

Capítulo 11 parte 2/3

11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS

Las descripciones sobre los potenciales de acción y su propagación a lo largo de un axón o fibra nerviosa se han hecho teniendo en mente un axón aislado. Sin embargo, la información generada en los receptores o los impulsos nerviosos a los músculos no viaja por axones aislados sino por axones que están dentro de un **nervio**. Podrán ser nervios motores, sensitivos o mixtos, pero, en general, su estructura es similar, estando formados por axones de distintas características.

Por el simple hecho de existir en un nervio axones **distintos** es lógico pensar que también debe ser distinto su comportamiento: distinto potencial de reposo, distinto umbral, distinta velocidad de conducción, resistencia, capacitancia, periodo refractario, etc. En vez de un axón, tendremos una **población** de axones, envuelta por el perineuro. ¿Tiene valor, en esas condiciones, estudiar lo que pasa con un nervio? Claro que sí. Recuérdese que un neurólogo o cualquier médico que vea una lesión del ciático o del trigémino pensará lo que le está pasando al nervio y, secundariamente, lo que le pasa a los axones. En la Tabla 11.1 están reseñadas las características de algunos tipos de fibras en un nervio de mamífero.

- La preparación del nervio ciático aislado de sapo

Para estudiar el comportamiento de un nervio lo más fácil será analizar, en detalle, lo que es una práctica habitual en los laboratorios de fisiología: la preparación del nervio ciático aislado de sapo. Desmedulado y descerebrado el sapo se procede a la disección del nervio, desde la columna vertebral a su terminación en el músculo gastrocnemio (gemelo del hombre). El nervio, de unos 5 a 8 cm, se coloca **sobre** electrodos, ya que se trata de electrodos externos. No hay electrodos intracelulares, de modo que **no** se registran, al menos directamente, potenciales de acción, sino **potenciales de superficie**. (También conocidos como potenciales de acción compuestos, nombre que **no** se usara para evitar confusiones).

INDICE. Parte 2	Página
11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS	18
11.6 LAS SINAPSIS	23
- Ultraestructura de las sinapsis químicas	25
- La clave de las sinapsis	25
- Los neurotransmisores	28
- La especificidad de los NT colinérgicos	30
- La especificidad de los NT adrenérgicos	31
11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS	34

Los potenciales que se recogen colocando electrodos en la superficie de un nervio, tienen, si se lo registra con técnicas apropiadas, varios picos o componentes, debido a la presencia en el nervio de axones de diferente diámetro, velocidad de propagación, resistencia de membrana, etc. El cuadro siguiente muestra las características de algunos de ellos, sin intentar clasificarlos en A, B, C ni tampoco en I, II, III y IV y sus subgrupos.

TABLA 11.1 TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS EN NERVIOS DE MAMIFERO

Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración del PA (ms).	Período refractario absoluto (ms)	Función del PA
20-12	70-120	0,4-0,5	0,4-1	motora
12-5	30-70	0,4-0,5	0,4-1	sensitiva (presión)
5-2	12-30	0,4	0,4-1	sensitiva (dolor, temperatura)
<3	3-15	1,2	1,2	SNA - preganglionar
0,3-1,3	0,7-2,3	2	2	SNA - postganglionar

El equipo es el habitual: osciloscopio y estimulador. Con ellos - se arma el circuito que muestra la Fig. 11.18. Los electrodos 1 y 2, conectados al estimulador, servirán para enviar un pulso cuadrado, despolarizante, que genere en los axones contenidos en el nervio, potenciales de acción. El electrodo 3 está conectado a tierra y servirá para evitar la propagación de las cargas eléctricas, depositadas en 1 y 2 por el estimulador, por la superficie del nervio.

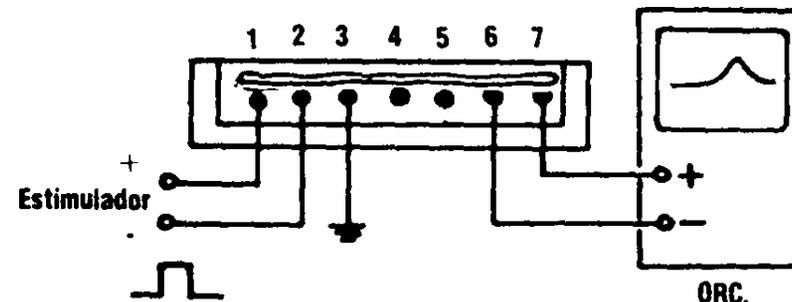


FIG. 11.18: CIRCUITO DE ESTIMULACION Y DE REGISTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES DEL NERVIO CIATICO DE SAPO AISLADO

Los electrodos 6 y 7, conectados al osciloscopio, permitirán registrar, en la superficie del nervio, los potenciales que se propagan por los axones.

a) Determinación del umbral y la curva duración-voltaje:

Para que un axón dispare su PA tiene que llegar a la membrana celular un cierto **número de** cargas de modo de cambiar el valor del potencial de reposo y llevarlo al potencial umbral. En el nervio ocurre lo mismo, pero podemos usar las propiedades del pulso cuadrado para verificarlo. Así, se puede comenzar estimulando el nervio con un pulso de 0,1 volt y una duración de 0,02 milisegundos (ms). Por lo general no se obtendrá respuesta porque es un **estímulo subumbral**. Ahora, manteniendo fijo el voltaje, se puede ir aumentando la duración hasta obtener una mínima respuesta como la que muestra la Fig. 11.20

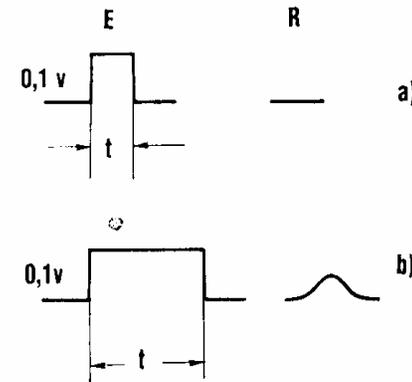
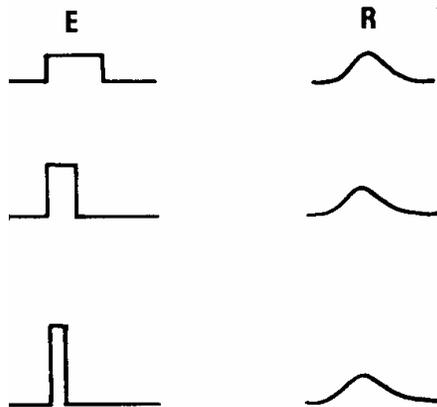


FIG. 11.20: a) EL ESTIMULO NO PRODUJO RESPUESTA (ESTIMULO SUBUMBRAL); b) EL ESTIMULO, AHORA DE MAYOR DURACION, FUE EL MINIMO NECESARIO PARA DETERMINAR UNA RESPUESTA (ESTIMULO UMBRAL).

¿Oué ha ocurrido? Pues que **algunas** fibras han alcanzado su umbral y han disparado su PA. ¿Cómo sabemos que algunas y no todas? No nos adelantemos, lo sabremos más adelante, en el punto b).



