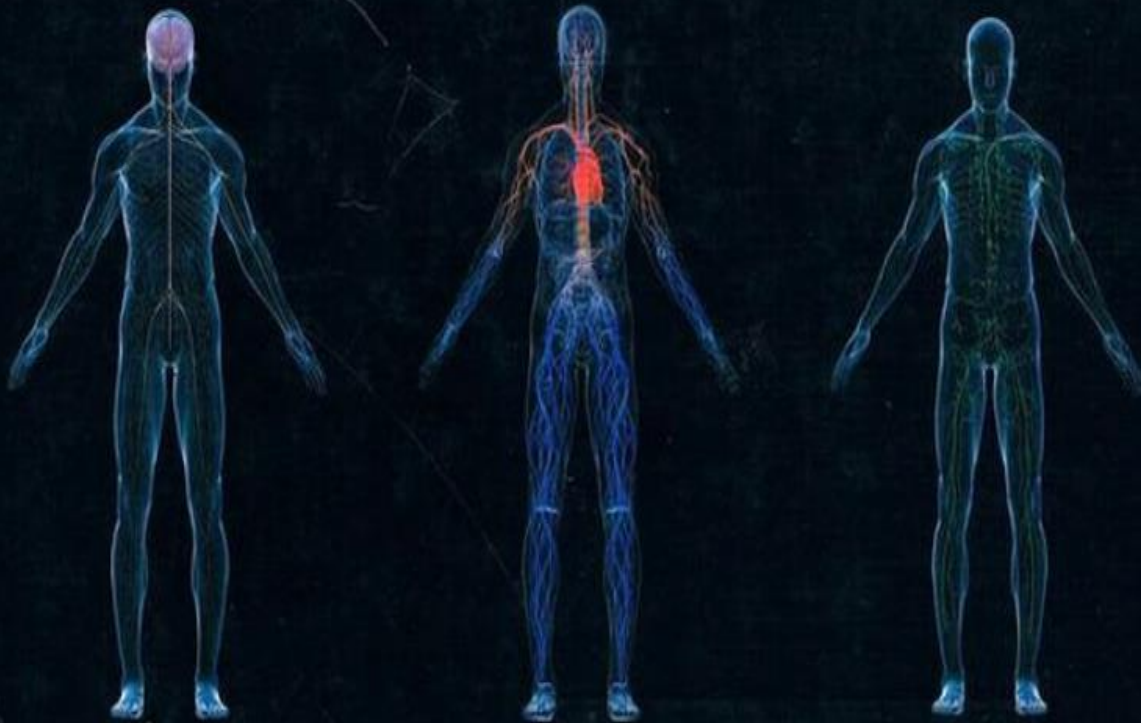


GUYTON Y HALL

Tratado de

Fisiología médica

DECIMOSEGUNDA EDICIÓN



Transporte de sustancias a través de las membranas celulares



La figura 4-1 muestra las concentraciones aproximadas de electrolitos importantes y de otras sustancias en el líquido extracelular y en el líquido intracelular. Obsérvese que el líquido extracelular contiene una gran cantidad de *sodio*, pero sólo una pequeña cantidad de *potasio*. En el líquido intracelular ocurre exactamente lo contrario. Además, el líquido extracelular contiene una gran cantidad de iones cloruro, mientras que el líquido intracelular contiene muy poco. Sin embargo, la concentración de *fosfatos* y de *proteínas* del líquido intracelular es considerablemente mayor que la del líquido extracelular. Estas diferencias son muy importantes para la vida de la célula. El objetivo de este capítulo es explicar cómo los mecanismos de transporte de las membranas celulares producen estas diferencias.

La barrera lipídica y las proteínas de transporte de la membrana celular

La estructura de la membrana que recubre el exterior de todas las células del cuerpo se analiza en el capítulo 2 y se ilustra en las figuras 2-3 y 4-2. Esta membrana está formada casi totalmente por una *bicapa lipídica*, aunque también contiene grandes números de moléculas proteicas insertadas en los lípidos, muchas de las cuales penetran en todo el grosor de la membrana, como se muestra en la figura 4-2.

La bicapa lipídica no es miscible con el líquido extracelular ni con el líquido intracelular. Por tanto, constituye una barrera frente al movimiento de moléculas de agua y de sustancias insolubles entre los compartimientos del líquido extracelular e intracelular. Sin embargo, como se muestra en la figura 4-2 con la flecha que está más a la izquierda, unas pocas sustancias pueden penetrar en esta bicapa lipídica y difunden directamente a través de la propia sustancia lipídica; esto es cierto principalmente para sustancias liposolubles, como se describe más adelante.

Las moléculas proteicas de la membrana tienen unas propiedades totalmente diferentes para transportar sustancias. Sus estructuras moleculares interrumpen la continuidad de la bicapa lipídica y constituyen una ruta alternativa a través de la membrana celular. Por tanto, la mayor parte de estas proteínas penetrantes puede actuar como *proteínas transportadoras*.

Proteínas diferentes actúan de una manera diferente. Algunas tienen espacios acuosos en todo el trayecto del interior de la molécula y permiten el movimiento libre de agua, así como de iones o moléculas seleccionados; estas proteínas se denominan *proteínas de los canales*. Otras, denominadas *proteínas transportadoras*, se unen a las moléculas o iones que se van a transportar; cambios conformacionales de las moléculas de la proteína desplazan después las sustancias a través de los intersticios de la proteína hasta el otro lado de la membrana. Tanto las proteínas de los canales como las proteínas transportadoras habitualmente son muy selectivas para los tipos de moléculas o de iones que pueden atravesar la membrana.

«Difusión» frente «transporte activo». El transporte a través de la membrana celular, ya sea directamente a través de la bicapa lipídica o a través de las proteínas, se produce mediante uno de dos procesos básicos: *difusión* o *transporte activo*.

