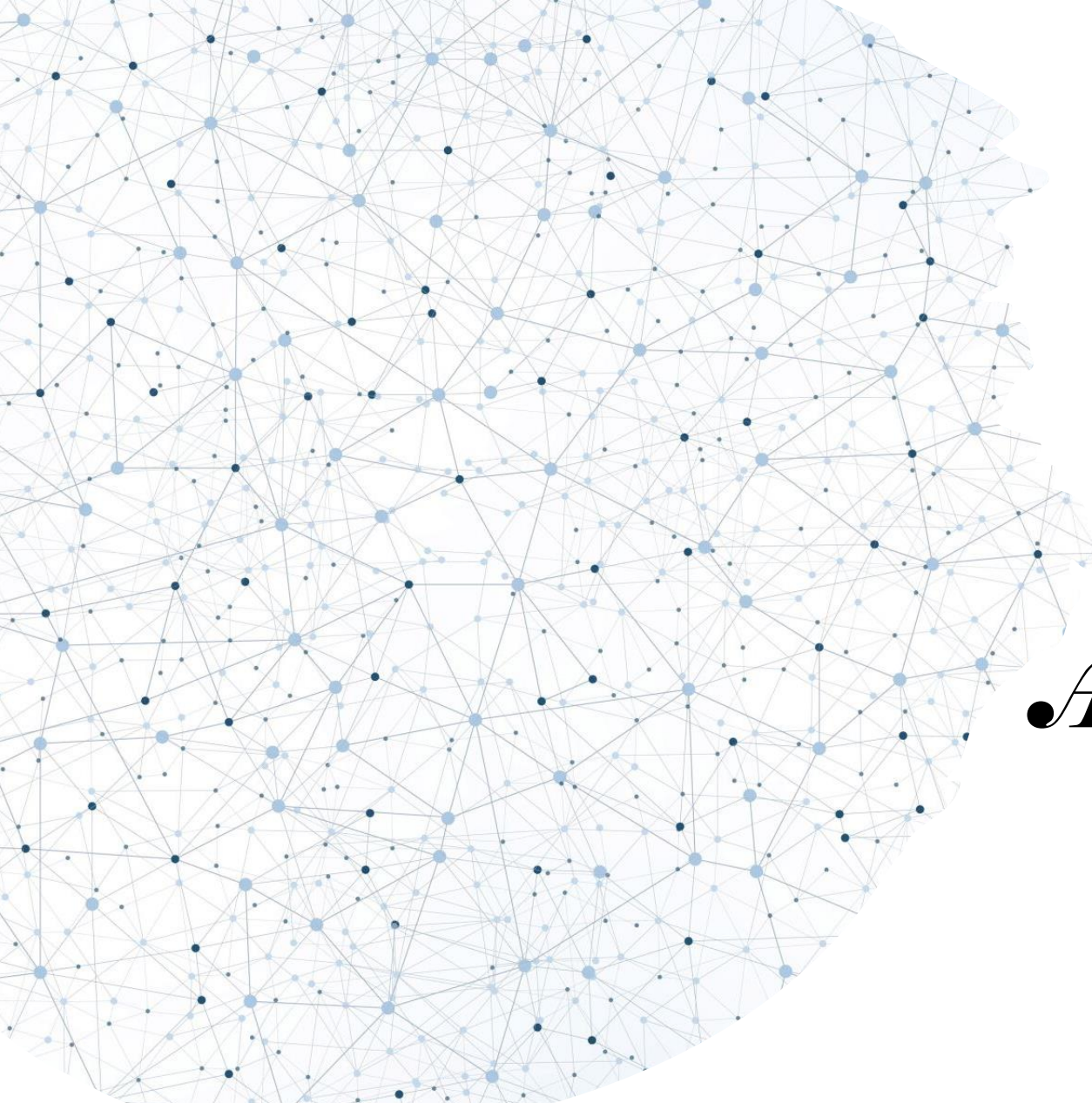


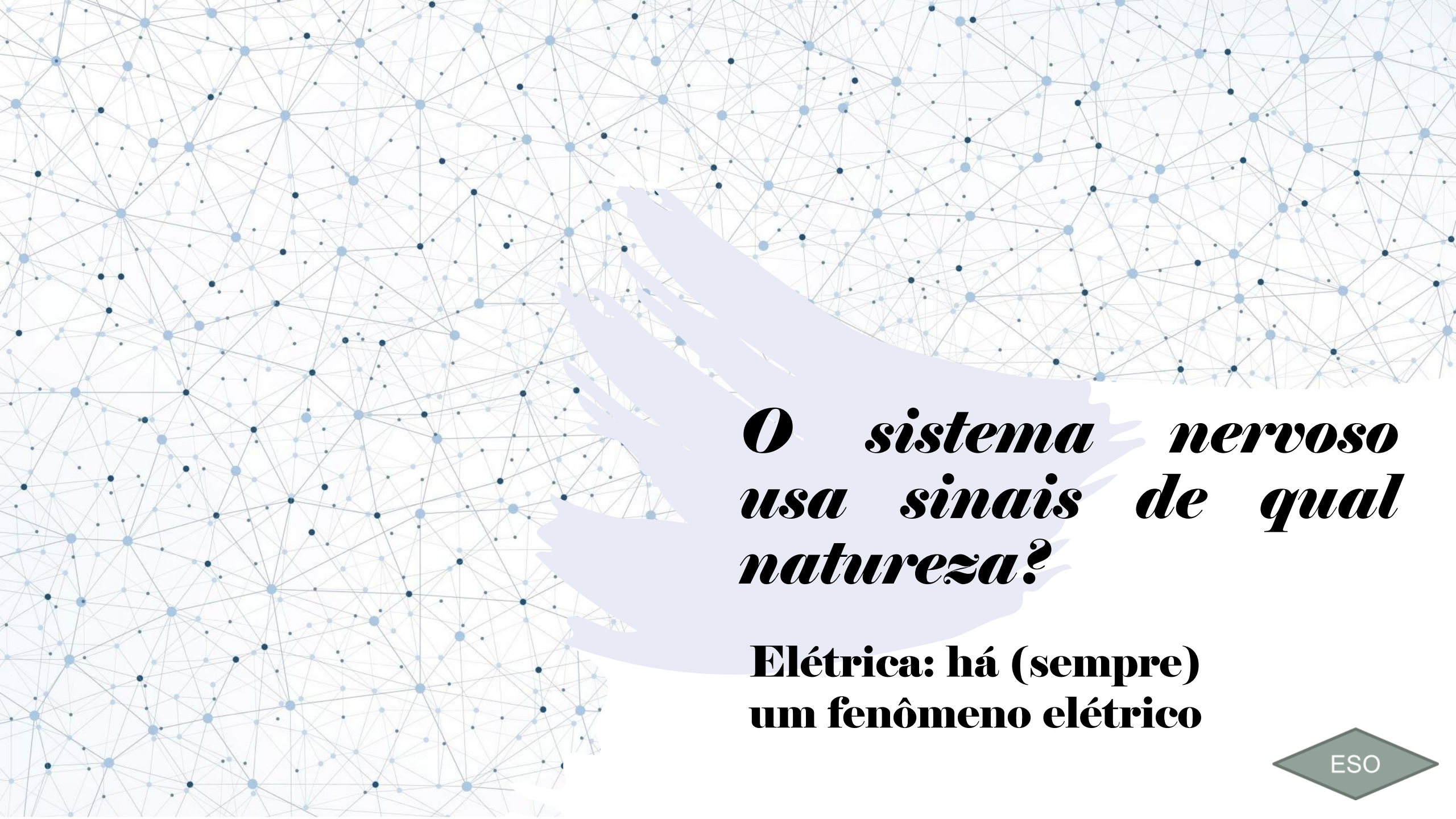


**Como os neurônios comunicam
informações?**

***Eletrofisiologia
A comunicação feita
por neurônios***

Exercícios

As aulas referentes à eletrofisiologia foram reorganizadas em um arquivo único que pertence ao MÓDULO III
Elisabeth Spinelli de Oliveira

The background features a complex network of thin grey lines connecting small blue and black dots, resembling a neural network or a data mesh. Overlaid on this is a large, light purple silhouette of a hand with fingers spread, reaching towards the text.

***O sistema nervoso
usa sinais de qual
natureza?***

**Elétrica: há (sempre)
um fenômeno elétrico**

***O sistema nervoso
pode usar sinais
de uma outra
natureza?***

SIM

QUAL?

**QUÍMICA:
NEUROTRANSMISSORES**



Os sinais elétricos que são gerados a partir de modificações no potencial de membrana do cone de emergência dos axônios são chamados de potenciais de ação, com características próprias.

Os sinais elétricos que são gerados a partir de modificações da liberação de neurotransmissores nas terminações dos neurônios, nos botões sinápticos, são chamados de potenciais pós-sinápticos, também com características próprias e distintas dos potenciais de ação (impulsos nervosos).

- O que é o POTENCIAL DE MEMBRANA?

POTENCIAL DE MEMBRANA

O QUE É?

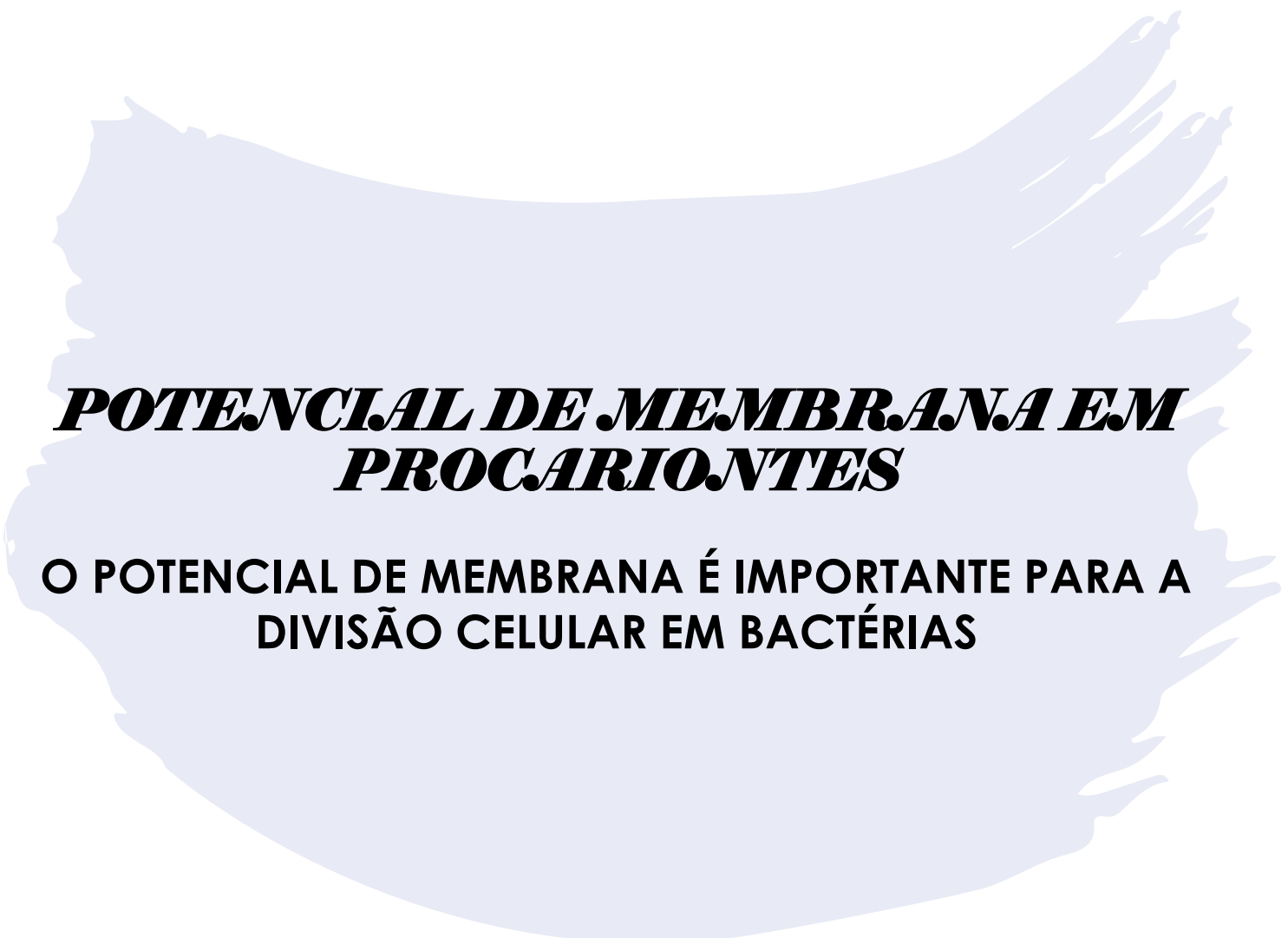
UMA DIFERENÇA DE POTENCIAL ENTRE A FACE INTERNA (**ELETRONEGATIVO**) E A EXTERNA (ELETROPOSITIVO) DA **MEMBRANA** DE AMPLITUDE QUE VARIA NA FAIXA ENTRE 40 E 90 MV.

Potencial de membrana



CARACTERÍSTICA DE TODA CÉLULA VIVA

O potencial de membrana está presente em todas as células vivas independentemente de serem células excitáveis, como o neurônio e os miócitos, ou não.



POTENCIAL DE MEMBRANA EM PROCARIOTES

**O POTENCIAL DE MEMBRANA É IMPORTANTE PARA A
DIVISÃO CELULAR EM BACTÉRIAS**

Ver "Membrane potential is important for bacterial cell division" in Proc Natl Acad Sci U S A. 2010, 107(27):12281-6. doi:10.1073/pnas.1005485107. Strahl H, Hamoen LW.

Valores de potencial de membrana em alguns tipos de células de eucariontes

Tipo de célula	Potencial de Membrana
Astróglia	-80 a -90 mv
Neurônios	-60 a -70 mv
Músculo liso	-60mv
Músculo esquelético	-95mv

https://en.wikipedia.org/wiki/Resting_potential#cite_note-0-6

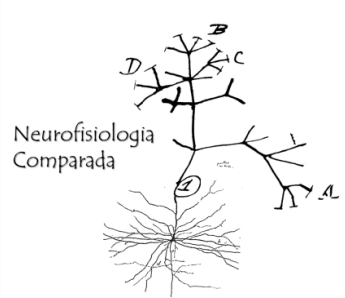
São a mesma coisa?!

***Potencial de
Membrana é
igual ao Potencial
de Repouso?***

Sim, em tecidos
excitáveis

Potencial de membrana em neurônios, miócitos e outras células excitáveis

Embora exista em todos os tipos de células uma diferença de potencial elétrico entre a face interna da membrana e a face externa em contato com o meio extracelular, este fenômeno é especialmente importante em células nervosas, receptores sensoriais, células secretoras e musculares porque mudanças no potencial de membrana são usadas para codificar e transmitir informação. Essas células são excitáveis e o potencial de membrana nesses casos é chamado de potencial de repouso.



Potencial de repouso

É um fenômeno elétrico
mediado por elétrons?
É um fenômeno elétrico
mediado por íons? (cátions e
ânions)

É um fenômeno elétrico fundamentalmente mediado por íons K^+ (J. Bernstein, 1902)

QUAIS AS PRINCIPAIS CAUSAS?

PERMEABILIDADE SELETIVA DAS MEMBRANAS CELULARES AOS ÍONS PRESENTES NOS MEIOS INTERNOS E EXTERNOS ÀS CÉLULAS

A EXISTÊNCIA DE CONCENTRAÇÕES IÔNICAS QUE **SÃO MANTIDAS DIFERENTES** DENTRO E FORA DA CÉLULA

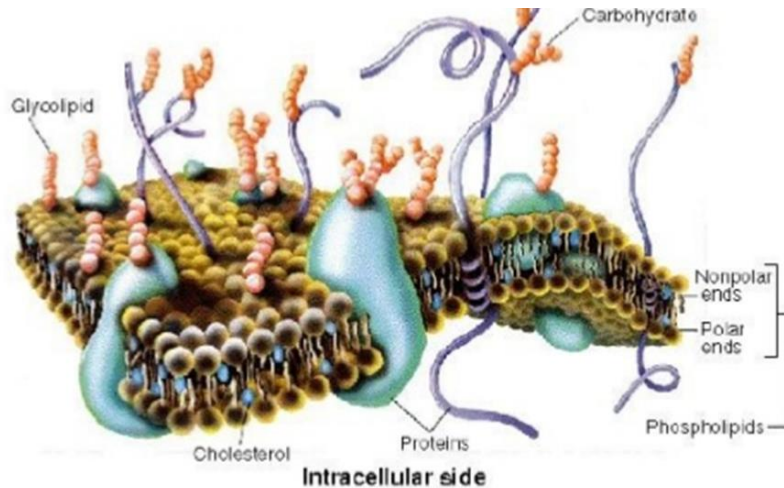
O que significa **Seletividade da Membrana?**

PROPRIEDADES DAS MEMBRANAS

QUAL A CONSTITUIÇÃO?

QUAIS PROPRIEDADES SÃO
CONFERIDAS PELA CONSTITUIÇÃO
FÍSICO-QUÍMICA DAS MEMBRANAS
CELULARES?

Modelo do Mosaico Fluído



Constituídas de fosfolípídios (barreira lipofílica/hidrofóbica) e de proteínas (presença de canais e bombas/ transportadores)

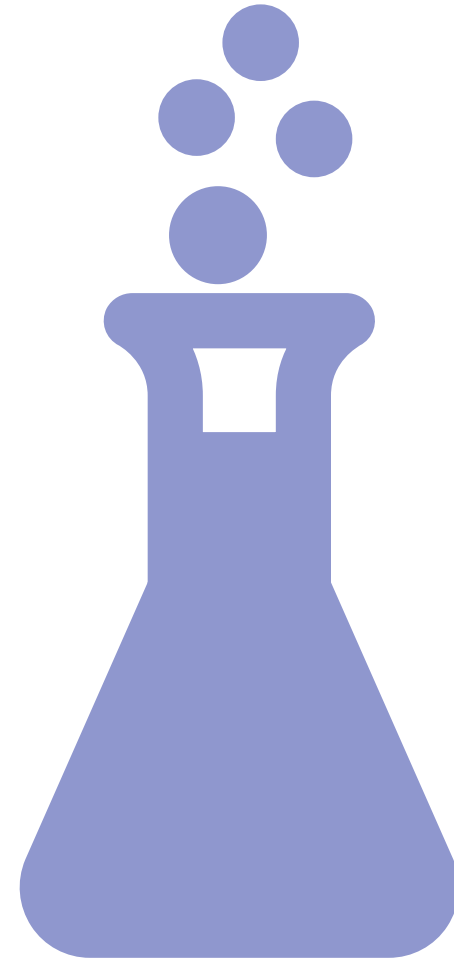
QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS PROPRIEDADES?

A camada lipídica filtra de acordo com o grau de lipofilia das espécies químicas (íons e moléculas). Restringe a passagem de íons que são hidrofílicos.

Ilustração: <https://www.slideshare.net/drnaveent/nerve-physiology>

A permeabilidade a diferentes substâncias químicas varia

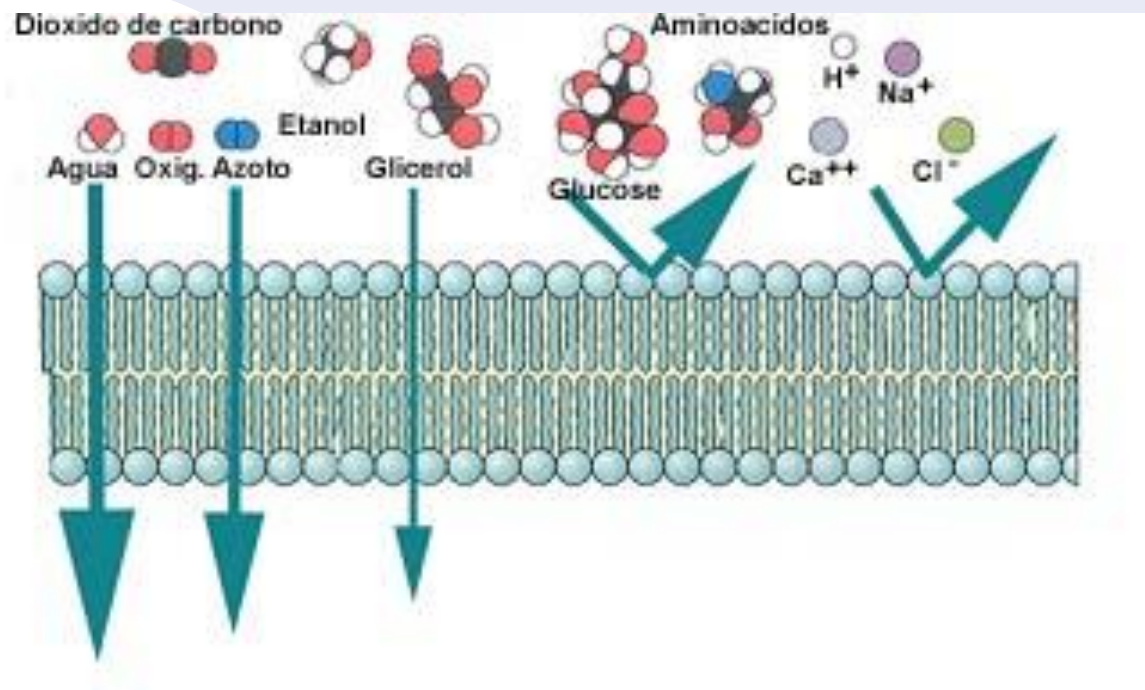
A PERMEABILIDADE MEDIDA DAS MEMBRANAS CELULARES A DIFERENTES SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS VARIA EM DIFERENTES TECIDOS DEPENDENDO DAS CARACTERÍSTICAS DA MEMBRANA, DA SUBSTÂNCIA E DA PRESENÇA DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS E OU CANAIS (AGRE E MACKINNON, 2003).



Permeabilidade das membranas

As flechas de diferentes tamanhos e grossuras indicam maior ou menor **permeabilidade relativa** das espécies químicas. Quanto mais fluida a membrana - quanto menor o **grau de saturação** da cadeia alifática dos fosfolipídios - maior o grau de permeabilidade à água e às espécies hidrofílicas. A presença de canais também é fundamental.

A presença de canais de água, as aquaporinas, torna a membrana mais permeável à água, em termos relativos. Hormônios podem afetar a expressão gênica de aquaporinas.



O **coeficiente de permeabilidade** da água na membrana celular varia entre 0,4 a 0,07 mm/s, e o **coeficiente de difusão** da água é entre $4,8 \times 10^{-14}$ to $12 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{h}$ (*). O coeficiente de difusão para o potássio em neurônios do córtex é ao redor de $= 1.0 \text{ m}^2/\text{h}$.

(*) J. Theoretical Biol. 7 (3), 1964: 504-531, DAT Dick

CANALIS IÔNICOS

- São **proteínas** que trespassam a membrana plasmática e apresentam estrutura complexa.
- Conferem **seletividade** às membranas.

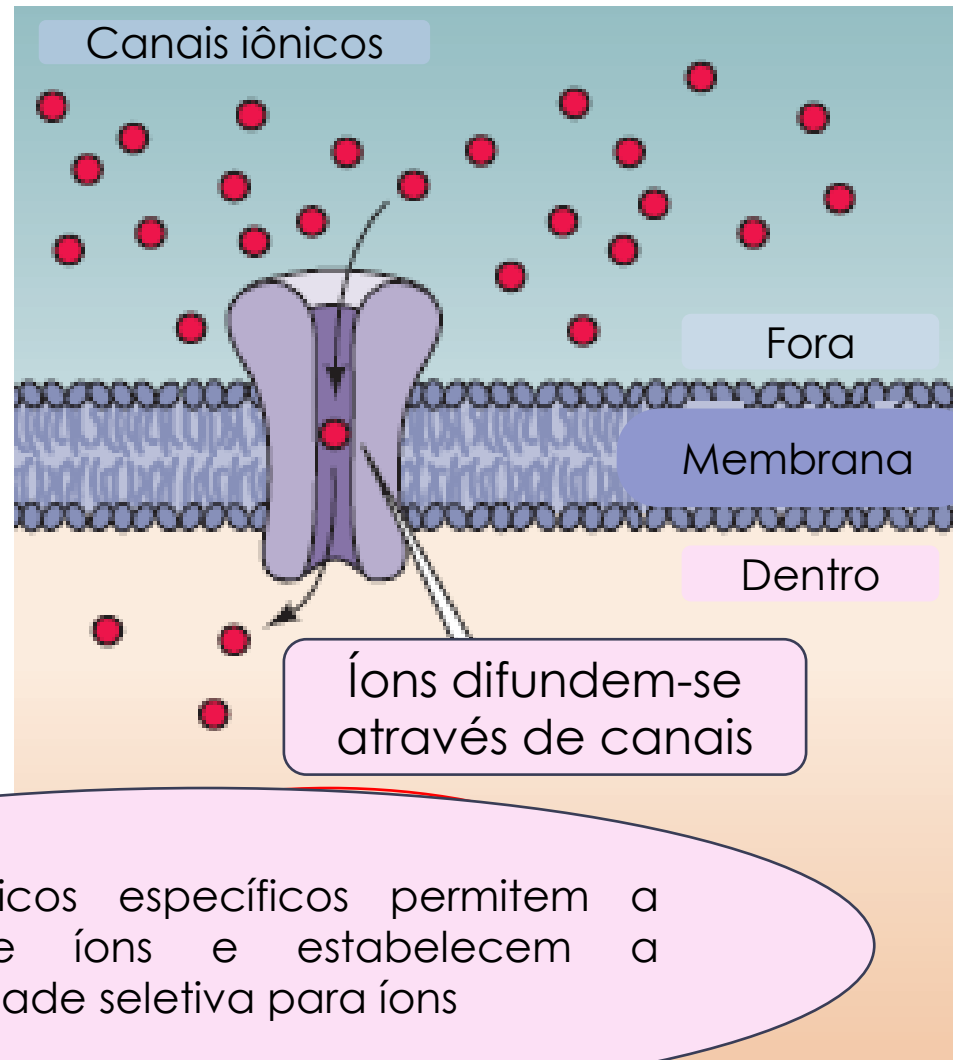


Canais iônicos nas membranas celulares: tipos

- OS CANAIS IÔNICOS PODEM SER DIVIDIDOS DO **PONTO DE VISTA FUNCIONAL** EM TRÊS TIPOS:
 - CANAIS PERMANENTEMENTE **ABERTOS**
 - CANAIS **DEPENDENTES DE VOLTAGEM** QUE SE ABREM QUANDO O POTENCIAL DA MEMBRANA SE MODIFICA (HÁ UM SINAL ELÉTRICO),
 - CANAIS **DEPENDENTES DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS** (HÁ UM SINAL QUÍMICO) QUE APRESENTAM SÍTIOS DE LIGAÇÃO ESPECÍFICOS E QUE SE ABREM EM RESPOSTA À INTERAÇÃO MENSAGEIROS COMO OS NEUROTRANSMISSORES

Proteínas da membrana

Canais iônicos



CONCENTRAÇÕES IÔNICAS DENTRO E FORA DAS CÉLULAS

- Os principais íons Na^+ , K^+ , Cl^- e ânions proteicos apresentam-se com concentrações iônicas distintas dentro (K^+ , ânions proteicos) e fora (Na^+Cl^-) das células.
- Verifique que há neutralidade elétrica com relação ao conjunto de íons: a soma de todos os cátions e ânions é igual no ambiente intracelular e no extracelular.
- O potencial de membrana é um fenômeno de membrana.

Concentrações dos íons intra e extracelulares em neurônios de um vertebrado terrestre (mamífero) e de um invertebrado aquático (lula, um cefalópode)

Observe que os íons potássio predominam dentro das células e os íons sódio e cloro fora das células, tanto em Mollusca como em Mammalia, evidenciando um fenômeno de natureza universal.

Extracellular and Intracellular Ion Concentrations		
Ion	Concentration (mM)	
	Intracellular	Extracellular
Squid neuron		
Potassium (K ⁺)	400	20
Sodium (Na ⁺)	50	440
Chloride (Cl ⁻)	40–150	560
Calcium (Ca ²⁺)	0.0001	10
Mammalian neuron		
Potassium (K ⁺)	140	5
Sodium (Na ⁺)	5–15	145
Chloride (Cl ⁻)	4–30	110
Calcium (Ca ²⁺)	0.0001	1–2

Concentrações dos íons *Potássio* (K^+)

Extracellular and Intracellular Ion Concentrations		
Ion	Concentration (mM)	
	Intracellular	Extracellular
Squid neuron		
Potassium (K^+)	→ 400	→ 20 20X
Sodium (Na^+)	50	440
Chloride (Cl^-)	40-150	560
Calcium (Ca^{2+})	0.0001	10
Mammalian neuron		
Potassium (K^+)	→ 140	→ 5 28X
Sodium (Na^+)	5-15	145
Chloride (Cl^-)	4-30	110
Calcium (Ca^{2+})	0.0001	1-2

Fonte: Neuroscience (Purves et al)

Concentrações dos íons **Sódio (Na^+)** **Cloreto (Cl^-)**

Extracellular and Intracellular Ion Concentrations		
Ion	Concentration (mM)	
	Intracellular	Extracellular
Squid neuron		
Potassium (K^+)	400	20
Sodium (Na^+)	→ 50	→ 440 9X
Chloride (Cl^-)	40-150	560 14-4X
Calcium (Ca^{2+})	0.0001	10
Mammalian neuron		
Potassium (K^+)	140	5
Sodium (Na^+)	→ 5-15	→ 145 9-29X
Chloride (Cl^-)	4-30	110 28-3X
Calcium (Ca^{2+})	0.0001	1-2

Fonte: Neuroscience (Purves et al)

***A importância da
solução salina
(NaCl a 0,85%)
como substituta do
meio extracelular***

Uma solução de cloreto de sódio 0,85% equivale a uma osmolaridade de 350mM.

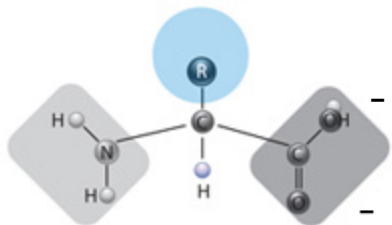
A importância do sódio na dieta dos animais, inclusive dos humanos é tal que deu origem à palavra “**SALÁRIO**”

Há um grande número de palavras que tem um desdobramento da origem em sal: sauce (molho em inglês), **salame**, **salsicha**, **salada** salvar e **salvação**!