Supongamos (es sólo un ejemplo) que hemos logrado ese "umbral" con 0,1 V y 0,12 ms. Podemos ahora tratar de que la imagen de la Fig. 11.20 vuelva a aparecer, pero con un estímulo con una duración menor. Lo lograremos disminuyendo, por ejemplo, la duración a la mitad, pero siempre que aumentemos el voltaje al doble. La imagen, la amplitud del potencial, será también igual si se reduce la duración a 1/4 y se aumenta el voltaje 4 veces y así sucesivamente. Al hacer esto hemos mantenido, en el pulso cuadrado, un **área** constante. Por lo tanto, podemos decir que

$$\text{Voltaje} \cdot \text{duración} = \text{constante} = \text{igual respuesta}$$

y esto ocurre porque

$$\text{Area} = \text{voltaje} \cdot \text{tiempo} = V \cdot t \text{ y como } V = \text{intensidad} \cdot \text{resistencia} = I \cdot R$$

$$\text{Area} = I \cdot R \cdot t \text{ y si } I = q/t \text{ Area} = q / t \cdot R \cdot t = q \cdot R$$

11.21: LA MISMA RESPUESTA (R) PUEDE OBTENERSE CON IMULOS (E) DE BAJO VOLTAJE Y IARGA DURACION O CON MULOS DE ALTO VOITAJE Y CORTA DURACION,

Capítulo 11 parte 2/3

11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS

Las descripciones sobre los potenciales de acción y su propagación a lo largo de un axón o fibra nerviosa se han hecho teniendo en mente un axón aislado. Sin embargo, la información generada en los receptores o los impulsos nerviosos a los músculos no viaja por axones aislados sino por axones que están dentro de un **ner- vio**. Podrán ser nervios motores, sensitivos o mixtos, pero, en general, su estructura es similar, estando formados por axones de distintas características.

Por el simple hecho de existir en un nervio axones **distintos** es lógico pensar que también debe ser distinto su comportamiento: distinto potencial de reposo, distinto umbral, distinta velocidad de conducción, resistencia, capacitancia, periodo refractario, etc. En vez de un axón, tendremos una **población** de axones, envuelta por el perineuro. ¿Tiene valor, en esas condiciones, estudiar lo que pasa con un nervio? Claro que sí. Recuérdese que un neurólogo o cualquier médico que vea una lesión del ciático o del trigémino pensará lo que le está pasando al nervio y, secundariamente, lo que le pasa a los axones. En la Tabla 11.1 están reseñadas las características de algunos tipos de fibras en un nervio de mamífero.

- La preparación del nervio ciático aislado de sapo

Para estudiar el comportamiento de un nervio lo más fácil será analizar, en detalle, lo que es una práctica habitual en los laboratorios de fisiología: la preparación del nervio ciático aislado de sapo. Desmedulado y descerebrado el sapo se procede a la disección del nervio, desde la columna vertebral a su terminación en el músculo gastrocnemio (gemelo del hombre). El nervio, de unos 5 a 8 cm, se coloca **sobre** electrodos, ya que se trata de electrodos externos. No hay electrodos intracelulares, de modo que **no** se registran, al menos directamente, potenciales de acción, sino **potenciales de superficie**. (También conocidos como potenciales de acción compuestos, nombre que **no** se usara para evitar confusiones).

INDICE. Parte 2	Página
11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS	18
11.6 LAS SINAPSIS	23
- Ultraestructura de las sinapsis químicas	25
- La clave de las sinapsis	25
- Los neurotransmisores	28
- La especificidad de los NT colinérgicos	30
- La especificidad de los NT adrenérgicos	31
11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS	34

Los potenciales que se recogen colocando electrodos en la superficie de un nervio, tienen, si se lo registra con técnicas apropiadas, varios picos o componentes, debido a la presencia en el nervio de axones de diferente diámetro, velocidad de propagación, resistencia de membrana, etc. El cuadro siguiente muestra las características de algunos de ellos, sin intentar clasificarlos en A, B, C ni tampoco en I, II, III y IV y sus subgrupos.

TABLA 11.1 TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS EN NERVIOS DE MAMIFERO

Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración del PA (ms).	Período refractario absoluto (ms)	Función del PA
20-12	70-120	0,4-0,5	0,4-1	motora
12-5	30-70	0,4-0,5	0,4-1	sensitiva (presión)
5-2	12-30	0,4	0,4-1	sensitiva (dolor, temperatura)
<3	3-15	1,2	1,2	SNA - preganglionar
0,3-1,3	0,7-2,3	2	2	SNA - postganglionar

El equipo es el habitual: osciloscopio y estimulador. Con ellos - se arma el circuito que muestra la Fig. 11.18. Los electrodos 1 y 2, conectados al estimulador, servirán para enviar un pulso cuadrado, despolarizante, que genere en los axones contenidos en el nervio, potenciales de acción. El electrodo 3 está conectado a tierra y servirá para evitar la propagación de las cargas eléctricas, depositadas en 1 y 2 por el estimulador, por la superficie del nervio.

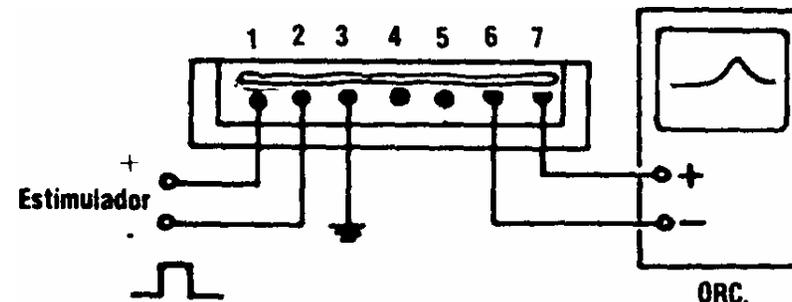


FIG. 11.18: CIRCUITO DE ESTIMULACION Y DE REGISTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES DEL NERVIO CIATICO DE SAPO AISLADO

Los electrodos 6 y 7, conectados al osciloscopio, permitirán registrar, en la superficie del nervio, los potenciales que se propagan por los axones.

a) Determinación del umbral y la curva duración-voltaje:

Para que un axón dispare su PA tiene que llegar a la membrana celular un cierto **número de** cargas de modo de cambiar el valor del potencial de reposo y llevarlo al potencial umbral. En el nervio ocurre lo mismo, pero podemos usar las propiedades del pulso cuadrado para verificarlo. Así, se puede comenzar estimulando el nervio con un pulso de 0,1 volt y una duración de 0,02 milisegundos (ms). Por lo general no se obtendrá respuesta porque es un **estímulo subumbral**. Ahora, manteniendo fijo el voltaje, se puede ir aumentando la duración hasta obtener una mínima respuesta como la que muestra la Fig. 11.20

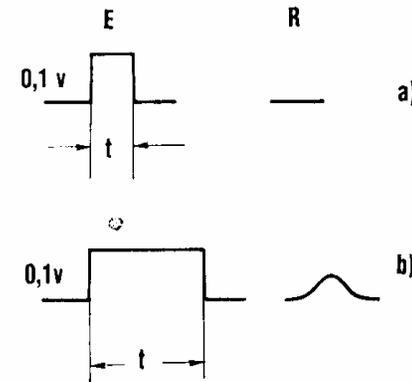
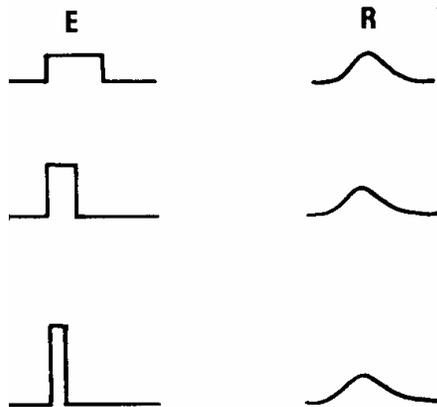


FIG. 11.20: a) EL ESTIMULO NO PRODUJO RESPUESTA (ESTIMULO SUBUMBRAL); b) EL ESTIMULO, AHORA DE MAYOR DURACION, FUE EL MINIMO NECESARIO PARA DETERMINAR UNA RESPUESTA (ESTIMULO UMBRAL).

¿Qué ha ocurrido? Pues que **algunas** fibras han alcanzado su umbral y han disparado su PA. ¿Cómo sabemos que algunas y no todas? No nos adelantemos, lo sabremos más adelante, en el punto b).



