

LAS BATERÍAS ELÉCTRICAS: UN INVENTO DE LAS CÉLULAS*

Electric Batteries: An Invention Of The Cells

SILVIA CHIFFLET¹ Y JULIO A. HERNÁNDEZ²
(UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, MONTEVIDEO, URUGUAY)

Resumen

La comprensión de los fenómenos eléctricos y el diseño de máquinas generadoras y utilizadoras de electricidad han ocurrido en forma relativamente reciente, y han permitido el gran desarrollo científico y tecnológico de los últimos doscientos años. Sin embargo, los fenómenos eléctricos ocurren naturalmente en los procesos biológicos. Se acepta que ya las células primitivas poseían membranas a través de las cuales se generaron diferencias de potencial eléctrico, que constituyeron baterías eléctricas primitivas que las células emplearon con fines energéticos. El gradual incremento de complejidad de las células y el desarrollo de organismos pluricelulares que ocurrieron en el curso de la evolución implicaron el empleo de los fenómenos eléctricos celulares con fines fisiológicos adicionales. Así, la aparición de las células excitables permitió la propagación de señales eléctricas entre células distantes, lo que constituyó la base para diversos procesos biológicos, tales como la cognición y la interacción entre organismos. Recientemente se ha reconocido que las células no excitables también emplean los fenómenos eléctricos de las membranas plasmáticas con fines de señalización. Aquí mostramos algunos resultados de nuestro laboratorio que revelan que las células epiteliales pueden emplear modificaciones del campo eléctrico de dichas membranas para producir cambios estructurales y funcionales en diferentes circunstancias fisiológicas.

Palabras clave: Baterías eléctricas, Células, Potencial de membrana, Epitelios.

Abstract

This paper studies the electrical phenomena in biological processes, specially through a laboratory studio that reveals that epithelial cells can employ modifications of the

* El contenido de este artículo constituyó la base para una charla de divulgación (TEDxMontevideo2011) y una conferencia (Centro Tordesillas de Relaciones con Iberoamérica, septiembre de 2011).

¹ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Sección Biofísica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

electric field to produce structural and functional changes in various physiological circumstances.

Key Words: Electric batteries, Cells, Membrane potential, Epithelium.

Fenómenos eléctricos en células

Según las ideas actuales, las primeras células aparecieron entre 3.500 y 4.000 millones de años atrás. Se especula que ya estas células primitivas, o protocélulas, tenían una estructura básica similar a la de las células contemporáneas, caracterizadas por ser esencialmente vesículas cuya pared es una membrana de naturaleza lipídica y su contenido una compleja solución acuosa de iones y moléculas orgánicas (Martin y Russell, 2003) (Natochin, 2010). Durante las etapas iniciales de la aparición de la vida en la Tierra, la gradual incorporación en la membrana lipídica de péptidos sencillos capaces de permitir el pasaje de iones inorgánicos constituyó la base para la generación de diferencias de potencial eléctrico a través de la membrana (Pohorille y Deamer, 2009). Estas diferencias de potencial eléctrico constituyeron baterías eléctricas primitivas que los sistemas biológicos utilizaron diversamente en el curso de su evolución.

Las diferencias de potencial eléctrico entre ambos lados de las membranas biológicas ocurren naturalmente en las células de todo el mundo biológico, desde microorganismos hasta complejas células animales y vegetales. Aunque los procesos específicos de transporte iónico en membranas puedan diferir entre las diversas células, los campos eléctricos generados suelen ser la consecuencia de la difusión de iones entre los compartimentos separados por las mismas. Como ejemplo, la Figura 1 esquematiza los mecanismos fundamentales involucrados en producir una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana plasmática de las células animales. Dicha membrana contiene diversas proteínas integrales, muchas de las cuales participan en los procesos de transporte de iones inorgánicos entre los compartimentos intra y extracelulares. Entre ellas, la bomba de sodio y potasio utiliza la energía procedente de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para transportar el ion potasio hacia el compartimento interno celular y, simultáneamente, el ion sodio hacia el externo. Esta compleja enzima de membrana logra así mantener a dichos iones lejos de su situación de equilibrio. El potasio tiene entonces en condiciones fisiológicas tendencia a salir de las células, lo que hace a través de otras proteínas de la membrana plasmática, los canales de potasio. El sodio, por el contrario,

tiene tendencia a entrar a las células a través de canales de sodio. La salida de potasio constituye una corriente eléctrica saliente que, en virtud de las propiedades eléctricas de la membrana, determina una diferencia de potencial eléctrico a través de la misma, electronegativa del lado intracelular. Análogamente, la entrada de sodio determina una caída de potencial eléctrico electropositiva del lado interno. En virtud de la mayor conductancia al potasio de las membranas plasmáticas de las células animales en condiciones habituales, la diferencia neta de potencial eléctrico a través de la membrana está fundamentalmente determinada por la corriente de potasio, con lo cual el compartimento intracelular es electronegativo respecto al extracelular. Esta condición se ve modificada en las células excitables durante la producción de potenciales de acción.

