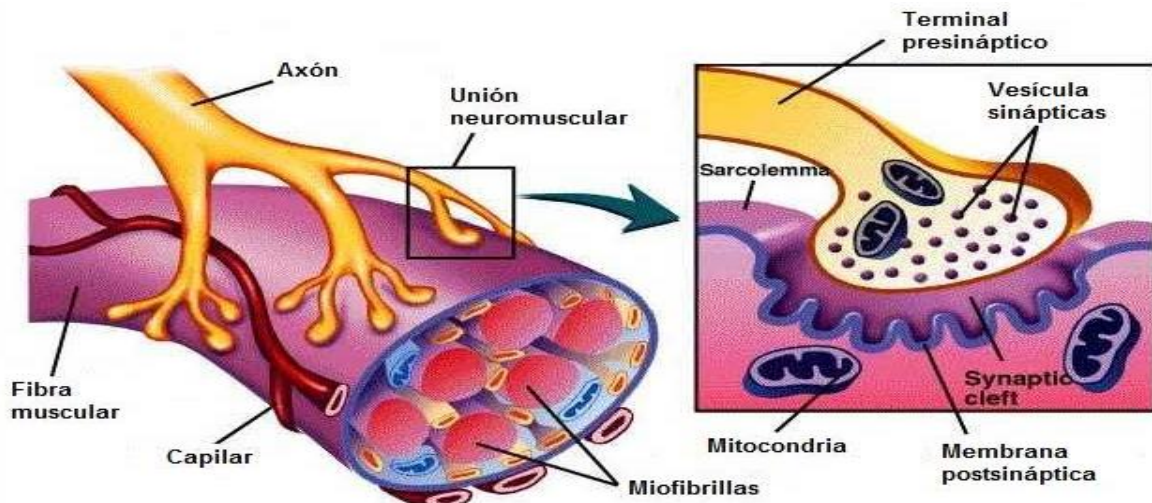


Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción

Transmisión de impulsos desde las terminaciones nerviosas a las fibras del músculo esquelético: la unión neuromuscular

Las fibras del músculo esquelético están inervadas por fibras nerviosas mielinizadas grandes que se originan en las motoneuronas grandes de las astas anteriores de la médula espinal. Todas las fibras nerviosas, después de entrar en el vientre muscular, normalmente se ramifican y estimulan entre tres y varios cientos de fibras musculares esqueléticas. Cada terminación nerviosa forma una unión, denominada **unión neuromuscular**, con la fibra muscular cerca de su punto medio. El potencial de acción que se inicia en la fibra muscular por la señal nerviosa viaja en ambas direcciones hacia los extremos de la fibra muscular. Con la excepción de aproximadamente el 2% de las fibras musculares, solo hay una unión de este tipo en cada fibra muscular.

