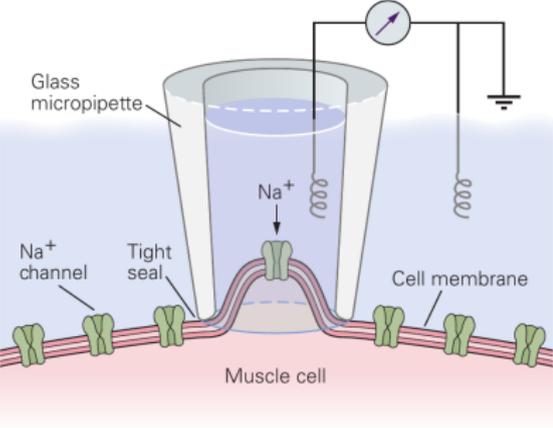


# Canales iónicos operados por voltaje

## Estructura y Función

Registros de canales únicos y corrientes de membrana  
en patch-clamp

# Registro de corrientes de parches de membrana usando patch-clamp



La corriente de membrana es la suma de corrientes de

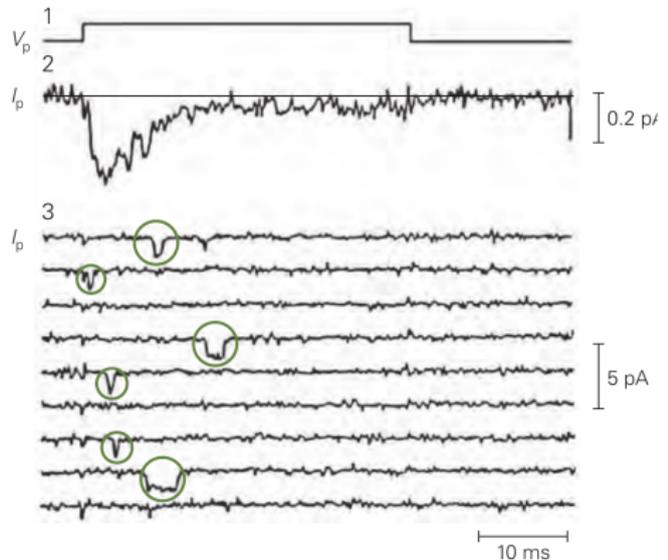
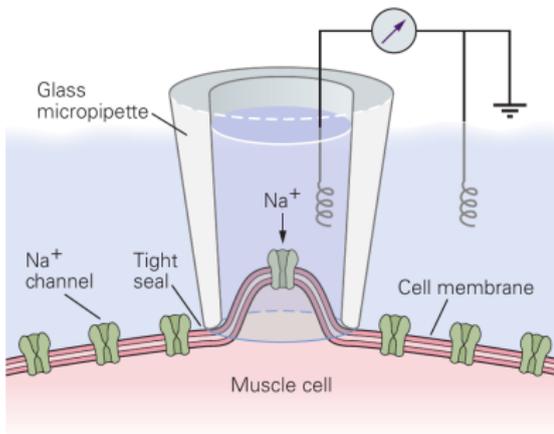
canales únicos:  $g = \gamma N p_0$

$g$ : conductancia macroscópica

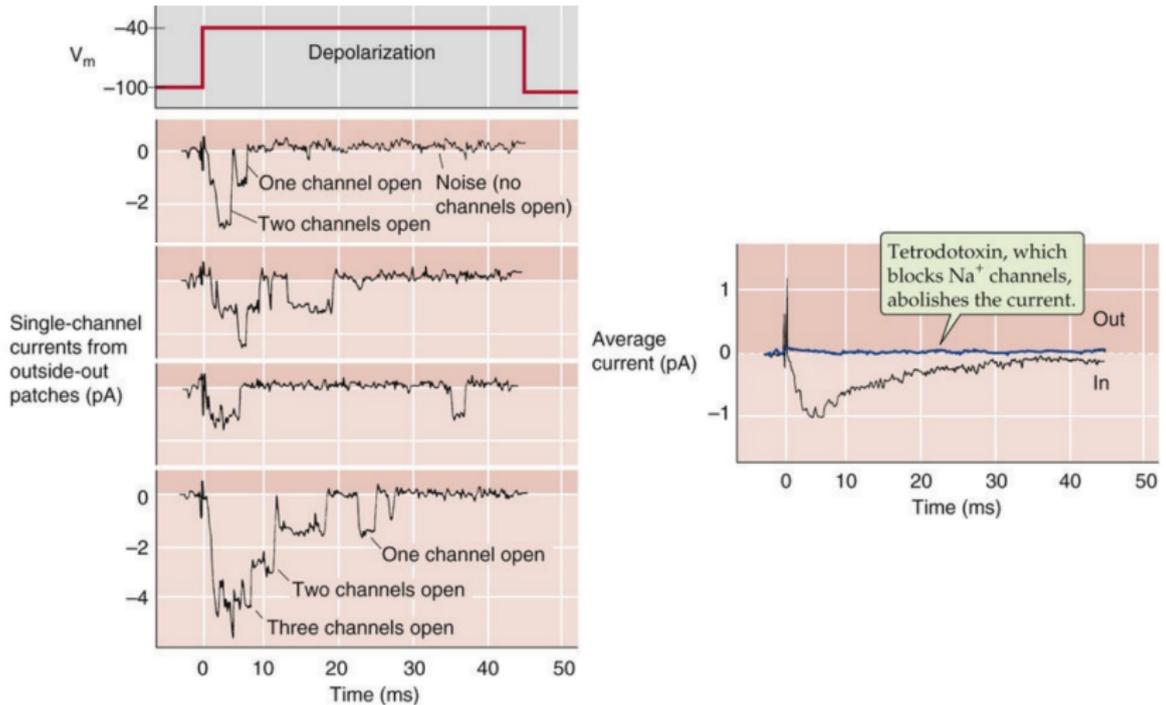
$\gamma$ : conductancia de canal único

$N$ : cantidad total de canales disponibles

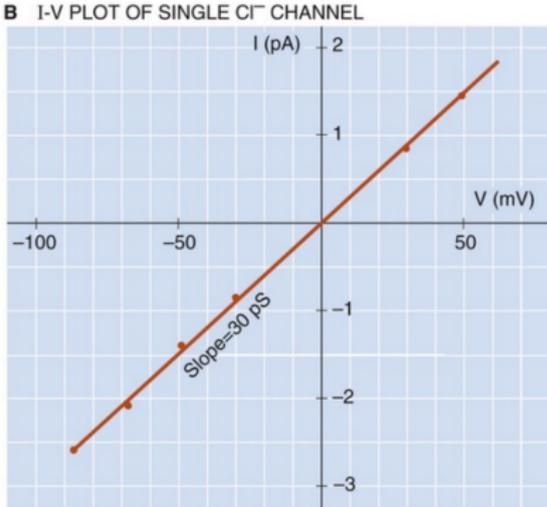
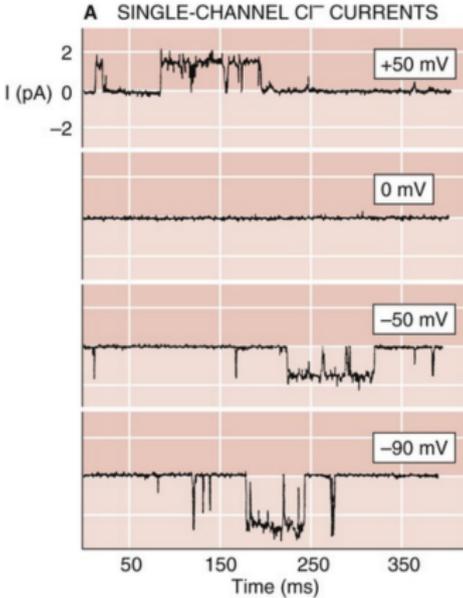
$p_0$ : probabilidad de apertura de los canales



# Canales por parche de membrana

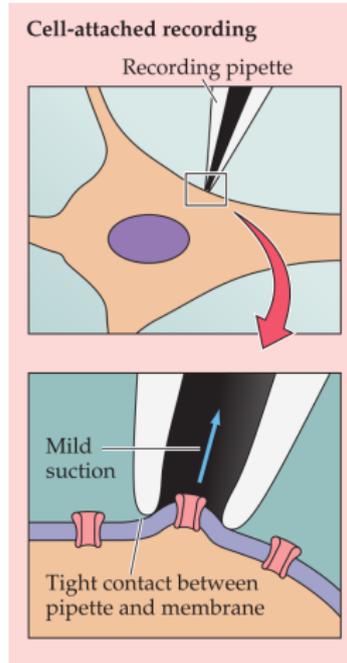


# Conductancia unitaria



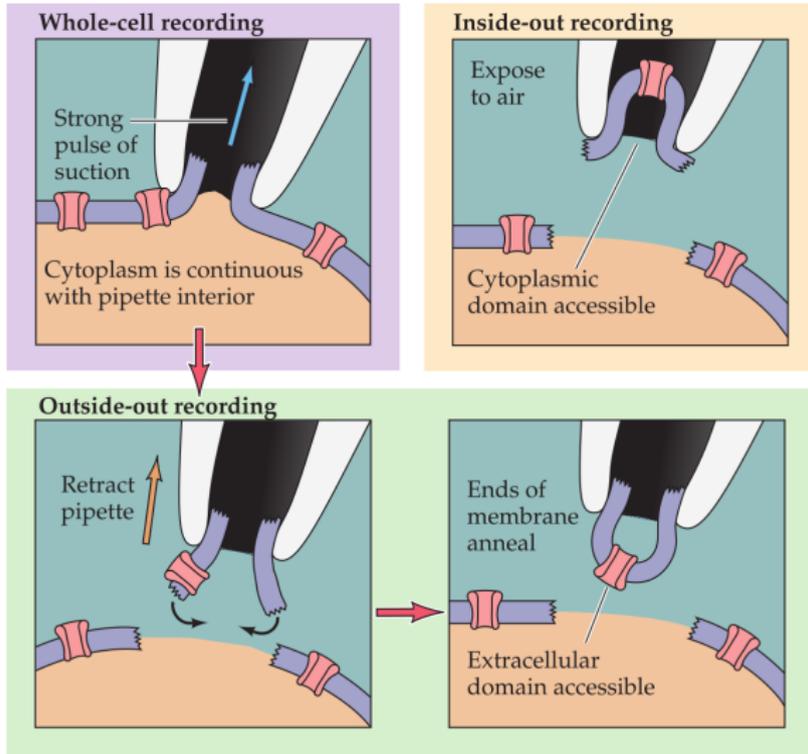
# Registro de corrientes de parche de membrana usando patch-clamp

