

Clase 2

Potencial de membrana y potencial de acción

En este tema se exponen los principios electrofisiológicos básicos del funcionamiento de las células excitables: neuronas y fibras musculares.

La mayoría de las células mantienen una diferencia de potencial eléctrico a través de su membrana plasmática (potencial de membrana, V_m) y, en estado de reposo, el interior es negativo con relación al exterior. En las **células excitables**, como las neuronas y las fibras musculares, la diferencia de potencial eléctrico en reposo es de -70 a -90 mV. En las **células no excitables** es de -10 a -30 mV. El término **potencial de membrana (V_m)** se refiere al potencial en cualquier momento. En las células excitables la mayoría de las señales implican cambios en el potencial de membrana:

- **hiperpolarización**: aumenta el potencial de membrana.
- **despolarización**: disminuye el potencial de membrana.

En las células excitables ese potencial de reposo negativo muestra intensos cambios transitorios durante la actividad, generando **potenciales de acción**. Estos potenciales se originan como consecuencia de la desigual distribución de iones a través de la membrana junto con las características de permeabilidad para cada uno de los iones.

La hiperpolarización disminuye la habilidad de las células para generar potenciales de acción (es una señal inhibitoria), mientras que la despolarización aumenta la posibilidad de generación de un potencial de acción (señal excitadora).

Potencial de reposo: V_R

El potencial de membrana en reposo se determina por el flujo de iones a través de los canales iónicos pasivos (canales que están siempre abiertos, no dependen de la unión de un ligando o de cambios de voltaje).

Las concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula se mantienen gracias al equilibrio entre dos fuerzas:

- una química: el gradiente de concentración.
- una eléctrica: la diferencia de potencial eléctrico.

De tal manera que existe un potencial que engloba a ambas fuerzas denominado **potencial electroquímico**.

Si una célula fuera totalmente permeable al K^+ e impermeable a todos los demás iones, el K^+ se movería según su gradiente electroquímico hacia el exterior y la célula tendría un V_m de unos -100 mV; o sea sería igual al **potencial de equilibrio** para el K^+ . Es decir: $E_k = -100$ mV. Si, por el contrario, fuese permeable al Na^+ e impermeable a todos los demás, su potencial de membrana sería igual a $E_{Na} = +55$ mV.

Existe una ecuación que permite calcular el potencial de equilibrio para cualquier ión, la **Ecuación de Nernst**:
por ejemplo, para el K^+

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}$$

R: constante de los gases = $1,98$ cal/mol.grado.

T: temperatura Kelvin.

Z: valencia del K^+ .

F: constante de Faraday: 23,061 cal/volt.

a 37 °C (unos 310 Kelvin) sería:

$$E_K = 61 \log \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}$$

Las células reales son parcialmente permeables al Na^+ y al K^+ , por lo que su **potencial de membrana** tendrá un valor intermedio. Este valor depende de las **permeabilidades** al Na^+ y K^+ (P_{Na} y P_K).

Si las permeabilidades para ambos iones fuesen iguales el V_m sería el valor medio entre E_K y E_{Na} . En las células excitables estas permeabilidades no son iguales y **en reposo** la permeabilidad para el K^+ excede en mucho a la permeabilidad para el Na^+ ($P_K > P_{Na}$), porque hay menos canales para el Na^+ . Debido a ello, el potencial de membrana en reposo se encuentra próximo al potencial de equilibrio para el K^+ : es lo que se denomina **potencial de reposo (V_R)**, y es de alrededor de -70 mV.

Por lo tanto, cuando el **Vm** está determinado por dos o más iones, cada ión tiene una influencia que viene determinada por su concentración dentro y fuera de la célula, y por la permeabilidad de la membrana a tal ión. Esto se refleja en la **Ecuación de Goldman**:

$$V_m = 61 \log \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}$$

(El Cl^- difunde de manera pasiva, de modo que el $E_{Cl} = V_R$. De los tres iones a los que la membrana es permeable, sólo el Cl^- está en equilibrio en reposo).

El K^+ tiende a salir de la célula y el Na^+ a entrar, debido a que sus gradientes electroquímicos netos así lo determinan. Esto conduciría gradualmente a la disipación de los gradientes iónicos si no fuera por la existencia de la bomba de $Na-K$. Gracias a ella el flujo neto de Na^+ y K^+ es cero en reposo. Así que en el V_R la célula no está en equilibrio, sino en un "estado estacionario" gracias a la energía del ATP.

