***Resumen Fisiología Semana 2***

***Capítulo 5***

**Física básica de los potenciales de membrana**

**Potenciales de membrana provocados por difusión: Potencial de difusión producido por una diferencia de concentración iónica a los os lados de la membrana**

**Fibra nerviosa**

La concentración de k es grande dentro de la membrana, pero muy baja en su exterior. Consideremos, que en este caso la membrana es permeable a los iones k pero no a ningún otro ion. Debido al gran gradiente de concentración creado por el k desde el interior hacia el exterior se crea una gran tendencia de que iones adicionales de k difundan hacia afuera a través de la membrana, transportando cargas + al exterior, generando electropositividad en el exterior y electronegatividad en el interior debido al déficit de iones +. En un plazo muy corto la diferencia de potencial entre el interior y el exterior, llamada **potencial de difusión,** se hace lo suficientemente grande como para bloquear la difusión adicional neta de k hacia el exterior; a pesar del elevado gradiente de concentración de k. Lo mismo sucede con el Na con la diferencia que el interior permanece con carga + (electropositividad) y el exterior con carga – (electronegatividad). Así vemos que **una diferencia de concentración de iones a través de una membrana puede, en condiciones adecuadas, crear un potencial de membrana.**

**Relación del potencial de difusión con la diferencia de concentración: potencial de Nernst:** El nivel del potencial de difusión a través de una membrana que se opone exactamente a la difusión neta e un ion particular a través de la membrana se denomina **potencial de Nernst** para ese ion. La magnitud de este potencial está determinada por el cociente de las concentraciones de ese ion específico en los dos lados de la membrana. **Cuanto mayor es este cociente, mayor es la tendencia del ion a difundir en una dirección y, por tanto, mayor será el potencial de Nernst necesario para impedir la difusión neta adicional.** La siguiente ecuación es la ecuación de Nernst utilizada para calcular el potencial de Nernst para cualquier ion univalente a la temperatura corporal 37 grados C:

**FEM(mV) : +/- 61 x log Concentración I/Concentración E**

Al usar esta fórmula se asume que el potencial del líquido extracelular que está fuera de la membrana se mantiene a un nivel potencial de 0, y que el potencial de Nernst es el potencial que está en el interior de la membrana. El signo del potencial es + si el ion que difunde desde el interior hacia el exterior es un ion – y viceversa.

**Cálculo del potencial de difusión cuando la membrana es permeable a varios iones diferentes:** Cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión que se genera depende de tres factores:

1. La polaridad de la carga eléctrica de cada uno de los iones
2. La permeabilidad de la membrana a cada uno de los iones
3. Las concentraciones de los iones en el interior y exterior

Así la fórmula que se denomina **ecuación de Goldman o ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz**, da el potencial de membrana calculado en el interior de la membrana cuando participan dos iones + univalentes, Na y k y un ion – Cl.

**FEM(mV)= 61 x log CNa PNa + Ck Pk + CCl PCl/ CNa PNa + Ck Pk + CCl PCl**

Los iones Na, k y Cl son los iones más importantes que participan en la generación de los potenciales de membrana en las fibras nerviosas y musculares, así como en las células neuronales del sistema nervioso. El grado de importancia de cada uno de los iones en la determinación del voltaje es proporcional a la permeabilidad de la membrana para ese ion particular.

***Mecanismos del potencial de membrana en reposo***

**Potencial de membrana en reposo de los nervios**

El potencial de membrana en reposo de las fibras nerviosas grandes cuando no transmiten señales nerviosas es de aproximadamente -90mV. Es decir, el potencial en el interior de la fibra es e 90mV más negativo que el potencial del líquido extracelular que está en el exterior de la misma.