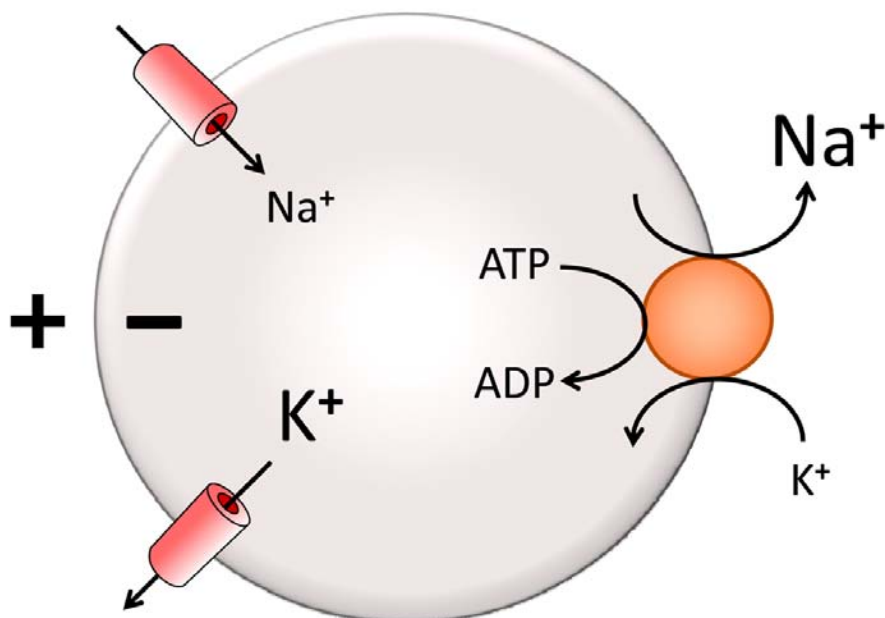


Fig. 1: Esquema simplificado de una célula animal que destaca los principales mecanismos de transporte iónico que participan en la generación de la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana celular. La bomba de sodio y potasio acopla la energía obtenida de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) al transporte del ion potasio (K^+) hacia el compartimento interno celular y, simultáneamente, del ion sodio (Na^+) hacia el externo. El potasio tiene tendencia a salir de las células a través de canales de potasio, mientras que el sodio tiene tendencia a entrar a través de canales de sodio (ver texto principal para más detalles).

Desde el punto de vista de su magnitud absoluta, las diferencias de potencial eléctrico que se generan a través de las membranas celulares son pequeñas, usualmente de algunas decenas de milivoltios. Sin embargo, en virtud del pequeño espesor de la membrana, el gradiente eléctrico es enorme. De este modo, para una membrana celular con una diferencia de potencial eléctrico de 70 milivoltios y un espesor de la bicapa lipídica de

3,5 nanómetros, el gradiente eléctrico resultante es de 200.000 voltios por centímetro. En contraste, una línea de conducción eléctrica de alta tensión se caracteriza por un gradiente de aproximadamente 200.000 voltios por kilómetro. Por esta razón, la diferencia de potencial eléctrico de las membranas biológicas representa una gran fuente energética que las células utilizan para la realización de trabajo físico y químico, tal como el transporte de sustancias desde y hacia el compartimento intracelular.

Electricidad animal

Aunque la generación de potenciales eléctricos en sistemas biológicos es un fenómeno celular que ocurre a nivel microscópico, un organismo multicelular complejo suele exhibir propiedades eléctricas macroscópicas que son, en definitiva, el resultado a escala tisular u orgánica de dichos fenómenos celulares. La historia recoge, desde la antigüedad, experiencias humanas relacionadas a propiedades eléctricas de los animales mucho antes de que se iniciara el estudio científico de la electricidad (para una revisión, véase (Wu, 1984). Diversos autores sugieren que ya en el antiguo Egipto se tenía conocimiento de las propiedades eléctricas de los siluros, peces eléctricos que habitan las aguas del Nilo. En uno de los documentos más antiguos que se conservan, la Paleta de Narmer (aprox. Siglo 31 A.C.), uno de los nombres de Menes, considerado el fundador de la primera dinastía de faraones, aparece en escritura jeroglífica representado por uno de dichos peces. De acuerdo con la interpretación más aceptada, el nombre Narmer atribuido a dicho faraón significa “El Magnífico Siluro”, posiblemente en alusión al tamaño de dichos peces y a su propiedad de provocar descargas eléctricas de hasta 600 voltios. La primera descripción sistemática del empleo de los peces eléctricos para el tratamiento de diversas afecciones se debe a Scribonius Largus (Siglo I D.C.), médico romano que recopiló los procedimientos terapéuticos conocidos en la época que poseían probada efectividad. Así, Scribonius recomendaba para el tratamiento de las cefaleas y la gota la aplicación directa del *Torpedo torpedo* sobre el punto doloroso, hasta que el dolor desapareciese.

