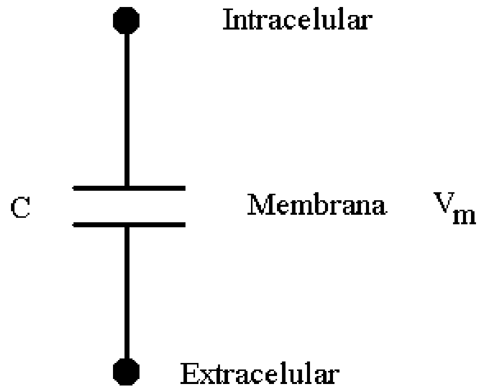
A Equação da Membrana

Vamos considerar aqui uma aproximação em que a célula nervosa é isopotencial, ou seja, em que o seu potencial de membrana não varia ao longo da membrana. Neste caso, podemos desprezar a estrutura espacial da célula e tratá-la como um ponto.

- **A membrana como um capacitor**:

A membrana neuronal é formada por duas camadas de lipídeos que separam os meios condutores intra e extracelular por uma fina camada isolante. Portanto, a membrana neuronal atua como um capacitor.



A diferença de potencial entre as placas do capacitor é a voltagem através da membrana, $V_m = V_{intra} - V_{extra}$. A relação entre a voltagem V_m estabelecida entre as placas de um capacitor quando uma quantidade de carga Q é distribuída ao longo de suas placas é dada pela capacitância C,

$$Q = CV_m.$$

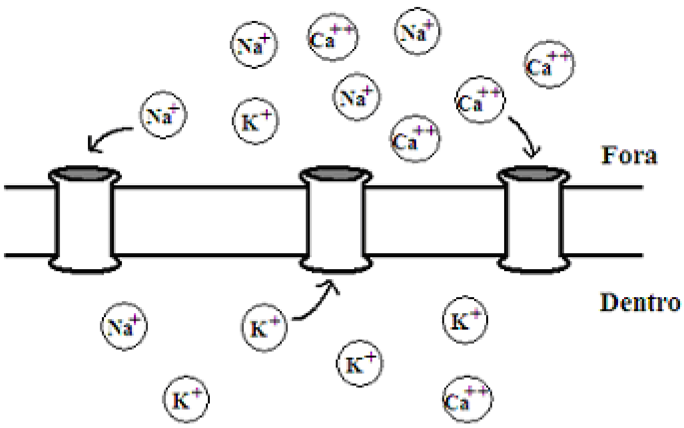
Quando a voltagem V_m muda no tempo, há uma variação na quantidade de carga Q que corresponde a uma corrente ($I_C = dQ/dt$) que flui para/ou das placas do capacitor, carregando-o ou descarregando-o. Em termos da equação acima a corrente I_C é dada por:

$$I_C = C \frac{dV_m(t)}{dt}. \quad (1)$$

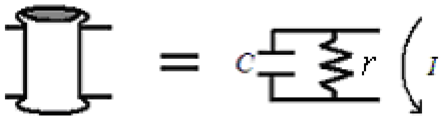
É importante notar que nunca existe um movimento de cargas através da membrana isolante. O que ocorre é uma redistribuição de cargas nos dois lados da membrana causada pela corrente I_C que flui pelo resto do circuito.

- **A Resistência da Membrana**:

As proteínas que cruzam a membrana de um neurônio atuam como poros, ou canais iônicos, por onde corrente elétrica (íons) pode passar (íons entrando ou saindo). Uma ilustração disso é dada na figura abaixo:



Cada canal iônico (seletivo a uma dada espécie iônica) pode ser modelado por um resistor r colocado em paralelo com o capacitor que representa a membrana (veja a figura abaixo).



Segundo esta representação, a corrente iônica através de um canal pode ser escrita em termos da lei de Ohm,

$$I = \frac{V}{r}.$$

Esta equação pode ser reescrita em termos da condutância g do canal, como é mais comum em neurofisiologia:

$$I = gV.$$

A condutância de <u>um único</u> canal iônico funciona como um elemento binário, tendo valor nulo ($g = 0$) se o canal estiver fechado ou valor não nulo ($= g$) se o canal estiver aberto.

