

Bioeletrogênese-Origens do potencial elétrico através da membrana

Medicina FMRP-USP-
RCG2014

Prof. Ricardo M. Leão.

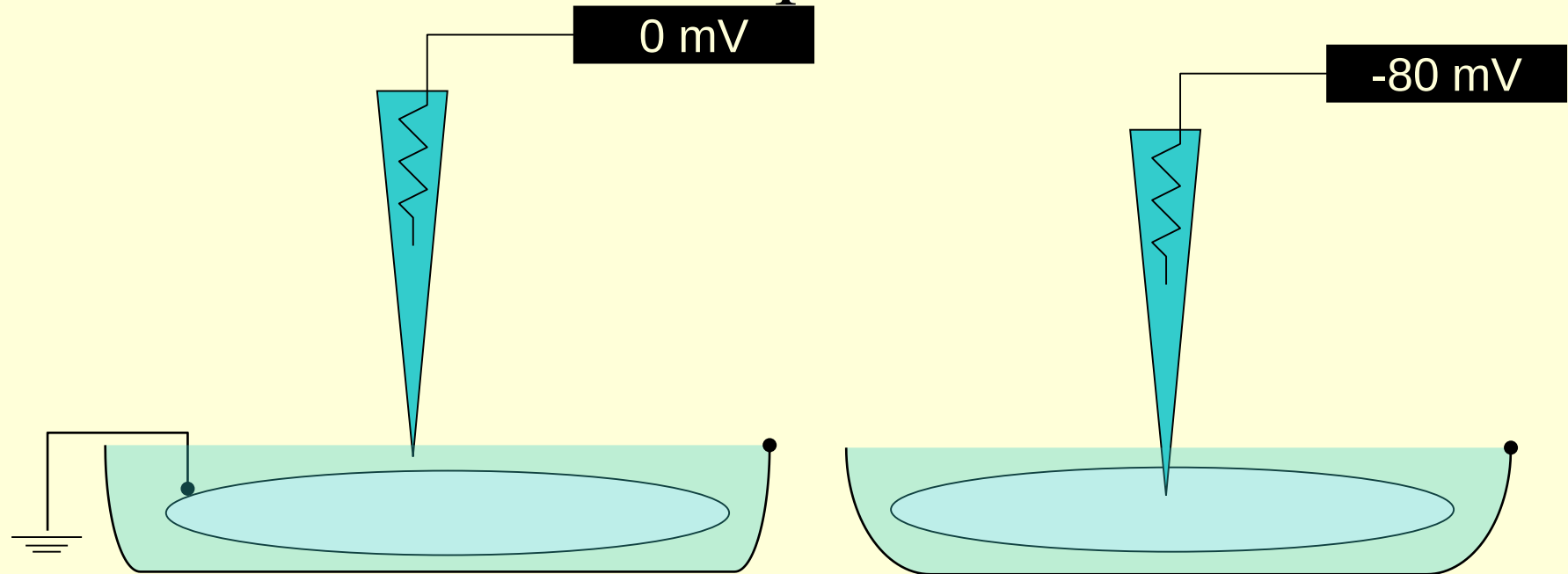
Origens do potencial de repouso

- 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

Conceitos de eletricidade

- **Corrente elétrica (I).** É o fluxo de carga elétrica (unidade Coulomb, C). Unidade: ampere, A (C/s)
- **Resistência (R).** Inverso da capacidade de um material de transmitir corrente, ou seja o inverso da **Condutância (G)**. Unidades: resistência = ohm, (Ω (V/A). condutância = Siemens, S (A/V)
- **Potencial elétrico (V, E).** Unidade: Volt, V. Energia que move o fluxo de cargas (corrente) através de um condutor (G)/resistência (R).
- **Capacitor** Meio isolante que separa dois meios condutores; **Capacitância (C)** quantidade de carga armazenada no capacitor em resposta a uma diferença de potencial.

Fato Biológico: Registro do potencial de repouso



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

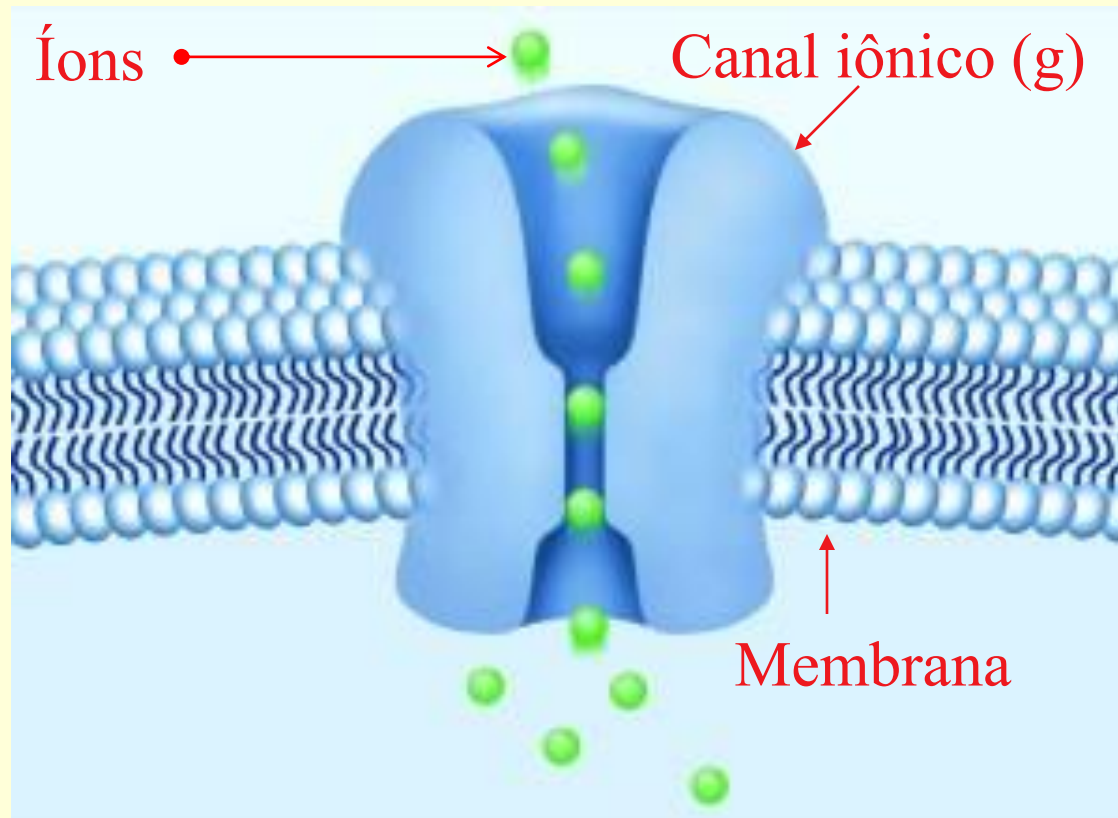
O potencial negativo NÃO quer
dizer que existam mais cargas
negativas dentro da célula!!!!!!

Os meios intra e extra celulares são ELETRONEUTROS, ou seja, os
íons de cargas positivas são sempre contra-balançados por íons de
cargas negativas e vice-versa

E como os organismos geram
bioeletricidade?

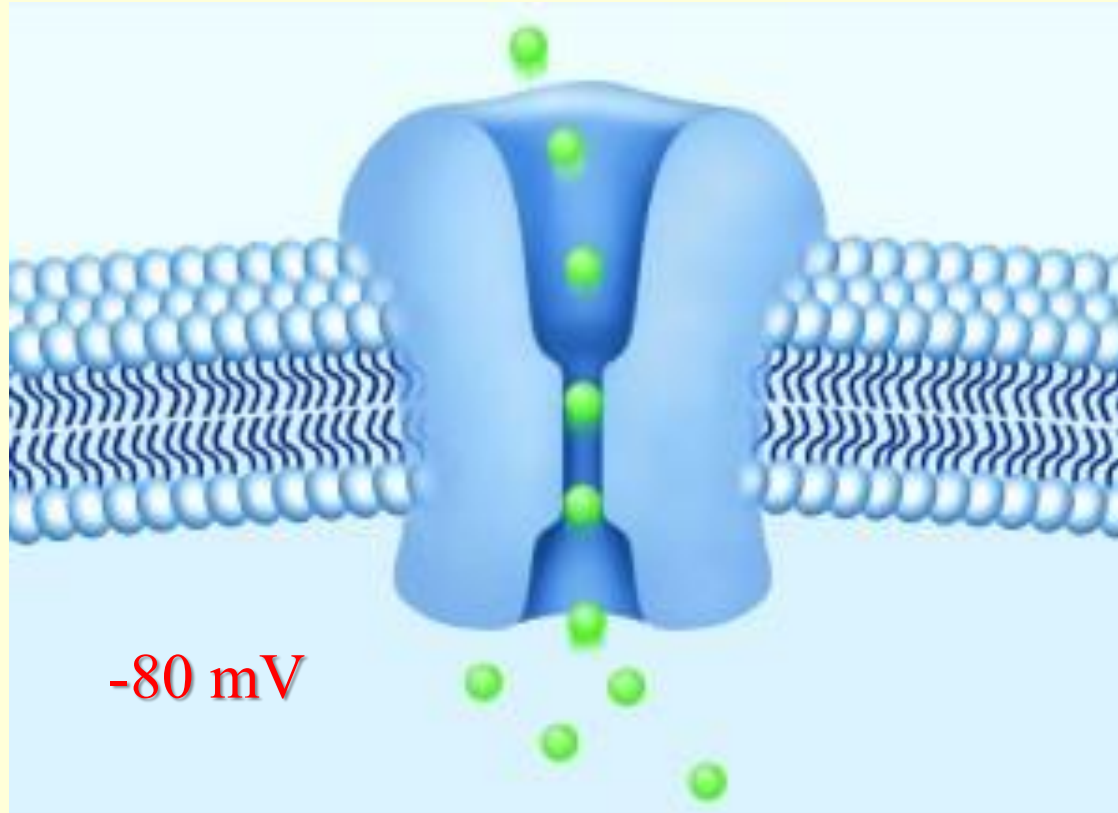
**Pelo FLUXO de ÍONS através de
membrana celular!**

A membrana celular possui proteínas que formam canais que passam íons

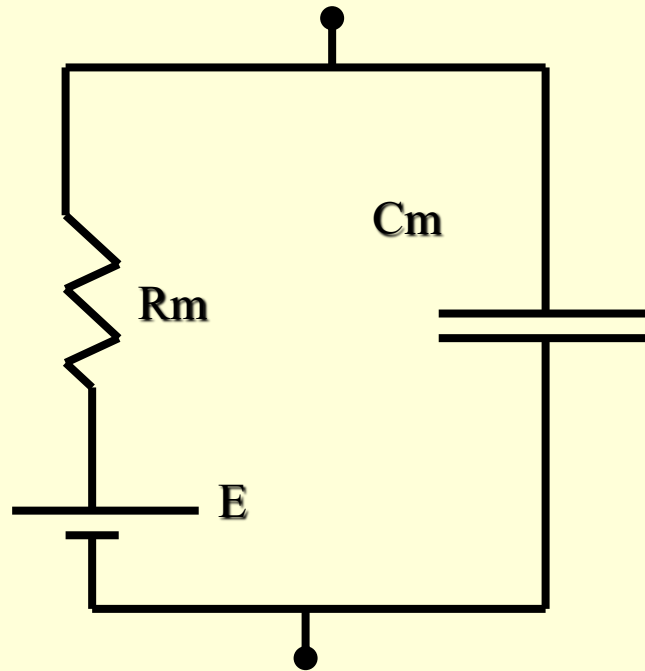


Os canais Iônicos podem ser vistos como **condutores (g)** porque passam corrente elétrica na forma de íons!

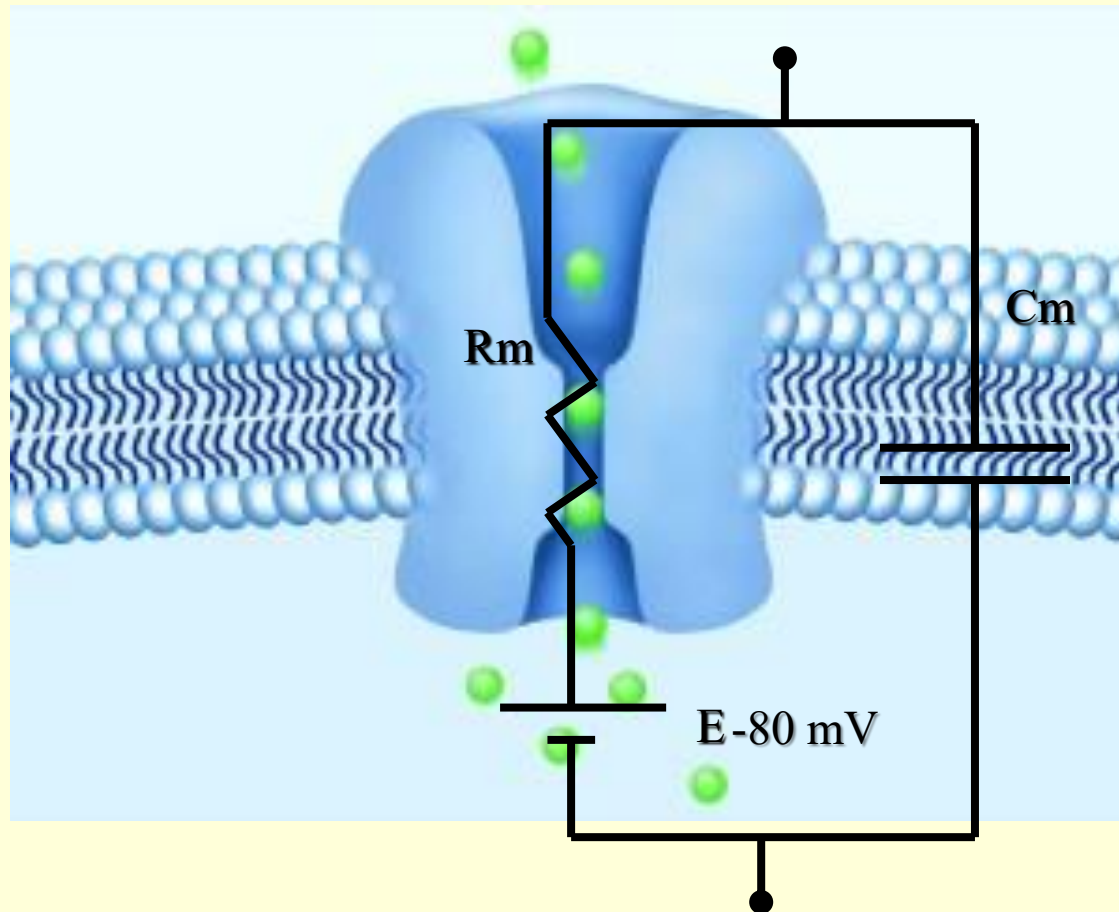
O fluxo de íons gera corrente (I) que altera a diferença de potencial através da membrana (V)



