

Capítulo 10 parte 1/3

10.1 LOS TEJIDOS EXCITABLES

Si usted esta caminando descalzo por la playa y pisa una colilla de cigarrillo encendida, lo habitual es que retire rápidamente el pie, sienta el dolor tan típico de la quemadura, grite ¡ay! y mentalmente insulte a quien dejo eso allí. Todo esto ocurre, naturalmente, por conducción de la información (la sensación de quemadura) a través de vías nerviosas y su procesamiento en el sistema nervioso central (cerebro y medula espinal). Se puede separar, si se quiere, el proceso en dos: un acto involuntario, reflejo, de retirar el pie, sin intervención del cerebro, y la percepción de quemadura, con su consecuente respuesta emotiva, ahora si con participación cerebral. Mientras que una respuesta hormonal llega a las células blanco, viajando por vía sanguínea, segundos o minutos después de que se haya producido el estímulo y la liberación de las moléculas de la hormona por la glándula de secreción endocrina, el viaje del pie a la medula y de la médula a los músculos de la pierna se hace, por vía nerviosa, en fracciones de segundo. Aunque varia de acuerdo al tipo de fibra nerviosa involucrada, se puede tomar, como promedio, una velocidad de conducción en un nervio en alrededor de 30 metros por segundo (s), de modo que para llegar del pie a la medula en el ámbito de la 5a. vértebra lumbar (1 metro aproximadamente) se requerirán 0,033 s. Si bien es muy fácil y cómodo asimilar nervios con cables eléctricos, hay que recordar que allí la conducción se hace a la velocidad de la luz ($3 \cdot 10^8$ m/s) y que un 1 metro sería recorrido en 3,3 nanosegundos, cosa que, por el momento, esta reservada a los robots o como se veía años atrás, el hombre nuclear” de la televisión.

INDICE. Parte 1	Páginas
10.1 LOS TEJIDOS EXCITABLES	1
10.2 EL POTENCIAL DE ACCION: LOS HECHOS	3
10.3 LOS PERIODOS REFRACTARIOS ABSOLUTO Y RELATIVO	
- Microelectrodos	4
- Voltímetro de alta impedancia	4
- Osciloscopio de rayos catódicos...	6
-- El cicuito de registro	7
- La ley del todo o nada	9
10.4) LAS FASES DEL POTENCIAL DE ACCIÓN Y LOS POST- POTENCIALES	10

Volviendo al cigarrillo y el pie, retirar el pie y la pierna es, como se dijo, un acto involuntario en el que participa un **arco reflejo** formado por un **transductor** (T) (Fig. 10.1) ubicado en la piel del pie, las fibras nerviosas **aférentes** del nervio plantar, rama del tibial, rama del ciático. Estas son fibras sensitivas que provienen de **neuronas** unipolares ubicadas en el **ganglio dorsal** de la raíz L5 y que, en la médula, hacen **sinapsis** con otras neuronas (**interneuronas**), para llegar a las neuronas motoras de la raíz anterior y, por fibras **eferentes** del nervio ciático y femoral, llegar a otra sinapsis, la **unión neuromuscular** y a los músculos de la pierna y el pie. En este arco han participado estructuras muy diversas, pero que reúnen la característica común de ser **tejidos excitables**. Veremos que este nombre se reserve a los tejidos que responden a un estímulo con un PA

El reflejo que se ha descrito es llamado reflejo de retracción y ocurre sin intervención del cerebro, como lo demuestra el experimento clásico de seccionar un sapo en dos y sumergir una de las patas en ácido: la pata se retraerá rápidamente y permanecerá retraída un cierto tiempo. En su caso, será por vías ascendentes, diferentes a las del simple arco, que la información llegará al cerebro y usted tendrá la sensación de quemadura.

Esto que se acaba de hacer es simplemente una descripción del arco reflejo pero no nos dice nada sobre **cómo** ocurren las cosas. El transductor es una estructura capaz de transformar una forma de energía en otra. En este caso, de calórica a nerviosa. Como producto de la transducción se genera PA (Fig. 10.2) que, a su vez, genera otro potencial de acción, que a su vez genera otro y otro a lo largo de las fibras nerviosas, propagándose hasta llegar a la primera **sinapsis** medular. Allí el potencial de acción no puede pasar directamente a la próxima neurona, pero promueve, en el **botón presináptico**, la liberación de un **neurotransmisor** (NT) que producirá, ahora sí, un PA en la **estructura postsináptica**. El potencial generado se propagará hasta alcanzar otra sinapsis en el asta posterior de la médula. Allí habrá una nueva liberación de

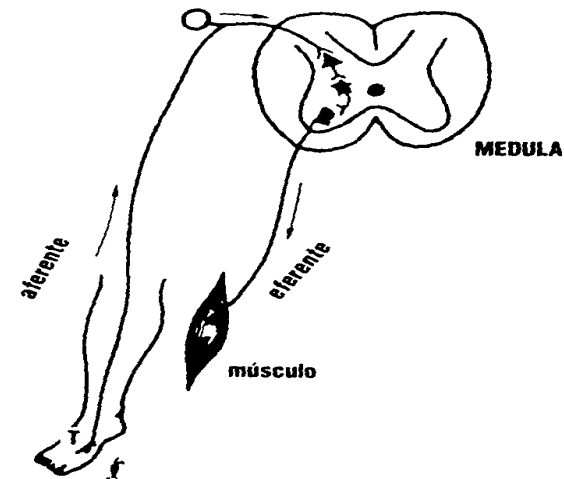


FIG. 10.1: EL CALOR DE UN CIGARRILLO INICIA UN REFLEJO DE RETRACCION A PARTIR DE UN TRANSDUCTOR (T) UBICADO EN LA PIEL

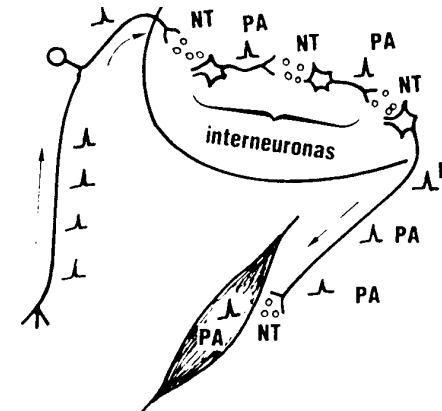


FIG. 10.2: PROPAGACION DEL IMPULSO NERVIOSO POR MEDIO DE POTENCIALES DE ACCION (PA) Y LIBERACION DE NEUROTRANSMISORES (NT) A LO LARGO DEL ARCO REFLEJO. EL PA EN EL MUSCULO DETERMINA SU CONTRACCION.

neurotransmisor, un nuevo potencial de acción, nueva conducción y luego de pasar por varias sinápsis, se llegará a la neurona motora del asta anterior. Allí habrá un nuevo PA que genera más PA y la conducción de impulso nervioso en la **unión neuromuscular**, la sinápsis que vincula el nervio con el músculo. El PA provoca allí la liberación del NT en el botón presináptico que determina la generación de otro PA, ahora en el músculo. Este potencial se propaga por el **retículo sarcoplásmico** y determina la liberación del ion calcio, con lo que se pondrá en marcha el mecanismo de la contracción muscular (se verá en el Cap.12)

Como se ve, hay muchos pasos y muchos procesos que hay que entender, pero hay algo que es común al nervio, a la sinápsis y al músculo y que es la base de este complejo mecanismo: **el potencial de acción**, la propiedad de las **células excitables**.

10.2 EL POTENCIAL DE ACCION, LOS HECHOS

1) Cómo se registra un potencial de acción. El PA es un cambio en la diferencia de potencial que existe, normal y espontáneamente, a través de la membrana celular entre el intra y el extracelular en las células excitables. Esta diferencia de potencial no es mas que el potencial de membrana (V_m) que ya conocemos y que en estas células se llama **potencial de reposo**. El **cambio en el potencial**, el PA, como se ve en la figura 10.3, ocurre como respuesta a un **estímulo** y es **rápido, breve transitorio** y de un valor del orden de los milivoltios (**mV**). Por estas características se necesita, para verlos y medirlos, contar con dos elementos que ya señaláramos para las células no-excitables: a) **microelectrodos**, b) un **voltímetro de alta impedancia** y c) algo nuevo, que se necesita para células excitables: un **osciloscopio**

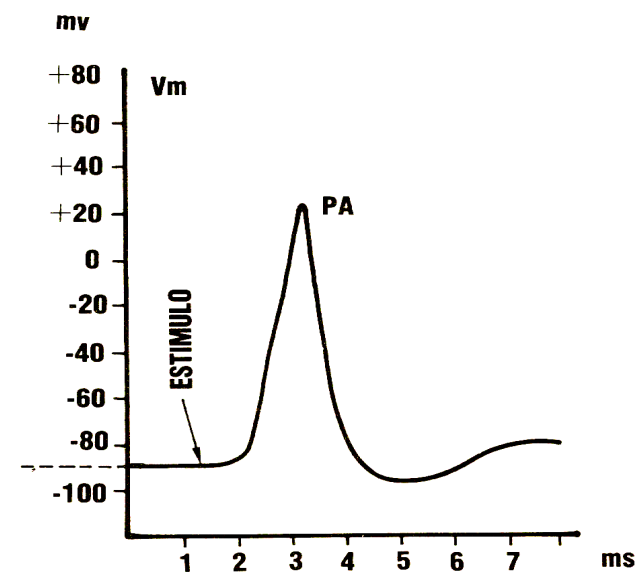


FIG. 10:3 EL POTENCIAL DE ACCION A CONSECUENCIA DE UN ESTÍMULO. HAY UN CAMBIO RÁPIDO Y TRANSITORIO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA (V_m) DE UNA CELULA EXCITABLE

a) Microelectrodos. Por lo general se usan micropipetas formadas por un tubo de vidrio de unos pocos milímetros de diámetro con la punta estirada y adelgazada por calor hasta un diámetro de $0,5 \mu\text{m}$. Se llenan de una solución conductora como el KCl 3 mol/L. Debe entenderse que estos electrodos deben penetrar en el interior de células que tienen diámetros del orden de los micrómetros ($700 \mu\text{m}$ en el axón gigante del calamar, $130 \mu\text{m}$ en una fibra muscular del músculo sartorio de la rana, $40 \mu\text{m}$ en una fibra de músculo esquelético de gato, 3 a $30 \mu\text{m}$ en una fibra de un nervio mielínico de sapo o menos de $10 \mu\text{m}$ en una fibra de nervio safeno de gato) por lo que deben ser de punta delgada, muy afilada y que se manejarán con micromanipuladores bajo microscopio.

b) Voltímetro de alta impedancia. Un voltímetro es un dispositivo como muestra la Fig. 10.4. En este caso se está midiendo el voltaje de una pila de linterna. La diferencia de potencial de la pila (1,5 V) hace pasar una cierta corriente eléctrica (i) que mueve la aguja del voltímetro.

El valor de esa corriente está dado por la resistencia del voltímetro (R_v) y por la resistencia interna de la pila (R_p). Imaginemos que $R_v = 15000 \text{ ohm}$ y $R_p = 1 \text{ ohm}$. Como R_v y R_p están en serie, la resistencia total R_t será de 15001 ohm y la corriente que pasa por el circuito será:

$$i = \frac{V}{R_v + R_p} = \frac{1,5 \text{ V}}{15001 \text{ ohm}} = 9,99 \cdot 10^{-5} \text{ A}$$

¿Qué diferencia de potencial hay entre los extremos de la resistencia del voltímetro y qué diferencia de potencial hay en la resistencia de la pila mientras se está haciendo la lectura? El voltaje en R_v (V_v) será:

$$V_v = i \cdot R_v = 9,99 \cdot 10^{-5} \text{ A} \cdot 15000 \text{ ohm} = 1,4985 \text{ V}$$

El voltaje en la pila (V_p) será: $V_p = i \cdot R_p = 9,99 \cdot 10^{-5} \text{ A} \cdot 1 \text{ ohm} = 9,99 \cdot 10^{-5} \text{ V} = 0,99 \mu\text{V}$

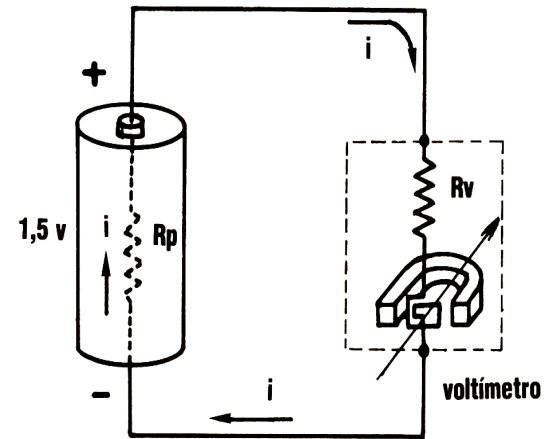


Fig. 10.4 EL VOLTAJE DE UNA PILA SE MIDE HACIENDO PASAR UNA CORRIENTE (i) POR UN VOLTÍMETRO DE RESISTENCIA INTERNA R_p . LA EXACTITUD DE LA MEDIDA DEPENDE DE LA RELACION R_v/R_p

Esto, en la jerga eléctrica, se resume diciendo que prácticamente todo el voltaje "cae" en el voltímetro y nada en la pila, de modo que voltímetro lee correctamente el voltaje de la pila. Veamos ahora que pasaría si la pila tuviera 1,5 V pero con una resistencia interna de 1 Mohm (1 megaohm = 10^6 ohm):

$$R_t = R_v + R_p = 15000 \text{ ohm} + 10^6 \text{ ohm} = 1015000 \text{ ohm}$$

$$I = \frac{1,5 \text{ V}}{1015000 \text{ ohm}} = 1,478 \cdot 10^{-6} \text{ A}$$

En el voltímetro caerán

$$V_v = i \cdot R_v = 1,478 \cdot 10^{-6} \text{ A} \cdot 15000 \text{ ohm} = 0,022 \text{ V}$$

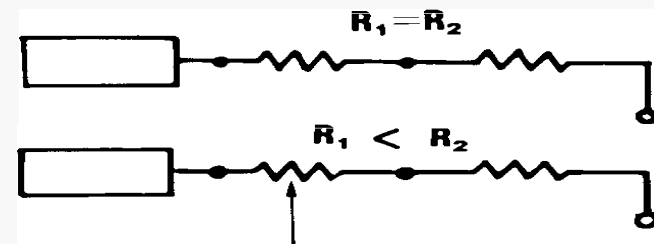
Y en la pila caerán

$$V_p = i \cdot R_p = 1,478 \cdot 10^{-6} \text{ A} \cdot 10^6 \text{ ohm} = 1,478 \text{ V}$$

Ahora diremos que prácticamente todo el voltaje cae en la pila y nada en el voltímetro, por lo que el voltímetro está leyendo **incorrectamente** el voltaje de la pila. Esto es lo que pasa cuando se quiere medir el voltaje en las fibras musculares y nerviosas: la resistencia de la membrana celular y de los microelectrodos usados es del orden de los 10 a 50 Mohm. Hay que usar, **obligatoriamente**, voltímetros con alta resistencia para que la lectura sea correcta. ¿Cuál es, entonces, el voltímetro **ideal**? Pues aquel que tiene una resistencia interna infinita, en el que se mida un voltaje sin que circule corriente por el voltímetro. Esto es, por supuesto, un concepto teórico, pero electrónicamente se logran voltímetros (**amplificadores**) con R_v mayores a 10^{12} ohm y por donde circulan corrientes del orden de los picoamperes (10^{-12} amperes). El término **alta impedancia** se usa para indicar que esa alta resistencia no sólo existe para corriente continua sino también para cambios rápidos de potencial (Ver la Nota Aparte: QUE ES UN AMPLIFICADOR)

QUE ES UN AMPLIFICADOR

Todos hemos usado un **amplificador** para escuchar música grabada en una cinta o disco y la idea es aumentar la magnitud de la **señal**, en este caso la proveniente de la cabeza reproductora. La base de un amplificador es la existencia de una **fuerza de poder** (pilas o rectificadores que produzcan corriente continua) y una **resistencia** que pueda ser modificada por efecto de la señal.