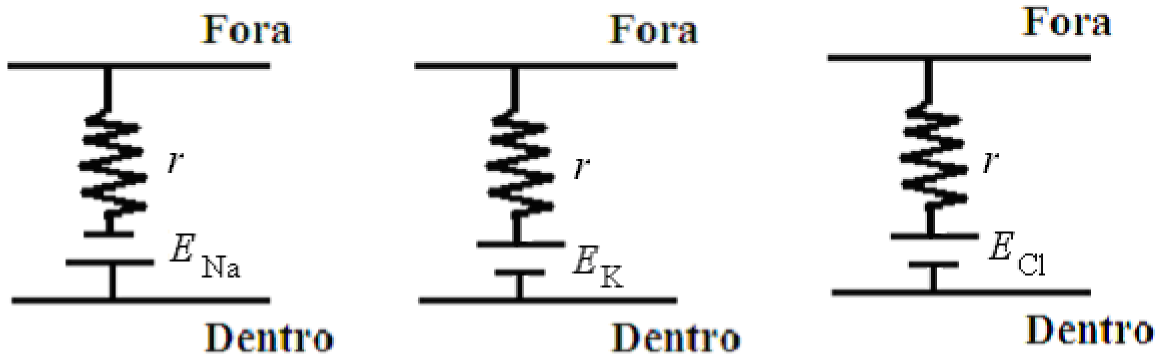
Se o canal estiver aberto, os íons para os quais o canal é seletivo passarão através dele. Por exemplo, se o canal for um canal de K^+ haverá um fluxo de íons de potássio de dentro da célula para fora, pois há uma maior concentração de íons K^+ dentro do que fora da célula.

Por outro lado, se o canal for um canal de Na^+ haverá um fluxo de íons de sódio do exterior para o interior da célula, pois a concentração de íons de sódio é maior fora da célula do que dentro.

Como visto nas notas de aula sobre difusão e a equação de Nernst, esse fluxo iônico irá gerar uma separação de cargas entre os dois lados da membrana que produzirá uma diferença de potencial elétrico através da membrana. No equilíbrio, o valor dessa diferença de potencial é dado pelo potencial de Nernst do íon. Vamos passar a escrever esse potencial como $E_{íon}$, por exemplo, para o potássio temos E_K, para o sódio temos E_{Na} etc.

$$E_{íon} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Íon]_{fora}}{[Íon]_{dentro}}.$$

Pode-se modelar a existência de um potencial elétrico trans-membrana provocado pelo fluxo iônico através de um canal iônico colocando-se uma bateria em série com a resistência que representa o canal iônico (veja a figura abaixo). A voltagem da bateria é o potencial de Nernst para a espécie iônica à qual o canal é seletivo.



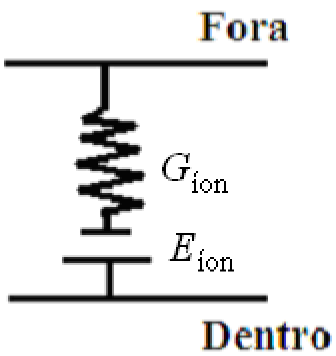
Exercício: Observe na figura que o posicionamento das placas da bateria depende do íon específico. Explique porque isso é assim e porque cada bateria mostrada está com o posicionamento das suas placas indicado pela figura.

As figuras acima representam um único canal iônico de um dado tipo (de sódio, potássio ou cloreto). Porém, a mesma representação pode ser usada para representar *todos* os canais iônicos de um dado tipo em uma célula isopotencial (por causa da lei da combinação de condutores em paralelo em um circuito elétrico).

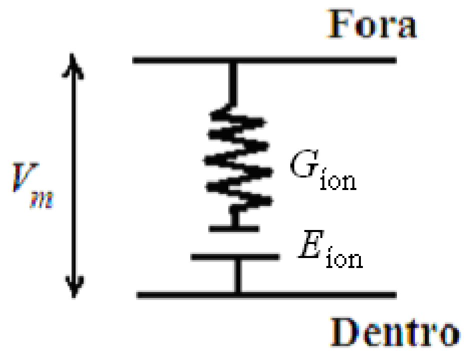
Se uma célula isopotencial tem $N_{íon}$ canais iônicos para um dado tipo de íon e todos eles estão abertos ou fechados (numa outra aula analisaremos o caso em que uma parte desses canais pode estar aberta e a outra parte pode estar fechada), sua condutância aos íons desse tipo é dada por,

$$G_{íon} = N_{íon} g_{íon}.$$

Observando a expressão para o potencial de Nernst de um íon, vemos que ele depende apenas da valência do íon, da temperatura e das concentrações do íon dentro e fora da célula. Ele não depende do número $N_{íon}$ de canais iônicos na célula. Isto implica que podemos representar o efeito combinado da passagem de corrente através dos $N_{íon}$ canais iônicos da célula por um circuito equivalente igual ao mostrado na figura anterior, com o mesmo valor da voltagem da bateria, $E_{íon}$, mas com a resistência sendo igual a $G_{íon}$:



O efeito combinado dos fluxos das várias espécies iônicas produz uma diferença de potencial através da membrana, o potencial de membrana V_m. Podemos representar isso pela figura abaixo.