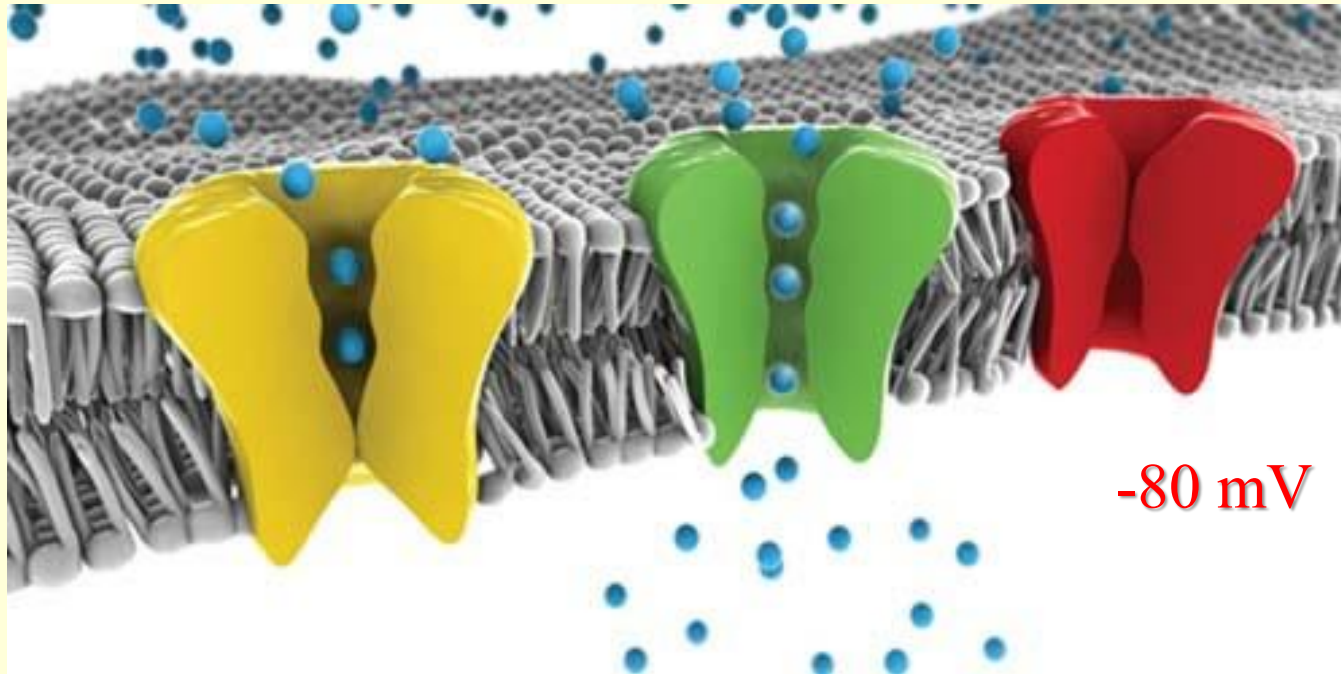
A célula pode ser representada eletricamente como um circuito com uma resistência (**R**) em paralelo com um capacitor (**C**) acoplado a uma bateria (**E**)



C_m = membrana
 R_m = canais
 E = diferença de potencial



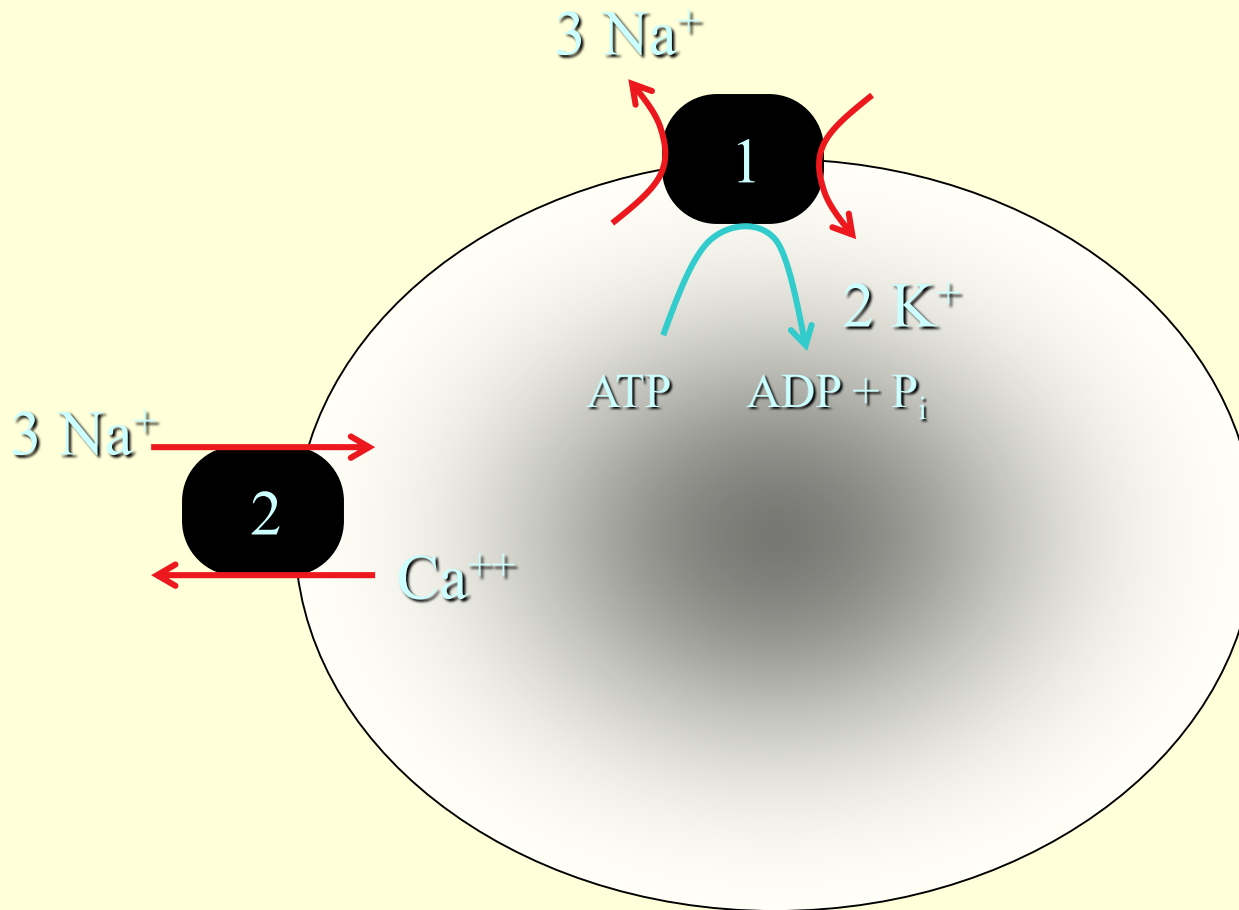
Mas como os vários canais iônicos da membrana geram o potencial de repouso?



As concentrações iônicas são diferentes dentro e fora da célula

íon	[íon] _{fora} (mM)	[íon] _{dentro} (mM)
Na ⁺	145	15
Cl ⁻	100	5
K ⁺	4,5	150
Ca ⁺⁺	1,8	0,0001

As concentrações internas dos íons são mantidas pela atividade do trocador sódio potássio!



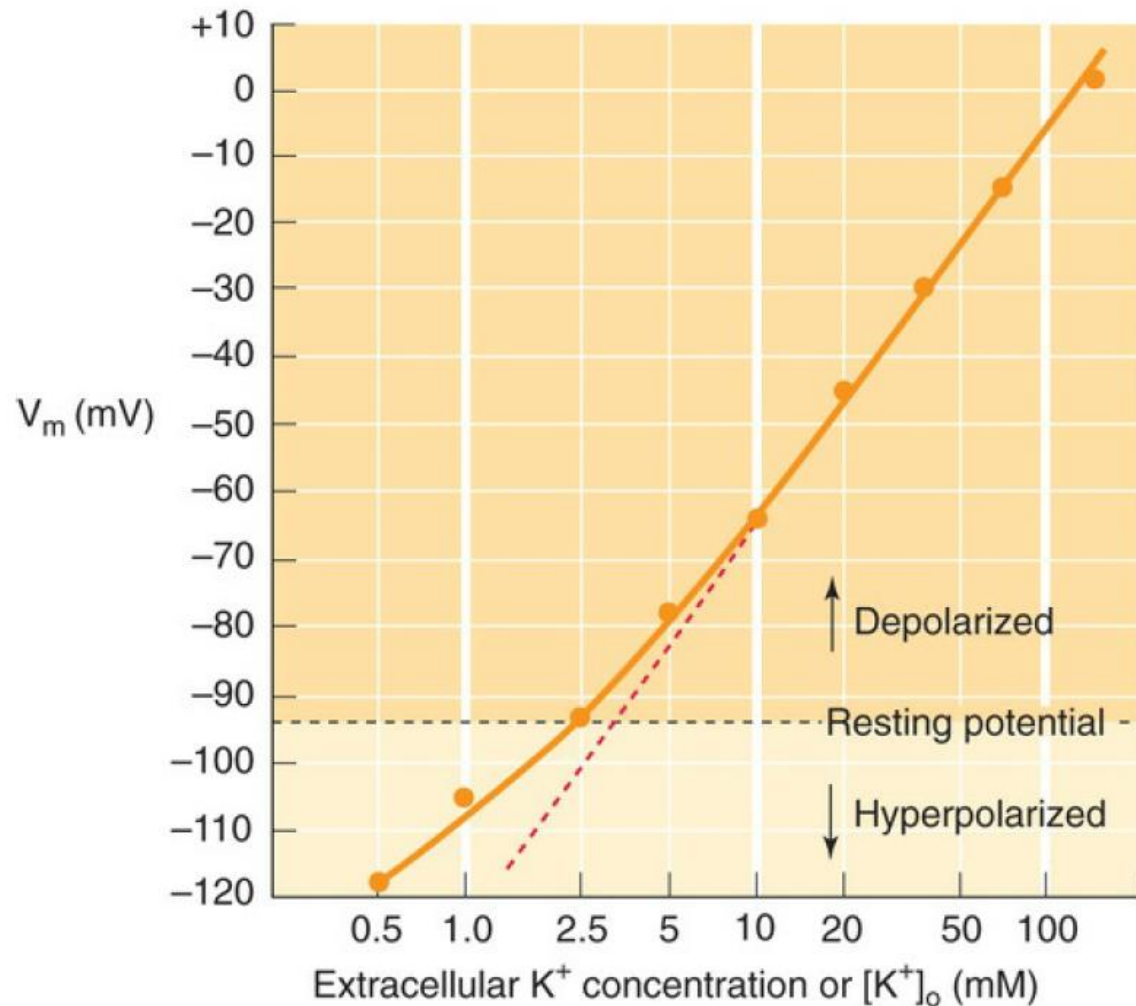
1 - Na/K ATPase

2 – Trocador Na/Ca

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.

A diferença de potencial da membrana é fortemente dependente da diferença de concentração de potássio (figura) e é muito pouco afetada por alterações nos outros íons (não mostrado)



Porque o potássio influi tanto o potencial de repouso da membrana?



O conceito de

Potencial de equilíbrio iônico (E_i) e a equação de Nernst

Potencial de equilíbrio iônico (E_i)

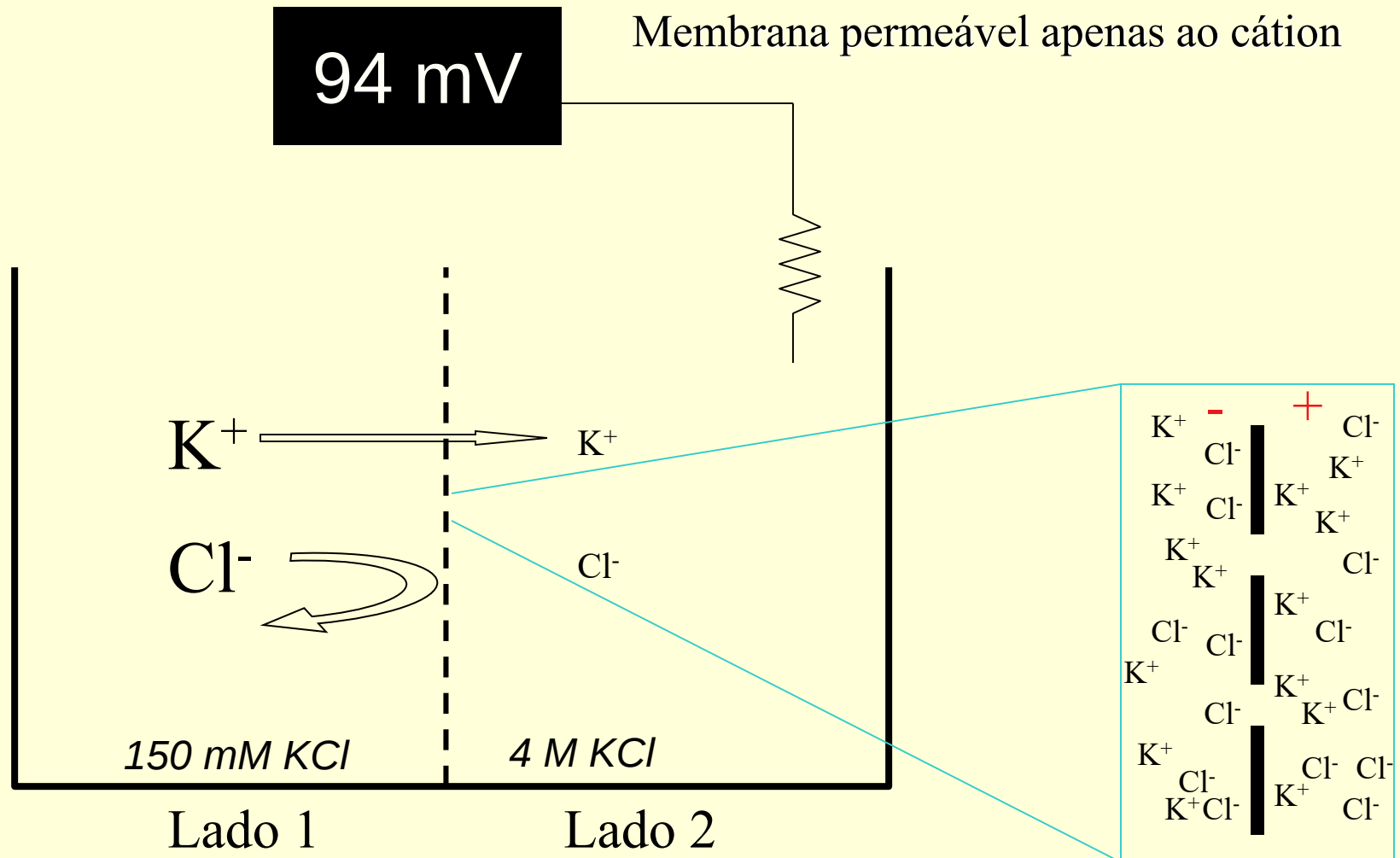
Potencial elétrico que
contrabalança o potencial químico
gerado pela diferença de
concentração iônica entre 2
compartimentos.

