

Revisión

Alfredo Sanabria-Castro¹,
Ileana Alvarado-Echeverría¹,
Cecilia Monge-Bonilla¹

¹Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios (HSJD), Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). San José, Costa Rica.

Palabras clave

acetilcolina, receptores nicotínicos, receptores muscarínicos, neurotransmisor

Keywords

acetylcholine, nicotinic receptors, muscarinic receptors, neurotransmission

Neurotransmisión Colinérgica Central: Aspectos Moleculares

Central Cholinergic Transmission: Molecular Aspects

Resumen

La transmisión colinérgica involucra todas las sinapsis donde el principal neurotransmisor es la acetilcolina, la cual fue descubierta en 1921 y es la primera monoamina con funciones de neurotransmisión descrita. La acetilcolina puede funcionar tanto como neurotransmisor excitatorio e inhibitorio a través de sus dos principales receptores: los nicotínicos y los muscarínicos. La acetilcolina presenta actividad a nivel de gran cantidad de órganos, entre sus principales funciones destacan las motoras, neuroendocrinas, parasimpáticas y sensoriales. A pesar de los recientes avances en el entendimiento de la neurotransmisión colinérgica central aún existen limitaciones tanto a nivel nicotínico como muscarínico. La presente revisión tiene como objetivo describir los principales aspectos moleculares relacionados con la esta importante vía de neurotransmisión.

Abstract

Acetylcholine was discovered in 1921 and was the first monoamine described with neurotransmission functions. The cholinergic transmission comprises all the synapses where acetylcholine is the main neurotransmitter. Acetylcholine can have both excitatory and inhibitory actions through its two main receptors: nicotinic and muscarinic. It exerts diverse effects and functions including motor, neuroendocrine, parasympathetic and sensorial. In spite of the recent advances in the understanding of the central cholinergic neurotransmission, limitations still exist both at nicotinic and muscarinic levels. The main purpose of this review is to describe key molecular aspects regarding central cholinergic neurotransmission.

Introducción

En 1921, Otto Loewi observando que el nervio vago liberaba una sustancia que disminuía la velocidad de los latidos del corazón de una rana, descubrió la primera monoamina con funciones de neurotransmisión, la acetilcolina (ACh). Posteriormente, Sir Henry Dale clasificó estos efectos farmacológicos como “muscarínicos” o “nicotínicos”, según fueran reproducidos por los alcaloides muscarina o nicotina, respectivamente¹. Los receptores muscarínicos se caracterizan por respuestas prolongadas, resultado de interacciones con sistemas de segundos mensajeros mediados por proteínas G. Por el contrario, las respuestas nicotínicas suelen ser rápidas y breves, ya que, el complejo neurotransmisor-receptor provoca cambios en su estructura que conducen a la apertura de un canal iónico, selectivo para cationes^{2,3}.

Existen grandes diferencias en los efectos que desencadena la acetilcolina en diferentes sitios de transmisión colinérgica. En las terminaciones nerviosas autónomas la ACh puede actuar como excitador o inhibidor según el órgano implicado, mientras que a nivel cerebral constituye uno de los principales neurotransmisores excitadores; regula de manera central la función motora extrapiramidal y posee un efecto excitador de los ganglios basales que contrarresta la acción inhibitoria de la dopamina^{4,5}.

La actividad colinérgica es, además, fundamental para las funciones cognitivas⁶. Las neuronas colinérgicas cerebrales forman un gran sistema ascendente, cuyo origen se halla en el tronco cerebral e inerva amplias áreas de la corteza cerebral y es probablemente idéntico al sistema

activador reticular, además de mantener la consciencia, parecen intervenir en la transmisión de información visual, tanto en el colículo superior como en la corteza occipital. La acetilcolina también interviene en la percepción del dolor y la memoria y se ha comprobado que, durante el envejecimiento normal, el sistema colinérgico experimenta una serie de cambios que incluyen una disminución en la capacidad de unión de receptores nicotínicos a nivel de la corteza frontal y del cuerpo estriado⁷⁻⁹.

Secreción de acetilcolina

La unión de la ACh con el receptor dura breves instantes, ya que este complejo monoamina – receptor se disocia rápidamente; sin embargo si la ACh persiste en medio, el complejo se puede volver a formar. En las sinapsis colinérgicas, la acetilcolinesterasa se encuentra a nivel presináptico y postsináptico; mientras que en células gliales, cercanas a la sinapsis, la butirilcolinesterasa es la principal enzima. Ambas enzimas son capaces de degradar hidrolíticamente la acetilcolina, evitando así una posible desensibilización del receptor por la presencia mantenida¹⁰. La apertura de canales de Ca²⁺ presinápticos, como consecuencia de la despolarización, favorece la entrada del ion al terminal. Una vez dentro el ión calcio, se une a la sinaptotagmina (*proteína de la membrana de las vesículas que contienen el neurotransmisor*), originando un cambio de conformación y la posterior exocitosis del neurotransmisor, por medio de un proceso muy organizado y regulado en el que participan varias proteínas y estructuras del citoesqueleto¹¹ (*figura 1*).