Técnicas electrofisiológicas

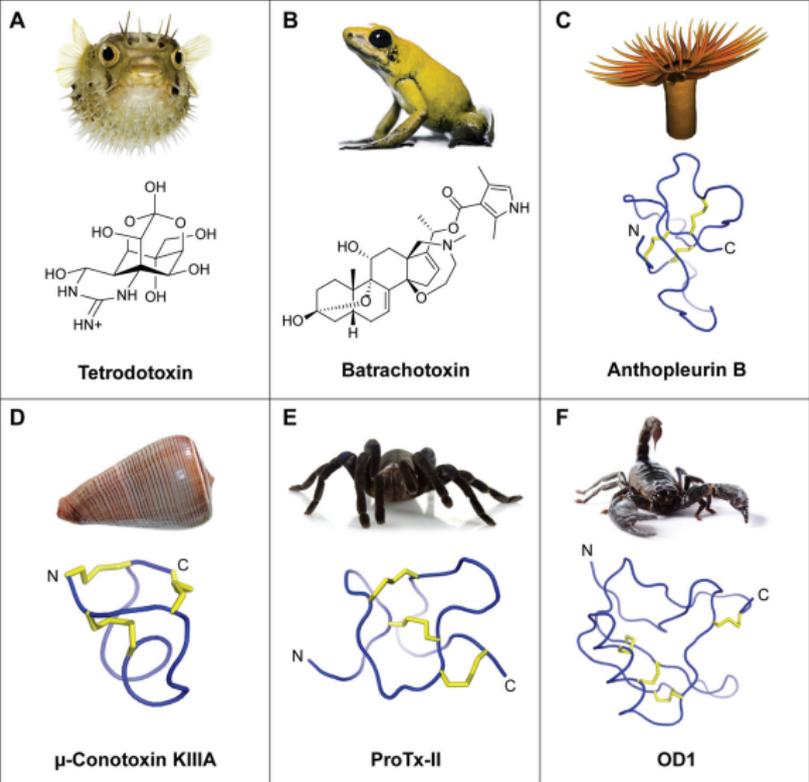


# Otras configuraciones de patch-clamp

## Técnicas electrofisiológicas

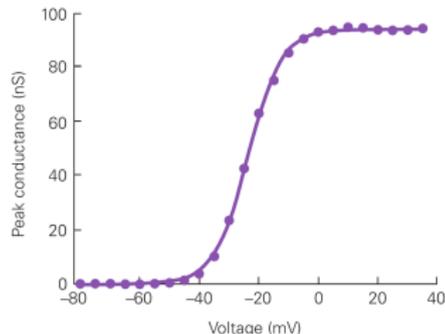
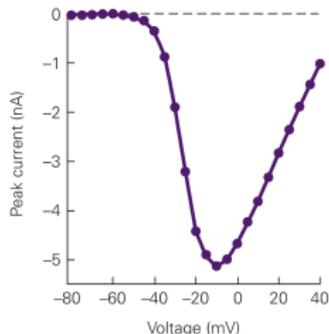
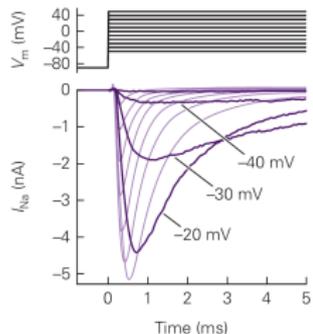


# Bloqueadores de corrientes de Na<sup>+</sup>



# Registro de corrientes de membrana de $\text{Na}^+$ usando patch-clamp en configuración de célula entera

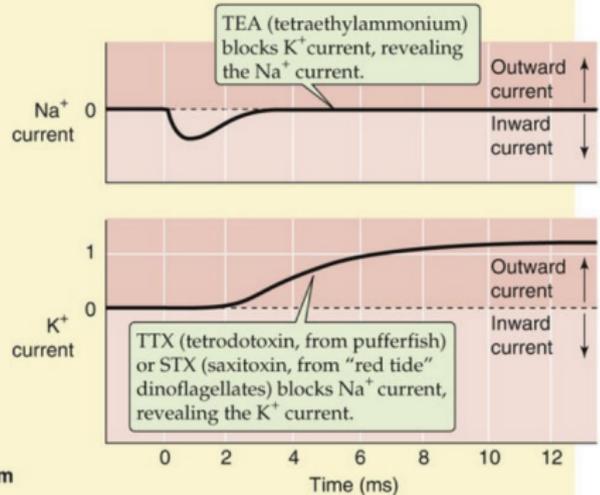
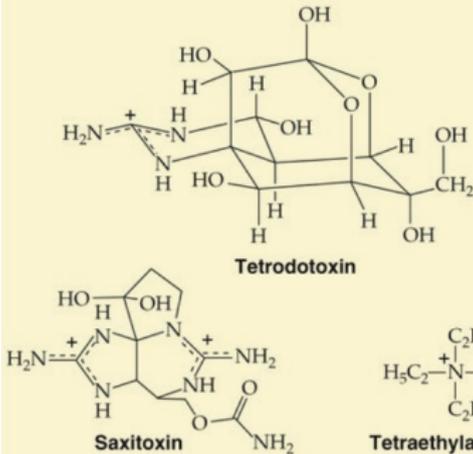
Registros obtenidos sustrayendo trazados en presencia de tetrodotoxina (TTX)



# Disección farmacológica de mecanismos detrás de fenómenos

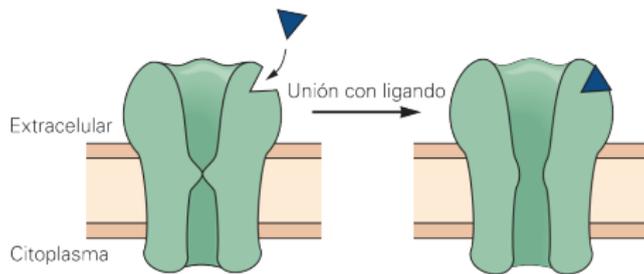
TEA bloquea canales de  $K^+$

## C PHARMACOLOGICAL DISSECTION OF CURRENTS

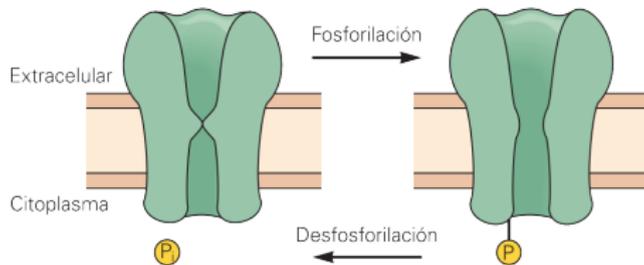


¿Qué es un canal iónico y cómo funciona?

