

Aspectos Biofísicos da Ação Sináptica — (Parte I)

J. Procópio Araújo¹

Procópio Araújo J – Biophysical aspects of synaptic action (part 1)

The article analyses synaptic action from its most elementary electrical substract, the Unitary Synaptic Channel, and ends trying to integrate the unitary events into electrical phenomena of physiological importance.

The approach is essentially a biophysical one, seeking to give the reader a somewhat simplified vision of the synaptic processes, with a fulcrum upon the ionic channel and its activating mechanisms. Biochemical and morphological details, as well as the classical description of synaptic processes are purposely relaxed.

The ion distribution across the mammalian cell membrane is discussed regarding the forces acting upon each ionic species. Based upon experimental data, some representative electrical characteristics of the ACh activated channel are discussed, and the effects of their activation, upon macroscopic cell properties is analised. The concept of Unitary synaptic potential is defined.

In a first level of complexity, the combined action of a large number of single synaptic channels, is analysed. The concept of miniature end-plate potential is explained. In this context, it is shown how the insertion of a large number of conductive pathways in paralel increases substantially the overall membrane conductance and brings the membrane potential towards the reversion potential of the synaptic channel. The correlation between the microscopic synaptic event and that detectable by intracellular electrodes is discussed.

The nerve and muscle cells are then analysed regarding their property of transient charge accumulation. The membrane electrical capacitance is defined and its importance on the integration of the synaptic signals is suggested, The electrical current associated with the synaptic event is subdivided into its resistive and capacitive forms and three arbitrary phases of the synaptic event are defined with descriptive purpose, The interaction between the different current types is discussed with respect to the corresponding phase of the synaptic event. The rates of activation and decline of the EPSP and IPSP are compared, being the decline rate comparatively small. It is shown that this last property explains the temporal interaction between two or more synaptic events, in the case of central synapses.

Key Words: BIOPHYSICS; MEMBRANE: ion channel; NEUROMUSCULAR JUNCTION; SYNAPSES: synaptic channel, action potential

Sherrington, em 1897, chamou de “sinapses” as conexões funcionais entre as células nervosas. Demonstrou como as reações do sistema nervoso podiam ser explicadas a partir do comportamento integrado de um grande número de células individuais, cada qual funcionando como uma unidade funcional. No come-

ço do século sabia-se que a unidade funcional do sistema nervoso advinha de duas formas básicas de interação entre as células componentes. Primeiramente, a célula integrava as várias influências sinápticas excitatórias e inibitórias, funcionando a inibição como um antagonista quantitativo da excitação. Em segundo lugar, se a somatória destas influências era suficientemente intensa, a célula gerava um outro tipo de impulso, do tipo tudo-ou-nada, que caminha va pelo axônio influenciando regiões mais ou menos distantes. Se a célula fosse um motoneurônio, por exemplo, o efeito global seria a contração das fibras musculares da unidade motora correspondente.

Podemos considerar o comportamento do sis-

¹ Do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Correspondência para Joaquim Procópio Araújo
Caixa Postal 4365
01051 - São Paulo, SP

Recebido em 5 de fevereiro de 1988
Aceito para publicação em 18 de agosto de 1988
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tema nervoso, como sendo constituído pelo conjunto dos padrões comportamentais de uma miríade de células nervosas¹. Este padrão individual de comportamento é definido a cada instante por dois estados possíveis da célula nervosa: o estado ativado e o quiescente. Nas sinapses do SNC, que funcionam como centros decisórios, a informação, sob forma de sinais elétricos, é processada, comparada, suprimida ou intensificada. Sob este prisma, o conjunto de todas as sinapses de um neurônio central pode ser considerado como a menor unidade nervosa inteligente.

Uma das principais bases funcionais da ação sináptica está nos canais iônicos ativados por mediadores químicos. Ao contrário dos canais excitáveis do nervo e músculo que veiculam o potencial de ação, os canais sinápticos não são ativados diretamente por voltagem, mas são modulados por certas substâncias capazes de ligar-se a receptores do canal e alterar tão profundamente sua estrutura de modo a causar a abertura de vias iônicas. Por esta razão, os canais sinápticos são ditos Quimiodependentes para distingui-los dos canais Voltagem-dependentes, ativados pela despolarização da membrana.

Canais sinápticos da junção neuromuscular

Consideremos um processo neural simples como a contração de um músculo voluntário. Os impulsos nervosos que comandam a contração das fibras musculares originam-se em neurônios motores do como anterior da medula e, neste processo, cada potencial de ação do neurônio motor gera um potencial de ação na fibra muscular. A transferência de informação elétrica entre a fibra nervosa e a muscular é feita ao nível da Junção Neuromuscular, que compreende duas porções: a pré-sináptica, que é uma especialização da fibra nervosa na sua região terminal e a pós-sináptica, que é uma especialização da membrana muscular e recebe o nome de Placa Motora ou Placa Terminal.

