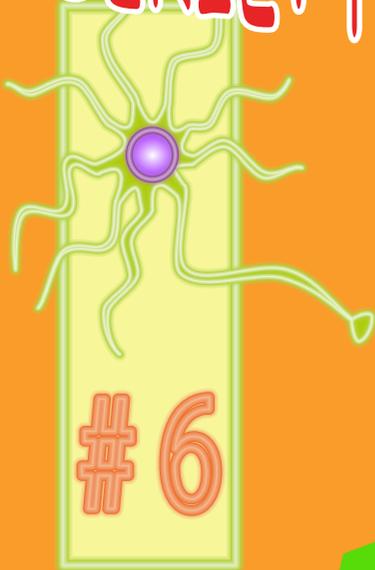
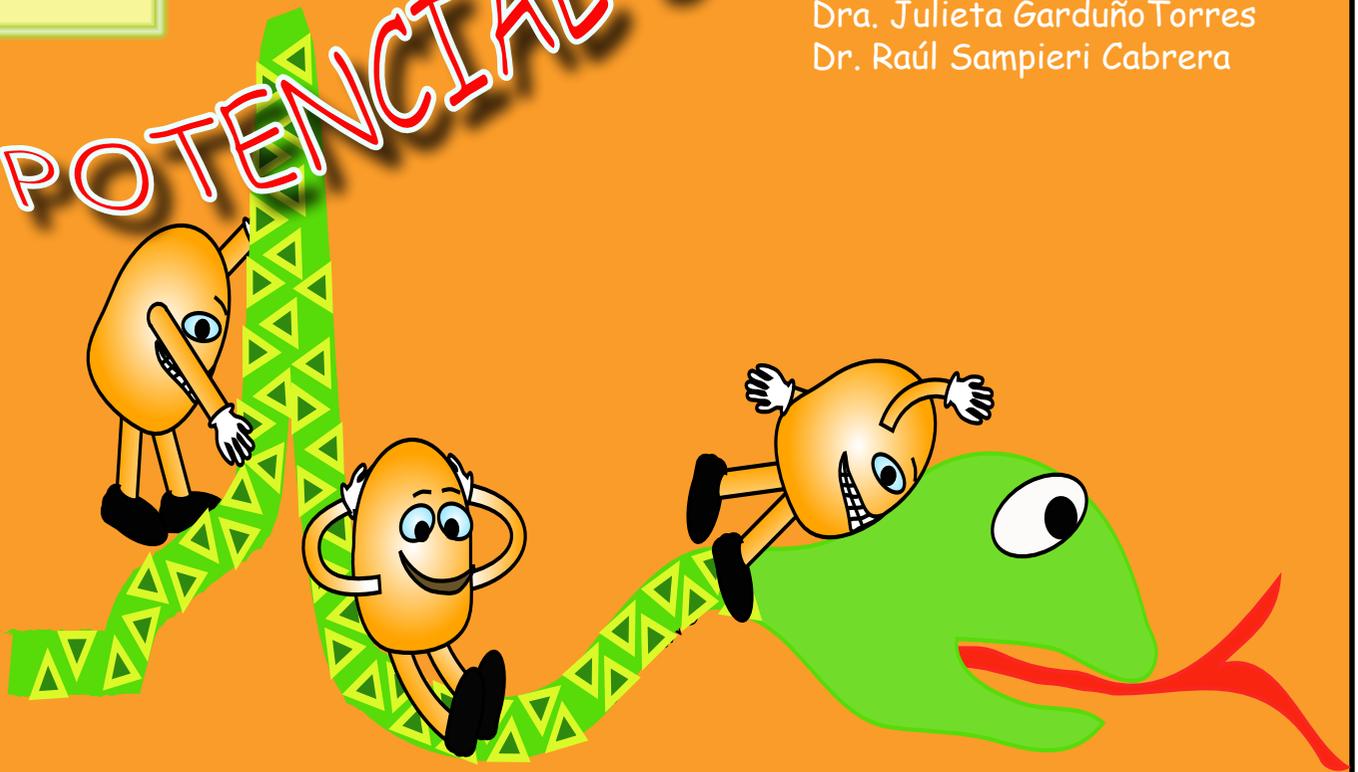


SERIE: FISIOLÓGÍA PARA TODOS



POTENCIAL DE ACCIÓN

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA



Facultad de Medicina



DEPARTAMENTO DE

FISIOLÓGÍA



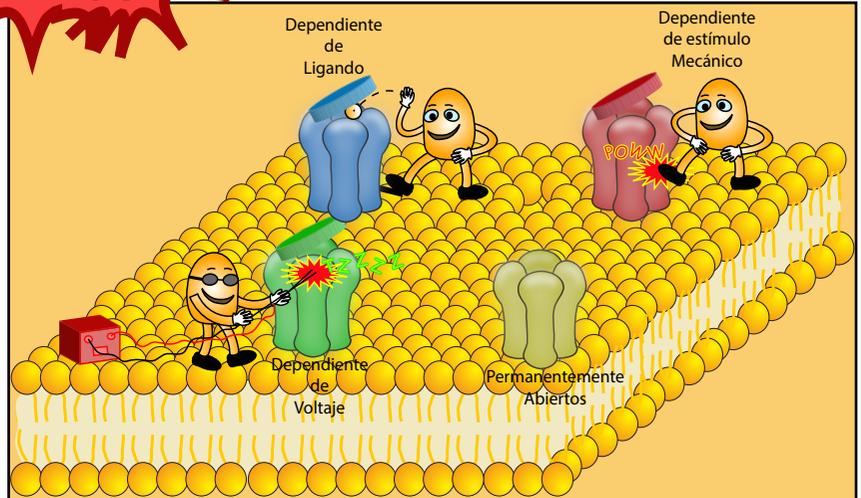
PROPIEDADES ACTIVAS DE LA MEMBRANA

La excitabilidad es una propiedad intrínseca de la membrana que permite a la célula generar señales eléctricas o potenciales de acción (PA) en respuesta a un estímulo ambiental de suficiente magnitud.



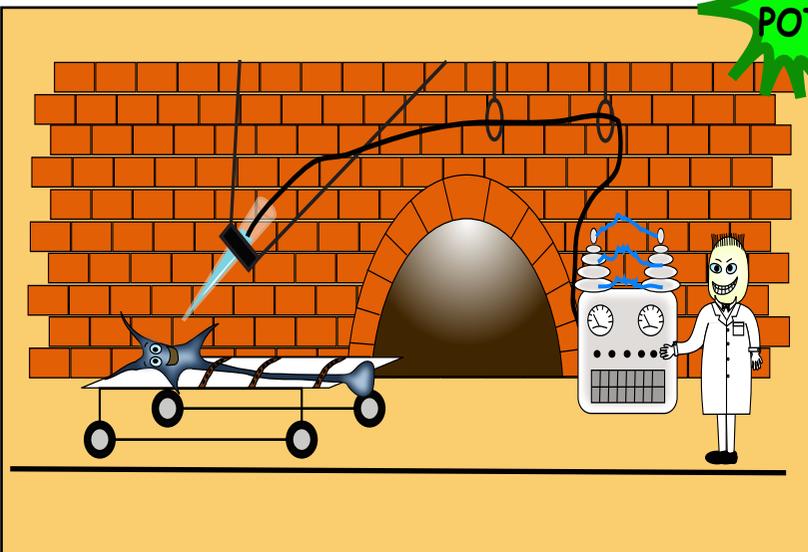
CANALES IÓNICOS

Previamente, establecimos que los canales iónicos se pueden abrir por tres mecanismos: 1) sustancias químicas como los neurotransmisores (entre otros), a éstos se les llama canales dependientes de ligando; 2) por cambios en la diferencia de potencial en ambos lados de la membrana (por ejemplo, dando un pulso eléctrico a la célula), a éstos se les llama dependientes de voltaje; 3) por cambios mecánicos en la célula, ocurre con mayor frecuencia en los receptores a presión, vibración y otros.



