

FISIOLOGIA CELULAR

Introdução à Fisiologia

Homeostase

- Qualquer organismo vivo precisa manter as condições do meio interno relativamente estáveis e compatíveis com o funcionamento apropriado de suas células
- Diversos mecanismos regulatórios são necessários para manter a **HOMEOSTASE**

HOMEOSTASE

Envolve a regulação do:

- Volume e pressão internos
- Concentração iônica e de gases (O_2 e CO_2)
- pH
- Temperatura
- Nutrientes e metabólitos

FISIOLOGIA

Estudo das funções (ou do funcionamento) dos seres vivos

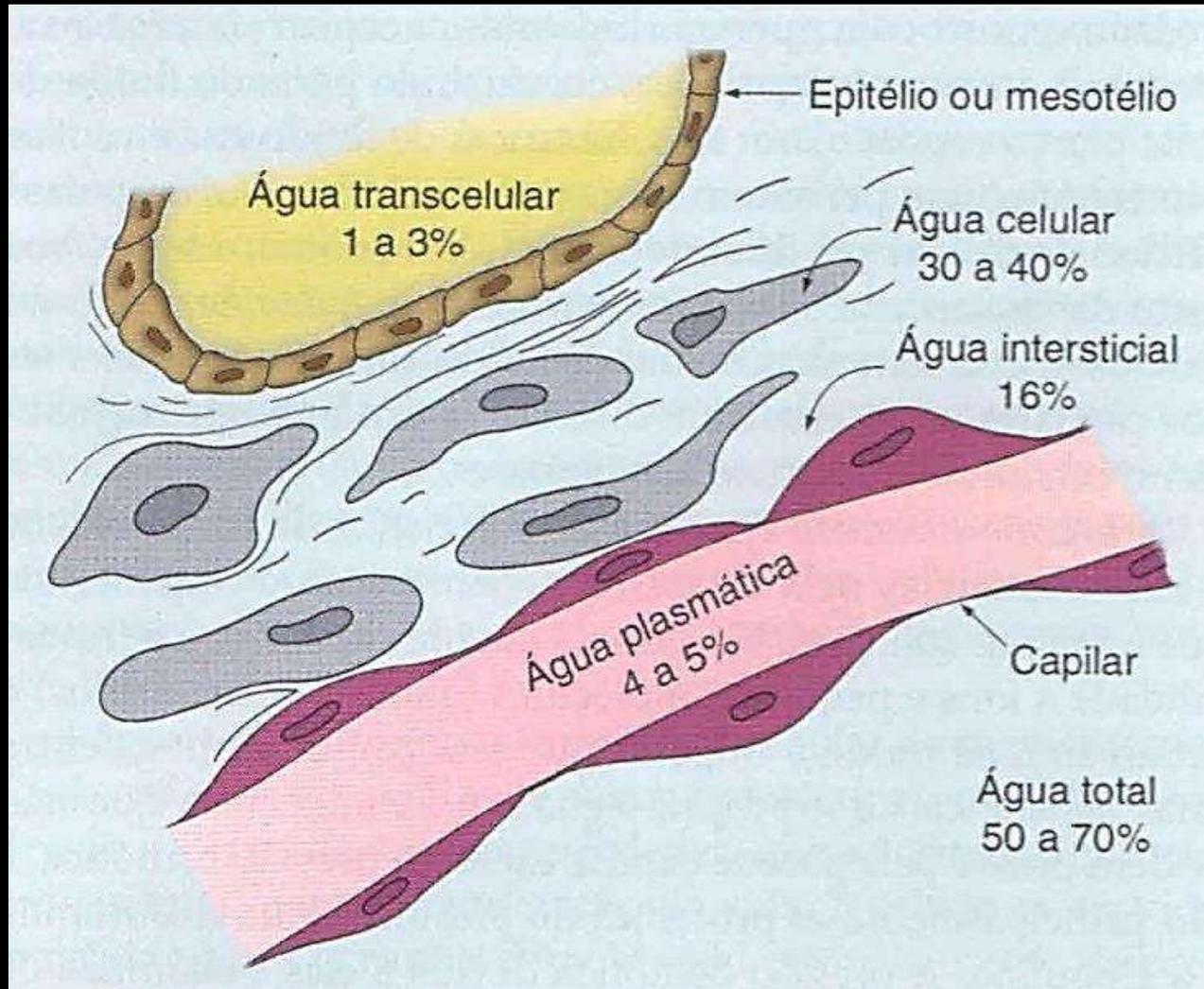
Sistemas Fisiológicos

- Sistema nervoso
 - Sistema locomotor
- Sistema digestivo
- Sistema cardíaco
- Sistema respiratório
- Sistema renal
- Sistema endócrino e reprodutivo

Importância da água para os seres vivos

- A água (H_2O) pode ser considerada um “solvente biológico”
- Aproximadamente 2/3 de um humano é constituído por água
- A água encontra-se distribuída pelos diversos compartimentos do meio interno

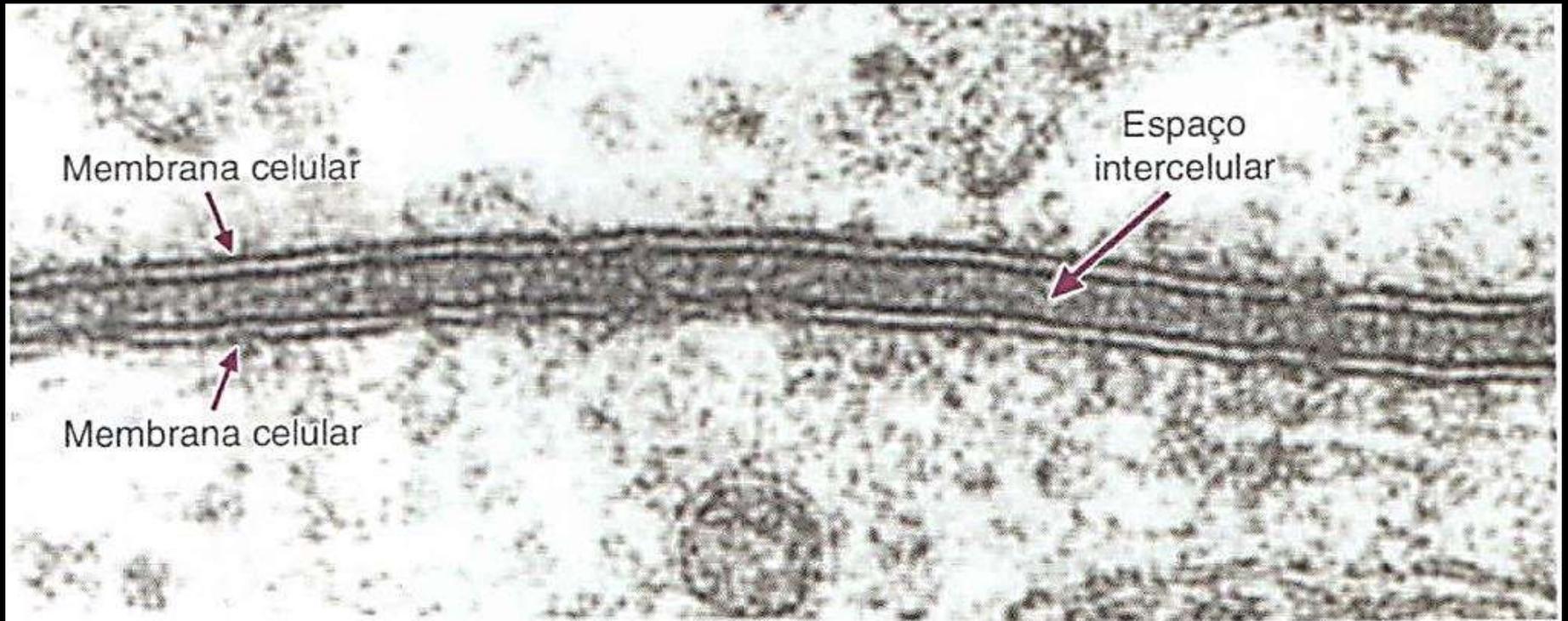
Distribuição da água no organismo



Distribuição da água no organismo

- **Compartimento intracelular** → ± 40%
 - Água presente dentro de todas as células do organismo
 - Pode variar bastante dependendo do tipo celular ou mesmo da organela
- **Compartimento extracelular** → ± 25%
 - Fluído intersticial (± 16%): Líquido que banha as células
 - Água plasmática (± 5%): água presente dentro dos vasos sanguíneos (sangue)
 - Água transcelular (± 3%): água dentro de cavidades, como a pleural, peritoneal e do sistema digestório

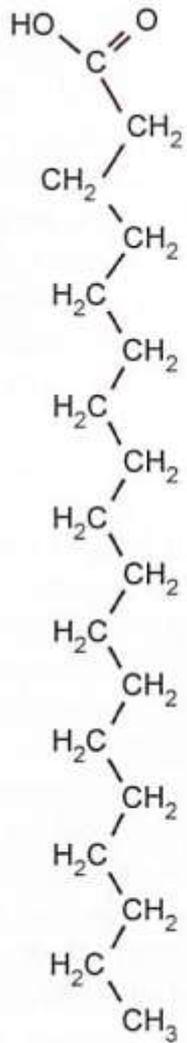
Membrana celular



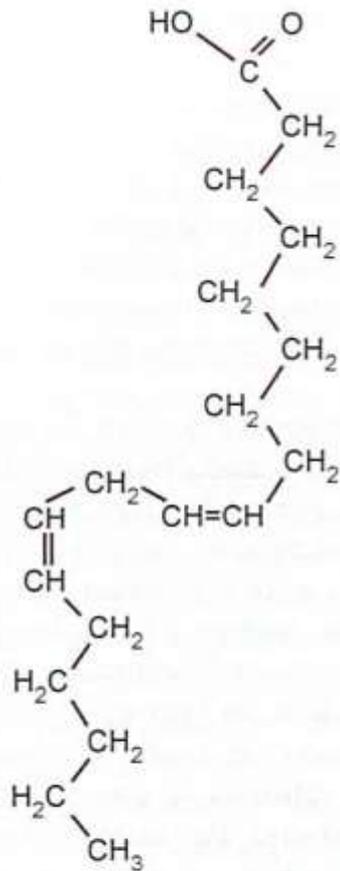
Membrana celular

- É uma bicamada lipídica
- Tem função de “isolar” o fluído intracelular (citosol) do fluído extracelular (interstício) ou mesmo isolar o citosol do fluído de outras organelas.
- Composta por fosfolipídeos, triacilgliceróis e outros lipídeos
- Pode conter outras moléculas, como proteínas, carboidratos, etc.

Ácidos graxos

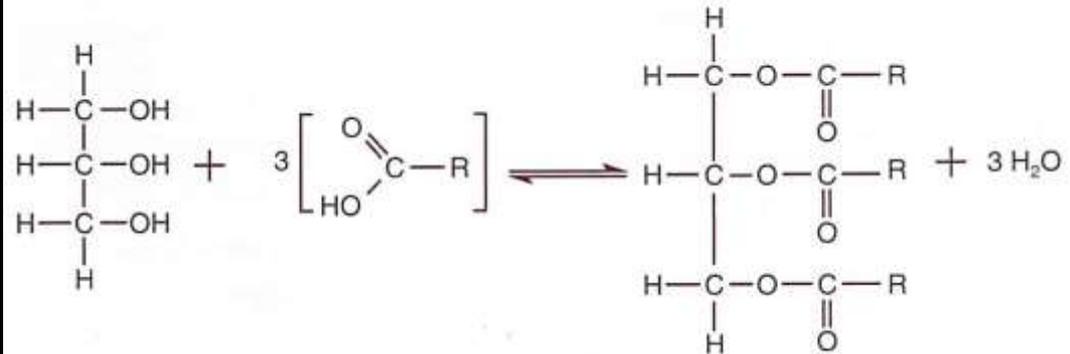


Ácido esteárico



Ácido linoleico

Triacilglicerol



Fosfolipídios

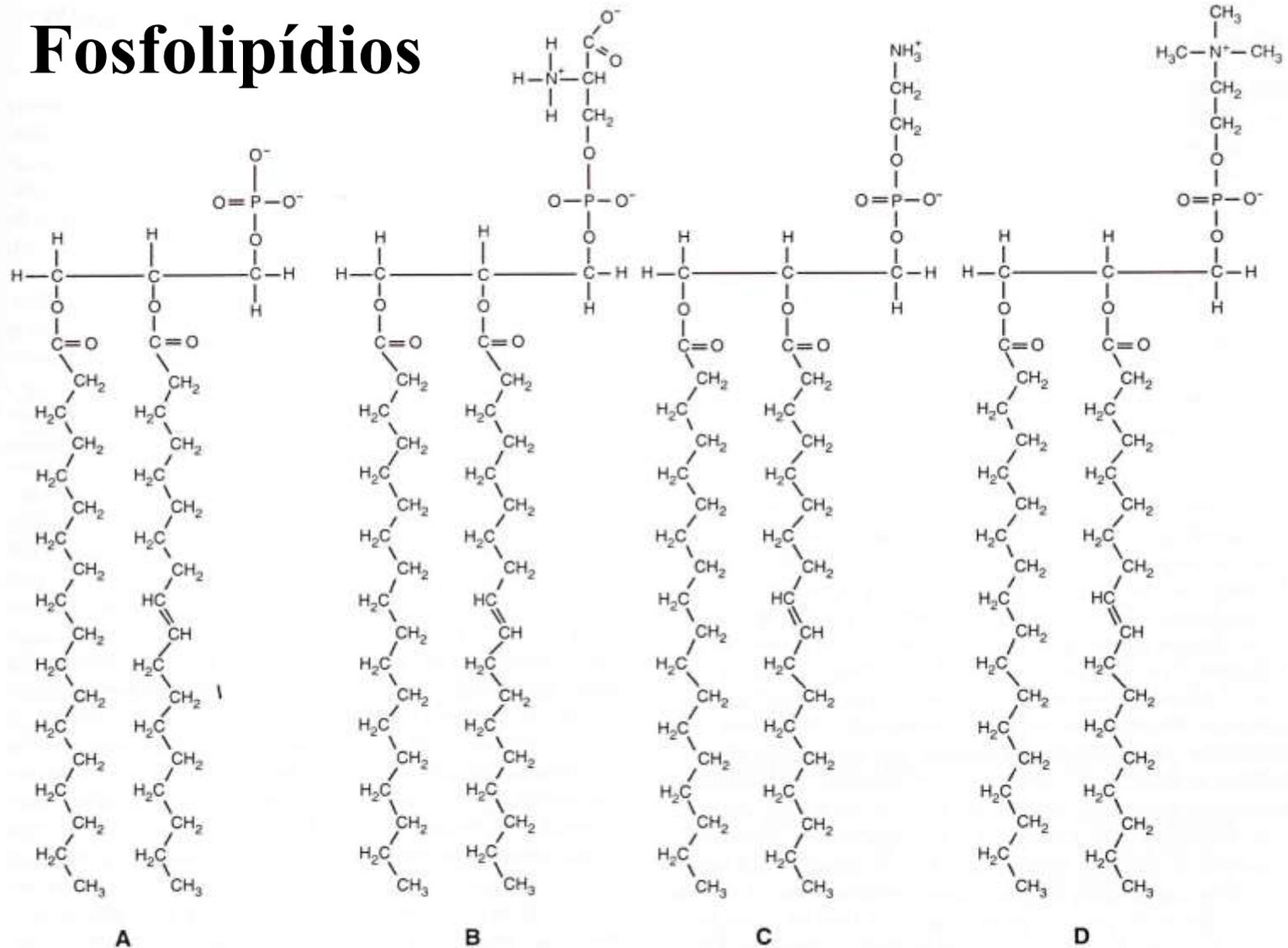
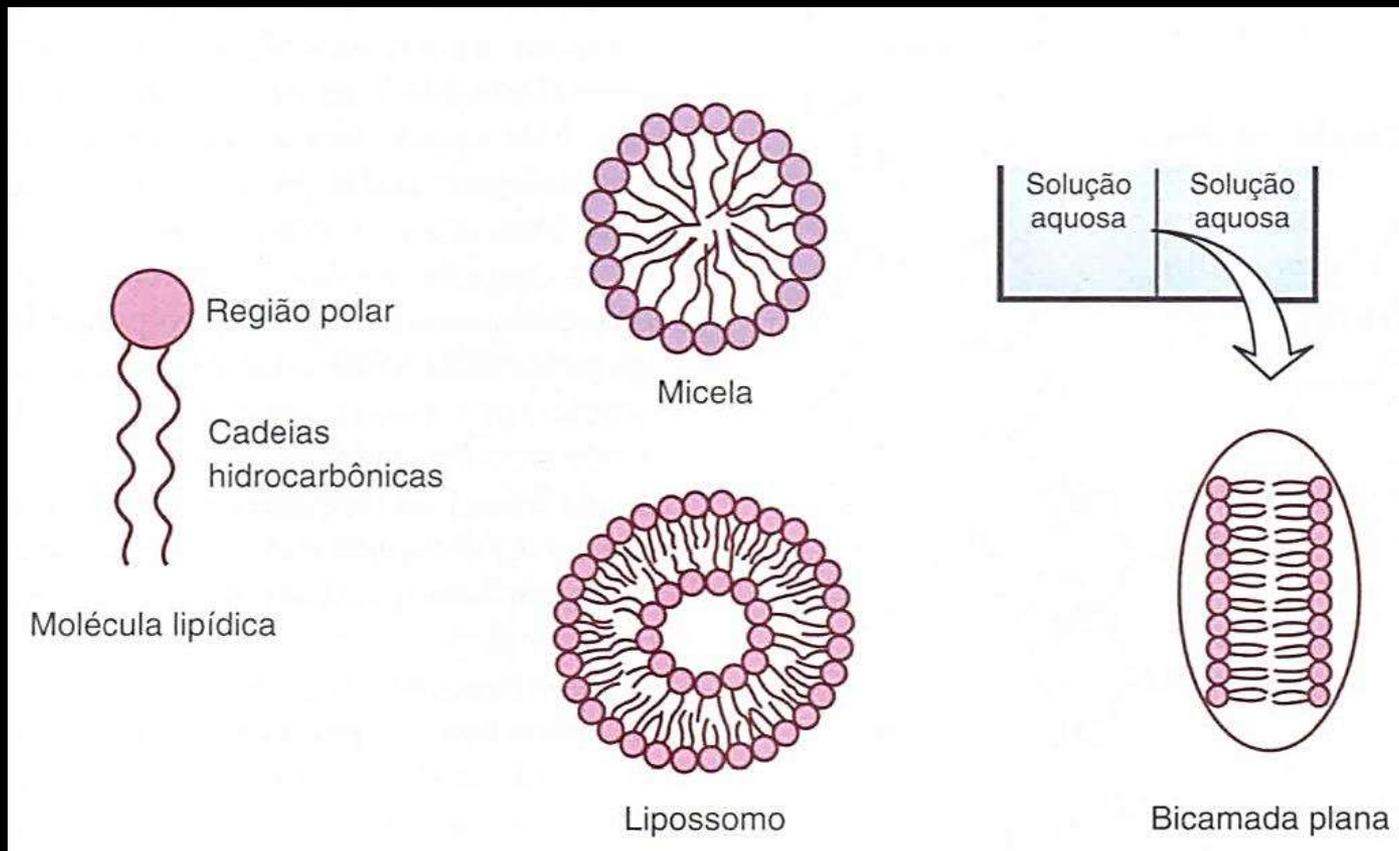


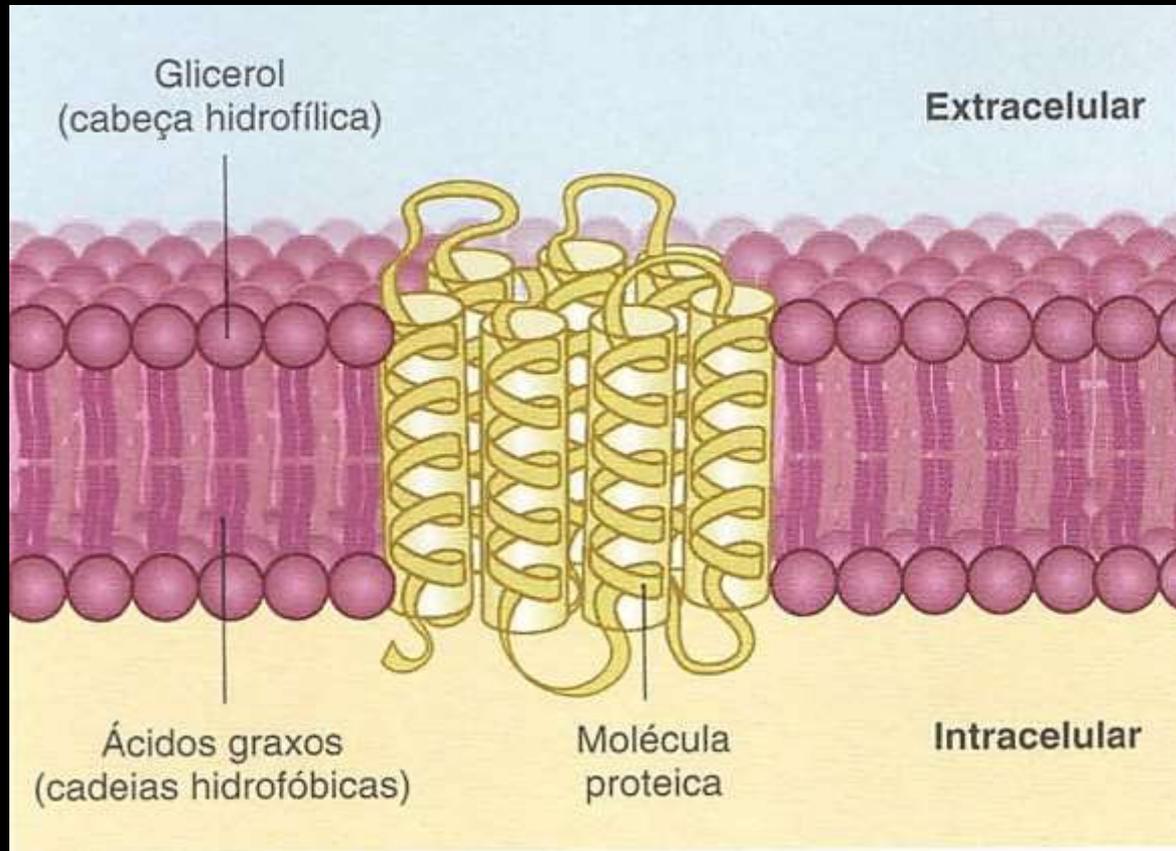
Figura 7.5 • Fosfolipídios. A ligação de um grupamento fosfato a um dos carbonos do glicerol origina um ácido fosfatídico (A) com carga resultante negativa. A ligação subsequente de outros grupamentos ao fosfato pode originar diversos fosfolipídios, aqui exemplificados pela fosfatidilserina (B), fosfatidiletanolamina (C) e fosfatidilcolina (D), com carga resultante negativa ou neutra.