	LÍQUIDO EXTRACELULAR	LÍQUIDO INTRACELULAR
Na ⁺	142 mEq/l	10 mEq/l
K ⁺	4 mEq/l	140 mEq/l
Ca ⁺⁺	2,4 mEq/l	0,0001 mEq/l
Mg ⁺⁺	1,2 mEq/l	58 mEq/l
Cl ⁻	103 mEq/l	4 mEq/l
HCO ₃ ⁻	28 mEq/l	10 mEq/l
Fosfatos	4 mEq/l	75 mEq/l
SO ₄ ⁻	1 mEq/l	2 mEq/l
Glucosa	90 mg/dl	0 a 20 mg/dl
Aminoácidos	30 mg/dl	¿200 mg/dl?
Colesterol } Fosfolípidos } Grasa neutra }	0,5 g/dl	2 a 95 g/dl
PO ₂	35 mmHg	¿20 mmHg?
PCO ₂	46 mmHg	¿50 mmHg?
pH	7,4	7
Proteínas	2 g/dl (5 mEq/l)	16 g/dl (40 mEq/l)

Figura 4-1 Composición química de los líquidos extracelular e intracelular.

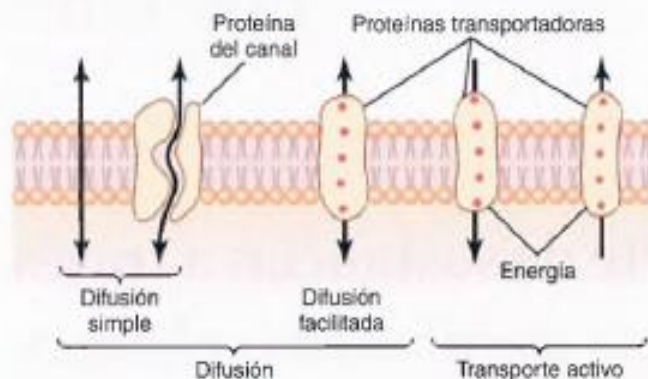


Figura 4-2 Vías de transporte a través de la membrana celular y mecanismos básicos de transporte.

Aunque hay muchas variaciones de estos mecanismos básicos, la difusión se refiere a un movimiento molecular aleatorio de las sustancias molécula a molécula, a través de espacios intermoleculares de la membrana o en combinación con una proteína transportadora. La energía que hace que se produzca la difusión es la energía del movimiento cinético normal de la materia.

Por el contrario, el transporte activo se refiere al movimiento de iones o de otras sustancias a través de la membrana en combinación con una proteína transportadora de tal manera que la proteína transportadora hace que la sustancia se mueva contra un gradiente de energía, como desde un estado de baja concentración a un estado de alta concentración. Este movimiento precisa una fuente de energía adicional, además de la energía cinética. A continuación se presenta una explicación más detallada de la física básica y de la química física de estos los procesos.

Difusión

Todas las moléculas e iones de los líquidos corporales, incluyendo las moléculas de agua y las sustancias disueltas, están en movimiento constante, de modo que cada partícula se mueve de manera completamente independiente. El movimiento de estas partículas es lo que los físicos llaman «calor» (cuanto mayor sea el movimiento, mayor es la temperatura), y el movimiento nunca se interrumpe en ninguna situación salvo a la temperatura de cero absoluto. Cuando una molécula en movimiento, A, se acerca a una molécula estacionaria, B, las fuerzas electrostáticas y otras fuerzas nucleares de la molécula A rechazan a la molécula B, transfiriendo parte de la energía del movimiento de la molécula A a la B. En consecuencia, la molécula B adquiere energía cinética del movimiento, mientras que la molécula A se enlentece, perdiendo parte de su energía cinética. Así, como se muestra en la figura 4-3, una única molécula en una solución rebota entre las otras moléculas primero en una dirección, después en otra, después en otra, y así sucesivamente, rebotando de manera aleatoria miles de veces por segundo. Este movimiento continuo de moléculas entre sí en los líquidos o los gases se denomina *difusión*.

Los iones difunden de la misma manera que las moléculas completas, e incluso partículas coloidales suspendidas difunden de manera similar, excepto que los coloides difunden con mucha menos rapidez que las sustancias moleculares debido a su mayor tamaño.

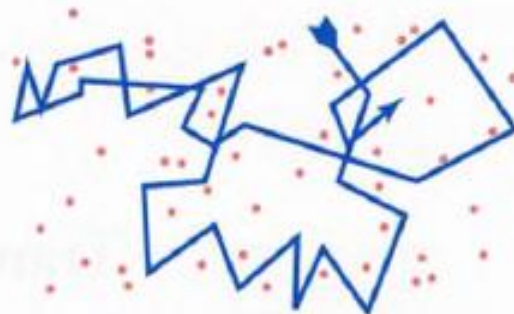


Figura 4-3 Difusión de una molécula de un fluido durante una milésima de segundo.

Difusión a través de la membrana celular

La difusión a través de la membrana celular se divide en dos subtipos denominados *difusión simple* y *difusión facilitada*. Difusión simple significa que el movimiento cinético de las moléculas o de los iones se produce a través de una abertura de la membrana o a través de espacios intermoleculares sin ninguna interacción con las proteínas transportadoras de la membrana. La velocidad de difusión viene determinada por la cantidad de sustancia disponible, la velocidad del movimiento cinético y el número y el tamaño de las aberturas de la membrana a través de las cuales se pueden mover las moléculas o los iones.

La difusión facilitada precisa la interacción de una proteína transportadora. La proteína transportadora ayuda al paso de las moléculas o de los iones a través de la membrana mediante su unión química con los mismos y su desplazamiento a través de la membrana de esta manera.

Se puede producir difusión simple a través de la membrana celular por dos rutas: 1) a través de los intersticios de la bicapa lipídica si la sustancia que difunde es liposoluble y 2) a través de canales acuosos que penetran en todo el grosor de la bicapa a través de las grandes proteínas transportadoras, como se muestra a la izquierda de la figura 4-2.

