

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

* J. Alvarez

Canales de potasio y excitación celular

El potencial de membrana de una célula tiene un papel central en el control de su actividad. En esencia, la actividad celular es la expresión de los distintos estados que asume el citoplasma, los que influyen sobre el resto del organismo. Por ejemplo, el estado de contracción de una fibra muscular resulta de una ordenación de los componentes citoplásmicos que difiere de la ordenación de esos mismos componentes en el estado de reposo. El cambio de estado se debe a la aparición en el citoplasma de un elemento regulador, los mensajeros de segundo orden. Estos mediadores gatillan una cascada de procesos cuyo resultado final es esa configuración particular del citoplasma. Los mensajeros de segundo orden mejor conocidos son el ion calcio y los nucleótidos cíclicos - adenosinmono-

fosfato cíclico (cAMP) y guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).

Estos mensajeros de segundo orden surgen en el citoplasma por la acción de un mensajero de primer orden, externo a la célula, y que actúa sobre su membrana. Por ejemplo, al ligarse la adrenalina con el receptor β en la superficie externa de una fibra muscular lisa se activa la adenilciclase en la cara interna de membrana celular, el ATP es transformado en cAMP, y el resultado final es un cambio de estado del citoplasma, la relajación de la fibra muscular. Esto explica el cese de la crisis asmática cuando se administra adrenalina.

El mensajero de primer orden puede actuar sobre la membrana celular generando manifestaciones eléctricas que están mediadas por un cambio de los flujos iónicos pasivos a través de la membrana. Estas manifestaciones constituyen el fenómeno

de excitación de la célula que generalmente se asocia a un alza del calcio intracelular. Se dice, por ejemplo, que el calcio acopla la excitación de la membrana con la contracción de la fibra muscular, o generalizando, con la reacción del citoplasma ya que el mismo mensajero de segundo orden puede gatillar secreción si el citoplasma está constituido de otra manera.

El potencial celular aparece como agente que regula el nivel del calcio intracelular y por lo tanto la actividad del citoplasma. El potencial eléctrico de una célula está comandado fundamentalmente por los flujos pasivos de sodio y potasio. El flujo pasivo de otros iones -Ca, Cl- tienen manifestaciones eléctricas cuantitativamente poco importantes, excepto en algunos tipos celulares.

POTENCIAL DE MEMBRANA

El potencial intracelular surge de la asimetría de las concentra-

*Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ciones de Na y K entre el intra y extracelular y de la magnitud de la restricción que la membrana opone al flujo de dichos iones. Desde el punto de vista práctico, las concentraciones iónicas fisiológicas son constantes; en consecuencia, el potencial de la célula depende de las restricciones que la membrana opone al flujo iónico y estas restricciones pueden modificarse en el tiempo. En efecto, la membrana posee lípidos que separan las soluciones acuosas intra y extracelular y también posee proteínas que se-

gún la configuración que adopten pueden permitir o no el paso de iones a través de la membrana. Estas proteínas integrales de la membrana son el substrato estructural de esa noción que son los canales iónicos.

La gradiente de concentración genera un flujo de partículas. Cuando estas partículas tienen carga eléctrica, existe un potencial con un valor tal, que el flujo por difusión de un ion específico en un sentido y el flujo por gradiente eléctrica en el otro suman cero. Este es el potencial

de equilibrio para ese ion (E). Para el K, E_K es -90 mV aproximadamente y para el Na, es $+50$ mV aproximadamente (Figura 1 A, B). Esto significa que si el potencial intracelular fuera -90 mV, no habría flujo neto de K y si fuera $+50$ mV, no habría flujo neto de Na. Como el potencial de reposo está entre E_{Na} y E_K , hay flujo neto de Na hacia adentro y de K hacia afuera (Figura 1 C).

