

Capítulo 2 PARTE 1/4

2.1 BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE

En las primeras páginas de este libro señalamos que el hombre es una solución acuosa dividida en compartimientos. Luego aprendimos que esos compartimientos tienen VOLUMENES y que hay MASAS disueltas en ellos, visualizables, en la práctica, a través de las CONCENTRACIONES. Estos compartimientos no son fijos ni cerrados, sino que están permanentemente intercambiando agua y solutos entre sí y con el medio exterior. Así, el compartimiento intracelular (IC) está intercambiando con el intersticial y éste con el intravascular (IV). Por fin, a través los epitelios digestivos y respiratorio, el intravascular RECIBE gases, alimentos, sales y agua del medio exterior. A través de los epitelios del sistema respiratorio, digestivo y renal, el intravascular ELIMINA gases, alimentos no absorbidos, sales, agua y productos de desecho del metabolismo corporal. Por intermedio del epitelio de la piel, el IV enviará hacia el exterior calor, agua y sales.

Un hombre **SANO** es, básicamente, un hombre en **BALANCE**. Esto significa que la suma de sus **INGRESOS** es igual a la suma de sus **EGRESOS** (Fig. 2.1). Un hombre en el que su crecimiento corporal ha terminado es considerado un **adulto**. En esa situación, su peso corporal debe mantenerse constante, siempre y cuando mantenga su **BALANCE CALORICO**. Cualquiera sea el tipo de **alimento** que ingiera, por el solo hecho de ser alimento, se convertirá en energía, aportando **CALORIAS**. El hombre **gasta** calorías en respirar, digerir y absorber alimentos, eliminar desechos, caminar, mantenerse de pie o acostado. Gastadas todas esas calorías en los hechos mínimos de la vida, puede, además, gastar calorías en un trabajo muscular. Si lo que ingiere como calorías es mayor que lo que consume, su balance será **POSITIVO** y el adulto ganará peso, **engordará**. Si no ingiere la cantidad de calorías que está consumiendo perderá peso, **adelgazará**, ya que su balance ha resultado **NEGATIVO**.

INDICE — Parte 1	Pág
2.1 BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE	1
2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOSTASIS	4
2.3 MOVIMIENTOS DE AGUA Y SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPITELIOS Y ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS	5
- Difusión	7
- Difusion facilitada	14
- Filtración	16
- Osmosis	18



FIG. 2.1 EN UN HOMBRE EN BALANCE, LOS INGRESOS DEBEN SER IGUALES A LOS EGRESOS.

No debe confundirse esta situación con la pérdida o ganancia de peso por un balance negativo o positivo de AGUA corporal. Un individuo que corre una carrera o trabaja en un clima cálido y no bebe agua, tiene un **balance negativo de agua** ya que pierde un cierto volumen de agua por SUDOR y no lo ha repuesto con agua de bebida. Un atleta puede pesar, por ejemplo, 65 kg el comenzar una carrera y 62 kg al llegar a la meta. ¿Qué ha perdido? Fundamentalmente agua y esto no debe considerarse adelgazamiento, sino una pérdida transitoria de agua corporal.

Por lo general, si un adulto se pesa todos los días en la misma balanza, podrá encontrar variaciones, en más y en menos, no mayores de medio kilogramo. Una pérdida de, por ejemplo, 2 kg de peso, de un día para otro, sólo puede significar un BALANCE NEGATIVO de 2 kilos de AGUA ¿Por qué agua y no grasa corporal, por ejemplo?. Se puede hacer un cálculo rápido, sabiendo que 1 gramo de grasa equivale a unas 9 kilocalorías (kcal). Para perder 2000 gramos de grasas corporales se hubiera necesitado perder 18000 kcal. Suponiendo que esa persona hubiera estado consumiendo, en su dieta habitual, 3000 kcal por día, hubiera necesitado no menos de 6 días para perder 2 kg de masa corporal, siempre y cuando hubiere dejado **totalmente** de comer. (ver la Nota Aparte: AYUNO Y ADELGAZAMIENTO).

El concepto de balance se debe hacer extensivo a TODAS las sustancias que ingresan al compartimiento corporal. Si en la dieta de una persona hay 150 mEq de Na^+ , son 150 mEq por día de ese ion que ingresan a su cuerpo y, para mantener el balance, los debe eliminar también en un día. De otro modo, su MASA de Na^+ aumentará y, de no aumentar proporcionalmente el agua corporal, la CONCENTRACION de Na^+ y la osmolaridad de sus fluidos corporales también aumentará. De este modo se rompería lo que se considera uno de los pilares del funcionamiento de un organismo sano: la CONSTANCIA DEL MEDIO INTERNO.

- ¿Cómo se puede lograr un medio interno constante?

Para lograr este balance entre ingresos y egresos, necesario para mantener las concentraciones constantes, sería sencillo pensar que TODOS los adultos comen siempre, por ejemplo, 150 mEq de Na^+ al día y que TODOS los adultos eliminan siempre 150 mEq de Na^+ por día. Eso es, por supuesto, falso, ya que la ingesta de sal

AYUNO Y ADELGAZAMIENTO

TODO EL MUNDO ACEPTA QUE LA GRASA CORPORAL, LA UBICADA EN EL TEJIDO ADIPOSO, ES UNA "RESERVA" CALORICA., LA PREGUNTA ES, HASTA QUE PUNTO, EN UN AYUNO, SE CONSUMEN SOLAMENTE LIPIDOS, SIN TOCAR LAS PROTEINAS Y LOS CARBOHIDRATOS. EL SUEÑO DE TODO GORDO HA SIDO, DESDE TIEMPOS INMEMORIALES, ACOSTARSE OBESO Y DESPERTARSE DELGADO, POR LO QUE SE HAN ENSAYADO MIL Y UN PROCEDIMIENTOS PARA BAJAR DE PESO, INCLUSO EL AYUNO ABSOLUTO. LO CIERTO ES QUE, EN UN ADULTO DE 70 KG, EN UN AYUNO TOTAL, EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DESAPARECEN PRACTICAMENTE TODOS LOS CARBOHIDRATOS QUE PUEDAN CONSIDERARSE DE DEPOSITO (300 g DE GLUCOSA Y GLUCOGENO) Y SE CONSUMEN 70 GRAMOS DE PROTEINA MUSCULAR Y 160 GRAMOS DE TEJIDO ADIPOSO. AL PROLONGARSE EL AYUNO, LA GLUCOSA NECESARIA PARA LA VIDA CELULAR SERA PROVISTA A TRAVES DEL METABOLISMO DE LAS PROTEINAS Y LAS GRASAS. HABRA, CON EL TIEMPO, UNA CIERTA ADAPTACION QUE FAVOREZCA EL CONSUMO DE LIPIDOS Y CONSERVE A LAS PROTEINAS, PERO LO CIERTO ES QUE EL QUE AYUNA SALDRA ADELGAZADO, SI, PERO NO SOLO POR PERDIDA DE GRASAS: HABRA PERDIDO, TAMBIEN, MASA MUSCULAR. LO MAS TRAGICO, PARA EL GORDO QUE HIZO EL TERRIBLE SACRIFICIO, ES COMPROBAR QUE, AL VOLVER A COMER, LO PRIMERO QUE SE RECUPERA ES LA MASA GRASA Y NO LA MUSCULAR. ESTO ES DEBIDO A QUE LOS LIPIDOS DEL TEJIDO ADIPOSO ESTAN CONTENIDOS EN CELULAS LLAMADAS ADIPOCITOS. SI OBESO DESARROLLA SU OBESIDAD EN LA INFANCIA O LA PUBERTAD, SU NUMERO DE ADIPOCITOS ES MAYOR QUE EN UN INDIVIDUO DELGADO Y EL AYUNO LO UNICO QUE LOGRA ES DISMINUIR EL CONTENIDO DE LIPIDOS DE LOS ADIPOCITOS, PERO NO SU NUMERO. AL VOLVER A COMER, LOS ADIPOCITOS SE RELLENAN RAPIDAMENTE, CON MAS VELOCIDAD CON QUE SE PUEDE HACER LA SINTESIS DE PROTEINAS MUSCULARES. UNA DIETA HIPOCALORICA Y UNA MODIFICACION DE LOS HABITOS ALIMENTICIOS, PARECEN SER LAS UNICAS MEDIDAS UTILIZABLES, POR EL MOMENTO, PARA LOGRAR UN ADELGAZAMIENTO EN LOS OBESOS.

es, en gran parte, un hábito cultural. Un habitante de los Estados Unidos come alrededor de 150 mEq de Na^+ por día y uno de Japón 200 mEq/día. Aun dentro del mismo país hay grandes variaciones: en los llanos venezolanos, por ejemplo, la costumbre de salar los alimentos para conservarlos hace que un individuo coma más de 200 mEq/día de Na^+ mientras que los Yanomamis, en la selva amazónica, no le agregan sal a sus comidas y reciben, en su dieta, unos 10 mEq/ día de Na^+ . El llanero y el yanomami estarán en balance siempre que eliminen ni más ni menos sal que la que comen.

Se podría pensar que es un atributo especial de los yanomamis vivir con tan poca sal. Se puede demostrar que esto no es así, haciendo el experimento siguiente: se toma un hombre habituado a comer, por ejemplo, 160 mEq de sodio por día y se lo coloca, de una día para otro, en una dieta de 10 mEq/día. ¿Cómo se hace esto? Simplemente se le indica que cocine sus alimentos sin sal, no le agregue sal en la mesa, no coma ningún alimento conservado o enlatado, etc. En un individuo que no esté sudando, el 90 al 100% del sodio que **egresa** de su cuerpo lo hace por vía urinaria. De este modo, si a este sujeto se le recoje, con todo cuidado, toda la orina que elimina por día, se puede saber la **salida** diaria de sodio. Si además, se lo pesa en la misma balanza todos los días, se puede construir el gráfico de la Fig. 2.2. Se puede ver allí que, al cabo de **cuarto o quinto día** el individuo está eliminando, por orina, la misma cantidad de sodio que ingiere: ha alcanzado, con algún atraso, el **BALANCE**. El **atraso** en alcanzar el balance determina cambios en los espacios corporales muy interesantes que están explicados en la nota que acompaña a la Fig. 2.2. No hay, entonces, ningún atributo especial en los yanomamis. Simplemente no han adquirido, hasta ahora, la costumbre de salar los alimentos.

- Variaciones diarias en la ingesta de sal, agua y alimentos.

No habrá más que observar nuestra vida diaria para darse cuenta de que, siendo habitantes de una zona en la que se ingiere, por ejemplo, 150 mEq/día de Na^+ , ésta es sólo una cifra promedio y que muchas veces aumentamos enormemente lo que comemos de Na^+ . Pasapalos, tostones, papas fritas, maníes salados, son una fuente permanente de sal y de no disponer de algún mecanismo de regulación, nuestro Na^+ corporal subiría y bajaría al compás de nuestra dieta.

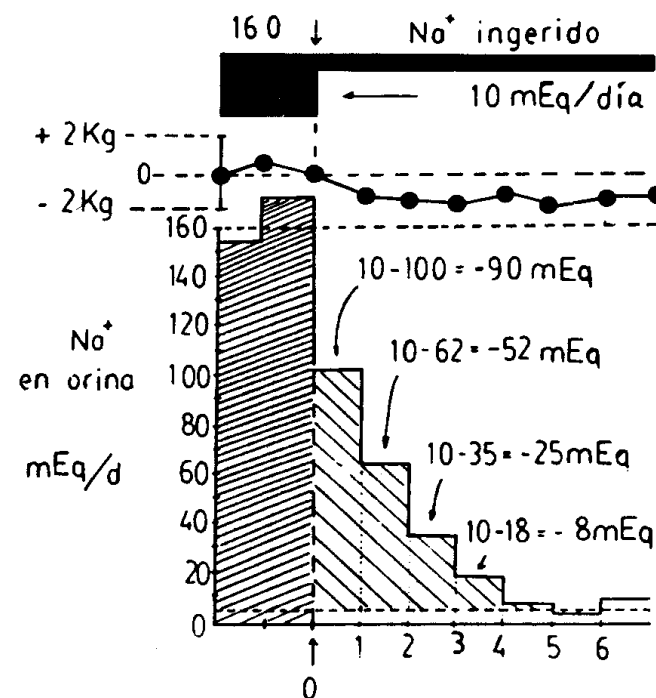


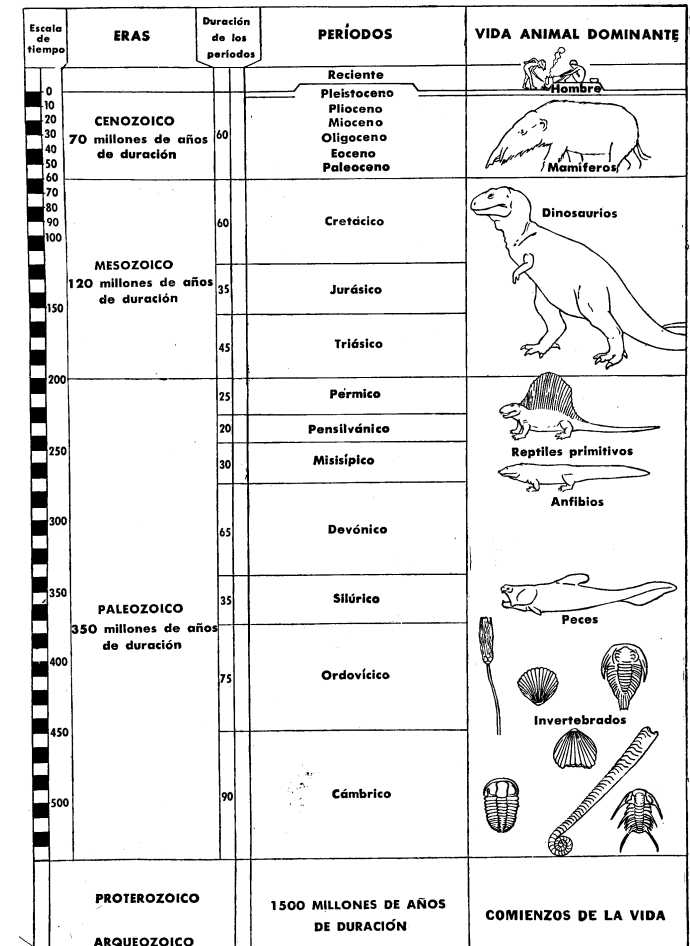
FIG. 2.2 CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL Y LA EXCECIÓN URINARIA DE SODIO DEBIDOS A UN CAMBIO EN LA INGESTA DE SAL. UNA PERSONA QUE ESTA INGERIENDO 160 mEq DE Na^+ POR DÍA PASA A INGERIR 10 mEq/DÍA (PANEL SUPERIOR) LA EXCRECIÓN URINARIA DE SODIO (PANEL INFERIOR) NO SE AJUSTA INMEDIATAMENTE A ESTA INGESTA Y SE REGISTRA UN BALANCE NEGATIVO ($90 + 52 + 25 + 8 = 175$ mEq DE Na^+). PARA MANTENER LA CONCENTRACION EXTRACELULAR DE SODIO CONSTANTE EN 140 mEq/L SE DEBE ELIMINAR $175/140 = 1,25$ LITROS

Esto no es así y pese a todo lo que hagamos, si disponemos de agua y nuestros riñones funcionan bien, mantendremos la concentración de Na^+ en el extracelular constante. Lo mismo se puede decir del agua: si, en un momento dado, tomamos **más** agua, eliminaremos **más** y mantendremos el balance. Para los alimentos la cuestión se complica. El hombre no tiene mecanismos para eliminar del organismo las CALORIAS ingeridas de más. Todo lo que puede hacer es ponerlas FUERA del extracelular, acumulándolas como grasas corporales. Si no se formaran estos depositos de grasa, cualquier ingesta por encima del consumo diario determinaría un aumento de la concentración de lípidos, proteínas y aun hidratos de carbono en el extracelular. En cualquiera de estos casos, y se podría nombrar muchos más, lo que se está haciendo es, a cualquier costo y de muchas maneras, mantener constante la composición del medio extracelular. La pregunta es inmediata: ¿POR QUE INTERESA TANTO MANTENER UN MEDIO EXTRACELULAR CONSTANTE?

2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOSTASIS

Para encontrar una respuesta a la pregunta del párrafo anterior, resulta interesante remontarse hacia atrás, hacia el origen de las especies. Podremos, entonces, darnos cuenta que lo que hoy llamamos el medio extracelular no es más ni menos que el mar, el océano en el que hace millones de años apareció la primera célula viva (Fig. 2.3). Imaginemos el mar del período precámbrico, más de 1000 millones de años atrás. En él aparece, por primera vez, una célula, con una membrana celular que crea dos compartimientos: el medio intracelular y el medio extracelular. En comparación con el medio intracelular, el medio extracelular, el mar, es un volumen infinito y de composición constante. Frente a su enorme masa de agua y solutos, no hay modo de lograr cambios bruscos en sus concentraciones de K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , SO_4^{2-} , etc. y la célula primigenia vivirá en un **medio de composición constante**. Las células, en forma aislada, no han desarrollado, a través de la evolución, mecanismos eficientes como para mantenerse funcionando en el caso en que el medio externo sufra cambios extremos: EXIGE que éste se mantenga constante.

En el transcurso de los siglos aparecen los organismos pluricelulares y la vida terrestre, pero manteniendo un MEDIO INTERIOR, el **medio extracelular, el ambiente donde las células viven, con las misma**



Tomado de Colbert, EH. EL LIBRO DE LOS DINOSAURIOS. Buenos Aires, 1964

FIG. 2.3 LA VIDA COMENZO EN EL MAR HACE MILLONES DE AÑOS. AL PERIODO CAMBRICO CORRESPONDEN LOS PRIMEROS RESTOS FOSILES, POR LO QUE LAS PRIMERAS CELULAS, CON UNA MEMBRANA DIFERENCIADA, DEBE HABER APARECIDO EN EL PRECAMBRICO . A ESTE PERIODO TAMBIEN SE LO CONOCE COMO PROTEROZOICO (PRIMEROS ANIMALES) Y ARQUIZOICO (PRIMEROS ANIMALES) PARA DIFERENCIARLO DEL AZOICO (SIN VIDA)

características del mar donde nació la primera célula. En la medida en que el medio interior, el "**océano privado**" de los animales superiores, no tiene un volumen infinito, se debe disponer de mecanismos especiales que mantengan constante la COMPOSICION del medio interno. El sistema renal, digestivo, respiratorio, la piel, habrán de contribuir, de una u otra manera, al **BALANCE** entre ingresos y egresos y, así, lograr un medio extracelular constante.

En 1885, CLAUDE BERNARD señaló que el medio en que vive el hombre no es la atmósfera que lo rodea sino, en realidad, los fluidos tisulares que bañan los músculos, el cerebro y las glándulas: el extracelular. El medio interno o "**MAR INTERIOR**" es, así, un medio aislado que protege a la célula de los cambios del mundo exterior. Los mecanismos fisiológicos encargados de mantener la constancia del medio extracelular fueron denominados, años más tarde, como **MECANISMOS HOMEOSTATICOS** y en general, **HOMEOSTASIS**, término acuñado por W. Cannon.

2.3 MOVIMIENTO DE AGUA Y DE SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPITELIOS Y ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS INTRA Y EXTRACELULAR

Siguiendo con el razonamiento del "mar interior", será ahora más fácil aceptar que el hombre se mantiene **SANO** siempre que se mantenga el **BALANCE**, que este balance es sólo posible si la **HOMEOSTASIS** funciona y si, de ese modo, se mantiene constante, en volumen y composición, el medio extracelular. Esto, a su vez, posibilitaría que el intracelular se mantenga constante.

De este enunciado general, podemos pasar ahora a algo muy concreto. Si, como lo hacemos todos los días, ingerimos, por ejemplo, K^+ , glucosa o proteínas, ¿qué es lo que determina que, en cierto momento, el movimiento de las partículas de la sustancia se dirijan del EC al IC y en otro momento del IC al EC? ¿Qué es lo que hace que, en ciertas condiciones **absorbamos** una sustancia y, en otras, la estemos eliminando del cuerpo?

Como muestra la Fig. 2.4, hay un sentido **VECTORIAL** en el movimiento que tiene, en este caso, la glucosa. ¿Por qué desde el intestino a la célula y no en sentido contrario? Obviamente, porque una **FUERZA IMPULSORA** la habrá dirigido hacia allí.



EL MAR PRIMITIVO Y EL MAR ACTUAL

La idea del medio extracelular como una prolongación, a través de los milenios del océano donde nació la primera célula es, sin duda, muy atractiva. Sin embargo hay que hacer notar que agua del mar que hoy conocemos tiene una osmolaridad de 1000 mOsm/L. Hay muchas evidencias que indican que los océanos estaban formados, originalmente, con agua con pocas sales. fueron las sustancias minerales, arrastradas por los ríos, por milenios y milenios, las que determinaron un aumento progresivo de la salinidad. De este modo, un medio extracelular con una osmolaridad de 300 mOsm/L podría marcar el momento en que el primer animal abandona el mar hacia la tierra.

Estas FUERZAS IMPULSORAS, que mueven solutos y agua entre los compartimientos, y también dentro de un compartimiento, son de diversos tipos y darán origen a distintos MECANISMOS por los cuales una partícula es movilizada. El balance será, en última instancia, consecuencia de la existencia de fuerzas impulsoras que mueven mecanismos y de que estos mecanismos estén ajustados de modo que la suma de ingresos y egresos sea cero.

- Mecanismos por los cuales se mueven el agua y los solutos.

El término movimiento puede ser ahora reemplazado por el de FLUJO, entendiéndose por tal la cantidad de moléculas, átomos, iones o partículas que se mueven, de un punto a otro, en la unidad de tiempo. El flujo se representa con la letra **J**, y será:

$$J = \text{mol/s}$$

En el caso de la Fig. 2.4, un número de partículas ha atravesado una membrana desde A hacia B. Ese FLUJO será proporcional a la fuerza impulsora o **fuerza conjugada X** y un **coeficiente L**.

Así:

$$J = L \cdot X$$

Este coeficiente L tendrá que ver con la forma en que la partícula se desplaza en el medio y atraviesa la membrana.

En base a esto se puede hablar de:

- 1) **Difusión** Es un movimiento de soluto o de solvente, donde la agitación térmica y la diferencia de concentración son las fuerzas impulsoras. El flujo se denomina FLUJO DIFUSIONAL.
- 2) **Filtración:** Es el movimiento de agua, o de agua y algunos solutos a favor de una presión hidrostática, que actúa como fuerza impulsora. El flujo se denomina FLUJO HIDRAULICO.
- 3) **Osmosis:** Es un movimiento de agua a favor de un gradiente de concentración de agua. La fuerza impulsora es también la agitación térmica y la diferencia de concentración. El flujo se denomina FLUJO OSMOTICO.

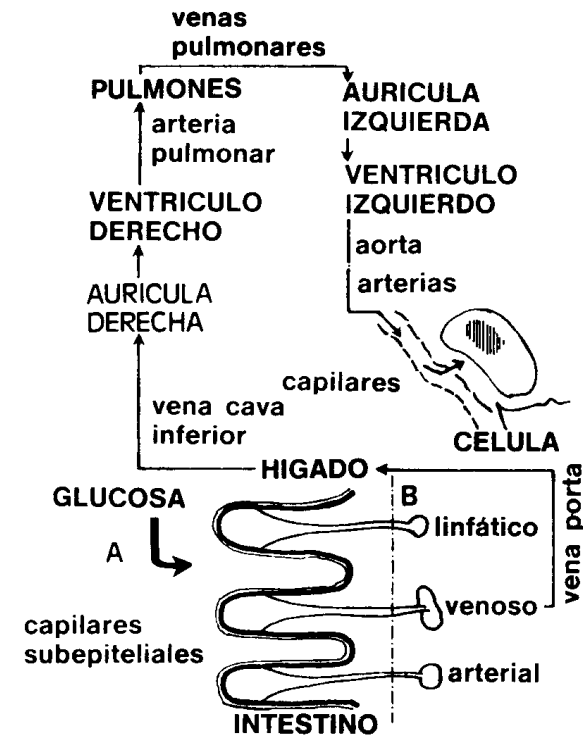


FIG. 2.4 LA GLUCOSA, COMO OTRAS SUSTANCIAS ABSORBIDAS EN EL INTESTINO, A PESAR DE RECORRER UN LARGO CAMINO, SE MUEVE SIEMPRE EN EL SENTIDO DE SU FUERZA IMPULSORA. EL MOVIMIENTO DE LA GLUCOSA ES, EN ESTE CASO EN EL SENTIDO DEL INTESTINO A LAS CELULAS. EL APARATO CIRCULATORIO SOLO ACTUA COMO UN SISTEMA DE DISTRIBUCION Y MEZCLA

4) **Movimiento de iones por fuerzas eléctricas.** Si entre dos puntos de una solución aparece una diferencia de potencial eléctrico, los iones se moverán hacia el lugar correspondiente: los ANIONES hacia el polo positivo (ánodo) y los CATIONES hacia el polo negativo (cátodo). Determinará un FLUJO POR GRADIENTE ELECTRICO.

5) **Transporte activo.** La fuerza impulsora está ligada, aquí, a la energía derivada del metabolismo celular. Las "bombas" que, a nivel de la membrana celular transportan Na^+ , por ejemplo, son el modelo más conocido. Será un FLUJO POR TRANSPORTE ACTIVO. Nótese que los mecanismos 1, 2, 3, 4 están ligados a condiciones o propiedades de las SOLUCIONES y por eso se los suele designar como FENOMENOS PASIVOS. El transporte activo, por el contrario, depende de una fuente de energía distinta a las de las soluciones mismas y es un FENOMENO ACTIVO.

1) Difusión Si dejamos sobre una mesa un recipiente con agua, o con agua y solutos formando una solución verdadera, podemos afirmar, a simple vista, que el agua o la solución están en **reposo**. Sin embargo esto sólo es cierto a nivel macroscópico, ya que a nivel molecular o atómico las partículas, ya sean de soluto o de agua, están en permanente movimiento. Este movimiento depende de la temperatura o, mejor dicho, la temperatura es una medida del movimiento de estas partículas.

El movimiento de las partículas se realiza al AZAR, sin que ninguna dirección del movimiento de unas prepondere sobre el de las otras. Esto hará que sea imposible, en un momento dado, prever la posición que, dentro del recipiente, ocupará una determinada partícula un instante después (Fig. 2.5). Todo lo que sabemos es que si entregamos calor al agua o a la solución, la temperatura aumentará y la velocidad de las partículas también aumentará. Imaginemos ahora, como muestra la Fig. 2.6a), que el recipiente contiene una solución de glucosa de 100 mmol/L. Por el movimiento al azar, las moléculas de glucosa y de agua se desplazan en cualquier dirección. Coloquemos, como muestra la Fig. 2.6b), una **membrana** que sea **muy permeable** al agua y a la glucosa, tan permeable que es como si no existiera. ¿Para qué, puede preguntarse, se coloca una membrana que no cumple ningún papel? Simplemente, que, al colocar la membrana, hemos marcado un límite y, así, creado 2 compartimientos (1 y 2), con igual concentración de glucosa y de agua.

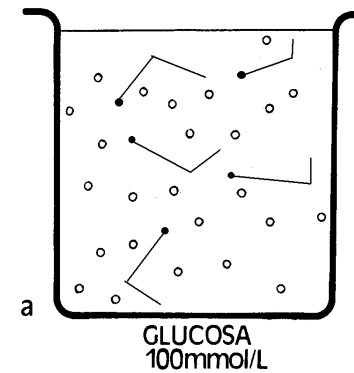


FIG. 2.5 LAS PARTICULAS DEL SOLUTO Y DEL SOLVENTE SE MUEVEN, AL AZAR, EN TODAS DIRECCIONES

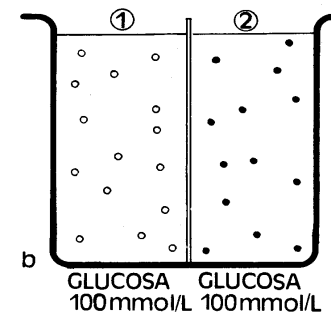
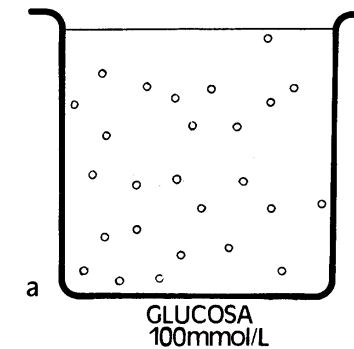


FIG. 2.6 a) EN UN RECIPIENTE HAY UNA SOLUCION DE GLUCOSA DE 100 mmol/L b) EN ESE MISMO RECIPIENTE, LA INTRODUCCION DE UNA MEMBRANA CREA 2 COMPARTIMIENTOS (1 Y 2) CON IGUAL CONCENTRACION DE GLUCOSA

Las moléculas de glucosa del compartimiento 1 se están moviendo en todas direcciones e igual cosa ocurre con las del compartimiento 2. Puede suceder, simplemente por azar, que una molécula de glucosa que estaba en 1 acierte a pasar, a través de la membrana, hacia 2. Se dirá, entonces, que la molécula DIFUNDIO de 1 hacia 2. ¿Qué es, entonces, DIFUSION? Pues, simplemente, el movimiento de una partícula, de un lugar a otro, con una FUERZA IMPULSORA: la temperatura. En esas mismas condiciones, también habrá un pasaje de moléculas de 2 hacia 1. Esta difusión es, entonces, un proceso de **mezcla**, ya que partículas que estaban en 1 se podrán encontrar en 2 y viceversa.