Potencial de acción

El **potencial de acción** es una despolarización transitoria de la membrana, de manera que el interior de la célula se hace + con respecto al exterior, que es -.
¿Cómo ocurre? Aparte de los canales de Na^+ por los que difunde el Na^+ siguiendo el gradiente electroquímico, hay otros canales de Na^+ voltaje-dependientes, que sólo se abren cuando la célula se despolariza (debido a alguna señal externa: unión de un neurotransmisor a un receptor de membrana, por ejemplo). Cuanto más se despolarice la célula, mayor número de estos canales se abrirán: se produce una retroalimentación positiva, lo que hace que el aumento de Na^+ en el interior sea exponencial. Al abrirse los canales de Na^+ la célula se despolariza un poco (además sigue saliendo K^+ que lo contrarresta), pero despolarizaciones pequeñas producen grandes aumentos de P_{Na} (o sea, se abren más canales) => cuando la despolarización sobrepasa un valor **umbral**, la permeabilidad al Na^+ aumenta lo suficiente para permitir que los iones Na^+ entren más deprisa de lo que salen los iones K^+ => la célula se despolariza más, se abren más canales, y el ciclo se repite. La P_{Na} aumenta muchísimo (unas mil veces) y se hace mayor que P_K ($P_{Na} > P_K$). Esto hace que el V_m pase a ser de unos + 50 mV en el pico del potencial de acción (se acerca al $E_{Na} = + 55$ mV, pero no llega a ese valor debido al flujo de K^+ al exterior).

Pronto la P_{Na} disminuye y se restablecen nuevamente los valores de reposo: la célula se **repolariza**.

Hay dos procesos que repolarizan la membrana:

- apertura de canales de K^+ voltaje- dependientes. Se abren con la despolarización, pero con un cierto retraso.
- inactivación de los canales de Na^+ .

Existe un tiempo entre dos potenciales de acción en el que la célula es inexcitable, que se llama **período refractario**. Puede ser absoluto (excitación imposible) o relativo (posible, pero se necesita una mayor despolarización, ya que la célula se encuentra ligeramente hiperpolarizada).

Si la despolarización no es suficiente para que la célula alcance el nivel umbral, los iones de Na^+ no bastan para contrarrestar la salida de K^+ , de forma que la despolarización no persiste y el potencial vuelve a su valor de reposo. Estos son los denominados **potenciales locales**. Estos potenciales son debidos a las propiedades de cable de las células, son pasivos, se disipan y admiten sumación. Por el contrario, los **pot. de acción** son activos, no se disipan y tienen una amplitud constante (la duración es también bastante constante, alrededor de 1 mseg).

En el mantenimiento de las propiedades eléctricas de las células excitables es fundamental el funcionamiento de la **bomba de Na-K**. Gracias a ella se mantiene el V_m y se produce la repolarización después de cada potencial de acción. La cantidad de Na^+ y K^+ necesarios para producir un sólo potencial de acción es de 3 pmoles/cm^2 de membrana, lo que representa el movimiento de $2.000.000.000.000$ de iones (2×10^{12}). Cada canal puede transportar alrededor de $100.000.000$ iones/seg. (1×10^8). Por lo tanto, para mantener la capacidad de generar potenciales de acción, las *baterías iónicas* deben ser recargadas continuamente por la bomba de Na-K. Cuando, por ejemplo, se presiona contra el borde de una silla, puede que se nos "duerma" la pierna: ello parece que se debe a la disminución de los gradientes iónicos, debido a la falta de riego sanguíneo.

Propagación del potencial de acción

Se ha descrito el mecanismo por el que se produce un potencial de acción en un punto de una membrana de una célula muscular o nerviosa. Estos potenciales se propagan activamente a lo largo de la membrana plasmática: la corriente se propaga desde la región ocupada por el potencial de acción a la membrana adyacente, en donde se produce un nuevo potencial de acción. El flujo de corriente en el interior y exterior de la célula causa una despolarización de los puntos próximos de la membrana y, cuando se alcanza el umbral, aparece un nuevo potencial de acción. En los axones no mielinizados y en las fibras musculares este mecanismo hace que el potencial de acción se propague en todas direcciones a lo largo de la membrana plasmática desde el punto de origen. La velocidad de propagación, denominada **velocidad de conducción**, está determinada, entre otras variables, por la resistencia del citoplasma (resistencia axial: r_a). En las neuronas, los axones gruesos tienen un área de sección más grande y, por lo tanto, menos r_a , por lo que la velocidad de conducción es mayor. Los axones gruesos de los mamíferos están cubiertos con **mielina**, que es una envoltura constituida por la membrana celular de células gliales, interrumpida cada pocos milímetros por regiones que carecen de ella: **nodos de Ranvier**. La mielina actúa como aislante, de manera que aumenta mucho la resistencia de la membrana celular (y disminuye su capacitancia), impidiendo la difusión de corriente: favorece la transmisión de la despolarización pasiva que viaja por el axón. El potencial de acción sólo se produce en estos nodos, en donde hay una alta densidad de canales de Na^+ voltaje-dependientes, y se propaga de un nodo a otro de manera pasiva. A este tipo de conducción se le denomina **conducción**

saltatoria. En definitiva lo que se consigue es reforzar la amplitud del potencial de acción periódicamente. El axón mielinizado tiene dos ventajas respecto al que no lo está:

- aumenta mucho la velocidad de conducción (el proceso saltatorio se realiza a velocidades muy altas, mientras que el mecanismo del potencial de acción es relativamente lento).
- el impulso nervioso es menos costoso en términos de transferencia de iones. El intercambio iónico se realiza solamente en los nodos de Ranvier.

