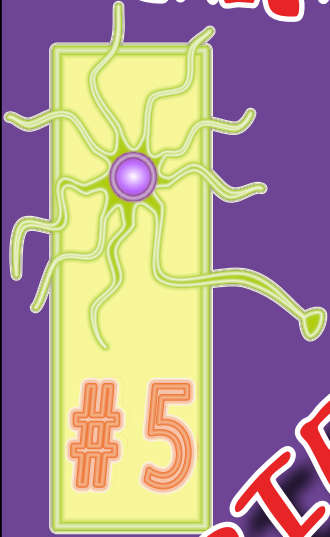


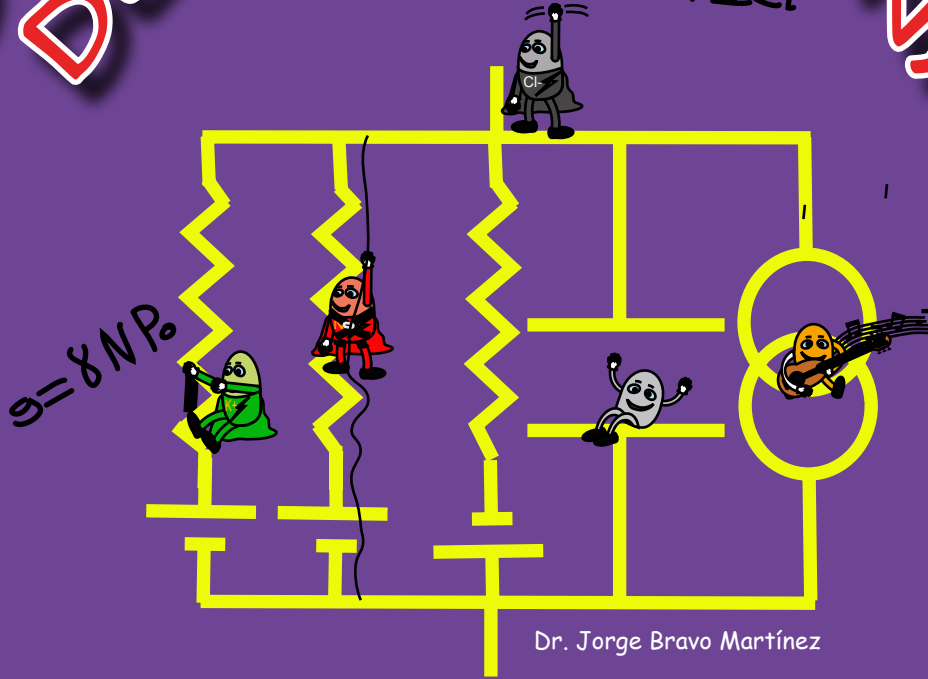
SERIE: FISIOLÓGIA PARA TODOS

Dr. Jorge Bravo Martínez
Dra. Blanca Alicia Delgado-Coello
Dra. Julieta Garduño Torres
Dr. Raúl Sampieri Cabrera



PROPIEDADES PASIVAS DE LA MEMBRANA

$$I_m = I_{K^+} + I_{Na^+} + I_{Cl^-}$$



Dr. Jorge Bravo Martínez

$$V_m = (g_{K^+} E_{K^+} + g_{Na^+} E_{Na^+} + g_{Cl^-} E_{Cl^-}) / (g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-})$$

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA



Facultad de Medicina



DEPARTAMENTO DE
FISIOLÓGIA

INTRODUCCIÓN

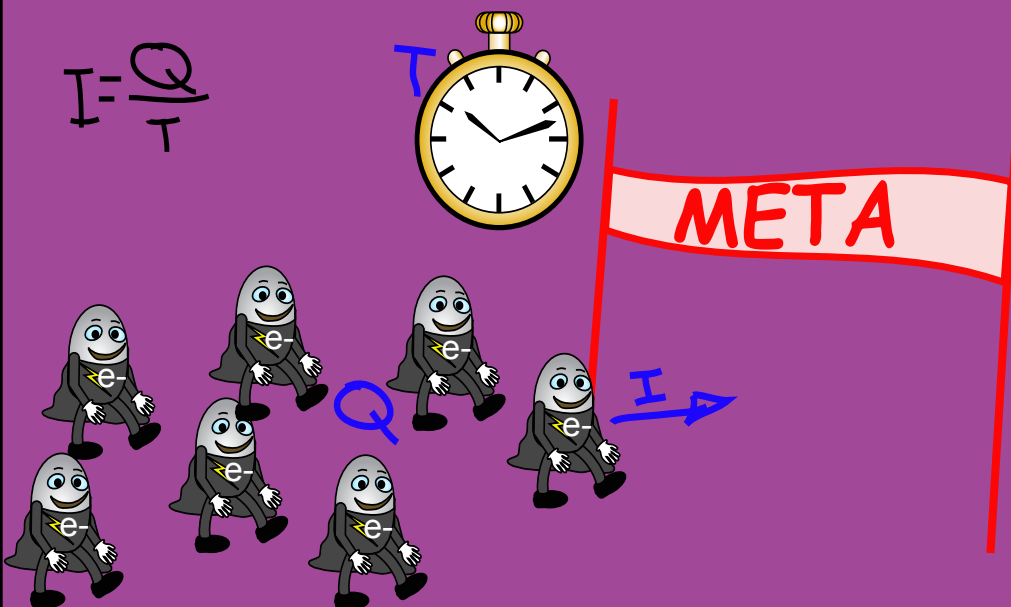
Todas las células del organismo tienen un potencial de membrana en reposo que depende de la distribución asimétrica de los distintos iones en ambos lados de la membrana. Sin embargo, las neuronas son las únicas capaces de generar señales eléctricas muy rápidas.