Si en la figura superior hay una V de 10 V y la resistencia total de 100.000 ohm, la corriente que pasa es de 0,1 mA. En la primera resistencia caen 5 V y en la segunda también 5 V. Ahora, en la de abajo, una señal de 10 mV "entra" en la resistencia de izquierda y hace que esa resistencia caiga a 10.000 ohm. La corriente será de $10 \text{ V} / 60.000 \text{ ohm} = 0,166 \text{ mA}$ y en la primera resistencia habrá un ΔV de 0,166 V y en la segunda un ΔV de 9,834 V. Ese **cambio** en la diferencia de potencial de la segunda resistencia se puede registrar, enviar a una corneta o a cualquier otro sistema. Lo importante es que es casi 1000 veces mayor que el voltaje de la señal y eso es amplificación. La resistencia que se modifica con la señal es un transistor o cualquiera de los dispositivos electrónicos existentes.

c) **Osciloscopio de rayos catódicos:** Para registrar el potencial de membrana de una célula no-excitable o el potencial de célula excitable, pero **en reposo**, bastaría conectar el voltímetro de alta impedancia a un registrador mecánico, con un papel que mueva a velocidad constante y una plumilla con tinta. Para **potenciales de acción** esto no es posible ya que el cambio de potencial es rápido y breve y el simple roce de las partes del registrador harían imposible un registro fiel. El **osciloscopio rayos catódicos** consta de un tubo al vacío, una fuente de electrones acelerados y una pantalla de fósforo (Fig. 10.5). El haz de electrones produce un punto luminoso en la pantalla que puede moverse hacia arriba o abajo, hacia la derecha o la izquierda gracias a las placas de deflexión vertical y horizontal. Como los electrones tienen carga negativa, dándole un voltaje positivo a la placa superior (**a** en la Fig. 10.5) el haz y el punto se irán hacia arriba, hacia la derecha si la placa positiva es la **d**, etc. Lo habitual es que las placas de deflexión horizontal estén conectadas a un circuito electrónico que lleva el haz de izquierda a derecha y lo devuelve automáticamente rápidamente de derecha a izquierda. Esto se llama **barrido** del osciloscopio y se puede comparar con el movimiento del papel en un registrador: para registrar un fenómeno rápido: el barrido debe tener una alta velocidad, ser rápido. La **señal** proveniente del amplificador se conecta a las placas de deflexión vertical de modo que el movimiento hacia arriba y hacia abajo será una medida del voltaje y el movimiento horizontal una medida del tiempo. La ventaja del osciloscopio es que no hay partes mecánicas, no hay inercia y el registro es fiel. Un problema frecuente es como dejar un documento, un verdadero registro en papel, de lo que ocurre en pantalla. Los osciloscopios actuales tienen memoria de pantalla, un sistema electrónico que fija, graba, lo que se mostró en la pantalla. Esta imagen "congelada" se puede fotografiar, registrar o grabar fácilmente.

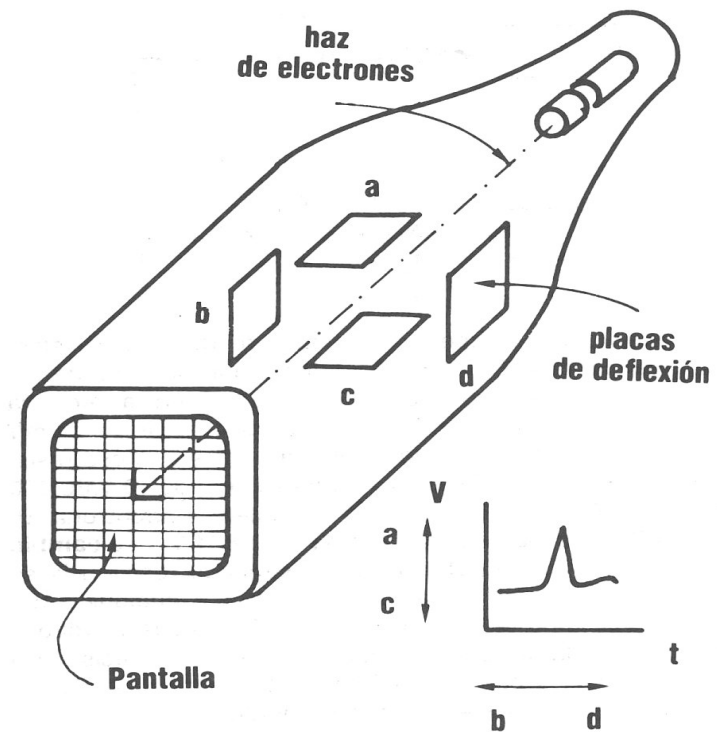


Fig. 10.5 OSCILOSCOPIO DE RAYOS CATÓDICOS USADO PARA REGISTRAR UN PA (Explicación en el texto)

- El circuito de registro

Con el microelectrodo montado en su micromanipulador, el voltímetro y el osciloscopio se arma, con cables, el circuito que muestra la Fig. 10.6. El circuito se cierra con un electrodo extracelular que, como ya se señaló en el Cáp. 2, esta siempre conectado a tierra y será tornado como referencia o potencial cero. En la platina del microscopio está nuestra preparación. Se trata, por lo general, de trozos de nervio o de músculo y, como tales, están formados por cientos de axones o de fibras musculares. Para medir el potencial de acción hay que poner un electrodo en el interior de un axón o una fibra y el otro en el extracelular, por lo general una solución Ringer en la que la preparación esta sumergida. Aunque estas estructuras se ven al microscopio, solo es necesario ir, lentamente, bajando el microelectrodo hasta que su punta entre en contacto con a solución externa. Entre este electrodo y el electrodo de referencia ese leerá, en el osciloscopio, una diferencia de potencial de 0, ya que ambos están en la misma solución. Seguimos ahora moviendo el micromanipulador hasta que la punta de la pipeta perfore la membrana celular. Será muy fácil ver cuando esto ocurre ya que, en ese momento, el potencial leído en el osciloscopio salta de 0 mV al potencial de membrana (V_{reposo}) (Fig. 10.7) que es de -60 a 90 mV, de acuerdo al tipo de célula. Si no hacemos nada mas, el potencial queda estable en ese valor y diremos que ese es el **potencial de reposo** de esa célula excitable. Si aplicamos a la célula un estímulo y este es de suficiente magnitud, aparecerá en la pantalla del osciloscopio el potencial de acción. Pasado ese PA, el potencial de membrana regresa al potencial de reposo y se puede disparar otro potencial de acción.

2) Cómo se dispara un potencial de acción

Para que se dispare un potencial de acción tiene que haber un

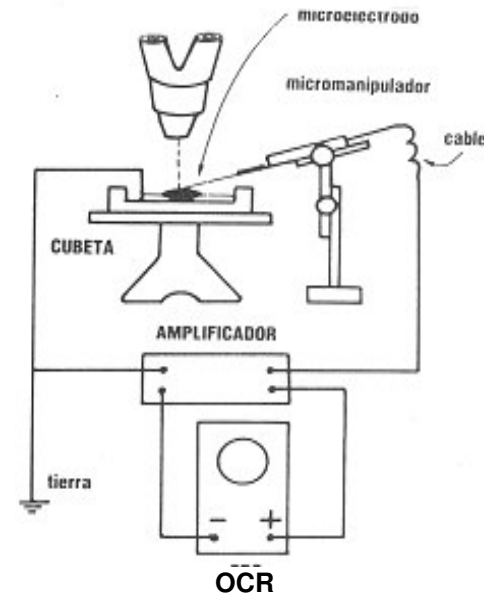


Fig: 10:8. EL CIRCUITO DE REGISTRO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA USANDO UN MICROELECTRODO QUE PENETRA EN EL IC, MIENTRAS EL OTRO ELECTRODO PERMANECE EN EL EC Y CONECTADO A TIERRA (OCR: osciloscopio de rayos catódicos)

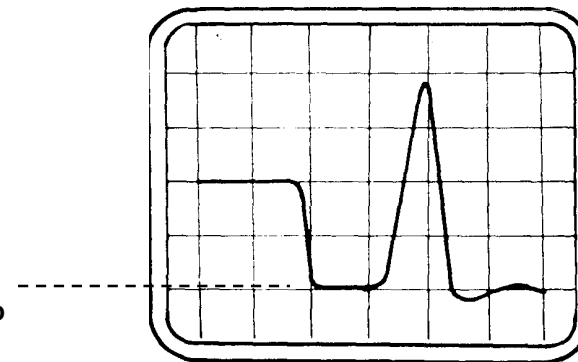


Fig. 10.7 PANTALLA DE OCR. EL PRIMER SALTO ES EL V_{reposo} Y DESPUÉS APARECE EL PA SI HUBO UN ESTÍMULO SUFICIENTE.

mecánico, sonoro, lumínico, químico o eléctrico de acuerdo al tipo de fibra y de transductor fisiológico. Lo importante es que ese estímulo disminuya en un cierto valor la amplitud del potencial de reposo, que lo lleve de, **por ejemplo**, de -90 mV a -60 mV. Esto es una **despolarización**, ya que está acercando el potencial de reposo al valor cero.

De todos los tipos de estímulos señalados el más fácil de usar, en condiciones experimentales definidas, es el eléctrico, ya que se pueden regular, usando un **estimulador**, variables como voltaje, intensidad y tiempo (Ver la Nota Aparte: ¿LOS ESTIMULOS ELECTRICOS SON VOLTAJE, INTENSIDAD O CARGAS?).

Para aplicar un estímulo eléctrico se necesita otro electrodo que "inyecte" corriente a la fibra. En la Fig. 10.8 se ve este otro electrodo, llamado de **estimulación** (E). En el panel a) de la figura no hay paso de corriente por E y el electrodo de registro (R) solo lee el potencial de reposo (V_{reposo}), que se ve en el osciloscopio como un trazo horizontal. Si ahora se hace pasar por E una corriente de modo que la punta del electrodo intracelular sea (+) (panel b), habrá un pasaje de corriente del IC al EC a través de la membrana. Como la membrana tiene una cierta resistencia, mientras la zona cercana a la punta del electrodo E en el lado IC es (+), la zona cercana a la punta del microelectrodo, pero en el lado EC, es ahora (-). Como el interior celular es, en reposo, negativo, esta disposición hace que el potencial, en ese lugar, se haga **menos negativo** y la membrana se **despolarice**. Eso se ve en la pantalla del osciloscopio como un escalón hacia arriba que dura lo que dura el estímulo. Al interrumpirse el estímulo el potencial vuelve al potencial de reposo. Si se invierte el sentido de la corriente inyectada y la punta del microelectrodo se hace negativa, la membrana se **hiperpolariza**, se aleja del valor cero. También aquí el potencial vuelve al valor del potencial de reposo cuanto se interrumpe el estímulo.

