

PRINCIPIO DEL TODO O NADA: ¿UN CONCEPTO MAL INTERPRETADO O UN DOGMA EQUIVOCADO?

JOHN BARCO RÍOS*, M.ED., JORGE EDUARDO DUQUE PARRA**, PH.D., JOHANNA ALEXANDRA BARCO CANO***

Recibido para publicación: 26-09-2013 - Versión corregida: 10-04-2014 - Aprobado para publicación: 14-05-2014

Resumen

Objetivo: Demostrar, mediante un análisis teórico, que el concepto fisiológico principio del “todo o nada” que se aplica a las células excitables es una frase inadecuada y contradictoria, porque se presta a interpretaciones erróneas y desdibuja el fenómeno electrostático que subyace en los canales de Na^+ activados por voltaje (Nav). **Discusión:** Los segmentos sensores de voltaje S4 de los canales de Na^+ presentan residuos de arginina con carga positiva, que al interactuar con el medio interno se genera una repulsión eléctrica que provoca la apertura del poro del canal por donde ingresan los iones de sodio y despolarizan la membrana. Como lo anterior ocurre solamente cuando la membrana alcanza su nivel umbral, entonces la frase principio del “todo o nada” que figura en los textos clásicos de fisiología y en revistas indexadas es contradictoria y sin sentido. **Conclusión:** Puesto que es un fenómeno netamente eléctrico el que se desencadena cuando la membrana de la célula excitable alcanza una variación justa de voltaje (nivel umbral), proponemos que en lugar de seguir empleando la tradicional frase principio “del todo o nada” se use la frase “efecto electrostático”, por estar más acorde con los eventos moleculares y eléctricos que realmente acontecen en las membrana excitables.

Palabras clave: potenciales de acción, canal de sodio activado por voltaje, Umbral, canales iónicos.

Barco-Ríos J, Duque-Parra JE, Barco-Cano JA. Principio del todo o nada: ¿un concepto mal interpretado o un dogma equivocado? Arch Med (Manizales) 2014; 14(1):144-9.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 14 N° 1, Enero-Junio 2014, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Barco Ríos, J.; Duque Parra, J.E.; Barco Cano, J.A.

* Profesor Titular, Programa de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas. Grupo Neurociencia de Caldas. Universidad de Caldas. Manizales (Colombia). Correo electrónico: jhon.barco@ucaldas.edu.co

** Profesor Asociado, Programa de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas. Grupo Neurociencia de Caldas. Universidad de Caldas. Manizales (Colombia). Profesor Asociado. Departamento de Ciencias Básicas Biológicas. Universidad Autónoma de Manizales (Colombia). Departamento de Ciencias Básicas. Profesor Asociado Universidad de Manizales. Correo electrónico: jorge.duque_p@ucaldas.edu.co.

*** Estudiante, Facultad de Medicina. Departamento Clínico. Grupo Neurociencia de Caldas. Universidad de Caldas. Manizales (Colombia). Correo electrónico: johanna.barco@ucaldas.edu.co

“All-or-nothing” principle: ¿misinterpreted concept or wrong dogma?

Summary

Objective: its demonstrate, through theoretical analysis, that the physiological concept principle “all or none” that applies to excitable cells, is inadequate and contradictory phrase, because it lends itself to misinterpretation and electrostatic phenomenon blurs the channels underlying of voltage-gated Na^+ (Nav). **Discussion:** The segments voltage sensors S4 of Na^+ channels present arginine residues with positive charge, which interact with the internal environment and generate electric repulsion caused by the pore opening of the channel through which enters the sodium ions and depolarize membrane. As above occurs only when the membrane reaches a threshold level, then, the phrase “all or nothing” principle, in physiology classic texts and indexed journals is contradictory and meaningless. **Conclusion:** Since it is a purely electrical phenomenon which is triggered when the excitable cell membrane reaches a fair variation of voltage (threshold level), we propose that rather than continue to use the traditional phrase “all or nothing” principle, is used the phrase “electrostatic effect”, to be more consistent with the molecular and electrical events that actually occur in the excitable membrane.

Key words: action potentials, activated sodium channel voltage, threshold, Ion channels.

