



## Sesión V: Propiedades pasivas y activas de las células excitables

### 1) PROPÓSITO GENERAL DE APRENDIZAJE

Analizar las propiedades pasivas y activas de la membrana mediante experimentos simulados, con la finalidad de que el estudiante comprenda los procesos electrofisiológicos involucrados en cada fase del potencial de acción.

### 2) PROPÓSITOS ESPECÍFICOS DE APRENDIZAJE

- Comprender el concepto de excitabilidad celular.
- Comprender los cambios subumbrales en el potencial de la membrana en términos de un circuito Resistencia-Capacitor (RC)
- Comprender los determinantes de las constantes de longitud y de tiempo
- Comprender el concepto de umbral
- Describir las fases que constituyen al potencial de acción e identificarlas en una gráfica de voltaje contra tiempo.
- Analizar los cambios en la permeabilidad que subyacen a cada fase del potencial de acción
- Estudiar el papel de los canales iónicos en el potencial de acción
- Entender los mecanismos involucrados en los periodos refractarios absoluto y relativo

### 3) REQUISITOS PREVIOS

Concepto de excitabilidad celular.

¿Qué relevancia tiene la ley de Ohm en fisiología humana?

¿Qué son las propiedades pasivas de las células?

¿A qué se le denomina propiedades activas de las células?

¿Qué se entiende por circuito RC?

¿Qué diferencia al periodo refractario absoluto del relativo?



#### 4) INTRODUCCIÓN

Los potenciales de acción son cambios estereotípicos, abruptos y transitorios en el potencial de membrana que ocurren en varios tipos de células animales excitables (por ejemplo neuronas, células musculares y células endocrinas), Las células que producen potenciales de acción son consideradas células excitables y pueden ser estimuladas de manera artificial, inyectando una corriente eléctrica; de ahí su denominación de células excitables (Fig. 1).

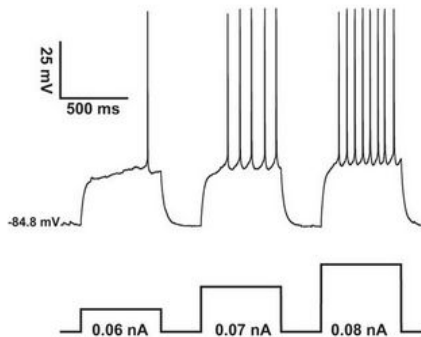


Fig. 1. Se observa que al inyectar un pulso de corriente de 0.06 nA, se produce un potencial de acción, y conforme se aumenta la intensidad de los pulsos de corriente inyectados, se aumenta el número de potenciales de acción que la neurona genera.

En las neuronas, los potenciales de acción desempeñan un papel central en la comunicación de celular siendo la base de la propagación de señales a lo largo del axón hacia las terminales axónicas, donde el cambio de voltaje produce la apertura de canales de calcio y la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores en la hendidura sináptica. Los neurotransmisores liberados pueden a su vez actuar abriendo canales en las células postsinápticas excitables (otras neuronas, células musculares o células glandulares). En otros tipos de células no neuronales, la función principal de los potenciales de acción es activar procesos intracelulares: en las células musculares, por ejemplo, un potencial de acción es el primer paso en la cadena de eventos que conduce a la contracción; en las células beta del páncreas, provocan la liberación de insulina. Conocer las bases fisiológicas de la excitabilidad de las membranas ha permitido comprender numerosos fenómenos fisiológicos y patológicos.

Numerosos y brillantes científicos aportaron ideas novedosas que fueron consolidando la disciplina que hoy en día conocemos como electrofisiología. En la página <http://www.facmed.unam.mx/historia/> se puede consultar un interesante recorrido por las ideas y descubrimientos que llevaron a nuestro entendimiento actual de la fisiología de las células excitables.

En la práctica anterior (Potencial de membrana), analizamos cómo el potencial eléctrico que se genera a través de la membrana depende básicamente de las concentraciones iónicas en el medio intracelular y extracelular, y de la permeabilidad relativa de cada uno de esos iones. En dicha práctica cambiamos los diferentes parámetros de la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz y determinamos el voltaje que se alcanzaba en un estado estable. En esta práctica (potencial de acción), analizaremos el comportamiento de las membranas excitables cuando se les inyecta una corriente, capaz o no de producir un potencial de acción



.Es común encontrar analogías donde se comparan las neuritas (axones o dendritas) de las neuronas a cables por donde fluye una corriente. Sin embargo, un análisis más detallado demuestra que, si bien las cargas eléctricas (iones) pueden fluir de **forma pasiva** por dentro de las neuritas, estos “cables naturales” son muy ineficientes para conducir las corrientes a distancias largas. Para poder hacer frente a este problema y poder transmitir las señales eléctricas a distancias grandes (podemos encontrar axones de más de un metro), la célula recurre a transmitir las señales eléctricas de **forma activa** mediante la generación de potenciales de acción.