A pesar de que las ecuaciones de Nerst y Goldman predicen el potencial de membrana considerando las concentraciones de los iones en ambos lados de la membrana, solo aplican en los casos en donde el voltaje de la célula no cambia, es decir, no pueden ser aplicadas para predecir las señales eléctricas que generan las neuronas (el potencial de acción, el potencial sináptico y el potencial de receptor).

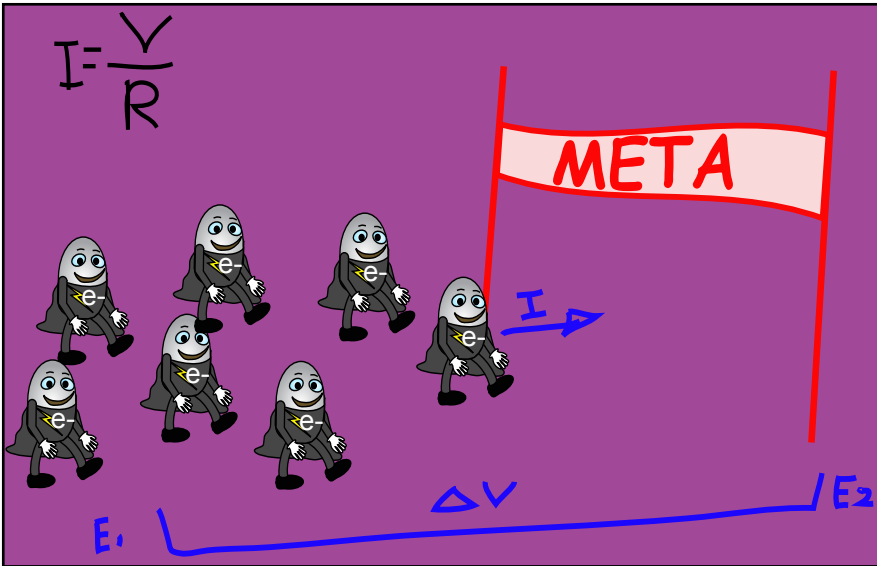
Antes de entender cómo las neuronas generan estas señales, debemos comprender las propiedades de la membrana que no cambian durante la generación de señales eléctricas que son inherentes a los distintos elementos de las células que intervienen en la propia generación de señales. Estas propiedades se llaman pasivas y comprenden: la resistencia de la membrana en reposo, la capacitancia de la membrana y la resistencia intracelular axial del axón y las dendritas.

Las propiedades pasivas son muy importantes en la generación de las señales eléctricas porque determinan su curso temporal, su intensidad, su propagación, así como la suma temporal y espacial de los potenciales.

TEORÍA DE LA ELECTRICIDAD



Antes de continuar definiremos corriente eléctrica, resistencia y capacitancia, y consideraremos cómo se miden. La corriente se define como el movimiento neto de cargas por unidad de tiempo ($I = Q/T = 1 \text{ coulomb /seg} = 1 \text{ amper}$), cuya dirección obedece a una convención adoptada por Benjamin Franklin, que considera el movimiento de las cargas positivas y sus unidades son los amperios.



La ley de Ohm establece que la intensidad de la corriente (I) es directamente proporcional a la diferencia de potencial eléctrico (V) entre los extremos donde circula la corriente. Esta diferencia de potencial se constituye como la fuerza electromotriz que impulsa a las cargas a moverse y se define como el trabajo requerido para mover una carga de un lado al otro a través de un campo eléctrico (sus unidades son los voltios).

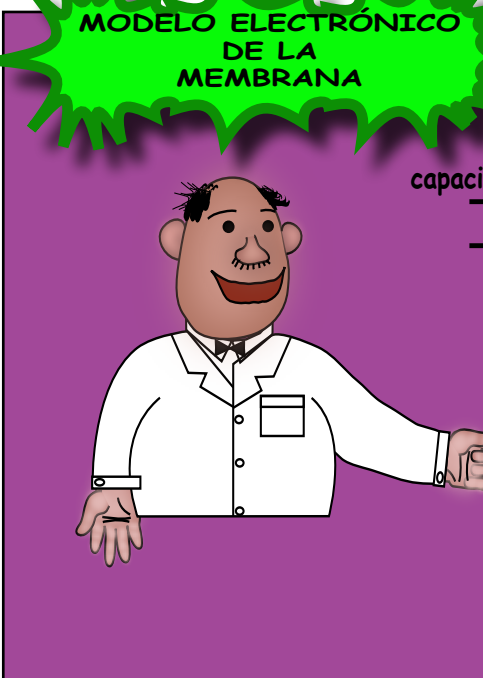
La ley de Ohm también establece que la corriente es inversamente proporcional a la resistencia, que es una medida de la dificultad de la carga para moverse por el conductor. Sus unidades son los ohms.

La conductancia (g) mide la facilidad de paso a través de un conductor y es el inverso de la resistencia. Sus unidades son los siemens (s). La resistencia y la conductancia miden lo mismo, pero desde dos puntos de vista distintos.

