

Libros de **Cátedra**

Fisiología celular: señales y respuestas

Verónica Milesi y Pablo Mobili (coordinadores)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas

 **Edulp**
Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

FISIOLOGÍA CELULAR: SEÑALES Y RESPUESTAS

Verónica Milesi
Pablo Mobili
(coordinadores)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



Editorial
de la Universidad
de La Plata

A nuestros estudiantes

Agradecimientos

La génesis de este libro tiene como marco nuestro continuo debate acerca del proceso de aprendizaje que realizan los estudiantes dentro y fuera del aula el cual se enriquece con las opiniones de docentes de otras asignaturas de nuestra facultad y de otras facultades. Este libro tiene como objetivo contribuir y facilitar un proceso de aprendizaje conceptual de la fisiología celular y queremos agradecer a todos y cada una de las personas que con diferentes visiones, experiencias y motivaciones aportaron a la concreción del mismo.

En especial queremos agradecer la dedicación de la Lic. Melisa Moncada en la realización manual de todas las ilustraciones del libro y que junto al Dr. Nicolás Enrique digitalizaron y adecuaron los formatos y colores de las figuras para una mejor comprensión de los conceptos que se abordan en el mismo.

Finalmente, agradecer a la Universidad Nacional de la Plata que nos da el espacio institucional y la oportunidad para hacer realidad este libro.

Índice

Capítulo 1

Organización del cuerpo animal _____ 6

Francisco Speroni

Capítulo 2

Transporte _____ 18

Pablo Mobili y Nicolás Enrique

Capítulo 3

Potencial de membrana _____ 49

Verónica Milesi y Melisa Moncada

Capítulo 4

Señalización intracelular _____ 76

Alejandro Rebolledo y Verónica Milesi

Capítulo 5

Comunicación intercelular _____ 94

Ignacio León, María José Tolosa y Pablo Mobili

Capítulo 6

Integración de los mecanismos celulares en funciones orgánicas complejas _____ 125

Alejandro Rebolledo

Bibliografía ampliatoria _____ 147

Los autores _____ 148

CAPÍTULO 3

Potencial de membrana celular

Verónica Milesi, Melisa Moncada

3.1 Potencial de membrana de reposo

3.2 Cambios en el potencial de membrana

3.2.1 Potencial de receptor

3.2.2 Potencial post-sináptico

3.2.3 Potencial de acción

3.1 Potencial de membrana de reposo

El potencial de membrana (V_m) es la diferencia de potencial eléctrico que existe entre ambos lados de la membrana citoplasmática en todas las células vivas. En la mayoría de las células, el V_m presenta un valor negativo en el interior con respecto al exterior, que se mantiene constante cuando la célula está en estado de reposo, y puede cambiar ante la llegada de determinadas señales.

La presencia de una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana celular indica que en la misma existe una separación de cargas en el espesor de la membrana. En las siguientes secciones vamos a analizar dónde y cómo se produce esa separación de cargas que genera el potencial de membrana.

En primer lugar, antes de ocuparnos de la célula, vamos a analizar algunas situaciones más simples que serán de utilidad para entender el fenómeno. Como sistema modelo consideraremos un liposoma (vesícula esférica delimitada por una membrana compuesta por una doble capa de fosfolípidos) en el cual el **medio interno** es una solución acuosa de NaCl 10 mM + KCl 135 mM, y analizaremos la diferencia de potencial eléctrico entre ambas caras de la membrana en diferentes situaciones:

Situación 1: se coloca el liposoma en un **medio externo** constituido por una solución acuosa de NaCl 140 mM + KCl 5 mM (Figura 3.1).

Observamos que entre el interior y el exterior del liposoma

- existe un gradiente de concentración para el ion K^+
- existe un gradiente de concentración para el ion Na^+
- no existe gradiente de concentración para el ion Cl^-

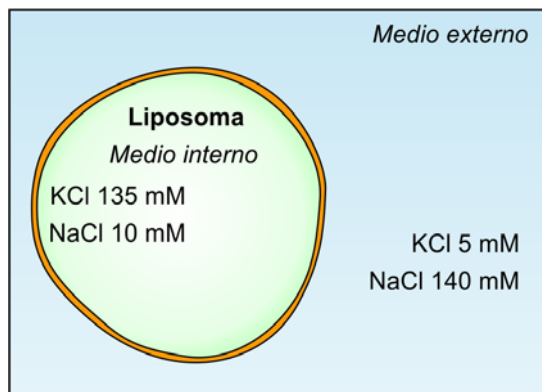


Figura 3.1: representación esquemática de una vesícula esférica (liposoma), delimitada por una membrana compuesta por una doble capa de fosfolípidos que separa dos medios acuosos de composición iónica diferente.

Todas las cargas adentro y afuera del liposoma están balanceadas, se respeta el principio de electroneutralidad de las soluciones en los dos compartimentos, no hay separación de cargas a los lados de la membrana del liposoma que forma el límite entre los dos compartimentos. En esta situación, el valor de potencial de membrana del liposoma es 0 milivoltios¹¹ (mV), su membrana no presenta polarización.

¿Qué ocurrirá con la diferencia de potencial eléctrico a los lados de la membrana del liposoma si agregamos a la membrana una vía de pasaje para algún ion?

Situación 2: al liposoma, sumergido en el mismo medio externo que en la situación anterior, le insertamos en su membrana una proteína canal iónico que sólo permita el pasaje de iones K^+ (lo que denominamos canal iónico selectivo al ion K^+) (Figura 3.2A).

En este caso, asumiendo que el canal iónico está en su conformación de canal abierto (deja pasar a los iones K^+), el K^+ comienza a moverse desde el interior del liposoma, donde se encuentra más concentrado, hacia el exterior, donde está más diluido, y se genera un flujo pasivo neto de K^+ a favor de su gradiente de concentración. Por otro lado, el ion Cl^- y el ion Na^+ no se mueven porque no tienen vías de pasaje a través de la membrana del liposoma (Figura 3.2B).

El ion Cl^- , que balanceaba la carga del ion K^+ , se empieza a acumular en la cara intracelular de la membrana del liposoma, separándose del K^+ que se está moviendo a través de la membrana. De esta manera, se genera una densidad de carga negativa en la cara interna de la membrana del liposoma. Este fenómeno hace que algunos iones K^+ comiencen a moverse desde el exterior hacia el interior, atraídos por esta densidad de carga negativa que se está formando (es decir, se genera una diferencia de potencial eléctrico que atrae a los iones K^+ hacia el interior del liposoma) (Figura 3.2C).

A medida que los iones K^+ , que salen del liposoma a favor de su gradiente de concentración, se alejan más de los iones Cl^- que quedan dentro del liposoma, mayor es la separación de cargas que se genera y mayor es la diferencia de potencial entre ambas caras de la membra-

¹¹ En este libro utilizaremos como unidad de medida de potencial eléctrico al **milivoltio (mV)**, que es igual a 10^{-3} voltios.

na. Esto genera una mayor atracción de iones K^+ hacia el interior del liposoma, que tiene densidad de carga negativa. Esta situación progresa hasta que la “fuerza química”, que favorece la salida de iones K^+ siguiendo su gradiente de concentración, se iguala a la “fuerza eléctrica” que favorece la entrada de iones K^+ al liposoma siguiendo el gradiente eléctrico.

Como vimos en el capítulo 2, donde se describió el transporte pasivo de solutos cargados a través de canales iónicos, cuando el potencial electroquímico (μ) del soluto cargado es el mismo en dos compartimentos separados por una membrana que permite el pasaje selectivo del soluto, el $\Delta\mu$ es igual a 0 y el **soluto está en equilibrio electroquímico**. En esta situación, el flujo del soluto cargado (el K^+) debido a su gradiente de concentración es balanceado por un flujo del mismo soluto cargado en el sentido opuesto, debido a la diferencia de potencial eléctrico que se está generando, de manera tal que no habrá movimiento pasivo neto de soluto en ningún sentido (Figura 3.2D).

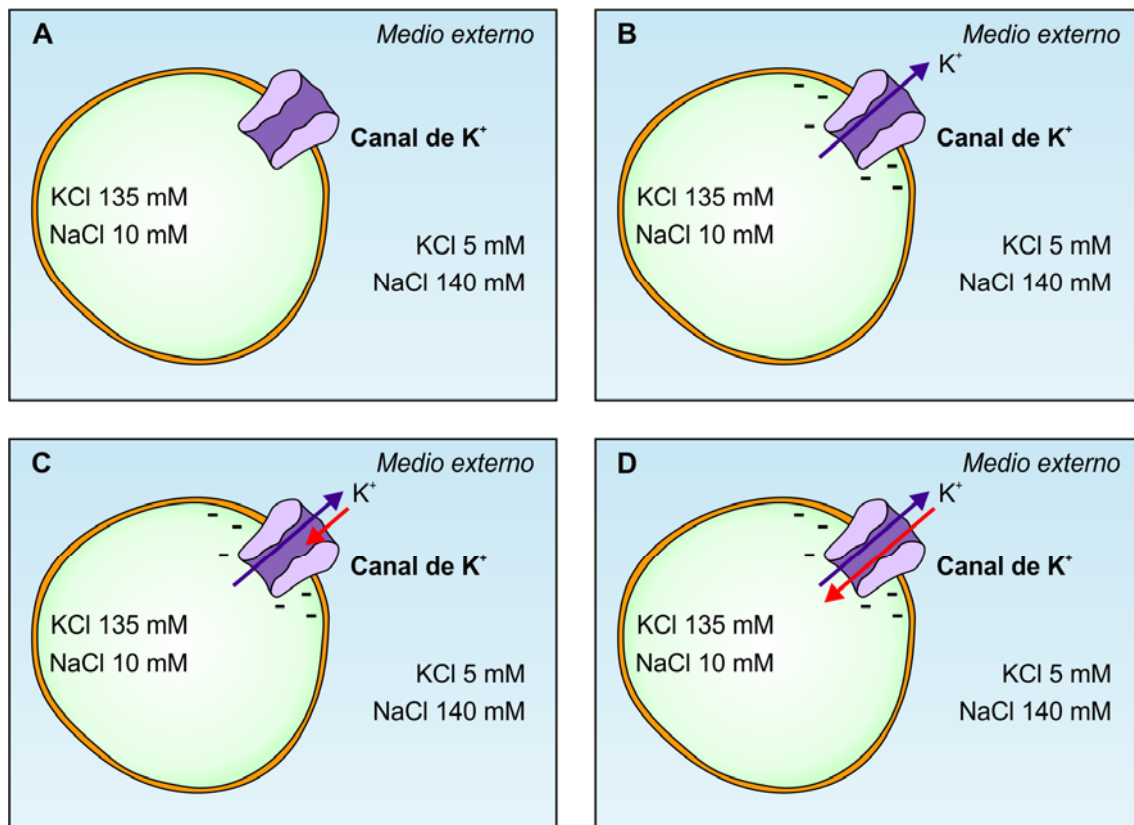


Figura 3.2: (A) Representación esquemática de un liposoma con la inserción de un canal iónico selectivo al ion K^+ en su membrana lipídica. (B) Flujo de K^+ que se produce (flecha violeta), a favor de su gradiente de concentración, a través del canal de K^+ presente en su membrana lipídica. Se genera una densidad de carga negativa en la cara interna del liposoma. (C) Flujo de K^+ (desde adentro hacia afuera del liposoma) que se produce a favor de gradiente de concentración y flujo de K^+ (desde afuera hacia adentro del liposoma – flecha roja) producido por el gradiente eléctrico que se está generando. (D) El flujo de K^+ (desde adentro hacia afuera del liposoma) que se produce a favor del gradiente de concentración es igual al flujo de K^+ (desde afuera hacia adentro del liposoma) producido por el gradiente eléctrico que se está generando, es decir, el ion K^+ se encuentra en equilibrio entre los medios acuosos de adentro y de afuera del liposoma.

