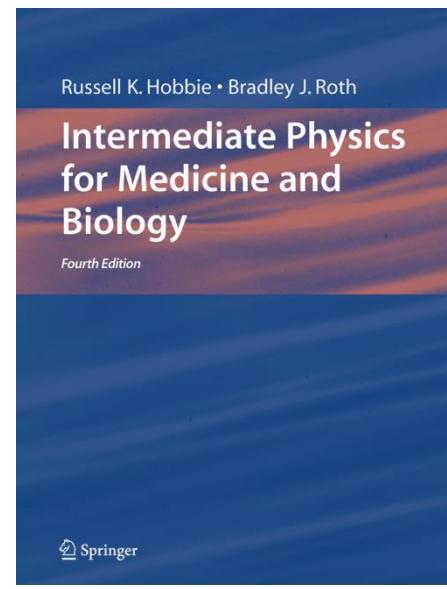


# *Capítulo 6*

## **Impulsos em Células Nervosas e Musculares**



# Cap.6 - Impulsos em Células Nervosas e Musculares

## 6 Impulses in Nerve and Muscle Cells

- 6.1 Physiology of Nerve and Muscle Cells . . . . .
- 6.2 Coulomb's Law, Superposition, and the Electric Field . . . . .
- 6.3 Gauss's Law . . . . .
- 6.4 Potential Difference . . . . .
- 6.5 Conductors . . . . .
- 6.6 Capacitance . . . . .
- 6.7 Dielectrics . . . . .
- 6.8 Current and Ohm's Law . . . . .
- 6.9 The Application of Ohm's Law to Simple Circuits . . . . .
- 6.10 Charge Distribution in the Resting Nerve Cell . . . . .
- 6.11 The Cable Model for an Axon . . . . .
- 6.12 Electrotonus or Passive Spread . . . . .
- 6.13 The Hodgkin–Huxley Model for Membrane Current . . . . .
  - 6.13.1 Voltage Clamp Experiments . . . . .
  - 6.13.2 Potassium Conductance . . . . .
  - 6.13.3 Sodium Conductance . . . . .
  - 6.13.4 Leakage Current . . . . .
- 6.14 Voltage Changes in a Space-Clamped Axon . . . . .
- 6.15 Propagating Nerve Impulse . . . . .
- 6.16 Myelinated Fibers and Saltatory Conduction . . . . .
- 6.17 Membrane Capacitance . . . . .
- 6.18 Rhythmic Electrical Activity . . . . .
- 6.19 The Relationship Between Capacitance, Resistance, and Diffusion
  - 6.19.1 Capacitance and Resistance . . . . .
  - 6.19.2 Capacitance and Diffusion . . . . .

# Introdução

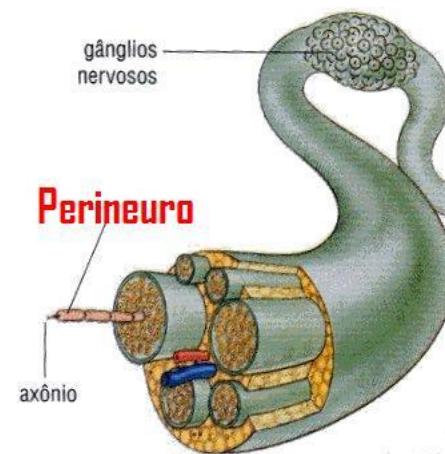
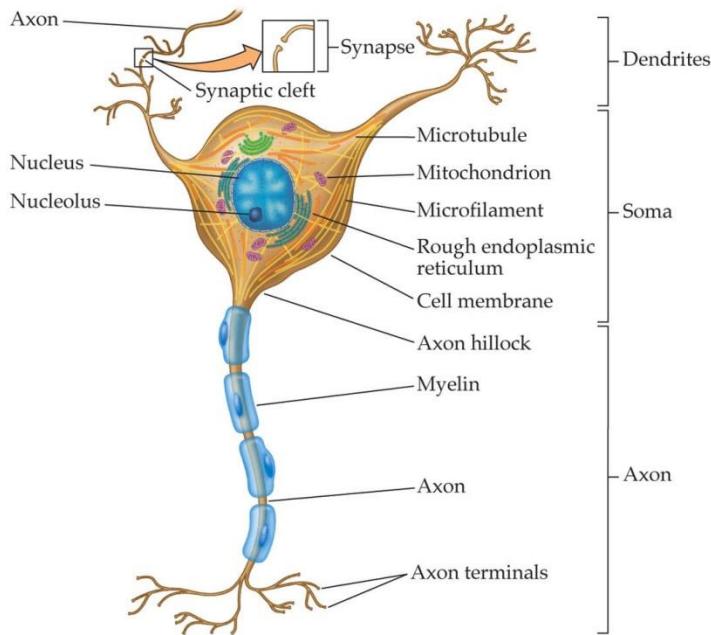
- Uma célula nervosa conduz um **impulso eletroquímico** devido a alterações que ocorrem na membrana da célula
- Estas alterações permitem o **movimento de íons através da membrana**, estabelecendo correntes que fluem através da membrana e ao longo da célula
- Impulsos semelhantes viajam ao longo de células musculares antes da contração
- Neste capítulo, são analisadas as propriedades básicas de campos elétricos e correntes que são necessários para compreender a propagação de impulsos nervosos ou impulso em células musculares

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- Um nervo consiste de muitos caminhos paralelos e independentes para condução de sinal, cada um dos quais é uma célula nervosa ou uma fibra
  - Cada célula transmite sinais em uma única direção; celas separadas transportam sinais de ou para o cérebro
  - Cada célula tem um terminal de entrada (**dendritos**), um **corpo celular** e um terminal de saída (**axônio**) - ver Figura
  - São as extremidades que dão a célula seu caráter unidirecional. A extremidade de entrada pode ser um transdutor ou uma junção (**sinapse**) com outra célula
  - Um mecanismo tipo limiar é gerado no terminal de entrada: quando é recebido um sinal de entrada superior a um certo nível, o nervo dispara um **impulso** ou **potencial de ação** de tamanho e duração fixos que percorre o axônio
  - Podem haver vários *inputs* que podem se auxiliar ou se inibir mutuamente, dependendo a natureza das sinapses

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

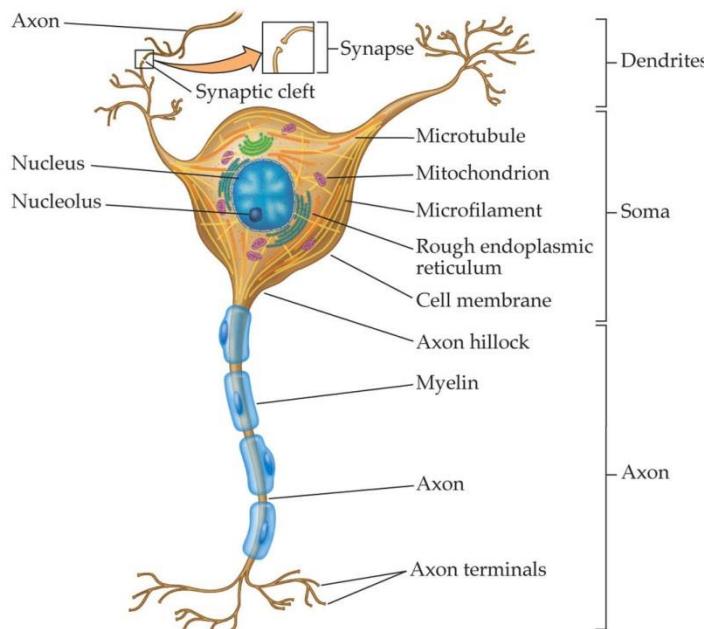
- O axônio transmite o impulso sem alterar sua forma.
  - O axônio pode ter mais de um metro de comprimento, estendendo-se desde o cérebro a uma sinapse na medula espinhal ou da medula espinhal até o dedo ou do pé. **Feixes de axônios constituem um nervo.**



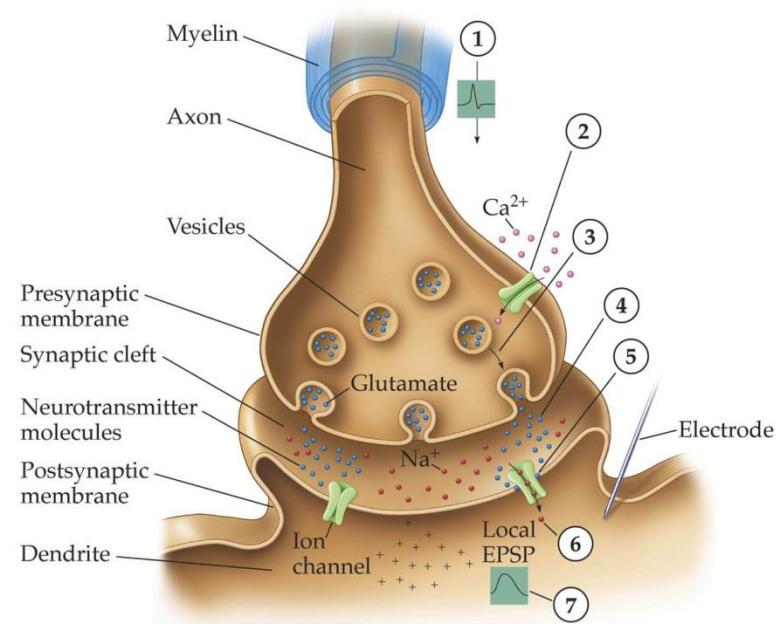
FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, Figure 6.2 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- Os terminais de saída se ramificam em terminações nervosas finas, que parecem separadas por uma lacuna do nervo próximo ou da célula muscular para a qual se dirigem.



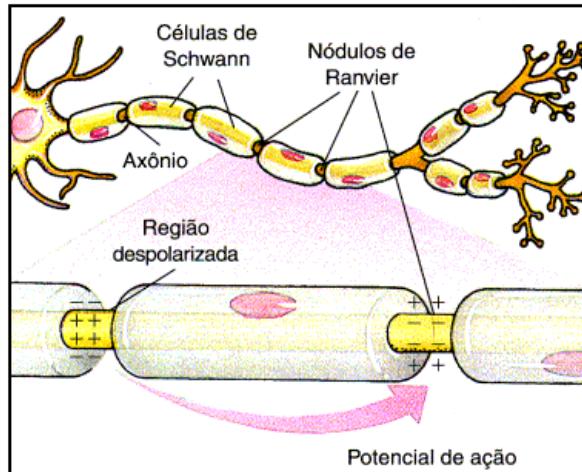
FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, Figure 6.2 © 2004 Sinauer Associates, Inc.



FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, Figure 6.4 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- O axônio (que é longo e cilíndrico) tem propriedades que são semelhantes às de um cabo elétrico.
- O seu diâmetro pode variar de menos de um  $1 \mu\text{m}$  até  $1 \text{ mm}$  para o axônio gigante da lula - em seres humanos o limite superior é de cerca de  $20 \mu\text{m}$
- Pulso viajam ao longo do axônio com velocidades variando de  $0,6$  a  $100 \text{ m/s}$ , dependendo, entre outras coisas, do diâmetro do axônio
- O núcleo do axônio pode ser rodeado por uma membrana (para uma fibra não mielinizada) ou uma bainha muito espessa de gordura (mielina) que é enrolada como uma fita
- As fibras mielinizadas têm a sua bainha interrompida em certos intervalos em que se apresentam com um curto segmento da membrana semelhante à de uma fibra não mielinizadas. Estas interrupções são chamados **nódulos de Ranvier**.



# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- Um nervo humano típico pode conter duas vezes mais fibras amielínicas do que mielinizadas.
  - Na Sec. 6.16, veremos que a mielina permite uma condução de impulsos mais rápidos para um dado raio de axônio
  - Fibras mielinizadas conduzem informações motoras; fibras não mielinizadas conduzem informações como temperatura, para a qual a velocidade não é importante
  - Um axônio amielínico típico pode ter um raio de **0,7 µm** com uma espessura de membrana de **5-10 nm**. Fibras mielinizadas têm um raio de até **10 µm**, com nós espaçados a cada **1-2 mm**
  - Veremos adiante que o espaçamento dos nós é de cerca de 140 vezes o raio interior da fibra, um fato que é muito importante na relação entre a velocidade de condução e raio da fibra

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- Um microeletrodo inserido dentro de um axônio em repouso mostra um potencial elétrico que é de cerca de 70 mV menor que o exterior da célula
- Um impulso nervoso típico (ou potencial de ação ou espícula) em um axônio amielínico é mostrado como função de tempo na Fig. 6.1
- À medida que o impulso passa pelo eletrodo, o potencial aumenta para cerca de 40 mV em 1 ms ou menos. Em seguida, cai para cerca de -90 mV e, depois, recupera lentamente para um valor de repouso de -70 mV.
- Diz-se que a membrana se despolariza e, em seguida, repolariza.

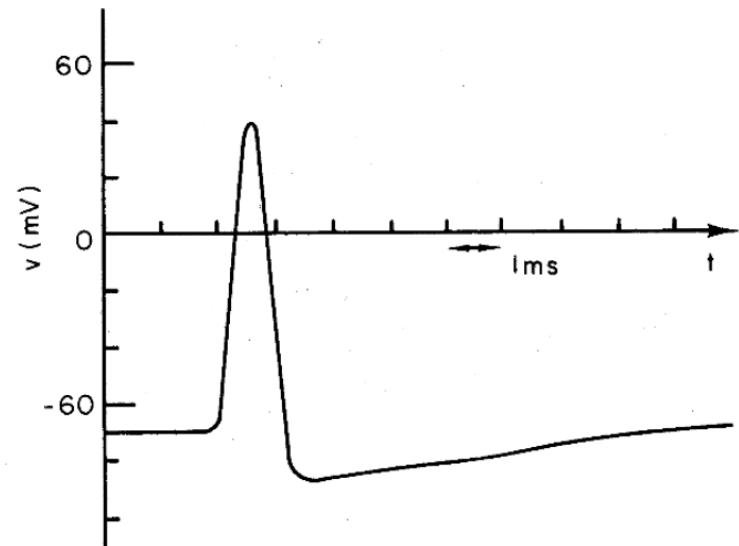
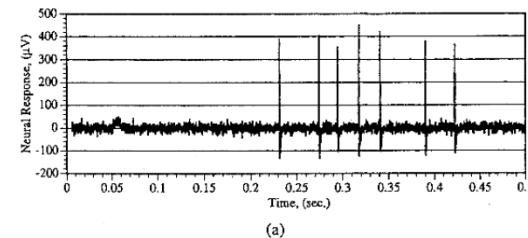


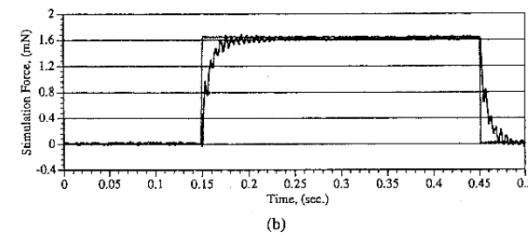
FIGURE 6.1. A typical nerve impulse or action potential, plotted as a function of time.