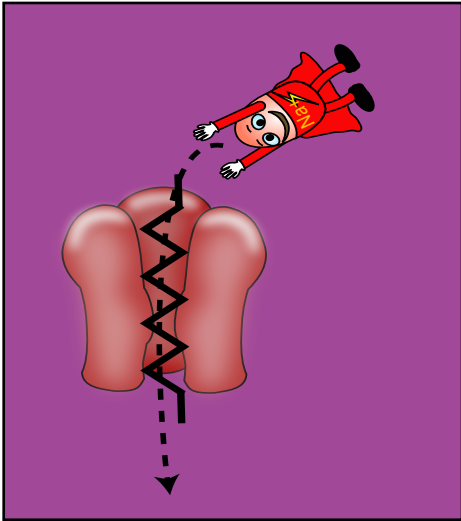
Ley de Ohm $I = V/R = gV$



Cabe resaltar que según esta ley, la corriente depende del gradiente eléctrico y no toma en cuenta el gradiente químico, el cual es importante para entender las corrientes que se dan en la membrana.



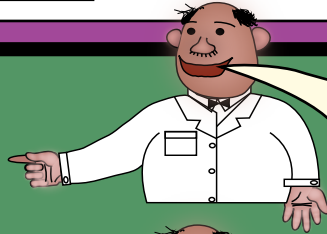
Debido a que las corrientes iónicas a través de la membrana se comportan como la corriente eléctrica, entonces los modelos matemáticos y electrónicos que se utilizan para predecir el comportamiento de la corriente eléctrica también los podemos utilizar para las corrientes iónicas. Un modelo electrónico derivado de los circuitos electrónicos es muy útil para caracterizar cuatro elementos importantes de la membrana de células excitables. Dichos elementos son: los canales iónicos que no dependen del voltaje, los gradientes de concentración de los iones importantes, la habilidad de almacenar cargas de la membrana y la bomba de sodio y potasio. Este modelo se llama el circuito equivalente, donde las características de la membrana son representadas por un circuito eléctrico conformado por una resistencia, un capacitor, una batería y un generador de corriente.



Resistencia y Batería

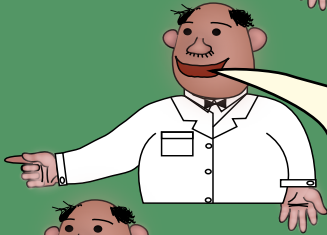
Los iones difunden constantemente a través de la membrana por los canales no-voltaje dependientes, aunque no libremente, por lo que se comportan como una resistencia. Si medimos la conductancia de la membrana (recíproco de la resistencia), la membrana en reposo tiene una conductancia de 40 nS. Cada canal (potasio, sodio y cloro) puede ser representado por una resistencia.

$$I = V / R$$



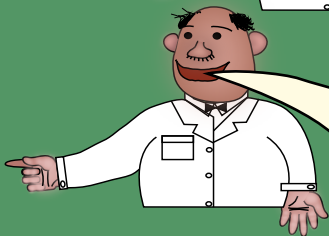
Así que la corriente que pasa a través de un canal puede ser calculada de acuerdo con la ley de Ohm:

$$I = V\gamma$$

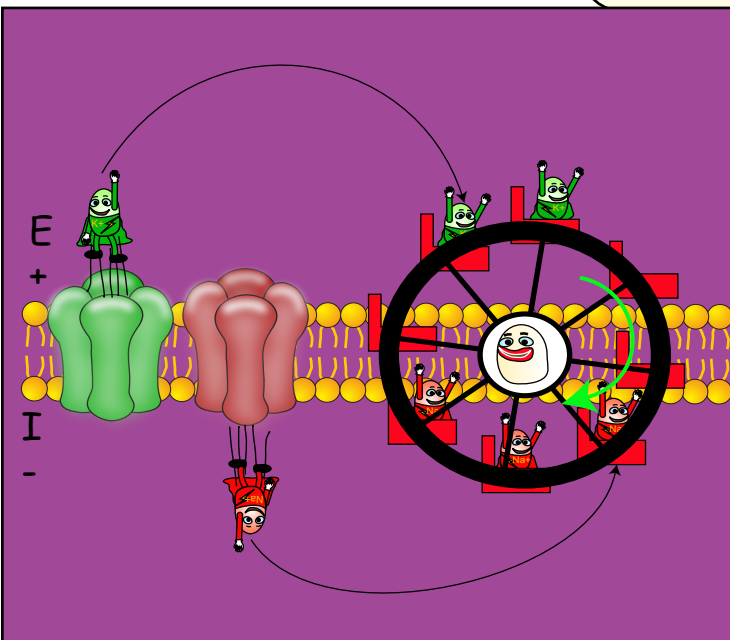


Como la conductancia de un solo canal (γ) es $1/R$, la ley de Ohm puede ser escrita en término de conductancia.

