

Fisiologia Geral

Profa. Raif Musa Aziz

Departamento de Fisiologia e Biofísica

Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo

Aula 2.

Objetivos para estudo:

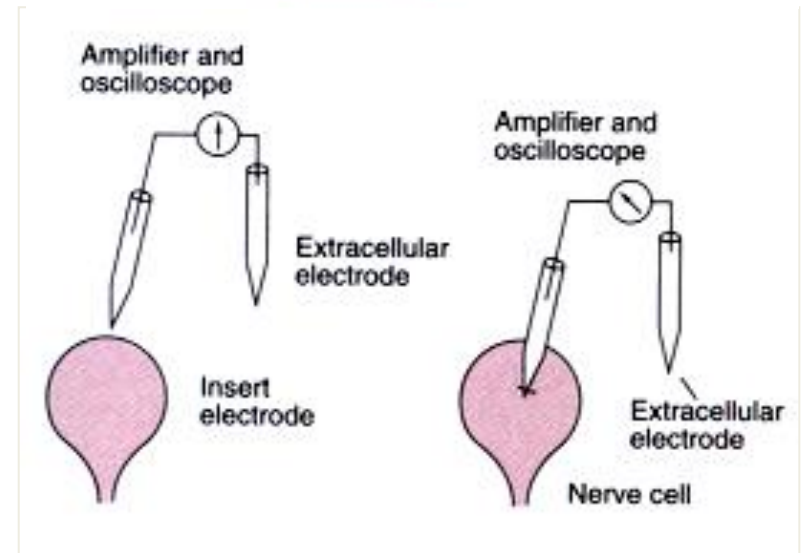
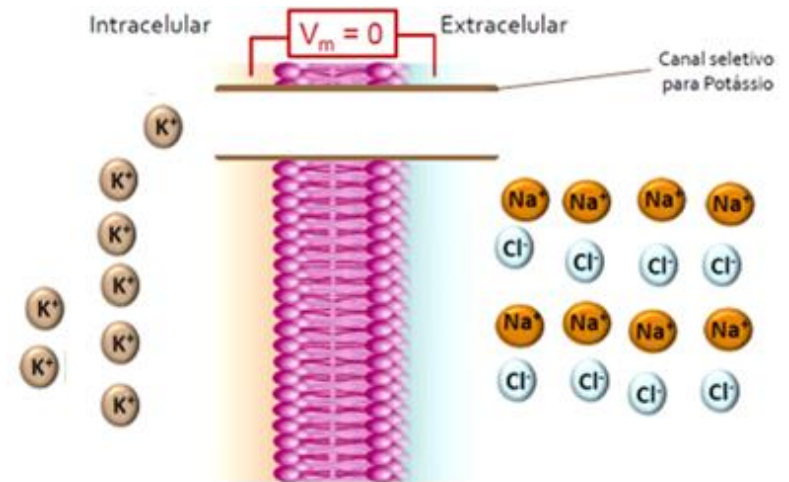
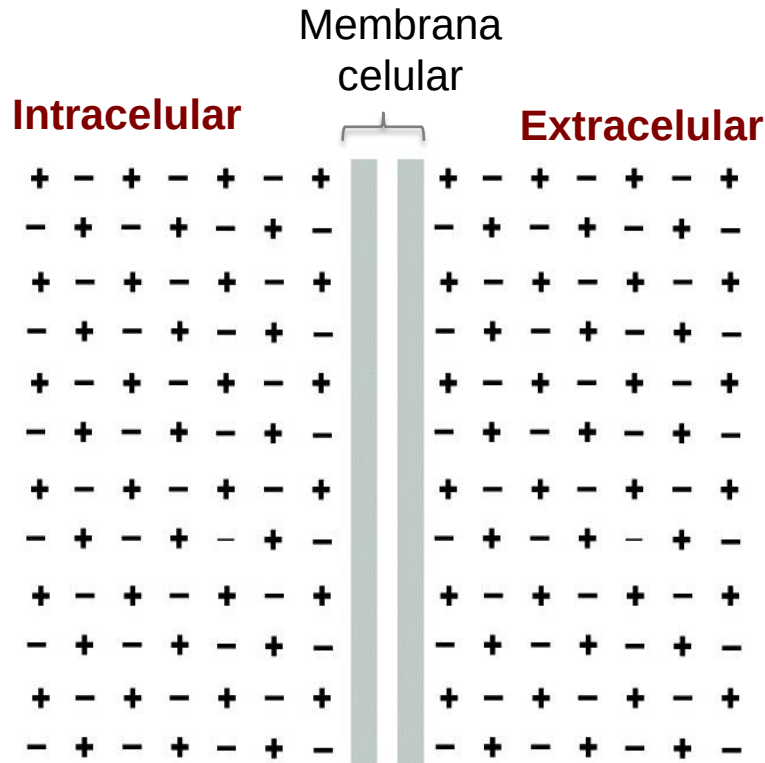
- Potencial de Membrana
- Potencial de Ação

Sugestões para estudo:

Fisiologia Humana. Uma abordagem Integrada. Silverthorn

Potencial elétrico da membrana celular

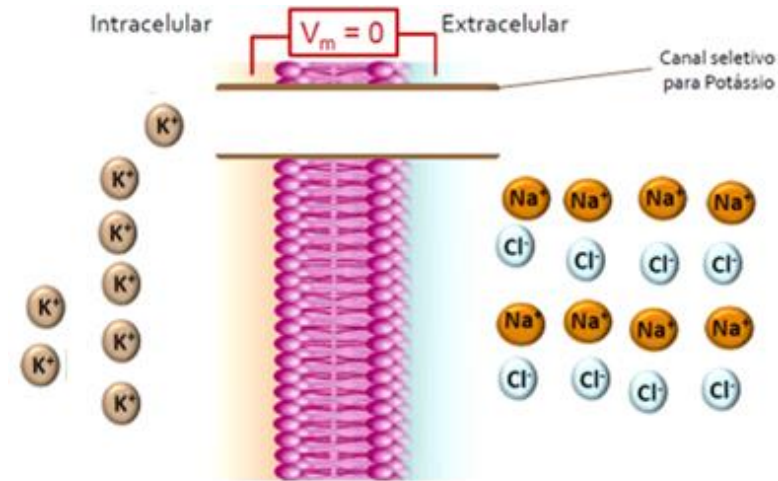
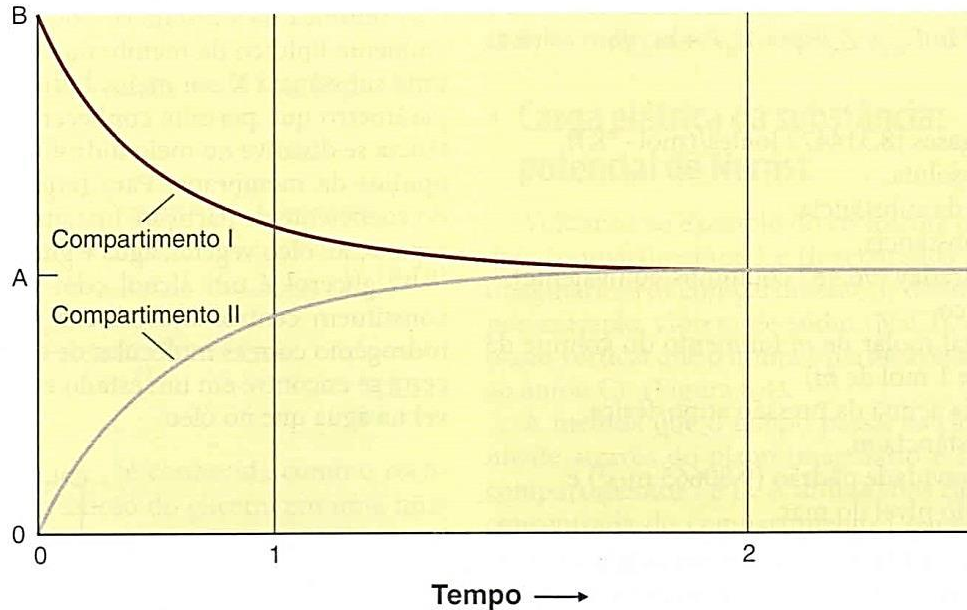
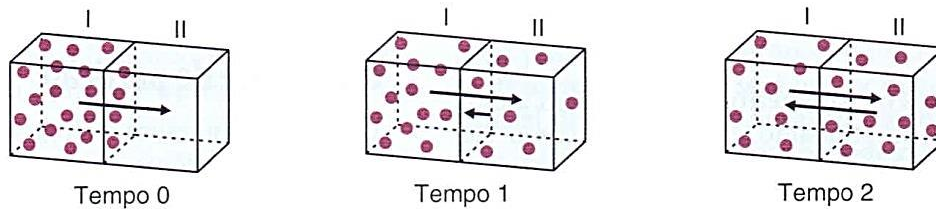
Balanço exato de cargas nos dois lados da membrana
resulta em potencial de membrana = 0



Potenciais elétricos devem ser medidos como **diferença entre 2 pontos**. Por convenção, o potencial externo é definido como zero.

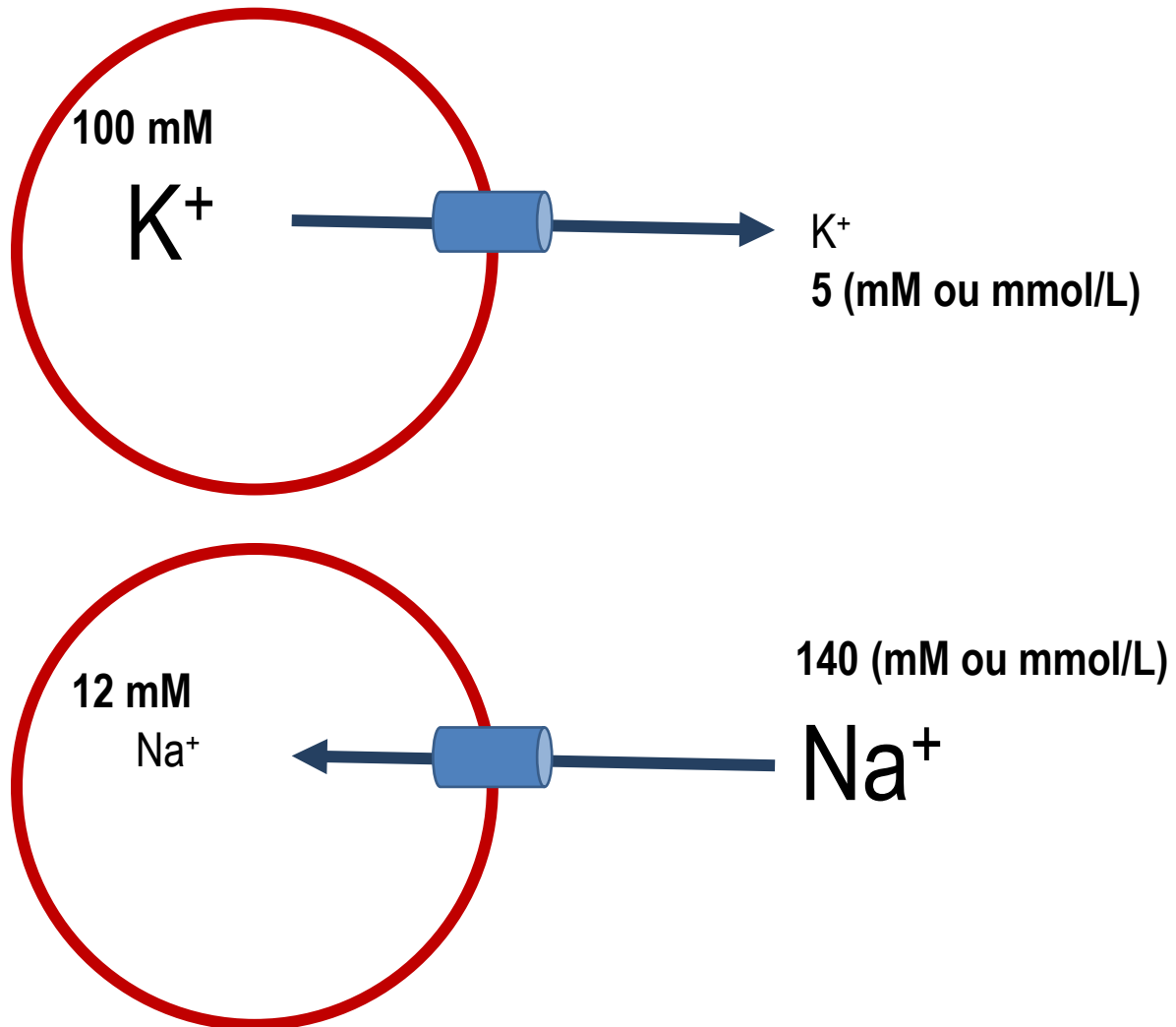
TRANSPORTE de substâncias através da membrana depende:

- Permeabilidade da Membrana.
- Gradiente (Força Motente para que ocorra o transporte)
- Diferença de concentração através da membrana
- Diferença de carga iônica através da membrana