Comportamento típico de fosfolipídios em meio aquoso

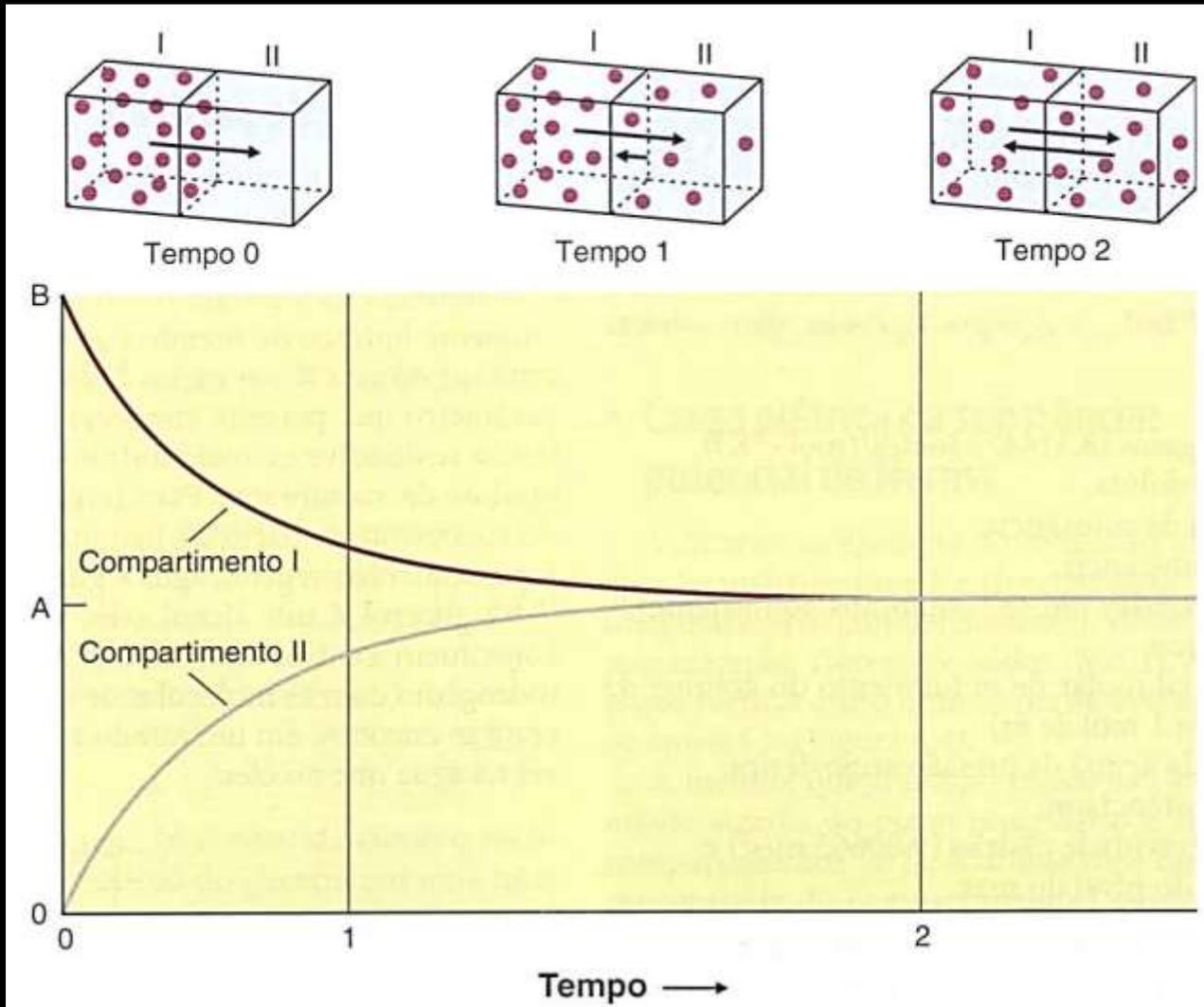


A presença de proteínas conferem capacidades especiais às membranas

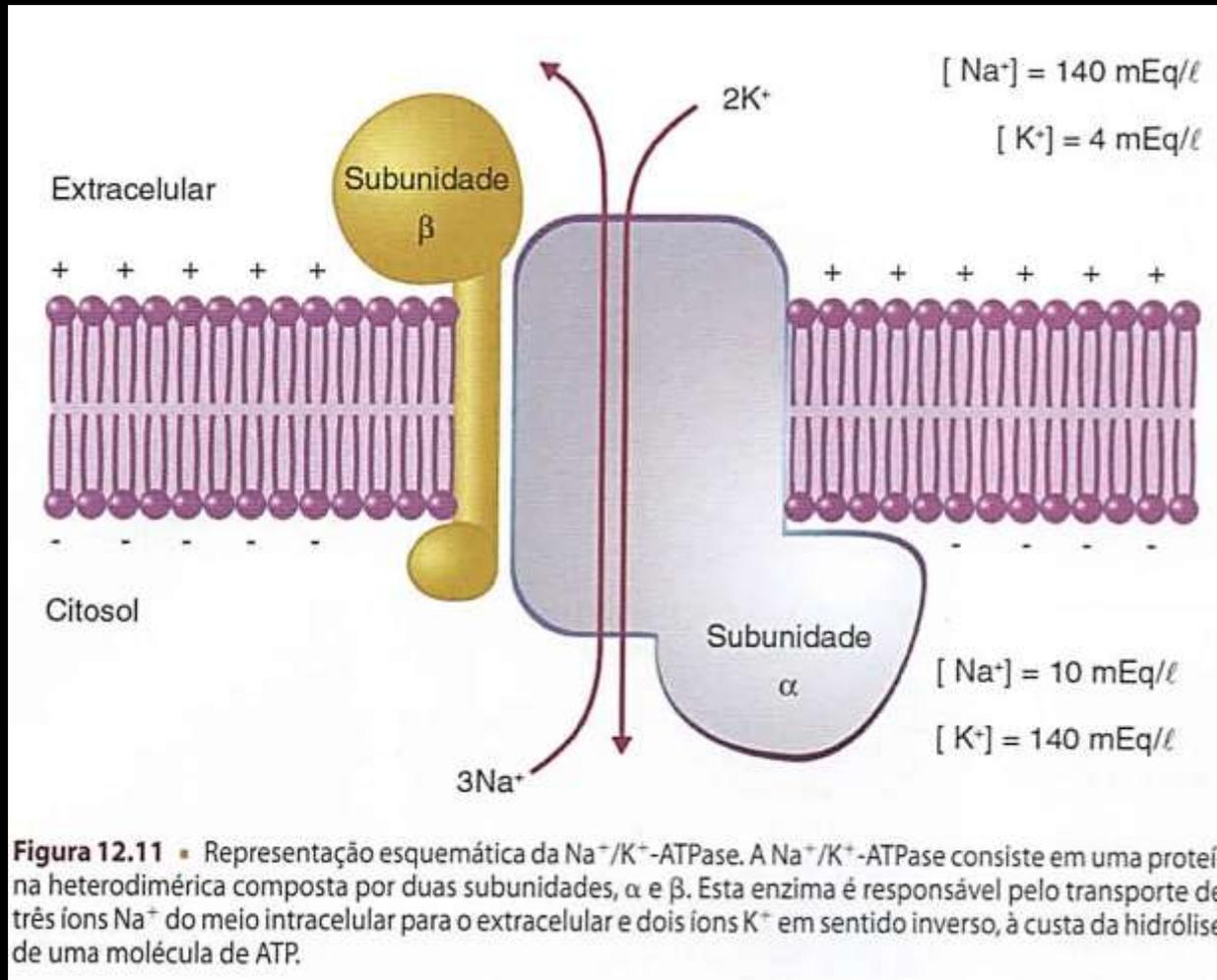
Por exemplo, permeabilidade seletiva



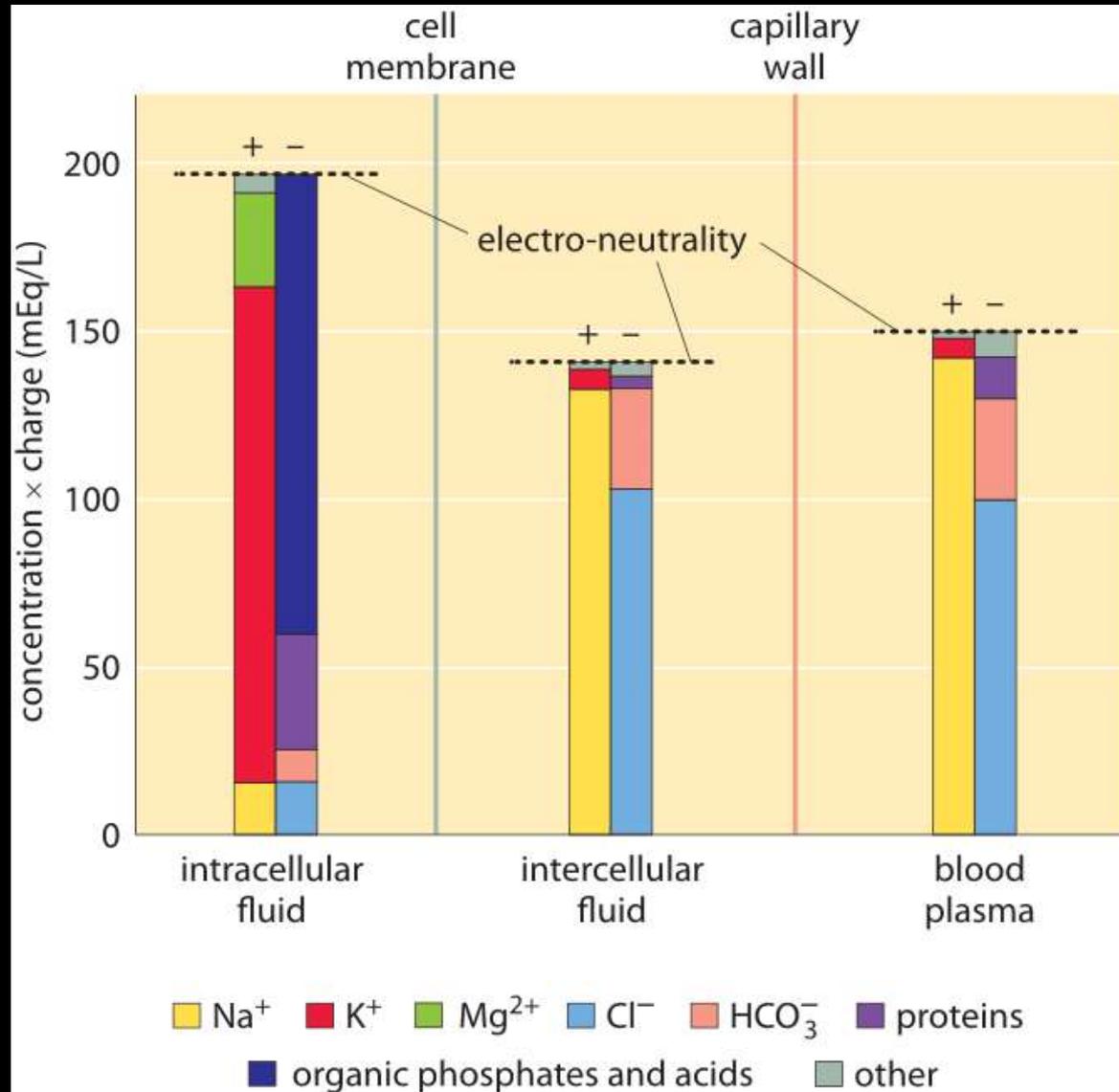
Difusão (membrana permeável)



Bomba Na^+/K^+ -ATPase



Constituição iônica dos fluidos



Por que é importante ter
fluidos intra e extracelulares
com composição diferente?



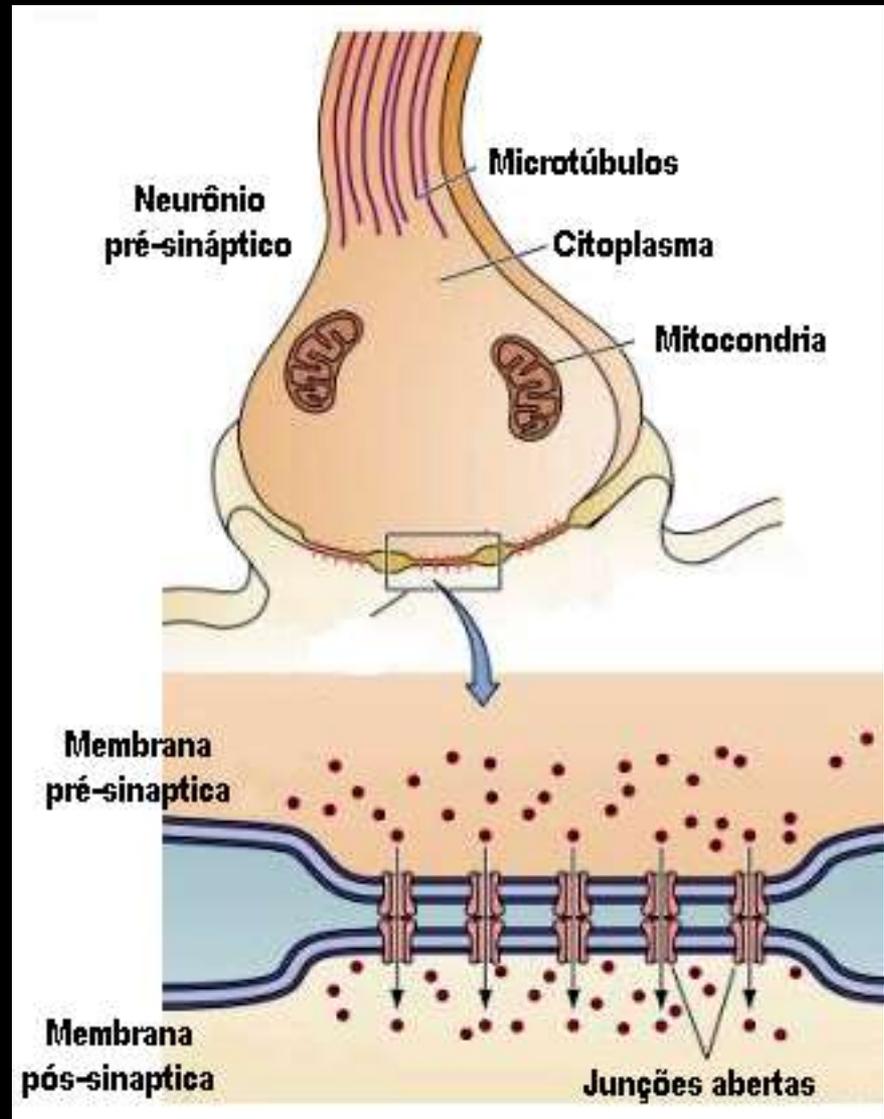
Exemplos

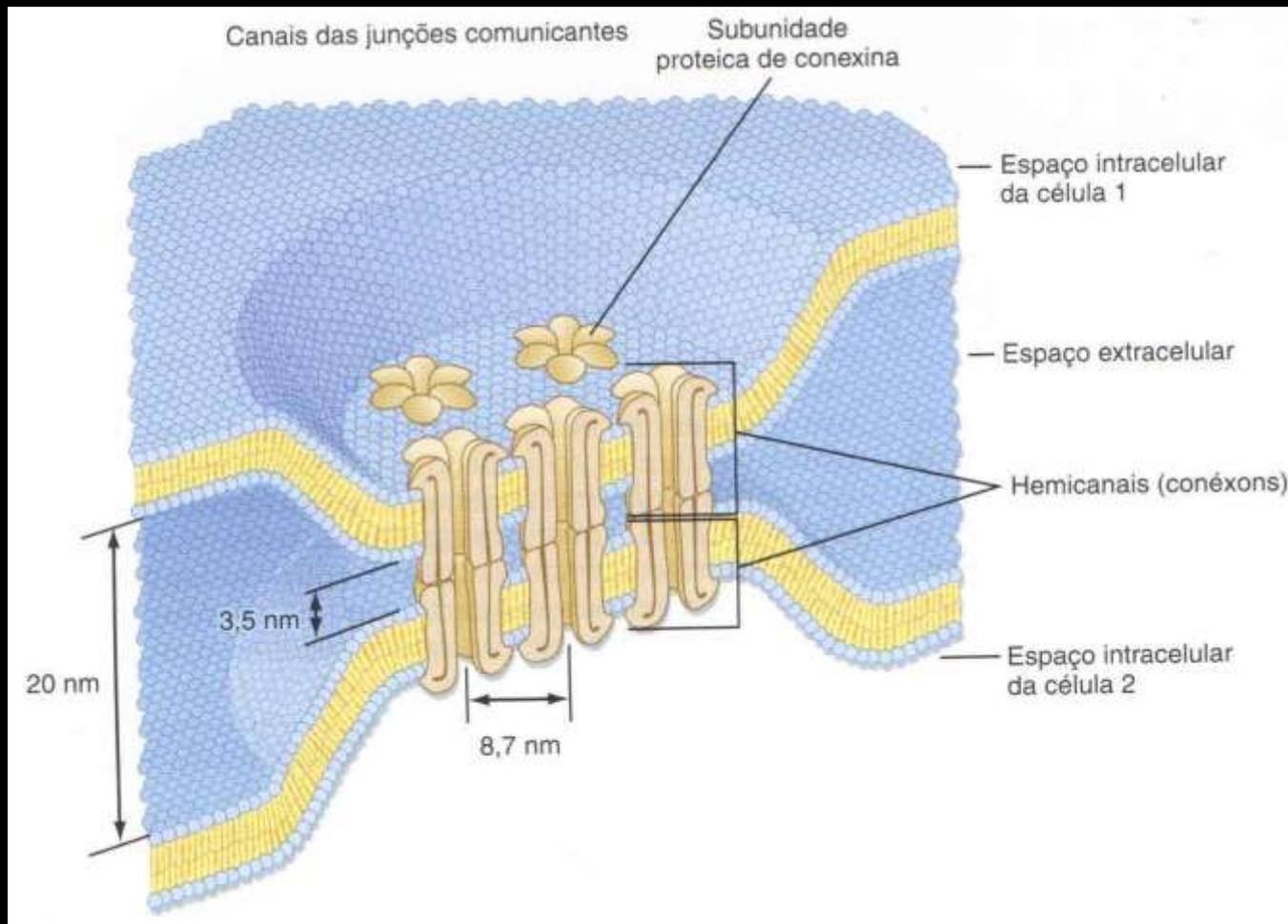
- Papel do Na^+ na regulação do gradiente elétrico
- Papel do Na^+ em mecanismos de transporte ativo secundário
- Papel do Ca^{++} como segundo mensageiro celular