Como se mencionó en el capítulo 2, el cambio de potencial electroquímico para la salida de un soluto cargado del liposoma estará dado por: $\Delta\mu_{(i \rightarrow e)} = R.T.\ln(C_e / C_i) - z.F. V_m$

El valor del potencial eléctrico de membrana en el cual se logra la situación de equilibrio electroquímico puede obtenerse a partir de la ecuación anterior, haciendo $\Delta\mu_{(i \rightarrow e)} = 0$:

$$V_m = (R.T/z.F) \cdot \ln(C_o/C_i)$$

A este valor de diferencia de potencial eléctrico entre dos puntos para el cual un ion se encuentra en equilibrio electroquímico se lo denomina **potencial de equilibrio electroquímico de Nernst (E_{eq})** para ese ion. Como se puede observar, la diferencia de concentración es el único factor variable de la ecuación, por lo tanto el potencial de equilibrio de Nernst (E_{eq}) es una forma de expresar el gradiente de concentración de un ion en valores de potencial eléctrico.

En la situación planteada en este caso, debido a la presencia de un canal selectivo al K^+ y a la diferencia que existe entre las concentraciones de K^+ en el interior y en el exterior del liposoma, la membrana del liposoma se polariza y se genera una diferencia de potencial $V_m = E_{eq}^{K^+}$. Para las concentraciones definidas más arriba, y considerando $T = 310$ K, se alcanzará un valor de $V_m = E_{eq}^{K^+} = -88$ mV.

Entonces, en este caso simple del liposoma que estamos analizando, para que se genere una diferencia de potencial eléctrico a los lados de la membrana del liposoma es indispensable que al menos se cumplan estas condiciones:

- Que haya una diferencia de concentración de un ion entre ambos lados de la membrana.
- Que exista una vía de pasaje selectiva para ese ion.
- Que la membrana sea impermeable al contraion (en este caso el Cl^-).

¿Qué hubiese ocurrido si, en el mismo liposoma, en lugar de insertar un canal iónico selectivo al ion K^+ , hubiésemos insertado un canal iónico selectivo al ion Na^+ ? ¿Cuál hubiera sido el valor del potencial de membrana (V_m) del liposoma?

El V_m habría sido igual al E_{eq} del ion que puede permear a través de la membrana del liposoma, en este caso el Na^+ . Según las condiciones fijadas, el V_m sería igual a +69 mV.

¿Qué hubiese ocurrido si, en el mismo liposoma, en lugar de insertar un canal iónico selectivo al ión K^+ , hubiésemos insertado un canal iónico selectivo al ión Cl^- ? ¿Cuál hubiese sido el valor del potencial de membrana del liposoma?

Nuevamente, V_m será igual al E_{eq} del ion que puede permear a través de la membrana del liposoma, en este caso el Cl^- . Según las condiciones fijadas, el V_m sería igual a 0 mV.

Es decir que, en cada una de las situaciones que analizamos, a través de los canales de la membrana se generarán flujos iónicos iguales y en sentido opuesto, y el liposoma va a adquirir un potencial de membrana (V_m) cuyo valor será igual al del potencial de equilibrio electroquímico que establece la ecuación de Nernst para el ion permeante en cada caso, y por lo tanto será función del gradiente de concentración de dicho ion.

Ahora analicemos ¿qué ocurrirá en el liposoma si en la membrana ponemos en forma simultánea dos canales iónicos diferentes (selectivos para iones diferentes)?

Situación 3: en el liposoma se colocan un canal selectivo al K^+ y un canal selectivo al Na^+ , como se esquematiza en la Figura 3.3.

Teniendo en cuenta las concentraciones que definimos adentro y afuera del liposoma para cada uno de los iones, el K^+ va a pasar por su canal en forma pasiva desde el interior hacia el exterior, guiado por su gradiente de concentración, tendiendo a llevar al V_m del liposoma hacia el valor de su $E_{eq}^{K^+}$ (tal como vimos en los párrafos anteriores). Por otro lado, el Na^+ pasará por su canal desde el exterior hacia el interior, también guiado por su gradiente de concentración, tendiendo a llevar al V_m del liposoma hacia el valor de su $E_{eq}^{Na^+}$.

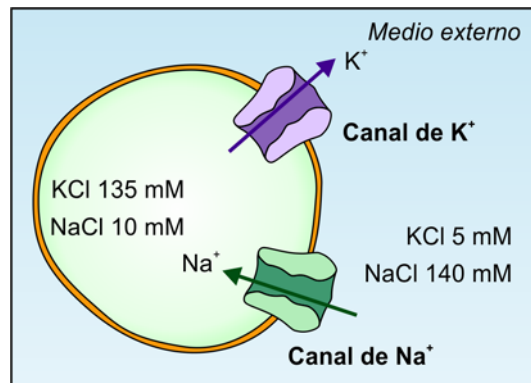


Figura 3.3: Representación esquemática de los flujos de K^+ y de Na^+ que se generan entre el interior de un liposoma y el medio exterior cuando existe un gradiente de concentración y una vía de pasaje selectiva para cada ión. El flujo de K^+ se produce desde adentro hacia fuera a favor de su gradiente de concentración, y el flujo de Na^+ se produce desde afuera hacia adentro a favor de su gradiente de concentración.

Como vimos anteriormente, en las condiciones planteadas el $E_{eq}^{K^+}$ es -88 mV, muy diferente al $E_{eq}^{Na^+}$ que es $+69$ mV, por lo tanto, de no modificarse dichas condiciones, ambos iones no pueden alcanzar su equilibrio electroquímico simultáneamente. ¿Cuál será entonces el valor del potencial de membrana del liposoma que se establece en este caso? Dependerá de las propiedades de los canales iónicos que ofrecen las vías de pasaje de los iones. Si las condiciones fijadas inicialmente no se modifican, el sistema alcanzará un **estado estacionario** en el cual el **potencial de la membrana V_m** del liposoma tomará un **valor comprendido entre los valores de los E_{eq} de los iones permeantes**, en este caso el K^+ y el Na^+ .

Para analizar cómo se alcanza dicho estado estacionario en la membrana del liposoma recuerde que, debido a que los iones poseen cargas netas, el flujo de iones que pasa a través de los canales iónicos presentes en la membrana se puede pensar como una corriente eléctrica (en este caso de iones) y por lo tanto podemos aplicar la ley de Ohm para definir el flujo de iones:

$$I = V/R$$

dónde:

I = corriente (medida en amperes, A)

R = resistencia al paso de los iones por los canales iónicos (medida en Ohms, Ω)

V = diferencia de potencial (medida en voltios, V) que se genera cuando la corriente pasa por la resistencia (el canal iónico en este caso).

La ecuación también se puede expresar en función de la **conductancia**, teniendo en cuenta que esta última es la inversa de la resistencia ($G = 1/R$), (G se mide en Siemens=1/Ohm). Por lo tanto:

$$I = G \cdot V$$

Donde **I** representa la magnitud de la corriente neta generada por el paso de los iones a través de sus canales iónicos, y **G** es la conductancia global de la membrana a los iones que generan dicha corriente.

Como se mencionó anteriormente, el movimiento de los iones por sus canales iónicos tiende a llevar al potencial de la membrana (V_m) hacia el valor del potencial de equilibrio electroquímico (E_{eq}) de dichos iones. La magnitud de la corriente generada por el flujo neto de un tipo de ion por sus canales específicos, será directamente proporcional a la diferencia que exista entre el potencial eléctrico al que se encuentran dichos iones (V_m) y el potencial eléctrico en el cual dichos iones alcanzarían el equilibrio electroquímico (E_{eq}). A la diferencia ($V_m - E_{eq}$) se la denomina *fuerza impulsora* de la corriente de iones. Entonces, para un dado ion X, la corriente **I** a través de la membrana será:

$$I_x = G_x \cdot (V_m - E_{eq}^X)$$

Donde **G_x** es la **conductancia de la membrana** para el ion X y depende de tres factores que determinan su valor:

- La velocidad con que los iones se mueven por cada canal iónico presente en la membrana. A este parámetro se lo denomina **conductancia unitaria del canal (g_x)** y es una propiedad de la proteína canal iónico que media el pasaje del ion.
- **El número de canales** presentes en la membrana para un ion dado (N_x): a mayor cantidad de canales selectivos para ese ion presentes en la membrana, mayor será el número de iones que puedan pasar a través de la misma por unidad de tiempo.
- **La probabilidad de apertura de cada canal iónico:** como se mencionó en el capítulo 2, los canales iónicos alternan de manera **estocástica** (o aleatoria), entre al menos un estado conformacional cerrado (que no permite el pasaje de iones) y un estado conformacional abierto (que sí permite el pasaje de iones). Se puede calcular la **probabilidad (P)** de que el canal se encuentre en el estado cerrado (P_c) o en el estado abierto (P_a) a partir de datos empíricos de la actividad del canal que miden el tiempo que los canales pasan en cada estado. Como los iones sólo pueden pasar por los canales iónicos cuando éstos están abiertos, de todos los canales presentes en la membrana para un ion dado sólo contribuirán a la corriente iónica aquellos canales abiertos, por lo que la conductancia G_x de la membrana dependerá también de la probabilidad de apertura de los canales (**P_{ax}**).

Teniendo en cuenta estos elementos, la expresión de la conductancia total de la membrana para el ion X es:

$$G_x = g_x \cdot N_x \cdot P_{ax}$$

Por lo tanto, la magnitud de la corriente neta para el ion X a través de la membrana está determinada por:

$$I_x = g_x \cdot N_x \cdot P_{ax} \cdot (V_m - E_{eq}^X)$$

Entonces, volviendo a nuestro liposoma de la situación 3, con canales de dos tipos (canales de K^+ y canales de Na^+), definimos la corriente total de iones K^+ que pasa por todos los canales de K^+ presentes como:

$$I_K = g_K \cdot N_K \cdot P_{aK} \cdot (V_m - E_{eq}^K)$$

y la corriente total de iones Na^+ que pasa por todos los canales de Na^+ presentes como:

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot N_{Na} \cdot P_{aNa} \cdot (V_m - E_{eq}^{Na})$$

Donde, por un lado, las corrientes iónicas a través de los canales generan una diferencia de potencial eléctrico a los lados de la membrana, y por otro lado, esta diferencia de potencial es uno de los elementos que determina la magnitud de dichas corrientes. Como se puede ver en la ecuación, cuanto mayor es la diferencia entre el V_m y el E_{eq} para un ion, mayor es la magnitud de la corriente de ese ion. El **flujo pasivo** de iones a través de sus canales irá siempre en el sentido de llevar a la membrana a un valor de potencial eléctrico igual al de su situación de equilibrio (E_{eq}), pero a medida que el K^+ lleva al V_m hacia el E_{eq}^K , la corriente de K^+ se hace cada vez más pequeña, mientras que la corriente de Na^+ se hace cada vez más grande porque el V_m se aleja del E_{eq}^{Na} . El incremento en la magnitud de la corriente de Na^+ hace que el V_m se acerque más al E_{eq}^{Na} (y se aleje del E_{eq}^K), lo que hace que la corriente de Na^+ disminuya y aumente la corriente de K^+ .