El comienzo del estudio riguroso de los fenómenos eléctricos en los seres vivos debería esperar, sin embargo, muchos siglos. Se considera que el conocimiento científico de la electricidad animal comienza con los experimentos de Galvani, los que constituyen el punto de inicio de la neurofisiología. Luigi Galvani (1737-1798), médico italiano, fue profesor de anatomía en la Universidad de Bologna y debe mayormente su fama a sus expe-

rimentos acerca del efecto de la electricidad sobre el movimiento muscular en batracios, recogidos en el tratado *De viribus electricitatis in motu musculari commentarius* ("Comentario sobre la fuerza de la electricidad en el movimiento muscular", 1791). La Figura 2 muestra un grabado contenido en dicha obra, donde se describe uno de los diseños experimentales de Galvani.

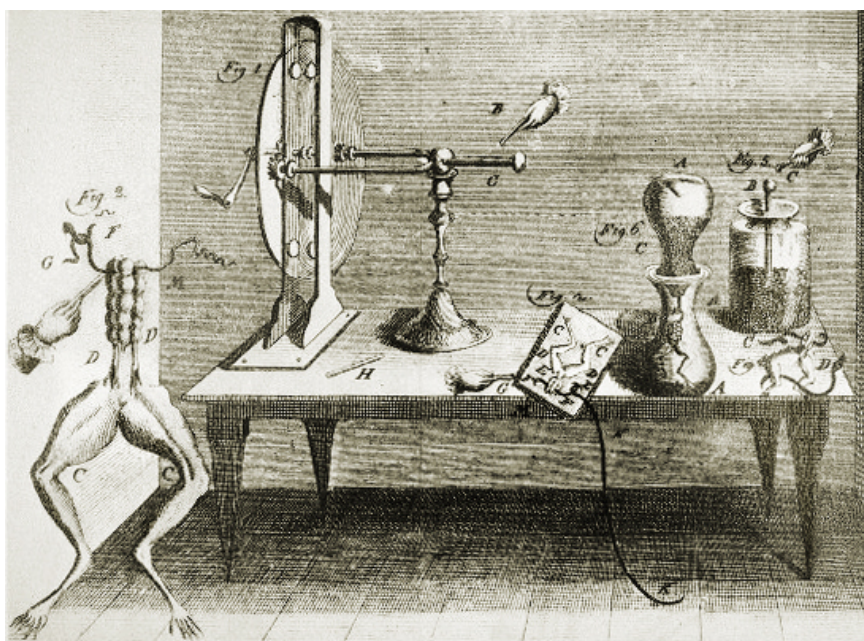


Fig. 2: Grabado que describe el dispositivo experimental empleado por Galvani para poner de manifiesto que un estímulo eléctrico es capaz de provocar la contracción muscular de un preparado de patas de rana (de *De viribus electricitatis in motu musculari commentarius*, 1791).

Células excitables y no excitables

Los fenómenos eléctricos manifestados por los seres vivos, tales como los observados en anfibios y peces y comentados en la sección anterior, son esencialmente consecuencia de las propiedades de las células excitables. Las células animales excitables se encuentran habitualmente en los tejidos nervioso y muscular, y son capaces de generar una respuesta eléctrica característica, el potencial de acción. La Figura 3 esquematiza el procedimiento de registro de un potencial de acción generado en una neurona. Como se muestra allí, si introducimos un electrodo de registro en un axón (prolongación citoplasmática revestida de membrana plasmática) de una neurona en reposo detectaremos una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana, tal que el compartimento intracelular es electronegativo respecto al extracelular (cf. Figura 1). Si se desencadena un po-

