

Modelo de membrana Celular - Potencial de membrana - Cátedra G.Mindlin

2do Cuatrimestre 2017

Introducción

Se busca modelar el potencial de membrana de una neurona a través de un circuito eléctrico equivalente. Para eso primero se debe comprender qué es una neurona y cuál es el comportamiento de la misma. En la figura 3 se muestra un esquema de neurona con sus tres secciones más relevantes: dendritas, soma y axión. Las dendritas son terminales de las neuronas y sirven como receptores de impulsos nerviosos provenientes desde un axón perteneciente a otra neurona. Su principal función es recibir los impulsos de otras neuronas y enviarlas hasta el soma de la neurona. El soma es el cuerpo celular de la neurona, el cual contiene el núcleo rodeado por el citoplasma, en el cual se hallan diferentes tipos de orgánulos. Finalmente el axón es una prolongación de las neuronas especializadas en conducir el impulso nervioso desde el cuerpo celular (soma) hacia otra neurona.

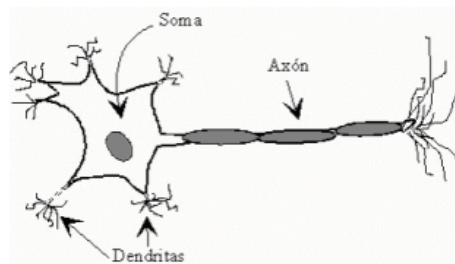


Figure 1: Esquema de una neurona

La gran mayoría de las neuronas generan una serie de breves pulsos de voltaje como respuesta a un estímulo. Estos pulsos se llaman potenciales de acción o espigas, son originados cerca del cuerpo de la célula y se propagan a lo largo del axón a una velocidad y amplitud constante. Hay diferentes formas de potenciales de acción, lo que tienen en común todos, es el efecto todo o nada en el cambio de valor de potencial de su membrana. Es decir, si el voltaje no excede un valor particular llamado umbral, no se iniciará alguna espiga y el potencial regresará a su nivel de reposo. Si umbral de voltaje es excedido, la membrana realizará una trayectoria del voltaje que refleja las propiedades de la membrana pero no las del impulso. Los mecanismos iónicos que subrayan la iniciación y propagación de potenciales de acción en el tejido nervioso fueron elucidados en el axón gigante de calamar por un gran número de investigadores, el trabajo más notable se atribuye a Hodgkin y Huxley en Cambridge, Inglaterra (1952). El modelo cuantitativo de Hodgkin y Huxley (H-H) representa uno de los más grandes de la biofísica celular y, ha sido muy influyente en habilitar una gran clase de fenómenos de membrana para que sean analizados y modelados en términos de variables simples.

Hodgkin y Huxley realizaron sus análisis en el axón gigante de calamar pues este tiene un diámetro de medio milímetro, el cual se puede considerar gigante comparado con otros axones (un axón típico tiene un diámetro 1000 veces menor).

La membrana celular tiene asociada una capacitancia eléctrica, se sabe que la membrana celular separa soluciones de diferentes concentraciones iónicas, por tanto, hay una diferencia de potencial entre el interior

y el exterior de la célula. Una mayor concentración de K en el interior que en el exterior, y lo opuesto para el Na.

Además de la naturaleza de los cambios de la membrana que ocurrían durante un potencial de acción, se requirieron dos importantes técnicas experimentales.

1. **Space Clamp:** Consiste en mantener una distribución espacial uniforme del voltaje de membrana, sobre la región de la célula donde se intenta medir la corriente de la membrana. Para lograr esto introdujeron un alambre delgado de plata a lo largo del axón, para simular lo ocurrido con un parche de membrana.[problema 5 de la guía de célula como un RC]
2. **Voltage Clamp:** Consiste en permitir al potencial de membrana mantenerse en un nivel de voltaje deseado.

Además, se tenía que encontrar un medio para identificar las contribuciones individuales de las diferentes especies de iones. Demostraron que el Na y K hacen importantes contribuciones a las corrientes iónicas. Ellos predijeron y probaron que la amplitud del potencial de acción depende de la concentración externa de sodio. H-H manipularon las concentraciones iónicas en el axón y en su medio ambiente. Eliminaron el sodio, entonces la corriente de sodio, I_{Na} llegó a ser despreciable y así la corriente de potasio, I_K pudo ser medida directamente. I_{Na} pudo ser medida sosteniendo I_K de su respuesta normal. Con esto H-H fueron capaces de probar que hay dos componentes iónicas mayores I_{Na} e I_K . Este bloqueo de corrientes se puede hacer con el uso de agentes farmacológicos.