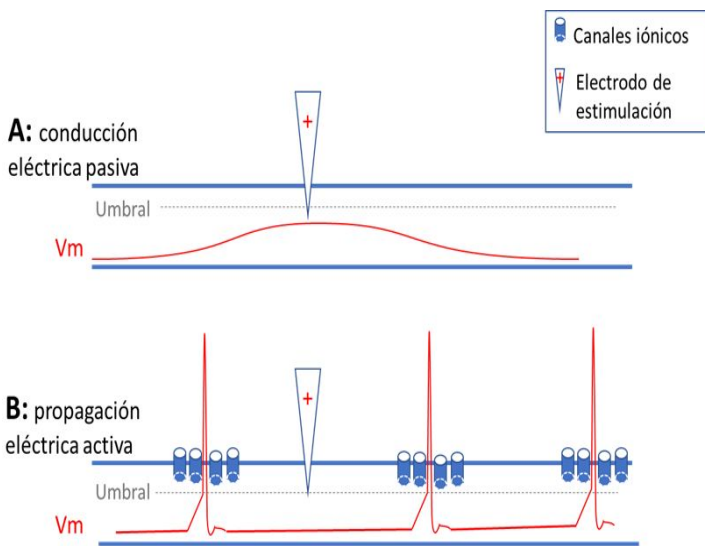


Fig 2. Una señal eléctrica puede transmitirse a lo largo de una neurita, de dos maneras. A: Conducción pasiva: es el caso de los estímulos subumbrales, nótese que en el sitio de inyección de cargas se produce el mayor cambio en el potencial de membrana y que decae con la distancia. B: Propagación activa: Es el caso de los potenciales de acción, nótese que en el esquema se incluyen canales de cationes que responden a cambios en el voltaje, así una inyección de corriente despolarizante produce un cambio en el voltaje transmembranal que alcanza el umbral y es suficiente para abrir dichos canales y propiciar que entren más cationes, regenerándose el ciclo en la región adyacente de la membrana (propagación del potencial de acción).

Para el caso de la conducción pasiva se puede observar que el voltaje decae exponencialmente conforme nos alejamos de la pipeta y conforme pasa el tiempo. El decaimiento de la señal y su dependencia con el tiempo y la distancia puede caracterizarse con las constantes de tiempo ( $\tau$ ) y de longitud ( $\lambda$ ).

$$\tau = r_M C_M$$

CONSTANTE DE TIEMPO

RESISTENCIA DE LA MEMBRANA NEURONAL

CAPACIDAD ELECTRICA DE LA MEMBRANA NEURONAL

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_M}{r_I}}$$

CONSTANTE DE LONGITUD

RESISTENCIA DE LA MEMBRANA NEURONAL

RESISTENCIA INTERNA DE LA NEURONA

La constante de tiempo indica el tiempo que una célula tarda en descargarse hasta el 37% del valor máximo que se alcanza cuando aplicamos un pulso de corriente. Podemos observar que esta constante depende de la resistencia de la membrana y de la capacitancia (cuando no hemos alcanzado el umbral, las neuronas se comportan como un simple capacitor en serie con una resistencia). Si la resistencia aumenta (por ejemplo, al cerrar canales), habrá menos flujo de corriente a través de la membrana y por lo tanto el



voltaje decae más lentamente y la constante de tiempo aumentará. Si la capacitancia aumenta (por ejemplo en una célula grande en comparación con una pequeña), se tardará más tiempo en disminuir la carga almacenada en la membrana que corresponde al capacitor.

La constante de longitud nos dice que distancia tendremos que alejarnos del sitio de máximo cambio de voltaje para encontrar que la señal decae hasta el 37% de su valor. Nótese que la constante de longitud o de espacio, depende básicamente de la resistencia de la membrana neuronal y de la resistencia interna de la neurona<sup>1</sup>. Las dos formas en que las neuronas aumentan su constante de longitud es 1) aumentando la resistencia membranal al poner mielina alrededor de los axones, o 2) en animales que no tienen mielina, los axones tienen un diámetro muy grande con una baja resistencia interna.

Entender los conceptos de constantes de longitud y tiempo nos permite explicar muchos fenómenos que observamos en las células excitables, por ejemplo, en el principio de reclutamiento por tamaño primero se reclutan motoneuronas pequeñas y luego motoneuronas grandes, esto podría explicarse en términos de que las motoneuronas pequeñas tienen una menor capacitancia (menos membrana) y por lo tanto se cargan más rápido. También podemos entender que una neurona que tenga una constante de tiempo o de longitud mayor, tendrá mayor capacidad de sumar los potenciales postsinápticos que recibe en la misma sinapsis pero en tiempos diferentes (suma temporal) o en diferentes sinapsis (suma espacial). Más aún podemos deducir cómo la mielina ayuda a tener una mejor conducción de las señales eléctricas, y qué ocurre cuando hay enfermedades que disminuyen la mielina y por tanto disminuyen la constante de longitud.