Introducción

Las membranas citoplásmicas tienen la capacidad de separar y concentrar determinados iones (como Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{2+}) por dentro y por fuera de las células mediante la acción permanente de canales y bombas iónicas¹. Estos mecanismos fisiológicos que permiten concentrar un exceso de iones con carga positiva en el exterior y un exceso de iones con carga negativa en el interior de las células^{2,3}, es lo que provoca la aparición de un estado eléctrico polarizado entre los dos compartimientos con una diferencia aproximada de 70 mV⁴, siendo negativo el interior de las células y positivo el exterior de ellas^{5,6}. Esta diferencia de cargas entre los dos compartimientos separados por la membrana genera un campo eléctrico alrededor de ella que recibe el nombre de potencial de membrana (V_m)^{2,3,5} cuando es medido en células no excitables, mientras que en células excitables (neuronas y fibras muscu-

lares) se le denomina potencial de membrana en reposo^{1,2,6}, porque en cualquier momento puede cambiar drásticamente². Los registros realizados en el SNC de mamíferos muestran que diferentes tipos de neuronas presentan diferentes potenciales de membrana en reposo¹.

K. Cole y H. Curtis, a finales de la década de 1930, realizaron los primeros estudios sobre la actividad eléctrica de la membrana en los axones gigantes del calamar^{2,3,4,7,8}. Posteriormente, comenzando la década de 1950, A. Hodgkin, B. Katz y A. Huxley determinaron que dicha actividad eléctrica se debía a cambios transitorios en la permeabilidad de la membrana para ciertos iones, principalmente de sodio y de potasio^{2,3,7,9}, por lo que finalmente establecieron los mecanismos iónicos implicados en el potencial de acción, que es la forma como una célula excitable responde ante un estímulo.

A la respuesta que genera una célula excitable frente a un estímulo le antecede primero

una alteración eléctrica en la membrana que implica un cambio súbito en su potencial eléctrico⁷, de tal manera que por un instante su interior queda cargado positivamente hasta un valor aproximado de +30 a +35 mV^{4,10}, evento conocido como despolarización, y al siguiente instante recupera de nuevo su polaridad normal, o sea con su interior cargado negativamente, evento denominado repolarización. Estos dos instantes donde están involucrados cambios súbitos en la polaridad eléctrica de la membrana, que en mamíferos tarda poco menos de 1 ms^{2,8,10} en completarse, es lo que se denomina potencial de acción o potencial de espiga, que es el mecanismo básico para la transmisión de información^{6,8} y el desencadenante de las respuestas celulares.

El potencial de acción lo conforma básicamente dos ondas: 1) una onda despolarizante (ascendente) generada por la entrada a la célula de abundantes iones de sodio con cargas positivas a favor de su gradiente electroquímico^{2,9}, lo que provoca una inversión en la polaridad eléctrica; y 2) una onda repolarizante (descendente) generada por la salida de la célula, también a favor de su gradiente electroquímico, de abundantes iones de potasio con sus cargas positivas que ocasionan la recuperación de la polaridad eléctrica⁹. Los mecanismos moleculares que permiten dar explicación a la aparición de estas dos ondas son los siguientes:

Onda despolarizante: La aplicación de un estímulo sobre la membrana de una célula excitable provoca inicialmente la difusión de una cantidad limitada de iones de sodio hacia el interior de la célula², lo que lleva a que su potencial de membrana en reposo, con un valor cercano a -70 mV, se haga menos negativo hasta alcanzar un valor de -55 mV. Esta pequeña variación eléctrica de unos 15 mV aproximadamente^{4,11} hace que la célula alcance un nivel crítico conocido como nivel umbral o nivel de disparo^{4,12}, cuyo valor es específico para cada célula excitable y puede variar entre 5 a 30 mV por encima de su potencial de reposo.

Tan pronto se alcanza este nivel umbral, la variación eléctrica lograda provoca la apertura de los canales de Na⁺ activados por voltaje (Nav), a través de los cuales los iones de sodio se difunden masivamente hacia el interior de la célula a favor de su gradiente electroquímico^{3,9,10} y ocasionan la despolarización de esa región de membrana hasta alcanzar un pico máximo de +30 a +35 mV aproximadamente (ver figura 1). El evento que se desencadena una vez que la membrana alcanza su nivel umbral hasta su despolarización total es referido en los textos clásicos de fisiología como ley del todo o nada^{2,3,4,6,7,8}. Esta ley significa que si la célula alcanza su umbral específico se despolariza totalmente, pero si no lo alcanza entonces no habrá despolarización y por tanto la célula no reaccionará ante el estímulo⁴.