ESTIMULACIÓN Y POTENCIALES LENTOS

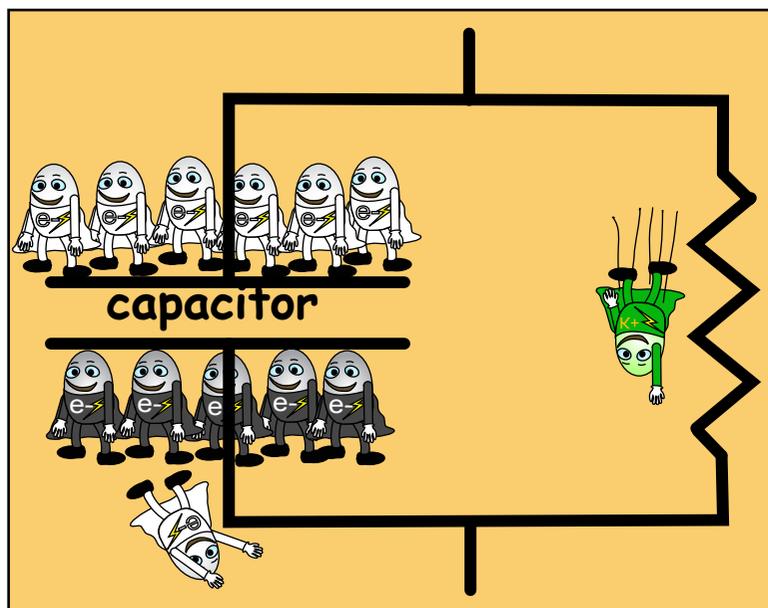
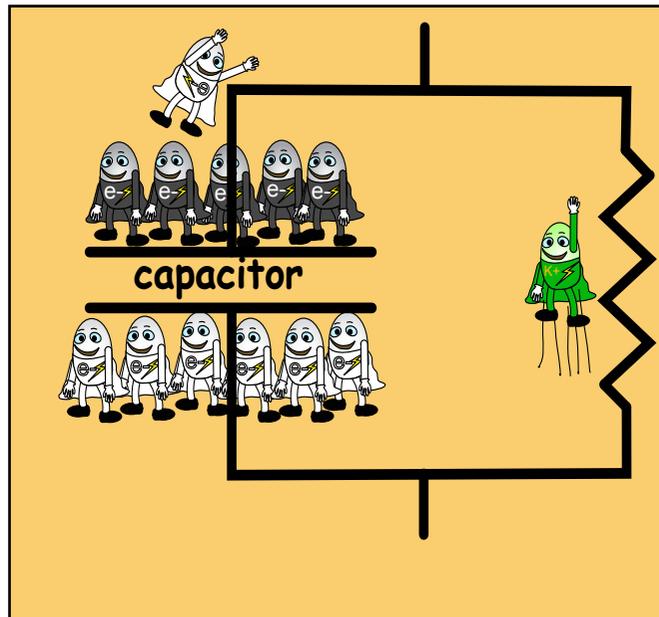
Una célula puede ser estimulada por sustancias químicas, corriente eléctrica o perturbaciones mecánicas de la membrana. Experimentalmente, la estimulación eléctrica es la más usada por su facilidad de aplicación y dosificación. La corriente catódica manda más cargas positivas al interior de la célula; por el contrario, la corriente anódica manda cargas negativas.



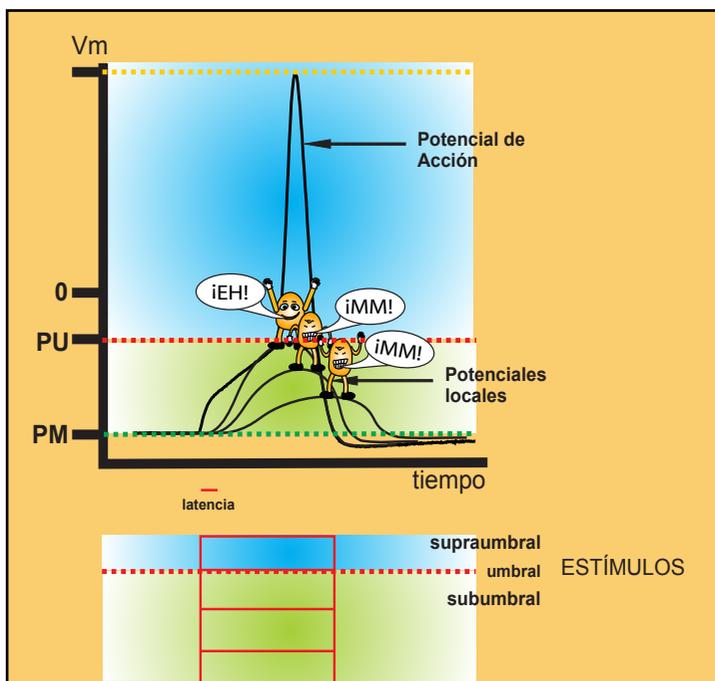
Considerando que una membrana en reposo es más permeable al potasio, y las propiedades pasivas de la membrana, si se inyecta corriente positiva (+) al interior de la célula, se carga la placa interna del capacitor con cargas positivas (Q+) y la exterior con cargas negativas (Q-). Esto genera una corriente capacitiva positiva ($I_c +$) hacia afuera que hace el interior de la célula más (+) y el exterior más (-). Dada la mayor permeabilidad al potasio, la membrana aumenta su gradiente electroquímico y el ion tiende a salir más.

Dado que $V_c = Q/C$ y $V_c = (I_c \cdot T)/C$

(donde V_c es la diferencia de potencial en el capacitor), entonces al aumentar I_c aumenta también V_c . Según la ecuación de Nerst al ir aumentando $[K^+]$ el E_k se vuelve menos negativo, en conjunto esto genera una corriente pasiva (+) saliente que despolariza a la membrana.



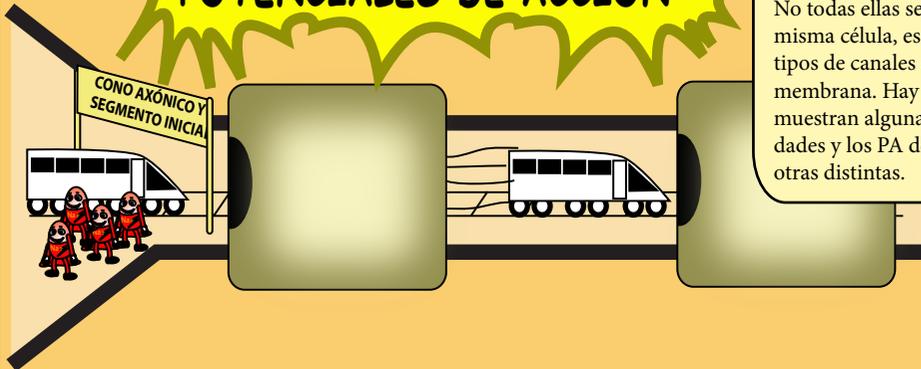
Si se inyecta corriente (-) al interior de la célula, la placa interna se carga con Q- y la externa con Q+ lo que genera un I_c+ entrante que hace el exterior más (+) y el interior más (-). El gradiente eléctrico del potasio se invierte y es mayor que el químico, por lo que se genera una corriente pasiva (+) entrante que hiperpolariza a la célula.