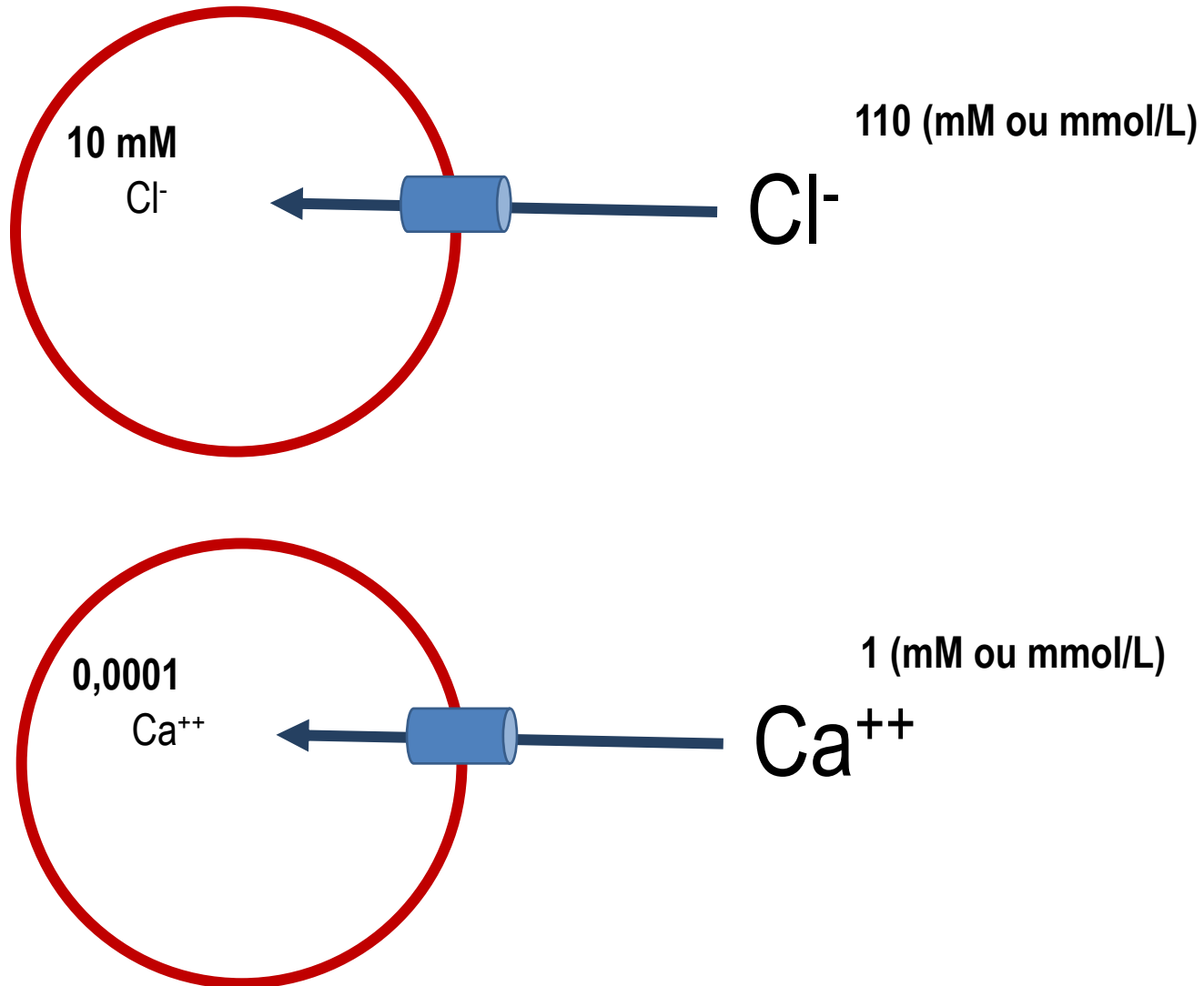


Difusão do K^+ e Na^+ pela membrana

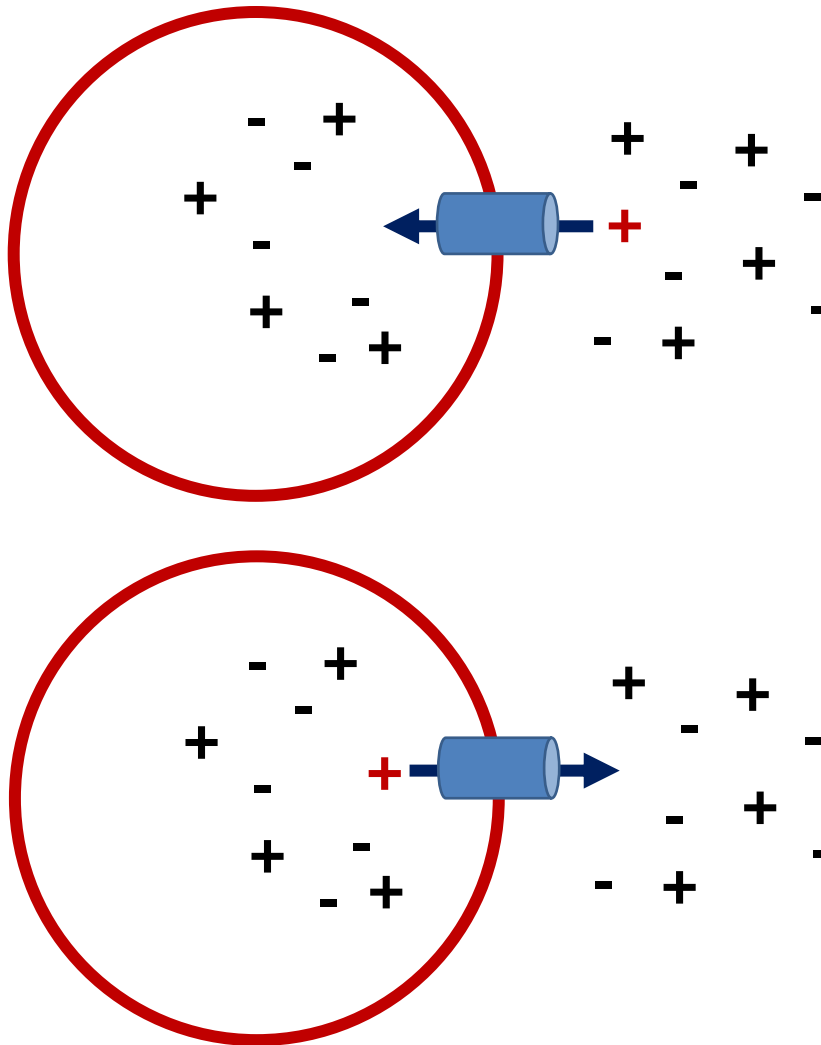
- Diferença de composição iônica entre os dois lados da membrana



Difusão do Cl^- e Ca^{++} pela membrana

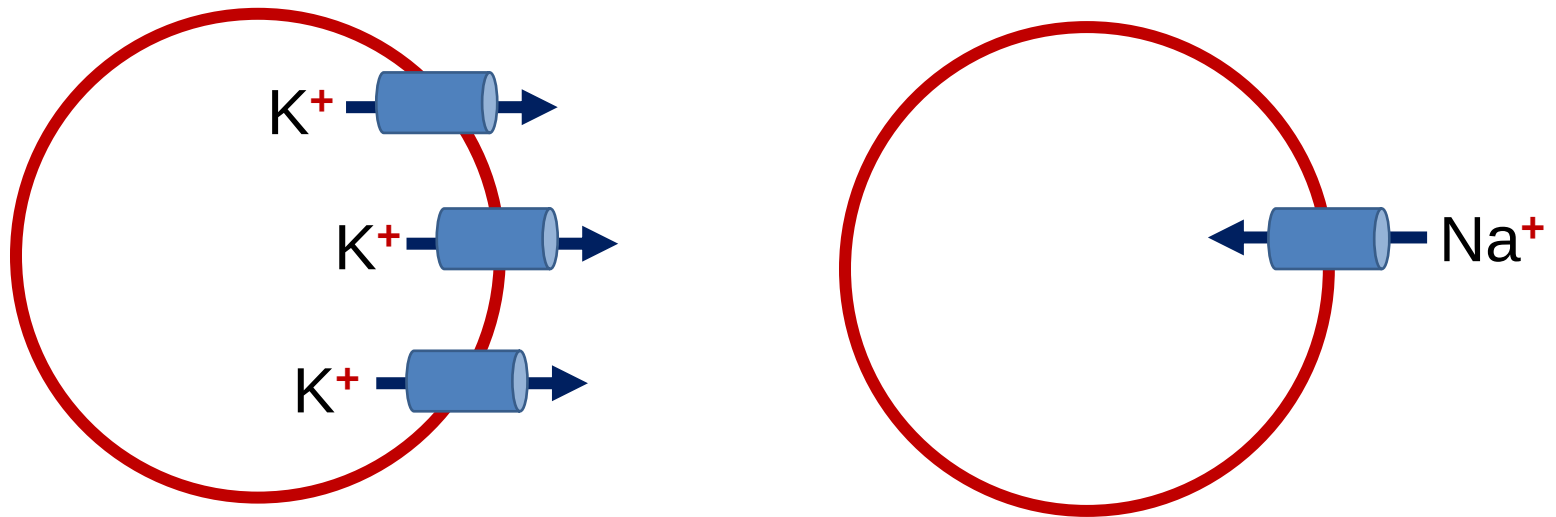


Passagem de íons (carga) produz uma corrente de membrana



Durante uma situação de repouso, **a membrana da célula é mais permeável ao K^+ do que outros cátions!**

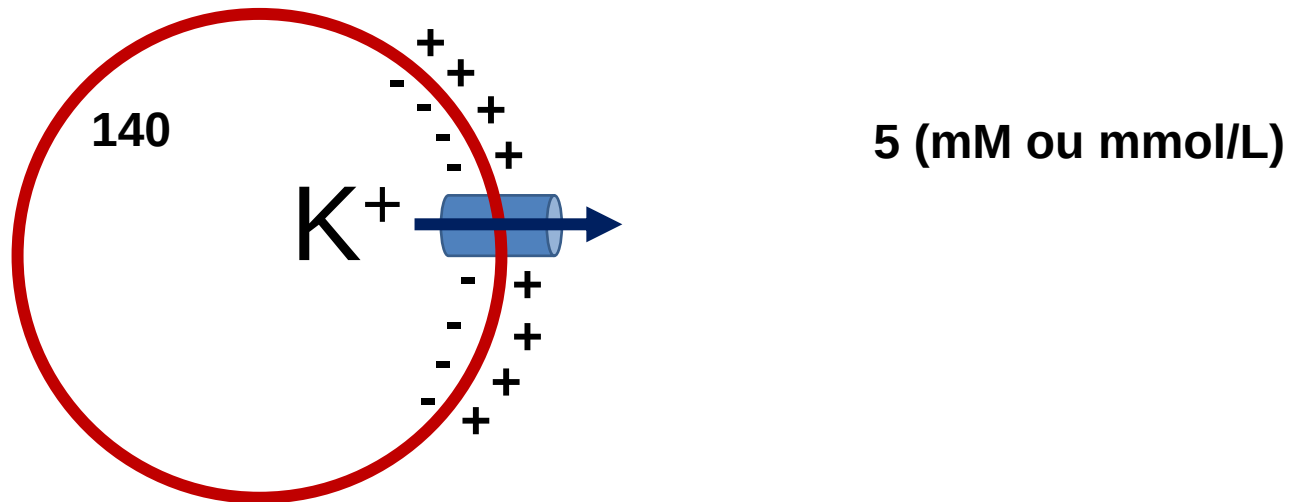
Condutância (permeabilidade) iônica na membrana: **$K^+ > Na^+$**



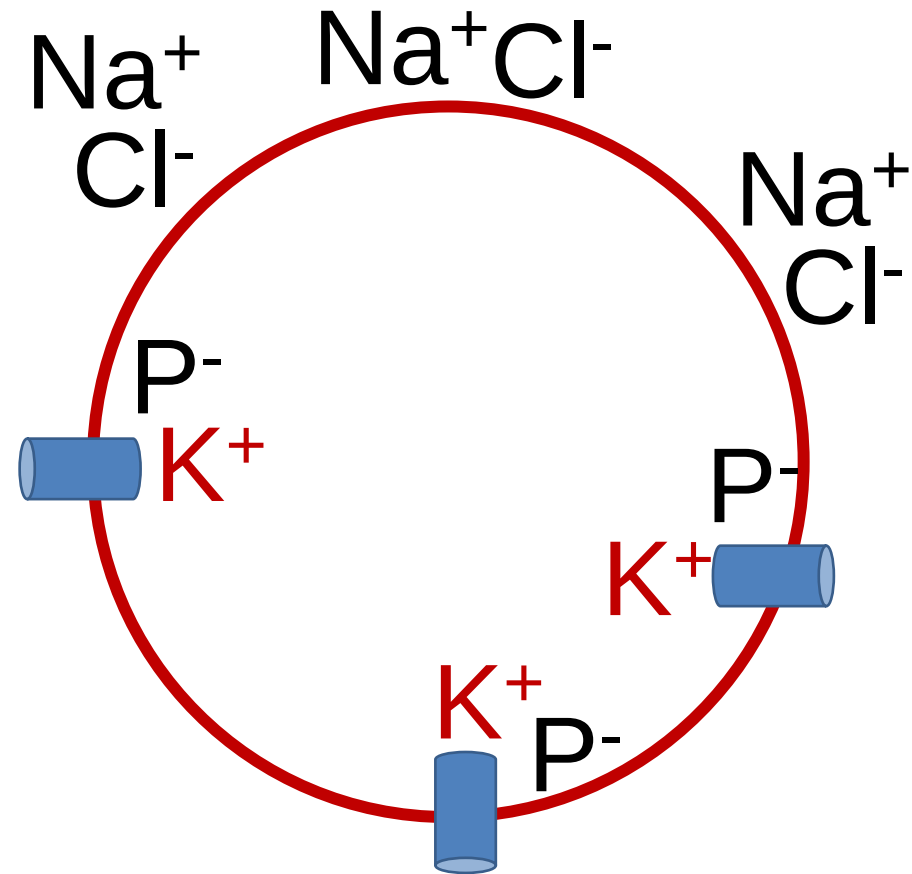
No estado estacionário (**repouso**):

- K^+ : A permeabilidade é alta (muitos canais estão abertos).
- Na^+ : A **permeabilidade** é **baixa** (poucos canais estão abertos).

O K^+ sai da célula devido a diferença de concentração através da membrana!