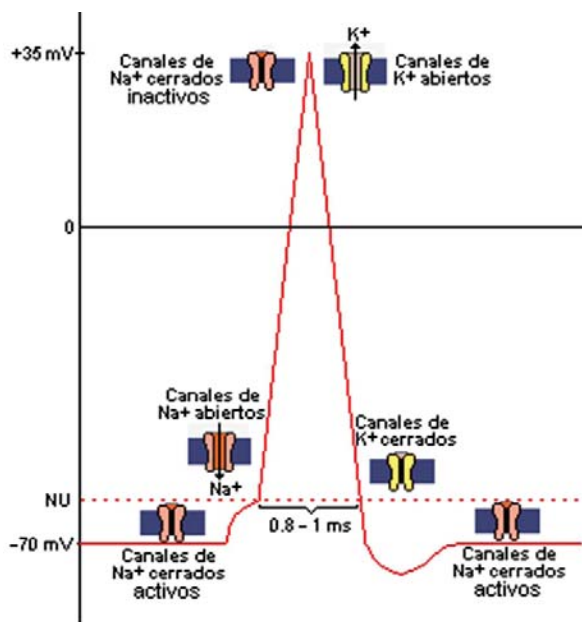


Figura 1: Potencial de acción con sus dos ondas: una despolarizante (ascendente) y otra repolarizante (descendente). Los canales de Na⁺ y de K⁺ se ilustran abiertos y cerrados de acuerdo al momento del potencial de acción que se está atravesando.

Onda repolarizante: Inmediatamente después que aquella región de membrana se ha despolarizado⁴, se desencadenan dos

eventos que son generados por esa tremenda variación de voltaje (100 mV aproximadamente) que acaba de ocurrir: 1) los canales de Na^+ activados por voltaje se inactivan espontáneamente y se cierran^{4,10}, de tal suerte que los iones de sodio dejan de ingresar a la célula^{2,10} y por consiguiente su interior no puede cargarse aún más positivo; y 2) los canales de K^+ activados por voltaje se activan en ese momento y se abren⁴, por lo que los iones de potasio se precipitan masivamente hacia el exterior de la célula a favor de su gradiente electroquímico², de tal manera que el potencial de membrana regresa de nuevo a un valor negativo de -80 mV² aproximadamente, más negativo de lo normal (ver figura 1). Esta negatividad adicional que presenta el potencial de membrana se denomina posthiperpolarización^{4,8,12} y es debida a dos factores: 1) las membranas citoplásmicas de las neuronas son más permeables a los iones potasio que a los iones sodio, de ahí que los primeros fluyan con mayor facilidad a través de la membrana debido a la presencia de mayor número de canales³ para estos iones; y 2) los canales de K^+ activados por voltaje se cierran más lentamente que los canales de Na^+ activados por voltaje^{4,8}, razón por la cual se logra escapar de la célula mayor cantidad de estos iones de los que normalmente deberían salir. Sin embargo, transcurridos unos cuantos milisegundos la membrana retorna nuevamente a su potencial de reposo con la ayuda de las ATPasas Na^+-K^+ , las cuales se encargan de recuperar el exceso de iones K^+ que se escaparon de la célula.

Canales de Na^+ activados por voltaje

El canal de Na^+ activado por voltaje es una glucoproteína de alto peso molecular que está constituida, en células nerviosas, por tres subunidades proteicas: una subunidad α grande y dos subunidades pequeñas, $\beta 1$ y $\beta 2$ ^{3,13,14,15}; el número de subunidades β presente en estos canales puede variar de un tejido a otro o entre las especies³. La subunidad alfa corresponde

a la parte funcional e importante del canal¹⁶, en tanto que las subunidades beta parece que cumplen funciones moduladoras^{3,14,16}.

