

3. Bioelectricitate

3.1. RECAPITULARE: electrostatică, electrodinamică

forța de interacțiune dintre două sarcini
intensitatea câmpului electrostatic
potențialul electrostatic
capacitatea condensatorului în funcție de caracteristicile sale
relația dintre potențialul aplicat, sarcina acumulată și capacitatea condensatorului
intensitatea câmpului electrostatic în interiorul condensatorului
gruparea condensatoarelor
capacitatea echivalentă

sursa de tensiune electromotoare (caract. grupări)
intensitatea curentului electric
rezistența electrică în funcție de caracteristicile sale
legile Ohm
legile Kirchhoff
gruparea rezistoarelor
rezistența echivalentă
energia și puterea electrică

3.2. Potențialul de repaus al celulelor

Potențial de repaus (PR) este o caracteristică a celulelor vii și reprezintă diferența de potențial electric între fața externă și cea internă a membranei celulare care există în mod permanent, în stare neexcitată.

→ diferența de potențial se stabilește între mediul intracelular și extracelular.
Are valori cuprinse între (-50) și (-100) mV.

BIOFIZICĂ ȘI BIOINGINERIE - Note de curs

În continuare vor fi prezentate patru cazuri simplificate care corespund unor situații reale

1.

Fie două compartimente în care se află clorură de sodiu în concentrații diferite ($c_1 > c_2$). Acestea sunt separate printr-o membrană inegal permeabilă
→ permeabilitatea membranei $P_{K^+} > P_{Cl^-}$. →: $J_{K^+} > J_{Cl^-}$.

conform legilor difuziei: va exista flux de substanță de la compartimentul (1) spre compartimentul (2)

Concentrația ionilor de K^+ crește în compartimentul (2) și acesta devine încărcat pozitiv în raport cu compartimentul (1)

Apare o diferență de potențial între cele două compartimente, **potențial de difuzie**.

Datorită acestuia, va fi accelerată difuzia ionilor de Cl^- și o va frâna pe aceea a ionilor de K^+ . Aceasta, până în momentul în care se va instala o stare staționară.

Potențialul de difuzie, conform **ecuației Planck-Henderson**, are expresia:

$$\Delta E = E_1 - E_2 = \frac{P_{Cl^-} - P_{K^+}}{P_{Cl^-} + P_{K^+}} \cdot \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{c_1}{c_2} \right)$$

unde z este numărul de electroni transferați în timpul reacției de ionizare

Potențialul de difuzie va scădea sau va crește?

În timp, pe măsură ce concentrațiile se egalizează. $P_{K^+} = P_{Cl^-}$ potențialul de difuzie devine nul ($\Delta E = 0$).

2.

Fie două compartimente în care se află clorură de sodiu în concentrații diferite ($c_1 > c_2$). Acestea sunt separate printr-o membrană selectiv permeabilă.

Considerăm cazul în care aceasta este impermeabilă pentru Cl^- ($P_{Cl^-} = 0$).

Difuzează doar ionii de K^+ .

La echilibru, între cele două compartimente va exista o diferență de potențial, pentru care se poate scrie → relația lui Nernst:

$$\Delta E = \frac{RT}{zF} \ln \left[\frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} \right]$$

Compartimentul 2 devine încărcat pozitiv. în raport cu compartimentul 1.

Diferența de potențial rămâne constantă după instalarea echilibrului pentru K^+ .

Datorită diferenței de concentrație a celor două specii ionice apare și un dezechilibru osmotic care duce la apariția unui flux de apă înspre compartimentul 1.

3.

Echilibrul Donnan

Un sistem bicompartimental

La momentul inițial, în compartimentul (1) se găsește o soluție de KCl și anioni proteici nedifuzibili, A^{Z-}

în compartimentul (2) se găsește apă distilată.

Aceste compartimente sunt despărțite printr-o membrană selectiv permeabilă: nu permite trecerea anionilor proteici

RECAPITULARE: **membrana selectiv permeabilă** permite trecerea numai unor componente

După un timp, între cele două compartimente se stabilește un **echilibru Donnan**, pentru care se poate scrie relația:

$$\Delta E = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2}$$

cu consecințele:

$$1. \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = \frac{[Cl^-]_2}{[Cl^-]_1} = r$$

2. $r:1$

3. $\pi_1 > \pi_2$

deoarece în (1) avem anionii proteici care nu trec prin membrană

4.

