

Anexo Práctico 5

Membranas excitables

Sección Biofísica
Facultad de Ciencias, Universidad de la República

Una de las propiedades fundamentales de las células nerviosas, así como de las células musculares esqueléticas y cardíacas, es la capacidad de experimentar potenciales de acción. El potencial de acción es un rápido cambio en el potencial de membrana, seguido por un retorno al potencial de reposo.

1. Análogo eléctrico

Como se discutió en el repartido anterior, la mayoría de las células mantienen una diferencia de potencial eléctrico a través de sus membranas plasmáticas, entre los compartimientos extra e intracelular, llamado potencial de membrana. Los posibles mecanismos involucrados en la generación y mantenimiento de este potencial ya fueron discutidos en el repartido anterior, pero podemos resaltar la importancia de los gradientes iónicos y de las diferencias de permeabilidad de la membrana como factores fundamentales.

Para que exista una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana, ésta debe ser capaz de separar cargas de uno y otro lado de la célula. Por otra parte, la membrana posee proteínas que constituyen canales de paso para ciertos iones, resultando en la ocurrencia de flujos (corrientes) que efectivamente atraviesan la membrana. Por este motivo, se suele representar a una pequeña unidad de superficie de membrana mediante un análogo eléctrico que incluye un capacitor (C_m), en paralelo a una fuente (V_r) y a una resistencia (R_m) (Figura 1).

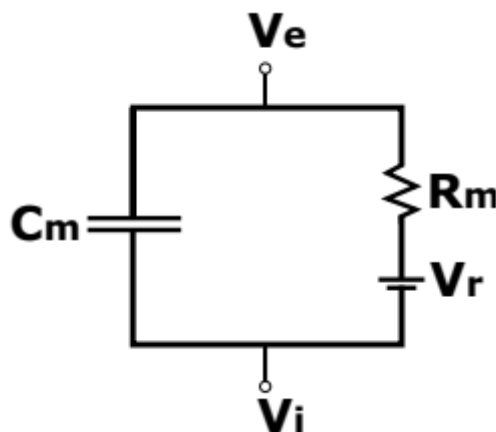


Figura 1: Análogo eléctrico de la membrana. La diferencia de potencial de membrana, $V_m = V_i - V_e$, es la resta entre el potencial intracelular y el extracelular. La capacitancia de membrana, C_m , está conectada en paralelo con una resistencia, R_m , y una fuente, V_r , la cual representa el potencial de reposo. Cuando no se está inyectando corriente, el potencial de membrana V_m es igual al potencial de reposo V_r . La orientación de este potencial de reposo es tal que el lado externo de la membrana queda cargado positivamente, mientras que el lado interno negativamente.

El capacitor representa el hecho de que la membrana plasmática es capaz de separar cargas entre ambos lados de la célula. La resistencia representa la existencia de canales que permiten el flujo de iones a través de la membrana. La fuente es la encargada de cargar el capacitor al potencial de reposo en ausencia de estímulos, y representa el efecto de todo el “aparato” de generación del potencial de reposo. Si no se inyecta corriente en la célula, la diferencia de potencial a través de la membrana V_m , es igual a V_r .

En el circuito RC de la Figura 1, se representa a una pequeña unidad de superficie de membrana, despreciando la propagación de los flujos de corriente a lo largo de la célula. En la rama resistiva del diagrama se agrega la fuente que genera el potencial de reposo, V_r . En cualquier instante, la corriente I que atraviesa a la membrana es igual a la suma de la corriente de la rama resistiva I_R , más la de la rama capacitiva I_C .

$$I = I_C + I_R \quad (1)$$

Si no se inyecta corriente mediante electrodos, la corriente neta que atraviesa la membrana es cero. Por lo tanto, las corrientes resistiva y capacitiva deben ser iguales en valor absoluto y de signo opuesto. La corriente capacitiva tiene la forma $I_C = C_m \frac{dV}{dt}$, expresión que puede derivarse a partir de la definición de capacitancia, $C = \Delta Q / \Delta V$. La expresión para la corriente resistiva está dada por la ley de Ohm, y es simplemente el producto de la diferencia de potencial eléctrico transmembrana y el inverso de la resistencia ($I = \frac{1}{R} \cdot V$). Por tanto, podemos plantear la siguiente ecuación diferencial:

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + \frac{V_m - V_r}{R_m} \quad (2)$$

