

Juan Lerma y José Luis Rozas

EL CEREBRO

Y LAS ENFERMEDADES DEL

ALMA




ESPASA

JUAN LERMA Y JOSÉ LUIS ROZAS

EL CEREBRO Y LAS ENFERMEDADES
DEL ALMA



ESPASA

© Juan Lerma Gómez, 2022
© José Luis Rozas Espadas, 2022
© Editorial Planeta, S. A., 2022
Espasa es un sello editorial de Editorial Planeta, S. A.
Avda. Diagonal, 662-664
08034 Barcelona

Preimpresión: Safekat, S. L.

Depósito legal: B. 637-2022
ISBN: 978-84-670-6472-8

Gráficos de interior: © Jesús Sanz (jesussanz.com)

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea este electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y siguientes del Código Penal).

Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puede contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Espasa, en su deseo de mejorar sus publicaciones, agradecerá cualquier sugerencia que los lectores hagan al departamento editorial por correo electrónico: sugerencias@espasa.es

www.espasa.com
www.planetadelibros.com

Impreso en España/*Printed in Spain*

Impresión: Black Print



El papel utilizado para la impresión de este libro está calificado como **papel ecológico** y procede de bosques gestionados de manera **sostenible**.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN. ¿POR QUÉ SOMOS COMO SOMOS?	13
El alma en la Antigüedad y en la Edad Media	15
Racionalismo y empirismo	31
La época moderna y la neurociencia	39
1. LA NEURONA COMO UNIDAD FUNCIONAL DEL CEREBRO ...	51
El campo eléctrico neuronal: el potencial de membrana	56
El impulso nervioso, o potencial de acción	61
El cerebro en marcha: la sinapsis y los neurotransmisores	69
Plasticidad sináptica y receptores	80
Organización del sistema nervioso	84
2. LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE	91
Retener y adquirir conocimiento	94
Diferentes tipos de memoria	96
¿Cómo funciona la memoria?	100
Áreas y circuitos neuronales de la memoria	103
Bases celulares y moleculares de la memoria	113
3. «ESCLAVOS» DE NUESTRAS EMOCIONES	127
Sensación, emoción y sentimiento	129
El hipotálamo y el sistema nervioso autónomo	132
El centro procesador de las emociones: la amígdala	138
Emociones positivas y negativas	147

ÍNDICE

4.	LA CONSCIENCIA Y EL CONTROL DE LA CONDUCTA	157
	Estados de consciencia	159
	La red neuronal por defecto	161
	Consciencia de la percepción	165
	El problema difícil de la consciencia	177
	La autoconsciencia	180
	La toma de decisiones y el control del comportamiento	184
	Influencia de la genética en el comportamiento	197
	La influencia del sexo	203
	Lateralización del cerebro	209
5.	LAS ADICCIONES	215
	Dianas y efectos a corto plazo de las drogas	217
	Efectos a largo plazo y el síndrome de abstinencia	222
	El circuito de recompensa del cerebro	226
	Comportamientos adictivos	235
6.	ENFERMEDADES DEL ALMA	245
	La esquizofrenia	248
	El autismo	258
	Depresión y ansiedad	265
	La epilepsia	274
	Necesidad de nuevos enfoques	280
7.	CUANDO EL ALMA SE APAGA	287
	La enfermedad de Alzheimer	290
	Otras demencias neurodegenerativas	308
	Los priones y la conexión con las demencias	319
	CONCLUSIÓN. DEFINIENDO EL CONCEPTO DE ALMA	325
	APÉNDICE. SOBRE LA OPTOGENÉTICA	341
	BIBLIOGRAFÍA SELECTA	349
	ÍNDICE ONOMÁSTICO	361

1

LA NEURONA COMO UNIDAD FUNCIONAL DEL CEREBRO

Como los entomólogos cazando mariposas de vívidos colores, mi atención perseguía en la jungla de la materia gris células de delicadas y elegantes formas, las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si un día revelará el secreto de la vida mental.

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL, *Recuerdos de mi vida*

Para entender el funcionamiento del cerebro y de todo el sistema nervioso, y cómo este es capaz de gobernar el cuerpo, responder a estímulos y elaborar comportamientos, es necesario comprender primero cómo funcionan las partes más pequeñas que lo conforman.