Supongamos (es sólo un ejemplo) que hemos logrado ese "umbral" con 0,1 V y 0,12 ms. Podemos ahora tratar de que la imagen de la Fig. 11.20 vuelva a aparecer, pero con un estímulo con una duración menor. Lo lograremos disminuyendo, por ejemplo, la duración a la mitad, pero siempre que aumentemos el voltaje al doble. La imagen, la amplitud del potencial, será también igual si se reduce la duración a 1/4 y se aumenta el voltaje 4 veces y así sucesivamente. Al hacer esto hemos mantenido, en el pulso cuadrado, un **área** constante. Por lo tanto, podemos decir que

$$\text{Voltaje} \cdot \text{duración} = \text{constante} = \text{igual respuesta}$$

y esto ocurre porque

$$\text{Area} = \text{voltaje} \cdot \text{tiempo} = V \cdot t \text{ y como } V = \text{intensidad} \cdot \text{resistencia} = I \cdot R$$

$$\text{Area} = I \cdot R \cdot t \text{ y si } I = q/t \text{ Area} = q / t \cdot R \cdot t = q \cdot R$$

11.21: LA MISMA RESPUESTA (R) PUEDE OBTENERSE CON IMULOS (E) DE BAJO VOLTAJE Y LARGA DURACION O CON MULOS DE ALTO VOITAJE Y CORTA DURACION,

Esto significa que si la resistencia del nervio se mantiene constante, el área del pulso cuadrado es una cantidad de cargas y a áreas iguales, cargas iguales y respuestas iguales.

Si hacemos un gráfico de duración vs voltaje (Fig. 11.21) con cada uno de los puntos en los que encontramos igual respuesta, se vera una curva como la que muestra la figura. Esta es una función hiperbólica en la que se cumple (dentro de las variaciones de una determinación experimental en un tejido vivo) que:

$$Y \cdot X = \text{constante}$$

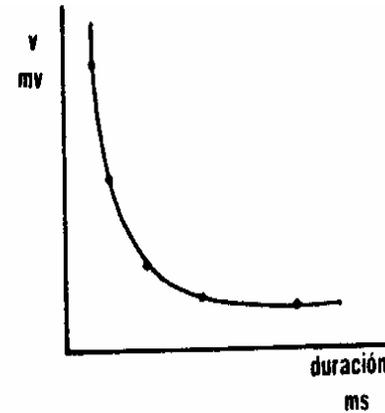


FIG. 11.21 EL VOLTAJE NECESARIO PARA OBTENER UNA RESPUESTA ES UNA HIPERBOLA EQUILATERA, EN ESTE GRAFICO, CADA PUNTO REPRESENTA UNA RESPUESTA UMBRAL.

b) Estímulos supraumbrales y reclutamiento

Si el nervio estuviera formado por un único axón o todos los axones fueran idénticos, un estímulo mayor no produciría una respuesta de mayor amplitud: se cumpliría la ley del todo o nada. Sin embargo, veamos que pasa si en uno de los puntos "umbrales" del experimento anterior, dejando fija la duración, aumentamos progresivamente el voltaje. El resultado está en la Fig.11.22. A mayor voltaje de estimulación, mayor voltaje (amplitud) de respuesta, hasta alcanzar un máximo-



FIG. 11.22 CUANDO SE ESTIMULA EL NERVIO CON UN ESTIMULO (E) DE DURACION CONSTANTE, UN AUMENTO DEL VOLTAJE DE ESTIMULACION DETERMINA UNA RESPUESTA (R) DE UN VOLTAJEN MAYOR HASTA LLEGAR A UN MAXIMO

¿Hay una contradicción con la **ley de todo o nada**, en la que la respuesta es independiente de la "fuerza" del estímulo? Nada de eso. Lo que ocurre es que en el nervio hay axones con distintos umbrales y la amplitud del potencial de superficie va aumentando a medida que más axones entran en el juego, más axones superan su umbral y disparan su potencial de acción. La ley del todo o nada sirve para cada uno de los axones pero no para explicar el comportamiento de una población de axones.

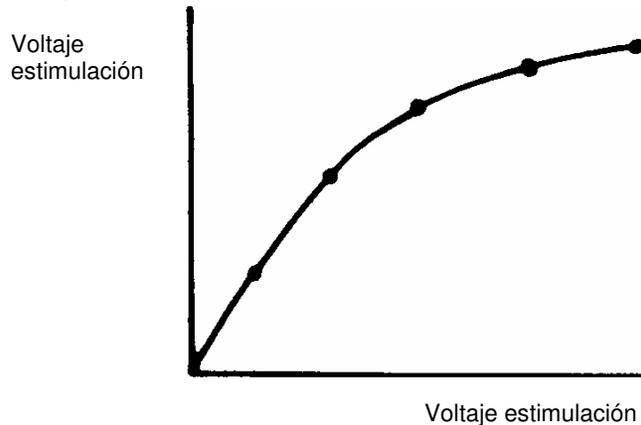


FIG. 11.23: RECLUTAMIENTO. EL VOLTAJE DE RESPUESTA, MEDIDO EN LA SUPERFICIE DEL NERVI, AUMENTA CON EL VOLTAJE DE ESTIMULACION HASTA UN MAXIMO, CUANDO TODAS LAS FIBRAS HAN RESPONDIDO.

Si se aumenta paso a paso el voltaje de estimulación y en cada uno de ellos se mide en el osciloscopio la amplitud de la respuesta, se puede construir una curva como la que muestra la Fig. 11.23. Esta curva se explica diciendo que a medida que se aumenta el voltaje se van **reclutando** más y más fibras, hasta que todas las fibras han sido reclutadas. Es, obviamente, una curva de saturación, como la que se vio en todos los fenómenos en que hay un número finito de sitios. En este caso, de axones.

c) Los periodos refractarios de un nervio:

Un axón tiene un periodo refractario absoluto y otro relativo que, medido en ms, es un valor relativamente constante para ese axón. En un nervio puede haber distintos periodos refractarios porque hay distintos axones. Para comprobarlo se procede a enviar, por medio del estimulador, no ya un pulso cuadrado sino 2 seguidos (Fig. 11.24).

A este tipo de estímulo se lo conoce como **pulsos gemelos** (twin pulses). Al tiempo que media entre los 2 pulsos se lo llama **RETARDO** (delay en inglés). En la Fig. 11.24 hay tres casos: a) 2 pulsos con un retardo de 200 ms, con dos respuestas iguales; b) 2 pulsos con un retardo de 5 ms con dos respuestas, pero la segunda menor que la primera; c) 2 pulsos con un retardo de 1 ms con una sola respuesta. ¿Por qué ha ocurrido esto? En a) el primer estímulo provocó su respuesta, paso un tiempo suficiente, todas las fibras salieron del periodo refractario y el segundo estímulo fue capaz de dar una segunda respuesta igual a la primera. En c) el segundo estímulo tomó a todas las fibras en el periodo refrac-

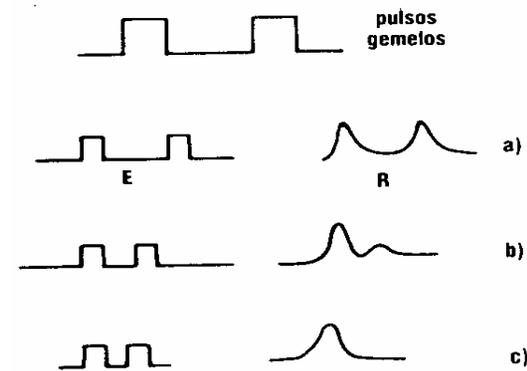


Fig. 11.24 DETERMINACION DEL PERIODO REFRACTARIO DEL NERVI CON PULSOS GEMELOS

tario y no hubo una segunda respuesta. En b) **algunas** fibras estaban en periodo refractario y otras no. Por lo tanto, el reclutamiento y la amplitud del potencial de superficie fue menor.

d) Determinación de la velocidad de conducción de un nervio.

