

Notas de clase: Conducción en tejidos excitables

Daniel Herrera
dherrera@fcien.edu.uy

May 27, 2019

Nota del docente

En esta guía se intentó incluir material adecuado a los diferentes niveles de sofisticación matemática de los estudiantes del curso Neurociencias Básicas. Se marca una separación entre la explicación intuitiva de los fenómenos de conducción eléctrica, y la explicación formal derivada del circuito equivalente del sistema, con el fin de evitar que la dificultad en uno impida la comprensión del otro. La relación entre las diferentes ecuaciones es complicada (requiere un entendimiento de cálculo y ecuaciones diferenciales), por lo que no se espera que los estudiantes con formación biológica las comprendan, pero aún así es posible conectar algunas de las ecuaciones presentadas con la intuición. Idealmente, el estudiante comprenderá la intuición detrás del fenómeno, y podrá ver cómo las principales ecuaciones se relacionan a la misma. Luego, apreciando el poder y la elegancia de las matemáticas, el estudiante se encomendará ampliar sus conocimientos matemáticos.

Repaso

En las clases pasadas aprendieron cuales son las bases electroquímicas del potencial de membrana de la célula, y cuales son los mecanismos que subyacen el potencial de acción. Repasamos los principales conceptos que vieron.

Potencial de equilibrio de un ion

Cada especie iónica tiene concentraciones intracelular y extracelular características. El potencial de equilibrio para una especie iónica es el potencial de membrana para el que el flujo de ese ion sería 0, aunque pudiera pasar a través de la membrana. Este potencial es el que nos da la ecuación de Nernst:

$$V_A = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[A]_o}{[A]_i}$$

donde R es la constante de los gases, T es la temperatura, F la constante de Faraday y z la carga del ion.

Potencial de reposo de la membrana

El potencial en el que se termina ubicando la membrana es el potencial en el que el flujo neto de cargas a través de la membrana es 0 (si el flujo neto de cargas no es 0, entonces el potencial de membrana va a estar cambiando, y no va a ser el de reposo). Este no tiene porque ser igual al potencial de equilibrio de ninguno de los iones presentes, dado que puede haber flujo de una especie iónica si este es compensado por un flujo de cargas opuesto. Pero no todas las especies iónicas afectan al potencial de membrana de la misma manera. Mientras mayor sea la permeabilidad de una especie iónica, más se va a poder mover a través de la membrana ante una fuerza electroquímica. Por esto, el flujo neto será más sensible a la fuerza electroquímica de las especies de alta permeabilidad, y el voltaje de membrana dependerá más fuertemente de las estas especies que de las de baja permeabilidad. Esto es lo que nos dice la ecuación de Goldman-Hodking-Katz, que nos da el potencial de membrana en función de las concentraciones de las especies iónicas y sus permeabilidades:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{K^+}[K^+]_o + P_{Na^+}[Na^+]_o + P_{Cl^-}[Cl^-]_i}{P_{K^+}[K^+]_i + P_{Na^+}[Na^+]_i + P_{Cl^-}[Cl^-]_o} \right)$$

donde P_X es la permeabilidad de la membrana para el ion X.

Potencial de acción

El potencial de acción es un fenómeno característico de las células excitables, que depende de la presencia de canales iónicos dependientes de voltaje. Estos canales permiten cambiar las permeabilidades de la célula a las diferentes especies iónicas. Ante una despolarización de la membrana, la permeabilidad al sodio aumenta, aumentando su flujo hacia adentro de la célula. Sin embargo, por la despolarización, aumenta la fuerza electroquímica del potasio, quien aumenta su salida de la célula. El balance entre estos dos flujos determina si la célula se volverá a hiperpolarizar, acercándose a su potencial de reposo, o si comenzará a despolarizarse, aumentando aún más la permeabilidad del sodio. En el segundo caso, esto resulta en un proceso de retroalimentación que dispara el potencial de membrana a valores cercanos al potencial de equilibrio del sodio. Cual de los dos casos ocurre depende de cuanto se despolarice la membrana inicialmente. Si el potencial de membrana cruza un determinado valor umbral, se entra en el segundo caso, disparando el potencial de acción. Si queda por debajo de ese valor, el potencial de membrana regresa al potencial de reposo. Este umbral es la causa de la característica todo-o-nada del potencial de acción. Durante un potencial de acción, los canales de potasio dependientes del voltaje también se abren, aunque más lentamente, y los de sodio se comienzan a cerrar e inactivar. Esto lleva a que se reduzca el movimiento de sodio, e ingrese potasio a la célula, retornando el voltaje de membrana a un estado hiperpolarizado.