Se alcanza así un estado en el cual la magnitud de la corriente saliente de K^+ (que tiende a llevar el V_m al E_{eq}^K) es igual a la magnitud de la corriente entrante de Na^+ (que tiende a llevar al V_m al E_{eq}^{Na}), de manera tal que a través de la membrana no hay corriente neta de cationes en ningún sentido, y el V_m alcanza un valor constante (asumiendo que los gradientes iónicos no se modifican a lo largo del tiempo¹²). El sistema alcanza una situación de estado estacionario en la cual ninguno de los iones se encuentra en estado de equilibrio, y por lo tanto hay corrientes

¹² En el liposoma planteado esta condición sólo se cumple en tiempos muy cortos, porque la continua entrada de Na^+ y salida de K^+ causarían una disipación de los gradientes de concentración de ambos iones. En las células, esta suposición es correcta ya que hay transportadores activos que continuamente transportan iones en el sentido opuesto a los flujos pasivos difusionales, y por tanto restablecen los gradientes de concentración de los iones, manteniéndolos constantes en el tiempo.

iónicas a través de ambos tipos de canal, sólo que estas dos corrientes son de igual magnitud y de sentido opuesto, por lo que el V_m se mantiene constante.

Entonces, el valor de V_m en el estado estacionario se puede calcular haciendo:

$$I_K + I_{Na} = 0$$

Reemplazando en esta igualdad los valores de I_K y de I_{Na} que definimos más arriba, podemos despejar el valor de V_m y obtenemos así una ecuación que nos permite calcular el valor de V_m en el estado estacionario (*ecuación de conductancia cuerda*):

$$g_K \cdot N_K \cdot P_{aK} \cdot (V_m - E_{eq}^K) + g_{Na} \cdot N_{Na} \cdot P_{aNa} \cdot (V_m - E_{eq}^{Na}) = 0$$

$$G_K \cdot (V_m - E_{eq}^K) + G_{Na} \cdot (V_m - E_{eq}^{Na}) = 0$$

$$G_K \cdot V_m - G_K \cdot E_{eq}^K + G_{Na} \cdot V_m - G_{Na} \cdot E_{eq}^{Na} = 0$$

Despejando V_m tenemos que:

$$V_m = \frac{G_K \cdot E_{eq}^K + G_{Na} \cdot E_{eq}^{Na}}{G_K + G_{Na}}$$

La ecuación de conductancia cuerda muestra que el valor del V_m en el estado estacionario estará determinado por el peso relativo de las conductancias iónicas y los gradientes de concentración (recordar que el E_{eq} es una forma de expresar el gradiente de concentración en términos eléctricos).

Este sería el caso de una **célula** genérica simple donde los flujos iónicos a través de sólo dos tipos de canales (de K^+ y de Na^+) determinan el V_m .

Entonces, si la G_K es mucho mayor que la G_{Na} , como sucede en la mayoría de las células, el valor de V_m será más cercano al valor de E_{eq}^K , mientras que si G_{Na} es mucho mayor que G_K el V_m será más cercano al E_{eq}^{Na} . En el caso extremo de que una de las conductancias sea 0, el V_m será igual al E_{eq} del otro ion (como vimos en los liposomas con un solo canal).

Por otra parte, si se modifica el gradiente de concentración de alguno de los iones, el E_{eq} va a cambiar y el V_m también lo hará. Este efecto será más marcado para los iones que tengan mayor conductancia (G). A nivel celular, los cambios en la concentración extracelular de K^+ generan variaciones más importantes en el V_m que cambios de igual magnitud en la concentración de Na^+ , debido a que en general en las células la G_K es mucho mayor que la G_{Na} .

Análogamente a la G_x , otro parámetro empírico equivalente que permite medir la velocidad con la que se produce el pasaje de iones a través de los canales iónicos de un lado al otro de la membrana es la permeabilidad (P). De manera equivalente a la ecuación de conductancia cuerda, la ecuación de Goldman, Hodgkin y Katz utiliza este parámetro (P) para calcular en forma teórica el V_m en reposo de una membrana.

Es importante señalar que en los distintos tipos celulares pueden participar distintos tipos de canales iónicos en la determinación del V_m de reposo, y por lo tanto las G de cada uno de ellos se incorporan a la ecuación de la conductancia cuerda presentada, (siempre y cuando se trate de conductancias a iones monovalentes).

Por lo tanto, si en lugar de un liposoma como el que vimos anteriormente, queremos **estimar el valor del V_m en una célula determinada** tenemos que tener en cuenta los siguientes conceptos:

- La membrana celular separa el compartimento interior o citosol del espacio extracelular. Entre los compartimentos a ambos lados de la membrana celular existe una distribución asimétrica de iones (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} y Cl^- , entre otros), que se mantiene constante¹³.
- La membrana celular presenta varios tipos de canales iónicos, selectivos al K^+ , al Na^+ , al Ca^{2+} o al Cl^- . Cada tipo de canal se encuentra en un número N mayor que 1, tiene una conductancia específica g , y una P_a determinada que puede tomar valores entre 0 y 1.
- Los flujos de iones a través de dos o más tipos de estos canales generan corrientes que pueden participar en la generación de la separación de cargas que define y mantiene el V_m .

Cuando la célula está en reposo, la sumatoria de las corrientes generadas por el pasaje de los iones por todos los canales es 0, y por lo tanto el V_m se mantiene constante. En el caso de iones monovalentes, la ecuación de conductancia cuerda genérica podemos plantearla de la siguiente manera:

$$V_m = \frac{\sum_i^n G_i \cdot E_{eq}^i}{\sum_i^n G_i}$$

donde i corresponde a cada tipo de los n iones que participan en la determinación del V_m .

Una manera más precisa de conocer el potencial de membrana de una célula es medirlo mediante la utilización de técnicas electrofisiológicas (medición con electrodos intracelulares, *patch-clamp*, entre otras).

En conclusión, el V_m es un **potencial de difusión**, generado por flujos pasivos de iones. Esta diferencia de potencial se verifica en el espesor de la membrana celular debido a que los iones que atraviesan la membrana, pasando por diferentes tipos de canales iónicos, lo hacen con diferente velocidad, y por lo tanto producen una separación de cargas que genera un campo eléctrico en la membrana celular.

En el reposo, el **potencial de membrana** tiene un valor constante en el tiempo debido a que los **flujos iónicos a través de la membrana en un sentido están equilibrados con los flujos iónicos en el sentido opuesto** (es decir, la sumatoria de las corrientes generadas por el pasaje de los iones por todos los canales es 0).

¹³ Esta asimetría se mantiene constante en el tiempo, por un lado gracias a la función de transportadores específicos activos primarios y secundarios que contribuyen a mantener constante la concentración iónica intracelular. Por otro lado, la concentración iónica del medio extracelular es mantenida y regulada en los distintos organismos gracias al funcionamiento de diferentes sistemas u órganos especializados que mantienen la homeostasis iónica.

Si la suma de corrientes es distinta de 0, el V_m sufrirá una variación en el tiempo. En esta situación, el valor del V_m no se puede estimar mediante la ecuación de conductancia cuerda, pero se puede medir mediante técnicas electrofisiológicas, al igual que el V_m en reposo.

3.2 Cambios en el potencial de membrana

Teniendo en cuenta el mecanismo responsable de la generación del potencial de membrana en reposo (V_m) descrito en la sección anterior, vamos a analizar a continuación qué ocurre cuando la célula recibe señales capaces de modificar en forma directa o indirecta ese equilibrio eléctrico y por lo tanto como consecuencia se produce un **cambio en el potencial de la membrana celular**.

La señal que llega a la célula puede:

- Generar un cambio en la intensidad de las corrientes responsables del mantenimiento del V_m constante en el estado de reposo de la célula (Figura 3.4A), y/o
- Generar un cambio en la actividad de canales iónicos que no participaban del V_m en reposo, pero que estaban presentes en la membrana celular, de manera que se produzca una corriente adicional en cualquiera de los dos sentidos, que se suma a las anteriores (Figura 3.4B).

En ambos casos, se modificará el equilibrio eléctrico y en consecuencia el V_m cambiará. **El sentido y la duración en el tiempo de este cambio en el V_m** , estarán relacionados con el tipo de canales cuya actividad sea modificada por la señal y por la duración de la misma.

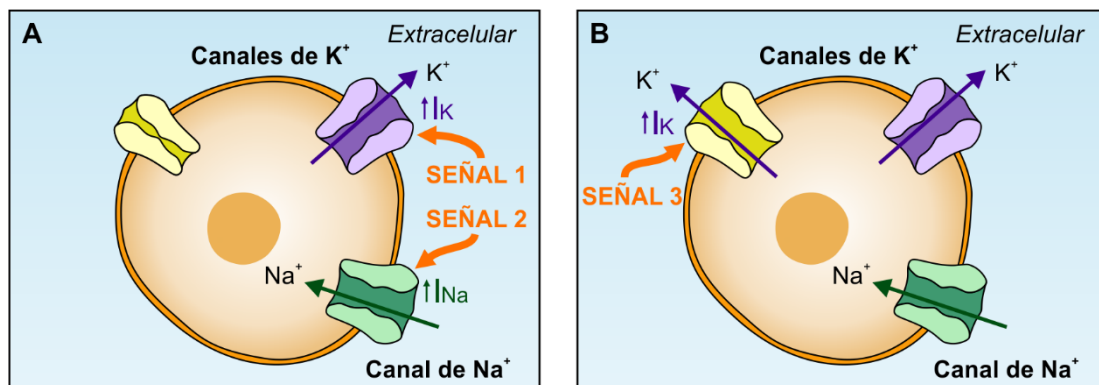


Figura 3.4: una célula en reposo (estado estacionario con V_m constante) recibe: (A) una señal que modifica los flujos iónicos de alguno de los canales responsables del mantenimiento del V_m de reposo o (B) una señal que suma un nuevo flujo iónico por un canal que no participaba en el mantenimiento del V_m de reposo. En ambos casos se genera un desbalance de los flujos iónicos de entrada y de salida de la célula, y por lo tanto cambia el V_m .

Como se mencionó anteriormente, la magnitud de la corriente generada por el flujo pasivo de un ion es función del número de canales presentes para ese ion (N_i), de la conductancia unitaria de cada uno de esos canales (g_i), de la probabilidad de apertura de los canales (P_{a_i}), y

del gradiente de concentración del ion a ambos lados de la membrana (que determina el valor de E_{eq} del ion). En los fenómenos fisiológicos, lo más frecuente es que la señal produzca un cambio en la P_a de alguno de los canales iónicos presentes en la membrana celular, sobre todo cuando se trata de cambios rápidos en el V_m , del orden de milisegundos o segundos.

De todas maneras siempre hay que considerar que la señal podría modificar también el número de canales (N) o la conductancia unitaria (g) de los canales iónicos. Los E_{eq} sólo se modificarán si la señal produce un cambio en las concentraciones iónicas del medio intra- o extracelular.

La P_a de un canal iónico puede tomar valores entre 0 (canal siempre cerrado durante el tiempo de observación) y 1 (canal siempre abierto durante el tiempo de observación) y en general su dependencia con una determinada señal sigue una relación sigmoidea entre la magnitud de la señal y el valor de la P_a . Esta relación muestra que hay sólo un rango de magnitud de la señal donde la P_a pasa de 0 a 1 (Figura 3.5).

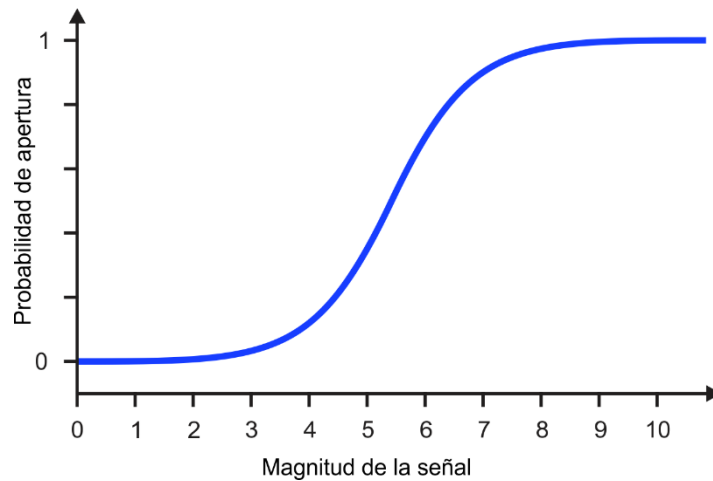


Figura 3.5: Dependencia de la probabilidad de apertura de un canal iónico genérico con la magnitud de una señal a la cual es sensible.

