

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 N^+ , 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

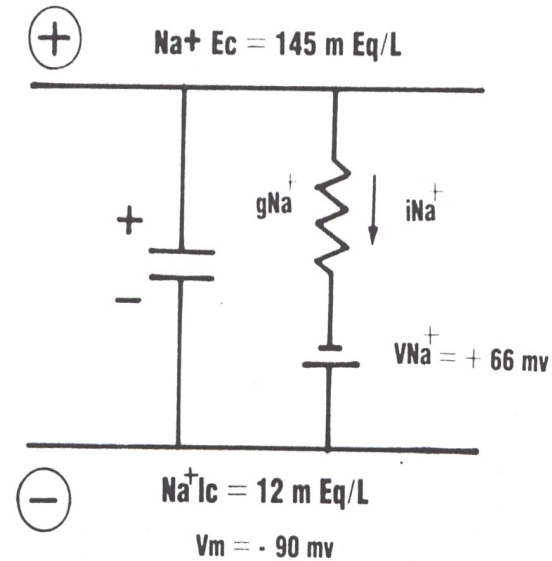


FIG. 10.14 MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Na+ A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. EL GRADIENTE ELECTRICO Y DE CONCENTRACION EL PASAJE DE Na+ DEL EC AL IC A TRAVES DE UNA RESISTENCIA DETERMINADA (gNa+). EL VNa+ DETERMINADO POR LA ECUACION DE NERNST Y REPRESENTADO POR LA PILA SERIA EL VOLTAJE NECESARIO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

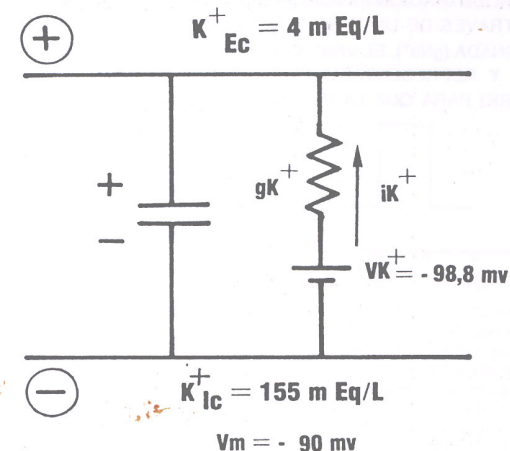


FIG. 10.15 MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE K^+ . EL GRADIENTE ELECTRICO FAVORECE LA ENTRADA DE K^+ MIENTRAS QUE EL DE CONCENTRACION FAVORECE SU SALIDA. EL FLUJO OCURRE POR LA RESISTENCIA (g_{K^+}). EL V_{K^+} , CALCULADO POR LA ECUACION DE NERST Y REPRESENTADO POR LA PILA, SERIA EL VOLTAJE NECESARIO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

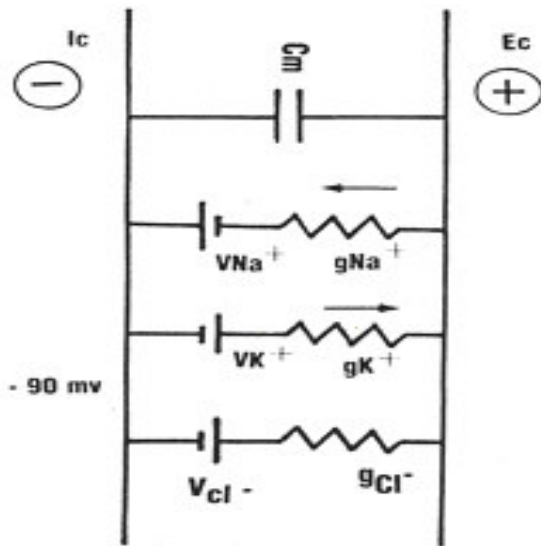


FIG. 10.17: MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Na^+ , K^+ y Cl^- A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. POR LAS DIFERENCIAS ENTRE EL V_m Y EL V_{ion} . HAY UN FLUJO (i_{Na^+}) HACIA ADENTRO, UN FLUJO (i_{K^+}) HACIA AFUERA, MIENTRAS LA i_{Cl^-} ES IGUAL A CERO.

