UNIDAD II

Fisiología de la membrana, el nervio y el músculo

4. Transporte de sustancias a través de las membranas celulares
5. Potenciales de membrana y potenciales de acción
6. Contracción del músculo esquelético
7. Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción
8. Excitación y contracción del músculo liso

http://booksmedicos.org

Transporte de sustancias a través de las membranas celulares



La figura 4-1 muestra las concentraciones aproximadas de electrólitos 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*.

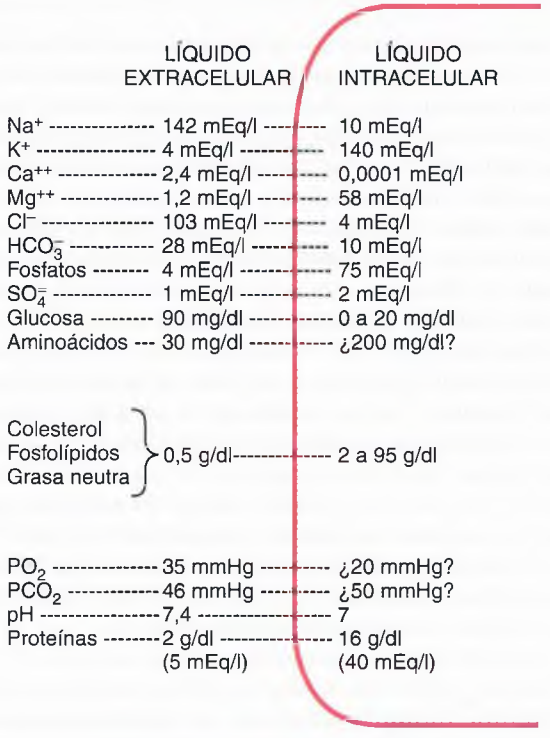


Figura 4-1 Composición química de los líquidos extracelular e intracelular.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

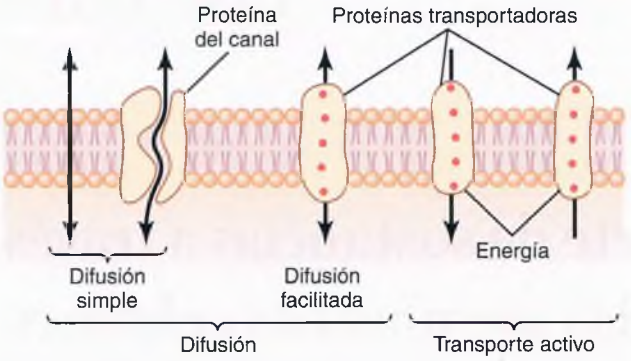


Figura 4-2 Vías de transporte a través de la membrana celular y mecanismos básicos de transporte.

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.

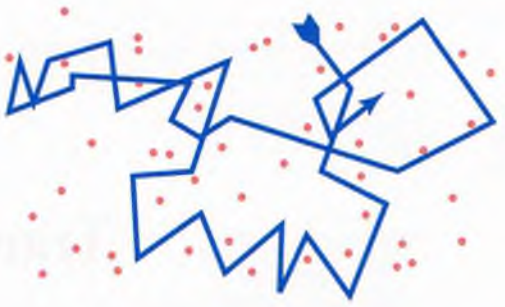


Figura 4-3 Difusión de una molécula de un fluido durante una milésima de segundo.

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 100 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

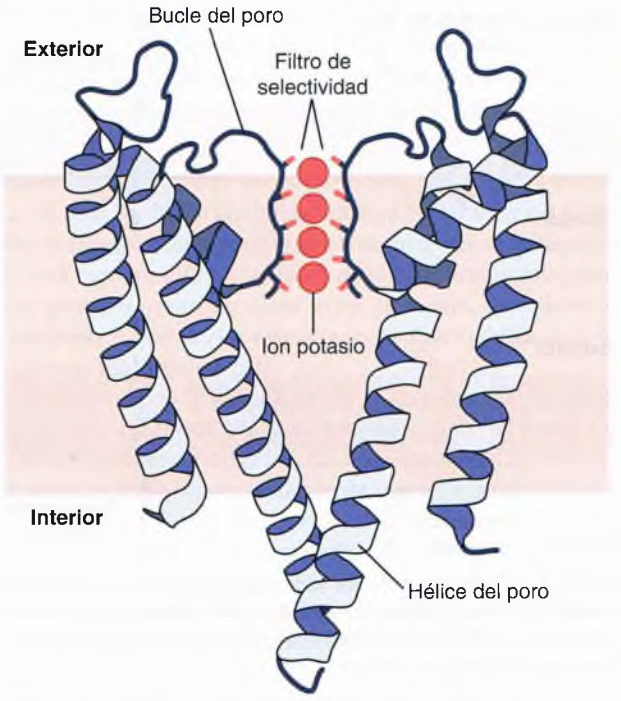


Figura 4-4 Estructura de un canal de potasio. El canal está compuesto por cuatro subunidades (sólo se muestran dos), cada una de ellas con hélices transmembrana. En los bucles del poro se forma un filtro selectivamente estrecho y los oxígenos de carbonilo revisten las paredes del filtro de selectividad, 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

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

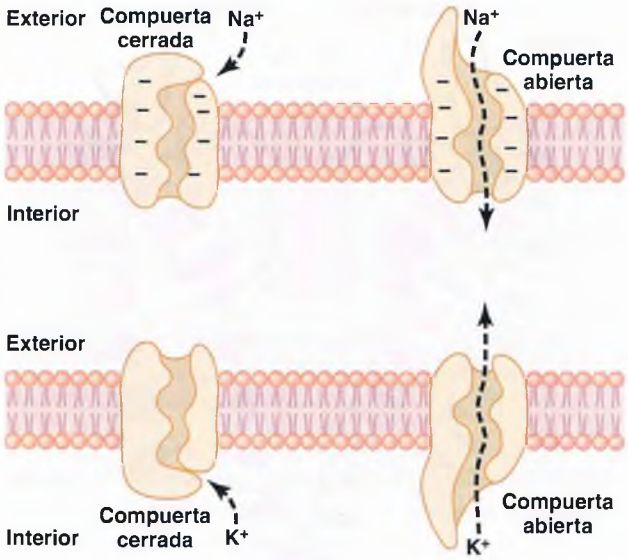


Figura 4-5 Transporte de los iones sodio y potasio a través de canales proteicos. También se muestran los cambios conformacionales de las moléculas proteicas para abrir o cerrar las «compuertas» que recubren los canales.

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 abrirían 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 4-6*A* 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 4-6*A*. Esto se ha conseguido utilizando el método de «pinzamiento zonal de membrana» que se ilustra en la figura 4-6*B*. 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.

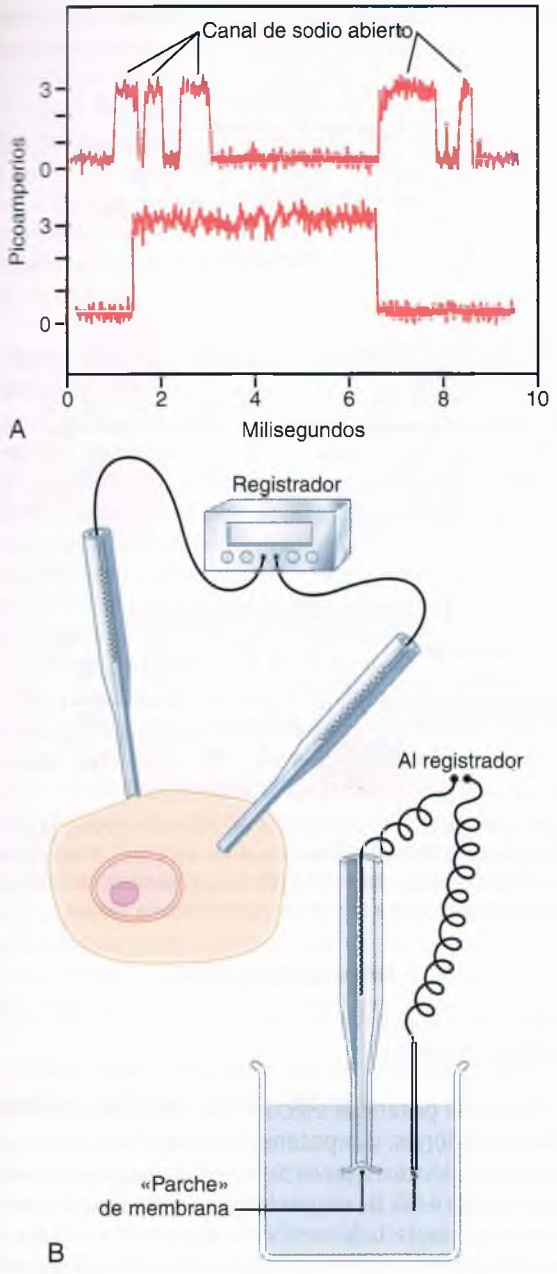


Figura 4-6 **A.** Registro del flujo de corriente a través de un único canal de sodio activado por voltaje, que demuestra el principio de «todo o nada» para la apertura y el cierre del canal. **B.** Método de «pinzamiento zonal de voltaje» para registrar el flujo de corriente a través de un canal proteico 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 4-6*B*, 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

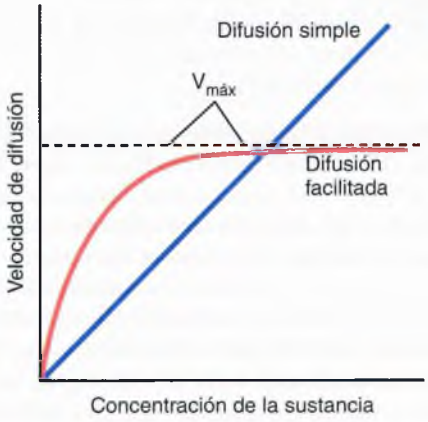


Figura 4-7 Efecto de la concentración de una sustancia sobre la velocidad de difusión a través de una membrana mediante difusión simple y difusión facilitada. Esto muestra que la difusión facilitada se aproxima a una velocidad máxima denominada $V_{máx}$.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

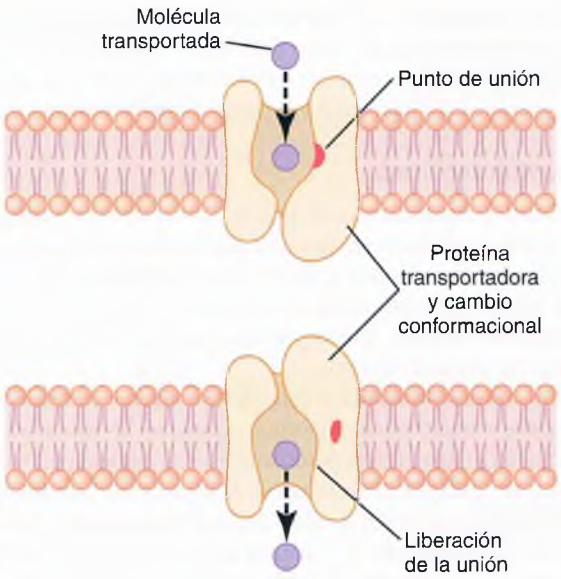


Figura 4-8 Mecanismo propuesto para la difusión facilitada.

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 *neta* 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 4-9*A* 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:

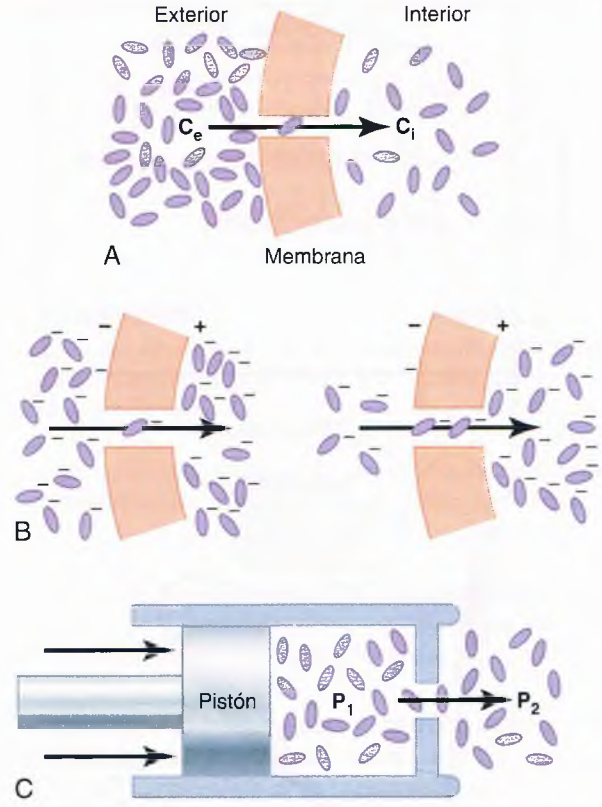


Figura 4-9 Efecto de la diferencia de concentraciones **(A)**, de la diferencia de potencial eléctrico que afecta a los iones negativos **(B)** y de la diferencia de presión **(C)** en la generación de la difusión de moléculas e iones a través de una membrana celular.

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

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 4-9*B*, 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 4-9*B*, 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 4-9*B*, 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 4-9*C*, 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 difusibles 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.

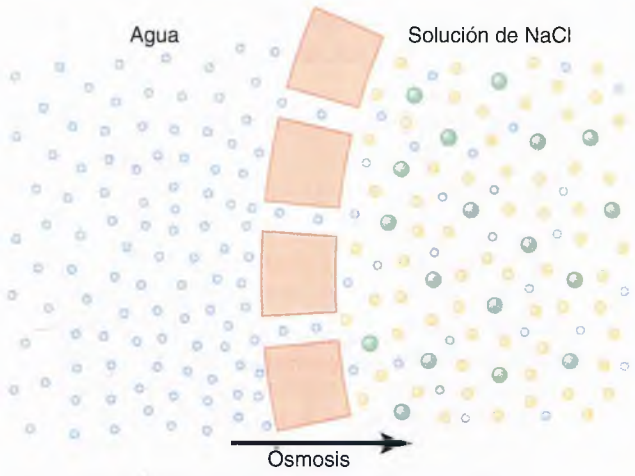


Figura 4-10 Ósmosis en una membrana celular cuando se coloca una solución de cloruro sódico a un lado de la membrana y agua en el otro lado.

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

PROPIEDAD DE LA ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA Y HOMEOPATIA
...ización es un delito.
32305

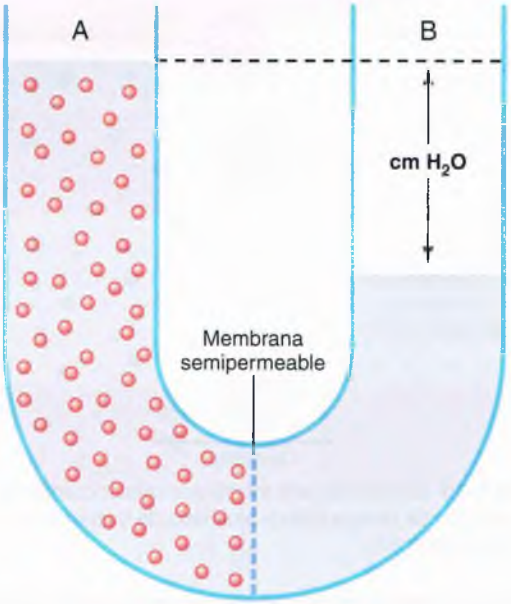


Figura 4-11 Demostración de la presión osmótica que produce la ósmosis en una membrana semipermeable.

presión contra la membrana. Es decir, las partículas grandes, que tienen una masa (m) mayor que las partículas pequeñas, se mueven a velocidades (v) más lentas. Las partículas pequeñas se mueven a mayores velocidades, de modo que sus energías cinéticas medias (c), determinadas por 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 caso del 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 osmolaridad 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 sólo aproximadamente 5.500 mmHg. La causa de esta diferencia es que muchos de los iones de los líquidos corporales, como los iones de sodio y cloruro, están muy atraídos entre sí; en consecuencia, no se pueden mover de manera 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, para las soluciones diluidas como las que se encuentran en el cuerpo las diferencias cuantitativas entre la osmolaridad y la osmolalidad son menores del 1%. Como es mucho más práctico medir la osmolaridad que la osmolalidad, esta es la práctica habitual en casi todos 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 sólo una pequeña concentración. Esto es cierto, 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. Esto es especialmente cierto 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*.

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 mayor parte 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 producir 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. A continuación 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

Bomba sodio-potasio

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 *sodio-potasio (Na^+-K^+)*, que es el proceso de transporte 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 Na^+-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:

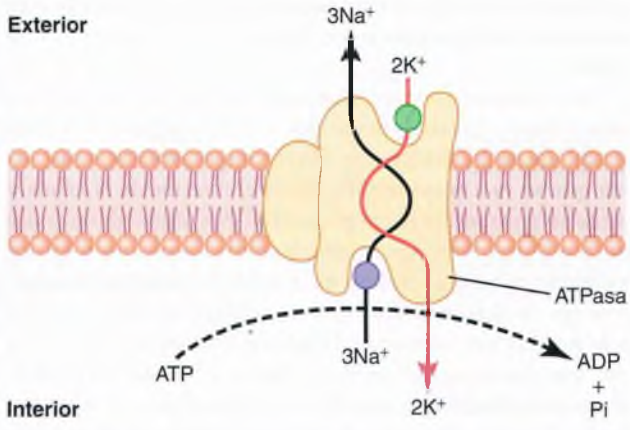


Figura 4-12 Mecanismo propuesto de la bomba sodio-potasio. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Pi, ion fosfato.

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.
2. Tiene dos *puntos receptores para iones potasio* en el exterior.
3. La porción interior de esta proteína cerca de los puntos de unión al sodio tiene actividad 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. Esta actividad escinde una molécula de ATP, dividiéndola en difosfato de adenosina (ADP) y liberando 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 Na^+-K^+ ATPasa puede funcionar a la inversa. Si se aumentan experimentalmente los gradientes electroquímicos de Na^+ y de K^+ lo suficiente como 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 Na^+-K^+ sintetizará ATP a partir de ADP y fosfato. Por tanto, la forma fosforilada de la bomba Na^+-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 Na^+-K^+ es importante para controlar el volumen celular. Una de las funciones más importantes de la bomba Na^+-K^+ es controlar el volumen de todas las células. Sin la función de esta bomba la mayor parte de las células del cuerpo se hincharía 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 mayor parte de ellas tiene carga negativa y, por tanto, atrae grandes cantidades de potasio, sodio y también 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 impedirlo es la bomba Na^+-K^+. Obsérvese de nuevo que este dispositivo 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, de modo que una vez que los iones sodio están en el exterior tienen una intensa tendencia a permanecer ahí. Así, esto 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, esto automáticamente activa la bomba Na^+-K^+, moviendo aún más iones hacia el exterior y transportando agua con

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

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. Esto genera positividad en el exterior de la célula, aunque deja 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. Esto se consigue principalmente mediante dos bombas de calcio que funcionan mediante transporte activo primario. Una está en la membrana celular y 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, que tiene 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

En dos localizaciones del cuerpo el transporte activo primario de los iones hidrógeno es importante: 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. Esta 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 un 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 la orina con el objetivo de eliminar de los líquidos corporales el exceso de iones hidrógeno. Los iones hidrógeno se pueden secretar hacia la orina contra un gradiente de concentración de aproximadamente 900 veces.

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 por 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, y para concentrarla 100 veces de 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 sólo 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 se denomina *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 debe transportar 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, mientras que 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 que libera el 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 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 automáticamente 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 *cotransporte sodio-glucosa*. Los cotransportadores de sodio-glucosa son mecanismos especialmente importantes en el transporte de la glucosa a través de las células epiteliales renales e intestinales, según se expone en los capítulos 27 y 65.

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 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 absorción de estas sustancias hacia la sangre, como se analiza en capítulos posteriores.

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

Contratransporte con sodio de iones calcio e hidrógeno

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

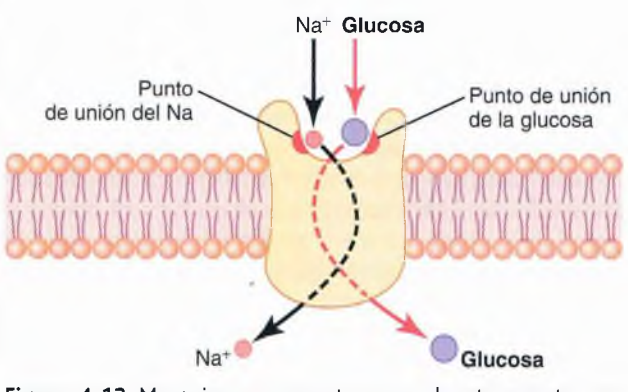


Figura 4-13 Mecanismo propuesto para el cotransporte con sodio de la glucosa.

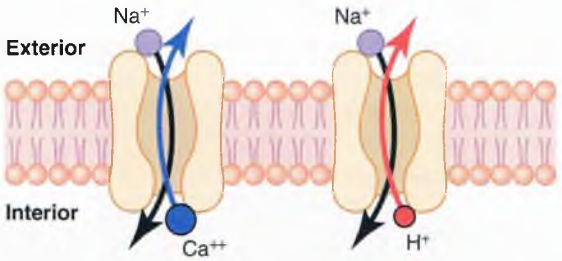


Figura 4-14 Contratransporte de sodio de iones de calcio e hidrógeno.

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. Esto 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, mientras que 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 30.

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 y otras membranas.

El mecanismo básico para el transporte de una sustancia a través de una lámina celular es: 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 denominadas «besos». El borde en cepillo de las superficies luminales 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. Esto genera un elevado gradiente de concentración del ion sodio a través

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

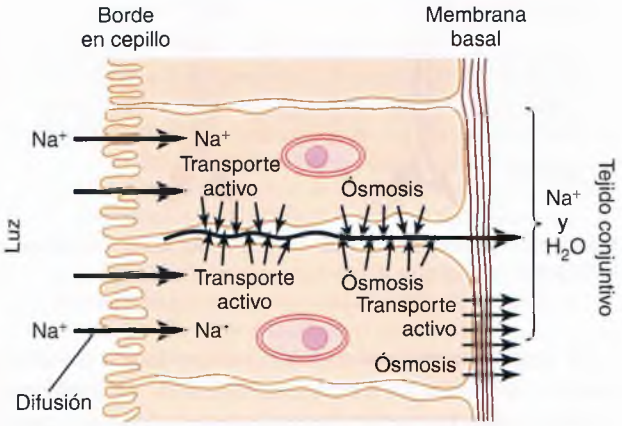


Figura 4-15 Mecanismo básico del transporte activo a través de una capa celular.

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, Michalakis 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.

Bröer 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.

Kaupp 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.

Mazzochi 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.

Potenciales de membrana y potenciales de acción



Hay potenciales eléctricos a través de las membranas de prácticamente todas las células del cuerpo. Además, algunas células, como las células nerviosas y musculares, son capaces de generar 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. Este análisis se refiere a los potenciales de membrana que se generan tanto en reposo como durante la acción en las células nerviosas y musculares.

Física básica de los potenciales de membrana

Potenciales de membrana provocados por difusión

«Potencial de difusión» producido por una diferencia de concentración iónica a los dos lados de la membrana. En la figura 5-1*A* la concentración de potasio es grande *dentro* de la membrana de una fibra nerviosa, pero muy baja *fuera* de la misma. 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 cantidades adicionales de 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 fuera de la membrana y electronegatividad en el interior 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 necesaria es de aproximadamente 94 mV, con negatividad en el interior de la membrana de la fibra.*

La figura 5-1*B* muestra el mismo fenómeno que la figura 5-1*A*, pero esta vez con una concentración elevada de iones sodio *fuera* de la membrana y una concentración baja de 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 5-1*A*, 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 la aparición de estos potenciales de difusión rápidamente cambiantes.

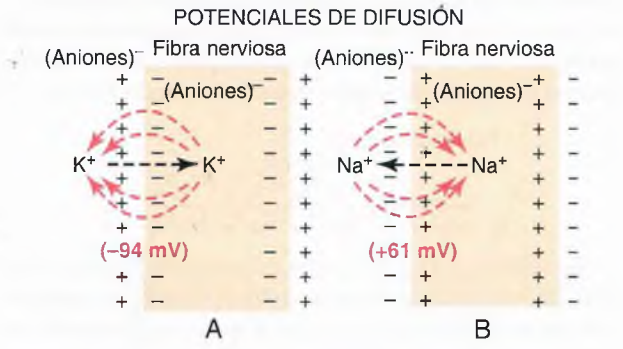


Figura 5-1 *A.* Establecimiento de un potencial de «difusión» a través de la membrana de una fibra nerviosa, producido por la difusión de iones potasio desde el interior de la célula hacia el exterior a través de una membrana que es permeable selectivamente sólo al potasio. *w* Establecimiento de un «potencial de difusión» cuando la membrana de la fibra nerviosa sólo 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.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Relación del potencial de difusión con la diferencia de concentración: potencial de Nernst. El nivel del 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 de este 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):

$$\text{FEM (milivoltios)}: \pm 61 \times \log \frac{\text{Concentración interior}}{\text{Concentración exterior}}$$

donde FEM es la fuerza electromotriz.

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 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.

Cálculo del 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) las concentraciones *(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^-).

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

Estudiemos la importancia y el significado de esta ecuación. 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 del sistema nervioso. 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. Es decir, si la membrana tiene una permeabilidad cero para los iones potasio y cloruro, el potencial de membrana está dominado totalmente por el gradiente de concentración de los iones sodio de manera aislada, y el potencial resultante será igual al potencial de Nernst para el sodio. Lo mismo se puede aplicar a los otros dos iones si 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 esto es que el exceso de iones positivos difunde hacia el exterior cuando su concentración es mayor en el interior que en el exterior. Esto 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.

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 pipeta pequeña llena de una solución de electrólitos. La pipeta 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 μm y una resistencia mayor de un 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.

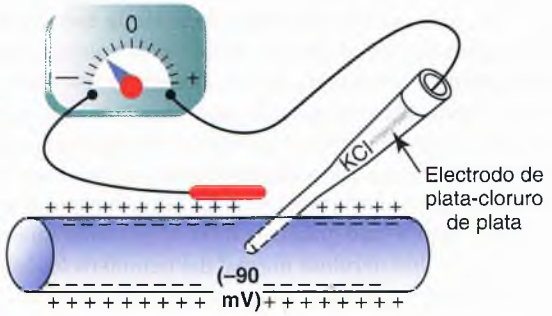


Figura 5-2 Medición del potencial de membrana de una fibra nerviosa utilizando un microelectrodo.

