

# Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico

Flores Soto ME,<sup>1</sup> Segura Torres JE<sup>1</sup>

## RESUMEN

La acetilcolina (AC) fue el primer neurotransmisor caracterizado tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, el cual participa en la regulación de diversas funciones como fenómenos de activación cortical, el paso de sueño a vigilia y procesos de memoria y asociación. La AC se sintetiza a partir de la colina y del acetil CoA, en una reacción catalizada por la colina acetiltransferasa (CAT) y existen mecanismos que regulan de manera precisa su síntesis y liberación. Las técnicas de clonación molecular han permitido la identificación de dos tipos de receptores: ionotrópicos (nicotínicos) y metabotrópicos (muscarínicos) todos ellos acoplados a proteínas G. Los receptores M1, M2 y M3 están acoplados a la activación de proteínas Gs, con la consecuente producción del segundo mensajero AMPc. Los receptores M2 y M4 inhiben la formación de AMPc, activan canales de K<sup>+</sup> y reducen la entrada de iones de Ca<sup>++</sup> a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados por proteínas G (G $\alpha$ i y G $\alpha$ o). Los receptores de acetilcolina se encuentran ampliamente distribuidos en diversas áreas del SNC y en el SNP, en donde cada uno de ellos presenta un patrón de expresión temporal y espacial particular, los cuales pueden sobreponerse durante el desarrollo y son responsables de las diversas acciones fisiológicas de la acetilcolina. El estudio de los sistemas y receptores colinérgicos del SNC ha generado gran interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión colinérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson.

**Palabras clave:** acetilcolina, acetiltransferasa, receptores ionotrópicos y metabotrópicos, sistemas y receptores colinérgicos, sistema nervioso periférico, sistema nervioso central.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(4): 315-326

## Structure and function of the acetylcholine of muscarinical and nicotinical type.

## ABSTRACT

Acetylcholine (ACh) was the first neurotransmitter characterized as much in the peripheral nervous system (PNS) as in the central nervous system (CNS) of the mammals, which participates in the regulation of diverse functions like phenomena of cortical activation, the passage of dream into wakefulness and memory and association processes. The ACh is synthesized from choline and acetyl CoA, in a reaction catalyzed by the choline acetyltransferase (ChAT) and they're mechanisms that regulate in a precise way their synthesis and liberation. Molecular cloning techniques have permitted the identification of two types of receptors: ionotropic (nicotinic) and metabotropic (muscarinic) all of them connected to proteins G. The receivers M1, M2 and M3 are coupled to the activation of proteins Gs, with the consequent production of the second messenger AMPc. The receivers M2 and M4 inhibit the formation of AMPc, activate channels of K<sup>+</sup> and reduce the entrance of ions of Ca<sup>++</sup> through voltage dependent channels, effects that are mediated by proteins G (G $\alpha$ i and G $\alpha$ o). The receivers of acetylcholine are widely distributed on diverse areas of the CNS and in the PNS, where each one of them presents a particular temporospatial expression pattern, which can shift about during the development and they are responsible for the diverse physiological actions of the acetylcholine. The CNS cholinergic systems and receptors study has caused great interest, ever since several alterations in the cholinergical transmission have been related, directly or indirectly, with severe inconveniences as the Alzheimer and Parkinson diseases.

**Key words:** Acetylcholine, acetyltransferase, ionotropic and metabotropic receptors, cholinergic systems and receptors, peripheral nervous system, central nervous system.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(4): 315-326

1. Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular. División de Neurociencias, C.I.B.O., IMSS.

## Correspondencia:

Biol. Mario Eduardo Flores Soto

Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular, División de Neurociencias, CIBO. Apdo. Postal No. 44160. Guadalajara, Jalisco, México, C. P. 44421

Fax: 52 (33) 3618-1756

E-mail: zeppelin924@hotmail.com y mariosoto924@yahoo.com.mx

## INTRODUCCIÓN

A pesar de que Langley y Dale habían postulado ya el concepto de neurotransmisor químico a principios del siglo XX, fue Otto Loewi quien en 1921 demostró, mediante un sencillo experimento, la existencia de un mediador químico al estimular la inervación autonómica del corazón de una rana. Esta sustancia fue caracterizada químicamente en

1929 y se le denominó acetilcolina, pues su estructura química resulta ser de gran simplicidad, un éter del ácido acético y la colina (Figura 1). Éste fue el inicio de la gran aventura científica de la señalización química de una célula a otra y del descubrimiento de los neurotransmisores.

En la periferia, la acetilcolina es el neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático y se conoce, desde hace más de 60 años, la existencia de diversos subtipos de receptores que median sus acciones. La enorme riqueza de terminales colinérgicas en la placa motora y el órgano eléctrico del pez *Torpedo marmorata* ha constituido una ayuda de primer orden en el esclarecimiento de la neurotransmisión colinérgica. Así, el receptor nicotínico fue el primer receptor de neurotransmisores purificado y del cual se conoció su estructura primaria.

Durante la década de los noventa y gracias a la aplicación de técnicas de biología molecular, se han clonado e identificado distintos subtipos de receptores colinérgicos (nicotínicos y muscarínicos), así como el transportador de colina (precursora de la

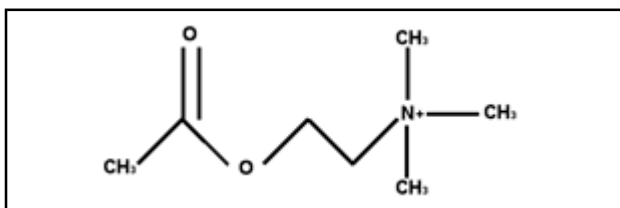


Figura 1. Estructura química de la acetilcolina.

síntesis de acetilcolina) y enzimas de síntesis y degradación de la acetilcolina.<sup>1</sup>

La participación de la acetilcolina en multitud de funciones fisiológicas y su carácter de neurotransmisor en la unión neuromuscular, ha propiciado la aparición de una farmacología muy extensa, destinada a bloquear o incrementar la actividad colinérgica en la periferia (Tabla 1); sin embargo, existen pocos fármacos con acción selectiva para los sistemas colinérgicos cerebrales.<sup>2</sup>

En el cerebro de los mamíferos, el efecto fisiológico más importante de la acetilcolina es una reducción de la permeabilidad a K<sup>+</sup>, de tal forma que las neuronas sensibles a la acetilcolina son más susceptibles a otras influencias excitatorias.

Todas las regiones de la corteza cerebral están invadidas por acetilcolina, por lo que no es de extrañar que la función cortical esté fuertemente influida por la acetilcolina. Por ello, varios grupos neuronales están relacionados esencialmente con fenómenos de activación cortical, el paso de sueño a vigilia y también con la memoria. Así, la actividad colinérgica es esencial para mantener el ritmo hipocámpal.

Por otra parte, las lesiones en núcleo basal de Meynert en animales de experimentación provocan pérdida de memoria, que se revierte tras la administración de agonistas. Las vías corticales procedentes de este núcleo juegan un papel preponderante en los procesos de aprendizaje mediante cambios en la

Tabla 1  
Fármacos con acción sobre el sistema colinérgico.

**Agonistas muscarínicos.** Acetilcolina, muscarina, carbacol, metacolina, betanecl, policarpina, arecolina, axotremorina.

**Agonistas nicotínicos.** Acetilcolina, nicotina, arecolina, tetrametilamonio, feniltrimetilamonio, dimetilfenilpiperacina, suberildicolina.

**Antagonistas muscarínicos.** Atropina, escopolamina, benzotropina, bromuro de quinuclidio, pirenzepina, telencepina.

**Antagonistas nicotínicos.** *d*-tubocurarina, succinilcolina, decametoni, galanina, pempidina, mecamilamina, hexametoni,  $\alpha$ -bungarotoxina.

