

FACULDADE de MEDICINA  
de  
RIBEIRÃO PRETO

# Fisiologia e Biofísica Celular

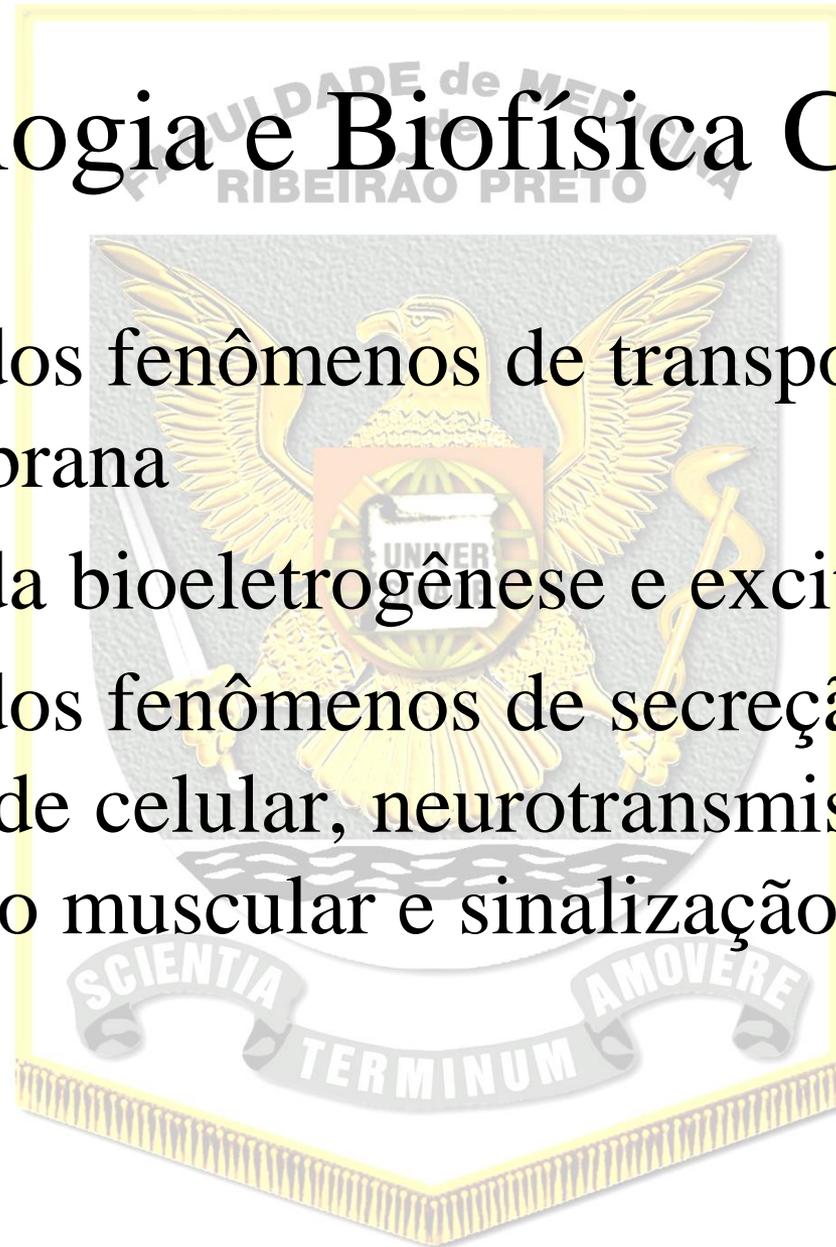
Prof. Ricardo Leão – coordenador

Prof. Ísis do Carmo Kettelhut – colaboradora



# Fisiologia e Biofísica Celular

- Estudo dos fenômenos de transporte através da membrana
- Estudo da bioeletrogênese e excitabilidade.
- Estudo dos fenômenos de secreção e motilidade celular, neurotransmissão, contração muscular e sinalização celular.





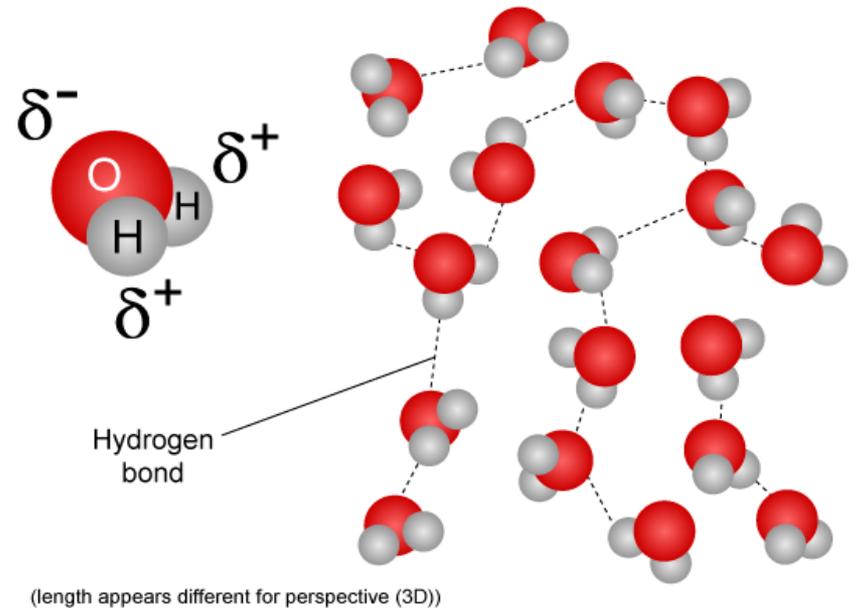
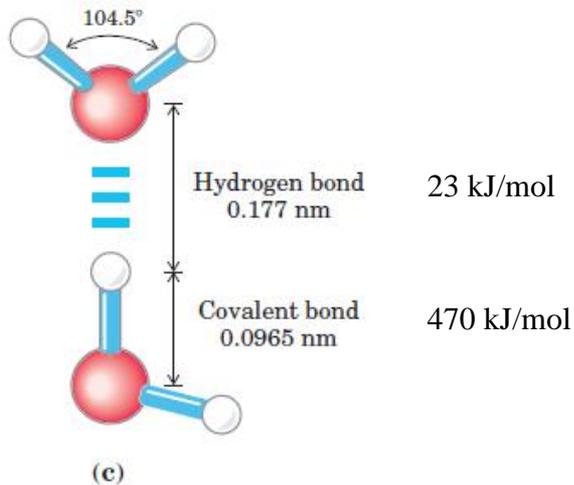
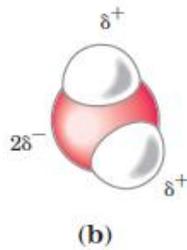
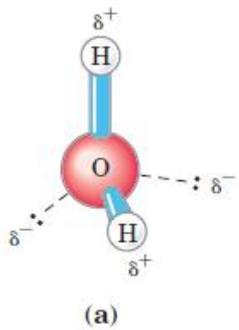
# Transporte através da membrana, difusão e permeabilidade

Prof. Ricardo Leão – Departamento de Fisiologia – FMRP-USP



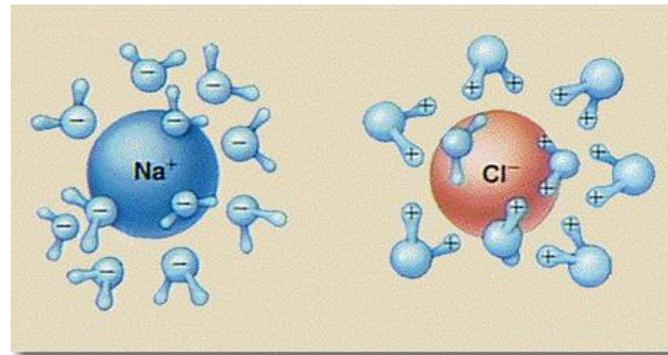
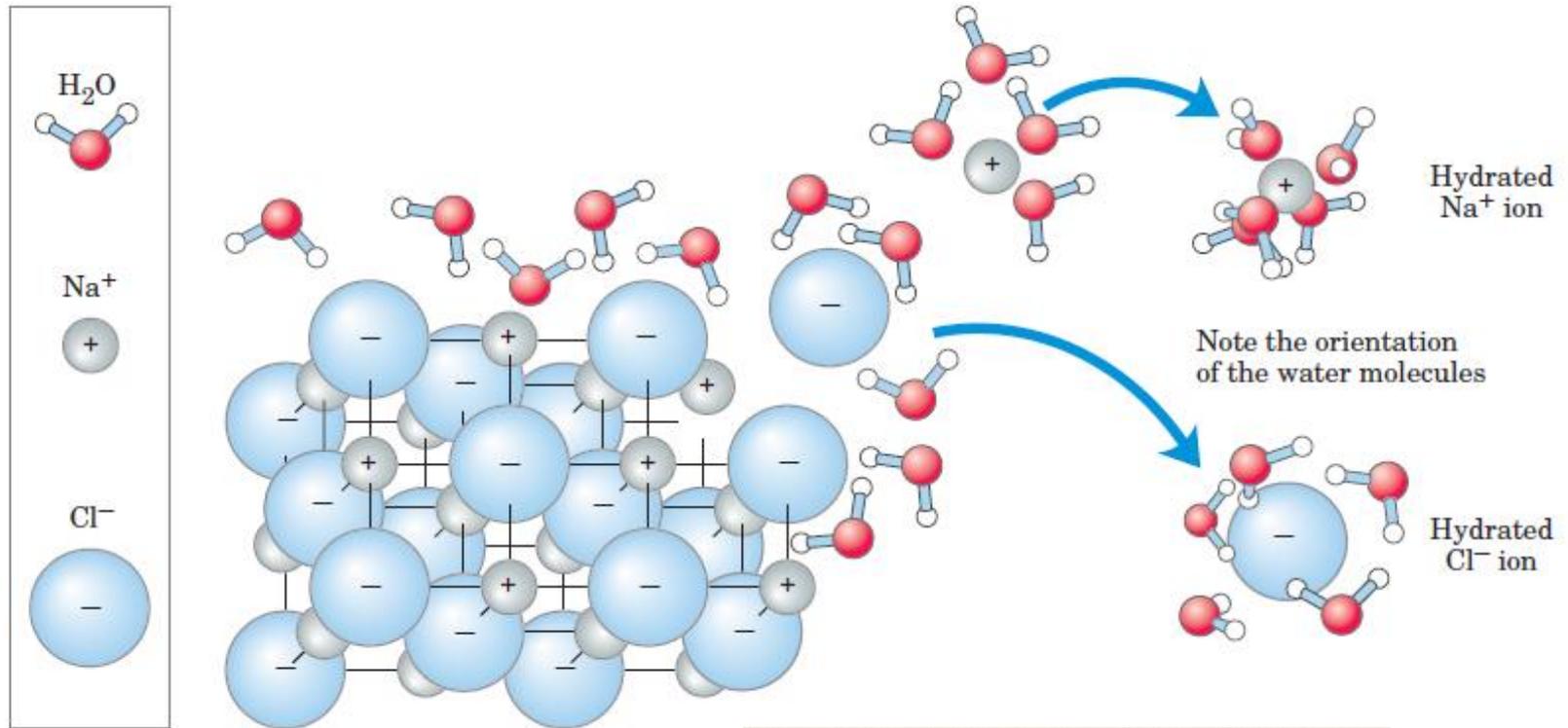
# As soluções biológicas são basicamente soluções aquosas