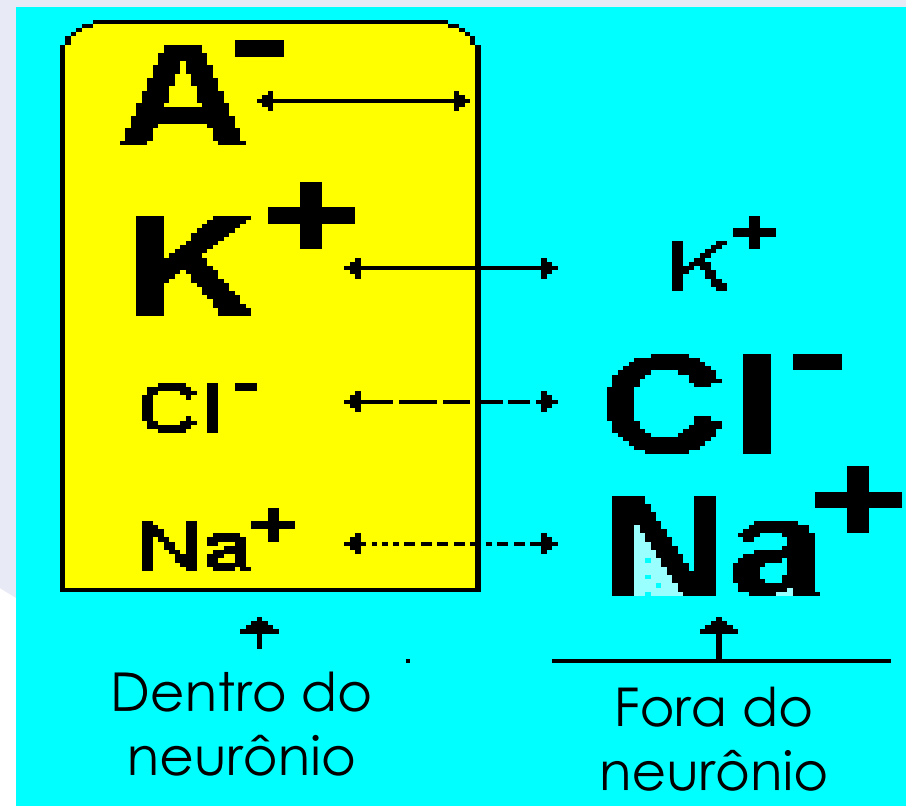
Representação esquemática das concentrações intracelulares e extracelulares dos principais íons presentes nesses líquidos

Os íons K^+ são os principais cátions intracelulares e os os ânions são os proteicos

No pH intracelular os grupos carbonil dos aminoácidos das cadeias laterais podem estar na forma aniônica

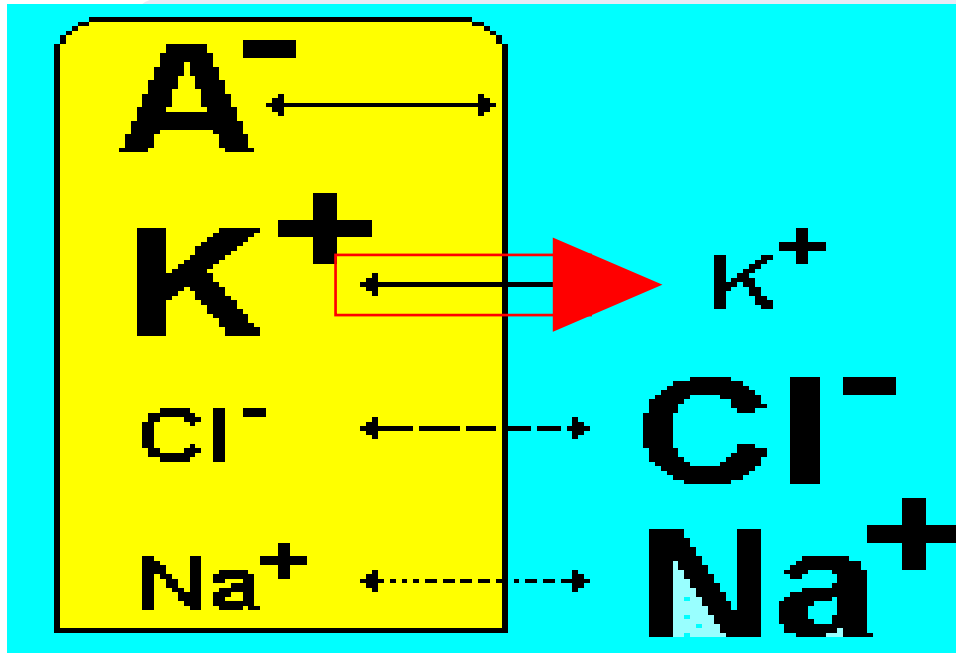


Terminação amino (E) terminação carbonil (D)



O Cloreto de Sódio
Os íons Na^+ são os principais cátions extracelulares e os ânions são os Cl^-

Há um gradiente químico que favorece a saída de íons potássio para o meio externo por difusão

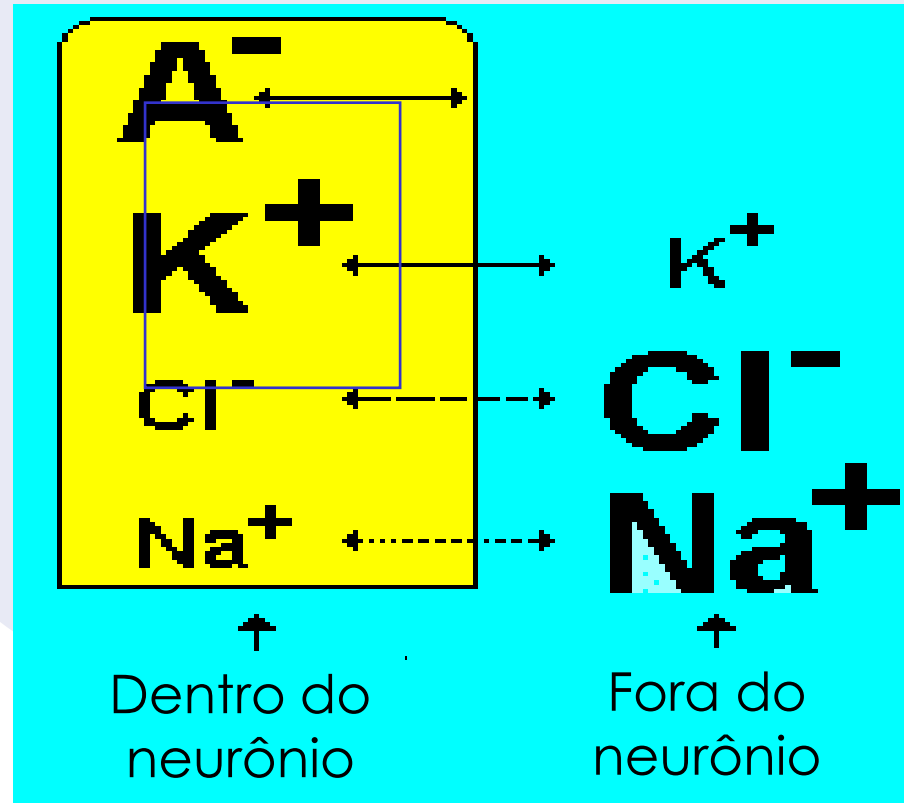


HÁ CANAIS
sempre
ABERTOS
PARA O K^+

O GRADIENTE QUÍMICO É UMA FORÇA QUÍMICA
O íons K^+ movimentam-se de um meio para o outro sem gasto energético

Representação esquemática das concentrações intra e extracelulares dos principais íons envolvidos com potenciais de membrana

A tendência, devido ao gradiente, do K^+ é **sair**, chama-se de **condutividade** para o K^+ . Um aumento da condutividade do K^+ significa que saiu mais K^+ da célula



A tendência, devido ao gradiente, do Na^+ é **entrar**, chama-se de **condutividade** para o Na^+ . Um aumento da condutividade do Na^+ significa que entrou mais Na^+ na célula



Chama-se **condutância iônica** e o sentido é do meio de **maior concentração** para o de **menor concentração**.



SIM

Como existe uma concentração maior de potássio no meio interno o **aumento da condutância** para o potássio significa o **aumento da saída de íons potássio** da célula. Para o sódio é o inverso, o **aumento da condutância para o sódio** significa o **aumento da entrada** de íons potássio da célula .

RESUMINDO

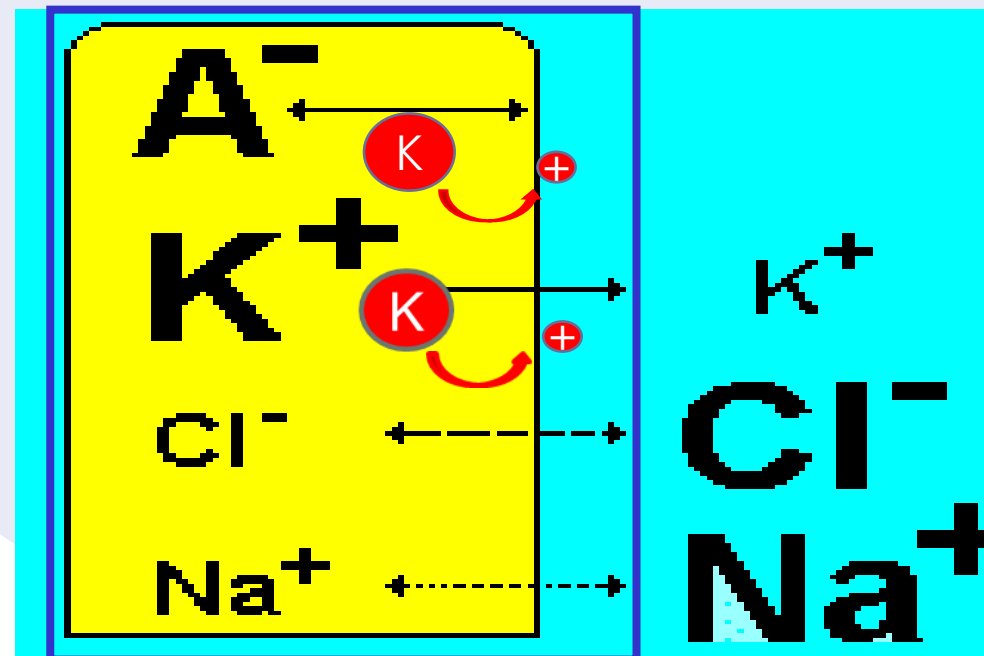
Condutância (definida de acordo com o gradiente)

O aumento da condutância do potássio significa que aumenta a **saída** de potássio nas células, o que causa **hiperpolarização**, ou seja, o potencial de membrana fica **mais negativo**.

- O aumento da condutância do sódio significa que aumenta a **entrada** de sódio nas células, o que causa **despolarização**.
- A condutância do cloro: aumento significa que aumenta a **entrada** de cloro nas células o que causa **hiperpolarização**.

Por que há **NEGATIVIDADE NA FACE INTERNA** da **MEMBRANA CELULAR**?

**PORQUE HÁ DIFUSÃO DE ÍONS POSITIVOS (K⁺)
PARA FORA DOS NEURÔNIOS**



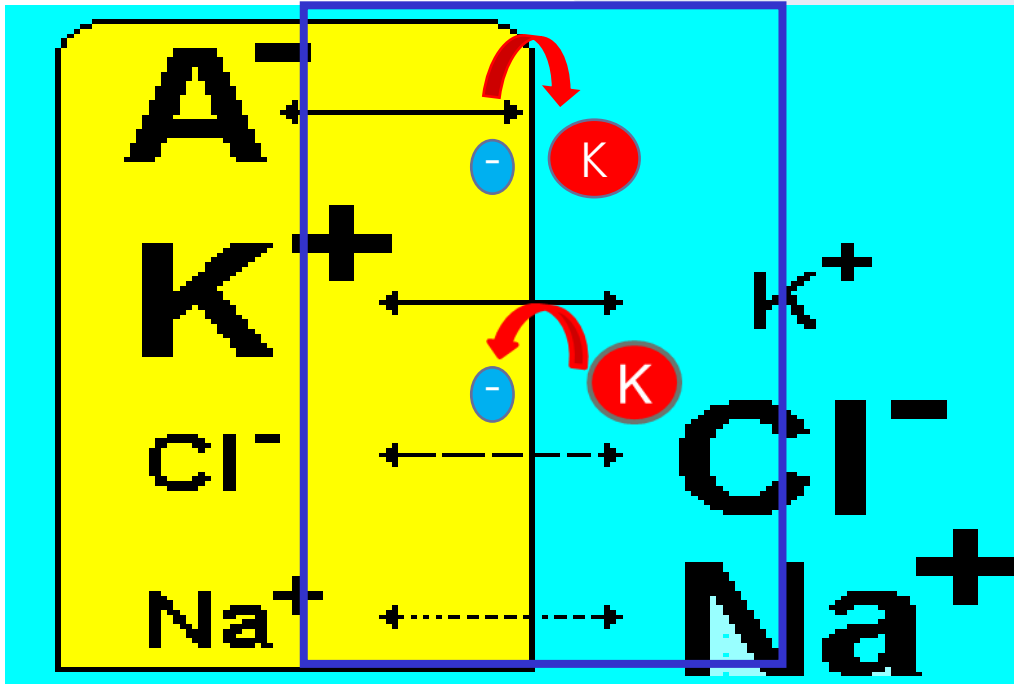
É UM FENÔMENO DE MEMBRANA

Potencial (V) de equilíbrio de um íon

Quando a força gerada pelo gradiente químico é contrabalançada por uma força elétrica, oposta e de mesmo valor a **quantidade de íons que entra na célula é igual a que sai da célula**. Em diferentes espécies de animais o potencial de membrana está próximo do potencial de equilíbrio do potássio.

Um conceito importante: Potencial de Equilíbrio de um íon

NO REPOUSO OS NEURÔNIOS ENCONTRAM-SE EM UMA CONDIÇÃO CHAMADA DE POTENCIAL DE EQUILÍBRIO PARA O POTÁSSIO



Na condição de **POTENCIAL DE EQUILÍBRIO** para o K^+ há uma **força química** que puxa os íons K^+ para fora da célula. Isso cria uma **força física** (a eletronegatividade) que puxa os íons K^+ para dentro da célula. Essas forças se equalizam e quando essas forças são iguais se estabelece um equilíbrio e esse equilíbrio é denominado de **POTENCIAL DE EQUILÍBRIO** para o K^+ , cujo valor é ao redor de -60mv . No repouso os neurônios encontram-se no potencial de equilíbrio para o potássio.

A figura mostra o gradiente químico (maior concentração intracelular de K^+) movimentando os íons potássio do interior da célula para fora, mesmo assim o gradiente continua existindo porque a diferença de concentração é muito grande. Mostra também que a eletronegatividade causada pela perda de K^+ atrai íons K^+ para dentro e a quantidade que sai é igual a quantidade que entra. Há um equilíbrio de FORÇAS.

O significado da presença de canais abertos para íons K^+

Contribuem para que os íons K^+ entrem dentro das células e se distribuam de maneira a atingir o potencial de equilíbrio e para que a concentração de K^+ fique maior dentro das células do que no meio extracelular

Canais de potássio são amplamente encontrados em virtualmente todos os organismos

O genoma humano, o de drosófila, de *Caenorhabditis elegans* contém de 30-100 genes de canais de potássio

Não existem canais de sódio abertos permanentemente nas membranas celulares

*A ausência de
canais abertos
para íons Na^+*

CONTRIBUI PARA QUE
OS ÍONS SÓDIO NÃO
ENTREM DE MANEIRA
SIGNIFICATIVA NO
INTERIOR DA CÉLULA
E SE DISTRIBUAM DE
MANEIRA QUE A
**CONCENTRAÇÃO DE
 Na^+ É MAIOR FORA**
DAS CÉLULAS DO
QUE NO MEIO
EXTRACELULAR

Processo de difusão dos íons potássio

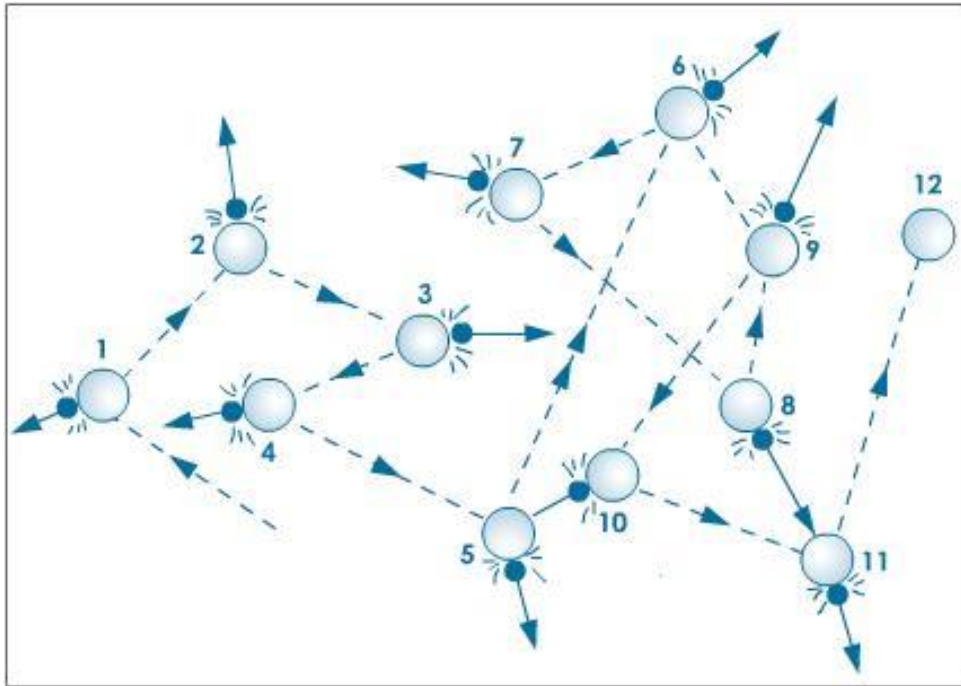
OS ÍONS POTÁSSIO DIFUNDEM-SE LIVREMENTE PARA DENTRO E FORA DAS CÉLULAS SEM GASTO ENERGÉTICO PELOS CANAIS QUE ESTÃO PERMANENTEMENTE ABERTOS. COMO NÃO HÁ CANAIS PERMANENTEMENTE ABERTOS PARA O SÓDIO ESSES ÍONS NÃO SE MOVEM ATRAVÉS DA MEMBRANA DO NEURÔNIO NO REPOUSO.

PARA A **GERAÇÃO** DO POTENCIAL DE MEMBRANA, PORTANTO, **NÃO HÁ GASTO** ENERGÉTICO, O PROCESSO É POR **DIFUSÃO**.



DIFUSÃO DE ÍONS NOS MEIOS AQUOSOS

POR QUE E COMO OCORRE?



Difusão: um fenômeno **estatístico de afastamento** de espécies devido ao **movimento Browniano**. O **gradiente**, a temperatura, a espessura da membrana e a área são fatores importantes.

Movimento Browniano é o movimento aleatório de espécies que **colidem** em um fluido (ocorre ao acaso), e foi descrito no século XIX.

O termo **espécie química** refere-se às diversas formas com as quais substâncias químicas correlacionam-se na natureza ou numa reação: os **átomos** (para substâncias elementares), os **íons** (para átomos com deficiência ou excesso de elétrons, bem como íons complexos), as **moléculas** (para um agrupamento neutro de átomos) e os **radicais** (para um agrupamento de átomos, também neutro, mas decorrente da cisão homolítica de uma ligação covalente de uma molécula).

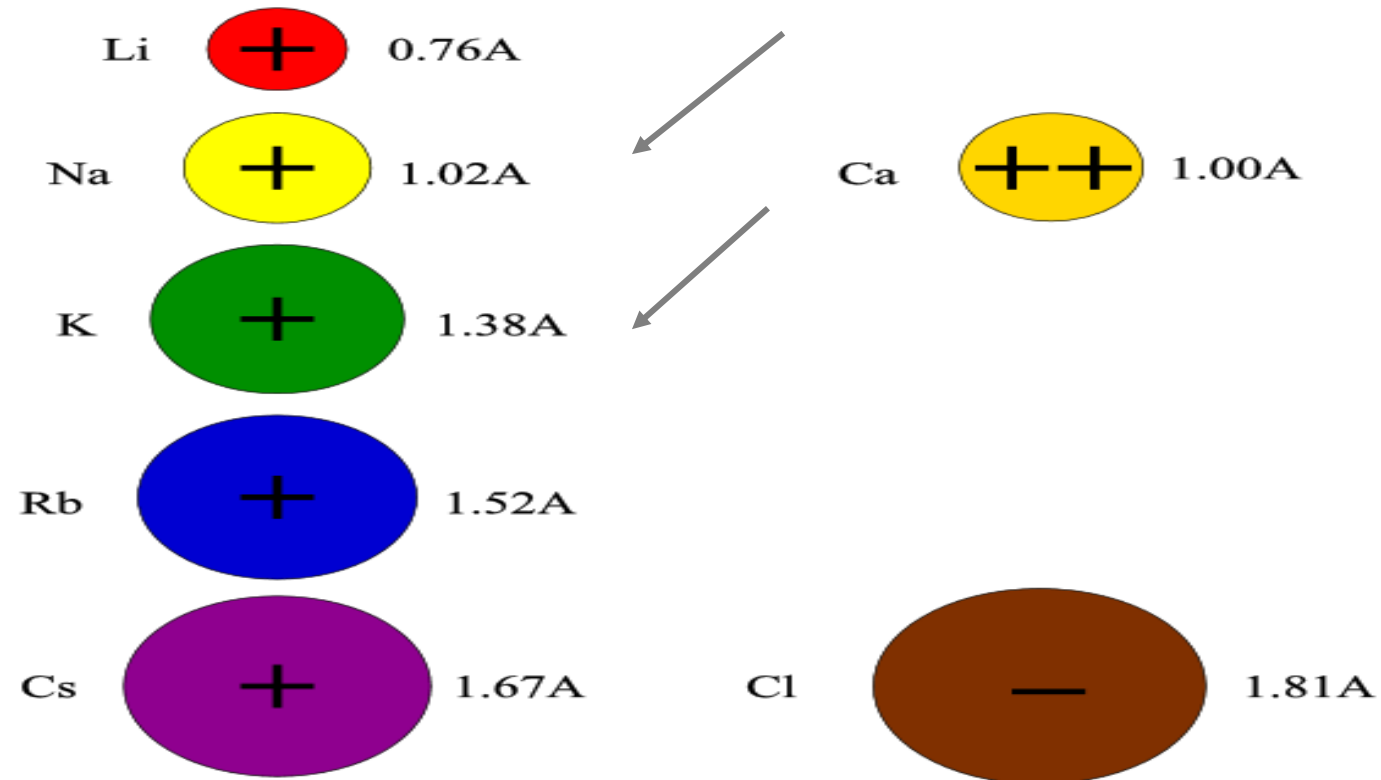
A.ME.MBR.A.N.A S.E.M.I.P.E.R.M.E.Á.V.E.L

Os canais sempre abertos – os canais de potássio
- são seletivos a que? Tamanho dos íons, carga,
outras características físicoquímicas?

Se o tamanho for importante ...

HÁ VARIAÇÃO ENTRE O DIÂMETRO DOS ÍONS
PRESENTES NOS MEIOS INTRACELULARES E
EXTRACELULARES?

O DIÂMETRO DE ELEMENTOS DA TABELA PERIÓDICA ***(as setas apontam para o sódio e o potássio da família dos metais alcalinos)***



$\text{\AA} = 10^{-10} \text{ m}$ ou 0,1 nanômetro, é uma nomenclatura antiga que deve ser evitada

... MAS, A CAMADA DE SOLFATAÇÃO VARIA INVERSAMENTE
COM O DIÂMETRO DO ÍON, PORTANTO

Os canais iônicos nas membranas celulares são específicos

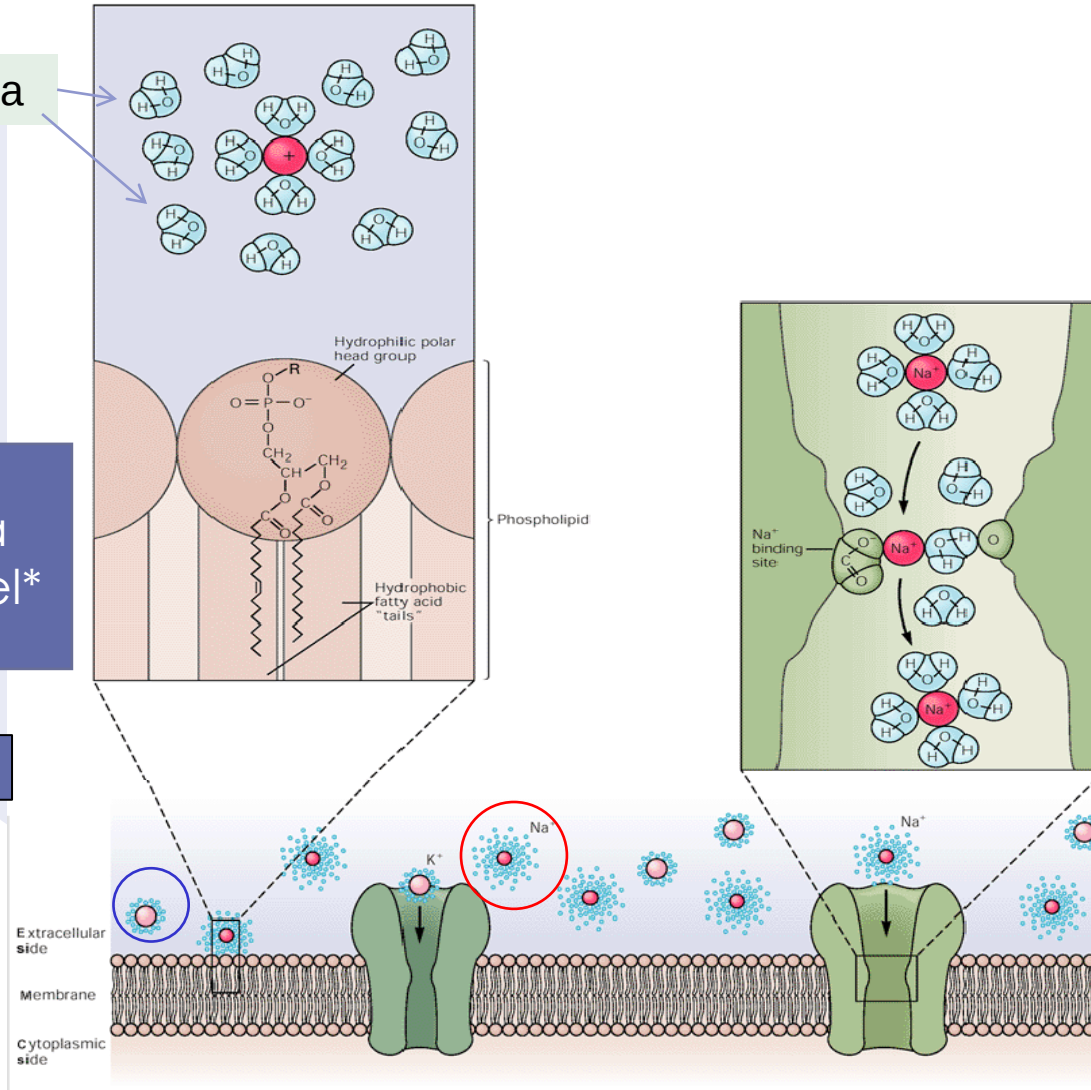
Dipolos de água

Membrana impermeável*

* hidrofóbica

Na figura abaixo
Íons sódio: círculo **vermelho**
Íons **potássio**: círculo **azul**

Canal seletivo

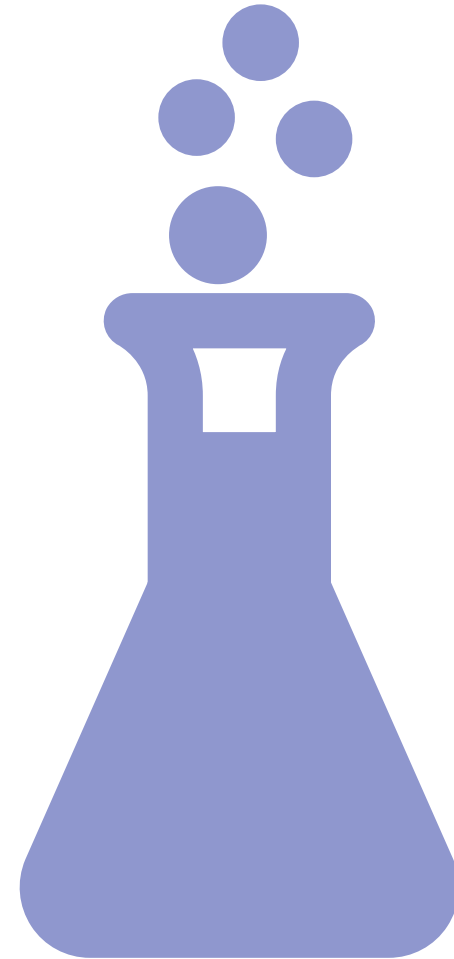


A camada de solvatação do **sódio** é maior do que a de **potássio**

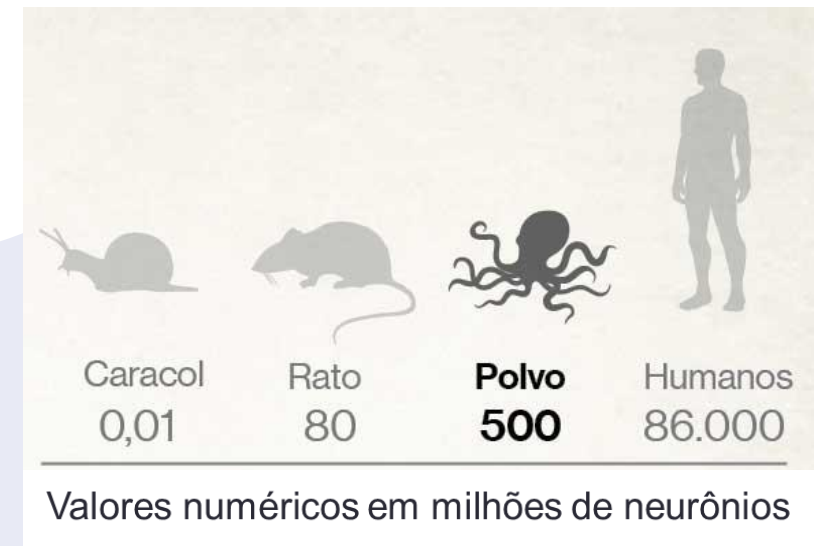
O potencial de repouso depende de íons potássio (K^+)

COMO PODEMOS PROVAR
ISSO?

QUAIS FORAM OS
PRINCIPAIS EXPERIMENTOS?



A importância do modelo animal usado nos estudos iniciais de eletrofisiologia

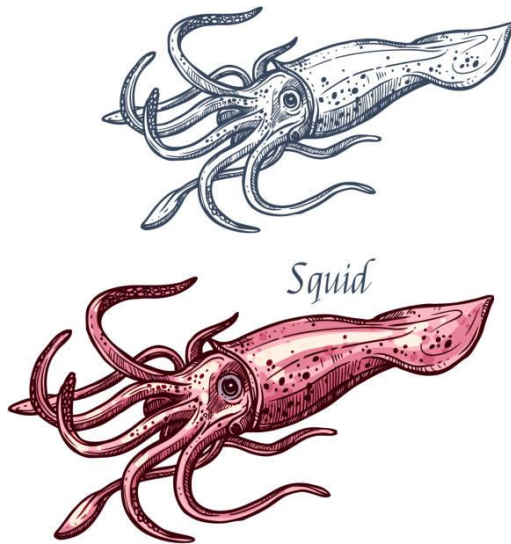


CEFALÓPODES APRESENTAM GRUPOS DE **NEURÔNIOS GIGANTES** CUJOS AXÔNIOS PODEM SER ISOLADOS DE MANEIRA RELATIVAMENTE SIMPLES.

