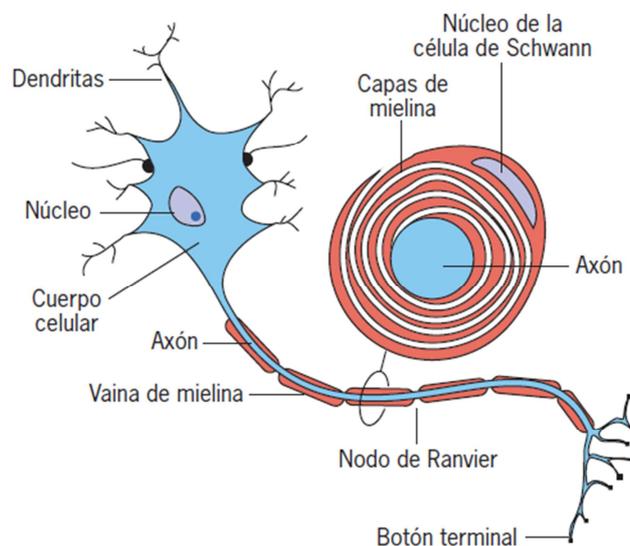


POTENCIALES DE MEMBRANA E IMPULSOS NERVIOSOS

Todos los organismos responden a la estimulación externa, una propiedad conocida como irritabilidad. Incluso una ameba unicelular, si se punza con una aguja fina de vidrio, responde mediante la retracción de sus pseudópodos y movimiento en otra dirección. La irritabilidad en una ameba depende de las mismas propiedades básicas de las membranas que conducen a la formación y propagación de los impulsos nerviosos.



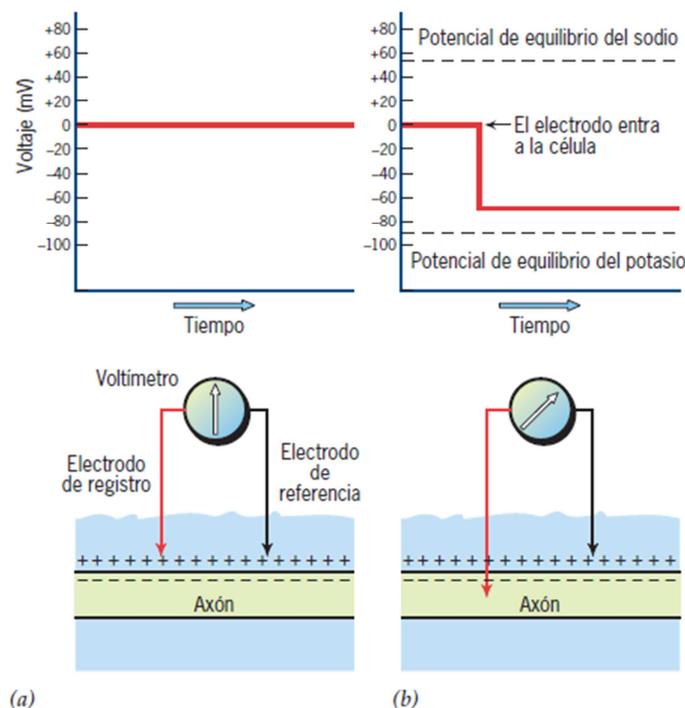
Las células nerviosas (o **neuronas**) están especializadas para la recolección, conducción y transmisión de información, que se codifica en la forma de **impulsos eléctricos** que se mueven con rapidez. Las partes básicas de una neurona típica se ilustran en la figura anterior. El **núcleo** de la neurona se localiza dentro de una región expandida llamada **cuerpo celular**, que es el centro metabólico de la célula y el sitio en el que se elabora la mayoría de sus materiales. Casi todas las neuronas tienen varias extensiones finas que nacen en el cuerpo celular, llamadas **dendritas**, éstas reciben la información entrante de fuentes externas, casi siempre de otras neuronas. Del cuerpo celular también emerge una sola extensión más prominente, el **axón**, que conduce los impulsos salientes lejos del cuerpo celular y hacia las células blanco.