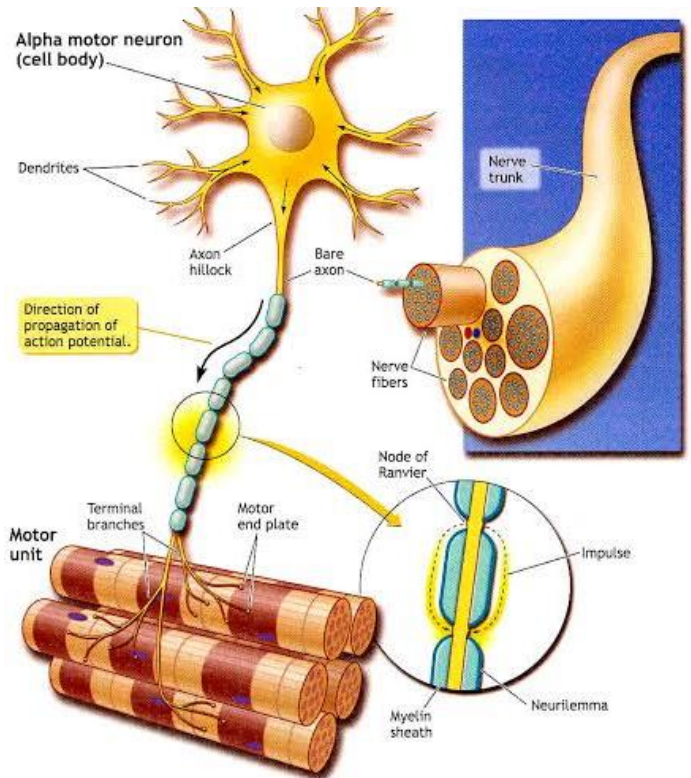


Anatomía fisiológica de la unión neuromuscular: la placa motora terminal

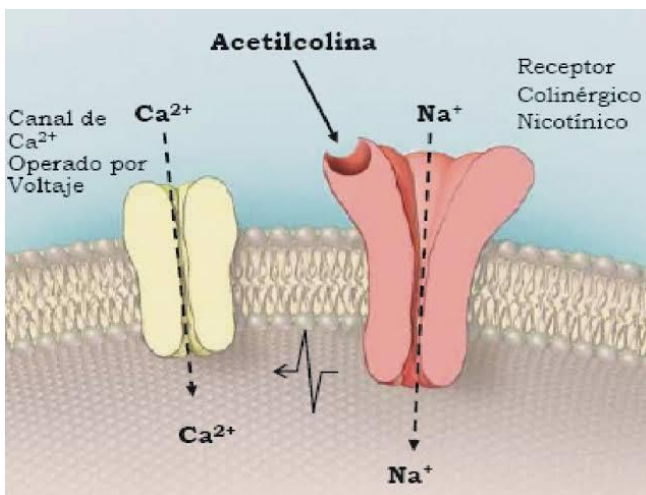
La fibra nerviosa forma un complejo de terminaciones nerviosas ramificadas que se invaginan en la superficie de la fibra muscular, pero que permanecen fuera de la membrana plasmática. Toda la estructura se denomina **placa motora terminal**. Está cubierta por una o más células de Schwann que la aíslan de los líquidos circundantes.

La membrana invaginada se denomina **gotiera sináptica** o **valle sináptico** y el espacio que hay entre la terminación y la membrana de la fibra se denomina **espacio sináptico** o **hendidura sináptica**. Este espacio mide de 20 a 30 nm de anchura. En el fondo de la gotiera hay numerosos pliegues más pequeños de la membrana de la fibra muscular denominados **hendiduras subneurales**, que aumentan mucho el área superficial en la que puede actuar

el transmisor sináptico. En la terminación axónica hay muchas mitocondrias que proporcionan **trifosfato de adenosina (ATP)**, la fuente de energía que se utiliza para la **síntesis del transmisor excitador, acetilcolina**. Esta, a su vez, excita la membrana de la fibra muscular. La **acetilcolina** se sintetiza en el citoplasma de la terminación, pero se absorbe rápidamente hacia el interior de las **vesículas sinápticas**, cuya cantidad se aproxima a 300.000 en las terminaciones de una única placa terminal. En el espacio sináptico hay grandes cantidades de la **enzima acetilcolinesterasa**, que destruye la acetilcolina algunos milisegundos después de que la hayan liberado las vesículas sinápticas.



Secreción de acetilcolina por las terminaciones nerviosas



Cuando un impulso nervioso llega a la **unión neuromuscular**, se liberan aproximadamente 125 vesículas de **acetilcolina** desde las terminaciones hacia el espacio sináptico.