**Transporte activo de los iones Na y k a través de la membrana: La bomba Na/k** Todas las membranas celulares tienen una potente bomba Na/k que transportan iones Na hacia el exterior y iones k al interior de la membrana. Es una bomba electrógena porque se transportan más cargas + al exterior. (3 iones Na hacia el exterior y 2 iones k al interior) lo cual deja un déficit neto de cargas + en el interior de la membrana; esto genera un potencial – en el interior de la membrana celular. La bomba Na/k también genera grandes gradientes de concentración para el Na y el k a través de la membrana nerviosa en reposo. Estos gradientes son:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Exterior** | **Interior** |
| **Na** | **142mEq/l** | **14** |
| **k** | **4** | **140** |

**Fuga de k y de Na a través de la membrana nerviosa** En la membrana nerviosa de la que se pueden escapar iones k incluso en una célula en reposo. Estos canales son mucho más permeables a los iones k aunque dejan escapar algunos iones Na.

**Origen del potencial de membrana en reposo normal:** Factores importantes que establecen el potencial de membrana en reposo normal de -90mV:

**Contribución del potencial de difusión de k:** Supongamos que el único movimiento de iones a través de la membrana es la difusión de iones k hacia el interior y exterior de la membrana. Debido al elevado cociente de los iones k entre el interior y el exterior, 35:1, el potencial de Nernst que corresponde a este cociente es de – 94mV. Por tanto, si los iones k fueran el único factor que genera el potencial en reposo el potencial en reposo en el interior de la fibra sería – 94mV.

**Contribución de la difusión de Na a través de la membrana nerviosa:** Si la membrana es muy permeable al k pero sólo ligeramente permeable al Na, es lógico que la difusión del k contribuya mucho más al potencial de membrana que la difusión del Na. Utilizando el valor obtenido en la ecuación de Goldman se obtiene un potencial en el interior de la membrana de – 86 mV.

**Contribución de la bomba Na/k:** La bomba de Na/k proporciona una contribución adicional al potencial de reposo**. El potencial de membrana neto cuando actúan todos estos mecanismos a la vez es de aproximadamente – 90mV.**

**Potencial de acción nervioso**

Las señales nerviosas se transmiten mediante potenciales de acción que son cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Cada potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial de membrana – en reposo normal hasta un potencial + y después termina con un cambio casi igual de rápido de nuevo hacia el potencial - .

Fases del potencial de acción:

1. **Fase de reposo (polarización):** Se dice que el potencial de membrana está en reposo debido a que se encuentra en un potencial de -90 mV.
2. **Fase de despolarización:** La membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones Na lo que permite que una gran cantidad de iones Na difunda hacia el interior del axón. El estado **polarizado** de -90mV se neutraliza inmediatamente por la entrada de iones Na + y el potencial aumenta en dirección +.
3. **Fase de repolarización:** Los canales Na comienzan a cerrarse y los canales de k se abren más de lo normal. Así, la rápida difusión de iones k hacia el exterior restablece el potencial e membrana en reposo – normal.

**Canales de Na y k activaos por el Voltaje:** El actor necesario durante de despolarización y la repolarización durante el potencial de acción es el **canal de Na activado por el voltaje.** Un canal de k activado por el voltaje también tiene una función importante en el aumento de la rapidez e la repolarización de la membrana. Estos dos canales activados por el voltaje tienen una función adicional a la de la bomba Na/k y de los canales de fuga k.

**Canal de Na activado por el voltaje: activación e inactivación del canal:** Este canal tiene dos compuertas; una cerca del exterior llamada compuerta de activación y otra cerca del interior, compuerta de inactivación. En reposo (90 mV), la compuerta de activación está cerrada e impide la entrada de iones Na al interior de la fibra.

* **Activación del canal Na:** Cuando el potencial de membrana se hace menos -, aumentando desde -90 a 0, finalmente alcanza un voltaje! Que produce un cambio conformacional súbito en la activación de la compuerta, que bascula totalmente hasta la posición de abierta. Los iones Na pueden atravesar el canal.
* **Inactivación del canal:** El mismo aumento de voltaje que abre la compuerta de activación también cierra la compuerta de inactivación. Sin, embargo la compuerta de inactivación de cierra algunas diezmilésimas de s después de que se abre la compuerta de activación. Y los iones Na ya no pueden pasar por la membrana. En este punto el potencial de membrana comienza a recuperarse de nuevo hacia el estado de membrana en reposo. => repolarización. La compuerta de inactivación no se abre de nuevo hasta que el potencial de membrana se normalice. **El canal de Na no se abre de nuevo hasta que se repolarice la fibra nerviosa.**
* **Canal de k activado por el voltaje y su activación:** Cuando el potencial de membrana cambia de -90 a 0, este voltaje produce una apertura conformacional de la compuerta y permite el aumento de la difusión de k hacia afuera por el canal. Sin embargo, debido a la ligera demora de la apertura de los canales de k se abren al mismo tiempo que están comenzando a cerrarse los de Na debido a su inactivación. Por tanto la disminución de la entrada de Na hacia la célula y el aumento simultáneo de la salida de k desde ella se combina para acelerar el proceso de repolarización y se recupera al 100% el potencial de membrana en reposo.

