

Bioeletrogênese-Origens do potencial de membrana

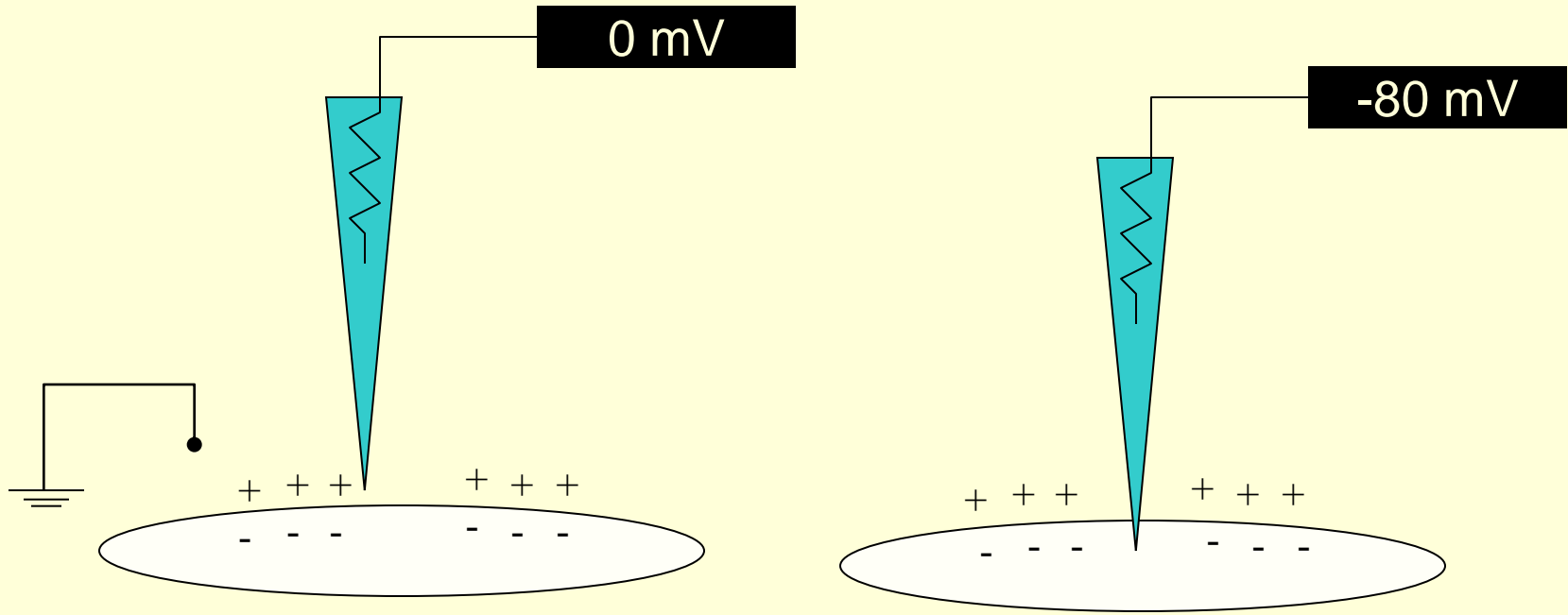
Prof. Ricardo M. Leão.

FMRP-USP

Origens do potencial de repouso

- Todas as células apresentam uma diferença de potencial elétrico (voltagem) através da membrana.
- Alterações na permeabilidade iônica da membrana levam a alterações do potencial da membrana

Registro do potencial de repouso

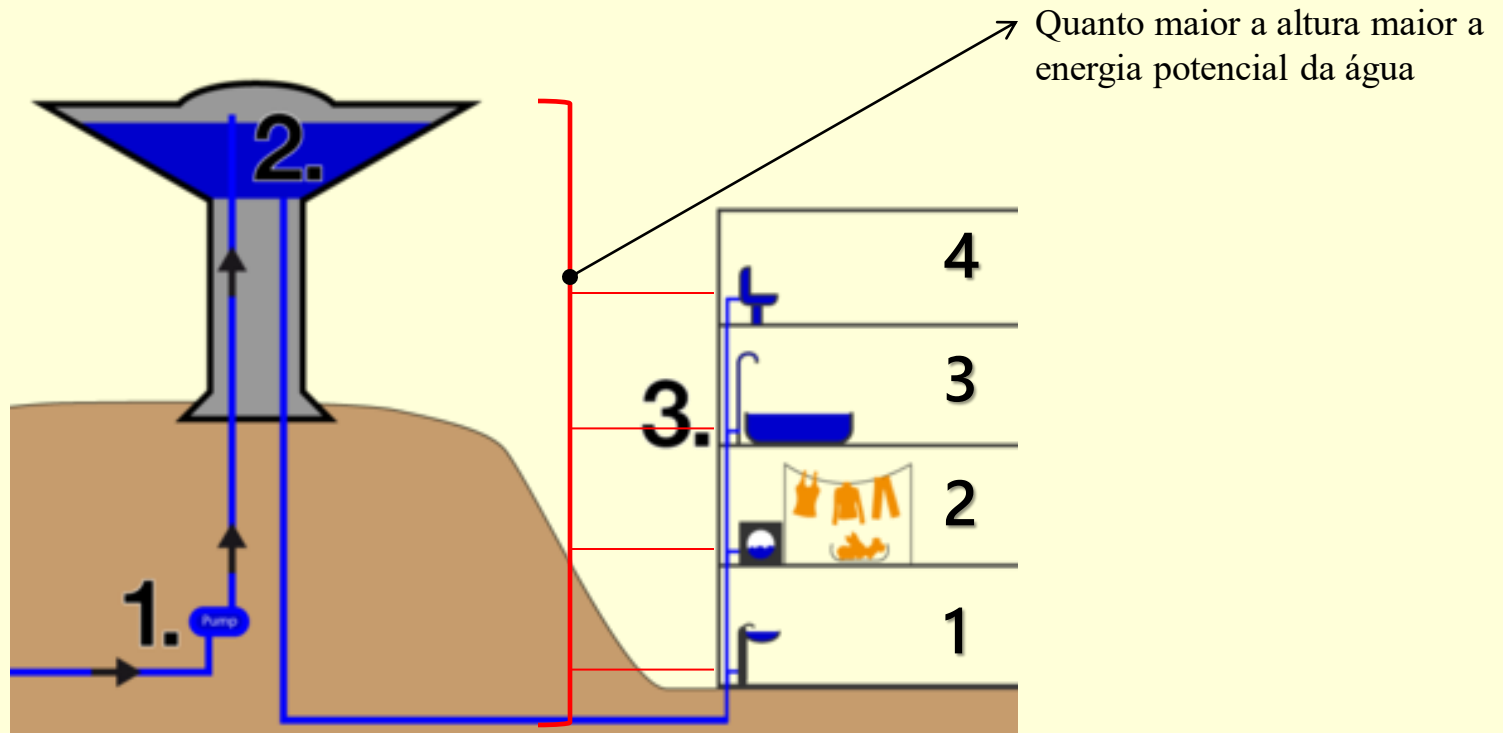


| TIPO CELULAR | Em (mV) |
|---|---------|
| Neurônio | -70 |
| Músculo esquelético | -80 |
| Músculo cardíaco (atrial e ventricular) | -80 |
| Músculo liso | -55 |

O que é uma diferença de potencial elétrico? O que isso significa?



Vamos fazer uma analogia hidráulica



Energia potencial: $1 > 2 > 3 > 4$

A água flui por seus condutores, o encanamento, e quanto maior o diâmetro do encanamento maior o fluxo de água



