



El viaje del GABA: desde su primera síntesis hasta su impacto en la medicina del sistema nervioso



José Luis Viveros Ceballos. Laboratorio 203, Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos, Mexico.

e-mail: jlv@uaem.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0202-4180>

Javier Ulises Sánchez Morales. Laboratorio 203, Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos, Mexico

e-mail: javier.sanchezmr@uaem.edu.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-4751>

Resumen

Este artículo recorre la historia del ácido γ -aminobutírico (GABA), desde su primera síntesis en el siglo XIX hasta su reconocimiento como el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Se describen, su papel en la sinapsis GABAérgica y la forma en que su estudio impulsó el desarrollo de agentes neuroactivos. Asimismo, se destaca cómo la química del GABA sigue inspirando nuevas estrategias de diseño de moléculas con potencial terapéutico.

Palabras clave

GABA; neurotransmisión inhibitoria; sinapsis GABAérgica; agentes neuroactivos; diseño de fármacos.

Cite este artículo así:

APA: Viveros-Ceballos, J. Sánchez-Morales, J. (2026). *El viaje del GABA: desde su primera síntesis hasta su impacto en la medicina del sistema nervioso*. *Quimiofilia*, 2026, 5, (1), 12-17.

MDPI y JACS: Viveros-Ceballos, J.; Sánchez-Morales, J.; *Quimiofilia*, 2026, 5, 1, 12-17.

DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla2026511217>

Recibido: 8 de mayo 2026. Aceptado: 24 de junio 2026.

Publicado: 15 de julio de 2026.

www.quimiofilia.com. ISSN: 2683-2364. Registro IMPI: 2052060
QUIMIOFILIA. Reserva de derechos al uso exclusivo 2022: 04-2019-062013201300-203

Reflexión rápida

¿Cómo una molécula tan simple llegó a convertirse en una de las claves para entender el sistema nervioso y tratar algunas de sus enfermedades?

Curso de 2 minutos

Neurotransmisor inhibitorio: es una molécula mensajera que reduce la probabilidad de que una neurona genere una señal eléctrica. En lugar de “encender” la actividad nerviosa, ayuda a frenarla, modularla y mantener su equilibrio. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central de los mamíferos, por lo que resulta esencial para evitar la sobreexcitación neuronal.

Sinapsis GABAérgica: es el proceso de comunicación entre neuronas mediado por GABA. Comienza con su síntesis a partir de glutamato en la neurona presináptica; continúa con su liberación al espacio sináptico y su unión a receptores específicos en la neurona postsináptica; y concluye con su recaptura o degradación. Este ciclo no sólo permite regular la excitabilidad del sistema nervioso, sino que también ofrece distintos blancos biológicos para el diseño de agentes neuroactivos.

Mini Biografía

Eugene Roberts, (1920–2016). Neurocientífico estadounidense quien reportó en 1950 el descubrimiento del ácido γ -aminobutírico (GABA) en el cerebro. Sus investigaciones fueron fundamentales para establecer al GABA como el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central de los mamíferos y para impulsar el desarrollo de la neuroquímica GABAérgica.



Introducción

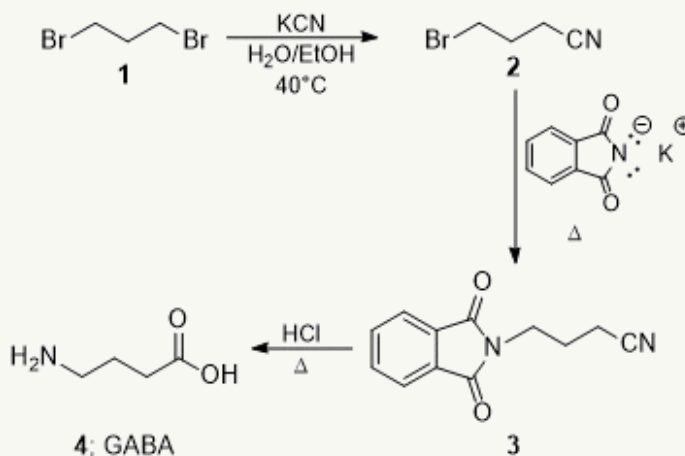
Pocas moléculas han tenido un recorrido tan singular como el ácido γ -aminobutírico, mejor conocido como GABA. A primera vista, su estructura parece modesta: una pequeña molécula, sin la espectacularidad arquitectónica de los productos naturales ni la complejidad visual de muchos de los fármacos modernos. Y, sin embargo, detrás de esa aparente sencillez se esconde una historia fascinante, en la que convergen la química orgánica, la neuroquímica, la farmacología y la medicina. La trayectoria del GABA muestra con claridad cómo una sustancia inicialmente vista como una curiosidad química puede terminar transformando la comprensión de nuestra fisiología y orientar el desarrollo de nuevos fármacos.