La neurotransmisión colinérgica es mediada tanto por receptores ionotrópicos (LGICs: *ligand-gated*

Correspondencia:

Dr. Alfredo Sanabria Castro

Dirección: Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios, Avenida Cero, Calles 14-20, Paseo Colón, San José, Costa Rica 10103

Teléfono: +50625478694

Correo electrónico: asccheo@yahoo.com

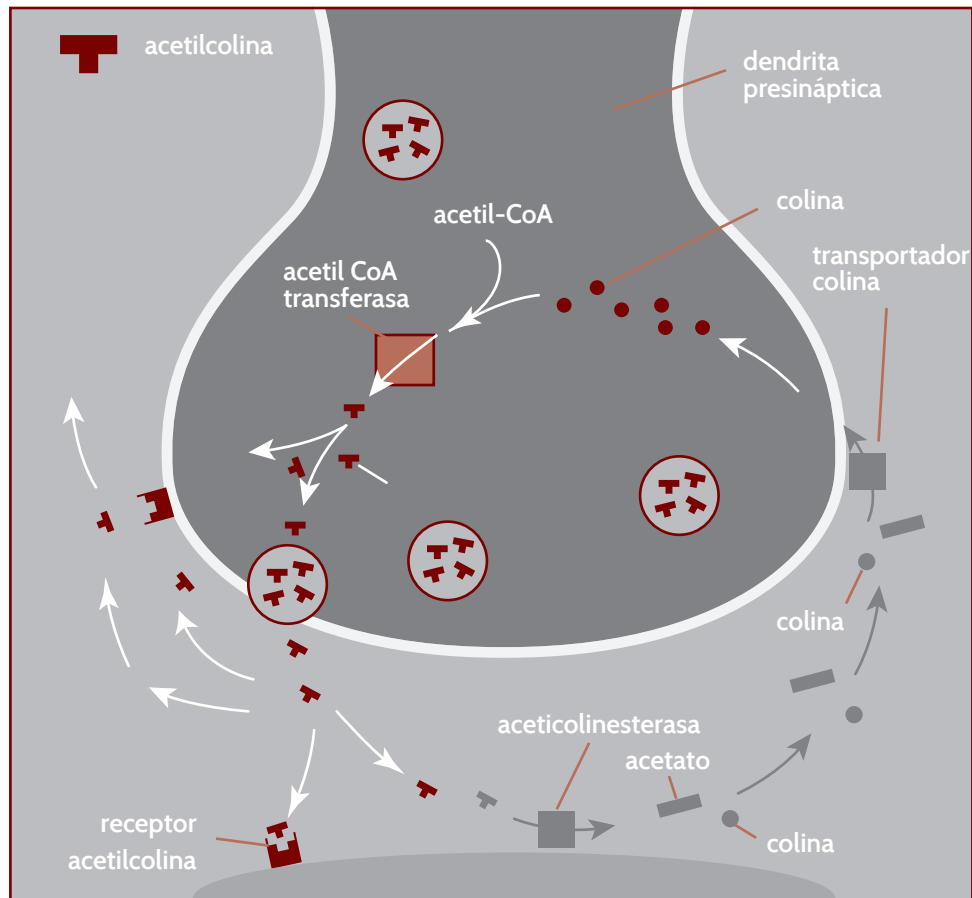


Figura 1. Síntesis, almacenamiento y secreción de la acetilcolina. Reproducida bajo permiso Lundbeck Institute Fuente: Adaptado del banco de imágenes del CNS Forum Lundbeck Institute, 2016 ¹².

ion channels) o nicotínicos como por receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) o muscarínicos, llamados metabotrópicos. La clasificación de los receptores ionotrópicos de acetilcolina como nicotínicos y los acoplados a proteínas G como muscarínicos se basa en las sustancias capaces de simular o antagonizar respuestas colinérgicas en estos receptores.

Receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs)

Los LGICs por sí mismos constituyen un canal iónico donde su activación permite un flujo selectivo de iones al interior celular, que modifica el potencial de reposo de la neurona. El grado

de despolarización o hiperpolarización de la membrana celular determina la generación o no de la señal propagada y, por tanto, de la transmisión de la información.

Los LGICs pertenecen a la superfamilia de canales iónicos que incluye: receptores de glutamato (NMDA, kainato, AMPA), receptores purinérgicos de ATP (P2X), y miembros de la subfamilia de receptores de tipo cys-loop (CL) que comprende receptores: nicotínicos de acetilcolina, ácido γ -aminobutírico, glicina, serotonina y de zinc ⁴. Estructuralmente, los receptores tipo cys-loop presentan dos cisteínas altamente conservadas en el dominio amino terminal importantes para la unión del ligando y, todos sus miembros, están

constituidos por cinco subunidades dispuestas de forma asimétrica formando un poro por donde se da el flujo iónico¹³ (figura 2).

Cada subunidad posee cuatro segmentos transmembrana (TM1, TM2, TM3, TM4)³, en forma de α -hélice, un dominio amino y otro carboxilo terminal localizados en la región extracelular, así como un dominio citoplasmático con sitios de fosforilación. Los aminoácidos que constituyen la α hélice del segmento TM2 presentan propiedades anfipáticas y conforman el poro del receptor (figura 2).

Las distintas combinaciones de las subunidades favorecen un número elevado de receptores nicotínicos de acetilcolina con propiedades farmacológicas y localizaciones muy variadas⁴. Los receptores nicotínicos pueden localizarse en neuronas, unión neuromuscular o en los ganglios autónomos y según la naturaleza de los receptores

nicotínicos muestran variaciones aun cuando sean codificados por genes homólogos^{14,15}.

Como se mencionó anteriormente, los receptores nicotínicos son pentámeros compuestos por distintas subunidades. En los vertebrados existen diecisiete subunidades homólogas que componen los receptores nicotínicos ($\alpha 1$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, γ , δ , ϵ), siendo la configuración más frecuente la compuesta por dos subunidades α idénticas, una β , una γ y una δ ; relacionadas en secuencia y estructura terciaria formando un poro central^{16,17}.

La distribución cerebral de los receptores nicotínicos es relativamente homogénea y no se restringe a determinadas vías. Sin embargo, es más densa en algunas regiones como el tálamo, la corteza y los ganglios basales. Su ubicación puede ser presináptica, postsináptica o perisináptica y, en comparación con los receptores muscarínicos de acetilcolina, presenta una menor densidad cerebral¹⁷.