**Liberador de acetilcolina.** Veneno de la araña viuda negra.

**Inhibidor de la liberación.** Toxina botulínica.

**Ligados irreversibles.**  $\alpha$ -bungarotoxina, quinuclidilbencilato.

**Inhibidor del transportador.** Hemicolinio-3.

**Inhibidor de la síntesis.** 4-Naftililpiridina.

**Inhibidores de la acetilcolinesterasa.** Diisopropilfosforato, neostigmina, fisostigmina, insecticidas organofosforados.

liberación cortical de acetilcolina, que modulan la respuesta cortical a un determinado estímulo.<sup>3</sup>

Las vías colinérgicas del hipocampo parecen estar también involucradas en procesos de memoria y asociación. El conjunto, la innervación colinérgica de áreas corticales y límbicas, sugiere su participación en procesos de consolidación de la memoria y de componentes emocionales.

Finalmente, las neuronas colinérgicas del estriado juegan un papel primordial en el control de la actividad motora. La degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson origina un predominio colinérgico, con hipertonía y rigidez. Por el contrario, la degeneración de las neuronas intrínsecas estriatales, características de la corea de Huntington, origina una hiperactividad dopaminérgica que se caracteriza por movimientos estereotipados.<sup>3</sup>

### Vías cerebrales colinérgicas

Muchas de las evidencias sobre la localización de las vías colinérgicas en el cerebro han sido obtenidas por estudios histoquímicos, por lo que se han utilizado anticuerpos específicos para la colina acetiltransferasa (CAT), así como la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas para la localización de estructuras colinérgicas, lo que ha hecho posible desarrollar un mapeo sobre la distribución de las neuronas y fibras colinérgicas con un alto grado de precisión.

Recientemente el empleo de anticuerpos contra el transportador vesicular de acetilcolina ha permitido una mejor definición de las terminales sinápticas, donde la acetilcolina es el neurotransmisor. También gracias a los estudios de hibridación *in situ* con sondas para los RNAm de la enzima de síntesis, se ha logrado definir con mayor claridad los cuerpos neuronales, y de este modo se dispone hoy en día de un mapa colinérgico cerebral (Figura 2).<sup>3</sup>

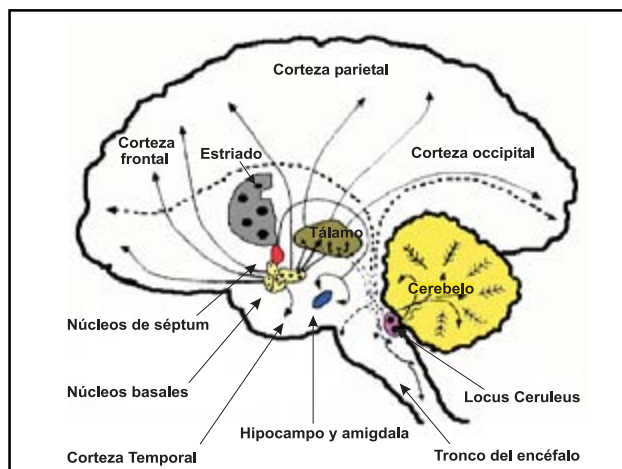


Figura 2. Distribución de las vías colinérgicas en cerebro.

La distribución y morfología de las neuronas colinérgicas es muy variada. Las que tienen axones cortos se pueden considerar como interneuronas, son muy abundantes en el estriado, donde establecen una estrecha relación funcional con las neuronas dopaminérgicas, cuyas terminales son muy abundantes en esta zona. Los núcleos de los pares craneales tienen también abundantes interneuronas colinérgicas, lo mismo que toda la médula espinal. Otras interneuronas colinérgicas se encuentran en la corteza cerebral de los roedores, pero no tienen su equivalente en primates.<sup>1</sup>

Las vías cerebrales colinérgicas con axones largos tienen una localización más difusa que las aminérgicas, y no siempre sus cuerpos celulares se corresponden con núcleos definidos. La vía colinérgica que sale de la base del cerebro anterior, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el séptum, la banda diagonal de Broca, pallidum ventral y, sobre todo, el núcleo basal de Meynert, se extiende hasta el bulbo olfativo, corteza, amígdala y/o hipocampo, quedando toda la vía del sistema de recompensa cerebral bajo su influencia.<sup>4,5</sup>

Una disminución de la funcionalidad de esta vía parece ser el origen de disfunciones cerebrales, como el Alzheimer, la demencia asociada con aparición de cuerpos de Lewy, incluso alguna variante de Parkinson. Es de destacar que el núcleo basal de Meynert, que consta de unas 200,000 neuronas de cada lado del cerebro del individuo sano, suele perder hasta 90% de sus neuronas en enfermos de Alzheimer.<sup>3</sup>

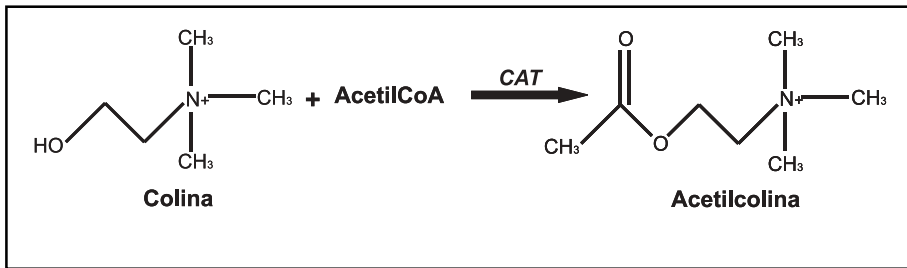
Una segunda vía colinérgica tiene sus cuerpos neuronales, localizados más caudalmente, en la zona del mesencéfalo y del núcleo tegmental lateral, en el piso del cuarto ventrículo. Los axones de este sistema inervan el tálamo, hipotálamo, prácticamente todos los núcleos del cerebro medio, la habénula etc. (Figura 2).<sup>3</sup> Su relevancia en enfermedades neurodegenerativas es todavía discutida.

### SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE LA ACETILCOLINA

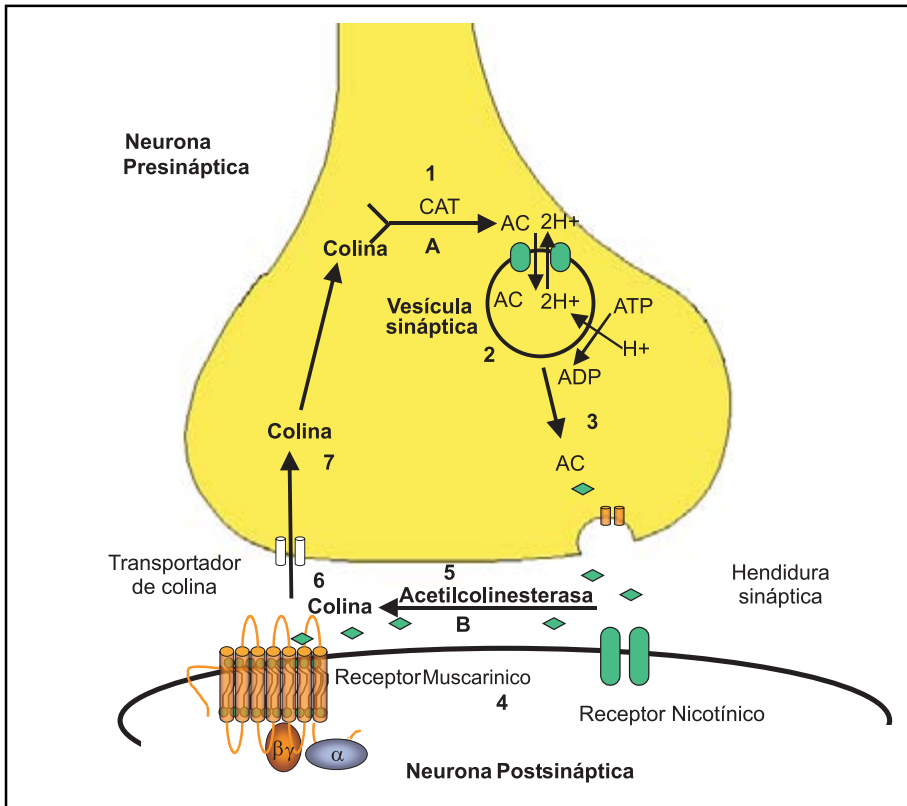
#### Síntesis

En el cerebro de los mamíferos, la información entre las neuronas se transmite a través de una sustancia química denominada neurotransmisor, que se libera en las sinapsis como respuesta a un estímulo específico. El neurotransmisor secretado actúa en sitios receptores especializados y altamente selectivos, que se localizan en la célula postsináptica, lo que provoca cambios en el metabolismo de ésta, los cuales modifican su actividad celular.<sup>6</sup>