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- A história do registro do potencial de ação foi descrita por Geddes (2000) - ver link para esse artigo na página do curso.
  - O potencial de ação foi medido pela primeira vez por Helmholtz em 1850. O aprimoramento da tecnologia de medição culmina com a utilização de um microeletrodo por Hodgkin e Huxley (1939) inserido na extremidade do axônio gigante da lula, para registrar o potencial de ação diretamente
- A informação enviada ao longo da fibra nervosa está codificada na taxa de repetição desses pulsos, sendo que todos possuem a mesma forma.
- A Fig. 6.2 mostra a resposta de um receptor mecânico de baixo limiar de baixa na córnea sob um estímulo mecânico. A curva do painel inferior mostra a força aplicada, e o painel superior mostra os impulsos.



(a)



(b)

FIGURE 6.2. The response of a mechanical receptor in the cornea to an applied force. (a) The impulses recorded on the surface of the nerve bundle. (b) The applied force. Impulses occur while the force is applied. From B. J. Kane, C. W. Storment, S. W. Crowder, D. L. Tanelian, and G. T. A. Kovacs. Force-sensing microprobe for precise stimulation of mechanoreceptive tissues. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **42**(8):745–750. © 1995 IEEE. Reprinted by permission.

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- Uma comparação do fluido intracelular (ou axoplasma) com o fluido extracelular que rodeia cada axônio mostra um excesso de potássio e um deficit de íons de sódio e cloro dentro da célula (Fig. 6.3)
  - A ação regenerativa que produz as alterações súbitas de potencial de membrana é causada pela alteração da permeabilidade da membrana aos íons - principalmente de sódio e de potássio. Estas alterações serão discutidas nas Secs. 6.13 e 6.14
- O axônio pode ser removido do resto da célula e ainda assim conduzir impulsos nervosos. A velocidade e a forma do potencial de ação dependem da membrana e da concentração de íons dentro e fora da célula. O axoplasma foi retirado de axônios gigantes de lulas e substituído por uma solução de eletrólito sem alterar significativamente a propagação dos impulsos - por um certo tempo, até que as concentrações de íons mudassem sensivelmente. O axoplasma contém produtos químicos essenciais para necessidades metabólicas de longo prazo da célula e para a manutenção da concentrações de íons.

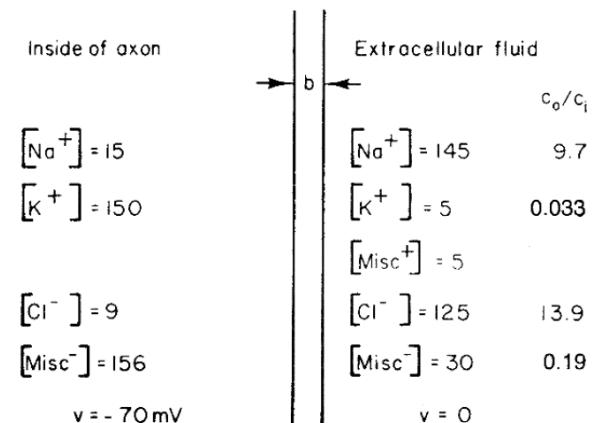
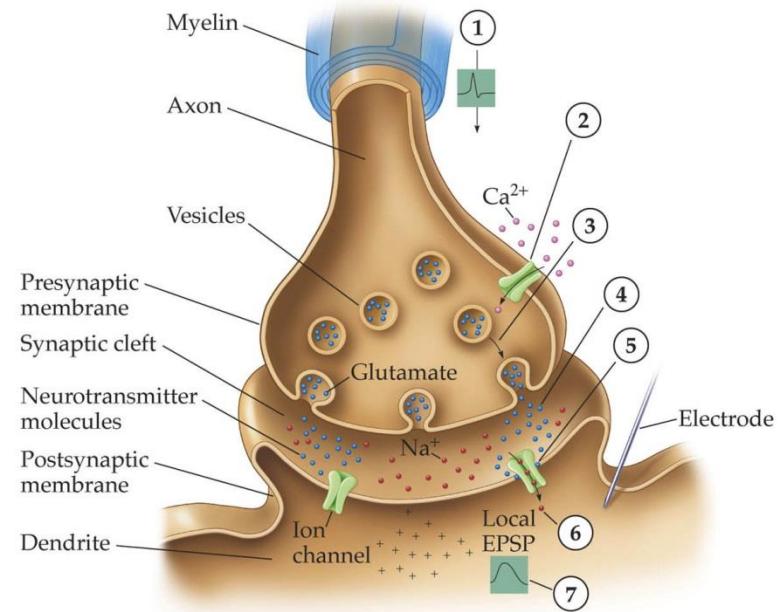


FIGURE 6.3. Ion concentrations in a typical mammalian nerve and in the extracellular fluid surrounding the nerve. Concentrations are in  $\text{mmol l}^{-1}$ ;  $c_o/c_i$  is the concentration ratio. The membrane thickness is  $b$ .

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- Na extremidade de uma célula nervosa, o sinal passa para outra célula nervosa ou para uma célula muscular através de uma **sinapse** ou junção. Poucas sinapses dos mamíferos são elétricas, a maioria são químicas

- Em sinapses elétricas, os canais ligam o interior de uma célula com a seguinte
- Nas sinapses, um neurotransmissor químico é secretado pela primeira célula. Ele atravessa a fenda sináptica (cerca de 50 nm) e entra na outra célula



- Na junção neuromuscular, o transmissor é a **acetilcolina (ACh)**. A ACh aumenta a permeabilidade do músculo ao sódio, que entra e despolariza a membrana muscular. Esse processo é quantizado: pequenos volumes de acetilcolina de tamanho definido são liberados.

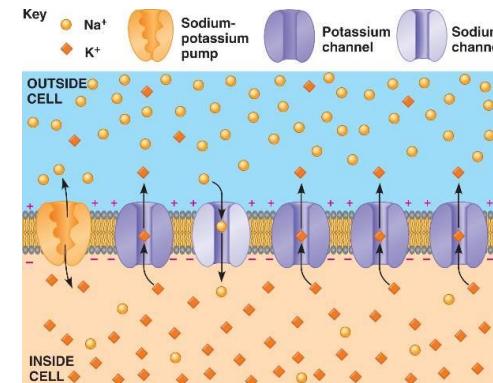
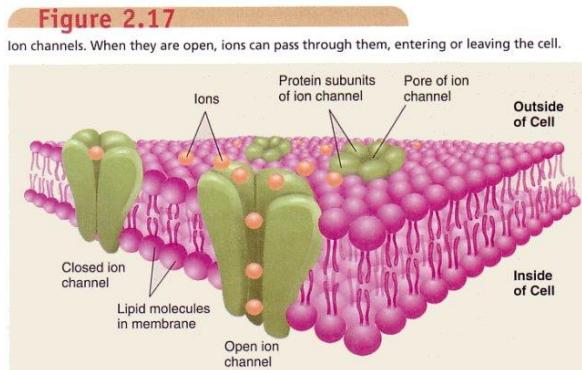
FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, Figure 6.4 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

# Fisiologia de Células Nervosas e Musculares

- Há muitos neurotransmissores atuando no sistema nervoso central
  - O **glutamato** é um neurotransmissor excitatório comum no sistema nervoso central. Ele aumenta a permeabilidade da membrana aos íons de sódio, o que aumenta a despolarização
  - A **glicina**, por sua vez, é um neurotransmissor inibitório. Torna o potencial no interior mais negativo (hiperpolarizado) e o disparo é inibido
  - Há outros mediadores químicos como a noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, histamina, aspartato, e ácido gama-aminobutírico (**GABA**)
  - Se o potencial torna-se suficientemente elevado (isto é, mais positivo ou menos negativo), a ação regenerativa da membrana acontece e a célula inicia um **impulso**
  - Se a extremidade de entrada da célula atua como um transdutor, o potencial no interior aumenta quando a célula é estimulada
  - Se a entrada é a partir de outro nervo, o sinal pode fazer o potencial aumentar de uma quantidade sublimiar, de modo que dois ou mais estímulos devem ser recebidos simultaneamente para causar o disparo. Ou pode diminuir o potencial e inibir a estimulação por outro nervo na sinapse
  - Esses mecanismos tornam possível a rede lógica que constitui o sistema nervoso central

# Distribuição de carga em uma célula nervosa em repouso

- O axônio consiste de um fluido iônico intracelular e um fluido extracelular iônico separados por uma membrana. Os meios intra e extracelulares são condutores elétricos
  - Para a célula em equilíbrio, não há corrente nem campo elétrico nesses meios. Haverá campo e correntes quando um impulso viaja ao longo da axônio
- O campo elétrico na célula em repouso é zero
  - Logo, não há carga líquida no fluido. Os íons positivos são neutralizados por íons negativos em todos os lugares, exceto na membrana
  - Uma camada de carga em cada superfície gera um campo elétrico no interior da membrana e uma **ddp** se estabelece através dela
- Medidas com um microeletrodo mostram que o potencial dentro da célula é de cerca de **70 mV** menor do que fora



# Distribuição de carga em uma célula nervosa em repouso

- As camadas de carga no interior e no exterior da membrana (Fig. 6.24) dão origem ao campo elétrico e à ddp, enquanto os fluidos extracelulares e intracelulares são neutros
  - As concentrações de íons são bastante diferentes de cada lado da membrana (Fig. 6.3). Existe excesso de íons de sódio fora e excesso de íons de potássio no interior da célula

Inside of axon		Extracellular fluid	
$[Na^+]$ = 15	b	$c_o/c_i$	
$[K^+]$ = 150		$[Na^+] = 145$	9.7
$[Cl^-]$ = 9		$[K^+] = 5$	0.033
$[Misc^-]$ = 156		$[Misc^+] = 5$	
		$[Cl^-] = 125$	13.9
		$[Misc^-] = 30$	0.19
$v = -70 \text{ mV}$		$v = 0$	

FIGURE 6.3. Ion concentrations in a typical mammalian nerve and in the extracellular fluid surrounding the nerve. Concentrations are in  $\text{mmol l}^{-1}$ ;  $c_o/c_i$  is the concentration ratio. The membrane thickness is  $b$ .

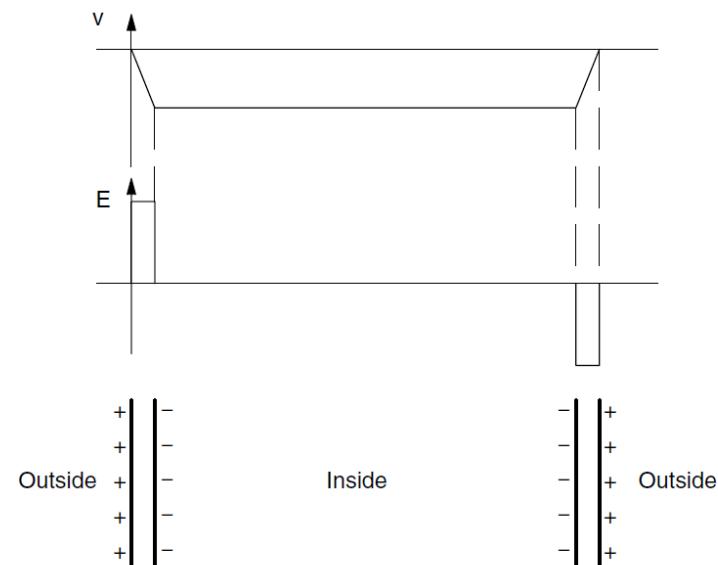


FIGURE 6.24. The potential, electric field, and charge at different points on the diameter of a resting nerve cell. Portions of the cell membrane on opposite sides of the cell are shown. Outside the cell on the left the potential and electric field are zero. As one moves to the right into the cell, the electric field in the membrane causes the potential to decrease to  $-70 \text{ mV}$ . Within the cell the field is zero and the potential is constant. Moving out through the right-hand wall the potential rises to zero because of the electric field within the membrane.

$$E = -\frac{dv}{dx} = -\frac{-70 \times 10^{-3} \text{ V}}{6 \times 10^{-9} \text{ m}} = 1.17 \times 10^7 \text{ V m}^{-1}. \quad (6.32)$$

# Distribuição de carga em uma célula nervosa em repouso

- Se uma espécie iônica está em equilíbrio, a razão de concentração  $c_i/c_o$  através da membrana é dada pelo fator de Boltzmann ou pela **equação de Nernst** (ver Cap. 3)

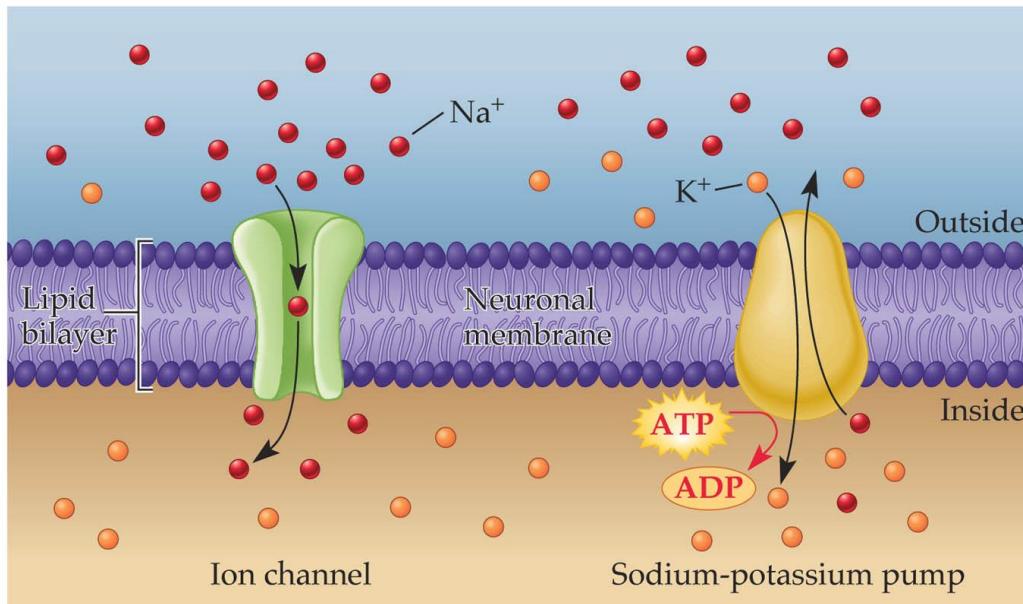
- A energia potencial do íon é **zev**, onde **z** é a valência do íon, **e** a carga eletrônica ( $1,6 \times 10^{-19} \text{ C}$ ), e **v** o potencial em volts. A razão de concentração dentro e fora da célula é

$$\frac{c_i}{c_o} = \frac{e^{-zev_i/k_B T}}{e^{-zev_o/k_B T}} = e^{-ze(v_i - v_o)/k_B T}. \quad (6.33)$$

- Para uma situação em que  $T = 310 \text{ K}$  e  $v_i - v_o = -70 \times 10^{-3} \text{ V}$ ,  $c_i/c_o$  é de **13.7** para íons positivos univalentes e  $1/13.7 = 0.073$  para íons negativos. As razões na Fig. 6.3 são **0.103** para sódio, **30** para potássio e **0.071** para cloro
- A razão de concentração do cloro é consistente com equilíbrio, mas para o sódio é muito pequena (há muito poucos íons de sódio no interior) e para o potássio é muito grande (há muitos íons de potássio no interior)
- Um potencial de  $-90 \text{ mV}$  traria a razão de concentração do potássio para o equilíbrio, mas faria o cloro sair do equilíbrio e sódio ficaria mais longe ainda. Com o uso de traçadores mostra-se que, na verdade, lentamente, o potássio vaza para fora e o sódio vaza para dentro. A membrana em repouso não é completamente impermeável a estes íons.