Conducción en tejidos excitables

Lo visto anteriormente nos permite entender lo que ocurre en un fragmento de membrana, pero cuenta con dos limitaciones clave. Por un lado, no analizamos los aspectos temporales de la respuesta de la membrana ante una corriente, simplemente nos enfocamos en los estados dados por la ecuación de GHK, que nos dice lo que ocurre en condiciones estacionarias donde la corriente neta es 0. Por otro lado, hasta ahora se consideró a toda la membrana respondiendo de forma igual y simultánea, cuando en realidad las corrientes (tanto sinápticas como inyectadas) son procesos locales, y su efecto debe transmitirse desde donde ocurren a otras zonas de la célula.

Por ejemplo, las dendritas de una neurona reciben gran parte de sus entradas sinápticas, pero el potencial de acción se genera en el cono axónico, con lo que las corrientes sinápticas deben ser transmitidas a lo largo de los procesos dendríticos. Este proceso de transmisión modulará el efecto de estas entradas según la geometría del árbol dendrítico. A su vez, la despolarización del cono axónico genera un potencial de acción en el mismo, pero estos cambios en potencial de membrana también deben ser transmitidos a lo largo del axón, hasta las terminales axónicas que pueden encontrarse a grandes distancias. Las propiedades de este proceso de transmisión permiten entender algunas de las propiedades estructurales de los axones, como la función de la vaina de mielina, o porqué el calamar tiene un axón gigante.

A continuación estudiaremos los principios que rigen estos fenómenos en las neuronas. Por un lado describiremos cualitativamente estos procesos en términos de los actores biológicos: iones, membrana, canales. Por otro lado, utilizaremos el formalismo de los circuitos eléctricos para modelarlos, obteniendo expresiones cuantitativas para describir estos fenómenos y entenderlos en mayor detalle.

Célula isopotencial

El modelo más simple para comenzar estudiando es el de la célula isopotencial. En este modelo asumimos que la membrana tiene el mismo potencial en toda su área, por lo que el modelo no nos permitirá estudiar fenómenos de propagación espacial, pero sí la dinámica temporal de los cambios en el potencial de membrana. Por simplicidad también asumimos que la célula es esférica, que sus permeabilidades son constantes¹, y que las concentraciones de las especies iónicas adentro y afuera de la célula no cambian a pesar de los movimientos de iones a través de la membrana².

¹Las corrientes sinápticas y las generadas en el potencial de acción dependen de cambios en las permeabilidades, pero aún así su efecto puede ser bien descrito bajo esta asunción

²Esta asunción es muy cercana a la realidad, ya que moviendo unos pocos iones se generan corrientes y cambios de potencial considerables

Célula isoténcial: Intuición

Partamos de nuestra célula esférica isoténcial en condición de reposo. Las diferentes especies iónicas presentan gradientes de concentración a través de la membrana que marcan cual es el potencial de reposo de la misma (aquel potencial de membrana para el que el flujo es 0).