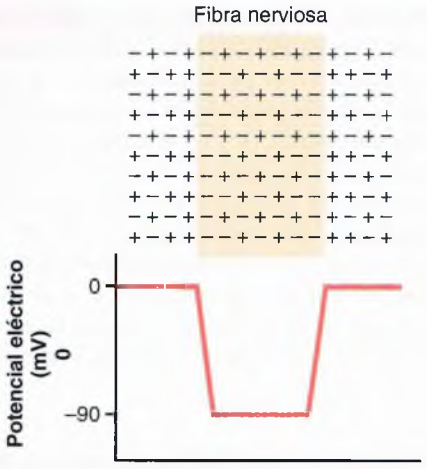


Figura 5-3 Distribución de los iones carga positiva y negativa en el líquido extracelular que rodea a una fibra nerviosa y en el líquido del interior de la fibra; obsérvese la alineación de las cargas negativas a lo largo de la superficie interna de la membrana y de las cargas positivas a lo largo de 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.

La parte inferior de la figura 5-2 muestra el potencial eléctrico que se mide en cada punto de la membrana de la fibra nerviosa o cerca de la misma, comenzando en el lado izquierdo de la figura y desplazándose hacia la derecha. Siempre que el electrodo esté fuera de la membrana del nervio 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 –90 mV. Al moverse a través del interior de la fibra el potencial permanece en un nivel estable de –90 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 sólo se debe transportar hacia fuera un número suficiente de iones positivos para generar la capa de dipolo eléctrico en la propia membrana. Todos 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, se debe transferir un número increíblemente pequeño de iones a través de la membrana para establecer el «potencial en reposo» normal de –90 mV en el interior de la fibra nerviosa; esto significa que sólo se debe transferir entre 1/3.000.000 a 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 –90 mV hasta tanto como +35 mV en tan sólo 1/10.000 de segundo. El desplazamiento rápido de los iones de esta manera origina las señales nerviosas que se analizan en secciones posteriores de este capítulo.

Potencial de membrana en reposo de los nervios

El potencial de membrana en reposo de las fibras nerviosas grandes cuando no transmiten señales nerviosas es de aproximadamente –90 mV. Es decir, el potencial *en el interior de la fibra* es 90 mV más negativo que el potencial del líquido extracelular que está en el exterior de la misma. En los siguientes párrafos se explican las propiedades de transporte 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^+). En primer lugar, recordemos del capítulo 4 que 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. Además, obsérvese que se trata de una *bomba electrógena* porque se bombean más cargas positivas hacia el exterior que hacia el interior (tres iones Na^+ hacia el exterior 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:

Na^+ (exterior): 142 mEq/l

Na^+ (interior): 14 mEq/l

K^+ (exterior): 4 mEq/l

K^+ (interior): 140 mEq/l

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

$$Na^+_{interior}/Na^+_{exterior} = 0,1$$

$$K^+_{interior}/K^+_{exterior} = 35$$

Fuga de potasio y de sodio a través de la membrana nerviosa. El lado derecho de la figura 5-4 muestra una proteína del canal, a veces denominada «*dominio de poros en tándem*», *canal de potasio o canal de «fuga» de potasio*

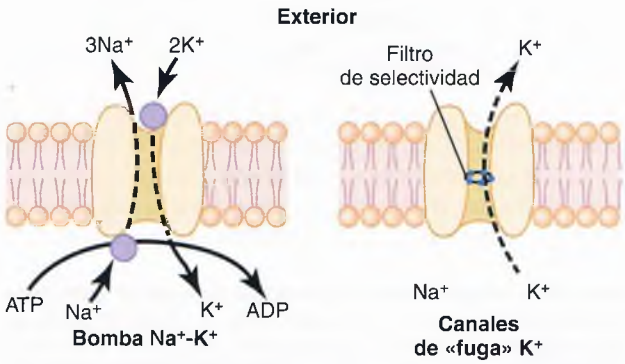


Figura 5-4 Características funcionales de la bomba Na^+-K^+ y de los canales de «fuga» K^+. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. En los canales de «fuga» K^+ también se pierden algunos iones Na^+ en la célula, pero estos canales son mucho más permeables a K^+.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(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 (fig. 4-4). Estos canales de fuga de K^+ también pueden dejar que se pierdan algunos iones de sodio pero los canales son mucho más permeables al potasio que al sodio, normalmente 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 de –90 mV. Son los siguientes.

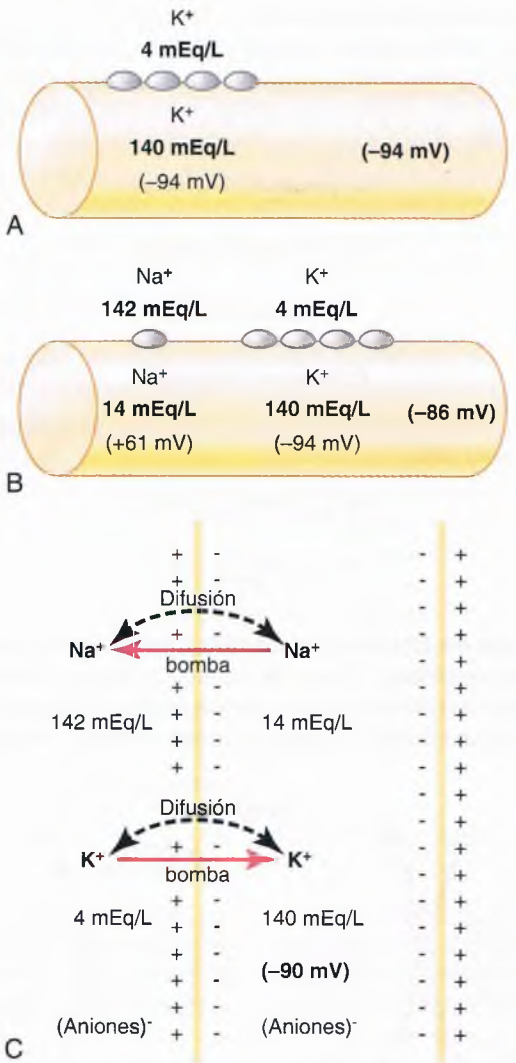


Figura 5-5 Establecimiento de potenciales de membrana en reposo en las fibras nerviosas en tres condiciones: **A.** Cuando el potencial de membrana está producido totalmente sólo por la difusión de potasio. **B.** Cuando el potencial de membrana está producido por la difusión de los iones sodio y potasio. **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^+.

Contribución del potencial de difusión de potasio. En la figura 5-5*A* partimos del supuesto de que el único movimiento de iones a través de la membrana es la difusión de iones potasio, como se muestra por los canales abiertos entre los símbolos 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 5-5*B* muestra la adición de la ligera permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones sodio, producida por la minúscula difusión de los iones sodio 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, y esto da un potencial de Nernst calculado para el interior de la membrana de +61 mV. Pero, como también se muestra en la figura 5-5*B*, el potencial de Nernst para la difusión de potasio es de –94 mV. ¿Cómo interaccionan ambos entre sí y cuál será el potencial resultante? Esto 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 sólo ligeramente permeable al sodio, es lógico que 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 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 5-5*C* se muestra que la bomba Na^+-K^+ proporciona una contribución adicional al potencial en reposo. En esta figura hay bombeo continuo de tres iones sodio hacia el exterior por cada dos iones potasio que se bombean hacia el interior de la membrana. El hecho de que se bombeen más iones sodio hacia el exterior que iones potasio hacia el interior da lugar a una pérdida continua de cargas positivas desde el interior de la membrana; esto genera 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 5-5*C*, el potencial de membrana neto cuando actúan todos estos mecanismos a la vez es de aproximadamente –90 mV.

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 de Na^+-K^+ electrógena, generándose un potencial neto de membrana de –90 mV.

Potencial de acción nervioso

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 después 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 al extremo de la misma.

La parte superior de la figura 5-6 muestra los cambios que se producen en la membrana durante el potencial de acción, con 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 del mismo. 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. Este 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 −90 mV que está presente.

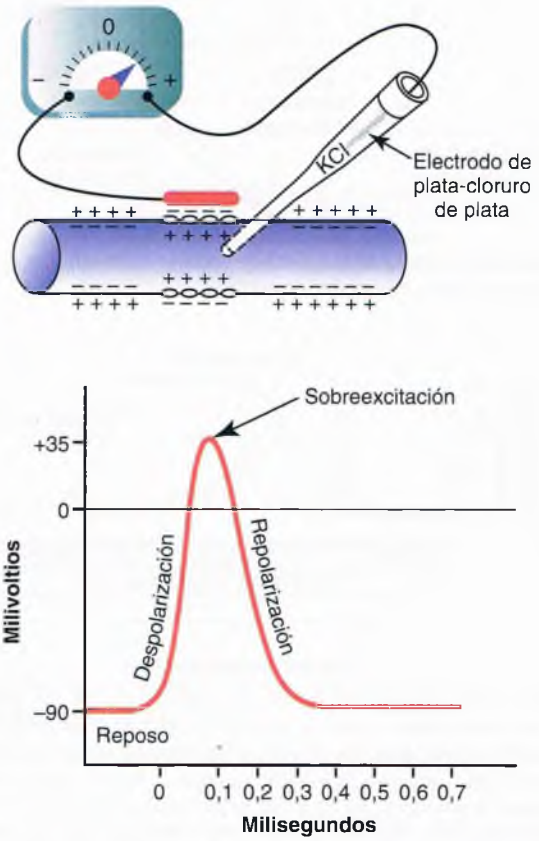


Figura 5-6 Potencial de acción típico registrado por el método que se muestra en la parte superior de la figura.

Fase de despolarización. En este momento la membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones sodio, lo que permite que un gran número de iones sodio con carga positiva difunda hacia el interior del axón. El estado «polarizado» normal de −90 mV se neutraliza inmediatamente por la entrada de iones sodio cargados positivamente, y el potencial aumenta rápidamente en dirección positiva. Esto se denomina *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 se «sobreexcite» 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. Esto 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 actor 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 K^+.*

Canal de sodio activado por el voltaje: activación e inactivación del canal

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 −90 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 −90 mV hacia cero, finalmente alcanza un voltaje (habitualmente algún punto entre −70 y −50 mV) que produce un cambio conformacional súbito en la activación de la compuerta, que bascula totalmente hasta

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

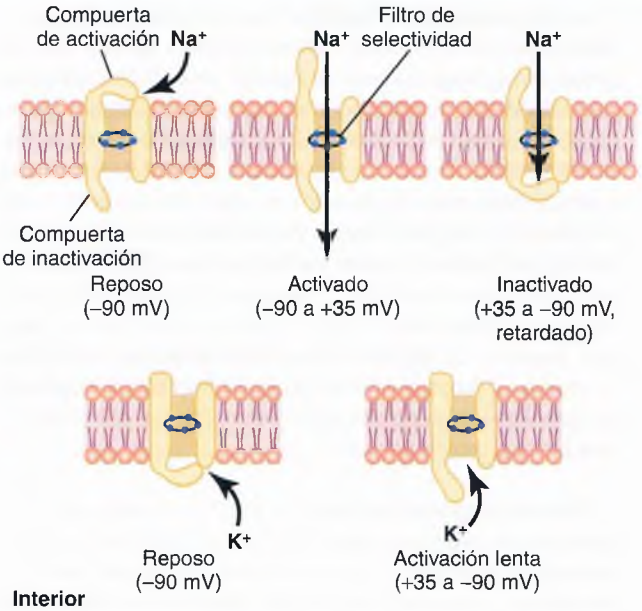


Figura 5-7 Características de los canales de sodio *(superior)* y potasio *(inferior)* activados por el voltaje, que muestra la activación e inactivación sucesivas de los canales de sodio y la activación tardía de los canales de potasio cuando el potencial de membrana cambia desde el valor negativo en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

la posición de abierta. Esto se denomina *estado activado;* durante este estado 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 (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 –90 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 investigación para medir el efecto del voltaje sobre la apertura y el cierre de los canales activados por el voltaje: la «pinza de 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. La esencia de estos estudios se muestra en las figuras 5-8 y 5-9.

La figura 5-8 muestra un aparato experimental denominado *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 ellos 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 quiere establecer en el interior de la fibra nerviosa. Después se ajusta la porción electrónica del

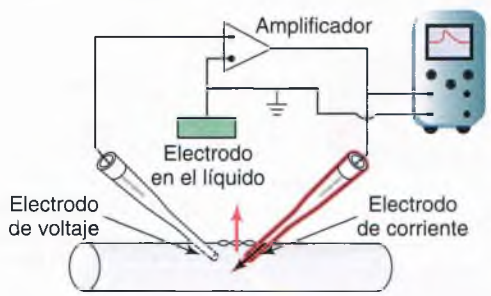


Figura 5-8 Método de la «pinza de voltaje» para estudiar el flujo de iones a través de canales específicos.

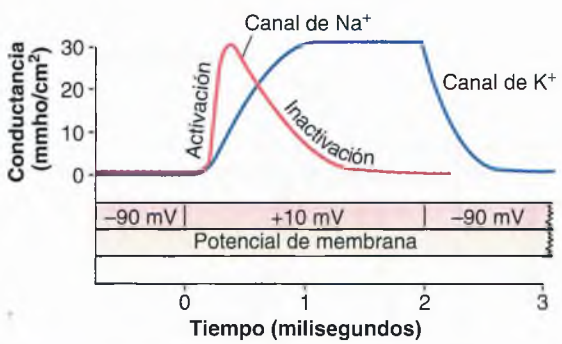


Figura 5-9 Cambios típicos de la conductancia de los canales de los iones sodio y potasio cuando el potencial de membrana aumenta súbitamente desde el valor en reposo normal de –90 mV hasta un valor positivo de +10 mV durante 2 ms. Esta figura muestra que los canales de sodio se abren (activan) y después se cierran (inactivan) antes del final de los 2 ms, mientras que los canales de potasio sólo se abren (activan), y la velocidad de apertura es mucho más lenta que la de los canales de sodio.

aparato al voltaje deseado y esto 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 –90 mV a cero se abren los canales de sodio y potasio activados por el voltaje, y los iones sodio y potasio 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 conseguirlo 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 osciloscopio que registra el flujo de corriente, como se muestra en la pantalla del osciloscopio de 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. Esto 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 sólo a través de los canales de sodio. Cuando el potasio es el único ion difusible, sólo 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* aplicándola 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 –90 mV hasta +10 mV y luego, 2 ms después, de nuevo hasta –90 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. Se abren lentamente y alcanzan su estado totalmente abierto sólo 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 se cierran de nuevo 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 muestra de manera resumida los fenómenos secuenciales que se producen durante el potencial de acción y poco después del mismo. 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

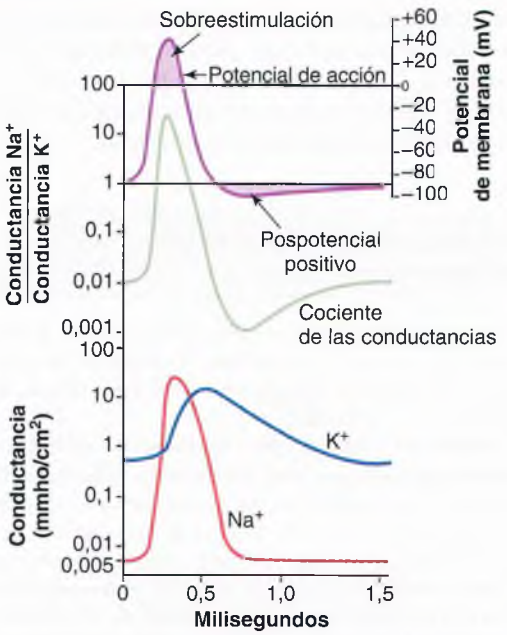


Figura 5-10 Cambios de la conductancia al sodio y al potasio durante el transcurso del potencial de acción. La conductancia al sodio aumenta varios miles de veces durante las primeras fases del potencial de acción, mientras que la conductancia al potasio aumenta sólo aproximadamente 30 veces durante 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.)

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. Esto 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 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 produce 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 se cierren de nuevo los canales de potasio hasta su estado original, pero una vez más sólo 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 respecto a la conductancia al potasio en todo momento durante el potencial de acción, y por encima de este valor 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 empiezan a abrirse los canales de potasio, de modo que el cociente de conductancias se desplaza más a favor de la

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

elevada conductancia al potasio con una baja conductancia al sodio. Esto 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 sólo 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, compuestos de sulfato y similares. 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. Esto 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 de calcio es más de 10.000 veces mayor en el fluido extracelular que en el intracelular, existe un enorme gradiente de difusión 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 se abren 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 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 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 sólo un 50% por debajo de su concentración normal para que se produzca la descarga espontánea en algunos nervios periféricos, produciendo con frecuencia «*tetania*» *muscular.* Esto 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 molécula 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 propio potencial de acción, aunque no hemos explicado qué inicia el potencial de acción.

Un ciclo de retroalimentación positiva abre los canales de sodio. Primero, 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 –90 mV hacia el nivel cero, el propio aumento del voltaje hace que empiecen a abrirse muchos canales de sodio activados por el voltaje. Esto 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.

Umbral para el inicio del potencial de acción. 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 Na^+ que entran en la fibra supera al número de iones K^+ que salen de la misma. 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 –90 mV hasta aproximadamente –65 mV habitualmente da lugar a la apari-

ción explosiva de un potencial de acción. Se dice que este nivel de −65 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 5-11*A* muestra una fibra nerviosa en reposo normal y la figura 5-11*B* muestra una fibra nerviosa que ha sido excitada en su porción media, es decir, la porción media 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 5-11*C* 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. Esto 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 esto se produce se interrumpe la diseminación de la despolarización. Por tanto, para que se produzca la propagación continuada de un impulso, en todo momento el cociente del potencial de acción respecto al umbral de excitación debe ser mayor de 1. Este requisito de «mayor de 1» se denomina *factor de seguridad* para la propagación.

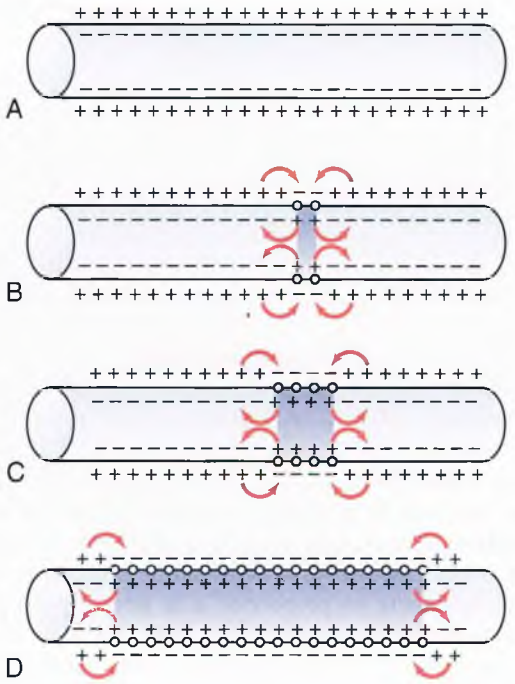


Figura 5-11 Propagación de los potenciales de acción en ambas direcciones a lo largo de una fibra de conducción.

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. Aun así, con el tiempo se hace necesario restablecer las diferencias de las concentraciones de membrana de sodio y de potasio. Esto se consigue por la acción de la bomba Na^+-K^+ de la misma manera que se ha descrito previamente en este capítulo 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 Na^+-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 exceso de calor durante la recarga, que es una medida del gasto energético cuando aumenta la frecuencia de los impulsos nerviosos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

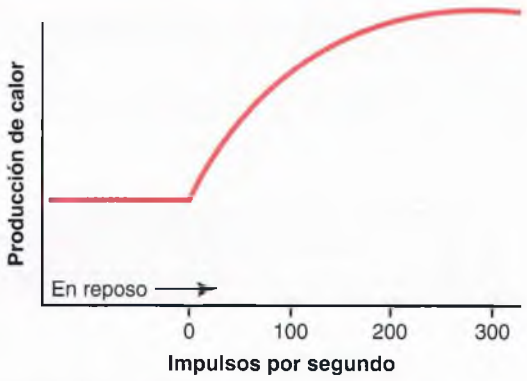


Figura 5-12 Producción de calor en una fibra nerviosa en reposo y a frecuencias de estimulación progresivamente mayores.

Una característica especial de la bomba Na^+-K^+-ATPasa 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. Es decir, cuando la concentración interna de sodio aumenta desde 10 hasta 20 mEq/l, la actividad de la bomba no sólo 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.

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, y sólo después comienza la repolarización. Esta meseta se muestra en la figura 5-13; se puede ver fácilmente que la meseta generalmente 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.

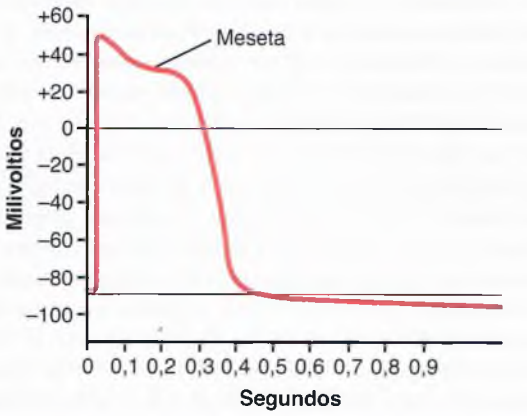


Figura 5-13 Potencial de acción (en mV) de una fibra de Purkinje del corazón, que muestra una «meseta».

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, 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 también de la porción de meseta del potencial de acción.

Un segundo 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 −80 a −90 mV.

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 veratrina o cuando la concentración del ion calcio disminuye por debajo de un valor crítico, porque estos dos hechos aumentan 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 sólo −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) esto 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. Después de otra demora de milisegundos o segundos la excitabilidad espontánea produce una nueva despolarización y se produce

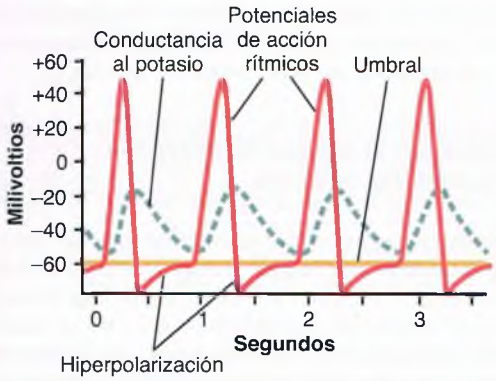


Figura 5-14 Potenciales de acción rítmicos (en mV) similares a los que se registran en el centro del control del ritmo del corazón. Obsérvese su relación con la conductancia del potasio y con el estado de hiperpolarización.

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 figura muestra que hacia el final de cada potencial de acción, y durante un breve período después del mismo, 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 5-14. Siempre que exista este estado no se producirá autoexcitación. Pero 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.

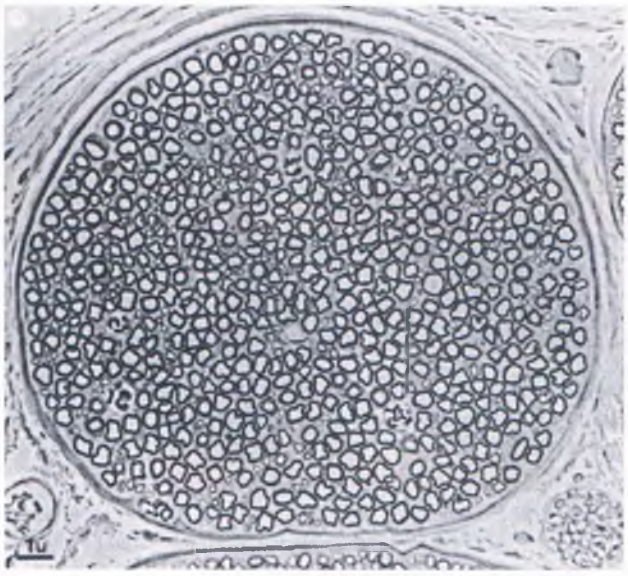


Figura 5-15 Corte transversal de un tronco nervioso pequeño que contiene fibras tanto mielinizadas como no mielinizadas.

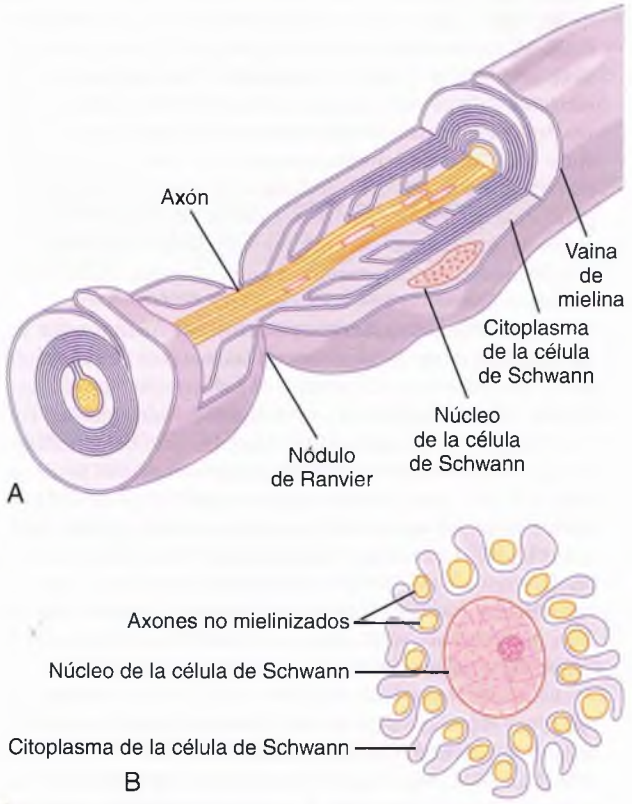


Figura 5-16 Función de la célula de Schwann en el aislamiento de las fibras nerviosas. **A.** La membrana de una célula de Schwann recubre un axón grande para formar la vaina de mielina de la fibra nerviosa mielinizada. **B.** Recubrimiento parcial de la membrana y del citoplasma de una célula de Schwann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

La figura 5-16 muestra 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*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

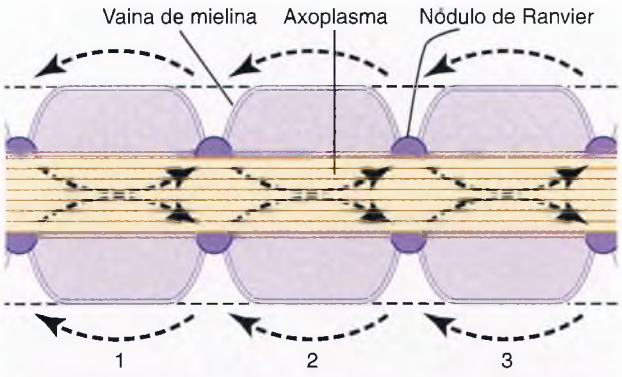


Figura 5-17 Conducción saltatoria a lo largo de un axón mielinizado. El flujo de corriente eléctrica desde un nodo a otro se ilustra con las flechas.