Uno de los neurotransmisores involucrados en este proceso es la acetilcolina (AC). Se calcula que de 5% a 10% de las sinapsis en el sistema nervioso central (SNC) son de tipo colinérgico.<sup>7</sup>



**Figura 3.** Síntesis de la acetilcolina.



**Figura 4.** Sinapsis colinérgica.

La AC se sintetiza a partir de la colina, que se acumula en las neuronas colinérgicas mediante una reacción con la acetil CoA y bajo la influencia enzimática de la colina acetiltransferasa (CAT) (Figura 3).<sup>6</sup>

La CAT se localiza en el SNC, específicamente donde tiene lugar la síntesis de AC. La mayor actividad de la CAT se encuentra en el núcleo interpeduncular, el núcleo caudado, la retina, el epitelio corneal, el hipocampo, la corteza cerebral y las raíces ventrales de la médula espinal;<sup>8</sup> se sintetiza en el soma neuronal y viaja a lo largo del axón, posiblemente unida a los neurotúbulos, que actúan como transportadores; sin embargo, también se ha señalado la síntesis de esta proteína en los axones preterminales y botones terminales.<sup>9</sup>

### Liberación

En las terminales colinérgicas el neurotransmisor es sintetizado en el citoplasma, de donde puede ser liberado directamente al espacio sináptico, o bien,

ser transportada al interior de las vesículas sinápticas para ser liberada por exocitosis.<sup>10</sup>

En este proceso, la acetilcolina contenida en vesículas es liberada al exterior al fusionarse la membrana vesicular con la membrana de la terminal presináptica. Este mecanismo está constituido por varias etapas;<sup>10</sup> primeramente, las vesículas transportan el neurotransmisor a su interior mediante una proteína transportadora con 12 dominios transmembranales, que utilizan un gradiente electroquímico generado por una bomba (ATPasa) de protones (H<sup>+</sup>).<sup>11</sup> La mayor parte de las vesículas sinápticas (~90%) que contienen el neurotransmisor, no están libres en el citoplasma, sino que se encuentran unidas al citoesqueleto de la terminal presináptica mediante la interacción de proteínas presentes en la membrana de la vesícula (sinapsinas I y II) con proteínas del citoesqueleto.

Característicamente, las sinapsinas son fosforiladas por diversas cinasas de proteína, que

incluyen las cinasas I y II, dependientes de iones de  $Ca^{++}$  y de la proteína calmodulina (CaMK I y CaMK II), y por la cinasa dependiente de AMPc (PKA). Cuando un potencial de acción alcanza la terminal nerviosa, se genera un potencial de membrana que activa canales de  $Ca^{++}$ . Debido al gradiente electroquímico, se genera un influjo de iones de  $Ca^{++}$ , que en conjunto con la calmodulina activan las cinasas CaMK I y CaMK II, las que fosforilan a la sinapsina I (CaMK I y CaMK II) y a la sinapsina II (CaMLII).

La adición de un grupo fosfato a las sinapsinas debilita la unión de las vesículas sinápticas al citoesqueleto, facilitando así su transporte a la zona activa. Una vez transportadas, las vesículas se fijan a la zona activa (anclaje o "docking"), donde experimentan un proceso que las hace competentes para la exocitosis (maduración o "priming").

La propagación del impulso nervioso hacia la terminal axónica, despolariza la terminal, llevando su potencial desde -70 mV hasta +20 o +30 mV, lo que permite la apertura de canales de  $Ca^{++}$  sensibles al voltaje, particularmente aquellos que se abren en el rango de -20 a 0 mV (canales de alto umbral, que incluyen a los tipos L, N, P y Q). La apertura de estos canales permite que en su vecindad se formen zonas de alta densidad ("nubes") de  $Ca^{++}$ , donde su concentración llega a ser hasta de 100-200 M, es decir, 1,000 veces la concentración en reposo (100-200 nM).

El aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  afecta a diversas proteínas, entre ellas, aquéllas involucradas en la exocitosis, en un proceso donde una proteína, la sinaptotagmina, parece funcionar como un sensor de  $Ca^{++}$ , que termina de manera súbita el proceso de fusión de la vesícula una vez que se han formado complejos por proteínas, como la syntaxina, la SNAP-25, el factor sensible a N-etilmaleimida (NSF) y proteínas de unión a NSF o SNAPs.<sup>10</sup>

La acetilcolina liberada al espacio sináptico actúa sobre sus receptores, o puede ser hidrolizada por acción de la acetilcolinesterasa. Lo anterior permite la inducción de cambios bioquímicos y eléctricos en la célula postsináptica, que depende del tipo de receptor y de la forma en que éste se encuentre sincronizado con los sistemas de transducción (Figura 4).<sup>12</sup>

## RECEPTORES A ACETILCOLINA

Los receptores de membrana, cuya función principal es la transducción de señales, pueden dividirse en dos tipos:

1. Los receptores que permiten la apertura de canales iónicos, como los nicotínicos para AC,

GABA<sub>A</sub> y los de glicina, que poseen un sitio de unión para el neurotransmisor y contiene el canal iónico responsable de transmitir la señal hacia el interior de la célula.

2. Un segundo tipo de receptor que interactúa con proteínas unidas a nucleótidos de guanina (proteína G), como los colinérgicos de tipo muscarínico.<sup>13</sup>

Los receptores muscarínicos están presentes en diversos órganos y tejidos en la periferia (tejido cardíaco, músculo liso y glándulas exocrinas) y dentro del sistema nervioso central. En el cerebro, los receptores muscarínicos están presentes en terminales sinápticas, regulando la liberación de neurotransmisores autorreceptores y heterorreceptores. Poseen, asimismo, una localización somatodendrítica en diversos tipos de neuronas, tanto colinérgicas como de otros tipos. Estos receptores se pueden clasificar, según su afinidad por pirenzepina, en dos tipos, denominados como M1, que son de alta afinidad y predominantes en el cuerpo estriado, el hipocampo y la corteza cerebral, y los de tipo M2, de baja afinidad y localizados en la corteza cerebral.<sup>14</sup> Por su parte, los M3 han sido identificados mediante la utilización de [<sup>3</sup>H]-4-DAMP.<sup>15,16</sup>