Las constantes de longitud y de tiempo son propiedades que explican fenómenos de "conducción eléctrica pasiva", en las que la señal decae con el tiempo y la distancia. Por lo tanto, ¿cómo podemos transmitir señales tan pequeñas (cambios en el voltaje del orden de una décima de voltio) a distancias largas? La respuesta está en que las neuronas usan canales iónicos que se "activan" rápidamente por cambios en el voltaje y son fundamentales para generar potenciales de acción. Podemos pensar en los potenciales de acción como una solución al decaimiento producido por las constantes de longitud y de tiempo. Conforme un potencial de acción se propaga por el axón, se van abriendo y cerrando canales de sodio y potasio, lo que permite regenerar el potencial de acción en cada parte de la membrana.

Por último, es importante conocer cómo participan los canales iónicos en cada fase del potencial de acción para entender cómo es que los cambios en sus conductancias producen los cambios rápidos, transitorios y estereotípicos en el potencial de membrana que caracterizan a un potencial de acción. Este conocimiento permite entender diferentes fenómenos fisiológicos y patológicos, por ejemplo, de qué manera las alteraciones en los electrolitos pueden modificar la forma de los potenciales de acción o abolirlos completamente, tal como lo hacen algunas toxinas o fármacos como los anestésicos.

---

<sup>1</sup> En algunos libros los conceptos de resistencia de la membrana neuronal y resistencia interna de la neurona los mencionan como resistencia membranal y resistencia axónica.





## 5) METODOLOGÍA

Se utilizará en esta práctica el **programa Metaneuron**, (un simulador gratuito creado por Eric A. Newman y Mark H. Newman de la universidad de Minnesota). Este programa modela las propiedades básicas de neuronas y axones<sup>2</sup>.

El programa está organizado en 6 lecciones, de las cuales **se sugiere que el docente use las cuatro primeras** ( Potencial de membrana en reposo, Constante de tiempo de la membrana, Constante de longitud de la membrana y Potencial de acción) para realizar experimentos virtuales que permitan analizar las propiedades pasivas y activas de las neuronas y sus determinantes.

Se puede bajar el programa para PC y Mac y el instructivo de uso en la siguiente dirección:  
<http://www.metaneuron.org>

*A juicio del profesor se sugiere que se revise en grupo la lección 1 (los conceptos se repiten con la práctica anterior por lo que no debe tomar mucho tiempo y permite sentar las bases para el uso del programa y la dinámica de trabajo).*

*Las lecciones 2 - 4 : abordan 3 temas importantes*

### Propiedades pasivas de las neuronas

*Lección 2 (constante de tiempo)*

*Lección 3 (constante de longitud)*

### Propiedades activas de la membrana

*Lección 4 (potencial de acción)*

*Se sugiere conformar grupos de alumnos que desarrollen por separado las lecciones 2 a 4 y después expliquen y discutan sus resultado<sup>3</sup>. Esta estrategia permite que los alumnos construyan su propio conocimiento, con la guía del profesor. Además que fomenta un pensamiento crítico y habilidades de comunicación.*

---

<sup>2</sup> Con excepción de la lección 3, en la que se considera una dendrita de longitud infinita, el resto de las lecciones representan 1 cm<sup>2</sup> de membrana que tiene una capacitancia de 1μF.

<sup>3</sup> *Los laboratorios solo cuentan con 2 computadoras y dada la recomendación de trabajar en grupos, se recomienda que alguno de los alumnos o el profesor lleve su propia computadora. El programa para PC y MAC estará en el escritorio de las computadoras para que sea copiado. (también lo pueden descargar libremente directamente de la página arriba mencionada)*