La hipótesis que Hodgkin y Huxley se propusieron probar era la siguiente: la membrana tiene canales que permiten el paso de iones en la dirección que determine su potencial electroquímico. Este movimiento iónico produce corrientes eléctricas y produce el cambio conocido como potencial de acción, que se debe a un aumento en la conductancia al ión sodio (G_{Na}) que le permite entrar a la célula haciendo positivo el interior, lo que a su vez aumenta la G_{Na} aun mas. Esa conductancia también cambia como función del tiempo y empieza a disminuir aproximadamente hacia el máximo del potencial de acción, por lo que G_{Na} depende del voltaje, es decir, $G_{Na} = F(t, V)$. Simultáneamente, la conductancia a los iones potasio también está cambiando como función del voltaje y del tiempo y, por lo tanto, $G_K = F(t, V)$. Así, el problema a resolver era: cuál es la función del voltaje y del tiempo que describe las conductancias G_{Na} y G_K ?. A ambas corrientes también se le incluyó una corriente de pérdida, modelado básicamente como corriente de iones cloro.

El modelo de Hodgkin y Huxley se basa en la idea de que las propiedades eléctricas de un segmento de membrana nerviosa puede ser modelado con un circuito como el del problema 4 de la guía y que se esquematiza abajo.

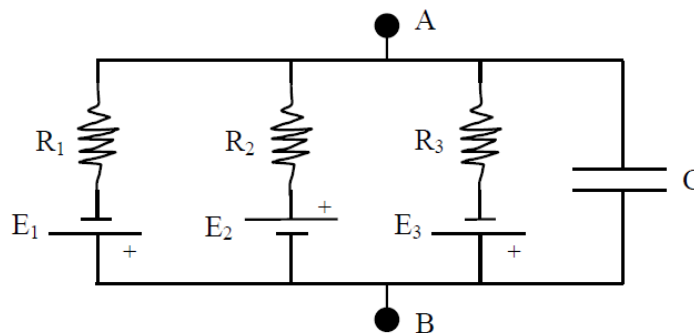


Figure 2: Circuito para el modelo de membrana de una neurona

cada una de las ramas con una pila y una resistencia muestra la transmisión de los distintos iones. En nuestro caso tenemos transmisión de iones potasio, sodio y cloro. La pila marca cual es la diferencia de concentraciones de cada tipo de ion entre el interior y el exterior de la célula. La resistencia muestra que tan permisiva es la membrana celular al transporte de los distintos iones. En el circuito vemos que la membrana favorece la circulación de iones potasio, ya que es la rama menos resistiva. Además, esta rama es la que tiene una pila con mayor diferencia de potencial, indicando que para el potasio la diferencia de concentración de iones entre el interior y el exterior de la neurona es mayor que para los otros dos canales. La rama capacitiva

se debe a que hay una acumulación neta de iones con cargas opuestas en cada una de las caras de la neurona separados por un medio dieléctrico (el material lipídico de la membrana celular).

EL modelo de H-H completo incluye también el modelado dinámico de cómo varía la concentración de cada ion dependiendo de cómo se portan los canales iónicos en función de concentraciones y del potencial de membrana. Por lo cual la variación temporal del potencial de membrana se modela como un sistema de 4 ecuaciones diferenciales acopladas. Para los fines de este curso vamos a quedarnos sólo con el modelado del potencial de acción basado en el esquema de circuito mostrado arriba y estudiar este circuito en las condiciones indicadas en el problema, que lo que representa son dos instantes puntuales en un dl de membrana de un pulso que cambia en el tiempo y viaja por toda la membrana de la neurona

