

Bioeletrogênese-Origens do potencial de membrana

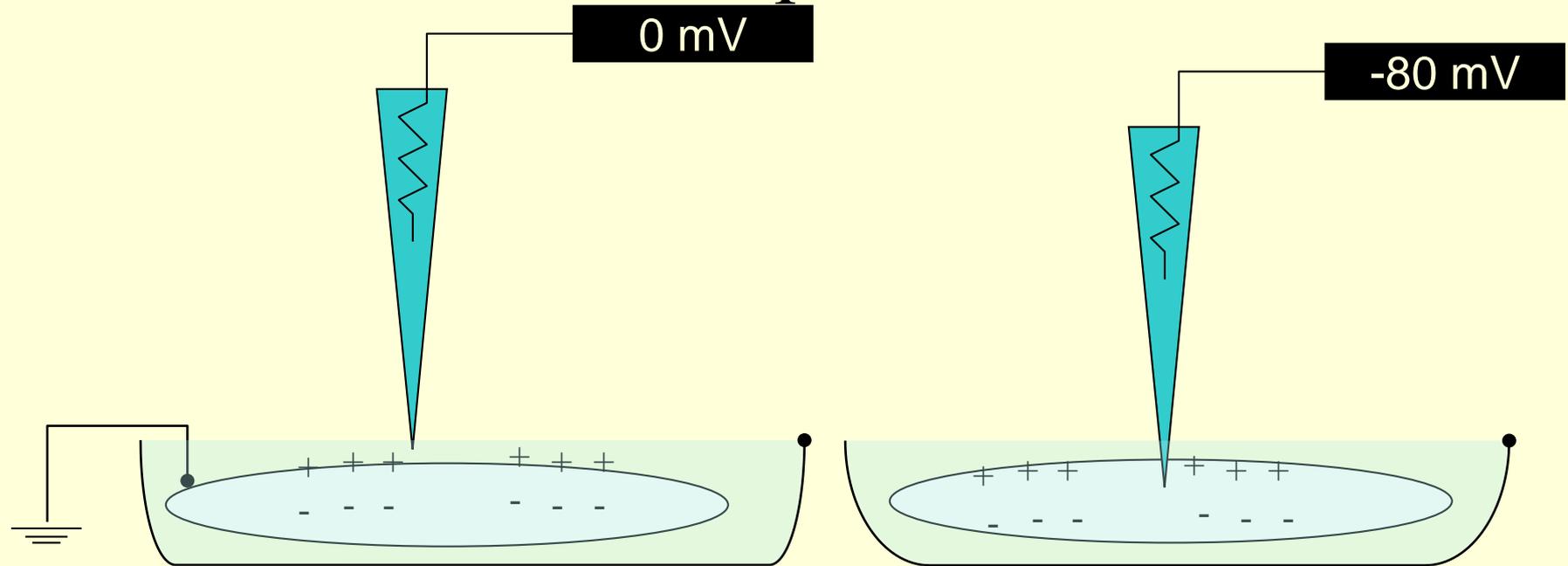
Prof. Ricardo M. Leão.

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

Fato Biológico: Registro do potencial de repouso

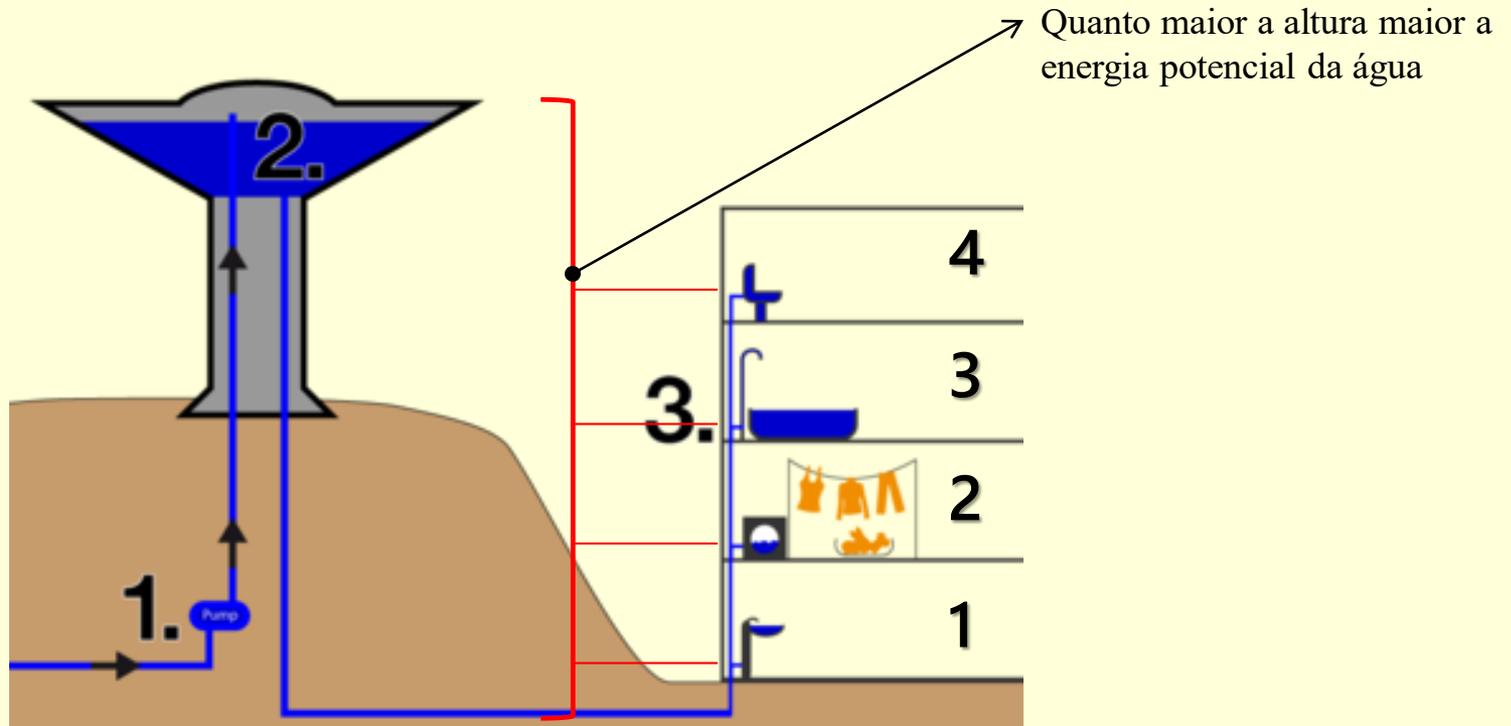


TIPO CELULAR	E_m (mV)
Neurônio	-70
Músculo esquelético	-80
Músculo cardíaco (atrial e ventricular)	-80
Músculo liso	-55