Características generales de las neuronas

Las neuronas o células nerviosas son las unidades básicas del encéfalo. El encéfalo es capaz de generar comportamientos tremendamente complejos porque tiene una gran cantidad de neuronas (alrededor de 86.000.000.000) que se comunican entre sí mediante conexiones específicas.

Estructura de una neurona

Una neurona tipo tiene cuatro regiones:

- **el cuerpo celular o soma:** igual que en el resto de las células, es el centro metabólico e integrador de información.
- **las dendritas:** parten del soma de manera arborescente. Sirven de principal aparato receptor de las señales procedentes de otras células nerviosas.
- **el axón:** es una prolongación tubular que se origina en una región especializada del soma, el **cono axónico** (en donde se inicia el potencial de acción). Es la unidad conductora de la neurona, transmitiendo los potenciales de acción que se generan en el cono axónico a distancias de entre 0,1 mm a 2 m. Suelen dividirse en varias ramas, llevando la información a lugares diferentes.
- **los terminales presinápticos:** el axón se divide cerca de su región distal en finas ramas que contactan con otras neuronas. El punto de contacto se denomina **sinapsis**, la célula que transmite la señal se denomina **neurona presináptica** y la que la recibe **postsináptica**. En la sinapsis química no existe contacto físico: hay un espacio de separación entre las dos neuronas denominado **hendidura sináptica**.

El neurólogo Santiago Ramón y Cajal estableció los principios fundamentales en la organización del sistema nervioso:

- **teoría neuronal:** las neuronas son las unidades básicas de señalización del sistema nervioso; cada neurona es una célula aislada, cuyas prolongaciones arrancan del cuerpo neuronal.
- **principio de la polarización dinámica:** en una célula nerviosa las señales eléctricas fluyen en una dirección predecible y constante, y sólo en ella. Esta dirección parte de los lugares receptores de la neurona (habitualmente dendritas y soma) y se dirige hacia la zona del cono axónico, en donde se origina el potencial de acción que se propaga unidireccionalmente a lo largo del axón hacia los terminales presinápticos.
- **principio de la especificidad de las conexiones:** las células nerviosas no se comunican entre sí de forma indiscriminada, ni forman redes aleatorias, sino que cada célula se comunica con dianas postsinápticas concretas, en sitios especializados de contacto sináptico.

Tipos morfológicos de neuronas

Con base en el número de prolongaciones que parten del cuerpo celular:

- **unipolares:** tienen una prolongación única que se puede dividir en muchas ramas, sirviendo una de ellas como axón. Carecen de dendritas que emerjan del soma. Están presentes en algunos ganglios del sistema nervioso autónomo.
- **bipolares:** Son células características sensoriales. Tienen un soma con dos prolongaciones: una dendrita que transporta la información de la periferia al soma, y un axón que conduce la información desde el soma hasta el sistema nervioso central.
- **multipolares:** son las predominantes en nuestro sistema nervioso. Poseen un axón y una o más dendritas que emergen de cualquier zona del cuerpo celular. Su forma y tamaño son muy variados.

Tipos funcionales de neuronas

- **sensoriales:** transmiten al SNC la información procedente de los receptores sensoriales periféricos.
- **motoras:** transmiten órdenes a los músculos.
- **interneuronas:** son las más numerosas, no son específicamente ni sensoriales ni motoras. Forman parte principal de la inmensa red neuronal del encéfalo. Dentro de estas existen células **de relevo o proyección**, que transmiten información entre regiones separadas del encéfalo; y células **de circuito local**, que tienen axones cortos y procesan la información en el interior de núcleos específicos.

La sinapsis

La comunicación entre las neuronas o entre las neuronas y las fibras musculares se realiza mediante la sinapsis. Cada neurona establece un promedio de 1000 conexiones, y recibe unas 10 000. En un encéfalo humano hay al menos 10^{14} conexiones sinápticas; más que estrellas en la Vía Láctea. La sinapsis puede ser

- axo-dendrítica
- axo-somática
- axo-axónica

Existen dos mecanismos básicos de sinapsis: eléctrica y química.