Só existe corrente líquida de uma dada espécie iônica cruzando a membrana se o potencial de membrana V_m for *diferente* do potencial de Nernst $E_{íon}$ para essa espécie.

Se o potencial de membrana V_m for maior que o potencial de Nernst $E_{íon}$ do íon, isto irá implicar em uma corrente líquida do íon numa dada direção (para dentro ou para fora da célula, dependendo da carga do íon). Se o potencial de membrana for menor que o potencial de Nernst, haverá uma corrente líquida do íon cuja direção será oposta à do caso anterior. Desta forma, a direção da corrente do íon é invertida quando V_m passa por $E_{íon}$. Por este motivo, $E_{íon}$ também é chamado de potencial de reversão do íon.

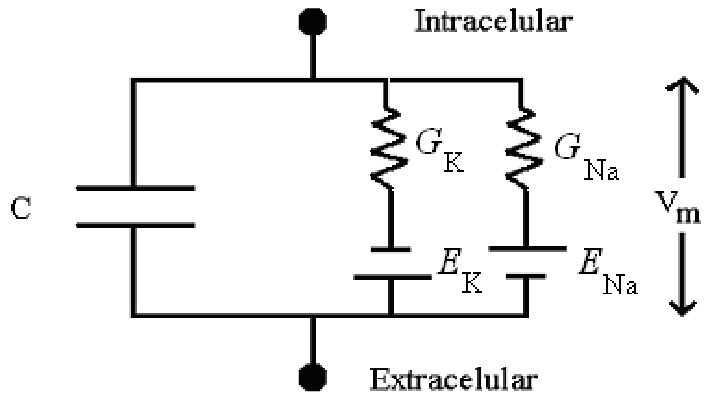
Exercício: Usando os valores de E_{Na}, E_K, E_{Cl} e E_{Ca} para o axônio gigante de lula a 20°C dados na aula 2, determine o sentido das correntes desses quatro íons quando $V_m = -70$ mV, $V_m = -80$ mV e $V_m = +60$ mV. Assuma que a direção positiva de corrente é de dentro para fora da célula.

Baseado no modelo da figura anterior, quando corrente passa pela membrana (para dentro ou para fora) a variação de potencial sentida pelos íons responsáveis por ela tem duas componentes: uma é a variação ôhmica devida à resistência R, RI, e a outra é a variação devida à bateria, $E_{íon}$. Pela 2ª lei de Kirchoff, a soma dessas variações de potencial tem que ser igual ao potencial de membrana: $V_m = RI + E_{íon}$. Isolando I nesta equação temos:

$$I_R = \frac{V_m - E_{íon}}{R_{íon}} = G_{íon}\left(V_m - E_{íon}\right) \quad . \tag{2}$$

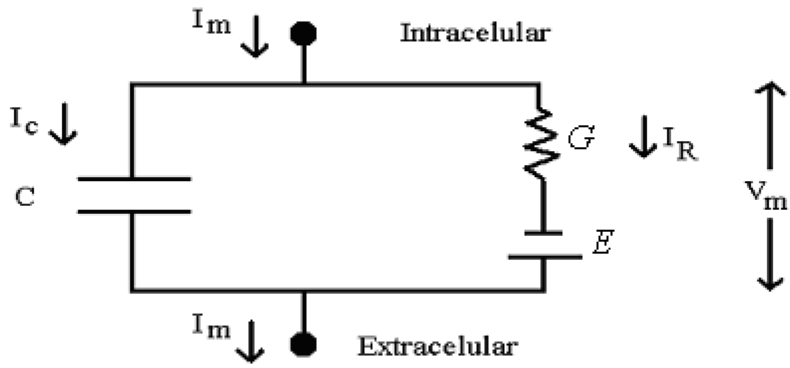
Note que para que não exista corrente passando pelo resistor (ou corrente líquida entrando ou saindo da célula) o potencial de membrana deve ser igual ao potencial de reversão.