- Flujo unidireccional y flujo neto

Si medimos el número de moléculas que atraviesan la membrana en un cierto tiempo tendremos el FLUJO y, en nuestro caso, tendremos dos flujos simultáneos: un FLUJO UNIDIRECCIONAL de glucosa de 1 hacia 2 y un FLUJO UNIDIRECCIONAL de glucosa de 2 hacia 1. Como en el esquema de la Fig. 2.6b) se ha representado a ambos compartimientos con la misma concentración en mmol/L, es obvio que el número de moléculas, por unidad de volumen, es el mismo. Si la temperatura de ambos compartimientos es la misma, se puede decir que los dos flujos unidireccionales son iguales, lo que se representa como (Fig. 2.7a):

$$J_{12} = J_{21} \quad \text{ya que } C_1 = C_2$$

Imaginemos ahora que agregamos más glucosa en el lado 1, de modo de hacer su concentración igual a 200 mmol/L, mientras que permanece, en el lado 2, igual a 100 mmol/L. Como hay el DOBLE de moléculas en 1 que en 2, es fácil decir (Fig, 2.7b):

$J_{12} > J_{21}$, ya que $C_1 > C_2$ El nombre de FLUJO NETO está reservado a:

$$J_{\text{neto}} = J_{12} - J_{21}$$

La definición clásica de difusión dice: "**Difusión es el pasaje de una sustancia desde el lugar más concentrado al lugar menos concentrado**". Como se puede ver, esto es correcto para el **flujo neto**, pero también hay difusión con concentraciones iguales. Así

$$J_{12} = J_{21} \quad \text{y} \quad J_{\text{neto}} = 0$$

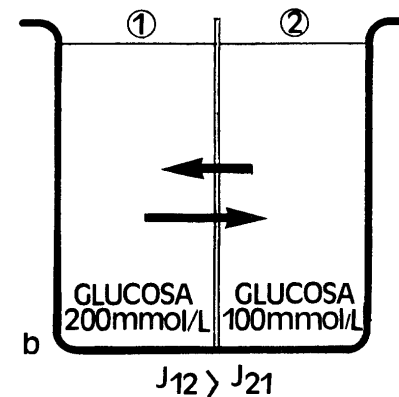
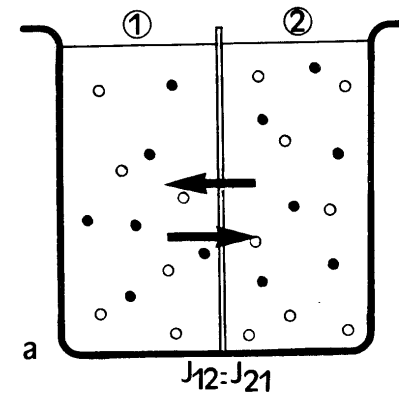


FIG. 2.7 a) SI LAS CONCENTRACIONES A AMBOS LADOS DE LA MEMBRANA SON IGUALES, LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES SERÁN IGUALES. b) EL FLUJO UNIDIRECCIONAL DE 1 HACIA 2 SERÁ MAYOR QUE EL FLUJO UNIDIRECCIONAL DE 2 HACIA 1 PORQUE LA CONCENTRACIÓN EN 1 ES MAYOR QUE LA CONCENTRACIÓN EN 2.

- Ley de Fick.

Esta ley establece los factores de los que depende la magnitud del FLUJO DIFUSIONAL a través de la solución y, en los casos en que la membrana ofrece alguna restricción al paso de la sustancia, a través de la solución y la MEMBRANA.

De acuerdo a ella, a TEMPERATURA CONSTANTE, el FLUJO UNIDIRECCIONAL será

$$J_{12} = D \cdot A \cdot C_1$$

donde: D es el COEFICIENTE DE DIFUSION,
A el AREA
C₁ es la concentración de la sustancia en el compartimiento 1.

Del mismo modo:

$$J_{21} = D \cdot A \cdot C_2$$

donde C₂ es la concentración de la sustancia en el compartimiento 2

Para el FLUJO NETO, será:

$$J_{\text{neto}} = J_{12} - J_{21} = D \cdot A \cdot \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

donde;

Δx es la distancia que separa los puntos en que fueron medidas las concentraciones C₁ y C₂.

Veamos ahora, en detalle, la razón por la cual se incluyen estos factores en la Ley de Fick.

a) **La temperatura:** Cuanto mayor sea la agitación térmica, mayor será el número de moléculas que, en la unidad de tiempo, choquen contra la membrana y, eventualmente, la atraviesen.

DIFUSION Y POTENCIAL QUIMICO

Habiendo llegado a este punto, es necesario señalar que la Ley de Fick es sólo la descripción de algo que ocurre a nivel experimental: se pusieron gradientes y se vio de qué factores depende el flujo. Desde el punto de vista termodinámico se puede decir que la concentración es una manifestación de la energía del sistema. Si aceptamos que un cuerpo rueda por la ladera de una montaña "barranca abajo", a favor de una diferencia de energía potencial, también debemos pensar que, en la difusión, y en todos los fenómenos **pasivos**, las partículas también van "barranca abajo", a favor de un gradiente de concentración. La energía debida a la concentración puede ser resumida en el término POTENCIAL QUIMICO, simbolizado con la **letra** griega μ (mu). Para el soluto, por ejemplo en el compartimiento 1, su potencial químico es:

$$\mu_1 = R \cdot T \cdot \ln C_1 \text{ y en el compartimiento 2}$$

$$\mu_2 = R \cdot T \cdot \ln C_2$$

y la diferencia de potenciales químicos:

$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = R \cdot T \cdot \ln \frac{C_1}{C_2}$$

Los FLUJOS, tanto unidireccionales como neto, serán proporcionales a las energías o potenciales químicos. De este modo podremos decir que:

$$J_i = L \cdot \Delta\mu_i$$

lo que indica que el flujo de la especie química **i** es proporcional a la diferencia de potencial de esa especie. De este modo, la FUERZA CONJUGADA o FUERZA IMPULSORA queda claramente definida.

b) **La concentración:** Es evidente que, a una misma temperatura, cuanto mayor sea el número de partículas por unidad de volumen, mayor será el número de éstas que estarán en condiciones de atravesar la membrana.

c) **La distancia** que separa los puntos en los cuales se ha tomado la concentración. El "viaje" de una molécula a través de las soluciones y a través de la membrana se hace por un medio material y habrá, sin duda, FRICCION o roce entre ella y las partículas del medio. Cuanto mayor sea la distancia, mayor será el efecto de la fricción. La distancia entre los puntos en consideración se suele colocar dividiendo la concentración y así se habla de un GRADIENTE DE CONCENTRACION:

$$\text{Gradiente} = \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

donde C_1 y C_2 son las concentraciones en el lado 1 y 2, respectivamente, y Δx , la distancia (Fig. 2.8).

d) **El área de la membrana:** Es obvio que no será lo mismo contar cuántas moléculas atraviesan, en 1 segundo, por ejemplo, 1 cm^2 de membrana, que las que atraviesan 10 cm^2 : a mayor área, mayor flujo.

e) **El coeficiente de difusión:** Cuando se empezó a describir este fenómeno de difusión, al hablar de la Fig. 2.6 se dijo que colocábamos una membrana "muy permeable" al agua y a la glucosa. En esas condiciones, la membrana sólo está marcando el límite entre los dos compartimientos. ¿Qué pasa si ahora decimos que la membrana ofrece RESISTENCIA al paso de, por ejemplo, la glucosa? Para una concentración y temperatura, el FLUJO de glucosa será menor. ¿Qué pasará con el agua? Muy posiblemente también se vea limitada en su pasaje, pero no obligatoriamente en la misma medida que la glucosa: una determinada membrana puede "frenar" más a una partícula que a otra.

Esta RESTRICCION o resistencia al flujo tiene, ahora, dos SITIOS posibles donde actuar: la solución y la membrana. Veámoslo en un ejemplo biológico.

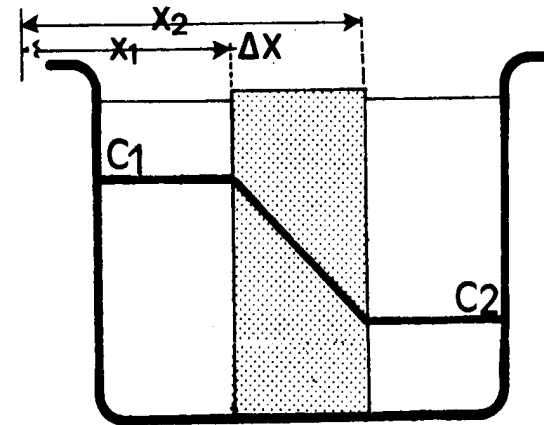


FIG. 2.8 EL GRADIENTE DE CONCENTRACION ES EL COCIENTE ENTRE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION $C_1 - C_2$ Y EL ESPESOR DE LA MEMBRANA, QUE SE TOMA COMO $X_1 - X_2$ A PARTIR DE UNA COTA O REFERENCIA

- **Viaje de un ion en el agua extracelular** Imaginemos un ion Na^+ en el agua plasmática, dentro de un capilar. Aun cuando no haya gradiente de concentración, el Na^+ puede difundir hacia el intersticial, pasando a través de las fenestraciones del capilar, que le ofrecen muy poca resistencia (Fig. 2.9). En esas condiciones, la VELOCIDAD con que viaja por el agua plasmática e intersticial sólo dependerá del COEFICIENTE DE DIFUSION (D) del Na^+ en agua. En la Tabla 2.1 podemos ver que éste es de:

$$D_{\text{Na}^+ \text{ en agua}} = 1,48 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

¿Cómo se obtuvo este coeficiente?. Colocando un gradiente de concentración y midiendo un flujo. Entonces:

$$J_{\text{neto}} = D \cdot A \cdot C_1 - C_2 / \Delta x$$

$$D = \frac{J_{\text{neto}} \cdot \Delta x}{A \cdot (C_1 - C_2)}$$

utilizando las unidades habituales: $D = \frac{\text{mol/s} \cdot \text{cm}}{A \cdot (C_1 - C_2)} = \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$

Si ahora dividimos el coeficiente de difusión D del Na^+ en agua por el espacio Δx que recorrió el ion, obtendremos la VELOCIDAD con que hizo el viaje:

$$\frac{D}{\Delta x} = \frac{\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}} = \text{velocidad}$$

Si desde donde estaba, en el capilar, hasta la membrana celular, imaginamos que el Na^+ recorrió 10 micrometros ($10 \mu\text{m} = 10^{-3} \text{ cm}$) podemos estimar la velocidad del Na^+ como:

$$\begin{aligned} \text{Velocidad } \text{Na}^+ \text{ en agua} &= \frac{D}{\Delta x} = 1,483 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} / 10^{-3} \text{ cm} \\ &= 1,483 \cdot 10^{-2} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned}$$

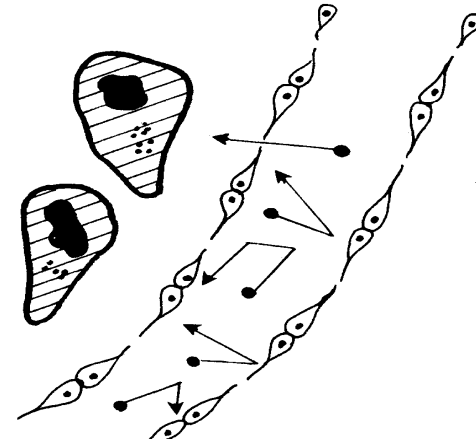


FIG. 2.9 LA VELOCIDAD CON QUE UNA PARTICULA DIFUNDE DESDE LA LUZ DE UN CAPILAR HASTA LA PARED CELULAR DEPENDE DEL COEFICIENTE DE DIFUSION EN AGUA. AL LLEGAR A LA PARED CELULAR SU VELOCIDAD CAE BRUSCAMENTE PORQUE ALLI SU COEFICIENTE DE DIFUSION ES MENOR.

TABLA 2.1 COEFICIENTES DE DIFUSION DE ALGUNAS SUSTANCIAS EN AGUA A 25 °C

	D $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^5$
NaCl	1,48
KCl	1,84
CaCl ₂	1,11
Glucosa	0,29
Urea	1,12
HCl	3,05
Agua	2,44

¿Qué pasa ahora que el Na^+ ha llegado a la membrana celular? Como ésta ya no es agua sino una bicapa de lípidos con algunas proteínas incluidas (Fig. 2.10), el coeficiente de difusión será distinto, como es distinto el espesor que hay que atravesar para caer en el IC. La velocidad de pasaje del Na^+ en la membrana es de $2.7 \cdot 10^{-10}$ cm/s, por lo que se puede decir que la velocidad del sodio es 100 millones de veces MENOR en la membrana que en el agua. Esta diferencia tan grande en las velocidades de difusión nos permite una simplificación muy útil: considerar que en el único punto en que hay una restricción al flujo de Na^+ , desde el capilar al interior celular, es en la MEMBRANA CELULAR. De este modo, la LEY DE FICK se puede escribir:

$$J_{\text{neto}} = \frac{D}{\Delta x} \cdot A \cdot (C_1 - C_2) \quad \text{y si } Pd = D / \Delta x$$

$$J_{\text{neto}} = Pd \cdot A \cdot (C_1 - C_2)$$

donde **Pd** recibe el nombre de COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD DIFUSIONAL de la sustancia en estudio, en una determinada membrana, y representa, claro ésta, la velocidad con que una partícula la atraviesa. En la Tabla 2.11 están señalados los coeficientes de permeabilidad de algunas sustancias en la membrana del glóbulo rojo.

- Consecuencias de un flujo difusional

a) **Concentración de equilibrio:** Siempre que se establezca un flujo difusional y se lo deje operar un tiempo suficiente, el resultado será la desaparición del gradiente de concentración. Si en el recipiente de la Fig. 2.11 hay, en el lado 1, 1,5 ltros de una solución de glucosa con

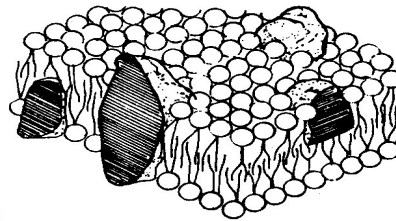


FIG. 2.10 LA MEMBRANA CELULAR, DE ACUERDO A LA TEORÍA DEL MOSAICO FLUIDO, SE ENCUENTRA FORMADA POR UNA BICAPA DE LÍPIDOS CON PROTEÍNAS INCLUIDAS EN ELLA, ATRAVESANDO TOTAL O PARCIALMENTE SU ESPESOR. Redibujado de Singer y Nicolson, Science 1972, 175: 720

PERMEABILIDAD CELULAR: SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS Y POROS

El COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD es característico de cada sustancia y de cada membrana biológica y está muy estrechamente relacionado con la manera con que la partícula en cuestión atraviesa la membrana. Estando la membrana celular formada, en su gran mayoría por lípidos, es lógico pensar que una sustancia pasará más rápido cuanto mayor sea su SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS. Así, si se prepare una mezcla de agua, aceite y la sustancia en estudio y se la deja reposar, se verá que se forman 2 fases (aceite y agua) y que la sustancia se distribuye en una u otra de acuerdo a su solubilidad en cada una. La relación de las concentraciones de la sustancia en aceite y en agua nos da el llamado COEFICIENTE DE PARTICIÓN ACEITE/AGUA: si la partícula atraviesa la membrana solubilizándose en el lípido, es lógico esperar que a mayor coeficiente de partición, mayor permeabilidad. Sin embargo, se ha observado que, para algunas sustancias, se correlaciona mejor la permeabilidad con su solubilidad en agua y con el RADIO de la partícula que con su solubilidad en lípidos. Esto llevó a pensar que debía haber POROS o canales en la membrana que, llenos de agua, comunicaran el exterior con el interior celular. Estos poros, de un tamaño pequeño, podrían actuar como codazo o tamiz, permitiendo o no el paso de ciertas partículas. La permeabilidad estaría así en relación con el radio de la partícula, el radio de cada poro, la porción de la membrana ocupada por ellos y sus características. Si el poro llegara a tener una cierta CARGA ELÉCTRICA, es evidente que su influencia sobre un ion sería distinta que sobre una molécula no-electrolítica, aun cuando el tamaño de la partícula sea el mismo.

Una concentración de 200 mmol/L y que en el lado 2 hay 0,75 litros de una solución de glucosa con una concentración de 100 mmol/L. ¿Cuál será la CONCENTRACION DE EQUILIBRIO? Será la misma que se hubiera alcanzado de haberse quitado la membrana y mezclado las dos soluciones.

Entonces quedará:

$$\text{Concentración final} = C_f = \frac{\text{masa}_1 + \text{masa}_2}{\text{volumen}_1 + \text{volumen}_2}$$

$$C_f = \frac{(200 \text{ mmol/L} \cdot 1,5 \text{ L}) + (100 \text{ mmol/L} \cdot 0,75 \text{ L})}{1,5 \text{ L} + 0,75 \text{ L}}$$

$$C_f = 166 \text{ mmol/L}$$

b) Cambio de la concentración en función del tiempo: Dado que la difusión no es un fenómeno instantáneo, se necesitará un tiempo para llegar a la concentración de equilibrio. En la Fig. 2.12 se ve el cambio de la concentración de C_1 y C_2 en el tiempo: C_1 va disminuyendo progresivamente ya que el compartimiento 1, por la diferencia de concentración, se está "vaciando" en el compartimiento 2, que se está "llenando", hasta llegar al equilibrio de 166 mmol/L..

Los segundos, minutos, horas o años que se necesitan para llegar al equilibrio dependerán de las condiciones del sistema. Lo más importante es la PERMEABILIDAD de la membrana: cuanto más pequeño sea el valor de P_d , mayor será el tiempo requerido. En la Fig. 2.13 se muestran dos curvas. En la superior (a), la concentración C_1 disminuye mucho más lentamente que en la curva inferior (b), lo que indica que la permeabilidad en (a) es menor que la permeabilidad en (b).

Cuando se ha llegado a la condición de equilibrio, C_1 se ha hecho igual a C_2 , el flujo neto desaparece, pero persisten los flujos unidireccionales. Esto es, que sigue habiendo paso de sustancias del lado 1 (J_{12}) y del lado 2 al 1 (J_{21}), pero en forma tal que $J_{12} = J_{21}$, de modo que el $J_{\text{neto}} = 0$. Por supuesto, en el equilibrio también habrá flujos unidireccionales de agua.

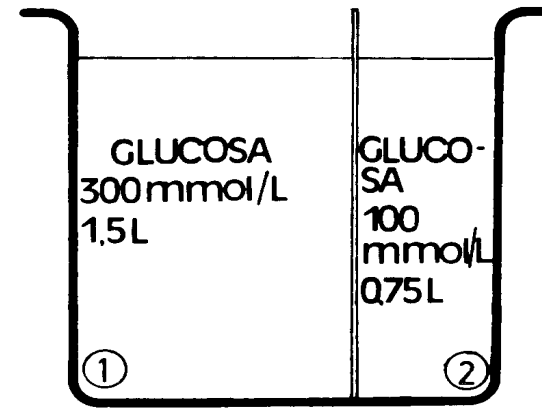
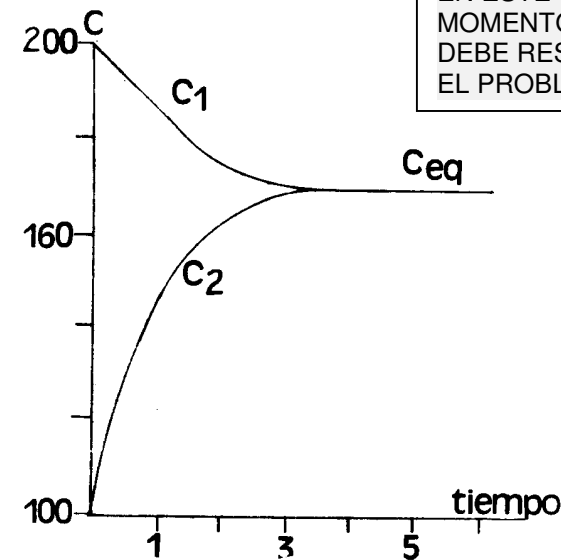


FIG. 2.11 AL CABO DE UN CIERTO TIEMPO, LAS CONCENTRACIONES C_1 Y C_2 SE HABRAN EQUILIBRADO Y SERAN IGUAL A 166 mmol/L



EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1

FIG. 2.12 EL CAMBIO DE CONCENTRACION DE LA GLUCOSA EN EL COMPARTIMIENTO 1 (C_1) Y EN EL COMPARTIMIENTO 2 (C_2) EN FUNCION DEL TIEMPO HASTA LLEGAR A LA CONCENTRACION DE EQUILIBRIO (C_{eq}) EN EL CASO DE LA FIG. 2.11

c) Relación entre flujo difusional neto y diferencia de concentración.

La Ley de Fick, escrita en su forma:

$$J_{\text{neto}} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2)$$

indica que el flujo difusional es una FUNCION LINEAL de la concentración. Por lo tanto, a mayor diferencia de concentración, habrá mayor flujo, como muestra la Fig. 2.14. Si se mantiene el área constante, la pendiente estará dada por la permeabilidad P_d .

- DIFUSION FACILITADA: un modo particular de atravesar las membranas biológicas.

En el modelo de DIFUSION que hemos visto, las moléculas o partículas atraviesan la membrana solubilizándose en sus lípidos o atravesando poros. El coeficiente de difusión será función del coeficiente de partición aceite/ agua y del radio de la partícula, dando la característica relación lineal entre concentración y flujo que mostramos en la Fig. 2.14.

Sin embargo, hay sustancias en las que el flujo sigue una relación distinta con la concentración, como se muestra en la Fig. 2.15, para el caso de la penetración de glucosa en un glóbulo rojo. Allí hay varias cosas que llaman la atención: primero, hay, a bajas concentraciones, un flujo muy alto, mayor que el que podría esperarse por la solubilidad y radio de la molécula. Segundo, si bien al principio hay una relación lineal entre flujo y concentración, la curva se va progresivamente aplanando hasta llegar a un máximo. En ese momento, por más que se aumente la diferencia de concentración entre adentro y afuera del glóbulo, el flujo neto no aumenta: hay una SATURACION del sistema.

En base a estas observaciones se desarrolló la hipótesis de la existencia de moléculas que, a nivel de la membrana, estén actuando como TRANSPORTADORES o "CARRIERS".

La idea sería que la molécula transportada (en el ejemplo, glucosa) tendría poca permeabilidad, por sí misma, en la membrana. La cosa cambia si la molécula se une, se ACOMPLEJA. con otra molécula, que, en este caso está en la membrana.

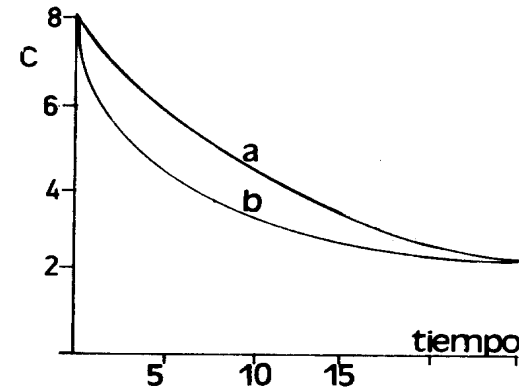


FIG. 2.13 LA CONCENTRACION EN UN COMPARTIMIENTO DISMINUYE EN EL TIEMPO SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL. LA CURVA a) CORRESPONDE A UNA MEMBRANA QUE TIENE UNA PERMEABILIDAD DIFUSIONAL MENOR LA MEMBRANA DE LA CURVCA b)

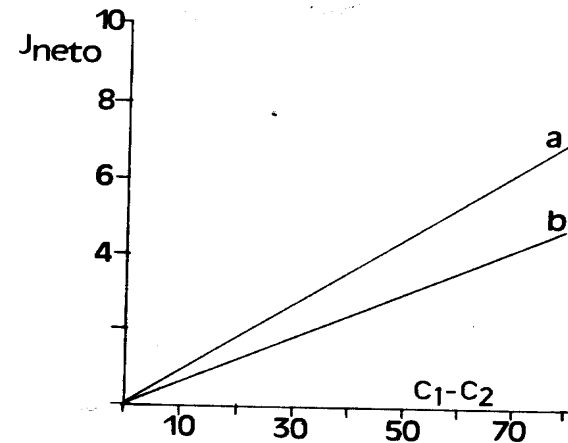


FIG. 2.14 EL FLUJO NETO (J_{neto}) ES FUNCION DIRECTA DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION ($C_1 - C_2$) Y LA PENDIENTE DEPENDE DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA. EN ESTE CASO, LA P_d DE a) ES MAYOR QUE LA P_d DE b)

El complejo molécula-transportador tendría propiedades que haría que su permeabilidad fuera mayor que la de la molécula sola. El complejo molécula-transportador, podría, ahora, atravesar con mayor facilidad la membrana, siempre a FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION. Una vez del otro lado, se rompe el complejo molécula-transportador y la molécula difunde, ahora libremente (Fig. 2.16)

¿Por qué la curva de flujo vs concentración tiene esa forma? El transportador actuaría como una cinta transportadora, donde hay SITIOS, lugares donde se pueden ubicar las moléculas a transportar. Al principio, los sitios de la cinta están vacíos y, a medida que la concentración aumenta, más moléculas viajan, lo que da la relación lineal entre flujo y concentración. Luego, los sitios están todos ocupados y ya no pueden subirse más moléculas a la cinta (Fig. 2.17).

Como la fuerza impulsora es la diferencia de concentración, se trata de una DIFUSION, pero como ocurre utilizando transportadores que facilitan el pasaje, se la llama DIFUSION FACILITADA.

- Consecuencias de la presencia de transportadores: inhibición competitiva y no competitiva.

Un fenómeno muy interesante, asociado a todos los mecanismos de transporte que utilizan transportadores, incluida la difusión facilitada, es el de la COMPETENCIA por el sitio o transportador. Los transportadores son, por lo general, moléculas proteicas que no aceptan, para llevar de una lado al otro de la membrana, a cualquier molécula. Debe existir una cierta AFINIDAD entre la molécula y el transportador. El transportador, en última instancia, debe RECONOCER a la molécula, identificarla, antes de transportarla. De ese modo, el transportador ESPECIFICO de la glucosa puede aceptar glucosa y no urea, por ejemplo, del mismo modo que un transportador específico para urea, si lo hubiera, aceptaría urea y no glucosa.

a) Inhibición competitiva: Sin embargo, el transportador puede "confundirse" entre glucosa y galactosa, por ejemplo. ¿Qué, quiere decir, en este caso, que el transportador se confunde? Que si bien su afinidad por la glucosa es mayor que su afinidad por la galactosa, si la concentración de galactosa es suficientemente alta, aun en presencia de glucosa, el transportador puede llevar galactosa. El flujo **a través del transportador** será, en nuestro ejemplo, igual al flujo de glucosa **más** el flujo de galactosa. De ese modo, el flujo de glucosa, para una

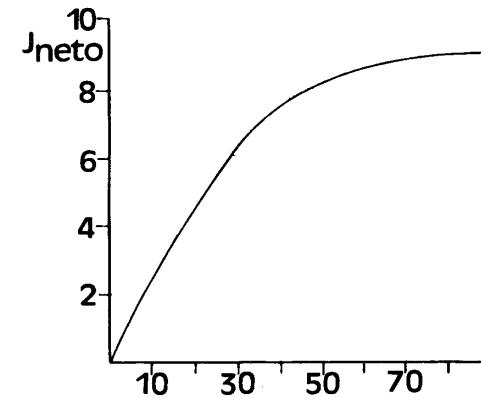


FIG. 2.15 EN LA DIFUSION FACILITADA, EL FLUJO NETO LLEGA A UN MAXIMO (SATURACION)

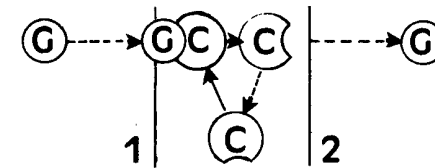


FIG. 2.16 LA MOLECULA FORMA, DEL LADO 1, UN COMPLEJO CON EL TRANSPORTADOR, JUNTOS ATRAVIESAN LA MEMBRANA Y LA MOLECULA ES LIBERADA DEL LADO 2. EL TRANSPORTADOR REGRESA AL LADO 1, PARA REPETIR EL CICLO

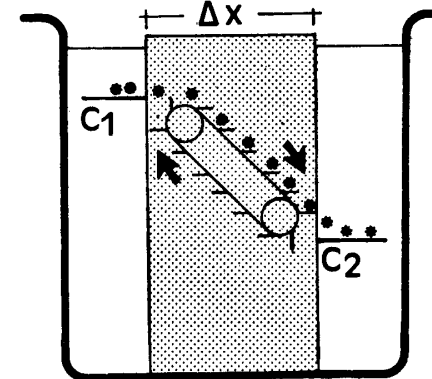


FIG. 2.17 EN LA DIFUSION FACILITADA LA MOLECULAS PASAN A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION COMO OCUPANDO SITIOS EN UNA CINTA TRANSPORTADORA

concentración dada, ser menor, porque parte de las moléculas del transportador no llevarán glucosa sino galactosa. Este fenómeno se llama INHIBICION COMPETITIVA, ya que la galactosa compite por los sitios con la glucosa. Una característica de este tipo de inhibición es que, si se aumenta mucho la concentración de glucosa, aun en presencia de galactosa, llega un momento en que el flujo de glucosa alcanza a ser igual al que tendría en ausencia de galactosa (Fig. 2.18). Se dice, en ese caso, que glucosa ha **desplazado** a la galactosa.

