

Notas para las clases sobre Células Excitables

– Santiago Bosch –

stgo.bosch@gmail.com

Nota: No soy ningún experto en estos temas. Aunque busco representar bien los datos y las teorías en las secciones siguientes, el propósito de la Introducción es ofrecer una perspectiva (la mía) de por qué son interesantes estos temas y poco más. Cualquier divague que diga puede ser saltado sin mayor preocupación.

0.Introducción

El Sistema Nervioso de los animales es una estructura altamente especializada para la transmisión y el procesamiento rápido de información. Los comportamientos complejos demostrados por una gran variedad de animales, y en particular las habilidades cognitivas de los humanos, son evidencia de las enormes capacidades que un sistema de este tipo puede tener. Una observación así puede parecer trivial, considerando que actualmente y ya desde hace décadas es cotidiano el acceso a redes de comunicaciones artificiales de alta complejidad, así como máquinas que pueden procesar cantidades enormes de datos de forma rápida y fidedigna, pudiendo incluso simular y/o reproducir procesos físicos en tiempo real¹.

La aplicación actual de la inteligencia artificial (en la forma de *Deep Learning* y otros algoritmos de aprendizaje en las llamadas “redes neuronales”) y su rápido avance podría llevar uno a maravillarse todavía menos con las estructuras que dan origen a *nuestro* pensamiento, y es que, de ser otro el caso² *el Sistema Nervioso sería un sustituto muy tosco para los circuitos eléctricos que conocemos*. No en cuanto a su complejidad o a los resultados obtenidos, los humanos sabemos pensar hace mucho y queremos creer que hay algo de especial en eso, pero ciertamente resulta poco ideal si uno se concentra en aquellas características que “a uno le gustaría que tuviese” un buen sistema de transmisión de información. Cabe preguntarse: **¿Cómo diseñaría uno un sistema de comunicación?**

La idea de estas notas es entonces comenzar analizando esta pregunta desde un punto de vista ingenieril-físico, contrastarlo con la realidad biológica (que implica ciertas restricciones fuertes que resultan imposibles de ignorar) y ver como, en los hechos, puede realizarse una comparación cuantitativa entre circuitos eléctricos y membranas biológicas. Luego de esta contextualización general, nos centraremos en las técnicas y resultados

1 Esto no solo se refiere a las simulaciones que realizamos los científicos, si no también a procesos más “mundanos” como pueden ser las *physics engines* de videojuegos.

2 Podríamos imaginarnos un mundo alternativo en que los seres vivos fueran “robots naturales” e intentaran crear una máquina pensante a partir de lípidos y algún tipo de canal.

experimentales del Potencial de Acción (específicamente los de Hodgkin y Huxley en el axón gigante de *Loligo*). Finalmente describiremos y formularemos el modelo de Hodgkin y Huxley, que constituye uno de los mejores ejemplos de modelos cuantitativos de fenómenos biológicos, así como una síntesis de los puntos antes expuestos: un análisis de los resultados experimentales más recientes (en su momento) bajo una conceptualización física³ de los procesos involucrados.

Hay cierto contenido matemático necesario para esta exposición, que será por tanto incluido en la misma. Sin embargo, el estudio más profundo de algunas ecuaciones y su deducción es de gran utilidad, por lo que trataré de incluir alguno de estos en algún tipo de anexo. Incluyen estas Notas también algunos ejercicios planteados sobretodo para pensar en aquellos aspectos que no fueron explicitados en el texto, por ejemplo, al considerar consecuencias que se deducen a partir de las teorías descritas más adelante. Cuando he encontrado aparentes contradicciones o problemas lógicos en estas teorías, los ejercicios intentan señalarlos con el objetivo de estimular el pensamiento crítico sobre lo presentado. No hay ni, supongo, habrán soluciones escritas para estos ejercicios, porque su propósito es de reflexión (individual y grupal!). Si aún así quedan dudas, estoy disponible para cualquier consulta.

3 O quizás más propia de la Ingeniería Eléctrica

1. Dificultades Físicas y Biológicas

El Sistema Nervioso tiene la tarea de (en su forma más básica) transmitir señales desde algún tipo de receptor (como los ojos) a algún tipo de efector (como los músculos). Si pensamos en un caso concreto como puede ser el de una presa que detecta a un depredador⁴, esta transmisión debería ser relativamente rápida y consistente: si la respuesta es muy lenta, o no se da cuando debiera darse, dicho organismo es consumido. Morir suele constituir una presión selectiva fuerte y significa que una comunicación receptor-efector mala seguramente se vea desfavorecida en la evolución.

Más allá de los cambios *en los propios* receptores y efectores, parece ser un hecho en cualquier animal que la información deberá ser transportada una cierta distancia⁵, y que de las muchas formas físicas que podría tener ese transporte, las señales eléctricas resultan ser las elegidas. Cabe preguntarse entonces: **¿Qué características físicas debe tener un sistema de transmisión de información a (relativamente) largas distancias basado en cambios en el potencial eléctrico?**

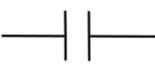
| | |
|---|--|
| <p><i>Resistencia</i></p> <p>R o $G(=R^{-1})$</p>  | <p>$R \cdot I = \Delta V$</p> <p>o</p> <p>$I = G \cdot \Delta V$</p> |
| <p><i>Capacitor</i></p> <p>C</p>  | <p>$Q = C \cdot \Delta V$</p> <p>o</p> <p>$I = dQ/dt$</p> <p>$= C \cdot d\Delta V/dt$</p> |

Figura 1: Representación esquemática de los componentes eléctricos que mencionaremos, junto con sus cantidades de interés (resistencia o conductancia, capacitancia) y las ecuaciones que permiten relacionar el potencial eléctrico a ambos lados del componente (ΔV) con las corrientes (I) que pasan a través de los mismos

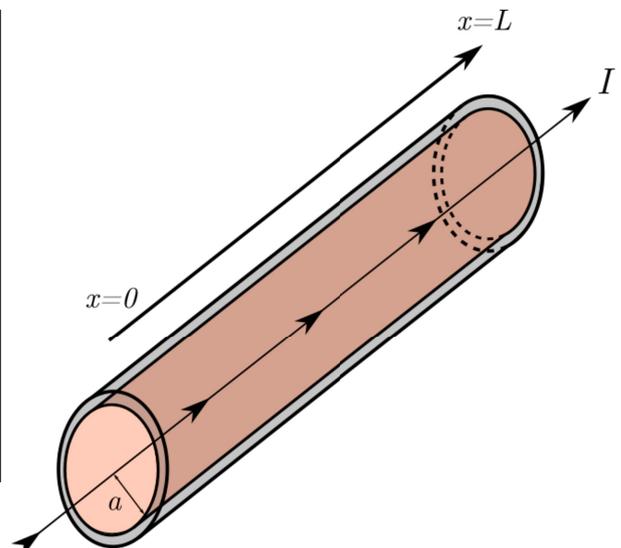


Figura 2: Un cable cilíndrico de radio a y largo L cubierto por un material aislante por el que pasa una corriente eléctrica I

1.1 Teoría del Cable

Si asumimos (como haremos) que la geometría ideal para conducir nuestras corrientes eléctricas es la del cable, será bueno estudiar la **Teoría del Cable**, desarrollada inicialmente durante el siglo XIX por William Thomson (también conocido como el Barón de Kelvin) para el estudio de los cables submarinos de telégrafo y luego de forma independiente por Hermann y Cremer para el estudio de la conducción nerviosa.

4 Claramente se puede hacer una discusión similar para un depredador que detecta una presa, pero la presión suele ser mayor en el caso descrito, porque "mientras que el zorro corre por su cena, el conejo corre por su vida"

5 Este análisis es una simplificación, ignorando otras funciones del Sistema Nervioso como es el procesamiento de información. Sin embargo, todas estas funciones surgen de las mismas estructuras que el transporte de señales, por lo que muchas consideraciones similares se aplican.

En preparación, puede ser recomendable realizar un breve repaso de los componentes eléctricos que consideraremos, así como sus corrientes asociadas (Fig. 1).

Para desarrollar esta teoría supondremos que trabajamos con un cable cilíndrico de largo L y radio a cubierto por algún tipo de aislante (ver Fig. 2). Es útil en algunos casos pensar en una tubería por donde fluye un líquido (que está bien cerrada en el caso de un aislante perfecto, o que tiene alguna pérdida si el aislante es imperfecto).

Supongamos que existe una corriente eléctrica a través del cable. Aún si suponemos que el aislante que cubre al cable es perfecto, el cable exhibe algún tipo de *resistencia interna a lo largo de su eje*, que llamamos **resistencia longitudinal interna** (R_i), lo que significa que tiene que haber una diferencia de potencial eléctrico (voltaje, $\Delta V = V(L) - V(0)$) entre ambos extremos del cable para que puedan moverse cargas a lo largo del mismo. Más aún, esto quiere decir que existe un gradiente de V todo a lo largo del cable, o sea que, si tomamos x como la distancia de un punto del cable a uno de sus extremos (suponiendo que el cable es esencialmente una línea), tenemos en cada punto una función $\Delta V(x) = V(x) - V(0)$ que representa la diferencia de potencial eléctrico entre ese punto del cable y el extremo que tomamos de referencia (lo que quiere decir que, por definición, $\Delta V(x = 0) = V(0) - V(0) = 0$) (ver Fig. 3).

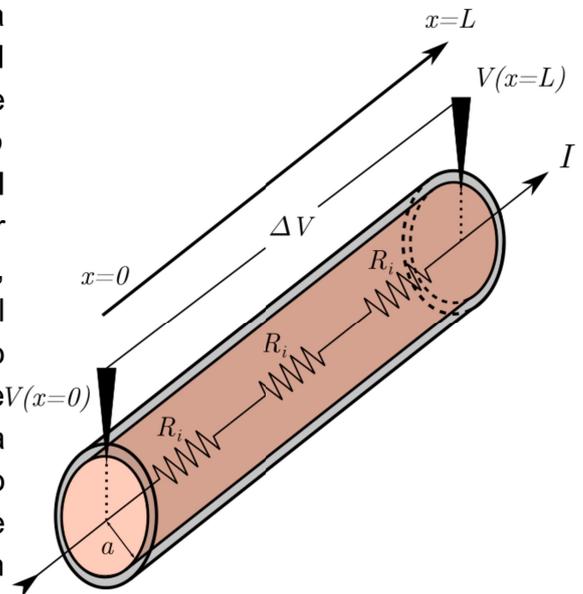


Figura 3: Modelo del Cable tomando en cuenta que el conductor no es ideal y posee una Resistencia interna que equivale a varias resistencias en serie, con una resistencia por unidad de longitud R_i .

Ahora, si seguimos con estas suposiciones pero consideramos la posibilidad de que el aislante *no sea perfecto*, esto significa que parte de la corriente “se pierde” hacia el exterior, en sentido radial. Si asumimos que no estamos inyectando experimentalmente una corriente entre el exterior y el interior del cable, esta corriente radial tiene **esencialmente dos componentes** que se suman pues actúan en paralelo: uno **capacitivo**, que hace referencia a la diferencia de carga que se establece entre el lado externo e interno del aislante debido a las diferencias en potencial eléctrico (estas cargas *no atraviesan el aislante*, pero se terminan acumulando positivas de un lado y negativas del otro, lo cual constituye una corriente eléctrica); y otro **resistivo**, que se debe a que, como el aislante *no tiene resistencia infinita*, deja pasar cargas (puede pensarse que estas cargas pasan “a través de agujeros en el aislante”). Llamamos C_m y R_m a la capacitancia y resistencia longitudinales de membrana, respectivamente.

Observación:

En este texto se usan (siguiendo la Teoría del Cable clásica) C_m , R_m y R_i , propiedades eléctricas *normalizadas por el largo del material*. Esto quiere decir que buscamos que representen las propiedades eléctricas de una pequeña sección del cable cortada perpendicular al eje del mismo. Las propiedades eléctricas del cable entero deben ser,

entonces, equivalentes a las propiedades que obtendríamos “pegando las diferentes secciones”. Esto quiere decir que si yo pego varios segmentos (“ L segmentos de largo unidad” para un cable de largo L) hasta reconstituir el cable original, debería obtener una resistencia y una capacitancia equivalente de membrana (R y C), así como una resistencia equivalente interna (R^{int}).

Como las R_i van en serie (Fig. 3), su resistencia equivalente es simplemente

$$R^{int} = \sum R_i = L \cdot R_i \quad (1)$$

Por otro lado, C_m y R_m están en paralelo en cada segmento de aislante (Fig. 4), por lo que sus capacitancias y resistencias equivalentes son, respectivamente

$$C = \sum C_m = L \cdot C_m \quad (2)$$

$$\frac{1}{R} = \sum \frac{1}{R_m} = \frac{L}{R_m} \quad (3)$$

con lo que vemos que C_m tiene unidades de F/m , R_m de $\Omega \cdot m$ y R_i de Ω/m .