Como ya dedujo Santiago Ramón y Cajal a finales del siglo XIX, la unidad mínima morfológica y funcional del sistema nervioso es la célula llamada neurona, de cuyas propiedades intrínsecas y capacidades de comunicación resultan buena parte de los increíbles mecanismos que rigen el cerebro. Ahora bien, conviene aclarar, antes de estudiar su fisiología, que las neuronas no son ni mucho menos las únicas células presentes en el cerebro ni en la totalidad del sistema nervioso, donde existen otros tipos celulares. La mayoría, de hecho, pertenecen al grupo conocido como células gliales (visualizadas primeramente por el patólogo alemán Rudolf Virchow y descritas más tarde por el propio Cajal), que, según algunos estudios, en nuestro cerebro son hasta diez veces más abundantes que las propias neuronas¹.

¹ La estimación del número de células gliales es muy variable. Algunos estudios, en cambio, señalan que su número en el cerebro es similar al de neuronas.

De estas células, entre las cuales se encuentran los astrocitos, los oligodendrocitos, la microglía, las células de Schwann y otras, se pensaba en principio que ejercían únicamente como tejido de sostén y unión del sistema nervioso (de ahí su nombre, *glía*, que en griego quiere decir «pegamento»). Sin embargo, ya son muchos los estudios que avalan que esta función de sostén es solo una de las muchas que realizan. Forman una red o entramado que rodea a las neuronas, pero este entramado no es estático, sino que participa activamente en la fisiología del tejido de muy diversas formas: manteniendo la homeostasis del mismo, liberando factores de crecimiento, en el revestimiento de los axones, en la eliminación de metabolitos, en la regulación del flujo del líquido cefalorraquídeo e incluso mediante la propia modulación de la transmisión sináptica. Además, son las responsables de reparar daños en el tejido. Por tanto, ya no se puede considerar las células gliales como meras acompañantes pasivas de las neuronas, sino que hay que tener en cuenta su papel activo en la fisiología del sistema del que son parte formando un todo. No obstante, por claridad y concisión, nos centraremos en este capítulo en la función neuronal y en explicar sus propiedades, y dejaremos a un lado el papel de la glía, aunque mencionaremos algunas de sus actuaciones cuando sea necesario.

La neurona (del griego νευρον, «nervio») es la célula encargada de transmitir y procesar la información en el sistema nervioso. Es difícil precisar cuántas de estas células hay en el cerebro de un humano adulto; la cifra que más se ha repetido es la de 100.000 millones, si bien estudios más recientes la han reducido a 86.000 millones. Esto no incluye, obviamente, las neuronas que habitan en otras partes del sistema nervioso. Es una cifra bastante alta dentro del mundo animal, pero no la más alta, quedando por detrás de los cerebros de un elefante adulto o de algunos cetáceos. No obstante, independientemente del número de neuronas que una u otra especie posea, hay que recalcar que, en líneas generales, su funcionamiento pri-

mordial en lo que se refiere a la transmisión del impulso nervioso y el mecanismo sináptico es, esencialmente, el mismo para todas las especies, lo que proporciona una idea de la importancia de dicho mecanismo al ser conservado de manera tan fidedigna a lo largo de la evolución.

Las neuronas son células que tienen diversas particularidades que las definen. Están muy diferenciadas, y en ese proceso de diferenciación adquieren diversas características morfológicas, moleculares e incluso fisicoquímicas encaminadas a dotarlas de los mecanismos necesarios para procesar información y generar y transmitir el impulso nervioso. Para empezar, son células muy polarizadas. La polarización de una célula se define como la presencia de estructuras funcionales diferentes a lo largo de su morfología. Casi todas las células del organismo presentan algún tipo de polarización, pero esta puede ser más acusada en unos tipos que en otros. Por ejemplo, un linfocito, en condiciones normales, presenta una polaridad reducida, pues es esférico, con un núcleo grande que ocupa gran parte del citoplasma en su centro y una distribución más o menos homogénea de sus estructuras. En cambio, las células epiteliales que revisten el intestino delgado están más polarizadas: tienen forma de paralelepípedo alargado, con microvellosidades en su cara apical (la que da a la luz del intestino) y el núcleo desplazado a su cara basal. En su interior, los orgánulos también se disponen de acuerdo con esta polaridad. Pues bien, las neuronas son células con una polarización extrema. Presentan un soma o cuerpo celular de tamaño muy variable, aunque la media rondaría las 10-20 μm (es decir, entre 0,01 y 0,02 mm), dentro del cual se encuentran el núcleo y la mayoría de los orgánulos del citoplasma. De este soma parte un conjunto de procesos o protrusiones de la membrana plasmática de aspecto filamentoso, que reciben el nombre de dendritas. El número de dendritas varía enormemente, y también lo hace su disposición y orientación en función del tipo de neurona. Por último, también del soma surge otra protrusión a partir de una estructura

con forma de cono (el cono axónico) que es el axón, que normalmente es más fino y largo que las dendritas (ver figura 1, panel izquierdo).