### Instrucciones Generales de uso del programa Metaneuron:

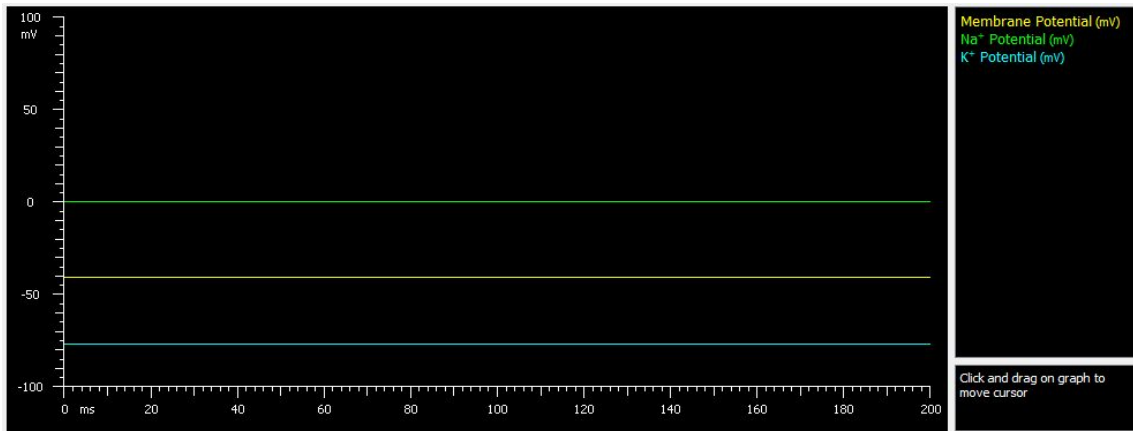
1. Abrir el programa Metaneuron
2. Al dar click en el menú que dice “Lesson”, seleccionar una opción del 1 al 4
3. Cambiar los parámetros de acuerdo a la lección. Por ejemplo al abrir la lección 1, me permite cambiar las concentraciones internas y externas de Sodio y potasio así como las permeabilidades relativas. Hay tres formas de cambiarlas:
  - a. Escribir el valor directamente en la casilla
  - b. Dar click derecho en la casilla gris y mantener apretado el ratón mientras lo mueves a la derecha o izquierda (esto permite que los valores suban o bajen de forma continua)
  - c. Dar click en la casilla blanca y especificar un rango de valores (se activarán las casillas de abajo, donde se debe especificar cuál es el valor inicial, el valor final y cuanto vale cada incremento)

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Sodium</b><br>Concentration out (mM) <input type="text" value="10"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>Concentration in (mM) <input type="text" value="10"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>Na <sup>+</sup> equilb potential (mV) <input type="text" value="0.00"/>                                    | <b>Potassium</b><br>Concentration out (mM) <input type="text" value="3"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>Concentration in (mM) <input type="text" value="63.7834"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>K <sup>+</sup> equilb potential (mV) <input type="text" value="-77.00"/> | <b>Relative Membrane Permeabilities</b><br>Na <sup>+</sup> permeability <input type="text" value="100"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>K <sup>+</sup> permeability <input type="text" value="83"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br><br><b>Membrane Potential</b><br>Potential (mV) <input type="text" value="-40.74"/> |
| <b>Range</b><br>Begin value <input type="text" value="10"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> End value <input type="text" value="120"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Increment <input type="text" value="10"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="button" value="Single Value"/> | <b>Graph</b><br>Sweep duration (ms) <input type="text" value="200"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="button" value="3D Graph"/>  |  |

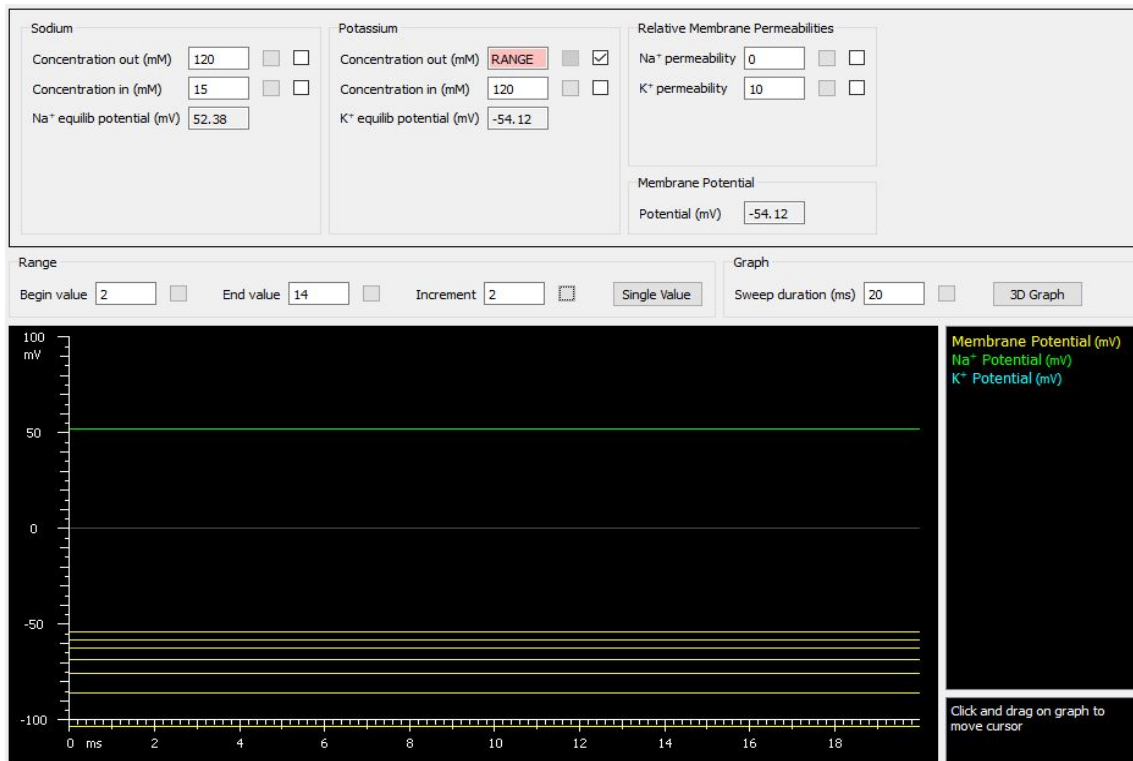
**Nota:** Todos los parámetros se pueden regresar a sus valores iniciales si se da click en el menú “file” y se selecciona “restore default”