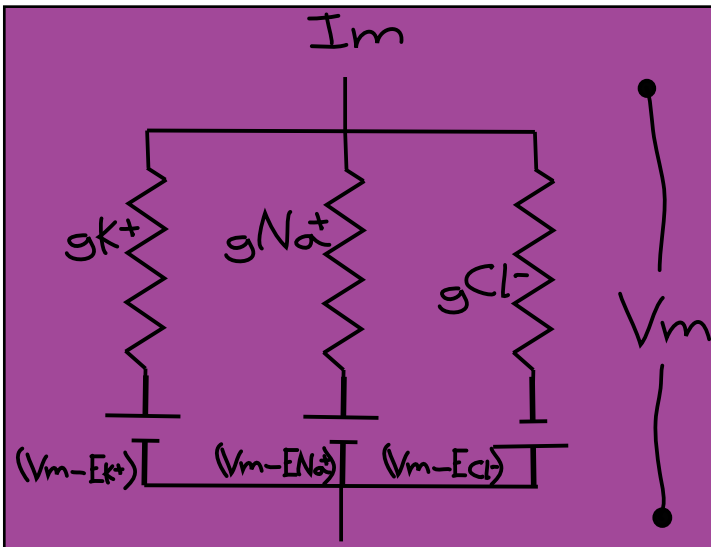
$$I = Vg$$



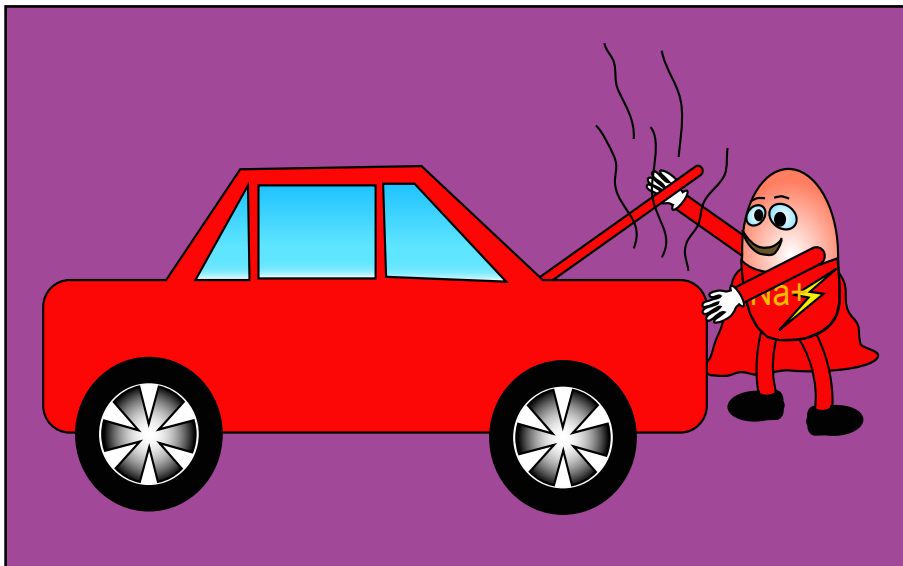
La conductancia total de todos los canales para un ion es igual a $g=N\gamma$ donde g es la conductancia total, N el número de canales y γ es la conductancia de un solo canal. Entonces:



Cada canal contribuye a la generación de una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana, dado que se establece un equilibrio de Donnan, donde también interviene la bomba de Na^+/K^+ . A una fuente de potencial eléctrico se le llama fuerza electromotriz; cuando ésta se forma por una diferencia de potencial químico se le llama batería. Por ello, podemos representar al potencial eléctrico a través de los canales (derivado de la distribución asimétrica de los iones) como una batería. La intensidad del potencial generado por esta batería es igual a la diferencia entre el potencial de equilibrio del ion y el potencial de membrana de la célula ($V_m - E_{ion}$). Entre más alejado sea el V_m del E_{ion} , la corriente es más intensa, ya sea entrante o saliente. Cuando el $V_m = E_{ion}$, la corriente desaparece; si $V_m > E_{ion}$, entonces la corriente se invierte.



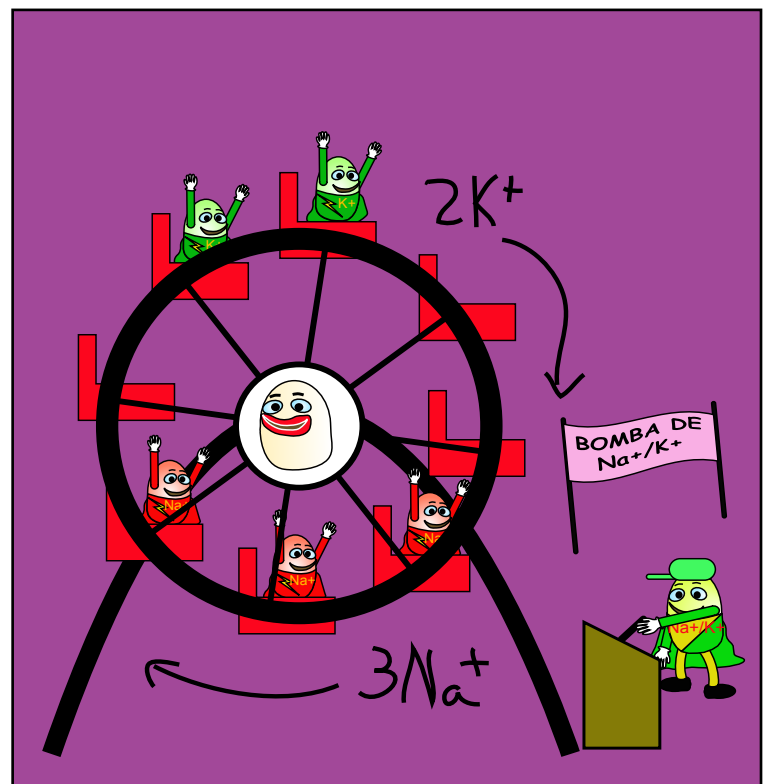
En reposo, todos los canales de potasio pueden ser representados por una resistencia R_K y una batería cuya fuerza electromotriz es $E_K = V_m - E_K$; también se pueden representar los canales de sodio y cloro con resistencias (R_{Na} y R_{Cl}) y con sus baterías (E_{Na} y E_{Cl}).