Ahora supongamos que comenzamos a inyectar una corriente dentro de la célula (o sea, estamos metiendo cargas + adentro de la célula). El potencial de membrana es generado por la separación de cargas entre adentro y afuera, por lo que esta corriente comenzará a cambiar el potencial. A medida que pasa el tiempo, más carga ingresa a la célula y, por lo tanto, más cambia el potencial de membrana. Sin embargo, ahora el nuevo potencial de membrana no es igual al potencial de membrana de reposo. Esto significa que el potencial de membrana ya no está en balance con los gradientes de concentración de los iones para que el flujo neto través de la membrana sea 0. Los iones comenzarán a fluir a través de la membrana, generando una corriente que sale de la célula. A medida que pasa el tiempo, el potencial de membrana se sigue alejando más del potencial de reposo, con lo que también continua aumentando la corriente saliente. Al aumentar la corriente saliente, disminuye la velocidad con la que se está cargando la célula (porque hay cargas escapando de la misma), por lo que a medida que pasa el tiempo, el potencial de membrana cambia cada vez más lentamente. Finalmente, el potencial de membrana llega a un punto en que la corriente saliente es igual a la entrante. En este punto dejan de acumularse cargas dentro de la célula, y la misma llega a un nuevo potencial estacionario (que dependerá de la intensidad de la corriente de entrada que se le está dando).

Ahora supongamos que cortamos la corriente que estábamos inyectando a la célula. El potencial de membrana sigue siendo diferente que el potencial de reposo, por lo que la corriente saliente continua, pero sin la corriente inyectada que la compense, la célula pasa a tener una pérdida neta de cargas. Así el potencial de membrana comienza a bajar nuevamente hacia el potencial de reposo. Pero como ya se discutió, a medida que se acerca, disminuye la fuerza electromotriz que impulsa la corriente saliente, por lo que el potencial de membrana desciende cada vez más lento, haciendo que la membrana permanezca un determinado tiempo lejos de su potencial de reposo.

Note que hay tres factores que serán muy relevantes para la dinámica del proceso descrito:

Resistencia (o conductividad) de la membrana (R_m) Una mayor resistencia de membrana (menos canales) hace que sea más difícil para la corriente saliente igualar a la corriente inyectada. Se requiere un mayor cambio en el potencial de membrana para que la corriente saliente iguale a la entrante (se requiere mayor fuerza electromotriz actuando sobre los iones), lo que requiere que la corriente entrante actúe por más tiempo. Esto significa que la resistencia de membrana: 1) Aumenta el potencial máximo al que llega la membrana, 2) Aumenta el tiempo que le toma a la célula llegar a este potencial.³

³Aunque la célula tarda más en llegar a su ΔV_{max} con el aumento de R_m , el cambio

Capacitancia de la membrana (C_m) La capacitancia es una cantidad que indica cuanta carga se requiere para generar un determinado cambio de voltaje en un sistema. Mayor capacitancia indica que se necesita más carga para generar un determinado cambio de voltaje. Esto significa que, a mayor capacitancia, la corriente tardará más en cargar a la célula, y la misma tardará más en descargarse (ya que tiene más cargas almacenadas).

Corriente inyectada (I_0 o I_m) Si cambiamos la corriente entrante, cambiará el potencial de membrana para el que la corriente saliente la iguala. Por lo tanto, el potencial al que llega la membrana con la corriente, dependerá de la magnitud de la misma.

La llamada *constante de tiempo* (τ) es una propiedad de la célula que indica cuanto tiempo le toma llegar a su potencial estacionario (ΔV_{max}). Con el razonamiento anterior vemos que τ aumenta (a la célula le toma más tiempo cargarse) con R_m y C_m . El mismo τ (es decir, las mismas propiedades de la célula) son los que determinan cuanto tiempo tarda la célula en pasar de ΔV_{max} a su potencial de reposo ($\Delta V_m = 0$) una vez apagada la corriente. El razonamiento de esta última afirmación queda a cargo del estudiante. Por otro lado, vemos que el potencial máximo ΔV_{max} al que llega la célula depende de I_m y de R_m , pero no de C_m .

Vale la pena mencionar que aunque el razonamiento se basó en una corriente constante, inyectada experimentalmente, el razonamiento también aplica para las corrientes biológicas, generadas mediante cambios de permeabilidad.

Célula isopotencial: Formalismo

Como ya se ha visto en clases previas, la membrana puede modelarse como un circuito, cuyos componentes son análogos a los diferentes actores biológicos mencionados hasta ahora. Todas las relaciones analizadas intuitivamente en la sección previa se mantienen en el circuito modelo, y contamos con la ventaja de que, al tener descripciones matemáticamente precisas de cada componente, podemos derivar descripciones matemáticamente precisas de la dinámica del sistema.