Al integrar esta ecuación, es posible obtener una expresión para el voltaje de membrana en función del tiempo. La Figura 2 muestra los resultados obtenidos como consecuencia de la inyección de una corriente despolarizante (movimiento de cargas desde el interior hacia el exterior celular) a través de la membrana plasmática de una célula, idealizada como un circuito semejante al presentado en la Figura 1. En la Figura 2B es posible apreciar un aumento en el potencial de membrana celular (fase de despolarización), el cual alcanza luego de un ciertotempo un valor estacionario (meseta de la curva) mientras el pulso de corriente es mantenido constante. Cuando cesa el pulso de corriente, se observa una fase de relajación del voltaje (descenso de V_m), hasta su valor inicial.

1.1. Fase de despolarización (carga del capacitor)

Al aplicarse una corriente a través de la membrana, se estará modificando la distribución de cargas a ambos lados de ella, lo cual implica que la corriente total I será distinta de cero (en el ejemplo de la Figura 2 es igual a 10 mA). En esta situación, el potencial de membrana se desplaza desde su valor de reposo a un nuevo valor. Si observamos el cuadro B de la Figura 2, el valor de reposo en este caso es de -57 mV , llegando a -47 mV por efecto del estímulo de corriente. En esta situación, la solución de la ecuación 2 es:

$$V_m = V_r + \Delta V_m \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \quad (3)$$

donde $\tau = R_m C_m$ y el producto de la resistencia de membrana y la intensidad aplicada se representa como $\Delta V_m = R_m I$, y es la diferencia entre V_m y V_r al final de esta etapa, es decir el cambio máximo en el voltaje provocado por la entrada de corriente. Una vez transcurrido un tiempo $t = \tau$ después del inicio del estímulo, ocurre que el factor que multiplica a ΔV_m , o sea $\left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right)$, es igual a 0.63, indicando que la variación del potencial de membrana en respuesta al estímulo alcanzó un 63 % de su valor final. A este tiempo, representado con la letra griega tau, se le suele llamar constante de tiempo. En el caso de la Figura 2B, $\tau = 5 \text{ ms}$.

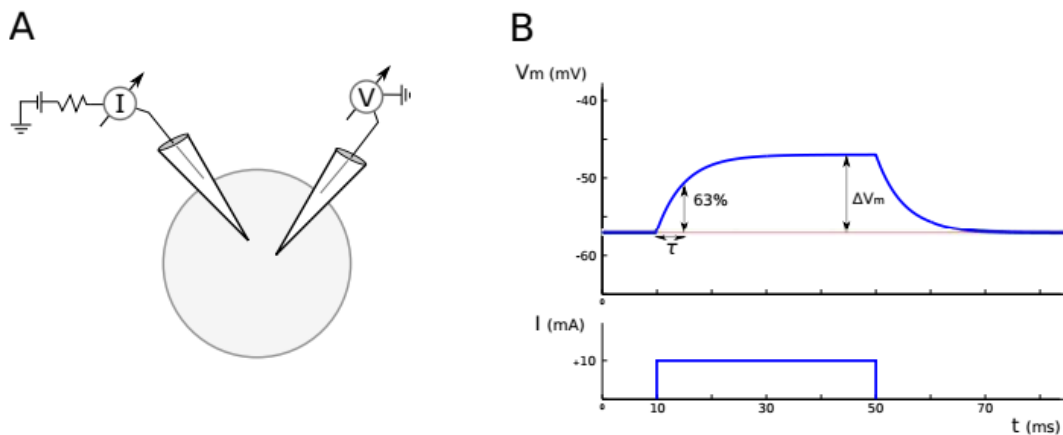


Figura 2: Inyección de corriente en una célula, y en un circuito RC como el de la Figura 1. A) Diagrama de estimulación en la célula. B) Cambio del potencial de membrana debido a la inyección de un pulso rectangular de corriente saliente en el circuito RC que representa a la célula.

1.2. Fase de repolarización (descarga del capacitor).

Cuando se interrumpe el pulso de corriente, se produce la relajación del potencial de membrana hacia su valor de reposo. Para esta situación, la solución de la ecuación 2 se obtiene haciendo la corriente total $I = 0$, resultando:

$$V_m = V_r + \Delta V_m e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (4)$$

En este caso, el potencial de membrana retorna exponencialmente al valor de reposo, con una constante de tiempo también igual a $\tau = R_m C_m$. Cuando transcurre un tiempo $t = \tau$, el factor que multiplica a $\Delta V_m e^{-\frac{t}{\tau}}$ es igual a 0.37; por lo tanto, la magnitud de la variación del potencial de membrana equivale a un 37 % de su valor inicial, es decir, ya se ha extinguido en un 63 %.