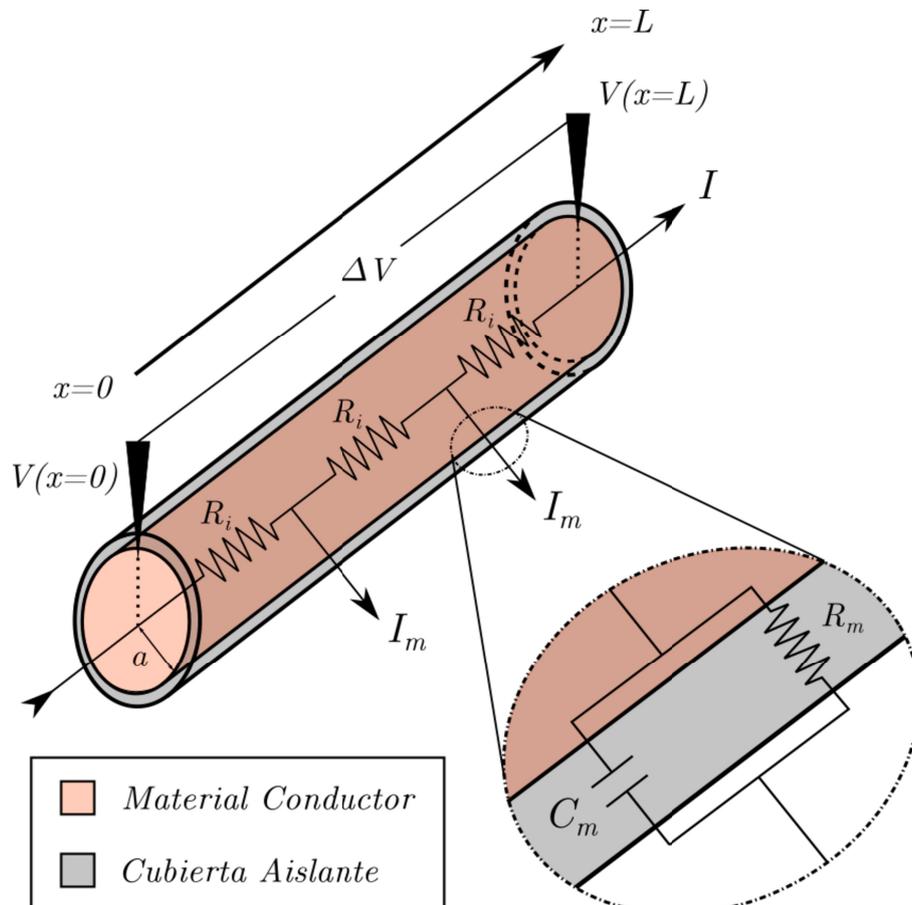


Figura 4: Diagrama que resume el modelo usado para derivar la Ecuación del Cable. Consiste de un material conductor cilíndrico de radio a y largo L rodeado por una cubierta aislante, que en cada momento tiene un valor de potencial eléctrico $V(x, t)$ que varía al alejarse de uno de sus extremos ($x = 0$). Por este cable pasa una corriente axial I y corrientes radiales I_m , que dependen tanto de propiedades del material conductor (como R_i) y del aislante (C_m y R_m) por unidad de longitud.

La existencia de estas “pérdidas” hace que, además de variar a lo largo del cable, ΔV pueda variar en el tiempo, con lo que podríamos escribirlo como una función en dos variables: $\Delta V(x, t)$. A partir de estas consideraciones, y asumiendo que se cumple la Ley de Ohm ($I = R\Delta V$) a través del aislante **y** del conductor, y usando la ecuación para la carga de un capacitor ($Q = C\Delta V$) se puede obtener⁶ una ecuación cuyas consecuencias describiremos a continuación, la llamada “Ecuación del cable”:

$$-\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \tau \frac{\partial V}{\partial t} + V(x, t) = 0 \quad (4)$$

Donde $\lambda = \sqrt{R_m/R_i}$ y $\tau = R_m C_m$ son constantes que llamaremos la “constante de longitud” y la “constante de tiempo” respectivamente. En la Figura 4 se ve un diagrama de nuestro cable modelo que incluye todo lo mencionado hasta ahora.

Ejercicio 1: Demostrar que los nombres de λ y τ tienen sentido, es decir que λ tiene unidades de longitud y τ de tiempo.

Notar que al hablar de aplicaciones biológicas durante el curso, a diferencia de lo aquí dicho, trabajaremos con **diferencias de potencial transmembrana**, es decir con $V_m(x, t) = V(x, t) - V_{ext}$. Como en general suponemos que el medio exterior es uniforme, el término V_{ext} no depende ni de x ni de t y puede considerarse una constante para los diferentes experimentos. Recordamos entonces que los potenciales solo tienen sentido en cuanto a sus *diferencias*. Es decir, no importa tanto el valor de $V(x, t)$ si no la diferencia de potencial entre dos puntos x e y , por ejemplo, que anotamos ΔV en las figuras 2-4. Pero entonces

$$\Delta V_m = V_m(x) - V_m(y) = (V(x, t) - V_{ext}) - (V(y, t) - V_{ext}) = V(x, t) - V(y, t) = \Delta V \quad (5)$$

con lo que **los resultados de la teoría se siguen aplicando**.

Podría ser, sin embargo, que las ecuaciones diferenciales sufrieran algún cambio al pensar en potenciales transmembrana. Sin embargo, en general, si en vez de medir V medimos ΔV usando un punto fijo arbitrario O de referencia con su potencial V_O fijo correspondiente, tenemos

$$\frac{\partial \Delta V}{\partial t} = \frac{\partial (V - V_O)}{\partial t} = \frac{\partial V}{\partial t} - \frac{\partial V_O}{\partial t} = \frac{\partial V}{\partial t} - 0 = \frac{\partial V}{\partial t} \quad (6)$$

(e igual derivando en x , pues V_O es constante), **las mismas ecuaciones se siguen aplicando**.

1.2 Soluciones a la Ecuación del Cable

Cómo quizás el lector debería recordar, $\frac{\partial V}{\partial t}$ (o bien $\frac{\partial V}{\partial t}(x, t)$, aunque lo abreviamos por conveniencia) es la *derivada* de $V(x, t)$ en el *tiempo*, y $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ es la *segunda derivada* de

6 Ver Anexo

$V(x, t)$ a lo largo del cable, lo que hace de esta ecuación una **ecuación diferencial parcial** (de segundo orden).

En particular, esta no es una ecuación fácil de resolver. Las soluciones de esta ecuación diferencial son funciones $V(x, t)$ que nos dicen como varía el voltaje a lo largo de un cable a medida que transcurre del tiempo *dadas ciertas condiciones iniciales*. El hecho de que existan soluciones a esta ecuación, así como la forma general de las mismas, se escapa totalmente del alcance del curso, por lo que no entraremos en ello. Vale la pena, sin embargo, ver un par de soluciones para casos particulares, que permiten entender un poco los casos generales, y otro poco el significado físico de λ y τ :

- (a) ¿Qué pasa si ΔV no varía a lo largo del cable? Esto podría ser una buena aproximación si el cable fuese muy corto⁷, o si se pudiese forzar a todo el cable a estar al mismo valor del potencial eléctrico de alguna forma⁸. En este caso $\frac{\partial V}{\partial x} = 0$ en todo lugar dentro del cable (es decir, para todo x), y por lo tanto también pasa que $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = 0$, con lo que nuestra ecuación se reduce a

$$\tau \frac{\partial V}{\partial t} = -V(x, t) \quad (7)$$

o, ya que la única variable presente es t , podemos reescribirla como

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V(t)$$

esta ecuación es de variables separables, y por tanto *si* se puede resolver fácilmente despejando y haciendo un cambio de variables como:

$$\int_{V(0)}^{V(t)} \frac{dV}{V} = \int_0^t -\frac{dt}{\tau} \quad (8)$$

que, definiendo $V_0 = V(0)$, tiene solución

$$V(t) = V_0 e^{-t/\tau} \quad (9)$$

donde se ve que la variable de interés no es tanto t , si no más bien la fracción t/τ , es decir, importa cuán grande es t *con respecto a* τ . En este caso la función $V(t)$ tiene una gráfica con forma decreciente en forma exponencial (Fig. 5)

Se observa que, a lo largo de todo el cable, el potencial eléctrico irá disminuyendo en el tiempo hasta acercarse a 0. En el tiempo $t = \tau$, tenemos que $V(\tau) = V_0 e^{-1} \approx 0.37V_0$, es decir que, una vez pasado un tiempo característico τ , el potencial eléctrico de todos los puntos es casi un 37% de lo que era originalmente (es decir, se perdió un 63% del potencial inicial). Por lo tanto, podemos pensar que la constante de tiempo τ nos da una *medida de que tan rápido se pierde el potencial eléctrico en el cable*. Si τ es grande, deberá pasar mucho tiempo para que se pierda el 63% del potencial, y si es muy chico, esta cantidad se perderá en

⁷ Como hacemos en el caso del análogo eléctrico para células no excitables, que se describe más adelante.

⁸ Esto se puede hacer experimentalmente en axones usando, por ejemplo, la técnica de *Space Clamp*, que se describe en la próxima sección

poco tiempo. Además, si pensamos que en realidad no importa si $t = 1s$, $t = 5s$, etc., si no que importa si $t = \tau$, $t = 5\tau$, etc., podemos decir que τ es algo así como una *unidad de tiempo intrínseca* al sistema.

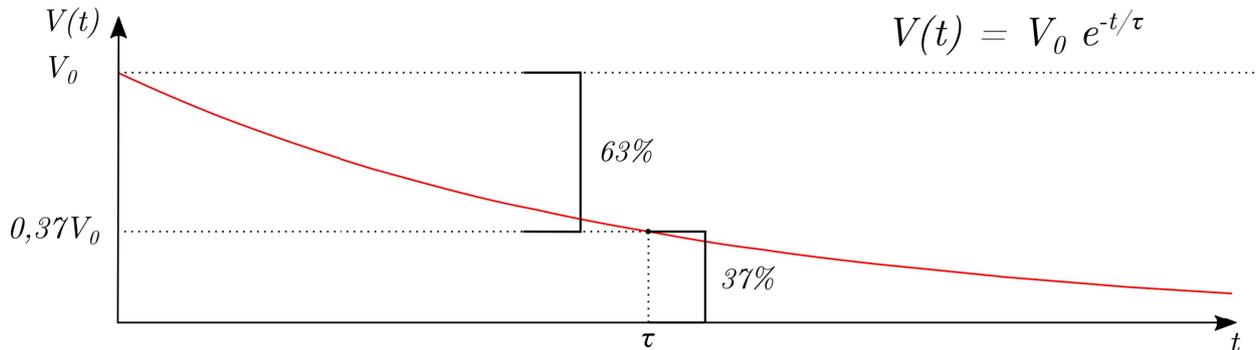


Figura 5 Esquema del gráfico de la solución $V(t)$ de la Ecuación del Cable suponiendo que el potencial eléctrico no varía a lo largo del cable. Comparar con cómo sería el gráfico de $V(x)$ bajo la suposición de estado estacionario (sección (b); Ecuación 14)

(b) ¿Qué pasa si ΔV no varía a lo largo del tiempo? De un cable en esta situación decimos que se encuentra en “Estado Estacionario”, un estado *parecido* al equilibrio, pero que puede darse con gasto de energía (por ejemplo si inyectamos una corriente a lo largo del mismo, requiriendo algún tipo de batería o enchufe). Existen técnicas experimentales (eg: *Voltage Clamp*) que permiten lograr este efecto al trabajar con células.

De ser así el caso, tenemos $\frac{\partial V}{\partial t} = 0$ con lo que la Ecuación del Cable se reduce a

$$-\lambda^2 \frac{d^2 V}{dx^2} + V(x) = 0 \quad (10)$$

que puede escribirse como

$$\frac{d^2 V}{dx^2} - \frac{1}{\lambda^2} V(x) = 0 \quad (11)$$

que es una ecuación diferencial de segundo orden. En particular, es una ecuación diferencial *lineal homogénea con coeficientes constantes* de segundo orden, que son las que tienen la forma

$$y'' + ay' + by = 0 \quad (12)$$

donde a y b son constantes, y' , y'' son la primera y segunda derivada de y con respecto a una cierta variable, respectivamente. Las ecuaciones de esta forma se resuelven según las raíces del polinomio $x^2 + ax + b$. En este caso, como las raíces son $\pm 1/\lambda$, las soluciones son de la forma

$$V(x) = Ae^{x/\lambda} + Be^{-x/\lambda} \quad (13)$$

donde A y B son constantes. Vemos que en ambos términos la variable x aparece normalizada por la constante λ , ¡de la misma forma que pasaba con t y τ ! Como la forma es igual, el mismo razonamiento matemático se aplica: la variable de interés pasa a ser la cantidad adimensional x/λ , y λ nos da una *longitud característica del sistema*. Una solución posible consiste en tomar, $A = 0$ con lo que

$$V(x) = V_0 e^{-x/\lambda} \quad (14)$$

que tiene exactamente la misma forma que la ecuación (8), aunque esta hace referencia al espacio (recordar que simplificamos las variables) y la otra al tiempo. El mismo razonamiento se aplica: si $x = \lambda$, el potencial eléctrico disminuye a un 37% de su valor en el origen (Fig. 5). Para situaciones más generales el análisis es un poco más complejo (ver Ejercicio 2) pero es siempre cierto que λ nos da una medida de la distancia que debemos recorrer a lo largo del cable para apreciar cambios en V . *Si λ es chica, estos cambios serán pronunciados y si es grande, el potencial será más uniforme (en particular, si λ fuera cercano al infinito, V sería constante a lo largo de todo el cable).*

Ejercicio 2: Responder sobre las soluciones a la ecuación del cable en estado estacionario (Ec. 12): ¿Cómo es el límite de $V(x)$ a medida que x tiende a infinito en el caso general? ¿Sabemos algo sobre A y B si el potencial eléctrico tiende a 0 en el infinito? ¿Es suficiente saber el valor del potencial en dos puntos del cable para determinar A y B ? ¿Cómo son las fórmulas para estas constantes en función de los valores del potencial en los extremos de nuestro cable?