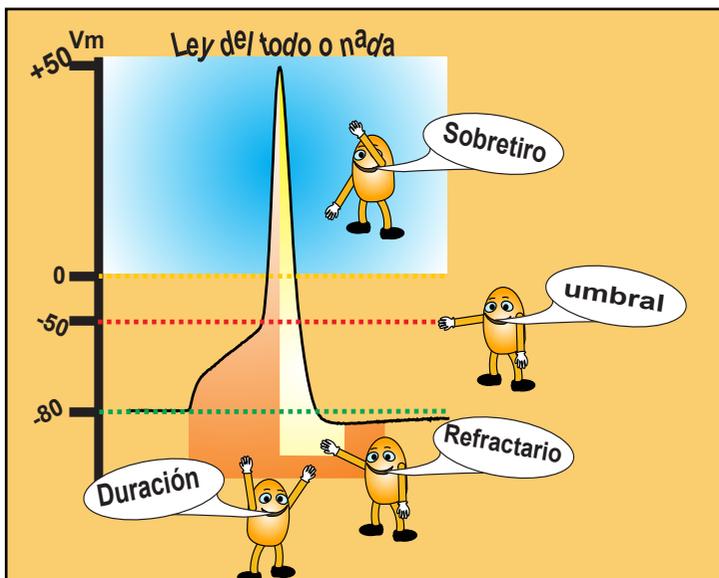
Cuando la célula se hiperpolariza, le cuesta más trabajo alcanzar el potencial umbral (PU, potencial de membrana en el cual la célula responde con un potencial de acción), provocando que la célula ya no responda con potenciales de acción ante un estímulo de la misma intensidad. Un estímulo eléctrico de corriente catódica subumbral provoca una despolarización de la membrana de muy baja intensidad, muy breve y de mucha latencia; a lo que se llama potenciales subumbrales, agudos, lentos o electrotonicos. En condiciones naturales, éstos son evocados por eventos sinápticos y son llamados potenciales postsinápticos excitatorios. Entre más intenso sea el estímulo (estímulo umbral o supraumbral), el potencial lento aumenta de amplitud y se reduce la latencia y la duración en forma gradual. Cuando el estímulo eléctrico provoca que la despolarización de la membrana llegue al potencial umbral, la célula responde después de un muy breve tiempo con un potencial de acción. Entre más intenso sea el estímulo, más breve es el tiempo entre el estímulo y el potencial de acción, mientras que la duración e intensidad se mantienen igual.

CARACTERÍSTICAS DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN

Las características del PA incluyen: sobretiro, duración, velocidad de inicio, ley del todo o nada, excitabilidad, refractoriedad, acomodación, oclusión anódica. No todas ellas se presentan en la misma célula, eso depende de los tipos de canales que tenga en la membrana. Hay células cuyos PA muestran algunas de estas propiedades y los PA de otras células, otras distintas.

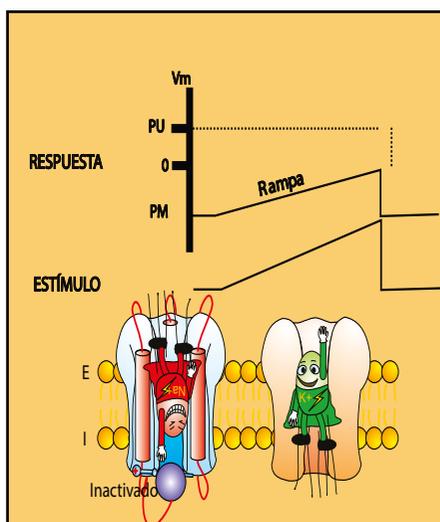


Los potenciales de acción se generan en el cono axónico y el segmento inicial de la célula, donde el potencial umbral es el más bajo de toda la célula, porque existe una gran densidad de canales iónicos voltaje dependientes.

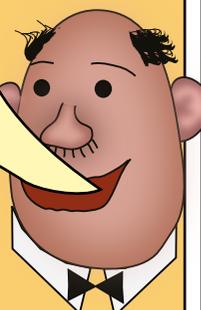


Ley del todo o nada

Una vez desencadenado el potencial de acción éste se disemina por toda la membrana celular, a esto se le llama la ley del todo o nada (no es gradual), es decir, o se aplica un estímulo umbral o supraumbral para producir un PA, cuya amplitud y duración siempre es la misma, o bien, no se produce. Entre más intenso sea el estímulo, menor es la latencia. Este potencial es autoregenerativo.

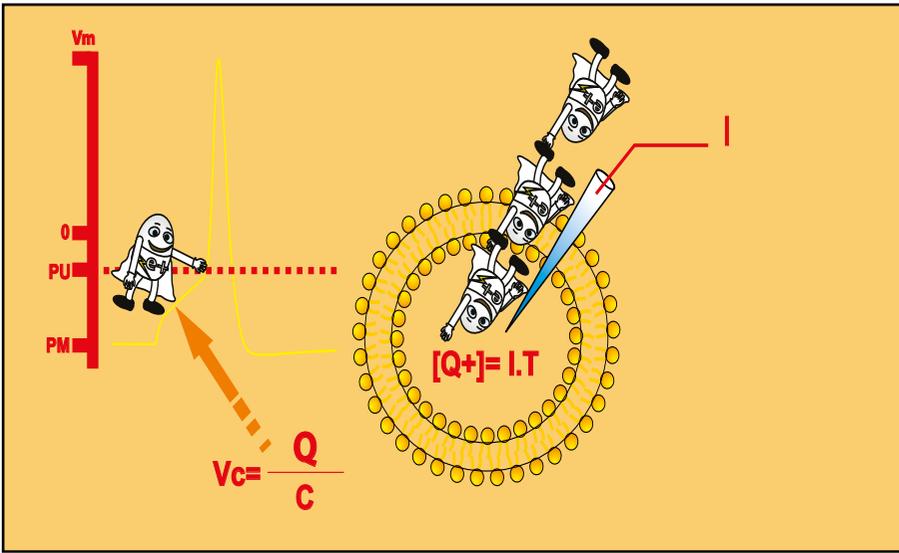


El fenómeno de acomodación se debe a que los canales de sodio pasan paulatinamente a su estado de inactivación sin pasar por el estado abierto. Aunado a esto, durante la despolarización lenta, también se abren canales de potasio voltaje dependientes hiperpolarizando a la célula, lo que altera el valor del potencial umbral (PU).



Acomodación

Cuando un estímulo eléctrico aplicado a una fibra nerviosa se hace aumentar muy lentamente (en lugar de hacerlo rápidamente), el voltaje umbral necesario para desencadenar el potencial de acción aumenta considerablemente. A este fenómeno se le denomina acomodación.