En este tipo de situaciones, como en el caso de las drogas que compiten por un sitio activo, se usa el nombre de AGONISTA para designar la molécula que suponemos debe ser transportada (glucosa, en el ejemplo), y el de ANTAGONISTA para la molécula que compite por el sitio (galactosa, en el ejemplo).

b) Inhibición no competitiva

Compárese ahora la Fig. 2.19 con la gráfica de la inhibición competitiva. ¿Cuál es la diferencia? Que en esta nueva grafica hay una curva de saturación, como en el otro caso, pero, por más que se aumente la concentración de **agonista** no puede llegarse al flujo que habría si no estuviera el **antagonista** en el medio. Esto se debe a que, en este caso, el antagonista tiene una afinidad por el sitio que es mucho mayor que la afinidad del agonista mismo flujo de glucosa es menor. No hay posibilidad de "competencia" ni que el agonista desplace al antagonista. Se habla, entonces, de la formación de una unión IRREVERSIBLE entre el antagonista y el transportador.

2) Filtración

La filtración es un fenómeno muy frecuente dentro de los procesos de transporte ENTRE los compartimientos biológicos. El agua plasmática, con buena parte de los solutos disueltos en ella, se FILTRA a través de los canales de la pared de los capilares hacia el intersticial. También hay filtración, a través de los poros de los capilares del ovillo glomerular renal (Fig. 2.20), de agua y solutos hacia el túbulo proximal. En ambos casos, la FUERZA IMPULSORA es la PRESION arterial y lo que se mueve es AGUA o AGUA Y SOLUTOS, pero en conjunto. El movimiento de las moléculas en la filtración es

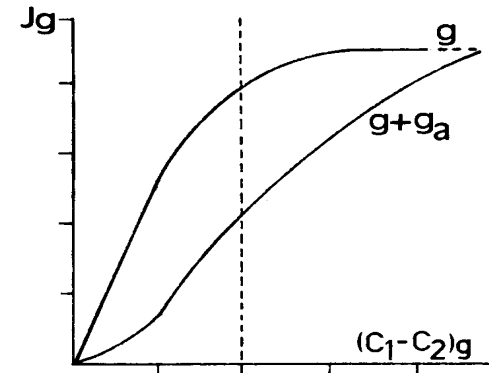


FIG. 2.18 INHIBICION COMPETITIVA. EL FLUJO DE GLUCOSA (J_g) EN FUNCION DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA ($C_1 - C_2$) $_g$ CUANDO, ADEMAS DE GLUCOSA, HAY GALACTOSA EN EL MEDIO ($g + g_a$), FLUJO DE GLUCOSA, PARA UNA CIERTA CONCENTRACION (LINEA PUNTEADA) ES MENOR. CUANDO LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA ES GRANDE, SE PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO DE GLUCOSA, AUN EN PRESENCIA DE GALACTOSA.

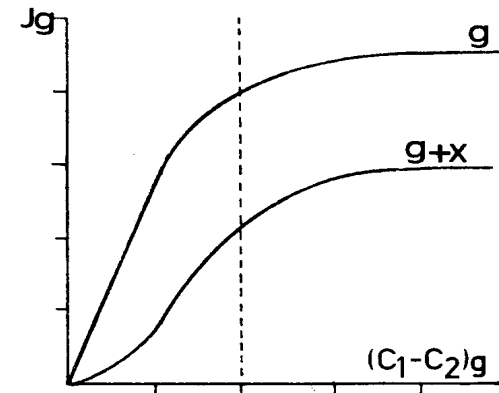


FIG. 2.19 INHIBICION NO COMPETITIVA. IDEM ANTERIOR, PERO LA $g + g_a$ NO PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO MAXIIMO QUE LA GLUCOSA SOLA

diiferente al movimiento de las moléculas en la difusión. En esta última, cada part!cula se mueve independientemente, por su cuenta y al azar y es por simple "chance" que logra pasar de una compartimiento a otro. Solamente en el caso del FLUJO NETO se podrá hablar de un MOVIMIENTO VECTORIAL, con dirección y sentido. En la filtración, por el cntrario, hay siempre un movimiento CONJUNTO de las moléculas en un sentido determinado (Fig. 2.21). Eso es lo que se denomina FLUJO VISCOSO O CONVECTIVO.

El flujo, en la ffiltración, puede considerarse un flujo hidrodinámico, en el que la presión hidrostática impulsa a la solución a través de tubos. En ese caso, como se comprende, no se puede hablar, comon en difusión, de 2 flujos simultáneos, como eran J_{12} y J_{21} : predomina el flujo en un único sentido. El FLUJO POR FILTRACION es, también, un número de part!culas en la unidad de tiempo, pero como lo que se mueve es un VOLUMEN agua o de solución, se suele hablar de un FLUJO DE VOLUMEN, que se simboliza con la letra J_V .

En ese caso:

$$J_V = \text{ml} \cdot \text{s}^{-1} = \text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$$

- Volumen molar parcial del agua ($\bar{V}$)

Si por filtración se sólo se está moviendo AGUA o una SOLUCION DILUIDA, el flujo de volumen, en ml/s, se puede convertir en un flujo de moléculas, en mol/s, dividiendo J_V por el VOLUMEN MOLAR PARCIAL del agua. El volumen molar parcial el agua es el volumen que ocupa un mol de agua y es igual a:

$$\bar{V} = 18 \text{ cm}^3 / \text{mol}$$

Entonces:

$$J_{\text{agua}} = \frac{J_V}{\bar{V}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}} = \text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$$

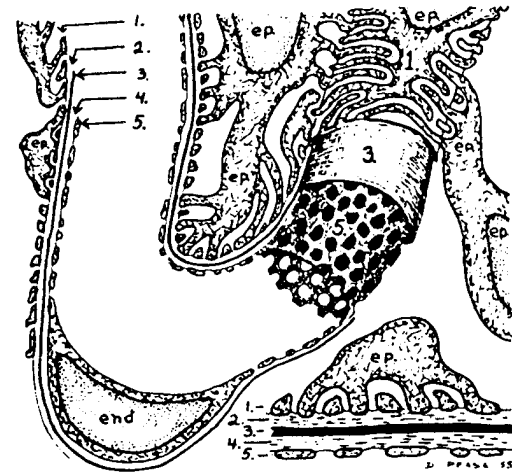


FIG. 2.20 ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DE UN CAPILAR GLOMERULAR BASADO EN MICRO-TOGRAFIAS ELECTRONICAS. 1) CELULAS EPITELIALES (TUBULO PROXIMAL) ; 2) CAPA DE CEMENTO; 3) MEMBRANA BASAL; 4) CAPA DE CEMENTO; 5) CELULAS ENDOTELIALES (Reproducido de Paese, DC; J Histochem, 3: 259, 1955

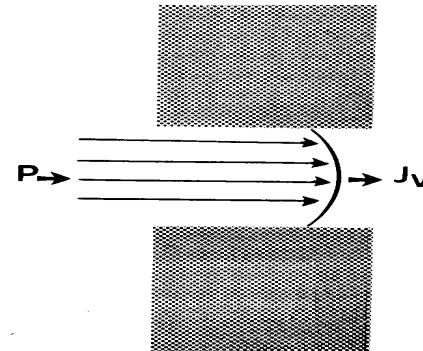


FIG. 2.21 EN EL FLUJO POR FILTRACION LAS PARTICULAS NO ATRAVIESAN LA MEMBRANA EN FORMA INDEPENDIENTE SINO COMO UN CONJUNTO. UNA CAPA LIQUIDA EJERCE UNA ACCION DE FRICCION SOBRE LA CAPA ADYACENTE (VISCOSIDAD)

Relación entre el flujo por filtración y su fuerza impulsora.

La relación entre J_v y su fuerza impulsora, la presión, puede escribirse:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta P$$

donde :

ΔP es la diferencia de presión que haya entre las caras de la superficie filtrante.

A es el área

L_p está en relación con la restricción que impone al flujo la membrana por donde pasa el agua o la solución. Recibe el nombre de COEFICIENTE DE CONDUCTIVIDAD HIDRAULICA y en él está incluido, como en el caso de P_d , el espesor Δx de la membrana. Es una medida de la permeabilidad, pero al flujo por filtración.

Si ΔP se mide en atmósferas (atm) y A en cm^2 , L_p tiene las unidades siguientes:

$$L_p = \frac{J_v}{A \cdot \Delta P} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}^2 \cdot \text{atm}} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$$

- Consecuencias de la filtración: En este proceso de filtración el efecto de cedazo o tamiz es muy claro y evidente, ya que las partículas pasan SOLO por poros. En la Fig. 2.22 se muestra la relación que hay entre peso molecular, radio de la molécula y cantidad de sustancia que se filtra a través de los capilares de los glomérulos renales en el hombre.

2) Osmosis

Osmosis es un fenómeno muy particular que reúne características similares, por un lado, a la difusión y, por el otro, a la filtración.

EN LA OSMOSIS HAY MOVIMIENTO DE AGUA A TRAVES DE UNA MEMBRANA A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION DE AGUA

Sustancia	pm (g)	radio relativo	a x e (amstroms)	FG/P
agua	18	1.0	--	1.0
urea	60	1,6	--	1,0
glucosa	180	3.6	--	1.0
sacarosa	342	4,4	--	1,0
inulina	5500	14,8	--	0,98
mioglobina	17000	19,5	54 x 8	0,75
albumina (huevo)	43500	28,5	88 x 22	0,22
hemoglobina	68000	32.5	54 x 32	0,03
albumina sérica	69000	35.5	150 x 36	< 0,01

FIG. 2.22 EN EL CAPILAR DEL GLOMERULO RENAL LAS MOLECULAS PASAN DEL PLASMA (P) AL TUBULO (FG) DE ACUERDO A SUS DIMENSIONES (a; ancho; e: espesor) . UNA RELACION FG/P DE 1 INDICA QUE NO HAY RESTRICCION (Tomado de Pitts RF. Fisiología del riñón y los líquidos corporales. Interamericaba, 1976)



**FIN DE LA
PARTE 1 DEL CAPITULO 2
CONTINUA PARTE 2**

Capítulo 2 PARTE 2/4

Imaginemos un recipiente, como el de la Fig. 2.23, en el que hay 2 compartimientos separados por una membrana. En 1 colocamos NaCl hasta formar una solución de NaCl 0,9 g% y en 2 hasta formar una de NaCl 0,45%. Démosle, ahora, una característica muy peculiar a la membrana: es IMPERMEABLE AL SOLUTO, pero PERMEABLE AL AGUA. A pesar de que hay un gradiente de concentración para el Na^+ y el Cl^- de 1 hacia 2, como, para estos iones, la permeabilidad difusional (P_d) es cero:

$$J_{12} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2) = 0 \quad J_{21} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2) = 0$$

Sin embargo, hay un **gradiente de concentración de agua**, ya que, como vimos, siendo la OSMOLARIDAD en 1 mayor que la osmolaridad en 2, la concentración de agua en 2 es mayor que la concentración de agua en 1 y habrá pasaje agua de 2 hacia 1. Esto determinará un FLUJO DE AGUA o FLUJO OSMOTICO que irá de 2 hacia 1. Calculando la osmolaridad en cada lado, veremos con más claridad la diferencia de concentración de agua:

	COMPARTIMIENTO 1	COMPARTIMIENTO 2
Concentración	0,9 g/ 100 ml	0,45 g/ 100 ml
Molaridad	160 mmol/L	77 mmol/L
Coef. g	0,928	0,9450
Osmolaridad	285,4 mOsm/L	144,4 mosm/L

El FLUJO OSMOTICO es un flujo de volumen, como en la filtración, de modo que se puede simbolizar como:

$$J_v = \text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$$

También se puede transformar en un flujo de moléculas de agua:

$$J_v / \bar{V} = J_{\text{agua}} = \text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$$

- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora.

Experimentalmente, usando un dispositivo como el de la Fig. 2.23. se puede determinar que el flujo osmótico tiene una relación con el

INDICE – Parte 2	Pág.
- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora.	1
- Flujo osmótico como función de la presión osmótica	4
- Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión σ de Staverman	6
- Consecuencias del flujo osmótico	7
- Flujo de soluto por arrastre	11
- Movimiento de iones por fuerzas eléctricas	12
- Formas en que un potencial de difusión puede mantenerse	18
- Ecuación de Nernst	21

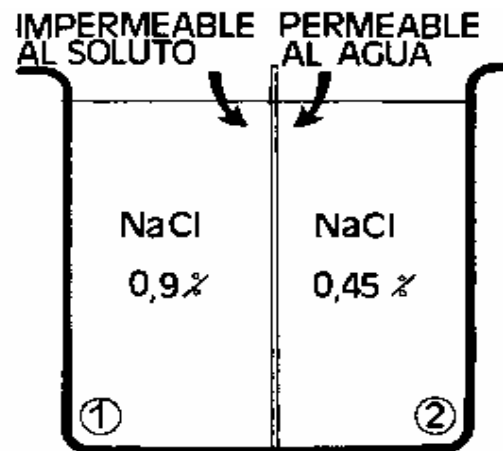


FIG. 2.23 OSMOSIS. LA MANERA MAS SIMPLE DE VISUALIZAR EL FENOMENO DE OSMOSIS ES COLOCAR UNA MEMBRANA PERMEABLE AL AGUA E IMPERMEABLE AL SOLUTO, SEPARANDO 2 COMPARTIMIENTOS DE DISTINTA CONCENTRACION

GRADIENTE OSMOTICO que se puede representar como:

$$J_v = P_{osm} \cdot A \cdot (\text{Osmolaridad}_1 - \text{Osmolaridad}_2)$$

Si colocamos las unidades de área y flujo habituales y la osmolaridad en Osm/cm³, el COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD OSMOTICA quedará expresado en:

$$P_{osm} = \frac{J_v}{A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}^2 \cdot \text{Osm} \cdot \text{cm}^{-3}} = \text{cm}^4 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$$

En P_{osm} está incluido, como en los casos anteriores. el espesor de la membrana.

El concepto del coeficiente de permeabilidad osmótica puede ser más claramente entendido si en vez de medir el flujo de agua en cm³/s, se lo mide en moles de agua por segundo. En ese caso. el coeficiente de permeabilidad al agua, por gradiente osmótico, toma la denominación de P_{agua}.

Para ello:

$$P_{agua} = \frac{J_v}{V \cdot A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{(\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}) \cdot (\text{cm}^2) \cdot (\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3})} =$$

$$P_{agua} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

En este caso, se ha reemplazado la osmolaridad por mol . cm⁻³, que, como se sabe, son interconvertibles de acuerdo a la fórmula:

$$\text{Osm} = \text{mol/L} \cdot v \cdot g$$

Entonces:

$$P_{agua} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} = \text{VELOCIDAD}$$

Este coeficiente representa la velocidad con que pasan las moléculas de agua a través de una membrana, a favor de un gradiente osmótico. La Tabla 2.III reproduce el coeficiente de permeabilidad osmótica encontrado en una serie de epitelios.

TABLA 2.III

COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD OSMOTICA DE ALGUNOS EPITELIOS

	Pagua (cm/s)
TUBULO PROXIMA (RATA)	0,231
TUBULO COLECTOR (RATA)	0,038
MUCOSA GASTRICA (PERRO)	0,069
INTESTINO)RATA)	0,011
PIEL (SAPO)	0,002

- La PRESION OSMOTICA como fuerza impulsora.

Hasta aquí no parece haber diferencia apreciable entre difusión y ósmosis. En ambos casos, hay una diferencia de concentración de agua o de solutos y esa parece ser la fuerza impulsora. Pero, en la ósmosis, igual que en la filtración, no puede haber, simultáneamente, dos flujos unidireccionales en sentidos opuestos: es un flujo viscoso o fujo de volumen, a traves de un canal. Desde ese punto de vista, se asemeja más a la filtración que a la difusión.

Veamos qué pasa si, como en el recipiente de la Fig. 2.24, cerramos con un pistón el compartimiento 1 y hacemos una presión P hacia abajo. Para un determinado valor de presión, el flujo osmótico, que debería ocurrir, con la diferencia de osmolaridad del ejemplo de la Fig. 2.23, de 2 hacia 1, no aparecerá ¿Qué quiere decir eso? Que, de alguna manera, la diferencia de concentración osmolar entre 1 y 2 estaba creando una DIFERENCIA DE PRESION hidrostática, que podría movilizar agua entre 2 y 1. Entonces, cuando por efecto de la presión P en el pistón, el flujo es:

$$J_v = 0 \quad \text{y } P, \text{ la Presión es ahora } P = \Pi = \text{PRESION OSMOTICA}$$

El valor de Π se puede calcular, de acuerdo a la Ley de vant' Hoff como:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \text{Osmolaridad}$$

Donde:

R es la constante universal de los gases y cuyo valor es de $0,082 \text{ L} \cdot \text{atm} / \text{mol} \cdot ^\circ \text{K} = 82 \text{ cm}^3 \cdot \text{atm} / \text{mol} \cdot ^\circ \text{K}$

T es la temperatura absoluta en $^\circ \text{K}$ (grados kelvin)

Osmolaridad es $\text{mol} / \text{cm}^3 \cdot \text{v} \cdot \text{g}$

- Flujo osmótico como función de la presión osmótica

El flujo de volumen que por efecto de un gradiente osmótico aparece a través de una membrana, se puede escribir como:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta \Pi$$

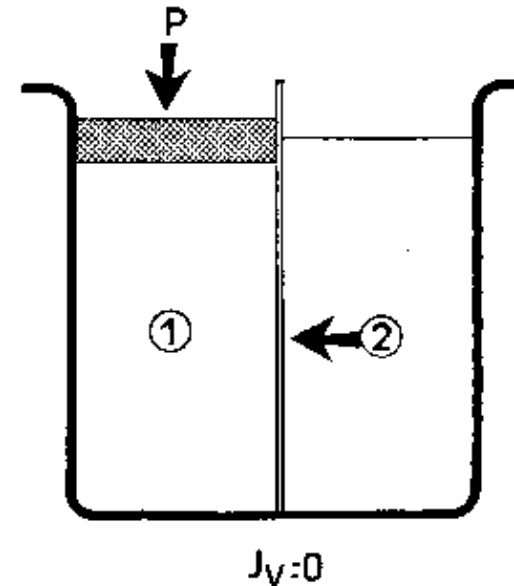


fig. 2.24 EL FLUJO DE AGUA DEBIDO A UNA DIFERENCIA DE CONCENTRACION OSMOLAR PUEDE SER IMPEDIDO POR LA APLICACION DE UNA PRESION (P), POR LO QUE EL FLUJO OSMOTICO PUEDE SER CONSIDERADO DEBIDO A UNA PRESION, LA PRESION OSMOTICA

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2, CON SUS 2 PARTES, PLANTEADO AL FINAL DEL CAPITULO

donde reaparece el coeficiente L_p que usamos en filtración, ya que aquí estamos usando como fuerza impulsora una **presión**, la presión osmótica Π .

Entonces, hablando siempre en términos de presión osmótica:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}$$

y también

$$J_{\text{agua}} = \frac{J_v}{V} = \frac{L_p \cdot A \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}}{V}$$

De donde se puede deducir un coeficiente idéntico a aquél que llamamos **coeficiente de permeabilidad al agua**, P_{agua} , pero que aquí se llama P_f (por filtración)

$$P_f = \frac{L_p \cdot R \cdot T}{V} = \frac{J_{\text{agua}}}{A \cdot \Delta \text{Osmolaridad}} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

Aunque pareciera innecesario dar dos nombres (P_{agua} y P_f) a dos coeficientes similares, debe mantenerse esta nomenclatura, ya que esta manera se puede saber cómo y usando qué expresión de la fuerza impulsora se obtuvo el coeficiente.

Como se ve, por dos caminos diferentes, la osmolaridad y la presión osmótica, hemos llegado a un mismo punto: la membrana opone, para el pasaje de un volumen a través de sus poros, una restricción, que se aprecia como la velocidad con que pasan las moléculas.

- **Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión σ de Staverman**

Al comenzar a hablar de OSMOSIS se estableció que se trataba de un fenómeno que ocurría cuando se colocaban dos soluciones, de distinta concentración, separadas por una membrana PERMEABLE al agua e IMPERMEABLE al soluto. Esta condición la colocaría dentro lo que, clásicamente, se define como una **membrana semipermeable**.

Π y $\Delta\Pi$

Se habrá notado que en el texto se usa la letra griega Π (Pi) para señalar la presión osmótica de una solución y, al mismo tiempo, se usa ΔP para indicar la diferencia entre dos soluciones. En realidad, no hay ninguna posibilidad de que exista una presión osmótica Π en una solución única. Lo que ocurre es que cuando se habla de Π se quiere indicar la presión osmótica de una solución con respecto al agua pura. En los sistemas biológicos lo habitual es que los flujos osmóticos se establezcan entre dos soluciones de distinta osmolaridad por eso los flujos son proporcionales a $\Delta\Pi$. Por su parte, si bien la osmolaridad indica la concentración osmolar de una solución, el flujo de agua es proporcional a la diferencia de concentración osmolar de allí el uso de Δosm

Sin embargo, es difícil encontrar una membrana que sea permeable al agua e impermeable a TODOS los solutos. Puede que sea impermeable al cloruro y al sodio, pero, ¿qué pasaría si la diferencia de osmolaridad la creamos con urea, por ejemplo? Si la membrana es TAN permable al agua como a la urea, pues simplemente no tendríamos oportunidad o tiempo de ver el flujo osmótico, ya que rápidamente se disiparía el gradiente de concentración de urea. Se diría que la membrana es permeable.

Podríamos, si seguimos con este razonamiento, hacer hasta el infinito, toda una gradación de membranas. Lo cierto es que la ecuación:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \text{Osmolaridad}$$

sólo es válida para una membrana en los que los SOLUTOS son IMPERMEABLES. Si hay alguna permeabilidad al soluto, por mínima que ésta sea, se encontrará un valor de presión osmótica MENOR al que calculamos por esta ecuación.

Podemos intentar corregir esta desviación con respecto a lo esperado, introduciendo un coeficiente:

$$\Pi_{\text{ef}} = R \cdot T \cdot \sigma \cdot \text{Osmolaridad}$$

donde σ es conocido como COEFICIENTE DE REFLEXION o de Staverman y Π_{ef} es la PRESION OSMOTICA EFECTIVA ¿Por qué de "reflexión"? Porque este coeficiente está en relación con la fracción de las moléculas del soluto que, en su movimiento dentro de un compartimiento (Fig. 2.25), chocan contra la membrana, no la atraviesan y se reflejan hacia el mismo compartimiento. Si la reflexión es total, la membrana es impermeable a ese soluto y σ vale 1. Si la membrana es totalmente permeable a ese soluto y σ vale 0.

La consecuencia directa de una coeficiente de reflexión que tenga un valor inferior a $\sigma = 1$ será una disminución de la presión osmótica efectiva, por lo σ se puede calcular como:

$$\sigma = \frac{\Pi_{\text{real}}}{\Pi_{\text{calculada}}}$$

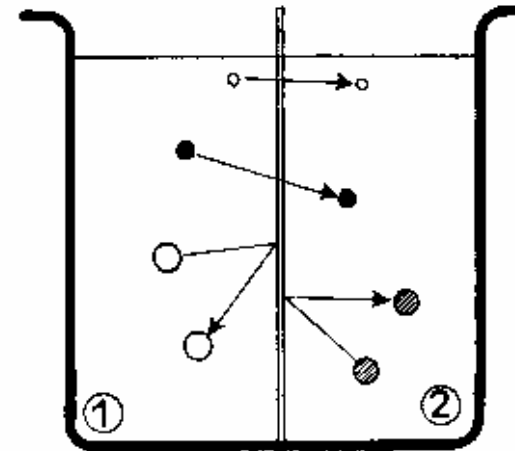


FIG. 2.25 EL COEFICIENTE DE STAVERMAN ESTABLECE SI LAS MOLECULAS SE REFLEJAN O NO EN LA MEMBRANA. LAS IMPERMEABLES TENDRAN UN COEFICIENTE DE 1 Y LAS TOTALMENTE PERMEABLES DE 0

donde:

Π_{real} es la presión osmótica que se **mide**, que se determina prácticamente en una determinada membrana.

$\Pi_{\text{calculada}}$ es la presión osmótica que se **estima** por la ecuación de van't Hoff

Por la extensión, se puede definir σ como:

$$\sigma = \frac{\text{OSMOLARIDAD}_{\text{real}}}{\text{OSMOLARIDAD}_{\text{calculada}}}$$

En la medida en que la presión y la osmolaridad se ven afectados por este coeficiente, el FLUJO OSMOTICO también lo estará

Entonces, el flujo de volumen por gradiente osmótico, puede ser determinado por:

$$J_v = P_{\text{osm}} \cdot A \cdot \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}$$

- Valores de la presión osmótica.

El valor, en atmósferas por ejemplo, de la presión osmótica que aparece entre las dos caras de una membrana, como en la Fig. 2.23, se puede calcular, fácilmente, reemplazando en la ecuación. Si trabajamos a 20 °C (293 °K):

$$\Delta \Pi = R \cdot T \cdot \sigma \cdot (\text{Osm}_1 - \text{Osm}_2)$$

$$\Delta \Pi = \frac{0.082 \text{ L} \cdot \text{atm}}{\text{mol} \cdot ^\circ\text{K}} \cdot 283 ^\circ\text{K} \cdot (0,285 \text{ mol/L} - 0,144 \text{ mol/L})$$

$$\Delta \Pi = 3,295 \text{ atmósferas.}$$

Este es un valor enorme, si se lo compara, por ejemplo, con el valor de la presión arterial en el hombre. Para ver esto se hace necesario hacer algunas conversiones de unidades (ver Nota Aparte: UNIDADES DE PRESION), pero podemos decir que la PRESION en la AORTA, que es de 100 mm Hg (milímetros de mercurio), equivale a la presión osmótica que desarrolla una diferencia de osmolaridad de 5,5 mosm/L

UNIDADES DE PRESION

La presión (P) es la fuerza por unidad de superficie ($P = \text{fuerza}/\text{área}$) y no hay ningún problema para entender su significado, sobre todo si se entiende que es una propiedad intensiva: a 10 metros debajo de la superficie del mar hay la misma presión en 1 centímetro cuadrado que en 1 metro cuadrado. El problema surge cuando se le quiere dar unidades. La más directa es aquella con la fuerza en Newton ($N = \text{kg} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-2}$) y la superficie en m^2 y a que sido incorporada al Sistema Internacional (SI) con el nombre de

Pascal ($\text{Pa} = 1 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$)

Sin embargo, en la práctica se ha impuesto, en especial en medicina, las medidas en milímetros de mercurio (mm Hg), que provienen del uso de los manómetros de mercurio para medir la presión arterial. Con estos manómetros de mercurio la presión atmosférica, a nivel del mar, es de 760 mm Hg y equivale a 1 atmósfera (atm). La presión arterial del hombre es de alrededor de 100 mm Hg ó $100 / 760 = 0,131$ atm. También, 1 atm equivale a 101325 Pa y 1 mm Hg es igual 133 Pa, por lo que la presión arterial de 100 mm Hg sería igual a 13300 Pa. Como es unidad muy grande, se ha adoptado el kilopascal (kPa) y así 1 mm Hg sería igual a 0,133 kPa. Ahora, pese al SI, decirle en este momento a un hipertenso que su presión sistólica es de 24 kPa (180 mm Hg) sería incomprensible y por un buen tiempo se seguirán usando los milímetros de mercurio.

La presión venosa se mide con manómetros de agua y como el agua es 13,6 menos densa que el mercurio, si en paciente se encuentra una presión venosa de 10 cm de agua, eso sería $10/13,6 = 0,74$ cm de Hg, lo que sería difícil de observar en un manómetro de mercurio. Una medida de presión muy común es la los cauchos de los automóviles. Habitualmente se dice es de "30 libras". En realidad son "30 libras por pulgada cuadrada", lo que equivale ~ 1 atm o a ~ 101 kPa. Sería, por los momentos, peligroso acercarse a una estación de servicio y pedir que inflen un caucho a "101"

La presión osmótica es, por lo tanto, una fuerza impulsora poderosísima que determina el flujo de volúmenes muy importantes de agua desde, por ejemplo, el intersticio al interior de los capilares, desde la luz del túbulo colector del riñón al capilar peritubular, desde la luz del intestino a la sangre, etc.