Difusión de sustancias liposolubles a través de la bicapa lipídica. Uno de los factores más importantes que determina la rapidez con la que una sustancia difunde a través de la bicapa lipídica es la *liposolubilidad* de la sustancia. Por ejemplo, la liposolubilidad del oxígeno, del nitrógeno, del anhídrido carbónico y de los alcoholes es elevada, de modo que todas estas sustancias pueden disolverse directamente en la bicapa lipídica y pueden difundir a través de la membrana celular de la misma manera que se produce difusión de solutos en agua en una solución acuosa. Por razones evidentes, la velocidad de difusión de cada una de estas sustancias a través de la membrana es directamente proporcional a su liposolubilidad. De esta manera se pueden transportar cantidades especialmente grandes de oxígeno; por tanto, se puede liberar oxígeno en el interior de la célula casi como si no existiera la membrana celular.

Difusión de agua y de otras moléculas insolubles en lípidos a través de canales proteicos. Aunque el agua es muy insoluble en los lípidos de la membrana, pasa rápidamente a través de los canales de las moléculas proteicas que penetran en todo el espesor de la membrana. La rapidez con la que las moléculas de agua se pueden mover a través de la mayor parte de las membranas celulares es sorprendente. A modo de ejemplo, la cantidad total de agua que difunde en las dos direcciones

a través de la membrana del eritrocito durante cada segundo es 150 veces mayor que el volumen del propio eritrocito.

Otras moléculas insolubles en lípidos pueden atravesar los canales de los poros proteicos de la misma manera que las moléculas de agua si son hidrosolubles y de un tamaño lo suficientemente pequeño. Sin embargo, a medida que se hacen mayores su penetración disminuye rápidamente. Por ejemplo, el diámetro de la molécula de urea es sólo un 20% mayor que la del agua, y a pesar de ello su penetración a través de los poros de la membrana celular es aproximadamente 1.000 veces menor que la del agua. Aun así, dada la sorprendente velocidad de penetración del agua, la magnitud de la penetración de la urea sigue permitiendo el transporte rápido de la urea a través de la membrana en un plazo de minutos.

Difusión a través de poros y canales proteicos: permeabilidad selectiva y «activación» de canales

Las reconstrucciones tridimensionales computarizadas de los poros y canales proteicos han mostrado trayectos tubulares que se extienden desde el líquido extracelular hasta el intracelular. Por tanto, las sustancias se pueden mover mediante difusión simple directamente a lo largo de estos poros y canales desde un lado de la membrana hasta el otro.

Los poros están compuestos por proteínas de membranas celulares integrales que forman tubos abiertos a través de la membrana y que están siempre abiertos. Sin embargo, el diámetro de un poro y sus cargas eléctricas proporcionan una selectividad que permite el paso de sólo ciertas moléculas a su través. Por ejemplo, los poros proteicos denominados *acuaporinas* o *canales de agua* permiten el rápido paso de agua a través de las membranas celulares pero impiden el de otras moléculas. En las distintas células del cuerpo humano se han descubierto al menos 13 tipos diferentes de acuaporinas. Las acuaporinas tienen un poro estrecho que permite que las moléculas de agua se difundan a través de la membrana en una única fila. El poro es demasiado pequeño para permitir el paso de iones hidratados. Como se comenta en los capítulos 29 y 75, la densidad de algunas acuaporinas (p. ej., la acuaporina-2) en las membranas celulares no es estática, sino que se ve alterada según las diferentes condiciones fisiológicas.

Los canales proteicos se distinguen por dos características importantes: 1) con frecuencia son *permeables de manera selectiva* a ciertas sustancias y 2) muchos de los canales se pueden abrir o cerrar por *compuertas* que son reguladas por señales eléctricas (*canales activados por voltaje*) o sustancias químicas que se unen a las proteínas de canales (*canales activados por ligandos*).

Permeabilidad selectiva de los canales proteicos. Muchos de los canales proteicos son muy selectivos para el transporte de uno o más iones o moléculas específicos. Esto se debe a las características del propio canal, como su diámetro, su forma y la naturaleza de las cargas eléctricas y enlaces químicos que están situados a lo largo de sus superficies internas.

Los *canales de potasio* permiten el paso de iones de potasio a través de la membrana celular con una facilidad aproximadamente 1.000 veces mayor que para el paso de iones de sodio. No obstante, este alto grado de selectividad no puede explicarse completamente por los diámetros moleculares de los

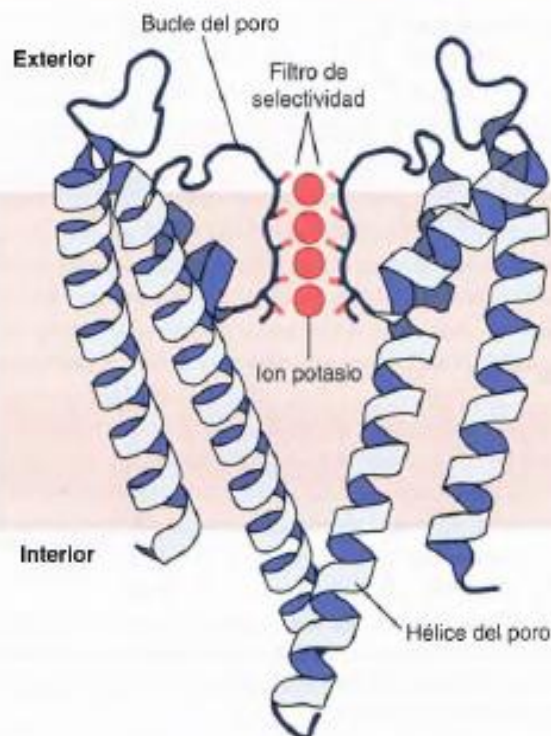


Figura 4-4 Estructura de un canal de potasio. El canal está compuesto por cuatro subunidades (sólo se muestran dos), cada una con hélices transmembrana. En los bucles del poro se forma un filtro selectivamente estrecho y los oxígenos de carbonilo revisten las paredes del filtro de selectividad, para formar sitios para la unión transitoria de iones de potasio deshidratados. La interacción de los iones de potasio con los oxígenos de carbonilo hace que los iones de potasio envuelvan sus moléculas de agua ligadas, lo que permite que los iones de potasio deshidratados pasen a través del poro.