Aunque algunos axones pueden medir sólo unas cuantas micras de largo, otros se extienden muchos metros en el cuerpo de un vertebrado grande, como una jirafa o una ballena. La mayor parte de los axones se divide cerca de sus extremos en procesos más pequeños y cada uno termina en un **botón terminal**, un sitio especializado en el que los impulsos se transmiten de la

neurona a la célula blanco. Algunas neuronas del cerebro terminan en miles de botones terminales, lo que hace posible que estas células cerebrales se comuniquen con miles de blancos potenciales. La mayoría de las neuronas de los vertebrados están envueltas en una **vaina de mielina** rica en lípidos, cuya función se describe más adelante.

El potencial de reposo

Una **diferencia de voltaje**, o de **potencial eléctrico** entre dos puntos, como ocurre dentro y fuera de la membrana plasmática, se origina cuando hay un exceso de iones positivos en un punto y un exceso de iones negativos en otro. El voltaje a través de las membranas plasmáticas puede medirse si se inserta un fino electrodo de vidrio (o microelectrodo) en el citoplasma de una célula, otro electrodo en el líquido extracelular y se conectan ambos electrodos con un voltímetro, instrumento que mide una diferencia en la carga entre dos puntos (ver figura siguiente). Cuando este experimento se realizó por primera vez con un axón gigante de calamar se registró una diferencia cercana a 70 milivoltios (mV), el interior negativo respecto del exterior (indicado con un signo menos, -70 mV). **La presencia del potencial de membrana no es única de las células nerviosas**; estos potenciales están presentes en **todos los tipos de células** y su magnitud varía entre -15 y -100 mV. Para las células no excitables, esto es, las que no son neuronas ni células musculares, este voltaje se denomina **potencial de membrana**. En una célula nerviosa o muscular este mismo potencial se conoce como **potencial de reposo** porque está sujeto a un cambio drástico, como se explica en la siguiente sección.



La magnitud y dirección del voltaje a través de la membrana plasmática dependen de las **diferencias en las concentraciones** de iones a ambos lados de la membrana y sus **permeabilidades relativas**. Como se describió antes en este capítulo, la ATP-asa de Na^+/K^+ bombea Na^+ al exterior de la célula y K^+ al interior, lo que establece gradientes pronunciados de estos dos iones a través de la membrana plasmática. A causa de estos gradientes, se podría esperar que los iones de potasio se escaparan de la célula y que los de sodio ingresaran a través de sus canales iónicos respectivos. Sin embargo, la gran mayoría de los canales iónicos que están abiertos en la membrana plasmática en la célula nerviosa en reposo es selectiva para K^+ ; con frecuencia se conocen como **canales de fuga de K^+** . Parece que estos canales de fuga de K^+ son miembros de una familia de canales del K^+ que carecen del sensor de voltaje S4 y no responden a los cambios en el voltaje.

Como los iones K^+ son la única especie cargada con permeabilidad significativa en una célula nerviosa en reposo, su salida por la membrana deja un exceso de cargas negativas en el lado citoplásmico de la membrana. Aunque el gradiente de concentración a través de la membrana favorece la salida continua de K^+ , el gradiente eléctrico resultante de la carga negativa excesiva en el interior de la membrana favorece la retención de iones K^+ dentro de la célula. Cuando estas dos fuerzas contrarias se contrarrestan, el sistema está en equilibrio y ya no hay más movimiento neto de iones K^+ a través de la membrana. Con la siguiente ecuación, llamada **ecuación de Nernst**, se puede calcular el **potencial de membrana** (V_m) que se mediría en equilibrio si la membrana plasmática de una célula nerviosa fuera permeable sólo a iones K^+ . En este caso, V_m sería igual al potencial de equilibrio del potasio (E_K):

$$E_K = 2.303 \frac{RT}{zF} \cdot \log_{10} \frac{[K_o^+]}{[K_i^+]}$$

Para un axón de calamar gigante, la $[K_i^+]$ interna es cercana a 350 mM, mientras que la $[K_o^+]$ externa se aproxima a 10 mM; por lo tanto, a 25°C (298 K) y con $z = +1$ (para el ion K^+ univalente),

