

TRANSPORTE ACTIVO DE SUSTANCIAS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS

LECTURA



Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés



booksmedicos.org

Guyton y Hall

TRATADO DE

fisiología médica

14.^a EDICIÓN



ELSEVIER

JOHN E. HALL
MICHAEL E. HALL

14.^a EDICIÓN

Guyton y Hall

Tratado de fisiología médica

John E. Hall, PhD

Arthur C. Guyton Professor and Chair
Department of Physiology and Biophysics
Director, Mississippi Center for Obesity Research
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

Michael E. Hall, MD, MS

Associate Professor
Department of Medicine, Division of
Cardiovascular Diseases
Associate Vice Chair for Research
Department of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi



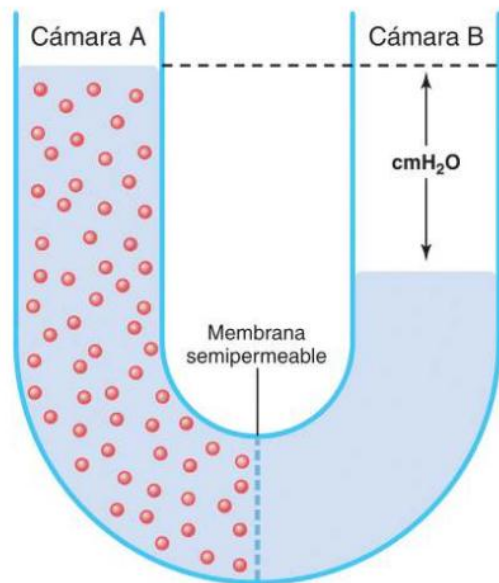


Figura 4-11. Demostración de la presión osmótica que produce la ósmosis en una membrana semipermeable.

Importancia del número de partículas osmóticas (concentración molar) en la determinación de la presión osmótica. La presión osmótica que ejercen las partículas de una solución, ya sean moléculas o iones, está determinada por el número de partículas por unidad de volumen del líquido, no por la masa de las partículas. La razón de esto es que todas las partículas de una solución, independientemente de su masa, ejercen, en promedio, la misma cantidad de presión contra la membrana. Es decir, las partículas grandes, que tienen una masa (m) mayor que las partículas pequeñas, se mueven a velocidad (v) más lenta. Las partículas pequeñas se mueven a mayores velocidades, de modo que sus energías cinéticas medias (c), determinadas mediante la ecuación:

$$c = \frac{mv^2}{2}$$

son las mismas para las partículas pequeñas que para las partículas grandes. En consecuencia, el factor que determina la presión osmótica de una solución es la concentración de la solución en función del número de partículas (que es lo mismo que la concentración molar si es una molécula no disociada), no en función de la masa del soluto.

Osmolalidad: el osmol. Para expresar la concentración de una solución en función del número de partículas se utiliza la unidad denominada *osmol* en lugar de los gramos.

Un osmol es el peso molecular-gramo de un soluto osmóticamente activo. Por tanto, 180 g de glucosa, que es el peso molecular-gramos de la glucosa, son equivalentes a un osmol de glucosa porque la glucosa no se disocia en iones. Si un soluto se disocia en dos iones, un peso molecular-gramo del soluto se convertirá en dos osmoles porque el número de partículas osmóticamente activas es ahora el doble que en el soluto no disociado. Por tanto, cuando está totalmente disociado, un peso molecular-gramo de cloruro sódico, 58,5 g, es igual a dos osmoles.

Así, se dice que una solución que tiene 1 osmol de soluto disuelto por cada kilogramo de agua tiene una osmolalidad de 1 osmol por kilogramo, y una solución que tiene 1/1.000 osmoles disueltos por kilogramo tiene una osmolalidad de 1 mosmol por kilogramo. La osmolalidad normal de los líquidos extracelular e intracelular es de aproximadamente 300 mosmol por kilogramo de agua.

Relación entre osmolalidad y presión osmótica. A la temperatura corporal normal, 37 °C, una concentración de un osmol por litro producirá una presión osmótica de 19.300 mmHg en la solución. De la misma manera, una concentración de 1 mosmol por litro es equivalente a una presión osmótica de 19,3 mmHg. La multiplicación de este valor por la concentración 300 miliosmolar de los líquidos corporales da una presión osmótica calculada total de los líquidos corporales de 5.790 mmHg. Sin embargo, el valor medio de esta variable es en promedio de solo aproximadamente 5.500 mmHg. La causa de esta diferencia es que muchos iones de los líquidos corporales, como los iones sodio y cloruro, están muy atraídos entre sí; en consecuencia, no se pueden mover totalmente sin restricciones en los líquidos y generar todo su potencial de presión osmótica. Por tanto, en promedio la presión osmótica real de los líquidos corporales es de aproximadamente 0,93 veces el valor calculado.

El término osmolaridad. Osmolaridad es la concentración osmolar expresada en osmoles por litro de solución en lugar de osmoles por kilogramo de agua. Aunque en sentido estricto son los osmoles por kilogramo de agua (osmolalidad) los que determinan la presión osmótica, las diferencias cuantitativas entre la osmolaridad y la osmolalidad son menores del 1% para las soluciones diluidas como las que se encuentran en el cuerpo. Como es mucho más práctico medir la osmolaridad que la osmolalidad, esta es la práctica habitual en los estudios fisiológicos.

TRANSPORTE ACTIVO DE SUSTANCIAS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS

En ocasiones es necesaria una gran concentración de una sustancia en el líquido intracelular aun cuando el líquido extracelular contenga solo una pequeña concentración. Esta situación tiene lugar, por ejemplo, para los iones potasio. Por el contrario, es muy importante mantener las concentraciones de otros iones bajas en el interior de la célula, aunque su concentración en el líquido extracelular sea elevada. Así sucede especialmente para los iones sodio. Ninguno de estos dos efectos podría producirse por difusión simple, porque la difusión simple finalmente equilibra las concentraciones a ambos lados de la membrana. Por el contrario, alguna fuente de energía debe producir un movimiento excesivo de iones potasio hacia el interior de las células y un movimiento excesivo de iones sodio hacia el exterior de las células. Cuando una membrana celular transporta moléculas o iones «contra corriente» contra un gradiente de concentración (o «contra corriente» contra un gradiente eléctrico o de presión), el proceso se denomina *transporte activo*.

Algunos ejemplos de diferentes sustancias que se transportan activamente a través de al menos algunas membranas celulares incluyen los iones sodio, potasio, calcio, hierro,

hidrógeno, cloruro, yoduro y urato, diversos azúcares diferentes y la mayoría de los aminoácidos.

Transporte activo primario y transporte activo secundario. El transporte activo se divide en dos tipos según el origen de la energía que se utiliza para facilitar el transporte: *transporte activo primario* y *transporte activo secundario*. En el transporte activo primario la energía procede directamente de la escisión del trifosfato de adenosina (ATP) o de algún otro compuesto de fosfato de alta energía. En el transporte activo secundario la energía procede secundariamente de la energía que se ha almacenado en forma de diferencias de concentración iónica de sustancias moleculares o iónicas secundarias entre los dos lados de una membrana celular, que se generó originalmente mediante transporte activo primario. En ambos casos el transporte depende de *proteínas transportadoras* que penetran a través de la membrana celular, al igual que en la difusión facilitada. Sin embargo, en el transporte activo la proteína transportadora funciona de manera diferente al transportador de la difusión facilitada porque es capaz de impartir energía a la sustancia transportada para moverla contra el gradiente electroquímico. En los apartados siguientes se presentan algunos ejemplos de transporte activo primario y de transporte activo secundario, con explicaciones más detalladas de sus principios de acción.

TRANSPORTE ACTIVO PRIMARIO

La bomba de sodio-potasio transporta iones sodio hacia el exterior de las células e iones potasio hacia el interior

Entre las sustancias que se transportan mediante transporte activo primario están el sodio, el potasio, el calcio, el hidrógeno, el cloruro y algunos otros iones. El mecanismo de transporte activo que se ha estudiado con mayor detalle es la bomba de sodio-potasio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$), que es el transportador que bombea iones sodio hacia fuera a través de la membrana celular de todas las células y al mismo tiempo bombea iones potasio desde el exterior hacia el interior. Esta bomba es responsable de mantener las diferencias de concentración de sodio y de potasio a través de la membrana celular, así como de establecer un voltaje eléctrico negativo en el interior de las células. De hecho, el capítulo 5 muestra que esta bomba también es la base de la función nerviosa, porque permite transmitir las señales nerviosas por todo el sistema nervioso.

La **figura 4-12** muestra los componentes físicos básicos de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$. La *proteína transportadora* es un complejo formado por dos proteínas globulares distintas: una de mayor tamaño denominada subunidad α , que tiene un peso molecular de aproximadamente 100.000, y una más pequeña denominada subunidad β , que tiene un peso molecular de aproximadamente 55.000. Aunque se desconoce la función de la proteína de menor tamaño (excepto que podría anclar el complejo proteico a la membrana lipídica), la proteína de mayor tamaño tiene tres características específicas que son importantes para el funcionamiento de la bomba:

1. Tiene tres *puntos receptores para la unión de iones sodio* en la porción de la proteína que protruye hacia el interior de la célula.

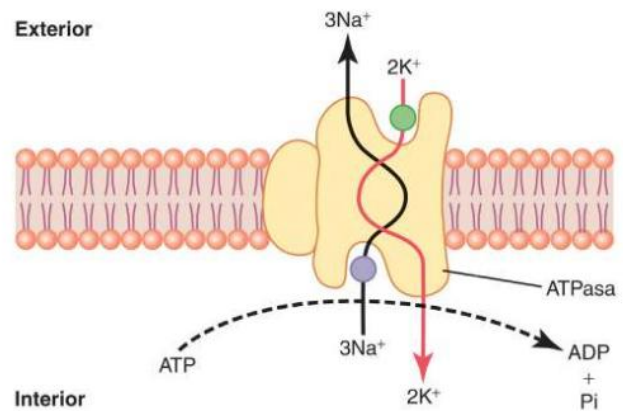


Figura 4-12. Mecanismo propuesto de la bomba de sodio-potasio. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Pi, ion fosfato.

2. Tiene dos *puntos receptores para la unión de iones potasio* en el exterior.
3. La porción interior de esta proteína cerca de los puntos de unión al sodio tiene actividad adenosina trifosfatasa (ATPasa).

Cuando dos iones potasio se unen al exterior de la proteína transportadora y tres iones sodio se unen al interior se activa la función ATPasa de la proteína. La activación de la función ATPasa conduce a una escisión de una molécula de ATP, que se divide en difosfato de adenosina (ADP) y libera un enlace de energía de fosfato de alta energía. Se piensa que esta energía liberada produce un cambio químico y conformacional en la molécula transportadora proteica, transportando los tres iones sodio hacia el exterior y los dos iones potasio hacia el interior.

Como en el caso de otras enzimas, la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPasa puede funcionar a la inversa. Si se aumentan experimentalmente los gradientes electroquímicos de Na^+ y de K^+ en grado suficiente para que la energía que se almacena en sus gradientes sea mayor que la energía química de la hidrólisis del ATP, estos iones se desplazarán según sus gradientes de concentración y la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ sintetizará ATP a partir de ADP y fosfato. Por tanto, la forma fosforilada de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ puede donar su fosfato al ADP para producir fosfato o puede utilizar la energía para modificar su conformación y bombear Na^+ fuera de la célula y K^+ hacia el interior de la célula. Las concentraciones relativas de ATP, ADP y fosfato, así como los gradientes electroquímicos de Na^+ y K^+ , determinan la dirección de la reacción enzimática. En algunas células, como las células nerviosas eléctricamente activas, el 60-70% de las necesidades de energía de las células puede estar dedicado a bombear Na^+ fuera de la célula y K^+ hacia el interior de la célula.

La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ es importante para controlar el volumen celular. Una de las funciones más importantes de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ es controlar el volumen celular. Sin la función de esta bomba la mayoría de las células del cuerpo se hincharían hasta explotar.

El mecanismo para controlar el volumen es el siguiente: en el interior de la célula hay grandes cantidades de proteínas y de otras moléculas orgánicas que no pueden escapar de la célula.

La mayoría de estas proteínas y otras moléculas orgánicas tienen carga negativa y, por tanto, atraen grandes cantidades de potasio, sodio y de otros iones positivos. Todas estas moléculas e iones producen ósmosis de agua hacia el interior de la célula. Salvo que este proceso se detenga, la célula se hinchará indefinidamente hasta que explote. El mecanismo normal para impedir este resultado es la bomba Na^+-K^+ . Obsérvese de nuevo que este mecanismo bombea tres iones Na^+ hacia el exterior de la célula por cada dos iones K^+ que bombea hacia el interior. Además, la membrana es mucho menos permeable a los iones sodio que a los iones potasio, y una vez que los iones sodio están en el exterior tienen una intensa tendencia a permanecer ahí. Así, este proceso representa una pérdida neta de iones hacia el exterior de la célula, lo que inicia también la ósmosis de agua hacia el exterior de la célula.

Si una célula comienza a hincharse por cualquier motivo, la bomba Na^+-K^+ se activa automáticamente, moviendo aún más iones hacia el exterior y transportando agua con ellos. Por tanto, la bomba Na^+-K^+ realiza una función continua de vigilancia para mantener el volumen celular normal.

Naturaleza electrógena de la bomba Na^+-K^+ . El hecho de que la bomba Na^+-K^+ desplace tres iones Na^+ hacia el exterior por cada dos iones K^+ que desplaza hacia el interior significa que se desplaza una carga positiva neta desde el interior de la célula hasta el exterior en cada ciclo de bombeo. Esta acción genera positividad en el exterior de la célula, aunque produce un déficit de iones positivos en el interior de la célula; es decir, produce negatividad en el interior. Por tanto, se dice que la bomba Na^+-K^+ es *electrógena* porque genera un potencial eléctrico a través de la membrana celular. Como se analiza en el capítulo 5, este potencial eléctrico es un requisito básico en las fibras nerviosas y musculares para transmitir señales nerviosas y musculares.

Transporte activo primario de iones calcio

Otro mecanismo importante de transporte activo primario es la *bomba de calcio*. Los iones calcio normalmente se mantienen a una concentración muy baja en el citosol intracelular de prácticamente todas las células del cuerpo, a una concentración aproximadamente 10.000 veces menor que en el líquido extracelular. Este nivel de mantenimiento se consigue principalmente mediante dos bombas de calcio que funcionan mediante transporte activo primario. Una de ellas, que está en la membrana celular, bombea calcio hacia el exterior de la célula. La otra bombea iones calcio hacia uno o más de los orgánulos vesiculares intracelulares de la célula, como el retículo sarcoplásmico de las células musculares y las mitocondrias en todas las células. En todos estos casos la proteína transportadora penetra en la membrana y actúa como una enzima ATPasa, con la misma capacidad de escindir el ATP que la ATPasa de la proteína transportadora de sodio. La diferencia es que esta proteína tiene un punto de unión muy específico para el calcio en lugar de para el sodio.