Aunque acabamos de describir la forma típica de una neurona, que con sus múltiples dendritas recuerda vagamente a una estrella de mar o al entramado de las ramas y raíces de un árbol en otoño, la morfología puede ser muy diversa. Como hemos dicho, el número de dendritas es muy variable: desde solo una a varias decenas. Las dendritas y el axón se orientan en función de dónde va a formar sinapsis la neurona y hacia dónde va a transmitir esa información a lo largo del axón. Así, las neuronas piramidales, las mariposas del alma a las que se refería Cajal, tienen un soma de forma cónica, de cuyo vértice sale una gran dendrita apical, con otras dendritas más pequeñas partiendo del soma, y el axón se sitúa en la base del cono. En estas neuronas, las sinapsis se establecen sobre todo en la parte apical y transmitirán el impulso nervioso hacia la basal. En cambio, las neuronas estrelladas de la corteza cerebral presentan dendritas por toda la superficie del soma, sin predominar ninguna, porque los terminales aferentes que les llegan lo hacen desde cualquier dirección.

La mayor parte de las neuronas cerebrales presentan, además, unas pequeñas protrusiones hacia el exterior en sus dendritas de muy pequeño tamaño (alrededor de 1 μm , prácticamente en el límite de resolución del microscopio óptico) que les da un aspecto espinoso. Estas estructuras, precisamente, se denominan espinas dendríticas y suelen presentarse en gran número; es una estructura importantísima, pues la mayoría de las sinapsis excitatorias se establecen sobre estas espinas, y su papel en la plasticidad neuronal, que describiremos más adelante, es fundamental. Las neuronas jóvenes no presentan espinas, porque es una característica que adquieren con su madurez y que finalmente se va perdiendo en el proceso de envejecimiento. Se piensa que este hecho forma parte del proceso de empobrecimiento cognitivo inherente a la edad, así que

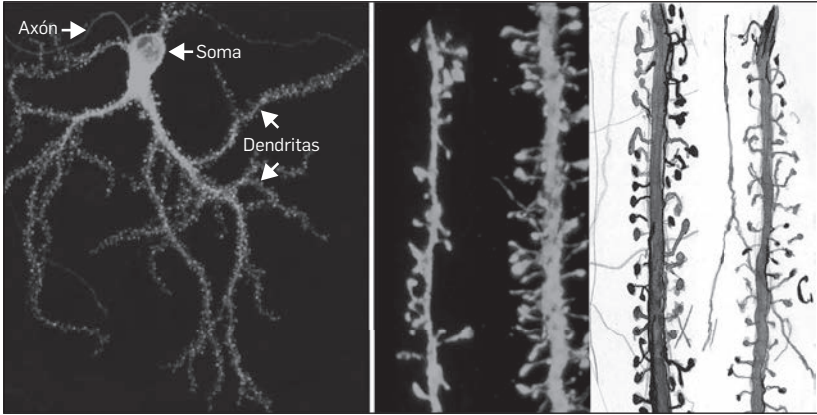


Figura 1. *Neuronas y espinas dendríticas.* A la izquierda, una imagen de fluorescencia de una neurona típica. Las protrusiones que emergen de las dendritas son espinas dendríticas. Nótese que el axón, único y más fino que las dendritas, no tiene estas espinas (imagen por cortesía de Yves De Koninck). A la derecha, imagen de microscopía de espinas dendríticas en neuronas humanas. La de la izquierda corresponde a una persona de ochenta y cuatro años de edad, mientras que la otra corresponde a otra de cuarenta y uno: las espinas son en esta mucho más abundantes (imagen por cortesía de Javier de Felipe y Ruth Benavides). Más a la derecha, dos ejemplos análogos, tal y como los dibujó Santiago Ramón y Cajal.

conviene que cuidemos de nuestras espinas dendríticas (ver figura 1, panel derecho).

Como ya intuyó Cajal, la peculiar morfología de la neurona es consecuencia de su función: la neurona tiene esas características porque está preparada para recibir y transmitir el impulso nervioso con una clara direccionalidad, que establece que la propagación se inicia desde las dendritas y después discurre por todo el soma celular hasta la salida, el axón, que desemboca en los botones sinápticos sobre otra célula. Así, el flujo de información está claramente orientado en el espacio, con una entrada y una salida. No obstante, en algunos casos pueden darse impulsos nerviosos que recorran el camino en sentido opuesto al descrito, del axón a las dendritas (denominándose entonces conducción antidrómica, por oposición al sentido normal u ortodrómico), pero en la mayoría de los casos la dirección del impulso nervioso será como la ya referida.

Ahora bien, para entender cómo se genera y se transmite el impulso nervioso a lo largo de una neurona y pasa de una a otra hay que clarificar antes un concepto fisicoquímico clave: el de potencial de membrana.