# Distribuição de carga em uma célula nervosa em repouso

- Para manter as concentrações de íons, a chamada **bomba de sódio-potássio** utiliza energia metabólica para bombear potássio para dentro da célula e sódio para fora. A razão normal de sódio para potássio neste transporte ativo é de 3 íons de sódio para 2 íons de potássio



# Distribuição de carga em uma célula nervosa em repouso

- Os fluidos intracelular e extracelular podem ser modelados como dois condutores separados por um isolante muito bom
- Pode-se estimar a capacidade dessa configuração de duas maneiras:
  - Podemos considerar a membrana como um isolante plano ensanduíchado entre as placas planas condutoras (Fig. 6.25)
  - Alternativamente, podemos tratá-lo como um dielétrico entre condutores cilíndricos concêntricos
  - Vamos usar a primeira aproximação. A segunda fica como problema.

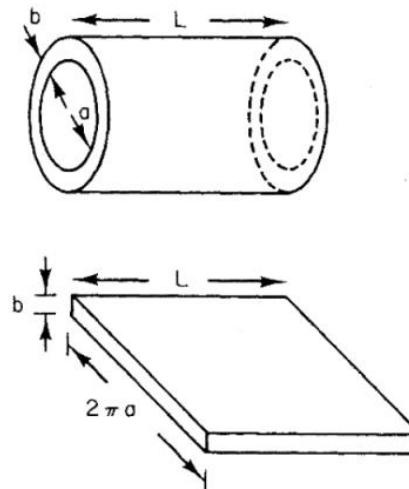


FIGURE 6.25. A portion of a cell membrane of length  $L$ , in its original configuration and laid out flat. The membrane thickness is  $b$  and the radius of the axon is  $a$ . The plane approximation is used to calculate both the capacitance and resistance of the membrane.

## Distribuição de carga em uma célula nervosa em repouso

- Suponha que duas placas paralelas tem área  $S$  e carga  $\pm Q$ , de forma que as densidades de carga sejam  $\sigma = \pm Q/S$

- A Eq. 6.11 dá o campo elétrico sem dielétrico entre os condutores:

$$E_{\text{ext}} = \sigma/\epsilon_0 = Q/\epsilon_0 S$$

- Com um dielétrico de constante dielétrica  $\kappa$ , o campo é reduzido (Eq. 6.20):

$$E = E_{\text{ext}}/\kappa = \sigma/\kappa\epsilon_0 = Q/\kappa\epsilon_0 S$$

- A diferença de potencial é  $v = Eb = Qb/\kappa\epsilon_0 S$ .

- Portanto, a capacidade  $C = Q/v$  resulta:

$$C = \frac{Q\kappa\epsilon_0 S}{Qb} = \frac{\kappa\epsilon_0 S}{b}. \quad (6.34)$$

- A densidade de carga na superfície da membrana é

$$\sigma = Q/S = Cv/S = \kappa\epsilon_0 v/b$$

# O modelo do cabo para o axônio

- Vamos considerar agora o fluxo de cargas no interior de um axônio, através da membrana e no meio condutor fora da célula quando esta deixa o repouso
  - Vamos modelar o axônio através de condutores elétricos que obedecem a lei de Ohm dentro e fora da célula e uma membrana que tem capacidade e também conduz corrente
  - Vamos aplicar as leis de Kirchhoff, e conservação de energia e carga em um pequeno segmento do axônio. O resultado será uma equação diferencial que é independente de qualquer modelo particular para a membrana celular. É o chamado de **modelo do cabo para o axônio**
  - Vamos, então, aplicar o modelo do cabo em dois casos:
    1. O primeiro caso é quando uma variação de voltagem não altera as propriedades da membrana
    2. O segundo caso é uma variação de voltagem que muda a permeabilidade iônica da membrana, gerando assim um impulso nervoso

# O modelo de cabo para o axônio

- Considere o pequeno segmento de membrana na Fig. 6.26 (a)
- Por ora, ignore o potencial de repouso na membrana. Veremos que contabilizar o potencial de repouso requer apenas uma pequena alteração do modelo
- A placa superior do capacitor, correspondente à parte interna da membrana, possui carga  $+Q$ . A placa inferior (o exterior da membrana) tem carga  $-Q$ . A carga na membrana está relacionada com a ddp através de  $Q = C_m v$ , sendo  $C_m$  a capacidade da membrana
- A Fig. 6.26(a) mostra íons positivos dentro e íons negativos fora da membrana. (Em uma célula nervosa em repouso, há carga negativa efetiva no interior, ou seja  $Q$  é negativo,  $-Q$  é positivo e  $v < 0$ .)
- Se a resistência entre as placas de um capacitor é infinita, nenhuma corrente flui e a carga nas placas permanece constante. No entanto, uma membrana não é um isolante perfeito. Alguma corrente flui através da membrana. Chamamos esta corrente de  $i_m$  e definimos a corrente para fora como positiva, Fig. 6.26 (b).

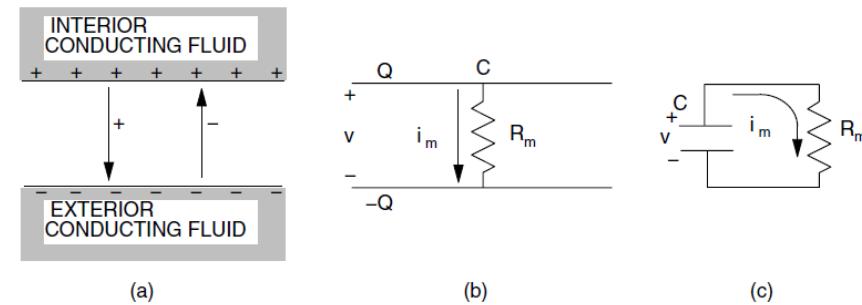


FIGURE 6.26. Leakage currents through the membrane. (a) The flow of positive and negative ions. (b) The membrane capacitance is represented by the parallel plates and the leakage resistance by a single resistor. (c) The capacitance and resistance are usually drawn like this.

# O modelo de cabo para o axônio

- Imagine agora que não há corrente ao longo do axônio
  - Nesse caso,  $i_m$  descarrega a capacidade da membrana; a carga e a diferença de potencial caem para zero com a carga fluindo através do resistor. Quando  $i_m$  é positivo,  $Q$  e  $v$  diminuem com o tempo:
$$-i_m = \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dv}{dt}. \quad (6.36)$$
  - Por enquanto, pensamos na perda total de corrente como sendo através de uma única resistência efetiva  $R_m$  (Fig. 6.26 b). Costuma-se desenhar a resistência separadamente, como na Fig. 6.26 (c).
  - A corrente é então  $i_m = v/R_m$  e  $C_m (dv/dt) = -i_m = -v/R_m$ . Assim
$$\frac{dv}{dt} = -\frac{1}{R_m C_m} v. \quad (6.37)$$
  - Esta é a equação familiar para decaimento exponencial de tensão. Se a tensão inicial em  $t = 0$  é  $v_0$ , a solução é

$$v(t) = v_0 e^{-t/\tau}, \quad (6.38)$$

onde a constante de tempo  $\tau$  é dada por  $\tau = R_m C_m$ . (6.39)

# O modelo de cabo para o axônio

- Considerando a Fig. 6.25, se temos uma seção de membrana de área **S** e espessura **b**, a capacidade é dada pela Eq. 6.34. Para um condutor com as mesmas dimensões vimos [Eq. 6.27] que a resistência é **R<sub>m</sub> = ρ<sub>m</sub> b/S**, de modo a constante de tempo é

$$\tau = R_m C_m = \frac{\rho_m b}{S} \frac{\kappa \epsilon_0 S}{b} = \kappa \epsilon_0 \rho_m. \quad (6.40)$$

- Note o resultado de que a constante de tempo é independente tanto da área quanto espessura da membrana
  - A duplicação da **S** área duplica a quantidade de carga que deve vaziar para fora, mas também dobra a corrente da membrana
  - Dobrar **b** duplica a resistência, mas também reduz a capacidade da membrana à metade
- De todo modo, os fatores **S** e **b** desaparecem da expressão para a constante de tempo

# O modelo de cabo para o axônio

- A resistência e capacidade do segmento de membrana de axônio na Fig. 6.25 podem ser escritos em termos do raio  $a$  do axônio e do comprimento  $L$  do segmento, notando-se que  $S = 2\pi aL$ . Assim,

$$C_m = \frac{\kappa\epsilon_0 2\pi aL}{b}, \quad R_m = \frac{\rho_m b}{2\pi aL}.$$

- É conveniente lembrar que  $v = iR$  pode ser escrita como  $i = vG$  e introduzir a condutância da membrana

$$G_m = \frac{2\pi aL}{\rho_m b}. \quad (6.42)$$

- Tanto a capacidade quanto a condutância são proporcionais à área  $S$  do segmento. É conveniente introduzir os símbolos  $c_m$  e  $g_m$  para representar a capacidade e a condutância da membrana por unidade de área:

$$c_m = \frac{C_m}{S} = \frac{\kappa\epsilon_0}{b}, \quad (6.43)$$

$$g_m = \frac{G_m}{S} = \frac{1}{\rho_m b} = \frac{\sigma_m}{b}. \quad (6.44)$$

- Ambos  $c_m$  e  $g_m$  dependem da espessura da membrana bem como da constante dielétrica e da resistividade da membrana

## O modelo de cabo para o axônio

- Podemos reescrever a Eq. 6.36 em termos da densidade de corrente,  $j_m$ , que é proporcional à capacitância por unidade de área,  $c_m$ :

$$-j_m = c_m \frac{dv}{dt}. \quad (6.45)$$

- A Tabela 6.1 mostra valores típicos para estas quantidades, algumas das quais serão discutidas mais tarde
- Estes valores não devem ser associados a uma espécie iônica em particular

TABLE 6.1. Properties of a typical unmyelinated nerve.

$a$	Axon radius	$5 \times 10^{-6}$ m
$b$	Membrane thickness	$6 \times 10^{-9}$ m
$\rho_i$	Resistivity of axoplasm	$0.5 \Omega \text{ m}$
$r_i = \rho_i/\pi a^2$	Resistance per unit length inside axon	$6.4 \times 10^9 \Omega \text{ m}^{-1}$
$\kappa$	Dielectric constant of membrane	$7^a$
$\rho_m$	Resistivity of membrane	$1.6 \times 10^7 \Omega \text{ m}$
$\kappa\rho_m$		$112 \times 10^6 \Omega \text{ m}$
$c_m = \kappa\epsilon_0/b$	Membrane capacitance per unit area	$10^{-2} \text{ F m}^{-2}$
$2\pi\kappa\epsilon_0 a/b$	Membrane capacitance per unit length of axon	$3 \times 10^{-7} \text{ F m}^{-1}$
$g_m = 1/\rho_m b$	Conductance per unit area of membrane	$10 \text{ S m}^{-2}$
$1/g_m$	Reciprocal of conductance per unit area	$0.1 \Omega \text{ m}^2$
$2\pi a/\rho_m b$	Membrane conductance per unit length of axon	$3.2 \times 10^{-4} \text{ S m}^{-1}$
$v_r$	Resting potential inside axon	-70 mV
$E = v_r/b$	Electric field in membrane	$1.2 \times 10^7 \text{ V m}^{-1}$
$\kappa\epsilon_0 v_r/b$	Charge per unit area on membrane surface	$7 \times 10^{-4} \text{ C m}^{-2}$
	Net number of univalent ions per unit area	$4.4 \times 10^{15} \text{ m}^{-2}$
	Net number of univalent ions per unit length	$6.6 \times 10^7 \text{ m}^{-1}$

<sup>a</sup>See Sec. 6.17 for a discussion of the dielectric constant.

# O modelo de cabo para o axônio

- Vamos agora considerar as correntes que fluem dentro e fora do axônio. Suponha que as correntes dentro são longitudinais, isto é, paralelas ao eixo do axônio
- Com esta hipótese, o fluido no interior pode ser visto como uma resistência de comprimento  $L$  e raio  $a$ , como na Fig. 6.27. A resistência desse segmento é

$$R_i = \rho_i L / S = \rho_i L / \pi a^2$$

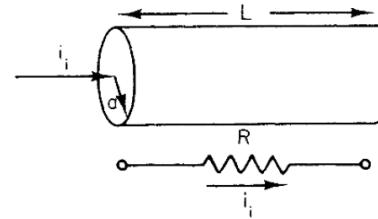


FIGURE 6.27. Axoplasm of length  $L$  and radius  $a$  can be treated like a simple resistor.

- É conveniente trabalhar com a resistência por unidade de comprimento,  $r_i$ :

$$r_i = \frac{R_i}{L} = \frac{\rho_i}{\pi a^2} = \frac{1}{\pi a^2 \sigma_i}. \quad (6.46)$$

# O modelo de cabo para o axônio

- A questão da resistência do líquido extracelular para correntes fora do axônio é mais complicada
- Se o fluido extracelular fosse infinito em sua extensão, a resistência longitudinal fora da célula seria muito pequena (ver Capítulo 7).
- Por outro lado, em um nervo ou músculo, os axônios ou as células musculares são bem empacotadas, logo não há muito fluido extracelular e a resistência externa por unidade de comprimento pode ser significativa. Há alguns efeitos importantes que ocorrem por causa disso, que serão discutidos no Capítulo 7.

# O modelo de cabo para o axônio

- Agora, podemos considerar os efeitos da membrana e das correntes longitudinais. A Fig. 6.28 mostra uma pequena região do axônio entre  $x$  e  $x + dx$  e a membrana circundante
  - A corrente  $i_i$  flui longitudinalmente ao longo do axônio. A corrente através da membrana é  $i_m$
  - A diferença de potencial através da membrana é  $v = v_i - v_o$
  - Por ora, não será feita nenhuma tentativa para relacionar  $i_m$  ou  $j_m$  a  $v$
  - Uma carga  $Q$  é estabelecida na superfície interna da membrana e pode ser negativa ou positiva. Uma carga igual e oposta  $-Q$  se estabelece na superfície externa da membrana

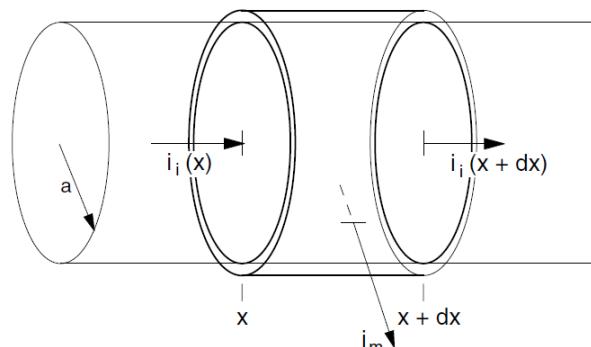


FIGURE 6.28. The membrane surrounding a small portion of an axon is shown, along with the longitudinal currents in and out of the segment.