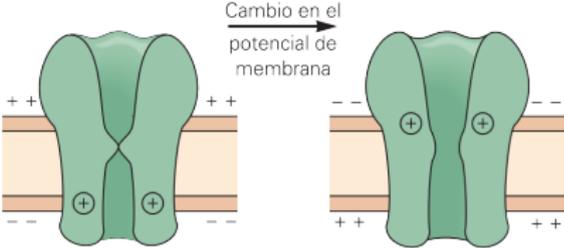
## Canal operado por ligando



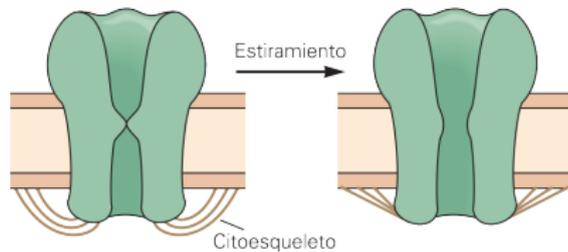
# Canal regulado por fosforilación



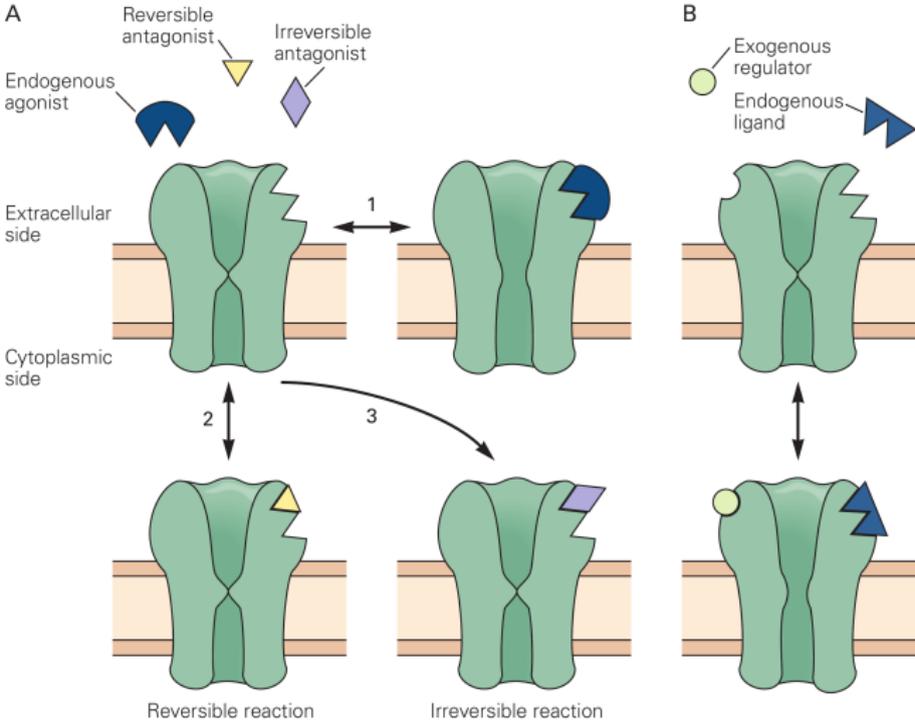
# Canal operado por voltaje



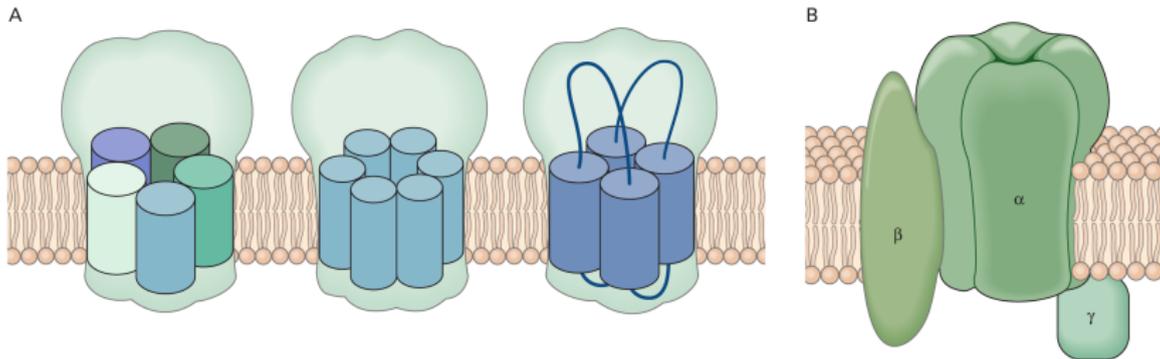
## Canal sensible a la deformación



# Ligandos exógenos pueden bloquear o regular la apertura de un canal iónico

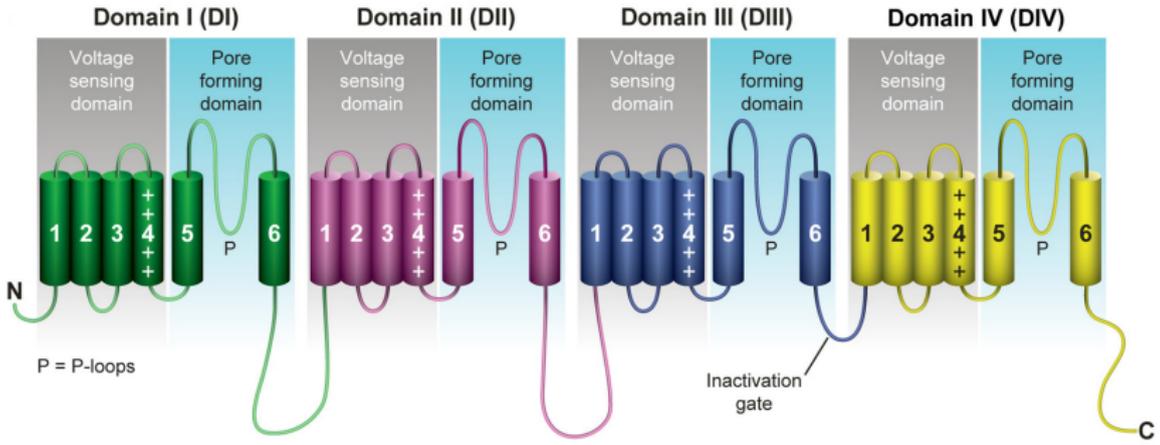


Los canales iónicos son proteínas compuestas de varias unidades transmembrana

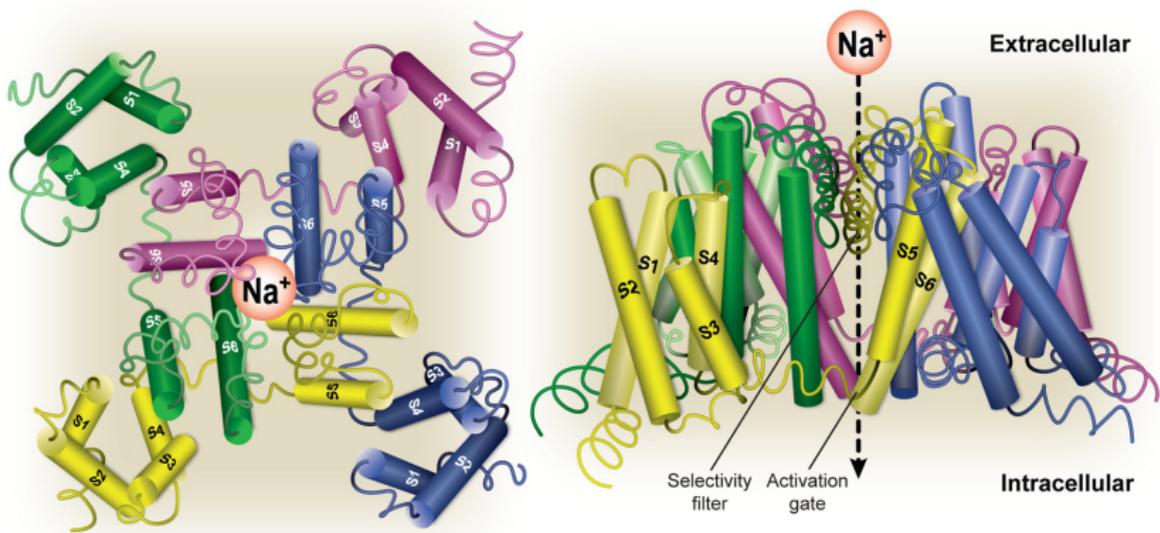


# Estructura del canal de Na<sup>+</sup>

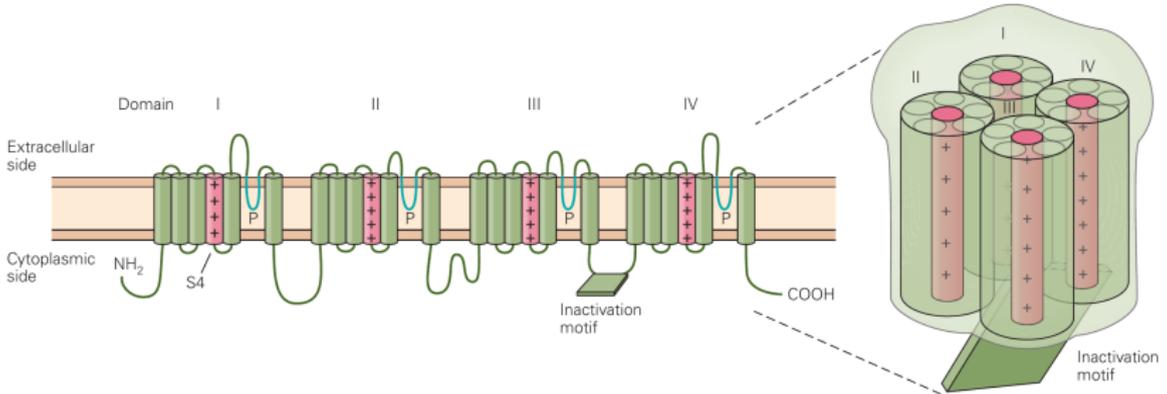
Tetrámero



# Estructura tridimensional del canal de Na<sup>+</sup>

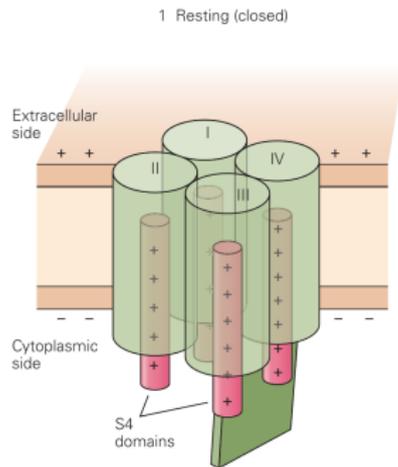


# Estructura del canal de Na<sup>+</sup>



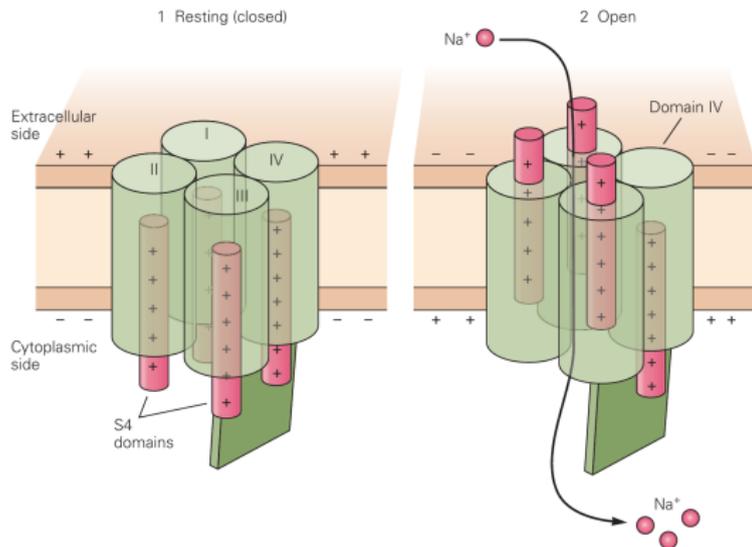
# Operación del canal de $\text{Na}^+$

Canal no activado (cerrado)