Transporte activo primario de iones hidrógeno

El transporte activo primario de los iones hidrógeno es especialmente importante en dos localizaciones del cuerpo: 1) en

las glándulas gástricas del estómago, y 2) en la porción distal de los túbulos distales y en los conductos colectores corticales de los riñones.

En las glándulas gástricas, las *células parietales* que están en las capas profundas tienen el mecanismo activo primario más potente de transporte de iones hidrógeno de todo el cuerpo. Este mecanismo es la base para secretar ácido clorhídrico en las secreciones digestivas del estómago. En el extremo secretor de las células parietales de las glándulas gástricas la concentración del ion hidrógeno aumenta hasta 1 millón de veces y después se libera hacia el estómago junto con iones cloruro para formar ácido clorhídrico.

En los túbulos renales hay *células intercaladas* especiales en la porción distal de los túbulos distales y en los conductos colectores, que también transportan iones hidrógeno mediante transporte activo primario. En este caso se secretan grandes cantidades de iones hidrógeno desde la sangre hacia el líquido de los túbulos renales con el objetivo de eliminar el exceso de iones hidrógeno de los líquidos corporales. Los iones hidrógeno se pueden secretar hacia el líquido de los túbulos renales contra un gradiente de concentración de aproximadamente 900 veces. Aun así, como se expone en el capítulo 31, la mayoría de estos iones hidrógeno se combinan con tampones del líquido tubular antes de eliminarse en la orina.

Energética del transporte activo primario

La cantidad de energía necesaria para transportar activamente una sustancia a través de una membrana viene determinada por cuánto se concentra la sustancia durante el transporte. En comparación con la energía necesaria para concentrar 10 veces una sustancia, concentrarla 100 veces precisa el doble de energía, y concentrarla 1.000 veces precisa el triple de energía. En otras palabras, la energía necesaria es proporcionar al *logaritmo* del grado en que se concentra la sustancia, según se expresa con la fórmula siguiente:

$$\text{Energía (en calorías por osmol)} = 1.400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Así, expresado en calorías, la cantidad de energía necesaria para concentrar 10 veces un osmol de una sustancia es de aproximadamente 1.400 calorías, mientras que para concentrarla 100 veces se necesitan 2.800 calorías. Se puede ver que el gasto energético para concentrar las sustancias en las células o para eliminar sustancias de las células contra un gradiente de concentración puede ser muy grande. Algunas células, como las que tapizan los túbulos renales y muchas células glandulares, gastan hasta el 90% de su energía solo con esta finalidad.

TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO: COTRANSPORTE Y CONTRATRANSPORTE

Cuando los iones sodio se transportan hacia el exterior de las células mediante transporte activo primario habitualmente se establece un gran gradiente de concentración de iones sodio a través de la membrana celular, con una concentración elevada fuera de la célula y una concentración baja en su interior. Este gradiente representa un almacén de energía porque el

exceso de sodio en el exterior de la membrana celular siempre intenta difundir hacia el interior. En condiciones adecuadas esta energía de difusión del sodio puede arrastrar otras sustancias junto con el sodio a través de la membrana celular. Este fenómeno, denominado *cotransporte*, es una forma de *transporte activo secundario*.

Para que el sodio arrastre otra sustancia con él es necesario un mecanismo de acoplamiento; esto se consigue por medio de otra proteína transportadora de la membrana celular. En este caso el transportador actúa como punto de unión tanto para el ion sodio como para la sustancia que se va a cotransportar. Una vez que los dos están unidos, el gradiente de energía del ion sodio hace que este ion y la otra sustancia sean transportados juntos hacia el interior de la célula.

En el *contratransporte*, los iones sodio intentan una vez más difundir hacia el interior de la célula debido a su gran gradiente de concentración. Sin embargo, esta vez la sustancia que se va a transportar está en el interior de la célula y se transporta hacia el exterior. Por tanto, el ion sodio se une a la proteína transportadora en el punto en el que se proyecta hacia la superficie exterior de la membrana, y la sustancia que se va a contratransportar se une a la proyección interior de la proteína transportadora. Una vez que ambos se han unido se produce un cambio conformacional y la energía liberada por la acción del ion sodio que se mueve hacia el interior hace que la otra sustancia se mueva hacia el exterior.

Cotransporte de glucosa y aminoácidos junto con iones sodio

La glucosa y muchos aminoácidos se transportan hacia el interior de la mayor parte de las células contra grandes gradientes de concentración; el mecanismo de esta acción es totalmente mediante cotransporte, como se muestra en la **figura 4-13**. Se debe observar que la proteína transportadora tiene dos puntos de unión en su cara externa, uno para el sodio y otro para la glucosa. Además, la concentración de los iones sodio es alta en el exterior y baja en el interior, lo que suministra la energía para el transporte. Una propiedad especial de la proteína transportadora es que no se producirá un cambio conformacional que permita el movimiento de sodio hacia el interior hasta que también una molécula de glucosa se una. Cuando ambos están unidos se produce el cambio conformacional y el sodio y la glucosa son transportados al mismo tiempo hacia el interior de la célula. Por tanto, este es un mecanismo de *cotransportador sodio-glucosa*. Los cotransportadores sodio-glucosa son especialmente importantes en el transporte de la glucosa a través de las células epiteliales renales e intestinales, según se expone en los capítulos 28 y 66.

El *cotransporte con sodio de los aminoácidos* se produce de la misma manera que para la glucosa, excepto porque utiliza un grupo diferente de proteínas transportadoras. Se han identificado al menos cinco *proteínas transportadoras de aminoácidos*, cada una de las cuales es responsable de transportar un grupo de aminoácidos con características moleculares específicas.

El cotransporte con sodio de la glucosa y de los aminoácidos se produce especialmente a través de las células epiteliales del tubo digestivo y de los túbulos renales para favorecer la

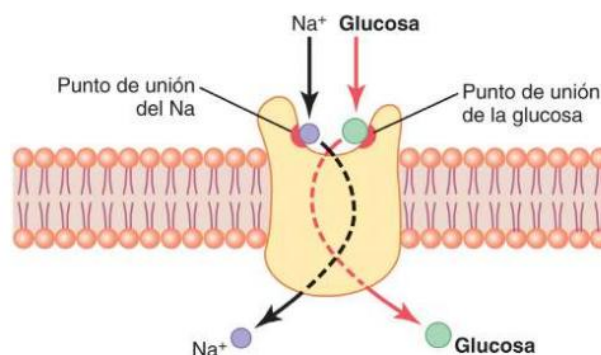


Figura 4-13. Mecanismo propuesto para el cotransporte con sodio de la glucosa.

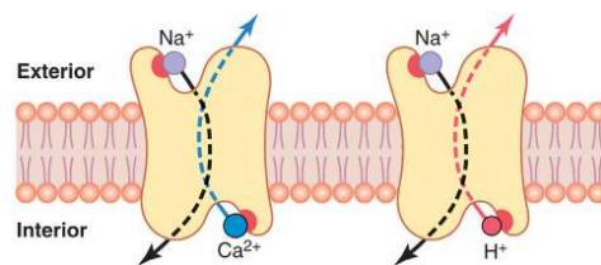


Figura 4-14. Contratransporte con sodio de iones calcio e hidrógeno.

absorción de estas sustancias hacia la sangre. Este proceso se analizará en capítulos posteriores.

Otros mecanismos importantes de cotransporte al menos en algunas células incluyen cotransporte de iones potasio, cloruro, bicarbonato, fosfato, yoduro, hierro y urato.

Contratransporte con sodio de iones calcio e hidrógeno

Dos contratransportadores (p. ej., transporte en una dirección opuesta al ion primario) especialmente importantes son el *contratransporte sodio-calcio* y el *contratransporte sodio-hidrógeno* (**fig. 4-14**).

El contratransporte sodio-calcio se produce a través de todas o casi todas las membranas celulares, de modo que los iones sodio se mueven hacia el interior y los iones calcio hacia el exterior, ambos unidos a la misma proteína transportadora en un modo de contratransporte. Este mecanismo se produce además del transporte activo primario de calcio que se produce en algunas células.

El contratransporte sodio-hidrógeno se produce en varios tejidos. Un ejemplo especialmente importante se produce en los *túbulos proximales* de los riñones, en los que los iones sodio se desplazan desde la luz del túbulo hacia el interior de la célula tubular, y los iones hidrógeno son contratransportados hacia la luz tubular. Como mecanismo para concentrar los iones hidrógeno, el contratransporte no es en modo alguno tan eficaz como el transporte activo primario de los iones hidrógeno que se produce en los túbulos renales más distales, aunque puede transportar *cantidades muy grandes de iones hidrógeno*, lo que hace que sea clave para el control del ion hidrógeno en los líquidos corporales, como se analiza en detalle en el capítulo 31.

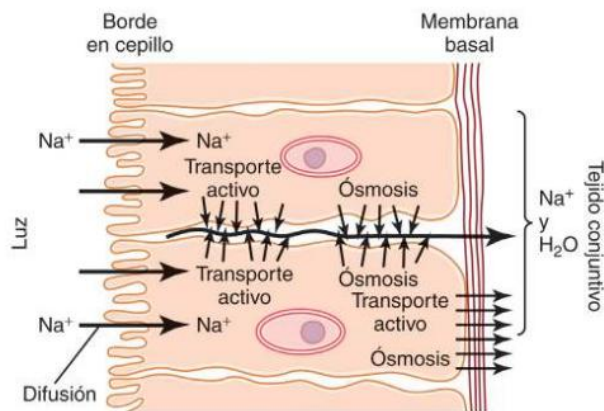


Figura 4-15. Mecanismo básico del transporte activo a través de una capa de células.

TRANSPORTE ACTIVO A TRAVÉS DE CAPAS CELULARES

En muchas localizaciones del cuerpo se deben transportar sustancias a través de todo el espesor de una capa celular en lugar de simplemente a través de la membrana celular. El transporte de este tipo se produce a través de: 1) el epitelio intestinal; 2) el epitelio de los túbulos renales; 3) el epitelio de todas las glándulas exocrinas; 4) el epitelio de la vesícula biliar, y 5) la membrana del plexo coroideo del cerebro, junto con otras membranas.

El mecanismo básico para el transporte de una sustancia a través de una lámina celular es el siguiente: 1) *transporte activo* a través de la membrana celular de un polo de las células transportadoras de la capa, y después 2) *difusión simple* o *difusión facilitada* a través de la membrana del polo opuesto de la célula.

La **figura 4-15** muestra un mecanismo para el transporte de los iones sodio a través de la capa epitelial de los intestinos, de la vesícula biliar y de los túbulos renales. Esta figura muestra que las células epiteliales están conectadas entre sí íntimamente en el polo luminal por medio de uniones. El borde en cepillo de las superficies lumenales de las células es permeable tanto a los iones sodio como al agua. Por tanto, el sodio y el agua difunden fácilmente desde la luz hacia el interior de la célula. Después, en las membranas basales y laterales de las células los iones sodio son transportados activamente hacia el líquido extracelular del tejido conjuntivo circundante y hacia los vasos sanguíneos. Esta acción genera un elevado gradiente de concentración del ion sodio a través de las membranas, que a su vez produce la ósmosis de agua. Así, el transporte activo de los iones sodio en las superficies basolaterales de las células epiteliales da lugar a transporte no solo de iones sodio, sino también de agua.

A través de estos mecanismos casi todos los nutrientes, los iones y otras sustancias se absorben hacia la sangre desde

el intestino. Estos mecanismos constituyen también la forma en la que algunas sustancias son reabsorbidas desde el filtrado glomerular por los túbulos renales.

A lo largo del libro se ofrecen numerosos ejemplos de los diferentes tipos de transporte que se han analizado en este capítulo.

Bibliografía

- Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett* 555:72, 2003.
- Brörer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. *Physiol Rev* 93:599, 2013.
- DiPolo R, Beaugé L: Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions. *Physiol Rev* 86:155, 2006.
- Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis. *Hypertension* 51:1265, 2008.
- Eastwood AL, Goodman MB: Insight into DEG/ENaC channel gating from genetics and structure. *Physiology (Bethesda)* 27:282, 2012.
- Fischbarg J: Fluid transport across leaky epithelia: central role of the tight junction and supporting role of aquaporins. *Physiol Rev* 90:1271, 2010.
- Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:344, 2009.
- Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM: Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 61:2087-2097, 2018.
- Hilge M: Ca²⁺ regulation of ion transport in the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *J Biol Chem* 287:31641, 2012.
- Jentsch TJ, Pusch M: CLC Chloride channels and transporters: structure, function, physiology, and disease. *Physiol Rev* 98:1493-1590, 2018, 2018.
- Kaksonen M, Roux A: Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19:313-326, 2018.
- Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, Hediger MA: Amino acid transporters revisited: new views in health and disease. *Trends Biochem Sci* 43:752-789, 2018.
- Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 14:265, 2013.
- Rieg T, Vallon V: Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 61:2079-2086, 2018.
- Sachs F: Stretch-activated ion channels: what are they? *Physiology* 25:50, 2010.
- Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C: Role of ion channels and transporters in cell migration. *Physiol Rev* 92:1865, 2012.
- Stransky L, Cotter K, Forgacs M: The function of V-ATPases in cancer. *Physiol Rev* 96:1071-1091, 2016.
- Tian J, Xie ZJ: The Na⁺-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. *Physiology (Bethesda)* 23:205, 2008.
- Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC: Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 13:259-277, 2014.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 91:733, 2011.



Potenciales de membrana y potenciales de acción

Hay potenciales eléctricos a través de las membranas de prácticamente todas las células del cuerpo. Algunas células, como las células nerviosas y musculares, generan impulsos electroquímicos rápidamente cambiantes en sus membranas, y estos impulsos se utilizan para transmitir señales a través de las membranas de los nervios y de los músculos. En otros tipos de células, como las células glandulares, los macrófagos y las células ciliadas, los cambios locales de los potenciales de membrana también activan muchas de las funciones de las células. El presente capítulo ofrece una revisión de los mecanismos en virtud de los cuales los potenciales de membrana se generan tanto en reposo como durante la acción en las células nerviosas y musculares. Véase el vídeo 5-1.