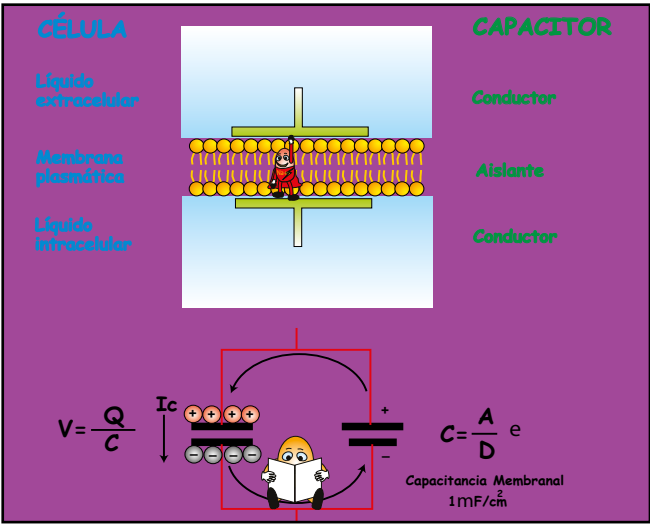


Generador de corriente

Si un automóvil solo contara con una batería para darle energía a las bujías, marcha, radio, o las luces, a las dos horas de uso, el automóvil dejaría de moverse. Esto no sucede, ya que tiene un dispositivo llamado generador, y que está conectado al motor de gasolina. De tal suerte que, al moverse el motor de gasolina, mueve al generador y éste produce una corriente eléctrica suficiente para mantener recargada a la batería.

Cuando los flujos de sodio, potasio y cloro (a través de los canales que no dependen del voltaje) llegan al equilibrio, los gradientes para cada ion disminuyen hasta cero (se agotan las baterías). La bomba Na^+/K^+ restablece estos gradientes y, por ello, se le puede representar como un generador de corriente que restablece (o recarga) a las baterías.



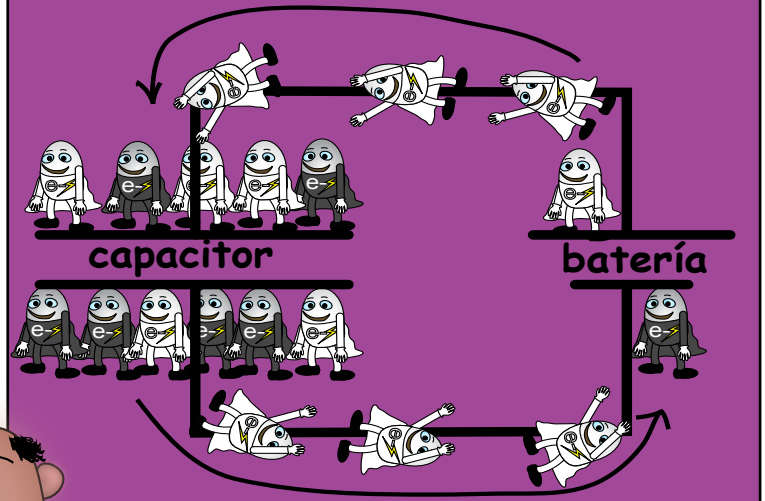


Capacitor

Un capacitor está formado por dos placas conductoras separadas por un material aislante. En la membrana plasmática, la bicapa lipídica es aislante y tanto el líquido extracelular como el citoplasma son conductores de electricidad, por lo que, en conjunto, se pueden representar como un capacitor eléctrico.

Este capacitor tiene fuga debido a que los canales que no dependen del voltaje dejan pasar cargas de un lado al otro de la membrana.

Cuando un capacitor se conecta a una batería, el movimiento de las cargas se da en el sentido del movimiento de las cargas positivas según la convención internacional adoptada por Benjamín Franklin. Así las cargas positivas viajan a una placa donde se acumulan. Estas partículas inducen en la placa contraria la movilización de las partículas positivas por magnetismo, de tal manera que se produce una corriente que pareciera que pasa a través del capacitor (ya que hay material aislante entre las placas), por lo que se le llama corriente capacitiva.



$$C = \left(\frac{A}{D} \right) \epsilon$$

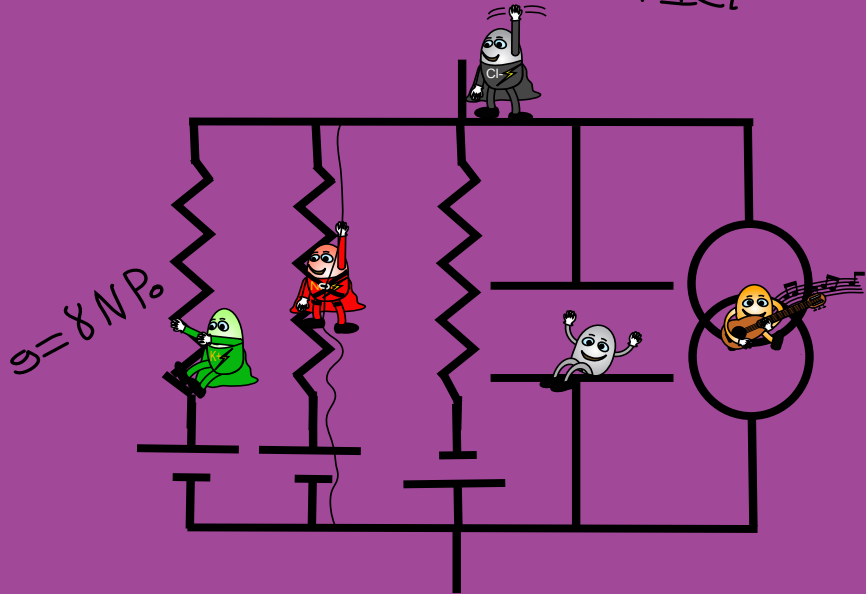
La propiedad fundamental de un capacitor es la habilidad de almacenar cargas de signo opuesto en sus dos placas conductoras. Esta capacidad o capacitancia (C) depende del área de las placas (A), la separación entre ellas (D) y la constante dieléctrica del material aislante (ϵ). Todo esto relacionado por la ecuación.