EL CAMPO ELÉCTRICO NEURONAL: EL POTENCIAL DE MEMBRANA

En el capítulo anterior describíamos cómo a mediados del siglo XIX se había llegado al convencimiento de que el sistema nervioso funcionaba mediante la transmisión de señales eléctricas. En realidad, los fenómenos que tienen lugar en la neurona y que permiten la propagación de estas señales no difieren demasiado de lo que ocurre en el interior de cualquier pila eléctrica o en los circuitos eléctricos comunes de nuestros hogares. Estas señales eléctricas son generadas mediante el movimiento de moléculas cargadas (iones) a través de un campo eléctrico. Este campo eléctrico se establece en las unidades que componen el sistema nervioso, las neuronas, y como en cualquier campo eléctrico, sus cambios se miden en términos de potencial, voltaje o tensión (cuya unidad es el voltio). Estas variaciones de lo que se conoce como potencial de membrana constituyen la base primordial de la fisiología neuronal, y aunque asombrosamente simples en cuanto su funcionamiento, a veces resultan complicadas de entender, quizá porque nuestra mente no está acostumbrada a pensar en términos físicos y nos cuesta aceptar que en nuestro interior fluyen constantemente corrientes eléctricas como en cualquier circuito constituido por materia inerte.

El interior o citoplasma de una célula viva, neurona o de cualquier otro tipo, está separado del exterior por la membrana plasmática. Tanto dentro como fuera de la célula se acumulan un sinnúmero de especies químicas disueltas: sales, ácidos orgánicos, azúcares, proteínas, etc. De todas estas especies, las más impor-

tantes a la hora de establecer un potencial de membrana son las sales, que, una vez disueltas en el medio acuoso que hay en el exterior y en el interior de las células, se disgregan en aniones, con carga negativa, y cationes, con carga positiva. Si todas las especies que se encuentran disueltas en ambos compartimentos pudieran circular libremente a través de la membrana, encontraríamos que sus concentraciones serían iguales en un compartimento que en el otro, pues las sustancias químicas, de manera espontánea, difunden desde aquellos puntos en que están más concentradas hacia donde lo están menos hasta que alcanzan un equilibrio. Sin embargo, la membrana plasmática, debido a su naturaleza química lipídica, es una barrera selectiva que solo deja pasar determinadas moléculas, también de naturaleza lipídica, o las que son muy pequeñas y generalmente sin carga eléctrica, como el agua o el etanol. Los iones, que tienen carga eléctrica positiva o negativa, no pueden atravesar la membrana por sí solos, pues son repelidos por ella. Por tanto, podríamos decir que la membrana es impermeable a dichos iones. Pero si lo fuera completamente, no se establecería ningún tipo de campo eléctrico a ambos lados de ella, puesto que, al no poder circular estos iones, no habría corriente eléctrica ni tampoco potencial. Ahora bien, la membrana posee también diminutos poros formados por proteínas, llamados canales de fuga, que permiten el paso a algunos iones, concretamente al sodio (Na^+), al potasio (K^+) y al cloruro (Cl^-). Prácticamente ningún otro ion es capaz de permear la membrana celular en cantidades apreciables, porque no cuenta con proteínas que faciliten su tránsito. Por tanto, en realidad, la membrana es permeable a estos iones en cierta medida, aunque no de igual manera para todos, como veremos más adelante.

Dado que la membrana permite un cierto movimiento de estas moléculas cargadas eléctricamente, se produce una distribución y separación de las mismas, y esto es lo que provoca la aparición de un campo eléctrico. Un campo eléctrico se genera en cuanto hay una separación de cargas a través de un medio

conductor por el cual esas cargas pueden fluir (lo que llamamos corriente eléctrica). Y el campo eléctrico se establece porque en ninguno de los tres iones citados sus concentraciones a un lado y a otro de la membrana son iguales, dándose por tanto esa separación de cargas. El Na^+ y el Cl^- están más concentrados en el espacio extracelular, y el K^+ lo está en el citoplasma. La razón es que en el interior celular se acumulan un sinnúmero de proteínas que son impermeables a la membrana celular y que están cargadas negativamente, lo que atrae al K^+ , que se acumula dentro, y en cambio el Cl^- es repelido hacia fuera. Como se ha mencionado antes, los iones tenderán a alcanzar un equilibrio electroquímico moviéndose a través de la membrana de donde están más concentrados a donde lo están menos; por tanto, el Na^+ y el Cl^- tienden a permear hacia el citoplasma, y el K^+ hacia el exterior celular, hasta alcanzar lo que se denomina el potencial de equilibrio², que es el punto en el cual el flujo

