol., 34, 385-388.
- STARKE, K., ENDO, T. y TAUBE, H.D. (1975 a), Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 291, 55-78.
- STARKE, K. y MONTEL, H. (1974), Eur. J. Pharmacol., 27, 273-280.
- STARKE, K., MONTEL, H., GAY, A.V. y MERKER, R. (1974), Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 285, 133-150.
- STARKE, K., MONTEL, H. y SCHUMANN, J.J. (1971), Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 270, 210-214.
- STARKE, K., MONTEL, H. y WAGNER, J. (1971), Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 271, 181-192.
- STEINSLAND, O.S. y HIEBLE, J.P. (1978), Science, 199, 443-445.
- STJARNE, L. (1973), Prostaglandins, 3, 105-109.
- STJARNE, L. (1975), Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 288, 305-310.
- STJARNE, L. y BRUNDIN, J. (1975), Acta physiol. scand., 94, 139-141.

- STORY, D.F., BRILEY, M.S. y LANGER, S.Z. (1979), "Presynaptic Receptors", S.Z. Langer, K. Starke y M.L. Dubocovich (Eds), Pergamon Press.
- SVENSSON, T.H. y USDIN, T. (1978), *Science*, 202, 1089-1091.
- TAMMINGA, C.A., SCHAFFER, M.H., SMITH y DAVIS, J.M. (1978) *Science*, 200, 567-568.
- TAYO, F.M. (1977), *Brit. J. Pharmacol.*, 59, 511P.
- TAYO, F.M. (1979), *Clin. Exp.Pharmacol. Physiol.*, 6, 275-279.
- THOENEN, H., HURLIMANN, A. y HAEFELY, W. (1969), *Eur. J. Pharmacol.* 6, 29-37.
- TIMMERMANS, P.B.M.W.M., KWA, H.I. y VAN ZWIETEN, T.A. (1979), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 310, 189-193.
- TIMMERMANS, P.B.M.W.M. y VAN ZWIETEN, T.A. (1980), *Eur. J. Pharmacol.*, 63, 199-202.
- VANHOUTTE, P.M. y LEVY, M.N. (1980), *Am. J. Physiol.*, 238, 275-281.
- VAN ZWIETEN, T.A. (1980), *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 10, 13s-20s.
- VOHRA, M.M. (1979), *Gen. Pharmacol.*, 10, 221-225.
- WESTFALL, T.C., PEACH, M.J. y TITTERMARY, V. (1979), *Eur. J. Pharmacol.*, 58, 67-74.
- WHITHBY, L.G., AXELROD, J. y WEIL-MALHERBE, H. (1961), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 132, 193-201.



FUNDACION JUAN MARCH

SERIE UNIVERSITARIA

TITULOS PUBLICADOS

Serie Verde

(Matemáticas, Física, Química, Biología, Medicina)

- | | | | |
|----|---|----|--|
| 2 | Mulet, A.:
Estudio del control y regulación, mediante un calculador numérico, de una operación de rectificación discontinua. | 28 | Zugasti Arbizu, V.:
Analizador diferencial digital para control en tiempo real. |
| 4 | Santiuste, J. M.:
Combustión de compuestos oxigenados. | 29 | Alonso, J. A.:
Transferencia de carga en aleaciones binarias. |
| 5 | Vicent López, J. L.:
Películas ferromagnéticas a baja temperatura. | 30 | Sebastián Franco, J. L.:
Estabilidad de osciladores no sinusoidales en el rango de microondas. |
| 7 | Salvá Lacombe, J. A.:
Mantenimiento del hígado dador in vitro en cirugía experimental. | 39 | Blasco Olcina, J. L.:
Compacidad numerable y pseudocompacidad del producto de dos espacios topológicos. |
| 8 | Plá Carrera, J.:
Estructuras algebraicas de los sistemas lógicos deductivos. | 44 | Sánchez Rodríguez, L.:
Estudio de mutantes de <i>saccharomyces cerevisiae</i> . |
| 11 | Drake Moyano, J. M.:
Simulación electrónica del aparato vestibular. | 45 | Acha Catalina, J. I.:
Sistema automático para la exploración del campo visual. |
| 19 | Purroy Unanua, A.:
Estudios sobre la hormona Natriurética. | 47 | García-Sancho Martín, F. J.:
Uso del ácido salicílico para la medida del pH intracelular. |
| 20 | Serrano Molina, J. S.:
Análisis de acciones miocárdicas de bloqueantes Beta-adrenérgicos. | 48 | García García, A.:
Relación entre iones calcio, fármacos ionóforos y liberación de noradrenalina. |
| 22 | Pascual Acosta, A.:
Algunos tópicos sobre teoría de la información. | 49 | Trillas, E., y Alsina C.:
Introducción a los espacios métricos generalizados. |
| 25 | I Semana de Biología:
Neurobiología. | 50 | Pando Ramos, E.:
Síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados. |
| 26 | I Semana de Biología:
Genética. | 51 | Orozco, F., y López-Fanjul, C.:
Utilización óptima de las diferencias genéticas entre razas en la mejora. |
| 27 | I Semana de Biología:
Genética. | | |