Quien lea con interés quizás note que en (Ec. 12) hay 2 incógnitas y que las dos condiciones en los extremos ($V(0) = V_0$ y $V(L) = V_L$) constituyen dos ecuaciones.

El potencial eléctrico varía entonces tanto en el tiempo como en el espacio en un cable (parcialmente) eléctricamente aislado. Si uno fuese a diseñar un cable: ¿cómo haría para lograr buenas transmisiones? Miremos particularmente el problema de querer aumentar la velocidad de transmisión de señales. A partir de nuestra *longitud característica* y nuestro *tiempo característico* podemos obtener una *velocidad característica* que de alguna forma nos servirá para comparar las velocidades con las que los cambios en el potencial eléctrico se propaguen por el cable. Si denominamos vp a esta “velocidad característica de propagación” podemos definirla como

$$vp = \frac{\lambda}{\tau} \quad (15)$$

Ahora pensemos lo siguiente: Dijimos más arriba que un sistema de transmisión de señales como el Sistema Nervioso debe ser rápido. Si uno pudiese elegir los tamaños y los materiales ¿Cómo diseñaría un cable que tuviese la mayor velocidad de propagación posible? Para poder responder esto es bueno escribir vp en términos de propiedades fundamentales de los materiales, es decir, propiedades que dependan solo de la composición y estructura interna de los materiales en cuestión, y no de su geometría. Por un lado, la propiedad del conductor que nos interesa en este caso es la resistividad (ρ_i)⁹ que para un cable se relaciona con la resistencia total del conductor (R^{int}) y con la longitudinal interna (o resistencia por unidad de longitud, R_i) mediante la fórmula

$$\rho_i = \frac{R^{int} \cdot A}{L} = R_i \cdot A = R_i \cdot \pi a^2 \quad (16)$$

9 El inverso de la *conductividad*, que es lo que medimos en el Laboratorio de Difusión en el curso práctico.

donde L es el largo del cable y A es el área de corte del cable, en este caso un disco de radio a . Notar que ρ_i está expresada en $\Omega \cdot m$.

Por otro lado, las propiedades del aislante dependen más bien del *área* del mismo¹⁰. Esto equivale básicamente a pensar en el aislante como una superficie con muy poco grosor, y tiene sentido si pensamos que la corriente radial sale a través de “parches” de área pequeña, cada uno conteniendo elementos capacitivos y resistivos (ver sección aumentada en la Fig. 4). Como se observó, C_m y R_m se encuentran normalizados por el largo del cable, por lo tanto para normalizarlos por el área debemos aplicar el mismo razonamiento pero tomar en cuenta toda el área A_m del aislante, que suponemos un cilindro hueco de radio a y largo L . Observar que podemos usar el mismo razonamiento que antes porque *todos los componentes del aislante* están en paralelo, sin importar en qué dirección nos movamos (ya sea a lo largo del eje x o no). Por lo tanto se tiene que

$$c_m = \frac{C}{A_m} = \frac{C}{2\pi a L} = \frac{C_m}{2\pi a} \quad (17)$$

$$r_m = R \cdot A_m = R \cdot 2\pi a L = R_m \cdot 2\pi a \quad (18)$$

Ahora si, podemos reescribir τ y λ en función de estas propiedades fundamentales, obteniendo:

$$\tau = r_m \cdot c_m \quad \text{y} \quad \lambda = \sqrt{\frac{r_m \cdot a}{2 \cdot \rho_i}} \quad (19)$$

o finalmente

$$vp = \frac{1}{c_m} \sqrt{\frac{a}{2 \cdot r_m \cdot \rho_i}} \quad (20)$$

Para maximizar la velocidad de propagación podemos entonces elegir un material conductor con baja resistividad, aumentar el radio de nuestro cable, o elegir un aislante que tenga una baja capacitancia (lo cual puede lograrse aumentando el grosor del aislante, si se piensa en la cara externa e interna como dos placas conductoras paralelas) o *baja resistencia normalizada por unidad de área* (equivalentemente, que tenga alta conductancia por unidad de área).

1.3 Las limitaciones de la Vida

Todo este razonamiento sirve para pensar en un caso ideal: ¿Cómo sería el sistema nervioso si estuviese formado por cables y no tuviese más limitaciones que las leyes de la Física? Hasta ahora no hemos entrado mucho en la realidad biológica pero sabiendo que los axones son esencialmente cables (desde un punto de vista geométrico) y que la Vida (pensándolo como: los seres vivos, el proceso evolutivo, los fenómenos biológicos, etc.) *debe obedecer las leyes de la Física*, un análisis físico de la situación nos ofrece una cierta perspectiva sobre el tema.

Pero la Selección Natural *sólo puede actuar sobre lo que ya existe*. El Sistema Nervioso surge en el desarrollo de la Evolución una vez que los seres vivos ya están

10 Estrictamente la capacitancia entre dos placas paralelas depende de la distancia entre ellas, un hecho que mencionaremos más adelante pero que por ahora podemos ignorar.

formados por células, con sus correspondientes propiedades eléctricas, y aunque ciertos cambios podrían ocurrir, muchas de las estructuras involucradas dependen de muchos otros procesos que deben coexistir exitosamente para mantener al animal vivo. Como ejemplo, células de todos los tipos mantienen una diferencia de potencial eléctrico a través de su membrana, lo cual precede con creces la aparición de los axones, el potencial de acción, e incluso la pluricelularidad. Las propiedades eléctricas seleccionadas para esto no tendrían por qué ser las ideales para la transmisión de señales eléctricas a larga distancia, y de hecho *no lo son*.

Por lo tanto, la respuesta dada en la sección anterior sobre cómo maximizar la velocidad de conducción **no es satisfactoria**. *No podemos cambiar los materiales a gusto*: los animales están (casi invariablemente) “hechos de carne”¹¹ y eso impone serias limitaciones a la hora de buscar una solución.

El Sistema Nervioso (en las diferentes formas en las que de hecho se manifiesta en los animales) es, entonces, una especie de solución alcanzada por la Selección Natural frente al problema de generar un sistema que transmita señales eléctricas a alta velocidad *solamente usando componentes celulares como materiales*. Es decir, es un intento de solucionar un problema físico o ingenieril bajo ciertas condiciones biológicas inescapables. Esto contrasta aparentemente con otros temas del curso, como por ejemplo la existencia del sistema circulatorio, que podríamos pensar como una solución al problema de distribuir oxígeno a todas las células del cuerpo en un organismo pluricelular (un problema biológico) bajo las restricciones de la relación superficie/volumen y el movimiento browniano (condiciones físicas y geométricas). A pesar de que podamos pensarlas de forma diferente, al fin y al cabo ambos son productos de la Evolución y de la Naturaleza, con todas sus leyes actuando de forma indistinta. La Biofísica como disciplina (por dispersa que sea), sin embargo, se beneficia inmensamente de este tipo de perspectivas, y en gran medida se trata sobre ellas¹².

Veamos como son algunas de las soluciones que la Evolución ha “encontrado”:

- (1) En los vertebrados la aparición de la vaina de mielina formada por las células de Schwann equivale a la obtención de un nuevo material aislante de alta calidad que podemos usar *junto con el aislante antes disponible* para modificar fundamentalmente la cantidad c_m . Al ser una capa gruesa de un material aislante, se vuelve más difícil que la misma diferencia de potencial afecte en gran medida a que las cargas a ambos lados de la misma se acumulen, lo que matemáticamente podemos interpretar como una bajada de c_m . Cabe mencionar, sin embargo, que este “nuevo material” es biológico y esencialmente consiste en enrollar una membrana celular muchas veces alrededor del axón, así que no hay nada nuevo bajo el Sol.

Esto permite que los axones de las neuronas de vertebrados puedan transmitir señales rápidamente y a largas distancias manteniéndose finos. Vale la pena observar que esta estrategia es particularmente buena porque $vp \propto c_m^{-1}$, por lo que

11 Obviamente no me refiero a tejido muscular, si no a tejido biológico en general: fosfolípidos, proteínas, etc. Dicho eso las fibras musculares *son* células excitables, capaces de convertir señales eléctricas en fuerzas mecánicas, así que la frase no está tan mal.

12 Opinión personal, por supuesto.

disminuir c_m rápidamente genera grandes aumentos en v_p . Por otro lado, este cambio requiere cambios en las propiedades del Potencial de Acción que no discutiremos (Conducción Saltatoria).

- (2) En los invertebrados no existe la vaina de mielina, pero existen requerimientos similares de axones que permitan enviar señales rápido a largas distancias, por lo que la solución debe ir por otro lado. En este caso se logra disminuir v_p aumentando el radio del axón. Esta es una estrategia un poco menos eficiente que la anterior si observamos que $v_p \propto \sqrt{a}$, con lo que requerimos un radio 4 veces mayor para que v_p aumente al doble, pero evidentemente resulta viable para animales pequeños.

Como ejemplo clásico, muchas especies de calamar poseen un axón de gran tamaño (llamado el "axón gigante") que recorre casi todo el manto. En el caso de *Loligo vulgaris*, la especie sobre la cual trabajaron Hodgkin y Huxley, se alcanzan valores de $L \approx 20cm$ y $a \approx 0.5mm$. Es claro sin embargo que esta estrategia no puede escalar proporcionalmente con el animal, pues resultaría en células físicamente imposibles en un calamar gigante, por ejemplo¹³.

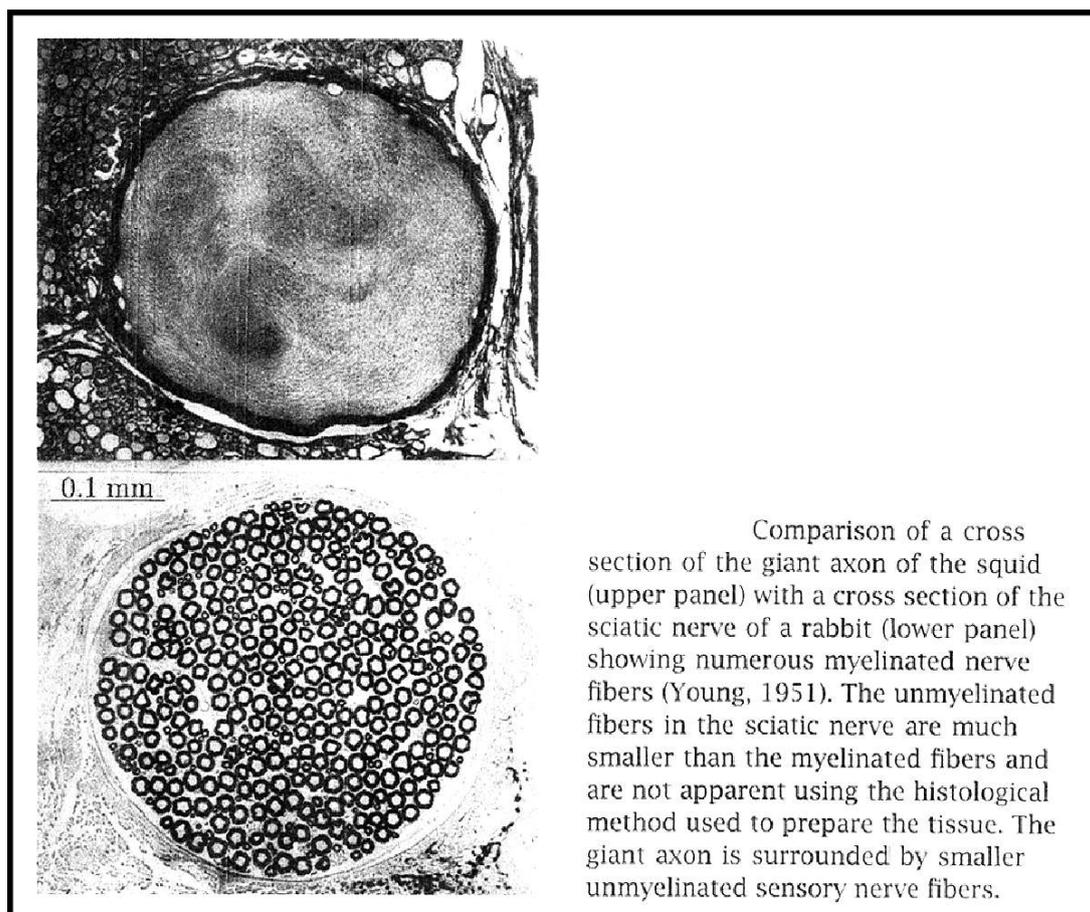


Figura 6: Comparación de un corte transversal del axón gigante de un calamar (Arriba) con respecto a un corte del nervio sciático del conejo (Abajo). La escala es la misma en ambas figuras, lo que permite apreciar las grandes diferencias estructurales que conllevan estos Sistemas Nerviosos capaces de enviar señales a altas velocidades.

13 De este modo, y quizás para generar más confusión, el calamar gigante no tiene axón gigante.

En la Figura 6 se puede ver una notable comparación visual de ambas estrategias. De estos hechos puede reflexionarse mucho, como que efectivamente la selección natural parece explorar distintas posibilidades dentro de lo permitido por la Física y la Biología, pudiendo llegar a más de una solución. Las situaciones observadas en la Fig. 6 no son equivalentes sin embargo: aunque ambos tipos de Sistema Nervioso permiten lograr valores muy altos de velocidad de propagación dentro de las restricciones biológicas, uno resulta mucho más vulnerable que el otro, pues un haz compuesto por muchos axones resiste mucho mejor el daño que un solo cable. Cualquier daño (físico por ejemplo, como un corte, un golpe o una mordida) puede inutilizar una gran parte del calamar, pues depende de una sola fibra. En el caso del haz de axones del conejo debería ocurrir un daño grande, capaz de afectar a todas las neuronas del corte, para generar un efecto similar. Más adelante en el curso se habla de las propiedades de los sistemas complejos, así como de su resistencia al daño, permitiendo formalizar un poco estas nociones.