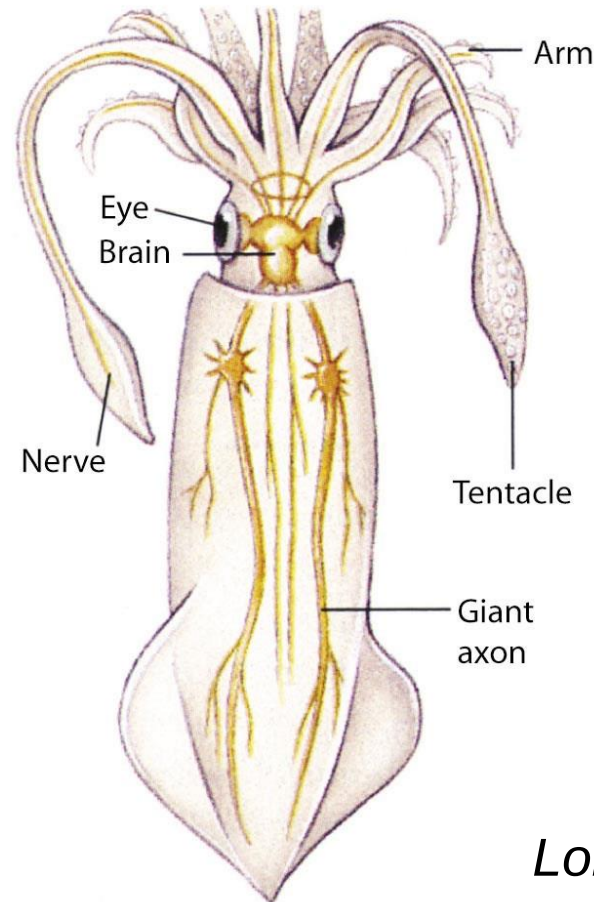
ESSE AXÔNIOS QUE FORMAM NERVOS FORAM USADOS PARA OS ESTUDOS EXPERIMENTAIS INICIAIS DE POTENCIAIS DE MEMBRANA E DE AÇÃO.

O neurônio gigante da lula

Istock



O



Os axônios gigantes da lula são fibras **não mielinizadas**. Têm diâmetros em torno de **0,5mm** e são longas, com vários **cm** de comprimento.

Loligo pealeii

COMO FOI FEITO?

Mudando as concentrações do meio onde estavam os axônios que formavam os nervos da lula

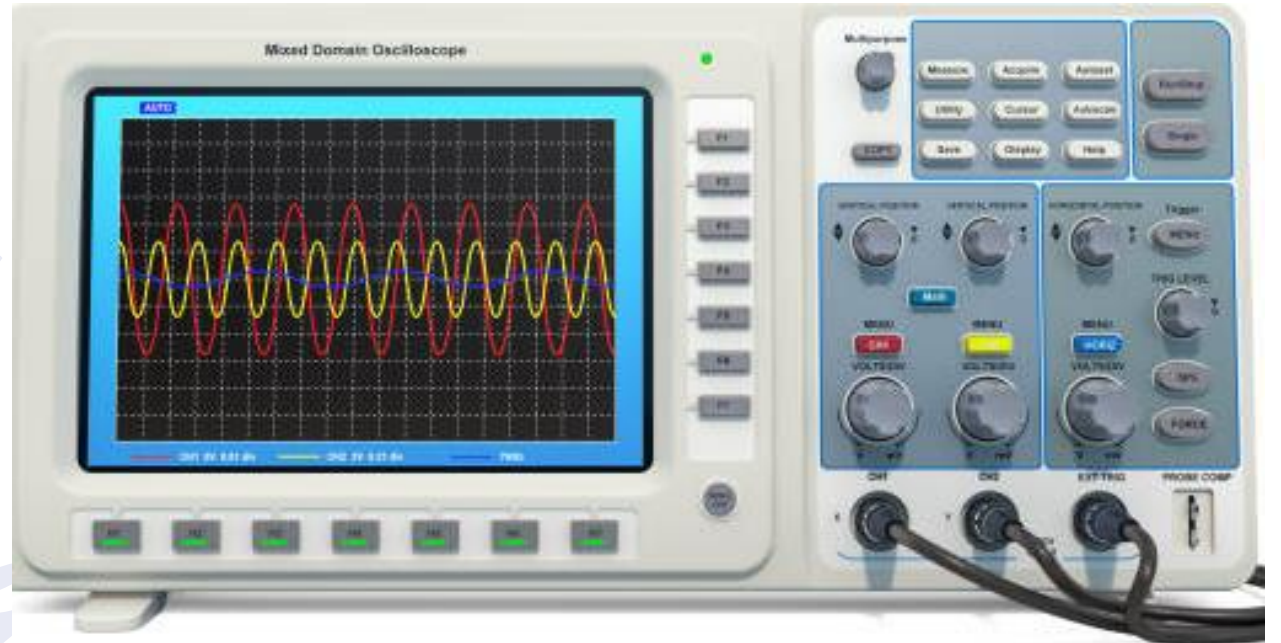
E COMO MEDIR FENÔMENOS DE MAGNITUDE/INTENSIDADE TÃO PEQUENA (MVOLTS) E TÃO BREVE (MILISSEGUNDOS)?

OSCILOSCÓPIOS DE RAIOS CATÓDICOS

Inventado por André Blondel, final século XIX

OSCILOSCÓPIO DE RAIOS CATÓDICOS

É um instrumento de precisão que usa feixes de elétrons, que batem em uma tela fluorescente, desenhando um sinal equivalente ao fenômeno a ser medido. Registra fenômenos rápidos (ms) e de pequena magnitude/ intensidade (mv).



Como podemos alterar as $[K^+]$

ALTERANDO AS CONCENTRAÇÕES
DENTRO DAS CÉLULAS?

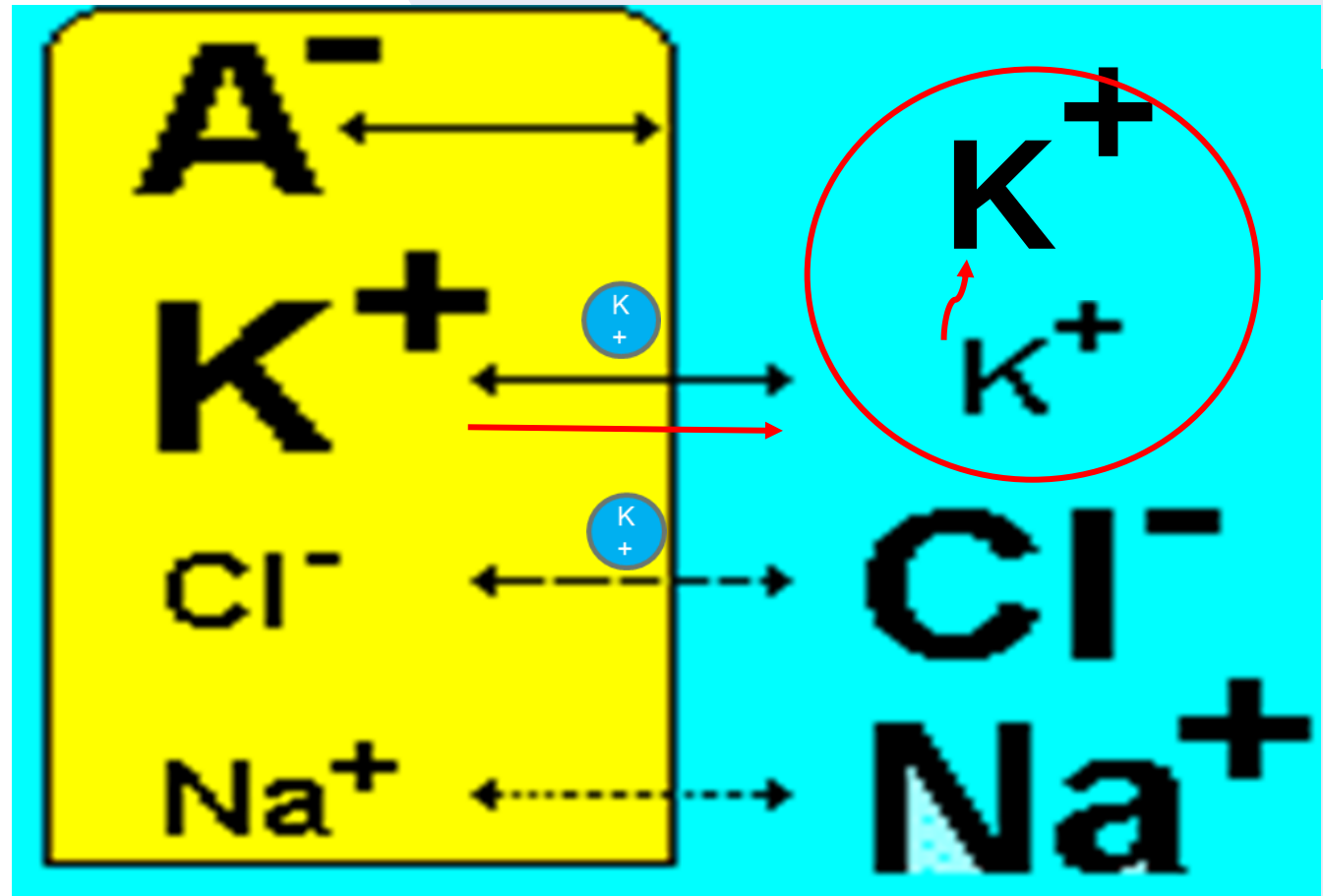
ALTERANDO AS CONCENTRAÇÕES
FORA DAS CÉLULAS?



Nervos podem ser colocados em meios com diferentes
concentrações iônicas e isso altera as concentrações externas
dos íons

Alterações das concentrações externas de K^+ resultaram em mudança no valor do Potencial de Repouso

O aumento da $[K^+]$ fora do neurônio: o potencial de repouso fica **MAIS POSITIVO** (diminui a saída K^+)



O gradiente químico diminui

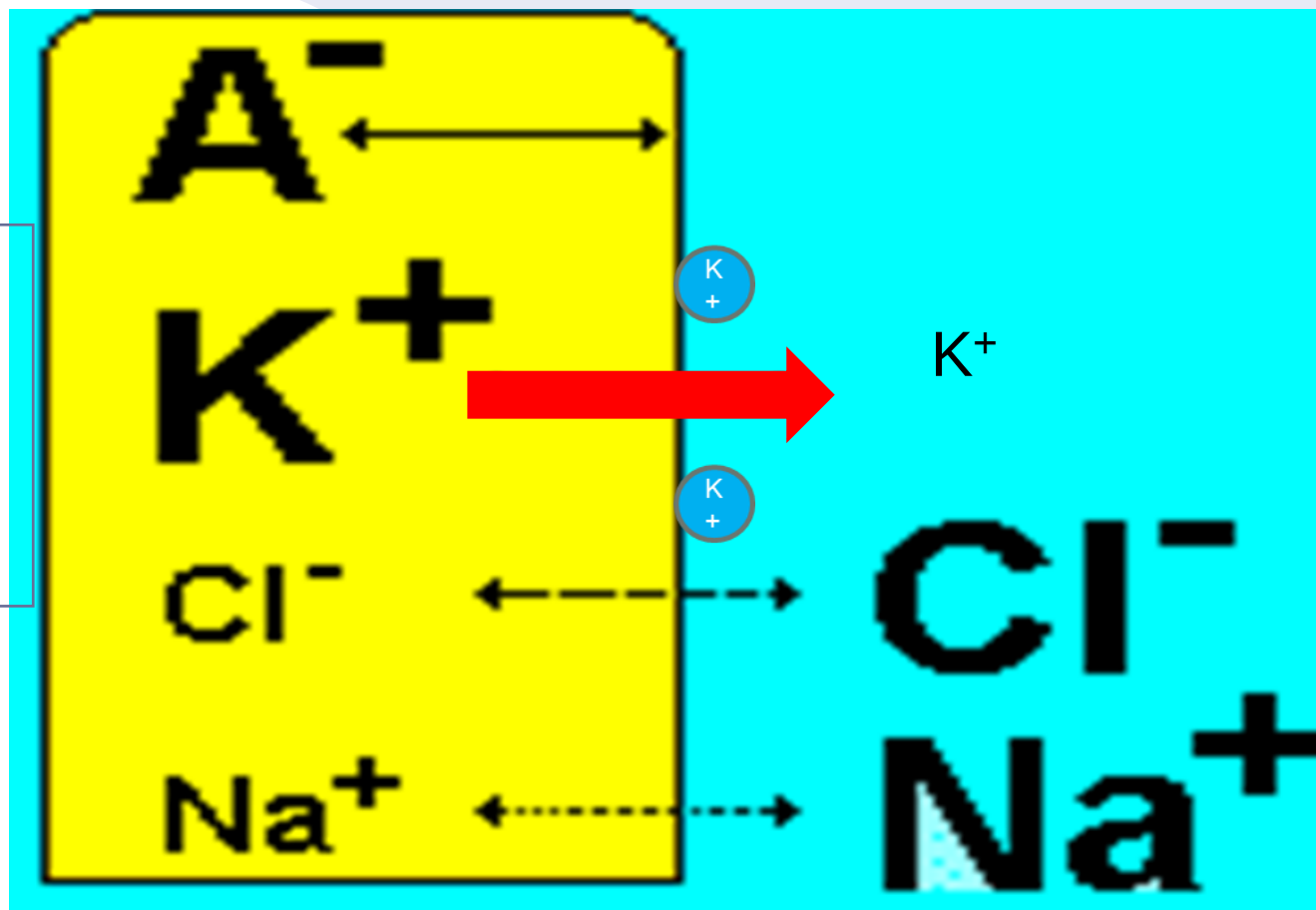
(HUXLEY e HODGKIN, (1940/50))

Alterações do Potencial de Repouso

Quanto **menor** a $[K^+]$ fora do neurônio, mais **negativo** fica o potencial de repouso dos neurônios

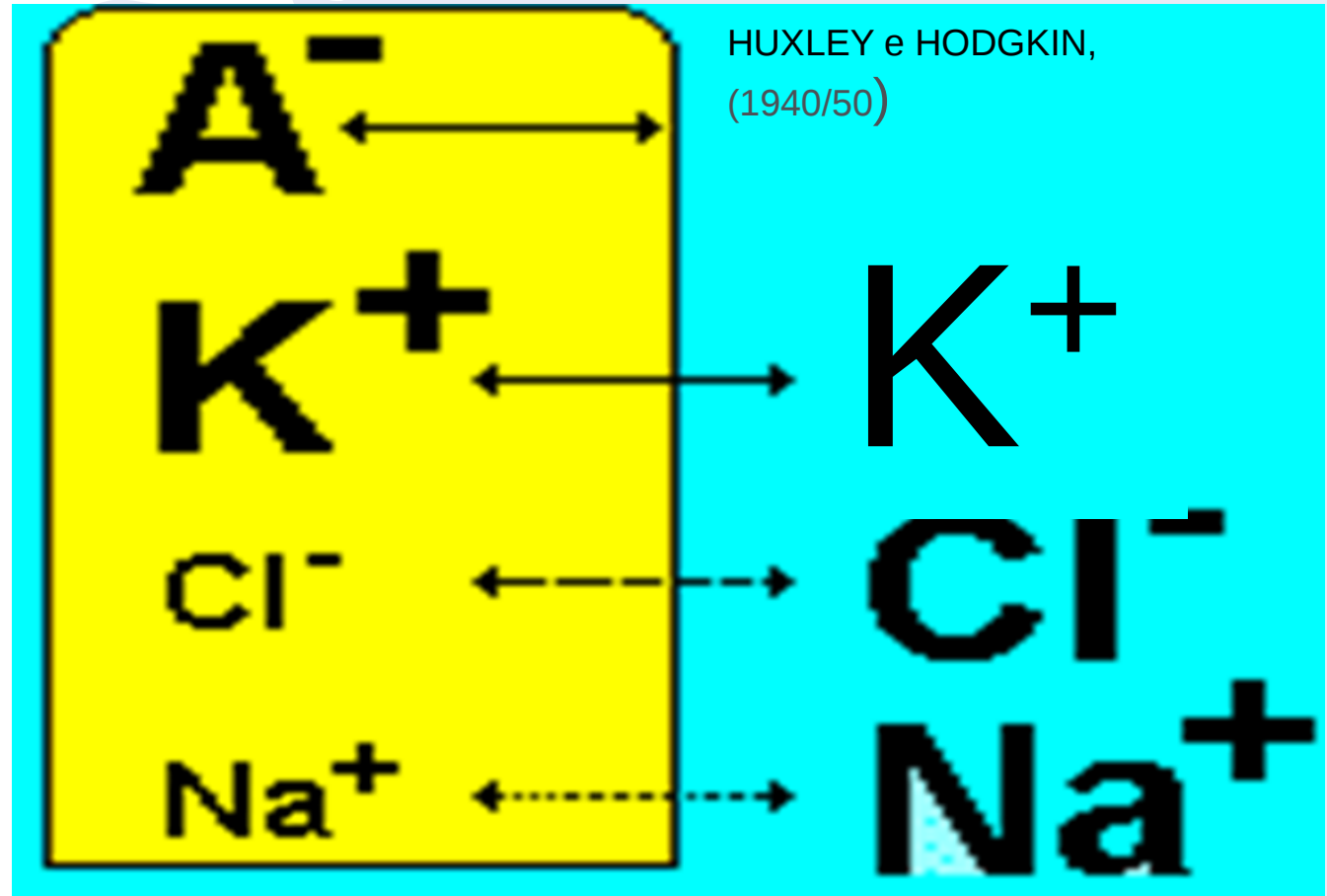
(↑ saída K^+)

Maior difusão de potássio para fora do neurônios



HUXLEY e HODGKIN, (1940/50)

***Alterações das
concentrações
externas de sódio
NÃO resultaram em
alterações do
Potencial de
Repouso***



Alterações das concentrações externas de Na^+ NÃO resultaram em alterações do potencial de repouso porque não existem CANAIS ABERTOS para o sódio. Alterações nas concentrações de potássio modificaram o potencial de repouso, demonstrando a importância dos íons K^+ para o potencial de repouso.

Mudanças rápidas nas concentrações de K^+ extracelular, causadas por patologias ou por acidentes ou descuidos, são rapidamente letais

“No Texas, um dos 34 Estados norte-americanos onde há pena de morte, a injeção letal é composta de três substâncias químicas, ministradas separadamente, em seringas distintas: tiopentato de sódio, brometo de pancurônio e cloreto de potássio”. (WIKIPEDIA)

JORNAL **FOLHA DE SP** - SÃO PAULO, SÁBADO, 08 DE MAIO DE 1999

20 ML DE POTÁSSIO NA VEIA CAUSAM PARADA CARDÍACA

GAZETA DO POVO

15/06/2024

Erro pode ter matado menina

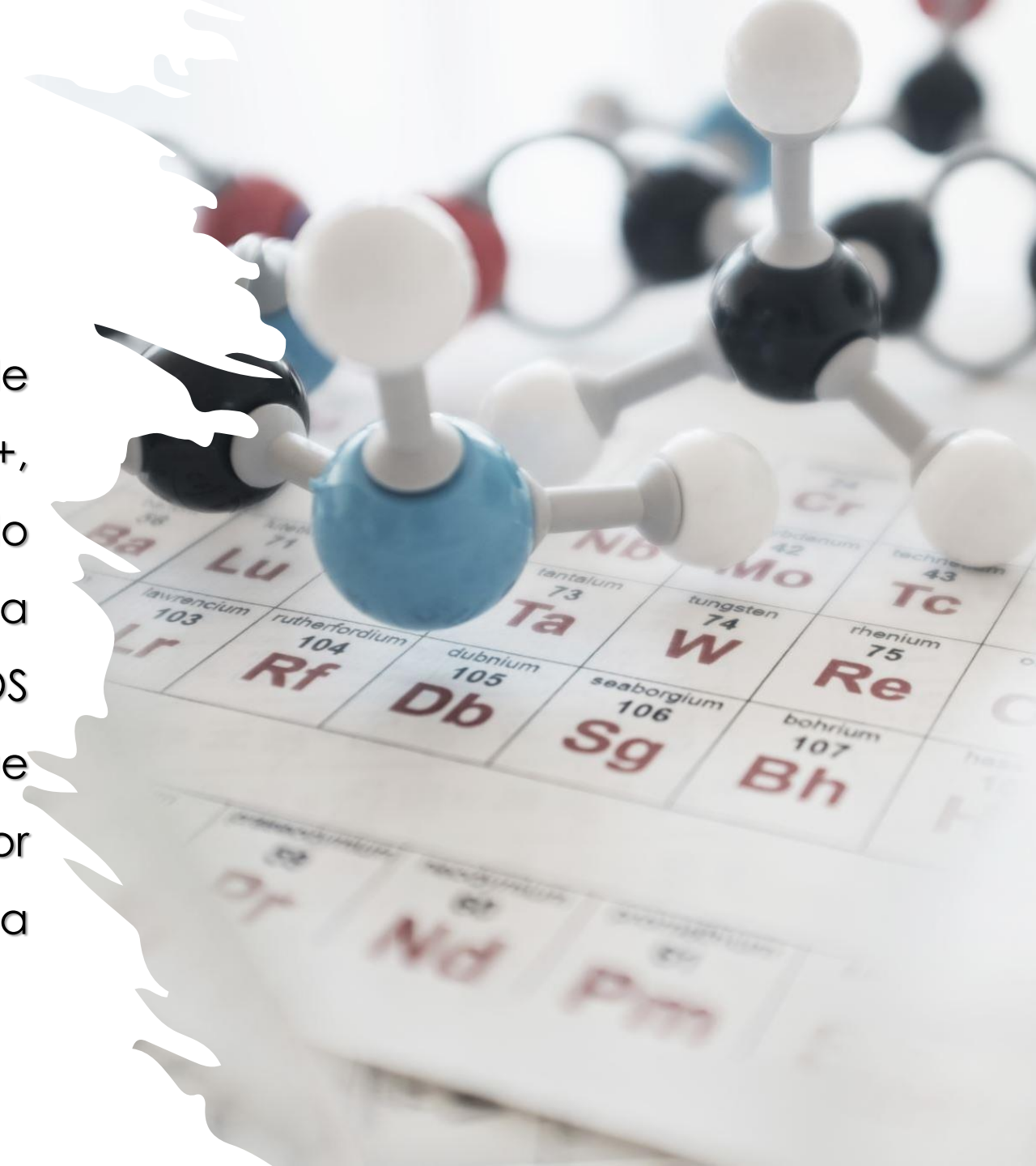
Em vez de água, auxiliar de enfermagem teria colocado cloreto de potássio em soro. Menina de 3 anos morreu dez minutos depois. Leia mais em: <https://www.gazetadopovo.com.br/vida-e-cidadania/erro-pode-ter-matado-menina-bl5l1r02pdrao284j616rj1vy/>

Copyright © 2024, Gazeta do Povo. Todos os direitos reservados.

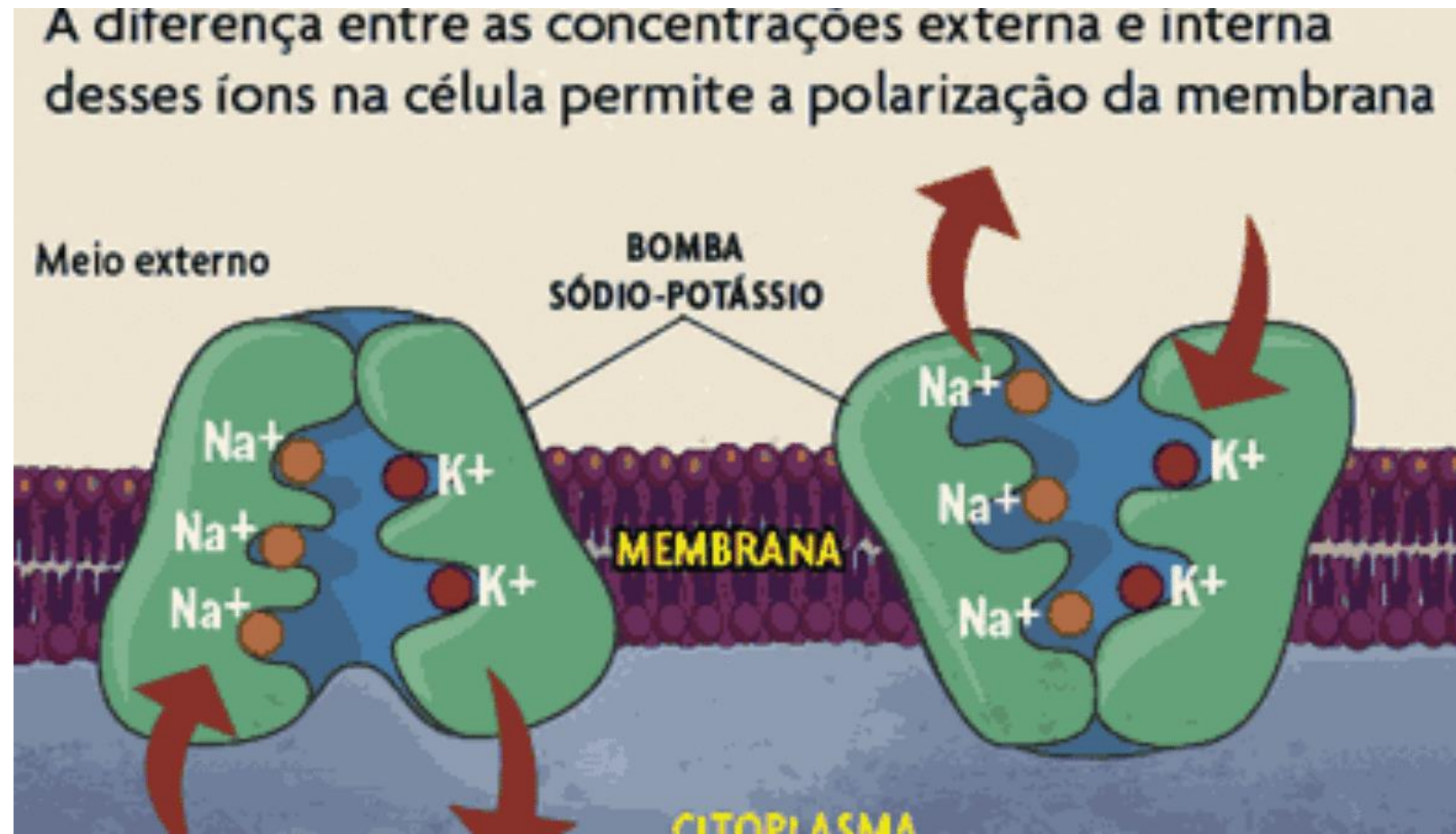
A bomba de sódio/ potássio ATPase

Pode ser **eletrogênica**, retirando 3 íons Na^+ de dentro da célula e colocando 2 íons K^+ , contribuindo para a eletronegatividade do potencial de membrana. No entanto, a bomba é MUITO IMPORTANTE PARA MANTER OS GRADIENTES IÔNICOS, retirando íons Na^+ que conseguem entrar e os íons K^+ que saem por difusão. A sua paralisação resulta em morte a longo prazo.

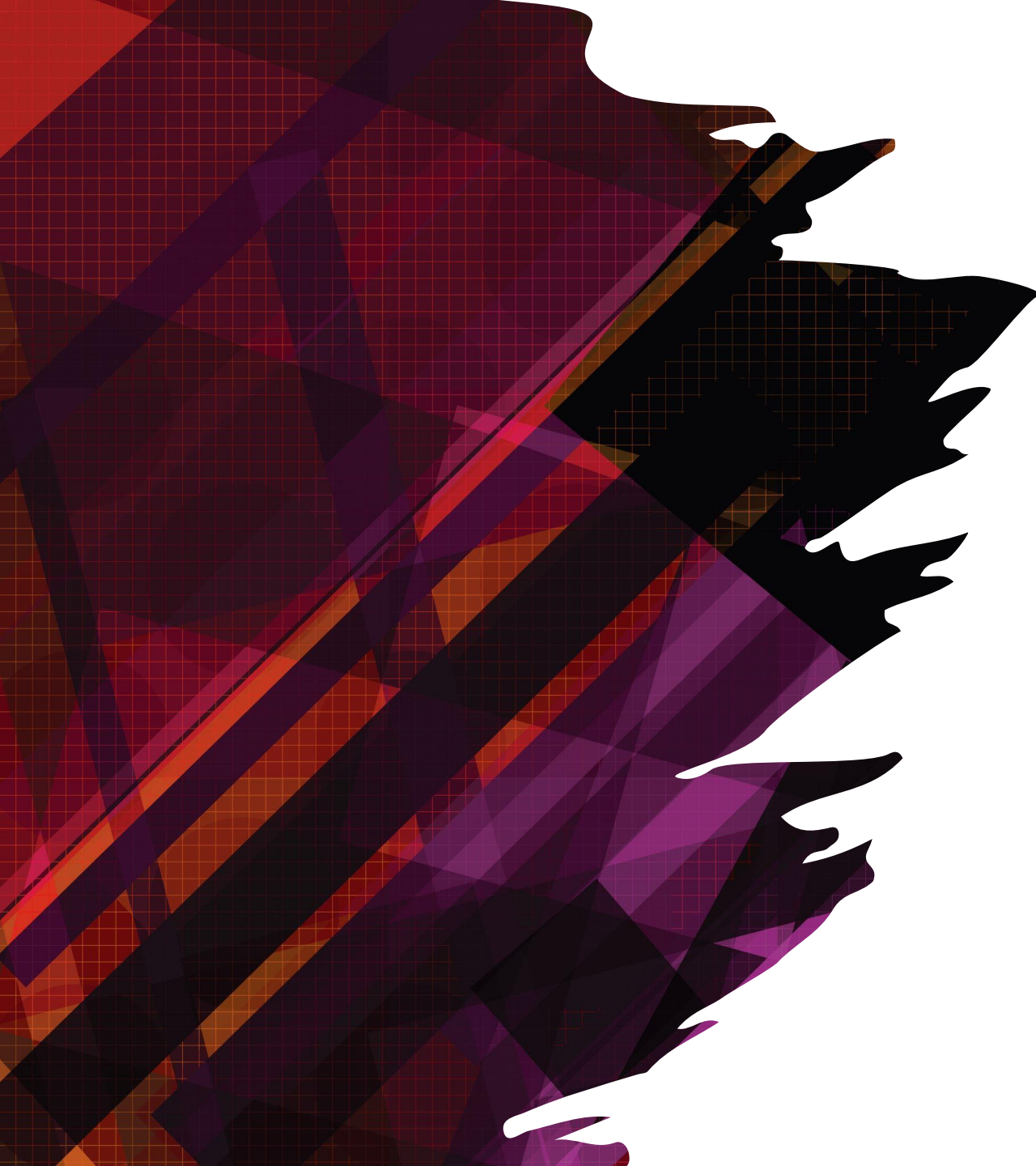
Requer gasto de energia.



***Uma
representação da
bomba de sódio
potássio***



A bomba de sódio foi descrita por J. C. Skou em artigo publicado na *Biochimica et Biophysica Acta* (23, pp. 394–401, 1957), e intitulado *The Influence of some Cations on an Adenosine Triphosphatase from Peripheral Nerves*.