Fluxo líquido nulo

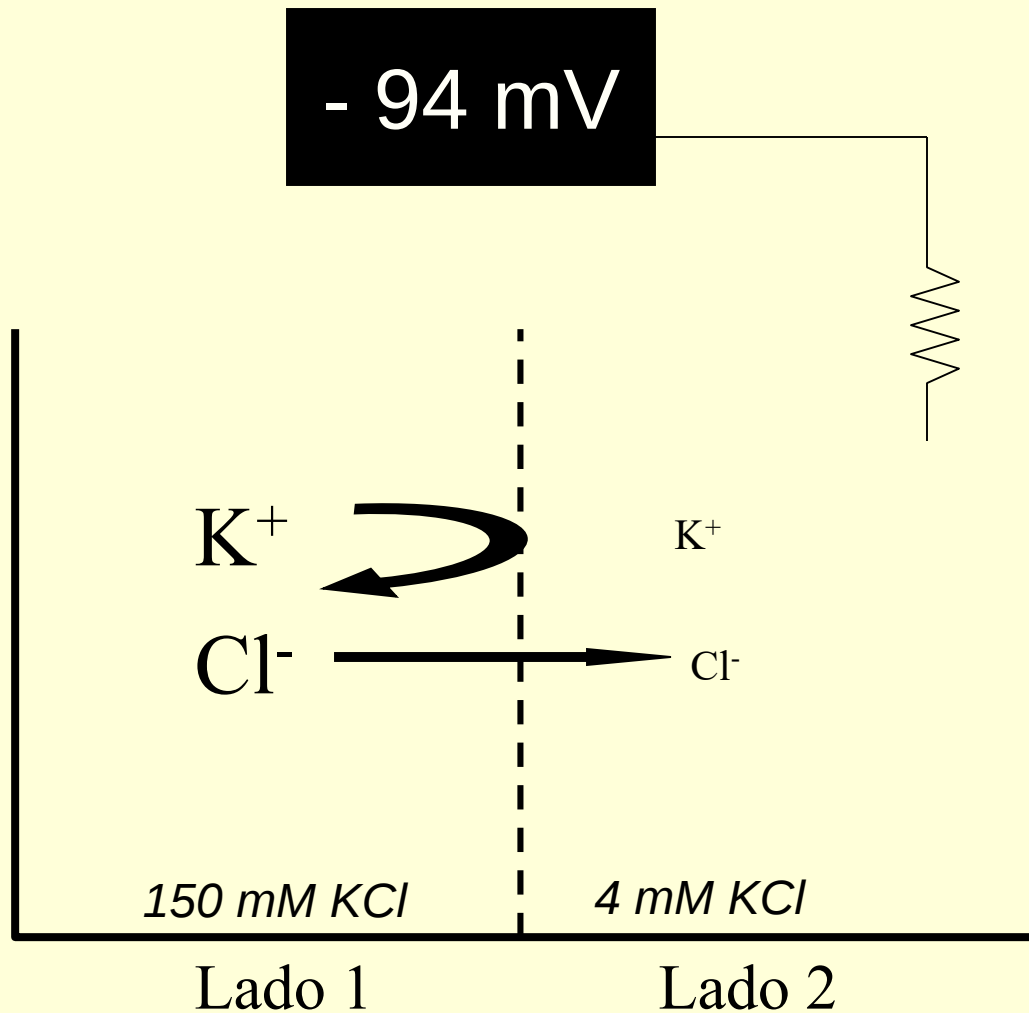
Potencial de equilíbrio iônico (E_i)

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

Fluxo líquido nulo!

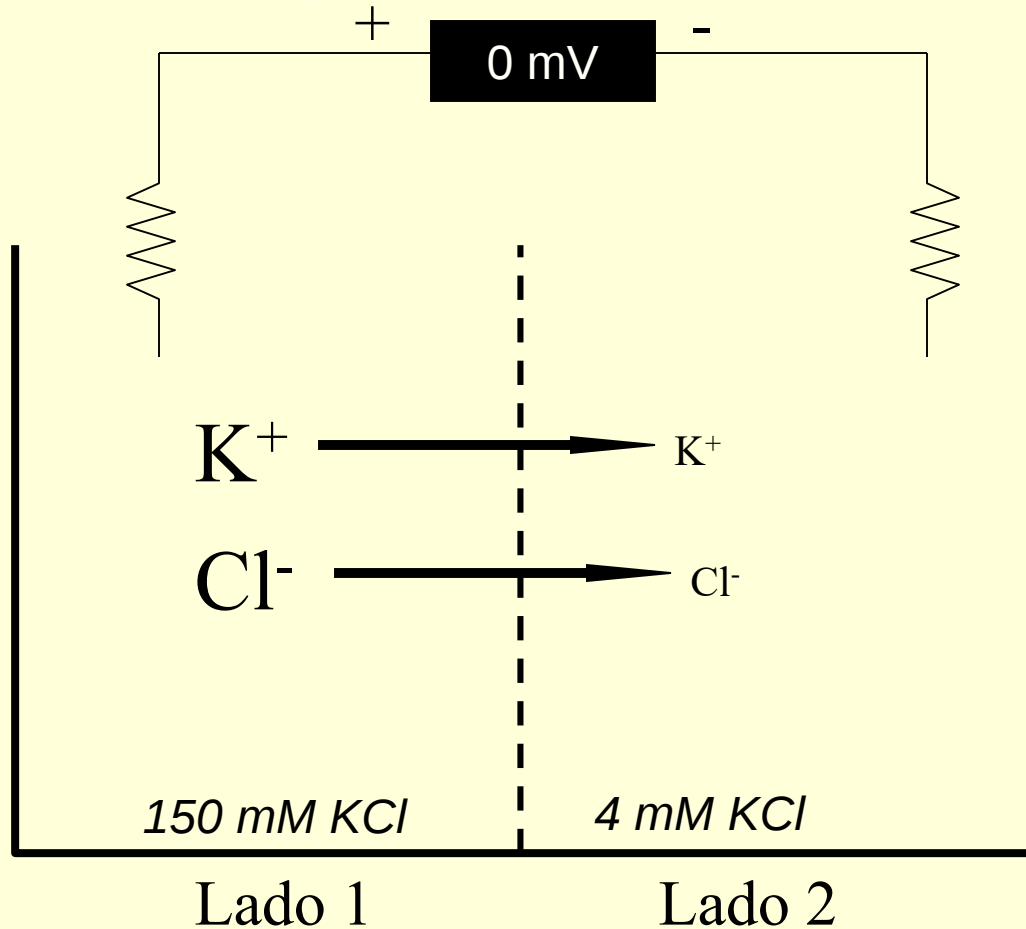


Se a membrana é permeável apenas ao ânion o potencial inverte de sinal



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 (E_i) de um íon

- Potencial elétrico que contrabalança o potencial químico gerado pela diferença de concentração iônica.
 - Fluxo líquido nulo!

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

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

$$E_i = \frac{-RT}{zF} \ln \frac{C_{dentro}}{C_{fora}}$$

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

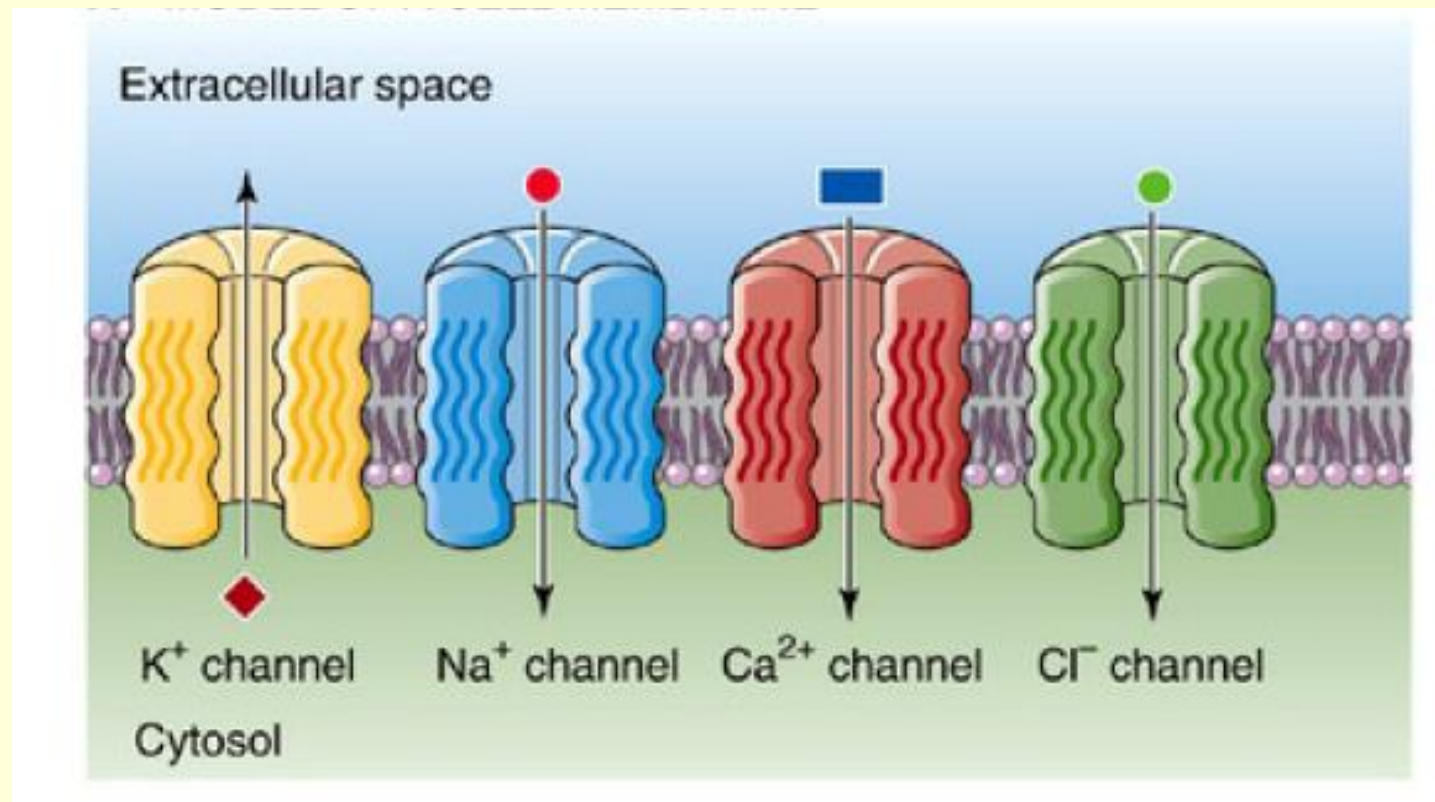
C_o = concentração externa do íon

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 ,

$$E_i = \frac{-61\text{mV}}{z} \log \frac{C_{dentro}}{C_{fora}}$$

A membrana possui vários canais iônicos permeáveis a diferentes íons, cada um com seu potencial de equilíbrio



Cada íon tem um potencial de Nernst específico

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

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

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

Como a combinação de todos
esses potenciais eletroquímicos
gera o valor do potencial de
membrana?

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

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

P_i = permeabilidade de um íon (i) à membrana

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

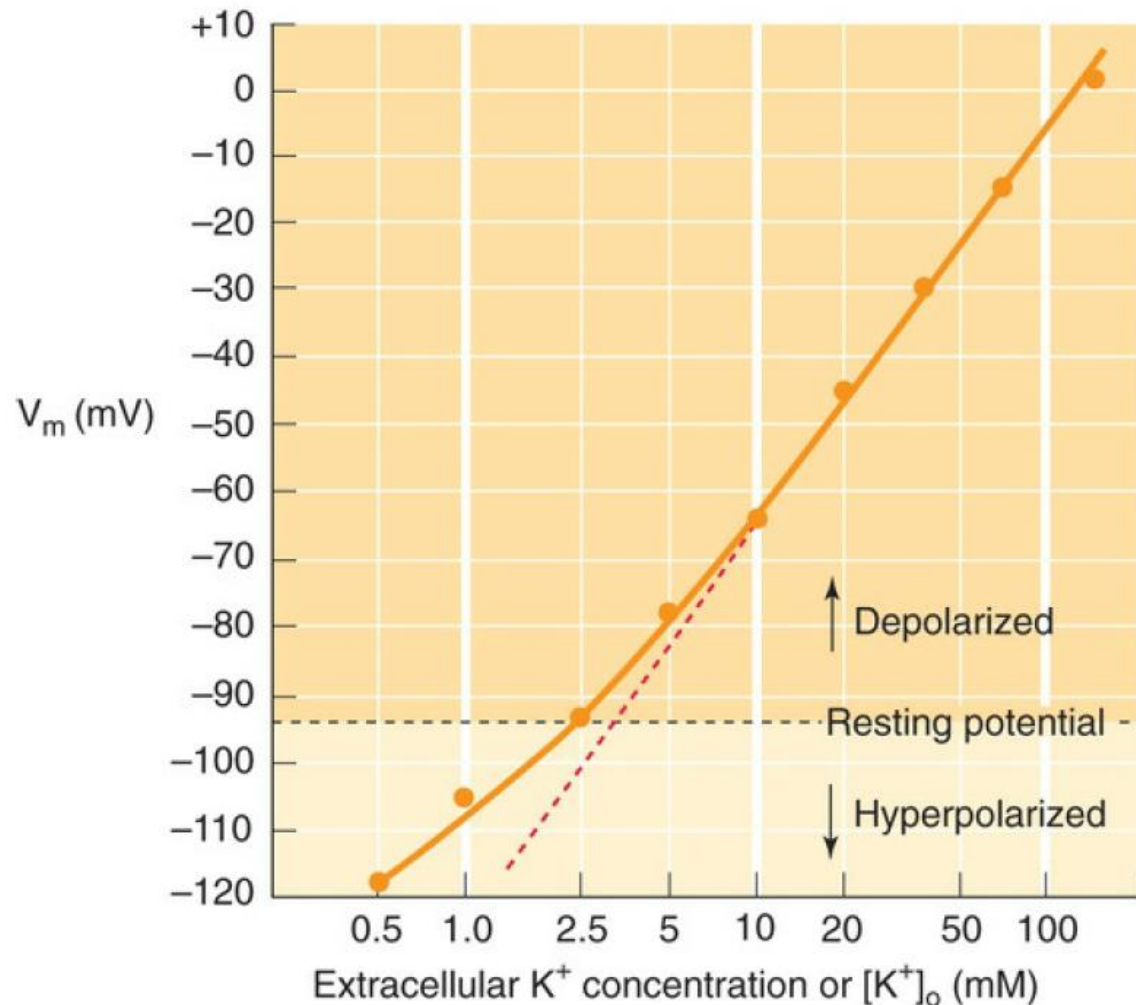
Equação simplificada para levar em conta apenas o sódio e o potássio.