¿De qué manera una señal puede generar un cambio en la P_a de un canal iónico?

Produciendo un cambio conformacional en la proteína. Recordemos que los canales iónicos son proteínas de membrana que presentan dominios estructurales con afinidad por determinadas señales intra o extracelulares, las cuales, en forma directa o indirecta pueden alterar su estado conformacional.

El cambio conformacional que modifica la P_a de un canal puede ser inducido directamente:

- **Por la unión de un ligando** (canal iónico **operado por ligando**): la P_a del canal iónico cambia en función de la concentración de un ligando. La unión específica de un ligando a un dominio proteico intra o extracelular del canal provoca un cambio de conformación en la proteína, que modifica su P_a .

- **Por la influencia de un campo eléctrico generado en la membrana** (canal iónico **operado por voltaje**): la Pa del canal iónico cambia en función de la diferencia de voltaje a los lados de la membrana celular. Se los denomina también canales iónicos sensibles al voltaje o voltaje activados. Los cambios de V_m provocan el movimiento de residuos proteicos cargados, generando en la proteína un cambio de conformación que modifica su Pa.
- **Por un cambio en la temperatura** (canal iónico **termoactivado**): la Pa del canal iónico cambia en función de la temperatura. Se lo denomina también canal iónico sensible a la temperatura o también termoreceptor. Los cambios de temperatura provocan un cambio de conformación en la proteína que modifica su Pa.
- **Por un cambio en el estiramiento de la membrana celular** (canal iónico **mecanoactivado**): la Pa del canal iónico cambia en función del estiramiento de la membrana celular. También se lo denomina canal iónico sensible a las señales mecánicas. El estiramiento de la membrana celular provoca un cambio de conformación en la proteína que modifica su Pa.
- **Por cambios en el pH** de la solución intra o extracelular (canal iónico **sensible al pH**): la Pa del canal iónico cambia en función del pH. Los cambios en el estado de protonación de residuos peptídicos provocan un cambio de conformación en la proteína que modifica su Pa.

Además, la fosforilación o desfosforilación de residuos proteicos, mediadas por proteínas quinasas y fosfatasas, respectivamente, puede determinar cambios en la Pa de un canal iónico. También otras modificaciones covalentes como las acilaciones o glicosilaciones, entre otras, pueden generar cambios en la Pa de los canales iónicos.

Entonces, la señal altera el equilibrio eléctrico responsable del V_m en reposo y genera un cambio del V_m en el tiempo, produciendo como consecuencia una señal eléctrica útil para la comunicación celular.

A continuación se describirán distintos tipos de señales eléctricas generadas por modificaciones del V_m :

3.2.1 Potencial de receptor

Los organismos vivos, a través de células sensoriales especializadas, pueden detectar distintos tipos de señales provenientes del exterior o de su medio interno.

En estas células se pueden generar cambios en el V_m en respuesta a diferentes tipos de señales (por ejemplo temperatura, presión, ligandos químicos, luz) y por lo tanto este cambio del V_m constituye una señal eléctrica denominada POTENCIAL DE RECEPTOR, la cual es fundamental para la función sensorial de los organismos.

¿De qué manera una señal puede cambiar el equilibrio eléctrico característico del potencial de membrana en reposo (V_m) generando así un POTENCIAL DE RECEPTOR?

En la sección anterior describimos que, en una célula genérica donde el V_m en la condición de reposo es determinado por flujos iónicos pasivos a través de canales selectivos para el ion K^+ y canales selectivos para el ion Na^+ , el valor del V_m está dado por:

$$V_m = \frac{G_K \cdot E_{eq}^K + G_{Na} \cdot E_{eq}^{Na}}{G_K + G_{Na}}$$

Entonces, cualquier factor de la ecuación que se modifique a causa de la llegada de una señal, puede alterar ese equilibrio eléctrico, y el V_m cambiará su valor alcanzando un nuevo valor.

Si detallamos todos los términos que definen las G_i , la ecuación anterior puede expresarse como:

$$V_m = \frac{(N_K \cdot g_K \cdot Pa_K \cdot E_{eq}^K) + (N_{Na} \cdot g_{Na} \cdot Pa_{Na} \cdot E_{eq}^{Na})}{(N_K \cdot g_K \cdot Pa_K) + (N_{Na} \cdot g_{Na} \cdot Pa_{Na})}$$

Para la generación de un POTENCIAL DE RECEPTOR, la señal podría modificar:

- La Pa de los canales iónicos responsables del mantenimiento del potencial de membrana en reposo (aumentando o disminuyendo la Pa_K o la Pa_{Na} en el caso de la célula genérica elegida)
- La Pa de canales iónicos que están en la membrana celular y que no participan en el mantenimiento del V_m de reposo (porque en esas condiciones presentan una Pa de 0), pero cuya Pa puede aumentar en función de la señal.

En cualquiera de los dos casos, el V_m va a cambiar y el cambio podrá ser una despolarización (el V_m se hace más positivo que el valor de reposo) o una hiperpolarización (el V_m se hace más negativo que el valor de reposo), como se muestra en la Figura 3.6.

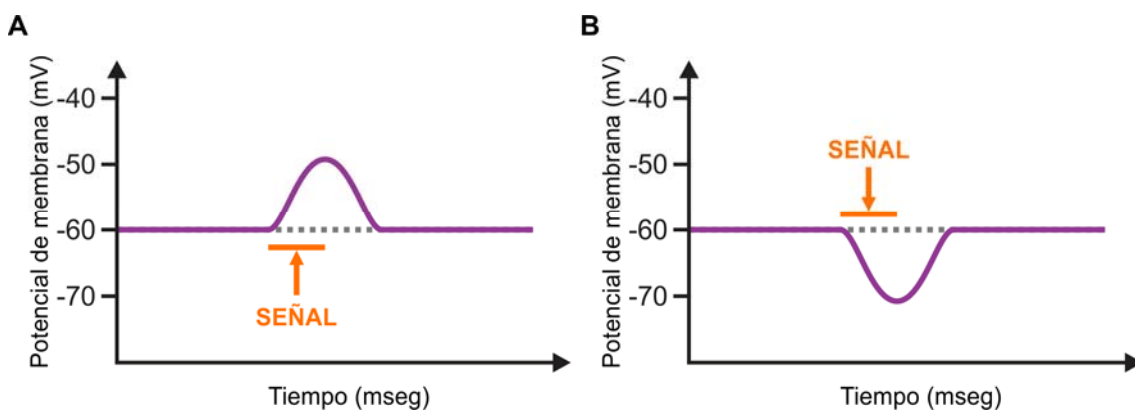


Figura 3.6 Cambio del potencial de membrana (V_m) en función del tiempo en respuesta a una señal, (A) hacia valores menos negativos (despolarización) y (B) hacia valores más negativos (hiperpolarización). En cada caso, al desaparecer la señal que causó la perturbación, el sistema regresa al V_m de reposo.

Cuando se genera el POTENCIAL DE RECEPTOR, el cambio en el V_m que se produce en respuesta a la llegada de la señal puede durar el tiempo que dura la señal, puede terminar antes de que desaparezca la señal o puede permanecer más tiempo que el que dura la señal, como se observa en la Figura 3.7.

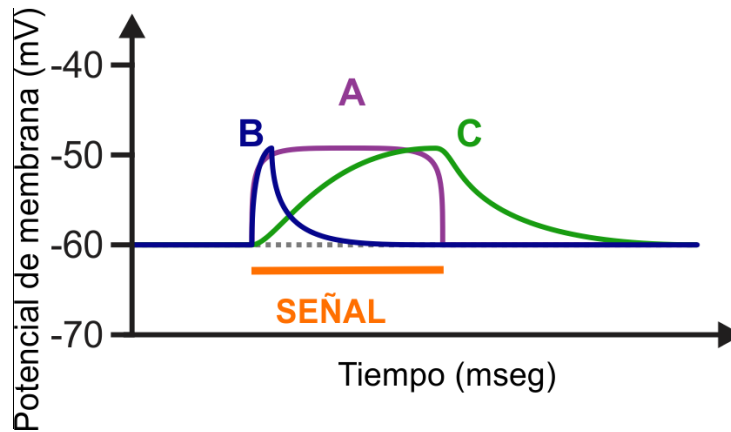


Figura 3.7 Cambio del potencial de membrana (V_m) en función del tiempo en respuesta a una señal. En esta situación, el cambio del V_m hacia valores más positivos (despolarización) se mantiene constante mientras dura la señal (curva A), termina antes de que se retire la señal (curva B) o permanece más tiempo del que dura la señal (curva C).

Analicemos en primer lugar el caso de la Figura 3.6A, en el cual el cambio del V_m que produce la señal es una **despolarización**, y veremos que cualquiera de los siguientes mecanismos puede explicar por qué la señal produce un cambio en el V_m hacia valores más positivos comparados con el valor de V_m en la situación de reposo:

Mecanismo 1.1: la señal genera un aumento en la P_a de los canales de Na^+ que participan en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo u otros canales de Na^+ diferentes, pero selectivos al ion Na^+ .

Entonces, aumenta la corriente entrante de Na^+ , se altera el equilibrio eléctrico que existía en el reposo y el V_m tiende a valores más cercanos al $E_{\text{eq}}^{\text{Na}}$. Vale la pena recordar que en condiciones fisiológicas el $E_{\text{eq}}^{\text{Na}}$ es aproximadamente +60 mV, un valor muy lejano al V_m de reposo de una célula típica (por ej. -60 mV). El valor despolarizante que alcance el V_m dependerá de la magnitud del aumento en la P_a de los canales de Na^+ generado por la señal (Figura 3.8A).

Mecanismo 1.2: la señal genera una disminución en la P_a de los canales de K^+ que participan en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo. Entonces, disminuye la corriente saliente de K^+ , se altera el equilibrio eléctrico que existía en el reposo y el V_m se aleja del valor de E_{eq}^{K} , que en condiciones fisiológicas es aproximadamente -84 mV, un valor un poco más negativo que el V_m de reposo de una célula típica (por ej. -60 mV). El valor despolarizante que alcance el V_m dependerá de la magnitud de la disminución en la P_a de los canales de K^+ generada por la señal (Figura 3.8B).

Mecanismo 1.3: la señal genera un aumento en la P_a de canales selectivos al ión Ca^{2+} que, en esta célula genérica, no participan en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo pero están en la membrana y son sensibles a la señal. Entonces, se genera una corriente

entrante de Ca^{2+} a través de estos canales que se suma a las que mantienen el V_m , y así se altera el equilibrio eléctrico que existía en el reposo y el V_m tiende a valores más cercanos al $E_{\text{eq}}^{\text{Ca}}$, que en condiciones fisiológicas es aproximadamente +160 mV (o mayor), un valor muy lejano al V_m de reposo de una célula típica (por ej. -60 mV). El valor despolarizante que alcance el V_m dependerá de la magnitud del aumento en la Pa de los canales de Ca^{2+} generado por la señal (Figura 3.8C).