Na placa terminal existem canais iônicos ativados por acetilcolina (ACh). Tais canais encontram-se normalmente fechados mas são abertos quando moléculas de ACh ligam-se a receptores especiais na sua estrutura. Basicamente, cada canal contém uma porção receptores e uma porção ionoférica. A porção receptores, o receptor de ACh, controla a abertura da porção canaliforme, que é a via de passagem dos íons. Cada vez que duas moléculas de ACh ligam-se à porção receptora do canal, este sofre

uma distorção em sua estrutura permitindo a abertura de uma via iônica.

O resultado final da ativação de um único canal de ACh é a produção de uma microdespolarização da membrana pós-sináptica (MPS), nas adjacências do canal. Um número muito grande destes canais, ativando-se mais ou menos simultaneamente, pode gerar uma grande despolarização da MPS, conhecida como Potencial de Placa ou alternativamente, Potencial Excitatório Pós-Sináptico (PEPS). O PEPS é uma despolarização relativamente grande da MPS, cuja amplitude pode chegar aos 60 mV. Nas bordas da placa terminal o PEPS gera um potencial de ação propagado no sarcolema. Portanto, cada potencial de ação veiculado pelo axônio do neurônio motor é transformado, na junção neuromuscular, em um potencial de ação na membrana muscular. O potencial de ação do sarcolema, penetrando no interior da célula muscular através do sistema T vai, finalmente, desencadear toda a seqüência de processos bioquímicos da contração.

Que tipo de via iônica é ativada pela ligação das moléculas de ACh a seus receptores? De que modo a abertura de um grande número destas vias provoca uma despolarização intensa de MPS?

As respostas foram obtidas em experimentos recentes, utilizando a técnica do "patch-clamp"^{2*}, que permitiu estudar o comportamento microscópico de canais iônicos ativados por ACh, em fibras musculares denervadas. Tocando a superfície da fibra muscular com uma pipeta contendo pequeníssima concentração de ACh e fixando-se a voltagem através da membrana em diferentes valores, é possível observar saltos discretos da corrente registrada, que correspondem a abertura e fechamento de canais unitários ativados por ACh. Calculando a relação entre a voltagem aplicada e a corrente unitária, foi possível estimar, em 28 pmho, a condutância unitária destes canais. Além disso, verificou-se que eles conduzem (íons Na⁺ e K⁺ com igual facilidade, mas não são permeáveis e ânions).

Com estes dados, de experimentos reais, vamos explicar a ação dos canais ativados por ACh, em um sistema mais simples. A Figura 1a é um esquema de uma célula simplificada, contendo apenas um canal sináptico ativável por ACh. Supomos que nesta célula hipotética não

* Nota: Não há uma tradução consagrada para o termo "patch-clamp", dada a introdução recente desta técnica no meio biofísico.

haja qualquer potencial elétrico de base, porém, existe a assimetria de concentrações iônicas, característica das células de mamíferos, e indicada na legenda. Como este canal sináptico é igualmente permeável a íons Na⁺ e K⁺, ele é representado na Figura 1b, por meio de dois canais paralelos, um seletivo ao sódio e outro ao potássio.

Examinemos o balanço de forças em cada um destes subcanais hipotéticos. No subcanal de Na⁺ existe um desequilíbrio químico resultante da assimetria de concentrações de Na⁺ através da membrana. Os íons Na⁺ tendem, portanto, a penetrar na célula, movidos por um gradiente de concentração, onde [(Na)_e] é muito maior do que [(Na)_i]. Se o subcanal de Na⁺ estivesse sozinho na membrana, este fluxo de íons iria

gerar uma DP que aumentaria progressivamente até equilibrar o gradiente químico, no potencial de equilíbrio do Na⁺:

$$E_{Na} = -0,026 \ln \frac{(Na)_i}{(Na)_e} = +0,086 V^*$$

O mesmo raciocínio vale para o subcanal de K⁺, desta vez em sentido contrário. Os íons K⁺, mais concentrados no IC, tendem a fluir para fora da célula, gerando neste processo uma DP que se estabiliza no valor do potencial de equilíbrio do potássio:

$$E_K = -0,026 \ln \frac{(K)_i}{(K)_e} = -0,086 V$$

Portanto, cada subcanal, de Na⁺ ou de K⁺, tende a produzir cada qual uma DP igual ao seu próprio potencial de equilíbrio.

O comportamento conjunto dos dois subcanais pode ser melhor entendido examinando-se a Figura 1c, onde vemos que cada um deles pode ser representado por uma bateria em série com uma resistência. O fluxo de íons Na⁺ entrando na célula e o fluxo de íons K⁺ saindo geram uma corrente elétrica que circula na membrana e é dada por:

$$i = \frac{E_{Na} + E_K}{r_{Na} + r_K}$$

Como $E_{Na} = E_K$ e $r_{Na} = r_K$ temos $i = \frac{2E}{2r} = \frac{E}{r}$

A corrente i polariza as resistências de cada subcanal com uma voltagem igual ao produto $r \times i$, e polaridade oposta à da bateria em série. A voltagem total através de cada canal será então:

$$dv = E - r \times i = E - r \times \frac{E}{r} = \text{zero}$$

Concluimos que o canal sináptico ativado por ACh não é, por si, capaz de gerar uma voltagem através da membrana. Estamos, assim, diante de um aparente paradoxo. Como pode uma população de canais que não gera por si voltagem, produzir na membrana pós-sináptica uma despolarização de até 60 mV, suficiente para disparar um potencial de ação?

