

acetilcolinesterasa (AChE) – acetylcholinesterase (AChE)

Authored by
memjavad

October 17, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *acetilcolinesterasa (AChE) – acetylcholinesterase (AChE)*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=593>

Acetilcolinesterasa (AChE)

Primary Disciplinary Field(s): Neurobiología, Farmacología, Bioquímica

1. Definición y Clasificación Bioquímica

La acetilcolinesterasa (AChE) es una enzima hidrolasa fundamental, clasificada con el número EC 3.1.1.7, cuya función biológica primordial es la terminación ultrarrápida de la neurotransmisión colinérgica. Esta enzima cataliza la hidrólisis del neurotransmisor **acetilcolina** (ACh) en sus componentes inactivos, colina y ácido acético. Su actividad es esencial para garantizar que la señal nerviosa sea precisa y breve, permitiendo que las células postsinápticas (ya sean neuronas o células musculares) se repolaricen y estén listas para responder al siguiente impulso.

La AChE pertenece a la familia de las colinesterasas, pero se distingue claramente de la butirilcolinesterasa (BChE) o pseudocolinesterasa por su alta especificidad por la acetilcolina y su velocidad catalítica excepcionalmente alta. Mientras que la BChE hidroliza una gama más amplia de ésteres de colina, la AChE se localiza estratégicamente en las membranas postsinápticas y basales de la **unión neuromuscular** y las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP).

La importancia de su localización y su velocidad de reacción no puede subestimarse. La AChE es una de las enzimas más eficientes conocidas, operando casi al límite de difusión, lo que significa que su velocidad de reacción está limitada únicamente por la rapidez con la que el sustrato puede difundirse hacia su centro activo. Esta eficiencia garantiza que la acetilcolina se elimine de la hendidura sináptica en milisegundos, previniendo la sobreestimulación y la despolarización persistente que conduciría a la parálisis o al fallo cognitivo.

2. Estructura Molecular y Centro Activo

La AChE es una glicoproteína compleja que puede existir en múltiples formas moleculares (isoformas), siendo las más comunes las formas ancladas a membranas y las formas solubles. Estas formas varían en su número de subunidades (monómeros, dímeros o tetrameros) y en el tipo de anclaje a la membrana, que puede ser lipídico (GPI) o a través de una subunidad de cola de colágeno (formas asimétricas). La forma tetramérica asimétrica (A12) es la predominante en la unión neuromuscular y es crucial para la función motora.

Estructuralmente, la AChE es notable por la presencia de un profundo "desfiladero" o "garganta" de aproximadamente 20 Å de profundidad que conduce desde la superficie de la enzima hasta el **centro activo** catalítico. Este desfiladero está revestido de unos 14 residuos aromáticos de aminoácidos. Estos residuos no solo facilitan el ingreso del sustrato mediante interacciones hidrofóbicas y fuerzas de van der Waals, sino que también aseguran el correcto posicionamiento

de la porción de amonio cuaternario de la acetilcolina en el sitio aniónico, facilitando así el ataque nucleofílico.

El núcleo del centro activo está formado por una **tríada catalítica** clásica, compuesta por los residuos de Serina 203, Histidina 447 y Glutamato 334 (numeración basada en la secuencia de la AChE de *Torpedo californica*, un modelo estándar). La Serina 203 es el residuo crucial, ya que su grupo hidroxilo actúa como el nucleófilo que ataca al grupo éster de la ACh, iniciando la reacción de hidrólisis. La integridad de esta tríada y la geometría del desfiladero son determinantes para la extraordinaria velocidad y especificidad de la enzima, siendo el objetivo principal de la mayoría de los agentes inhibidores.

3. Mecanismo de Acción Enzimática

La hidrólisis de la acetilcolina catalizada por la AChE sigue un mecanismo de dos etapas bien definido que involucra la formación y posterior ruptura de un intermediario covalente. En el primer paso, la acetilcolina se une al centro activo. La Serina 203, activada por la Histidina y el Glutamato de la tríada catalítica, lanza un ataque nucleofílico al carbono carbonilo del grupo éster de la ACh. Esto resulta en la liberación inmediata de la colina y la formación de un intermediario **acetilado** transitorio en el sitio activo de la enzima.

El segundo paso, la desacetilación, es crucial para la regeneración de la enzima y la continuación del ciclo catalítico. Una molécula de agua entra en el sitio activo y es activada por la Histidina 447. Esta molécula de agua hidroliza el intermediario acetilado, liberando ácido acético y restaurando el grupo hidroxilo libre de la Serina 203. Este paso regenera la enzima a su estado original, lista para procesar otra molécula de acetilcolina.