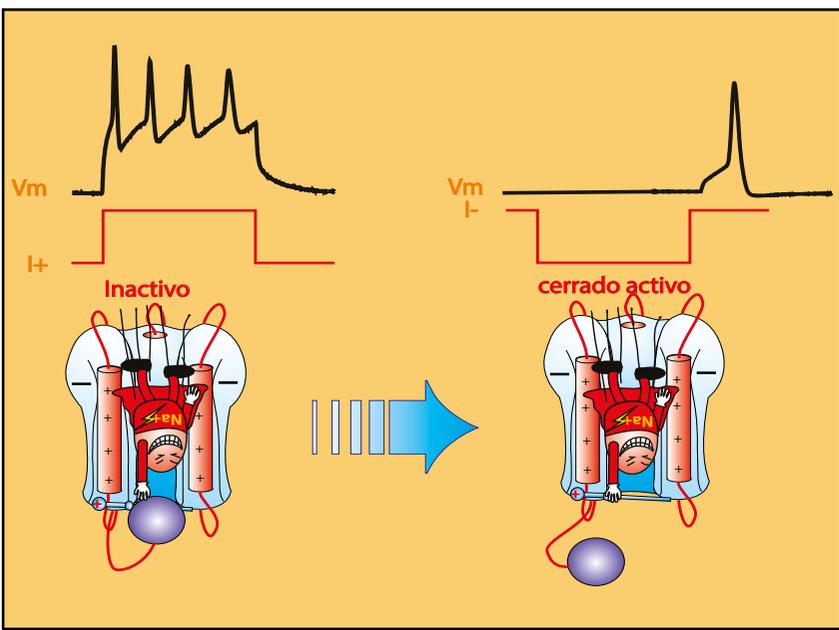
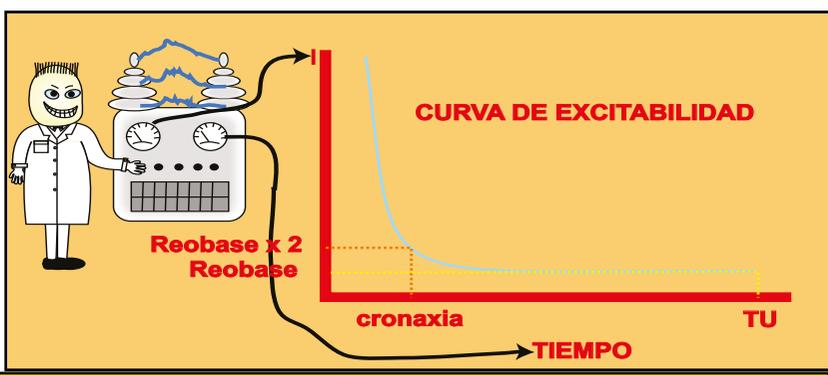
Excitabilidad

La despolarización necesaria para que la célula alcance su umbral depende de la cantidad de cargas transferidas a través de la membrana y la capacitancia de la misma, $V = Q/C$. Esta cantidad de cargas siempre es la misma en una misma célula.

La transferencia de cargas depende de la corriente aplicada y el tiempo que se tiene que dejar el estímulo para alcanzar las mismas cargas, $Q = (I)(T)$.

A esta relación se le llama curva de excitabilidad, en la cual intervienen los parámetros del estímulo (duración e intensidad) necesarios para llevar a la membrana al umbral. Se puede elaborar una curva de excitabilidad para cada neurona, variando la intensidad del estímulo eléctrico y determinando cuál es la duración mínima necesaria para excitar a la célula a ese voltaje. A mayor duración del estímulo, se requiere menos corriente para excitar a la célula, y viceversa. Al menor voltaje necesario para excitar a la célula, aunque la duración sea infinita, se le llama reobase y corresponde a la asíntota paralela al eje X. El tiempo en que se debe mantener la estimulación es llamado tiempo de utilización. La asíntota al eje Y es la duración mínima del estímulo capaz de generar un PA aun cuando la corriente sea inmensa. Si se duplica el voltaje, el tiempo necesario se llama cronaxia. Este valor se utiliza para comparar la excitabilidad de las células.

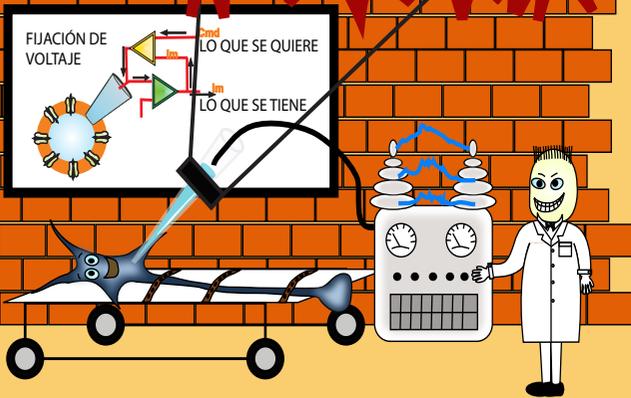
Un dato importante es que la constante de tiempo de la membrana es proporcional a la cronaxia.



Ruptura anódica

Cuando se estimula una célula con corriente positiva extracelular, la célula responde generando PAs al inicio y durante el estímulo, ya que la célula se despolariza. Si se estimula con corriente negativa entrante, la célula genera PAs al término de la estimulación. Lo anterior sucede porque durante la hiperpolarización más canales de sodio pasan a su estado activo, lo que baja el PU de la célula y, cuando se libera el estímulo, la célula llega a su umbral y genera PAs.

TEORÍA IÓNICA DEL POTENCIAL DE ACCIÓN



TÉCNICA DE FIJACIÓN DE VOLTAJE

Los canales iónicos responsables de la producción del potencial de acción son los que dependen del voltaje y sus corrientes, pueden ser estudiadas con la técnica de fijación de voltaje (voltage clamp). Esta técnica es usada para el registro de las corrientes de los canales. En la configuración de whole-cell se registran las corrientes de todos los canales (macroscópicas), a diferencia de las variaciones del patch-clamp, como "inside-out" o "outside-out", que registran la corriente de uno o varios canales (microscópicas). Esta técnica consiste en colocar una micropipeta en una neurona y así mantenerla con un cierto grado de despolarización. Cuando se aplica corriente eléctrica despolarizante a la célula, se provoca la apertura de canales de sodio y la entrada de iones a la célula aumentando aún más el grado de despolarización. En esta condición es imposible un valor de potencial de membrana sin provocar un PA.

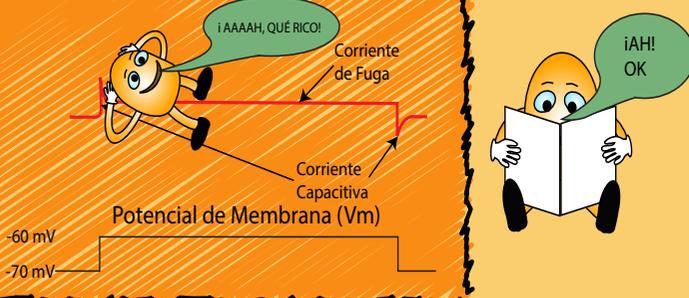
Con la técnica de fijación de voltaje, por un lado, el aparato registra el valor del potencial de membrana y, por el otro,

el experimentador establece el valor al cual quiere mantener la célula. Si hay una discrepancia, el mismo aparato modifica los patrones de estimulación para que el potencial de membrana mantenga al valor predeterminado por el experimentador. En estas condiciones, podríamos decir que se provoca un PA en cámara lenta durante el cual se pueden registrar las corrientes iónicas que suceden en cada nivel de despolarización.