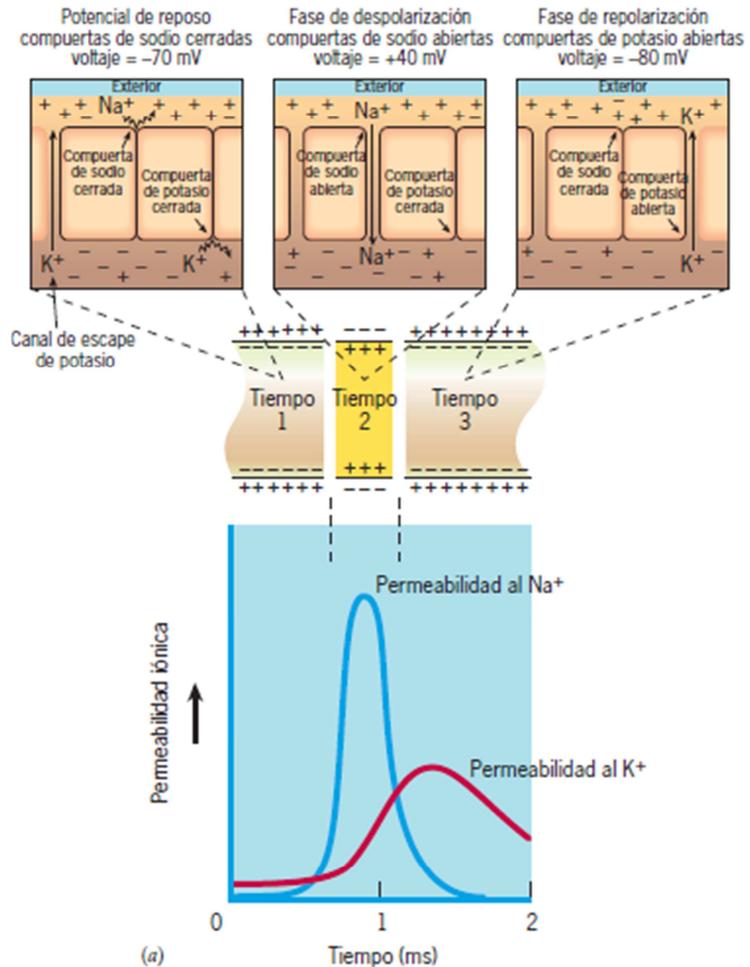
$$E_K = 59 \log_{10} 0.028 = -91 \text{ mV}$$

Un cálculo similar del potencial de equilibrio del Na^+ (E_{Na}) produciría un valor cercano a +55 mV. Como las mediciones de voltaje a través de la membrana nerviosa en reposo son similares en signo y magnitud (-70 mV) al potencial de equilibrio del potasio recién calculado, el movimiento de iones potasio a través de la membrana se considera el factor más importante para calcular el potencial de reposo. La diferencia entre el potencial de equilibrio de K^+ calculado (-91 mV) y el potencial de reposo medido (-70 mV) se debe a que no está en equilibrio.

El potencial de acción

El conocimiento actual de los potenciales de membrana y los impulsos nerviosos procede de un conjunto de investigaciones realizadas en axones gigantes de calamar a finales del decenio de 1940 y principio del de 1950 por un grupo de fisiólogos británicos, en particular **Alan Hodgkin**, **Andrew Huxley** y **Bernard Katz**. Estos axones, que tienen alrededor de 1 mm de diámetro, transmiten impulsos a gran velocidad, lo que permite al calamar escapar con rapidez de sus predadores. Si la membrana de un axón de calamar en reposo se estimula mediante un pinchazo con una aguja fina o por una descarga eléctrica muy pequeña, algunos de sus **canales del sodio se abren**, lo que permite que una cantidad limitada de iones sodio se difundan hacia el interior de la célula. Esta oportunidad para que los iones con carga positiva entren a la célula disminuye el potencial de membrana y la vuelve menos negativa. Puesto que la carga positiva en el voltaje de la membrana causa un descenso de la polaridad entre los dos lados de la membrana, se llama **despolarización**.