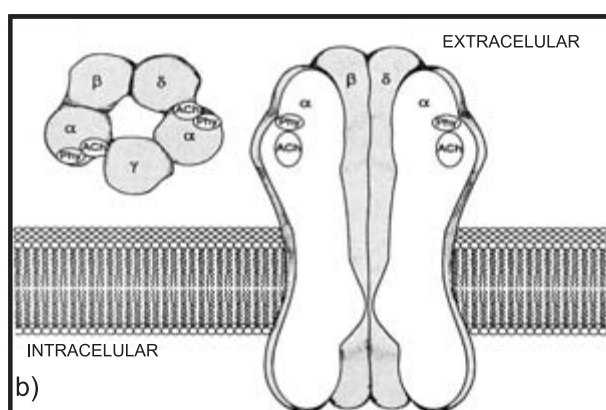
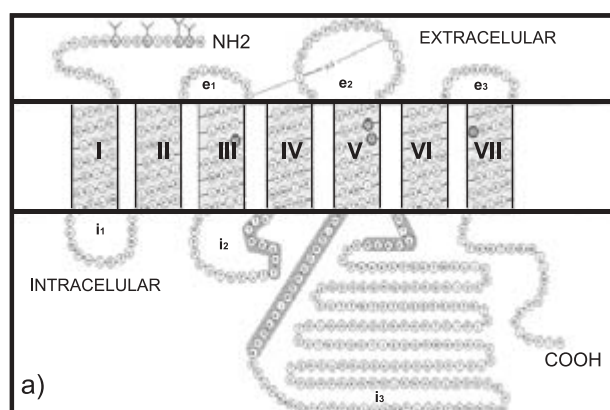
La autorradiografía de los M4 y M5 aún no ha sido desarrollada; sin embargo, se han realizado estudios de biología molecular, mediante los cuales se han identificado al menos cinco genes diferentes denominados m1, m2, m3, m4 y m5, que codifican para receptores muscarínicos. Los subtipos m1 y m2 parecen coincidir con los M1 y M2, caracterizados por su afinidad a pirenzepina. Los m3 y m5 presentan afinidad con [<sup>3</sup>H]-4-DAMP, en tanto que el m4 es de alta afinidad a pirenzepina.<sup>15,16</sup> Estos receptores pertenecen a la denominada superfamilia de receptores acoplados a proteínas G;<sup>17,18</sup> todos son receptores de membrana con una estructura común, con siete dominios transmembranales y los extremos, tanto amino como carboxilo terminal, dentro y fuera de la neurona, respectivamente.

El tercer bucle intracelular es el más largo y constituye el nexo de unión con las proteínas G, cuyo acoplamiento es necesario para la activación de los mecanismos efectoros.<sup>14</sup> Así, los sistemas de receptores dependientes de proteínas G están formados por tres proteínas distintas: la proteína receptora o de reconocimiento, la proteína G y la proteína efectora (Figura 5).<sup>14</sup>

Los receptores acoplados con proteínas G, entre los que se encuentran los muscarínicos, pueden ejercer gran variedad de acciones intracelulares, según el tipo de proteína G a la que se encuentren acoplados, que incluyen respuestas rápidas o lentas, con activación/inhibición de diversas vías de mensajero.

**Tabla 2**  
**Número de aminoácidos (% de identidad con la secuencia en humanos) y distribución de las subunidades del receptor a acetilcolina, de tipo muscarínico.**

ESPECIE	M1	M2	M3	M4	M5
Humano	460	466	590	479	532
Rata	458 (99%)	466 (95%)	589 (92%)	478 (95%)	531 (89%)
Ratón	460 (98%)			479 (95%)	
Distribución	Corteza cerebral, ganglios basales, tubérculo olfativo, cerebro medio e hipocampo.	Cerebro, tronco del encéfalo, hipocampo, cerebro medio, tubérculo olfativo, corazón y músculo liso.	Hipocampo, corteza cerebral estriado y estructuras talámicas.	Estriado, tubérculo olfativo, corteza cerebral hipocampo y pulmón.	Cuerpo estriado, hipocampo y corteza cerebral.



**Figura 5.** Estructura de los receptores de acetilcolina. a) Se esquematiza la estructura del receptor de tipo muscarínico. I-VII, dominios transmembranales. i1, i2, i3; asas citoplasmáticas; e1, e2, e3; asas extracelulares. NH2, extremo amino terminal; COOH, extremo carboxilo terminal y nicotínico. b) Este tipo de receptores contienen dos subunidades del tipo a y el resto de los tipo b, d y g y varios sitios de unión a agonistas y antagonistas selectivos.

ros intracelulares o segundos mensajeros. Las cuatro vías principales están mediadas por AMP cíclico, GMP cíclico, iones  $Ca^{++}$  y por productos de la hidrólisis de fosfato de fosfatidilinositol (Tabla 2).<sup>19</sup>

A continuación se describirán cada uno de los receptores a acetilcolina de tipo muscarínico, mencionando la estructura y distribución.

### Transducción de señales

Típicamente, la activación de los receptores M1, M2 y M5 conducen a la activación de proteínas Gs, con la consecuente producción del segundo mensajero AMPc por estimulación de una o varias isoformas de la enzima adenilciclasa, localizada en una membrana celular.<sup>20</sup> El AMPc es formado a partir del ATP por adenilciclasas unidas a la membrana celular.

La concentración intracelular del AMPc es igual o menor de 100 nM ( $10^{-7}$  M) y se incrementa o disminuye en respuesta a la activación de receptores acoplados a proteínas G, a la estimulación o inhibición de una o varias adenilciclasas. Una vez que se

ha activado la vía metabólica acoplada a proteínas  $G_{\alpha_s}$ , los niveles basales de AMPc pueden aumentar hasta cinco veces en unos cuantos segundos. Una vez formado, el AMPc es rápida y continuamente destruido por una o más fosfodiesterasas de AMPc, mismas que lo convierten a 5'-monofosfato de adenosina (5'-AMP).<sup>21</sup>

Los efectos funcionales del AMPc son:

1. Activación de la PKC y fosforilación de proteína. La mayoría de los efectos funcionales del AMPc no se deben al nucleótido en sí, sino a la activación de una cinasa de proteína que se encuentra en todas las células animales y que es estimulada por AMPc, por lo que se le denomina PKC (proteína cinasa activada por AMPc). Esta enzima cataliza la transferencia de grupos fosfato del ATP a residuos específicos de serina o de tronina de ciertas proteínas.<sup>21-23</sup> La unión covalente de dichos grupos fosfato regula, a su vez, la función de las proteínas blanco, las cua-

les pueden ser canales iónicos, enzimas, proteínas reguladoras de la expresión de genes, etc. En su estado inactivo, la PKC es un complejo de cuatro subunidades proteicas, dos de ellas con actividad catalítica y dos reguladoras. Las subunidades reguladoras contienen dos sitios de unión a AMPc, y el cambio conformacional ocasionado por la unión del nucleótido origina, a su vez, la disociación de las subunidades reguladoras del complejo, permitiendo la expresión de la actividad enzimática (Figura 6).<sup>22,23</sup>

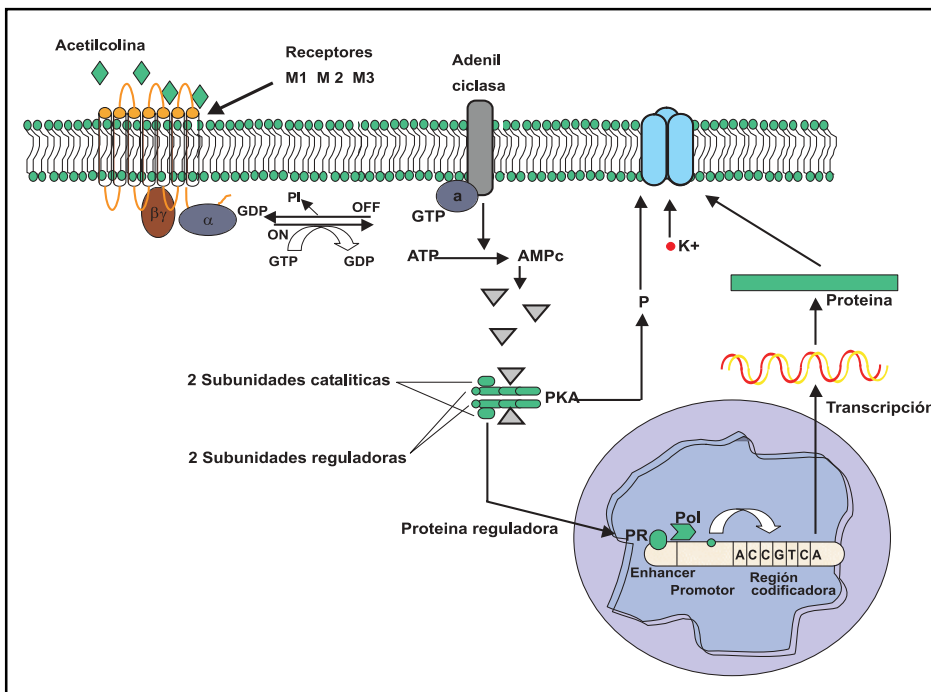
2. Inhibición de fosfatasas. La acción de la PKA y de otras cinasas sobre proteínas con una función definida dentro de las células, puede ser potenciada por el propio AMPc mediante un proceso paralelo, que consiste en inhibir a las fosfatasas que removerían los grupos fosfato de proteínas previamente fosforiladas.<sup>20</sup>
3. Regulación directa de canales iónicos. Si bien un número importante de canales iónicos es regulado por fosforilación por la PKC, algunos canales son regulados de manera directa por el propio AMPc. Ejemplos de esta regulación son los canales catiónicos no selectivos, que muestran alta permeabilidad a Ca<sup>++</sup>, presentes en las células sensoriales olfativas y visuales, y cuya apertura conduce a la desmoralización y a un aumento en la concentración intracelular de Ca<sup>++</sup> (Figura 6).<sup>24,25</sup>
4. Regulación de la expresión de genes. Las subunidades catalíticas de la PKA pueden