$$V = Q / C$$

La distribución asimétrica de cargas entre las placas genera una diferencia de potencial eléctrico a través del capacitor (V) que se expresa así:

Donde Q es el exceso de cargas positivas o negativas en cada placa del capacitor, C es la capacitancia de la membrana en Farads. La capacitancia promedio de la membrana plasmática es de $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ y es una constante.

$$I_m = I_{K^+} + I_{Na^+} + I_{Cl^-}$$



$$V_m = (g_{K^+} E_{K^+} + g_{Na^+} E_{Na^+} + g_{Cl^-} E_{Cl^-}) / (g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-})$$

Circuito equivalente

Ya hemos visto que los canales iónicos están conectados a su batería en serie y cada canal iónico está conectado con los demás en paralelo; la primera ley de Kirchhoff (de la electrónica) para calcular la resistencia total para las resistencias conectadas en paralelo, establece que el inverso de la resistencia total es igual a la suma de los inversos de las resistencias.

$$1/R_t = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 + \dots$$

En esta ecuación, al aumentar el número de resistencias, el valor total disminuye y viceversa. La batería de cada ion depende de la fuerza electromotriz que se genera por la diferencia de concentración de cada ion. Esta diferencia se explica por:

- a) El equilibrio de Donnan a través de los canales en reposo
- b) La bomba Na^+/K^+

Su valor está dado por la separación entre el valor de V_m y E_{ion} ($-m - E_{ion}$) y sus unidades son los volts.

El capacitor y el generador de corriente también están conectados con el resto del circuito en paralelo.

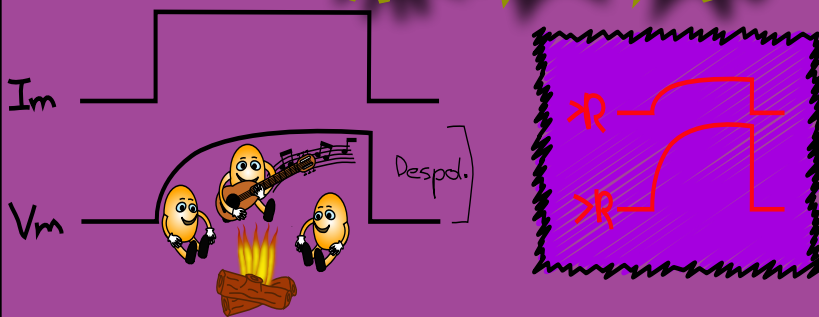
La corriente total de la membrana es equivalente a la suma de todas las corrientes.

$$I_m = I_{Na^+} + I_{K^+} + I_{Cl^-}$$

cada término se puede sustituir por la ecuación de Ohm $I_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion})$. Así que sustituyendo y despejando V_m , tenemos que:

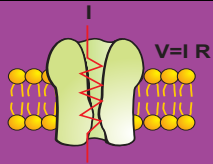
$$V_m = (g_{K^+} E_{K^+} + g_{Na^+} E_{Na^+} + g_{Cl^-} E_{Cl^-}) / (g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-})$$

EFEECTO DE LA RESISTENCIA MEMBRANAL

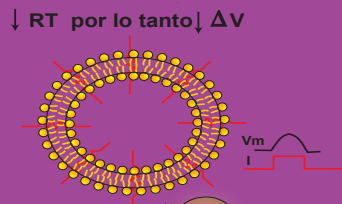


$$\Delta V = I_m R_m$$

La resistencia de una célula determina la magnitud de la despolarización en respuesta a un estímulo de corriente eléctrica. La magnitud de la despolarización puede ser calculada con la ley de Ohm $\Delta V = IR$. Esto significa que la célula que tenga mayor resistencia se despolarizará más. La resistencia de una célula depende de la densidad de canales no voltaje dependientes y de la superficie total de la membrana.



$$\frac{1}{RT} = \frac{1}{R1} + \frac{1}{R2} + \frac{1}{Rn}$$



Por lo tanto, ante un mismo estímulo de corriente, a mayor superficie de la membrana, menor será la resistencia y menor la despolarización. Así que una célula pequeña generará señales eléctricas con un estímulo menos intenso que una célula grande.

EFFECTO DE LA CAPACITANCIA MEMBRANAL

Para comparar la resistencia de células de diferentes tamaños, se usa la resistencia por unidad de área membranal en ohms x cm² a la que se le llama resistencia específica membranal (r_m) que depende solo de la densidad de canales (por cm²). Para determinar la resistencia total se divide la r_m entre la superficie membranal total.

$$V = Q / C$$

La velocidad a la cual se llega a la despolarización final (determinada por la r_m) por un estímulo de corriente eléctrica, es determinada por la capacitancia de la membrana. Para entender cómo la capacitancia hace más lenta la respuesta en voltaje, es necesario saber que el voltaje a través de un capacitor es proporcional a la carga almacenada.

$$I = Q / T$$

Donde C es la capacitancia de la membrana y Q las cargas almacenadas. Para alterar este voltaje se requiere que se añadan o remuevan cargas del capacitor (Q). Si definimos corriente como el movimiento de cargas por unidad de tiempo tenemos:

Dado que :

$$I = \Delta Q / T$$

Entonces $\Delta Q = I \cdot T$

Entonces el cambio de la carga es el resultado del flujo de corriente a través del capacitor (Ic).