A ATPASE de sódio/potássio

A digoxina, a ouabaína, a digitalina e a palitoxina bloqueiam a bomba. Esses fármacos têm uso terapêutico, mas em determinadas doses podem ser letais. A morte pode passar como “morte natural”. Vide a polêmica sobre a morte do Papa João Paulo I.

$$F = G \frac{m_1 m_2}{d^2}$$

$$\phi(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi = \hat{H} \psi$$

$$F - E + V = 2$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = c^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

***EQUAÇÕES QUE DEFINEM
O PROCESSO DE DIFUSÃO
E O POTENCIAL DE
EQUILÍBRIO***

EQUAÇÕES MATEMÁTICAS EXPRESSAM
OS FENÔMENOS APRESENTADOS

DIFUSÃO (EQUAÇÃO DE FICK)

$$dQ = - D A (d\mu/dx) dt$$

Q = quantidade de espécie difundida

D = coeficiente de difusão t = tempo

A = área μ = concentração no ponto x

$d\mu/dx$ = gradiente de concentração

A difusão é expressa por uma derivada já que descreve um fenômeno que acontece no tempo. No caso de moléculas a equação é denominada de EQUAÇÃO DE FICK. O gradiente de concentração é o fator que pode ser modificado e que é o mais importante para a difusão através das membranas de neurônios.



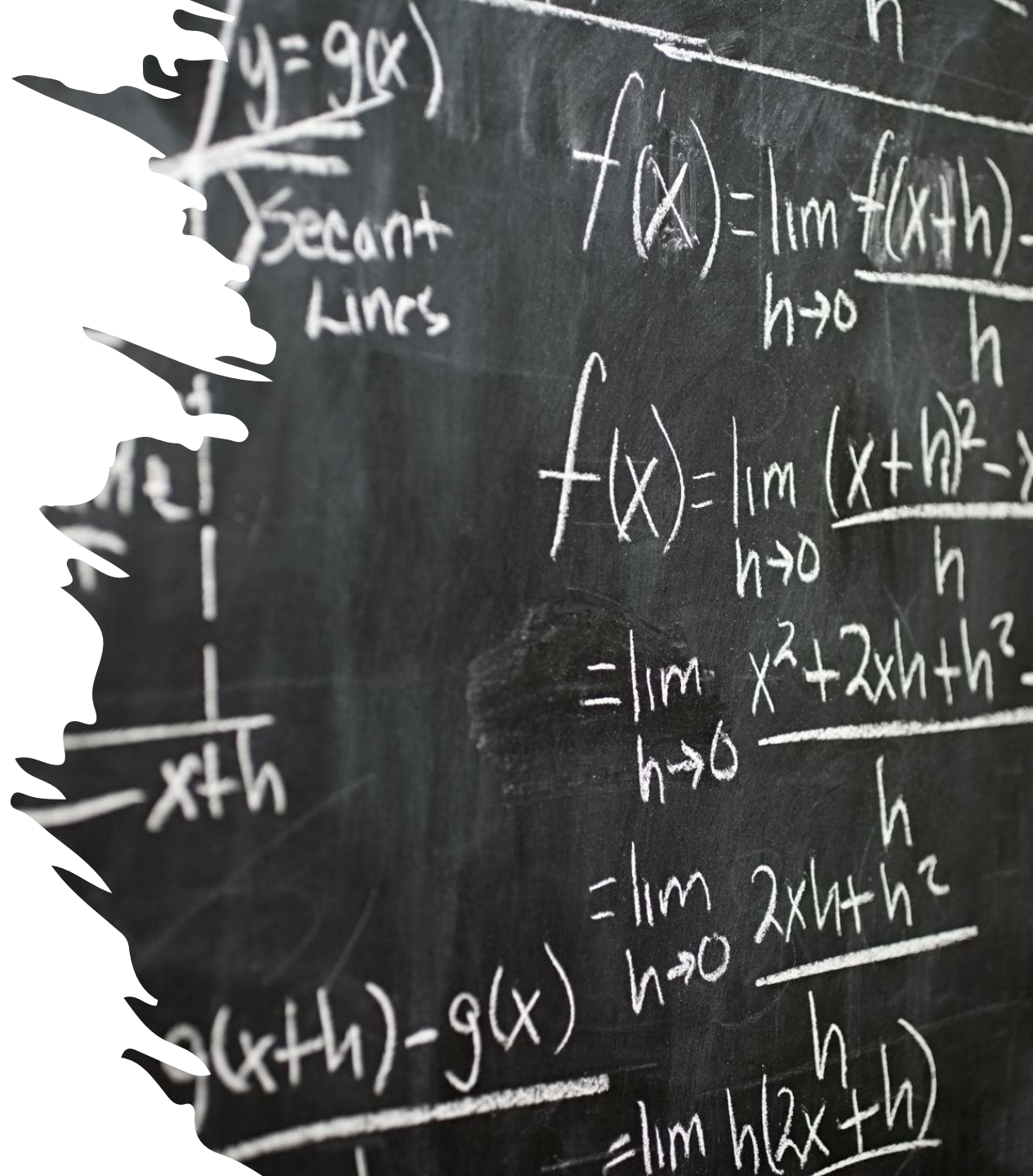
A difusão de íons

- QUANDO UM ÍON SE DIFUNDE ATRAVÉS DE UMA MEMBRANA ELE CARREGA UMA CARGA DE UM LADO PARA O OUTRO.
- SE FOR UM ÍON POSITIVO O MOVIMENTO ADICIONA UMA CARGA POSITIVA DE UM LADO E RETIRA DO OUTRO, ISTO É, CRIA UMA DIFERENÇA DE POTENCIAL. A EQUAÇÃO DE NERNST EXPRESSAR ESSE FENÔMENO.

Equação de Nernst

PERMITE CALCULAR O VALOR DA **FORÇA ELÉTRICA** QUE **CONTRABALANÇA** A **FORÇA QUÍMICA** DE DIFUSÃO.

REVELA DE MANEIRA QUANTITATIVA A **IMPORTÂNCIA DE ÍONS**, COMO O **POTÁSSIO** PARA O POTENCIAL DE MEMBRANA, A PARTIR DOS VALORES DE CONCENTRAÇÃO INTERNA E EXTERNA DE ÍONS NAS CÉLULAS E MEIO EXTERNO.



Equação de Fick

Equação de Nernst-Planck

Expressam a quantidade de **espécie química**, que flui por unidade de área por unidade de tempo.

W. Nernst formulou a terceira lei da Termodinâmica – a entropia tende a se anular quando a condição aproxima-se do zero absoluto - e foi vencedor do Prêmio Nobel (PN) na década de 20 do século passado.

M. Planck, (1858 -1947) o pai da física quântica, vencedor do PN em 1918.

RESUMINDO

A **lei de Fick** é uma lei **quantitativa** geral na forma de **equação diferencial** que descreve diversos casos de **difusão de matéria** ou **energia** em um meio no qual inicialmente não existe equilíbrio químico ou térmico. Recebe seu nome de Adolf E. Fick (1829-1901) que a derivou em 1855.

A **equação de Nernst-Planck** é uma equação usada para descrever o movimento de espécies químicas em um meio fluido. Descreve o **fluxo de íons** sob a influência conjunta de um **gradiente iônico** e de um **campo elétrico**. Ela estende a **LEI DE FICK** da **DIFUSÃO** para o caso onde as partículas em difusão são também movidas em relação ao fluido por **forças eletrostáticas**. Se as **partículas em difusão** são elas mesmas **carregadas, influenciam o campo elétrico** em movimento (modificado de wikipedea).

Walther Nernst



1864-1941, Polônia

“A equação de Nernst permite o cálculo do potencial que se estabelece através da membrana baseado na **valência** e o **gradiente de concentração de K^+** (desde que somente canais de K^+ estejam presentes). Este potencial é também conhecido como o **potencial de Nernst**. O potencial de Nernst para uma dada espécie iônica é o potencial da membrana na qual a espécie iônica está em equilíbrio, i.e., não há movimento líquido (*net movement*) do íon através da membrana. O potencial de Nernst para um dado íon é chamado de **potencial de equilíbrio ($V_{eq.}$)** para aquele íon.”

O gradiente químico é determinado pela equação

$$\Delta G_{\text{Chemical}} = RT \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$



R é a constante universal dos gases, igual à $8.314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$

T é a temperatura absoluta, em graus kelvin ($\text{K} = ^\circ\text{C} + 273,15$)

[K⁺]_{out} = concentração extracelular de potássio, em mmol^{-1}

[K⁺]_{in} = concentração intracelular de potássio, em mmol^{-1}

A equação de Nernst permite calcular o valor do gradiente químico e elétrico para cada íon a partir das suas concentrações internas e externas

O gradiente elétrico é determinado pela equação

V é a diferença de potencial

z é a carga do íon, para o potássio é 1

F é a constante de Faraday (96,485 C·mol⁻¹ ou J·V⁻¹·mol⁻¹)

$$\Delta G_{\text{Electrical}} = zFV$$

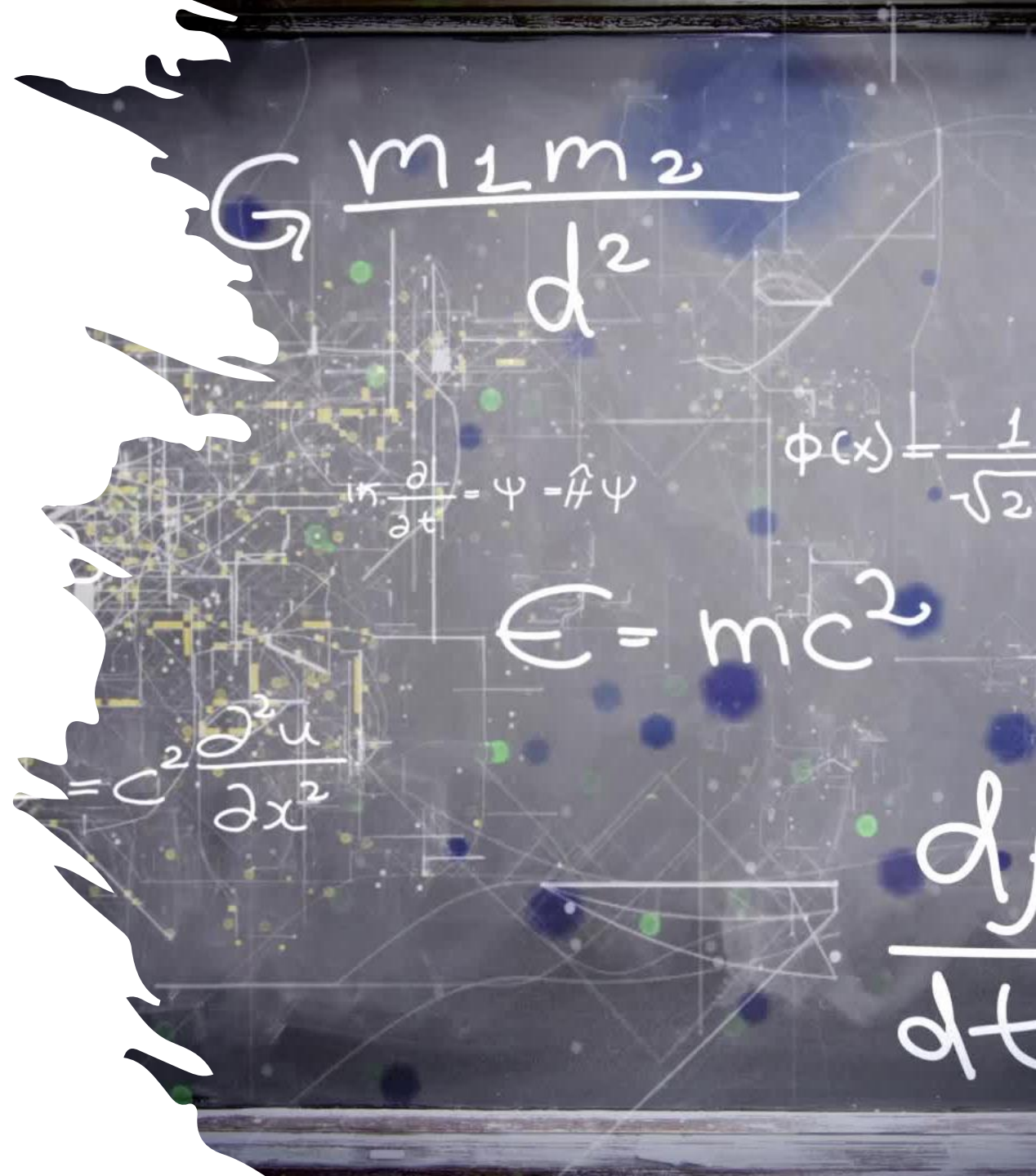
Quando preenchemos a equação com os valores e quando a força química e a elétrica são iguais o potencial de equilíbrio para o potássio

(V_k) é

$$V_{k) = - 75\text{mV}$$

Equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHZ)

A Equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHZ) expande o cálculo do potencial de membrana de maneira a incluir todos os principais íons presentes dentro e fora das células. O resultado final é pouco alterado.



Equação de GHK

Alan Hodgkin (1914-1998), foi um fisiologista e biofísico britânico que ganhou o Prêmio Nobel (PN) em 1963. **Bernard Katz** (1911-2003), alemão e residente na Austrália ganhou o PN em 1970. **David Goldman** (1910-1998), biofísico americano que deduziu a equação no seu trabalho de tese de doutorado. Os autores generalizaram a Equação de Nernst que foi denominada de Equação de Goldman-Hodgkin-Katz.

Alan Hodgkin e Bernard Katz



$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left\{ \frac{[Na]_e P_{Na} + [K]_e P_K + [Cl]_i P_{Cl}}{[Na]_i P_{Na} + [K]_i P_K + [Cl]_e P_{Cl}} \right\}$$

A equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHZ)

E_m refere-se ao Potencial de Membrana

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_{\text{out}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{out}} + P_{Cl}[Cl^-]_{\text{in}}}{P_K[K^+]_{\text{in}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{in}} + P_{Cl}[Cl^-]_{\text{out}}} \right)$$

Para temperatura ambiente de 25 graus Celsius a relação $R \cdot T$ dividida por F é =
25mvolts por célula

R é a constante universal dos gases, igual à $8.314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$

T é a temperatura absoluta, em graus kelvin ($K = ^\circ\text{C} + 273,15$)

z é a carga do íon; P refere-se à permeabilidade (inverso da condutância)

F é a constante de Faraday ($96,485 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$ ou $\text{J} \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$)

$[\text{íon}]_{\text{out}}$ = concentração extracelular do íon, em
 mmol^{-1}

$[\text{íon}]_{\text{in}}$ = concentração intracelular do íon, em mmol^{-1}

Uma vez os valores colocados E_m é igual a **-75mvolts** = potencial de equilíbrio do K^+



No Potencial de Repouso o que acontece com os íons Na^+ e Cl^-

Os íons Na^+ permanecem mais concentrados no meio externo.

Os íons Cl^- ? Permanecem mais concentrados no meio externo, mas no seu potencial de equilíbrio (ver o próximo slide)

E O QUE ACONTECE COM OS ÍONS CLORETO?

Há um gradiente de concentração que favorece a entrada

Há uma eletronegatividade na face interna que favorece a saída

O potencial de equilíbrio para o Cl^-

A EQUAÇÃO GKH PERMITE O CÁLCULO DO POTENCIAL DE EQUILÍBRIO PARA Cl^- QUE É

$$EM_{\text{CL}} = -64 \text{ MV}$$

CONSIDERANDO-SE QUE A CONCENTRAÇÃO INTRACELULAR É DE 10 MM E A CONCENTRAÇÃO EXTRACELULAR É DE 110 MM

O potencial de repouso de neurônios é próximo do potencial de equilíbrio para os íons Cl^- , e a quantidade de Cl^- que entra na célula é igual à quantidade que sai

A equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHZ)

O cálculo do E_m para íons sódio

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_{\text{out}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{out}} + P_{Cl}[Cl^-]_{\text{in}}}{P_K[K^+]_{\text{in}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{in}} + P_{Cl}[Cl^-]_{\text{out}}} \right)$$

RT/zF é igual à 25 mV, quando $[z]$ é um (z = valência) e T = 25 graus Celsius

$[Na^+]_o$ = extracelular de sódio, em mmol^{-1} = 440

$[Na^+]_i$ = concentração intracelular de sódio, em mmol^{-1} = 50

$$E_{Na^+} = +55 \text{ a } +60 \text{ mV}$$

Quando o neurônio estiver 55 mv mais positivo na face interna em relação à face externa, os íons sódio estarão no potencial de equilíbrio, ou seja a quantidade que entra é a quantidade que sai. Isso ocorre na situação do potencial de ação, que será visto posteriormente.

A tabela mostra as concentrações intracelulares, extracelulares e os valores dos potenciais de equilíbrio para o sódio, o potássio e o cloro usadas para os cálculos feitos com a equação GKH

$$V_m = -\frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K]_{ic} + P_{Na} [Na]_{ic} + P_{Cl} [Cl]_{ex}}{P_K [K]_{ex} + P_{Na} [Na]_{ex} + P_{Cl} [Cl]_{ic}}$$

Equação de Hodgkin-Katz-Goldman, considerando o efeito de íon monovalentes

	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻
[intracel.] mM	120	25	10 ^{**}
[extracel] mM	4	145	110
E _i (mV)	-90	+60	-60

Por que é importante a presença de proteínas intracelulares?

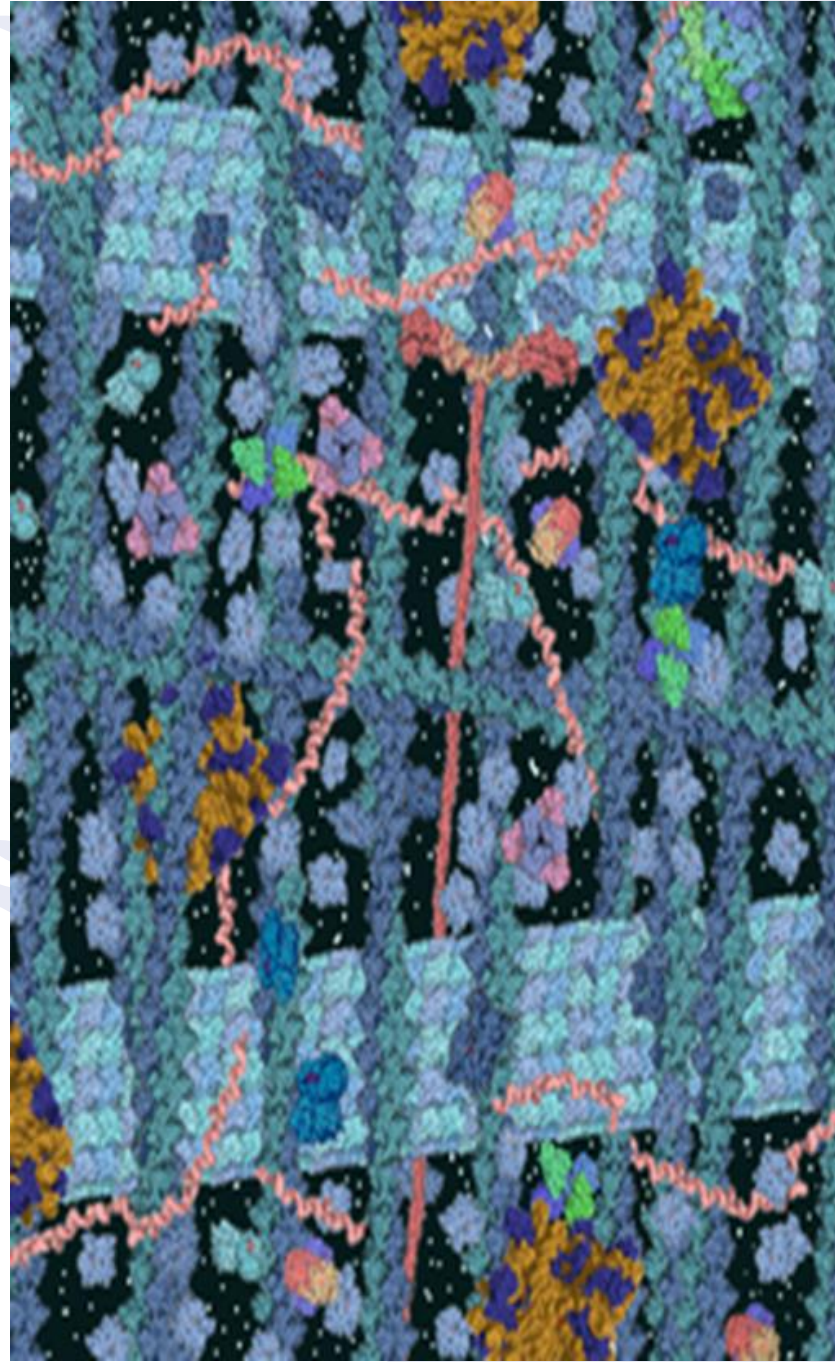
AS PROTEÍNAS INTRACELULARES SÃO OS MAIS IMPORTANTES ANIONS INTRACELULARES. ATRAEM CÁTIONS PARA O MEIO INTERNO. COMO A PERMEABILIDADE DA MEMBRANA É SELETIVA SOMENTE É PERMITIDA A ENTRADA DE ÍONS POTÁSSIO, O QUE GARANTE A **ELETRONEUTRALIDADE NO MEIO INTERNO, E ENTRE O MEIO INTERNO E EXTERNO**, ASSIM COMO A MAIOR CONCENTRAÇÃO DE K^+ INTRACELULARMENTE.

A quantidade de proteínas intracelulares

As proteínas ocupam de **20 a 30%** do volume do citosol.

A **concentração é alta**, ao redor de 200 mg/ ml (200g/L) em mamíferos.

A concentração de proteínas no plasma é 3x menor, 60g/ L. Em termos de amino ácidos a concentração é de 138 mM no citosol, comparada ao valor de 9 mM encontrado no sangue. A maioria das proteínas no citosol estão com a carboxila terminal na forma ácida (COOH-), portanto, os **principais ânions do citosol são proteicos**.

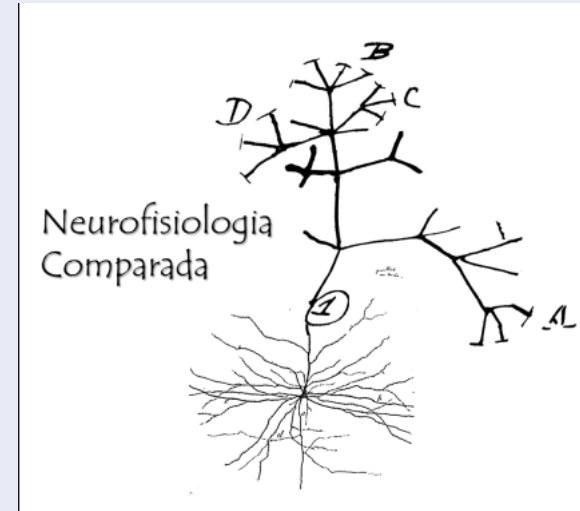


Ellis RJ (2001).
Macromolecular crowding:
obvious but underappreciated.
Trends Biochem. Sci. 26 (10):
597–604

Lodish (1999) Molecular
cell biology. New York:
Scientific American Books

Potencial de membrana POTENCIAL DE REPOUSO

FEITO OS **EXERCÍCIOS**
PODEMOS RESPONDER
COMO É GERADO E
COMO SE MANTÉM



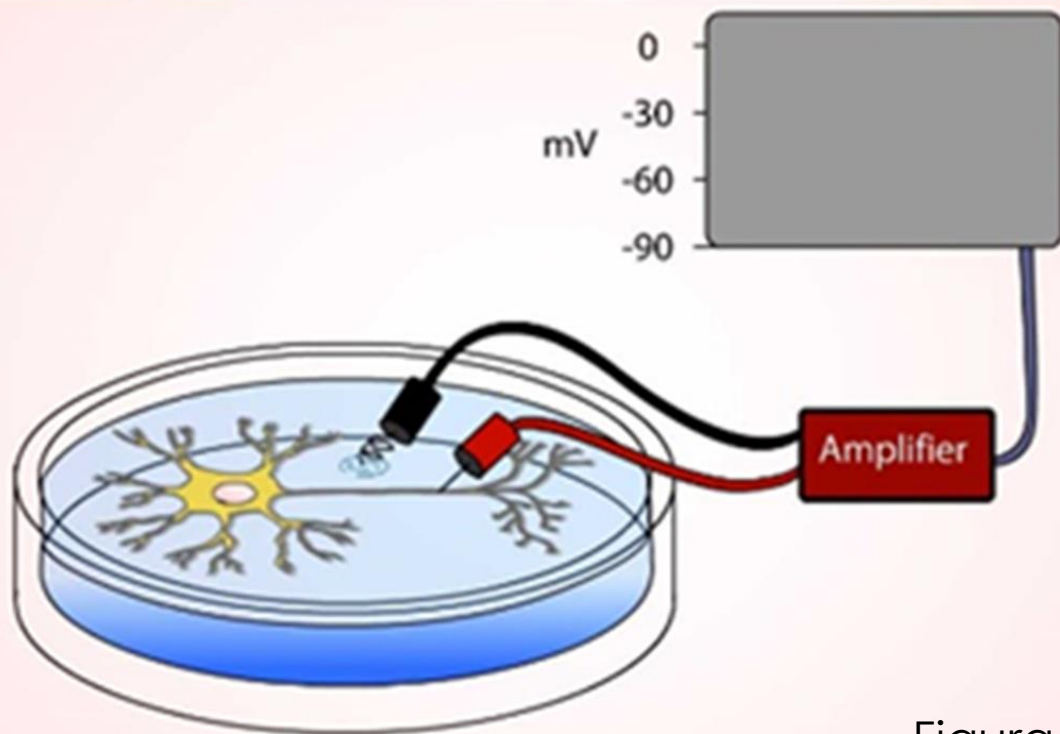
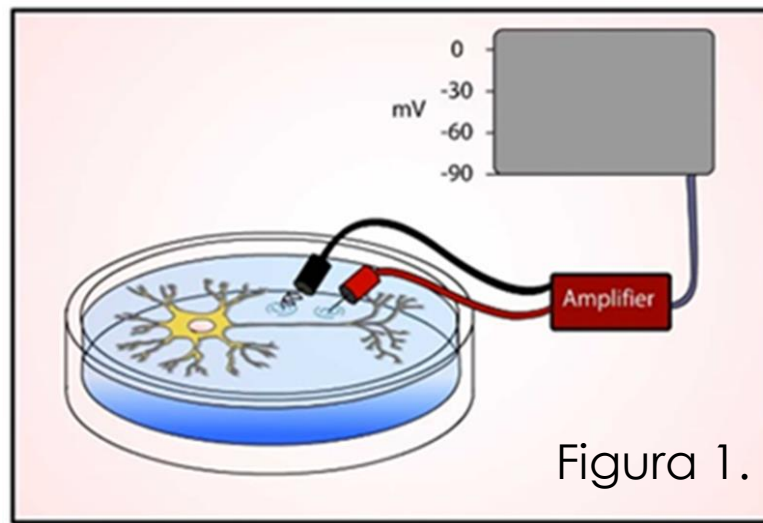
Os fenômenos elétricos que ocorrem no tecido nervoso.

1. Todas as células vivas apresentam uma diferença de voltagem na interface entre o meio interno e externo da membrana celular? É o **potencial de membrana**?

SIM!

O aparato experimental básico para se fazer o registro de potenciais de membrana em seres vivos é sofisticado e consiste basicamente de dois eletrodos, amplificador e registrador.

COMO MEDIR
O POTENCIAL
DE MEMBRANA

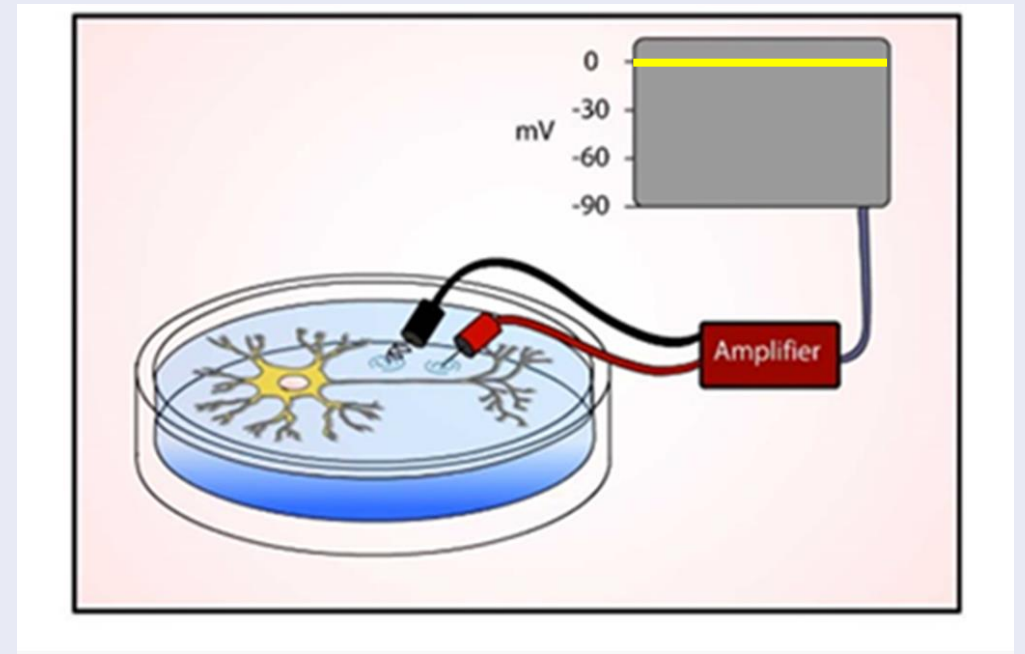


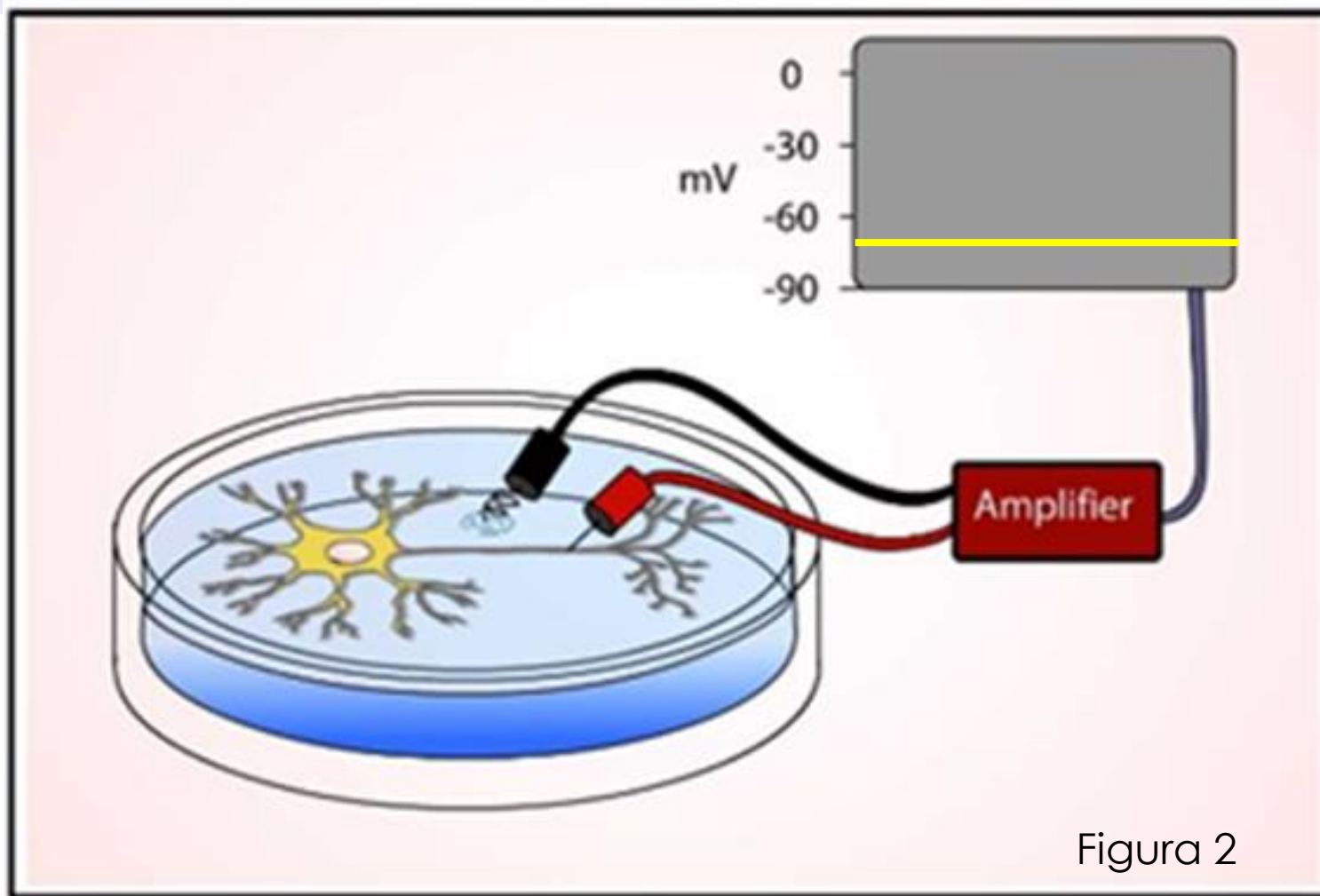
Observe a posição dos eletrodos. O retângulo cinza no canto superior direito das figuras representa o registrador que evidencia o valor da voltagem aferida nas duas situações. **Qual é o valor em 1 e em 2?**

Respostas:

Na figura 1 o valor é zero. Não há diferença de potencial.