- Consecuencias del flujo osmótico

Lo que ocurre, en cada uno de los compartimientos, cuando se establece un flujo osmótico, dependerá, en gran medida, de los VOLUMENES que tengan cada uno de los compartimientos. Se puede dar el caso de dos compartimientos de volúmenes similares, como en los ejemplos de la Fig. 2.23 o, por el contrario, que uno de los compartimientos tenga un volumen que sea infinitamente más grande que el otro. En este último caso, sería como la célula en el mar o la situación de UN glóbulo rojo en el plasma.

a) Los compartimientos tienen volúmenes similares.

Cuando se establece un flujo osmótico entre dos compartimientos de volúmenes similares, el agua que pasa de uno a otro determinará que el volumen de uno de los compartimientos aumente y su concentración de solutos disminuya, mientras, en el otro compartimiento, el volumen disminuye y la concentración aumenta (Fig. 2.26). La evolución en el tiempo del volumen del compartimiento 1, el que recibe el agua, está mostrada en la Fig. 2.27. Si se espera un tiempo suficiente, se llegará a una condición en la que se han igualado, entre ambos lados, la osmolaridad y, como consecuencia, la concentración de agua y la presión osmótica.

Aceptando que se movió sólo agua, se puede calcular, como se hizo con difusión, la CONCENTRACION DE EQUILIBRIO. La concentración final sería la misma que se alcanzaría si se quitara la membrana y se mezclaran las soluciones. En ese caso, siguiendo con el ejemplo de la Fig. 2.23, la solución 1, ANTES de que el agua comience a moverse de 2 hacia 1, tiene un volumen de 1 litro y una osmolaridad C_1 de 285 mOsm/L y la solución 2, un volumen de 1 litro y una osmolaridad C_2 de 144 mOsm/L, tendremos:

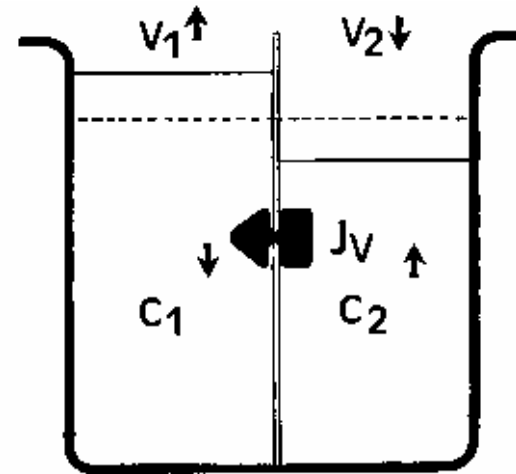


FIG. 2.26 FLUJO OSMOTICO CUANDO LOS 2 COMPARTIMENTOS TIENEN IGUAL VOLUMEN PERO $C_1 > C_2$ EL FLUJO DE VOLUMEN DE 2 HACIA 1 DETERMINA QUE EL VOLUMEN 1 AUMENTA Y LA CONCENTRACION EN 1 DISMINUTA

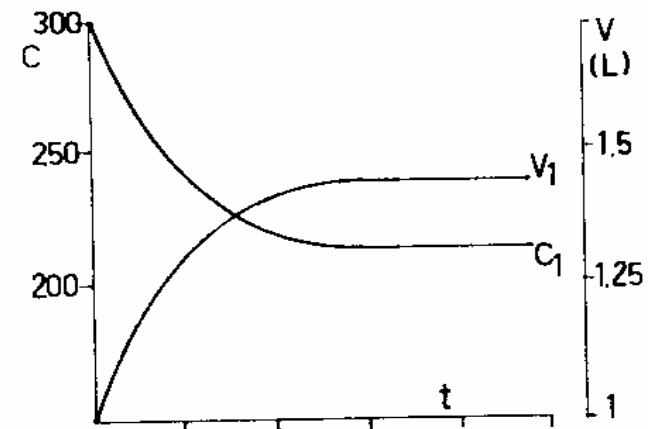


FIG. 2.27 EN LAS CONDICIONES DE LA FIG. 2.26 LA CONCENTRACION EN 1 DISMINUYE EN EL TIEMPO SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL HASTA LLEGAR AL EQUILIBRIO DONDE $C_1 = C_2$. EL VOLUMEN 1 AUMENTA SIGUIENDO UNA CURVA SIMILAR

$$C_f = \frac{MASA_1 + MASA_2}{V_1 + V_2} = \frac{(285 \text{ mosm/L} \cdot 1 \text{ L}) + (144 \text{ mOsm/L} \cdot 1 \text{ L})}{2 \text{ litros}}$$

$$C_f = 214.5 \text{ mOsm/L} \approx 215 \text{ mOsm/L}$$

Esta caída de la osmolaridad del compartimiento 1, desde 285 mOsm/L a 215 mosm/L se debió a la llegada de un volumen de agua desde el compartimiento 2. Puede preguntarse: ¿cuál es el volumen de agua que ha entrado? Para calcular eso tomemos, por ejemplo, solamente el compartimiento 1. La MASA INICIAL (m_i) de soluto, que había en ese compartimiento antes del flujo osmótico será IGUAL a la MASA FINAL (m_f) que habrá en ese compartimiento 1, luego que haya ocurrido el flujo osmótico y se hayan equilibrado las concentraciones, suponiendo que membrana sólo dejó pasar agua.

De ese modo, para el compartimiento 1:

$$m_i = m_f$$

Como: MASA = CONCENTRACION . VOLUMEN

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

En el ejemplo que estamos poniendo:

$$C_i = 285 \text{ mOsm/L} \text{ y } C_f = 215 \text{ mOsm/L}$$

Entonces:

$$V_f = \frac{C_i \cdot V_i}{C_f} = \frac{285 \text{ mOsm/L} \cdot 1 \text{ L}}{214,5 \text{ mOsm/L}} = 1,328 \text{ L}$$

Como el volumen inicial en el compartimiento 1 era de 1 litro, quiere decir que ha entrado, hasta llegar al equilibrio, 0,238 litros desde el compartimiento 2. Se puede hacer, si se quiere, la siguiente comprobación: si la masa en el compartimiento 2 ha permanecido constante. dividiendo la masa en 2 por el volumen final en 2, nos debe dar la concentración final en 2.

Entonces:

$$\text{MASA INICIAL} = \text{MASA FINAL} = C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f.$$

$$C_f = \frac{144,5 \text{ mOsm/L}}{0,672 \text{ L}} = 215 \text{ mOsm/L}$$

Esto reafirma lo ya enunciado: en el equilibrio, las concentraciones de los dos compartimientos son iguales.

b) El volumen de uno de los compartimientos es infinito con respecto al otro.

Veamos ahora la situación que se presenta en un sistema, como el del plasma humano, con 295 mOsm/kg, donde hay suspendidos glóbulos rojos. Estas son células que, dado que hace un cierto tiempo que están en ese plasma, tienen una osmolalidad intracelular de, también, 295 mOsm/kg. Tomemos ahora una pequeña cantidad de estos glóbulos y coloquémosla en el plasma de OTRA persona. Si este otro plasma tiene, por ejemplo, una osmolalidad de 340 mOsm/kg, el volumen de cada uno de los glóbulos disminuirá, ya que la concentración de agua es mayor dentro del glóbulo que afuera. Se establecerá un flujo osmótico. Como el volumen de los glóbulos que hemos colocado es muy pequeño, comparado con el volumen de plasma, la salida de agua de los glóbulos hará que la osmolalidad interna aumente, pero no podremos notar ningún cambio de concentración en el plasma (Fig. 2.28).

En este caso, la concentración que, en equilibrio, se alcance en el interior del glóbulo será igual a la concentración del plasma: 340 mOsm/kg. Si, nuevamente, razonamos que, en el tiempo que duró la experiencia, no hubo movimiento de solutos entre los glóbulos y el plasma, y que lo único que se movió fue agua, podríamos intentar calcular el volumen de UN glóbulo rojo a partir de:

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

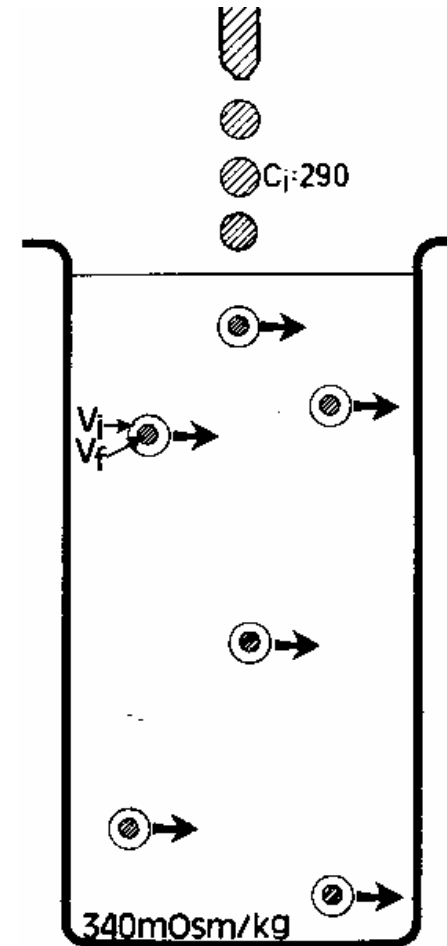


FIG. 2.28 FLUJO OSMOTICO CUANDO UNO DE LOS COMPARTIMIENTOS ES INFINITO CON RESPECTO AL OTRO. UNA PEQUEÑA CANTIDAD DE ERITROCITOS CON UNA OSMOLARIDAD INTRACELULAR DE 290 mOsm/ L ES COLOCADA EN UN VOLUMEN GRANDE DE PLASMA CON UNA OSMOLARIDAD DE 340 mOsm/L . LOS ERITROCITOS DISMINUYEN DE VOLUMEN PERO LA OSMOLARIDAD DEL PLASMA PERMANECE PRACTICAMENTE CONSTANTE

Si el volumen inicial V_i es de 90 micrometros cúbicos ($90 \mu\text{m}^3$), cuando el glóbulo estaba en el plasma de 290 mOsm/kg, el volumen final será de:

$$V_f = \frac{290 \text{ mOsm/Kg} \cdot 90 \mu\text{m}^3}{340 \text{ mOsm/kg}} = 76,7 \mu\text{m}^3$$

En el caso inverso, cuando un glóbulo que estaba en un plasma de 290 mOsm/kg es colocado en un plasma de osmolalidad MENOR, el glóbulo se hincha, aumenta su volumen por entrada de agua. El cálculo del volumen final se puede hacer de la misma manera que para el encogimiento. La variación del volumen del eritrocito en el tiempo, calculada a partir de esta ecuación simple, se puede ver en la Fig. 2.29. Este razonamiento supone, como en el caso de los recipientes de la Fig. 2.26, que la solución que hay dentro del eritrocito es una solución diluida y que los solutos prácticamente no ocupan lugar. Esto no es estrictamente cierto y habría, para ser exactos, que corregir la fórmula, introduciendo lo que se conoce como VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO (ver la Nota Aparte: EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO Y OSMOTICAMENTE INACTIVO).

-Soluciones isotónicas e iso-osmóticas.

Una solución será ISOTONICA cuando una célula, sumergida en ella, no cambie su volumen. Eso se debe a que no ha habido un FLUJO NETO DE AGUA desde adentro hacia afuera o desde afuera hacia adentro de la célula. Esto quiere decir que la PRESION OSMOTICA EFECTIVA es la misma adentro que afuera. De allí el nombre de iso-tónica: de igual presión. Para las membranas impermeables a los solutos, con un coeficiente de reflexión de $\sigma = 1$, es fácil demostrar que las soluciones isotónicas tienen la misma osmolalidad que el interior celular: son iso-osmóticas con respecto él. Para las membranas que presentan, para uno o más solutos, un coeficiente de reflexión menor a 1, la solución podrá ser iso-osmotica pero no isotónica.

En Medicina es muy común usar soluciones ISOTONICAS en los casos de intervenciones quirúrgicas, quemaduras, diarreas, vómitos repetidos, etc. para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico. La solución de NaCl al 0,9%, la de Dextrosa al 5%, tienen una omolaridad cercana a la del plasma humano y por, ello, son iso-osmóticas. También son isotónicas ya que no producen, al ser inyectadas por vía endovenosa, cambios notables en el volumen de los glóbulos rojos u otras células.

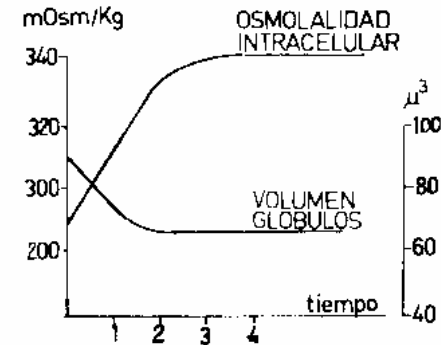


FIG. 2.29 EVOLUCION DEL VOLUMEN Y LA OSMOLALIDAD DE LOS ERITROCITOS EN EL CASO DE LA FIG. 2.29

EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO Y EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO

El glóbulo rojo NO es una simple bolsa llena de una solución diluida: tiene solutos, como la hemoglobina, que NO participarán en este proceso de aumento o disminución del volumen. Pensemos, hipotéticamente en un glóbulo rojo sometido a soluciones cada vez más hiperosmóticas. Si el volumen de sólidos en su interior fuera cero, llegaría un momento, de acuerdo a $C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$, en que V_2 , el volumen final, sería cero: el glóbulo rojo desaparecería. Como esto no es cierto, la ecuación a usar es:

$$(V_1 - b) \cdot C_1 = (V_2 - b) \cdot C_2$$

donde b es el volumen a que quedaría reducida la célula cuando es sometida a la acción de una solución infinitamente hiperosmótica y se llama VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO. El término $(V - b)$ recibe, a su vez, el nombre de VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO, el que realmente participa en los cambios de volumen. ¿Cuánto vale b ? Depende de las células, pero se lo estima, para un glóbulo rojo, en alrededor de un 20% del volumen total. El volumen final de un glóbulo rojo sumergido en una solución de 340 mOsm/kg será, entonces, de:

$$V_1 = 90 \mu\text{m}^3 \quad b = 90 \cdot 0,2 = 18 \mu\text{m}^3;$$

$$V - b = 72 \mu\text{m}^3 \text{ y}$$

$$(V_2 - b) = 290 \text{ mOsm/kg} \cdot 72 \mu\text{m}^3 / 340 \text{ mOsm/L}$$

$$61,4 \mu\text{m}^3, \text{ de donde}$$

$$V_2 = 61,4 + 18 = 79,4 \mu\text{m}^3$$

El volumen final del eritrocito, teniendo en cuenta el volumen osmóticamente inactivo, será de 79,4 micrometros cúbicos, en vez de 76,7 que es lo que calculamos antes.

Un caso diferente sería el de una solución iso-osmótica de UREA. Como su peso molecular es de 60 g/mol, para preparar una solución de urea de 300 mOsm/L se deben pesar 16 g de urea y disolverlos para formar 1 litro de solución. Si se mide el descenso crioscópico de esta solución, en un osmómetro, se encontrará que es de $-0,539^{\circ}\text{C}$, lo que confirma que es una solución iso-osmótica con respecto al plasma humano. Sin embargo, si se toman glóbulos rojos y se los coloca en esta solución, hay un aumento rápido del volumen globular, llegando a la ruptura de la membrana.

La explicación de este fenómeno es bastante sencilla: el coeficiente de reflexión de la urea en los eritrocitos es de alrededor de $\sigma = 0,20$. Por lo tanto, si bien la OSMOLARIDAD CALCULADA es 300 mOsm/L, la OSMOLARIDAD REAL (ver p. 86) es de tan sólo 60 mOsm/L y el agua tiende a entrar en los glóbulos. En este caso podemos decir que la solución de urea de 16 g/L es iso-osmótica, pero NO isotónica.

En Medicina se usan, por lo general, soluciones para inyectar por vía endovenosa que están constituidas, en su mayor parte, por glucosa y NaCl. Como ambos generan partículas con un coeficiente reflexión, en las membranas celulares, de $\sigma = 1$, o muy cercano a él, se puede aceptar el uso, en la jerga médica, de isotónico como sinónimo de ison-osmótico. Sin embargo, como se vió, esto no siempre es válido y se debe estar muy alerta. Las sales de KCl, CaCl_2 , etc, se usan casi siempre en concentraciones bajas, de modo que influyen poco en la osmolaridad total de la solución, pero su σ puede ser menor de 1

- FLUJO DE SOLUTO POR ARASTRE: una consecuencia posible del flujo osmótico.

El FLUJO OSMOTICO es, como se dijo, un flujo viscoso a través de poros. Ahora bien: ¿qué tamaño, qué radio, tienen esos poros? La pregunta es muy importante, ya que de ello dependerá qué es lo que pasa a través de esos poros.

Imaginemos el poro o canal de un CAPILAR (Fig. 2.30). Su radio es de alrededor de 70 Amstrong ($\text{\AA}$) (7 nm) y por él pasa agua, Na^+ , glucosa, etc. pero no proteínas y glóbulos. ¿Qué sustancias, en consecuencia son capaces de ejercer una presión osmótica efectiva entre intravascular y el intersticial? Obviamente, SOLO las proteínas plasmáticas, lo que que determinaría un movimiento de agua hacia el intravascular.

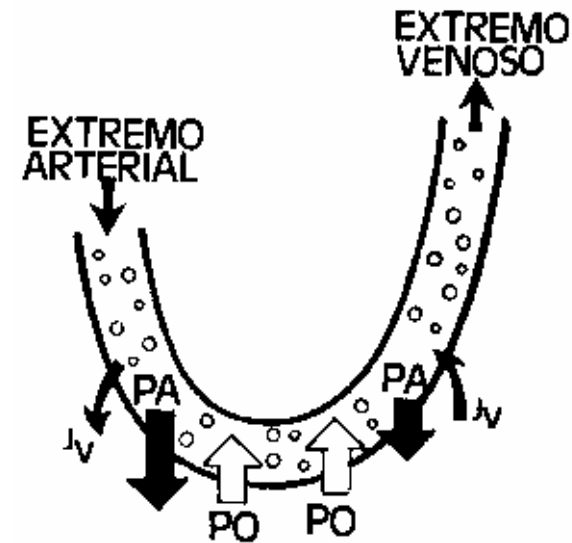


FIG. 2.30 EN UN CAPILAR, LA PRESION EN EXTREMO ARTERIAL (PA) ES MAYOR QUE LA PRESION OISMOTICA (PO) DEBIDA A LAS SUSTANCIAS NO DI FUSIBLES. HAY UN FLUJO (J_v) HACIA EL INTERSTICIO. EN EL EXTREMO VENOSO LA PRESION ARTERIAL ES MENOR Y LA PRESION OSMOTICA ES IGUAL (O AUMENTA LIGERAMENTE) Y ES J_v ES AHORA HACIA EL INTERIOR DEL CAPILAR

Esto ocurre, realmente, en el extremo venoso de los capilares donde la presión hidrostática capilar es muy baja. El líquido que pasa por esos poros estará formado por agua y por todos los solutos permeables. En el extremo arterial, la presión hidrostática capilar es más alta, el agua y los solutos permeables pasan al intersticio por filtración. Este ejemplo nos permite escribir una ecuación para el flujo a través de un canal:

$$J_{\text{volumen}} = J_{\text{agua}} \cdot \bar{V}_{\text{agua}} + J_{\text{soluto}} \cdot \bar{V}_{\text{soluto}}$$

Donde J_{soluto} es el flujo de soluto que está acompañando al agua (J_{agua}) en su pasaje por el poro y $\bar{V}$ es el volumen molar parcial del agua.

¿Qué pasa si, por alguna razón, aumenta el FLUJO DE VOLUMEN? Aumentará el flujo de agua y también el flujo de soluto. Se dice, entonces, que el soluto ha sido **ARRASTRADO** por el agua. Habrá un aumento del flujo de solutos debido al movimiento del solvente, que se conoce con el nombre de **FLUJO POR ARRASTRE** (en inglés: solvent drag).

Pongamos ahora, como contraparte, un poro de 2 Å. Por él pasará solamente el agua, que tiene un radio de 1,5 Å. Las otras partículas, por su radio o por su carga, no pasan por ese poro. (Fig. 2.31). Como se comprenderá, el flujo de soluto por arrastre será tanto **MAYOR** cuanto **MENOR** sea el coeficiente de reflexión. En una membrana de poros pequeños se "reflejan" más partículas que en una membrana de poros grandes.

4) Movimiento de iones por fuerzas eléctricas

Para que haya un flujo neto por difusión tiene que haber una diferencia de concentración y no interesara, en ese caso, si el soluto es un electrolito, que se disocia en iones, o un no-electrolito. Un caso diferente es cuando, por alguna razón, entre los dos compartimientos hay una **DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO**. Como se comprende, éste no tendrá efecto sobre el movimiento de un no-electrolito, que no tiene carga neta, pero influirá enormemente sobre los iones. De este modo, el potencial eléctrico se convierte en un nuevo tipo de **FUERZA IMPULSORA**.

Veamos el recipiente de la Fig. 2.32. Si la concentración de NaCl, a ambos lados, es igual, los flujos unidireccionales serán iguales y el flujo neto

$$\mu_1 - \mu_2 = 0$$

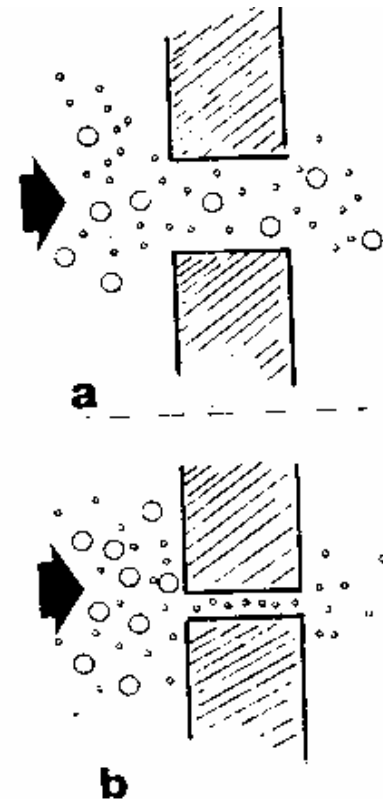


FIG. 2.31 FLUJO POR ARRASTRE. a) EN UN PORO DE GRANDES DIMENSIONES, EL AUMENTO DEL FLUJO DE AGUA VA ACOMPAÑADO POR UN AUMENTO DEL FLUJO DE SOLUTOS. b) EN UN PORO PEQUEÑO SOLO PASARA AGUA Y NO HABRA FLUJO POR ARRATRE O 'SOLVENT RAG'

por difusión, igual a cero. Coloquemos, ahora, un par de electrodos unidos a una pila, de modo que el electrodo sumergido en 2 sea (+) y el sumergido en 1 sea (-). Se establecerá un flujo Na^+ de 2 hacia 1 que será mayor que el flujo de Na^+ de 1 hacia 2, lo que hará que el flujo neto sea distinto de cero. Lo contrario ocurre con el Cl^- , para el cual el flujo de 1 hacia 2 será mayor que de 2 hacia 1.

El FLUJO POR FUERZAS ELECTRICAS es, como todos los flujos, un número de moles que pasan en la unidad de tiempo y será proporcional a:

$$J_s = m \cdot A \cdot \frac{\Delta E}{\Delta x}$$

J_s es el flujo de solutos (iones) en $\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$ que se ocurre por efecto del campo eléctrico.

m (por "movilidad") es la mayor o menor facilidad con que la solución, o la solución y la membrana, dejan pasar los iones.

A es el área

$\Delta E / \Delta x$ es el GRADIENTE de ENERGIA ELECTRICA que hay entre ambos lados de la membrana y es el cociente entre la diferencia de energía ($E_1 - E_2$) y el espesor de la membrana (Δx)

Lo habitual es medir la DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO entre ambos lados y de allí calcular la energía eléctrica.

- Potencial y energía eléctrica: La diferencia de potencial eléctrico se mide en VOLTIOS y se define como el trabajo o energía por unidad de carga.

Así:

$$\Delta V = \frac{\text{Energía}}{\text{Carga}} = \frac{\Delta E}{q} \quad \text{y, por lo tanto: } \Delta E = \Delta V \cdot q$$

si: $V = \text{Volt} = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}}$

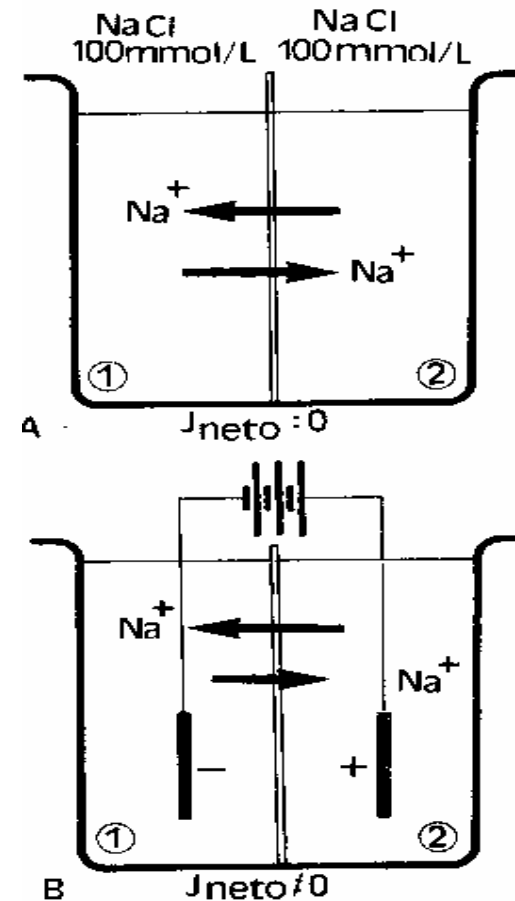


FIG. 2.32 EL FLUJO DE IONES POR GRADIENTE ELECTRICO. A) CUANDO LA CONCENTRACION EN C_1 DE NaCl ES IGUAL A LA CONCENTRACION EN C_2 , LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES SON IGUALES Y EL FLUJO NETO ES IGUAL A CERO. B) DOS ELECTRODOS, CONECTADOS A UNA PILA Y CON EL POLO POSITIVO EN 2, DETERMINAN QUE EL FLUJO DE Na^+ DE 2 HACIA 1 DISMINUYA, POR LO APARECE UN FLUJO NETO DE Na^+

$$E = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} \cdot \text{Coulomb} = \text{Joule}$$

- Carga eléctrica de un mol de iones

La diferencia de potencial eléctrico es una fuerza que impulsa CARGAS ELECTRICAS y si se mueven MOLES de iones es simplemente porque cada ion tiene cargas. Por eso, debemos saber cuántas cargas tiene un mol de iones.

Sabemos que un ion Na^+ tiene un "defecto" de 1 electrón y por eso es monovalente y positivo. La carga del electrón es:

$$e^- : 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$$

de modo que a UN ion Na^+ le falta esa cantidad de cargas. Como sabemos que en un MOL de iones Na^+ hay $6,023 \cdot 10^{23}$ iones, se puede calcular que la CARGA de 1 mol de Na^+ es

$$1 e^- \dots\dots\dots 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$$

$$6,023 \cdot 10^{23} e^- \dots\dots\dots x = 96488 \text{ Coulomb}$$

Este valor de cargas que, por comodidad, se suele señalar como igual a 96500 Coulomb, se conoce como la CONSTANTE DE FARADAY (F)

$$F = 96500 \text{ Coulomb/mol}$$

El concepto de la Constante de Faraday debe quedar bien claro: es la carga de 1 mol de iones MONOVALENTES, como el Na^+ , el Cl^- , K^+ , etc. o, si se quiere, la carga de su equivalente.

Si el ion es DIVALENTE o trivalente, la carga, por mol, será diferente: habrá que multiplicar a la constante F por la valencia del ion (z)

Así:

$$q_{\text{ion}} = F \cdot z$$

y, entonces, la energía eléctrica, como fuerza impulsora que mueve iones, será proporcional a:

$$E = V \cdot F \cdot z = \text{Volt} \cdot \text{Faraday} \cdot z$$

CANALES, POROS Y *Xenopus*

Todos sabemos que las células del epitelio del estómago tienen propiedades y cumplen funciones distintas a las del túbulo colector del riñón o las de un músculo. Para las del estómago lo fundamental será segregar HCl, para las del colector cambiar su permeabilidad al agua por efecto de la hormona antidiurética (ADH) y para las musculares, entre otras cosas, abrir un paso para el NaCl ante un estímulo. Hoy sabemos que en los tres casos interviene una **proteína específica** presente en la membrana de cada una de las células. ¿De donde provino esa proteína? Fue sintetizada por la propia célula y de allí que digamos que las células tubulares, por ejemplo, están **genéticamente** preparadas para producir proteínas-canales sensibles a la ADH y las musculares proteínas-canales dependientes de voltaje. Los huevos (oocitos) del *Xenopus laevis* han sido usados desde hace años en los experimentos de genética. Así, si se toma un oocito, se le quita el núcleo y se le inserta uno de una célula de la piel del propio *Xenopus* se desarrollará un renacuajo, lo que permite demostrar que el genoma permanece constante. ¿Y si se inserta, dejando ahora, si se quiere, el núcleo, RNA mensajero de una célula del túbulo proximal de un mamífero, por ejemplo? El aparato de síntesis proteica del oocito de *Xenopus* comenzará a producir, entre otras cosas, proteínas-canales para el agua, característicos del túbulo proximal. Así, la membrana de los oocitos del *Xenopus*, que normalmente es impermeable al agua, se hará permeable. La lista es enorme y los flujos de agua, corrientes de Na^+ , Ca^{2+} , algunos modificables por hormonas o estímulos y otros no, comenzarán a aparecer. La pregunta obvia es: ¿Qué es un *Xenopus laevis*? Pues es un anfibio del orden de los anuros, el mismo donde están los sapos y las ranas. Carece de lengua, es originario de África, tiene garras y sus oocitos tienen 1 mm de diámetro. Una hembra puede tener miles de oocitos que los biólogos, genetistas y, ahora los especialistas en membranas, los utilizan en sus experimentos. Deben ser agregados a la lista que figura en la Nota Aparte . "Las ranas en el estudio de la Fisiología" del Cap. 4.