A forte eletronegatividade do oxigênio forma um dipolo na molécula de água

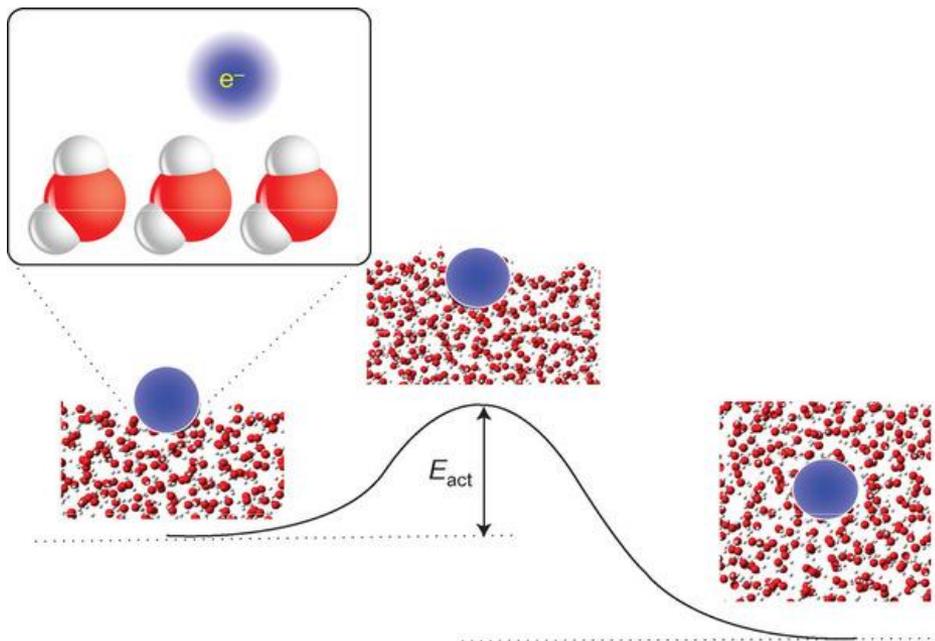


Dept. Biol. Penn State ©2002

Sais se dissociam em solução e são envolvidos por moléculas de água



O processo de solvatação de um íon é exergônico



*Aumento da entalpia ( $\Delta H$ )*

*Aumento da entropia ( $\Delta S$ )*

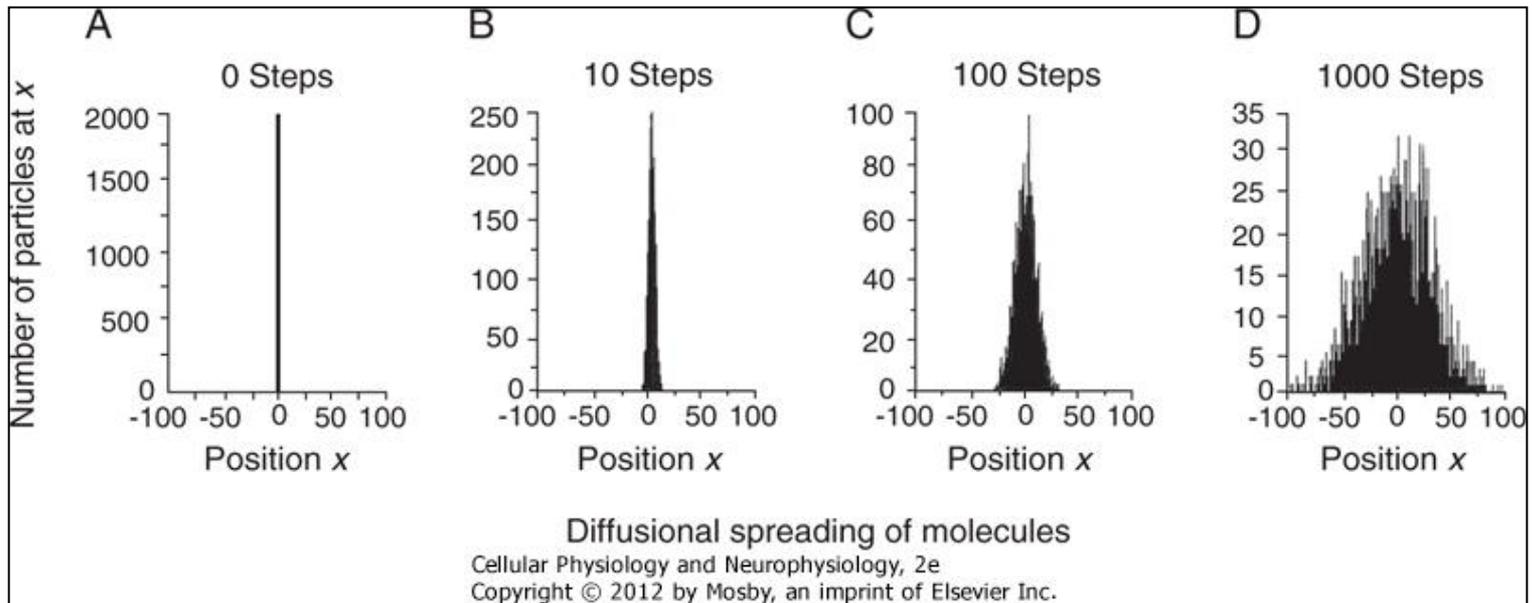
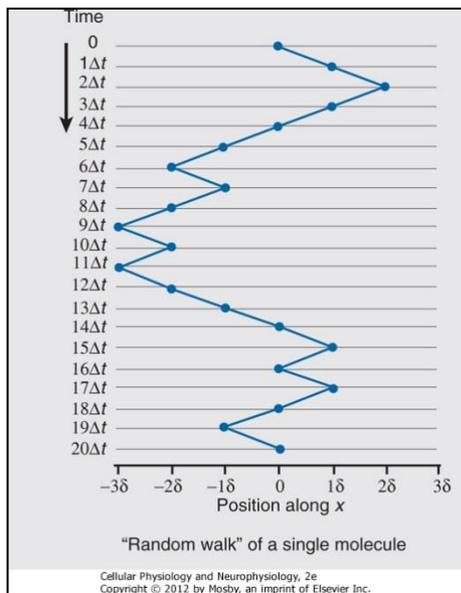
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Moléculas se movem em solução  
por movimento browniano ou  
seja aleatório



As moléculas em solução tendem a ocupar todo o espaço disponível

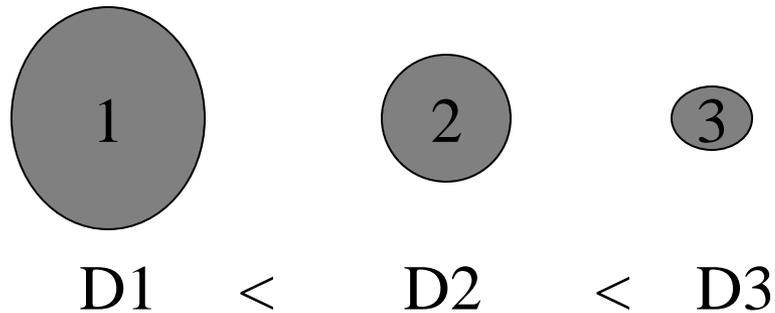




O Coeficiente de difusão (D) é proporcional a velocidade na qual a molécula se difunde pelo meio

Equação de **Eisten-Stokes** - D é inversamente proporcional ao **tamanho** da molécula ( $\pi r$ ) e a **viscosidade** do meio circulante( $\eta$ ) ; k =constante de Boltzmann ( $R/N_{av}$ )

$$D = \frac{k.T}{6. \pi r. \eta} \qquad D = \frac{cm^2}{seg}$$



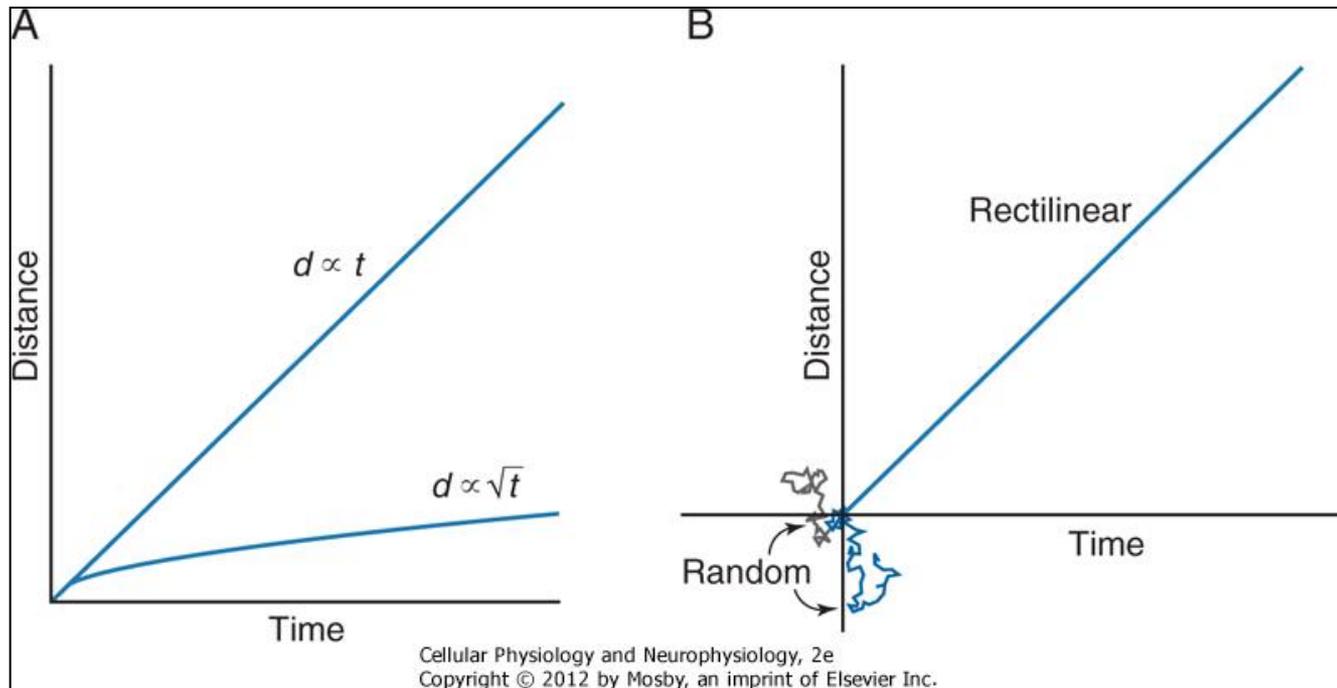
## Tempo de difusão

A distância média de difusão medida como  $d_{rms}$  (valor quadrático da média da distância) varia com a raiz quadrada do tempo