Esta despolarización o hiperpolarización por el pasaje de una corriente podría también aplicarse a una célula del epitelio renal o intestinal, una célula no-excitante y nunca obtendremos un PA. ¿Cuándo aparece, entonces, la respuesta de una célula muscular o nerviosa? Imaginemos una célula excitable que es **despolarizada** con un **pulso** de corriente i que hace que su potencial pase de -90 mV a -80 mV. Luego otro i que lo lleve

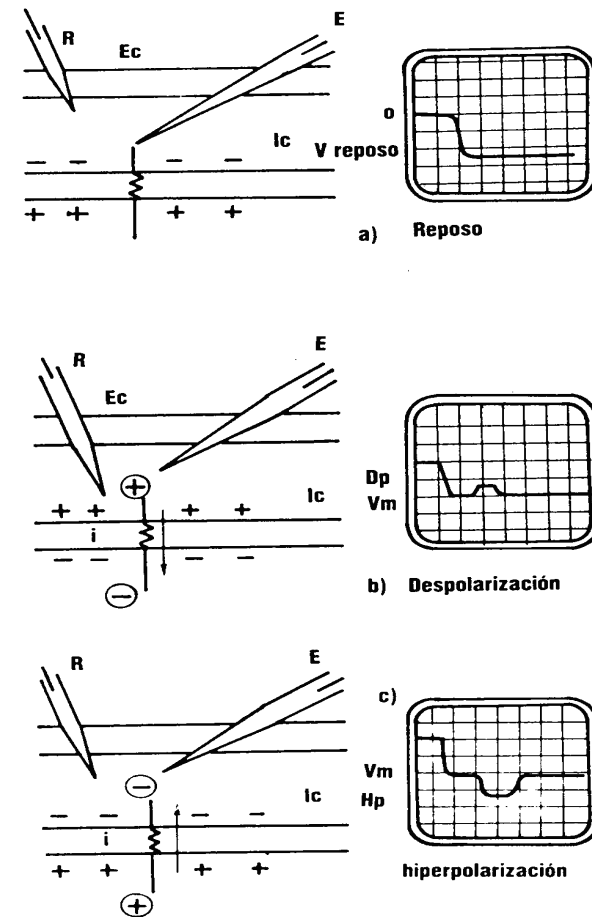


FIG. 10.8 UTILIZACIÓN DE 2 ELECTRODOS E: ELECTRODO DE ESTIMULACIÓN ; R: ELECTRODO DE REGISTRO; Ec: EXTRACELULAR; Ic: INTRACELULAR a) SE REGISTRA EL POTENCIAL DE REPOSO; b) POR E SE INYECTA UN PULSO DESPOLARIZANTE SUBUMBRALE; c) POR E SE INYECTA UN PULSO HIPERPOLARIZANTE

de -80 mV a -70 mV y luego otro de -70 mV a -60 mV (Fig. 10.9).

¿Que diferencia hay entre ellos? Los dos primeros despolarizaron, pero no dispararon el potencial de acción. El tercero sí disparó el potencial de acción porque, se dice, supero **el potencial umbral**. Los potenciales entre -90 mV y -70 mV son **subumbrales** y lo que ocurre allí es lo mismo que ocurriría en cualquier circuito con una resistencia y un capacitor. (Fig. 10.0)

Cuando el potencial de membrana esta, por efecto de nuestro estímulo, entre -69 mV y -60 mV aparece un fenómeno totalmente nuevo: bruscamente el potencial de la membrana celular se acerca a cero, lo supera, se hace positivo, llega, en este ejemplo, a unos +20 mV y, sin que nosotros hagamos nada, el ascenso se interrumpe y el potencial vuelve a su potencial de reposo. Todo ese proceso dura, dependiendo del tipo de célula excitable, entre 2 y 200 milisegundos.

Debe entenderse que los valores, en milivoltios, que se han dado para el potencial de reposo y el potencial umbral son solo ejemplos. Hay distintos valores para distintas células y, aun en una misma célula, las condiciones externas e internas de la célula, en especial las concentraciones y permeabilidades iónicas, pueden hacer variar el potencial de membrana y el umbral.

Es importante señalar que no hay "umbral" para los estímulos hiperpolarizantes: cualquiera sea su magnitud, en músculos y nervios nunca disparan un potencial de acción.

3) La ley del "todo o nada" en el potencial de acción

Es importante señalar que no hay "umbral" para los estímulos hiperpolarizantes: cualquiera sea su magnitud, en músculos y nervios nunca disparan un potencial de acción.

Para una célula excitable determinada, colocada en condiciones experimentales definidas y constantes, el potencial de acción es una **respuesta estereotipada**. Eso quiere decir que, alcanzado el potencial umbral, la respuesta, el PA siempre es el mismo.

En el ejemplo del párrafo anterior, cuando el estímulo hizo, b) que el potencial de membrana llegará a -60 mV, apareció un potencial de acción con una **amplitud** de (-90 mV a +20 mV) = 110 mV. Si el estímulo hubiera hecho que el potencial de membrana pasara de -90 mV a -50 mV igual se hubiera disparado un potencial de acción de 110 mV de amplitud, medido desde el potencial de reposo al pico del potencial de acción.

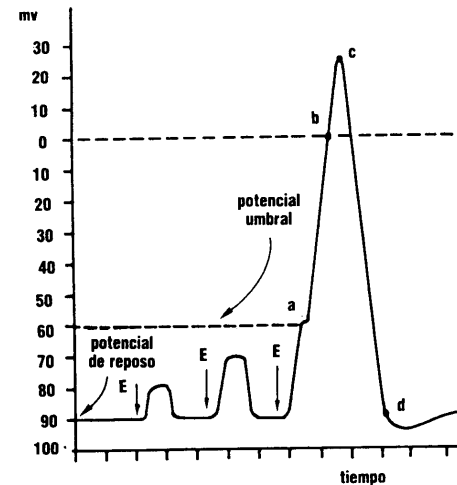


FIG 10.9: LOS ESTIMULOS (E) PUEDE LLEVAR EL POTENCIAL DE MEMBRANA AL POTENCIAL UMBRAL Y PROVOCAR LA APARICION DEL POTENCIAL DE ACCION. a, b, c, d: FASES DEL POTENCIAL DE ACCION (Explicación en el texto)

En ese caso hubiéramos dicho que el estímulo es **supraumbral**, pero la respuesta es la misma. El ejemplo clásico para explicar esta ley es el disparo de una pistola. En una pistola cuando se oprime el gatillo la bala sale siempre con la misma velocidad, independientemente de si se oprimió el gatillo con fuerza y rabia o se lo oprimió suavemente. Claro que hay que superar el umbral, la transición entre disparo y no disparo.

Es por eso que se dice que el PA cumple con la ley del todo o nada: ocurre con toda su amplitud o no ocurre. En pocas palabras, un estímulo, si supera el umbral, dispara, una **respuesta** de la membrana, el potencial de acción. Siguiendo el ejemplo de la pistola, en la bala hay una carga de pólvora y un fulminante que hace explotar la pólvora, que ya está allí. En la célula excitable ya está allí el potencial de reposo, producto de las distintas permeabilidades iónicas y las bombas, en especial la de Na^+ .

4) Las fases del potencial de acción y los post-potenciales

Si bien, como se ve en la Fig. 10.10 la forma, duración y amplitud del PA cambia en las distintas células excitables, pero, volviendo a la Fig. 10.9, en ascenso o despolarización (de a hasta b) en la que el potencial va desde el potencial de reposo hasta el potencial 0. Después hay una fase llamada (en inglés) **overshoot o sobrepaso** (de b a c) y le sigue una fase de descenso o repolarización todas se puede observar una fase de descenso o despolarización,

En las células ventriculares cardíacas hay una meseta en la zona positiva del PA, antes de comenzar la repolarización propiamente dicha.

En las neuronas motoras el PA es seguido por un **post-potencial hiperpolarizante** ya que el potencial no vuelve exactamente al valor del potencial de reposo si no que se pasa, se hace aún más negativo, para llegar más tarde al valor de reposo (Fig. 10.11a) En otras células, como las del músculo esquelético (10.11b) la pendiente de descenso del PA es menos pronunciada y llega al potencial original con un cierto retraso

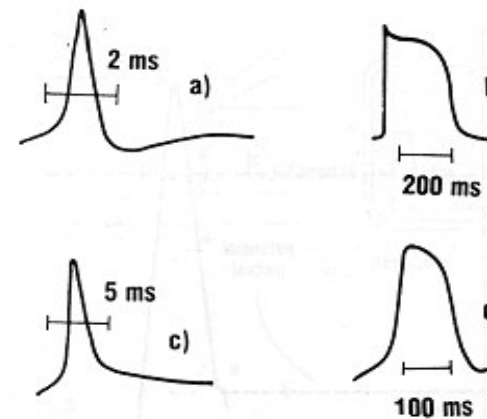


FIG. 10.10 DIFERENTES TIPOS DE POTENCIALES DE ACCIÓN a) PA EN EL AXÓN GIGANTE DE CALAMAR. b) PA EN UNA FIBRA VENTRICULAR DE PERRO; c) PA EN UNA FIBRA DE MÚSCULO SARTORIO DE RANA, d) PA DEL NÚDULO AURICULO-VENTRICULAR DE PERRO

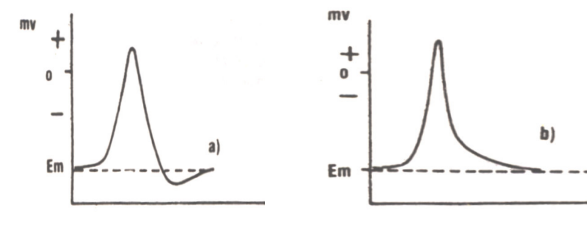


FIG.10.11 a) PA CON POSTPOTENCIAL b) CON REPOLARIZACIÓN PROLONGADA

10.3 LOS PERIODOS REFRACTARIOS ABSOLUTO Y RELATIVO

No se debe perder de vista que estos potenciales de acción están siendo estudiados porque son la base de la conducción de los impulsos nerviosos en axones, dendritas, sinapsis y músculos. La pregunta fundamental es: ¿cuántas veces en un segundo o en un minuto se puede repetir un potencial de acción? De eso dependerá como la información llega y es procesada. En la Fig. 10.12 hay 5 casos de estimulación repetida en un axón en a) hay 2 estímulos de igual voltaje separados por 10 ms y se observan 2 potenciales de acción, indicando que el primer estímulo disparo el potencial de acción, la fibra se repolarizo, paso el postpotencial y el segundo estímulo provoco otro potencial de acción. En b) hay 2 estímulos iguales, pero separados por 2 ms y se observa una sola respuesta. Eso quiere decir que el primer estímulo provoco la respuesta habitual, pero que la segunda quedó **bloqueada**: Alego a la fibra pero no pudo obtener la respuesta. Se dice que el segundo estímulo encontró al axón en su **periodo refractario**. En c) se repite la experiencia con 2 estímulos separados por 2 ms pero teniendo el segundo estímulo un valor doble al del primero: se obtiene otra vez 2 respuestas. Esto se interpreta diciendo que el segundo estímulo habría encontrado a la fibra en un **periodo refractario relativo**, ya que con un estímulo de mayor intensidad fue posible disparar el potencial de acción. Ahora en d) se envían dos estímulos iguales, pero separados por menos de 1 ms: hay una sola respuesta. Luego, en e) se envían, también con 1ms de separación, dos estímulos, siendo el segundo mayor que el primero: hay una sola respuesta, indicando que la fibra esta en el periodo refractario absoluto

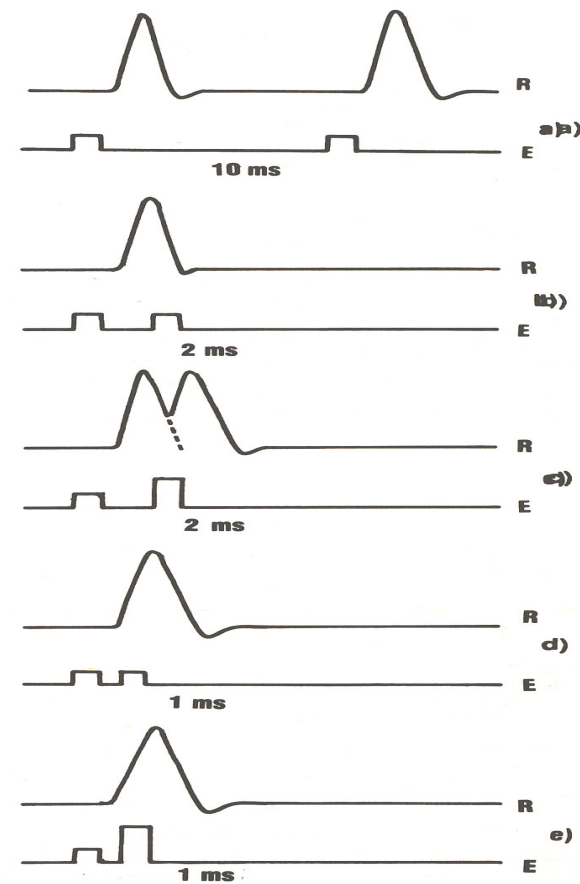


FIG. 10.12 DETERMINACION DE LOS PERIODOS REFRACTARIOS CON PULSOS SUCESIVOS. (R: registro; E: estimulación. Explicación en el texto.

En la Fig. 10.13 se muestra con qué fases del PA coinciden el periodo refractario absoluto (PRA) y el relativo (PRR). Un segundo disparo no tendrá efecto, no producida un nuevo PA, si cae en la mayor parte de las fases de ascenso y repolarización. Se provoca un PA si el segundo estímulo cae en el final de la repolarización o en el postpotencial.

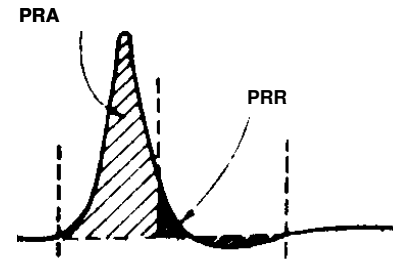
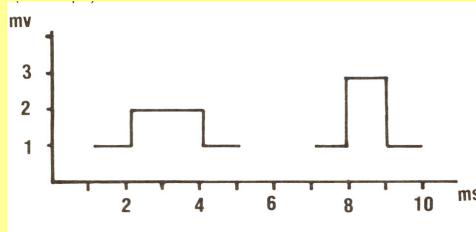


FIG. 10.13 RELACION ENTRE LOS PERIODOS REFRACTARIOS Y LAS FASES DEL POTENCIAL DE ACCION

LOS ESTIMUOS ELECTRICOS: ¿VOLTAJE, INTENSIDAD O CARGAS?

En todo este texto se ha señalado que para lograr una despolarización de la membrana de una célula excitable se necesitaba que el potencial de reposo se haga menos negativo y que eso se logra "pasando" una corriente. Lo que habitualmente se ha enviado, usando el dispositivo electrónico llamado **estimulador**, es un **pulso cuadrado**. Como se ve en la figura, un pulso cuadrado es una variación brusca de voltaje que se mantiene durante un cierto tiempo. Con el estimulador se pueden variar a voluntad el voltaje y la duración (el tiempo).