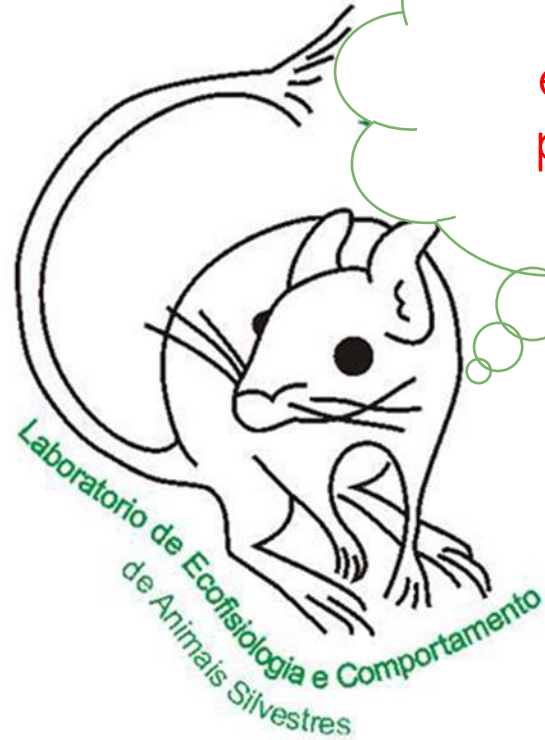
Como os dois eletrodos estão colocados no meio extracelular, não há registro de nenhum sinal elétrico na figura 1 (traço amarelo).





A figura 2 mostra um eletrodo inserido no meio extracelular e outro no meio intracelular (no axônio de um neurônio multipolar). O retângulo registra o valor da diferença de potencial, que é o valor do potencial de membrana do neurônio. Caso o neurônio seja da lula o valor é de -77 mvolts, sendo a interface interior da membrana relativamente mais negativa em relação ao meio externo (traço amarelo).

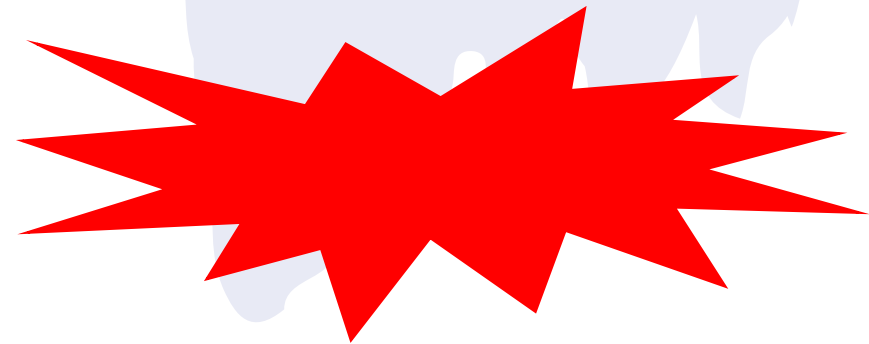
Lembrar que se trata da **interface** da membrana e não de todo o meio. Existe neutralidade do meio intra e extracelular



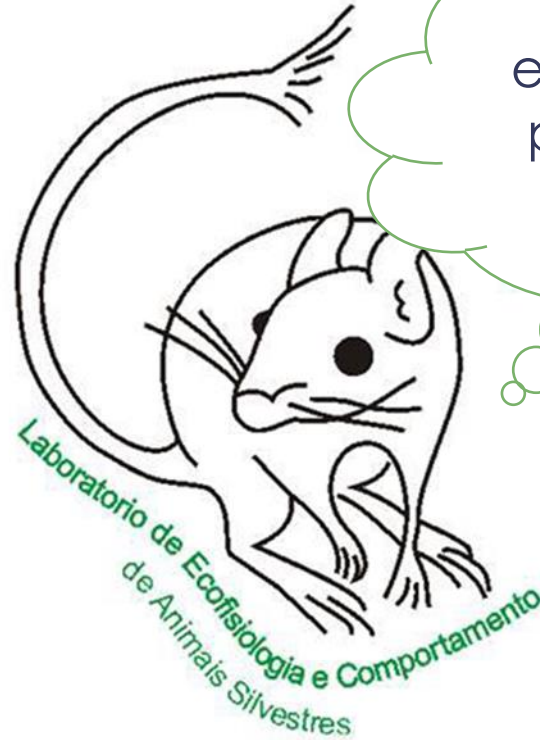
Como a eletropositividade pode ser gerada?

ADICIONANDO/ RETENDO CÁTIOS

PERDENDO/RETIRANDO ÂNIOS



Lembrar que se trata da **interface** da membrana e não de todo o meio



Como a eletronegatividade pode ser gerada?

EXERCÍCIOS!

ADICIONANDO/ RETENDO ÂNIONS

PERDENDO/ RETIRANDO CÁTIONS

Etapa A

Exercícios baseados em atividade idealizada pelos Drs Cleiton L. Aguiar, Lesio Soares Bueno Jr., Dr. Rafael Ruggiero

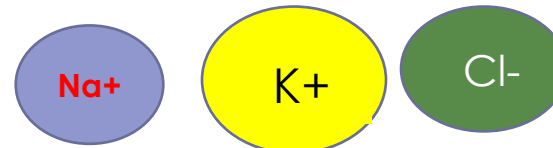
O meio interno e o externo contém água.

1. Coloque oito moléculas de Cloreto de Sódio (NaCl) em cada lado desta membrana. O que ocorre com este sal ao ser colocado na água?
2. Coloque eletrodos e meça a DP entre os meios interno e externo. Há diferença de potencial?
3. E se colocasse oito moléculas de Cloreto de Potássio ao invés do NaCl?
4. O resultado com KCl seria o mesmo ou seria diferente?

Meio externo

Meio interno

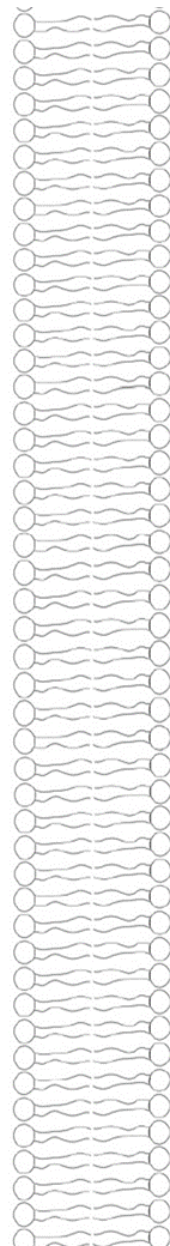
(*) Massas atômicas/Diâmetros
Sódio: 23/1,02 Å, Potássio: 39/ 1,38Å, Cloro: 35/1,81^a
Å (angstrom)= 0,0001 micrômetro



Represente os íons por esferas respeitando as massas atômicas e os respectivos diâmetros (*).

Etapa A **RESPOSTA**

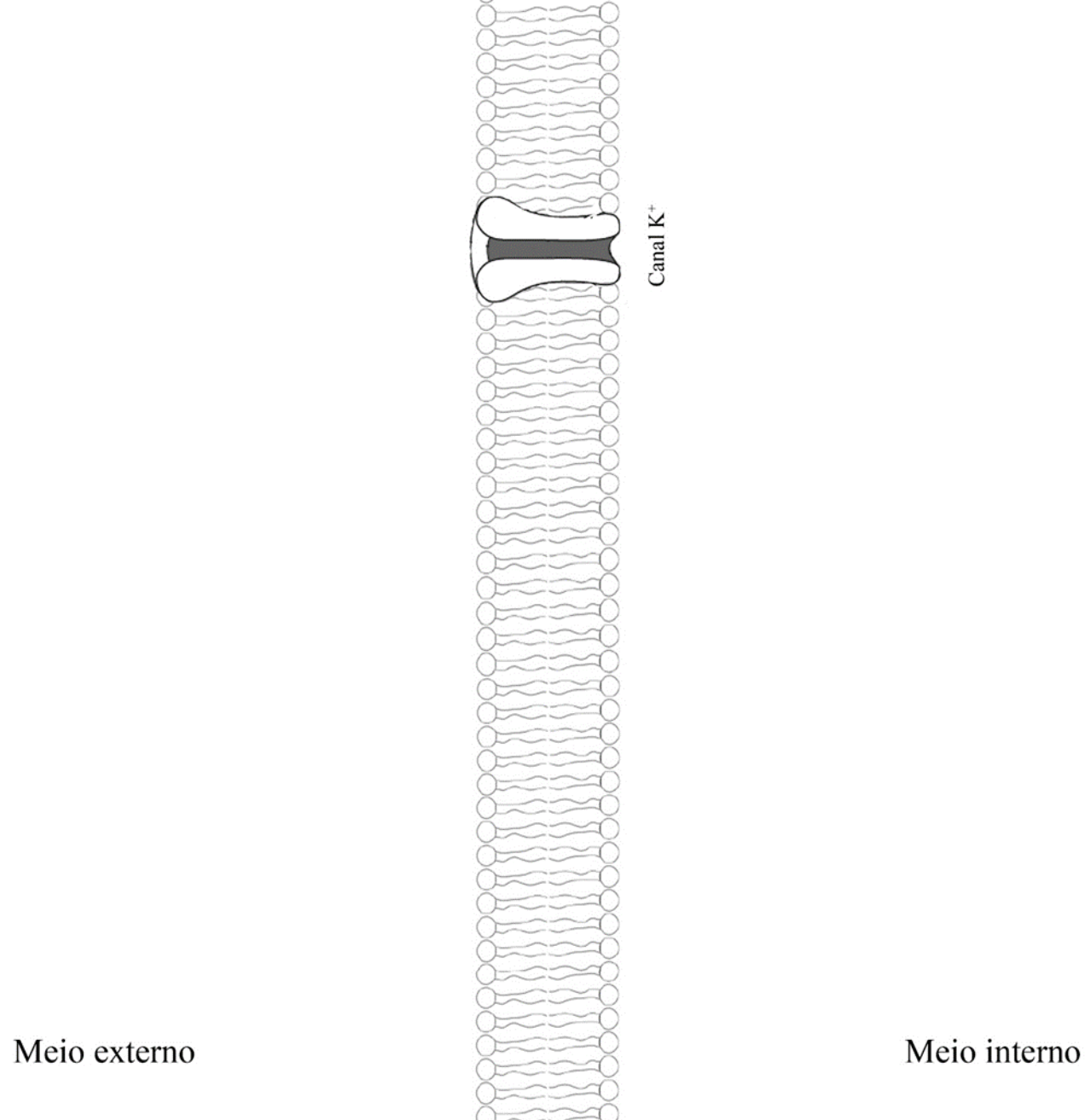
Meio externo



Meio interno

1. O sal ao ser colocado na água **dissocia-se em cátions e ânions** em cada meio.
2. Os íons **não** passam pela **membrana** que é **lipofílica**.
3. Os eletrodos não detectam **nenhuma diferença de potencial** entre os meios interno e externo porque as quantidades de cátions e de ânions são iguais nos dois lados.
4. O resultado seria **o mesmo se fosse cloreto de potássio**.

Etapa B

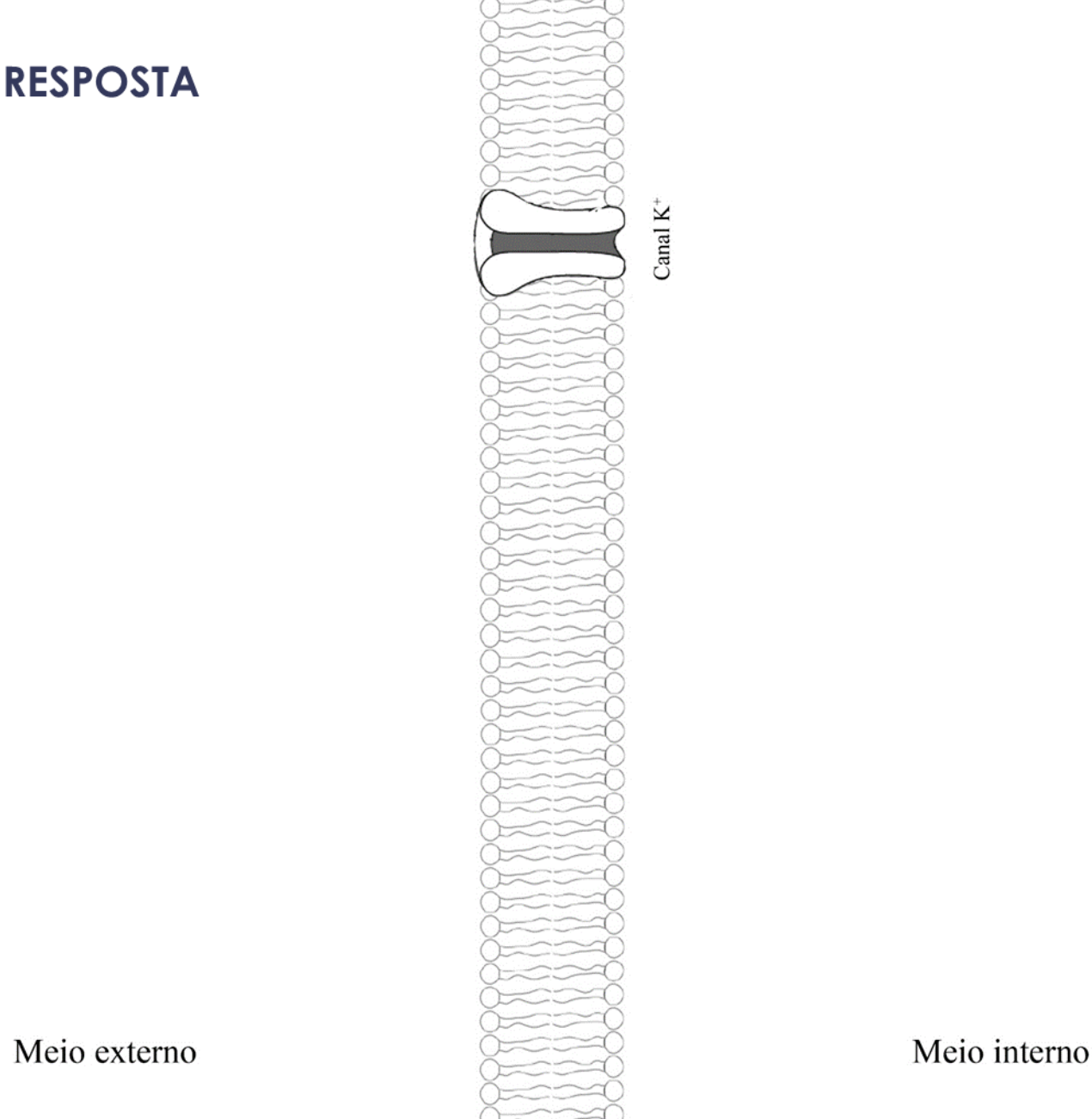


A MEMBRANA COM CANAL PARA O K⁺: FECHADO (2), ABERTO (3)

Em B, ponha 8 moléculas de NaCl no meio externo e 8 moléculas de Cloreto de Potássio (KCl) no interno.

1. O NaCl é o sal preponderante no meio externo e o KCl no interno, em animais?
2. Coloque eletrodos e meça a DP entre os meios interno e externo estando o canal de potássio fechado. Há diferença de potencial?
3. O que acontece com os íons de potássio se o canal de potássio abrisse? Qual seria o resultado?
4. Faça uma representação gráfica do que aconteceu com o valor do potencial de membrana, sem se preocupar com o valor exato da DF, mas representando a situação 2 versus 3.

Etapa B RESPOSTA



A MEMBRANA COM CANAL PARA O K⁺: FECHADO (2), ABERTO (3)

1. O **NaCl** é o sal preponderante no **meio externo** e o **KCl no meio interno**, nos fluídos corporais de diferentes clados de animais.

2. **Não há difusão e nem DP** entre os meios interno e externo estando o canal de potássio fechado, ou seja, inativo.

3. Se o canal de potássio abrir há tendência de difusão de K⁺ pelos canais devido ao **gradiente de concentração (força química)**. No entanto, o movimento de cátions torna o meio externo mais positivo, o que cria uma força elétrica que se opõe ao movimento de K⁺. Os íons potássio ficarão sujeitos a duas forças contrárias. Quando forem de mesmo valor estarão em equilíbrio. Ficarão em situação de **potencial de equilíbrio (E_{K+})**.

Potencial de Equilíbrio

(E) refere-se ao equilíbrio entre **duas forças** opostas e de mesmo valor, uma **força química** (gradiente de concentração) e uma **força elétrica** (decorrente do movimento de íons).

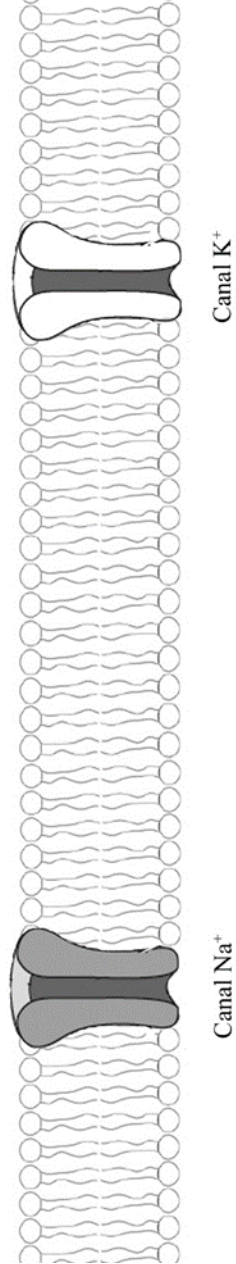
E_{K^+} e E_{Na^+}



Potencial de equilíbrio: um conceito fundamental

Etapa C

Meio externo



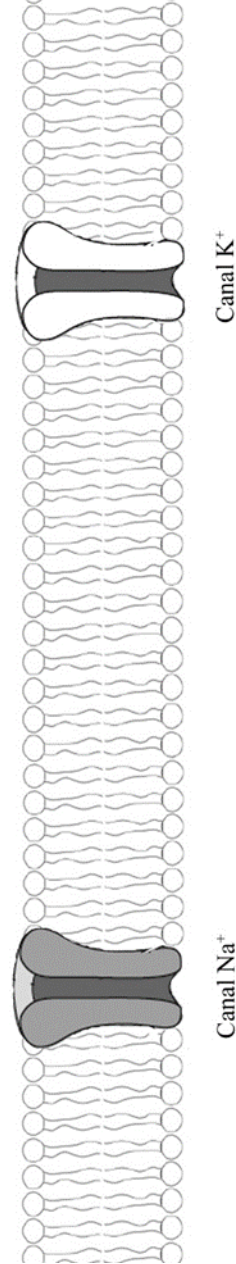
Meio interno

Na etapa C, enquanto o canal de potássio permanece aberto adiciona-se um canal de sódio.

1. Se esse canal permanecer fechado o que acontece?
2. O que ocorre quando o canal de sódio é aberto?
3. Meça a diferença de potencial da membrana após a abertura do canal de sódio.

Etapa C

Meio externo

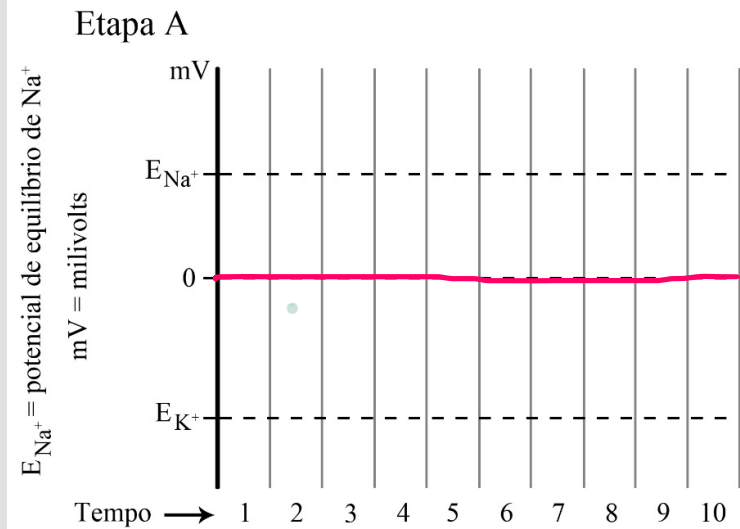


Meio interno

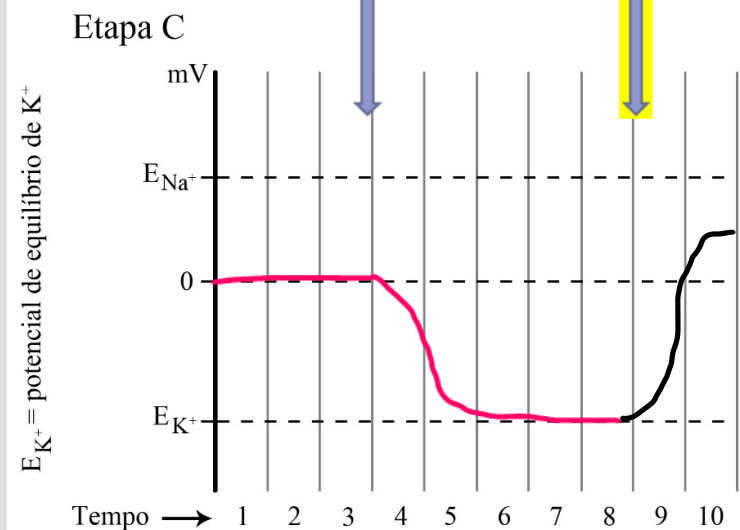
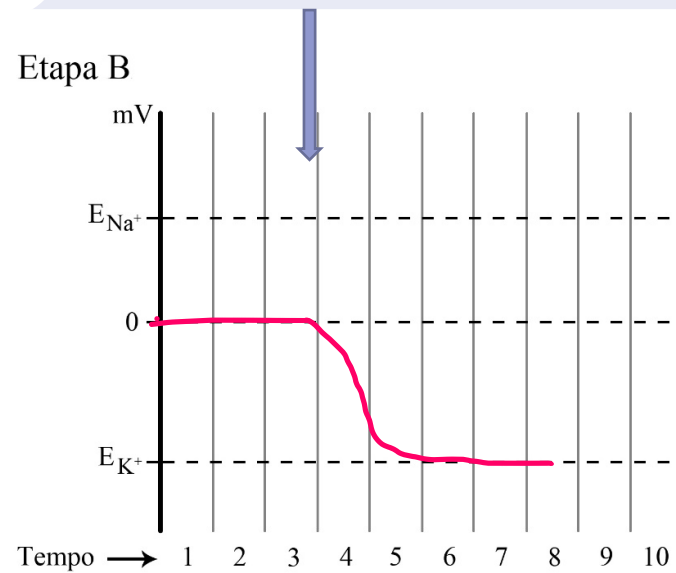
Na etapa C,

1. Se o canal de Na^+ permanecer fechado a situação anterior não muda.
2. Quando o canal de sódio é aberto os íons **Na^+ entram na célula** devido ao **gradiente de concentração**.
3. **A interface interna fica mais positiva, ocorre uma despolarização** com uma tendência para que o **potencial de equilíbrio para o sódio** seja atingida.
4. Haverá uma mudança na diferença de potencial, ficando a face interna da membrana relativamente mais positiva do que a interna.

8 moléculas de NaCl ou KCl (sem canal)



8 moléculas de NaCl no meio externo e 8 moléculas de Cloreto de Potássio (KCl) no interno, com canal fechado e aberto (seta)



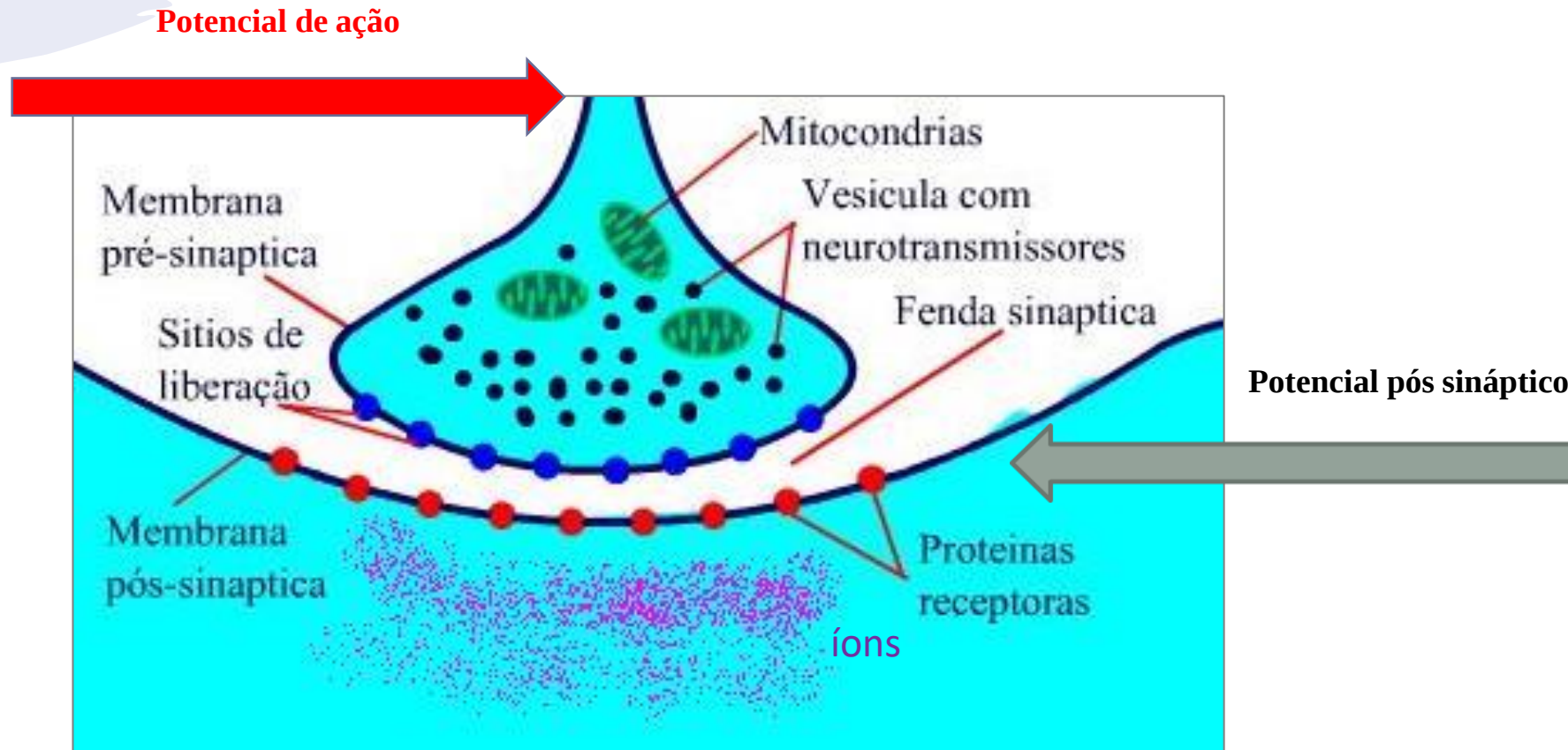
Etapa C
Mantidas as condições de B, com canal de potássio aberto, a adição de um canal de sódio primeiramente fechado e depois aberto (seta contorno amarelo)



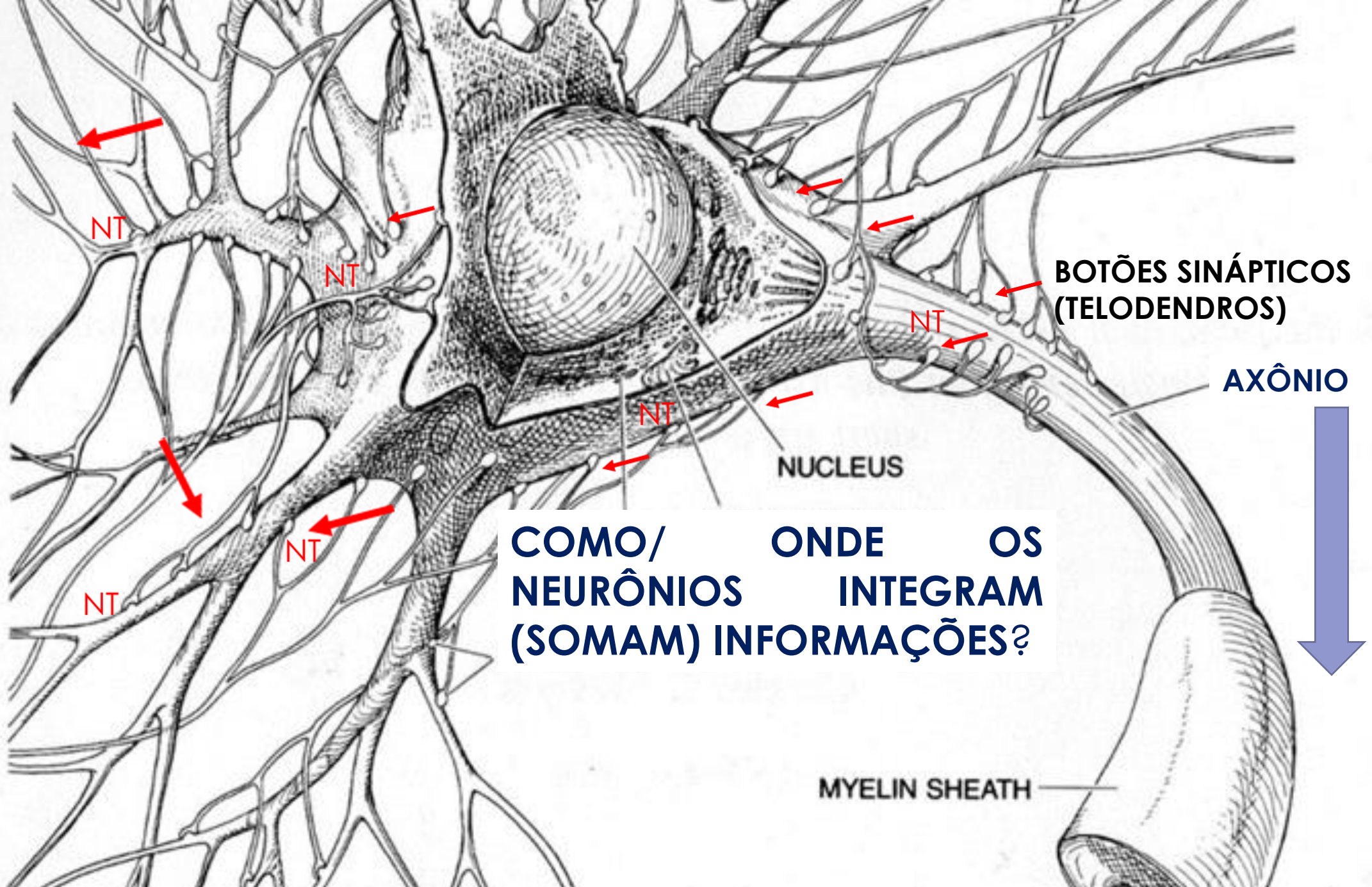
O exercício iniciou-se com o meio interno e o externo contendo água. Oito moléculas de NaCl foram colocadas no meio externo, oito molécula de KCl foram colocadas no meio interno. Em seguida foi colocado um canal de K^+ aberto, na membrana, e os íons K^+ se difundiram para o meio externo, a tendência ao potencial de equilíbrio foi atingido e a face interna da membrana ficou relativamente negativa pela saída de K^+ . Um canal de sódio foi colocado, aberto, e íons Na^+ entraram na célula, devido ao gradiente de concentração. Houve despolarização pela entrada desses cátions em direção ao potencial de equilíbrio para o Na^+ . O que acontece com o movimento dos íons potássio com a despolarização?