Quanto mais estreito o encanamento, menor o FLUXO mas maior a PRESSÃO da água

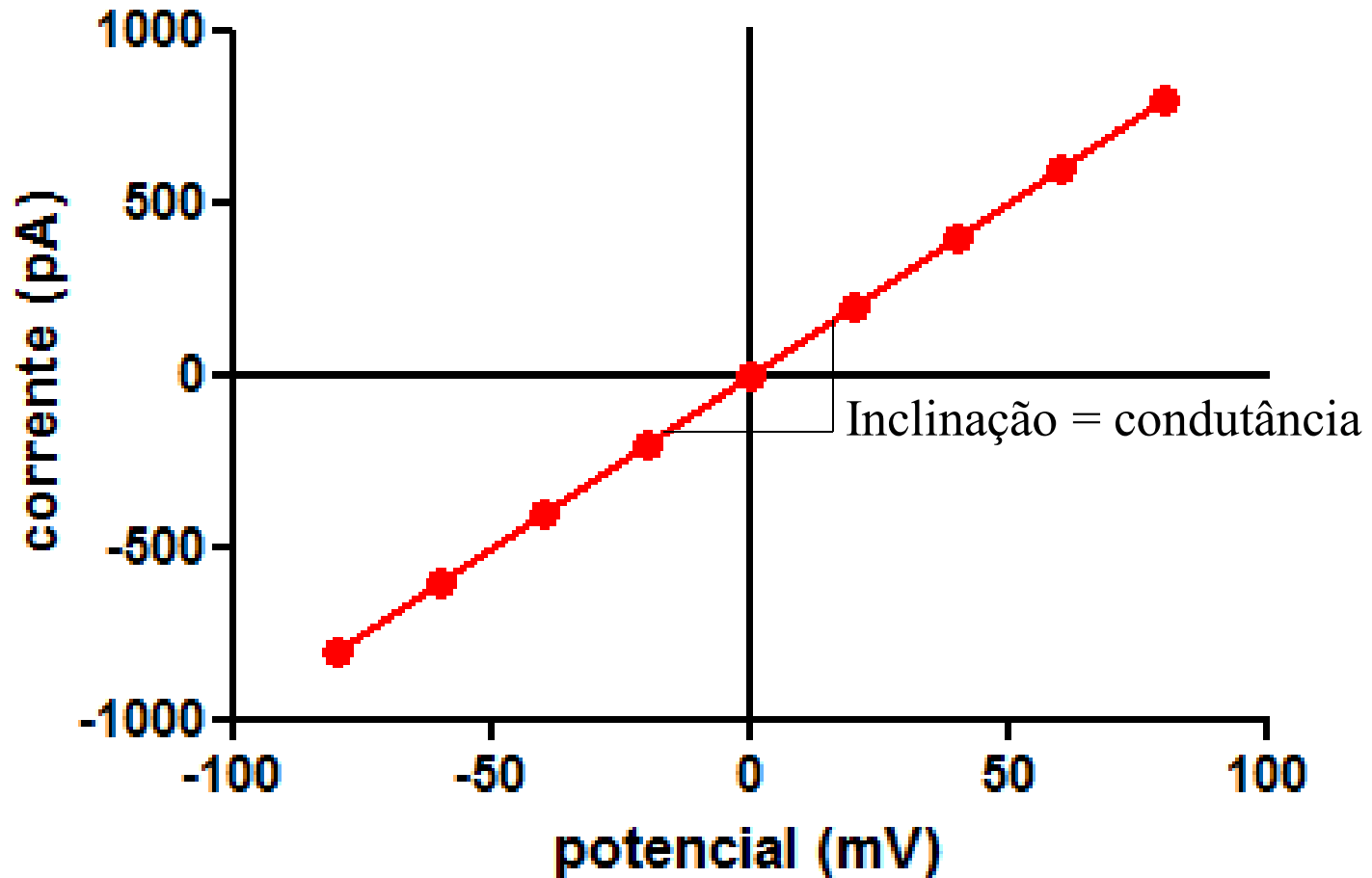
E a eletricidade com isso?

- **Água** = corrente elétrica (I). É o fluxo de carga elétrica. Unidade: ampere, A
- **Canos** = condutores (G). Por onde flui a corrente. Unidade: = Siemens, S
 - Resistência (R) – inverso da condutância, Unidade = ohm, Ω

Altura da caixa = Diferença de potencial elétrico (V). Quanto maior a diferença de potencial elétrico com mais energia ocorre o fluxo. Unidade: Volt, V

Gráfico corrente X potencial (IV)

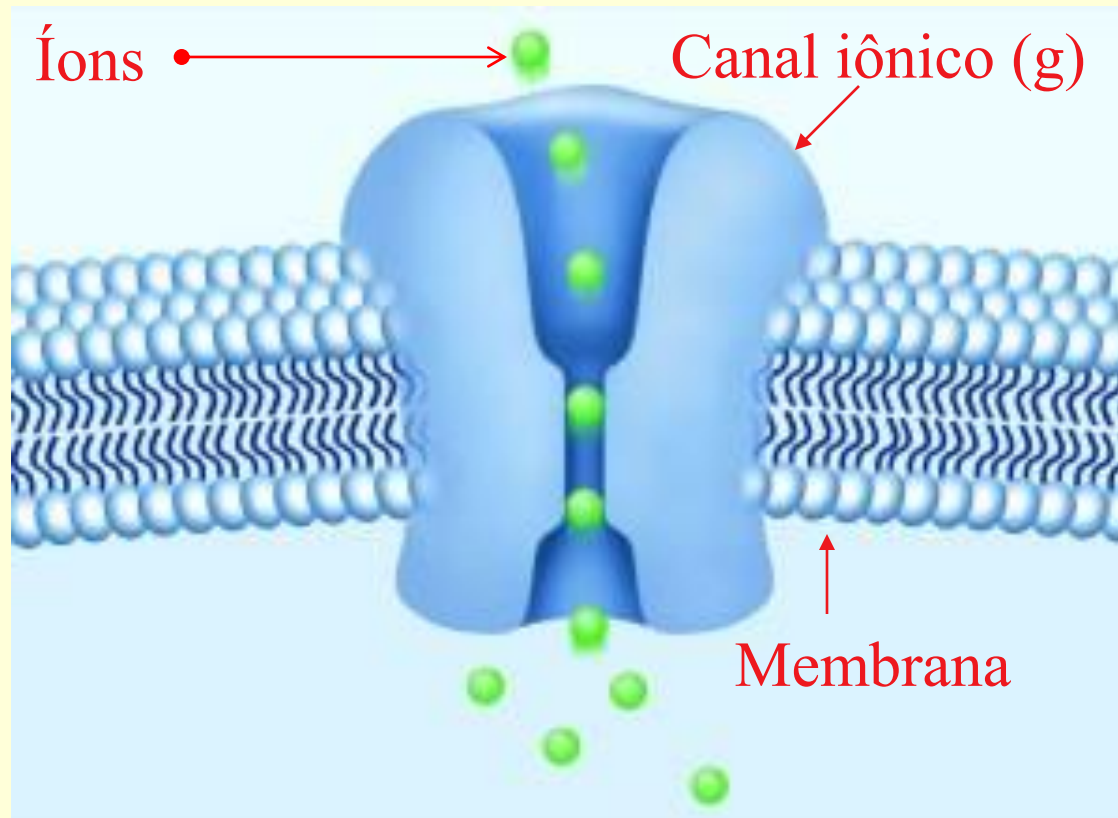
Lei de ohm: $G = I/V$



E como os organismos geram
bioeletricidade?

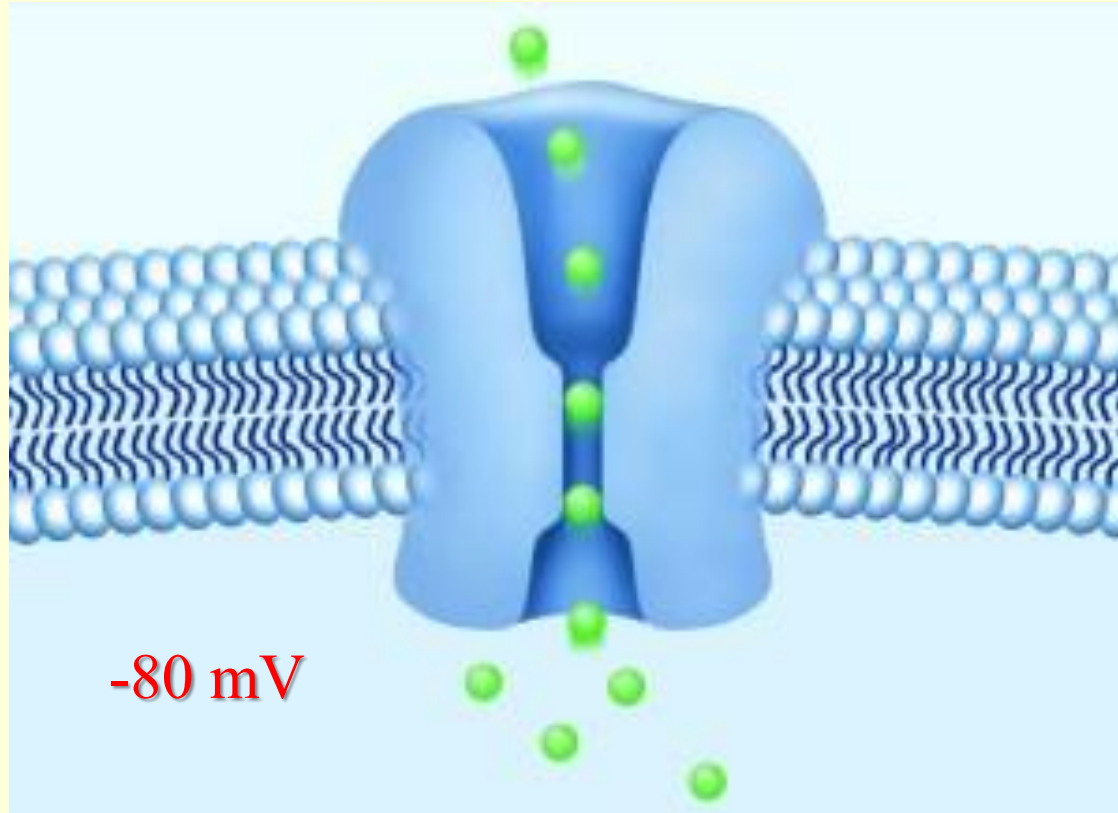
**Pelo FLUXO de ÍONS através de
membrana celular!**

A membrana celular possui proteínas que formam canais que passam íons

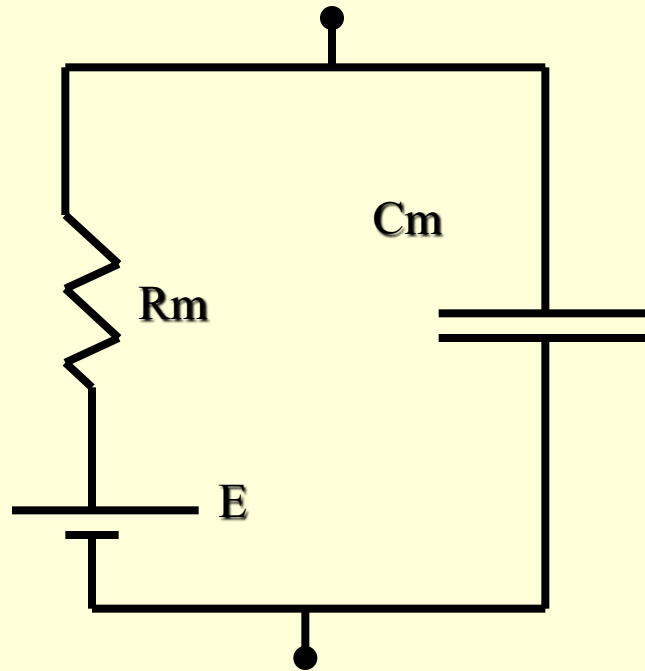


Os canais Iônicos podem ser vistos como **condutores (g)** porque passam corrente elétrica na forma de íons!