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

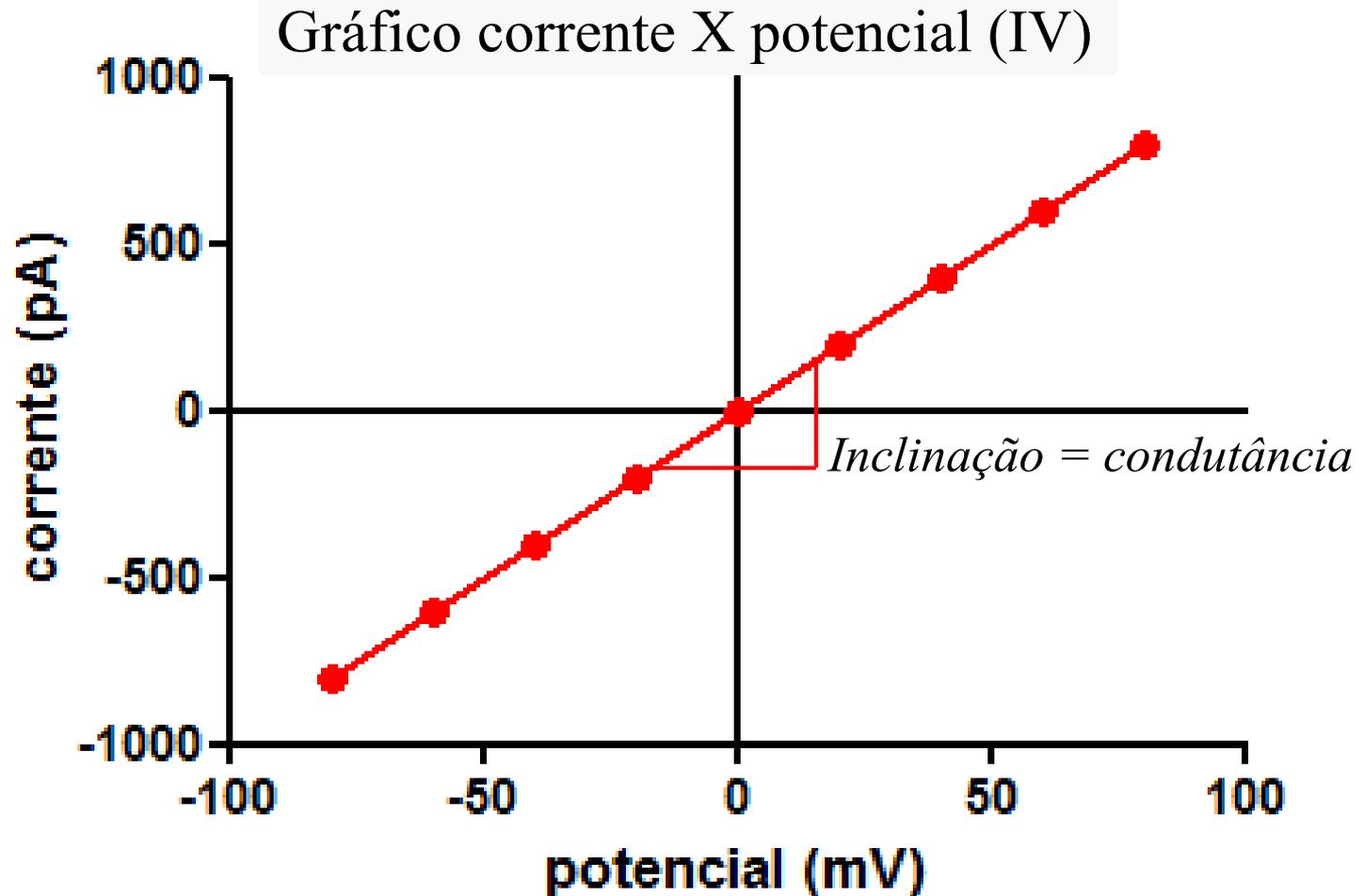


Quanto mais estreito o encanamento, menor o FLUXO mas maior a PRESSÃO da água

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

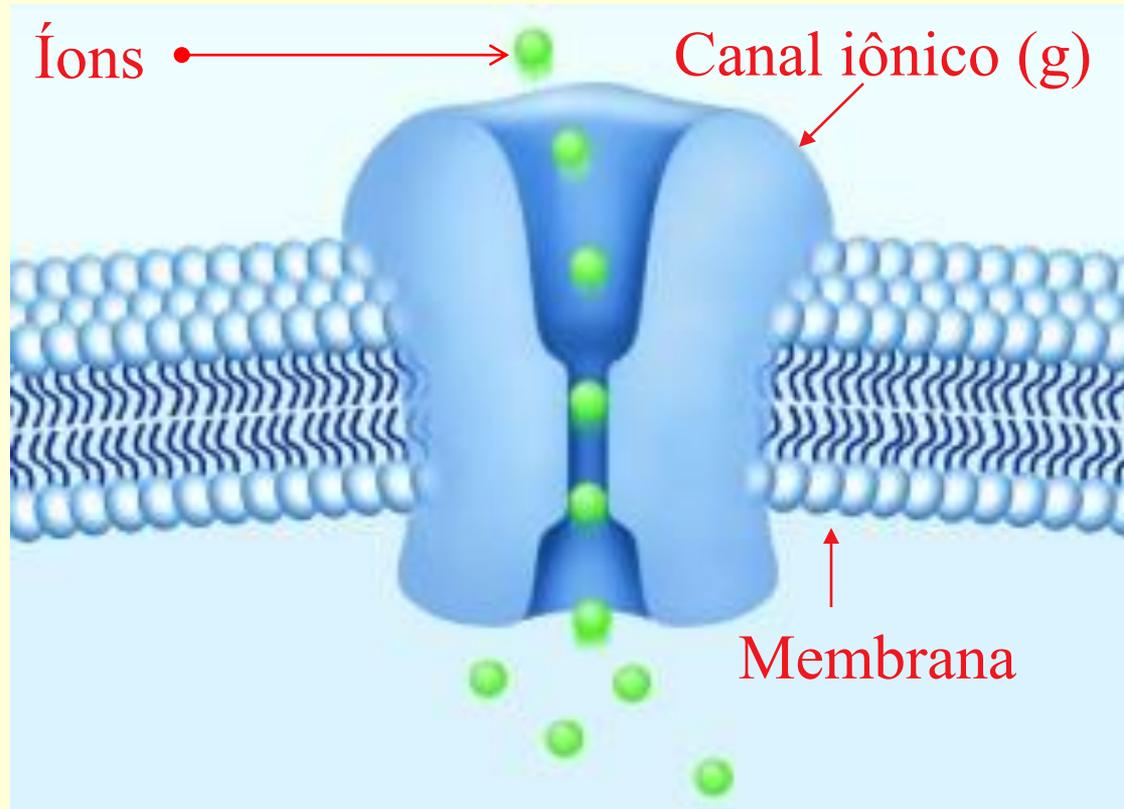
Lei de ohm: $G = I/V$



E como os organismos geram
bioeletricidade?

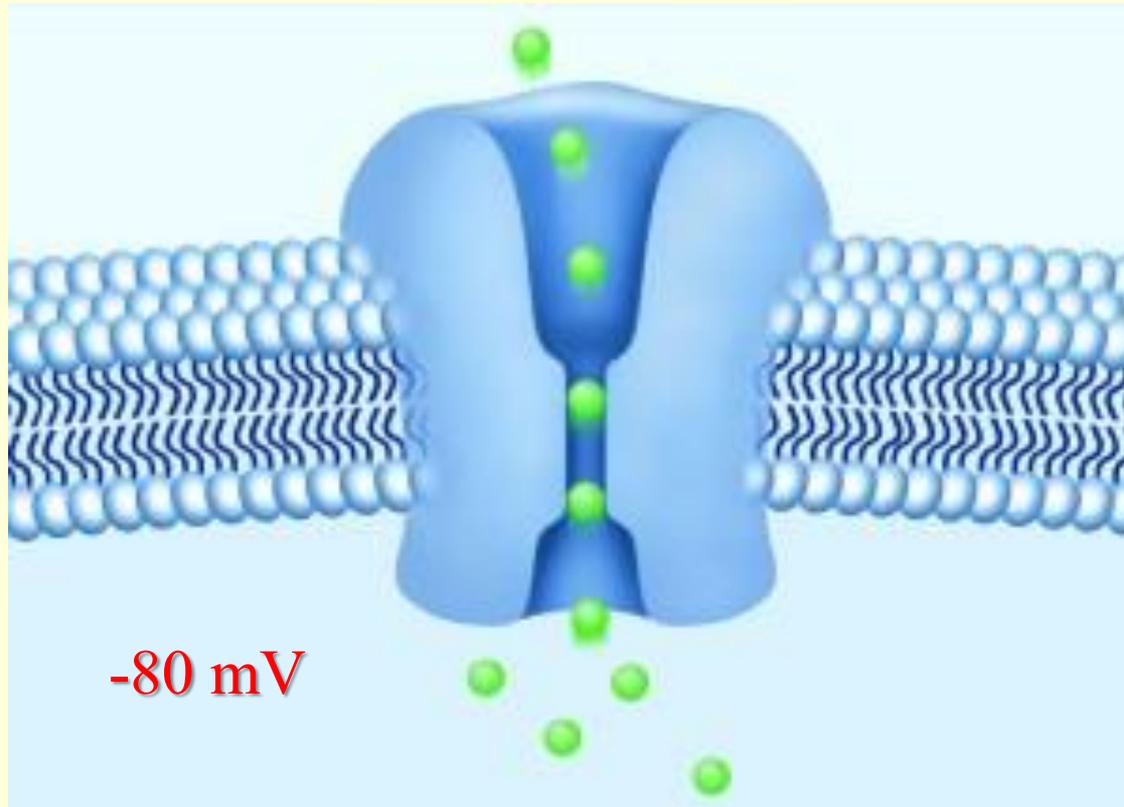
**Pelo FLUXO de ÍONS através de
membrana celular!**

A membrana celular possui proteínas que formam canais que passam íons

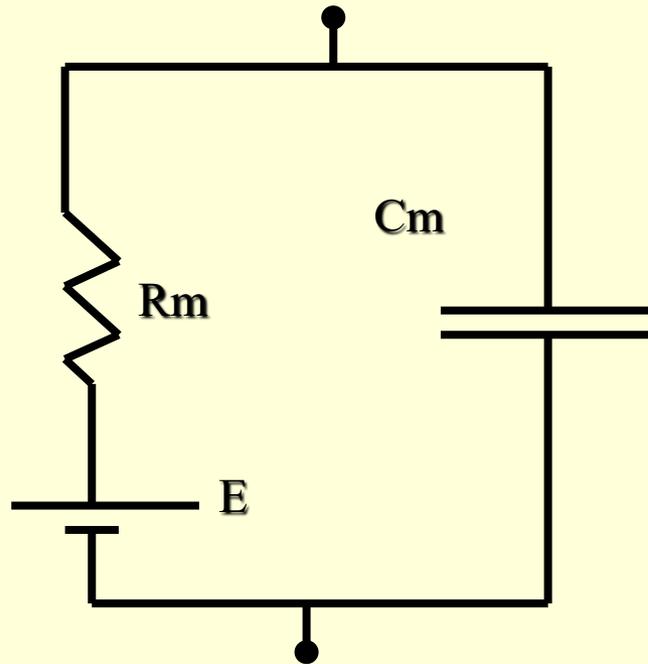


Os canais Iônicos podem ser vistos como **condutores (g)** porque passam corrente elétrica na forma de íons!