La historia comienza, en el laboratorio químico. El GABA **4** fue sintetizado por primera vez en 1883 (Esquema 1), antes de que se sospechara su relevancia biológica.¹ Durante décadas no se comprendió su relevancia biológica y se le consideró una molécula más dentro del universo de los compuestos orgánicos. Nadie imaginaba que aquel compuesto, que ni siquiera pertenece al grupo de los α -aminoácidos que forman proteínas, sería el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central de los mamíferos.² Este desfase histórico entre las observaciones documentadas en los laboratorios de síntesis y el posterior esclarecimiento de su función biológica subraya la naturaleza profundamente interdisciplinaria de la ciencia: la síntesis química logró aislar y caracterizar la estructura, mientras que la fisiología y la neurobiología aportaron el contexto funcional indispensable para dimensionar su impacto.

El gran giro ocurrió en 1950, cuando Eugene Roberts y Sam Frankel, trabajando con extractos libres de proteínas de cerebro de mamífero, utilizaron técnicas de cromatografía en papel y tinción con ninhidrina para identificar un compuesto amínico que aparecía en concentraciones inusualmente altas en el tejido cerebral.^{3,4} Esa escena debió de ser emocionante: una molécula recién descubierta en el cerebro, presente en abundancia, y aun así silenciosa, como si esperara varias décadas para mostrar su verdadero papel.

Poco a poco, ese silencio empezó a adquirir significado. En 1957 se identificó al GABA como el “Factor I”, una sustancia presente en extractos de cerebro y médula espinal capaz

de inhibir neuronas de crustáceos.⁵ Más adelante, distintos estudios electrofisiológicos ayudaron a establecer que el GABA no era simplemente un metabolito acumulado en el tejido nervioso, sino un mensajero químico con función inhibitoria.⁶ Ese cambio de perspectiva fue decisivo ya que, hasta entonces, la neuroquímica se había desarrollado alrededor de neurotransmisores excitadores o activadores. El GABA mostró que el cerebro no sólo funciona gracias a señales que encienden, sino también gracias a señales que frenan, modulan y ponen límites. En otras palabras, entender la actividad cerebral exigía comprender también sus meca-



Esquema 1. Primera ruta sintética del ácido γ -aminobutírico(**4**; GABA) reportada por Siegmund Gabriel en 1883.^{1a}

nismos de regulación, en los que el GABA era protagonista. Desde el punto de vista químico, el GABA posee rasgos que resultaron ser mucho más importantes de lo que podría pensarse. Es una molécula pequeña (peso molecular de 103.12 g/mol), y altamente hidrosoluble (130 g/100 mL a 25 °C) y con una marcada hidrofiliidad, reflejada en su coeficiente de partición (LogP) de -3.17. A pH fisiológico se encuentra predominantemente como un zwitterión, exhibiendo valores de pKa de 4.03 para el grupo carboxilo y 10.56 para el grupo amino (Figura 1).^{1b,7} Además, su conformación no es rígida: puede adoptar distintas disposiciones espaciales según el en-