Una lectura obligada para este tema: **Aquaporin chip: the archetypal molecular water channel**. P. Agre, G. M. Preston. L. Smith. J. S. Jung, S. Raina, C. Moon, VV. B. Guggino y S. Nielsen. Am. J. Physiol. 265, F463-F476, 1993

$$E = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} \cdot \frac{\text{Coulomb}}{\text{Equivalente}} \cdot \frac{\text{Equivalente}}{\text{mol}} = \text{Joule/mol}$$

y será la energía necesaria para mover un mol de iones.

Si, como afirmamos en la pág. 30, una solución 1 Normal (1N) de NaCl, KCl, OHNa, etc., es la que tiene 1 Equivalente-gramo por litro de solución y ésta tiene 1 mol de valencias positivas y 1 mol de valencias negativas, podemos decir que esta solución tiene 96500 Coulomb de cargas positivas y 96500 Coulomb de cargas negativas.

- Flujo por gradiente eléctrico y concentración iónica

Al hablar de un flujo de iones por gradiente eléctrico se señaló que éste era proporcional a:

$$J_s \propto m \cdot A \cdot \Delta E / \Delta x$$

donde ΔE es la diferencia de energía eléctrica que, en última instancia, ARRASTRA a los iones de un compartimiento a otro. La **cantidad** de iones que esa energía arrastre en la unidad de tiempo dependerá, también, de la concentración de iones que haya en el compartimiento **desde donde vienen** los iones. En la Fig. 2.32 los iones Na^+ se moverán de 2 hacia 1 porque 2 es positivo. El flujo de Na^+ dependerá del VOLTAJE y de la CONCENTRACION de Na^+ en el compartimiento 2.

De ese modo se puede escribir la ecuación de FLUJO UNIDIRECCIONAL POR GRADIENTE ELECTRICO como:

$$J_s = m \cdot A \cdot C \cdot \Delta E / \Delta x$$

donde **C** es la concentración en el compartimiento de donde viene el ion. Si $C_1 = C_2$, no hay duda posible.

Reemplazando ΔE por $\Delta E = \Delta V \cdot F \cdot z$ y haciendo $\bar{m} = m / \Delta x$

la ecuación queda:

$$J_s \bar{m} = m \cdot A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z$$

$\bar{m}$ es, como en las ecuaciones anteriores, la restricción que la mem-

brana impone al flujo del ion a través de ella. Es, entonces, similar, en CONCEPTO, a los coeficientes P_d , de permeabilidad difusional y a P_f , de permeabilidad hidráulica y osmótica. Sin embargo, para que el COEFICIENTE de PERMEABILIDAD ELECTRICA quede expresado en $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ debe introducirse R (constante universal de los gases y T (temperatura en $^{\circ}\text{K}$).

Así:

$$P_e = \bar{m} \cdot R \cdot T$$

donde P_e es el COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD ELECTRICO

$$\text{Reemplazando: } J_s = \frac{P_e}{R \cdot T} \cdot A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z$$

$$\text{de donde } P_e = \frac{J_s \cdot R \cdot T}{A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z}$$

Si

$$R = 8,3 \text{ Joule} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot ^{\circ}\text{K}^{-1};$$

$$T = ^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta V = \text{Joule/ Coulomb} = \text{Volts}$$

el coeficiente quedará expresado en:

$$P_e = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

- Las diferencias de potencial eléctrico en las membranas biológicas.

Como se podrá entender, poner un recipiente, como el de la Fig. 2.32, y crear una diferencia de potencial eléctrico con una pila, es sólo una manera didáctica de explicar un flujo iónico. Es una situación que no se puede extrapolar, al menos no directamente, a una célula o a un tejido, a menos que ubiquemos dónde hay allí una PILA o algo que se le parezca. La primera pregunta sería si hay o no diferencias de potencial eléctrico en células y tejidos. La respuesta es **sí**: hay diferencias de potencial eléctrico entre el interior celular y el extracelular y también hay diferencias de potencial eléctrico entre una cara y otra de un epitelio.

Aunque hay muchas excepciones, como regla general se puede decir que el intracelular es NEGATIVO con respecto al extracelular y que el lado mucoso de los epitelios es negativo con respecto al lado seroso, en contacto con la sangre.

Una célula nerviosa, por ejemplo, tiene un potencial intracelular de unos -90 mV (milivoltios) con respecto al extracelular. La luz del túbulo distal del riñón de mamífero tiene un potencial de -60 mV con respecto al intersticio, la luz del estómago tiene un potencial de -60 mV con respecto a la sangre, etc.

La siguiente pregunta a responder, sería: ¿COMO SE ORIGINAN, DE DONDE PROVIENEN, estos potenciales?. Esquemáticamente podemos clasificar a estos potenciales en:

a) Potenciales eléctricos asociados a la actividad de una bomba electrogénica.

b) Potenciales de difusión.

Los primeros se parecen mucho al modelo que mostramos (Fig. 2.32) de una pila que, convirtiendo energía química en eléctrica, logra que se separan, en el espacio, dos polos, uno positivo y otro negativo. Serán tratados cuando hablemos de TRANSPORTE ACTIVO, ya que están vinculados a fuentes de energía ligadas al metabolismo celular.

Los potenciales de difusión, por el contrario, pertenecen a la categoría de los FENOMENOS PASIVOS, ya que están vinculados a las propiedades de las soluciones, a las diferencias de concentración a ambos lados de la membrana y a la permeabilidad de la membrana para determinados iones.

- Potenciales de difusión

En el recipiente de la Fig. 2.33 hay una membrana que separa dos soluciones de KCl. En 1 la concentración de KCl es de 100 mmol/L y en 2, la concentración de KCl es de 50 mmol/L. Habrá un gradiente de concentración de K^+ y de Cl^- de 1 hacia 2 y de agua de 2 hacia 1. Para evitarnos tener que estudiar dos fenómenos (difusión y ósmosis) al mismo tiempo, agregamos en el lado 2 una sustancia, como el manitol o la sacarosa, que NO sea permeable en la membrana, hasta que la

osmolaridad a ambos lados sea la misma. En esas condiciones, sólo hay gradiente para el K^+ y el Cl^-

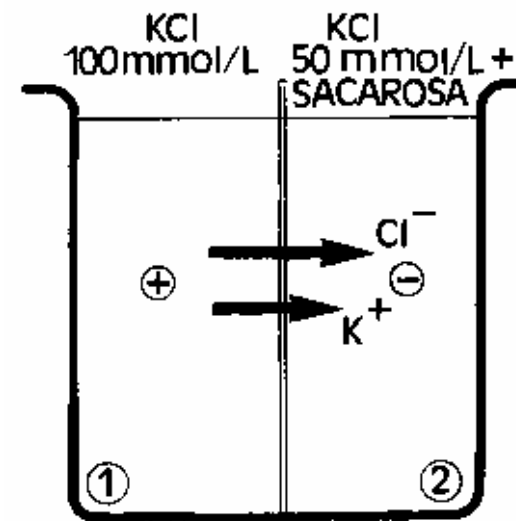


FIG. 2.33 POTENCIAL DE DIFUSION. LA CONCENTRACION DE KCl ES MAYOR EN 1 QUE EN 2, POR QUE APARECE, POR DIFUSION, UN FLUJO NETO DE K^+ Y DE Cl^- DE 1 HACIA 2. COMO LA PERMEABILIDAD DE ESTA MEMBRANA PARA EL Cl^- ES MAYOR QUE LA PERMEABILIDAD AL K^+ , APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRIC, CON SIGNO (-) EN 2. NO HAY GRADIENTE OSMOTICO PORQUE LA OSMOLARIDAD EN 1 ES IGUAL A LA OSMOLARIDAD EN 2

Si la membrana que hemos colocado tiene características similares las del glóbulo rojo, de acuerdo a la Tabla 2.11 la permeabilidad al K^+ es del orden de $10^{-9} \text{ cm.s}^{-1}$ y la del Cl^- está en el orden de los $10^{-4} \text{ cm.s}^{-1}$, por lo que la velocidad con que el Cl^- atraviesa la membrana es mayor que la velocidad con que pasa el K^+ .

En esas condiciones, no podemos decir que el KCl atraviesa la membrana exactamente igual a como lo haría una molécula neutra. El Cl^- , al atravesar la membrana, le ha ganado la delantera, aunque sea mínimamente, al K^+ . Esa mínima ventaja es suficiente para que entre el lado 1 y el lado 2 aparezca una DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO, con el signo negativo en 2 y el positivo en 1. Este potencial eléctrico tiene, a su vez, un efecto inmediato sobre los flujos difusionales de Cl^- y de K^+ . Como el lado 2 se ha hecho negativo, el movimiento de K^+ de 1 hacia 2 tiende a acelerarse, mientras que el movimiento de Cl^- de 1 hacia 2 tiende a frenarse. Así, si por la diferencia en los coeficientes de permeabilidad difusional, los iones K^+ y Cl^- pasaban la membrana a distintas velocidades, ahora, por la aparición de una nueva fuerza impulsora, la ΔV , estos tiende a pasar con velocidades similares.

Este es el origen del POTENCIAL DE DIFUSION: un potencial eléctrico vinculado a la difusión de iones que tienen distinta permeabilidad, a favor de un gradiente de concentración.

- Formas en que un potencial de difusión puede mantenerse

Los potenciales de difusión duran el mismo tiempo que las diferencias de concentración y desaparecen cuando ellas se **disipan**. Si, en un sistema, encontramos un potencial que suponemos es de difusión y éste se mantiene constante, sin decaer o desaparecer con el tiempo, debemos buscar cuál es el mecanismo que está manteniendo las CONCENTRACIONES CONSTANTES.

Analizaremos varias posibilidades:

- a) Uno de los compartimientos tiene un ion no difusible.
- b) A uno de los compartimientos le llega un flujo constante de iones.
- c) Hay un mecanismo de transporte activo que "bombea" los iones que se pierden del compartimiento.

a) Uno de los compartimientos tiene un ion no difusible:

En el modelo de la Fig. 2.33 se colocaron 2 soluciones de KCl y se dijo que la permeabilidad del Cl^- era mayor que la permeabilidad del K^+ . Hagamos, ahora, otro modelo (Fig. 2.34), en el que la permeabilidad del anión sea CERO, que no pase la membrana en absoluto. Un caso posible sería el de las proteínas contenidas en el interior celular y que, por el pH a que se encuentran, se comportan como aniones (Pr^-). Como la solución que las contiene es eléctricamente neutra habrá un número igual de cationes que los acompañan y que, por comodidad, diremos que es K^+ . Del otro lado no hay Pr^- , pero hay aniones DIFUSIBLES, que pueden atravesar la membrana. A estos aniones, también por comodidad, los representaremos como Cl^- y estarán acompañados por un número igual de cationes, que llamaremos K^+ . Hagamos que las concentraciones, a ambos lados, sean:

Lado 1: 150 mmol/L de KCl, disociados en 150 mEq/L de K^+ y 150 mEq/L de Cl^- . Volumen: 1 litro.

Lado 2: 150 mmol/L de proteinato de potasio, disociado en 150 mEq/L de Pr^- y 150 mEq/L de K^+ . Volumen: 1 litro

Se puede ver que hay una diferencia, un gradiente de concentración para el Cl^- de 1 hacia 2, que hay un gradiente de Pr^- de 2 hacia 1 y que no hay gradiente para el K^+ . Como la proteína no puede difundir a través de la membrana, el flujo de Cl^- determinará la aparición de una diferencia de potencial eléctrico, con signo (-) en 2 y (+) en 1. La diferencia de potencial se convierte en una fuerza impulsora para el K^+ , que ahora tendrá un flujo neto de 1 hacia 2. La diferencia de potencial también será una fuerza que se opone al movimiento del ion Cl^- .

En la Fig. 2.34 se han representado, con líneas llenas, las FUERZAS QUIMICAS, las vinculadas a los gradientes de concentración. Se ha representado, con líneas punteadas, las FUERZAS ELECTRICAS, las vinculadas a la diferencia de potencial eléctrico. Se puede ver que el Cl^- TIENDE a moverse, de 1 hacia 2, por gradiente químico y que también TIENDE a moverse de 2 hacia 1 por gradiente eléctrico. El K^+ , por su parte, tiende a moverse, como se dijo, de 1 hacia 2 por "eléctrico", lo que determinará que su concentración en 2 aumente. Este aumento en la concentración de K^+ determinará la aparición de un gradiente de concentración, por lo que el K^+ tenderá, también, a moverse, de 2 hacia 1, por "químico".

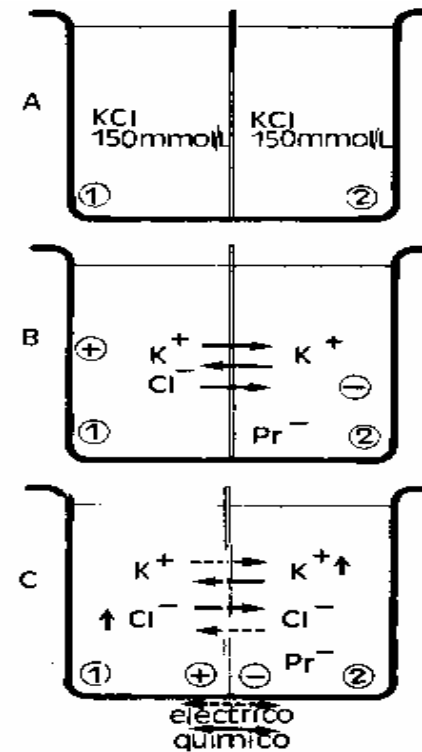


FIG. 2.34 MANTENIMIENTO DE UN POTENCIAL DE DIFUSION CONSTANTE POR EQUILIBRIO DONNAN. A) EN EL COMPARTIMIENTO 1 HAY UNA SOLUCION DE KCl 150 mmol/L Y EN 2 UNA SOLUCION DE KPr DE, TAMBIEN, 150 mmol/L B) COMO EL ION PROTEINATO (Pr^-) NO DIFUNDE DE A TRAVES DE LA MEMBRANA, LA DIFUSION DE Cl^- GENERARA UN POTENCIAL (-) EN 2. C) EL POTENCIAL ELECTRICO DETERMINA UN FLUJO UN FLUJO NETO DE K^+ DE 1 HACIA 2, POR LO QUE LA CONCENTRACION DE K^+ AUMENTA EN 2 Y LA DE Cl^- DISMINUYE. LOS GRADIENTES DE CONCENTRACION DE K^+ Y Cl^- (QUIMICOS) SON AHORA OPUESTOS AL POTENCIAL ELECTRICO, LLEGANDOSE A UN EQUILIBRIO CUANDO LA FUERZAS ELECTRICAS Y QUIMICAS SON IGUALES PERO OPUESTAS. LAS CONCENTRACIONES DE EQUILIBRIO Y EL POTENCIAL ELECTRICO SE MANTIENEN CONSTANTES IDEFINIDAMENTE..

La pregunta es: ¿no habría posibilidad de que, para estos iones, la ENERGIA relacionada con el gradiente químico, se vea, de alguna manera, EQUILIBRADA con la energía relacionada con el gradiente eléctrico? Así, el FLUJO de Cl^- de 1 hacia 2 podría tener un flujo, igual y contrario, de 2 hacia 1. Del mismo modo, el FLUJO NETO de K^+ , que apareció por el gradiente eléctrico, podría desaparecer por un flujo de 2 hacia 1.

- Equilibrio y potencial electroquímico

Para que este EQUILIBRIO ocurra, debe darse una condición en la cual, entre los dos compartimientos, no exista diferencia de POTENCIAL ELECTROQUIMICO. Este es la SUMA del trabajo que se puede hacer por gradiente químico y el trabajo que se puede hacer por gradiente eléctrico.

El trabajo o energía vinculado al **gradiente químico** es

En el compartimiento 1:

$$\mu_1 = RT \ln C_1$$

En el compartimiento 2:

$$\mu_2 = RT \ln C_2$$

donde las concentraciones C_1 y C_2 son las concentraciones de un determinado ion, en cada uno de los compartimientos, LUEGO QUE SE HA LLEGADO AL EQUILIBRIO.

El trabajo o energía vinculado con el **gradiente eléctrico** es (ver p. 95)

$$E_1 = z \cdot F \cdot V_1$$

$$E_2 = z \cdot F \cdot V_2$$

Sí llamamos μ_1 y μ_2 al potencial electroquímico de los compartimientos 1 y 2, respectivamente, éste será:

$$\mu_1 = RT \ln C_1 + z F V_1$$

$$\mu_2 = RT \ln C_2 + z F V_2$$

La DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTROQUIMICO será:

$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = RT \ln \frac{C_1}{C_2} + z F (V_1 - V_2)$$

Si, para que haya equilibrio, no debe haber diferencia de potencial electroquímico, se debe cumplir que:

$$\mu_1 - \mu_2 = 0 \quad \text{y} \quad RT \ln \frac{C_1}{C_2} = -z F (V_1 - V_2)$$

Dicho de otra manera, para que el gradiente de concentración de Cl^- , en nuestro caso, deje de determinar un flujo neto de 1 hacia 2 **debe haber** una cierta diferencia de potencial eléctrico, que **debe ser** negativo en 2. Su valor debe ser tal que contrarreste, en términos de energía, EXACTAMENTE el valor de la energía debida a la diferencia de concentración del Cl^- .

- **Cálculo del potencial eléctrico de equilibrio: ECUACION DE NERNST.**

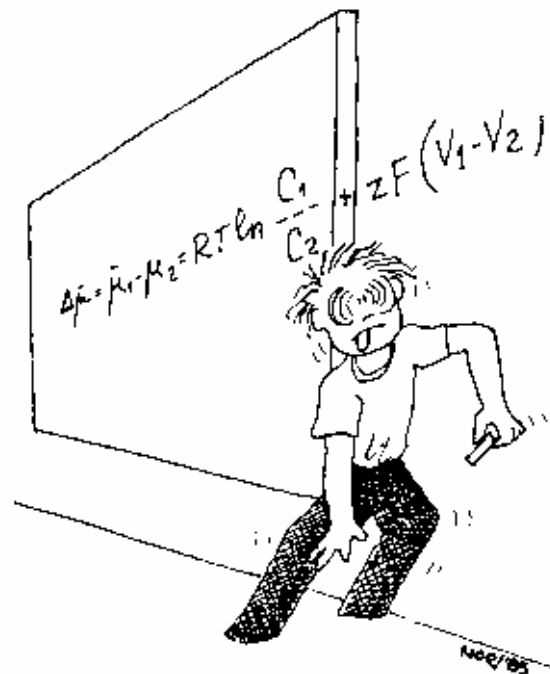
De la ecuación general de EQUILIBRIO anterior, cuando la ENERGIA QUIMICA se iguala con la ENERGIA ELECTRICA, se puede deducir:

$$\Delta V = V_1 - V_2 = \frac{RT}{z F} \ln \frac{C_1}{C_2}$$

y, en el ejemplo:

$$\Delta V = V_1 - V_2 = \frac{RT}{z F} \ln \frac{\text{Cl}^-_1}{\text{Cl}^-_2}$$

donde ΔV es la diferencia de potencial eléctrico, en voltios, necesaria para mantener las concentraciones de cloruro, en 1 y 2, constantes, pese al gradiente de concentración. Esto no quiere decir que, al aparecer este potencial, la concentración de cloruro en 1 y 2 se mantendrán en el valor original (150 mEq/L en 1 y 0 en 2): para que aparezca este potencial eléctrico tiene que haber pasado de 1 hacia, ALGO de Cl^-



Las concentraciones a las que estamos haciendo referencia son las que se encuentran cuando han cesado los flujos netos: en el EQUILIBRIO.

- Cálculo de las concentraciones de equilibrio

El potencial eléctrico (negativo en 2) ha movilizado K^+ desde 1 hacia 2, por lo que su concentración en 2 ha aumentado y su concentración en 1 ha disminuido. Se puede hacer ahora la otra pregunta: ¿en cuánto debe aumentar la concentración de K^+ en 2 para que el gradiente eléctrico deje de determinar un flujo de K^+ de 1 hacia 2? Será, nuevamente, cuando haya equilibrio electroquímico entre los dos compartimientos.

El equilibrio se logra cuando:

$$V_1 - V_2 = \frac{R T}{z F} \ln \frac{K^+{}_2}{K^+{}_1}$$

de donde es puede deducir:

$$\ln \frac{K^+{}_2}{K^+{}_1} = - \frac{(V_1 - V_2) z F}{R T}$$

y también:

$$\frac{K^+{}_2}{K^+{}_1} = e^{- (V_1 - V_2) z F / R T}$$

ESTAS DOS ULTIMAS EXPRESIONES SON FORMAS DE LA ECUACION DE NERNST Y DEBEN SER ENTENDIDAS COMO LO QUE SON: ECUACIONES DE EQUILIBRIO. NOS DICEN QUE POTENCIAL ELECTRICO SE NECESITA PARA EQUILIBRAR UN GRADIENTE DE CONCENTRACION Y, AL MISMO TIEMPO, QUE GRADIENTE DE CONCENTRACION SE NECESITA PARA EQUILIBRAR UN POTENCIAL ELECTRICO.

**FIN DE LA
PARTE 2 DEL CAPITULO 2
CONTINUA PARTE 3**

Capítulo 2 PARTE 3/4

- Relación de Nernst

La diferencia de potencial eléctrico ($V_1 - V_2$) tiene, en el equilibrio, como se vio, un solo y único valor, ya sea que se tomen las concentraciones de equilibrio del Cl^- o el K^+ . Por lo tanto, se puede escribir:

$$\frac{RT}{zF} \ln \frac{\text{Cl}^-_1}{\text{Cl}^-_2} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{\text{K}^+_2}{\text{K}^+_1} \quad \text{de donde}$$

$\frac{\text{Cl}^-_1}{\text{Cl}^-_2} = \frac{\text{K}^+_2}{\text{K}^+_1} \quad \text{y} \quad \text{Cl}^-_1 \cdot \text{K}^+_1 = \text{Cl}^-_2 \cdot \text{K}^+_2$
--

Esta última es una relación que nos indica que, en el equilibrio el producto de los iones es constante.

- Valores de las concentraciones C_1 y C_2 en la ecuación de Nernst: Si ahora queremos USAR cualquiera de estas ecuaciones para calcular el potencial eléctrico en equilibrio, por ejemplo, nos encontraremos con el inconveniente de que no sabemos cuanto valen C_1 y C_2 , las concentraciones de equilibrio. Sólo sabemos las concentraciones INICIALES, las que habíamos colocado en los compartimientos. Estas eran, en el ejemplo de la Fig. 2.35:

Compartimiento 1		Compartimiento 2
Cl^- inicial	150 mEq	0
K^+ inicial	150 mEq	150 mEq
Pr-	0	150 mEq
Volumen	1 litro	1 litro

Como muestra la Fig. 2.34d), de 1 hacia 2 pasó una cantidad de Cl^- que llamaremos x. También pasó, de 1 a 2, una cantidad de K^+ que

INDICE – Parte 3	Pág.
- Ecuación de Nernst	1
- Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio	3
- Potencial de membrana potencial de equilibrio en células	6
5) TRANSPORTE ACTIVO	9
- La ATPasa, una enzima y un transportador	13
- Modelos para la bomba de Na^+ / K^+	14
- Bombas neutras y bombas electrogénicas	16
La ENDOCITOSIS: una forma de transporte activo.	16
2.4 Los epitelios	17

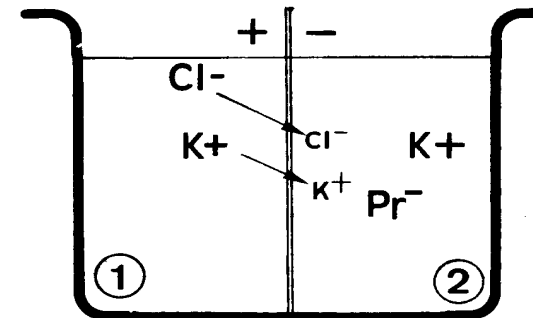


FIG. 2.35 CAMBIO EN LA CONCENTRACION DE LOS IONES DIFUSIBLES Cl^- Y K^+ . POR LA PRESENCIA DE UN ION NO DIFUSIBLE (Pr^-) LA CONCENTRACION DE Cl^- EN 1 DISMINUYE Y EN 2 AUMENTA. POR LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO QUE SE CREA, LA CONCENTRACION DE K^+ DISMINUYE EN 1 Y AUMENTA EN 2

será igual a x. Por lo tanto, la cantidad que queda, en cada compartimiento será:

	1	2
Cl ⁻ _{eq}	Cl ⁻ _{inicial} - x	x
K ⁺ _{eq}	K ⁺ _{inicial} - x	K ⁺ _{inicial} + x

Reemplazando en la relación de Nernst:

$$\frac{Cl^{-}_1}{Cl^{-}_2} = \frac{K^{+}_2}{K^{+}_1}$$

$$\frac{(Cl^{-}_{inicial})_1 - x}{x} = \frac{(K^{+}_{inicial})_2 + x}{(K^{+}_{inicial})_1 - x}$$

donde se deduce que:

$$x = \frac{(Cl^{-}_{inicial})_1 \cdot (K^{+}_{inicial})_1}{2 \cdot (K^{+}_{inicial})_1 + (Cl^{-}_{inicial})_1}$$

reemplazando en nuestro caso:

$$x = \frac{150 \cdot 150}{2 \cdot 160 + 150} = 50 \text{ mEq}$$

lo que decir que en el EN EL EQUILIBRIO:

	1	2
Cl ⁻ _{eq}	100 mEq/L	50 mEq/L
K ⁺ _{eq}	100 mEq/L	200 mEq/L
Pr ⁻	0	150 mEq/L

Nótese que en el equilibrio se sigue manteniendo la ELECTRO-NEUTRALIDAD de CADA UNA de las soluciones, ya que en 1 hay la misma concentración de aniones y de cationes e igual cosa ocurre en 2

PRESION OSMOTICA Y EQUILIBRIO DONNAN.

La presencia de un ion no difusible, en un lado de una membrana, determina una redistribución iónica cuyo resultado final será el equilibrio Donnan, donde el potencial químico es igual, pero de sentido opuesto, al potencial eléctrico. En los dos compartimientos hay igual número de cargas positivas y negativas, pero el compartimiento que contiene el ion no difusible tiene, con respecto al otro compartimiento, un mayor número de partículas. De no existir algún otro mecanismo que compense esta distinta osmolaridad, deberá aparecer un flujo de agua desde el compartimiento que NO contiene a ion no difusible hacia el lado **que contiene el ion no difusible**. Este flujo de agua haría que este compartimiento aumentara de volumen.

Si se piensa en una célula animal, como en el interior hay proteínas no difusibles, por equilibrio Donnan las células tenderían a hincharse. Sin embargo, esto no ocurre ya que en el exterior hay OTRO ION que se, comporta como NO-DIFUSIBLE. Este es el Na⁺, que crea también, un efecto Donnan, pero de sentido contrario: el desbalance osmótico, por las proteínas intracelulares se ve, así, compensado.

El Na⁺, sin embargo, no es totalmente impermeable y, por gradiente eléctrico y químico, tiende, permanentemente a entrar al interior celular. Será la bomba de Na⁺ la que lo hará permanecer en el exterior, COMO SI FUERA IMPERMEABLE. Una consecuencia notable de este efecto del Na⁺ es el que ocurre si se inhibe la bomba de Na⁺: la célula aumenta de volumen

- Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio.

En base a los cálculos anteriores podemos conocer la concentración los IONES DIFUSIBLES, cloruro y potasio, en el equilibrio y estamos en condiciones ahora de usar la ecuación de Nernst para calcular la diferencia de potencial eléctrico.