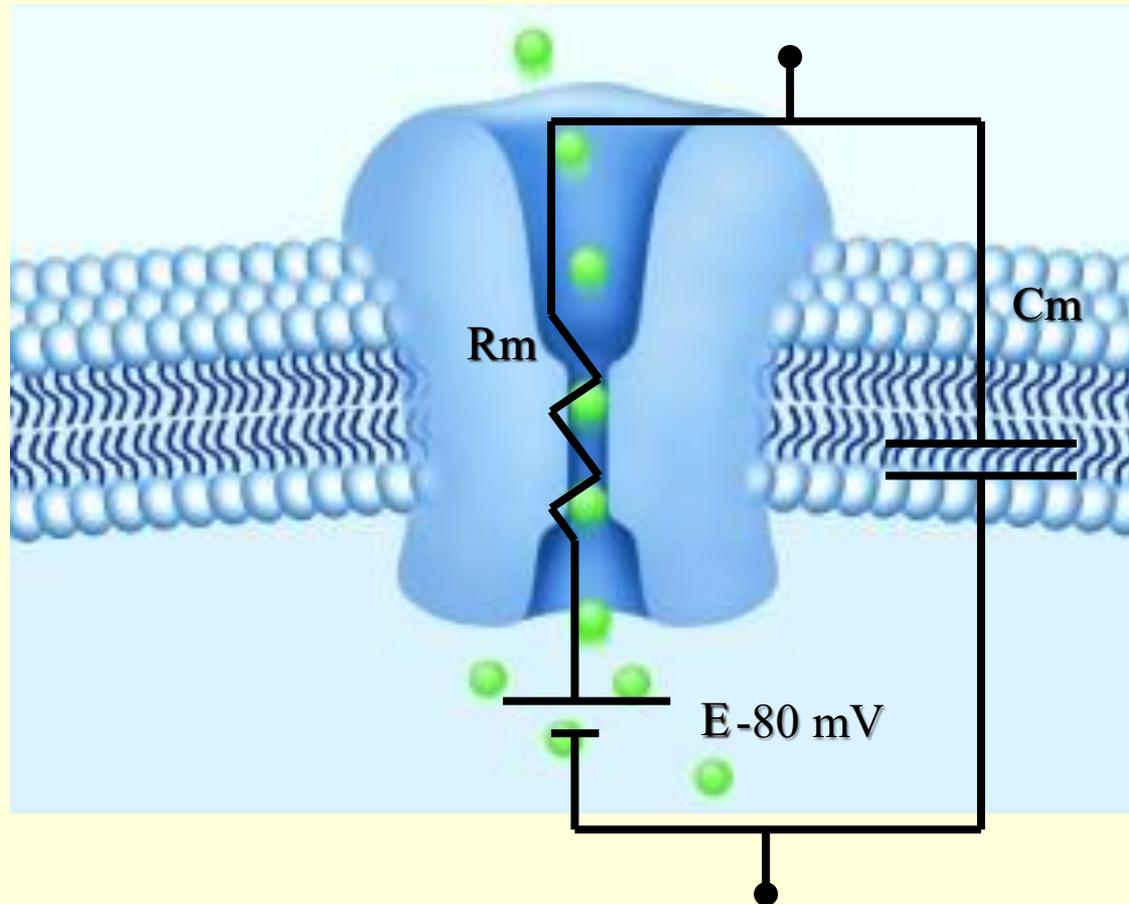
O fluxo de íons gera corrente (I) que altera a diferença de potencial através da membrana (V)



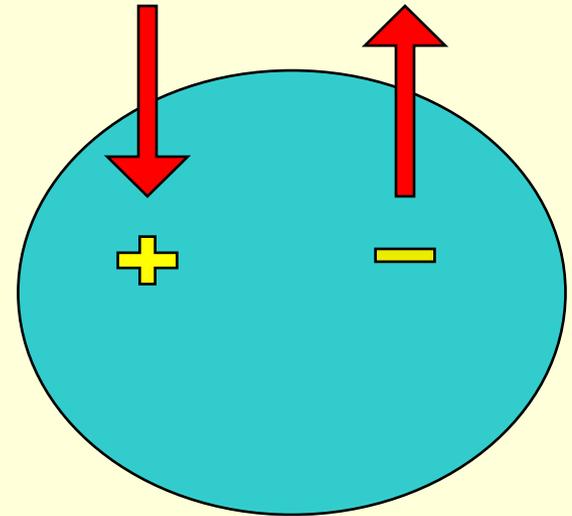
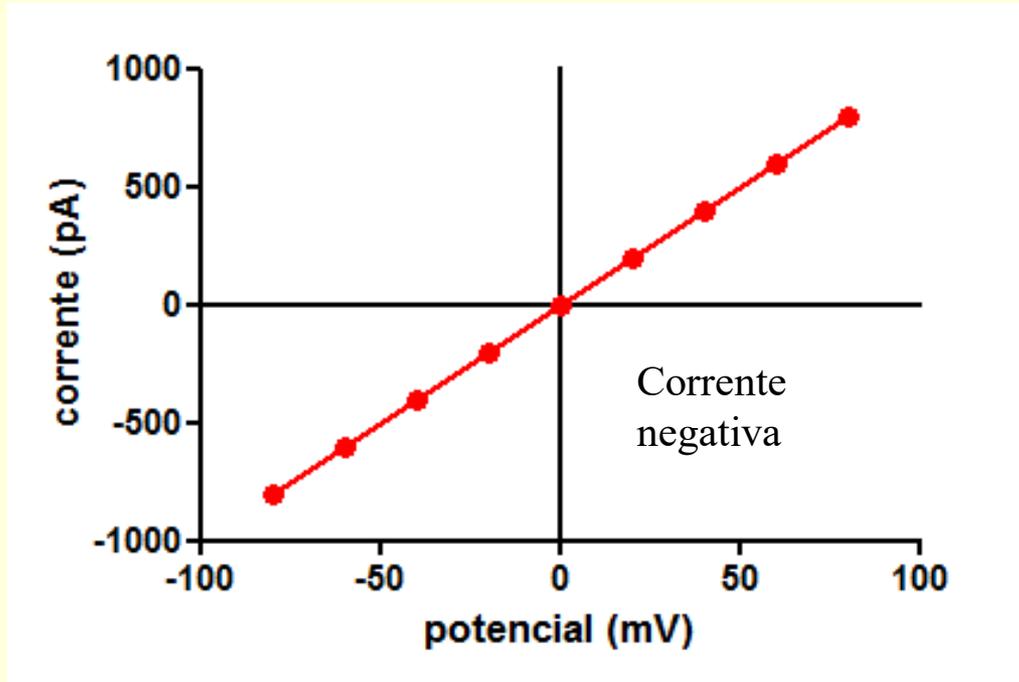
A célula pode ser representada eletricamente como um circuito equivalente



C_m = membrana
 R_m = canais
 E = diferença de potencial

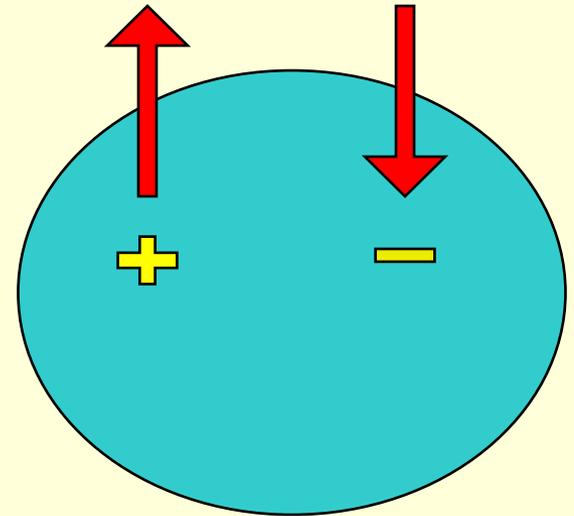
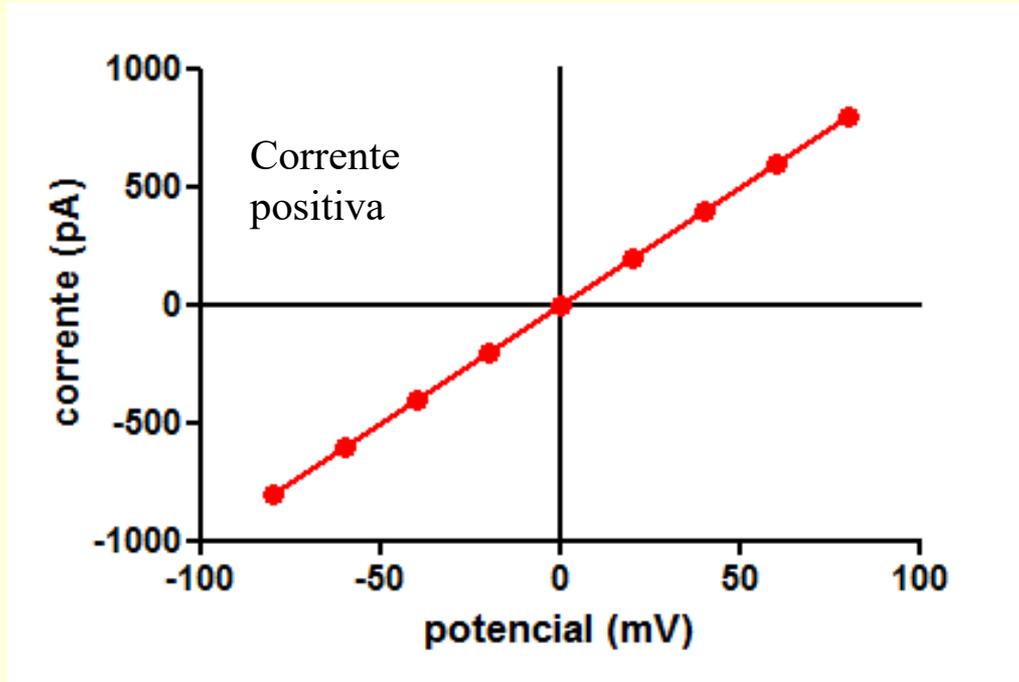