1. a) Gabriel, S. Über die γ -Amidobuttersäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2665; b) Zhang, Q.; Zhu, L.; Li, H.; Chen, Q.; Li, N.; Li, J.; Zhao, Z.; Xiao, D.; Tang, T.; Bi, C.; et al. Insights and progress on the biosynthesis, metabolism, and physiological functions of gamma-aminobutyric acid (GABA): a review. *PeerJ* **2024**, *12*, e18712.
2. a) Awapara, J.; Landua, A.; Fuerst, R.; Seale, B. Free γ -aminobutyric acid in brain. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187*, 35–39; b) Oketch-Rabah, H.A.; Madden, E.F.; Roe, A. L.; Betz, J. M. United States Pharmacopeia (USP) safety review of gamma-aminobutyric acid (GABA). *Nutrients* **2021**, *13*, 2742.
3. a) Roberts, E.; Frankel, S. γ -Aminobutyric acid in brain. *Fed. Proc.* **1950**, *9*, 219; b) Braga, J. D.; Thonggam, M.; Kumrunsee, T. Gamma-aminobutyric acid as a potential postbiotic mediator in the gut–brain axis. *npj Sci. Food*, **2024**, *8*,

4. Roberts, E.; Frankel, S. γ -Aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187*, 55–63.
5. a) Bazemore, A.; Elliot, K.; Florey, E. Isolation of factor J. *Neurochem.* **1957**, *1*, 334–339; b) Franchini, L.; Orlandi, C. Deorphanization of G protein coupled receptors: a historical perspective. *Mol. Pharmacol.* **2024**, *105*, 374–385.
6. a) Krnjević, K.; Schwartz, S. The action of γ -aminobutyric acid on cortical neurones. *Exp. Brain Res.* **1967**, *3*, 320–336; b) Curtis, D. R.; Hösl, L.; Johnston, G. A. R. A pharmacological study of the depression of spinal neurones by glycine and related amino acids. *Exp. Brain Res.* **1968**, *6*, 1–18.
7. National Center for Biotechnology Information. (2026). PubChem Compound Summary for CID 119, Gamma-Aminobutyric Acid. Recuperado el 10 de junio de **2026** de PubChem - NIH.



torno. Así, en solución acuosa, el zwitterión prefiere adoptar conformaciones extendidas (anti), manteniendo sus grupos voluminosos y cargados (el NH_3^+ y el resto de la cadena con el COO^-) lo más alejados posible para minimizar la repulsión estérica.⁸ Esa flexibilidad conformacional, que podría parecer un dato de fisicoquímica sin mayores consecuencias, terminó siendo crucial para entender su comportamiento biológico.⁹ Una molécula flexible puede adaptarse a las cavidades de distintas proteínas, y esa capacidad

de ajuste ayuda a explicar por qué el universo GABAérgico abrió tantas posibilidades farmacológicas.

Con el tiempo, esta observación se convertiría en una idea central para la química farmacéutica: si la flexibilidad del GABA condiciona su reconocimiento molecular, entonces restringir esa flexibilidad puede ser una estrategia poderosa para diseñar análogos más selectivos y potentes.

Pero antes de llegar al diseño de fármacos, fue necesario comprender lo esencial de la sinapsis GABAérgica. Hoy sabemos que el GABA se sintetiza a partir del glutamato por acción de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), con piridoxal fosfato como cofactor. Después se almacena en vesículas de la neurona presináptica y, cuando llega el estímulo adecuado, se libera al espacio sináptico, donde interactúa con receptores específicos. Una vez cumplida su función, el sistema debe restablecer el equilibrio: el GABA es recapturado por la neurona presináptica o por células gliales, y posteriormente puede ser metabolizado por la GABA aminotransferasa (GABA-AT), cerrando así el ciclo (Esquema 2).¹⁰

Lo importante, desde un punto de vista práctico, es notar que este proceso no es sólo un fenómeno biológico elegante; es también un mapa de oportunidades químicas. Cada etapa:

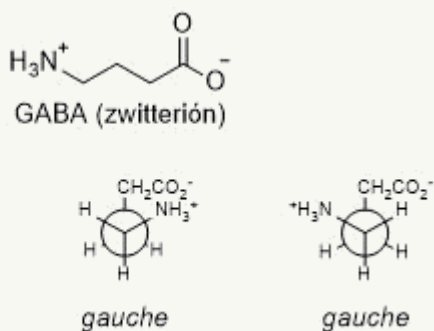
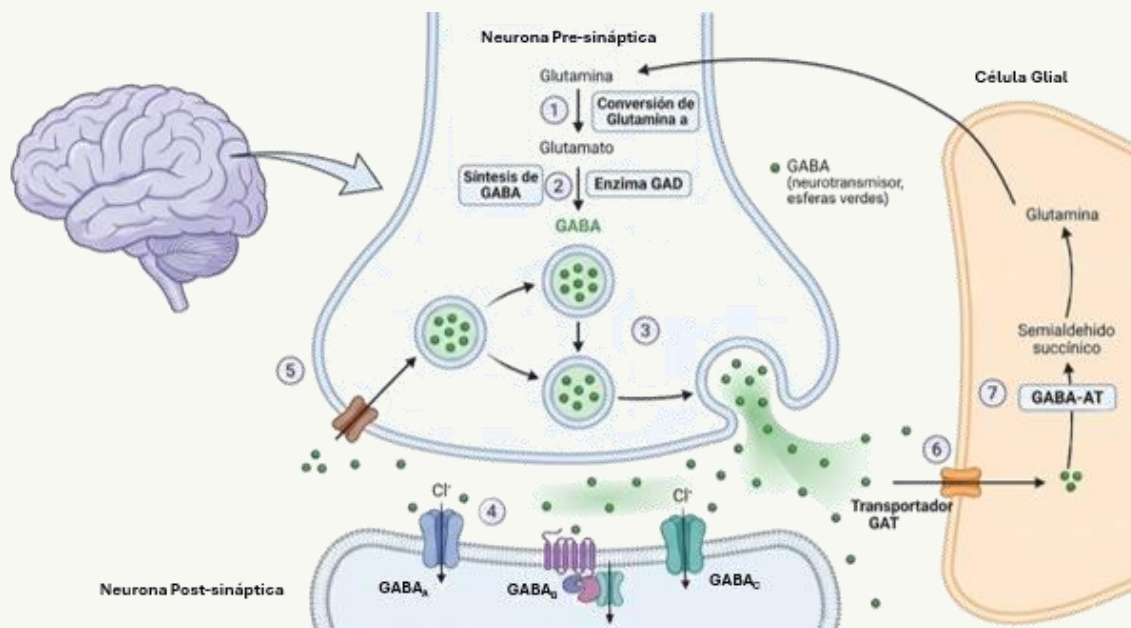


Figura 1. Estructura zwitteriónica y ejemplos de algunos conformeros del GABA. En solución predomina la conformación extendida (anti).⁸



Esquema 2. Mapa conceptual del ciclo sináptico GABAérgico: síntesis 2, almacenamiento, liberación 3, interacción con receptores 4, recaptura 5 y degradación metabólica 6-7.^{3b}

8. Clift, M.; Ji, H.; Deniau, G.; O'Hagan, D.; Silverman, R. Enantiomers of 4-amino-3-fluorobutanoic acid as substrates for γ -aminobutyric acid aminotransferase. Conformational probes for GABA binding. *Biochemistry* **2007**, *46*, 13819–13828.

9. Majumdar, D.; Guha, S. Conformation, electrostatic potential and pharmacophoric pattern of GABA (γ -aminobutyric acid) and several GABA inhibitors. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1988**, *180*, 125–140.

10. Ravasz, D.; Kacso, G.; Fodor, V.; Adam-Vizi, V.; Chinopoulos, C. Catabolism of GABA, succinic semialdehyde or gamma-hydroxybutyrate through the GABA shunt impair mitochondrial substrate-level phosphorylation. *Neurochem. Int.* **2017**, *109*, 41–53.



síntesis, liberación, reconocimiento, recaptura y degradación, puede convertirse en un blanco terapéutico.

En el centro de esta historia están los receptores GABAérgicos. No hace falta entrar en los detalles de sus subunidades o cascadas de señalización para apreciar su importancia. Basta entender que existen dos grandes modos de respuesta. Por un lado, los receptores ionotrópicos, especialmente el receptor GABAA, responden de manera rápida: cuando el GABA se une, se abre un canal que favorece la entrada de iones cloruro y reduce la excitabilidad de la neurona.¹¹ Es un freno casi inmediato, una forma de impedir que la señal eléctrica se des controle. Por otro lado, los receptores metabotrópicos GABAB operan de manera más lenta y moduladora, a través de proteínas G y cambios en la conductancia iónica, produciendo también un efecto inhibitorio, pero por una vía más indirecta y sostenida.¹² Históricamente también se ha hablado de receptores GABAC, especialmente en ciertos contextos farmacológicos y de clasificación.¹³