Mecanismo 1.4: la señal genera un aumento en la Pa de canales catiónicos no selectivos que no participan en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo de esta célula genérica pero que están en la membrana y son sensibles a la señal. Entonces, se genera a través de estos canales una corriente entrante de cationes que se suma a las que mantienen el V_m de reposo, y así se altera el equilibrio eléctrico que existía en el reposo y el V_m tiende a valores más cercanos al $E_{\text{eq}}^{\text{Cat}}$. Conviene recordar que en condiciones fisiológicas, y asumiendo una conductancia similar para los diferentes cationes, el $E_{\text{eq}}^{\text{Cat}}$ es aproximadamente 0 mV, un valor lejano al V_m de reposo de una célula típica (por ej. -60 mV). El valor despolarizante que alcance el V_m dependerá de la magnitud del aumento en la Pa de los canales catiónicos no selectivos generado por la señal (Figura 3.8D).

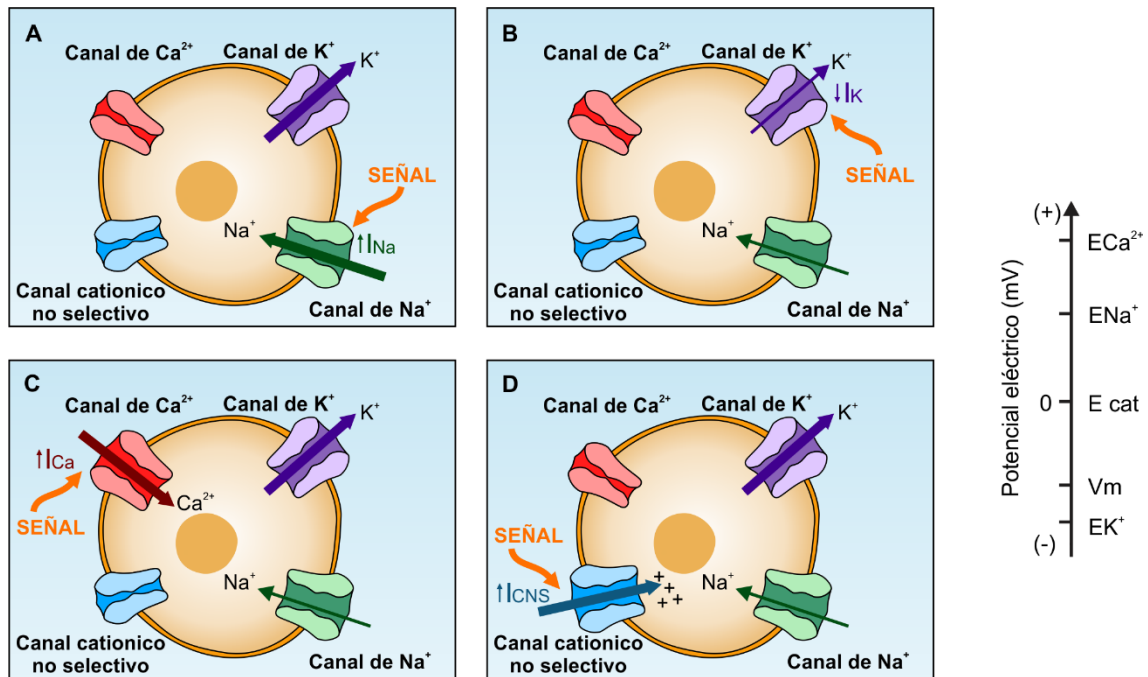


Figura 3.8: Diferentes maneras de lograr una despolarización en una célula que está en reposo (V_m constante): (A) una señal hace aumentar el flujo de Na^+ , altera el equilibrio eléctrico haciendo que el V_m se acerque más al potencial de equilibrio del Na^+ ($E_{\text{eq}}^{\text{Na}} = +60$ mV) y se vuelva menos negativo. (B) una señal hace disminuir el flujo de K^+ , altera el equilibrio eléctrico haciendo que el V_m se aleje del potencial de equilibrio del K^+ ($E_{\text{eq}}^{\text{K}} = -84$ mV) y se vuelva menos negativo, acercándose más al potencial de equilibrio del Na^+ ($E_{\text{eq}}^{\text{Na}} = +60$ mV). (C) una señal hace aumentar el flujo de Ca^{2+} , altera el equilibrio eléctrico haciendo que el V_m se acerque más al potencial de equilibrio del Ca^{2+} ($E_{\text{eq}}^{\text{Ca}} = +160$ mV) y se vuelva menos negativo. (D) una señal hace aumentar el flujo de cationes por un canal catiónico inespecífico, altera el equilibrio eléctrico haciendo que el V_m se acerque más al potencial de equilibrio de los cationes ($E_{\text{eq}}^{\text{Cat}} = 0$ mV) y se vuelva menos negativo.

Cualquiera de estos 4 mecanismos puede explicar en esta célula genérica, por qué el V_m podría cambiar hacia valores despolarizados cuando llega una señal.

Tomemos ahora el caso de la Figura 3.6B en la que el cambio en el V_m es una **hiperpolarización** y veremos que cualquiera de los siguientes mecanismos puede explicar por qué, cuando llega una señal, el V_m podría cambiar a valores más negativos que el de reposo:

Mecanismo 2.1: la señal genera una disminución en la Pa de canales de Na^+ que participan en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo. Entonces, disminuye la corriente entrante de Na^+ a través de estos canales, se altera el equilibrio eléctrico que existía en el reposo y el V_m se aleja aún más del valor de $E_{\text{eq}}^{\text{Na}}$, que en condiciones fisiológicas es aproximadamente +60 mV, un valor muy lejano al V_m de reposo de una célula típica (por ej. -60 mV). El valor hiperpolarizante que alcance el V_m dependerá del grado de disminución en la Pa de los canales de Na^+ que la señal logre provocar.

Mecanismo 2.2: la señal genera un aumento en la Pa de los canales de K^+ que participan en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo. Entonces, aumenta la corriente saliente de K^+ , se altera el equilibrio eléctrico que existía en el reposo y el V_m se acerca al valor de E_{eq}^{K} , que en condiciones fisiológicas es aproximadamente -80 mV, un valor más negativo que el V_m de reposo de una célula típica (por ej. -60 mV). El valor hiperpolarizante que alcance el V_m dependerá del grado de aumento en la Pa de los canales de K^+ que la señal logre provocar.

Mecanismo 2.3: la señal genera un aumento en la Pa de canales de Cl^- que no estaban participando en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo pero que están presentes en la membrana celular y son sensibles a la señal. Entonces, aumenta una corriente entrante de Cl^- , se altera el equilibrio eléctrico que existía en el reposo y el V_m tiende a valores más cercanos al $E_{\text{eq}}^{\text{Cl}}$, que en condiciones fisiológicas es aproximadamente -90 mV, un valor un poco más negativo que el V_m de reposo de una célula típica (por ej. -60 mV). El valor hiperpolarizante que alcance el V_m dependerá de la magnitud del aumento en la Pa de los canales de Cl^- generado por la señal.

Por lo tanto para el caso de la célula genérica de la figura 3.6A, ante la llegada de una señal, el V_m asume un valor más positivo que su potencial de reposo, es decir se genera un potencial de receptor despolarizante, que regresa al valor del V_m inicial cuando cesa la señal. Si este fenómeno ocurre mediante el mecanismo 1.1, 1.2, 1.3 o 1.4 habrá que analizarlo en cada célula sensorial en particular. En el caso de la figura 3.6B, ante la llegada de una señal, el V_m asume un valor más negativo que su potencial de reposo, es decir se genera un potencial de receptor hiperpolarizante, que regresa al valor del V_m inicial cuando cesa la señal. Si este fenómeno ocurre mediante el mecanismo 2.1, 2.2 o 2.3 habrá que analizarlo en cada célula sensorial en particular.

Entonces, hasta ahora sabemos cuáles son los mecanismos que pueden generar una despolarización o una hiperpolarización que comienza con la llegada de una señal y termina cuando la señal desaparece (curva A de la figura 3.7). Sin embargo en muchos casos los potenciales de receptor tienen un curso temporal como los que se observan en las curvas B y C de la figura 3.7. En el caso B, la llegada de la señal induce rápidamente una despolarización de la membrana hasta un valor determinado, que luego decae en el tiempo hacia otro valor de V_m menor, a pesar de que la señal sigue presente en forma constante.

Para entender este comportamiento es necesario saber que la P_a de los canales iónicos puede variar en función del tiempo aún ante la presencia de una señal que los estimule o inhiba en forma constante. La actividad de un canal (P_a) en un período de tiempo puede tener un valor en el instante inicial y otro diferente (mayor o menor) en el instante final del tiempo observado. Esta propiedad explica por qué una señal (aún siendo constante) puede generar un cambio en el V_m con diferentes variaciones temporales.

Entonces, en el caso del potencial de receptor de la figura 3.7 curvas B y C, los mecanismos descritos anteriormente pueden explicar el sentido despolarizante del cambio en el V_m , y la variación de la P_a en el tiempo explica por qué, en estos casos, el nuevo valor del V_m no se mantiene constante durante el tiempo que dura la señal. En el caso B disminuye en presencia de la señal y en el caso C se mantiene mayor al reposo aún luego de la finalización de la señal. Podríamos plantear casos análogos para un potencial de receptor hiperpolarizante que cambia en el tiempo.

Es importante subrayar que la magnitud del potencial de receptor es gradual, es decir, su valor depende de la intensidad de la señal (temperatura, estiramiento, ligando, luz etc.) y se produce en el punto de la membrana donde llega la señal a la célula receptora (neurona sensorial o célula sensorial especializada). Las zonas adyacentes a dicho punto están en su valor de V_m de reposo, y reciben una corriente iónica, denominada **corriente electrotónica**, generada por la diferencia de potencial que se establece entre ambas zonas. Esta corriente electrotónica modifica el V_m de las zonas adyacentes pero su efecto se atenúa a medida que se aleja del lugar donde se produjo el potencial de receptor despolarizante (ver este mecanismo con más detalle en el capítulo 5).

Como resumen, respecto al POTENCIAL DE RECEPTOR podemos decir que:

Cuando la célula recibe una señal que en forma directa o indirecta produce un aumento o disminución de la P_a de un determinado tipo de canal iónico sensible a la señal, se altera el equilibrio eléctrico (del estado de reposo) y se generará un desequilibrio entre los flujos iónicos entrantes y salientes. Por lo tanto, habrá un flujo neto de corriente en alguna de las dos direcciones. Este evento producirá un cambio en el potencial de membrana que tendrá una magnitud dependiente de la intensidad de la señal y una duración en el tiempo igual o menor a la duración de la señal.

3.2.2 Potencial post-sináptico

Otro tipo de señal eléctrica, fundamental en la función del sistema nervioso, es el POTENCIAL POST-SINÁPTICO, un cambio transitorio en el V_m de la membrana post-sináptica de una sinapsis química.

Las sinapsis químicas son sitios de comunicación entre células en las cuáles una región de una célula (la presinapsis) libera un neurotransmisor (NT, diferentes tipos de moléculas) al espacio intersináptico, donde aumenta su concentración y puede unirse a su receptor específico situado en la membrana postsináptica (región de la segunda célula adyacente a la primera).

Anteriormente vimos que una señal que cambia la P_a de un canal iónico genera un cambio en el V_m . En el caso del potencial post-sináptico la señal es el aumento de la concentración de un neurotransmisor (NT) en el espacio intersináptico, generado por la liberación del mismo desde la región presináptica.