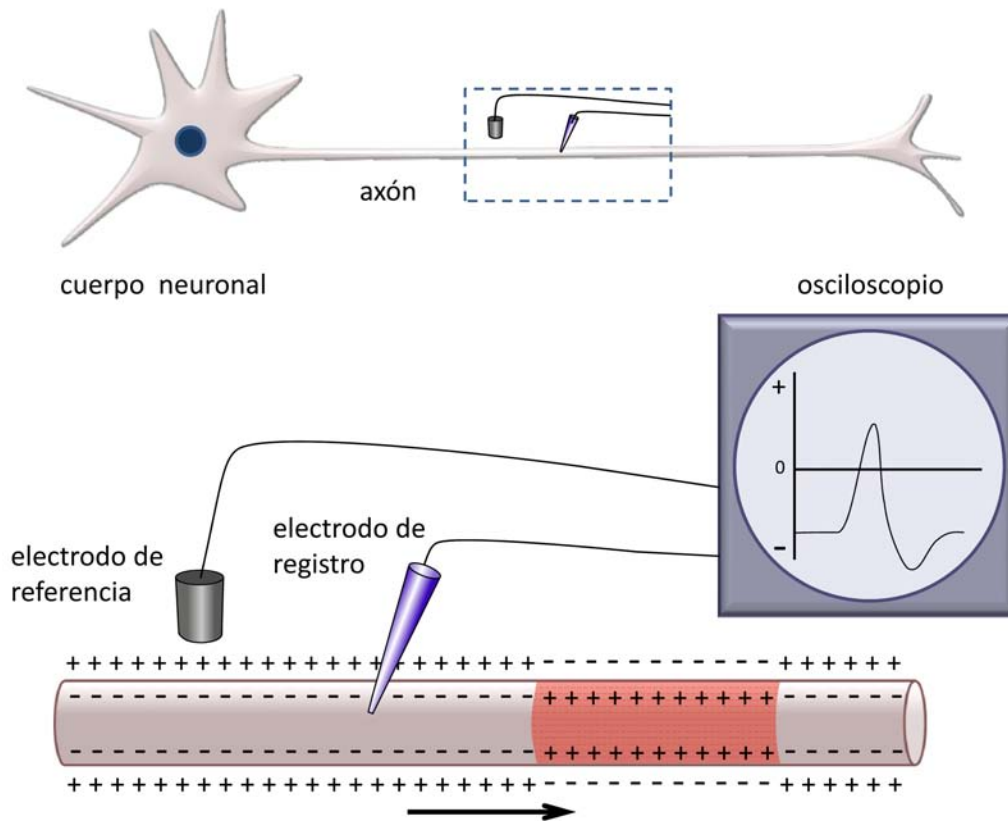


Fig. 3: Esquema que muestra los aspectos fundamentales del registro de un potencial de acción en fibras nerviosas. Un potencial de acción que transcurre por un axón, al pasar por la posición del electrodo de registro se manifiesta como un cambio transitorio, de unos milisegundos de duración, durante el cual se invierte la polaridad eléctrica de la membrana (despolarización). Inmediatamente después la membrana recupera su polaridad de reposo (repolarización). Estas modificaciones eléctricas pueden observarse en la pantalla de un osciloscopio (ver texto principal para más detalles).

tencial de acción desde el cuerpo neuronal, el mismo transcurrirá en forma centrífuga (alejándose del cuerpo neuronal). Al pasar por la posición del electrodo de registro, el potencial de acción se manifestará como un cambio transitorio en el registro eléctrico, de unos milisegundos de duración, durante el cual ocurre una fase de inversión de la polaridad eléctrica de la membrana (despolarización). Los estudios moleculares revelan que la despolarización se debe al aumento de la conductancia de la membrana al ión sodio. Este aumento determina un ingreso masivo de iones sodio desde el espacio extracelular, lo que implica una corriente entrante de cargas positivas. Como este cambio es transitorio y es además seguido por un incremento local de la conductancia al potasio, los iones potasio salen de la célula, lo que implica una corriente eléctrica saliente de cargas positivas. Como consecuencia, la membrana recupera su polaridad de reposo después de transcurrida la fase de despolarización. Empleando el dispositivo experimental apropiado, estos cambios eléctricos pueden observarse en la pantalla de un osciloscopio. En otros tejidos

excitables (por ejemplo, el músculo cardíaco) el potencial de acción puede tener diferente duración relativa de sus distintas fases.

El potencial de acción constituye la base funcional de las propiedades nerviosas, motoras y cognitivas de los animales. La producción de potenciales de acción por las células de los tejidos excitables se pone de manifiesto a nivel de los órganos enteros. Así, la actividad eléctrica de las neuronas a nivel del cerebro se recoge colectivamente en el electroencefalograma, mientras que la de las células cardíacas se hace en el electrocardiograma. La medicina ha empleado clásicamente estos procedimientos de registro de las propiedades eléctricas del cerebro y del corazón con propósitos diagnósticos, ya que las alteraciones de dichos registros pueden revelar condiciones patológicas de los tejidos que los producen.