Esta distinción entre respuestas rápidas y respuestas moduladoras fue crucial para la farmacología. La inhibición neuronal no es un fenómeno único ni uniforme; tiene tiempos, intensidades y mecanismos distintos. Y ahí aparece una de las ideas más valiosas que dejó el estudio del GABA: no siempre es necesario diseñar un agonista que imite exactamente al neurotransmisor para intervenir en su sistema. A veces basta con potenciar su acción, bloquear su degradación o prolongar su permanencia en la sinapsis. En ese sentido, el sistema GABAérgico enseñó a los químicos farmacéuticos que la actividad biológica puede modificarse modulando todo el entorno molecular de la señalización, dando lugar a estrategias racionales como la modulación alostérica y la inhibición enzimática, conceptos que se ilustran en los siguientes ejemplos.

Un ejemplo emblemático de esta lógica es el de las benzodiazepinas. Su descubrimiento dio impulso a la investigación del GABA y, de hecho, ayudó a consolidar la idea de que la modulación alostérica podía tener un valor terapéutico extraordinario.¹⁴ Compuestos como el clordiazepóxido **5** y el diazepam **6** no son copias estructurales del GABA; actúan potenciando la respuesta del receptor GABAA. Mientras que el GABA actúa como un ligando ortostérico —uniéndose directamente a la interfaz de las subunidades α y β para abrir el canal iónico (GABAA)—, las benzodiazepinas

se unen a un sitio alostérico topológicamente distinto, ubicado entre las subunidades α y γ . Al interactuar con este sitio alternativo, inducen un cambio conformacional que aumenta la afinidad del receptor por el GABA natural, incrementando la frecuencia de apertura del canal de cloruro sin abrirlo por sí mismas.¹⁵ La trascendencia de esta familia no fue sólo clínica, por sus efectos ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos y relajantes musculares; también fue conceptual. Mostró que una molécula podía ejercer una influencia profunda sobre el sistema GABAérgico sin ocupar el mismo papel del neurotransmisor natural. Esa idea abrió el camino a toda una generación de moduladores, agonistas, antagonistas e inhibidores enzimáticos.

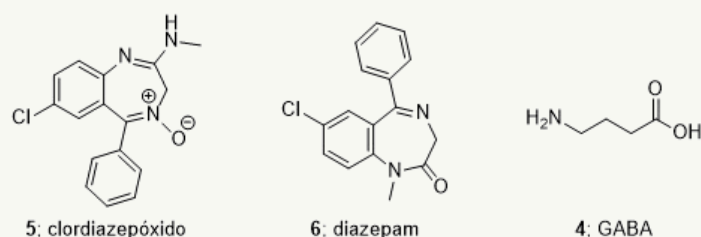


Figura 2. Estructuras químicas de benzodiazepinas representativas (clordiazepóxido **5** y diazepam **6**) frente a la molécula de GABA, ilustrando la ausencia de homología estructural directa.

Sin embargo, el desarrollo de agentes neuroactivos inspirados en GABA enfrentó desde muy pronto un problema crítico: el propio GABA no es un buen fármaco para administrarse como tal. Su elevada polaridad y su escasa lipofili dad dificultan que atraviese la barrera hematoencefálica.¹⁶ El reto era claro: ¿cómo conservar la relación estructural con el GABA para intervenir en el sistema GABAérgico y, al mismo tiempo, construir moléculas capaces de llegar al cerebro y actuar de manera selectiva? Esta pregunta impulsó buena parte de la creatividad sintética en el área.

Una primera estrategia consistió en aumentar la lipofili dad mediante análogos de cadena abierta. En esa línea surgieron compuestos como el fenibut **7** y el baclofeno **8** (Figura 3), obtenidos al introducir grupos aromáticos en el esqueleto del ácido γ -aminobutírico.¹⁷ Más allá de su importancia farmacológica, estos ejemplos revelan otro aspecto fundamental: en el cerebro, la quiralidad importa. Los receptores biológicos son entornos tridimensionales alta-

11. Ghit, A.; Assal, D.; Al-Shami, A.; Hussein, D. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* **2021**, *19*, 123.