Convenções eletrofisiológicas de corrente



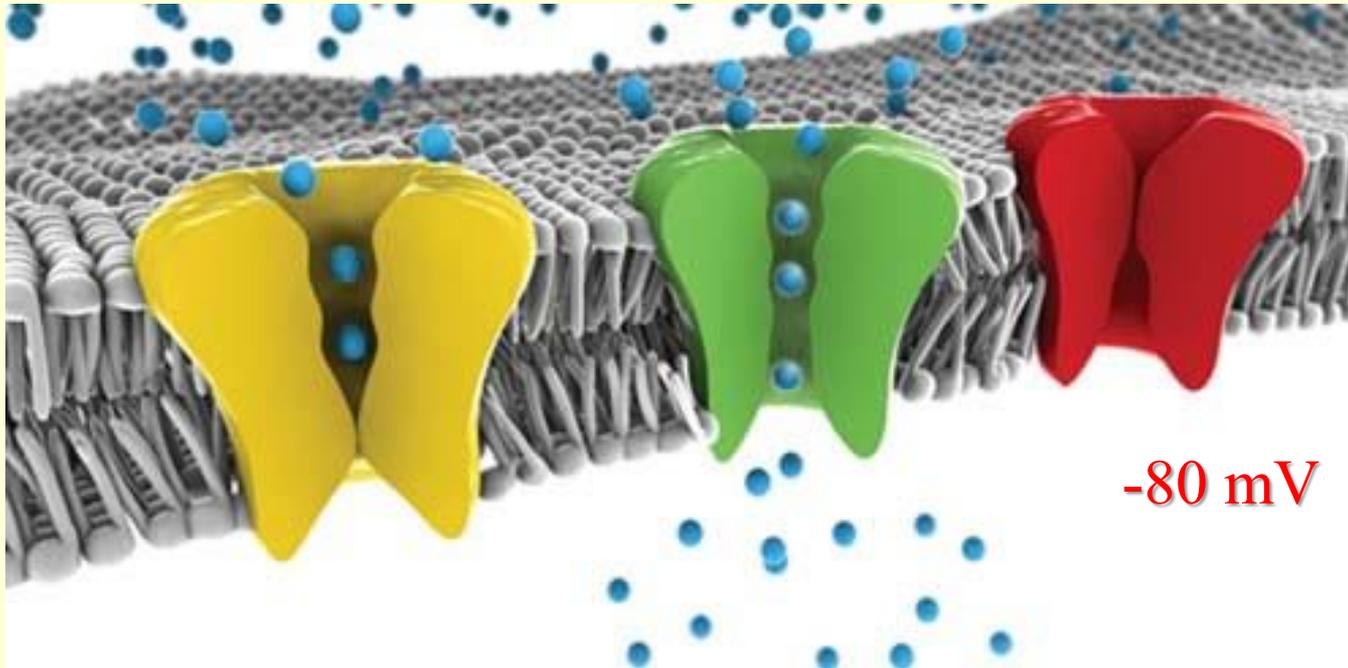
Corrente de entrada

Convenções eletrofisiológicas de corrente



Corrente de saída

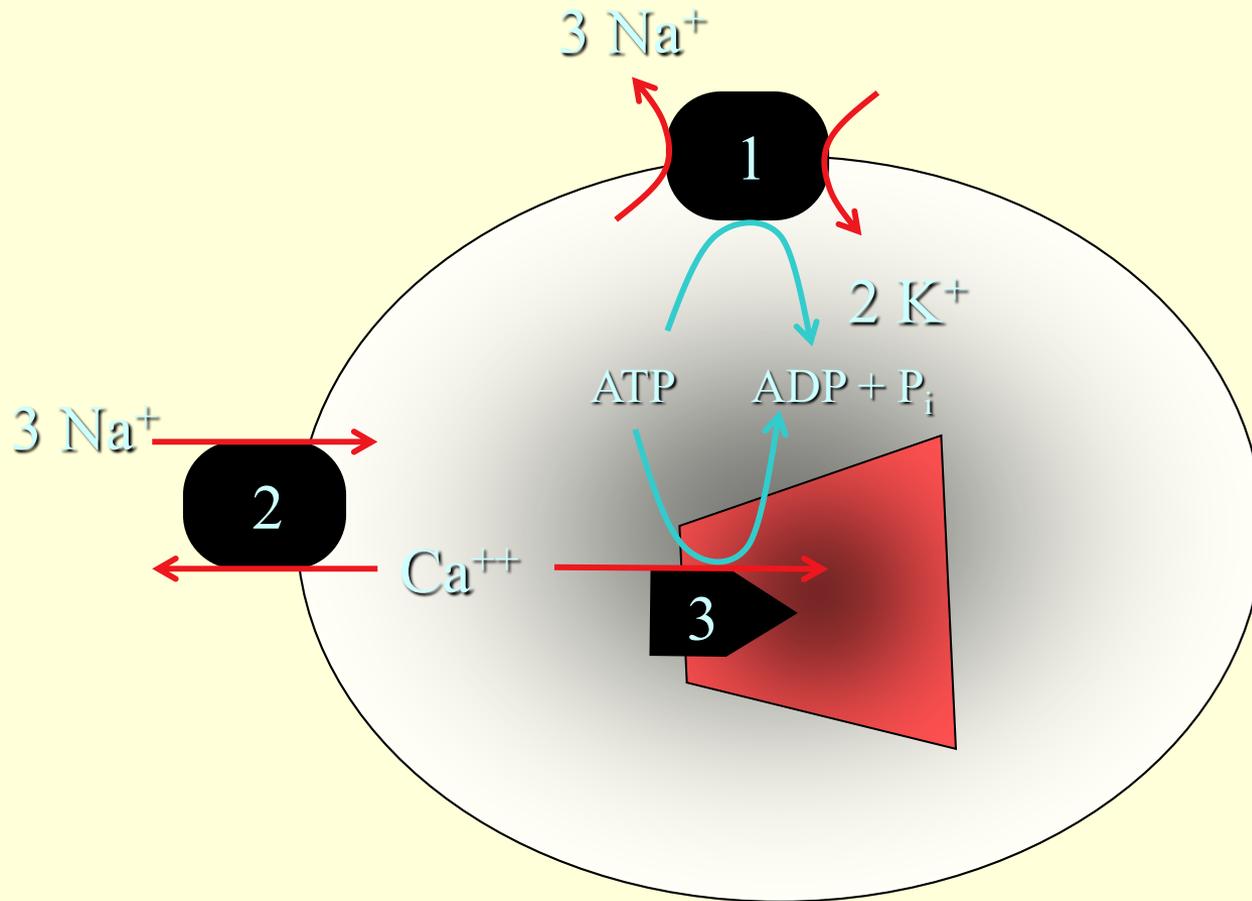
Mas como os vários canais iônicos da membrana geram o potencial de repouso?



