



UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana

Albert Martí Edo

ADVERTIMENT La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del repositori institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) i el repositori cooperatiu TDX (<http://www.tdx.cat/>) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual **únicament per a usos privats** emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei UPCommons o TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a UPCommons (*framing*). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del repositorio institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) y el repositorio cooperativo TDR (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=es>) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual **únicamente para usos privados enmarcados** en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio UPCommons. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a UPCommons (*framing*). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the institutional repository UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) and the cooperative repository TDX (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=en>) has been authorized by the titular of the intellectual property rights **only for private uses** placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading nor availability from a site foreign to the UPCommons service. Introducing its content in a window or frame foreign to the UPCommons service is not authorized (*framing*). These rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Departament d'Enginyeria Electrònica

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

Tesi doctoral presentada com a requisit parcial per a l'obtenció del títol de Doctor per la Universitat Politècnica de Catalunya, dins del Programa de Doctorat en Enginyeria Electrònica.

Albert Martí Edo

Director: Jordi Madrenas Boadas

Maig - 2017

Acta de qualificació de tesi doctoral

Curs acadèmic:

Nom i cognoms: Albert Martí Edo

Programa de doctorat: Enginyeria Electrònica

Unitat estructural responsable del programa: Departament d'Enginyeria Electrònica (EEL)

Resolució del Tribunal

Reunit el Tribunal designat a l'efecte, el doctorand / la doctoranda exposa el tema de la seva tesi doctoral titulada

Transmissió de potencials d'acció basada en camps elèctrics intra-membrana.

Acabada la lectura i després de donar resposta a les qüestions formulades pels membres titulars del tribunal, aquest atorga la qualificació:

NO APTE APROVAT NOTABLE EXCEL·LENT

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| (Nom, cognoms i signatura) | | (Nom, cognoms i signatura) | |
| President/a | | Secretari/ària | |
| (Nom, cognoms i signatura) | (Nom, cognoms i signatura) | (Nom, cognoms i signatura) | (Nom, cognoms i signatura) |
| Vocal | Vocal | Vocal | Vocal |

_____, _____ d'/de _____ de _____

El resultat de l'escrutini dels vots emesos pels membres titulars del tribunal, efectuat per la Comissió Permanent de l'Escola de Doctorat, atorga la MENCIÓ CUM LAUDE:

SÍ NO

| | |
|--|---|
| (Nom, cognoms i signatura) | (Nom, cognoms i signatura) |
| President/a de la Comissió Permanent de l'Escola de Doctorat | Secretari/ària de la Comissió Permanent de l'Escola de Doctorat |

Barcelona a _____ d'/de _____ de _____

RESUM

Les actuals teories i mecanismes de propagació de l'impuls nerviós per l'interior de les neurones no donen una explicació suficientment satisfactòria ni als principis físics als quals estan subjectes, ni als processos nanomètrics que es produeixen al seu interior. La propagació a les zones dendrítiques i als axons mielinitzats i no mielinitzats presenten efectes i esdeveniments que si bé el càlcul numèric dels actuals models concorda amb els resultats biològics obtinguts amb mesures macroscòpiques, estan lluny de donar una explicació al funcionament real dels mecanismes biològics i als efectes i comportaments que presenten la resta d'elements biològics participants que hi donen suport.

Els actuals coneixements sobre l'estructura i comportament de les membranes biològiques, així com el coneixement sobre l'estructura i el funcionament dels canals iònics regulats per voltatge, ens permet plantejar una opció alternativa als mecanismes existents de propagació, donant explicació als efectes i comportaments tant des d'una escala nanomètrica com des d'una escala macroscòpica.

En aquest treball teòric es proposa la propagació de camps elèctrics intra-membrana com un mecanisme possible de propagació amb la capacitat de donar explicació tant als efectes macroscòpics com als nanomètrics.

Amb les teories i mecanismes actuals, la generació, la propagació i la reemissió de l'impuls nerviós es fonamenta en un efecte anomenat *potencial d'acció*. El potencial d'acció el podem definir com el desequilibri temporal que pateix el potencial de membrana, durant la propagació de l'impuls nerviós, i que és conseqüència de l'obertura dels canals iònics.

El progrés en el coneixement sobre les estructures biològiques existents a les membranes neuronals ha permès plantejar una nova hipòtesi sobre el funcionament del potencial d'acció. A més de la variació del potencial de membrana, la càrrega elèctrica que travessa la membrana genera un camp elèctric que es propaga per l'interior de la membrana cel·lular, activant els canals iònics propers. Aquest mecanisme aporta una explicació consistent, compatible amb els components biològics existents i amb altres efectes difícilment explicables amb els mecanismes estàndard actuals. A més, el mecanisme de propagació per camp elèctric intra-membrana proposat

permet donar una explicació diferent de l'evolució dels potencials d'acció, així com un nivell de tràfic iònic més en consonància amb les capacitats de la realitat biològica, tant en el nivell de tràfic existent com en el consum energètic.

El mecanisme proposat permet explicar l'anomenada propagació *saltatòria* del potencial d'acció dels axons mielinitzats, i també aplicar la propagació saltatòria als axons no mielinitzats. En aquest cas com una propagació saltatòria de salts curts; per als axons mielinitzats, com una propagació saltatòria de salts llargs, donant també una resposta coherent a la propagació en temps constant independent de la distància entre nodes de Ranvier.

El mecanisme proposat permet plantejar que els efectes que presenta el potencial d'acció són més el resultat d'un desplaçament de càrrega a l'interior dels canals de sodi i de potassi, que d'un corrent que realment travessa els canals iònics.

Un factor important a tenir en compte en el mecanisme proposat és la minimització del cost energètic, premissa fonamental de la biologia per a la màxima optimització en el funcionament de processos.

Paraules clau: Camps Elèctrics Intra-Membrana, Membrana Neuronal, Canals Iònics Regulats per Voltatge, Comportament Nanomètric, Comportament Macroscòpic, Potencial d'Acció, Propagació Saltatòria, Axons no Mielinitzats, Axons Mielinitzats.

ABSTRACT

Current theories and mechanisms of nerve impulse propagation inside neurons do not give a satisfactory explanation to the nanoscale processes that occur inside the membrane. Propagation at the dendritic zones, and at the myelinated and unmyelinated axons, presents effects and events that, despite numerical calculations of current models fit with biological results obtained with macroscopic measurements, are far from giving an explanation to the real operation of biological mechanisms and to the effects and behaviors that the involved biological elements support.

Current biological knowledge on the structure and behavior of biological membranes, as well as on the structure and function of voltage-regulated ion channels, allows us to consider alternatives to existing propagation mechanisms, giving explanation to the effects and behavior from both nanoscale and macroscopic level.

This theoretical study proposes intra-membrane electric field propagation as a feasible propagation mechanism capable to explain both macroscopic and nanometric effects.

With current theories and mechanisms, generation, propagation and regeneration of the nerve impulse is based on the *action potential* propagation effect. The action potential can be defined as the temporal imbalance that affects the membrane potential during nerve impulse propagation, as a consequence of ion channel opening.

Progress on the neural membrane biological structure knowledge has allowed to propose a new hypothesis on the action potential operation. Besides the membrane potential variation, the electric charge that crosses the membrane generates an electric field that propagates inside the cell membrane, activating the closer ionic channels. This mechanism gives an explanation compatible with existing biological components and with other effects hard to explain with the standard current mechanisms. In addition, the proposed intra-membrane electric field propagation mechanism allows for a different explanation of the action potential evolution, as well as ion traffic level more in line with the capabilities of the biological reality, both on the ion traffic level and energy consumption.

The proposed mechanism allows to explain the so-called *saltatory* action potential propagation on myelinated axons, and to apply the saltatory propagation to unmyelinated axons. In the latter, as short-distance steps; in the former, as long-distance jumps, also giving a coherent answer to the constant-time propagation independent of the distance between nodes of Ranvier.

The proposed mechanism suggests that the effects the action potential presents are more the result of a charge displacement inside sodium and potassium channels than a current that crosses ion channels.

An important factor to consider in this mechanism is the energy consumption minimization, a fundamental biological premise for maximum optimization of process operation.

Keywords: Intra-Membrane Electric Fields, Neural Membrane, Voltage-Gated Ion Channels, Nanometric Behavior, Macroscopic Behavior, Action Potential, Saltatory Propagation, Unmyelinated Axons, Myelinated Axons.

PRÒLEG

L'estudi dels models utilitzats, pel grup *Advanced Hardware Architectures* (AHA) dins del Departament d'Enginyeria Electrònica (EEL), per emular el comportament de neurones pseudo-biològiques o neurones artificials d'inspiració biològica, prototipades en dispositius *Field Programmable Gate Array* (FPGA), va despertar en mi la curiositat i la necessitat de saber més sobre aquests dispositius biològics tan complexos i amb tanta enginyeria aplicada, dels que sols se simula una part molt simplificada del funcionament biològic.

Vaig començar un procés de formació i estudi de les estructures, la composició i el funcionament de les membranes biològiques, com a pas inicial per a la comprensió de conceptes com el Potencial de Membrana en repòs, concepte quantificat per l'equació del potencial de Nernst amb fluids compostos per ions monovalents d'una única espècie i per Goldman-Hodgkin-Katz per ions monovalents de múltiples espècies. Posteriorment vaig continuar amb l'estudi dels diferents tipus de membranes biològiques existents, així com de les diferents molècules que les componen i de les possibles forces extra-moleculares que elles generen i que les fa interactuar. Un punt molt important va ser el coneixement de les forces iòniques extra-moleculares que mantenen la membrana estable, en una estreta franja de pressions i temperatures, ja que la membrana biològica no és un sòlid, sinó que està composta per dues capes de molècules tenso actives de fosfolípids. També va ser molt important conèixer els efectes produïts pels camps elèctrics generats per la mateixa membrana, pel tràfic d'ions per l'interior dels canals i pels camps elèctrics externs a la membrana.

El següent pas va ser l'estudi de les proteïnes que componen i conformen els canals iònics, de la seva composició molecular, estructura, mobilitat mecànica i interrelació per adoptar disposicions espacials amb capacitat de permetre o no el pas d'ions pel seu interior.

La integració de les característiques i funcionament de tots aquests elements, fluids, ions, membranes, proteïnes i canals, juntament amb els coneixements obtinguts al llarg de la carrera sobre comunicacions, els seus mecanismes d'emissió i de recepció, així com la necessitat de l'existència d'un

canal de comunicacions amb les característiques adequades per permetre la realització de la transmissió, van donar les idees embrionàries que finalment han conclòs amb el document aquí presentat d'una proposta de mecanisme de propagació de l'impuls nerviós.

Per donar consistència a aquesta proposta de mecanisme de propagació, a part de verificar els coneixements actuals sobre estructures, efectes i comportament de la propagació de l'impuls nerviós, la proposta de mecanisme aquí exposada, dóna una explicació raonada a disposicions estructurals, efectes i comportaments dels diferents elements que intervenen en la propagació de l'impuls nerviós com poden ser:

- La propagació de l'impuls nerviós a les zones dendrítiques complint la complexa estructura de les seves ramificacions i distribució dels canals iònics.
- La propagació de l'impuls nerviós al cos neuronal sense interacció amb el seu comportament i amb les funcions dels diferents orgànuls que el componen.
- La generació de l'impuls nerviós a partir dels mecanismes dels quals disposen els canals iònics.
- La propagació de l'impuls nerviós a partir dels elements que componen l'estructura de la membrana neuronal.
- El mecanisme pel qual la propagació de l'impuls nerviós pot produir una excitació als canals iònics que porti a la seva obertura.
- La compatibilitat de la propagació de l'impuls nerviós amb el comportament dels fluids intra-cel·lulars i extra-cel·lulars.
- La robustesa del mecanisme de propagació de l'impuls.
- La compatibilitat amb els costos energètics biològics.
- La propagació de l'impuls nerviós als axons mielinitzats, amb un mecanisme compatible amb la propagació als axons no mielinitzats.
- La propagació del potencial d'acció en temps constant entre nodes de Ranvier als axons mielinitzats.
- L'equidistància entre els nodes de Ranvier i la seva proporcionalitat amb el diàmetre de l'axó.
- La propagació del potencial d'acció en temps constant al llarg dels axons no mielinitzats.

A totes les neurones de totes aquelles persones que han posat el seu esforç, treball i comprensió per fer que aquesta tesi arribés fins aquí. Sense elles no hagués estat possible iniciar, realitzar, gaudir, i per descomptat completar aquesta empresa. Elles, les neurones, ens fan ser qui som i com som, i nosaltres, amb el nostre treball i dedicació, podem fer que elles ens facin ser el que nosaltres somiem ser.

Índex de Continguts

1. Introducció

| | | |
|-----|---------------------------|---|
| 1.1 | Introducció..... | 1 |
| 1.2 | Metodologia | 3 |
| 1.3 | Evolució biològica | 4 |
| 1.4 | Objectius de la tesi..... | 8 |

2. Estat de l'art

| | | |
|-----|--|----|
| 2.1 | Neurones, ions i conducció de l'impuls nerviós | 11 |
| | 2.1.1 <i>Introducció</i> | 11 |
| | 2.1.2 <i>Estructura de les neurones</i> | 15 |
| | 2.1.3 <i>Funcions de les neurones</i> | 17 |
| 2.2 | Fluids cel·lulars | 18 |
| | 2.2.1 <i>Introducció</i> | 18 |
| | 2.2.2 <i>Composició, funcions i propietats</i> | 18 |
| | 2.2.3 <i>Hidratació</i> | 20 |
| 2.3 | Membranes biològiques i lípids | 22 |
| | 2.3.1 <i>Introducció</i> | 22 |
| | 2.3.2 <i>Composició i funcions</i> | 22 |
| | 2.3.3 <i>Estructura i permetivitat</i> | 26 |
| | 2.3.4 <i>Camps elèctrics</i> | 29 |
| 2.4 | Canals iònics | 31 |
| | 2.4.1 <i>Introducció</i> | 31 |
| | 2.4.2 <i>Canals activats per voltatge</i> | 32 |
| | 2.4.3 <i>Canals de sodi</i> | 33 |
| | 2.4.4 <i>Canals de potassi</i> | 35 |
| 2.5 | Bombes de sodi-potassi | 38 |
| 2.6 | Dendrites i sensors..... | 40 |
| 2.7 | Cos neuronal | 43 |
| 2.8 | Axons | 44 |
| 2.9 | Potencial de membrana | 46 |
| | 2.9.1 <i>Introducció</i> | 46 |
| | 2.9.2 <i>Equacions de Nernst i Goldman</i> | 46 |

| | | |
|------|---|----|
| 2.10 | Potencial d'acció | 48 |
| | 2.10.1 Introducció..... | 48 |
| | 2.10.2 Equació de Hodgkin i Huxley..... | 49 |
| | 2.10.3 Particularitats | 51 |
| 2.11 | Models i mecanismes existents | 52 |
| | 2.11.1 Introducció..... | 52 |
| | 2.11.2 Teoria del cable | 52 |
| | 2.11.3 Difusió i arrossegament d'ions | 53 |
| | 2.11.4 Corrents de desplaçament | 54 |
| | 2.11.5 Proton hopping | 54 |
| | 2.11.6 Propagació saltatòria | 55 |

3. Desenvolupaments Teòrics

| | | |
|-----|---|-----|
| 3.1 | Inconsistències dels models de propagació actuals | 57 |
| | 3.1.1 Introducció..... | 57 |
| | 3.1.2 Teoria del cable | 57 |
| | 3.1.3 Difusió i arrossegament d'ions | 60 |
| | 3.1.4 Corrents de desplaçament..... | 62 |
| | 3.1.5 Proton hopping | 62 |
| | 3.1.6 Propagació saltatòria | 62 |
| 3.2 | Mecanisme de propagació intra-membrana..... | 65 |
| | 3.2.1 Introducció..... | 65 |
| | 3.2.2 Teoria de transmissions. Mecanisme de propagació | 66 |
| | 3.2.3 Membrana cel·lular. El canal..... | 68 |
| | 3.2.4 Canals iònics. L'emissor | 70 |
| | 3.2.5 Canals iònics. El receptor | 74 |
| | 3.2.6 Propagació en zones no mielinitzades | 76 |
| | 3.2.7 Propagació en zones mielinitzades. Axons mielinitzats | 77 |
| | 3.2.8 Requeriments del camp elèctric | 81 |
| | 3.2.9 Propagació dendrites, cos neuronal i axó..... | 83 |
| 3.3 | Propagació en temps constant entre nodes..... | 85 |
| 3.4 | Equidistància entre nodes i proporcionalitat del diàmetre | 87 |
| 3.5 | El potencial d'acció electrostàtic..... | 89 |
| 3.6 | Ions l'interior del canal de sodi | 95 |
| 3.7 | Els costos energètics | 97 |
| 3.8 | Canals iònics òptims pels potencials d'acció | 101 |

| | | |
|------|---|-----|
| 3.9 | Model de propagació col·laborativa | 104 |
| | 3.9.1 <i>Introducció al model</i> | 104 |
| | 3.9.2 <i>Descripció del model</i> | 104 |
| 3.10 | Compatibilitat amb les tendències actuals | 117 |

4. Conclusions

| | | |
|-----|-------------------|-----|
| 4.1 | Conclusions | 119 |
|-----|-------------------|-----|

5. Referències

| | | |
|-----|-------------------|-----|
| 5.1 | Referències | 123 |
|-----|-------------------|-----|

Índex de Taules

| | |
|-------------|---|
| Taula 2.1 | Exemple de concentracions iòniques en fluids cel·lulars. |
| Taula 2.2 A | Potencials necessaris per a l'activació dels canals de potassi activats per voltatge més significatius. |
| Taula 2.2 B | Potencials necessaris per a l'activació dels canals de sodi activats per voltatge més significatius. |
| Taula 3.1 | Els ions més comuns amb el seu radi iònic, radi iònic hidratat i la variació d'energia durant el procés d'hidratació. |

Índex de Figures

- Figura 2.1 Dibuix de les neurones del cerebel d'un colom fet pel neurocientífic espanyol Santiago Ramón i Cajal el 1899.
- Figura 2.2 Imatge d'un sistema neuronal complet. , on podem veure l'estructura i les parts d'una neurona mielinitzada amb la seva glia (oligodendròcits, astròcits i micròglia). Artwork by Holly Fischer [CC BY 3.0], via Wikimedia Commons.
- Figura 2.3 Imatge d'una connexió sinàptica amb el buidatge de neurotransmissors a l'espai sinàptic i la seva arribada als receptors. Aliana Rodriguez (Own work) [CC BY 3.0], via Wikimedia Commons.
- Figura 2.4 Fosfatidilcolina. Estructura química i estructura molecular. Copyright autoritzat Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.
- Figura 2.5 Fosfatidiletanolamina. Estructura química i estructura molecular. Copyright autoritzat Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.
- Figura 2.6 Fosfatidilserina. Estructura química i estructura molecular. Copyright autoritzat Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.
- Figura 2.7 Fosfatidilinositol. Estructura química i estructura molecular. Copyright autoritzat Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.
- Figura 2.8 Esfingomielina. Estructura química i estructura molecular. Copyright autoritzat Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.
- Figura 2.9 Glicolípid. Estructura química i estructura molecular. Copyright autoritzat Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.
- Figura 2.10 Colesterol. Estructura química i estructura molecular. Copyright autoritzat Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.
- Figura 2.11 Representació d'una membrana bicapa composta per fosfolípids, amb dues zones clarament diferenciades., els caps polars i les cues hidròfuges. By LadyofHats [Public domain], via Wikimedia Commons
- Figura 2.12 Estructura cristal·logràfica d'una subunitat alfa d'un canal de sodi amb els sis segments del S1-S6, el canal central i els residus carregats presents als segments S1,S2,S3 i S4. Inspirada en els coneixements actuals.
- Figura 2.13 Estructura longitudinal del canal de sodi amb quatre parts clarament identificables. Embut extracel·lular, filtre de

selecció iònica, cavitat central i porta d'activació. Inspirada en els coneixements actuals.

- Figura 2.14 Estructura cristal·logràfica del canal de potassi Kv1.2 amb els seus quatre dominis, i sis segments per domini. Per Andrei Lomize (Own work) [GFDL or CC-BY-SA-3.0], via Wikimedia Commons.
- Figura 2.15 Estructura cristal·logràfica de la bomba de sodi - potassi. Per Andrei Lomize (Own work) [GFDL or CC-BY-SA-3.0], via Wikimedia Commons.
- Figura 2.16 Dendrita d'una neuronal de l'hipocamp on podem observar les seves ramificacions, així com la presència de nombroses espines dendrítiques. Per Patrick Pla (Own work) [CC BY-SA 3.0], via Wikimedia Commons.
- Figura 2.17 Representació gràfica d'un potencial d'acció on es pot distingir clarament les seves fases: estímul, superació del llindar, despolarització, repolarització, període refractari i estat de repòs. Per Chris 73, Diberry, tiZom (Own work) [GFDL or CC-BY-SA-3.0], via Wikimedia Commons.
- Figura 2.18 Model elèctric de les equacions de Hodgkin i Huxley, on I_{Na+} , I_{K+} , I_{Cl-} i I_{Leak} són els corrents que circulen per la membrana g_{Na+} i g^{K+} són resistències variables i g_{Cl-} i g_{Leak} són resistències fixes, E_{Na+} , E_{K+} , E_{Cl-} i E_{Leak} són fonts de tensió fixes i C_m és la capacitat de la membrana. Per Nrets at en.wikipedia [CC BY-SA 3.0], from Wikimedia Commons.
- Figura 2.19 Model elèctric de la propagació de la teoria del cable biològic.
- Figura 3.1 Relació entre la velocitat de conducció i el diàmetre de l'axó mielinitzat. Adaptat de S.G. Waxman i M.V.L. Bennett 1972.
- Figura 3.2 Representació d'un camp elèctric propagant-se per l'interior de la membrana i la seva capacitat d'interactuar amb amb els elements sensors del canal. Inspirat en els treballs cristal·logràfics realitzats.
- Figura 3.3 Propagació d'un camp elèctric per la zona de baixa permitivitat de la membrana neuronal. By LadyofHats [Domini públic], via Wikimedia Commons.
- Figura 3.4 Dibuix del camp elèctric generat per un ió en una estructura de dues plaques de dielèctrics i la curvatura que presenta en el canvi de mitjà.
- Figura 3.5 Els ions en la seva estada a la cavitat central en estat deshidratat generen un camp elèctric que no es troba afectat per la forta reducció de l'efecte d'apantallament. Inspirat en els treballs cristal·logràfics realitzats i en la teoria clàssica dels corrents iònics.

- Figura 3.6 Moviment cap a l'exterior extracel·lular del segment S4 en presència d'un camp elèctric i la reubicació de la resta de segments. Inspirat en els treballs de Yarov-Yarovoy.
- Figura 3.7 Estructura de l'axó mielinitzat amb els trams coberts de mielina i els nodes de Ranvier sense mielina. També podem observar l'existència d'una zona anomenada "*Primer segment de l'axó*" a l'inici i dels terminals axonals al final. Per LadyofHats [Domini públic], via Wikimedia Commons.
- Figura 3.8 Membrana de l'axó mielinitzat amb les zones amb mielina i les zones sense mielina i la seva distribució dels canals iònics.
- Figura 3.9 Estructura de l'axó mielinitzat amb els paràmetres de proporcionalitat existents, les dimensions dels nodes i el canal de propagació.
- Figura 3.10 Model geomètric simplificat de l'axó.
- Figura 3.11 Estructura del model col·laboratiu i l'aportació dels tres nodes anteriors al node a obrir.
- Figura 3.12 Simulacions dels casos descrits de la suma d'aportacions de tots els nodes anteriors segons l'equació proposada (3.31) amb els paràmetres descrits i la seva ràpida convergència.
- Figura 3.13 (A,B,C i D) Simulacions de les aportacions de cada un dels nodes segons l'equació proposada (3.31) amb els paràmetres i valors descrits fins al 21 node.

Capítol 1

1. Introducció

1.1 Introducció

Els models que donen explicació a la transmissió de l'impuls nerviós per l'interior de les neurones expliquen una part molt important dels esdeveniments, efectes i fenòmens que es produeixen, sobretot en l'apartat de verificació de dades i previsions; però hi ha una sèrie de fenòmens que no disposen d'una explicació biològica satisfactòria i coherent amb els coneixements actuals sobre els elements que intervenen.

Els coneixements aportats per l'estudi i comportament nanomètric de les forces que mantenen unides les membranes biològiques, pels estudis cristal·logràfics dels canals iònics sobre la seva estructura, els coneixements sobre les proteïnes que componen els canals iònics, sobre el comportament que presenten a escala nanomètrica quan són sotmeses a interaccions mecano-electro-químiques, així com l'aplicació dels coneixements actuals sobre el comportament físic, a escala nanomètrica, dels ions que formen part dels fluids cel·lulars, ens presenten un escenari nou i totalment diferent en molts aspectes al contemplat pels models macroscòpics dels mecanismes actualment proposats.

Aquest nou coneixement que aporta l'anàlisi del comportament nanomètric dels components que intervenen en la transmissió intra-neurona obre la porta a revisar els models i mecanismes actuals de propagació de l'impuls nerviós basat en el comportament macroscòpic i a proposar l'ampliació de teories i

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

models incorporant nous mecanismes que donin explicació els fenòmens nanomètrics.

1.2 Metodologia

La tesi s'ha desenvolupat a partir del gran volum de dades i coneixements biològics existents sobre la matèria, aplicant metodologies d'estudi dels fenòmens existents basades amb els principis d'enginyeria i en les lleis físiques i químiques que regeixen aquests processos que fonamenten i han de donar explicació a les dades i efectes observats.

Com mecanisme la tesi proposada té com a base processos biològics altament desenvolupats i optimitzats, en la proposta aplicarem plantejaments de màxima simplificació, dins la complexitat, i plantejaments d'optimització en el desenvolupament dels processos, així com d'optimització en el consum energètic.

S'ha marcat com a objectiu que cada informació utilitzada correspongui als estudis més recents i rellevants d'investigadors reconeguts en la matèria, sense obviar les aportacions d'idees brillants i innovadores realitzades per investigadors més novells, avalades o compartides per la comunitat científica, això és degut a les importants diferències i inclús contradiccions existents en la documentació biològica existent, conseqüència dels constants avenços tecnològics i de la constant reinterpretació del coneixement existent.

1.3 Evolució biològica

Les neurones són el fruit d'un llarg procés evolutiu de milers de milions d'anys i per tant són el resultat d'aplicar, en cada moment, la que potencialment semblava ser la millor solució possible que l'entorn podia oferir¹⁻⁷. Procés evolutiu que ha portat a les neurones a ser un dels desenvolupaments tecnològics de més extrema complexitat i sofisticació. A causa d'això no presenten el disseny òptim que es podria esperar d'un desenvolupament fet amb una finalitat prefixada, ja que arrossegueu en el seu disseny actual limitacions biològiques heretades dels successius dissenys i millores desenvolupats en cada una de les seves fases evolutives.

El procés evolutiu cel·lular comença amb l'aparició de les primeres membranes tant proteiques com lipídiques, per la seva capacitat de confinar en espais reduïts i aïllats de l'exterior reaccions bioquímiques. Aquest nou disseny va permetre la creació d'espais on les combinacions i interaccions moleculars evolucionessin en quantitat i complexitat, permeten l'aparició de molècules cada cop més complexes que proporcionaven nous elements per experimentar i avançar en el procés evolutiu.

Les neurones són cèl·lules i per tant comparteixen els mecanismes i objectius que caracteritzen i defineixen el concepte de vida, presentant per tant tots els mecanismes relacionats amb els objectius de supervivència individual, acumulació d'energia i reproducció.

Les cèl·lules primitives van evolucionar creant especialitzacions internes, a partir de la compartimentació de funcions i associacions externes, emprant mecanismes simbiòtics, que permeteren la divisió de processos i funcions.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

Aquesta evolució permetia una major adaptació a l'entorn existent, fet que va permetre afavorir tant la seva supervivència, com l'acumulació d'energia i la seva reproducció.

La limitació fonamental d'aquest procés evolutiu consistia amb la limitada producció i emmagatzemament d'energia. La simbiosi⁸ establerta entre les cèl·lules primitives i un bacteri amb la capacitat de produir quantitats elevades d'adenosina trifosfat (ATP), va fer aparèixer un nou orgànel, la mitocòndria, a l'interior de la cèl·lula, així com unes quantitats d'energia suficientment elevades que permetien l'aparició de reaccions bioquímiques molt més complexes, propiciant un fort avanç del procés evolutiu. L'evolució d'aquest bacteri cap a la seva estructura actual de mitocòndria va proporcionar un subministrament constant i elevat d'energia per a tots els components de la cèl·lula des del nucli, passant per tots els orgànuls fins a arribar a la membrana cel·lular. Els mecanismes per evolucionar cèl·lules a cèl·lules especialitzades o altament especialitzades disposava de tots els elements per progressar.

L'evolució biològica per millorar el compliment dels objectius de supervivència, acumulació d'energia i reproducció⁹, en un primer moment va optar, entre altres, per una sèrie de mecanismes que li permetessin disposar d'informació del món exterior més pròxim, així com d'un control sobre els seus mecanismes motors, la capacitat d'interactuar entre ells va permetre disposar d'un millor control sobre la seva estructura, sobre els seus mecanismes motors, facilitant la supervivència, la cerca d'aliments i la reproducció. Totes aquestes millores van afavorir l'aparició en la membrana d'algunes cèl·lules de dispositius capaços d'interactuar amb el món exterior

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

(neurones sensores), de processar aquesta informació amb la interconnexió (interneurones), i de controlar els dispositius motors (neurones motores).