12. Terunuma, M. Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2018**, *94*, 390–411.

13. Enz, R.; Cutting, G. Molecular composition of GABAC receptors. *Vision Res.* **1998**, *38*, 1431–1441.

14. Sternbach, L. The benzodiazepine story. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1–7.

15. a) Haefely, W.; Kulcsar, A.; Möhler, H.; et al. Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **1975**, *14*, 131–151; b) Burman, R.; Rosch, R.; Wilmschurst, J.; Sen, A.; Ra-

mantani, G.; Akerman, C.; Raimondo, J. Why won't it stop? The dynamics of benzodiazepine resistance in status epilepticus. *Nat. Rev. Neurol.* **2022**, *18*, 428–441.

16. a) Chagnot, A.; Montagne, A. The blood-brain barrier. *Curr. Biol.* **2025**, *35*, R1010–R1015; b) Piper, K.; Kumar, J. I.; Domino, J.; Tuckek, C.; Vogelbaum, M. A. Consensus review on strategies to improve delivery across the blood-brain barrier including focused ultrasound. *Neuro-Oncol.* **2024**, *26*, 1545–1556.

17. Bowery, N.; Hill, D.; Hudson, A. (–)-Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature* **1980**, *283*, 92–94.



mente asimétricos, lo que obliga a distinguir entre el eutómero (el enantiómero que posee la actividad farmacológica deseada) y el distómero (el enantiómero inactivo, menos activo o responsable de efectos adversos). El baclofeno **8** ilustra este principio, estudios farmacológicos han establecido que su eutómero es el (R)-baclofeno **8**, el cual es significativamente más activo y selectivo sobre el receptor GABAB que su contraparte (S)-baclofeno **8**, el distómero.¹⁸ No se trata de un detalle pequeño, sino de una prueba de que el sistema nervioso reconoce formas tridimensionales con una precisión extraordinaria. Para la síntesis orgánica y la química farmacéutica, esto significa que diseñar una molécula neuroactiva no es sólo decidir qué grupos funcionales colocar, sino también cómo se ordenan en el espacio.



Figura 3. Se muestra la estructura del fenibut **7** y la diferenciación estereoquímica entre el (R)-baclofeno **8** (eutómero) y el (S)-baclofeno **8** (distómero).

Siguiendo esta misma línea de optimización estructural, la búsqueda de análogos lipofílicos que cruzaran la barrera hematoencefálica derivó en uno de los giros más sorprendentes de la neurofarmacología. Al incorporar un isobutilo al esqueleto del GABA se desarrolló la pregabalina **9**.¹⁹ El objetivo original de este diseño racional era sintetizar agentes capaces de mimetizar al neurotransmisor inhibitorio; sin embargo, la evidencia clínica y molecular dictó un rumbo distinto. Se descubrió que, aunque esta molécula lograba penetrar al cerebro exitosamente, carecían de afinidad por los receptores GABAérgicos o las enzimas responsables de su metabolismo. Irónicamente, su diana terapéutica resultó ser la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje en las terminales presinápticas. Al interactuar con esta proteína, la pregabalina atenúa la entrada de calcio y frena la liberación excesiva de neurotransmisores excitadores.²⁰ Esta

elegante divergencia demostró que alterar la topología espacial de una molécula no solo mejora su transporte, sino que puede redirigirla hacia mecanismos de acción completamente insospechados, consolidándola como un tratamiento

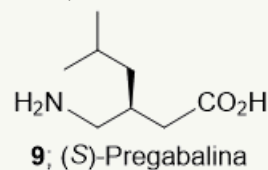


Figura 4. Estructura química de la Pregabalina ⁹.

fundamental para la epilepsia y el dolor neuropático.