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

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

Equação usada no modelo computacional **Metaneuron**

Figure 6-4 Dependence of resting potential on extracellular K^+ concentration in a frog muscle fiber. The slope of the linear part of the curve is 58 mV for a 10-fold increase in $[K^+]_o$. Note that the horizontal axis for $[K^+]_o$ is plotted using a logarithmic scale. (Data from Hodgkin AL, Horowitz P: *The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibers*. *J Physiol [Lond]* 1959; 148:127-160.)



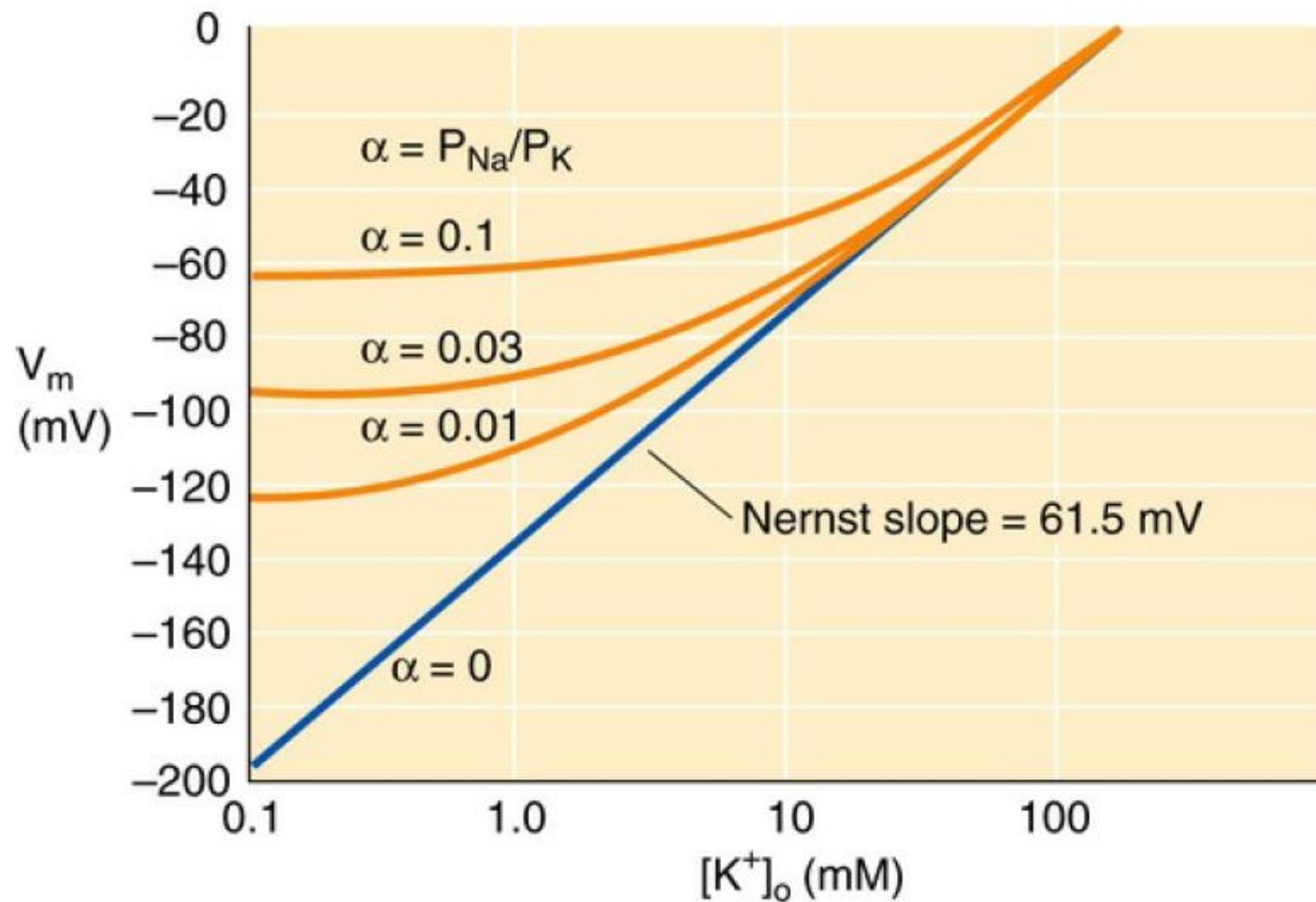
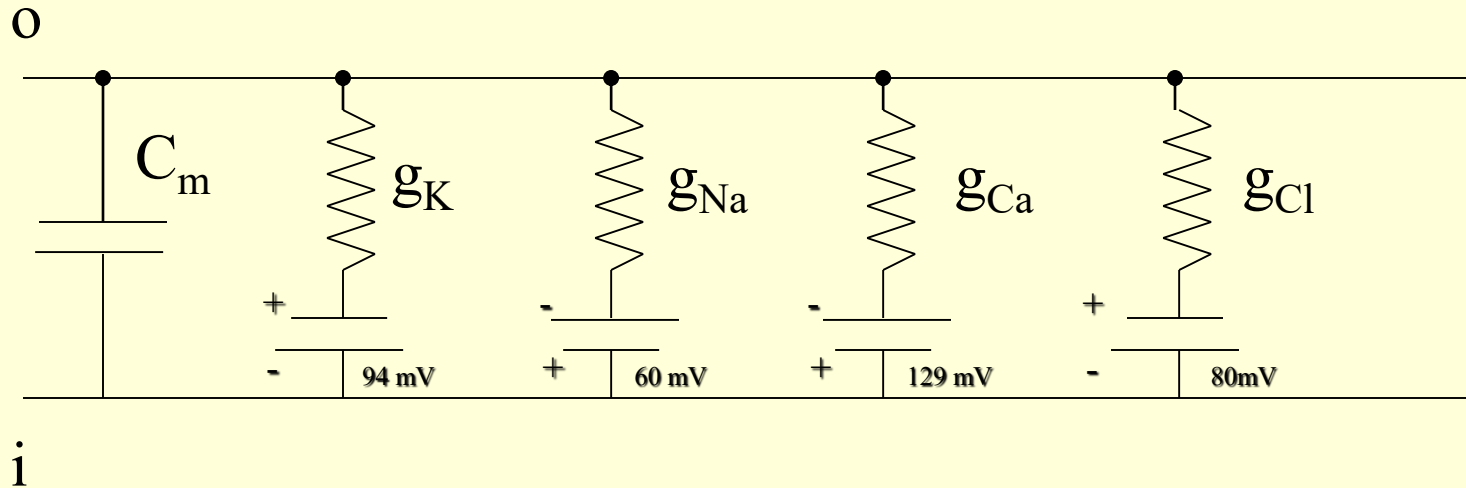


Figure 6-8 Dependence of the resting membrane potential on $[K^+]_o$ and on the P_{Na}/P_K ratio, α . The *blue line*

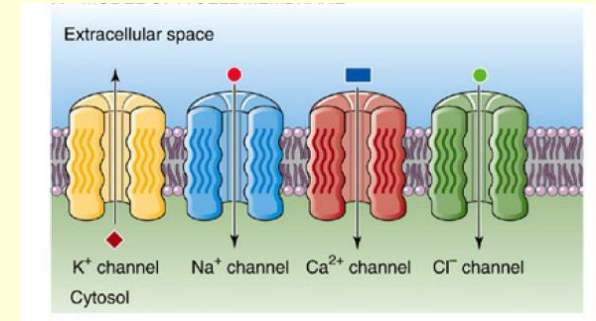
Pensando a membrana como um circuito equivalente facilita nosso entendimento sobre o potencial da membrana.

Um modelo elétrico da célula



Equação da condutância de corda

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



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

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.

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

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

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

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

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

O potencial de membrana pode ser alterado RAPIDAMENTE aumentando ou diminuindo condutâncias específicas, ou seja abrindo ou fechando **canais iônicos** específicos,

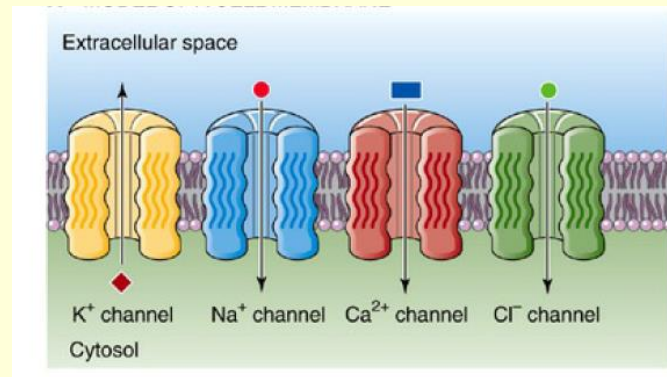
$$E_m = \frac{g_k}{g_k + g_{Na}} E_k + \frac{g_{Na}}{g_k + g_{Na}} E_{Na}$$



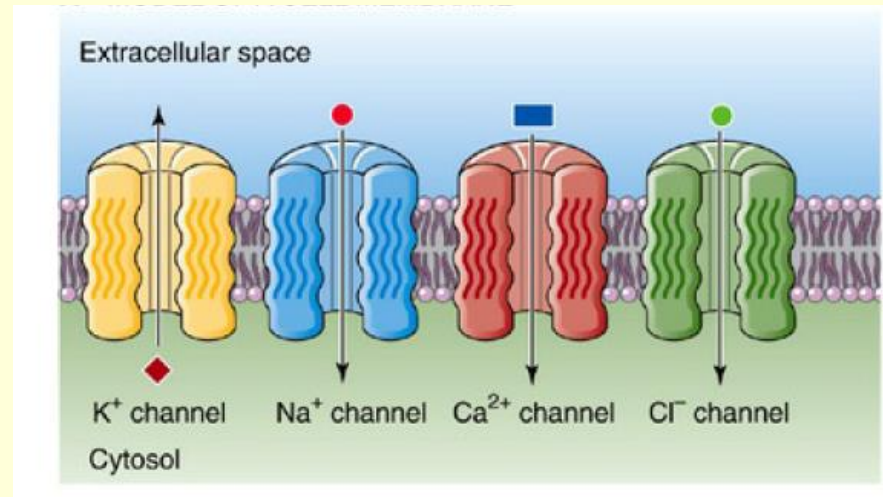
g_K



g_{Na}

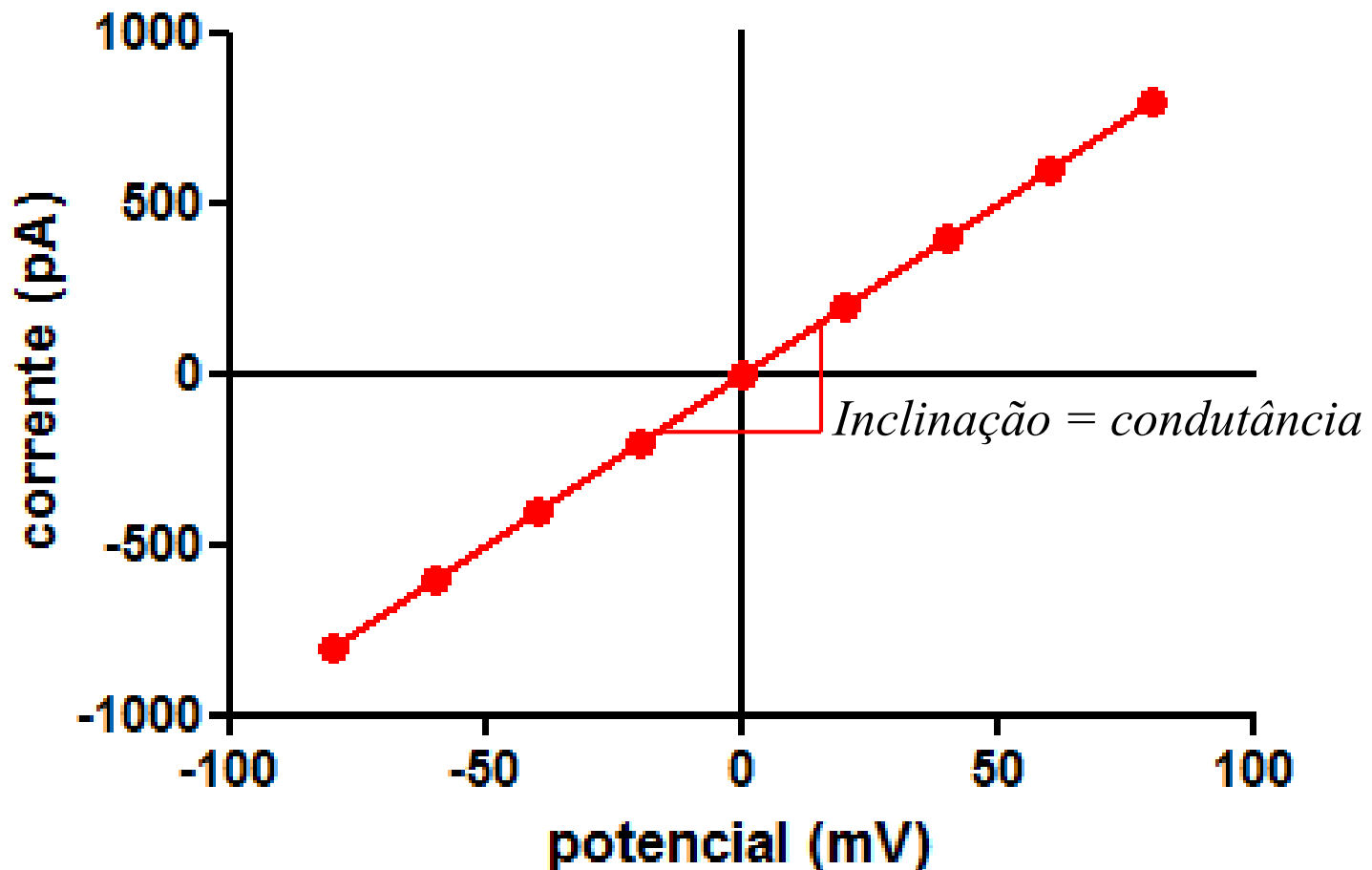


O potencial de repouso é o balanço entre as correntes iônicas de entrada e saída da pela membrana