La eficiencia de este ciclo es lo que confiere a la AChE su importancia fisiológica. La velocidad de desacetilación es notablemente rápida, lo que minimiza el tiempo de inactividad de la enzima. Si bien la formación del intermediario acetilado es rápida, la desacetilación es, en condiciones normales, el paso limitante de la velocidad. Esta precisión temporal asegura que la concentración de acetilcolina en la hendidura sináptica se regule con extrema exactitud, permitiendo la transmisión fidedigna y rápida de la información en las vías colinérgicas.

4. Función Fisiológica y Distribución

La distribución de la AChE es amplia y su papel varía ligeramente según el tejido. En el sistema nervioso periférico, su concentración máxima se encuentra en la **placa motora terminal** de la unión neuromuscular. Aquí, la AChE es indispensable para detener la señal de contracción muscular. La falla en hidrolizar rápidamente la ACh resultaría en una despolarización prolongada de la membrana muscular, llevando a fasciculaciones y, eventualmente, a la parálisis por desensibilización del receptor.

En el sistema nervioso central, la AChE se encuentra en neuronas colinérgicas y sus terminales sinápticas, particularmente en áreas asociadas con funciones cognitivas superiores. Los núcleos colinérgicos del prosencéfalo basal proyectan ampliamente hacia la corteza cerebral y el hipocampo, regiones críticas para el **aprendizaje y la memoria**. La regulación de los niveles de ACh en estas áreas es vital para procesos como la atención sostenida, la consolidación de la memoria y la modulación del estado de alerta.

Más allá de su rol canónico en la hidrólisis, la AChE exhibe funciones no catalíticas o "pleiotrópicas" que han sido objeto de intensa investigación. Estas funciones están relacionadas con la capacidad de la enzima de interactuar con otras proteínas y moléculas de señalización. Se ha reportado que la AChE participa en la morfogénesis neuronal, la adhesión celular, el crecimiento de neuritas y la apoptosis. Por ejemplo, algunas isoformas de AChE pueden promover la agregación de la proteína beta-amiloide, sugiriendo un papel en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer que es independiente de su actividad enzimática directa.

5. Importancia Farmacológica: Inhibidores de la AChE

La modulación de la actividad de la AChE mediante inhibidores constituye una estrategia terapéutica y toxicológica de enorme relevancia. Los **inhibidores de la acetilcolinesterasa (I-AChE)** son compuestos que bloquean temporalmente o permanentemente el centro activo, impidiendo la degradación de la ACh y aumentando su concentración y duración de acción en la sinapsis. Farmacológicamente, esto se traduce en una potenciación de la transmisión colinérgica.

Los I-AChE se clasifican según la naturaleza de su interacción con la enzima. Los inhibidores reversibles, como los derivados de carbamato (por ejemplo, la [Rivastigmina](#)) o los derivados de piperidina (como el [Donepezilo](#)), se utilizan ampliamente para el tratamiento sintomático de la **Enfermedad de Alzheimer** y la demencia con cuerpos de Lewy. Estos fármacos mejoran la función cognitiva al compensar la pérdida de neuronas colinérgicas y aumentar la disponibilidad de ACh en el SNC.

Por otro lado, los compuestos organofosforados, que incluyen potentes pesticidas y agentes nerviosos químicos (como el Sarín o el VX), son inhibidores irreversibles. Estos compuestos reaccionan con el residuo de Serina 203, formando un enlace covalente altamente estable (fosforilación). Este enlace es tan fuerte que la enzima queda funcionalmente inactiva de manera permanente, a menos que sea reactivada por compuestos específicos como las oximas. La inhibición irreversible conduce a una acumulación tóxica de ACh, resultando en una crisis colinérgica sistémica caracterizada por salivación, lagrimeo, vómitos, convulsiones y, crucialmente, parálisis de los músculos respiratorios.

6. Roles Patofisiológicos y Enfermedades

La disfunción o la inhibición de la AChE es central en varias condiciones patológicas. En la Enfermedad de Alzheimer, aunque la etiología es compleja, la deficiencia colinérgica es un sello distintivo. La pérdida progresiva de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal disminuye la liberación de ACh, y los I-AChE buscan mitigar el déficit funcional restante. Además, la propia AChE puede contribuir a la patología al interactuar con las placas beta-amiloides, promoviendo su agregación y toxicidad, lo que sugiere un doble papel en la enfermedad.