CORRIENTES CAPACITIVAS Y DE FUGA

Con la técnica de fijación de voltaje, si se despolariza la membrana en 10 mV más, se puede observar lo siguiente: primero, una pequeña corriente saliente que disminuye sin llegar a cero y que se mantiene durante el tiempo en que se fija el valor del potencial de membrana. Cuando se deja de estimular, se genera una pequeña corriente entrante. A las corrientes entrantes y salientes se les llama corrientes capacitivas (por la acumulación de cargas en ambos lados de la membrana, como un capacitor) y a la que se mantiene estable, se le llama de fuga. Esta corriente es causada por la movilización de iones a través de los canales que están permanentemente abiertos y que son los responsables del potencial de reposo.

Corriente de Membrana (I_m)



V_m

10 mV

-70 mV

I_m

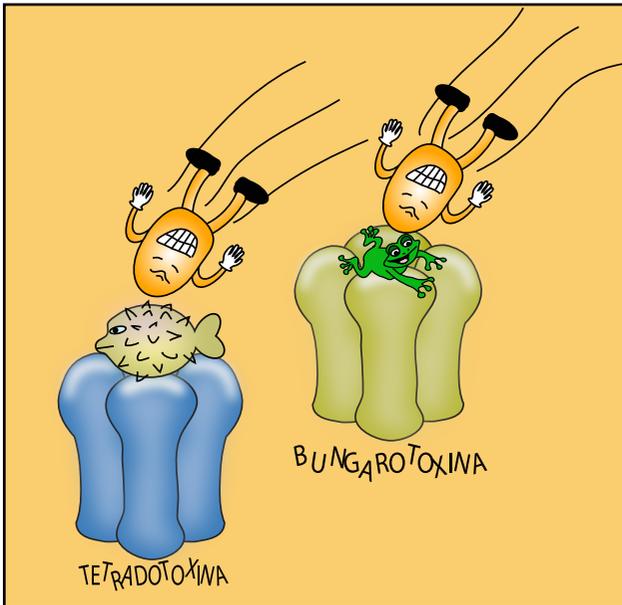
Saliente

Entrante

Corrientes Resistivas

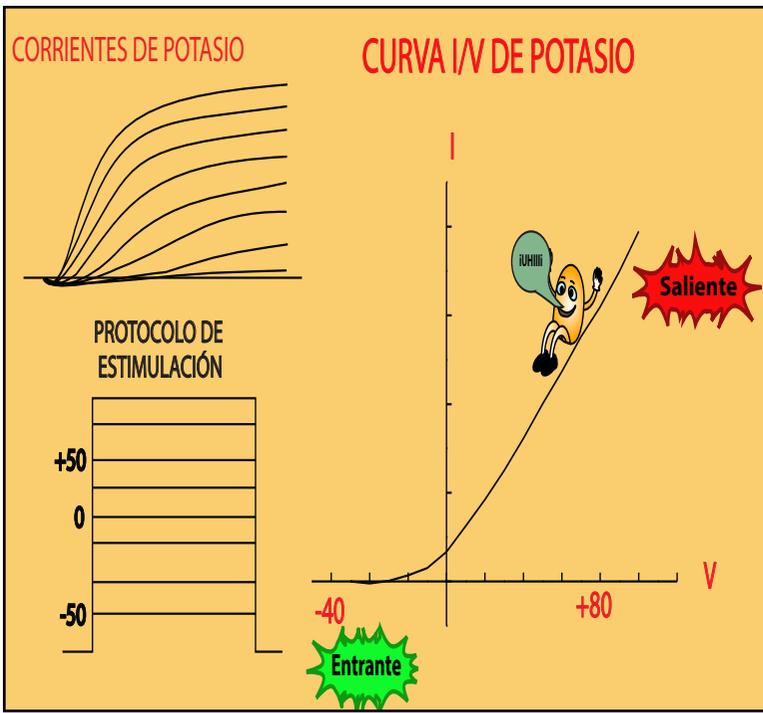
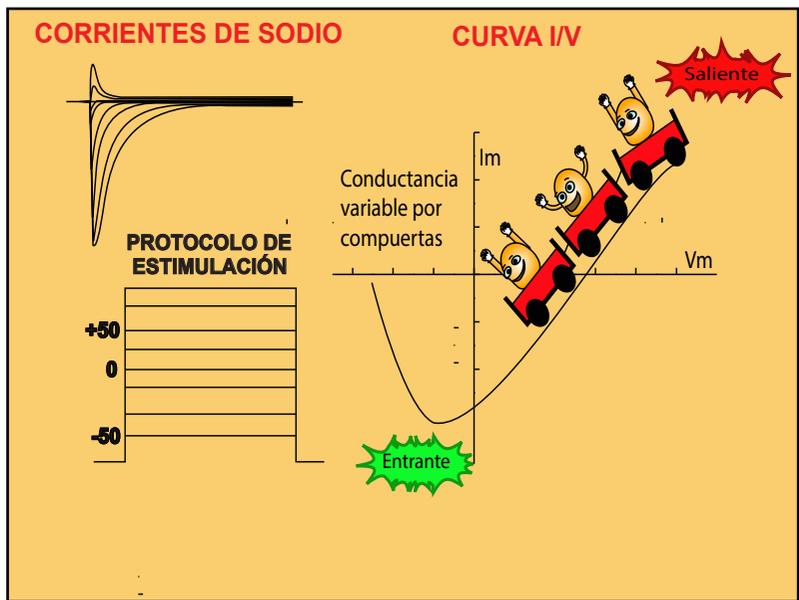
CORRIENTES RESISTIVAS

Si obligamos a la célula a mantenerse despolarizada a valores mayores del potencial umbral, las corrientes registradas son más complicadas. Primero, las corrientes capacitivas y de fuga aumentan su intensidad y, segundo, aparecen otras corrientes que se generan a través de los canales voltaje dependientes llamadas corrientes resistivas. La primera corriente resistiva que aparece es una entrante que alcanza su máximo en unos cuantos milisegundos y después decae para dar lugar a otra corriente saliente. Esta alcanza su máximo y se mantiene ahí hasta que se deja de estimular a la célula.