FÍSICA BÁSICA DE LOS POTENCIALES DE MEMBRANA

Potenciales de membrana provocados por diferencias de concentración de iones a través de una membrana permeable selectiva

En la **figura 5-1A** la concentración de potasio es grande *dentro* de la membrana de una fibra nerviosa, pero muy baja *fuera* de esta. Consideremos que en este caso la membrana es permeable a los iones potasio, pero no a ningún otro ion. Debido al gran gradiente de concentración de potasio desde el interior hacia el exterior hay una intensa tendencia a que los iones potasio difundan hacia fuera a través de la membrana. A medida que lo hacen transportan cargas eléctricas positivas hacia el exterior, generando de esta manera electropositividad hacia la membrana y electronegatividad en el interior de la membrana debido a los aniones negativos que permanecen detrás y que no difunden hacia fuera con el potasio. En un plazo de aproximadamente 1 ms la diferencia de potencial entre el interior y el exterior, denominada *potencial de difusión*, se hace lo suficientemente grande como para bloquear la difusión adicional neta de potasio hacia el exterior; a pesar del elevado gradiente de concentración iónica de potasio. En la fibra nerviosa normal del mamífero *la diferencia de potencial es de aproximadamente 94 mV, con negatividad en el interior de la membrana de la fibra*.

La **figura 5-1B** muestra el mismo fenómeno que la **figura 5-1A**, pero esta vez con una concentración elevada de iones sodio *fuera* de la membrana y una concentración baja de iones sodio *dentro*. Estos iones también tienen carga positiva. Esta

vez la membrana es muy permeable a los iones sodio, aunque es impermeable a todos los demás iones. La difusión de los iones sodio de carga positiva hacia el interior crea un potencial de membrana de polaridad opuesta al de la **figura 5-1A**, con negatividad en el exterior y positividad en el interior. Una vez más el potencial de membrana se hace lo suficientemente elevado en un plazo de milisegundos como para bloquear la ulterior difusión neta de iones sodio hacia el interior; sin embargo, esta vez, en la fibra nerviosa del mamífero, *el potencial es de aproximadamente 61 mV positivos en el interior de la fibra*.

Así, en las dos partes de la **figura 5-1** vemos que una diferencia de concentración de iones a través de una membrana puede, en condiciones adecuadas, crear un potencial de membrana. Más adelante en este capítulo mostramos que muchos de los rápidos cambios de los potenciales de membrana que se observan durante la transmisión de los impulsos nerviosos y musculares se deben a estos potenciales de difusión rápidamente cambiantes.

La ecuación de Nernst describe la relación del potencial de difusión con la diferencia de concentración de iones a través de una membrana. El potencial de difusión a través de una membrana que se opone exactamente a la difusión neta de un ion particular a través de la membrana se denomina *potencial de Nernst* para ese ion, un término que se introdujo en el capítulo 4. La magnitud del potencial de Nernst viene determinada por el *cociente* de las concentraciones de ese ion específico en los dos lados de la membrana. Cuanto mayor es este cociente, mayor es la tendencia del ion a difundir en una dirección y, por tanto, mayor será el potencial de Nernst necesario para impedir la difusión neta adicional. Se puede utilizar la siguiente ecuación, denominada *ecuación de Nernst*, para calcular el potencial de Nernst para cualquier ion univalente a la temperatura corporal normal (37 °C):

$$\text{FEM (milivoltios)} = \pm \frac{61}{z} \times \log \frac{\text{concentración interior}}{\text{concentración exterior}}$$

donde FEM es la fuerza electromotriz y z es la carga eléctrica del ion (p. ej., +1 para K⁺).

Cuando se utiliza esta fórmula habitualmente se asume que el potencial del líquido extracelular que está fuera de la membrana se mantiene a un nivel de potencial cero, y que el potencial de Nernst es el potencial que está en el interior de la membrana. Además, el signo del potencial es positivo (+) si el ion que difunde desde el interior hacia el exterior es un

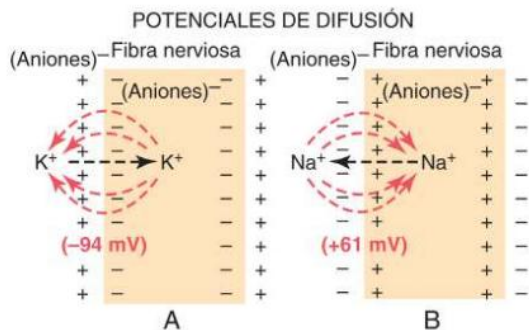


Figura 5-1. A. Establecimiento de un potencial de difusión a través de la membrana de una fibra nerviosa, producido por la difusión de iones potasio desde el interior de la célula hacia el exterior a través de una membrana que es permeable selectivamente solo al potasio. B. Establecimiento de un potencial de difusión cuando la membrana de la fibra nerviosa solo es permeable a los iones sodio. Obsérvese que el potencial de la membrana interna es negativo cuando difunden los iones potasio y positivo cuando difunden los iones sodio debido a los gradientes de concentración opuestos de estos dos iones.

ion negativo, y es negativo (–) si el ion es positivo. Así, cuando la concentración de iones potasio positivos en el interior es 10 veces mayor que la del exterior, el logaritmo de 10 es 1, de modo que se calcula que el potencial de Nernst es de –61 mV en el interior de la membrana.

La ecuación de Goldman se utiliza para calcular el potencial de difusión cuando la membrana es permeable a varios iones diferentes. Cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión que se genera depende de tres factores: 1) la polaridad de la carga eléctrica de cada uno de los iones; 2) la permeabilidad de la membrana (P) a cada uno de los iones, y 3) la concentración (C) de los respectivos iones en el interior (i) y en el exterior (e) de la membrana. Así, la fórmula siguiente, que se denomina *ecuación de Goldman* o *ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz*, da el potencial de membrana calculado en el interior de la membrana cuando participan dos iones positivos univalentes, sodio (Na⁺) y potasio (K⁺), y un ion negativo univalente, cloruro (Cl[–]):

$$\text{FEM (milivoltios)} = -61 \times \log \frac{C_{\text{Na}^+} P_{\text{Na}^+} + C_{\text{K}^+} P_{\text{K}^+} + C_{\text{Cl}^-} P_{\text{Cl}^-}}{C_{\text{Na}^+} P_{\text{Na}^+} + C_{\text{K}^+} P_{\text{K}^+} + C_{\text{Cl}^-} P_{\text{Cl}^-}}$$

A partir de la ecuación de Goldman se hacen evidentes varios puntos clave. En primer lugar, los iones sodio, potasio y cloruro son los iones más importantes que participan en la generación de los potenciales de membrana en las fibras nerviosas y musculares, así como en las células neuronales. El gradiente de concentración de cada uno de estos iones a través de la membrana ayuda a determinar el voltaje del potencial de membrana.

Segundo, el grado de importancia de cada uno de los iones en la determinación del voltaje es proporcional a la permeabilidad de la membrana para ese ion particular. Si la membrana tiene una permeabilidad cero para los iones sodio y cloruro, el potencial de membrana está dominado únicamente por el gradiente de concentración de los iones potasio y el potencial resultante será igual al potencial de Nernst para el potasio. Lo mismo se puede aplicar a los otros dos iones si

Tabla 5-1 Potencial de membrana en reposo en diferentes tipos de células

Tipo de célula	Potencial en reposo (mV)
Neuronas	–60 a –70
Músculo esquelético	–85 a –95
Músculo liso	–50 a –60
Músculo cardíaco	–80 a –90
Célula ciliada (cóclea)	–15 a –40
Astrocito	–80 a –90
Eritrocito	–8 a –12
Fotorreceptor	–40 (oscuridad) a –70 (luz)

la membrana se hiciera permeable selectivamente para uno u otro de manera aislada.

Tercero, un gradiente positivo de concentración iónica desde el interior de la membrana hacia el exterior produce electronegatividad en el interior de la membrana. La razón de este fenómeno es que el exceso de iones positivos difunde hacia el exterior cuando su concentración es mayor en el interior que en el exterior de la membrana. Esta difusión desplaza cargas positivas hacia el exterior, aunque deja los aniones negativos no difusibles en el interior, creando de esta manera electronegatividad en el interior. Se produce el efecto contrario cuando hay un gradiente de un ion negativo. Por ejemplo, un gradiente del ion de cloruro desde el exterior hacia el interior produce negatividad en el interior de la célula porque el exceso de iones cloruro de carga negativa difunde hacia el interior, a la vez que dejan los iones positivos no difusibles en el exterior.

Cuarto, como se explica más adelante, la permeabilidad de los canales de sodio y de potasio experimenta cambios rápidos durante la transmisión de un impulso nervioso, mientras que la permeabilidad de los canales de cloruro no se modifica mucho durante este proceso. Por tanto, los cambios rápidos de la permeabilidad al sodio y el potasio son los principales responsables de la transmisión de las señales en las neuronas, que es el tema de la mayor parte del resto de este capítulo.

Potencial de membrana en reposo de diferentes tipos de células.

En algunas células, como las de marcapasos del corazón expuestas en el capítulo 10, el potencial de membrana cambia continuamente, de modo que las células nunca están «en reposo». En otras muchas, incluso en células excitables, existe un período quiescente en el cual puede medirse un potencial de membrana en reposo. La **tabla 5-1** muestra los potenciales de membrana en reposo aproximados de algunos tipos de células. Obviamente, el potencial de membrana es muy dinámico en las células excitables, como, por ejemplo, las neuronas, en las que existen potenciales de acción. No obstante, incluso en células no excitables, el potencial de membrana (voltaje) también cambia en respuesta a diversos estímulos, que alteran las actividades de los distintos transportadores de iones, los canales iónicos y la permeabilidad de membrana de los iones sodio, potasio, calcio y cloruro. Por lo tanto, el potencial de membrana en reposo en algunas células es apenas un breve estado transitorio.

Fuerza motriz electroquímica (o fuerza electroquímica impulsora). Cuando existen varios iones que contribuyen al

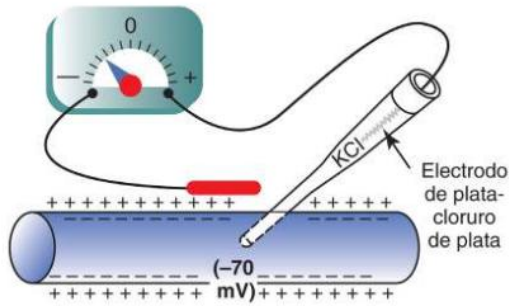


Figura 5-2. Medición del potencial de membrana de una fibra nerviosa utilizando un microelectrodo.

potencial de membrana, el potencial de equilibrio de los iones contribuyentes diferirá del potencial de membrana, y existirá una *fuerza motriz electroquímica* (V_{me}) para cada ion que tiende a provocar un movimiento neto de iones a través de la membrana. Esta fuerza impulsora es igual a la diferencia entre el potencial de membrana (V_m) y el potencial de equilibrio del ion (V_{eq}). Así pues, $V_{me} = V_m - V_{eq}$.

El signo aritmético de V_{me} (positivo o negativo) y la valencia del ion (catión o anión) pueden utilizarse para predecir la dirección del flujo de iones a través de la membrana, hacia el interior o el exterior de la célula. Para cationes como Na^+ y K^+ , un V_{me} positivo predice un movimiento de los iones hacia el exterior de la célula, a favor de su gradiente electroquímico, mientras que un V_{me} negativo predice un movimiento iónico hacia el interior celular. Para los aniones, como Cl^- , un V_{me} positivo predice un movimiento de los iones hacia el interior celular, y un V_{me} negativo señala un movimiento iónico hacia el exterior de la célula. Cuando $V_m = V_{eq}$, no existe movimiento neto de los iones hacia el interior o el exterior. Además, la dirección del flujo iónico a través de la membrana se invierte cuando V_m se convierte en mayor o menor que V_{eq} ; por ello, el potencial de equilibrio (V_{eq}) recibe también el nombre de *potencial de reversión*.

Medición del potencial de membrana

El método para medir el potencial de membrana es simple en teoría, aunque con frecuencia es difícil en la práctica debido al pequeño tamaño de la mayor parte de las fibras. La **figura 5-2** muestra una pequeña micropipeta llena de una solución de electrolitos. La micropipeta se inserta en la membrana celular hasta el interior de la fibra. Después se coloca otro electrodo, denominado *electrodo indiferente*, en el líquido extracelular, y se mide la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la fibra utilizando un voltímetro adecuado. Este voltímetro es un aparato electrónico muy sofisticado que puede medir voltajes pequeños a pesar de la resistencia muy elevada al flujo eléctrico a través de la punta de la micropipeta, que tiene un diámetro luminal habitualmente menor de $1 \mu m$ y una resistencia mayor de 1 millón de ohmios. Para registrar los *cambios* rápidos del potencial de membrana durante la transmisión de los impulsos nerviosos el microelectrodo se conecta a un osciloscopio, como se explicará más adelante en este mismo capítulo.

La parte inferior de la **figura 5-3** muestra el potencial eléctrico que se mide en cada punto de la membrana de la fibra nerviosa o cerca de esta, comenzando en el lado izquierdo de la figura y desplazándose hacia la derecha.

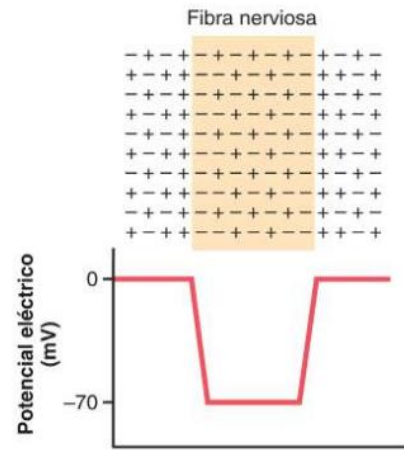


Figura 5-3. Distribución de los iones carga positiva y negativa en el líquido extracelular que rodea a una fibra nerviosa y en el líquido del interior de la fibra. Obsérvese la alineación de las cargas negativas a lo largo de la superficie interna de la membrana y de las cargas positivas a lo largo de la superficie externa. La *parte inferior* muestra los cambios súbitos de potencial de membrana que se producen en las membranas de los dos lados de la fibra.

Siempre que el electrodo esté fuera de la membrana neuronal el potencial que se registra es cero, que es el potencial del líquido extracelular. Después, a medida que el electrodo de registro atraviesa la zona de cambio de voltaje en la membrana celular (denominada *capa de dipolo eléctrico*) el potencial disminuye bruscamente hasta -70 mV. Al moverse a través del interior de la fibra el potencial permanece en un nivel estable de -70 mV, aunque vuelve a cero en el momento en el que atraviesa la membrana en el lado opuesto de la fibra.