Desde un punto de vista cuantitativo, la magnitud del potencial de membrana se puede describir con la relación siguiente:

$$V_m = \frac{-90 + 50 \frac{g_{Na}}{g_K}}{1 + \frac{g_{Na}}{g_K}}$$

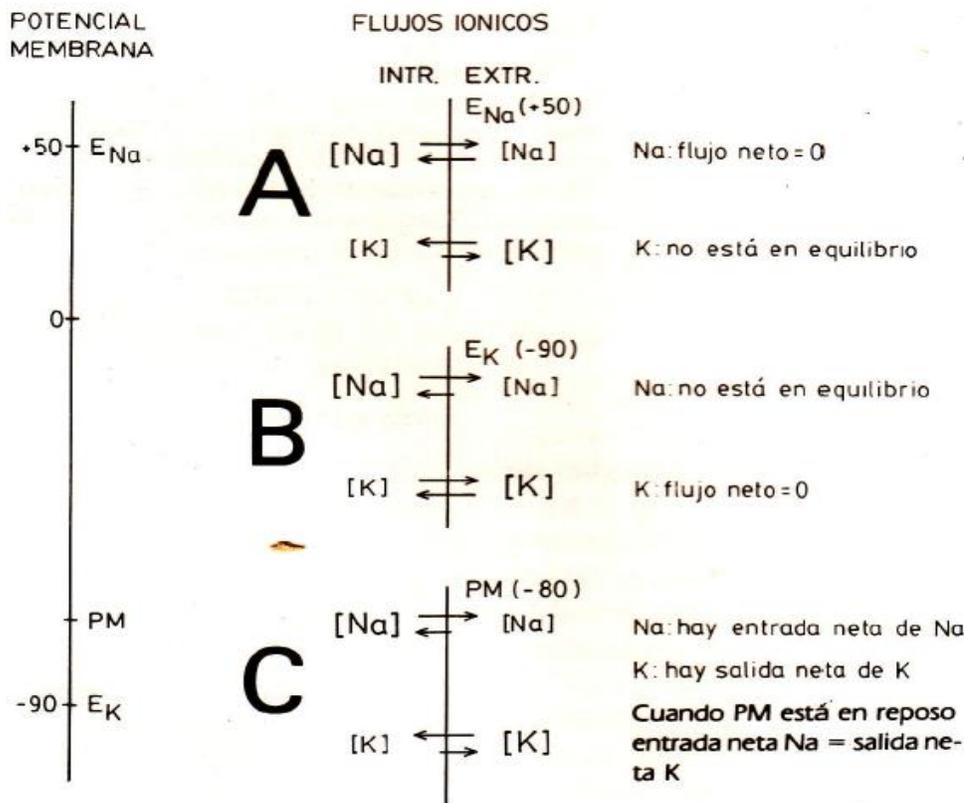


FIGURA 1. Esquema de los flujos iónicos pasivos de Sodio y Potasio. El eje de las ordenadas a la izquierda indica el potencial intracelular, referido al espacio intersticial. Para la célula elegida, el potencial de equilibrio del sodio (E_{Na}) es $+50$ mV y el de potasio (E_K) -90 mV. La célula tiene un potencial de membrana (PM) entre E_{Na} y E_K .

A y B, son situaciones teóricas y describen lo que ocurriría si el PM fuera E_{Na} y E_K , respectivamente.

C, describe una situación real; el PM está en reposo; nótese que hay flujo neto de sodio y potasio, pero no hay flujo neto de cargas eléctricas y en consecuencia el PM no se altera en el tiempo.

donde V_m es el potencial de membrana, -90 y $+50$ son los potenciales de equilibrio de K y Na, respectivamente, y g es la medida de la facilidad—conductancia— con que el Na o el K pueden atravesar la membrana, y está determinada por la cantidad de canales iónicos funcionantes en un momento dado. Un análisis de esta expresión indica: i) que el potencial de membrana está determinado sólo por las conductancias relativas de Na y K y no por la magnitud absoluta de una de ellas; ii) que el potencial de membrana depende sólo de eventos que afectan las propiedades—conductancias— de la membrana.