Combinando os elementos de circuito vistos até agora em um único modelo de circuito elétrico para uma membrana neuronal, temos o circuito abaixo (no caso do desenho, considerou-se apenas os canais de sódio e potássio):



- **A Corrente de Membrana**

Quando uma corrente I_m passa pela membrana, temos uma situação como a da figura abaixo (vamos definir o sentido positivo de corrente como sendo de dentro para fora da célula; vamos também considerar somente um canal iônico para não sobrecarregar a figura):



Aplicando a lei das correntes de Kirchoff ao nó superior dessa figura:

$$I_m = I_C + I_R = C\frac{dV_m(t)}{dt} + G(V_m(t) - E). \qquad (3)$$

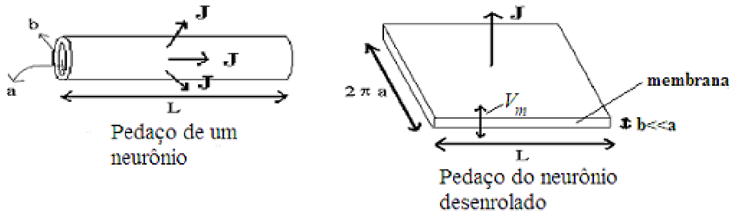
O modelo acima descreve uma membrana passiva, pois os elementos do circuito não dependem da voltagem através da membrana.

Sabe-se experimentalmente que existem canais iônicos cujas condutâncias dependem da voltagem através da membrana (e também de outros fatores como, por exemplo, da presença ou ausência de certos neurotransmissores nas proximidades da fenda sináptica e da concentração de cálcio no interior da célula), $G = G(V, t, ...)$. Membranas com canais iônicos desse tipo são chamadas de ativas (por extensão, chama-se os canais desse tipo de canais ativos e suas respectivas condutâncias de condutâncias ativas). A maior parte das propriedades importantes dos neurônios – como os potenciais de ação, por exemplo – decorre dos efeitos não-lineares causados por tais canais ativos e veremos mais adiante como eles podem ser modelados.

Por ora, vamos nos restringir ao estudo das propriedades de uma membrana passiva.

Note que o modelo construído corresponde a um circuito *RC*. Podemos estimar o tempo característico desse circuito para um neurônio típico, como feito a seguir:

Propriedades materiais da membrana:



$$R = \rho \frac{b}{A} = \frac{R_m}{2\pi aL};$$
$$C = C_m A = (2\pi aL)C_m$$

Desenrolando um pedaço de um neurônio cilíndrico de raio a, vemos que a sua membrana corresponde a um condutor de comprimento b e seção reta de área $A = 2\pi a$. A resistência desse pedaço de membrana é então: $R = \rho \frac{b}{A}$, onde:

- ρ é a resistividade elétrica do material (unidades: Ω.cm);
- $1/\rho$ é a condutividade elétrica σ (unidades: S/cm).

Para uma dada membrana de espessura b, define-se a sua <u>resistência específica</u> R_m por

$$R_m = \rho b \text{ (unidades: } \Omega.\text{cm}^2\text{).}$$

Desta forma, para se saber a resistência da membrana de uma célula de área A cuja membrana tem resistência específica R_m deve-se dividir R_m por A:

$$R = \frac{R_m}{A}.$$

Define-se a <u>capacitância específica</u> C_m de uma membrana como a capacitância de uma área unitária (unidades: μF/cm^2). Desta forma, para se saber a capacitância da membrana de uma célula de área A deve-se multiplicar C_m por A.

Alguns valores típicos para estas variáveis são:

- C_m = 1 μF/cm^2;
- R_m = 10 kΩ.cm^2;
- $G_m = 1/R_m$ = 100 μS/cm^2;
- b = 0,1 – 10 μm.

Exemplo: Para uma célula esférica com diâmetro de 20 microns, a sua capacitância total é,

$$C = C_m.\mathrm{A} = C_m.4\pi r^2 = (1.10^{-6}\ \mathrm{F/cm^2}).4\pi.(10\mathrm{x}10^{-4}\ \mathrm{cm})^2 = 12{,}6\ \mathrm{x}\ 10^{-12}\ \mathrm{F} = 12{,}6\ \mathrm{pF},$$

e a sua resistência total é,

$$R = R_m/A = (10\mathrm{x}10^3\ \Omega/\mathrm{cm^2})/(4\pi.(10\mathrm{x}10^{-4}\ \mathrm{cm})^2) = 796\ \mathrm{x}\ 10^6\ \Omega = 796\ \mathrm{M}\Omega.$$

Nota: Cada membrana possui suas *propriedades materiais*, que são independentes da forma da célula. Porém, as propriedades elétricas de uma dada célula dependem da sua geometria.