La subunidad alfa consta de una sola cadena polipeptídica con una arquitectura modular^{16,18}, es decir que se dispone formando cuatro dominios homólogos^{3,14,15,16,17,18,19} que se nombran del I al IV, donde cada uno de ellos está compuesto por seis segmentos hidrofóbicos transmembranales (S1-S6)^{3,16,18,19,20}, que se organizan en forma de hélice-alfa cuando atraviesan la bicapa lipídica, y un séptimo segmento también hidrofóbico denominado segmento P³ que atraviesa parcialmente la bicapa. Los segmentos S1 a S4 constituyen el dominio sensor de voltaje^{17,18}, pero es S4 el segmento que realmente desempeña la función sensora debido a la presencia de residuos de arginina cargados positivamente que controlan los cambios conformacionales dependientes de voltaje para la apertura y cierre del canal^{14,17}; mientras que los segmentos S5-S6 y el segmento P conforman la región del poro del canal^{14,17,20}; finalmente, el bucle o asa intracelular que conecta los dominios III y IV forma la compuerta de inactivación al bloquear la apertura del canal¹⁴.

Discusión

Cuando una pequeña región de membrana de una célula nerviosa recibe un estímulo, comienza a ingresarle iones de sodio a través de canales específicos para este catión. Si la cantidad de cargas positivas que arrastra el sodio son suficientes para despolarizar esa región de membrana y provocar una variación eléctrica de unos 15 mV aproximadamente, sucederá entonces lo siguiente: la carga neta positiva del lado interno de la membrana provoca que en los canales de Na^+ activados por voltaje, por repulsión eléctrica, los residuos de arginina con carga positiva ubicados en los segmentos S4 y espaciados regularmente cada tres aminoácidos³, giren en espiral unos 60 grados hacia la parte externa hasta que se estabilizan electrostáticamente con cargas negativas de regiones

adyacentes³. Otros datos estiman que los cuatro segmentos sensores de voltaje S4 se desplazan hacia afuera unos 13 Å y giran aproximadamente 180 grados^{19,21}. Es precisamente este cambio conformacional de los segmentos S4, generado por un cambio en el voltaje, lo que posiblemente provoca que la región del poro del canal se abra espontáneamente y se precipite hacia el interior de la célula una cantidad abundante de iones de Na⁺ que despolarizan finalmente la membrana. Cada canal deja pasar hasta 10⁷ iones de Na⁺ por segundo³. Como ya se nombró anteriormente, la inactivación de los canales de Na⁺ activados por voltaje se debe, al parecer, en buena parte al asa intracelular que conecta los dominios III y IV, la cual se desplaza para bloquear la boca interna del poro³ impidiendo la entrada de más iones de Na⁺.

Los fenómenos anteriormente descritos para la apertura y cierre de estos canales de sodio son producto de efectos netamente eléctricos de repulsiones y atracciones electrostáticas, las cuales se dan entre ciertos residuos con carga de los segmentos sensores de voltaje S4 y los medios interno y externo que circundan la membrana de las células excitables. Por lo tanto, puesto que el fenómeno eléctrico indefectiblemente se presenta cada vez que la membrana alcanza su nivel umbral, consideramos entonces que la famosa y tradicional frase “ley del todo o nada” es inadecuada y contradictoria, porque implícitamente le está atribuyendo a las células excitables la capacidad de tomar “decisiones” arbitrarias aun en contra de los mecanismos eléctricos naturales, es decir que en aquellos momentos cuando alcanzan su nivel umbral las células pudieran “decidir” responder al estímulo y en otros momentos tomar la “decisión” de no responder.

Por otro lado, si con la frase “ley del todo o nada” se quiere hacer referencia a lo que le sucede a las células excitables cuando alcanzan su nivel umbral (y puesto que tales células indefectiblemente reaccionan generando un potencial de acción una vez que alcanzan di-

cho nivel), entonces las palabras “o nada” de la frase son irrelevantes. Veamos el por qué. Si la membrana de una célula excitable sufre una variación de voltaje que la lleva hasta su nivel umbral o más allá, es obvio concluir que los residuos con carga positiva presentes en los segmentos S4 de los canales de Na⁺ activados por voltaje, sufrirán una repulsión eléctrica que los desplazará hacia afuera, de tal suerte que el dominio del poro se abre totalmente (nunca en forma parcial) y los iones de Na⁺ se precipitan masivamente hacia el interior despolarizando la membrana. Pero si el estímulo aplicado en la membrana no provoca la variación justa de voltaje (así sea por falta de 1 mV o menos) para llevarla hasta su nivel umbral, obviamente no ocurrirá apertura de los poros y, por consiguiente, no habrá despolarización. Como se puede apreciar, los canales de Na⁺ activados por voltaje se abren y se cierran por razones estrictamente eléctricas y no por “decisiones” arbitrarias que puedan tomar las células.