Para el CLORURO será:

$$\Delta V = RT/zF \ln Cl^-_1 / Cl^-_2 = RT/zF \ln 100/50$$

Si **R** es igual a 8,3 Joule . mol⁻¹ . °K⁻¹

T es igual a 310 °K (37 °C, la temperatura corporal de un mamífero, **z** es igual a 1, ya que es un ion monovalente, **F** es igual a 96500 Coulomb/mol (Constante de Faraday)

El término RT/zF quedará:

$$RT/zF = \frac{8,3 \text{ Joule} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{°K}^{-1} \cdot 310 \text{ °K}}{96500 \text{ Coulomb} \cdot \text{mol}^{-1}} = 0,0267 \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}}$$

$$RT/zF = 0,0267 \text{ Volt} = 26,7 \text{ milivolt}$$

En Fisiología es tradicional, al calcular la ecuación de Nernst, utilizar logaritmos decimales en vez de logaritmos naturales. En ese caso, deberá multiplicarse el término RT/zF por 2,303 y entonces:

$$\Delta V = - RT/zF \cdot 2,303 \log Cl^-_1 / Cl^-_2 = - 26,7 \text{ mV} \cdot 2,303 \cdot \log Cl^-_1 / Cl^-_2$$

$$\Delta V = - 61 \text{ mV} \cdot \log 100 / 50 = - 18,5 \text{ mV}$$

Este valor de potencial significa que se necesita que el compartimiento 2 tenga un potencial eléctrico de -18,5 mV para que el CLORURO, que tiene una mayor concentración en 1 que en 2, mantenga esa diferencia de concentración. Con ese potencial eléctrico, el Cl⁻ en 1 se mantendrá constante en 100 mEq/L y el Cl⁻ en 2 mantendrá constante en 50 mEq/L (Fig. 2.36).

Para el POTASIO será:

EQUILIBRIO DONNAN ENTRE PLASMA E INTERSTICIO

Entre el compartimiento intravascular y el intersticio se establece, como ya se habia anticipado en el Cap. 1, una redistribución iónica debido a la existencia de un anión no difusible: las proteínas plasmáticas. Si se toma para éstas una concentración entre 1 y 2 mmol/ L y una valencia de alrededor de 17 (Ver Cap. 1), se puede calcular una redistribución iónica del orden del 5%. Esto quiere decir que habrá un 5% menos Cl⁻ en el agua plasmática que en el intersticio y habrá un 5% menos de Na⁺ en el intersticio que en el agua plasmática. Aparece una diferencia de presión osmótica, dirigida hacia el intravascular, equivalente a una diferencia de osmolaridad del orden de 1,5 mOsm/ L y un potencial eléctrico de - 1,5 mV, con el signo negativo en el intravascular.

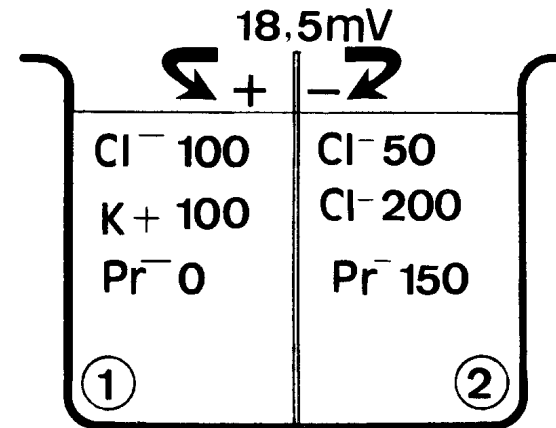


FIG.2.36 CONDICION DE EQUILIBRIO ELECTROQUIMICO

$$\Delta V = - RT/zF \ln K^+{}_2 / K^+{}_1$$

$$\Delta V = - 61 \text{ mV} \log 200 / 100 = - 18,5 \text{ mV}$$

Este valor de potencial significa que se necesita que el compartimiento 2 tenga un potencial eléctrico de -18,5 mV para que el POTASIO mantenga constante su concentración de equilibrio, que es de 200 mEq/L en 2 y de 100 mEq/L en 1 . En conclusión, con -18,5 mV, tanto el K^+ como el Cl^- están en equilibrio electroquímico, sus FLUJOS NETOS son IGUALES A CERO y sus CONCENTRACIONES SE MANTIENEN CONSTANTES.

b) A uno de los compartimientos le llega un flujo constante de iones.

Como se vio en a), para que un potencial de difusión se mantenga constante, sin desaparecer con el tiempo, puede ser suficiente que en de los compartimientos haya un ION NO DIFUSIBLE. Esto determinará una REDISTRIBUCION IONICA y un equilibrio electroquímico. Existe la posibilidad de que esta misma situación de equilibrio se logre aun en ausencia del ion no permeable, como se demuestra en el siguiente experimento, diseñado por Teorell en 1951 . En la Fig. 2.37 hay otra vez dos compartimientos, con la diferencia que el compartimiento 2 tiene un volumen mucho mayor que el compartimiento 1 . Puede, en ese sentido, considerarse INFINITO, lo que significa que sus concentraciones no cambiarán durante el experimento, cualquiera sea cantidad de soluto que entre o salga de él. En 1 y en 2 hay soluciones de bromuro de potasio (KBr) de IGUAL CONCENTRACION y la membrana es IGUALMENTE PERMEABLE al Br^- y al K^+ . En esas condiciones, no aparece, por supuesto, ningún potencial de difusión o flujo neto de algún ion.

Comencemos, ahora, a gotear, en el compartimiento 1, una solución de HCl y supongamos que la membrana, siendo permeable al H^+ y al Cl^- , es MAS PERMEABLE al H^+ que al Cl^- ($P_{H^+} > P_{Cl^-}$). El lado 2 se hará (+) con respecto al lado 1, que será (-). La aparición de este potencial determinará que aparezca un flujo neto de Br^- de 1 hacia 2, arrastrado por el potencial. La concentración de Br^- disminuirá en 1. Esto creará un gradiente de concentración para el Br^- , pudiéndose llegar a una condición de equilibrio electroquímico, en el que las fuerzas eléctricas se vean contrarrestadas por las fuerzas químicas.

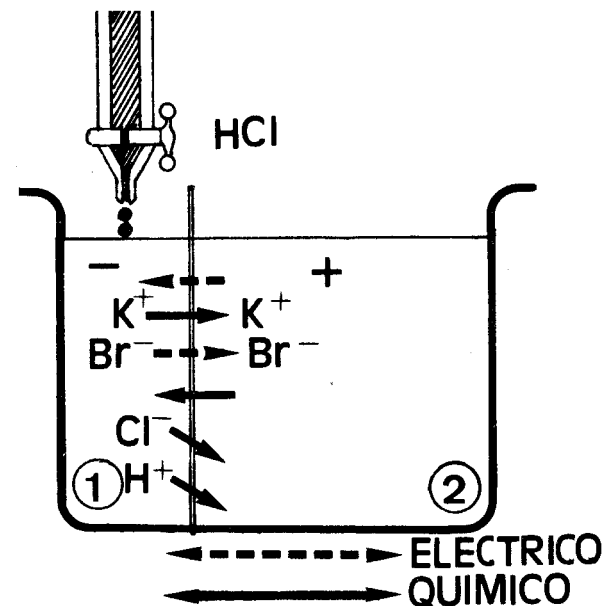


FIG. 2.37 MANTENIMIENTO DE UN POTENCIAL DE DIFUSION CONSTANTE. LOS COMPARTIMENTOS 1 Y 2 TIENEN, INICIALMENTE, SOLUCIONES DE KBr DE IGUAL CONCENTRACION Y LA MEMBRANA SE ESCOGE DE MODO QUE SEA MAS PERMEABLE AL H^+ QUE AL Cl^- . POR UNA BURETA SE COMIENZA A GOTEAR UNA SOLUCION DE HCl EN EL LADO 1. COMO LA PERMEABILIDAD ES MAYOR PARA EL H^+ QUE PARA EL Cl^- APARECE UN POTENCIAL (+) EN 2 QUE DETERMINA UN AUMENTO DEL FLUJO DE Br^- DE 1 HACIA 2. EL AUMENTO DE CONCENTRACION DE Br^- EN 2 PROVOCA UN FLUJO DE Br^- DE 2 HACIA 1 POR GRADIENTE QUIMICO. SIMILARMENTE, POR GRADIENTE ELECTRICO, EL K^+ AUMENTA EN 1, DANDO UN FLUJO DE 1 A 2 POR QUIMICO. EN EL EQUILIBRIO

$$K^+ (1) > K^+ (2) \quad Y \quad Br^- (2) > Br^- (1)$$

LA CONCENTRACION DE H^+ Y Cl^- EN 2 PERMANECE CERCANA A CERO POR SER UN COMPARTIMIENTO INFINITO

La aparición de esta diferencia de potencial eléctrico determinará que aparezca un flujo neto de K^+ de 2 hacia 1, lo que hará que su concentración en 1 aumente. Aquí también se puede llegar a una condición de equilibrio electroquímico. Tanto para el Br^- como para el K^+ , las concentraciones se pueden calcular por las relaciones de Nernst-Donnan y los potenciales por la ecuación de Nernst.

La diferencia con la situación en la que hay un ion no difusible es muy clara. Aquí TODOS los iones son difusibles y se necesita que se agregue constantemente HCl en 1. Si cesa el goteo, desaparece el flujo de H^+ , se disipan los gradientes de concentración y se anula la diferencia de potencial eléctrico.

c) Hay un mecanismo de transporte activo que bombea los iones que se pierden del compartimiento.

Al explicar la situación b), señalamos que se debe agregar, constantemente, HCl en 1. Supongamos que, en vez de agregar desde un recipiente externo, disponemos de un mecanismo EN LA MEMBRANA. Este mecanismo estaría encargado de bombear HCl de 2 hacia 1, al mismo ritmo que el HCl difunde de 1 hacia 2 (Fig. 2.38). Será cuestión de agregar una pequeña cantidad de HCl en 1 para que, sin ningún otro goteo externo, el potencial de difusión se mantenga y aparezcan todos los fenómenos relatados en b).

Es muy importante hacer notar que esta BOMBA está trabajando CONTRA UN GRADIENTE DE CONCENTRACION: el HCl pasa de 1 a 2 a favor de su gradiente de concentración y vuelve a 1 contra ese gradiente. Obviamente, esta bomba debe estar gastando energía de alguna fuente.

Adelantándonos a lo que veremos pronto, esta bomba iónica es una bomba NEUTRA, ya que bombea, de 2 hacia 1, H^+ y Cl^- en la misma proporción. El potencial es un POTENCIAL DE DIFUSION, creado, como todo ellos, por el movimiento de 2 iones, de distinta permeabilidad, a favor de su gradiente de concentración.

No debemos confundirnos y creer que esta bomba CREA diferencias de concentración: la bomba, lo que hace, es MANTENER las diferencias de concentración. La diferencia de concentración la creamos nosotros al agregar una cantidad de HCl en 1,

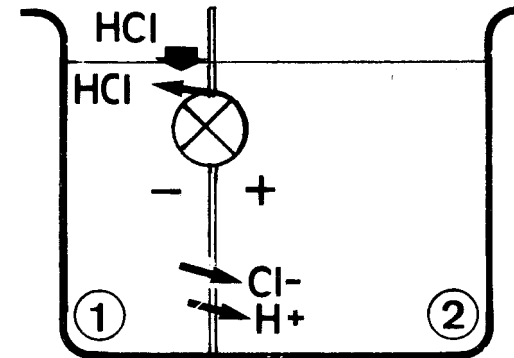


FIG. 2.38 EL POTENCIAL DE DIFUSION CREADO POR EL PASAJE DE H^+ Y DE Cl^- , SIENDO LA PERMEABILIDAD AL H^+ MAYOR QUE LA DEL Cl^- PUEDE SER MANTENIDA POR EL FUNCIONAMIENTO DE UNA BOMBA UBICADA EN LA MEMBRANA, QUE BOMBEE HCl AL MISMO RITMO QUE DIFUNDE. EN ESE CASO, SOLO HACE FALTA EL AGREGADO INICIAL DE HCl PARA QUE EL POTENCIAL APAREZCA Y SE MANTENGA.

- Potencial de membrana y potencial de equilibrio en células

Después de este largo camino a través de modelos, con recipientes y compartimientos, podemos ahora ir a estudiar qué ocurre con una CELULA VIVA.

La Tabla 2.IV muestra la concentración intra y extracelular de los principales iones, en una célula muscular. Podemos ver que la concentración de K^+ es mayor adentro que afuera de la célula, constituyendo el principal catión intracelular. La concentración de Na^+ , por el contrario, es mayor afuera que adentro, constituyendo el principal catión extracelular. Hay también, diferencias de concentración para HCO_3^- , el Cl^- y el H^+ .

Esas diferencias de concentración no son transitorias, sino que se mantienen constantes. Por lo tanto, DEBE HABER algún mecanismo las mantenga. ¿Es un mecanismo ACTIVO, una **bomba** que, tomando energía de la célula, trabaja, día y noche, para mantener las concentraciones? ¿Es, por el contrario, un mecanismo PASIVO, basado, como el equilibrio Nernst-Donnan, en la distinta permeabilidad de uno y otro ion?

Para responder a estas preguntas claves debemos realizar, en esa célula, los siguientes procedimientos:

- 1) MEDIR la diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana.
- 2) MEDIR las concentraciones intra y extracelulares de cada uno de los iones.
- 3) CALCULAR el potencial eléctrico que **debería** existir si el ion o los iones estuvieran en equilibrio electroquímico, usando la ecuación de Nernst.
- 4) COMPARAR el potencial MEDIDO en 1) con el potencial CALCULADO en 3). Si el potencial de membrana que se MIDE es IGUAL al potencial de equilibrio que se CALCULA, se puede hacer un "diagnóstico" y decir que la diferencia de concentración PUEDE ser explicada por simples fenómenos PASIVOS. Si, por el contrario, el potencial de membrana que se MIDE es DIFERENTE al potencial de

TABLA 2.IV CONCENTRACIONES IONICAS DE EQUILIBRIO Y POTENCIAL DE MEMBRANA EN CELULAS MUSCULARES DE MAMIFERO

	INTERSTICIAL (mmol/L)	INTRACELULAR mmol/L
CATIONES		
Na^+	145	12
K^+	4	155
H^+	$3,8 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$
pH	7,43	6,9
otros	5	
ANIONES		
Cl^-	120	4
HCO_3^-	27	8
otros (A^-)	7	155
POTENCIAL	0	-90 mV

Valores tomados de Ruch TC y Patton HD. *Physiology and Biophysics*, WB Saunders, Co. 1965

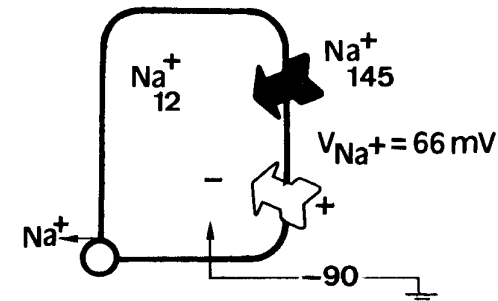


FIG. 2.39 SITUACION DEL ION Na^+ EN UNA CELULA. LA CONCENTRACION DE Na^+ EN EL INTERIOR CELULAR ES MENOR QUE EN EL EXTERIOR, POR LO QUE TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE QUIMICO. COMO EL INTERIOR ES (-) TAMBIEN TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE ELECTRICO.

equilibrio que se CALCULA, podemos decir que DEBE HABER algún mecanismo ACTIVO, encargado de mantener las diferencias en las concentraciones

- Determinación de la existencia o no de mecanismos activos

Usando la Tabla 2.IV, podemos realizar el diagnóstico de si un ion está o no en equilibrio.

Veamos el caso del Na⁺ (Fig. 2.39):

Concentración de Na⁺ intracelular: Na⁺_i = 12 mEq/L

Concentración de Na⁺ extracelular: Na⁺_o = 145 mEq/L

Potencial de membrana: V_m = -90 mV

Con los datos de las concentraciones intra y extracelulares podemos calcular, de acuerdo a Nernst, el potencial de equilibrio PARA ESTE ION, el Na⁺, que lo designaremos como V_{Na⁺}. Entonces:

$$V_{Na^+} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{Na^+_o}{Na^+_i}$$

$$V_{Na^+} = 61 \text{ mv} \cdot \log 145/12 = 66 \text{ mv}$$

¿Cuál es el significado de este potencial de 66 mV POSITIVOS? Como la concentración de Na⁺ es mayor afuera que adentro de la célula, podemos pensar que hay una tendencia del ion a ENTRAR a la célula por gradiente QUÍMICO. Se **necesitaría**, dentro de la célula, un POTENCIAL POSITIVO para contrarrestar esta tendencia.

Ese potencial positivo TENDRIA QUE TENER un valor de +66 mV. En esa célula muscular ¿hemos medido un potencial positivo en el interior? No, hemos MEDIDO un POTENCIAL NEGATIVO de -90 mV. Por lo tanto, el gradiente eléctrico, lejos de oponerse a que el Na⁺ entre, lo que hace es FAVORECER su entrada a la célula.

Si el Na⁺ está entrando por gradiente químico y eléctrico ¿cómo es que la concentración de Na⁺ se mantiene, en el intracelular, en un

MEDICION DEL V_m

Para MEDIR el potencial de membrana de una célula (V_m), se necesita disponer de 2 elementos claves: un ELECTRODO que penetre en el interior celular sin dañar gravemente la célula y un VOLTÍMETRO que registre adecuadamente la diferencia de potencial. Lo primero se resuelve usando un microelectrodo, formado por un tubo de vidrio de pequeño diámetro. Un extremo de este tubo es calentado y estirado, de modo que la punta tenga un diámetro de, aproximadamente, 1 μm (0,001 mm). Este microelectrodo se llena, generalmente, con una solución de KCl de 3 mol/L, que es altamente conductora. Por el otro extremo se lo conecta a un voltímetro de ALTA IMPEDANCIA, instrumento que tiene la característica de medir voltaje usando muy poca corriente de la preparación (menos de 1 nanoampere). Esto se logra, electrónicamente, haciendo que la RESISTENCIA de ENTRADA del voltímetro sea superior a los "10 a la 12" ohms. Para cerrar el circuito, el otro extremo del voltímetro se conecta a otro electrodo, ya no un microelectrodo, sumergido en el líquido que rodea el tejido donde está la célula en la que se quiere medir el potencial. Este electrodo EXTRACELULAR está, a su vez, conectado a TIERRA, de modo que debe ser considerado como CERO o potencial de referencia. Al tejido se lo coloca en una cámara y al microelectrodo se lo mueve hacia la superficie celular por medio de un MICROMANIPULADOR. Mientras el microelectrodo y el electrodo EC se encuentran, ambos, sumergidos en el medio que rodea la célula, el voltímetro lee CERO, indicando que no hay diferencia de potencial entre ambos. Moviendo el microelectrodo, BAJO CONTROL MICROSCÓPICO, se puede lograr que su punta penetre la membrana celular y aparezca una diferencia de potencial que por lo general, es NEGATIVA con respecto al EC. De allí, por ejemplo, que se mida un potencial de membrana V_m de " - 90 mV". Son 90 mV POR DEBAJO del potencial cero, el EC. La diferencia de potencial que se mide, entre las dos CARAS de un epitelio, se llama potencial TRANSEPITELIAL y es algo más fácil de medir. Bastará colocar el tejido (intestino, piel de rana, vejiga de sapo, etc.) entre dos cámaras y medir la diferencia de potencial a través de electrodos sumergidos en las soluciones que bañan cada cara. Si bien no se necesitan microelectrodos y micromanipuladores, es necesario disponer de un voltímetro apropiado, también de alta impedancia.

valor tan bajo como 12 mEq/L? De acuerdo al razonamiento que venimos siguiendo, deducimos que TIENE QUE HABER una bomba, que, gastando energía metabólica, trabaje, día y noche, SACANDO Na^+ del interior celular.

Veamos el caso de K^+ (Fig. 2.40): nuevamente, aplicando la ecuación de Nernst:

$$V_{\text{K}^+} = 61 \text{ mV} \cdot \log \text{K}^+_{\text{o}} / \text{K}^+_{\text{i}}$$

$$V_{\text{K}^+} = 61 \text{ mV} \cdot \log 4 / 155 = -98,8 \text{ mV}$$

El **gradiente de concentración** es hacia **adentro** por, lo que se **necesitaria** que el interior celular fuera NEGATIVO y de un valor de -98,8 mV para que el ion estuviera en equilibrio electroquímico. El POTENCIAL MEDIDO es algo menor: -90 mV. Por lo tanto, si bien las fuerzas eléctricas y químicas, en este caso, son opuestas, FALTAN 8,8 mV para que el ion esté en total equilibrio. Si faltan 8,8 mV quiere decir que persiste la tendencia del K^+ a SALIR de la célula a favor de su gradiente de concentración. Nuevamente debemos postular un **mecanismo activo**, una bomba que constantemente esté INTRODUCIENDO potasio hacia el interior celular. Si esta bomba llegara a fallar, la célula PERDERIA K^+ .

Veamos el caso del Cl^- (Fig. 2. 41):

$$V_{\text{Cl}^-} = 61 \text{ mV} \cdot \log \text{Cl}^-_{\text{i}} / \text{Cl}^-_{\text{o}} = 61 \text{ mV} \cdot \log 4 / 120 = -90 \text{ mV}$$

Nótese que se ha puesto, en el numerador, la concentración intracelular de Cl^- y que se ha puesto la concentración extracelular en el denominador. Esta es una condición inversa a la que se usó para el Na^+ y el K^+ . Debe entenderse que el sentido de las fuerzas eléctrico es el del movimiento de las CARGAS POSITIVAS. Como el Cl^- es negativo se invierte el cociente de concentraciones y el signo del potencial. Lo más sencillo es olvidarse de cuál concentración va arriba y cuál abajo, calcular el cociente sin importar el signo y asignárselo después, pensando en qué signo **debería tener** el potencial eléctrico ara contrarrestar el potencial químico (ver la Nota Aparte: SIGNO DEL POTENCIAL ELECTRICO).

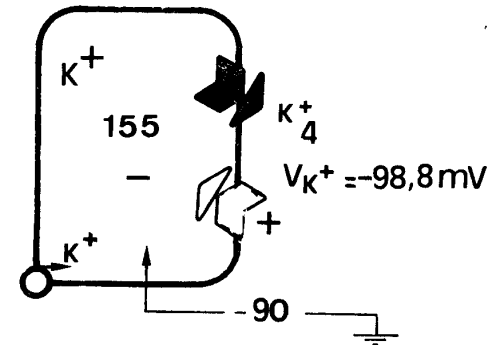


FIG. 2.40 SITUACION DEL ION K^+ . LA CONCENTRACION DE K^+ EN INTRACELULAR ES MAYOR QUE EN EL EXTRA, POR QUE TIENDE A SALIR POR GRADIENTE QUIMICO. COMO EL INTERIOR ES (-), EL K^+ TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE ELECTRICO. POR SER FUERZAS OPUESTAS PODRIA HABER EQUILIBRIO ELECTROQUIMICO, PERO COMO EL V_{K^+} ES -98,8 mV Y EL V_m ES DE -90 mV, PERSISTE LA TENDENCIA A SALIR.

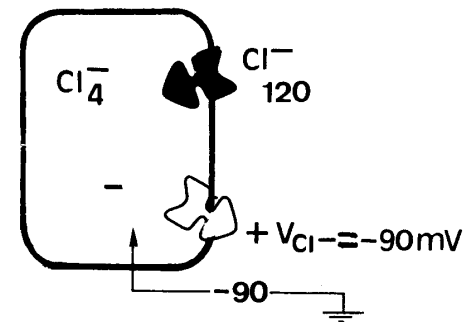


FIG. 2.41 SITUACION DEL ION Cl^- . LA CONCENTRACION DE Cl^- ES MAYOR EN EL IC POR LO QUE TIENDE A ENTRAR POR QUIMICO Y COMO EL INTERIOR ES (-), TIENDE A SALIR POR ELECTRICO. COMO EL V_{Cl^-} ES CERCANO AL V_m LA CONCENTRACION IC SE PODRIA MANTENER POR FUERZAS PASIVAS

El gradiente de concentración para el Cl^- está orientado hacia adentro, por lo que se necesitaría que el potencial intracelular fuera NEGATIVO y de -90 mv. Como el potencial MEDIDO es, exactamente, de ese valor, se puede decir que el ion Cl^- está en equilibrio electroquímico. En esas condiciones, mantiene su concentración intracelular por MECANISMOS PASIVOS, sin intervención de bomba alguna.

RESOLVER EL CASO DEL BICARBONATO Y DE OTROS IONES QUEDA A SU CARGO. RESUELVA EN ESTE MOMENTO EL PROBLEMA 4, PLANTEADO AL FINAL DE ESTE CAPITULO

5) TRANSPORTE ACTIVO

La desigualdad entre el potencial de equilibrio, calculado por la ecuación de Nernst y el potencial de membrana, medido directamente en la célula, es, sin duda un buen criterio para **sospechar** que se está en presencia de un TRANSPORTE ACTIVO. Sin embargo, éste no puede ser el UNICO criterio, ya que esta técnica de "diagnóstico" no se puede aplicar, por ejemplo, al caso de los FLUJOS ACOPLADOS.

Supongamos que, sin que haya una diferencia de osmolaridad en las soluciones, hay un flujo de agua entre dos compartimientos y que este flujo se detiene si se INHIBE la bomba de Na^+ . No hay posibilidades de aplicar la ecuación de Nernst al agua, de modo que el camino a seguir deber ser un poco más largo. Primero hay que demostrar que, en ese sistema en el que se mueve agua, hay un transporte de Na^+ . Luego demostrar que el flujo de agua está ligado al transporte activo de Na^+ . Por fin, decir que en ese caso, el transporte de agua necesita de una fuente de energía celular, a través del transporte de Na^+ .

¿Hay en ese caso, un transporte activo de agua? No, lo que se mueve es Na^+ e, indirectamente, agua: los flujos están acoplados. ¿Cuál es, entonces, una definición de transporte activo? Lo más simple sería decir:

TRANSPORTE ACTIVO ES TODO PROCESO QUE PUEDA DETERMINAR EL FLUJO NETO DE UNA SUSTANCIA EN CONTRA DE SU GRADIENTE ELECTROQUIMICO.

POTENCIAL DE MEMBRANA Y ELECTRONEUTRALIDAD

No debe caerse en el error de considerar que el potencial de difusión se debe a que las dos soluciones tienen, como tales, "diferentes cargas". Las soluciones 1 y 2, en nuestros ejemplos, siguen siendo eléctricamente neutras, ya que al medir la concentración de aniones y cationes se ve que persiste la igualdad entre ambos. Es sólo a nivel de membrana que se ha producido la separación de cargas, como si el lado derecho a izquierdo de la membrana fueran las dos caras de un CONDENSADOR plano. Como en estos, existe una sustancia DIELECTRICA, formada principalmente por los lípidos de la membrana, que evita que las cargas negativas y positivas se unan. La capacidad de la membrana celular es de, aproximadamente 1 microfaradio ($1 \mu\text{F}$) por centímetro cuadrado. Si se recuerda que:

Capacidad = carga / voltaje

la cantidad de cargas que hay que poner un capacitor para obtener un potencial parecido al de una membrana celular es:

$$\text{Carga} = 10^{-6} \text{ F/cm}^2 \cdot 90 \cdot 10^{-3} \text{ V}$$

y, como $\text{F} = \text{Coulomb/volt}$

$$\text{Carga} = 9 \cdot 10^{-8} \text{ coulomb/cm}^2$$

Como lo que hay, a ambos lados de la membrana, son iones, la carga, en coulomb, puede ser transformada en moles de iones y de ese modo saber el número de cationes y aniones que están separados por la membrana.

$$96500 \text{ coulomb} \dots\dots 1 \text{ mol}$$

$$9 \cdot 10^{-8} \text{ coulomb} \dots\dots x = 9,3 \cdot 10^{-13} \text{ mol.}$$

Esto quiere decir que bastará que esa cantidad de iones se coloquen a los lados de 1 cm^2 de una membrana de $1 \mu\text{F}$ para que existan 90 mV de diferencia de potencial. Así, para el caso del K^+ , esta cantidad de cargas en cada solución determinará un cambio INDETECTABLE.

Algo más completa sería la definición que dice (Curran y Schultz, 1976):

HAY TRANSPORTE ACTIVO CUANDO UN FLUJO NETO NO PUEDE SER EXPLICADO POR UNA PROPIA FUERZA IMPULSORA MEDIDA EN LAS SOLUCIONES

Si se encuentra que un determinado flujo PUEDE ser debido a un transporte activo, el próximo paso debe ser determinar si ese flujo neto está asociado al metabolismo celular

- Pruebas para determinar si hay acoplamiento entre un flujo de solutos o de solvente y el metabolismo celular.