# O modelo de cabo para o axônio

- Dado que a capacidade pode carregar ou descarregar, a lei de Kirchhoff (conservação da carga) não diz que a soma das correntes é zero. Em vez disso, ela diz que a corrente líquida para dentro do volume de axoplasma entre  $x$  e  $x+dx$  altera a carga sobre a superfície interior da membrana:

$$i_i(x) - i_i(x + dx) - i_m = \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{d(v_i - v_o)}{dt}. \quad (6.47a)$$

- Quando  $i_i(x) = i_i(x + dx)$  isto dá a Eq. 6.36. A corrente da membrana  $i_m$  representa um valor médio para o segmento de membrana entre  $x$  e  $x+dx$ . Ela é também uma função de  $x$
- Podemos definir  $di_i = i_i(x+dx) - i_i(x)$  como o aumento em  $i_i$  ao longo do segmento  $dx$ . Assim, podemos reescrever a Eq. 6.47a como

$$-di_i = C_m \frac{dv}{dt} + i_m. \quad (6.47b)$$

- Esta é uma equação importante. Ela diz que quando a corrente fluindo para dentro do axônio diminui em uma pequena distância  $dx$ , uma parte da corrente carrega a capacidade deste segmento de membrana e o resto flui através da membrana

# O modelo de cabo para o axônio

- Seja um pequeno segmento de axoplasma de comprimento  $dx$ . A tensão intracelular na extremidade esquerda é  $v_i(x)$ ; na extremidade direita é  $v_i(x+dx)$ . A corrente ao longo do segmento é a diferença de tensão entre as extremidades dividido pelo resistência do segmento
- A resistência é  $R_i = r_i dx$ . Portanto, a corrente é

$$i_i(x) = \frac{v_i(x) - v_i(x + dx)}{r_i dx} = -\frac{1}{r_i} \frac{dv_i}{dx}. \quad (6.48)$$

- A tensão deve variar ao longo do axônio para uma corrente fluir dentro dela
- O sinal negativo na Eq. 6.48 mostra que uma corrente que flui da esquerda para a direita (na direção  $+x$ ) requer uma tensão que diminui da esquerda para a direita, e vice-versa.

## O modelo de cabo para o axônio

- A Fig. 6.29 mostra um gráfico hipotético de  $v_i(x)$  e a corrente correspondente. Observe que a corrente flui a partir da região de tensão mais alta para tensão mais baixa - em direção a ambas as extremidades da região entre  $x_1$  e  $x_2$ . Nessa região, ou a carga na membrana está variando ou a corrente está fluindo através da membrana

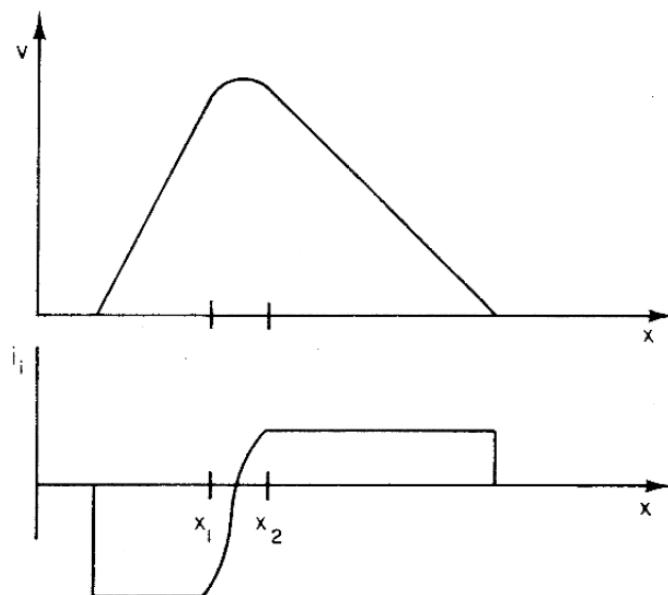


FIGURE 6.29. A hypothetical plot of  $v_i(x)$  and the longitudinal current  $i_i$  associated with it.

## O modelo de cabo para o axônio

- Considere novamente a geometria cilíndrica da Fig. 6.28. A área da superfície deste segmento de membrana é  $2\pi a dx$ . Dividindo cada termo da Eq. 6.47a pela área e lembrando das definições de  $\mathbf{j}_m$  e  $c_m$  obtemos

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t} = -j_m + \frac{1}{2\pi a} \left[ \frac{i_i(x) - i_i(x + dx)}{dx} \right]. \quad (6.49)$$

- Para  $dx \rightarrow 0$ , temos:

$$\frac{i_i(x + dx) - i_i(x)}{dx} \rightarrow \frac{\partial i_i}{\partial x}$$

- Isto pode ser calculado usando a expressão da lei de Ohm para o axoplasma, Eq. 6.48:

$$\frac{\partial i_i}{\partial x} = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 v_i}{\partial x^2}. \quad (6.50)$$

## O modelo de cabo para o axônio

- Quando este resultado é inserido na Eq. 6.49, obtém-se

$$c_m \frac{\partial(v_i - v_o)}{\partial t} = -j_m + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 v_i}{\partial x^2}. \quad (6.51)$$

- Em muitos casos, o potencial extracelular é pequeno. Sendo assim, a voltagem através da membrana,  $v$ , é aproximadamente a mesma que a tensão intracelular,  $v_i$ , de modo que pode-se reescrever a Eq. 6.51 como

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t} = -j_m + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \quad (6.52)$$

- Esta é a chamada **equação do cabo** ou **equação do telegrafista**. Ele tem a forma da segunda lei de Fick da difusão, Eq. 4.26, acrescida do termo  $j_m$ .

# O modelo de cabo para o axônio

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t} = -j_m + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \quad (6.52)$$

- O termo à esquerda é a taxa pela qual a capacitância da membrana ganha carga por unidade de área. Portanto, todos os termos na equação têm unidades de corrente por unidade de área
- O primeiro termo à direito é a corrente por unidade de área através da membrana no sentido que descarrega a capacitância da membrana
- O segundo termo à direita dá o acúmulo de carga sobre esta área da membrana devido a diferenças de corrente ao longo do axônio. Se  $v(x)$  fosse constante, não haveria corrente ao longo do interior do axônio. Se  $v(x)$  tivesse inclinação constante, a corrente ao longo do axônio seria a mesma em todos os lugares e não haveria acumulação de carga na membrana. Deve-se a variação da declividade de  $v(x)$  o fato de  $i_i$  ser diferente em dois pontos vizinhos no axônio e haver acúmulo de carga na membrana.
- Esta é uma equação geral apoiada nas leis de Kirchhoff para um segmento de axônio. As únicas hipóteses são de que as correntes dependem apenas do tempo e da posição ao longo do axônio e de que as variações de tensão no exterior do axônio podem ser desprezadas. Modelos específicos para a condução nervosa usam diferentes relações entre  $j_m$  e  $v(x, t)$

## Eletrotônus ou *Spread* Passivo

- O modelo mais simples de membrana obedece a lei de Ohm. Esta aproximação é válida se as variações de tensão são suficientemente pequenas de modo que a condutância da membrana não varia (ou se for feito algo para inativar as variações normais de condutância da membrana com a tensão)
- Ela também é útil para os nervos mielinizados entre os nós de Ranvier. Isto é chamado eletrotônus ou *spread* passivo.
- No estado de repouso, a tensão ao longo da parte interna do axônio tem um valor constante  $v_r$ . Ambos  $\delta v / \delta t$  e  $\delta v^2 / \delta x^2$  são zero. A Eq. 6.52 só pode ser satisfeita se  $j_m = 0$ . Embora  $j_m$  seja zero, isto pode resultar de várias componentes de fuga. Nesta seção, vamos simplesmente assumir  $j_m$  seja proporcional à  $v - v_r$ :

$$j_m = g_m(v - v_r). \quad (6.53)$$

## Eletrotônus ou Spread Passivo

- Este modelo simples não só prevê que  $\mathbf{j}_m = 0$  quando  $v = v_r$ . Ele também prevê que a corrente será positiva (para fora) se  $v > v_r$  e negativo (para dentro) se  $v < v_r$ . Ele não explica a propagação de um impulso nervoso na base do tudo-ou-nada. A condutância por unidade de área,  $g_m$ , é considerada independente de  $v$  e da história passada da membrana. Esta é uma boa suposição apenas para variações de tensão muito pequenas.
- Com estas hipóteses, a Eq. 6.52 torna-se

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t} = -g_m(v - v_r) + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \quad (6.54)$$

- Esta equação é geralmente escrita de uma forma um pouco diferente dividindo-se tudo por  $g_m$ :

$$\frac{1}{2\pi a r_i g_m} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - v - \frac{c_m}{g_m} \frac{\partial v}{\partial t} = -v_r$$

## Eletrotônus ou *Spread* Passivo

- Costuma-se também introduzir as definições

$$\lambda^2 = \frac{1}{2\pi a r_i g_m} \quad \tau = \frac{c_m}{g_m}$$

de modo que a equação fica sendo

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - v - \tau \frac{\partial v}{\partial t} = -v_r. \quad (6.55)$$

- Em termos dos parâmetros primários dos axônios, as constantes na Eq. 6.55 são

$$\lambda^2 = \frac{ab\rho_m}{2\rho_i}, \quad (6.56)$$

$$\tau = \kappa\epsilon_0\rho_m. \quad (6.57)$$

- A constante de tempo  $\tau$  já apareceu antes na Eq. 6.40

## Eletrotônus ou *Spread* Passivo

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - v - \tau \frac{\partial v}{\partial t} = -v_r. \quad (6.55)$$

- A Eq. 6.55 tem uma solução de estado estacionário  $v = v_r$ . Se uma nova variável  $v' = v - v_r$  é usada, ela torna-se a versão homogênea da mesma equação com uma solução de estado estacionário  $v' = 0$ . Esta equação homogênea é conhecida como a **equação do telegrafista** (ver refs.)
- Para condução nervosa, a equação não-homogênea contém vários termos excitatórios correspondentes a estímulos fisiológicos (ver refs.)

## Eletrotônus ou Spread Passivo

- Antes de considerar soluções gerais para a Eq. 6.55, vamos ver alguns casos especiais. Se  $C_m = 0$ , de modo que  $\tau = 0$ , ou se tiver decorrido tempo suficiente de modo que a tensão não está variando com o tempo e  $\partial v / \partial t = 0$ , a equação reduz-se a

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - v = -v_r$$

- Pode-se verificar esta equação tem uma solução

$$v - v_r = \begin{cases} v_0 e^{-x/\lambda}, & x > 0 \\ v_0 e^{x/\lambda}, & x < 0. \end{cases}$$

- Se a tensão for mantida a um valor constante  $v = v_0 + v_r$  em algum ponto do axônio, a tensão irá decair exponencialmente para  $v_r$  em ambas as direções a partir desse ponto. Ver Fig. 6.30.

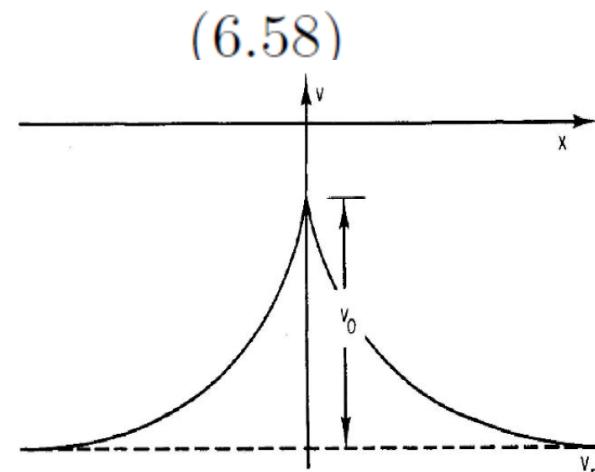


FIGURE 6.30. The voltage distribution along an axon in electrotonus when the membrane capacitance is charged and the voltage is not changing with time.

## Eletrotônus ou Spread Passivo

- Suponhamos agora que  $v(x, t)$  não depende de  $x$ , de modo que não há corrente longitudinal no axônio e  $\partial v^2 / \partial x^2 = 0$ 
  - Isto pode ser conseguido experimentalmente passando um fio axialmente ao longo do axônio, se o axônio tem gordura suficiente
- A equação reduz-se a

$$\tau \frac{\partial v}{\partial t} + v = v_r$$

- Esta equação tem como solução o decaimento exponencial. Se fosse imposto  $v = v_0 + v_r$  e, depois, retirada esta restrição em  $t = 0$ , a tensão de decairia exponencialmente de volta para  $v_r$

$$v - v_r = v_0 e^{-t/\tau}$$

- Isto representa a descarga da capacitância de membrana através da resistência da membrana

## Eletrotônus ou *Spread* Passivo

- O comportamento de  $v(x,t) - v_r$  para vários instantes após a aplicação de uma excitação é mostrado na Fig.6.31 (próximo slide)
  - A excitação é uma corrente constante injetada em  $x = 0$  para todo instante  $t > 0$
  - Depois de um tempo longo, a curva é idêntica à da Fig. 6.30, já que a capacidade da membrana está totalmente carregada
  - Apenas a corrente de fuga da membrana atenua o sinal. No início, a solução não é precisamente exponencial; **a solução analítica envolve a função erro (Problema 34)**. A variação de tensão com o tempo em posições fixas ao longo do cabo é também mostrada. Tanto o tempo finito de propagação quanto a atenuação do sinal são evidentes
- **Atenção aqui:** o texto do livro (4<sup>a</sup>. edição) não deixa tão claro quanto necessário que os resultados mostrados na Fig.6.31 não se referem às equações precedentes, mas sim às soluções obtidas por Hodgkin e Rushton (1946). Ver Problema 34.

# Eletrotônus ou Spread Passivo

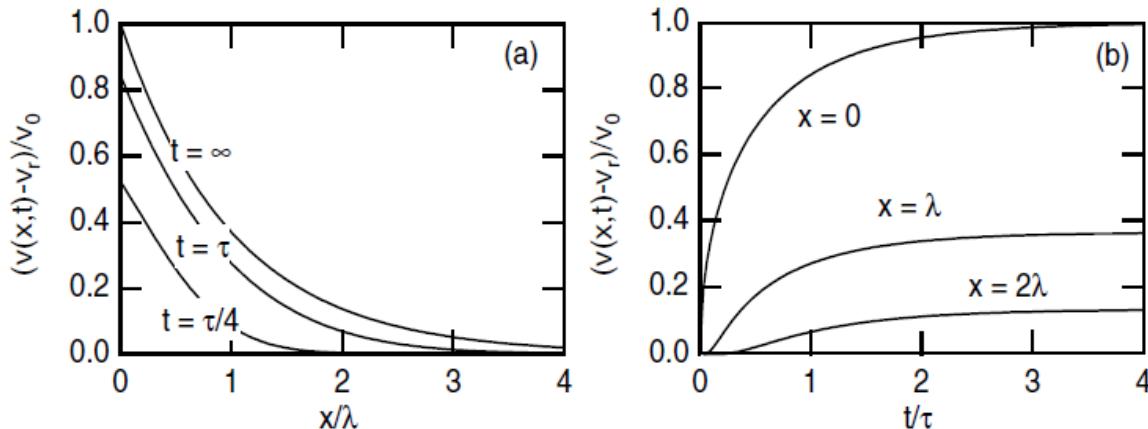


FIGURE 6.31. Some representative solutions to the problem of electrotonus after the application of a constant current at  $x = 0$ . (a) The voltage along the axon at different times (b) Voltage at a fixed point on the axon as a function of time.

