



Neurotransmisores gaseosos

Maigualida Rodríguez¹.

Joaquín Domínguez

¹Nurociencias maiguarod@hotmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La función primordial se basa primariamente en la neurotransmisión química. Durante mucho tiempo se ha aceptado que esta comunicación entre las neuronas ocurre exclusivamente a través de la sinapsis. Sin embargo, existe evidencia convincente sobre la existencia de una nueva forma de comunicación interneuronal. En este artículo nos ocupamos de dos moléculas gaseosas producidas en el organismo, el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO), que no cumplen los criterios clásicos de los neurotransmisores pero que en muchos casos, llevan a cabo la comunicación entre las neuronas tan satisfactoriamente como los neurotransmisores típicos. El énfasis gira alrededor de la producción y la fusión fisiológica de éstos neurotransmisores gaseosos.

PALABRAS CLAVE: Neurotransmisores, óxido nítrico, monóxido de carbono.

GASOUS NEUROTRANSMITTERS

SUMMARY

Brain function is based primarily on chemical neurotransmission. For a long time it was believed that communication between neurons occurred exclusively via synaptic contacts. However, there is convincing evidence for the existence of a new form of interneuronal communication. In this article we will focus on two endogenously produced gaseous molecules, nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO), that do not fit the classic criteria for neurotransmitters but which, in many cases, mediate interneuronal communication as faithfully as the typical neurotransmitters. Recent data concerning their production and

physiological function are reviewed.

KEY WORDS: Neurotransmitters, nitric oxide, carbon monoxide.

INTRODUCCIÓN

La función del sistema nervioso se basa fundamentalmente en la neurotransmisión química. De acuerdo con el enfoque tradicional de la neurotransmisión, con cada estimulación nerviosa, la sustancia transmisora es liberada por exocitosis de las vesículas que la contienen en la neurona presináptica, difunde a través de la hendidura sináptica y se une a receptores específicos en la membrana de la neurona postsináptica. Este proceso permite una comunicación rápida entre las neuronas y asegura que la información fluya de una manera ordenada. Sin embargo, a este tipo de comunicación entre las neuronas se suman hoy mecanismos, complementarios o alternativos, en los cuales la sustancia transmisora difunde al espacio extracelular y actúa en sitios ubicados a una distancia mucho mayor que el ancho de la hendidura sináptica. Este tipo de comunicación entre las células nerviosas es cualitativamente diferente de la forma conocida previamente.

En efecto, en los años noventa, se identificó una nueva clase de moléculas transmisoras en el sistema nervioso^{1,2,3}. Estas sustancias, de naturaleza gaseosa, a diferencia de los neurotransmisores clásicos no son almacenadas en vesículas presinápticas, no son liberadas por exocitosis, y tampoco interactúan con receptores de membrana. En el presente artículo nos ocupamos de dos de estos neurotransmisores gaseosos: el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO).

ÓXIDO NÍTRICO

El interés por el NO como transmisor neuronal surgió con el hallazgo experimental de su liberación por las células granulosas del cerebelo cuando son expuestas a la acción de sustancias agonistas del glutamato⁴. El NO, identificado inicialmente con el nombre de factor de relajación derivado del endotelio⁵, es un gas con estructura de radical libre, extremadamente lábil y ligeramente soluble en diversos solventes, que difunde con relativa facilidad a través de las membranas biológicas.

La molécula de NO es sintetizada a partir de su precursor biológico, el aminoácido L-arginina, mediante la acción de la enzima sintetasa de óxido nítrico (NOS, por sus siglas en inglés, EC 1.14.13.39), la cual posee al hemo como grupo prostético responsable de la catálisis oxidativa y cuenta además con sitios de reconocimiento funcional para diversos donadores de electrones. Existen por lo menos tres isoformas de la NOS, de las cuales dos son constitutivas (NOSe, descubierta en el endotelio de los vasos sanguíneos, y NOSn, descubierta en las células nerviosas), y una inducible (NOSi) mediante un estímulo inmunológico. Las células que contienen las isoformas constitutivas producen NO en cantidades relativamente bajas y por cortos períodos de tiempo. En cambio, cuando la isoforma NOSi es inducida, son producidas grandes concentraciones de NO. La acción catalítica de las enzimas constitutivas es dependiente de calcio y calmodulina, mientras que la de la enzima inducible no muestra esta dependencia aún cuando posee sitios de unión tanto para calcio como para calmodulina⁶. En el sistema nervioso, la mayoría de las neuronas expresa primariamente la isoforma NOSn, si bien algunas neuronas también expresan la isoforma NOSe, aunque en diferentes proporciones, y, bajo ciertas condiciones, pueden ser inducidas para que expresen la forma inducible de la enzima.