Resolución del problema

Para resolverlo usaremos lo aprendido en la guía anterior y nos basaremos en las leyes de Kirchhoff. El objetivo es conocer las corrientes en cada rama. En particular debemos prestar atención a la rama capacitiva, ya que el enunciado nos dice que el circuito se encuentra funcionando hace suficiente tiempo, de manera que el capacitor está completamente cargado. Eso significa que por la rama del capacitor no hay circulación de cargas, lo cual nos reduce el problema, ya que solo debemos considerar las ramas resistivas. Para ello usaremos la ecuación de los nodos (toda la corriente que entra es igual a la que sale) y las ecuaciones de las mallas (en un circuito cerrado la suma de los potenciales debe ser 0) para las mallas mostradas en la figura (recuerde que el sentido de las corrientes es arbitrario):

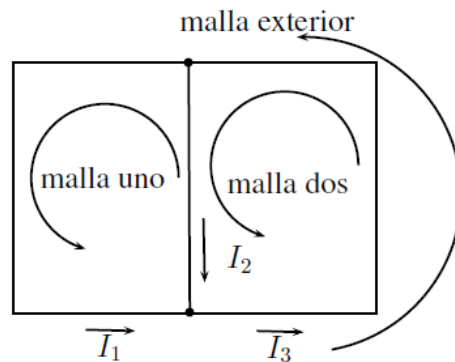


Figure 3: Mallas en el modelo de membrana

de esta forma las ecuaciones obtenidas para cada malla son:

$$i_1 R_1 - E_1 - E_2 - i_2 R_2 = 0 \quad (1)$$

$$i_2 R_2 + i_3 R_3 + E_2 + E_3 = 0 \quad (2)$$

$$i_3 R_3 + i_1 R_1 + E_2 - E_1 = 0 \quad (3)$$

y la ecuación para el nodo es

$$i_1 + i_2 = i_3$$

note que de las tres ecuaciones para las mallas la tercera es combinación lineal de las otras dos, por lo que el conjunto de ecuaciones a utilizar serán dos de las mallas y la del nodo para poder despejar las 3 corrientes desconocidas. Haciendo el despeje de la forma que le parezca más conveniente debe llegar a que: $i_1 = 17.5 \text{ nA}$; $i_2 = -11.25 \text{ nA}$ y $i_3 = 6.25 \text{ nA}$. Lo que significa que la elección arbitraria de sentido de circulación de las corrientes era correcta para i_1 e i_3 pero no para i_2 por lo que las corrientes en el sentido correcto se muestran en la figura 6. NOte que lo significa es que existe un flujo neto de iones de potasio del interior hacia el exterior de la neurona y un flujo de iones sodio y cloro hacia el interior de la misma.

Para calcular el potencial de membrana $V_{AB} = V_A - V_B$ debemos recorrer el circuito partiendo desde el

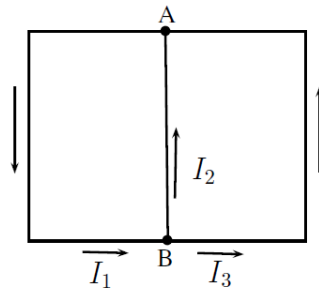


Figure 4: Corrientes circulando en el sentido correcto

punto B y llegando al A. Tenemos tres ramas posibles para hacerlo y un solo resultado válido para V_{AB} . Esto significa que por cualquiera de las tres ramas debemos ver la misma diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana. Y está bien: las tres ramas están conectadas en paralelo, la diferencia de potencial entre sus extremos deben ser iguales. Recorriendo cada rama desde B hacia A tenemos: i) $V_B - E_1 + I_1 R_1 = V_A$, ii) $V_B + E_2 - I_2 R_2 = V_A$, iii) $V_B - E_3 - I_3 R_3 = V_A$. Por lo tanto, el potencial de membrana es $V_{AB} = I_1 R_1 - E_1 = E_2 - I_2 R_2 = -E_3 - I_3 R_3 = -62,5 \text{ mV}$. Cómo interpretamos este resultado? Físicamente nos dice que en el exterior celular el potencial eléctrico es mayor que en el interior. Lo que está ocurriendo en la neurona es el pasaje de cationes potasio hacia el exterior celular, o sea, se están acumulando cargas positivas (K^+) en el exterior, por eso la diferencia de potencial $V_A - V_B$ (interior - exterior) nos dió negativa. La carga acumulada en el capacitor es proporcional a la diferencia de potencial al que está puesto y a la capacidad del mismo ($C = 50 \text{ pF}$) por lo tanto: $Q = 50 \times 10^{-12} \text{ F} \times 62,5 \times 10^{-3} \text{ V}$, lo que nos da una carga $Q = 3,125 \text{ pC}$. Recordando que la carga eléctrica de un electrón equivale a $1,6 \times 10^{-19} \text{ C}$, esto nos dice que en cada una de las capas de la membrana celular hay, mas o menos, la carga equivalente a $1,9 \times 10^7$ electrones.