² El potencial de equilibrio es el potencial donde se alcanza un equilibrio de concentraciones para una especie iónica a ambos lados de la membrana. Es exclusivo para cada ion (no depende ni de su permeabilidad ni de los otros iones), y viene determinado por la ecuación de Nernst: $E = -RT/nF \cdot \ln(c_1/c_2)$, donde R es la constante de los gases, T es la temperatura en valor absoluto, n es la carga del ion, y F la constante de Faraday. El cociente c_1/c_2 es la relación entre la concentración interior y la exterior del ion en cuestión. Como puede observarse, el valor del potencial de equilibrio depende exclusivamente de las concentraciones del ion a ambos lados de la membrana a una temperatura dada, y no de la permeabilidad. En el caso del Na^+ , cuya concentración exterior es de 145 mM y la interior de 12 mM en reposo (aproximadamente), el potencial de equilibrio es 67 mV. Para el K^+ , el valor es de -89 mV y para el Cl^- es de -90 mV. Estos valores son los que determinan el trasiego de los iones, pues cada ion se moverá hacia dentro o hacia fuera de la célula tratando de alcanzar su potencial de equilibrio. El Na^+ , con carga positiva, se moverá hacia el interior, despolarizando el potencial de membrana, que en reposo está en torno a -60 mV, para «arrastrarlo» hacia su potencial de equilibrio (+67 mV), despolarizando la membrana. El K^+ , por el contrario, tenderá a salir del citoplasma al exterior, sacando cargas positivas e hiperpolarizando la membrana, puesto que su

neto de ese ion en particular es cero (es decir, la cantidad de iones de esa especie en concreto que entra dentro de la célula es igual a la que sale). El potencial del equilibrio del Na^+ es positivo, porque está mucho más concentrado en el exterior, y el del K^+ es negativo porque lo está en el interior.

Si solo hubiera un ion en juego, por ejemplo, el K^+ , el potencial de membrana coincidiría con el potencial de equilibrio del K^+ . Pero son tres las especies importantes y, por tanto, el potencial de membrana creado será un valor intermedio entre los potenciales de equilibrio de cada ion, pero con una peculiaridad importante: un ion influirá más en el potencial de membrana cuanto más permeable sea, es decir, cuanta mayor facilidad tenga para atravesar la membrana. El paso de estos tres iones a través de la membrana no es exactamente igual para todos ellos; concretamente, el Na^+ es el menos permeable, seguido por el Cl^- , mientras que el K^+ suele atravesar la membrana a través de sus canales con una facilidad mil veces superior a la del Na^+ . Dado que el K^+ es el más permeable, es el que mayor influencia ejerce y, por tanto, el potencial de membrana, en condiciones normales, se acerca mucho más a su potencial de equilibrio que a los respectivos potenciales de equilibrio del Na^+ y el Cl^- .

La magnitud de dicho potencial de membrana es relativamente pequeña: oscila entre -50 y -80 mV. La mayoría de las pilas que conocemos oscilan entre $1,5$ V y 12 V, y la tensión establecida en los circuitos eléctricos que alimentan nuestras casas es de 220 V. No obstante, es un potencial perfectamente medible mediante las técnicas electrofisiológicas actuales. Hay

potencial de equilibrio es más bajo que el potencial de membrana en reposo. El Cl^- tenderá a entrar al citoplasma, llenándolo de cargas negativas porque su potencial de equilibrio también es más negativo que el potencial de membrana. El potencial de membrana tiene en cuenta las concentraciones de los tres iones y su permeabilidad relativa, utilizándose para su cálculo la ecuación de Goldman, que puede considerarse una generalización de la ecuación de Nernst.

que hacer notar que el signo negativo tiene sentido físico, y significa que el interior (el citoplasma) está cargado negativamente respecto al exterior, o, lo que es lo mismo, que el exterior posee más cargas positivas que el interior. Este potencial de membrana va a determinar cómo será el flujo de los iones a través de la membrana. Si, por ejemplo, aumentamos de repente la permeabilidad al sodio de la membrana, este se moverá de fuera a adentro en grandes cantidades, intentado alcanzar su potencial de equilibrio, que es positivo y muy alejado del potencial de membrana en reposo. Pero si aumentamos la permeabilidad al potasio (ya de por sí alta), este se moverá de dentro afuera porque su potencial de equilibrio es más negativo que el potencial de membrana. No obstante, lo hará en pequeñas cantidades, porque la diferencia entre su potencial de equilibrio y el de membrana es pequeña.

En resumen, cada ion se moverá a través de la membrana tratando de «arrastrar» al potencial de membrana hacia su potencial de equilibrio, y lo hará con mayor fuerza cuanto más lejos estén el uno del otro (ver figura 2).