A resposta a esta questão obtém-se aperfeiçoando o modelo da Figura 1 e tornando-o mais real. Para isto temos de introduzir na célula uma voltagem de repouso, que supomos

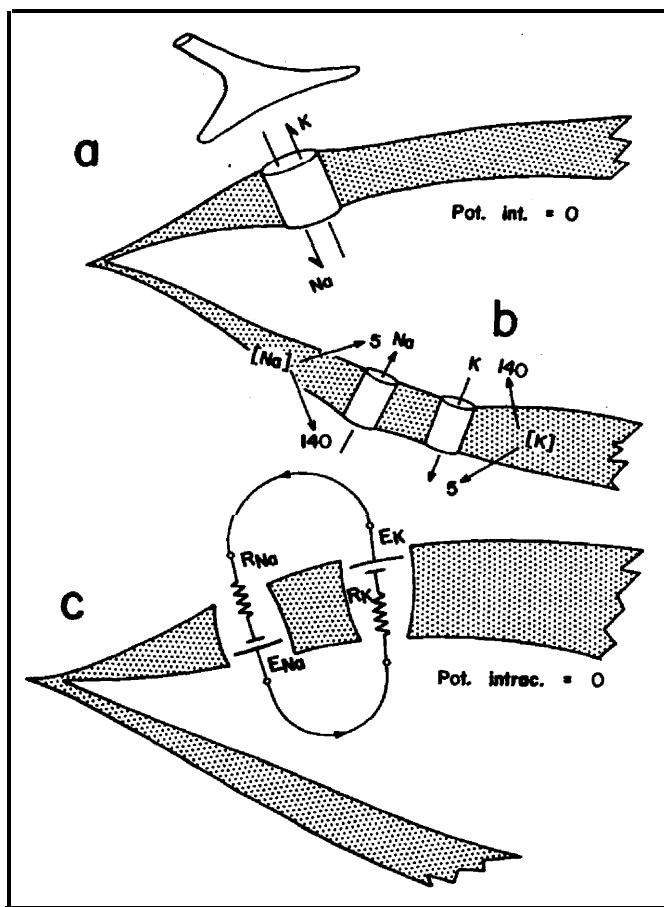


Fig. 1 (a): Representação do canal sináptico ativável por ACh, indicando as correntes iônicas nele veiculadas, com os respectivos sentidos. (b): Representação do canal sináptico ativável por ACh, por meio de dois canais separados, um seletivo a sódio e outro a potássio. (c): Circuito equivalente do canal sináptico do quadro A.

* Nota: Consideramos aqui que o meio extracelular está no potencial zero ou "terra". As voltagens sempre se referem ao meio intracelular.

ser igual a 70 mV negativos. O novo modelo da célula muscular está representado na Figura 2. Na presença de uma DP através da membrana, tanto os íons Na⁺ como os íons K⁺, em seus respectivos subcanais, vão ser submetidos a uma força de natureza elétrica, além da força química que já experimentavam. A força total, agente em cada tipo de íon, é denominada Força Movente e é definida por:

Força movente do Na⁺
 $= (V_m - E_{Na}) = -70 \text{ mV} - 86 \text{ mV} = -156 \text{ mV}$ para dentro

Força movente do K⁺
 $= (V_m - E_K) = -70 \text{ mV} + 86 \text{ mV} = +16 \text{ mV}$ para fora

E fácil entender por que a força movente nos íons Na⁺ é maior do que aquela nos íons K⁺: os íons Na⁺ além de serem movidos pelo seu gradiente de concentração, tem ainda a seu

favor a força elétrica, enquanto que nos íons K⁺ a força elétrica que tende a movê-los para dentro da célula é oposta à força química que tende a movê-los para fora³.

Da mesma forma que a corrente elétrica em um resistor é função da voltagem e da condutância (inverso da resistência), as correntes de Na⁺ e de K⁺, passando por cada subcanal, vão depender de suas respectivas forças moventes e condutâncias. Assim,

$$i_{Na} = g_{Na} \times (\text{Força movente do Na}) = 1,42 \times 10^{-11} \text{ mho} \times 0,156 \text{ V} = 2,21 \times 10^{-12} \text{ A (sentido EC para IC)}$$

$$i_K = g_K \times (\text{Força movente do K}) = 1,42 \times 10^{-11} \text{ mho} \times 0,016 \text{ V} = 2,3 \times 10^{-13} \text{ A (sentido IC para EC)}$$

As relações acima indicam que na presença do potencial de membrana, as correntes fluindo em cada canal são diferentes, sendo a corrente de Na⁺, que entra na célula, cerca de 10 x maior do que a corrente de K⁺ saindo. A corrente total entrando na célula é dada por:

$$i_{\text{total}} = 2,21 \times 10^{-12} - 2,3 \times 10^{-13} = 2 \times 10^{-12} \text{ A}$$

corrente de Na⁺ corrente de K⁺

Daremos a esta corrente a designação de Corrente Sináptica Unitária ou CSU. Utilizando a técnica do "patch-clamp", estas minúsculas correntes podem ser efetivamente medidas em várias preparações de junção neuromuscular. Elas duram tipicamente poucos milissegundos e têm amplitudes de poucos picoampères. Verifica-se, experimentalmente, que estas correntes são veiculadas basicamente pela entrada de íons Na⁺ na célula.