Sinapsis eléctrica

Existe una continuidad citoplasmática entre las células a través de canales proteicos especiales. Estos canales permiten el paso de corriente de carga positiva, despolarizando la neurona postsináptica. Si la despolarización excede el potencial umbral, los canales de la célula postsináptica activados por voltaje se abren y generan un potencial de acción.

Este tipo de transmisión es habitualmente bidireccional, muy rápido y sirve para transmitir señales despolarizadoras sencillas. Mediante este tipo de sinapsis se pueden conectar entre sí grupos de neuronas, dando lugar a una actividad sincronizada.

Sinapsis química

Es el tipo más común. Se precisa de un transmisor químico que lleve el mensaje de la neurona presináptica a la postsináptica. El impulso nervioso provoca la descarga de una sustancia, el **neurotransmisor**, desde los terminales de la neurona presináptica. Dicha sustancia difunde por la hendidura sináptica y se une a moléculas especiales de la membrana postsináptica llamadas **receptores**, provocando cambios en la permeabilidad a determinados iones (abriendo o cerrando canales).

Dependiendo de qué canales se activen se producirá una respuesta despolarizante o hiperpolarizante, lo cual determina que la sinapsis sea **excitatoria** o **inhibitoria**. Por lo tanto, las sinapsis químicas son más flexibles y tienden a producir pautas de mayor complejidad que las eléctricas. Este tipo de sinapsis posee **plasticidad**, que es importante para la memoria y para las funciones superiores del encéfalo. El sentido de la transmisión es siempre unidireccional, y existe un **retraso sináptico** de 0,3-1 ms.

Vamos a ver este proceso con un poco más de detalle:

Los terminales presinápticos contienen **vesículas sinápticas** que albergan moléculas de algún **neurotransmisor**. Existen diversos tipos de sustancias que actúan como neurotransmisores: acetilcolina (ACh), adrenalina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina, dopamina, serotonina, ácido glutámico (glutamato), aspartato, etc. La llegada de un potencial de acción al terminal presináptico origina la entrada de Ca^{2+} , y como respuesta a ello las vesículas se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido a la hendidura sináptica.

El neurotransmisor se une entonces a un **receptor** de la membrana postsináptica. El efecto de un neurotransmisor no depende de las propiedades químicas de éste, sino del tipo de receptor. Todos los receptores de neurotransmisores tienen dos características:

- son proteínas de membrana con una región en el exterior que reconoce a un tipo específico de neurotransmisor.
- ejercen una función efectora en la célula, promoviendo la apertura o cierre de canales iónicos.

Los receptores pueden activar los canales iónicos directa o indirectamente:

- **receptores ionotrópicos:** activan los canales directamente. Forman parte de una sola macromolécula que consta de un elemento para el reconocimiento y de un canal iónico. Un ejemplo de este tipo son los receptores de ACh en la unión neuromuscular. Este tipo de receptores produce efectos sinápticos rápidos, en sólo milisegundos, y se encuentran en circuitos neurales que precisan rapidez.
- **receptores metabotrópicos:** activan los canales indirectamente –como en el caso de la serotonina en las sinapsis del córtex cerebral. Son macromoléculas que están separadas de los canales iónicos sobre los que actúan. En este caso el proceso está mediado por los denominados **segundos mensajeros**. Este tipo de receptores produce efectos sinápticos que tardan segundos o incluso minutos en generarse. Son utilizados para modificar la excitabilidad neuronal durante largo tiempo, modificando conductas, etc.

La activación de los canales iónicos produce una despolarización o una inhibición de la neurona postsináptica. Es importante tener en cuenta que estos efectos dependen del tipo de receptor y no del tipo de neurotransmisor (un mismo neurotransmisor puede activar receptores diferentes). En las sinapsis excitatorias se producen **potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS)**, y en las inhibitorias **PIPS**. Estos son **potenciales locales**, que se transmiten de forma pasiva por la membrana. Un solo PEPS no suele ser suficiente para dar lugar a un potencial de acción (o sea, es subumbral), normalmente lo que ocurre es una sumación de varios PEPSs. Una misma neurona recibe continuamente muchos PEPS y PIPS, procedentes de una o más sinapsis. Se puede producir tanto **sumación temporal** (varios PPSs procedentes de una sinapsis) como **sumación espacial** (varios PPSs procedentes de varias sinapsis). Si en algún momento se alcanza el umbral, se produce un potencial de acción que iniciará su viaje por el axón.

Para la próxima clase debes:

- leer el texto y tratar de comprenderlo.
 - buscar en la red simulaciones/animaciones que expliquen el potencial de acción.
 - ser capaz de describir los procesos que tienen lugar en una sinapsis química.
 - diferenciar correctamente entre las propiedades de una sinapsis eléctrica y una sinapsis química.
-