Si el estímulo hace que la membrana se despolarice sólo en unos cuantos milivoltios, por ejemplo de -70 a -60 mV, la membrana regresa pronto a su



Formación de un potencial de acción. a) Tiempo 1, recuadro superior izquierdo: la membrana en esta región de la célula nerviosa mantiene el potencial de acción, en el que sólo los canales de escape del K^+ están abiertos y el voltaje de la membrana se aproxima a -70 mV. El tiempo 2, recuadro superior central, muestra la fase de despolarización: la membrana se despolarizó más allá del valor umbral, lo que abre las compuertas de sodio reguladas por voltaje y permite la entrada de iones Na^+ (indicada en el cambio de permeabilidad en la gráfica inferior). El aumento de la permeabilidad al Na^+ hace que el voltaje de la membrana se invierta en forma transitoria y alcance un valor cercano a $+140$ mV en el axón del calamar gigante (tiempo 2). Es esta inversión del potencial de membrana lo que constituye el potencial de acción. El tiempo 3, recuadro superior derecho, ilustra la fase de repolarización: en una diminuta fracción de segundo, las compuertas de sodio se desactivan y las compuertas del potasio se abren, lo que posibilita que los iones potasio se difundan a través de la membrana (parte inferior de la representación) y establezcan un potencial más negativo en esa región (-80 mV) que el potencial de reposo. Casi en cuanto se abren, las compuertas de potasio se cierran y dejan los canales de escape del potasio como vía primaria del movimiento de iones a través de la membrana para restablecer el potencial de reposo. b) Resumen de los cambios de voltaje que ocurren durante un potencial de acción, como se describe en la parte a.

potencial de reposo en cuanto cesa el estímulo (ver figura, recuadro izquierdo). Empero, si el estímulo **despolariza** la membrana más allá de cierto punto, denominado **umbral**, que está cerca de los -50 mV, se desencadena una serie de fenómenos. El cambio en el voltaje hace que se abran los canales del sodio activados por voltaje. Como resultado, los iones de sodio se difunden con libertad hacia el interior de la célula (ver figura, recuadro intermedio) en favor de los gradientes de concentración y eléctrico. La mayor permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ y el movimiento correspondiente de la carga positiva al interior de la célula hacen que la membrana revierta el potencial por un corto tiempo (ver figura) y se vuelva positiva hasta cerca de $+40$ mV, lo cual se aproxima al potencial de equilibrio para el Na^+ (ver figura).

Después de casi un milisegundo, **los canales del sodio se desactivan en forma espontánea** y bloquean el ingreso adicional de iones Na^+ . Mientras tanto, el cambio en el potencial de membrana que ocasiona la entrada de Na^+ desencadena la **abertura de los canales del potasio** activados por voltaje (ver figura, recuadro derecho). Como resultado, los iones potasio se difunden con libertad fuera de la célula en favor de su pronunciado gradiente de concentración.

La menor permeabilidad de la membrana al Na^+ y el aumento de su permeabilidad al K^+ hacen que el potencial de membrana cambie de nueva cuenta a un valor negativo cercano a -80 mV, que se aproxima al potencial de equilibrio para el K^+ (ver figura).

El potencial de membrana negativo intenso hace que los canales del potasio activados por voltaje se cierren (ver figura), con lo cual **la membrana regresa al estado de reposo**. En conjunto, estos cambios en el potencial de la membrana se conocen como **potencial de acción**. Toda la serie de cambios durante un potencial de acción toma sólo unos cinco milisegundos en el axón de calamar y menos de un milisegundo en una célula nerviosa mielinizada de mamífero. Como los canales del sodio no pueden abrirse de nuevo por varios milisegundos después de su desactivación, la membrana entra en un breve **periodo refractario** después de un potencial de acción en el cual no puede estimularse otra vez.

Aunque el potencial de acción cambia en forma drástica el voltaje de la membrana, sólo un diminuto porcentaje de los iones en ambos lados de la membrana participa en cualquier potencial de acción determinado. Los impresionantes cambios en el potencial de membrana que se ven en la figura no se deben a cambios en las concentraciones de iones Na^+ y K^+ a los dos lados de la membrana (que son insignificantes). Se deben a los movimientos de carga en una dirección u otra que se producen por los cambios fugaces de la permeabilidad a estos iones. Los iones Na^+ y K^+ que no cambian de sitio a través de la membrana durante un potencial de acción al final se bombean de regreso por acción de la ATP-asa de Na^+/K^+ .