**Problem 34** *The voltage along an axon when a constant current is injected at  $x = 0$  for all times  $t > 0$  is given by [Hodgkin and Rushton (1946)]*

$$v(x, t) - v_r = \frac{v_0}{2} \left\{ e^{-|x|/\lambda} \left[ 1 - \operatorname{erf} \left( \frac{|x|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} - \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) \right] - e^{|x|/\lambda} \left[ 1 - \operatorname{erf} \left( \frac{|x|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} + \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) \right] \right\}$$

# Eletrotônus ou Spread Passivo

The electrical constants of a crustacean nerve fibre

By A. L. HODGKIN AND W. A. H. RUSHTON

*The Physiological Laboratory, Cambridge*

(Communicated by E. D. Adrian, F.R.S.—Received 3 October 1945)

$$V_m = \frac{r_1 \lambda I_0}{4} \{ e^X [1 + \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} + \sqrt{T})] - e^{-X} [1 + \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} - \sqrt{T})] \},$$

when  $-\infty < X < 0$ , (4.0)

$$\text{and } V_m = \frac{r_1 \lambda I_0}{4} \{ e^{-X} [1 - \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} - \sqrt{T})] - e^X [1 - \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} + \sqrt{T})] \},$$

when  $0 < X < \infty$ , (4.1)

where

$$\operatorname{erf} Z = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^Z e^{-w^2} dw.$$

## Corrente $I_0$ ligada em $t=0$ (Figs. a e c)

$$V_m = \frac{r_1 \lambda I_0}{4} \{ e^X [1 - \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} + \sqrt{T})] + e^{-X} [1 + \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} - \sqrt{T})] \},$$

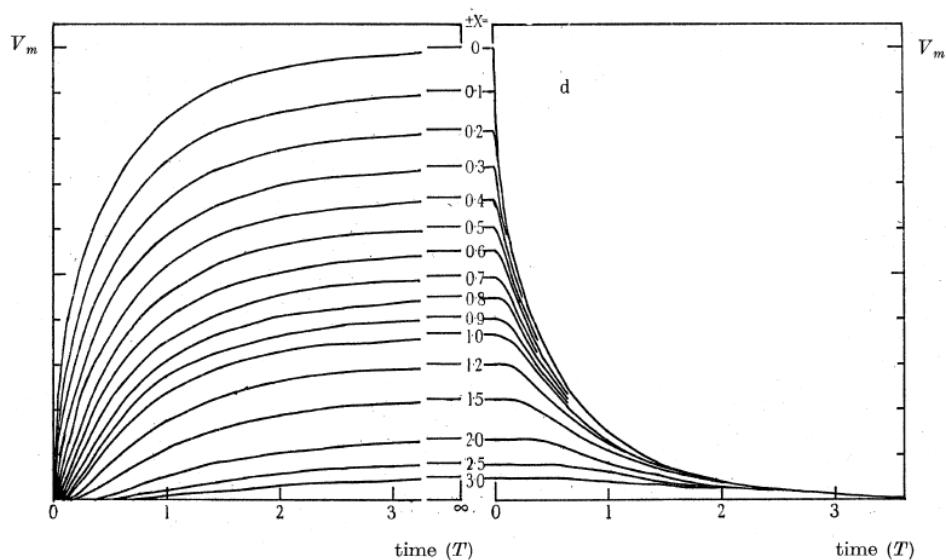
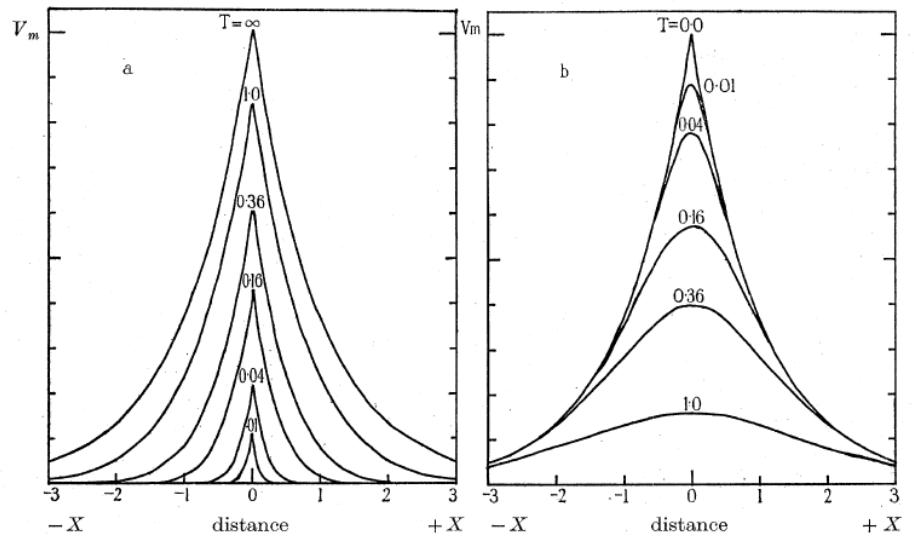
when  $-\infty < X < 0$ , (4.2)

$$\text{and } V_m = \frac{r_1 \lambda I_0}{4} \{ e^{-X} [1 + \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} - \sqrt{T})] + e^X [1 - \operatorname{erf}(X/2\sqrt{T} + \sqrt{T})] \},$$

when  $0 < X < \infty$ . (4.3)

## Corrente $I_0$ desligada em $t=0$ (Figs. b e d)

$$X = x/\lambda, T = t/\tau_m$$



# O Modelo de Hodgkin-Huxley para a corrente de membrana

- Se a tensão em algum ponto do axônio varia de apenas **alguns mV** do valor de repouso, a tensão em outros pontos do axônio será descrita pelo **eletrotônus**
- No entanto, se a tensão no interior sobe a partir do valor de repouso de algo como 20 mV ou mais, acontece um efeito completamente diferente
- O potencial sobe rapidamente para um valor positivo, então cai para cerca de -80 mV, e finalmente retorna ao valor de repouso (Fig. 6.1)
- Este comportamento é atribuído a uma dependência não-linear da corrente de membrana com relação à tensão através da membrana

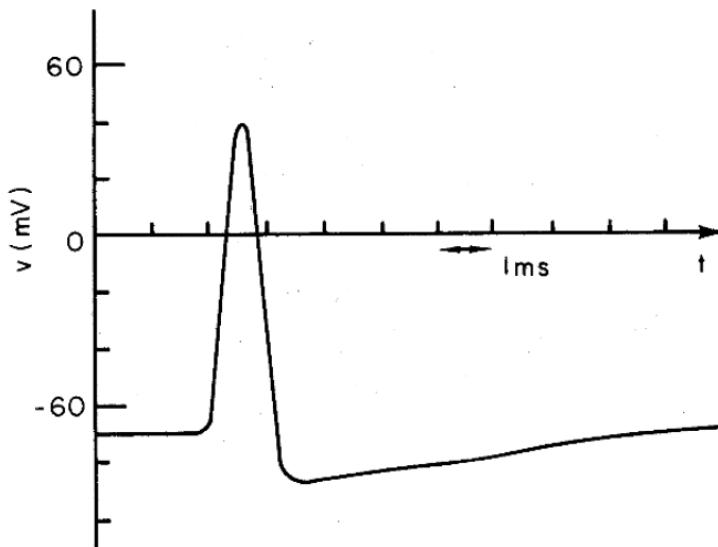


FIGURE 6.1. A typical nerve impulse or action potential, plotted as a function of time.

# O Modelo de Hodgkin-Huxley para a corrente de membrana

- Muito trabalho em condução nervosa foi realizado nos anos 1940. Isto levou a um modelo que relaciona a **propagação do potencial de ação** às **variações na permeabilidade da membrana** que acompanham uma **alteração na sua tensão**
- O modelo [de Hodgkin-Huxley (1952)] não explica porque ocorrem variações de permeabilidade da membrana, mas **relaciona a forma e velocidade de condução do impulso** às **variações observadas na permeabilidade da membrana**. O modelo não explica tudo o que ocorre, mas levou ao Prêmio Nobel de Alan Hodgkin e Andrew Huxley, em 1963
- A maioria das experiências que levaram ao modelo de Hodgkin- Huxley foram realizadas usando o **axônio gigante da lula**. É uma célula de vários **cm** de comprimento e até **1 mm** de diâmetro.
- Com a remoção de axoplasma e sua substituição por eletrólitos foi possível demonstrar os fenômenos mais importantes ocorrem na membrana
- Ver no livro referências para os resultados mais importantes

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Experimentos de *voltage clamp*

- Os experimentos de **voltagem grampeada** (*voltage-clamp*) foram muito importantes. Dois longos fios (que funcionavam como eletrodos) eram inseridos no axônio e ligados ao aparelho mostrado na Fig. 6.32
- **Experimento de espaço grampeado (*space-clamped*)** - A resistência dos fios era tão baixa que o potencial em todos os pontos ao longo do axônio era a mesma em qualquer instante de tempo. O potencial dependia apenas do tempo e não da posição
- **Experimento de voltagem grampeada (*voltage-clamped*)** - Um eletrodo, emparelhado com outro eletrodo no meio circunvizinho, media a diferença de tensão através da membrana. O outro eletrodo era usado para injetar ou remover qualquer corrente que fosse necessária para manter esta diferença de tensão constante. A medição dessa corrente permitia o cálculo da condutância da membrana

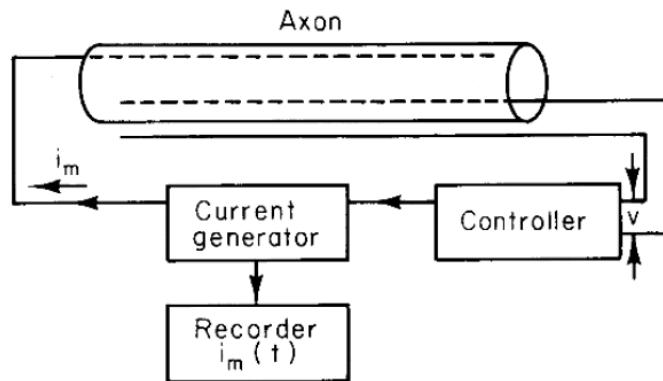


FIGURE 6.32. Apparatus for voltage-clamp measurements.

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Experimentos de *voltage clamp*

- Quando o potencial de membrana era aumentado abruptamente a partir do valor de repouso até um novo valor e mantido aí, encontrava-se uma corrente resultante com **três componentes**:
  1. Uma corrente, com duração de alguns microssegundos, que mudava a carga superficial da membrana
  2. **Uma corrente que fluía para dentro da membrana** durando 1 ou 2 ms. Vários experimentos, tais como substituição de íons de sódio no fluido extracelular por algum outro íon monovalente, mostrou que esta corrente era devida ao **fluxo de íons de sódio para o interior**  
(Se o potencial não tivesse sido fixado pelo aparato eletrônico, esta carga positiva para dentro teria aumentado o potencial ainda mais.)
  3. **Uma corrente para fora** que aumentava por cerca de 4 ms e mantinha-se estável durante todo o tempo em que o potencial era fixado nesse valor. Estudos com traçadores mostraram que **esta corrente era devida a íons de potássio**  
(Na escala de tempo de algumas dezenas de milissegundos, a corrente de potássio, assim como a corrente de sódio, não retorna de volta para zero.)

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Experimentos de *voltage clamp*

- A primeira corrente é o termo  $c_m (\partial v / \partial t)$  da Eq. 6.52 abaixo; a segunda e a terceira correntes em conjunto constituem  $j_m$ . Por causa dos fios do *clamping*, o termo  $\partial^2 v / \partial x^2$  é zero

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t} = -j_m + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \quad (6.52)$$

- O próximo passo vai ser desenvolver um modelo que descreva os principais constituintes iônicos da corrente. As contribuições do sódio e do potássio para a corrente serão consideradas separadamente; todas as outras contribuições serão combinados num termo de "fuga" (vazamento):

$$j_m = j_{Na} + j_K + j_L. \quad (6.59)$$

- O vazamento inclui movimento de cargas devido a íons de cloro e quaisquer outros íons que possam passar através da membrana

# Modelo de Hodgkin-Huxley

Experimentos de *voltage clamp*

- Vamos considerar o movimento de sódio através da membrana
  - Considerações semelhantes se aplicam ao potássio
- As concentrações de sódio dentro e fora são  $[Na_i]$  e  $[Na_o]$
- Veremos mais tarde que o número total de íons movendo-se através da membrana durante um pulso nervoso em um axônio gigante de lula é muito pequeno para alterar as concentrações significativamente. Assim, as concentrações são consideradas fixas.
- Não há movimento de íons de sódio através da membrana, independentemente de quanto permeável ela é, enquanto as concentrações e potenciais estão relacionados pelo fator de Boltzmann ou equação de Nernst (Eq. 6.33) com  $v = v_i - v_o$ :

$$\frac{[Na_i]}{[Na_o]} = e^{-ev/k_B T}$$

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Experimentos de *voltage clamp*

- Para concentrações definidas, o equilíbrio do sódio ou potencial de Nernst é

$$v_{Na} = \frac{k_B T}{e} \ln \left( \frac{[Na_o]}{[Na_i]} \right). \quad (6.60)$$

- O potencial de Nernst do sódio é geralmente de cerca de **50 mV**. Se  $v = v_{Na}$ , não há corrente de íons de sódio independentemente da permeabilidade da membrana ao sódio. Se  $v > v_{Na}$ , então  $j_{Na}$  flui para fora. Se  $v < v_{Na}$ , a corrente de sódio é para dentro. Estas correntes podem ser descritas por

$$j_{Na} = g_{Na}(v - v_{Na}). \quad (6.61)$$

- O coeficiente de  $g_{Na}$  é a **condutância do sódio** por unidade área. Não é constante, mas depende do valor de  $v$  e, na verdade, da história de  $v$ . Definindo a condutância desse modo faz com que a forma funcional de  $g_{Na}$  seja menos complexa. Em particular, ela não tem de mudar sinal quando  $v$  passa  $v_{Na}$  e a corrente de sódio inverte a direção

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Experimentos de *voltage clamp*

- A equação (6.61) pode ser multiplicada pela área da membrana para dar uma relação corrente-tensão.
    - Pode-se desenhar um circuito para representar o fluxo de corrente através da membrana e ao longo do axônio. A relação tensão-corrente para o sódio pode ser representada por uma resistência variável correspondente a  $g_{Na}$  em série com uma bateria com o potencial de Nernst do sódio (Fig. 6.33 (a)).
  - Uma expressão similar à Eq. 6.61 pode ser escrita para a densidade de corrente de potássio:
- $$j_K = g_K(v - v_K). \quad (6.62)$$
- O potencial de Nernst do potássio é negativo (cerca de -77 mV), portanto a polaridade da bateria de potássio na Fig. 6.33 (b) foi invertida. O termo de fuga será considerado mais tarde.

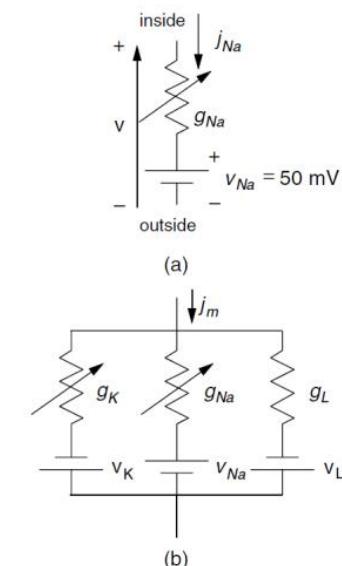


FIGURE 6.33. Equivalent circuits for the membrane current. (a) The sodium current–voltage relationship of Eq. 6.61 is the same as that for a variable resistance in series with a battery at the sodium Nernst potential. (b) The total membrane current can be modeled with three such equivalent circuits. See the discussion of the sign of the potassium and leakage Nernst potentials in the text.