En la fibra muscular, la conductancia al potasio es 10 a 100 veces mayor que la del sodio y su potencial de membrana es de

-85 mV (aproximadamente). El glóbulo rojo tiene conductancias parecidas para el Na y K y su potencial de membrana es de -20 mV (aproximadamente). Si en la membrana de una fibra muscular aumenta mucho la conductancia al Na, pero transitoriamente, el potencial de membrana se desplaza en dirección del potencial de equilibrio de Na —depolarización— pero transitoriamente: es el potencial de acción. Asociado con este potencial de acción —excitación— en el citoplasma surgirá Ca y se producirá la reacción —contracción muscular—. La vuelta al potencial inicial ocurrirá con el retorno de la conductancia del Na a su nivel original pero se acelerará si aumenta la conductancia al K, o sea, si se reclutan canales de K^+ . Es obvio que esta regulación del potencial de membrana se manifestará en la dinámica de los mensajeros de segundo orden y en consecuencia, en la respuesta del citoplasma. Estos aspectos están más allá del propósito de este artículo.

CANAL IONICO TIPO

El canal iónico es una entidad conceptual, un modelo, que se materializa en las moléculas de la membrana pero la correspondencia entre los elementos del modelo y las moléculas de la membrana es algo que dista de estar aclarado. En el canal iónico se distinguen cinco elementos funcionales: canal propiamente dicho o poro, filtro seleccionador, sensor, compuerta de activación y el mecanismo de inactivación (Figura 2).

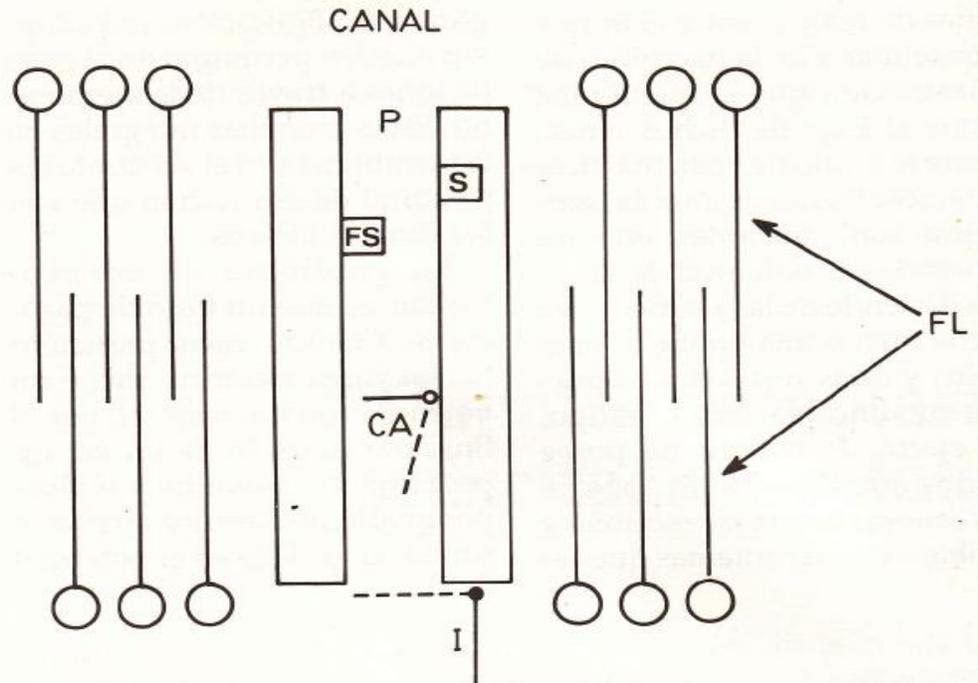


FIGURA 2. Esquema de un canal iónico insertado en una membrana, FL, fosfolípidos; constituyen una barrera que separa las soluciones acuosas del extra e intracelular. El canal está comunicando las soluciones de intra y extracelular a través del poro (P). Por allí puede pasar agua y el ión que permita el filtro seleccionador (FS). La compuerta de apertura (CA) está habitualmente cerrada y se abre (línea punteada) cuando el sensor (S) detecta un evento específico. El mecanismo de inactivación (I) está habitualmente en posición de no obstruir el flujo y cuando ocurre otro evento específico, cierra el canal (línea punteada).

