



ORIGINAL

La denervación 5-HTérgica córtico-frontal induce cambios en la expresión de las subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 7$ de los receptores de acetilcolina tipo nicotínico en la corteza prefrontal de la rata adulta

C. Soria-Fregozo^{a,*}, M.E. Flores-Soto^b, M.I. Pérez-Vega^a y A. Feria-Velasco^c

^a Laboratorio de Psicobiología y Biología Molecular, Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara. Lagos de Moreno, Jalisco, México

^b Laboratorio de Investigación y Desarrollo Farmacéutico, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, CUCEI, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^c Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México

Recibido el 20 de marzo de 2012; aceptado el 6 de abril de 2012

Accesible en línea el 15 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Acetilcolina;
Corteza prefrontal;
Receptores de acetilcolina;
Subunidad $\alpha 4$;
Subunidad $\alpha 7$;
5,7-DHT

Resumen

Introducción: Los receptores de la acetilcolina de tipo nicotínico (R-Ach-n) son expresados ampliamente en diferentes regiones del cerebro. Particularmente, la conformación de los subtipos $\alpha 4\beta 2$ y la $\alpha 7$ ha sido involucrada con la organización de diferentes tipos de memoria. Además, debido a su localización, estos pueden controlar la liberación de diferentes tipos de neurotransmisores, así como su participación en la plasticidad sináptica.

Métodos: Se conformaron 3 grupos de trabajo, un grupo experimental (E), un grupo control (C) y un grupo testigo (T). Al grupo E se le realizó la lesión farmacológica por vía estereotáxica en la región anteroventral del núcleo del rafe dorsal (NRD) con $1 \mu/\mu\text{l}$ de 5,7-dihidroxitriptamina. Al grupo C, se le sometió a cirugía y se le aplicó la solución vehículo y finalmente el grupo T no recibió ningún tratamiento; 20 días después de la cirugía, los animales de los 3 grupos fueron sacrificados por decapitación para el análisis de la expresión de las subunidades, $\alpha 4$ y $\alpha 7$ de los R-Ach-n mediante la técnica de biología molecular.

Resultados: La denervación 5-HTérgica a la CPF de la rata modifica la expresión de los receptores $\alpha 4$ y $\alpha 7$ de manera diferencial. La expresión de las subunidades $\alpha 4$ se incrementa, mientras que las subunidades $\alpha 7$ disminuyen.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csoria@culagos.udg.mx (C. Soria-Fregozo).

KEYWORDS

Acetylcholine;
Prefrontal cortex;
Acetylcholine
receptor;
 $\alpha 4$ subtype;
 $\alpha 7$ subtype;
5, 7-DHT

Conclusión: Las diferencias de expresión que tuvieron las 2 subunidades podrían deberse a la localización que presentan. La subunidad $\alpha 4$ se localiza en sitios post sinápticos y podría estar relacionada con cambios post sinápticos adaptativos, en tanto que la de la $\alpha 7$ se localiza en sitios presinápticos, por lo que la lesión y eliminación de fibras 5-HTérgicas en la CPF provoca su disminución.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

5-HT denervation of the adult rat prefrontal cortex induces changes in the expression of $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor subtypes

Abstract

Introduction: Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are widely expressed throughout several brain regions. Formation of the $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ subtypes in particular is involved in the organisation of different types of memory. Furthermore, due to their location, these receptors can control the release of various types of neurotransmitters and contribute to synaptic plasticity.

Methods: Rats were divided into three groups, an experimental group (E), a sham-operated group, (S) and an intact group (T). In group E, stereotactic guidance was used to induce a chemical lesion with $1 \mu/\mu\text{L}$ of 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) in the anteroventral part of the dorsal raphe nucleus (DRN). In the sham-operated group (S), animals underwent surgery including delivery of the same excipient solution to the same site. The intact group (T) received no treatment whatsoever. Twenty days after surgery, animals in all groups were euthanised by decapitation to evaluate the expression of $\alpha 4$ and $\alpha 7$ nAChRs by means of molecular biology techniques.

Results: 5-HT denervation of the rat PFC differentially modified the expression of $\alpha 4$ and $\alpha 7$ receptors: while $\alpha 4$ receptor expression increased, $\alpha 7$ expression decreased.

Conclusion: Expression differences observed between the two subtypes may be due to their separate locations. The $\alpha 4$ subtype is found in postsynaptic locations and may be related to adaptive changes in postsynaptic cells, while the location of $\alpha 7$ is presynaptic. This explains why the lesion and the elimination of 5-HT fibres in the CPF would cause a decrease in $\alpha 7$ expression.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La actividad eléctrica cortical es modulada por la interacción de los sistemas colinérgico y serotoninérgico, correlativamente con la expresión conductual del aprendizaje y la memoria, en los cuales ambos sistemas de neurotransmisión han sido involucrados de manera interactiva¹. Particularmente, los receptores colinérgicos de tipo nicotínico (R-Ach-n) participan en dicha expresión conductual² y se ha reportado que la administración sistémica de dosis altas de mecamilamina, un antagonista del receptor nicotínico, provoca déficit en el rendimiento de la memoria en el laberinto radial en ratas³, en tanto que a dosis bajas mejora la memoria⁴. Además, se ha demostrado que la activación de estos receptores con agonistas mejora el rendimiento de la memoria, tanto en roedores⁵ como en monos⁶. Se ha demostrado que estructuras cerebrales como el hipocampo⁷ y la amígdala están involucradas en la memoria a través de la activación de los R-Ach-n y se ha reportado que el uso de antagonistas a los subtipos de receptores $\alpha 7$ y $\alpha 4\alpha 2$ deteriora la memoria de trabajo⁸.

Los R-Ach-n son estructuras pentaméricas formadas por la combinación de subunidades α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y subunidades β ($\beta 2$ - $\beta 4$) (heteroméricas); en cambio, las subunidades $\alpha 7$ forman estructuras pentaméricas de forma homomérica y

se encuentran localizadas tanto en la presinapsis como en la post sinapsis de neuronas colinérgicas, GABAérgicas y glutamatérgicas⁹.

Ambas formas de R-Ach-n se encuentran en la corteza prefrontal (CPF), región involucrada en la memoria de trabajo¹⁰. Se ha demostrado que los R-Ach-n y muscarínicos de la corteza prefrontal de la rata están relacionados con la memoria de trabajo. Sin embargo, existe poca información acerca de la participación de los R-Ach-n corticales sobre la memoria, tanto en animales como en humanos¹¹. Se ha reportado que la pérdida de la subunidad $\alpha 4$ está correlacionada con el bajo rendimiento de la memoria en pacientes con la enfermedad de Alzheimer¹². Además, la estimulación de los R-Ach-n con agonistas selectivos minimiza las deficiencias relacionadas con la memoria causada por la pérdida de R-Ach-n corticales¹³.

Debido a la distribución y ubicación de los R-Ach-n sobre terminales presinápticas, estos pueden regular la liberación de diferentes tipos de neurotransmisores¹⁴. Asimismo, dichos receptores se localizan sobre terminales 5-HTérgicas y se ha demostrado que su estimulación regula la liberación de serotonina (5-HT) en la corteza prefrontal de la rata¹⁵.

Por otro lado, se sabe que cuando hay neurodegeneración de segmentos axonales, las neuronas intactas son parcialmente desafrentadas y, a su vez, pueden morir o

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3076284>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3076284>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)