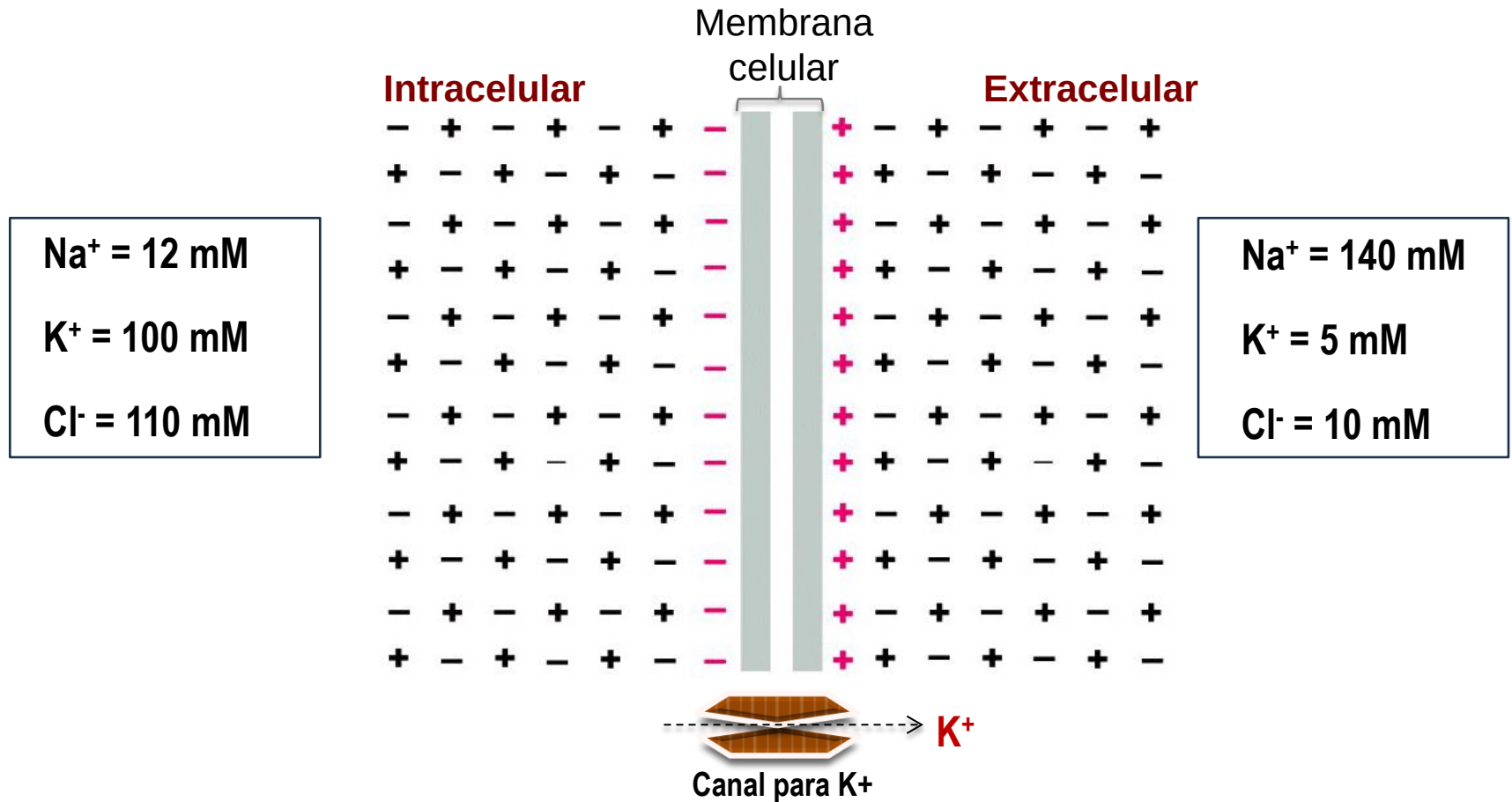


Geração do potencial elétrico de membrana



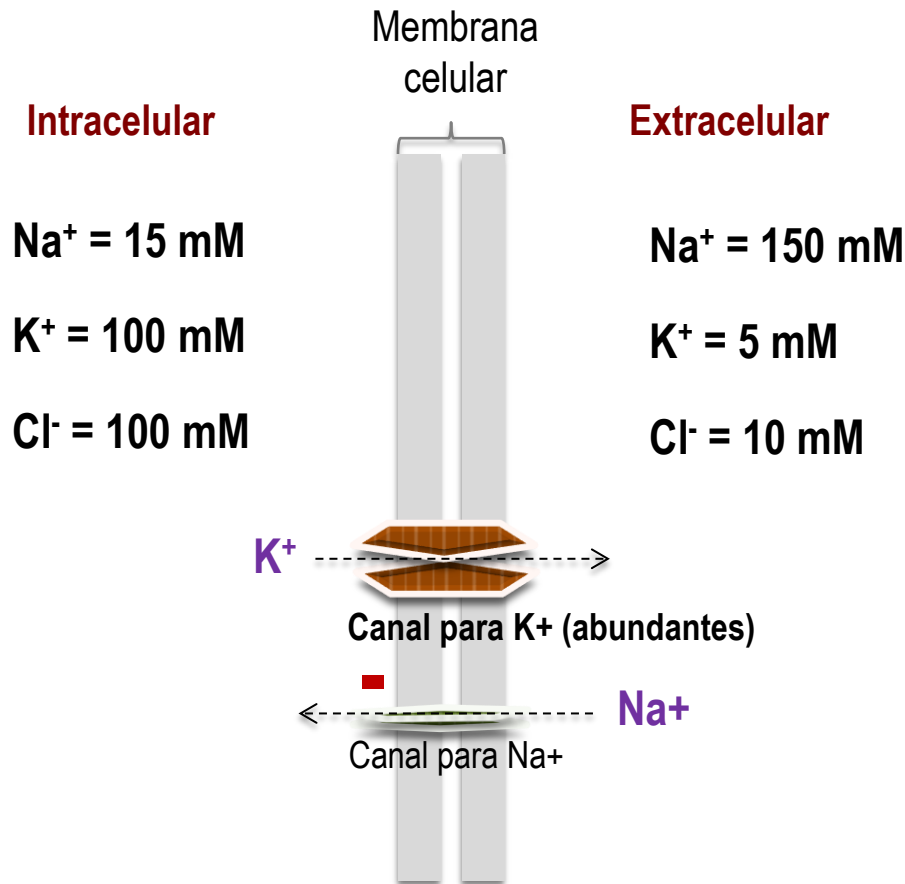
Um pequeno número de **íons K^+** positivos que atravessam a membrana do intra para o extracelular $\rightarrow$ o intracelular fica mais negativo do que o extracelular $\rightarrow$ **Geração de um Potencial de membrana $\neq 0$ (Potencial Elétrico da Membrana no Repouso).**

Por que esse movimento ocorre?



- Diferença de composição iônica entre os dois lados da membrana
- Diferenças entre as permeabilidades da membrana às espécies iônicas presentes

Mas a membrana celular não é permeável apenas a K^+ . Há uma **(baixa)** permeabilidade ao Na^+ (também ao Cl^- , que segue o movimento do íon Na^+)

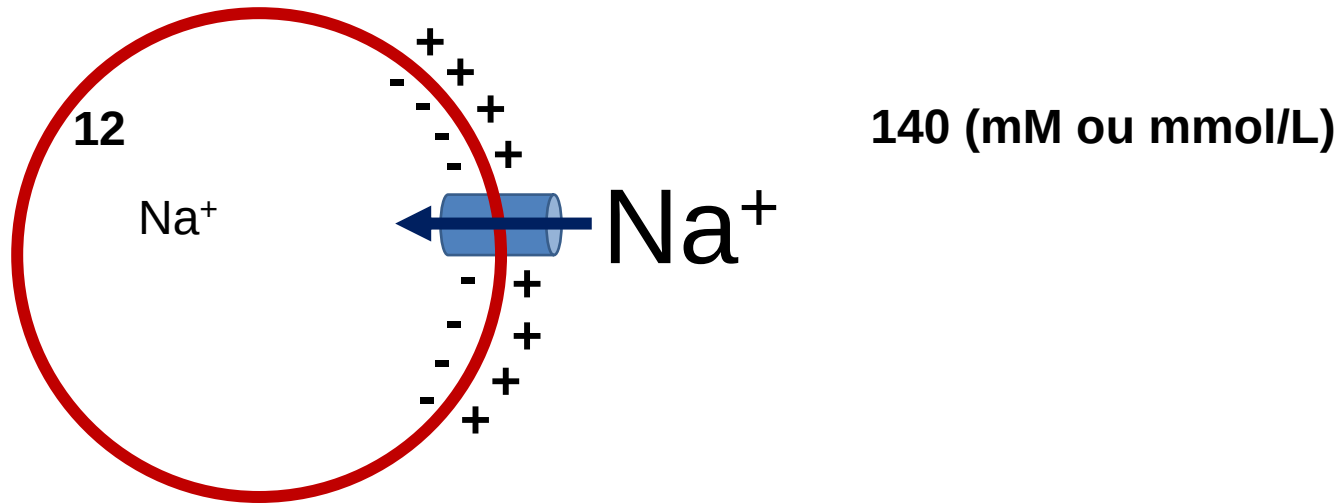


No estado estacionário (**repouso**):

K^+ : a a **permeabilidade** é **alta**
(MUITOS canais estão abertos).

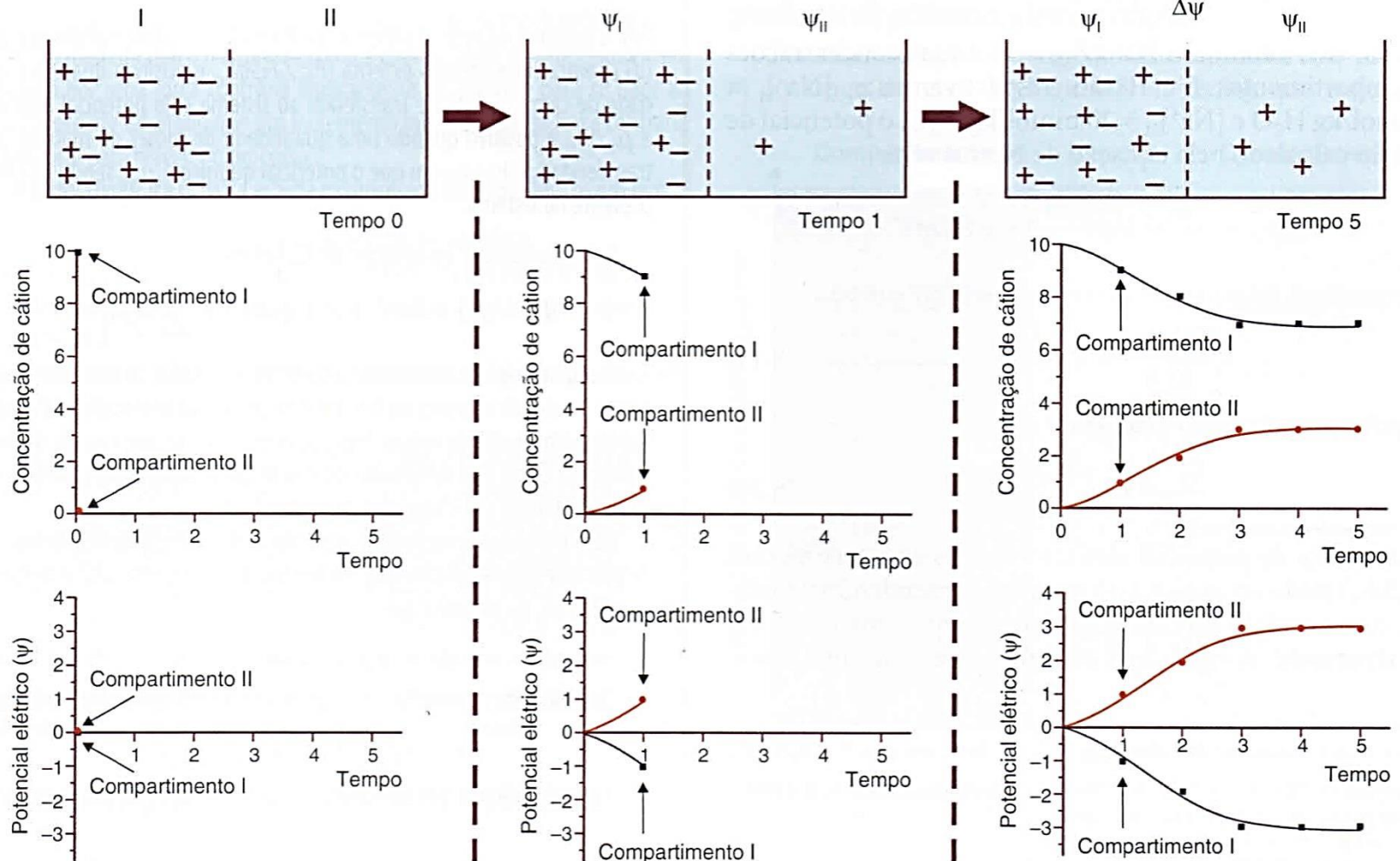
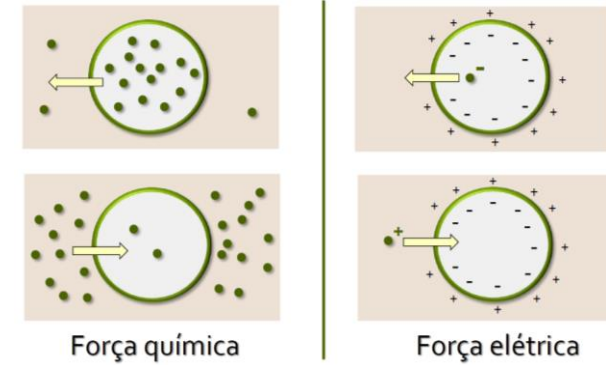
Na^+ : a **permeabilidade** é **baixa**
(POUCOS canais estão abertos).

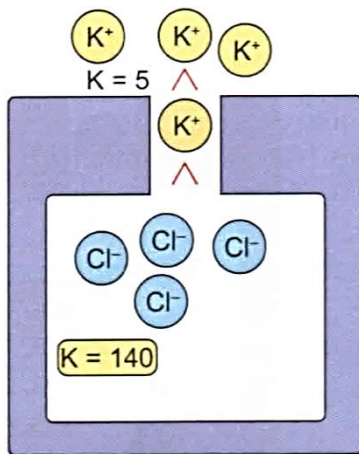
Na^+ entra na célula através de uma **diferença de concentração** e uma **diferença elétrica** através da membrana [gradientes de concentração (difusional) e elétrico] !



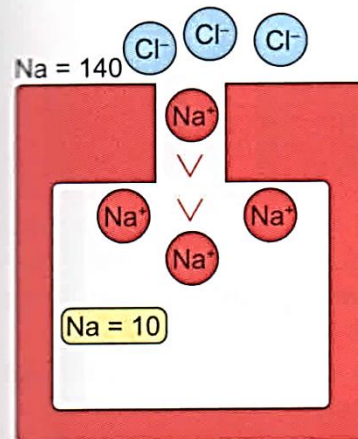
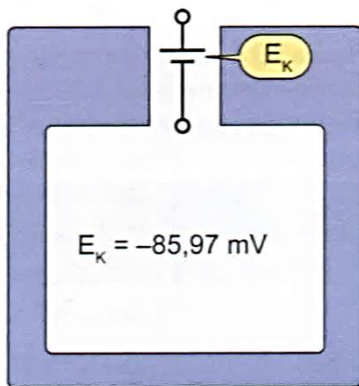
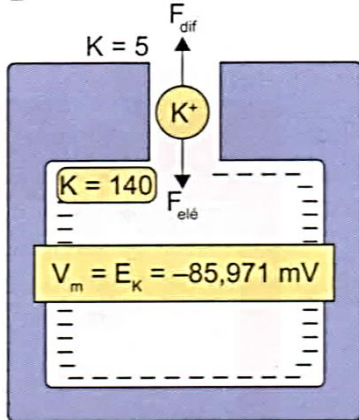
Forças que agem sobre os íons

Força Difusional vs. Força elétrica

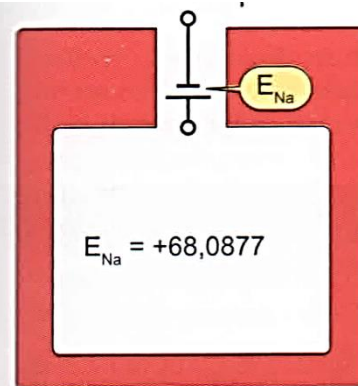
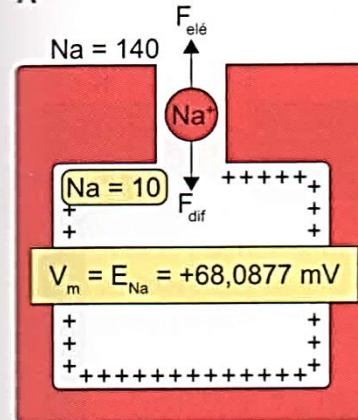