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 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 sólo 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 casi no pueden fluir iones a través de las gruesas vainas de mielina de los nervios mielinizados, pueden fluir fácilmente a través de los nódulos de Ranvier. Por tanto, los potenciales de acción se producen *sólo en los nódulos*. A pesar de todo, los potenciales de acción se conducen desde un nódulo a otro, como se muestra en la figura 5-17; esto se denomina *conducción saltatoria*. 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. 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. Segundo, la conducción saltatoria conserva la energía para el axón porque sólo 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 poco metabolismo para restablecer las diferencias de concentración de sodio y de potasio a través de la membrana después de una serie de impulsos nerviosos.

Otra característica adicional de la conducción saltatoria en las fibras mielinizadas gruesas es la siguiente: el excelente aislamiento que ofrece la membrana de mielina y la disminución de 50 veces de la capacitancia de la membrana 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 sólo 0,25 m/s en las fibras no mielinizadas pequeñas hasta 100 m/s (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. Esto 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 ellos 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. Con el objetivo de comprender el proceso de excitación, comencemos analizando los principios de la estimulación eléctrica.

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 hace esto la membrana excitable se estimula en el electrodo negativo.

La causa de este efecto es la siguiente: 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. Esto 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. Esto produce un estado de hiperpolarización, que realmente reduce la excitabilidad de la fibra en lugar de producir un potencial de acción.

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 −90 a −85 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*.

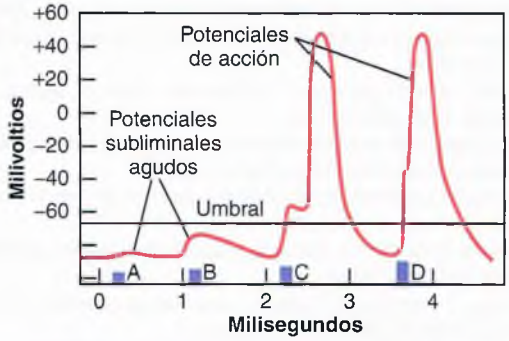


Figura 5-18 Efecto de estímulos de voltaje crecientes en la generación de un potencial de acción. Obsérvese la aparición de «potenciales subliminales agudos» cuando los estímulos están por debajo del valor umbral necesario para generar un potencial de acción.

En el punto C de la figura 5-18 el estímulo es aún más intenso. Ahora el potencial local apenas ha alcanzado el nivel necesario para generar un potencial de acción, denominado *nivel liminar (umbral)*, pero esto se produce sólo 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 esto 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 potencial de membrana en reposo original o cerca del mismo. 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, otros factores, denominados *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 mayor parte de estos compuestos actúa 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 en 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.

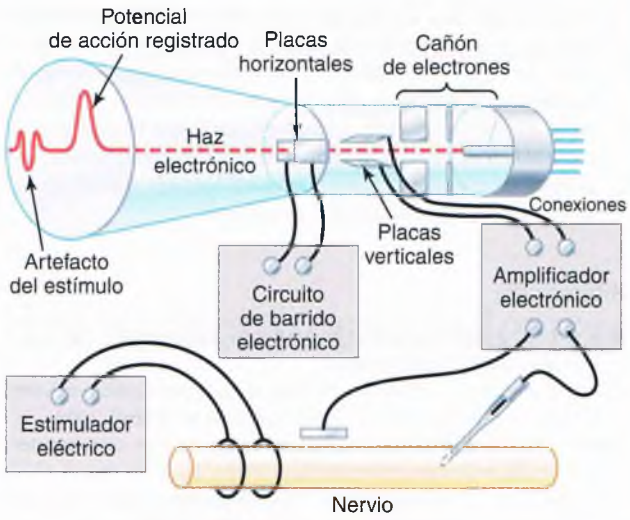


Figura 5-19 Osciloscopio de rayos catódicos para registrar potenciales de acción transitorios.

Registro de potenciales de membrana y potenciales de acción

Osciloscopio de rayos catódicos. En este mismo capítulo se ha señalado con anterioridad que el potencial de membrana cambia muy rápidamente durante el transcurso de un potencial de acción. De hecho, la mayor parte del complejo del potencial de acción de las fibras nerviosas grandes se produce en menos de 1/1.000 s. En algunas figuras de este capítulo se ha mostrado un medidor eléctrico que registra estos cambios de potencial. Sin embargo, se debe entender que cualquier sistema de registro capaz de registrar la mayor parte de los potenciales de acción debe ser capaz de responder muy rápidamente. Con fines prácticos el único tipo habitual de medidor que puede responder con exactitud a los rápidos cambios del potencial de la membrana es el osciloscopio de rayos catódicos.

La figura 5-19 muestra los componentes básicos de un osciloscopio de rayos catódicos. El propio tubo de rayos catódicos está formado básicamente por un *cañón de electrones* y una *pantalla fluorescente* contra la que se disparan los electrones. Cuando los electrones inciden en la superficie de la pantalla, el material fluorescente brilla. Si el haz electrónico se mueve a través de la pantalla, el punto de la luz brillante también se mueve y dibuja una línea fluorescente sobre la pantalla.

Además del cañón de electrones y la superficie fluorescente, el tubo de rayos catódicos está dotado de dos grupos de placas con carga eléctrica, uno situado a ambos lados del haz electrónico y el otro situado por encima y por debajo del mismo. Los circuitos de control electrónico adecuados modifican el voltaje de estas placas, de modo que se puede desviar el haz electrónico hacia arriba o hacia abajo en respuesta a las señales eléctricas que proceden de los electrodos de registro que están situados sobre los nervios. También se puede hacer un barrido horizontal del haz de electrones a través de la pantalla a una frecuencia de tiempo constante por un circuito electrónico interno del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

osciloscopio. Esto da el registro que aparece en la pantalla del tubo de rayos catódicos de la figura, que da lugar a una base temporal en el eje horizontal y a cambios de voltaje procedentes de los electrodos nerviosos mostrados en el eje vertical. Obsérvese en el extremo izquierdo del registro un pequeño *artefacto de estímulo* producido por el estímulo eléctrico que se utiliza para generar el potencial de acción nervioso. Más a la derecha está el propio potencial de acción que se registra.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 3, New York, 2008, Garland Science.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels:from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.

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.

Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev* 84:431, 2004.

Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels, *Nat Rev Neurosci* 10:475, 2009.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.

Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels, *Physiol Rev* 83:117, 2003.

Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier, *Nat Rev Neurosci* 12:968, 2003.

Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier, *Curr Opin Neurobiol* 16:508, 2006.

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons, *Physiol Rev* 88:1407, 2008.

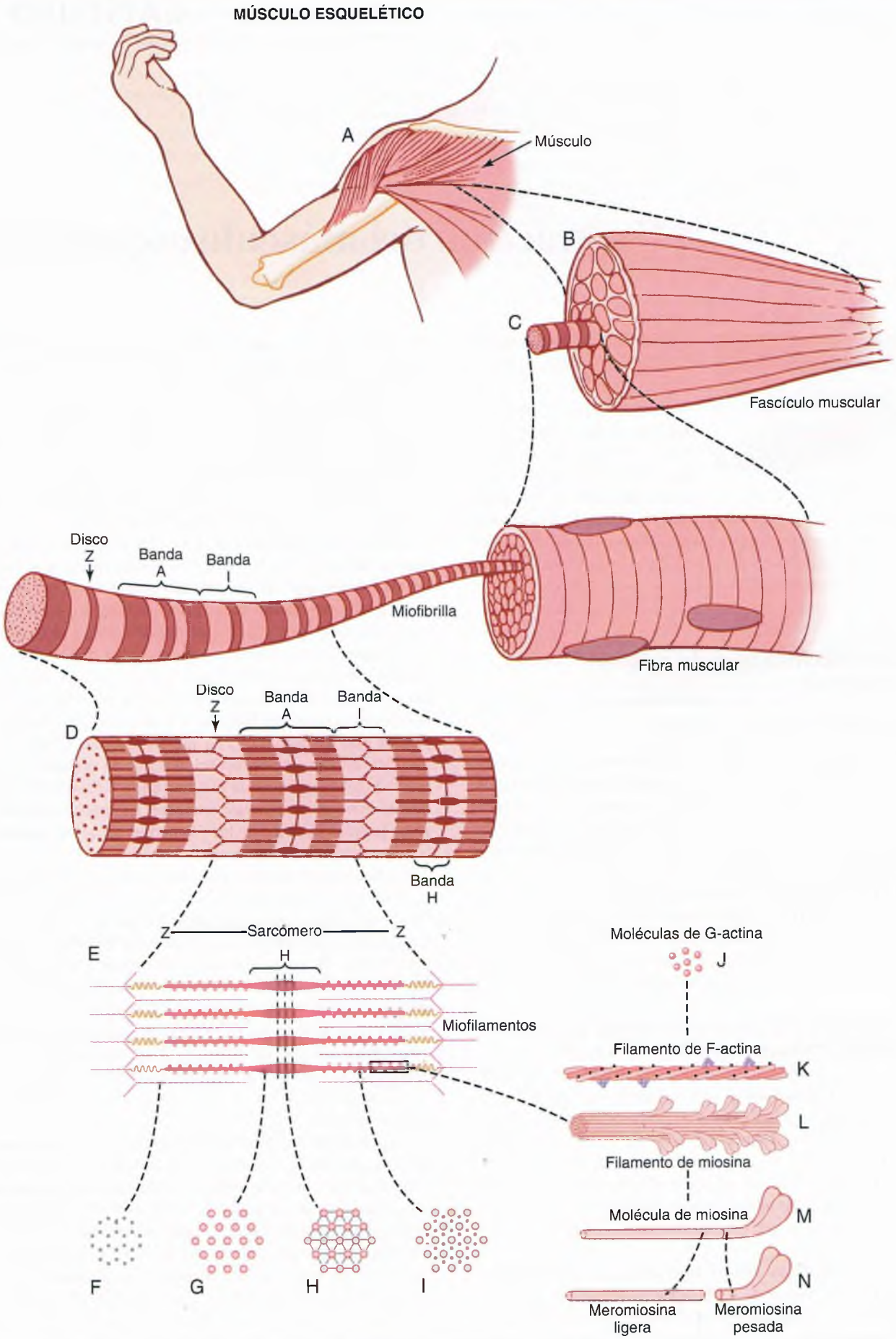


Figura 6-1 Organización del músculo esquelético, desde el nivel macroscópico al nivel molecular. **F, G, H** e **I** son cortes transversales.

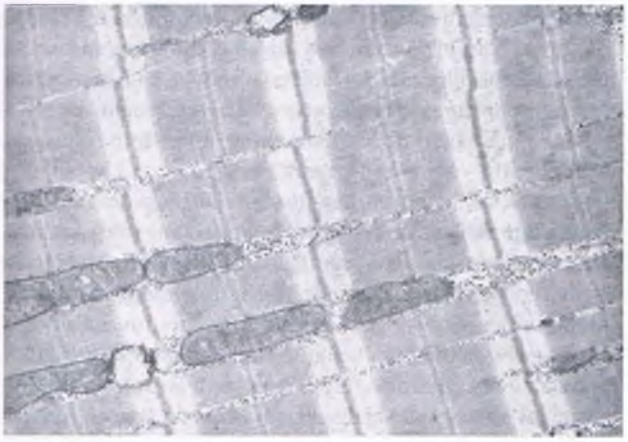


Figura 6-2 Microfotografía electrónica de las miofibrillas musculares que muestra la organización detallada de los filamentos de actina y miosina. Obsérvense las mitocondrias situadas entre las miofibrillas. (Tomado de Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)

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 es difícil de mantener. Esto se consigue con 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 filamentosa, es *muy elástica*. Estas moléculas elásticas de titina actúan como armazón que mantiene en su posición los filamentos de miosina y de actina, de modo que funcione la maquinaria contráctil del sarcómero. Un extremo de la molécula de titina es elástico y está unido al disco Z; para actuar a modo de muelle y con una longitud que cambia según el sarcómero se contrae y se relaja. La otra parte de la molécula de titina la une al grueso filamento de miosina. La molécula de titina también parece actuar como molde para la formación inicial de porciones de los filamentos contráctiles del sarcómero, especialmente los filamentos de miosina.

El sarcoplasma es el fluido intracelular entre las miofibrillas. Las muchas miofibrillas de cada fibra muscular están yuxtapuestas suspendidas en la fibra muscular. Los espacios entre las miofibrillas están llenos de un líquido intracelular denominado *sarcoplasma*, que contiene grandes cantidades de potasio, magnesio y fosfato, además de múltiples enzimas proteicas. También hay muchas *mitocondrias* que están dispuestas paralelas a las miofibrillas. Las mitocondrias proporcionan a las miofibrillas en contracción grandes cantidades de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP), que es formado por las mitocondrias.

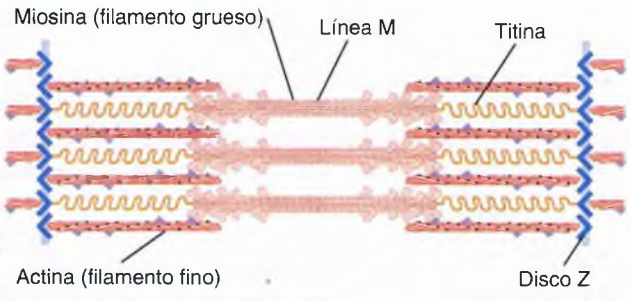


Figura 6-3 Organización de proteínas en un sarcómero. Cada molécula de titina se extiende desde el *disco Z* a la *línea M*. Parte de la molécula de titina está asociada estrechamente con el grueso filamento de miosina, mientras que el resto de la molécula es elástica y cambia de longitud cuando el sarcómero se contrae y se relaja.

El retículo sarcoplásmico es un retículo endoplásmico especializado de músculo esquelético. En el sarcoplasma que rodea a las miofibrillas de todas las fibras musculares también hay un extenso retículo (fig. 6-4) denominado *retículo sarcoplásmico*. Este retículo tiene una organización especial que es muy importante para controlar la contracción muscular, como se analiza en el capítulo 7. Los tipos de fibras musculares de contracción rápida tienen retículos sarcoplásmicos especialmente extensos.

Mecanismo general de la contracción muscular

El inicio y la ejecución de la contracción muscular se producen en las siguientes etapas secuenciales:

1. Un potencial de acción viaja a lo largo de una fibra motora hasta sus terminales sobre las fibras musculares.
2. En cada terminal, el nervio secreta una pequeña cantidad de la sustancia neurotransmisora *acetilcolina*.
3. La acetilcolina actúa en una zona local de la membrana de la fibra muscular para abrir múltiples canales de cationes «activados por acetilcolina» a través de moléculas proteicas que flotan en la membrana.
4. La apertura de los canales activados por acetilcolina permite que grandes cantidades de iones sodio difundan hacia el interior de la membrana de la fibra muscular. Esto provoca una despolarización local que, a su vez, conduce

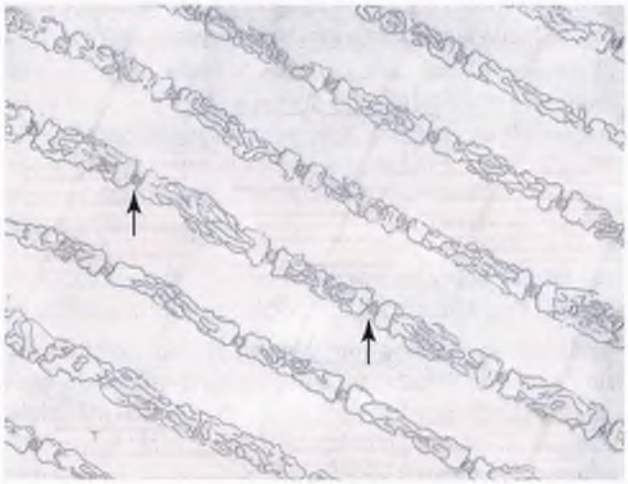


Figura 6-4 Retículo sarcoplásmico en los espacios extracelulares que hay entre las miofibrillas, que muestra un sistema longitudinal que sigue un trayecto a las miofibrillas. También se muestran en sección transversal los túbulos T *(flechas)* que se dirigen hacia el exterior de la membrana de la fibra y que participan en la transmisión de la señal eléctrica hacia el centro de la fibra muscular. (Tomado de Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a la apertura de los canales de sodio activados por voltaje. Esto inicia un potencial de acción en la membrana.

5. El potencial de acción viaja a lo largo de la membrana de la fibra muscular de la misma manera que los potenciales de acción viajan a lo largo de las membranas de las fibras nerviosas.
6. El potencial de acción despolariza la membrana muscular, y buena parte de la electricidad del potencial de acción fluye a través del centro de la fibra muscular, donde hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones calcio que se han almacenado en el interior de este retículo.
7. Los iones calcio inician fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina, haciendo que se deslicen unos sobre otros en sentido longitudinal, lo que constituye el proceso contráctil.
8. Después de una fracción de segundo los iones calcio son bombeados de nuevo hacia el retículo sarcoplásmico por una bomba de Ca^{++} de la membrana y permanecen almacenados en el retículo hasta que llega un nuevo potencial de acción muscular; esta retirada de los iones calcio desde las miofibrillas hace que cese la contracción muscular.

A continuación describimos la maquinaria molecular del proceso de la contracción muscular.

Mecanismo molecular de la contracción muscular

Mecanismo de deslizamiento de los filamentos de la contracción muscular. La figura 6-5 muestra el mecanismo básico de la contracción muscular. Muestra el estado relajado de un sarcómero (superior) y su estado contraído (inferior). En el estado relajado, los extremos de los filamentos de actina que se extienden entre dos discos Z sucesivos apenas comienzan a superponerse entre sí. Por el contrario, en el estado contraído estos filamentos de actina han sido traccionados hacia dentro entre los filamentos de miosina, de modo que sus extremos se superponen entre sí en su máxima extensión. Además, los discos Z han sido traccionados por los filamentos de actina hasta los extremos de los filamentos de miosina. Así, la contracción muscular se produce por un *mecanismo de deslizamiento de los filamentos*.

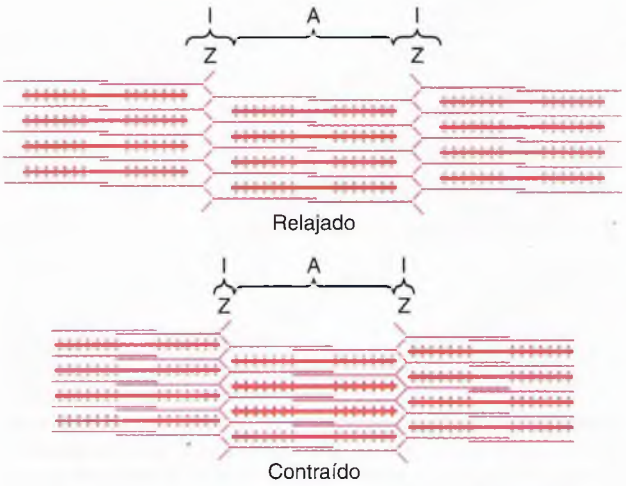


Figura 6-5 Estados relajado y contraído de una miofibrilla que muestran *(superior)* deslizamiento de los filamentos de actina *(rosa)* en los espacios que hay entre los filamentos de miosina *(rojo)* y *(inferior)* la aproximación entre sí de las membranas Z.

Pero ¿qué hace que los filamentos de actina se deslicen hacia adentro entre los filamentos de miosina? Este fenómeno está producido por las fuerzas que se generan por la interacción de los puentes cruzados que van desde los filamentos de miosina a los filamentos de actina. En condiciones de reposo estas fuerzas están inactivas, pero cuando un potencial de acción viaja a lo largo de la fibra muscular, esto hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones calcio que rodean rápidamente a las miofibrillas. A su vez, los iones calcio activan las fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y de actina y comienza la contracción. Sin embargo, es necesaria energía para que se realice el proceso contráctil. Esta energía procede de los enlaces de alta energía de la molécula de ATP, que es degradada a difosfato de adenosina (ADP) para liberarla. En las siguientes secciones describimos lo que se sabe sobre los detalles de estos procesos moleculares de la contracción.

Características moleculares de los filamentos contráctiles

Los filamentos de miosina están compuestos por múltiples moléculas de miosina. Cada una de las moléculas de miosina, mostradas en la figura 6-6*A*, tiene un peso molecular de aproximadamente 480.000. La figura 6-6*B* muestra la organización de muchas moléculas para formar un filamento de miosina, así como la interacción de este filamento por un lado con los extremos de dos filamentos de actina.

La *molécula de miosina* (v. fig. 6-6*A*) está formada por seis cadenas polipeptídicas, dos *cadenas pesadas*, cada una de las cuales tiene un peso molecular de aproximadamente 200.000, y cuatro *cadenas ligeras*, que tienen un peso molecular de

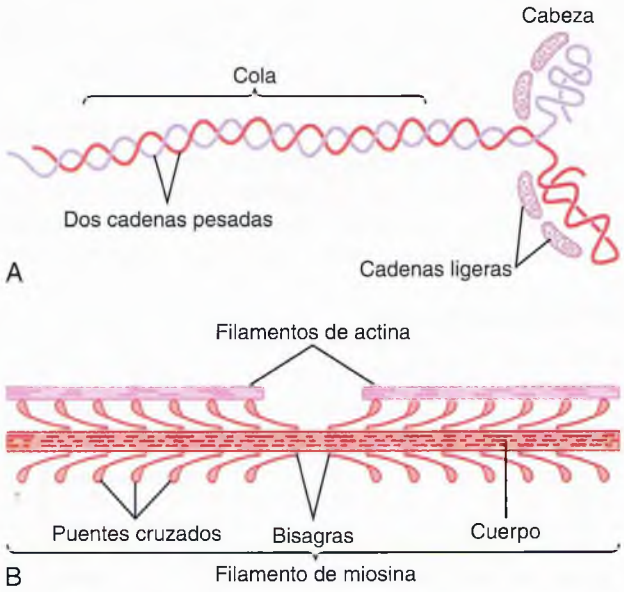


Figura 6-6 A. Molécula de miosina. **B.** Combinación de muchas moléculas de miosina para formar un filamento de miosina. También se muestran miles de *puentes cruzados* de miosina y la interacción entre las *cabezas* de los puentes cruzados con los filamentos de actina adyacentes.

aproximadamente 20.000 cada una. Las dos cadenas pesadas se enrollan entre sí en espiral para formar una hélice doble, que se denomina *cola* de la molécula de miosina. Un extremo de cada una de estas cadenas se pliega bilateralmente para formar una estructura polipeptídica globular denominada *cabeza* de la miosina. Así, hay dos cabezas libres en un extremo de la molécula de miosina de doble hélice. Las cuatro cadenas ligeras también forman parte de la cabeza de la miosina, dos en cada cabeza. Estas cadenas ligeras ayudan a controlar la función de la cabeza durante la contracción muscular.

El *filamento de miosina* está formado por 200 o más moléculas individuales de miosina. En la figura 6-6*B* se muestra la porción central de uno de estos filamentos, que muestra las colas de las moléculas de miosina agrupadas entre sí para formar el *cuerpo* del filamento, mientras que hay muchas cabezas de las moléculas por fuera de los lados del cuerpo. Además, parte del cuerpo de cada una de las moléculas de miosina se prolonga hacia la región lateral junto a la cabeza, formando de esta manera un *brazo* que separa la cabeza del cuerpo, como se muestra en la figura. Los brazos y las cabezas que protruyen se denominan en conjunto *puentes cruzados*. Cada puente cruzado es flexible en dos puntos denominados *bisagras*, una en el punto en el que el brazo sale del cuerpo del filamento de miosina y la otra en el punto en el que la cabeza se une al brazo. Los brazos articulados permiten que las cabezas se separen del cuerpo del filamento de miosina o que se aproximen al mismo. Las cabezas articuladas, a su vez, participan en el proceso real de contracción, como se analiza en las secciones siguientes.

La longitud total de los filamentos de miosina es uniforme, casi exactamente 1,6 µm. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no hay cabezas de puentes cruzados en el centro del filamento de miosina en una distancia de aproximadamente 0,2 µm, porque los brazos articulados se separan desde el centro.

Ahora, para completar este cuadro, el propio filamento de miosina está enrollado de modo que cada par sucesivo de puentes cruzados está desplazado en sentido axial 120° respecto al par previo. Esto garantiza que los puentes cruzados se extiendan en todas las direcciones alrededor del filamento.

Actividad ATPasa de la cabeza de miosina. Otra característica de la cabeza de la miosina que es esencial para la contracción muscular es que actúa como una *enzima ATPasa*. Como se explica más adelante, esta propiedad permite que la cabeza escinda el ATP y que utilice la energía procedente del enlace fosfato de alta energía del ATP para aportar energía al proceso de la contracción.

Los filamentos de actina están formados por actina, tropomiosina y troponina. El esqueleto del filamento de actina es una *molécula de la proteína F-actina* bicatenaria, que se representa por las dos hebras de color claro de la figura 6-7. Las dos hebras están enroscadas en una hélice de la misma manera que la molécula de miosina.

Cada una de las hebras de la doble hélice de F-actina está formada por *moléculas de G-actina* polimerizadas, cada una de las cuales tiene un peso molecular de aproximadamente 42.000. A cada una de estas moléculas de G-actina se le une una molécula de ADP. Se piensa que estas moléculas de ADP son los puntos activos de los filamentos de actina con los

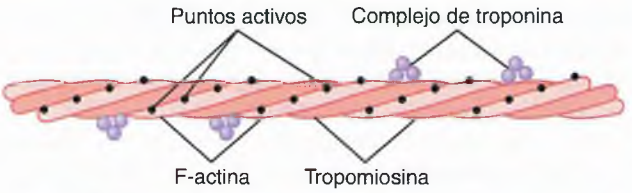


Figura 6-7 Filamento de actina, formado por dos hebras helicoidales de moléculas de *F-actina* y dos hebras de moléculas de *tropomiosina* que se disponen en los surcos que hay entre las hebras de actina. Hay un complejo de *troponina* unido a un extremo de cada una de las moléculas de tropomiosina y que inicia la contracción.

que interactúan los puentes cruzados de los filamentos de miosina para producir la contracción muscular. Los puntos activos de las dos hebras de F-actina están escalonados, lo que permite que haya un punto activo en toda la longitud del filamento de actina cada 2,7 nm.

Cada uno de los filamentos de actina tiene una longitud de aproximadamente 1 µm. Las bases de los filamentos de actina se anclan fuertemente en los discos Z; los extremos de los filamentos protruyen en ambas direcciones para situarse en los espacios que hay entre las moléculas de miosina, como se muestra en la figura 6-5.

