

Fundamentos biofísicos de la actividad neuronal

J. Pastor

BIOPHYSICAL FOUNDATIONS OF THE NEURONAL ACTIVITY

Summary. Objective. *It is sought to expose in a simple but rigorous way the fundamental basis of the classical biophysics. Development. I start from the basic properties of a simple system (two solutions separated by a semipermeable membrane) in order to analyze the process of development of differences of potential. It is analyzed with special interest the development of the Nernst and Nernst-Planck equations. Then it is studied how this difference potential can originate, with different ionic species, the resting potential (Goldman, Hodgkin and Katz model). The next step consists in to analyze how the action potential arises. To do this, it will be of capital importance the mathematical model developed by Hodgkin and Huxley in the fifties; for it will be analyzed it thoroughly. Finally, some properties of the ionic channels will be commented that symbolize the biological implementation of the previous model. Conclusion. The fundamental property of the nervous system that constitutes its biological sense is the handling of the information in a quick and sure way. This information codes it basically in form of potentials and its changes. For it, it would be important for clinical neurophysiologists, neurologists, neurosurgeons and psychiatrists to understand the mechanisms that underlie into the behavior of the nervous system. [REV NEUROL 2000; 30: 741-55] [<http://www.revneurolog.com/3008/i080741.pdf>]*

Key words. Action potential. Hodgkin and Huxley model. Ionic channels. Nernst potential. Nernst-Planck equation. Neuronal physiology. Resting potential.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la fisiología del sistema nervioso (SN) resulta fundamental para explicar, no sólo el comportamiento normal de dicho sistema, sino también su comportamiento patológico. En este sentido, el dominio profundo de los mecanismos básicos subyacentes a los procesos fisiológicos neuronales debería ser de gran interés tanto para los fisiólogos, como para todos los médicos relacionados con la patología de dicho sistema: neurofisiólogos, neurólogos, neurocirujanos y psiquiatras.

Sin embargo, en términos generales, el conocimiento anatómico que estos profesionales tienen del SN suele superar con creces al fisiológico, ya que este último se restringe a algunas ideas vagas acerca de los procesos de despolarización neuronal y de transmisión sináptica.

No obstante, resulta evidente que el funcionamiento del SN, tanto fisiológico como patológico, no depende únicamente de las vías nerviosas que lo componen, sino que se relaciona estrechamente con las peculiaridades fisiológicas que lo caracterizan; y, sin duda, de entre todas ellas, la más destacada es la génesis de biopotenciales y la capacidad de generar y procesar información a través del manejo de estos.

En este artículo me propongo exponer con el mayor rigor posible los conocimientos básicos de las Neurociencias en lo referente al comportamiento electrofisiológico de las neuronas. Sería muy interesante poder desarrollar aún más el tema y extenderlo hasta abarcar las bases biofísicas de algunas de las enfermedades más relevantes del SN, pero por motivos de espacio me ceñiré al comportamiento puramente fisiológico.

El principal problema con el que se enfrenta el médico a la hora de profundizar en el campo de la biofísica es, en general,

su escasa formación matemática. Sin embargo, el conocimiento riguroso de los modelos y sistemas que explican la fisiología neuronal exige un mínimo conocimiento matemático, de forma que, cualquier otro lenguaje empleado para la explicación de los mismos, en el mejor de los casos, será una aproximación más o menos válida. Por lo tanto, aun a riesgo de que este trabajo pueda resultar de difícil comprensión, me es imposible prescindir del empleo del formalismo matemático. Precisamente por ello, procuraré avanzar de la forma más sencilla posible de unos temas a otros, de manera que el contenido fisiológico del formulismo matemático pueda liberar todo su contenido biológico.

DEFINICIÓN DE ALGUNOS CONCEPTOS IMPRESCINDIBLES EN BIOFÍSICA

Voy a definir operacionalmente algunos de los conceptos que resultan más complejos o peor comprendidos.

Se define un campo escalar como el conjunto de valores escalares que presenta en cada punto del espacio una magnitud física dada, como por ejemplo, un campo de potencial eléctrico o la temperatura en una habitación. Si los valores de cada punto tienen un carácter vectorial, en lugar de escalar, estaremos ante un campo vectorial [1], como es el caso de un campo de fuerzas (p. ej., el campo eléctrico). Serán magnitudes escalares aquellas que quedan determinadas por un número real, mientras que las magnitudes vectoriales necesitan, además de especificar su magnitud (módulo), que se indique su dirección [2]. Se van a representar con un vector encima (\vec{E}) o en negrita (**E**).

El término potencial generalmente es mal entendido pues se confunde con el concepto de fuerza electromotriz, dado que ambas magnitudes físicas se miden en las mismas unidades (voltios). El potencial (ϕ) en cada punto de un campo conservativo es la energía potencial de la magnitud considerada, mientras que la fuerza electromotriz (ϵ) es el trabajo que se realiza sobre una carga eléctrica 'q' en una trayectoria cerrada [3], es decir, se trata por completo de magnitudes diferentes. Aunque no sea absolutamente necesario, una simple visión de las expresiones

Recibido: 25.10.99. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 11.11.99.

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Jesús Pastor. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar, km 9.600. E-28034 Madrid. E-mail: jpastor@hrc.insalud.es

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

que se emplean para definir ambos conceptos bastará para comprender que se trata de magnitudes físicas no exactamente superponibles.

$$\phi = \frac{U(\vec{r})}{q} \quad \epsilon = \oint_C \vec{E}(\vec{r}) \cdot d\vec{r}$$

Ecuación 1

A la izquierda se define el potencial escalar, donde U(r) representa la energía potencial eléctrica y ‘q’ la magnitud de carga. A la derecha, la fuerza electromotriz (ε) es la integral de línea cerrada (también llamada circulación) del campo eléctrico [E(r)] sobre una trayectoria C.

Otro concepto fundamental es el de gradiente de un escalar, que se define como la mayor tasa de cambio para la magnitud considerada (concentración, voltaje, etc.). Se trata de una magnitud vectorial, porque indica no sólo la tasa sino también la dirección de dicho cambio, y se define, de forma genérica, como:

$$du = d\vec{s} \cdot \nabla u$$

Ecuación 2

donde ‘u’ es una función escalar, es decir, u= u(x, y, z); ‘du’ es la diferencial exacta de ‘u’, esto es, el cambio experimentado en el valor de ‘u’ al pasar desde ‘u’ a u+du; ds es la diferencial en la posición y el operador nabla (∇) representa al gradiente. La operación indicada es un producto escalar.

Por último, quisiera aclarar una cuestión terminológica que suele causar confusión. Denominaré como potencial de reposo (E_r) al potencial que presenta una neurona cuando no genera ningún potencial de acción –ni de otro tipo–; aunque desde el punto de vista fisiológico no es cierto, porque existen fluctuaciones aleatorias en su valor, desde el punto de vista matemático se considerará como una constante. Por otro lado, se denominará como potencial de membrana [E_m(t)], aunque en general prescindamos del paréntesis, a la diferencia de potencial entre los espacios intra y extracelular en todo momento. Es decir, se trata de una variable que evoluciona en el tiempo.

LA DIFUSIÓN DE UN ION EN SOLUCIÓN ACUOSA

Una de las primeras preguntas que surgen cuando uno se enfrenta al problema de la génesis de biopotenciales es: ¿cómo es posible que iones de igual carga, por ejemplo el Na⁺ y el K⁺, produzcan una diferencia de potencial?, ¿por qué se distribuyen de forma asimétrica a ambas partes de la membrana?, ¿por qué diferentes concentraciones iónicas dan lugar a la aparición de una diferencia de potencial eléctrico? La respuesta a todas estas preguntas parte de las propiedades de las soluciones electrolíticas.

En dos soluciones iónicas separadas por una membrana de grosor ‘d’ [cm] y suponiendo que no hay ningún gradiente de concentración, sino sólo un campo eléctrico a través de dicha membrana, la densidad molar de flujo (M_S) para el ion considerado (S) vendrá dada por la siguiente expresión:

$$M_s = -z_s u_s c_s \frac{d\phi}{dx}$$

Ecuación 3

donde los símbolos representados son:

- z_s: carga del ion considerado (S)
- u_s [(cm/s)/(V/m)]: movilidad del ion S
- c_s [mol/cm³]: concentración iónica
- φ [V]: potencial local en la membrana.

A partir de esta expresión, multiplicando por la carga eléctrica y por la constante de Faraday (F= 96.500 C/mol), obtendremos la densidad de corriente (J_S)

$$J_s = z_s F M_s = -z_s^2 F u_s c_s \frac{E}{d}$$

Ecuación 4

donde, además, hemos utilizado el hecho de que el campo eléctrico es constante a través de toda la membrana, por lo que, si empleamos la expresión del campo eléctrico en función del potencial escalar (en situación electrostática)

$$E = -\nabla\phi$$

Ecuación 5

podemos ver que dφ/dx= E/d. La última expresión de la ecuación representa la relación (en este caso lineal) entre el campo eléctrico y la densidad volumétrica de corriente (J), es decir, se trata de la ley de Ohm [4].

La cantidad z_sFu_s [(S/cm)/(equiv./cm³)] se llama conductividad equivalente del ion.

La movilidad de un ion en un fluido es igual a su coeficiente de difusión (D_S), lo cual indica su facilidad para moverse en un medio. La relación entre u_s y D_S fue descrita por Nernst-Einstein [5,6] como:

$$D_s = \frac{kT}{f_s} = \frac{RT}{F} u_s$$

Ecuación 6

donde puede verse que la difusión es directamente proporcional a la agitación térmica y contrarrestada por la fricción (f_s [N]). Siendo k la constante de Boltzmann (k= 1,3803 × 10⁻¹⁶ erg/°K), R representa la constante universal de los gases (8,3144 J/kg·mol·C) y T la temperatura (°K).

En general, el flujo iónico es proporcional a la fuerza que lo produce. Esta relación está descrita por la ley de Fick [7]. Considerando la concentración química como fuerza motriz, el flujo de materia (J_{S^q}) será:

$$J_s^q = -z_s F D_s \frac{\partial c_s}{\partial x}$$

Ecuación 7

La combinación de esta expresión con la ley de Ohm (ecuación 4) y la relación entre la movilidad y el coeficiente de difusión da lugar a la expresión conocida como ecuación de Nernst-Planck [5,8-10]

$$J_s = -z_s F D_s \left(\frac{dc_s}{dx} + c_s \frac{z_s F}{RT} \frac{d\phi}{dx} \right)$$

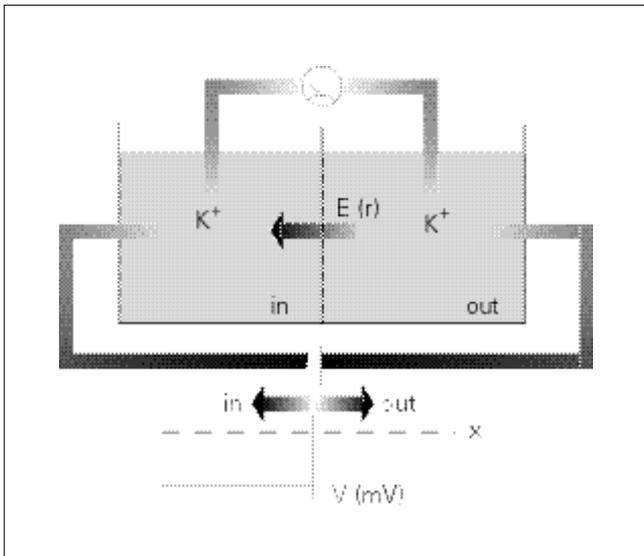


Figura 1. Esquema que muestra una disolución de K⁺ separada en dos compartimentos por una membrana cuya permeabilidad podemos controlar. La diferencia de potencial se establece por medio de una fuente de energía electromotriz (inferior), mientras se registra continuamente por medio de un galvanómetro (superior). La flecha indica la dirección del campo eléctrico (**E(r)**). En la parte inferior se muestra el potencial en función de la distancia a la membrana (x= 0). Se observa una diferencia de potencial negativa en la cubeta marcada como 'in'.