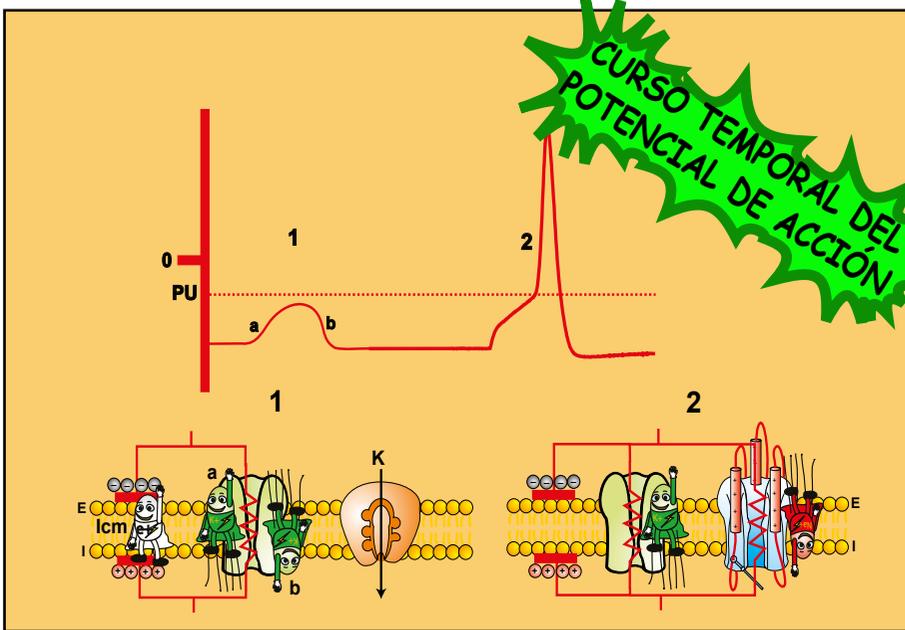


Hasta ahora, con la técnica de fijación de voltaje se han disecado las corrientes a través de la membrana, generadas por la estimulación de la célula. Estas corrientes son la capacitiva, resistiva y de fuga. Para disecar más la corriente resistiva y poder determinar con precisión qué ion está implicado en las corrientes entrante y saliente se pueden utilizar técnicas farmacológicas. Éstas consisten en aplicar a la célula toxinas o fármacos que bloqueen los distintos canales iónicos. Por ejemplo, para bloquear los canales de sodio se utiliza la tetrodotoxina (toxina del pez globo), para los de potasio contamos con la alfa-bungarotoxina (toxina de una especie de sapo) o tetraetilamonio (TEA). Por lo tanto, con la técnica de fijación de voltaje se pueden utilizar las distintas drogas bloqueadoras para ver la participación de cada ion en las corrientes entrantes y salientes ya descritas.

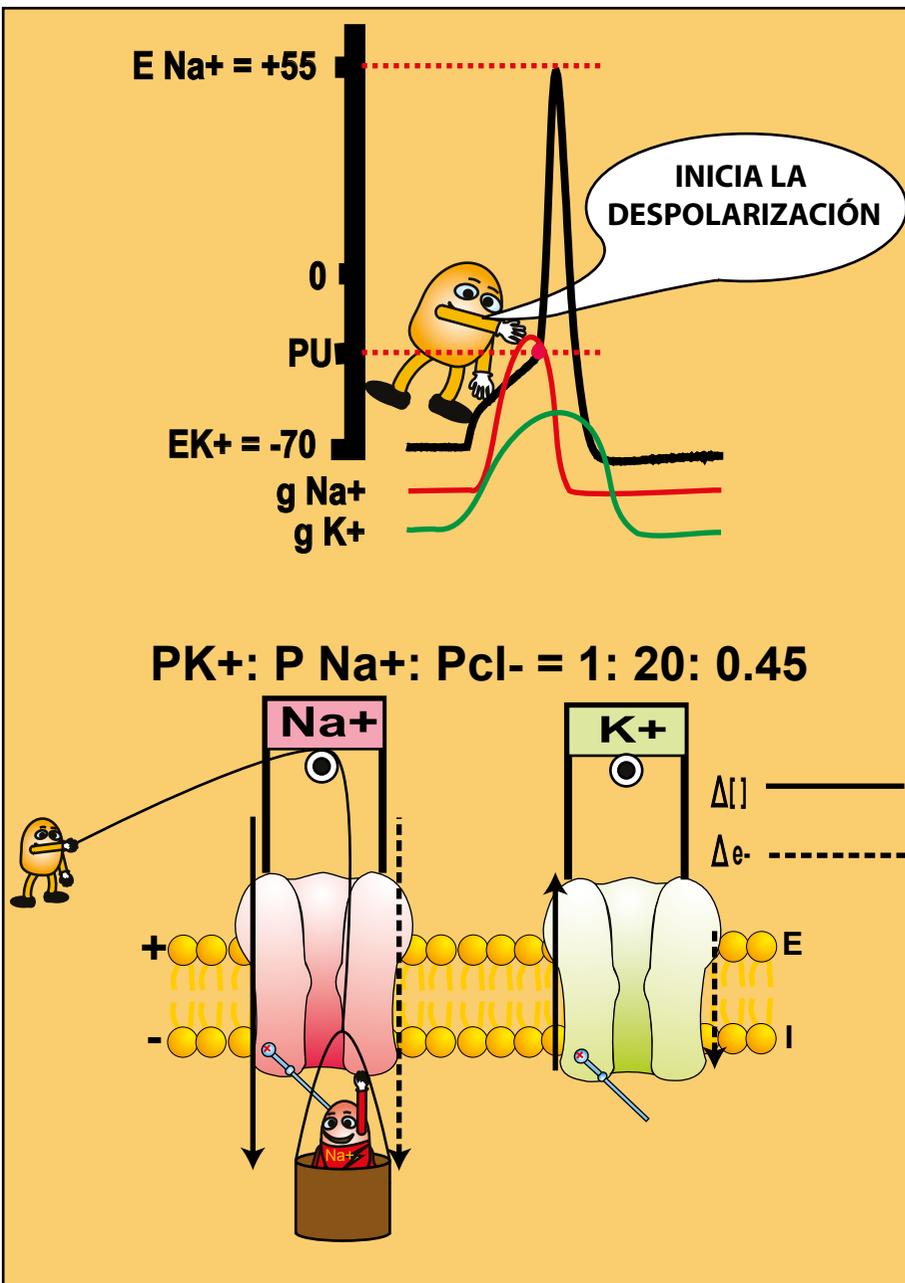
Si bloqueamos todas las corrientes, excepto la de sodio, se puede apreciar una latencia de activación muy rápida. Los canales pasan a su estado cerrado y luego se inactivan, su latencia de inactivación también es muy rápida. La corriente de sodio a valores de potencial de membrana de -50mV es entrante y alcanza su máximo a valores de -25mV . Sin embargo, la corriente se vuelve cero, ya que se inactiva y el sodio que entra es igual al que sale, ya que se alcanza el potencial de equilibrio cuando la membrana llega a valores de $+50\text{mV}$. A valores del potencial de membrana $> +50\text{mV}$, la corriente de sodio se vuelve saliente, es decir, se invierte, por lo tanto, a este valor se le llama potencial de inversión. Lo importante es que ésta es la demostración de que el valor del potencial de inversión es el mismo que el potencial de equilibrio para el ion y que se calcula con la ecuación de Nerst.



La corriente de potasio tiene una latencia de activación lenta, la apertura de canales es mucho más lenta pero dura más, ya que sus canales no se inactivan. La corriente de potasio tiene su potencial de inversión (en donde la corriente neta es de cero) a -70mV , en valores mayores a éste, la corriente va aumentando de intensidad y no presenta inactivación.



Ante un estímulo, la velocidad de despolarización la determinan la capacitancia membranar (C_m) y la despolarización final, la intensidad del estímulo y la resistencia membranar (R_m). En el estímulo eléctrico subumbral entran cargas (+) a la célula despolarizándola. Si no llega a -50 mV (que es el PU) la redistribución de potasio a través de canales no voltaje dependientes, la bomba de Na/K y el equilibrio de Donnan, repolarizan a la célula, generando sólo un potencial lento o subumbral. Si llega a los -50 mV, se abren masivamente los canales de sodio por lo que entra mucho más sodio de lo que sale el potasio, despolarizando a la célula. Esto es el potencial umbral, la lucha entre las poblaciones de canales de sodio y de potasio.