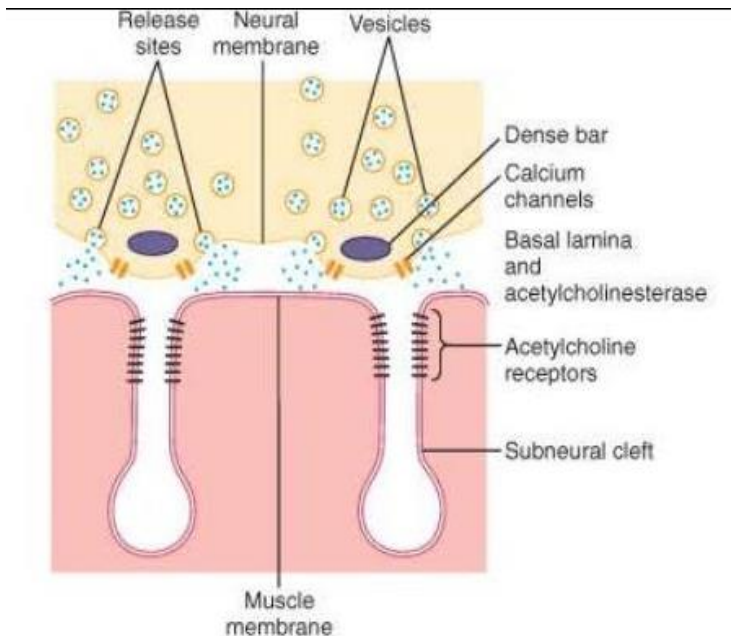
En la superficie interna de la membrana neural hay barras densas lineales. A ambos lados de cada una de estas barras densas hay partículas proteicas que penetran en la membrana neural; son **canales de calcio activados por el voltaje**.

Cuando un potencial de acción se propaga por la terminación, estos canales se abren y permiten que iones calcio difundan desde el **espacio sináptico** hacia el interior de la terminación nerviosa. Se piensa que a su vez los iones calcio activan la **proteína cinasa dependiente de Ca⁺⁺-calmodulina** que, a su vez, fosforila las **proteínas sinapsina** que unen las vesículas de acetilcolina con el citoesqueleto del terminal presináptico. Este proceso libera las vesículas de acetilcolina del citoesqueleto y permite que se muevan a la zona activa de la membrana neural presináptica

adyacente a las barras densas. Las vesículas se ajustan en los puntos de liberación, se fusionan con la membrana neural y vacían su acetilcolina hacia el espacio sináptico mediante el proceso de exocitosis.

La acetilcolina abre los canales iónicos en las membranas postsinápticas

Los receptores de acetilcolina pequeños de la membrana de la fibra muscular son canales iónicos activados por acetilcolina, y están localizados casi totalmente cerca de las aberturas de las hendiduras subneurales que están inmediatamente debajo de las zonas de las barras densas, donde se libera la acetilcolina hacia el espacio sináptico. Cada receptor es un complejo proteico que tiene un peso molecular total de aproximadamente 275.000. Estas moléculas proteicas atraviesan la membrana, y están dispuestas en círculo para formar un canal tubular. El canal permanece cerrado, hasta que dos moléculas de acetilcolina se unen respectivamente al receptor. Esta fijación



produce un cambio conformacional que abre el canal. El **canal activado por acetilcolina** tiene un diámetro de aproximadamente 0,65 nm, que es lo suficientemente grande como para permitir que los iones positivos importantes (sodio, potasio y calcio) se muevan con facilidad a través de la abertura. Por el contrario, los iones negativos, como los iones cloruro, no lo atraviesan debido a las intensas cargas negativas de la abertura del canal que las repelen. En la práctica fluyen muchos más iones sodio a través de los canales activados por acetilcolina que de cualquier otro tipo. El potencial negativo del interior de la membrana muscular, de -80 a -90 mV, arrastra los iones sodio de carga positiva hacia el interior de la fibra, a la vez que impide de manera simultánea la salida de los iones potasio de carga positiva cuando intentan pasar hacia el exterior. el principal efecto de la apertura de los canales activados por la acetilcolina es permitir que grandes cantidades de iones sodio entren al interior de la fibra, desplazando con ellos grandes cantidades de cargas positivas. Esta acción genera un cambio de potencial positivo local en la membrana de la fibra muscular, denominado **potencial de la placa terminal**. A su vez, este **potencial de la placa terminal** inicia un **potencial de acción** que se propaga a lo largo de la membrana muscular y de esta manera produce la **contracción muscular**.

Destrucción por la acetilcolinesterasa de la acetilcolina liberada



1) la mayor parte de la acetilcolina es destruida por la enzima acetilcolinesterasa, que está unida principalmente a la capa esponjosa de tejido conjuntivo fino que llena el espacio sináptico entre la terminación nerviosa presináptica y la membrana muscular postsináptica.