En el cerebro, la localización de las neuronas que contienen NOSn es variada y extensa pero con una mayor proporción en el bulbo olfatorio y en las células granulosas del cerebelo.⁷ Por otra parte, con técnicas de inmunohistoquímica y de hibridización in situ, se ha demostrado que en el cerebro la enzima NOSn tiene una distribución que no se correlaciona con ningún otro neurotransmisor ^{8,9}. Así, en el cerebelo, la presencia de NOSn ocurre en las células granulosas glutaminérgicas y en las células en cesta GABAérgicas; mientras que, en la corteza cerebral, las neuronas que presentan NOSn son células que contienen somatostatina, neuropéptido Y, y ácido y-aminobutírico (GABA), y en el cuerpo estriado, la colocalización se presenta en neuronas que contienen somatostatina y neuropéptido Y. En el hipocampo, la NOSn se localiza solamente en las interneuronas GABAérgicas; mientras que, en las células piramidales de la región CA1-CA3, no observan cantidades detectables de NOSn sino de NOSe, como ocurre también en las células granulosas del giro dentado.¹⁰

En el cerebro de los humanos el NO es producido mediante la oxidación enzimática del grupo guanidina del aminoácido L-arginina para formar citrulina y NO con la producción intermedia de hidroxi-L-arginina. La reacción es dependiente del complejo calcio-calmodulina y tiene lugar en presencia de oxígeno y con la participación de tetrahidrobiopterrina como cofactor y de la forma reducida del fosfato dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH) como donador de electrones. La unión del complejo calcio-calmodulina a la NOSn es esencial para la producción de NO. La NOSn es activada por el complejo calcio-calmodulina después de que se produce un incremento en los niveles intracelulares de calcio provocado por la acción de aminoácidos excitadores como el glutamato.¹¹ Cuando el glutamato liberado por la neurona presináptica activa al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) de la neurona postsináptica el calcio entra al citosol, se une a la calmodulina y activa a la NOSn, la cual se encuentra físicamente unida al receptor NMDA por la proteína de densidad postsináptica-95 (PSD-95).¹² Esto proporciona una ruta directa para el calcio a través de los receptores NMDA que le permite alcanzar la NOSn casi inmediatamente (Fig. 1).