1.3. Corrientes entrantes y salientes

Es importante aclarar que, para mantener la convención de signos, las corrientes salientes (como la que se aplica en el experimento anterior) llevan signo positivo, mientras que las corrientes entrantes llevan signo negativo.

El hecho de que la membrana se despolarice o se hiperpolarice al ocurrir estas corrientes, depende del sentido de la corriente capacitiva. Si ésta es saliente (por tanto, positiva), deposita cargas positivas en el interior de la membrana, quitándolas del lado exterior y produciéndose así una despolarización. Si por el contrario la corriente capacitiva es entrante (signo negativo), deposita cargas positivas en el exterior de la membrana y las remueve del lado interior, produciéndose una hiperpolarización.

Cuando se inyecta corriente mediante un electrodo, la corriente capacitiva tiene el mismo sentido que la corriente total, y por lo tanto la inyección de corrientes entrantes hiperpolariza, mientras que la inyección de corrientes salientes despolariza (véase Figura 3 A). En el caso en que la corriente total $I = 0$, las corrientes resistivas o iónicas son iguales y contrarias a la corriente capacitiva. Por tanto, y contrariamente a lo que sucede con las corrientes inyectadas, una corriente iónica entrante circula por la rama capacitiva en sentido saliente, y por lo tanto produce una despolarización. Asimismo, una corriente iónica saliente circula por la rama capacitiva en sentido entrante, y por lo tanto produce una hiperpolarización.

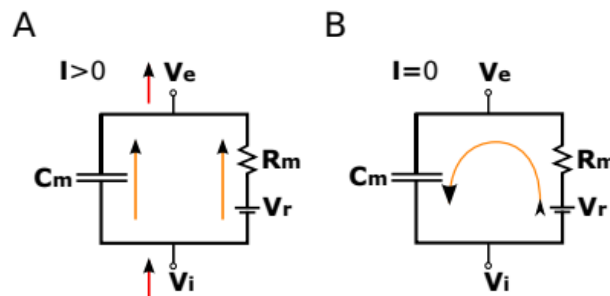


Figura 3: **A.** Cuando se genera una corriente transmembrana saliente, la corriente capacitiva resulta saliente, depositando cargas positivas del lado interno, por tanto, despolarizando la membrana. **B.** Cuando la corriente inyectada pasa a ser igual a cero, la corriente capacitiva es igual y de signo contrario a la resistiva. Si ésta última es saliente, la primera es entrante, produciendo la repolarización de la membrana

1.4. Respuestas subumbral

El análogo eléctrico de la Figura 1 resulta consistente con la evidencia experimental. Si en una célula se introduce un microelectrodo (de aproximadamente 0.5 micrómetros de diámetro), ubicando otro electrodo en el medio extracelular, es posible medir variaciones en la diferencia de potencial de membrana bajo diversas condiciones. Un experimento frecuente consiste en hacer pasar un pulso de corriente de intensidad constante a través de la membrana de una célula, y observar cómo responde ante este estímulo el potencial de membrana. En general, para “pequeños” valores de intensidad de corriente se observa un cambio en el potencial de membrana como el que se muestra en la Figura 2 B. El comportamiento del potencial de membrana en estas situaciones puede ser modelado satisfactoriamente por el circuito RC presentado en la Figura 1, aplicando las ecuaciones de carga y descarga del capacitor en este tipo de circuito.

2. Potencial de acción

Si se aumenta progresivamente la intensidad del pulso de corriente aplicado en el experimento de estimulación y el potencial de membrana es llevado por encima de un cierto valor umbral, se desencadena lo que se denomina potencial de acción. En éste, la diferencia de potencial a través de la membrana varía drásticamente, incluso cambiando de signo, para luego volver a su valor inicial (Figura 4).