Moléculas de tropomiosina. El filamento de actina también contiene otra proteína, la *tropomiosina*. Cada molécula de tropomiosina tiene un peso molecular de 70.000 y una longitud de 40 nm. Estas moléculas están enrolladas en espiral alrededor de los lados de la hélice de F-actina. En estado de reposo las moléculas de tropomiosina recubren los puntos activos de las hebras de actina, de modo que no se puede producir atracción entre los filamentos de actina y de miosina para producir la contracción.

Troponina y su función en la contracción muscular. Unidas de manera intermitente a lo largo de los lados de las moléculas de tropomiosina hay otras moléculas proteicas denominadas *troponina*. Se trata de complejos de tres subunidades proteicas unidas entre sí de manera laxa, cada una de las cuales tiene una función específica en el control de la contracción muscular. Una de las subunidades (troponina I) tiene una gran afinidad por la actina, otra (troponina T) por la tropomiosina y la tercera (troponina C) por los iones calcio. Se piensa que este complejo une la tropomiosina a la actina. Se piensa que la intensa afinidad de la troponina por los iones calcio inicia el proceso de la contracción, como se explica en la sección siguiente.

Interacción de un filamento de miosina, dos filamentos de actina y los iones calcio para producir la contracción

Inhibición del filamento de actina por el complejo troponina-tropomiosina; activación por los iones calcio. Un filamento de actina puro sin la presencia del complejo troponina-tropomiosina (pero en presencia de iones magnesio y ATP) se une instantánea e intensamente a las cabezas de las moléculas de miosina. Después, si se añade el complejo troponina-tropomiosina al filamento de actina, no se produce la unión entre la miosina y la actina. Por tanto, se piensa que los puntos activos del filamento de actina normal del músculo relajado son inhibidos o cubiertos físicamente por el complejo troponina-tropomiosina. En consecuencia,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estos puntos no se pueden unir a las cabezas de los filamentos de miosina para producir la contracción. Antes de que se produzca la contracción, se debe inhibir el efecto bloqueante del complejo troponina-tropomiosina.

Esto nos lleva a la función de los iones calcio. Cuando hay grandes cantidades de iones calcio, se inhibe el propio efecto inhibidor del complejo troponina-tropomiosina sobre los filamentos de actina. No se conoce el mecanismo de este hecho, aunque una hipótesis es la siguiente: cuando los iones calcio se combinan con la troponina C, de la que una molécula se puede unir intensamente con hasta cuatro iones calcio, el complejo de troponina probablemente experimenta un cambio conformacional que en cierto modo tira de la molécula de tropomiosina y la desplaza hacia zonas más profundas del surco que hay entre las dos hebras de actina. Esto «descubre» los puntos activos de la actina, permitiendo de esta manera que atraigan a las cabezas del puente cruzado de miosina y que produzcan la contracción. Aunque es un mecanismo hipotético, pone de relieve que la relación normal entre el complejo troponina-tropomiosina y la actina es alterada por los iones calcio, dando lugar a una nueva situación que lleva a la contracción.

Interacción entre el filamento de actina «activado» y los puentes cruzados de miosina: teoría de la «cremallera» de la contracción. Tan pronto como el filamento de actina es activado por los iones calcio, las cabezas de los puentes cruzados de los filamentos de miosina son atraídos hacia los puntos activos del filamento de actina y de algún modo esto hace que se produzca la contracción. Aunque el mecanismo preciso mediante el que esta interacción entre los puentes cruzados y la actina produce la contracción sigue siendo en parte teórico, una hipótesis para la que hay datos considerables es la teoría de la «cremallera» (o *teoría del «trinquete»*) de la contracción.

La figura 6-8 muestra este hipotético mecanismo de la cremallera de la contracción. La figura muestra las cabezas de los puentes cruzados uniéndose y liberándose de los puntos activos de un filamento de miosina. Se ha propuesto que cuando una cabeza se une a un punto activo, esta unión produce simultáneamente cambios profundos en las fuerzas intramoleculares entre la cabeza y el brazo de este puente cruzado. La nueva alineación de las fuerzas hace que la cabeza se desplace hacia el brazo y que arrastre con ella al filamento de actina. Este desplazamiento de la cabeza se denomina *golpe activo*. Inmediatamente después del desplazamiento, la cabeza se separa automáticamente del punto activo. A continuación la cabeza recupera su dirección extendida. En esta posición se combina con un nuevo punto activo que está más abajo a lo largo del filamento de actina; después la cabeza se desplaza una vez más para producir un nuevo golpe activo, y el filamento de actina avanza otro paso. Así, las cabezas de los puentes cruzados se incurvan hacia atrás y hacia delante y paso a paso recorren el filamento de actina, desplazando los extremos de dos filamentos de actina sucesivos hacia el centro del filamento de miosina.

Se piensa que cada uno de los puentes cruzados actúa independientemente de todos los demás, uniéndose y tirando en un ciclo repetido continuo. Por tanto, cuanto mayor sea el número de puentes cruzados que estén en contacto con el filamento de actina en un momento dado, mayor será la fuerza de contracción.

ATP como fuente de energía para la contracción: fenómenos químicos en el movimiento de las cabezas de miosina. Cuando se contrae el músculo, se realiza un trabajo y es necesaria energía. Durante el proceso de contracción se escinden grandes cantidades de ATP para formar ADP; cuanto mayor sea la magnitud del trabajo que realiza el músculo, mayor será la cantidad de ATP que se escinde, lo que se denomina *efecto Fenn*. Se piensa que esto se produce por medio de la siguiente secuencia de acontecimientos:

1. Antes de que comience la contracción, las cabezas de los puentes cruzados se unen al ATP. La actividad ATPasa de la cabeza de miosina escinde inmediatamente el ATP, aunque deja los productos de la escisión, el ADP y el ion fosfato, unidos a la cabeza. En este estado la conformación de la cabeza es tal que se extiende perpendicularmente hacia el filamento de actina, pero todavía no está unida a ella.
2. Cuando el complejo troponina-tropomiosina se une a los iones calcio quedan al descubierto los puntos activos del filamento de actina, y entonces las cabezas de miosina se unen a ellos, como se muestra en la figura 6-8.
3. El enlace entre la cabeza del puente cruzado y el punto activo del filamento de actina produce un cambio conformacional de la cabeza, lo que hace que la cabeza se desplace hacia el brazo del puente cruzado. Esto proporciona el *golpe activo* para tirar del filamento de actina. La energía que activa el golpe activo es la energía que ya se ha almacenado, como un muelle «comprimido» por el cambio conformacional que se había producido previamente en la cabeza cuando se escindió la molécula de ATP.
4. Una vez que se desplaza la cabeza del puente cruzado, esto permite la liberación del ADP y el ion fosfato que previamente estaban unidos a la cabeza. En el punto de liberación del ADP se une una nueva molécula de ATP. Esta unión de una nueva molécula de ATP hace que la cabeza se separe de la actina.
5. Después de que la cabeza se haya separado de la actina, se escinde la nueva molécula de ATP para comenzar el ciclo siguiente, dando lugar a un nuevo golpe activo. Es decir, la energía una vez más «comprime» la cabeza de nuevo a su situación perpendicular, dispuesta para comenzar el nuevo ciclo de golpe activo.
6. Cuando la cabeza comprimida (con su energía almacenada procedente del ATP escindido) se une a un nuevo punto activo del filamento de actina, se estira y una vez más proporciona un nuevo golpe activo.

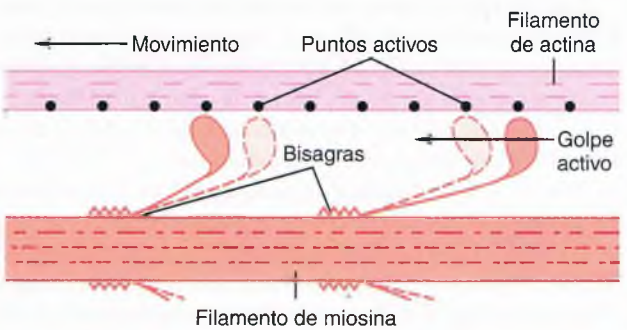


Figura 6-8 Mecanismo de «cremallera» de la contracción muscular.

De esta manera el proceso se realiza una y otra vez hasta que los filamentos de actina han desplazado la membrana Z hasta los extremos de los filamentos de miosina o hasta que la carga que se ejerce sobre el músculo se hace demasiado grande como para que se produzca una tracción adicional.

El efecto de la cantidad de superposición de los filamentos de actina y miosina determina la tensión desarrollada por el músculo en contracción

La figura 6-9 muestra el efecto de la longitud del sarcómero y de la cantidad de la superposición entre los filamentos de miosina y de actina sobre la tensión activa que desarrolla una fibra muscular en contracción. A la derecha, en color negro, se muestran distintos grados de superposición entre los filamentos de miosina y actina a diversas longitudes del sarcómero. En el punto D del diagrama el filamento de actina ha producido una tracción de toda la longitud hasta el final del filamento de miosina, sin superposición entre la actina y la miosina. En este punto la tensión que desarrolla el músculo activado es cero. Después, a medida que el sarcómero se acorta y que el filamento de actina comienza a superponerse al filamento de miosina, la tensión aumenta progresivamente hasta que la longitud del sarcómero disminuye a aproximadamente 2,2 µm. En este punto el filamento de actina ya se ha superpuesto a todos los puentes cruzados del filamento de miosina, aunque todavía no ha alcanzado el centro del filamento de miosina. Con un acortamiento adicional el sarcómero mantiene la tensión completa hasta que se llega al punto B, a una longitud del sarcómero de aproximadamente 2 µm. En este punto los extremos de los dos filamentos de actina comienzan a superponerse entre sí además de superponerse a los filamentos de miosina. A medida que la longitud del sarcómero disminuye desde 2 µm hasta aproximadamente 1,65 µm, en el punto A, se produce una rápida disminución de la fuerza de la contracción. En este punto los dos discos Z del sarcómero se encuentran apoyados en los extremos de los filamentos de miosina. Después, a medida que se produce la contracción hasta longitudes del

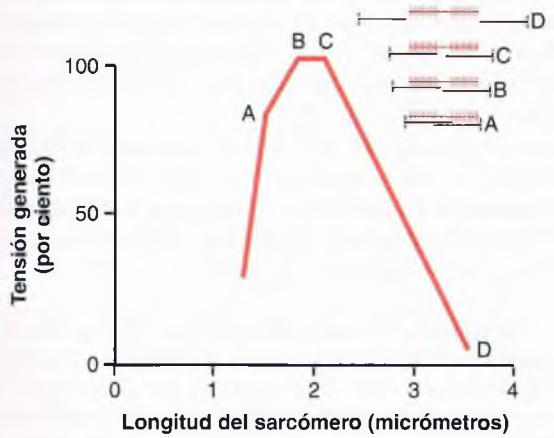


Figura 6-9 Diagrama longitud-tensión de un sarcómero único contraído totalmente, que muestra la máxima fuerza de contracción cuando el sarcómero mide de 2 a 2,2 µm de longitud. En la parte superior derecha están las posiciones relativas de los filamentos de actina y miosina a diferentes longitudes del sarcómero desde el *punto A* al *punto D*. (Modificado de Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J Physiol 171:28P, 1964.)

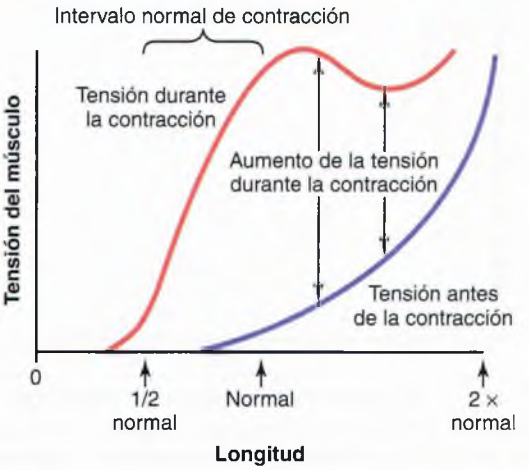


Figura 6-10 Relación entre la longitud y la tensión del músculo antes de la contracción muscular y durante la misma.

sarcómero aún menores, los extremos de los filamentos de miosina están corrugados y, como se muestra en la figura, la fuerza de la contracción se aproxima a cero, aunque el sarcómero ya se ha contraído hasta su mínima longitud.

Efecto de la longitud muscular sobre la fuerza de contracción en el músculo intacto entero. La curva superior de la figura 6-10 es similar a la de la figura 6-9, pero la curva de la figura 6-10 representa la tensión del músculo entero intacto y no la de una única fibra muscular. El músculo entero tiene una gran cantidad de tejido conjuntivo; además, los sarcómeros de diferentes partes del músculo no siempre se contraen la misma magnitud. Por tanto, la curva tiene unas dimensiones algo diferentes de las que se muestran para la fibra muscular individual, aunque muestra la misma forma general para la pendiente *en el intervalo normal de contracción*, como se señala en la figura 6-10.

Obsérvese en la figura 6-10 que cuando el músculo está en su longitud normal *en reposo*, que corresponde a una longitud del sarcómero de aproximadamente 2 µm, se contrae con una fuerza de contracción próxima a la fuerza máxima cuando es activado. Sin embargo, el *aumento* de la tensión que se produce durante la contracción, denominado *tensión activa*, se reduce a medida que el músculo es distendido más allá de su longitud normal, es decir, hasta una longitud del sarcómero mayor de aproximadamente 2,2 µm. Esto se demuestra por la disminución de la longitud de la flecha de la figura a una longitud del músculo mayor de lo normal.

Relación de la velocidad de contracción con la carga

Un músculo esquelético se contrae rápidamente cuando lo hace frente a una carga nula, hasta un estado de contracción completa en aproximadamente 0,1 s para un músculo medio. Cuando se aplican cargas, la velocidad de la contracción se hace cada vez más lenta a medida que aumenta la carga, como se muestra en la figura 6-11. Es decir, cuando la carga ha aumentado hasta la fuerza máxima que puede ejercer el músculo, la velocidad de contracción se hace cero y no se produce ninguna contracción, a pesar de la activación de la fibra muscular.

La disminución de la velocidad de contracción al aumentar la carga está producida por el hecho de que una carga sobre un músculo en contracción es una fuerza inversa que se opone a la fuerza contráctil que produce la contracción muscular. Por tanto, la fuerza neta de que se dispone para producir la velocidad de acortamiento está reducida de manera proporcional.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

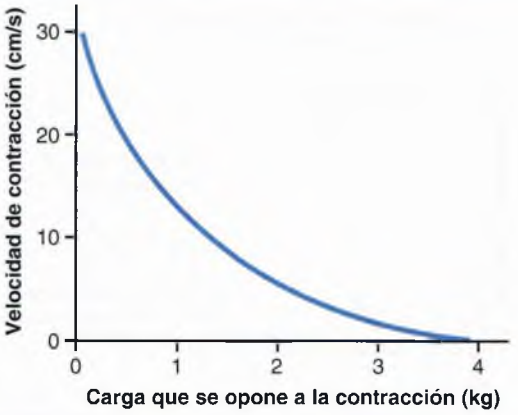


Figura 6-11 Relación entre la carga y la velocidad de contracción de un músculo esquelético que tiene una sección transversal de 1 cm^2 y una longitud de 8 cm.

Energética de la contracción muscular

Generación de trabajo durante la contracción muscular

Cuando un músculo se contrae contra una carga realiza un *trabajo*. Esto significa que se transfiere *energía* desde el músculo hasta la carga externa para levantar un objeto hasta una mayor altura o para superar la resistencia al movimiento.

En términos matemáticos el trabajo se define mediante la siguiente ecuación:

$$T = C \times D$$

donde T es el trabajo generado, C es la carga y D es la distancia del movimiento que se opone a la carga. La energía necesaria para realizar el trabajo procede de las reacciones químicas de las células musculares durante la contracción, como se describe en las secciones siguientes.

Fuentes de energía para la contracción muscular

Ya hemos visto que la contracción muscular depende de la energía que aporta el ATP. La mayor parte de esta energía es necesaria para activar el mecanismo de cremallera mediante el cual los puentes cruzados tiran de los filamentos de actina, aunque son necesarias cantidades pequeñas para: 1) bombear iones calcio desde el sarcoplasma hacia el interior del retículo sarcoplásmico después de que haya finalizado la contracción y 2) para bombear iones sodio y potasio a través de la membrana de la fibra muscular para mantener un entorno iónico adecuado para la propagación de los potenciales de acción de la fibra muscular.

La contracción de ATP en la fibra muscular, de aproximadamente 4 milimolar, es suficiente para mantener la contracción completa durante sólo 1 a 2 s como máximo. El ATP se escinde para formar ADP, que transfiere la energía de la molécula de ATP a la maquinaria contráctil de la fibra muscular. Después, como se describe en el capítulo 2, el ADP se vuelve a fosforilar para formar nuevo ATP en otra fracción de segundo, lo que permite que el músculo mantenga su contracción. Hay varias fuentes de energía para esta nueva fosforilación.

La primera fuente de energía que se utiliza para reconstituir el ATP es la sustancia *fosfocreatina*, que contiene un enlace fosfato de alta energía similar a los enlaces del ATP. El enlace fosfato de alta energía de la fosfocreatina tiene una cantidad ligeramente mayor de energía libre que la de cada uno de los enlaces del ATP, como se analiza con más detalle en los capítulos 67 y 72. Por tanto, la fosfocreatina se escinde inmediatamente y la energía que se libera produce el enlace de un nuevo ion fosfato al ADP para reconstituir el ATP. Sin embargo, la cantidad total de fosfocreatina en la fibra muscular también es muy pequeña, sólo aproximadamente cinco veces mayor que la de ATP. Por tanto, la energía combinada del ATP y de la fosfocreatina almacenados en el músculo es capaz de producir una contracción muscular máxima durante sólo 5 a 8 s.

La segunda fuente importante de energía, que se utiliza para reconstituir tanto el ATP como la fosfocreatina, es la «glucólisis» del *glucógeno* que se ha almacenado previamente en las células musculares. La escisión enzimática rápida del glucógeno en ácido pirúvico y ácido láctico libera energía que se utiliza para convertir el ADP en ATP; después se puede utilizar directamente el ATP para aportar energía a la contracción muscular adicional y también para reconstituir los almacenes de fosfocreatina.

La importancia de este mecanismo de glucólisis es doble. Primero, las reacciones glucolíticas se pueden producir incluso en ausencia de oxígeno, de modo que se puede mantener la contracción muscular durante muchos segundos y a veces hasta más de un minuto, aun cuando no se disponga de aporte de oxígeno desde la sangre. Segundo, la velocidad de formación de ATP por el proceso glucolítico es aproximadamente 2,5 veces más rápida que la formación de ATP en respuesta a la reacción de los nutrientes celulares con el oxígeno. Sin embargo, se acumulan tantos productos finales de la glucólisis en las células musculares que la glucólisis también pierde su capacidad de mantener una contracción muscular máxima después de aproximadamente 1 min.

La tercera y última fuente de energía es el *metabolismo oxidativo*. Esto supone combinar oxígeno con los productos finales de la glucólisis y con otros diversos nutrientes celulares para liberar ATP. Más del 95% de toda la energía que utilizan los músculos para la contracción sostenida a largo plazo procede de esta fuente. Los nutrientes que se consumen son carbohidratos, grasas y proteínas. Para una actividad muscular máxima a muy largo plazo (durante un período de muchas horas) la mayor parte de la energía procede con mucho de las grasas, aunque durante períodos de 2 a 4 h hasta la mitad de la energía puede proceder de los carbohidratos almacenados.

Los mecanismos detallados de estos procesos energéticos se analizan en los capítulos 67 a 72. Además, en el capítulo 84, sobre fisiología del deporte, se analiza la importancia de los diferentes mecanismos de liberación de energía durante la realización de diferentes deportes.

Eficiencia de la contracción muscular. La eficiencia de una máquina o de un motor se calcula como el porcentaje del aporte de energía que se convierte en trabajo en lugar de en calor. El porcentaje de aporte energético al músculo (la energía química de los nutrientes) que se puede convertir en trabajo, incluso en las mejores condiciones, es menor del 25%, y el resto se convierte en calor. La razón de esta baja eficiencia es que aproximadamente la mitad de la energía de los nutrientes se pierde durante la formación del ATP, y que incluso en este caso sólo el 40-45% de la energía del propio ATP se puede convertir posteriormente en trabajo.

Sólo se puede conseguir la eficiencia máxima cuando el músculo se contrae a una velocidad moderada. Si el músculo se contrae

lentamente o sin ningún movimiento, se liberan pequeñas cantidades de *calor de mantenimiento* durante la contracción, incluso si se realiza un trabajo pequeño o nulo, reduciendo de esta manera la eficiencia de la conversión a un valor tan pequeño como cero. Por el contrario, si la contracción es demasiado rápida se utilizan grandes proporciones de la energía para superar la fricción viscosa del interior del propio músculo y esto, también, reduce la eficiencia de la contracción. Habitualmente se desarrolla una eficiencia máxima cuando la velocidad de contracción es de aproximadamente el 30% de la velocidad máxima.

Características de la contracción de todo el músculo

Muchas características de la contracción muscular se pueden demostrar desencadenando *espasmos musculares* únicos. Esto se puede conseguir con la excitación eléctrica instantánea del nervio que inerva un músculo o haciendo pasar un estímulo eléctrico breve a través del propio músculo, dando lugar a una única contracción súbita que dura una fracción de segundo.

Contracción isométrica frente a isotónica. Se dice que la contracción muscular es *isométrica* cuando el músculo no se acorta durante la contracción e *isotónica* cuando se acorta, pero la tensión del músculo permanece constante durante toda la contracción. En la figura 6-12 se muestran sistemas para registrar los dos tipos de contracción muscular.

En el sistema isométrico, el músculo se contrae contra un transductor de fuerza sin disminuir la longitud del músculo, como se muestra en la parte derecha de la figura 6-12. En el sistema isotónico el músculo se acorta contra una carga fija; esto se ilustra a la izquierda de la figura, que muestra un músculo que eleva un platillo de balanza. Las características de la contracción isotónica dependen de la carga contra la que se contrae el músculo, así como de la inercia de la carga. Sin embargo, el sistema isométrico registra estrictamente los cambios de la fuerza de la propia contracción muscular. Por tanto, el sistema isométrico se utiliza la mayoría de las veces cuando se comparan las características funcionales de diferentes tipos de músculo.

Características de los espasmos isométricos que se registran en diferentes músculos. El cuerpo humano tiene músculos esqueléticos de muchos tamaños, desde el pequeño músculo estapedio del oído medio, que mide sólo algunos milímetros de longitud y aproximadamente 1 mm de diámetro, hasta el gran músculo cuádriceps, que tiene un tamaño medio millón de veces mayor que el estapedio. Además, las fibras pueden ser tan pequeñas como de 10 μm de diámetro o tan grandes como de 80 μm. Finalmente, la energética de la contracción muscular varía considerablemente de un músculo a otro. Por tanto, no es

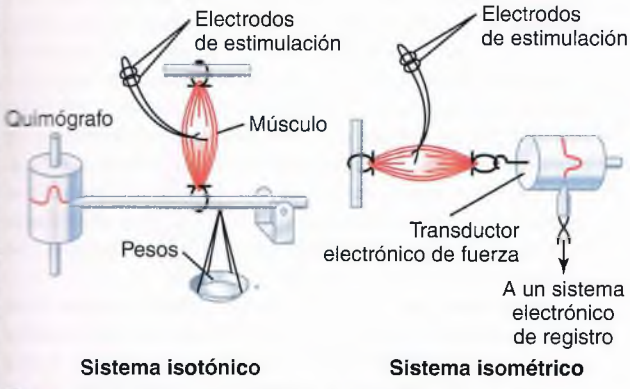


Figura 6-12 Sistemas isotónico e isométrico para registrar las contracciones musculares.

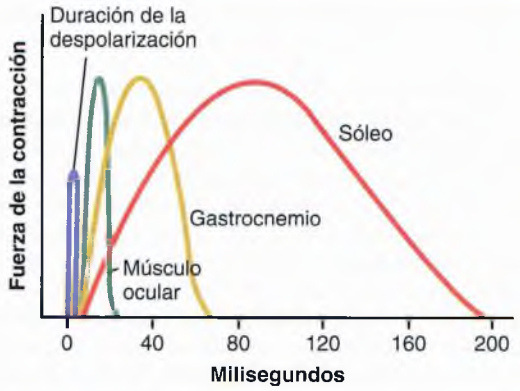


Figura 6-13 Duración de las contracciones isométricas de diferentes tipos de músculos esqueléticos de mamífero, que muestran un período de latencia entre el potencial de acción (despolarización) y la contracción muscular.

sorprendente que las características mecánicas de la contracción muscular difieran de unos músculos a otros.

En la figura 6-13 se muestran los registros de las contracciones isométricas de tres tipos de músculo esquelético: un músculo ocular, que tiene una contracción *isométrica* de menos de 1/50 s de duración; el músculo gastrocnemio, que tiene una duración de contracción de aproximadamente 1/15 s, y el músculo sóleo, que tiene una duración de contracción de aproximadamente 1/5 s. Es interesante que estas duraciones de la contracción estén adaptadas a las funciones de los músculos respectivos. Los movimientos oculares deben ser muy rápidos para mantener la fijación de los ojos sobre objetos específicos para proporcionar la exactitud de la visión. El músculo gastrocnemio se debe contraer con una rapidez moderada para proporcionar una velocidad suficiente de movimiento de la extremidad para correr y saltar, y el músculo sóleo participa principalmente en la contracción lenta para el soporte continuo a largo plazo del cuerpo contra la gravedad.

Fibras musculares rápidas frente a lentas. Como se analiza con más detalle en el capítulo 84 sobre la fisiología de los deportes, todos los músculos del cuerpo están formados por una mezcla de las denominadas fibras musculares *rápidas* y *lentas*, con otras fibras intermedias entre estos dos extremos. Los músculos que reaccionan rápidamente, entre ellos el tibial anterior, están formados principalmente por fibras «rápidas», y sólo tienen pequeñas cantidades de la variedad lenta. Por el contrario, los músculos que, como el sóleo, responden lentamente pero con una contracción prolongada están formados principalmente por fibras «lentas». Las diferencias entre estos dos tipos de fibras son las siguientes.

Fibras lentas (tipo I, músculo rojo). 1) Fibras más pequeñas, 2) también están inervadas por fibras nerviosas más pequeñas, 3) vascularización y capilares más extensos para aportar cantidades adicionales de oxígeno, 4) números muy elevados de mitocondrias, también para mantener niveles elevados de metabolismo oxidativo, y 5) las fibras contienen grandes cantidades de mioglobina, una proteína que contiene hierro y que es similar a la hemoglobina de los eritrocitos. La mioglobina se combina con el oxígeno y lo almacena hasta que sea necesario; esto también acelera mucho el transporte de oxígeno hacia las mitocondrias. La mioglobina da al músculo lento un aspecto rojizo y el nombre de *músculo rojo*.