$$d_{rms}^{1-D} = \sqrt{2Dt}$$

$$d_{rms}^{2-D} = \sqrt{4Dt}$$

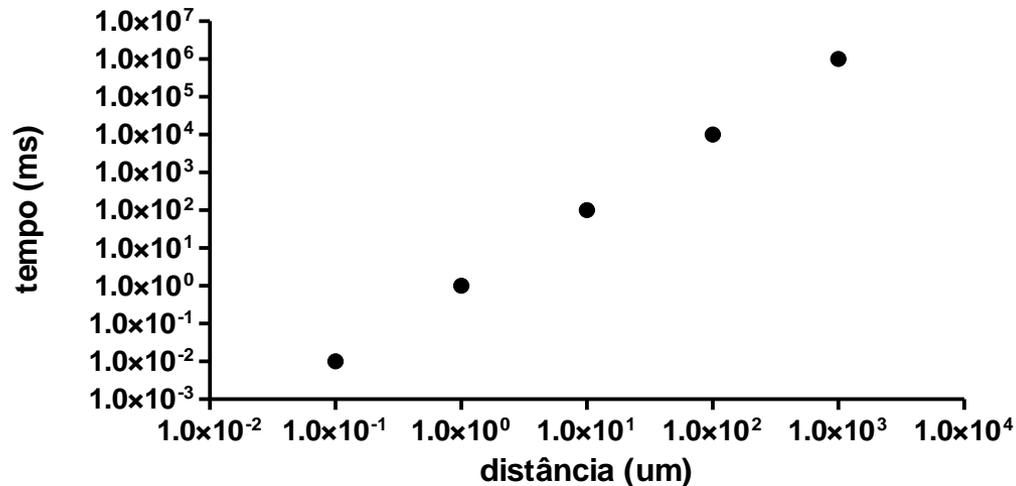
$$d_{rms}^{3-D} = \sqrt{6Dt}$$



# A difusão é ineficiente para transportar moléculas a grandes distâncias

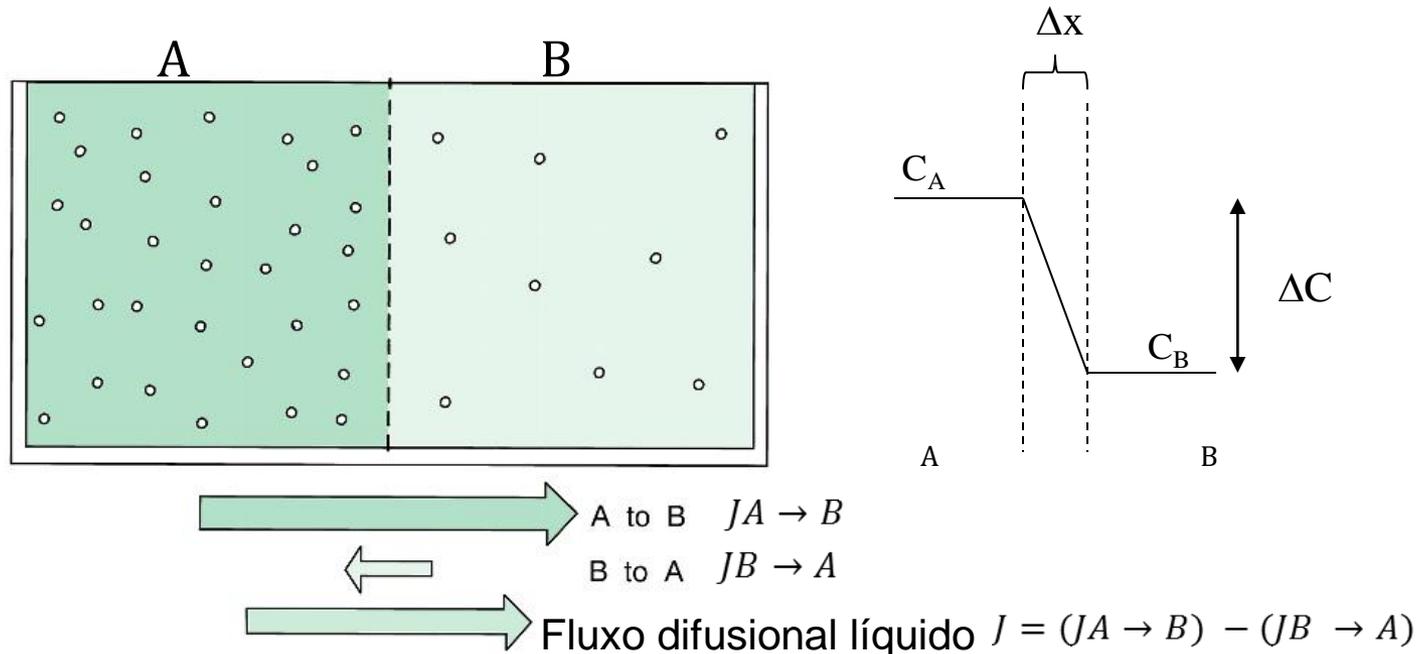
Relação distância – tempo de difusão (90%)  
para a acetilcolina com  $D$  de  $1.10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$

distância (um)	tempo (ms)
0.1	0.01
1.0	1.00
10.0	100.00
100.0	10000.00
1000.0	1000000.00

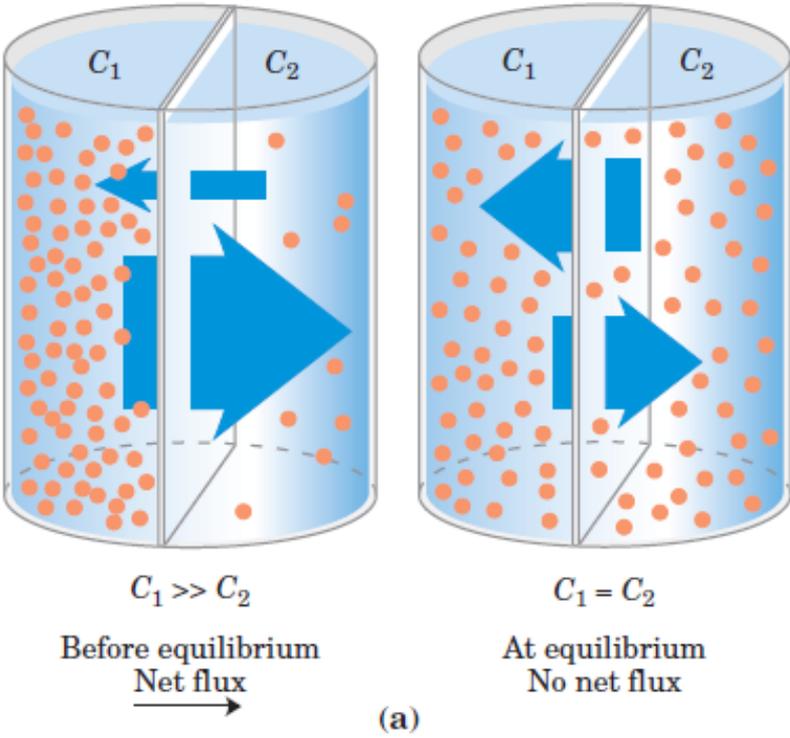


A velocidade de difusão ( $J$ ) ou **fluxo** de uma substância através de dois compartimentos é proporcional a diferença de concentração dessa substância ( $\Delta C$ ), e inversamente proporcional a espessura da barreira entre os dois compartimentos ( $\Delta x$ ) (**lei de Fick**)

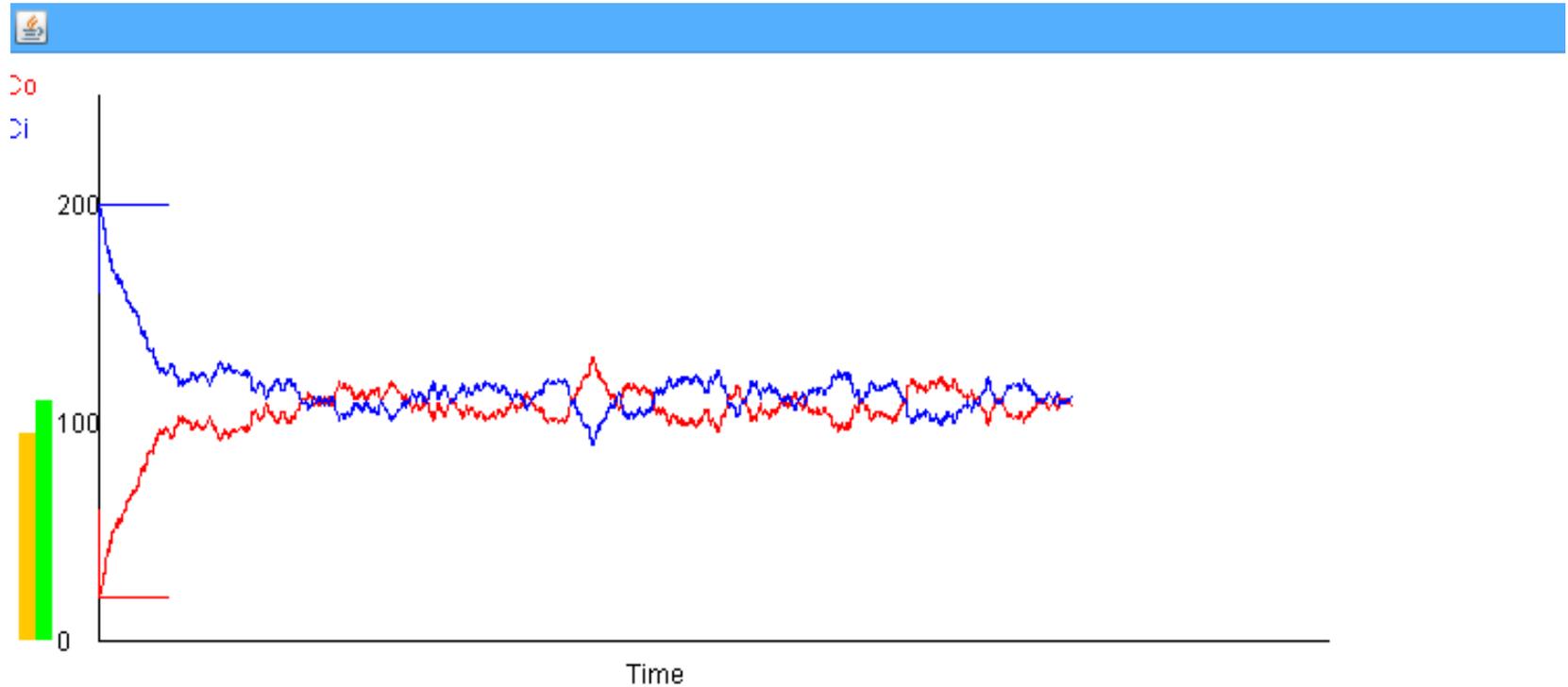
$$J = -D \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad \frac{\text{mol}}{\text{sec. cm}^2}$$



No **equilíbrio** as concentrações se igualam e o fluxo líquido (resultante) é zero



No **equilíbrio** as concentrações se igualam e o fluxo líquido (resultante) é zero



# Atenção!!!!!!!

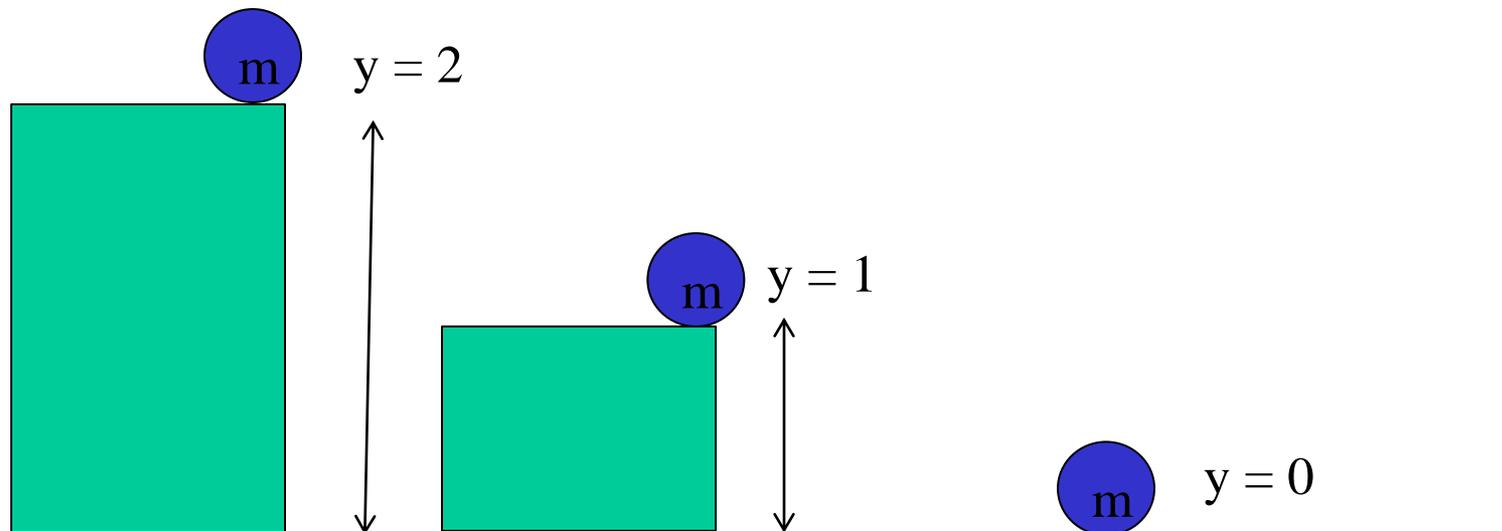
- Nem toda situação onde não existe alterações (ESTADO ESTACIONÁRIO) é um equilíbrio!
- O equilíbrio é alcançado espontaneamente **sem gasto de energia!**

*A relação entre força e energia potencial pode ser revelada examinando a gravidade*

*A energia potencial gravitacional ( $EP_G$ ) depende da massa do objeto e da sua altura relativa a superfície*

*O gradiente de energia potencial origina a força gravitacional que move o objeto para baixo do gradiente energético*