Ecuación 8

Esta ecuación es fundamental para comprender la génesis de los biopotenciales en el SN. Expresa la aditividad de los movimientos de difusión y electroforético, es decir, rige el comportamiento electroquímico de un ion en la disolución. Su resolución nos permite hallar el potencial de equilibrio iónico. Para ello, imponemos la condición de equilibrio –esto explica porqué no es útil esta teoría para explicar el potencial de acción–, es decir, que la densidad de corriente sea cero.

$$J_s = 0 = \frac{dc_s}{dx} + c_s \frac{z_s F}{RT} \frac{d\phi}{dx} \Rightarrow \frac{d\phi}{dx} = - \frac{RT}{z_s F} \frac{dc_s}{dx}$$

Ecuación 9

Esta última ecuación se integra entre los límites ϕ_i (potencial intracelular) y ϕ_o (potencial extracelular) y c_s^i (concentración intracelular) y c_s^o (concentración extracelular):

$$\int_{\phi_i}^{\phi_o} d\phi = \frac{RT}{z_s F} \int_{c_s^i}^{c_s^o} \frac{dc_s}{c_s} \Rightarrow \phi_o - \phi_i = E_s = \frac{RT}{z_s F} \ln \frac{c_s^o}{c_s^i}$$

Ecuación 10

donde E_s es el potencial de equilibrio del ion S en la disolución. Esta ecuación se denomina ecuación de Nernst y su valor, el potencial de equilibrio del ion S, se denomina en ocasiones potencial de Nernst.

Pero, ¿qué quiere decir, desde el punto de vista fisiológico, este valor? Sea una cubeta con una disolución de potasio separada por una membrana cuya permeabilidad podemos modificar a nuestro antojo (Fig. 1). Supongamos que, por medio de algún sistema, podemos imponer una diferencia de potencial entre

Tabla I. Concentraciones de diferentes iones en el axoplasma y sangre del calamar (datos tomados de Hodgkin, 1951 [12]) y sus potenciales de equilibrio, calculados para una temperatura de 25 °C.

Ion	Axoplasma (mmol/l)	Sangre (mmol/l)	E (mV)
K ⁺	397	20	-75,0
Na ⁺	50	437	54,4
Cl ^{-a}	40	556	-66,1
Ca ^{2+ a}	0,4	10	40,4

^a Para el cálculo del potencial, téngase en cuenta el signo y la carga de los iones considerados.

ambos lados de la cubeta ($\Delta\phi$) que estamos midiendo por medio de un voltímetro. Consideremos la parte izquierda de la cubeta como intracelular y la parte derecha como extracelular. Ahora, supongamos que $\Delta\phi$ es negativa en la parte izquierda con respecto a la derecha, como ocurre en la realidad. Dado que la permeabilidad es cero, no habrá corriente a través de la misma, a pesar de que el gradiente, es decir, $\Delta\phi$, está presente. Sin embargo, en el momento en que ‘abrimos’ la membrana y permitimos el movimiento de los iones entre ambos compartimentos, se establece una corriente de K⁺ desde el compartimento interno al externo, de forma que la $\Delta\phi$ final sea cero –puesto que, inicialmente, no hay gradiente químico–. Es decir, las corrientes siempre se dirigen en la dirección en la que se neutraliza el potencial electroquímico y ello se produce para una $\Delta\phi = E_K$, esto es, cuando la diferencia de potencial entre ambos compartimentos es igual al potencial de reversión para ese ion.

Y es este potencial el que va a dirigir el movimiento de los iones, es decir, las corrientes transmembrana que se producirán durante el potencial de acción; de ahí que sea tan fundamental su conocimiento para explicar el funcionamiento neuronal.

Además de las constantes R, z_s y F, el potencial de equilibrio depende de la temperatura (T). Es muy importante darse cuenta de cómo la modificación de la temperatura produce una alteración en el potencial de equilibrio y, por lo tanto –y según veremos más adelante–, en el potencial de equilibrio y de acción. Este hecho es muy significativo porque procesos patológicos, como la fiebre, la hiperpirexia o los estados de congelación modificarán a través de este mecanismo –y a partir, evidentemente, de otros muchos– el funcionamiento del SN.

En la tabla I pueden verse los valores de los potenciales de equilibrio para diferentes iones en el calamar. Aunque en el SN humano los valores de las concentraciones iónicas son distintos de los del calamar, las características cualitativas generales son similares.

EL POTENCIAL DE REPOSO.

ECUACIÓN DE GOLDMAN, HODGKIN Y KATZ (GHK)

El siguiente paso consistirá en considerar cómo, a partir de estos potenciales de equilibrio para los diferentes iones (fundamentalmente Na⁺, K⁺ y Cl⁻) se genera el potencial de reposo (E_r) observado en las neuronas.

Los iones significativos en la génesis del potencial E_r están distribuidos de forma similar a como hemos visto en la tabla I, es decir, el Na⁺ y el Cl⁻ extracelularmente y el K⁺ interiormente

(ver en la tabla I los potenciales de equilibrio para cada uno de ellos).

En experimentos realizados *in vitro*, donde se registró directamente de las neuronas del calamar, se obtuvieron potenciales de reposo en torno a -60 mV [11].

Utilizando el desarrollo teórico descrito anteriormente [13], junto con la asunción de que el campo eléctrico variaba de forma constante a través de la membrana, Hodgkin y Katz [14] llegaron a la ecuación conocida como ecuación de Goldman, Hodgkin y Katz (GHK), que explica el valor del E_r en función de las diferentes concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana, así como de acuerdo con la permeabilidad relativa de la membrana a cada ion.

La condición de campo constante se hace explícita como:

$$\frac{E}{d} = -\frac{d\phi}{dx}$$

Ecuación 11

donde 'd' es la anchura de la membrana (ver ecuación 5, para una mejor comprensión, considerando una sola dimensión).

Comencemos el análisis con el ion K^+ . Los otros dos iones tendrán un tratamiento similar [15].

A partir de la condición de equilibrio en la ecuación de Nernst-Planck (ecuación 9, pero despejando para la derivada de la concentración de K^+ en lugar de para la derivada del potencial), obtenemos la siguiente expresión:

$$dx = \frac{dc_K}{-\frac{J_K}{D_K} + \frac{EF}{RTd}c_K}$$

Ecuación 12

Esta ecuación se integra fácilmente entre los intervalos $x=0$ y $x=d$, para dx y c_K^0 (concentración de K^+ interna) y c_K^d (concentración externa), considerando que el divisor, a excepción de la concentración de K^+ es una constante, con lo que queda una primitiva logarítmica, como:

$$d = \frac{RTd}{EF} \ln \frac{(EF/RTd)c_K^d - (J_K/D_K)}{(EF/RTd)c_K^0 - (J_K/D_K)}$$

Ecuación 13

que podemos resolver para la densidad de corriente J_K como:

$$J_K = \frac{D_K EF}{RTd} \frac{c_K^d - c_K^0 e^{EF/RT}}{1 - e^{EF/RT}}$$

Ecuación 14

Necesitamos ahora definir nuevas variables. En primer lugar, consideremos que las concentraciones a ambos lados de la membrana son proporcionales a las concentraciones de los volúmenes intra y extracelulares, es decir, que:

$$c_K^o = \beta_K c_K^d \quad c_K^i = \beta_K c_K^o$$

Ecuación 15

donde β_K (coeficiente de partición) es la constante de proporcionalidad.

Definimos también la permeabilidad de la membrana al potasio (P_K) como:

$$P_K = \frac{D_K \beta_K}{d}$$

Ecuación 16

si operamos y sustituimos en la ecuación 14, y recordamos que la corriente total de potasio es $I_K = FJ_K$, obtenemos:

$$I_K = \frac{P_K EF^2}{RT} \frac{c_K^o - c_K^i e^{EF/RT}}{1 - e^{EF/RT}}$$

Ecuación 17

y lo mismo para los iones sodio y cloruro:

$$I_{Na} = \frac{P_{Na} EF^2}{RT} \frac{c_{Na}^o - c_{Na}^i e^{EF/RT}}{1 - e^{EF/RT}}$$

$$I_{Cl} = \frac{P_{Cl} EF^2}{RT} \frac{c_{Cl}^i - c_{Cl}^o e^{EF/RT}}{1 - e^{EF/RT}}$$

Ecuación 18

de forma que la corriente total que atraviesa la membrana será la suma de las tres:

$$I = \frac{EF^2 P_K}{RT} \frac{c_K^o + (P_{Na}/P_K)c_{Na}^o + (P_{Cl}/P_K)c_{Cl}^i}{c_K^i + (P_{Na}/P_K)c_{Na}^i + (P_{Cl}/P_K)c_{Cl}^o}$$

Ecuación 19

Si hacemos $I=0$ hallamos:

$$E_r = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K c_K^o + P_{Na} c_{Na}^o + P_{Cl} c_{Cl}^i}{P_K c_K^i + P_{Na} c_{Na}^i + P_{Cl} c_{Cl}^o}$$

Ecuación 20

que es la ecuación de GHK. Es importante darse cuenta de que la carga negativa del cloruro hace que, al tratarse de una deducción en la que están implicados logaritmos, las concentraciones intra y extracelulares se encuentren en sitios opuestos de la fracción donde se encuentran el sodio y el potasio.

Es muy significativa la estructura de esta ecuación, pues es muy parecida a la ecuación de Nernst (ecuación 10). Efectivamente, cuando hacemos, por ejemplo, que las permeabilidades al sodio (P_{Na}) y cloruro (P_{Cl}) sean cero, obtenemos el potencial de equilibrio para el potasio (E_K)

Por medio de experimentos pueden medirse con relativa facilidad las permeabilidades relativas, obteniéndose unos valores, en el caso del axón gigante del calamar [14] de $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45$. Esto es, en reposo, la membrana de la neurona es prácticamente impermeable al sodio, siendo discretamente permeable al cloruro y más permeable al potasio. Ello explica porqué el E_r está relativamente cerca del E_K .

Es importante comprobar cómo los iones se mueven siempre a favor de su gradiente de potencial electroquímico y tienden al potencial de equilibrio. No se trata, por lo tanto, de que el Na^+ tienda siempre a entrar en la célula (corrientes de entrada) o que

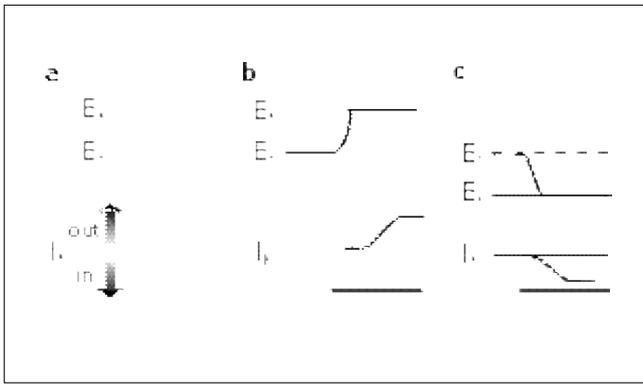


Figura 2. Esquema que muestra el comportamiento del potencial de membrana en una célula que sólo contiene K^+ intracelularmente y en el medio extracelular—obviamente se trata de una aproximación muy simplificada—. Los dos trazados superiores muestran los potenciales de reversión (E_K) y de reposo de la célula (E_r), así como la evolución en el tiempo del potencial de membrana (E_m), mientras que en la línea inferior se refleja la corriente obtenida, que será de salida (\uparrow) o de entrada (\downarrow). En (a) aparece el sistema cuando la membrana celular no se modifica ($p=0$), con lo que el E_m no varía y tampoco existe ninguna corriente; en (b) se muestra el sistema cuando la célula está hiperpolarizada con respecto al E_K , por lo que la modificación de la permeabilidad de la membrana (durante el tiempo indicado por la barra inferior) produce una corriente de salida y una despolarización de la célula; sin embargo, en (c) se ha ‘despolarizado’ la célula, motivo por el cual el aumento de permeabilidad da lugar a una corriente de salida y a una disminución de E_m .

el K^+ tienda a salir (corrientes de salida). Veamos un ejemplo más explícitamente.