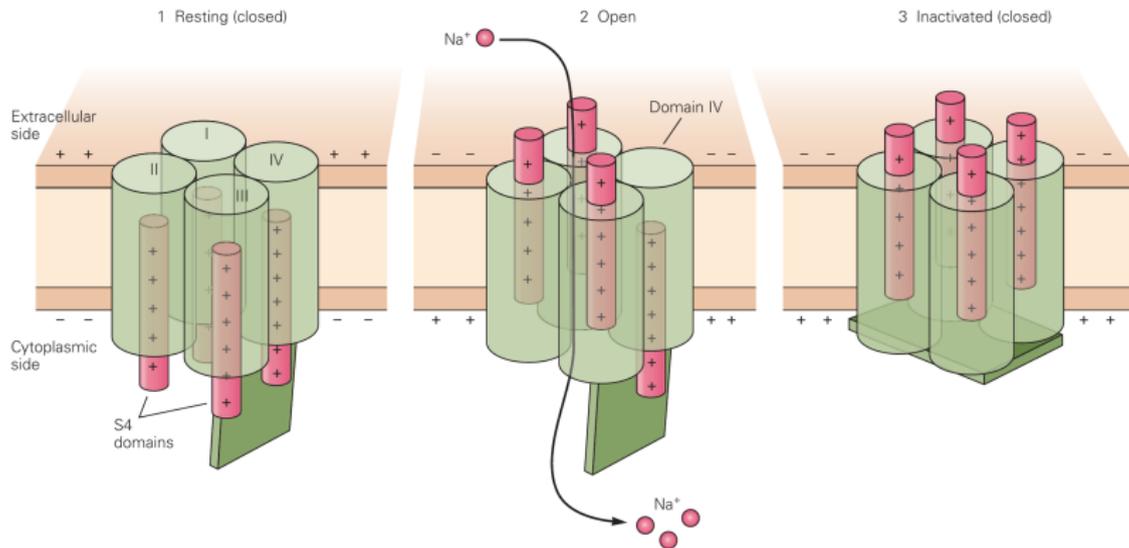
# Operación del canal de $\text{Na}^+$

Canal activado (abierto)