En la membrana post-sináptica, lo más frecuente, es que el neurotransmisor se una a su receptor específico (proteína presente en dicha membrana que presenta afinidad por ese neurotransmisor) y produzca directa o indirectamente un cambio en la P_a de canales iónicos, generando una corriente adicional que altera el equilibrio eléctrico del reposo y cambia el V_m :

- Cuando el receptor para el neurotransmisor es un RECEPTOR CANAL IONICO O RECEPTOR IONOTROPICO, la unión del neurotransmisor es la que provoca el cambio de P_a del mismo en forma directa. De esta manera el cambio en la P_a del receptor canal iónico produce una corriente adicional a las que mantienen el V_m de reposo, altera el equilibrio eléctrico, y el V_m cambia durante el tiempo en que los receptores estén activados por el ligando.
- Cuando el receptor para el neurotransmisor es un RECEPTOR METABOTROPICO (no posee un canal iónico en su estructura, solo posee un sitio de afinidad por el NT), la unión del neurotransmisor activa el receptor, y éste a través de una cascada de señalización intracelular o una interacción proteína-proteína, provoca el cambio de P_a de otros canales iónicos localizados en la membrana post-sináptica. De esta manera se altera el equilibrio eléctrico del reposo y el V_m cambia durante el tiempo que sea efectiva la respuesta de la célula a la activación de los receptores metabotrópicos.

Nuevamente, si bien no es lo más frecuente, no hay que descartar que en una sinapsis NT directa o indirectamente pueda cambiar el número de canales (N) o la conductancia unitaria de los receptores canales iónicos (g). Los E_{eq} sólo se modificarán si el NT produce un cambio en las concentraciones iónicas del medio intra y/o extracelular.

Como existen numerosos tipos de receptores, el análisis de la generación del potencial post-sináptico en cada tipo de sinapsis requiere del conocimiento de las particularidades de cada una de ellas.

En general, podemos decir que si agregamos a la ecuación de conductancia cuerda, una componente adicional que represente la activación de receptores canales iónicos o de los ca-

nales iónicos activados como consecuencia de la activación de un receptor metabotrópico, el valor del V_m va a cambiar:

$$V_m = \frac{GK \cdot E_{eqK} + GNa \cdot E_{eqNa} + GR \cdot E_{eqR}}{GK + GNa + GR}$$

dónde:

$$GK = N \cdot g_K \cdot Pa_K$$

$$GNa = N \cdot g_{Na} \cdot Pa_{Na}$$

$$GR = N \cdot g_{receptor} \cdot Pa_{receptor}$$

y el nuevo V_m cambiará en el tiempo en función del cambio que sufra la Pa del canal sensible directa o indirectamente a la concentración del neurotransmisor. **Este cambio temporal del V_m se denomina potencial post-sináptico.**

Recordemos que esta ecuación no podemos utilizarla para un análisis de la variación de potencial de la membrana en el tiempo, pero nos sirve para pensar cómo se alcanza el desequilibrio eléctrico inicial que produce el cambio en el V_m .

El potencial post-sináptico puede cambiar hacia valores de V_m más positivos generando una despolarización de la membrana, denominado potencial post-sináptico excitatorio (PPE), o hacia valores de V_m más negativos generando una hiperpolarización de la membrana, denominado potencial post-sináptico inhibitorio (PPI) (Figura 3.9).

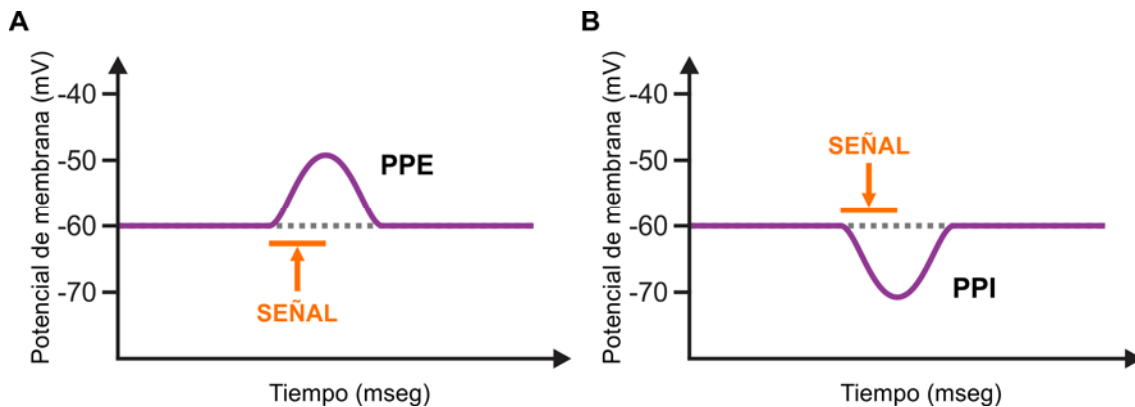


Figura 3.9: Diferentes potenciales postsinápticos generados por la llegada de un neurotransmisor que actúa como señal: (A) el V_m cambia hacia valores más positivos y se denomina potencial postsinaptico excitatorio (PPE), (B) el V_m cambia hacia valores menos positivos y se denomina potencial postsinaptico inhibitorio (PPI).

¿De qué depende que el PP sea excitatorio o inhibitorio?

De la misma manera que se describió en el caso de los potenciales de receptor, en este caso, que el NT produzca un cambio despolarizante del V_m o hiperpolarizante va a depender del tipo de corriente que se genere como consecuencia de la activación del receptor. Los meca-

nismos que pueden explicar el tipo de potencial postsináptico son los mismos descriptos anteriormente para potencial de receptor (sección 3.2.1).

La duración de un potencial postsináptico está relacionada, como se vio en el caso anterior, con la variación temporal de la Pa del canal en función del ligando.

Es importante subrayar que la magnitud del potencial postsináptico es gradual, y depende de la intensidad de la señal (en este caso la concentración del neurotransmisor), se produce en un punto de la membrana postsináptica, y genera corrientes electrotonicas entre dicho punto y las zonas adyacentes modificando el V_m de estas últimas. Al igual que en el caso anterior, estas corrientes se atenúan cuando se van propagando a zonas más alejadas del punto donde se generó el potencial postsináptico (ver este mecanismo con más detalle en el capítulo 5)

Como resumen, respecto al POTENCIAL POSTSINAPTICO podemos decir que:

Si en el espacio intersináptico aumenta la concentración de un NT a valores que logren activar a los receptores localizados en la membrana postsináptica, directa o indirectamente se alterará el equilibrio eléctrico del estado de reposo generando un desequilibrio entre los flujos iónicos entrantes y salientes. Por lo tanto, habrá un flujo neto de corriente en dirección entrante o en dirección saliente. Este evento producirá un cambio en el potencial de membrana que denominamos POTENCIAL POSTSINAPTICO y que tendrá una magnitud dependiente de la intensidad de la señal y una duración en el tiempo correspondiente al tiempo que dure el desequilibrio eléctrico.

3.2.3 Potencial de acción

Otro tipo de cambio en el potencial de membrana, fundamental para la comunicación celular, es el POTENCIAL DE ACCION, un cambio muy rápido y transitorio del potencial de membrana que cada vez que se produce mantiene siempre la misma magnitud y duración, con capacidad de autopropagarse sin atenuación a lo largo de la membrana celular.

Las neuronas, las células de músculo esquelético, las células marcapaso cardíacas y las células musculares cardíacas son capaces de generar un potencial de acción (PA) que, en general, presenta una fase rápida despolarizante inicial (el V_m toma valores más positivos que el V_m de reposo) seguida de una fase, también rápida, repolarizante por la cual el V_m vuelve a los valores de reposo. Si bien todos los potenciales de acción presentan estas características en común, el PA de cada tipo celular presenta propiedades particulares.

A continuación vamos a analizar el potencial de acción típico de:

- 1) Una neurona
- 2) Una célula de músculo esquelético
- 3) Una célula de músculo cardíaco
- 4) Una célula marcapaso cardíaco

1) Potencial de acción de una neurona.

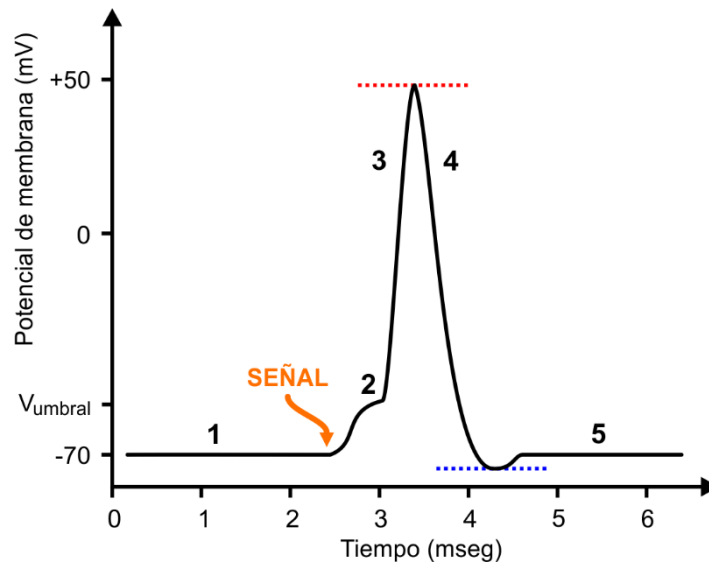


Figura 3.10: Potencial de acción neuronal

En una neurona, el potencial de acción se genera a partir de la llegada de una señal capaz de inducir un cambio en el V_m alejándolo de su valor de reposo. Este cambio del V_m es detectado por canales iónicos sensibles al voltaje presentes en la membrana de la neurona (más adelante describiremos de qué se trata la señal en el contexto fisiológico). Por lo tanto, en este caso, la señal para que se produzca el potencial de acción es un cambio en el V_m .

Iniciamos la descripción considerando que la célula se encuentra en su V_m de reposo (a -70 mV en la figura 3.10). A esta condición de equilibrio eléctrico, la señal suma una corriente despolarizante que cambia el potencial de membrana hacia valores menos negativos. Esta despolarización genera un pequeño cambio en la probabilidad de apertura de canales de Na^+ sensibles al voltaje presentes en las células neuronales. Como consecuencia, se incrementa la corriente entrante de Na^+ y el V_m se despolariza aún más (de 1 a 2 en la figura 3.10). Si esa despolarización inicial alcanza el valor de V_m que se denomina **potencial umbral (V_{umbral})**, (punto 2 de la figura), una mayor proporción de canales de Na^+ aumenta su probabilidad de apertura, y se incrementa aún más la corriente de Na^+ despolarizando aún más la membrana e incrementando aún más la Pa de los mismos llevando, mediante un mecanismo de retroalimentación positiva, el V_m hacia valores cercanos al $E_{\text{eq}}^{\text{Na}}$ (valor máximo teórico del potencial de acción, línea punteada roja en la figura 3.10).

Estos canales de Na^+ sensibles al voltaje tienen la particularidad de que, una vez alcanzado el estado abierto, la presencia de la membrana despolarizada les induce un nuevo cambio conformacional a un estado inactivado por el cual no pasan iones (figura 3.11). Por lo tanto, luego de su apertura (durante la fase 3 del PA de la figura 3.10) los canales de Na^+ se inactivan y la corriente de Na^+ que llevaba el V_m hacia valores cercanos al $E_{\text{eq}}^{\text{Na}}$ desaparece. El V_m por lo tanto comienza a hacerse cada vez menos positivo, tendiendo nuevamente al V_m de reposo

cercano al E_{eq}^K (fase 4 de repolarización del PA). Esta fase 4 de repolarización es muy rápida porque participan también canales de K^+ sensibles al voltaje cuya probabilidad de apertura también aumenta con la despolarización inicial. Como la cinética de activación de estos canales de K^+ (es decir, el cambio que el voltaje produce en la P_{aK}) es más lenta que la de los canales de Na^+ , el efecto de su apertura en el potencial de membrana se observa temporalmente de manera simultánea con la inactivación de los canales de Na^+ . En la fase 4 repolarizante, la mayor probabilidad de apertura de los canales de K^+ genera una corriente de K^+ saliente que hace que el V_m tienda al E_{eq}^K (cercano al V_m de reposo) y, como los canales de Na^+ están inactivados, no hay corriente que se oponga a ese efecto, por lo cual la membrana se repolariza muy rápidamente. Todo el cambio de potencial descrito ocurre en aproximadamente 2 milisegundos.