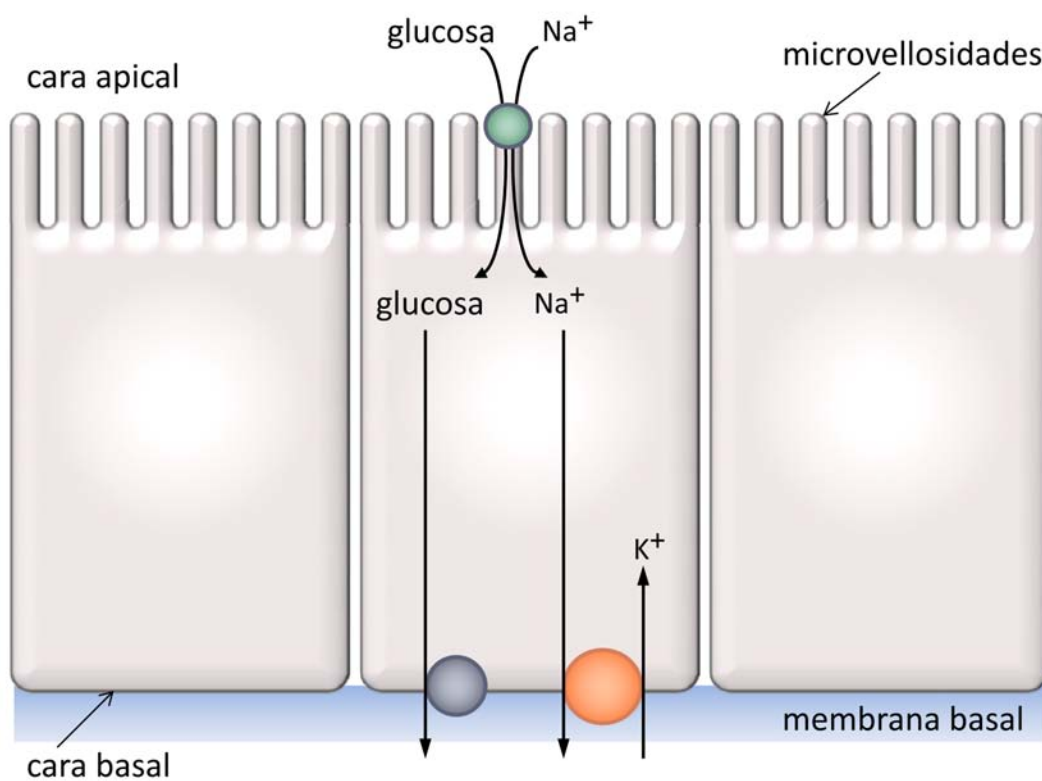


Fig. 4: Esquema del transporte de glucosa a través de células del epitelio intestinal. En la cara apical de la membrana celular, el cotransportador sodio-glucosa acopla el ingreso de glucosa a la entrada del ión sodio desde el tubo digestivo a la célula. En la cara basal, los transportadores de glucosa permiten el pasaje de glucosa hacia el resto del organismo (ver texto principal para más detalles).

Las células animales no excitables no generan la respuesta característica de las células excitables, el potencial de acción. Tanto en las células no excitables como en las excitables el potencial de membrana desempeña un rol energético en el transporte de sustancias entre los compartimentos separados por la misma. Así, por ejemplo, la glucosa ingresa a las células del epitelio intestinal por una proteína que acopla su entrada a la del ión sodio. Como se esquematiza en la Figura 4, en este epitelio el dominio apical de la membrana celular se encuentra replegado en un conjunto de finas estructuras digitiformes, llamadas microvellosidades, que logran así incrementar enormemente la superficie de absorción. En esta zona de la membrana existe una proteína, el cotransportador sodio-glucosa, que acopla el ingreso de glucosa a la entrada del ión sodio desde la luz del tubo digestivo al interior de la célula del epitelio intestinal. El ión sodio tiene tendencia a entrar en estas células, en virtud de que el compartimento intracelular es electronegativo y, además, de que su concentración en el mismo es inferior que la extracelular (cf. Figura 1). El cotransportador sodio-glucosa permite aprovechar esta tendencia del ión sodio, acoplado el ingreso de glucosa a su entrada a la célula. En la cara basal, la membrana celular de las células intestinales posee transportadores de glucosa, proteínas que permiten el pasaje de glucosa a favor de su gradiente hacia el resto del organismo. En esta cara se encuentra además la bomba de sodio y potasio, la que se encarga de mantener una baja concentración de sodio intracelular.

Durante mucho tiempo los investigadores asumieron que, en las células no excitables, la diferencia de potencial eléctrico de la membrana plasmática solamente tenía este rol energético. En tiempos más recientes, sin embargo, se ha ido paulatinamente reconociendo que en dichas células los potenciales eléctricos cumplen además otros roles, vinculados a los procesos de señalización de diversas respuestas celulares. Nuestro laboratorio ha contribuido a esta idea a partir de resultados obtenidos del estudio de células epiteliales.