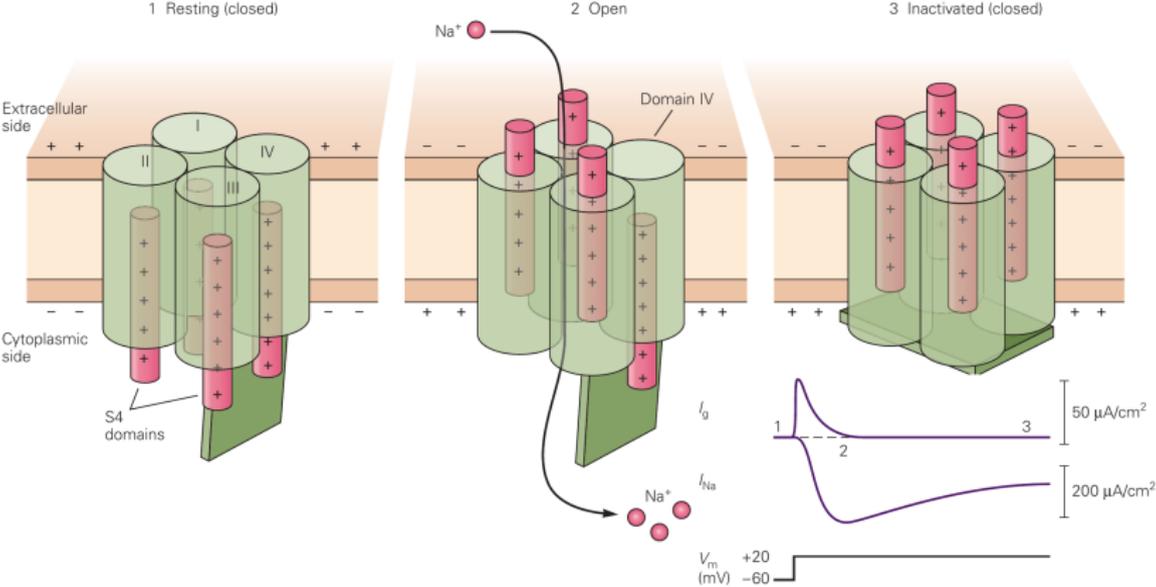
# Operación del canal de $\text{Na}^+$

## Canal inactivado (cerrado)



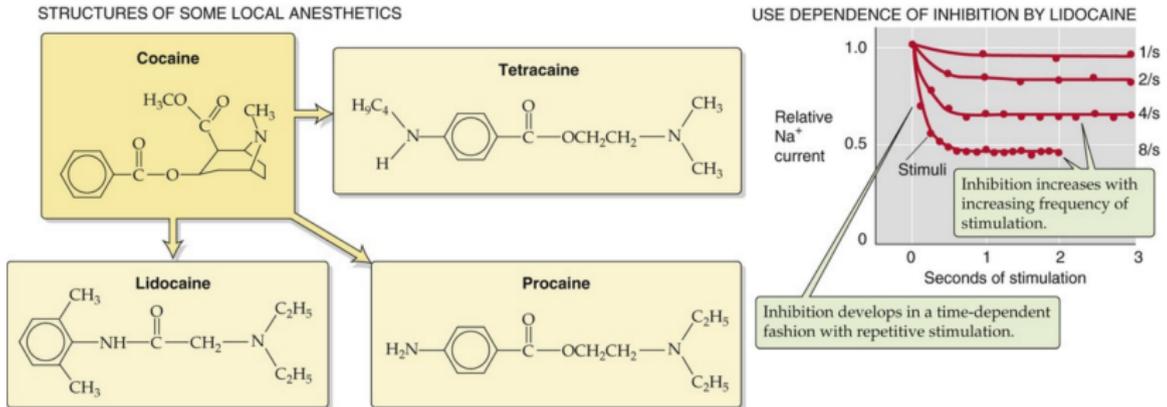
# Operación del canal de $\text{Na}^+$

## Corriente de compuerta

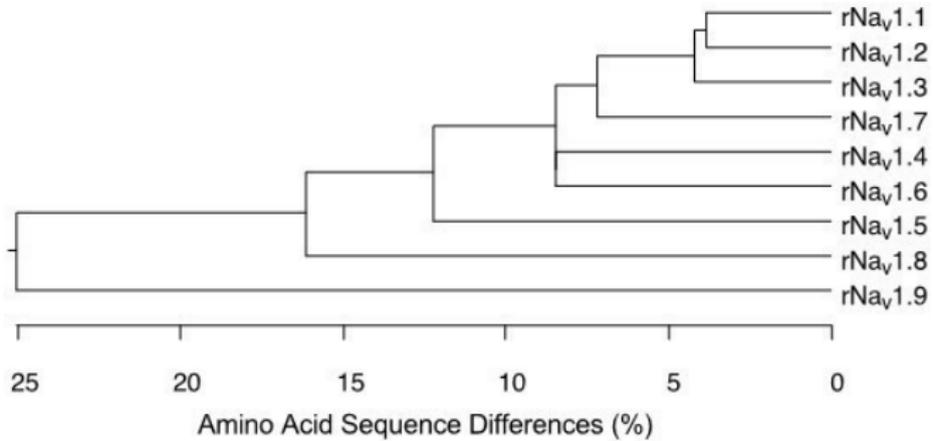


# Bloqueadores de canales de $\text{Na}^+$ como anestésicos locales

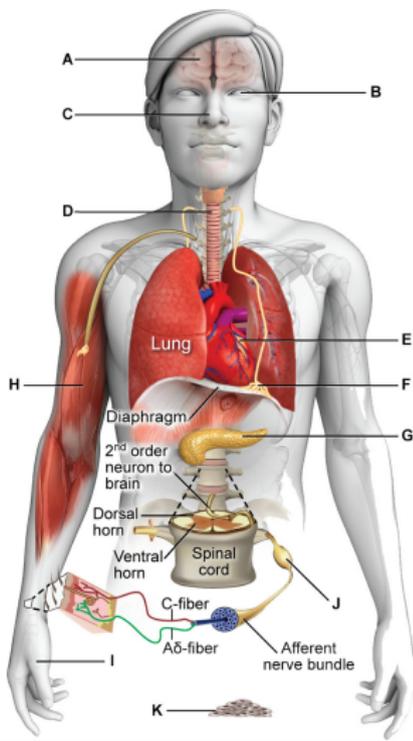
Aumento del tiempo de inactivación



# Existen muchos tipos de canales de Na<sup>+</sup>

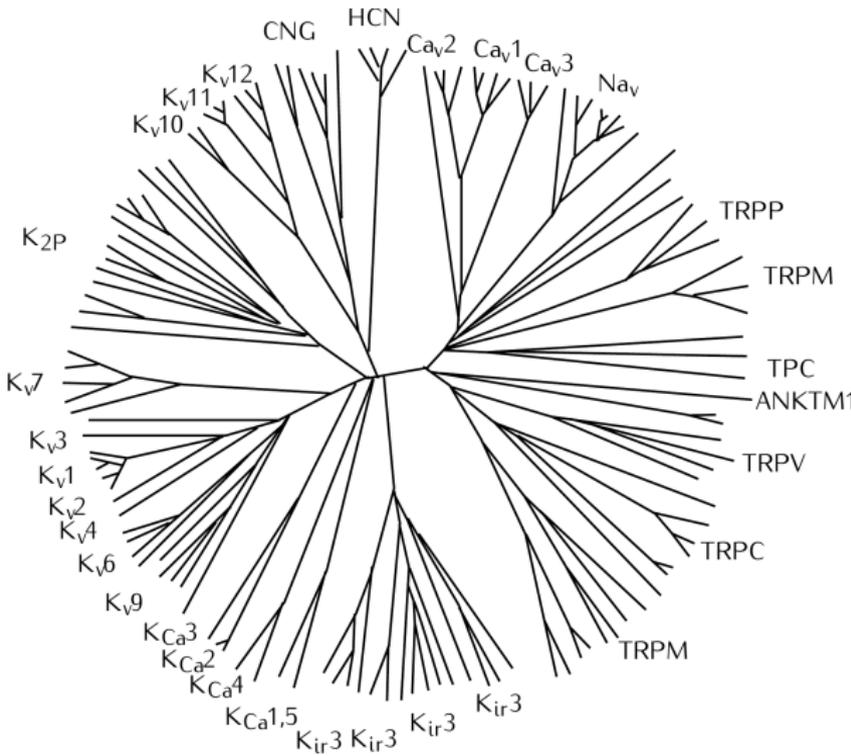


# Expresión de canales de Na<sup>+</sup> en distintos tejidos y patologías causadas por su disfunción

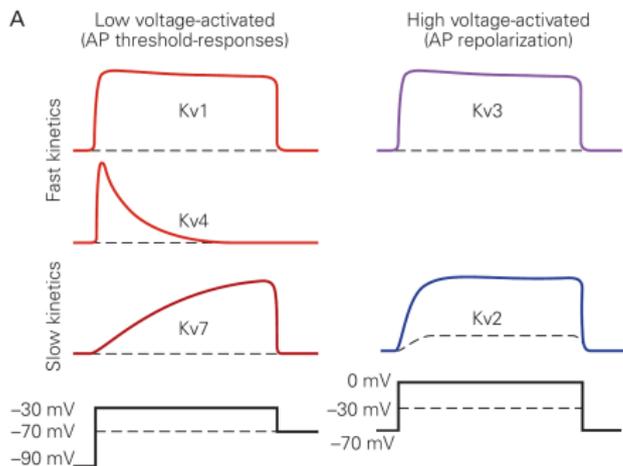


	Tissue	Na <sub>s</sub> Subtype	Effect of Na <sub>s</sub> Dysfunction on Physiology
<b>A</b>	Central nervous system	1.1, 1.2, 1.3, 1.6	Epilepsy, migraine, autism, ataxia <sup>36</sup>
<b>B</b>	Retina	1.8, 1.9	Altered visual processing <sup>62</sup>
<b>C</b>	Olfactory sensory neurons	1.7	Anosmia <sup>40,42</sup>
<b>D</b>	Sensory neurons and vagal sensory neurons innervating airways	1.7, 1.8, 1.9	Cough <sup>36,68</sup>
<b>E</b>	Heart muscle	1.5, 1.8	Brugada syndrome, QT syndrome, atrial fibrillation <sup>66,67</sup>
<b>F</b>	Nerves, musculature involved in ventilation	TTX-s Na <sub>s</sub>	Respiratory cessation (TTX poisoning) <sup>69</sup>
<b>G</b>	Pancreatic $\beta$ -cells	1.7	Diabetes <sup>36</sup>
<b>H</b>	Skeletal muscle	1.4	Hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita, hypokalaemic periodic paralysis <sup>36</sup>
<b>I</b>	Skin	1.7, 1.8	Pain disorders, paroxysmal itch <sup>37,39</sup>
<b>J</b>	DRG neurons	1.6, 1.7, 1.8, 1.9	Pain disorders, paroxysmal itch <sup>37,39,51</sup>
<b>K</b>	Metastatic cancer cells	1.1-1.9 $\beta$ -subunits	Ovarian, cervical, prostate, breast, colon, small cell lung cancer, melanoma, lymphoma <sup>35,70,71</sup>

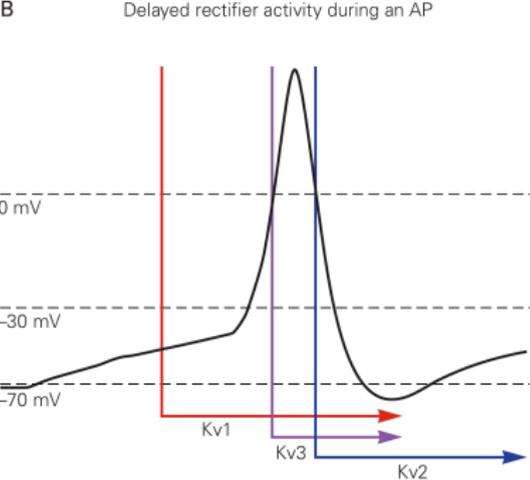
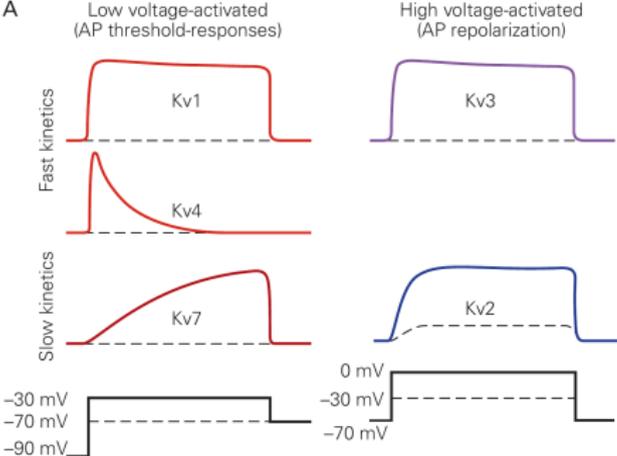
# Diversidad de canales



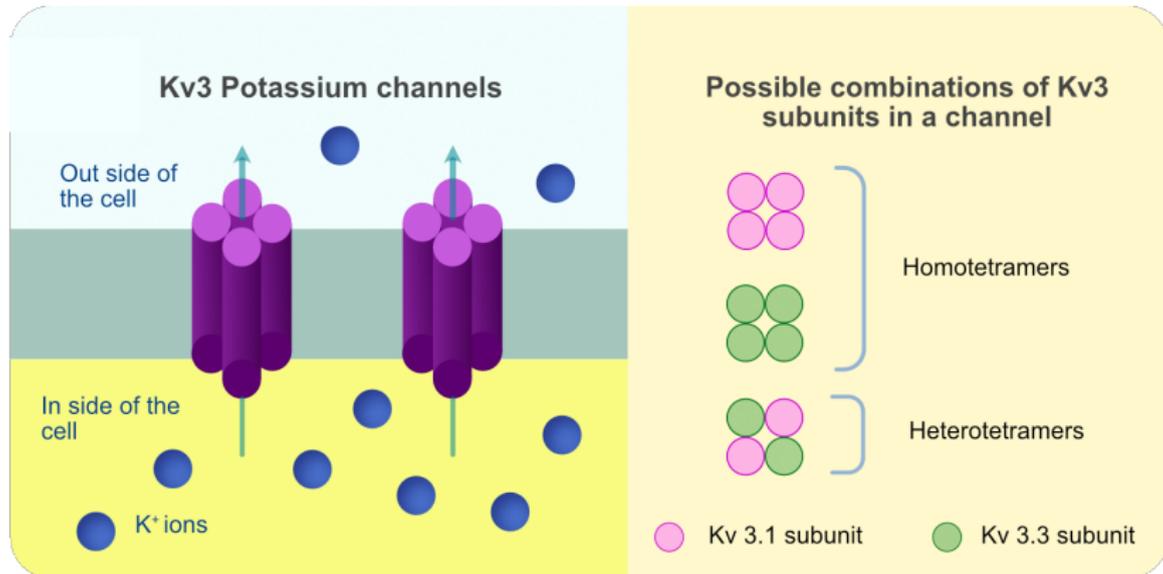
# Canales de $K^+$ operados por voltaje (Kv)



