

## Células y transistores

El transistor cambió el curso de la historia de la electrónica. Millones de ellos son utilizados en los procesadores de las computadoras y forman parte de todos los circuitos electrónicos que conocemos. Lo inventaron en 1948 John Bardeen y Walter Brattain trabajando en el laboratorio de William Shockley en la compañía *Bell Telephone* en Nueva Jersey, EE.UU. Los tres fueron galardonados en 1956 con el Premio Nobel de Física. Disgustados con Shockley, Brattain y Bardeen se separaron de su jefe. Brattain se mudó a otra dependencia de la compañía y se retiró en 1967. Shockley prosiguió con el desarrollo y la comercialización del transistor dando impulso al emprendimiento *Silicon Valley* de California. Fue además un conocido defensor de la eugenesia. En 1972 Bardeen obtuvo el segundo Premio Nobel en Física por sus trabajos en superconductividad a bajas temperaturas, integrando con Marie Curie y Frederick Sanger el trío de ganadores de dos Premios Nobel en ciencias. Bardeen murió en 1991.

El transistor es un dispositivo compuesto por un material semiconductor (germanio, silicio) con el agregado de impurezas y que, dependiendo de las condiciones, conduce o aísla la corriente eléctrica; de esta combinación entre transmisor y resistencia surgió su nombre<sup>1</sup>. Apelamos a la paciencia del lector para que siga una breve explicación de su funcionamiento; será necesaria para el tema que presentamos en esta nota.

El transistor tiene tres terminales, el colector, el emisor y la base (Figura). Cuando el transistor se conecta en un circuito eléctrico, las características de la base (o compuerta en otras clases de transistores) hacen que pequeñas modificaciones en la corriente o tensión que pasa por ella se manifiesten en grandes cambios entre las otras dos, de allí que se lo utiliza como un interruptor (no deja pasar la corriente entre el emisor y colector) o como un amplificador, aumentando el flujo eléctrico entre estas dos terminales (Figura). Por esta amplificación en estado sólido es que ha reemplazado las antiguas válvulas al vacío. Es importante recordar entonces que la base influencia la circulación eléctrica entre las otras dos terminales. Hasta aquí nuestra explicación.

Nos detendremos ahora en el trabajo de investigadores del Instituto Max Planck de Alemania, quienes han realizados experimentos con células sembradas sobre una capa de transistores FET (transistores de efecto de campo)<sup>2</sup>. En lugar de sembrar las células sobre un medio de cultivo lo hacen sobre un sustrato electrónico, un "colchón" de diminutos transistores de pocos micrones de longitud<sup>3</sup>. En estas condiciones, las células se encuentran separadas de los transistores por un espacio de 20-40 nm que se llena con una solución salina conductora. La idea es que la actividad eléctrica por la membrana celular modifique la base del transistor y por este efecto que las corrientes sean amplificadas y registradas.

En estos experimentos se emplean células HEK de origen renal (*Human Embryonic Kidney Cells*) a las que transfectan con receptores para la serotonina del tipo 5-HT<sub>3A</sub> y para lo cual introducen el ADN exógeno correspondiente a ese receptor en el interior de las células HEK. El receptor 5-HT<sub>3A</sub> es un canal de K<sup>+</sup> de alta conductancia y esto facilita tanto la influencia sobre el transistor como el registro ya que en forma natural las células tienen un bajo número de canales y receptores en sus membranas celulares y los experimentos requieren de un cambio eléctrico significativo en las células. El receptor pertenece a la familia *cys* con miembros como los receptores nicotínicos, GABA<sub>A</sub> y los de glicina<sup>4,5</sup>. Las cinco subunidades que lo componen forman el poro central y cada una de ellas tiene cuatro segmentos

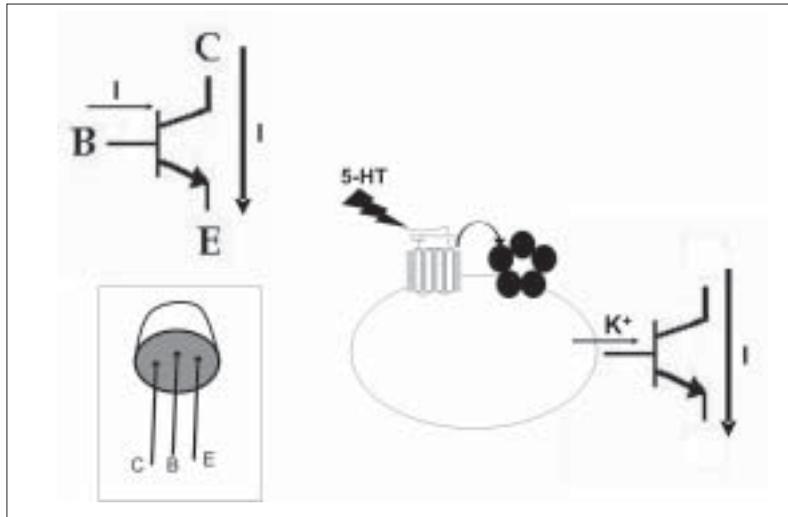


Figura.- Izquierda: Esquema básico de un transistor tipo NPN con las tres terminales (Recuadro), el colector (C), el emisor (E) y la base (B). El tamaño de las flechas señala que pequeñas modificaciones de corriente (I) en la base se manifiestan en grandes cambios entre el emisor y colector. El mismo esquema se observa a la derecha de la figura. Derecha: Esquema sin escala con una célula en contacto con un transistor. En la membrana celular se ha dibujado un receptor de serotonina (5-HT<sub>3A</sub>) con las cinco subunidades que forman el poro central que permite el paso de iones K<sup>+</sup> y cada una de ellas con cuatro segmentos transmembrana y el dominio extracelular para la unión con la serotonina. La corriente iónica total transportada por el K<sup>+</sup> a través del poro de múltiples receptores 5-HT<sub>3A</sub> ubicados sobre la membrana celular modifica la tensión de una de las terminales del transistor equivalente a la base y por su intermedio la circulación eléctrica entre las otras dos terminales.

transmembrana y un dominio extracelular para la unión con la serotonina (Figura). Una vez que el neurotransmisor se une al receptor, se abre el poro central y se genera una corriente transportada por iones K<sup>+</sup> y la corriente iónica total generada en todos los receptores activados modifica la tensión en la base y por su intermedio la corriente electrónica entre las otras dos terminales.