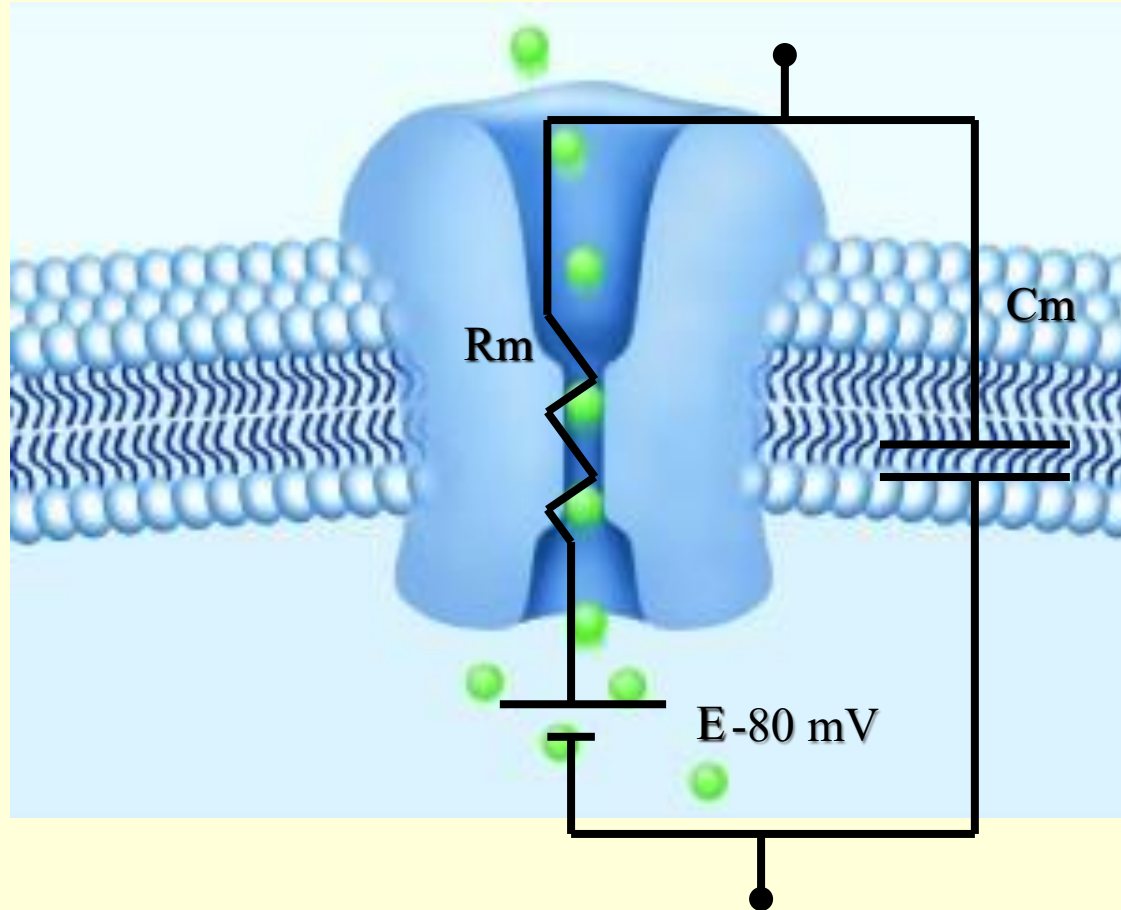
O fluxo de íons gera corrente (I) que altera a diferença de potencial através da membrana (V)



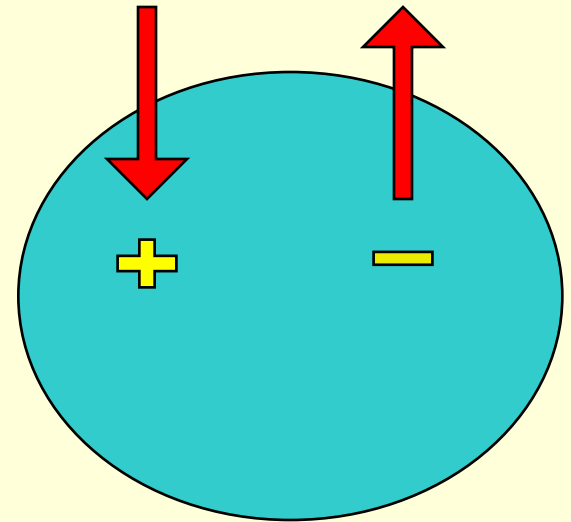
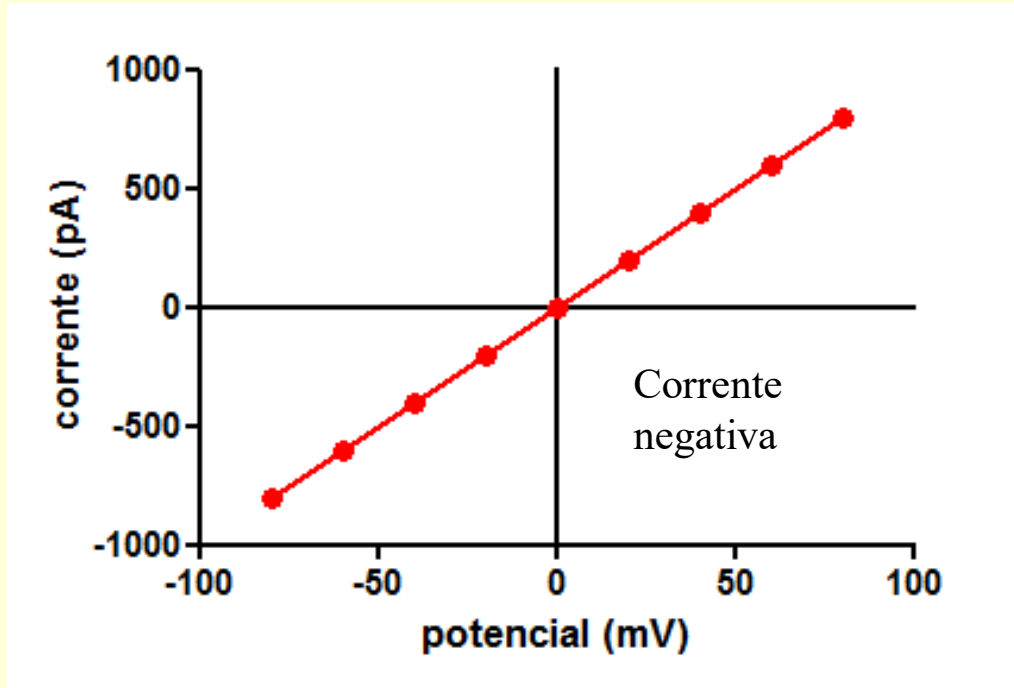
A célula pode ser representada eletricamente como um circuito equivalente



C_m (capacitância) =
membrana
 R_m (resistência) =
canais
 E = diferença de
potencial