En la figura de la izquierda el pulso fue de 0,1 V con una **duración** de 2 ms y en el de la derecha el pulso fue de 0,2 V con una duración de 1 ms. Lo interesante es que si el primer pulso produjo una despolarización **umbral**, la segunda también la produce. Se puede reducir, también reducir el voltaje a la mitad y aumentar la duración al

$$V \cdot t = k \quad \text{también} \quad I \cdot R \cdot t = k \quad (\text{constante}) \quad \text{y como} \quad i \cdot t = q \quad (\text{carga}) \quad \text{resulta que} \quad q \cdot R = k$$

Esto quiere decir que para una determinada resistencia de membrana, para producir una despolarización umbral hay que depositar un cierto **número de cargas** en la membrana. Si el voltaje, que es lo que regulamos con el estimulador, es pequeño, el tiempo que dure el estímulo deberá ser largo y viceversa.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAP. 10 – CONTINUA PARTE 2

Capítulo 10 parte 2/3

10.4 EL POTENCIAL DE ACCION: LA EXPLICACION ELECTRICA

Lo que hemos visto hasta aquí es el relato de los hechos experimentales. Ahora corresponde explicar por qué esos hechos ocurren. Para no repetir conceptos, el estudiante debe, en este momento, leer los siguientes temas del Capítulo 2 de este manual, que son:

- Movimiento de iones por fuerzas eléctricas
- Potencial y energía eléctrica
- Carga eléctrica de un mol de iones
- Flujo por gradiente eléctrico y concentración iónica
- Las diferencias de potencial eléctrico en las membranas biológicas.
- Potenciales de difusión
- Equilibrio y potencial electroquímico.
- Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio.
- Determinación de la existencia o no de mecanismos activos
- La Nota Aparte: el potencial de membrana y la ecuación de Goldman.

Con estos conceptos frescos, podemos tratar de entender lo que ocurre con cada uno de los iones durante el potencial de acción de una célula excitable que, como sabemos, es básicamente lo mismo que ocurre en una célula no excitable.

a) Ion sodio: hay un gradiente de concentración y un gradiente eléctrico que favorece la entrada de Na^+ a la célula,

INDICE. Parte 2	Páginas
10.4 EL POTENCIAL ACCION: LA EXPLICACION ELECTRICA	1
Las conductancias iónicas durante el potencial de reposo	5
Análisis del posible cambio del Preposo debido a cambios en la conductancia al Na^+ , K^+ Cl^-	6
Análisis de los cambios de conductancia durante el potencial de acción	7
10.5 EL POTENCIAL DE ACCION: LA EXPLICACION BIOQUIMICA, LOS CANALES DE Na^+ y K^+	12

siendo la permeabilidad de la membrana al Na⁺ muy baja. El potencial electroquímico de equilibrio (VNa⁺) es de +66 mV. Eléctricamente se puede resumir esta situación en un circuito como el que muestra la Fig. 10.14: una pila, representativa del VNa⁺ (el potencial que se calcula con la ecuación de Nernst), orientada con el positivo hacia adentro y el negativo hacia afuera, una resistencia RNa⁺ y un potencial de membrana Vm (el potencial que se mide con el voltímetro). Para que el modelo sea lo mas parecido a lo que estamos acostumbrados, diremos que la resistencia tiene una cierta CON DUCTANCIA (gNa⁺), que es la inversa de la resistencia ($g = 1/R$), que es mas fácil de asimilar con **permeabilidad**: a mayor permeabilidad, mayor conductancia. Hay una **corriente** de Na⁺ (iNa⁺) hacia adentro que, calculada por la ley de Ohm:

$$I = \frac{V}{R} = g \cdot V$$

Que es igual a:

$$i_{Na^+} = g_{Na^+} \cdot (V_m - V_{Na^+})$$

Dicho en palabras, hay una corriente de Na⁺ que es proporcional a la conductancia al Na⁺ y a la diferencia que haya entre el potencial de equilibrio del Na⁺, calculado por la ecuación de Nernst y el potencial de membrana medido con el voltímetro.

En valores absolutos, la **fuerza impulsora** que movería el Na⁺ hacia adentro seria de:

$$(\Delta V) = [-90 \text{ mV}] - [+66 \text{ mV}] = 156 \text{ mV}$$

Esta fuerza impulsora, de la ya hemos hablado otras veces es, entonces, la diferencia entre el potencial “calculado” y el potencial “medido”. Cuanto más lejos se encuentre el potencial de equilibrio del ion con respecto al potencial de

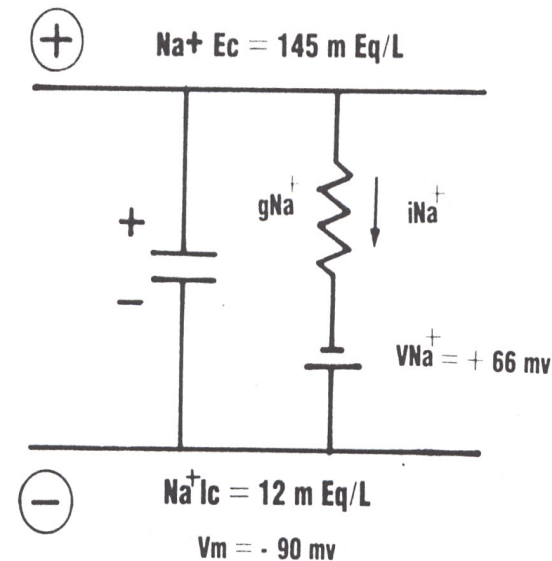


FIG. 10.14 MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Na⁺ A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. EL GRADIENTE ELECTRICO Y DE CONCENTRACION EL PASAJE DE Na⁺ DEL EC AL IC A TRAVES DE UNA RESISTENCIA DETERMINADA (gNa⁺). EL VNa⁺ DETERMINADO POR LA ECUACION DE NERNST Y REPRESENTADO POR LA PILA SERIA EL VOLTAJE NECESARIO COMO PARA QUE EL Na⁺ FUERA IGUAL A CERO

membrana, mayor será la fuerza impulsora. Del mismo modo, la fuerza impulsora desaparecerá si la el ion está en equilibrio, si el V_m es igual al V_{ion} .

Como en electricidad la corriente se define como el flujo de **cargas positivas**, es fácil aceptar que el flujo de Na^+ tiene el mismo sentido, de (+) a (-), que la corriente eléctrica que él genera. Serra una corriente desde el EC al IC. Nótese ahora la presencia, en la Fig. 10.14, de un **capacitor**. Es una característica de la membrana y ya se habló de él en el Cap. 2. Las preguntas son: ¿con qué potencial esta cargado el capacitor? Obviamente, con el potencial de membrana (V_m), con la lamina (+) hacia afuera y la (-) hacia adentro, ya que estamos en el potencial de reposo. ¿La corriente de sodio (i_{Na^+}) tiende a cargar o descargar el capacitor? Tiende a descargarlo y, eventualmente, hacer que se invierta su polarización. Si esto no ocurre es porque otros iones mantienen la polarización de la membrana con el (-) adentro.

b) Ion potasio: hay un gradiente de concentración que favorece la salida de K^+ de la célula y un gradiente eléctrico que favorece su entrada, siendo su potencial electroquímico de equilibrio de -98,8 mV. La pila (Fig. 10.15), como el V_{K^+} , esta orientada con el (-) hacia adentro. Como el potencial de membrana es de -90 mV, hay una tendencia neta de K^+ a salir de la célula, siendo su conductancia mayor que la del Na^+ . La i_{K^+} se calcula como

$$i_{K^+} = g_{K^+} \cdot (V_m - V_{K^+})$$

siendo

$$V_m - V_{K^+} = 8,8 \text{ Mv}$$

Nuevamente, como en el caso del Na^+ , el flujo de K^+ tiene el mismo sentido que la corriente eléctrica que él genera. Será una corriente del IC al EC. La corriente de K^+ tiende a mantener el capacitor cargado con el (+) hacia el EC y el (-) hacia el IC.

c) Ion cloruro: hay un gradiente de concentración que favorece la entrada de Cl^- y un potencial eléctrico que favorece la salida de Cl^- , siendo el potencial electroquímico de equilibrio de -90 mV.

La idea mas aceptada es que, como el potencial de membrana es de -90 mV, el ion esta en equilibrio y el i_{Cl^-} es igual a cero (Fig. 10.16). Sin embargo, hay evidencias de que, en especial en células nerviosas, el Cl^- no esta en equilibrio ya que su potencial electroquímico de equilibrio es ligeramente más negativo que el potencial de membrana y el cloruro tendería a entrar a la célula. En

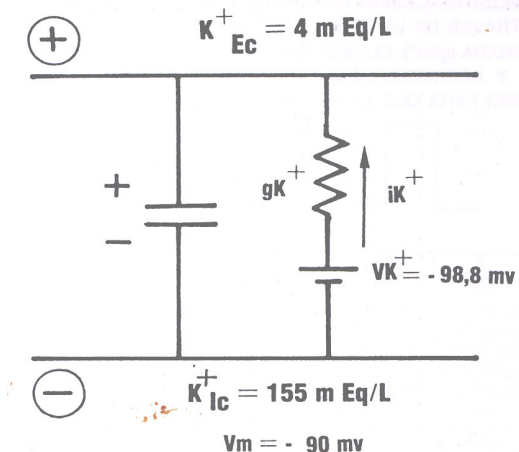


FIG. 10.15 MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE K^+ . EL GRADIENTE ELECTRICO FAVORECE LA ENTRADA DE K^+ MIENTRAS QUE EL DE CONCENTRACION FAVORECE SU SALIDA. EL FLUJO OCURRE POR LA RESISTENCIA (g_{K^+}). EL V_{K^+} , CALCULADO POR LA ECUACIÓN DE NERST Y REPRESENTADO POR LA PILA, SERIA EL VOLTAJE NECESARIO PARA QUE LA i_{K^+} sea igual a 0

ese caso habría un flujo de Cl^- hacia el interior celular, pero como la corriente eléctrica se define por el movimiento de cargas positivas, habría, para el Cl^- , una corriente eléctrica del IC al EC.

El comportamiento de estos 3 iones puede resumirse en un circuito como el de la Fig. 10.17. Hay UN capacitor (C_m) cuyo valor, como ya se indicó, es de alrededor de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. Será muy importante tenerlo presente para cuando estudiemos los cambios en el potencial de membrana: cuanto mayor sea el valor de C_m más lentos serán estos cambios.

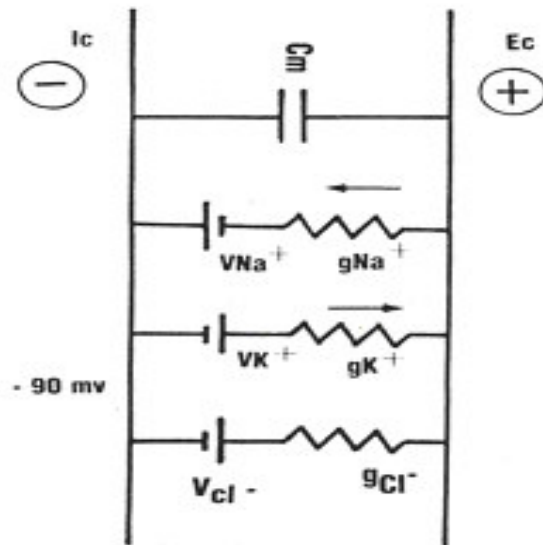


FIG. 10.17: MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Na^+ , K^+ y Cl^- A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. POR LAS DIFERENCIAS ENTRE EL V_m Y EL V_{ion} . HAY UN FLUJO (i_{Na^+}) HACIA ADENTRO, UN FLUJO (i_{K^+}) HACIA AFUERA, MIENTRAS LA i_{Cl^-} ES IGUAL A CERO.

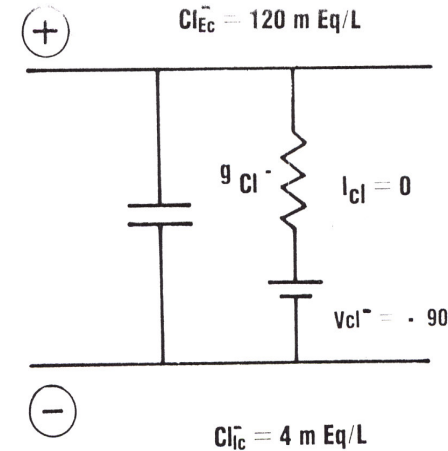


FIG. 10.16: MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Cl^- A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. EL GRADIENTE ELECTRICO FAVORECE LA SALIDA DE Cl^- MIENTRAS QUE EL DE CONCENTRACION FAVORECE SU ENTRADA. EL FLUJO OCURRE A TRAVES DE UNA RESISTENCIA CON UNA CONDUCTANCIA DETERMINADA (g_{Cl^-}). EL V_{Cl^-} , CALCULADO POR LA ECUACION DE NERNST Y REPRESENTADO POR LA PILA, SERIA EL VOLTAJE NECESARIO PARA QUE LA i_{Cl^-} SEA IGUAL A CERO.

- **Las conductancias iónicas durante el potencial de reposo**

Debe entenderse que, en reposo, el potencial se mantiene estable, por lo que

$$iK^+ + iNa^+ + iCl^- = 0$$

lo que es aceptable ya que:

- a) Si la suma de las corrientes no fuera 0, el capacitor se estaría cargando y descargando y el V_m cambiaría, cosa que no ocurre.
- b) Uno de los iones sale (K^+), otro entra (Na^+) y en el tercero (Cl^-) el flujo neto es prácticamente 0.

Si sacamos al Cl^- fuera del juego, tendría que ser:

$$iNa^+ = iK^+$$

y

$$gNa^+ \cdot (V_m - V_{Na^+}) = gK^+ \cdot (V_m - V_{K^+})$$

De esta igualdad podemos calcular la relación de conductancias y saber, **para esta condición de reposo**, qué ion es más permeable. Ya sabemos que durante el potencial de reposo la membrana es más permeable al K^+ que al Na^+ . ¿Cuánto más? Podemos decir:

$$\frac{(V_m - V_{Na^+})}{(V_m - V_{K^+})} = \frac{gK^+}{gNa^+}$$

y como $156 \text{ mV} / 8,8 \text{ mV} = 17,7$, la conductancia del K^+ debe ser, en este caso, 17,7 veces mayor que la del Na^+ . Esta relación varía en las distintas especies y tejidos, ya que son distintos los valores V_m y de las concentraciones de Na^+ y K^+ extra e intracelulares. Estas permeabilidades se pueden confirmar usando isótopos radiactivos, de una manera parecida a la explicada para epitelios en el Cap. 4.