Otra apuesta notable fue intervenir en el metabolismo del GABA. La vigabatrina **10** (Figura 5), por ejemplo, no fue diseñada para activar receptores, sino para inactivar de forma irreversible a la GABA-AT, la enzima encargada de degradar al neurotransmisor.²¹ Su diseño, basado en un grupo vinilo estratégicamente situado, le permite comportarse como un “inhibidor suicida”: la enzima la reconoce como sustrato, pero en el proceso queda inactivada.²² Es difícil no admirar la elegancia de esta estrategia. Aquí, el fármaco no imita simplemente a la naturaleza: la engaña. A pesar de su eficacia clínica en ciertos cuadros epilépticos, la vigabatrina **10** se ha asociado con toxicidad retiniana y daño irreversible del campo visual en tratamientos prolongados.²³ La lección es clara: en farmacología, el diseño molecular debe equilibrar potencia, selectividad, acceso al blanco y bioseguridad.

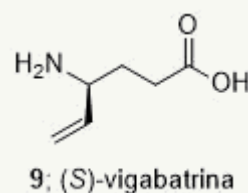


Figura 5. Estructura química de la vigabatrina **10** (γ -vinil-GABA).

18. a) Saganuwan, S. Chirality of central nervous system (CNS)-acting drugs: a formidable therapeutic hurdle against CNS diseases. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* **2019**, *19*, 31–46; b) Hill, D.; Bowery, N. [3H]-Baclofen and [3H]-GABA bind to bicuculline-insensitive GABAB sites in rat brain. *Nature* **1981**, *290*, 149–152.
19. Andruszkiewicz, R.; Silverman, R. A convenient synthesis of 3-alkyl-4-aminobutanoic acids. *Synthesis* **1989**, *12*, 953–5.
20. a) Toth, C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf.* **2014**, *5*, 38–56; b) Belliotti, T.; Capiris, T.; Ekhat, I.; Kinsora, J.; Field, M.; Heffner, T.; Wustrow, D. Structure–activity relationships of pregabalin and analogues that target the $\alpha 2\delta$ protein. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2294–2307; c) Athavale, A.; Murnion, B. Gabapentinoids: a therapeutic review. *Aust Prescr.* **2023**, *46*, 80.

21. Silverman, R. Design and mechanism of GABA aminotransferase inactivators: treatments for epilepsies and addictions. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4037–4070.
22. a) Berkowitz, D.; Charette, B.; Karukurichi, K.; McFadden, J. α -Vinyl amino acids: occurrence, asymmetric synthesis, and biochemical mechanisms. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 869–882; b) Nanavati, S.; Silverman, R. Mechanisms of inactivation of γ -aminobutyric acid aminotransferase by the antiepilepsy drug γ -vinyl GABA (vigabatrin). *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9341–9349.
23. Biswas, A.; Yossofzai, O.; Vincent, A.; Go, C.; Widjaja, E. Vigabatrin-related adverse events for the treatment of epileptic spasms: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Neurother.* **2020**, *20*, 1315–1324.



Frente a estos retos, cobró fuerza una segunda gran estrategia: la creación de análogos de conformación restringida.²⁴ La idea es tan simple como brillante. Si el GABA natural puede adoptar múltiples conformaciones, quizá convenga “forzarlo” a adoptar sólo aquellas geometrías que favorecen una interacción más selectiva con un blanco biológico concreto. Para ello, los químicos lo “atrapan” dentro de esqueletos cíclicos rígidos, como ciclopropanos, ciclobutanos o ciclopentanos, limitando su libertad conformacional.²⁵ Esta aproximación no sólo busca mejorar afinidad o selectividad; también puede aportar estabilidad metabólica y mejores perfiles de bioseguridad. La gabapentina **11** puede verse como una etapa importante en esta evolución estructural, mientras que moléculas como el CPP-115 representan una versión mucho más refinada basada en el mismo principio.²⁶

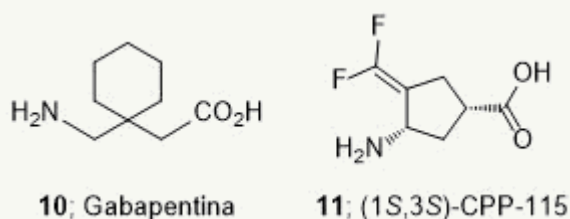


Figura 6. Análogos conformacionalmente restringidos. Se muestra la estructura de la Gabapentina **11** y del compuesto CPP-115 **12**