En el último punto cambió la diferencia de potencial V_{AB} . Y no solo cambió su valor, cambió su signo. Y en consecuencia cambió la resistencia R_2 (la del canal de sodio). Qué pasó con la neurona? Hizo una sinapsis con la neurona post-sináptica. Cuando dos neuronas se comunican se genera un potencial de acción que revierte la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana celular. El potencial de acción es debido al flujo de iones en la membrana. La neurona recibe un estímulo y abre los canales de sodio (bajando la resistividad) que fluyen del exterior al interior de la célula (de B hacia A). Este cambio en la conductividad del canal de sodio se debe a un cambio en la permeabilidad de la membrana celular. Luego de recibir el estímulo, los canales de potasio se abren para revertir la depolarización y llevar la neurona a su estado de reposo.

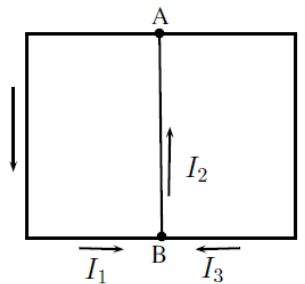


Figure 5: Corrientes circulando en cuando cambio el valor R_2 . entrada de Na

Para calcular el nuevo valor de R_2 partimos de $V_{AB} = -I_2R_2 + E_2$. Listo, no? No. Ya no sabemos cuanto vale I_2 , ni el sentido y el valor de las otras dos corrientes. Bueno, mas o menos no sabemos. Como conocemos V_{AB} podemos inferir el sentido de la corriente por cada rama. Miremos el canal del potasio: Si $V_A > V_B$ la corriente necesariamente tiene que ir de A hacia B, de otro modo no podríamos compensar la caída de potencial de la pila cuando vamos de B hacia A. La ecuación que nos queda al sumar las caídas de potencial es: $V_B - E_1 + I_1R_1 = V_A$, por lo tanto, $I_1R_1 = V_{AB} + E_1$; de aquí si podemos despejar la corriente: $I_1 = (V_{AB} + E_1) / R_1$, lo que nos da $I_1 = 120 \text{ nA}$. Listo, ya podemos calcular la corriente por la segunda rama. En la próxima figura vemos que el único sentido posible para I_2 es desde el exterior (B) hacia el interior (A) de la célula (como habíamos discutido anteriormente), y su valor es $I_2 = I_1 + I_3 = 165 \text{ nA}$.

Ahora si usamos la ecuación para la diferencia de potencial: $V_{AB} = -I_2R_2 + E_2$. Despejando de esta ecuación hallamos que $R_2 = (V_{AB} - E_2) / I_2 = 60,606K \Omega$. La resistencia del canal del sodio bajó de $10M \Omega$ a $60K \Omega$, es 167 veces menor; el canal del sodio aumentó su conductividad, que es lo que habíamos mencionado antes de hacer las cuentas.

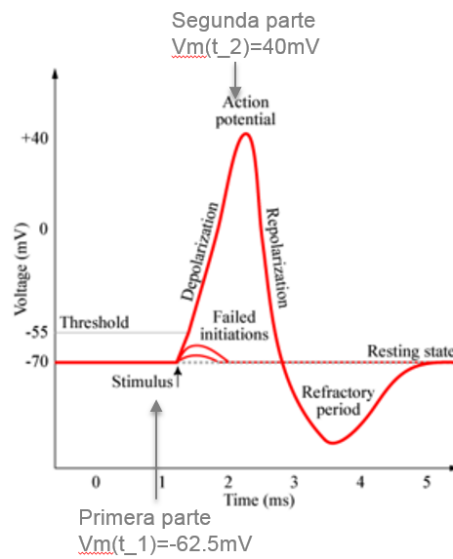


Figure 6: V_m en función del tiempo en una espiga, indicado cuales instantes representa el problema