1.4 Resumen

El Sistema Nervioso, en sus múltiples formas, puede verse como una respuesta al problema de transmitir señales eléctricas a diferentes partes del cuerpo lo más rápido posible. Este problema físico debe ser resuelto usando materiales biológicos poco ideales, así como ciertas estructuras celulares preexistentes y relacionadas a otras funciones importantes.

Para entender este problema, y sabiendo que las señales de este sistema son de naturaleza eléctrica y transmitidas a través de axones (esencialmente largos tubos celulares) es bueno hacer uso de la Teoría del Cable, que permite analizar las propiedades eléctricas de un cable en el tiempo y el espacio. De esta teoría surge la Ecuación del Cable, que incluye constantes λ y τ que dan una medida de la longitud y el tiempo intrínseca al sistema, respectivamente. A partir de ellas podemos obtener vp , una especie de medida intrínseca de la velocidad con la que se propagarán señales por este cable, lo cual nos permite pensar en qué características ha de tener “el mejor cable”.

Utilizando esta perspectiva podemos analizar algunas de las distintas estrategias encontradas en los axones de los animales y darles sentido en un contexto biofísico, pudiendo pensar qué parámetros hacen y han hecho la diferencia en la evolución de las distintas formas que toma el Sistema Nervioso.

2 Dificultades Experimentales

En el anterior capítulo construimos una descripción matemática de una célula con forma cilíndrica suponiendo la ausencia de una corriente externa (es decir, impuesta experimentalmente sobre la célula desde el exterior, a diferencia de las corrientes internas que circularían dentro de la misma). Pero, si no hay estímulo eléctrico externo ¿por qué saldría la célula de su estado de reposo?¹⁴ Es claro que si nos interesa enviar señales van a tener que existir estímulos externos a la célula transmisora, provenientes de otras células o incluso de afuera del organismo (eg: luz, sonido)¹⁵.

Para entender el modo en el que el Sistema Nervioso transmite señales debemos, por lo tanto, observar experimentalmente la respuesta de los diferentes tipos celulares frente a diferentes estímulos, y tratar de obtener una descripción teórica (matemática, en lo posible) de las mismas. Es importante señalar que existen básicamente dos tipos de células: aquellas que tienen “un solo tipo de respuesta” frente a estímulos, cualitativamente hablando, y aquellas que no. Llamaremos *excitabilidad* a la propiedad de este último grupo de experimentar por lo menos dos tipos de respuestas cualitativamente distintas frente a estímulos eléctricos. La cantidad que observaremos a la hora de cuantificar una respuesta será el “potencial transmembrana”, que definimos en un punto de la membrana como $V_m = V_{int} - V_{ext}$, es decir la diferencia de potencial eléctrico que existe entre el lado interno y externo de la membrana en ese punto.

Comenzaremos nuestra descripción de las diferentes respuestas celulares frente a estímulos eléctricos hablando sobre las *células no-excitables*, grupo que comprende a la mayor parte de las células animales y cuya respuesta puede ser descrita adecuadamente haciendo una analogía con un circuito RC simple, es decir, usando un *análogo eléctrico*. Aunque cualquier cambio en el potencial transmembrana generado por un estímulo aplicado en un punto de la célula debe propagarse en el espacio, para esta descripción supondremos que la célula es suficientemente pequeña tal que podemos asumir que V_m no depende del punto de la membrana.

Continuaremos con una descripción de la respuesta excitatoria que nos interesará principalmente: el potencial de acción (PA). De interés especial serán aquellos que ocurren en los axones de las neuronas, donde deja de ser razonable la aproximación utilizada para células no-excitables. Una descripción de los experimentos realizados por Hodgkin y Huxley en el axón gigante de calamar (cuyas características geométricas ya hemos discutido) así como sus resultados principales resulta utilísima y necesaria para la comprensión del modelo que lleva su nombre, y que constituye el resultado final al que queremos llegar. Quien lea este capítulo debería ir considerando qué nos van diciendo los diferentes resultados a medida que son presentados, y chequear que sean consistentes con las afirmaciones sobre los mismos cuando el texto las proponga, y más aún cuando

14 No entraremos aquí en el hecho de que existe un estado de reposo en el que la célula mantiene aproximadamente constante la diferencia de potencial eléctrico a través de su membrana, ni los mecanismos por los cuales logra esto. Aunque son temas importantes para el curso, basta con asumirlos para *este tema*.

15 Estas señales no son corrientes eléctricas *en sí*, pero sólo son detectadas por ciertas células sensoriales especializadas que, a su vez, las convierten en señales eléctricas, por lo que solamente esas células escapan al análisis que realizaremos, en principio.

se plantee el análogo eléctrico final y las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley en el siguiente capítulo.

Convenciones de palabras y signos

Antes de empezar esta discusión se vuelve imprescindible dejar bien definidas un par de nuestras convenciones. Esto puede llegar a dar confusiones más adelante así que es recomendable volver a este apartado más adelante si es necesario, sobretodo para estudiar el análogo eléctrico.

Primero que nada, decimos que **la membrana se despolariza cuando V_m se vuelve más positivo** a raíz de algún cambio introducido. Por otro lado, decimos que **la membrana se hiperpolariza si V_m se vuelve más negativo**. En general ocurre que, en reposo, V_m (que llamamos V_{rest}) es negativo, es decir, que el interior celular es más electronegativo que el exterior, o, dicho de otra forma, que si pusiéramos una carga positiva de prueba, tendería a entrar (porque las cargas positivas se mueven de mayor a menor potencial). De ahí que cuando V_m se hace más negativo (y se aleja del 0mV) decimos que se hiperpolariza, y que en caso contrario se despolariza¹⁶.

Debemos además elegir un sentido (saliente o entrante a través de la membrana) que definiremos como positivo para nuestras corrientes. Definiremos como corrientes positivas a los **flujos salientes de cargas positivas** (como suele ser el caso del flujo pasivo del ion Na^+ en condiciones fisiológicas). Esto quiere decir que también es positivo un **flujo entrante de cargas negativas** (como suele pasar con el flujo pasivo del ion Cl^- en condiciones fisiológicas).

Una corriente total positiva a través de la membrana (inyectada desde el exterior por un experimentador, por ejemplo) moverá cargas positivas desde el interior hacia el exterior celular, lo que conllevará una acumulación de cargas positivas sobre la superficie interna de la membrana, y una correspondiente acumulación de cargas negativas sobre la superficie externa de la misma. Siendo que las cargas positivas tienden a moverse de mayor a menor potencial, es claro que esta acumulación de cargas a ambos lados de la bicapa lipídica lleva a una elevación del potencial eléctrico de la cara interna. Es lo mismo decir que **las corrientes totales positivas despolarizan la membrana**.¹⁷

En resumen

$$\begin{aligned}\Delta V_m > 0 &\implies \text{Despolarización} \\ \Delta V_m < 0 &\implies \text{Hiperpolarización} \\ I > 0 &\implies \text{Corriente saliente}\end{aligned}\tag{21}$$

16 (Lea este pie de página bajo su propio riesgo) Sin embargo, puede pasar que una célula se despolarice hasta alcanzar valores muy altos, por ejemplo $-V_{rest}$, en cuyo caso el lenguaje coloquial nos diría que cambió de polaridad, pero sigue *igual de polarizado que antes*. Haríamos bien en tomar estas palabras como definiciones y nada más, y así ahorrarnos dolores de cabeza.

17 Quien se preocupe mucho por este tipo de cosas advertirá que seguramente estén también saliendo iones positivos de la célula, por lo que *¡por un lado se van cargas positivas Y se hace más electropositivo el interior!* Esto no es ninguna contradicción y puede entenderse claramente con el análogo eléctrico, como esta planteado en el ejercicio 4, más abajo.

2.1 Células no-excitables

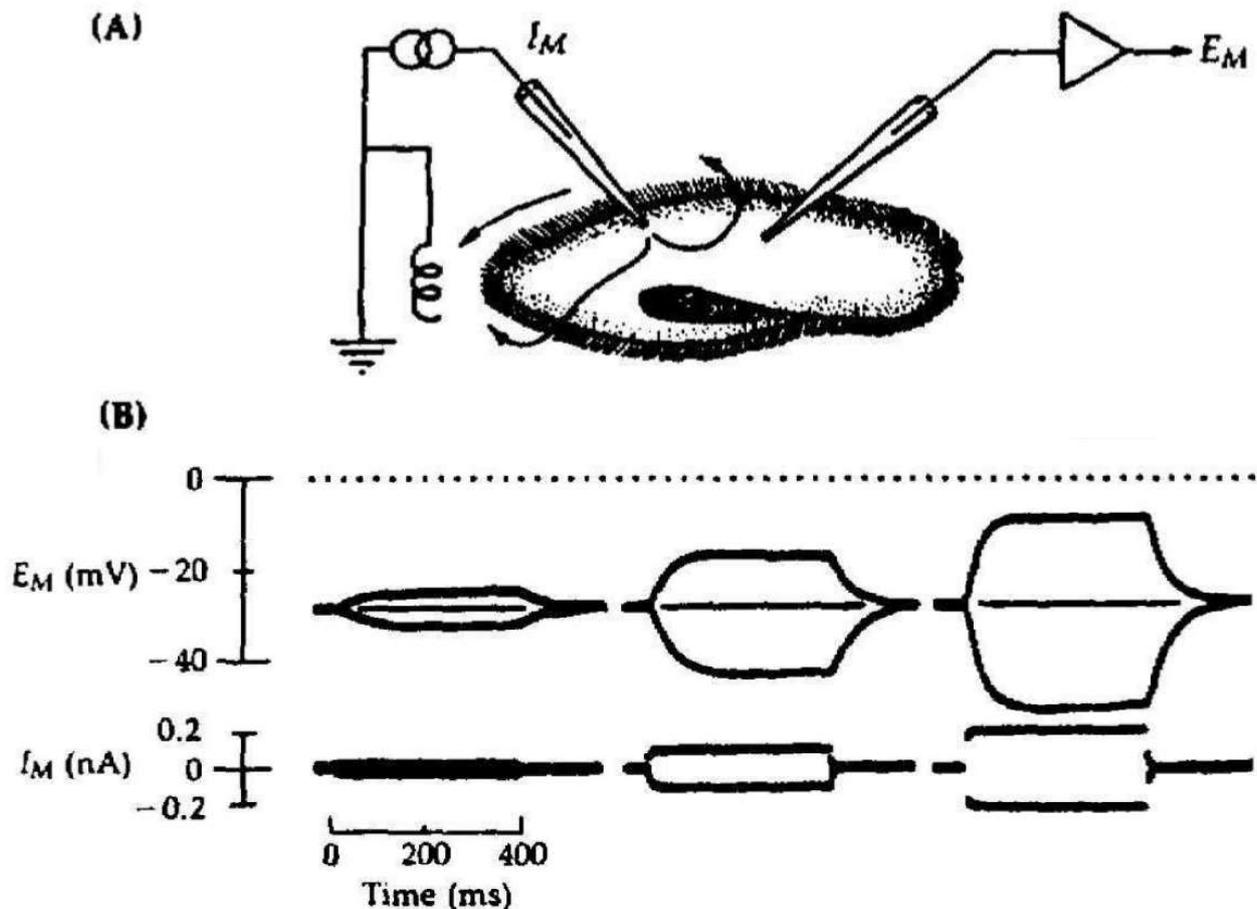


Figura 7: Experimento de estimulación eléctrica a una *Paramecium* sp. (A) Diagrama del dispositivo utilizado para la inyección de corriente y el registro de los cambios en el potencial transmembrana. La célula es perforada por dos electrodos intracelulares (esencialmente pipetas de abertura muy fina, llenas de una solución conductora). Uno de ellos pasa corrientes I_M a través de la membrana hacia un electrodo en el medio externo, mientras que el otro registra los cambios en el potencial transmembrana (aquí E_M) con un amplificador (triángulo). (B) Resultados obtenidos para distintos experimentos. Los gráficos de abajo muestran la corriente inyectada y los de arriba los cambios en el potencial transmembrana como consecuencia. En cada gráfico se muestran dos experimentos usando corrientes de igual intensidad y diferente signo. Adaptado de Hille (1992).

En la Figura 7 se muestra un diagrama de un *setup* experimental para estudios electrofisiológicos celulares típico antes de la invención del *patch clamp* en los años 80¹⁸. También se ilustran resultados típicos de estos experimentos: al aplicar una corriente constante (a lo que llamamos un “pulso rectangular”) positiva, ocurre una despolarización gradual desde el potencial de reposo V_{rest} hasta que V_m alcanza un cierto valor estable, en el que permanece hasta que termina el pulso de corriente, con lo que nuevamente existe un cambio gradual (aunque aquí ocurre una especie de quiebre, en el sentido de que el gráfico presenta un claro ángulo en vez de una curva suave) hasta volver al valor inicial. *Grosso modo* parece ocurrir lo mismo, pero con signo contrario, cuando se inyecta una corriente negativa. Además, claramente se puede observar que, aunque el valor máximo al que llega V_m va aumentando con la intensidad de la corriente, la respuesta es

18 Técnica experimental en la que no entraremos.

siempre *cualitativamente similar*. Es por esto que decimos que este tipo de células muestran un solo tipo de respuesta frente a los estímulos eléctricos.