traslocarse al núcleo donde fosforilan una proteína nuclear denominada CREB (elemento de unión de respuesta de AMPc). La fosforilación de CREB estimula la transcripción de un número importante de genes, incluyendo aquellos que codifican las síntesis de ciertos neuropéptidos. Ciertos genes de respuesta temprana, como *c-fos* y *Zif/268* son también activados por procesos que dependen de AMPc. Estos genes codifican factores de transcripción, que a su vez regulan la expresión de otros genes de respuesta tardía (Figura 6).<sup>21,25</sup>

Se ha reportado, también en el SNC, que la activación de los receptores M1, M3 y M5 inducen la producción de otros segundos mensajeros: el 1, 4, 5-trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>) y el diacilglicerol (DAG), por estimulación de una fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis del 4, 5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP<sub>2</sub>), un fosfolípido presente en la membrana celular.<sup>26-28</sup>

Existen dos mecanismos básicos por los cuales los complejos agonistas-receptores activan la PLC, generando los segundos mensajeros antes mencionados. En el caso de los receptores acoplados a proteínas G<sub>q</sub>, la estimulación de la PLC se debe a las subunidades α, mientras que para las familias G<sub>o</sub> y G<sub>i</sub>, la activación de la enzima se debe al complejo βγ.<sup>29-31</sup>

Un mecanismo alterno es el desencadenado por ciertos factores de crecimiento y citocinas, que se



**Figura 6.** Señalización por AMPc. La unión del agonista al receptor activa una proteína G, cuya subunidad α-GTP estimula a la enzima adenilciclasa, localizada en la parte interna de la membrana celular, misma que cataliza la formación de AMPc a partir de ATP. El AMPc se une con las subunidades reguladoras de la PKA y promueve la separación de las mismas, permitiendo el efecto de las subunidades catalíticas. La PKA activada fosforila diversas proteínas, entre ellas canales iónicos y proteínas reguladoras de la transcripción de genes, entre ellos los que codifican para la propia síntesis de canales iónicos.

unen a receptores con actividad intrínseca de cinasa de proteína y activan la PLC (particularmente la isoforma  $\gamma$ ) al fosforilar residuos de tirosina, localizados en los mismos receptores para, posteriormente, fosforilar y activar el PLC.<sup>32,33</sup>

El sustrato principal de PLC, el 4, 5-difosfato y fosfatidilinositol ( $\text{PIP}_2$ ), es un fosfolípido de membrana sintetizado por fosforilación secuencial del fosfatidilinositol, formado a partir de DAG e inositol por efecto de la enzima sinteasa de fosfatidilinositol. La PLC cataliza la hidrólisis del  $\text{PIP}_2$ , dando lugar a una molécula hidrosoluble, el  $\text{IP}_3$ , y un compuesto hidrofóbico, el DAG.

El  $\text{IP}_3$  se difunde en el espacio citoplasmático, y al unirse a receptores específicos localizados en depósitos intracelulares de  $\text{Ca}^{++}$ , promueve la liberación de estos iones (Figura 7).<sup>29,30,32</sup>

### Liberación de $\text{Ca}^{++}$ por $\text{IP}_3$

El receptor para  $\text{IP}_3$  ( $\text{rIP}_3$ ) es un canal iónico formado por cuatro subunidades proteicas, cuyos extremos carboxilo forman la pared del canal. Cuando el  $\text{IP}_3$  se une con sus receptores, estos experimentan un cambio conformacional que origina la apertura del canal.<sup>32,34-38</sup>

Cada subunidad del  $\text{rIP}_3$  tiene un sitio receptor para  $\text{IP}_3$ ,<sup>35</sup> y algunos estudios han sugerido que el  $\text{IP}_3$  abre el canal en forma cooperativa al unirse secuencialmente con los cuatro sitios receptores; sin embargo, otros reportes indican que la unión con los diferentes sitios es independiente.

En sinaptosomas, la respuesta máxima a  $\text{IP}_3$  alcanza un máximo a los 0.15 segundos, lo que indica la velocidad del proceso de liberación de  $\text{Ca}^{++}$ . Cabe destacar que la sensibilidad del  $\text{rIP}_3$  a su agonista puede modificarse de dos maneras principales:<sup>32,34,38,39</sup>

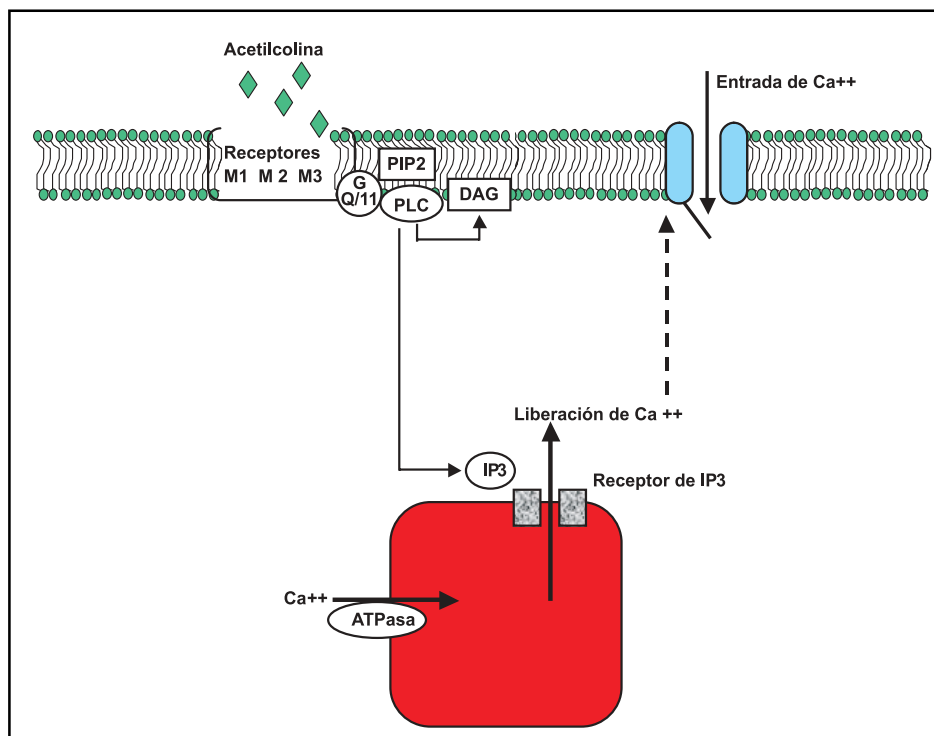
1. Por el contenido de  $\text{Ca}^{++}$  del depósito, ya que la sensibilidad del receptor aumenta conforme el depósito se llena con iones de  $\text{Ca}^{++}$ .
2. Por la concentración citosólica de  $\text{Ca}^{++}$ , ya que en ausencia de iones de  $\text{Ca}^{++}$ , el  $\text{IP}_3$  tiene poco efecto sobre el  $\text{rIP}_3$ , y conforme se incrementa la presencia de  $\text{Ca}^{++}$ , hasta 300 nM, aumenta también la respuesta del receptor al  $\text{IP}_3$ . Los iones  $\text{Ca}^{++}$  parecen, en consecuencia funcionar como agonista junto con  $\text{IP}_3$  para activar al receptor (Figura 7).<sup>34</sup>

### Inhibición de la formación de AMPc por los receptores M2 y M4

Ciertos neurotransmisores u hormonas pueden reducir la producción de AMPc, ya sea disminuyendo la síntesis basal o bien inhibiendo selectivamente la formación inducida por complejos ligando-receptor, acoplados con  $\text{G}\alpha_s$ .