Poro

Representa la continuidad de la fase acuosa entre el intra y extracelular. Los iones, que son solutos hidrofílicos y que tienen carga eléctrica, no pueden atravesar los lípidos de la membrana. El poro constituye un camino para que los iones puedan atravesar la membrana. Nótese que el poro es esencialmente pasivo; sólo da la posibilidad al ion para que cambie de compartimiento. El agente que lo impulsa es la gradiente electroquímica que resulta de la asimetría en la distribución de iones y de la gradiente eléctrica entre intra y extracelular.

Filtro seleccionador

El canal iónico reconoce los iones, o sea, los distintos iones tienen distintas restricciones para movilizarse a través de un canal dado. Por ejemplo, si la restricción para el sodio es 1 y para el potasio es 100, significa que por ese canal pasará 100 veces más Na que K; desde el punto de vista operacional, ese es un canal de sodio. Hay canales específicos de Na, K, Ca, Cl.

Otros canales son menos selectivos y dejan pasar dos iones; por ejemplo, el canal activado por acetilcolina en la placa motora deja pasar sodio y potasio.

El canal iónico tiene dos o más

estados posibles. En el caso más simple, el canal puede estar cerrado —conductancia cero— o abierto —conductancia con un cierto valor fijo—. En otros casos, el canal puede estar abierto asumiendo la conductancia uno de varios valores posibles. El substrato molecular de estas modificaciones funcionales del canal debe estar en diversas conformaciones que asumen las proteínas de la membrana celular. Por último, debe existir eventos que controlen estas conformaciones. La regulación del canal está dada por el sensor, la compuerta de apertura y el mecanismo de inactivación.

Si estamos observando una conductancia y ésta se activa en forma esporádica se dice que el canal está cerrado. O sea, la noción de canal cerrado es una alta probabilidad de que el canal no esté permitiendo el flujo de iones. Si la conductancia está funcionando muchas veces en un cierto período, se dice que el canal está abierto.

Sensor

Este dispositivo permite al canal detectar algún evento externo al canal mismo que aumenta la probabilidad de que la compuerta se abra. Por ejemplo, el sensor puede detectar —o ser activado por— el potencial de membrana, la concentración de calcio intracelular, el nivel de un nucleótido cíclico, transmisores sinápticos, etc. Un sinnúmero de bloqueadores sinápticos, e.g. curare, perturban este dispositivo.

Compuerta de apertura

Esta tiene un estado en que se impide el flujo de iones por el canal —canal cerrado— y otro estado en que se permite el paso de los iones a través del poro —canal abierto—. La compuerta tiene una mayor probabilidad de asumir el estado abierto cuando el sensor está detectando el evento correspondiente, pero la magnitud de la conductancia es característica del canal, e independiente de la magnitud del evento detectado por el sensor. Se considera que el evento externo provee la energía de activación para que la proteína de la membrana cambie su conformación.

Mecanismo de inactivación

Este dispositivo opera impidiendo el flujo iónico que estaba ocurriendo; oblitera el canal. La inactivación ocurre también por un evento externo al canal mismo. Este puede ser el tiempo transcurrido desde la apertura, el potencial de membrana, el nivel de calcio intracelular.

La magnitud macroscópica y la duración de la conductancia iónica correspondiente depende entonces del número de canales reclutados y del número de veces que se están abriendo en la unidad del tiempo. El canal actúa pasivamente, permitiendo o no el paso de un cierto ión; el agente que impulsa al ion a través del canal es la gradiente electroquímica. Por los canales, la célula sólo puede tener un balance negativo de potasio y lo inverso para el sodio, ya que los flujos son pasivos. El flujo inverso está vedado energéticamente

(La restitución se hace mediante la bomba de Na-K que consume ATP).

Los canales de sodio y potasio controlan el potencial de membrana. Los canales de calcio afectan discretamente al potencial celular, con algunas excepciones, porque la magnitud del flujo de calcio es pequeño comparado con los de sodio y potasio. Sin embargo, como el calcio es un mensajero de segundo orden en el citoplasma, la activación de los canales de calcio es determinante en la respuesta del citoplasma de algunos tipos celulares, e.g., el corazón.

CANALES DE POTASIO

El efecto común a todos ellos es que al abrirse estos canales los iones potasio del medio intracelular tienen una mayor facilidad para escapar hacia el espacio extracelular movidos por la gradiente electroquímica. Al salir estos iones la célula pierde cargas positivas y el interior se hace más negativo, pues se acerca a E_K .