Fie două compartimente în care se află clorură de sodiu în concentrații diferite ($c_1 > c_2$).

Acestea sunt separate printr-o membrană selectiv permeabilă.

Conține în compartimentul (2) un ion nedifuzabil prin membrană, de exemplu Na^+ .

Acesta este un caz similar distribuției ionilor în fibra musculară.

Numărul de particule în unitatea de volum este același $\rightarrow$ presiunea osmotică este aceeași în ambele compartimente (izotonicitate)

relația lui Nernst pentru K^+

$$\Delta E = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{ex}}{[K^+]_{in}} \text{ scrisă pentru cazul fibrei musculare.}$$

Asimilarea potențialului de repaus cu potențialul de echilibru al K^+ se bazează pe ipoteza că membrana celulară ar fi impermeabilă pentru Na^+ .

Această ipoteză a provenit din observația că Na^+ rămâne mult mai abundent în spațiul extracelular față de citoplasmă, deși atât gradientul de concentrație cât și cel de potențial electric tind să-l introducă în celulă.

S-a arătat că Na^+ intră pasiv în celulă, dar concentrația rămâne constantă datorită scoaterii lui active prin pompele ionice, până se ajunge la o stare staționară.

La blocarea transportului activ cu toxine sau după moarte, Na^+ intră în celulă.

Măsurarea potențialului de repaus

Indirect $\rightarrow$ substanțe fluorescente ionizate (de exemplu tiocianatul).

Direct $\rightarrow$ metoda microelectrozilor de sticlă,

Microelectrodul de sticlă este o pipetă obținută prin tragere la cald, având vârful mai mic de $0,5 \mu m$.

BIOFIZICĂ ȘI BIOINGINERIE - Note de curs

Străpungerea membranei cu acest microelectrod nu lezează considerabil membrana, iar contactul de scurtcircuitare între citoplasmă și fluidul extracelular nu are loc deoarece membrana se strânge în jurul vârfului de sticlă (din cauza tensiunii superficiale).

Microelectrodul este umplut cu o soluție de electrolit (de obicei KCl, izoton).

Măsurăm diferența de potențial între microelectrodul introdus în celulă și un electrod de referință, nepolarizabil.

Teoretic, potențialul de repaus al celulei respectă **relația Goldman-Hodgkin-Katz**

$$\Delta E = \frac{RT}{F} \ln \frac{\sum_i P_{ci} [C_i^+]_{ex} + \sum_i P_{Ai} [A_i^-]_{in}}{\sum_i P_{ci} [C_i^+]_{in} + \sum_i P_{Ai} [A_i^-]_{ex}}$$

C^+ , A^- – specii de cationi, respectiv anioni, difuzibili

P – permeabilitatea membranei pentru specia respectivă.

Se poate aplica formula Goldman-Hodgkin-Katz în cazul datelor numerice din figura pentru celula musculară.

Ținând seama de faptul că $P_K = P_{Cl} = 1$ și $P_{Na} = 0,02$.

În cazul axonului gigant de calmar permeabilitățile sunt: $P_K = 1$, $P_{Cl} = 0,45$ și $P_{Na} = 0,04$.

În repaus celula se află în stare staționară, fluxurile pasive sunt echilibrate de cele active.

Ceilalți ioni (Ca^{++} , Mg^{++}) au pondere mai mică.

Ca^{++} , de exemplu, joacă un rol important în celula musculară cardiacă.

Circuitul electric echivalent pentru descrierea potențialului de repaus celular

Bistratul lipidic se comportă din punct de vedere electric ca un izolator.

Suprafața bistratului este de 200 de ori mai mare decât suprafața canalelor ionice → există o capacitate electrică a membranei celulare.

Capacitatea electrică reflectă proprietatea membranei de a menține o diferență de potențial între cele două fețe ale sale și deci o acumulare de sarcini electrice de semne contrare pe cele două fețe ale ei.

Capacitatea electrică a membranei pe unitatea de arie, $C_m = 1 \mu F/cm^2$.