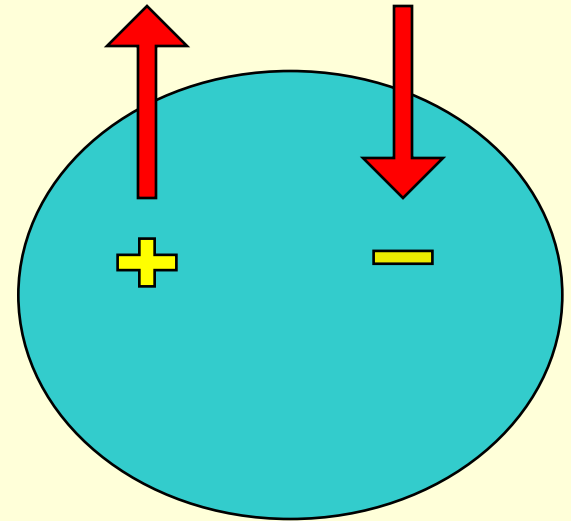
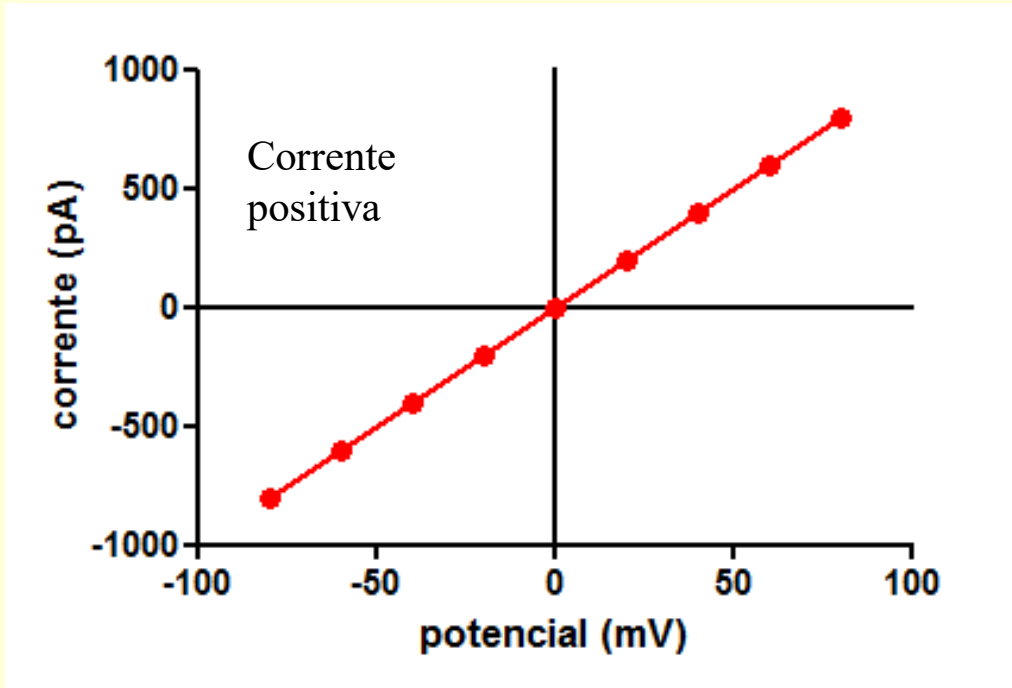


Convenções eletrofisiológicas de corrente



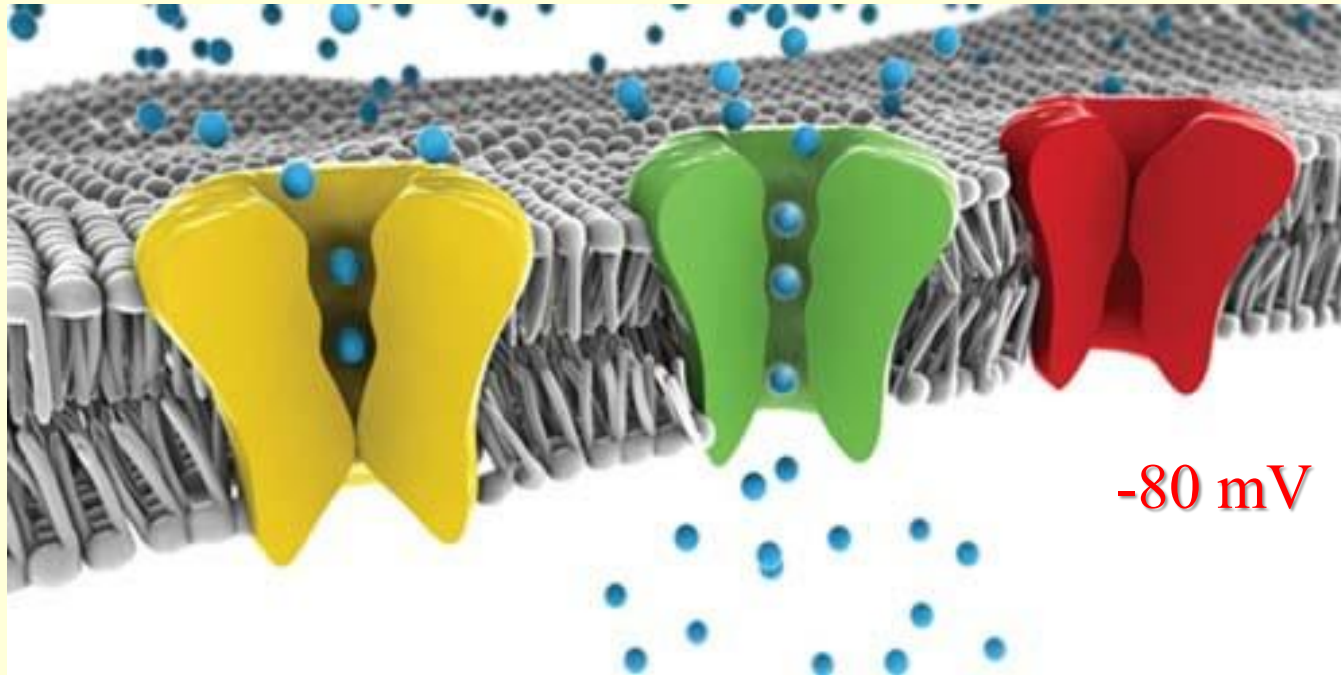
Corrente de entrada

Convenções eletrofisiológicas de corrente



Corrente de saída

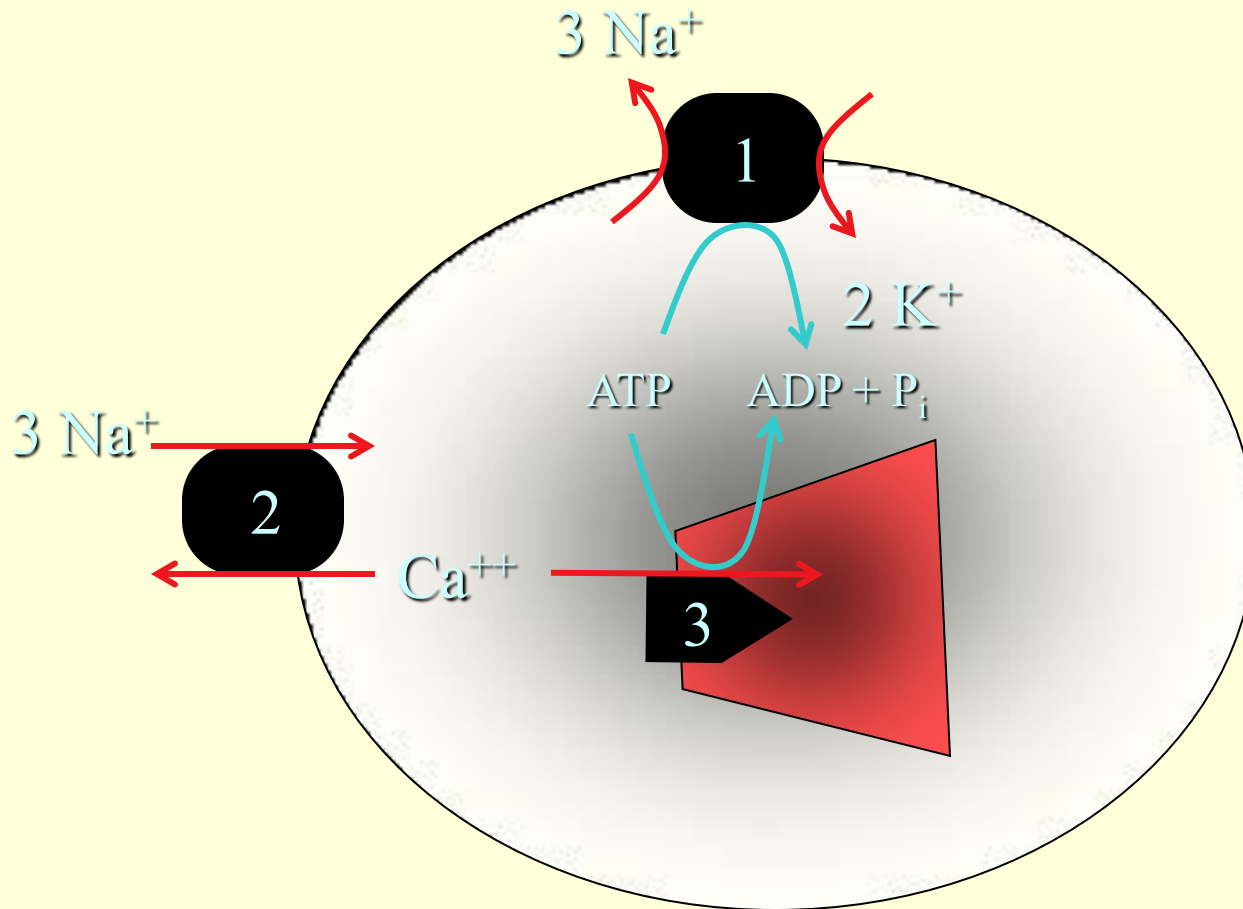
Mas como os vários canais iônicos da membrana geram o potencial de repouso?