A la respuesta que presentan las células no-excitables la llamaremos **Electrotono** o **Respuesta Electrotónica**. Esta respuesta se caracteriza por tener una forma característica, pero cuya amplitud, signo y duración dependen (en forma continua) de la intensidad, signo y duración del estímulo. Además, los cambios en V_m se propagan y van decayendo en el espacio (aunque no lo consideremos ahora, esto tiene que ver con la constante λ del capítulo anterior). Veremos más adelante que las neuronas **también presentan electrotono**, pero además poseen otra respuesta de características notablemente diferentes a la electrotónica, que llamaremos **Potencial de Acción**.

2.1.1 El Análogo Eléctrico

¿Qué ecuaciones pueden usarse para describir esta respuesta? Fue en la década de 1930 que Kenneth Cole comprobó que este comportamiento es muy similar al de un circuito sencillo, formado por dos ramas en paralelo: una que tiene un capacitor, y la otra que tiene una batería y una resistencia puestas en serie (Fig. 8A). El lector atento notará que *ya usamos este análogo* cuando hablamos de la Teoría del Cable¹⁹, aunque de forma implícita: dijimos que podíamos modelar la cubierta aislante del cable mediante un circuito de esta forma (sin la batería, que tiene una función auxiliar, más que nada) y luego hicimos una analogía entre esa cubierta y la membrana celular.

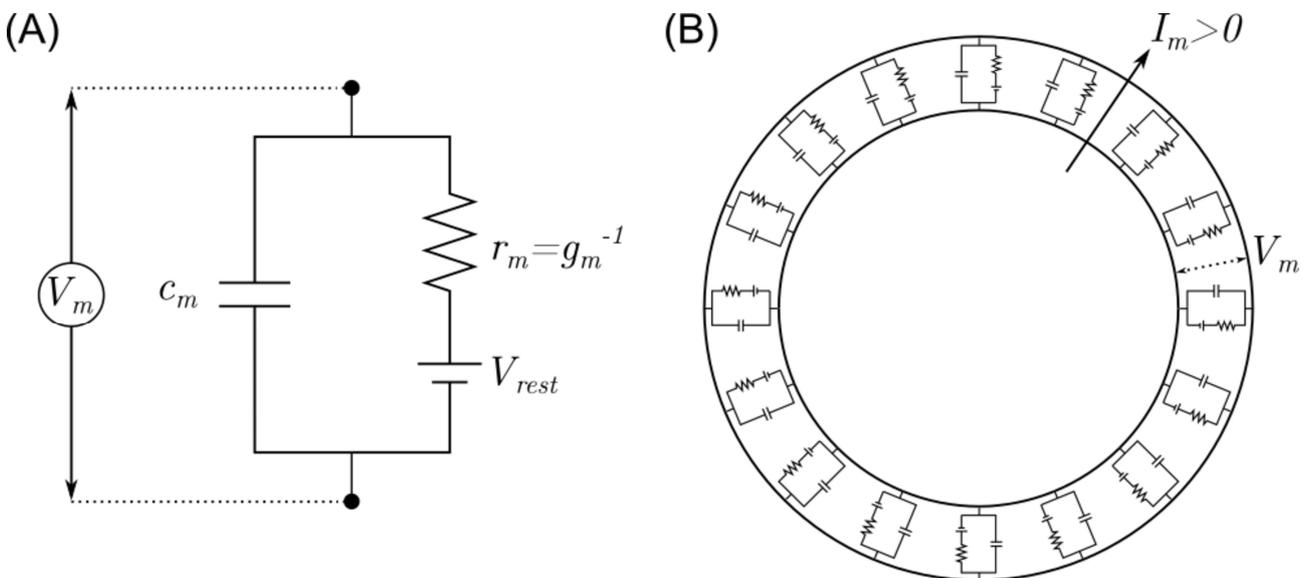


Figura 8: El Análogo Eléctrico para una célula no excitable. **(A)** Diagrama del Análogo eléctrico para un parche de membrana, o bien, para una célula entera si asumimos que no ocurre propagación de V_m dentro de la misma. c_m : capacitancia específica de membrana (típicamente $1 \mu F/cm^2$ en células animales); r_m : resistencia específica de membrana (de gran variación, entre 10 y $10^6 \Omega \cdot cm^2$); g_m : conductancia específica de membrana, inverso de r_m (rango de 10^{-6} a $10^{-1} S/cm^2$); V_{rest} : Potencial transmembrana de la célula en reposo (típicamente negativo, con valores entre -10 y $-100 mV$ en células animales); V_m : potencial transmembrana, medido como la diferencia de potencial entre el lado externo (arriba) e interno (abajo) de la membrana. Observar los extremos "suetos" que muestran que este circuito no está cerrado, puede aplicarse una corriente neta que lo atraviese. **(B)** Esquema mostrando el análogo eléctrico de una sección de una célula completa (si la célula fuese un axón, podemos pensar que está compuesta por muchas de estas apiladas en paralelo). I_m : Corriente total que pasa a través de la membrana, de signo positiva al ser saliente.

19 De hecho, en los artículos de Cole y sus colaboradores (eg.: Cole & Curtis, 1937) se habla de la Teoría del cable directamente, lo que muestra el origen del análogo eléctrico en la Teoría del Cable.

El razonamiento continúa siendo el mismo: Si hay un movimiento neto de iones de un lado de la membrana al otro, puede ser porque hay una carga positiva que se acumula de un lado y una negativa del otro (es decir, se mueven iones positivos *hacia* la membrana desde un lado y se *alejan* del otro) porque no pueden atravesar la membrana o bien porque las cargas *de hecho* atraviesan la membrana²⁰. Un **capacitor** es un elemento de un circuito eléctrico típicamente formado por dos placas conductoras separadas por un material que las cargas no pueden atravesar (un aislante), mientras que una **resistencia** representa cualquier elemento por el cual *pasan cargas*, pero con alguna cierta dificultad (resistencia) asociada. De esta forma, poner estos componentes en paralelo parecería formar un buen candidato para representar la corriente que pasa a través de la membrana. Hay que tener cuidado con una observación: **no tendrían por qué serlo** en el sentido clásico de la ingeniería eléctrica, pues podría ser que en vez de elementos con propiedades constantes, sus propiedades variaran en función de uno o varios parámetros.

Elementos en serie y en paralelo

Motiva a este apartado el hecho empírico que muestra que, llegado a este punto, la gran mayoría de los estudiantes no suelen tener clara la diferencia conceptual cuando hablamos de componentes en serie y en paralelo. Remediémoslo.

La diferencia radica en que las ramas de un circuito pueden pensarse, verdaderamente y sin mayor complicación, como caminos por donde van la corriente. Los elementos son puntos o zonas especiales que se encuentran a lo largo de esos caminos²¹. Si una carga se mueve del punto A al B (sin volver a pasar por el punto A), y entre ellos hay dos (o más) caminos paralelos, debe transitar por **exactamente uno de ellos**, pasando **obligatoriamente por todos los elementos con los que se encuentre**. Una excepción: al llegar a un capacitor, una carga no “sigue” por ese camino, si no que se acumula allí, pero convenientemente esto viene acompañado por el movimiento de una carga equivalente del otro lado que si continúa el trayecto.

Siguiendo este razonamiento, en un circuito RC simple las cargas o bien se acumulan a un lado del capacitor, o bien pasan por la resistencia, en su camino de un extremo al otro. Si ambos elementos estuviesen en serie, toda carga que pase por la resistencia debería terminar acumulándose, por ejemplo. En la membrana, por tanto, tiene sentido que ambas ramas sean diferentes, pues los iones que atraviesan la membrana no pueden ser los mismos que quedaron acumulados a un lado de la misma en el pasaje. Además, este razonamiento se aplica a cada parchecito de membrana que estudiemos, con lo que claramente la membrana entera puede ser pensada como muchos de estos circuitos puestos todos en paralelo entre sí (pues la carga que pasa por uno no necesariamente debe pasar por los otros para salir o entrar a la célula)(Fig. 8B). Al estudiar células no excitables en general **realizaremos la aproximación de que toda la membrana presenta el mismo valor de V_m** , con lo que sería correcto pensar a la membrana entera

20 Para quien dude de esta afirmación: si, podrían haber otro tipo de corrientes, aquellas que ocurren *dentro* de la membrana, que también constituyen una corriente. Hablaremos un poco de ellas al final de este texto pero por ahora suponemos, como en la descripción clásica, que solo importan las corrientes que pasan *a través de la membrana*.

21 Haciendo una analogía boba, son peajes en una ruta. Si vas por esa ruta, tenés que pasar por ellos.

como un parche. Como ya se dijo y se volverá a decir en este texto, esta aproximación requiere procedimientos experimentales especiales para poder usarse en el caso de células de gran extensión como las neuronas,

Ejercicio 3: ¿Cómo sería una situación biológica en la que pudiese haber una resistencia en serie con una capacitancia (entre otras cosas, posiblemente)? ¿Eso es algo que ocurra normalmente?²²

Observación

En el momento que se realizaron todos estos estudios no se conocía la existencia de los canales iónicos, y de hecho estaba en duda la existencia o importancia de la membrana plasmática (por ejemplo, si los fenómenos de conducción eléctrica eran “propios de la membrana”, o si los cambios en V_m eran solo consecuencias de algún fenómeno citoplasmático). Por lo tanto, aunque este análogo puede fácilmente asociarse con estructuras que conocemos (el capacitor con la bicapa lipídica, por la que no suelen poder pasar iones; cualquier resistencia/conductancia con canales iónicos, proteínas por donde pueden pasar ciertos tipos de iones, dependiendo de si están abiertas o no, y cuyas propiedades varían en función de muchas cosas, ni que hablar del tipo celular o la especie en cuestión), es importante pensar que estas observaciones fueron realizadas solamente en base a experimentos electrofisiológicos.

Quien quiera puede leer este texto y reemplazar “resistencia” o “conductancia” por “canales” y “corriente iónica” por “corriente a través de los canales” como guste, y de hecho sería muy útil para entender mejor estos hechos en el contexto moderno de la Biología Celular como la conocemos. Sin embargo, hay también un cierto valor en tratar de *olvidar* esas cosas e intentar seguir los razonamientos empleados en la época, que llevaron a las teorías que hoy conocemos.²³

Por suerte, en general parece ser el caso que la *corriente capacitiva* (la que asociaríamos a un capacitor) se comporta como la que pasa por un capacitor con una capacitancia específica (es decir, la capacitancia por unidad de área de membrana) de aproximadamente $1 \mu F/cm^2$ en las células animales. Lo mismo no pasa en general con la *corriente iónica* (la del movimiento de los iones *a través* de la membrana), pero suele ser una buena aproximación para las células no excitables. Aún entre estas células, la resistencia (o conductancia) específica varía por varios órdenes de magnitud entre diferentes tipos de células.

2.1.2 Ecuaciones del análogo eléctrico para células no excitables

El análogo eléctrico es, entonces, un circuito RC simple con una batería (Fig. 8). Usando las leyes de Kirchoff podemos escribir la siguiente ecuación general

²² Pista: Pensar en la mitocondria.

²³ En la opinión del autor, suele ser el caso que las teorías con el tiempo demuestran ser erróneas o insuficientes, pero los razonamientos y argumentos empleados en su desarrollo continúan siendo de gran interés, aún si es solo para entender como refutarlos.

$$I_m = I_C + I_i \quad (22)$$

Donde I_m , I_C e I_i son la corriente total que atraviesa la membrana, la corriente de la rama capacitiva, y la corriente de la rama resistiva (corriente iónica), respectivamente. Usando las ecuaciones que describen estos componentes (Fig. 1), y tomando en cuenta que la batería está en serie con la resistencia:

$$\begin{aligned} I_C &= c_m \frac{dV_m}{dt} \\ I_i &= g_m (V_m - V_{rest}) \end{aligned} \quad (23)$$

tomando en cuenta que V_m es la diferencia de potencial entre los dos puntos negros en la Fig. 8, que es la misma diferencia que entre las dos bifurcaciones que delimitan ambas ramas. Por lo tanto, como ambas ramas comparten extremos, debe ser igual la diferencia de potencial sin importar por qué rama la midamos. La diferencia a ambos lados del capacitor es simplemente V_m , mientras que para la resistencia la diferencia debe ser $V_m - V_{rest}$, pues debe sumarse con la aportada por la batería. Juntando todo obtenemos:

$$I_m = c_m \frac{dV_m}{dt} + g_m (V_m - V_{rest}) \quad (24)$$

¿Qué pasa en reposo? No debe haber corriente neta a través de la membrana (pues es sabido que las concentraciones de los distintos iones permanecen aproximadamente constantes) y V_m no debe variar en el tiempo, con lo que tanto I_m como I_C se anulan. Se debe cumplir entonces también que $I_i = 0$ (Ec. 21), lo cual implica (Ec. 23) que $V_m = V_{rest}$. La batería es entonces una especie de arreglo matemático que incluimos para que, en reposo, la diferencia de potencial entre los extremos del circuito sea efectivamente V_{rest} .