Per dur a terme aquestes tasques es van desenvolupar a la membrana de les neurones detectors de pressió i de temperatura, i també detectors químics i elèctrics. Paral·lelament es van desenvolupar les dendrites i els axons; tot per facilitar la captació d'informació, la interconnexió amb el processament de la informació obtinguda i l'execució motora de la informació resultant, afegint mecanismes de realimentació per a la millora constant.

Un exemple d'aquests primers i simples models organitzatius neuronals és el *Caenorhabditis Elegans* (*C. Elegans*)¹⁰, l'ésser viu conegut amb el sistema nerviós més simple, 302 neurones en la varietat hermafrodita. El *C. Elegans* disposa d'una estructura neuronal amb una funció oscil·ladora que li aporta un moviment harmònic de desplaçament constant, mitjançant la transmissió d'aquesta oscil·lació a les seves neurones motores. Disposa al llarg del cos d'una estructura de neurones sensores que amb la seva excitació modifiquen el comportament de les neurones motores, adaptant el seu desplaçament a les característiques de l'entorn. També disposa a la zona de la boca d'unes neurones sensores químiques que li permeten detectar la presència i el rastre d'aliments. La interacció amb les interneurones permet modificar el comportament oscil·latori de les neurones motores per adaptar el desplaçament en la direcció indicada pels detectors. És el clar exemple d'un mecanisme biològic de màxima simplicitat dissenyat bàsicament per sobreviure, alimentar-se i reproduir-se.

L'agrupació de neurones juntament amb la seva especialització permet fer cada cop funcions més complexes i desenvolupar finalment un nou tipus

d'òrgan col·lectiu compost per molts òrgans, el sistema nerviós central. Fins a la seva aparició els impulsos detectats eren bàsicament interpretats i executats. L'aparició del sistema nerviós central va permetre als seus posseïdors disposar d'una elevada capacitat de processament i d'emmagatzemament de dades, que va portar, d'entre moltes altres funcionalitats, la recreació d'una representació virtual de l'entorn existent, permeten aconseguir una fita molt important en la consecució dels tres objectius biològics esmentats: supervivència, acumulació d'energia i reproducció.

El desenvolupament de funcions cognitives va permetre posteriorment interpretar, entendre i preveure el comportament del món exterior. De les seves sensacions no sols era reinterpretada la seva execució sinó que inclús es podia bloquejar aquesta execució i aplicar respostes alternatives en dependència directa de molts altres factors complementaris, maximitzant la consecució dels tres objectius biològics.

Un dels més importants mecanismes evolutius emprats per desenvolupar la capacitat de realitzar part de les funcions descrites ha estat l'hiperespecialització de la membrana neuronal i dels seus canals. Aquesta tesi es centra en aquesta hiperespecialització de la membrana i dels seus components i en la seva capacitat de poder generar, propagar, processar, controlar, distribuir i fer executar la informació rebuda del món exterior o bé generada per processos cognitius resultat dels patrons neuronals construïts a partir de les informacions rebudes, processades i emmagatzemades.

1.4 Objectius de la tesi.

L'objectiu fonamental d'aquesta tesi consisteix a desenvolupar una teoria sobre el mecanisme de propagació de l'impuls nerviós que suporti els molts coneixements existents i que estigui en consonància amb les lleis físiques, químiques i biològiques implicades, amb els principis de màxima optimització d'energia i simplicitat.

Per portar a terme aquest objectiu, cal assolir primerament uns objectius intermitjos com: determinar quins són i quin és el funcionament de cada un dels mecanismes involucrats en la propagació de l'impuls nerviós per l'interior de la neurona, les seves funcionalitats, les interaccions entre tots els elements participants per portar a terme la propagació i finalment els efectes produïts entre els elements participants i amb la resta de components de la neurona.

Aquesta tesi proposa un mecanisme de generació i propagació de l'impuls nerviós en una neurona genèrica, a partir de lleis com les de propagació de camps elèctrics, de difusió de fluids i d'hidratació iònica, donant cabuda als coneixements científics actuals sobre l'entorn biològic on es desenvolupa la propagació de l'impuls nerviós, aportant una explicació als fenòmens que es produeixen a escala nanomètrica.

S'ha centrat el treball en l'estudi de:

- Els fluids intracel·lulars i extracel·lulars, en la seva composició, característiques i comportament.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

- La membrana cel·lular, la seva estructura, composició i comportament, i també la seva capacitat de propagar camps elèctrics.
- Els canals iònics, la seva estructura, composició i comportament, així com la seva importància a l'hora de generar i modular l'impuls nerviós, així com la seva capacitat de gestionar la velocitat de propagació de l'impuls conjuntament amb l'estructura de la membrana.
- Finalment, les bombes iòniques i el seu paper regulador de les concentracions als fluids cel·lulars, així com la seva capacitat de limitació del tràfic iònic dels canals i de la velocitat de procés de les neurones.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

Capítol 2

2. Estat de l'art

2.1 Neurons, ions i conducció de l'impuls nerviós.

2.1.1 Introducció

Les primeres observacions sobre el fenomen de la conductivitat iònica i la propagació de potencials d'acció van ser realitzades per Carlo Matteucci, que observà que l'aplicació de la toxina tetànica o tetanoespasmina disminuïa la capacitat de contracció muscular, així com el nivell de potencial elèctric produït¹¹⁻¹⁴.

Els primers estudis sobre la propagació de l'impuls nerviós daten de mitjans del segle XIX, per part d'Emil du Bois-Reymond¹⁵⁻¹⁸, estudis que el portaren a demostrar que quan s'estimulen els nervis i els músculs, el corrent en repòs no sols disminueix sinó que es pot revertir. Un alumne seu, Ludimar Hermann¹⁹, va proposar l'existència d'una ona auto-propagada que avança al llarg del teixit. Dues teories que en aquell moment semblaven contraposades i que avui en dia veiem com el cicle d'un potencial d'acció (hipòtesi d'Emil du Bois-Reymond) i la seva propagació al llarg de l'axó (hipòtesi de Ludimar Hermann).

La primera contribució en forma de model va aparèixer a finals del segle XIX de la mà de Julius Bernstein²⁰, que aprofitant els plantejaments fets per Nernst sobre el funcionament de les membranes, planteja la *Teoria de membrana*, on explica que les cèl·lules excitable tenen una membrana que en repòs és permeable als ions de potassi i que quan és excitada presenta permeabilitat a altres ions. Dona així una explicació al fenomen del potencial

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

de membrana en repòs i s'acosta molt més a l'explicació dels potencials d'acció.

A la dècada dels 1880, Sidney Ringer²¹ demostrà que per a la generació i propagació de potencials d'acció calia la presència d'ions de sodi, potassi i calci en unes concentracions determinades. Aquesta distribució de concentracions era aconseguïda mitjançant clorur de sodi, clorur de potassi, clorur de calci i bicarbonat de sodi, i es coneix amb el nom de solució de Ringer. Les proporcions utilitzades busquen reproduir les concentracions d'ions presents en els fluids extracel·lulars.

Paral·lelament Cremer i Hermann von Helmholtz²² inspirant-se en els desenvolupaments matemàtics realitzats per William Thomson²³, a la dècada del 1850 sobre l'atenuació en les transmissions de telegrafia submarina, van desenvolupar la *Teoria del cable* per donar explicació a la propagació de l'impuls nerviós. A la dècada de 1940, Cole, Goldman, Hodgkin i Katz²⁴ adaptaren la teoria per descriure la conducció de les fibres nervioses.

A finals del 1800 i començaments del 1900, els estudis portats a terme per neurocientífic espanyol Santiago Ramón y Cajal²⁵ sobre l'estructura del sistema i funcionament del sistema nerviós anomenats *Doctrina de la Neurona* i en especial la *Llei de polarització dinàmica*, que dóna explicació a la unidireccionalitat de la propagació de l'impuls nerviós, van suposar un avenç important en la morfologia i en els processos connectius de les cèl·lules nervioses de la substància grisa del sistema nerviós central i medul·lar. A la Figura 2.1 podem veure un dibuix que representa una neurona de Purkinje realitzat per Santiago Ramón i Cajal l'any 1899.

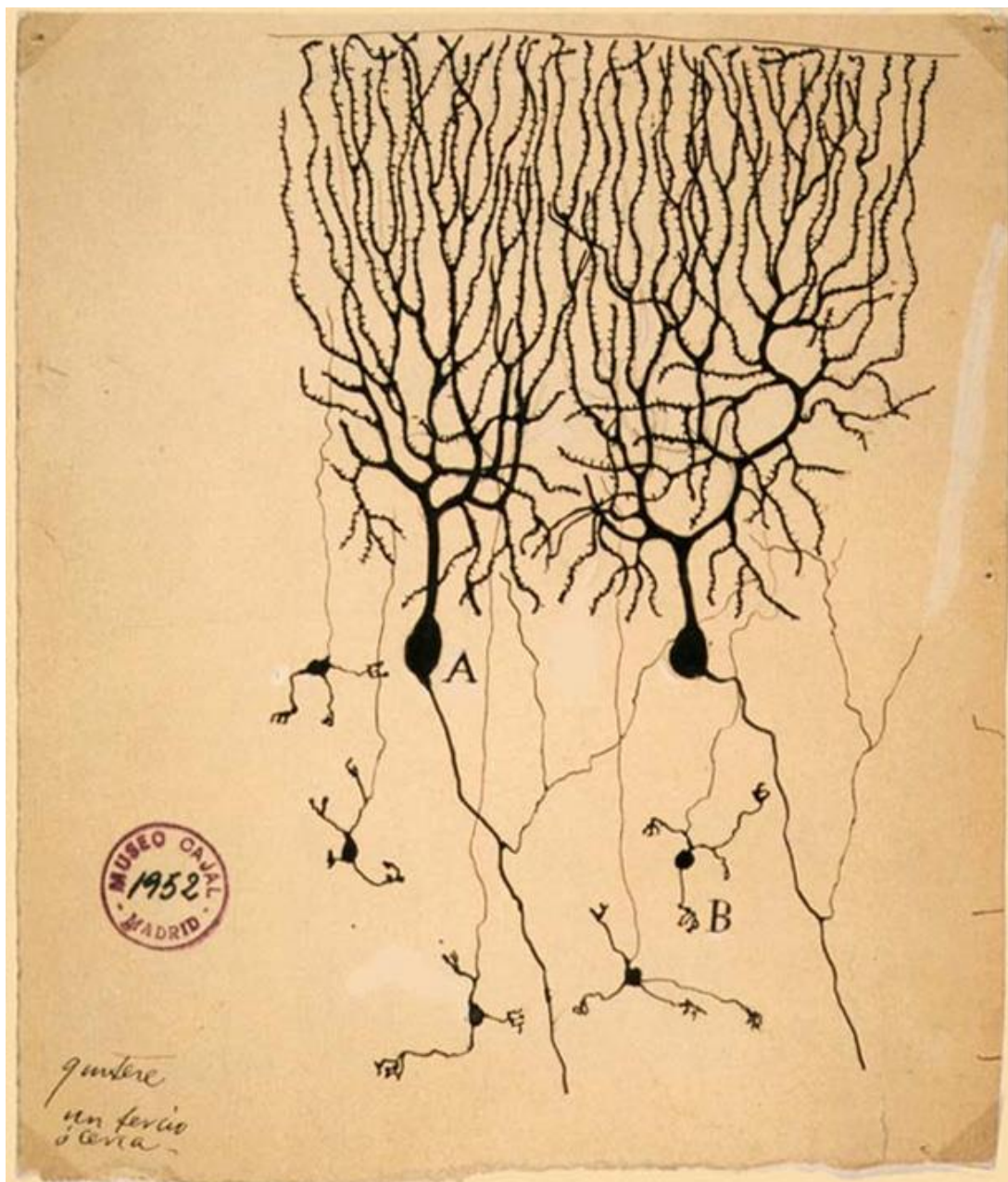


Figura 2.1 Dibuix de les neurones de Purkinje del cerebel d'un colom fet pel neurocientífic espanyol Santiago Ramón i Cajal el 1899. [Domini públic].

L'any 1907 Louis Lapicque²⁶ va proposar un model de funcionament neuronal anomenat "*Integrate-and-fire*" en el que la variació de la intensitat de corrent d'ions als canals es produeix per la variació del potencial elèctric generat per l'increment o el decrement en l'acumulació de càrregues elèctriques en el fluid intracel·lular. D'aquest model s'han elaborat al llarg del

temps diferents millores com "*Leaky Integrate-and-fire*"²⁷, "*Quadratic Integrate-and-fire*"²⁸, "*Exponential Integrate-and-fire*"²⁹ i el més recent de tots i el que s'adapta de forma molt precisa al comportament biològic "*Leaky Integrate-and-fire with adaptative threshold*"³⁰.

Anys més tard, al 1952, Hodgkin i Huxley³¹⁻³⁴ desenvoluparen un conjunt d'equacions per explicar els resultats obtinguts en l'estudi realitzat sobre el tràfic en els canals iònics de l'axó gegant del calamar. Aquestes equacions, juntament amb les seves posteriors revisions donen una explicació numèrica al mecanisme que permet la generació dels potencials d'acció o impuls nerviós³⁵⁻⁴².

El coneixement de l'existència dels canals iònics va iniciar un procés de recerca molt intens sobre les seves característiques i funcionament. A la dècada de 1980, Stühmer⁴³⁻⁴⁵ realitzà una sèrie d'estudis sobre el mecanisme d'activació dels canals de sodi, proposant un model de la seva estructura així com una descripció del funcionament dels seus components. Pocs anys després, MacKinnon⁴⁶ realitzà estudis cristal·logràfics a l'estructura dels canals de potassi KcsA, proposant com a resultat una nova estructura i mecanisme de funcionament. Els seus treballs proposen una disposició dels segments S4 no alineada amb el canal iònic, disposició que permet el moviment associat dels segments S5-S6 fent possible l'obertura i el tancament del canal.

Cal destacar també els treballs de Bezanilla⁴⁷ sobre els sensors de voltatge en els canals iònics activats per voltatge, de Catterall⁴⁸⁻⁵¹ en l'estructura i funcionament dels canals de sodi, de Horn⁵²⁻⁵³ sobre com els canals detecten el potencial de membrana i del funcionament del segment S4, de Perozo⁵⁴

sobre l'estructura del mecanisme d'activació per voltatge, de Rall⁵⁵ sobre el funcionament dendrític, de Jack⁵⁶ sobre els corrents elèctrics a les cèl·lules excitable i d'Armstrong⁵⁷ en el funcionament de canals i bombes de sodi-potassi.

Una quantitat significativa d'aquests treballs citats i els de molts més investigadors proposen que el segment S4 és la clau per a l'activació del mecanisme d'obertura dels canals iònics activats per voltatge.

Més recentment, l'any 2011, Payandeh i Catterall⁵⁰ amb un estudi realitzat sobre l'estructura cristal·logràfica dels canals de sodi activats per voltatge van obtenir informació molt acurada sobre les seves dimensions, els elements que componen l'estructura i la seva disposició, així com dels mecanismes interns de treball.

2.1.2 Estructura de les neurones

Tot i la gran diversitat de dimensions i formes que podem trobar, les neurones majoritàriament presenten unes estructures genèriques comunes. Les neurones, pel fet de ser cèl·lules, disposen d'un cos cel·lular on es realitzen les funcions pròpies de la seva activitat cel·lular i algunes específiques de l'activitat neuronal com la generació de neurotransmissors. Les neurones, per realitzar la seva funció de generació, regeneració i transmissió de l'impuls nerviós, disposen d'unes estructures molt especialitzades anomenades dendrites i axons. Les dendrites són unes prolongacions proto-plàsmiques dedicades principalment a la recepció de l'estímul produït per la propagació de l'impuls nerviós. Són les encarregades d'establir les connexions amb les neurones prèvies del circuit neuronal,

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

acostumen a ser de dimensions molt reduïdes i presenten una estructura molt ramificada. Quan el nivell d'intensitat de l'estímul és suficientment elevat per superar un llindar, es genera un potencial d'acció dendrític i es produeix la seva propagació. L'axó, per contra, és una prolongació única que processa i transmet la informació rebuda a les dendrites. Si el resultat d'aquest processament supera un llindar determinat, es produeix la generació del potencial d'acció axonal i la seva propagació, desencadenant la propagació de l'impuls nerviós. A la Figura 2.2 podem veure una imatge de les parts d'una neurona mielinitzada dins el sistema neuronal complet.

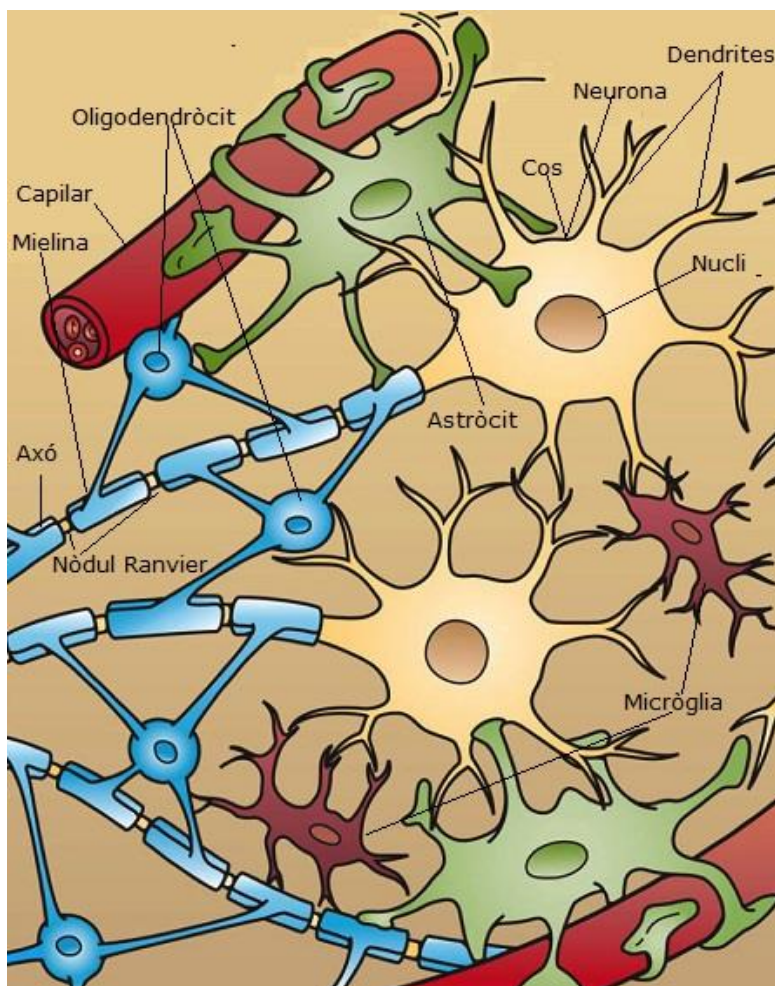


Figura 2.2 Imatge d'un sistema neuronal complet, on podem veure l'estructura i les parts d'una neurona mielinitzada amb la seva glia (oligodendròcits, astròcits i microglia). Artwork by Holly Fischer [CC BY 3.0], via Wikimedia Commons.

2.1.3 Funcions de les neurones

Les neurones, a part de les funcions pròpies d'una cèl·lula, realitzen una funció molt específica que és la propagació de l'impuls nerviós en dependència amb el nombre d'impulsos excitadors i de la seva duració, en coordinació amb l'estat general d'excitació de l'entorn de la neurona. Si el conjunt de totes aquestes variables fa superar el llindar d'activació, la neurona inicia un potencial d'acció axonal que permetrà la propagació de l'impuls nerviós al següent grup de neurones connectades. Una altra funció de les neurones indispensable per a la propagació de l'impuls neuronal al següent grup de neurones connectades, és la generació dels neurotransmissors necessaris per traspasar l'espai sinàptic interneuronal. Ho podem veure representat a la Figura 2.3

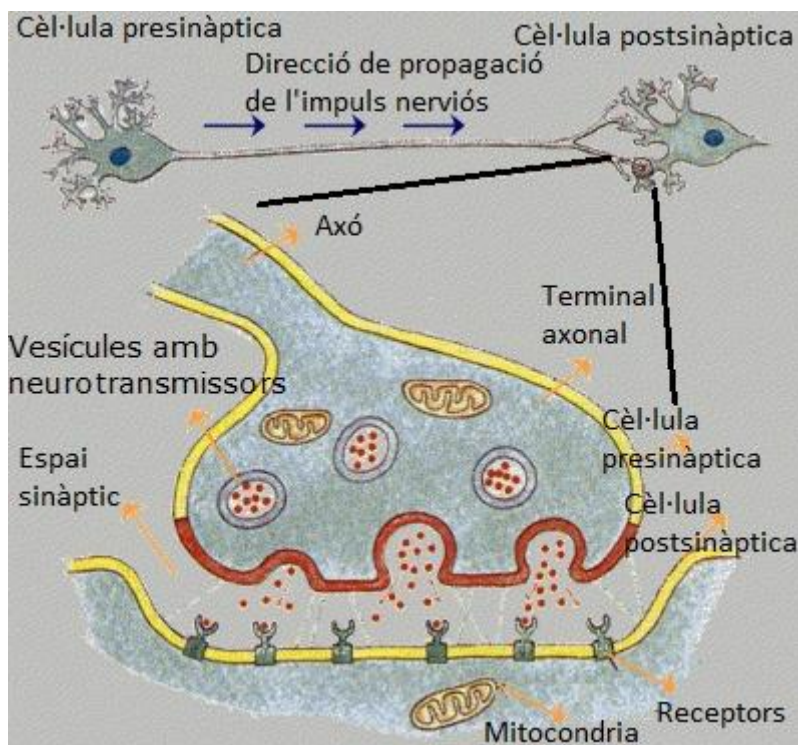


Figura 2.3 Imatge d'una connexió sinàptica amb el buidatge de neurotransmissors a l'espai sinàptic i la seva arribada als receptors. Aliana Rodriguez (Own work) [CC BY 3.0], via Wikimedia Commons.

2.2 Els fluids cel·lulars.

2.2.1 Introducció.

Els fluids cel·lulars són uns dels elements fonamentals, juntament amb el citoesquelet, en el suport del funcionament cel·lular, estan presents en tots i cadascun dels elements que componen les cèl·lules i són uns dels responsables del manteniment estructural de les membranes biològiques mitjançant la pressió de les molècules d'aigua i la dels elements en suspensió, i també per les forces generades pels camps elèctrics dels ions, de les molècules carregades en suspensió i de les molècules tant carregades com de les que disposen de càrrega neta nul·la que formen la membrana cel·lular.

La seva capacitat de mantenir en suspensió una àmplia varietat d'elements els fa indispensables per als processos de nutrició, evacuació, regeneració i control cel·lular. En el cas particular de les neurones, la capacitat de disposar d'ions és indispensable per a la generació dels potencials d'acció, mitjançant el desplaçament d'aquests ions per l'interior dels canals iònics.

2.2.2 Composició, funcions i propietats.

Els fluids neuronals presenten dos tipus clarament diferenciats, el fluid intersticial o extracel·lular (molt similar al fluid plasmàtic) i el citosol o fluid intracel·lular.

El fluid extracel·lular és el líquid resultant del filtratge del fluid plasmàtic que circula pels capil·lars (presentant per tant un menor nombre de compostos de gran mesura, com les proteïnes). Aquest fluid el trobem a l'espai existent entre neurona i neurona. Està compost per més d'un 90%

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

d'aigua, i en menor mesura per proteïnes, aminoàcids, àcids grassos, sucres, hormones, neurotransmissors i sals inorgàniques dissociades en forma d'ions.

El fluid intracel·lular és el líquid resultant dels processos de filtratge i transport que realitza la membrana cel·lular. Està compost per un 85% d'aigua i en menor mesura per proteïnes, lípids, aminoàcids, sucres, neurotransmissors i sals inorgàniques dissociades en forma d'ions.

A la taula 2.1 podem veure un exemple de concentracions dels fluids intracel·lulars i extracel·lulars, on podem veure una composició d'elements molt similar alhora que molt diferent en concentracions, diferència de concentracions que genera una energia de tipus electro-químic per desequilibri.

Taula 2.1. Exemple de concentracions iòniques⁵⁸ en fluids cel·lulars

| Ions | Extracel·lular mEq / L | Intracel·lular mEq / L |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Na ⁺ | 139.0 | 14.0 |
| K ⁺ | 4.0 | 140.0 |
| Ca ²⁺ | 1.2 | 0.0 |
| Mg ²⁺ | 0.7 | 20.0 |
| Cl ⁻ | 108.0 | 4.0 |
| HCO ₃ ⁻² | 2.0 | 11.0 |
| HPO ₄ ⁻² H ₂ PO ₄ ⁻² | 0.5 | 1.0 |

Aquesta energia és aprofitada per realitzar les següents funcions:

- L'aprovisionament de recursos per al funcionament cel·lular.
- Senyalització i comunicació tant intracel·lular com extracel·lular.
- L'exocitosi dels elements produïts i dels residus generats.
- La propagació de l'impuls nerviós.

La membrana cel·lular és altament permeable a les molècules no carregades i molt impermeable a ions i a les molècules carregades, el que comporta que el desequilibri existent de concentracions sigui fonamentalment generat per elements iònics. Els principals elements que participen en aquest desequilibri són:

- Els ions i les proteïnes carregades del fluid extracel·lular.
- Els ions i les proteïnes carregades del fluid intracel·lular.
- Les molècules carregades de la membrana cel·lular.

2.2.3 Hidratació.

La hidratació és un efecte al qual estan sotmeses totes les partícules i molècules carregades en suspensió en fluid aquós. Aquest efecte és conseqüència de les interaccions entre les càrregues de les molècules com els ions de les sals dissociades i els dipols induïts presents a les molècules d'aigua, creant una estructura embolcallant que presenta efectes d'apantallament elèctric.

Aquest efecte d'apantallament és el responsable de la gran atenuació que pateixen els camps elèctrics i electromagnètics generats a l'interior dels fluids.

Els primers a estudiar aquest efecte de la hidratació dels ions van ser Debye i Hückel⁵⁹, i d'ells és l'equació que descriu el potencial elèctric dels ions apantallats (2.1). És una equació similar al potencial de Coulomb amb un terme exponencial que conté l'aportació de l'efecte d'apantallament.

$$V = \frac{z q}{4\pi \varepsilon_0 \varepsilon_r r} e^{(-\kappa r)} \quad (2.1)$$

On V és el potencial generat, z és la quantitat de càrregues de l'ió, q és la càrrega de l'electró, ε_0 és la constant dielèctrica ($8.8541 \cdot 10^{-12}$ F / m), $\varepsilon_r \approx 75$ ⁶⁰ és la constant dielèctrica relativa dels fluids cel·lulars, r és la distància i k és el paràmetre de Debye-Hückel.

El valor de k pot ser obtingut a partir de l'equació (2.2).

$$\kappa = \left(\frac{2 F^2 I}{\varepsilon_0 \varepsilon_r R T} \right)^{1/2} \quad (2.2)$$

On R és la constant universal dels gasos (8.314 J / K* mol), F és la constant de Faraday (96485 C / mol), T és la temperatura biològica (310 K) i I és la força iònica definida a l'equació (2.3).

$$I = \frac{1}{2} \sum c_i Z_i^2 \quad (2.3)$$

On c_i és la concentració de cada un dels ions presents al fluid i Z_i és el nombre de càrregues de cada ió.

La força iònica es pot calcular a partir dels valors de la taula 2.1, donant uns valors al fluid extracel·lular de $I = 134.3$ mol / m³ i de $k = 1.208 \cdot 10^9$ m⁻¹ i al fluid intracel·lular de $I = 143.0$ mol / m³ i de $k = 1.247 \cdot 10^9$ m⁻¹ respectivament. Aquests valors de k comporten atenuacions molt significatives del factor exponencial a partir de distàncies nanomètriques.

2.3 Membranes biològiques i lípids.

2.3.1 Introducció.

Les membranes biològiques són estructures bicapa de composició proteic-lipídica d'aproximadament de 4 nm⁶¹ de gruix, i compostes principalment per proteïnes, fosfolípids polars, glicolípid i en menys quantitat per esfingolípid i colesterol.

El tipus d'element majoritari a les membranes biològiques són les proteïnes que representen quasi el 50%, i que realitzen un conjunt molt variat d'activitats pel correcte funcionament i manteniment cel·lular.

El següent grup d'elements són els lípids. Una gran part són fosfolípids zwitteriònics, amb aproximadament un 49% de la composició de la membrana. Són un elements que aporten cohesió i es configuren en una estructura de "*mosaic fluid*" que aporta una gran elasticitat i flexibilitat, donant llibertat de desplaçament a les molècules que la componen.

2.3.2 Composició i funcions.

Depenent de les cèl·lules, podem trobar una àmplia varietat de distribucions en la composició dels lípids. Un possible exemple pot ser:

- 48% Fosfatidilcolina.
- 21% Fosfatidiletanolamina.
- 5% Fosfatidilserina.
- 7% Fosfatidilinositol.
- 4% Esfingomielina.
- 3% Glicolípid.
- 11% Colesterol.

- 1% altres.

La distribució dels fosfolípids a la membrana és bastant homogènia en cada capa, però no és simètrica entre les capes interior i exterior. La fosfatidilcolina, l'esfingomielina i els glicolípidis estan bàsicament presents a la capa exterior, la fosfatidilserina i el fosfatidilinositol únicament són presents a la capa interior i sols la fosfatidiletanolamina i el colesterol estan presents a les dues capes, però en proporcions diferents en el cas de la fosfatidiletanolamina. Uns dels motius d'aquesta diferència radica en el seu diferent comportament elèctric i amb la diferent curvatura que presenten les cares externa i interna de la membrana.

Cada un dels lípids presents a la membrana presenta una estructura molecular diferenciada. Bàsicament ens fixarem en la seva distribució de càrregues elèctriques i en la seva neutralitat.

La diferència de distribució de càrregues elèctriques juntament amb la inhomogeneïtat i l'asimetria entre capes és un factor important en el comportament elèctric de la membrana.