Una vez que la membrana de una neurona se despolariza hasta el valor umbral, se inicia un potencial de acción completo sin más estímulo. Esta característica fisiológica de la célula nerviosa se conoce como **ley del todo o nada**. No hay puntos intermedios; la despolarización inferior al umbral es incapaz de iniciar un potencial de acción, mientras que una despolarización umbral induce en forma automática una respuesta máxima.

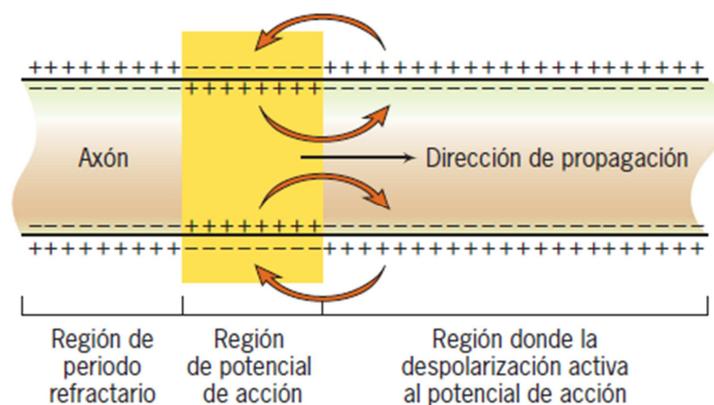
También vale la pena notar que **un potencial de acción no es un proceso que requiere energía**, porque se produce por el flujo de iones en favor de sus respectivos gradientes electroquímicos. La ATP-asa de Na^+/K^+ requiere energía para generar los gradientes iónicos marcados a través de la membrana plasmática, pero una vez que se logra, los diversos iones se equilibran para fluir a través de la membrana en cuanto se abren sus canales iónicos.

Los movimientos de iones a través de la membrana plasmática de las células nerviosas establecen la base para la comunicación neural. Ciertos **anestésicos locales**, como la **procaína** y la **novocaína**, actúan mediante el cierre de canales iónicos en las membranas de las células sensitivas y neuronas. Mientras estos canales iónicos permanezcan cerrados, las células afectadas son incapaces de generar potenciales de acción y, por lo tanto, de informar al cerebro sobre los sucesos que ocurren en la piel o los dientes.

Propagación de los potenciales de acción como un impulso

Hasta ahora, la descripción se ha limitado a los fenómenos que ocurren en un sitio particular de la membrana celular nerviosa en el que la despolarización experimental originó el potencial de acción. Una vez que se inició el potencial de acción, no permanece localizado en un sitio particular, sino que se propaga como impulso nervioso a lo largo de la célula hasta las terminaciones nerviosas.

Los impulsos nerviosos se propagan a lo largo de la membrana porque un potencial de acción en un sitio tiene un efecto sobre el sitio adyacente. La despolarización que acompaña a un potencial de acción crea una diferencia en la carga en las superficies interna y externa de la membrana plasmática (ver la siguiente figura).



Como resultado, los iones positivos se mueven hacia el sitio de la despolarización sobre la superficie externa de la membrana y lejos del sitio por la superficie interna. Este **flujo local** de corriente hace que la membrana que está justo delante del potencial de acción se despolarice.

Como la despolarización que acompaña al potencial de acción es muy grande, la membrana de las regiones adyacentes se despolariza con facilidad hasta un nivel mayor al valor umbral, lo cual abre los canales del sodio en esta región adyacente y genera otro potencial de acción. Por consiguiente, una vez emitido, una sucesión de potenciales de acción recorre toda la longitud de la neurona sin que se pierda intensidad; al final llega a la célula blanco con la misma fuerza que tenía en su punto de origen.

Como todos los impulsos que viajan a lo largo de una neurona tienen la misma fuerza, los estímulos más fuertes no producen impulsos “más grandes” que los estímulos más débiles.