Lo que distingue un canal de potasio de los otros canales iónicos es que el filtro seleccionador permite el paso de este ion, con exclusión práctica de otros iones. Lo que distingue a un canal de potasio de otro canal de potasio son los sensores y los inactivadores.

Canal de potasio activado por depolarización (K-channel). La depolarización del potencial celular determina la activación de la compuerta. La apertura efectiva ocurre con algún retardo con respecto a la depolarización. Estos canales son los que actúan en

la fase de repolarización del potencial de acción del axón o de la fibra muscular. En efecto, después de producida la depolarización del potencial de acción, se abren estos canales y escapan al extracelular iones potasio; al perder cargas positivas, se acelera el retorno al potencial de reposo. Estos canales permanecen abiertos mientras exista la depolarización pues la inactivación no ocurre en condiciones fisiológicas ya que se requiere una depolarización extremadamente prolongada.

Canal A: El estudio de las células que descargan rítmicamente ante un estímulo eléctrico prolongado permitió describir un nuevo canal de potasio (A-channel) que probablemente está vinculado a las descargas repetitivas. Se caracteriza el canal A porque el sensor detecta depolarización y en eso se parece al canal precedente, pero difiere de él en que el dispositivo inactivador entra en acción espontáneamente muy poco después de haber sido activado el canal, o sea, su apertura es muy breve. El efecto de estos canales es retardar la depolarización de la célula producida por otro agente y se manifiesta en la frecuencia de descarga de la célula. Por ejemplo, una célula sometida en forma constante a un agente depolarizante puede producir una seguidilla de potenciales de acción. Al ir depolarizán-

dose se abren estos canales A, sale potasio y se retarda la depolarización llegándose más tardíamente al umbral de descarga. Este mecanismo regula el intervalo entre dos potenciales de acción, o sea, la mayor o menor frecuencia de descarga puede ser controlada por el canal A.

Canal de potasio activado por calcio: En este canal el sensor se activa discretamente cuando se depolariza la membrana, pero este efecto se potencia enormemente cuando está elevado el calcio intracelular. La depolarización y el calcio elevado aumentan la probabilidad efectiva de que la compuerta se abra, y disminuyen la probabilidad de que el canal se inactive. Este canal está regulando el intervalo entre salvas de potenciales de acción. En el caso anterior, el canal A podía regular el intervalo entre potenciales de acción. Cuando ocurre una salva de potenciales de acción, el calcio intracelular aumenta progresivamente, sea por activación de canales de calcio, sea por liberación desde reservorios intracelulares. Cuando el calcio elevado activa los canales de potasio sensibles a calcio, se produce una salida considerable de potasio y al perderse estas cargas positivas, se repolariza la célula y se interrumpe el tren de impulsos. Al cesar los impulsos, empieza a bajar el calcio intracelular, y si el estímulo inicial persiste,

se repite el ciclo, es decir, otra salva de potenciales de acción. La apamina, presente en el veneno de abejas, bloquea este canal y puede producir descargas epilépticas experimentales.

Canal de potasio activado por hiperpolarización: El sensor es activado por la hiperpolarización. Como cualquier canal de potasio, este canal favorece la salida de cargas positivas resultando una hiperpolarización, la que recluta nuevos canales. Este es el único canal de potasio con retroalimentación positiva. Típicamente, estos canales explican la repolarización de la fibra miocárdica luego de su potencial de acción. Cuando la fibra miocárdica está depolarizada y empieza a recuperarse, al hacerlo se activan estos canales, salen cargas positivas, el potencial celular se hace más negativo y esto recluta nuevos canales acelerando el proceso de retorno al nivel inicial.

Los canales de potasio mencionados son los mejor conocidos, pero no los únicos. El efecto general de los canales de potasio abiertos es disminuir la excitación de la membrana al acercar el potencial celular al potencial de equilibrio de potasio. La combinación de estos canales con canales para otros iones explica algunas de las muchas manifestaciones macroscópicas de la excitación celular. □