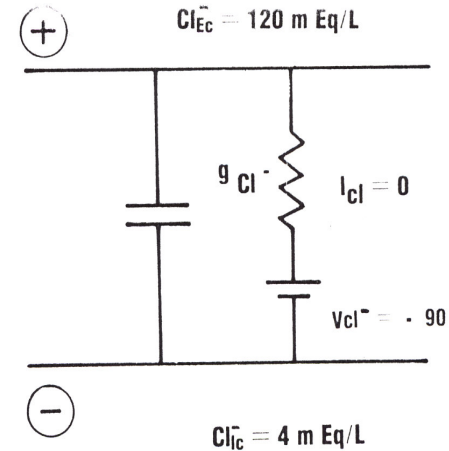


FIG. 10.16: MODELO ELECTRICO PARA EL MOVIMIENTO DE Cl^- A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR. EL GRADIENTE ELECTRICO FAVORECE LA SALIDA DE Cl^- MIENTRAS QUE EL DE CONCENTRACION FAVORECE SU ENTRADA. EL FLUJO OCURRE A TRAVES DE UNA RESISTENCIA CON UNA CONDUCTANCIA DETERMINADA (g_{Cl^-}). EL V_{Cl^-} , CALCULADO 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

$$i_{K^+} + i_{Na^+} - i_{Cl^-} = 0$$

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:

$$i_{Na^+} = i_{K^+}$$

y

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

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:

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

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.

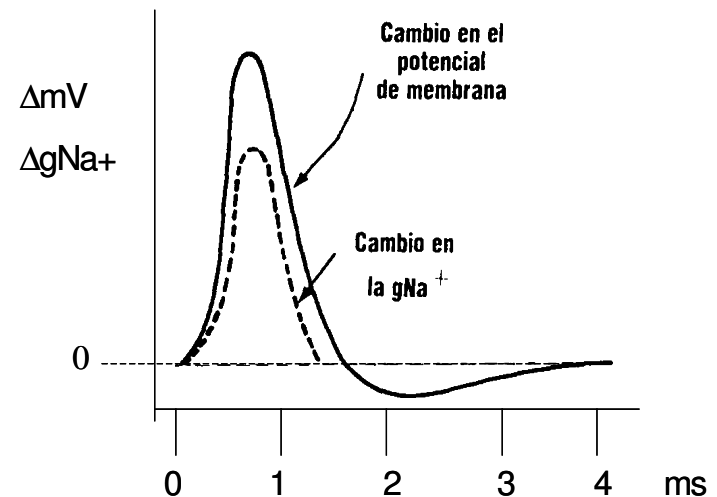


Fig. 10.18 CAMBIOS EN EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA CONDUCTANCIA AL Na^+ DURANTE EL PA DE UNA CELULA NERVIOSA

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".