- 52 Gallego Fernández, A.:
Adaptación visual.
- 55 Castellet Solanas, M.:
Una contribución al estudio de las teorías de cohomología generalizadas.
- 56 Sánchez Lazo, P.:
Fructosa 1,6 Bisfosfatasa de hígado de conejo: modificación por proteasas lisosomales.
- 57 Carrasco Llamas, L.:
Estudios sobre la expresión genética de virus animales.
- 59 Afonso Rodríguez, C. N.:
Efectos magneto-ópticos de simetría par en metales ferromagnéticos.
- 63 Vidal Costa, F.:
A la escucha de los sonidos cerca de T_L en el 4_{He} líquido.
- 65 Andréu Morales, J. M.:
Una proteína asociada a membrana y sus subunidades.
- 66 Blázquez Fernández, E.:
Desarrollo ontogénico de los receptores de membrana para insulina y glucagón.
- 69 Vallejo Vicente, M.:
Razas vacunas autóctonas en vías de extinción.
- 76 Martín Pérez, R. C.:
Estudio de la susceptibilidad magnetoelectrica en el Cr_2O_3 policristalino.
- 80 Guerra Suárez, M.^a D.:
Reacción de Amidas con compuestos organoaluminicos.
- 82 Lamas de León, L.:
Mecanismo de las reacciones de iodación y acoplamiento en el tiroides.
- 84 Repollés Mollner, J.:
Nitrosación de aminas secundarias como factor de carcinogénesis ambiental.
- 86 II Semana de Biología:
Flora y fauna acuáticas.
- 87 II Semana de Biología:
Botánica.
- 88 II Semana de Biología:
Zoología.
- 89 II Semana de Biología:
Zoología.
- 91 Viéitez Martín, J. M.:
Ecología comparada de dos playas de las Rías de Pontevedra y Vigo.
- 92 Cortijo Mérida, M., y García Blanco, F.:
Estudios estructurales de la glucógeno fosforilasa b.
- 93 Agullar Benítez de Lugo, E.:
Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales.
- 95 Bueno de las Heras, J. L.:
Empleo de polielectrolitos para la floculación de suspensiones de partículas de carbón.
- 96 Núñez Alvarez, C., y Ballester Pérez, A.:
Lixiviación del cinabrio mediante el empleo de agentes complejantes.
- 101 Fernández de Heredia, C.:
Regulación de la expresión genética a nivel de transcripción durante la diferenciación de Artemia salina.
- 103 Guix Pericas, M.:
Estudio morfométrico, óptico y ultraestructural de los inmunocitos en la enfermedad celíaca.
- 105 Llobera i Sande, M.:
Gluconeogénesis «in vivo» en ratas sometidas a distintos estados tiroideos.
- 106 Usón Finkenzeller, J. M.:
Estudio clásico de las correcciones radiactivas en el átomo de hidrógeno.
- 107 Gallán Jiménez, R.:
Teoría de la dimensión.
- 111 Obregón Perea, J. M.:
Detección precoz del hipotiroidismo congénito.