Células no excitables características: las células epiteliales

Los epitelios son tejidos que, entre otras localizaciones corporales, tapizan la superficie interna de los órganos huecos. Un epitelio de transporte, tal como el que se esquematiza en las Figuras 4 y 5, está constituido por una capa de células estrechamente unidas entre sí. En el caso de una célula del epitelio intestinal, la misma tiene una cara

apical enfrentada a la luz del intestino y una cara basolateral. Ésta a su vez posee una zona correspondiente al espacio entre las células (“lateral”) y otra que se apoya sobre una membrana basal (“basal”). La membrana basal es una estructura extracelular de naturaleza fibrilar que contacta con el tejido conjuntivo subyacente. Como puede apreciarse en la Figura 5A, si se observa la cara apical de un epitelio al microscopio, el mismo se verá co-

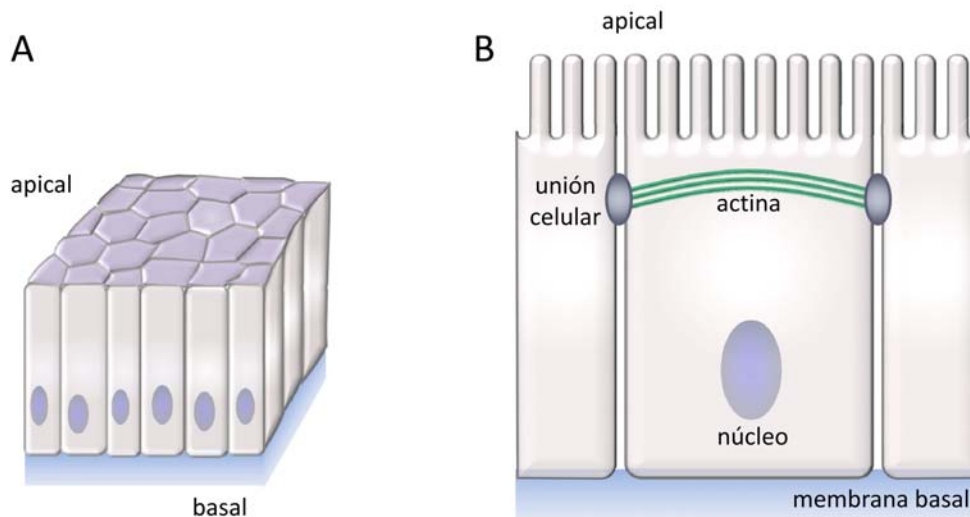


Fig. 5. A. Esquema representando un epitelio de transporte con una única capa de células. La cara apical mira a la luz del órgano, mientras que la basal se apoya sobre la membrana basal. No se muestran las microvellosidades que puedan existir en la cara apical. Nótese el aspecto hexagonal irregular que presentan los contornos celulares al observarse el epitelio en la dirección ápico-basal. B. Esquema más detallado mostrando una célula epitelial en contacto con dos células vecinas. Se destaca una parte del citoesqueleto de actina, la que establece conexiones con algunos de los sistemas de unión entre las células.

mo un conjunto de celdillas similar al de un panal de abejas. En la Figura 5B se esquematiza un tipo de unión entre las células y su vinculación con el citoesqueleto. El citoesqueleto es una compleja estructura de proteínas fibrilares que, entre otras funciones, tiene la de mantener la forma de la célula. En la Figura 5B se representa únicamente una de las estructuras del citoesqueleto de actina, la que se encuentra estrechamente vinculada a ciertas uniones intercelulares. Por esta razón, dicho citoesqueleto se encuentra muy próximo a la membrana plasmática lateral. Si ambas estructuras (membrana y citoesqueleto de actina) se ponen de manifiesto mediante técnicas fluorescentes y se observa la cara apical del epitelio, las mismas se verán delineando cada una de las células, tal como se muestra en la Figura 6.

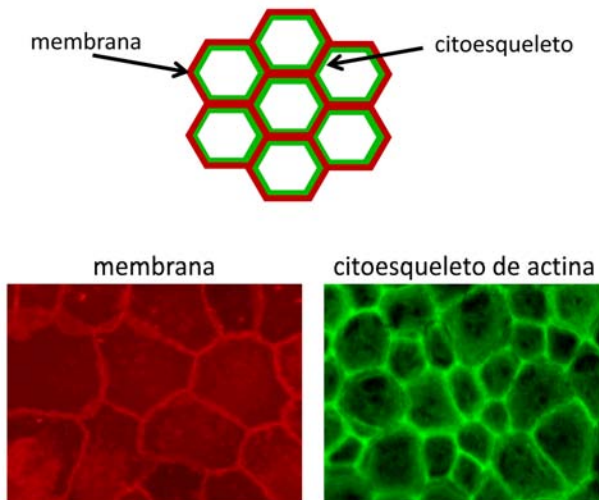


Fig. 6: Las imágenes muestran fotografías de células de endotelio de córnea de bovino en cultivo tomadas desde su cara apical. Fueron obtenidas al microscopio, empleando técnicas de tinción de la membrana celular y del citoesqueleto de actina con marcadores fluorescentes. Del estudio de este tipo de imágenes puede concluirse que, en estas células, una gran parte del citoesqueleto de actina se dispone en forma inmediatamente adyacente a la membrana celular, tal como se representa en el esquema.