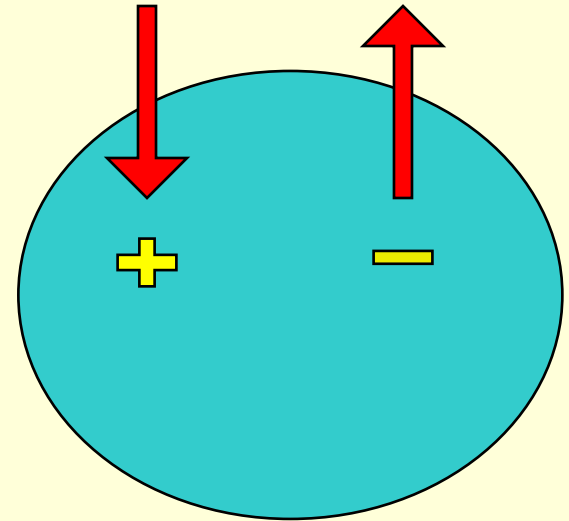
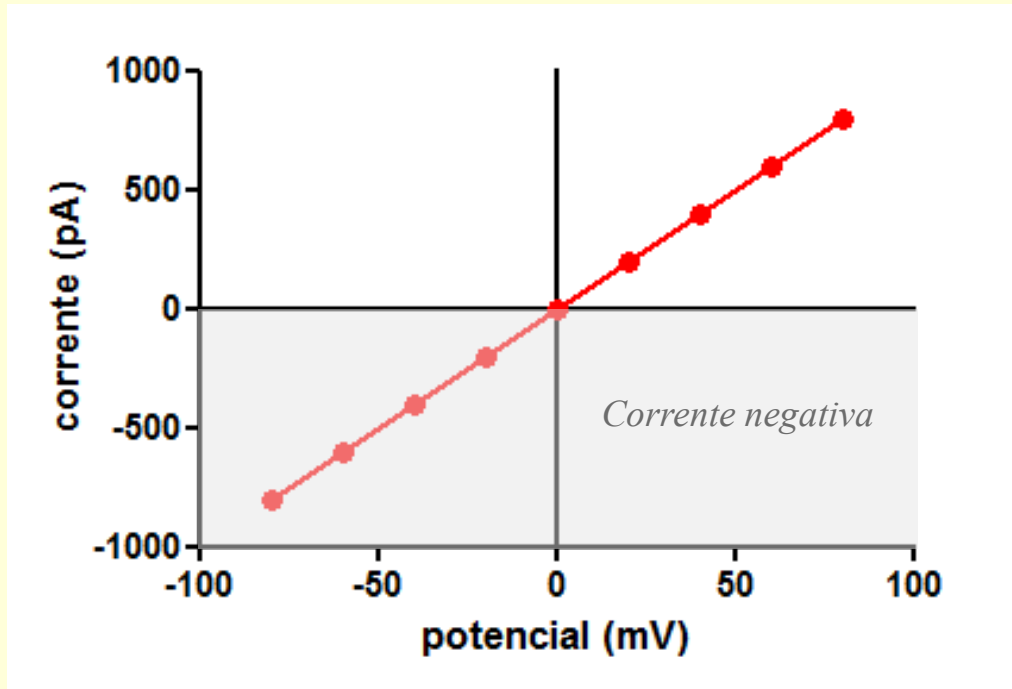


Lei de ohm: $G = I/V$

Gráfico corrente X potencial (IV)

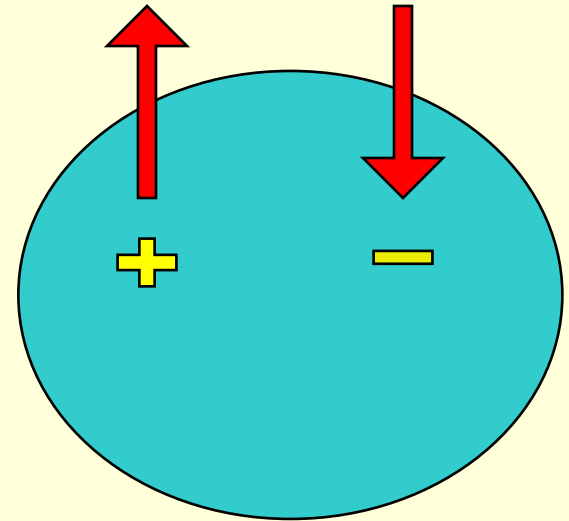
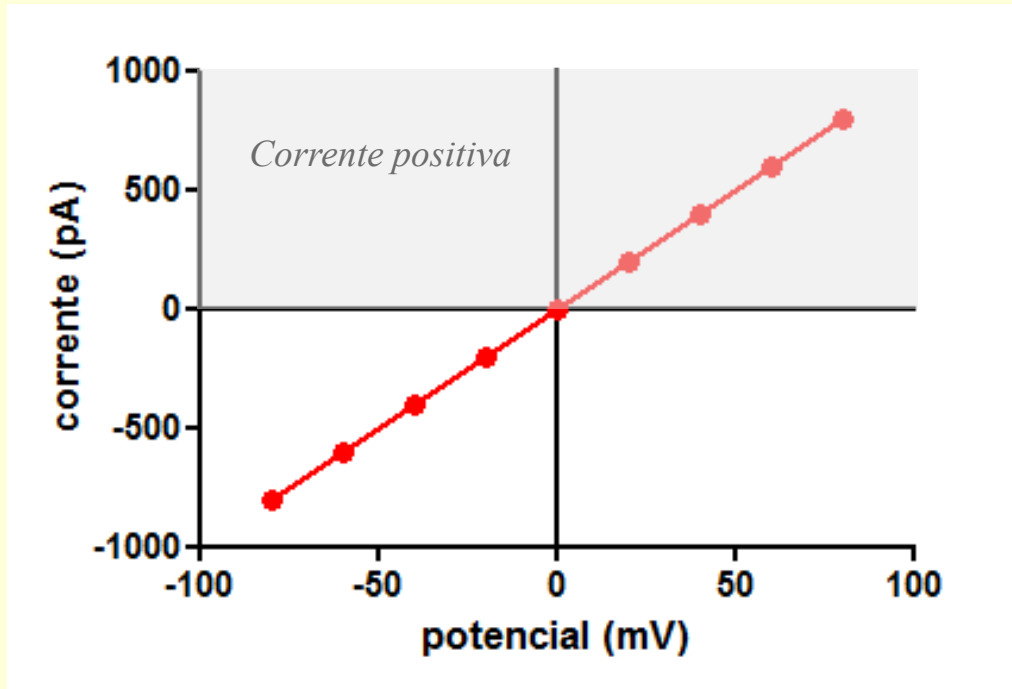


Convenções eletrofisiológicas de corrente



Corrente de entrada

Convenções eletrofisiológicas de corrente



Corrente de saída

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, $I = g.V$

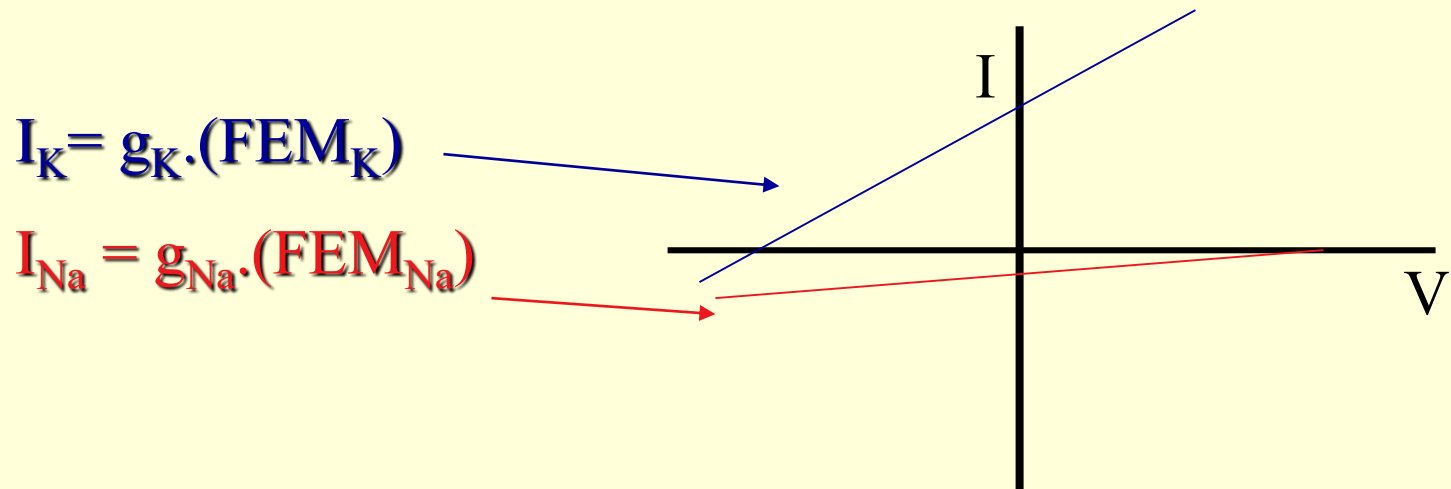
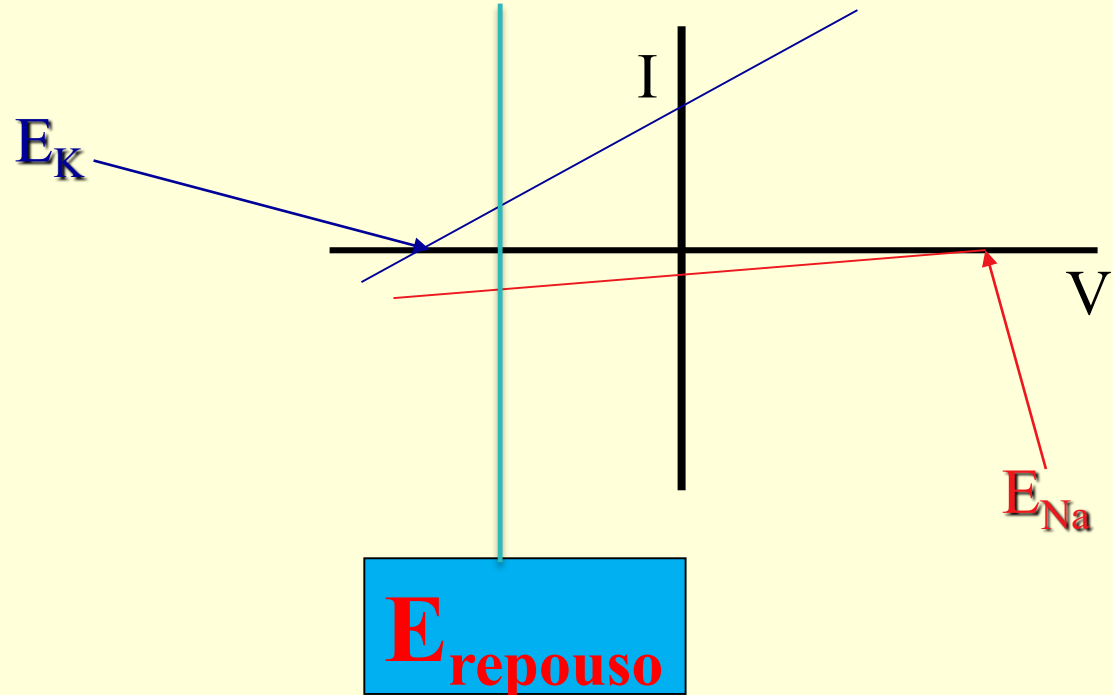


Gráfico das condutâncias de corda

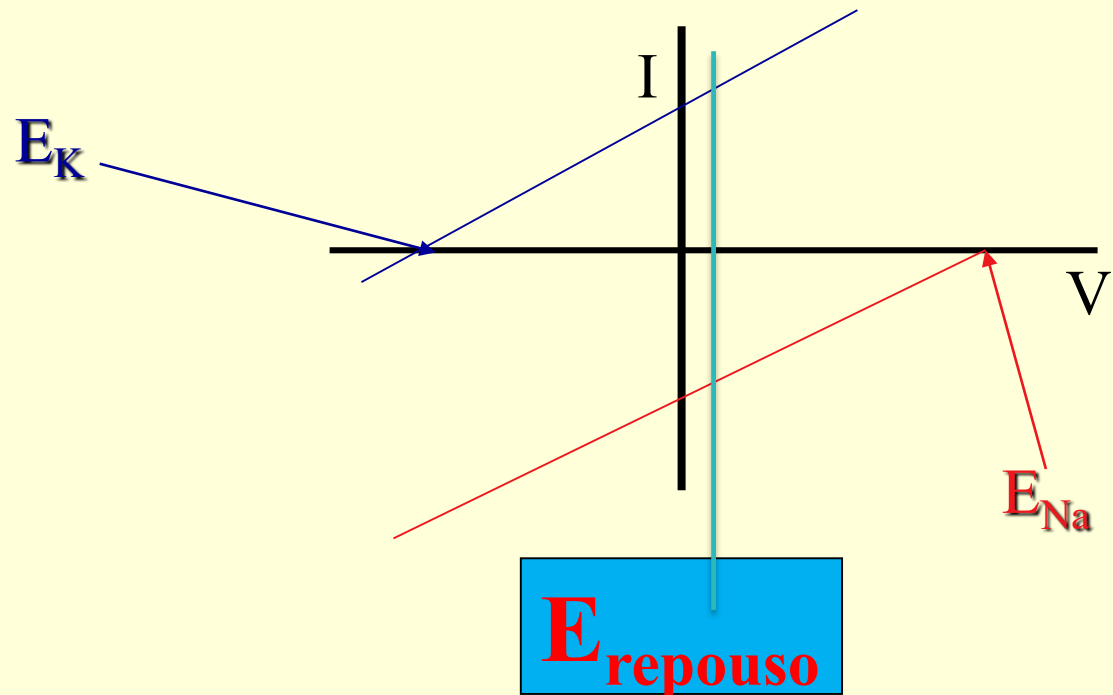
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