Sea I_m la corriente total que llega a un pedazo de membrana⁴. La misma se divide en dos caminos; el de la corriente resistiva (I_R) que pasa a través de los canales (que son resistores), y el de la corriente capacitiva (I_C), que carga la membrana celular (que es un capacitor). Con las fórmulas que relacionan estas corrientes con los componentes del circuito, tenemos la siguiente expresión:

$$I_m = I_R + I_C = \frac{\Delta V_m}{R_m} + C_m \frac{dV_m}{dt}$$

absoluto de ΔV es más rápido, debido a que el ΔV_{max} aumenta con R_m

⁴Si estamos inyectando una corriente total I_0 en la célula, y por ser la célula equipotencial esta se divide equitativamente en el área de la membrana, entonces $I_m = \frac{I_0}{\pi d^2}$, donde d es el diámetro de la célula esférica

donde C_m es la capacitancia del pedazo de membrana, R_m la resistencia de la membrana al pasaje de iones (englobamos todos los iones en V_r y R_m), V_m el potencial de membrana, y ΔV_m la diferencia entre V_m y V_r (el potencial de reposo).

De esta expresión puede derivarse la siguiente fórmula que describe cómo cambia el potencial de membrana en el tiempo cuando inyectamos una corriente:

$$\Delta V_m = I_m R_m (1 - e^{-\frac{t}{\tau_m}})$$

donde $\tau = R_m C_m$ es la *constante de tiempo* de la membrana⁵. Nótese que cuando $t \rightarrow \infty$, lo que está adentro del paréntesis tiende a 1, con lo que el cambio de voltaje se estabiliza en el valor de $\Delta V_{max} = I_m R_m$, y que la velocidad con la que cambia el voltaje depende de τ (a mayor τ , más lento cambia el potencial de membrana).

Para el caso en que se apaga la corriente, la dinámica obedece una fórmula similar:

$$\Delta V_m = \Delta V_0 e^{-\frac{t}{\tau_m}}$$

donde ΔV_0 es el ΔV_m que había cuando se apagó la corriente entrante.

τ puede encontrarse experimentalmente como la cantidad de tiempo en que el cambio en potencial de membrana tarda en llegar al 63% de su valor máximo con la corriente activada, o el tiempo que tarda en reducirse 63% luego de que se apaga la corriente⁶.

Ahora que tenemos expresiones matemáticas que describen la dinámica de forma precisa, vemos que los factores que determinan el cambio máximo de potencial máximo que se puede alcanzar, y la velocidad con la que el potencial de membrana cambia, se condicen con los encontrados a través de la explicación intuitiva del sistema.

Célula no isotopotencial cilíndrica

A continuación analizaremos otro modelo que es más complejo pero nos permite analizar la propagación espacial de los fenómenos eléctricos en los procesos celulares. En este modelo asumimos una célula cilíndrica, lo que es un buen modelo de los procesos neuronales. A diferencia del modelo anterior, no asumimos isotopotencialidad en la célula. Para que el cilindro no sea isotopotencial, debe haber factores que no consideramos hasta ahora que hagan que las corrientes/cambios de voltaje presentes en una parte del mismo, no se distribuyan muy fácilmente (de lo contrario, lo harían, y el cilindro pasaría a ser isotopotencial). Esta dificultad en el movimiento de las corrientes se debe a que las mismas serán transmitidas por iones dentro de los medios intra y extracelular, y que los mismos tienen alguna dificultad para moverse⁷. Naturalmente, dicho obstáculo

⁵En las neuronas el valor de τ es de aproximadamente 20-50 ms

⁶Esto viene de que cuando $t = \tau$, $e^{-\frac{t}{\tau}} = e^{-1} = \frac{1}{e} = 0.37$

⁷Esta dificultad está contemplada en la ecuación del movimiento de los iones que vimos en clases pasadas $J_{drift} = \sigma_{el} E = -\mu z [C] \frac{dV}{dx}$, vemos el factor σ_{el} que indica la conductividad

para el movimiento de cargas se incorporará como una nueva resistencia en el circuito modelo.