Este es otro de los experimentos que se pueden hacer en el laboratorio, con el nervio ciático del sapo. Por su importancia en la clínica volveremos sobre este tema en la Nota Aparte: LA VELOCIDAD DE CONDUCCION Y LAS ENFERMEDADES QUE ALTERAN LA MIELINA.

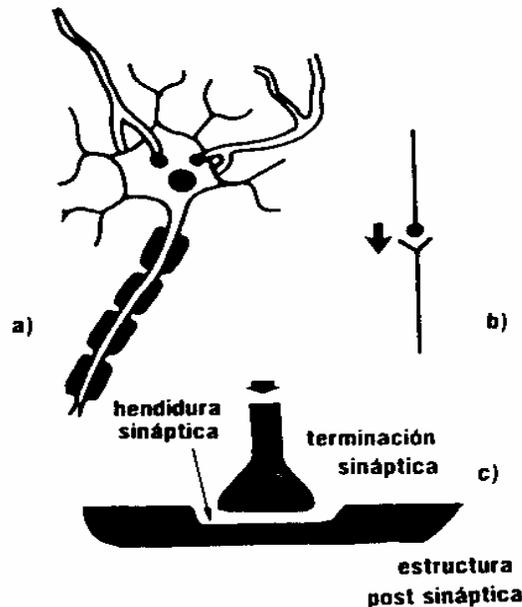


FIG. 11.25 SINAPSIS . a) DOS AXONES HACEN SINAPSIS EN UN CUERPO NEURONAL; b) REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UNA SINAPSIS Y EL SENTIDO DE LA TRANSMISION. c) PARTES DE UNA SINAPSIS

11.6. LAS SINAPSIS

Sinapsis eléctricas y sinapsis químicas. Volviendo al ejemplo del reflejo de retracción, podemos aceptar que la información ha viajado, a través de despolarizaciones y potenciales de acción sucesivos, desde la piel al asta posterior de la medula espinal. Allí termina una neurona y la información hay que pasársela a la neurona siguiente a través de otra sinapsis (Fig. 11.25) La pregunta es **cómo**. Desde la muy antigua idea del sistema nervioso como una red continua, a las sinapsis eléctricas y a la sinapsis químicas o que usa un neurotransmisor (NT) ha habido un largo camino. Las que usan NT son las preponderantes en el hombre, aunque las eléctricas merecen ser conocidas (Ver la NOTA APARTE (al final de Capítulop): JOHN ECCLES, LAS SINAPSIS ELECTRICAS Y MENTE-CEREBRO)

Entre una neurona y otra aparece un espacio de unos 200 Å (1 Å = 10^{-8} cm) o 20 nm de espacio extracelular y la información debe saltar de una a otra neurona. y

esto constituye, al menos desde el punto de vista eléctrico, algo así como un "abismo". La pregunta es cómo. Midiendo con microelectrodos (Fig. 11.26) se encuentra:

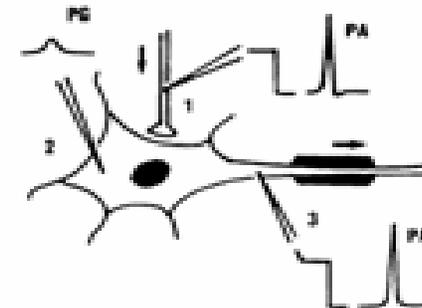


Fig. 11.26 POTENCIALES EN AXON AFERENTE (1), EN EL CUERPO DE LA NEURONA (2) Y EN EL CONO DE IMPLANTACION (3)

- PA en el axón de la primera neurona (1)
- Potenciales graduados en el cuerpo de la segunda neurona (2)
- PA en el cono de implantación de la segunda neurona (3)

La idea general es que la llegada del potencial de acción a la terminación de la primera neurona induce la aparición, en el cuerpo de la segunda, de potenciales que no siguen la ley del todo o nada. Son graduados y en ese sentido se parecen a los potenciales generadores de los transductores biológicos. Generan corrientes locales y su voltaje aumenta con la intensidad del estímulo.

En este caso, el voltaje aumenta con la frecuencia de los potenciales de acción que llegan a la terminación de la primera neurona que, a su vez, como sabemos, aumenta con la intensidad del estímulo en el transductor. Pueden ocurrir dos cosas (Fig. 11.27 a) el potencial graduado aparece como una **despolarización** de la membrana del cuerpo neuronal, con lo que tomara el nombre de **potencial excitatorio postsináptico (PEPS)**. También puede ocurrir una **hiperpolarización**, también graduada y en relación con la frecuencia, del cuerpo neuronal y será un **potencial inhibitorio postsináptico (PIPS)**. (Fig. 11.27 b) En el primer caso, si el potencial graduado es lo suficientemente elevado como para alcanzar el umbral, puede aparecer un potencial de acción en la raíz del axón de la segunda neurona, con lo que el impulso nervioso se propagará y se le dará a esta sinapsis el nombre de **sinapsis excitatoria**. Si, por lo contrario, lo que aparece como potencial graduado es una hiperpolarización, no aparecerá un potencial de acción en la segunda neurona, el impulso nervioso no se conducirá y será una **sinapsis inhibitoria**.

En la mayoría de los casos, a una misma neurona llegan varias terminaciones nerviosas, algunas con capacidad excitatoria y otras inhibitoria y el resultado final dependerá de la suma algebraica de los PEPS y PIPS, lo que hace que las sinapsis sean algo más que un simple pasaje de señales de una neurona a otra. Ahora veremos cómo se produce el salto del abismo.

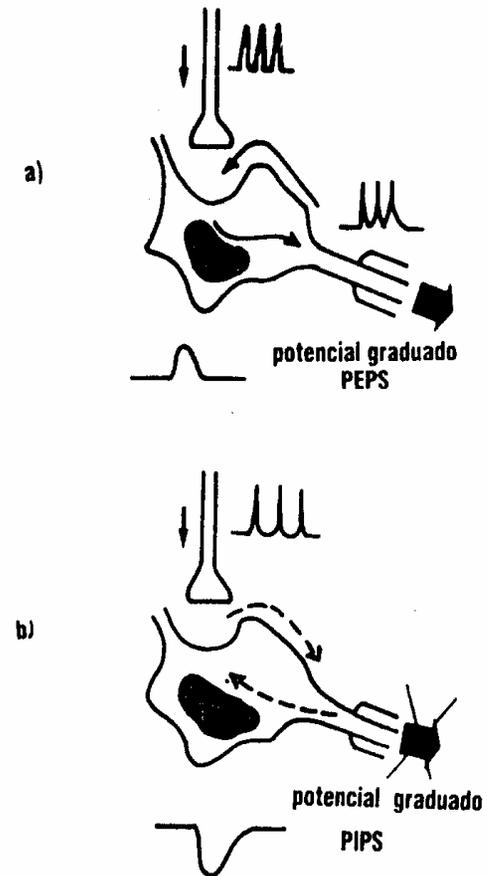


FIG. 11.27 DE ACUERDO A LA NATURALEZA DE LA SINAPSIS, LOS PA PUEDEN GENERAR UN PEPS O UN PIPS. LOS PEPS PUEDEN INICIAR LA CONDUCCION Y LOS PIPS NO

- Ultraestructura de las sinapsis químicas

Una sinapsis es el conjunto formado por la parte final de la primera neurona, el espacio interneuronal y la parte inicial de la segunda neurona. Los estudios de microscopía electrónica han permitido identificar, en la mayoría de ellas, los siguientes elementos (Fig. 11.28); 1) el botón presináptico; 2) las vesículas sinápticas; 3) las mitocondrias; 4) la membrana presináptica; 5) la hendidura sináptica; 6) la membrana postsináptica.