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Experimentos de *voltage clamp*

- Resumindo:  $v$  é a tensão instantânea em toda a membrana. Ambos  $v_K$  e  $v_{Na}$  são constantes, dependendo das concentrações relativas de íons dentro e fora da célula e da temperatura. As condutâncias por unidade de área dependem tanto do valor presente de  $v$  quanto de sua história passada
- Podemos agora descrever os resultados de experimentos tipo *voltage-clamp*
- Nos experimentos, a tensão em cada experimento era alterada gradualmente a partir do valor de repouso por uma quantidade  $\Delta v$ . Portanto,  $v - v_{Na}$  e  $v - v_K$  tinham valores constantes após a variação, e as variações na densidade de corrente refletiam as alterações na condutividade
- Resultados típicos para  $\Delta v = 25 \text{ mV}$  e  $T = 6^\circ\text{C}$  são mostrados nas Figs. 6.34 e 6.35 a seguir

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Experimentos de *voltage clamp*

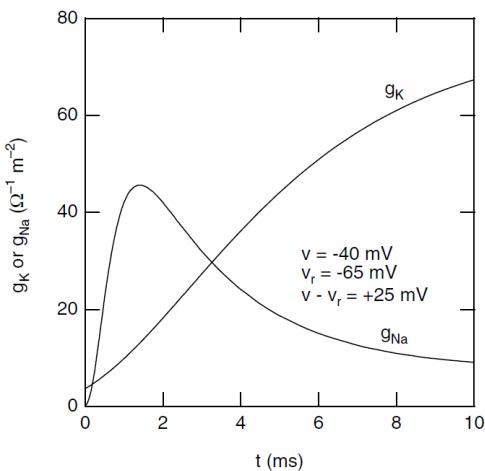


FIGURE 6.34. The behavior of the sodium and potassium conductivities with time in a voltage-clamp experiment. At  $t = 0$  the voltage was raised by 25 mV from the resting potential. The values are calculated from Eqs. 6.64–6.71 and are representative of the experimental data.

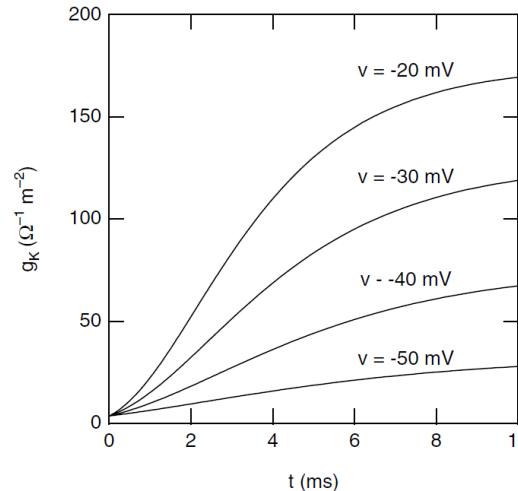


FIGURE 6.35. The behavior of the potassium conductance for different values of the clamping voltage. These are representative curves calculated from Eqs. 6.64–6.66.

- Para um experimento de voltagem grampreada, a corrente e a condutância têm a mesma variação no tempo. A condutância do sódio sobe a partir de zero e cai em seguida, enquanto que a condutância do potássio sobe mais lentamente a partir de um pequeno valor inicial de repouso.
  - (A corrente de potássio antes que a *voltage clamp* fosse aplicada era pequena porque o potencial repouso era próximo do potencial de Nernst do potássio)
- As medidas mostram que a condutividade do potássio sobe até um valor constante (Fig. 6.35). Medidas para tempos muito mais longos mostram que a corrente de potássio cai depois de dezenas de milissegundos. Para outros valores de  $\Delta v$  as variações de condutância são diferentes.

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Condutância do Potássio

- Hodgkin e Huxley queriam uma forma para descrever os seus dados, tipo os das Figs. 6.34 e Fig. 6.35, com poucos parâmetros.
  - Ignorando o pequeno valor diferente de zero da condutância antes do grampo ser aplicado, a curva de condutância do potássio da Fig. 6.34 lembra um comportamento exponencial,

$$g_K(v, t) = g_K(v)(1 - e^{-t/\tau(v)})$$

com  $g_K(v)$  e  $\tau(v)$  ambos dependendo do valor da tensão

- A exponencial simples não dá um bom ajuste (Fig. 6.36). A curva  $(1 - e^{-t/\tau(v)})$  começa com uma porção linear e torna-se côncava para baixo. E a condutância de potássio nas Figs. 6.34 e 6.35 é inicialmente côncava para cima.
- A curva  $(1 - e^{-t/\tau(v)})^4$  na Fig. 6.36 tem quase a forma dos dados de condutância. Isto sugere descrever a condutância através de

$$g_K(v, t) = g_{K\infty} \left[ n_\infty(v)(1 - e^{-t/\tau(v)}) \right]^N. \quad (6.63)$$

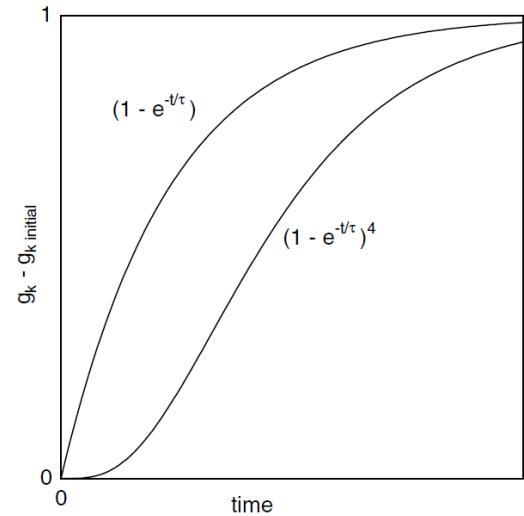


FIGURE 6.36. A comparison of  $(1 - e^{-t/\tau})$  with  $(1 - e^{-t/\tau})^4$ . The latter more closely approximates the shape of the potassium conductance in Fig. 6.34.

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Condutância do Potássio

$$g_K(v, t) = g_{K\infty} \left[ n_\infty(v)(1 - e^{-t/\tau(v)}) \right]^N. \quad (6.63)$$

- Em 6.63,  $g_{K\infty}$  é a maior condutância possível por unidade de área.
  - O valor de  $n_\infty(v)$  varia entre 0 e 1 e determina o valor assimptótico da variação de condutância para uma determinada variação de tensão
- Hodgkin e Huxley obtiveram um bom ajuste para os seus dados com  $N = 4$ . Se o valor inicial da condutância fosse zero, nosso ajuste empírico para os dados de condutância do potássio seria

$$g_K(v, t) = g_{K\infty} n^4(v, t), \quad (6.64a)$$

$$n(v, t) = n_\infty(v)(1 - e^{-t/\tau(v)}). \quad (6.64b)$$

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Condutância do Potássio

- Mas a condutância inicial do potássio não era zero. O que fazer?

- Hodgkin e Huxley assumiram que  $n$  é uma medida de alguma propriedade fundamental dos canais de potássio e que a condutância é sempre dada pela Eq. 6.64a. Quando a tensão de *clamp* varia, a variação de  $n$  é descrita por um decaimento exponencial com os valores apropriados de  $n_\infty(v)$  e  $\tau(v)$
- Se o valor inicial de  $n$  é  $n_0$ , a expressão para  $n(v, t)$ , após a variação de tensão de *clamp* é

$$n(v, t) = n_\infty(v) \left[ 1 - \left( \frac{n_\infty(v) - n_0}{n_\infty(v)} \right) e^{-t/\tau(v)} \right]. \quad (6.64c)$$

- A função de  $n$  é uma solução da equação diferencial

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{n}{\tau} + \frac{n_\infty}{\tau}. \quad (6.65a)$$

- Hodgkin e Huxley, porém, escreveram isso da forma

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n. \quad (6.65b)$$

- O índice  $n$  em  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  os distingue de parâmetros semelhantes para a condutância do sódio

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Condutância do Potássio

- A dependência de  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  com a tensão é bastante pronunciada. Usando  $v$  em mV e  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  em  $\text{ms}^{-1}$ , Hodgkin e Huxley usaram as seguintes equações para descrever seus valores experimentais de  $\alpha_n$  e  $\beta_n$

$$\begin{aligned}\alpha_n(v) &= \frac{0.01 [10 - (v - v_r)]}{\exp\left(\frac{10 - (v - v_r)}{10}\right) - 1}, \\ \beta_n(v) &= 0.125 \exp\left(\frac{-(v - v_r)}{80}\right).\end{aligned}\quad (6.66)$$

- As quantidades  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  são expressas como **taxas** na Eq. 6.65b. Como todas as taxas químicas, elas dependem da temperatura. Os valores acima estão corretos para  $T = 279\text{ K}$  ( $6,3^\circ\text{C}$ )
- Hodgkin e Huxley assumiram que a dependência com a temperatura era descrita por um  $Q_{10}$  de 3. Isto significa que a taxa da reação aumenta de um fator 3 para cada  $10^\circ\text{C}$  de aumento de temperatura. A taxa à temperatura  $T$  é obtida multiplicando-se as taxas obtidas a partir da Eq. 6.66 por

$$3^{(T-6.3)/10}. \quad (6.67)$$

- Por exemplo, se a temperatura é de  $18,5^\circ\text{C}$ , a taxa deve ser multiplicada por  $3^{1,22} = 3,82$ .

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Condutância do Potássio

- A variável  $n$  é muitas vezes chamada de **portão de potássio** (*potassium gate*) ou **portão n**
  - Ele assume valores entre **zero** (portão fechado) e **1** (portão aberto). O portão  $n$  está parcialmente aberto no repouso, tornando a membrana de repouso um pouco permeável ao potássio. Quando  $v$  torna-se mais positivo do que o potencial de repouso ("despolariza"), o portão  $n$  abre mais ou "ativa".
- O comportamento de  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  foi determinado em experimentos de *voltage-clamp*
  - Em um processo real de nervo-condução,  $v$  não é fixada. Hodgkin e Huxley *assumiram* que quando  $v$  varia com o tempo, o valor correto de  $n$  pode ser obtido através da integração de Eq. 6.65b. A cada instante de tempo, os valores de  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  são aqueles obtidos a partir da Eq. 6.66 para a tensão naquele instante
- Esta foi uma hipótese forte, mas funcionou. O valor de  $g_{K\infty}$  que eles escolheram foi  **$360 \text{ S m}^{-2}$**

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Condutância do Sódio

- A condutância do sódio foi descrita por dois parâmetros: um reproduzindo o aumento e o outro a queda da condutância. A equação era

$$g_{Na} = g_{Na\infty} m^3 h. \quad (6.68)$$

- Os parâmetros **m** e **h** obedeciam equações semelhantes à de **n**:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (6.69)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h. \quad (6.70)$$

- As dependências com relação a **v** eram

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{0.1[25 - (v - v_r)]}{\exp\left(\frac{25 - (v - v_r)}{10}\right) - 1}, & \alpha_h &= 0.07 \exp\left(\frac{-(v - v_r)}{20}\right), \\ \beta_m &= 4 \exp\left(\frac{-(v - v_r)}{18}\right), & \beta_h &= \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - (v - v_r)}{10}\right) + 1}. \end{aligned} \quad (6.71)$$

- Esses valores para **α** e **β** são também para 6,3°C. Para outras temperaturas, deve-se usar a Eq. 6.67. O valor de **g<sub>Na∞</sub>** é 1200 S m<sup>-2</sup>

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Condutância do Sódio

- A Fig. 6.37 mostra constantes de tempo e valores assintóticos em função do potencial de membrana. São parâmetros para as equações tipo 6.65a ao invés de 6.65b

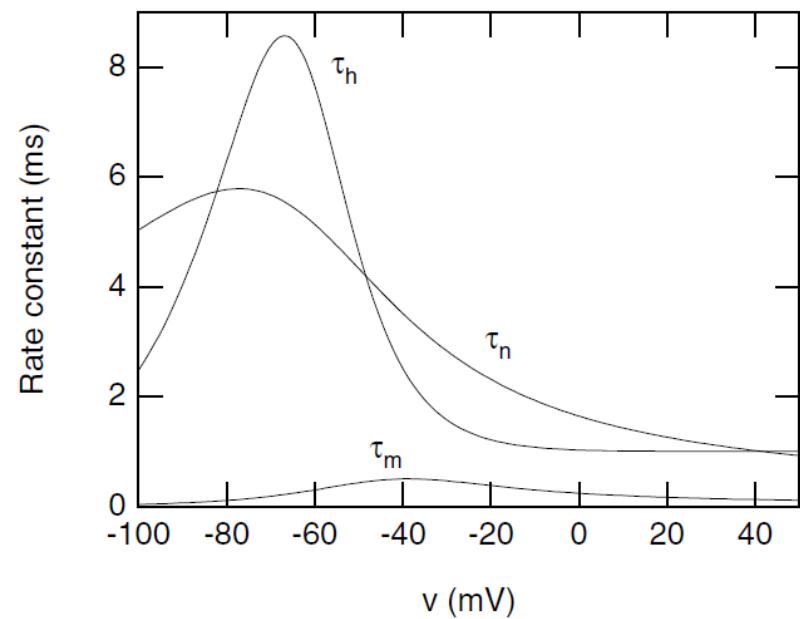
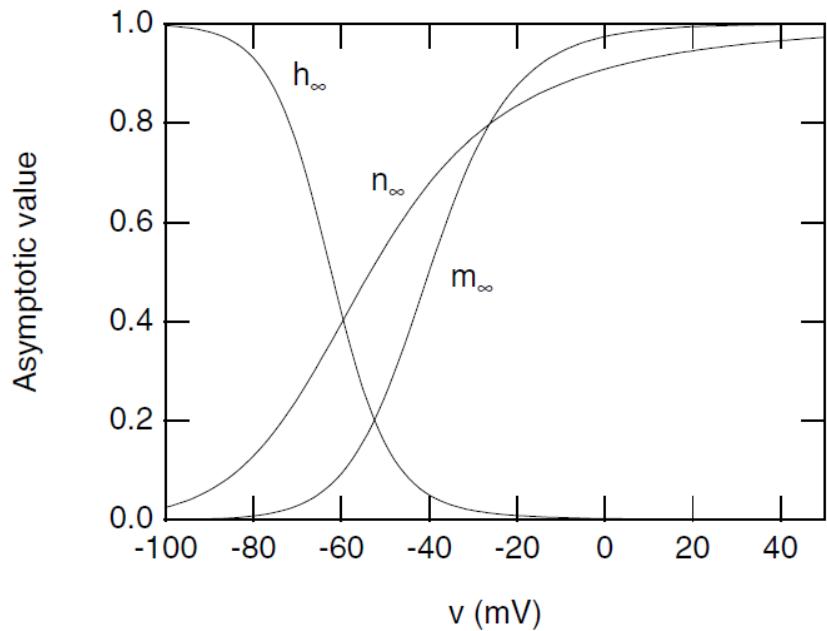


FIGURE 6.37. Plots of the sodium and potassium conductance parameters versus the transmembrane potential.