El potencial de membrana celular y la organización del citoesqueleto de las células epiteliales

En el curso de nuestros estudios con células de endotelio de córnea en cultivo, otro epitelio de transporte, accidentalmente encontramos que la disminución del potencial eléctrico de la membrana provoca remodelación celular con pérdida de los contactos entre las células (Figura 7). Entre otros cambios, constatamos que dicha remodelación involucra una redistribución del citoesqueleto de actina, el que pierde su distribución periférica y se ubica hacia el centro celular (Chifflet et al., 2003) (Chifflet et al., 2004). Asimismo, encontramos que el cambio opuesto del potencial de membrana (un aumento) provoca el efecto contrario, esto es, una compactación del anillo periférico de actina contra la membrana celular y un incremento de la estabilidad de las uniones entre las células (Figura 8) (Nin et al., 2009).

Buscando posibles roles fisiológicos de esta dependencia del citoesqueleto de actina con el potencial de membrana, encontramos que dicha propiedad puede estar involucrada en los procesos de cicatrización de heridas en epitelios. Así pudimos observar que, durante la cicatrización de diversos epitelios en cultivo, las células del borde de las heridas experimentan disminución de su potencial de membrana y reorganización del citoesqueleto de actina (Chifflet et al., 2005) (Chifflet et al., 2011). La inhibición de dicha disminución del campo eléctrico de la membrana no permite la reorganización del citoesqueleto de actina y decrece significativamente la velocidad de cicatrización. Este y otros resulta-

dos nos permitieron proponer que dichos cambios eléctricos de las células epiteliales son fundamentales para asegurar un correcto proceso cicatricial.

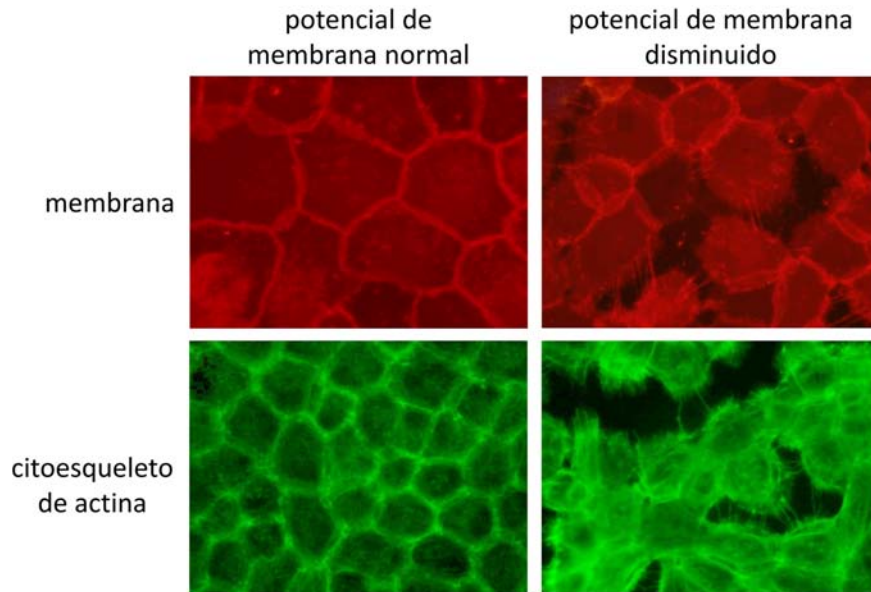


Fig. 7: Imágenes similares a las de la Figura 6, pero mostrando los efectos de disminuir experimentalmente el potencial de membrana de las células. Como puede verse, las células se separan y el citoesqueleto de actina pierde la disposición periférica.