Para generar un potencial negativo en el interior de la membrana solo se debe transportar hacia fuera un número suficiente de iones positivos para generar la capa de dipolo eléctrico en la propia membrana. Los demás iones del interior de la fibra nerviosa pueden ser positivos o negativos, como se muestra en la parte superior de la **figura 5-3**. Por tanto, la transferencia de un número increíblemente pequeño de iones a través de la membrana puede establecer el «potencial en reposo» normal de -70 mV en el interior de la fibra nerviosa, lo que significa que solo se debe transferir entre $1/3.000.000$ y $1/100.000.000$ del número total de cargas positivas del interior de la fibra. Además, un número igual de pequeño de iones positivos que se mueven desde el exterior hacia el interior de la fibra puede invertir el potencial desde -70 mV hasta tanto como $+35$ mV en tan solo $1/10.000$ de segundo. El desplazamiento rápido de los iones de esta manera origina las señales nerviosas que se analizan en apartados posteriores de este capítulo.

POTENCIAL DE MEMBRANA EN REPOSO DE LAS NEURONAS

El potencial de membrana en reposo de las fibras nerviosas grandes cuando no transmiten señales nerviosas es de aproximadamente -70 mV. Es decir, el potencial *en el interior de la fibra* es 70 mV más negativo que el potencial del líquido extracelular que está en el exterior de la fibra. En los siguientes párrafos se explican las propiedades de transporte

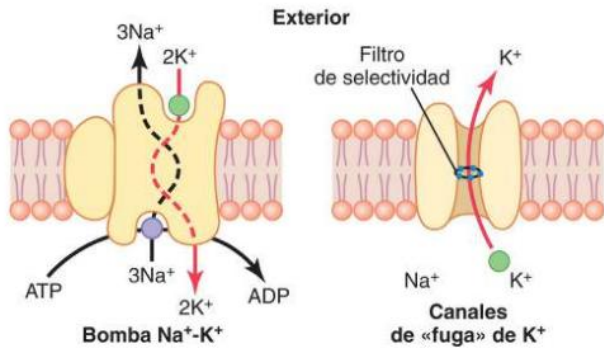


Figura 5-4. Características funcionales de la bomba Na⁺-K⁺ y de los canales de «fuga» de K⁺. En los canales de fuga de K⁺ también se pierden algunos iones Na⁺ en la célula, pero estos canales son mucho más permeables al K⁺. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

de la membrana en reposo de los nervios para el sodio y el potasio, así como los factores que determinan el nivel de este potencial en reposo.

Transporte activo de los iones sodio y potasio a través de la membrana: la bomba sodio-potasio (Na⁺-K⁺). Como se señaló en el capítulo 4, todas las membranas celulares del cuerpo tienen una potente bomba Na⁺-K⁺ que transporta continuamente iones sodio hacia el exterior de la célula e iones potasio hacia el interior, como se señala en el lado izquierdo de la **figura 5-4**. Debe observarse que se trata de una *bomba eléctrica* porque se bombean tres iones Na⁺ por cada dos iones K⁺ hacia el interior, dejando un déficit neto de iones positivos en el interior; esto genera un potencial negativo en el interior de la membrana celular.

La bomba Na⁺-K⁺ también genera grandes gradientes de concentración para el sodio y el potasio a través de la membrana nerviosa en reposo. Estos gradientes son los siguientes:

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ (\text{exterior}) &: 142 \text{ mEq/l} \\ \text{Na}^+ (\text{interior}) &: 14 \text{ mEq/l} \\ \text{K}^+ (\text{exterior}) &: 4 \text{ mEq/l} \\ \text{K}^+ (\text{interior}) &: 140 \text{ mEq/l} \end{aligned}$$

Los cocientes de estos dos iones respectivos desde el interior al exterior son los siguientes:

$$\begin{aligned} \frac{\text{Na}^+_{\text{interior}}}{\text{Na}^+_{\text{exterior}}} &= 0,1 \\ \frac{\text{K}^+_{\text{interior}}}{\text{K}^+_{\text{exterior}}} &= 35 \end{aligned}$$

Fuga de potasio a través de la membrana celular nerviosa. El lado derecho de la **figura 5-4** muestra un canal proteico, a veces denominado *canal de potasio de dominios de poro en tándem*, o *canal de «fuga» de potasio* (K⁺), en la membrana nerviosa a través de la que pueden escapar iones potasio incluso en una célula en reposo. La estructura básica de los canales de potasio se describió en el capítulo 4 (v. **fig. 4-4**). Estos canales de fuga de K⁺ también pueden dejar que se pierdan algunos iones sodio, pero los canales

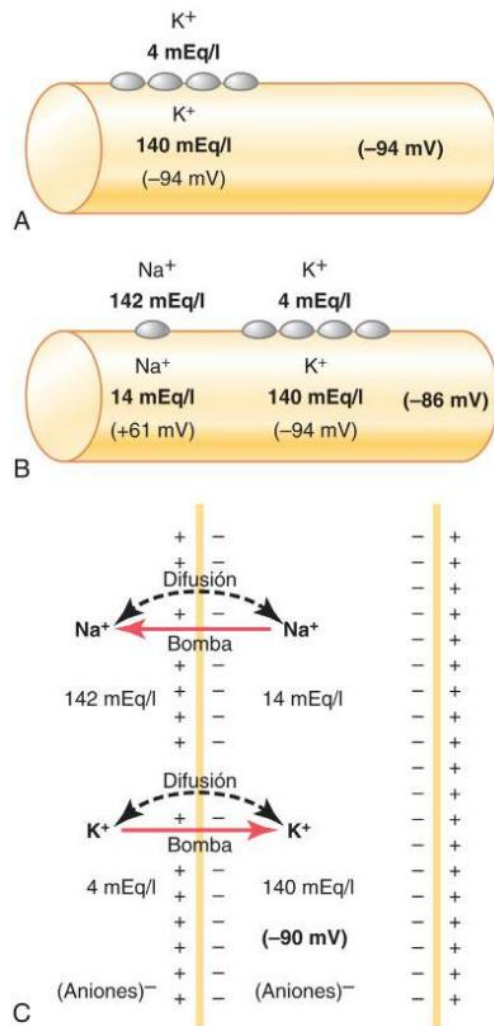


Figura 5-5. Establecimiento de potenciales de membrana en reposo en tres condiciones. **A.** Cuando el potencial de membrana está producido totalmente solo por la difusión de potasio. **B.** Cuando el potencial de membrana está producido por la difusión de los iones sodio y potasio. **C.** Cuando el potencial de membrana está producido por la difusión de los iones sodio y potasio más el bombeo de estos dos iones por la bomba Na⁺-K⁺.

son mucho más permeables al potasio que al sodio, en general aproximadamente 100 veces más permeables. Como se analiza más adelante, esta diferencia de permeabilidad es un factor clave para determinar el nivel del potencial de membrana en reposo normal.

Origen del potencial de membrana en reposo normal

La **figura 5-5** muestra los factores importantes que establecen el potencial de membrana en reposo normal. Son los que se indican a continuación.

Contribución del potencial de difusión de potasio. En la **figura 5-5A** partimos del supuesto de que el único movimiento de iones a través de la membrana es la difusión de iones potasio, como muestran los canales abiertos entre el símbolo del potasio (K⁺) en el interior y el exterior de la

membrana. Debido al elevado cociente de los iones potasio entre el interior y el exterior, 35:1, el potencial de Nernst que corresponde a este cociente es de -94 mV porque el logaritmo de 35 es 1,54, y 1,54 multiplicado por -61 mV es -94 mV. Por tanto, si los iones potasio fueran el único factor que genera el potencial en reposo, el potencial en reposo *en el interior de la fibra* sería igual a -94 mV, como se muestra en la figura.

Contribución de la difusión de sodio a través de la membrana nerviosa. La **figura 5-5B** muestra la adición de la ligera permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones sodio, producida por la minúscula difusión de estos a través de los canales de fuga de K^+Na^+ . El cociente de los iones sodio desde el interior hasta el exterior de la membrana es de 0,1, lo que da un potencial de Nernst calculado para el interior de la membrana de $+61$ mV. Además, en la **figura 5-5B** se muestra que el potencial de Nernst para la difusión de potasio es de -94 mV. ¿Cómo interaccionan entre sí y cuál será el potencial resultante? Esta pregunta se puede responder utilizando la ecuación de Goldman que se ha descrito previamente. Intuitivamente se puede ver que, si la membrana es muy permeable al potasio pero solo ligeramente permeable al sodio, la difusión del potasio contribuya mucho más al potencial de membrana que la difusión del sodio. En la fibra nerviosa normal la permeabilidad de la membrana al potasio es aproximadamente 100 veces mayor que la permeabilidad al sodio. Utilizando este valor en la ecuación de Goldman, y considerando solo el sodio y el potasio, se obtiene un potencial en el interior de la membrana de -86 mV, que es próximo al potencial del potasio que se muestra en la figura.

Contribución de la bomba Na^+K^+ . En la **figura 5-5C** se muestra que la bomba Na^+K^+ proporciona una contribución adicional al potencial en reposo. Esta figura muestra que se produce un bombeo continuo de tres iones sodio hacia el exterior por cada dos iones potasio que se bombean hacia el interior de la membrana. El bombeo de más iones sodio hacia el exterior que el de iones potasio hacia el interior da lugar a una pérdida continua de cargas positivas desde el interior de la membrana para generar un grado adicional de negatividad (aproximadamente -4 mV más) en el interior además del que se puede explicar por la difusión de manera aislada.

Por tanto, como se muestra en la **figura 5-5C**, el potencial de membrana neto cuando actúan todos estos mecanismos a la vez es de aproximadamente -90 mV. Sin embargo, en el cálculo del potencial de membrana deben considerarse también otros iones, como el cloruro.

En resumen, los potenciales de difusión aislados que produce la difusión del sodio y del potasio darían un potencial de membrana de aproximadamente -86 mV, casi todo determinado por la difusión de potasio. Además, se generan -4 mV adicionales al potencial de membrana por la acción continua de la bomba Na^+K^+ electrógena, y existe una contribución de los iones cloruro. Como se indicó anteriormente, el potencial de membrana en reposo varía en las distintas células desde apenas -10 mV en los eritrocitos hasta -90 mV en las células del músculo esquelético.

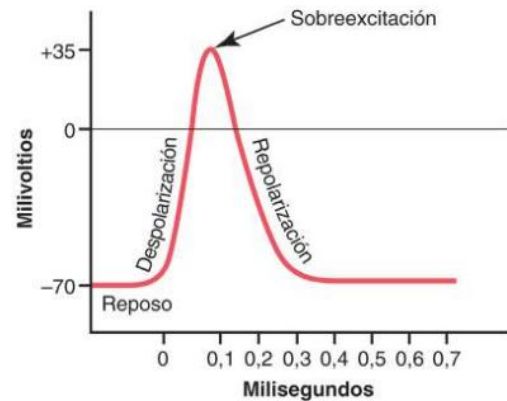
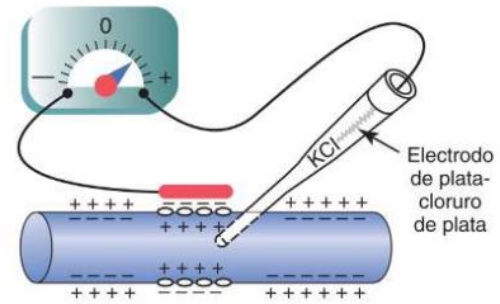


Figura 5-6. Potencial de acción típico registrado por el método que se muestra en la imagen superior.

POTENCIAL DE ACCIÓN DE LAS NEURONAS

Las señales nerviosas se transmiten mediante *potenciales de acción* que son cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Cada potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial de membrana negativo en reposo normal hasta un potencial positivo y termina con un cambio casi igual de rápido de nuevo hacia el potencial negativo. Para conducir una señal nerviosa el potencial de acción se desplaza a lo largo de la fibra nerviosa hasta que llega a su extremo.

La parte superior de la **figura 5-6** muestra los cambios que se producen en la membrana durante el potencial de acción, con la transferencia de las cargas positivas hacia el interior de la fibra en el momento de su inicio y el regreso de las cargas positivas al exterior al final. La parte inferior muestra gráficamente los cambios sucesivos del potencial de membrana durante unas pocas diezmilésimas de segundo, ilustrando el inicio explosivo del potencial de acción y la recuperación, que es casi igual de rápida.

Las sucesivas fases del potencial de acción son las siguientes.

Fase de reposo. La fase de reposo es el potencial de membrana en reposo antes del comienzo del potencial de acción. Se dice que la membrana está «polarizada» durante esta fase debido al potencial de membrana negativo de -70 mV que está presente.

Fase de despolarización. En este momento la membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones sodio, lo que permite una rápida difusión de iones sodio con carga positiva difunda hacia el interior del axón. El estado polarizado normal de -70 mV se neutraliza inmediatamente por la entrada de iones sodio cargados positivamente, y el potencial aumenta rápidamente en dirección positiva, un proceso denominado *despolarización*. En las fibras nerviosas grandes el gran exceso de iones sodio positivos que se mueven hacia el interior hace que el potencial de membrana realmente sobrepase más allá del nivel cero y que se haga algo positivo. En algunas fibras más pequeñas, así como en muchas neuronas del sistema nervioso central, el potencial simplemente se acerca al nivel cero y no hay sobreexcitación hacia el estado positivo.

Fase de repolarización. En un plazo de algunas diezmilésimas de segundo después de que la membrana se haya hecho muy permeable a los iones sodio, los canales de sodio comienzan a cerrarse y los canales de potasio se abren más de lo normal. De esta manera, la rápida difusión de los iones potasio hacia el exterior restablece el potencial de membrana en reposo negativo normal, que se denomina *repolarización* de la membrana.

Para explicar más en detalle los factores que producen tanto la despolarización como la repolarización se describirán las características especiales de otros dos tipos de canales transportadores que atraviesan la membrana nerviosa: los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje.