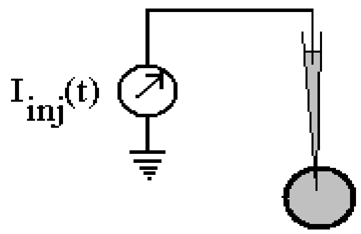
Com os valores de C_m e de R_m dados acima, podemos calcular a constante de tempo de uma membrana neuronal típica:

$$\tau_m = R_m C_m = RC = 10\ \ \mathrm{ms}\ . \tag{4}$$

Note que a constante de tempo da membrana neuronal <u>não depende do tamanho e da geometria da célula</u>.

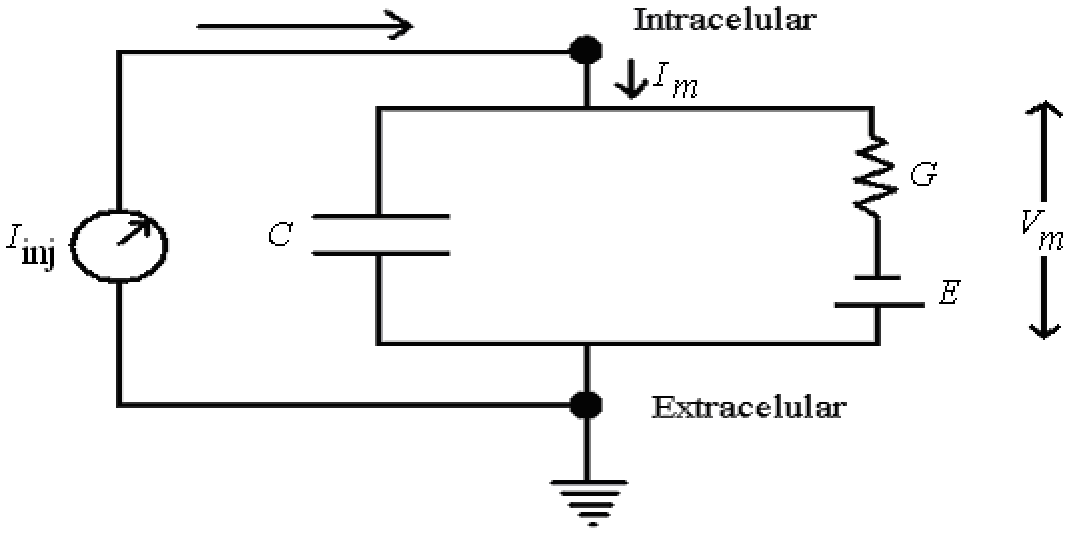
- **Injeção de Corrente Externa**

Vamos supor que se injeta corrente I_inj através de um microeletrodo diretamente dentro da nossa pequena célula isopotencial, como na figura abaixo.



Como podemos descrever a dinâmica do potencial de membrana $V_\mathrm{m}(t)$ em resposta a essa corrente?

Usando o modelo de circuito elétrico construído, esta situação pode ser representada pela figura a seguir:



Por conservação de corrente, a corrente de membrana deve ser igual à corrente injetada: $I_m = I_{inj}$:

$$C\frac{dV_m(t)}{dt} + G\left(V_m(t) - E\right) = I_{inj}(t) \; .$$

Multiplicando ambos os lados por R e usando $\tau = RC$:

$$\tau\frac{dV_m(t)}{dt} = -V_m(t) + E + RI_{inj}(t). \tag{5}$$

Esta equação é chamada de equação da membrana.

A equação da membrana é uma equação diferencial ordinária de primeira ordem com coeficientes constantes. Definindo-se uma condição inicial $V_m(0)$, a sua solução nos dará uma única curva para V_m *versus* t.

Se a corrente injetada for nula, a solução da equação da membrana é (mostre como exercício):

$$V_m(t) = E - \left(E - V_m(0)\right)e^{-t/\tau} \; . \tag{6}$$

Qualquer que seja a condição inicial, o potencial de membrana decai exponencialmente para E com o tempo. Por isso, podemos chamar E de potencial de membrana de repouso neste caso. Se $V_m(0) = E$, o potencial de membrana permanece no valor de repouso indefinidamente.