Por simplicidad, asumimos que las corrientes sí pueden moverse libremente fuera de la célula (el exterior celular es isopotencial), y que las variaciones en potencial se dan sólo a lo largo del eje del cilindro (es decir, diferentes posiciones a lo largo del cilindro pueden tener diferentes potenciales, pero el potencial no cambia en la circunferencia del mismo).

Célula no isopotencial cilíndrica: Intuición

Partimos de nuestra célula cilíndrica en reposo, y comenzamos a inyectar una corriente en un punto de la misma. En ese pequeño segmento donde inyectamos la corriente, la misma comenzará a cambiar el potencial de membrana (proceso dependiente de la capacitancia de la membrana), y se empezará a generar la corriente saliente (proceso dependiente de la resistencia de membrana). Pero en la célula cilíndrica no isopotencial, la corriente inyectada también fluirá a lo largo del cilindro, llegando a los fragmentos de membrana adyacentes (proceso mediado por la resistencia interna, o resistencia que las cargas tienen para moverse dentro de la célula)⁸.

Ahora, al parche de membrana vecino le está llegando la corriente del parche 1. Entonces va a estar pasando todo lo mismo que pasó en el parche 1. La diferencia, es que como la corriente que inyectamos al principio no fue toda en esta dirección, sino que se dividió entre las tres vías, el parche 2 va a estar teniendo una menor corriente entrante que el parche 1. Entonces el parche 2 se cargará menos, y más lentamente que el parche 1, y así sucesivamente con los siguientes parches que reciben una fracción de la corriente del parche anterior. Así es que el efecto de una corriente sobre un parche de membrana varía con la distancia que los separa.

Por simplicidad, asumamos que dejamos la corriente prendida un rato, y llegamos a un estado estacionario, en que tenemos un potencial de membrana estacionario en cada pedazo de cilindro⁹. Pedazos del cilindro más alejados del sitio de inyección de corriente llegarán a menores potenciales estacionarios. La velocidad con que decae el potencial estacionario a medida que nos alejamos del sitio de inyección, aumentará con la conductancia de membrana, y disminuirá con la conductancia axial. El balance entre estas dos conductancias determina en qué medida la corriente tomará el camino axial, viajando a lo largo del cilindro, sobre el camino a través de la membrana, escapando de la célula. Mientras más corriente llegue a las regiones distantes del sitio de inyección, a mayor potencial estacionario podrán llegar las mismas.

del ión, y está relacionado a μ que es la movilidad del mismo.

⁸En verdad, en el caso de la célula isopotencial, es como si la corriente hubiera fluído a lo largo de toda la célula esférica desde el comienzo, debido a la resistencia interna de 0, y luego se dieran las otras dos vías

⁹Esto se dará cuando la corriente capacitiva de cada pedazo de cilindro sea 0, es decir, toda la corriente que le entra se va a través de los canales de membrana, y al siguiente pedazo de cilindro

También vale aclarar que, antes de llegar al estado estacionario, la velocidad con que cambia el voltaje de un fragmento de cilindro lejano depende de la capacitancia de la membrana. Si la capacitancia es alta, la corriente tendrá que estar más tiempo cargando fragmentos de cilindro previos, antes de que pueda cargar velozmente al fragmento alejado.

En suma, con una corriente entrando en un punto de la célula cilíndrica, tanto el potencial máximo al que puede llegar la membrana, como la velocidad con que se carga la misma, disminuyen a medida que nos alejamos del punto de inyección. El potencial máximo al que se puede llegar depende de las conductividades axial y de membrana. La velocidad con que se carga la membrana depende de esas dos, y también de la capacitancia de la membrana.

Célula no isopotencial cilíndrica: Formalismo

El circuito equivalente al de la célula cilíndrica no isopotencial es igual a repetir el circuito de la célula isopotencial varias veces en paralelo, conectándolos con una resistencia que representa la resistencia interna del cilindro. Para facilitar la notación, tomamos $E_i = 0$, para que $\Delta V_m = V_m$. Todo lo derivado sigue siendo igual de aplicable si no hacemos esta asunción.