**Fluyen muchos más iones Na hacia el interior de la fibra que iones k salen al exterior. Esto hace que el potencial de membrana se haga + al inicio del potencial de acción. Después empiezan a cerrarse los canales de Na y empiezan a abrirse los de k, de modo que el cociente de conductancias se desplaza más a favor de la elevada conductancia al k con una baja al Na.**

***Funciones de otros iones durante el potencial de acción***

**Iones con carga – no difusibles en el interior del axón nervioso:** En el interior del axón hay muchos iones – los cuales le otorgan la carga -, estos iones No pueden atravesar la membrana del axón y siempre se quedan en el interior.

**Iones calcio:** El calcio coopera con el Na (o actúa en su lugar) en algunas células para proucir la mayor parte del potencial de acción. Al igual que la bomba sodio, la k transporta iones Ca desde el interior hacia el exterior de la membrana. Creando un gradiente de ion Ca de 10,000 veces.

Además hay canales Ca activados por voltaje. **Cuando se abren como respuesta a un estímulo que despolariza la membrana celular, los iones Ca fluyen al interior de la célula.** Los canales de iones Ca son importantes para la contribución de la fase de despolarización en el potencial de acción en algunas células. Sin embargo la activación de los canales Ca es muy lenta=> **Canales lentos.**

**Los potenciales de acción están producidos casi totalmente por la activación de los canales lentos de Ca en el músculo liso. También Hay canales de Ca en el cardíaco.**

**Aumento de la permeabilidad de los canales Na cuando hay déficit de iones Ca:** Cuando hay déficit de iones Ca los canales Na se activan por un pequeño aumento del potencial de membrana dese su nivel normal (-). Por tanto, la fibra nerviosa se hace muy excitable y a veces descarga de manera muy repetitiva sin provocación en lugar de estar en estado de reposo. Si la concentración del ion Ca disminuye sólo un 50% por debajo de su concentración normal para que se produzcan descargas espontáneas en algunos nervios periféricos, produciendo tetania muscular.

Los iones Ca se unen al canal Na y debido a sus cargas + se crea un voltaje suficiente y se abren las compuertas de los iones Na.

**Inicio del potencial de acción: Qué inicia el potencial de acción?**

**Un ciclo de retroalimentación + abre los canales de Na:** Si se produce una elevación suficiente del potencial de membrana desde – 90 mV hasta 0, el propio aumento del voltaje hace que muchos canales de Na comiencen a abrirse. Los iones Na entran y el potencial de membrana se eleva, se abren más canales Na y entra más Na. Esta retroalimentación + continúa hasta que TODOS los canales Na son abiertos. Luego en una fracción de ms el aumento del potencial de membrana produce cierres de los canales Na y apertura de los canales k, y pronto finaliza el potencial de acción.

**Umbral para el inicio del potencial de acción:** No se producirá un potencial de acción hasta que el aumento inicial de potencial de membrana sea lo suficientemente grande para dar origen al ciclo de retroalimentación +.Esto se produce cuando entran más iones Na de los iones k que salen.