Vamos supor agora que a corrente injetada é do tipo degrau: em $t = 0$ injeta-se um valor de corrente I_0 que é mantido constante por um longo tempo. A teoria das equações diferenciais nos mostra que a solução mais geral da equação da membrana é do tipo:

$$V_m(t) = v_0\, \mathrm{e}^{-t/\tau} + v_1\,, \tag{7}$$

onde v_0 e v_1 dependem das condições iniciais. Substituindo esta forma geral de solução na equação da membrana obtemos a igualdade:

$$v_1 = E + RI_0\,.$$

Vamos impor a seguinte condição inicial: $V_m(0) = E$. Isto nos dá:

$$E = v_0 + v_1 \Rightarrow v_0 = -RI_0.$$

Substituindo v_0 e v_1 na solução geral (equação 7) temos:

$$V_m(t) = RI_0\left(1 - \mathrm{e}^{-t/\tau}\right) + E = V_\infty\left(1 - \mathrm{e}^{-t/\tau}\right) + E, \tag{8}$$

onde se definiu $V_\infty = RI_0$.

Um longo tempo após a aplicação do degrau de corrente (e mantendo-se a corrente constante), o potencial de membrana atinge o valor $V_\infty + E = RI_0 + V_m(0)$.

É costume representar o potencial de membrana de uma célula em relação ao seu potencial de repouso V_{rep} (isto é, redefine-se o zero de potencial de maneira que ele coincida com o potencial de repouso da célula). Definindo-se uma nova variável,

$$V = V_m(t) - V_{rep}\,, \tag{9}$$

e notando que neste caso $V_{rep} = E$, a solução da equação da membrana para o degrau de corrente torna-se:

$$V = V_\infty\left(1 - \mathrm{e}^{-t/\tau}\right). \tag{10}$$

A constante $V_\infty = RI_0$ é chamada de <u>potencial de estado estacionário</u>, pois é o valor para o qual a diferença ($V_m(t) - V_{rep}$) tende em resposta ao degrau de corrente.

Em geral, mede-se a corrente injetada em uma célula em termos da área da membrana que é estimulada, ou seja, mede-se a *densidade de corrente* (as unidades mais comuns são μA/cm^2).

Para uma membrana típica (R_m = 10 kΩ.cm^2) estimulada com uma corrente de 5 μA/cm^2, o potencial de estado estacionário vale:

$$V_\infty = RI_0 = (R_m/\text{A})(J_0.\text{A}) = R_mJ_0 = (10^4\ \Omega.\text{cm}^2).(5 \text{ x } 10^{-6}\ \text{A/cm}^2) = 5 \text{ x } 10^{-2}\ \text{V}.$$

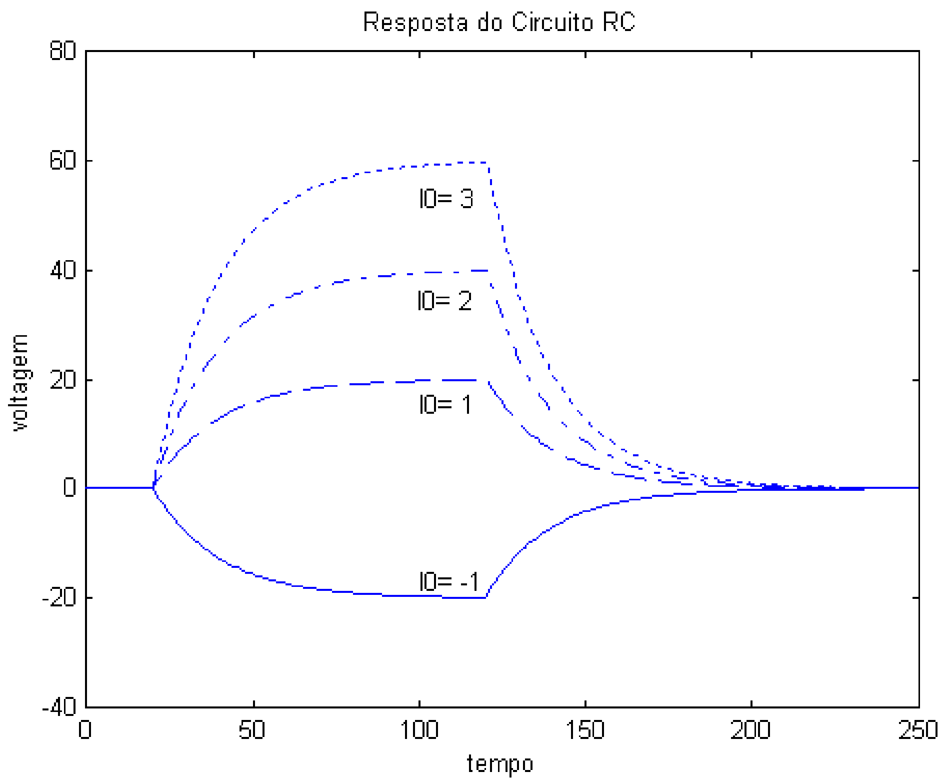
Para passar para milivolts (a unidade mais usada), deve-se multiplicar por 10^3,