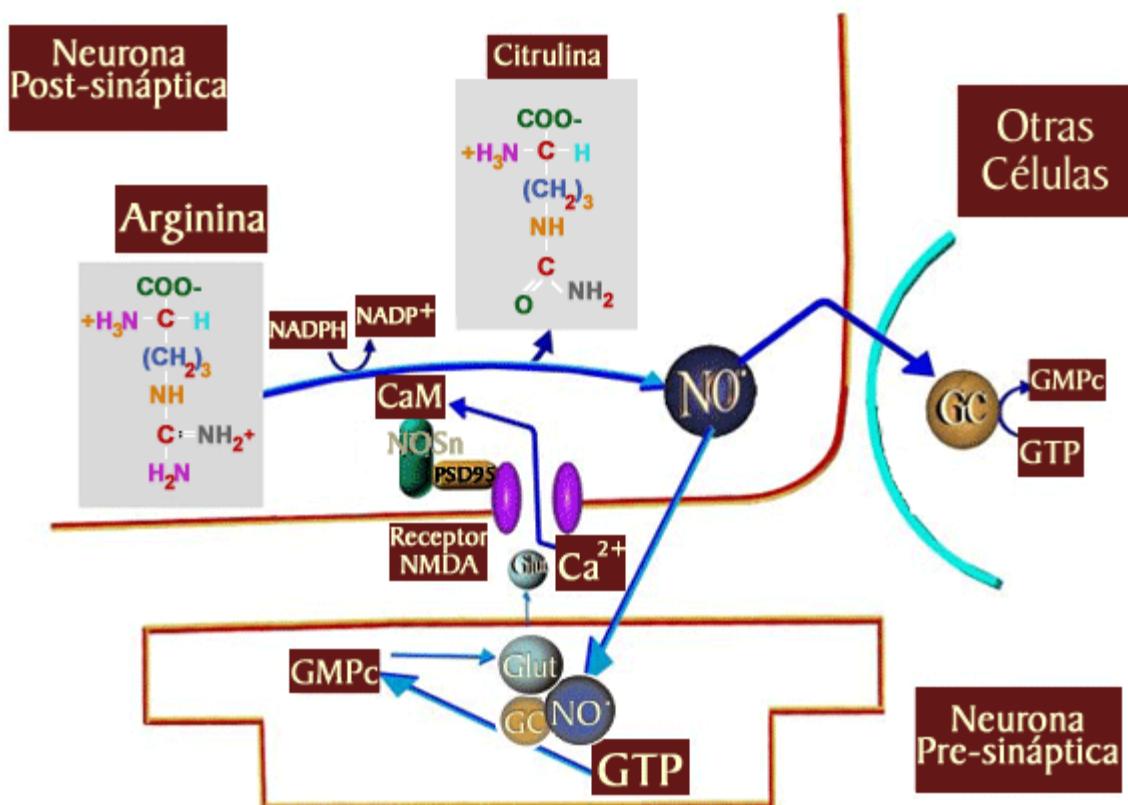


Figura 1. Activación de la sintetasa de óxido nítrico neuronal (NOSn) en el sistema nervioso central. CaM, calmodulina; GC, guanilato ciclase. Adaptado de Barañano et al (12) y Patel et al (13).

El NO no se almacena en la neurona postsináptica y su liberación se lleva a cabo por difusión simple hacia la neurona presináptica o a células vecinas (neuronas o astrocitos) para interactuar con la enzima guanilato ciclase soluble para producir GMPc¹³. El NO se une al hierro en el centro activo de la guanilato ciclase para iniciar un cambio conformacional en la enzima, con lo que se incrementa la actividad del dominio ciclase, y, por consiguiente la producción intracelular de GMPc. Los mecanismos exactos por los cuales el GMPc ejerce sus efectos biológicos son poco conocidos. No obstante, se sabe que el GMPc actúa como segundo mensajero y como tal puede estimular la liberación de glutamato, afectar la función de canales iónicos, facilitar la fosforilación de varias proteínas, o activar quinasas proteicas que intervienen en diversos eventos celulares. El NO producido en las neuronas también es capaz de difundir a los vasos sanguíneos cercanos y producir vasodilatación. Sin embargo, no todos los efectos del NO son mediados por el GMPc, ya que el NO puede interactuar con el oxígeno molecular o el radical superóxido para producir especies reactivas de nitrógeno que pueden modificar diversas macromoléculas incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos¹⁴.

La función precisa del NO en las neuronas permanece sin ser aclarada plenamente. Hay efectos directos e indirectos. Con bajas concentraciones ($<1\mu\text{M}$), predominan los efectos directos, es decir, aquellos que son mediados por la molécula de NO. Con altas concentraciones ($>1\mu\text{M}$), prevalecen los efectos indirectos del NO mediados por las especies reactivas de nitrógeno. En otras palabras, la concentración, y por lo tanto la fuente de NO, son los principales factores determinantes de los efectos biológicos del NO.¹⁵

Sin embargo, la amplia distribución de las neuronas que contienen NOSn en el sistema