- **Análisis del posible cambio del potencial de reposo debido a cambios en la conductancia al Na⁺, al K⁺ y al Cl⁻**

a) Aumento de la conductancia al Na⁺

¿Que pasaría si, por algún mecanismo, la g_{Na^+} aumentara bruscamente? El ion Na⁺ tendería a entrar gracias al aumento de la conductancia, acercándose a su potencial de equilibrio que, como vimos es de + 66 mV. Habría una **despolarización**, llevando el potencial de reposo hacia 0 mV y más todavía.

b) Disminución de la conductancia al Na⁺

Si la g_{Na^+} se hace, por alguna circunstancia, menor, el potencial de membrana se acercaría aun mas al potencial de equilibrio del K^{*}. Como este es de -98,8 mV, habría una hiperpolarización. Sin embargo, como ya, en reposo, la g_{Na^+} es muy baja, este efecto es difícil de obtener experimentalmente.

c) Aumento de la conductancia al K^{*}

En este caso también habría una hiperpolarización, ya que el control del V_m quedaría totalmente en manos del K^{*}, que lo llevaría a su V_{K⁺}.

d) Disminución de la conductancia al K⁺

Si ahora la g_{K^+} disminuye, la membrana tendería a despolarizarse ya que el V_{Na⁺} es de +66 mV. Sin embargo, como en reposo la g_{Na^+} es baja, la despolarización ocurriría, pero muy lentamente.

e) Aumento de la conductancia al Cl⁻

Si se acepta que el Cl⁻ esta en equilibrio y el i_{Cl^-} es igual a 0, no debería esperarse un cambio en V_m si la g_{Cl^-} aumenta. Un cambio de este tipo tendería a "estabilizar" la membrana, es decir, hacer más difícil que un cambio en la conductancia a los otros iones cambie el V_m. Si, por el contrario, se toma como $V_{Cl^-} > V_m$, un aumento de la g_{Cl^-} determinaría una hiperpolarización de la membrana.

f) Disminución de la conductancia al Cl⁻

Si la disminución es importante, ya sea que el Cl⁻ este en o no en equilibrio, la tendencia seria hacia la hiperpolarización porque el K⁺ tendería a llevar el V_m a su potencial de equilibrio de -98,8 mV.

- Análisis de los cambios en las conductancias iónicas durante el potencial de acción.

Podemos, sin mayor problema dejar, **por los momentos**, afuera al Cl^- y razonar en base al Na^+ y al K^+ como iones que se "disputan" el control del potencial de membrana.

Desde principios del este siglo XX se sabe que:

a) se requiere que haya Na^+ en el extracelular para que el potencial de acción se dispare. Esto es, si la solución que baña una célula excitable no tiene Na^+ , el potencial de acción no aparece;

b) el potencial de acción se debe a un aumento transitorio en las conductancias a "los iones". En 1952 Hodgkin y Huxley encontraron que hay un aumento brusco de la g_{Na^+} durante la fase ascendente del potencial de acción, para disminuir cuando el V_m ha pasado de 0 y se ha hecho positivo, cuando se alcanza la fase de "overshoot". La g_{Na^+} sigue, en el tiempo, una curva como la que muestra la Fig. 10.18. El cambio en la g_{Na^+} es espectacular: en menos de 1 ms aumenta más de 1000 veces.-

- El ion sodio, el ciclo de Hodgkin y el inicio del potencial de acción.

La pregunta es, obviamente, por qué, al principio, la permeabilidad y la conductancia aumentan y por qué, en la zona positiva, disminuyen. La idea es que **la conductancia al Na^+ es una conductancia voltaje-dependiente**.

Fijémonos en algo fundamental: el potencial de acción se dispara cuando el estímulo produce una despolarización, cuando el V_m en reposo se acerca a 0. Imaginemos que ese cambio en el V_m abre un paso para el Na^+ , una compuerta que estaba cerrada. Al aumentar la g_{Na^+} hay una mayor despolarización, que ahora abre más la compuerta que provoca más despolarización que abre más esa compuerta, que provoca una mayor despolarización y así sucesivamente.

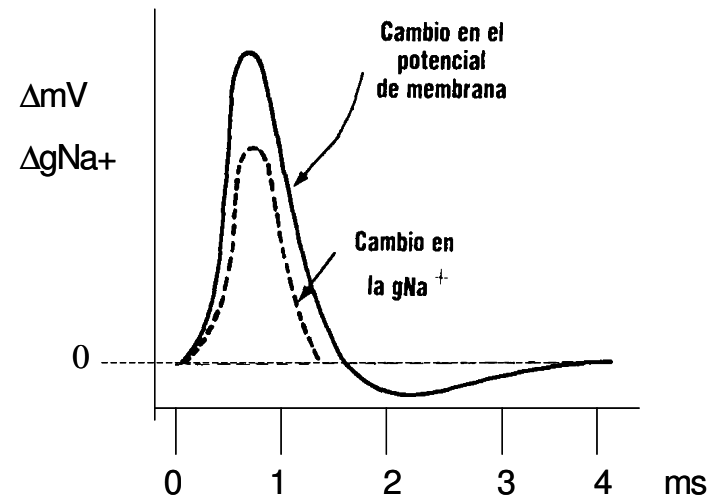


Fig. 10.18 CAMBIOS EN EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA CONDUCTANCIA AL Na^+ DURANTE EL PA DE UNA CELULA NERVIOSA

El modelo mecánico esta esquematizado en la Fig. 10.19. La compuerta, llamada **compuerta de activación**, tiene una carga (+) en el extremo: cuanto más negativo sea el interior celular, más cerrado se encuentra la compuerta (panel a). La compuerta de activación se abre cuando el interior celular se hace positivo (despolarización) (panel b), el Na^+ tiende a entrar por su gradiente de potencial y se vuelve a cerrar en la repolarización. (panel a nuevamente)

Este proceso se conoce como **ciclo de Hodgkin** y esta representado en la Fig. 10.20: la despolarización induce un aumento de la conductancia al Na^+ que a su vez induce un aumento de la corriente entrante de Na^+ que induce una mayor despolarización, que induce un aumento de la conductancia, etc., etc. Es un **ciclo regenerativo** o con **retroalimentación positiva** en el que una cosa induce otra, que vuelve a actuar sobre la primera. Esto hace que la apertura de las compuertas se haga en avalancha y que el potencial de acción aparezca como algo "explosivo".

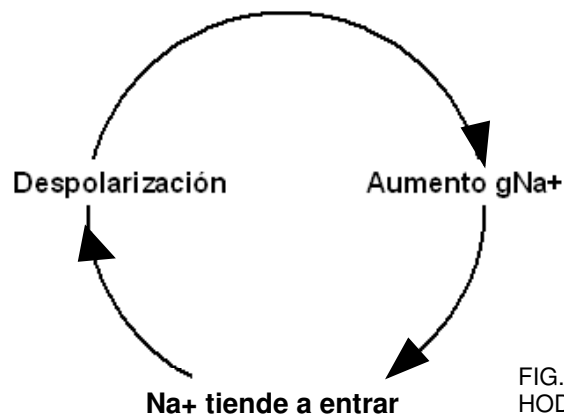
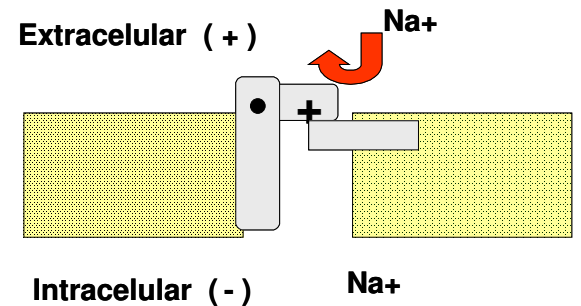
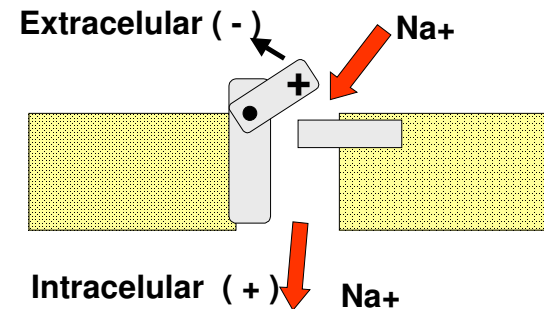


FIG. 10.20. EL CICLO DE HODKIN



a) Compuerta cerrada

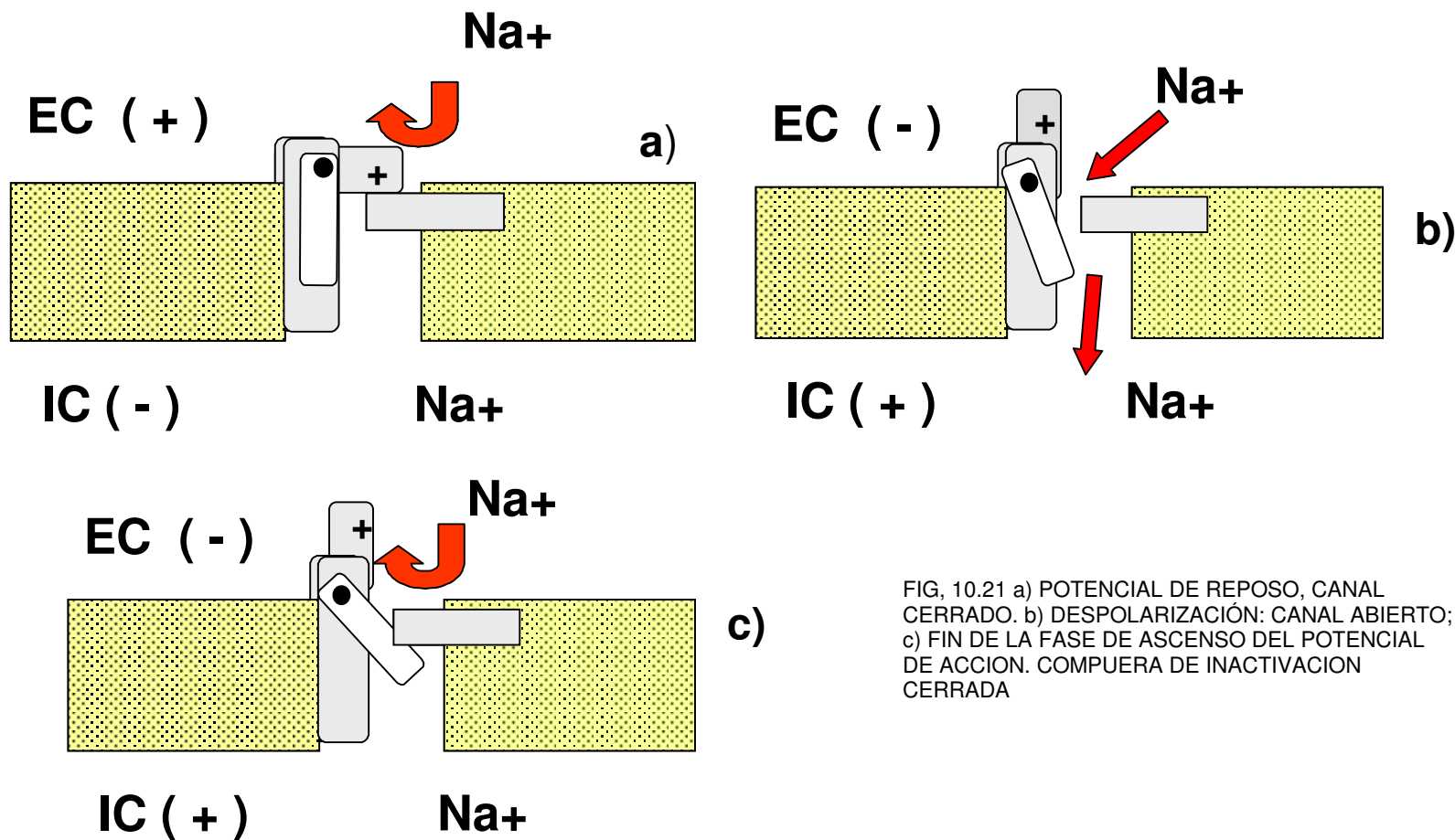


b) Compuerta abierta

FIG. 10.19 MODELO MECANICO DEL FUNCIONAMIENTO DEL CANAL DE Na^+ EN UNA CELULA EXCITABLE

que este ciclo también podría ser comenzado por “algo” que en vez de despolarizar, como los estímulos umbrales, aumente la conductancia al Na^+ : el resultado sería el mismo y el potencial de acción se dispararía.

¿Por qué el V_m no llega al V_{Na^+} ? ¿Hasta donde iría, en su ascenso hacia la zona positiva, este potencial creado por el aumento de la g_{Na^+} ? Obviamente no podría **pasar** de +66 mV, porque ese es el potencial del equilibrio del Na^+ . Lo curioso es que, en su viaje, no llega a +66 mV sino que se queda en un valor mas bajo, en +20 a +50, dependiendo del tipo de célula. Hay, entonces, algún mecanismo que cierra la conductancia al Na^+ . Nuevamente se piensa en un mecanismo voltaje-dependiente. El modelo de la compuerta del Na^+ tiene ahora dos hojas que giran sobre un eje: al llegar a la zona (+) la segunda hoja cierra el paso al Na^+ (**compuerta de inactivación – en blanco en la Fig. 10.21**). Nótese que la inactivación ocurre por un mecanismo automático que es independiente del estímulo: la compuerta de inactivation se mueve porque se movió la compuerta de activación y eso ocurre así el estímulo se mantenga o no (Fig. 10.21)



FIG, 10.21 a) POTENCIAL DE REPOSO, CANAL CERRADO. b) DESPOLARIZACIÓN: CANAL ABIERTO; c) FIN DE LA FASE DE ASCENSO DEL POTENCIAL DE ACCION. COMPUERTA DE INACTIVACION CERRADA

Sin embargo, hay que hacer una aclaración sobre el dibujo de la Fig. 10.21: no debe pensarse que las hojas de la compuerta se mueven al mismo tiempo, como si estuvieran soldadas, ya que el movimiento de la compuerta de inactivación es más lento que el movimiento de la compuerta de activación. Estos modelos mecánicos sólo dan una idea de como ocurren las cosas, pero serán los datos, las curvas de conductancia, por ejemplo, los que realmente nos dirán en qué momento ocurren las cosas.