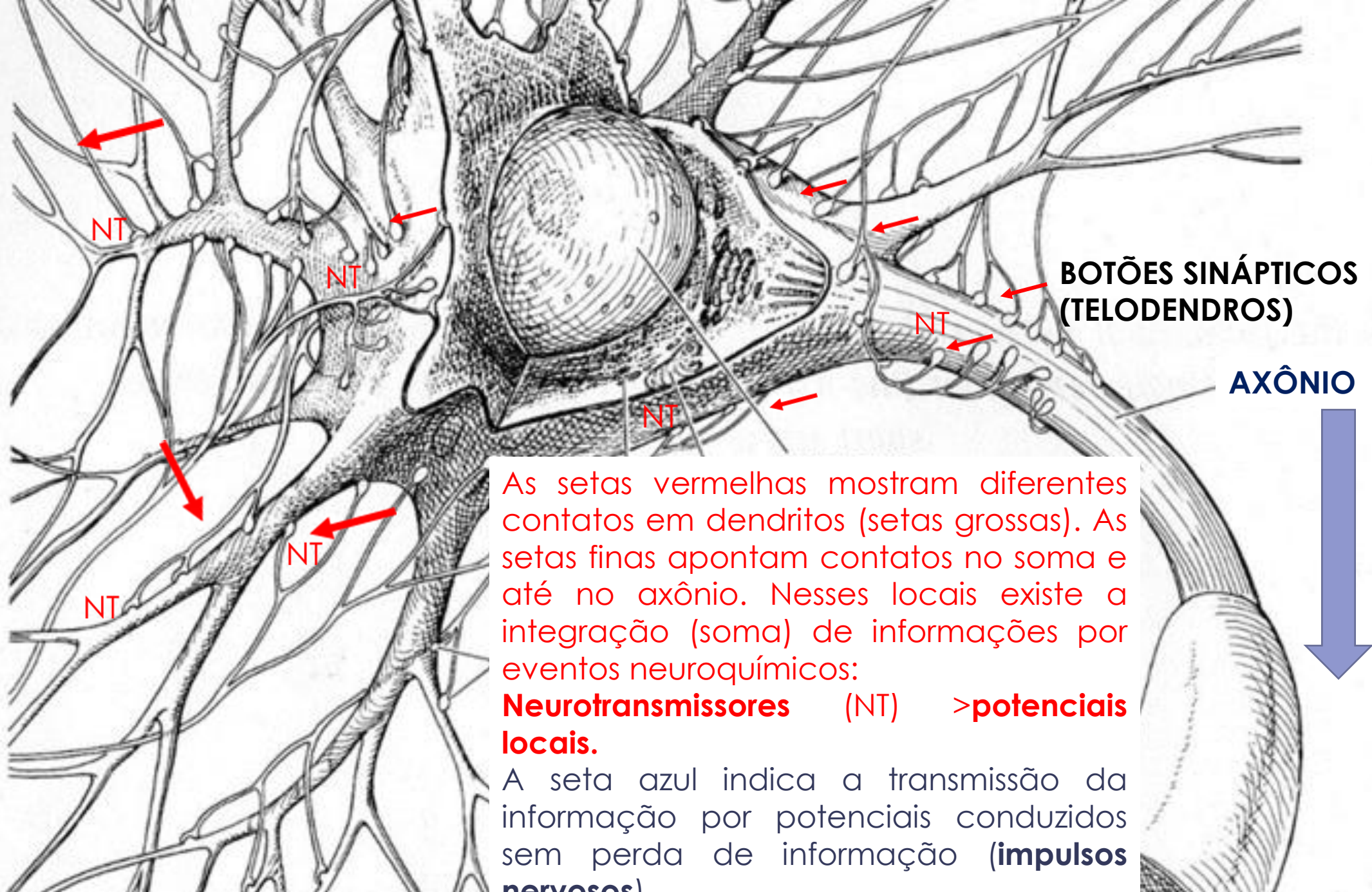
Como os íons de potássio são cátions eles passam a ser repelidos pela entrada de sódio. Passa a existir duas forças para a saída de potássio, o gradiente químico, tem mais potássio no meio interno do que no meio externo, e um campo elétrico, o interior está relativamente mais positivo. Isso faz com que o DP volte a zero.

O QUE ACONTECE NO AXÔNIO?



<https://www.infoescola.com/wp-content/uploads/2010/01/sinapse.jpg>





Os fenômenos elétricos que ocorrem no(s) sistema nervoso(s) são de dois tipos: locais e propagáveis

Os locais são **Potenciais Pós Sinápticos** (PPS) e os propagáveis são **Potenciais de ação** ou **impulsos nervosos**

Os **potenciais locais** (PPS) podem ser **somados** (são sinais analógicos) e os potenciais propagáveis (**potenciais de ação** ou **impulsos nervosos**) são fenômenos tudo ou nada (são sinais digitais) que conduzem a informação integrada no pericário (corpo ou soma do neurônio) com precisão e sem perda de magnitude.

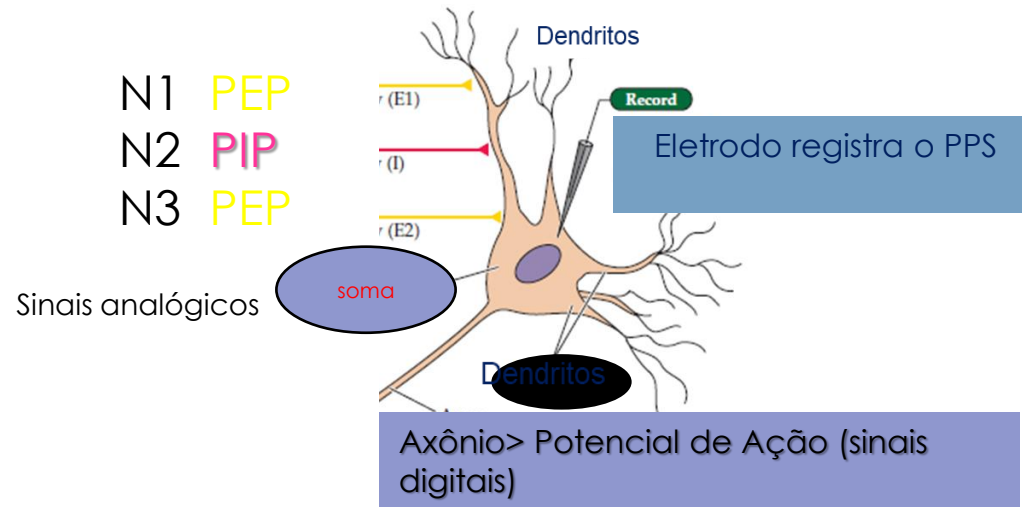




O potencial de membrana pode ser modificado e gerar **impulsos nervosos** ou **PPS!!**

Potenciais de ação (Impulsos) potenciais pós sinápticos (PPS)

EM TECIDOS EXCITÁVEIS O POTENCIAL DE MEMBRANA PODE SER MODIFICADO EM REGIÕES ESPECÍFICAS GERANDO IMPULSOS NERVOSOS (POTENCIAIS DE AÇÃO) E POTENCIAIS PÓS SINÁPTICOS (EXCITATÓRIOS E INIBITÓRIOS)



Potenciais de ação/ Impulsos potenciais pós sinápticos/ PPS

POTENCIAIS DE AÇÃO: SE PROPAGAM, CONDUZEM INFORMAÇÃO (+)

POTENCIAIS PÓS SINÁPTICOS: SE SOMAM, POSSIBILITAM INTEGRAÇÃO

PEP: EXCITATÓRIOS

PIP: INIBITÓRIOS

POTENCIAL DE AÇÃO



POTENCIAL DE AÇÃO

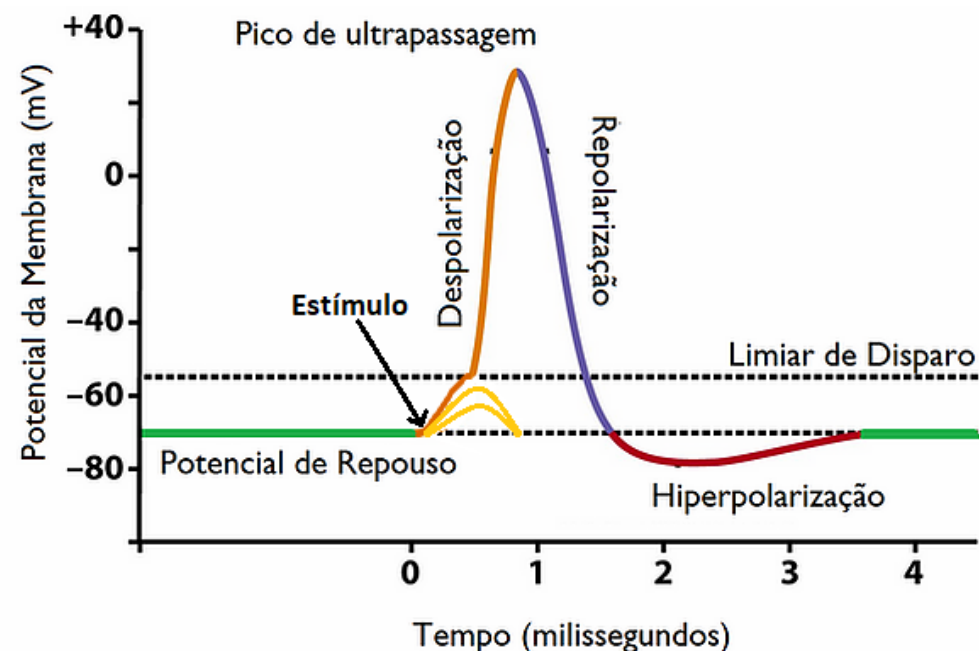


Definir o
que é o
potencial
de ação

É SINAL ELÉTRICO **BREVE, UMA DESPOLARIZAÇÃO DA MEMBRANA** (INVERSÃO DO POTENCIAL DE MEMBRANA), EM GERAL DE MAGNITUDE (INTENSIDADE) FIXA, DE VALOR PRÓXIMO AO E_{Na}^{+} (+55mV) - UM FENÔMENO **TUDO OU NADA** - E **PROPAGÁVEL**, QUE OCORRE EM TECIDOS EXCITÁVEIS (P. EX. NERVOSO E MUSCULAR) DE ANIMAIS. EM NEURÔNIOS ORIGINA-SE NO CONE DE EMERGÊNCIA E PERCORRE O AXÔNIO **UNIDIRECIONALMENTE** ATÉ O TERMINAL SINÁPTICO. CAUSADO POR MOVIMENTO DE ÍONS ATRAVÉS DE **CANAIS DEPENDENTES DE VOLTAGEM**.

Fenômeno tudo ou nada

- Existe limiar, cujo valor está marcado pela linha de pontos na figura ao lado.
- É necessário um aumento mínimo de energia, da diferença de potencial da membrana, até atingir o **limiar** para desencadear a **abertura dos canais dependentes de voltagem**.
- Uma despolarização prévia é necessária, e se o limiar for atingido a diferença de potencial vai de um valor negativo (-70mV) para um valor positivo, relativamente fixo (+55mV) nas condições naturais. É tudo ou é nada (um sinal digital).



<https://neuroibb.wixsite.com/brainy/potencial-de-ao>

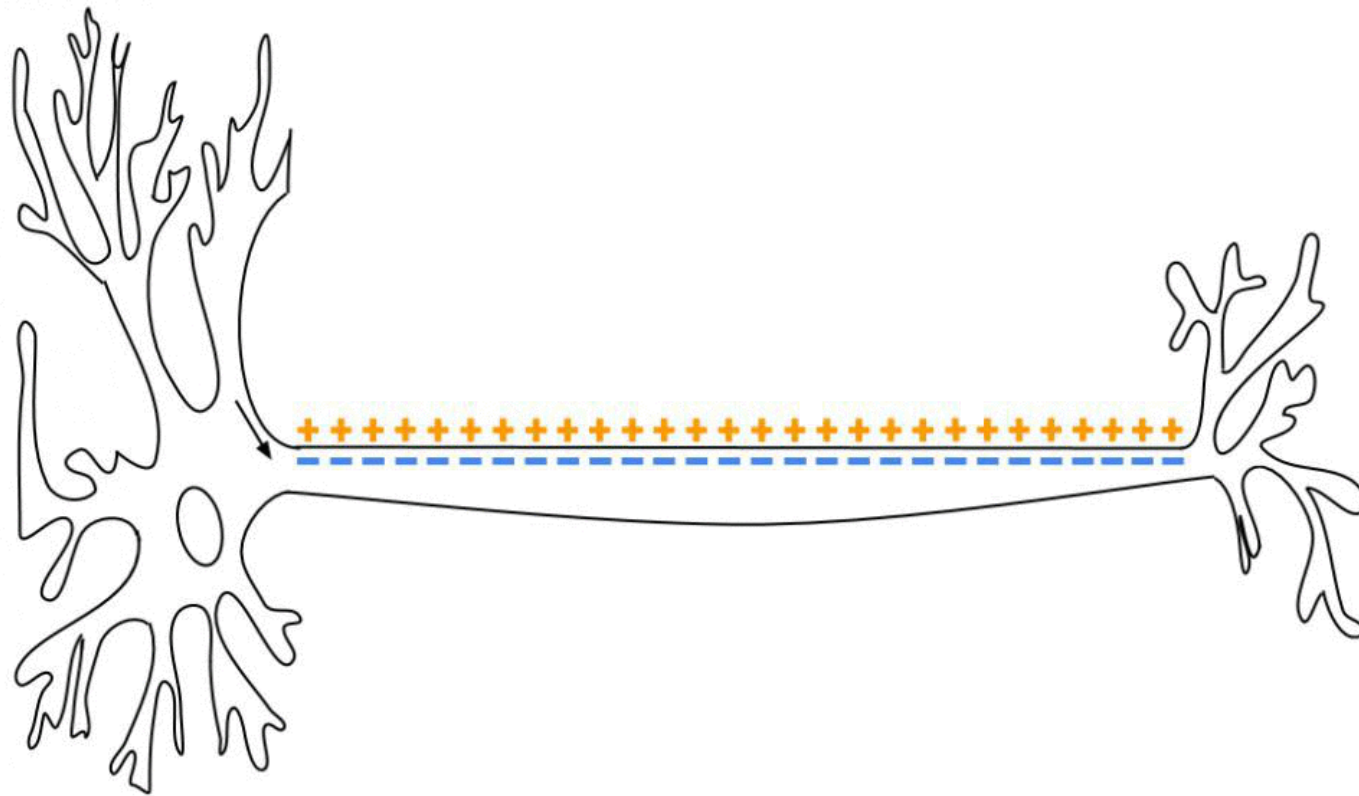
PROPAGACÃO DO IMPULSO NERVOSO

PROPAGACÃO DO IMPULSO NERVOSO VARIA DE 1M/S A 100M/S DEPENDENDO DO AXÔNIO.

DOIS FATORES QUE INFLUENCIAM: DIÂMETRO DO AXÔNIO E GRAU DE MIELINIZAÇÃO, QUE PODE AUMENTAR COM A APRENDIZAGEM.



Potencial de ação no neurônio multipolar

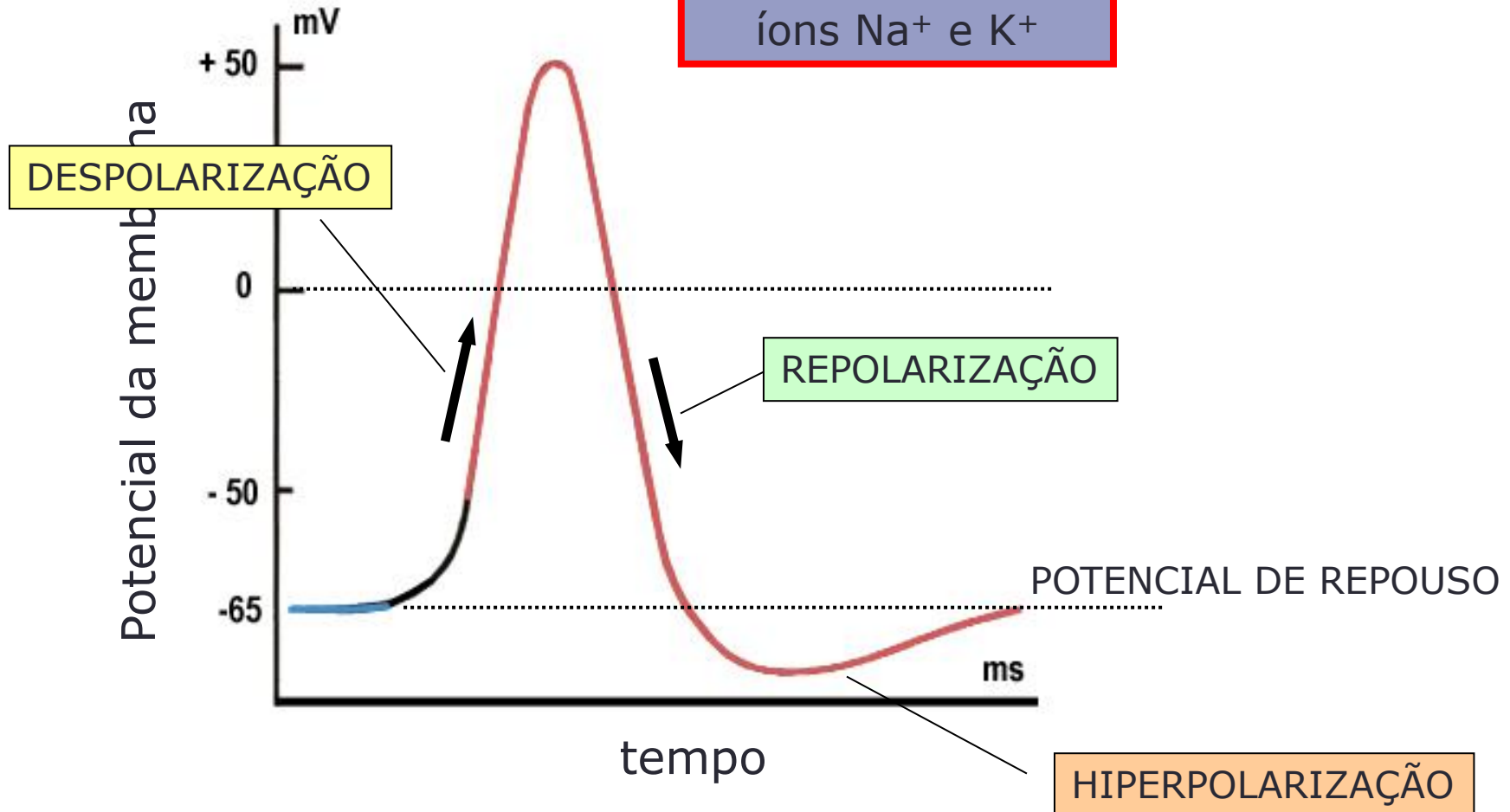


https://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential#/media/File:Action_Potential.gif

Fases do Potencial de Ação

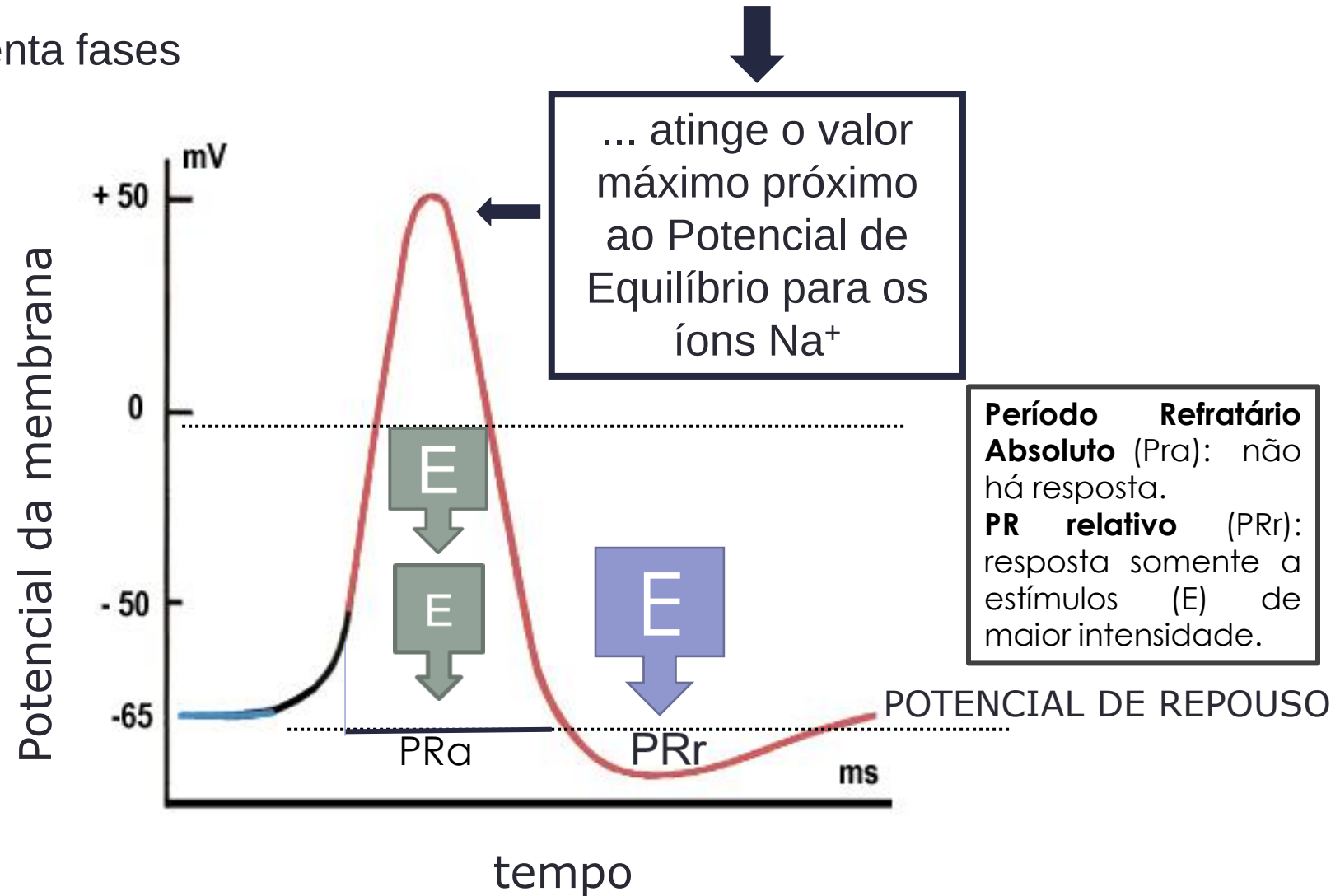


Há mudanças na
condutância dos
íons Na^+ e K^+



POTENCIAL DE AÇÃO

Apresenta fases



FASES DO POTENCIAL DE AÇÃO

DESPOLARIZAÇÃO: abertura de canais Na^+ , dependentes de voltagem> entrada de Na^+ > a face interna da membrana fica positiva.

REPOLARIZAÇÃO: ABERTURA DE CANAIS DE K^+ dependentes de voltagem> SAÍDA DE K^+ > FACE INTERNA DA MEMBRANA VOLTA A SER NEGATIVA.

HIPERPOLARIZAÇÃO: A SAÍDA DE K^+ CONTINUA POR UM TEMPO E O POTENCIAL DE MEMBRANA FICA MAIS NEGATIVO DO QUE O NORMAL. ESSA FASE RELACIONA-SE A UM PERÍODO EM QUE O NEURÔNIO SOMENTE RESPONDE SE O ESTÍMULO FOR DE MAIOR INTENSIDADE DO QUE O NORMAL (PERÍODO REFRAATÓRIO RELATIVO).

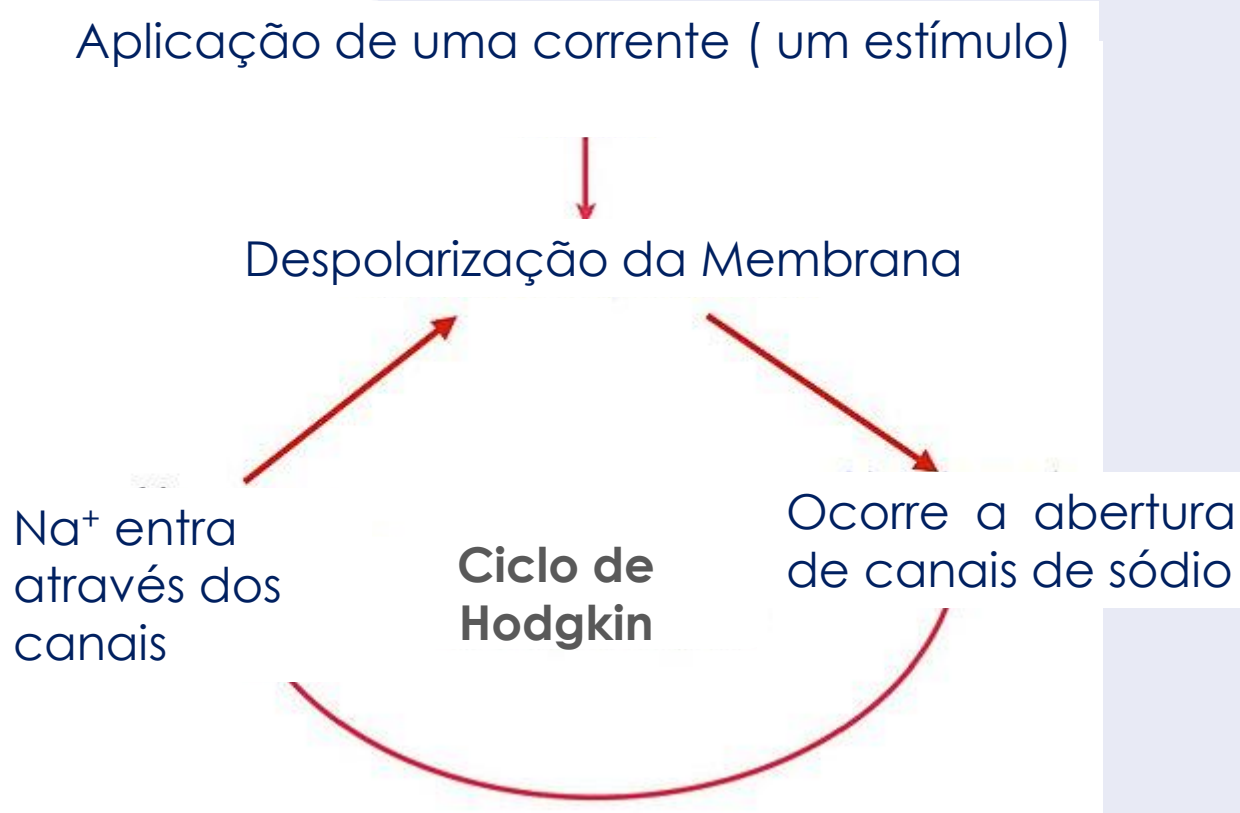
Períodos refratários: absoluto e relativo

O **Período Refratário absoluto** (PRa) - uma condição na qual os neurônios não respondem às estimulações - coincide com aproximadamente **toda a duração** do potencial de ação. Não há, portanto, somação de estímulos. Em neurônios é causado pela **inativação dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem** (Na⁺v) que originalmente se abrem quando a membrana é despolarizada. Esses canais permanecem **fechados** até que a membrana se **hiperpolarize**. A partir daí os (Na⁺v) adquirem então a capacidade de responder a estímulos.

O **Período Refractorio relativo** (PRr) ocorre imediatamente após o PRA. A medida que o canais de K⁺v abrem-se na fase de repolarização do potencial de ação a condutância ao potássio aumenta, os íons potássio deixam o interior de célula em grande número e o potencial da membrana novamente aproxima-se da condição próxima do potencial de equilíbrio para o potássio. Há uma breve hiperpolarização da membrana, ou seja, o potencial de membrana fica transitoriamente mais negativo do que na condição de repouso. Até que a condutância ao potássio volte aos valores normais de repouso, somente estímulos maiores do que o limiar serão capazes de desencadear uma segunda despolarização. O **retorno ao potencial de equilíbrio** para o potássio marca o final do PRr.

O ciclo de Hodgkin

Observar que a despolarização causada pela entrada de íons sódio causa a abertura de mais outros canais de sódio, em um processo de **retroalimentação positiva** que leva a célula a atingir rapidamente o **potencial de equilíbrio do sódio**, ao redor de **+ 55 mvolts**, ou seja, leva à despolarização conhecida como **potencial de ação**. Essa despolarização é rápida e se propaga. Os canais de Na^+ abertos são **canais dependentes de voltage**. Somente há P.a em regiões do neurônio onde exista canais de Na^+ dependentes de voltage como no axônio e cone.



Criação de Taras Bobrovytsk, domínio público, wikipedia

CANAIS DEPENDENTES DE VOLTAGEM

Fundamentais para a geração de potenciais de ação (canais de sódio) e liberação de neurotransmissores nas **sinapses químicas**, (canais de cálcio).