La ley de Ohm indica que, para una determinada corriente en un determinado punto a lo largo del cilindro, el cambio de potencial a lo largo del cilindro está dada por

$$\frac{dV_m(x, t)}{dx} = -r_i i_i$$

donde r_i es la resistencia interna e i_i la corriente interna. i_i no es constante a lo largo del cilindro, ya que parte de la corriente se va para la membrana (i_m), a pasar través de los canales iónicos (i_r , corriente resistiva) y a cargar el capacitor de la membrana (i_C). Esto nos da que la variación de i_i a lo largo del cilindro es

$$\frac{di_i}{dx} = -(i_r + i_C) = -i_m$$

Combinando las dos ecuaciones anteriores, se obtiene

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = -r_i \frac{\partial i_i}{\partial x} = r_i i_m$$

que ahora podemos combinar con la primera fórmula de la guía para dar

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \frac{V_m}{r_m}$$

Esta fórmula, también conocida como *ecuación del cable*, nos dice cómo varía el potencial con el tiempo para cada punto de la célula cilíndrica.

Otra forma de expresar la ecuación del cable es la siguiente:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = \tau \frac{\partial V_m}{\partial t} + V_m$$

donde

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}}$$
$$\tau = r_m c_m$$

siendo λ *constante espacial*, y τ la *constante temporal*. En la fórmula vemos que la constante espacial multiplica a la variación del potencial con la distancia x , y que la constante temporal multiplica a la variación del potencial con el tiempo¹⁰. Si comparamos con las dependencias que extrajimos del análisis intuitivo, vemos que se corresponden con lo que aparece en estas constantes.

Si realizamos el siguiente cambio de variables:

$$T = \frac{t}{\tau}$$
$$X = \frac{x}{\lambda}$$

llegamos a una fórmula adimensionada y más general, en la que nada depende de las propiedades eléctricas de la célula en cuestión:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial X^2} = \frac{\partial V_m}{\partial T} + V_m$$

Las soluciones obtenidas con esta fórmula son en unidades de τ y λ . Por ejemplo me dice, para cualquier célula, cuantos λ de distancia se requieren para que el potencial decaiga una determinada cantidad, y luego para una célula en particular, conociendo su valor de λ , puedo saber la distancia real necesaria para ese decaimiento (nótese que a mayor valor de las constantes, más tardan en darse los cambios).

Las soluciones a la ecuación del cable¹¹ nos permiten responder diferentes preguntas sobre diferentes situaciones. Veamos algunos ejemplos, utilizando las soluciones a la fórmula dimensionada:

Cable infinito, solución estacionaria $t \rightarrow \infty$ En el caso de un cable infinito en estado estacionario, tenemos que el voltaje ya no cambia más con el tiempo, por lo que $\frac{\partial V_m}{\partial t} = 0$. La solución a la ecuación del cable bajo esta condición, para una corriente inyectada de I_0 es

$$V_m(x) = V_m^{max} e^{-x/\lambda} = \frac{r_i I_0 \lambda}{2} e^{-x/\lambda}$$

Esta solución nos dice que en el estado estacionario, el voltaje decae exponencialmente con la distancia de la corriente entrante, y que el decaimiento depende sólo de c_m y r_m .

¹⁰Eso significa que a mayor valor tenga la constante, menor valor tendrá que tener la variación para cumplir con la fórmula en cuestión (mayor constante espacial equivale a que el voltaje varíe menos a lo largo de la célula)

¹¹La solución a esta ecuación diferencial es una función del tipo $V_m(x, t)$, es decir, una función que describe lo que pasa con el voltaje de todo el cilindro con el correr del tiempo.