- 115 Cacicedo Egües, L.:
Mecanismos moleculares de acción de hormonas tiroideas sobre la regulación de la hormona tirotrópica.
- 121 Rodríguez García, R.:
Caracterización de lisozimas de diferentes especies.
- 122 Carravedo Fantova, M.:
Introducción a las Orquídeas Españolas.
- 125 Martínez-Almoyna Rullán, C.:
Contribución al estudio de la Manometría Ano-rectal en niños normales y con alteraciones de la continencia anal.
- 127 Marro, J.:
Dinámica de transiciones de fase: Teoría y simulación numérica de la evolución temporal de aleaciones metálicas enfriadas rápidamente.
- 129 Gracia García, M.:
Estudio de cerámicas de interés arqueológico por espectroscopia Mössbauer.
- 131 García Sevilla, J. A.:
Receptores opiáceos, endorfinas y regulación de la síntesis de monoaminas en el sistema nervioso central.
- 132 Rodríguez de Bodas, A.:
Aplicación de la espectroscopia de RPE al estudio conformacional del ribosoma y el tRNA.
- 136 Aragón Reyes, J. J.:
Interacción del Ciclo de los Purín Nucleótidos con el Ciclo del Ácido Cítrico en Músculo Esquelético de Rata durante el Ejercicio.
- 139 Genís Gálvez, J. M.:
Estudio citológico de la retina del camaleón.
- 140 Segura Cámara, P. M.:
Las sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble como catalizadores en química orgánica.
- 141 Vicent López, J. L.:
Efectos anómalos de transporte eléctrico en conductores a baja temperatura.
- 143 Nieto Vesperinas, M.:
Técnicas de prolongación analítica en el problema de reconstrucción del objeto en óptica.
- 145 Arias Pérez, J.:
Encefalopatía portosistémica experimental.
- 147 Palanca Soler, A.:
Aspectos Faunísticos y Ecológicos de Carábidos Altoaragoneses.
- 150 Vioque Cubero, B.:
Estudio de procesos bioquímicos implicados en la abscisión de la aceituna.
- 151 González López, J.:
La verdadera morfología y fisiología de Azotobacter: células germinales.
- 152 Calle García, C.:
Papel modulador de los glucocorticoides en la población de receptores para insulina y glucagón.
- 154 Alberdi Alonso, M.^a T.:
Paleoecología del yacimiento del Neógeno continental de Los Valles de Fuentidueña (Segovia).
- 156 Gella Tomás, F. J.:
Estudio de la fosforilasa kinasa de hígado y leucocitos: purificación, características y regulación de su actividad.
- 157 Margalef Mir, R.:
Distribución de los macrofitos de las aguas dulces y salobres del E. y NE. de España y dependencia de la composición química del medio.
- 158 Álvarez Fernández-Represa, J.:
Reimplantación experimental de la extremidad posterior en perros.
- 161 Tomás Ferré, J. M.^a:
Secreción y reutilización de trifosfato de adenosina (ATP) por sinaptosomas colinérgicos.
- 163 Ferrándiz Leal, J. M.:
Estudio analítico del movimiento de rotación lunar.

- 164 Rubió Lois, M.; Uriz Lespe, M.^a J., y Bibiloni Rotger, M.^a A.:
Contribución a la fauna de esponjas del litoral catalán. Esponjas córneas.
- 165 Velasco Rodríguez, V. R.:
Propiedades dinámicas y termodinámicas de superficies de sólidos.
- 166 Moreno Castillo, I.:
Ciclo anual del zooplancton costero de Gijón.
- 168 Durán García, S.:
Receptores insulínicos en hipotálamo de rata: localización subcelular y mecanismo (s) de regulación.
- 169 Martínez Pardo, R.:
Estudio del mecanismo secretor de hormona juvenil en oncopeltus fasciatus.
- 171 García Jiménez, J.:
Fusariosis del gladiolo: un estudio preliminar.
- 173 Fernández Aláez, C.:
Análisis estructural en sabinares de la provincia de León.
- 174 Furio Egea, J.:
Citokinas en agrios. Actividades endógenas, efectos fisiológicos y aplicaciones.
- 180 Moreno Rodríguez, J. M.:
Estudios ecológicos en jarales (cistus laurifolii): Variación anual de algunos factores del entorno y manifestaciones fenológicas.
- 182 Pons Vallés, M.:
Estudios espectroscópicos de fosfolípidos polimerizables.
- 183 Herrero Ruiz de Loizaga, V. J.:
Estudio de reacciones químicas por haces moleculares. Aplicación a la reacción $C_2H_5Br + KBr \rightarrow C_2H_6$.
- 193 Martín García, V. S.:
Utilización sintética en química orgánica de metales pesados como catalizadores. Oxidación asimétrica.