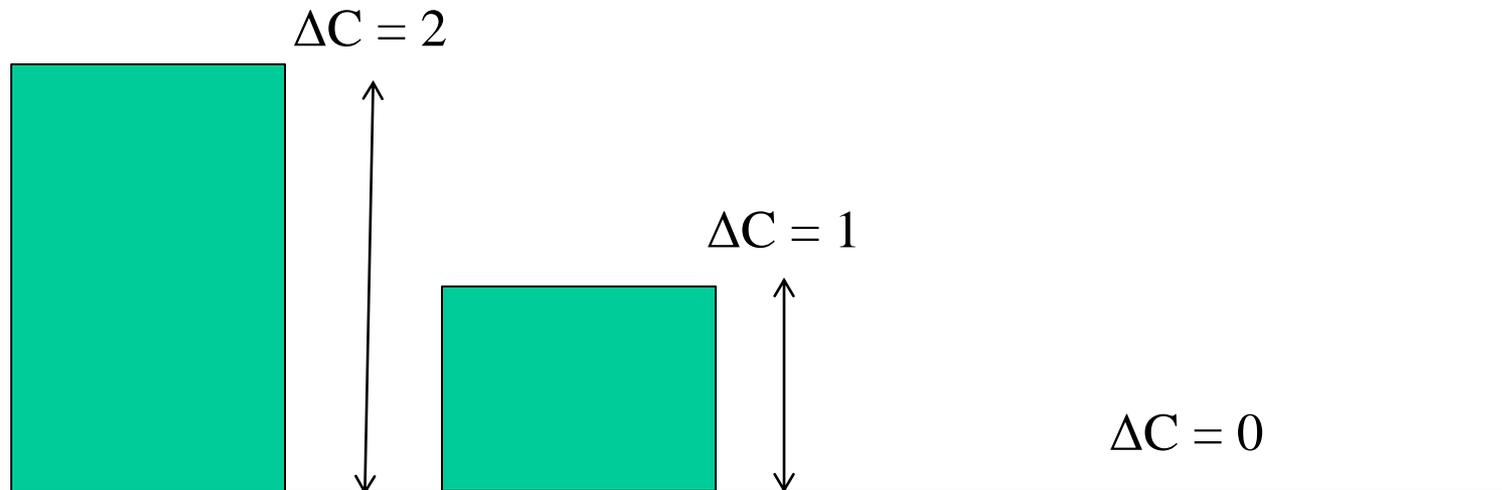
$$\Delta EP_G = m \cdot a_G \cdot \Delta y = (-F_G) \cdot \Delta y$$



*Um gradiente de concentração cria uma força química que impulsiona o movimento difusional das moléculas*

*O gradiente de concentração ( $\Delta C$ ) origina a força química que gera o fluxo ( $J$ ) de moléculas*

$$\frac{\Delta C}{\Delta x} (-D) = J$$



*Podemos entender concentração como Energia Potencial Química ( $\mu$ )*

*O gradiente de energia potencial química ( $\Delta\mu$ ) origina a força química que gera o fluxo (J) de moléculas S*

*Energia potencial química =  $\mu$*

$$\mu_S = \mu_S^0 + RT \ln[S]$$

*$\mu_S^0$  = energia potencial química de um soluto S a 1 M*

$$\mu_S = \mu_S^0 + RT \ln[S]$$

- Potencial químico de um soluto

$$\mu_S = \mu_S^0 + RT \ln[S]$$

- E se o soluto tiver carga? (ión)

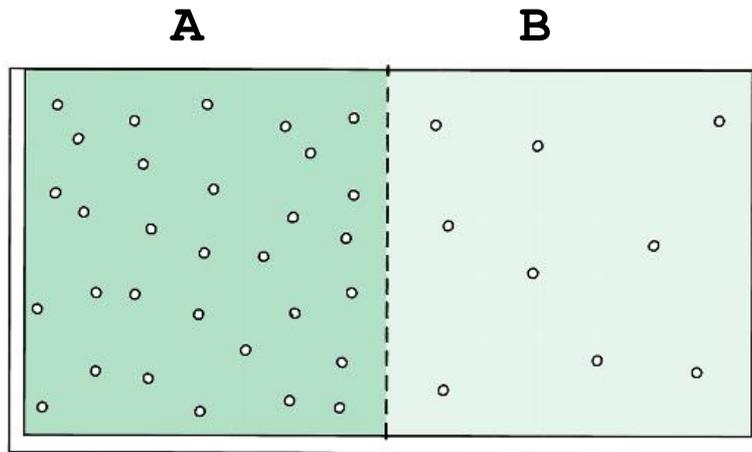
$$\bar{\mu} = \mu_s + \mu_e$$

- Temos o potencial químico do soluto, com valência  $z$ , composto da soma dos potenciais químico e elétrico

$$\overline{\mu_{S^z}} = \underbrace{(\mu_{S^z}^0 + RT \ln[S^z])}_{\text{químico}} + \underbrace{zFV_m}_{\text{elétrico}}$$

# Energia potencial química para se mover um soluto de A para B

$$\Delta\mu (S) = \mu_A(S) - \mu_B(S) = RT \ln [S]_A / [S]_B$$



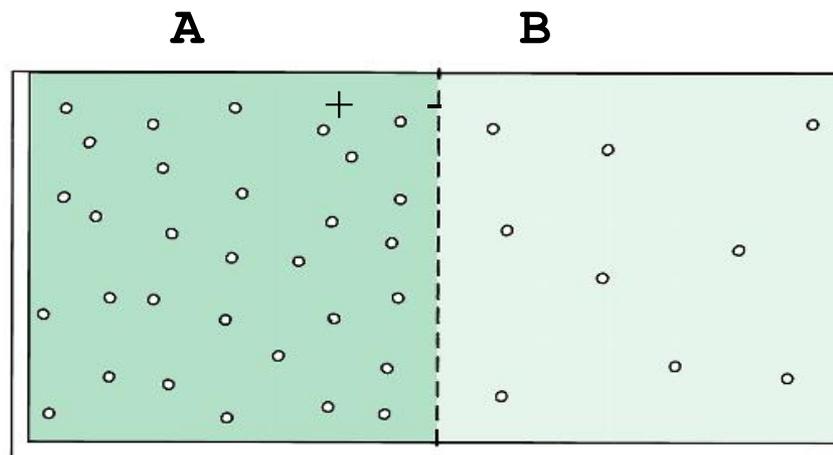
# Energia potencial química para se mover um íon de A para B

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

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

Potencial químico

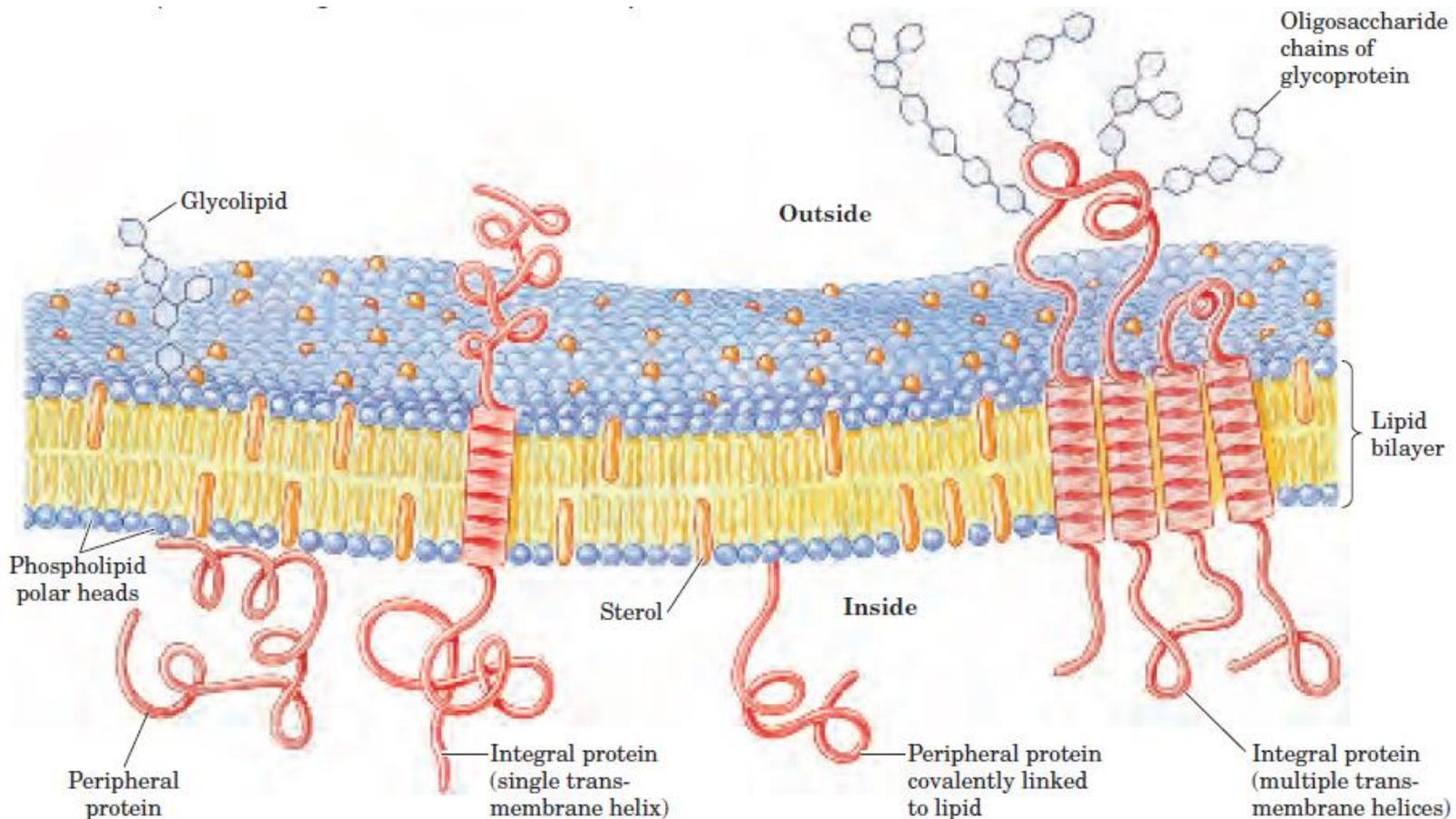
Potencial elétrico



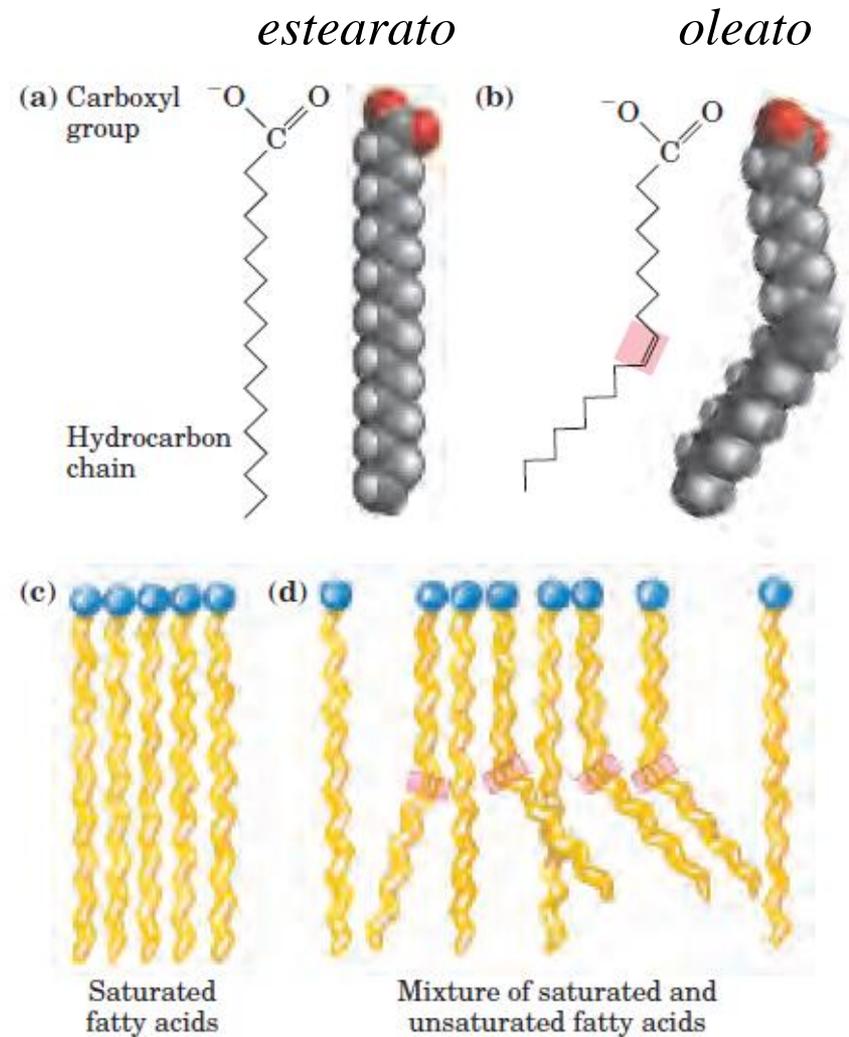
A membrana celular é uma barreira lipídica entre dois compartimentos aquosos