iones, ya que los iones de potasio son sólo ligeramente mayores que los de sodio. ¿Cuál es el mecanismo de esta notoria selectividad de iones? La respuesta a esta pregunta llegó en parte cuando se determinó la estructura de un *canal de potasio bacteriano* mediante cristalografía de rayos X. Se descubrió que los canales de potasio tienen una *estructura tetramérica* consistente en cuatro subunidades proteicas idénticas que rodean a un poro central (fig. 4-4). En la parte superior del poro del canal se distribuyen *bucles de poro* que forman un estrecho *filtro de selectividad*. Como revestimiento del filtro de selectividad hay *oxígenos de carbonilo*. Cuando los iones de potasio hidratados entran en el filtro de selectividad, interaccionan con los oxígenos de carbonilo y envuelven la mayoría de sus moléculas de agua ligadas, lo que permite que los iones de potasio deshidratados pasen a través del canal. Sin embargo, los oxígenos de carbonilo están demasiado separados para permitir su interacción estrecha con los iones de sodio, más pequeños, que de este modo son excluidos en la práctica por el filtro de selectividad y no pueden pasar a través del poro.

Se cree que existen diferentes filtros de selectividad que determinan, en gran medida, la especificidad del canal para cationes o aniones o para iones determinados, como Na^+ , K^+ y Ca^{++} , que consiguen acceder al canal.

Un ejemplo de los canales proteicos más importantes, el denominado *canal del sodio*, mide sólo 0,3 por 0,5 nm de diámetro, aunque, lo que es más importante, las superficies internas de este canal están revestidas con aminoácidos que tienen una carga *intensamente negativa*, como se señala con

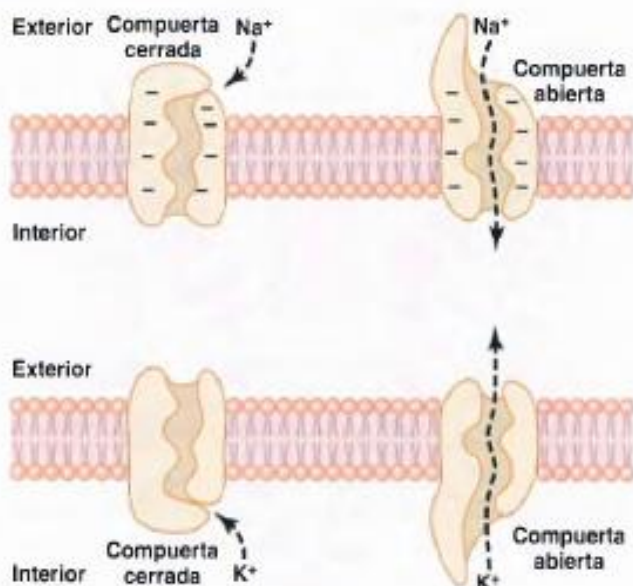


Figura 4-5 Transporte de los iones sodio y potasio a través de canales proteicos. También se muestran los cambios conformacionales de las moléculas proteicas para abrir o cerrar las «compuertas» que recubren los canales.

los signos negativos que están en el interior de las proteínas de los canales de la imagen superior de la figura 4-5. Estas cargas negativas intensas pueden arrastrar pequeños iones de sodio *deshidratados* hacia el interior de estos canales, realmente separando los iones de sodio de las moléculas de agua que los hidratan. Una vez que están en el canal, los iones de sodio difunden en una u otra dirección según las leyes habituales de la difusión. Así, el canal del sodio es selectivo de manera específica para el paso de iones de sodio.

Activación de los canales proteicos. La activación de los canales proteicos proporciona un medio para controlar la permeabilidad iónica de los canales. Esto se muestra en las dos imágenes de la figura 4-5 para la activación selectiva de los canales de los iones de sodio y potasio. Se piensa que algunas de las compuertas son realmente extensiones similares a una compuerta de la molécula de la proteína transportadora, que pueden cerrar la abertura del canal o se pueden alejar de la apertura por un cambio conformacional de la forma de la propia molécula proteica.

La apertura y el cierre de las compuertas están controlados de dos maneras principales:

1. **Activación por voltaje.** En este caso la conformación molecular de la compuerta o de sus enlaces químicos responde al potencial eléctrico que se establece a través de la membrana celular. Por ejemplo, en la imagen superior de la figura 4-5, cuando hay una carga negativa intensa en el interior de la membrana celular, esto probablemente haga que las compuertas de sodio del exterior permanezcan firmemente cerradas; por el contrario, cuando el interior de la membrana pierde su carga negativa estas compuertas se abrían súbitamente y permitirían que cantidades muy grandes de sodio entraran a través de los poros de sodio. Este es el mecanismo básico para generar los potenciales de acción nerviosos que son responsables de las señales nerviosas. En la imagen inferior de la figura 4-5 las compuertas de potasio están en los extremos intracelulares de los canales

de potasio, y se abren cuando el interior de la membrana celular adquiere carga positiva. La apertura de estas compuertas es responsable en parte de poner fin al potencial de acción, como se analiza con más detalle en el capítulo 5.

2. **Activación química (por ligando).** Las compuertas de algunos canales proteicos se abren por la unión de una sustancia química (un ligando) a la proteína; esto produce un cambio conformacional o un cambio de los enlaces químicos de la molécula de la proteína que abre o cierra la compuerta. Esto se denomina *activación química* o *activación por ligando*. Uno de los casos más importantes de activación química es el efecto de la acetilcolina sobre el denominado *canal de la acetilcolina*. La acetilcolina abre la compuerta de este canal, dando lugar a la apertura de un poro de carga negativa de aproximadamente 0,65 nm de diámetro que permite que lo atraviesen moléculas sin carga o iones positivos menores de este diámetro. Esta compuerta es muy importante para la transmisión de las señales nerviosas desde una célula nerviosa a otra (v. capítulo 45) y desde las células nerviosas a las células musculares para producir la contracción muscular (v. capítulo 7).