Despolarización. A -50 mV de potencial de membrana (V_m), los canales de sodio se abren masivamente. El sodio entra a favor de un gradiente químico y eléctrico. La membrana es más permeable al sodio (la permeabilidad de la membrana a los distintos iones cambia a: $P_{K^+}:P_{Na^+}:P_{Cl^-} = 1.0:20.0:0.45$), por lo que la distribución de este ion acerca el V_m al potencial de equilibrio del sodio (E_{Na}). Para calcular el potencial de equilibrio del sodio se utiliza la ecuación de Nerst y es de 55 mV:

$$E_{Na} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{C_e/C_i}{C_i/C_e} \right) = 26 \text{ mV} \times 2.3 \log_{10} \left(\frac{400/50}{50/400} \right) = +55 \text{ mV}$$

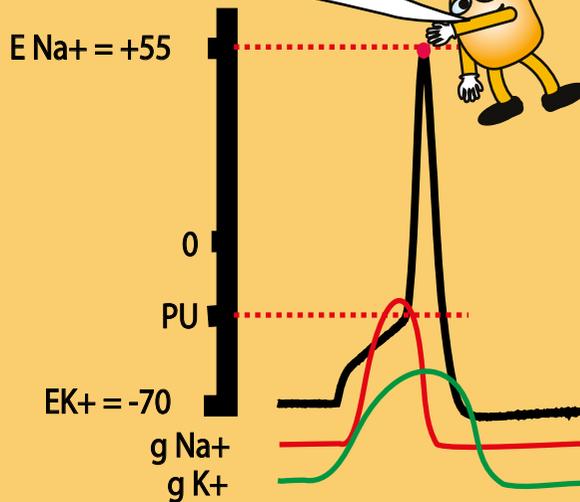
En este momento: 1) el gradiente químico disminuyó, 2) el gradiente eléctrico está invertido (la polaridad de la membrana está invertida, despolarizada) por lo tanto, la corriente es de cero y 3) los canales están inactivados. Así que la amplitud del potencial de acción no puede ser mayor que la de este valor, aun cuando el estímulo eléctrico sea muy intenso.

Los canales de potasio a -50 mV de V_m se abren poco a poco, así que el potasio sale tratando de restituir la polaridad de la membrana que se está invirtiendo, por lo que se llama a esta corriente rectificador tardío. Es tardía porque la corriente de potasio es muy lenta. La concentración interna de potasio es mayor, por lo que tiende a salir pero en contra del gradiente eléctrico (por ello I_{Na} es mayor que I_K).

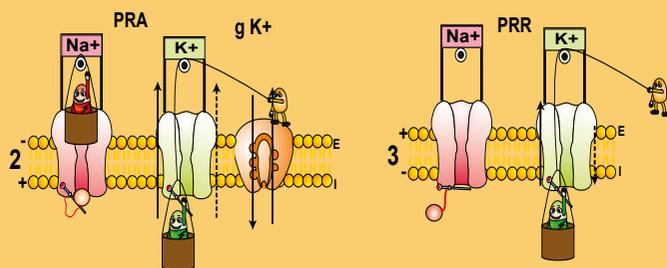
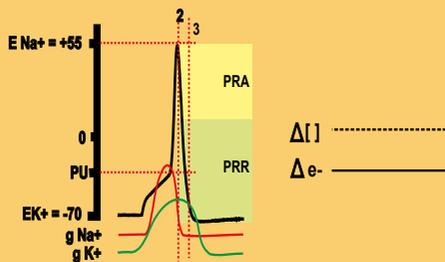
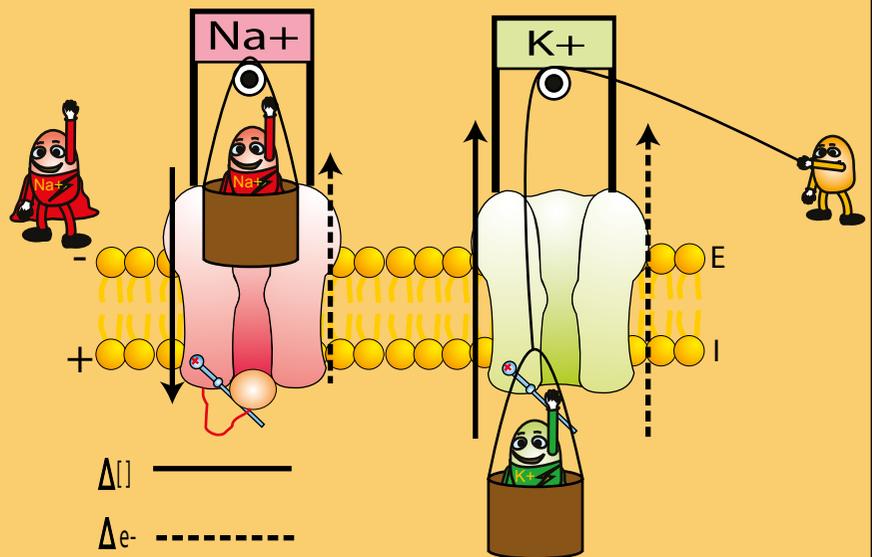
Repolarización. Conforme el sodio entra, el gradiente eléctrico para el potasio se invierte cada vez más, por lo que el potasio entra mucho más, a favor de ambos gradientes. A +55 mV los canales de potasio están abiertos y la corriente es mucho mayor. La membrana es más permeable al potasio, por lo que el Vm se acerca a su potencial de equilibrio (Ek), repolarizando a la célula, ya que como salen Q+ del interior de la célula vuelve a ser (-) y el exterior (+). El gradiente eléctrico se invierte y el químico se nulifica hasta llegar a -70mV.

En las células cardíacas, el PA presenta una meseta justo después de la fase ascendente. En estas células, al iniciarse la despolarización, también hay una apertura de canales de calcio, este aumento en la conductancia al calcio es muy lenta tanto en su activación como en su inactivación. Por lo tanto, cuando los canales de sodio ya están inactivados en el punto máximo del potencial de membrana, tanto la corriente de potasio como de calcio están en su máximo. El calcio entra y el potasio sale, por lo tanto, el PA se mantiene hasta que los canales de calcio se inactivan. En este momento, el flujo de potasio hacia afuera de la célula es mayor que la entrada de calcio, iniciándose la repolarización.