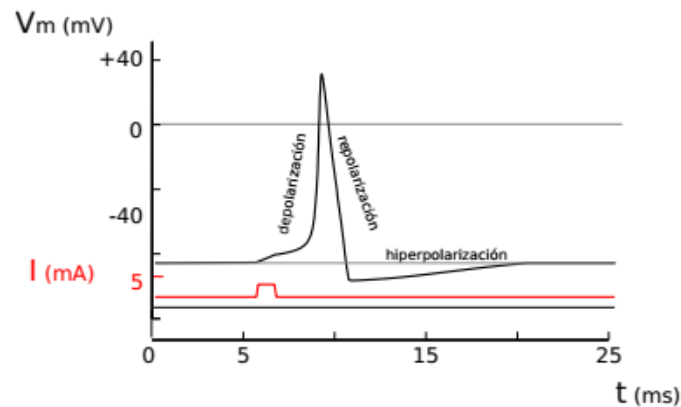


Figura 4: Representación esquemática de un potencial de acción. Pueden distinguirse las diferentes fases, el valor umbral, y el pico máximo de voltaje alcanzado.

En esta particular respuesta puede identificarse una fase inicial de despolarización, a lo largo de la cual el potencial de membrana tiende hacia valores positivos, una fase de repolarización que devuelve el potencial hacia valores negativos, y una tercera fase de hiperpolarización, en la cual el potencial atraviesa valores más negativos que el potencial de reposo, para volver paulatinamente a éste. Un comportamiento de este tipo dista mucho del presentado por un circuito RC simple como el de la Figura 1, por lo que es necesario efectuar modificaciones al análogo eléctrico para poder describir una respuesta como la del potencial de acción.

A principios del siglo XX, Bernstein (1912) postuló que el potencial de acción se debía a un rápido aumento en la permeabilidad de la membrana a todos los iones. Si bien esta hipótesis explica satisfactoriamente las medidas extracelulares del potencial de acción, una vez que se desarrollaron técnicas para el registro intracelular, se hizo evidente una discrepancia. El hecho de que el potencial de membrana llegue a valores positivos no es explicable en términos de un aumento indiscriminado de la permeabilidad de membrana a todas las especies iónicas. Hacia mediados del siglo XX, Alan L. Hodgkin, Andrew F. Huxley y Bernard Katz propusieron una explicación basada en una idea similar a la expuesta por Bernstein, pero teniendo en cuenta específicamente dos iones.

Como el ión sodio se encuentra alejado del equilibrio en condiciones fisiológicas (estado de reposo) (un valor razonable fisiológicamente puede ser $E_{Na} = 67 \text{ mV}$), un aumento en la permeabilidad a este ión haría tender el potencial de membrana al valor del potencial de equilibrio de sodio, el cuales positivo (recuérdese que en reposo la permeabilidad de la membrana a I_{sodio} es muy baja). Esto explicaría el origen de la fase de despolarización del

potencial de acción. Para que el potencial de membrana vuelva a valores negativos tal como ocurre durante la fase de repolarización, es necesaria la existencia de una corriente iónica neta saliente, que quite cargas positivas del interior de la célula (placa interna del capacitor) y las deposite en el exterior de la misma (placa externa del capacitor). El ion candidato para ejecutar esta tarea es el potasio, ya que su potencial de equilibrio es negativo en condiciones de reposo ($E_K = -95 \text{ mV}$, por ejemplo). Esto implicaría que para valores de potencial de membrana superiores a E_K ($V_m > -95 \text{ mV}$), se produciría una corriente saliente de este ion, al menos mientras la permeabilidad no sea demasiado baja. Esta corriente tendería a llevar el potencial de membrana hacia valores negativos, acercándose al potencial de equilibrio de potasio. Para que esto último suceda, es necesario que la corriente de sodio, que circula en dirección opuesta, disminuya o se anule. Dado que en la fase de repolarización el potencial de membrana alcanza valores negativos (incluso más negativos que el valor de reposo), la entrada de sodio se ve grandemente favorecida. Para que la corriente entrante de sodio sea pequeña frente a la corriente saliente de potasio, debería reducirse drásticamente la permeabilidad de membrana al sodio, poco tiempo después de haber alcanzado su valor máximo. La evidencia experimental que sustenta esta suposición fue obtenida por Hodgkin, Huxley y Katz, quienes aplicaron técnicas de control de voltaje y control espacial (ver más adelante) para develar este complejo juego de corrientes y conductancias que dependen del tiempo y del potencial de membrana.