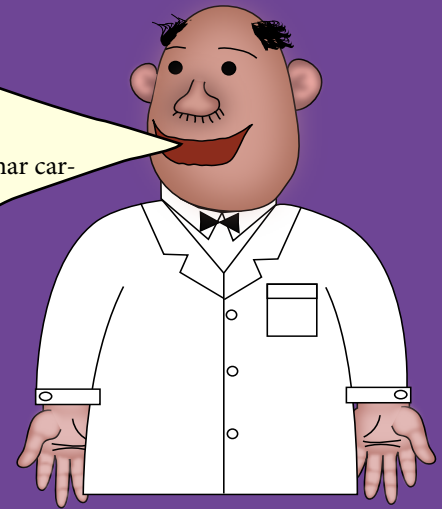
$$V = (Ic \cdot T) / C$$

Donde ΔQ es el cambio de cargas, I la corriente aplicada, T es el tiempo que se aplicó la corriente. Así que el cambio en el voltaje del capacitor puede ser expresado como:

Esto quiere decir que la velocidad del cambio de voltaje es directamente proporcional a la duración de la corriente (T, el tiempo necesario para depositar o remover cargas en las placas del capacitor), la intensidad de la corriente capacitiva (I_c), e inversamente proporcional a la capacidad de almacenar cargas (C, capacitancia). Esta última es directamente proporcional al área de las placas del capacitor, ya que, a mayor área, mayor capacidad de almacenar cargas a un potencial determinado. La capacitancia también depende del medio aislante y es inversamente proporcional a la distancia entre placas.

$$C = (A/D)\epsilon$$

donde A= área de las placas, D= distancia entre placas, ϵ = constante dieléctrica. En las membranas biológicas esto siempre es constante, así la capacitancia de estas membranas es de $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$.

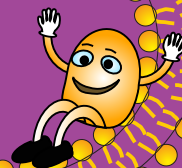
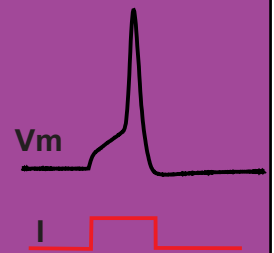
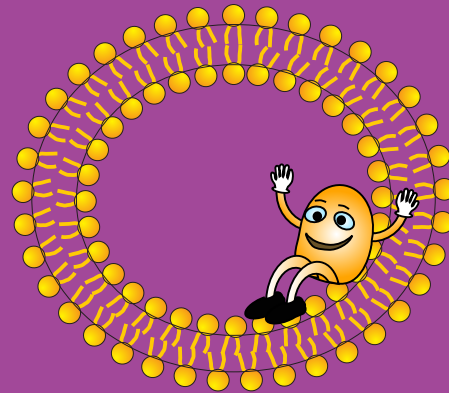
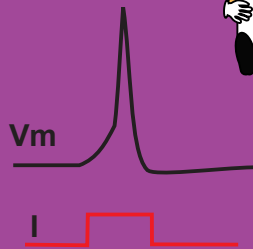
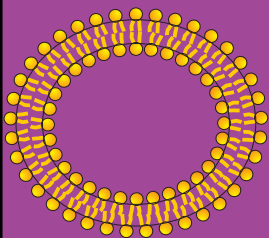