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

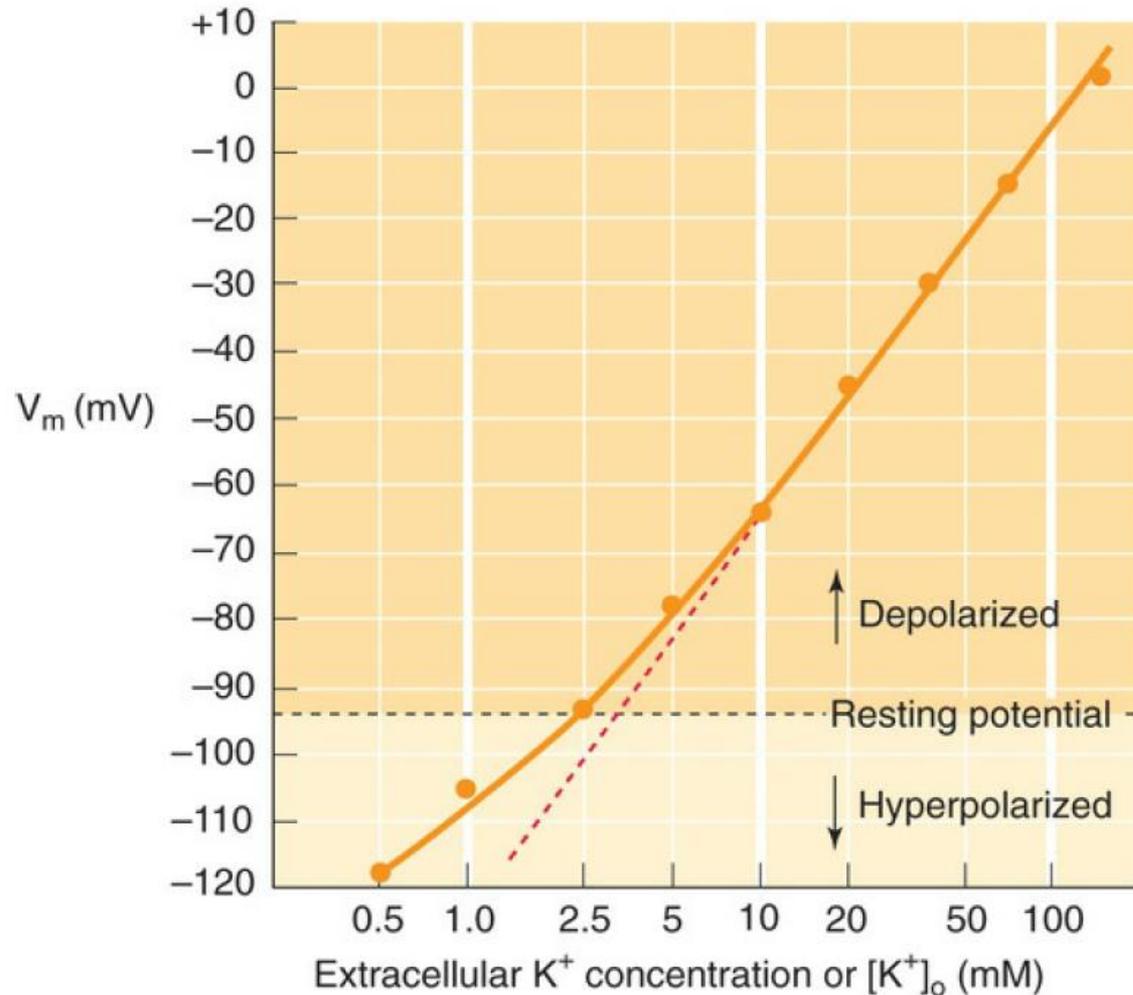
2 – Trocador Na/Ca

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.

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?



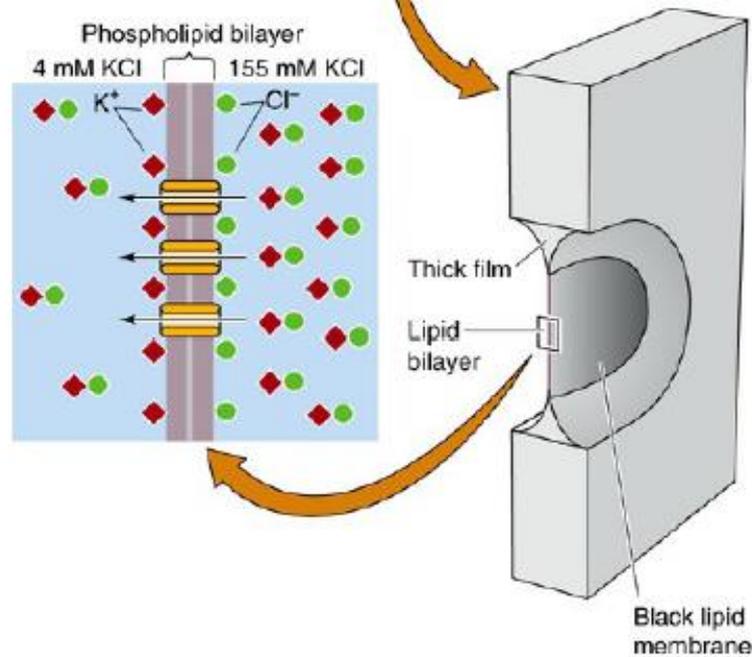
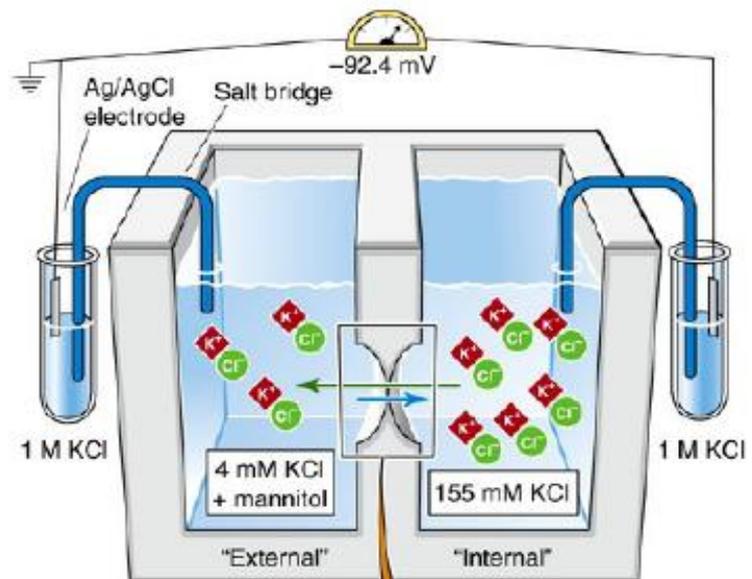
O conceito de

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

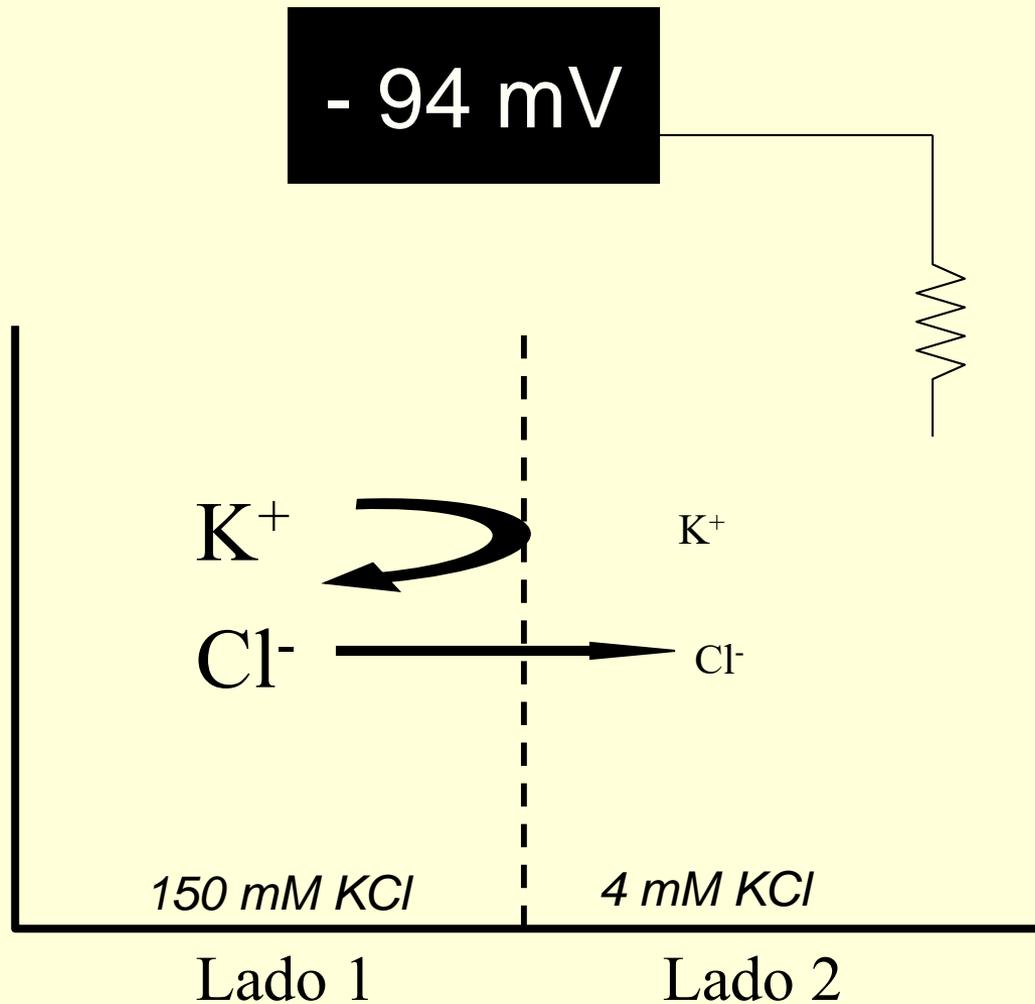
Potencial de equilíbrio iônico (E_i)