Papel da membrana celular na sinalização celular

Comunicação celular

Junção comunicante





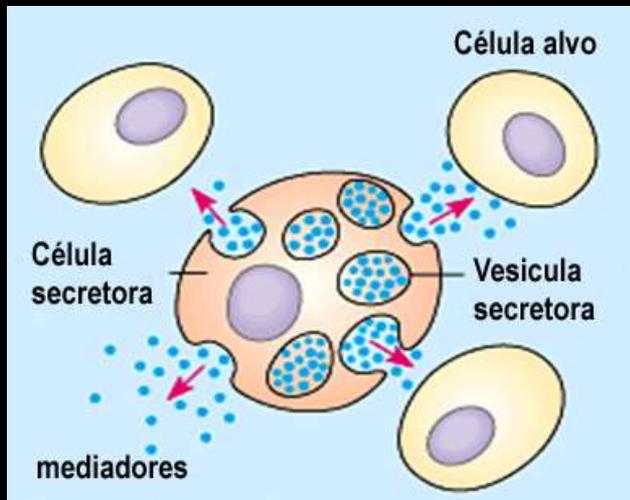
SINALIZAÇÃO CONTATO-DEPENDENTE

Junções comunicantes

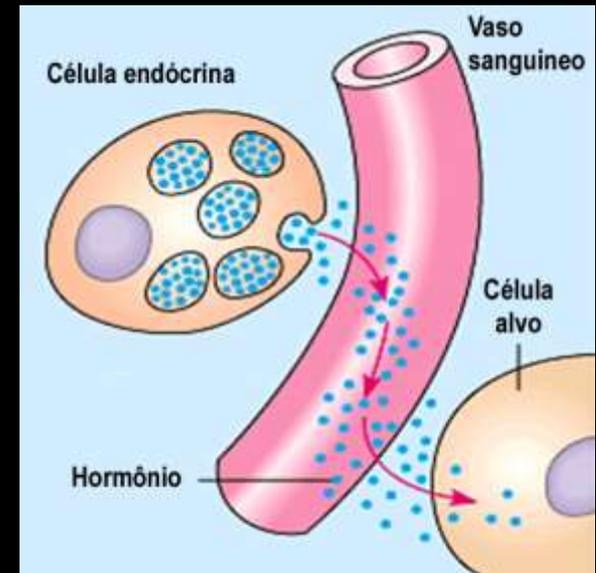
Acoplamento elétrico

Troca de metabólicos

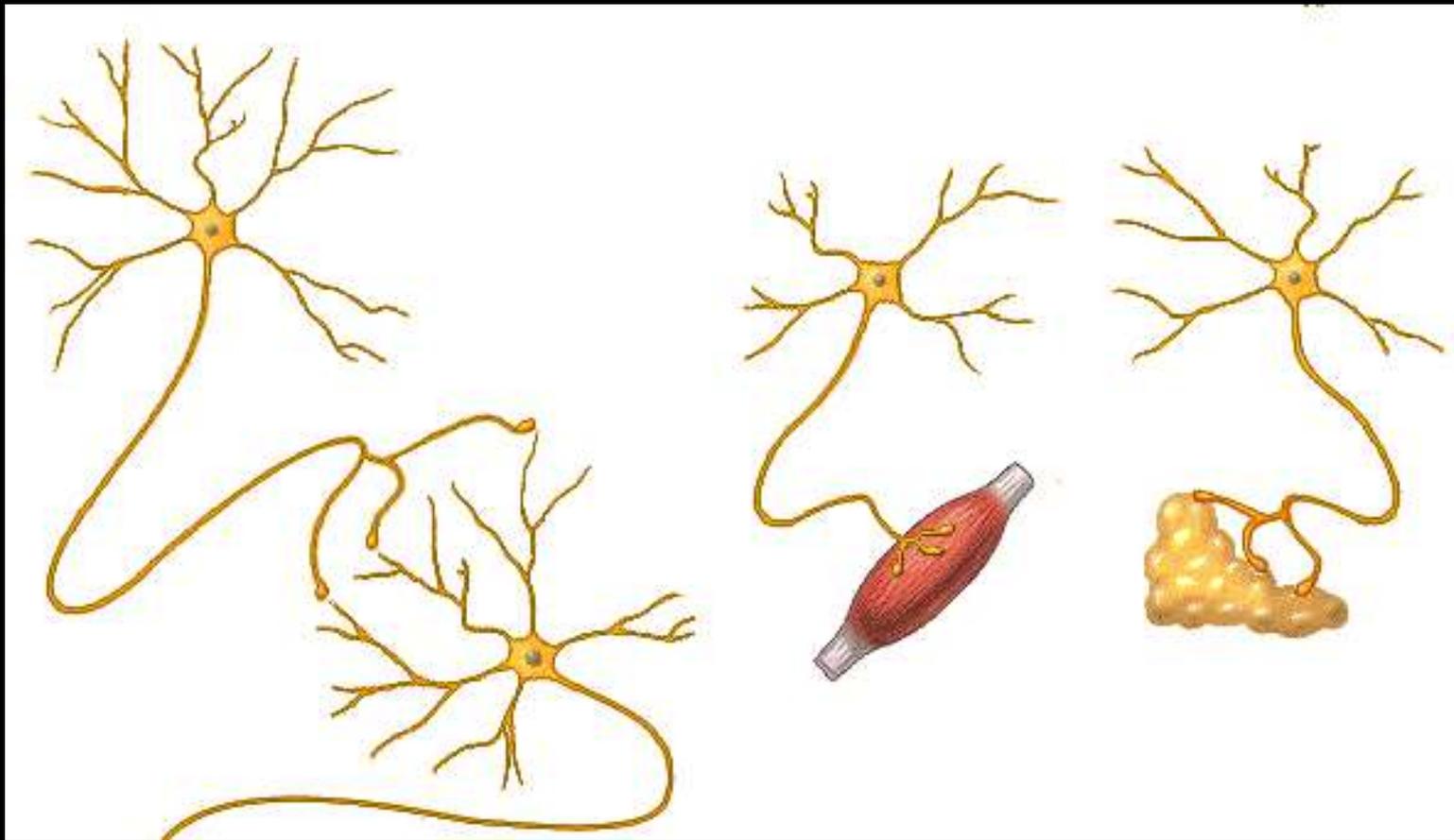
Comunicação química



Comunicação parácrina



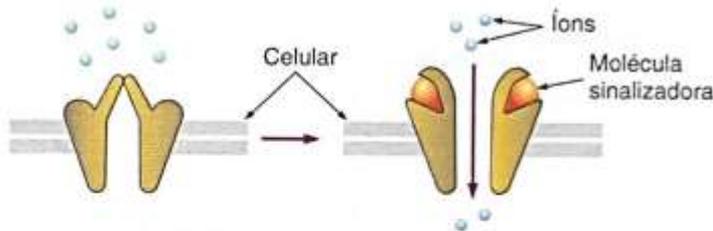
Comunicação endócrina



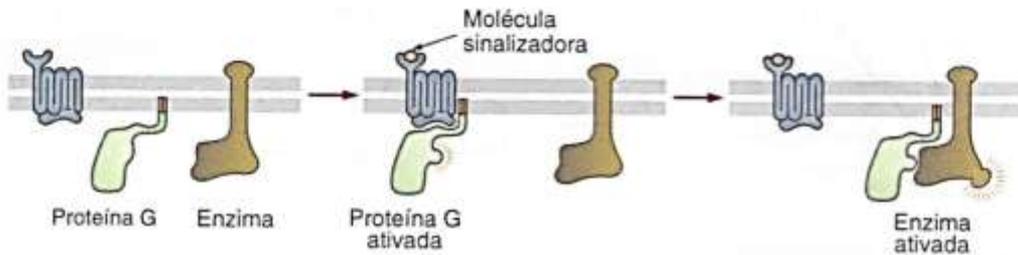
Comunicação neuronal

Exemplos de receptores de membrana

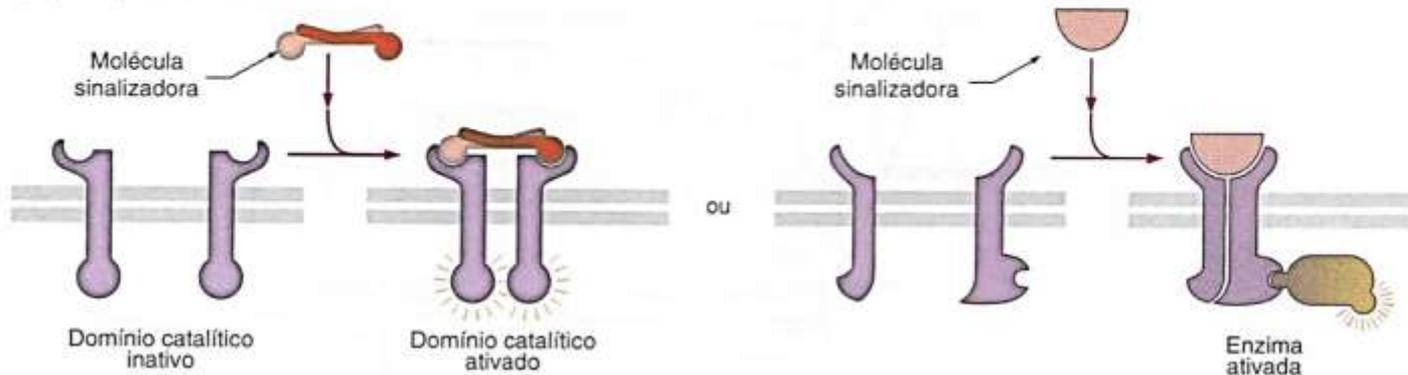
(A) Receptores canais iônicos



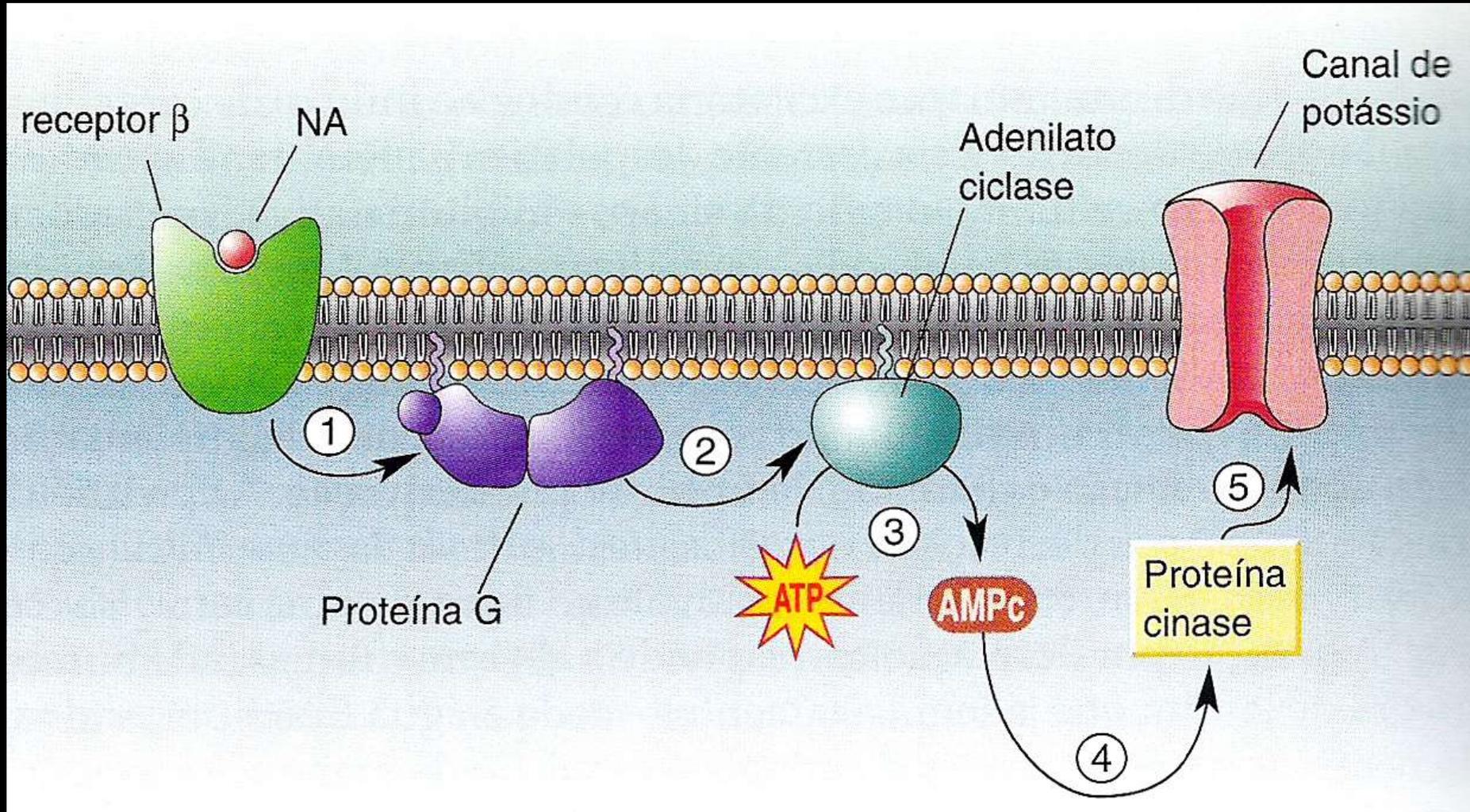
(B) Receptores acoplados a proteínas G



(C) Receptores enzimáticos

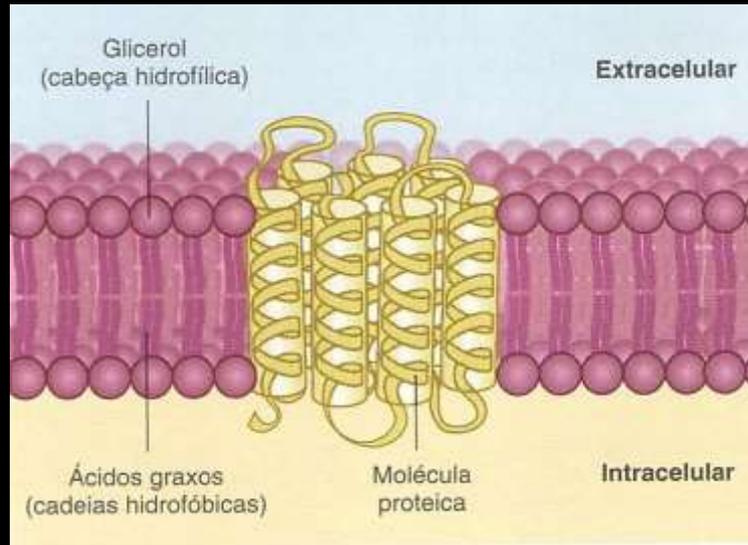


Exemplo de segundo mensageiro celular: AMP cíclico



Membrana celular

- Papel da membrana celular na sinalização celular (via receptores, por exemplo)
- Função de barreira seletiva, separando os meios intracelular do fluído extracelular (ou mesmo de organelas)



Mecanismos de transporte através da membrana celular

Difusão Simples

Difusão facilitada

Ativo primário
(facilitado)

Ativo secundário
(facilitado)

Passivo; a favor de
gradiente

Passivo; a favor de
gradiente

Ativo - contra
gradiente

Co-transporte
Contra-transporte

Não é mediado por
proteína

É mediado por
proteína

É mediado por
proteína

É mediado por
proteína

Não utiliza ATP

Não utiliza ATP

Utiliza ATP

Utiliza ATP
indiretamente

Difusão Simples

- Movimento espontâneo de moléculas, a favor de seu gradiente de concentração
- A difusão simples é aleatória e impulsionada pela movimentação térmica das moléculas
- A difusão simples depende da viscosidade da molécula

Difusão simples pela membrana celular

- Gases (O_2 e CO_2)
- Moléculas lipídicas (muitas vezes apolares/hidrofóbicas)
 - Exemplos: Ácidos graxos, triacilglicerol, fosfolipídios, colesterol e hormônios (derivados do colesterol, incluindo estrógenos, andrógenos e glicocorticoides)
- Etanol

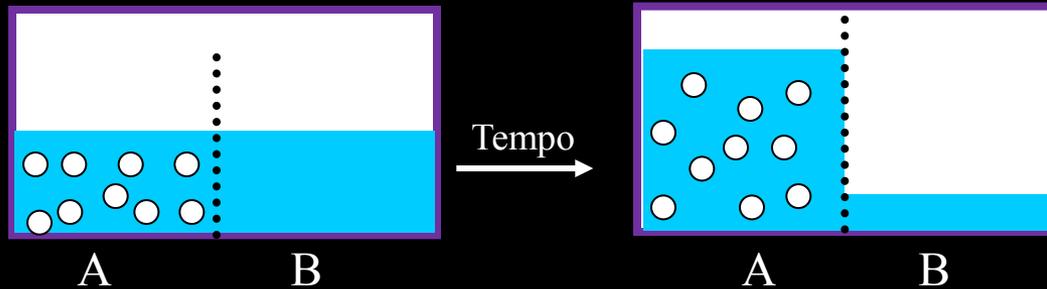
Difusão de Água

Osmose: é o fluxo de água através de uma membrana semipermeável, dependente da diferença na concentração de solutos.

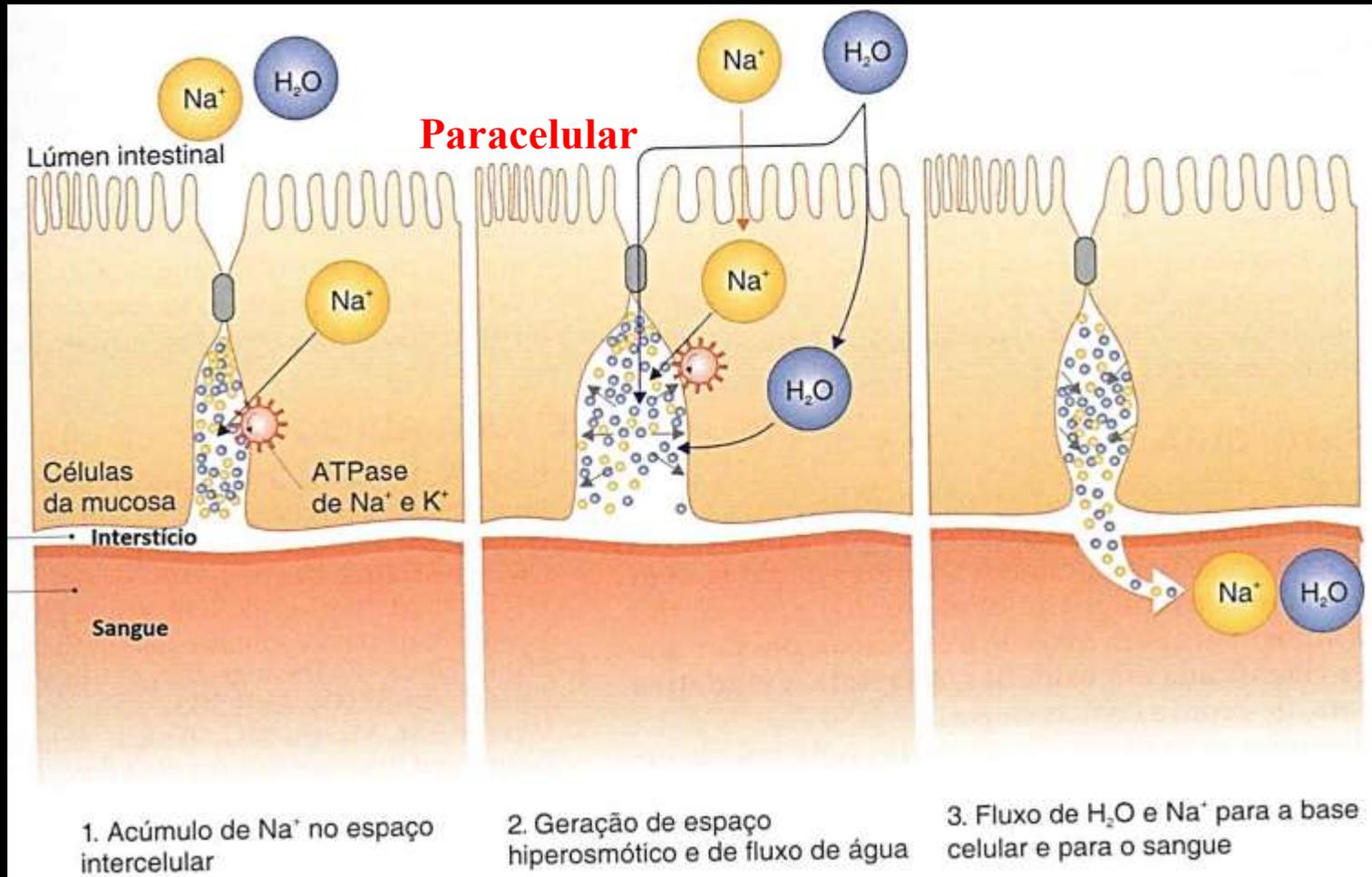
Pressão Osmótica

Osmose e pressão osmótica

Membrana



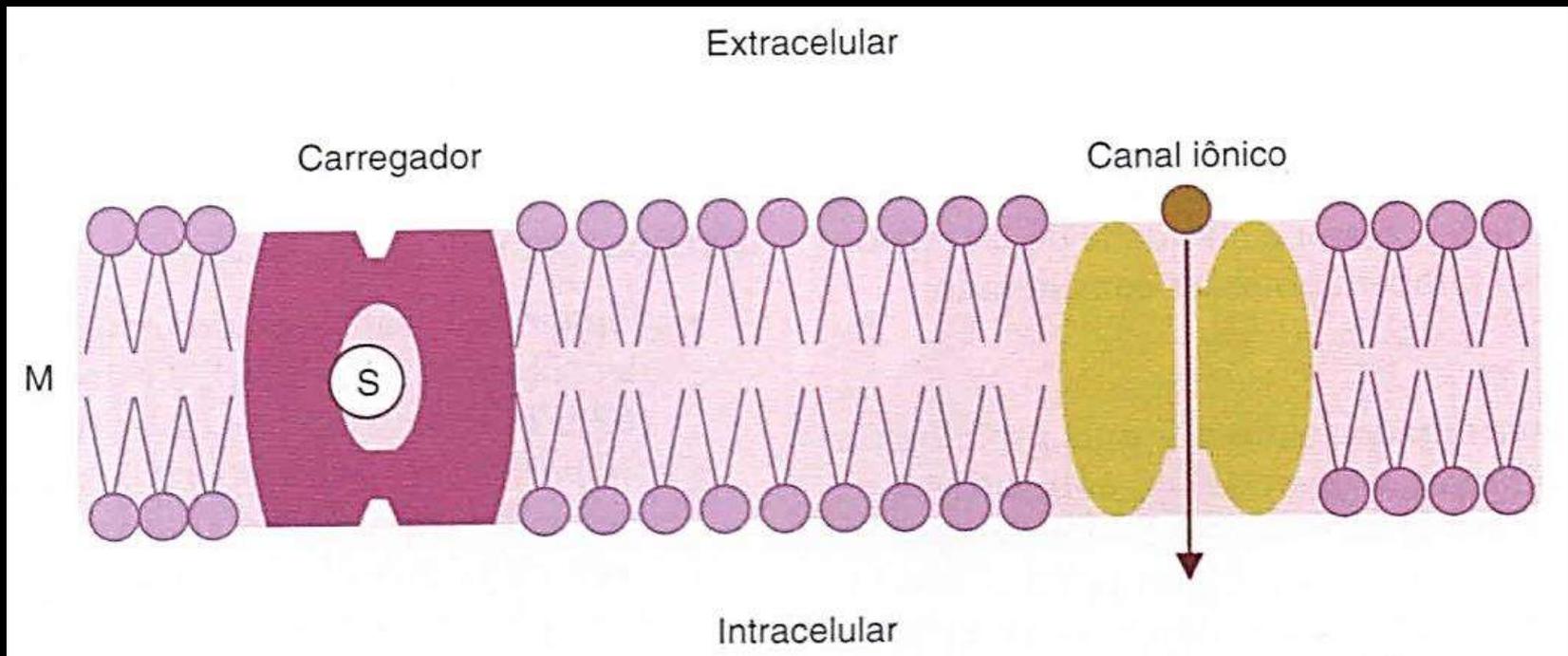
Absorção **paracelular** de água



Transporte mediado por proteínas

Difusão facilitada

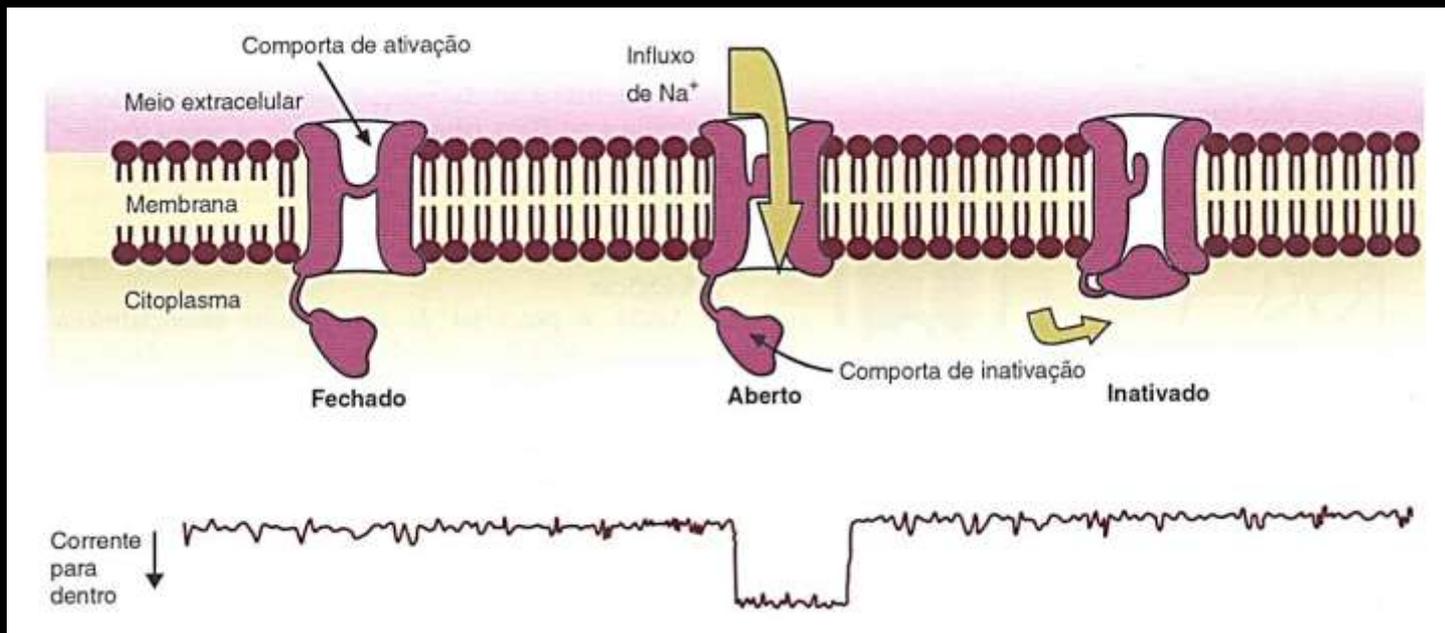
Canais (iônicos) e transportadores



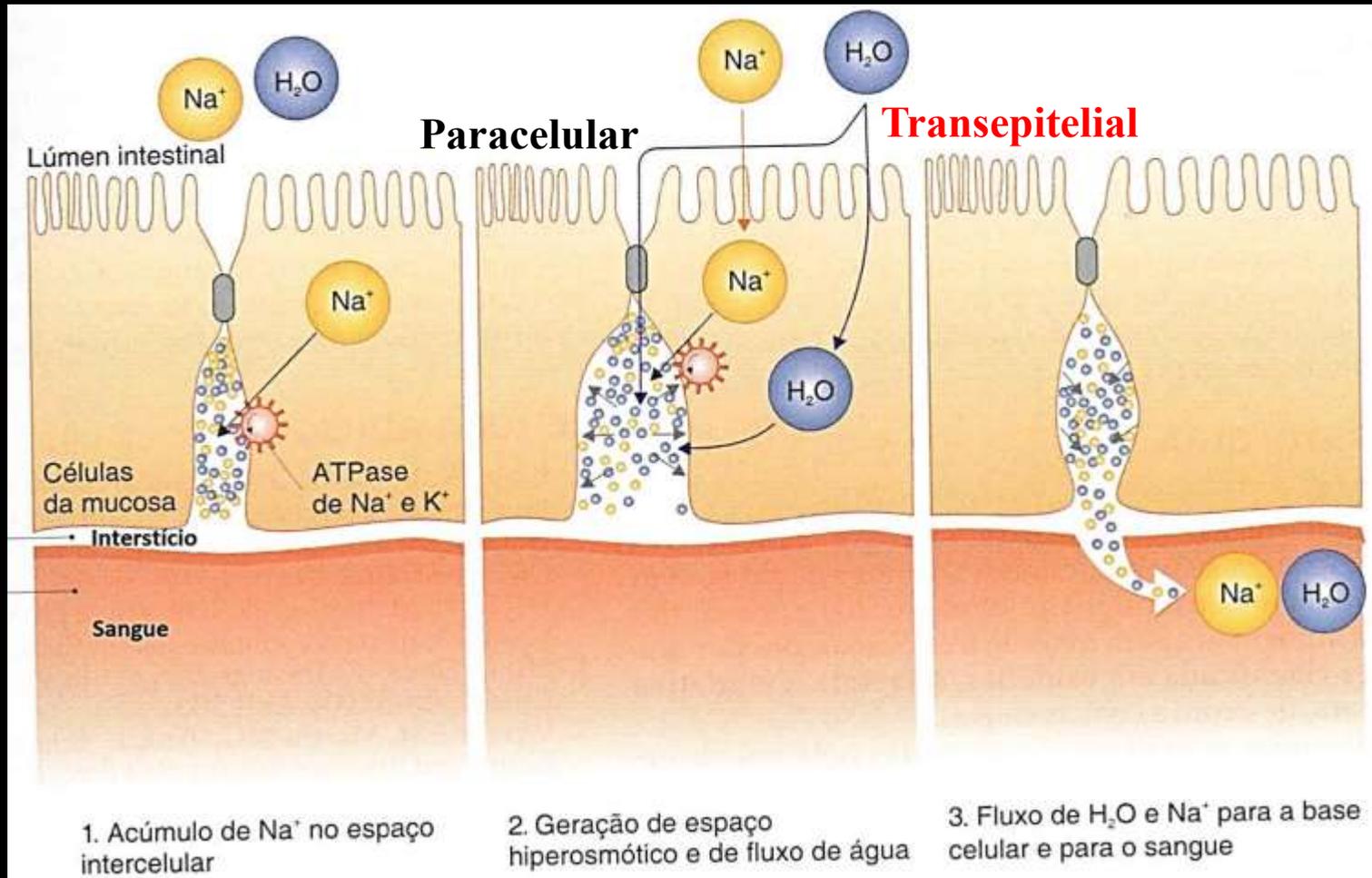
Canais

- Responsáveis pela passagem de íons
- Canais de água: aquaporina (transporte epitelial)
- Pode estar em estado aberto ou fechado (comporta em posições aberta e fechada)
- Normalmente permite um alto fluxo de solutos pelo canal
- Pode ser regulado por:
 - Hormônios e neurotransmissores (receptor)
 - Segundos mensageiros ou pelos próprios substratos
 - Modificações (por exemplo, fosforilação)
 - Agir como receptores sensoriais

Diferentes estados do canal de Na⁺



Absorção transepitelial de água



Regulação do volume celular

Tonicidade

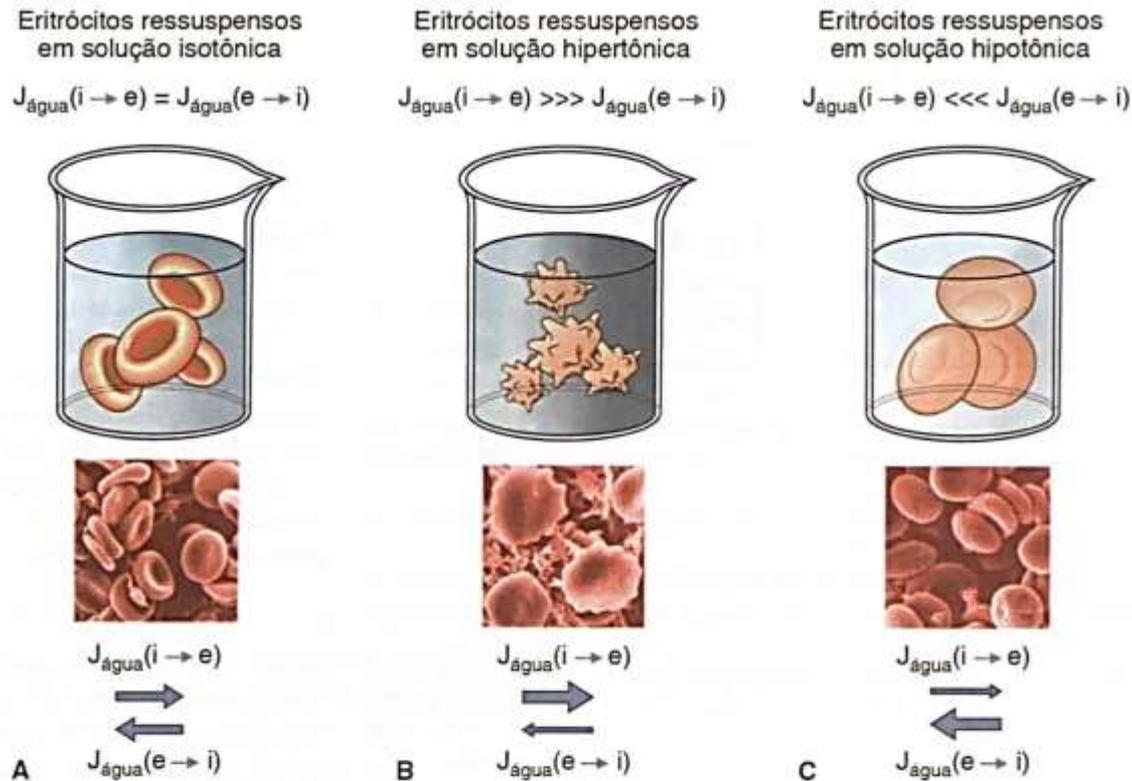


Figura 8.12 • Fluxo de água ($J_{\text{água}}$) em eritrócitos humanos ressuspensos em soluções com diferentes tonicidades.

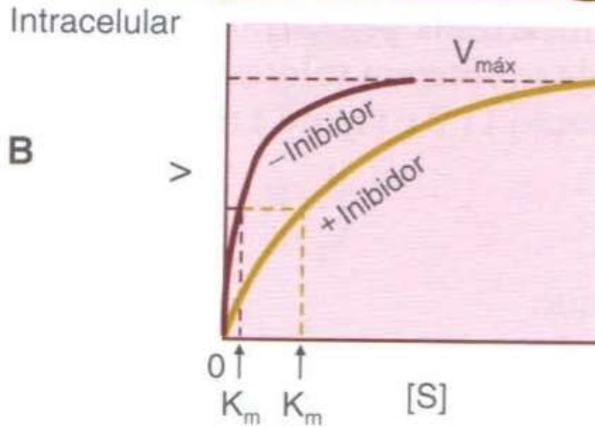
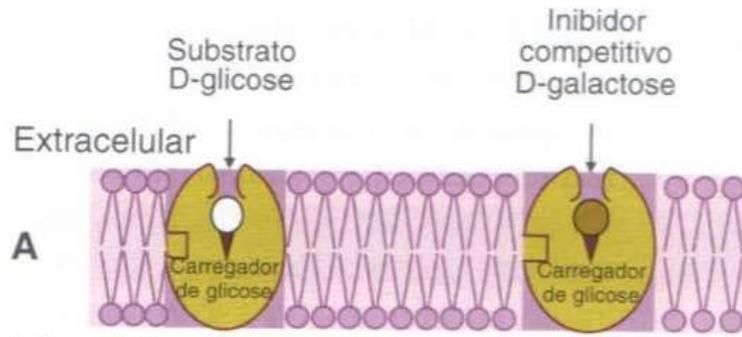
- No caso A, os eritrócitos foram ressuspensos em solução isotônica de 150 mM NaCl. O fluxo de água do interior para o exterior do eritrócito ($J_{\text{água}}(i \rightarrow e)$) é igual ao produzido do seu exterior para o seu interior ($J_{\text{água}}(e \rightarrow i)$). Não há variação do volume intracelular dos eritrócitos.
- No caso B, os eritrócitos foram ressuspensos em solução hipertônica de 300 mM NaCl. O fluxo de água do interior para o exterior do eritrócito ($J_{\text{água}}(i \rightarrow e)$) é significativamente maior que o produzido do seu exterior para o seu interior ($J_{\text{água}}(e \rightarrow i)$). Há diminuição do volume intracelular dos eritrócitos.
- No caso C, os eritrócitos foram ressuspensos em solução hipotônica de 90 mM NaCl. O fluxo de água do interior para o exterior do eritrócito ($J_{\text{água}}(i \rightarrow e)$) é significativamente menor que o produzido do seu exterior para o seu interior ($J_{\text{água}}(e \rightarrow i)$). Há aumento do volume intracelular dos eritrócitos, o qual pode ocasionar sua ruptura (ou hemólise).