Les estructures dels lípids a temperatura i pH biològic son:

Fosfatidilcolina.

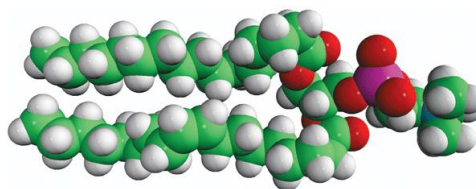
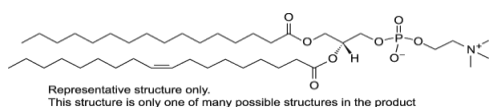


Figura 2.4 Fosfatidilcolina. Copyright Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

La fosfatidilcolina, Figura 2.4, és una molècula composta per un cap polar i dues cadenes d'hidrocarburs provinents de l'àcid palmític i l'àcid oleic. Presenta una càrrega neta nul·la, i disposa d'una càrrega positiva a l'extrem del cap polar i una càrrega negativa al cos del cap polar.

Fosfatidiletanolamina.

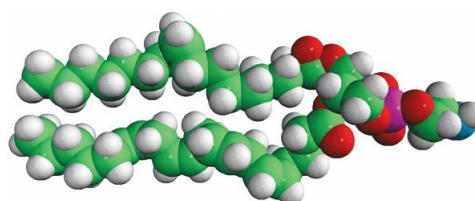
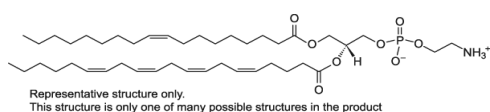


Figura 2.5 Fosfatidiletanolamina. Copyright Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.

La fosfatidiletanolamina, Figura 2.5, és una molècula composta per un cap polar i dues cadenes d'hidrocarburs com la fosfatidilcolina. Presenta una càrrega neta nul·la, i disposa d'una càrrega positiva a l'extrem del cap polar i una càrrega negativa al cos del cap polar.

Fosfatidilserina

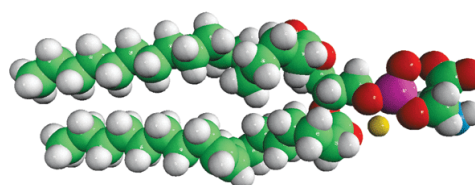
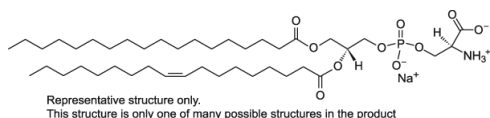


Figura 2.6 Fosfatidilserina. Copyright Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.

La fosfatidilserina, Figura 2.6, és una molècula composta per un cap polar i dues cadenes d'hidrocarburs. No és neutra, presentant una càrrega positiva i una de negativa a l'extrem del cap polar i una càrrega negativa al cos del cap polar.

Fosfatidilinositol

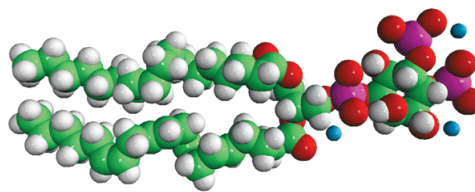
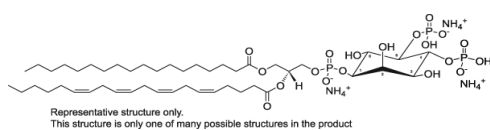


Figura 2.7 Fosfatidilinositol. Copyright Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.

El fosfatidilinositol, Figura 2.7, és una molècula amb un cap polar i dues cadenes d'hidrocarburs. No és neutre, presentant diverses carregues negatives a l'extrem del cap polar i una càrrega negativa al cos del cap polar.

Esfingomielina

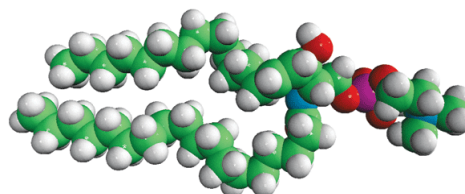
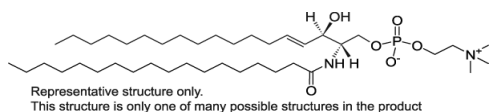


Figura 2.8 Esfingomielina. Copyright Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.

L'esfingomielina, Figura 2.8, és una molècula amb un cap polar i dues cadenes d'hidrocarburs. Presenta una càrrega neta nul·la i disposa d'una càrrega positiva a l'extrem del cap polar i una càrrega negativa al cos del cap polar.

Glicolípid.

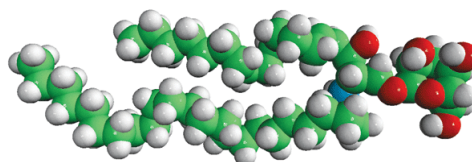
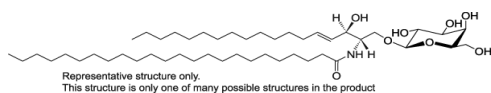


Figura 2.9 Glicolípid. Copyright Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

El glicolípid, Figura 2.9, és una molècula amb un cap no polar i dues cadenes d'hidrocarburs. És neutra i no presenta cap càrrega elèctrica.

Colesterol



Figura 2.10 Colesterol. Copyright Avanti Polar Lipids Inc. Reproducció autoritzada.

El colesterol, Figura 2.10, és una molècula formada per hidrocarburs hexagonals i un grup OH. És neutra, no presentant cap càrrega elèctrica. El grup OH li permet establir ponts d'hidrogen amb altres molècules lipídiques per reforçar l'estabilitat i l'estructura de la membrana.

La membrana cel·lular és frontera i muralla entre els processos biològics que es desenvolupen en l'interior cel·lular i el món exterior; però la membrana cel·lular no és una barrera infranquejable, disposa de múltiples mecanismes i dispositius per a la comunicació entre el seu interior i el món exterior.

Els dispositius existents a la membrana per realitzar la comunicació entre l'interior i l'exterior i que tenen una participació indispensable en la transmissió de l'impuls nerviós, són els canals iònics i les bombes.

2.3.3 Estructura i permetivitat.

La membra cel·lular presenta una particularitat molt important per a la seva generació, estabilitat, manteniment i regeneració, aquesta propietat és la capacitat d'auto-assemblatge⁶² de les molècules que la componen.

En l'auto-assemblatge de les molècules per formar cada una de les capes de la membrana i l'assemblatge entre elles, intervenen ions en dissolució, dipols d'aigua induïts i molècules lipídiques amb caps polars. La presència conjunta de tots ells desencadena un conjunt d'interaccions que porta a l'assemblatge de les molècules en dues capes i a la formació de les membranes en un procés espontani.

Les forces que inicialment intervenen en l'auto-assemblatge de la membrana són les forces elèctriques, ja que a distàncies micromètriques i nanomètriques són les forces predominants tant si són atractives com repulsives, el que comporta una reorientació de la disposició espacial de les partícules carregades. L'aproximació entre molècules fosfolipídiques a distàncies picomètriques fa que apareguin unes altres forces, les forces de Van der Waals⁶³, que també són atractives i repulsives i que en aquestes distàncies són molt més intenses que les forces elèctriques, el que ens porta a una major aproximació i reorganització de les molècules fosfolipídiques, generant en zones concretes un canvi de permitivitat a la baixa en la zona d'aproximació de les cues fosfolipídiques. Aquesta disminució de permitivitat provoca en els ions la necessitat de disposar de més energia per mantenir-se en aquesta posició espacial, i com que no pot augmentar suficientment el seu nivell energètic es produeix el desplaçament d'aquests ions a zones amb permitivitat més elevada pel manteniment de les seves constants termodinàmiques. Aquest desplaçament dels ions permet un millor apropament dels fosfolípids aconseguint finalment l'assemblatge de la membrana, i quedant les molècules carregades i els ions ubicats a la part externa de les dues cares de la membrana.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

L'energia d'un ió va ser descrita per Born⁶⁴ en l'equació (2.4), on es veu que una disminució de la permitivitat elèctrica comporta un augment de l'energia. Com que les condicions biològiques de l'entorn són estables no existeix cap mecanisme que faci possible aquest increment, i així les molècules carregades i els ions són desplaçats progressivament cap a regions on es manté la mateixa permitivitat elèctrica.

$$E = \frac{q^2}{8\pi \epsilon_0 \epsilon_r r} \quad (2.4)$$

L'energia d'una molècula és el sumatori de totes les energies que intervenen en la seva estructura i entorn.

- Enllaços moleculars.
- Angulars.
- Torsionals.
- Elèctriques (càrregues).
- Van der Waals.
- Ponts d'hidrogen.

Les tres primeres energies corresponen a energies intramoleculars, i formen part de l'equilibri estructural de la molècula. Les altres tres corresponen a energies extra-moleculars, i són les energies causants de l'efecte d'auto-assemblatge.

Les energies aportades per les càrregues, per les forces de Van der Waals i pels ponts d'hidrogen no sols col·laboren en l'auto-assemblatge, sinó que també constitueixen un mecanisme important en el manteniment i reforçament de l'estructura de la membrana.

L'estructura dels fosfolípids, així com el seu mecanisme d'assemblatge determinen la distribució bicapa de les membranes biològiques creant dues zones, perfectament definides, amb comportaments dielèctrics molt

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

diferenciats. La primera zona està composta per les parts més externes de les dues capes que formen la membrana, el lloc on s'ubiquen els caps polars, mentre que la segona zona està composta per la part central de la membrana, el lloc on s'ubiquen les cues compostes per àcids grassos. A la Figura 2.11 podem veure una representació d'una membrana bicapa composta per fosfolípids, amb les dues zones externes ocupades pels caps polars i el centre ocupat per les cues d'àcids grassos.

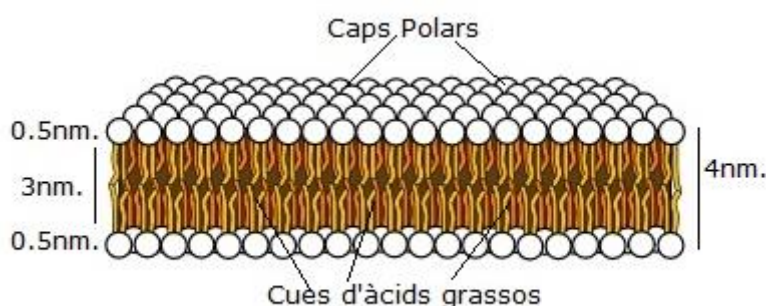


Figura 2.11 Representació d'una membrana bicapa composta per fosfolípids, amb dues zones clarament diferenciades., els caps polars i les cues hidròfugues. By LadyofHats [Domini Públic], via Wikimedia Commons.

El valor de permitivitat elèctrica de cada una de les zones presenta grans variacions respecte a les altres, mentre que l'exterior i l'interior cel·lular presenten permitivitats relatives de l'ordre de 75^{60} , la zona de caps polars presenta una zona amb una permitivitat de l'ordre de 50^{65} i la zona de les cues presenta una zona amb una permitivitat de 2.2^{65-67} .

2.3.4 Camps elèctrics.

L'específica distribució que presenta la disposició dels fosfolípids, a la membrana bicapa, permet una distribució de camps elèctrics molt determinada, resultat del sumatori de les aportacions de cada cap polar.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

Aquest sumatori potencia els camps elèctrics transversals a la membrana i compensa, fins a anul·lar els camps elèctrics longitudinals.

En una membrana composta exclusivament per fosfolípids de càrrega neta nul·la, a les dues cares, tindrem un camp elèctric simètric, positiu en les zones més externes de la membrana amb un màxim a la zona de les càrregues positives externes de les molècules dels fosfolípids, decreixent fins a arribar a valors negatius a mesura que ens endinsem en la membrana, arribant el seu màxim en la zona de càrregues negatives de les molècules dels fosfolípids i tendint a zero com més a prop del centre de la membrana ens trobem.

En una membrana composta per fosfolípids amb càrregues negatives netes a la cara interna, el camp elèctric perd la simetria al existir un potencial no nul a la zona de la cara interior i un nivell de potencial més negatiu per tant a la zona de la capa interna de la membrana on s'ubica la càrrega negativa.

La membrana biològica presenta a la cara interna fosfolípids amb càrrega neta nul·la, que són la majoria, i fosfolípids amb càrrega neta negativa, que són minoritaris, aquesta distribució genera un camp quasi simètric, la zona de la cara interna de la membrana presenta uns valors negatius sensiblement més negatius i uns valors positius sensiblement inferiors que la zona externa. El nivell de variació dels valors de camp elèctric és proporcional al nivell de concentració de fosfolípids amb càrrega negativa neta.

L'existència d'aquest camp a l'interior de la membrana ordena la posició espacial de les càrregues dels caps polars, formant dipols, i determina en part la posició espacial de les cues.

2.4 Canals iònics.

2.4.1 Introducció.

Els canals iònics són proteïnes transmembrana que traspassen la membrana en la seva totalitat i que en unes condicions determinades poden generar un canal que permet la conducció selectiva d'ions pel seu interior. Aquesta conducció genera uns desplaçaments de càrrega que alteren temporalment l'equilibri elèctric de la membrana, desencadenant una àmplia varietat de processos elèctrics.

Una de les principals funcions que presenten les neurones és la de realitzar la transmissió de l'impuls nerviós. Amb aquesta finalitat han evolucionat i s'han adaptat a les condicions de l'entorn, per oferir un mecanisme fiable i robust que garanteixi aquesta propagació en cada una de les seves fases.

Els canals iònics controlen el comportament elèctric actiu i col·laboren en el comportament passiu de la membrana. La regulació d'aquest comportament elèctric actiu es realitza mitjançant processos de selecció iònica que tenen lloc a l'interior dels canals, a partir de la disposició dels camps elèctrics existents al seu interior.

Els canals amb comportament energètic passiu que permeten el trànsit sense aportació d'energia utilitzen la diferència de potencial entre capes i el gradient de concentració química entre fluids com a font d'energia per realitzar el transport d'ions, mentre que els canals amb comportament energètic actiu utilitzen l'energia de l'ATP (adenosina-trifosfat) per realitzar el transport contra el gradient de concentració química.

Els canals iònics poden ser activats per variacions de pressió, temperatura, potencial elèctric, potencial d'hidrogen, interaccions químiques (neurotransmissors), i també per gradients de concentració.

Per a la propagació de l'impuls nerviós a través de les dendrites, del cos cel·lular i de l'axó, el tipus de canal iònic dedicat a aquesta propagació correspon als canals iònics activats per voltatge. I dintre d'aquest grup concretament els canals de sodi i els canals de potassi, aquests dos tipus de canals són els principals encarregats de realitzar la propagació dels potencials d'acció dendrítics i dels potencials d'acció axonals.

2.4.2 Canals activats per voltatge.

Els canals iònics activats per voltatge, per realitzar la seva funció, disposen d'un mecanisme que els permet detectar les variacions de camps elèctrics. En repòs, el canal activat per voltatge està tancat. Quan el camp elèctric supera un llindar determinat, inicia una reconfiguració de la seva estructura que permet l'obertura d'un orifici al seu interior, que és capaç de permetre el desplaçament d'ions pel seu interior. Aquest tràfic iònic genera uns canvis en els camps elèctrics existents, en el canal i en la membrana, que porten a la generació, a la regeneració i a la propagació dels potencials d'acció. Per la seva important col·laboració en la propagació dels potencials d'acció, ens centrarem en els canals de sodi activats per voltatge i en els canals de potassi activats per voltatge.

Els canals activats per voltatge presenten moltes similituds en la seva estructura i mecanisme d'obertura, però cada canal disposa d'una estructura proteica amb les seves particularitats, el que comporta diferències en el seu

funcionament i també diferents nivells energètics a aplicar per a l'activació del seu mecanisme d'obertura.

A la taula 2.2 podem veure una relació del potencial a aplicar per obrir cada tipus de canal.

Taules 2.2 A i B on podem veure els potencials necessaris per a l'activació dels canals de potassi i sodi activats per voltatge més significatius.⁶⁸⁻⁶⁹

| A | | B | |
|-------|-------|--------|-------|
| Canal | mV | Canal | mV |
| Kv1.1 | -32.0 | Nav1.1 | -33.0 |
| Kv1.2 | 27.0 | Nav1.2 | -24.0 |
| Kv1.3 | -35.0 | Nav1.3 | -26.0 |
| Kv1.4 | -34.0 | Nav1.4 | -26.0 |
| Kv1.5 | -14.0 | Nav1.5 | -27.0 |
| Kv1.6 | -20.0 | Nav1.6 | -37.7 |
| Kv2.1 | 12.0 | Nav1.7 | -45.0 |
| Kv3.1 | 16.0 | Nav1.8 | -21.0 |
| Kv3.2 | 13.0 | Nav1.9 | -54.0 |
| Kv4.1 | -47.9 | | |
| Kv4.3 | -30.0 | | |

2.4.3 Canals de sodi.

Els canals de sodi reben aquest nom per permetre majoritàriament el tràfic d'ions de sodi pel seu interior.

Els canals de sodi activats per voltatge NaV presenten una figura conoidal truncada de 14 nm d'alt i 12 nm de diàmetre a la zona més ampla i entre 7 i 10 nm a la zona més estreta⁷⁰. A la Figura 2.12 podem veure una representació de l'estructura cristal·logràfica del canal.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

El canal de sodi està compost per una subunitat alfa, que correspon al canal central i vàries subunitats beta que són glicoproteïnes transmembrana, que no permeten el tràfic al seu interior, i que interactuen amb la subunitat alfa.

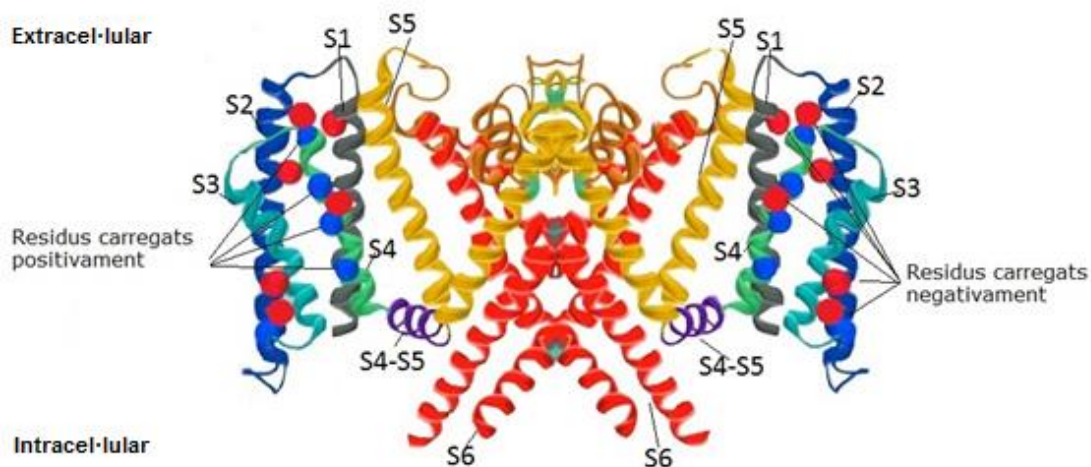


Figura 2.12 Estructura cristal·logràfica d'una subunitat alfa d'un canal de sodi activat per voltatge amb els sis segments del S1-S6, el canal central i els residus carregats presents als segments S1,S2,S3 i S4. Inspirada en els coneixements actuals.

La subunitat alfa està composta per quatre dominis del I al IV i cada domini està format per sis segments del S1 al S6, a la Figura 2.12 podem veure dos d'aquests dominis. Un segment molt especial d'aquesta estructura és el segment S4, la seva característica especial és que disposa de llibertat de desplaçament cap a l'espai extracel·lular. Aquest moviment es realitza quan un camp elèctric extern interactua amb els residus amb càrrega positiva existents i que no sols es poden desplaçar al llarg del segment, sinó que també poden arrossegar al segment amb el seu desplaçament.

L'anàlisi cristal·logràfic dels canals de sodi descriu una estructura longitudinal, que podem veure a la Figura 2.13, amb quatre parts clarament

diferenciades: embut extracel·lular, filtre de selecció iònica, cavitat central i porta d'activació.

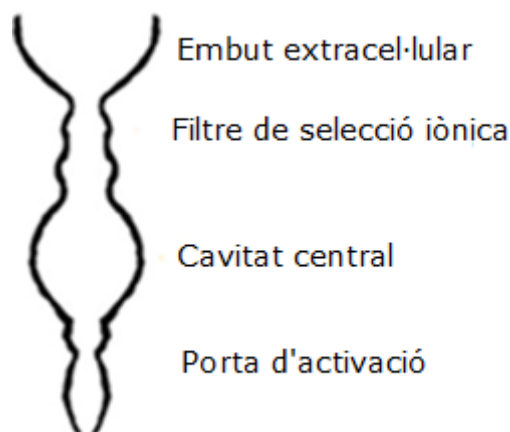


Figura 2.13. Estructura longitudinal del canal de sodi amb quatre parts clarament identificables. Embut extracel·lular, filtre de selecció iònica, cavitat central i porta d'activació. Inspirada en els coneixements actuals.

Els canals de sodi treballen en un cicle de tres estats: obert, tancat i inactiu. Els estats obert i tancat depenen de la disposició dels segments, mentre que l'estat inactiu depèn de la porta d'activació. El canal comença en l'estat tancat, passa a l'estat obert, després a l'estat inactiu i finalment a l'estat tancat un altre cop, per iniciar el cicle.

2.4.4 Canals de potassi.

Els canals de potassi reben aquest nom per permetre majoritàriament el tràfic d'ions de potassi pel seu interior. Presenten múltiples mecanismes d'activació: canals activats per voltatge (Kv), canals activats per a la disminució de potassi a l'interior de la cèl·lula (Kir o inwardly-rectifying), canals activats per les variacions de concentració del calci (KCa) i canals

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

activats per molt diversos factors (KCNK o Tandem pore domain potassium channel)^{44,46,66}.

Els canals de potassi constitueixen la classe més extensa de canals iònics, la seva finalitat és regular l'homeòstasi del potassi a l'interior de la cèl·lula permetent l'entrada o la sortida d'ions de potassi en funció de les necessitats existents.

El canal de potassi activat per voltatge, Figura 2.14, està compost per una subunitat alfa, que correspon al canal central i diverses subunitats beta que són proteïnes transmembrana, que no permeten el tràfic iònic al seu interior, i que interactuen amb la subunitat alfa.

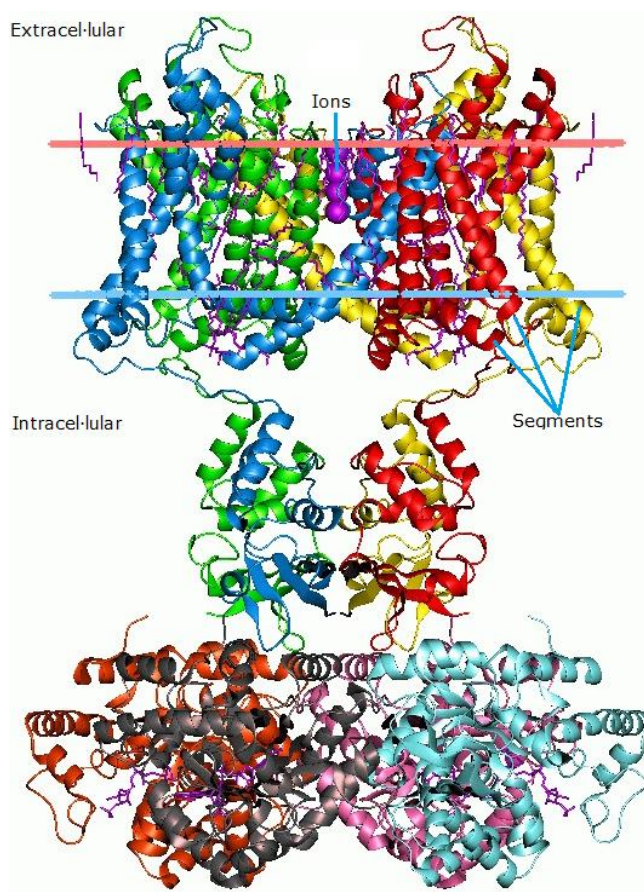


Figura 2.14. Estructura cristal·logràfica del canal de potassi Kv1.2 amb els seus quatre dominis, i sis segments per domini. Per Andrei Lomize (Own work) [GFDL or CC-BY-SA-3.0], via Wikimedia Commons.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

La unitat alfa dels canals de potassi activats per voltatge són tetràmers compostos per sis segments amb funcions molt similars al canal de sodi activat per voltatge. Disposa també de segments S4 i d'una estructura longitudinal, molt similars als canals de sodi activats per voltatge.

2.5 Bombes de sodi-potassi.

Les bombes de sodi-potassi són proteïnes transmembrana que podem trobar a totes les membranes biològiques del regne animal. Tenen la funció de transportar en cada cicle tres ions de sodi del fluid intracel·lular a l'extracel·lular i dos ions de potassi en sentit contrari. Són transportadors actius, ja que fan el transport en contra del gradient de concentracions i consumeixen una molècula d'ATP per cada cicle de funcionament. Un ió important dins el procés de regulació de les concentracions de sodi és l'ió magnesi, que té la funció d'ajudar a la hidròlisi de l'ATP alliberant l'energia que necessita la bomba de sodi-potassi per fer la seva funció.

Les bombes de sodi-potassi estan compostes per una subunitat alfa i una subunitat beta. La subunitat alfa són tetràmers compostos per deu segments transmembrana i la subunitat beta és una proteïna transmembrana a la qual fins ara sols se li atribueix funcions d'ancoratge. A la Figura 2.15, podem veure la seva estructura cristal·logràfica.

La seva funció principal és mantenir el nivell de les concentracions iòniques de sodi i potassi a l'interior de la cèl·lula, igualant la pressió osmòtica.

Les bombes de sodi-potassi són mecanismes de transport lents. A causa de treballar contra els gradients de concentració, fa necessari operar per cicles amb l'aportació d'energia addicional. Les bombes de sodi-potassi poden traspasar entre 500 i 750 ions / s., el que equival a una freqüència de treball d'entre 100 i 150 cicles / s. La capacitat de traspàs d'ions de sodi és de 300 a 450 ions / s i de 200 a 300 ions / s ions de potassi.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

La densitat de les bombes de sodi-potassi, en les zones on són presents, oscil·la entre 100 i 200 bombes / μm^2 . Aplicant la capacitat de traspàs tenim una capacitat d'evacuació d'entre 30 i 90 ions de sodi / ms i μm^2 .

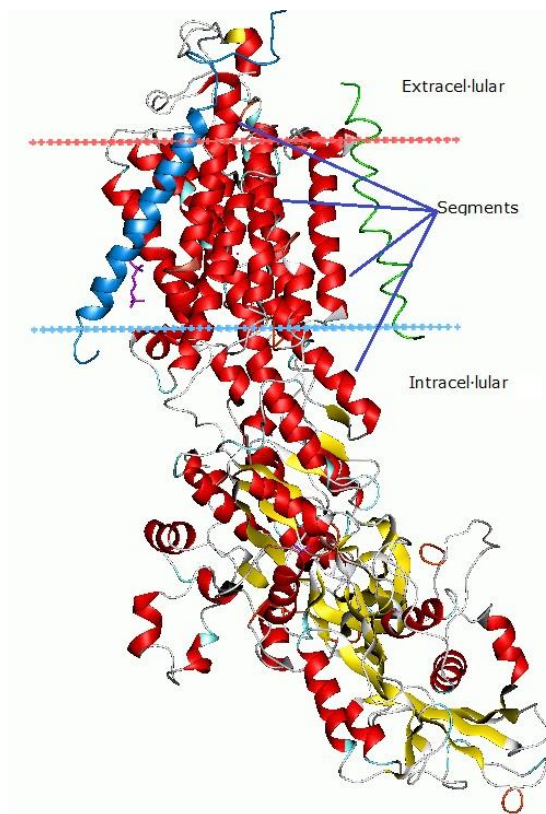


Figura 2.15. Estructura cristal·logràfica de la bomba de sodi - potassi. Per Andrei Lomize (Own work) [GFDL or CC-BY-SA-3.0], via Wikimedia Commons.

2.6 Dendrites i sensors.

Les dendrites són prolongacions protoplasmàtiques molt ramificades que tenen les neurones per a la funció de la propagació de l'impuls nerviós des d'altres neurones, mentre que els sensors tenen la funció de generar l'impuls a partir d'estímuls externs. Les dendrites disposen per realitzar les seves funcions de canals iònics que s'activen principalment per neurotransmissors. D'altra banda els sensors s'activen a partir de neurotransmissors i de la variació de paràmetres ambientals externs com temperatura, pressió, intensitat lumínica i altres.

Un part molt important de les dendrites són les espines dendrítiques, petites protuberàncies existents al llarg de les ramificacions on es troben les connexions sinàptiques, punt d'entrada per a la propagació de l'impuls nerviós. A la Figura 2.16, podem veure l'estructura dendrítica amb les seves espines d'una neurona de l'hipocamp.

A la Figura 2.1, s'ha mostrat l'estructura dendrítica d'una neurona de Purkinje. Podem observar la gran densitat de l'estructura arbòria que presenta en comparació a l'estructura dendrítica de la neurona de l'hipocamp. La complexitat amb les ramificacions dendrítiques és funció del nombre de connexions sinàptiques presents a la neurona necessàries per desenvolupar les seves funcions de processament.

Les dendrites es troben a la zona postsinàptica d'una connexió sinàptica, disposen de dos tipus de canals iònics per propagar l'impuls nerviós, uns excitadors i uns altres inhibidors.