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



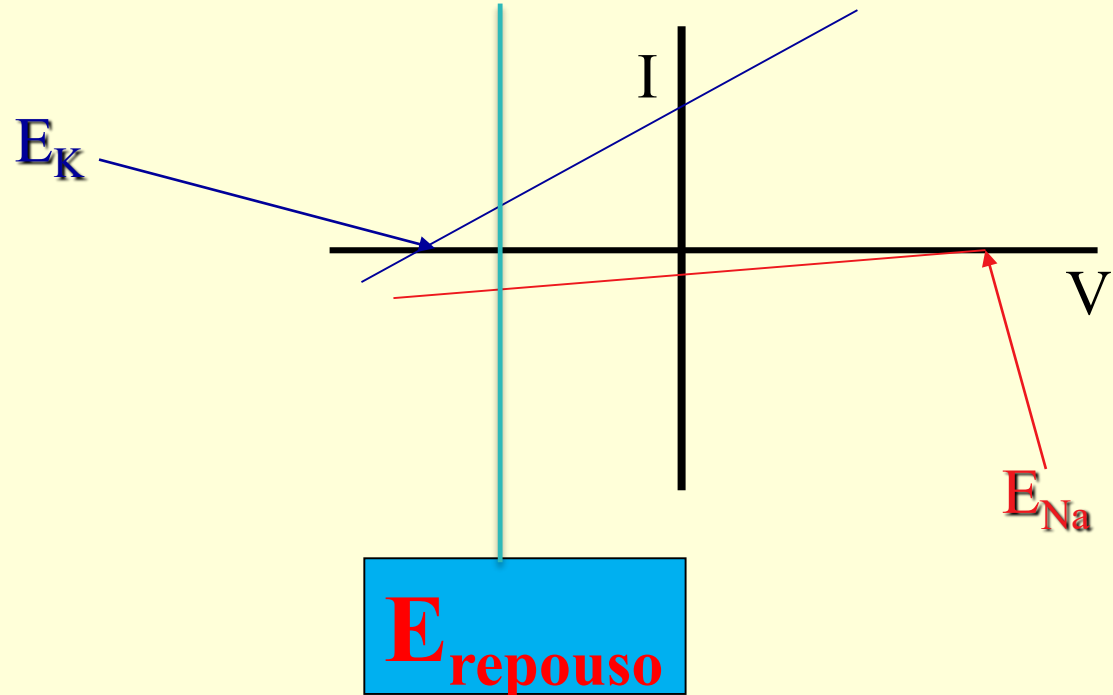
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

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



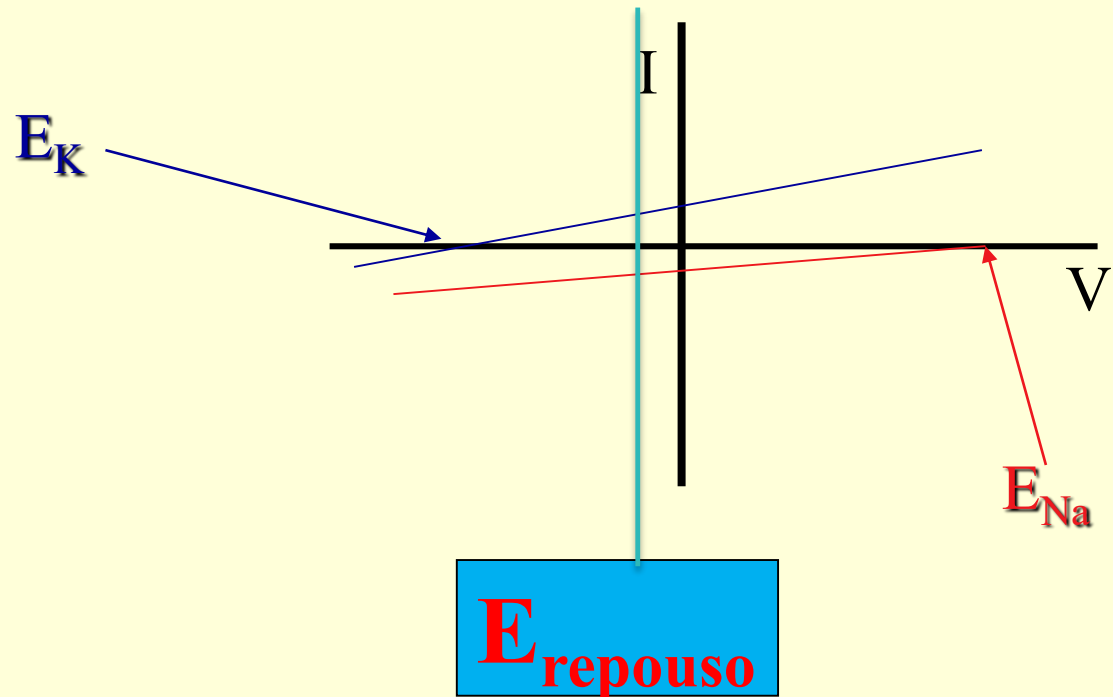
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

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



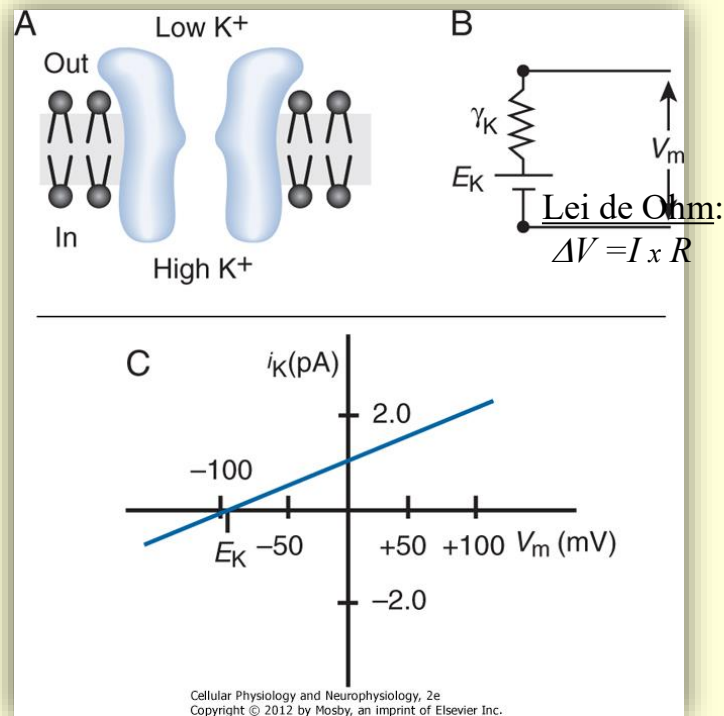
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

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

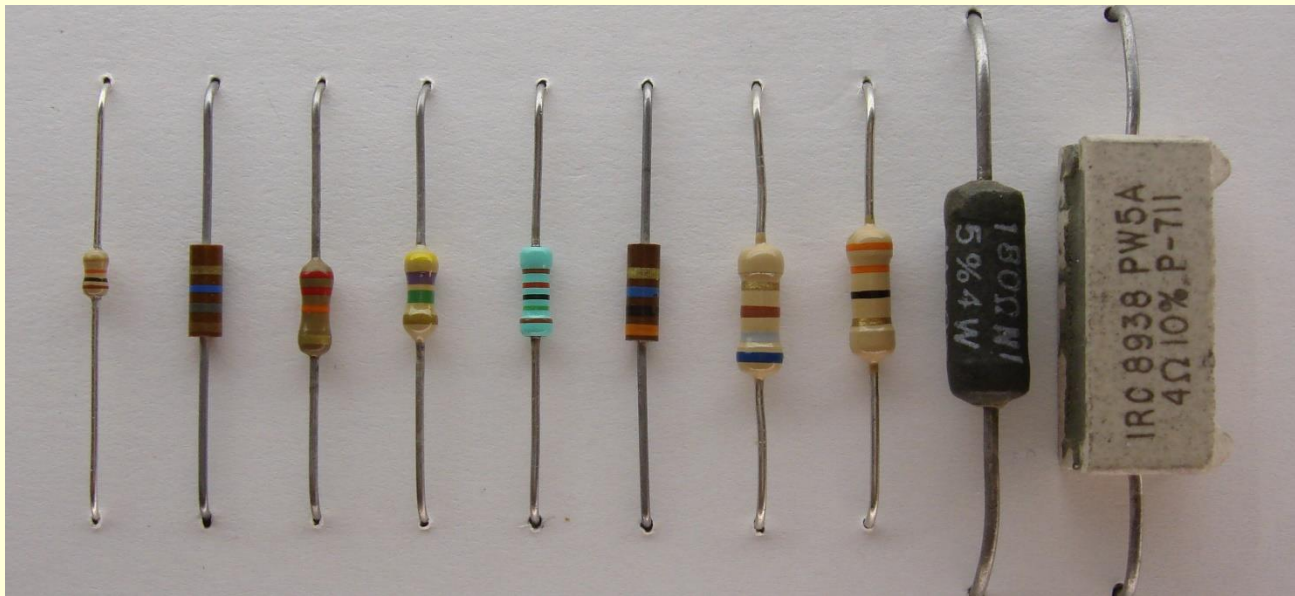


Quanto maior a condutância da membrana a um determinado íon (g_i) mais próximo o potencial da membrana ficará do potencial de equilíbrio desse íon (E_i)

Os canais iônicos são os condutores/resistores celulares



A quantidade de canais iônicos abertos na membrana determina a resistência (inverso da condutância) da membrana



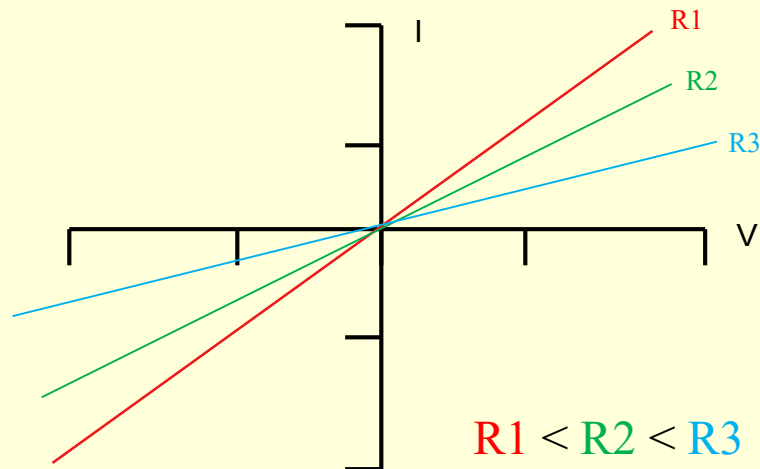
A resistência da membrana afeta a magnitude dos sinais elétricos

Lei de Ohm:

$$\Delta V = I \times R$$

$$\Delta V = I/G$$

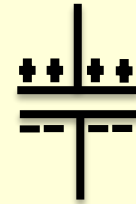
A resistência de entrada da célula determina a magnitude da despolarização em resposta a corrente injetada



A membrana biológica pode ser considerada um capacitor.



$$C = \frac{Q}{V}$$



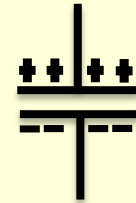
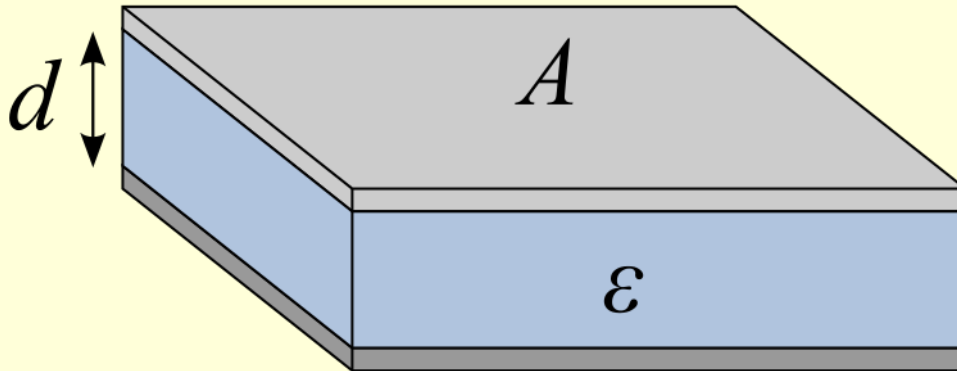
$$C_m = \left(\epsilon / d \right) \cdot A$$

A membrana biológica pode ser considerada um **capacitor**.

Capacitor = meio isolante que separa dois meios condutores = separador de carga

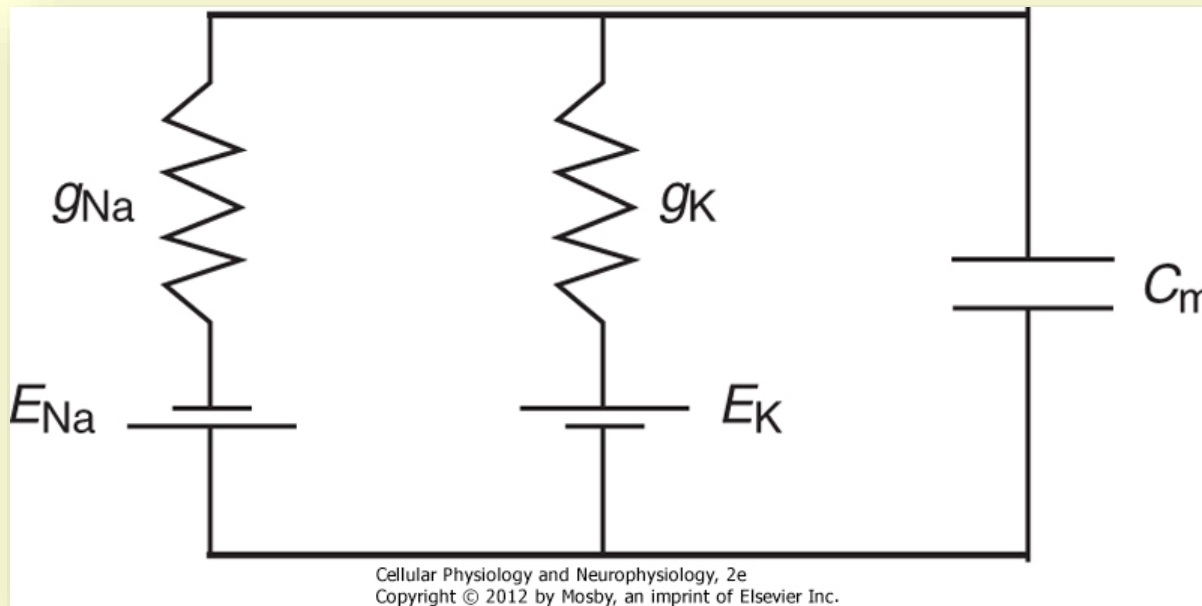
Capacitância = capacidade de isolar cargas; Unidade: Farad (F) = Coulomb por Volt