Transportadores

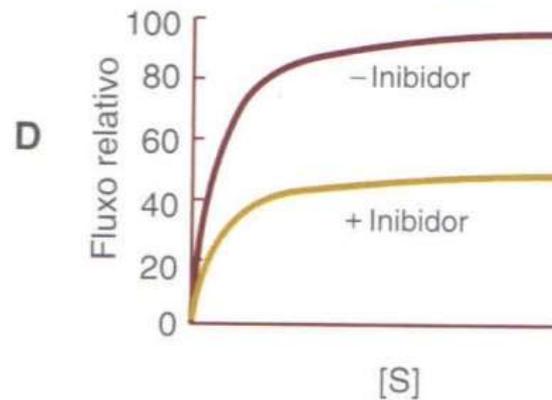
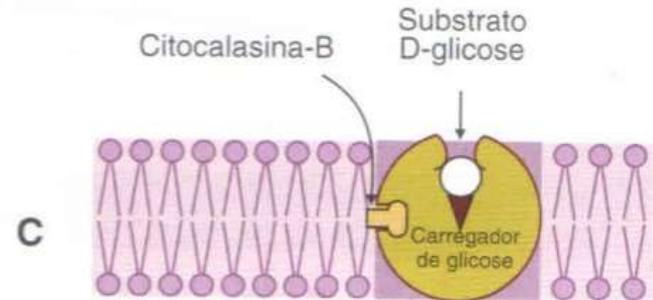
- Fluxo mais lento que os canais
- Diversos tipos de propriedade:
 - Saturação, especificidade e inibição
- Responsáveis pela passagem de diversos tipos de moléculas. Assim, pode transportar:
 - Íons
 - Nutrientes (monossacarídeos, aminoácidos, vitaminas e minerais)
 - Peptídeos e proteínas

Inibição (difusão facilitada)

Inibição competitiva



Inibição não competitiva



Transporte mediado por proteínas

Transporte Ativo

Transporte Ativo

- Transporte ativo primário
 - Consome diretamente ATP
 - Mediado por ATPases
- Transporte ativo secundário
 - Consome ATP de maneira indireta para produzir um gradiente eletroquímico que será utilizado para induzir o transporte
 - Comumente é acoplado ao transporte de Na^+ ou H^+
- Ambos conseguem transportar a substância contra o gradiente eletroquímico

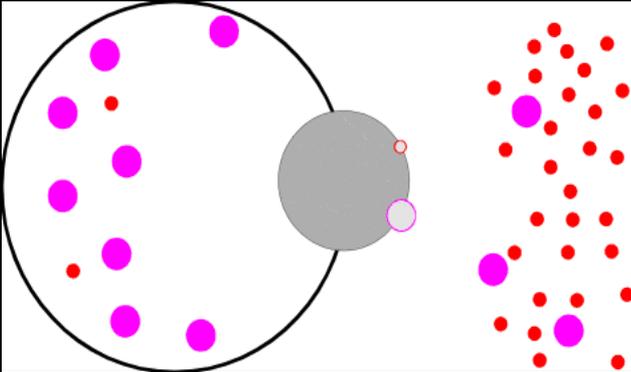
Exemplos de Transporte Ativo Primário

- Bomba Na^+/K^+ -ATPase
- Bomba H^+/K^+ -ATPase
- Bomba Ca^{++} -ATPase

Exemplos de Transporte Ativo Secundário (co-transporte)

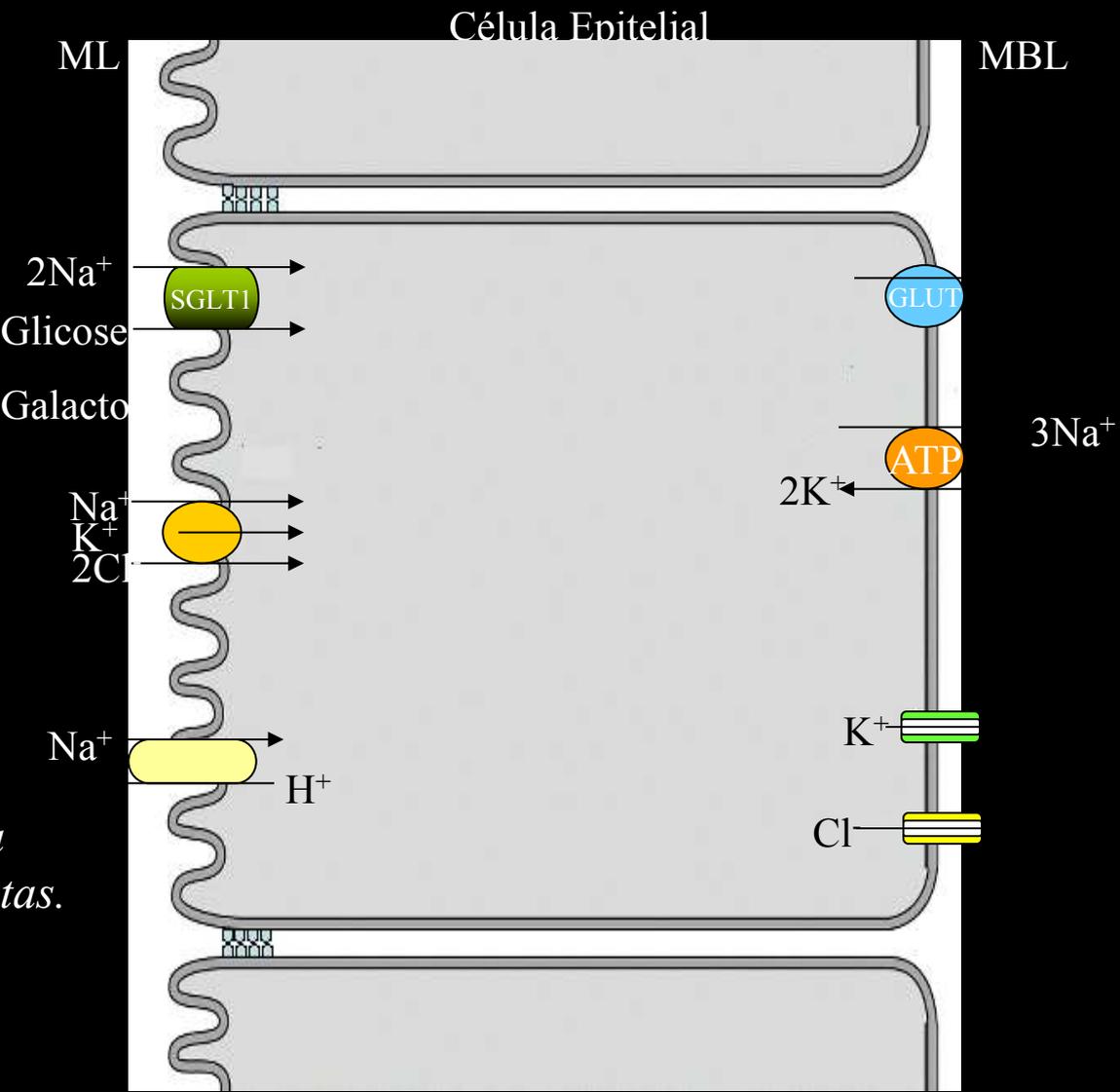
- Cotransportadores:
 - Na⁺-glicose (*sodium glucose transporter*, SGLT)
 - Na⁺-aminoácido (transportadores de aminoácidos)
 - Na⁺:K⁺:2Cl⁻, Na⁺-Cl⁻, Na⁺-fosfato e Na⁺-HCO₃⁻
 - H⁺-oligopeptídeo (transportadores de dipeptídeos e tripeptídeos, PEPT1)
 - H⁺-monocarboxilato (transportadores de lactato, MCT)

Carregadores e trocadores - Co-transporte e Contra-transporte

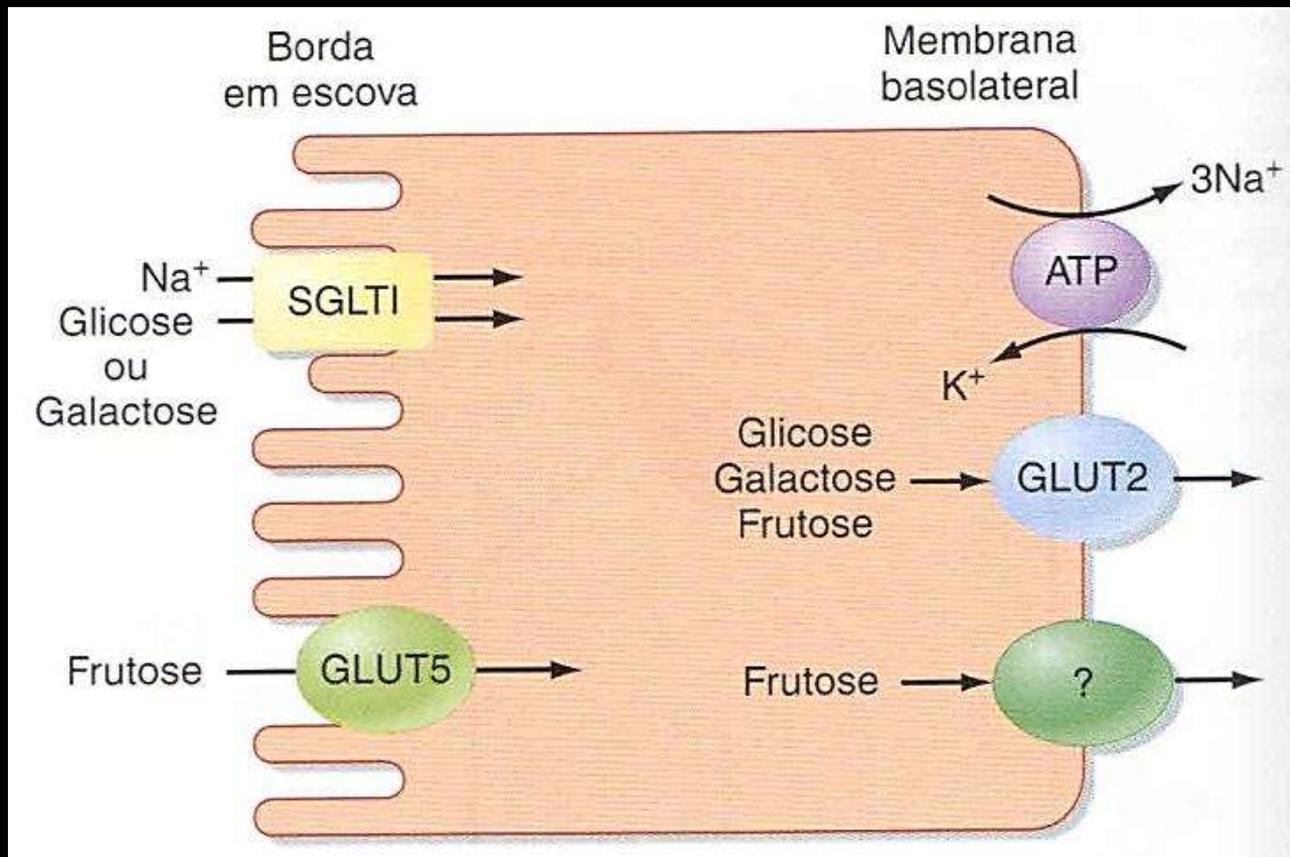


Co-transporte: *Proteína transporta 2 ou + substratos na mesma direção.*

Contra-transporte: *Proteína transporta 2 tipos de substratos em direções opostas.*



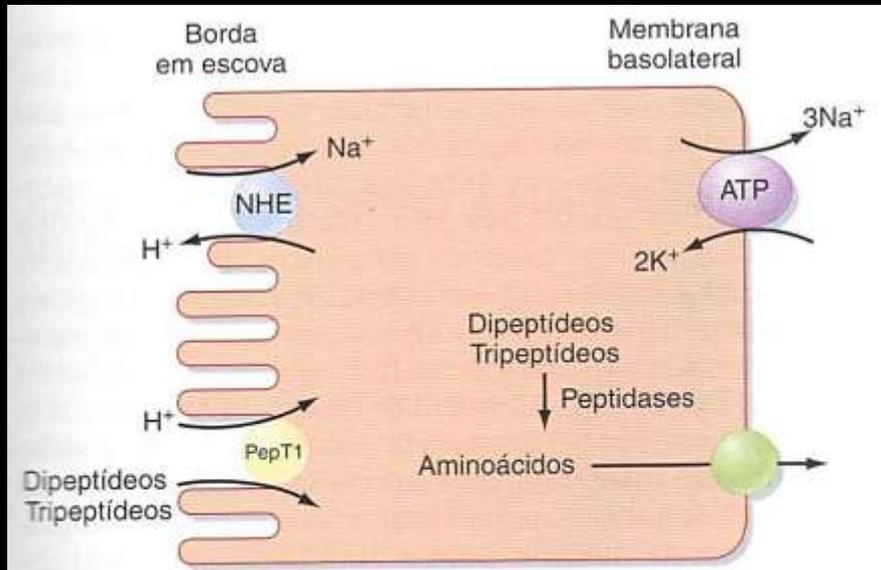
Exemplos da importância do transporte para mecanismos fisiológicos (absorção de carboidratos)



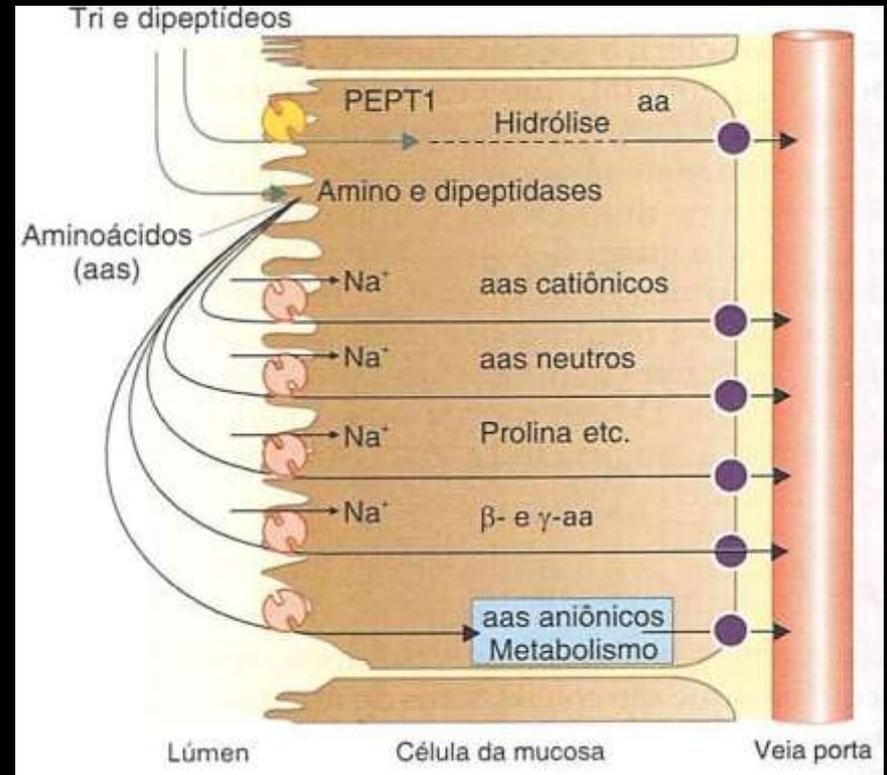
Soro Caseiro (hidratação)

- 1 Litro de H₂O
- 3,5 g NaCl (sal). ~ 60 mM (PM = 58,44)
- 20 g sacarose (açúcar). ~ 60 mM (PM = 342,3)
- Além disso, o soro caseiro é isotônico (mesma osmolaridade que os fluídos do nosso corpo)

Exemplos da importância do transporte para mecanismos fisiológicos (absorção de aminoácidos)



● **Figura 29-14.** Grande variedade de dipeptídeos e tripeptídeos é coletada através da membrana da borda em escova pelo simporte acoplado a prótons, conhecido como PepT1. O gradiente de prótons é criado pela ação de trocadores de sódio/hidrogênio (NHEs) na membrana apical.

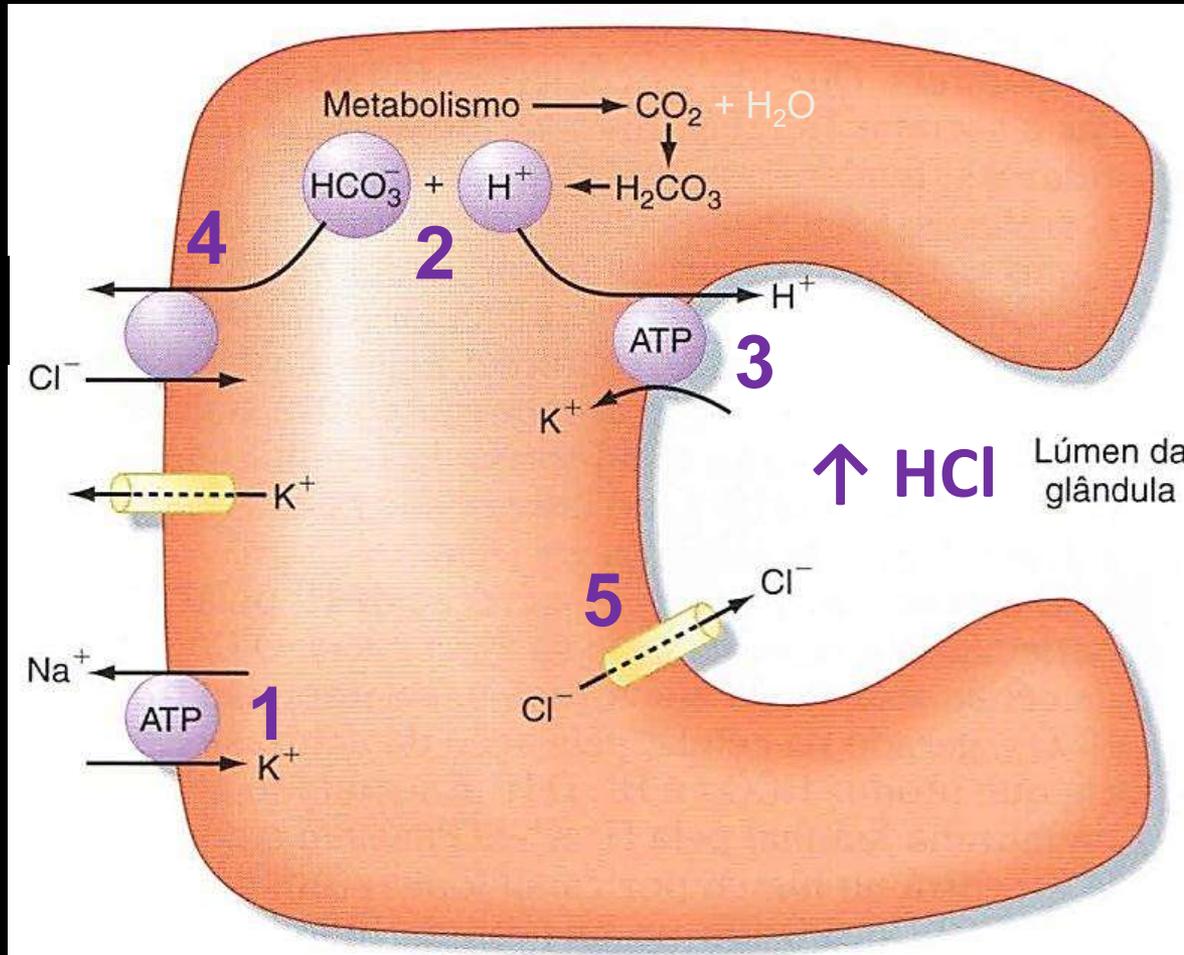


Exemplos de Transporte Ativo Secundário (contra-transporte)

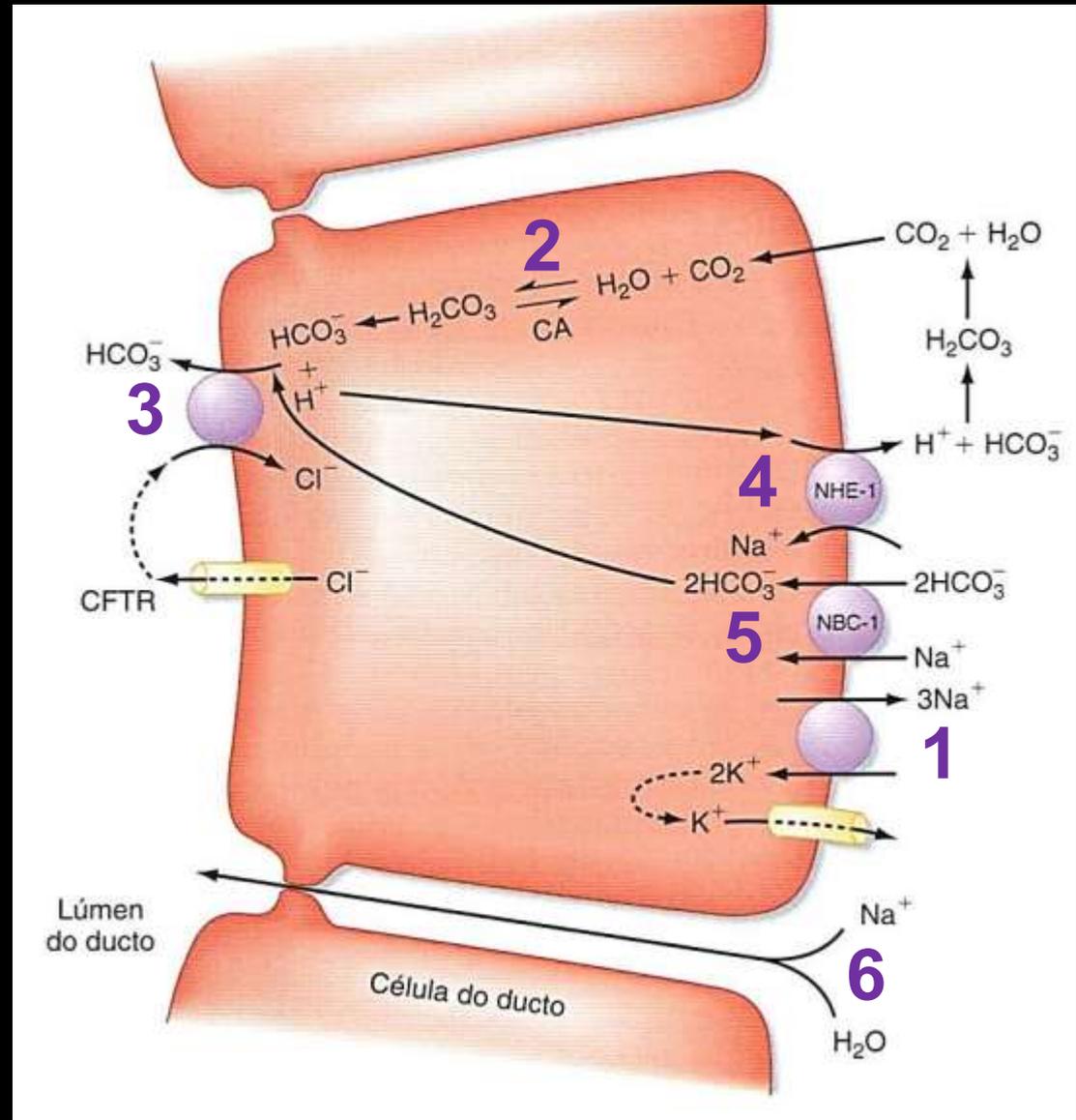
- Trocadores:
 - $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$
 - $\text{Na}^+ - \text{H}^+$
 - $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^+$

Exemplos da importância do transporte para mecanismos fisiológicos (acidez no estômago)