Supongamos que, utilizando los valores de la tabla I, sean dos disoluciones de K^+ , con unas concentraciones tales que el $E_K = -75$ mV y el $E_r = -61$ mV (Fig. 2). En un principio, la membrana es impermeable, de modo que no habrá corriente a través de ella y, por lo tanto, el potencial de membrana (E_m) no se modificará, es decir, $E_m = E_r$. Cuando E_K sea mayor que E_r y se modifique que la permeabilidad de la membrana, se producirá una salida de K^+ , la cual, por tener una carga positiva, implica una corriente de salida; esta corriente producirá un cambio en E_m que llegará hasta el valor de E_K . Cuando modificamos el E_r , por ejemplo, inyectando corriente por medio de una batería y hacemos que E_r sea mayor que E_K , el aumento de permeabilidad de la membrana no va a producir en esta ocasión una corriente de salida, sino que, dado que el E_m va a tender a E_r , que es menor que E_K , el gradiente será de entrada, de forma que la corriente será de entrada.

Es decir, todos los movimientos iónicos del E_m van a depender de la relación relativa entre éste y los potenciales de reversión de cada especie iónica. Si tenemos esto en mente, es relativamente fácil comprender el comportamiento del potencial de membrana a lo largo del potencial de acción o de cualquier otra modificación del potencial en una neurona.

Utilizando los datos de la tabla I, el potencial de reposo es de $-61,7$ mV, cifra que concuerda excelentemente con el registrado directamente en la célula.

Podemos ver ahora porqué el Ca^{2+} no tiene ninguna influencia sobre el E_r . En efecto, este ion no figura en la ecuación de GHK y esto es así porque, en condiciones de reposo, la permeabilidad de la membrana al calcio (P_{Ca}) es cero. La concentración extracelular es más de 1.000 mayor que dentro de la célula, por lo que, si la P_{Ca} fuera distinta de cero, aunque pequeña, habría un aumento significativo de Ca^{2+} intracelular, lo que resulta tremendamente peligroso para la célula.

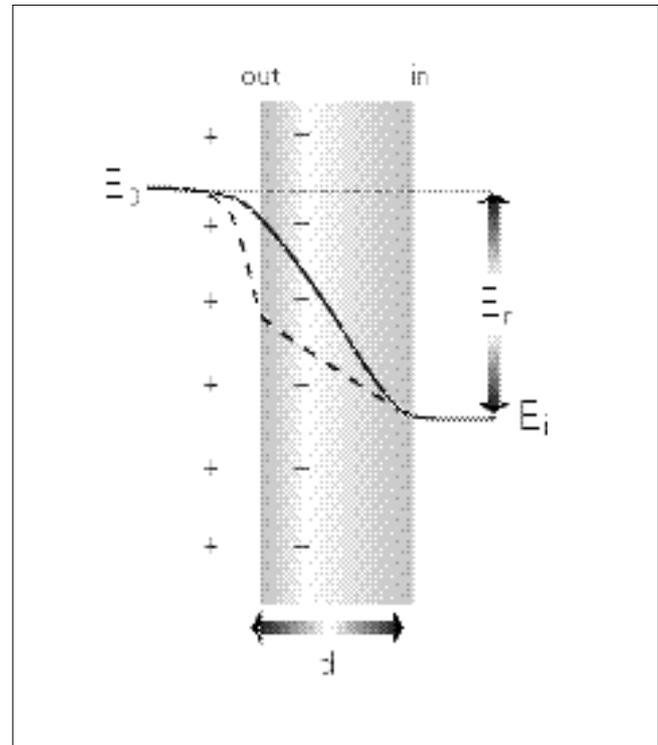


Figura 3. Esquema que muestra los perfiles de potencial para una situación de normocalcemia (línea discontinua) y para una situación de hipocalcemia (línea continua). Los signos (+) simbolizan los cationes divalentes (Ca^{2+} y Mg^{2+}) mientras que los signos (-) representan las cargas negativas de las cabezas lipídicas polares de la membrana. Obsérvese cómo los potenciales de equilibrio externo (E_o) e interno (E_i) y, por lo tanto, el potencial de reposo (E_r) no se modifican, aunque sí lo hace el potencial de pantalla debido a los cationes. Nótese también cómo se modifica la pendiente del potencial a través de la membrana.

No obstante, existe una situación fisiopatológica conocida por todos los médicos en la que puede verse una hiperexcitabilidad neuromuscular en relación con déficit de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} que da lugar a cuadros clínicos como la tetania, trastornos intestinales o crisis comiciales [16-19]. Sin embargo, acabamos de ver que estos iones no modifican el E_r , lo que suscita la cuestión de cuál es el mecanismo biofísico que explica estos cuadros.

La superficie externa de la membrana presenta una carga negativa que atrae las cargas positivas de los cationes divalentes, los cuales, de este modo, pueden hacer de puente electrostático entre las moléculas lipídicas y las de agua. Esta capa de iones que ‘recubre’ la membrana actúa apantallando la membrana y modificando el perfil del potencial electrostático (potencial de superficie), dificultando la aproximación de otras cargas positivas [20]. La intensidad del campo eléctrico dentro de la membrana depende de la pendiente del potencial (como puede verse en la ecuación 4), por lo tanto, una modificación de la misma alterará la fuerza con la que se mueven las cargas eléctricas a través de la membrana (Fig. 3).

Es muy importante observar cómo las concentraciones iónicas que originan los potenciales externo e interno (E_o y E_i , respectivamente) no se han modificado, por lo que tampoco se altera el potencial de reposo (ecuación 20). Sin embargo, cuando disminuye la $[Ca^{2+}]_o$, se modifica el gradiente de potencial a través de la membrana y, por consiguiente, es mayor el campo eléctrico; de esta manera, el flujo iónico, que depende directamente del campo

(ecuación de Nernst-Planck), será mayor que en condiciones de normocalcemia.

MECANISMOS GENERADORES DE ASIMETRÍA EN LA CONCENTRACIÓN IÓNICA

Hasta este momento hemos visto cómo la asimetría en la concentración de distintos iones, básicamente Na⁺, K⁺ y Cl⁻, genera un gradiente electroquímico que origina una diferencia de potencial a través de la membrana celular.

Estos gradientes, a su vez, son la fuerza motriz para cada especie iónica, que tiende a moverse siempre (generando, por lo tanto corrientes) hacia su potencial de equilibrio. No obstante, deben existir mecanismos encargados de la generación de estos estados asimétricos. Dichos mecanismos se van a enunciar someramente en la presente sección.

Hay que tener en cuenta que, en el ámbito macroscópico, todos los sistemas biológicos verifican el principio de electroneutralidad de Nernst-Planck [21], que establece que la suma de cargas positivas y negativas a ambos lados de la membrana debe ser cero, lo que supone la imposibilidad de que exista una diferencia neta de cargas entre los compartimentos intra y extracelulares. Este principio, que se observa aceptablemente bien en el ámbito macroscópico, presenta sin embargo pequeñas desviaciones de la neutralidad, lo que es suficiente para generar los gradientes necesarios para el establecimiento de los flujos iónicos.

Vamos a discutir brevemente los mecanismos fisiológicos que generan las distribuciones asimétricas de iones para originar gradientes.

Potenciales de Gibbs-Donnan

Supongamos dos compartimentos separados por una membrana permeable, por ejemplo, al ion K⁺. En ambos compartimentos se disuelve ClK y en uno de ellos –que consideraremos el interno– hay un soluto de carga negativa no difusible (A⁻). El principio de electroneutralidad implica que las concentraciones, tanto en el compartimento exterior (o) como en el interior (i), serán:

$$[K^+]_o = [Cl^-]_o \quad [K^+]_i = [Cl^-]_i + [A^-]$$

Ecuación 21

El K⁺ se moverá a favor de su gradiente de concentración, pero para conservar la electroneutralidad se verá acompañado de un ion Cl⁻, lo que va a originar una fuerza electromotriz debida a la acumulación de aniones que tiende a compensar el gradiente de concentración de K⁺; así, cuando ambos gradientes de signo opuesto se equilibren, las concentraciones serán:

$$[K^+]_o / [K^+]_i = [Cl^-]_i / [Cl^-]_o$$

y sustituyendo por los valores de [K⁺]_i y [K⁺]_o obtenidos en la ecuación 21:

$$[K^+]_i = ([K^+]_o^2 / [K^+]_i) + [A^-]$$

Ecuación 22

Esta ecuación no debe tomarse al pie de la letra, pues las hipótesis que hemos utilizado no se ajustan por completo a la realidad de los sistemas fisiológicos. Sin embargo, sí es cierto y puede demostrarse a partir de esta ecuación que:

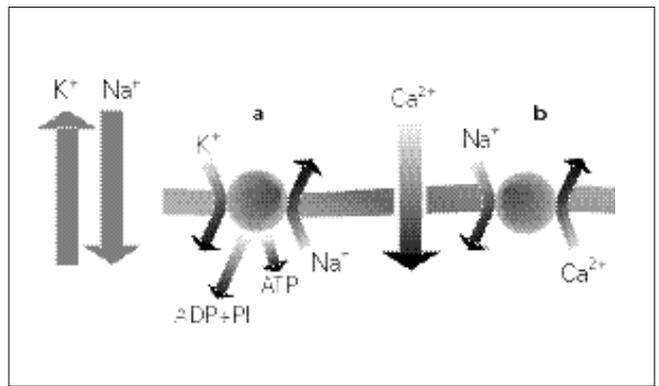


Figura 4. Esquema donde se aprecian los mecanismos de funcionamiento de: a) las bombas iónicas y b) los intercambiadores en la génesis de asimetrías de concentraciones iónicas. Las flechas sólidas gruesas muestran los gradientes para los iones K⁺, Na⁺ y Ca²⁺, respectivamente (de izquierda a derecha). El compartimento intracelular se representa por debajo de la membrana (línea gruesa horizontal), mientras que el extracelular se sitúa por encima de la misma.

$$[K^+]_i > [K^+]_o \text{ y } [Cl^-]_o > [Cl^-]_i$$

Ecuación 23

Es decir, la presencia de los cationes no difusibles, junto con la existencia de una membrana semipermeable, es suficiente para crear una asimetría en la concentración de iones.

Potencial de difusión

Se genera por la distinta velocidad a la que difunden iones diferentes a través de una membrana, debido a la diferente movilidad (u) de cada especie iónica. En último término, ambas especies iónicas difunden con una velocidad intermedia en la que, el coeficiente de difusión de Fick para ambos iones (D_±), considerados en conjunto, es:

$$D_{\pm} = -u_{\pm}RT$$

Ecuación 24

En general, la cuantía de este potencial es menos significativa que el resto de los mecanismos implicados en la génesis del potencial de reposo.

Potencial de superficie

Anteriormente ya se comentó con detenimiento esta forma de potencial en relación con el potencial de reposo de la célula, por lo que no me detendré más en este punto. Sin entrar en detalles, puede obtenerse una primera aproximación para el valor del potencial de superficie (φ) empleando la fórmula siguiente:

$$\phi(x) = \frac{4\pi\sigma}{\epsilon} \delta_r + \phi_d e^{-\kappa x}$$

Ecuación 25

donde σ representa la densidad superficial de carga negativa, ε la constante dieléctrica del medio, δ_r el grosor de la membrana, φ_d la variación del potencial local y κ un parámetro que describe la curvatura del potencial (Fig. 3).