Para saber si hay asociación o acoplamiento entre un cierto flujo y el metabolismo celular, se pueden realizar varios procedimientos. El más sencillo sería ENFRIAR un conjunto de células, de modo de bajar su tasa metabólica. ¿Qué deberá ocurrir con la concentración intracelular de Na^+ , por ejemplo? Si, como vimos, DEBE HABER una bomba que permanentemente saque Na^+ del interior celular, al enfriar las células, la concentración intracelular de Na^+ debe AUMENTAR. Por el contrario, en el caso del K^+ , como se necesita que la bomba funcione metiendo K^+ en la célula, al bajar la temperatura la concentración intracelular de K^+ debe DISMINUIR. Otra consecuencia del enfriamiento de las células será una disminución de la diferencia de potencial eléctrico y un aumento del volumen celular. Lo primero se debe a que, al disminuir los gradientes de concentración, tienden a desaparecer los POTENCIALES DE DIFUSION. La célula se hincha porque el Na^+ ya no estará actuando como catión extracelular para balancear el efecto de las proteínas intracelulares (ver Nota Aparte: PRESION OSMOTICA Y EQUILIBRIO DONNAN (p. 104). Si se mantienen glóbulos rojos, por ejemplo, toda la noche a 5°C se verá, a la mañana siguiente, que los glóbulos han GANADO Na^+ y han perdido K^+ . Si ahora, se los recalienta a 38°C , poco tiempo después los glóbulos vuelven a tener sus concentraciones intracelulares normales. También, para demostrar el acoplamiento entre un flujo neto y el metabolismo celular, se pueden medir los flujos de Na^+ , por ejemplo de adentro hacia afuera y de afuera hacia adentro, utilizando **isótopos radiactivos**.

MEDICION DE LAS CONCENTRACIONES INTRA Y EXTRACELULARES DE IONES

Para realizar la comparación entre los potenciales de equilibrio para cada ion (V_{eq}) y el potencial de membrana (V_m), hay que realizar una serie de procedimientos, algo complicados, sobre todo si se lo quiere hacer en el animal intacto. El primer problema es medir la concentración, por ejemplo de K^+ , en el medio que baña la célula (K_o), y en el interior celular (K_i). La medida extracelular es bastante sencilla, ya que el K^+ es un catión que se distribuye casi por igual entre el plasma y el intersticial. Una medida, con un instrumento adecuado, como el FOTOMETRO DE LLAMA, nos da la concentración plasmática de K^+ . Conociendo la cantidad de solutos del plasma, se puede conocer la concentración de K^+ en el agua plasmática. Por último, conociendo el factor o relación de Donnan, se puede conocer la concentración de K^+ en el agua intersticial (K_o). La concentración intracelular de K^+ , o de cualquier otro ion, es algo más complicado de obtener, ya que es imposible conseguir, por biopsia, por ejemplo, una masa intracelular que esté totalmente libre de líquido extracelular. En ese caso, lo que se hace es determinar, antes que nada, el volumen de extracelular que hay en esa muestra, usando la técnica de dilución de indicadores como la inulina o el manitol. Luego, conociendo, por el procedimiento anterior, la concentración extracelular, se sabe qué masa de K^+ por ejemplo, hay en el extracelular de esa muestra. Luego, entonces, homogeneizando todo el tejido ($EC + IC$) se sabe la masa total del ion. A ésta se le resta la masa EC y se obtiene la concentración IC. Con esta concentración se puede, ahora, calcular, a través de la ecuación de Nernst, el potencial de equilibrio del ion. Como esta determinación IN VIVO es algo engorrosa, es más práctico colocar las células AISLADAS en un medio (Ringer) donde la concentración EC se conoce y se lo puede variar a voluntad.

El ^{22}Na y el ^{24}Na son dos isótopos del sodio que tiene características, como la vida media y la energía de las radiaciones, que los hace diferenciables. Siguiendo su emisión radiactiva se puede saber, en el caso de los glóbulos, cuál de los dos flujos está más afectado por el frío. A 5°C , la ENTRADA de Na^+ , que es PASIVA, por gradiente de concentración (DIFUSION SIMPLE) estará, lógicamente, disminuida porque, a baja temperatura, hay menor agitación de las partículas. Sin embargo, la SALIDA de Na^+ , que es ACTIVA, lo estará mucho más. Si ambos flujos es debieran a fenómenos pasivos o activos, el COCIENTE entre los flujos unidireccionales debería mantenerse constate. Si llamamos:

J_{io} al flujo de adentro (i) hacia afuera (o)

J_{oi} al flujo de afuera hacia adentro

y medimos los cocientes a distintas temperaturas y encontramos:

$$\frac{J_{io}}{J_{oi}} \text{ a } 38^\circ\text{C} = \frac{J_{io}}{J_{oi}} \text{ a } 5^\circ\text{C}$$

NO debe pensarse en la existencia de bombas asociadas a procesos metabólicos. Por el contrario, si los cocientes son diferentes, UNO de los flujos está ligado el metabolismo. En el caso del Na^+ , hay una disminución del J_{io} a 5°C , y el cociente es J_{io} / J_{oi} es menor que a 38°C .

Muy frecuentemente se utilizan, del mismo modo que el FRIO, ciertas drogas que inhiben **alguno** de los pasos del sistema de transporte activo. Las más habituales son el CIANURO, el DINITROFENOL, IODOACETATO y la OUABAINA, permitiendo, muchas veces, una "disección" farmacológica de estos sistemas (ver la Nota Aparta: INHIBIDORES Y DISECCION FARMACOLOGICA).

- Modelo de transporte activo que utiliza transportadores: bomba de Na^+ o bomba de Na^+ / K^+ .

Si, por alguno de los procedimientos señalados, es logra demostrar la dependencia de un cierto flujo con el metabolismo celular, el siguiente paso es saber cómo la energía metabólica de la célula actúa, cómo es que determina un movimiento o flujo neto de partículas.

LA REASORCION DE GLUCOSA EN EL RIÑON: UN SISTEMA QUE USA TRANSPORTADORES.

Uno de los métodos más sencillos para detectar si una persona es diabética es buscar, en su ORINA, la presencia de GLUCOSA. Es un método fácil, ya que basta mojar, con orina del paciente, una cinta o tira que tiene un reactivo apropiado y observar el color que adquiere. Una persona sana NO tiene glucosa en orina y una persona con hipérglucemia, como lo diabéticos, sí ¿Por qué? Por los TRANSPORTADORES. La concentración de glucosa en plasma de una persona sana oscila, cuando está en ayunas, alrededor de 1 g/L ($100\text{ mg/dL} = 5,5\text{ mmol/L}$). Ese plasma se filtra a nivel de los glomérulos renales y a los túbulos llega una concentración de glucosa muy parecida a la del plasma. Al final del túbulo proximal ya no hay glucosa en el líquido tubular, lo que indica que la glucosa ha sido transportada de la luz tubular a la sangre en su totalidad (reabsorción). El mecanismo de reabsorción se realiza utilizando transportadores, de modo que no es ilimitada la capacidad de los túbulos de reabsorber. Cuando la concentración de glucosa en plasma y la luz tubular llega a un cierto valor el sistema se SATURA, ya no se reabsorbe más y aparece glucosa en orina. El UMBRAL, para la aparición de glucosa en orina, se encuentra en alrededor de $1,80\text{ g/L}$ de glucosa en plasma. Por lo tanto, las personas, como los diabéticos, que tienen cifras altas de glucosa en plasma, presentarán GLUCOSURIA (glucose en orina). Por supuesto que un método crudo ya que detecta solo hiperglucemias importantes y debe saberse que se considera diabético a todo paciente que tenga, en ayunas, 126 o más miligramos de glucosa por decilitro de plasma. Una excepción a esta regla lo constituyen las personas con GLUCOSURIA IDIOPATICA. Aquí la falla está a nivel renal: sus transportadores no funcionan adecuadamente y, aun con cifras normales de glucosa en plasma, tienen glucosa en orina. Es un trastorno congénito y sin trascendencia clínica importante, pero conviene estar alerta de su existencia. En todo caso de glucosuria hay que confirmar el diagnóstico de diabetes con una medición de la concentración de glucosa en plasma.

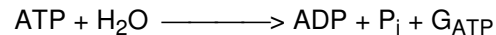
En las células y tejidos de los seres vivos hay una muy amplia gama de sistemas de transporte activo, que serán mostrados en las diferentes partes de este libro. De todos ellos, los sistemas que usan TRANSPORTADORES o "**carriers**" y que obtienen su energía de la hidrólisis del ADENOSINTRIFOSFATO (ATP) son los más conocidos. El ejemplo típico es la "BOMBA DE Na⁺" o, como también se la conoce, la "**BOMBA Na⁺ / K⁺**".

¿Cómo se sabe si un determinado sistema está usando transportadores? Si se recuerda lo dicho para la DIFUSION FACILITADA se verá que, siempre que haya un número finito de sitios en la cinta transportadora, existirá un flujo máximo que no puede ser superado por más que se aumente la concentración. Este es el fenómeno de SATURACION.

Como la SALIDA de Na⁺ de la célula es un flujo que tiene un máximo, se sospecha que hay transportadores en la membrana. Como, también, hay INHIBICION COMPETITIVA y NO COMPETITIVA, se puede pensar en transportadores ESPECIFICOS para el Na⁺.

El modelo para transporte activo que utiliza transportadores podría representarse, muy sencillamente, con el mismo esquema de la cinta transportadora de la Fig. 2.17, pero ahora con un MOTOR que mueva esa cinta. Para la difusión facilitada es necesitaba que la cinta se moviera **a favor** de un gradiente de concentración. En este caso, como hay un motor, hay posibilidades de CREAR y mantener un gradiente de concentración.

¿Cuál es la fuente de energía para el transporte? Si hablamos de un motor, estamos obligados a indicar quién provee la energía para ese motor. Como en muchos otros sistemas biológicos, la energía para la bomba de Na⁺ proviene del ATP. En el esquema de la Fig. 2.40 se muestra que el ATP es generado al partir del ADP (ADENOSINTRIFOSFATO) en las reacciones oxidativas. El ATP formado es un compuesto que libera energía al desdoblarse en:



donde **P_i** es fósforo inorgánico y **G_{ATP}** la variación de energía libre

SIGNO DEL POTENCIAL ELECTRICO

Al utilizar la ecuación del Nernst o al medir con un voltímetro el potencial de membrana surge el problema del signo: ¿qué es (+) y qué es (-)?. Para la medición directa, con el voltímetro, el problema desaparece ya que SIEMPRE se considera el extracelular como cero, porque el electrodo que se encuentra en contacto con este medio está conectado a tierra. Por lo tanto, un potencial intracelular que sea, por ejemplo, de - 70 mV, significa 70 mV "por debajo de cero" o negativo.

En la ecuación de Nernst la cosa es un poco más complicada, ya que el signo depende de como se coloca el cociente: si Co/Ci o Ci/Co. Así, en el caso del K⁺, si el cociente es 4/155, el potencial será de - 98,8 mV y si es 155/4, el potencial será de + 98,8 mV. Se pueden hacer una serie de reglas y consideraciones, pero ninguna será superior a la lógica: el potencial químico y el eléctrico son vectores y para llegar al equilibrio electroquímico deben ser opuestos. El K⁺ se mueve de adentro hacia afuera por gradiente químico (flecha negra en la Fig. 2.40) y el potencial eléctrico de equilibrio, calculado por Nernst deberá estar orientado de afuera hacia adentro. Como en el caso del potencial eléctrico el movimiento es, por convención, el de las cargas positivas, para que haya equilibrio TIENE que ser negativo adentro para que el K⁺ se mueva siguiendo la flecha blanca y por eso se coloca **4/144**, que es Co/Ci. Lo mismo ocurre con el Na⁺: entra por gradiente químico y para que haya equilibrio TENDRIA que ser positivo adentro. Para calcular cuan positivo tendría que ser adentro para que se logre el equilibrio, se coloca, en la ecuación de Nernst, 145/12, que es Co/Ci. Para el caso del Cl⁻, nuevamente entra por gradiente químico y para alcanzar el equilibrio, por ser un anión, tendría que ser negativo adentro. Para obtener ese signo se colocará 4/120 en la ecuación, que es Ci/Co.

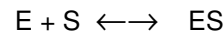
¿Resolvió el caso del bicarbonato, planteado al final del capítulo?

La cantidad de energía que, en una determinada situación, es liberada por el ATP está influenciada por varios factores, pero los principales son el pH y la concentración de Mg^{2+} del medio. En las condiciones habituales de una célula, la variación de la energía libre por la hidrólisis del ATP es de alrededor de 12,5 kcal/mol (~ 52 Joule/mol). (Fig. 2. 42)

- La ATPasa, una enzima y un transportador

La ATPasa es una enzima, presente en las células, que es capaz de acelerar, aun *in vitro*, el proceso de hidrólisis del ATP. Para que ello ocurra, el ensayo debe hacerse en presencia de Mg^{2+} . Lo interesante es que la velocidad con que se forma ADP a partir del ATP se hace mayor a medida que aumenta la concentración de Na^+ y de K^+ . No basta que aumente uno de estos iones: el aumento debe ser de ambos, por lo que lo que a la enzima también se la conoce como **ATPasa Na^+ / K^+ dependiente**.

La ATPasa, como muchas enzimas, tiene características comunes con lo que conocemos como **moléculas transportadoras**: hay especificidad entre enzima y sustrato como hay especificidad entre transportador y molécula transportada. Hay saturación de la reacción enzimática, como hay saturación de los transportadores. Como con los transportadores, hay un acopleamiento entre la enzima y el sustrato, de acuerdo a la reacción:

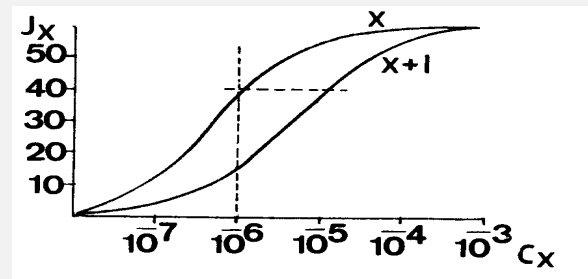


La ATPasa Na^+ / K^+ dependiente ha sido localizada en la membrana de numerosas células y tiene las características de una proteína de un peso molecular entre 180000 y 270000 dalton, de acuerdo a la célula de donde se aísle. En esta proteína hay varias unidades enzimáticas, pero, dato interesante, una estimación del tamaño de esta molécula da un diámetro de unos 85 Å (8,5 nm), un valor muy cercano al espesor de la membrana celular.

El NUMERO de moléculas de ATPasa que se encuentran, así, incrustadas en la membrana celular y atravesándola de un lado a otro, es bastante bajo, si se considera el volumen total de la membrana. Las estimaciones más altas indican que apenas el 0,04% del volumen de la membrana está ocupado por moléculas de ATPasa.

EL USO DE INHIBIDORES PARA EL ESTUDIO DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE

Una de las muchas maneras que existen para estudiar el transporte de una sustancia a través de una membrana celular o a través de un epitelio, es medir su flujo (J_x) a distintas concentraciones de x y luego medir este mismo flujo en presencia de un INHIBIDOR. No debe crearse que un inhibidor produce siempre el cese TOTAL del flujo: bastará que, PARA UNA CONCENTRACION DADA de x , el flujo J_x sea menor en presencia del inhibidor que en su ausencia. Eso se reflejará en lo que se llama "un desplazamiento a la derecha de la curva dosis-respuesta". Observemos la siguiente figura.



¿Qué vemos? Que para una concentración de x de 1 $\mu\text{mol/L}$, si levantamos una vertical sobre esa concentración, el flujo es de 40 en ausencia del inhibidor y de unos 12 en presencia del inhibidor. Podemos decir que hubo una inhibición del 70%, ya que sólo queda un 30% del flujo original. ¿qué otra cosa podemos sacar de esta curva? Que para volver a obtener el mismo flujo de 40 necesitamos aumentar la concentración una 10 veces, a 10 $\mu\text{mol/L}$ (línea horizontal). Esta última condición es sólo visible en las inhibiciones competitivas o reversibles. En la inhibición no competitiva que se muestra en la Fig. 2.19 se puede ver que llega un momento en que, por más que se aumente la concentración del agonista, no se puede volver a obtenerse el mismo flujo.

- **ATPasa y ouabaina:** otra característica muy importante de esta enzima es que su acción es inhibida por una sustancia conocida como OUABAINA. Esta es una droga que pertenece, junto con la digital, al grupo de los glucósidos cardiotónicos, usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En células aisladas, la ouabaina, **añadida por fuera de las células**, determina que el sistema transportador se detenga y las células se "carguen" de Na^+ y pierdan K^+ .

La ATPasa requiere la presencia de Mg^{2+} , es dependiente de la concentración de Na^+ y K^+ y es sensible a la ouabaina.

- Modelos para la bomba de Na^+ / K^+

Con estos elementos se ha tratado de construir un modelo que explique cómo, por acción de la enzima y la energía del ATP, el Na^+ es sacado de las células y al K^+ es introducido en ellas. Lo cierto es que los modelos son muchos y que, hasta ahora, no se puede saber, con exactitud, qué es lo que ocurre, a nivel molecular, dentro del espesor de la membrana. Las ideas más comúnmente manejadas son:

a) La ATPasa funciona como un transportador móvil dentro de la membrana: se asocia con el K^+ en el interior de la célula, se mueve con él EN la membrana, hacia la superficie interior, donde lo libera. Allí, esa misma molécula, en el interior celular, toma Na^+ , con el que se mueve hacia el exterior, donde lo libera.

b) La ATPasa funciona como una especie de rueda, que tiene sitios específicos para el Na^+ y el K^+ . (Fig, 2. 42)

c) La ATPasa, como proteína, tiene dos estados conformacionales. Uno en que se une a Na^+ interno, por lo promueve la hidrólisis de ATP, se libera energía y la ATPasa cambia de conformación. Ahora es el K^+ externo el que se une, el Na^+ se libera y el K^+ se mueve hacia la cara interna de la membrana.

Si bien la última idea es la más aceptada actualmente, los modelos mecánicos son útiles para entender que existe un flujo de K^+ , desde afuera hacia adentro, contra su gradiente de concentración y un flujo de Na^+ , desde adentro hacia afuera, también contra un gradiente de concentración.

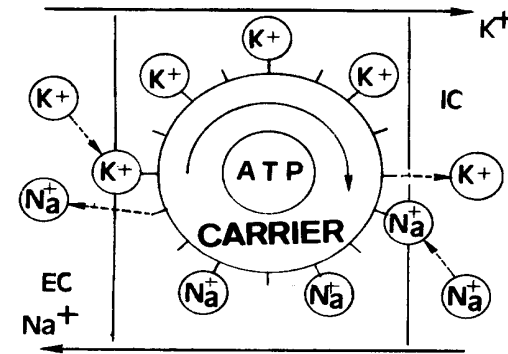


FIG. 2.42 MODELO HIPOTETICO DE LA BOMBA ACOPLADA DE Na^+ / K^+ . LA MOLECULA TRANSPORTADORA TENDRIA 2 LUGARES RECEPTORES Y LA ENERGIA LIBERADA POR EL ATP ACCIONARIA EL MECANISMO, TRANSPORTANDO K^+ DEL EC AL IC Y Na^+ DEL IC AL EC,

CELULAS "NO-EXCITABLES" Y CELULAS "EXCITABLES"

TODAS las células, de todos los tejidos y órganos de un hombre, son capaces de crear y mantener diferencias de concentración y potencial gracias a las características de permeabilidad y transporte que hemos venido describiendo. ALGUNAS de ellas, además, tienen la propiedad, ante un ESTIMULO, de modificar algunas características de su membrana y producir un POTENCIAL DE ACCION. Este es un cambio transitorio del potencial intracelular que, de negativo, se hace bruscamente positivo, para volver rápidamente a la condición inicial. Las células que pueden desarrollar un potencial de acción son las células musculares y nerviosas y, porque responden de este modo frente a un estímulo, se las llama células excitables. Una célula muscular no estimulada presentará un potencial de membrana llamado POTENCIAL DE REPOSO, para el que valen todos los razonamientos dados en este capítulo. Una célula de la glándula salival, por ejemplo, será considerada "no- excitable" ya que al ser estimulada no responde con un potencial de acción, pose que responde al estímulo nervioso secretando saliva

- Bombas neutras y bombas electrogénicas

En el caso de la bomba de Na^+ / K^+ hemos indicado que la bomba saca Na^+ y mete K^+ , pero no hemos dicho si los flujos son exactamente iguales. Si fueran IGUALES, no habría ganancia neta de cargas para ninguna de las dos caras de la membrana, ya que el número de cargas positivas que salen del EC y van al IC (K^+) sería igual al número de cargas positivas que salen del IC y van al EC (Na^+). Esta es la característica de una BOMBA NEUTRA. Su trabajo será básicamente, el de mantener una diferencia de concentración, pero no puede atribuirse a ella la creación de ninguna diferencia de potencial eléctrico. La diferencia de potencial entre el IC y el EC, en este caso, será debida a un potencial de difusión que puede ser calculado, para UN ion en el equilibrio, por la ecuación de Nernst. Para el caso en que haya varios iones que determinen, simultáneamente, potenciales de difusión, el potencial puede ser calculado usando la ECUACION GOLDMAN (Ver más adelante). También puede ser una bomba neutra la que permita que **dos aniones** se muevan, a través de la membrana, **en sentido contrario** o que **un anión y un catión** se muevan **en el mismo sentido**.

Una bomba será ELECTROGENICA (que genera potencial) cuando transporte, por ejemplo, Na^+ y K^+ en direcciones opuestas, pero con FLUJOS DIFERENTES. Si, como se ha demostrado, la bomba expulsa 3 iones Na^+ en el mismo tiempo en que ha introducido 2 iones K^+ , hay un movimiento neto de cargas positivas HACIA EL EXTERIOR celular. Esto constituye una CORRIENTE ELECTRICA. Como la membrana tiene una RESISTENCIA (Fig. 2.43), al producto de la INTENSIDAD de la corriente (i) por la resistencia (R) dará una diferencia de potencial (ΔV), de acuerdo a la ley de Ohm ($\Delta V = i \cdot R$)

- Bombas electrogénicas y no-electrogénicas en la misma célula.

Sobre esta bomba electrogénica, la ouabaina tiene, también, una acción y nos puede permitir separar, en una cierta célula, la parte del potencial que es electrogénico de la parte que es no-electrogénico (potencial de difusión). En la Fig. 2.44 se muestra el registro del potencial intracelular de una célula epitelial. Al agregar ouabaina hay una rápida, pero pequeña caída del potencial que, partiendo de -60 mV, se acerca a cero. Luego el potencial sigue cayendo, pero más

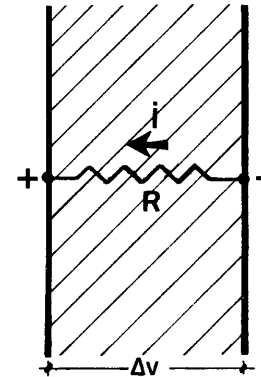


fig. 2. 43 UN FLUJO NETO DE IONES POSITIVOS O NEGATIVOS ES SIMILAR A UNA CORRIENTE ELECTRICA (i). COMO LA MEMBRANA TIENE UNA CIERTA RESISTENCIA (R) APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ΔV PROPORCIONAL A ($i \cdot R$)

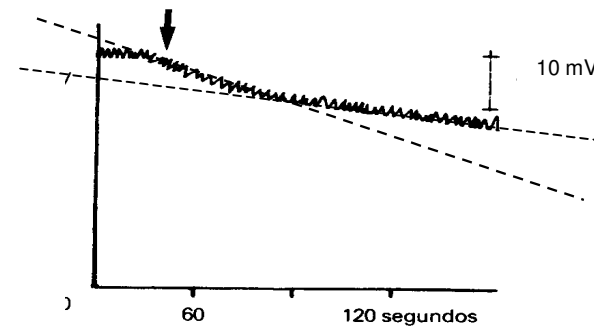


fig. 2.44 REGISTRO DEL POTENCIAL INTRACELULAR DEL EPITELIO DE LA VESICULA BILAR DE Necturus. SE PUEDEN DISTINGUIR 2 FASES EN LA CAIDA DEL POTENCIAL POR LA APLICACION DE OUABAINA (flecha) UNA RAPIDA (COMPONENTE ELECTROGENICO) Y UNA LENTA (DISIPACION DE LOS GRADIENTES DE CONCENTRACION) (adaptado de Baerensten, Cristensen, Thomsen y Zeuthen. J Mem Biol 68: 215-225, 1982)

lentamente. La primera parte, rápida, correspondería a la inhibición del componente electrogénico del potencial: al pararse la bomba, por acción de la ouabaina, cae el potencial. La segunda parte estaría en relación con la disipación del gradiente de concentración, principalmente del K^+ . Sin bomba, el gradiente de concentración tiende a desaparecer y el potencial desaparece con él. Esta disipación del gradiente toma su tiempo y de allí que la fase no-electrogénica sea lenta. Para esta segunda fase, si se conociera, en cada instante, la concentración que van alcanzando cada uno de los iones, se podría calcular, para cada instante, el potencial eléctrico por la ecuación de Nernst.

- La ENDOCITOSIS: una forma de transporte activo.

En todos los procesos de transporte que se han nombrado hasta ahora, ya sean pasivos o activos, se ha partido de la idea de que la sustancia transportada puede atravesar las membranas celulares porque se disuelve en ellas, porque encuentra poros o porque encuentra transportadores. En cualquier caso se trata de iones o moléculas de pequeño radio: las proteínas y otras partículas de no penetrarían al interior celular. Hay, sin embargo, un sistema ACTIVO capaz de incorporar a la célula no sólo moléculas grandes sino hasta bacterias y partículas visibles al microscopio, como lo hacen los macrófagos del sistema sistema retículoendotelial. Esto ocurre por un proceso llamado de **endocitosis** que incluye dos fases: la adhesión de la molécula a la superficie celular y su penetración a la célula.

Bajo el nombre de endocitosis se describen dos fenómenos: el de FAGOCITOSIS (del griego: comer), que se aplica cuando se incorporan partículas sólidas y el de PINOCITOSIS (del griego: beber), que se aplica cuando se incorporan vesículas llenas de líquido (Fig. 2.45). La endocitosis no es un proceso que esté presente, como la difusión, la ósmosis el transporte activo, en TODAS las células de un ser humano. Es un sistema especializado de algunas células y de algunos epitelios, pero lo importante es que debe ser descrito como un fenómeno de membrana. Es la membrana celular que rodea a la partícula y la internaliza. La Citocalasina B es un inhibidor de la endocitosis y como este fármaco es un bloqueador de la acción de los microfilamentos citoplasmáticos, se puede suponer que es este sistema el que lleva la partícula hasta el lisosoma, donde es digerida.

INHIBIDORES Y DISECCION FARMACOLOGICA

Quo el flujo de una sustancia x se encuentre inhibido por la acción o presencia de otra (i), no nos dice nada sobre DONDE está actuando esta sustancia i, ya que para que una sustancia sea transportada o, en general TRASLOCADA (pasada de un lado a otro), pueden ser necesarios varios pasos y el inhibidor actuar en uno o varios de ellos. El flujo de Na^+ , por ejemplo, puede ser inhibido por el AMILORIDE. Esta sustancia actúa inhibiendo, disminuyendo, la permeabilidad al ion. Ya sea que el transporte sea activo o pasivo, el Na^+ se ve impedido o frenado en su pasaje y el flujo cae. También se puede obtener inhibición del flujo de Na^+ por acción del CIANURO. Este reacciona con el hierro, al estado férrico, de la enzima oxidasa del citocromo-c mitocondrial, formado un complejo que impide el ciclo normal de la respiración celular. El transporte ACTIVO, la BOMBA de Na^+ se para porque cesan las reacciones oxidativas y cesa la formación de ATP. El DINITROFENOL desacopla las fuentes de energía que forman ATP. Desde este punto de vista, actúa de un modo similar al cianuro y, en ambos casos, en una célula, por ejemplo, la SALIDA de Na^+ esté inhibida, pero puede ser restablecida por el agregado de ATP. La OUABAINA es otro inhibidor del transporte ACTIVO de Na^+ , pero esta vez por acoplamiento con la $ATPase Na^+ / K^+$ dependiente. Otros inhibidores enzimáticos también pueden actuar en esta etapa del mecanismo del transporte y ese es el caso del IODOACETATO. Como se ve, el término INHIBIDOR es sólo una denominación genérica y el uso de varios de ellos, en una misma preparación, puede permitir separar sus distintas etapas, una suerte de "disección" farmacológica.

2.4 LOS EPITELIOS: ALGO MAS QUE UN CONJUNTO DE CELULAS

Si volvemos atrás, al comienzo de este libro, se verá que dijimos que los epitelios son los límites del compartimiento corporal. En el intestino, por ejemplo, la cara del epitelio que mira hacia la luz (lado mucoso) puede considerarse en contacto con el medio EXTERNO mientras que el lado en que se encuentran los vasos sanguíneos (lado seroso) está en contacto con el medio interno. Las células intestinales, tomadas aisladamente, tienen características muy similares a muchas otras células del cuerpo: son permeables al agua, tienen bajo contenido de Na^+ , alto contenido de K^+ , tienen bomba de Na^+/K^+ , su interior es negativo con respecto al exterior, etc., etc. Estas células, sin embargo, están muy frecuentemente en contacto, por ejemplo, con soluciones diluidas. Bastará que bebamos una cierta cantidad de agua, para que esto ocurra. ¿Qué pasaba con un eritrocito si lo colocábamos en una solución de este tipo? Se hinchaba y podía haber destrucción celular. Esto no ocurre en el caso de las células del intestino CUANDO ESTAN COLOCADAS FORMANDO UN EPITELIO.