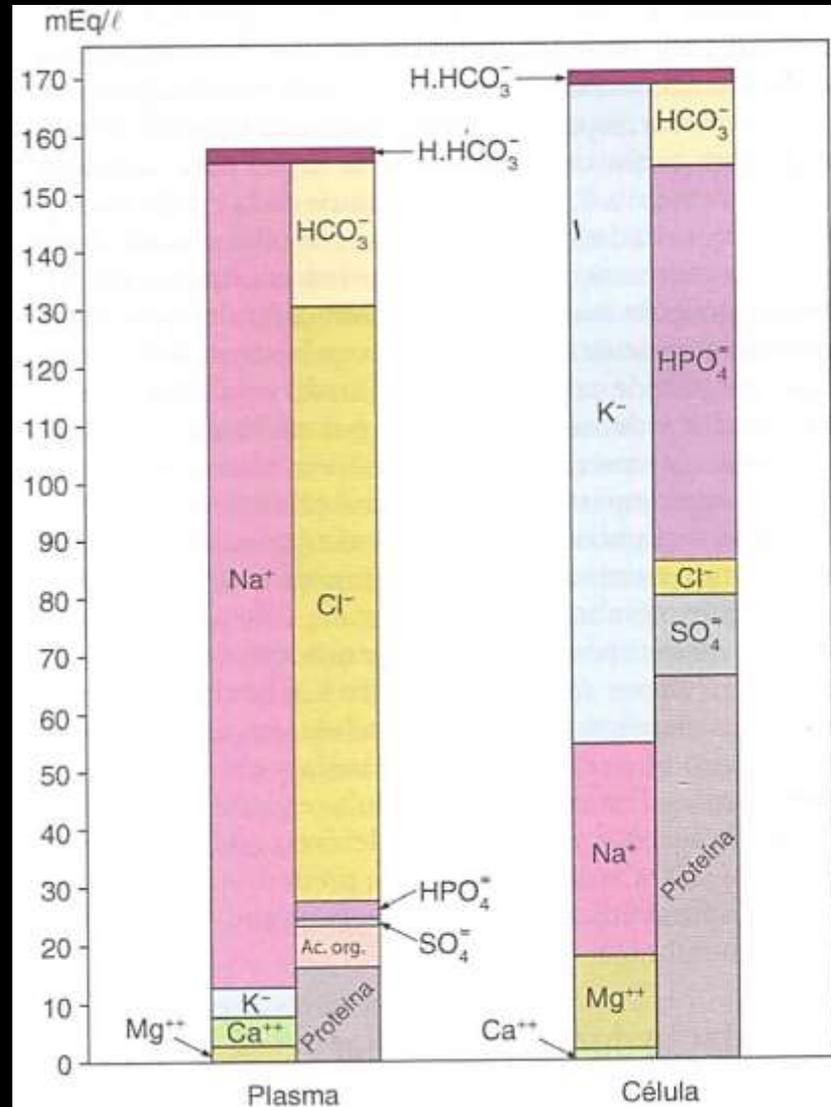
↑ HCO_3^-



Exemplos da importância do transporte para mecanismos fisiológicos (secreção básica pelo pâncreas)



Constituição iônica dos fluidos

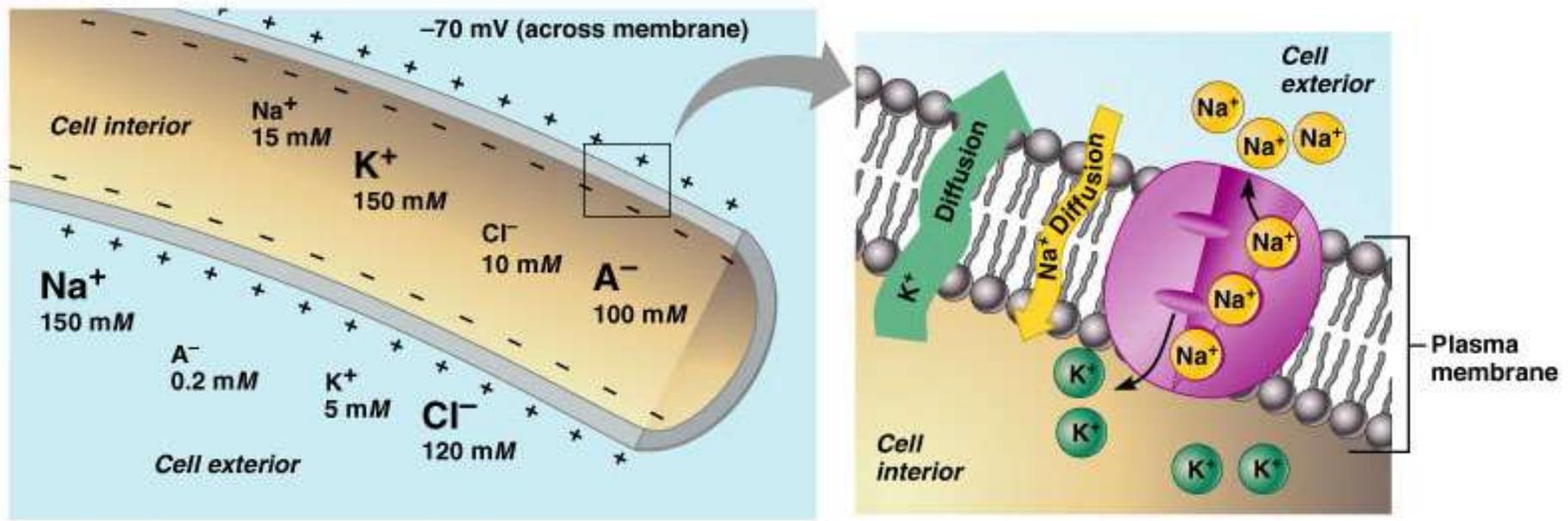


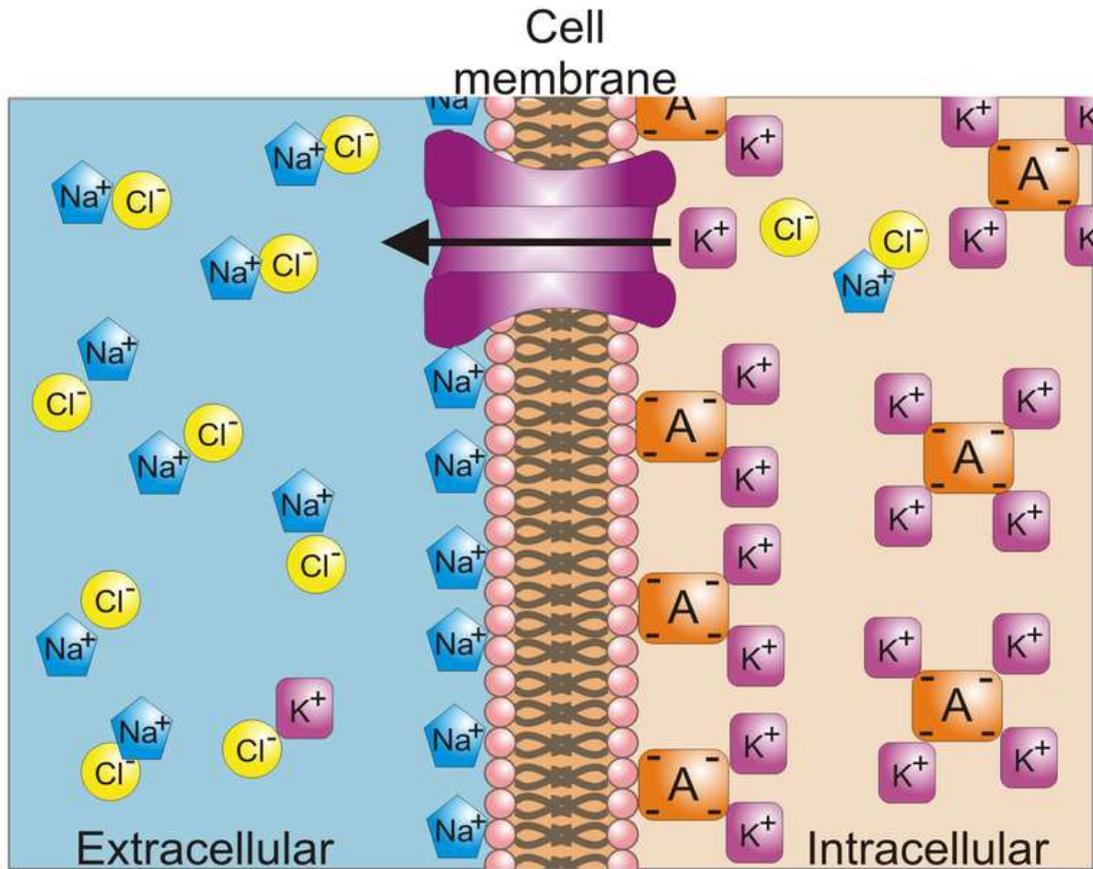
As células mantêm uma diferença de potencial elétrico através da membrana

- Manter o gradiente eletroquímico para o íon Na^+
- Criar condições para a rápida entrada de Ca^{++}
- Fundamental para a excitabilidade celular

Membrana celular comporta-se como um capacitor (armazena cargas elétricas)

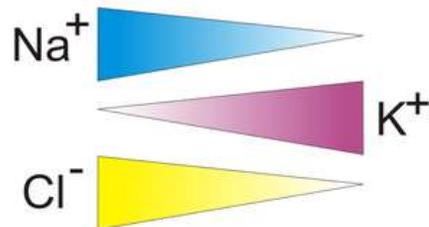
Membrana no interior celular é mais negativa que a membrana na parte exterior



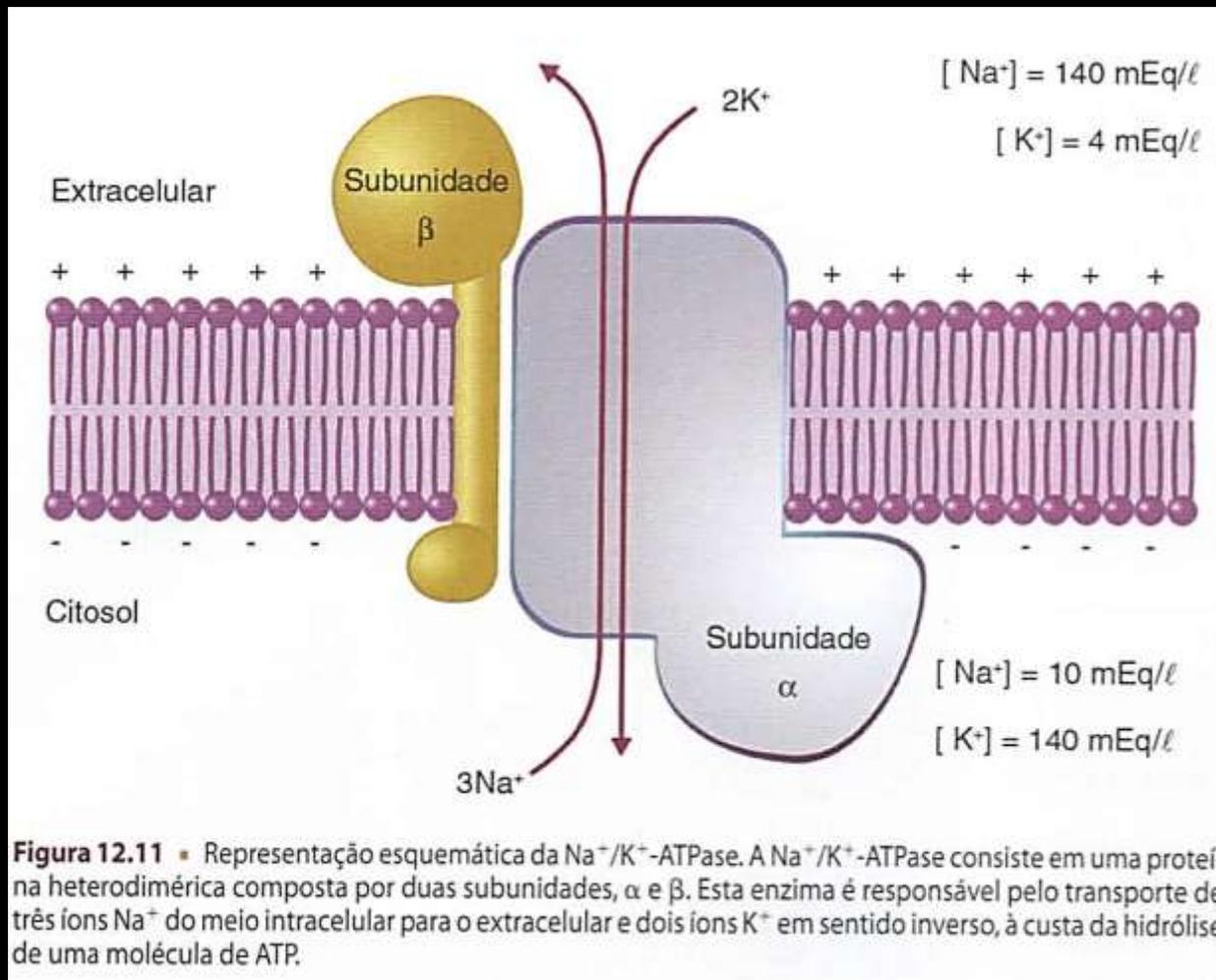


Charge Separation + — Across Membrane

Ion Concentration Gradients



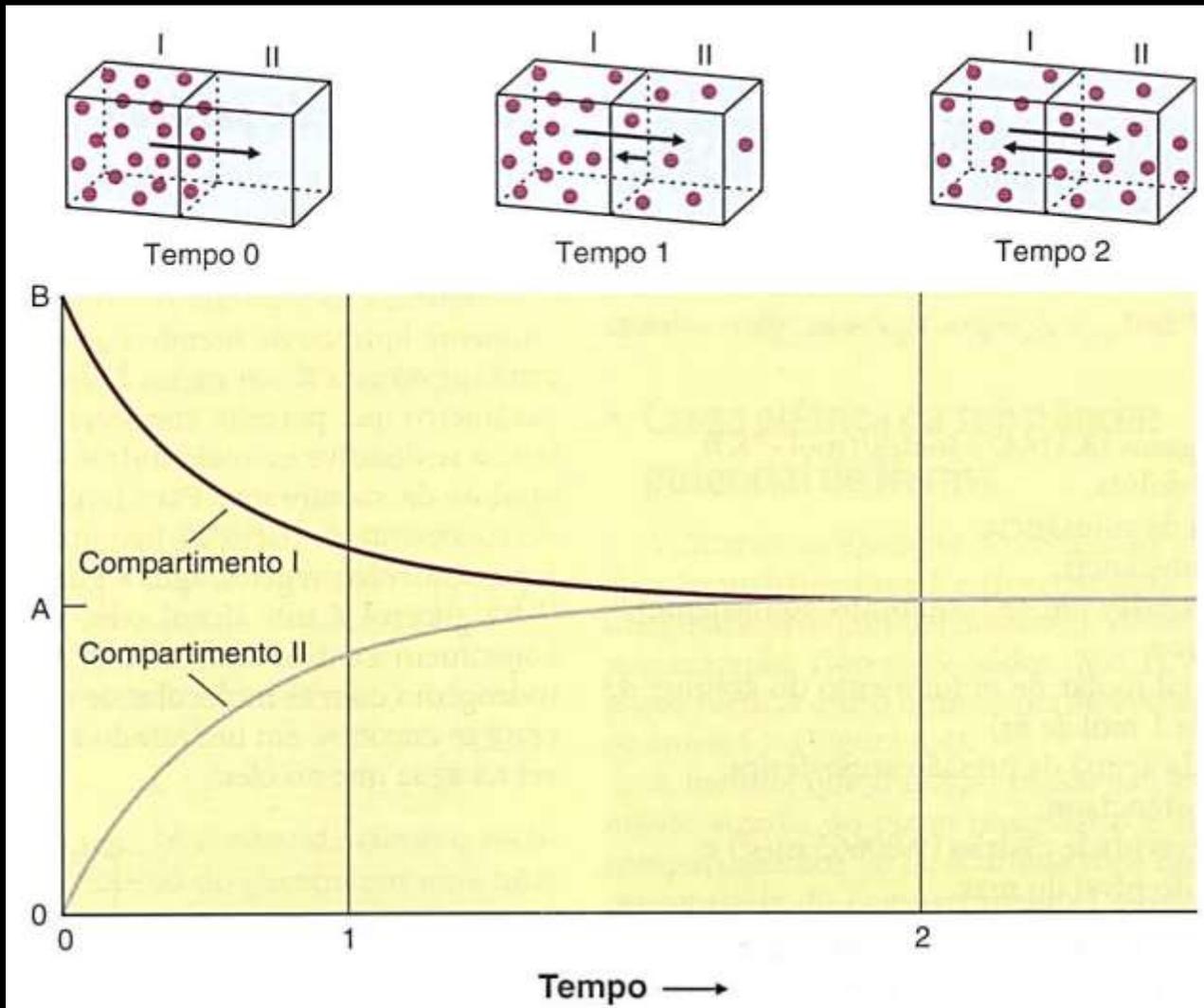
Bomba Na^+/K^+ -ATPase é eletrogênica



Outros exemplos de mecanismos eletrogênicos

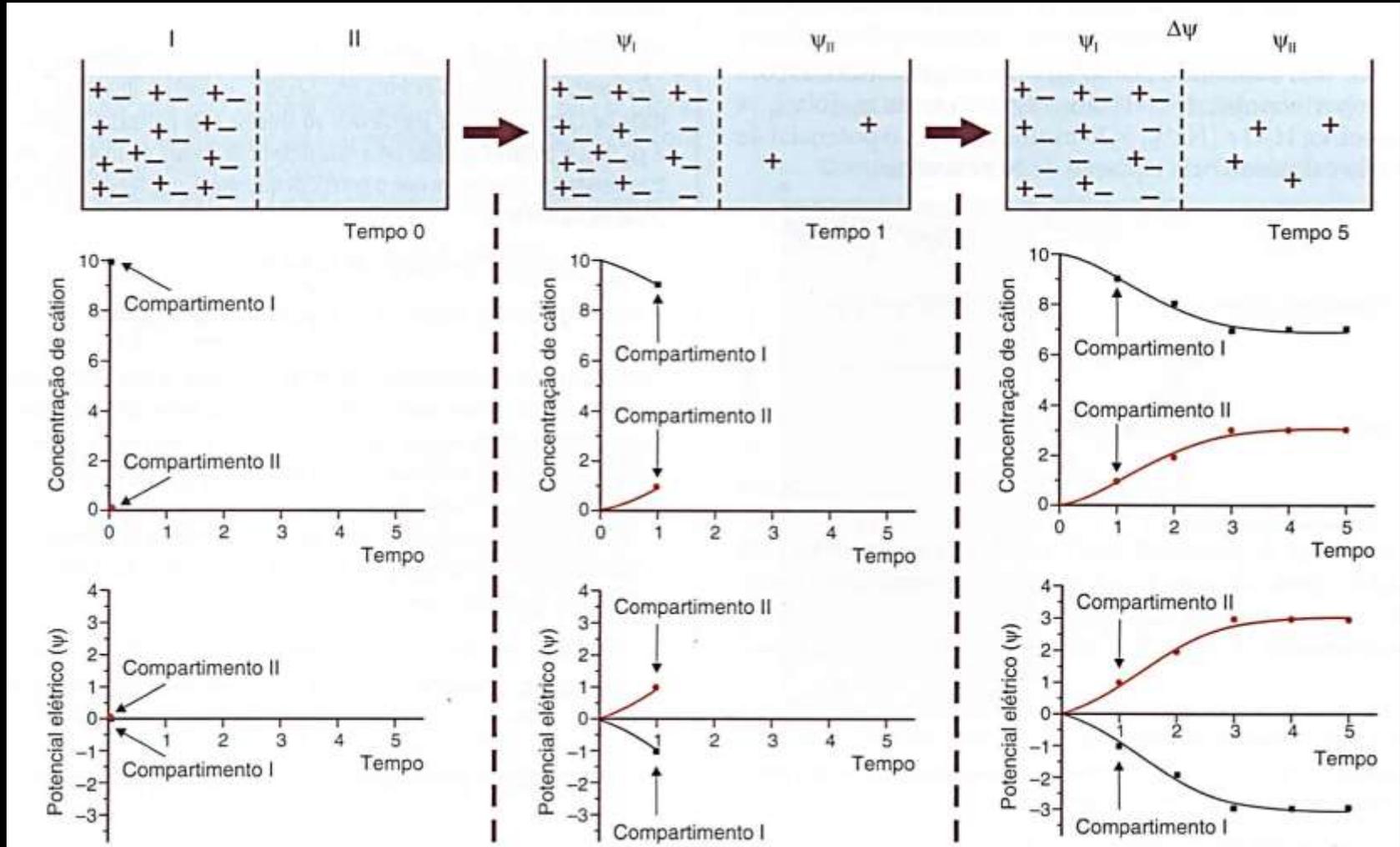
- Bomba Ca^{++} -ATPase
- Moléculas impermeantes com cargas negativas no citoplasma (proteínas) → *Fenômeno de Donnan*

Difusão (membrana semipermeável)



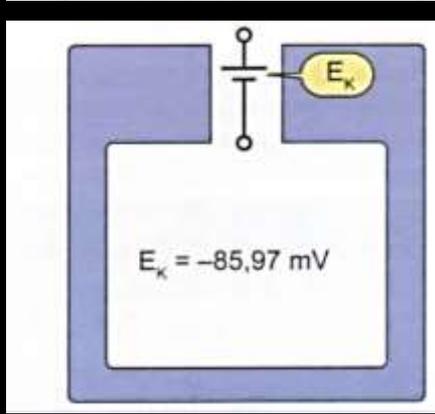
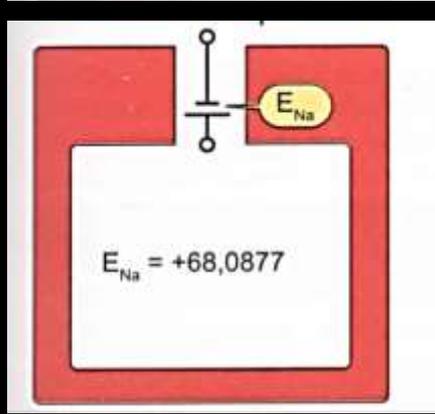
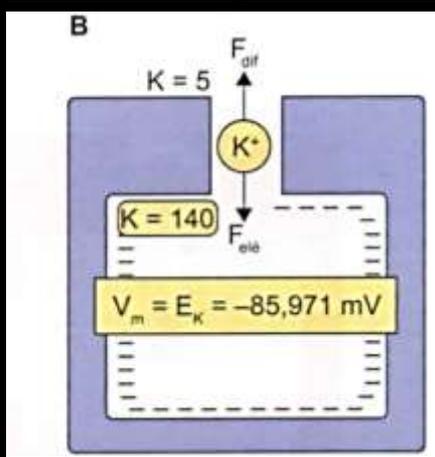
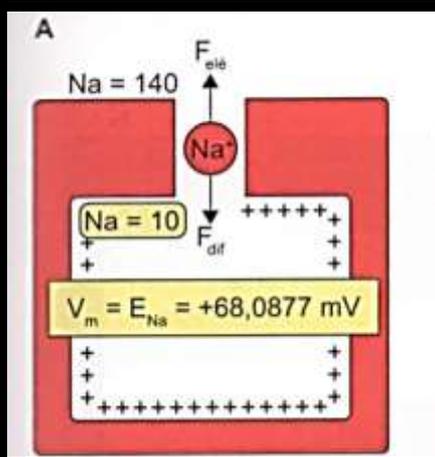
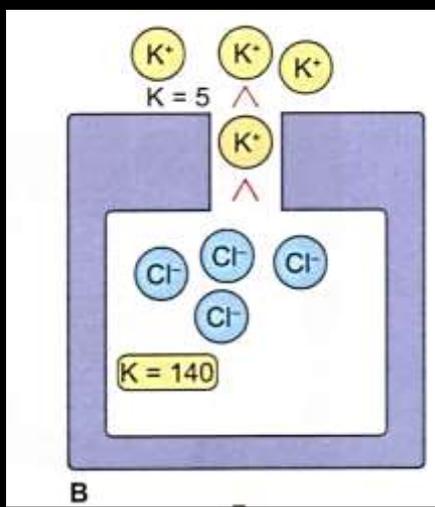
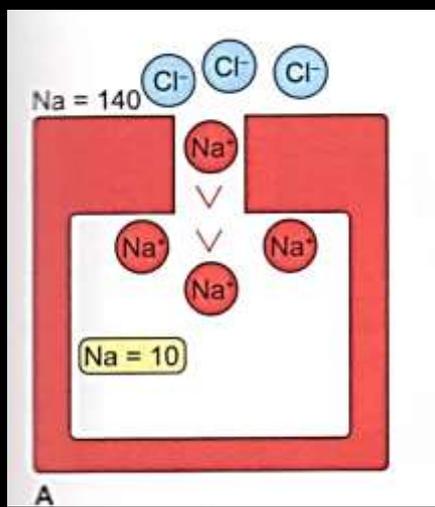
Força difusional vs. Força elétrica