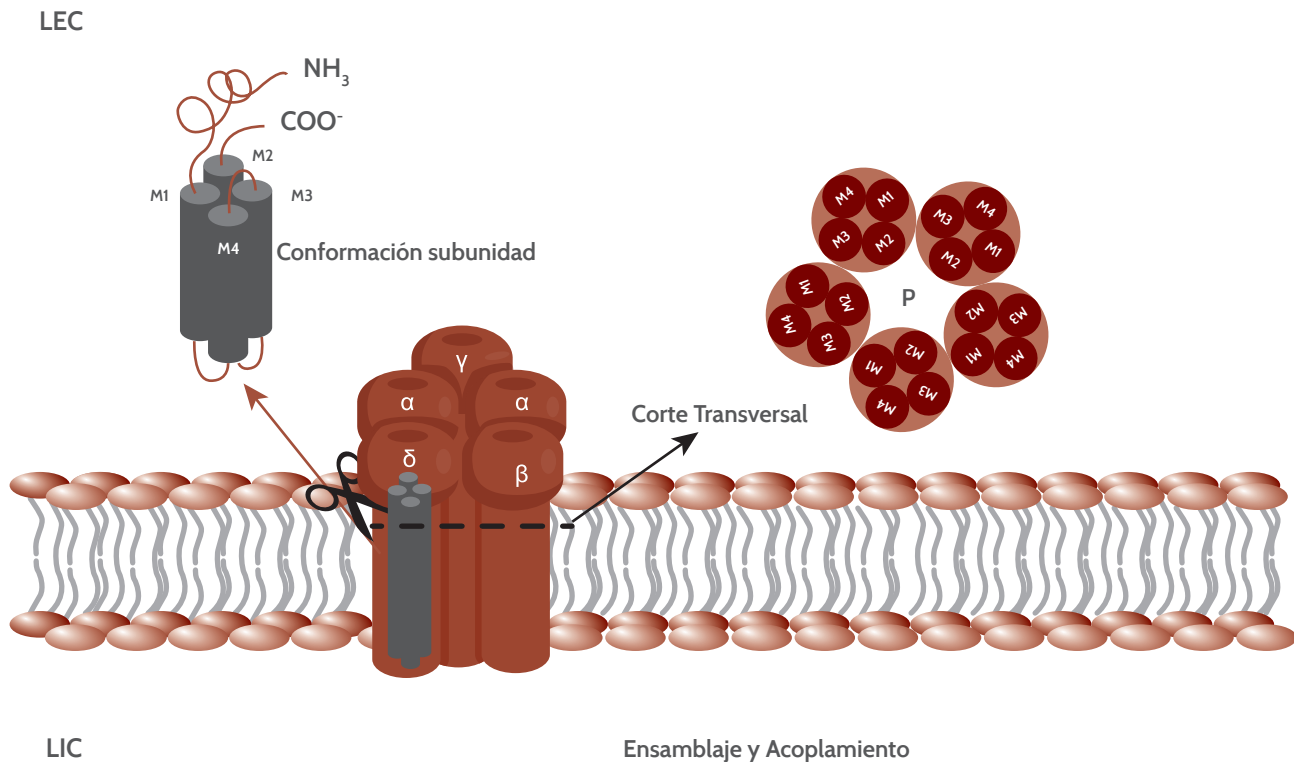


Figura 2. Conformación y acoplamiento de los segmentos transmembrana y las subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina. M1, M2, M3, M4: segmentos transmembrana de la subunidad en cuestión, α , β , γ , δ : subunidades que componen receptor nicotínico de acetilcolina, NH₃⁺: extremo amino terminal, COO⁻: extremo carboxilo terminal, LEC: líquido extracelular, LIC: líquido intracelular.

Los receptores nicotínicos presinápticos funcionan como autoreceptores: modulando la liberación de neurotransmisores, entre ellos, la ACh. Mientras que los receptores postsinápticos median procesos de transmisión sináptica excitatoria¹⁸.

A nivel neuronal, los pentámeros de los receptores nicotínicos están constituidos únicamente por subunidades α y β . El ensamblaje de dichos receptores se realiza a partir de doce posibles subunidades: nueve α y tres β donde combinaciones entre las subunidades $\alpha 2$ - $\alpha 6$, $\alpha 10$, $\beta 2$ - $\beta 4$ generan los principales heteropentámeros, mientras que los homopentámeros están constituidos principalmente por subunidades $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, $\alpha 10$. De las subunidades α , la $\alpha 4$ es la que presenta una mayor expresión cerebral, entretanto la subunidad β se coexpresa con todas las subunidades α . Siendo los receptores $\alpha 4\beta 2$ y $(\alpha 7)_5$ los más abundantes a nivel neuronal^{19,20}.

El ensamblaje específico de las subunidades de los nAChRs es importante en la determinación de la afinidad por un ligando así los $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ presentan una elevada afinidad por nicotina mientras que dicha afinidad es baja en los $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$. A su vez, el bucle citoplasmático de cada subunidad presenta una secuencia única de aminoácidos donde las fosforilaciones juegan un papel determinante en la expresión, tráfico, desensibilización y funcionalidad de los nAChRs^{21,22}.

En los nAChRs neuronales, específicamente en los homopentámeros, el sitio de unión del ligando se localiza en la zona ubicada entre dos subunidades α , mientras que, en los heteropentámeros, éste se localiza entre una subunidad α y una β . Cabe destacar que las subunidades $\alpha 5$ y $\beta 3$ no participan en la conformación del sitio de unión del ligando¹⁹. La existencia de sitios alostéricos ajenos al sitio ortostérico en los nAChRs es frecuente, éstos modulan la actividad del canal ya sea incrementándola o disminuyéndola. Los sitios de regulación alostérica se pueden hallar tanto dentro del poro, a nivel extracelular, en la membrana o en el citoplasma²³.

Ya que los receptores nicotínicos forman canales

permeables a los cationes, la unión de la acetilcolina a estos receptores origina un flujo de iones positivos Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Donde principalmente se produce entrada de iones sodio y una salida de iones potasio específicamente para los receptores $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$ y $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$, aunque también se ha descrito la entrada a la célula de iones calcio en el caso de los receptores $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ y $(\alpha 7)_5$.