2.1. Análogo eléctrico con dos corrientes iónicas

Es posible expresar el comportamiento de la membrana en el potencial de acción, extendiendo el esquema simple del circuito RC (Figura 1), mediante la inclusión de una fuente y de una resistencia para cada ion involucrado (Figura 5). En este nuevo circuito, las resistencias se representan mediante su inversa, la conductancia ($g = 1/R$). La conductancia de un ion está relacionada con la permeabilidad de la membrana a ese ion. La flecha que atraviesa a cada una de las resistencias indica que éstas son variables: en este caso, funciones que dependen del potencial de membrana y del tiempo. La Ley de Ohm establece que $I = V/R$. Si la resistencia se mantiene constante la relación entre el potencial y la corriente es lineal, es decir, el gráfico de I vs V será una recta de pendiente constante igual a $1/R$. Los gráficos de I vs V obtenidos por Hodgkin y Huxley para los diferentes iones resultaron ser curvas con pendientes cambiantes, de lo cual puede inferirse que la conductancia para esos iones varía de acuerdo con el voltaje. Por otra parte, para un valor de potencial fijo, si la resistencia fuese constante en el tiempo también lo sería la corriente. Sin embargo, los gráficos de intensidad de corriente con respecto al tiempo para un mismo valor de voltaje que se obtienen en una célula muestran que la corriente varía de diferentes formas según el ion en cuestión, por lo que las conductancias también resultan ser dependientes del tiempo. Nótese que el circuito simple de la Figura 1 que modela las respuestas electrotonicas o "pasivas" de la membrana posee una resistencia constante, y es necesaria la introducción de resistencias variables para dar cuenta de la respuesta "activa" del potencial de acción. En el modelo de circuito ampliado, también se cumple (siempre que no se consideren efectos de propagación) que la suma de las corrientes resistivas y capacitiva es cero. Las corrientes resistivas, que son

transportadas por los iones involucrados, dependen del valor de la conductancia para ese ion, del potencial de membrana, y del potencial de equilibrio del ion:

$$I_i = g_i(V_m - E_i) \quad (5)$$

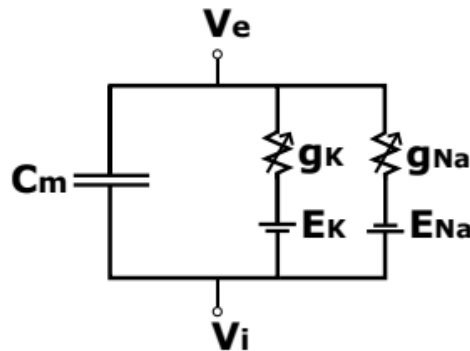


Figura 5: Análogo eléctrico de la membrana con resistencias variables, específicas para cada ion. Nótese la diferente orientación de las baterías de sodio y de potasio.

La combinación de factores “químicos” y “eléctricos” que afectan el valor de las corrientes iónicas están representados como una resta de potenciales eléctricos (ver ecuación 5): el potencial de equilibrio del ion, E_i , en el cual se refleja la diferencia de concentración de ese ión a un lado y otro de la membrana, y el potencial de membrana (V_m). Si el potencial de membrana es igual al potencial de equilibrio del ion, este último se encontrará en equilibrio electroquímico, y por lo tanto no habrá flujo neto a través de la membrana del ion. En la ecuación anterior, esto se traduce en que la corriente transportada por el ion es cero. Por otra parte, la corriente también se anula en el caso en el que la conductancia para el ion sea cero, lo cual es esperable: no puede haber corriente transportada por el ion si éste es incapaz de atravesar la membrana. Podemos escribir entonces la ecuación de corriente del análogo eléctrico de la membrana con corrientes iónicas variables (similar a la ecuación 2):

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + g_{Na}(V_m - E_{Na}) + g_K(V_m - E_K) \quad (6)$$

2.2. OPCIONAL¹: Modelo de Hodgkin-Huxley

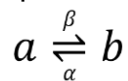
En 1952, Hodgkin y Huxley proponen un modelo matemático basado en el análogo eléctrico de la Figura 5, el cual incluye ecuaciones que describen la dinámica de las conductancias de sodio y de potasio en función del potencial de membrana y del tiempo. Este modelo es capaz de reproducir los cambios que experimenta el potencial de membrana durante el potencial de acción.