Este potencial puede dar lugar a que la concentración de iones Ca²⁺ o Mg²⁺ en la superficie de la membrana sea entre 50 y 10⁵ veces

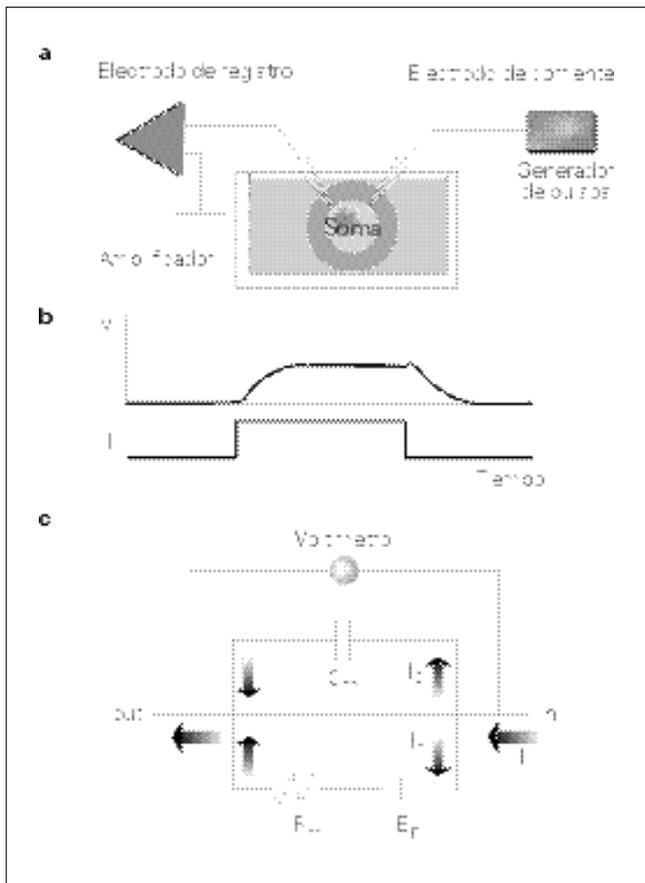


Figura 5. a) Esquema que representa una preparación particularmente simple empleada en neurofisiología. Por simplicidad, se muestra el soma de una neurona de morfología esférica. La corriente se inyecta a través del electrodo de corriente, mientras que el potencial transmembrana se mide a través del electrodo de registro conectado a un amplificador diferencial. b) Evolución del voltaje (arriba) en respuesta a la inyección de un pulso cuadrado de corriente (abajo). c) Esquema del modelo RC de la membrana celular. El voltímetro mide la diferencia de potencial entre la parte interna (in) y la externa (out) en respuesta a una corriente (I) inyectada en la parte interna (flecha gruesa vertical).

mayor que en el seno de la disolución, lo que explica el marcado efecto de estos iones sobre la funcionalidad de la membrana.

Bombas iónicas e intercambiadores

Las bombas y los intercambiadores (Fig. 4) son proteínas intrínsecas de membrana que permiten el paso de iones a ambos lados de la misma. Se diferencian, por lo que se refiere a su modo de funcionamiento, en que las bombas transportan iones –por supuesto, pueden transportar otras sustancias, como ocurre con los intercambiadores, aunque en este caso sólo nos interesan los iones– en contra de su gradiente electroquímico para lo cual emplean la energía generada por la conversión de ATP en ADP+P_i; mientras que los intercambiadores extraen la energía para mover iones en contra de su gradiente y emplean para ello otra sustancia que se mueva a favor de su gradiente electroquímico.

Como ejemplo de bomba, podemos mencionar la Na⁺-K⁺ APTasa, que extrae Na⁺ del interior de la célula e introduce K⁺. La estequiometría de la reacción es variable, dependiendo de cada sistema fisiológico; sin embargo, es común que sea distinta de 1:1 [22,23], por lo que originará un movimiento neto de carga y, en consecuencia, una corriente [24].

Como ejemplo de intercambiador puede citarse al de Na⁺/Ca²⁺ [25], que extrae Ca²⁺ del interior celular y permite la entrada de Na⁺ a favor de su gradiente electroquímico. Obsérvese en la figura 4b cómo el Ca²⁺ es sacado de la célula a expensas de la entrada de Na⁺, siendo los gradientes de ambos del mismo sentido (de entrada, en los dos casos).

El mecanismo de bombas e intercambiadores es el principal sistema por el cual los sistemas biológicos generan las diferencias de concentración de diversas especies iónicas, imprescindibles para la génesis de biopotenciales [26,27].

MODELO RC DE MEMBRANA

Cuando una célula se trata de forma que no pueda generar potenciales de acción (por medio de bloqueantes de canales) o se estudian células inexcitables (p. ej., los astrocitos), la inyección de corriente a través de un microelectrodo produce una respuesta en el voltaje que podemos medir a través la membrana, de morfología simple, como puede verse en la figura 5.

La inyección de un pulso cuadrado de corriente produce un cambio en el potencial de membrana de inicio y finalización suaves. Esta forma es muy familiar a los ingenieros, quienes saben que corresponde a un circuito eléctrico simple, el cual puede describirse únicamente con tres elementos: una batería, una resistencia y una capacitancia. Puede suponerse, por lo tanto, que la membrana se asemeja al sistema mostrado en la figura 5c.

El circuito está formado por los elementos enunciados anteriormente pero referidos a la célula, es decir: R_m representa la resistencia, C_m la capacitancia de la membrana y E_r la batería encargada de generar el potencial de reposo de la célula.

La inyección de un pulso de corriente [I(t)] en la parte interna de la membrana (flecha gruesa horizontal) va a dividirse en una corriente resistiva (I_r) y una corriente capacitiva (I_c), según si circulan por las ramas que contienen la resistencia y la capacitancia, respectivamente (flechas verticales finas). Utilizando las leyes de Kirchoff y teniendo en cuenta que:

$$I(t) = I_r + I_c$$

Ecuación 26

se demuestra fácilmente que

$$I(t) = \frac{1}{R_m}(E - E_r) + C_m \frac{dE}{dt}$$

Ecuación 27

Considerando, como condición inicial que I(0)=0, la solución de la ecuación es:

$$E_m(t) = E_r + IR_m(1 - e^{-t/\tau})$$

Ecuación 28

la cual nos da la evolución temporal del potencial de membrana. Un parámetro muy importante en la descripción de este modelo es la constante de tiempo τ (tau), definida como τ= R_mC_m [s⁻¹]. La forma de esta ecuación, cuando se representa en el tiempo es precisamente la representada en la figura 5b para la aplicación de un pulso de corriente de intensidad I. Nótese cómo el voltaje va aumentando de forma progresiva hasta llegar al valor máximo, que se corresponderá con el obtenido a partir

de la ley de Ohm $E_{max} = IR_m$. La mayor o menor rapidez con la que la célula reacciona a la inyección de corriente dependerá de la constante τ .

Este modelo simple va a utilizarse para la deducción de la conducción en la teoría del cable [28-30].

**EL POTENCIAL DE ACCIÓN.
MODELO DE HODGKIN Y HUXLEY**

Hasta ahora hemos visto cómo y porqué se generan potenciales en las neuronas y de qué manera simple podemos manejar las propiedades pasivas de la membrana. Sin embargo, se trata de potenciales estáticos en el tiempo. Es evidente que este tipo de potenciales no pueden generar transmisión de información en el SN. Se necesita, por lo tanto, que estas diferencias de potencial puedan cambiar en el tiempo y en el espacio, de forma que puedan transmitirse a lo largo de toda la membrana neuronal. Estos cambios de potencial espaciotemporales se denominan potenciales de acción y son las verdaderas unidades de información del SN.

Existen diversos modelos matemáticos que dan cuenta de la génesis de los potenciales de acción como los de Hoyt [31], Goldman [32] o Adelman-FitzHugh [33]. Sin embargo, el más ampliamente difundido y empleado, siendo una herramienta imprescindible hoy en día en el pujante campo de la modelización [34-36] es el modelo desarrollado por Hodgkin y Huxley a lo largo de cuatro artículos clásicos publicados en 1952 [37-40]. Aunque, a decir verdad, el modelo matemático propiamente dicho se desarrolló únicamente en el último de los artículos citados, los otros tres son preámbulos experimentales necesarios para el establecimiento de las hipótesis imprescindibles para el desarrollo del modelo, amén de formidables descripciones exhaustivas del potencial de acción.

A partir de sus experimentos de pinzamiento de voltaje (*voltage clamp*), Hodgkin y Huxley observaron que las corrientes de Na^+ y K^+ en el axón gigante del calamar podían describirse de forma separada [37-39].

La corriente transmembrana total puede describirse por medio de la ecuación:

$$J = C_m \frac{dE}{dt} + g_{Na}(E - E_{Na}) + g_K(E - E_K) + g_l(E - E_l)$$

Ecuación 29

donde

- J [A/cm²] es la densidad de corriente
- E [V] es el potencial de membrana
- C_m [F/cm²] es la capacitancia de la membrana
- g_{Na} [S/cm²] es la conductancia de Na⁺
- g_K [S/cm²] es la conductancia de K⁺
- g_l [S/cm²] es la conductancia de fuga
- E_{Na} [V] es el potencial de equilibrio de Na⁺
- E_K [V] es el potencial de equilibrio de K⁺
- E_l [V] es el potencial de equilibrio de corriente de fuga.

Esta ecuación resulta fundamental, por lo que vamos a detenernos un poco en su análisis.

Desde el punto de vista matemático, se trata de una ecuación diferencial lineal no homogénea de primer grado. Ello significa que la variable -que es E- introduce en la ecuación su derivada

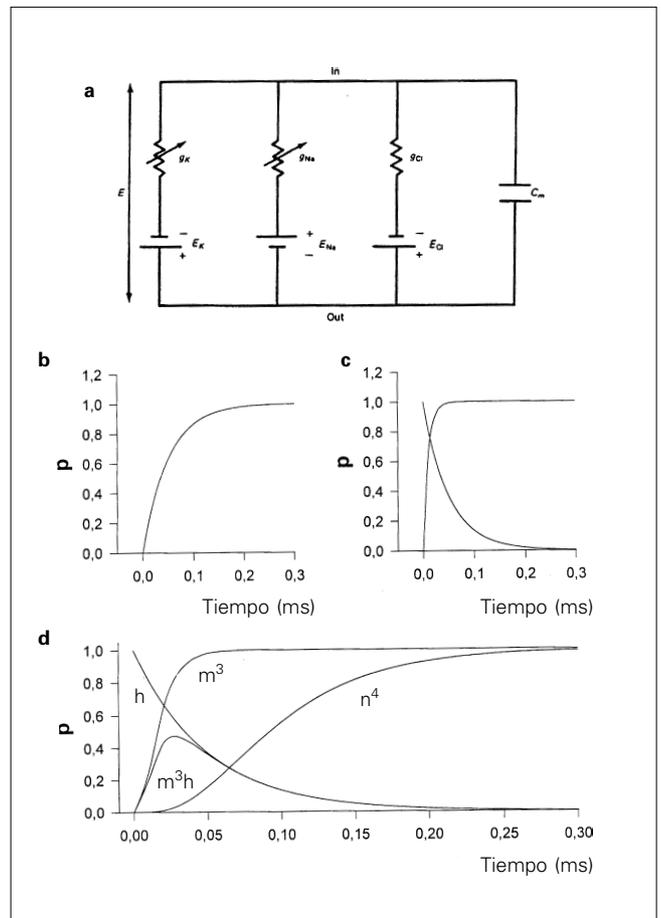


Figura 6. Características del modelo de Hodgkin y Huxley. a) Modelo de conductancias paralelas; obsérvese la conductancias variables. Evolución temporal de las partículas del modelo de Hodgkin y Huxley para un pulso de voltaje (20 mV); b) Evolución de la partícula 'n'; c) partículas 'm' y 'h'. En (d) se observa la evolución de los términos implicados en las respectivas corrientes: m^3h y n^4 .

primera (carácter diferencial) con respecto al tiempo (dE/dt). El hecho de no ser homogénea implica que la parte de la ecuación que contiene a la variable no se iguala a cero, sino a J. En general, esto complica la resolución analítica de la misma. Por último, el concepto de linealidad, que viene implícito en el hecho de que la variable esté combinada por medio de sumas, tiene una importancia fundamental, no sólo desde el punto de vista técnico de su resolución, como ocurre con las dos propiedades comentadas anteriormente, sino como propiedad física intrínseca que conlleva que las distintas corrientes implicadas (de capacitancia, de sodio, potasio y fuga) no interfieren entre sí.

Por último, comentaremos brevemente acerca de las corrientes implicadas en la ecuación.

El término $C_m (dE/dt)$ corresponde a la corriente transmembrana vehiculada por la rama capacitiva (I_C), mientras que el resto de la expresión indica la corriente resistiva (I_r). El modelo implicado es similar al mostrado en la figura 5c, pero con modificaciones esenciales (Fig. 6a):

1. En lugar de una rama resistiva, existen tres, una para cada conductancia: Na^+ , K^+ y fuga (*leak*). Obviamente, cada conductancia lleva la corriente específica de cada ion. En el caso de la corriente de fuga, está vehiculada por Cl^- y presenta un comportamiento óhmico.

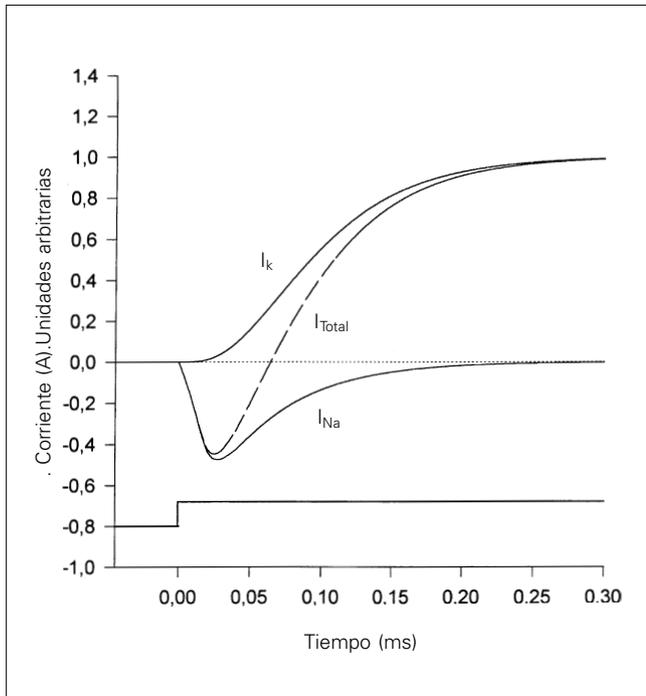


Figura 7. Representación de las corrientes de Na⁺, K⁺ y total, en respuesta a un pulso de voltaje de 20 mV mostrado por la línea inferior (simulación matemática).

- Las conductancias de Na⁺ y K⁺ no son constantes, como en la figura 5, sino que variarán con el voltaje y el tiempo.
- La evolución temporal del voltaje [E(t)] presenta una morfología mucho más compleja; de hecho, no puede describirse de forma analítica y debe tratarse de forma numérica.

La estructura de las corrientes de Na (I_{Na}), K (I_K) y fuga (I_i) se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}
 I_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h (E - E_{Na}) \\
 I_K &= \bar{g}_K n^4 (E - E_K) \\
 I_i &= \bar{g}_i (E - E_i)
 \end{aligned}$$

Ecuación 30

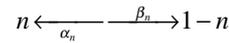
Como puede fácilmente observarse, la estructura de las tres ecuaciones es similar. Hay un término que informa sobre la conductancia máxima de cada corriente (\bar{g}_{Na} , \bar{g}_K y \bar{g}_i); seguido por un término que informa sobre la dependencia de voltaje y tiempo de la corriente, que no está presente en el caso de I_i, y, por último un término que describe la evolución de las corrientes según la fuerza electromotriz real para cada especie iónica.

Los términos de conductancia máxima se determinan experimentalmente y representan un paso limitante máximo a la cantidad de corriente.

Por lo que respecta a los términos ‘m’, ‘h’ y ‘n’, veamos cuál es su significado. Para ello, utilizaré como ejemplo la partícula ‘n’, observando que un desarrollo similar puede seguirse para los términos ‘m’ y ‘h’.

Supongamos una partícula que responde a cambios de voltaje y que, inicialmente, se localiza en la parte interna de la membrana en estado cerrado. Mientras persista en dicho estado, no permitirá

el paso de corriente. Aunque inicialmente Hodgkin y Huxley no especificaron ningún mecanismo físico real que permitiera el paso de corriente, hoy sabemos cómo se produce dicho paso. En efecto, existen moléculas proteicas insertas en la membrana que se abren o cierran permitiendo o impidiendo el paso de corriente. Estos canales tienen mecanismos específicos para explicar su dependencia de voltaje y su especificidad iónica –como detallaremos más adelante–. Supongamos, por lo tanto, que la partícula ‘n’ tiene una existencia física real y pertenece a la estructura de los canales de potasio. Supongamos también que la transición desde el estado cerrado al abierto está gobernada por una ecuación cinética de grado cero [41] tal que, para un voltaje dado, el sistema será:



donde α_n representa la constante de transición para el movimiento de partículas desde fuera hacia dentro, mientras que β_n representa la constante de transición para el movimiento de las partículas desde dentro hacia fuera.

El sistema dado está gobernado por esta ecuación diferencial de primer orden:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

Ecuación 31

cuya solución es

$$n(t) = n_{\infty} - (n_{\infty} - n_0) e^{-t/\tau_n}$$

Ecuación 32

donde $n_{\infty} = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n)$; $\tau_n = 1 / (\alpha_n + \beta_n)$ y n_0 representa el estado de n cuando $t = 0$ (para un desarrollo más detallado pero fácilmente asequible, consultar el trabajo de Pastor [36]). Esta ecuación presenta una dependencia explícita del tiempo, pero no hay que olvidar que tanto α_n como β_n son constantes que no dependen del tiempo, pero sí del voltaje.

Resulta evidente, por lo tanto, que, desde un punto de vista matemático:

$$n = n(t, E)$$

Ecuación 33

El desarrollo del término ‘m’, en el caso de la corriente de Na⁺, es similar al de ‘n’, y su interpretación es similar. El caso de ‘h’ es ligeramente distinto, pues consideramos que la partícula en estado de reposo se encuentra en la parte externa –no interna, como ‘m’– de la membrana; así, cuando la membrana se despolariza, la partícula ‘h’ presenta una relajación exponencial, de manera que actúa de forma inversa a como lo hace la partícula ‘m’, es decir, disminuye la corriente de Na⁺. Esta partícula, de hecho, representa el fenómeno de inactivación característica de los canales de Na⁺.

Las ecuaciones dinámicas y sus constantes para la corriente de Na⁺ se dan en las ecuaciones siguientes:

$$m(t) = m_{\infty} - (m_{\infty} - m_0) e^{-t/\tau_m} \quad h(t) = h_{\infty} - (h_{\infty} - h_0) e^{-t/\tau_h}$$

Ecuación 34

siendo

$$\begin{aligned}
 m_{\infty} &= \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m); \quad \tau_m = 1 / (\alpha_m + \beta_m) \\
 h_{\infty} &= \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h); \quad \tau_h = 1 / (\alpha_h + \beta_h)
 \end{aligned}$$

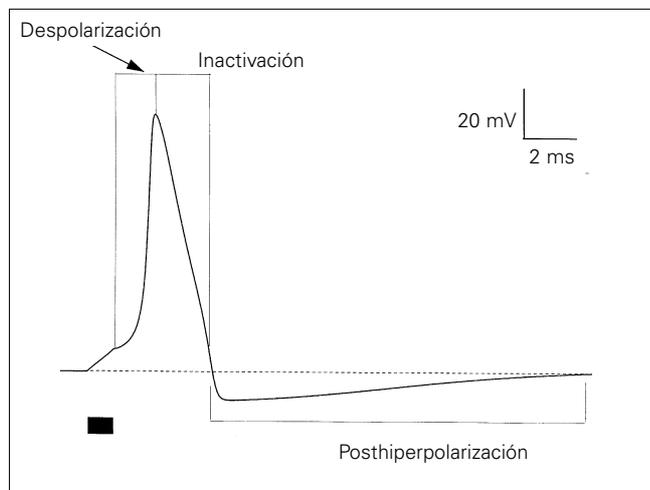


Figura 8. Potencial de acción evocado por medio de la inyección de un pulso de corriente en el soma de una neurona. La simulación se ha obtenido a partir del modelo de Hodgkin y Huxley (prescindiendo de la corriente de fuga que no modifica sustancialmente los resultados). Se indican las fases de despolarización (I_{Na}), repolarización por inactivación de los canales de Na^+ y posthiperpolarización (rectificador retrasado). La barra sólida horizontal muestra el período durante el cual se aplica la corriente intracelularmente. La línea discontinua representa el potencial de reposo ($E_r = -65$ mV).

En la figura 6 se observa la evolución temporal de las partículas 'n', 'm' y 'h' para un pulso de voltaje.

Obsérvese cómo la elevación a las potencias 3 y 4, para 'm' y 'n', respectivamente, modifica de forma significativa la morfología de las funciones (compárense las formas de 6b y 6c con 6d).

Cuando estas funciones se implementan (ecuaciones 30), se obtienen las corrientes de Na^+ y K^+ para el pulso de voltaje dado (20 mV). En la figura 7 se muestra la evolución temporal de ambas corrientes para el voltaje indicado.

La aplicación del pulso de voltaje produce, inicialmente, una corriente de entrada (representada hacia abajo) que rápidamente inactiva. Esta corriente, vehiculada por el ion Na^+ , se sigue por una corriente de K^+ de salida (representada hacia arriba), cuya cinética es considerablemente más lenta y no es inactivante. Clásicamente, esta corriente de salida se ha denominado *rectificador retrasado* (*delayed rectifier*), precisamente por la cinética más lenta.

Si empleamos el formalismo aquí desarrollado, se obtienen soluciones numéricas que reproducen de forma fidedigna los potenciales de acción obtenidos experimentalmente (Fig. 8). Pero no es esto todo, sino que este modelo es capaz de explicar algunos fenómenos que no podían explicarse previamente. Básicamente, por medio de este formalismo se explican de forma sencilla la existencia de un umbral de voltaje, la hiperpolarización que sigue a la fase de despolarización, los períodos refractarios parcial y absoluto, y el mecanismo de propagación del potencial de acción (Fig. 9).

Umbral de voltaje

El umbral de voltaje se define como el voltaje (E_m) a partir del cual se genera un potencial de acción. La explicación de este umbral es sencilla a la vista del modelo de Hodgkin y Huxley. El umbral es aquel punto del espacio de fases en el que la corriente de entrada de Na^+ es igual a la corriente de salida de K^+ . En este punto, el sistema se encuentra en un estado inestable, que puede evolucionar hacia la génesis del potencial de acción o hacia el E_r de nuevo.

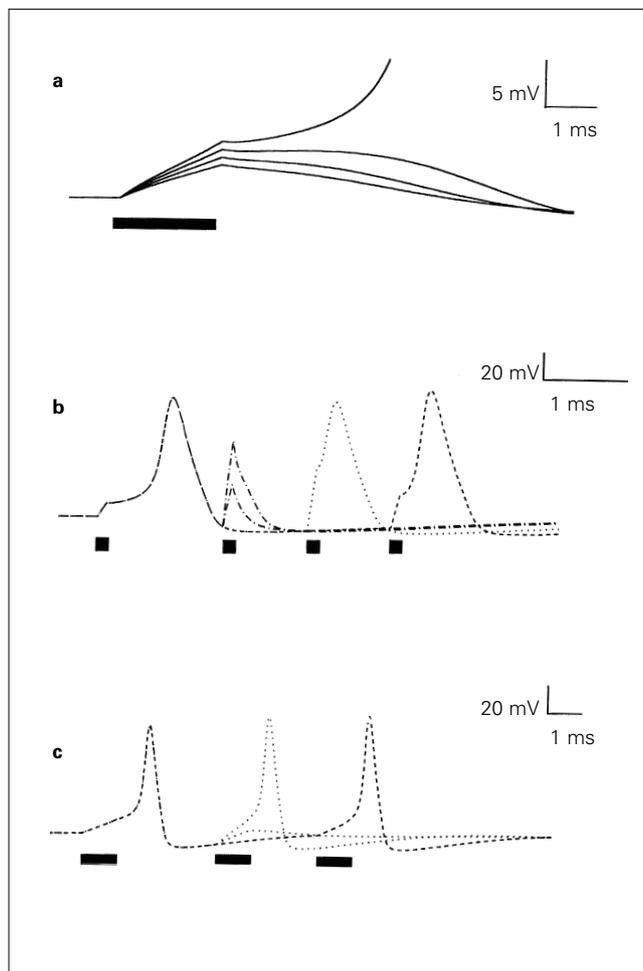


Figura 9. Propiedades del potencial de acción simuladas mediante un modelo de soma esférico con el modelo de Hodgkin y Huxley. a) Umbral de voltaje; b) Período refractario absoluto debido a la inactivación de canales de Na^+ ; c) Período refractario relativo debido a la persistencia de la corriente de K^+ . Las barras horizontales indican los períodos de inyección de corriente.

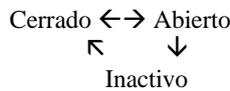
En la figura 9a se muestra un ejemplo de la respuesta de un modelo matemático de un soma esférico, en respuesta a pulsos cuadrados de corriente (barra horizontal) de intensidad creciente. Cuando las intensidades son de 0,025, 0,030 y 0,035 nA, no se observa una respuesta regenerativa —en realidad, es una respuesta pasiva tipo RC, similar a la mostrada en la figura 5b—. No obstante, obsérvese cómo a medida que crece la corriente inyectada, la forma de la parte final del pulso de voltaje se separa de lo que se esperaría para una respuesta puramente pasiva ($I = 0,035$ nA). Este fenómeno se produce porque una parte de la corriente de Na^+ ya está activada, aunque aún es insuficiente para superar a la corriente de K^+ y generar un potencial de acción. Sin embargo, cuando la corriente inyectada es de 0,040 nA se obtiene una respuesta regenerativa.

Posthiperpolarización y períodos refractarios

La posthiperpolarización consiste en que el E_m es más negativo (hiperpolarización) tras la fase positiva del potencial de acción (espiga). Hemos visto anteriormente que el E_K es menor que el E_r . La repolarización del potencial de acción se produce por medio de dos mecanismos.

Inactivación de los canales de Na⁺

Hemos visto que el modelo de Hodgkin y Huxley prevé y explica este fenómeno consistente en que, con independencia del tiempo, cuando el canal del Na⁺ está abierto, comienza a pasar a un estado inactivado que no permite el paso de corriente. En el estado inactivado, hasta que no transcurra el tiempo, por mucha corriente que se aplique no podrán abrirse los canales, es decir, no podrá evocarse ningún potencial de acción. El esquema cinético que modela este sistema se muestra en otra sección de este artículo. Obsérvese cómo la cinética entre los estados cerrado y abierto es bidireccional, pero, una vez que el canal está en estado abierto, comienza a pasar al estado inactivado. A medida que transcurre un tiempo, el canal comienza a pasar al estado cerrado.



En la figura 9b se muestra un modelo matemático en el que se simula el comportamiento estudiado. Los potenciales de acción son más anchos de lo habitual porque la temperatura de la simulación, para obtener una cinética más lenta, fue de 0,1 °C. Se trata de pares de potenciales de acción en respuesta a la inyección de pulsos (0,25 ms) de corriente. El pulso de control (siempre el primero) es de 0,1 nA. El primer par de pulsos (----) está separado por un intervalo de 4 ms y se evoca con la misma intensidad de corriente que el de control. El segundo par de pulsos (....) está separado por un intervalo de 3 ms y se precisa una mayor cantidad de corriente para producir el potencial (0,5 nA), aunque todavía es posible su evocación. Sin embargo, cuando la separación entre los pulsos es de 2 ms (pares de pulsos tercero y cuarto, ----), aunque la corriente inyectada sea muy grande (en este caso 0,5 y 1 nA), no se obtiene respuesta regenerativa, siendo puramente una respuesta RC.

Activación del rectificador retrasado

La cinética del canal de K⁺ es considerablemente más lenta que la del Na⁺. Por ello, la I_K tarda un tiempo en desaparecer, a pesar de que el E_m esté en torno al E_r. Esta corriente de salida de K⁺ hace que el E_m tienda hacia el potencial de Nernst del K⁺, por lo que el E_m rebasa el E_r y se hace más negativo. En esta fase, la inyección suficiente de corriente es capaz de originar un potencial de acción.

En la figura 9c se muestra un ejemplo de período refractario relativo. En este caso, la simulación matemática se ha realizado con un temperatura de 20 °C, por lo que la cinética es más rápida –obsérvese también que la base de tiempos no es la misma que en 9a y 9b). El primer par de pulsos (----) está separado por un intervalo de 8 ms y en ambos casos la corriente necesaria para evocar un potencial de acción es de 0,01 nA. Cuando el intervalo se acorta hasta los 5 ms (....), se observa que con 0,01 nA no se obtiene potencial de acción, pero sí puede lograrse cuando se incrementa la corriente a 0,02 nA.

Propagación del potencial de acción

Esbozaré brevemente cómo se produce la propagación del potencial de acción en un axón desmielinizado. La propagación a través de fibras mielinizadas requeriría una introducción de mayor extensión acerca de la estructura de la mielina y de los axones, algo que, obviamente, se escapa al objetivo de esta revisión, como se

escapa también un mayor desarrollo de la teoría de cable de Rall (para una introducción consultar el trabajo de este autor [42]). Puede considerarse al potencial de acción como una onda viajera, razón por la cual puede muy bien emplearse el formalismo desarrollado para este fin.

La corriente que atraviesa un parche de membrana viene dada por la ecuación 29. Esta corriente se expresa también como [28]:

$$I = \frac{a}{2R_a} \frac{d^2 E}{dx^2}$$

Ecuación 35

siendo ‘a’ el radio del axón [cm] y R_a la resistividad específica del axoplasma [Ω·cm].

Podemos considerar que el potencial (E) depende de la posición y del tiempo:

$$E = f(x - \theta t)$$

Ecuación 36

Siendo θ la velocidad de conducción [m/s]. Haciendo el cambio de variable ω = x - θt y operando para hallar las derivadas parciales segundas respecto al tiempo y espacio, obtenemos [43]:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x^2} = \frac{\partial^2 E}{\partial \omega^2} \quad \frac{\partial^2 E}{\partial t^2} = \frac{1}{\theta^2} \frac{\partial^2 E}{\partial \omega^2}$$

Ecuación 37

Podemos, por lo tanto, despejar las derivadas para ω, de forma que, cuando se sustituye junto con la ecuación 35, en la 29 se obtiene:

$$\frac{a}{2R_a \theta^2} \frac{d^2 E}{d\omega^2} = C_m \frac{dE}{dt} + \bar{g}_K n^4 (E - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (E - E_{Na}) + \bar{g}_I (E - E_I)$$

Ecuación 38

Esta ecuación gobierna la evolución temporal del potencial en el tiempo para un punto dado del axón.

La despolarización debida al potencial de acción induce, sobre una región próxima de membrana, una despolarización que, a su vez, va a producir en dicha zona un potencial de acción. De este modo, la onda de despolarización se desplaza a lo largo de la membrana. El propio mecanismo de génesis del potencial de acción explica (junto con la existencia de sinapsis) la ley de polarización dinámica de Cajal (los potencial de acción se dirigen siempre en la misma dirección: de las dendritas al soma y de aquí al axón). La zona de la que proviene el potencial de acción estará en un período refractario, por lo que el potencial de acción no puede volver sobre sus pasos. Sin embargo, ello no significa en absoluto que no puedan propagarse potenciales de acción en sentido contrario. De hecho, en esta conducción antidrómica se basan técnicas habituales de gran importancia en la neurofisiología clínica (conducción sensorial antidrómica o parte inicial de la técnica de obtención de la onda F).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS CANALES IÓNICOS

Hemos visto cómo a partir de la distribución asimétrica de iones surgen potenciales electroquímicos, que pueden evolucionar en el

tiempo y dar lugar a diversos potenciales (de acción, potenciales DC, depresión de Leão, etc.). Los potenciales de acción constituyen la pieza básica de la información del SN. Hemos repasado brevemente el modelo más extendido que explica el potencial de acción. En ese punto hemos comentado brevemente cómo intervienen los canales iónicos en el potencial. Ahora vamos a desarrollar un poco más este aspecto

Estructura y funcionamiento de los canales iónicos

Los canales iónicos son glucoproteínas integrales de membrana cuyo peso molecular varía entre 25.000 y 250.000 daltons. Todos los canales tienen un poro acuoso central que permite la continuidad entre las soluciones electrolíticas intra y extracelular [44]. Los canales pueden estar compuestos por una o por varias subunidades proteicas y pueden tener diversas regiones intra y extracelulares para su regulación [45,46].

Como ejemplo de funcionamiento de los canales iónicos activados por voltaje utilizaré los canales de K^+ . Las propiedades [47] que podemos identificar en un canal iónico son:

1. *Permeabilidad.* La molécula más simple de canal iónico está formada por seis hélices alfa que atraviesan la membrana, dejando ambos extremos N y C terminales intracelularmente. La confluencia de estas hélices permite definir un canal acuoso que permitirá el paso de iones.
2. *Selectividad.* La conformación específica de determinados restos aminoácidos cargados crea una región con una distribución de potencial característica que sólo permite el paso de un determinado ion. La selectividad iónica está relacionada con el radio iónico, la solvatación del ion y los restos aminoácidos, si bien su complejidad impide desarrollar más este interesante tema [48].
3. *Apertura (gating).* La existencia de un conjunto de residuos peptídicos cargados positivamente, colocados en la alfa hélice S4, actuarían como sensor de voltaje; así, cuando se produce una despolarización, el campo eléctrico modificaría la estructura del canal, desplazando la subunidad S4 y permitiendo la apertura del canal.
4. *Inactivación.* Como ya se ha comentado, no todos los canales presentan esta propiedad ni en todos se produce la inactivación por idéntico mecanismo. Sin embargo, en los canales de K^+ —recuérdese que el rectificador retrasado no inactiva—, el mecanismo más común es el llamado de ‘bola y cadena’ [49]. Básicamente consiste en que, en el extremo N-terminal de la molécula del canal (intracelular), hay un conjunto de residuos que presentan una estructura tridimensional en forma de ‘bola’, unida al resto del canal por una ‘cadena’ de aminoácidos. Una vez producida la apertura del canal, la ‘bola’ se desplazaría, situándose en la boca interna del canal y lo bloquearía. En esta situación, el canal precisaría de una hiperpolarización para ‘extraer’ la bola de la boca del canal y retirar la inactivación, de forma que el canal pueda volver a activarse con la despolarización.

A pesar de que la apertura de los canales está regulada por el potencial transmembrana, es importante considerar que su funcionamiento tiene un cierto comportamiento estocástico. Hemos visto anteriormente un esquema cinético en el que se muestra que las transiciones entre apertura y cierre son bidireccionales. Este mecanismo está implementado en las ecuaciones de Hodgkin y Huxley, donde las constantes cinéticas α y β dependen de voltaje. Esto significa que, para un voltaje dado, el canal saltará de

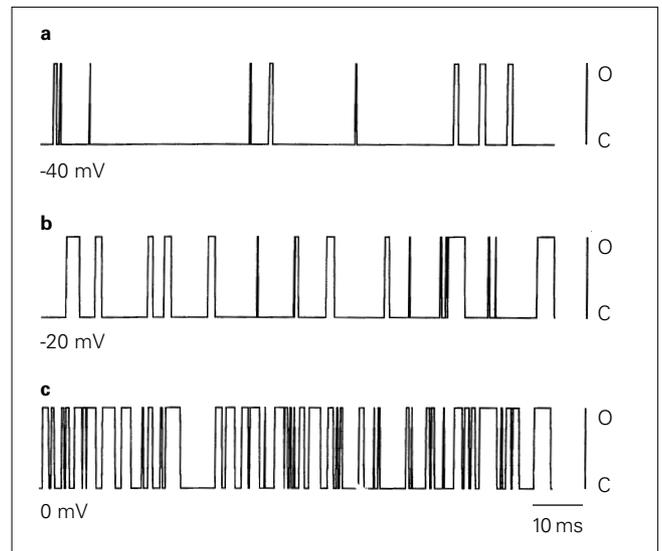


Figura 10. Modelo matemático que simula el comportamiento de un canal de K^+ para diferentes potenciales de pinzamiento a partir del potencial de reposo, mostrados bajo cada uno de los registros. La apertura (O) del canal, que permite el paso de corriente, se muestra como un salto hacia arriba, mientras que el canal en estado cerrado (C) se muestra hacia abajo.

forma casi instantánea entre el estado cerrado y el abierto. Es decir, el que pase más o menos corriente por un canal en función del voltaje aplicado no depende de que el canal se abra más, ya que su estado está—podría decirse—cuantizado. En cambio, el voltaje sí modifica las constantes cinéticas, hecho que permite que el estado permanezca más o menos tiempo en el estado abierto. Este comportamiento se ejemplifica en el modelo matemático de la figura 10.

Es importante observar que, para voltajes mayores (medidos desde el E_r), aunque la corriente unitaria capaz de atravesar el canal no se modifica, el número de aperturas y la duración de las mismas es mucho mayor. Este comportamiento, cuando se consideran numerosos canales iónicos, produce las corrientes macroscópicas observadas.

Obviamente, cada tipo de canal iónico dependiente de voltaje tendrá unas características cinéticas y de conductancia (corriente vehiculada) diferentes; pueden observarse numerosos subestados de apertura/cierre, inactivación (con varios subespacios) o modulación por otros mecanismos además del voltaje. Sin embargo, el comportamiento general será similar al mostrado en la figura 10.