4. Los resultados obtenidos con los valores seleccionados son graficados en la parte inferior de la pantalla, y tienen un código de color que está definido en el lado derecho de la pantalla. La gráfica cambiará conforme se cambien los valores. En la gráfica de abajo se puede observar cuáles son los valores de Potencial de membrana (amarillo), potencial de equilibrio del Na<sup>+</sup> (verde) y potencial de equilibrio del K<sup>+</sup> (azul), obtenidos con las concentraciones y permeabilidades definidas en el experimento.





En ocasiones es útil mostrar varios trazos al mismo tiempo, por lo que se puede escoger la casilla blanca y seleccionar un rango de valores a graficar. En el ejemplo siguiente me interesa explorar cómo cambia el potencial de equilibrio del potasio cuando aumenta la concentración extracelular de potasio, para esto se ajusta la permeabilidad del sodio en cero y para la concentración extracelular se selecciona un rango de 2 a 12 mEq con incrementos de 2 mEq. **NOTA:** al dar click con el cursor sobre la gráfica se puede medir el voltaje y se muestra en la esquina inferior izquierda





**Lección 1: Potencial de membrana en reposo** (*este primer experimento opcional, sirve para repasar los conceptos vistos en el simulador anterior y también es útil para familiarizarse con el uso del programa, el profesor puede decidir empezar directamente con las lecciones 2-4*)

En esta lección las conductancias pasivas a  $K^+$  y  $Na^+$  son independientes del voltaje y la neurona no genera potenciales de acción. Las conductancias a ambos iones pueden variarse en el simulador en la lección. Y el simulador calcula los potenciales en equilibrio de cada ion y el potencial de membrana en reposo con las ecuaciones de Nernst y GHK

El objetivo es comprender los factores que determinan el potencial de membrana en reposo (determinado por las concentraciones de  $K^+$  y  $Na^+$  fuera y dentro de la célula y por la permeabilidad de la membrana a  $K^+$  y  $Na^+$ ). Para esto en el software las permeabilidades relativas de la membrana a  $K^+$  y  $Na^+$ , así como las concentraciones de estos iones pueden variarse y el potencial de membrana se calcula utilizando la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz.

Ejercicios primera parte (no es necesario el simulador)

- 1) Utiliza las concentraciones de potasio que vienen por defecto en el programa (3mM extracelular y 63.7 mM intracelular) y calcula el potencial en equilibrio del potasio con dichas concentraciones usando la ecuación de Nernst.
- 2) Calcula ahora cuál es el potencial de equilibrio del potasio si inviertes las concentraciones (3mM intracelular y 63.7 mM extracelular)
- 3) Ahora determina los potenciales de equilibrio del potasio para cada una de las siguientes concentraciones extracelulares de potasio, mantén la concentración intracelular en 63.7 mM:
  - a) 1 mM
  - b) 3 mM
  - c) 5 mM
  - d) 30 mM
  - e) 60 mM
  - f) 126 mM

Construye una gráfica con los datos obtenidos en el ejercicio poniendo en el eje de las abscisas la concentración extracelular de potasio y en el eje de las ordenadas el valor obtenido. Traza una curva que una los puntos.

Ejercicios segunda parte (usando el simulador)

- 4) Ahora probaremos la hipótesis de que el potencial de membrana de una célula está determinado por las concentraciones de potasio ( $E_m = E_k$ ). En el simulador con los mismos valores de potasio extracelular que usaste determina el potencial de membrana que se obtiene. Grafica dichos valores.
- 5) Haz lo mismo que en el punto anterior pero cambiando la permeabilidad del sodio a valores de 0 y 2.