La evidencia experimental que les permitió formular y ajustar su modelo a la realidad biológica del axón gigante del calamar, fue obtenida a partir del uso de dos importantes técnicas. Por un lado, el control de voltaje (“voltaje clamp”) que permite fijar el potencial de membrana en un valor deseado. Por otro, la técnica

¹ Esta sección presenta una dificultad mayor y no se espera necesariamente que los estudiantes lo entiendan cabalmente. Sin embargo, recomendamos su lectura.

de control espacial (método del “cable axial” o “space clamp”) la cual consiste en colocar dentro y fuera del axón un par de alambres conductores paralelos al eje longitudinal del mismo, lográndose así mantener constante el potencial de membrana con respecto al espacio ($\frac{\partial V_m}{\partial x} = 0$). En particular, al poder controlar el valor del potencial de membrana obtuvieron estimaciones del comportamiento real de las conductancias en función del tiempo y del potencial de membrana. Asumiendo la existencia de canales iónicos, Hodgkin y Huxley obtuvieron ecuaciones para las conductancias de sodio y de potasio en función del voltaje y del tiempo [$g_i(V_m, t)$].

Brevemente, suponemos que un canal presenta cierta cantidad de compuertas, las cuales pueden estar en dos estados posibles, cerrado (a) o abierto (b) con cierta probabilidad que depende del potencial de membrana.



Entonces, podemos llamar “ y ” a la probabilidad de estar en el estado a y por lo tanto la probabilidad de estar en b , sería $n = 1 - y$. Podemos construir la ecuación que describe la variación de la probabilidad de estar en el estado a ,

$$\frac{dy}{dt} = \alpha(1 - y) - \beta y \quad (7)$$

Además, se puede obtener la probabilidad en el estado estacionario ($\frac{dy}{dt} = 0$) de que la compuerta se encuentre en el estado a ,

$$y_{ee} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (8)$$

Resolviendo la ecuación diferencial planteada en (7), obtenemos una expresión para la evolución temporal de la probabilidad de que una compuerta se encuentre en el estado abierto b :

$$n(t, V) = n_{\infty} - (n_{\infty} - n_0) * e^{-\frac{t}{\alpha + \beta}} \quad (9)$$

donde n_0 es la probabilidad estacionaria en el estado de potencial de referencia y n_{∞} la probabilidad estacionaria para el potencial de membrana considerado.

De esta manera, si se consideran que las diferentes compuertas de un canal operan de manera independiente, y que debe ocurrir una determinada combinación de compuertas abiertas para que el canal esté abierto, podemos obtener una ecuación para la probabilidad de apertura del canal.

Tomemos como ejemplo el canal de potasio. Este puede modelarse como cuatro compuertas independientes, las cuales deben estar todas abiertas al mismo tiempo para que el canal este abierto.

Puede verse que entonces la probabilidad de que el canal esté en estado abierto “ f_{K^+} ” es:

$$f_{K^+} = [n(t, V)]^4 \quad (10)$$

Donde la cantidad de partículas que sufren apertura independiente es reflejada en el exponente. Está probabilidad también puede entenderse como la fracción de canales que se encuentran en el estado abierto.

Podemos entonces, a partir de estas probabilidades describir la variación de conductancia de membrana. Para ello es razonable pensar que la conductancia

de una porción de membrana será proporcional a: la cantidad de canales presentes, la conductancia de un canal individual y a la fracción de canales abiertos.

$$g_{K^+, v, t} = \gamma_{K^+} * N^{\circ} \text{ de canales} * f_{K^+} \quad (11)$$

Donde γ_{K^+} es la conductancia de un canal individual.

Y por lo tanto podemos expresar la corriente de potasio en función del tiempo y la diferencia de potencial como:

$$I_{K^+, v, t} = (\gamma_{K^+} * N^{\circ} \text{ de canales} * f_{K^+}) * (V_m - E_{K^+}) \quad (12)$$

Por otro lado, si analizamos la probabilidad de apertura de los canales de sodio, vemos que su cinética es diferente, en particular porque los mismos presentan inactivación.

Una propuesta para explicar este comportamiento se puede suponer que el canal de sodio presenta tres compuertas que al abrirse permiten la apertura de el canal (m) y una cuarta compuerta que, al activarse, inactiva el canal en su conjunto (h).

$$f_{Na^+} = [m(t, V)]^3 [h(t, V)] \quad (13)$$

Nuevamente, puede obtenerse una expresión para la corriente de sodio, tomando en cuenta los parámetros que afectan la conductancia de la membrana.

$$I_{Na^+, v, t} = (\gamma_{Na^+} * N^{\circ} \text{ de canales} * f_{Na^+}) * (V_m - E_{Na^+}) \quad (14)$$

Las ecuaciones basadas en el modelo de canal de dos estados, que acabamos de describir, fueron ajustadas por Hodgkin y Huxley para obtener expresiones que ajustan las curvas de conductancia y corriente obtenidas experimentalmente.