¿Entre qué estructuras se establece una sinapsis? Hay sinapsis **axodendríticas** entre axones y dendritas, **axosomáticas** (axones con cuerpos neuronales), axoaxónicas (axones con axones) y algunas otras combinaciones **entre neuronas**. Sin embargo, hay también sinapsis que vinculan axones con músculo (**unión neuromuscular**) y sinapsis entre axones y glándulas u otros tejidos.

Lo importante es definirla como la zona entre dos células, donde una al menos es una célula nerviosa, y que permite la excitación o inhibición de una por la otra.

Hay muchos modelos de sinapsis químicas, con vesículas esféricas o planas, hendiduras amplias o estrechas, simples o combinadas pero el patrón general se repite.

- La clave de las sinapsis químicas: un sistema agonista - receptor

Lo habitual en el hombre son las sinapsis químicas en las que el “salto” se hacen usando NT. La idea de cómo funcionan es la siguiente:

a) La estimulación de los nervios que llegan a un órgano produce **efectos** definidos. Por ejemplo, la estimulación del nervio vago determina una disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y la estimulación del simpático un aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).

b) La adrenalina, aislada de la medula suprarrenal, inyectada por vía endovenosa, produce efectos similares a los producidos por la estimulación nerviosa simpática.

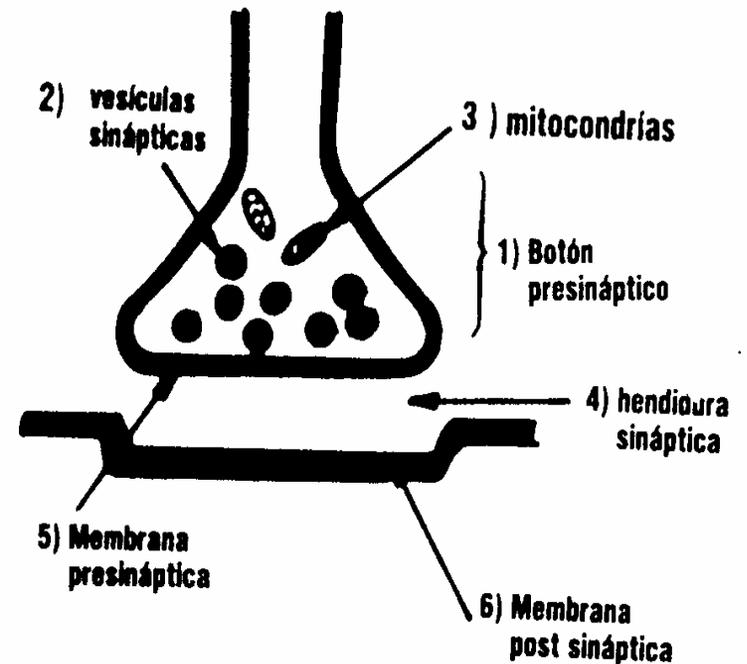


Fig. 11. 28: ESTRUCTURA DE UNA SINAPSIS QUÍMICA.: SUS ELEMENTOS FUNDAMENTALES.

c) Si en un animal de experimentación se estimulan los nervios simpáticos cardiacos, la sangre que pasó por el corazón contiene una sustancia capaz de producir taquicardia en **otro** corazón, mientras que si lo que se estimulo fue el vago, la sangre llevará una sustancia capaz de producir bradicardia en et otro corazón.

d) Existe un **retardo sináptico** de unos 0,5 ms. Como se verá, este retardo es una de las diferencias entre las sinapsis químicas y eléctricas

e) Las sustancias **adrenalina, noradrenalina, acetilcolina y dopamina** son identificadas como neurotransmisores porque estas sustancias, agregadas en las proximidades de las sinapsis correspondientes, imitan el efecto de la estimulación.

f) Estas sustancias tienen **especificidad**, por lo que una sinapsis colinérgica no es estimulada por adrenalina y viceversa. Se pueden obtener respuestas crecientes frente a concentraciones crecientes, con una curva dosis-respuesta como la señalada para la interacción **agonista-receptor** (ver Cap. 4).

g) Hay sustancias que pueden actuar como antagonistas de los neurotransmisores, inhibiendo su efecto.

h) Las vesículas sinápticas contienen el neurotransmisor específico en concentraciones elevadas.

i) Por la llegada de potenciales de acción al botón presináptico, las vesículas sinápticas se fusionan a la membrana presináptica y descargan su contenido, hacia la hendidura sináptica, por exocitosis.

j) Para que la exocitosis ocurra se necesita que exista Ca^{++} en el medio extracelular.

k) La descarga de la sustancia contenida en las vesículas es **cuántica**. Esto quiere decir que ocurre por fusión a la membrana y exocitocitosis de 1, 5, 100 o 10000 vesículas o "paquetes", pero de una manera discreta, existiendo una relación directa entre la **frecuencia** de los potenciales de acción que llegan a la sinapsis y el número de vesículas descargadas.

- La secuencia potencial de acción - liberación del neurotransmisor - potencial graduado -- potencial de acción

Las evidencias permiten reconstruir la siguiente secuencia:

- 1) El potencial de acción, al llegar al botón presináptico, abriría canales de Ca^{++} voltaje-dependientes.
- 2) El Ca^{++} entraría a la célula por su gradiente de concentración y promovería la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica y la descarga del neurotransmisor a la hendidura sináptica.
- 3) Las moléculas del neurotransmisor actuarían sobre receptores postsinápticos que serían proteínas--canales, agonista-dependientes, aumentando la conductancia a distintos iones y la aparición de despolarizaciones o hiperpolarizaciones.

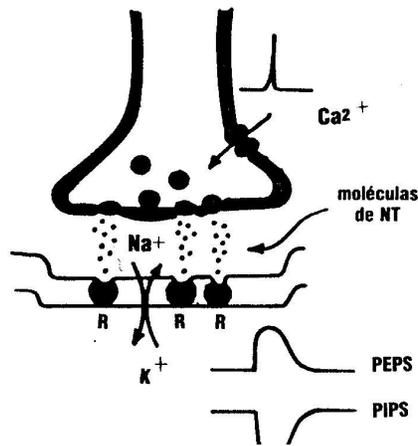


Fig. 11. 29 EN UNA SINAPSIS QUIMICA. LA ENTRADA DE Ca^{++} PROMUEVE EXOCITOSIS DE LAS VESICULAS CONTENIENDO EL NEUROTRANSMISOR (NT), QUE SE UNE AL RECEPTOR ESPECIFICO (R). EL CAMBIO EN LA PERMEABILIDAD AL Na^{+} Y AL K^{+} DETERMINA LA APARICION DE PEPS O PIPS.

4) El número de canales abiertos sería proporcional a la concentración de NT en la hendidura, lo que determinaría la aparición de potenciales graduados.

5) Estos potenciales se propagarían electrotonicamente (corrientes locales) a través del cuerpo neuronal para alcanzar el cono de implantación y el segmento inicial del axón de la segunda neurona, donde determinarían la aparición, de ser una despolarización de magnitud suficiente, de un potencial de acción.

¿Por que en el segmento inicial del axón y no antes? Es nuevamente un problema relacionado con la resistencia intracelular y con la capacitancia y resistencia de la membrana: por su forma es más fácil conducir por el cuerpo neuronal que producir un PA la membrana del cuerpo de la neuronal, situación que se invierte en el comienzo del axón.

6) Este potencial se propaga por el axón por los mecanismos que ya conocemos.