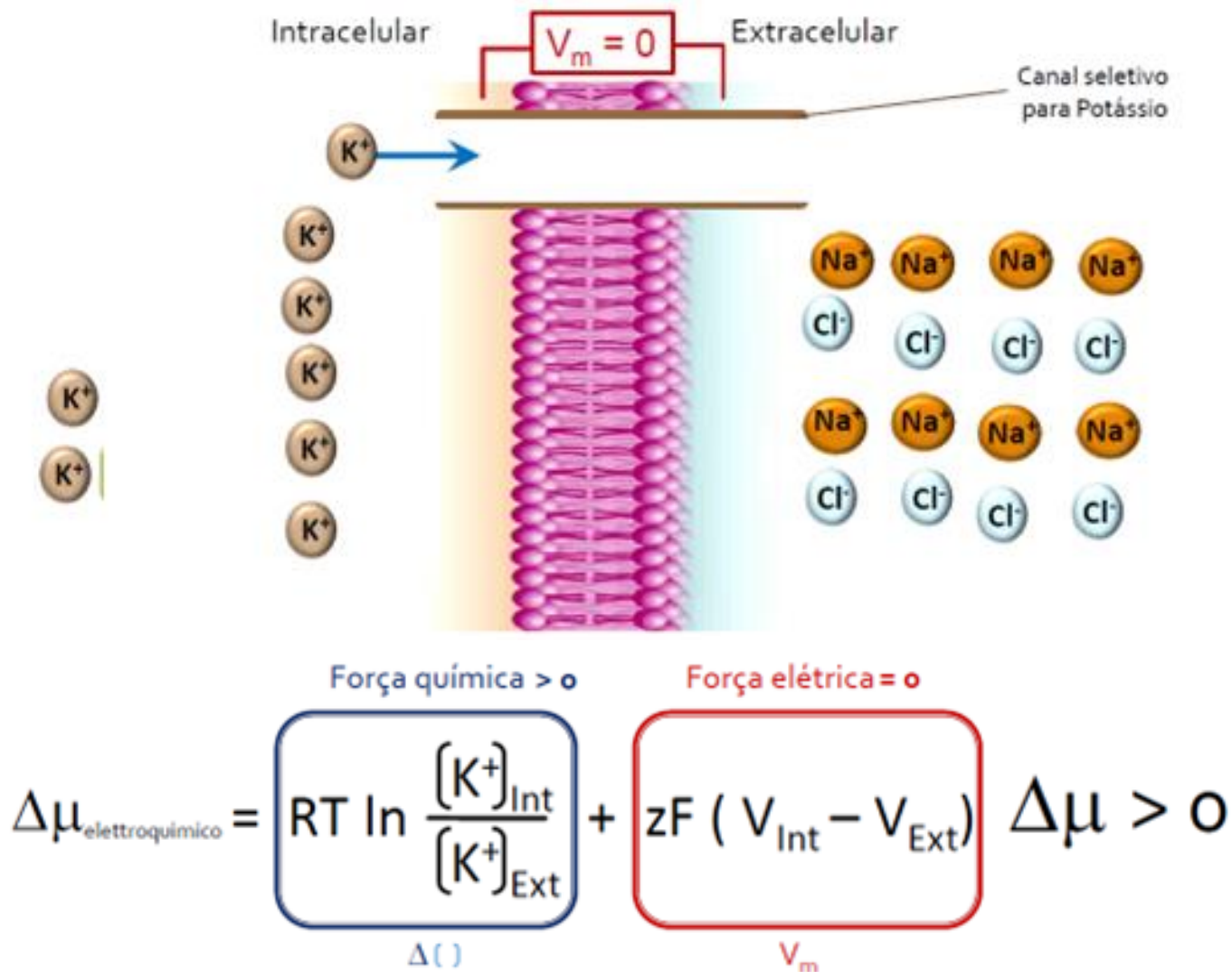
B
B



A
A



A **ação combinada** desses fatores, gradientes **químico e elétrico (Gradiente Eletroquímico)** determina a direção final do movimento do íon. O íon se movimenta a favor do seu Gradiente Eletroquímico.



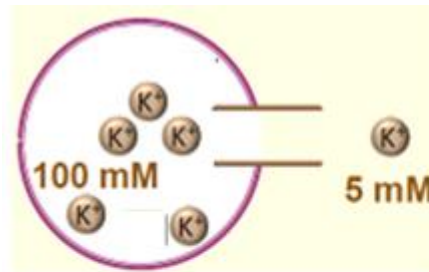
$$\Delta\mu_{\text{elettroquimico}} = RT \ln \frac{[K^+]_{\text{Int}}}{[K^+]_{\text{Ext}}} + zF (V_{\text{Int}} - V_{\text{Ext}}) = 0$$

$$V_{\text{Int}} - V_{\text{Ext}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{\text{Ext}}}{[K^+]_{\text{Int}}}$$

(ΔV_m)

$$\Delta V_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{\text{Ext}}}{[K^+]_{\text{Int}}}$$

Equação de Nernst



$$E_k = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{\text{Ext}}}{[K^+]_{\text{Int}}}$$

R = constante dos gases = 8,3143 J/mol K

F = constant de Faraday = 96485 C/mol

T = Temperatura = 310,15 K

Z = Valencia do íon = +1

$$E_k = 0,02673 \ln \frac{5}{100} = -0,080 \text{ V} = -80 \text{ mV}$$

A **Equação de Nernst** leva em consideração a carga do íon (Z), a temperatura (T) e a razão das concentrações extra e intracelular do íon.

Intracelular

$\text{Na}^+ = 15 \text{ mM}$

$\text{K}^+ = 100 \text{ mM}$

$\text{Cl}^- = 100 \text{ mM}$

Membrana
celular

Extracelular

$\text{Na}^+ = 150 \text{ mM}$

$\text{K}^+ = 5 \text{ mM}$

$\text{Cl}^- = 10 \text{ mM}$



Se a membrana fosse permeável apenas ao K^+ , o **potencial de membrana** seria exatamente o potencial de equilíbrio para o íon K^+ :

E_K = Potencial de Equilíbrio do K^+

$E_K = -80 \text{ mV} =$

$$E_k = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{K}^+]_{\text{Ext}}}{[\text{K}^+]_{\text{Int}}}$$

R = constante dos gases = $8,3143 \text{ J/mol K}$

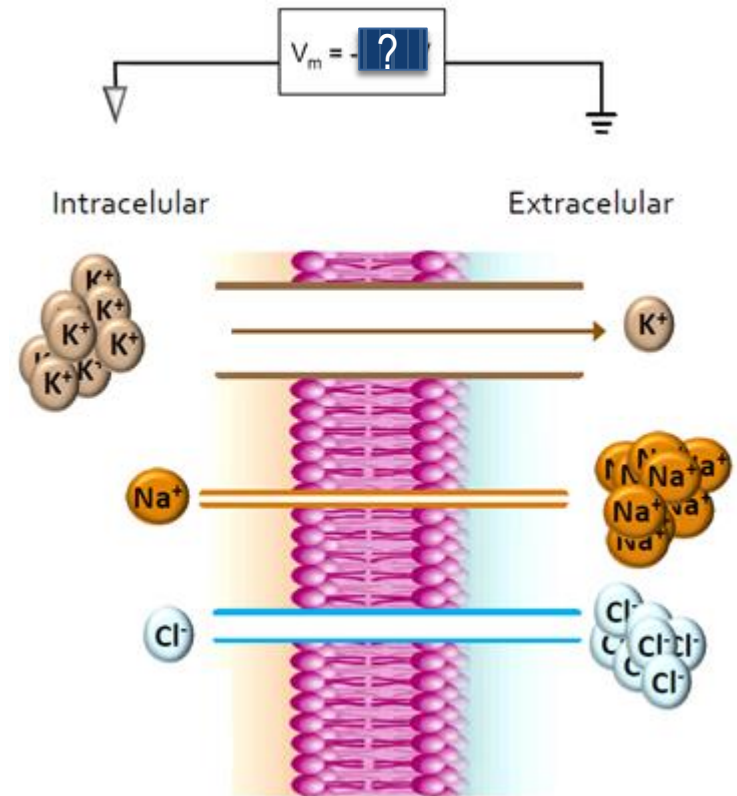
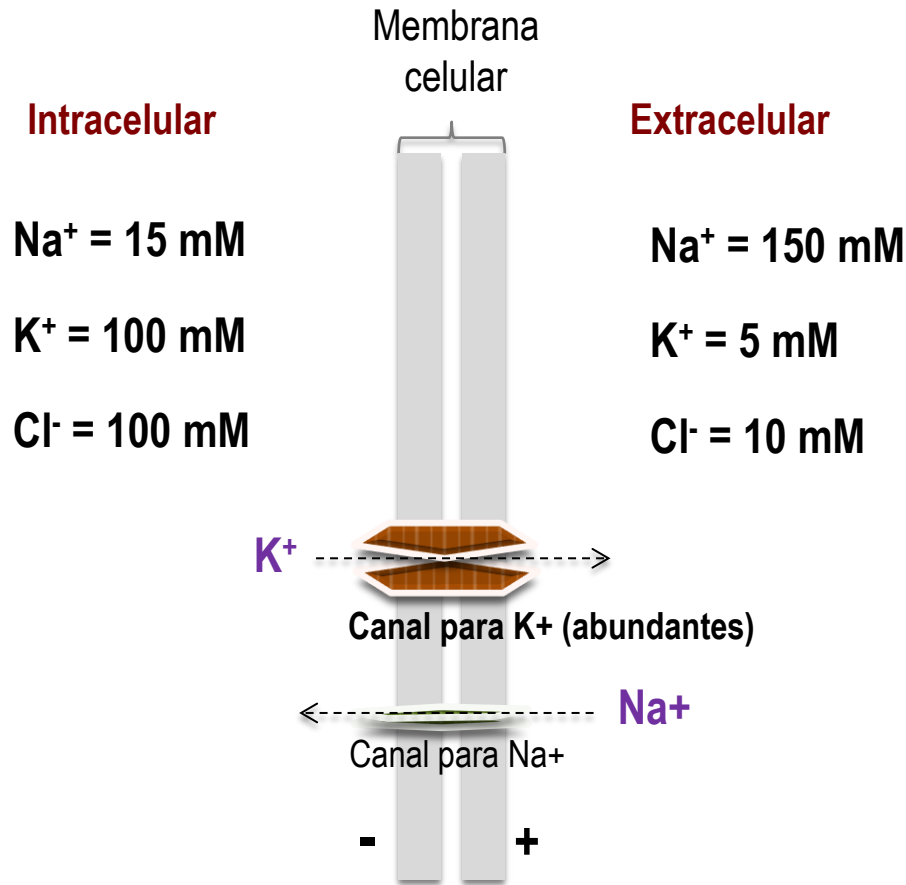
F = constant de Faraday = 96485 C/mol

T = Temperatura = $310,15 \text{ K}$

Z = Valencia do ion = $+1$

$$E_k = 0,02673 \ln \frac{5}{100} = -0,080 \text{ V} = -80 \text{ mV}$$

Mas a membrana celular não é permeável apenas a K^+ . Há uma baixa permeabilidade ao Na^+ (também ao Cl^- , que segue o movimento do íon Na^+)



A contribuição dos diversos íons para o potencial de repouso da membrana pode ser quantificado por meio da “**Equação de Goldman**”.

A Equação de Goldman

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

- Os íons mais importantes para determinar o potencial de membrana são os íons potássio, sódio (dois íons positivos, K^+ e Na^+) e o íon cloreto (um negativo, Cl^-).
- Concentração de cada íon dentro e fora da célula.
- Permeabilidade da membrana a cada íon

O **potencial de membrana** quantificado por meio da “Equação de Goldman” → -70 mV.

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

Concentrações (mM)

Intracelular Extracelular

Ion	Concentração intracelular (mM)	Concentração extracelular (mM)	Potencial de equilíbrio (mV)
K⁺	100	5	-80
Na⁺	15	150	+62
Cl⁻	10	100	-61

Condutância do K⁺ = $g_K = 10 \times 10^6$

Condutância do Na⁺ = $g_{Na} = 0,5 \times 10^6$

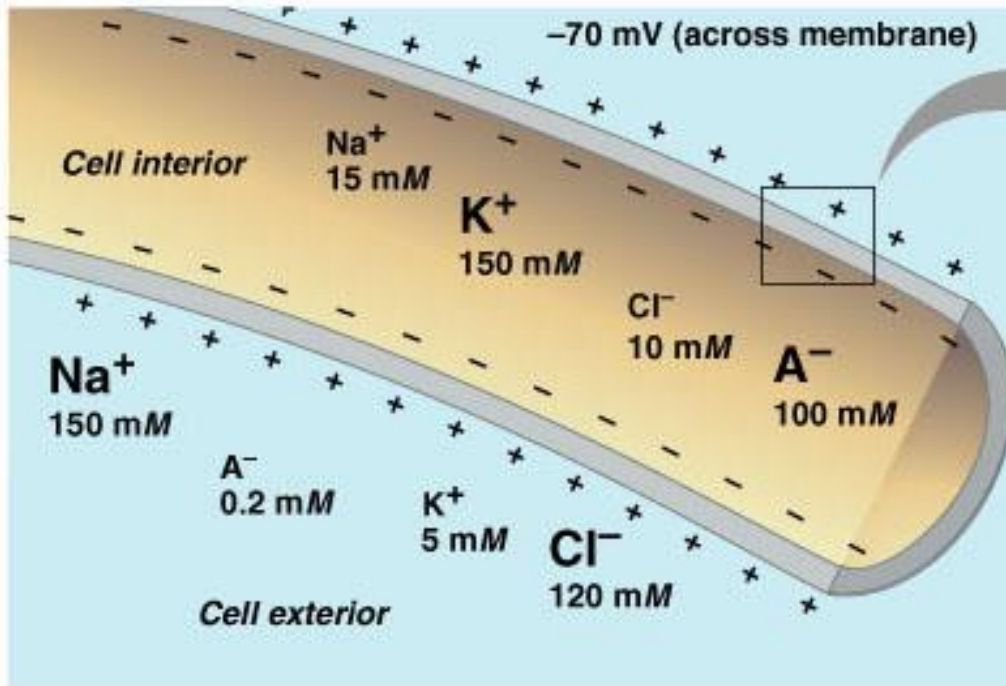
Condutância do Cl⁻ = $g_{Cl} = 2,5 \times 10^6$

Permeabilidade (P) ou Condutância (G)