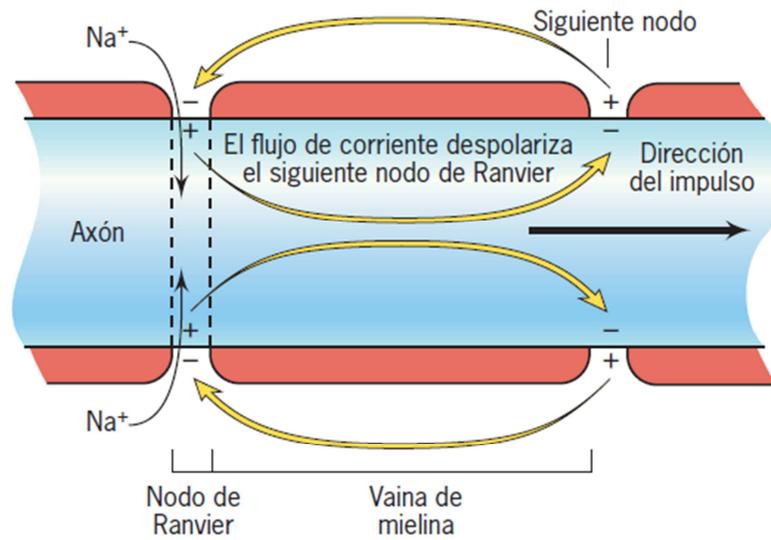
Incluso así, las personas son capaces de detectar las diferencias en la fuerza de un estímulo. La capacidad para hacer discriminaciones sensoriales depende de varios factores. Por ejemplo, un estímulo más fuerte, como el agua muy caliente, activa más células nerviosas que un estímulo más débil, como el agua tibia.

También activa las neuronas de “umbral alto” que permanecerían en reposo si el estímulo fuera más débil. La fuerza del estímulo también se codifica por el patrón y frecuencia con que se emiten los potenciales de acción en una neurona particular. En la mayoría de los casos, mientras más fuerte sea el estímulo, mayor es el número de impulsos generados.

La velocidad es esencial. Cuanto mayor sea el diámetro de un axón, menor es la resistencia al flujo local de corriente y mayor la rapidez con que un potencial de acción en un sitio puede activar las regiones adyacentes de la membrana. Algunos invertebrados, como el calamar y los gusanos redondos, desarrollaron axones gigantes que facilitan el escape del animal en caso de peligro. Sin embargo, existe un límite a esta conducta evolutiva. Como la velocidad de conducción aumenta con la raíz cuadrada del aumento del diámetro, un axón que mide 480 μm de diámetro puede conducir un potencial de acción con una velocidad cuatro veces mayor que uno de 30 μm de diámetro.

Durante la evolución de los vertebrados se logró una mayor velocidad de conducción cuando el axón se envolvió en una **vaina de mielina**. Como está compuesta de múltiples capas de membranas que contienen lípidos, la vaina de mielina es ideal para prevenir el paso de iones a través de la membrana plasmática. Además, casi todos los canales iónicos para el Na^+ de una neurona mielinizada se encuentran en las hendiduras desnudas, o **nodos de Ranvier**, entre las **células de Schwann adyacentes u oligodendrocitos**, que forman la vaina. En consecuencia, los nodos de Ranvier son los únicos sitios en los que pueden generarse potenciales de acción.

Un potencial de acción en un nodo desencadena un potencial de acción en el nodo siguiente, lo que hace que el impulso salte de un nodo a otro sin tener que activar la membrana intermedia. La propagación de un impulso por este mecanismo se llama **conducción saltatoria**. Los impulsos se conducen a lo largo del axón mielinizado a velocidades de hasta 120 metros por segundo, que es más de **20 veces mayor a la velocidad con la que discurren los impulsos en una neurona no mielinizada del mismo diámetro**.



La importancia de la mielinización se ilustra de manera espectacular con la **esclerosis múltiple**, una enfermedad en la que hay deterioro de la vaina de mielina que rodea los axones de varias partes del sistema nervioso. Las manifestaciones de la enfermedad casi siempre empiezan en el adulto joven; los pacientes presentan debilidad en las manos, dificultad para caminar y problemas visuales.

Bibliografía

- Biología celular y molecular, Conceptos y experimentos, Gerald Karp, quinta edición, ed. Mc Graw - Hill - ISBN 13: 978-970-10-6925-7