nervioso central hace pensar que el NO podría estar involucrado en numerosas funciones. Una de las funciones atribuidas al NO se relaciona con la morfogénesis del sistema nervioso.¹⁶ Durante el desarrollo, el NO puede influenciar el establecimiento de la organización columnar de la corteza cerebral en vista de que, entre los días 15 y 19 de la gestación, la expresión de la NOSn se presenta selectivamente en la placa cortical. Asimismo, en el bulbo olfatorio se observa la presencia de la NOSn desde el día 15 hasta etapas tempranas de la vida postnatal. Esto ha llevado a proponer que el NO puede funcionar como factor trófico para el desarrollo de las neuronas, y determinar además cuales van a entrar en apoptosis. El NO también ha sido involucrado en los cambios que subyacen a la memoria y al aprendizaje.^{17,18,19} La atención se ha enfocado en algunas formas de plasticidad sináptica como la potenciación de larga duración en las células piramidales CA1 del hipocampo (cuyo correlato *in vivo* parece ser la memoria), donde la estimulación presináptica submáxima induce la liberación postsináptica de NO, el cual actúa en el terminal presináptico para incrementar la liberación del neurotransmisor y, por consiguiente, la respuesta postsináptica. Adicionalmente, el NO ha sido involucrado en el proceso de transducción de varias modalidades sensoriales. En la vía visual, por ejemplo, el NO interviene en diversos procesos que van desde la transmisión sináptica de los bastones con las células bipolares hasta el control de la excitabilidad neuronal en la corteza visual.²⁰ En los órganos neuroendocrinos, la localización de las neuronas NOSn cercana a las neuronas productoras de hormonas, como ocurre con las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo, sugiere que el NO podría mediar una variedad de importantes funciones neuroendocrinas.²¹

En el sistema nervioso periférico, el NO actúa como neurotransmisor en las fibras nerviosas no adrenérgicas no colinérgica (NANC) para mediar algunas funciones gastrointestinales y genitourinarias. Así, por ejemplo, el NO es el mediador en la relajación de los músculos del fundus gástrico que se produce cuando son estimulados sus nervios intrínsecos²²; en el intestino, el NO difunde de las neuronas del plexo mientérico hacia las células de músculo liso adyacentes para provocar su relajación²³; y, en el aparato genito-urinario, el NO es el neurotransmisor de los nervios que inervan los cuerpos cavernosos del pene. La estimulación de estos nervios permite la erección del pene.²⁴

Por otra parte, la sobreproducción de NO en el cerebro puede tener un papel en la patogénesis de ciertos trastornos neurodegenerativos y en algunas formas de neurotoxicidad. La destrucción neuronal que se presenta en los casos de excitotoxicidad puede ser desencadenada por un exceso de glutamato en el espacio extracelular.²⁵ La estimulación prolongada de los receptores NMDA por parte del glutamato provoca el ingreso masivo de calcio al interior de la célula con la consiguiente sobreproducción de NO, el cual, una vez liberado, estimula la liberación de glutamato en las células vecinas al tiempo que sensibiliza a los receptores NMDA a la acción excitatoria del glutamato. Por otra parte, el incremento en la entrada de calcio hasta alcanzar niveles citotóxicos desencadena una sucesión de reacciones químicas mediadas por enzimas proteasas, endonucleasas y fosfolipasas que provocan, entre otras cosas, la desintegración de proteínas y fosfolípidos en la membrana celular. Adicionalmente, el NO interviene de una manera directa en el proceso de neurodegeneración a través de la inhibición irreversible del complejo 1 (NADH deshidrogenasa) mitocondrial,

mediante la nitrosilación de los grupos tioles del complejo enzimático, con lo cual se inhibe la respiración mitocondrial y, por consiguiente, la producción de ATP.²⁶

MONÓXIDO DE CARBONO

El CO no ha sido estudiado tan intensamente como el NO. Sin embargo, diversos grupos de investigadores asignan al CO muchos de los atributos del NO incluyendo su rol como molécula transmisora en el sistema nervioso.^{12,27,28} En el cerebro, el CO es producido en mayor concentración que el NO y por tratarse de una molécula más estable presenta efectos más prolongados en el tiempo y el espacio.²⁹

El mecanismo primario para la formación del CO es el metabolismo del grupo hemo. El proceso de degradación del hemo consiste en una serie de oxidaciones autocatalíticas llevadas a cabo por una enzima única, la hemo oxigenasa (HO, EC 1.14.99.3). El núcleo protoporfirínico del hemo se transforma en CO, hierro y biliverdina por acción de la hemo oxigenasa (Fig. 2). La reacción requiere de donadores de electrones como NADPH y citrocromo P-450 reductasa. La biliverdina es rápidamente reducida a bilirrubina debido a los altos niveles de la enzima biliverdina reductasa.