- Síntesis y destrucción del neurotransmisor

Para que un neurotransmisor actúe como tal debe cumplir con algunos requisitos:

- 1) Debe estar disponible para ser segregado durante largos periodos. Esto es, que no basta que este allí, en las vesículas, sino que estas deben ser rellenas continuamente.

Esto logra por la síntesis local del neen algunos casos, por la recaptació de parte del material segregado.

2) La concentraci6n del neurotransmisor en la hendidura debe aumentar con el estimulo y disminuir inmediatamente después ya que esa es la única manera de asegurar que el efecto dependa del estimulo. Si no fuera así, un primer estimulo intenso determinaría un efecto también intenso, pero un segundo estimulo, de menor magnitud, no podría ser transmitido porque los sitios, los recepto- res, estarían ocupados. La concentración del neurotransmisor en la hendidura puede disminuir por **difusión**, por **hidrólisis** y también por **recaptación** hacia el botón presináptico.

- Los neurotransmisores

Si bien todas las sinapsis químicas tienen la misma estructura básica, se diferencian por la naturaleza del neurotransmisor que utilicen y, por supuesto, por la manera en que lo sintetizan y utilizan. Así habrá sinapsis colinérgicas, adrenérgicas, dopaminérgicas, etc. Hay mas de veinte sustancias distintas que en el sistema nervioso (central, periférico, simpático y parasimpatico) han sido identificadas como posibles neurotransmisores y su numero sigue aumentando.

a) Acetilcolina: Este neurotransmisor se sintetiza en el botón presináptico y resulta (Fig. 11.30) de la unión de la colina con un grupo acetilo, con la intervención de la colina-acetiltransferasa. Como en muchos otros casos, este grupo acetilo proviene de la acetilcoenzima A cuyo centro reactivo es un grupo sulfhidrido. La colina, un cation es, por su parte, incorporada del medio extracelular por un mecanismo de transporte activo que permite su almacenamiento en las vesículas en contra de su gradiente de concentración.

Se ha calculado que existen unas 10000 moléculas de acetilcolina por cada vesícula sináptica, de modo que si se rompieran 500 vesículas se segregarían, en la hendidura, unos cinco millones de moléculas de acetilcolina.

Estas moléculas son liberadas y alcanzan el receptor para la acetilcolina en menos de 1 ms. El receptor de la acetilcolina es una proteína intrínseca de la membrana postsináptica con un peso molecular de 255000 y se comporta como un canal con dos configu-

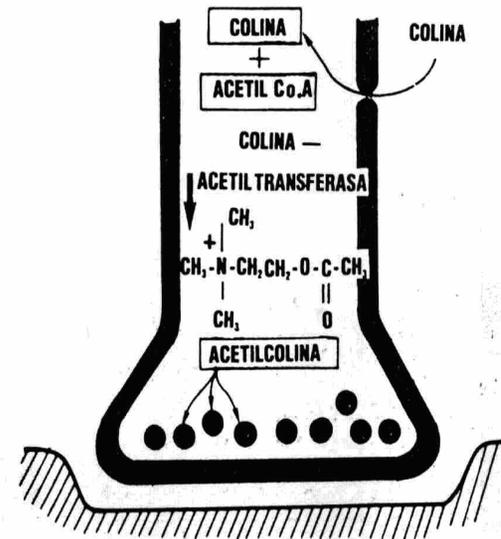
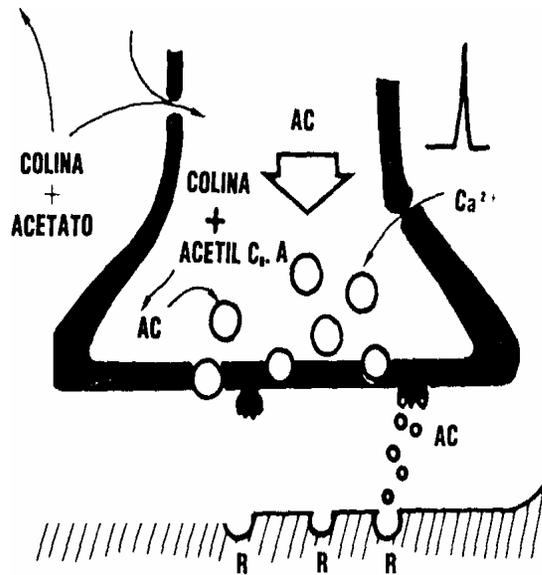


FIG. 11.30 SINTESIS DE ACETILLCOLINA EN UNA SINAPSIS COLINERGICA

raciones: abierto, en la que deja pasar cationes (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) y excluye aniones (Cl^-) o cerrado. Si el canal se abre de modo que $g_{\text{Na}^+} = g_{\text{K}^+}$, la sinapsis será excitatoria, ya que el potencial de la membrana postsináptica tenderá a ir a un valor intermedio entre el potencial de equilibrio del Na^+ y del K^+ , lo que significa, claramente, una despolarización. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en la unión neuromuscular. Por el contrario, el nervio vago que inerva el corazón descarga acetilcolina pero su acción es inhibitoria, posiblemente porque el canal se abre pero con una $g_{\text{K}^+} > g_{\text{Na}^+}$, lo que induce una hiperpolarización.

Este canal, a diferencia del canal de Na^+ , no se inactiva espontáneamente y permanecerá "abierto" mientras haya acetilcolina. Esta será destruida por acción de la **acetilcolinesterasa**, con lo que la concentración disminuirá, la acetilcolina se despegará de su receptor y el canal se cerrará. Nótese que aquí no hay, como en los potenciales de acción, un segundo canal, como el de K^+ , que ayuda a la repolarización.



La acetilcolinesterasa es capaz de hidrolizar una molécula de acetilcolina en $40 \mu\text{s}$ (microsegundos) por lo que la desaparición del neurotransmisor de la hendidura sináptica y la repolarización de la membrana postsináptica ocurren muy rápidamente.

FIG. 11.31 LIBERACION DE ACETILCOLINA (AC), SU TRANSFORMACION EN COLINA Y ACETATO POR ACCION DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LA CAPTACION DE COLINA

- Sinapsis en las que el neurotransmisor es acetilcolina

La acetilcolina actúa como neurotransmisor en:

- 1) Todas las uniones neuromusculares, la sinapsis entre axones y músculo esquelético.
- 2) Las sinapsis de los ganglios del sistema nervioso autónomo, esto es, entre las fibras pre y postganglionares.
- 3) Las sinapsis entre axones y células efectoras del sistema parasimpático en algunas sinapsis del sistema nervioso central. Así, por ejemplo, no contienen acetilcolina las raíces dorsales de la medula espinal, los nervios ópticos y cerebelo, mientras hay abundante acetilcolina en las raíces ventrales, el núcleo caudado y la retina (Ver la Nota Aparte: LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS).

LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS

La especificidad de una sinapsis esta dada por la naturaleza del receptor postsináptico que hará, por ejemplo, que la unión neuromuscular sea sensible a la acetilcolina y no a la adrenalina. Sin embargo, no hay un único tipo de receptor colinérgico: a) el vago descarga acetilcolina y su acción bradicardizante puede ser imitada por la **muscarina** (un alcaloide del hongo venenoso *Amanita muscaria* e inhibida por la **atropina** (un alcaloide de la *Belladonna*); b) en la unión neuromuscular se descarga acetilcolina y su acción como iniciadora de la contracción muscular puede ser imitada por la **nicotina** (alcaloide de la *Nicotina tabacum*) e inhibida por el CURARE (aislado de la corteza de diversas especies del genero *Strychnos* y *Chondodendron tormentosum*). La muscarina no produce contracción ni la atropina relajación del músculo esquelético y, del mismo modo, la nicotina no produce bradicardia ni el curare detiene al corazón. Por eso se habla de **receptores nicotínicos** y **receptores muscarínicos** como los dos grandes grupos de receptores colinérgicos. Aunque todas estas sustancias se pueden obtener por síntesis, se han dado sus orígenes para que el estudiante entienda como operaba la farmacología y la fisiología de hace algunos anos. Hay subtipos de receptores colinérgicos, que será descriptos junto a la historia del curare y la contaremos en la Nota Aparte: EL CURARE.