Resumiendo, la señal, mediante su cambio inicial del V_m :

- En primer lugar genera una despolarización inicial que lleva el V_m a un valor crítico denominado potencial umbral (punto 2 del PA de la figura 3.10) a partir del cual el aumento en la probabilidad de apertura de los canales de Na^+ sensibles al voltaje, aumenta en el tiempo y se retroalimenta positivamente (mayor P_a , más despolarización y entonces mayor P_a) dando lugar a la fase despolarizante del PA.
- El mismo estímulo genera un aumento en la probabilidad de apertura de los canales de K^+ también sensibles al voltaje, que se manifiesta con un leve retardo, y que, junto con la inactivación de los canales de Na^+ , da lugar a la fase repolarizante del PA

En algunos tipos celulares se puede observar en sus potenciales de acción una última fase donde el V_m toma valores hiperpolarizados respecto a su potencial de reposo inicial (línea punteada azul en la figura), debido a que la probabilidad de apertura de los canales de K^+ , que aumentó durante la fase 4, todavía no volvió a los valores correspondientes a los del V_m en reposo. Durante el tiempo que les lleva a los canales de K^+ volver hasta los valores de probabilidad de apertura del reposo, el V_m se acerca aún más al E_{eq}^K , para luego volver al valor de reposo cuando el valor de probabilidad de apertura de los canales de K^+ adquiere nuevamente el valor inicial (fase 5 del PA de la figura 3.10).

Si el estímulo lleva al potencial de membrana hasta el valor del potencial umbral, o lo supera, el potencial de acción generado es siempre igual (misma magnitud y duración) sin importar la magnitud del estímulo. Pero si el estímulo despolariza la membrana a valores menores que el potencial umbral, el potencial de acción no se genera. Por esta razón se define al potencial de acción como una respuesta eléctrica a **todo o nada**.

Otro evento que ocurre durante la repolarización de la membrana (fase 4) es que los canales de Na^+ sufren un nuevo cambio conformacional y pasan del estado inactivado al estado cerrado. Si bien este cambio no tiene efecto sobre el valor del V_m , porque en ambos estados el canal no conduce corriente, sí es muy importante, ya que desde el estado inactivado el canal no puede pasar directamente al estado abierto, necesita estar en el estado cerrado

para volver a abrirse ante la llegada de una nueva señal (Figura 3.11). Este fenómeno brinda a la célula la posibilidad de generar un segundo potencial de acción luego de la repolarización.

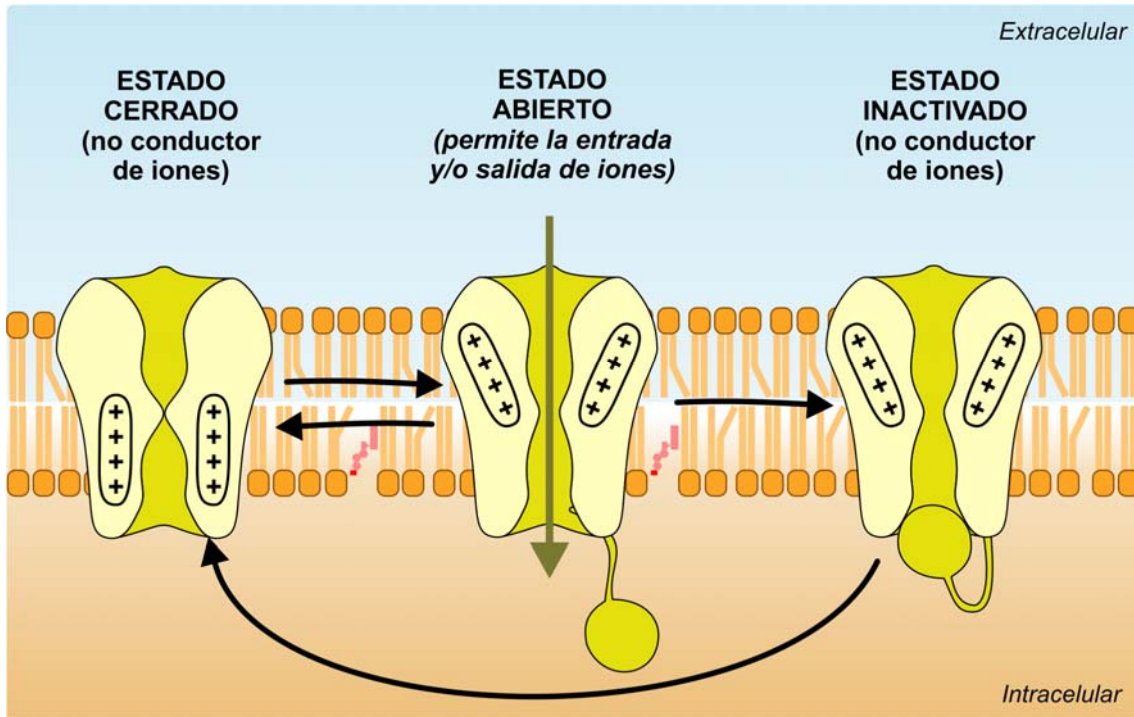


Figura 3.11: Representación esquemática de los cambios conformacionales que se producen en los canales de Na⁺ operados por voltaje

Esta característica de los canales de Na⁺ explica por qué una célula que está generando un potencial de acción no puede responder con otro potencial de acción igual si un nuevo estímulo llega antes de que el V_m haya regresado a su valor de reposo. Al tiempo durante el cual la célula no puede evocar un nuevo potencial de acción se lo denomina **período refractario** y se divide en período refractario absoluto (se corresponde con la fase despolarizante del PA) y período refractario relativo (se corresponde con la fase repolarizante del PA).

Además esta característica de los canales de Na⁺ también le permite al potencial de acción propagarse sólo en una dirección, como veremos a continuación:

En general, el potencial de acción se produce en un lugar determinado de la neurona cercano al punto donde la célula recibe el estímulo. Una vez que comienza un potencial de acción, la despolarización que genera en la membrana sirve de estímulo para iniciar un nuevo potencial de acción en una zona adyacente y el fenómeno se repite en ese nuevo lugar. Así sucesivamente puede repetirse a lo largo de todo el axón de una neurona.

A esta propiedad del potencial de acción se la denomina **autopropagación**. En condiciones fisiológicas, el potencial de acción de la neurona se propaga sólo en una dirección, debido a que el cambio en el V_m en el lugar donde se produce el potencial de acción, es efectivo como estímulo sólo en la zona adyacente que se encuentra en reposo, mientras que en la zona donde se está generando el cambio los canales de Na⁺ están inactivados y por lo tanto en estado refractario.

Mediante este mecanismo, un pequeño estímulo que sea capaz de llevar el V_m de una neurona desde el valor de reposo hasta su valor umbral, puede inducir la generación de una señal eléctrica, el POTENCIAL DE ACCION, que se autopropaga unidireccionalmente a lo largo del axón sin que la señal se atenué, manteniendo su amplitud y duración durante todo el recorrido.

2. Potencial de acción de una célula de músculo esquelético

En una célula de músculo esquelético existen canales de Na^+ sensibles al voltaje y canales de K^+ sensibles al voltaje con propiedades similares a las de los canales de la neurona, por lo que el mecanismo básico por el cual se genera un potencial de acción es igual al descrito en el párrafo anterior para una neurona típica. La principal diferencia es que en el músculo esquelético el potencial de acción es un poco más largo y la fase de repolarización presenta una fase rápida y una fase lenta. También en este caso el estímulo debe ser capaz de inducir un cambio en el V_m que lo lleve desde el valor de reposo hasta el potencial umbral (en la figura 3.12 se esquematiza con la flecha y en el capítulo 5 describiremos de qué se trata el estímulo en el contexto fisiológico). El PA en el músculo esquelético es fundamental para que se pueda desencadenar la contracción (ver capítulo 5).

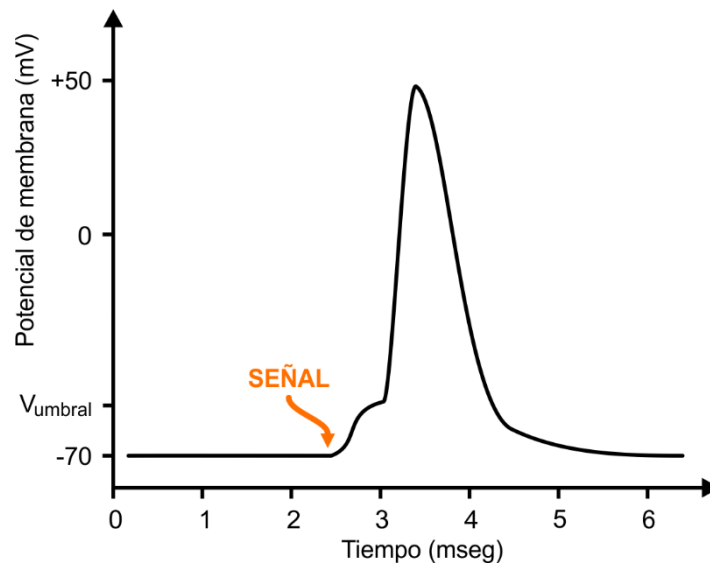


Figura 3.12: Potencial de acción de músculo esquelético

3. Potencial de acción de una célula de músculo cardíaco.

En estas células el potencial de acción (figura 3.13) se genera a partir de la llegada de un estímulo capaz de alejar al V_m de su valor de reposo hacia valores más despolarizados (más adelante describiremos de qué se trata el estímulo en el contexto fisiológico).

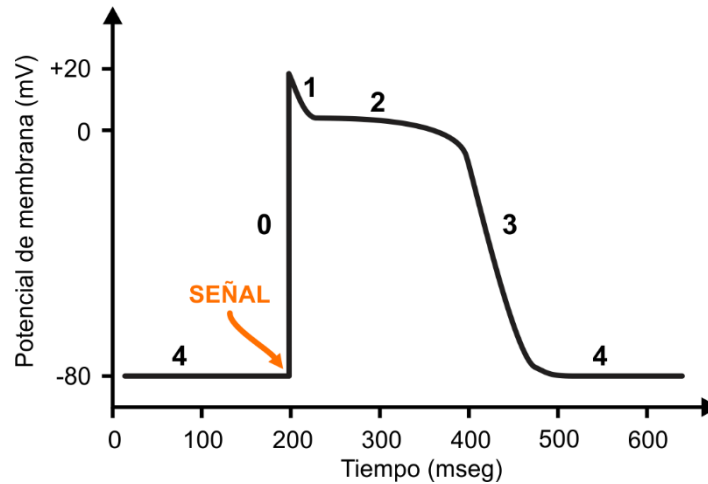


Figura 3.13: Potencial de acción del músculo cardíaco

Las células de músculo cardíaco poseen canales de Na^+ sensibles al voltaje y canales de K^+ sensibles al voltaje con propiedades similares a los presentes en las células de músculo esquelético y en las neuronas. Además, en la generación de potenciales de acción en estas células participan, entre otros, canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y un tipo de canales de K^+ sensibles al voltaje que presentan inactivación.