# O modelo do mosaico fluido

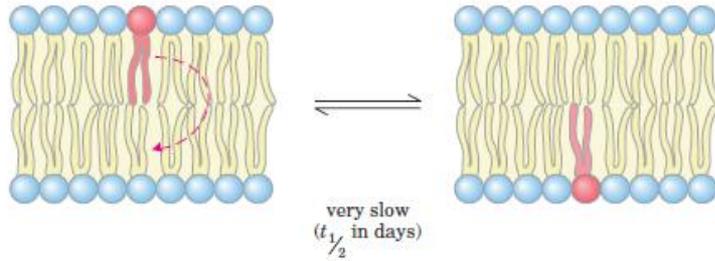


# Ácidos graxos saturados e não saturados

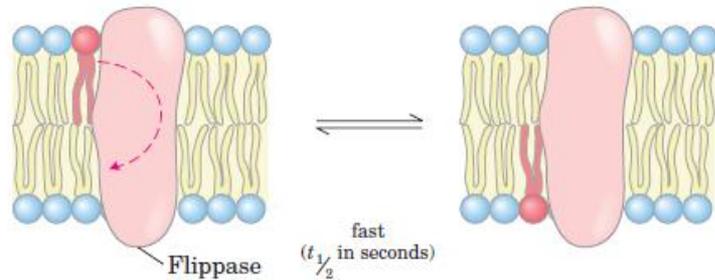


# Translocação de lipídeos pela bicamada

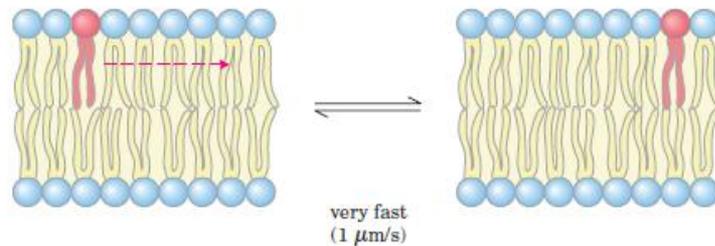
(a) Uncatalyzed transverse ("flip-flop") diffusion



(b) Transverse diffusion catalyzed by flippase



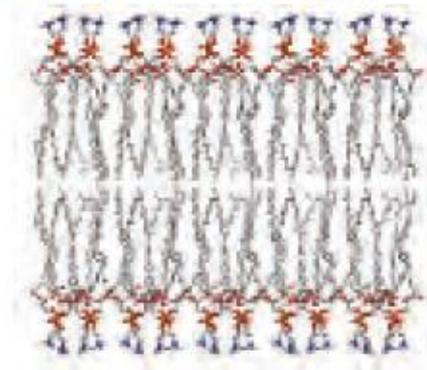
(c) Uncatalyzed lateral diffusion



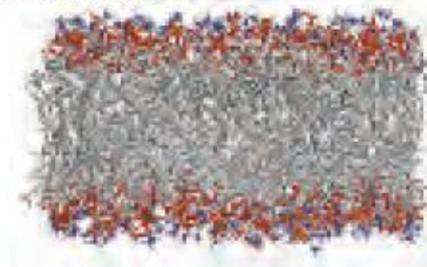
**FIGURE 11-16** Motion of single phospholipids in a bilayer. (a) Movement from one leaflet to the other is very slow, unless (b) catalyzed by a flippase; in contrast, lateral diffusion within the leaflet (c) is very rapid and requires no protein catalysis.

## Transição gel-sol

(a) Paracrystalline state (gel)



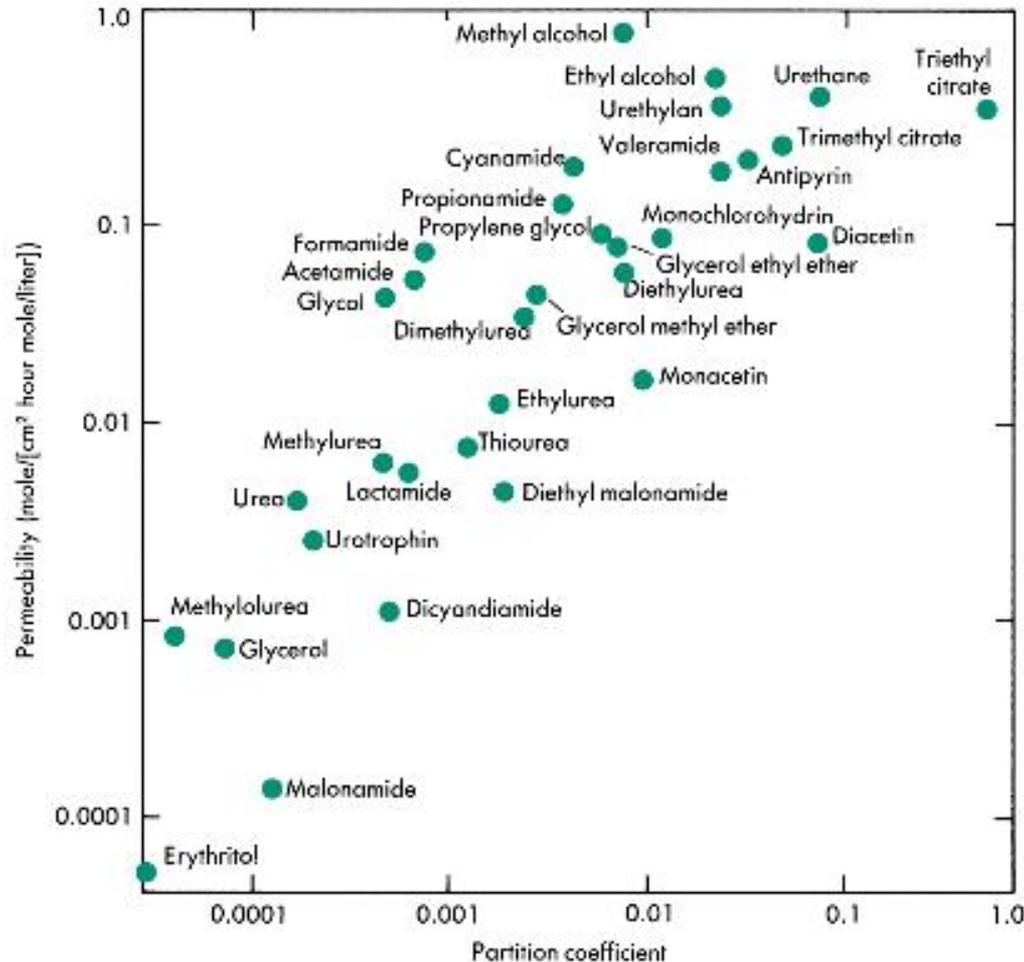
(b) Fluid state



↑ Heat produces thermal motion of side chains (gel → fluid transition)

O coeficiente de partição óleo/água ( $\beta$ ) reflete a solubilidade de uma substância em lipídeos e é proporcional a sua permeabilidade pela membrana

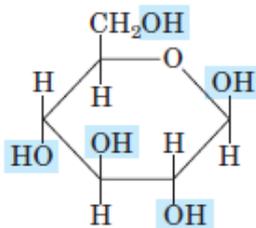
$$\beta = (C_{\text{lipídeo}}/C_{\text{água}}) \text{ no equilíbrio}$$



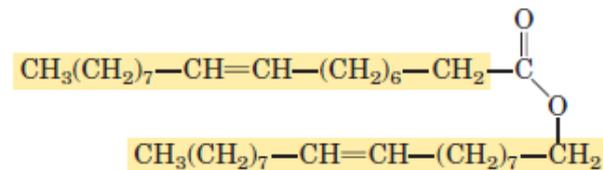
# Substâncias polares, apolares e anfipáticas

**TABLE 2-2** Some Examples of Polar, Nonpolar, and Amphipathic Biomolecules (Shown as Ionic Forms at pH 7)

Polar  
Glucose



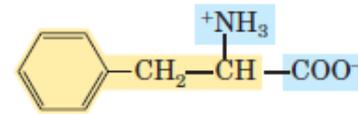
Nonpolar  
Typical wax



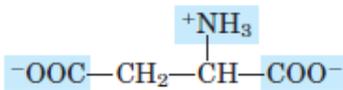
Glycine



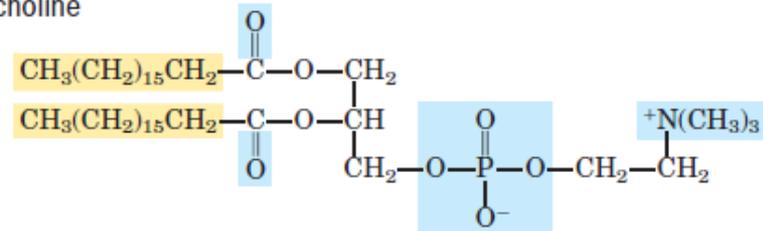
Amphipathic  
Phenylalanine



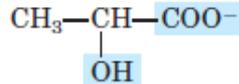
Aspartate



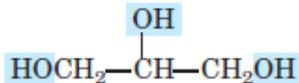
Phosphatidylcholine



Lactate



Glycerol



Polar groups     Nonpolar groups

# Difusão de soluto particionante

Coeficiente de permeabilidade (P)

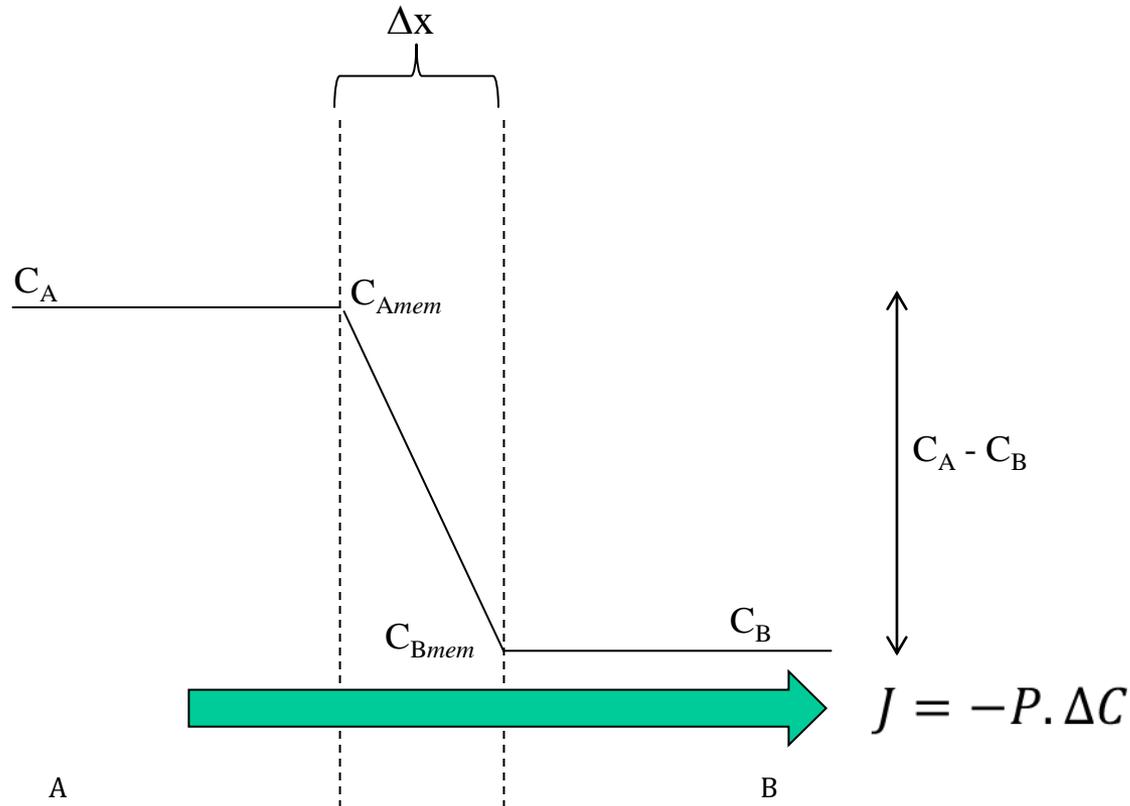
$$P = \frac{\beta D}{\Delta x}$$

Lei de Fick para solutos particionantes

$$J = -P \cdot \Delta C$$

Se  $\beta = 0$  não há fluxo (soluto impermeável)