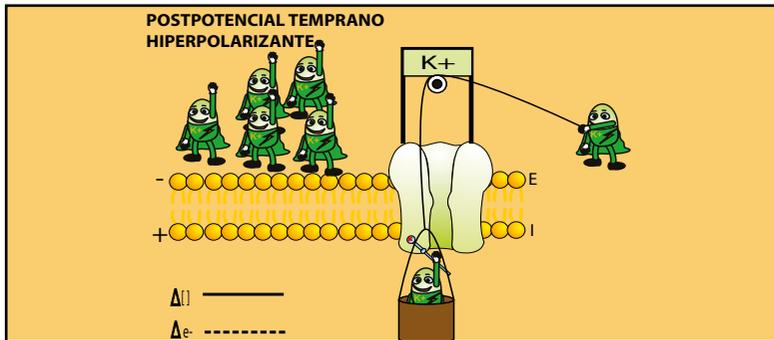
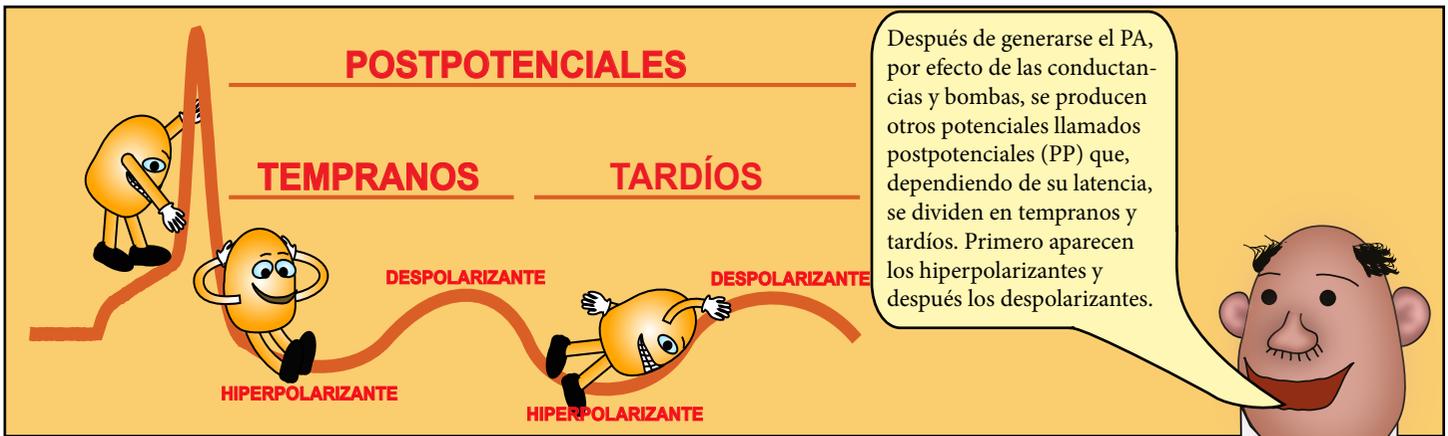
INICIA LA REPOLARIZACIÓN



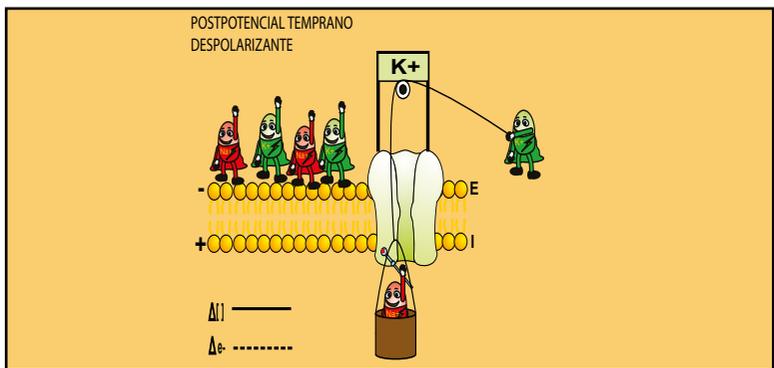
$$PK+: P Na+: P Cl- = 1: 0.045: 0.5$$



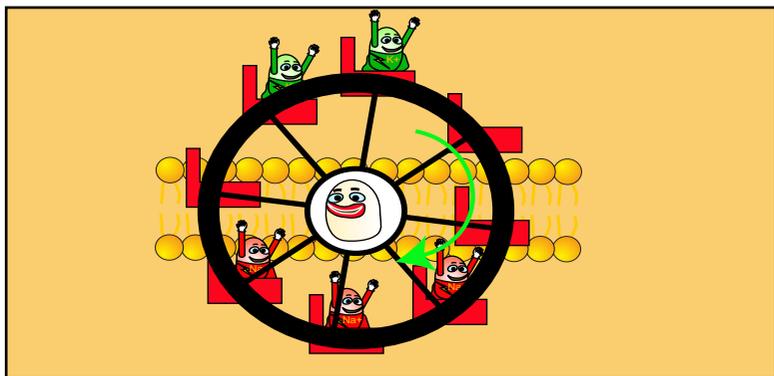
Períodos refractarios. En la primera mitad de la repolarización, un estímulo por muy intenso que sea no despolariza a la célula, debido a que: 1) los canales de sodio están inactivos, 2) el potasio sale en forma intensa y 3) no hay gradiente químico para el sodio. A este período se le llama refractario absoluto. En la segunda mitad de la repolarización, el potasio sale cada vez menos; la repolarización hace que una buena cantidad de canales de sodio pasen de su estado inactivo a cerrado y los gradientes de sodio y potasio se empiezan a restablecer gracias al equilibrio de Donnan, canales no voltaje dependientes y sobre todo a la bomba de sodio-potasio. Así que en esta mitad un estímulo muy intenso sí es capaz de generar un PA; a este período se le llama refractario relativo.



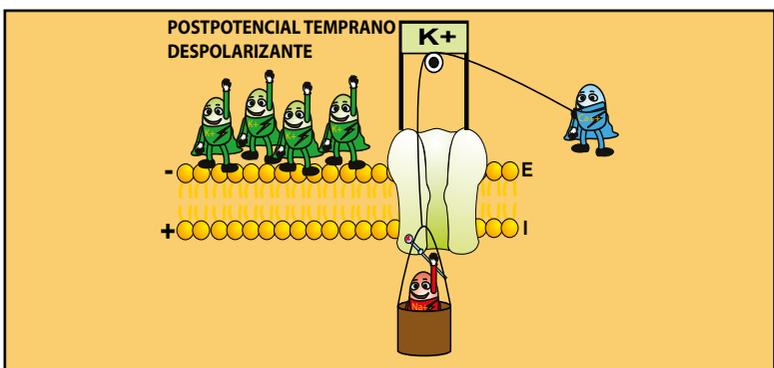
El PP hiperpolarizante temprano (o positivo al verse extracelularmente) es el primero en aparecer y es una hiperpolarización poco intensa y rápida. Esto se debe a que la conductancia al potasio es alta y que persiste después de terminado el PA. El curso temporal depende del de la conductancia al potasio, gK .



El PP despolarizante temprano (o negativo) se debe a la baja selectividad de los canales de potasio y que también cruza sodio. En este momento el potasio está llegando a su E_k , por lo que la corriente tiende a cero, sin embargo, el sodio está alejado de su E_{Na} , por lo que hay cierta corriente a través de los canales de K.



Se piensa que el PP hiperpolarizante tardío es un efecto de sobre bombeo de la ATPasa de sodio-potasio.



El PP despolarizante tardío se debe a una corriente de potasio dependiente de calcio. Los PPs son importantes porque alteran la excitabilidad y la velocidad de propagación de los PAs. Los despolarizantes las aumentan y los hiperpolarizantes las disminuyen.

Bibliografía:

Libros.-

Koester J. and Siegelbaum S.A., Capítulo 7: Propagated Signals: The Action Potential, 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 7: Excitabilidad eléctrica y potenciales de acción, En: Fisiología Médica, Eds. Boron W.F. y Boulpaep E.L., 3ra ed, 2017, USA.

Artículos.-

Raghavan M, Fee D, Barkhaus PE. Generation and propagation of the action potential. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:3-22. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00001-1. PMID: 31277855.

Barnett MW, Larkman PM. The action potential. *Pract Neurol.* 2007 Jun;7(3):192-7. PMID: 17515599.

Stuart G, Spruston N, Sakmann B, Häusser M. Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. *Trends Neurosci.* 1997 Mar;20(3):125-31. doi: 10.1016/s0166-2236(96)10075-8. PMID: 9061867.

Videos.-

<https://www.youtube.com/watch?v=wVvt0jQM33c>

<https://www.youtube.com/watch?v=RAaFvKF9EjU>