Cable infinito, V_m de $x=0$ en el tiempo En este caso, nos preguntamos cómo cambia con el tiempo V_m en el sitio de inyección de la corriente. La solución en este caso es

$$V_m(t) = V_m^{max} \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{t}{\tau}}\right) = \frac{r_i I_0 \lambda}{2} \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{t}{\tau}}\right)$$

donde erf es la *función error*. Comparando la gráfica de esta ecuación con la de la solución para el tiempo de carga de la célula isopotencial, vemos que la célula no isopotencial llega a su estado estacionario más rápido. Esta solución explica porqué los estimados iniciales de las constantes de tiempo de las neuronas eran demasiado bajas, ya que los mismos asumían que la carga de la membrana se daba con la dinámica de una célula isopotencial, y en el caso de la célula no isopotencial, τ es el tiempo que le lleva a la membrana llegar al 84% de su potencial (en lugar del 63%).

Velocidad de propagación del cambio de voltaje También es interesante saber la dinámica con que cambia el potencial en los puntos más alejados del sitio de inyección, para entender la velocidad con que se propagan los cambios de potencial. La solución a la ecuación del cable indica que mientras más nos alejamos del sitio de inyección de corriente, más se tarda en llegar al valor de potencial estacionario (que también es menor cuanto más nos alejamos del sitio de inyección). La ecuación del cable nos dice que la línea de los puntos del cilindro que llegaron al 0.5 de su voltaje máximo, avanza con una velocidad de

$$Velocidad = \frac{2\lambda}{\tau}$$

que podemos considerar como la velocidad de propagación del voltaje en el cilindro¹².

Otro dato interesante que obtenemos de esta ecuación es cómo el radio del cilindro afecta a la velocidad de propagación. Los tres parámetros, r_m , r_i y c_m utilizados hasta ahora, son los parámetros ‘totales’ del cable, sin considerar la geometría del mismo, pero en verdad dependen del radio de la célula. Por ejemplo, un aumento en el radio celular aumenta linealmente la cantidad de membrana, con lo que r_m disminuye linealmente (más canales iónicos) y c_m aumenta linealmente (más membrana para cargar). Tomando como R_m y C_m la resistencia y capacitancia de una unidad de membrana respectivamente, tenemos que

$$r_m = \frac{R_m}{2\pi a}$$

$$c_m = C_m 2\pi a$$

siendo a el radio del cilindro. r_i por otro lado, depende de la cantidad de iones disponibles para mover las corrientes, por lo que depende del área transversal del cilindro. Siendo R_i la resistencia específica de una unidad transversal del cilindro:

$$r_i = \frac{R_i}{\pi a^2}$$

¹²Notar que dado que el voltaje máximo al que llega cada punto también cambia con la distancia, ese factor también afecta la velocidad del cambio del voltaje absoluto

Sustituyendo estas cantidades en la fórmula de velocidad, tenemos que

$$Velocidad = \sqrt{\frac{2a}{R_m R_i C_m^2}}$$

por lo que vemos que $Velocidad \propto \sqrt{a}$ ¹³. Para finalizar, note cómo muchos de los conceptos que encontramos en el desarrollo intuitivo del fenómeno tienen su equivalente en el desarrollo formal del mismo, y que no es necesario entender la derivación de las soluciones a la ecuación del cable para encontrar sentido en lo que dicen.

Implicancias biológicas

Mielinización y tamaño del axón

De las soluciones encontradas para la ecuación del cable, probablemente las conexiones biológicas más conocidas sean las del tamaño del axón gigante de calamar y la de la presencia de la vaina de mielina a la fórmula de velocidad de conducción a través del cable.

En dicha fórmula encontramos que la velocidad es proporcional a \sqrt{radio} , debido a cómo el radio del axón afecta de forma diferente los parámetros relevantes r_i , r_m y c_m . Un aumento del radio del axón genera un aumento en la velocidad de conducción a través del mismo, lo que permite explicar el tamaño del axón gigante de calamar como una adaptación a la necesidad de altas velocidades de conducción. Sin embargo, dada esa dependencia, aumentar el radio del axón unas 1000 veces (diferencia aproximada entre axón típico de mamífero y el axón gigante de calamar) aumenta la velocidad de conducción solamente 31 veces.