Ainda no domínio dos eventos microscópicos ou unitários, uma questão continua pendente: qual a relação entre a corrente sináptica e a despolarização da MPS, ou seja, o potencial sináptico? Quando o potencial de membrana é fixado em -70 mV a CSU é igual a 2×10^{-12} A e dura tipicamente 10 ms. Usando leis elementares da eletricidade podemos portanto calcular a quantidade de carga (Q) introduzida no interior da célula pós-sináptica, durante o breve período de abertura do canal sináptico unitário. Temos:

$$Q = i \times \text{tempo} = 2 \times 10^{-12} \text{ A} \times 10 \times 10^{-3} \text{ s} = 20 \times 10^{-15} \text{ C}$$

Como esta corrente é basicamente veiculada por íons Na⁺, no breve período de abertura de um único canal sináptico, cerca de 100.000 íons Na⁺ devem penetrar na célula muscular. De que modo a célula reage a esta invasão de

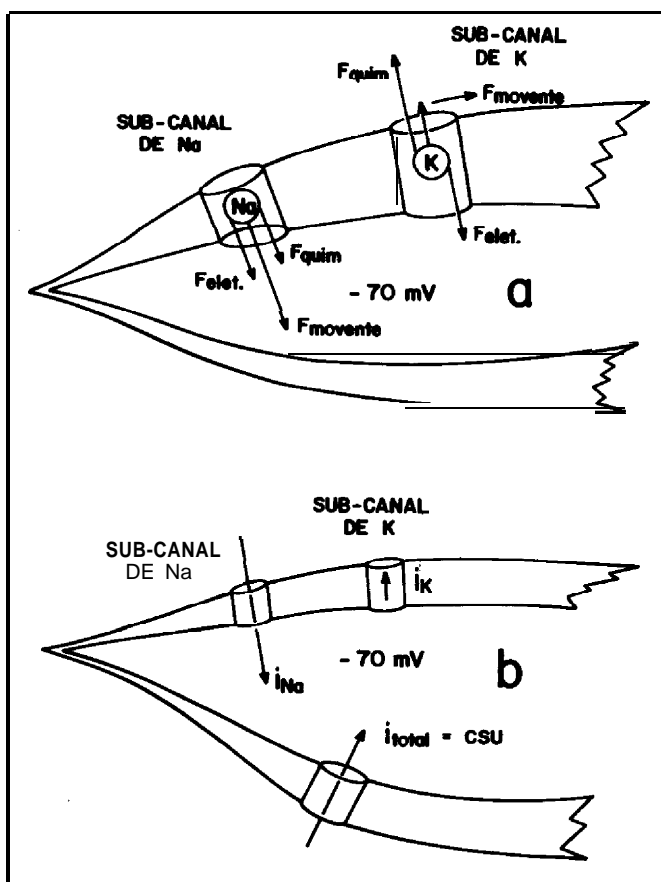


Fig. 2 Forças moventes egentes no sódio e potássio no canal sináptico, na presença de potencial de membrana. (a): Subcanais hipotéticos, de Na⁺ e de K⁺. As forças moventes estão representadas por setas cujo comprimento é proporcional à intensidade. (b): Comparação entre as correntes de Na⁺ e de K⁺ através do canal sináptico subdividido. Na parte inferior, está representada a corrente total.

cargas positivas? Embora a carga total entrando na célula seja muito pequena, o volume elétrico celular também é pequeno. O conjunto formado pelas soluções do EC e IC mais a membrana constitui um capacitor elétrico. Portanto, o meio intracelular tem a propriedade de armazenar cargas elétricas sem que o potencial intracelular sofra variações muito grandes. A quantidade de carga que a célula pode acumular depende da sua capacidade elétrica que, por sua vez, é função da área total de membrana que a envolve. A equação que relaciona a voltagem com a carga de um capacitor é $E V = Q/C$. Isto significa que para uma potencial intracelular é tanto menor quanto maior for a capacidade elétrica da célula. Podemos aqui fazer analogia com um reservatório de água: quanto maior for a base do reservatório (capacitância) maior a quantidade de água (quantidade de carga) para uma dada variação de nível (potencial).

Podemos calcular a variação do potencial intracelular em resposta à corrente sináptica unitária⁴. Temos: $C_m = 5 \text{ uF.cm}^{-2}$ e supondo uma área efetiva de 1 mm^2 de membrana, a capacidade elétrica da célula será $C_m = 5 \times 10^{-8} \text{ F}$. Daqui tiramos:

$$dV = \frac{20 \times 10^{-15} \text{ C}}{5 \times 10^{-8} \text{ F}} = 0,4 \times 10^{-6} \text{ v} = 0,4 \mu\text{V}$$

A esta microdespolarização daremos o nome de Potencial Sináptico Unitário (PSU). (Em muitos textos o termo potencial sináptico unitário é reservado ao potencial de placa em miniatura).