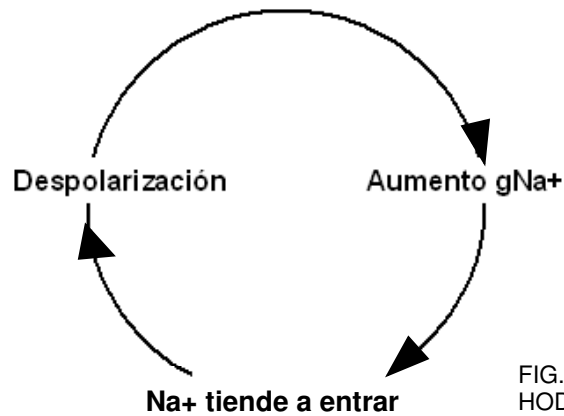


FIG. 10.20. EL CICLO DE HODKIN

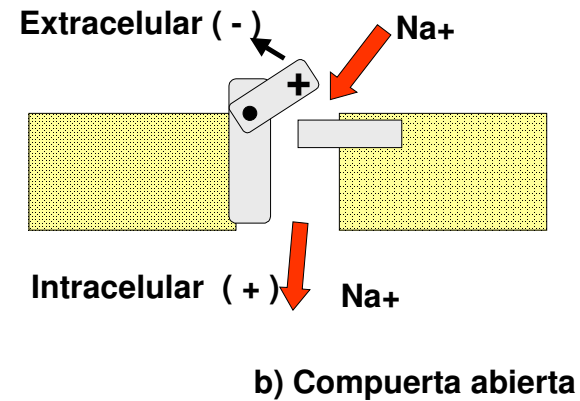
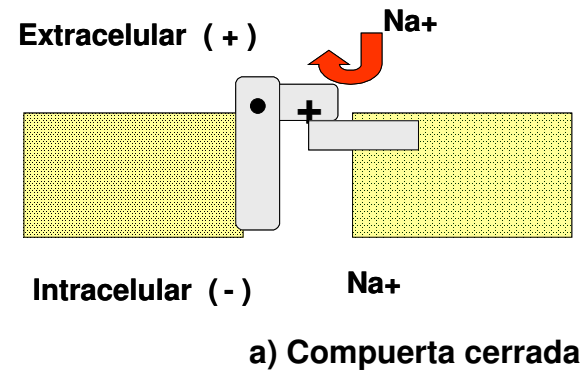
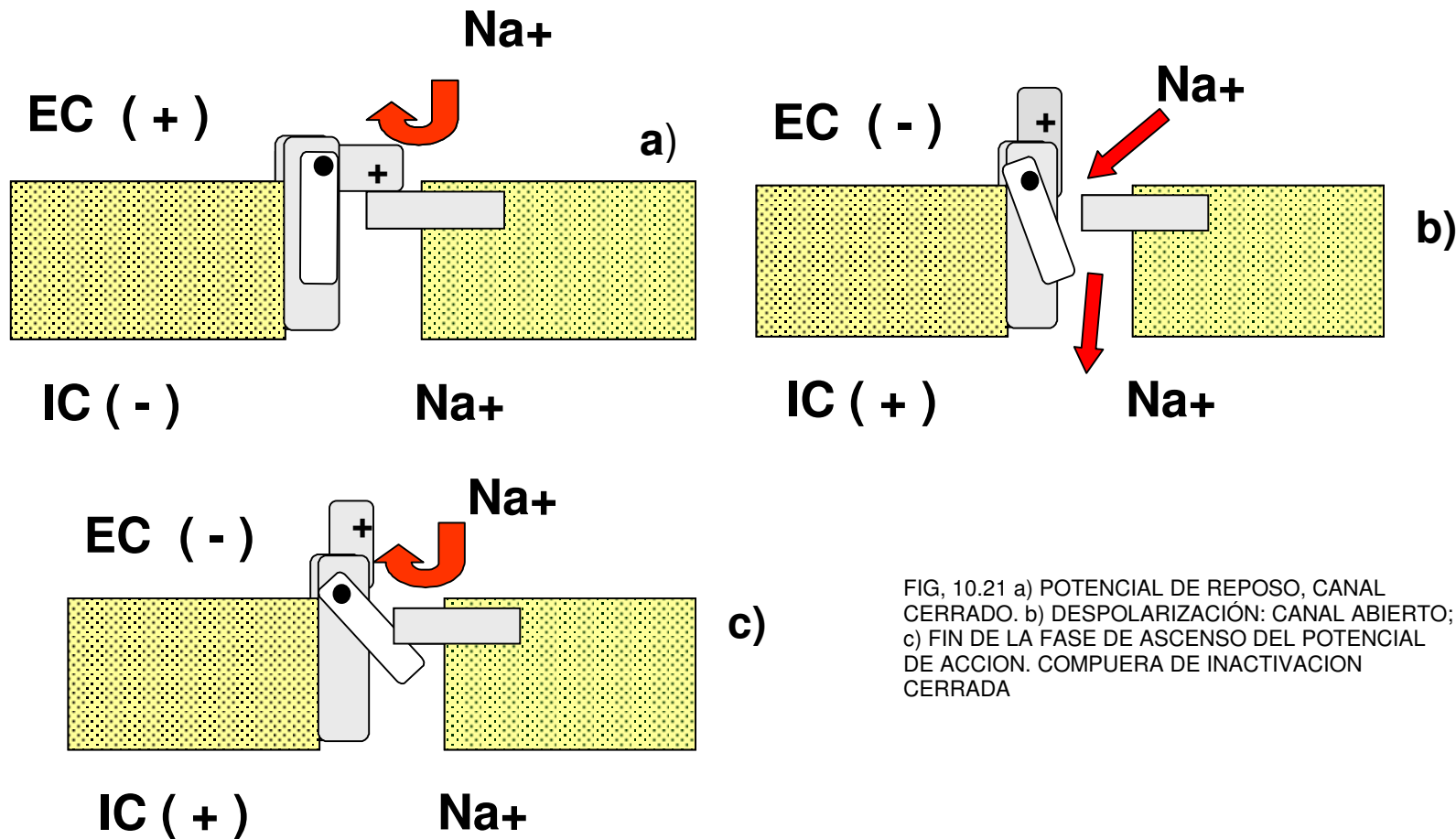