Puede demostrarse²⁴ sin mayor dificultad a partir de las ecuaciones 21 y 22 que este tipo de circuitos obedecen dos ecuaciones, dependiendo de si se le está aplicando una corriente externa (**Fase de carga**) o no (**Fase de descarga**). Estas ecuaciones describen un comportamiento similar al de la célula real bajo las mismas condiciones (Fig. 7), y de hecho tienen un comportamiento que ya hemos estudiado, pues su forma coincide con una de las soluciones particulares que analizamos para la Ecuación del Cable (Ec. 8).

En la fase de carga se cumple que

$$V_m(t) = V_\infty \left(1 - e^{-t/\tau}\right) + V_{rest} \quad (25)$$

donde V_m crece (o decrece) desde su estado inicial (V_{rest} en $t = 0$) hasta alcanzar un nuevo estado estable ($V_\infty + V_{rest}$ cuando $t \rightarrow +\infty$), recorriendo aproximadamente el 63% de este cambio cuando $t = \tau$ (Fig. 9A). El mismo razonamiento utilizado al hablar de la Teoría del Cable se aplica aquí, y también $\tau = r_m c_m = c_m / g_m$. Llegado a ese punto, si se apaga la corriente, en la fase de descarga se cumple

$$V_m(t) = V_\infty e^{-t/\tau} + V_{rest} \quad (26)$$

que es la solución que ya habíamos visto. Aquí V_m cambia desde $V_\infty + V_{rest}$ (su valor inicial) hasta el valor de reposo final (V_{rest}), habiendo descargado aproximadamente el 63% de esta diferencia (es decir, con un 37% restante de carga) cuando $t = \tau$ (Fig. 9B).

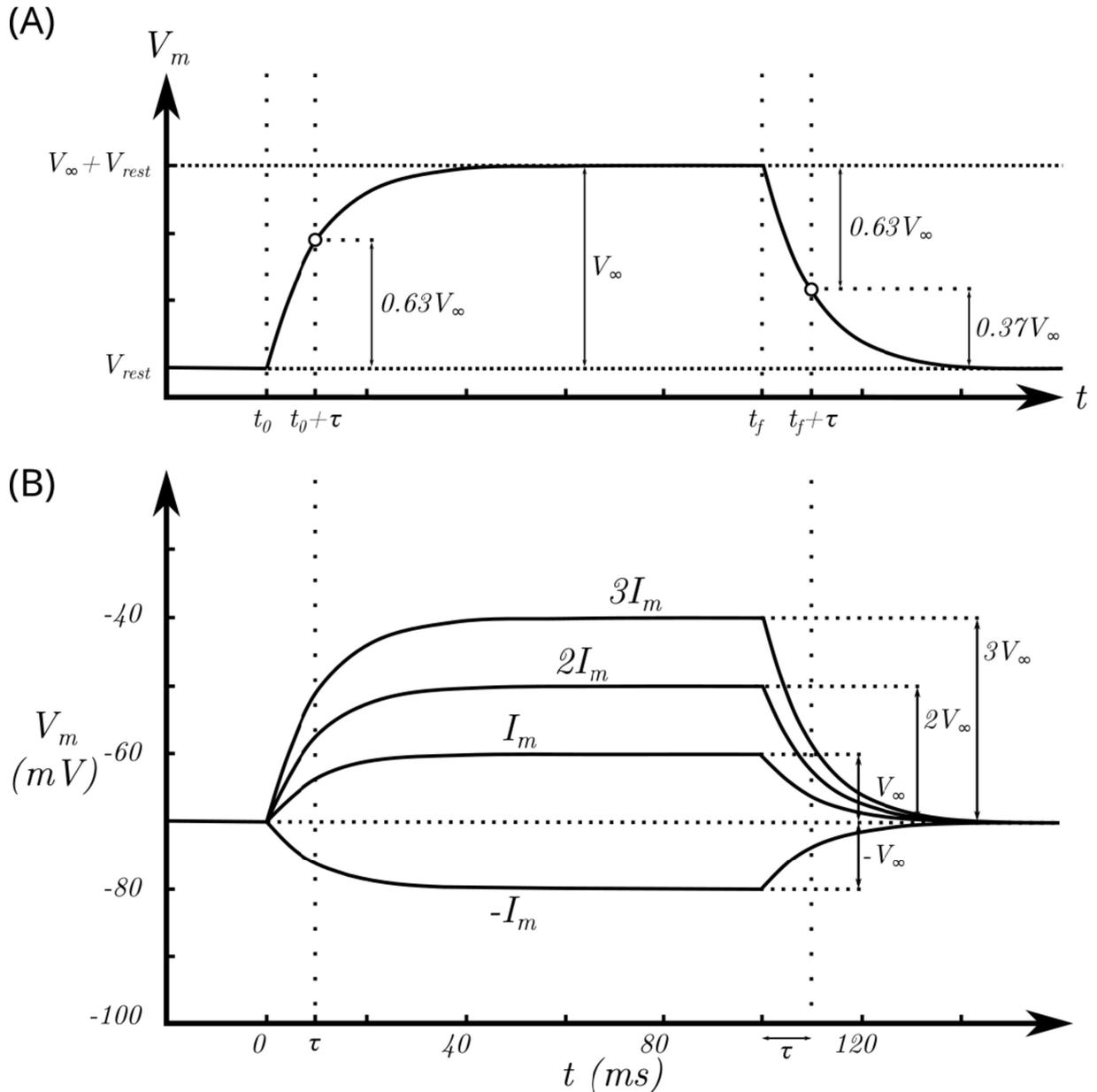


Figura 9: Comportamiento del análogo eléctrico frente a diferentes estímulos. (A) Al inyectar una corriente constante (a partir de t_0), el circuito entra en fase de carga hasta llegar a un nuevo potencial final, ocurriendo un cambio de potencial total V_∞ entre ambos extremos libres del circuito. Pasado un cierto tiempo τ (que depende de los parámetros del sistema) ha ocurrido aproximadamente el 63% de esta carga. Luego, al apagar el estímulo (en t_f), empieza una fase de descarga en la que se vuelve al voltaje inicial, esta vez quedando un 37% de la carga una vez transcurrido un tiempo τ . (B) Diferentes estímulos producen distintas respuestas en el mismo circuito, siendo V_∞ directamente proporcional a la corriente inyectada I_m (Ec. 27). En todos los casos, sin embargo, por tratarse del mismo circuito, la dinámica temporal obedece las mismas reglas, y siempre se cumple que hay un 63% o 37% de carga al pasar τ tiempo luego de iniciado o terminado el estímulo, respectivamente.

Aunque en estas ecuaciones suele plantearse a $V_\infty + V_{rest}$ como un estado final arbitrario, su dependencia con la corriente inyectada es fácil de calcular. Suponiendo una corriente total I_m constante basta observar que, en el límite de $t \rightarrow +\infty$ se llega al nuevo estado estable, por lo que V_m debería tender a dejar de variar en el tiempo, con lo que $I_C \rightarrow 0$ (Ec. 22) y por lo tanto debería cumplirse que

$$I_m \rightarrow g_m[V_m(t \rightarrow \infty) - V_{rest}] = g_m[(V_\infty + V_{rest}) - V_{rest}] = g_m V_\infty \quad (27)$$

o sea

$$\frac{I_m}{g_m} = V_\infty \quad (28)$$

Como g_m es constante y no puede ser negativo tenemos que (1) el signo de la respuesta de la membrana se corresponde con el signo de la corriente inyectada, (2) corrientes de mayor intensidad generan respuestas de mayor amplitud y (3) la dinámica temporal es independiente del estímulo, es decir que el comportamiento siempre se ve “igual”, solo que más o menos estirado en el eje t ²⁵. Estos puntos (ignorando el aspecto espacial) caracterizan a la respuesta electrotónica, con lo que el análogo eléctrico termina efectivamente siendo adecuado para representar el comportamiento de las células no-excitables frente a estímulos eléctricos externos.

Ejercicio 4: Dijimos más arriba que cuando I_m es positiva, la membrana se despolariza. En dicho caso, la corriente es saliente tanto por la rama capacitiva como por la resistiva, lo que quiere decir que hay dos influencias que parecen contradictorias: por un lado se acumulan cargas positivas del lado interno del capacitor (lo cual hace al interior más electropositivo que el exterior) pero por el otro lado, ¡hay un flujo saliente de cargas positivas! Parecerían haber entonces dos procesos contradictorios, uno que hace más positivo el interior que el exterior y otro que saca cargas positivas del interior y las envía al exterior.

Sin embargo cuando $I_m > 0$, **siempre pasa que la membrana se despolariza**. ¿Cómo puede resolverse esta aparente contradicción? Conviene asumir que estamos pensando realmente en el **circuito representado por el análogo eléctrico** con todo lo que ello implica, particularmente que (1) El flujo por el mismo es de electrones (en sentido contrario a la corriente) y (2) Todos los circuitos eléctricos deben estar cerrados.

Ejercicio 5: ¿Cuanto vale I_m durante la fase de descarga? ¿Cómo deben ser I_C e I_i en ese caso? En particular ¿Cómo son sus signos/sentidos? Si $I_m = 0$, ¿es cierto que ningún ion atraviesa la membrana? Por lo tanto, ¿es cierto que I_C e I_i deben anularse? Piense por qué esto *sí debe ocurrir* en reposo.

2.1.3 GHK goes electric

¿Podemos obtener una ecuación para V_{rest} ? Existe una ecuación, llamada la **Ecuación de Potencial de Goldman, Hodgkin y Katz** (o simplemente **GHK**) que dice que, suponiendo que en reposo la corriente neta a través de la membrana es 0, y que los principales flujos que importan para la determinación del valor del potencial transmembrana en reposo son los flujos pasivos²⁶ de Sodio y Potasio (y Cloro, así como otros iones monovalentes, pero no nos resulta interesante eso en esta discusión), se cumple

²⁵ Esto se debe a que la constante de tiempo τ , relativa a la cual se mide el tiempo del experimento, no depende del valor de I_m en estos circuitos.

²⁶ Es decir, aquellos que no requieren gasto de energía. Es decir, que ocurren a favor del gradiente electroquímico, siendo el flujo desde donde haya mayor potencial a donde haya menor.

$$V_{rest} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{Na}[Na^+]_e + P_K[K^+]_e}{P_{Na}[Na^+]_i + P_K[K^+]_i} \right) \quad (29)$$

donde R es la constante universal de los gases; F la constante de Faraday; T la temperatura en grados Kelvin, $\ln()$ el logaritmo neperiano; P_X la permeabilidad de la membrana frente al ion X ; $[X]_e$ y $[X]_i$ la concentración del ion X en el medio extra- e intracelular, respectivamente. Podríamos decir que esta ecuación, que es esencialmente como la versión para dos iones de la Ley de Nernst usada para encontrar el potencial de equilibrio de un ión, es puramente química (o termodinámica, o física) pues solo involucra términos de esa naturaleza. Partiendo de suposiciones similares, sin embargo, podemos obtener una “ecuación eléctrica” (que llamaremos **GHK versión eléctrica**) a partir del análogo eléctrico. Esta ecuación, de hecho, es bastante más sencilla y resulta práctica para nuestra descripción.

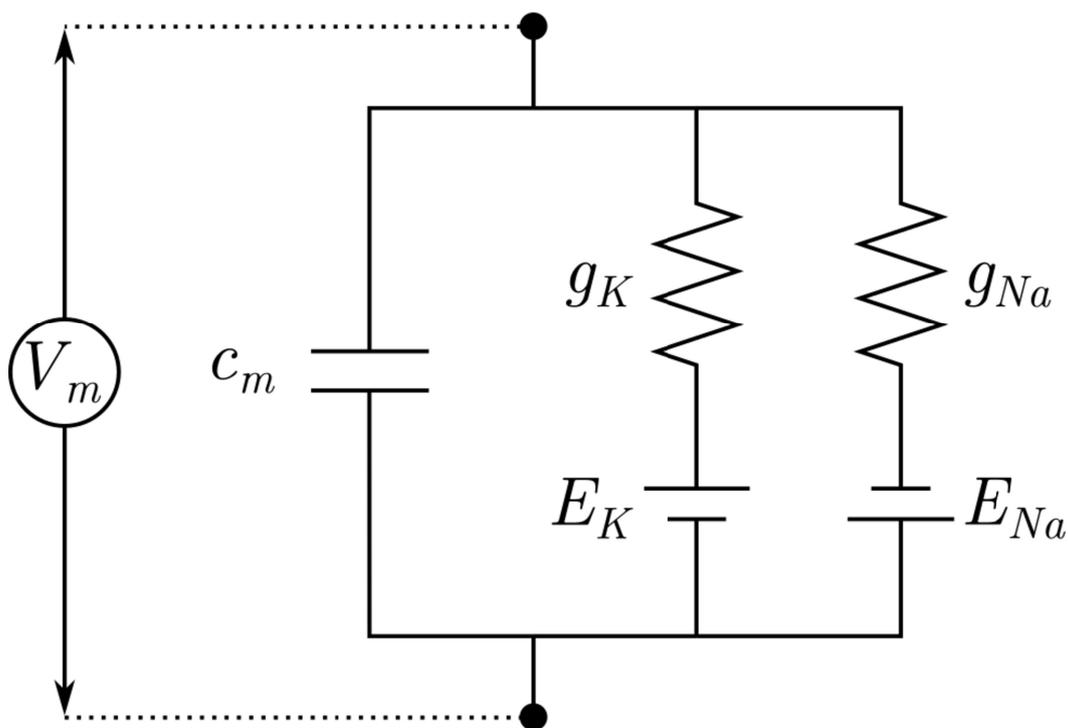


Figura 10: El Análogo Eléctrico para una célula no excitable, distinguiendo la contribución del sodio y el potasio. c_m : capacitancia específica de membrana (típicamente $1 \mu F/cm^2$ en células animales); g_{Na} y g_K : conductancia específica del sodio y el potasio, respectivamente; E_{Na} y E_K : Potencial de equilibrio del sodio y el potasio, respectivamente. E_{Na} es típicamente positivo, pues la concentración externa de sodio es bastante mayor que la interna. Lo contrario pasa con E_K ; V_m : potencial transmembrana, medido como la diferencia de potencial entre el lado externo (arriba) e interno (abajo) de la membrana. Se aplican las mismas observaciones que en la Fig. 8, pero además es importante notar que podrían tomarse en cuenta la contribución de más iones en la forma de más ramas paralelas, con la misma forma que las presentes.