En este punto, el viaje del GABA deja de ser únicamente una historia del pasado y se convierte en una línea de investigación vigente. Actualmente, el grupo de investigación del Dr. José Luis Viveros Ceballos en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos explora precisamente la preparación de análogos de GABA conformacionalmente restringidos, con la mira puesta en la generación de nuevas moléculas neuroactivas. Esta área de trabajo resulta especialmente valiosa porque une tres dimensiones que rara vez dialogan con tanta claridad en un mismo problema: el entendimiento de la estructura molecular, el conocimiento del sistema nervioso y la necesidad de contar con compuestos más eficaces y seguros. En el fondo, esa es una de las herencias más grandes del GABA: pasar de ser una molécula más en el estante a convertirse en la

inspiración de importantes avances conceptuales en la terapéutica del sistema nervioso.²⁷

Visto en perspectiva, el GABA ha recorrido un trayecto extraordinario. Pasó de ser una molécula sintetizada en el siglo XIX a convertirse, un siglo después, en una pieza esencial para comprender cómo el cerebro regula su propia excitabilidad.²⁸ Más aún, su estudio mostró que la medicina del sistema nervioso no depende sólo de descubrir nuevas moléculas, sino de aprender a leer con profundidad los procesos biológicos donde esas moléculas actúan. Gracias al GABA comprendimos mejor la inhibición neuronal, refinamos la farmacología de receptores y enzimas, y desarrollamos nuevas estrategias de diseño molecular.²⁹

Quizá esa sea la razón por la que la historia del GABA sigue siendo tan vigente. No se trata únicamente de un neurotransmisor, ni sólo de una familia de fármacos, ni siquiera de un capítulo exitoso de la neurofarmacología. Se trata de una demostración de cómo la química puede iluminar la biología y, a partir de ahí, transformar la medicina. El viaje del GABA no ha terminado. Cada nuevo análogo, cada nuevo blanco terapéutico y cada nueva pregunta sobre la sinapsis GABAérgica prolongan una odisea que comenzó con una síntesis aparentemente modesta y que hoy sigue inspirando soluciones para algunos de los problemas más complejos de salud mental.

Conclusiones

El recorrido histórico del GABA muestra cómo una molécula aparentemente simple puede transformar de manera profunda nuestra comprensión del sistema nervioso. Desde su primera síntesis en el siglo XIX hasta su identificación como el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, el estudio del GABA permitió entender que la actividad cerebral no depende sólo de señales excitadoras, sino también de mecanismos de regulación indispensables para preservar el equilibrio. Asimismo, el conocimiento de la sinapsis GABAérgica abrió nuevas posibilidades para el diseño racional de agentes neuroactivos. Más que inspirar una familia de fármacos, el GABA se convirtió en un modelo conceptual de cómo pequeñas variaciones estructurales pueden modificar de forma decisiva la interacción con distintos blancos biológicos. En este sentido, su historia sigue siendo vigente: no sólo explica avances fundamentales de la neuroquímica, sino que continúa orientando la búsqueda de nuevas moléculas con potencial terapéutico para enfermedades del sistema nervioso.

24. Receveur, J.; Bryans, J.; Field, M.; Singh, L.; Horwell, D. Synthesis and biological evaluation of conformationally restricted gabapentin analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2329–2334.

25. Ordóñez, M.; Cativiela, C. Stereoselective synthesis of γ -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3–99.

26. a) Pan, Y.; Qiu, J.; Silverman, R. Design, synthesis, and biological activity of a difluoro-substituted, conformationally rigid vigabatrin analogue as a potent γ -aminobutyric acid aminotransferase inhibitor. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5292–5293; b) Juncosa, J.; Takaya, K.; Le, H.; Moschitto, M.; Weerawarna, P.; Mascarenhas, R.; Silverman, R. Design and mechanism of (S)-3-amino-4-(difluoro-

methylenyl)cyclopent-1-ene-1-carboxylic acid, a highly potent γ -aminobutyric acid aminotransferase inactivator for the treatment of addiction. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2151–2164.

27. Ngo, D.; Vo, T. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules* **2019**, *24*, 2678.

28. Spiering, M. The discovery of GABA in the brain. *J. Biol. Chem.* **2018**, *293*, 19159–19160.

29. Froestl, W. An historical perspective on GABAergic drugs. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 163–175.