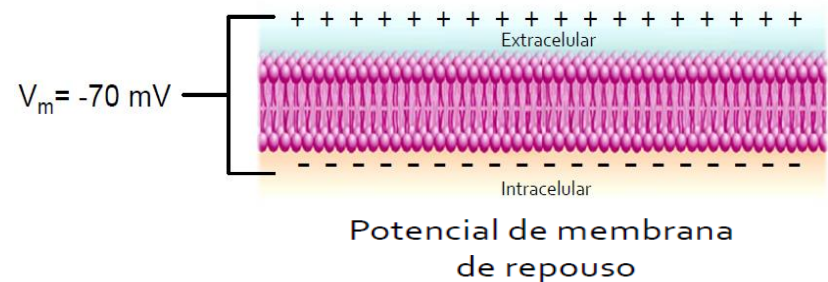
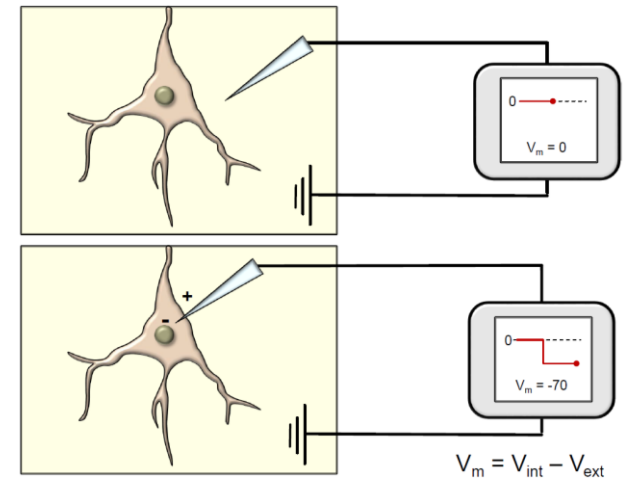
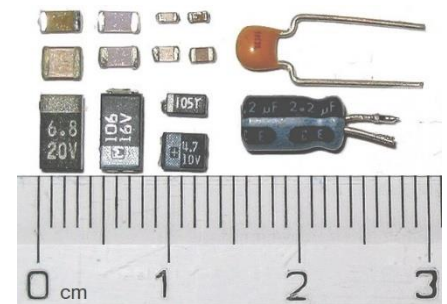
$$V_m = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}$$

$$V_m = \frac{-800 + 31 - 152,5}{13} = -70 \text{ mV}$$

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



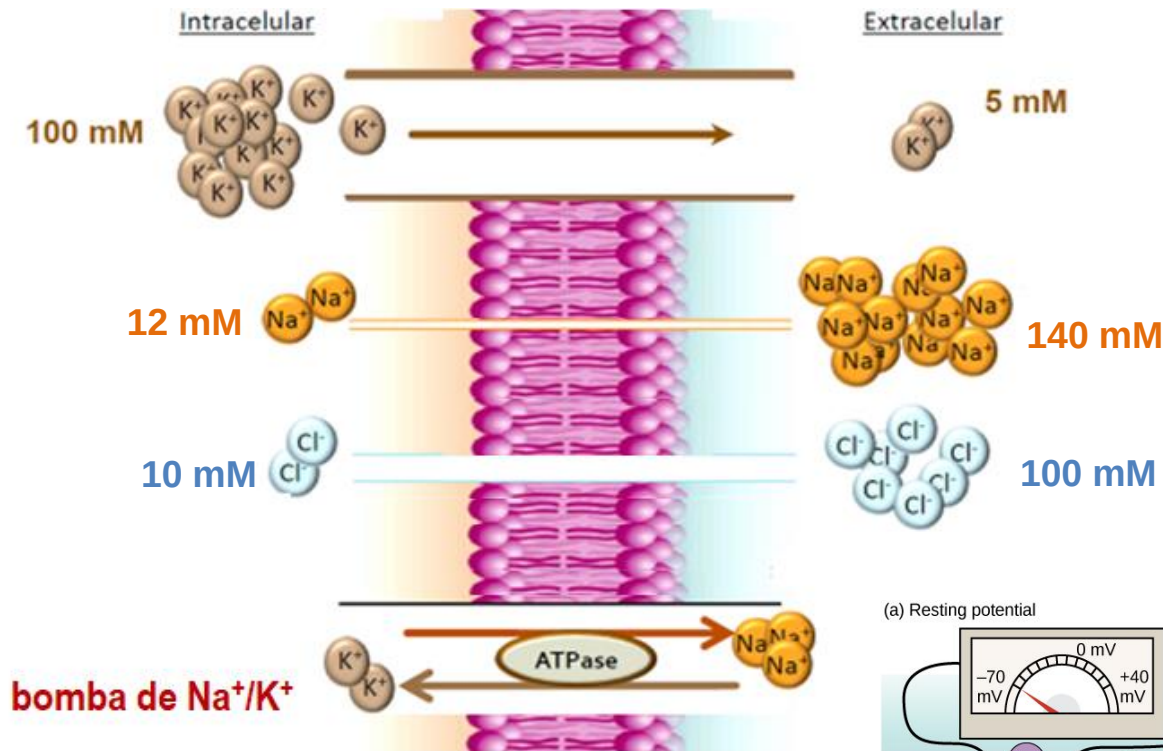
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



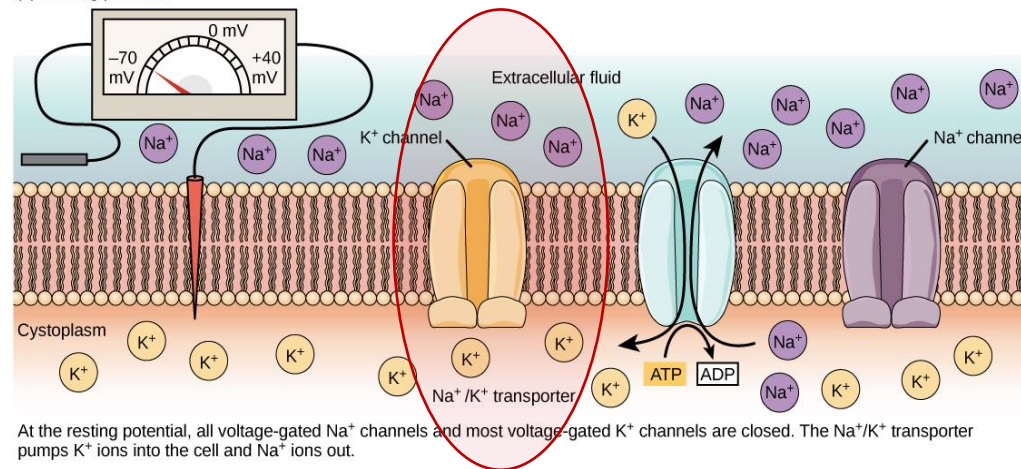
➤ Como os gradientes iônicos são mantidos, apesar da difusão de íons através de canais iônicos?

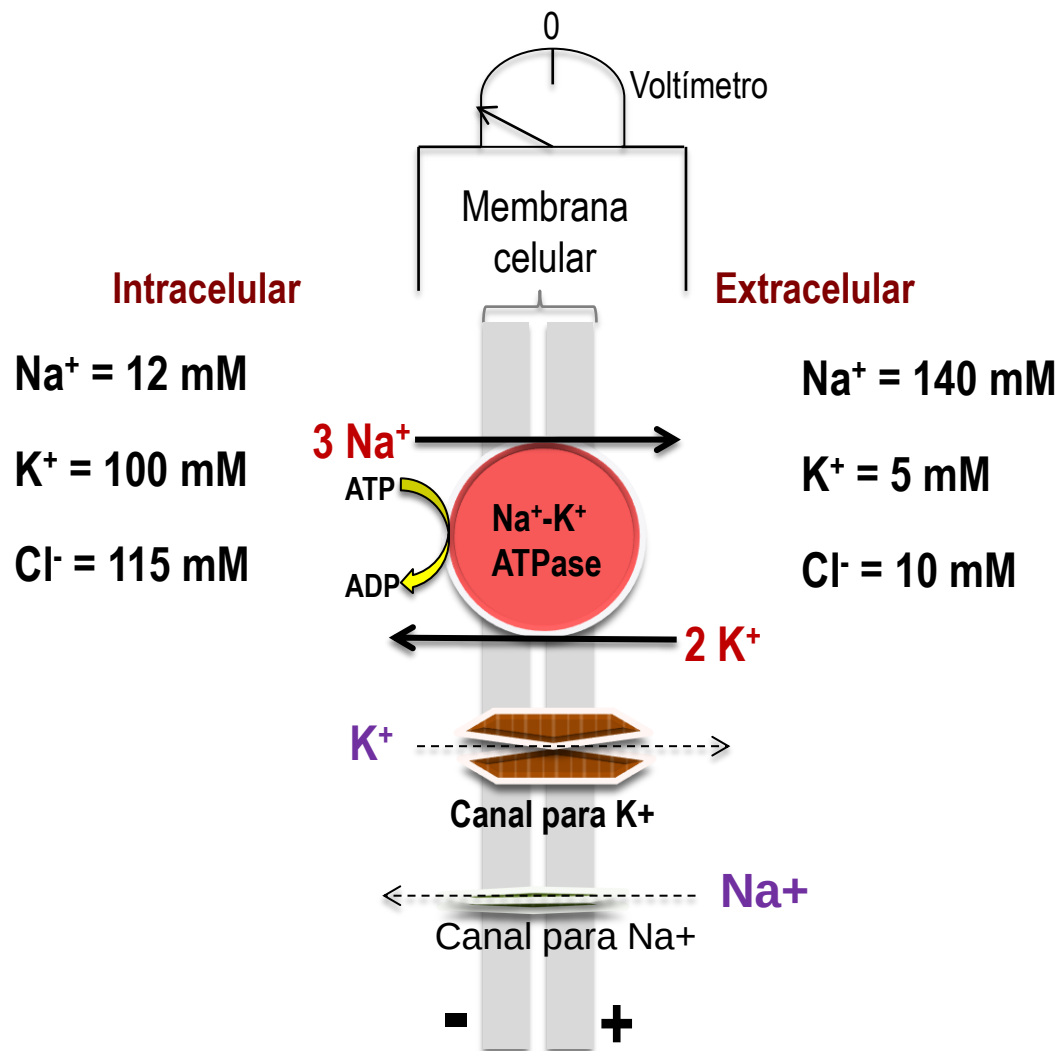
R.: O fluxo de potássio (e de sódio) é contrabalançado pelo bombeamento ativo desses íons via **Bomba Na^+/K^+ eletrogênica** ...

... [transporte ativo primário, que transforma a energia de uma ligação química ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$) para realizar o transporte].



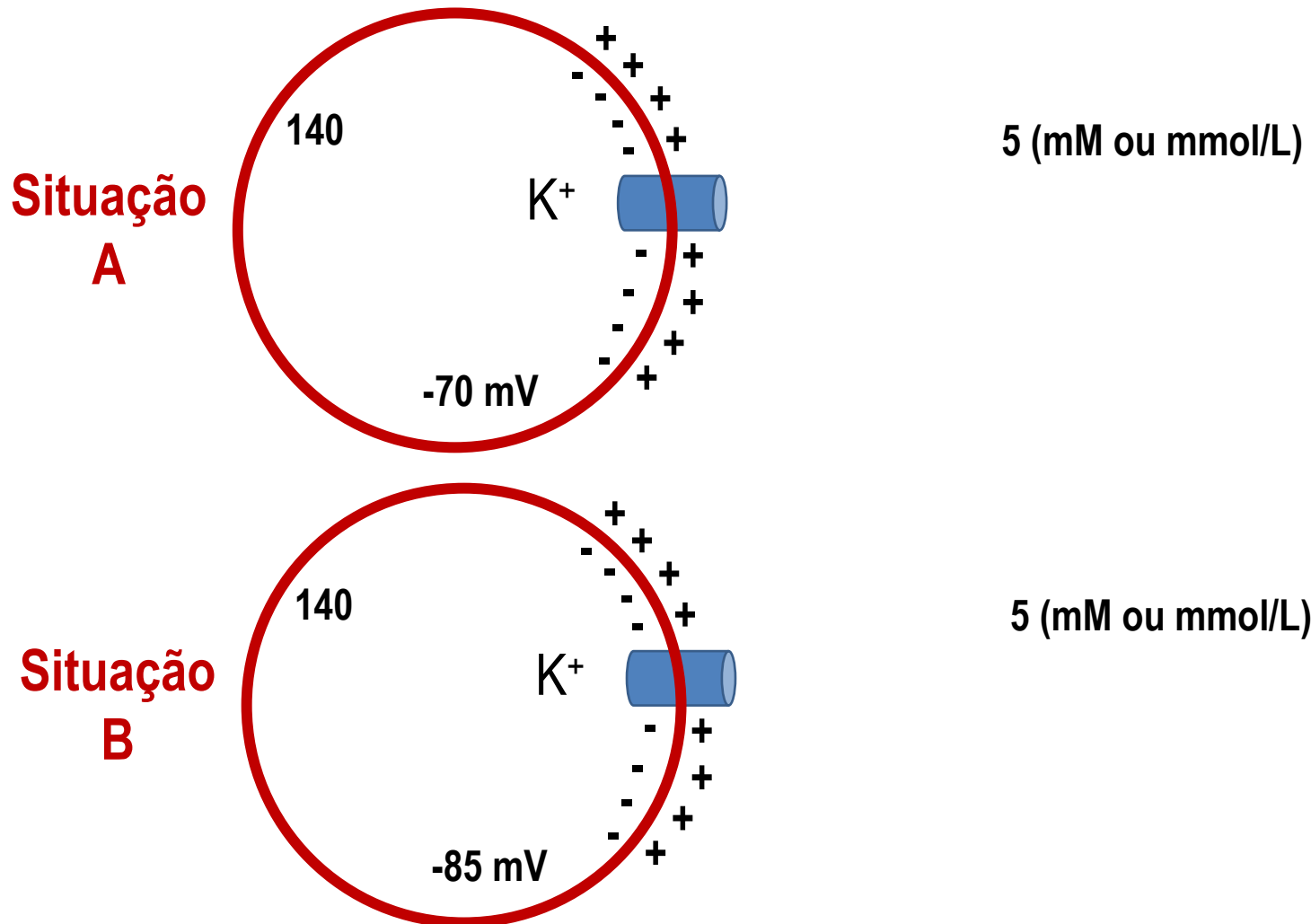
(a) Resting potential



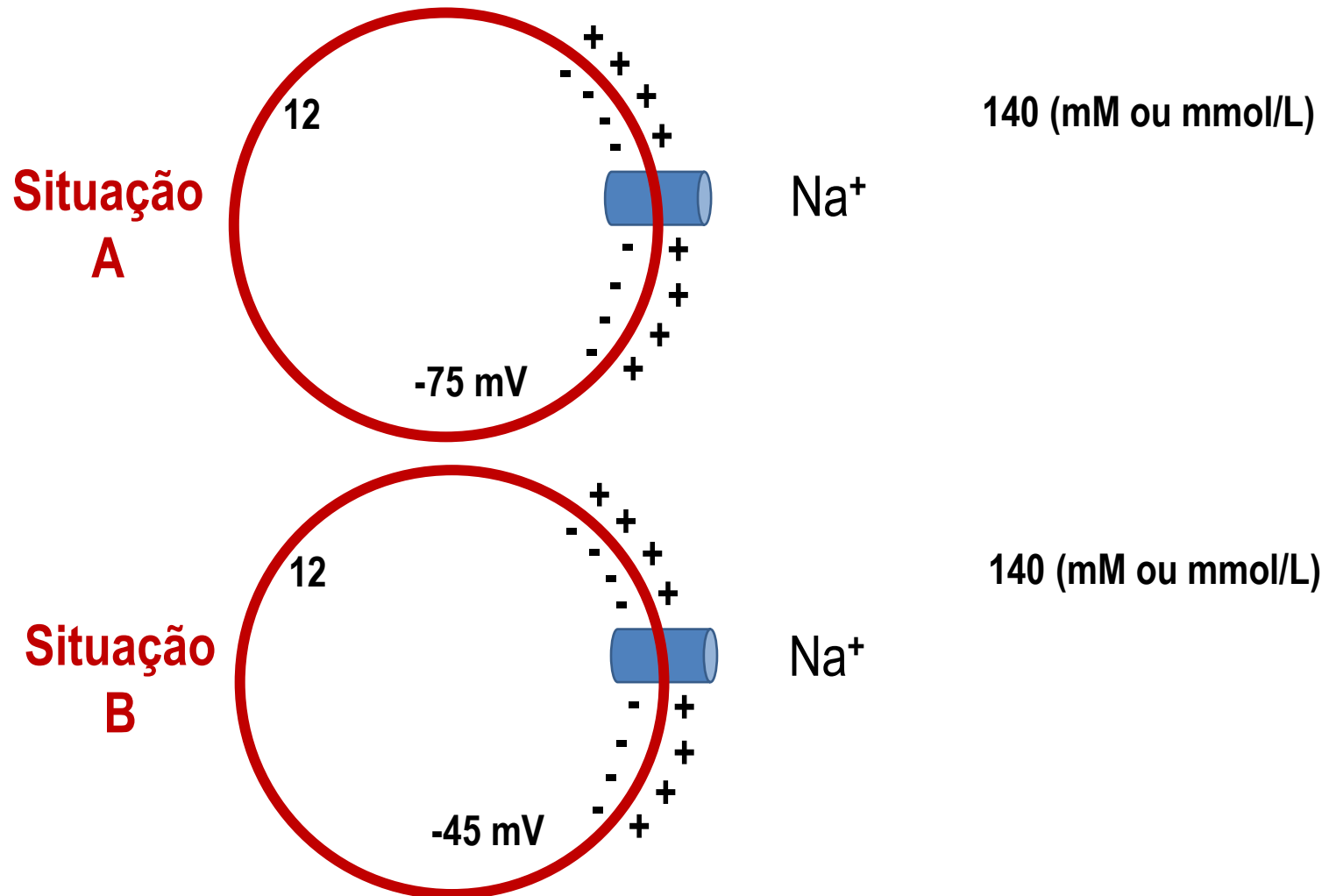


NOTA. É necessário um fluxo muito pequeno de íons (corrente) para promover as mudanças no potencial de membrana, portanto, as concentrações intra e extracelulares de Na^+ e K^+ praticamente não variam, apesar do fluxo de K^+ para fora e Na^+ para dentro. Além disso, a bomba de Na^+ e K^+ trabalha continuamente para manter as diferenças de concentração destes íons.