$$C = \frac{Q}{V}$$

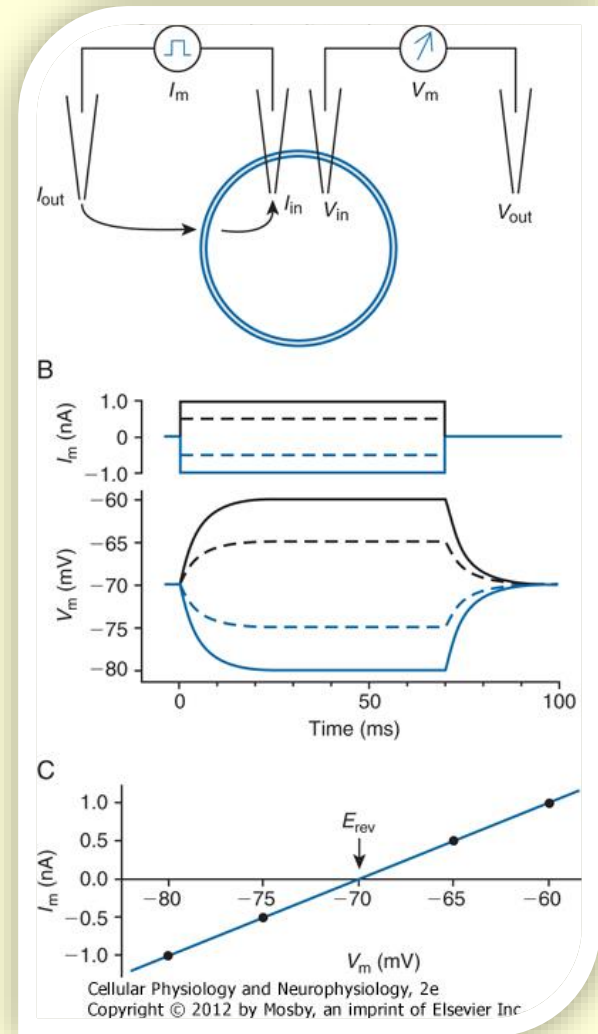


$$C_m = \left(\epsilon / d \right) \cdot A$$

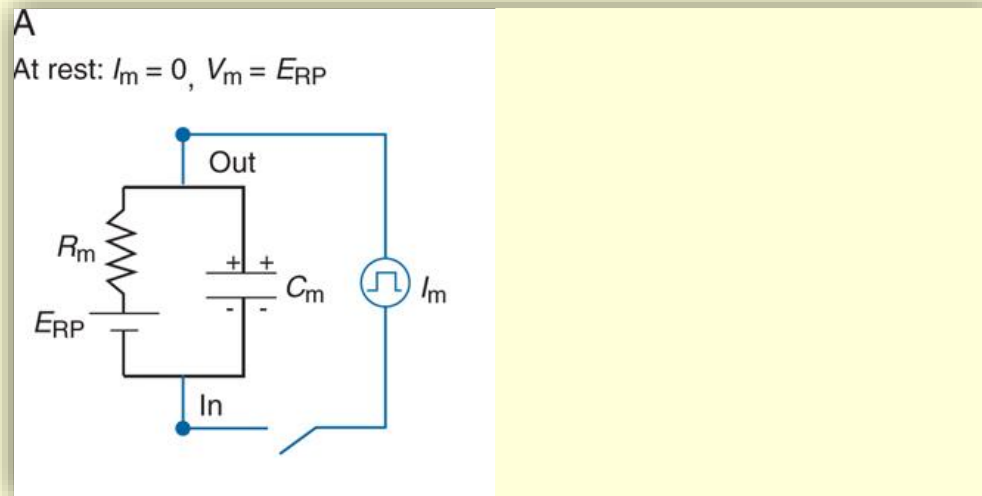
A membrana pode ser representada
como condutores (g) em paralelo
com um capacitor (C_m)



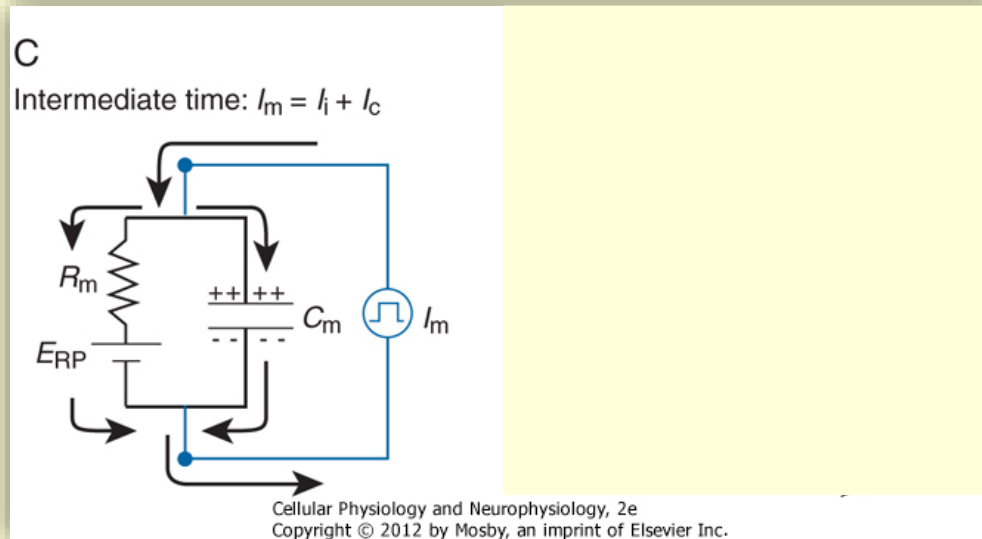
O potencial de membrana não é alterado instantaneamente em resposta a injeção de corrente



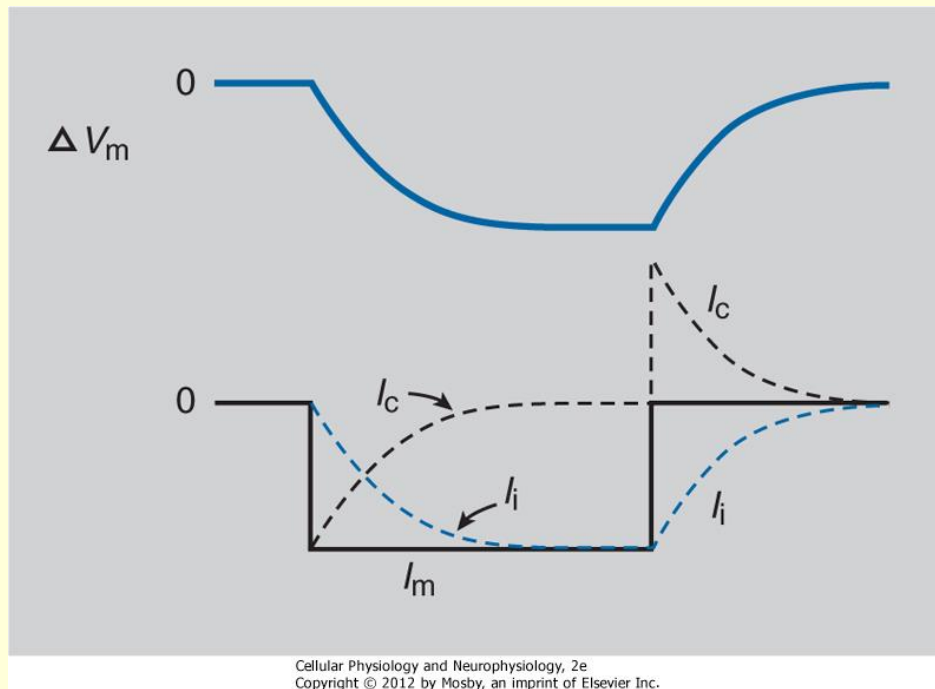
Primeiro a corrente “carrega” o capacitor (a membrana)



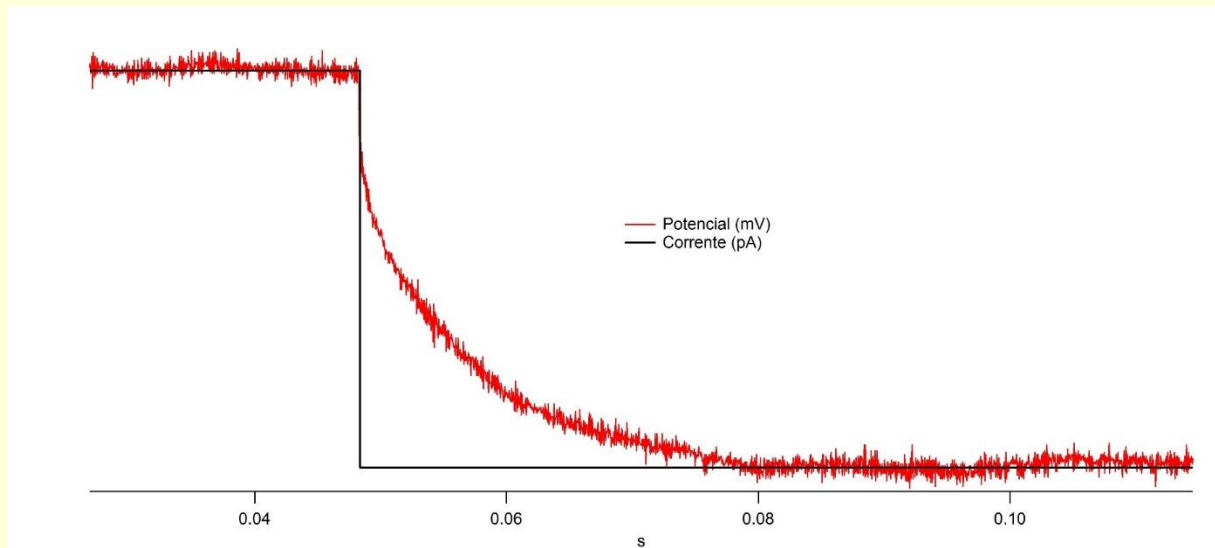
Após o “carregamento” do capacitor ela flui pelos condutores (canais)



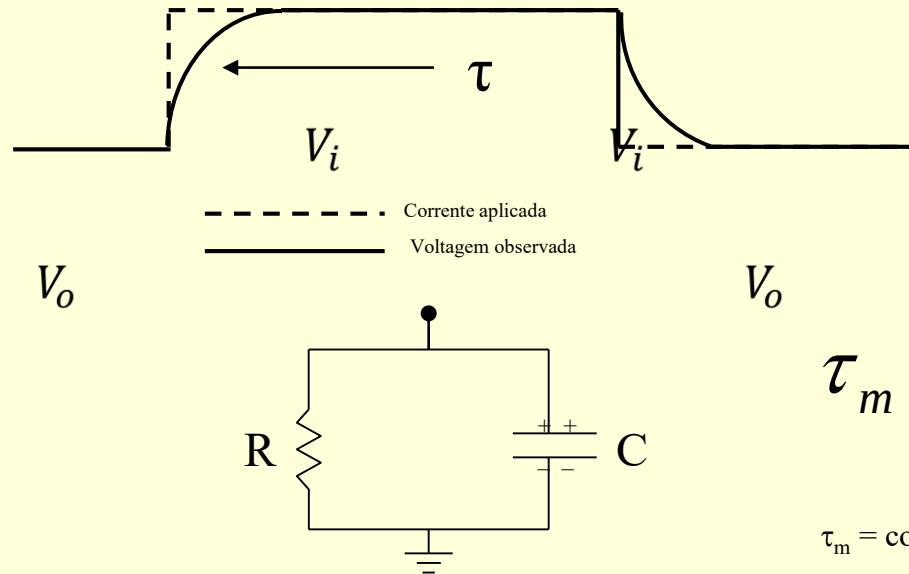
A corrente capacitiva torna a resposta da membrana mais lenta



Resposta da membrana a injeção de corrente



A constante de tempo da membrana (τ_m) reflete o tempo de carregamento da membrana

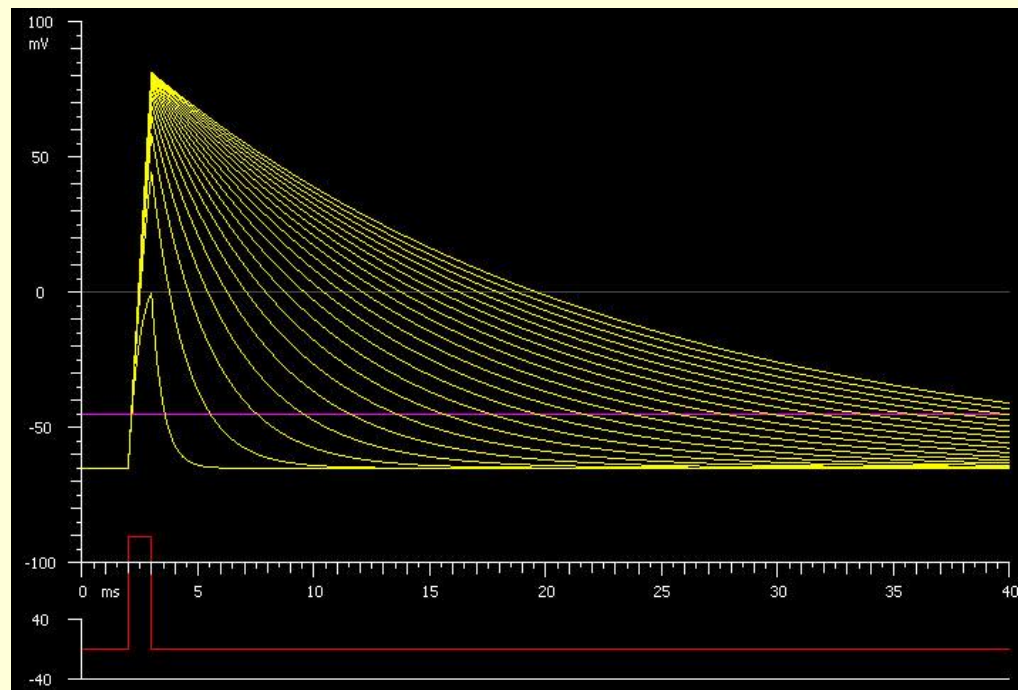


$$\tau_m = C_m R_m$$

τ_m = constante de tempo da membrana

A constante de tempo da membrana (τ_m) reflete o tempo quando o potencial chega a 63% do valor final

Respostas a injeção de corrente em modelos de membrana com diferentes constantes de tempo