En el ámbito neuromuscular, la AChE es un objetivo indirecto en la **Miastenia Gravis**, una enfermedad autoinmune donde los anticuerpos destruyen o bloquean los receptores nicotínicos de acetilcolina en la placa motora. Aunque la enzima funciona normalmente, el número de receptores funcionales es limitado. Los I-AChE, como la piridostigmina, se administran para aumentar la cantidad de ACh en la sinapsis, permitiendo que el neurotransmisor compita más eficazmente por los receptores restantes y mejorando así la fuerza muscular y reduciendo la fatiga.

La toxicidad aguda por organofosforados representa el escenario más dramático de la disfunción de la AChE. La inhibición masiva requiere una respuesta médica inmediata. El tratamiento se basa en dos pilares: la administración de atropina para bloquear los efectos muscarínicos de la ACh acumulada (reduciendo la salivación, el broncoespasmo y los síntomas gastrointestinales) y la aplicación de oximas (como la pralidoxima) que intentan "desfosforilar" y reactivar la enzima AChE, siempre y cuando no haya pasado el periodo de "envejecimiento" del complejo enzima-inhibidor.

7. Métodos de Detección y Análisis

La actividad de la AChE es un biomarcador crucial en toxicología y diagnóstico. El método estándar de oro para la determinación de la actividad enzimática es el **Ensayo de Ellman**. Este método colorimétrico utiliza acetiltiocolina como sustrato. Tras la hidrólisis, se libera tiocolina, que reacciona con el ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico) (DTNB) para producir un anión tiocolinato de color amarillo, que se cuantifica fácilmente mediante espectrofotometría a 412 nm. La velocidad de aparición del color es directamente proporcional a la actividad de la enzima.

Para la investigación de isoformas y la localización tisular, se emplean técnicas de electroforesis y métodos inmunohistoquímicos. Estos permiten diferenciar las diversas formas de AChE (por ejemplo, las formas globulares solubles G1 y G4, o las formas asimétricas A12) y determinar su distribución precisa en tejidos como el músculo, el cerebro o la sangre. En el contexto toxicológico, la medición de la actividad de la AChE en eritrocitos (glóbulos rojos) es particularmente importante, ya que esta actividad refleja mejor la exposición crónica a organofosforados que la actividad plasmática.

Recientemente, se han desarrollado métodos avanzados, incluyendo biosensoriales electroquímicos y ópticos, que ofrecen mayor sensibilidad y la capacidad de monitoreo en tiempo real. Estos biosensoriales, a menudo basados en la inmovilización de la enzima en un electrodo, permiten detectar concentraciones mínimas de inhibidores, lo cual es vital para el control de calidad de alimentos, la detección de contaminación ambiental y la monitorización de la exposición laboral a pesticidas.

8. Avances Recientes y Perspectivas Futuras

La investigación moderna sobre la AChE se ha desplazado hacia el desarrollo de terapias que aborden múltiples aspectos de las enfermedades neurodegenerativas. Existe un gran interés en el diseño de inhibidores de AChE que sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica de manera más eficiente y que presenten menos efectos secundarios periféricos, logrando una mayor selectividad por las isoformas cerebrales relevantes.

Una línea de investigación prometedora es el desarrollo de compuestos "multi-objetivo" dirigidos a la patología del Alzheimer. Estos nuevos agentes no solo inhiben la AChE para aumentar los niveles de acetilcolina, sino que también incorporan propiedades capaces de interactuar con otros blancos terapéuticos, como la inhibición de la agregación de la proteína beta-amiloide, la quelación de metales, o la actividad antioxidante y antiinflamatoria, buscando un efecto sinérgico contra la progresión de la enfermedad.

Finalmente, la comprensión de la relación entre la AChE y la BChE es un campo activo. Se ha observado que, a medida que la Enfermedad de Alzheimer avanza, la BChE puede aumentar su actividad y asumir un rol degradador de ACh más prominente. Por lo tanto, el desarrollo de terapias que modulen la proporción relativa de AChE y BChE, o que inhiban selectivamente la BChE en etapas tardías, podría representar la próxima generación de estrategias farmacológicas para el manejo de la deficiencia colinérgica.

Lecturas Adicionales

[Acetilcolinesterasa \(Wikipedia\)](#)

[Inhibidores de la acetilcolinesterasa \(Wikipedia\)](#)

[Unión Neuromuscular \(Wikipedia\)](#)

[Acetylcholinesterase: Function, Structure, and Inhibition \(NCBI Bookshelf\)](#)