# A permeabilidade modula o fluxo

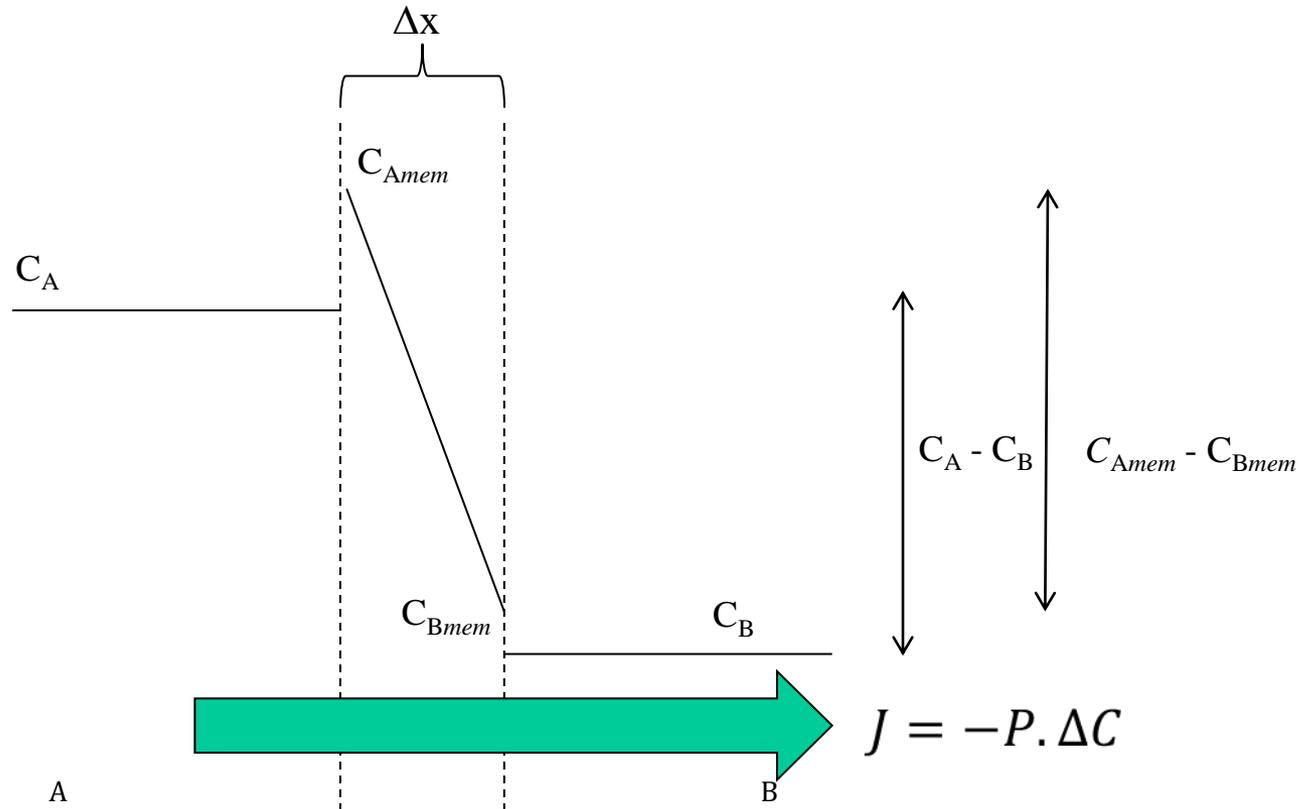


$\beta = 1$  (soluto igualmente solúvel na membrana e no citoplasma)

$$C_A = C_{A\text{mem}}$$

$$C_B = C_{B\text{mem}}$$

# A permeabilidade modula o fluxo

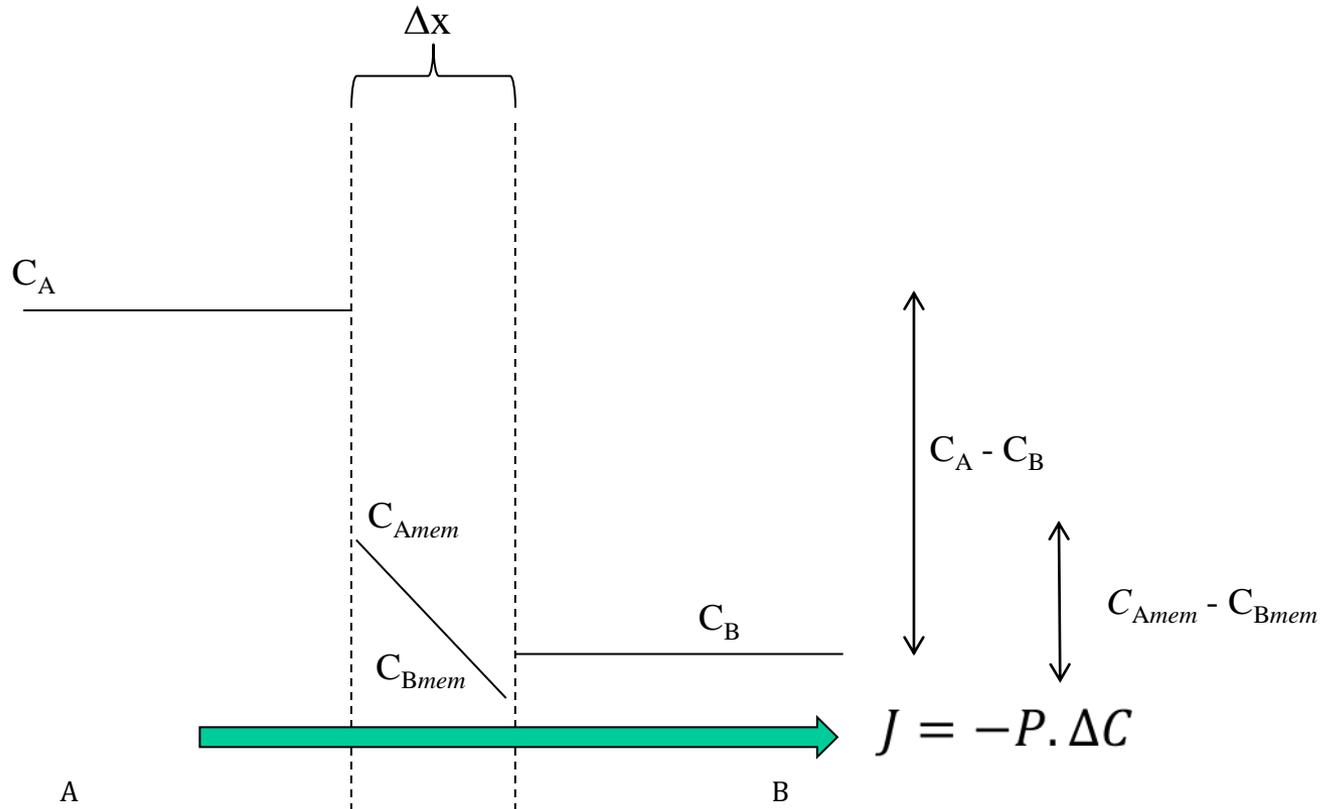


$\beta > 1$  (soluto mais solúvel na membrana do que no citoplasma)

$$C_A < C_{A\text{mem}}$$

$$C_B < C_{B\text{mem}}$$

# A permeabilidade modula o fluxo

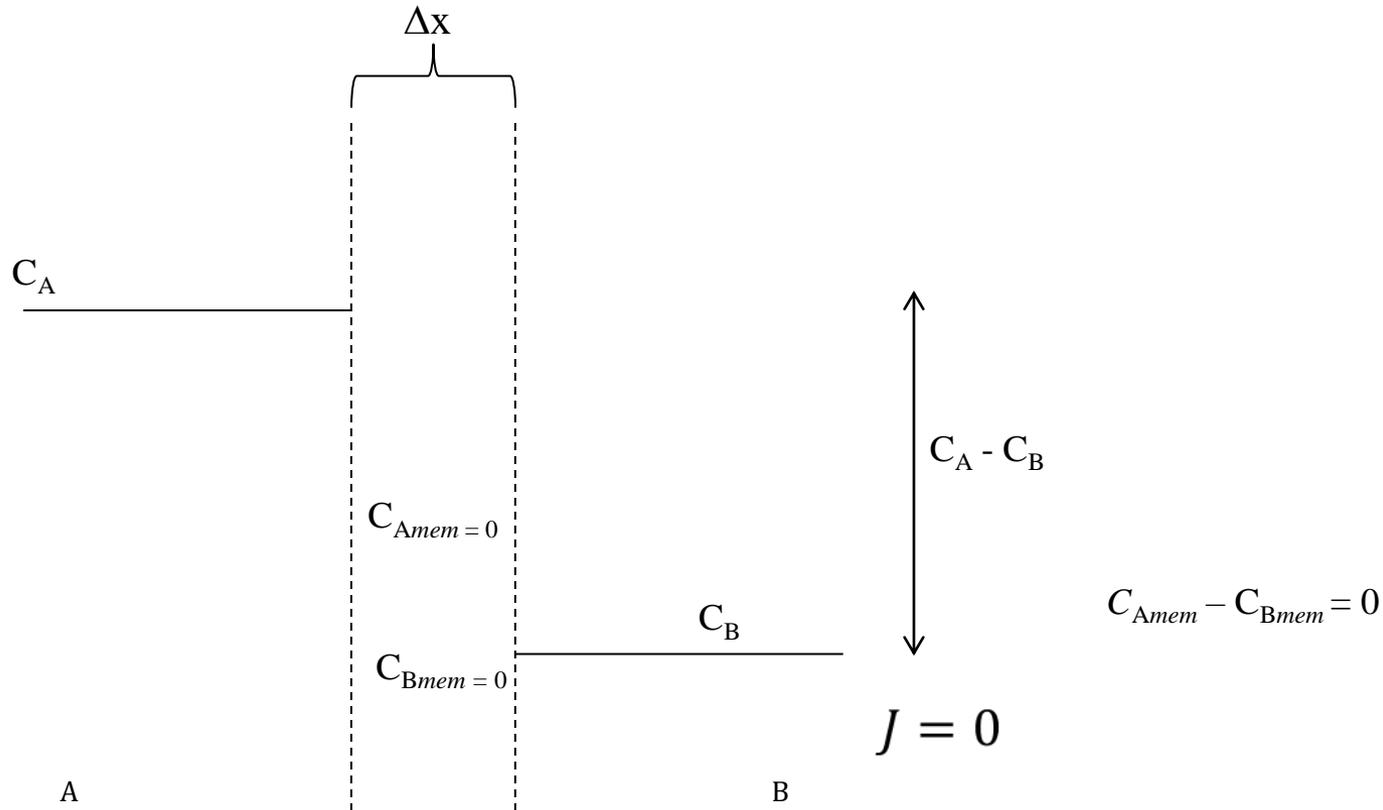


$\beta < 1$  (soluto menos solúvel na membrana do que no citoplasma)