Conclusión

La ley del todo o nada es un concepto errático, contradictorio y sin sentido, que no ofrece explicación lógica a la luz de los eventos moleculares y eléctricos que suceden realmente en las membranas de las células excitables. Por lo tanto, con base en los argumentos presentados para demostrar que el potencial de acción surge como respuesta a un evento netamente eléctrico que solamente se presenta cuando la membrana alcanza una variación justa de voltaje (nivel umbral), proponemos que en lugar de seguir utilizando la frase “ley del todo o nada” se emplee en adelante la frase “efecto electrostático”, puesto que brinda una idea más precisa de lo que acontece en las membranas excitables cuando alcanzan su nivel umbral.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflictos de interés.

Fuentes de financiación: No se requirió ninguna fuente de financiación.

Literatura citada

1. Zigmond MJ, Bloom FE, Landys SC, Roberts JL, Squire LR (eds.). **Fundamental Neuroscience**. Londres: Academic Press; 1999.
2. Karp G. **Biología Celular y Molecular. Conceptos y experimentos**. 6ª ed. México DF: McGraw-Hill; 2011.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. **Neurociencia y conducta**. Barcelona: Prentice Hall; 1997.
4. Ganong WF. **Fisiología médica**. 20ª ed. México DF: Manual Moderno; 2006.
5. Drucker CR. **Fisiología médica**. México DF: El Manual Moderno; 2005.
6. Costanzo LS. **Fisiología**. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
7. Guyton AC, Hall JE. **Tratado de Fisiología Médica**. 11ª ed. Barcelona: Elsevier; 2006.
8. Dvorkin MA, Cardinali DP. **Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica**. 13ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.
9. Hodgkin AL, Huxley AF. **Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo***. *J Physiol* 1952; 116: 449-472.
10. Raff H, Levitzky M. **Fisiología Médica: Un enfoque por aparatos y sistemas**. Madrid: McGraw- Hill Interamericana; 2013.
11. Hodgkin AL, Huxley AF. **A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve**. *J Physiol* 1952; 117: 500-544.
12. Haines DE. **Principios de Neurociencia**. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
13. McCormick KA, Isom LL, Ragsdale D, Smith D, Scheuer T, Catterall WA. **Molecular Determinants of Na⁺ Channel Function in the Extracellular Domain of the $\beta 1$ Subunit**. *J Biol Chem* 1998; 273(7): 3954-62.
14. Catterall WA. **Molecular properties of brain sodium channels: an important target for anticonvulsant drugs**. *Adv Neurol* 1999; 79: 441-56.
15. Qu Y, Rogers JC, Chen SF, McCormick KA. **Functional Roles of the Extracellular Segments of the Sodium Channel α Subunit in Voltage-dependent Gating and Modulation by $\beta 1$ Subunits**. *J Biol Chem* 1999; 274: 32638-46.
16. Marban E, Yamagishi T, Tomaselli GF. **Structure and function of voltage - gated sodium channels**. *J Physiol* 1998; 508(Pt 3): 647-657.
17. Ma Z, Kong J, Kallen RG. **Studies of α -Helicity and Intersegmental Interactions in Voltage-Gated Na⁺ Channels: S2D4**. *PLoS One* 2009; 4(11): e7674.
18. Brown AG. **Nerve Cells and Nervous System. An introduction to neuroscience**. 2º ed. London: Springer-Verlag; 2001.
19. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, et al. **Biología Celular y Molecular**. 5ª ed. Buenos Aires: Edit Médica Panamericana; 2005.
20. England S, De Groot MJ. **Subtype-selective targeting of voltage-gated sodium channels**. *Br J Pharmacol* 2009; 158(6): 1413-25.
21. Börjesson SI, Elinder F. **Structure, function and modification of the voltage sensor in voltage-gated ion channels**. *Cell Biochem Biophys* 2008; 52(3):149-74.