Potencial de Nernst

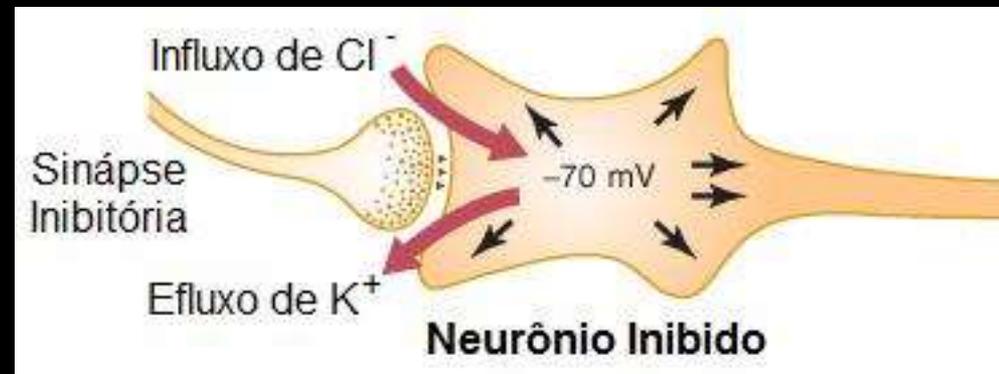
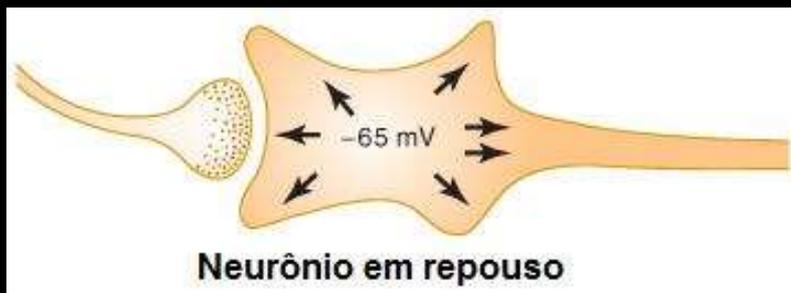
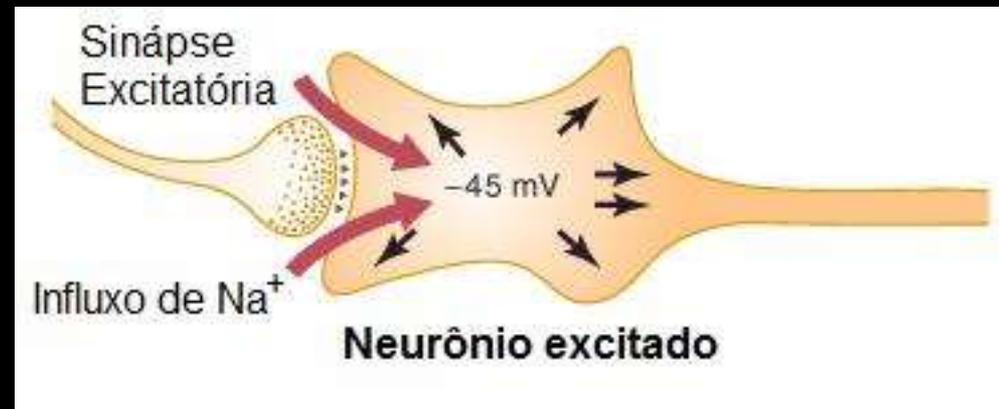
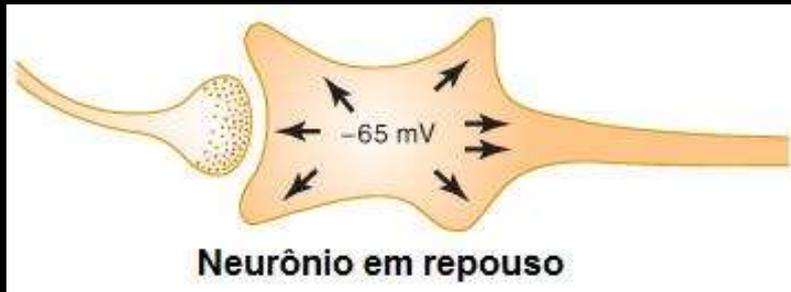


Fatores que afetam o potencial de membrana

- Cada íon tem um equilíbrio eletrodifusional diferente
- Condutância (permeabilidade) iônica pela membrana
 - *Número de canais abertos, fluxo de íons pelo canal, etc.*
 - *Afetado pelo potencial de membrana basal*
- O potencial de membrana será determinado pelo equilíbrio dos vários íons



Alterações no potencial de membrana por meio de mudanças na condutância iônica



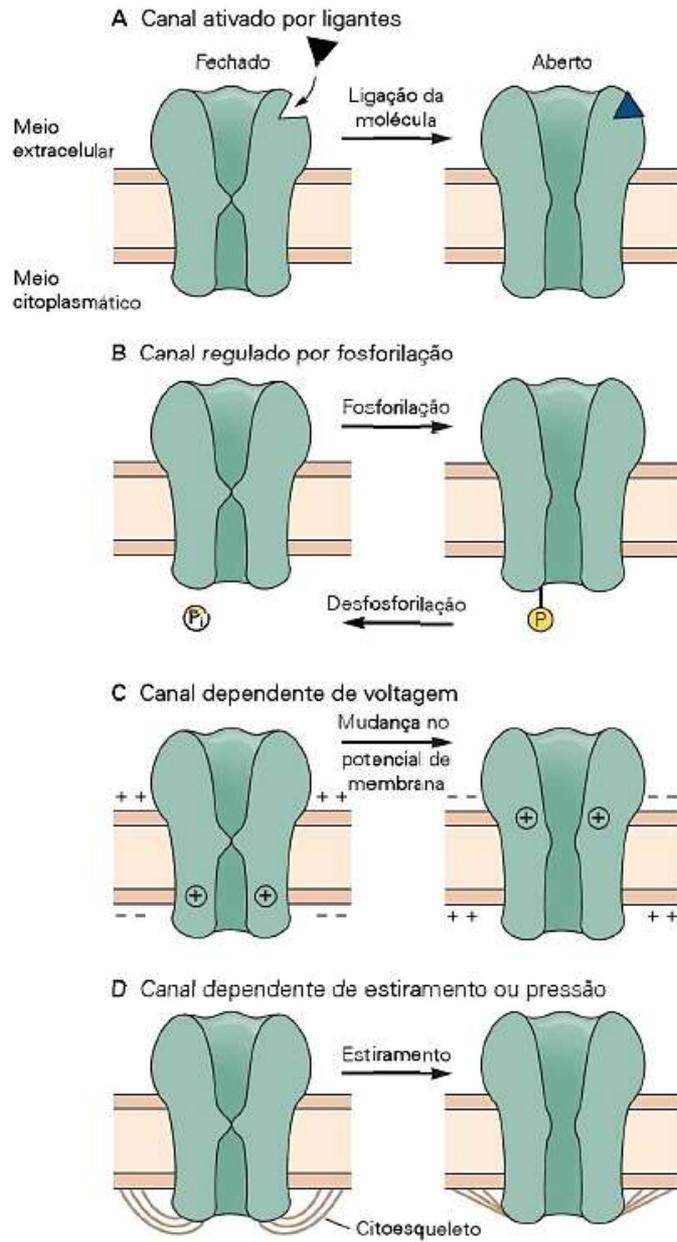
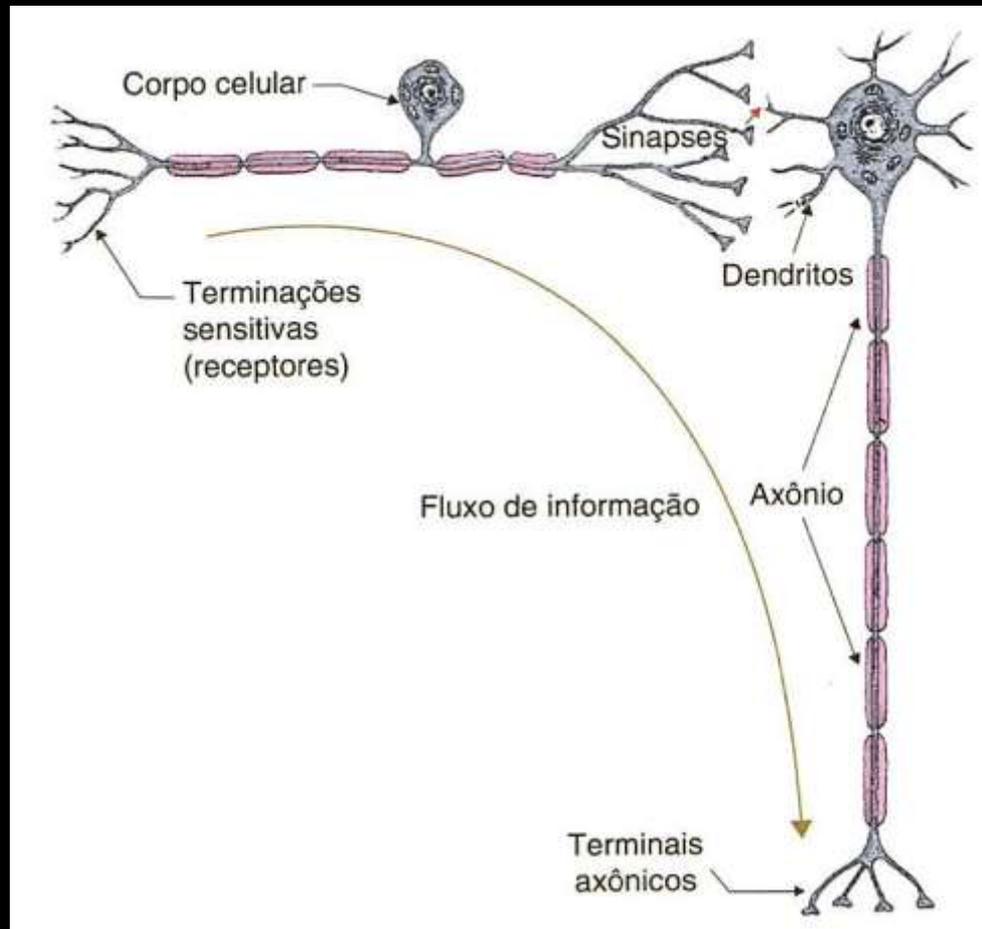


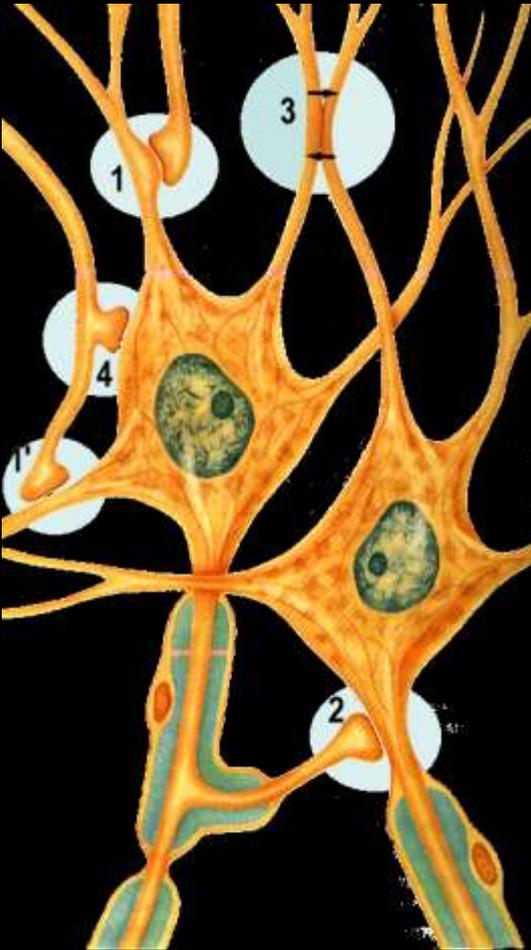
Figura 5-6 Vários tipos de estímulos controlam a abertura e o fechamento dos canais iônicos.

Gênese e Propagação do Potencial de Ação

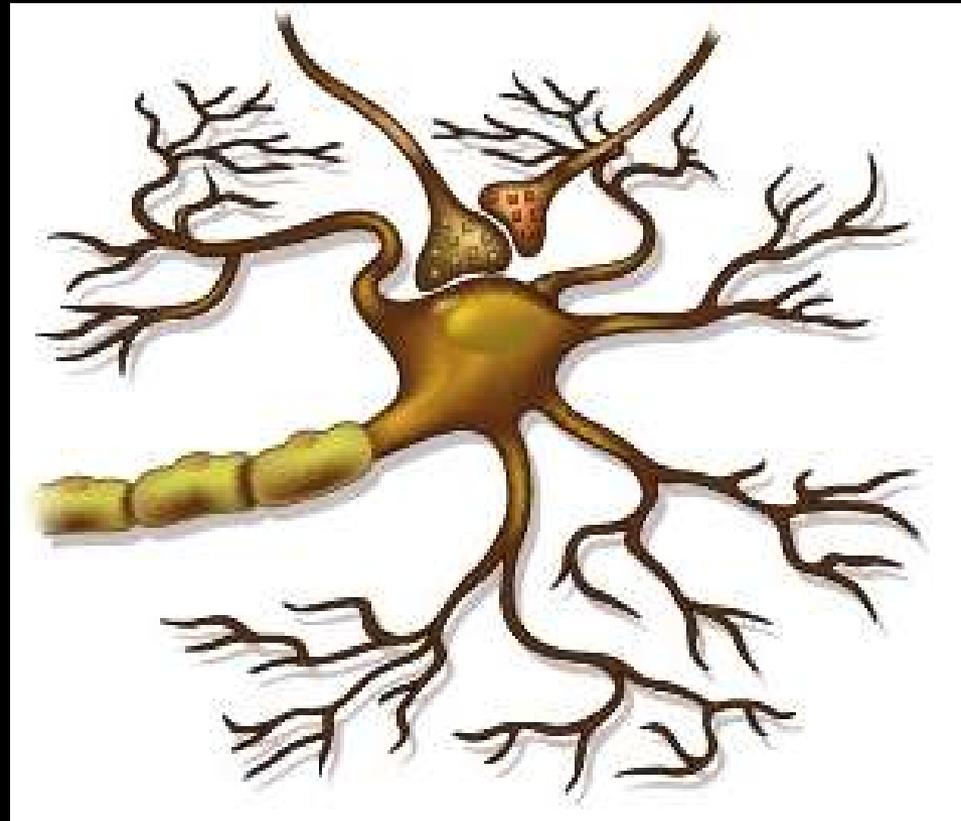
Neurônios são células excitáveis que se comunicam com outros neurônios



Tipos de Sinapse Nervosas



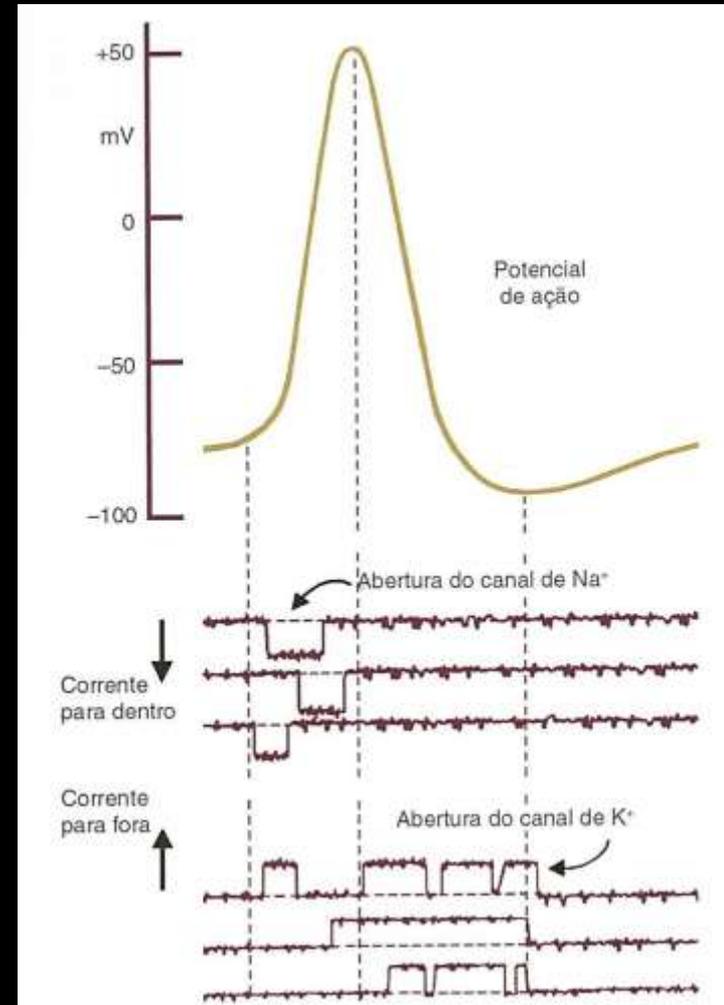
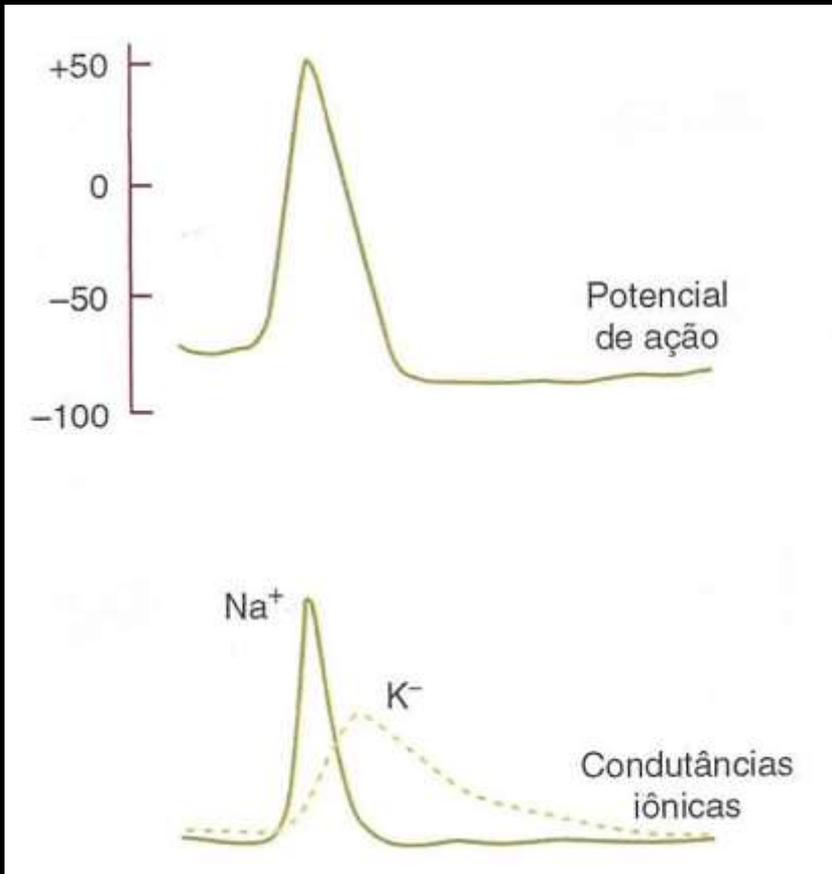
- 1 e 1'** axo-dendrítica
- 2** axo-axônica
- 3** dendro-dendrítica
- 4** axo-somática

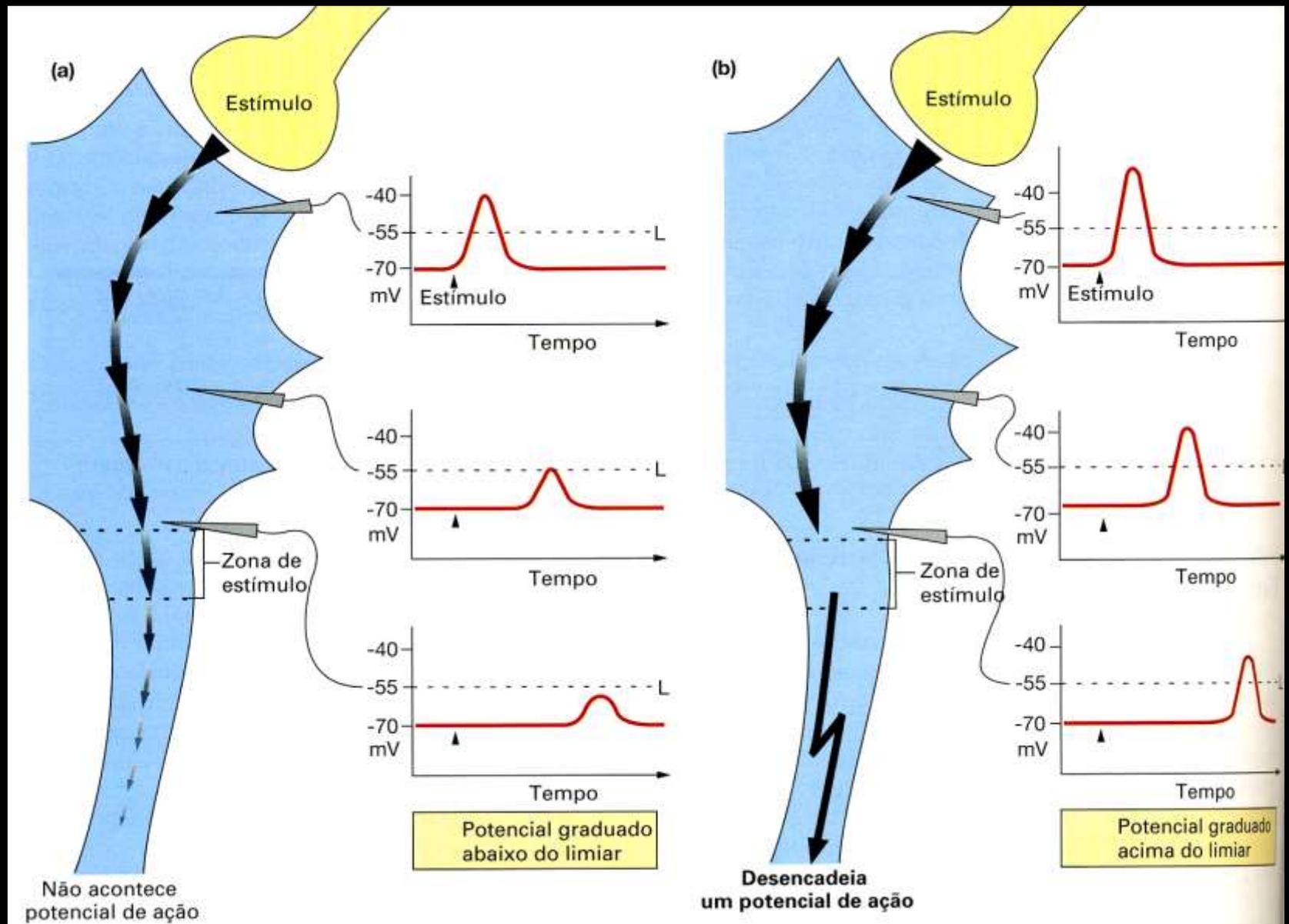


Neurônios podem apresentar potencial de ação

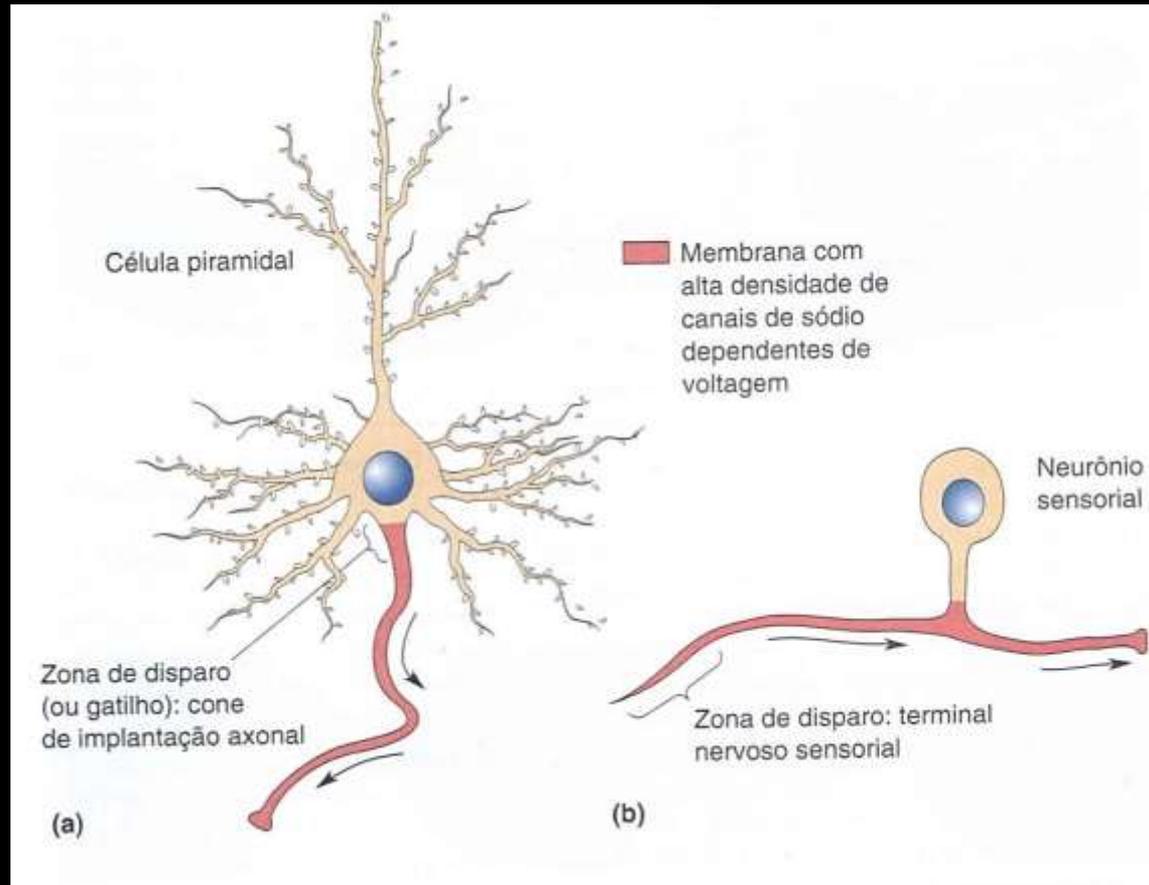
- Potencial de ação → inversão da polaridade da membrana
- Depende inicialmente de variações no potencial de membrana → valores mais elevados que o **limiar** do potencial de ação
- Induzido por canais específicos (Na^+) dependentes de voltagem
- Frequência de potenciais de ação é um aspecto chave para a comunicação celular (sinapse química)