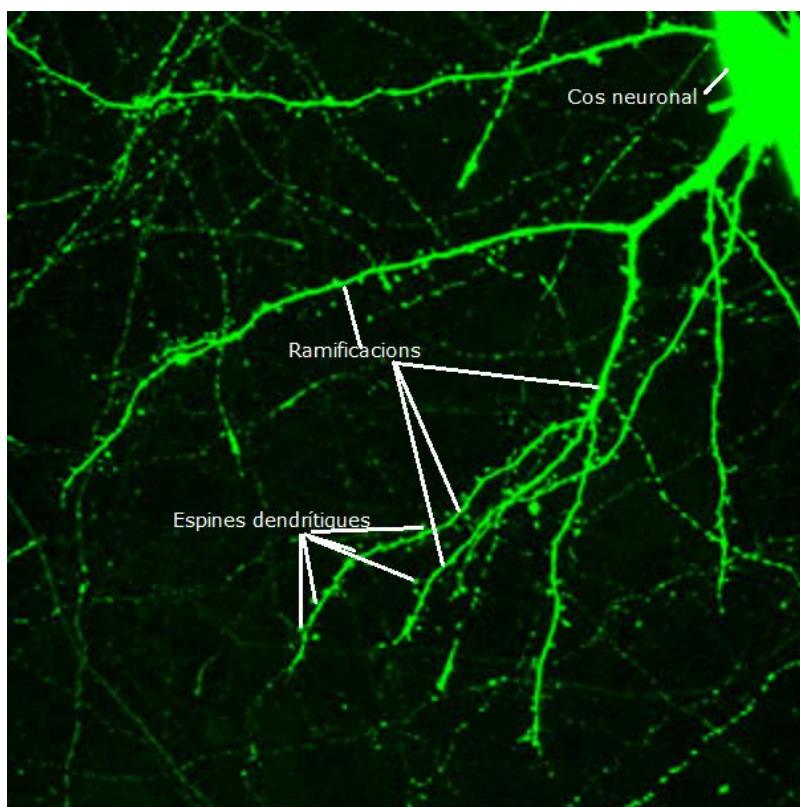


Figura 2.16. Dendrita d'una neuronal de l'hipocamp on podem observar les seves ramificacions, així com la presència de nombroses espines dendrítiques. Per Patrick Pla (Own work) [CC BY-SA 3.0], via Wikimedia Commons

Els canals excitadors en obrir-se permeten el tràfic d'ions amb càrrega positiva, els canals inhibidors permeten el tràfic d'ions amb càrrega negativa⁵⁵. El tipus d'ió que circula genera una sèrie d'efectes relacionats amb la seva càrrega i proporcionals al volum d'ions implicats. Aquesta diversitat d'estímuls positius i negatius té una utilitat molt important a l'hora de regular el funcionament dendrític. Els efectes generats pels ions amb càrrega positiva poden ser regulats pels efectes generats pels ions amb càrrega negativa

El tràfic d'ions genera un inici de propagació de l'impuls nerviós que pot ser positiu o negatiu. Quan la suma d'aquests inicis de propagació d'impulsos sobrepasa un cert llindar, s'inicia a la zona dendrítica afectada la transmissió d'un impuls nerviós que s'anomena potencial d'acció dendrític. Quan el

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

sumatori dels potencials d'acció dendrítics existents és suficient per superar el llindar d'activació de la neurona i obrir els canals iònics activats per voltatge del primer segment de l'axó, s'inicia el que s'anomena un potencial d'acció axonal o potencial d'acció.

Les dendrites disposen de bombes per regular les concentracions d'ions al seu interior, així com de l'ATP necessari per al seu funcionament, produït per les mitocòndries existents.

2.7 Cos neuronal.

El cos neuronal és la zona de la neurona on s'ubiquen els orgànuls que componen l'estructura de la cèl·lula, nucli cel·lular, aparell de Golgi, ribosoma, centríols, lisosomes, mitocòndries, reticle endoplasmàtic rugós i reticle endoplasmàtic llis, tots ells embolcallats per la membrana cel·lular. Aquests orgànuls realitzen totes les funcions cel·lulars i produeixen els neurotransmissors necessaris per a la propagació de l'impuls nerviós de neurona en neurona.

En aquesta zona, la membrana disposa de canals per realitzar les funcions de subministrament dels elements necessaris pel funcionament cel·lular i d'evacuació per portar a l'exterior els residus resultats del mateix funcionament cel·lular. Entre aquests canals hi ha també canals iònics excitadors i inhibidors, igual que a les dendrites que tenen la finalitat de facilitar o inhibir la propagació de l'impuls nerviós. Fent que la propagació de l'impuls nerviós no sols depengui de les connexions neuronals, entre neurones, sinó també depengui de l'estat general del sistema, o quantitat de neurotransmissors excitadors o inhibidors existents al fluid extracel·lular.

S'ha mostrat una representació de la neurona i el seu cos neuronal a la Figura 2.2.

2.8 Axons.

L'axó és una prolongació filiforme per on la neurona propaga l'efecte resultat de la seva activació o potencial d'acció. La seva part inicial o primer segment de l'axó determina si la suma dels impulsos nerviosos recollits per les dendrites i modulats al cos neuronal superen el llindar d'activació i es genera un potencial d'acció per propagar l'impuls nerviós al següent grup de neurones de la cadena neuronal.

En relació als mecanismes de propagació de l'impuls nerviós existeixen dos tipus d'axons: els axons no mielinitzats i els axons mielinitzats.

Els axons no mielinitzats són els més senzills. Van ser els primers a ser desenvolupats i presenten una distribució més o menys uniforme de canals de sodi, potassi i bombes⁷¹⁻⁸² al llarg de la seva estructura, excepte en les terminals presinàptiques on podem trobar també canals iònics de calci i bombes de sodi-calci.

Els axons mielinitzats són una evolució dels no mielinitzats, les millores que aquesta evolució ha aportat són: optimització energètica, minimització del nombre de canals, maximització en la velocitat de propagació i la sincronització temporal de la propagació.

La baixa presència de canals de calci i la seva ubicació tan allunyada del cos neuronal està justificada pel fet que el calci és un tòxic mitocondrial que perjudica molt severament la generació d'ATP, així com la mateixa existència de la neurona. A la taula 2.1 podem veure que la concentració de calci en el fluid intracel·lular és zero o quasi

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

zero, ja que les bombes de sodi-calci l'eliminen ràpidament per evitar la seva toxicitat.

2.9 Potencial de membrana.

2.9.1 Introducció.

El potencial de membrana és el desequilibri de potencial existent entre les dues cares de les membranes biològiques. Aquest desequilibri, com primer va afirmar Nernst, té la seva representació en el desequilibri de concentracions iòniques entre l'interior i l'exterior de la cèl·lula. La diferència de potencial entre les dues cares de la membrana a temperatura biològica oscil·la entre els -60 mV i els -70 mV aproximadament.

És un mecanisme vital per a l'existència i supervivència de la cèl·lula, ja que aporta l'energia necessària per a molts dels processos biològics d'intercanvi entre l'exterior i l'interior cel·lular.

El desequilibri de concentracions d'ions parteix de l'estructura de la mateixa membrana, els camps elèctrics generats pels caps polars i la zona de baixa permitivitat de les cues dels fosfolípids impedeixen als ions poder travessar la membrana amb facilitat, ja que són necessaris nivells elevats d'energia per poder superar la barrera energètica. El mecanisme que disposen els ions per travessar la membrana són els canals iònics i les bombes iòniques, que permeten de forma selectiva el seu tràfic i la regulació de les seves concentracions.

2.9.2 Equacions de Nernst i Goldman.

Per analitzar aquesta diferència d'energia electro-química entre les dues cares de la membrana s'utilitzen les equacions de Nernst (2.5) i (2.6) per

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

fluids mono-iònics monovalents i de Goldman (2.7) per fluids multi-iònics monovalents.

L'equació de Nernst per a ions positius i negatius es representa a (2.5) i (2.6) respectivament.

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Ió^+]_{out}}{[Ió^+]_{in}} \right) \quad (2.5)$$

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Ió^-]_{in}}{[Ió^-]_{out}} \right) \quad (2.6)$$

On V_m és el potencial de membrana, R és la constant del gas ideal, T és la temperatura en Kelvin, F és la constant de Faraday i $[Ió]$ és la concentració interior i exterior d'ions.

L'equació de Goldman estableix la relació existent entre el potencial de membrana en repòs i les concentracions dels diversos tipus d'ions monovalents dels fluids cel·lulars en repòs.

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum P^+ [Ió^+]_{out} + \sum P^- [Ió^-]_{in}}{\sum P^+ [Ió^+]_{in} + \sum P^- [Ió^-]_{out}} \right) \quad (2.7)$$

On Σ és el sumatori de tots els tipus d'ions amb igual càrrega i P és la permeabilitat de cada tipus d'ió.

2.10 Potencial d'acció.

2.10.1 Introducció.

El potencial d'acció és la variació del potencial de membrana que es produeix durant l'obertura dels canals iònics i que permet la propagació de l'impuls nerviós.

Presenta diverses fases durant el seu desenvolupament. Inicialment el potencial té el valor de repòs o potencial de membrana. En arribar un estímul que supera el llindar d'activació, s'inicia de forma imparable la fase de despolarització on s'arriba a valors de fins a +40 mV. Seguidament comença la fase de repolarització, que pot arribar fins a valors de -100 mV, i finalment el potencial augmenta progressivament fins a arribar a l'estat de repòs. A la Figura 2.17 podem veure la representació gràfica de l'evolució temporal d'un potencial d'acció.

Els canvis de potencial es produeixen per la successiva obertura dels canals iònics. Primerament s'obren els canals de sodi que s'encarreguen de la fase de despolarització i posteriorment s'obren els canals de potassi que s'encarreguen de la fase de repolarització, fins més enllà del potencial de membrana en repòs. La recuperació fins a l'estat de repòs es produeix per a la progressiva recuperació de les concentracions d'ions de sodi i de potassi als respectius fluids cel·lulars. Segons el model actual de variació del potencial de membrana per variacions en les concentracions dels ions sodi i potassi als fluids cel·lulars.

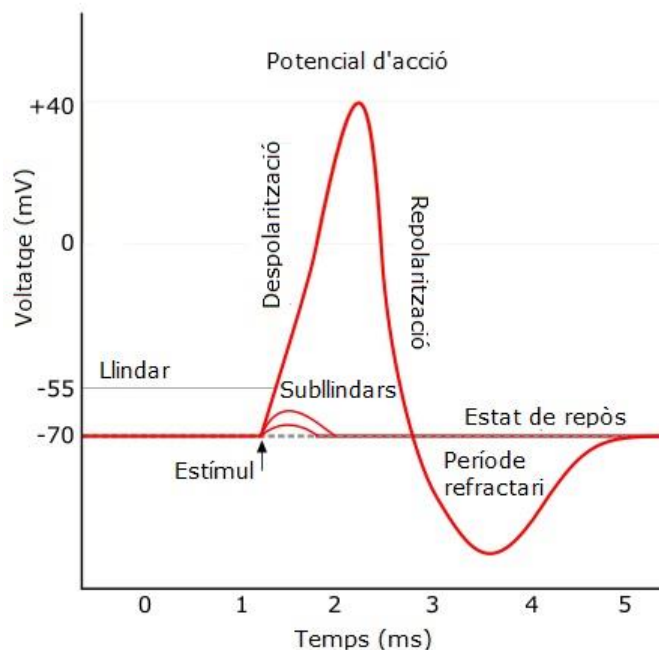


Figura 2.17 Representació gràfica d'un potencial d'acció on es pot distingir clarament les seves fases: estímul, superació del llindar, despolarització, repolarització, període refractari i estat de repòs. Per Chris73, Diberry, tiZom (Own work) [GFDL or CC-BY-SA-3.0], via Wikimedia Commons.

2.10.2 Equació de Hodgkin i Huxley.

Els canvis de potencial que presenta la membrana durant un potencial d'acció van ser estudiats en profunditat per Hodgkin i Huxley. Utilitzant l'axó gegant d'un calamar realitzaren mesures sobre la seva conducció, variant les concentracions de sodi i potassi als fluids cel·lulars i utilitzant un *patch clamp* com mitjà d'excitació. A partir de les mesures obtingudes es realitzaren una sèrie de gràfiques de conductivitat que finalment permeteren el desenvolupament de les equacions del model de Hodgkin i Huxley.

El model consisteix en un conjunt d'equacions diferencials ordinàries no lineals que donen una aproximació al comportament de les característiques

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

elèctriques de les cèl·lules excitable. L'equació (2.8) relaciona els canvis de potencial amb els corrents que travessen la membrana:

$$C_m \frac{dv_m}{dt} = I_{tot} = I_{Cl} + I_{Na} + I_K + I_L \quad (2.8)$$

El model elèctric de les equacions el podem observar a la Figura 2.18.

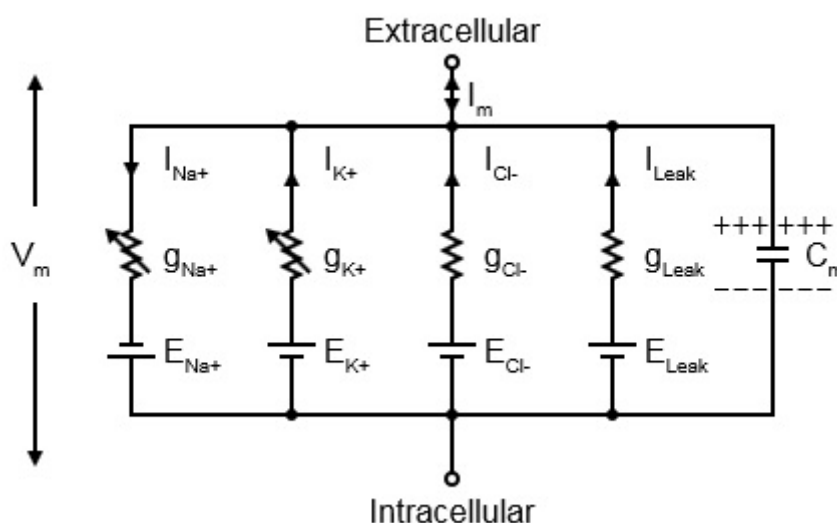


Figura 2.18. Model elèctric de les equacions de Hodgkin i Huxley, on I_{Na+} , I_{K+} , I_{Cl-} i I_{Leak} són els corrents que circulen per la membrana g_{Na+} i g_{K+} són resistències variables i g_{Cl-} i g_{Leak} són resistències fixes, E_{Na+} , E_{K+} , E_{Cl-} i E_{Leak} són fonts de tensió fixes i C_m és la capacitat de la membrana. Per Nrets at en.wikipedia [CC BY-SA 3.0], from Wikimedia Commons.

El model de Hodgkin i Huxley no sols ha estat el model més utilitzat sinó que ha permès des de la seva aparició l'estudi i la previsió dels fenòmens que desenvolupen la transmissió de l'impuls nerviós. També ha propiciat el desenvolupament de moltes altres teories no sols dins de l'entorn de la propagació nerviosa sinó que també en tots els mons relacionats amb les neurociències.

2.10.3 Particularitats.

La propagació del potencial d'acció en les zones que presenten particularitats específiques com les dendrites i els axons mielinitzats ha forçat a desenvolupar mecanismes específics de propagació en cada una d'aquestes zones.

En el cas dels axons mielinitzats s'ha desenvolupat el mecanisme de propagació saltatòria⁸³, que si bé és difícil d'encaixar, explica l'efecte de propagar-se d'un node de Ranvier a un altre sense presentar potencials d'acció entre nodes.

A les dendrites el problema radica fonamentalment amb les seves dimensions i els grans efectes que produeix l'entrada d'ions i el seu camp elèctric sobre l'estructura de la membrana en unes dimensions tan petites.

Són aquestes particularitats les que han anat propiciant el desenvolupament d'una proposta de nous mecanismes, per donar una explicació viable als efectes produïts en la propagació del potencial d'acció.

2.11 Models i mecanismes existents.

2.11.1 Introducció.

A finals del segle XIX i al llarg del segle XX es van desenvolupar múltiples models i mecanismes per intentar explicar el fenomen de la propagació de l'impuls nerviós. Un dels models més populars i amb més difusió és la teoria del cable. La teoria del cable s'aplica a la propagació de l'impuls nerviós al llarg de l'axó basat en el model sobre l'atenuació de les comunicacions telegràfiques en els cables submarins, postulat per William Thomson. Al llarg del temps s'han proposat diferents mecanismes per explicar aquesta propagació com: el mecanisme de difusió d'ions, el mecanisme d'arrossegament iònic per camps elèctrics, el mecanisme de corrents de difusió, el mecanisme de les corrents de desplaçament, el mecanisme quàntic de difusió de protons al llarg dels fluids cel·lulars o *Proton hopping* i la propagació saltatòria pels axons mielinitzats.

2.11.2 Teoria del cable.

Els càlculs matemàtics realitzats per William Thomson sobre l'atenuació de les comunicacions telegràfiques en els cables submarins van portar a proposar que la propagació de l'impuls nerviós presentava un comportament similar al llarg de l'axó. La teoria del cable és l'adaptació a l'entorn biològic del model de propagació proposat per Thomson.

La teoria del cable proposa que l'axó es comporta com un cable que condueix un corrent elèctric i ofereix un model elèctric passiu basat en resistències i condensadors que podem veure representat a la Figura 2.19.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

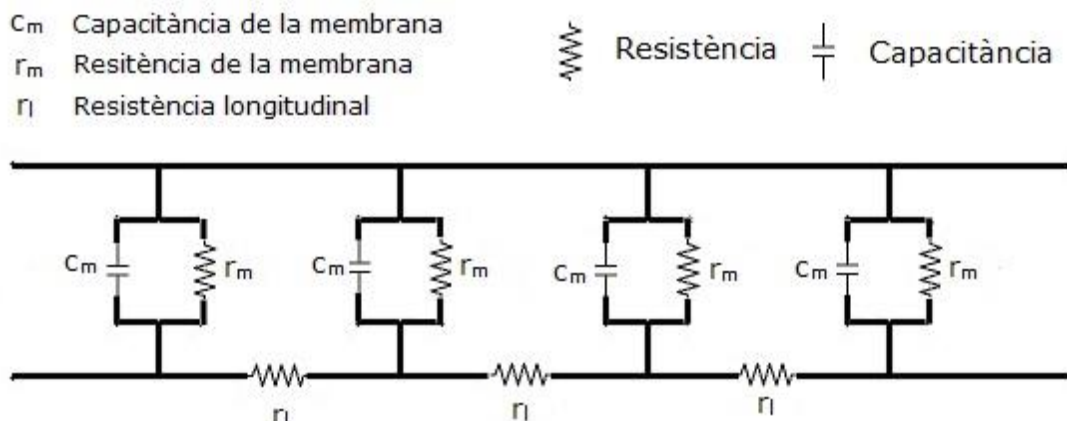


Figura 2.19. Model elèctric de propagació de la teoria del cable biològic.

La teoria del cable es basa en la propagació de càrregues elèctriques al llarg de l'axó que pateixen una resistència en la seva propagació longitudinal, factor representat per r_l la "resistència longitudinal" i una capacítancia amb pèrdues que està representat per la C_m "capacítancia de la membrana" i r_m la "resistència de la membrana".

2.11.3 Difusió i arrossegament iònic.

El coneixement que els canals iònics activats per voltatge eren els iniciadors i propagadors dels potencials d'acció, mitjançant una elevació del potencial de membrana que superi el llindar d'activació, va portar a considerar que el flux d'ions generat per un canal de sodi obert es difon per l'interior de l'axó modificant les concentracions iòniques, fins a interactuar amb altres canals tancats, i que quan l'acumulació de càrregues deguda al canvi de concentracions és suficientment elevada per superar el llindar d'activació s'obre el canal, propagant així l'impuls nerviós.

L'arrossegament iònic es planteja per ajudar al mecanisme de difusió a fer arribar els ions als canals tancats, es basa en l'existència d'una diferència de

potencial entre la zona dels canals oberts i la zona dels canals tancats, diferència de potencial que genera una força d'arrossegament que sumada al mecanisme de difusió permet arribar els ions als canals tancats i propagar l'impuls nerviós.

2.11.4 Corrents de desplaçament.

Els corrents de desplaçament van ser postulades per Maxwell quan formulava les equacions que ara anomenem *Equacions de Maxwell*. Els corrents de desplaçament són els responsables, per acumulació de càrrega, de les variacions de camp elèctric que es produeixen respecte el temps. Un exemple clar el tenim en el funcionament del condensador, l'acumulació de càrrega a les plaques deguda a corrents de desplaçament incrementa el valor del seu potencial elèctric.

En referència als canals iònics, aquesta variació de càrrega genera un increment de potencial en les zones ocupades per canals oberts que interactua amb els canals tancats produint la seva obertura.

2.11.5 Proton hopping.

El proton hopping o mecanisme de Grotthuss consisteix en un procés mecànic – quàntic basat en els processos de recombinació – dissociació de l'ió hidròni. La propagació de l'impuls nerviós es realitza per a la difusió dels ions d'hidròni presents per l'obertura dels canals iònics. Aquests ions creen i trenquen ponts d'hidrogen que es recombinen i dissocien de les molècules d'aigua, fins a arribar a zones amb els canals tancats. La variació de potencial elèctric que generen és el mecanisme d'obertura dels canals.

2.11.6 Propagació saltatòria.

La propagació saltatòria intenta explicar el comportament que presenta la propagació de l'impuls nerviós als axons mielinitzats, on sols es detecta potencial d'acció a les zones lliures de mielina o nodes de Ranvier. La propagació saltatòria presenta una sèrie de característiques pròpies com: el temps de propagació constant entre nodes de Ranvier, la relació directa que hi ha entre l'augment de la velocitat de propagació i l'augment del diàmetre del axó, la relació que hi ha entre el diàmetre i la separació entre nodes, i finalment la relació que hi ha entre el diàmetre de l'axó a la zona mielinitzada i la no mielinitzad

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

.

Capítol 3

3. Desenvolupaments Teòrics

3.1 Inconsistències dels models de propagació actuals.

3.1.1 Introducció.

Els models actuals de propagació de l'impuls nerviós presenten una sèrie d'inconsistències tant biològiques com fisicoquímiques que no donen resposta a alguns dels fenòmens i esdeveniments que es produeixen en tot el procés de propagació de l'impuls nerviós, en les diverses zones de la neurona i en els diversos tipus d'axons.

Per tal de concretar aquestes inconsistències repassarem els models i mecanismes existents i els punts febles que presenten.

3.1.2 La teoria del cable.

La teoria del cable va ser concebuda sobre una visió macroscòpica del comportament dels axons que no aporta resposta satisfactòria als comportaments nanomètrics de cada un dels dispositius que intervenen en la propagació. La teoria original es fonamenta en corrents d'electrons al llarg d'un cable amb una molt alta permitivitat elèctrica i una molt baixa resistència. Les càrregues que utilitza la propagació biològica són ions que tenen una massa atòmica, com a mínim, de cinc ordres de magnitud de diferència, amb unes permitivitats molt baixes que van des de 2.2 (cues fosfolipídiques) fins a 75 (fluids cel·lulars) i amb una resistència molt elevada.

La teoria del cable inicial sols contemplava una excitació inicial, que es propaga atenuant-se a mesura que avança en la seva propagació. Ara sabem que els canals iònics quan s'activen regeneren totalment els potencials d'acció o també podem dir que generen nous potencials d'acció, de manera que el senyal no es va atenuant sinó que es regenera constantment. Aquesta regeneració implica l'existència d'elements actius, els canals iònics, que queda contemplada en revisions posteriors de la teoria del cable⁵⁶.

Una limitació més crítica apareix en el model de propagació continua de tensions i corrents, que no explica l'absència de potencials d'acció a les zones mielinitzades de l'axó mielinitzat.

Un efecte que entra en clara contradicció amb els mecanismes existents és la velocitat de propagació en els axons mielinitzats, i la seva clara relació de proporcionalitat amb el diàmetre de l'axó, a major diàmetre més velocitat de propagació. Aquest efecte va ser documentat per primera vegada per Waxman i Bennett⁸⁴ com podem veure a la Figura 3.1. Diàmetres d'axons mielinitzats, amb diferències de composicions i en entorns de concentracions de fluids cel·lulars no idèntics, presenten una relació de proporcionalitat amb la distància entre nodes de Ranvier, concretament d'un valor aproximat de 100 vegades el diàmetre de l'axó a la zona mielinitzada⁸⁵, efecte que no té una explicació satisfactòria per part de la teoria del cable i que és un dels fonaments de l'estructura de l'axó mielinitzat.

A la Figura 3.1 podem veure aquesta relació de proporcionalitat entre la velocitat i el diàmetre de l'axó mielinitzat.

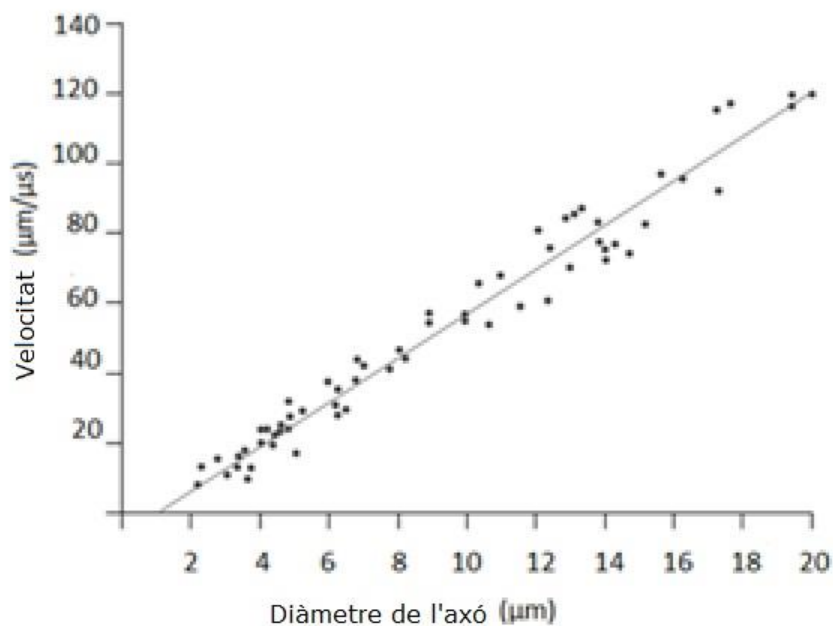


Figura 3.1. Relació entre la velocitat de conducció i el diàmetre de l'axó mielinitzat. Adaptat de S.G. Waxman i M.V.L. Bennett 1972.

Una altra relació de proporcionalitat existent en els axons mielinitzats, entre el diàmetre a la zona mielinitzada i el diàmetre a la zona no mielinitzada, és una relació existent entre tots dos i que presenta un valor de $e^{-1/2} \approx 0.6065^{86-87}$. Aquesta relació entre diàmetres de l'axó fa que la proporcionalitat existent entre el diàmetre a la zona no mielinitzada i la separació entre nodes de Ranvier sigui de 164.88 vegades aproximadament.

En conseqüència la teoria del cable i els mecanismes a ella associats si bé donen resposta a molts dels efectes generals que es produeixen en la propagació de l'impuls nerviós, no donen una resposta clara a uns certs efectes locals que també es produeixen en la generació i transmissió de l'impuls nerviós.

3.1.3 Difusió i arrossegament d'ions.

L'inici d'un potencial d'acció comença amb l'obertura dels canals de sodi activats per voltatge. Aquesta obertura produeix un flux d'ions del fluid extracel·lular al fluid intracel·lular, fet que segons les teories actuals comporta un augment de la concentració inicial d'ions de sodi al fluid intracel·lular. L'augment de concentració en un punt provoca l'aparició d'un efecte de difusió cap a zones amb concentració més baixa. L'efecte de difusió es veu reforçar pel fet de ser ions amb el mateix tipus de càrrega, afegint un efecte de repulsió.

El càlcul de la intensitat d'aquests efectes el podem realitzar a partir de l'equació d'Einstein-Smoluchowski o equació de difusió Browniana (3.1).

$$d = \sqrt{2 D t} \quad (3.1)$$

On d és la mitja quadràtica de la distància coberta, D és el coeficient de difusió i t el temps.

La forma més general per calcular el coeficient de difusió D és l'equació d'Einstein-Nernst (3.2).

$$D = \mu k T \quad (3.2)$$

On μ és la mobilitat de la partícula, k és la constant de Boltzman i T és la temperatura en Kelvin.

Per a partícules carregades elèctricament s'aplica l'equació de mobilitat elèctrica (3.3):

$$D = \frac{\mu_q k T}{Z_i e} \quad (3.3)$$

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

On μ_q és la mobilitat elèctrica de les partícules carregades i $Z_i e$ és la càrrega elèctrica dels ions. El coeficient de difusió D resultant del càlcul conté els efectes de difusió i repulsió.

El valor del coeficient de difusió per als ions de sodi és $D=1.33 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ ⁸⁸. Atès que el temps que transcorre entre l'obertura d'un node de Ranvier i el següent és de $17 \mu\text{s}$ ⁸⁹, aplicant aquests valors a l'equació (3.1) obtenim que els ions poden desplaçar-se aproximadament 213 nm. La distància mínima entre nodes de Ranvier és de $20 \mu\text{m}$, distància que correspon als axons mielinitzats més petits de $0,2 \mu\text{m}$ de diàmetre, per tant l'espai recorregut pel mecanisme de difusió és dos ordres de magnitud inferior a la distància a recórrer.

En conseqüència veiem que el mecanisme de difusió no dona una explicació a la propagació dels potencials d'acció.

El mecanisme d'arrossegament es basa en l'existència d'una diferència de potencial generada pels ions en creuar els canals de sodi oberts i que modifiquen el potencial de membrana en el node de Ranvier obert amb el potencial existent al següent node. Els ions que surten del canal i entren en el fluid intracel·lular són afectats per l'efecte de la hidratació com hem vist en l'apartat 2.2.3 (Hidratació). Aquest efecte disminueix molt la capacitat d'interacció entre camps elèctrics i càrregues apantallades o entre càrregues apantallades únicament.