# Canales de $K^+$ operados por voltaje (Kv)

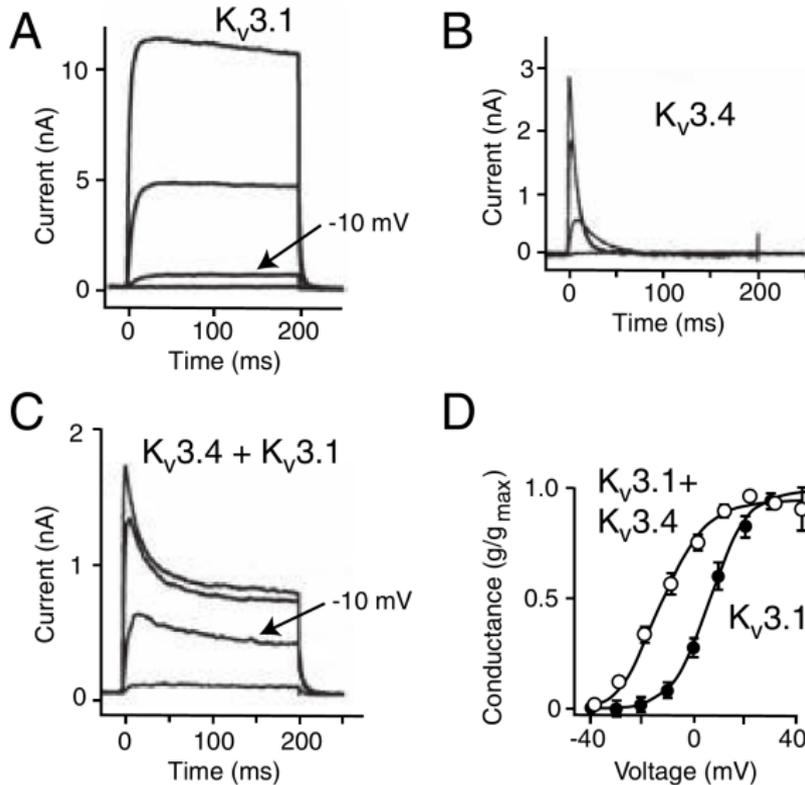


# Canales homoméricos vs heteroméricos



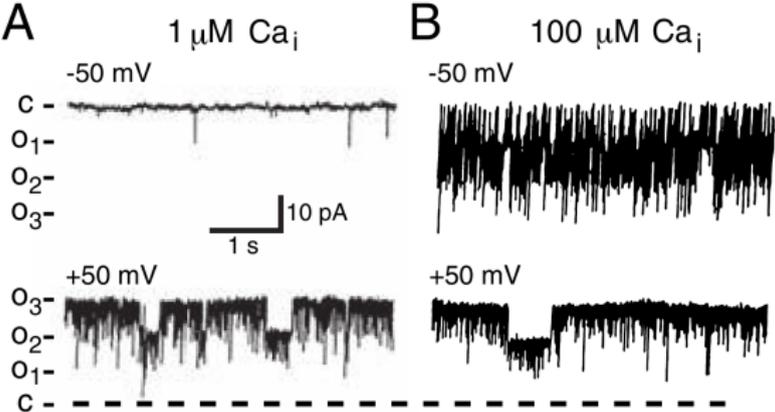
# Heteromerización de canales de $K^+$ operados por voltaje

## Configuración de subunidades



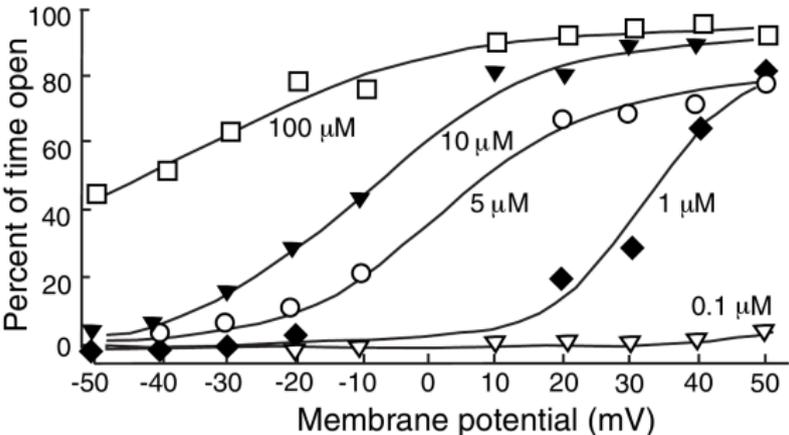
# Canales de $K^+$ dependientes de $Ca^{2+}$ $K(Ca)$

Dependencia con la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$

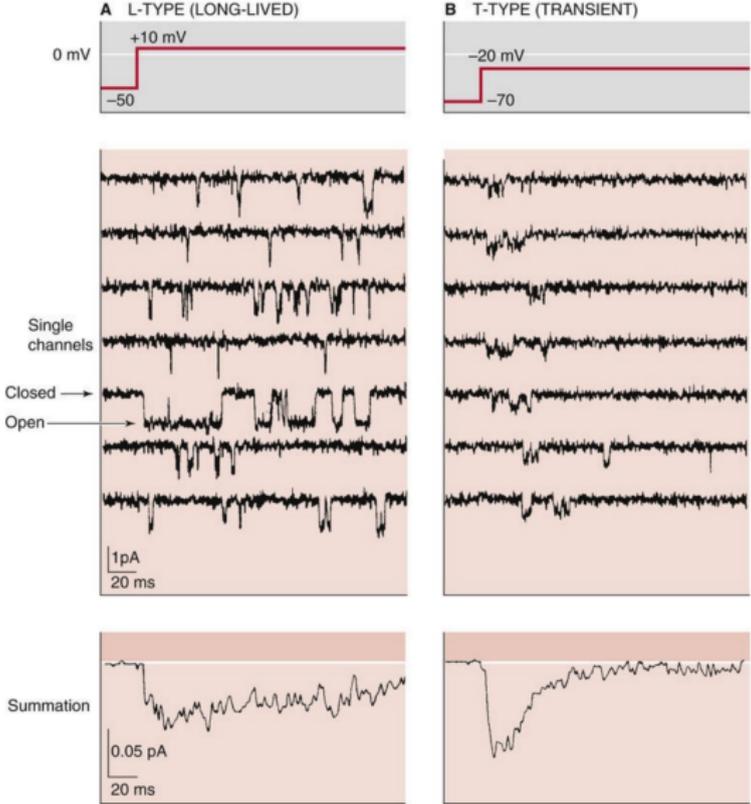


# Canales de $K^+$ dependientes de $Ca^{2+}$ K(Ca)

Dependencia con la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$



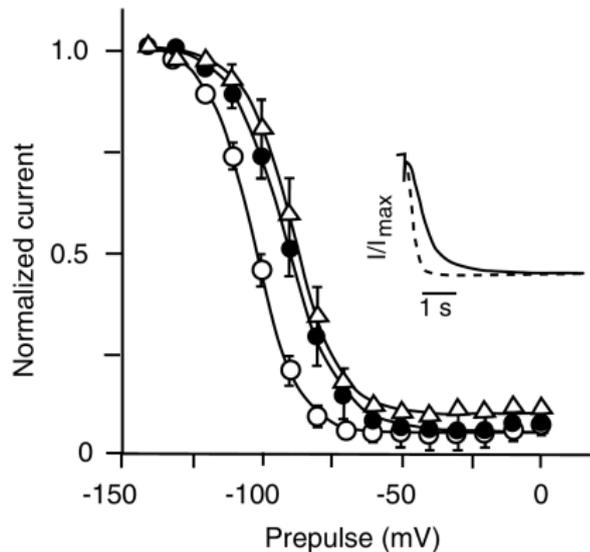
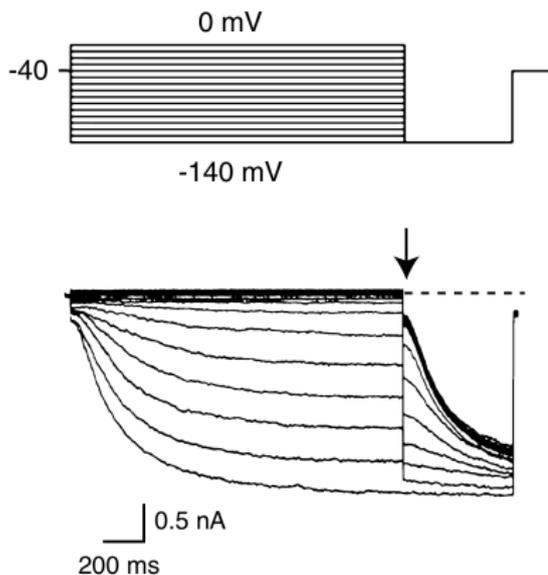
# Canales de $\text{Ca}^{2+}$ tipo T y L



# Corriente activada por hiperpolarización $I_H$

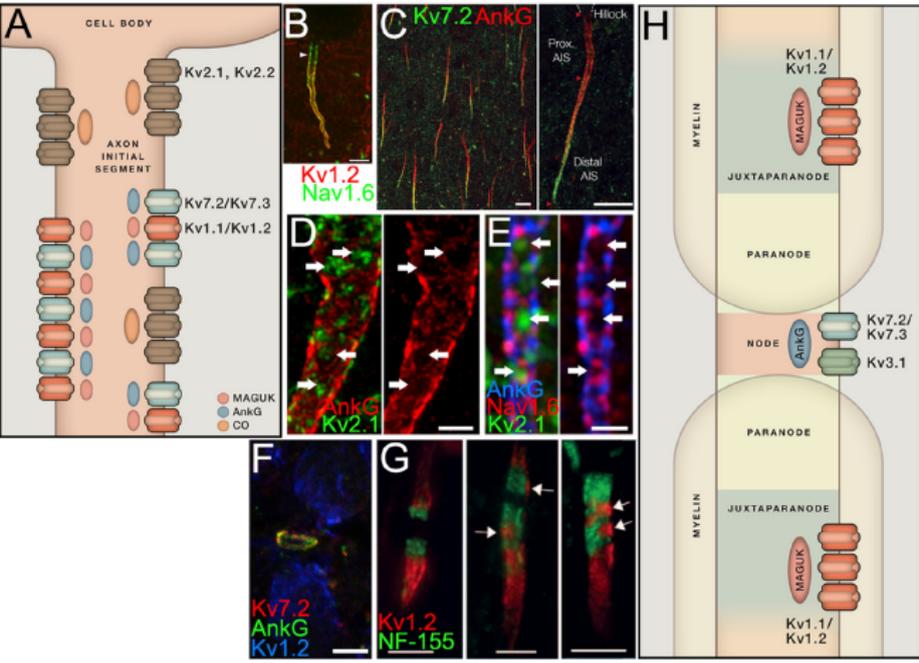
Canales HCN (Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated)