Fibras rápidas (tipo II, músculo blanco). 1) Fibras grandes para obtener una gran fuerza de contracción, 2) retículo sarcoplásmico extenso para una liberación rápida de iones calcio para iniciar la contracción, 3) grandes cantidades de enzimas glucolíticas para la liberación rápida de energía por el proceso glucolítico, 4) vascularización menos extensa porque el metabolismo oxidativo tiene una importancia secundaria, y 5) menos mitocondrias, también porque el metabolismo oxidativo es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

secundario. Un déficit de mioglobina roja en el músculo rápido le da el nombre de *músculo blanco.*

Mecánica de la contracción del músculo esquelético

Unidad motora: todas las fibras musculares inervadas por una única fibra nerviosa. Todas las motoneuronas que salen de la médula espinal inervan múltiples fibras nerviosas y el número depende del tipo de músculo. Todas las fibras musculares que son inervadas por una única fibra nerviosa se denominan *unidad motora.* En general, los músculos pequeños que reaccionan rápidamente y cuyo control debe ser exacto tienen más fibras nerviosas para menos fibras musculares (p. ej., tan sólo dos o tres fibras musculares por cada unidad motora en algunos de los músculos laríngeos). Por el contrario, los músculos grandes que no precisan un control fino, como el músculo sóleo, pueden tener varios centenares de fibras musculares en una unidad motora. Una cifra promedio para todos los músculos del cuerpo es cuestionable, aunque una buena estimación sería de aproximadamente 80 a 100 fibras musculares por unidad motora.

Las fibras musculares de todas las unidades motoras no están agrupadas entre sí en el músculo, sino que se superponen a otras unidades motoras en microfascículos de 3 a 15 fibras. Esta interdigitación permite que las unidades motoras separadas se contraigan cooperando entre sí y no como segmentos totalmente individuales.

Contracciones musculares de diferente fuerza: sumación de fuerzas. *Sumación* significa la adición de los espasmos individuales para aumentar la intensidad de la contracción muscular global. La sumación se produce de dos maneras: 1) aumentando el número de unidades motoras que se contraen de manera simultánea, lo que se denomina *sumación de fibras múltiples*, y 2) aumentando la frecuencia de la contracción, lo que se denomina *sumación de frecuencia* y que puede producir *tetanización.*

Sumación de fibras múltiples. Cuando el sistema nervioso central envía una señal débil para contraer un músculo, las unidades motoras más pequeñas del músculo se pueden estimular con preferencia a las unidades motoras de mayor tamaño. Después, a medida que aumenta la intensidad de la señal, también se empiezan a excitar unidades motoras cada vez mayores, de modo que las unidades motoras de mayor tamaño con frecuencia tienen una fuerza contráctil hasta 50 veces mayor que las unidades más pequeñas. Esto se denomina *principio de tamaño.* Es importante porque permite que se produzcan gradaciones de la fuerza muscular durante la contracción débil en escalones pequeños, mientras que los escalones se hacen cada vez mayores cuando son necesarias grandes cantidades de fuerza. La causa de este principio de tamaño es que las unidades motoras más pequeñas son activadas por fibras nerviosas motoras pequeñas, y que las motoneuronas pequeñas de la médula espinal son más excitables que las grandes, de modo que naturalmente se excitan antes.

Otra característica importante de la sumación de fibras múltiples es que las diferentes unidades motoras son activadas de manera sincrónica por la médula espinal, de modo que la contracción se alterna entre las unidades motoras de manera secuencial, dando lugar de esta manera a una contracción suave a frecuencias bajas de las señales nerviosas.

Sumación de frecuencia y tetanización. La figura 6-14 muestra los principios de la sumación de frecuencias y la tetanización. A la izquierda se representan espasmos individuales que se producen de manera secuencial a una frecuencia de estimulación baja. Después, a medida que aumenta la frecuencia, se llega a un punto en el que cada nueva contracción se produce antes de que haya finalizado la anterior. En consecuencia, la segunda contracción se suma parcialmente a la primera, de modo que la fuerza total de la contracción aumenta progresivamente al aumentar la frecuencia. Cuando la frecuencia alcanza un nivel crítico, las contracciones sucesivas finalmente se hacen tan rápidas que se fusionan entre sí, y la contracción del músculo entero parece ser completamente suave y continua, como se muestra en la figura. Esto se denomina *tetanización.* A una frecuencia ligeramente mayor la fuerza de la contracción alcanza su valor máximo, de modo que cualquier aumento adicional de la frecuencia más allá de ese punto no tiene ningún efecto adicional sobre el aumento de la fuerza contráctil. Esto se produce porque se mantiene un número suficiente de iones calcio en el sarcoplasma del músculo, incluso entre los potenciales de acción, de modo que se mantiene el estado contráctil completo sin permitir ninguna relajación entre los potenciales de acción.

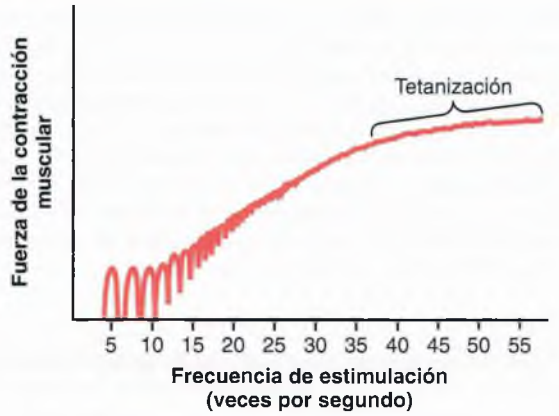


Figura 6-14 Sumación de frecuencia y tetanización.

Máxima fuerza de contracción. La máxima fuerza de contracción tetánica de un músculo que funciona a una longitud muscular normal es en promedio de entre 3 y 4 kg por centímetro cuadrado de músculo. Como un músculo cuádriceps puede tener hasta 100 cm^2 de vientre muscular, se pueden aplicar hasta 360 kg de tensión al tendón rotuliano. Por tanto, se puede comprender fácilmente cómo es posible que los músculos arranquen los tendones de sus inserciones en el hueso.

Cambios de la fuerza muscular al inicio de la contracción: el efecto de la escalera *(Treppe).* Cuando un músculo comienza a contraerse después de un período de reposo prolongado, su fuerza de contracción inicial puede ser tan pequeña como la mitad de su fuerza entre 10 y 50 contracciones musculares después. Es decir, la fuerza de la contracción aumenta hasta una meseta, un fenómeno que se denomina *efecto de la escalera* o *Treppe.*

Aunque no se conocen todas las posibles causas del efecto de la escalera, se piensa que está producido principalmente por el aumento de los iones calcio en el citosol debido a la liberación de cada vez más iones desde el retículo sarcoplásmico con cada potencial de acción muscular sucesivo y la incapacidad del sarcoplasma de recapturar inmediatamente los iones.

Tono del músculo esquelético. Incluso cuando los músculos están en reposo habitualmente hay una cierta cantidad de tensión, que se denomina *tono muscular.* Como las fibras normales del músculo esquelético no se contraen sin que ningún potencial de acción estimule las fibras, el tono del músculo esquelético se debe totalmente a impulsos nerviosos de baja frecuencia que proceden de la médula espinal. Estos, a su vez, están controlados en parte por señales que se transmiten desde el encéfalo a las motoneuronas adecuadas del asta anterior de la médula espinal y en parte por señales que se originan en los *husos musculares* que están localizados en el propio músculo. Ambos estímulos se analizan en relación con la función de los husos musculares y de la médula espinal en el capítulo 54.

Fatiga muscular. La contracción prolongada e intensa de un músculo da lugar al conocido estado de fatiga muscular. Estudios en atletas han mostrado que la fatiga muscular aumenta en una proporción casi directa a la velocidad de depleción del glucógeno del músculo. Por tanto, la fatiga se debe principalmente a la incapacidad de los procesos contráctiles y metabólicos de las

fibras musculares de continuar generando el mismo trabajo. Sin embargo, los experimentos también han mostrado que la transmisión de la señal nerviosa a través de la unión neuromuscular, que se analiza en el capítulo 7, puede disminuir al menos un poco después de una actividad muscular prolongada e intensa, reduciendo aún más la contracción muscular. La interrupción del flujo sanguíneo a través de un músculo que se está contrayendo da lugar a una fatiga muscular casi completa en un plazo de 1 a 2 min debido a la pérdida de aporte de nutrientes, especialmente la pérdida de oxígeno.

Sistemas de palanca del cuerpo. Los músculos actúan aplicando una tensión a sus puntos de inserción en los huesos, y los huesos a su vez forman varios tipos de sistemas de palanca. La figura 6-15 muestra el sistema de palanca que activa el músculo bíceps para elevar el antebrazo. Si asumimos que un músculo bíceps grande tiene un área transversal de 40 cm^2, la máxima fuerza de contracción debe ser de aproximadamente 140 kg. Cuando el antebrazo está en ángulo recto con el brazo, la inserción tendinosa del bíceps está aproximadamente 5 cm delante del fulcro del codo, y la longitud total de la palanca del antebrazo es de aproximadamente 35 cm. Por tanto, la magnitud de la potencia de elevación del bíceps en la mano sería de sólo 1/7 de los 140 kg de fuerza muscular, o aproximadamente 20 kg. Cuando el brazo está extendido totalmente la inserción del bíceps está a mucho menos de 5 cm por delante del fulcro, y la fuerza con la que se puede adelantar la mano también es mucho menor de 20 kg.

En breve, el análisis de los sistemas de palanca del cuerpo depende del conocimiento de: 1) el punto de la inserción muscular; 2) su distancia desde el fulcro de la palanca; 3) la longitud del brazo de la palanca, y 4) la posición de la palanca. En el cuerpo son necesarios muchos tipos de movimiento, algunos de los cuales precisan una intensidad grande, y otros precisan grandes distancias de movimiento. Por este motivo hay muchos tipos diferentes de músculo; algunos son largos y se contraen una distancia larga, y algunos son cortos pero tienen áreas transversales grandes y pueden proporcionar una fuerza de contracción extrema en distancias pequeñas. El estudio de los diferentes tipos de músculos, de los sistemas de palanca y de sus movimientos se denomina *cinesiología* y es un componente científico importante de la fisioanatomía humana.

«Colocación» de una parte del cuerpo por la contracción de los músculos agonistas y antagonistas de lados opuestos de una articulación: «coactivación» de los músculos antagonistas. Prácticamente todos los movimientos del cuerpo están producidos por la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas de lados opuestos de las articulaciones. Esto se denomina *coactivación* de los músculos agonistas; y antagonistas y está controlada por los centros de control motor del encéfalo y de la médula espinal.



Figura 6-15 Sistema de palanca activado por el músculo bíceps.

La posición de cada una de las partes separadas del cuerpo, como un brazo o una pierna, está determinada por los grados relativos de contracción de los músculos agonistas y antagonistas; por ejemplo, consideremos que un brazo o una pierna se debe colocar en una posición en el punto medio de la amplitud del movimiento. Para conseguirlo, los músculos agonistas y antagonistas se excitan aproximadamente por igual. Recuérdese que un músculo alargado se contrae con más fuerza que un músculo acortado, como se demostró en la figura 6-10, de modo que tiene una fuerza de contracción máxima a la longitud muscular funcional completa, y casi ninguna fuerza de contracción a una longitud que es la mitad de la normal. Por tanto, el músculo alargado de un lado de una articulación se puede contraer con una fuerza mucho mayor que el músculo más corto del lado opuesto. A medida que un brazo o una pierna se mueve hacia su posición media disminuye la fuerza del músculo más largo, mientras que la fuerza del músculo más corto aumenta hasta que las dos fuerzas se igualan entre sí. En este punto se detiene el movimiento del brazo o de la pierna. Por tanto, el sistema nervioso dirige la colocación del brazo o de la pierna mediante la modificación de los cocientes de los grados de activación de los músculos agonistas y antagonistas.

En el capítulo 54 se verá que el sistema nervioso motor tiene mecanismos adicionales importantes para compensar las diferentes cargas musculares cuando dirige este proceso de colocación.

Remodelado del músculo para adaptarse a la función

Todos los músculos del cuerpo se modelan continuamente para adaptarse a las funciones que deben realizar. Se altera su diámetro, su longitud, su fuerza y su vascularización, e incluso se alteran, al menos ligeramente, los tipos de fibras musculares. Este proceso de remodelado con frecuencia es bastante rápido, y se produce en un plazo de pocas semanas. De hecho, experimentos en animales han demostrado que las proteínas contráctiles del músculo de algunos músculos de menor tamaño y más activos se pueden sustituir en tan sólo 2 semanas.

Hipertrofia y atrofia muscular. Cuando se produce un aumento de la masa total de un músculo se denomina *hipertrofia muscular*. Cuando disminuye, el proceso se denomina *atrofia muscular*.

Prácticamente toda la hipertrofia muscular se debe a un aumento del número de filamentos de actina y miosina en cada fibra muscular, dando lugar a aumento de tamaño de las fibras musculares individuales; esto se denomina *hipertrofia de las fibras*. La hipertrofia aparece en un grado mucho mayor cuando el músculo está sometido a carga durante el proceso contráctil. Sólo son necesarias unas pocas contracciones intensas cada día para producir una hipertrofia significativa en un plazo de 6 a 10 semanas.

Se desconoce el mecanismo por el cual una contracción intensa produce hipertrofia. Sin embargo, se sabe que la velocidad de síntesis de las proteínas contráctiles del músculo es mucho mayor cuando se está produciendo la hipertrofia, lo que da lugar también a números cada vez mayores de filamentos tanto de actina como de miosina en las miofibrillas, aumentando con frecuencia hasta un 50%. A su vez, se ha observado que algunas de las miofibrillas se dividen en el interior del músculo que se está hipertrofiando para formar nuevas miofibrillas, aunque todavía no se sabe la importancia de este fenómeno en la hipertrofia muscular que se ve habitualmente.

Junto con el aumento de tamaño de las miofibrillas, también se produce un aumento de los sistemas enzimáticos que proporcionan energía. Esto se aplica especialmente a las enzimas de la glucólisis, lo que permite el aporte rápido de energía durante la contracción muscular intensa a corto plazo.

Cuando un músculo no se utiliza durante muchas semanas, la velocidad de degradación de las proteínas contráctiles es mucho

más rápida que la velocidad de sustitución. Por tanto, se produce atrofia muscular. La ruta que parece importar en buena parte para la degradación proteica en un músculo que experimenta atrofia es la *ruta de ubicuitina-proteasoma dependiente del ATP.* Los proteasomas son grandes complejos proteicos que degradan las proteínas dañadas o innecesarias por *proteólisis,* una reacción química que rompe los enlaces peptídicos. La ubicuitina es una proteína reguladora que básicamente marca las células que serán diana para una degradación proteasómica.

Ajuste de la longitud muscular. Otro tipo de hipertrofia se produce cuando los músculos son distendidos hasta una longitud mayor de lo normal. Esto hace que se añadan nuevos sarcómeros en los extremos de las fibras musculares, donde se unen a los tendones. De hecho, se pueden añadir nuevos sarcómeros con tanta rapidez como varios por minuto en el músculo en formación, lo que ilustra la rapidez de este tipo de hipertrofia.

Por el contrario, cuando un músculo permanece acortado a una longitud menor que su longitud normal de manera continua, los sarcómeros de los extremos de las fibras musculares pueden llegar realmente a desaparecer. En virtud de estos procesos los músculos se remodelan de manera continua para tener la longitud adecuada para una contracción muscular eficiente.

Hiperplasia de las fibras musculares. En situaciones poco frecuentes de generación extrema de fuerza muscular se ha observado que hay un aumento real del número de fibras musculares (aunque sólo en algunos puntos porcentuales), además del proceso de hipertrofia de las fibras. Este aumento del número de fibras se denomina *hiperplasia de las fibras*. Cuando aparece, el mecanismo es la división lineal de fibras que estaban previamente aumentadas de tamaño.

Efectos de la denervación muscular. Cuando un músculo pierde su inervación, ya no recibe las señales contráctiles que son necesarias para mantener el tamaño muscular normal. Por tanto, la atrofia comienza casi inmediatamente. Después de aproximadamente 2 meses también comienzan a aparecer cambios degenerativos en las propias fibras musculares. Si la inervación del músculo se restaura rápidamente, se puede producir la recuperación completa de la función en un plazo tan pequeño como 3 meses, aunque a partir de ese momento la capacidad de recuperación funcional se hace cada vez menor, y no se produce ninguna recuperación adicional de la función después de 1 a 2 años.

En la fase final de la atrofia por denervación, la mayor parte de las fibras musculares son destruidas y sustituidas por tejido fibroso y adiposo. Las fibras que permanecen están formadas por una membrana celular larga con los núcleos de las células musculares alineados, pero con propiedades contráctiles escasas o nulas y con una capacidad escasa o nula de regeneración de las miofibrillas si vuelve a crecer un nervio.

El tejido fibroso que sustituye a las fibras musculares durante la atrofia por denervación también tiende a seguir acortándose durante muchos meses, lo que se denomina *contractura*. Por tanto, uno de los problemas más importantes en la práctica de la fisioterapia es evitar que los músculos que se están atrofiando presenten contracturas debilitantes y desfigurantes. Esto se consigue mediante la distensión diaria de los músculos o la utilización de dispositivos para mantener los músculos distendidos durante el proceso de atrofia.

Recuperación de la contracción muscular en la poliomielitis: aparición de macrounidades motoras. Cuando se destruyen algunas fibras nerviosas que inervan un músculo, pero no todas, como ocurre con frecuencia en la poliomielitis, las fibras nerviosas residuales se ramifican para formar nuevos axones que inervan posteriormente muchas de las fibras musculares paralizadas. Esto da lugar a unidades motoras de gran tamaño denominadas *macrounidades motoras*, que pueden contener hasta cinco veces el número normal de fibras musculares para cada neurona que procede de la médula espinal. Esto reduce la fineza del control que se tiene sobre los músculos, aunque permite que los músculos recuperen grados variables de fuerza.

Rigidez cadavérica

Varias horas después de la muerte, todos los músculos del cuerpo entran en un estado de *contractura* denominado «rigidez cadavérica»; es decir, los músculos se contraen y se hacen rígidos, incluso sin potenciales de acción. Esta rigidez se debe a la pérdida de todo el ATP, que es necesario para producir la separación de los puentes cruzados que se originan en los filamentos de actina durante el proceso de relajación. El músculo permanece rígido hasta que las proteínas del músculo se deterioran aproximadamente 15 a 25 h después, lo que probablemente se debe a la autólisis que producen las enzimas que liberan los lisosomas. Todos estos fenómenos se producen con más rapidez a temperaturas más elevadas.

Bibliografía

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms, *Physiol Rev* 88:287, 2008.

Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M: Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease, *Physiol Rev* 80:1215, 2000.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Clanton TL, Levine S: Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Appl Physiol* 107:324, 2009.

Clausen T: Na^+ -K^+ pump regulation and skeletal muscle contractility, *Physiol Rev* 83:1269, 2003.

Dirksen RT: Checking your SOCCs and feet: the molecular mechanisms of $Ca2^+$ entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3139, 2009.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue, *J Appl Physiol* 104:551, 2008.

Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy, *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.

Gordon AM, Regnier M, Homsher E: Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls", *News Physiol Sci* 16:49, 2001.

Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space, *Physiol Rev* 88:1, 2008.

Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle, *Nature* (*Lond*) 193:280, 1962.

Kjær M: Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading, *Physiol Rev* 84:649, 2004.

Lynch GS, Ryall JG: Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease, *Physiol Rev* 88:729, 2008.

MacIntosh BR: Role of calcium sensitivity modulation in skeletal muscle performance, *News Physiol Sci* 18:222, 2003.

Phillips SM, Glover EI, Rennie MJ: Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle, *J Appl Physiol* 107:645, 2009.

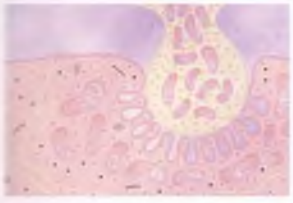
Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mech-anisms and impact on muscle force production, *Physiol Rev* 88:1243, 2008.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy, *Physiology* (*Bethesda*) 160, 2008.

Sieck GC, Regnier M: Plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle, *J Appl Physiol* 90:1158, 2001.

Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al.: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles, *J Physiol* 587:3071, 2009.

Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción



Transmisión de impulsos desde las terminaciones nerviosas a las fibras del músculo esquelético: la unión neuromuscular

Las fibras del músculo esquelético están inervadas por fibras nerviosas mielinizadas grandes que se originan en las motoneuronas grandes de las astas anteriores de la médula espinal. Como se ha señalado en el capítulo 6, todas las fibras nerviosas, después de entrar en el vientre muscular, normalmente se ramifican y estimulan entre tres y varios cientos de fibras musculares esqueléticas. Cada terminación nerviosa forma una unión, denominada *unión neuromuscular*, con la fibra muscular cerca de su punto medio. El potencial de acción que se inicia en la fibra muscular por la señal nerviosa viaja en ambas direcciones hacia los extremos de la fibra muscular. Con la excepción de aproximadamente el 2% de las fibras musculares, sólo hay una unión de este tipo en cada fibra muscular.

Anatomía fisiológica de la unión neuromuscular: la placa motora terminal. La figura 7-1*A* y *B* muestra la unión neuromuscular que forma una gran fibra nerviosa mielinizada con una fibra muscular esquelética. La fibra nerviosa forma un complejo de *terminaciones nerviosas ramificadas* que se invaginan en la superficie de la fibra muscular, pero que permanecen fuera de la membrana plasmática de la misma. Toda la estructura se denomina *placa motora terminal*. Esta cubierta por una o más células de Schwann que la aíslan de los líquidos circundantes.

La figura 7-1*C* muestra el esquema de una microfotografía electrónica de la unión entre una terminación axónica única y la membrana de una fibra muscular. La membrana invaginada se denomina *gotiera sináptica* o *valle sináptico* y el espacio que hay entre la terminación y la membrana de la fibra se denomina *espacio sináptico* o *hendidura sináptica*. Este espacio mide de 20 a 30 nm de anchura. En el fondo de la gotiera hay numerosos *pliegues* más pequeños de la membrana de la fibra muscular denominados *hendiduras subneurales*, que aumentan mucho el área superficial en la que puede actuar el transmisor sináptico.

En la terminación axónica hay muchas mitocondrias que proporcionan trifosfato de adenosina (ATP), la fuente de energía que se utiliza para la síntesis del transmisor excitador, *acetilcolina*. La acetilcolina, a su vez, excita a la membrana de la fibra muscular. La acetilcolina se sintetiza en el citoplasma de la terminación, pero se absorbe rápidamente hacia el interior de muchas pequeñas *vesículas sinápticas*, de las que normalmente hay aproximadamente 300.000 en las terminaciones de una única placa terminal. En el espacio sináptico hay grandes cantidades de la enzima *acetilcolinesterasa*, que destruye la acetilcolina algunos milisegundos después de que la hayan liberado las vesículas sinápticas.

Secreción de acetilcolina por las terminaciones nerviosas

Cuando un impulso nervioso llega a la unión neuromuscular, se liberan aproximadamente 125 vesículas de acetilcolina desde las terminaciones hacia el espacio sináptico. Algunos de los detalles de este mecanismo se pueden ver en la figura 7-2, que muestra una imagen ampliada de un espacio sináptico con la membrana neural por encima y la membrana muscular y sus hendiduras subneurales por debajo.

En la superficie interna de la membrana neural hay *barras densas* lineales, que se muestran en sección transversal en la figura 7-2. A ambos lados de cada una de estas barras densas hay partículas proteicas que penetran en la membrana neural; son *canales de calcio activados por el voltaje*. Cuando un potencial de acción se propaga por la terminación, estos canales se abren y permiten que iones calcio difundan desde el espacio sináptico hacia el interior de la terminación nerviosa. Se piensa que a su vez los iones calcio ejercen una influencia de atracción sobre las vesículas de acetilcolina, desplazándolas hacia la membrana neural adyacente a las barras densas. Las vesículas se fusionan con la membrana neural y vacían su acetilcolina hacia el espacio sináptico mediante el proceso de *exocitosis*.

Aunque algunos de los detalles que se han mencionado previamente son hipotéticos, se sabe que el estímulo eficaz que produce la liberación de acetilcolina desde las vesículas es la entrada de iones calcio y que después se vacía la acetilcolina desde las vesículas a través de la membrana neural adyacente a las barras densas.