Si pensamos que los iones Na^+ y K^+ pasan por lugares distintos de la membrana, podemos asociarles a cada uno una rama paralela que consista de una batería en serie con una resistencia (Fig. 10). El rol de resistencia es clara, pues por donde sea que pasen los iones, deberá haber una cierta dificultad, y la misma seguramente varíe de ión a ión. Esta característica, que en general llamaremos conductancia, claramente tiene alguna

relación positiva con la permeabilidad de la Ec. 28, pero su forma matemática no es inmediata²⁷, así que no la presentaremos.

¿Para qué necesitamos una batería en cada rama? Recordamos que estamos hablando de **flujos pasivos**, es decir, aquellos que **disipan gradientes** (electroquímicos, en este caso), por lo tanto, para cada ión ha de existir una condición de equilibrio en la cuál ese flujo se anule, y no tiene por qué ser la misma para diferentes especies químicas. Por ejemplo, supongamos que tenemos un contenedor con dos compartimentos separados por una membrana semipermeable. De ambos lados se disolvió una sal, por ejemplo de la forma NaA , tal que en solución existen dos especies iónicas: Na^+ y A^- . Suponemos además que hay una diferencia de concentración ΔC de la sal entre ambos lados, y que la membrana deja pasar al sodio pero es impermeable frente al anión. En ese caso, claramente, por haber una diferencia de concentración y ninguna diferencia de potencial eléctrico, empezará a ocurrir un flujo de Na^+ del compartimento de mayor al de menor concentración. En principio, esto continuaría hasta que las concentraciones de sodio se iguala a ambos lados, pero como A^- *no puede pasar*, está ocurriendo una separación de cargas: a medida que el sodio se mueve, uno de los compartimento se va volviendo más positivo que el otro, lo cual genera un ΔV que *se opone al flujo difusivo*. Hay entonces **dos flujos que se oponen: uno difusivo y el otro movido por la diferencia de potencial eléctrico**. Como ΔV crece a medida que ΔC decrece, es claro que *en algún momento* deberán igualarse sus influencias hasta que el flujo neto sea 0 y se llegue al equilibrio. Esta condición de equilibrio para un ión en solución a ambos lados de una membrana es la dada por la **Ecuación de Nernst**, que nos dice que

$$V_A - V_B = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{C_B}{C_A} \right) \quad (30)$$

siendo V_A , V_B , C_A y C_B los voltajes y concentraciones (de nuestro ión de interés) en el compartimento A y B , respectivamente (la elección de nombre es, por supuesto, arbitraria), z la valencia del ión, F la constante de Faraday, R la constante universal de los gases y T la temperatura en grados Kelvin. A la diferencia de potencial que logra el equilibrio le llamamos el **potencial de equilibrio del ión**, y lo anotamos E . Si un sistema tiene un $\Delta V > E$, el flujo eléctrico le ganará al difusivo, lo cual tenderá a aumentar la ΔC hasta que ambos flujos se igualen. Lo opuesto ocurre si se invierten los signos.

Resulta claro entonces²⁸ que la batería de cada rama debería equivaler al potencial eléctrico para cual dicho flujo iónico pasivo se anula, es decir, al potencial de equilibrio del ión en cuestión (Fig. 10). La corriente que pasa por cada una de estas ramas resulta simplemente

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na}(V_m - E_{Na}) \\ I_K &= g_K(V_m - E_K) \end{aligned} \quad (31)$$

²⁷ Esto quiere decir que cuando una cantidad crece, la otra también, y viceversa. Esto *no es lo mismo que decir que son directamente proporcionales*, o proporcionales en general, pues esto implicaría algún tipo de relación matemática específica (lineal o hiperbólica, específicamente). En este caso podemos decir que la relación entre estas dos variables es *monótona creciente*.

²⁸ En caso de no resultar claro, revisar y releer.

que cumple con las propiedades antes mencionadas. Observamos que, como suele ser que $E_{Na} > 0$ y $E_K < 0$, para valores de V_m entre ellos, la corriente de sodio resulta negativa y la de potasio positiva (léase, entrante y saliente).

Ahora si: en reposo debe pasar que I_m e I_C se anulen, por lo que $I_i = I_{Na} + I_K$ también deberá anularse. Usando esto y la Ec. 30 (y siendo que en este caso $V_m = V_{rest}$)

$$g_{Na}(V_{rest} - E_{Na}) + g_K(V_{rest} - E_K) = 0 \quad (32)$$

$$\implies g_{Na}(V_{rest} - E_{Na}) = g_K(E_K - V_{rest}) \quad (33)$$

$$\implies g_{Na}V_{rest} - g_{Na}E_{Na} = g_KE_K - g_KV_{rest} \quad (34)$$

$$\implies V_{rest}(g_K + g_{Na}) = g_KE_K + g_{Na}E_{Na} \quad (35)$$

con lo que finalmente obtenemos la **versión eléctrica de la GHK**

$$V_{rest} = \frac{g_KE_K + g_{Na}E_{Na}}{g_K + g_{Na}} \quad (36)$$

Como estamos hablando de conductancias en paralelo, pueden ser reemplazadas en principio por una conductancia equivalente que resulta de su suma. Es decir, tenemos

$$g_m = g_{Na} + g_K \quad (37)$$

lo que significa que podemos reescribir la Ec. 35 de una forma conceptualmente más sugerente

$$V_{rest} = \frac{g_K}{g_m}E_K + \frac{g_{Na}}{g_m}E_{Na} \quad (38)$$

lo que quiere decir que el potencial de reposo resulta de un promedio ponderado de los potenciales de equilibrio de los iones más relevantes, siendo un ión más importante si aporta más a la conductividad total (léase, si la membrana es más permeable al mismo).

Ejercicio 6: Algunos valores típicos para una fibra de músculo esquelético de rana (y bastante razonables para muchas otras células animales) son $E_{Na} \approx +60mV$, $E_K \approx -103mV$ y $V_{rest} \approx -96mV$. En este caso ¿qué porcentaje de la conductividad total se debe al potasio y cuánto al sodio?

Ejercicio 7: En una célula no excitable se tienen características como las del Ejercicio 4, pero utilizando alguna técnica experimental (eg: Voltage Clamp) se cambia V_m desde V_{rest} a un nuevo valor $V_f = 0mV$ de forma similar a los pulsos de corriente que ya vimos, es decir: el cambio es casi inmediato y luego del mismo el voltaje permanece constante al valor fijado. Durante el experimento se mide la corriente que atraviesa la membrana a lo largo del tiempo. ¿Qué signo/sentido tendría la corriente total? ¿Cómo son los signos/sentidos de las corrientes de sodio y potasio? ¿Y si en vez de llevarlo a $0mV$ llevamos la membrana a $+60mV$? $+100mV$? O $-150mV$? ¿Qué pasa con la corriente capacitiva?

2.2 Respuestas eléctricas del axón gigante de calamar

Las neuronas de los animales son células excitables, en que poseen esencialmente dos tipos de cambios en su V_m en respuesta a estímulos eléctricos. Para estímulos muy bajos la respuesta es electrotonica, y aunque al ir aumentando la intensidad/duración del estímulo despolarizante van obteniéndose respuestas un poco distintas, existe un punto a partir del cual las respuestas cambian radicalmente sus características, conformando la respuesta que llamamos **Potencial de Acción (PA)**. Llamamos **umbral** al valor de V_m que constituye ese “punto” en el que cambia el comportamiento de la membrana, es decir, el cual determina el límite entre otras respuestas (que llamamos **respuestas sub-umbral**) y el potencial de acción (que podemos también llamar **respuesta supra-umbral**).

Una aclaración: Aunque se escapa de los temas de nuestro curso, es importante señalar que se suele pensar que la principal función del PA es la transmisión de señales eléctricas a *otras células*. Esta transmisión *no es un fenómeno totalmente eléctrico*, pues el pasaje de información de neurona a neurona²⁹ suele darse vía una *sinapsis química*, cuando se liberan neurotransmisores de una terminal sináptica, que son captados por otra célula. El rol jugado por el PA es el de estímulo que lleva a la liberación de neurotransmisores en las terminales sinápticas (en los extremos del axón). A su vez, cuando los neurotransmisores son correctamente captados por los receptores de las dendritas o el soma de una neurona, se generan cambios en el V_m que puede llegar a generar un PA. Por lo tanto, el PA *no constituye un mecanismo alternativo al de la sinapsis química*, si no que es parte del mismo proceso de transmisión de la información.

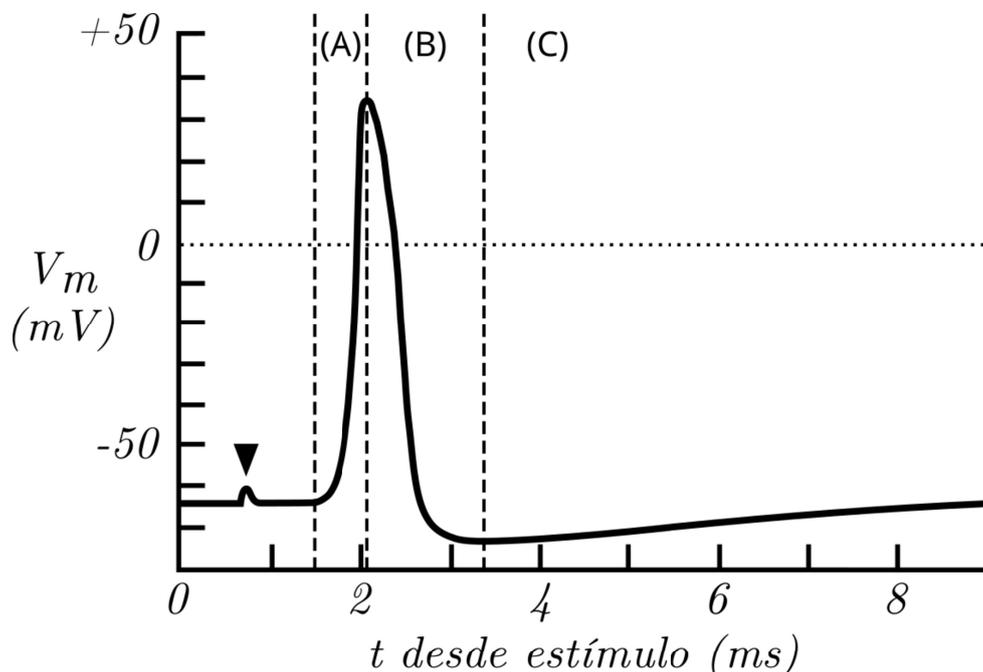


Figura 11: Diagrama esquemático de un Potencial de Acción elicitado por un pulso corto de corriente. Las líneas verticales punteadas separan la fase de despolarización (A), hiperpolarización (B) y recuperación (C). La punta de flecha indica el cambio en V_m causado directamente por el pulso de corriente aplicado. Este cambio aparece en un $t > 0$ debido a que el estímulo fue aplicado en un punto distinto al lugar donde se realizó la medición, por lo que existe un retraso entre que los efectos del mismo se propagan en el espacio. Basado en una gráfica mostrando un PA en axón gigante de calamar a 16°C, publicado en Hille (1992)

29 O a otro tipo de célula, como por ejemplo una fibra muscular.

Dicho eso y antes de discutir los experimentos que llevaron a la comprensión del PA, es importante notar inicialmente algunas características fundamentales del mismo que lo distinguen como respuesta (especialmente de las que ya vimos):

- I. Lo primero y más evidente es que un PA implica una **fase de despolarización** (Fig. 11A), llegando incluso a invertirse la polaridad de la membrana (que V_m cambia de signo fue puesto en duda hasta las primeras medidas intracelulares realizadas por Hodgkin y Huxley (1939)). Luego de esta despolarización ocurre el proceso inverso: la membrana se hiperpolariza, llegando V_m incluso a valores más negativos que V_{rest} . Esta **fase de hiperpolarización** (Fig. 11B) también es rápida, pero más lenta que la fase de despolarización. Finalmente, si no hay más estímulos supraumbrales, ocurre una **fase de recuperación** (Fig. 11C) en la que V_m lentamente vuelve a su valor original.
- II. El signo de esta respuesta, por lo tanto, **no es arbitrario: siempre inicia con una despolarización**. Esto quiere decir que no existe un “Potencial de Acción Negativo” ni ningún otro tipo de respuesta similar si solamente se hiperpolariza la membrana (Fig.12).
- III. Los PA generados por un mismo axón son, en general, idénticos entre sí (Fig. 12). Tienen la misma forma, aproximadamente la misma amplitud y aproximadamente el mismo curso temporal. Un PA contiene entonces muy poca información, y se suele decir que es una respuesta “todo o nada”, porque solamente indica si el estímulo que lo originó fue sub- o supraumbral. Los PA generados por distintos axones (es decir, por distintas células), sin embargo, pueden llegar a diferir en varios aspectos. Esto significa además que la señal producida en un lugar del axón **prácticamente no decae a medida que se propaga a lo largo del mismo**. Esto ayuda a que la información pueda propagarse de forma fidedigna por muy largas distancias.
- IV. Una vez ocurrido un PA, hay un período en el que es más difícil (es decir, se requiere un estímulo más fuerte) o incluso imposible elicitar otro PA³⁰. Este lapso de tiempo se llama “período refractario” y hace que el PA sea, de alguna forma, un *fenómeno discreto*, es decir que en podemos decir que o bien está ocurriendo un PA, o bien no está ocurriendo. Significa a su vez que podemos definir la “frecuencia de disparo” de un axón como el número de PA que experimenta por segundo. Aunque no es relevante para este tema específico, este hecho es de fundamental importancia fisiológica, porque la frecuencia de disparo de las neuronas es la forma de codificar señales en el Sistema Nervioso (y no la presencia/ausencia de un PA, que como ya dijimos no lleva casi información). Este período permite también que, si el PA se genera en un extremo del axón, la propagación ocurra en solo un sentido, dándole direccionalidad al flujo de información.