Durante el envejecimiento normal, el sistema colinérgico experimenta una serie de cambios que incluyen una disminución en la capacidad de unión de receptores nicotínicos a nivel de la corteza frontal y del cuerpo estriado^{7,9}, asimismo está demostrada la afectación de la neurotransmisión colinérgica cerebral en la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, esta no es uniforme. Entre otros los estudios neuroquímicos revelan la disminución de varios marcadores del sistema colinérgico a nivel de la corteza temporal, hipocampo, amígdala y corteza entorrinal. Por el contrario, existen zonas como el tálamo donde se evidencia una elevada conservación^{24,25}.

En términos generales, en la enfermedad de Alzheimer se presenta una disminución en el número y densidad de receptores nicotínicos, siendo el subtipo $(\alpha 4)_n(\beta 2)_{5-n}$ el más afectado. La expresión de las subunidades $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos a nivel de corteza e hipocampo también se ven reducidas, lo que contribuye a explicar el descenso observado en la capacidad de unión del agonista por los receptores que expresan la subunidad $\alpha 7$ a nivel de hipocampo y por los $(\alpha 4)_n(\beta 2)_{5-n}$ corticales^{6,17}.

Los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) se encuentran asociados a una proteína con acción enzimática (GTPasa) y se les conoce como receptores acoplados a nucleótidos de guanina o receptores acoplados a proteína G (GCPRs)²⁶. La cantidad de GCPRs es muy abundante habiéndose descrito más de 1000 tipos distintos. Los receptores β - adrenérgicos (β ARs) y los mAChRs forman parte de este tipo de receptores y son los que se encuentran mejor caracterizados estructuralmente²⁷.

Generalmente, las proteínas G con actividad

catalítica, son trímeros heterogéneos constituidos por subunidades α , β , y γ . Sin embargo, existen proteínas G monoméricas que se activan por medio GPCRs, como la proteína Rho, que interviene en la regulación del crecimiento y organización del citoesqueleto²⁸.

Las proteínas G triméricas se asocian al receptor transmembrana, específicamente en la cara interna de la membrana plasmática, mediante cadenas de ácidos grasos presentes en las subunidades α y γ . De las tres subunidades, α es la de mayor tamaño y la que presenta actividad enzimática; por lo que, durante mucho tiempo, se subestimó la importancia de las otras subunidades. Actualmente, se relaciona el dímero β - γ , inseparable en condiciones fisiológicas, con la regulación de la vía de señalización específica en cuestión. Ya que ejerce una influencia directa en la efectividad de activación de los GPCRs y modula gran cantidad de canales y enzimas²⁹.

En el estado inactivo, la proteína G se encuentra como trímero y la subunidad α se encuentra unida a una molécula de guanosíndifosfato (GDP). La activación del receptor genera la disociación del trímero y favorece un cambio conformacional que lleva a la liberación de la molécula de GDP, liberación que es regulada por el factor intercambiador de nucleótido de guanina (GEF). En el lugar que deja libre el GDP, se adhiere una molécula de guanosíntrifosfato (GTP), acople favorecido por una mayor concentración intracelular de GTP. Con la adherencia del GTP, la subunidad α se activa y facilita procesos determinados. Muchos de estos procesos requieren energía la cual se obtiene de la hidrólisis del GTP unido a la subunidad α , esta hidrólisis lleva nuevamente a la subunidad α al estado inactivo. El proceso se lleva a cabo debido a la actividad GTPasa intrínseca de las proteínas G y a la regulación por parte de la proteína aceleradora de la actividad GTPasa (GAP)³⁰.

Generalmente la activación de los GPCRs produce cambios en la concentración de metabolitos a nivel intracelular. Sin embargo, hay casos en que dicha activación no se acompaña de cambios importantes en los metabolitos intracelulares y su efecto ocurre

únicamente por la interacción con la proteína G³¹. Los efectos producto de la activación de los GPCRs, son más lentos que los observados al activar un receptor ionotrópico, no obstante generan efectos más duraderos debido a la vida media asociada al metabolito intermediario que produce²⁷.

Los GPCRs forman parte integral de la membrana plasmática, estructuralmente son glicoproteínas con siete segmentos helicoidales constituidos por aproximadamente 24 aminoácidos, que atraviesan la membrana (TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6, TM7) (figura 3). Los segmentos transmembrana se organizan formando una estructura similar a un anillo dejando aminoácidos hidrofílicos en la parte interna del anillo. El extremo N-terminal de la proteína, se ubica en la cara extracelular mientras que el extremo C-terminal en la intracelular. Distintos subtipos de mAChRs presentan al menos un 90% de homología en la secuencia de aminoácidos que constituyen los segmentos transmembrana^{26,32}. (Figura 3)

La unión entre segmentos transmembrana se da por medio de sucesiones de aminoácidos de la estructura primaria conocidos como bucles. Los bucles son de gran importancia para identificación y anclaje de proteínas al receptor; y se denominan como: i1, i2, i3, i4, e1, e2, e3, e4, de acuerdo a su posición y ubicación con respecto al extremo amino terminal³¹. Los bucles citoplasmáticos i1, i2, i3 y el extremo carboxilo terminal facilitan el reconocimiento y acople con la proteína G, ya que este requiere la presencia de porciones hidrofóbicas. El mayor determinante de la especificidad del acople de la proteína G en los mAChRs, está dado por la secuencia de aminoácidos en el extremo carboxilo terminal de la subunidad α de la proteína G. También, se ha descrito la existencia de interacciones entre el bucle i3 de los subtipos M2 y M3 de mAChRs y las subunidades β y γ de la proteína G.