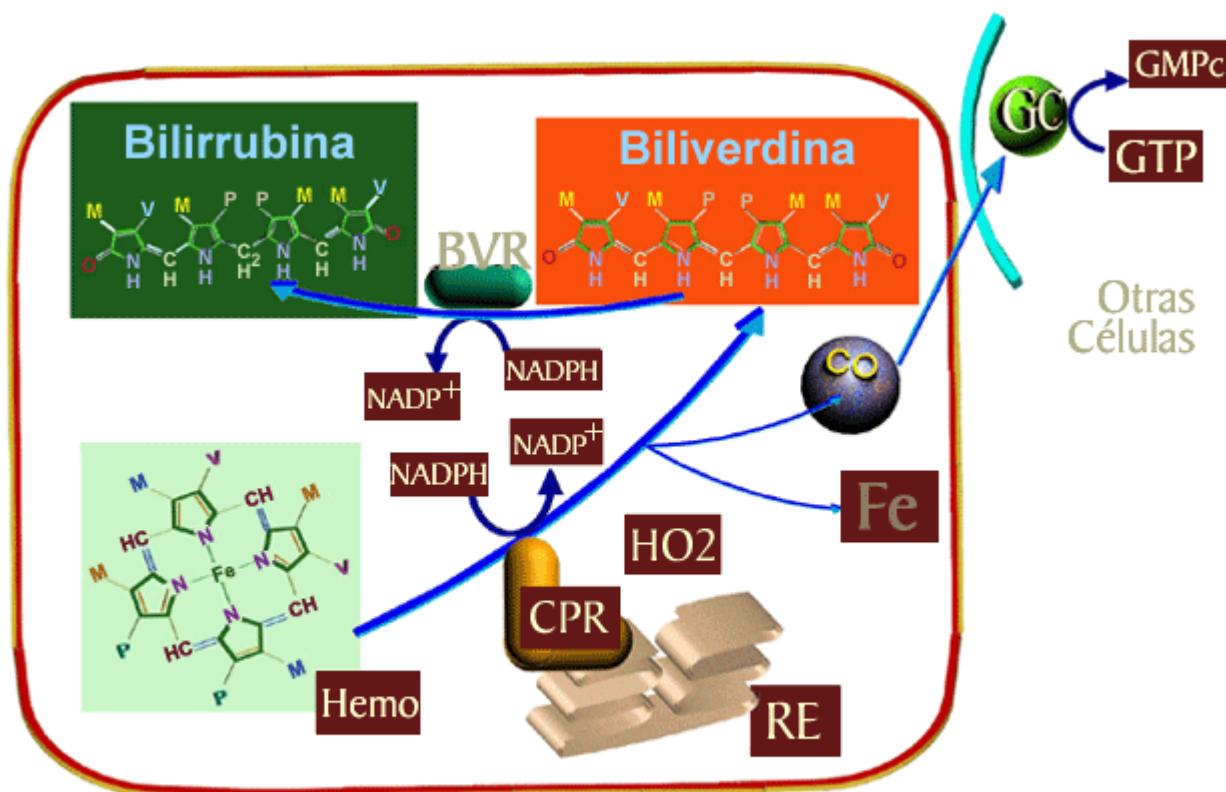


Figura 2. Generación de CO en el sistema nervioso central por la acción de la hemo oxigenasa – 2 (HO2). BVR, biliverdina reductasa; CPR citocromo P450 reductasa; GC, guanilato ciclase; M, metil; P, propionato; V, vinil; RE, retículo endoplasmático. Adaptado de Barafano et al (12).

De la enzima HO se han descrito isoformas inducibles y no inducibles. La enzima inducible o HO-1 está presente en altas concentraciones en el bazo y el hígado, y la forma no inducible o constitutiva es la HO-2 que se encuentra ampliamente distribuida en el cuerpo pero con

mayor concentración en el cerebro²⁷ En este órgano, las mayores concentraciones de HO-2 han sido localizadas en el bulbo olfatorio, el cerebelo, el hipocampo, el hipotálamo, y los núcleos pontinos²⁹ Las dos enzimas, que son productos de genes diferentes, tienen poco en común en lo que se refiere a peso molecular, estructura primaria, antigenicidad, sensibilidad al calor y respuesta a los inductores. La enzima HO-2 se localiza exclusivamente en el retículo endoplasmático cuyas membranas se fusionan con la membrana plasmática donde el CO podría ser formado y liberado, y su activación se inicia con la entrada de calcio a la célula para activar la quinasa proteica C que a su vez se encarga de fosforilar a la HO-2 aumentando su actividad catalítica.³⁰