Dacă se notează cu E_K , E_{Na} , E_{Cl} , potențialele de echilibru electrochimic ale diferiților ioni și cu R_K , R_{Na} , R_{Cl} , rezistențele canalelor specifice în serie cu E , se obține o baterie de trei elemente legate în paralel a cărei tensiune electromotoare echivalentă va fi:

$$E_m = \frac{\frac{E_K}{R_K} + \frac{E_{Na}}{R_{Na}} + \frac{E_{Cl}}{R_{Cl}}}{\frac{1}{R_K} + \frac{1}{R_{Na}} + \frac{1}{R_{Cl}}} = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}$$

se notează **conductanță $g=1/R$**

Această relație redă mai corect decât ecuația Nernst valorile experimentale ale potențialului celular de repaus.

E_m tinde să devină egal cu E_i al celui ion pentru care conductanța este mult mai mare decât a celorlalți ioni (de exemplu K).

3.3. Potențialul de acțiune

Sistemul nervos periferic și central constituie o vastă rețea de comunicație în cadrul organismului, în care, pentru transmiterea semnalelor este utilizat influxul sau impulsul nervos. (*natură bioelectrică*)

Impulsul nervos reprezintă variația tranzitorie și propagabilă a potențialului de membrană al fibrelor nervoase, numită *potențial de acțiune* (PA), produsă de un stimul (uneori există și o activitate celulară spontană).

Potențialul de acțiune (PA) este o depolarizare trecătoare a membranei celulare prin care interiorul celulei devine mai puțin negativ decât în stare de repaus și diferența de potențial de-o parte și de alta a membranei celulare scade.

Declanșarea potențialului de acțiune se realizează prin deschiderea porților unor canale cationice sau anionice (uneori prin închiderea porților cationice, în cazul PA hiperpolarizante).

Apar fluxuri de ioni care determină producerea unui semnal electric. Ionii implicați sunt în special ionii de Na^+ (în faza ascendentă a PA) și de K^+ (în faza descendentă). În celula musculară, în faza ascendentă sunt implicați ionii de Ca^{++} .

Potențialele de acțiune sunt **de două feluri**:

1- potențiale de acțiune locale (de exemplu în dendrite sau în soma neuronală);

Potențialele de acțiune locale (PA-l) se obțin la stimuli depolarizanți de intensitate mică, având valoarea sub cea a unei valori numită valoare de prag.

Acești stimuli sunt numiți **stimuli subliminari** (sub prag).

Ei produc o depolarizare redusă a membranei, care se propagă *decremental* (descrește exponențial) sau *electrotonic* (schimbări locale ale conductanței ionice).

La axonul gigant (calamar 1 mm diametru), de exemplu, o depolarizare de 15 mV determină un potențial de acțiune local.

Amplitudinea unui asemenea potențial scade exponențial cu distanța. Deci potențialele locale se caracterizează printr-o amplitudine proporțională cu intensitatea stimulului și printr-o propagare cu pierderi (decrementală).

BIOFIZICĂ ȘI BIOINGINERIE - Note de curs

2. Potențialele de acțiune tot-sau-nimic (PA-tn) se declanșează atunci când intensitatea stimulului atinge o valoare critică “de prag” sau “prag de detonare”.

Se produce *potențialul de vârf* (spike) al fibrei nervoase – variație amplă a potențialului celular în urma căreia interiorul celulei devine pozitiv (+ 30 mV).

Amplitudinea acestuia este de 120 mV.

Odată declanșat, indiferent de amplitudinea stimulului, amplitudinea PA-tn rămâne constantă.

Caracteristici:

- amplitudine constantă (nu depinde de intensitatea excitantului atunci când stimulii sunt liminari sau supraliminari);
- se propagă pe distanțe mari, cu viteze mari și fără pierderi (nedecremental);
- amplitudinea potențialului de vârf, pragul și viteza de propagare sunt caracteristici ale fibrei (sau celulei).

Toate celulele vii posedă **reactivitate**, *răspunzând la acțiunea unui stimul*.

Capacitatea de a răspunde prin potențiale de acțiune locale, pe care o au toate celulele vii, se numește **iritabilitate**.

Proprietatea de a răspunde prin potențiale de acțiune tot sau nimic se numește **excitabilitate** și se întâlnește la trei tipuri de celule: celulele nervoase, musculare și glandulare.

Fazele potențialului de acțiune

Între momentul acțiunii excitantului și răspunsul celulei există un interval de timp, caracteristic fiecărui tip de celule, numit **perioadă latentă**.

1. Prima fază a potențialului de acțiune este reprezentată de un potențial local și se numește **prepotențial**.
2. Faza următoare este **potențialul de vârf**, cu fazele *ascendentă* și *descendentă*.
3. Faza a treia este alcătuită din **postpotențialele pozitiv** și **negativ**.