2) una pequeña cantidad de acetilcolina difunde hacia el exterior del espacio sináptico y ya no está disponible para actuar sobre la membrana de la fibra muscular.

Potencial de la placa terminal y excitación de la fibra muscular esquelética

La rápida entrada de iones sodio en la fibra muscular cuando se abren los canales activados por acetilcolina hace que el potencial eléctrico en el interior de la fibra en la zona local de la placa terminal aumente en dirección positiva hasta 50 a 75 mV, generando un potencial local denominado **potencial de la placa terminal**.

Factor de seguridad para la transmisión en la unión neuromuscular; fatiga de la unión

Habitualmente cada impulso que llega a la unión neuromuscular produce un potencial de la placa terminal aproximadamente tres veces mayor que el necesario para estimular la fibra nerviosa. Por tanto, se dice que la unión neuromuscular normal tiene un elevado factor de seguridad. Sin embargo, la estimulación de la fibra nerviosa a frecuencias mayores de 100 veces por segundo durante varios minutos con frecuencia disminuye tanto el número de vesículas de acetilcolina que los impulsos no pueden pasar hacia la fibra nerviosa. Esta situación se denomina fatiga de la unión neuromuscular y es el mismo efecto que produce fatiga de las sinapsis en el sistema nervioso central cuando las sinapsis son sobreexcitadas.

Biología molecular de la formación y liberación de acetilcolina

La formación y la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular se producen en las siguientes fases:

1. Se forman vesículas pequeñas, de aproximadamente 40 nm de tamaño, en el aparato de Golgi del cuerpo celular de la motoneurona de la médula espinal. Estas vesículas son transportadas después por el axoplasma que «fluye» a través del núcleo del axón desde el cuerpo celular central en la médula espinal hasta la unión neuromuscular en las terminaciones de las fibras nerviosas periféricas. Se acumulan aproximadamente 300.000 de estas pequeñas vesículas en las terminaciones nerviosas de una única placa terminal del músculo esquelético.

2. La acetilcolina se sintetiza en el citosol de la terminación de la fibra nerviosa, aunque se transporta inmediatamente a través de la membrana de las vesículas hasta su interior, donde se almacena en una forma muy concentrada, aproximadamente 10.000 moléculas de acetilcolina en cada vesícula.

3. Cuando un potencial de acción llega a la terminación nerviosa, abre muchos canales de calcio en la membrana de la terminación nerviosa porque esta terminación tiene muchos canales de calcio activados por el voltaje. En consecuencia, la concentración de iones calcio en el interior de la membrana terminal aumenta aproximadamente 100 veces, lo que a su vez aumenta la velocidad de fusión de las vesículas de acetilcolina con la membrana terminal aproximadamente 10.000 veces. Esta fusión hace que muchas de las vesículas se rompan, permitiendo la exocitosis de la acetilcolina hacia el espacio sináptico. Con cada potencial de acción habitualmente se produce la lisis de aproximadamente 125 vesículas. Posteriormente, después de algunos milisegundos, la acetilcolina es escindida por la acetilcolinesterasa en ion de acetato y colina, y la colina se reabsorbe activamente en la terminación neural para ser reutilizada para formar de nuevo acetilcolina. Esta secuencia de acontecimientos se produce en un período de 5 a 10 ms.

4. El número de vesículas disponibles en la terminación nerviosa es suficiente para permitir la transmisión de solo algunos miles de impulsos desde el nervio hacia el músculo. Por tanto, para la función continuada de la unión neuromuscular se deben volver a formar rápidamente nuevas vesículas. En un plazo de algunos segundos, después de que haya terminado cada uno de los potenciales de acción aparecen «hendiduras revestidas» en la membrana de la terminación nerviosa, producidas por las proteínas contráctiles de la terminación nerviosa, especialmente la proteína clatrina, que está unida a la membrana en las zonas de las vesículas originales. En un plazo de aproximadamente 20 s las proteínas se contraen y hacen que las hendiduras se rompan hacia el interior de la membrana, formando de esta manera nuevas vesículas. En un plazo de algunos segundos la acetilcolina es transportada hacia el interior de estas vesículas y ya están dispuestas para un nuevo ciclo de liberación de acetilcolina.