**Explica:**

- ¿Qué ocurre con el potencial de equilibrio de potasio cuando inviertes las concentraciones intra y extracelulares?
- ¿Porqué la magnitud del cambio en el potencial de equilibrio es diferente si disminuyes 2 mM que si aumentas dos mM?
- ¿Qué concentraciones debe haber para que el potencial de equilibrio del potasio sea cero?
- ¿Cómo explicas los resultados de probar tu hipótesis?

**Lección 2: Constante de tiempo de la membrana**

Para explorar la constante de tiempo de la membrana utilizaremos la lección 2. Esta lección permitirá entender con más claridad la relación entre membrana - capacitancia y canales - resistencias. Permitirá saber por qué el tamaño de una célula es importante en determinar cuál será el cambio en el potencial que se alcanza cuando recibe un estímulo. Y por último permitirá entender la relación entre la constante de tiempo y la suma temporal de potenciales postsinápticos.

En esta simulación la capacitancia de la membrana es igual a  $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ , o simplemente  $1\mu\text{F}$  ya que se considera que en la simulación la membrana tiene una superficie de  $1\text{cm}^2$ , en el simulador se puede variar el valor de la resistencia de la membrana, así como la duración y la amplitud del pulso de corriente. Es importante mencionar que con fines de poder ver con más claridad las propiedades pasivas de la membrana, la “neurona” de esta lección no genera potenciales de acción (simulando que se han bloqueado los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje).

Recuérdese que en un circuito constituido por una resistencia en serie con una capacitancia (ver el modelo eléctrico de la membrana), la constante de tiempo RC de una neurona (también llamada tau), es igual al producto de la resistencia (ohms) y la capacitancia (Farads).

$$\tau = R_m * C_m$$

Y se puede definir como el tiempo que se requiere para que el capacitor (la membrana), se cargue a través de la resistencia (los canales) desde un voltaje inicial de 0, hasta un 63% del valor final que se alcanzará con la corriente que se aplique.

En el simulador de esta lección, el valor que trae por defecto para el estímulo eléctrico (un pulso de 1 ms en la línea roja) , simula un potencial postsináptico excitador. La línea morada es el “umbral de la neurona”, donde se producirían potenciales de acción normalmente (recuérdese que para esta lección se ha evitado que se generen potenciales de acción). La línea amarilla es el potencial de membrana. También se pueden cambiar el número de estímulos “number of stimuli” y el tiempo entre ellos “period”. Por





último, se puede cambiar la duración del registro en caso de querer aplicar un estímulo de una duración mayor para poder observar el momento en que se alcanza la meseta de el cambio en el potencial inducido por un estímulo eléctrico.

### Ejercicios.

- Primero determina la constante de tiempo<sup>4</sup> con la fórmula  $\tau = R_m * C_m$
- En el simulador ahora aumenta la duración del registro “sweep duration” de 40 ms a 400 ms, esto nos permitirá ver el valor máximo que se puede alcanzar con la corriente inyectada.
- Cambia la duración “width” del estímulo, de 1 ms a 150 ms.
- Cambia el tiempo de espera “delay” antes de dar el estímulo de 2ms a 10 ms.
- Ahora usa el cursor para determinar el tiempo necesario que toma a la membrana alcanzar un 67% de su cambio máximo en el voltaje. *Cuando das click en la gráfica se muestran en letras blancas en la parte inferior derecha los valores de X y de Y en el punto donde se encuentra el cursor. En letras amarillas se muestra el valor del potencial de membrana correspondiente a ese tiempo.*

### PREGUNTAS

¿El valor calculado es igual al valor que mediste en la gráfica del simulador?

Aumenta la amplitud del estímulo a 15  $\mu\text{A}$  y repite tu medición. ¿cambia la constante de tiempo?

f) Ahora con los mismos parámetros, disminuye la resistencia a 5  $\text{k}\Omega / \text{cm}^2$  y mide la constante de tiempo.

g) Realiza una gráfica donde pongas un rango de valores (activa la casilla blanca) y se activarán las opciones de “range”. Llena las casillas como se muestra abajo”.

The screenshot shows a control panel for a simulation. It is divided into several sections:

- Membrane Resistance:** Membrane Resistance ( $\text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) is set to 15 with a "RANGE" button highlighted in red. Membrane capacitance is fixed at  $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ .
- Stimulus:** "Square Wave" is selected. Delay (ms) is 10, Width (ms) is 150, and Amplitude ( $\mu\text{A}$ ) is 15.
- Stimulus Train:** Period (ms) is 3 and Number of stimuli is 1.
- Range:** Begin value is 1, End value is 10, and Increment is 2. A "Single Value" button is also present.
- Graph:** Sweep duration (ms) is 400. A "3D Graph" button is also present.