Permea  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$



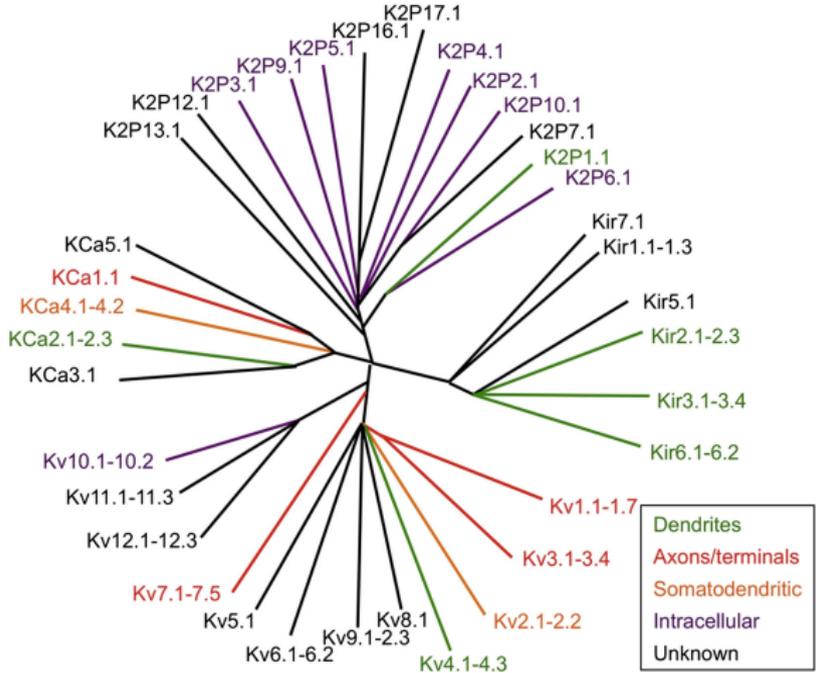
# Heterogeneidad de expresión de canales

Neurona piramidal de la capa 5 de la corteza de rata



# Heterogeneidad de expresión de canales

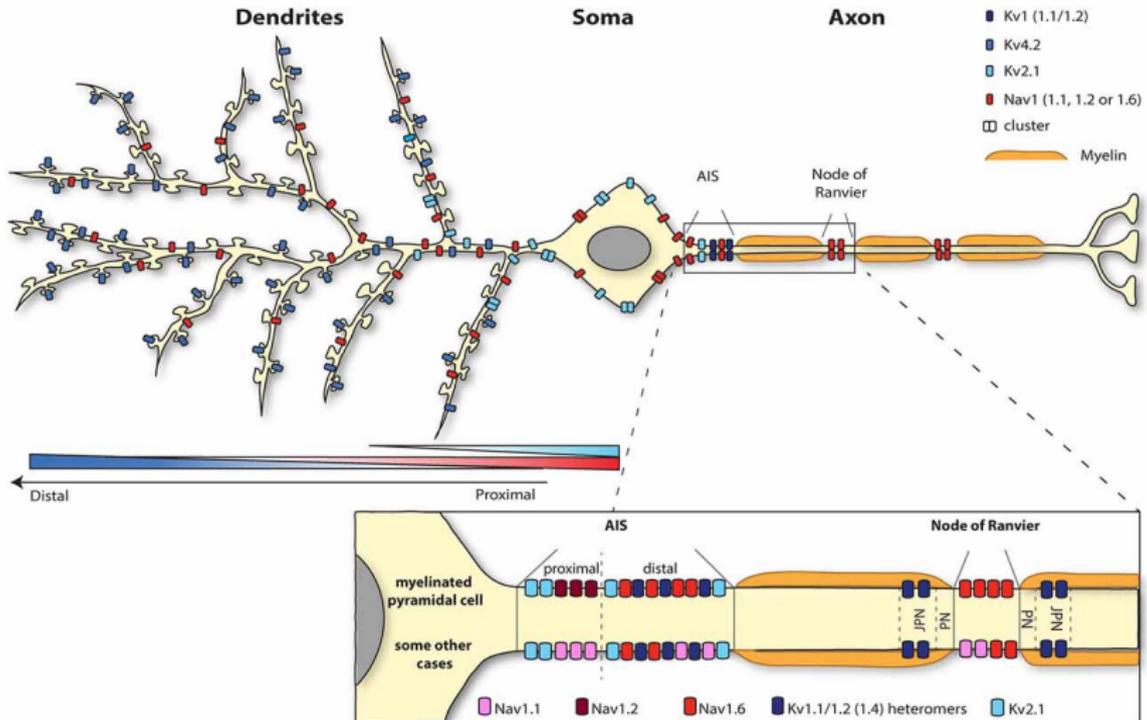
Correlato estructura y función



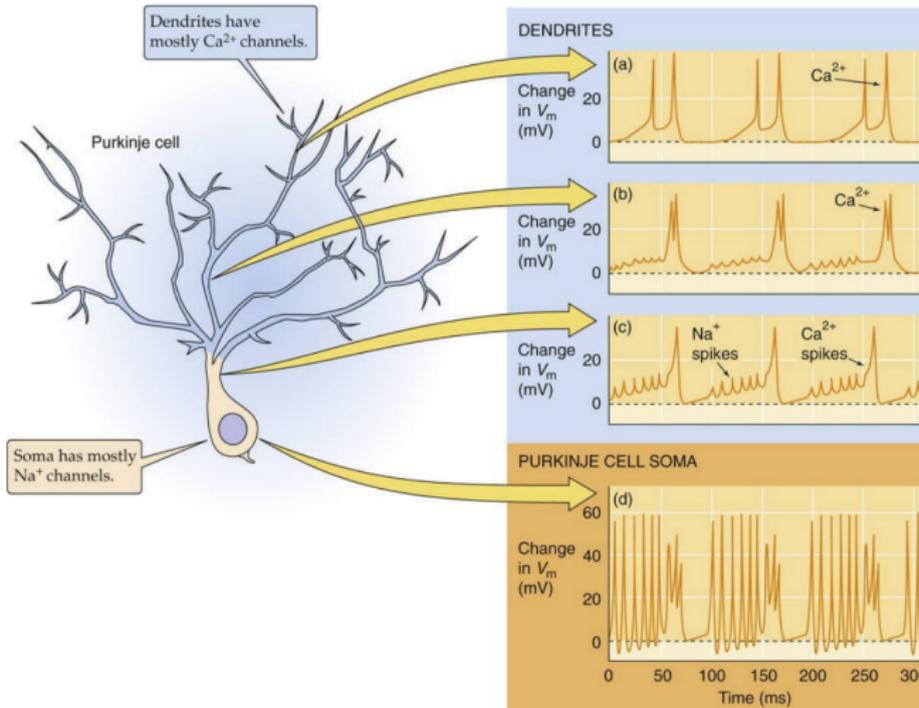


# Heterogeneidad de expresión de canales

Correlato estructura y función



# Espigas de $\text{Ca}^{2+}$ en células de Purkinje



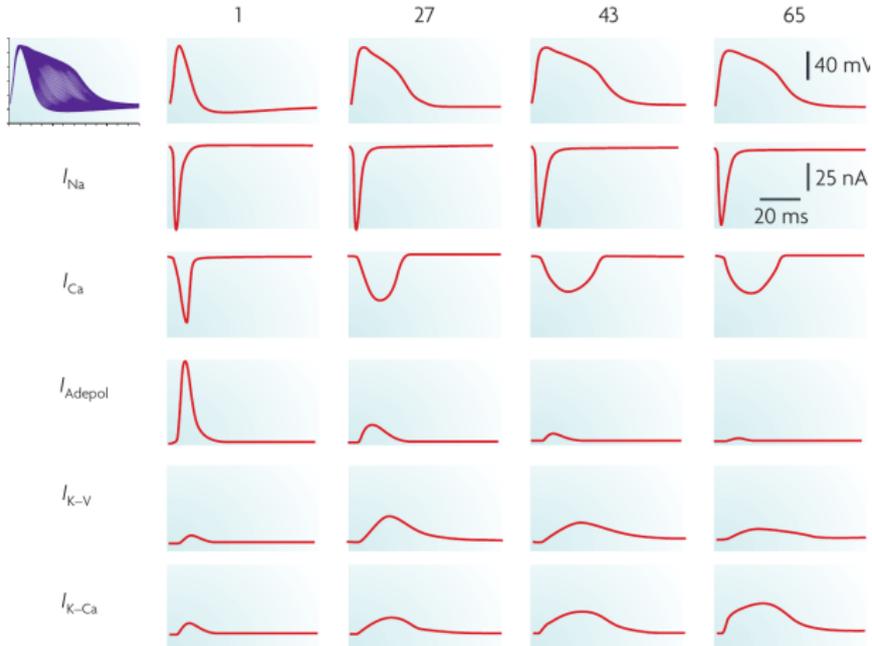
## Regulación del funcionamiento de los canales iónicos

Además de su diversidad molecular y lugar de expresión, el estado funcional de los canales puede estar afectado por:

- Estado de fosforilación.
- Concentración intracelular y/o extracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Interacción con otras proteínas.
- Temperatura ( $Q_{10}$ ).
- pH.
- etc.