FIG. 10.19 MODELO MECANICO DEL FUNCIONAMIENTO DEL CANAL DE Na^+ EN UNA CELULA EXCITABLE

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 más 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 inactivación 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 ACCIÓN. 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

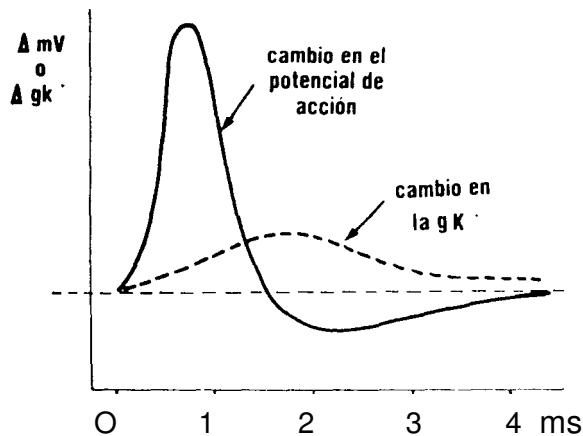
Cuando la g_{Na^+} se cierra, la membrana volvería a tener conductancias similares a las de la membrana en reposo, donde:

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

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:

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

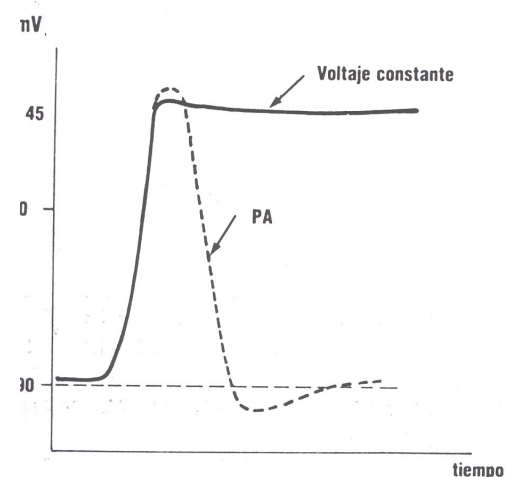


FIG. 10.23 LA RELACION ENTRE LAS CONDUCTANCIAS DEL Na⁺ Y EL K⁺ SOLO PUEDEN CALCULARSE CUANDO EL POTENCIAL DE MEMBRANA SE MANTIENE ESTABLE, LO QUE SE LOGRA DURANTE EL POTENCIAL DE REPOSO O CON LA TECNICA DE "VOLTAGE -CLAMP" (Campeo de voltaje)