$$C_A > C_{A\text{mem}}$$

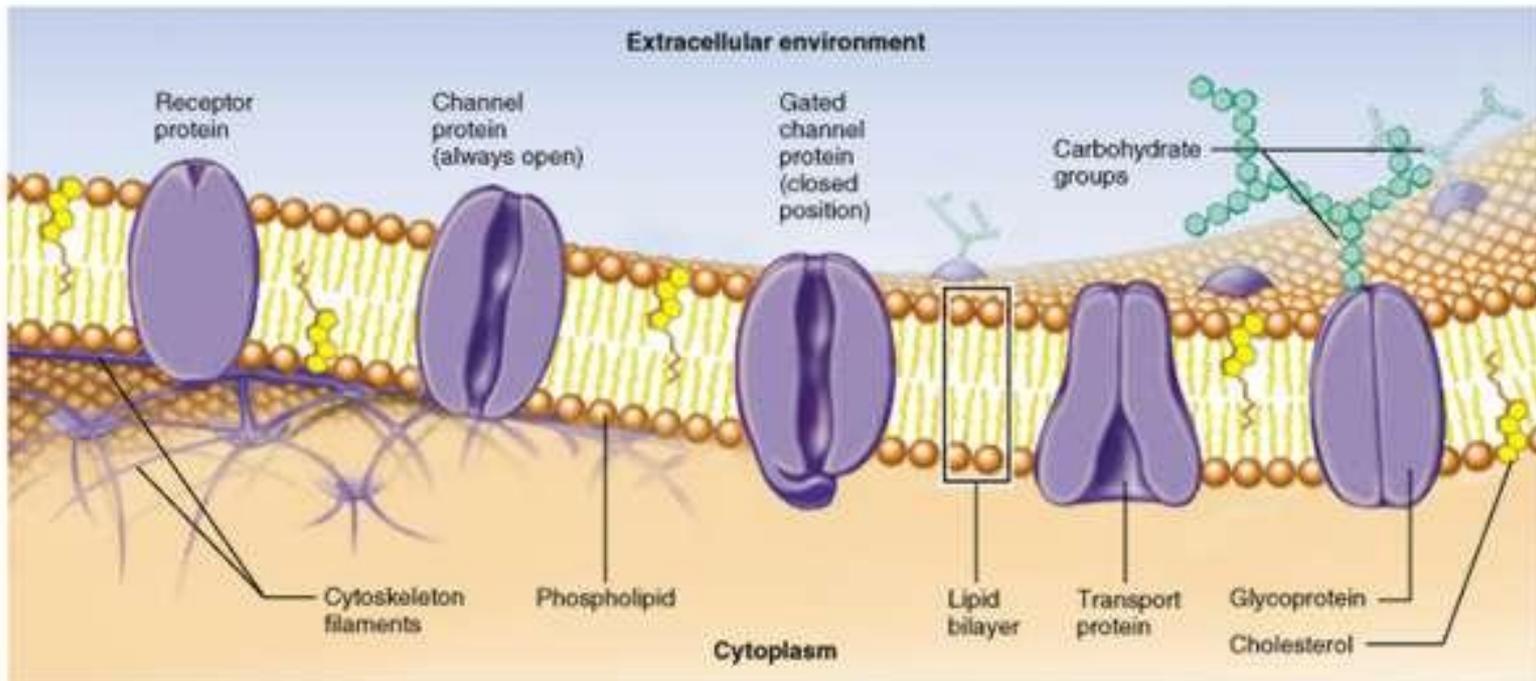
$$C_B > C_{B\text{mem}}$$

# A permeabilidade modula o fluxo



$\beta = 0$  (insolúvel na membrana)

# A membrana celular é lipídica e possui proteínas integrais que a atravessam



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

# Substâncias hidrosolúveis maiores que a água necessitam de “caminhos” hidrofílicos para atravessar a membrana

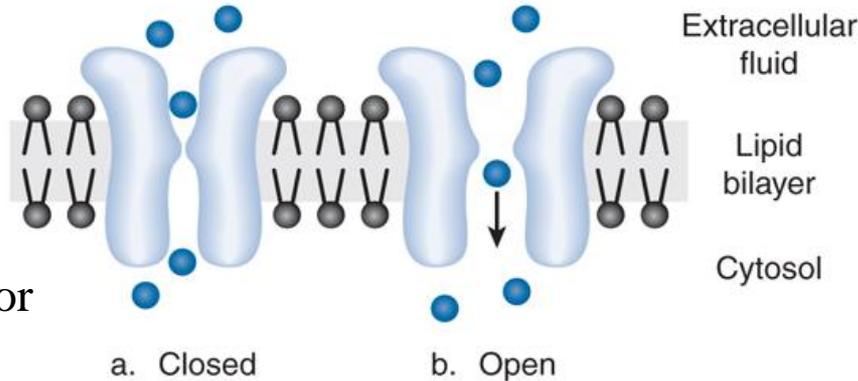
## Difusão simples por poros/canais

A. Channel or pore

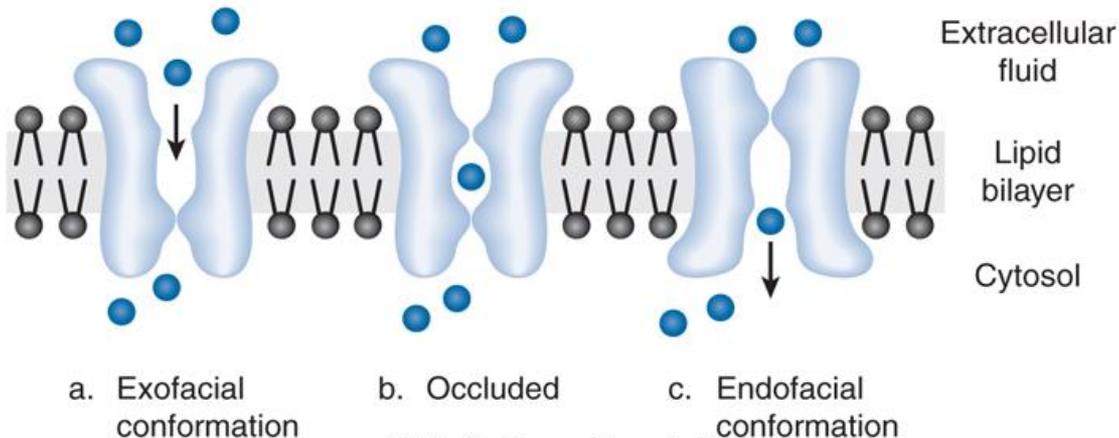


Difusão facilitada por transportadores

B. Gated channel



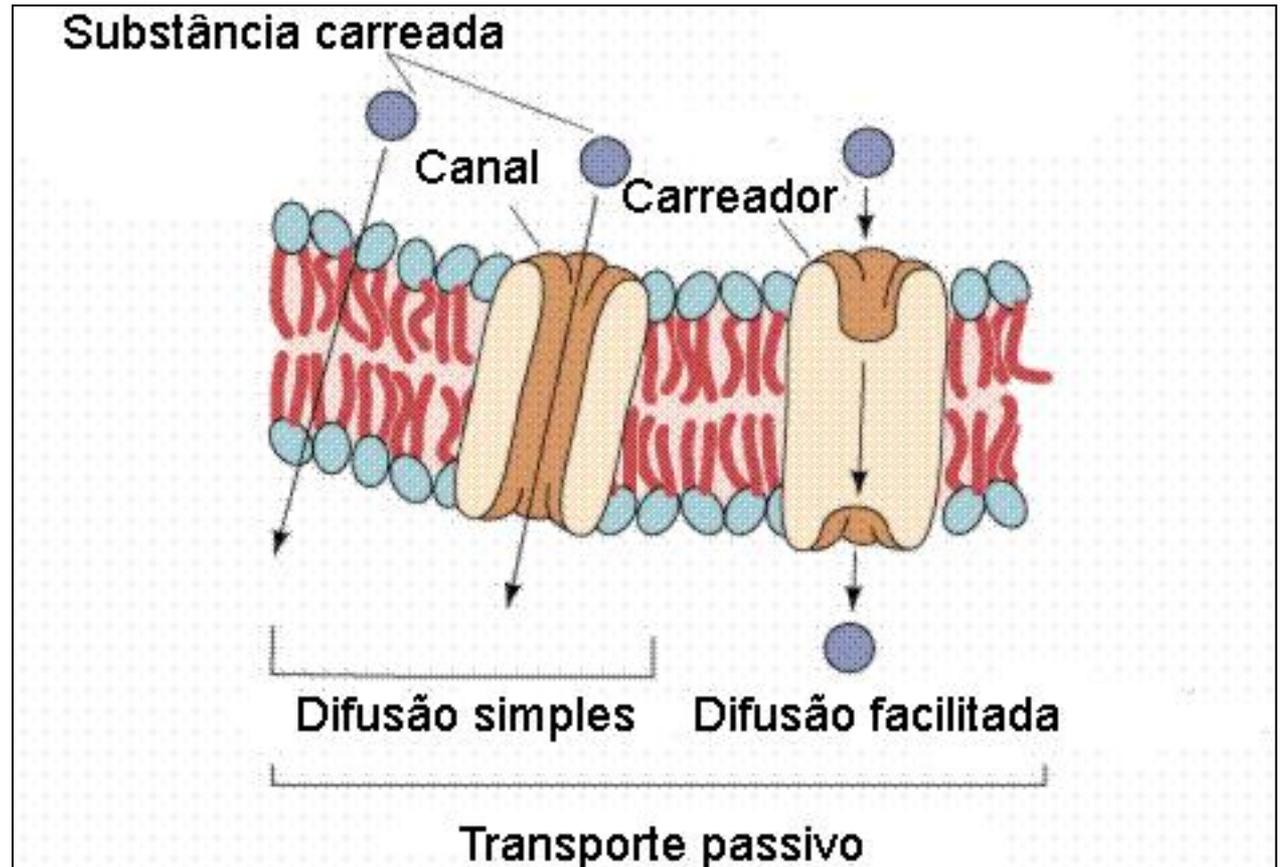
C. Carrier



Substâncias podem atravessar a membrana passivamente seguindo o seu gradiente de concentração por difusão simples ou por difusão facilitada

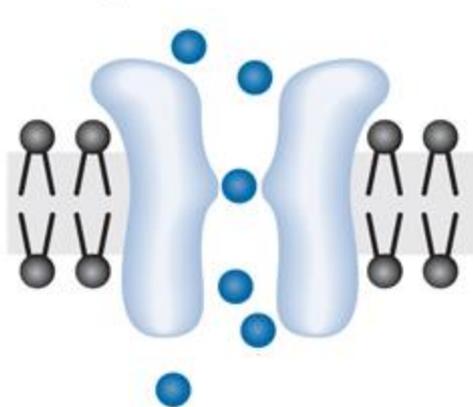
Difusão simples usa poros (canais)