**Propagación del potencial de acción:** Se excitan porciones adyacentes de la membrana y se a lugar a la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana. Las cargas + son desplazadas por la difusión de iones Na a través de la membrana despolarizada y luego en ambos sentidos del núcleo del axón. Se abren los canales Na de estas nuevas zonas y se crea una propagación explosiva del potencial de acción. Esta transmisión del proceso de despolarización a lo largo de una fibra nerviosa muscular se denomina: **impulso nervioso o muscular.**

**Principio del todo o nada:** El proceso de despolarización viaja por toda la membrana si las condiciones son las adecuadas, o no viaja en absoluto si no lo son. Esto se aplica a todos los tejidos excitables normales. Para que se produzca la propagación continuada de un impulso en todo momento el cociente de del potencial de acción respecto al umbral de excitación debe ser mayor que 1. => **factor de seguridad.**

**Restablecimiento de los gradientes iónicos de Na y k tras completarse los potenciales de acción: la importancia del metabolismo de la energía**

Durante la propagación del potencial de acción se crea una diferencia de concentración del Na y el k, ya que el Na difunde hacia dentro en la despolarización y los k hacia el exterior en la repolarización. Con el tiempo es necesario restablecer las concentraciones y esta es tarea de la bomba Na/k. Los iones Na que han difundido al interior y los k que han difundido al exterior deben volver a su estado original por medio de la bomba. La bomba obtiene la energía para hacerlo del ATP.

**Meseta el músculo cardíaco**

Esto ocurre cuando la repolarización no ocurre inmediatamente después de la despolarización. El potencial permanece en una meseta cerca del máximo potencial y luego comienza la repolarización. En el músculo cardíaco participan dos tipos de canales:

1. Canales Na o rápidos
2. Canales Ca-Na activados por el voltaje o lentos
3. Otro factor que produce la meseta es que los canales k se abren muy lentamente y no se abren mucho hasta el final de la meseta

**Ritmicidad de algunos tejidos excitables: descarga repetitiva**

Las descargas repetitivas aparecen normalmente en el corazón, neuronas del SNC y en el músculo liso. Estas descargas producen:

1. El latido rítmico del corazón
2. Peristaltismo de los intestinos
3. Fenómenos neuronales (control respiración)
4. Muchos tejidos excitables puedes descargar repetitivamente si se reduce lo suficiente el umbral de estimulación de las células del tejido. **Incluso las fibras nerviosas grandes y las musculares esqueléticas descargan repetitivamente cuando se colocan en veratrina o la concentración de Ca disminuye.**

**Hiperpolarización:** Hacia el final de cada potencial de acción y durante un breve período después del mismo, la membrana se hace más permeable a los iones k. El flujo aumentado de salida de iones k desplaza grandes cantidades de cargas + al exterior, dejando carga – en el interior. Esto continúa durante aprox 1 s después que haya terminado el potencial de acción anterior, acercando de esta manera el potencial de membrana al potencial de Nernst del k.

***Excitación: el proceso de generación del potencial de acción***

Cualquier factor que haga que los iones Na comiencen a difundir hacia el interior a través de la membrana en un número suficiente puede desencadenar la apertura regenerativa automática de los canales Na. Por ej: cuando se excita el exterior de la membrana en un tejido muscular, con un electrodo -, el cual busca reducir el voltaje exterior hasta un nivel más próximo al que hay en el interior, lo cual hace que se abran los canales de Na.

**Umbral de excitación y potenciales locales agudos:** Cuando aumenta el voltaje del estímulo se llega a un punto en el que se produce la excitación. Los cambios locales e potencial se llaman potenciales locales agudos y, cuando no pueden generar un potencial de acción, se denominan potenciales subliminales agudos. Incluso un estímulo débil produce un cambio local de potencial en la membrana, aunque la intensidad del potencial local debe aumentar hasta un nivel umbral antes de que se desencadene el potencial de acción.

**Período refractario absoluto tras un potencial de acción durante el cual no se puede generar un nuevo estímulo:** No se puede producir un nuevo potencial de acción en una fibra excitable mientras la membrana siga despolarizada por el potencial de acción precedente. Esto ocurre porque poco después del inicio del potencial de acción se inactivan los canales de Na (o los k, o ambos) y ninguna magnitud de señal excitadora que se aplique a los canales abrirá la compuerta de inactivación. Lo único que permitirá que se vuelvan a abrir es que el potencial de membrana vuelva al nivel de potencial de membrana en reposo original o cerca del mismo. Entonces, en otra pequeña fracción de s se abren las compuertas de inactivación del canal y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.