Fármacos que potencian o bloquean la transmisión en la unión neuromuscular

Fármacos que estimulan la fibra muscular por su acción similar a la acetilcolina

Metacolina
Carbacol
Nicotina

La diferencia consiste en que los fármacos no son destruidos por la colinesterasa, o son destruidos tan lentamente que su acción con frecuencia persiste durante muchos minutos a varias horas.

Fármacos que estimulan la unión neuromuscular mediante la inactivación de la acetilcolinesterasa

Neostigmina
Fisostigmina
fluorofosfato de diisopropilo

con cada impulso nervioso sucesivo se acumula una cantidad adicional de acetilcolina, que estimula repetitivamente la fibra muscular. Esta actividad produce espasmo muscular incluso cuando llegan al músculo solo unos pocos impulsos nerviosos.

Fármacos que bloquean la transmisión en la unión neuromuscular

fármacos curariformes:
d-tubocurarina

bloquea la acción de la acetilcolina sobre los receptores de acetilcolina de la fibra muscular, impidiendo de esta manera el aumento suficiente de la permeabilidad de los canales de la membrana muscular para iniciar un potencial de acción.

La miastenia grave causa debilidad muscular



La miastenia grave, que aparece en aproximadamente 1 de cada 20.000 personas, produce debilidad muscular debido a que las uniones neuromusculares no pueden transmitir suficientes señales desde las fibras nerviosas a las fibras musculares. En cuanto a su patogenia, en la sangre de la mayor parte de los pacientes que tienen miastenia grave se han detectado

anticuerpos dirigidos frente a los receptores de acetilcolina. Por tanto, se piensa que la miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria en la que los pacientes han desarrollado anticuerpos que bloquean o destruyen sus propios receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular postsináptica.

Potencial de acción muscular

El inicio y la conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas se aplica por igual a las fibras musculares esqueléticas, excepto por diferencias cuantitativas. Algunos de los aspectos cuantitativos de los potenciales musculares son los siguientes:

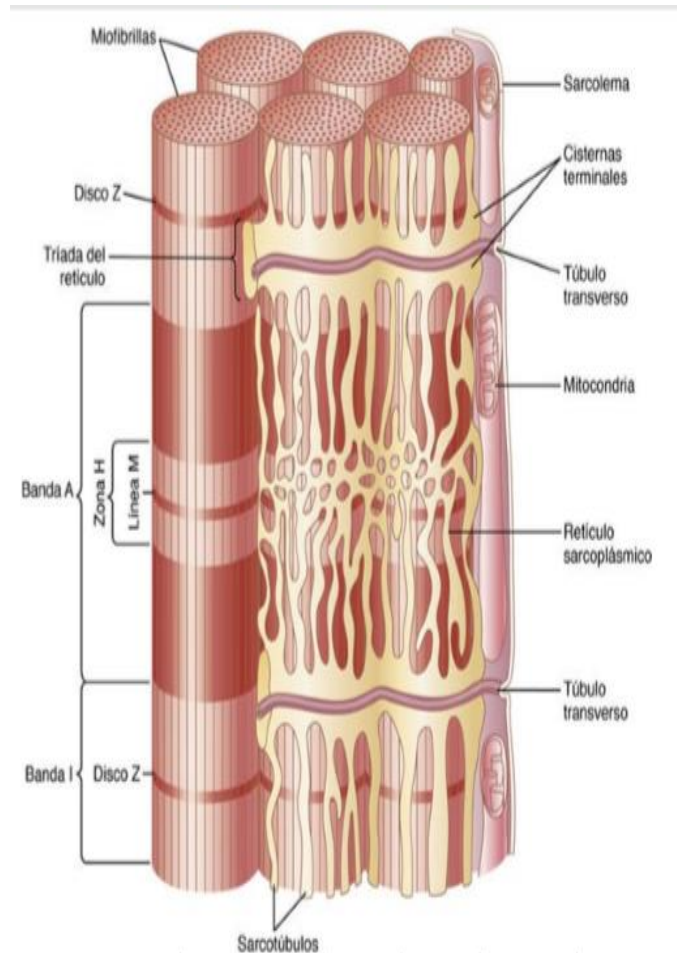
- 1. Potencial de membrana en reposo:** aproximadamente -80 a -90 mV en las fibras esqueléticas, el mismo que en las fibras nerviosas mielinizadas grandes.
- 2. Duración del potencial de acción:** 1 a 5 ms en el músculo esquelético, aproximadamente cinco veces mayor que en los nervios mielinizados grandes.
- 3. Velocidad de conducción:** 3 a 5 m/s, aproximadamente $1/13$ de la velocidad