El sitio ortostérico en los GPCRs se encuentra cerca de la zona medial de los segmentos transmembrana, donde hay aminoácidos con carga y polaridad específica. En los distintos tipos de GPCRs, la presencia de residuos aminoácídicos

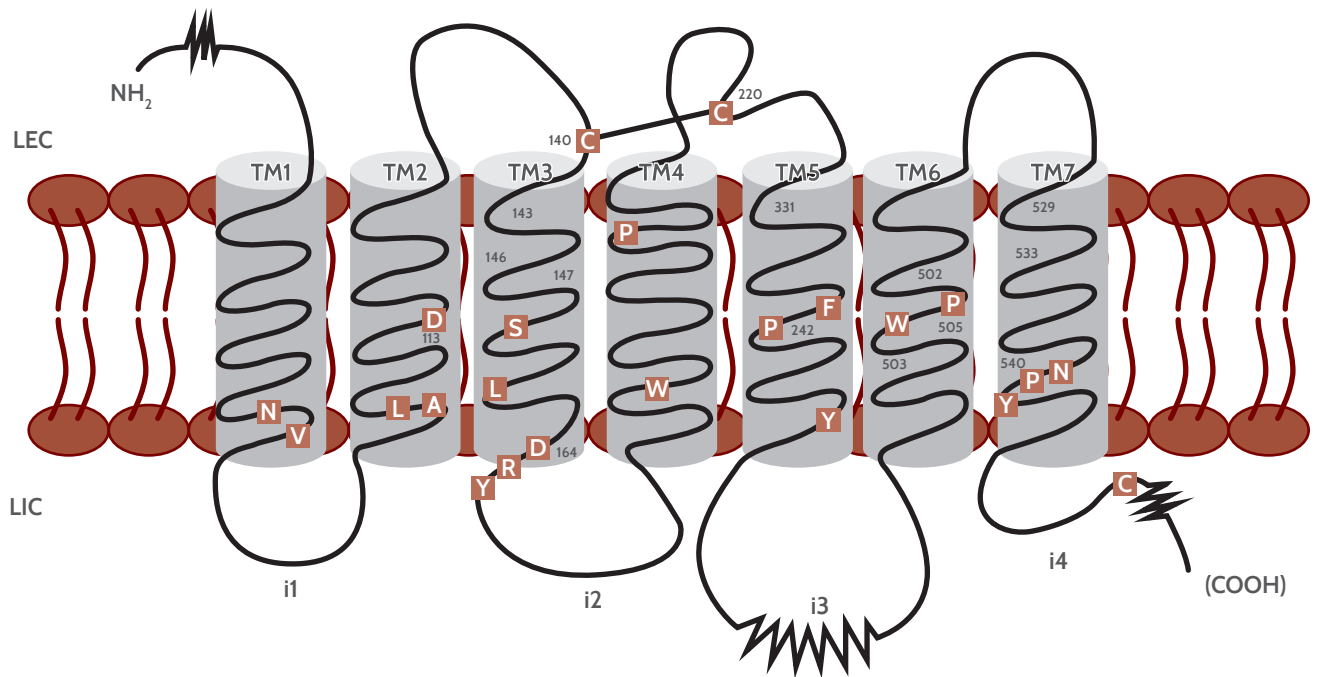


Figura 3. Representación de la secuencia y estructura del receptor muscarínico. Presencia de los segmentos transmembrana (TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6, TM7) bucles extracelulares e intracelulares (i1, i2, i3). El bucle i3 puede tener secuencias de aminoácidos de longitud variable según el GPCR en cuestión, sección que se representa como una serie de líneas en zigzag. Los aminoácidos de color verde son aquellos que se conservan de forma importante en los GPCRs, mientras que los representados con rosa son los que se asocian con la ACh. LEC: líquido extracelular. LIC: líquido intracelular

altamente conservados tanto a nivel ortostérico como alostérico es frecuente³³. Sin embargo, sitios de regulación alostérica poseen mayor variación entre los distintos subtipos de receptores^{34,35}.

En el caso de GPCRs, cuyos agonistas son animas biógenas, la presencia de residuos de aspartato (D) en el segmento TM3 es una constante²⁶. La mayor divergencia en la secuencia de los aminoácidos que componen los GPCRs, se da a nivel del extremo extracelular animo terminal, el bucle i3, y el extremo intracelular carboxilo terminal³⁰.

Los receptores muscarínicos de acetilcolina pertenecen a los GPCRs, se localizan principalmente en la membrana plasmática de células de músculo liso, músculo cardíaco, a nivel cerebral y de ciertas glándulas. Estos receptores se activan por muscarina y son antagonizados por atropina³⁶, y también es frecuente la existencia de zonas ajenas tanto a los sitios ortostéricos como alostéricos altamente conservadas como la

presencia de residuos de prolina (P) en el segmento TM4³¹.

Se han descrito cinco subtipos distintos de receptores muscarínicos (M1 – M5) que median la mayoría de las acciones de la acetilcolina tanto a nivel central como periférico³⁷. Esta clasificación toma en cuenta: la respuesta a diferentes ligandos, tipo de proteína G con que se acopla el receptor y la naturaleza de los segundos mensajeros generados. Los subtipos M1, M3 y M5 de los mAChRs se acoplan principalmente a proteínas G del tipo Gq/11, mientras que los subtipos M2 y M4 se acoplan principalmente a las tipo Gi/o³³.