As concentrações iônicas são diferentes dentro e fora da célula

| íon | $[\text{íon}]_{\text{fora}}$ (mM) | $[\text{íon}]_{\text{dentro}}$ (mM) |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Na^+ | 145 | 15 |
| Cl^- | 100 | 5 |
| K^+ | 4,5 | 150 |
| Ca^{++} | 1,8 | 0,0001 |

Os íons são segregados por transportadores presentes na membrana que realizam transporte **ativo**



- 1 - Na/K ATPase
- 2 – Trocador Na/Ca
- 3 – Ca-ATPase reticular

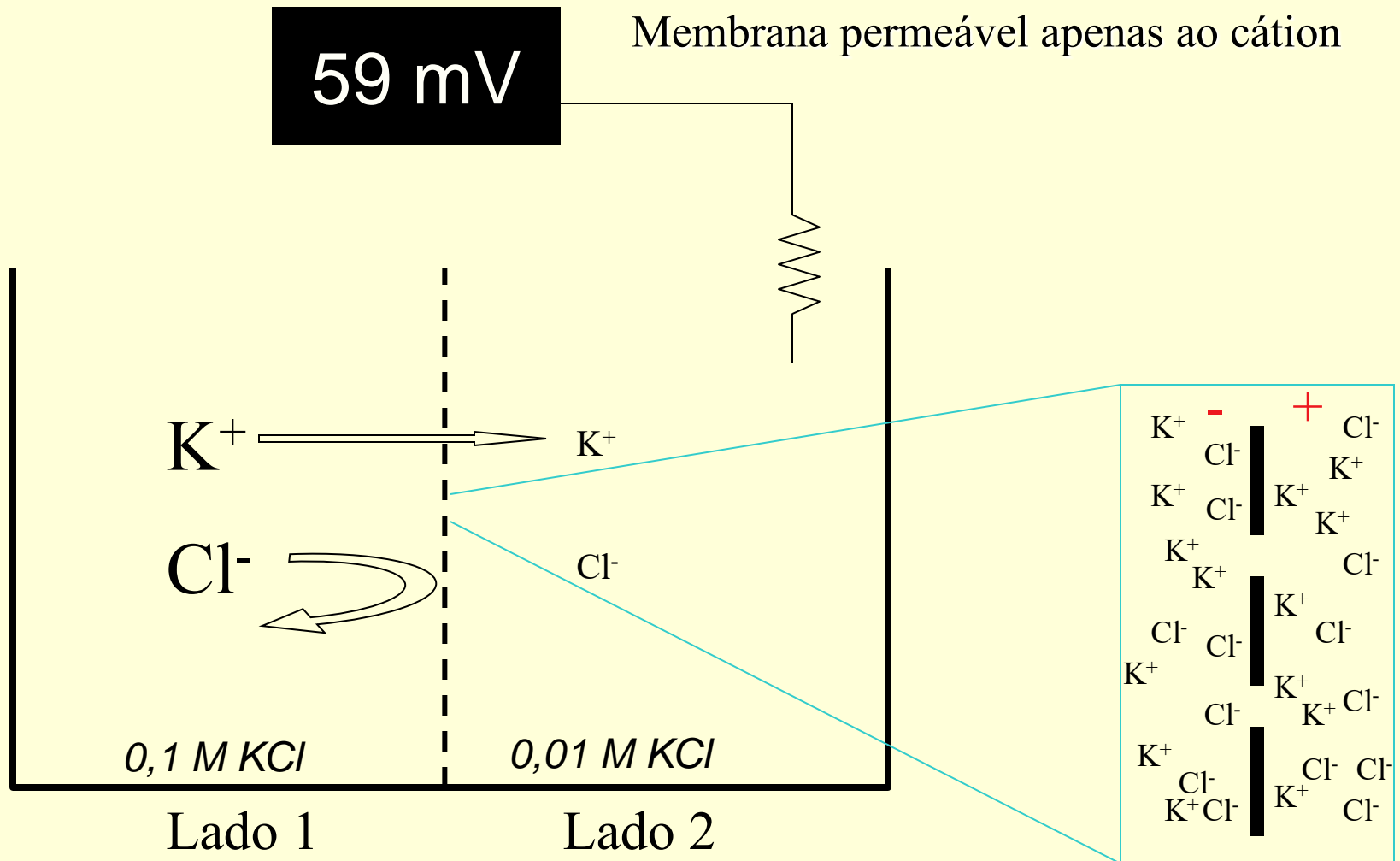
A Na/K ATPase é eletrogênica, porém sua contribuição direta para o potencial de repouso é pequena

- A inibição da Na/K ATPase por digitálicos cardíacos (ouabaína) despolariza a célula por poucos milivolts (2-16), em média.
 - Músculo esquelético: 6-8 mV.
 - Músculo cardíaco: 12-16 mV.

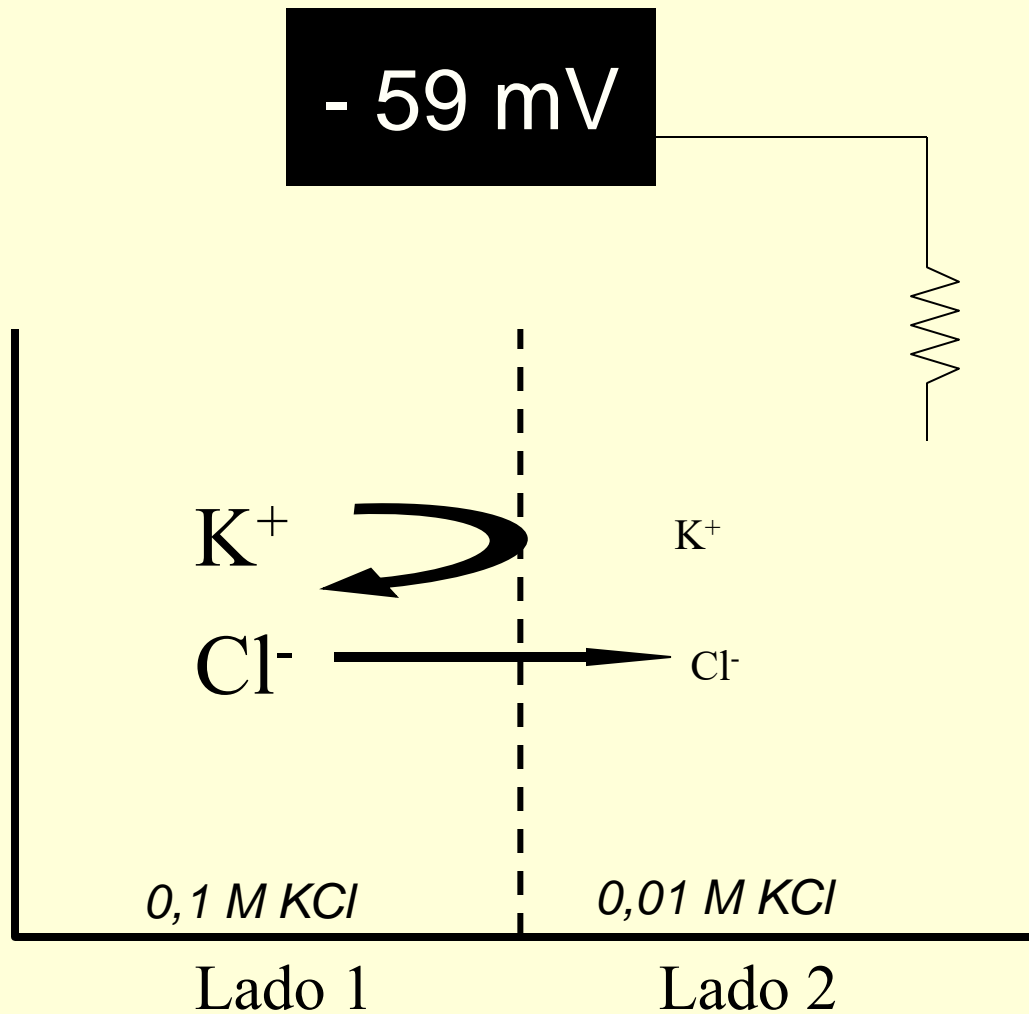
Potencial de equilíbrio iônico (E_i)

Potencial elétrico que contrabalança o potencial químico gerado pela diferença de concentração iônica.

Fluxo líquido nulo!