No cálculo do PSU não levamos em conta o fato de que uma certa parte da carga vaza para fora da célula durante o evento sináptico. Adiante levaremos em conta este fator. Como as cargas acumuladas na célula durante a abertura do canal sináptico tendem a vazar de volta ao EC, o PSU é um evento transitório, cuja duração depende de vários fatores.

Correlação entre eventos macroscópicos e microscópicos na membrana pós-sináptica

Iniciamos a análise dos canais sinápticos estudando uma célula pós-sináptica ideal, contendo apenas um canal sináptico e um conjunto de canais não-sinápticos. Este modelo mostra como a abertura do canal sináptico gera uma corrente unitária que, ao entrar na célula, provoca uma microdespolarização da membrana, o potencial sináptico unitário.

Em condições fisiológicas, a menor quantidade de moléculas de ACh liberadas simultaneamente

na fenda sináptica é o quantum e corresponde ao conteúdo de uma vesícula sináptica contendo milhares de moléculas de ACh. Estas vesículas não têm um volume fixo, mas contém, em média, cerca de 10.000 moléculas de ACh, das quais apenas cerca de 2.000 atingem os receptores de Ach dos canais sinápticos.

Mesmo quando a membrana pré-sináptica está em repouso, ela apresenta uma taxa basal de liberação de ACh, das vesículas sinápticas. Cada vez que uma destas vesículas abre-se na fenda, cerca de 2.000 moléculas de ACh são focalizadas de modo a incidirem mais ou menos simultaneamente em uma pequena região da MPS, ativando quase que em uníssono, centenas de canais sinápticos unitários. A corrente sináptica excitatória produzida durante este evento é agora centenas de vezes maior do que a corrente sináptica unitária, e uma quantidade de carga positiva proporcionalmente maior penetra na célula. Um eletrodo intracelular, mostrando o conjunto de todos os canais iônicos da membrana da célula pós-sináptica vai detectar uma alteração muito maior do potencial intracelular. Para calcular o valor da despolarização da MPS provocada pela ação conjunta destas centenas de canais sinápticos, vamos nos reportar à Figura 3, onde supomos que uma

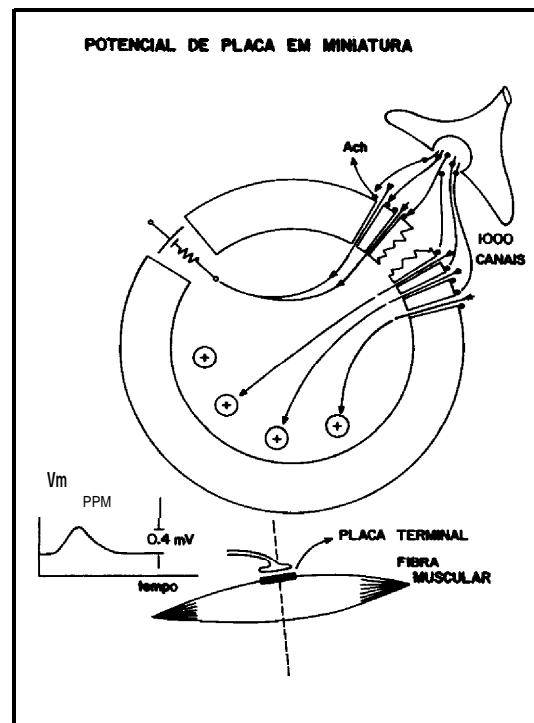


Fig. 3 Potencial de placa em miniatura e seu substrato microscópico. A liberação do conteúdo de uma vesícula na fenda sináptica ativa cerca de 1.000 canais que veiculam íons Na ao interior da célula, diminuindo a negatividade do meio intracelular em 0,4 mV.

vesícula sináptica libera na fenda sináptica todo o seu conteúdo de moléculas de ACh. Aqui, cerca de 2.000 moléculas de ACh incidem, quase que simultaneamente, na MPS e ativam aproximadamente 1.000 canais sinápticos unitários. A corrente elétrica penetrando na célula é agora 1.000 vezes maior do que aquela veiculada pela abertura de um único canal e pode ser calculada a partir do valor da CSU.

$$CS (1000 \text{ canais}) = 1000 \times CSU = 2 \times 10^{-9} A$$

O efeito que esta corrente produz no potencial elétrico da célula muscular pode ser calculado usando o mesmo raciocínio.