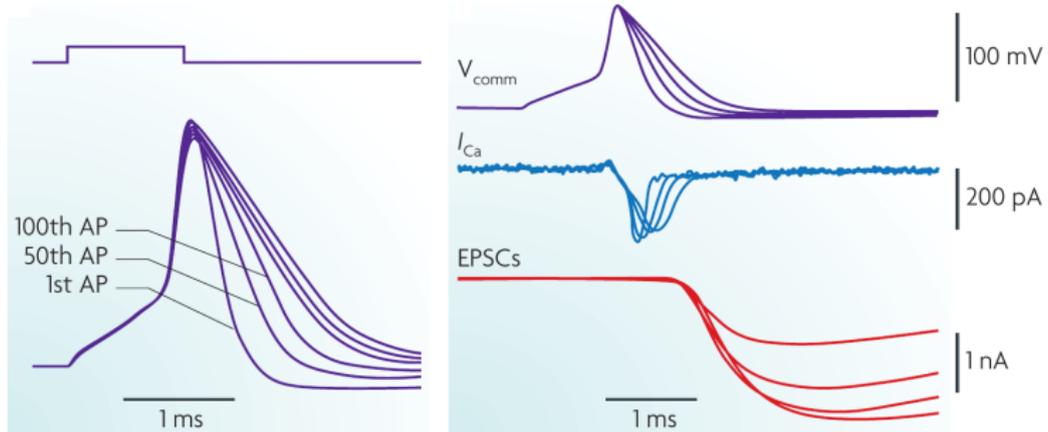
# Impacto de las corrientes iónicas en la forma de onda del potencial de acción

Neurona R20 de la *Aplysia* (molusco)

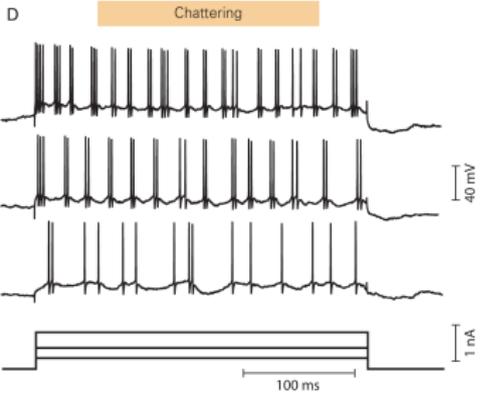
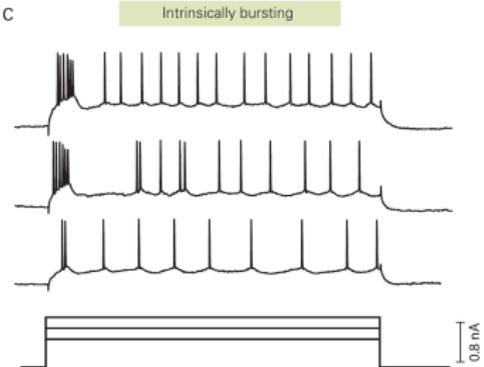
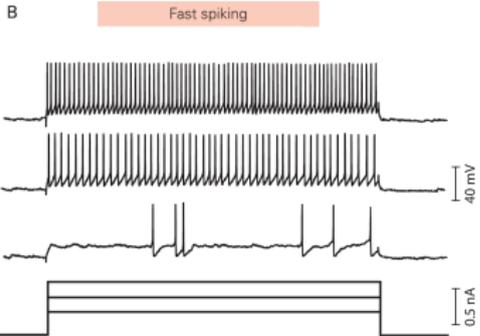
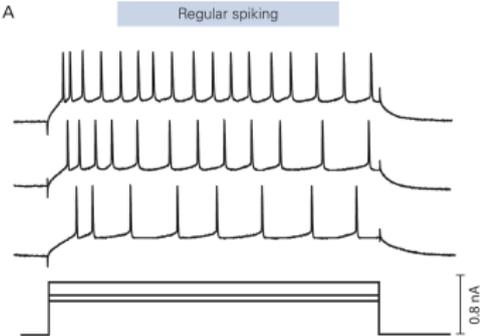


# Impacto de las corrientes iónicas en la forma de onda del potencial de acción

Fibras musgosas de las células granulares en hipocampo de rata

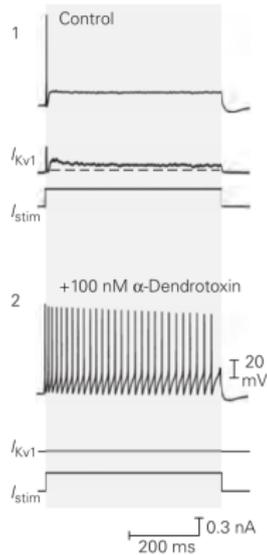


# Diversidad de la excitabilidad neuronal

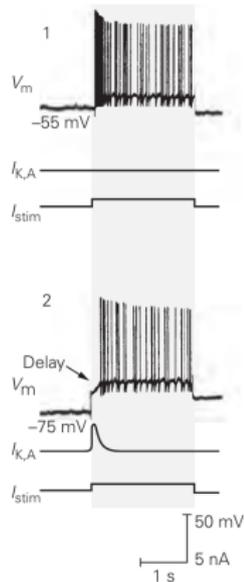


# Rol de los canales voltaje-dependientes en la excitabilidad neuronal

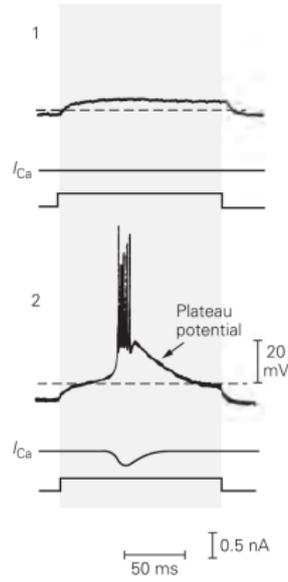
A Adaptation



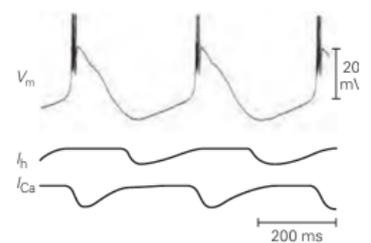
B Delayed firing



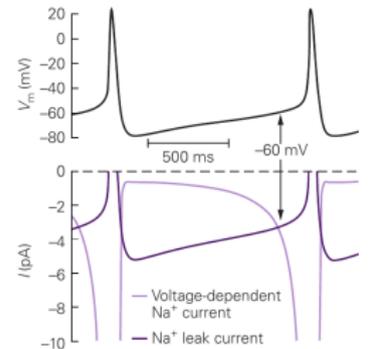
C Potential-dependent excitability



D Bursting neuron



E Suprachiasmatic nucleus pacemaking neuron



## Resumen

- La técnica de patch-clamp permite el registro de canales únicos (cell-attached, inside-out, outside-out) o de corrientes macroscópicas (whole cell).

## Resumen

- La técnica de patch-clamp permite el registro de canales únicos (cell-attached, inside-out, outside-out) o de corrientes macroscópicas (whole cell).
- Es posible determinar la conductancia unitaria, así como la probabilidad y tiempo de apertura de un canal único.

## Resumen

- La técnica de patch-clamp permite el registro de canales únicos (cell-attached, inside-out, outside-out) o de corrientes macroscópicas (whole cell).
- Es posible determinar la conductancia unitaria, así como la probabilidad y tiempo de apertura de un canal único.
- Existen toxinas que permiten el bloqueo selectivo de canales.

## Resumen

- La técnica de patch-clamp permite el registro de canales únicos (cell-attached, inside-out, outside-out) o de corrientes macroscópicas (whole cell).
- Es posible determinar la conductancia unitaria, así como la probabilidad y tiempo de apertura de un canal único.
- Existen toxinas que permiten el bloqueo selectivo de canales.
- Un canal voltaje dependiente tiene sensores de voltaje y un filtro de selectividad iónica.

## Resumen

- La técnica de patch-clamp permite el registro de canales únicos (cell-attached, inside-out, outside-out) o de corrientes macroscópicas (whole cell).
- Es posible determinar la conductancia unitaria, así como la probabilidad y tiempo de apertura de un canal único.
- Existen toxinas que permiten el bloqueo selectivo de canales.
- Un canal voltaje dependiente tiene sensores de voltaje y un filtro de selectividad iónica.
- La excitabilidad neuronal se debe a la compleja interacción entre las distintas propiedades cinéticas y dependencia de voltaje de los canales, su modulación y su expresión en distintos compartimientos celulares.

## Bibliografía

- Fain, *Molecular and Cellular Physiology of Neurons*, segunda ed.: capítulos 6 y 7.
- Sterrat, *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*: capítulo 5.
- Kandel, *Principles of Neural Science*: capítulos 9 y 10.
- Johnston & Wu, *Foundations of Cellular Neurophysiology*, quinta ed.: capítulos 7 y 8.