Influência do gradiente elétrico na condutância iônica na membrana



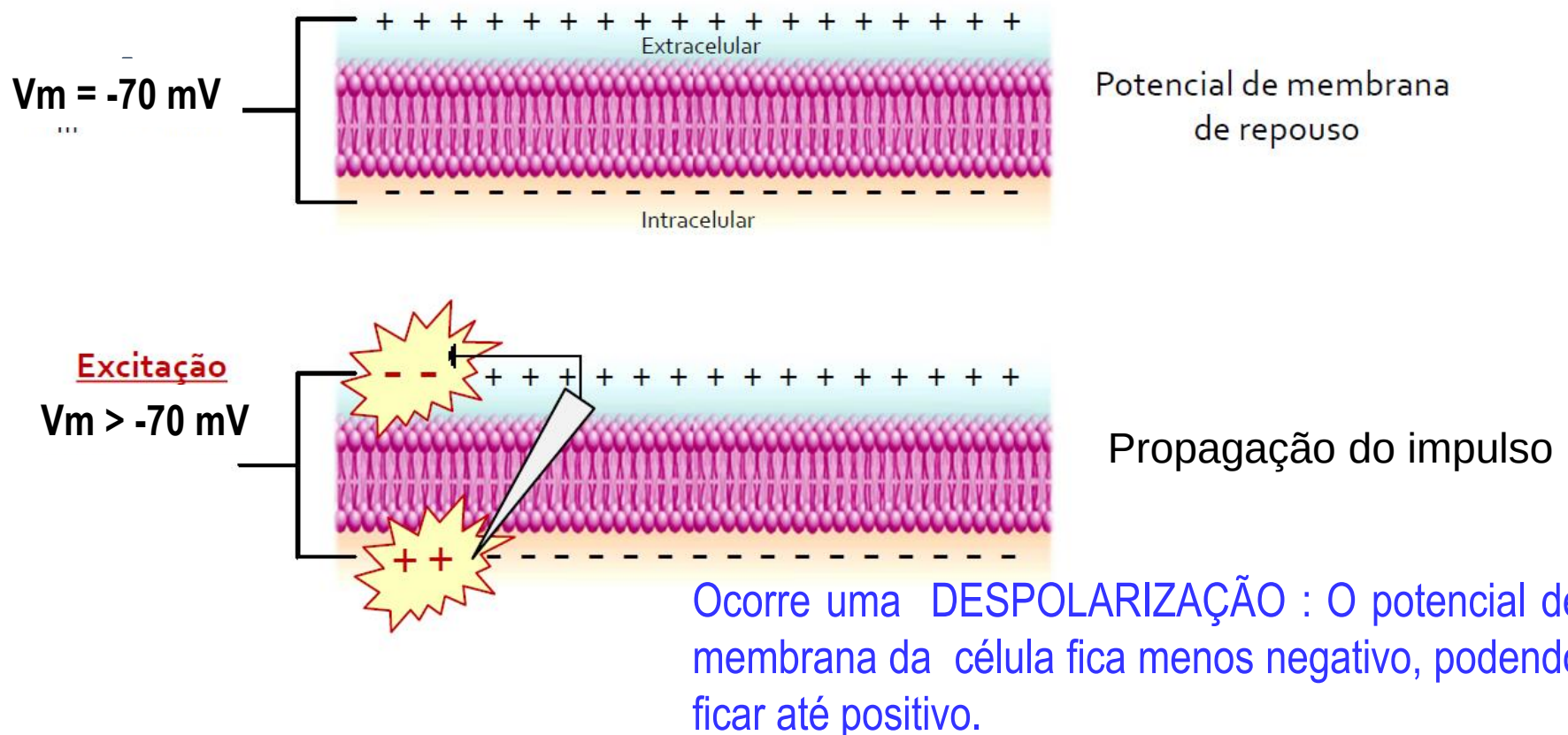
Influência do gradiente elétrico na condutância iônica na membrana



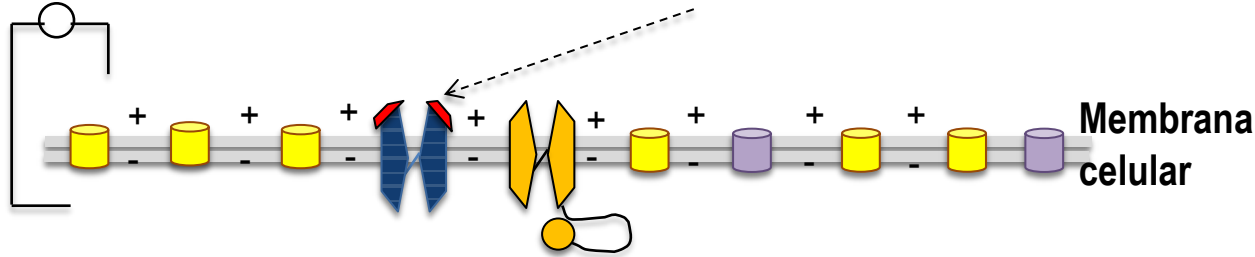
Estado de repouso: a membrana é dita estar “polarizada”, $V_m = -70 \text{ mV}$

Quando recebem um estímulo (neurotransmissor, por exemplo) as células excitáveis respondem com variação rápida do potencial de membrana.

Excitabilidade Propagação



Potencial de Membrana = $V_m = -70 \text{ mV}$



 Canais p/ K⁺ de repouso

 Canais p/ Na⁺

 Canais p/ Cl⁻

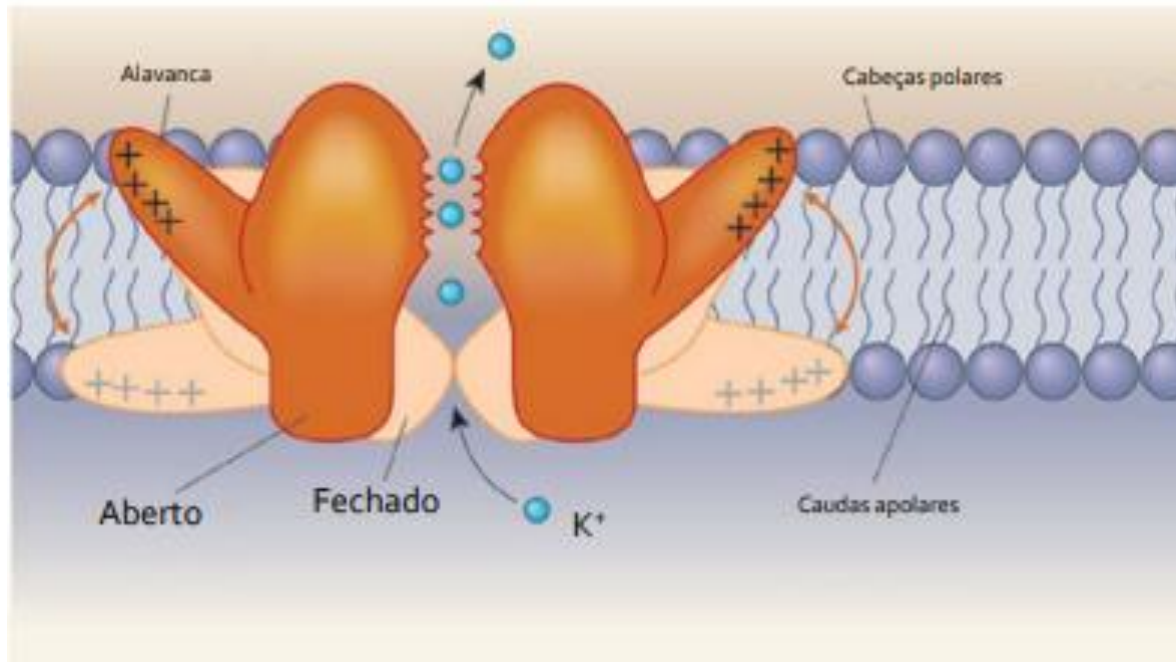
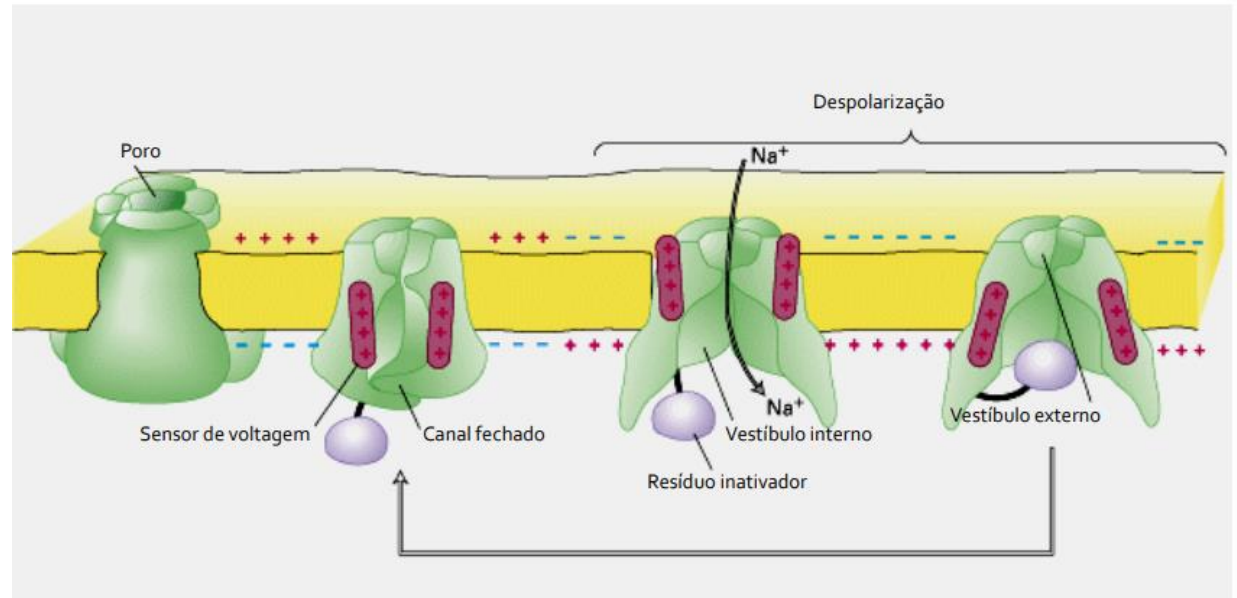
Início do potencial de ação:

Um evento (**estímulo**) provoca alteração do potencial de membrana (torna-se “um pouco” menos negativo). Essa pequena alteração (uma pequena despolarização) do potencial de membrana leva a abertura de canais para Na⁺ **sensíveis a voltagem**. A entrada de Na⁺ despolariza mais a membrana, promovendo abertura de mais canais para Na⁺, num mecanismo de “feed back” positivo.

Estímulo: **Receptores Sensoriais.**

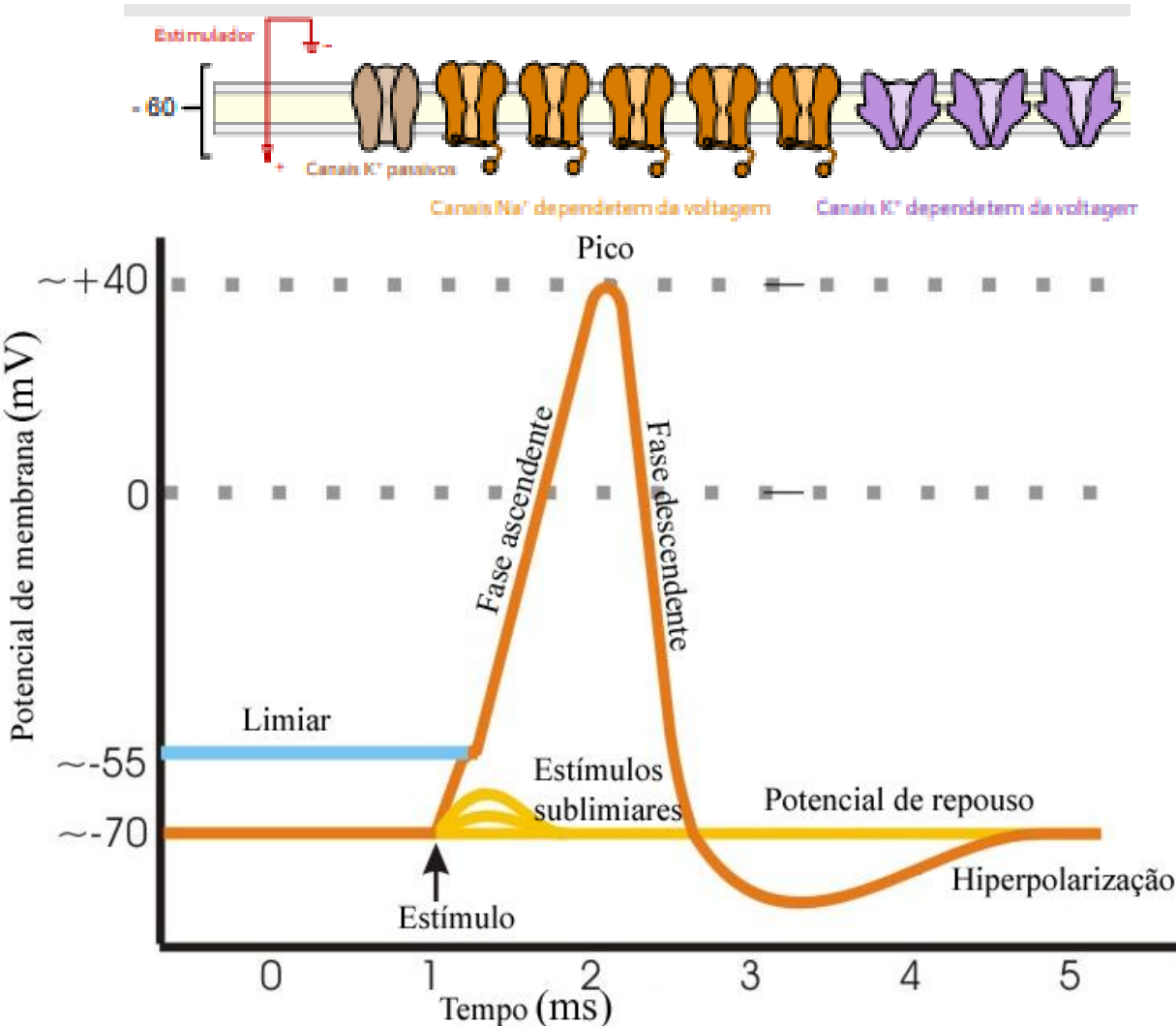
Mecanoreceptor. Quimioceptor. Termoreceptor. Fotoceptor.