de conducción de las fibras nerviosas mielinizadas grandes que excitan el músculo esquelético.

Los potenciales de acción se propagan al interior de la fibra muscular a través de los «túbulos transversos»

La fibra muscular esquelética es tan grande que los potenciales de acción que se propagan a lo largo de la membrana de su superficie casi no producen ningún flujo de corriente en la profundidad de la fibra. Sin embargo, para producir una contracción muscular máxima la corriente debe penetrar en las zonas profundas de la fibra muscular hasta la vecindad de las miofibrillas individuales. Esta penetración se consigue mediante la transmisión de los potenciales de acción a lo largo de los **túbulos transversos (túbulos T)**, que penetran a lo largo de toda la fibra muscular desde un extremo de la fibra hasta el otro. Los potenciales de acción de los túbulos T producen liberación de iones calcio en el interior de la fibra muscular en la vecindad inmediata de las miofibrillas, y estos iones calcio a su vez producen la contracción. Este proceso global se denomina **acoplamiento excitación-contracción**.



Acoplamiento excitación-contracción

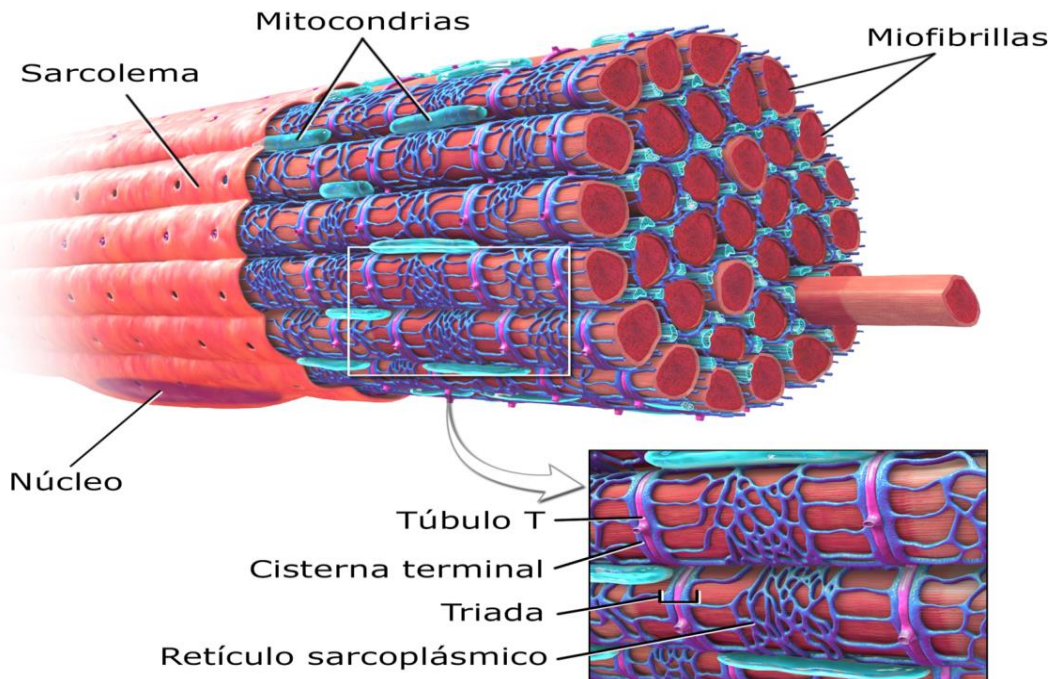
Sistema de túbulos transversos-retículo sarcoplásmico