¿Son las neuronas las únicas células que establecen un potencial de membrana en su superficie? Ni mucho menos: todas las células vivas, ya sean animales, vegetales e incluso las bacterias lo hacen. El establecimiento del potencial de membrana es un hecho crucial para la supervivencia de la célula, puesto que es un factor regulador de la estabilidad de la propia membrana, sirve para establecer el flujo correcto de iones y las concentraciones interiores de los mismos y, además, interviene de forma activa en el transporte al interior de diversas sustancias, como por ejemplo la glucosa, principal combustible energético de las células y cuyo transportador aprovecha la energía de este potencial. Una célula que es incapaz de mantener su potencial de membrana y que deja que se disipe con el tiempo es una célula condenada a morir. La única diferencia respecto al potencial de membrana que podemos apreciar entre las neuronas y otras células del organismo es que, mientras la mayoría mantiene un

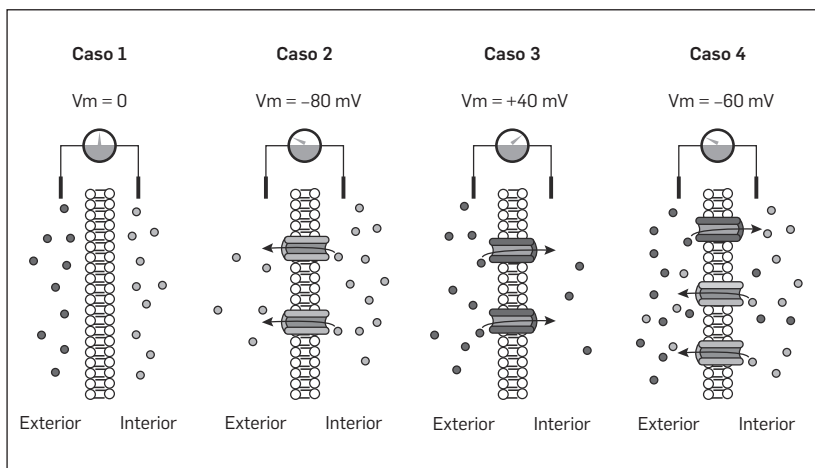


Figura 2. *El potencial de membrana.* En el caso 1, las cargas de los cationes Na^+ (gris oscuro) y K^+ (gris claro) están separadas por una membrana, pero, al no poder atravesarla de ninguna manera, no hay corriente eléctrica ni potencial establecido entre ambos lados, exterior e interior. En el caso 2, teniendo solo en cuenta el K^+ , este atravesará la membrana a través de sus canales desde el interior (más concentrado) hacia el exterior (menos concentrado) hasta alcanzar su potencial de equilibrio, en torno a los -80 mV . En el caso 3, el Na^+ sigue el camino inverso al K^+ , atravesando la membrana desde el exterior al interior hasta alcanzar su correspondiente potencial de equilibrio, $+40 \text{ mV}$. En el caso 4, con los dos iones en juego, ambos atraviesan la membrana por sus respectivos canales, en sentidos opuestos, pero el K^+ lo hace en más cantidad que el Na^+ , puesto que es más permeable. El potencial de membrana alcanzado en este caso es un valor intermedio entre el potencial de equilibrio del Na^+ y del K^+ , pero mucho más cercano al de este último, al ser más permeable y poder circular más libremente. Por simplicidad, se ha eliminado la participación del Cl^- en el esquema.

potencial algo más negativo, en torno a -70 o -80 mV , las neuronas lo mantienen alrededor de -60 mV , por regla general y en condiciones de reposo.

EL IMPULSO NERVIOSO, O POTENCIAL DE ACCIÓN

Ahora que sabemos cómo se establece un campo eléctrico y una diferencia de potencial a ambos lados de la membrana plasmática en una célula, podemos entender de qué manera se genera y se transmite un impulso, de naturaleza

eléctrica, a lo largo de la misma. Pero para ello no basta con establecer y mantener este potencial de membrana; si así fuera, todas las células —pues todas establecen dicho potencial— serían capaces de generar y propagar estas señales eléctricas, y no es el caso. Esta es una de las diferencias más notables de las neuronas con otros tipos celulares: las neuronas son células excitables. Pero tampoco es una característica exclusiva: las células musculares y algunos tipos de células secretoras también lo son. El concepto de célula excitable significa que son capaces de cambiar, de forma muy rápida y transitoria, su potencial de membrana como respuesta a un estímulo. Por otra parte, la generación de estos impulsos eléctricos se debe a un mecanismo maravillosamente simple y eficaz, pues no necesita más que poner en juego algunos iones y el funcionamiento de unas pocas proteínas para tener lugar y, además, hay que tener en cuenta que es un mecanismo absolutamente conservado a lo largo de la evolución: en cualquier animal dotado de sistema nervioso, las bases de su funcionamiento son exactamente las mismas. Esta conservación nos proporciona una idea del enorme éxito evolutivo que supone dicho mecanismo y de su importancia capital en la fisiología de los organismos animales.