Generalmente, la inhibición se obtiene al activar receptores acoplados con proteínas  $\text{G}\alpha_i$ , como es el caso de las subunidades del receptor a acetilcolina de tipo muscarínico M2 y M4.<sup>40</sup>

Sin embargo, un caso interesante es la inhibición de la formación de AMPc, dada por los com-



**Figura 7.** Señalización por  $\text{IP}_3$ /diacilglicerol (DAG). El complejo agonista-receptor activa a proteínas Gq o Go, cuyas subunidades  $\alpha$ -GTP (Gq) y bg (Go) estimulan al menos dos isoformas de la fosfolipasa C (OLC  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ). La PLC cataliza la hidrólisis del 4, 5-difosfato de fosfatidil inositol ( $\text{PIP}_2$ ), generando  $\text{IP}_3$  (1, 4, 5-trifosfato de inositol) y diacilglicerol (DAG). El  $\text{IP}_3$  se difunde en el espacio citoplasmático y al unirse a receptores específicos localizados en depósitos intracelulares de  $\text{Ca}^{++}$ , promueven la liberación de estos iones. El DAG permanece en la membrana celular donde activa a la cinasa de proteína de tipo C (PKC) ya sea por sí mismo o en conjunción con iones  $\text{Ca}^{++}$ .



plejos  $\beta\gamma$  y cuya unión se debe a a la adenilciclasa del tipo I, o bien, a subunidades  $\alpha_s$  libres, terminando así el efecto de éstas.<sup>21,41,42</sup>

Los receptores a acetilcolina de tipo nicotínicos fueron los primeros receptores inotrópicos en ser purificados y clonados. Estos receptores, también conocidos como canales operados por ligando, se abren al unirse el neurotransmisor. Estos canales operados por ligando hacen entrar gran cantidad de iones y cambian el potencial de la membrana rápidamente, llevando a una inmediata respuesta celular; son los que se denomina neurotransmisores rápidos, para contraponerlos con los que actúan a través de proteínas G, también denominados metabotrópicos o lentos.

En la unión neuromuscular, los receptores nicotínicos están constituidos por cinco subunidades: dos  $\alpha 1$ , una  $\beta 1$ , una  $\gamma$  y una  $\delta$  ( $2\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Cada una de estas subunidades son de hecho familias compuestas por varias proteínas con alto nivel de homología, así de las  $\alpha$  se han clonado nueve tipos diferentes ( $\alpha 1$ - $\alpha 9$ ), de las  $\beta$  cuatro ( $\beta 1$ - $\beta 4$ ), y una respectivamente de las  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ .

Cada una de estas subunidades tiene una estructura con cuatro dominios transmembranares. Los sitios de unión a la acetilcolina se encuentran en las subunidades  $\alpha$ , que tienen dos residuos de cisterna, próximos entre sí y necesarios para el reconocimiento del agonista (Figura 5). El resto de las subunidades carece de estos elementos y no puede unir la acetilcolina. La función de cada uno de los aminoácidos en las distintas subunidades ha sido estudiada mediante mutagénesis dirigida.<sup>43,44</sup>

La combinación de subunidades puede originar múltiples receptores con propiedades diferentes, pero la cuestión aquí es conocer cuáles de estas combinaciones son más frecuentes en el sistema nervioso central y cuál es su localización precisa, ya que esto permitirá conocer el alcance de sus disfunciones y sus posibilidades terapéuticas.

Los receptores ionotrópicos de la acetilcolina presentes en cerebro, son más sencillos que los de la unión neuromuscular, y están constituidos solamente por subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . Esta sencillez es sólo aparente pues hay hasta siete subunidades  $\alpha$  y tres  $\beta$  diferente, que pueden formar múltiples combinaciones.<sup>45</sup>

Existen dos grandes grupos o tipos de receptores neurales, que se definen con base en la capacidad inhibitoria del veneno de la cobra (*Bulgarus multicinctus*), la  $\alpha$  bungarotoxina, y la capacidad agonista de la epibatidina, poderoso neurotóxico aislado de la piel de la rana ecuatoriana *Epidedobates tricolor*. La epibatidina mantiene cierta semejanza estructural con la nicotina, además, es notorio destacar que es uno de los pocos produc-

tos naturales que contiene un átomo de cloro en su estructura.

El primer gran grupo de los receptores neurales está constituido exclusivamente por subunidades  $\alpha 7$  y  $\alpha 8$ , que son los únicos que pueden ser homopentámeros ( $5\alpha 7$  y  $5\alpha 8$ ) y se reconocen por ser inhibidos por la  $\alpha$ -bulgarotoxina y no ser susceptibles de activación por epibatidina.

Los receptores del tipo  $5\alpha 7$ , son los más abundantes y su presencia ha sido descrita en sistema nervioso periférico en ganglios simpáticos y parasimpáticos, y lámina X de la médula espinal.

En el sistema nervioso central este tipo de receptores tiene una amplia distribución, encontrándose en todos medio/tálamo/estriado/núcleo accumbens, núcleo geniculado lateral, etc. Recientemente se ha descrito su presencia en el lóbulo temporal e hipocampo, corteza prefrontal, etc.

En muchos de estos modelos se ha conseguido demostrar que tienen una localización presináptica. Esta localización, junto con el dato de que su permeabilidad a  $Ca^{++}$  es la mayor de todos los receptores nicotínicos, puede explicar su función, facilitando o induciendo la propia secreción o la secreción de diferentes transmisores.

Algunos ejemplos son el incremento de la liberación de acetilcolina en los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y algunas áreas de la corteza cerebral y del cerebro. El incremento en la liberación de glutamato también ha sido demostrado en una serie de núcleos, como el de la habénula, tálamo, núcleo geniculado lateral, bulbo olfativo, etc. Los receptores  $\alpha 7$  presinápticos pueden igualmente controlar a nivel presináptico la liberación de noradrenalina en muchas áreas del cerebro medio.<sup>46-48</sup>

El segundo gran grupo de receptores neurales es insensible a la inhibición por  $\alpha$ -bulgarotoxina y activado por epibatidina. Es, de hecho, un grupo muy heterogéneo de receptores, donde pueden intervenir las subunidades  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  y  $\alpha 6$ , y las subunidades  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  y  $\beta 4$ .

Entre las combinaciones más abundantes se encuentran  $\alpha 3\alpha$  y  $\alpha 5\beta 2$ . La subunidad  $\alpha 4$  está ampliamente distribuida por el estriado, donde ejerce un poderoso control de la secreción de dopamina. Una posible explicación del poder adictivo de la nicotina, reside en su capacidad para liberar dopamina en el núcleo accumbens y otras zonas de la vía de recompensa cerebral. El incremento de la liberación de GABA de las interneuronas del estriado y de otras del tálamo y cerebro medio, así como la liberación de noradrenalina del locus coeruleus, están bajo el control de los receptores presinápticos nicotínicos, fundamentalmente conteniendo las subunidades  $\alpha 4\alpha 2$ .<sup>46,48-50</sup>

La capacidad de la nicotina de inducir la secreción generalizada de casi todos los neurotransmisores, ha llevado a su utilización en pacientes con Alzheimer, observándose que incrementa su capacidad de atención y comportamiento inmediato, pero no tiene efecto sobre la memoria perdida. Aproximaciones similares y búsqueda de agonistas nicotínicos apropiados, se están realizando en los distintos tipos de enfermedad de Parkinson y en la demencia con presencia de cuerpos de Lewy<sup>3,51</sup>