$$V_\infty = 50 \text{ mV}.$$

Lembrando que $V = V_m - V_{rep}$, podemos agora escrever o valor do potencial de estado estacionário que a membrana atinge neste caso medido em relação ao potencial externo como (supondo, por exemplo, que V_{rep} = – 70 mV):

$$V_m = V_\infty + V_{rep} = 50 \text{ mV} - 70 \text{ mV} = -20 \text{ mV}.$$

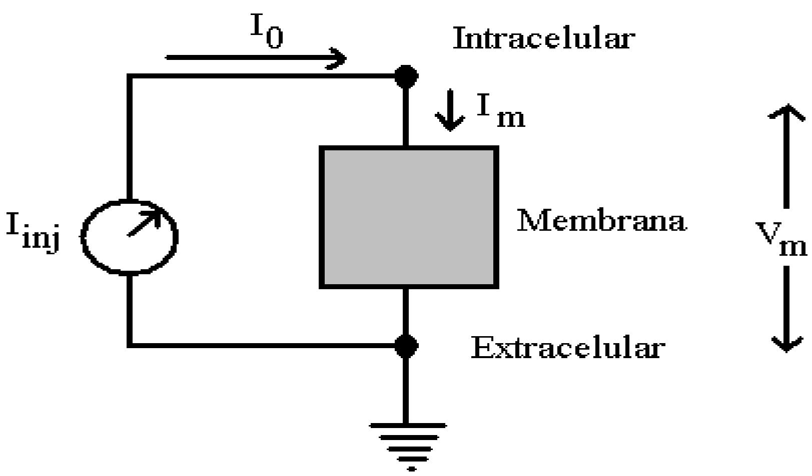
O gráfico abaixo mostra soluções numéricas da equação da membrana para diferentes valores do degrau de corrente injetado (R = 2 MΩ).



O gráfico anterior mostra as respostas do modelo de membrana como um circuito *RC* para quatro diferentes valores de J_0 (um negativo e três positivos). Na escala arbitrária de tempo usada, o estímulo degrau é aplicado em $t = 20$ e “desligado” em $t = 120$.

Note que se I_0 for positiva, $V_\infty = RI_0$ será positivo. Isto quer dizer que a célula foi despolarizada ($V_m > V_{rep}$). Já se I_0 for negativa, V_∞ será negativo, implicando que a célula foi hiperpolarizada.

Para entender isso, vejamos o diagrama da membrana abaixo.



Uma I_0 positiva corresponde a uma corrente de membrana positiva, $I_m > 0$. Pela convenção adotada, uma corrente de membrana positiva indica corrente saindo da célula e isto só ocorre quando a membrana está despolarizada, isto é, o interior da célula está mais positivo do que no repouso. Isto está de acordo com o esperado, pois quando $I_0 > 0$ o microeletrodo injeta corrente diretamente no interior da célula, provocando um aumento de cargas positivas no interior e despolarizando a célula.

Já uma I_0 negativa (I_m indo de fora para dentro da célula) corresponde a uma retirada de cargas positivas do interior da célula pelo microeletrodo, hiperpolarizando a célula.

A resistência *R* é chamada de resistência de entrada da célula. Quanto maior *R*, maior a variação na voltagem através da membrana para uma dada corrente constante. O valor da resistência de entrada do corpo celular de um neurônio varia de alguns megaohms para os neurônios motores da medula espinhal até centenas de megaohms para células corticais.