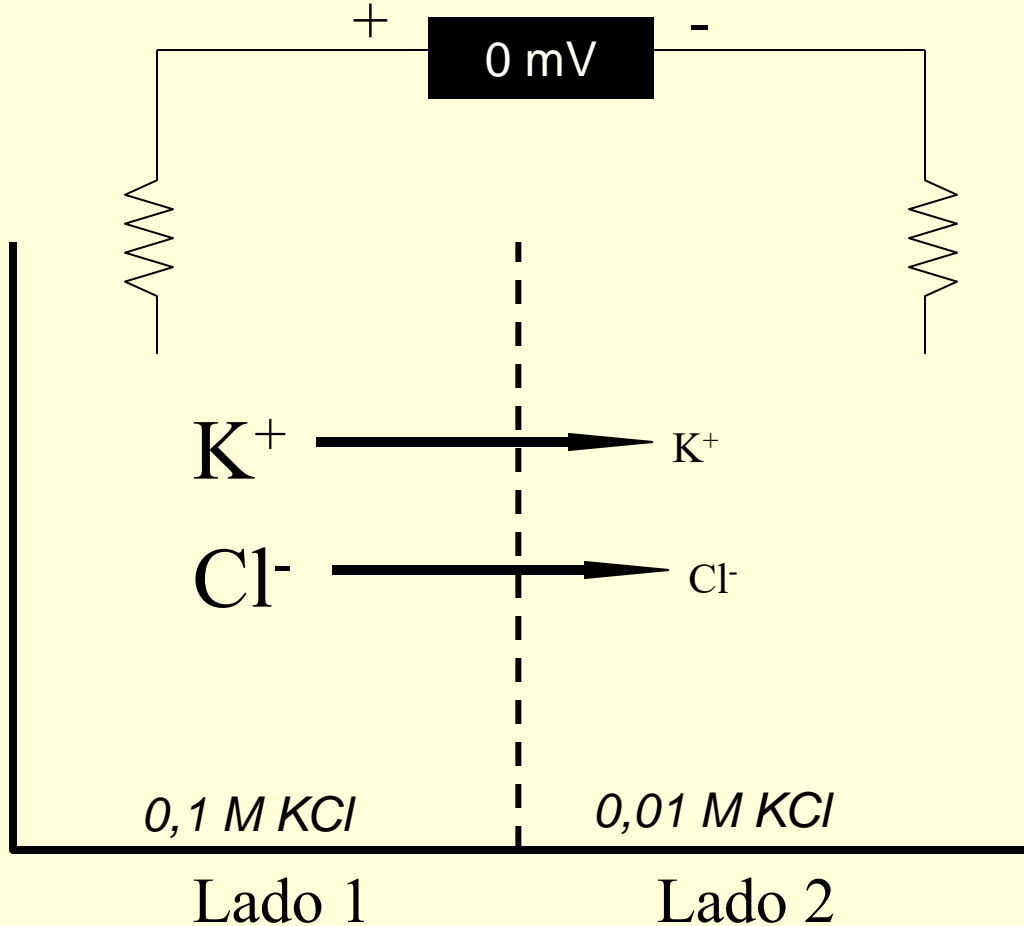


Se a membrana é permeável apenas ao ânion o potencial inverte de sinal



Se ambos os íons se difundem igualmente não é gerado o potencial de equilíbrio

Membrana permeável a cátions e ânions
(ambos potenciais de equilíbrio se anulam)



Potencial de equilíbrio eletroquímico (μ) de um íon

- Potencial elétrico que contrabalança o potencial químico gerado pela diferença de concentração iônica.
 - Fluxo líquido nulo!
 - Diferença de potencial do K^+ entre dois compartimentos ($\Delta\mu$):

$$\Delta\mu (K^+) = \mu_A(K^+) - \mu_B(K^+) =$$

$$RT \ln [K^+]_A / [K^+]_B + zF (E_A - E_B)$$

Potencial químico

Potencial elétrico

R = constante dos gases

T = temperatura em K

z = valência do íon

F = constante de Faraday

$E_A - E_B$ = diferença de potencial através da membrana

O potencial de equilíbrio eletroquímico de um íon é dado pela equação de Nernst

$$E_i = \frac{-RT}{zF} \ln \frac{C_i}{C_o}$$

E_i = potencial de equilíbrio

R = constante dos gases

T = temperatura em K

z = valência do íon

F = constante de Faraday

C_i = concentração interna do íon

C_o = concentração externa do íon

Equação de Nernst simplificada

Substituindo as constantes RT/F e multiplicando pelo fator de conversão do logaritmo natural (\ln) para logaritmo de base 10 (\log), 2.303 temos então, para a temperatura de 37°C ,

$$E_i = \frac{-61 \text{ mV}}{z} \log \frac{C_i}{C_o}$$

Cada íon tem um potencial de Nernst específico

Cálculo dos Potenciais de Nernst para os principais íons de importância fisiológica

$$E_{Na} = \frac{-61mV}{1} \log \frac{15}{145} \quad E_K = \frac{-61mV}{1} \log \frac{150}{4,5}$$
$$E_{Cl} = \frac{-61mV}{-1} \log \frac{5}{100} \quad E_{Ca} = \frac{-61mV}{2} \log \frac{0,0001}{1,8}$$

Cada íon tem um potencial de Nernst específico

Potenciais de Nernst para os principais íons de importância fisiológica

| íon | [íon] ₀ (mM) | [íon] _I (mM) | E _i (mV) |
|------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| Na ⁺ | 145 | 15 | +61 |
| Cl ⁻ | 100 | 5 | -80 |
| K ⁺ | 4,5 | 150 | -94 |
| Ca ⁺⁺ | 1,8 | 0,0001 | +131 |

A Força eletromotriz (FEM) de um íon é a diferença entre o potencial da membrana (E_m) e o potencial de equilíbrio de um determinado íon (E_{eq})

A FEM representa a diferença de potencial que cada íon “sente” .

$$FEM = E_m - E_{eq}$$

Para uma célula com $E_m = -80 \text{ mV}$

$$FEM_{Na} = E_m - E_{Na} = -80 \text{ mV} - (+61 \text{ mV}) = -141 \text{ mV}$$

$$FEM_K = E_m - E_K = -80 \text{ mV} - (-94 \text{ mV}) = +14 \text{ mV}$$

$$FEM_{Ca} = E_m - E_{Ca} = -80 \text{ mV} - (+131 \text{ mV}) = -211 \text{ mV}$$

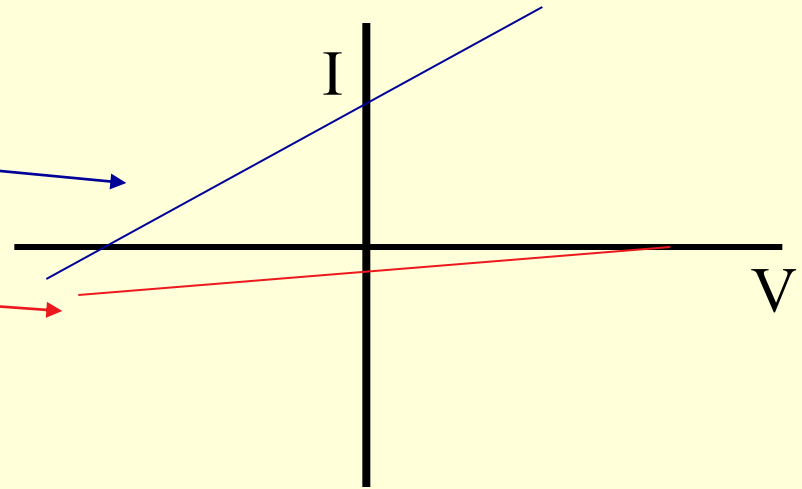
$$FEM_{Cl} = E_m - E_{Cl} = -80 \text{ mV} - (-80 \text{ mV}) = 0 \text{ mV}$$