Si apliquem el valor de la constant de Debye, obtingut al apartat 2.2.3, per a fluid intracel·lular $k = 1.247 \cdot 10^9 \text{ m}^{-1}$, sols pel terme exponencial de l'equació (2.1) obtenim que pels axons mielinitzats amb la separació mínima entre nodes de Ranvier de $20 \mu\text{m}$, el valor és 0. Aquest valor ens indica que la

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

capacitat d'interactuar dels ions amb un camp elèctric a la distància del següent node de Ranvier queda totalment eliminada per l'efecte d'apantallament dels ions.

En conseqüència, veiem que el mecanisme d'arrossegament tampoc dóna una explicació a la propagació dels potencials d'acció.

3.1.4 Corrents de desplaçament.

Els ions al entrar al fluid intracel·lular són hidratats i per tant ens trobem amb la mateixa situació.

3.1.5 Proton hopping.

El mecanisme de Grotthuss presenta una velocitat de difusió de l'ordre de deu vegades la velocitat de difusió dels protons⁹⁰. En el cas del fluid intracel·lular (fluid aquós) la velocitat aproximada de difusió dels protons és de $9.31 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 / \text{s}$ ⁵⁸, el que ens indica que la velocitat de difusió del mecanisme Grotthuss és de $93.1 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 / \text{s}$. En un temps de 17 μs , la distància coberta és de l'ordre d'un micròmetre, lluny encara dels 20 μm de separació entre nodes.

En conseqüència, veiem que el mecanisme Grotthuss tampoc dóna una explicació a la propagació dels potencials d'acció.

3.1.6 Propagació saltatòria.

El mecanisme de propagació saltatòria el trobem aplicat a la propagació del potencial d'acció als axons mielinitzats. És conegut que són els canals de

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

sodi activats per voltatge els responsables de l'inici dels potencials d'acció i que on no hi ha canals iònics no s'han pogut mesurar potencials d'acció (zones mielinitzades). Únicament s'han pogut mesurar potencials d'acció a les zones no mielinitzades (axons no mielinitzats o en les zones no mielinitzades dels axons mielinitzats). En la propagació del potencial d'acció en axons mielinitzats, la no existència de potencials d'acció en les zones mielinitzades i la generació d'uns nous potencials d'acció en els següents nodes de Ranvier ens porta a creure en l'existència d'un efecte coexistent a la variació transversal del potencial, i que aquest efecte es propaga de forma longitudinal a l'axó. Aquest efecte que es propaga de forma longitudinal ha d'estar relacionat amb la generació dels potencials d'acció, per a la seva sincronització. El seu estudi i la dels mecanismes i components amb ell relacionats han de poder donar una explicació viable als esdeveniments que es produeixen durant la propagació dels potencials d'acció a l'axó mielinitzat.

La presència de potencials d'acció únicament a les zones on hi ha canals iònics ens indica que la propagació és en realitat sempre saltatòria⁹¹, i que aquesta particularitat és difícilment distingible en els axons no mielinitzats per la continuïtat de generació i en canvi totalment comprovable als axons mielinitzats per la seva localització específica. Analitzats els elements participants i el temps de propagació invertit, el mecanisme de propagació ha de tenir les següents propietats:

No hauria d'estar basat en el desplaçament d'ions, que presenten una massa elevada.

No sembla que el medi aquós sigui el més adient per transportar càrregues elèctriques.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

La velocitat de propagació ha d'augmentar amb la distància entre nodes de Ranvier.

La despesa energètica ha de ser mínima (retornar el ions contra la diferència de concentració iònica té un cost elevat).

Tot això ens porta a pensar en un mecanisme de propagació basat en la propagació de camps elèctrics.

3.2 Mecanisme de propagació intra-membrana.

3.2.1 Introducció.

En síntesi, el mecanisme de propagació del potencial d'acció proposat està basat en el camp elèctric generat pels ions presents a l'interior dels canals iònics quan aquests s'obren. El camp elèctric es propaga per la zona de baixa permitivitat de la membrana neuronal i a partir del desplaçament que provoca sobre els segments S4 dels canals iònics tancats, força l'obertura dels canals. L'obertura de nous canals produeix una entrada d'ions que permet regenerar el camp elèctric i reiniciar el cicle de propagació.

El procés comença quan la neurona és excitada per un estímul extern o per un neurotransmissor que obre els canals iònics ubicats a les terminals dendrítiques. Els ions entren en els canals i generen un camp elèctric que pot ser de signe positiu o negatiu en funció del tipus d'ió present.

Al llarg de les dendrites, que són conduccions no mielinitzades, existeixen canals de sodi i potassi, ubicats per maximitzar la propagació, que permeten el desenvolupament i la progressió dels potencials d'acció dendrítics.

Quan la suma dels camps elèctrics generats tant positius com negatius sobrepassa el llindar d'obertura dels canals de sodi més pròxims, els ions de sodi entren en aquests canals oberts per generar un nou potencial d'acció, la repetició reiterada d'aquest cicle permet la propagació de l'impuls nerviós.

Aquesta propagació progressa en totes les direccions espacials possibles fins que arriba a la zona del cos neuronal, per on es propaga fins arribar al axó. Quan la suma, a la zona del primer segment de l'axó, dels camps elèctrics generats pels potencials d'acció dendrítics, més els possibles camps

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

elèctrics generats pels canals oberts al cos neuronal, supera el llindar d'activació dels canals de sodi ubicats en la zona del primer segment de l'axó, es desencadena un potencial d'acció axonal que progressa per l'axó fins arribar a la zona presinàptica obrint els canals de calci i provocant l'alliberament de les vesícules dels neurotransmissors encarregats de portar l'impuls nerviós fins a les dendrites, o zona postsinàptica, del següent grup de neurones.

3.2.2 Teoria de transmissions. Mecanisme de propagació.

Per realitzar la transmissió d'una informació amb garanties d'èxit és necessari disposar d'un canal de comunicacions robust a les interferències i estable amb la seva estructura i continuïtat. També es necessita disposar d'un mecanisme de propagació adaptat al mitjà i amb la suficient intensitat d'emissió per travessar el canal i arribar amb la suficient intensitat per excitar el receptor. Per últim, és necessari un receptor adaptat al mitjà amb la suficient sensibilitat per detectar l'excitació rebuda.

La disposició espacial dels canals de sodi activats per voltatge ubica la cavitat central, la zona de màxima acumulació d'ions, alineada amb la zona de baixa permitivitat de la membrana, disposició que permet una efectiva propagació del camp elèctric generat pels ions que estan presents a l'interior del canal.

La disposició espacial dels canals de sodi activats per voltatge també ubica els quatre segments S4 alineats amb la zona de baixa permitivitat de la membrana, el que permet una efectiva activació dels segments i consegüent obertura del canal.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

El camp elèctric com a element de propagació, permet ser generat amb quantitats suficients als canals iònics, transportat amb una baixa atenuació per la membrana i finalment excitar els receptors dels següents canals amb la suficient intensitat per commutar-los a l'estat de conducció i així produir nous potencials d'acció i propagar l'impuls nerviós, a més de donar una explicació viable als efectes que apareixen durant tot el procés de propagació. Una representació de la propagació podem veure a la Figura 3.2 on es representa un camp elèctric propagant-se per la membrana neuronal i la seva capacitat d'interactuar amb els elements sensors d'un canal de sodi.

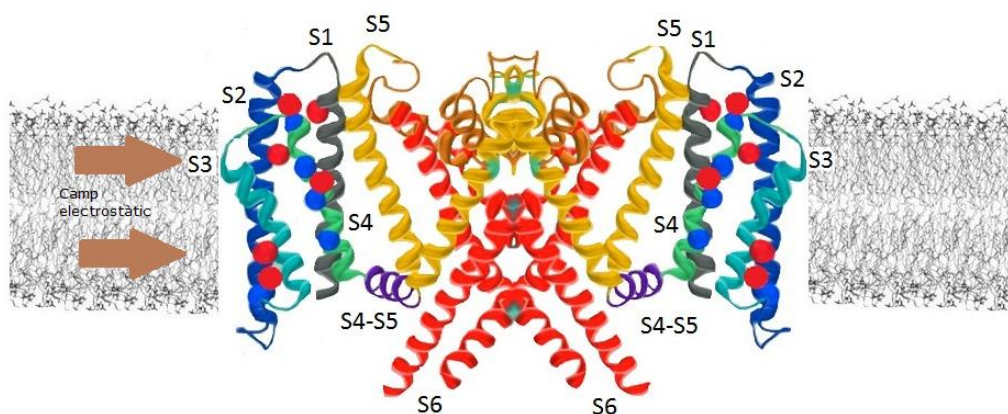


Figura 3.2. Representació d'un camp elèctric propagant-se per l'interior de la membrana i la seva capacitat d'interactuar amb els elements sensors del canal. Inspirat en els treballs cristal·logràfics realitzats⁵⁰.

El mecanisme de propagació s'inicia amb l'excitació dels elements sensors del canals iònics que generen l'obertura del canal, seguidament entren els ions hidratats de sodi del fluid de l'embut extracel·lular, que posteriorment es deshidraten en el seu trajecte fins a zona de la cavitat central, on el seu camp elèctric es propaga de forma longitudinal per l'interior de la membrana neuronal. Finalment els ions acaben sortint als fluids cel·lulars i tornen a hidratar-se

3.2.3 La membrana cel·lular. El canal.

La membrana neuronal presenta en el seu interior un camp elèctric transversal a la membrana amb una major intensitat en els límits laterals de la membrana i més feble com més ens acostem al centre de la membrana.

A la Figura 2.11 s'ha mostrat, indicant-ne les dimensions, l'esquema de l'agrupació de fosfolípids agrupats, que en una bicapa oposada constitueixen la membrana de les cèl·lules en general i de les neurones en particular.

A la Figura 3.3. es mostra el mateix esquema indicant les permitivitats dels caps polars i cues hidrofòbiques dels fosfolípids. Per al mecanisme de transmissió proposat es planteja la propagació d'un camp elèctric longitudinal a la membrana per la zona de les cues fosfolipídiques amb un coeficient de permitivitat 2,2. EL camp elèctric queda confinat dins aquesta zona, ja que la permitivitat dels caps polars és molt major (50) i encara més la dels fluids que cobreixen les dues superfícies de la membrana.

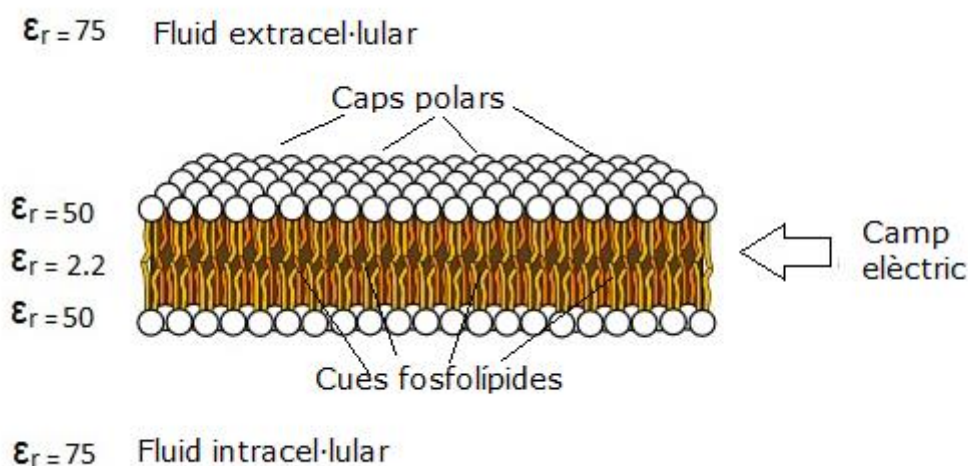


Figura 3.3. Propagació d'un camp elèctric per la zona de baixa permitivitat de la membrana neuronal. By LadyofHats [Domini públic], via Wikimedia Commons.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

Els camps elèctrics es propaguen, en el buit o en mitjans de coeficient de permitivitat molt pròxims a 1, en línia recta. El camp elèctric que es propaga per l'interior de la membrana ho fa per un dielèctric de tan sols 3 nm de gruix i recobert per les dues cares per un altre dielèctric de 0.5 nm de gruix. Quan un dielèctric és sotmès a un camp elèctric es creen dipols induïts en el material, que presenten una orientació que depèn dels camps elèctrics existents.

A l'interior de la membrana tenim un camp elèctric transversal generat per l'estructura de la membrana, quan apareix un camp elèctric longitudinal, els dos camps interactuen composant un camp elèctric resultat de la suma vectorial de tots dos. En les proximitats del centre de la membrana, com el camp transversal és feble, predominarà el vector de propagació longitudinal, en els laterals de la membrana, a prop dels caps polars, com el camp transversal és molt més intens predominarà progressivament com més a prop estem dels caps polars. El resultat final és un camp que es propaga longitudinalment pel centre de la membrana i que a mesura que ens aproximem als laterals de la membrana en va corbant progressivament fins a canviar de dielèctric. Degut al canvi de medi, el camp elèctric travessa de forma perpendicular la zona de caps polars, sortint als fluids cel·lulars que presenten una permitivitat aproximada de 75. El fet que el camp elèctric produït pels dipols sigui més intens en la zona més pròxima a la capa interna de la membrana, deforma la curvatura del camp accentuant la seva perpendicularitat. A la Figura 3.4 podem observar el comportament del camp elèctric generat per un ió entre dues plaques de dielèctrics i la curvatura que presenta en el moment de travessar-lo.

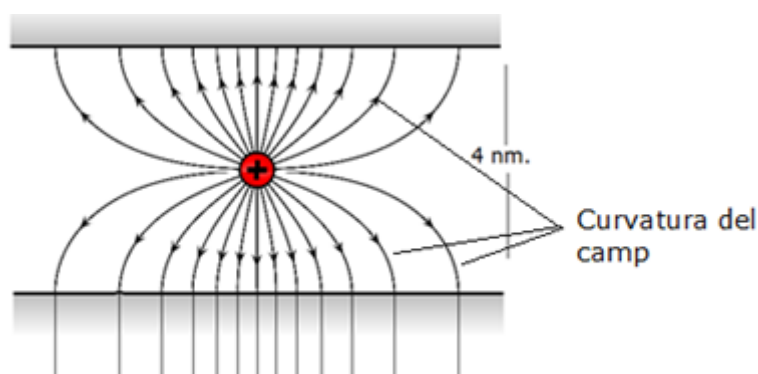


Figura 3.4 Dibuix del camp elèctric generat per un ió en una estructura de dues plaques de dielèctrics i la curvatura que presenta en el canvi de mitjà.

La membrana neuronal presenta en el seu exterior un camp elèctric transversal a la membrana, molt feble a distàncies mil·limètriques, però molt intens a distàncies nanomètriques que ordena la disposició dels ions hidratats i dels dipols induïts a les molècules d'aigua creant un apantallament. L'existència d'aquest camp juntament amb la presència del fluid extracel·lular mantenen la integritat i la robustesa de l'estructura de la membrana enfront de camps elèctrics externs, convertint la membrana neuronal en un canal robust i fiable per les propagacions de l'impuls nerviós.

3.2.4 Canals iònics. L'emissor.

Els canals iònics són considerats els iniciadors de la generació dels potencials d'acció, a les terminals dendrítiques com a canals activats per lligand, a la resta de la zona dendrítica i als axons com a canals activats per voltatge. Quan els canals iònics són activats, es produeix un flux d'ions que entra dins el canal. La presència d'ions deshidratats, Figura 3.5, a l'interior de la cavitat central permet generar un camp elèctric que en el cas de les

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

dendrites, dels axons mielinitzats i dels axons no mielinitzats obren els següents canals iònics, quan la suma tots els camps elèctrics generats pels canals oberts disposa de la suficient intensitat.

El procés de deshidratació dels ions de sodi a l'entrada del canal és fonamental per a la generació d'un camp elèctric amb la intensitat necessària.

La hidratació és un fenomen que produeix un augment significatiu del radi iònic en passar a ser un sistema ió-dipols d'aigua, així com una disminució en l'energia de l'ió deshidratat. A la taula 3.1 podem observar el radi de l'ió deshidratat, el radi de l'ió hidratat i l'energia perduda durant el procés d'hidratació dels ions més comuns.

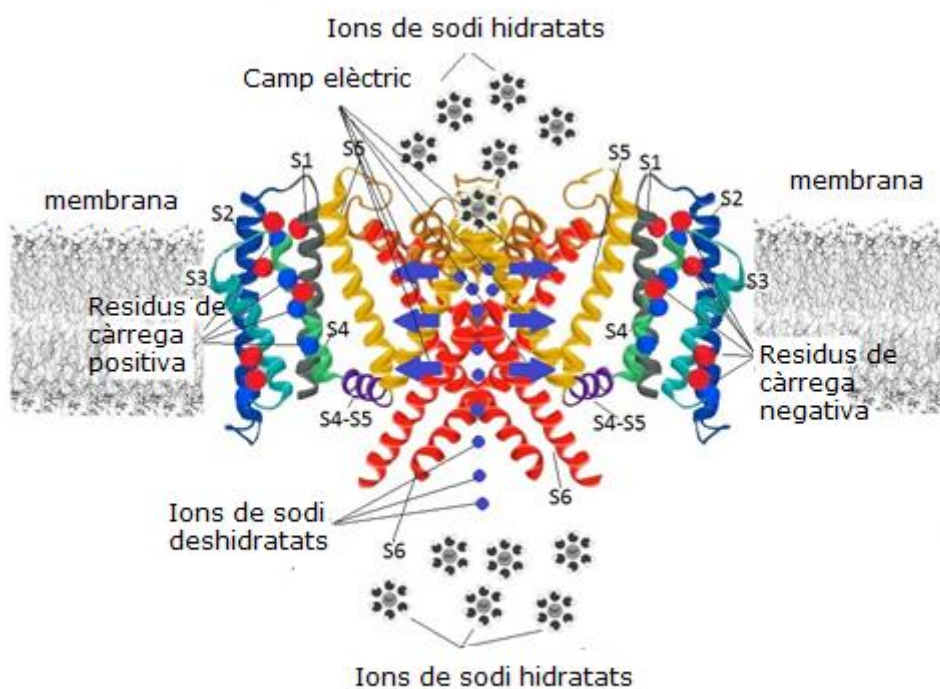


Figura 3.5 Els ions en la seva estada a la cavitat central en estat deshidratat generen un camp elèctric que no es troba afectat per la forta reducció de l'efecte d'apantallament. Inspirat en els treballs cristal·logràfics realitzats i en la teoria clàssica dels corrents iònics.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

El radi de sodi augmenta sobre 3.5 vegades el seu radi quan està hidratat i perd l'energia d'hidratació $-73063.71 \cdot 10^{-23} \text{ J}$ (-440.0 KJ / mol). El mecanisme que disposa el canal de sodi per filtrar i deshidratar ions és el filtre de selecció iònica, que està compost per una estructura quadrada de 460 pm de costat, que ubica en cada angle un residu de GLU177, amb un total de quatre càrregues negatives que sols permeten el tràfic d'ions amb càrrega positiva. Els 460 pm d'amplada del canal permeten el pas a tots els tipus d'ions amb càrrega positiva i una vegada deshidratats, presents en els fluids cel·lulars.

Taula 3.1. Els ions més comuns amb el seu radi iònic, radi iònic hidratat i la variació d'energia durant el procés d'hidratació.⁹²⁻⁹⁴

| Ió | Radi ió (pm) | Radi Hidratat (pm) | Energia Hidratació (kJ/mol) |
|------------------|--------------|--------------------|-----------------------------|
| Na ⁺ | 102.0 | 358.0 | -440.0 |
| K ⁺ | 138.0 | 331.0 | -372.0 |
| Ca ²⁺ | 100.0 | 412.0 | -1656.0 |
| Mg ²⁺ | 72.0 | 428.0 | -2049.0 |
| Cl ⁻ | 181.0 | 332.0 | -315.0 |

Els ions presents a l'embut extracel·lular, en el moment de l'obertura del canal són atrets per les quatre càrregues negatives del filtre. La interacció elèctrica entre els ions i els residus carregats augmenta l'energia dels ions hidratats.

Utilitzant l'equació del model de Debye-Hückel (2.1), l'equació de l'energia per ions hidratats és:

$$U = \frac{z q^2}{4\pi \epsilon_0 \epsilon_r r} e^{(-\kappa r)} \quad (3.4)$$

On U és l'energia d'interacció entre càrregues, k és el paràmetre de Debye i r és la distància.

Aplicant els valors de l'energia d'hidratació, el valor de k extracel·lular calculada anteriorment i considerant les concentracions de l'embut extracel·lular similars al fluid extracel·lular, obtenim per aproximació un valor de $r = 16.5$ pm, que correspon a la distància a la qual ha de passar l'ió dels residus del filtre de selectivitat. Si suposem que l'ió de sodi passa equidistant dels residus carregats, llavors passa 325 pm de les càrregues dels residus, fet que implica que l'energia de l'ió no augmenta fins als nivells de deshidratació i per tant sols entra parcialment deshidratat en el canal.

L'entrada de l'ió parcialment deshidratat al canal implica un canvi de mitjà, d'acord amb l'equació de Born (2.4) que per canvi de mitjà passa a ser:

$$U = \frac{q^2}{8\pi \epsilon_0 a} \left(\frac{1}{\epsilon_{r2}} - \frac{1}{\epsilon_{r1}} \right) \quad (3.5)$$

On a és el radi iònic del sodi ($a = 102.0$ pm).

L'ió parcialment deshidratat és forçat a passar de l'embut extracel·lular un mitjà amb una permitivitat $\epsilon_r \approx 75$, a la cavitat central un mitjà amb una permitivitat $\epsilon_r \approx 30^{95}$. Aplicant (3.5), l'increment d'energia necessari per fer aquest canvi és de $2261.36 \cdot 10^{-23}$ J, com l'increment d'energia de l'ió parcialment deshidratat és de $4507.93 \cdot 10^{-23}$ J, això implica que l'augment d'energia rebut permet a l'ió realitzar el canvi de mitjà, per contra les molècules d'aigua encara que tenen la capacitat de polaritzar-se, són

elèctricament neutres i per això no augmenten la seva energia i no poden canviar de mitjà, deixant entrar l'ió totalment deshidratat a la cavitat central.

3.2.5 Canals iònics. El receptor.

Els canals iònics activats per lligand, a la zona dendrítica i a la zona del cos neuronal, disposen d'un mecanisme d'obertura basat amb la interacció físic-química amb els neurotransmissors que ocupen els lligands del canal. Aquesta interacció modifica l'estructuració espacial de les proteïnes que componen el canal iònic, generant en el seu interior un canal pel qual poden circular els ions.

Els canals de sodi activats per voltatge disposen d'un mecanisme d'obertura basat en el segment S4.

El segment S4 presenta una sèrie de residus carregats, normalment d'arginina⁹⁶, que en presència de camps elèctrics externs poden trencar els enllaços existents i desplaçar-se pel segment creant nous enllaços i provocant finalment el desplaçament del segment. El segment S4 presenta una disposició espacial i uns lligams amb les altres proteïnes del canal que li dona la capacitat de desplaçar-se cap a l'exterior extracel·lular. Aquesta capacitat lligada al desplaçament dels residus d'arginina per acció de camps elèctrics permet que els residus amb el seu moviment arrossequin el segment S4.

Els camps longitudinals existents a l'interior de la membrana amb la seva curvatura en les zones pròximes als caps polars (veure 3.2.3) empenyen els residus d'arginina en direcció a l'exterior extracel·lular. El desplaçament dels residus empeny el segment S4 en direcció a l'exterior extracel·lular. El

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

segment S4 disposa d'un enllaç proteic amb el segment S5, anomenat "link S4-S5", segment S5 que es troba emparellat amb el segment S6. Tots dos segments S5 i S6 són arrossegats en un moviment de flexió torsió que estant sincronitzat amb els altres segments S5 i S6 dels quatre dominis del canal obre el canal iònic i crea una obertura que permet el pas d'ions de sodi.

La reconfiguració dels enllaços dels residus d'arginina i el desplaçament dels segments S4 cap a l'exterior extracel·lular el podem veure a la Figura 3.6, on podem apreciar l'estat inicial dels segments S1, S2, S3 i S4 i l'estat final d'aquests segments al acabar el desplaçament, també podem observar l'ampli desplaçament del segment S4 cap a l'exterior extracel·lular i els desplaçaments molt més limitats dels segments S1, S2 i S3 per encaixar estructuralment la nova disposició del segment S4.

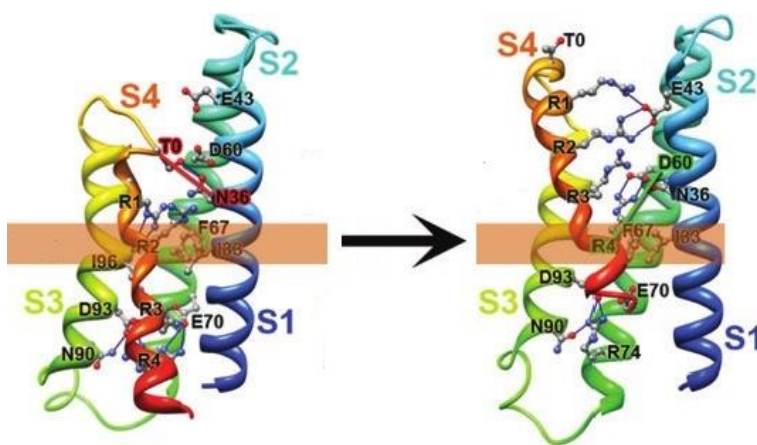


Figura 3.6. Moviment cap a l'exterior extracel·lular del segment S4 en presència d'un camp elèctric i la reubicació de la resta de segments. Inspirat en els treballs de Yarov-Yarovoy.

Els segments S1, S2 i S3 també disposen de residus carregats que els permet interactuar també amb els camps elèctrics, però amb una capacitat de desplaçament molt limitada⁹⁷.

3.2.6 Propagació en zones no mielinitzades.

La propagació de l'impuls nerviós en zones no mielinitzades comença amb l'excitació d'un canal iònic (activat per lligand o per voltatge). Els ions generen un camp elèctric que es propaga per l'interior de la membrana i interactua amb els canals pròxims. Quan la suma de tots els camps dels canals oberts propers supera el llindar d'activació s'obre el canal.

A les zones dendrítiques amb moltes i molt complexes ramificacions la presència de canals de sodi a les interseccions d'aquestes ramificacions permet propagar el camp elèctric de forma omnidireccional, el que permet progressar al camp en la complexa xarxa que presenten les dendrites.

A la zona del cos neuronal la propagació presenta la lleugera curvatura del mateix cos neuronal, que és superada pels mecanismes de conducció que presenta la propagació del camp elèctric per un dielèctric. El camp es propaga per la zona de cues fosfolipídiques i interacciona amb el camp elèctric generat pels caps polar que reorienta els dipols induïts seguint l'orientació marcada pels caps polars.

El blindatge estructurat que genera el camp elèctric dels caps polars en els fluids cel·lulars minimitza la propagació cap al cos cel·lular de l'increment de camp elèctric que apareix a l'interior de la membrana, minimitzant així qualsevol possible interacció amb les funcions pròpies de la cèl·lula.

Als axons no mielinitzats la propagació és més o menys uniforme fins a la zona presinàptica on els canals de calci s'encarreguen de finalitzar la propagació i produir l'alliberament dels neurotransmissors. L'únic requeriment necessari per a la transmissió és que la densitat de canals de

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

sodi sigui suficientment elevada per garantir una proximitat entre canals que permeti la seva excitació.

3.2.7 Propagació en zones mielinitzades. Axons mielinitzats.

Els axons mielinitzats presenten una estructura complexa i molt estructurada. Estan formats per una successió de trams mielinitzats i trams no mielinitzats, com podem observar a la Figura 3.7, amb unes estructures i proporcions molt determinades que li permeten disposar d'una velocitat de propagació molt superior.

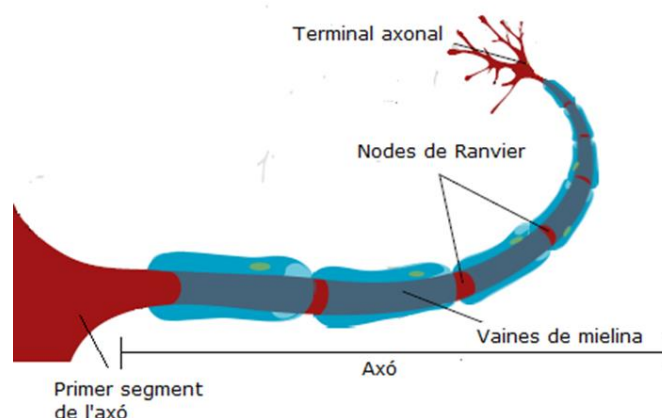


Figura 3.7 Estructura de l'axó mielinitzat amb els trams coberts de mielina i els nodes de Ranvier sense mielina. També podem observar l'existència d'una zona anomenada "Primer segment de l'axó" a l'inici i dels terminals axonals al final. Per LadyofHats [Domini públic],

via Wikimedia Commons

Els canals iònics es troben concentrats en les zones no mielinitzades o nodes de Ranvier. En el primer tram dels nodes de Ranvier trobem una zona anomenada paranode que correspon als punts inicials de fixació de la mielina

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

en l'axó i que no conté canals iònics, seguidament trobem una zona anomenada juxtaparanode en els inicis de la zona mielinitzada que conté alguns canals iònics, seguida de l'internode on la presència de canals és quasi nul·la⁹⁸⁻¹⁰⁰, com podem veure a la representació gràfica a la Figura 3.8.