Mudanças nas condutâncias iônicas durante o potencial de ação

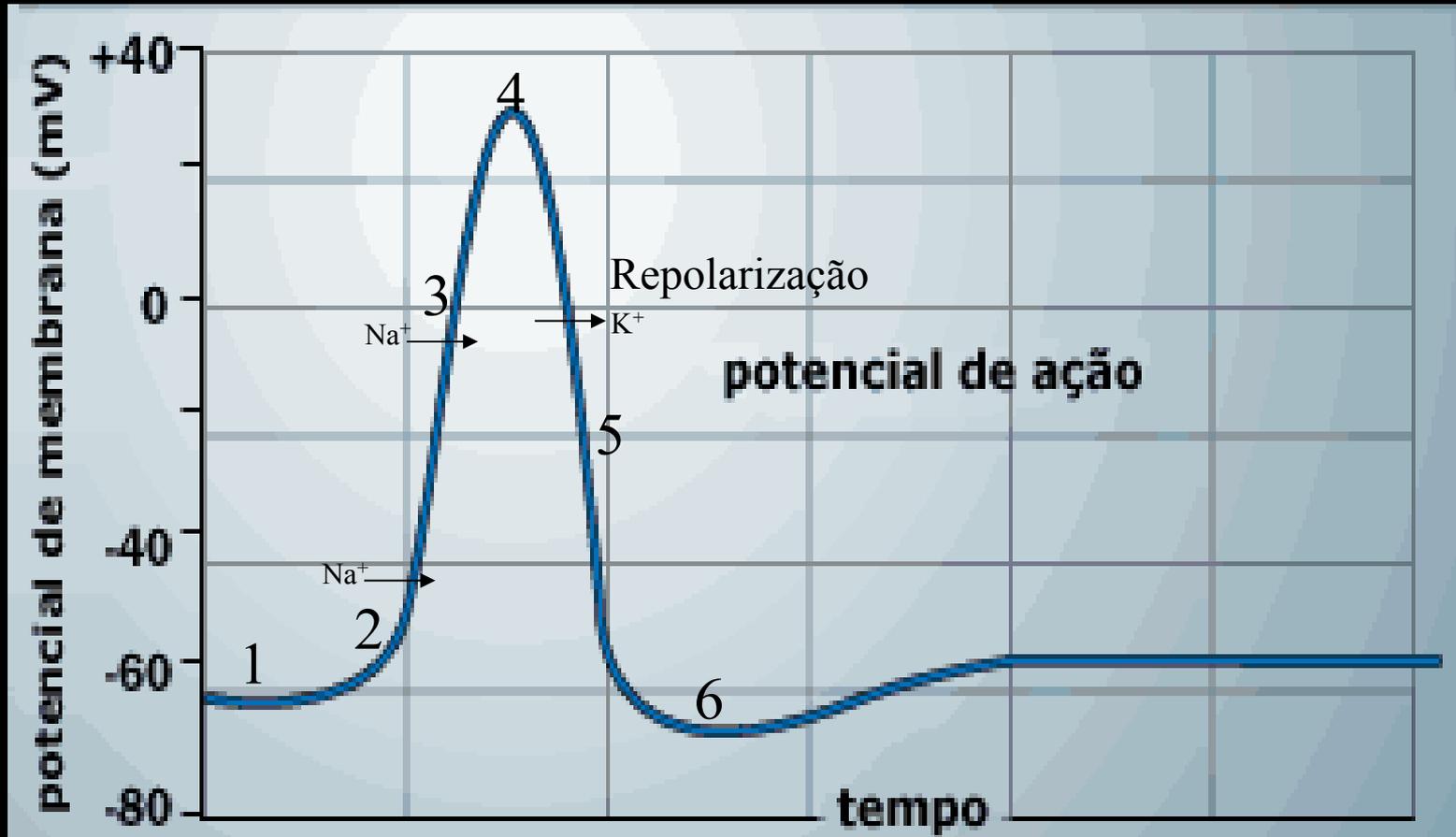


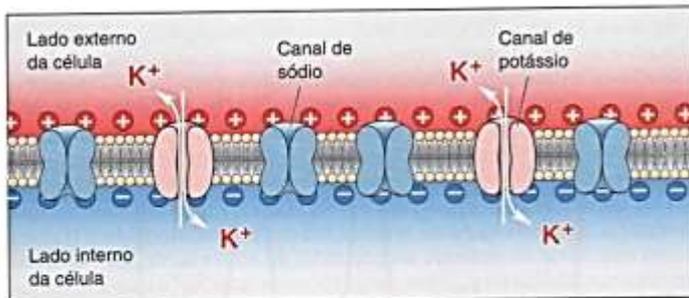


Zona de disparo (gatilho ou estímulo)

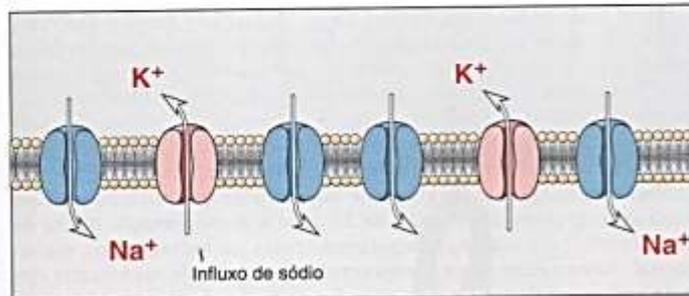
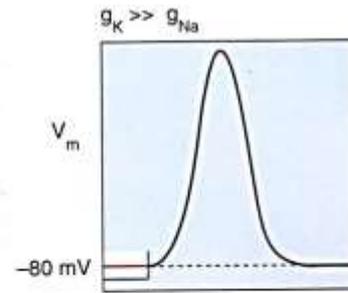


Potencial de ação

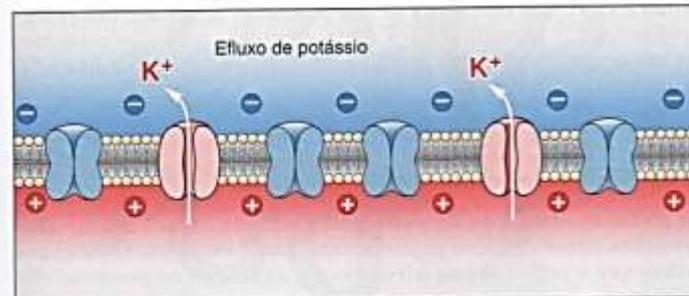
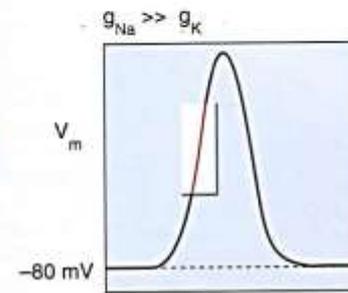




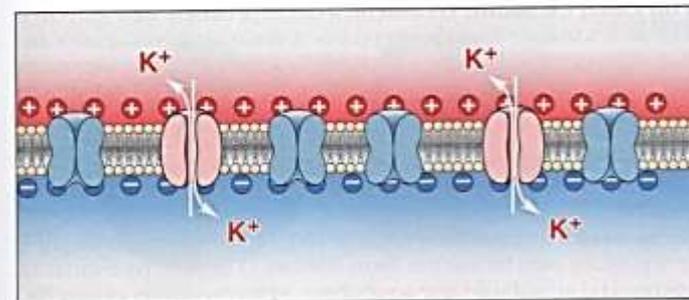
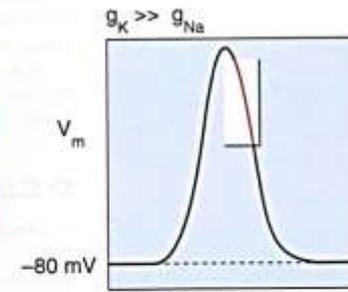
(a)



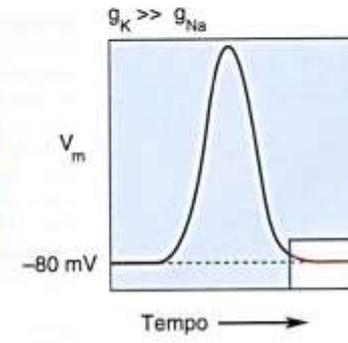
(b)



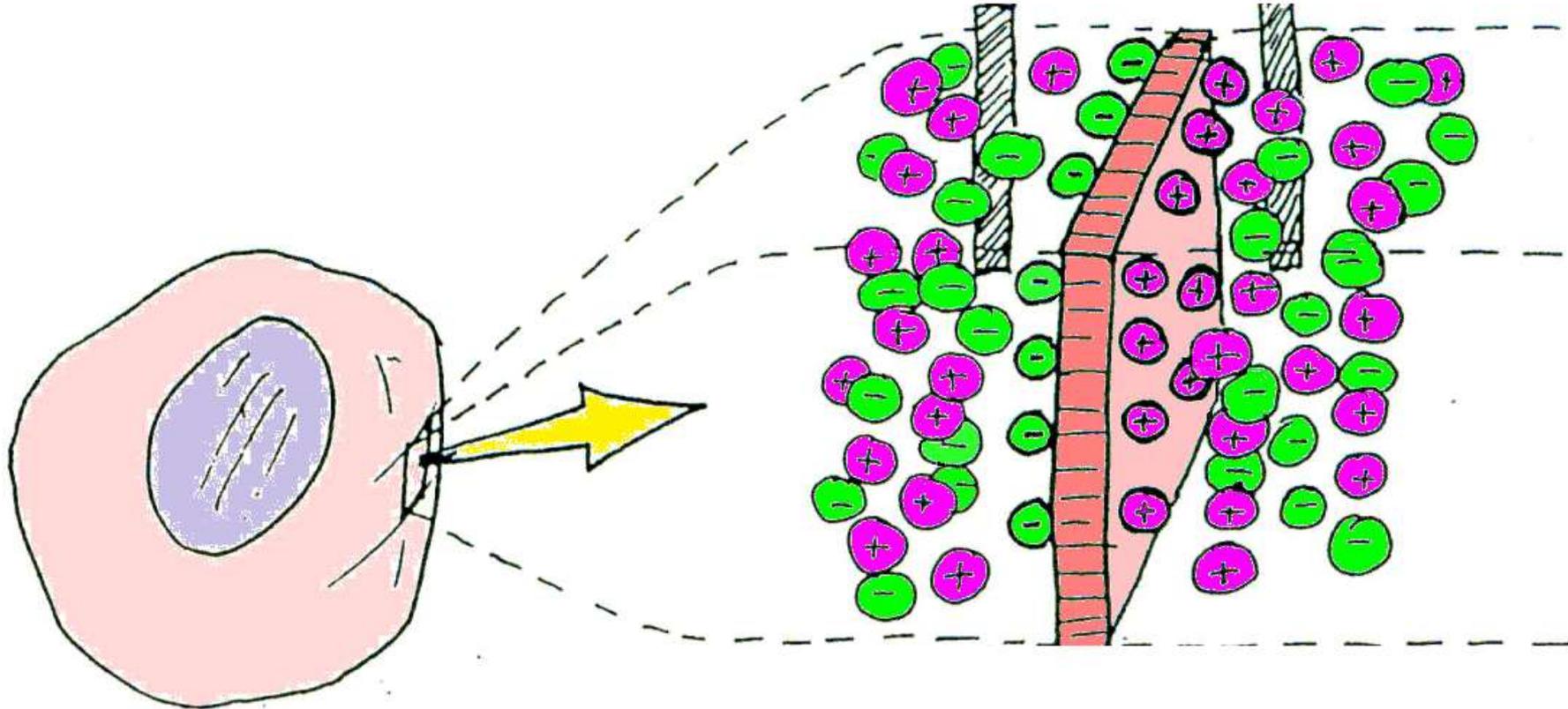
(c)



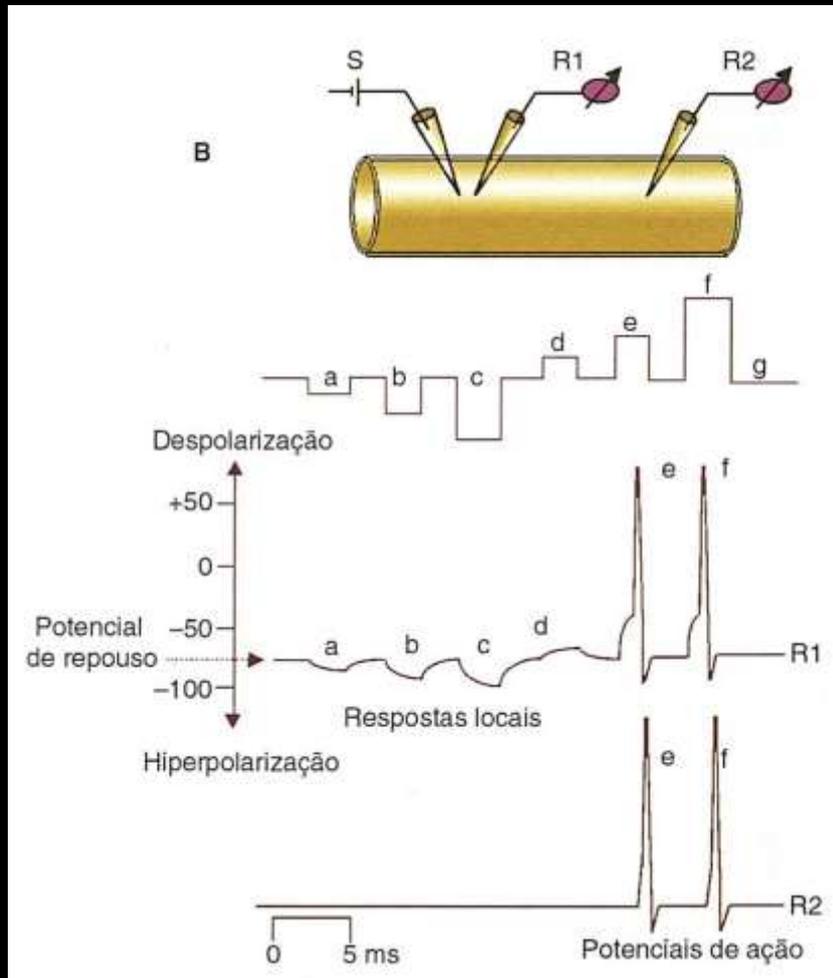
(d)



Na prática, apenas uma pequena diferença na quantidade de cargas é suficiente para gerar (ou afetar) o potencial de membrana ($\text{Na}^+ < 0,03\%$)



Alterações no potencial de membrana e geração do potencial de ação



Despolarização:

- Abertura de canais de Na^+
- Abertura de canais de Ca^{++}

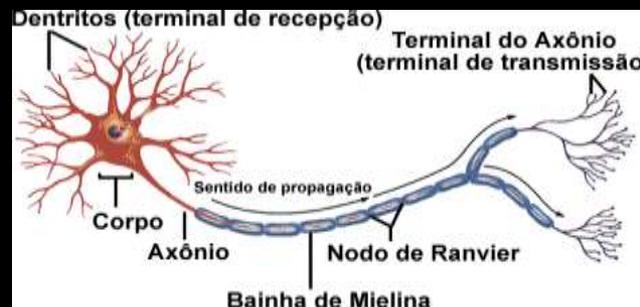
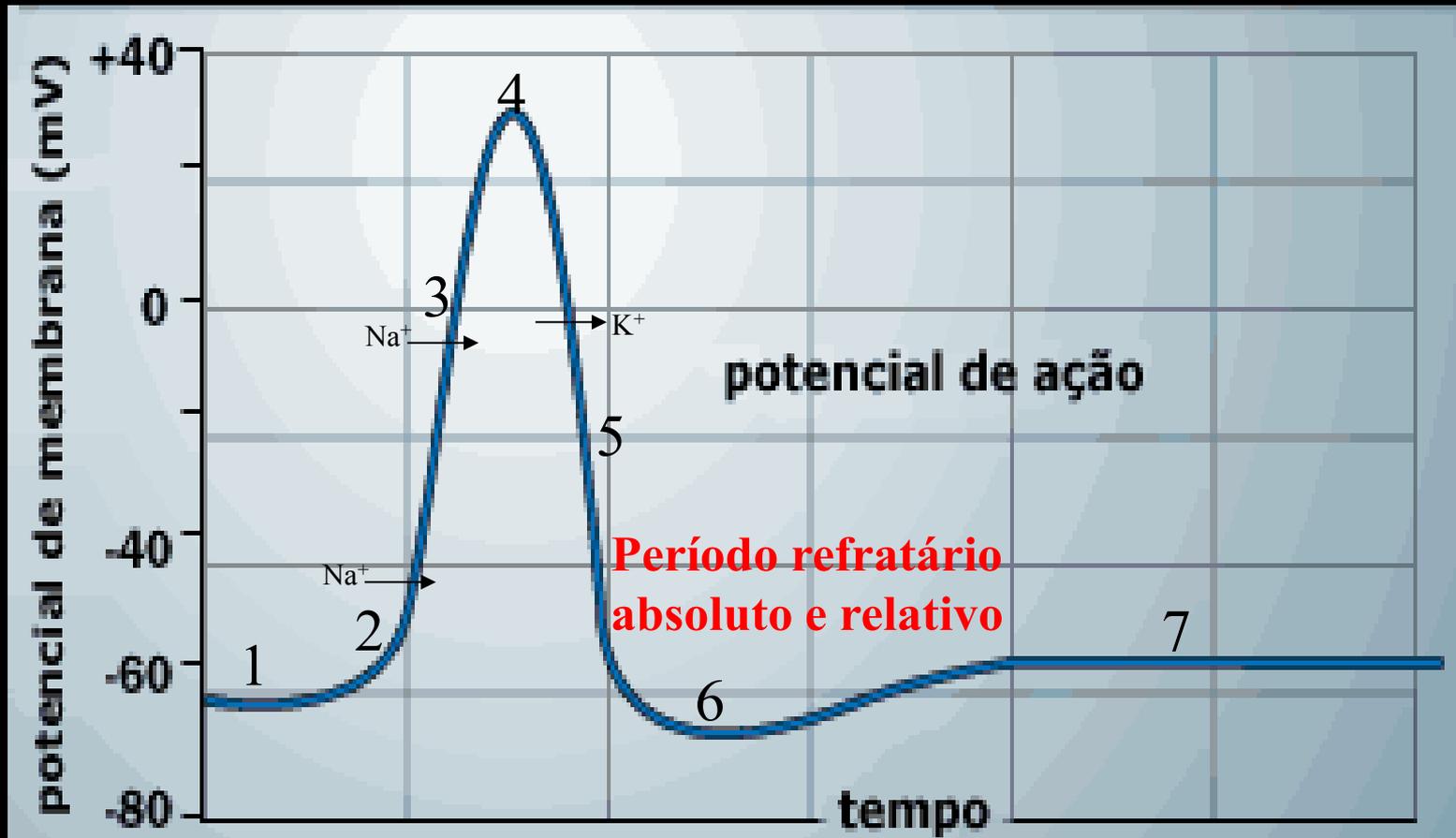
Hiperpolarização:

- Abertura de canais de K^+
- Abertura de canais de Cl^-

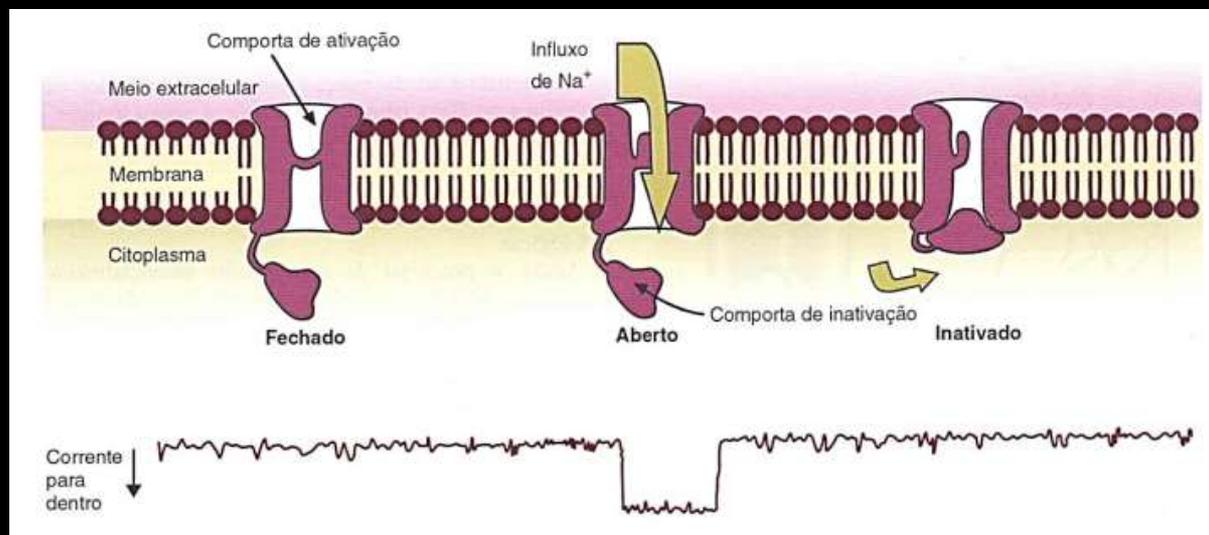
Potencial de ação:

- Abertura de canais de Na^+ dependentes de voltagem
- Abertura de canais de K^+ dependentes de voltagem
- **No terminal sináptico,** abrem-se canais de Ca^{++} voltagem-dependentes

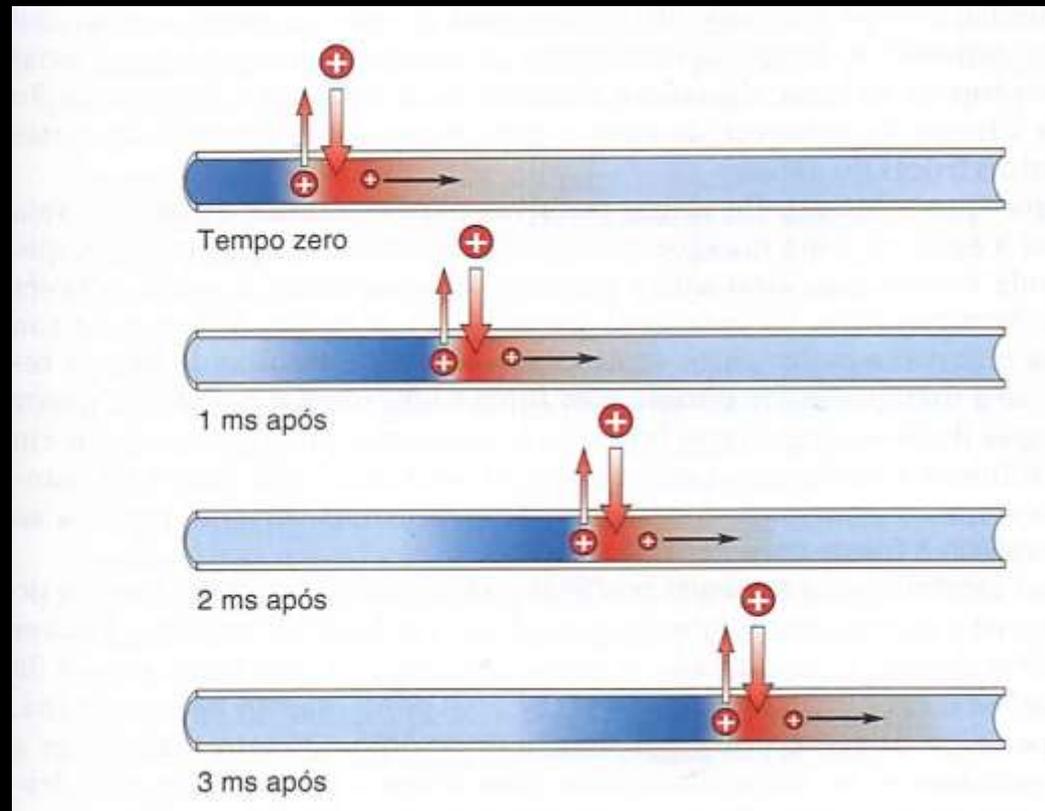
Período refratário absoluto e relativo



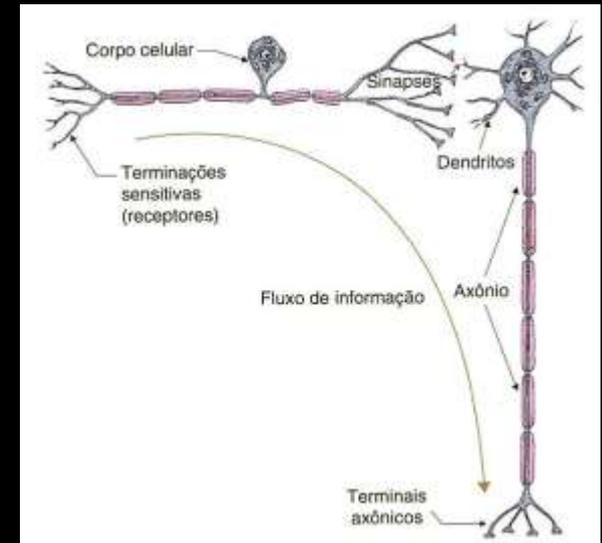
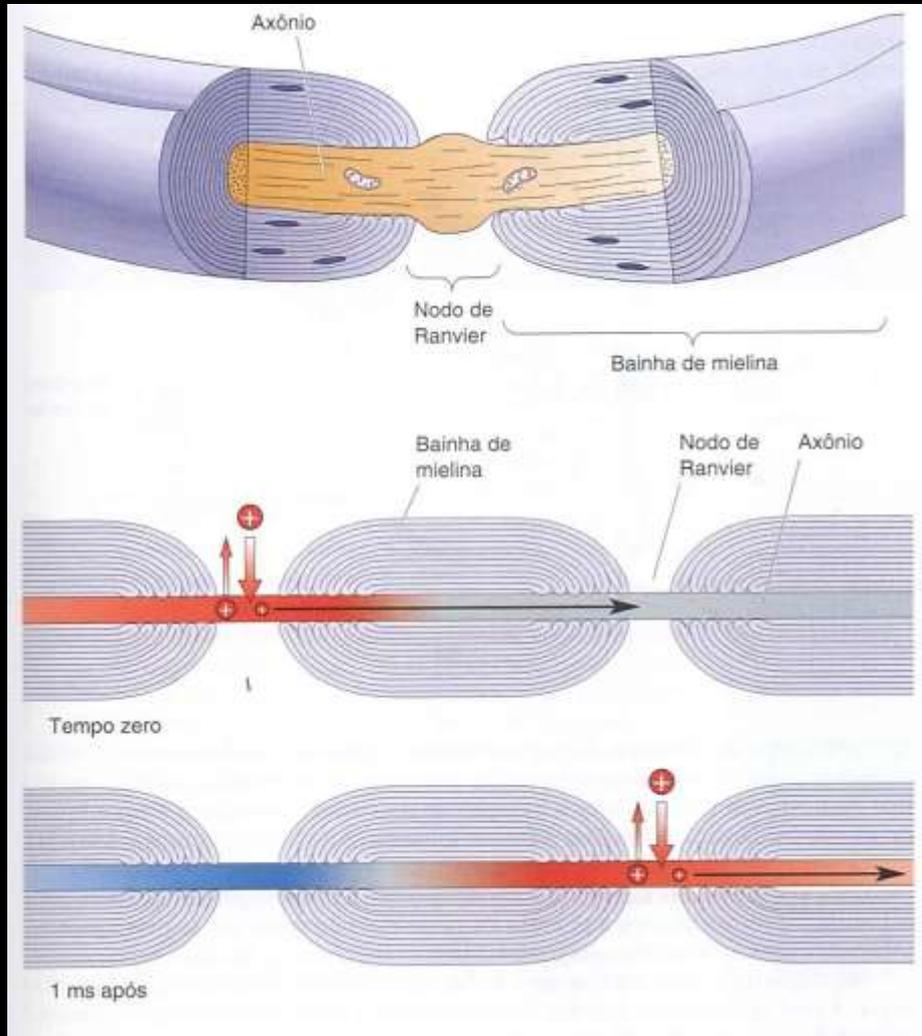
Diferentes estados do canal de Na^+ dependente de voltagem