Estado abierto frente a estado cerrado de los canales activados. La figura 4-6A muestra una característica especialmente interesante de la mayor parte de los canales activados por voltaje. Esta figura muestra los registros de la corriente eléctrica que fluye a través de un único canal de sodio cuando hay un gradiente de potencial de aproximadamente 25 mV a través de la membrana. Obsérvese que el canal conduce la corriente según un mecanismo de «todo o nada». Es decir, la compuerta del canal se abre súbitamente y después se cierra súbitamente, de modo que cada estado abierto dura únicamente desde una fracción de milisegundo hasta varios milisegundos. Esto demuestra la rapidez con la que se producen los cambios durante la apertura y el cierre de las compuertas moleculares proteicas. A un potencial de voltaje dado, el canal puede permanecer cerrado todo el tiempo o casi todo el tiempo, mientras que a otro nivel de voltaje puede permanecer abierto todo el tiempo o la mayor parte del tiempo. A los voltajes intermedios, como se muestra en la figura, las compuertas tienden a abrirse y cerrarse súbitamente de manera intermitente, lo que da un flujo medio de corriente que está en algún punto entre el mínimo y el máximo.

Método del pinzamiento zonal de membrana para el registro del flujo de las corrientes iónicas a través de canales aislados. Nos podemos preguntar cómo es posible desde el punto de vista técnico registrar el flujo de una corriente iónica a través de canales proteicos aislados como se muestra en la figura 4-6A. Esto se ha conseguido utilizando el método de «pinzamiento zonal de membrana» que se ilustra en la figura 4-6B. De manera muy simple, se coloca una micropipeta, que tiene un diámetro de sólo 1 o 2 μm , sobre la parte externa de una membrana celular. Después se aplica aspiración en el interior de la pipeta para traccionar la membrana contra la punta de la pipeta. Esto crea un sello en el que los bordes de la pipeta tocan la membrana celular. El resultado es un minúsculo «parche» de membrana en la punta de la pipeta a través del cual se puede registrar el flujo de la corriente eléctrica.

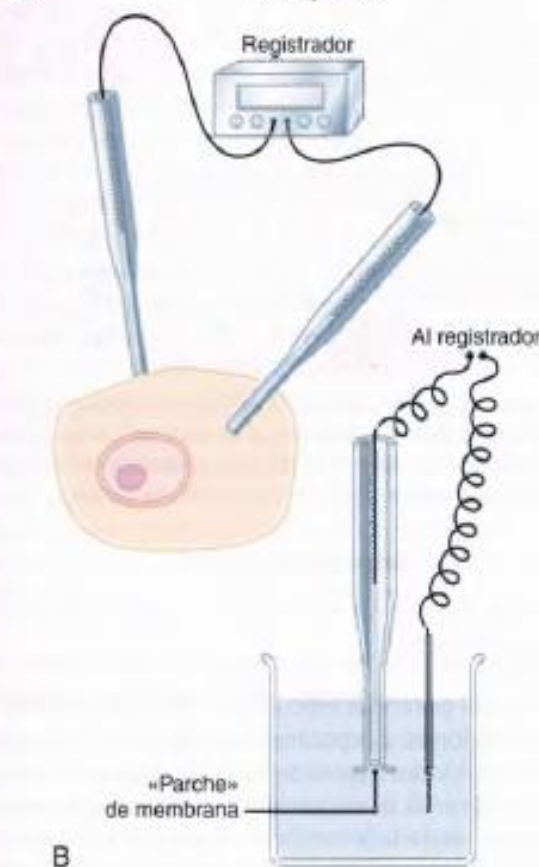
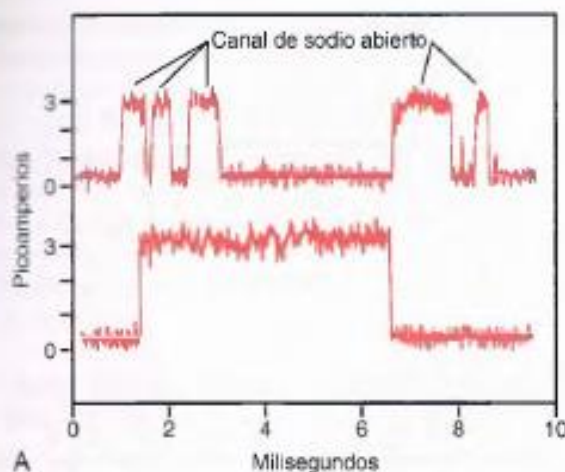


Figura 4-6 A. Registro del flujo de corriente a través de un único canal de sodio activado por voltaje, que demuestra el principio de «todo o nada» para la apertura y el cierre del canal. B. Método de «pinzamiento zonal de voltaje» para registrar el flujo de corriente a través de un canal proteico único. A la izquierda se realiza el registro con un «parche» de una membrana celular viva. A la derecha se realiza el registro con un parche de membrana que se ha separado de la célula.

De manera alternativa, como se muestra a la derecha de la figura 4-6B, el pequeño parche de membrana celular y el extremo de la pipeta se pueden separar de la célula. Después se inserta la pipeta con su parche sellado en una solución libre. Esto permite alterar según se desee la concentración de los iones tanto en el interior de la micropipeta como en la solución externa. Además, se puede fijar a voluntad el voltaje entre los dos lados de la membrana, es decir, se puede «pinzar» a un voltaje dado.

Ha sido posible hacer estos parches de un tamaño lo suficientemente pequeño como para que se encuentre sólo una proteína del canal aislada en el parche de membrana que se

estudia. Mediante la modificación de la concentración de los diferentes iones, así como del voltaje a través de la membrana, se pueden determinar las características de transporte del canal aislado y también sus propiedades de activación.