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

Fluxo líquido nulo

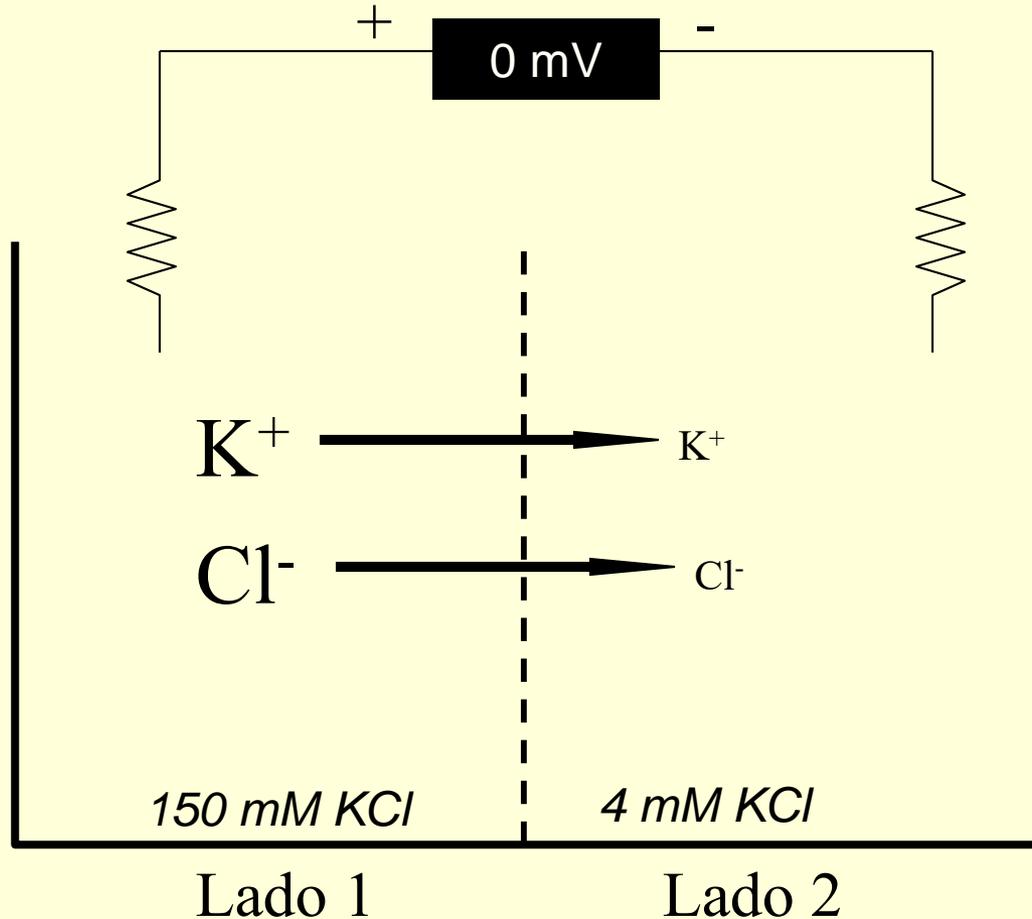


Se a membrana é permeável apenas ao ânion o potencial inverte de sinal



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)



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

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

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

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 ($\Delta\mu$):

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

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

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

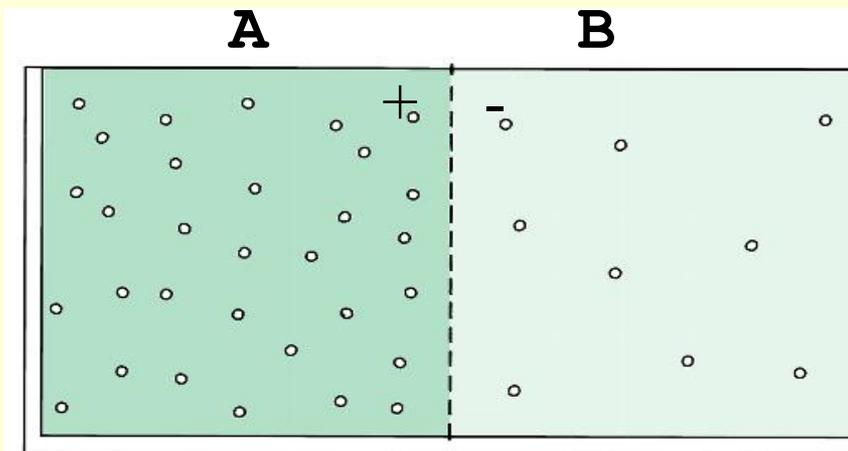
Energia potencial química para se mover um íon de A para B

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

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

Potencial químico

Potencial elétrico



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 $E_m = -80 \text{ mV}$

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

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

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

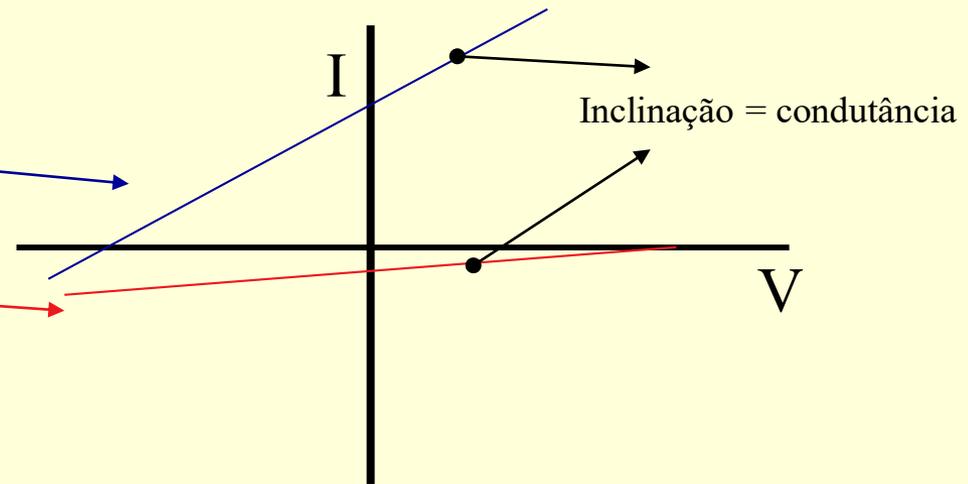
$$FEM_{Cl} = E_m - E_{Cl} = -80 \text{ mV} - (-80 \text{ mV}) = 0 \text{ mV}$$

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

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

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

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

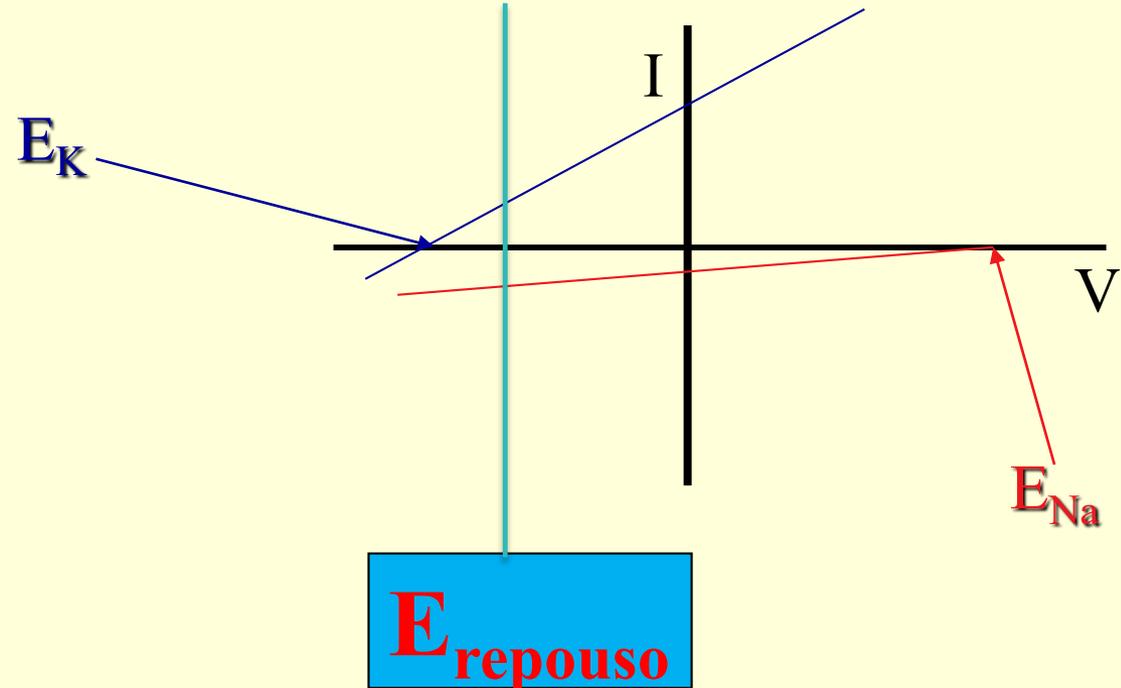


$g_i = \text{condutância} = \text{número de canais abertos na membrana}$

Gráfico das condutâncias de corda

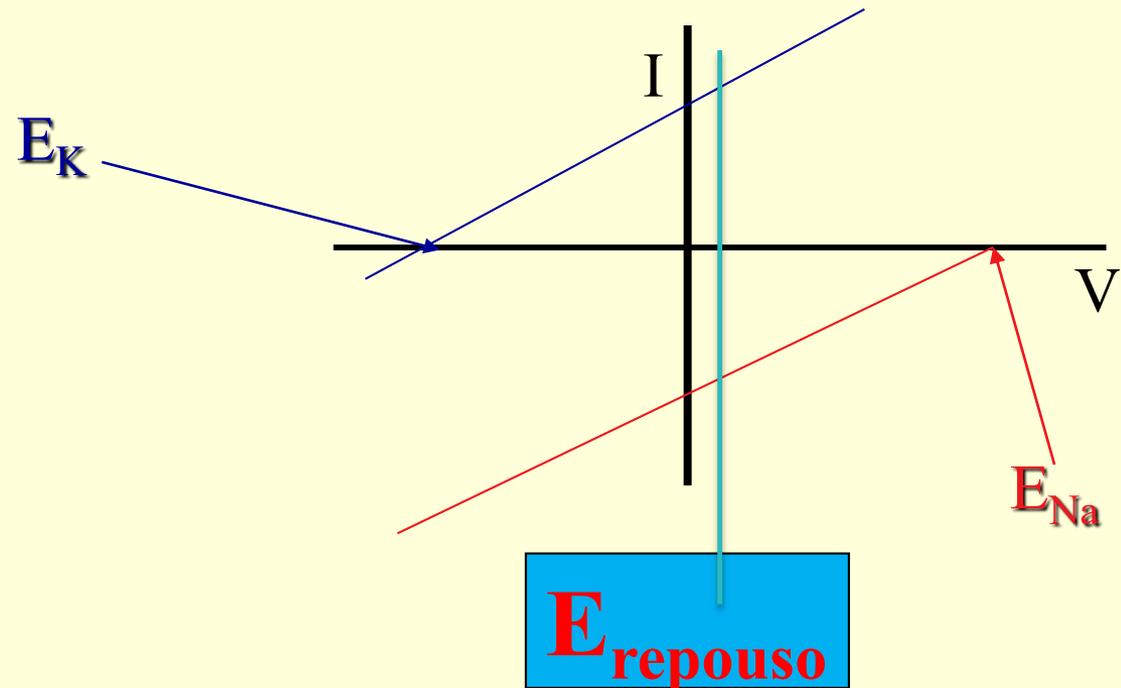
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