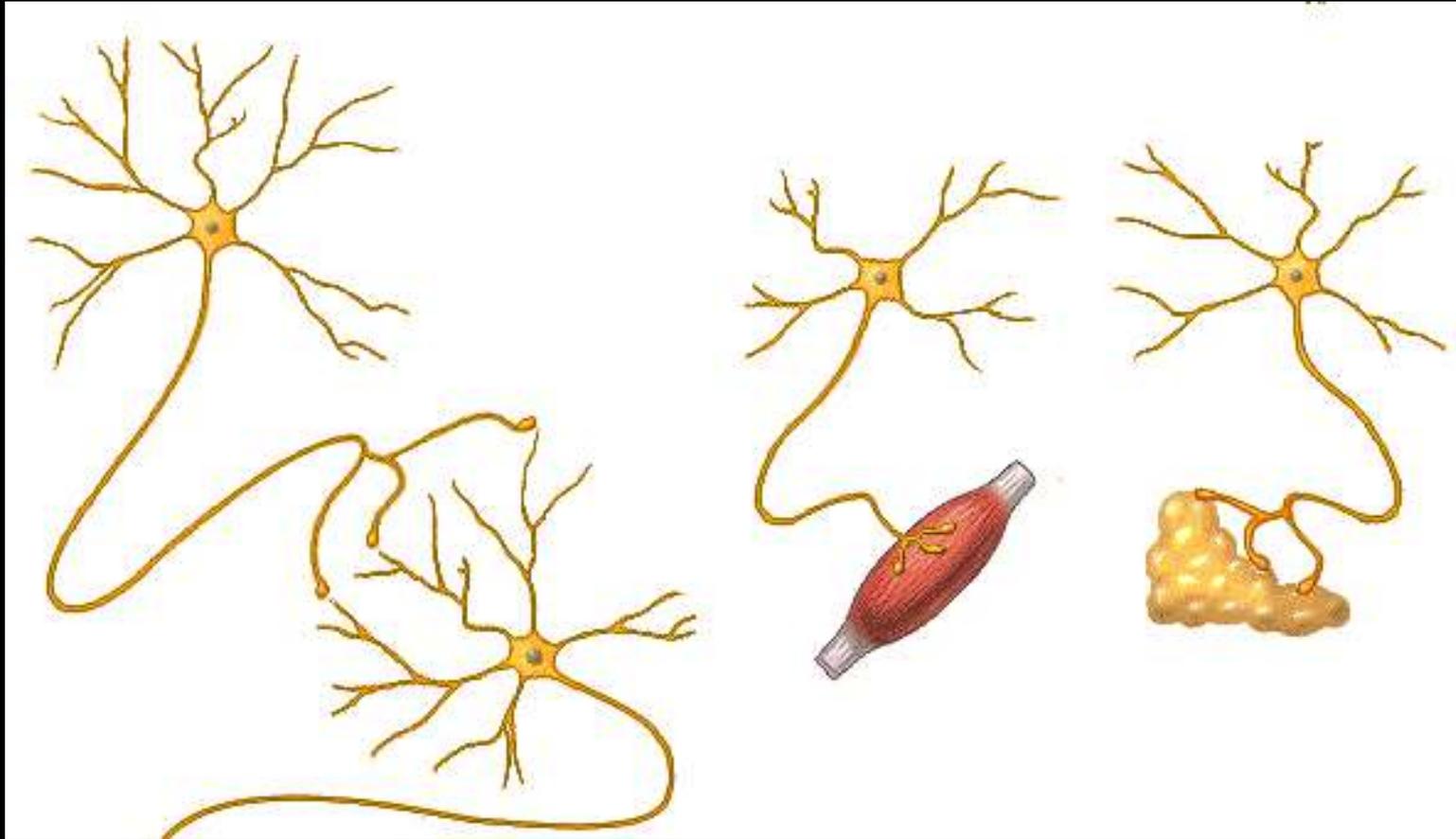
Condução do potencial de ação



Propagação do potencial de ação em um axônio mielinizado



SINAPSE QUÍMICA



A **neurotransmissão** ocorre entre os neurônios e entre neurônios e células efetadoras (células musculares ou glandulares). Os neurotransmissores são excitados em função dos impulsos nervos (sinais elétricos)



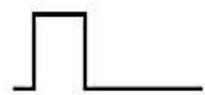
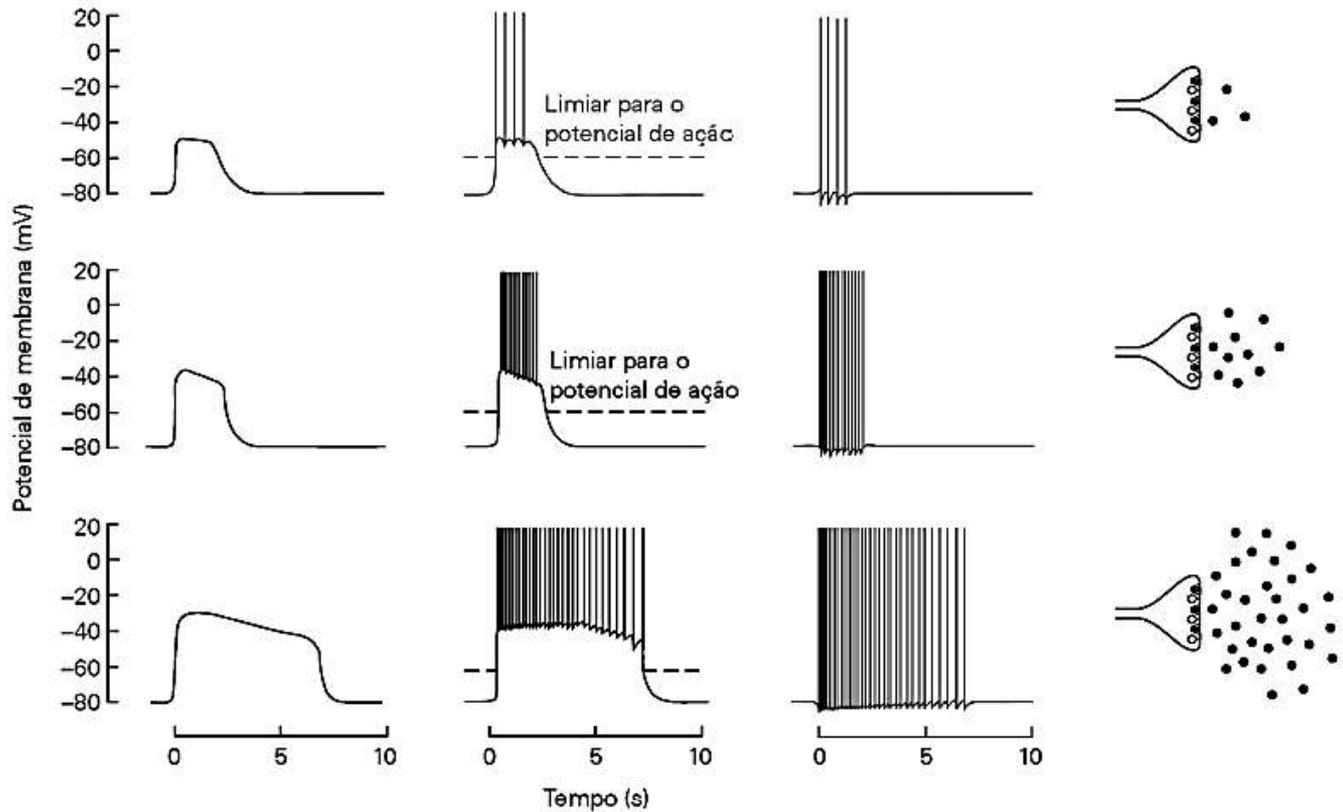
A Potencial de receptor

B Ação de disparo

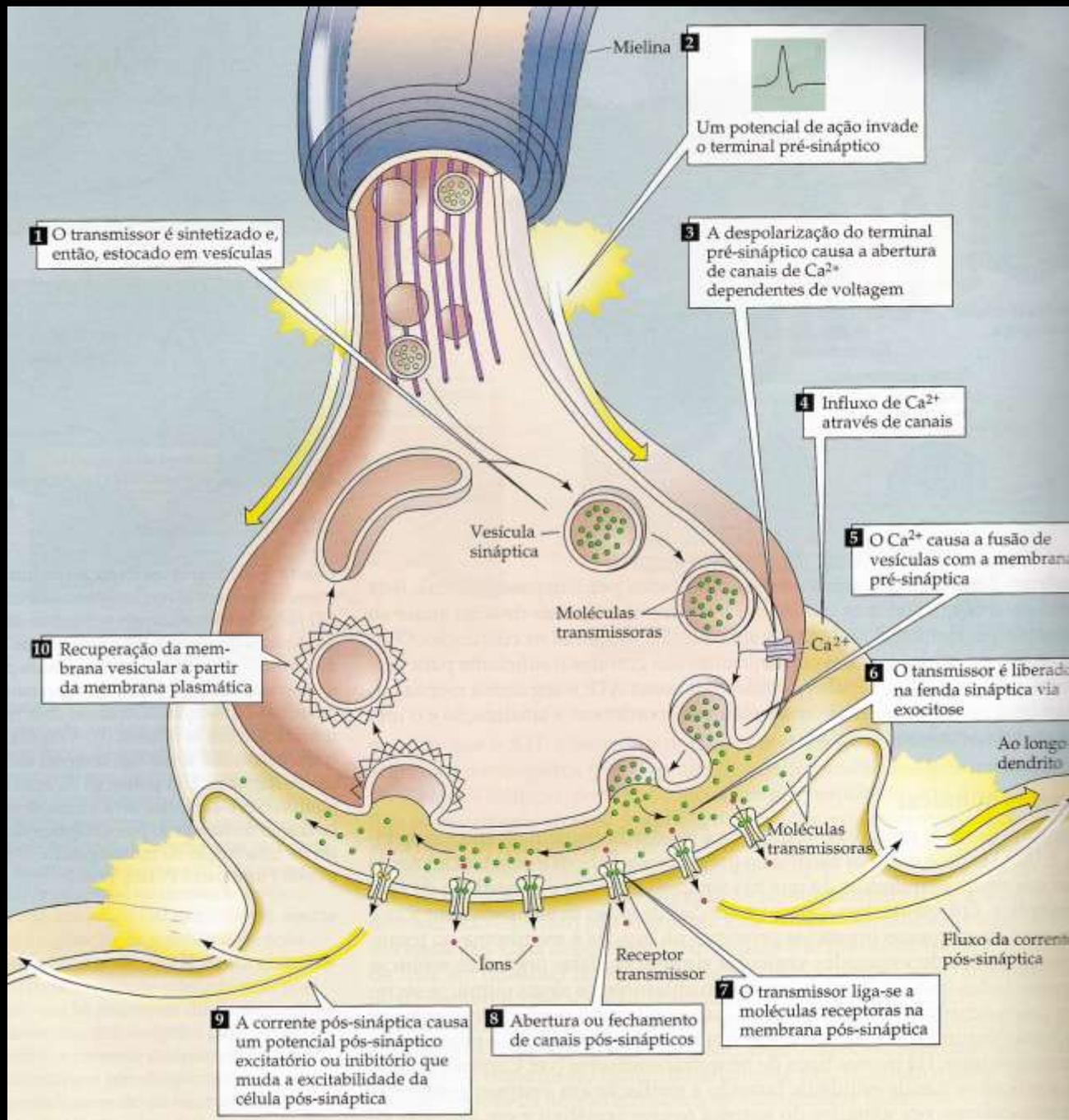
C Potencial de ação

D Sinal de saída (liberação de neurotransmissor)

Estímulo (estiramento)



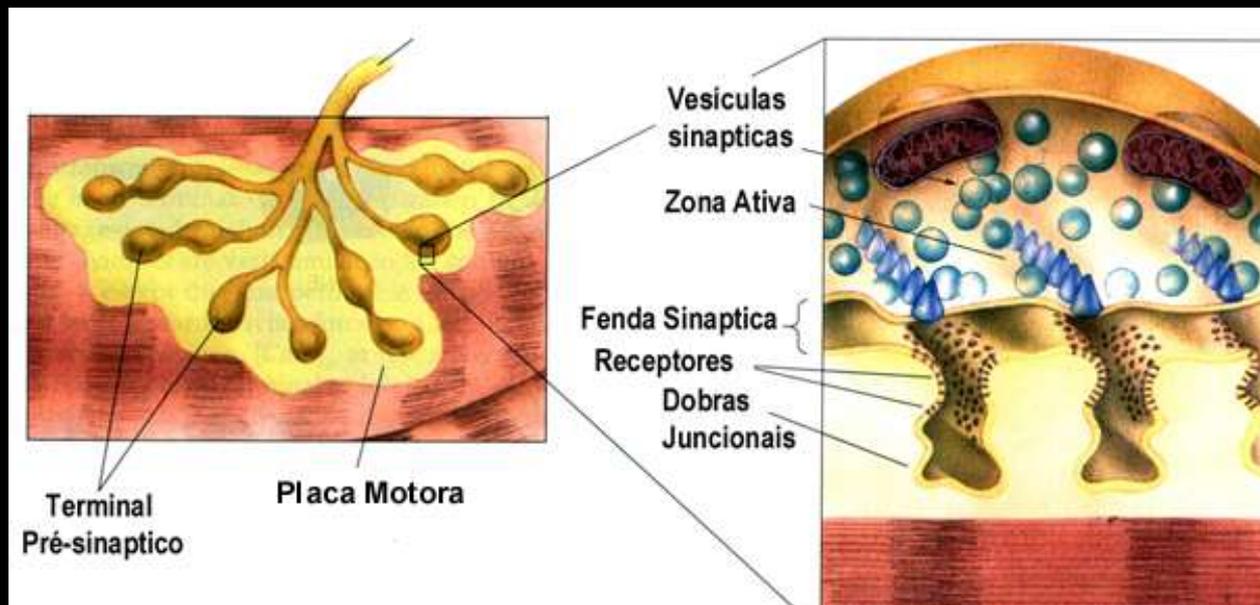
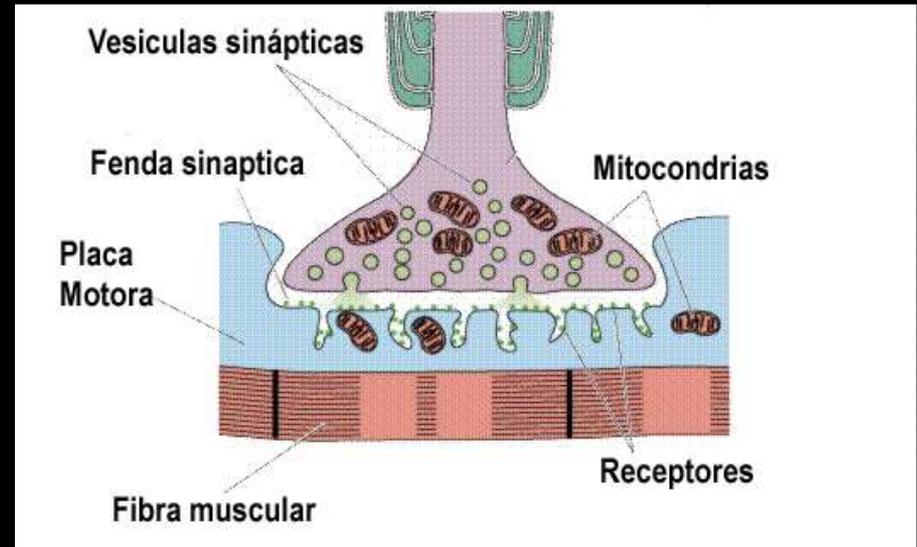
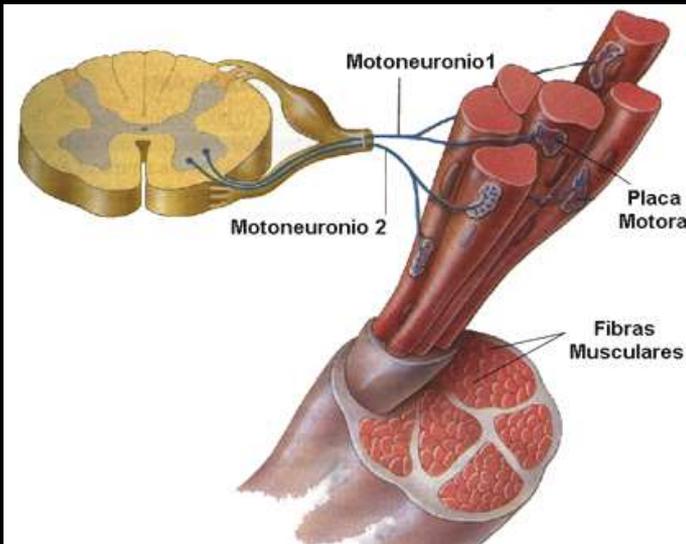
Tempo (s)



Fadiga Sináptica

- Exaustão nos estoques das substâncias neurotransmissores no terminal pré-sináptico
- Alteração anormal de íons dentro dos neurônios
- Inativação progressiva de muitos receptores localizados na membrana pós-sináptica

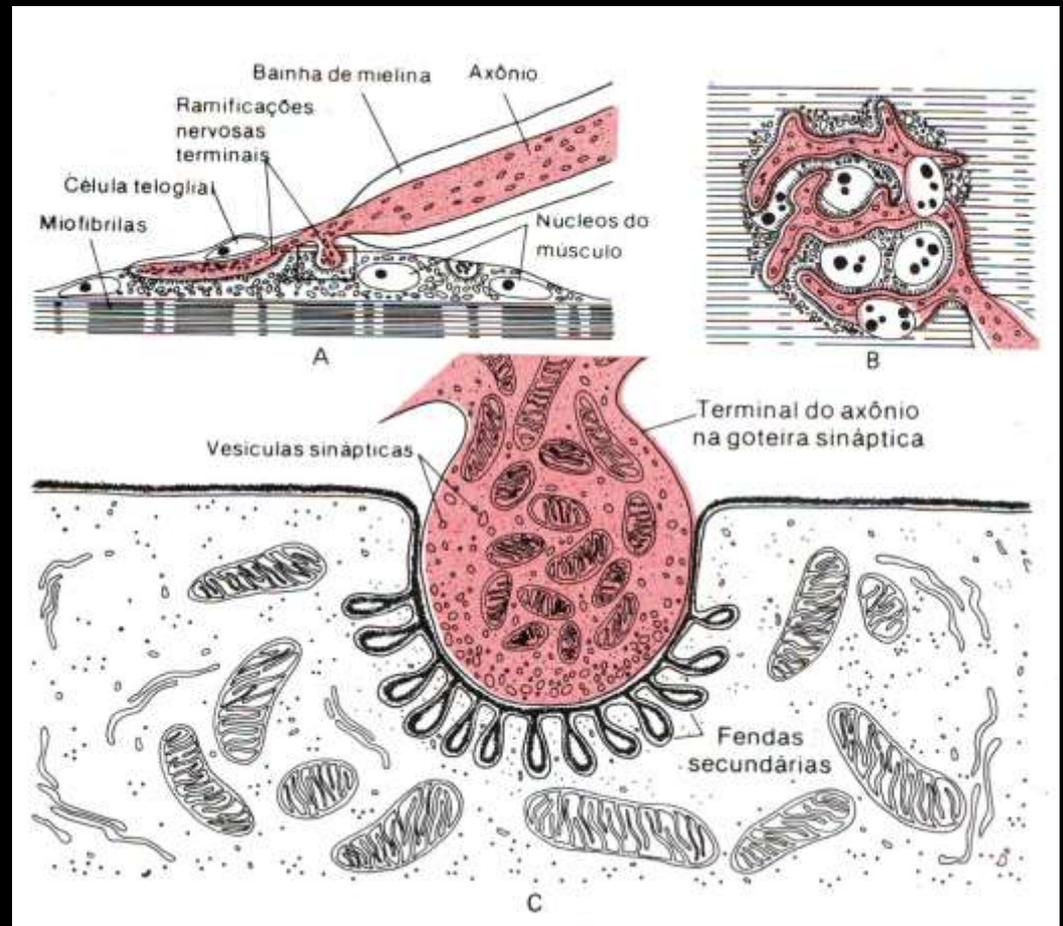
Junção neuromuscular



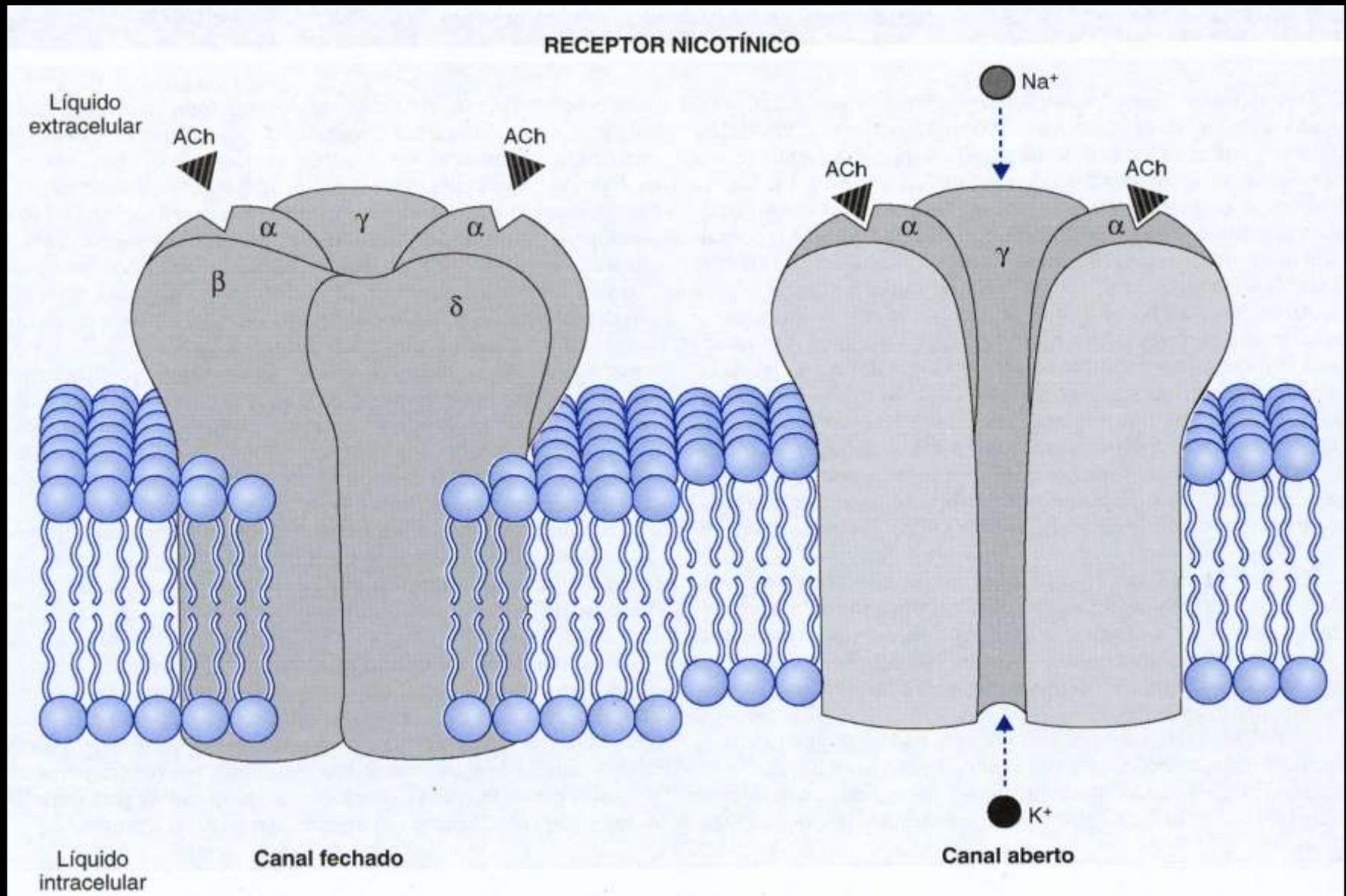
Junção neuromuscular:

A sinapse entre o axônio do motoneurônio e a fibra muscular é chamada **junção neuromuscular**. Um potencial de ação nesse axônio produz um potencial de ação em todas as fibras musculares que inerva.

O neurotransmissor na junção neuromuscular é a **acetilcolina**



Receptor nicotínico de Acetilcolina:



Acoplamento Excitação-Contração:

O mecanismo que traduz o potencial de ação muscular em produção de tensão é chamado **acoplamento excitação –contração**.

A seqüência temporal dos eventos do acoplamento excitação-contração, no músculo esquelético e o seguinte:

O potencial de ação muscular precede o aumento da Ca^{2+} , o qual precede a contratação.