El CO es un neurotransmisor asociado con el mantenimiento fisiológico de la concentración de GMPc en las neuronas. Una vez formado, el CO ejerce sus efectos biológicos principalmente a través de la activación de la enzima guanilato ciclase soluble, aunque con menor potencia que el NO, para estimular la formación de GMPc, posiblemente por una vía no glutaminérgica.³¹ Hasta ahora se desconoce si algún neurotransmisor específico regula la síntesis del CO tal como ocurre con el glutamato y la producción de NO. Como mecanismos alternos de la acción del CO se ha descrito la activación de las enzimas ciclooxygenasa y la sintetasa de endoperóxidos, así como la inhibición de la citocromo P-450 reductasa.³²

El CO era conocido como una molécula tóxica para el organismo debido a la alta afinidad de la hemoglobina por él. Sin embargo, se ha demostrado que en bajas concentraciones puede jugar un papel fisiológico. En una variedad de estudios se ha demostrado que el CO puede modular importantes funciones fisiológicas. Así, por ejemplo, la producción de CO en el hipotálamo ha sido asociada con la inhibición de la liberación de hormonas involucradas en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, con la estimulación de la liberación de la hormona GnRH, y con el control de la secreción de oxitocina y vasopresina.³³ Por otra parte, se ha demostrado que el CO producido en el cerebro inhibe la captación de dopamina y glutamato en el cuerpo estriado y el hipocampo, respectivamente,³⁴ regula el tono vascular, juega un rol en la regulación central de la presión arterial, y es un factor protector de las neuronas durante la hipoxia³⁵ El CO también está presente en el sistema nervioso autónomo: en el tracto urogenital las neuronas HO-2 se encuentran en el ganglio pélvico y en las fibras nerviosas que inervan los músculos bulboesponjosos que median la eyaculación,³⁶ y, en el intestino, donde el CO relaja el esfínter anal interno³⁷ e hiperpolariza las células de músculo liso circular del yeyuno.³⁸

Sin embargo, hay que tener presente que una exposición prolongada al CO provoca disfunciones en las neuronas cerebrales. Así, por ejemplo, en la sustancia nigra, los niveles elevados de CO pueden contribuir con la patogenia de la enfermedad de Parkinson³⁵ y, en la corteza frontal, provocan una disminución en la concentración neuronal de serotonina.²⁹ Por otra parte, en pacientes con errores innatos del metabolismo que se caracterizan por una disminución en la síntesis del hemo, la disminución en la concentración de CO también afecta la función neuronal. Un ejemplo de esta situación se presenta en la porfiria aguda intermitente con un aumento en la producción de vasopresina en el hipotálamo.³³

Finalmente, es necesario mencionar que existe un cierto paralelismo en las acciones fisiológicas de los sistemas generadores de NO y CO en el organismo. Por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, aproximadamente el 50% de las neuronas del plexo mientérico del intestino presentan una colocalización de HO-2 y NOSn, lo que sugiere que el CO y el NO podrían funcionar como cotransmisores en la estimulación de la guanilato ciclase soluble para causar la relajación del músculo liso.³⁹ La forma exacta de cómo ellos funcionan como cotransmisores permanece sin establecerse. En otro ejemplo, en el cuerpo carotídeo, las células del glomus son capaces de sintetizar CO mientras que la producción de NO está concentrada en las dendritas del nervio del seno carotídeo. En este caso, el NO actúa como un neurotransmisor retrogrado en las células del glomus para influenciar la liberación de CO que es un regulador fisiológico de la actividad del cuerpo carotídeo como quimiorreceptor.⁴⁰ Por lo tanto, es concebible que estas sustancias puedan actuar de una manera coordinada en otras partes del cuerpo.

REFERENCIAS

1. **Dawson T, Snyder S.** Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J Neurosc* 1994; 14: 5147-5159.
2. **Markow KM.** Nitric oxide and carbon monoxide: a new class of signal molecules. *Usp Fiziol Nauk* 1996; 27: 30-43.
3. **Haley JE.** Gases as neurotransmitters. *Essays Biochem* 1998; 33: 79-91.
4. **Garthwaite J, Charles SL, Chess-William R.** Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336: 385-388.
5. **Ignarro IJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G.** Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9269.
6. **Marletta MA.** Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell* 1994; 78: 927-930.
7. **Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH.** Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990; 347: 768-770.
8. **Bredt DS, Glatt CE, Hwang PM, Fotuhi M, Dawson TM, Snyder SH.** Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron* 1991; 7: 615-624.
9. **Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH.** Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7797-7801.
10. **Dinerman JL, Dawson TM, Schell MJ, Snowman A, Snyder SH.** Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4214-4218.
11. **Garthwaite J.** Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991; 14: 60-67.
12. **Barañano DE, Ferris CD, Snyder SH.** Atypical neural messengers. *Trends Neurosci* 2001; 24: 99-106.