A corrente iônica (I)
é proporcional a força eletromotriz de um íon

Lei de Ohm, $I = g \cdot V$

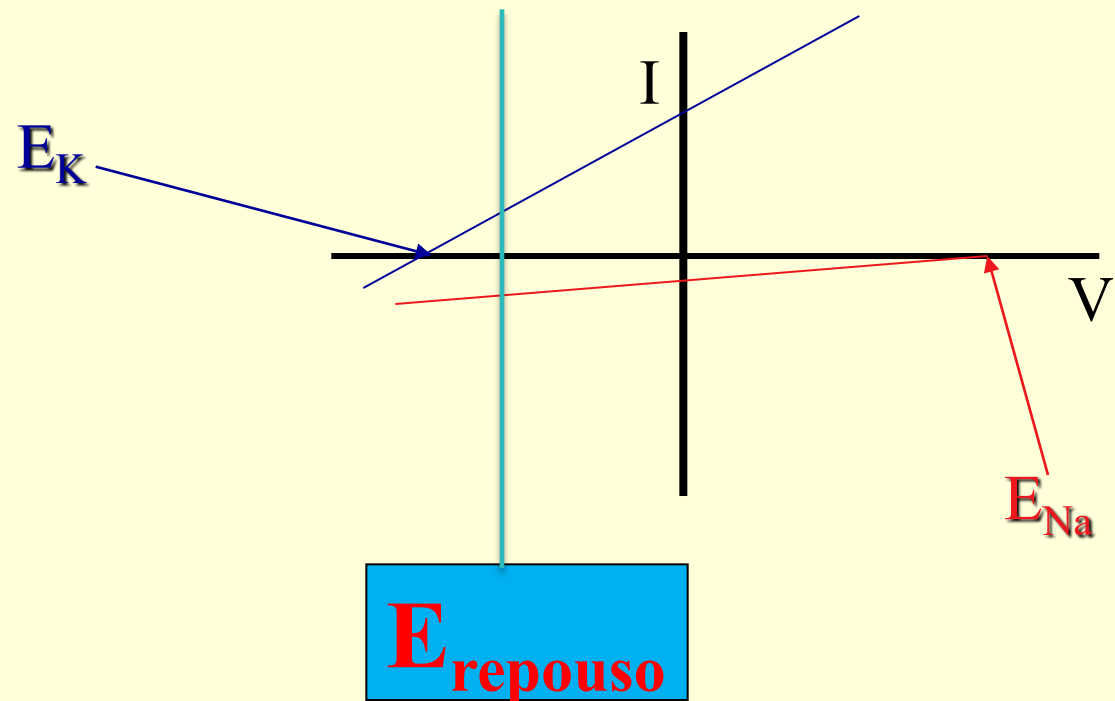
$$I_K = g_K \cdot (FEM_K)$$

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot (FEM_{Na})$$



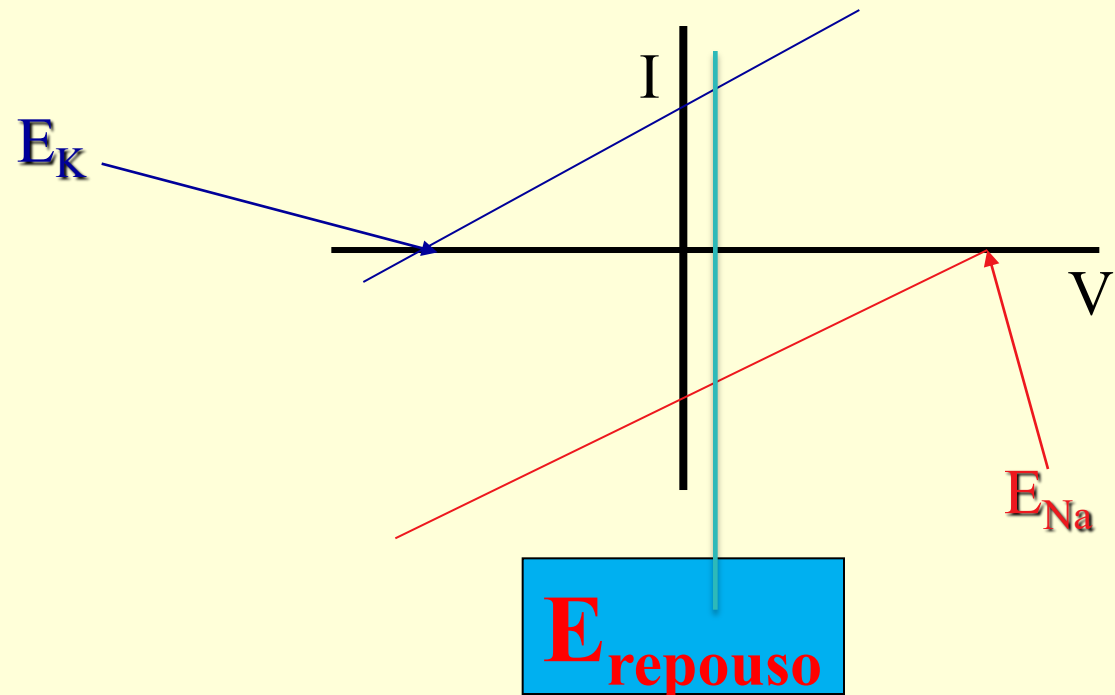
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

$$\text{No repouso } I_K + I_{Na} = 0$$



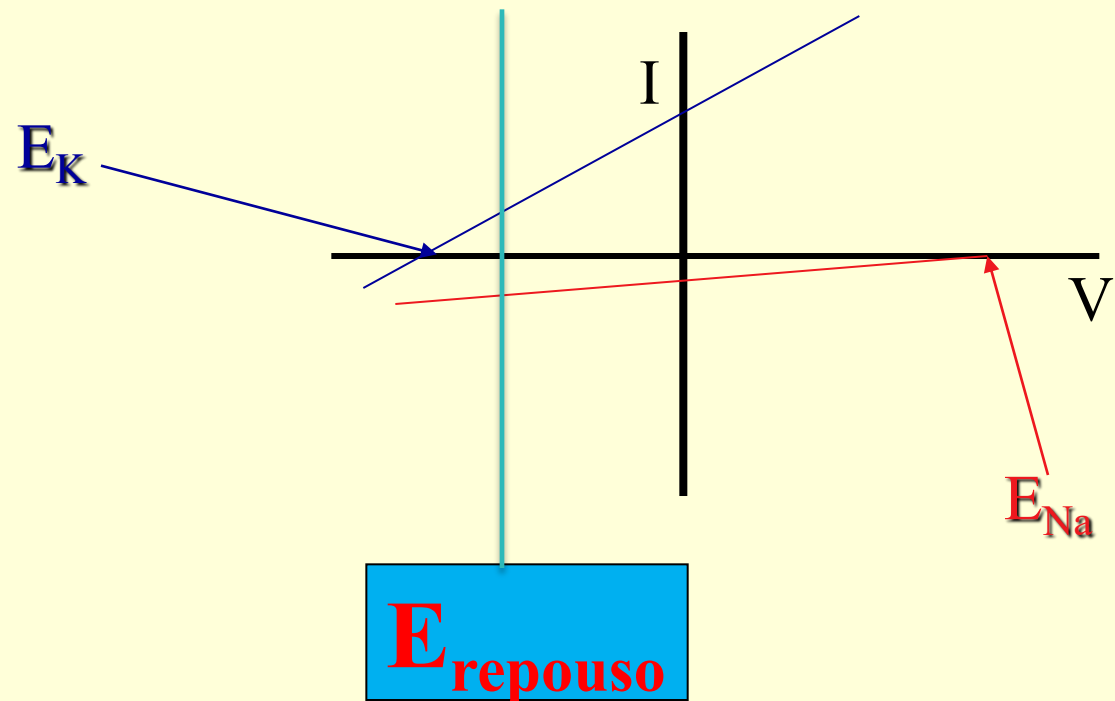
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

$$\text{No repouso } I_K + I_{Na} = 0$$



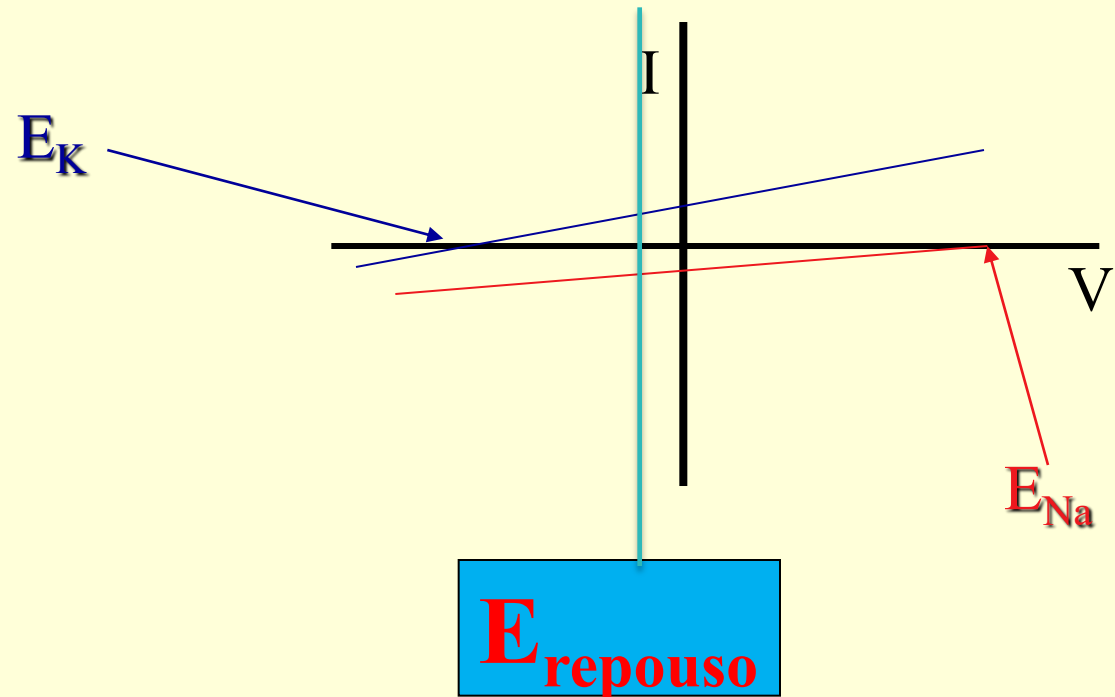
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

$$\text{No repouso } I_K + I_{Na} = 0$$



O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

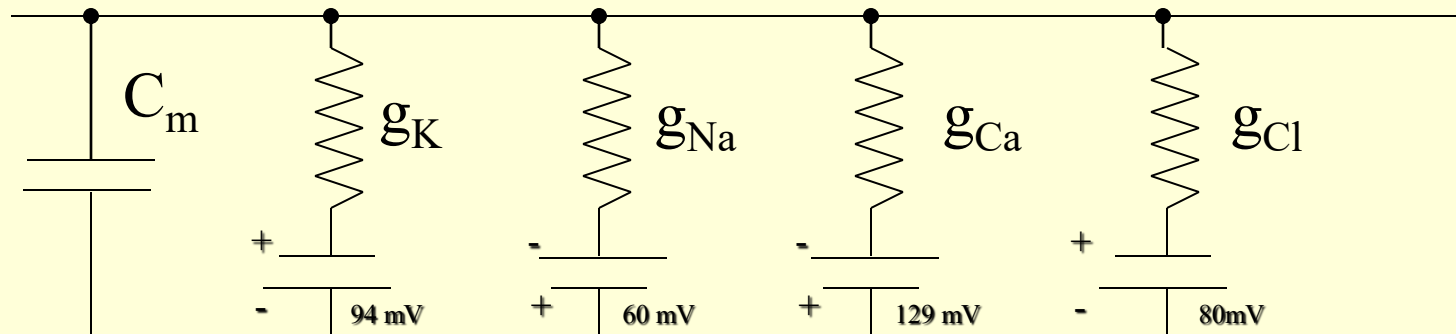
$$\text{No repouso } I_K + I_{Na} = 0$$



Quanto maior a condutância da membrana a um determinado íon (g_i) mais próximo o potencial da membrana ficará do potencial de equilíbrio desse íon (E_i)