### PREGUNTAS

<sup>4</sup> La constante de tiempo tau tiene unidades de segundos, ohms \* farads = segundo





¿Qué observas en los trazos que se generaron?

¿En qué caso se “cargará” o “descargará” más rápido la membrana?”

¿A qué corresponde en una célula un aumento de la resistencia de membrana?

¿En base a lo aprendido, si das un estímulo de la misma intensidad a una célula pequeña y a una célula grande cuál crees que tenga un mayor cambio en su potencial de membrana y por qué?

H. Restaura los valores a los valores por defecto: menú File → Restore All to Default

I. Incrementa el número de estímulos “Number of stimuli” de 1 a 3. Esta configuración representa 3 potenciales postsinápticos que se reciben en la misma membrana con 2 ms entre cada uno. Puedes observar que las respuestas se suman (suma temporal).

J. Reduce la resistencia de  $10 \text{ k}\Omega / \text{cm}^2$  a  $2 \text{ k}\Omega / \text{cm}^2$ .

K. Disminuye o aumenta el tiempo entre los estímulos y evalúa qué pasa con la suma temporal

Explica el efecto de reducir la resistencia, sobre la suma temporal, y cuál es la importancia en determinar si una neurona generará o no potenciales de acción ante un estímulo. (recuerda que el umbral es la línea morada)

¿Qué condiciones favorecen que pueda haber suma temporal de los estímulos?

### Lección 3: Constante de longitud de la membrana

El objetivo de esta lección es entender el efecto que tiene la constante de longitud en la transmisión pasiva de cambios en el voltaje a lo largo de una neurita (dendrita o axón). El simulador modela la neurita como un cilindro de diámetro uniforme. Los valores que se pueden variar son la resistencia de la membrana ( $R_m$ ), la resistencia interna citoplasmática ( $R_i$ ), y el diámetro ( $d$ ) de la neurita. Los estímulos se aplican en  $X = 0 \mu\text{m}$ . Cuando se despolariza una dendrita en un punto  $X$ , el potencial decae con la distancia, conforme se conduce pasivamente el potencial. En los parámetros que vienen por defecto en esta lección el estímulo “stimulus” aplicado tiene una intensidad de 2 pA y una duración de 50 ms. La gráfica de potencial vs distancia, muestra el potencial de membrana que se registra en sitios adyacentes al sitio de estimulación ( $0 \mu\text{m}$ ).

1. Calcula la distancia que toma al voltaje disminuir a un 37% de su valor máximo, compáralo con el valor que obtienes al resolver la fórmula para determinar la constante de longitud:

$$\lambda = 0.5 \sqrt{d * R_m / R_i}$$

Donde:





$\lambda$  = constante de longitud (cm)

d = diámetro de la dendrita (cm)

Rm = resistencia de la membrana ( $k \Omega \cdot cm^2$ )

Ri = Resistencia interna de la dendrita ( $\Omega \cdot cm^2$ )

- Ahora incrementa la amplitud del estímulo a 10 pA y cambia la longitud “*length*” del registro a 1000  $\mu m$  en el recuadro de “*Potential vs. Distance*”. Grafica el valor de la constante de tiempo en función de las siguientes resistencias de membrana: 1, 2, 5, 10, 15 y 20 ( $k \Omega \cdot cm^2$ ) ¿Cuál es la relación entre las dos variables?
- Ahora regresa la resistencia de membrana a su valor de 1  $k \Omega \cdot cm^2$ . Grafica el valor de la constante de tiempo en función de cambiar las siguientes resistencias internas: 10, 50, 70, 100 y 200 ( $k \Omega \cdot cm$ ). ¿Cuál es la relación entre las dos variables?
- Regresa la resistencia interna a su valor de 70  $k \Omega \cdot cm$ . Grafica el valor de la constante de tiempo en función de cambiar el diámetro de la neurita: 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5  $\mu m$ . ¿Cuál es la relación entre las dos variables? ¿Qué efecto tendrá variar el diámetro de un axón? ¿Cómo puedes aumentar la resistencia de la membrana de un axón?

#### Lección 4: Potencial de acción

Esta lección del simulador se basa en las ecuaciones descritas por Hodgkin y Huxley en 1952 para describir los cambios dependientes de voltaje de las conductancias de Na y de K en el axón gigante de calamar.<sup>5</sup>

En el simulador se pueden cambiar varios parámetros de la preparación:

- a) los potenciales de equilibrio de Na, K y de la corriente de fuga;
- b) las conductancias (representando el número de canales abiertos) de Na, K y fuga;
- c) la temperatura (elevar la temperatura cambia las constantes de tiempo de activación de los canales de Na y K)
- d) la aplicación de TTX (bloqueador de canales de Na) y TEA (bloqueador de canales de potasio dependientes de voltaje)

También se pueden ajustar los parámetros del estímulo

---

<sup>5</sup> Las conductancias de Na representan canales sensibles a TTX y las conductancias de K representan canales rectificadores entrantes sensibles a TEA, también se incluye una corriente de fuga. Los valores se han ajustado para simular un potencial de acción en un axón de vertebrado.