Difusão facilitada usa carreadores

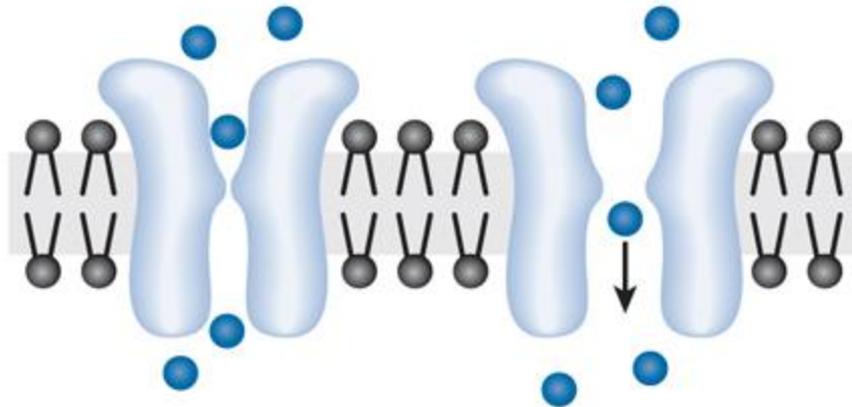


# Difusão simples por poros/canais

A. Channel or pore



B. Gated channel



Extracellular fluid

Lipid bilayer

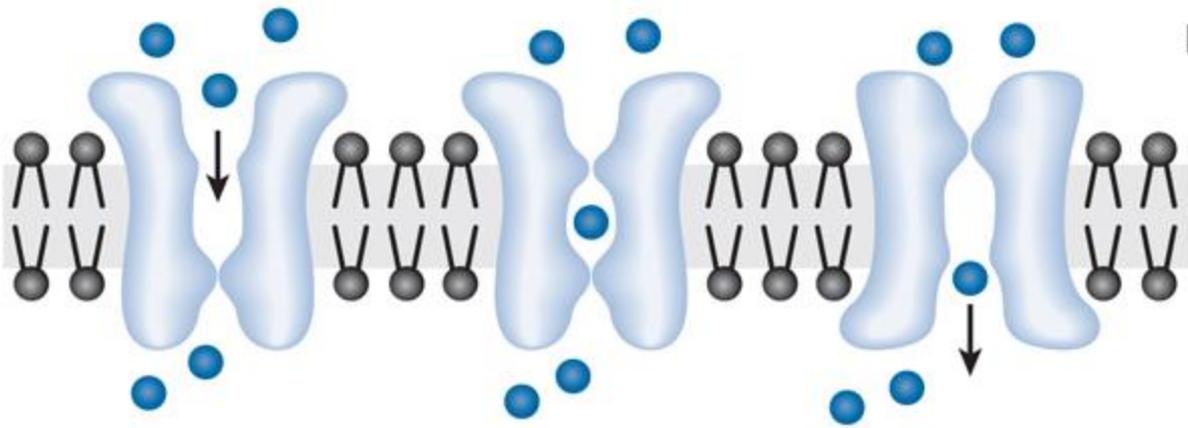
Cytosol

a. Closed

b. Open

# Difusão facilitada por transportadores

C. Carrier



Extracellular fluid

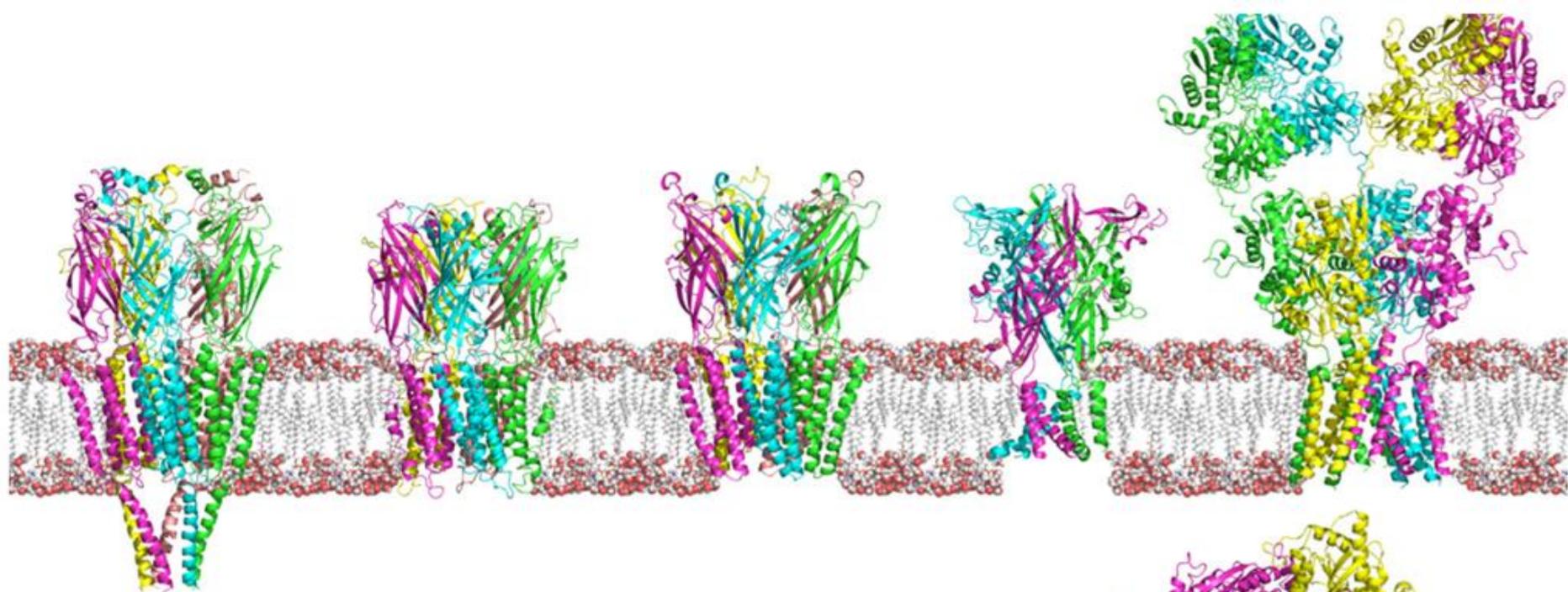
Lipid bilayer

Cytosol

a. Exofacial conformation

b. Occluded

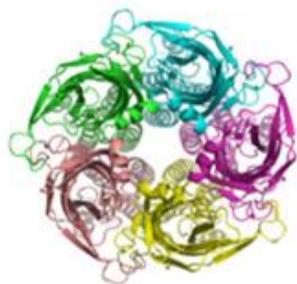
c. Endofacial conformation



**8A**

**A**

Receptor de  
acetilcolina



**7A**

**B**

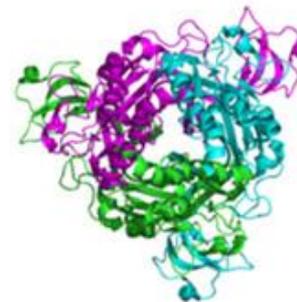
Canal iônico  
bacteriano



**5A**

**C**

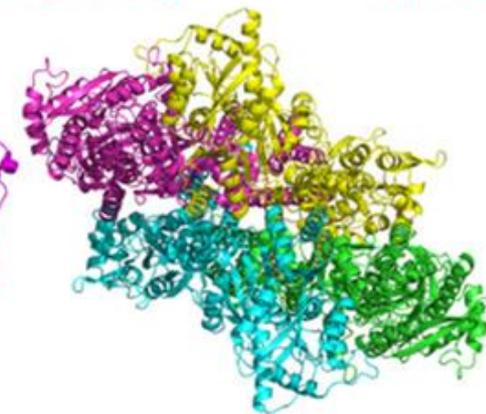
Canal iônico  
bacteriano



**7A**

**D**

Receptor  
purinérgico  
(ATP)



**Closed**

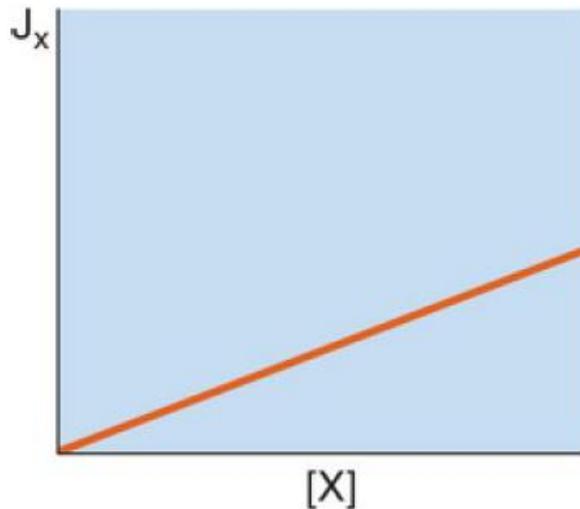
**E**

Receptor  
glutamatérgico  
(AMPA)

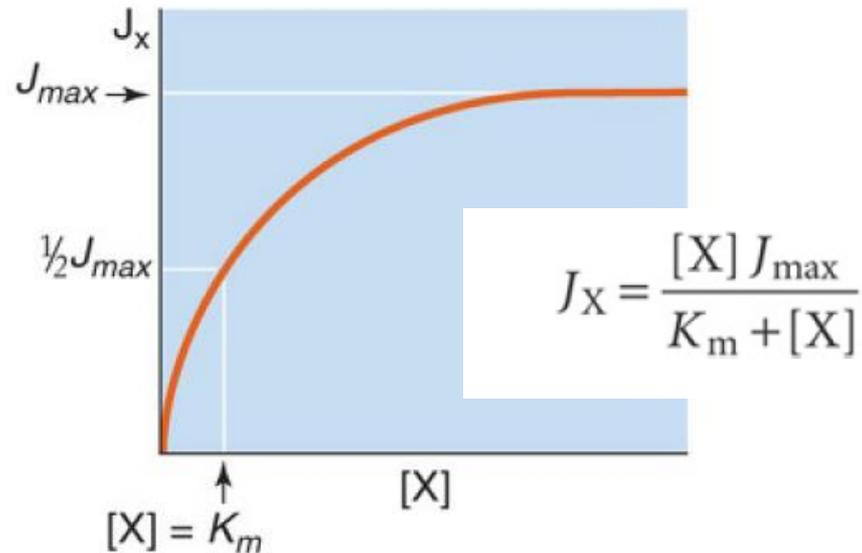
A difusão facilitada se caracteriza:

1. Pela saturação do transporte
2. Pela menor velocidade
3. Pela maior dependência da temperatura
4. Por competição com antagonistas

**A** SIMPLE DIFFUSION



**B** CARRIER-MEDIATED OR FACILITATED DIFFUSION

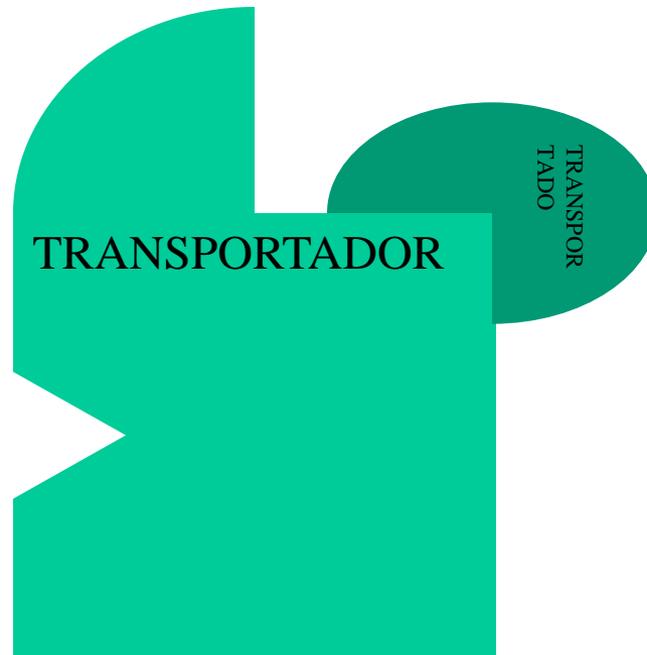
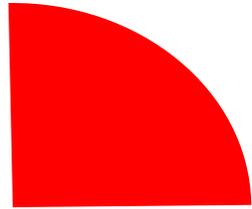


# A difusão por canais é mais rápida

\*Rate of cycling of the transporter molecule, except for ion channels such as the K<sup>+</sup> channel, where the turnover number indicates the maximum number of ions transported in 1 second under physiological conditions. Thus each Na<sup>+</sup> pump molecule cycles 150 times per second and transports 450 Na<sup>+</sup> (and 300 K<sup>+</sup>) per second.

<b>TRANSPORTER</b>	<b>TURNOVER NUMBER* (PER SEC)</b>
K <sup>+</sup> channel	30,000,000
Valinomycin (carrier)	30,000
Glucose carrier (GLUT-1)	3,000
Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> exchanger	2,000
Ca <sup>2+</sup> pump (SERCA)	200
Na <sup>+</sup> pump	150

# Transportadores podem ser antagonizados Competitivamente



# Transportadores podem ser antagonizados

Não-Competitivamente