CANALES DE SODIO Y POTASIO ACTIVADOS POR EL VOLTAJE

El factor necesario en la producción tanto de la despolarización como de la repolarización de la membrana nerviosa durante el potencial de acción es el *canal de sodio activado por el voltaje*. Un *canal de potasio activado por el voltaje* también tiene una función importante en el aumento de la rapidez de la repolarización de la membrana. *Estos dos canales activados por el voltaje tienen una función adicional a la de la bomba Na^+-K^+ y de los canales de fuga de K^+ .*

Activación e inactivación del canal de sodio activado por el voltaje

La parte superior de la **figura 5-7** muestra el canal de sodio activado por el voltaje en tres estados distintos. Este canal tiene dos *compuertas*, una cerca del exterior del canal, denominada *compuerta de activación*, y otra cerca del interior, denominada *compuerta de inactivación*. La parte superior izquierda de la figura representa el estado de estas dos compuertas en la membrana en reposo normal, cuando el potencial de membrana es de -70 mV. En este estado la compuerta de activación está cerrada, lo que impide la entrada de iones sodio hacia el interior de la fibra a través de estos canales de sodio.

Activación del canal de sodio. Cuando el potencial de membrana se hace menos negativo que durante el estado de reposo, aumentando desde -70 mV hacia cero, finalmente alcanza un voltaje (habitualmente en torno a -55 mV) que

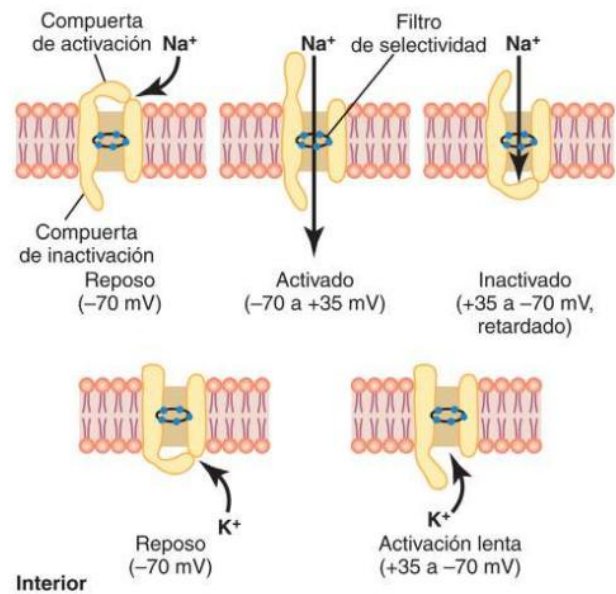


Figura 5-7. Características de los canales de sodio (*arriba*) y potasio (*abajo*) activados por el voltaje; se muestra la activación e inactivación sucesivas de los canales de sodio y la activación tardía de los canales de potasio cuando el potencial de membrana cambia desde el valor negativo en reposo normal a un valor positivo.

produce un cambio conformacional súbito en la activación de la compuerta, que bascula totalmente hasta la posición de abierta. Durante este *estado activado*, los iones sodio pueden atravesar el canal, aumentando la permeabilidad de la membrana al sodio hasta 500 a 5.000 veces.

Inactivación del canal de sodio. La parte superior derecha de la **figura 5-7** muestra un tercer estado del canal de sodio. El mismo aumento de voltaje que abre la compuerta de activación también cierra la compuerta de inactivación. Sin embargo, la compuerta de inactivación se cierra algunas diezmilésimas de segundo después de que se abra la compuerta de activación. Es decir, el cambio conformacional que hace bascular la compuerta de inactivación hacia el estado cerrado es un proceso algo más lento que el cambio conformacional que abre la compuerta de activación. Por tanto, después de que el canal de sodio haya permanecido abierto durante algunas diezmilésimas de segundo, se cierra la compuerta de inactivación y los iones sodio ya no pueden pasar hacia el interior de la membrana. En este punto el potencial de membrana comienza a recuperarse de nuevo hacia el estado de membrana en reposo, lo que es el proceso de repolarización.

Otra característica importante de la inactivación del canal de sodio es que la compuerta de inactivación no se abre de nuevo hasta que el potencial de membrana se normaliza o casi a valores de reposo. Por tanto, en general el canal de sodio no se puede abrir de nuevo sin que antes se repolarice la fibra nerviosa.

Canal de potasio activado por el voltaje y su activación

La parte inferior de la **figura 5-7** muestra el canal de potasio activado por el voltaje en dos estados: durante el estado de reposo (izquierda) y hacia el final del potencial de acción

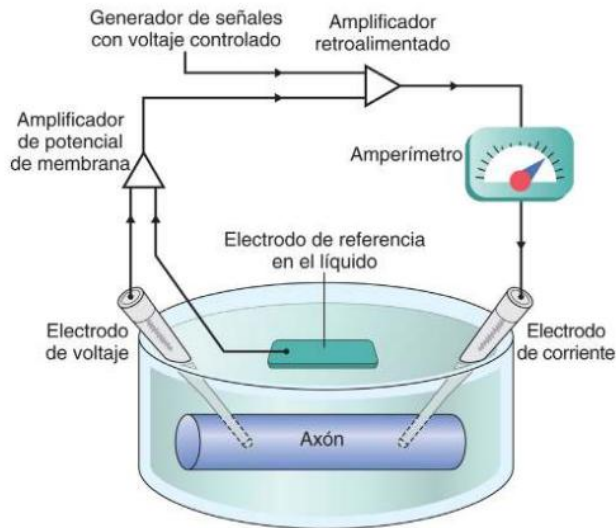


Figura 5-8. Método de la pinza de voltaje para estudiar el flujo de iones a través de canales específicos.

(derecha). Durante el estado de reposo la compuerta del canal de potasio está cerrada, lo que impide que los iones potasio pasen a través de este canal hacia el exterior. Cuando el potencial de membrana aumenta desde -70 mV hacia cero, este voltaje produce una apertura conformacional de la compuerta y permite el aumento de la difusión de potasio hacia fuera a través del canal. Sin embargo, debido a la ligera demora de la apertura de los canales de potasio, en su mayor parte, se abren al mismo tiempo que están comenzando a cerrarse los canales de sodio debido a su inactivación. Por tanto, la disminución de la entrada de sodio hacia la célula y el aumento simultáneo de la salida de potasio desde la célula se combinan para acelerar el proceso de repolarización, lo que da lugar a la recuperación completa del potencial de membrana en reposo en otras pocas diezmilésimas de segundo.

Método de la pinza de voltaje para medir el efecto del voltaje sobre la apertura y el cierre de los canales activados por el voltaje. La investigación original que llevó al conocimiento cuantitativo de los canales de sodio y de potasio fue tan ingeniosa que les valió el premio Nobel a los científicos responsables, Hodgkin y Huxley, en 1963. La esencia de estos estudios se muestra en las figuras 5-8 y 5-9.

La figura 5-8 muestra el método de la pinza de voltaje, que se utiliza para medir el flujo de iones a través de los diferentes canales. Cuando se utiliza este aparato se insertan dos electrodos en la fibra nerviosa. Uno de estos electrodos sirve para medir el voltaje del potencial de membrana y el otro para conducir corriente eléctrica hacia el interior o el exterior de la fibra nerviosa.

Este aparato se utiliza de la siguiente forma: el investigador decide qué voltaje se establecerá en el interior de la fibra nerviosa. Después se ajusta la porción electrónica del aparato al voltaje deseado y se inyecta automáticamente electricidad positiva o negativa a través del electrodo de corriente a la velocidad necesaria para mantener el voltaje, que se mide con el electrodo de voltaje, al nivel que ha establecido el operador. Cuando se aumenta súbitamente este potencial de membrana con esta pinza de voltaje desde -70 mV a cero se abren los canales de sodio y potasio activados por el voltaje, y los iones sodio y potasio

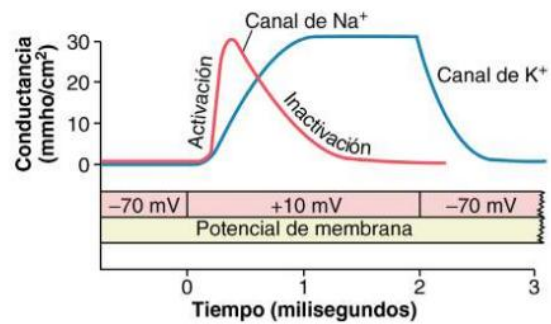


Figura 5-9. Cambios típicos de la conductancia de los canales de los iones sodio y potasio cuando el potencial de membrana aumenta súbitamente desde el valor en reposo normal de -70 mV hasta un valor positivo de $+10$ mV durante 2 ms. Esta figura muestra que los canales de sodio se abren (activan) y después se cierran (inactivan) antes del final de los 2 ms, mientras que los canales de potasio solo se abren (activan), y la velocidad de apertura es mucho más lenta que la de los canales de sodio.

comienzan a pasar a través de los canales. Para contrarrestar el efecto de estos movimientos iónicos sobre el ajuste deseado del voltaje intracelular se inyecta automáticamente corriente eléctrica a través del electrodo de corriente de la pinza de voltaje para mantener el voltaje intracelular al nivel cero estable necesario. Para conseguir este nivel la corriente que se inyecta debe ser igual al flujo neto de corriente que pasa a través de los canales de la membrana, aunque de polaridad inversa. Para medir cuánto flujo de corriente está produciéndose en cada instante el electrodo de corriente se conecta a un amperímetro que registra el flujo de corriente, como se muestra en la figura 5-8.

Finalmente, el investigador ajusta las concentraciones de los iones a niveles distintos a los normales tanto en el interior como en el exterior de la fibra nerviosa y repite el estudio. Este experimento se puede hacer con facilidad cuando se utilizan fibras nerviosas grandes que se han extraído de algunos invertebrados, especialmente el axón gigante de calamar, que en algunos casos tiene hasta 1 mm de diámetro. Cuando el sodio es el único ion difusible que hay en las soluciones del interior y del exterior del axón de calamar, la pinza de voltaje mide el flujo de corriente solo a través de los canales de sodio. Cuando el potasio es el único ion difusible, solo se mide el flujo de corriente a través de los canales de potasio.

Otro método para estudiar el flujo de iones a través de un tipo individual de canal es bloquear un tipo de canal cada vez. Por ejemplo, los canales de sodio se pueden bloquear por una toxina denominada tetrodotoxina cuando se aplica al exterior de la membrana celular en la que están localizadas las compuertas de activación del sodio. Por el contrario, el ion tetraetilamonio bloquea los canales de potasio cuando se aplica al interior de la fibra nerviosa.

La figura 5-9 muestra los cambios típicos de la conductancia de los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje cuando se aumenta súbitamente el potencial de membrana mediante la utilización de la pinza de voltaje desde -70 mV hasta $+10$ mV y luego, 2 ms después, de nuevo hasta -70 mV. Obsérvese la apertura súbita de los canales de sodio (la fase de activación) en un plazo de una pequeña fracción de milisegundo después de aumentar el potencial de membrana hasta el valor positivo. Sin embargo, durante el siguiente milisegundo aproximadamente, los canales de sodio se cierran automáticamente (fase de inactivación).

Obsérvese la apertura (activación) de los canales de potasio, que se abren con menor rapidez y alcanzan su estado totalmente

abierto solo después de que se hayan cerrado casi completamente los canales de sodio. Además, una vez que los canales de potasio están abiertos, permanecen abiertos durante toda la duración del potencial de membrana positivo y no vuelven a cerrarse hasta que el potencial de membrana ha disminuido de nuevo hasta un valor negativo.

RESUMEN DE LOS FENÓMENOS QUE CAUSAN EL POTENCIAL DE ACCIÓN

La **figura 5-10** resume los fenómenos secuenciales que se producen durante el potencial de acción y poco después de este. La parte inferior de la figura muestra los cambios de la conductancia de la membrana a los iones sodio y potasio. Durante el estado de reposo, antes de que comience el potencial de acción, la conductancia a los iones potasio es 50 a 100 veces mayor que la conductancia a los iones sodio. Esta disparidad se debe a una fuga mucho mayor de iones potasio que sodio a través de los canales de fuga. Sin embargo, al inicio del potencial de acción se activan casi instantáneamente los canales de sodio y dan lugar a un aumento de la conductancia al sodio de 5.000 veces. Después el proceso de inactivación cierra los canales de sodio en otra fracción de milisegundo. El inicio del potencial de acción también inicia la activación por el voltaje de los canales de potasio, haciendo que empiecen a abrirse más lentamente una fracción de milisegundo después de que se abran los canales de sodio. Al final del potencial de acción, el retorno del potencial de membrana al estado negativo hace que

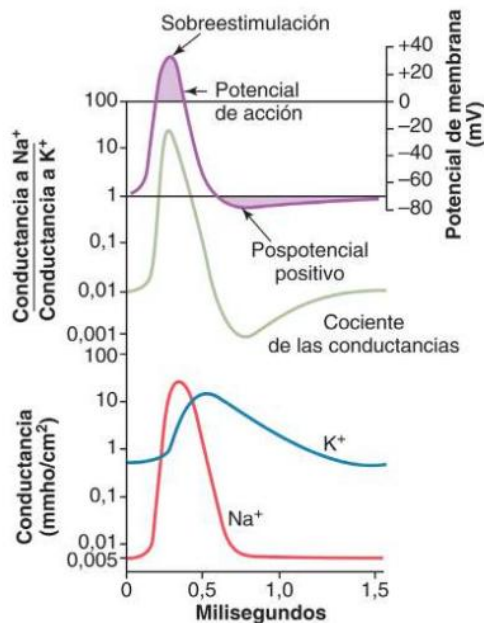


Figura 5-10. Cambios de la conductancia al sodio y al potasio durante el transcurso del potencial de acción. La conductancia al sodio aumenta varios miles de veces durante las primeras fases del potencial de acción, mientras que la conductancia al potasio aumenta solo aproximadamente 30 veces durante las últimas fases del potencial de acción y durante un breve período posteriormente. (Estas curvas se han construido a partir de la teoría que se presentó en artículos de Hodgkin y Huxley, aunque extrapolada del axón de calamar para aplicarla a los potenciales de membrana de las fibras nerviosas grandes de mamíferos.)

se cierren de nuevo los canales de potasio hasta su estado original, pero una vez más solo después de una demora de 1 ms o más.

La porción media de la **figura 5-10** muestra el cociente de la conductancia al sodio con respecto a la conductancia al potasio en todo momento durante el potencial de acción, y por encima de esta representación está el propio potencial de acción. Durante la primera porción del potencial de acción el cociente de la conductancia al sodio respecto a la del potasio aumenta más de 1.000 veces. Por tanto, fluyen muchos más iones sodio hacia el interior de la fibra que iones potasio salen hacia el exterior. Esto es lo que hace que el potencial de membrana se haga positivo al inicio del potencial de acción. Después empiezan a cerrarse los canales de sodio y a abrirse los canales de potasio, de modo que el cociente de conductancias se desplaza más a favor de la elevada conductancia al potasio con una baja conductancia al sodio. Este desplazamiento permite una pérdida muy rápida de iones potasio hacia el exterior, con un flujo prácticamente nulo de iones sodio hacia el interior. En consecuencia, el potencial de acción vuelve rápidamente a su nivel basal.