Efecto de la acetilcolina sobre la membrana de la fibra muscular postsináptica para abrir canales iónicos. La figura 7-2 también muestra muchos *receptores de acetilcolina* pequeños en la membrana de la fibra muscular; son *canales iónicos activados por acetilcolina*, y están localizados casi total-

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

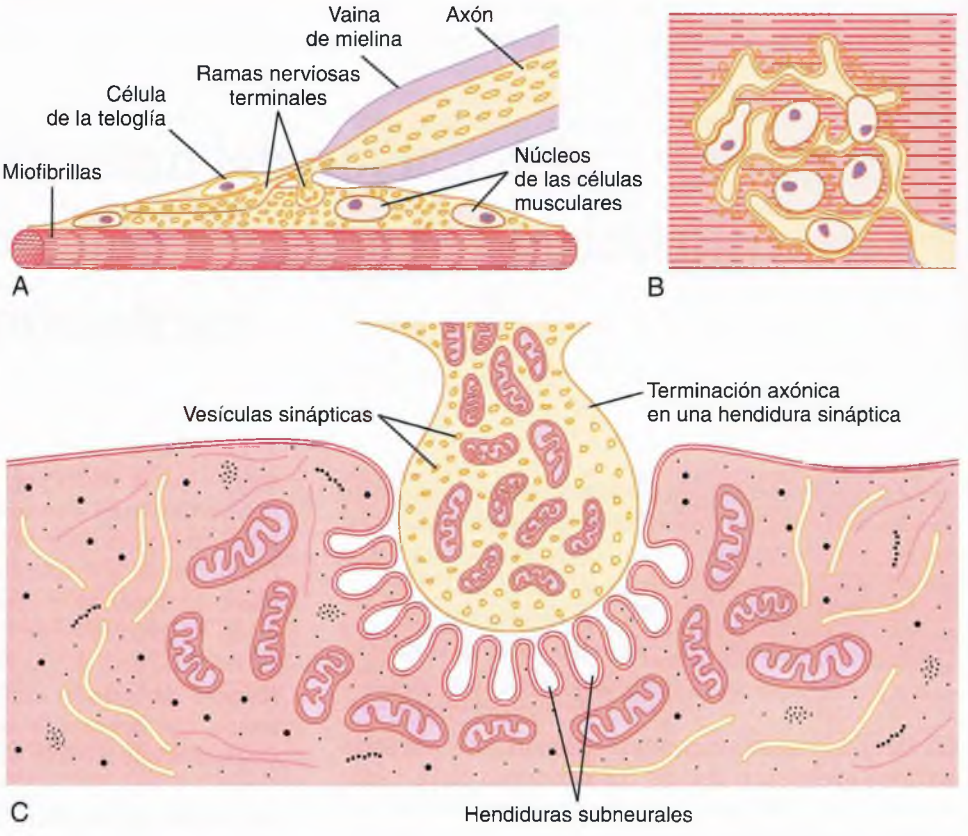


Figura 7-1 Diferentes imágenes de la placa motora terminal. **A.** Corte longitudinal a través de la placa terminal. **B.** Imagen de la superficie de la placa terminal. **C.** Aspecto en la microfotografía electrónica del punto de contacto entre una única terminación axónica y la membrana de la fibra muscular. (Reproducido a partir de Fawcett DW, según la modificación de Couteaux R, in Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

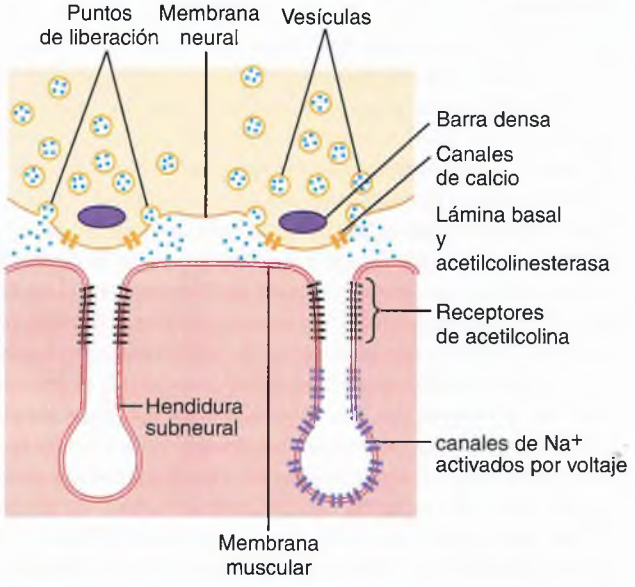


Figura 7-2 Liberación de acetilcolina desde las vesículas sinápticas en la membrana neural de la unión neuromuscular. Obsérvese la proximidad de los puntos de liberación de la membrana neural con los receptores de acetilcolina de la membrana muscular, en las aberturas de las hendiduras subneurales.

mente cerca de las aberturas de las hendiduras subneurales que están inmediatamente debajo de las zonas de las barras densas, donde se libera la acetilcolina hacia el espacio sináptico.

Cada receptor es un complejo proteico que tiene un peso molecular total de 275.000. El complejo está formado por cinco subunidades proteicas, dos proteínas *alfa* y una proteína *beta*, una *delta* y una *gamma*. Estas moléculas proteicas atraviesan la membrana, y están dispuestas en círculo para formar un canal tubular, que se muestra en la figura 7-3. El canal permanece cerrado, como se ilustra en la sección A de la figura, hasta que dos moléculas de acetilcolina se unen respectivamente a las dos subunidades proteicas *alfa*. Esto produce un cambio conformacional que abre el canal, como se puede ver en la sección B de la figura.

El canal activado por acetilcolina tiene un diámetro de aproximadamente 0,65 nm, que es lo suficientemente grande como para permitir que los iones positivos importantes (sodio [Na^+], potasio [K^+] y calcio [Ca^{++}]) se muevan con facilidad a través de la abertura. Por el contrario, los iones negativos, como los iones cloruro, no lo atraviesan debido a las intensas cargas negativas de la abertura del canal que las repelen.

En la práctica fluyen muchos más iones sodio a través de los canales activados por acetilcolina que de cualquier otro tipo, por dos motivos. Primero, sólo hay dos iones positivos en concentraciones grandes: iones sodio en el líquido extracelular e iones potasio en el líquido intracelular. Segundo, el potencial negativo del interior de la membrana muscular, de −80 a −90 mV, arrastra los iones sodio de carga positiva hacia el interior de la fibra, a la vez que impide de manera simultánea la salida de los iones potasio de carga positiva cuando intentan pasar hacia el exterior.

Como se muestra en la figura 7-3*B* el principal efecto de la apertura de los canales activados por la acetilcolina es permitir que grandes cantidades de iones sodio entren al interior de la fibra, desplazando con ellos grandes números de cargas positivas. Esto genera un cambio de potencial positivo local en la membrana de la fibra muscular, denominado *potencial de la placa terminal*. A su vez, este potencial de la placa terminal inicia un potencial de acción que se propaga a lo largo de la membrana muscular y de esta manera produce la contracción muscular.

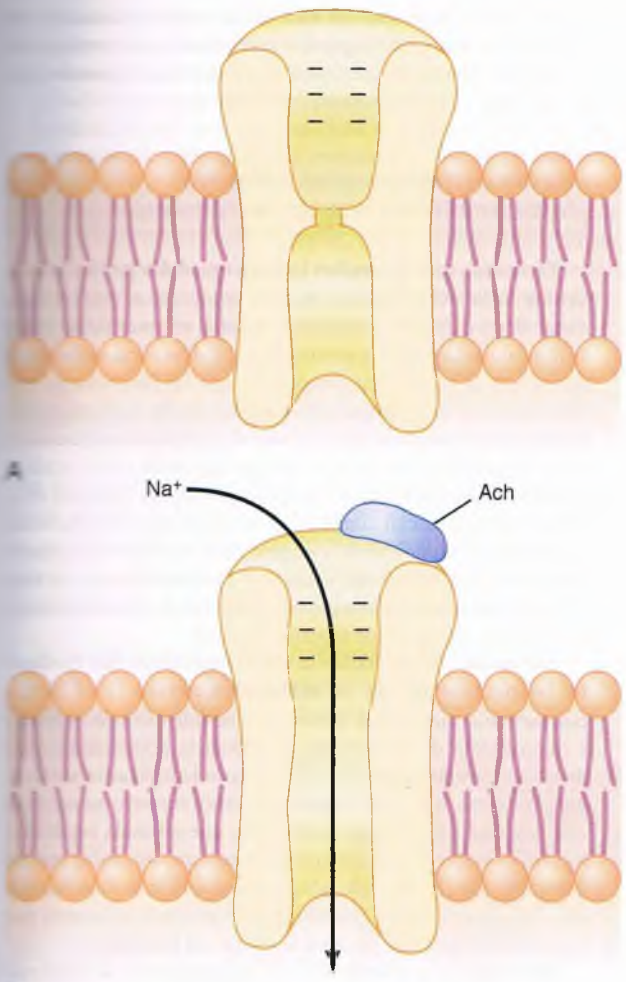


Figura 7-3 Canal activado por acetilcolina. **A.** Estado cerrado. **B.** Después de la unión de la acetilcolina (Ach) y de que un cambio conformacional haya abierto el canal, permitiendo que los iones sodio entren en la fibra muscular y exciten la contracción. Obsérvense las cargas negativas en la embocadura del canal, que impiden el paso de iones negativos, como los iones cloruro.

Destrucción por la acetilcolinesterasa de la acetilcolina liberada. Una vez que se ha liberado hacia el espacio sináptico, la acetilcolina sigue activando los receptores de acetilcolina mientras persista en el espacio. Sin embargo, se elimina rápidamente por dos medios: 1) La mayor parte de la acetilcolina es destruida por la enzima *acetilcolinesterasa*, que está unida principalmente a la capa esponjosa de tejido conjuntivo fino que llena el espacio sináptico entre la terminación nerviosa presináptica y la membrana muscular postsináptica. 2) Una pequeña cantidad de acetilcolina difunde hacia el exterior del espacio sináptico y ya no está disponible para actuar sobre la membrana de la fibra muscular.

El breve espacio de tiempo que permanece la acetilcolina en el espacio sináptico (algunos milisegundos como mucho) normalmente es suficiente para excitar la fibra muscular. Después, la rápida eliminación de la acetilcolina impide la reexcitación muscular continuada después de que la fibra muscular se haya recuperado de su potencial de acción inicial.

Potencial de la placa terminal y excitación de la fibra muscular esquelética. La rápida entrada de iones sodio en la fibra muscular cuando se abren los canales activados por acetilcolina hace que el potencial eléctrico en el interior de la fibra en la *zona local de la placa terminal* aumente en dirección positiva hasta 50 a 75 mV, generando un *potencial local* denominado *potencial de la placa terminal*. Recuérdese del capítulo 5 que normalmente es suficiente un aumento súbito del potencial de la membrana nerviosa de más de 20 a 30 mV para iniciar la apertura de cada vez más canales de sodio, iniciando de esta manera un potencial de acción en la membrana de la fibra muscular.

La figura 7-4 muestra el principio del inicio del potencial de acción por un potencial de la placa terminal. Esta figura muestra tres potenciales distintos de placa terminal. Los potenciales de la placa terminal A y C son demasiado débiles para producir un potencial de acción, aunque sí producen cambios locales débiles del voltaje de la placa terminal, como se muestra en la figura. Por el contrario, el potencial de la placa terminal B es mucho más intenso y hace que se abra un número suficiente de canales de sodio, de modo que el efecto autorregenerativo del flujo cada vez mayor de iones sodio hacia el interior de la fibra inicia un potencial de acción. La debilidad del potencial de la placa terminal del punto A estaba producida por intoxicación de la fibra muscular con *curare*, un fármaco que bloquea la acción activadora de la acetilcolina sobre los canales de acetilcolina compitiendo con los puntos del receptor de acetilcolina. La debilidad del potencial de la placa terminal del punto C se debió al efecto de la *toxina botulínica*, un veneno bacteriano que reduce la magnitud de la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas.

Factor de seguridad para la transmisión en la unión neuromuscular; fatiga de la unión. Habitualmente cada impulso que llega a la unión neuromuscular produce un potencial de la placa terminal aproximadamente tres veces mayor que el necesario para estimular la fibra nerviosa. Por tanto, se dice que la unión neuromuscular normal tiene un elevado *factor de seguridad*. Sin embargo, la estimulación

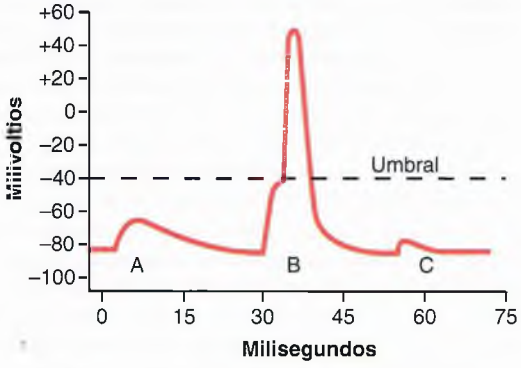


Figura 7-4 Potenciales de la placa terminal (en milivoltios). **A.** Potencial de la placa terminal debilitado registrado en un músculo curarizado, demasiado débil como para generar un potencial de acción. **B.** Potencial normal de la placa terminal que desencadena un potencial de acción muscular. **C.** Potencial de la placa terminal debilitado producido por la toxina botulínica, que reduce la liberación de acetilcolina en la placa terminal, y que de nuevo es demasiado débil como para generar un potencial de acción muscular.

de la fibra nerviosa a frecuencias mayores de 100 veces por segundo durante varios minutos con frecuencia disminuye tanto el número de vesículas de acetilcolina que los impulsos no pueden pasar hacia la fibra nerviosa. Esto se denomina *fatiga* de la unión neuromuscular y es el mismo efecto que produce fatiga de las sinapsis en el sistema nervioso central cuando las sinapsis son sobreexcitadas. En condiciones normales de funcionamiento raras veces se produce una fatiga medible de la unión neuromuscular, e incluso en estos casos sólo se ve con los niveles más intensos de actividad muscular.

Biología molecular de la formación y liberación de acetilcolina

Como la unión neuromuscular es lo suficientemente grande como para poderla estudiar con facilidad, es una de las pocas sinapsis del sistema nervioso en la que se han estudiado la mayor parte de los detalles de la transmisión química. La formación y liberación de acetilcolina en esta unión se producen en las siguientes fases:

1. Se forman vesículas pequeñas, de aproximadamente 40 nm de tamaño, en el aparato de Golgi del cuerpo celular de la motoneurona de la médula espinal. Estas vesículas son transportadas después por el axoplasma que «fluye» a través del núcleo del axón desde el cuerpo celular central en la médula espinal hasta la unión neuromuscular en las terminaciones de las fibras nerviosas periféricas. Se acumulan aproximadamente 300.000 de estas pequeñas vesículas en las terminaciones nerviosas de una única placa terminal del músculo esquelético.
2. La acetilcolina se sintetiza en el citosol de la terminación de la fibra nerviosa, aunque se transporta inmediatamente a través de la membrana de las vesículas hasta su interior, donde se almacena en una forma muy concentrada, aproximadamente 10.000 moléculas de acetilcolina en cada vesícula.
3. Cuando un potencial de acción llega a la terminación nerviosa, abre muchos canales de calcio en la membrana de la terminación nerviosa porque esta terminación tiene muchos canales de calcio activados por el voltaje. En consecuencia, la concentración de iones calcio en el interior de la membrana terminal aumenta aproximadamente 100 veces, lo que a su vez aumenta la velocidad de fusión de las vesículas de acetilcolina con la membrana terminal aproximadamente 10.000 veces. Esta fusión hace que muchas de las vesículas se rompan, permitiendo la *exocitosis* de la acetilcolina hacia el espacio sináptico. Con cada potencial de acción habitualmente se produce la lisis de aproximadamente 125 vesículas. Posteriormente, después de algunos milisegundos, la acetilcolina es escindida por la acetilcolinesterasa en ion de acetato y colina, y la colina se reabsorbe activamente en la terminación neural para ser reutilizada para formar de nuevo acetilcolina. Esta secuencia de acontecimientos se produce en un período de 5 a 10 ms.
4. El número de vesículas disponibles en la terminación nerviosa es suficiente para permitir la transmisión de sólo algunos miles de impulsos desde el nervio hacia el músculo. Por tanto, para la función continuada de la unión neuromuscular se deben volver a formar rápidamente nuevas vesículas. En un plazo de algunos segundos, después de que haya terminado cada uno de los potenciales de acción aparecen «hendiduras revestidas» en la membrana de la terminación nerviosa, producidas por las proteínas contráctiles de la terminación nerviosa, especialmente la proteína *clatrina*, que está unida a la membrana en las zonas de las vesículas originales. En un plazo de aproximadamente 20 s las proteínas se contraen y hacen que las hendiduras se rompan hacia el interior de la membrana, formando de esta manera nuevas vesículas. En un plazo de algunos segundos la acetilcolina es transportada hacia el interior de estas vesículas y ya están dispuestas para un nuevo ciclo de liberación de acetilcolina.

Fármacos que potencian o bloquean la transmisión en la unión neuromuscular

Fármacos que estimulan la fibra muscular por su acción similar a la acetilcolina. Muchos compuestos, por ejemplo *metacolina*, *carbacol* y *nicotina*, tienen el mismo efecto sobre la fibra muscular que la acetilcolina. La diferencia entre estos fármacos y la acetilcolina consiste en que los fármacos no son destruidos por la colinesterasa, o son destruidos tan lentamente que su acción con frecuencia persiste durante muchos minutos a varias horas. Estos fármacos actúan produciendo zonas localizadas de despolarización de la membrana de la fibra muscular en la placa motora terminal donde están localizados los receptores de acetilcolina. Después, cada vez que la fibra muscular se recupera de una contracción previa, estas zonas polarizadas, por la fuga de iones, inician un nuevo potencial de acción, produciendo de esta manera un estado de espasmo muscular.

Fármacos que estimulan la unión neuromuscular mediante la inactivación de la acetilcolinesterasa. Tres fármacos particularmente bien conocidos, *neostigmina*, *fisostigmina* y *fluorofosfato de diisopropilo*, inactivan la acetilcolinesterasa de las sinapsis de modo que ya no pueda hidrolizar la acetilcolina. Por tanto, con cada impulso nervioso sucesivo se acumula una cantidad adicional de acetilcolina, que estimula repetitivamente la fibra muscular. Esto produce *espasmo muscular* incluso cuando llegan al músculo sólo unos pocos impulsos nerviosos. Lamentablemente, también puede producir la muerte por espasmo laríngeo, que produce la asfixia del paciente.

Neostigmina y fisostigmina se combinan con la acetilcolinesterasa para inactivar la acetilcolinesterasa durante hasta varias horas, después de lo cual estos fármacos son desplazados de la acetilcolinesterasa, de modo que la esterasa es activa de nuevo. Por el contrario, el fluorofosfato de diisopropilo, que es un potente tóxico gaseoso «nervioso», inactiva la acetilcolinesterasa durante semanas, lo que hace que sea un tóxico particularmente letal.

Fármacos que bloquean la transmisión en la unión neuromuscular. Un grupo de fármacos conocido como *fármacos curariformes* puede impedir el paso de los impulsos desde la terminación nerviosa hacia el músculo. Por ejemplo, la D-tubocurarina bloquea la acción de la acetilcolina sobre los receptores de acetilcolina de la fibra muscular, impidiendo de esta manera el aumento suficiente de la permeabilidad de los canales de la membrana muscular para iniciar un potencial de acción.

Miastenia grave que causa parálisis muscular

La *miastenia grave*, que aparece en aproximadamente 1 de cada 20.000 personas, produce parálisis muscular debido a que las uniones neuromusculares no pueden transmitir suficientes señales desde las fibras nerviosas a las fibras musculares. En cuanto a su patogenia, en la sangre de la mayor parte de los pacientes que tienen miastenia grave se han detectado anticuerpos dirigidos frente a los receptores de acetilcolina. Por tanto, se piensa que la miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria en la que los pacientes han desarrollado anticuerpos que bloquean o destruyen sus propios receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular postsináptica.

Independientemente de la causa, los potenciales de la placa terminal que se producen en las fibras musculares en su mayo-

son demasiado débiles para iniciar la apertura de los canales de sodio activados por voltaje, de modo que no se produce la despolarización de las fibras musculares. Si la enfermedad es lo suficientemente intensa el paciente muere por parálisis, en particular parálisis de los músculos respiratorios. La enfermedad habitualmente se puede mejorar durante horas mediante la administración de *neostigmina* o de cualquier otro fármaco anticolinesterásico, que permite que se acumulen cantidades de acetilcolina mayores de lo normal en el espacio sináptico. En un plazo de minutos algunas de estas personas paralizadas pueden comenzar a tener una función casi normal, hasta que sea necesaria una nueva dosis de neostigmina varias horas después.

Potencial de acción muscular

Casi todo lo que se ha analizado en el capítulo 5 sobre el inicio y la conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas se aplica por igual a las fibras musculares esqueléticas, excepto por diferencias cuantitativas. Algunos de los aspectos cuantitativos de los potenciales musculares son los siguientes:

1. Potencial de membrana en reposo: aproximadamente −80 a −90 mV en las fibras esqueléticas, el mismo que en las fibras nerviosas mielinizadas grandes.
2. Duración del potencial de acción: 1 a 5 ms en el músculo esquelético, aproximadamente cinco veces mayor que en los nervios mielinizados grandes.
3. Velocidad de conducción: 3 a 5 m/s, aproximadamente 1/13 de la velocidad de conducción de las fibras nerviosas mielinizadas grandes que excitan al músculo esquelético.

Propagación del potencial de acción al interior de la fibra muscular a través de los «túbulos transversos»

La fibra muscular esquelética es tan grande que los potenciales de acción que se propagan a lo largo de la membrana de su superficie casi no producen ningún flujo de corriente en la profundidad de la fibra. Sin embargo, para producir una contracción muscular máxima la corriente debe penetrar en las zonas profundas de la fibra muscular hasta la vecindad de las miofibrillas individuales. Esto se consigue mediante la transmisión de los potenciales de acción a lo largo de los *túbulos transversos* (túbulos T), que penetran a lo largo de toda la fibra muscular desde un extremo de la fibra hasta el otro, como se señala en la figura 7-5. Los potenciales de acción de los túbulos T producen liberación de iones calcio en el interior de la fibra muscular en la vecindad inmediata

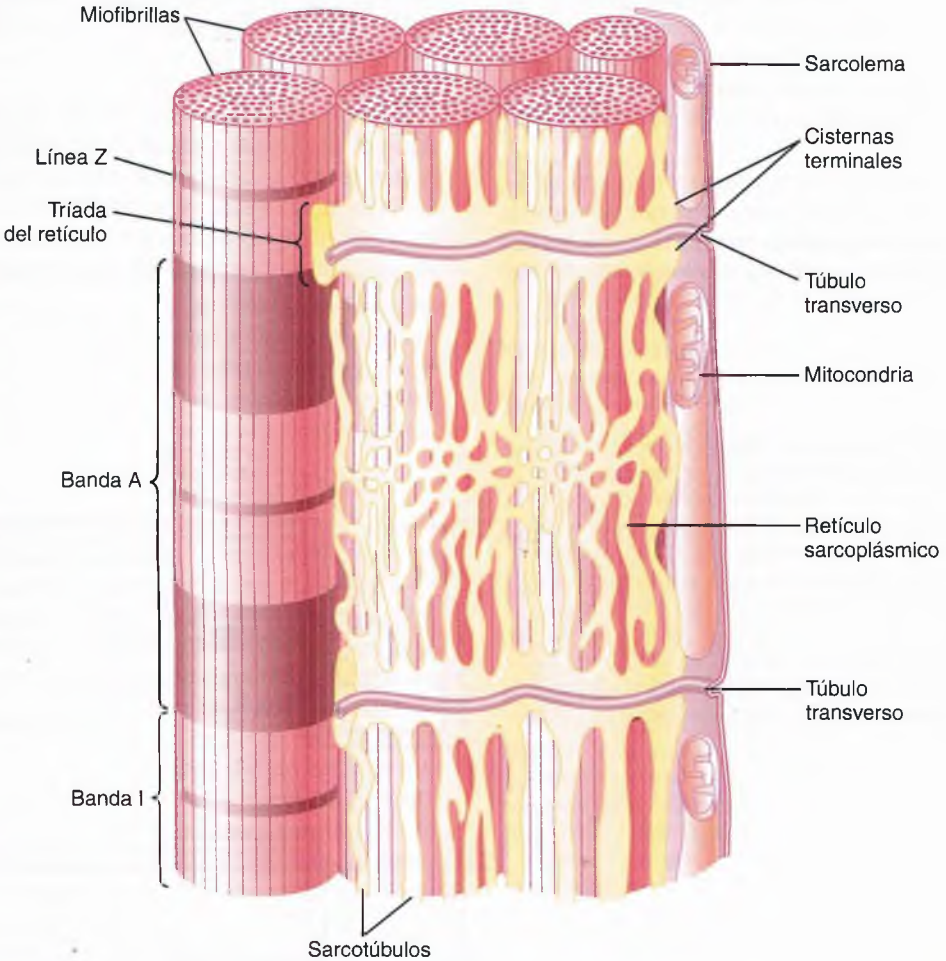


Figura 7-5 Sistema túbulo transverso (T)-retículo sarcoplásmico. Obsérvese que los túbulos T se comunican con el exterior de la membrana celular, y que en la profundidad de la fibra muscular cada uno de los túbulos T es adyacente a los extremos de los túbulos longitudinales del retículo sarcoplásmico que rodean todos los lados de las miofibrillas que en realidad se contraen. Esta ilustración se obtuvo de músculo de rana, que tiene un túbulo T por cada sarcómero, localizado en la línea Z. Se encuentra una disposición similar en el músculo cardíaco de mamíferos, aunque el músculo esquelético de mamíferos tiene dos túbulos T por cada sarcómero, localizados en las uniones entre las bandas A e I.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de las miofibrillas, y estos iones calcio a su vez producen la contracción. Este proceso global se denomina acoplamiento *excitación-contracción*.

Acoplamiento excitación-contracción

Sistema de túbulos transversos-retículo sarcoplásmico

La figura 7-5 muestra las miofibrillas rodeadas por el sistema de túbulos T-retículo sarcoplásmico. Los túbulos T son pequeños y siguen un trayecto transversal a las miofibrillas. Comienzan en la membrana celular y penetran en todo el espesor desde un lado de la fibra muscular hasta el lado opuesto. No se muestra en la figura el hecho de que estos túbulos se ramifiquen entre ellos y formen *planos* completos de túbulos T que se entrelazan entre todas las miofibrillas individuales. Además, *donde los túbulos T se originan en la membrana celular, están abiertos hacia el exterior de la fibra muscular*. Por tanto, se comunican con el líquido extracelular que rodea la fibra muscular, y ellos mismos contienen líquido extracelular en su luz. En otras palabras, los túbulos T son realmente extensiones internas de la membrana celular. Por tanto, cuando un potencial de acción se propaga por la membrana de una fibra muscular, también se propaga un cambio de potencial a lo largo de los túbulos T hacia las zonas profundas del interior de la fibra muscular. De esta manera las corrientes eléctricas que rodean a estos túbulos T producen la contracción muscular.

La figura 7-5 también muestra un *retículo sarcoplásmico*, en amarillo. Está formado por dos partes principales: 1) grandes cavidades denominadas *cisternas terminales*, que están junto a los túbulos T, y 2) túbulos longitudinales largos que rodean todas las superficies de las miofibrillas que se están contrayendo.

Liberación de iones calcio por el retículo sarcoplásmico

Una de las características especiales del retículo sarcoplásmico es que en el interior de sus túbulos vesiculares hay un exceso de iones calcio a una concentración elevada, y que muchos de estos iones son liberados desde cada una de las vesículas cuando se produce un potencial de acción en el túbulo T adyacente.

Las figuras 7-6 y 7-7muestran que el potencial de acción del túbulo T genera un flujo de corriente hacia las cisternas del retículo sarcoplásmico en su punto de contacto con el túbulo T. Cuando el potencial de acción alcanza al túbulo T, el cambio de voltaje es detectado por *receptores de dihidropiridina* que están ligados a *canales de liberación de calcio,* también denominados *canales receptores de rianodina,* en las cisternas reticulares sarcoplásmicas adyacentes (v. fig. 7-6). La activación de los receptores de dihidropiridina provoca la apertura de los canales de liberación de calcio en las cisternas, así como en sus túbulos longitudinales anexos. Estos canales permanecen abiertos durante unos milisegundos, con lo que liberan iones calcio hacia el sarcoplasma que rodea las miofibrillas y producen la contracción, como se analiza en el capítulo 6.

Bomba de calcio para retirar los iones calcio del líquido miofibrilar después de que se haya producido la contracción. Una vez que se han liberado los iones calcio desde los túbulos sarcoplásmicos y que han difundido entre las miofibrillas, la contracción muscular continúa mientras los iones calcio permanezcan a una concentración elevada.