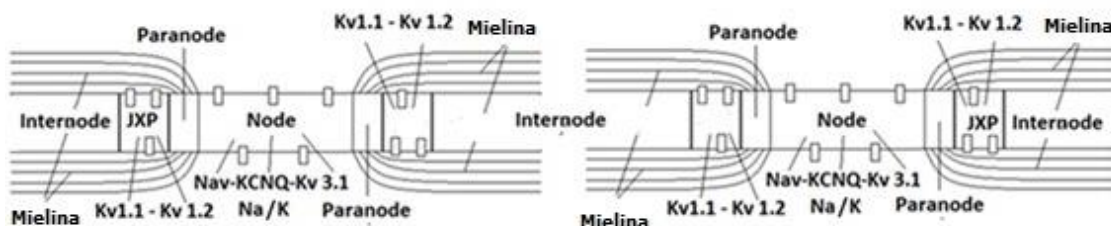


Figura 3.8. Membrana de l'axó mielinitzat amb les zones amb mielina i les zones sense mielina i la seva distribució de canals iònics.

Des d'un punt de vista estructural, la successió de zones mielinitzades i no mielinitzades es pot representar d'acord amb els seus paràmetres estructurals com podem observar a la Figura 3.9. Aquests paràmetres estructurals són la proporció entre el diàmetre de la membrana a la zona mielinitzada i el diàmetre a la zona no mielinitzada i la relació existent entre la distància entre nodes i el diàmetre en la zona no mielinitzada, que ens dóna un valor aproximat de 164.88.

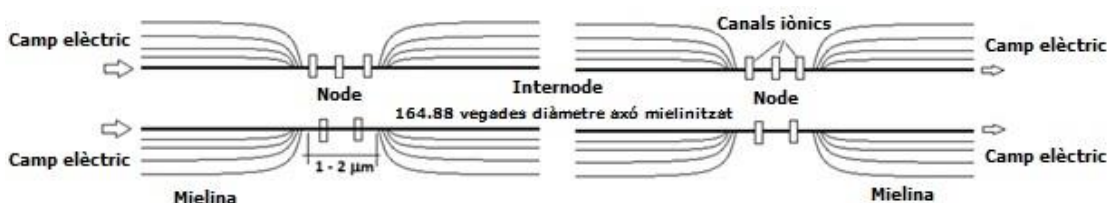


Figura 3.9. Estructura de l'axó mielinitzat amb els paràmetres de proporcionalitat existents, les dimensions dels nodes i el canal de propagació.

Suposarem un model geomètric simplificat de l'axó mielinitzat, consistent en dos cilindres concèntrics i amb una diferència de radis com la diferència del gruix de la membrana, és a dir, gairebé idèntics, que podem veure a la Figura 3.10. Partint de la solució general de l'equació de Poisson per al potencial elèctric arribem a l'equació (3.6)

$$\psi(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int \frac{\rho(r') dV(r')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} \quad (3.6)$$

On $\rho(r') dV(r')$ és la distribució de càrrega en volum, i $|\vec{r}-\vec{r}'|$ és la distància entre l'element diferencial de càrrega i el punt on calculem el potencial.

Considerant un anell simple carregat amb una distribució uniforme λ , la solució particular de l'equació (3.6), és:

$$\psi(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_0^l \frac{\lambda dl}{|\vec{r}-\vec{r}''|} \quad (3.7)$$

On dl és el diferencial de línia al llarg de l'anell.

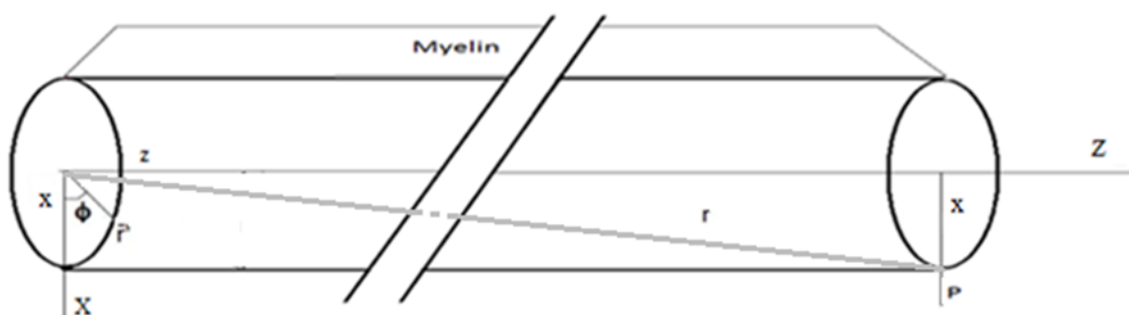


Figura 3.10 Model geomètric simplificat de l'axó.

La solució per a l'axó mielinitzat consisteix a aplicar les seves particularitats geomètriques, i que es resumeixen en:

$$d = 2x \approx \frac{z}{164.88} \quad (3.8)$$

On d és el diàmetre de l'axó a la zona dels nodes de Ranvier, i on clarament $x \ll z$, el que ens permet aproximar:

$$|\bar{r} - \bar{r}'| \cong z \quad (3.9)$$

Si assumim que els nodes de Ranvier presenten una distribució constant de canals i una densitat uniforme de càrregues al seu interior, de la combinació de les equacions (3.7), (3.8) i (3.9), arribem a l'equació del potencial de Coulomb:

$$\psi(z) = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_0^l \frac{\lambda}{z} dl = \frac{\lambda}{4\epsilon \cdot 164.88} \quad (3.10)$$

L'equació (3.10) ens permet calcular el potencial exercit per un node de Ranvier sobre el següent.

El potencial generat pels anteriors nodes de Ranvier oberts sobre el pròxim node a obrir és inversament proporcional a la seva posició en l'axó (1/2, 1/3, 1/4, 1/5,...), amb uns coeficients atenuadors conseqüència de travessar els nodes de Ranvier activats i de l'atenuació de propagació que pot generar la realitat biològica de la no idealització del canal.

Una característica que presenta l'axó mielinitzat és que el potencial aplicat d'un node sobre el següent és independent de la distància entre ells, això és possible per la relació constant entre el diàmetre de l'axó al node de Ranvier i la distància entre nodes (164.88). Una major distància implica un diàmetre proporcionalment major, que en condicions de densitats iguals de canals porta a una quantitat proporcionalment major de canals, que finalment ens

porta a una quantitat proporcionalment major de càrregues a l'interior dels canals que genera un camp elèctric que compensa l'efecte de l'increment de la distància.

3.2.8 Requeriments del camp elèctric.

Els canals de sodi oberts a un node de Ranvier generen un camp elèctric que ha de disposar de la suficient intensitat per poder activar els canals de sodi del següent node de Ranvier. Per determinar la viabilitat d'aquesta afirmació calcularem el nombre d'ions que han de participar en un canal de sodi per poder generar la intensitat de necessària.

Per determinar el nombre de càrregues aplicarem la relació entre la distància i el diàmetre a la zona no mielinitzada (164.88 vegades). També utilitzarem el càlcul de l'energia necessària per activar un canal de sodi, estimada en $11193.53 \cdot 10^{-23} \text{ J}$ ($= 16.1 \text{ Kcal / mol}$)¹⁰¹. Partint de (3.10) tenim que:

$$U = \psi(z)nq = \frac{\lambda nq}{4\epsilon_0 \epsilon_r 164.88} \quad (3.11)$$

On n és el nombre de càrregues en el segment S4 (16 a 28), q és la càrrega de l'electró ($1.602 \cdot 10^{-19} \text{ C}$), ϵ_0 és la constant dielèctrica al buit ($8.854 \cdot 10^{-12} \text{ F / m}$) i $\epsilon_r = 2.2$ és la constant dielèctrica del mitjà.

La densitat lineal de càrrega es pot expressar com:

$$\lambda = IC \sigma NL q \quad (3.12)$$

On IC és el nombre d'ions en l'interior del canal, σ és la densitat superficial de canals als nodes de Ranvier ($\sigma \approx 350$ canals / μm^2)¹⁰², i NL és la longitud dels nodes de Ranvier, que és un valor entre 1 i 2 μm ¹⁰³. Per fer els càlculs assumiren el valor més petit, 1 μm .

Reemplaçant (3.12) en (3.11) arribem a:

$$U = \frac{n IC \sigma NL q^2}{4 \epsilon_0 \epsilon_r 164.88} \quad (3.13)$$

D'on obtenim:

$$IC = \frac{659.52 U \epsilon_0 \epsilon_r}{n \sigma NL q^2} \quad (3.14)$$

Aplicant els valors obtenim per a 16 càrregues als segments S4, $IC \approx 10$ ions i per a 28 càrregues als segments S4, $IC \approx 6$ ions, en cas que NL fos 2 μm els valors d'IC serien 5 ions i 3 ions respectivament. Aquest nombre d'ions és el necessari per a que un node de Ranvier obri els canals del següent node, però cal tenir en compte l'efecte col·laboratiu dels canals anteriors que pot reduir a 3 o 4 el nombre d'ions necessaris per canal en el cas de $NL = 1 \mu\text{m}$ i de 2 ions aproximadament per $NL = 2 \mu\text{m}$. A la cavitat central poden ubicar-se longitudinalment a la membrana i transversalment al canal, de dos a tres ions simultanis¹⁰⁴, el que fa molt raonable igualar i inclús superar el nombre de 4 ions ubicats a la cavitat central.

Un altre càlcul interessant és l'increment de potencial produït en els canals del següent node de Ranvier quan apliquem un valor a IC igual a 4 ions a les equacions (3.10) i (3.12), obtenint un valor de 17.44 mV. Per a una membrana tipus el potencial de repòs és de -70 mV i per un canal tipus el

llindar d'activació està en els -55 mV, la diferència de potencial és de 15 mV, un valor molt pròxim als 17.44 mV obtinguts.

3.2.9 Propagació dendrites, cos neuronal i axó.

La propagació dels potencials d'acció a les dendrites i als axons hem vist que es realitzen mitjançant l'activació continua i consecutiva de canals iònics activats per voltatge i amb una relativa proximitat en els casos de les dendrites o dels axons no mielinitzats. En els axons mielinitzats veiem que és necessària una acumulació de camp elèctric per poder activar els canals oberts per voltatge als següents nodes de Ranvier, mitjançant el que s'anomena propagació saltatòria.

El cos neuronal disposa d'una presència de canals iònics molt baixa i principalment per funcions moduladores de l'estat general del sistema, per facilitar la transmissió en cas d'excitació general (canals de sodi) o per atenuar la transmissió en cas de depressió general (canals de clor). Aquesta situació força que la propagació dels potencials d'acció entre les dendrites i l'axó sigui quasi majoritàriament per acumulació de camp elèctric a la zona dendrítica.

El fet de trobar canals de sodi activats per voltatge Nav1.6 en les interseccions de l'entramat dendrític, i que els canals iònics propaguen el seu camp elèctric de manera omnidireccional, ens fa contemplar que l'activació d'una zona dendrítica pot obrir no sols els canals iònics activats per voltatge ubicats en ella, sinó que també pot tenir la capacitat d'obrir canals pròxims de branques dendrítiques properes. Així podem tindre zones dendrítiques amb canals activats per voltatge oberts com a resultat d'una excitació per

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

neurotransmissors i canals iònics activats per voltatge oberts per proximitat a altres canals oberts en zones dendrítiques no excitades per neurotransmissors. Quan el sumatori de tots els camps elèctrics generats per l'obertura dels canals iònics supera el llindar d'activació dels canals de sodi ubicats al primer segment de l'axó, es produeix la generació d'un potencial d'acció axonal.

Hi ha molts tipus de neurones, i la seva mida varia dels 4 μm fins als 100 μm aproximadament. La separació màxima entre nodes de Ranvier és de 2 mm, unes 20 vegades superiors als 100 μm . Si el mecanisme de camp elèctric pot obrir canals a 2 mm en els axons mielinitzats, es pot acceptar que el nivell de camp elèctric generat a la zona dendrítica pot ser d'un nivell suficient per obrir canals de sodi activats per voltatge ubicats a 100 μm al primer segment de l'axó i generar potencials d'acció axonals.

3.3 Propagació en temps constant entre nodes.

El temps invertit per a la propagació dels potencials d'acció entre nodes de Ranvier correspon a un valor constant, aproximadament de 17 μs , independentment de la separació entre ells. Aquesta característica dóna als axons mielinitzats una eina molt important en la sincronització temporal de senyals a transmetre. El gran problema de recórrer diferents distàncies en un mateix temps queda resolt, ja que sols és necessari disposar del mateix nombre de salts en els axons per arribar de forma síncrona a les neurones on es realitza el processament. Aquesta major o menor distància entre nodes s'ajusta aplicant les relacions de proporcionalitat existents amb el diàmetre de l'axó.

El mecanisme proposat planteja que el temps de propagació entre nodes presenta tres components: el temps de propagació entre nodes, el temps invertit en l'obertura dels canals de sodi i finalment el temps invertit pels ions de sodi en entrar dins del canal i iniciar la generació d'un nou potencial d'acció.

La velocitat de propagació dels camps elèctrics en un mitjà amb un coeficient de permitivitat baix, la zona de les cues fosfolipídiques ($\epsilon_r = 2.2$) presenta uns valors molt elevats, molt pròxims a la velocitat de la llum al buit. El rang de temps necessari per cobrir la distància entre nodes de Ranvier és un valor per sota dels picosegons, valor que podem considerar negligible en comparació amb els 17 μs de propagació total.

Obrir els canals de sodi implica el moviment coordinat dels quatre segments S4 i la posterior reubicació espacial dels quatre parells dels

segments S5 i S6 per formar l'estructura del canal. El temps invertit per aquest moviment molecular amb l'excitació d'un "patch clamp" és de l'ordre dels 10 als 20 μs ¹⁰⁵. Per a excitacions produïdes per propagacions longitudinals a la membrana aquest valor és desconegut però hem de suposar que estarà en valors similars a causa de la inclinació que presenta el segment S4 respecte al canal, Figura 3.6.

La velocitat de traspàs dels ions al llarg del canal és de l'ordre de $6 \cdot 10^6$ ions / s ¹⁰⁶, uns 6 ions per μs , el que implica que en 1 μs el canal ja disposa, al seu interior, de suficients ions per generar el camp elèctric necessari per obrir els canals dels següents nodes.

Encara que desconeixem amb total precisió el temps que tarda a obrir-se un canal i del tràfic d'ions en generar el camp elèctric necessari, els valors que disposem apunten al fet que 17 μs és un valor possible i que correspon en la seva totalitat als components mecano-cinètics de la propagació.

L'assignació del temps d'execució sols als elements mecànics dóna una explicació a la propagació en temps constant entre nodes de Ranvier independentment de la distància que els separi.

3.4 Equidistància entre nodes i proporcionalitat del diàmetre.

L'estructura de l'axó mielinizat es caracteritza per disposar d'una sèrie de relacions de proporcionalitat entre els elements que l'integren.

La relació entre el diàmetre a les zones mielinitzades i el diàmetre en els nodes de Ranvier implica que a diàmetre més gran tenim més gruix de mielina. Això és conseqüència de l'elevat camp elèctric existent en els axons de diàmetres més grans, per l'elevat nombre de canals que presenta, que genera una forta interacció amb els caps polars més pròxims. Interacció que pot portar a la desestabilització de la membrana, d'aquí la necessitat d'evitar el desplaçament dels caps polars més pròxims i els efectes negatius d'una desestabilització de la membrana.

L'acumulació de mielina en la cara externa de la membrana limita la mobilitat dels caps polars i augmenta la robustesa de la membrana i la seva integritat. Un altre efecte important és l'aïllament dels pocs canals iònics que podem trobar a la zona de l'internode, evitant la possible generació de potencials d'acció en aquesta zona, que perjudicarien el correcte funcionament de la propagació sincronitzada.

La relació entre el diàmetre de l'axó i la distància entre nodes és el resultat de la maximització de la distància a la qual el camp elèctric, suma de tots els ions participants en el node de Ranvier, pot arribar amb la suficient intensitat per activar els canals de sodi, sense fer perillar la integritat de l'estructura de la membrana. L'aplicació de la proporcionalitat entre el diàmetre a la zona mielinitzada, i el diàmetre al node de Ranvier i longitud entre nodes ens dona

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

la coneguda relació de 100 vegades el diàmetre mielinitzat i 164.88 vegades el diàmetre no mielinitzat.

3.5 El potencial d'acció electrostàtic.

El mecanisme principal que explica l'inici i el desenvolupament dels potencials d'acció és el descrit en el model de Hodgkin i Huxley i que està contingut en l'equació (2.8), en el que les variacions del potencial són funció dels corrents existents i de la capacitat de la membrana.

Un factor molt important és que el tràfic d'ions generat pels canals iònics sigui compensat per les bombes de sodi-potassi, per restablir les condicions inicials, i més concretament ens fixarem en els ions de sodi que tenen aquest mecanisme quasi en exclusiva per retornar al fluid extracel·lular.

En aquest apartat plantejem un model totalment teòric i pendent de validació a partir de simulacions que pot reproduir l'efecte macroscòpic observat per Hodgkin i Huxley.

Si apliquem a l'equació (2.8) els valors coneguts de capacitat de membrana, a les zones sense mielina, de $1 \mu\text{F} / \text{cm}^2$ segons Hodgkin, i de $100 \text{ mV} / \text{ms}$ com el pendent en la zona de despolarització del potencial d'acció segons la Figura 2.17, tenim un corrent total de $1 \text{ A} / \text{m}^2$ que equival a $6.24 \text{ ions} / \text{s nm}^2$. Per nodes de Ranvier de $1 \mu\text{m}$ d'ample i $20 \mu\text{m}$ de diàmetre tenim un tràfic de $392 \text{ ions} / \mu\text{s}$. En els $62.83 \mu\text{m}^2$ del node de Ranvier podem trobar una densitat d'entre 100 i 200 bombes de sodi-potassi / μm^2 , que donen un total màxim de 12570 bombes que a una velocitat màxima de $0.45 \text{ ions} / \text{ms}$ donen una capacitat màxima de retorn d'ions de sodi de $5656.5 \text{ ions} / \text{ms}$. En el node de Ranvier descrit, en 1 ms entren 392000 ions de sodi, segons les equacions de Hodgkin i Huxley, i sols es poden evacuar 5656.5 ions, el temps necessari per retornar els ions

entrats és de 70 vegades el temps del tràfic dels ions de sodi. Comportament biològic que porta a unes freqüències de repetició de potencial d'acció molt baixes i a uns costos energètics molt elevats.

El model de Hodgkin i Huxley dóna una explicació correcta per l'inici i per tot el desenvolupament dels potencials d'acció però no contempla el temps biològic requerit pel mecanisme de retorn dels ions de sodi, llevat que no es descobreixi un mecanisme complementari de retorn dels ions de sodi.

La proposta d'un potencial electrostàtic surt de la necessitat de trobar un mecanisme que reproduïxi el comportament dels potencials d'acció de Hodgkin i Huxley, adequant-se a les limitacions biològiques que imposen tots els elements participants. Com el mecanisme que fonamenta els corrents elèctrics és el desplaçament de càrregues, en el nostre cas ions, es planteja un potencial d'acció electrostàtic basat en el desplaçament de càrregues a l'interior de la membrana.

El potencial de membrana indica un desequilibri en l'acumulació de càrrega entre les dues capes de la membrana, generat per la presència de fosfolípids amb càrrega neta no nul·la (fosfatidilserina i fosfatidilinositol) a la capa interna de la membrana. El camp elèctric uniforme generat es correspon amb l'equació:

$$\vec{E} = \frac{\sigma}{\epsilon} \quad (3.15)$$

On \vec{E} és el camp elèctric, σ és la densitat de càrrega i $\epsilon = \epsilon_0 \epsilon_r$ que és la permitivitat elèctrica a l'interior de la membrana.

La diferència de potencial entre les dues capes de la membrana el podem quantificar amb l'equació:

$$V = \vec{E} \vec{d} \quad (3.16)$$

Aplicant (3.15) sobre (3.16) obtenim:

$$\sigma = \frac{V \varepsilon}{d} \quad (3.17)$$

On $V = -70$ mV, és el potencial de membrana en repòs i d l'amplada de la membrana de 4 nm. Per a un potencial de -70 mV obtenim un valor de $\sigma \approx 2187$ q / μm^2 de càrregues negatives, el que implica 0.002187 q / nm^2 , un valor possible en la capa interna de la membrana en consonància amb els valors de l'apartat 2.3.2.

La despolarització de la membrana de -70 mV a 40 mV s'explica per l'entrada dels ions de sodi situats en la zona de l'embut extracel·lular i del filtre de selecció iònica. Aquests ions es troben hidratats sota l'efecte de l'apantallament de Debye-Hückel, generant un camp elèctric molt limitat. L'obertura del canal permet entrar als ions en la zona interna del canal i patint un procés de deshidratació, disposant així d'un camp elèctric sense atenuació per apantallament.

La diferencia de concentracions porta a que els ions es desplacin pel canal fins a arribar a la cavitat central i a la porta d'activació (Figura 2.13), on s'acumulen produint un camp elèctric intens. És aquesta acumulació d'ions de sodi, en la capa interna de la membrana la qual eleva el valor del potencial

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

dels -70 mV fins als 40 mV. La diferència entre el potencial inicial i el màxim de despolarització és de 110 mV.

Aplicant l'equació (3.17) podem calcular el desequilibri de densitats produït, obtenint un valor equivalent a $3436 \text{ q} / \mu\text{m}^2$ positives. La densitat dels canals de sodi varia segons el tipus d'axó. Utilitzarem una densitat de 350 canals / μm^2 que és la densitat als axons mielinitzats. Fent la suposició d'una distribució uniforme en el node, el resultat obtingut ens dona que amb un augment en la densitat de càrrega positiva d'aproximadament 9,8 càrregues positives / canal, es pot reproduir el segment de despolarització del potencial d'acció.

Els fosfolípids amb càrrega negativa neta presents en la cara interna de la membrana, durant l'execució d'un potencial d'acció poden variar el comportament que presenten segons els paràmetres biològics de temperatura i de potencial d'hidrogen, la important variació de camp elèctric produïda pel desplaçament de càrregues positives pot induir efectes en els fosfolípids que impliquin inclús un menor nombre de càrregues per μm^2 .

En la fase de repolarització es produeix el tancament del canal de sodi i l'alliberament dels ions presents al seu interior i en conseqüència la disminució del potencial elèctric, també es produeix l'entrada d'ions en el canal de potassi, aquests ions al circular en sentit contrari realitzen l'efecte oposat al dels ions de sodi, a l'acumular-se càrrega en la cara interna de la capa externa de la membrana.

La diferència entre el potencial inicial i final en aquesta fase és d'uns 140 mV, el que representa un desplaçament de càrrega de $4373 \text{ q} / \mu\text{m}^2$, la sortida dels ions de sodi aporta un desplaçament de càrrega de $3436 \text{ q} / \mu\text{m}^2$,

i en conseqüència l'entrada d'ions de potassi sols ha d'aportar un desplaçament de càrrega de $937 \text{ q} / \mu\text{m}^2$.

Si utilitzem una possible densitat de canals de potassi¹⁰⁷ de $100 \text{ canals} / \mu\text{m}^2$, el valor del desplaçament de càrrega realitzat en cada canal de potassi resulta aproximadament ser de $9,4 \text{ q} / \text{canal}$ un valor molt similar al desplaçament de càrrega dels canals de sodi.

L'última fase és la del restabliment del potencial de membrana, quan sols hi ha oberts els canals de potassi. El seu tancament buida progressivament els canals d'ions reduint el camp elèctric a l'interior de la membrana i el nivell de despolarització, fins a arribar al tancament total i al potencial de membrana en repòs.

Vist que un mecanisme basat en el desplaçament de càrregues dóna explicació al fenomen del potencial d'acció amb uns valors assumibles en termes biològics, per explicar els canvis de potencial de membrana, cal comprovar si verifica l'equació (2.8) de Hodgkin i Huxley.

De (3.17) obtenim

$$V(t) = \frac{\sigma(t) d}{\epsilon} \quad (3.18)$$

On $V(t)$ i $\sigma(t)$ són funció del temps.

Si escrivim en funció de les càrregues tenim:

$$V(t) = \frac{q(t) d}{\epsilon S} \quad (3.19)$$

Tenim que la capacitat entre plaques paral·les la podem calcular com:

$$C = \frac{\epsilon S}{d} \quad (3.20)$$

Obtenim l'equació:

$$V(t) = \frac{q(t)}{C} \quad (3.21)$$

Derivant i reordenant tenim:

$$C \frac{dV}{dt} = I_{tot} \quad (3.22)$$

Que correspon a l'equació del condensador i que es correspon també amb la equació compactada de Hodgkin i Huxley (2.8)

La variació de potencial que experimenten les membranes durant els potencials d'acció a més de ser explicada per les equacions de Hodgkin i Huxley també pot ser explicada per un mecanisme de desplaçament de càrregues com l'equació (3.18), amb una participació molt més baixa d'ions i per tant amb menors costos d'energia.

3.6 Ions a l'interior del canal de sodi.

Els ions a l'interior d'un canal iònic de sodi es troben en un estat de deshidratació i, per tant, lliures de l'efecte d'apantallament dels dipòls d'aigua. Aquesta situació fa que les interaccions electrostàtiques entre ells siguin molt elevades i produeixin un efecte de repulsió que pot limitar la presència d'ions a l'interior del canal.

El plantejament teòric d'aquest apartat al igual que el de l'anterior tindria que ser simulat per verificar la seva viabilitat.

L'obertura dels canals de sodi permet l'entrada d'ions, ions que es troben en estat hidratat. Per realitzar el transit, a través del canal, els ions de sodi necessiten una energia que els permeti fer el viatge. Aquesta energia es troba acumulada en els fluids cel·lulars en forma de diferència de concentracions, i també en forma d'energia potencial per la diferència de potencial entre les dues cares de la membrana.

A la taula 2.1 podem veure les concentracions de l'ió sodi als fluids cel·lulars. Podem calcular aquesta energia a partir de l'equació:

$$E = K T \ln(I\acute{o}_{out} / I\acute{o}_{in}) \quad (3.23)$$

On E és l'energia, K és la constant de Boltzmann ($1,3806504 \cdot 10^{-23}$ J/K), T és la temperatura Kelvin i $I\acute{o}$ (out / in) són les concentracions iòniques als respectius fluids.

Aplicant els valors de la taula 2.1 per al sodi a l'equació (3.23), obtenim un valor d'energia per diferència de concentracions de $982,44 \cdot 10^{-23}$ J.

L'energia per diferència de potencial per ió, a l'obertura del canal, la podem obtenir a partir de l'equació:

$$E = V q \quad (3.24)$$

Aplicant $V = -55$ mV, diferència de potencial en el moment de l'obertura, tenim $E = 880,00 \cdot 10^{-23}$ J. El total d'energia aportada per la diferència de concentracions i per la diferència potencial és de $1862,44 \cdot 10^{-23}$ J.

Podem calcular a partir d'aquesta energia el nombre màxim d'ions que es poden ubicar a l'interior del canal, a partir de l'equació (3.25).

$$E = \frac{m q n q}{4 \pi \epsilon d} \quad (3.25)$$

On $m q$ correspon a la càrrega neta equivalent ubicada a l'interior del canal i $n q$ correspon a la càrrega en trànsit d'entrada al canal, amb $n = 1$, i ϵ correspon a la permitivitat del canal, amb una permitivitat relativa de $\epsilon_r = 30$ ⁹², i $d = 4$ nm correspon a l'espai de separació de la membrana, (suposem la càrrega neta equivalent ubicada a l'interior de la capa interna de la membrana).

En aquesta situació inicial el valor obtingut de $m = 9,67$ correspon al nombre màxim de càrregues equivalents que es poden ubicar a l'interior del canal.

A mesura que les càrregues van entrant en el canal la diferència de potencial varia. Segons el model electrostàtic, al cap de $17 \mu\text{s}$ o temps d'obertura entre nodes de Ranvier, el potencial varia en $1,7$ mV, a l'aplicar un pendent de 100 mV / ms entre la diferència de potencial i el temps.

Aquesta variació de 1,7 mV modifica el nombre de càrregues equivalents a l'interior del canal a 9,37.

A mesura que el potencial d'acció va evolucionant, la quantitat d'ions al canal va disminuint com a conseqüència de l'aparició de tres efectes. El primer efecte és la repulsió existent entre les mateixes càrregues deshidratades ubicades a l'interior del canal. El segon efecte és l'atracció que exerceixen les càrregues negatives del filtre de selecció iònica sobre els ions que no poden progressar pel canal per l'efecte de repulsió. El tercer efecte és el principi de mínima energia que fa que els ions atrets pel filtre de selecció iònica tornin a passar a l'embut extracel·lular amb una permetivitat més baixa.

La combinació de la variació de potencial, inicialment generada pels ions de sodi i després mantinguda pels ions de potassi durant un potencial d'acció, i els tres efectes encadenats exposats, fa viable una reducció progressiva dels ions a l'interior del canal per la zona de l'embut extracel·lular, sense haver de travessar-lo, i comportant-se com un mecanisme amb propietats quasi elàstiques.

En el punt de màxima despolarització del potencial d'acció, +40 mV, tenim un valor d'energia per diferència de potencial de $E = 640,00 \cdot 10^{-23}$ J que fa que l'energia resultant entre l'energia per diferència de concentracions i l'energia per diferència de potencial sigui de $342,44 \cdot 10^{-23}$ J. L'energia d'atracció produïda per les 4 càrregues negatives del filtre de selecció iònica arriba a produir una energia de $768,87 \cdot 10^{-23}$ J, suficientment superior per atraure l'últim ió de sodi del canal. Els ions que no ha pogut sortir per aquest efecte passen al fluid intracel·lular amb l'obertura de la porta d'activació.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

La progressió d'aquesta successió d'efectes permet un tràfic real d'ions mínim, ja que el necessari per propagar el potencial d'acció no és el tràfic d'ions sinó la seva l'acumulació a l'interior dels canals de sodi.