Estas describen satisfactoriamente los cambios que se registran en las conductancias de sodio y potasio ante diferentes valores de despolarización. Es decir, para valores fijos de voltaje: **a)** el rápido incremento y el posterior decremento en la conductancia de sodio (decremento asociado a lo que estos investigadores llamaron “inactivación” de la conductancia de sodio) **b)** el aumento más lento y sostenido (ausencia del fenómeno de inactivación) en la conductancia de potasio, mientras se mantiene el valor establecido de voltaje. Mientras que, para diferentes valores de voltaje, **c)** las conductancias de estas dos especies iónicas tienden a alcanzar valores máximos cada vez mayores cuando se incrementa el nivel de despolarización.

Cualitativamente, es posible demostrar que un sistema de conductancias que se comporte de este modo puede originar una despolarización transitoria similar a la observada durante potencial de acción. Si ante la inyección de corriente el potencial de membrana supera cierto valor umbral, las conductancias para los iones sodio y potasio tienden a aumentar. El rápido e importante cambio en la conductancia de sodio, sumado al pronunciado gradiente electroquímico de este ion, producen una corriente inicial entrante de sodio que tiende a despolarizar a la membrana (a un potencial de membrana cercano al de reposo, la diferencia $V_m - E_{Na}$ da como resultado un valor relativamente grande). Esto despolariza aún más a la célula, favoreciendo el

incremento en la conductancia de este ion, lo cual promueve un mayor ingreso de sodio y un aumento en la despolarización de la membrana (originando un “feedback positivo”).

Puede identificarse a este mecanismo despolarizante, a grandes rasgos, con lo que sucede en la fase de despolarización del potencial de acción. La gran apertura de canales de sodio, esto es, el aumento en su conductancia favorece el aumento en la corriente transportada por este ion (ya que $V_m - E_{Na}$ es grande). Lo que determina que el potencial de membrana se vuelva cada vez más positivo.

Sin embargo, a medida que el potencial de membrana se aproxima al valor del potencial de equilibrio de sodio, la corriente entrante transportada por este ion disminuye a pesar de que su conductancia aún permanezca elevada (ya que $V_m - E_{Na}$ es pequeña). Esta disminución del flujo de cargas positivas al interior de la célula es acompañada por un aumento de la corriente saliente de potasio. A potenciales de membrana positivos, la conductancia de potasio (la cual aumenta en forma más lenta que la de sodio) se halla cercana a su valor máximo hacia el final de la fase de despolarización. En estas circunstancias el gradiente electroquímico de potasio es grande (diferencia $V_m - E_K$ es grande). Esto trae aparejado un aumento de la corriente de potasio hacia el final de la fase de despolarización, “depositándose” cargas positivas en el exterior de la membrana, y por lo tanto promoviendo su repolarización. Cuando la corriente saliente de potasio pasa a ser mayor que la corriente entrante de sodio, el flujo neto de cargas positivas es saliente, y la membrana inicia la fase de repolarización, donde el potencial de membrana tiende hacia valores negativos.

Esta caída en el potencial de membrana, en primera instancia, provocaría un aumento de la corriente despolarizante de sodio debido a un aumento de su gradiente electroquímico (aumento de $V_m - E_{Na}$). Sin embargo, lo que se verifica es una disminución de la corriente de sodio, causada por la caída en la conductancia de este ion, lo que se conoce como “inactivación” de los canales del sodio. Esto previene que la corriente entrante de sodio aumente, y garantiza que la corriente iónica neta sea saliente y tendiente a repolarizar a la membrana. Una vez que esta repolarización comienza a consolidarse, el potencial de membrana toma valores negativos, por consiguiente, la conductancia de potasio comienza a disminuir, retornando paulatinamente a su valor de reposo.

Resulta importante destacar que la ecuación diferencial empleada por Hodgkin y Huxley para describir el cambio en el potencial de membrana (*Ecuación 6*), la cual posee expresiones explícitas para las conductancias variables de sodio y de potasio, no es soluble analíticamente, por lo que en la práctica esta ecuación será resuelta mediante una simulación numérica computacional.