- La repolarización y el ion potasio

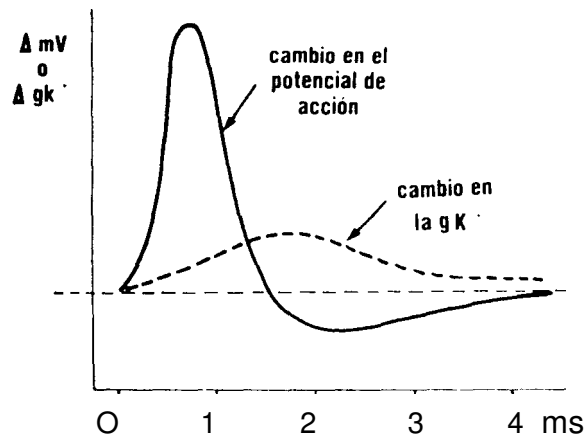
Cuando la g_{Na+} se cierra, la membrana volvería a tener conductancias similares a las de la membrana en reposo, donde:

$$g_{Cl^-} > g_{K^+} > g_{Na^+}$$

y el K^+ volvería a controlar la escena, haciendo que el V_m regrese a -90 mV, el potencial de reposo. No debe pensarse que durante el ascenso del potencial de acción la célula se "carga" de Na^+ . (Es un **error** frecuente, pero grave.) Prácticamente las concentraciones intra y extracelulares no se han modificado, hay bajo Na^+ y alto K^+ en el intracelular y todo está preparado para, cerrada la g_{Na+} , volver al potencial de reposo (Ver la Nota Aparte: CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES IONICAS INTRACELULARES DURANTE EL POTENCIAL DE ACCION)..

Sin embargo, hay dos cosas que ayudan a que la repolarización sea rápida: a) en el pico del potencial de acción el interior celular es (+) y, entonces, el K^+ tiende a salir por gradiente de concentración y por gradiente eléctrico; b) los cambios en la conductancia al K^+ . En la Fig. 10.22 se ve cómo, iniciado el potencial de acción, la g_{K^+} aumenta, pero mucho más lentamente que la g_{Na+} y alcanza su máximo un poco después que la g_{Na+} se ha cerrado y el potencial de acción comienza su viaje hacia el potencial de reposo. ¿Cómo influye este aumento de la g_{K^+} en la repolarización? Por supuesto que la ayuda, la favorece. Pero, se puede ver también en la Fig. 10.22 que hay un

aumento de la g_{K^+} en la fase inicial del potencial de acción, cuando está abierta la g_{Na+} . ¿Cuál es su efecto sobre el potencial de acción? Pues se opone al cambio inducido por el cambio en la g_{Na+} y es otro factor que hace que el potencial no llegue al potencial de equilibrio del Na^+ sino que se "frene" antes. No hay una compuerta de inactivación para K^+ , por lo que la g_{K^+} permanece abierta mientras haya un estímulo despolarizante.



- Corrientes entrantes, corrientes salientes y relación de conductancias.

Para el **potencial de reposo** se señaló que la corriente de Na^+ hacia adentro de la célula era igual a la corriente de K^+ hacia afuera y que

$$g_{Na^+} \cdot (V_m - V_{Na^+}) = g_{K^+} \cdot (V_m - V_{K^+})$$

Para el **potencial de reposo** se señaló que la corriente de Na⁺ hacia adentro e la célula era igual a la corriente de K⁺ hacia afuera y que:

$$g_{Na^+} \cdot (V_m - V_{Na^+}) = g_{K^+} \cdot (V_m - V_{K^+})$$

Esto no se cumple en la fase ascendente del potencial de acción ya que la corriente de Na⁺ hacia adentro es mayor que la corriente de K⁺ hacia afuera y de allí que se diga que, para esta fase del potencial de acción, hay una **corriente entrante**, que resulta de la suma algebraica del iNa⁺ y del iK⁺. En la fase de descenso del potencial de acción, la repolarización, las cosas se invierten: el K⁺ tiende a salir mientras que la corriente de Na⁺ hacia adentro disminuye y la suma algebraica da una **corriente saliente**.

Durante el potencial de acción, como las corrientes entrantes y salientes no son iguales. No es posible calcular, como se hizo para el potencial de reposo

$$\frac{(V_m - V_{Na^+})}{(V_m - V_{K^+})} = \frac{g_{K^+}}{g_{Na^+}}$$

Lo que sí se puede hacer es tomar un punto del potencial e **imaginar** que el potencial se queda estable en ese valor. Supongamos que logramos que, producida la despolarización, el potencial permanezca en +45 mV (Fig. 10.23). Si el potencial es estable, la suma de las corrientes de Na⁺ y K⁺ sería igual a 0 y la proporción anterior sería válida. Entonces:

$$i_{gK^+} / i_{gNa^+} = \frac{45 \text{ mV} - 66 \text{ mV}}{(45 \text{ mV} + 98,8 \text{ mV})} = \frac{21 \text{ mV}}{143,8 \text{ mV}} = 0,146$$

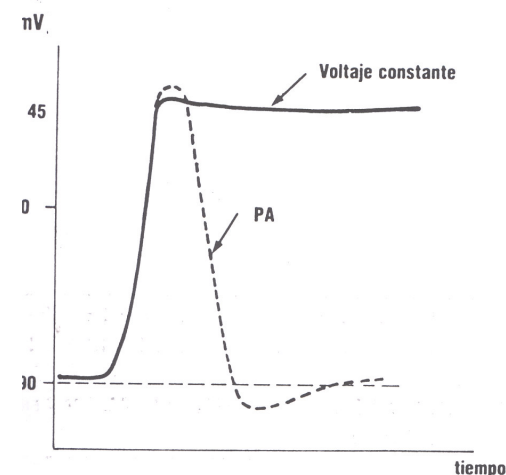


FIG. 10.23 LA RELACION ENTRE LAS CONDUCTANCIAS DEL Na⁺ Y EL K⁺ SOLO PUEDEN CALCULARSE CUANDO EL POTENCIAL DE MEMBRANA SE MANTIENE ESTABLE, LO QUE SE LOGRA DURANTE EL POTENCIAL DE REPOSO O CON LA TECNICA DE "VOLTAGE -CLAMP" (Campeo de voltaje)

Lo que indica que, en este punto, la conductancia al Na^+ es $1/0,146 = 6,8$ veces mayor que la del K^+ . Mas allá de los números, que varían enormemente de acuerdo a los valores de potencial que se usen, lo importante es ver que, mientras en reposo la permeabilidad al K^+ era mayor que la permeabilidad al Na^+ , durante el potencial de acción la permeabilidad al Na^+ es mayor que la permeabilidad al K^+ .

Como se comprende, haber llegando a estas conclusiones requirió de largas y meticulosas investigaciones usando técnicas y razonamientos muy ingeniosos hasta reconstruir este hermoso rompecabezas. Allan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley recibieron el Premio Nobel en 1963 por sus trabajos. (Ver la Nota Aparte: LA MEDICION DE LAS CONDUCTANCIAS Y LA TECNICA DEL CLAMPEO DE VOLTAJE).

- **Flujos de calcio y de cloruro durante el potencial de acción.**

En los párrafos anteriores, obviamente una versión muy simplificada, se ha hecho intervenir sólo a los iones Na^+ y K^+ en la generación del potencial de acción. Sin embargo, iones como el Calcio y el cloruro pueden hacer cambiar los valores del potencial. Usted debe responder a las siguientes preguntas:

- ¿Que diferencia de concentración hay entre el EC y el IC para el ion calcio?
- Durante el potencial de reposo, ¿la permeabilidad de la membrana al Ca^{++} es alta o baja?
- Con la célula en reposo, ¿el Ca^{++} crea una corriente entrante o saliente?
- En el pico del potencial de acción, ¿el Ca^{++} tiende a entrar o salir de la célula?
- En el pico del potencial de acción, ¿el Cl^- tiende a entrar o salir de la célula?
- Este movimiento de Cl^- ¿favorece o dificulta la repolarización?

RESPONDA LAS PREGUNTAS EN ESTE MOMENTO
Al final del capítulo están las respuestas.

10.5 EL POTENCIAL DE ACCION: LA EXPLICACION BIOQUIMICA, LOS CANALES DE Na^+ y K^+

En el Cap. 2 se señaló la existencia, en la membrana celular, de proteínas intrínsecas que, incluidas en la bicapa lipídica, pasaban de lado a lado. En ese mismo capítulo se indicó que en la difusión facilitada participaban proteínas de la membrana que actuaban como transportadores, mientras que, en el Cap. 7, la "banda 3" de los eritrocitos permitía el pasaje, a través de un canal, de aniones y agua. La explicación bioquímica para las conductancias del Na^+ y el K^+ , que cambian con el voltaje en las células excitables, se basa en la presencia, en la membrana celular, de un grupo de proteínas con un canal en el medio cuya conformación, su "apertura" o no, cambia con la diferencia de potencial que exista, en un momento dado, entre el extra y el intracelular y la corriente que pase.

Los canales a los que nos hemos referido antes son entonces, **proteínas – canales** y se ha encontrado que hay canales específicos para distintos iones y también una familia de canales para un mismo ion.

- El canal de Na⁺

En la Fig. 10.21, cuando se mostró el sistema de compuertas, ya se estaba representando una proteína-canal para el Na⁺ en tres estados: **cerrado** cuando la membrana esta polarizada (potencial de reposo), estado **abierto** cuando la alcanzó un pulso despolarizante que genera una **corriente entrante** y estado **inactivado** cuando el interior celular esta cerca de cero. Es importante señalar que este ciclo en los estados del canal de Na⁺ no puede ser detenido: si el estímulo despolarizante es suficiente para disparar el PA, el canal de Na⁺ se abrirá e inactivará automáticamente, aun cuando la despolarización, el estímulo, se mantenga. Esto, que no es más que otra manera de decir que en el cambio en la gNa⁺ es siempre un fenómeno transitorio.

El canal de K⁺

Como se vio en la Fig. 10.22, la gK⁺ empieza a aumentar desde el mismo momento en que comienza el PA. Sin embargo, el incremento es más lento que el de la gNa⁺ y alcanza su máximo más tarde. No hay inactivación del canal de K⁺ y se mantendrá abierto si el potencial despolarizante se mantiene. En el canal de K⁺ no hay compuerta de inactivación y su modelo seria igual al representado en la Fig. 10.19.

¿Por que dos canales, uno para Na⁺ y otro para K⁺ y no uno solo?; ¿por que dos compuertas para el canal de Na⁺ y no una sola?

La existencia de dos canales distintos, uno para Na⁺ y otro para K⁺ surgió, fundamentalmente, del uso de sustancias que pueden bloquear, selectivamente, uno u otro.

CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES IONICAS INTRACELULARES DURANTE EL POTENCIAL DE ACCION

Es un error bastante frecuente pensar que durante el potencial de acción "entra" Na⁺ o "sale" K⁺ en una cantidad tal que hace cambiar las concentraciones intracelulares. El punto es que la membrana celular tiene una capacitancia del orden de 1 µF/cm². Como la capacitancia (C) es:

$$C = \frac{\text{Carga}}{\text{Voltaje}} = \frac{q}{V} = \frac{\text{coulomb}}{\text{Volt}} = \text{Faraday}$$

resulta fácil calcular cuantas cargas deben entrar en 1 cm² de membrana para cambiar el voltaje en un cierto valor. Si imaginamos que un potencial de acción produce un **cambio**, con respecto al potencial de reposo, de 100 mV (0,1 V), el número de cargas que deberá pasar por centímetro cuadrado de membrana será:

$$q/\text{cm}^2 = C \cdot V = 1 \cdot 10^{-4} \text{ F/cm}^2 \cdot 0,1 \text{ V} = 10^{-7} \text{ coulomb/cm}^2$$

Ahora, si recordamos que cada mol de Na⁺ tiene un exceso de cargas (+) igual a 96500 coulomb, podemos calcular que en cada PA entran 10⁻¹² moles de Na⁺ por cada centímetro cuadrado de membrana. La entrada de esta pequeña cantidad determina un cambio prácticamente indetectable en la concentración intracelular de Na⁺ y la célula excitable mantiene sus gradientes de modo de poder producir, pasados los periodos refractarios, otro PA. La bomba de Na⁺/K⁺, actuando más lentamente, ayudará a restablecer las concentraciones originales. Un problema distinto es la velocidad con que se hace el cambio de potencial durante el PA (fase ascendente). Eso depende de la resistencia de la membrana y, para el Na⁺, de su conductancia, que dependerá del número de canales abiertos.

Así, la tetrodotoxina (TTX) inhibe el flujo de Na^+ a través del canal de Na^+ y cuando se agrega del lado externo de la membrana de una célula excitable el PA se reduce o desaparece. Sin embargo, el flujo de K^+ no se modifica ya que, usando TTX en bajas concentraciones, el ascenso del PA es menor, pero la repolarización es normal. Por su parte, el tetraetilamonio (TEA) no impide el ascenso del PA pero retrasa la repolarización, por lo que actuaría selectivamente sobre el canal de K^+ .