Los túbulos T son pequeños y siguen un trayecto transversal a las miofibrillas. Comienzan en la **membrana celular** y penetran en todo el espesor desde un lado de la fibra muscular hasta el lado opuesto. Además, donde los túbulos T se originan en la membrana celular, están abiertos hacia el exterior de la fibra muscular. Por tanto, se comunican con el líquido extracelular que rodea la fibra muscular y contienen líquido extracelular en su luz. Los túbulos T son realmente extensiones internas de la membrana celular. Por tanto, cuando un potencial de acción se propaga por la membrana de una fibra muscular, también se propaga un cambio de potencial a lo largo de los túbulos T hacia las zonas profundas del

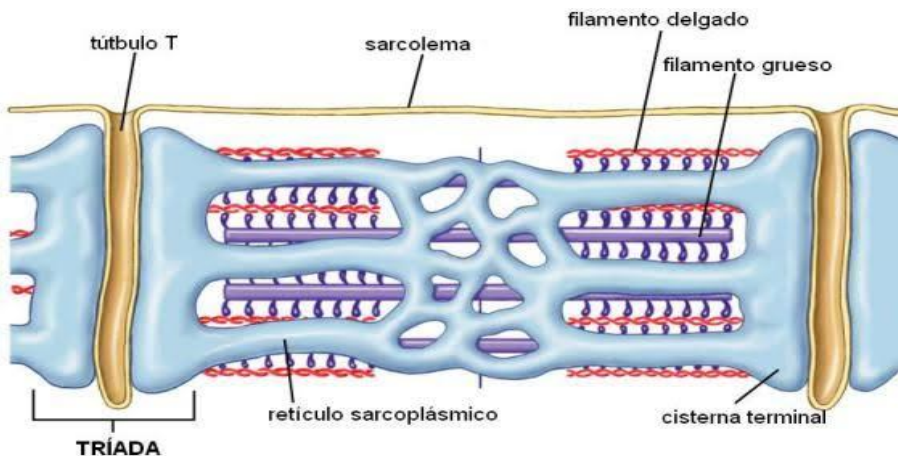
interior de la fibra muscular. De esta manera las corrientes eléctricas que rodean a estos túbulos T producen la contracción muscular.

El **retículo sarcoplásmico** está formado por dos partes principales:

- 1) grandes cavidades denominadas **cisternas terminales**, localizadas junto a los túbulos T.
- 2) túbulos longitudinales largos que rodean todas las superficies de las miofibrillas que se están contrayendo.