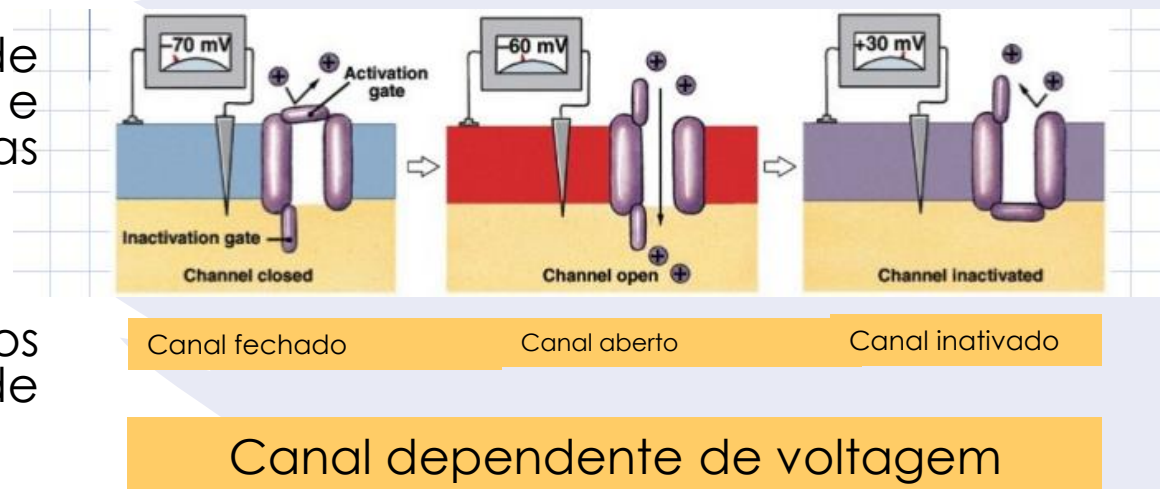
Abrem-se em resposta a sinais elétricos por isso são chamados de dependentes de voltagem.

Ilustração:
<https://www.slideshare.net/drnaveent/nerve-physiology>

Observem que o canal (em roxo) **está fechado** quando o potencial de membrana (PM) em repouso é de -70mv (esquerda).

O canal **está aberto** a partir do momento em que o PM alcança - 60mvolts, uma despolarização de 10mv, figura do centro.

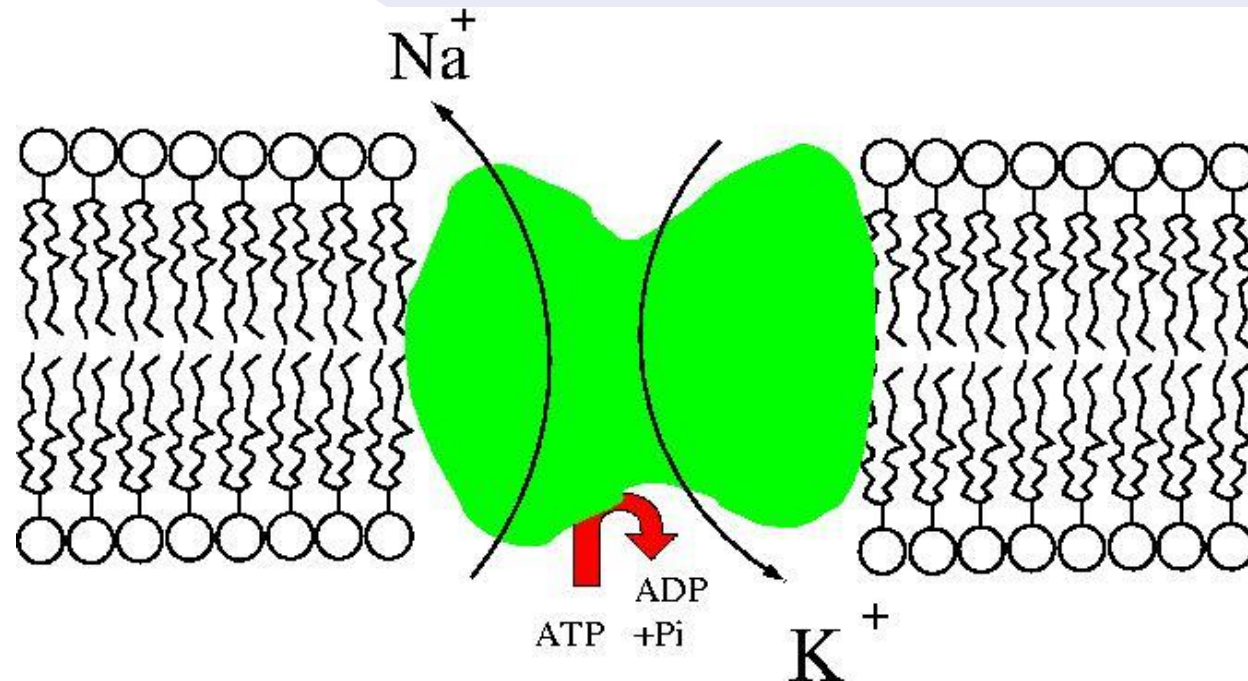
O canal **fica inativo** enquanto a membrana estiver despolarizada (figura à direita), ou seja, o canal é incapaz de responder a outro estímulo.



A bomba de Sódio/Potássio

É uma bomba sódio/potássio ATPase que mantém os gradientes iônicos tanto no compartimento extra como intracelular dos neurônios.

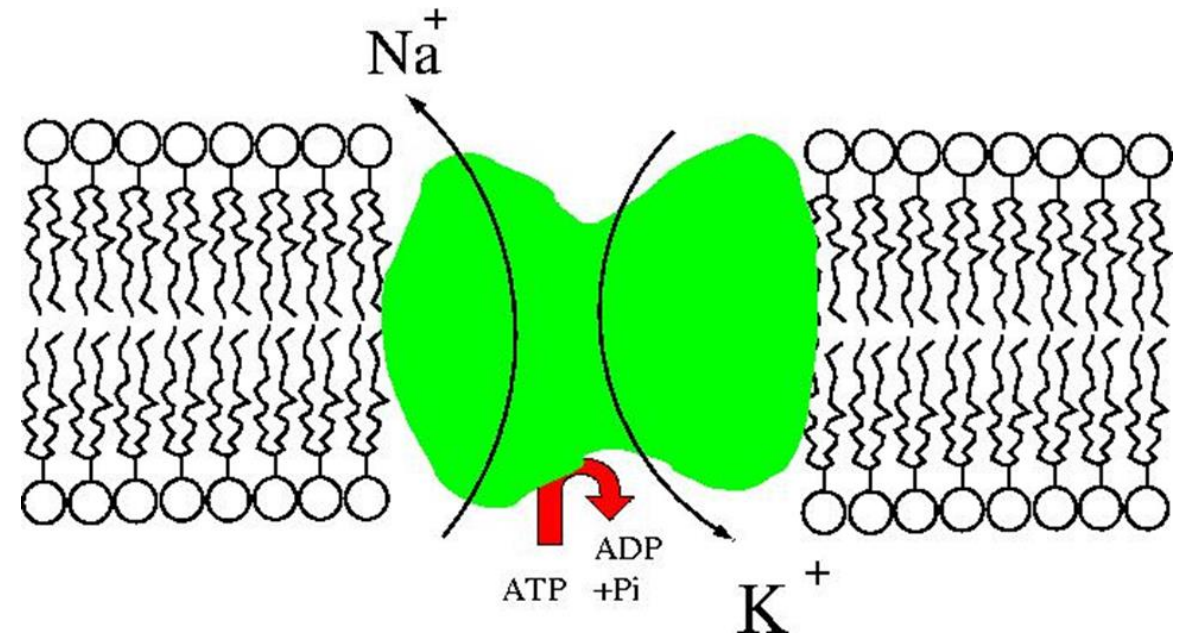
A relação é de 3 Na⁺: 2 K⁺. Três íons sódio são retirados do meio intracelular e dois íons potássio são postos no meio intracelular, atuando contra os gradientes químicos (há gasto energético).



A bomba pode ser eletrogênica, mas contribui minimamente para o valor do Potencial de Repouso.

A Manutenção dos gradientes de concentração iônica

Há movimentação de íons durante a fase de despolarização (com entrada de Na^+) e repolarização (com saída de K^+), e também na situação de repouso pois a membrana não é totalmente impermeável. A manutenção dos gradientes a longo prazo é essencial para a vida e é feita pela bomba de sódio/potássio ATPASE.



PROPAGACÃO DO IMPULSO NERVOSO

Teoricamente a velocidade de propagação do potencial de ação pode ser modificada ao se variar o tempo de duração de uma das duas fases da propagação: a *fase ativa*, com a abertura dos canais e entrada rápida de sódio e a *fase passiva*, quando os íons sódio se difundem internamente, o que pode provocar a abertura de canais de sódio adjacentes pela corrente passiva. Contudo, a fase ativa costuma ser constante nas células, durando em torno de 4ms. Deste modo, a célula varia a duração da fase passiva de dois modos básicos:

Aumento ou diminuição do calibre do axônio ou célula

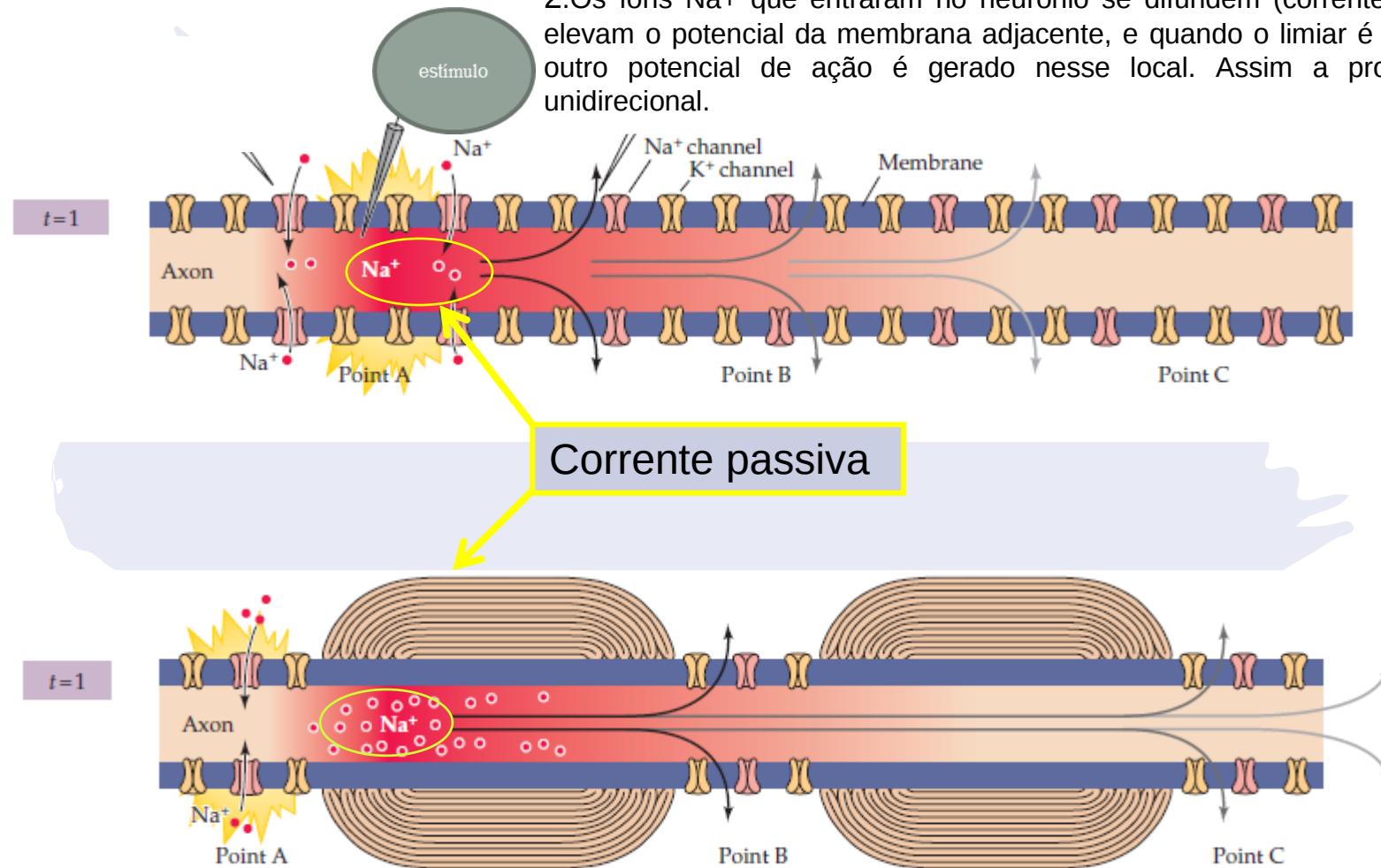
O aumento do calibre do axônio ou célula provoca um aumento da velocidade de propagação do potencial de ação, pois há **diminuição da resistência longitudinal, provocada por uma maior área de secção transversal**

Maior ou menor isolamento da membrana (ao variar a espessura da mielina, se houver).

Em alguns axônios do polvo Atlântico *Loligo pealei*, a velocidade de propagação do potencial de ação alcança velocidades superiores a 100 m/s, em virtude do calibre elevado e do isolamento provocados pela “mielina” espessa.

1. O estímulo provoca a abertura de canais de Na^+ dependentes de voltagem gerando o potencial de ação no ponto estimulado, este ponto fica em seguida no período refratário absoluto e os canais de Na^+ ficam inativos.

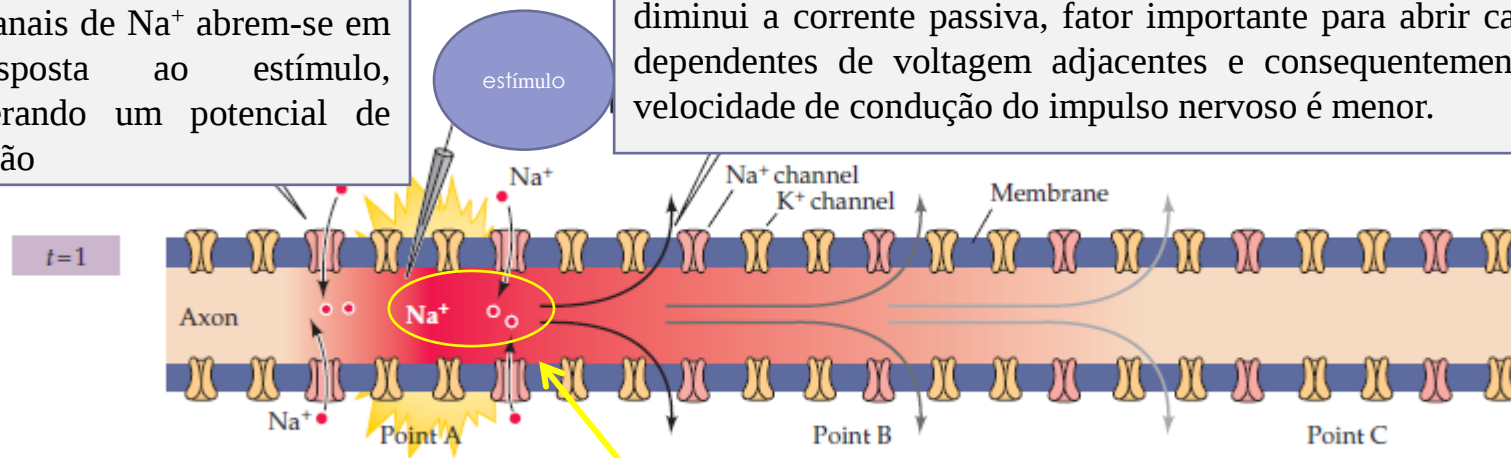
2. Os íons Na^+ que entraram no neurônio se difundem (corrente passiva) e elevam o potencial da membrana adjacente, e quando o limiar é atingido um outro potencial de ação é gerado nesse local. Assim a propagação é unidirecional.



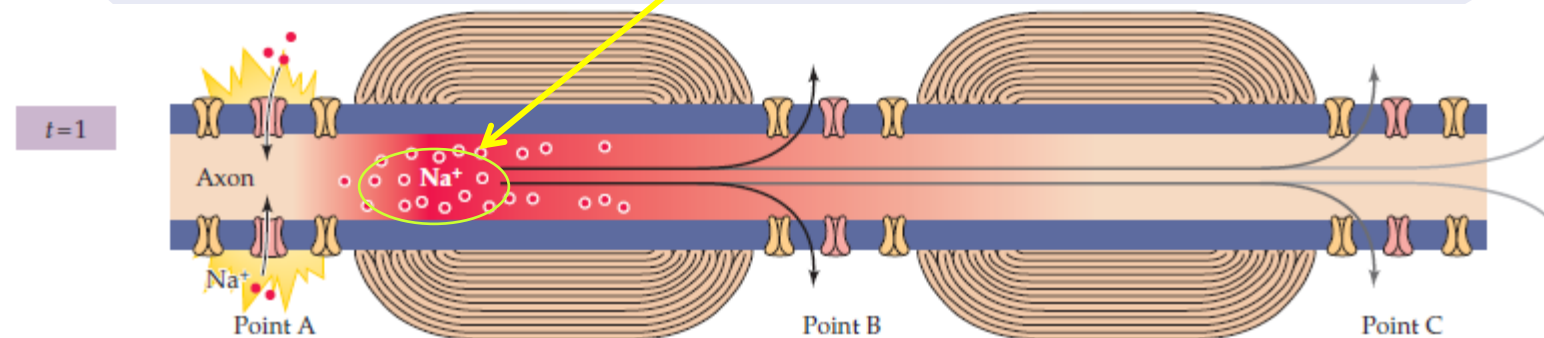
Na figura superior o axônio é amielinizado, na inferior é mielinizado. Observar que a corrente passiva é maior na fibra isolada pela mielina e a velocidade de propagação (condução saltatória) também é maior (Neuroscience, Purves et al). *Channel*: canal

Canais de Na^+ abrem-se em resposta ao estímulo, gerando um potencial de ação

No axônio (fibra) amielinizado parte dos íons escapa, o que diminui a corrente passiva, fator importante para abrir canais dependentes de voltagem adjacentes e consequentemente a velocidade de condução do impulso nervoso é menor.

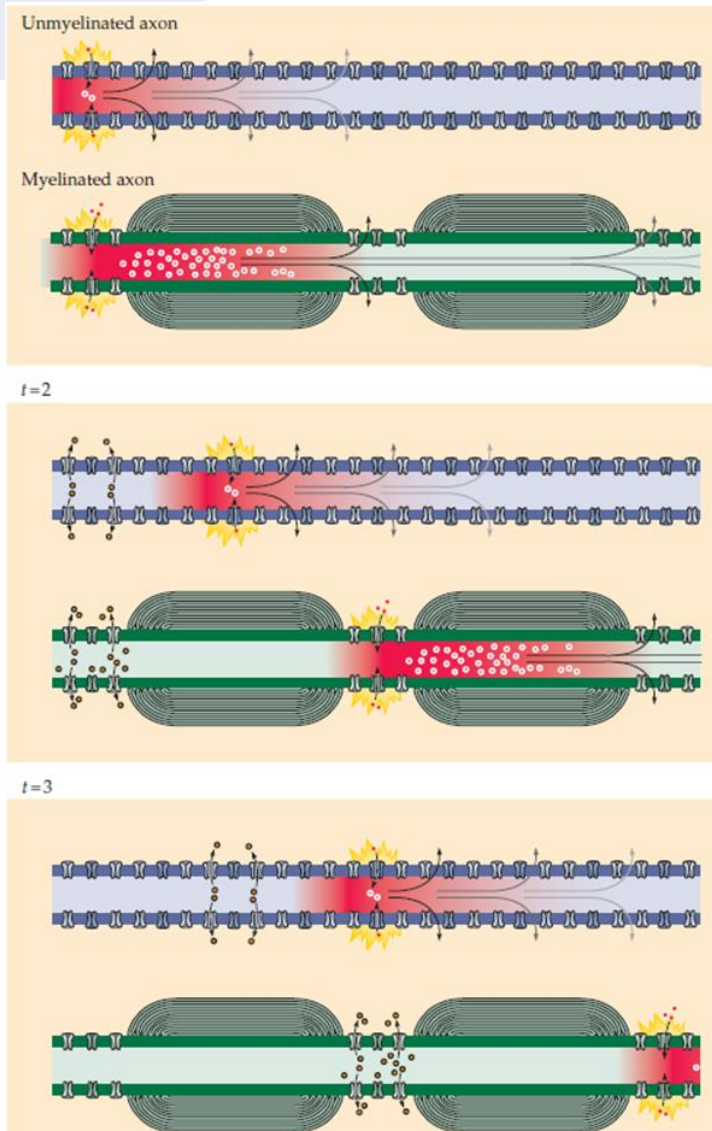


Corrente passiva



As figuras mostram que a corrente passiva dos íons Na^+ que entraram na célula durante a despolarização é maior na fibra isolada pela mielina (inferior) do que na fibra amielinizada (superior), o que também afeta a velocidade de propagação do potencial de ação (abaixo)

Comparação das correntes passivas em fibras amielinizadas e mielinizadas ao longo do tempo



O desenho superior mostra um axônio amielinizado sendo estimulado, o inferior mostra uma fibra mielinizada (FM), nos tempos 1, 2, 3.

Observe que a corrente passiva é maior na FM e consequentemente o potencial de ação gerado nos nódulos ocorre mais rapidamente.

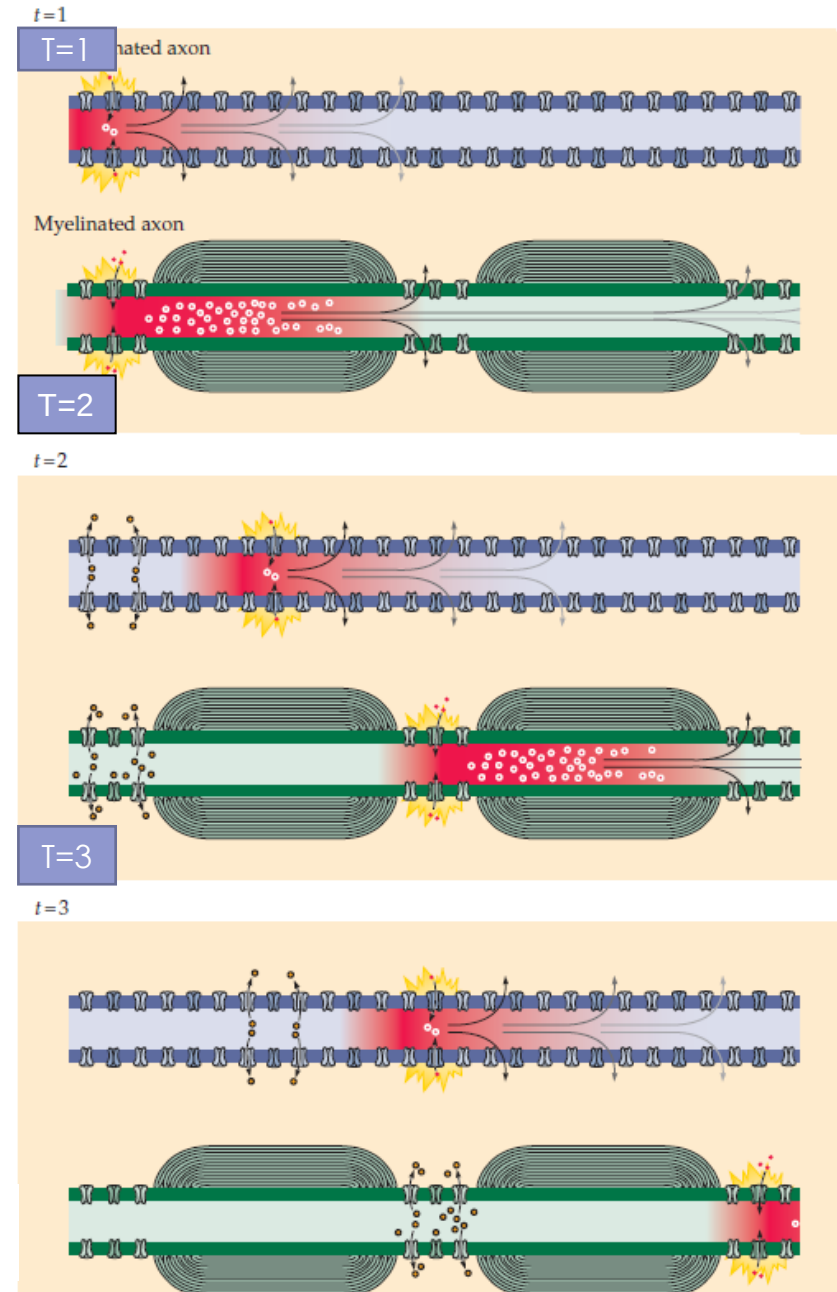
No axônio amielinizado a velocidade de condução é mais lenta.

As figuras ao lado mostram as correntes passivas nos tempos $t=1$, $t=2$, e $t=3$ nas fibras amielinizadas (acima) e mielinizadas (abaixo)

A condução saltatória

As correntes passivas são maiores nas fibras isoladas pela camada de mielina, e consequentemente a velocidade de condução do potencial de ação é maior, e ocorre somente nos nódulos de Ranvier, enquanto que nas fibras sem a mielina o potencial de ação ocorre ponto a ponto.

As setas mostram a perda de íons Na^+ por ausência de isolamento (sem camadas de mielina)



Condução saltatória

Relembrando - células da glia produzem mielina: oligodendrócitos (SNC) e células de Schwann (SNP). A despolarização somente acontece nos nódulos de Ranvier, é mais rápida e a propagação dá a impressão de ser saltar, daí o nome de “condução saltatória”.



Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP)



1. ASPECTOS COMPARATIVOS

COM A EXCEÇÃO DE NEURÔNIOS DE CNIDARIA TODOS OS PRINCIPAIS CLADOS DE INVERTEBRADOS APRESENTAM AXÔNIOS ENVOLVIDOS POR CÉLULAS TIPO GLIA, EMBORA A QUESTÃO DA HOMOLOGIA AINDA ESTEJA EM ABERTO. EM TRÊS CLADOS AS CÉLULAS DAS GLIAS ESTÃO SEPARADAS POR **NODOS** E HÁ A POSSIBILIDADE DE **CONDUÇÃO SALTATÓRIA: CRUSTACEA, ANNELIDA E CHORDATA.**

2. ASPECTOS COMPARATIVOS

O ENVOLTÓRIO PRODUZIDO PELA GLIA É **FUNCIONALMENTE** SEMELHANTE À CAMADA DE MIELINA E SURTIU TRÊS VEZES INDEPENDENTEMENTE EM **CRUSTACEA**, **ANNELIDA** E **CHORDATA**, SENDO UM EXEMPLO DE CONVERGÊNCIA EVOLUTIVA.

Velocidade de condução do impulso nervoso

Fibra (tipo)	Diâmetro (μm)	Velocidade (m/s)
Lula (sem mielina*)	500	20
Minhoca (com mielina*)	90	30
Camarão (com mielina*)	120	90 - 219
Rato (mielinizada)	4 - 5	59

Comparando-se a velocidade de condução da lula e do camarão, ou da lula e da minhoca fica clara a importância da camada de mielina para o aumento da velocidade de condução dos impulsos nervosos. O tabela também mostra como a mielina (ver rato) é responsável por velocidades de propagação dos potenciais de ação mesmo quando o diâmetro é muito fino.

A definição de mielina é usada aqui no sentido funcional já que as camadas de glia formadas em espécies de Crustacea, Annelida são diferentes em estrutura e composição da camada de mielina que surgiu em vertebrados **Gnathostomata**, como será apresentado nos próximos slides (Roots, 2008).

Aumento do diâmetro das fibras (neurônios gigantes) ou isolamento de axônios? Qual o significado?

A aquisição de mielina: uma história evolutiva de sucesso?

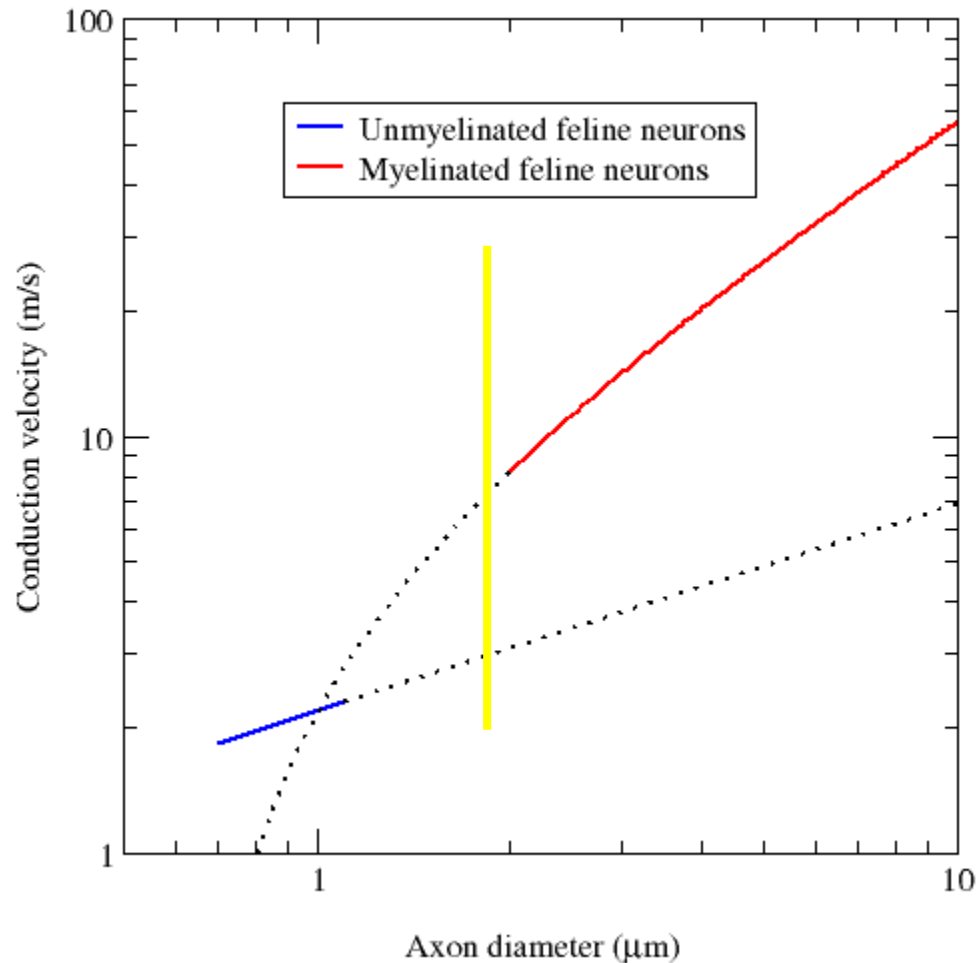
A velocidade de condução de impulsos nervosos é um aspecto fundamental das habilidades cognitivas e é considerada um índice de inteligência. Vimos anteriormente que foi demonstrado o aumento da camada de mielina associado aos processos de aprendizagem. Nesse cenário a camada de mielina parece ter sido uma aquisição crucial de vertebrados.

Axônios de invertebrados são recobertos por glia, assim como as fibras amielinizadas de vertebrados, mas não há a produção de mielina. A velocidade de condução do impulso de 1m/s em invertebrados de pequenos tamanhos (0.1 and 30cm) foi suficiente para a sobrevivência de invertebrados que majoritariamente têm tamanhos pequenos.

Em algumas espécies de invertebrados células da glia podem enrolar-se ao redor de axônios formando uma camada de pseudo mielina que também aumenta a velocidade de condução de impulsos nervosos. Exceção entre os invertebrados pelos tamanhos que podem ser grandes os cefalópodes apresentam neurônios gigantes com axônios de diâmetros de 1 mm ou mais, que são responsáveis pela propagação de impulsos nervosos com alta velocidade.

Resumindo: em invertebrados a capacidade de propagar impulsos em alta velocidade está correlacionada à presença de neurônios gigantes, com axônios de grande diâmetros.