Funciones de otros iones durante el potencial de acción

Hasta ahora hemos considerado solo la función de los iones sodio y potasio en la generación del potencial de acción. Se deben considerar al menos otros dos tipos de iones: los aniones negativos y los iones calcio.

Iones con carga negativa (aniones) no difusibles en el interior del axón nervioso. En el interior del axón hay muchos iones de carga negativa que no pueden atravesar los canales de la membrana. Incluyen los aniones de las moléculas proteicas y de muchos compuestos de fosfato orgánicos y compuestos de sulfato, entre otros. Como estos iones no pueden salir del interior del axón, cualquier déficit de iones positivos en el interior de la membrana deja un exceso de estos aniones negativos no difusibles. Por tanto, estos iones negativos no difusibles son responsables de la carga negativa en el interior de la fibra cuando hay un déficit neto de iones potasio de carga positiva y de otros iones positivos.

Iones calcio. Las membranas de casi todas las células del cuerpo tienen una bomba de calcio similar a la bomba de sodio, y el calcio coopera con el sodio (o actúa en su lugar) en algunas células para producir la mayor parte del potencial de acción. Al igual que la bomba de sodio, la bomba de potasio transporta iones calcio desde el interior hacia el exterior de la membrana celular (o hacia el interior del retículo endoplásmico de la célula), creando un gradiente de ion calcio de aproximadamente 10.000 veces. Este proceso deja una concentración celular interna de iones calcio de aproximadamente 10^{-7} molar, en comparación con una concentración externa de aproximadamente 10^{-3} molar.

Además hay **canales de calcio activados por el voltaje**. Dado que la concentración de iones calcio es más de 10.000 veces mayor en el medio extracelular que en el intracelular, existe un enorme gradiente de difusión y fuerza motriz electroquímica para el flujo pasivo de iones calcio a las células. Estos canales son ligeramente permeables a los iones sodio y a los iones calcio; sin embargo, su permeabilidad al calcio es aproximadamente 1.000 veces mayor que al sodio en condiciones fisiológicas normales. Cuando el canal se abre como respuesta a un estímulo que

despolariza la membrana celular, los iones calcio fluyen al interior de la célula.

Una función importante de los canales de iones calcio activados por el voltaje consiste en su contribución a la fase de despolarización en el potencial de acción en algunas células. No obstante, la activación de los canales de calcio es relativamente lenta, y precisa hasta 10 a 20 veces más tiempo para su activación que los canales de sodio. Por este motivo, a menudo se denominan *canales lentos*, en contraposición a los canales de sodio, que se denominan *canales rápidos*. Por tanto, la apertura de los canales de calcio proporciona una despolarización más sostenida, mientras que los canales de sodio desempeñan un papel clave en la iniciación de los potenciales de acción.

Hay abundantes canales de calcio tanto en el músculo cardíaco como el músculo liso. De hecho, en algunos tipos de músculo liso apenas hay canales rápidos de sodio, de modo que los potenciales de acción están producidos casi totalmente por la activación de los canales lentos de calcio.

Aumento de la permeabilidad de los canales de sodio cuando hay déficit de iones calcio. La concentración de iones calcio en el líquido extracelular también tiene un efecto profundo sobre el nivel de voltaje al que se activan los canales de sodio. Cuando hay déficit de iones calcio, los canales de sodio se activan (abren) por un pequeño aumento del potencial de membrana desde su nivel normal, muy negativo. Por tanto, la fibra nerviosa se hace muy excitable, y a veces descarga de manera repetitiva sin provocación en lugar de permanecer en su estado de reposo. De hecho, es necesario que la concentración del ion calcio disminuya solo un 50% por debajo de su concentración normal para que se produzca la descarga espontánea en algunos nervios periféricos, produciendo con frecuencia «*tetania*» muscular. Esta tetania muscular a veces resulta mortal por la contracción tetánica de los músculos respiratorios.

El probable mecanismo mediante el cual los iones calcio afectan a los canales de sodio es el siguiente: estos iones parecen unirse a la superficie externa de la proteína del canal de sodio. Las cargas positivas de estos iones calcio, a su vez, alteran el estado eléctrico de la propia proteína del canal de sodio, lo que modifica el nivel de voltaje necesario para abrir la compuerta de sodio.

INICIO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

Hasta ahora hemos explicado la permeabilidad cambiante de la membrana al sodio y al potasio, así como la generación del potencial de acción, aunque no hemos explicado qué lo inicia.

Un ciclo de retroalimentación positiva abre los canales de sodio. Siempre que no haya alteraciones de la membrana de la fibra nerviosa, no se produce ningún potencial de acción en el nervio normal. Sin embargo, si algún episodio produce una elevación suficiente del potencial de membrana desde -70 mV hacia el nivel cero, el propio aumento del voltaje hace que empiecen a abrirse muchos canales de sodio activados por el voltaje. Esta situación permite la entrada rápida de iones sodio, lo que produce una elevación adicional del potencial de membrana y abre aún más canales de sodio activados por el voltaje y permite que se produzca una mayor entrada de iones sodio hacia el interior de la fibra. Este proceso es un círculo vicioso de retroalimentación positiva

que, una vez que la retroalimentación es lo suficientemente intensa, continúa hasta que se han activado (abierto) todos los canales de sodio activados por el voltaje. Posteriormente, en un plazo de otra fracción de milisegundo, el aumento del potencial de membrana produce cierre de los canales de sodio y apertura de los canales de potasio, y pronto finaliza el potencial de acción.

El inicio del potencial de acción tiene lugar solo después de alcanzar el potencial umbral. No se producirá un potencial de acción hasta que el aumento inicial del potencial de membrana sea lo suficientemente grande como para dar origen al ciclo de retroalimentación positiva que se ha descrito en el párrafo anterior. Esto se produce cuando el número de iones sodio que entran en la fibra supera al número de iones potasio que salen. Habitualmente es necesario un aumento súbito del potencial de membrana de 15 a 30 mV. Por tanto, un aumento súbito del potencial de membrana en una fibra nerviosa grande desde -70 mV hasta aproximadamente -55 mV suele dar lugar a la aparición explosiva de un potencial de acción. Se dice que este nivel de -55 mV es el *umbral* para la estimulación.

PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

En los párrafos anteriores hemos analizado el potencial de acción que se produce en un punto de la membrana. Sin embargo, un potencial de acción que se desencadena en cualquier punto de una membrana excitable habitualmente excita porciones adyacentes de la membrana, dando lugar a la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana. Este mecanismo se muestra en la [figura 5-11](#).

La [figura 5-11A](#) muestra una fibra nerviosa en reposo normal y la [figura 5-11B](#) muestra una fibra nerviosa que ha sido excitada en su porción media, que presenta de manera súbita un aumento de la permeabilidad al sodio. Las *flechas* muestran un circuito local de flujo de corriente desde las zonas despolarizadas de la membrana hacia las zonas adyacentes de la membrana en reposo. Es decir, las cargas eléctricas positivas son desplazadas por la difusión hacia dentro de iones sodio a través de la membrana despolarizada y posteriormente a lo largo de varios milímetros en ambos sentidos a lo largo del núcleo del axón. Estas cargas positivas aumentan el voltaje a lo largo de una distancia de 1 a 3 mm a lo largo de la gran fibra mielinizada hasta un valor superior al umbral del voltaje para iniciar el potencial de acción. Por tanto, los canales de sodio de estas nuevas zonas se abren inmediatamente, como se señala en la [figura 5-11C y D](#), y se produce una propagación explosiva del potencial de acción. Estas zonas recién despolarizadas producen a su vez más circuitos locales de flujo de corriente en zonas más lejanas de la membrana, produciendo una despolarización progresivamente creciente. De esta manera el proceso de despolarización viaja a lo largo de toda la longitud de la fibra. Esta transmisión del proceso de despolarización a lo largo de una fibra nerviosa muscular se denomina *impulso nervioso o muscular*.

Dirección de la propagación. Como se muestra en la [figura 5-11](#), una membrana excitable no tiene una dirección de

propagación única, sino que el potencial de acción viaja en todas las direcciones alejándose del estímulo (incluso a lo largo de todas las ramas de una fibra nerviosa) hasta que se ha despolarizado toda la membrana.

Principio del todo o nada. Una vez que se ha originado un potencial de acción en cualquier punto de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización viaja por toda la membrana si las condiciones son las adecuadas, o no viaja en absoluto si no lo son. Este principio se denomina *principio del todo o nada* y se aplica a todos los tejidos excitables normales. De manera ocasional, el potencial de acción alcanza un punto de la membrana en el que no genera un voltaje suficiente como para estimular la siguiente zona de la membrana. Cuando se produce esta situación se interrumpe la diseminación de la despolarización. Por tanto, para que se produzca la propagación continuada de un impulso, el cociente del potencial de acción respecto al umbral de excitación debe ser mayor de 1 en todo momento. Este requisito de «mayor de 1» se denomina *factor de seguridad* para la propagación.

RESTABLECIMIENTO DE LOS GRADIENTES IÓNICOS DE SODIO Y POTASIO TRAS COMPLETARSE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN: LA IMPORTANCIA DEL METABOLISMO DE LA ENERGÍA

La propagación de cada potencial de acción a lo largo de una fibra nerviosa reduce ligeramente las diferencias de concentración de sodio y de potasio en el interior y en el exterior de la membrana, porque los iones sodio difunden hacia el interior durante la despolarización y los iones potasio difunden hacia el exterior durante la repolarización. Para

un único potencial de acción este efecto es tan pequeño que no se puede medir. De hecho, se pueden transmitir entre 100.000 y 50 millones de impulsos por las grandes fibras nerviosas de gran tamaño antes de que las diferencias de concentración alcancen el punto de que se interrumpa la conducción del potencial de acción. Sin embargo, con el tiempo se hace necesario restablecer las diferencias de las concentraciones de membrana de sodio y de potasio, que se consiguen por la acción de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la misma manera que se ha descrito previamente para el restablecimiento original del potencial en reposo. Es decir, los iones sodio que han difundido hacia el interior de la célula durante los potenciales de acción y los iones potasio que han difundido hacia el exterior deben volver a su estado original por la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Como esta bomba precisa energía para esta operación, esta «recarga» de la fibra nerviosa es un proceso metabólico activo que utiliza la energía que procede del sistema energético del trifosfato de adenosina (ATP) de la célula. La **figura 5-12** muestra que la fibra nerviosa produce un incremento de calor durante la recarga, que es una medida del gasto energético cuando aumenta la frecuencia de los impulsos nerviosos.

Una característica especial de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ es que su grado de actividad se estimula mucho cuando se acumula un exceso de iones sodio en el interior de la membrana celular. De hecho, la actividad de bombeo aumenta aproximadamente en proporción a la tercera potencia de esta concentración intracelular de sodio. Cuando la concentración interna de sodio aumenta desde 10 hasta 20 mEq/l, la actividad de la bomba no solo aumenta, sino que lo hace aproximadamente ocho veces. Por tanto, es fácil comprender cómo el proceso de recarga de la fibra nerviosa se puede poner rápidamente en movimiento siempre que empiezan a agotarse las diferencias de concentración de los iones sodio y potasio a través de la membrana.

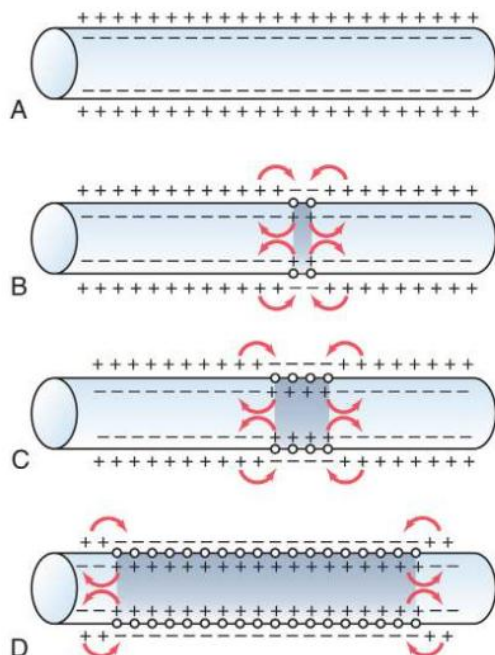


Figura 5-11. A-D. Propagación de los potenciales de acción en ambas direcciones a lo largo de una fibra de conducción.

MESETA EN ALGUNOS POTENCIALES DE ACCIÓN

En algunos casos la membrana excitada no se repolariza inmediatamente después de la despolarización; por el contrario, el potencial permanece en una meseta cerca del máximo del potencial de espiga durante muchos milisegundos antes de que comience la repolarización. Esta meseta se muestra en la **figura 5-13**; se puede ver fácilmente que la meseta gene-

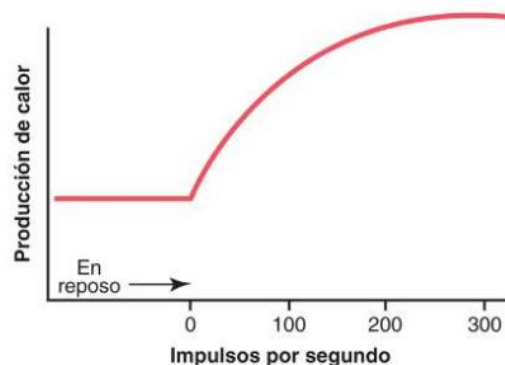


Figura 5-12. Producción de calor en una fibra nerviosa en reposo y a frecuencias de estimulación progresivamente mayores.

ralmente prolonga el período de despolarización. Este tipo de potencial de acción se produce en las fibras musculares cardíacas, en las que la meseta dura hasta 0,2 a 0,3 s y hace que la contracción del músculo cardíaco dure este mismo y prolongado período de tiempo.

La causa de la meseta es una combinación de varios factores. En primer lugar, en el proceso de despolarización del músculo cardíaco participan dos tipos de canales: 1) los canales de sodio habituales activados por el voltaje, denominados *canales rápidos*, y 2) los canales de calcio-sodio activados por el voltaje (*canales de calcio de tipo L*), que tienen una apertura lenta y que, por tanto, se denominan *canales lentos*. La apertura de los canales rápidos origina la porción en espiga del potencial de acción, mientras que la apertura prolongada de los canales lentos de calcio-sodio principalmente permite la entrada de iones calcio en la fibra, lo que es responsable en buena medida de la porción de meseta del potencial de acción.