Din punct de vedere funcțional se disting două perioade refractare, **perioada refractară absolută**, în care celula nu poate fi excitată (apare în faza ascendentă și parțial în faza descendentă), și **perioada refractară relativă**, în care excitabilitatea este redusă, (apare în celelalte faze ale PA).

Atunci când asupra fibrelor nervoase acționează un stimul de durată are loc o **acomodare** manifestată prin creșterea pragului de excitabilitate.

Acomodarea poate fi rapidă (fibrele din nervii motori) sau lentă (unele fibre senzitive).

Dacă depolarizarea locală este superioară pragului de excitabilitate, după perioada refractară absolută a unui spike se produce un al doilea ș.a.m.d., fibra prezintă un răspuns repetitiv (oscilatoriu).

Prin aceasta se realizează codificarea în frecvență a amplitudinii stimulilor.

Propagarea potențialelor de acțiune

La producerea PA are loc o modificare locală a distribuției de sarcini electrice – această modificare de polaritate duce la apariția unor curenți electrici locali între zona activă și zonele învecinate: **curenții locali Hermann**.

Pentru apariția unui nou PA trebuie ca intensitatea acestor curenți în zonele din margine să depășească pragul de detonare.

Datorită rezistențelor întâlnite, intensitatea curentului local scade cu distanța.

Se demonstrează că distanța la care amplitudinea PA se reduce la jumătate prin căderile de tensiune pe rezistențe este:

$$d \approx \sqrt{\frac{R_m}{R_i}}$$

cu R_m - rezistența electrică transmembranară pe unitate de lungime a membranei

R_i – rezistența pe unitatea de lungime a lichidului intracelular.

Se consideră că rezistența lichidului extracelular este neglijabilă.

R_i crește cu scăderea diametrului fibrei.

Cu cât distanța maximă la care se atinge pragul de detonare este mai mare, cu atât crește viteza de propagare.

Propagarea se face în mod diferit, în funcție de tipul de fibre.

1) Fibre nemielinizate: *propagare recurentă* (din aproape în aproape) prin curenți locali (Hermann) întreaga suprafață a membranei axonale, se închid prin axoplasmă și lichid interstițial (spre centru în exterior și invers în interior)

2) Fibre mielinizate: *prin conducere saltatorie*

Teaca de mielină (izolator) este întreruptă la nodurile Ranvier și acolo se poate face contactul electric intra-extracelular.

Curenții locali nu traversează toată suprafața membranei, ci sar de la un nod la celălalt, închizându-se prin axoplasmă și lichidul extracelular.

O dovadă a acestui lucru este faptul că narcotizarea nodului blochează propagarea impulsului, în timp ce narcotizarea internodului nu o blochează.

Modalități de creștere a vitezei de propagare a impulsului nervos

1) Micșorarea rezistenței lichidului intracelular.

2) Mărirea rezistenței transmembranare.

1) Se realizează în fibrele nervoase și musculare gigante (1,5 mm diametru: calmar - axon gigant, molusca barnaclu – fibră musculară gigantă).

2) Se realizează prin mielinizare – tecile de mielină sunt electric izolatoare și astfel crește rezistența transmembranară.

BIOFIZICĂ ȘI BIOINGINERIE - Note de curs

3.4. Sinapsele

Sinapsa – structură prin care se realizează contactul între doi neuroni sau dintre un neuron și o celulă musculară sau glandulară.

Unidirecționalitatea propagării pentru sinapsele chimice

Tipuri de sinapse: a) chimice; b) electrice

Sinapsa chimică

Structură:

1. regiune presinaptică cu membrana presinaptică (ramificații axonale – butoni terminali, vezicule sinaptice),
2. spațiu sinaptic (20-50 nm),
3. regiune postsinaptică cu membrana postsinaptică (în care se află receptori și canale ionice).