Aquesta successió d'efectes permet realitzar la propagació dels potencials d'acció amb quantitats mínimes d'ions, el que és compatibles amb els mecanismes exposats al llarg de la tesi i amb el paradigma que presenten els sistemes biològics d'una molt elevada optimització dels costos energètics.

3.7 Els costos energètics.

La perspectiva de nivells baixos de tràfic d'ions durant el desenvolupament dels potencials d'acció lliga perfectament amb un dels paradigmes dels processos biològics com és l'optimització de costos energètics.

La generació i propagació dels potencials d'acció al llarg dels axons i de les dendrites sols presenten un mecanisme que requereix l'aportació externa d'energia i per tant costos energètics¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. Aquest mecanisme és el funcionament de les bombes de sodi-potassi. L'obertura i conducció dels canals iònics no comporten la necessitat d'aplicar cap tipus d'energia el que sí requereix aportació externa d'energia, és la restauració de les condicions inicials de les concentracions iòniques.

Reprement els càlculs fets a l'apartat 3.5 sobre la capacitat de transport de les bombes de sodi-potassi en un axó de 20 µm de diàmetre i 1 µm d'amplada als nodes de Ranvier, donaven una capacitat de transport d'entre 3771 i 5657 ions de sodi per ms. Durant una seqüència de potencials d'acció de 5 ms de durada el nombre total ions de sodi que poden ser transportats és d'entre 18855 i 28283 i que representen un consum d'entre 9428 i 14141 molècules d'ATP per node de Ranvier i potencial d'acció.

En el mateix node de Ranvier podem trobar aproximadament 22000 canals de sodi el que representa que cada canal pot transportar entre 0.85 i 1.28 ions de sodi per canal i seqüència entre potencials d'acció de 5 ms. Aquestes dades ens indiquen que si el reequilibrat de concentracions es realitza durant el període d'un potencial d'acció, la capacitat de conducció de cada canal de sodi seria només d'entre 0 i 1 ió.

El model Wang-Buzsáki¹¹⁰ planteja l'existència de interneurons d'activació ràpida (fast-spiking) amb una capacitat d'activació de 400 potencials d'acció per segon, un cada 2.5 ms. Aquests resultats porten a la necessitat d'un augment en la densitat de les bombes de sodi-potassi, ja que en aquesta situació la capacitat màxima de traspàs d'ions de sodi per canal és inferior a 1 per potencial d'acció.

La tan baixa o nul·la transferència d'ions d'un fluid a l'altre dins dels potencials d'acció es pot explicar mitjançant l'existència d'un mecanisme de retorn dels ions entrats al canal, al mateix fluid del qual són originaris. És a dir que es comportarien com un sistema elàstic, en què quasi tots els ions que entren en el canal, surten del canal pel mateix punt d'entrada.

L'existència del mecanisme d'inactivació dels canals o porta d'activació és fonamental, ja que amb el seu tancament permet evitar la sortida d'ions durant el desenvolupament dels potencials i també és fonamental la seva obertura per evacuar els possibles ions que no han pogut ser retornats, permeten restaurar les condicions inicials de funcionament del canal.

L'existència d'un mecanisme de generació del potencial d'acció diferent dels corrents iònics, permet un molt més baix traspàs d'ions i uns costos energètics molt inferiors, en concordança amb l'optimització energètica que regeix la majoria de processos biològics.

3.8 Canals iònics òptims pels potencials d'acció.

Els canals iònics involucrats en la propagació dels potencials d'acció presenten la particularitat de disposar d'un mecanisme que permet la inhibició del tràfic d'ions pel seu interior; aquest mecanisme és la *porta d'activació*.

Els canals iònics encarregats de la propagació dels potencials d'acció, segons el mecanisme proposat en aquesta tesi, no tenen com a finalitat el traspàs d'ions d'un fluid cel·lular a l'altre. La seva finalitat primordial és propagar el potencial d'acció per l'interior de la membrana, i per realitzar aquesta tasca hem vist que probablement és suficient acumular ions a l'interior dels canals sense la necessitat de finalitzar el trajecte. També hem vist que la reducció del tràfic d'ions comporta un estalvi molt important d'energia i la capacitat de suportar altes freqüències d'activació.

Una seqüència d'estats de funcionament que permetés la propagació dels potencials d'acció amb el mínim consum energètic ens portaria a un disseny de canal iònic òptim, i potser no molt lluny de la realitat biològica.

Actualment el funcionament dels canals iònics encarregats de la propagació dels potencials d'acció està descrit en tres estats: tancat, obert i inactiu. L'estat "tancat", correspon a la disposició espacial de repòs dels segments S5-S6. En aquest estat, la transversalitat que presenten els segments tanca completament el diafragma format pels 4 dominis de segments S5-S6 impedit totalment el tràfic d'ions. L'estat "obert" correspon a la disposició espacial d'alineament dels segments S5-S6 amb el canal, permetent l'aparició d'un porus en el diafragma que permet l'entrada d'ions al canal. L'estat "inactiu" correspon a la disposició espacial d'alineament dels segments S5-

S6 amb el canal, com en l'estat d'obert, però amb la porta d'activació tancada, fet que impedeix el tràfic d'ions entre fluids. En tornar a l'estat "tancat" la porta d'activació s'obre i permet buidar el contingut del canal d'ions. Aquesta seqüència d'estats porta a una conducció d'ions entre fluids cel·lulars que depèn del temps existent entre l'obertura del canal i el tancament de la porta d'activació.

Una seqüència composta per dos d'estats: obert-porta inactiva i tancat-porta activa permetria una generació de potencials d'acció, per part dels canals iònics, sense transport iònic o quasi sense transport iònic.

L'estat obert-porta inactiva correspon a una disposició espacial d'alineament dels segments S5-S6 amb el canal, permeten l'entrada d'ions a l'interior del canal, però simultàniament a què es realitza aquest alineament la porta d'activació es tanca impedit el tràfic d'ions entre fluids i confinant els ions en l'interior del canal, confinament que permet la propagació dels potencials d'acció, l'observació dels efectes previstos de variació del potencial de membrana i uns costos energètics nuls o quasi nuls.

Durant l'evolució dels potencials d'acció, els camps elèctrics a l'interior dels canals varien condicionant el comportament dels ions entrats i acumulats a l'interior. Els valors de potencial que permetien una acumulació d'ions a l'extrem oposat de l'entrada del canal varien, forçant el desplaçament d'aquests ions vers l'entrada del canal. Desplaçament afavorit pels residus amb càrrega negativa del filtre de selecció i la poca interacció oferta pels ions ubicats a l'embut extracel·lular com a conseqüència del seu estat d'hidratació.

Sota aquest mecanisme els ions no travessen el canal iònic, sinó que fan un viatge d'anada i tornada comportant-se com un mecanisme elàstic.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

L'estat tancat-porta activa correspon a la disposició espacial de repòs dels segments S5-S6. El desplaçament progressiu dels segments S5-S6 per tornar al seu estat de repòs obre també progressivament la porta d'activació. El canvi de disposició espacial dels segments S5-S6 desplaça cap a la sortida oberta, existent a la porta d'activació, els ions que no han pogut sortir del canal, restablint així les condicions inicials al canal pel següent potencial d'acció.

El tràfic mínim d'ions que permet aquest mecanisme de funcionament pot donar explicació a la problemàtica que presenten les inter-neurones d'activació ràpida de fins a 400 Hz de freqüència de treball, ja que genera un tràfic d'ions, entre els fluids el suficientment baix per què permeti que les bombes de sodi-potassi restitueixin les concentracions iòniques inicials dels fluids, permetent al mateix temps un baix consum energètic.

3.9 Model de propagació col·laborativa.

3.9.1 Introducció al model.

El model de propagació de camps elèctrics intramembrana es basa en la capacitat acumulativa que presenten els potencials elèctrics existents en un punt. Aquesta acumulació de potencial al ser aplicada sobre els residus carregats dels segments S4 dels canals iònics genera un augment d'energia sobre els enllaços moleculars que componen l'estructura dels segments, augment que pot arribar a superar el llindar de disrupció del "latch" existent en l'enllaç L596-W733 ¹¹¹ i produint la consegüent obertura del canal pel desplaçament dels links existents entre els segments S4-S5.

L'increment de potencial elèctric que es produeix a l'interior de la membrana és conseqüència del sumatori de tots els potencials elèctrics generats per tots els ions durant la seva permanència a l'interior dels canals.

3.9.2 Descripció del model.

Per realitzar l'estudi de la propagació dels potencials d'acció realitzarem una segmentació de l'axó en trams el més petits possibles i determinarem l'aportació de cada un d'aquests segments en el procés de propagació.

Començarem l'anàlisi de la propagació dels potencials per l'estudi dels axons mielinitzats. Aquests axons ja presenten una segmentació que és inherent a la seva estructura, així com unes relacions de proporcionalitat entre els diferents elements que el componen, que permeten expressar el potencial elèctric total en un punt com el sumatori dels potencials elèctrics generats per cada tram o node de Ranvier com:

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

$$\psi(z) = \frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r 1} + \frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r 2} + \frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r 3} + \dots \quad (3.26)$$

On $\psi(z)$ és el potencial elèctric en el node de Ranvier nombre z , λ és la densitat lineal de càrrega present en cada node de Ranvier obert i l és l'amplada longitudinal d'un node de Ranvier, suposant inicialment tots els nodes d'igual longitud, tal com podem veure a la Figura 3.11.

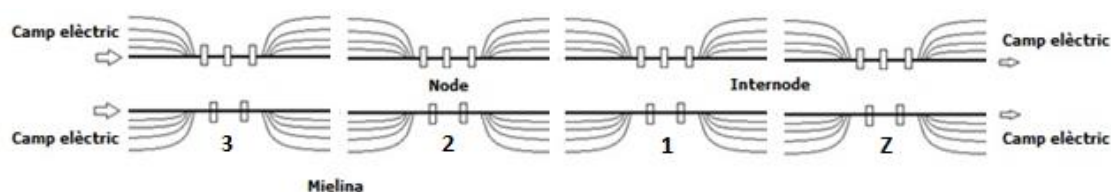


Figura 3.11. Estructura del model col·laboratiu i les aportacions dels tres nodes anteriors al node a obrir.

Que podem escriure com:

$$\psi(z) = \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r n} \quad (3.27)$$

On n és cada un dels nodes de Ranvier oberts que participen.

Reordenat :

$$\psi(z) = \frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_{n=1}^{z-1} \frac{1}{n} \quad (3.28)$$

El terme $\frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r}$ correspon al potencial generat per un node de

Ranvier sobre el següent i el terme $\sum_{n=1}^{z-1} \frac{1}{n}$ correspon al efecte

col·laboratiu.

El correcte funcionament d'un axó mielinitzat es basa en què l'obertura dels nodes de Ranvier es realitza d'una forma consecutiva i sincronitzada temporalment. Aquesta seqüenciació implica la condició de que les aportacions de tots els nodes oberts anteriors sols pot obrir un sol node, que correspon al següent node en la progressió de la propagació.

La limitació d'obertura d'un sol node de Ranvier és una condició a imposar al sumatori, $\sum_{n=1}^{z-1} \frac{1}{n}$, present a l'equació (3.28), ja que és una sèrie divergent que pot donar, en funció del nombre del termes participants, resultats de valor molt superiors a dos, situació que pot provocar l'obertura simultània de més d'un node consecutiu.

La realitat dels processos biològics implica també l'existència de comportaments allunyats de la formulació teòrica amb l'aparició d'una sèrie de particularitats i comportaments que finalment es tradueixen en atenuacions que esmorteixen el nivell del potencial elèctric al llarg de l'axó i que són un complement a l'atenuació que presenta la constant dielèctrica ϵ_r .

Entre els elements causants d'atenuació a tenir en compte podem considerar la mateixa estructura no homogènia i desordenada del medi de propagació format per les cues dels fosfolípids, les irregularitats en l'estructura cilíndrica de l'axó per la seva construcció biològica, la presència de residus carregats a l'interior dels canals iònics en l'estat "tancat" i la presència afegida de ions deshidratats a l'interior dels canals iònics en l'estat "obert", tot això combinat amb unes dimensions d'amplada de sols 3 nm de canal, i d'unes dimensions d'ions al canal de 0.64 nm².

També hem de tenir en compte que l'estructura de l'axó mielinitzat presenta en el primer segment de l'axó la singularitat de disposar d'una major superfície i per tant d'un major nombre de canals iònics, ja que és un factor molt important en el mecanisme d'obertura dels primers nodes de l'axó.

De la incorporació de totes aquestes particularitats a l'equació (3.28), obtenim:

$$\psi(z) = \frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\alpha^n \beta^{(n-1)} \gamma(n)}{n} \quad (3.29)$$

On $\alpha(n)$ és el coeficient d'atenuació per les pèrdues existents entre els nodes de Ranvier conseqüència de la no homogeneïtat del material conductor i de les imperfeccions de l'estructura cilíndrica de l'axó, $\beta(n)$ és el coeficient d'atenuació per les pèrdues produïdes al travessar els nodes de Ranvier oberts amb càrregues al seu interior i $\gamma(n)$ és el coeficient corresponent a l'aportació més gran de camp elèctric, corresponent al primer segment de l'axó mielinitzat. Així $\gamma(n = z)$ és el coeficient del primer segment de l'axó, de valor més gran que 1. La resta $\gamma(n < z)$ utilitzarem un valor igual a 1, en una estructura ideal, en una estructura real $\gamma(n < z)$ pot adoptar valors entre 1 i 2 aproximadament per adaptar la realitat biològica dels nodes de Ranvier.

El terme $\frac{\alpha^n \beta^{(n-1)} \gamma(n)}{n}$ ha de ser ≥ 1 , per garantir l'obertura del següent node de Ranvier. El terme de l'equació $\frac{\lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r}$ correspon al potencial elèctric que generen els ions presents a l'interior dels canals iònics d'un node obert.

El valor del potencial elèctric del node de Ranvier $z+1$, amb el node z no obert correspon a:

$$\psi(z + 1) = \frac{\alpha \delta \lambda l q}{659.52 \varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\alpha^n \beta^{(n-1)} \gamma(n)}{n} \quad (3.30)$$

On α continua sent el coeficient d'atenuació entre nodes i δ correspon a l'atenuació deguda a les pèrdues resultants de travessar un node de Ranvier no obert.

Com la segona condició és que el valor de l'efecte col·laboratiu sigui inferior a 2 tenim:

$$1 \leq \sum_{n=1}^{z-2} \frac{\alpha^n \beta^{(n-1)} \gamma(n)}{n} < \frac{2}{\alpha \delta} \quad (3.31)$$

On $\frac{2}{\alpha \delta} > 2$, ja que α i δ són coeficients d'atenuació < 1 .

Per determinar els intervals de validesa dels valors de α , β i γ s'han realitzat diverses simulacions aplicant les limitacions exposades. En les simulacions fetes podem observar dos escenaris: el primer on els coeficients α i β presenten uns valors molt pròxims i el segon on els dos coeficients presenten una gran divergència. A les situacions compreses entre els dos límits presenten valors intermedis.

En el primer cas, valors pròxims de α i β i complint les condicions establertes, obtenim uns valors mínims de 0,62 pels coeficients α i β , i un valor mínim de 1,65 pel coeficient γ , en aquest escenari el valor del sumatori (3.31) presenta una rapidíssima convergència cap a 1,01, valor que

garanteix l'obertura del següent node però en unes condicions límit que no permeten cap més increment d'atenuació en el potencial elèctric. El valor màxim obtingut pels coeficients α i β és 0,81 amb una convergència cap a 2,36, valor molt elevat i pròxim nivell de potencial que permetria obrir dos nodes de Ranvier consecutius. El valor del coeficient γ presenta un valor mínim aproximadament contant de 1,3.

En el segon cas, dispersió de valors, el coeficient α presenta un valor mínim de 0,63 i el coeficient β presenta un valor màxim de 0.9, el coeficient γ presenta un valor mínim de 1.58, amb convergència cap a 1.45. En el cas invers, el coeficient α presenta un valor maxím de 0.9 i el coeficient β presenta un valor mínim de 0.2, el coeficient γ presenta un valor de 1.5, amb una convergència cap a 1.1. A la Figura 3.12, podem observar el comportament de les diferents simulacions:

L'aportació de cada node sobre l'obertura dels següents nodes la podem veure a les figures 3.13 (A,B,C i D), on podem observar també que l'aportació dels nodes anteriors superiors a 12 es pot considerar nul·la.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

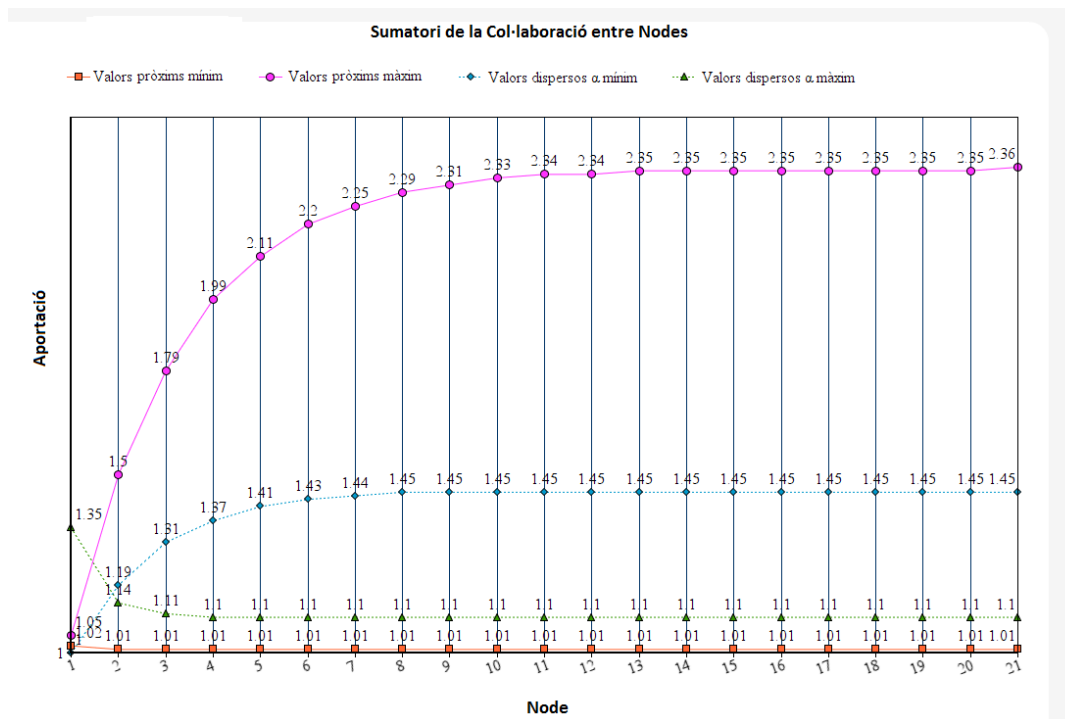


Figura 3.12. Simulacions dels casos descrits de la suma d'aportacions de tots els nodes anteriors segons l'equació proposada (3.31) amb els paràmetres descrits i la seva ràpida convergència.

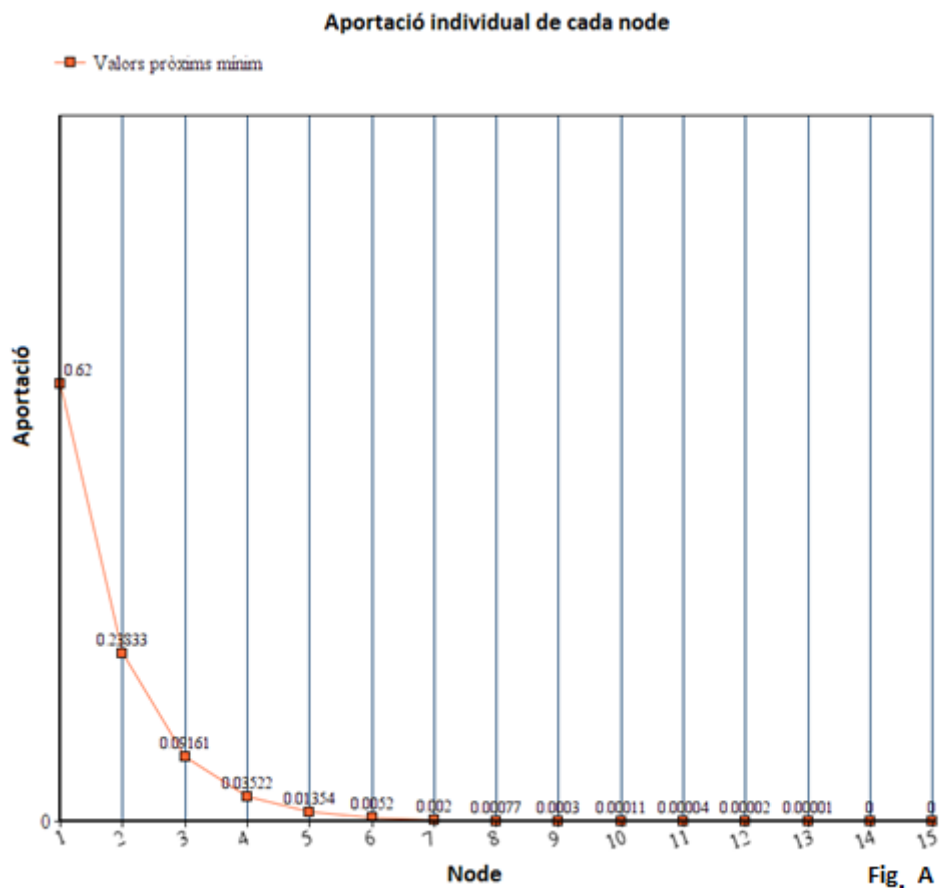
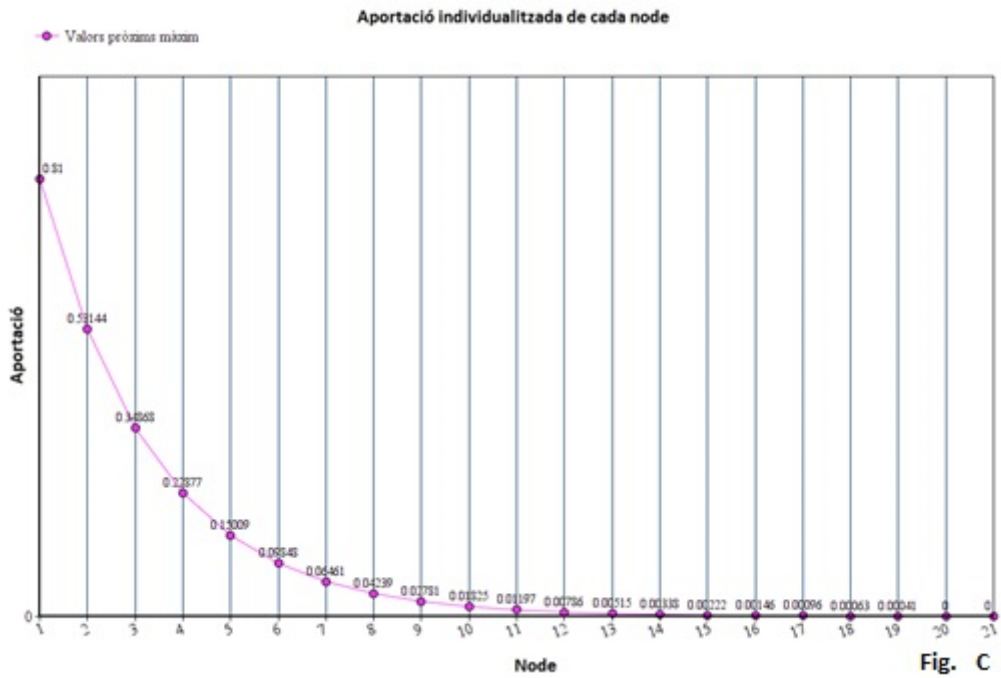
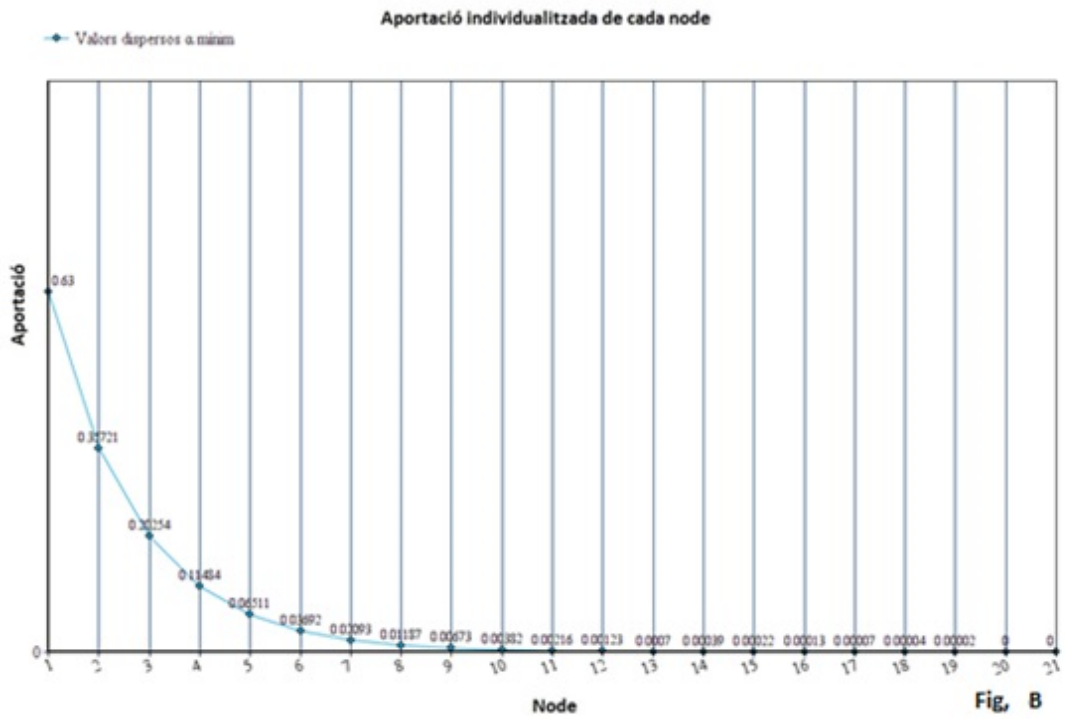


Fig. A

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.



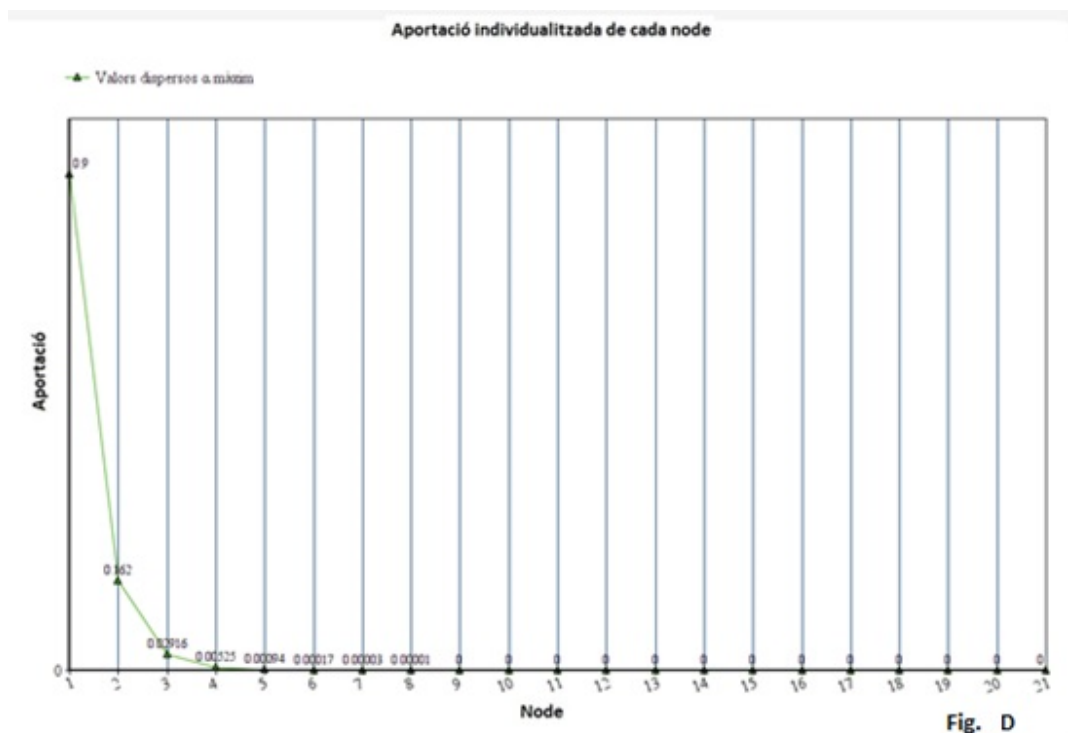


Figura 3.13. (A,B,C i D) Simulacions de les aportacions de cada un dels nodes segons l'equació proposada amb els paràmetres i valors descrits fins al 21 node.

En les simulacions fetes, a la Figura 3.12 i a la Figura 3.13C, observem un elevat valor col·laboratiu i la màxima participació de nodes anteriors oberts quan els valors dels paràmetres α i β són iguals o molt pròxims, permeten un nivell mínim de presència de ions a l'interior dels canals per garantir una correcta propagació dels potencials d'acció.

La Figura 3.12 i la Figura 3.13B també presenten un elevat valor col·laboratiu i una elevada participació de nodes anteriors oberts quan els valors dels paràmetres α i β són molt dispars i el paràmetre α presenta el seu valor mínim. Acceptant la hipòtesi de què l'efecte col·laboratiu presenta l'important avantatge de superar possibles problemes sobrevinguts a l'estructura de l'axó, podem suposar que els paràmetres biològics poden tenir

uns valors compresos per α en l'interval 0.63 - 0.81, i per β en l'interval 0.81 - 0.90.