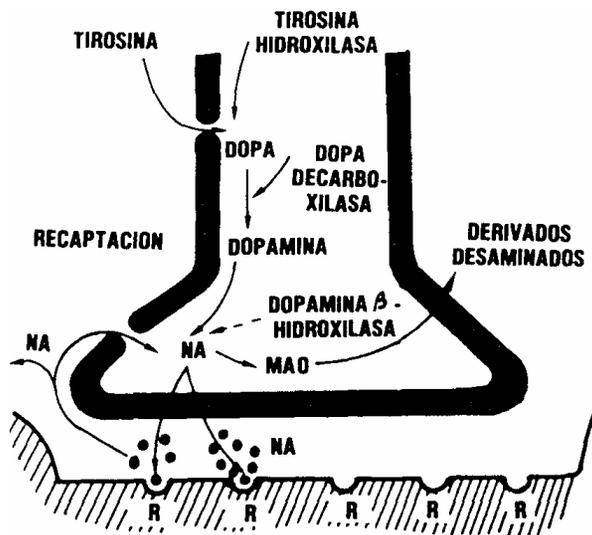


FIG. 11.32: SINAPSIS NORADRENERGICA. SINTESIS Y LIBERACION DE NORADRENALINA. SU ELIMINACION DE LA HENDIDURA SINAPTICA OCURRE POR DEGRADACION ENZIMATICA, POR DIFUSION Y POR RECAPTACION.

b) Noradrenalina Esta sustancia es el neurotransmisor principal dentro del grupo de las sinapsis mediadas por catecolaminas (Ver Cap. 4). Estas se sintetizan a partir del aminoácido **fenilalanina** que, por hidroxilación da **tirosina** y **DOPA** (en ingles: 3,4 Dihydroxyphenylalanine). Esta, por descarboxilación, se convierte en **dopamina**, la que, por oxidación, pasa a **noradrenalina**. Esta, por metilación, se convierte en **adrenalina**. Estos pasos ocurren por la intervención de las respectivas enzimas y la cadena puede interrumpirse al nivel de dopamina, en cuyo caso la sinapsis será "dopaminérgica", a nivel de noradrenalina (lo más frecuente) y será "noradrenérgica" o, si llega a adrenalina, "adrenérgica".

Sin embargo, este ultimo termino puede traer confusión ya que a TODAS estas sinapsis se las suele llamar adrenérgicas.. Habria que llamarlas "catecolaminérgicas", pero es mas complicado. (Fig. 11.32)

- Liberación y desaparición de las catecolamina

Las catecolaminas se almacenan, como la acetilcolina, en vesículas sinápticas y son liberadas por la entrada de Ca^{++} que ocurre por la llegada de un potencial de acción. La desaparición de ese grupo de neurotransmisores de la hendidura sináptica ocurre por: a) degradación enzimática; b) difusión; c) recaptación.

ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS

Desde los trabajos de Raymond P. Ahlquist en 1948 es habitual decir que en las sinapsis adrenérgicas hay dos poblaciones de receptores: los receptores ALFA (α) y los receptores BETA (β). La idea es la siguiente: en una preparación experimental como, por ejemplo, el intestino aislado de rata, se estimulan los nervios simpáticos lo que determina la relajación de su musculatura lisa. Terminada la estimulación, se agrega noradrenalina al liquido que baña al intestino con lo que se obtiene también relajación, por lo que se concluye que interviene una sinapsis adrenérgica. Entonces se ensayan distintas sustancias o **agonistas** con acción adrenérgica. Las principales son: Adrenalina (A), noradrenalina (NA) e isoproterenol (ISO) y se ve la **potencia** de su acción. Por potencia debe entenderse la concentración en moles/L de cada una de ellas necesaria para obtener determinado efecto: cuanto menos concentración se necesite, mayor será la potencia del agonista. En el caso del intestino, el orden de potencia es $A > NA > ISO$. En otra preparación, las arterias coronarias, por ejemplo, la estimulación simpática y el agregado de NA determina una dilatación (relajación de la musculatura) pero el orden de potencia es $ISO > NA > A$. Se dirá, entonces, para darle algún nombre a este distinto comportamiento, que el intestino posee receptores alfa y las coronarias receptores beta. El siguiente paso es el ensayo de **antagonistas** específicos. Así, el **propranolol** es el prototipo del bloqueante beta ya que en presencia de esta sustancia, los agonistas ya no podrán actuar sobre los receptores beta. Del mismo modo, la **fentolamina** es un antagonista o bloqueante alfa ya que inhibe la acción de los agonistas adrenérgicos sobre los receptores alfa. Es importante destacar que, por lo general, en todos los tejidos hay receptores tanto alfa como beta, pero lo que cambia es la proporción de uno y otro. Así, un intestino bloqueado con un antagonista alfa podrá mostrar la acción de los receptores beta. Los receptores α se clasifican, a su vez, en α_1 y α_2 y los β_1 y β_2 . Cuales son los criterios para la identificación de estos subtipos de receptores y su ubicación en las membranas sinápticas será tratado en el Cap. 12

a) **Degradación enzimática.** Ocurre por la intervención de dos enzimas: la **catecol-O-metil-transferasa (COMT)** y la **monoaminoxidasa (MAO)** que forman productos no-activos que pasan a la circulación.

b) **Difusión:** como en el caso de la acetilcolina, parte de la noradrenalina y otras catecolaminas no utilizadas o degradadas, pasan a la circulación por difusión desde la hendidura sináptica.

c) **Recaptación:** una importante fracción de la noradrenalina es recaptada por el botón presináptico y utilizada nuevamente en la neurotransmisión. Mientras en las sinapsis colinérgicas se recapta **colina** y no acetilcolina, aquí la recaptación es de noradrenalina, el transmisor completo. (Hay un receptor presináptico para la adrenalina).

- Naturaleza de el receptor adrenérgico

La unión neuromuscular es la sinapsis química colinérgica por excelencia pero más recientemente, la enorme cantidad de drogas de uso médico que actúan sobre la liberación y recaptación de catecolaminas han hecho que estas sinapsis hayan merecido un detallado estudio. Se sabe que el receptor **beta** del corazón humano, por ejemplo, es un polipéptido de unos 62000 de peso molecular.

- Sinapsis en las que intervienen las catecolaminas

Las catecolaminas actúan como neurotransmisores en:

- 1) A través de noradrenalina, en la mayoría de las sinapsis entre efector y fibras postganglionares del sistema simpático. La noradrenalina también es neurotransmisor en muchas partes del sistema nervioso central.
- 2) La dopamina es neurotransmisor en partes del sistema nervioso central y en la retina.
- 3) La adrenalina se libera de la médula de la glándula suprarrenal por estimulación parasimpática y actúa como hormona. Las sinapsis parasimpático-adrenal son sinapsis colinérgicas.

c) Otras sustancias que actúan como neurotransmisores

La acetilcolina y la noradrenalina son las sustancias principales en las sinapsis del sistema nervioso periférico, ya sea este sensitivo, motor, simpático o parasimpático. En el sistema nervioso central el número de neurotransmisores y su modo de acción aumenta considerablemente. En la Tabla 11. 2 hay una lista de algunos de ellos y su modo de síntesis y degradación. Es importante señalar que mientras la acetilcolina y la noradrenalina pueden ejercer acciones excitatorias o inhibitorias de acuerdo a su relación con el receptor, aminoácidos como GABA (en inglés: gamma-aminobutyric acid) y glicina actúan siempre como inhibidores. La hipótesis es que estos agonistas actuarían sobre canales de Cl^- , aumentando la conductancia a este ion. La consecuencia sería una estabilización de membrana, para el caso en que el Cl^- este en equilibrio electroquímico o, como parece ser, una hiperpolarización de la membrana postsináptica. Esto último apoyaría la idea (ver Cap. 10) de que el V_{Cl} tiene un valor que es algunos milivoltios más negativo que el V_m .