En dicha fórmula también encontramos que la velocidad es inversamente proporcional a C_m y $\sqrt{R_m}$. Notemos que la velocidad a la que se refiere esa fórmula es a la que los diferentes puntos del axón van llegando al 50% de su voltaje máximo (es decir, un voltaje relativo a en qué posición se está), sin embargo, el voltaje máximo a la que pueden llegar las áreas lejanas aumenta cuando aumenta R_m (ver solución estacionaria del cable). Esto hace que en realidad la velocidad de propagación de voltaje absoluto (en lugar de relativo), aumente con R_m , en lugar de disminuir. La vaina de mielina que presentan los axones de vertebrados disminuye C_m y aumenta R_m . C_m es inversamente proporcional al ancho de la membrana, por lo que envolviendo al axón a través de 31 vueltas de vaina de mielina, la disminución en capacitancia iguala el efecto del axón gigante de calamar. Si además consideramos el aumento en R_m , el aumento en velocidad será aún mayor. Esto muestra como la adición de la vaina de mielina es una forma mucho más eficiente de aumentar la velocidad, ya que puede llevar a las mismas velocidades de conducción con un aumento de

¹³Note que los nuevos parámetros R_m , R_i y C_m de esta fórmula no dependen del radio del cilindro

tamaño mucho menor, facilitando el empaquetamiento de más fibras en menos espacio.

Propagación saltatoria del potencial de acción

También podemos aplicar lo discutido a entender cómo funciona la conducción saltatoria del potencial de acción. Consideremos un nodo de Ranvier donde se genera un PA, resultando en una corriente entrante y un cambio de potencial repentino en el mismo. Ya vimos que este cambio de potencial también se propagará pasivamente a lo largo del axón envuelto en vaina de mielina. Pero también sabemos que a medida que nos alejamos del nodo de Ranvier, disminuyen el potencial máximo al que puede llegar la membrana, y la velocidad con que se carga la misma. Por esto, más adelante en el axón hay otro nodo de Ranvier que cruzará su voltaje umbral y generará otro PA, evitando así que se extinga la señal.

El hecho de que el cambio de voltaje se transmita más rápido en la fibra mielinada, y que generar un PA cueste energía, favorecen una mayor distancia entre los nodos. Sin embargo, estas distancias deben ser suficientemente cortas para que el cambio de voltaje que se produce en el segundo nodo supere el umbral de generación del PA, y que también el mismo se cargue suficientemente rápido. El balance entre estos factores determinará las distancias entre nodos de Ranvier. A su vez, cada uno de estos factores depende de las propiedades eléctricas del axón envuelto en mielina, es decir, de su c_m , r_m y r_i .

De esa forma, un PA se propaga de la siguiente forma: 1) Se genera un PA en el cono axónico, 2) la corriente entrante se propaga pasivamente por el fragmento mielinado del axón, generando cambios en el potencial de membrana a lo largo del mismo, 3) el nodo de Ranvier más adelante comienza a recibir corriente y a aumentar su potencial de membrana, 4) luego de un determinado tiempo (dependiente de la longitud y propiedades del segmento axónico que lo separan del PA previo), el mismo cruza su umbral y genera un PA, generando el mismo proceso en el siguiente nodo de Ranvier.

Simulaciones neuronales

Aunque sólo vimos algunos ejemplos simples de soluciones a la ecuación del cable, la misma puede permitir descubrir comportamientos inesperados en situaciones biológicamente relevantes. Algunas preguntas interesantes, pero relativamente simples, pueden responderse encontrando la solución matemática a la ecuación del cable. Para otras preguntas más complejas, existen programas simuladores que utilizan esta y otras ecuaciones para investigar diferentes preguntas de relevancia biológica. Por ejemplo, la pregunta de cómo diferentes geometrías dendríticas pueden dar lugar a diferentes tipos de integración de la entrada sináptica no se puede responder intentando encontrar una ecuación que la responda, pero sí simulando una célula como muchos pequeños cilindros que obedecen a la ecuación del cable. Actualmente se puede ‘escanear’ la estructura

3D de una célula para simularla de esta forma.

Fuentes

Las fórmulas y derivaciones, así como parte de la intuición puede encontrarse en el libro '*Foundations of cellular electrophysiology*' de Johnson & Wu

El '*Principles of neural science*' de Kandel muestra algunas de las principales ecuaciones, y ofrece algo de intuición.