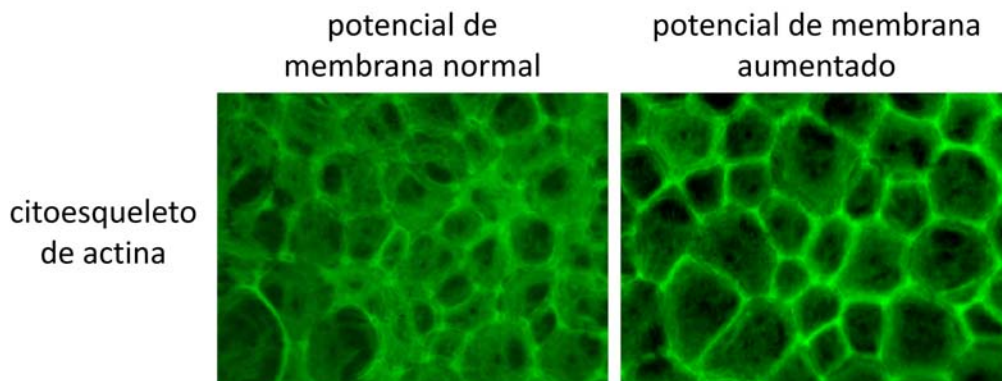


Fig. 8: Efecto del aumento del potencial de membrana celular sobre el citoesqueleto de actina de células de endotelio de córnea de bovino en cultivo. Con el objetivo de poner claramente en evidencia el efecto, se seleccionaron células cuyo citoesqueleto no se encontraba tan prolijamente organizado como en las figuras anteriores en condiciones de potencial de membrana normal. Obsérvese que el aumento del potencial de membrana determina una compactación de la actina en la periferia de las células.

Los hallazgos resumidos en esta sección pueden resultar de utilidad en muchas situaciones médicas y patológicas. De esta forma, el tiempo de preservación de diversos órganos para trasplante en bancos de órganos depende críticamente del mantenimiento de las uniones intercelulares de epitelios. Nuestro hallazgo de que el aumento del potencial de membrana permitiría incrementar la estabilidad de las uniones intercelulares en epitelios podría constituir entonces el fundamento para algún tipo de estrategia de conservación de estos tejidos en bancos de órganos. Asimismo, similar tipo de estrategias podrían emplearse en el tratamiento de muchas enfermedades cuya base patológica es el debilitamiento de las uniones celulares de los epitelios. Entre otros ejemplos se encuentran enfermedades inflamatorias del intestino, como la enfermedad celíaca; la opacificación de la córnea, con disminución o pérdida de la visión; la inflamación cerebral luego de un infarto, y el cáncer. Finalmente, el empleo de procedimientos para modificar los potenciales eléctricos en células epiteliales podría resultar de interés para el diseño de terapias que requieran la modulación de la velocidad de cicatrización de tejidos epiteliales.

Las baterías eléctricas más antiguas

El empleo de la electricidad ha constituido uno de los pilares para el desarrollo de la vida moderna. Aunque la humanidad ha conocido los fenómenos eléctricos desde la antigüedad, la comprensión de los aspectos físicos básicos de la electricidad y la implementación tecnológica de máquinas generadoras y utilizadoras de electricidad han comenzado a ocurrir solo recientemente. Los procesos biológicos, sin embargo, se han originado y evolucionado empleando los fenómenos eléctricos desde las primeras etapas. De esta forma, las baterías eléctricas más elementales y antiguas existen en las membranas de las células, las que las emplean con fines energéticos y de transmisión de señales hacia el interior celular y entre células. Resulta difícil concebir un desarrollo tan complejo como el logrado por los sistemas biológicos sin la participación de procesos de naturaleza eléctrica.

Referencias

CHIFFLET, S., CORREA, V., NIN, V., JUSTET, C. y HERNANDEZ, J. A. "Effect of membrane potential depolarization on the organization of the actin cytoskeleton of eye epithelia. The role of adherens junctions". *Exp Eye Res* 79, (2004). pp. 769-777.

CHIFFLET, S., HERNANDEZ, J. A. y GRASSO, S. "A possible role for membrane depolarization in epithelial wound healing". *Am J Physiol Cell Physiol* 288, (2005). pp. 1420-1430.

CHIFFLET, S., HERNANDEZ, J. A., GRASSO, S. y CIRILLO, A. "Nonspecific depolarization of the plasma membrane potential induces cytoskeletal modifications of bovine corneal endothelial cells in culture". *Exp Cell Res* 282, (2003). pp. 1-13.

CHIFFLET, S., JUSTET, C., HERNANDEZ, J. A., NIN, V., ESCANDE, C. y BENECH, J. C. "Early and late calcium waves during wound healing in corneal endothelial cells". *Wound Repair Regen*, (2011). doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00749.x

MARTIN, W. y RUSSELL, M. J. "On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358, (2003). pp. 59-83; discussion 83-55.

NATOCHIN, Y. V. "The Origin of Membranes". *Paleontological Journal* 44, (2010). pp. 860-869.

NIN, V., HERNANDEZ, J. A. y CHIFFLET, S. "Hyperpolarization of the plasma membrane potential provokes reorganization of the actin cytoskeleton and increases the stability of adherens junctions in bovine corneal endothelial cells in culture". *Cell Motil Cytoskeleton* 66, (2009). pp. 1087-1099.

POHORILLE, A. y DEAMER, D. "Self-assembly and function of primitive cell membranes". *Res Microbiol* 160, (2009). pp. 449-456.

WU, C. H. "Electric Fish and the Discovery of Animal Electricity". *American Scientist* 72, (1984). pp. 598-607.