El hallazgo de estos investigadores es que además de registrar las corrientes iónicas en las células en forma convencional, han medido el efecto de las corrientes iónicas celulares sobre el funcionamiento del transistor. La corriente generada por la activación de los receptores 5-HT<sub>3A</sub> modifica una de las terminales del transistor equivalente a la base y por medio de ésta aumenta la circulación eléctrica entre las otras dos terminales. En los transistores del tipo FET, las terminales son la compuerta, la fuente y el drenaje, equivalentes a la base, emisor y colector de los transistores del tipo NPN que describimos más arriba. Han podido además comprobar que los registros eléctricos en las células y en el transistor son muy similares, con un curso temporal similar y con una amplitud de la respuesta relacionada con la concentración de serotonina aplicada.

La suerte ayuda en todo y los investigadores alemanes tuvieron la cuota que facilitó mucho su proyecto. Por razones que no se conocen pero que resultan de suma importancia, los canales iónicos que se expresan en estas células se acumulan en la zona de la célula que contacta el transistor y de esta manera gran parte de la actividad eléctrica celular se resume en esta zona. Este hecho sorprendente emula los ejemplos naturales de agregación de canales de Na<sup>+</sup> en los nodos de Ranvier y la de los receptores nicotínicos en la zona de la placa muscular.

¿Suenan todo esto desconectado de la medicina? No. Estos dispositivos iono-electrónicos son una interfase que une el circuito electrónico con la actividad eléctrica celular, en nuestro caso la activación de receptores para la serotonina. Su empleo reemplazaría la técnica electrofisiológica actual para el estudio de los canales iónicos como lo hacemos hasta ahora con microelectrodos que dañan la célula y

son de difícil realización. Además podrían expresarse en las células canales y receptores modificados por ingeniería genética y de esta manera contaríamos con híbridos de acuerdo a las necesidades particulares, en otras palabras, prótesis celulares.

Hay más de estos experimentos. Por ejemplo, asociar un circuito electrónico con una célula cuyo potencial de membrana sea la fuente de corriente eléctrica que necesita el circuito o biosensores en los que el material biológico es el elemento de reconocimiento, una macromolécula (enzimas, anticuerpos), capas bilipídicas, células, organismos y tejidos<sup>6,7</sup>. También hay sensores que responden a la luz utilizando bacterias embebidas en los semiconductores. Cuando la clorofila contenida en las células es estimulada por la luz, se ioniza la molécula del pigmento y emite un electrón y esto es lo que se requiere para activar al transistor<sup>8</sup>. La corriente eléctrica es un flujo de electrones. Varias revistas como *Biosensors and Bioelectronics* y *Sensors and Actuators* se dedican a la publicación de artículos en este campo. Aquí lo asombroso es que muchos de estos dispositivos no son circuitos electrónicos que miden o captan un fenómeno fisiológico como con el ECG o el EEG, en ellos el componente biológico *forma parte* del sistema, una simbiosis de objetos animados e inanimados. Casi ciencia ficción.

Basilio A. Kotsias

Laboratorio de Neurofisiología,  
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires  
e-mail: kotsias@mail.retina.ar

1. Hoenig SA. How to build and use electronic devices without frustration, panic, mountains of money, or an engineering degree. 2nd Ed. Boston: Little Brown Co., 1980.
2. Peitz I, Voelker M, Fromherz P. Recombinant serotonin receptor on a transistor as a prototype for cell-based biosensors. *Angew Chem Int Ed Engl* 2007; 46: 5787-90.
3. Straub B, Meyer E, Fromherz P. Recombinant maxi-K channels on transistor, a prototype of ionic-electronic interfacing. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 121-4.
4. Peters JA, Kelley SP, Dunlop JI, Kirkness EF, Hales TG, Lambert JJ. The 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor reveals a novel determinant of single-channel conductance. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 547-52.
5. Kurzwelly D, Barann M, Kostanian A, et al. Pharmacological and electrophysiological properties of the naturally occurring Pro391Arg variant of the human 5-HT<sub>3A</sub> receptor. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 165-72.
6. Bousse L. Whole cell biosensors. *Sens Actuators B* 1996; 34: 270-5.
7. Kind T, Issing M, Arnold R, Müller B. Electrical coupling of single cardiac rat myocytes to field-effect and bipolar transistors. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 1600-9.
8. Bacteria pressed into service as living transistors. <http://www.eetimes.com/story/OEG20000731S0019>, consultado el 17/8/07.

-----

*Consistency requires you to be as ignorant today as you were a year ago (June 10, 1892)*

La coherencia requiere que usted sea tan ignorante hoy como lo fue hace un año (junio 10, 1892)

Bernard Berenson (1865-1959)

1892. *From Berenson's Notebook*. En: *The Bernard Berenson Treasury. Selected and Edited by Hanna Kiel*. New York: Simon & Schuster, 1962, p 63