Etape de funcționare:

1. În apropierea membranei presinaptice există un mare număr de vezicule cu mediator chimic.
La sosirea unui PA local (depolarizare), membranele unor vezicule (cca. 40 nm) fuzionează cu membrana presinaptică și conținutul este expulzat prin exocitoză în spațiul sinaptic (semnalul electric PA este tradus în semnal chimic).
2. Moleculele de mediator (mesager prim) se combină cu moleculele receptoare din membrana postsinaptică, activându-le.
Acestea vor comanda deschiderea porților canalelor ionice.
3. În celula postsinaptică vor intra ioni și în acest fel este generat un PA local.
4. Semnalul chimic este transformat în semnal electric.
Conform teoriei cuantice a transmisiei sinaptice, eliberarea mediatorului se face sub formă de cuante.
O cantă (conținutul unei vezicule) – cca. 10^4 molecule de Ach.
Prin spargerea unei vezicule se produce un PA-l miniatural.
5. Prin însumarea mai multor PA-l miniaturale apare un PA-l postsinaptic ce se deplasează spre axon.
PA locale apărute simultan în mai multe puncte sau în același punct la intervale mici de timp pot da naștere unui potențial mai amplu prin sumare spațială și/sau temporală.
6. Ulterior, mediatorul este descompus enzimatic și resintetizat tot enzimatic, după revenirea prin membrana presinaptică în terminațiile nervoase.

Sinapsa electrică

Funcționează fără mediatori chimici.

Răspândire redusă. (de exemplu, în anumite părți ale creierului sau între celulele receptoare și cele orizontale în retină).

Structură: membrană sinaptică, spațiu sinaptic (mult mai mic – 2 nm).

Funcționare: Între canalele membranei presinaptice și postsinaptice există o contiguitate, ceea ce face ca o variație de potențial la nivelul membranei presinaptice să inducă o variație similară în membrana postsinaptică.

Transmiterea fiind directă este foarte rapidă.

În timp ce în sinapsa chimică întârzierea este de 0,5 – 5 ms, în cea electrică transmiterea este practic **instantanee**. (nu există gradare în intensitate)

În sinapsele electrice transmiterea poate fi **bidirecțională**, (la chimice - unidirecțională).

Tipuri de sinapse din punct de vedere al efectului pe care îl produc:

1) *excitatorii* determină depolarizarea celulei, producând în membrana postsinaptică un *potențial excitator postsinaptic* (EPSP) (ex. joncțiunea neuromusculară, mediator acetilcolina;

prin legarea Ach de receptorii săi, se deschid canalele de sodiu operate de ligand și aceasta determină depolarizarea membranei).

2) *inhibitorii* determină hiperpolarizarea celulei, producând un *potențial inhibitor postsinaptic* (IPSP) (ex. anumite sinapse din creier:).

3.5. Bioexcitabilitatea

Excitant – variație suficient de intensă, îndelungată și bruscă a proprietăților mediului, care poate să producă excitarea sistemului biologic.

Parametrii unui stimul (excitant) sunt următorii: formă, amplitudine, durată, frecvență de repetiție.

Excitare – fenomenul prin care excitantul modifică permeabilitatea membranei celulare pentru ioni (închiderea sau deschiderea canalelor ionice).

Un factor fizic sau chimic este excitant dacă este capabil să determine într-un fel sau altul deschiderea porților canalelor ionice (ex. canale operate electric sau canale operate de ligand).

Excitația celulară – totalitatea fenomenelor care au loc în celulă ca urmare a excitării acestora de către factorii excitanți.

Excitația are aspecte:

electrice (PA),

optice (modificări ale transparenței, refringentei și activității optice a celulei),

radiante (emisie de IR, vizibil, UV),

chimice (hidroliza ATP, producere de NH₃ etc.),

calorice (producere și absorbție de căldură).

BIOFIZICĂ ȘI BIOINGINERIE - Note de curs

Excitabilitate – proprietatea unui sistem biologic de a răspunde prin excitație la acțiunea excitanților (stimulilor).

Cantitativ, excitabilitatea se evaluează cu ajutorul mărimilor numite *reobază* și *cronaxie*

Reobaza – intensitatea minimă a unui excitant (stimul) cu durată de acțiune foarte mare (teoretic infinită) care poate să declanșeze excitația în sistemul biologic.

Cronaxia – durata minimă a unui excitant de intensitate egală cu dublul reobazei pentru care acesta poate produce excitarea.

Relația lui Weiss este o relație între valorile intensității și duratei unui stimul care poate produce excitarea unui sistem biologic:

$$i = \frac{a}{t} + r$$

unde a , r – constante ce depind de sistem.

Pentru $i = r$, $t \rightarrow \infty$, (reobaza)

Pentru $i = 2r$, atunci $t = a/r$ (are loc cronaxia)