Algunos canales especialmente importantes

Sin pretender elaborar un listado exhaustivo de todos los canales descritos, comentaré brevemente aquellos que tienen mayor trascendencia fisiológica [50,51]. Es obvio que también los canales activados químicamente, así como los activados tanto por voltaje como por agonista químico—donde destaca la importancia de los canales de glutamato—, tienen también una gran trascendencia fisiológica. No obstante, su discusión iría más allá de lo que este trabajo persigue. Por ello, únicamente se discutirán los canales activados por voltaje.

Cada tipo neuronal tendrá un juego característico de conductancias, lo que explica sus diferentes propiedades tanto en la morfología del potencial de acción como en las características de repetitividad en el disparo de la neurona. Estas propiedades de-

Tabla II. Canales activados por voltaje y tipos de bloqueantes farmacológicos capaces de modificar el funcionamiento de estos.

<p>Canales de sodio [54-56]</p> <hr/> <p>I_{Na}. Corriente dependiente de voltaje que inactiva rápidamente. Sensible a la tetrodotoxina (TTX), un veneno obtenido a partir del pez globo [57]</p> <hr/> <p>I_{Nap}. Corriente de sodio que no inactiva (lenta). No se bloquea por TTX</p>
<p>Canales de potasio [58-64]</p> <hr/> <p>Corrientes dependientes de voltaje de despolarización</p> <hr/> <p>I_K. Rectificador retrasado. Es sensible al tetraetilamonio (TEA). No inactiva. Es la conductancia clásica descrita por Hodgkin y Huxley. Contribuye a la repolarización de la neurona</p> <hr/> <p>I_A. Corriente transitoria que inactiva con el tiempo. Se bloquea con 4-aminopiridina (4-AP), aunque también responde a TEA a concentraciones mayores. Contribuye a la repolarización de la neurona</p> <hr/> <p>I_B. Corriente transitoria, pero con una inactivación más lenta que en el caso de I_A. Se bloquea en concentraciones menores que las empleadas para I_A. Contribuye a la repolarización de la neurona</p> <hr/> <p>I_M. Conductancia bloqueada por agonistas muscarínicos (agonistas colinérgicos). Su activación es muy lenta, pero no inactiva en absoluto. Su bloqueo, por agonistas colinérgicos contribuye a la despolarización celular</p> <hr/> <p>Corrientes dependientes de voltaje de hiperpolarización (inward rectifiers). Se activan con la hiperpolarización, en lugar de con la despolarización, como ocurre con el resto de los canales. Tienen a mantener el E_m cerca del E_i [65,66]</p> <hr/> <p>I_Q (o I_F o I_H en cardiomiocitos). Conductancia mixta de K^+ y Na^+. Su cinética es lenta. Suele ser una corriente de entrada, ya que se activa a un E_m inferior al E_K</p> <hr/> <p>I_r. Rectificador de entrada rápido. Su cinética es más rápida que en el caso anterior. Está en todas las células del SNC. Se bloquea por Cs^{2+} y Ba^{2+}</p> <hr/> <p>Corrientes de potasio dependientes de calcio [67-69]</p> <hr/> <p>I_C. Depende tanto de Ca^{2+} como de voltaje. Se asocia a canales con gran conductancia (maxi-K, big-K o BK). Se bloquea por medio de TEA y caribdotoxina. Participa en la repolarización celular.</p> <hr/> <p>I_{AHP}. Depende de Ca^{2+} de forma más importante que I_C. No depende de voltaje y está asociada a canales SK (small-K), cuya conductancia es menor. No es sensible a la TEA pero se bloquea por apamina. Produce una posthiperpolarización de gran duración, en ocasiones, superior a 400 ms [66]</p>
<p>Canales de calcio [54,56,70]</p> <hr/> <p>I_{Ca-L}. Corriente de entrada que inactiva ligeramente. Se activa con umbrales altos. La corriente aumenta con Ba^{2+}. Se bloquea con dihidropiridinas. Genera la post-despolarización (despolarización durante la fase inicial de la posthiperpolarización)</p> <hr/> <p>I_{Ca-N}. Se activa también con alto umbral, pero se inactiva con voltaje, al contrario que la L. No se bloquea por ω-conotoxina.</p> <hr/> <p>I_{Ca-T}. Se activa a bajo umbral, inactivando con el voltaje y el tiempo. La corriente disminuye con el Ba^{2+}. Se bloquea relativamente con fenitoína</p> <hr/> <p>I_{Ca-P}. Conductancia no inactivante de bajo umbral. Se bloquea por FTX (veneno procedente de araña). Contribuye a las mesetas de voltaje de las células de Purkinje</p>
<p>Canales de cloro [71-74]. Están implicados en la miotonía congénita, donde la g_{Cl} está anormalmente disminuida [75,76]. Existen canales de Cl^- activados por Ca^{2+} [77-79]</p>

pendientes de las conductancias incorporadas en la célula, como por ejemplo la repetitividad, desempeñan un papel fundamental en el funcionamiento del SN [52,53].

Un aspecto importante del estudio de los canales es el tipo de bloqueantes farmacológicos capaces de modificar el funcionamiento del canal, por ello se indicarán dichos compuestos en cada una de las corrientes (Tabla II).

CONCLUSIONES

Se ha pretendido exponer con la mayor claridad posible, aunque también con el mayor rigor, los mecanismos biofísicos básicos que explican el funcionamiento fisiológico y patológico del SN. Obviamente, se han soslayado muchos temas (funcionamiento de la sinapsis, regulación de la actividad bioeléctrica neuronal por mensajeros intracelulares), mientras que otros sólo se han podido desarrollar de forma superficial (p. ej., los mecanismos íntimos de funcionamiento de los canales).

Sería de especial importancia continuar en esta línea exponiendo, a la luz de la Biofísica, los fundamentos de diversas enfermedades (trastornos de los canales de potasio en determinadas miopatías, actividad hipersincrónica en la epilepsia, bases biofísicas de la depresión de Leão implicada en la migraña, etc.), sin embargo, esto requeriría bastante más espacio del que puede disponerse.

Al igual que todas las células, las neuronas requieren un gasto metabólico importante y síntesis proteicas para mantener su actividad, lo que, sin duda, implica que el conocimiento de estas funciones es importante para conocer la fisiología y patología del SN. Sin embargo, la característica distintiva y específica de las neuronas es la génesis de biopotenciales, cuyo cambio espaciotemporal permite el procesamiento de información, que es, en último término, la función evolutiva de estas células y del sistema del que son las células principales. Por ello, sin menoscabo del estudio y conocimiento de otras propiedades funcionales del SN, el abordaje serio de aquellos mecanismos situados en la base del fisiologismo neuronal debería ser un objetivo primordial de todos los médicos, pero, en especial, de aquellos directamente relacionados con el SN, tanto central como periférico.

BREVE APÉNDICE MATEMÁTICO

Se van a discutir brevemente aquellas herramientas matemáticas imprescindibles para la comprensión del artículo expuesto.

Ecuaciones diferenciales

Una ecuación diferencial implica una relación entre una variable independiente x , una variable dependiente $y(x)$ y la primera, segunda,...n-sima derivada de y :

$$f(x, y, y', y'', \dots, y^{(n)}) = g(x)$$

Ecuación 39

si $g(x) = 0$, entonces la ecuación será homogénea, lo que sin duda facilita en gran modo su resolución analítica.

Una ecuación diferencial puede tener derivadas globales, como las empleadas en la ecuación 29, o derivadas parciales (p. ej. $\partial V(x,t)/\partial x$).

En función de las estructuras analíticas implicadas en la ecuación o sistema de ecuaciones, la solución analítica será de un tipo

u otro; hasta el punto de que, determinados sistemas de ecuaciones diferenciales, como el sistema estudiado anteriormente de Hodgkin y Huxley, tienen un muy difícil estudio y resolución analíticas, siendo precisa su integración numérica. Ello es así porque se trata de un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales lineales con una dimensión cuatro.

Para una breve y asequible introducción a algún tipo de ecuaciones diferenciales puede consultarse el trabajo de Levine [80].

Operadores

Un operador es simplemente una regla mediante la cual, dada alguna función, podemos encontrar otra función correspondiente. En general, tienen un comportamiento algebraico más complejo que las operaciones realizadas en el cuerpo de los números reales

(R), que son las utilizadas habitualmente. Sin embargo, en ocasiones, son muy útiles, pues simplifican las operaciones y clarifican los conceptos utilizados.

El operador gradiente, por ejemplo, presenta la siguiente expresión:

$$\nabla(x, y, z) = \frac{d}{dx} \bar{x} + \frac{d}{dy} \bar{y} + \frac{d}{dz} \bar{z}$$

Ecuación 40

y, como puede verse, deriva la función (p.e u(x,y,z)) con respecto a las tres direcciones del espacio en un sistema cartesiano de coordenadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Burbano de Ercilla S, Burbano García E, García C. Cálculo vectorial. Sistemas de referencia. En Física general. 31 ed. Zaragoza: Mira; 1993. p. 25-8.
- Burbano de Ercilla S, Burbano García E, García C. Teoría de campos. En Física general. 31 ed. Zaragoza: Mira; 1993. p. 186-96.
- Wangness RK. Corrientes de conducción. En Campos electromagnéticos. México DC: Limusa; 1992. p. 258-60.
- Hille B. Elementary properties of ions in solution. In Ionic channels of excitable membranes. 2 ed. Suntherland: Sinauer Associates; 1992. p. 261-72.
- Nernst W. Zur Kinetik der in Lösung befindlichen Körper. Theorie der Diffusion. Z Phys Chem 1888; 3: 613-37.
- Einstein A. On the movement of small particles suspended in stationary liquid demended by the molecular kinetics theory of heat. Ann Phys 1905; 17: 549-60.
- Vázquez J. Fundamentos de la termodinámica de los procesos irreversibles. En Biofísica: principios fundamentales. Madrid: EYPASA; 1993a. p. 19-29.
- Nernst W. Die elektromotorische Wirksamkeit de Ionen. Z Phys Chem 1889; 4: 129-81.
- Planck M. Ueber die Errgung von Electricität und Wärme in Electrolyten. Ann Phys Chem Neue Folge 1890a; 39: 161-86.
- Planck M. Ueber die Potentialdifferenz zwischen zwei verdünnten Lösungen binärer Electrolyte. Ann Phys Chem Neue Folge 1890b; 40: 561-76.
- Hodgkin AL, Huxley AF. Action potentials recorded from inside a nerve fibre. Nature 1939; 144: 710-1.
- Hodgkin AL. The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol Rev 1951; 26: 339-409.
- Goldman DE. Potential, impedance and rectification in membranes. J Gen Physiol 1943; 27: 37-60.
- Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol (Lond) 1949; 108: 37-77.
- Junge D. Ionic properties and active membranes. In Nerve and muscle excitation. 3 ed. Suntherland: Sinauer Associates; 1992. p. 32-42.
- Hille B. Charge and potentials at the nerve surface. J Gen Physiol 1968; 51: 221-36.
- Heineman U, Lux HD, Gutnick MJ. Extracellular calcium and potassium during paroxysmal activity in the cerebral cortex of the cat. Exp Brain Res 1977; 27: 237-44.
- Lehmenkuhler A, Lensing J, Caspers H, Janus J. Biphasic reaction of extracellular Ca²⁺ activity during interictal discharges in the brain cortex. Pflugers Arch 1979 (Suppl); 382, R42.
- Stålberg E, Trontelj JV. Abnormal discharges generated within the motor unit as observed with single-fiber electromyography. In Culp WT, Ochoa J, eds. Abnormal nerves and muscles as impulse generator. New York: Oxford University Press; 1982. p. 443-74.
- Hille B. Ionic channels of excitable membranes. 2 ed. Suntherland: Sinauer Associates; 1992. p. 461-2.
- Vázquez J. Biofísica: principios fundamentales. Madrid: EYPASA; 1993a. p. 62-4.
- Glynn IM. The sodium pump. Annu Rev Physiol 1975; 37: 13-55.
- Gadsby DC, Nakao M. Steady-state current-voltage relationship of the Na-K pump in guinea pigs ventricular myocytes. J Gen Physiol 1989; 94: 511-32.
- Junge D, Ortiz CL. Measurement of electrogenic-pump current in Aplysia neurons with constant-current and constant-voltage techniques. J Exp Biol 1978; 72: 141-51.
- Baker PR, Blaustein MP, Hodgkin AL, Steinhardt RA. The effect of sodium concentration on calcium movements in giant axons of Loligo forbesi. J Physiol (Lond) 1967; 192: 43-4.
- Hodgkin AL, Keynes RD. Movements of cations during recovery in nerve. Symp Soc Exp Biol 1954; 8: 423-37.
- Caldwell PC, Hodgkin AL, Keynes RD, Shaw TI. The effects of injecting 'energy-rich' phosphate compounds on the active transport of ions in the giant axons of Loligo. J Physiol (Lond) 1960; 152: 371-85.
- Hodgkin AL, Rushton WAH. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1946; 133: 449-79.
- Rall W. Membrane potential transients and membrane time constant of motoneurons. Exp Neurol 1960; 2: 503-32.
- Rinzel J, Rall W. Transient responses in a dendritic neuron model for current injected at one branch. Biophys J 1974; 14: 759-90.
- Hoyt RC. The squid giant axon: mathematical models. Biophys J 1963; 3: 399-431.
- Goldman DE. A molecular structural basis for the excitation properties of axons. Biophys J 1964; 4: 167-88.
- Adelman WJ, FitzHugh R. Solutions of the H-H equation modified for potassium accumulation in a periaxonal space. Fed Amer Soc Exp Biol Proc 1975; 34: 1322-9.
- Traub RD, Wong RKS. Synchronized burst discharge in the disinhibited hippocampal slice. II. Model of the cellular mechanism. J Neurophysiol 1983; 49: 459-71.
- Buchholtz F, Golowasch J, Epstein IR, Marder E. Mathematical model of an identified stomatogastric ganglion neuron. J Neurophysiol 1992; 67: 332-40.
- Pastor J. Modelo matemático de la acción dual de la proteína G sobre la corriente de Ca²⁺ en neuronas identificadas del caracol *Hélix aspersa*. Rev Neurol 1999; 28: 745-51.
- Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol (Lond) 1952a; 116: 449-72.
- Hodgkin AL, Huxley AF. The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. J Physiol (Lond) 1952b; 116: 473-96.
- Hodgkin AL, Huxley AF. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo. J Physiol (Lond) 1952c; 116: 497-506.
- Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current in its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 1952d; 116: 500-44.
- Esteban S, Navarro R. Cinetoquímica. En Esteban S, Navarro R, eds. Química general. Vol. 1. Madrid: UNED; 1993. p. 438-48.
- Rall W. Cable theory for dendritic neurons. In Koch C, Segev I, eds. Methods in neuronal modelling. Cambridge: Bradford Book; 1989. p. 9-62.
- Slater JC, Frank NH. Mechanics. New York: McGraw-Hill; 1947. p. 163.
- Siegelbaum SA, Koester J. Ion channels. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. Principles of neural sciences. 3 ed. New York: Elsevier; 1991. p. 70-2.
- Nicoll RA. The coupling of neurotransmitter receptor receptors to ion channels in the brain. Science 1988; 241: 545-51.
- Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. Physiol Rev 1990; 70: 513-65.
- Miller C. 1990. annus mirabilis of potassium channels. Science 1991; 252: 1092-6.
- Coronado R, Rosenberg RL, Miller C. Ionic selectivity, saturation, and block in a K⁺ selective channel from sarcoplasmic reticulum. J Gen Physiol 1980; 76: 425-46.