Comparação da velocidade de propagação em axônio mielinizado (vermelho) e amielinizado (azul) de gato



No eixo y a velocidade de condução de potenciais de ação (m/s). No eixo x o diâmetro do axônio (μm).

Observe que a velocidade é mais baixa nas fibras amielinizadas e de pequeno diâmetro (em azul), e mais alta nas fibras mielinizadas e de grande calibre (em vermelho). As linhas tracejadas são projeções a partir de valores reais (cores).

Para o mesmo diâmetro, ver a linha vertical amarela, a velocidade de condução na fibra **mielinizada** é muito **maior**

Neurônios gigantes ou isolamento de axônios por mielina

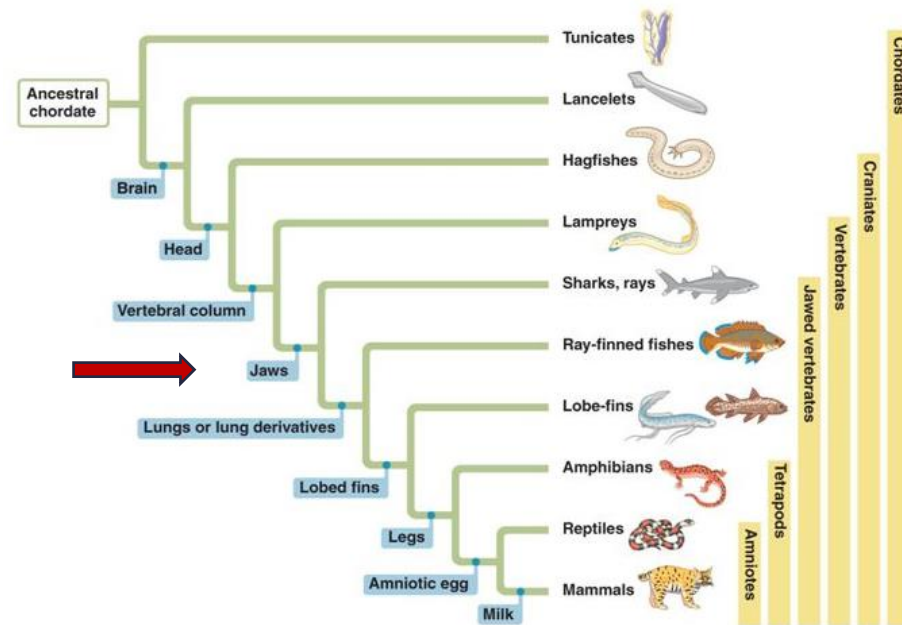
A aquisição de mielina: uma história evolutiva de sucesso!

Uma das características de **Chordata** é a presença de um tubo neural oco contendo fluido cerebroespinal e de posição dorsal.

Em **Craniata** o sistema nervoso tem um envoltório rígido, crânio e vértebras, o que pode ter limitado o número de neurônios gigantes, embora eles existam em Osteichthyes (peixes ósseos) e sejam conhecidos como neurônios de Mauthner, importantes em respostas reflexas de escape.

Em vertebrados **Gnathostomata** a camada de mielina (vide figura ao lado) possibilita a propagação de potenciais de ação de até 50-100m/s (*), sem significativo aumento no diâmetro dos axônios.

(*) $100/s = 360.000m/h = 360km/h$



Em azul, o surgimento do encéfalo (*brain*), do crânio (*head*), coluna vertebral (*vertebral column*), mandíbula (*jaws*), pulmão ou derivados (*lungs*), lobed fins (nadeiras lobadas), apêndices (*legs*), amniotas, glândulas mamárias (*milk*). A seta vermelha aponta o surgimento de mielina em **Gnathostomata**. <https://slideplayer.com/slide/4280939/> © 2012 Pearson Education, Inc.

Informações
ADICIONAIS



Para se obter um potencial de membrana de 100 mV é necessário o movimento de somente 6.250 ions por μm^2 de membrana. Lembrar que a concentração de íons é em mM, ou seja, há um número imenso de íons dentro e fora das células.

$$100\text{ mv} = 6.250\text{ ions per } \mu\text{m}^2$$

Fase ativa e FASE PASSIVA do potencial de ação

A **FASE ATIVA** DO POTENCIAL DE AÇÃO DIZ RESPEITO AO POTENCIAL DE AÇÃO PROPRIAMENTE DITO.

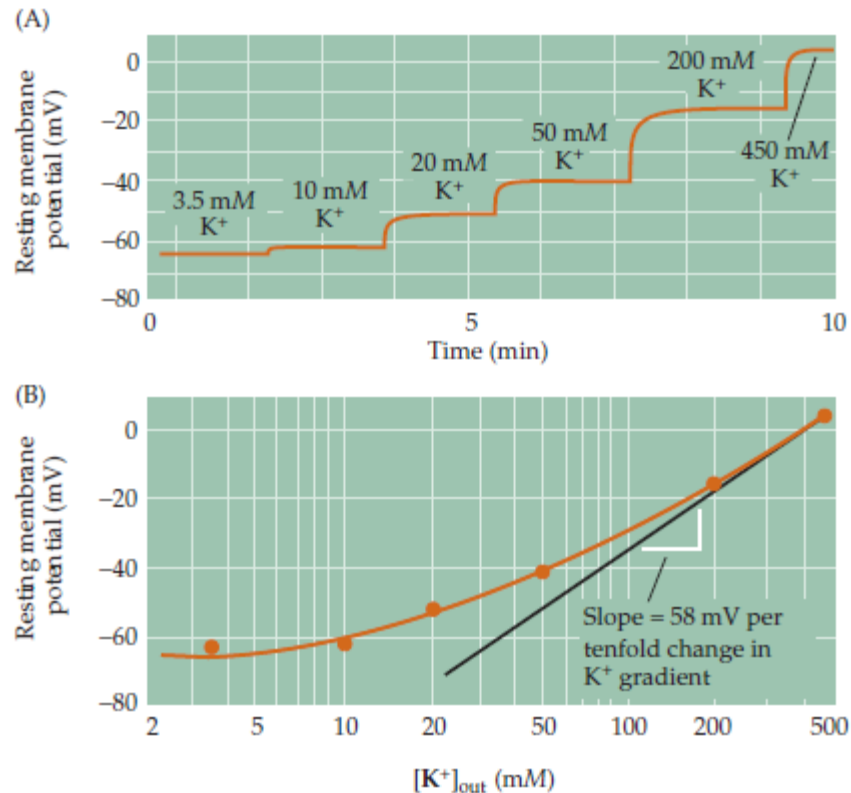
A **FASE PASSIVA** RELACIONA-SE COM A DIFUSÃO (PASSIVA) DOS ÍONS Na^+ QUE ENTRARAM NA CÉLULA PELO POTENCIAL DE AÇÃO. ESSES ÍONS SERÃO RESPONSÁVEIS PELA DESPOLARIZAÇÃO DA MEMBRANA DA REGIÃO ADJACENTE, QUE SE ATINGIR O LIMAR, CAUSARÁ A ABERTURA DE CANAIS DE Na^+ DEPENDENTES DE VOLTAGEM, A CONSEQUENTE ENTRADA DE MAIS Na^+ , E O SURGIMENTO DE UM OUTRO POTENCIAL DE AÇÃO, OU SEJA, HAVERÁ A PROPAGAÇÃO DO PA.

***Potencial de repouso:
O que ocorre quando
as concentrações
externas do potássio
são alteradas?***

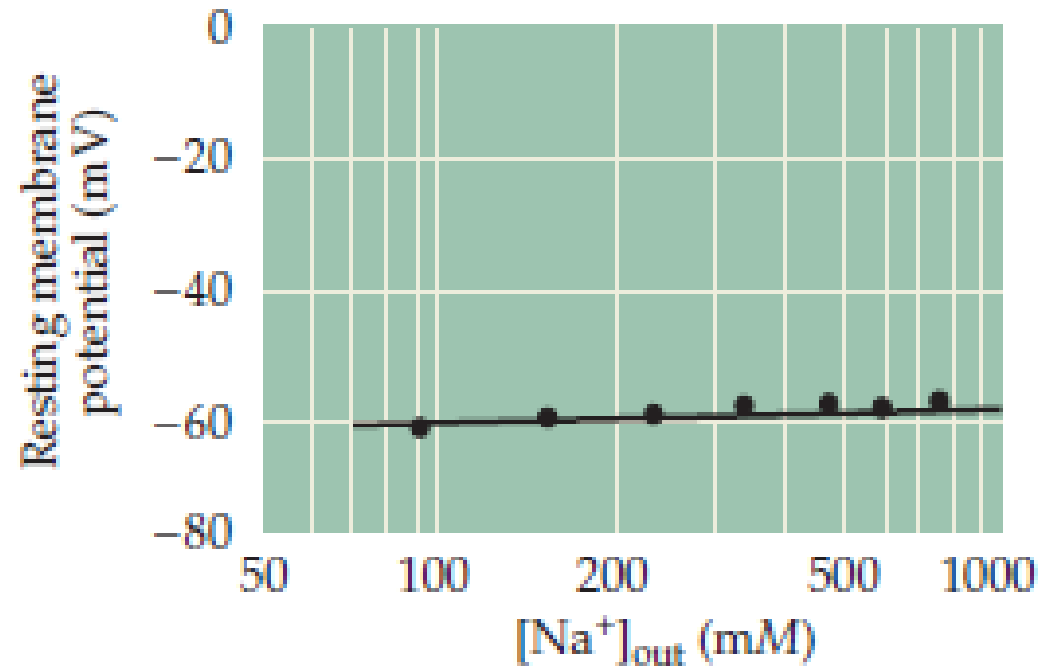
(A) Observem que o aumento das concentrações externas de K^+ para 3,5 mM, 10 mM, 20 mM, 50 mM, 200 mM e 450 mM tornam o potencial de repouso cada vez menos negativo, há uma diminuição do gradiente de concentração o que diminui a saída de K^+ de dentro da célula e torna a face interna da membrana mais positiva.

(B) A relação entre os valores do potencial de repouso e as concentrações externas de K^+ .

Esses dados mostram a importância do potássio para o potencial de repouso de neurônios.



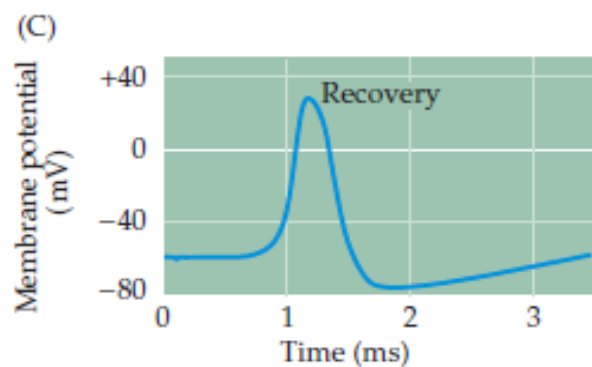
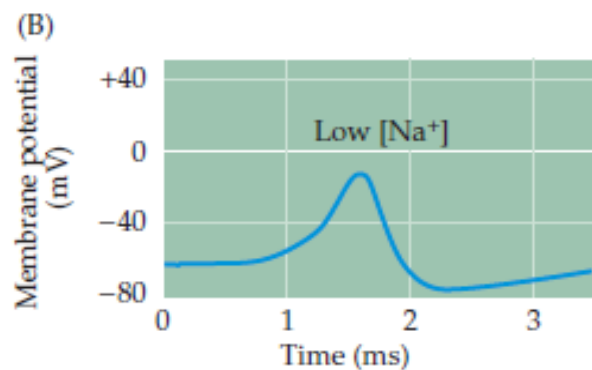
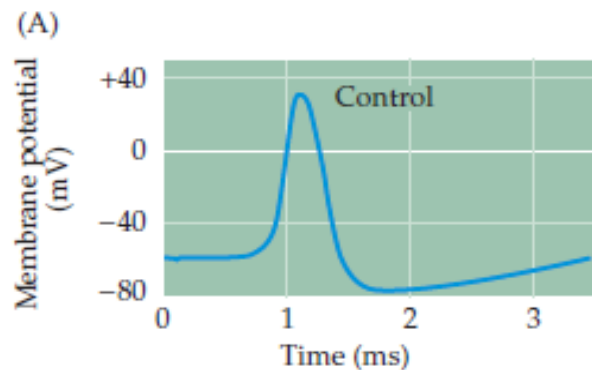
Potencial de membrana (potencial de repouso)
O que ocorre quando há a alteração da concentração externa de sódio?



Resting membrane potencial: potencial de membrana (y); concentrações crescentes da concentração externa de sódio (x) em escala logarítmica

Em uma série de experimentos criativos e inovadores Hodgkin e Huxley demonstraram que o sódio é pouco importante para o **potencial de membrana** em oposição ao **potássio**, o **principal íon** envolvido

Potencial de ação: o que ocorre quando há a alteração da concentração externa de sódio?



Medida do **potencial de membrana** (y) em relação ao **tempo** (x) quando o axônio é estimulado acima do limiar e ocorre um potencial de ação (**PA**).

Em **A** (*control*): em condições normais.

Em **B** (*low Na⁺*): em condições de concentrações baixas de sódio.

Em **C**, (*recovery*) após o meio extracelular voltar às condições normais. Observe o **PA** em A, B e C. Em B, as concentrações de Na⁺ eram baixas, a amplitude do potencial foi menor e não foi atingido o E_{Na^+} . Observe como o **PA** em todas as situações é um fenômeno rápido (ms).

O que fazem os canais dependentes de voltagem

CANAL DE SÓDIO DEPENDENTE DE VOLTAGEM (**DESPOLARIZAÇÃO**)

CANAL DE POTÁSSIO DEPENDENTE DE VOLTAGEM (**REPOLARIZAÇÃO**)

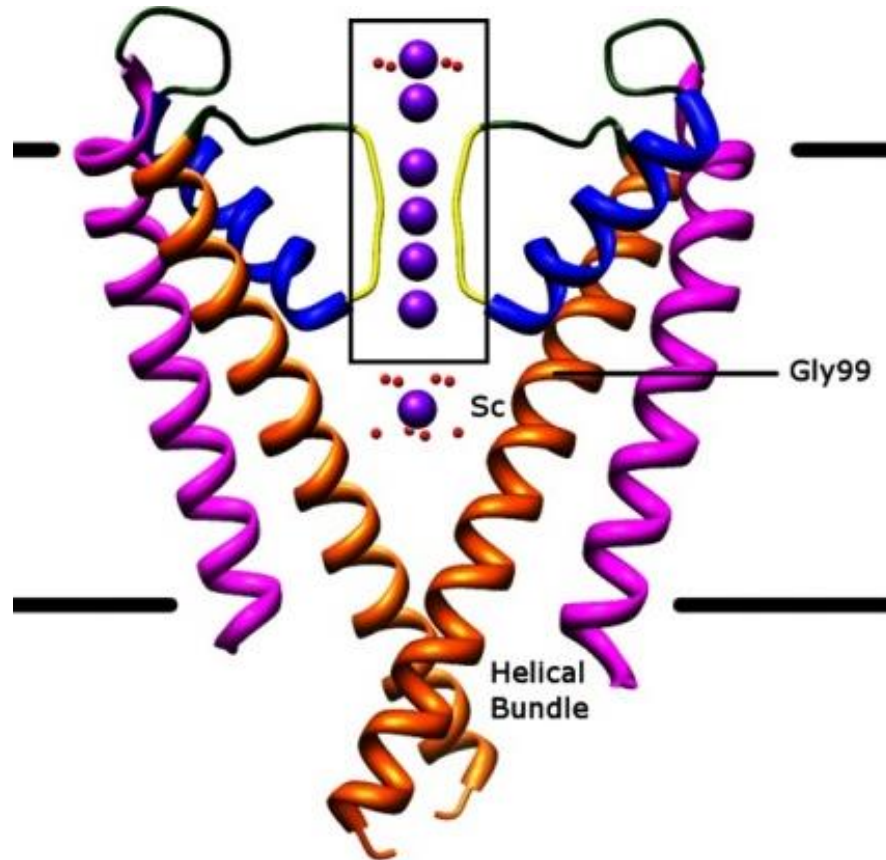
CANAL DE Ca^{++} DEPENDENTE DE VOLTAGEM (EXOCITOSE E LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES)



Canais iônicos dependentes de voltagem

A ESTRUTURA PRIMÁRIA, SECUNDÁRIA
E TERCIÁRIA É CONHECIDA

Canais iônicos da membrana que permitem movimentação de íons potássio por difusão entre meio externo e interno

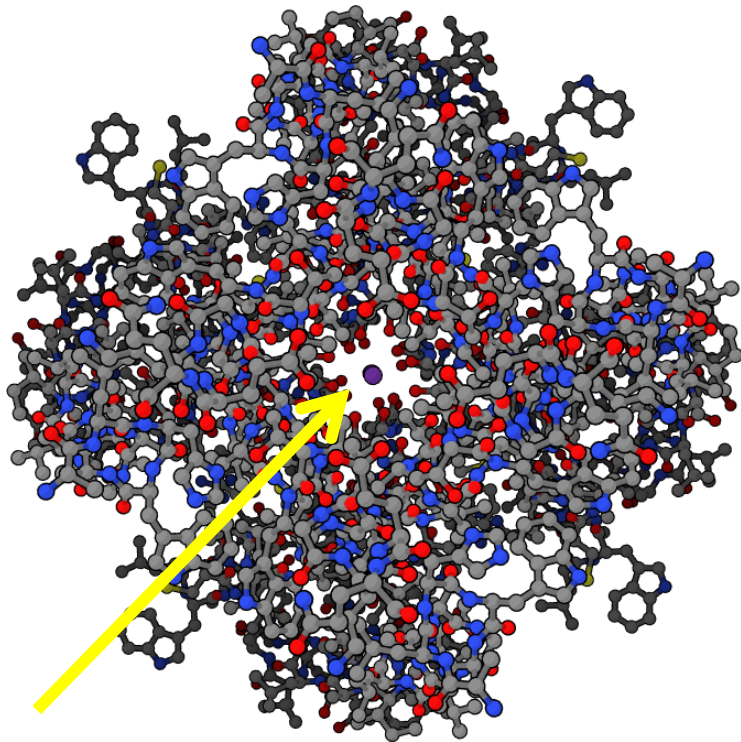


O canal de potássio, muitas vezes representado pela abreviação Kc está **aberto permanentemente**, na membrana.

Ao lado está representado como visto no plano da membrana celular. Os íons potássio (esferas roxas) estão acompanhados de água (esferas pequenas em vermelho).

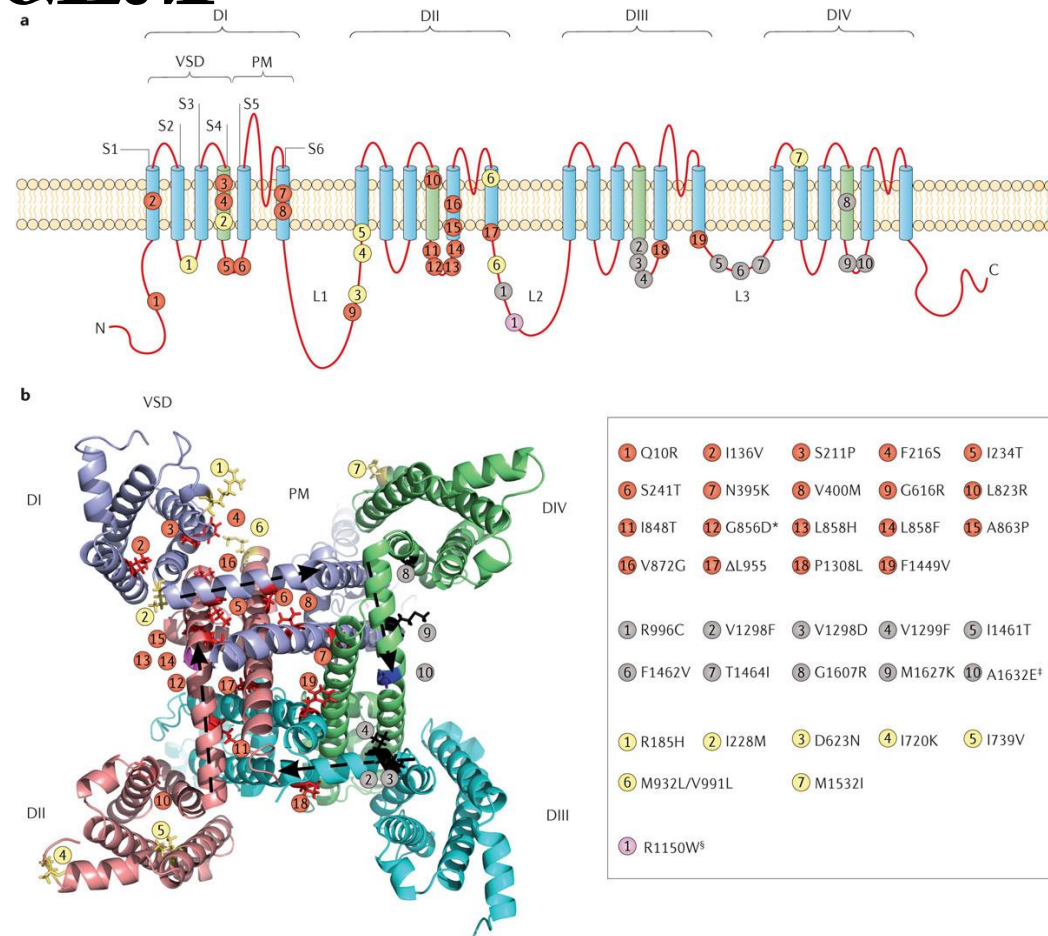
O meio extracelular está acima da linha superior e o meio intracelular e está abaixo da linha inferior.

Canais iônicos da membrana que permitem movimentação de íons potássio por difusão entre meio externo e interno



Canal de potássio (Kc)
da membrana plasmática
visto transversalmente,
com um íon K^+ apontado
pela flecha amarela

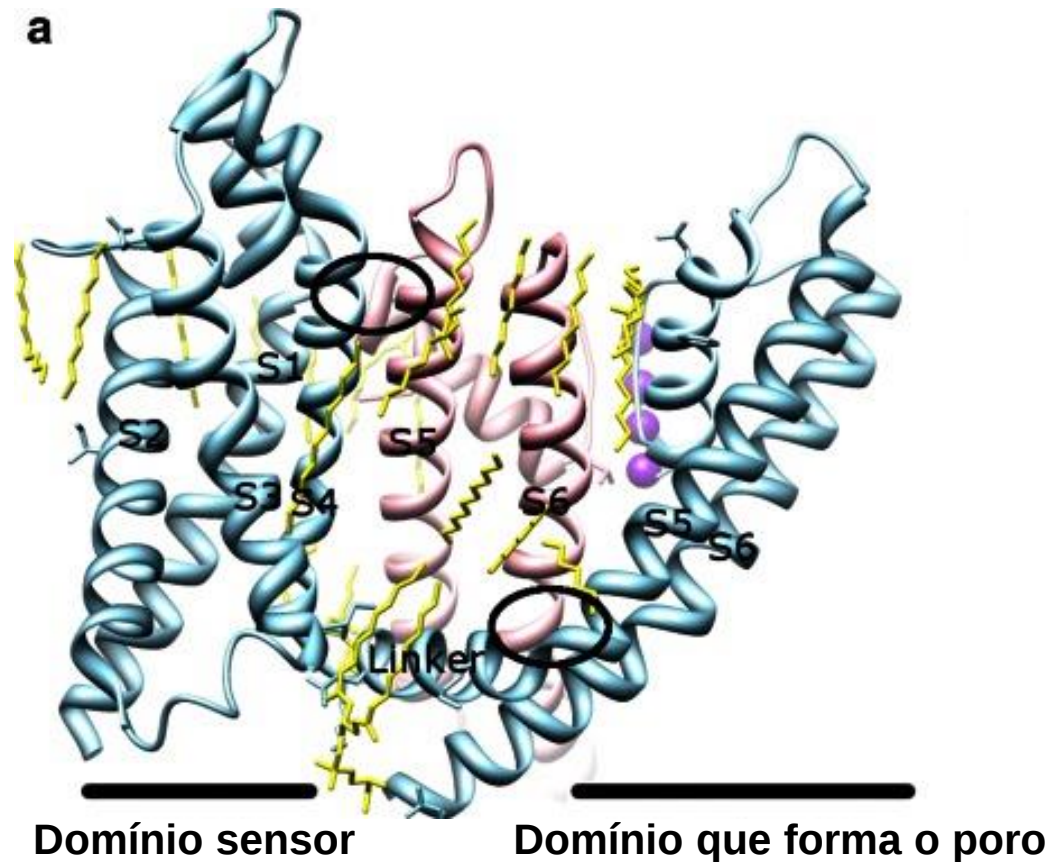
CANAL DE Na^+ DEPENDENTE DE VOLTAGEM



Nature Reviews | Neuroscience

http://www.nature.com/nrn/journal/v14/n1/fig_tab/nrn3404_F1.html

Canal de K^+ dependente de voltagem (Kv)



Aspectos históricos

○ **Nobel Prize in Physiology or Medicine 1963** foi ganho por Sir J.C. Eccles, A.L. **Hodgkin** e A. F. **Huxley** "for their discoveries concerning the **ionic mechanisms involved** in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane".

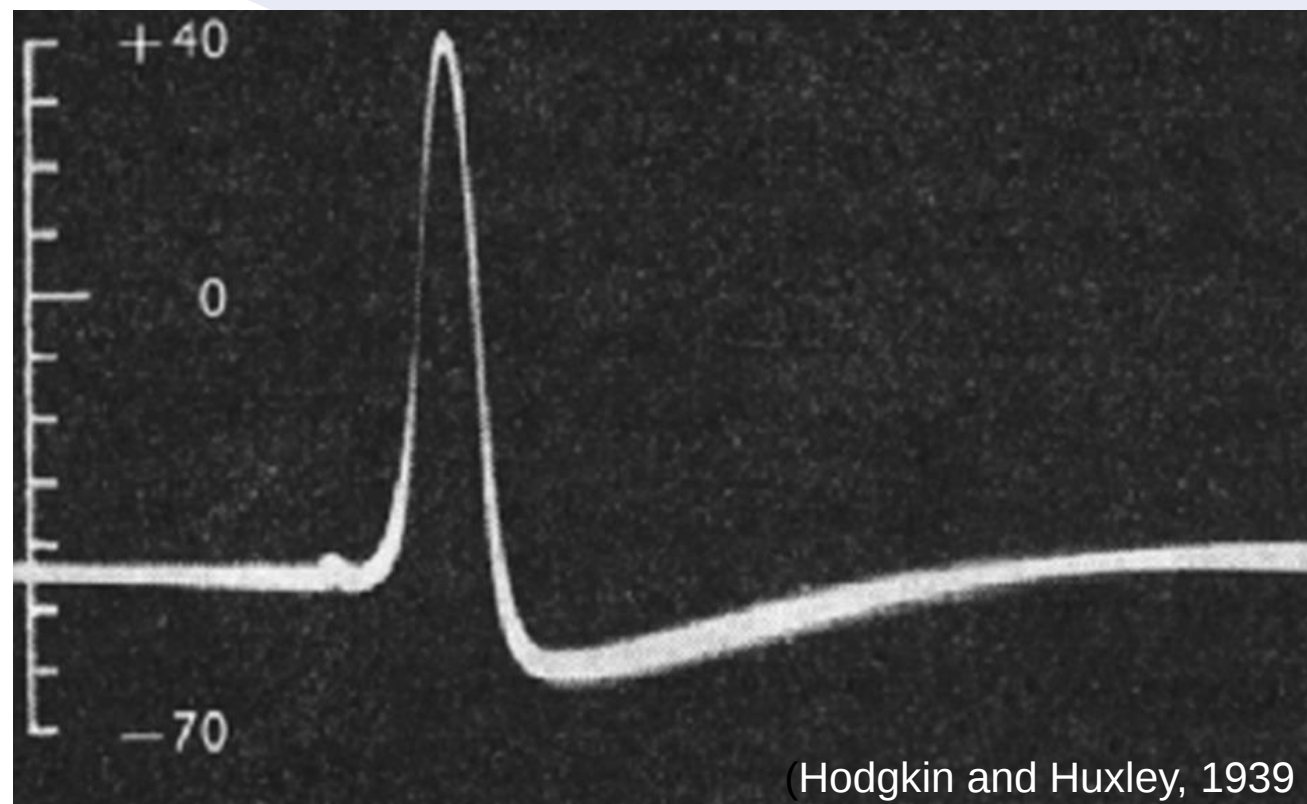
Hodgkin estabeleceu o mecanismo de propagação dos impulsos nervosos (potenciais de ação) e consequentemente ajudou a esclarecer o mecanismo **comprometido em doenças como esclerose múltipla, epilepsia e Doença de Parkinson**. Hodgkin também identificou o "Hodgkin Cycle" e junto com Huxley e Eccles, hipotetizou a **existência de canais iônicos nas membranas celulares**, um conceito que levou ao redor de 20 anos para ser confirmado por E. **Neher** e B. **Sakmann (*)** que receberam o Nobel por isso em 1991 Nobel Prize.

- Huxley também apresentou o conceito de condução saltatória do impulso nervoso.

https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1963

Potencial de ação: primeiros registros

Mudanças no valor do potencial de repouso durante a geração de um potencial de ação



Registro pelo osciloscópio de raios catódicos de um potencial de ação no axônio da lula (*Loligo*). Observe as fases de despolarização, repolarização e hiperpolarização. No eixo y o potencial de membrana, no eixo x o tempo.



Veja as animações em:

<https://www.slideshare.net/drnaveent/nerve-physiology>

Potencial de ação em vídeo (13 min 11s)

[HTTPS://WWW.YOUTUBE.COM/WATCH?V=OA6RVUJ
LG7O&FEATURE=YOUTU.BE&FBCLID=IWAR33ROSM_I
MKLOKAKOR_6WN0XPLVZPSL1CBNVPKVYFRUEZP4T
OBP4Y9ZVL4](https://www.youtube.com/watch?v=OA6RVUJLG7O&feature=youtu.be&fbclid=IWAR33ROSM_I_MKLOKAKOR_6WN0XPLVZPSL1CBNVPKVYFRUEZP4TOBP4Y9ZVL4)

Leituras recomendadas sobre
potencial de membrana e de
ação

A VISÃO DOS BIOFÍSICOS (em português)

<http://sisne.org/Disciplinas/PosGrad/IntrodNeuroComput/aula2.pdf>

<http://sisne.org/Disciplinas/PosGrad/IntrodNeuroComput/aula5.pdf>

http://sisne.org/Disciplinas/PosGrad/PsicoConex/aula_neuro.pdf

Referências adicionais

The acquisition of myelin: An evolutionary perspective. Zalc B. *Brain Res.* 2016 15;1641(Pt A):4-10. doi: 10.1016/j.brainres.2015.09.005. PMID: 26367449 Review.

The acquisition of myelin: a success story. B. Zalc *Review Novartis Found Symp.* 2006 276:15-21; discussion 21-5, 54-7, 275-81. doi: 10.1002/9780470032244.ch3

PMID: 16805421 DOI: 10.1002/9780470032244.ch3

The Phylogeny of Invertebrates and the Evolution of Myelin. B. Roots *Review Neuron Glia Biol* 2008 4(2):101-9. doi: 10.1017/S1740925X0900012X. PMID: 19508741 DOI:10.1017/S1740925X0900012X

http://www1.pbrc.hawaii.edu/~danh/Neurodiversity/Fall%202011/8-Roots_2008_MyelinEvol.pdf