Iniciamos la descripción considerando que la célula se encuentra en su V_m de reposo (en esta figura a -80 mV, fase 4) y a esta condición de equilibrio eléctrico, el estímulo suma una corriente despolarizante que genera una fase de despolarización (fase 0) mediante el mismo mecanismo descrito para el axón neuronal. Pocos milisegundos después de su apertura, los canales de Na^+ sensibles al voltaje pasan al estado inactivado y la corriente de Na^+ que llevaba el V_m hacia valores más cercanos al $E_{\text{eq}}^{\text{Na}}$ desaparece. El V_m por lo tanto comienza a tomar valores cada vez menos positivos (fase 1, repolarización rápida del potencial de acción cardíaco) alcanzado un valor al cual se mantiene constante durante aproximadamente 200 milisegundos (fase 2, denominada meseta del potencial de acción cardíaco). Este efecto se debe a que, con la despolarización de la fase 0 aumenta la probabilidad de apertura de dos tipos de canales de K^+ (K_A y K_D) y un tipo de canales de Ca^{2+} (Ca_L) todos sensibles al voltaje. El primer tramo de repolarización (fase 1), es generado por una corriente de K^+ saliente a través de los canales K_A que desaparece rápidamente porque esos canales presentan inactivación. Sin embargo la célula se mantiene despolarizada durante la meseta (fase 2) debido a que, más lentamente, se van activando los canales K_D y los canales de calcio Ca_L . Los canales de Ca^{2+} generan una corriente entrante de Ca^{2+} despolarizante que está balanceada por una corriente de K^+ saliente repolarizante. Estos dos fenómenos ocurren en simultáneo y son los responsables de que el V_m se mantenga casi constante por un tiempo, a valores despolarizados cercanos a 0 mV (fase 2). Los canales de Ca^{2+} lentamente se inactivan mientras que la probabilidad de apertura de los canales de K^+ se mantiene alta. Entonces las corrientes se desbalancean, prevaleciendo la corriente saliente de K^+ , y en consecuencia el V_m comienza a asumir valores más

negativos, repolarizando la membrana celular (fase 3). Finalmente la probabilidad de apertura de los canales de K^+ alcanza nuevamente los valores de reposo y por lo tanto el V_m también (fase 4). Todo el cambio de potencial descrito ocurre en aproximadamente 200 milisegundos.

4. Potencial de acción de las células marcapaso del nodo sinoauricular del corazón

En estas células se produce un potencial de acción típico que no necesita un estímulo para generarse, por eso se denomina potencial de acción autorítmico.

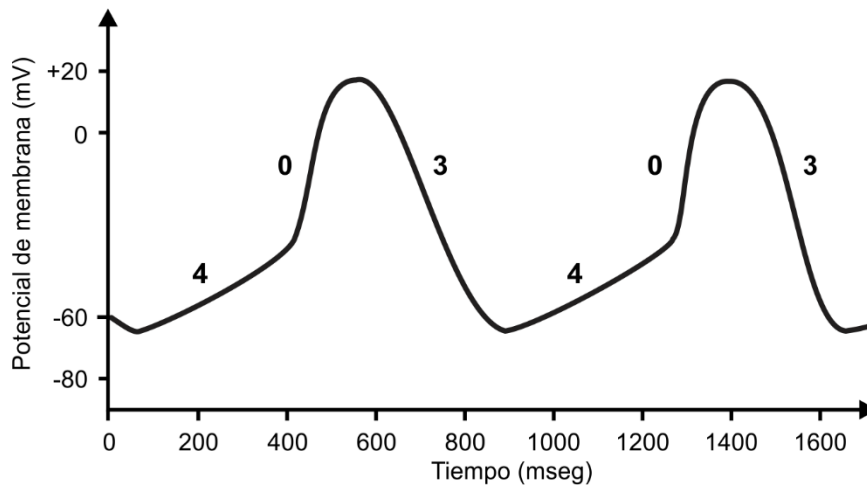


Figura 3.14: Potencial de acción de células marcapaso cardíacas

Como se puede observar en la figura 3.14, en este tipo celular no hay un potencial de membrana en reposo constante. Existe un punto de V_m mínimo a partir del cual inicia una fase de despolarización lenta (fase 4) que alcanza un valor de V_m a partir del cual inicia la fase rápida despolarizante (fase 0), luego la membrana se repolariza (fase 3) hasta que el V_m alcanza nuevamente el valor mínimo y desde ese punto se despolariza otra vez lentamente repitiendo el ciclo.

Las células marcapaso cardíacas poseen un tipo de canales catiónicos denominados *funny* que presentan poca selectividad para distinguir entre los cationes Na^+ y K^+ . Estos canales son sensibles al voltaje, pero tienen la particularidad de que su probabilidad de apertura es mayor cuando el potencial de la membrana es más negativo, y se cierran cuando la membrana se despolariza. Las células marcapaso además poseen canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y canales de K^+ sensibles al voltaje que se comportan de manera similar a los descritos anteriormente en células de músculo cardíaco.

Cuando la membrana se encuentra en su valor de potencial más negativo, la probabilidad de apertura de los canales *funny* es elevada, y generan una corriente entrante despolarizante mayoritariamente de iones Na^+ (porque es el catión monovalente de mayor fuerza impulsora). Esta corriente es responsable de la fase de despolarización lenta del potencial marcapaso. A medida que el V_m se va despolarizando, la Pa de los canales *funny* va disminuyendo, pero es suficiente

para llevar al V_m hasta un valor al cual la Pa de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje comienza a aumentar. Esto genera una corriente entrante despolarizante de Ca^{2+} que lleva el V_m rápidamente a potenciales cercanos a +20 mV (fase 0). Esta despolarización aumenta la probabilidad de apertura de canales de K^+ , generando una corriente saliente de K^+ hiperpolarizante que, junto con la inactivación de los canales de Ca^{2+} , llevan al V_m hacia valores más negativos. Al alcanzarse un valor suficientemente negativo, los canales de K^+ se cierran y los canales *funny* vuelven a aumentar su Pa, generando nuevamente la corriente catiónica despolarizante, que se repite rítmicamente en la generación de potenciales de acción de estas células.

Estas despolarizaciones que ocurren de manera rítmica en las células marcapaso del corazón, se transmiten a las células de músculo cardíaco y actúan como señal desencadenante de los potenciales de acción en las células musculares cardíacas (ver capítulo 5).

Los autores

Coordinadores

Milesi Verónica

Lic. en Ciencias Farmacéuticas (Fac. Cs. Exactas –UNLP) y Doctora en Ciencias Fisiológicas (Università degli Studi di Pavia, Italia). Profesora Titular (DE) de las asignaturas Fisiología Animal (Carrera de Biotecnología y Biología Molecular) y Fisiología (Carrera de Farmacia) del Dpto. de Ciencias Biológicas de la Fac. de Ciencias Exactas. Actualmente se desempeña como Jefa de Departamento. Ha sido profesora visitante de la Universidad de Pavia en varias oportunidades y docente de cursos de posgrado nacionales e internacionales en la especialidad de electrofisiología. Investigadora Independiente del CONICET – Miembro de la Comisión de docencia de la SAFIS. Miembro de la SAB y de la ISCAM. Dirige un grupo de investigación en temáticas de fisiología y biofísica de canales iónicos y ha publicado artículos científicos, y participado en numerosos congresos. Es autora de trabajos premiados en didáctica de la fisiología en 2014, 2016 y 2017.

Mobili Pablo

Bioquímico y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Se desempeña como Profesor Adjunto de Fisiología Animal y Fisiología en la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ha presentado trabajos en congresos y simposios dedicados a la enseñanza de la fisiología, sobre distintas temáticas relacionadas con la organización de los contenidos de la asignatura Fisiología Animal para alumnos de biotecnología, las distintas estrategias de evaluación y las actividades para favorecer el desarrollo de habilidades relacionadas y no relacionadas con los contenidos; algunos de estos trabajos han sido premiados (Premio Ángeles Costa SAFIS 2014, Premio Ángeles Costa SAFIS 2016 y Premio IUPS 2017). Además se desempeña como Investigador Adjunto del CONICET, en el área de la Tecnología de Alimentos, y es autor de artículos en revistas científicas y capítulos de libro en esta temática.

Autores

Enrique Nicolás

Bioquímico y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Ayudante Diplomado (DE) de Fisiología Animal y Fisiología, Facultad de Ciencias

Exactas, UNLP. Es autor de trabajos científicos en temas de fisiología y fisiopatología cardiovascular y ha participado en números congresos de la especialidad. Ha participado de numerosos congresos de docencia en Fisiología, recibiendo premios a trabajos presentados en 2014, 2016 y 2017. Ha participado como docente en un Curso de Postgrado sobre electrofisiología. Es actualmente becario postdoctoral de Conicet.

León Ignacio

Lic en Biotecnología y Biología Molecular y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (Área Ciencias Biológicas). Es Jefe de Trabajos Prácticos en la Cátedra de Fisiopatología y Fisiopatología Ocular del Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas y ha participado como docente en cursos de posgrado. Se desempeña como investigador del CONICET y ocupa actualmente el cargo de Prosecretario de Posgrado de la Facultad de Ciencias Exactas. Ha participado en congresos científicos nacionales e internacionales como orador invitado y publicado artículos en revistas científicas relacionado a su temática de investigación sobre farmacología de metalodrogas en tumores sólidos. Además, ha participado en congresos de docencia, abordando temáticas de fisiología y didáctica.

Moncada Melisa

Lic. en Biotecnología y Biología Molecular y estudiante de Doctorado de la Facultad de Cs. Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP). Es ayudante diplomado dedicación simple en las materias Fisiología Animal y Fisiología, como (FCE-UNLP). Ha participado de numerosos congresos de docencia en Fisiología, recibiendo premios a trabajos presentados en 2014, 2016 y 2017. Ha participado como docente en un Curso de Postgrado sobre electrofisiología. Es actualmente Profesional de Apoyo en el Instituto de estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP-UNLP-CONICET). Es autora de artículos científicos relacionados con la acción de agonistas endógenos sobre canales iónicos en el músculo liso vascular.

Rebolledo Alejandro

Bioquímico y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Profesor Adjunto de Fisiología, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Profesor Titular de Fisiología y de Fisiopatología, Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ). Ha dictado cursos de postgrado en electrofisiología. Es autor de trabajos científicos en temas de fisiología y fisiopatología cardiovascular y ha participado en números congresos de la especialidad.

Tolosa María José

Licenciada en Bioquímica y Dra. de la Facultad de Ciencias Exactas área Ciencias Biológicas de La Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Jefe de Trabajos Prácticos de Fisiología y Fisiopatología para la carrera de Farmacia de la Fac. Cs Exactas UNLP. Es autora y coautora de trabajos científicos en temas de fisiología ósea y celular, y ha participado en números con-

gresos de la especialidad. Ha participado de numerosos congresos de docencia en Fisiología y de docencia universitaria. Cotidianamente participa de actividades de divulgación de la ciencia para niños en el marco de "La Semana del Cerebro" (Brain Awareness Week - BAW). Es actualmente Profesional de Apoyo Adjunto del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) a cargo del Sector de Microscopia del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE).

Speroni Francisco

Bioquímico y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (Área Ciencias Biológicas). Es profesor adjunto en la Cátedra de Anatomía e Histología del Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas y ha participado como docente en cursos de posgrado. Se desempeña como investigador del CONICET y ha ocupado distintos cargos de gestión en la Facultad de Ciencias Exactas. Ha publicado artículos en revistas científicas y participado en congresos, abordando temáticas de fisiología, ciencia de los alimentos y didáctica.

Fisiología celular : señales y respuestas / Verónica Milesi... [et al.] ;
coordinación general de Verónica Milesi ; Pablo Mobili.- 1a ed.-
La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; EDULP, 2019.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-950-34-1836-9

1. Fisiología. 2. Ciencias Exactas. I. Milesi, Verónica, coord. III. Mobili, Pablo, coord.
CDD 571.6

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edupl integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2020
ISBN 978-950-34-1836-9
© 2020 - Edulp

e
exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA