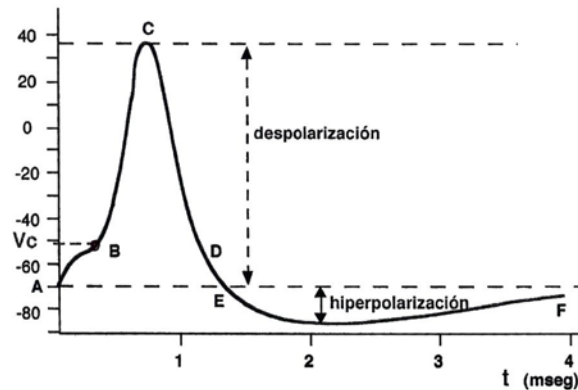
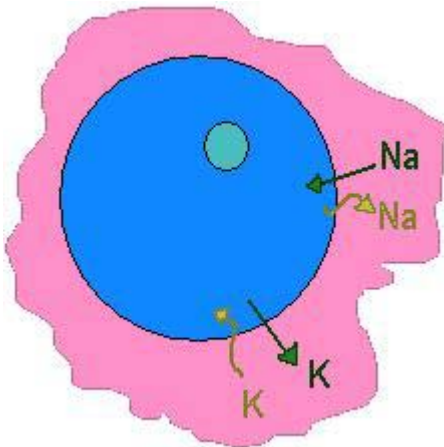


¿A qué se debe el potencial de acción?

⇒ El potencial de acción es una modificación del potencial de reposo.



⇒ El potencial de reposo se debía a una condición de transporte pasivo en la que había una descompensación Na^+ , K^+ que se mantenía en el tiempo. Mantenía la electroneutralidad para mantener la descompensación.



$$V_m = 61 \cdot \log \frac{P_{\text{Na}} \cdot C_2 + P_{\text{K}} \cdot C_2}{P_{\text{Na}} \cdot C_1 + P_{\text{K}} \cdot C_1}$$

El potencial de reposo tiende al V_{eq} del ión más permeable.

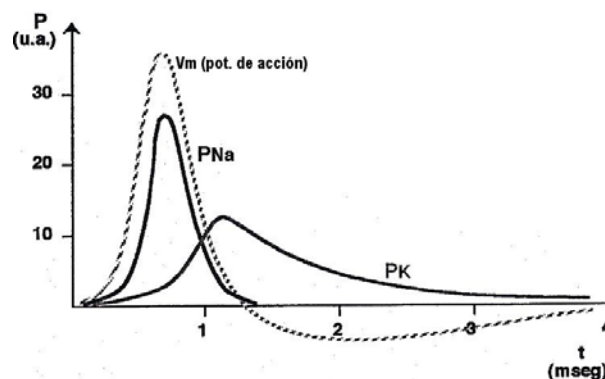
$$V_{\text{eq}} = V_1 - V_2 = 61 \cdot \log \frac{C_2}{C_1}$$

$$V_m = -70 \text{ mV}$$

$$V_{\text{eq}}(\text{Na}) = +60 \text{ mV}$$

$$V_{\text{eq}}(\text{K}) = -90 \text{ mV}$$

¿Qué podría suceder si la membrana se hiciera muy permeable al a y luego al K para recuperar su valor inicial?



⇒ El potencial de acción se debe a un aumento brusco de la permeabilidad del Na seguido de un aumento de la permeabilidad de K como consecuencia de la excitación

⇒ 1963 Huxley

⇒ *Voltage-clamp* (voltaje impuesto):

⇒ Varían el potencial y miden las corrientes iónicas.

$$V_1 - V_2 = i \cdot R \rightarrow \text{Conductividad (v)} \rightarrow P$$

- ⇒ Lanza la teoría (sin que existiese nada conocido) de cuál era el mecanismo molecular que permitiría esos cambios → las proteínas transmembrana canales reguladas por voltaje.
- ⇒ 1970 Neten-Sacmaner (Nobel del 1991)
 - ⇒ **Patch-Clamp** (succión zonal):
 - ⇒ **Extrae** con un microsccionador una sola **proteína canal** de la membrana celular.
 - ⇒ Queda evidenciada la existencia de proteínas canal.

Características de la proteína canal dependiente de voltaje

- ⇒ **PROTEINA CANAL DEPENDIENTE DE VOLTAJE**: proteína canal transmembrana q en presencia de una despolarización membranaria experimenta un cambio conformacional que abre brevemente una vía de paso para un ión específico a favor de gradiente electroquímico y tras el cual se pasa ordinariamente por un estado de inactivación para volver a un estado de reposo inicial.
- ⇒ Tres estados fundamentales:
 - ⇒ Estado cerrado de reposo
 - ⇒ Estado abierto
 - ⇒ Estado cerrado inactivo
- ⇒ **Proceso estocástico**: producido por factores aleatorios, es decir, la apertura del canal es un proceso aleatorio → se mide la probabilidad de apertura, no se puede indicar cuando se va a abrir.
 - ⇒ La probabilidad de apertura es proporcional a la magnitud de la despolarización.
 - ⇒ El tiempo de apertura medio de un canal es del orden de un mseg.
 - ⇒ **El canal Na⁺**:
 - ⇒ PM: 260 – 300 KDa; 1800 – 2000 aminoácidos.
 - ⇒ Cuatro dominios transmembrana homólogos.
 - ⇒ **El canal K⁺**:
 - ⇒ Tetrámero (cuatro subunidades)
 - ⇒ Cada uno con PM – 70 KDa, semejantes a los dominios del canal Na⁺.
 - ⇒ **El canal Ca²⁺**
 - ⇒ Semejante al canal Na⁺ interviene en los fenómenos presinápticos.
- ⇒ Si la estructura del **canal K⁺** es más simple, y está presente en células primitivas (Levaduras y protozoos) (en los que no aparecen Na⁺ ni Ca²⁺) hacen pensar que el canal K⁺ es el **ancestro de los canales Na⁺ y Ca²⁺**. Cada dominio de la proteína tiene seis α-hélices.
- ⇒ **MODELO CADENA PRESIDARÍA**
 - ⇒ **POLO IÓNICO**: deja pasar un ión específico debido a los aminoácidos.
 - ⇒ **FILTRO DE SELECTIVIDAD**: con forma geométrica, deja pasar mucho más sodio.
 - ⇒ **SENSOR DE VOLTAJE**: región cargada de la proteína que se incluye en una de las α-hélices del dominio o del monómero de la proteína (10 – más de 12).
 - ⇒ α-hélice compuerta.
 - ⇒ **SEGMENTO BLOQUEADOR**: fragmento que por cambio conformacional puede abrir el canal (normalmente cerrado).
 - ⇒ **SEGMENTO INACTIVADOR**: dominio globular de unos 40 aminoácidos unidos por un polipéptido de más e 30 aminoácidos a la proteína canal. Puede inactivar el canal "taponándolo".

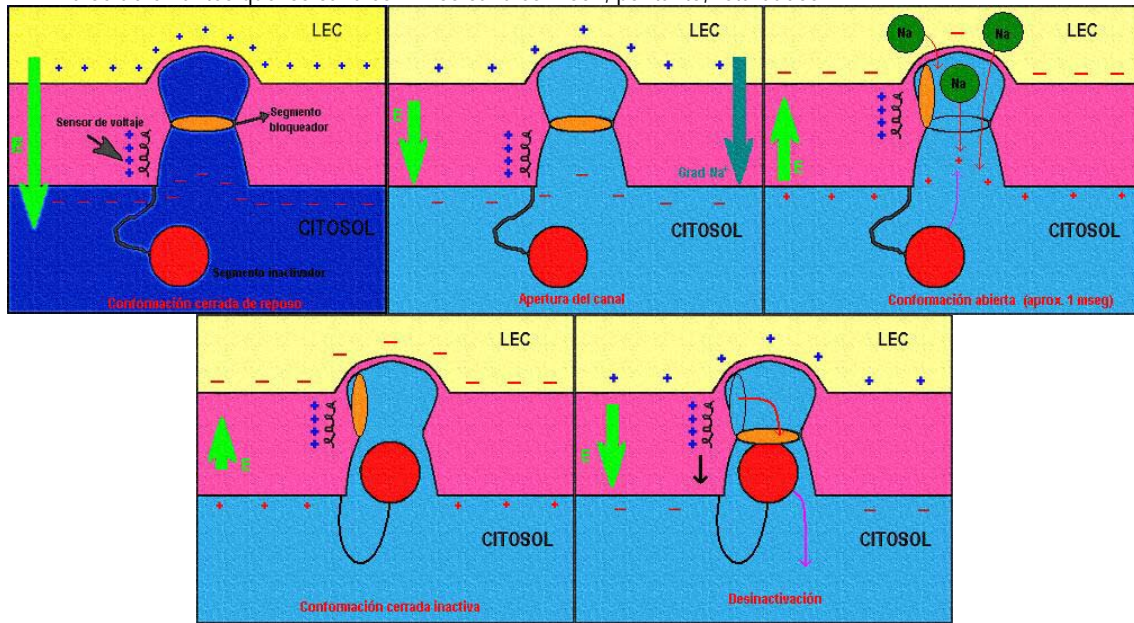
$$|E| = |V_m| / \delta \rightarrow \text{sobre la carga del sensor de voltaje} \rightarrow I (F = q \cdot E)$$

- ⇒ Esta **fuerza** hace que el sensor de **voltaje** esté **pegado** al lado citosólico.

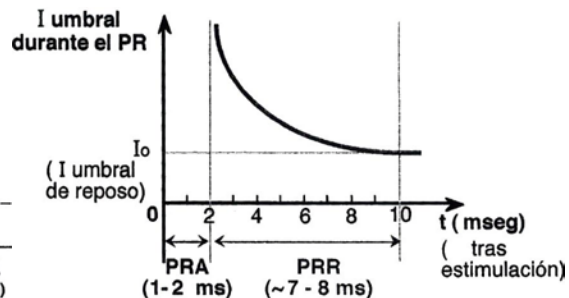
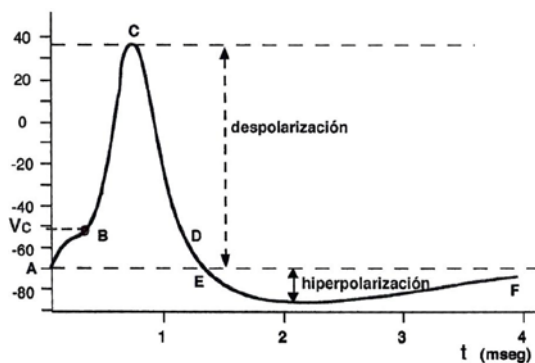
$$|V_m| \downarrow \rightarrow |E| \downarrow \rightarrow |F_e| \downarrow$$

- ⇒ La **fuerza no puede mantener** el **sensor de voltaje** pegado al lado citosólico → el sensor de voltaje provoca la apertura del segmento bloqueador.
- ⇒ Se invierte la polaridad. Entran unos 7000 iones Na → el segmento inactivador tiene acceso a una zona de atracción a la que no podía acceder en reposo.
- ⇒ El segmento inactivador tapona el canal: ya no pasan más iones Na. Permanece abierto aproximadamente un mseg; se vuelve a los valores iniciales.
- ⇒ Al volverse el interior negativo el sensor de voltaje vuelve a "caer" al lado citosólico debido a la fuerza, se cierra también el segmento bloqueador. A los uno o dos mseg se desprende el segmento inactivador.

⇒ El canal K necesita despolarización completa para abrirse. Necesita que se invierta la polaridad. Los canales Na se abren antes que los canales K. Los canales K son, por tanto, retardados.



Justificación de periodo refractario



⇒ Interpretación iónica del potencial de acción

⇒ Desencadenamiento: potencial crítico o umbral.

⇒ Probabilidad apertura α magnitud de despolarización

⇒ Aplicamos un pequeño estímulo (subumbral) respuesta pasiva, vuelta al equilibrio.

⇒ Se abren unos pequeños canales sodio-dependientes de voltaje, entra un poco de sodio extra a la célula (cantidades despreciables $\approx 0.01\%$)

⇒ Estas cantidades son detectadas por la Na-K ATPasa y aumenta su canal de expulsión (velocidad de reacción) y expulsa el Na. No sucediendo nada.

⇒ ¿Qué sucede si el estímulo produce una apertura de tal cantidad de canales que el flujo extra de Na empieza a superar la velocidad máxima de reacción de la Na-K ATPasa?

⇒ Se queda algo de Na positivando el interior y esto va a desencadenar de forma automática todo el proceso de potencial de acción (estímulo = $\phi > V_c$)

⇒ **POTENCIAL CRÍTICO**: valor de la despolarización de una membrana para el que el flujo extra de entrada de Na a través de los canales voltaje dependientes comienza a superar el flujo máximo de expulsión del ión por parte de la Na-K ATPasa.

¿Qué pasa si la ATPasa no puede expulsar todo el Na?

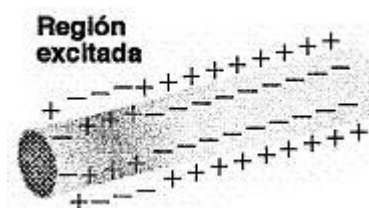
- ⇒ Si queda Na: aumenta la magnitud de la despolarización. Hay más canales abiertos y se produce más despolarización → más entrada de Na → aumenta la magnitud → círculo vicioso.
- ⇒ **Aparece un círculo vicioso de retroalimentación positiva** en el que el aumento de la variable del sistema (despolarización de membrana) induce a cambios en el sistema (apertura de los canales) que aumentan la variable en cuestión (despolarización).
- ⇒ La apertura de canales Na significa un aumento de su permeabilidad.
 - ⇒ ¿Por qué no alcanza el potencial de membrana el valor del potencial de equilibrio del Na?
 - ⇒ Los **primeros canales Na** que se abrieron **comenzaron a inactivarse** seguidos de todos los demás (se inactivan los canales Na). En conformación cerrada inactiva, no se pueden volver a abrir. Se debe volver a la conformación de reposo para volverse a abrir. La permeabilidad del sodio va disminuyendo.
 - ⇒ El **sodio** ha entrado tanto que se **invierte el potencial de reposo**, ahora el interior celular es positivo. La permeabilidad del sodio también disminuye por el flujo electroquímico.
 - ⇒ Los **canales K se abren** al cambiar la polaridad. Cuando se abre el canal K y empieza a salir el K se **negativiza el interior**.
- ⇒ Fase de repolarización
 - ⇒ A partir del pico se van inactivando todos los canales Na y activando los canales K. Aumenta la permeabilidad de K. Se puede alcanzar el potencial de equilibrio del potasio. (-90 mV).
 - ⇒ El hecho de que se inactive o no el canal K es irrelevante.
 - ⇒ La ATPasa al máximo caudal de expulsión restaura las concentraciones iniciales del Na y K.
 - ⇒ **Desprendimiento de calor** de 10^{-12} cal/impulso·cm² (95 % en los postpotenciales)