13. **Patel KP, Li YF, Hirooka Y.** Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Exp Biol Med* 2001; 226: 814-824.
14. **Beltran B, Orsi A, Clementi E, Moncada S.** Oxidative stress and S-nitrosylation of protein in cells. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 953-960.
15. **Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F.** Novel effects of nitric oxide. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 203-236.
16. **Edelman GM, Gally JA.** Nitric oxide: linking space and time in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1161-1162.
17. **Schuman EM, Madison DV.** Nitric oxide and synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 153-183.
18. **Hawkins RD, Son H, Arancio O.** Nitric oxide as a retrograde messenger during long term potentiation in hippocampus. *Prog Brain Res* 1998; 118: 155-172.
19. **Prast H, Philippu A.** Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 51-68.
20. **Cudeiro J, Rivadulla C.** Sight and insight-on the physiological role of nitric oxide in the visual system. *Trends Neurosci* 1999; 22: 109-116.
21. **Brann DW, Bhat GK, Lamar CA, Masesh VB.** Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinol* 1997; 65: 385-395.
22. **D'Amato M, Curro D, Montuschi P.** Evidence for dual components in the non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the rat gastric fundus: role of endogenous nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide. *J Auton Nerv Syst* 1992; 37: 173-186.
23. **Boeckxstaens GE, Pelckmans PA.** Nitric oxide and the non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1997; 118: 925-937.
24. **Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TSK, Snyder SH.** Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-403.
25. **Bashkatova VG, Rayevsky KS.** Nitric oxide in mechanisms of brain damage induced by neurotoxic effect of glutamate. *Biochemistry* 1998; 63: 866-873.
26. **Moncada S.** Nitric oxide and cell respiration: physiology and pathology. *Verh k Acad Geneeskd Belg* 2000; 62: 171-179.
27. **Maines MD.** Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. *FASEB J* 1988; 2: 2557-2568.
28. **Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH.** Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1993; 259: 381-384.
29. **Maines MD.** The heme oxygenase system and its functions in the brain. *Cell Mol Biol* 2000; 46: 573-585.
30. **Dore S, Takahashi M, Ferris CD, Zakhary R, Hester LD, Guastella D, Snyder SH.** Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2445-2450.
31. **Maines MD.** The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 517-554.
32. **Hartsfield CL.** Cross talk between carbon monoxide and nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 301-307.
33. **Mancuso C, Prezlosi P, Grossman AB, Navarra P.** The role of carbon monoxide in the regulation of neuroendocrine function. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 225-229.
34. **Taskiran D, Kutay FZ, Pogun S.** Effect of carbon monoxide on dopamine and glutamate

- uptake and cGMP levels in rat brain. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 168-174.
- 35. **Johnson RA, Johnson FK.** The effects of carbon monoxide as a neurotransmitter. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 709-713.
 - 36. **Barañano DE, Snyder SH.** Neural roles for heme oxygenase: contrasts to nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10996-11002.
 - 37. **Chakder S, Cao GY, Lynn RB, Rattan S.** Heme oxygenase activity in the internal anal sphincter: effects of non adrenergic, non cholinergic nerve stimulation. *Gastroenterology* 2000; 118: 477-486.
 - 38. **Miller SM, Reed D, Sarr MG, Farrugia G, Szurszewski JH.** Haem oxygenase in enteric nervous system of human stomach and jejunum and co-localization with nitric oxide synthase. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 121-131.
 - 39. **Foresti R, Motterlini R.** The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis. *Free Radic Res* 1999; 31: 459-475.
 - 40. **Prabhakar NR.** Gases as chemical messenger in the carotid body. Rol of nitric oxide and carbon monoxide in chemoreception. *Adv Exp Med Biol* 1995; 393: 309-312.