Para demostrar esto bastará poner la mucosa intestinal de un animal de experimentación, como la rata y el sapo, entre dos cámaras (Fig.2.46) y agregar una solución hipotónica en el lado mucoso y una solución isotónica en el lado seroso. Habrá un movimiento de agua de mucoso al seroso, pero no habrá cambios notables en la estructura de las células o el epitelio. Si, por el contrario, en esa misma cámara, se coloca agua o una solución hipotónica en el lado seroso, las células se hinchan y se destruyen. Este sencillo experimento demuestra que las células intestinales, como las de todos los epitelios, están POLARIZADAS: cada una de sus caras tiene propiedades diferentes. Es muy interesante ver lo que ocurre cuando a estas células, en un medio especial, se las separa del epitelio y se las cultiva *in vitro*: pierden su polaridad y no hay caras que se puedan distinguir. Si, en su vida en el medio de cultivo, se unen formando otra vez, un epitelio, las células recuperan su ASIMETRIA.

Es lógico, entonces, deducir que los epitelios, y las células que los componen, tienen DOS sistemas de transporte de agua y de solutos funcionando SIMULTANEAMENTE. Un sistema, igual al que describimos, en general, para cualquier célula, y que mantiene la vida celular y otro sistema que determina y regula los FLUJOS

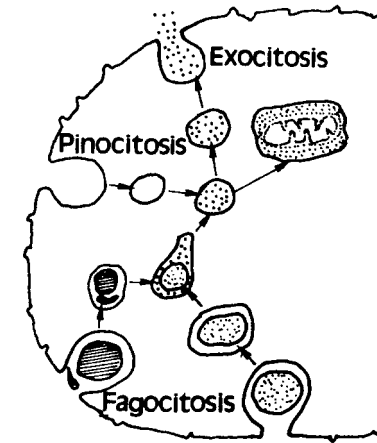


FIG. 2. 45 ESQUEMA DE LOS ASPECTOS DINAMICOS DEL SISTEMA LISOSOMICO CON LAS RELACIONES ENTRE FAGOCITOSIS, PINOCITOSIS, EXOCITOSIS Y AUTOFAGIA (Redibujado de De Robertis y De Robertis, Biología Celular y Molecular, El Ateneo, 1981)

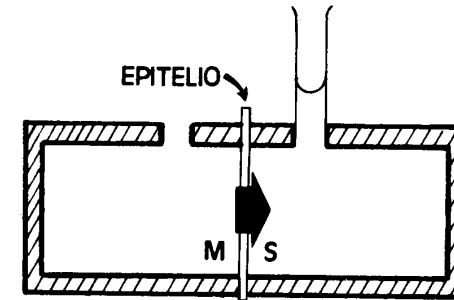


FIG. 2.46 EN LA CAMARA SE HA MONTADO LA MUCOSA INTESTINAL DE UN ANIMAL DE EXPERIMENTACION. SI SE COLOCA UNA SOLUCIÓN HIPOTONICA DEL LADO MUCOSO DEL EPITELIO (M) Y UNA SOLUCION ISOTONICA EN EL LADO SEROSO (S) EL EPITELIO SE MANTIENE Y PUEDE HABER UN FLUJO DE AGUA M --> S. SI SE COLOCA UNA SOLUCION DILUIDA EN EL LADO (S) LAS CELULAS SE HINCHAN Y PIERDEN SU INTEGRIDAD TRANSPITELIALES. Su funcionamiento está basado en principios e ideas similares al de los sistemas de transporte

en células, pero con objetivos diferentes: absorber, secretar, excretar, etc. y serán ESPECIFICOS para cada epitelio, como se verá en los capítulos siguientes.

**FIN DE LA
PARTE 3 DEL CAPITULO 2,
CONTINUA PARTE 4**

Capítulo 2

PARTE 4/4

EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN

De acuerdo a lo visto en este capítulo es posible afirmar que la diferencia de potencial eléctrico (V_m) que se registra entre el lado interno (i) y el externo (o) de una célula es debido, en su mayor parte, a un potencial de difusión. Una parte más pequeña de este potencial corresponde a las bombas electrogénicas presentes en algunas células. Aunque esto es algo más difícil de entender, también se puede decir que el potencial de membrana se acercará a al potencial de equilibrio del ion más permeable. Veamos: el Na^+ tiende a entrar por gradiente eléctrico y por gradiente químico, pero su potencial electroquímico de equilibrio es de +66 mV, un valor que está muy lejos del potencial de membrana de -90 mV; el K^+ tiende a salir por químico y a entrar por eléctrico y su potencial electroquímico de equilibrio es de -98,8 mV, un valor muy cercano al potencial de membrana. Por último, el Cl^- tiende a entrar por químico y salir por eléctrico y su potencial electroquímico de equilibrio es igual al potencial de membrana: -90 mV.

Al no estar en equilibrio el Na^+ , un aumento de la permeabilidad de la membrana a este ion haría que el V_m se acercara al V_{Na^+} de +66 mV mientras que un aumento de la permeabilidad al K^+ , que tampoco está en equilibrio, haría que el V_m se acercara al V_{K^+} de -98,8 mV. Para el Cl^- , un aumento de la permeabilidad no cambiaría el V_m porque el Cl^- está en equilibrio electroquímico. Para calcular el potencial de membrana habrá, entonces, que tener en cuenta TODOS los iones presentes, tanto en cuanto a su concentración intra y extracelular como su permeabilidad. Esto queda expresado en la ECUACION DE GOLDMAN:

INDICE Parte 4	Pág
EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN	1
Problema 1	2
Problema 2	5
Problema 3	8
Problema 4	9
Discusión	10
Lecturas recomendadas	13

$$V_m = 61 \text{ mV} \cdot \log \frac{(P_{Na^+} \cdot Na^+) i + (P_{K^+} \cdot K^+) i + (P_{Cl^-} \cdot Cl^-) o}{(P_{Na^+} \cdot Na^+) o + (P_{K^+} \cdot K^+) o + (P_{Cl^-} \cdot Cl^-) i}$$

donde P es la permeabilidad. Si se supone, por ejemplo, que la permeabilidad al K^+ es mucho mayor que la de Na^+ y la de Cl^- , la ecuación podrá quedar reducida a:

$$V_m = 61 \text{ mV} \cdot \log \frac{K^+_i}{K^+_o}$$

que es la ecuación de Nernst que describimos antes. Así, un potencial de acción en una célula nerviosa o muscular (ver Tomo 2, Cap 10) se debe a que, frente a estímulo, se abre muy rápidamente un canal para el Na^+ y el V_m se acerca al V_{Na^+} .

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

PROBLEMA 1

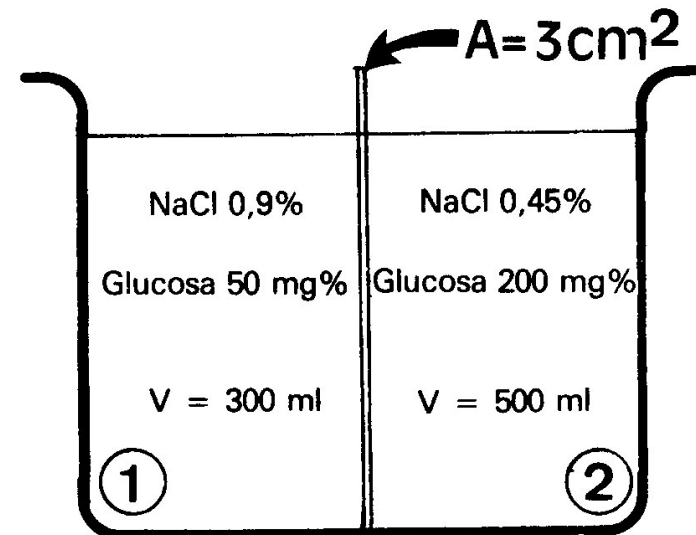
- Determinar los valores de un flujo difusional.
- Calcular la concentración de equilibrio que se alcanza por flujo difusional entre dos compartimientos.

La DIFUSION es, básicamente, un proceso de mezcla en el que suficiente, los gradientes de concentración desaparecen. Mientras que los volúmenes son proporcionales a los parámetros indicados en la Ley de Fick.

1A En un recipiente, como el que se muestra en la figura, características similares a las de una membrana celular. Los volúmenes de las soluciones a cada lado son las indicadas en la misma figura.

En base a estos datos y usando los valores de permeabilidad de la Tabla 2.II, calcule:

a) El valor, en micromol/ segundo, del flujo neto INICIAL de Na^+ .



- b) El valor, en micromol/ segundo, del flujo neto inicial de glucosa.
- c) La concentración de equilibrio del Na^+ .
- d) La concentración de equilibrio del Cl^- .
- e) La concentración de equilibrio de la glucosa.
- f) El valor, en micromol/ segundo, del flujo unidireccional de Na^+ en el equilibrio.

Respuestas: El primer paso debe ser transformar las concentraciones en una expresión común: micromoles/ cm^3 . No volveremos sobre esto, ya estudiado en el Cap.1. Simplemente:

	Compartimiento 1	Compartimiento 2
Na^+	154 $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$	77 $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$
Glucosa	2,78 $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$	11,1 $\mu\text{mol}/\text{cm}^3$

Verifique estos valores. Si tiene dificultades, vuelva al Cap. 1)

- a) El FLUJO NETO de Na^+ se calcula de acuerdo a Fick como:

$$J_{\text{neto}} = P_{\text{Na}^+} \cdot A \cdot C_1 - C_2$$

$$J_{\text{neto}} = 2,7 \cdot 10^{-10} \text{ cm/s} \cdot 3 \text{ cm}^2 \cdot (154 - 77 \mu\text{mol}/\text{cm}^3)$$

$$J_{\text{neto}} = 6,2 \cdot 10^{-8} \mu\text{mol/s}$$

- b) EL FLUJO NETO de glucosa se calcula como:

$$J_{\text{neto}} = 1,5 \cdot 10^{-6} \text{ cm/s} \cdot 3 \text{ cm}^2 \cdot (2,78 - 11,1 \mu\text{mol}/\text{cm}^3)$$

$$J_{\text{neto}} = 3,7 \cdot 10^{-5} \mu\text{mol/s}$$

COMENTARIO: se puede ver que el flujo neto inicial de glucosa es casi 2000 veces mayor que el flujo de Na⁺.

c) La concentración de equilibrio del Na⁺ resulta de MEZCLAR los dos volúmenes de solución. De ese modo:

$$\text{MASA Na}^+ = (V_1 \cdot C_1) + (V_2 \cdot C_2)$$

$$\text{MASA Na}^+ = (0,3 \text{ L} \cdot 154 \text{ mmol/ L}) + (0,5 \cdot 77 \text{ mmol/ L})$$

$$\text{MASA Na}^+ = 84,7 \text{ mmol}$$

y como el VOLUMEN TOTAL es de 0,8 L:

$$\text{Conc. Na}^+_{\text{eq}} = \frac{84,7}{0,8 \text{ L}} = 105,8 \text{ mmol/ L} = 105,8 \text{ mEq/ L}$$

d) La concentración de equilibrio del Cl⁻ ES igual a la del Na⁺ y no hace falta calcularla.

$$\text{Conc. Cl}^-_{\text{eq}} = 105,8 \text{ mmol/L} = 105,8 \text{ mEq/L}$$

e) La concentración de equilibrio de la glucosa se calcula del mismo modo.

$$\text{MASA gluc} = (2,78 \text{ mmol/ L} \cdot 0,3 \text{ L}) + (11,1 \text{ mmol/ L} \cdot 0,5 \text{ L})$$

$$\text{MASA gluc} = 6,384 \text{ mmol}$$

y la concentración de equilibrio:

$$\text{Con. gluc}_{\text{eq}} = \frac{6,384 \text{ mmol}}{0,8 \text{ L}} = 7,98 \text{ mmol/L}$$

f) Un vez que se llega a la concentración de equilibrio, el flujo unidireccional de Na⁺, de Cl⁻ y glucosa de 1 a 2 será igual flujo de 2 a 1. Para el caso del Na⁺ se calcula como:

$$J_{12} = J_{21} = P_{\text{Na}^+} \cdot A \cdot C_1$$

$$J_{12} = J_{21} = 2,7 \cdot 10^{-10} \cdot 3 \cdot 105,8 = 8,5 \cdot 10^{-8} \mu\text{mol/s}$$

COMENTARIO: Nótese que el **flujo unidireccional en equilibrio** es algo mayor que el **flujo neto inicial**. Esto no debe llamar la atención ya que el flujo neto es la resta de los dos flujos unidireccionales. Así, el flujo unidireccional inicial de 1 hacia 2 es mayor el flujo unidireccional de 2 hacia 1 y con el tiempo, va disminuyendo y haciéndose igual al 2-1.

Para entender más claramente esto, resuelva la parte B de este problema.

1B Usando los datos del problema anterior, calcule:

- a) El flujo unidireccional INICIAL de Na^+ de 1 hacia 2.
- b) El flujo unidireccional INICIAL de Na^+ de 2 hacia 1.
- c) Compruebe si la resta de los flujos unidireccionales coincide con el flujo neto inicial de Na^+ calculado en la parte a) del problema 1 A.

Respuestas:

- a) $1,25 \cdot 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
- b) $6,24 \cdot 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
- c) Si

COMENTARIO: se comprueba, para el Na^+ , lo señalado en la parte final del problema 1. Verifíquelo para el Cl^- y la glucosa.

PROBLEMA 2

Objetivo: - Determinar el valor del coeficiente de permabilidad osmótica en una preparación biológica.

- Analizar la acción de agentes modificadores de la permeabilidad al agua.

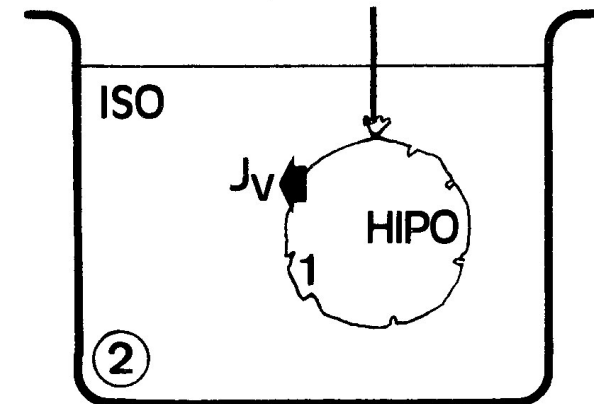
Si se examina nuevamente el dibujo que acompaña al Problema 1 se observará que, aparte de los gradientes de entrada de Na^+ , Cl^- y glucosa, hay un importante gradiente de concentración de agua: la osmolaridad del recipiente 1 es mayor que la del recipiente 2 y el agua tenderá a moverse de 2 hacia 1. En esas condiciones, la

concentración de Na^+ en 1, por ejemplo, disminuirá en el tiempo no sólo por el pasaje del ion hacia 2 sino también por la entrada de agua. En situaciones experimentales controladas, como la de estos experimentos con recipientes de vidrio, lo habitual es diseñar el experimento de modo que haya gradiente de concentración del soluto que se quiere estudiar, pero no haya gradiente de agua. Esto se logra agregando, en este caso en lado 2, un soluto no difusible (manitol, por ejemplo) hasta que la osmolaridad sea la misma a ambos lados. Otra manera es haciendo que la concentración total de las sustancias sea la misma a ambos lados. En ausencia de gradientes, se agrega, EN UNO DE LOS LADOS, una muy pequeña cantidad Na^+ , Cl^- o glucosa pero **RADIATIVOS**. El flujo **UNIDIRECCIONAL** del isótopo podrá ser fácilmente seguido sin que se haya introducido un gradiente de osmolaridad.

El **FLUJO NETO DE AGUA POR GRADIENTE OSMOTICO** es más fácil medir y será muy claramente entendido si se sigue el experimento siguiente, en el que se usa la vejiga urinaria del sapo.

2A El sapo tiene un sistema renal que no es capaz de formar orinas con una osmolaridad mayor a la de su plasma. En esas condiciones, no puede "AHORRAR" agua, como lo hace el hombre cuando no tiene agua para beber y produce orinas concentradas. Sin embargo, el sapo puede almacenar orina en su vejiga cuando está en un ambiente húmedo y transferirla desde allí al medio interno cuando está en un ambiente seco. Esta transferencia de agua se hace a favor de un gradiente de osmolaridad, donde el medio interno es hiperosmolar con respecto al contenido de la vejiga y está bajo el control de una hormona, la **HORMONA ANTIDIURETICA (ADH)**. Este sistema puede ser utilizado en el laboratorio: para ello se disecciona y aísla la vejiga del sapo, se la llena con una solución hipo-osmótica y se la sumerge en un vaso de precipitado que tenga una solución iso-osmótica.

Se establecerá un flujo de agua de dentro hacia afuera que será propo



$$J_v = P_{\text{osm}} \cdot A \cdot (\text{Osm}_1 - \text{Osm}_2)$$

Si, a intervalos regulares, se saca la vejiga del líquido y se la pesa en una balanza apropiada, se verá que ésta, por la salida del agua, pierde peso. Como $1 \text{ g} = 1 \text{ cm}^3$, el cálculo de J_v es sencillo. El siguiente gráfico muestra la evolución del peso de la vejiga aislada en un experimento típico. Se puede ver que al agregarse la ADH hay un brusco cambio de la pendiente, indicando un aumento de la permeabilidad al agua.

Para calcular el **P_{osm}** que la vejiga tenía ANTES del agregado de la hormona disponemos de los siguientes datos:

Osm_1 (interior) = 26 mOsm/L

Osm 2 (exterior) = 260 mosm/L

$\Delta \text{Osm} = 234 \text{ mOsm/L}$

$\Delta \text{Osm} = 0,234 \cdot 10^{-3} \text{ Osm/cm}^3$

Area = 12 cm²

Pérdida de peso = 0,036 g en 40 min.
(este dato se calculó a partir del gráfico)

En consecuencia, el J_V es de

$$J_V = 0,036 \text{ cm}^3 / 2400 \text{ s}$$

$$J_V = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^3 / \text{s}$$

Y el coeficiente de permeabilidad osmótica es de:

$$P_{\text{osm}} = \frac{J_V}{A \cdot \Delta \text{Osm}}$$

$$P_{\text{osm}} = \frac{1,5 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^3 / \text{s}}{12 \text{ cm}^2 \cdot 0,234 \cdot 10^{-3} \text{ Osm/cm}^3}$$

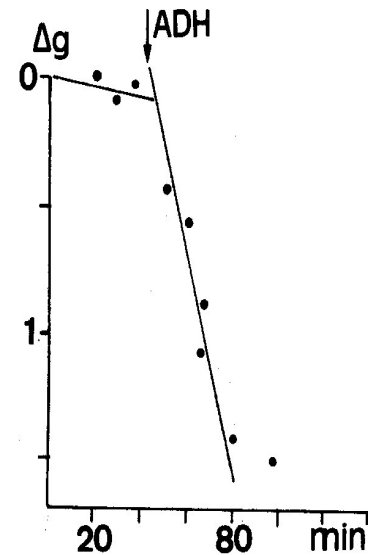
$$P_{\text{osm}} = 0,0053 \text{ cm}^4 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$$

Este mismo coeficiente se puede expresar del siguiente modo:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \Delta \text{Osm}$$

$$\Pi = (0,082 \text{ L} \cdot \text{atm} / \text{Osm} \cdot ^\circ\text{K}) \cdot 293 ^\circ\text{K} \cdot 0,234 \text{ Osm} / \text{L}$$

$$\Pi = 5,62 \text{ atm}$$



$$P_{\text{osm}} = \frac{1,5 \cdot 10^{-5} \text{ cm/ s}}{12 \text{ cm}^2 \cdot 5,62 \text{ atm}}$$

$$P_{\text{osm}} = 2,22 \cdot 10^{-7} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$$

2B Ahora usted calcule el P_{osm} de este vejiga después del agregado de la hormona. Los datos del gradiente osmótico y el área son los mismos que en el caso anterior. La variación de peso obténgalo de la gráfica.

Resultados: $P_{\text{osm}} = 0,316 \text{ cm}^4 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$
 $P_{\text{osm}} = 1,30 \cdot 10^{-5} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$
 $P_{\text{osm}} = 0,017 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$

COMENTARIOS: la ADH actúa aumentando el coeficiente de permeabilidad osmótico, lo que determina que, aun cuando el gradiente sea el mismo, el flujo de agua sea mucho mayor. De ese modo, el sapo podrá transferir agua desde el interior de la vejiga al espacio extracelular, a FAVOR DE UN GRADIENTE OSMOTICO. En ausencia ADH, pese a la existencia del gradiente osmótico, el flujo de agua era bajo y el agua quedaba "guardada" en la vejiga.

PROBLEMA 3

Objetivo: - Aprender a reconocer las condiciones en las que un potencial eléctrico es un potencial de difusión.

Los potenciales de difusión son debidos a la presencia de un gradiente de concentración, que determina el flujo de iones, y a la existencia de una permeabilidad diferente para aniones y cationes. A continuación se dará un ejemplo experimental y una serie de posibles respuestas. Analizaremos cada una de ellas, para quedarnos con la o las más posibles.

Una membrana separa 2 soluciones de NaCl: la que está en el compartimiento 1 tiene 15 mmol/ L y la que está en 2 tiene 150 mmol/L. Se ha agregado sacarosa en 1 de modo de hacer iguales las dos osmolaridades. Con un voltímetro se observa que el lado 2 tiene un potencial positivo con respecto al lado 1 . Esta situación puede ser debida a:

a) La permeabilidad al Na^+ en la membrana es mayor que la permeabilidad al Cl^- .

- b) Hay un gradiente de concentración para el Na^+ .
- e) Existe un transporte activo de NaCl de 1 hacia 2.
- d) Existe un gradiente de concentración para el Cl^- .
- e) La permeabilidad al Cl^- es mayor que la permeabilidad al Na^+ .
- f) Hay una bomba que mueve Na^+ de 1 hacia 2.
- g) Hay una bomba que mueve Cl^- de 2 hacia 1 .

Respuestas:

- a) Esto no justifica el potencial (+) en 2, ya que el gradiente es de 2 hacia 1 .
- b) El gradiente es cierto, pero tiene que haber otra condición para que aparezca el potencial, por ejemplo, una permeabilidad diferente para sodio y cloruro,
- c) Si hubiera un transporte de NaCl como tal, como molécula neutra, no habría aparecido el potencial. Este transporte determinaría el potencial sólo si se estuviera moviendo más rápidamente el Na^+ que el Cl^- .
- d) Nuevamente, como en b), el gradiente de Cl^- es cierto, pero de por sí no determinará un potencial: debe haber una permeabilidad diferente.
- e) Es una condición que, sin ningún otro agregado, sí puede justificar el potencial: el NaCl se mueve de 2 hacia 1 a favor del gradiente de concentración y como la permeabilidad del Cl^- es mayor que la del Na^+ , se crea una diferencia de potencial con el signo (+) en 1.
- f) Es posible que el signo del potencial sea debido a esta bomba, pero para afirmarlo se debe investigar la dependencia metabólica del potencial eléctrico.
- g) También es posible, pero para afirmarlo, como en f), hay que realizar otras pruebas.

PROBLEMA 4

Objetivo: - Calcular el potencial eléctrico de equilibrio del HCO_3^-

- Determinar si existe o no necesidad de postular la

existencia de un mecanismo activo para mantener las concentraciones.

Habiéndose explicado los casos del Na^+ , el K^+ y Cl^- , usted deber resolver sin problemas el caso del HCO_3^- . Use los datos de la Tabla 2.IV para las concentraciones extra e intracelulaares

- a) El potencial eléctrico de equilibrio del HCO_3^- es de mV.
- b) Se necesita-no se necesita (subraye lo que corresponde) postular la existencia de una bomba para mantener las concentraciones.
- c) si hay una bomba, esta deber sacar-meter (subraye lo que corresponde) HCO_3^- de la celula.

Respuestas: a) -32.2 mV

b) se necesita, ya que el potencial medido (V_m) es de -90 mV.

c) El potencial de la célula (-90 mV) excede al que se requiere para el equilibrio, por lo que el HCO_3^- tiende a SALIR: la bomba, para mantener las concentraciones, debe introducir HCO_3^- en la célula.

DISCUSION

La siguiente historia puede servir, en especial para los estudiantes avanzados, para comprender mejor el significado y utilidad de la ecuación de Nernst con relación al potencial de membrana de una célula.

Un profesor de Fisiología se dirige a un grupo de estudiantes y les plantea del siguiente problema:

- Señores, acabo de medir. en una célula, un potencial intracelular de - 54 mV y quiero saber si el ion K^+ está, en esta célula, distribuido activa o pasivamente... díganme ustedes qué debo hacer. Un estudiante dice: - Hay que medir el K^+ intra y extracelular.. - Cierto, pero ¿qué valor ESPERARIA usted encontrar si la distribución fuera pasiva? Luego de un largo silencio, otro estudiante dice: - Aplicaría la fórmula. - Si, pero ¿cuál? Nuevo silencio hasta que alguien escribe en la pizarra:

$$\frac{K^+ 2}{K^+ 1} = e^{- (V_1 - V_2) zF/RT}$$

Muy emocionado ante esa demostración de conocimientos, el profesor pide que reemplacen por los valores habituales.

- a) El valor de z es de
- b) El valor de F es de
- c) El valor de R es de
- d) El valor de T (a 37°C) es de

En esas condiciones, la relación K^+_2 / K^+_1 es:

e)

- Por lo tanto, si el animal de donde se tomó la célula tiene un K^+ extracelular de 4 mEq/L , debo esperar, dice el profesor, un K^+ intracelular, **si el ion está en equilibrio**, de:

f)

Bueno, mediré el K^+ y en la próxima clase seguiremos discutiendo. Si a alguno se le ocurre otra idea, que la presente entonces. Días después, al reanudarse la conversación, un estudiante dice: - A mí esa fórmula no me gusta, no la entiendo. Yo seguí con la ecuación de Nernst

$$V_{K^+} = 61 \cdot \log K_2 / K_1$$

e hice un gráfico de mV en función del logaritmo de K_2 / K_1 y es este:

De acuerdo a él, la relación K_2 / K_1 debe ser de:

g:

y con un K^+ externo de 4 mEq/L , hay que esperar una concentración intracelular de

h)

El profesor, muy entusiasmado, dice:

Eso es correcto! Es la relación que se debería esperar si la membrana celular se comportara como un electrodo de K^+ . Ustedes no han usado electrodos de K^+ , pero recuerden los electrodos de pH: son electrodos formados por un vidrio permeable al H^+ . Cuando se sumergen en un medio con un cierto pH, su potencial cambia siguiendo una recta cuya

pendiente es de - 58 mV a 20 °C o de -61 mV a 37 °C. Ahora, continua, yo medí el K^+ intracelular y es de 150 mEq/L. Por lo tanto, ¿el K^+ esté en equilibrio?. La respuesta es :

i) ya que

por lo tanto, se debe postular la existencia de una bomba que opere introduciendo - sacando (subraye lo que corresponde) K^+ de la célula.

RESPUESTAS y COMENTARIOS SOBRE LA DISCUSION
--

a) 1

b) 96500 Coulomb/mol

c) 8,31 Joule/ mol °K

d) 310 °K

e) $K^+_{2} / K^+_{1} = e^{- (0,054 \text{ V})} \cdot 37,46 \text{ Coulomb/ Joule} = 0,13$ y $K^+_{1} / K^+_{2} = 7,69$ lo que indica que debe haber 7 VECES más K^+ en el interior celular que en el exterior, por lo que
 $f = 30,76 \text{ mEq/ L}$

La curva del estudiante debe entenderse así: 1) en el eje x la escala es logarítmica, por lo que la relación de las concentraciones es, en realidad, el logaritmo de las mismas. 2) Usó la relación K^+_{1} / K^+_{2} o K^+_{2} / K^+_{1} que le resultara más cómoda. En este caso usó la relación concentración mayor/ concentración menor. 3) los valores de voltaje los obtuvo de la ecuación de Nernst. Con esa curva, partiendo de - 54 mV en ordenadas obtuvo una relación de:

g) 8, que es bastante similar a la obtenida por la fórmula y con un K^+ externo de 4 mEq/L, es lógico que el K^+ interno sea de:

h) 32 mEq

Si se MIDE un K^+ interno de 150 mEq/l y un potencial de -54 mV, es evidente que

i) no puede estar en equilibrio, ya sólo alcanzaría para equilibrar una concentración intracelular de unos 30 mEq/L de K^+ . Por lo tanto persiste la tendencia del K^+ a SALIR de la célula y debe postularse una muy importante bomba que opere.

j) introduciendo K^+ en el interior celular, de modo de mantener la concentración constante.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Bases fisiológicas de la Práctica Médica**

J. B. West, 12ª edición (1993) Editorial Médica Panamericana, México

- The kidney

B. M. Brenner y F.C. Rector

W. B. Saunders, Co. Filadelfia, 1976

Un clásico:

- **Introducción al estudio de las membranas biológicas**

M. Cerejido y C.A. Rotunno

Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1966

FIN DEL CAPITULO 2

**Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de
medicina - R. Montoreano – Edición electrónica 2002**