La clasificación en subtipos de los mAChRs, se fundamenta en la utilización de antagonistas selectivos, debido a la existencia de una mayor correlación entre el antagonista y el subtipo de mAChR, que con respecto a los agonistas (figura 4). El uso de agonistas selectivos presenta dificultades, debido a la escasa selectividad de los

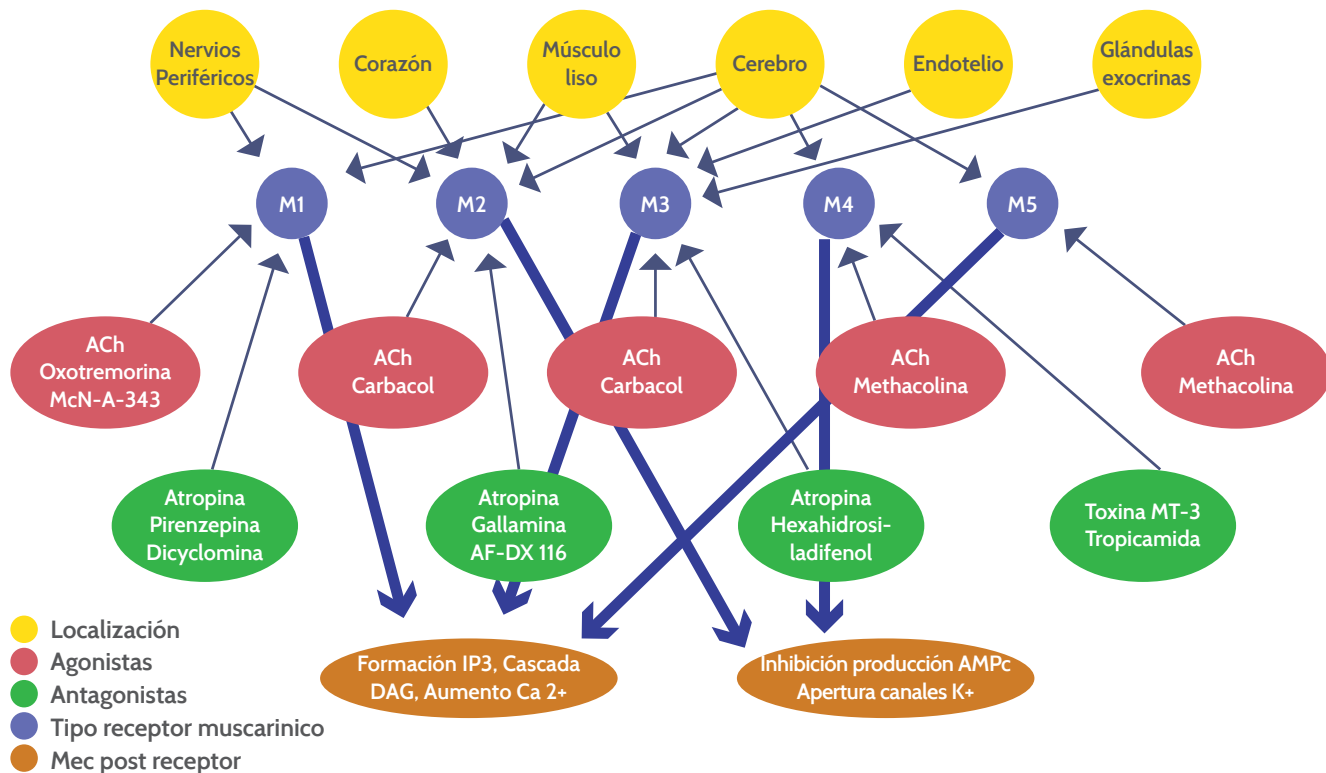


Figura 4. Principales agonistas, antagonistas, localización y vía de señalización de los receptores muscarínicos según subtipo. ACh: acetilcolina, MCN-A-343: cloruro de 4-[[[(3-clorofenil) amino] carbonil] oxo] -N,N,N- trimetil-2-butin-1-amonio, AF-DX 116 (otenzepad): [11-([2-[(dietilamino)metil]-1-piperidinil]acetil)-5, 11-dihidro-6H-pirido[2,3-b] [1,4] benzodiazolone] pine-6-ona MT-3: toxina muscarínica constituida por péptido aislado del veneno de la serpiente mamba verde, IP3: inositol trifosfato, DAG: diacilglicerol, AMPc: adenosín monofosfato cíclico, Ca²⁺: ión calcio, K⁺: ión potasio. Fuente: Adaptado del banco de imágenes del Lundbeck Institute, 2016. Reproducida bajo permiso Lundbeck Institute.

mismos, la homogeneidad entre sitios ortostéticos y a que la unión de un ligando al mAChR puede modificar la asociación de éste con la proteína G y variar la afinidad por el ligando en este estado³⁴. Sin embargo, el uso de antagonistas tampoco evidencia inequívocamente efectos exclusivos por alguno de los subtipos de mAChRs³⁸.

Los receptores mAChRs subtipo M1, se definen como aquellos que muestran una elevada afinidad por pirenzepina y 4-DAMP (4-difenilacetoxi-N-metilpiperidina) y afinidad media por el pFHHSiD (para-fluoro-hexahidro-sila-difenidol). Los M2 presentan una elevada afinidad por tripitramina, metoctramina e himbacina y baja con pirenzepina,

4-DAMP y pFHHSiD; mientras que los del subtipo M3 poseen una afinidad elevada por: 4-DAMP, pFHHSiD, darifenacina, y reducida para pirenzepina, tripitramina, metoctramina e himbacina. Los mAChRs del subtipo 4, se definen como aquellos que tienen una alta afinidad por la molécula PD102807 y por la toxina muscarínica MT-3³⁹.

La diferenciación farmacológica de los receptores muscarínicos subtipo M5 establece una de las mayores dificultades de este acercamiento, sobretodo su diferenciación del subtipo M3²⁶. En términos generales, los receptores muscarínicos de acetilcolina subtipo M1 son particularmente abundantes a nivel de la

corteza e hipocampo⁴⁰, los M2 se presentan principalmente en tejidos periféricos, los M3 en células secretoras y de músculo liso, los M4 a nivel cerebral específicamente en el estriado y los M5 en estructuras cerebrales y del sistema nervioso periférico (figura 4). Sin embargo, en el sistema nervioso se expresan los cinco subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina, variando considerablemente su distribución y densidad en las distintas regiones^{26,37}.