Um modelo elétrico da célula mais completo

o



i

No repouso $I_K + I_{Na} + I_{Ca} + I_{Cl} = 0$

Equação da condutância de corda

$$E_m = \frac{g_k}{\sum g} E_k + \frac{g_{Na}}{\sum g} E_{Na} + \frac{g_{Ca}}{\sum g} E_{Ca} + \frac{g_{Cl}}{\sum g} E_{Cl}$$

Equação da condutância de corda simplificada
(descontando g_{Cl} e g_{Ca})

$$E_m = \frac{g_k}{g_k + g_{Na}} E_k + \frac{g_{Na}}{g_k + g_{Na}} E_{Na}$$

A equação da condutância de corda diz que:

- O potencial da membrana é uma média ponderada dos potenciais de equilíbrio de todos os íons que a membrana é permeável
- O fator de ponderação é a permeabilidade relativa da membrana a cada íon.

No repouso a membrana é mais permeável ao potássio do que ao sódio

Substituindo pelos valores dos potenciais de equilíbrio para o sódio e o potássio, e um potencial de repouso de -80 mV

$$-80mV = \frac{g_k}{g_k + g_{Na}} (-94mV) + \frac{g_{Na}}{g_k + g_{Na}} (61mV)$$

$$\frac{g_k}{g_{Na}} = 50$$

A equação de Goldman-Hodgkin e Katz (**GHK**) relaciona o potencial de membrana com a permeabilidade

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Ca} [Ca^{2+}]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Ca} [Ca^{2+}]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

A equação de Goldman-Hodgkin e Katz (**GHK**) relaciona o potencial de membrana com a permeabilidade

$$Em = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Ca} [Ca^{2+}]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Ca} [Ca^{2+}]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

$$J_{\text{Cations entrada}} = P_C [C^+]_o \quad J_{\text{Anions saída}} = P_A [A^-]_i \quad Em \uparrow$$

$$J_{\text{Cations saída}} = P_C [C^+]_i \quad J_{\text{Anions entrada}} = P_A [A^-]_o \quad Em \downarrow$$

A equação de Goldman-Hodgkin e Katz (**GHK**) relaciona o potencial de membrana com a permeabilidade

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Ca} [Ca^{2+}]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Ca} [Ca^{2+}]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

$$J_{\text{Cations entrada}} = P_C [C^+]_o \quad J_{\text{Anions saída}} = P_A [A^-]_i \quad E_m \uparrow$$

$$J_{\text{Cations saída}} = P_C [C^+]_i \quad J_{\text{Anions entrada}} = P_A [A^-]_o \quad E_m \downarrow$$

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{\text{correntes de entrada}}{\text{correntes de saída}}$$

A equação de Goldman-Hodgkin e Katz (**GHK**) relaciona o potencial de membrana com a permeabilidade

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Ca} [Ca^{2+}]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Ca} [Ca^{2+}]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(4,5) + 0,02(145) + 0,001(1,8) + 0,5(5)}{1(150) + 0,02(15) + 0,001(0,0001) + 0,5(100)} = -80mV$$

O Cálcio devido a sua baixa permeabilidade basal e pequena quantidade gera uma corrente pequena no repouso que pouco influi no potencial de repouso

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(4,5) + 0,02(145) + 0,5(5)}{1(150) + 0,02(15) + 0,5(100)} = -80mV$$

O Cloreto na maioria das vezes estar distribuído passivamente (se encontra em seu equilíbrio eletroquímico). Nesses casos ele não influi no potencial de repouso

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}$$

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(4,5) + 0,02(145)}{1(150) + 0,02(15)} = -80mV$$

Duvida?

GHK - Microsoft Excel uso não comercial

Arquivo | Página Inicial | Inserir | Layout da Página | Fórmulas | Dados | Revisão | Exibição

Fonte: Calibri, 11, A, A, N, I, S, Fonte, Alinhamento, Número, Número, Formatação Condicional, Formatar como Tabela, Estilos de Célula, Estilo, Células, Inserir, Excluir, Formatar, Células, Edição, AutoSoma, Preencher, Limpar, Classificar e Filtrar, Localizar e Selecionar

Área de Tran... | Fonte | Alinhamento | Número | Estilo | Células | Edição

C5 | fx | =LN(C2/C3)*26,7

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
|----|-------|-----|------|--------|-----|---|-----------|-------------|---------|---------|--------|
| 1 | | K | Na | Ca | Cl | | numerador | denominador | razão | ln | Em(mV) |
| 2 | out | 4,5 | 145 | 1,8 | 5 | | 9,9018 | 200,3000001 | 0,04943 | -3,0071 | -80 |
| 3 | in | 150 | 15 | 0,0001 | 100 | | | | | | |
| 4 | P | 1 | 0,02 | 0,001 | 0,5 | | | | | | |
| 5 | Nerst | -94 | 61 | 131 | -80 | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | |

Plan1 | Plan2 | Plan3

Pronto | 170% | 22:30 | 05/01/2014

$$P_{Ca} = 0$$

GHK - Microsoft Excel uso não comercial

Arquivo | Página Inicial | Inserir | Layout da Página | Fórmulas | Dados | Revisão | Exibição

Calibri 11 | Quebrar Texto Automaticamente | Número | Formatação Condicional | Formatar como Tabela | Estilos de Célula | Inserir | Excluir | Formatar | AutoSoma | Preencher | Limpar | Classificar e Filtrar | Localizar e Selecionar | Edição

Área de Tran... | Fonte | Alinhamento | Número | Estilo | Células

D5 =LN(D2/D3)*(26,7/2)

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
|----|-------|-----|------|--------|-----|---|-----------|-------------|---------|----------|--------|
| 1 | | K | Na | Ca | Cl | | numerador | denominador | razão | ln | Em(mV) |
| 2 | out | 4,5 | 145 | 1,8 | 5 | | 9,9 | 200,3 | 0,04943 | -3,00728 | -80 |
| 3 | in | 150 | 15 | 0,0001 | 100 | | | | | | |
| 4 | P | 1 | 0,02 | 0 | 0,5 | | | | | | |
| 5 | Nerst | -94 | 1 | 131 | -80 | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | |

Plan1 | Plan2 | Plan3

Pronto | 170% | 22:32 05/01/2014

$$P_{Cl} = 10$$

The screenshot shows a Microsoft Excel spreadsheet with the following data:

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
|----|-------|-----|------|--------|-----|---|-----------|-------------|--------|---------|--------|
| 1 | | K | Na | Ca | Cl | | numerador | denominador | razão | ln | Em(mV) |
| 2 | out | 4,5 | 145 | 1,8 | 5 | | 57,4018 | 1150,3 | 0,0499 | -2,9977 | -80 |
| 3 | in | 150 | 15 | 0,0001 | 100 | | | | | | |
| 4 | P | 1 | 0,02 | 0,001 | 10 | | | | | | |
| 5 | Nerst | -94 | 61 | 131 | -80 | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | |

The formula bar at the top shows the value 10 in cell E4. The Excel interface includes the ribbon with tabs for Arquivo, Página Inicial, Inserir, Layout da Página, Fórmulas, Dados, Revisão, and Exibição. The taskbar at the bottom shows the system tray with the date 05/01/2014 and time 22:48.

A equação GHK diz que o potencial de repouso da membrana é alterado por mudanças de permeabilidade iônicas

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}$$

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(4,5) + 0,02(145)}{1(150) + 0,02(15)} = -80mV$$

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(4,5) + 20(145)}{1(150) + 20(15)} = 47mV$$

A equação GHK diz que o potencial de repouso da membrana é alterado por mudanças do gradiente iônico

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}$$

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(4,5) + 0,02(145)}{1(150) + 0,02(15)} = -80mV$$

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(30) + 20(145)}{1(150) + 20(15)} = -46mV$$

O potencial de membrana pode ser alterado aumentando ou diminuindo condutâncias específicas, ou seja abrindo ou fechando canais iônicos específicos, ou alterando-se gradientes de concentração iônicos aumentando ou diminuindo a atividade da Na/KATPase.

$$E_m = \frac{g_k}{g_k + g_{Na}} E_k + \frac{g_{Na}}{g_k + g_{Na}} E_{Na}$$

The diagram illustrates the relationship between conductance and equilibrium potential for potassium and sodium ions. Below the equation, four vertical arrows indicate the direction of the variables:

- A downward arrow labeled g_K is positioned under the g_k term in the denominator of the first fraction.
- A downward arrow labeled E_k is positioned under the E_k term in the first fraction.
- An upward arrow labeled g_{Na} is positioned under the g_{Na} term in the denominator of the second fraction.
- An upward arrow labeled E_{Na} is positioned under the E_{Na} term in the second fraction.