Otro factor que puede ser responsable en parte de la meseta es que los canales de potasio activados por el voltaje tienen una apertura más lenta de lo habitual, y con frecuencia no se abren mucho hasta el final de la meseta. Esto retrasa la normalización del potencial de membrana hacia su valor negativo de -70 mV. La meseta termina cuando se cierran los canales de calcio-sodio y aumenta la permeabilidad a los iones potasio.

RITMICIDAD DE ALGUNOS TEJIDOS EXCITABLES: DESCARGA REPETITIVA

Las descargas repetitivas autoinducidas aparecen normalmente en el corazón, en la mayor parte del músculo liso y en muchas neuronas del sistema nervioso central. Estas descargas rítmicas producen: 1) el latido rítmico del corazón; 2) el peristaltismo rítmico de los intestinos, y 3) fenómenos neuronales, como el control rítmico de la respiración.

Además, casi todos los demás tejidos excitables pueden descargar de manera repetitiva si se reduce lo suficiente el umbral de estimulación de las células del tejido. Por ejemplo, incluso las fibras nerviosas grandes y las fibras musculares esqueléticas, que normalmente son muy estables, muestran descargas repetitivas cuando se colocan en una solución que contiene el fármaco *veratridina*, que activa los canales del ion sodio o cuando la concentración del ion calcio disminuye por

debajo de un valor crítico, lo que aumenta la permeabilidad de la membrana al sodio.

Proceso de reexcitación necesario para la ritmicidad espontánea. Para que se produzca ritmicidad espontánea, la membrana, incluso en su estado natural, debe ser lo suficientemente permeable a los iones sodio (o a los iones calcio y sodio a través de los canales lentos de calcio-sodio) como para permitir la despolarización automática de la membrana. Así, la **figura 5-14** muestra que el potencial de membrana en reposo del centro de control rítmico del corazón es de solo -60 a -70 mV; este voltaje no es lo suficientemente negativo como para mantener totalmente cerrados los canales de sodio y de calcio. Por tanto, se produce la siguiente secuencia: 1) algunos iones sodio y calcio fluyen hacia el interior; 2) esta actividad produce aumento del voltaje de la membrana en dirección positiva, que aumenta más la permeabilidad de la membrana; 3) se produce flujo de entrada de aún más iones, y 4) aumenta más la permeabilidad, de manera progresiva, hasta que se genera un potencial de acción. Después, al final del potencial de acción se repolariza la membrana. Tras otra demora de milisegundos o segundos, la excitabilidad espontánea produce una nueva despolarización y se produce espontáneamente un nuevo potencial de acción. Este ciclo continúa de manera indefinida y produce la excitación rítmica autoinducida del tejido excitable.

¿Por qué la membrana del centro de control cardíaco no se despolariza inmediatamente después de haberse repolarizado, en lugar de retrasarse durante casi un segundo antes del inicio del siguiente potencial de acción? La respuesta se puede encontrar observando la curva señalada como «conductancia al potasio» de la **figura 5-14**. Esta curva muestra que hacia el final de cada potencial de acción, y durante un breve período después de este, la membrana se hace más permeable a los iones potasio. El flujo aumentado de salida de iones potasio desplaza grandes cantidades de cargas positivas hacia el exterior de la membrana, dejando en el interior de la fibra una negatividad mucho mayor de lo que se produciría de otra manera. Esto continúa durante aproximadamente un segundo después de que haya finalizado el potencial de acción anterior, acercando de esta manera el potencial de membrana al potencial de Nernst del potasio. Este es un estado denominado *hiperpolarización*, que también se muestra en la

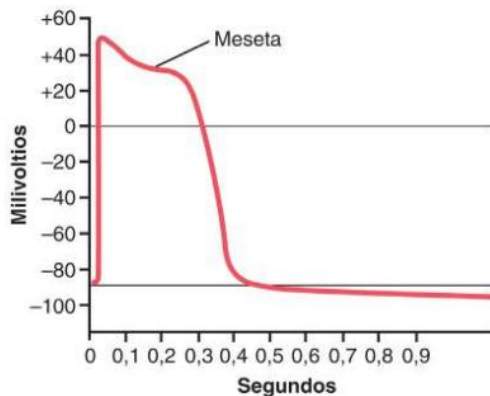


Figura 5-13. Potencial de acción (en milivoltios) de una fibra de Purkinje del corazón, que muestra una meseta.

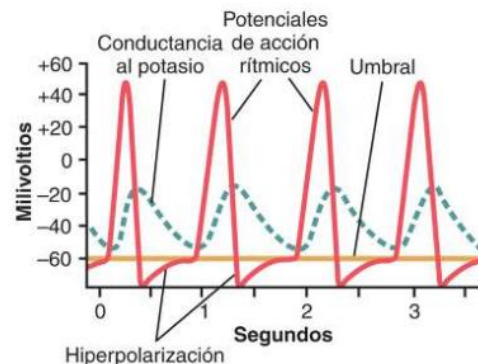


Figura 5-14. Potenciales de acción rítmicos (en milivoltios) similares a los que se registran en el centro del control del ritmo del corazón. Obsérvese su relación con la conductancia al potasio y con el estado de hiperpolarización.

figura 5-14. Siempre que exista este estado no se producirá autoexcitación. Sin embargo, la conductancia aumentada para el potasio (y el estado de hiperpolarización) desaparece gradualmente, como se muestra en la figura, después de que haya finalizado el potencial de acción, lo que permite que el potencial de membrana aumente de nuevo hasta el *umbral* de excitación. Entonces se produce súbitamente un nuevo potencial de acción y el proceso se repite de manera indefinida.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES EN LOS TRONCOS NERVIOSOS

Fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas. La **figura 5-15** muestra un corte transversal de un nervio pequeño típico, que muestran muchas fibras nerviosas grandes que constituyen la mayor parte del área transversal. Sin embargo, una mirada más detenida muestra muchas fibras más pequeñas que están entre las fibras grandes. Las fibras grandes son *mielinizadas* y las pequeñas *no mielinizadas*. Un tronco nervioso medio contiene aproximadamente el doble de fibras no mielinizadas que mielinizadas.

La **figura 5-16** ilustra esquemáticamente las características de una fibra mielinizada típica. El núcleo central de la fibra es el *axón*, y la membrana del axón es la membrana que realmente conduce el potencial de acción. El axón contiene en su centro el *axoplasma*, que es un líquido intracelular viscoso. Alrededor del axón hay una *vaina de mielina* que con frecuencia es mucho más gruesa que el propio axón. Aproximadamente una vez cada 1 a 3 mm a lo largo de la vaina de mielina hay un *nódulo de Ranvier*.

Las *células de Schwann* depositan la vaina de mielina alrededor del axón de la siguiente manera: en primer lugar, la membrana de una célula de Schwann rodea el axón. Después, la célula de Schwann rota muchas veces alrededor del axón, depositando múltiples capas de membrana de la célula de Schwann que contiene la sustancia lipídica *esfingomielina*. Esta

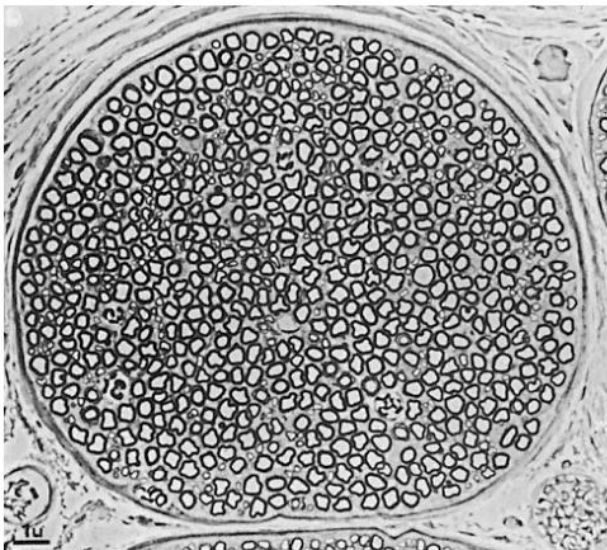


Figura 5-15. Corte transversal de un tronco nervioso pequeño que contiene fibras tanto mielinizadas como no mielinizadas.

sustancia es un excelente aislante eléctrico que disminuye el flujo iónico a través de la membrana aproximadamente 5.000 veces. En la unión entre dos células de Schwann sucesivas a lo largo del axón permanece una pequeña zona no aislada de solo 2 a 3 μm de longitud en la que los iones pueden seguir fluyendo con facilidad a través de la membrana del axón entre el líquido extracelular y el líquido intracelular del interior del axón. Esta zona se denomina *nódulo de Ranvier*.

Conducción saltatoria en las fibras mielinizadas de un nódulo a otro. Aunque los iones apenas pueden fluir a través de las gruesas vainas de mielina de los nervios mielinizados, sí lo hacen fácilmente a través de los nódulos de Ranvier. Por tanto, los potenciales de acción se producen *solo en los nódulos*. A pesar de todo, los potenciales de acción se conducen desde un nódulo a otro por *conducción saltatoria*, como se muestra en la **figura 5-17**. Es decir, la corriente eléctrica fluye por el líquido extracelular circundante que está fuera de la vaina de mielina, así como por el axoplasma del interior del axón, de un nódulo a otro, excitando nódulos sucesivos uno después de otro. Así, el impulso nervioso recorre a saltos la fibra, lo que es el origen del término *saltatoria*.

La conducción saltatoria es útil por dos motivos:

1. Primero, al hacer que el proceso de despolarización salte intervalos largos a lo largo del eje de la fibra nerviosa, este mecanismo aumenta la velocidad de la transmisión nerviosa en las fibras mielinizadas hasta 5 a 50 veces.

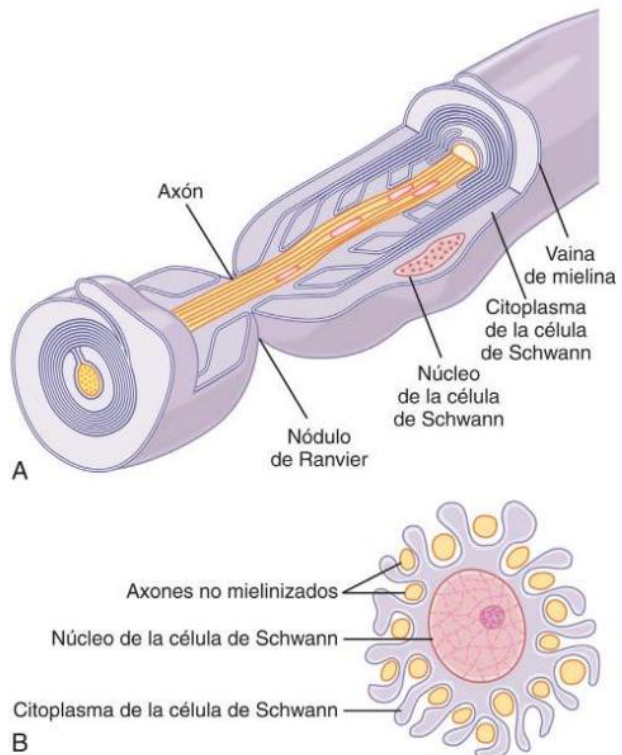


Figura 5-16. Función de la célula de Schwann en el aislamiento de las fibras nerviosas. **A.** La membrana de una célula de Schwann recubre un axón grande para formar la vaina de mielina de la fibra nerviosa mielinizada. **B.** Recubrimiento parcial de la membrana y del citoplasma de una célula de Schwann alrededor de múltiples fibras nerviosas no mielinizadas (en sección transversal). (**A**, modificado de Leeson TS, Leeson R: *Histology*. Philadelphia: WB Saunders, 1979.)

- Segundo, la conducción saltatoria conserva la energía para el axón porque solo se despolarizan los nódulos, permitiendo una pérdida de iones tal vez 100 veces menor de lo que sería necesario de otra manera, y por tanto precisa mucho menos gasto de energía para restablecer las diferencias de concentración de sodio y de potasio a través de la membrana después de una serie de impulsos nerviosos.

El excelente aislamiento que ofrece la membrana de mielina y la disminución de 50 veces de la capacitancia de la membrana también permiten que se produzca la repolarización con poca transferencia de iones.

Velocidad de conducción en las fibras nerviosas. La velocidad de conducción del potencial de acción en las fibras nerviosas varía desde tan solo 0,25 m/s en las fibras no mielinizadas pequeñas hasta 100 m/s (un valor superior a la longitud de un campo de fútbol en un segundo) en las fibras mielinizadas grandes.

EXCITACIÓN: EL PROCESO DE GENERACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

Básicamente, cualquier factor que haga que los iones sodio comiencen a difundir hacia el interior a través de la membrana en un número suficiente puede desencadenar la apertura regenerativa automática de los canales de sodio. Esta apertura regenerativa automática se puede deber a un trastorno *mecánico* de la membrana, a los efectos *químicos* sobre

la membrana o al paso de *electricidad* a través de la membrana. Todos estos enfoques se utilizan en diferentes puntos del cuerpo para generar potenciales de acción nerviosos o musculares: presión nerviosa para excitar las terminaciones nerviosas sensitivas de la piel, neurotransmisores químicos para transmitir señales desde una neurona a la siguiente en el cerebro y una corriente eléctrica para transmitir señales entre células musculares sucesivas del corazón y del intestino.

Excitación de una fibra nerviosa por un electrodo metálico cargado negativamente. El método habitual para excitar un nervio o un músculo en el laboratorio experimental es aplicar electricidad a la superficie del nervio del músculo mediante dos electrodos pequeños, uno de los cuales tiene carga negativa y el otro positiva. Cuando se aplica electricidad de esta manera la membrana excitable se estimula en el electrodo negativo.

Recuérdese que el potencial de acción se inicia por la apertura de canales de sodio activados por el voltaje. Además, estos canales se abren por una disminución del voltaje eléctrico en reposo normal a través de la membrana. Es decir, la corriente negativa desde el electrodo reduce el voltaje del exterior de la membrana hasta un valor negativo más próximo al voltaje del potencial negativo del interior de la fibra. Este efecto reduce el voltaje eléctrico a través de la membrana y permite que se abran los canales de sodio, lo que da lugar a un potencial de acción. Por el contrario, en el electrodo positivo la inyección de cargas positivas sobre el exterior de la membrana nerviosa aumenta la diferencia de voltaje a través de la membrana en lugar de reducirla. Este efecto produce un estado de hiperpolarización, que realmente reduce la excitabilidad de la fibra en lugar de producir un potencial de acción.