Vamos supor que toda a carga elétrica, penetrando na célula através dos canais sinápticos, vai ser armazenada transitoriamente no meio intracelular. A quantidade de carga é igual ao produto da intensidade da corrente sináptica pela sua duração ($Q = i \times dt$). Supondo que o tempo médio de abertura dos canais sinápticos é 10 ms, temos:

$$Q = CS(1000) \times dt = (2 \times 10^{-9}) \times (10 \times 10^{-3}) = 2 \times 10^{-11} C.$$

corrente
sináptica
tempo
carga

A variação de voltagem no interior da célula é calculada usando a equação do capacitor:

$$dV = \frac{dQ}{C} = \frac{2 \times 10^{-11} C}{5 \times 10^{-8} F} = 0,4 \times 10^{-3} V = 0,4 \text{ mV}$$

Quando um eletrodo é introduzido no interior da célula muscular motora ele detecta estas alterações espontâneas do potencial intracelular, que se tornam evidentes quando o axônio pré-sináptico não está veiculando PA. Estes potenciais espontâneos têm, experimentalmente, valores mínimos em torno de 0,4 mV, e recebem o nome de Potenciais de Placa em Miniatura (PPM). A quantificação da ação sináptica se manifesta, agora, em uma escala 1.000 vezes maior.

Em condições fisiológicas, quando a terminação pré-sináptica é invadida por uma PA, milhares de vesículas contendo ACh fundem-se na membrana pré-sináptica e liberam um número enorme de moléculas de ACh na fenda (milhões de moléculas). Nem todas estas moléculas conseguem atingir os receptores de ACh, localizados na placa terminal, mas calcula-se que por volta de 400.000 moléculas acabam atingindo os receptores. Como cada canal requer a ligação de duas moléculas de

ACh para sua ativação, cerca de 200.000 canais sinápticos são tipicamente abertos na placa terminal, para cada PA que chega à terminação pré-sináptica.

A corrente sináptica que entra na célula muscular veiculada pelo conjunto de todos estes canais é muito grande e recebe o nome de Corrente de Placa Motora (CPM). Sua amplitude máxima pode ser estimada simplesmente multiplicando a CSU pelo número de canais sinápticos:

$$CPM = 200,000 \times (2 \times 10^{-12}) = 4 \times 10^{-7} A$$

amplitude máxima número de canais CSU

Uma corrente desta magnitude provoca profundas alterações no equilíbrio elétrico da célula muscular, cujo resultado final é uma intensa despolarização da membrana muscular nas adjacências da placa terminal. É o chamado Potencial de Placa Terminal ou PEPS muscular. O PEPS muscular é essencialmente supralimiar ou seja, suficientemente grande para disparar um potencial de ação no local onde se instala.

O cálculo da amplitude do PEPS requer análise mais cuidadosa dos fluxos de corrente na célula sináptica. Voltemos aos potenciais sinápticos elementares, o PSU e o PPM. Quando calculamos as variações de potencial celular causadas pela CSU e pela CS (1.000), admitimos que toda a carga veiculada por estas correntes elementares permanecia acumulada no meio intracelular. Embora esta aproximação seja válida na fase inicial, ela não se aplica à seqüência completa dos eventos. Tomemos como exemplo os PPM, que têm duração de poucos milissegundos. A transitoriedade deste evento sugere que as cargas que penetram na célula durante a abertura dos canais sinápticos não permanecem aí indefinidamente, caso contrário o potencial sináptico teria duração muito maior.

Na realidade, as cargas positivas veiculadas ao intracelular durante a abertura dos canais sinápticos acabam rapidamente vazando de volta para o extracelular. Este vazamento ocorre através de toda a população de canais não ativados pela ACh, ou seja, os canais de sódio, potássio, cloreto e outros, que constituem a chamada população de canais não-sinápticos, para diferenciá-los dos canais sinápticos, ativados por ACh.

Durante o potencial de placa terminal, quando a corrente sináptica é gerada pela abertura de milhares de canais, este vazamento de cargas é ainda mais crítico para o cálculo da amplitude do potencial sináptico. Para analisar a interação entre correntes e potenciais no evento sináptico é conveniente dividir o PEPS em três fases arbitrá-