Las técnicas de biología molecular han permitido generar ratones mutantes en donde faltan una o dos de las subunidades de los receptores nicotínicos. Estos ratones son viables, se reproducen y suplen unas subunidades por otras con gran facilidad y plasticidad. Los ratones con bloqueo del gen que codifica la subunidad  $\alpha 4$ , muestran una reducida capacidad de unión de epibatidina a cortes de cerebro y la capacidad antinociceptiva de la nicotina y de la epibatidina muy reducida. Esto confirma la potencialidad de los receptores nicotínicos que contienen esta subunidad como posibles dianas farmacológicas en el tratamiento del dolor y la búsqueda de agonistas específicos y poco tóxicos.<sup>52</sup>

Otro aspecto poco destacado del receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$ , es su sensibilidad a los anestésicos generales volátiles, que interaccionan con este receptor con mucha más afinidad que con el receptor de GABA, el cual era considerado como la principal diana farmacológica de estos compuestos. Estrechamente relacionados con el sitio de unión de los anestésicos volátiles, están los sitios de unión de los neuroesteroides, poderosos tranquilizantes naturales y cuya farmacología está por desarrollarse.<sup>3</sup>

## RELEVANCIA CLÍNICA

Existen diversas funciones cerebrales en las que la acetilcolina y sus receptores tienen una función reguladora. Esta función se ve ejemplificada de manera significativa por algunos procesos patológicos, relacionados con alteraciones en la transmisión colinérgica, principalmente en enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alzheimer y Parkinson.

### Enfermedad de Alzheimer

En 1976 se hizo pública la primera anomalía bioquímica clara asociada con la enfermedad de Alzheimer (EA). Se encontró en el hipocampo y en la corteza cerebral de los enfermos que la enzima colina acetiltransferasa (CAT) presentaba niveles hasta 90% inferiores a lo normal. Esta enzima cataliza la síntesis de acetilcolina a partir de sus precursores colina y acetilcoenzima A.

La pérdida de la actividad de la CAT refleja la pérdida de las terminales nerviosas colinérgicas que

liberan acetilcolina en esas regiones, dos regiones cerebrales con alta inervación colinérgica. Este déficit es inicial en la EA y se correlaciona con el decremento intelectual en esta enfermedad.

El núcleo basal de Meynert y los lóbulos temporales son las regiones de mayor déficit. También la colinesterasa (enzima que degrada a la acetilcolina) y los receptores colinérgicos se encuentran disminuidos.

El receptor muscarínico M2 y los receptores nicotínicos están muy alterados, mientras que el receptor muscarínico M1 (presente en el hipocampo) está relativamente preservado. Otros neurotransmisores, como la serotonina, somatostatina, norepinefrina, GABA, glutamato y varios de sus receptores, están involucrados en la EA.<sup>53</sup>

Para muchos investigadores, esta grave anomalía bioquímica constituye la pista que con mayor probabilidad apunta hacia la causa de la EA. También sugiere una explicación para el síntoma cardinal de la enfermedad: la pérdida de la memoria. Si los niveles de CAT en el hipocampo son bajos, el nivel de la acetilcolina, con toda probabilidad, debe ser inferior al normal en esa zona.

Abundantes datos sugieren que las terminales colinérgicas del hipocampo son de importancia crítica para la formación de la memoria, por lo tanto, es plausible emitir la hipótesis de que algunos de los defectos cognitivos de la EA son resultados directos de la reducción de la neurotransmisión dependiente de la acetilcolina.<sup>53</sup>

### Enfermedad de Parkinson

El Parkinson es una enfermedad que afecta, sobre todo, al movimiento. Se caracteriza por tres síntomas principales: temblor, rigidez (falta de flexibilidad de los músculos) y bradicinesia (dificultad para iniciar el movimiento, con lentitud y torpeza de los movimientos voluntarios). Cada uno de estos síntomas pueden aparecer solos o en combinaciones con los otros en las primeras etapas de la enfermedad, y también pueden presentarse otros síntomas, como salivación excesiva, trastornos en la escritura, trastornos en el equilibrio al ponerse de pie y al caminar, presencia de grasa excesiva en la piel, etc.

A pesar de lo mucho que se ha estudiado esta enfermedad, no se sabe su causa. Se cree que es multifactorial, involucrando factores ambientales y genéticos. Se ha encontrado que hay un desequilibrio químico en la producción de dopamina, y las neuronas que la producen en los ganglios basales se van degenerando, especialmente las que se encuentran en la sustancia negra. La dopamina es importante para regular el movimiento del cuerpo. Además de las células que producen dopamina, se

afectan otras que producen serotonina, norepinefrina y acetilcolina.<sup>54</sup>

También se ha encontrado que las células dopaminérgicas en el área ventral tegmental adyacente a la zona compacta de la sustancia negra, están involucradas en la patofisiología de la EP.<sup>54</sup> Esta área da origen a la vía mesolímbicocortical, que proyecta áreas corticales (área frontal medial) y áreas límbicas (núcleo accumbens, amígdala, corteza cingulada, hipocampo, circunvolución paraolfatoria y séptum).

Esta pérdida celular resulta en una reducción de 19% de la dopamina dentro de la convexidad lateral de la región prefrontal.<sup>54</sup> En primates, esta pérdida dopaminérgica produce trastornos en la inhibición y en programas de alternancia espacial.<sup>55</sup>

A pesar que la patología primaria de la EP es la degeneración de la proyección dopaminérgica al estriado, no todos los síntomas de estos pacientes se atribuyen a la pérdida de dopamina nigroestriatal. Existen otros sistemas neuroquímicos que se encuentran afectados como son células noradrenérgicas en el locus ceruleus, neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe, acetilcolina por lesiones en el sistema septohipocámpico y de la sustancia innominada.

A nivel cortical, se ha reportado una reducción de somatostatina.<sup>54</sup> La reducción de acetilcolina y de sus enzimas en el núcleo basal de Meynert ha sido asociada con los trastornos demenciales.<sup>55</sup> En relación con los otros neurotransmisores, hasta la fecha no se ha establecido una relación clara entre estos cambios bioquímicos y la sintomatología clínica. Sin embargo, con base en datos que se han obtenido en la investigación con animales, se ha sugerido que la alteración selectiva de los sistemas colinérgicos podría causar trastornos en la atención, depresión y un deterioro intelectual.<sup>55,56</sup>