CAPACITANCIA DE MEMBRANA

$$C_m = \frac{1\mu\text{F}}{\text{cm}^2}$$

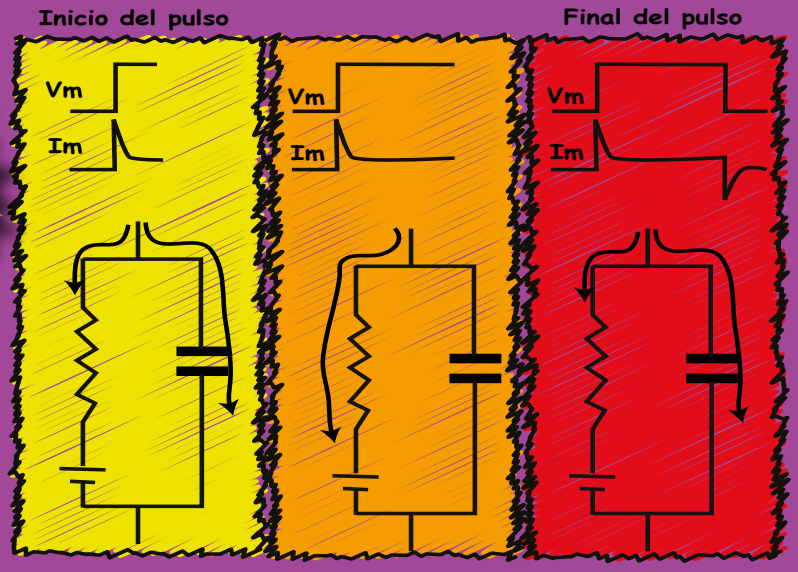
↓ A por lo tanto ↑ DV

↑ A por lo tanto ↓ DV



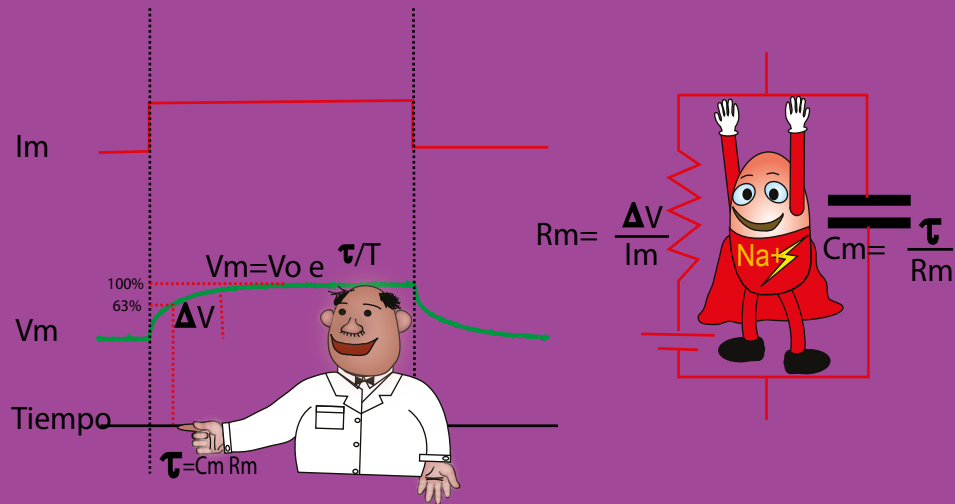
De todas estas variables, y ante un mismo estímulo eléctrico, solamente el área de las placas (el área membranal) no es constante. Así que, en una célula grande, las placas de su capacitor son más grandes y, por lo tanto, su capacitancia aumenta. Al aumentar ésta, el cambio de voltaje se hace más lento, es decir, una célula grande genera señales eléctricas más lentamente que una célula pequeña.

CAMBIO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA EN RESPUESTA A UN PULSO DE CORRIENTE



Dado que la resistencia y la capacitancia de la membrana están en paralelo, el voltaje a través de cada elemento siempre es el mismo y es igual al potencial de membrana (V_m). Asumamos que V_m inicia en cero mV y que al tiempo cero aplicamos un pulso de corriente de magnitud I_m , la corriente aplicada tiene que fluir tanto por la resistencia como por el capacitor. Al principio fluye más por el capacitor que por la resistencia; pero conforme el capacitor se llena de cargas (recordar que su función es la de almacenar cargas), la corriente capacitiva es menor y mayor la resistiva. El cambio de voltaje llegará a su máximo en tanto la corriente resistiva sea mayor. Para que el capacitor se cargue, se requiere de un tiempo, por lo que el cambio de voltaje llegará a su máximo con un cierto retraso, cuyo valor es constante (en tanto no se modifique el valor de la resistencia o del capacitor, pero esto normalmente no sucede) y se llama la constante de tiempo.

Cuando se suprime el pulso de corriente de estimulación $I_m=0$, así que $I_r=-I_c$. Esto hace que el capacitor se descargue al fluir la corriente hacia la resistencia y el V_m se va a cero.



Si sabemos cuánta corriente de estimulación estamos aplicando a la célula, y estamos midiendo el cambio de V_m , por la ley de Ohm sabemos que la resistencia de la membrana es determinada con: $R_m = V_m / I_m$.

El tiempo que tarda la membrana en llegar al 63% del valor final de V_m se llama la constante de tiempo de la membrana (τ) y depende de R_m y C_m , ya que $\tau = R_m C_m$. Así que si conocemos a τ y R_m podemos calcular C_m .

Bibliografía:

Libros.-

Koester J. and Siegelbaum S.A. , Capítulo 6: Membrane Potential and the Passive Electrical Properties of the Neuron, En: Principles of Neural Science. Ed. Kandel E.R., Schwartz J. H., Jessell T.M., Siegelbaum S.A., and Hudspeth A.J., 5ta ed., 2013, McGraw-Hill, USA.

Moczydlowski E.G. Parte II, Capítulo 6: Electrofisiología de la membrana celular, En: Fisiología Médica, Eds. Boron W.F. y Boulpaep E.L., 3ra ed, 2017, USA.

Moczydlowski E.G. Parte II, Capítulo 7: Excitabilidad eléctrica y potenciales de acción, En: Fisiología Médica, Eds. Boron W.F. y Boulpaep E.L., 3ra ed, 2017, USA.

Artículos.-

Segev A, Garcia-Oscos F, Kourrich S. Whole-cell Patch-clamp Recordings in Brain Slices. *J Vis Exp.* 2016 Jun 15;(112):54024. doi: 10.3791/54024. PMID: 27341060; PMCID: PMC4927800.

Gao T, Deng B, Wang J, Wang J, Yi G. The passive properties of dendrites modulate the propagation of slowly-varying firing rate in feedforward networks. *Neural Netw.* 2022 Jun;150:377-391. doi: 10.1016/j.neunet.2022.03.001. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35349914.

Chavlis S, Poirazi P. Modeling Dendrites and Spatially-Distributed Neuronal Membrane Properties. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1359:25-67. doi: 10.1007/978-3-030-89439-9_2. PMID: 35471534.

Videos .-

<https://www.youtube.com/watch?v=--U1mJIMUCI>

<https://www.youtube.com/watch?v=44vmW1xtESU>