La propiedad de excitabilidad de las neuronas reside en la existencia de ciertas entidades moleculares en su membrana, de naturaleza proteica, cuya actividad fue adelantada, como contamos en el capítulo anterior, por Hodgkin y Huxley: los canales de sodio y los canales de potasio (ver figura 3), ambos dependientes de voltaje. Estos canales son proteínas, como los canales de fuga mencionados anteriormente, que atraviesan y conectan ambos lados de la membrana plasmática y en cuyo interior hay un poro que permite, fundamentalmente, que los cationes Na^+ o K^+ pasen rápidamente de un lado a otro de la membrana. Están distribuidos por la superficie de la neurona, siendo particularmente abundantes en la zona del cono axónico. Tanto los canales de Na^+

dependientes de voltaje como los de K^+ están cerrados cuando la célula posee un potencial de membrana en reposo, esto es, alrededor de -60 mV. Pero a diferencia de los canales de fuga convencionales —y esta es la diferencia fundamental—, los canales dependientes de voltaje tienen la capacidad de cambiar su estado en función del potencial de membrana. Así, cuando el potencial de membrana asciende, esto es, se *despolariza* hacia valores más positivos, en torno a los -50 o -40 mV (valor que se conoce como «umbral de disparo»), los canales de sodio dependientes de voltaje se abren y dejan pasar Na^+ masivamente hacia el citoplasma de la célula. La membrana, por tanto, se vuelve mucho más permeable a este catión. Dado que el Na^+ tiene carga positiva, al penetrar en el citoplasma contribuye a que disminuya la diferencia de cargas que había entre este compartimento y el exterior (recordamos que el exterior estaba cargado positivamente con respecto al interior), provocando la despolarización.

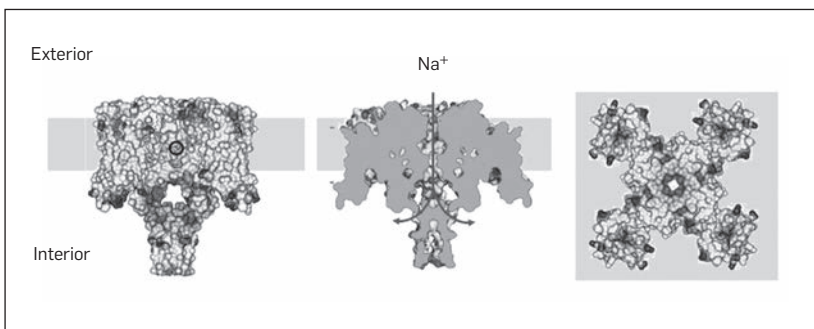


Figura 3. El canal de sodio. Estructura cristalina de alta resolución ($2,45 \text{ \AA}$) de un canal de sodio activado por voltaje completo en estado de canal abierto. La imagen de la izquierda representa la organización molecular, con las distintas partículas aminoacídicas en distintos tonos de gris de acuerdo a su carga electrostática. La imagen del centro representa el resultado de un corte hipotético por el centro de la molécula para que se aprecie la cavidad que representa el propio canal por donde permea el Na^+ . La imagen de la derecha corresponde a una visión cenital de dicho canal, donde se puede apreciar la estructura del poro (círculos oscuros). La banda gris representa el grosor de la membrana plasmática. El ejemplo corresponde a un canal de *Magnetococcus marinus*. Fotografía tomada de «The complete structure of an activated open sodium channel», Sula *et al.*, *Nature Communications* 8:14205, 2017.

Esta despolarización es casi instantánea debido a que la cinética de apertura de estos canales es muy rápida y a la gran cantidad de sodio que penetra, provocando que los valores de potencial de membrana sobrepasen el valor 0 hacia valores positivos, relativamente cercanos al potencial de equilibrio del ion muy rápidamente. Pero la actividad de estos canales como poros abiertos es también muy fugaz, pues apenas duran abiertos una o dos milésimas de segundo, y pasan pronto a un estado inactivo en el que ya no permiten el paso de iones Na^+ . Como contrapartida, dado que el potencial de equilibrio del K^+ es muy negativo, cercano a -80 mV, en cuanto el potencial de membrana se aleja de este valor, comienzan también a activarse los canales de K^+ dependientes de voltaje, pero con una cinética un poco más lenta que la de los canales de Na^+ , empezando a fluir K^+ a través de ellos y hacia el exterior de la célula tratando de contrarrestar esta despolarización. Dado que el K^+ tiene carga positiva, su salida del citoplasma al exterior de la célula provoca que el potencial de membrana se hiperpolarice, trayendo sus valores de nuevo a potenciales negativos. A todo este proceso, que es muy rápido, pues no dura más de dos o tres milisegundos a 37 °C de temperatura, se le conoce como impulso nervioso o, más correctamente, potencial de acción (ver figura 4).