Partint dels càlculs de l'apartat 3.2.8 amb una estructura estàndard de 24 residus carregats per canal de sodi els totals de ions necessaris en cada canal d'un node de Ranvier per obrir el següent node de Ranvier són aproximadament 7 ions per canal, que a l'aplicar l'efecte de col·laboració amb els nodes anteriors, que pot arribar del 1.01 fins al 2.35, el nombre de 7 ions pot quedar reduït fins a uns 3 ions a l'interior de cada canal. Disposar d'entre 3 i 7 ions a l'interior dels canals d'un node de Ranvier obert és una xifra baixa i fàcilment superable per l'estructura i les dimensions dels canals iònics.

Podem verificar la validesa dels resultats obtinguts a partir de l'equació (3.13) i aplicant el factor de col·laboració = 2.35, amb 3 ions per canal obert i 24 residus carregats als segments S4, el resultat obtingut és un nivell d'energia igual a $11832,86 \cdot 10^{-23}$ J que es un 5,4% superior a l'energia necessària per a l'obertura d'un canal de sodi $11193,53 \cdot 10^{-23}$ J.⁸⁴

Les simulacions fetes a partir de l'equació (3.30) i els seus límits, equació (3.31), garanteixen la propagació dels potencials d'acció basats en camps elèctrics amb un elevat grau de seguretat i estabilitat, eliminant la possible existència de divergències, així com el correcte funcionament de l'axó mielinitzat al llarg de tota la seva longitud.

L'aportació màxima que trobem a les simulacions és quasi nul·la a partir del node 12 comptant des de l'últim node obert, i en un cas extrem és quasi nul·la a partir del node 4. Aquests valors impliquen com a màxim una finestra temporal de 204 μ s, temps durant el qual els potencials d'acció es troben en la fase inicial de despolarització i on sols trobem oberts canals de sodi.

Per analitzar el càlcul del potencial elèctric en un axó no mielinitzat, segmentem un axó de diàmetre d en trams iguals de longitud l , i suposant una distribució uniforme de canals i de càrrega, podem expressar el potencial a una distància z com el sumatori de totes les aportacions fetes pels diferents trams.

$$\psi(z) = \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\lambda d l q}{4\varepsilon_0 \varepsilon_r D_n} \quad (3.32)$$

On $\psi(z)$ és el potencial elèctric en el tram z , λ és la densitat lineal de càrrega present en cada tram obert i D és la distància mitjana de cada tram al tram z .

Aplicant el desenvolupament fet en l'axó mielinitzat, a l'axó no mielinitzat i partint de l'equació (3.32) obtenim:

$$\psi(z) = \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\alpha^n \lambda d l q}{4\varepsilon_0 \varepsilon_r n l} \quad (3.33)$$

On α és el coeficient d'atenuació corresponent a les pèrdues conseqüència de la no homogeneïtat del material conductor i de les imperfeccions de l'estructura cilíndrica de l'axó i de la distribució dels canals iònics i on D_n ha estat substituït per $n l$, on n és el número de tram i l és la longitud de cada tram, quedant finalment:

$$\psi(z) = \frac{\lambda d q}{4\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\alpha^n}{n} \quad (3.34)$$

On el terme $\sum_{n=1}^{z-1} \frac{\alpha^n}{n}$ que representa al factor col·laboratiu ha de presentar valors iguals o superiors a 1 per obrir el següent segment d'axó, ja

que el segon terme $\frac{\lambda d q}{4 \varepsilon_0 \varepsilon_r}$ correspon al potencial elèctric que generen els ions presents a l'interior dels canals iònics de cada un dels trams oberts de l'axó no mielinitzat.

El potencial elèctric per següent tram $z+1$, amb el node z tancat correspon a:

$$\psi(z + 1) = \frac{\alpha \lambda d q}{4 \varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\alpha^n}{n} \quad (3.35)$$

Com la segona condició és que el valor de l'efecte col·laboratiu sigui inferior a 2 tenim:

$$1 < \sum_{n=1}^{z-1} \frac{\alpha^n}{n} < \frac{2}{\alpha} \quad (3.36)$$

Amb $\frac{2}{\alpha} > 2$, ja que α és un coeficient d'atenuació < 1 .

Si de les equacions (3.29) i (3.34) obviem el terme d'aportació col·laborativa i comparem el terme d'aportació de potencial elèctric, veiem que l'axó mielinitzat presenta un factor de proporcionalitat basat amb $K_1 \lambda l$, on K_1 és una constant resultat, de tota la resta de valors, i l és l'amplada de cada node, i que l'axó no mielinitzat presenta un factor de proporcionalitat basat amb $K_2 \lambda d$, on K_2 és una constant resultat de tota la resta de valors, i d és el diàmetre de l'axó. K_1 i K_2 són valors constants, amb una relació de

$$\frac{K_2}{K_1} \approx 164.88 .$$

La presència o no de mielina a l'axó planteja una diversificació en les estratègies, a l'axó mielinitzat amb l'agrupació dels canals iònics existents en

estretes franges s'aconsegueix altes concentracions que aporten un elevat valor al factor $K_1 \lambda l$, poden ajustar amb variacions de l'amplada del node. A l'axó no mielinitzat els canals iònics es troben uniformement distribuïts al llarg de tot l'axó, i per tant amb valors baixos de concentració i aportant un valor relativament baix al factor $K_2 \lambda d$, que sols disposa del mecanisme de modificar el diàmetre de l'axó per aconseguir variacions en el nivell de potencial elèctric.

Les dades biològiques confirmen amb els diàmetres dels axons existents aquests factors de proporcionalitat, els axons mielinitzats, amb les seves altes concentracions, presenten diàmetres des de $0.2 \mu\text{m}$ fins a $20 \mu\text{m}$. Els axons no mielinitzats, amb les seves baixes concentracions, presenten diàmetres de fins a $800 \mu\text{m}$.

3.10 Compatibilitat amb les tendències actuals.

La poca capacitat dels models actuals i dels seus mecanismes per explicar els comportaments nanomètrics, molt allunyats del món macroscòpic, que apareixen durant els potencials d'acció en dominis molt petits com les dendrites o l'interior de membrana, ha fet aparèixer la necessitat de plantejar noves extensions a les teories i mecanismes actuals.

David Holcman i Rafael Yuste ¹¹², en els treballs sobre la fisiologia dels nano-compartiments, proposen una extensió de la teoria del cable i dels models de Goldman-Hodgkin-Huxley-Katz, basada en una aproximació a Poisson–Nernst–Planck i a l'electrodifusió per disposar d'un model més precís. Extensió que es fonamenta en dues equacions diferencials acoblades: l'equació de Fokker-Plank i l'equació clàssica de Poisson per camps electrostàtics.

L'equació de Fokker-Plank descriu les densitats de càrrega per qualsevol ió en qualsevol micro-domini i l'equació clàssica de Poisson descriu el potencial elèctric generat pel desplaçament de càrregues.

Plantejaments que encaixen amb la propagació dels potencials d'acció dendrítics i axonals per l'interior de la membrana i amb l'explicació de les variacions de potencial a la membrana que es registren durant un potencial d'acció analitzat des de la perspectiva del desplaçament de càrregues electrostàtiques.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

Capítol 4

4. Conclusions

El mecanisme proposat de propagació de l'impuls nerviós basat en un camp elèctric generat pels ions en tràfic pels canals iònics i propagat per dins de la regió de baixa permitivitat de la membrana està suportat pels coneixements actuals sobre l'estructura i funcionament de les membranes biològiques i dels canals iònics.

Les zones compostes pels caps polars i els fluids iònics generen l'equivalent a una superfície equipotencial i les cues hidrofòbiques generen un canal de comunicacions de baixa permitivitat, els dos mecanismes permeten l'existència d'una estructura que compleix amb els requeriments d'un canal robust i estable.

Els canals iònics són el mecanisme responsable de detectar el camp provinent d'altres canals i de regenerar la propagació dels potencials d'acció, amb la consegüent generació de nous camps elèctrics i potencials d'acció.

Els camps elèctrics intra-membrana propagats per la zona de baixa permitivitat interactuen amb els segments S4, produint un moviment de torsió flexió que reorienta espacialment els segments S5-S6 dels quatre dominis generant un canal pel qual circulen els ions. La presència d'aquests ions a la cavitat central i a la porta d'activació permet generar un camp elèctric que es torna a propagar per la zona de baixa permitivitat i interactuar amb els segments S4 dels canals pròxims o dels següents nodes de Ranvier, repetint el cicle de propagació.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

El mecanisme de propagació de camps elèctrics intra-membrana compleix amb els requeriments per propagar-se tant en axons no mielinitzats com per axons mielinitzats.

Els càlculs realitzats indiquen que aproximadament amb un màxim de 10 ions per canal en un node de Ranvier, es genera suficient camp elèctric per obrir el següent node sense necessitat de la col·laboració dels nodes anteriors oberts. Quan apliquem l'efecte de col·laboració es pot produir una reducció del nombre d'ions que pot permetre obrir els següents nodes sols amb 3 o 4 ions per canal, que poden acumular-se dins la cavitat central del canal.

La propagació de camps elèctrics intra-membrana es produeix a velocitat propera a la de la llum. Això dóna una explicació viable i coherent, amb els elements biològics existents, a la propagació en temps constant entre nodes. Ja que els temps de propagació passa a dependre únicament del retard d'obertura que presenten els components mecànics dels canals.

La relació aproximada constant de 100 existent entre el diàmetre de l'axó mielinitzat i la distància entre nodes correspon a la màxima distància a la qual una quantitat raonable d'ions per canal pot generar el suficient camp elèctric per obrir els canals del següent node sense afectar l'estructura del canal.

La variació que presenta el potencial de membrana durant un potencial d'acció disposa d'una explicació alternativa coherent amb el temps de retorn d'ions als seus fluids d'origen i amb el paradigma biològic d'optimització del consum d'energia.

Els mecanismes electrostàtics limiten el nombre d'ions a l'interior dels canals, durant el desenvolupament dels potencials d'acció, amb una quantitat compatible amb la generació de camps elèctrics amb suficient energia per

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

obrir els canals del següent node Ranvier, i també compatibles amb la generació dels potencials presents en l'evolució observada dels potencials d'acció.

En resum podem dir que el mecanisme de propagació de camps elèctrics intra-membrana dóna una explicació viable a la propagació del potencial d'acció, tant en la utilització dels elements biològics existents com en els costos energètics de funcionament.

Transmissió de potencials d'acció basada en la propagació de camps elèctrics intra-membrana.

5. Referències

- [1] C. Conaco, D.S. Bassett, H. Zhou, M.L. Aracila, S.M. Degnan, B.M. Degnan And K.S. Kosik, In the Light of Evolution: Volume VI: Brain and Behavior. Functionalization of a Protosynaptic Gene Expression Network, The National Academies Press, Washington, D.C., (2013).
- [2] H.H. Zakon, In the Light of Evolution: Volume VI: Brain and Behavior. Adaptive Evolution of Voltage-Gated Sodium Channels: The First 800 Million Years, The National Academies Press, Washington, D.C., (2013).
- [3] R.G. Northcutt, In the Light of Evolution: Volume VI: Brain and Behavior. Evolution of Centralized Nervous Systems: Two Schools of Evolutionary Thought, The National Academies Press, Washington, D.C., (2013).
- [4] E. Jarvis, H.S. Bruce and N.H. Patel, In the Light of Evolution: Volume VI: Brain and Behavior. Developmental and Adult Variation In Neural Organization: Evolving Specialization of the Arthropod Nervous System, The National Academies Press, Washington, D.C., (2013).
- [5] J.H. Kaas, In the Light of Evolution: Volume VI: Brain and Behavior. Developmental and Adult Variation In Neural Organization: Evolution of Columns, Modules, and Domains in the Neocortex of Primates, The National Academies Press, Washington, D.C., (2013).
- [6] D.H. Sanes, T.A. Reh and W.A. Harris, Development of the Nervous System. Third Edition. Academic Press, Amsterdam, (2014).

- [7] A.A. Faisal and A. Neishabouri, Fundamental Constraints on the Evolution of Neurons, *The Wiley Handbook of Evolutionary Neuroscience*. Published Online, (2016).
- [8] M.W. Gray, G. Burger and B.F. Lang, The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biology*, 2, (6), (2001).
- [9] L. Chantranupong, R.L. Wolfson and D.M. Sabatini, Nutrient Sensing Mechanisms Across Evolution. *Cell*. 161, (1), (2015).
- [10] A.K. Corsi, A Biochemist's Guide to *C. elegans*. *Analytical biochemistry*, 359, (1), 1-17, (2006).
- [11] C. Matteucci, *Lezioni di física*. 4th ed., Pisa, (1858).
- [12] C. Matteucci, *Lezioni sui fenomeni fisico-chimici dei corpi viventi*. 2nd ed., Pisa, (1846).
- [13] C. Matteucci, *Manuale di telegrafia elettrica*. 2nd ed., Pisa, (1851).
- [14] C. Matteucci, *Traiteactue; des phénomènes electro-physiologiques des animaux*. París, (1844).
- [15] H. Chisholm, E. Du Bois-Reymond, *Encyclopædia Britannica* (11th ed.). Cambridge University Press, (1911).
- [16] S. Dierig, Urbanization, place of experiment and how the electric fish was caught by Emil du Bois-Reymond". *Journal of the history of the neurosciences*. 9 (1), 5–13, (2000).
- [17] H. Loos, The relation between physiology and medicine in Emil du Bois-Reymond. *Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*. 31 (8), 484–5, (1895).

- [18] L.A. Geddes, From muscle twitches to sustained (tetanic) contraction: the discovery of du Bois-Reymond. *IEEE engineering in medicine and biology magazine: the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*. 18 (1), 85–6, (1999).
- [19] G. Finkelstein, Emil du Bois-Reymond vs Ludimar Hermann. *C. R. Biologies*, 329 (2006)
- [20] R. Latorre, *Biofísica y Fisiología Celular*, Universidad de Sevilla, (1996).
- [21] S. Ringer, *A Handbook of Therapeutics*. Sunderland, H.K. Lewis, London, (1888).
- [22] H. Helmholtz, Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. *Arch. Anta. Physiol* 276-364, (1850).
- [23] W. Thomson, On the theory of the electric telegraph. *Proceedings of The Royal Society* 7, pp. 382-399. (1855).
- [24] D. Junge, *Nerve and Muscle Excitation* (2nd ed.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates. pp. 33–37, (1981).
- [25] R.M.E. Sabbatini, Neurons and Synapses: The History of Its Discovery. *Brain & Mind Magazine*, 17. (2003).
- [26] L. Lapicque, Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation, *J. Physiol. Pathol. Gen.* 9, 620–635, (1907).

- [27] E. Nordlie, T. Tetzlaff and G.T. Einevoll, Rate Dynamics of Leaky Integrate-and-Fire Neurons with Strong Synapses. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 4, 149, (2010).
- [28] G. Tang, J. Yang, and S. Tang, Qualitative Analysis of a Quadratic Integrate-and-Fire Neuron Model with State-Dependent Feedback Control, *Discrete Dynamics in Nature and Society*, vol. 2015, (2015).
- [29] R. Brette and W. Gerstner, Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity, *J. Neurophysiol.* 94 (5), (2005).
- [30] R. Kobayashi, Y. Tsubo and S. Shinomoto, Made-to-Order Spiking Neuron Model Equipped with a Multi-Timescale Adaptive Threshold, *Frontiers in Computational Neuroscience*. 3, 9 (2009). [17] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley, Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.* 116 449-472, (1952).
- [31] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.* 116 449-472, (1952).
- [32] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley, The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J Physiol.* 116 473-496, (1952).
- [33] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley, The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*, *J Physiol.* 116 497-506, (1952) .

- [34] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 117 500-544, (1952).
- [35] R. FitzHugh, Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. *Bull. Math. Biophysics* 17 257-278, (1955).
- [36] J. Nagumo, S. Arimoto and S. Yoshizawa, An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc IRE* 50 2061–2070, (1962).
- [37] C. Morris and H. Lecar, Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J*, 35 193 – 213, (1981).
- [38] J.L. Hindmarsh and R.M. Rose, A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc. R. Soc. London, Ser. B* 221 87–102, (1984).
- [39] E. E. Steffen and V. Z. Marmarelis, Principal Dynamic Mode Analysis of the Hodgkin–Huxley Equations. *International Journal of Neural Systems* 25.2 1550001, (2015).
- [40] J.P. Drouhard and F.A. Roberge, Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells. *Computers and Biomedical Research* 20 333-350, (2003).
- [41] W. Kistler, W. Gerstner and J. Hemmen, Reduction of the Hodgkin-Huxley Equations to a Single-Variable Threshold Model. *Neural Computation* 9 (5) 1015-1045, (1997).
- [42] Q. Zhang, D. Zhang and X. Znu, Exploring a Type of Central Pattern Generator Based on Hindmarsh-Rose Model: From Theory to

- Application. *International Journal of Neural Systems* 25 (1) 1450028, (2015).
- [43] W. Stühmer F. Cont, H. Suzuki, X.D. Wang, M. Noda, N. Yahagi, H. Kubo, S. Numa, Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature* 339 597-603, (1989).
- [44] W. Stühmer, J.P. Ruppersberg, K.H. Schröter, B. Sakmann, M. Stocker, K.P. Giese, A. Perschke, A. Baumann, O. Pongs, Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. 1989, *Embo J.* 11 3235-3244, (1989).
- [45] H. Terlau, W. Stühmer, Structure and Function of Voltage-Gated Ion Channels. *Naturwissenschaften* 85 437-444, (1998).
- [46] R. MacKinnon, D. A. Doyle, J.M. Cabral, R.A. Pfuetzner, A. Kuo, J.M. Gulbis, S.L. Cohen, B.T. Chait, R. MacKinnon, The Structure of the Potassium Channel: Molecular Basis of K⁺ Conduction and Selectivity. *Science* 280 69-77, (1998).
- [47] F. Bezanilla, The voltage sensor in voltage-dependent ion channels. *Physiol. Rev.* 80 555-592, (2000).
- [48] W.A. Catterall, From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26 13-25, (2000).
- [49] W.A. Catterall, Ion channel voltage sensors: structure, function, and pathophysiology. *Neuron* 67 915-928, (2010).

- [50] J. Payandeh, T. Scheuer, N. Zheng, W.A. Catterall, The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* 475 353–358, (2011).
- [51] W.A. Catterall, Voltage-gated sodium channels at 60: Structure, function and pathophysiology. *Journal of Physiology* 590 2577-2589, (2012).
- [52] R. Horn, How S4 Segments move charge. Let me count the ways. *J.Gen. Physiol.* 123 1-4, (2004).
- [53] R. Horn, How ion channels sense membrane potential. *PNAS.* 102 4929-4930, (2005).
- [54] Q. Li, S. Wanderling, M. Paduch, D. Medovoy, A. Singharoy, R. McGreevy, C.A. Villalba-Galea, R.E. Hulse, B. Roux, K. Schulten, A. Kossiakoff, E. Perozo, Structural mechanism of voltage-dependent gating in an isolated voltage-sensing domain. *Nature Structural & Molecular Biology* 21 244-252, (2014).
- [55] W. Rall, Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations. In *Neural Theory and Modeling*, R.F. Reiss. Stanford Univ. Press. (1964).
- [56] J.J.B. Jack, D. Noble, R.W. Tsien. *Electric current flow in excitable cells.* Clarendon Press, Oxford. (1975).
- [57] C.M. Armstrong, *Channels and Pumps Early in Evolution* (Springer US) 1-10, 93-101, (2005).

- [58] A.C. Guyton, The body fluid compartments: extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema. In: Textbook of Medical Physiology, (Guyton AC and Hall JE, Philadelphia) p. 264-278, 2000.
- [59] P. Debye and E. Hückel, Zur Theorie der Elektrolyte. I. Gefrierpunktserniedrigung und verwandte Erscheinungen. [The theory of electrolytes. I. Lowering of freezing point and related phenomena]. Physikalische Zeitschrift 24 185-206, (1923).
- [60] D.R. Lide, CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CRC Press), s 12 p15, (2005).
- [61] R. Milo and R. Philipps, Cell Biology by numbers (Garland Science, NY) p 89, (2015).
- [62] J.N. Israelachvili, Intermolecular and Surface Forces. Elsevier, p. 565, (2011).
- [63] V.A. Parsegian, Van der Waals Forces. A HANDBOOK FOR BIOLOGISTS, CHEMISTS, ENGINEERS, AND PHYSICISTS, Cambridge University Press, New York, (2006).
- [64] M.Z. Born, *Phys. I* 45-48, (1920).
- [65] R.K. Hobbie and B.J. Roth, Intermediate Physics for Medicine and Biology, Springer, New York, p. 169-170, (2015).
- [66] G. Gramse, A. Dols-Perez, M.A. Edwards, L. Fumagalli and G. Gomila, Nanoscale measurement of the dielectric constant of supported lipid bilayers in aqueous solutions with electrostatic force microscopy. *Biophys. J.*, **104**, p. 1257–1262, (2013).

- [67] M. Simeonova and J. Gimsa, The influence of the molecular structure of lipid membranes on the electric field distribution and energy absorption. *Bioelectromagnetics*, **27**, p 652–666. (2006).
- [68] W.A. Catterall, A.L. Goldin, S.G. Waxman, International Union of Pharmacology. XLVII Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. *Pharmacological Reviews* 57 397-409, (2005).
- [69] G.A. Gutman, K.G. Chandy, S. Grissmer, M. Lazdunski, D. Mckinnon, L.A. Pardo, G.A. Robertson, B. Rudy, M.C. Sanguinetti, W. Stühmer, X. Wang, International Union of Pharmacology. LIII Nomenclature and Molecular Relationships of Voltage-Gated Potassium Channels. *Pharmacological Reviews* 57 473-508, (2005).
- [70] C. Sato, M. Sato, A. Iwasaki, T. Doi, A. Engel, The sodium channel has four domains surrounding a central pore. *J Struct. Biol.* 121 314-25, (1998).
- [71] A.M. Rush, S.D. Dib-Hajj, S.G. Waxman, Electrophysiological properties of two axonal sodium channels, Nav1.2 and Nav1.6, expressed in mouse spinal sensory neurons. *J. Physiol.* 564.3 pp 803-815, (2005).
- [72] N. Osorio, L. Cathala, M.H. Meisler, M. Crest, J. Magistretti, P. Delmas, Persistent Nav1.6 current at axon initial segments tunes spike timing of cerebellar granule cells. *J. Physiol.* 588.4 pp. 651-669, (2010).

- [73] J.H. Caldwell, K.L. Schaller, R.S. Lasher, E. Peles, S.R. Levinson, Sodium Nav1.6 is localized at nodes of Ranvier, dendrites, and synapses. *PNAS*. 97 5616-5620, (2000).
- [74] S.J. Camilla, Neuronal trafficking of voltage-gated potassium channels. *Molecular and Cellular Neuroscience* 48 pp 288-197, (2011).
- [75] C.A. Robbins and B.L. Tempel, Kv1.1 and Kv1.2: Similar channels, different seizure models. *International League against Epilepsy* 53 pp 134-141, (2012).
- [76] T. Boiko, A. Van Wart, J.H. Caldwell, S.R. Levinson, J.S. Trimmer, G. Matthews, Functional Specialization of the Axon Initial Segment by Isoform-Specific Sodium Channel Targeting. *The journal of Neuroscience* 23 pp 2306-2313, (2003).
- [77] T. Boiko, M.N. Rasband, S.R. Levinson, J.H. Caldwell, G. Mandel, J.S. Trimmer, G. Matthews, Compact Myelin Dictates the Differential Targeting of Two Sodium Channel Isoforms in the Same Axon. *Neuron* 30 pp 91-104 (2001).
- [78] M. Sheng, M. Wyszynski, Ion Channel targeting in neurons. *Neuron* 9 271-284, (1992).
- [79] K.J. Rhodes, S.A. Keilbaugh, N.X. Barrezueta, K.L. Lopez, J.S. Trimmer, Association and colocalization of K⁺ channel alpha- and beta-subunit polypeptides in rat brain. *J. Neurosci.* 15 5360-5371, (1995).
- [80] E.C. Cooper, A. Milroy, Y.N. Jan, L.Y. Jan, D.H. Lowenstein, Presynaptic localization of Kv1.4 containing A-type potassium channels

- near excitatory synapses in the hippocampus. *J. Neurosci.* 18 965–974, (1998).
- [81] E.K. Wittmack, A.M. Rush, A. Hudmon, S.G. Waxman, S.D. Dib-Hajj, Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.6 is modulated by p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Journal of Neuroscience* 28 6621-6630, (2005).
- [82] Yarov-Yarovoy, V., DeCaen, P. G., Westenbroek, R. E., Pan, C.-Y., Scheuer, T., Baker, D., & Catterall, W. A. (2012). Structural basis for gating charge movement in the voltage sensor of a sodium channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(2), E93–E102.
- [83] A. Neishabouri and A. Faisal, Saltatory conduction in unmyelinated axons: clustering of Na⁺ channels on lipid rafts enables micro-saltatory conduction in C-fibers. *Frontiers in Neuroanatomy* 8 art 109, (2014).
- [84] S.G. Waxman and M.V.L. Bennett, Relative conduction velocities of small myelinated and non-myelinated fibers in the central nervous system. *Nature new biology* 238 217-219, (1972).
- [85] R.L. Friede and W. Beuche, A new approach toward analyzing peripheral nerve fiber populations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 44 60–72, (1985).
- [86] W.A.H. Rushton, A theory of the effects of fiber size in medullated nerve. *J. Physiol.* 115 101-122, (1951).

- [87] T. Chomiak and B. Hu, What is the Optimal Value of the g-Ratio for Myelinated Fibers in the Rat CNS? A Theoretical Approach. *Plos One* 4 (2009).
- [88] P.W. Atkins and J. de Paula, *Physical Chemistry*. 8th Edition. (W.H. Freeman and company, New York). p 775, (2006).
- [89] S. Deutsch and A. Deutsch, *Understanding the nervous System* (IEEE Press), p. 71, (1992).
- [90] A. Szasz, N. Szasz, O. Szasz, *Oncothermia: Principles and Practices* (Springer Science+Business Media B.V.), p. 126, (2011).
- [91] A.F. Huxley and R. Stämpfli, Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. *J Physiol.* 108 315–339 (1949).
- [92] D.R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 82nd Edition (CRC Press), s 12 p 15 (2001).
- [93] B.E. Conway, *Ionic hydration in chemistry and biophysics*. Elsevier Scientific Pub. Co. 12 p 73, (1981).
- [94] Y.J. Marcus, Thermodynamics of solvation of ions. Part 5.—Gibbs free energy of hydration at 298.15 K. *Jour. Chem. Soc. Faraday Trans.* 87 2995-2999, (1991).
- [95] M. Aguilera-Arzo, A. Andrio, V.M. Aguilera, A. Alcaraz, Dielectric saturation of water in a membrane protein channel. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 11 358-365, (2009).
- [96] W.A. Catterall, Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. *Exp. Physiol.* 99 35–51, (2014).

- [97] G.D. Fasman, Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation. (Plenum Press, New York) p. 273, (1990).
- [98] P. Shrager, Ionic channels and signal conduction in single remyelinating frog nerve fibers. *J. Physiol.* 404 695-712, (1988).
- [99] P. Shrager, The distribution of sodium and potassium channels in single demyelinated axons of the frog. *J. Physiol.* 392 587-602, (1987).
- [100] P. Shrager, Sodium channels in single demyelinated mammalian axons. *Brain Res.* 483 149-154, (1989).
- [101] S. Chowdhury and B. Chanda, Estimating the voltage-dependent free energy change of ion channels using the median voltage for activation. *J. Gen. Physiol.* 139 3–17, (2012).
- [102] D. Debanne, E. Campanac, A. Bialowas, E. Carlier, G. Alcaraz, Axon Physiology. *Physiological Reviews* Published 91 555 – 602, (2011).
- [103] L. Arancibia-Carcamo and D. Attwell, The node of Ranvier in CNS pathology. *Acta Neuropathol* 128 161–175, (2014).
- [104] N. Charabarti, C. Ing, J. Payandeh, N. Zheng, W.A. Catterall, R. Pomès, Catalysis of Na⁺ permeation in the bacterial sodium channel NavAb. *PNAS.* 110 11331-11336, (2013).
- [105] D. Ogden and P. Stanfield, Patch clamp techniques for single channel and whole-cell recording. *The Plymouth workshop handbook* 2 72, (1994).
- [106] I.B. Levitan, *The Neuron: Cell and Molecular Biology Full Online.* Oxford University Press pp. 68, (2001).

- [107] S.G. Waxman, J.D. Kocsis and P.K. Stys, The Axon: Structure, Function, and Pathophysiology. Oxford University Press, pp. 277, (1995).
- [108] G.L. Aiello and P. Bach-y-Rita P., The cost of an action potential. Journal of Neuroscience Methods 103 145–149, (2000).
- [109] R. Wang, I. Tsuda, Z. Zhang, A New Work Mechanism on Neural Activity. International Journal of Neural Systems 25 1450037, (2015).
- [110] X.J. Wang, G. Buzsáki, Gamma Oscillation by Synaptic Inhibition in a Hippocampal Interneuronal Network Model. The Journal of Neuroscience 20 6402-6413, (1996).
- [111] J. Teng, S.H. Loukin, A. Anishkin and C. Kung, L596–W733 bond between the start of the S4–S5 linker and the TRP box stabilizes the closed state of TRPV4 channel. PNAS 112(11) 3386-3391, (2015).
- [112] J.D. Holcman and R.Yuste, The new nanophysiology: regulation of ionic flow in neuronal subcompartments. Nature Reviews Neuroscience 11 685-692, (2015).