## REFERENCIAS

1. Díaz Hernández M, Gualix J, Gómez Villafuertes R, Castro R, Pintor J, Miras Portugal MT. Receptores nicotínicos neurales: interacción con receptores purinérgicos. *Anal Real Acad Farm* 2000; 66: 1-21.
2. Watting KJ. *The RBI handbook of receptor classification and signal transduction*. 3rd Ed. RBI; 1998.
3. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *TINS* 1999; 22-6, 273-80.
4. Mesulam MM. Cholinergic pathways and the ascending reticular activating system of the human brain. *Ann NY Acad Sci* 1995; 757: 169-79.
5. Gotti C, Fornasari D, Clementi F. Human neuronal nicotinic receptors. *Prog Neurobiol* 1997; 53: 199-237.
6. McMahan UJ. The structure and regulation of agrin. In: Koelle GB. *Symposium on the cholinergic synapse*. Life Science, Vol. 50. New York: Pergamon Press; 1992, p. 93-4.
7. Albuquerque EX. *Abstracts of International Symposium on the Cholinergic Synapse*. Baltimore: University of Maryland Press; 1994. (Unedited)
8. Löffelholz K. *Ninth International Symposium on Cholinergic Mechanisms*. Mainz; 1995 (In press).
9. Massoulie J, Bon S. The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates. *Annu Rev Neurosci* 1982; 5: 57-106.
10. Südhof TC. The synaptic vesicle: a cascade of protein interactions. *Nature* 1995; 375: 645-53.
11. Receptor and ion channel nomenclature. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 1: 1-98.
12. Changeux JP, Devillers-Thiéry A, Chemouilli P. The acetylcholine receptor: an "allosteric" protein engaged in intracellular communication. *Science* 1984; 225: 1335-45.
13. Unwin N. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* 1995; 373: 37-43.
14. Ashkenazy A, Peralta EG. Muscarinic acetylcholine receptors. In: Peroutka SJ (Ed.). *Handbook of receptors and channels. G protein-coupled receptors*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994, p. 1-27.
15. Felder CC. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. *FASEB J* 1995; 9: 619-25.
16. Struckmann N, Schwering S, Wiegand S, Gschnell A, Yamada M, Kummer W, Wess J, Haberberger RV. Role of muscarinic receptor subtypes in the constriction of peripheral airways: studies on receptor-deficient mice. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 1444-51.
17. Duclert A, Changeux JP. Acetylcholine receptor gene expression at the developing neuromuscular junction. *Physiol Rev* 1995; 75: 339-68.
18. Richmond JE, Jorgensen EM. One GABA and two acetylcholine receptors function at the *C elegans* neuromuscular junction. *Nat Neurosci* 1999; 2: 791-7.
19. Watson S, Arkinstall S (Eds.). *The G-protein linked receptor facts book*. London: Academic Press; 1994.
20. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. New York/Oxford: Oxford University Press; 1996.
21. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular biology of the cell*. Garland, New York, London; 1994.
22. Scott JD, Soderling TR. Serine/threonine protein kinases. *Curr Opin Neurobiol* 1992; 2: 289-95.
23. Mujica AO, Hankeln T, Schimidt ER. A novel serine/threonine kinase gene, *STK33*, on human chromosome 11P15.3<sup>1</sup>. *Gene* 2001; 280: 175-81.
24. Ximmerman AL. Cyclic nucleotide gated channels. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 296-303.
25. Zimmerman H. *Synaptic transmission, cellular and molecular basis*. Thieme & Oxford, Stuttgart & New York; 1993.
26. Chung DM. Neurotransmitter receptors and phosphoinositide turnover. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 71-110.
27. Taylor CW. The role of G proteins in transmembrane signaling. *Biochem J* 1990; 272: 1-13.
28. Chen CY, Cordeaux Y, Hill SJ, King JR. Modelling of signalling via G-protein coupled receptors: pathway-dependent agonist potency and efficacy. *Bull Math Biol* 2003; 65: 933-58.
29. Exton JH. Regulation of phosphoinositide phospholipase by hormones, neurotransmitters and other agonist linked

- to G-proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 481-509.
30. Exton JH. Cell signaling through guanine-nucleotide-binding regulatory proteins (G-proteins) and phospholipases. *Eur J Biochem* 1997; 243: 10-20.
  31. Rhee SG. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 281-312.
  32. Berridge M. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993; 361: 315-25.
  33. Berridge MJ. Cardiac calcium signaling. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 930-3.
  34. Berridge M. elementary and global aspects of calcium signaling. *J Physiol* 1997; 499: 291-306.
  35. Furuchi T, Koda K, Miyawaki A, Mikoshiba K. Intracellular channels. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 294-303.
  36. Pozzan T, Rizzuto R, Volpe P, Meldolesi J. Molecular and cellular physiology of intracellular calcium stores. *Pharmacol Rev* 1994; 74: 595-636.
  37. Taylor CW, Marshall ICB. Calcium and inositol 1, 4, 5-triphosphate receptors: a complex relationship. *Trends Biochem Sci* 1992; 145: 109-18.
  38. Taylor CW, Taynor D. Calcium and inositol trisphosphate receptors. *J Membrane Biol* 1995; 145: 109-18.
  39. Iino M. Functional properties of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Soc Gen Physiol Ser* 1996; 51: 67-73.
  40. Watling KJ, Kebejian JW, Neumeyer JL. The RBI handbook of receptor classification and signal transduction. Natick: Research Biochemical's International; 1995 p. 196.
  41. Clapham DE, Neer EJ. G protein  $\beta\gamma$  subunits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 167-203.
  42. Inanova-Nikolova TT, Breitwieser GE. Effector contributions to G  $\beta\gamma$ -mediated signaling as revealed by muscarinic potassium channel gating. *J Gen Physiol* 1997; 109: 245-53.
  43. Lenovere N, Changeux JP. Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine subunit family: an example of multigene family in excitable cells. *J Mol Evolution*; 1995; 40: 155-72.
  44. Tsunoyama K, Gojobori T. Evolution of nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Mol Biol Evol* 1998; 15: 158-27.
  45. Deneris ES, Connolly J, Rogers SW, Duvoisin R. Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *TIPS* 1991; 12: 34-40.
  46. McDermot AM, Role LW, Siegelbaum SA. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 443-85.
  47. Mier A, Ginsburg S, Butkevich A, Kachalsky S, Kaiseman I, Ahdut R, Demirgoren S, Rahamimoff R. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release. *Physiol Rev* 1999; 79: 1019-88.
  48. Wu LG, Saggau P. Presynaptic inhibition of elicited neurotransmitter release. *Trends Neurosci* 1997; 20: 204-12.
  49. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic Ach receptors. *TINS* 1997; 20-2, 92-8.
  50. Gallardo KA, Leslie FM. Nicotine-stimulated release of [<sup>3</sup>H] norepinephrine from fetal rat locus coeruleus cells in culture. *J Neurochem* 1998; 70: 663-70.
  51. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters ECh. The role of acetylcholine and dopamine in dementia and psychosis in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2003; 65(Suppl): 185-95.
  52. Marubio LM, Arroyo-Jiménez MM, Cordero-Erauskin M, Léna C, Le Novère N, Kerchove D'exaerde A, Huchet M, Damaj MI, Changeux J-P. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature* 1999; 398: 805-10.
  53. Peter BR, Christian HF. Functional heterogeneity of central cholinergic systems. *Psychopharmacology-The Fourth Generation of Progress* 2000. Available at: <http://www.acnp.org/g4/gN40100013/Default.htm>
  54. Korczyn AD. Parkinson's disease. *Psychopharmacology-The fourth generation of progress* 2000. Available at: <http://www.acnp.org/g4/GN401000142/Default.htm>
  55. McNamara P, Durso R, Brown A, Lynch A. Counterfactual cognitive deficit in persons with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1065-70.
  56. Isella V, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I, Melzi P, Grimaldi M. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1308-11.
  57. Malcolm P, Nigel JMB. International Union of pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 279-90.
  58. Eglen RM, Choppin A, Dillon MP, Hegde S. Muscarinic receptor ligands and their therapeutic potential. *Curr Opin Chem Biol* 1999; 3: 426-32.
  59. Frederick JE, William RR, Henry IYG. Molecular biology, pharmacology and brain distribution of subtypes of the muscarinic receptor. *Psychopharmacology-The Fourth Generation of Progress* 2000. Available in: <http://www.acnp.org/g4/>
  60. Zufall F, Shepherd GM, Barnstable CJ. Cyclic nucleotide gated channels as regulators of CNS development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 404-412.

#### Abreviaturas utilizadas:

DAG, diacilglicerol; IP<sub>3</sub>, 1, 4, 5-trifosfato de inositol; PIP<sub>2</sub>, 4, 5-difosfato de fosfatidilinositol; KDa, kilodaltones; PKA, cinasa de proteína dependiente de AMPc; PKC, cinasa de proteína dependiente de Ca<sup>2+</sup>/fosfolípidos/DAG; PLC, fosfolipasa C; SNC, Sistema Nervioso Central; ATP, trifosfato de adenosina; RNAm, RNA mensajero; CAT, colina acetiltransferasa; AC, acetilcolina; CaMK, cinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup> y de calmodulina de tipo I y II; NSF, N-etilmaleimida; [<sup>3</sup>H]-4-DAMP; CREB, elemento de unión de respuesta a AMPc; IP<sub>3</sub>, 1, 4, 5-trifosfato de inositol; rIP<sub>3</sub>, Receptor a 1, 4, 5-trifosfato de inositol; enfermedad de Alzheimer (EA); Enfermedad de Parkinson (EP).