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 llegado 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

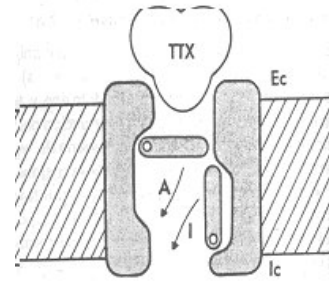


FIG. 10.24 CANAL DE Na^+ , REPRESENTADO CON 2 COMPUERTAS INDEPENDIENTES . A: ACTIVACION; I: INACTIVACION, TTX: TETRODOTOXINA

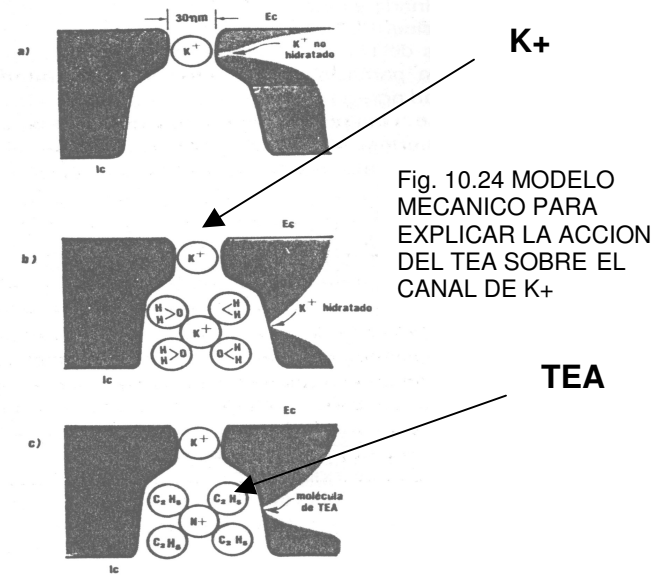


Fig. 10.24 MODELO MECANICO PARA EXPLICAR LA ACCION DEL TEA SOBRE EL CANAL DE K^+

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 postpotencial 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 postinápticas: alfa-bungarotoxina, veneno de cobra, toxina titánica, curare. Todos 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 bivalvados 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 del 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, esta 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, esta 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 abra aumentado ya que se necesita un estímulo

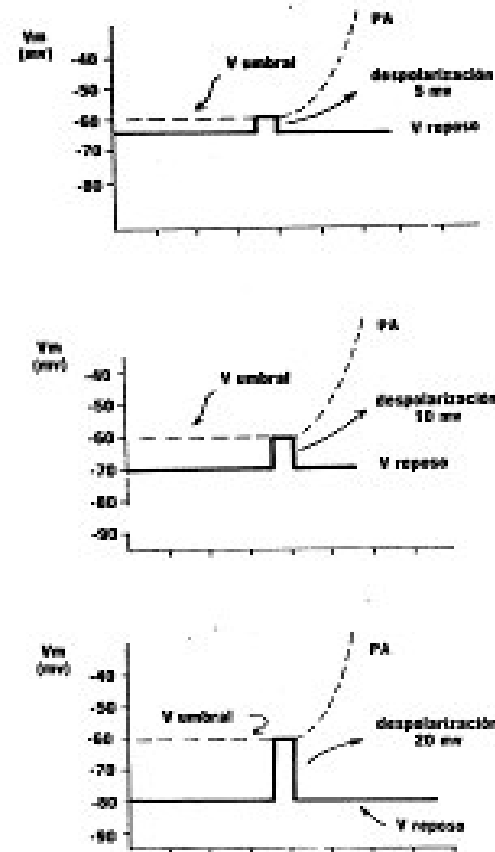


FIG. 10.26 EN UNA CÉLULA EXCITABLE, SI EL V umbral SE MANTIENE CONSTANTE, LA EXCITABILIDAD DEPENDE DEL V reposo

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 perdida 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**