49. Armstrong CM, Bezanilla F. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. *J Gen Physiol* 1977; 70: 567-90.
50. Schwartzkroin PA, Mueller AL. Electrophysiology of hippocampal neurons. In Jones EG, Peters A, eds. *Cerebral cortex*. Vol. 6. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 295-7.
51. Brown DA, Gähwiler BH, Griffith WH, Halliwell JV. Membrane currents in hippocampal neurons. *Prog Brain Res* 1990; 83: 141-60.
52. Jahnsen H. Responses of neurons in isolated preparations of the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 1986; 27: 351-72.
53. Llinás R. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 1988; 242: 1654-64.
54. MacVicar BA. Depolarizing prepotentials are Na dependent in CA1 pyramidal cells. *Brain Res* 1985; 333: 378-81.
55. Weiss RE, Horn R. Functional differences between two classes of sodium channels in developing myoblasts and myotubes of rat skeletal muscle. *Science* 1986; 233: 361-4.
56. Sah P, Gibb AJ, Gage PW. Potassium current activated by depolarization of dissociated neurons from adult guinea pig hippocampus. *J Gen Physiol* 1988a; 92: 263-78.
57. Halstead BW. *Poisonous and venomous marine animals of the world*. Princeton: Darwin Press; 1978. p. 283-5.
58. Sah P, Gibb AJ, Gage PW. The sodium current underlying action potential in guinea pig hippocampal neurons. *J Gen Physiol* 1988b; 91: 373-98.
59. Numan RE, Wadman WJ, Wong RKS. Outward currents of single hippocampal cells obtained from the adult guinea pig. *J Physiol (Lond)* 1987; 393: 331-53.
60. Storm JS. Temporal integration by a slowly inactivating K current in hippocampal neurons. *Nature* 1988; 336: 379-81.
61. Madison DB, Lancaster B, Nicoll RA. Voltage clamp analysis of cholinergic action in the hippocampus. *J Neurosci* 1987; 7: 733-41.
62. Brown DA, Griffith WH. Calcium activated outward current in voltage clamped hippocampal neurones of the guinea pig. *J Physiol (Lond)* 1983a; 337: 287-301.
63. Llinás R, Sugimori M. Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices. *J Physiol (Lond)* 1980; 305: 171-95.
64. Takahashi T. Membrane currents in visually identified motoneurons of neonatal rat spinal cord. *J Physiol (Lond)* 1990a; 423: 27-46.
65. Takahashi T. Inward rectification in neonatal rat spinal motoneurons. *J Physiol (Lond)* 1990b; 423: 47-62.
66. Pastor J, Soria B, Belmonte C. Properties of the nociceptive neurons of the leech segmental ganglion. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2268-79.
67. Brown DA, Griffith WH. Persistent slow inward calcium current in voltage clamped hippocampal neurones of the guinea pig. *J Physiol (Lond)* 1983b; 337: 303-20.
68. Kay AR, Wong RKS. Calcium current activation kinetics in isolated pyramidal neurones of the CA1 region of the mature guinea pig hippocampus. *J Physiol (Lond)* 1987; 392: 603-16.
69. Yaari Y, Hamon B, Lux HD. Development of two types of calcium channels in cultured mammalian hippocampal neurons. *Science* 1987; 238: 680-2.
70. Tsieng RW, Lipscombe D, Madison DV, Bley KR, Fox P. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *TINS* 1988; 11: 431-7.
71. Blatz AL, Mableby KL. Quantitative description of three modes of activity of fast chloride channels from rat skeletal muscle. *J Physiol (Lond)* 1985; 378: 141-74.
72. Bretag AH. Muscle chloride channels. *Physiol Rev* 1987; 67: 618-724.
73. De Castro F, Sánchez-Vives MV, Muñoz-Martínez ES, Gallego R. Effects of postganglionic nerve section on synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the guinea pig. *Neuroscience* 1995; 67: 689-95.
74. De Castro F, Geijo-Barrientos E, Gallego R. Calcium-activated chloride current in normal mouse sympathetic ganglion cells. *J Physiol (Lond)* 1997; 498: 397-408.
75. Lipicky RJ, Bryant SH, Salmon JH. Cable parameters, sodium, potassium, chloride and water content, and potassium efflux in isolated external intercostal muscle of normal volunteers and patients with myotonia congenita. *J Clin Invest* 1971; 50: 2091-103.
76. Bryant SH, Morales-Aguilera A. Chloride conductance in normal and myotonic muscle fibers and action of monocarboxylic aromatic acids. *J Physiol (Lond)* 1971; 219: 367-83.
77. Bader CD, Bertrand D, Schwartz EA. Voltage-activated and calcium-activated currents studied in solitary rod inner segments from the salamander retina. *J Physiol (Lond)* 1982; 331: 273-84.
78. Evans MG, Marty A. Calcium-dependent chloride currents in isolated cells from rat lacrimal glands. *J Physiol (Lond)* 1986; 378: 437-60.
79. Hume RI, Thomas SA. A calcium-and-voltage-dependent chloride current in developing chick skeletal muscle. *J Physiol (Lond)* 1989; 417: 241-61.
80. Levine IN. Ecuaciones diferenciales. En *Química cuántica*. Madrid: AC; 1977. p. 20-1.

FUNDAMENTOS BIOFÍSICOS DE LA ACTIVIDAD NEURONAL

Resumen. Objetivo. Se pretende exponer de forma sencilla pero rigurosa los desarrollos fundamentales de la biofísica clásica, en los que está basado el estudio de la fisiología neuronal. Desarrollo. Se parte de las propiedades básicas de un sistema simple (dos soluciones separadas por una membrana semipermeable) para analizar el proceso de génesis de diferencias de potencial. Se analiza con especial interés el desarrollo de las ecuaciones de Nernst y Nernst-Planck. Después se estudia cómo esta diferencia de potencial puede originar, con diferentes especies iónicas, el potencial de reposo (modelo de Goldman, Hodgkin y Katz). El siguiente paso consiste en analizar como surge el potencial de acción. A este respecto, será de capital importancia el modelo desarrollado por Hodgkin y Huxley en los años cincuenta; por ello se analizará con detenimiento. Por último, se comentarán algunas propiedades de los canales iónicos, que simbolizan la realización biológica del modelo anterior. Conclusión. La propiedad fundamental del sistema nervioso, que constituye su sentido biológico, es el manejo de la información de forma rápida y segura. Esta información la codifica básicamente en forma de potenciales y sus cambios. De forma que, tanto cuando el funcionamiento es fisiológico como cuando se trata de estados patológicos, la génesis y manejo de dichos potenciales será fundamental para comprender el sistema y su fundamento. Por ello, sería importante para neurofisiólogos, neurólogos, neurocirujanos y psiquiatras profundizar en los mecanismos que subyacen al comportamiento del sistema nervioso. [REV NEUROL 2000; 30: 741-55] [<http://www.revneurolog.com/3008/i080741.pdf>]

Palabras clave. Canales iónicos. Ecuación de Nernst-Planck. Fisiología neuronal. Modelo de Hodgkin y Huxley. Potencial de acción. Potencial de Nernst. Potencial de reposo.

FUNDAMENTOS BIOFÍSICOS DA ACTIVIDADE NEURONAL

Resumo. Objectivo. Pretende-se expôr de forma simples, embora rigorosa, os desenvolvimentos fundamentais da biofísica clássica, em que se baseia o estudo da fisiologia neuronal. Desenvolvimento. Parte-se das propriedades básicas de um sistema simples (duas soluções separadas por uma membrana semipermeável) para analisar o processo de génesis de diferenças de potencial. Analisa-se com especial interesse o desenvolvimento das equações de Nernst e Nernst-Planck. Estuda-se como esta diferença de potencial pode originar, com diferentes espécies de iões, o potencial de repouso (modelo de Goldman, Hodgkin e Katz). O passo seguinte consiste em analisar como surge o potencial de acção. A este respeito, será de capital importância o modelo desenvolvido por Hodgkin e Huxley nos anos cinquenta; sendo por este motivo analisado mais lentamente. Por último, comentam-se algumas propriedades dos canais de iões que simbolizam a realização biológica do modelo anterior. Conclusão. A propriedade fundamental do sistema nervoso, que constitui o seu sentido biológico, é a gestão rápida e segura da informação. Esta informação codifica-a basicamente sob forma de potenciais e respectivas mudanças, de forma que quer quando o funcionamento é fisiológico, quer quando se trata de estados patológicos, a génesis e gestão dos referidos potenciais será fundamental para compreender o sistema e o seu fundamento. Por isso, seria importante para os neurofisiologistas, neurologistas, neurocirurgiões e psiquiatras aprofundar os mecanismos subjacentes ao comportamento do sistema nervoso. [REV NEUROL 2000; 30: 741-55] [<http://www.revneurolog.com/3008/i080741.pdf>]

Palavras chave. Canais iónicos. Equação de Nernst-Planck. Fisiologia neuronal. Modelo de Hodgkin e Huxley. Potencial de acção. Potencial de Nernst. Potencial de repouso.