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



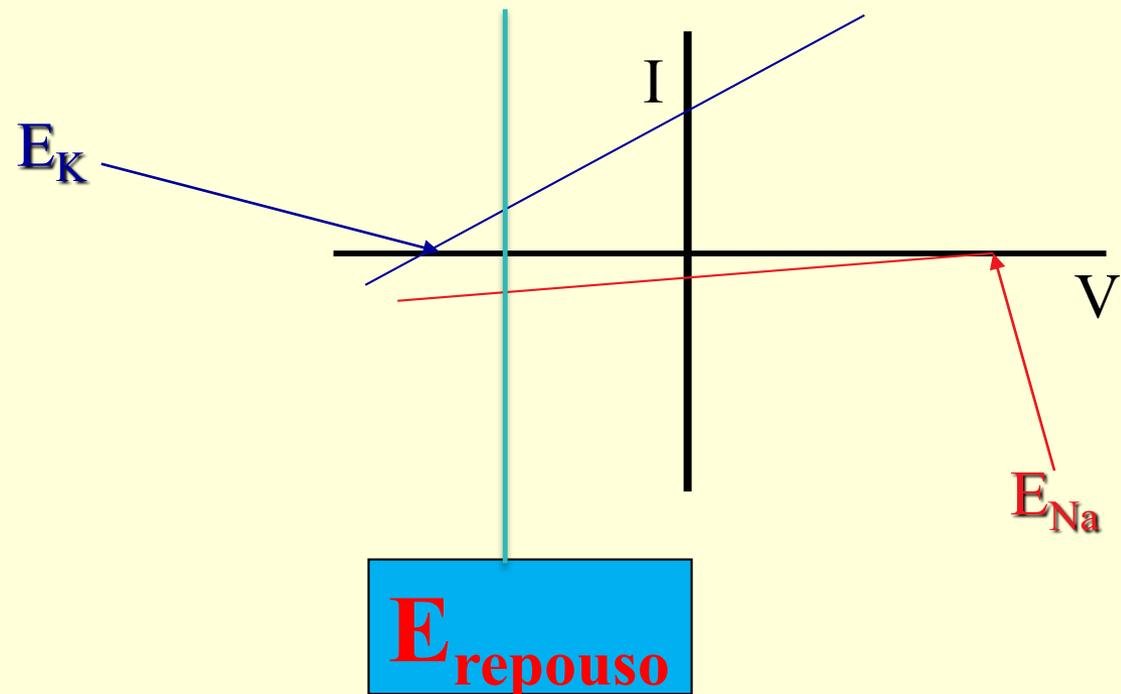
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

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



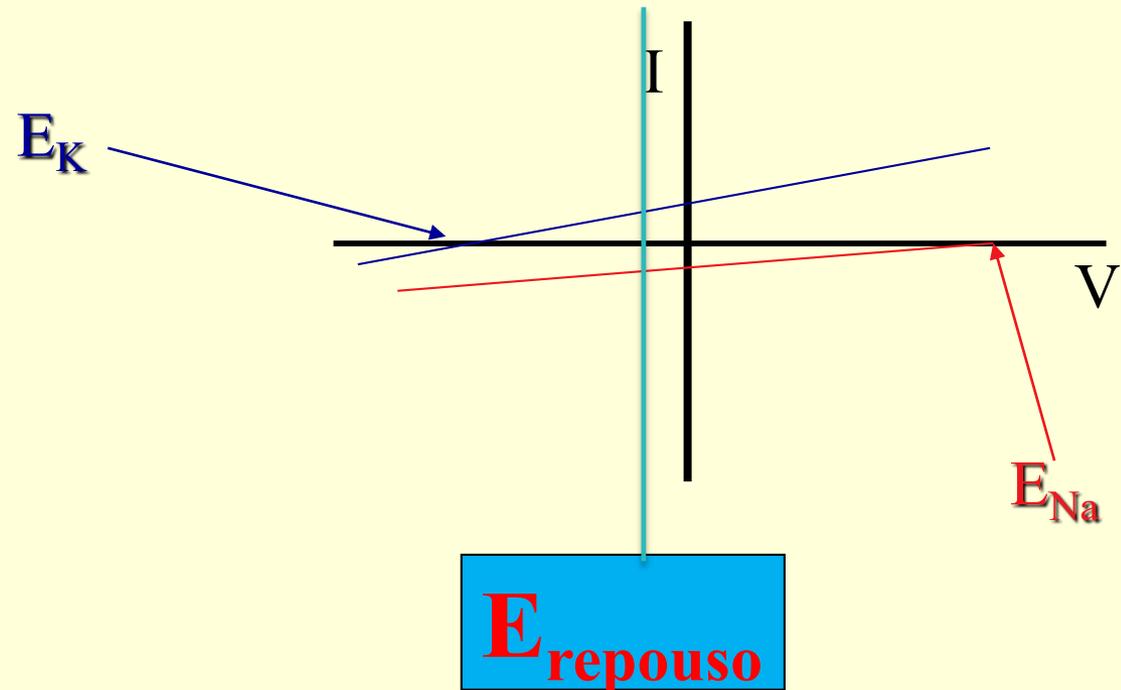
O potencial de repouso é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

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



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

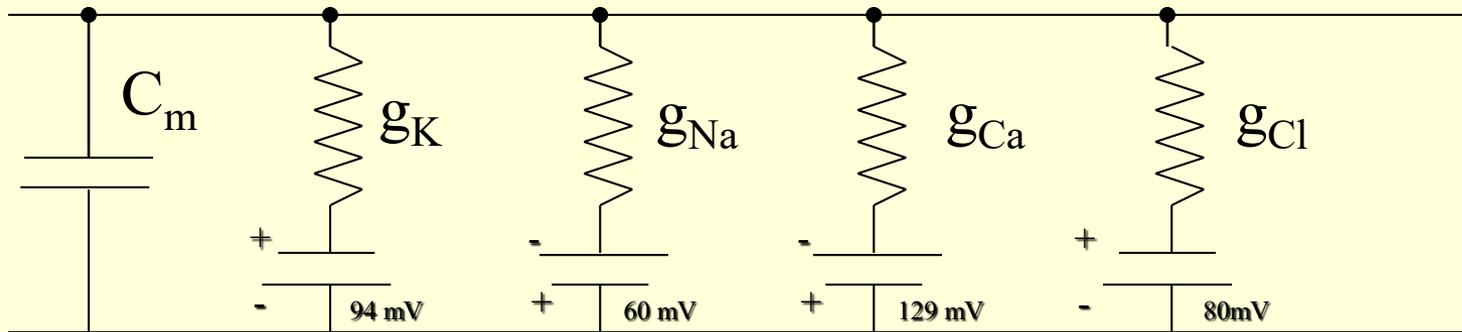
$$\text{No repouso } I_K + I_{Na} = 0$$



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)

Um modelo elétrico da célula mais completo

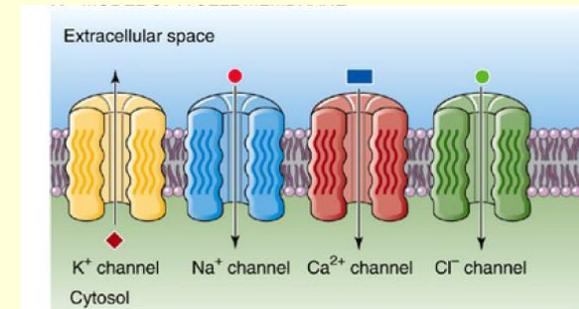
o



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

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

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

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

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


The diagram illustrates the effect of conductance changes on the membrane potential equation. A downward arrow labeled g_K points to the denominator of the first term, $g_k + g_{Na}$, indicating that an increase in g_K (which would be added to g_k) would decrease the weight of E_k in the equation. An upward arrow labeled g_{Na} points to the denominator of the second term, $g_k + g_{Na}$, indicating that an increase in g_{Na} would decrease the weight of E_{Na} in the equation.