TIPOS Y SUBTIPOS DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS EN LAS SINAPSIS ADRENERGICAS

Desde los trabajos de Raymond P. Ahlquist en 1948 es habitual decir que en las sinapsis adrenérgicas hay dos poblaciones de receptores: los receptores **alfa (α)** y los receptores **beta (β)**. La idea es la siguiente: en una preparación experimental como, por ejemplo, el intestino aislado de rata, se estimulan los nervios simpáticos lo que determina la relajación de su musculatura lisa. Terminada la estimulación, se agrega noradrenalina al líquido que baña al intestino con lo que se obtiene también relajación, por lo que se concluye que interviene una sinapsis adrenérgica. Entonces se ensayan distintas sustancias o agonistas con acción adrenérgica. Las principales son: Adrenalina (A), noradrenalina (NA) e isoproterenol (ISO) y se ve la potencia de su acción. Por potencia debe entenderse la concentración en moles/L de cada una de ellas necesaria para obtener un determinado efecto: cuanto menos concentración se necesite, mayor será la potencia del agonista. En el caso del intestino, el orden de potencia es $A > NA > ISO$. En otra preparación, las arterias coronarias, por ejemplo, la estimulación simpática y el agregado de NA determina una dilatación (relajación de la musculatura) pero el orden de potencia es $ISO > NA > A$. Se dirá, entonces, para darle algún nombre a este distinto comportamiento, que el intestino posee receptores alfa y las coronarias receptores beta. El siguiente paso es el ensayo de antagonistas específicos. Así, el propranolol es el prototipo del bloqueante beta ya que en presencia de esta sustancia, los agonistas ya no podrán actuar sobre los receptores beta. Del mismo modo, la fentolamina es un antagonista o bloqueante alfa ya que inhibe la acción de los agonistas adrenérgicos sobre los receptores alfa. Es importante destacar que, por lo general, en todos los tejidos hay receptores tanto alfa como beta, pero lo que cambia es la proporción de uno y otro. Así, un intestino bloqueado con un antagonista alfa podrá mostrar la acción de los receptores beta. Los receptores α se clasifican, a su vez, en α_1 y α_2 y los beta en β_1 y β_2 . Cuáles son los criterios para la identificación de estos subtipos de receptores y su ubicación en las membranas sinápticas será tratado en el CAP. 12, ya que tienen mucho que ver con la contracción del músculo cardíaco y liso.

11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS

El término **sinapsis** fue acuñado por Charles Scott Sherrington (1857-1952) en 1897, dando por terminada la discusión sobre la **continuidad** o **contigüidad** del sistema nervioso: de una red continua a conexiones por contacto entre neuronas. Lo que en ese momento quedaba por resolver era cómo la información de una neurona pasaba a otra a través de la hendidura sináptica. La microscopia electrónica, disponible a partir de la década de 1950, tuvo mucho que ver y dio una más clara visión de la estructura de la sinapsis.

La idea de las sinapsis eléctricas era bastante lógica si se pensaba que la conducción, por ejemplo, se puede ver con un registro eléctrico. Si a una célula le llega un corriente entrante (recordar que el sentido la corriente siempre es el flujo de cargas positivas) ocurrirá un despolarización y podrá producir un PA. Será una sinapsis excitatoria y será inhibitoria si la corriente es saliente. y ocurrirá una hiperpolarización. J.C. Eccles mantuvo por mucho tiempo que, si bien en el sistema nervioso periférico era indudable la existencia de sinapsis química, podían estar presentes las sinapsis eléctricas en el SNC. Allí podían funcionar **sinapsis eléctricas rápidas** (menor retraso sináptico) y **bidireccionales** (las químicas son una válvula que solo permite la conducción en un solo sentido)

En contra de las sinapsis eléctricas está que en las químicas un mismo NT puede provocar una respuesta excitatoria o inhibitoria. Hoy sabemos que esas respuestas están dadas por las distintas clases de receptores postsinápticos.

Las **neurohormonas** se definen como sustancias liberadas por el sistema nervioso pero que actúan a distancia. De acuerdo a la definición clásica de sinapsis no serían tal, pero su importancia fisiológica es enorme. Así, una lista incompleta de péptidos del SNC sería: Neurotensina, Colecistoquinina, Péptido intestinal vasoactivo (VIP), Angiotensina II, Endotelina: Somatostatina. Neuropéptido Y, Factores de crecimiento, Activina e inhibina,

Tabla 11.2. ALGUNOS NT y NUEROHORMONAS

ACETILCOLINA. Síntesis: colina + acetilCoA + colina-acetiltransferasa. **Degradación:** acetilcolinesterasa. **Recaptación:** colina. **Receptores y antagonistas:** nicotínico (curare); muscarínico (atropina). **Sitio de acción:** unión neuromuscular, parasimpático.

NORADRENALINA y ADRENALINA. Síntesis: fenilalanina → tirosina → DOPA → NA → A. **Degradación:** MAO - COMT. **Recaptación:** noradrenalina. **Receptores y antagonistas:** α: (fentolamina), α1 y α2; β: propanolol, β1 y β2. **Sitio de acción:** simpático, SNC

DOPAMINA. Síntesis y degradación: ídem NA. **Recaptación:** dopamina. **Receptores y antagonistas:** D1 (bromocriptina) y D2 (butirofenonas). **Sitio de acción:** SNC.

5-HIDROXITRIPTAMINA (Serotonina, 5-HT). **Síntesis:** Triptófano → dihidrometiltryptidina → tetrahidrometiltryptidina → 5 HT. **Degradación:** MAO. **Recaptación:** 5-HT. **Receptores y antagonistas:** 5-HT (metisergida), 5-HT 1 y 5-HT 2. **Sitio de acción:** SNC.

ACIDO GAMMAMINOBUTIRICO (GABA). **Síntesis:** Ac. glutámico → GABA - decarboxilasa → GABA. **Degradación:** ac. succínico. **Recaptación:** GABA. **Receptores y antagonistas:** GABA (picrotoxina). **Sitio de acción:** SNC

GLICINA. Síntesis: serina + hidroximetiltransferasa. **Degradación,** receptores y antagonistas: ? **Recaptación:** glicina. **Sitio de acción:** médula espinal (inhibitorio).

HISTAMINA. Síntesis: histidina → histamina. **Degradación:** histaminasa - MAO. **Recaptación:** ? Receptores y antagonista: H1 (difenhidramina - alergia) y H2 (cimetidina - secretion gástrica). **Sitio de acción:** simpático (inhibición y vasodilatación) y SNC.

PEPTIDOS NEUROACTIVOS (Encefalinas, endorfinas, sustancia P, etc.). **Síntesis:** ADN → ARNm → ribosomas del cuerpo neuronal. **Degradación:** proteasas. **Receptores y antagonistas:** mu, sigma, kappa (?). **Sitio de acción:** SNC

Folistatina, Galanina, Opioides endógenos. Su descripción escapa a los propósitos de este Manual. (Ver Tabla 11.2: ALGUNOS NEUROTRANSMISORES Y NEURO- HORMONAS)

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 11. CONTINUA PARTE 3