Como la TTX actúa cuando se la agrega del lado EC y no cuando se la agrega del lado IC se piensa que la compuerta de activación del canal de Na^+ se encuentra en el lado externo de la membrana. El comportamiento de la TTX está esquematizado en la Fig. 10.24. Por su parte, el TEA actúa cuando se la agrega al IC, por lo que se estima que la compuerta de cierre del canal de K^+ esta ubicada en el lado interno de la membrana. Su comportamiento esta esquematizado en la Fig. 10.25.

La prueba de que existen dos compuertas diferentes en el canal de Na^+ surge de tratar a un axón gigante de calamar, por ejemplo, con enzimas proteolíticas: la perfusión del interior del axón con pronasa impide la inactivación, pero no la apertura de los canales. Ver la Nota Aparte en el Cap. 11: EL CALAMAR Y SU AXON),

El potencial de acción, los periodos refractarios y el estado de los canales.

La existencia de estos canales y sus distintos estados permiten explicar cómo se genera un potencial de acción: 1) un estímulo despolarizante subumbral abre un cierto número de canales de Na^+ ; 2) si este número es pequeño, sólo ocurre una pequeña i_{Na^+} y una pequeña despolarización; 3) los canales se inactivan, volvemos al potencial de reposo y los canales de Na^+ se cierran; 4) un estímulo despolarizante umbral o supraumbral abre un número crítico de canales de Na^+ ; 5) se pone en funcionamiento el ciclo de Hodgkin; 6) aparece la fase ascendente del PA; 7) los canales de Na^+ se inactivan, termina el *overshoot*, favorecido por la apertura

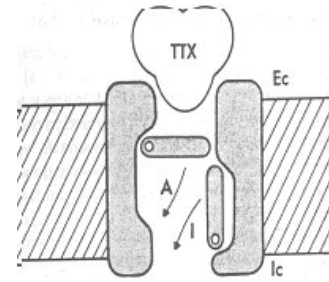


FIG. 10.24 CANAL DE Na^+ , REPRESENTADO CON 2 COMPUERTAS INDEPENDIENTES . A: ACTIVACION; I: INACTIVACION, TTX: TETRODOTOXINA

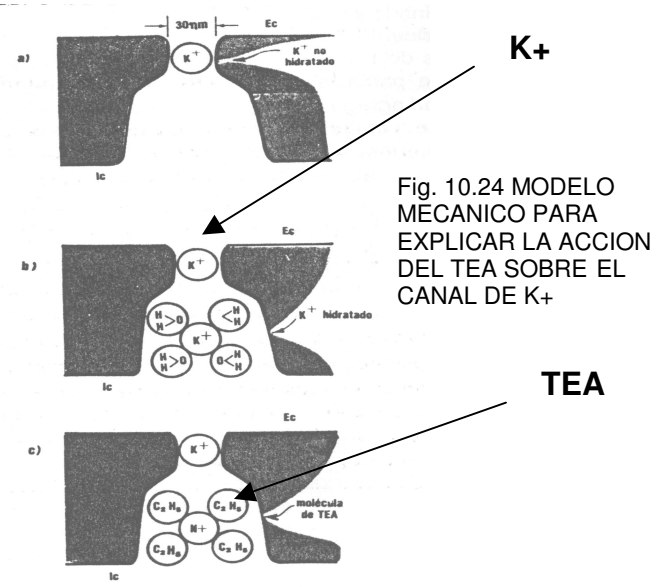


Fig. 10.24 MODELO MECANICO PARA EXPLICAR LA ACCION DEL TEA SOBRE EL CANAL DE K^+

tardía de los canales de K⁺; 8) comienza la repolarización debido a que cesó la corriente entrante de Na⁺ y comenzó la corriente entrante de K⁺; 9) el potencial de membrana llega al potencial de reposo: los canales de Na⁺ se cierran; 10) en algunas células, los canales de K⁺ permanecen abiertos y ocurre el pospotencial hiperpolarizante.

Para los periodos refractarios, recordemos (Fig. 10.13) que el **periodo refractario absoluto** coincide con la fase ascendente del potencial de acción y una parte de la repolarización. Entonces: 1) desde el potencial de reposo al pico del potencial de acción la compuerta de activación y la compuerta de inactivación están abiertas, de modo que todos los canales de Na⁺ están abiertos y hay una corriente entrante debida al Na⁺. Un nuevo estímulo no puede abrir lo que ya está abierto y de allí la refractariedad de la célula. 2) Durante la primera parte del descenso del potencial de acción todas las compuertas de inactivación están cerradas y no se puede reiniciar un ciclo de Hodgkin.

Por su parte, el **periodo refractario relativo** coincide con la repolarización y el postpotencial. Allí hay una corriente saliente de K⁺ a través de sus canales abiertos. Para que se abran los canales de Na⁺ hay que pasar de una corriente hacia fuera a una corriente hacia adentro y eso solo se lograría con un estímulo despolarizante de mayor magnitud. Solo en ese caso se lograría un número crítico de canales de Na⁺ abiertos como para iniciar el potencial de acción.

LAS NEUROTOXINAS (NTX): VENENOS Y HERRAMIENTAS

Las **neurotoxinas** son sustancias de origen animal, vegetal o microbiano que tienen acción sobre: a) las membranas de las células excitables: tetrodotoxina y saxitoxina; b) los mecanismos de liberación y destrucción del NT: beta-bungarotoxina, veneno de escorpión, veneno de "viuda negra", toxina botulínica; c) los receptores de la membrana sináptica y estructuras postsinápticas: alfa-bungarotoxina, veneno de cobra, toxina titánica, curare. Todas ellas, por su especificidad, han servido para estudiar el funcionamiento de las distintas células excitables y su interrelación. Veamos, en esta Nota Aparte, las NTX con acción sobre los canales de Na⁺ de la membrana de las células excitables. En el texto central ya se ha descrito la acción de la **tetrodotoxina** (TTX) que se extrajo, por primera vez (y de allí su nombre) del pez *Tetraodon hispidus*. Hay TTX en otras especies, pero la extraída del pez "fugu" es la más famosa. En Japón siempre se supo que comerlo era tóxico, pero que, con técnicas culinarias muy refinadas, era posible quitarle la toxina, cocinarlo y dejar preparado, dicen, un plato superior. ¿Y si el cocinero falla? La consecuencia sería el bloqueo de los canales de Na⁺ y la muerte, principalmente por asfixia debida a la parálisis de los músculos respiratorios. Esta eventualidad agrega un toque de "ruleta rusa" a la cena, por lo que, pese a las prohibiciones, el *fugu* sigue ocasionando algunas muertes. Mas localmente, es habitual oír que en determinado momento del año no se debe ingerir mejillones, almejas, ostras y otros moluscos bivalvos porque hay "**marea roja**". Los que ingieren, en esas circunstancias, estos bichos del mar presentan síntomas parecidos a los de la intoxicación por TTX (incoordinación motora, parálisis ascendente y paro respiratorio). La "marea roja" es un cambio de color del mar producida por el crecimiento explosivo, en un momento dado, de la población de dinoflagelados (dos flagelos), principalmente en *Gonyaulax catenella*, un microorganismo unicelular que forma parte habitual del plancton. Estos contienen **saxitoxina** (STX), una sustancia que bloquea los canales de Na⁺ de las fibras nerviosas de una manera similar a la TTX. La concentración de STX en el agua de mar es baja y su ingestión por el hombre no resulta tóxica. Los mejillones y almejas son "sifón hado", lo que quiere decir que para alimentarse aspiran, sifonan, agua de mar a través de su tubo digestivo. En este proceso acumulan STX y de allí su efecto tóxico durante la marea roja. Esta toxina solo se inactiva hirviendo el medio durante 4 horas a pH 3, por lo que es imposible destruirla "sancochando" los moluscos. Hablaremos de las otras toxinas en el Cap. 11.

- Canales agonista (ligando)-dependientes

Hay otras proteínas-canales que en vez de ser dependientes del voltaje son sensibles a sustancias químicas como la acetilcolina, la adrenalina, la noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, etc. Son **canales agonista-dependientes** (también conocidos como **ligando-dependientes**) y volveremos sobre ellos al hablar de las sinapsis.

Por ultimo, hay proteínas-canales cuya apertura o cierre depende de la concentración de determinados iones, como los **canales calcio-dependientes** del músculo que veremos en el Cap. 12.

10.6 LA EXCITABILIDAD DE UNA CELULA EXCITABLE

Para definir a una célula como "**excitable**" no hay otro camino que decir que es aquella capaz de producir un potencial de acción y esto, en el hombre, está limitado a las células musculares y nerviosas. Ahora bien, una misma célula excitable puede requerir, para disparar su respuesta, de un estímulo mayor o menor de acuerdo a las condiciones en que se encuentre. Este es un concepto general y se aplica también a cualquier situación en que haya una relación estímulo-respuesta. Visto de ese modo, diremos que una célula tiene una "excitabilidad aumentada" cuando el estímulo que necesitamos para provocar la respuesta es más pequeño que el habitual y la excitabilidad estará disminuida cuando se necesita un estímulo mayor para provocar la misma respuesta. Esto, en una primera aproximación, está relacionado con la diferencia, en milivoltios, que haya entre el umbral y el potencial de reposo.

Supongamos (Fig. 10.26) que, en una determinada célula, el potencial umbral es de -60 mV y el potencial de reposo es de -70 mV. El estímulo deberá ser de una magnitud tal que despolarice la membrana en 10 mV. Si, en esa misma célula, logramos que el potencial de reposo sea de -65 mV, la excitabilidad habrá aumentado ya que se necesita un estímulo

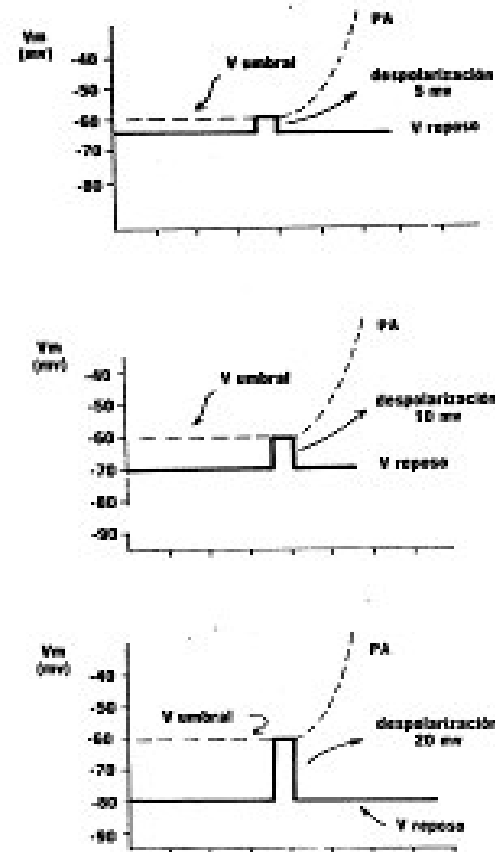


FIG. 10.26 EN UNA CÉLULA EXCITABLE, SI EL V_{umbral} SE MANTIENE CONSTANTE, LA EXCITABILIDAD DEPENDE DEL V_{reposo}

menor, que despolarice la membrana en 5 mV. Por el contrario, si el potencial de reposo fuera, en la misma célula, de -80 mV, el estímulo deberá ser mayor y la excitabilidad abra disminuido. El mismo razonamiento se puede aplicar a situaciones en las que es el umbral el que se ha movido: bajar el umbral, con potencial de reposo constante, implica un aumento de la excitabilidad, mientras que subir el umbral etermina una disminución. Esto es lo que ocurre con ciertas neurotoxinas. (Ver la Nota Aparte: NEUROTOXINAS: VENENOS Y HERRAMIENTAS)

Cambios en la excitabilidad de por cambios en la concentración iónica del medio extracelular.

Como sabemos, el potencial de reposo V_m está en relación. con las concentraciones iónicas intra y extracelulares. Gracias a la bomba de Na^+/K^+ podemos considerar que las concentraciones intracelulares son relativamente constantes, pero, eso sí, las concentraciones extracelulares pueden variar. Supongamos el siguiente caso clínico: un niño de 7 años sufre en la escuela una caída que relata como "estaba parado y de repente se me aflojaron las piernas". Poco después se recupera totalmente. No tuvo pérdida de conocimiento sino simplemente no tuvo fuerzas para tenerse de pie, sufrió una parálisis transitoria. Un examen de sangre muestra una concentración de potasio plasmático de 2,5 mEq/L, siendo lo normal de 4,5 mEq/L. ¿Cómo explicar la parálisis? Si bien hay otras ideas para explicar este cuadro **de parálisis periódica**, podemos razonar así:

$$V_m = 61 \text{ mV} \cdot \log - \frac{K_o}{K_i} = 61 \log \frac{2,5}{155}$$

$$V_m = -109 \text{ mV}$$

Vemos que las células, en este caso las musculares, deben estar, en reposo, hiperpolarizadas, por lo que el V_m esta mas lejos que lo habitual del potencial umbral, la excitabilidad celular será menor y las células musculares del niño requerirían de estímulos mayores para mantenerlo de pie. Sus crisis paralíticas se evitaran corrigiendo el déficit de K^+ , cuya causa se deberá investigar.

Usted está (o debería estar) en condiciones de decir que ocurre con la excitabilidad en: a) un aumento EC de K^+ ; b) una disminución EC de Na^+ . Piense, calcule, razone. Las respuestas están al final del capitulo. Volveremos sobre el tema de la excitabilidad de las células excitables en los Capítulos 11 y 12.

**FIN DE LA PARTE 2
DEL CAPITULO 10.
CONTINUA PARTE 3**

Capítulo 10 parte 3/3

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

Las siguientes preguntas pueden servir para que el estudiante, solo o con su grupo, discuta los contenidos y llegue a una respuesta basada en los conocimientos adquiridos en el capítulo. Al final están las respuestas.

PREGUNTA 1

Con los valores de la tabla que se encuentra a continuación, calcule el E_{ion} de cada uno de ellos en una **célula nerviosa o muscular**. Discuta si esta cerca o lejos del equilibrio electroquímico y cual es su tendencia: si a entrar o a salir de la célula. Use el procedimiento de calcular el E_{ion} en su valor absoluto y después darle un signo de acuerdo al gradiente.