Canal para Na^+ Dependente de Voltagem



Canal para K^+ Dependente de Voltagem

Potencial de ação induzido pela abertura de canais de Na^+ dependentes de voltagem



Devido a um **estímulo** - a membrana começa a se despolarizar (**V_m vai ficando menos negativo**)

Após um determinado nível de despolarização, não é mais necessário o evento estimulador que iniciou a mudança do **V_m** . O **potencial de ação ocorrerá de qualquer modo até ATINGIR O LIMIAR**.

Nesse momento, a corrente de Na^+ para dentro da célula (através dos canais para Na^+ sensíveis a voltagem) já é maior que corrente de K^+ para fora.

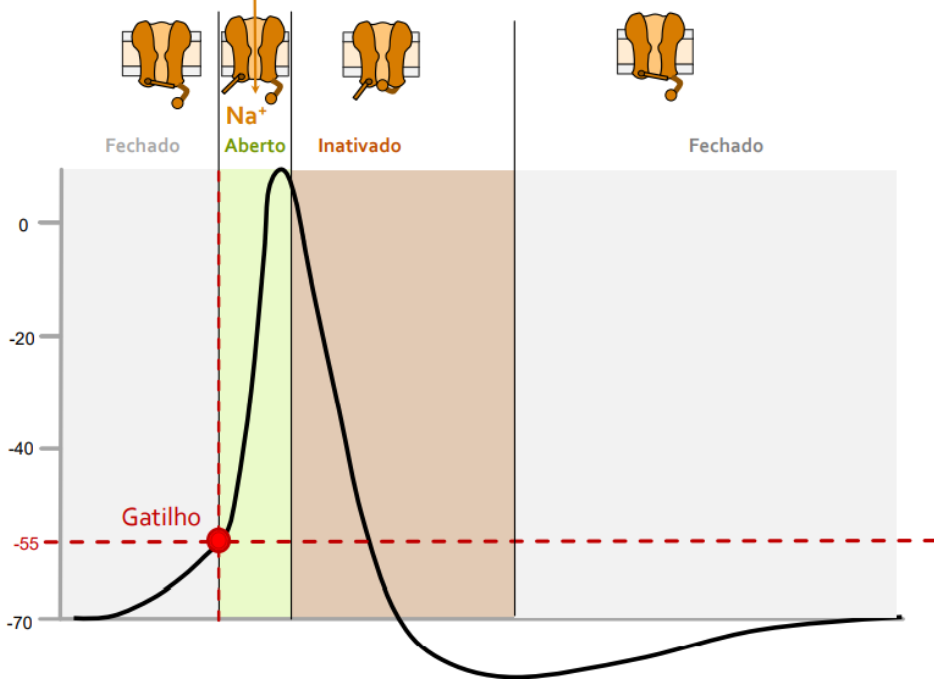
Estágio de REPOLARIZAÇÃO: dentro de milissegundos os canais para Na^+ sensíveis a voltagem se fecham (**se inativam**) e a membrana volta a ser mais permeável a K^+ [devido à abertura dos **canais para K^+ sensíveis a voltagem** que também se abrem na fase de despolarização.]

Repolarização:

- Inativação de canais para Na^+ sensíveis a voltagem
- Abertura de canais para K^+ sensíveis a voltagem de ativação tardia.

... o V_m fica mais negativo que o potencial de repouso inicial [depois os canais para K^+ sensíveis a voltagem de ativação tardia vão se fechando e somente os de repouso ficam abertos.

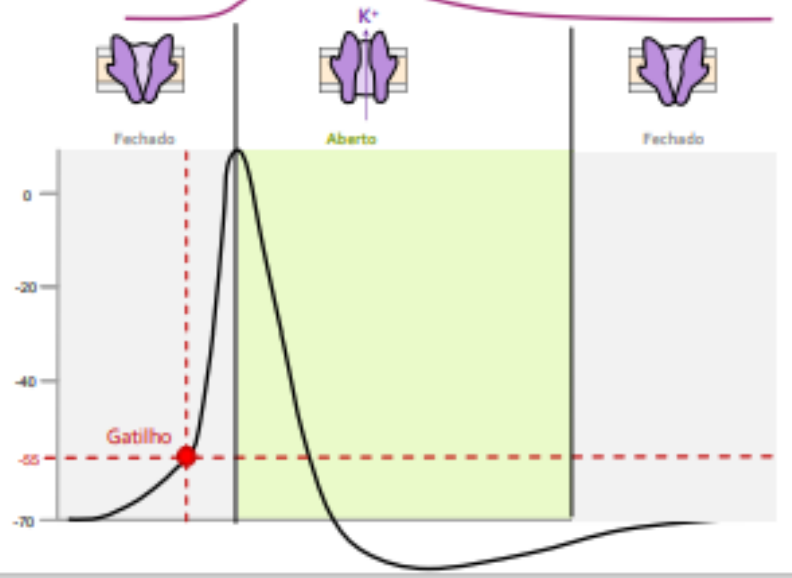
Corrente Na^+ dependente da voltagem que entra na célula



PERÍODO REFRATÁRIO: Período em que os canais para Na^+ estão inativados, não respondendo à despolarização do potencial de membrana.

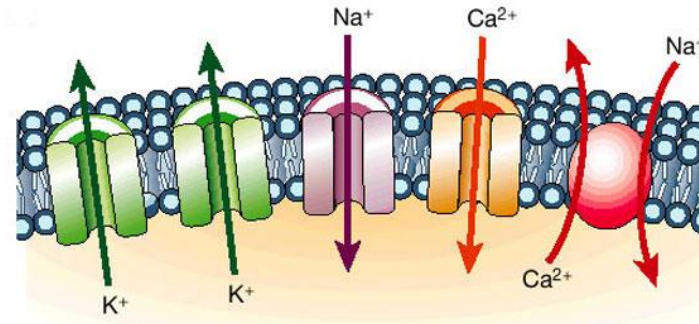
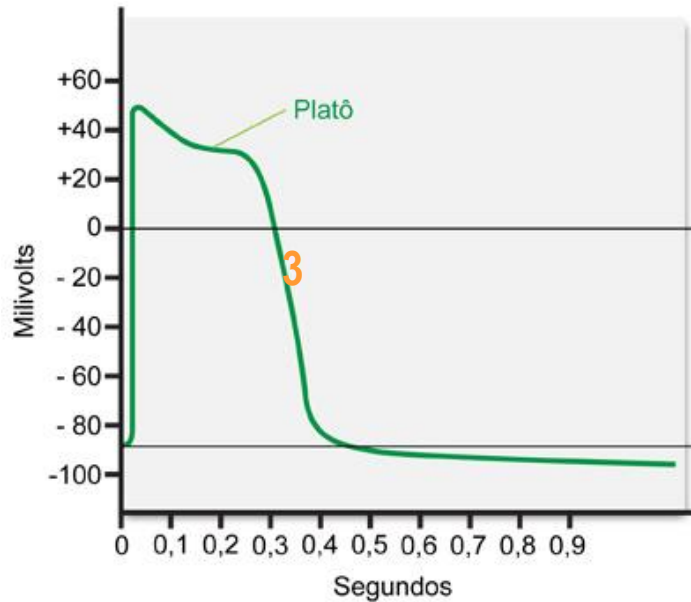
Os canais para Na^+ sensíveis a voltagem só se tornam responsivos à **despolarização** (quando o canal estiver no **estado fechado**), ou seja, quando a membrana voltar ao potencial de membrana negativo inicial, **que caracteriza a membrana polarizada**.

Corrente K^+ dependente da voltagem que sai da célula



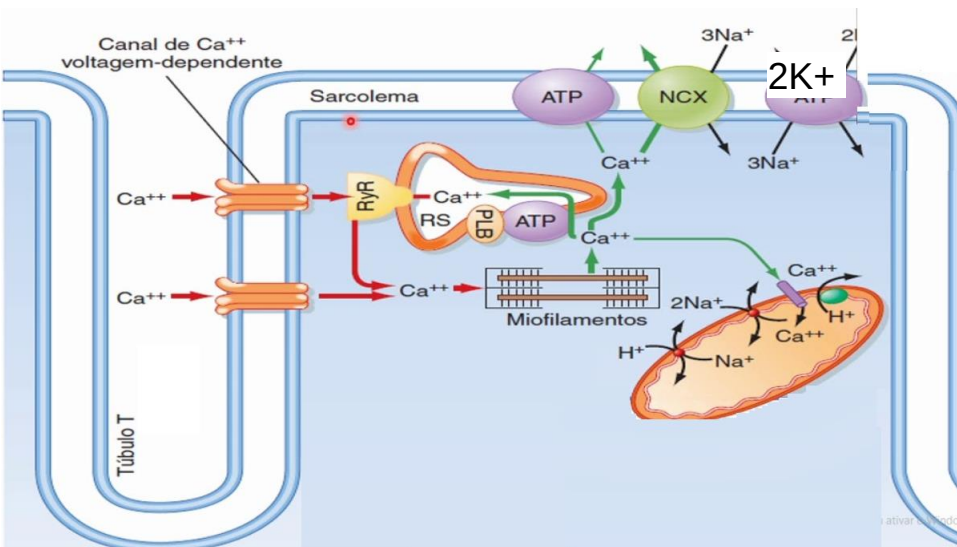
NOTA.

No músculo cardíaco, **canais para Ca^{2+} voltagem-dependentes** contribuem para a fase de despolarização do potencial de ação.



Ocorre um platô - o potencial elétrico se mantém em 0 mV porque ocorrem, simultaneamente, a **entrada de íons Ca^{2+} (positivos)** e a **saída de íons K^{+} (positivos)**. Os canais de Ca^{2+} se fecham durante a repolarização.

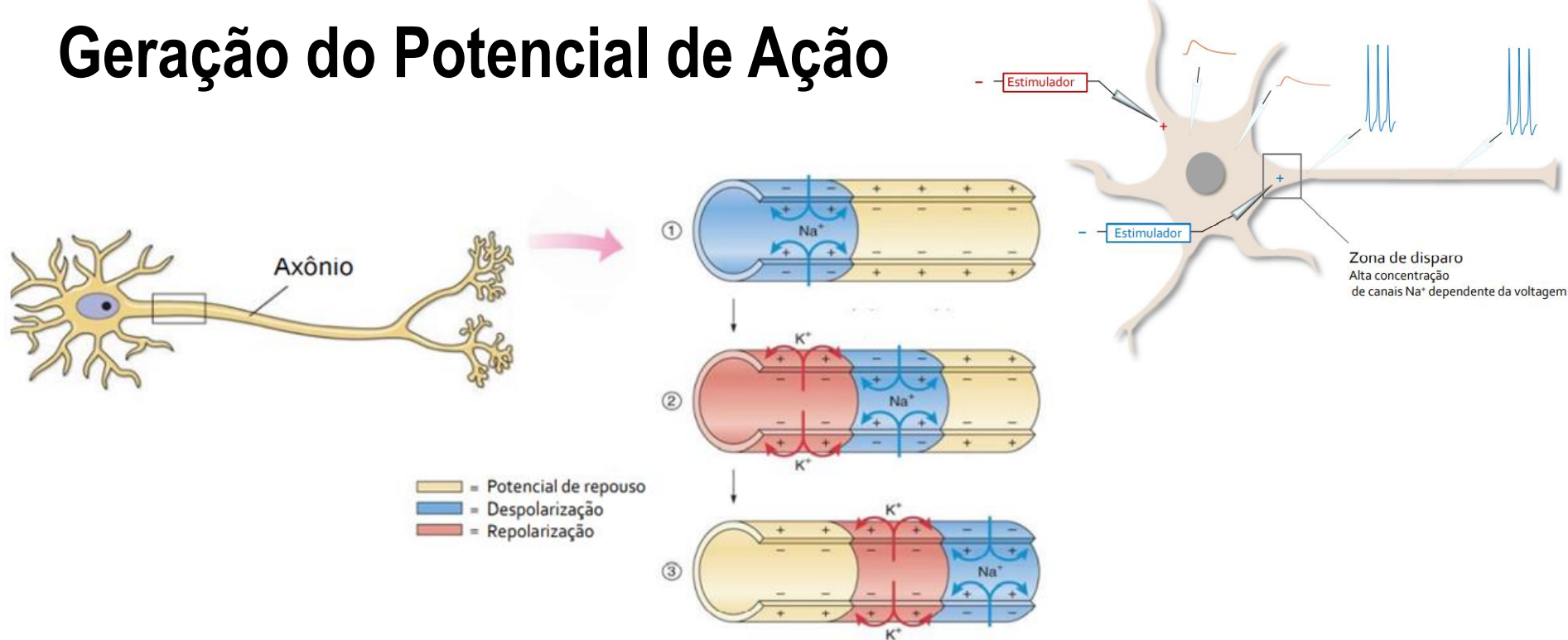
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{intracelular}} = 100 \text{ nM}$ (100.000 x menor)
 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{extracelular}} = 1 \text{ mM}$.