# Modelo de Hodgkin-Huxley

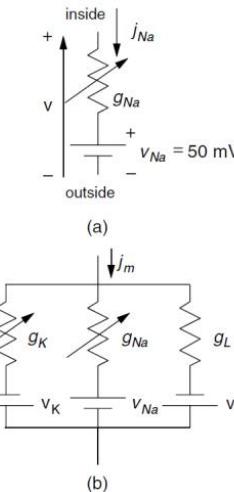
## Condutância do Sódio

- A variável **m** (chamada portão de ativação de sódio ou portão **m**) fica quase fechada no repouso, impedindo membrana no repouso seja permeável ao sódio. Quando **v** é despolarizado **m** se abre, permitindo que o sódio entre. Os íons de sódio transportam carga positiva, portanto essas correntes para dentro fazem **v** se despolarizar ainda mais, fazendo com que **m** aumente mais ainda
- Esse feedback positivo (ver Capítulo 10) é responsável pelo movimento de aumento rápido do potencial de ação. A corrente de sódio para dentro pára quando **v** se aproxima do potencial de Nernst do sódio, cerca de 50 mV
- A variável **h** (portão de inativação do sódio ou portão **h**) é diferente dos portões **n** e **m** porque fica aberto no repouso, mas fecha na despolarização. No entanto, ele é lento em comparação com o portão **m** (ver Fig. 6.37), portanto, durante um potencial de ação, ele não fecha completamente até depois do portão **m** abrir completamente.
- Depois que o potencial de ação acaba e **v** volta para o valor de repouso, o lento portão **h** leva ainda alguns ms para reabrir completamente. Durante esse tempo, a membrana não pode gerar outro potencial de ação (período "refratário") porque o portão **h** fechado suprime a corrente de sódio

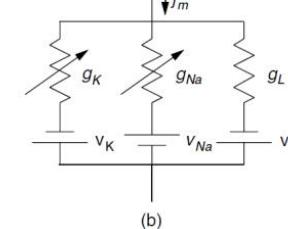
# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Corrente de Fuga

- Todas as outras contribuições para a corrente (como o movimento de íons de cloro) foram englobadas no termo de fuga  $j_L = g_L(v - v_L)$ .
  - O valor empírico para  $g_L$  é  $3 \text{ S m}^{-2}$ . O parâmetro  $v_L$  foi ajustado para tornar a corrente total da membrana igual a zero quando  $v = v_r$ .
  - Por exemplo, com os dados fornecidos, a corrente zero é obtida com  $v_r = -65 \text{ mV}$  e  $v_L = v_R + 10,6 = -54,4 \text{ mV}$
  - As três contribuições para a corrente da membrana podem ser pensadas como o circuito mostrado na Fig. 6.33b.
- Os parâmetros de Hodgkin-Huxley têm sido utilizados para uma grande variedade de sistemas nervosos e musculares, embora tenham sido obtidos de medições do axônio de lula
- Outros modelos têm sido desenvolvidos desde então que incorporam a bomba de sódio-potássio, cálcio, e assim por diante. Foram desenvolvidos modelos também para várias células musculares e cardíacas [Dennis et al. (1994); Luo e Rudy (1994); Wilders et al. (1991)].



(a)



(b)

FIGURE 6.33. Equivalent circuits for the membrane current. (a) The sodium current–voltage relationship of Eq. 6.61 is the same as that for a variable resistance in series with a battery at the sodium Nernst potential. (b) The total membrane current can be modeled with three such equivalent circuits. See the discussion of the sign of the potassium and leakage Nernst potentials in the text.

## Variações de tensão em um axônio *space-clamped*

- Um axônio *space-clamped* tem um potencial interno  $v(t)$  que não depende de  $x$ . Se este axônio é estimulado, um pulso de tensão é observado
  - **Teste do modelo de Hodgkin-Huxley:** pode-se testar se os parâmetros de experiências *voltage-clamped* também podem explicar este pulso.
  - Inserindo a Eq. 6.59 na Eq. 6.52 e considerando o fato de que a derivada espacial em 6.52 desaparece quando um fio é implantado no axônio, temos

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t} = -g_{Na}(v - v_{Na}) - g_K(v - v_K) - g_L(v - v_L). \quad (6.72)$$

- Quando  $v = v_r$  o lado direito desta equação é zero e  $v$  não varia. É necessário introduzir um estímulo para causar um pulso. Isto foi feito no programa da Fig. 6.38, que resolve a Eq. 6.72, através de

$$\text{dvdt} = (-jMemb + jStim)/Cmemb;$$

$$v = v + \text{dvdt} * \text{deltat}$$



$$v(t + \Delta t) = v(t) + \left( \frac{\partial v}{\partial t} \right) \Delta t$$

```

'/program HodgkinHuxley
'/Calculates Hodgkin-Huxley
'/space clamped axon at 6.3°C

#include <stdio.h>
#include <math.h>

const float
    deltat = 1e-6 //deltat for integration
    tPStep = 1e-4, //print line this often
    vR = -65e-3, //Resting Potential
    Cmemb = 1e-6, //Membrane capacitance
    tMax = 5e-3, //Time to quit
    vNa = 50e-3, //Sodium Nernst pot.
    vK = -77e-3; //Potassium Nernst pot.

double
    n, m, hh,
    an, am, ah,
    bn, bm, bh,
    dndt, dmdt, dhdt, dvdt,
    gK, gNa,
    jK, jNa, jL, jMemb,
    voltage, t,
    jStim, //Stimulus current
    tPrint; //Time interval to print

void Calcab (void)
/* Calculates the alpha and betas for n,
   h, using the Hodgkin-Huxley equations.
   The original equations were in mV and ms;
   these are in volts and seconds */
{
    an = (10*(-1000*(voltage-vR)+10))
        /(exp((-1000*(voltage-vR)+10)/10)-1);
    am = (100*(-1000*(voltage-vR)+25))
        /(exp((-1000*(voltage-vR)+25)/10)-1);
    ah = 70*exp(-1000*(voltage-vR)/20);
    bn = 125*exp(-1000*(voltage-vR)/80);
    bm = 4000*exp(-1000*(voltage-vR)/18);
    bh = 1000/(exp((-1000*(voltage-vR)+30)
        /10)+1);
}

void Calc_Init_Values(void)
//Calculates initial values of n, m,
th
{
    Calcab();
    n = an/(an+bn);
    m = am/(am+bm);
    hh = ah/(ah+bh);
}

void Calc_Curr(void)
//Calculate conductances in siemens
//per sq cm and current densities
{
    gK = 36e-3*pow(n, 4);
    gNa = 120e-3*pow(m, 3)*hh;
    jK = gK *(voltage-vK);
    jNa = gNa*(voltage-vNa);
    jL = 3e-4*(voltage-vR-10.6e-3);
    jMemb = jK+jNa+jL;
}

main(void)
{
    //Print Table Headings
    printf("time      v      jMemb      gNa
           jNa      gK      jK      jL\n");
    t = 0;
    voltage = vR;
    tPrint = 0;
    Calc_Init_Values();
    while (t < tMax)
        //Step through all the times
        {
            Calc Curr(); //Calculate membrane
            //current from conductances
            if (t >= tPrint) //Print
                at certain times
                {
                    printf("%4.1f %1s %5.1f %1s ",
                           1000*t, "", 1000*voltage, "");
                    printf("%8.2e %1s %8.2e %1s
                           %8.2e", jMemb, "", gNa, "", jNa );
                    printf("%1s %8.2e %1s %8.2e %1s
                           %8.2e\n", "", gK, "", jK, "", jL);
                    tPrint = tPrint+tPStep;
                } // end if
            if ((t>=5e-4) && (t<6e-4))
                //Stimulus current at beginning
                jStim = 1e-4;
            else
                jStim = 0;//No stimulus current
            dvdt = (-jMemb+jStim)/Cmemb;
            voltage = voltage+dvdt*deltat;
            Calcab(); //Calc alphas, betas
            dndt = an*(1-n)-bn*n;
            dmdt = am*(1-m)-bm*m;
            dhdt = ah*(1-hh)-bh*hh;
            n = n+dndt*deltat;
            m = m+dmdt*deltat;
            hh = hh+dhdt*deltat;
            t = t+deltat;
        } //end while
} //end main
}

```

FIGURE 6.38. The computer program used to calculate the response of a space-clamped axon to a stimulus. The results are shown in Figs. 6.39 and 6.40.

# Variações de tensão em um axônio *space-clamped*

- Os resultados estão tabulados na Fig. 6.39 e plotados na Fig. 6.40

time	v	jMemb	gNa	jNa	gK	jK	jL
ms	mV	A/sq m	S/sq m	A/sq m	S/sq m	A/sq m	A/sq m
0.0	-65.0	-3.24e-06	1.05e-01	-1.22e-02	3.67e+00	4.40e-02	-3.18e-02
0.2	-65.0	-2.90e-06	1.05e-01	-1.22e-02	3.67e+00	4.40e-02	-3.18e-02
0.4	-65.0	-2.68e-06	1.05e-01	-1.22e-02	3.67e+00	4.40e-02	-3.18e-02
0.6	-55.3	5.75e-02	1.99e-01	-2.09e-02	3.74e+00	8.11e-02	-2.71e-03
0.8	-55.9	5.17e-03	7.08e-01	-7.50e-02	4.02e+00	8.48e-02	-4.59e-03
1.0	-55.6	-3.69e-02	1.19e-00	-1.25e-01	4.31e+00	9.22e-02	-3.58e-03
1.2	-54.5	-7.33e-02	1.69e-00	-1.77e-01	4.62e+00	1.04e-01	-2.79e-04
1.4	-52.6	-1.24e-01	2.46e-00	-2.52e-01	5.01e+00	1.22e-01	5.49e-03
1.6	-49.2	-2.30e-01	4.02e-00	-3.99e-01	5.52e+00	1.54e-01	1.56e-02
1.8	-42.2	-5.34e-01	8.59e-00	-7.92e-01	6.34e+00	2.21e-01	3.67e-02
2.0	-22.3	-1.73e+00	3.14e-01	-2.27e+00	8.15e+00	4.45e-01	9.62e-02
2.2	28.7	-2.08e+00	1.83e-02	-3.89e+00	1.48e+01	1.56e+00	2.49e-01
2.4	38.7	2.13e-01	3.17e-02	-3.60e+00	3.06e+01	3.53e+00	2.79e-01
2.6	32.0	4.18e-01	2.98e-02	-5.35e+00	5.05e+01	5.51e+00	2.59e-01
2.8	22.7	5.00e-01	2.50e-02	-6.81e+00	7.10e+01	7.08e+00	2.31e-01
3.0	12.5	5.19e-01	2.04e-02	-7.67e+00	8.93e+01	7.99e+00	2.01e-01
3.2	2.2	5.06e-01	1.55e-02	-7.91e+00	1.04e+02	8.25e+00	1.70e-01
3.4	-7.7	4.80e-01	1.32e-02	-7.63e+00	1.15e+02	7.97e+00	1.40e-01
3.6	-17.1	4.56e-01	1.04e-02	-6.97e+00	1.22e+02	7.31e+00	1.12e-01
3.8	-26.0	4.43e-01	7.93e-01	-6.03e+00	1.25e+02	6.39e+00	8.52e-02
4.0	-35.0	4.63e-01	5.71e-01	-4.85e+00	1.25e+02	5.26e+00	5.82e-02
4.2	-45.0	5.54e-01	3.55e-01	-3.38e+00	1.22e+02	3.90e+00	2.31e-02
4.4	-57.5	6.86e-01	1.45e-01	-1.56e+00	1.16e+02	2.25e+00	-9.43e-03
4.6	-70.0	4.64e-01	1.98e-00	-2.37e-01	1.07e+02	7.47e-01	-4.68e-02
4.8	-75.2	1.04e-01	8.09e-02	-1.01e-02	9.64e+01	1.76e-01	-6.23e-02

FIGURE 6.39. Results of the calculation for a space-clamped axon at 6.3 °C.

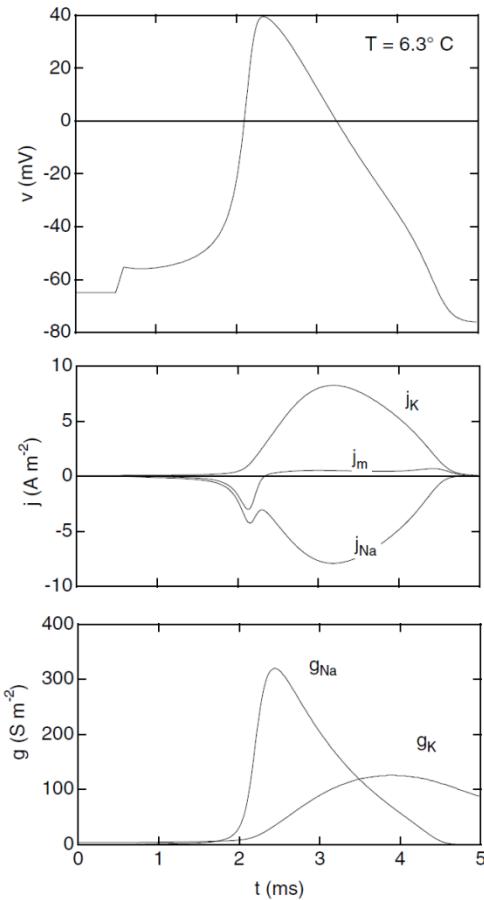


FIGURE 6.40. A plot of the computation presented in Fig. 6.38 for a pulse in a space-clamped squid axon at  $T = 6.3^\circ\text{C}$ . The axon was stimulated at  $t = 0.5$  ms for 0.1 ms.

# Variações de tensão em um axônio *space-clamped*

- Pode-se ver do plot que  $j_m$  é proporcional a  $\delta v / \delta t$
- Embora  $g_{Na}$  seja uma curva suave,  $j_{Na}$  tem uma oscilação perto de  $t = 2$  ms, causada pela diminuição rápida na magnitude de  $v - v_{Na}$  na medida em que a tensão se aproxima do potencial de Nernst do sódio
- A despolarização inicial é devida ao influxo de íons de sódio. Mas há ainda uma corrente de sódio considerável durante a corrente de potássio. As correntes de sódio e de potássio estão em equilíbrio durante a maior parte do pulso. O pulso dura cerca de 2 ms.

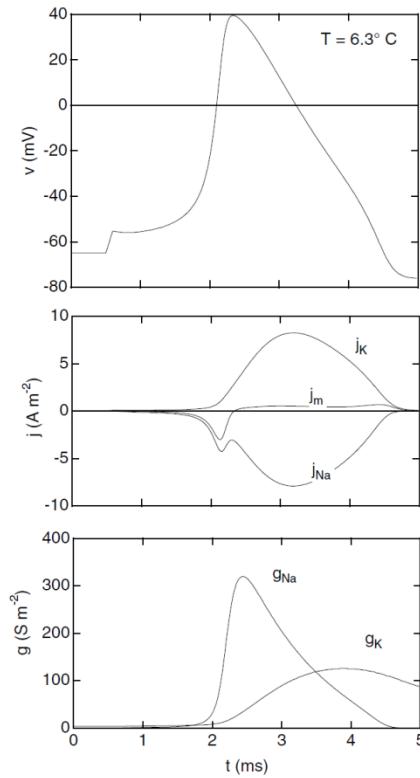


FIGURE 6.40. A plot of the computation presented in Fig. 6.38 for a pulse in a space-clamped squid axon at  $T = 6.3^\circ\text{C}$ . The axon was stimulated at  $t = 0.5$  ms for 0.1 ms.