ION	IC (mEq/L)	EC (mEq/L)	Em (mV)	E_{ion} (mV)	Tendencia a:
Na ⁺	12	145	-90		
K ⁺	155	4	-90		
Cl ⁻	3,8	120	-90		

Ahora, en base a esta tabla, analice que pasa con el potencial de membrana si se modifica la **permeabilidad o conductancia** de:

a) Na⁺ ; b) K⁺ ; c) Cl⁻

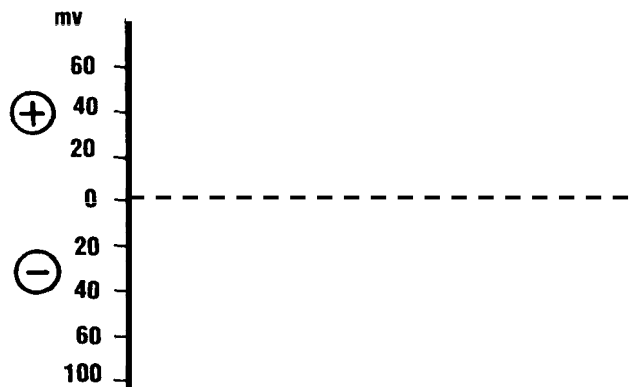
PREGUNTA 2

Referido a las células excitables, se puede decir que (discuta si la afirmación es cierta o falsa y explique la razón que lo lleva a esa respuesta)

- a) Mientras la célula se encuentre en su potencial de reposo, el flujo neto de cargas a través de la membrana es igual a 0.
- b) En una fibra muscular con los canales de K^+ bloqueados con tetraetilamonio (TEA) no puede aparecer la fase ascendente del potencial de acción.
- c) La "ley del todo o nada" significa que la amplitud del potencial de acción es siempre la misma y eso se cumple aun cuando la concentración extracelular de Na^+ sea menor que lo normal.
- d) En un paciente con hiperpotasemia se observan potenciales de acción de una amplitud mayor que lo habitual.

PREGUNTA 3

La siguiente es una escala de mV. Marque en ella el valor aproximado, para una célula excitable, del: 1) potencial de reposo (E_m); 2) potencial umbral (E_u); 3) potencial de equilibrio del Na^+ (E_{Na^+}); 4) potencial de equilibrio del K^+ (E_{K^+}); 5) potencial de equilibrio del Cl^- (E_{Cl^-})



AUTOEVALUACION

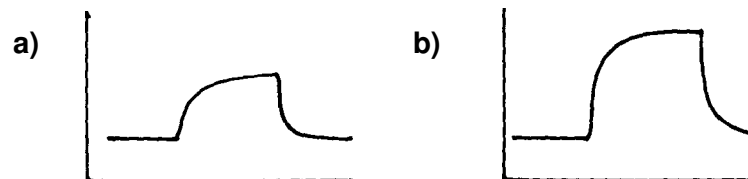
1) Cada vez que se produce un potencial de acción (señale la correcta):

- a) No hay gasto de energía metabólica para abrir los canales de Na^+ .
- b) Se disipa parte de la energía acumulada como gradiente de Na^+ .
- c) Se hidrolizan 8 moléculas de ATP.
- d) No hay gasto de energía porque la energía que se disipa con el Na^+ se gana con el K^+ .
- e) La energía acumulada como gradiente de K^+ no se disipa.

2) La toxina de algunos escorpiones tiene como característica "*inhibir la inactivación de los canales de Na^+* " de las fibras nerviosas. Actuando de ese modo, debería (señale la correcta):

- a) Disminuir la magnitud del sobretiro (overshoot).
- b) Prolongar el periodo refractario relativo.
- c) Facilitar la repolarización.
- d) Aumentar la excitabilidad.
- e) Hiperpolarizar la fibra.

3) A y B son, en la figura, dos potenciales subumbrales en una fibra nerviosa. Sobre los canales iónicos, en esas dos condiciones, se puede decir (señale la correcta):



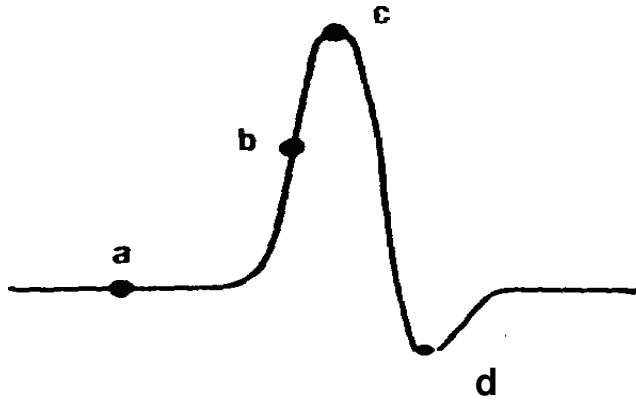
- a) El número de canales de Na^+ es el mismo en A y en B, pero el diámetro de cada canal es mayor en B.

- b) Hay más canales de Na^+ en B que en A.
- c) El número de canales de Na^+ es el mismo en A y en B, pero el número de canales abiertos es mayor en B.
- d) El número de canales de Na^+ abiertos es el mismo en A que B, pero en B hay más canales de K^+ abiertos.
- e) Prácticamente en ninguno de los dos casos hay canales de Na^+ abiertos porque no se llegó al umbral.

4) En el ciclo de Hodgkin ocurre que (señale la correcta):

- a) Un aumento de la conductancia al Na^+ determina un aumento en la conductancia al K^+ y viceversa.
- b) Un aumento en la conductancia al Na^+ determina una despolarización y la despolarización disminuye la conductancia al K^+ .
- c) Una despolarización determina un aumento de la conductancia al Na^+ y viceversa.
- d) Una despolarización determina que entre Na^+ y salga K^+
- e) Un aumento en la conductancia al Na^+ determina una despolarización y la despolarización aumenta la conductancia al K^+ .

5) La siguiente es una representación de un potencial de acción en una célula excitable donde se ha señalado varios puntos (a, b, c y d). El potencial de membrana estará más próximo al potencial de equilibrio del Na^+ y del K^+ en:



	Na^+	K^+
a)	a	c
b)	b	c
c)	d	d
d)	c	d
e)	c	a

6) En el punto d de la figura anterior, la excitabilidad de la célula está:

- a) disminuida por una hiperpolarización debida al aumento de la g_{K^+}

- b) aumentada por una hiperpolarización debida al aumento de la g_{K^+}
- c) disminuida por una despolarización debida a la disminución de la g_{K^+}
- d) aumentada por una despolarización debida al aumento de la g_{K^+}
- e) ni aumentada ni disminuida: normal

7) En una célula excitable, la estabilidad del potencial de reposo se debe a:

- a) La tendencia neta del K^+ a salir.
- b) La tendencia neta del Na^+ a entrar.
- c) A que la corriente entrante de Na^+ es igual a su corriente saliente.
- d) A que la corriente saliente de Na^+ es igual a la corriente neta.
- e) A que la corriente saliente de K^+ es igual a la corriente entrante de Na^+ .

8) La respuesta dada en la pregunta anterior puede ampliarse diciendo:

- a) La fuerza impulsora para el Na^+ es pequeña y su conductancia es baja, mientras que la fuerza impulsora del K^+ es grande y su conductancia es baja.
- b) La fuerza impulsora para el Na^+ es grande y su conductancia es alta, mientras que la fuerza impulsora del K^+ es también grande, pero su conductancia es baja.
- c) La fuerza impulsora para el Na^+ es grande y su conductancia es baja, mientras que la fuerza impulsora del K^+ es pequeña y su conductancia es baja.
- d) La fuerza impulsora para el Na^+ es grande y su conductancia es baja, mientras que la fuerza impulsora del K^+ es pequeña y su conductancia es alta.
- e) La fuerza impulsora para el Na^+ es pequeña y su conductancia es alta, mientras que la fuerza impulsora del K^+ es pequeña y su conductancia es baja.

9) Del canal de K^+ de una célula excitable puede decirse muchas cosas EXCEPTO:

- a) Carece de compuerta de inactivación
- b) Permanece abierto mientras dura el estímulo despolarizante.
- c) Es voltaje dependiente.

- d) Se bloquea con TEA.
- e) Se cierra antes que el canal de Na⁺

10) Del papel de la bomba de Na⁺ / K⁺ en los potenciales de acción de una célula excitable puede decirse (señale la correcta):

- a) Su bloqueo con ouabaina impide la aparición del próximo potencial de acción.
 - b) Determina la velocidad de repolarización.
 - c) Mantiene el gradiente de concentración necesario.
 - d) Es la que genera el potencial de acción al producir una corriente entrante de Na⁺.
 - e) Determina la duración del periodo refractario absoluto.
-

RESPUESTAS

PREGUNTAS REALIZADAS EN EL TEXTO

- **Pregunta a)** ¿Qué diferencia de concentración hay entre el EC y el IC para el ión calcio?

Respuesta: la concentración IC de Ca⁺⁺ es de alrededor de 10⁻⁷ mol/L y la del EC es de 10⁻³ mol/L por lo que el Ca⁺⁺ esta 10000 veces más concentrado afuera que adentro

- **Pregunta b)** ¿Durante el potencial de reposo, la permeabilidad de la membrana al Ca⁺⁺ es alta o baja?

Respuesta: es muy baja

- **Pregunta c)** Con la célula en reposo ¿el Ca⁺⁺ crea una corriente entrante o saliente?

Respuesta: El ECa⁺⁺ es de

$$E_{Ca^{++}} = (61/2) \cdot \log 10^{-7}/10^{-3} = +122 \text{ mV}$$

Si la $g_{Ca^{++}}$ fuera distinta de cero, la corriente sería entrante, ya que la fuerza impulsora sería de: $(-90) - (+122) = 212 \text{ mV}$

- **Pregunta d):** ¿En el pico del potencial de acción, el Ca^{++} tiende a entrar o a salir de la célula?

Respuesta: Aun cuando el potencial de membrana sea de, por ejemplo, $+30 \text{ mV}$, la fuerza impulsora del Ca^{++} sigue siendo hacia adentro. Todo radica, entonces, en los cambios en la $g_{Ca^{++}}$. Si, como en las fibras cardíacas (ver Cap. 12), la $g_{Ca^{++}}$ aumenta en ese momento, la corriente entrante de Ca^{++} tendería a mantener el E_m en la zona positiva (meseta).

- **Pregunta e):** ¿En el pico del potencial de acción, el Cl^- tiende a entrar o salir de la célula?

Respuesta: Tiende a entrar a favor de su gradiente de concentración y a favor de su gradiente eléctrico, pero esto no quiere decir que realmente entre: dependerá de la conductancia al ion.

- **Pregunta f)** ¿Este movimiento de Cl^- favorece o dificulta la repolarización?

Respuesta: Una hipotética entrada de Cl^- crearía una **corriente** saliente ya que las corrientes eléctricas se definen por el movimiento de las cargas positivas. Si salen cargas positivas, la membrana tiende a hacerse más negativa, favoreciendo la repolarización

- **Pregunta:** ¿Que ocurre con la excitabilidad en:

a) Un aumento EC de K^+

Respuesta: Si el K^{++} IC se mantiene en su valor habitual, un aumento del K^+ EC a, por ejemplo, 7 mEq/L haría que el $E_{K'}$ fuera de:

$$E_{K'} = 61 \cdot \log 155/7 = -82 \text{ Mv}$$

por lo que habría despolarización y aumento de la excitabilidad.

b) Una disminución EC del Na^+ .

Respuesta: Si el Na^+ IC se mantiene en su valor habitual, el gradiente de Na^+ aumenta y habría tendencia a la despolarización. Sin embargo, como la conductancia al Na^+ durante el potencial de reposo, es muy baja, su influencia sobre la excitabilidad es escasa. Una disminución severa del Na^{++} EC tendrá, si, mucha influencia sobre los PA.

DISCUSION

PREGUNTA 1

$E_{Na^+} = 61 \cdot \log 145/12 = +66 \text{ mV}$, tiende a entrar.

$E_{K^+} = 61 \cdot \log 4/155 = -96,8 \text{ mV}$, tiende a salir.

$E_{Cl^-} = 61 \cdot \log 3,8/120 = -91,4$, tiende a entrar.

- a) Un aumento de la g_{Na^+} tendería a despolarizar (potencial menos negativo).
- b) Un aumento de la g_{K^+} tendería a hiperpolarizar (potencial mas negativo).
- c) Un aumento de la g_{Cl^-} tendería a hiperpolarizar (potencial mas negativo).

PREGUNTA 2

a) La afirmación es CIERTA, ya que si durante el potencial de reposo el flujo neto de cargas no fuera cero el potencial no se mantendría constante. Para el caso de la pregunta anterior, debe ocurrir que:

$$g_{Na^+} (E_m - E_{Na^+}) + g_{K^+} (E_m + E_{K^+}) + g_{Cl^-} (E_m - E_{Cl^-}) = 0$$

- b) La afirmación es FALSA ya que al bloquear los canales de K^+ no se esta inhibido el ciclo de Hodgkin y el inicio del PA.
- c) La afirmación es FALSA ya que si la concentración EC de Na^+ disminuye (y si la concentración IC de Na^+ se mantiene), el gradiente químico disminuye, el potencial electroquímico de equilibrio es menor de $+66 \text{ mV}$ y la amplitud del PA es menor.
- d) La afirmación es CIERTA ya que la salida de K^+ de la célula contribuye a que el potencial de membrana, durante el overshoot, no llegue al E_{Na^+} . Si la concentración EC de K^+ esta aumentada (y la IC se mantiene) la corriente saliente de K^+ es menor y el PA es de mayor amplitud. Los cardiólogos suponen que un paciente tiene hiperpotasemia cuando ven "hipervoltajes" en el electrocardiograma, un registro en la superficie corporal de los PA del corazón.

PREGUNTA 3



AUTOEVALUACION

LECTURAS RECOMENDADAS

Ver Capítulo 11

1) b 2) b 3) e 4) c 5) d 6) a 7) e 8) d 9) e 10) c

Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de Medicina

FIN DEL CAPITULO 10