Difusión facilitada

La difusión facilitada también se denomina *difusión mediada por un transportador* porque una sustancia que se transporta de esta manera difunde a través de la membrana utilizando una proteína transportadora específica para contribuir al transporte. Es decir, el transportador *facilita* la difusión de la sustancia hasta el otro lado.

La difusión facilitada difiere de la difusión simple en la siguiente característica importante: aunque la velocidad de la difusión simple a través de un canal abierto aumenta de manera proporcional a la concentración de la sustancia que difunde, en la difusión facilitada la velocidad de difusión se acerca a un máximo, denominado $V_{máx}$, a medida que aumenta la concentración de la sustancia que difunde. Esta diferencia entre la difusión simple y la difusión facilitada se muestra en la figura 4-7. La figura muestra que a medida que aumenta la concentración de la sustancia que difunde, la velocidad de la difusión simple sigue aumentando de manera proporcional, aunque en el caso de la difusión facilitada la velocidad de la difusión no puede aumentar por encima del nivel de la $V_{máx}$.

¿Qué limita la velocidad de la difusión facilitada? Una posible respuesta es el mecanismo que se ilustra en la figura 4-8. Esta figura muestra una proteína transportadora con un poro de un tamaño lo suficientemente grande como para transportar una molécula específica a lo largo de una parte de su longitud. También muestra un «receptor» de unión en el interior del transportador proteico. La molécula que se va a transportar entra en el poro y queda unida. Después, en una fracción de segundo se produce un cambio conformacional o químico en la proteína transportadora, de modo que el poro ahora se abre en el lado opuesto de la membrana. Como la fuerza de unión del receptor es débil, el movimiento térmico de la molécula unida hace que se separe y que se libere en el lado opuesto de la membrana. La velocidad a la que se pueden transportar moléculas por este mecanismo nunca puede ser mayor que la velocidad a la que la molécula proteica transportadora puede experimentar



Figura 4-7 Efecto de la concentración de una sustancia sobre la velocidad de difusión a través de una membrana mediante difusión simple y difusión facilitada. Esto muestra que la difusión facilitada se aproxima a una velocidad máxima denominada $V_{máx}$.

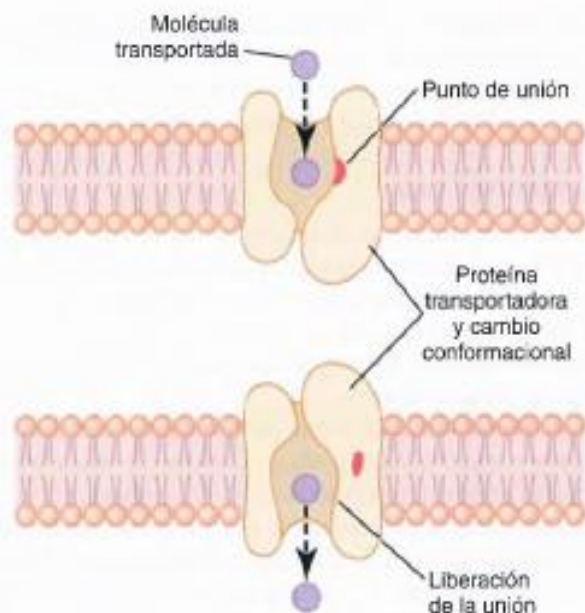


Figura 4-8 Mecanismo propuesto para la difusión facilitada.

el cambio en un sentido y en otro entre sus dos estados. Sin embargo, se debe señalar de manera específica que este mecanismo permite que la molécula transportada se mueva (es decir, que «difunda») en ambas direcciones a través de la membrana.

Entre las sustancias más importantes que atraviesan las membranas celulares mediante difusión facilitada están la glucosa y la mayor parte de los aminoácidos. En el caso de la glucosa se han descubierto en varios tejidos al menos cinco moléculas transportadoras de glucosa. Algunas de ellas también pueden transportar otros monosacáridos que tienen estructuras similares a la glucosa, entre ellos la galactosa y la fructosa. Una de ellas, el transportador de glucosa 4 (GLUT4), es activada por insulina, lo que puede aumentar la velocidad de la difusión facilitada de la glucosa hasta 10 a 20 veces en tejidos sensibles a la insulina. Este es el principal mecanismo mediante el cual la insulina controla la utilización de glucosa por el cuerpo, como se analiza en el capítulo 78.

Factores que influyen en la velocidad neta de difusión

Hasta ahora es evidente que muchas sustancias pueden difundir a través de la membrana celular. Lo que habitualmente es importante es la velocidad *net*a de difusión de una sustancia en la dirección deseada. Esta velocidad neta está determinada por varios factores.

La velocidad neta de difusión es proporcional a la diferencia de concentración a través de una membrana. La figura 4-9A muestra una membrana celular con una sustancia a una concentración elevada en el exterior y una concentración baja en el interior. La velocidad a la que la sustancia difunde *hacia dentro* es proporcional a la concentración de las moléculas en el exterior, porque esta concentración determina cuántas moléculas chocan contra el exterior de la membrana cada segundo. Por el contrario, la velocidad a la que las moléculas difunden *hacia afuera* es proporcional a su concentración *en el interior* de la membrana. Por tanto, la velocidad de difusión neta hacia el interior de la célula es proporcional a la concentración en el exterior *menos* la concentración en el interior, o:

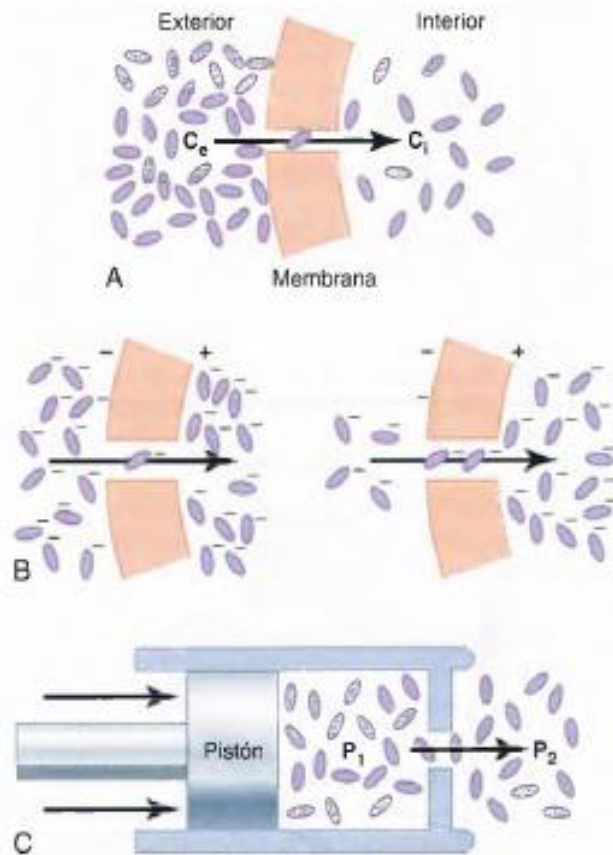


Figura 4-9 Efecto de la diferencia de concentraciones (A), de la diferencia de potencial eléctrico que afecta a los iones negativos (B) y de la diferencia de presión (C) en la generación de la difusión de moléculas e iones a través de una membrana celular.

$$\text{Difusión neta} \propto (C_e - C_i)$$

donde C_e es la concentración en el exterior y C_i es la concentración en el interior.

Efecto del potencial eléctrico de membrana sobre la difusión de iones: el «potencial de Nernst». Si se aplica un potencial eléctrico a través de la membrana, como se muestra en la figura 4-9B, las cargas eléctricas de los iones hacen que se muevan a través de la membrana aun cuando no haya ninguna diferencia de concentración que produzca el movimiento. Así, en el gráfico izquierdo de la figura 4-9B, la concentración de iones *negativos* es la misma a los dos lados de la membrana, aunque se ha aplicado una carga positiva al lado derecho de la membrana y una carga negativa al izquierdo, creando un gradiente eléctrico a través de la misma. La carga positiva atrae los iones negativos, mientras que la carga negativa los repele. Por tanto, se produce difusión neta desde la izquierda hacia la derecha. Después de un cierto tiempo se han movido grandes cantidades de iones negativos hacia la derecha, creando la situación que se muestra en el gráfico derecho de la figura 4-9B, en el que se ha producido una diferencia de concentración de los iones, en la dirección contraria a la diferencia de potencial eléctrico. La diferencia de concentración ahora tiende a mover los iones hacia la izquierda, mientras que la diferencia eléctrica tiende a moverlos hacia la derecha. Cuando la diferencia de concentración se hace lo suficientemente elevada, los dos efectos se contrarrestan entre sí. A la temperatura corporal normal (37°C), la diferencia eléctrica que permitirá que se alcance el equilibrio entre una diferencia de concentración dada de iones *univalentes*,

como los iones de sodio (Na^+), se puede determinar a partir de la fórmula siguiente, que se denomina *ecuación de Nernst*:

$$\text{FEM (en milivoltios)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

donde FEM es la fuerza electromotriz (voltaje) entre el lado 1 y el lado 2 de la membrana, C_1 es la concentración en el lado 1 y C_2 es la concentración en el lado 2. En esta ecuación es muy importante para comprender la transmisión de los impulsos nerviosos, y se analiza con mucho mayor detalle en el capítulo 5.

Efecto de una diferencia de presión a través de la membrana. En ocasiones se produce una gran diferencia de presión entre los dos lados de una membrana permeable. Esto se produce, por ejemplo, en la membrana capilar sanguínea de todos los tejidos del cuerpo. La presión es aproximadamente 20 mmHg mayor en el interior del capilar que en el exterior.

La presión realmente significa la suma de todas las fuerzas de las diferentes moléculas que chocan contra una unidad de superficie en un momento dado. Por tanto, cuando la presión es mayor en un lado de la membrana que en el otro, esto significa que la suma de todas las fuerzas de las moléculas que chocan con los canales de ese lado de la membrana es mayor que en el otro lado. En la mayor parte de los casos esto se debe a que hay un mayor número de moléculas que choca cada segundo contra la membrana en un lado que contra la del otro lado. La consecuencia es que se dispone de mayores cantidades de energía para producir el movimiento neto de moléculas desde el lado de presión elevada hacia el lado de presión baja. Este efecto se muestra en la figura 4-9C, que muestra un pistón que ejerce una presión elevada sobre un lado de un «poro», haciendo de esta manera que más moléculas choquen contra el poro en este lado y, por tanto, que más moléculas «difundan» hacia el otro lado.

Ósmosis a través de membranas con permeabilidad selectiva: «difusión neta» de agua

Con mucho, la sustancia más abundante que difunde a través de la membrana celular es el agua. Cada segundo difunde normalmente una cantidad suficiente de agua en ambas direcciones a través de la membrana del eritrocito igual a aproximadamente 100 veces el volumen de la propia célula. Sin embargo, normalmente la cantidad que difunde en ambas direcciones está equilibrada de manera tan precisa que se produce un movimiento neto cero de agua. Por tanto, el volumen celular permanece constante. Sin embargo, en ciertas condiciones se puede producir una *diferencia de concentración del agua* a través de la membrana, al igual que se pueden producir diferencias de concentración de otras sustancias. Cuando ocurre esto se produce movimiento neto de agua a través de la membrana celular, haciendo que la célula se hinche o que se contraiga, dependiendo de la dirección del movimiento del agua. Este proceso de movimiento neto del agua que se debe a la producción de una diferencia de la concentración del agua se denomina *ósmosis*.