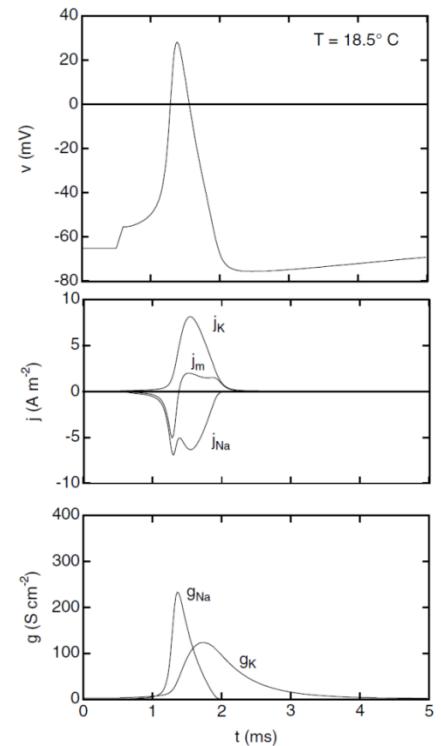


FIGURE 6.41. A pulse in a space-clamped axon at  $18.5^\circ\text{C}$ . The pulse lasts about 1 ms.

- Se a temperatura é elevada, o pulso fica muito mais curto. A Fig. 6.41 mostra o pulso quando  $T = 18.5^\circ\text{C}$ , calculado multiplicando-se os valores de  $\alpha$  e  $\beta$  por  $3^{(18.5-6.3)/10} = 3.82$

## Propagação do impulso nervoso

- Se não for inserido um fio ao longo do axônio, a tensão varia na direção  $\times$
- Um estímulo forte o suficiente em um ponto resulta em um pulso que viaja ao longo do axônio, sem mudança de forma
- A equação básica que descreve isso é novamente a Eq. 6.52 com o termo espacial e com o modelo de Hodgkin-Huxley para a membrana de corrente:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{j_m}{c_m} + \frac{1}{2\pi a r_i c_m} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \quad (6.73)$$

$$j_m = g_{Na}(v - v_{Na}) + g_K(v - v_K) + g_L(v - v_L)$$

- Essa equação também pode ser resolvida numericamente (ver no livro detalhes do programa)

# Propagação do impulso nervoso

- A Fig. 6.42 mostra cada termo da Eq. 6.73 multiplicado por  $c_m$  para termos dimensão de corrente por unidade de área

- O termo

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t}$$

dá a taxa na qual varia a carga por unidade de área na membrana para alterar o potencial de membrana a uma taxa  $\delta v / \delta t$

- O termo

$$-j_m = -g_{Na}(v - v_{Na}) - g_K(v - v_K) - g_L(v - v_L)$$

dá a taxa de acumulação de carga devido a corrente através da membrana

- E o termo

$$\frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

dá a taxa de acumulação de carga na superfície interna da membrana dado que a corrente longitudinal não é uniforme

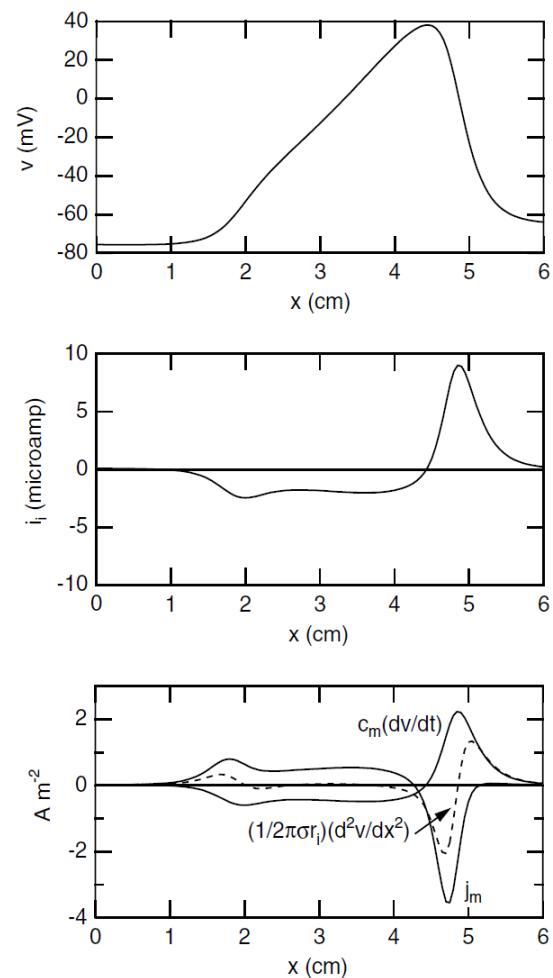


FIGURE 6.42. A propagating pulse plotted against position along the axon at an instant of time. The middle graph shows the longitudinal current inside the axon. The bottom curve shows the current charging or discharging the membrane and the two terms comprising the right-hand side of Eq. 6.73.

# Fibras mielinizadas e condução saltatória

- Até aqui, discutiu-se condução em fibras sem bainha de mielina
  - Fibras não mielinizadas constituem cerca de 2/3 das fibras do nosso corpo
  - Em geral, têm raios de **0,05-0,6 µm**
  - A velocidade de condução é  **$u \approx 1800 \sqrt{a}$  (m/s)**, onde **a** = raio do axônio (m)
  - Fibras mielinizadas são relativamente grandes, com os raios externos de **0,5-10 µm**. São envolvidas com muitas camadas de mielina entre os nósulos de Ranvier (Fig. 6.43)
  - Tipicamente, o raio externo é dado por  **$a+b \approx 1.67a$**  e o espaçamento entre os nós é proporcional ao diâmetro externo  **$D = 200(a+b) \approx 330a$**  (Prob. 66)

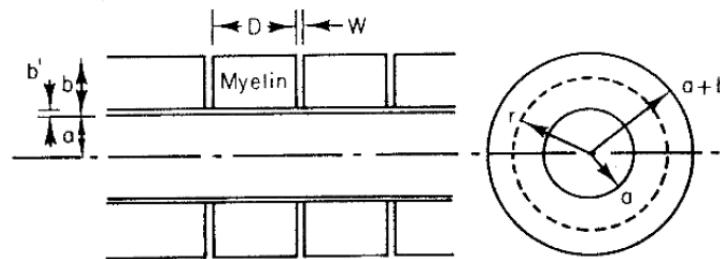
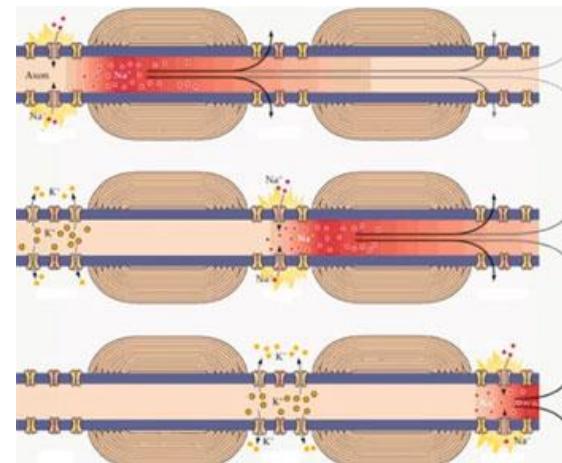


FIGURE 6.43. The idealized structure of a myelinated fiber in longitudinal section and in cross section. The internodal spacing  $D$  is actually about 100 times the outer diameter of the axon.



# Fibras mielinizadas e condução saltatória

- A velocidade de condução numa fibra mielinizada é dada por  
 $u \approx 12 \times 10^6 (a+b) \approx 20 \times 10^6 a$

- Ao lado: comparação entre velocidades de condução de fibras mielinizadas e não mielinizadas
- Na região mielinizada, a condução do impulso nervoso pode ser modelada por eletrotônus, pois a condutância da bainha de mielina é independente da tensão
- Em cada nó uma variação de condutância regenerativa tipo Hodgkin-Huxley (HH) restaura a forma do pulso

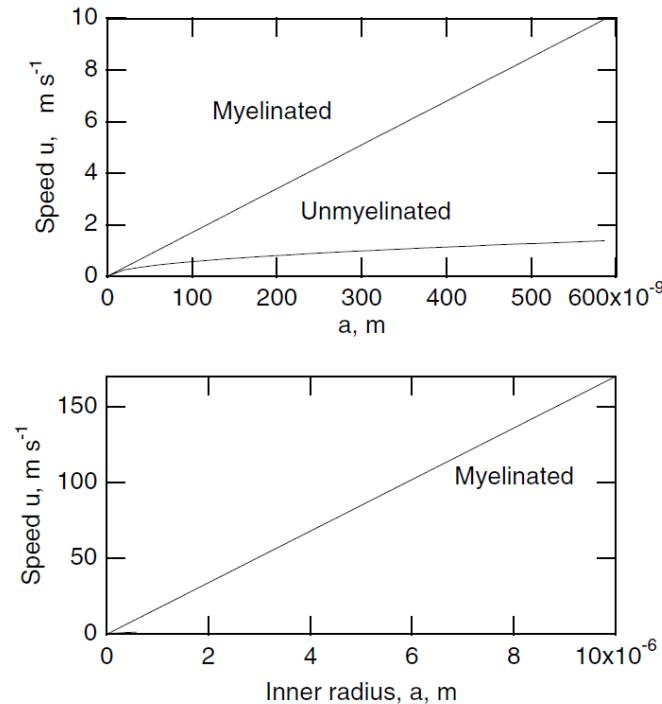


FIGURE 6.44. The conduction speed versus the inner axon radius  $a$  for myelinated and unmyelinated fibers. Unmyelinated fibers with  $a > 0.6 \mu\text{m}$  are not found in the body.

## Fibras mielinizadas e condução saltatória

- Vimos que o eletrotônus é dado por

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - v - \tau \frac{\partial v}{\partial t} = -v_r, \quad (6.74)$$

- com a constante de tempo  $\tau = \kappa \epsilon_0 \rho_m$  (6.75)

- e a constante espacial  $\lambda = \sqrt{\frac{ab \rho_m}{2\rho_i}}.$  (6.76a)

- Quando a espessura da mielina é apreciável em comparação com o raio interno do axônio, a constante espacial é dada por (Prob. 65)

$$\lambda_{\text{thick}} = \sqrt{\frac{\ln(1 + b/a) \rho_m}{2\rho_i}} a. \quad (6.76b)$$

- Vamos tentar entender a diferença da velocidade de condução para os dois tipos de fibra em termos dos raios, através de uma estimativa feita em termos de argumentos dimensionais (próximo slide)

## Fibras mielinizadas e condução saltatória

- Para ambos os casos, fibra mielinizada ou não mielinizada, o sinal viaja para as regiões vizinhas por eletrotônus, onde provoca variações tipo HH na condutância da membrana
  - No caso mielinizado, o sinal salta de nó em nó. No caso não mielinizado, a influência ocorre em partes adjacentes do axônio
- Quando a região vizinha começa a se despolarizar, efeitos tipo HH são muito mais rápidos do que efeitos devido à eletrotônus
  - Portanto, a velocidade de condução é limitada pelo eletrotônus
- Independentemente de detalhes de cálculo, a velocidade é proporcional ao comprimento característico do problema dividido pelo tempo característico. Para o caso não mielinizado, temos:

$$u_{\text{unmyelinated}} \propto \frac{\lambda}{\tau} = \sqrt{\frac{b}{2\rho_i \rho_m \kappa \epsilon_0}} \sqrt{a}. \quad (6.77)$$

- Com os dados da Tabela 6.2, obtém-se:

$$u_{\text{unmyelinated}} \propto 270 \sqrt{a} \quad (6.78)$$

## Fibras mielinizadas e condução saltatória

- Para nervos mielinizados, a espessura da mielina é  $b \approx 0.67a$ . Isto significa que a constante espacial é proporcional ao raio  $a$ :

$$\lambda = \sqrt{\frac{ab\rho_m}{2\rho_i}} = \sqrt{\frac{0.67a^2\rho_m}{2\rho_i}} = a\sqrt{\frac{0.67\rho_m}{2\rho_i}} = 1750a \quad (6.79)$$

- Há dois comprimentos característicos para o caso mielinizado
  - O espaçamento entre os nós,  $D$ , é de cerca de  $340a$ . Se assumirmos que a velocidade é proporcional a  $D/T$ , obtemos

$$u_{\text{myelinated}} \propto 0.55 \times 10^6 a. \quad (6.80)$$

- Se assumirmos que a velocidade é proporcional a  $\lambda/T$ , obtemos

$$u_{\text{myelinated}} \propto 2.9 \times 10^6 a. \quad (6.81)$$

- A Tabela 6.2 (próximo slide) permite comparar essas estimativas com o resultado de modelos

TABLE 6.2. Properties of unmyelinated and myelinated axons of the same radius.

Quantity	Unmyelinated	Myelinated
Axon inner radius, $a$	5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$
Membrane thickness, $b'$	6 nm	
Myelin thickness, $b$		3.4 $\mu\text{m}$
$\kappa\epsilon_0$	$6.20 \times 10^{-11} \text{ s}^{-1} \Omega^{-1} \text{ m}^{-1}$	$6.20 \times 10^{-11} \text{ s}^{-1} \Omega^{-1} \text{ m}^{-1}$
Axoplasm resistivity $\rho_i$	1.1 $\Omega \text{ m}$	1.1 $\Omega \text{ m}$
Membrane (resting) or myelin resistivity $\rho_m$	$10^7 \Omega \text{ m}$	$10^7 \Omega \text{ m}$
Time constant $\tau = \kappa\epsilon_0\rho_m$	$6.2 \times 10^{-4} \text{ s}$	$6.2 \times 10^{-4} \text{ s}$
Space constant $\lambda$	$\lambda = \sqrt{\frac{ab\rho_m}{2\rho_i}}$ $= 0.165\sqrt{a}$ $= 370 \mu\text{m}$	$\lambda = \sqrt{\frac{ab\rho_m}{2\rho_i}} = \sqrt{\frac{0.67a^2\rho_m}{2\rho_i}}$ $= a\sqrt{\frac{0.67\rho_m}{2\rho_i}}$ $= 1750a$ $= 8.8 \text{ mm}$
Node spacing $D$		$D = 340a = 1.7 \text{ mm}$
Conduction speed from model	$u_{\text{unmyelinated}} \propto \lambda/\tau \approx 270\sqrt{a}$	$\frac{u_{\text{myelinated}}}{\lambda/\tau} \propto$ $\lambda/\tau \approx 2.9 \times 10^6 a$ <p>or</p> $D/\tau = 0.55 \times 10^6 a$
Conduction speed, empirical Ratio of empirical to model conduction speed	$u_{\text{unmyelinated}} \approx 1800\sqrt{a}$ $6.7$	$u_{\text{myelinated}} \approx 17 \times 10^6 a$ $5.9 \text{ or } 31$
Space constant using thick membrane model		$\lambda = a\sqrt{\frac{\ln(1 + b/a)\rho_m}{2\rho_i}}$ $= a\sqrt{\frac{\ln(1.67)\rho_m}{2\rho_i}}$ $= 1530a$ $= 7.6 \text{ mm}$