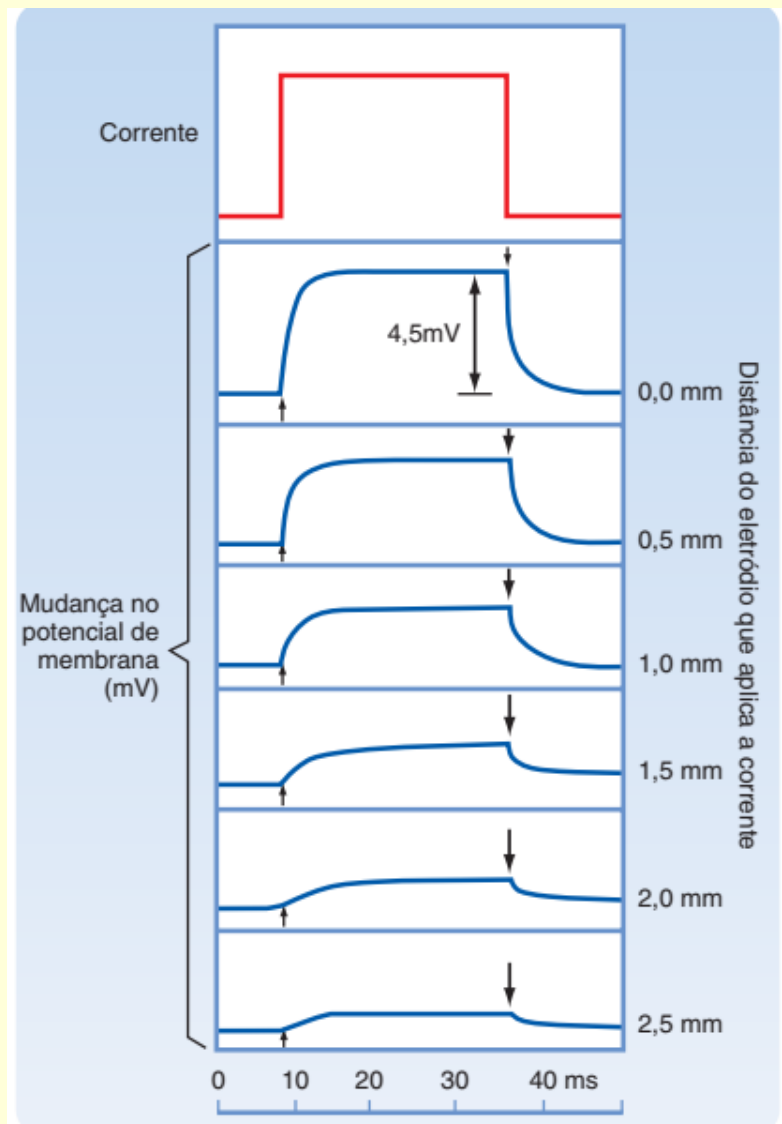
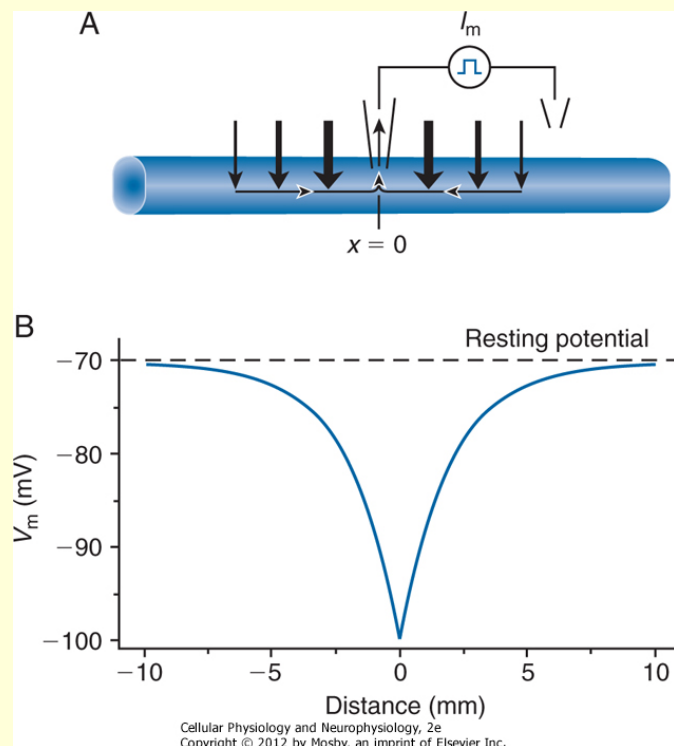


Porque isso é importante????

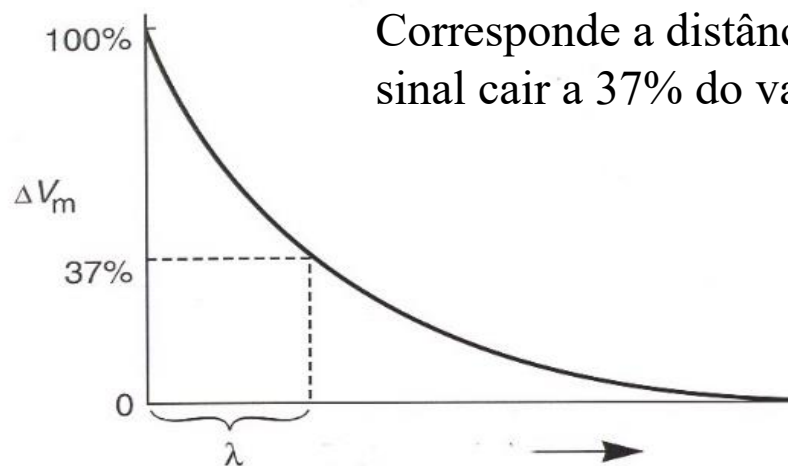
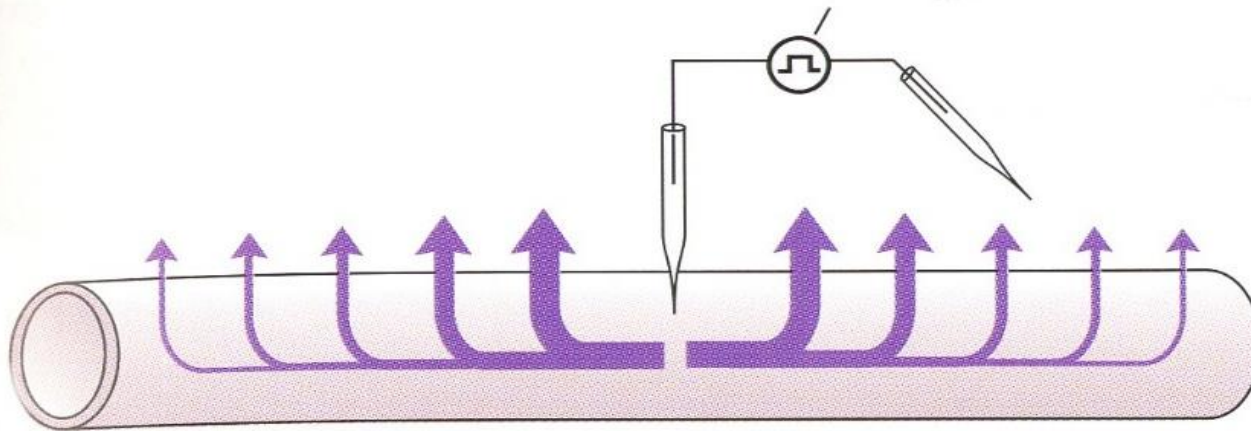
- Porque os neurônios ajustam a resistência de membrana de acordo com a função do neurônio.
 - Neurônios “integradores” necessitam de respostas mais lentas às correntes sinápticas para integrarem os sinais sinápticos.
 - Neurônios “seguidores” precisam de respostas rápidas e precisas para gerarem potenciais de ação rapidamente em resposta as correntes sinápticas.
 - Fará mais sentido quando estudarmos neurotransmissão

A transmissão passiva das diferenças de voltagem ao longo da membrana é chamada de condução eletrotônica.

Na condução eletrotônica o sinal decai exponencialmente com a distância



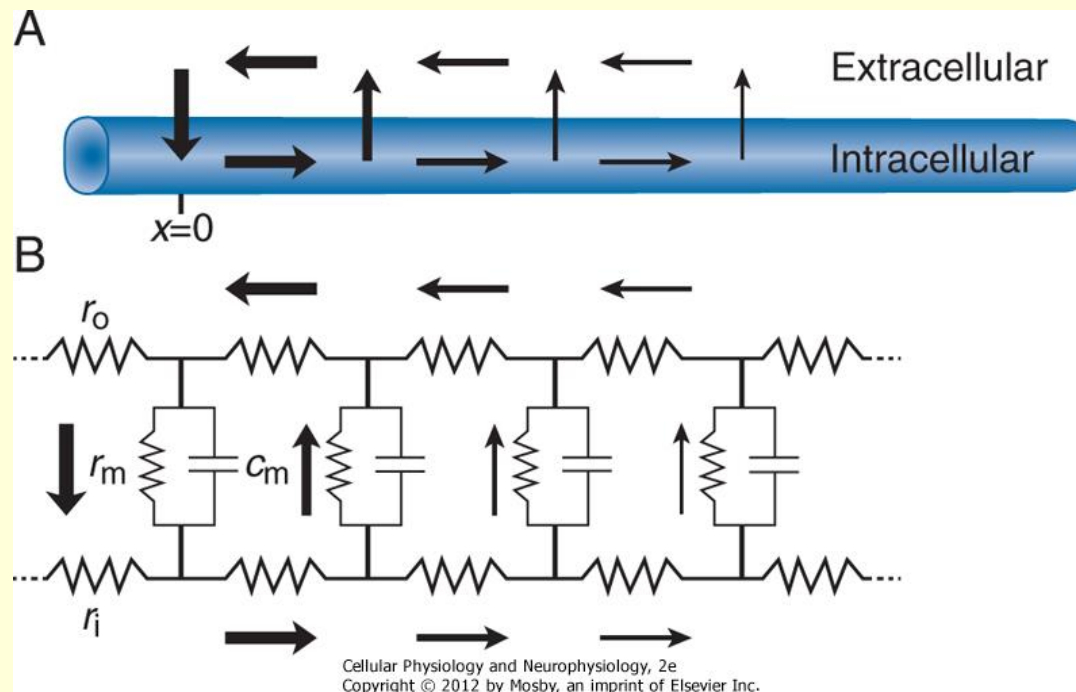
A constante de espaço da membrana (λ) reflete a distância percorrida pelo sinal elétrico antes de se dissipar



Corresponde a distância percorrida até o sinal cair a 37% do valor inicial

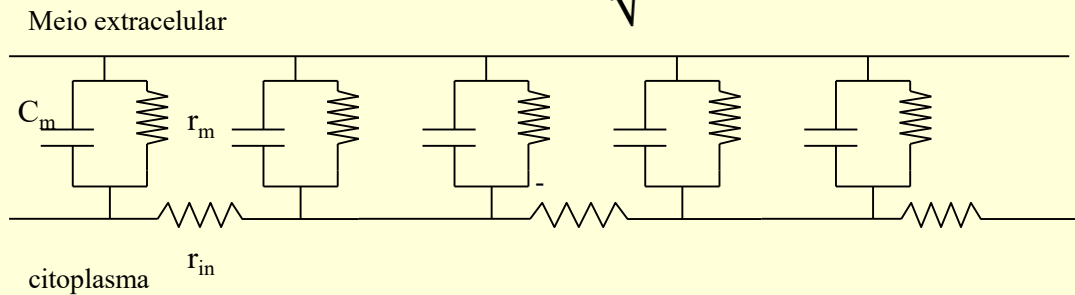
λ = constante de espaço da membrana (1-3 mm)

A corrente se dissipa pelas condutâncias da membrana

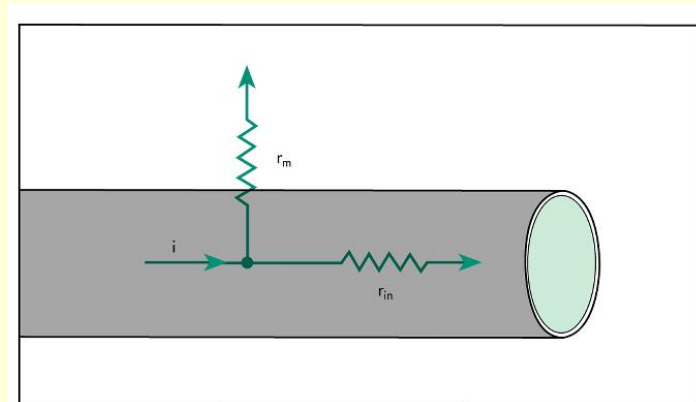


A constante de espaço da membrana (λ) reflete a razão da resistência da membrana e da resistência axial do citoplasma

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_{in}}}$$



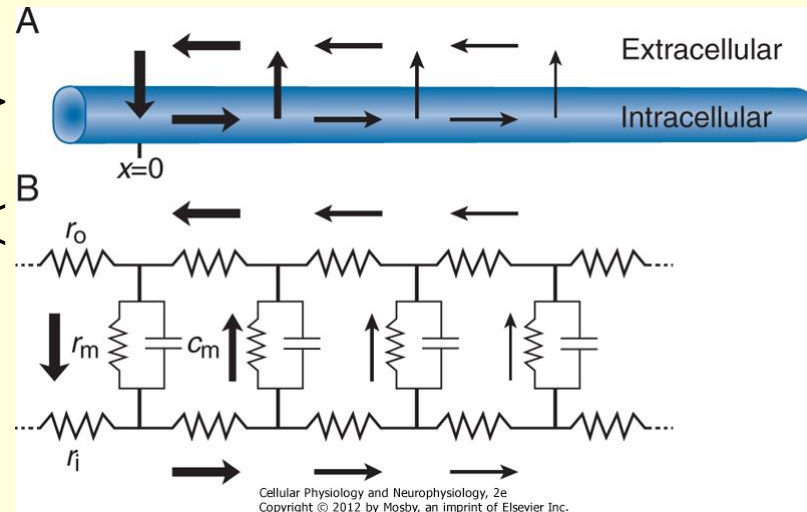
Resistência axial do citoplasma
(r_{in}) = inversamente
proporcional ao diâmetro do
axônio



A velocidade de propagação do sinal (θ) reflete a razão λ/τ

- $> \lambda$ e $< \tau = >$

- $< \lambda$ e $> \tau = <$



Porque isso é importante?????

- Para o impulso nervoso chegar rapidamente ao terminal sináptico e não se dissipar quando viajar pelos axônios.
 - Doenças como a esclerose múltiplas são devido a alterações nesse parâmetro.
 - A ser visto na aula de potencial de ação.