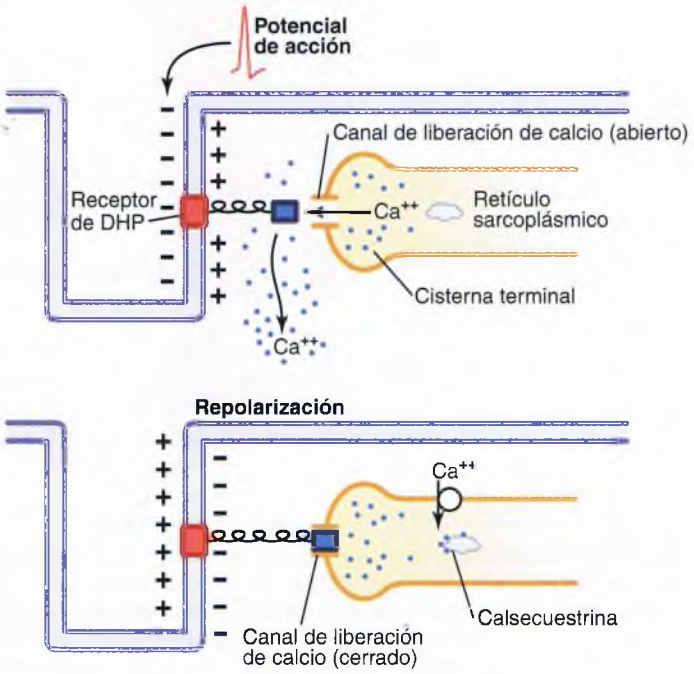


Figura 7-6 Acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético. La *imagen superior* muestra un potencial de acción en el túbulo T que provoca un cambio de conformación en los receptores de dihidropiridina (DHP) de detección de voltaje, con lo que se abren los canales de liberación de Ca^{++} en las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico y se permite que el Ca^{++} se difunda rápidamente en el sarcoplasma e inicie la contracción muscular. Durante la repolarización *(imagen inferior)*, el cambio de conformación en el receptor de DHP cierra los canales de liberación de Ca^{++} y el Ca^{++} es transportado desde el sarcoplasma al retículo sarcoplásmico por una bomba de calcio dependiente del ATP.

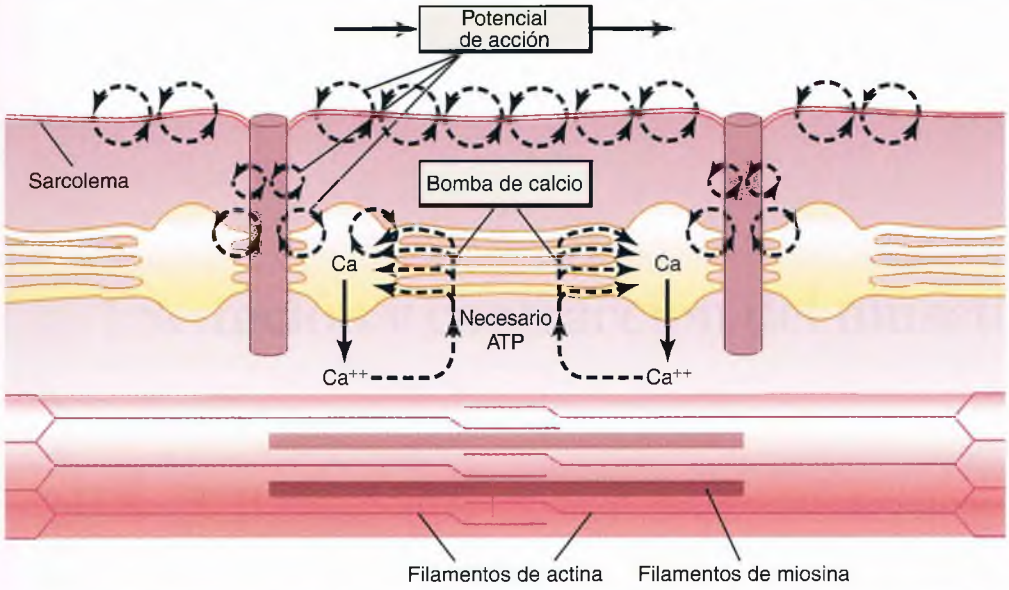


Figura 7-7 Acoplamiento excitación-contracción en el músculo, que muestra: 1) un potencial de acción que da lugar a la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplásmico y, posteriormente, 2) recaptación de los iones calcio por una bomba de calcio.

Sin embargo, una bomba de calcio que actúa continuamente y que está localizada en las paredes del retículo sarcoplásmico bombea iones calcio desde las miofibrillas de nuevo hacia los túbulos sarcoplásmicos (v. fig. 7-6). Esta bomba puede concentrar los iones calcio aproximadamente 10.000 veces en el interior de los túbulos. Además, en el interior del retículo hay una proteína denominada *calsecuestrina*, que puede unirse a hasta 40 veces más calcio.

«Pulso» excitador de los iones calcio. La concentración normal en estado de reposo ($<10^{-7}$ molar) de los iones calcio en el citosol que baña las miofibrillas es demasiado pequeña como para producir una contracción. Por tanto, el complejo troponina-tropomiosina mantiene inhibidos los filamentos de actina y mantiene el estado relajado del músculo.

Por el contrario, la excitación completa del sistema del túbulo T y del retículo sarcoplásmico da lugar a una liberación de iones calcio suficiente como para aumentar la concentración en el líquido miofibrilar hasta un valor tan elevado como 2×10^{-4} molar, un aumento de 500 veces, que es aproximadamente 10 veces la concentración necesaria para producir una contracción muscular máxima. Inmediatamente después la bomba de calcio produce de nuevo depleción de los iones calcio. La duración total de este «pulso» de calcio en la fibra *muscular esquelética* normal dura aproximadamente 1/20 de segundo, aunque puede durar varias veces más en algunas fibras y varias veces menos en otras. (En el músculo cardíaco el pulso de calcio dura aproximadamente 1/3 de segundo debido a la larga duración del potencial de acción cardíaco.)

Durante este pulso de calcio se produce la contracción muscular. Si la contracción debe mantenerse sin interrupciones durante intervalos prolongados, una serie continua de potenciales de acción repetidos debe iniciar una serie de pulsos de calcio, como se analiza en el capítulo 6.

Bibliografía

Véase también la bibliografía de los capítulos 5 y 6.

Brown RHJr: Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies, *Annu Rev Med* 48:457, 1997.

Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders, *Lancet* 363:978, 2004.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Engel AG, Ohno K, Shen XM, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: multiple molecular targets at the neuromuscular junction, *Ann N Y Acad Sci* 998:138, 2003.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission, *Br J Anaesth* 103:108, 2009.

Haouzi P, Chenuel B, Huszczuk A: Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control, *J Appl Physiol* 96:407, 2004.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease, *Br J Anaesth* 99:132, 2007.

Keesey JC: Clinical evaluation and management of myasthenia gravis, *Muscle Nerve* 29:484, 2004.

Korkut C, Budnik V: WNTs tune up the neuromuscular junction, *Nat Rev Neurosci* 10:627, 2009.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction, *J Clin Invest* 111:436, 2003.

Meriggioli MN, Sanders DB: Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity, *Lancet Neurol* 8:475, 2009.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev* 80:767, 2000.

Rosenberg PB: Calcium entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3149, 2009.

Toyoshima C, Nomura H, Sugita Y: Structural basis of ion pumping by Ca 2+ -ATPase of sarcoplasmic reticulum, *FEBS Lett* 555:106, 2003.

Van der Kloot W, Molgo J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction, *Physiol Rev* 74:899, 1994.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis, *Nat Rev Immunol* 10:797, 2002.

Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al: Antibodies in myasthenia gravis and related disorders, *Ann N Y Acad Sci* 998:324, 2003.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Excitación y contracción del músculo liso



Contracción del músculo liso

En los capítulos 6 y 7 el análisis se centró en el músculo esquelético. Ahora pasamos al músculo liso, que está formado por fibras mucho menores, habitualmente de 1 a 5 μm de diámetro y de sólo 20 a 500 μm de longitud. Por el contrario, las fibras musculares esqueléticas tienen un diámetro hasta 30 veces mayor y una longitud cientos de veces mayor. Muchos de los mismos principios de la contracción se aplican al músculo liso y al músculo esquelético. Lo que es más importante, esencialmente las mismas fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y actina producen la contracción en el músculo liso y en el músculo esquelético, pero la disposición física interna de las fibras musculares lisas es diferente.

Tipos de músculo liso

El músculo liso de los distintos órganos es distinto del de la mayor parte de los demás en varios sentidos: 1) dimensiones físicas; 2) organización en fascículos o láminas; 3) respuesta a diferentes tipos de estímulos; 4) características de la inervación, y 5) función. Sin embargo, en aras de la simplicidad, el músculo liso en general se puede dividir en dos tipos principales, que se muestran en la figura 8-1: *músculo liso multiunitario* y *músculo liso unitario* (o *monounitario*).

Músculo liso multiunitario. Este tipo de músculo liso está formado por fibras musculares lisas separadas y discretas. Cada una de las fibras actúa independientemente de las demás y con frecuencia está inervada por una única terminación nerviosa, como ocurre en las fibras musculares esqueléticas. Además, la superficie externa de estas fibras, al igual que en el caso de las fibras musculares esqueléticas, está cubierta por una capa delgada de sustancia similar a una membrana basal, una mezcla de colágeno fino y glucoproteínas que aísla las fibras separadas entre sí.

La característica más importante de las fibras musculares lisas multiunitarias es que cada una de las fibras se puede contraer independientemente de las demás, y su control se ejerce principalmente por señales nerviosas. Por el contrario, una parte importante del control del músculo liso unitario es ejercida por estímulos no nerviosos. Algunos ejemplos de músculo liso multiunitario son el músculo ciliar del ojo, el músculo del iris del ojo y los músculos piloerectores que producen la erección del pelo cuando los estimula el sistema nervioso simpático.

Músculo liso unitario. Este tipo se denomina *músculo liso sincitial* o *músculo liso visceral*. El término «unitario» es confuso porque no se refiere a fibras musculares únicas. Por el contrario, se refiere a una masa de cientos a miles de fibras musculares lisas que se contraen juntas como una única unidad. Las fibras habitualmente están dispuestas en láminas o fascículos, y sus membranas celulares están adheridas entre sí en múltiples puntos, de modo que la fuerza que se genera en una fibra muscular se puede transmitir a la siguiente. Además, las membranas celulares están unidas por muchas *uniones en hendidura* a través de las cuales los iones pueden fluir libremente desde una célula muscular a otra, de modo que los potenciales de acción o el flujo iónico simple sin potenciales de acción puede viajar desde una fibra a otra y hacer que las fibras musculares se contraigan simultáneamente. Este tipo de músculo liso también se conoce como *músculo liso sincitial* debido a sus interconexiones sincitiales entre las fibras. También se denomina *músculo liso visceral* porque se encuentra en la pared de la mayor parte de las vísceras del cuerpo, por ejemplo el aparato digestivo, las vías biliares, los uréteres, el útero y muchos vasos sanguíneos.

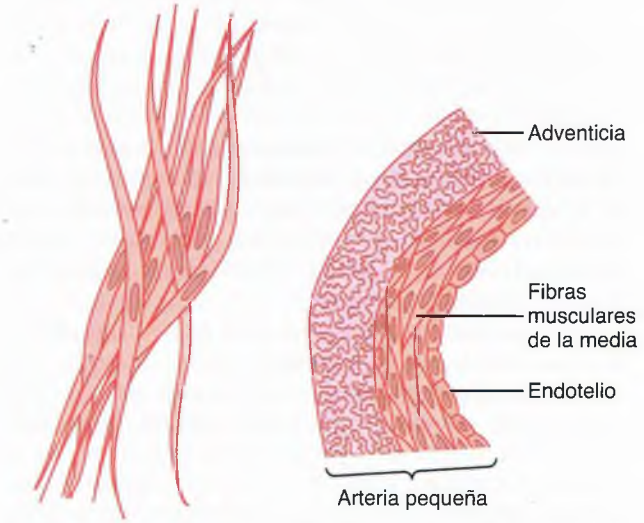


Figura 8-1 Músculo liso multiunitario **(A)** y unitario **(B)**.

© 2011. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Mecanismo contráctil en el músculo liso

Base química de la contracción del músculo liso

El músculo liso contiene *filamentos* tanto de *actina* como de *miosina*, que tienen características químicas similares a los filamentos de actina y miosina del músculo esquelético. No contiene el complejo de troponina normal que es necesario para el control de la contracción del músculo esquelético, de modo que el mecanismo de control de la contracción es diferente. Esto se analiza en detalle más adelante en este mismo capítulo.

Estudios químicos han mostrado que los filamentos de actina y miosina del músculo liso interactúan entre sí de manera muy similar a como lo hacen en el músculo esquelético. Además, el proceso contráctil es activado por los iones calcio, y el trifosfato de adenosina (ATP) se degrada a difosfato de adenosina (ADP) para proporcionar la energía para la contracción.

Sin embargo, hay diferencias importantes entre la organización física del músculo liso y la del músculo esquelético, así como diferencias en el acoplamiento excitación-contracción, el control del proceso contráctil por los iones calcio, la duración de la contracción y la cantidad de energía necesaria para la misma.

Base física de la contracción del músculo liso

El músculo liso no tiene la misma disposición estriada de los filamentos de actina y miosina que se encuentra en el músculo esquelético. Por el contrario, las técnicas de microfotografía electrónica indican la organización física que se muestra en la figura 8-2. Esta figura muestra grandes números de filamentos de actina unidos a los denominados *cuerpos densos*. Algunos de estos cuerpos están unidos a la membrana celular. Otros están dispersos en el interior de la célula. Algunos de los cuerpos densos de la membrana de células adyacentes están unidos entre sí por puentes proteicos intercelulares. La fuerza de contracción se transmite de unas células a otras principalmente a través de estos enlaces.

Interpuestos entre los filamentos de actina de la fibra muscular están los filamentos de miosina. Estos filamentos tienen un diámetro superior al doble que los filamentos de actina. En las microfotografías electrónicas habitualmente se ven 5 a 10 veces más filamentos de actina que de miosina.

En la parte derecha de la figura 8-2 se presenta la estructura que se ha propuesto de una unidad contráctil individual del interior de una célula muscular lisa, en la que se ven grandes números de filamentos de actina que irradian desde dos cuerpos densos; los extremos de estos filamentos se superponen a un filamento de miosina que está localizado a mitad de camino entre los cuerpos densos. Esta unidad contráctil es similar a la unidad contráctil del músculo esquelético, aunque sin la regularidad de su estructura; de hecho, los cuerpos densos del músculo liso tienen la misma función que los discos Z del músculo esquelético.

Hay otra diferencia: la mayor parte de los filamentos de miosina tiene lo que se denomina puentes cruzados «lateropolares», dispuestos de tal manera que los puentes de un lado basculan en una dirección y los del otro lado basculan en la dirección opuesta. Esto permite que la miosina tire de un filamento de actina en una dirección en un lado a la vez que simultáneamente tira de otro filamento de actina en la dirección opuesta en el otro lado. La utilidad de esta organización es que permite que las células musculares lisas se contraigan hasta el 80% de su longitud, en lugar de estar limitadas a menos del 30%, como ocurre en el músculo esquelético.

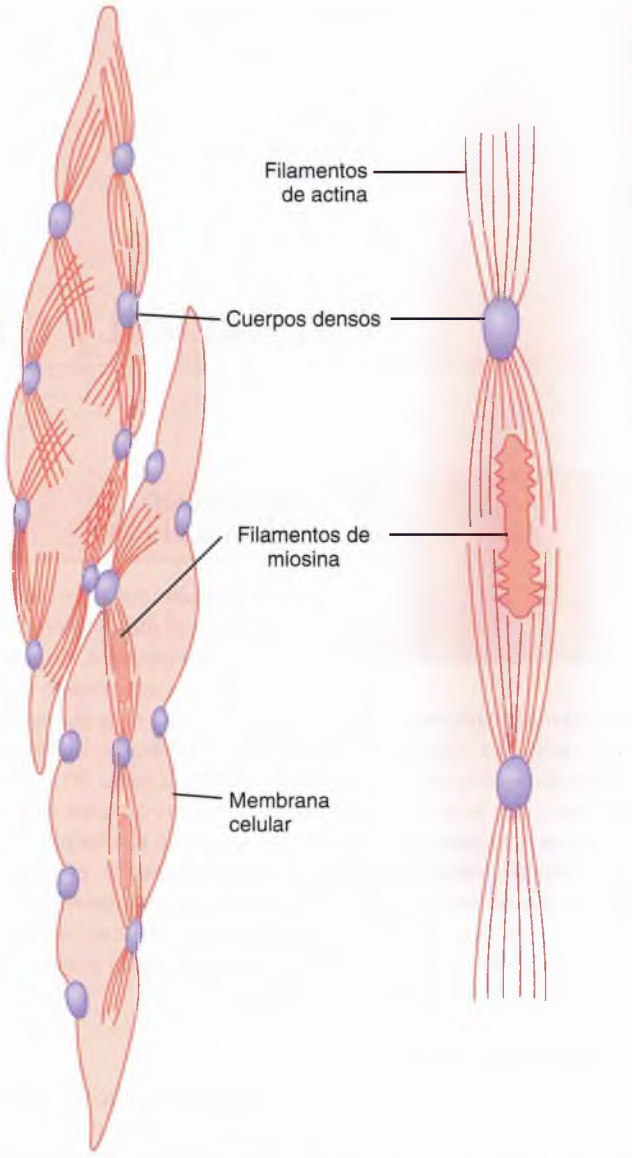


Figura 8-2 Estructura física del músculo liso. La fibra de la parte superior izquierda muestra los filamentos de actina que irradian desde los cuerpos densos. La fibra de la parte inferior derecha y el diagrama del lado derecho muestran la relación de los filamentos de miosina con los filamentos de actina.

Comparación de la contracción del músculo liso con la contracción del músculo estriado

Aunque la mayor parte de los músculos esqueléticos se contraen y relajan rápidamente, la mayor parte de las contracciones del músculo liso son contracciones tónicas prolongadas, que a veces duran horas o incluso días. Por tanto, cabe esperar que las características físicas y químicas de la contracción del músculo liso sean diferentes de las del músculo esquelético. A continuación se presentan algunas diferencias.

Ciclado lento de los puentes cruzados de miosina. La rapidez del ciclado de los puentes transversos de miosina en el músculo liso (es decir, su unión a la actina, su posterior liberación de la actina y su nueva unión para el siguiente ciclo)

es mucho más lenta que en el músculo esquelético; de hecho, la frecuencia es tan baja como 1/10 a 1/300 de la del músculo esquelético. A pesar de todo, se piensa que la *fracción de tiempo* que los puentes cruzados permanecen unidos a los filamentos de actina, que es un factor importante que determina la fuerza de la contracción, está muy aumentada en el músculo liso. Una posible razón del ciclado lento es que las cabezas de los puentes cruzados tienen una actividad ATPasa mucho menor que en el músculo esquelético, de modo que la degradación del ATP que aporta energía a los movimientos de las cabezas de los puentes cruzados está muy reducida, con el consiguiente enlentecimiento de la frecuencia de ciclado.

Baja necesidad de energía para mantener la contracción del músculo liso. Para mantener la misma tensión de contracción en el músculo liso que en el músculo esquelético sólo es necesario de 1/10 a 1/300 de energía. También se piensa que esto se debe al lento ciclado de unión y separación de los puentes cruzados y a que sólo es necesaria una molécula de ATP para cada ciclo, independientemente de su duración.

La baja utilización de energía por el músculo liso es muy importante para la economía energética global del cuerpo, porque órganos como los intestinos, la vejiga urinaria, la vesícula biliar y otras vísceras con frecuencia mantienen una contracción muscular tónica casi indefinidamente.

Lentitud del inicio de la contracción y relajación del tejido muscular liso total. Un tejido muscular liso típico comienza a contraerse de 50 a 100 ms después de ser excitado, alcanza la contracción completa aproximadamente 0,5 s después, y después la fuerza contráctil disminuye en 1 a 2 segundos más, dando un tiempo total de contracción de 1 a 3 s. Este tiempo es aproximadamente 30 veces más prolongado que una contracción única de una fibra muscular esquelética media. Pero como hay tantos tipos de músculo liso, la contracción de algunos tipos puede ser tan corta como 0,2 s o tan larga como 30 s.

El inicio lento de la contracción del músculo liso, así como su contracción prolongada, está producido por la lentitud de la unión y la separación de los puentes cruzados a los filamentos de actina. Además, el inicio de la contracción en respuesta a los iones calcio es mucho más lento que en el músculo esquelético, como se analiza más adelante.

La fuerza máxima de contracción muscular es a menudo mayor en el músculo liso que en el músculo esquelético. A pesar de la escasez relativa de filamentos de miosina en el músculo liso, y a pesar del tiempo lento de ciclado de los puentes cruzados, la fuerza máxima de contracción del músculo liso es con frecuencia mayor que la del músculo esquelético, hasta 4 a 6 kg/cm² de área transversal para el músculo liso, en comparación con 3 a 4 kg para el músculo esquelético. Esta gran fuerza de la contracción del músculo liso se debe al período prolongado de unión de los puentes cruzados de miosina a los filamentos de actina.

El mecanismo de «cerrojo» facilita el mantenimiento prolongado de las contracciones del músculo liso. Una vez que el músculo liso ha generado la contracción máxima, la magnitud de la excitación continuada habitualmente se puede reducir a mucho menos del nivel inicial, a pesar de lo cual el músculo mantiene su fuerza de contracción completa. Además, la energía que se consume para mantener la contracción con frecuencia es minúscula, a veces tan sólo 1/300 de la energía necesaria para una contracción sostenida y comparable del músculo esquelético. Esto se denomina mecanismo de «cerrojo».

La importancia del mecanismo de cerrojo es que permite mantener una contracción tónica prolongada en el músculo liso durante horas con un bajo consumo de energía. Es necesaria una señal excitadora continua baja procedente de las fibras nerviosas o de fuentes hormonales.

Tensión-relajación del músculo liso. Otra característica importante del músculo liso, especialmente del tipo unitario visceral de músculo liso de muchos órganos huecos, es su capacidad de recuperar casi su *fuerza* de contracción original segundos a minutos después de que haya sido alargado o acortado. Por ejemplo, un aumento súbito del volumen de la vejiga urinaria, que produce distensión del músculo liso de la pared de la vejiga, produce un gran aumento inmediato de presión en la vejiga. Sin embargo, en los 15 s a 1 min siguientes, a pesar de la distensión continuada de la pared de la vejiga, la presión casi recupera su nivel original. Posteriormente, cuando se aumenta el volumen en otro escalón, se produce de nuevo el mismo efecto.

Por el contrario, cuando se produce una reducción súbita de volumen, la presión disminuye drásticamente al principio, aunque después aumenta en un plazo de otros pocos segundos o minutos hasta el nivel original o casi hasta el mismo. Estos fenómenos se denominan *tensión-relajación* y *tensión-relajación inversa*. Su importancia es que, excepto durante breves períodos de tiempo, permiten que un órgano hueco mantenga aproximadamente la misma presión en el interior de su luz a pesar de grandes cambios de volumen a largo plazo.

Regulación de la contracción por los iones calcio

Al igual que en el caso del músculo esquelético, el estímulo que inicia la mayor parte de las contracciones del músculo liso es un aumento de los iones calcio en el medio intracelular. Este aumento puede estar producido en diferentes tipos de músculo liso por la estimulación nerviosa de las fibras de músculo liso, por estimulación hormonal, por distensión de la fibra o incluso por cambios del ambiente químico de la fibra.

Sin embargo, el músculo liso no contiene troponina, la proteína reguladora que es activada por los iones calcio para producir la contracción del músculo esquelético. En cambio, la contracción del músculo liso está activada por un mecanismo totalmente distinto, como se señala a continuación.

Los iones calcio se combinan con la calmodulina para provocar la activación de la miosina cinasa y fosforilación de la cabeza de miosina. En lugar de la troponina, las células musculares lisas contienen una gran cantidad de otra proteína reguladora denominada *calmodulina* (fig. 8-3). Aunque esta proteína es similar a la troponina, es diferente en la manera en la que inicia la contracción. La calmodulina lo hace activando los puentes cruzados de miosina. Esta activación y la posterior contracción se producen según la siguiente secuencia:

1. Los iones calcio se unen a la calmodulina.
2. El complejo calmodulina-calcio se une después a la *miosina cinasa de cadena ligera*, que es una enzima fosforiladora, y la activa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

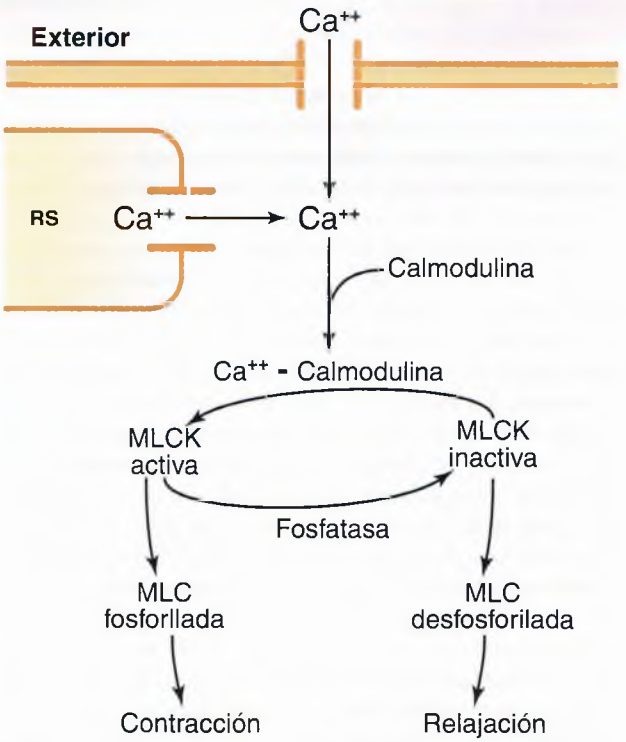


Figura 8-3 La concentración de ion calcio (Ca^{++}) intracelular aumenta cuando el Ca^{++} entra en la célula a través de los canales de calcio en la membrana celular o el retículo sarcoplásmico (RS). El Ca^{++} se une a la calmodulina para formar un complejo Ca^{++}-calmodulina, que después activa la miosina cinasa de cadena ligera (MLCK). La MLCK fosforila la cadena ligera de miosina (MLC) para conducir a la contracción del músculo liso. Cuando la concentración de Ca^{++} disminuye, debido al bombeo de Ca^{++} fuera de la célula, el proceso se invierte y la miosina fosfatasa elimina el fosfato de la MLC, para producir la relajación.