¿Hay consumo de energía por el potencial de acción?

- ⇒ Todos los flujos implicados para la producción son a través de canales a favor de gradiente y por transporte pasivo. No consumen energía. Pero sí lo hace, y bastante, la restauración de condiciones iniciales que lleva a cabo la Na- K ATPasa.
- ⇒ Reposo Na-K ATPasa 1/3 de la energía metabólica → potencial de acción Na-K ATPasa 2/3 energía metabólica
- ⇒ La variación de permeabilidades de Huxley queda interpretada.
- ⇒ La **justificación del periodo refractario**
 - ⇒ Para producir un potencial de acción deben estar disponibles caudales Na en conformación cerrada de reposo → apertura
 - ⇒ Tras el pico del potencial de acción prácticamente todos los canales Na están en conformación inactiva, hay que esperar 1 o 2 mseg a que se desinactiven.
 - ⇒ Después poco a poco, los canales Na pasan de conformación inactiva a la de reposo (al principio como hay pocos disponibles) se abren con mucha intensidad del estímulo y después (como hay más disponibles) con menos intensidad de estimulación.
 - ⇒ La fase final del periodo refractario se debe a esa hiperpolarización del K que hay que compensar.

¿Por qué se propaga el potencial de acción?

- ⇒ El potencial de acción se propagaba a lo largo de la célula excitable siempre con las mismas características.
- ⇒ Cuando se produce el potencial de acción en una región de la célula excitable produce una despolarización en esa región. Esa región, respecto a las próximas, poseerá un potencial diferente (d.d.p.) que genera una corriente eléctrica.



- ⇒ Si los medios celulares son conductores, como lo son, esa d.d.p. generará corrientes eléctricas de iones que actuarán como corrientes de estimulación para las regiones próximas. Serán las que podrán regenerar el potencial de acción en esas regiones próximas.
- ⇒ Así el potencial de acción se propaga a lo largo del axón con una velocidad entre 20 – 30 cm/s hasta 100 m/s.

¿De qué factores depende la velocidad de conducción?

- ⇒ El hecho o no de que el axón esté recubierto de tramo en tramo por unas vainas de sustancia aislante que se denomina **mielina**.
 - ⇒ Si el axón está desnudo es amielínico.
 - ⇒ Si el axón está recubierto es mielínico o mielinizado.

- $V \in [20 - 30 \text{ cm/s a } 100 \text{ m/s}]$
 - Amielínicos [10 cm/s y 10m/s]
 - Mielínicos [1 m/s y 100 m/s]

- ⇒ La velocidad de conducción depende de otros dos factores:

- ⇒ De la **temperatura**:

- ⇒ Si la **temperatura aumenta la velocidad aumenta**.
- ⇒ Se caracteriza con el **factor Q_{10}** : relación de la propiedad de un fenómeno a una temperatura 10°C/K superior a la inicial y el valor a la temperatura inicial.

$$Q_{10} = v \cdot (T + 10) / v \cdot (T) = 3$$

- ⇒ En un estado de fiebre alta la velocidad de conducción aumenta apreciablemente → excitación febril.

- ⇒ Del **diámetro del axón**

- ⇒ Si el **diámetro aumenta, la velocidad también aumenta**.
- ⇒ A igualdad de d.d.p. a más grueso el axón, más carga se moviliza. Si se moviliza la carga la intensidad ($I = q \cdot t$) aumenta. Así se genera antes el d.d.p. en las regiones vecinas y se genera antes el prepotencial (más corto). Por razones eléctricas puramente pasivas.
- ⇒ $V = 12 \text{ m/s} \rightarrow$ ¿Qué diámetro de axón es necesario en el caso de:
 - ⇒ Axones amielínicos?
 - $\Phi = 600 \mu\text{m}$ ($V_{\text{máx}}$)
 - ⇒ Axones mielínicos?
 - $\Phi = 12 \mu\text{m}$ ($V/10$)