Para dar un ejemplo de ósmosis debemos asumir las condiciones que se muestran en la figura 4-10, en la que hay agua pura a un lado de la membrana celular y una solución de cloruro sódico en el otro lado. Las moléculas de agua atraviesan la membrana celular con facilidad, mientras que los iones de sodio y cloruro pasan sólo con dificultad. Por tanto, la solución de cloruro sódico es realmente una mezcla de moléculas de agua difu-

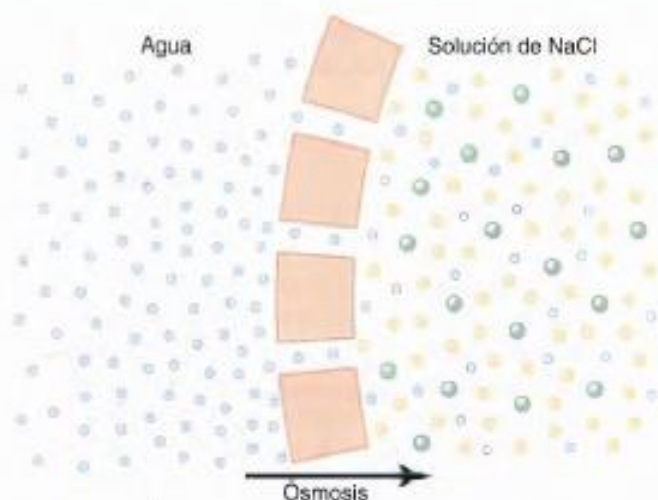


Figura 4-10 Ósmosis en una membrana celular cuando se coloca una solución de cloruro sódico a un lado de la membrana y agua en el otro lado.

sibles y de iones de sodio y cloruro no difusibles, y se dice que la membrana es *permeable de manera selectiva* al agua, pero mucho menos a los iones sodio y cloruro. Sin embargo, la presencia del sodio y del cloruro ha desplazado parte de las moléculas de agua del lado de la membrana en el que están presentes estos iones y, por tanto, ha reducido la concentración de moléculas de agua a una concentración menor que la del agua pura. En consecuencia, en el ejemplo de la figura 4-10, más moléculas de agua chocan contra los canales del lado izquierdo, en el que hay agua pura, que en el lado derecho, en el que se ha reducido la concentración de agua. Así, se produce un movimiento neto de agua desde la izquierda hacia la derecha, es decir, se produce *ósmosis* desde el agua pura hacia la solución de cloruro sódico.

Presión osmótica

Si en la figura 4-10 se aplicara presión a la solución de cloruro sódico, la ósmosis de agua hacia esta solución se enlentecería, se interrumpiría o incluso se invertiría. La cantidad exacta de presión necesaria para detener la ósmosis se denomina *presión osmótica* de la solución de cloruro sódico.

El principio de una diferencia de presión que se opone a la ósmosis se muestra en la figura 4-11, que muestra una membrana con permeabilidad selectiva que separa dos columnas de líquido, una que contiene agua pura y otra que contiene una solución de agua y de cualquier soluto que no penetra en la membrana. La ósmosis de agua desde la cámara B hacia la cámara A hace que los niveles de las columnas de líquido se separen cada vez más, hasta que finalmente se produzca una diferencia de presión entre los dos lados de la membrana que sea lo suficientemente grande como para oponerse al efecto osmótico. Esta diferencia de presión a través de la membrana en este punto es igual a la presión osmótica de la solución que contiene el soluto no difusible.

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

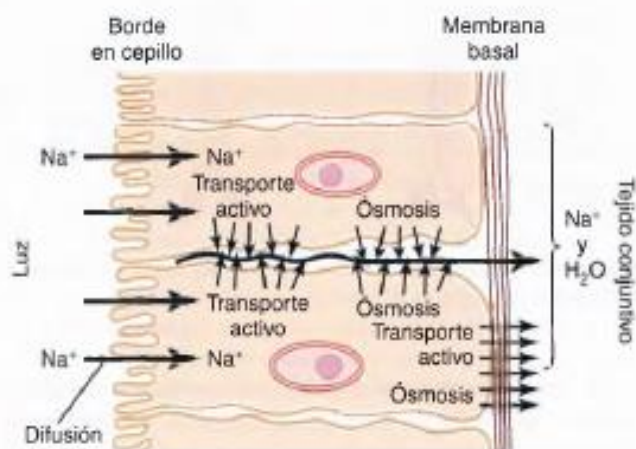


Figura 4-15 Mecanismo básico del transporte activo a través de una capa celular.

de las membranas, que a su vez produce también 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 sólo de iones sodio, sino también de agua.

Estos son los mecanismos mediante los cuales casi todos los nutrientes, los iones y otras sustancias se absorben hacia la sangre desde el intestino; también son la forma en la que algunas sustancias se reabsorben desde el filtrado glomerular por los túbulos renales.

En todo este libro hay 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.
- Ashcroft FM: From molecule to malady, *Nature* 440:440, 2006.
- Benos DJ, Stanton BA: Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels, *J Physiol* 520:631, 1999.

- Benziane B, Chibalin AV: Frontiers: skeletal muscle sodium pump regulation: a translocation paradigm, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E553, 2008.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalak S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.
- Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension, *Hypertension* 53:291, 2009.
- Brör S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: what's next? *J Physiol* 586:5305, 2008.
- DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.
- 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.
- Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:344, 2009.
- Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels, *Physiol Rev* 82:503, 2002.
- Kaupf UB, Seifert R: Cyclic nucleotide-gated ion channels, *Physiol Rev* 82:769, 2002.
- King LS, Kozono D, Agre P: From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:687, 2004.
- Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP: ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases, *J Biol Chem* 284:20447, 2009.
- Mazzocchi C, Benos DJ, Smith PR: Interaction of epithelial ion channels with the actin-based cytoskeleton, *Am J Physiol Renal Physiol* 291:F1113, 2006.
- Peres A, Giovannardi S, Bossi E, Fesce R: Electrophysiological insights into the mechanism of ion-coupled cotransporters, *News Physiol Sci* 19:80, 2004.
- Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.
- Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G: The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition, *Pflugers Arch* 457:609, 2009.
- Tian J, Xie ZJ: The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains, *Physiology (Bethesda)* 23:205, 2008.