Se pueden generar hasta dos pulsos de corriente de los que se puede controlar la intensidad, duración y momento en que se aplica (delay). Estos pulsos de corriente pueden sobreponerse a un estímulo constante de inyección de corriente (holding current).

También, adicionalmente a los cambios en potencial de membrana generados por los pulsos de corriente, en el panel “*conductances and currents*” se pueden mostrar los cambios en las conductancias iónicas y en las corrientes iónicas.

### Ejercicios:

**Encontrar el Umbral:** cambia gradualmente (pasos de 0.1 A) en la amplitud del “estímulo 1”.

Describe los efectos que tiene este cambio en la respuesta de la célula.

Encuentra cuál es la amplitud en amperes del estímulo necesario para iniciar un potencial de acción.

**Efecto de cambiar el potencial de equilibrio del Sodio y Potasio:** Con los valores por defecto, cambia el potencial de equilibrio del sodio y del potasio. ¿Cómo se afecta el potencial de acción? ¿Qué implicaciones tiene esto para casos de alteraciones hidroelectrolíticas?

**Efecto de cambiar las conductancias de sodio y de potasio:** Con los valores por defecto, cambia las conductancias de sodio y luego las conductancias de potasio. ¿Cómo se afecta el potencial de acción? ¿Qué implicaciones encuentras relevantes para la fisiología, patología o terapéutica?

**Analiza el papel de la temperatura en el potencial de acción.** El aumento de la temperatura reduce las constantes de tiempo que controlan la activación e inactivación de  $\text{Na}^+$  y la activación de la conductancia de  $\text{K}^+$ .

- Observa el efecto que tiene cambiar la temperatura sobre la morfología del potencial de acción y explica tus observaciones.
- En la esclerosis múltiple, se alivian los síntomas al disminuir la temperatura. En el simulador usa los ajustes por defecto y después reduce la amplitud del estímulo para que quede por debajo del umbral para generar un potencial de acción. Ahora baja la temperatura y registra ¿cuánto debe bajar para que se produzca un potencial de acción? Explica tus resultados.

**Periodo Refractorio:** empezando con los valores por defecto, cambia la duración del registro “*sweep duration*” a 10 ms, la amplitud del “estímulo 1” a 150 microamperes, activa el “estímulo 2” y pon un retraso “*delay*” de 6 ms.

- Encuentra la amplitud necesaria para evocar un potencial de acción con el segundo estímulo.
- Reduce el retraso “*delay*” a 4 ms y encuentra la amplitud necesaria para evocar un potencial de acción con el segundo estímulo
- Realiza lo mismo para retrasos de 3, 2 y 1 ms.



- Cuál es el periodo refractario absoluto y cuál es relativo.
- Explica tus observaciones en base a tu conocimiento previo.

**Estudiar el papel de sustancias bloqueadoras de canales de  $\text{Na}^+$  como la TTX (tetrodotoxina) y de  $\text{K}^+$  como el TEA (tetraetilamonio):** Para esto deberán seleccionar TEA o TTX en el simulador y estudiar los cambios observados en la gráfica.

## RESULTADOS DE APRENDIZAJE

El alumno comprende las propiedades pasivas y activas de la membrana y las aplica en el entendimiento de los procesos electrofisiológicos de las células excitables.

### Bibliografía:

- Boron & Boulpaep, *Fisiología Médica*, 3a edición. Barcelona, España, ELSEVIER .2017
- Guyton & Hall 2016. *Tratado De Fisiología Médica*. 13 a Edición. España: Elsevier.
- Ganong. 2016 *Fisiología Médica*. Barret, Barman, Boitano & Brooks. 25a Edición. México: McGraw-Hill Interamericana. 2016.

Páginas web:

<http://www.metaneuron.org> página consultada el 29 de agosto de 2018

<http://www.facmed.unam.mx/historia/> página consultada el 29 de agosto de 2018

*Esta práctica está basada en el manual de uso del programa Metaneuron y fué elaborada por el Vito Hernández. Se agradecen los valiosos comentarios de: Dra. Virginia Inclán, C a Dr. Raúl Sampieri, Dra. Helena Sollerio, Dr. Jean Pascal, Dra. Danilela Solleiro, C. a Dr. Hector Castro., Dra. Ivonne Mora, MPSS. Metzli Calva, MPSS Jose Llano.*