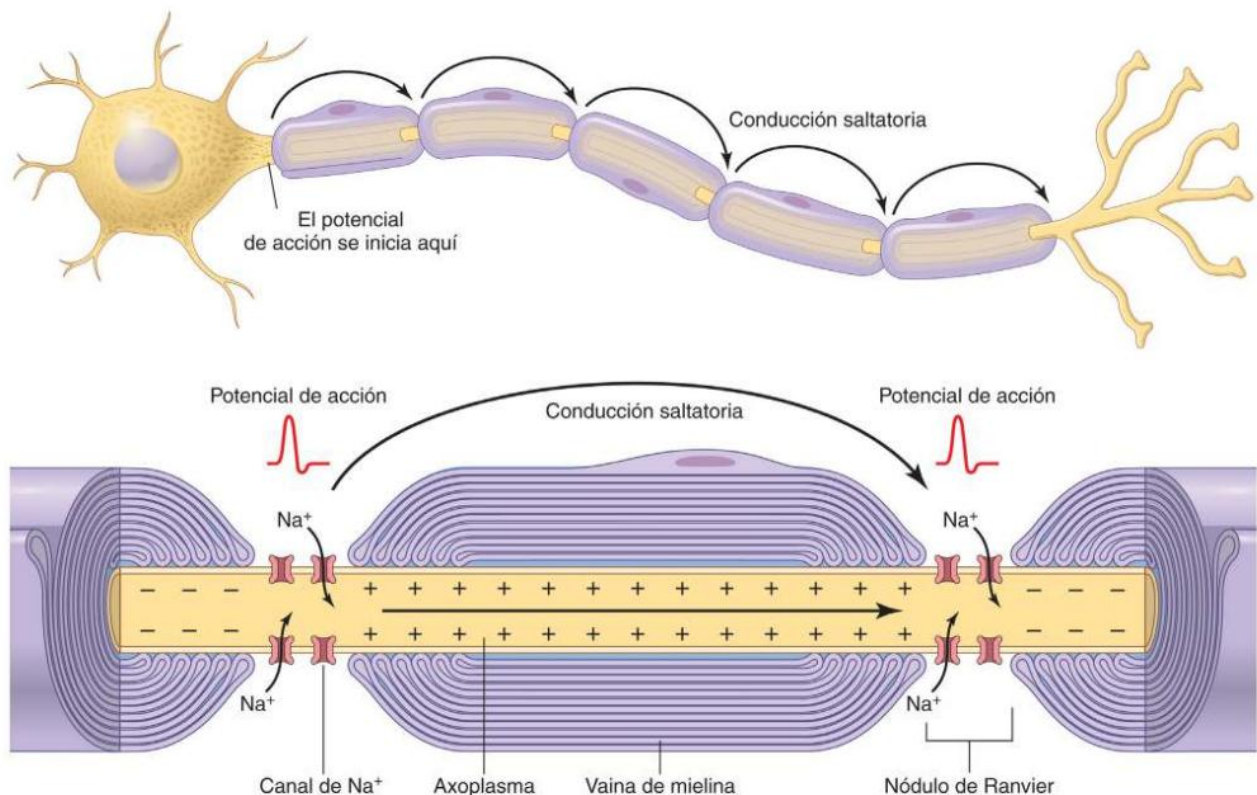


Figura 5-17. Conducción saltatoria a lo largo de un axón mielinizado. El flujo de corriente eléctrica desde un nódulo a otro se ilustra con flechas.

Umbral de excitación y potenciales locales agudos. Un estímulo eléctrico negativo débil puede no ser capaz de excitar una fibra. Sin embargo, cuando aumenta el voltaje del estímulo se llega a un punto en el que se produce la excitación. La **figura 5-18** muestra los efectos de estímulos de intensidad progresivamente creciente aplicados de manera sucesiva. Un estímulo muy débil en el punto A hace que el potencial de la membrana cambie desde -70 a -65 mV, aunque este cambio no es suficiente para que se produzcan los procesos regenerativos automáticos del potencial de acción. En el punto B el estímulo es mayor pero su intensidad tampoco es suficiente. Sin embargo, el estímulo altera localmente el potencial de la membrana durante hasta 1 ms o más después de estos dos estímulos débiles. Estos cambios locales de potencial se denominan *potenciales locales agudos* y, cuando no pueden generar un potencial de acción, se denominan *potenciales subliminales agudos*.

En el punto C de la **figura 5-18** el estímulo es aún más intenso. Ahora, el potencial local apenas ha alcanzado el *nivel umbral* necesario para generar un potencial de acción, pero esto se produce solo después de un «período de latencia» breve. En el punto D el estímulo es aún más intenso, el potencial local agudo también es más intenso y el potencial de acción se produce después de un período de latencia más breve.

Por tanto, esta figura muestra que incluso un estímulo débil produce un cambio local de potencial en la membrana, aunque la intensidad del potencial local debe aumentar hasta un nivel umbral antes de que se desencadene el potencial de acción.

PERÍODO REFRACTARIO TRAS UN POTENCIAL DE ACCIÓN, DURANTE EL CUAL NO SE PUEDE GENERAR UN NUEVO ESTÍMULO

No se puede producir un nuevo potencial de acción en una fibra excitable mientras la membrana siga despolarizada por el potencial de acción precedente. El motivo de esta restricción es que poco después del inicio del potencial de acción se inactivan los canales de sodio (o los canales de potasio, o ambos), y ninguna magnitud de la señal excitadora que se aplique a estos canales en este momento abrirá las compuertas de inactivación. La única situación que permitirá que se vuelvan a abrir es que el potencial de membrana vuelva al nivel del

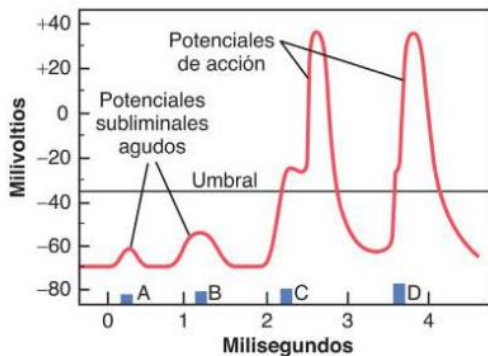


Figura 5-18. Efecto de estímulos de voltaje crecientes en la generación de un potencial de acción. Obsérvese la aparición de potenciales subliminales agudos cuando los estímulos están por debajo del valor umbral necesario para generar un potencial de acción.

potencial de membrana en reposo original o cerca de este. Entonces, en otra pequeña fracción de segundo se abren las compuertas de inactivación del canal y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.

El período durante el cual no se puede generar un segundo potencial de acción, incluso con un estímulo intenso, se denomina *período refractario absoluto*. Para las fibras nerviosas mielinizadas grandes este período es de aproximadamente $1/2.500$ s. Por tanto, se puede calcular fácilmente que una fibra de este tipo puede transmitir un máximo de aproximadamente 2.500 impulsos por segundo.

Inhibición de la excitabilidad: «estabilizadores» y anestésicos locales

Al contrario de los factores que aumentan la estabilidad nerviosa, los *factores estabilizadores de la membrana* pueden reducir la excitabilidad. Por ejemplo, una *concentración elevada de calcio en el líquido extracelular* reduce la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y reduce simultáneamente la excitabilidad. Por tanto, se dice que el ion calcio es un *estabilizador*.

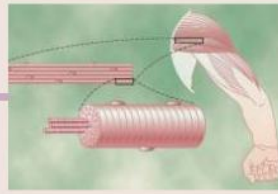
Anestésicos locales. Entre los estabilizadores más importantes están las muchas sustancias que se utilizan en clínica como anestésicos locales, como *procaína* y *tetracaína*. La mayoría de estos agentes actúan directamente sobre las compuertas de activación de los canales de sodio, haciendo que sea mucho más difícil abrir estas compuertas, reduciendo de esta manera la excitabilidad de la membrana. Cuando se ha reducido tanto la excitabilidad que el cociente entre la *intensidad del potencial de acción respecto al umbral de excitabilidad* (denominado *factor de seguridad*) se reduce por debajo de 1, los impulsos nerviosos no pasan a lo largo de los nervios anestesiados.

Bibliografía

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
- Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD: The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling. *Physiol Rev* 99:1079-1151, 2019.
- Bentley M, Banker G: The cellular mechanisms that maintain neuronal polarity. *Nat Rev Neurosci* 17:611-622, 2016.
- Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron* 61:820, 2009.
- Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. *Physiol Rev* 89:411, 2009.
- Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al: Axon physiology. *Physiol Rev* 91:555, 2011.
- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12:139, 2011.
- Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG: The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci* 14:49, 2013.
- Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.
- Kaczmarek LK, Zhang Y: Kv3 Channels: Enablers of rapid firing, neurotransmitter release, and neuronal endurance. *Physiol Rev* 97:1431-1468, 2017.
- Kaila K, Price TJ, Payne JA, Puskas M, Voipio J: Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 15:637-654, 2014.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
- Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 84:431, 2004.

- Leterrier C, Dubey P, Roy S: The nano-architecture of the axonal cytoskeleton. *Nat Rev Neurosci* 18:713-726, 2017.
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Micu I, Plemel JR, Caprariello AV, Nave KA, Stys PK: Axo-myelinic neurotransmission: a novel mode of cell signalling in the central nervous system. *Nat Rev Neurosci* 19:49-58, 2018.
- Pangrsic T, Singer JH, Koschak A: Voltage-gated calcium channels: key players in sensory coding in the retina and the inner ear. *Physiol Rev* 98:2063-2096, 2018.
- Philips T, Rothstein JD: Oligodendroglia: metabolic supporters of neurons. *J Clin Invest* 127:3271-3280, 2017.
- Rasband MN: The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. *Nat Rev Neurosci* 11:552, 2010.
- Ross WN: Understanding calcium waves and sparks in central neurons. *Nat Rev Neurosci* 13:157, 2012.
- Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP: Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. *Physiol Rev* 94:609-653, 2014.
- Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. *Physiol Rev* 88:1407, 2008.

Página deliberadamente en blanco



Contracción del músculo esquelético

Aproximadamente el 40% del cuerpo es músculo esquelético, y tal vez otro 10% es músculo liso y cardíaco. Algunos de los principios básicos de la contracción se aplican también a los diferentes tipos de músculos. En este capítulo se considera principalmente la función del músculo esquelético; las funciones especializadas del músculo liso se analizan en el capítulo 8 y el músculo cardíaco se analiza en el capítulo 9.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La **figura 6-1** ilustra que los músculos esqueléticos están formados por numerosas fibras cuyo diámetro varía entre 10 y 80 μm . Cada una de estas fibras está formada por subunidades cada vez más pequeñas, que también se muestran en la **figura 6-1** y que se describen en los párrafos siguientes.

En la mayoría de los músculos esqueléticos, las fibras se extienden a lo largo de toda la longitud del músculo. Todas las fibras, excepto alrededor de un 2%, habitualmente están inervadas por una sola terminación nerviosa localizada cerca del punto medio de la fibra.

El sarcolema es una fina membrana que envuelve a una fibra musculoesquelética. El sarcolema está formado por una membrana celular verdadera, denominada membrana plasmática, y una cubierta externa formada por una capa delgada de material polisacárido que contiene numerosas fibrillas delgadas de colágeno. En cada uno de los dos extremos de la fibra muscular la capa superficial del sarcolema se fusiona con una fibra tendinosa. Las fibras tendinosas a su vez se agrupan en haces para formar los tendones musculares, que después insertan los músculos en los huesos.

Las miofibrillas están formadas por filamentos de actina y miosina. Cada fibra muscular contiene varios cientos a varios miles de *miofibrillas*, que se representan en la vista en sección transversal de la **figura 6-1C**. Cada miofibrilla (v. **fig. 6-1D y E**) está formada por aproximadamente 1.500 *filamentos de miosina* y 3.000 *filamentos de actina* adyacentes entre sí, que son grandes moléculas proteicas polimerizadas responsables de la contracción muscular. Estos filamentos se pueden ver en una imagen longitudinal en la microfotografía electrónica de la **figura 6-2** y se representan esquemáticamente en la **figura 6-1E a L**. Los filamentos gruesos de los diagramas son *miosina* y los filamentos delgados son *actina*.

Obsérvese en la **figura 6-1E** que los filamentos de miosina y de actina se interdigitan parcialmente y de esta manera hacen que las miofibrillas tengan bandas claras y oscuras alternas, como se ilustra en la **figura 6-2**. Las bandas claras contienen solo filamentos de actina y se denominan *bandas I* porque son *isótropas* a la luz polarizada. Las bandas oscuras contienen filamentos de miosina, así como los extremos de los filamentos de actina en el punto en el que se superponen con la miosina, y se denominan *bandas A* porque son *anisótropas* a la luz polarizada. Obsérvense también las pequeñas proyecciones que se originan en los lados de los filamentos de miosina en la **figura 6-1E y L**, y que se denominan *puentes cruzados*. La interacción entre estos puentes cruzados y los filamentos de actina produce la contracción (vídeo 6-1).

La **figura 6-1E** también muestra que los extremos de los filamentos de actina están unidos al *disco Z*. Desde este disco estos filamentos se extienden en ambas direcciones para interdigitarse con los filamentos de miosina. El disco Z, que está formado por proteínas filamentosas distintas de los filamentos de actina y miosina, atraviesa las miofibrillas y también pasa desde unas miofibrillas a otras, uniéndolas entre sí a lo largo de toda la longitud de la fibra muscular. Por tanto, toda la fibra muscular tiene bandas claras y oscuras, al igual que las miofibrillas individuales. Estas bandas dan al músculo esquelético y cardíaco su aspecto estriado.

La porción de la miofibrilla (o de la fibra muscular entera) que está entre dos discos Z sucesivos se denomina *sarcómero*. Cuando la fibra muscular está contraída, como se muestra en la parte inferior de la **figura 6-5**, la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2 μm . Cuando el sarcómero tiene esta longitud, los filamentos de actina se superponen completamente con los filamentos de miosina y las puntas de los filamentos de actina están comenzando ya a superponerse entre sí. Como se expone más adelante, a esta longitud el músculo es capaz de generar su máxima fuerza de contracción.

Las moléculas filamentosas de titina mantienen en su lugar los filamentos de miosina y actina. La relación de yuxtaposición entre los filamentos de miosina y de actina se mantiene por medio de un gran número de moléculas filamentosas de una proteína denominada *titina* (**fig. 6-3**). Cada molécula de titina tiene un peso molecular de aproximadamente 3 millones, lo que hace que sea una de las mayores moléculas proteicas del cuerpo. Además, como es filamentosas, es muy *elástica*. Estas moléculas elásticas de titina actúan como armazón que mantiene en su posición los filamentos de