3. Una de las cadenas ligeras de cada una de las cabezas de miosina, denominada *cabeza reguladora*, se fosforila en respuesta a esta miosina cinasa. Cuando esta cadena no está fosforilada no se produce el ciclo de unión-separación de la cabeza de miosina con el filamento de actina, pero cuando la cadena reguladora está fosforilada la cabeza tiene la capacidad de unirse repetitivamente al filamento de actina y de avanzar a través de todo el proceso de ciclado de «tirones» intermitentes, al igual que ocurre en el músculo esquelético, produciendo de esta manera la contracción muscular.

La miosina fosfatasa es importante en la interrupción de la contracción. Cuando la concentración de iones calcio disminuye por debajo de un nivel crítico, los procesos que se acaban de señalar se invierten automáticamente, excepto la fosforilación de la cabeza de miosina. La inversión de esta reacción precisa otra enzima, la miosina fosfatasa (v. fig. 8-3), que está localizada en el citosol de la célula muscular lisa y que escinde el fosfato de la cadena ligera reguladora. Después se interrumpe el ciclo y finaliza la contracción. Por tanto, el tiempo necesario para la relajación de la contracción muscular está determinado en gran medida por la cantidad de miosina fosfatasa activa en la célula.

Posible mecanismo de regulación del fenómeno de cerrojo

Debido a la importancia del fenómeno de cerrojo en el músculo liso, y como este fenómeno permite el mantenimiento a largo plazo del tono en muchos órganos que tienen músculo liso sin un gran gasto de energía, se han hecho muchos intentos de explicarlo. Entre los muchos mecanismos que se han propuesto, uno de los más sencillos es el siguiente.

Cuando las enzimas miosina cinasa y miosina fosfatasa están intensamente activadas las dos, la frecuencia de ciclado de las cabezas de miosina y la velocidad de contracción son elevadas. Después, cuando disminuye la activación de las enzimas, lo hace también la frecuencia de ciclado, pero al mismo tiempo la desactivación de estas enzimas permite que las cabezas de miosina permanezcan unidas al filamento de actina durante una proporción cada vez mayor del período de ciclado. Por tanto, el número de cabezas unidas al filamento de actina en cualquier momento dado sigue siendo grande. Como el número de cabezas unidas a la actina determina la fuerza estática de la contracción, se mantiene, o «cierra», la tensión; sin embargo, el músculo utiliza poca energía porque el ATP no se degrada a ADP excepto en las pocas ocasiones en las que una cabeza se separa.

Control nervioso y hormonal de la contracción del músculo liso

Aunque las fibras musculares esqueléticas son estimuladas exclusivamente por el sistema nervioso, la contracción del músculo liso puede ser estimulada por múltiples tipos de señales: señales nerviosas, estimulación hormonal, distensión del músculo y otros diversos estímulos. El principal motivo de esta diferencia es que la membrana del músculo liso contiene muchos tipos de proteínas receptoras que pueden iniciar el proceso contráctil. Además, otras proteínas receptoras inhiben la contracción del músculo liso, que es otra diferencia respecto al músculo esquelético. Por tanto, en esta sección se analiza el control nervioso de la contracción del músculo liso, seguido del control hormonal y de otros mecanismos de control.

Uniones neuromusculares del músculo liso

Anatomía fisiológica de las uniones neuromusculares del músculo liso. Las uniones neuromusculares del tipo muy estructurado que se encuentran en las fibras del músculo esquelético no aparecen en el músculo liso. Por el contrario, las *fibras nerviosas autónomas* que inervan el músculo liso generalmente se ramifican de manera difusa encima de una lámina de fibras musculares, como se muestra en la figura 8-4. En la mayor parte de los casos estas fibras no hacen contacto directo con la membrana de las células de las fibras musculares lisas, sino que forman las denominadas *uniones difusas* que secretan su sustancia transmisora hacia el recubrimiento de matriz del músculo liso, con frecuencia a una distancia de varios nanómetros a varios micrómetros de las células musculares; después la sustancia transmisora difunde hacia las células. Además, cuando hay muchas capas de células musculares, las fibras nerviosas con frecuencia inervan sólo la capa externa. La excitación muscular viaja desde esta capa externa hacia las capas internas por conducción de los

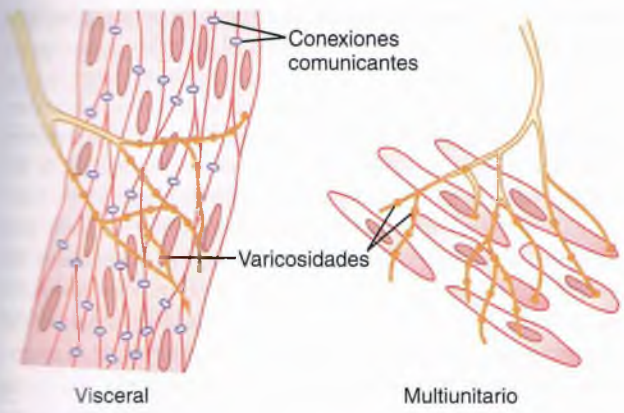


Figura 8-4 Inervación del músculo liso.

potenciales de acción en la masa muscular o mediante difusión adicional de la sustancia transmisora.

Los axones que inervan las fibras musculares lisas no tienen los extremos terminales ramificados típicos que se ven en la placa motora terminal de las fibras musculares esqueléticas. Por el contrario, la mayor parte de los axones terminales delgados tiene múltiples *varicosidades* distribuidas a lo largo de sus ejes. En estos puntos se interrumpen las *células de Schwann* que rodean a los axones, de modo que se puede secretar la sustancia transmisora a través de las paredes de las varicosidades. En las varicosidades hay vesículas similares a las de la placa terminal del músculo esquelético y que contienen la sustancia transmisora. Pero, al contrario de las vesículas de las uniones del músculo esquelético, que siempre contienen acetilcolina, las vesículas de las terminaciones de las fibras nerviosas autónomas contienen *acetilcolina* en algunas fibras y *noradrenalina* en otras, y de manera ocasional también otras sustancias.

En algunos casos, particularmente en el tipo multiunitario del músculo liso, las varicosidades están separadas de la membrana de la célula muscular por tan sólo 20 a 30 nm, la misma anchura que tiene la hendidura sináptica que aparece en la unión del músculo esquelético. Estas uniones se denominan *uniones de contacto*, y actúan de manera muy similar a la unión neuromuscular del músculo esquelético; la rapidez de la contracción de estas fibras musculares lisas es considerablemente más rápida que la de las fibras estimuladas por las uniones difusas.

Sustancias transmisoras excitadoras e inhibidoras secretadas en la unión neuromuscular del músculo liso. Las sustancias transmisoras más importantes que secretan los nervios autónomos que inervan el músculo liso son *acetilcolina* y *noradrenalina*, aunque nunca son secretadas por las mismas fibras nerviosas. La acetilcolina es una sustancia transmisora excitadora de las fibras musculares lisas en algunos órganos y un transmisor inhibidor en el músculo liso de otros órganos. Cuando la acetilcolina excita una fibra, la noradrenalina habitualmente la inhibe. Por el contrario, cuando la acetilcolina inhibe una fibra, la noradrenalina habitualmente la excita.

Pero ¿por qué se producen estas respuestas diferentes? La respuesta es que tanto la acetilcolina como la noradrenalina excitan o inhiben el músculo liso uniéndose en primer lugar a una *proteína receptora* de la superficie de la membrana de la célula muscular. Algunas de las proteínas receptoras son *receptores excitadores*, mientras que otras son *receptores inhibidores*. Así, el tipo de receptor determina si el músculo liso es inhibido o excitado y también determina cuál de los dos transmisores, acetilcolina o noradrenalina, participa en la producción de la excitación o de la inhibición. Estos receptores se analizan con más detalle en el capítulo 60 en relación con la función del sistema nervioso autónomo.

Potenciales de membrana y potenciales de acción en el músculo liso

Potenciales de membrana en el músculo liso. El voltaje cuantitativo del potencial de membrana del músculo liso depende de la situación momentánea del músculo. En el estado de reposo normal el potencial intracelular es habitualmente de aproximadamente –50 a –60 mV, que es aproximadamente 30 mV menos negativo que en el músculo esquelético.

Potenciales de acción en el músculo liso unitario. Los potenciales de acción se producen en el músculo liso unitario (como el músculo visceral) de la misma forma que en el músculo esquelético. Normalmente no se producen en la mayoría de los tipos multiunitarios de músculo liso, como se analiza en una sección posterior.

Los potenciales de acción del músculo liso visceral se producen en una de dos formas: 1) potenciales en espiga y 2) potenciales de acción con meseta.

Potenciales en espiga. Los potenciales de acción en espiga típicos, como los que se ven en el músculo esquelético, aparecen en la mayor parte de los tipos de músculo liso unitario. La duración de este tipo de potencial de acción es de 10 a 50 ms, como se ve en la figura 8-5*A*. Estos potenciales de acción se pueden generar de muchas maneras, por ejemplo mediante estimulación eléctrica, por la acción de hormonas sobre el músculo liso, por la acción de sustancias transmisoras procedentes de las fibras nerviosas, por distensión o como consecuencia de su generación espontánea en la propia fibra muscular, como se analiza más adelante.

Potenciales de acción con meseta. La figura 8-5*C* muestra un potencial de acción de músculo liso con una meseta. El inicio de este potencial de acción es similar al del potencial en espiga típico. Sin embargo, en lugar de la repolarización rápida de la membrana de la fibra muscular, la repolarización se retrasa durante varios cientos hasta 1.000 ms (1 s). La importancia de esta meseta es que puede ser responsable de la contracción prolongada que se produce en algunos tipos de músculo liso, como el uréter, el útero en algunas situaciones y ciertos tipos de músculo liso vascular. (Además, este es el tipo de potencial de acción que se ve en las fibras musculares cardíacas que tienen un período de contracción prolongado, como se analiza en los capítulos 9 y 10.)

Los canales de calcio son importantes en la generación del potencial de acción del músculo liso. La membrana de la célula muscular lisa tiene muchos más canales de calcio activados por el voltaje que el músculo esquelético, aunque tiene pocos canales de sodio activados por el voltaje. Por tanto, el sodio participa poco en la generación

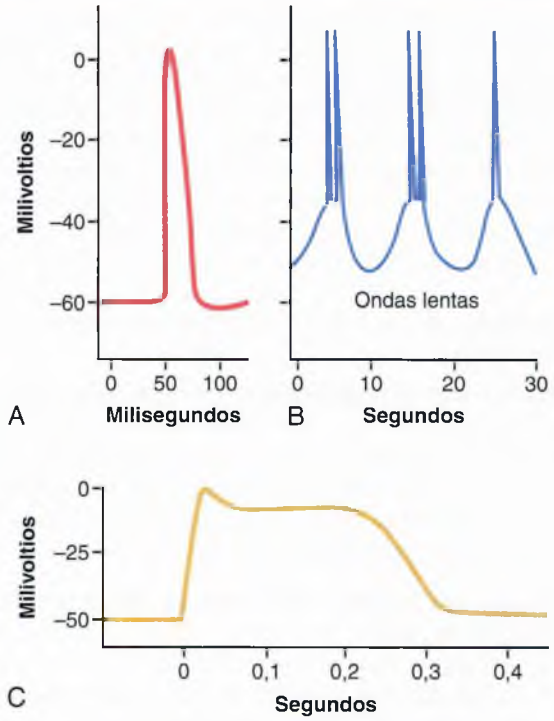


Figura 8-5 **A.** Potencial de acción típico del músculo liso (potencial en espiga) producido por un estímulo externo. **B.** Potenciales en espiga repetitivos, producidos por ondas eléctricas rítmicas lentas que aparecen espontáneamente en el músculo liso de la pared intestinal. **C.** Potencial de acción con una meseta, registrado en una fibra muscular lisa del útero.

del potencial de acción en la mayor parte del músculo liso. Por el contrario, el flujo de iones calcio hacia el interior de la fibra es el principal responsable del potencial de acción. Esto ocurre de la misma manera autorregenerativa que se produce en los canales de sodio de las fibras nerviosas y de las fibras musculares esqueléticas. Sin embargo, los canales de calcio se abren muchas veces más lentos que los canales de sodio, y también permanecen abiertos mucho más tiempo. Esto explica en gran medida los prolongados potenciales de acción en meseta de algunas fibras musculares lisas.

Otra característica importante de la entrada de los iones calcio en las células durante el potencial de acción es que los iones calcio actúan directamente sobre el mecanismo contráctil del músculo liso para producir la contracción. Así, el calcio realiza dos tareas a la vez.

Los potenciales de onda lenta en el músculo liso unitario pueden conducir a la generación espontánea de potenciales de acción. Algunas células musculares lisas son autoexcitadoras. Es decir, los potenciales de acción se originan en las propias células musculares lisas sin ningún estímulo extrínseco. Esto con frecuencia se asocia a un *ritmo de ondas lentas* básico del potencial de membrana. En la figura 8-5*B* se puede ver una onda lenta típica en un músculo liso visceral del tubo digestivo. La propia onda lenta no es el potencial de acción. Es decir, no es un proceso autorregenerativo que se propaga progresivamente a lo largo de las membranas de las fibras musculares, sino que es una propiedad local de las fibras musculares lisas que forman la masa muscular.

No se conoce la causa del ritmo de ondas lentas. Una hipótesis es que las ondas lentas están producidas por la aparición y desaparición del bombeo de iones positivos (probablemente iones sodio) hacia el exterior a través de la membrana de la fibra muscular, es decir, el potencial de membrana se hace más negativo cuando el sodio se bombea rápidamente y menos negativo cuando la bomba de sodio es menos activa. Otra hipótesis es que las conductancias de los canales iónicos aumentan y disminuyen de manera rítmica.

La importancia de las ondas lentas es que, cuando son lo suficientemente intensas, pueden iniciar potenciales de acción. Las ondas lentas en sí mismas no pueden producir la contracción muscular. No obstante, cuando el máximo del potencial de la onda lenta negativa en el interior de la membrana celular aumenta en dirección positiva desde −60 hasta aproximadamente −35 mV (el umbral aproximado para generar potenciales de acción en la mayor parte del músculo liso visceral), se produce un potencial de acción que se propaga a lo largo de la masa muscular y se produce la contracción. La figura 8-5*B* muestra este efecto, de modo que en cada pico de la onda lenta se producen uno o más potenciales de acción. Estas secuencias repetitivas de potenciales de acción desencadenan una contracción rítmica de la masa del músculo liso. Por tanto, las ondas lentas se denominan *ondas marcapasos*. En el capítulo 62 se verá que este tipo de actividad marcapasos controla las contracciones rítmicas del tubo digestivo.

Excitación del músculo liso visceral por distensión muscular. Cuando el músculo liso visceral (unitario) es distendido lo suficiente, habitualmente se generan potenciales de acción espontáneos, que se deben a una combinación de: 1) los potenciales de onda lenta normales y 2) la disminución de la negatividad global del potencial de membrana que produce la propia distensión. Esta respuesta a la distensión permite que la pared del tubo digestivo, cuando se distiende excesivamente, se contraiga automática y rítmicamente. Por ejemplo, cuando el tubo digestivo está excesivamente lleno por el contenido intestinal, las contracciones automáticas locales con frecuencia generan ondas peristálticas que propulsan el contenido desde el intestino excesivamente lleno, habitualmente hacia el ano.

Despolarización del músculo liso multiunitario sin potenciales de acción

Las fibras musculares lisas del músculo liso multiunitario (como el músculo del iris del ojo o el músculo erector de cada uno de los cabellos) normalmente se contraen sobre todo en respuesta a estímulos nerviosos. Las terminaciones nerviosas secretan acetilcolina en el caso de algunos músculos lisos multiunitarios y noradrenalina en el caso de otros. En ambos casos, las sustancias transmisoras producen despolarización de la membrana del músculo liso, y esto a su vez produce la contracción. Habitualmente no se producen potenciales de acción; el motivo es que las fibras son demasiado pequeñas para generar un potencial de acción. (Cuando se producen potenciales de acción en el *músculo liso unitario visceral*, se deben despolarizar simultáneamente de 30 a 40 fibras musculares antes de que se produzca un potencial de acción autopropagado.) Sin embargo, en las células musculares lisas pequeñas, incluso sin potencial de acción, la despolarización local (denominada *potencial de la unión*) que produce la propia sustancia transmisora nerviosa se propaga «electrotónicamente» en toda la fibra y es lo único necesario para producir la contracción muscular.

Los efectos de los factores tisulares locales y las hormonas determinan la contracción del músculo liso sin potenciales de acción

Probablemente la mitad de las contracciones del músculo liso se inician por factores estimuladores que actúan directamente sobre la maquinaria contráctil del músculo liso y sin potenciales de acción. Dos tipos de factores estimulantes no nerviosos y no relacionados con el potencial de acción que participan con frecuencia son: 1) factores químicos tisulares locales y 2) varias hormonas.

Contracción del músculo liso en respuesta a factores químicos tisulares locales. En el capítulo 17 se analiza el control de la contracción de las arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares. Los más pequeños de estos vasos tienen una inervación escasa o nula. Sin embargo, el músculo liso es muy contráctil y responde rápidamente a los cambios de las condiciones químicas locales del líquido intersticial circundante.

En el estado normal de reposo muchos de los vasos sanguíneos pequeños permanecen contraídos, pero cuando es necesario un flujo sanguíneo tisular adicional múltiples factores pueden relajar la pared vascular, permitiendo de esta manera el aumento del flujo. De esta forma, un potente sistema de control de retroalimentación local controla el flujo sanguíneo a la zona tisular local. Algunos de los factores de control específicos son los siguientes:

1. La ausencia de oxígeno en los tejidos locales produce relajación del músculo liso y, por tanto, vasodilatación.
2. El exceso de anhídrido carbónico produce vasodilatación.
3. El aumento de la concentración de iones hidrógeno produce vasodilatación.

La adenosina, el ácido láctico, el aumento de los iones potasio, la disminución de la concentración de los iones calcio y el aumento de la temperatura corporal producen vasodilatación local.

Efectos de las hormonas sobre la contracción del músculo liso. Muchas de las hormonas circulantes en la sangre afectan en cierto grado a la contracción del músculo liso, y algunas tienen efectos profundos. Entre las más importantes se encuentran la *noradrenalina,* la *adrenalina,* la *acetilcolina,* la *angiotensina,* la *endotelina,* la *vasopresina,* la *oxitocina,* la *serotonina* y la *histamina.*

Una hormona produce contracción del músculo liso cuando la membrana de la célula muscular contiene *receptores excitadores activados por hormonas* para esa hormona. Por el contrario, la hormona produce inhibición si la membrana contiene *receptores inhibidores* para ella en lugar de receptores excitadores.

Mecanismos de la excitación o la inhibición del músculo liso por hormonas o por factores tisulares locales. Algunos receptores hormonales de la membrana del músculo liso abren canales iónicos de sodio o de calcio y despolarizan la membrana, al igual que ocurre después de la estimulación nerviosa. A veces se producen potenciales de acción, o potenciales de acción que ya se están produciendo pueden potenciarse. En otros casos se produce despolarización sin potenciales de acción y esta despolarización permite la entrada de iones calcio en la célula, lo que facilita la contracción.

Por el contrario, se produce inhibición cuando la hormona (u otro factor tisular) cierra los canales de sodio y calcio para impedir la entrada de estos iones positivos; también se produce inhibición si los *canales de potasio, que normalmente están cerrados, se abren,* lo que permite que iones potasio positivos difundan hacia el exterior de la célula. Estas dos acciones aumentan el grado de negatividad en el interior de la célula muscular, un estado que se denomina *hiperpolarización* y que inhibe intensamente la contracción muscular.

Algunas veces la contracción o la inhibición del músculo liso es iniciada por hormonas que no producen directamente ningún cambio en el potencial de membrana. En estos casos la hormona puede activar un receptor de membrana que no abre ningún canal iónico, sino que produce un cambio interno de la fibra muscular, como la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplásmico intracelular; después el calcio induce la contracción. Para inhibir la contracción se sabe que otros mecanismos activan la enzima *adenilato ciclasa* o *guanilato ciclasa* de la membrana celular; las porciones de los receptores que sobresalen hacia el interior de las células están acopladas con estas enzimas, dando lugar a la formación de *monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)* o *monofosfato cíclico de guanosina (GMPc),* denominados *segundos mensajeros.* El AMPc y el GMPc tienen muchos efectos, uno de los cuales es modificar el grado de fosforilación de varias enzimas que inhiben indirectamente la contracción. Se activa la bomba que mueve iones calcio desde el sarcoplasma hacia el retículo sarcoplásmico, así como la bomba de la membrana celular que saca iones calcio de la propia célula; estos efectos reducen la concentración de los iones calcio en el sarcoplasma, inhibiendo de esta manera la contracción.

Hay una considerable diversidad en el mecanismo de inicio de la contracción o de la relajación del músculo liso de diferentes localizaciones en respuesta a diferentes hormonas, neurotransmisores y otras sustancias. En algunos casos la misma sustancia puede producir relajación o contracción del músculo liso de diferentes localizaciones. Por ejemplo, la noradrenalina inhibe la contracción del músculo liso del intestino, aunque estimula la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos.

Origen de los iones calcio que causan la contracción a través de la membrana celular y a partir del retículo sarcoplásmico

Aunque el proceso contráctil del músculo liso, al igual que el del músculo esquelético, es activado por iones calcio, el origen de dichos iones es diferente. Una diferencia importante es que el retículo sarcoplásmico, que aporta prácticamente todos los iones calcio para la contracción del músculo esquelético, está poco desarrollado en la mayor parte del músculo liso. Por el contrario, la mayoría de los iones calcio que producen la contracción entran en la célula muscular desde el líquido extracelular en el momento del potencial de acción o de otro estímulo. Es decir, la concentración de iones calcio en el líquido extracelular es superior a 10^{-3} molar, en comparación con menos de 10^{-7} molar en el interior de la célula muscular lisa; esto produce una difusión rápida de los iones

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

calcio hacia el interior de la célula desde el líquido extracelular cuando se abren los canales de calcio. El tiempo necesario para que se produzca esta difusión es en promedio de entre 200 y 300 ms y se denomina *período de latencia* antes de que comience la contracción. Este período de latencia es aproximadamente 50 veces mayor para la contracción del músculo liso que para la del músculo esquelético.

Función del retículo sarcoplásmico del músculo liso. La figura 8-6 muestra algunos túbulos sarcoplásmicos poco desarrollados que están cerca de la membrana celular en algunas células musculares lisas de mayor tamaño. Pequeñas invaginaciones de la membrana celular, denominadas *cavéolas*, están junto a las superficies de estos túbulos. Las cavéolas serían un análogo rudimentario del sistema de túbulos transversos del músculo esquelético. Se piensa que la transmisión de un potencial de acción hacia las cavéolas excita la liberación de iones calcio desde los túbulos sarcoplásmicos próximos de la misma manera que los potenciales de acción de los túbulos transversos del músculo esquelético producen la liberación de iones calcio desde los túbulos sarcoplásmicos longitudinales del músculo esquelético. En general, cuanto más extenso sea el retículo sarcoplásmico de la fibra muscular lisa, más rápidamente se contraerá.

La contracción del músculo liso depende de la concentración extracelular de los iones calcio. Aunque la modificación de la concentración de los iones calcio en el líquido extracelular respecto de su valor normal tiene poco efecto sobre la fuerza de la contracción del músculo esquelético, no es así en el caso de la mayor parte del músculo liso. Cuando la concentración de iones calcio en el líquido extracelular disminuye a aproximadamente 1/3 a 1/10 de su valor normal, habitualmente se interrumpe la contracción del músculo liso. Por tanto, la fuerza de la contracción del músculo liso depende mucho de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular.

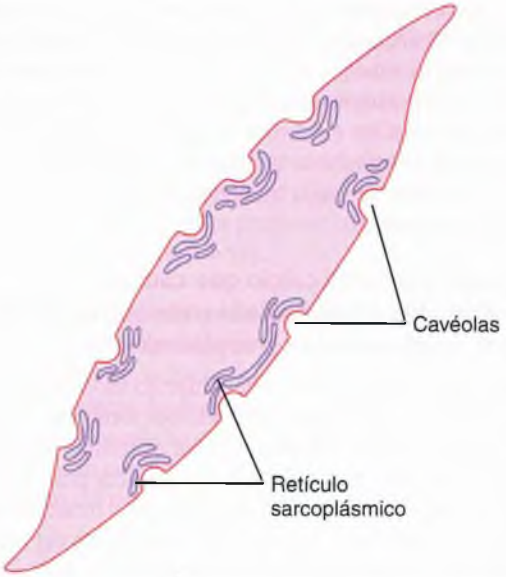


Figura 8-6 Túbulos sarcoplásmicos en una fibra muscular lisa grande; se muestra su relación con las invaginaciones de la membrana celular denominadas *cavéolas*.

Es necesaria una bomba de calcio para producir la relajación del músculo liso. Para producir la relajación del músculo liso después de que se haya contraído se deben retirar los iones calcio de los líquidos intracelulares. Esta eliminación se consigue mediante una *bomba de calcio* que bombea iones calcio hacia el exterior de la fibra muscular lisa de nuevo hacia el líquido extracelular o hacia el retículo sarcoplásmico, si está presente. Esta bomba actúa lentamente en comparación con la bomba de acción rápida del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. Por tanto, una única contracción del músculo liso con frecuencia dura varios segundos en lugar de centésimas a décimas de segundo, como ocurre en el músculo esquelético.

Bibliografía

Véase también la bibliografía de los capítulos 5 y 6.

Andersson KE, Arner A: Pharmacology of the lower urinary tract:basis for current and future treatments of urinary incontinence, *Physiol Rev* 84:935, 2004.

Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms, *J Physiol* 586:5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange:its physiological implications, *Physiol Rev* 79:763, 1999.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenicresponse, *Physiol Rev* 79:387, 1999.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NLA: New trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Harnett KM, Biancani P: Calcium-dependent and calcium-independent contractions in smooth muscles, *Am J Med* 115(Suppl 3A):24S, 2003.

Hilgers RH, Webb RC: Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction:focus on Rho, *Exp Biol Med (Maywood)* 230:829, 2005.

House SJ, Potier M, Bisaillon J, Singer HA, Trebak M: The non-excitable smooth muscle:calcium signaling and phenotypic switching during vascular disease, *Pflugers Arch* 456:769, 2008.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R: Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels, *Physiol Rev* 78:811, 1998.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: Cross-bridge regulation by thin filamentassociated proteins, J Appl Physiol 91:953, 2001.

Somlyo AP, Somlyo AV: Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II:modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase, *Physiol Rev* 83:1325, 2003.

Stephens NL: Airway smooth muscle. *Lung* 179:333, 2001.

Touyz RM: Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology:implications in hypertension, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H1103, 2008.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle, *Hypertension* 23:1106, 1994.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK: Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle, *Circ Res* 98:868, 2006.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation, *Adv Physiol Educ* 27:201, 2003.