A saída de Ca^{2+} do meio intracelular depende de bombas de Ca^{2+} (Ca^{2+} ATPase) e também do trocador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (a favor do gradiente químico de Na^{+} mantido pela $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPase)

O bloqueio reversível da $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPase altera o Na^{+} e o K^{+} intracelular (... consequências) e, com isso, o trocador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (Ca^{2+} se mantém mais elevado na célula ... consequências)

Geração do Potencial de Ação



➤ Transmissão (condução) do potencial de ação → *Impulso Nervoso*

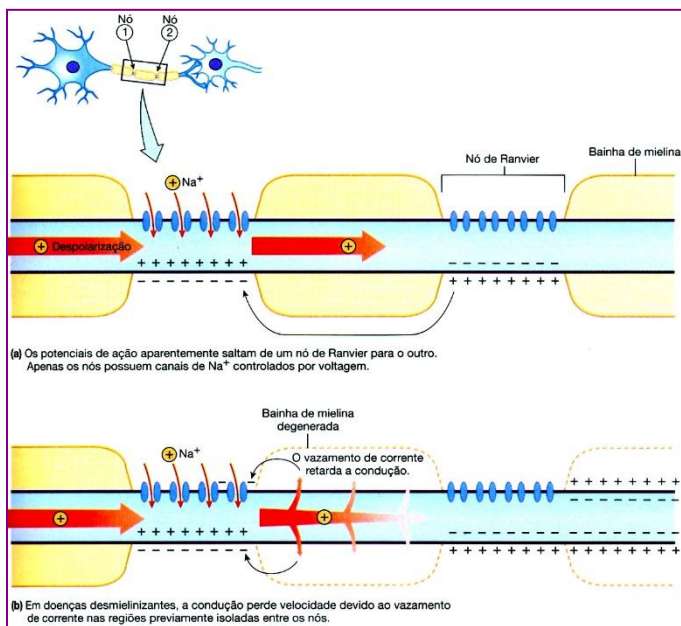
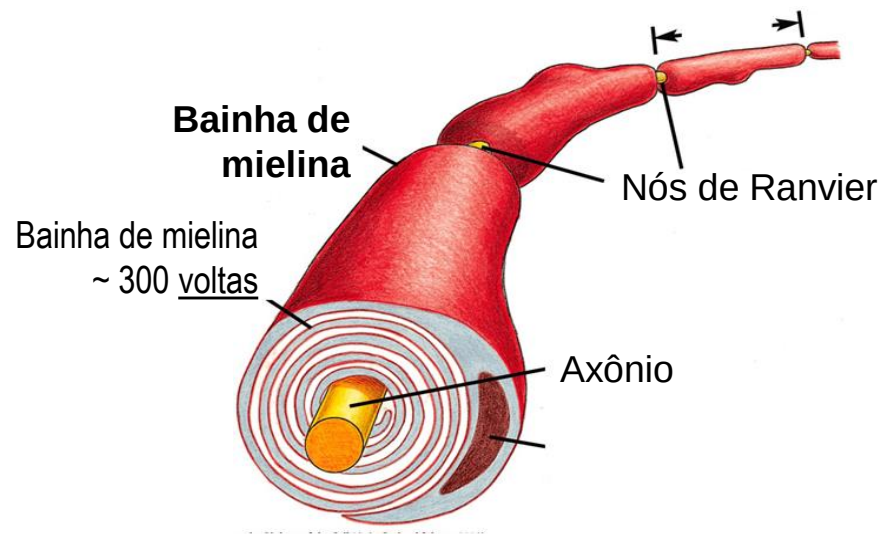
*Uma vez que o potencial de ação tenha ocorrido em um ponto ele se propaga pela fibra nervosa ou muscular, de uma forma caracterizada como “**TUDO OU NADA**”.*

Princípio do “**TUDO OU NADA**” → significa que ou o estímulo é suficientemente intenso para excitar o neurônio e desencadear o potencial de ação, ou nada acontece.

A condução do potencial de ação é saltatória.

O potencial de ação propaga um **sinal rapidamente**, em milissegundos, para outras células, seja por contato direto ou pela liberação de neurotransmissores.

Então, a transmissão do impulso nervoso é **SALTATÓRIA** → o potencial de ação vai saltar entre os **NÓDULOS DE RANVIER**. Os **canais dependentes de voltagem estão confinados aos nós de Ranvier**, então apenas entre os **nós de Ranvier** há fluxo significativo de íons através da membrana.



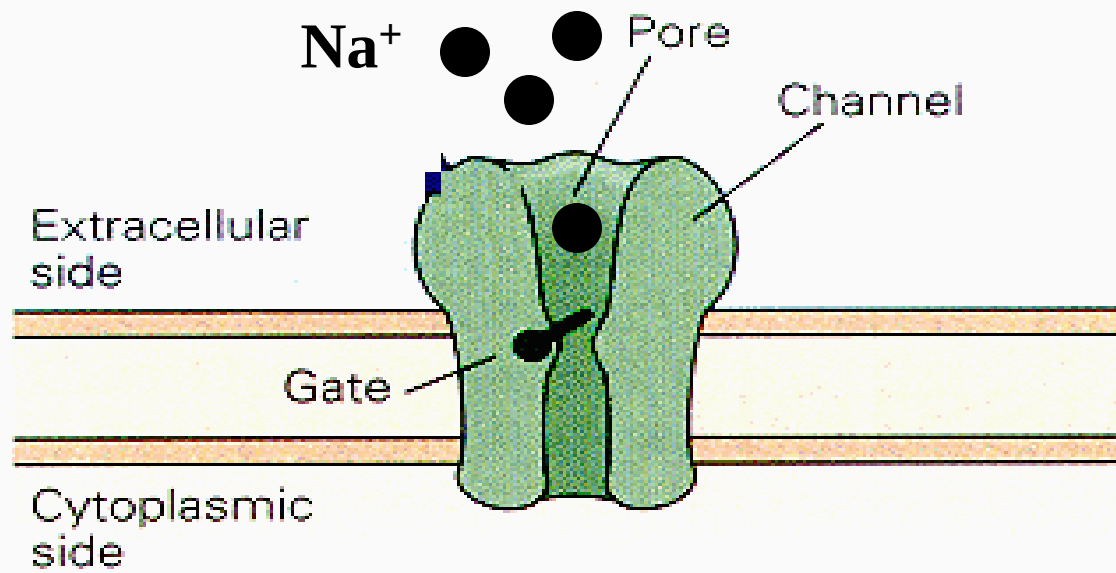
Fluxo **UNIDIRECIONAL**. O estímulo alcança mais rapidamente o **TERMINAL DO AXÔNIO**, desencadeando a liberação de neurotransmissores a partir da célula pré-sináptica. **Velocidade de propagação ~ 100 metros/s.**

Condução do potencial de ação na fibras amielinizadas é de ~ 0.5 metros/s

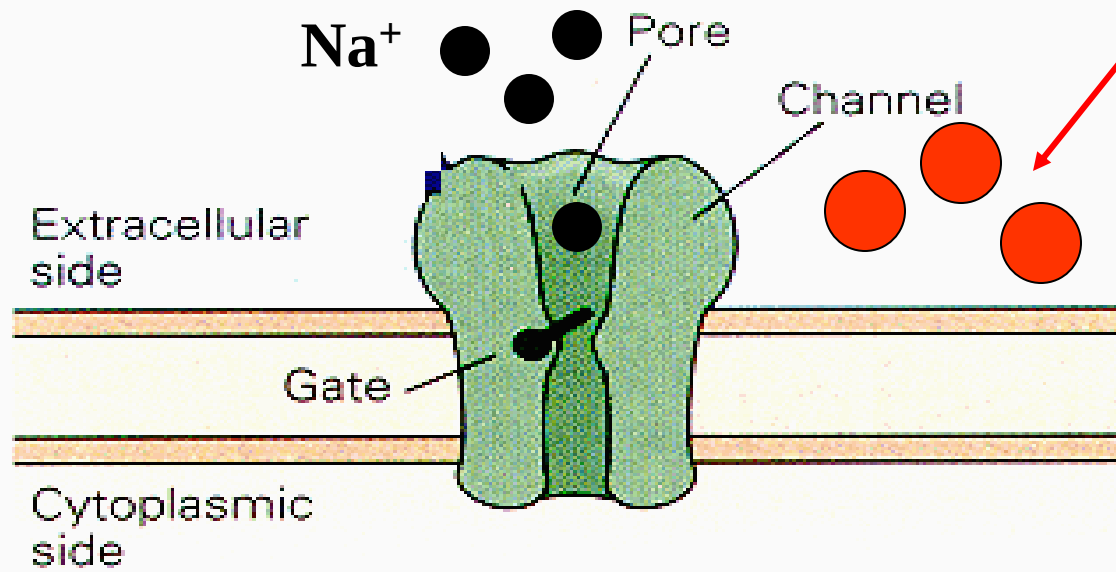
A propagação do sinal potencial de ação deve ser frequentemente passado para outras células, seja por contato direto, seja pela liberação de neurotransmissores.

A Sinalização (inter- e intracelular) ...

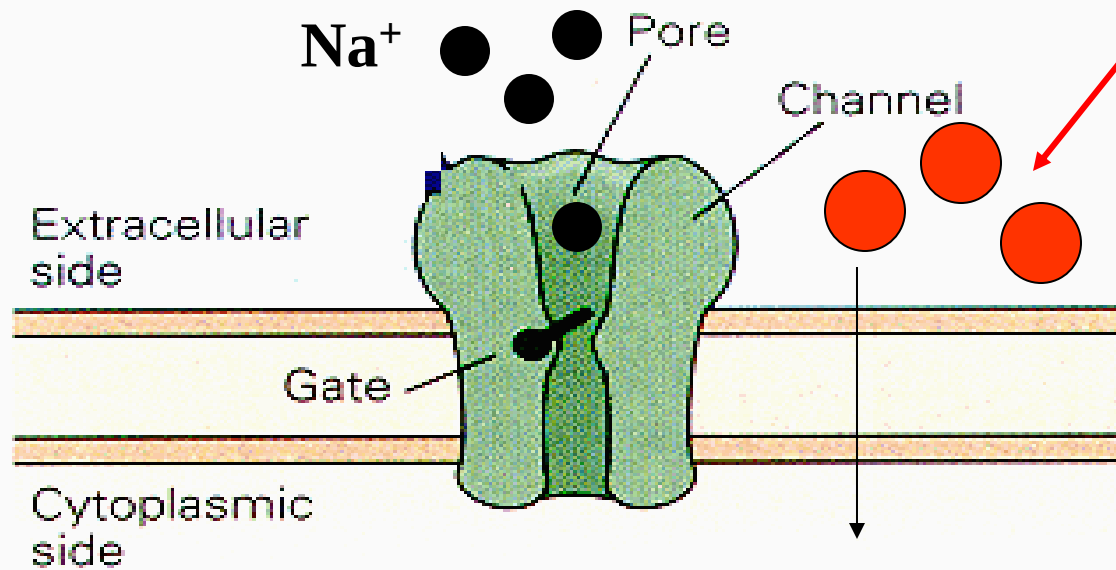
... foi a base que permitiu às diferentes células de um mesmo organismo comunicarem-se, integrando assim funções e coordenando eventos.



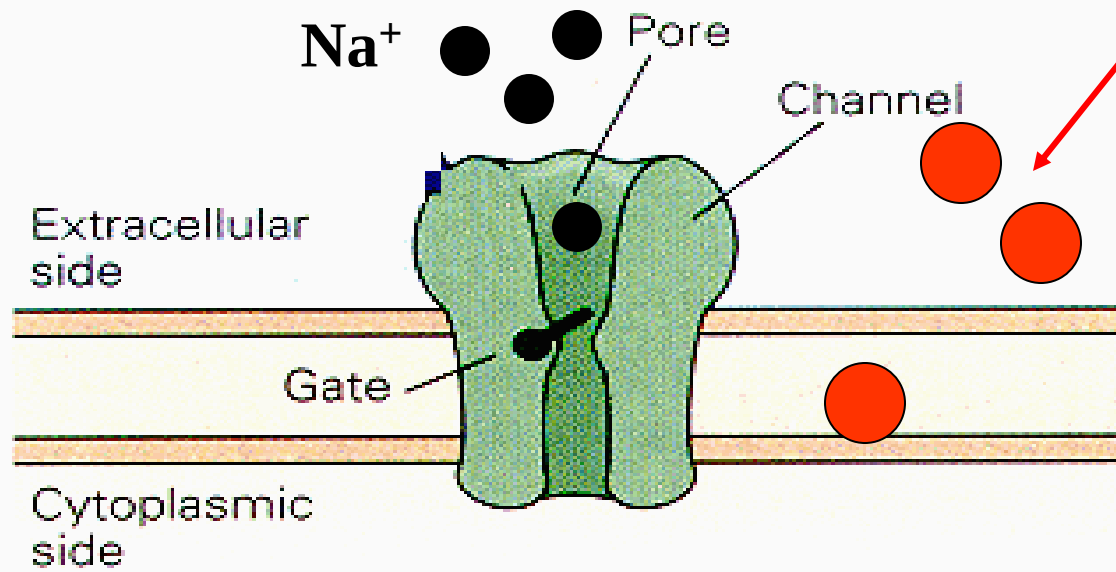
Anestésico local



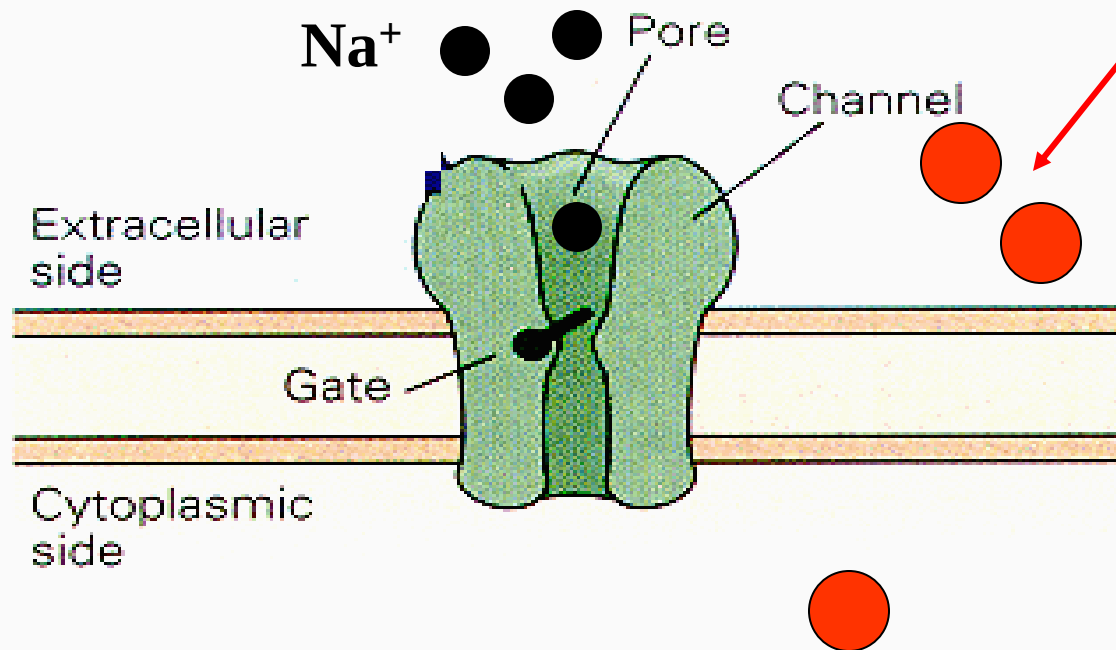
Anestésico local



Anestésico local



Anestésico local



Anestésico local