Liberación de iones calcio por el retículo sarcoplásmico

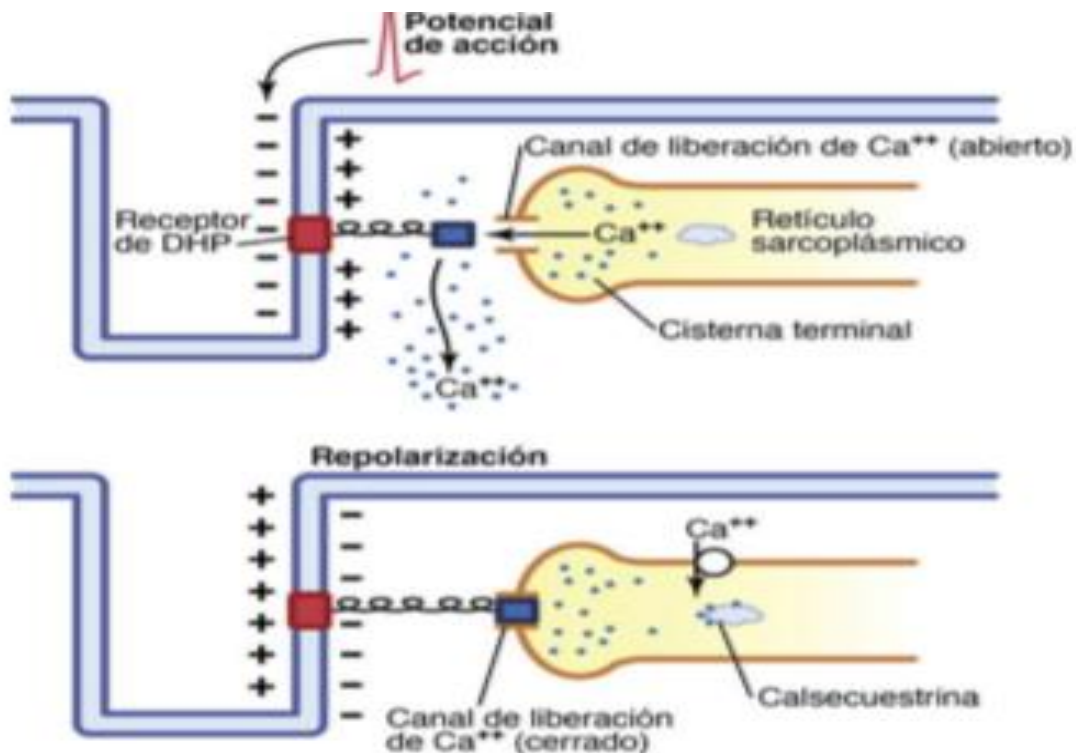


Una de las características especiales del **retículo sarcoplásmico** es que en el interior de sus túbulos vesiculares hay un exceso de iones calcio a una concentración elevada, y que muchos de estos iones son liberados desde cada una de las vesículas cuando se produce un

potencial de acción en el túbulo T adyacente. El potencial de acción del túbulo T genera un flujo de corriente hacia las cisternas del retículo sarcoplásmico en su punto de contacto con el túbulo T. Cuando el potencial de acción alcanza al túbulo T, el cambio de voltaje es detectado por **receptores de dihidropiridina** ligados a canales de liberación de calcio, también denominados **canales receptores de rianodina**, en las cisternas reticulares sarcoplásmicas adyacentes. La activación de los receptores de dihidropiridina provoca la apertura de los canales de liberación de calcio en las cisternas, así como en sus túbulos longitudinales anexos. Estos canales permanecen abiertos durante unos milisegundos, con lo que liberan iones calcio hacia el sarcoplasma que rodea las miofibrillas y producen la contracción.

Una bomba de calcio retira los iones calcio del líquido miofibrilar después de que se haya producido la contracción

Una vez que se han liberado los iones calcio desde los túbulos sarcoplásmicos y que han difundido entre las miofibrillas, la contracción muscular continúa mientras los iones calcio permanezcan a una concentración elevada. Sin embargo, una bomba de calcio que actúa continuamente y que está localizada en las paredes del retículo sarcoplásmico bombea iones calcio desde las miofibrillas de nuevo hacia los túbulos sarcoplásmicos. Esta bomba puede concentrar los iones calcio aproximadamente 10.000 veces en el interior de los túbulos. Además, en el interior del retículo hay una proteína denominada **calsequestrina**, que puede unirse a hasta 40 veces más calcio.



«Pulso» excitador de los iones calcio

La concentración normal en estado de reposo ($<10^{-7}$ molar) de los iones calcio en el citosol que baña las miofibrillas es demasiado pequeña como para producir una contracción. Por tanto, el **complejo troponina-tropomiosina** mantiene inhibidos los filamentos de actina y mantiene el estado relajado del músculo. Por el contrario, la excitación completa del **sistema del túbulo T** y del **retículo sarcoplásmico** da lugar a una liberación de iones calcio suficiente como para aumentar la concentración en el líquido miofibrilar hasta un valor tan elevado como 2×10^{-4} molar, un aumento de 500 veces, que es aproximadamente 10 veces la concentración necesaria para producir una contracción muscular máxima. Inmediatamente después la bomba de calcio produce de nuevo depleción de los iones calcio. La duración total de este «pulso» de calcio en la fibra muscular esquelética normal dura aproximadamente 1/20 de segundo, aunque puede durar varias veces más en algunas fibras y varias veces menos en otras. (En el músculo cardíaco el pulso de calcio dura aproximadamente 1/3 de segundo debido a la larga duración del potencial de acción cardíaco.)