Los mAChRs subtipo M1 presentan una mayor densidad a nivel de hipocampo, corteza, núcleo accumbens, núcleo caudado y putamen. Aunque, se presentan en el giro dentado, el tubérculo olfatorio y la sección próximo-basal del cerebro. Regiones donde se observa una importante formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer^{39,41}.

Con respecto a los mAChRs del subtipo M2, se presentan en la región occipital de la corteza cerebral, la región dorsal del núcleo caudado, el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens, las capas superficiales superiores e inferiores del colículo, la región pontina del IV ventrículo, el núcleo parabraquial, la región del trigémino, el tallo cerebral y el cerebelo³⁴. Este subtipo, se relaciona con funciones importantes en el aprendizaje, memoria, procesos de plasticidad y percepción del dolor. Debido a su distribución y localización sináptica, presenta actividad como autoreceptor negativo a nivel de corteza e hipocampo^{34,42,43}.

El subtipo M3 presenta a nivel cerebral una densidad mucho menor que los subtipos M1 y M2 y se localizan principalmente en la lámina cortical y en las regiones CA1, CA2 y CA3 del hipocampo. Recientemente, se ha relacionado los receptores muscarínicos subtipo M3 a nivel central con aspectos que involucran la memoria, aprendizaje condicionado, funciones oculares e ingesta^{34,44}.

Por su parte, los mAChRs del subtipo M4 se localizan en el núcleo caudado, putamen, núcleo accumbens, regiones posteriores de la corteza, región CA1 del hipocampo, tubérculo olfatorio, región pontina del IV ventrículo, región del

trigémino y el tallo cerebral. La expresión cerebral del subtipo M5 de mAChRs es considerablemente menor a la del subtipo M1 y se expresan fundamentalmente en la parte más externa de la corteza, el núcleo accumbens, el núcleo caudado, putamen, regiones CA1 y CA2 del hipocampo, la capa polimórfica del giro dentado, el tubérculo olfatorio, la región superior del colículo y las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Los receptores subtipo M5, se asocian con: aprendizaje, memoria, regulación colinérgica y dopaminérgica central, efecto adictivo, control del movimiento y dilatación de vasos pequeños a nivel cerebral^{34,45,46}.

Los subtipos M1 y M4 presentan mayor abundancia en corteza e hipocampo y están involucrados en funciones relacionadas con: aprendizaje, memoria, comportamiento, control del movimiento, plasticidad neuronal del prosencéfalo y regulación de la dopamina a nivel central lo que explicaría su rol en trastornos cognitivos, síntomas esquizofrénicos y trastornos asociados al movimiento; a su vez los mAChRs subtipo M4 también relacionan con la percepción de dolor^{41,47}.

Al igual que otros GPCRs, los mAChRs además del sitio de unión del ligando poseen, por lo menos, dos sitios alostéricos de localización más externa. Estas áreas presentan una mayor divergencia entre los distintos subtipos que los sitios ortostéricos y funcionan modulando la unión del neurotransmisor al receptor, ya que, generalmente carecen de efecto en ausencia del ligando ortostérico³⁴.

Estudios neuroquímicos, biopsias y autopsias proporcionan datos discordantes según la alteración de los subtipos de receptores muscarínicos durante el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. En parte debido a la escasez de trazadores o ligandos específicos para los distintos subtipos³⁷. Existe controversia si la reducción de la capacidad de unión de los receptores muscarínicos observada en estudios in vivo, se debe a cambios específicos en la afinidad – actividad del receptor, a la pérdida de neuronas en estadios avanzados de la enfermedad de Alzheimer o a una entrega disminuida del trazador a la zona debido a una baja en el flujo sanguíneo.

Conclusiones

Los avances en biología molecular de las últimas décadas han sido esenciales en la generación de conocimientos relacionados con la neurotransmisión colinérgica central. Aunque el conocimiento es extenso y ha favorecido el entendimiento de diversos aspectos fisiológicos y patológicos, aún existen vacíos y limitaciones tanto a nivel nicotínico como muscarínico. Aspectos que se presentan como los principales desafíos a futuro.

El desarrollo y la implementación de nuevas técnicas serán esenciales para una mayor comprensión en este campo, la posible utilización de este sistema de neurotransmisión como diana terapéutica en distintas patologías y el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de adicciones, dolor, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, autismo, demencia, entre otras.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico