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

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

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

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

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

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

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

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

Equação usada no modelo computacional **Metaneuron**

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

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

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

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(30) + 0,02(145)}{1(150) + 0,02(15)} = -41 \text{ mV}$$

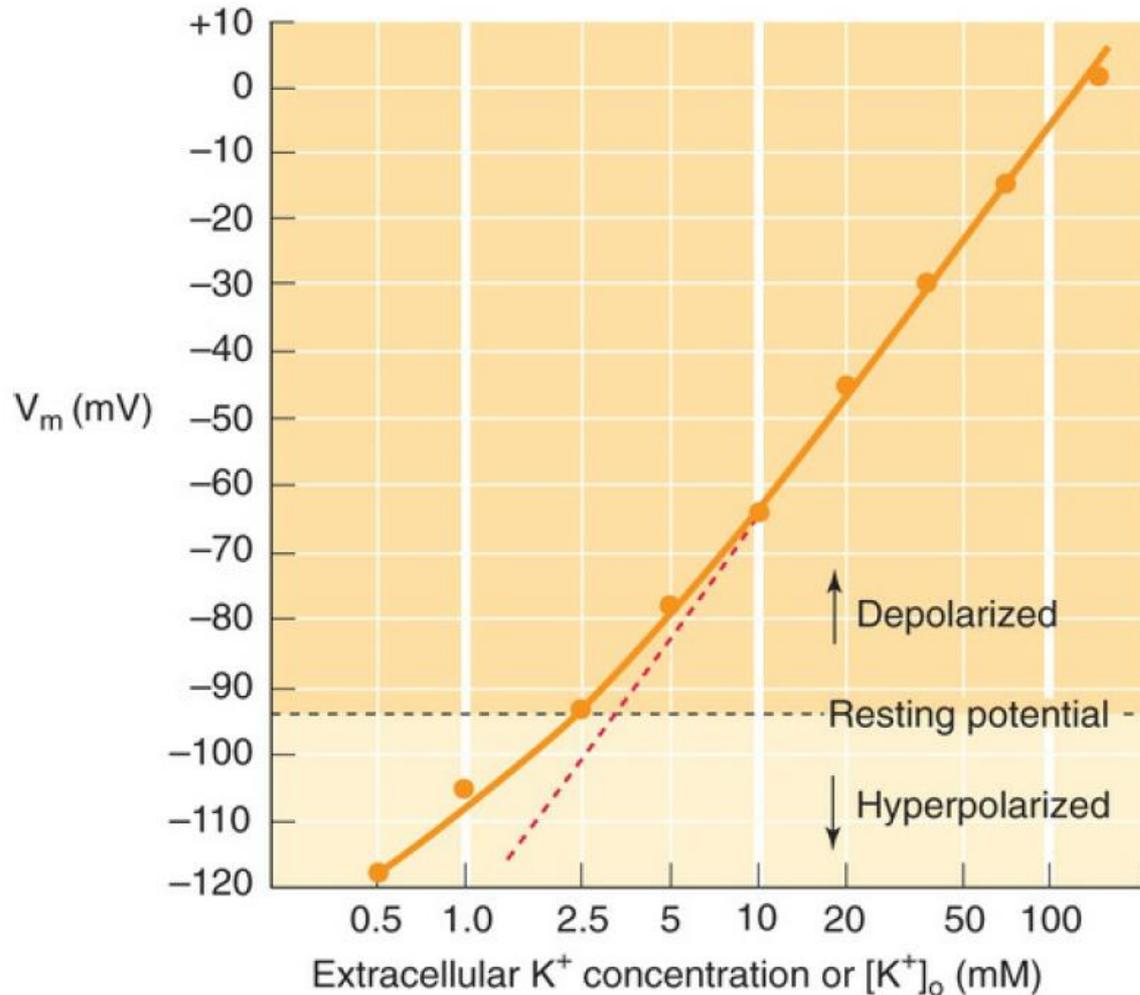
A equação GHK diz que o potencial de repouso da membrana é alterado por mudanças de permeabilidade iônicas

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

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

$$E_m = 26,7 \ln \frac{1(4,5) + 65(145)}{1(150) + 65(15)} = 57 \text{ mV}$$

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.*)



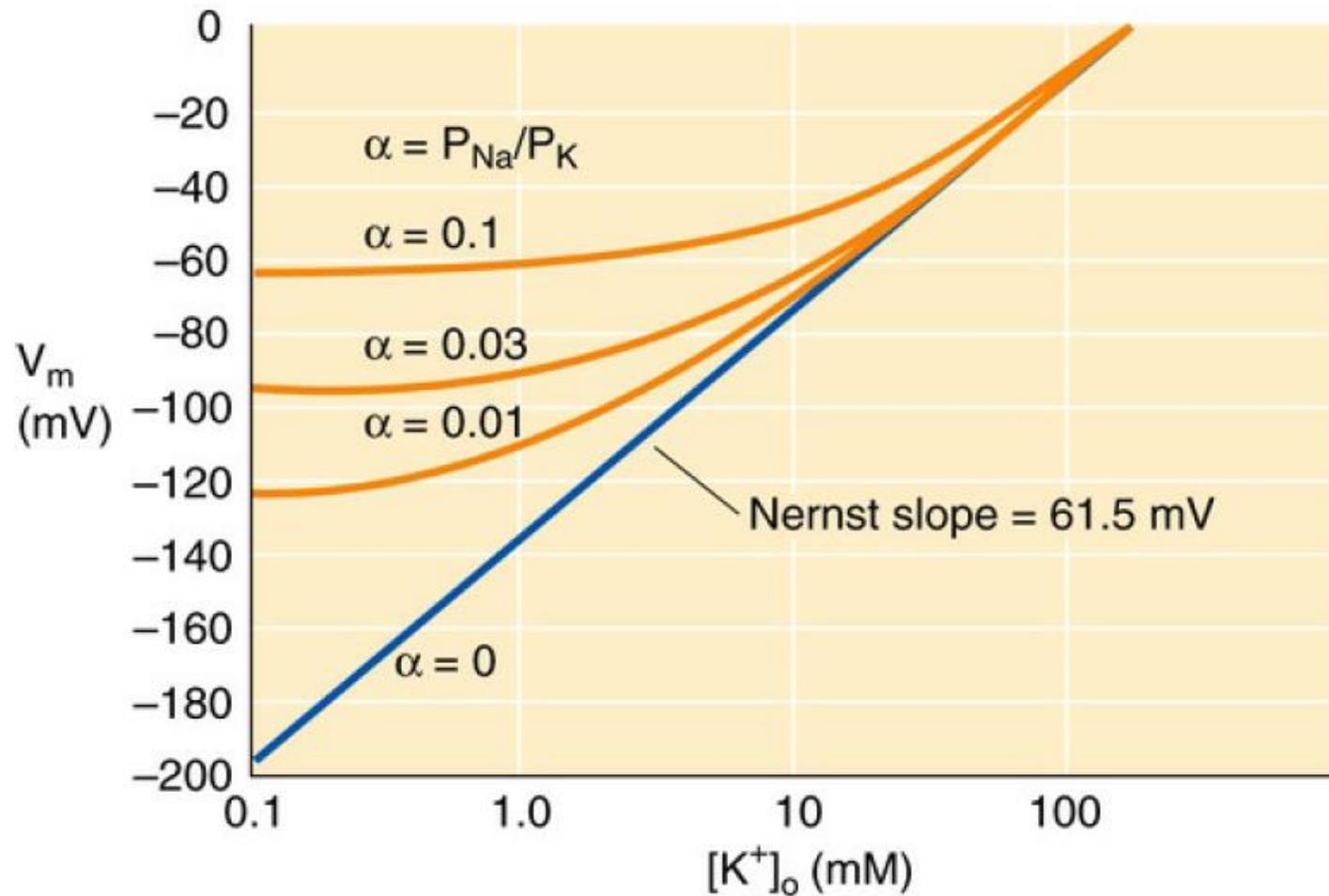
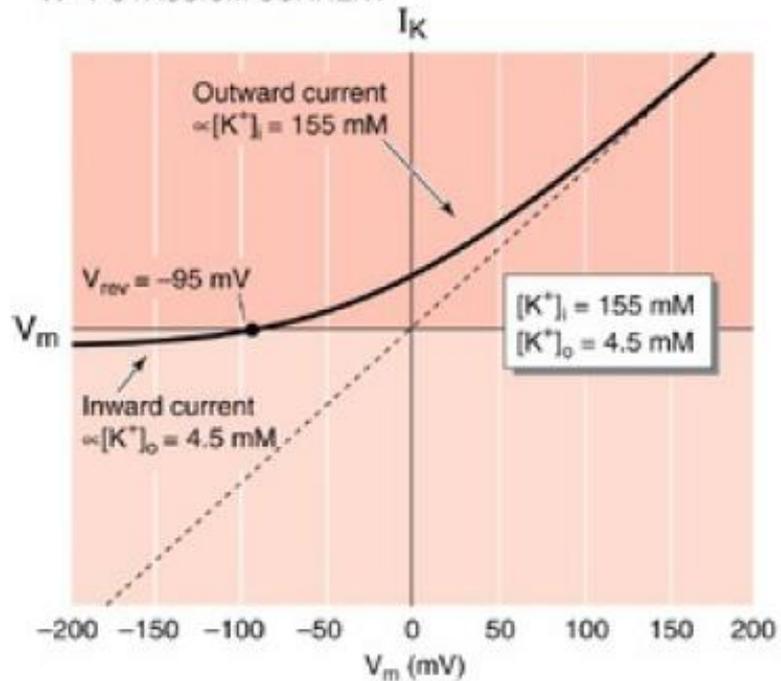


Figure 6-8 Dependence of the resting membrane potential on $[K^+]_o$ and on the P_{Na}/P_K ratio, α . The *blue line*

A POTASSIUM CURRENT



B SODIUM CURRENT