El mecanismo de disparo del potencial de acción se describe como de «todo o nada»; es decir, si se llega al umbral y se abren suficientes canales de sodio, se disparará el potencial de acción, pues la apertura de estos canales hará que se abran aún más canales porque la membrana se despolarizará cada vez más. Pero si la despolarización no llega o queda en el límite del umbral, el potencial de acción no se disparará, de forma que podemos decir que la generación del potencial de acción es, o bien completa, o bien nula. No puede darse «medio potencial de acción», y cuando estos se generan, todos tienen aproximadamente la misma amplitud. Además, cuando un potencial de acción se ha generado en una neurona, existe un corto período

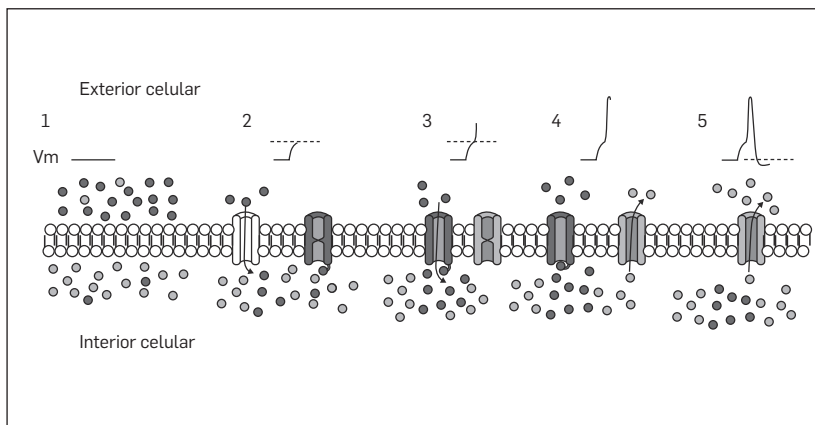


Figura 4. *El potencial de acción.* 1) En condiciones de reposo, el Na^+ y el K^+ se encuentran repartidos mayoritariamente en el exterior y el interior de la neurona, respectivamente, y el potencial de membrana (V_m) tiene un valor negativo cercano a los -60 mV. 2) Una despolarización provocada por la entrada de Na^+ al interior de la neurona (por ejemplo, a través de canales de Na^+ de fuga, de color blanco en la ilustración) provoca que, al aumentar las cargas + en el interior, el potencial de membrana se despolarice y adquiera valores más positivos. En este momento, los canales de Na^+ dependientes de voltaje (de color gris oscuro) aún están cerrados. 3) Si el valor del V_m alcanza cierto umbral (la línea punteada), entonces los canales de Na^+ dependientes de voltaje se abren y dejan pasar Na^+ masivamente al interior celular, produciéndose un aumento en el valor de V_m . Los canales de K^+ (gris claro) aún están cerrados. 4) Los canales de K^+ se abren un poco más tarde que los de Na^+ y empiezan a dejar salir masivamente K^+ al exterior de la célula, lo que va frenando la despolarización. Por su parte, llega un momento en el que los canales de Na^+ se inactivan y ya no dejan pasar más Na^+ al interior, con lo que el potencial de acción alcanza su máximo. 5) Con los canales de Na^+ inactivos, los canales de K^+ siguen abiertos, dejando fluir K^+ al exterior, lo que hiperpolariza el valor de V_m de nuevo hasta llevarlo, momentáneamente, a valores por debajo del inicial (línea punteada), con lo que finaliza el potencial de acción. En todo este proceso han transcurrido dos o tres milisegundos.

de tiempo en el cual no se puede generar otro; este es un mecanismo de control que impide que la neurona, debido a la despolarización masiva y a la retroalimentación positiva, empiece a disparar potenciales de acción consecutivos sin control alguno³.

³ A este lapso de tiempo se le conoce como «período refractario», y es debido al momento durante el cual los canales de sodio están inactivos y no pueden abrirse de nuevo. A esta especie de «freno» contribuye también la hiperpolarización final que se produce en el potencial de acción, alejando el