Referencias

1. Raju TN. The Nobel chronicles. 1936: Henry Hallett Dale (1875-1968) and Otto Loewi (1873-1961). *Lancet* (London, England). 1999;353(9150):416.
2. Picciotto M, Alreja M, Jentsch J. Acetylcholine. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress*. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2002: 3-14.
3. Millar NS, Gotti C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):237-46.
4. Velazquez-Flores MA, Salceda R. Cys-loop ligand-gated ion channels modulation by protein kinases A and C. *Rev Neurol*. 2011;52(3):173-81.
5. Dani JA, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:699-729.
6. Nordberg A. Human nicotinic receptors - Their role in aging and dementia. *Neurochem Int*. 1994;25(1):93-7.
7. Perry E, Martin-Ruiz C, Lee M, Griffiths M, Johnson M, Piggott M, et al. Nicotinic receptor subtypes in human brain ageing, Alzheimer and Lewy body diseases. *Eur J Pharmacol*. 2000;393(1-3):215-22.
8. Sabbagh MN, Shah F, Reid RT, Sue L, Connor DJ, Peterson LKN, et al. Pathologic and nicotinic receptor binding differences between mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1771-6.
9. Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2006;113(11):1625-44.
10. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem*. 11(1):43-9.
11. Moulder KL, Cormier RJ, Shute AA, Zorumski CF, Mennerick S. Homeostatic effects of depolarization on Ca²⁺ influx, synaptic signaling, and survival. *J Neurosci*. 2003;23(5):1825-31.
12. CNS Forum Lundbeck Institute Image Bank. (Accessed May 20, 2016, at: <http://institute.progress.im/en/image-bank>)
13. Mnatsakanyan N, Nishtala SN, Pandhare A, Fiori MC, Goyal R, Pauwels JE, et al. Functional Chimeras of GLIC Obtained by Adding the Intracellular Domain of Anion- and Cation-Conducting Cys-Loop Receptors. *Biochemistry*. 2015;54(16):2670-82.
14. Yakel JL. Gating of nicotinic ACh receptors: latest insights into ligand binding and function. *J Physiol*. 2010;588(Pt 4):597-602.
15. Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(9):482-91.
16. Nashmi R, Lester HA. CNS localization of neuronal nicotinic receptors. *J Mol Neurosci*. 2006;30(1-2):181-4.
17. Albuquerque EX, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 2009;89(1):73-120.
18. Zouridakis M, Zisimopoulou P, Poulas K, Tzartos SJ. Recent advances in understanding the structure of nicotinic acetylcholine receptors. *IUBMB Life*. 2009;61(4):407-23.
19. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res*. 2011;221(2):555-63.
20. Ren X-Q, Cheng S-B, Treuil MW, Mukherjee J, Rao J, Braunevell KH, et al. Structural determinants of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor trafficking. *J Neurosci*. 2005;25(28):6676-86.
21. Kuo Y-P, Xu L, Eaton JB, Zhao L, Wu J, Lukas RJ. Roles for nicotinic acetylcholine receptor subunit large cytoplasmic loop sequences in receptor expression and function. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(1):455-66.
22. Castelán F, Mulet J, Aldea M, Sala S, Sala F, Criado M. Cytoplasmic regions adjacent to the M3 and M4 transmembrane segments influence expression and function of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. A study with single amino acid mutants. *J Neurochem*. 2007;100(2):406-15.
23. Hogg RC, Buisson B, Bertrand D. Allosteric modulation of ligand-gated ion channels. *Biochem Pharmacol*. 2005;70(9):1267-76.
24. Wu J, Ishikawa M, Zhang J, Hashimoto K. Brain imaging of nicotinic receptors in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:548913.

25. Ellis JR, Ellis KA, Bartholomeusz CF, Harrison BJ, Wesnes KA, Erskine FF, et al. Muscarinic and nicotinic receptors synergistically modulate working memory and attention in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(2):175–89.
26. Waxman S, ed. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. New York, New York: Lange Medical Books; 2009: 229-39.
27. Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des.* 2006;12(28):3573–81.
28. Schulman H. Intracellular Signaling. In: Byrne JH, Roberts JLA, eds. *From Molecules to Networks An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*. 2nd ed. San Diego, California: Academic Press, 2004: 335–70.
29. Waxham NM. Neurotransmitter Receptors. In: Byrne JH, Roberts JLA, eds. *From Molecules to Networks An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*. 2nd ed. San Diego, California: Academic Press, 2004: 234–99.
30. May LT, Leach K, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:1–51.
31. Bonner TI. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends Neurosci.* 1989;12(4):148–51.
32. Hulme EC, Birdsall NJ, Buckley NJ. Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1990;30:633–73.
33. Davis CN, Bradley SR, Schiffer HH, Friberg M, Koch K, Tolf B-R, et al. Differential regulation of muscarinic M1 receptors by orthosteric and allosteric ligands. *BMC Pharmacol.* 2009;9:14.
34. Thomas RL, Mistry R, Langmead CJ, Wood MD, Challiss RAJ. G protein coupling and signaling pathway activation by m1 muscarinic acetylcholine receptor orthosteric and allosteric agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(2):365–74.
35. Avlani VA, Langmead CJ, Guida E, Wood MD, Tehan BG, Herdon HJ, et al. Orthosteric and allosteric modes of interaction of novel selective agonists of the M1 muscarinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol.* 2010;78(1):94–104.
36. Spalding TA, Burstein ES. Constitutive activity of muscarinic acetylcholine receptors. *J Recept Signal Transduct Res.* 2006;26(1-2):61–85.
37. Heinrich JN, Butera JA, Carrick T, Kramer A, Kowal D, Lock T, et al. Pharmacological comparison of muscarinic ligands: historical versus more recent muscarinic M1-preferring receptor agonists. *Eur J Pharmacol.* 2009;605(1-3):53–6.
38. Potter LT. Snake toxins that bind specifically to individual subtypes of muscarinic receptors. *Life Sci.* 2001;68(22-23):2541–7.
39. Caccamo A, Oddo S, Billings LM, Green KN, Martinez-Coria H, Fisher A, et al. M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice. *Neuron.* 2006;49(5):671–82.
40. Thathiah A, De Strooper B. The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(2):73–87.
41. Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res.* 2004;145:59–66.
42. Gautam D, Duttaroy A, Cui Y, Han S-J, Deng C, Seeger T, et al. M1-M3 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice: novel phenotypes. *J Mol Neurosci.* 2006;30(1-2):157–60.
43. Flynn DD, Reeve CM, Ferrari-DiLeo G. Pharmacological strategies to selectively label and localize muscarinic receptor subtypes. *Drug Dev Res.* 1997;40(2):104–16.
44. Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2006;26(3):219–33.
45. Origlia N, Kuczewski N, Aztiria E, Gautam D, Wess J, Domenici L. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice show distinct synaptic plasticity impairments in the visual cortex. *J Physiol.* 2006;577(Pt 3):829–40.
46. Araya R, Noguchi T, Yuhki M, Kitamura N, Higuchi M, Saido TC, et al. Loss of M5 muscarinic acetylcholine receptors leads to cerebrovascular and neuronal abnormalities and cognitive deficits in mice. *Neurobiol Dis.* 2006;24(2):334–44.
47. Dalley JW, Everitt BJ. Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20(4):403–10.