En resumen, el potencial de acción es una respuesta “todo o nada” (binaria), asimétrica y discreta en el tiempo. Esto contrasta con las características ya mencionadas del electrotono, que es una respuesta graduada cuya amplitud y curso temporal dependen de

³⁰ Esto es, incluso si se supera el “umbral” que era necesario en reposo, lo cual es siempre posible aplicando estímulos intensos. Puede pensarse que, luego de un PA, el umbral se vuelve infinito (es decir, es imposible elicitar otro PA) y luego va bajando hasta volver a su valor original.

la intensidad y duración del estímulo³¹. Podemos concluir entonces que un circuito RC simple como el usado para las células no excitables **no es suficiente para explicar la ocurrencia del potencial de acción**. Si buscamos alguna explicación para el origen del PA, debemos proponer algún mecanismo diferente, tal como lo hicieron Hodgkin y Huxley en 1959 luego de una larga serie de experimentos.

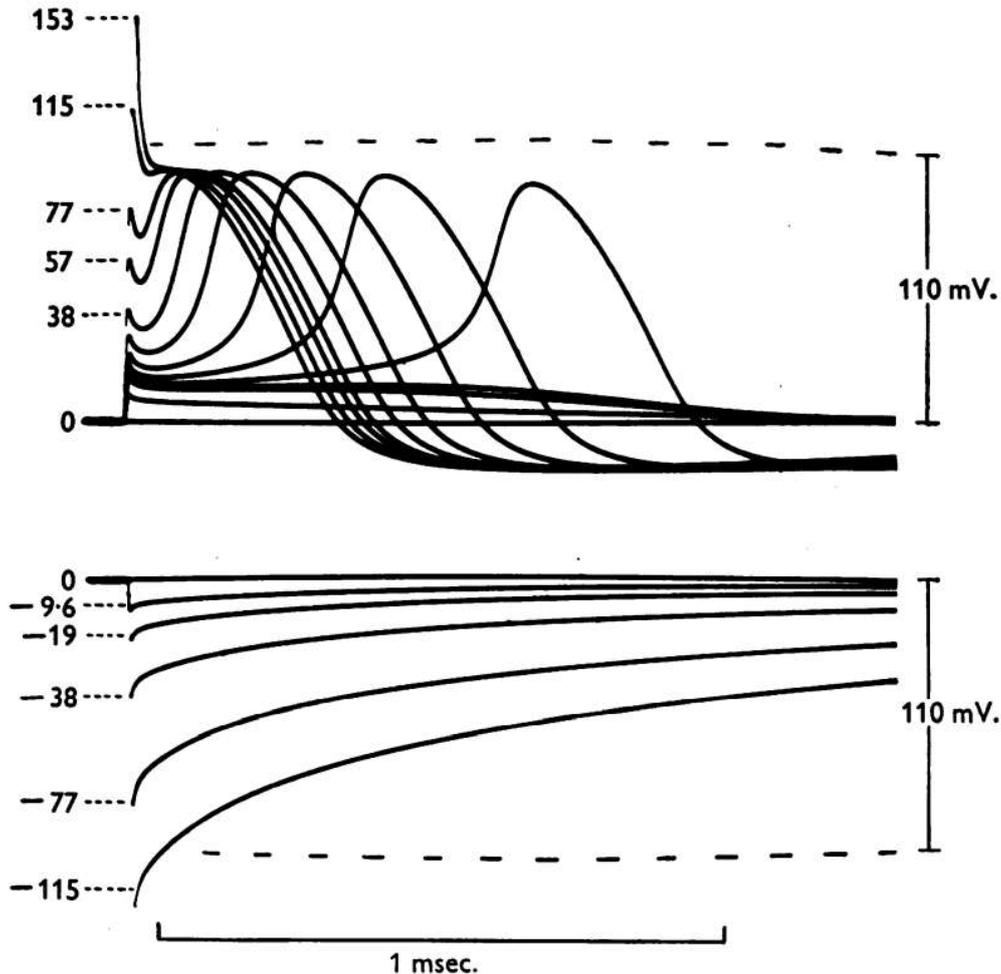


Figura 12: Respuestas frente a estímulos eléctricos de igual duración y distinta intensidad en el axón gigante de Loligo. Los números a la izquierda marcan la diferencia de potencial generada por el estímulo con respecto al potencial de reposo, y aumentan con la intensidad del estímulo correspondiente. (Arriba) Respuestas frente a estímulos despolarizantes. Se observan una serie de estímulos subumbrales, que no llegan a generar un PA y no exhiben las fases mostradas en la Fig. 11, así como varios potenciales de acción, generados por estímulos de distinta intensidad. Se destaca la similitud entre todas las respuestas frente a estímulos supraumbrales, salvo por el tiempo entre el estímulo y el inicio del PA. (Abajo) Respuestas frente a estímulos despolarizantes. En este rango el axón se comporta esencialmente como una célula no excitable, y no existen diferencias entre las distintas respuestas, incluso para estímulos de alta intensidad. Esto muestra la clara asimetría de la membrana axonal. Reproducido de Hodgkin et al. (1952).

31 Además, aunque en general hemos considerado el análogo eléctrico sin propagación, la respuesta electrotónica decae en el espacio (como vimos, en relación a la constante λ) mientras que el PA permanece aproximadamente constante a medida que se propaga en el espacio.

2.2.2 Contexto histórico para los experimentos de Hodgkin y Huxley

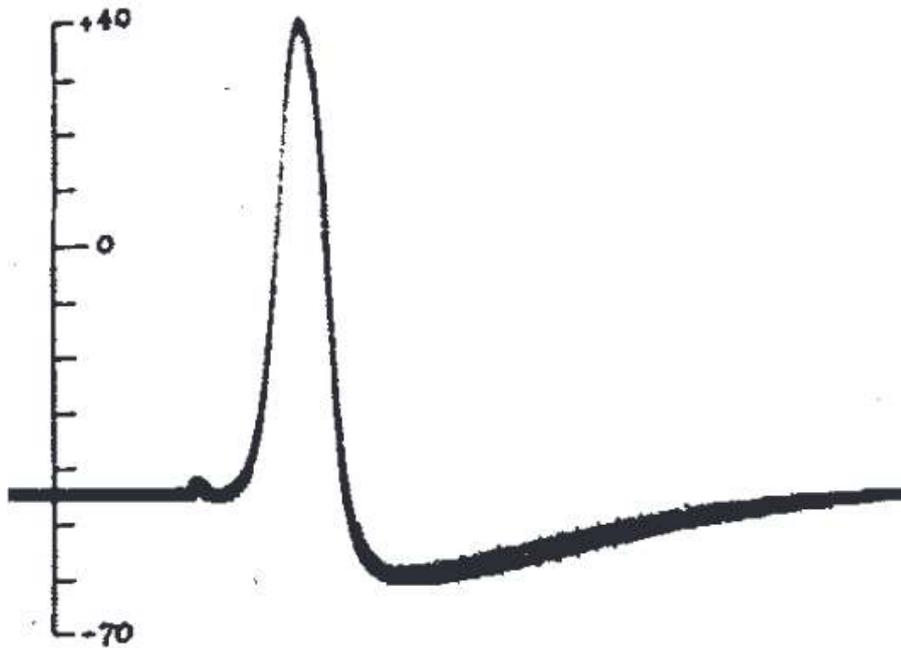


Figura 13: El primer registro intracelular de un potencial de acción, realizado en un preparado de axón gigante del calamar *Loligo forbesi*. Reproducido de Hodgkin y Huxley (1939)

La existencia del potencial de acción en los axones de animales era ya un hecho conocido desde finales del siglo XIX, con las primeras teorías para su origen apareciendo en los primeros años del Siglo XX, notablemente la propuesta por Bernstein en 1902, que fue una de las primeras teorías referentes a una membrana celular (Carmeliet, 2019), y que era la que era enseñada en cursos de grado en la década de 1930 (Huxley, 2002). Esta teoría proponía que, en reposo, el potencial transmembrana es negativo debido a que la membrana era un poco permeable a los iones K^+ pero no a otros (eg: Na^+), con lo que $V_{rest} \approx E_K$, pero que, a raíz de algún estímulo lo suficientemente fuerte, la membrana súbitamente se volvía mucho más permeable a todos los iones, lo cual generaba el pico despolarización que se asociaba con el Potencial de Acción.

Luego, con el desarrollo del análogo eléctrico (basándose en la Teoría del Cable) y estudios en algas de género *Nitella* y en el axón gigante del género *Loligo* (cuyo descubrimiento es acreditado a J. Z. Young (Hodgkin & Huxley, 1939) se investigaron las propiedades eléctricas de la membrana, encontrando en el axón una capacitancia específica constante así como un gran aumento en la conductancia durante el PA (equivalente al aumento general de la permeabilidad de la teoría de Bernstein) (Cole & Curtis 1939). A su vez, Hodgkin (1937a,b) demostró experimentalmente que los cambios en la distribución de cargas que suceden a raíz de un PA son capaces de generar otro PA más adelante en el axón, lo que demuestra que es suficiente que ocurra un potencial de acción en algún lugar para que dicha señal se propague por todo el axón.

Todos estos trabajos estaban basados en **mediciones extracelulares**. Eso quiere decir que, en vez de medir directamente la diferencia de potencial eléctrico entre un electrodo insertado dentro de la célula y otro exterior a la misma, se medía el voltaje entre

dos electrodos *externos*. Al ser el medio externo un medio capaz de conducir corriente, los cambios en el potencial eléctrico a nivel de membrana se propagan por el mismo, cambio que puede ser recogido (con una cierta inexactitud intrínseca) por sensores externos. Sin embargo, en el verano de 1939, Hodgkin y Huxley pusieron en práctica las técnicas con las que pudieron empezar a tomar las primeras medidas *intracelulares* del potencial de acción en el axón gigante del calamar *Loligo forbesi* (Fig. 13). Estos experimentos debieron ponerse en pausa por aproximadamente 7 años debido al inicio de la Segunda Guerra Mundial (Schwiening, 2012), pero dieron evidencia clara del cambio en la polaridad de la membrana.



NERVE-CELL ENIGMA SOLVED
The British scientists, A. L. Hodgkin and A. F. Huxley,
experimenting with the nerve fibers of squids and lobsters.

Figura 14: La portada del programa de los Premios Nobel de 1963. Huxley (izquierda), observa como Hodgkin ajusta un osciloscopio de (en aquel entonces) última tecnología. Reproducido de Schwiening, C. J. (2012).

Estas medidas fueron retomadas luego de la Guerra³² y forman la base para el Modelo de Hodgkin y Huxley. Fueron realizadas sobre axones gigantes de especímenes de calamar

32 Es notable que durante esta pausa tanto Hodgkin como Huxley participaron en el esfuerzo de Guerra, con Hodgkin trabajando en el uso de radar para aviones y diseño de máscaras de oxígeno, y Huxley en mejoras de artillería, incluyendo sistemas de predicción a la hora de apuntar. Estas experiencias totalmente diferentes de sus áreas de experiencia les ayudaron a desarrollar las técnicas experimentales y matemáticas que les permitieron llevar a cabo su trabajo en el origen del potencial de acción.

del género *Loligo* que fueron diseccionados, separados de otros componentes celulares, vaciados y rellenos con agua marina. Es decir, estos experimentos *no fueron realizados en condiciones fisiológicas*, y representan propiedades que **solo dependen de la membrana celular del axón**. Que los resultados y la teoría obtenidos sean fieles a otros estudios con células más integras, así como el hecho de que pudieran reproducir cualitativamente las características del PA da evidencia importante para la importancia de la membrana plasmática, y su descubrimiento alrededor del año 1950 marcó un punto decisivo a favor de la Teoría de la Membrana, cambiando la forma en que se pensaba en la misma, y les valió a Hodgkin y Huxley (junto con Eccles) el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1963 “por sus descubrimientos sobre los mecanismos iónicos de la excitación e inhibición de la membrana de las células de las partes periféricas y centrales del nervio” (Fig. 14).

Pasaremos ahora a exponer algunos de los principales resultados publicados por Hodgkin y Huxley (o HH, abreviando) en su serie de artículos de 1952 (Hodgkin *et al.*, 1952; Hodgkin & Huxley, 1952a-c), comentando también sobre algunas de las técnicas empleadas.

Ejercicio 8: ¿Son consistentes los datos encontrados por HH (Fig. 13) con la Teoría de Bernstein para el origen del PA? Explique por qué.