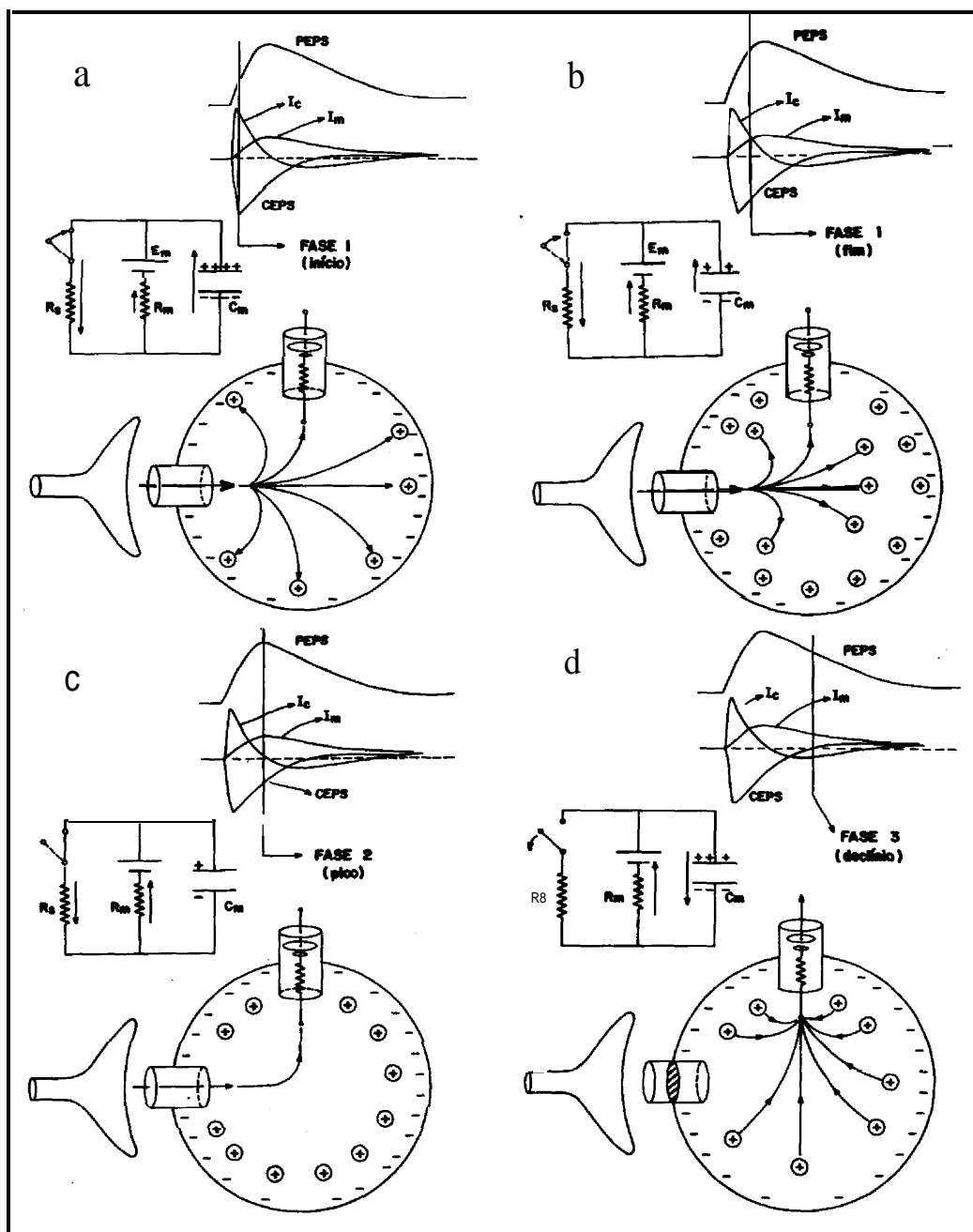


Fig.4 Fases arbitrárias do PEPS muscular. Em cada quadro, três aspectos do PEPS são salientados. No esquema superior direito de cada quadro estão representados as diferentes correntes iônicas e o potencial de membrana. No meio, à esquerda, está o circuito equivalente da sinapse, com seus três ramos: o canal sináptico; os canais não sinápticos e a matriz lipídica (capacitor). Na parte inferior de cada quadro estão representados: a distribuição e o movimento das cargas elétricas através do canal sináptico, dos canais não sinápticos e no volume elétrico da célula (a) Fase 1 inicial, de variação rápida do potencial de membrana, logo após a abertura dos canais sinápticos. A corrente capacitiva é máxima, pois as cargas penetrando na célula acumulam-se no volume elétrico (corrente I_c). Uma pequena fração sai através dos canais não sinápticos (corrente I_m). (b) Fase 1 final: O volume elétrico da célula está quase repleto de cargas positivas, e já existe uma diminuição praticamente máxima (mas não total) da negatividade do meio intracelular. A corrente sináptica já está declinando por causa da diminuição da força motante para a entrada de sódio e do fechamento gradual dos canais sinápticos. A corrente resistiva saindo da célula através da via não sináptica é quase máxima. (c) Fase 2, correspondente ao pico do PEPS, ou máxima despolarização da membrana. No diagrama de correntes observa-se que a corrente capacitiva é igual a zero: isto significa que não há mais variação do potencial de membrana com o tempo ($dV_m/dt = 0$). Toda a corrente entrando na célula através da via sináptica sai da célula via canais não sinápticos: portanto, $CEPS = I_m$. (d) Fase 3, correspondente ao declínio do PEPS. Agora a variação do potencial de membrana ocorre em um ritmo inverso, o que se reflete na inversão da corrente capacitiva. As cargas positivas acumuladas no intracelular durante as fases anteriores passam a sair da célula via canais não sinápticos. Portanto, a negatividade do meio intracelular volta a aumentar. Nesta fase, os canais sinápticos já estão fechados e a corrente excitatória pós-sináptica é nula. No entanto, a membrana permanece despolarizada durante um tempo que dependerá da constante de tempo do sistema.

rias: a fase de despolarização rápida, ou fase 1; a fase estacionária, ou pico do PEPS, ou fase 2 e a fase descendente do PEPS ou Fase 3(Figura 4). Analisemos os eventos elétricos em cada uma destas fases:

Fase 1 (Figuras 4 – a, b, c, d): Imediatamente após a abertura dos canais sinápticos, praticamente todas as cargas positivas entrando na célula por esta via acumulam-se no meio intracelular. No início desta fase, a corrente sináptica aumenta rapidamente e logo atinge seu máximo valor. Nesta fase, o potencial intracelular varia rapidamente com o tempo, alimentado por uma intensa corrente sináptica. Praticamente todas as cargas que entram na célula são utilizadas para despolarizar o meio intracelular, diminuindo a sua negatividade. Nesta fase, o ritmo de variação do potencial intracelular com o tempo depende basicamente de dois fatores: do número de cargas entrando na célula por unidade de tempo (a corrente sináptica) e do volume elétrico efetivo da célula (a capacitância da célula). De modo geral temos:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{I_{\text{sináptica}}}{\text{Capacitância}}$$

Como, no início da fase 1, a maior fração das cargas veiculadas pela corrente sináptica acumula-se no interior da célula, a corrente que as movimenta é chamada de Corrente Capacitiva.

Portanto, no início da fase 1, quase toda a corrente sináptica é capacitiva e apenas uma pequena fração da corrente vaza para fora da célula. No fim da fase 1 a negatividade do IC já é consideravelmente menor e, portanto, o potencial intracelular bastante diferente da FEM da membrana ou potencial de repouso da célula (E_m)*. Isto significa que existe uma diferença de potencial entre aquela voltagem que a membrana equilibra (E_m) e o potencial efetivo do meio intracelular (V_m). A diferença ($E_m - V_m$) é suficientemente grande para mover uma corrente elétrica para fora da célula e, este movimento de cargas ocorre através dos canais não-sinápticos. Portanto, no final da fase 1 uma fração considerável das cargas entrando na célula, através dos canais sinápticos, vaza para o EC pelos canais não-sinápticos. Este vazamento constitui a chamada Corrente Resistiva (I_r).

No final da fase 1, a corrente total entrando na célula através dos canais sinápticos tem dois

destinos: uma parte é acumulada no interior da célula e responsável pelo ritmo de variação do potencial intracelular; a outra parte vaza para o EC através dos canais não-sinápticos da membrana. Podemos então escrever:

$$CPM = I_c + I_r, \text{ onde } I_c = C (dV_m/dt) \text{ e } I_r = (E_m - V_m)/R_m$$

Fase 2: A medida que mais cargas positivas vão se acumulando na célula, o potencial intracelular vai ficando menos negativo, passando de -70 para -60, -50 mV etc. Como consequência, a força motante da corrente sináptica vai diminuindo, ao mesmo tempo em que a força motante, para a corrente resistiva, ($E_m - V_m$), vai aumentando. Portanto, com o tempo, a corrente capacitiva vai diminuindo e a corrente resistiva vai aumentando. Eventualmente, a corrente capacitiva se anula. Neste momento, todas as cargas entrando na célula através dos canais sinápticos vazam para o extracelular; a uma certa distância do ponto de entrada, a célula deixa de acumular cargas e o potencial não varia com o tempo ($dV_m/dt = 0$). Este é o instante em que o PEPS atinge sua máxima amplitude e a despolarização da célula muscular é máxima.

A Figura 4c mostra como ocorre a circulação de cargas no pico do PEPS, onde a análise das correntes é a mais simples. No momento do pico, a corrente sináptica entrando na célula é exatamente igual à corrente vazando para o EC através da via não-sináptica. A corrente capacitiva é igual a zero. Podemos aqui analisar comparativamente os dois tipos de corrente que circulam através da membrana. Na região dos canais sinápticos a corrente elétrica penetra na célula. Esta é a corrente sináptica propriamente dita e despolariza a membrana no local por onde entra. É uma corrente gerada no interior dos canais sinápticos que funcionam aqui como pequenas baterias, transformando um gradiente de potencial eletroquímico de Na em uma corrente elétrica veiculada por íons Na^+ . A uma certa distância da zona sináptica, uma corrente de igual intensidade sai da célula via canais não-sinápticos. É a corrente resistiva (I_r) e, como tal, interage com a resistência elétrica da membrana. Para entender como ocorre esta interação e qual o seu efeito no potencial da célula, vamos calcular numericamente o valor de I_r . No circuito da Figura 4c, temos:

$$CPM = I_r = \frac{E_m}{R_s + R_m} = \frac{0,070}{(1,75 \times 10^5) + (4 \times 10^5)} = 1,2 \times 10^{-7} A$$

A interação da corrente resistiva, I_r , com a

* Nota: " E_m " é o potencial intracelular no qual não há corrente elétrica atravessando a membrana. É também conhecido como Potencial de Reversão da corrente.

resistência da membrana, R_m , resulta numa polarização desta resistência, dada por:

$$dV_m = R_m \times I_r = (4 \times 10^8) \times (1,2 \times 10^{-7}) = 48 \text{ mV}$$

Na Figura 4c pode-se observar que esta polarização tem sentido oposto ao da polaridade da bateria E_m . Portanto, a interação da corrente sináptica com a região não-sináptica da membrana subtrai uma voltagem de 48 mV do potencial original da célula, que equivale a uma despolarização da membrana, cuja amplitude é 48 mV. O potencial intracelular, nesta fase, pode ser calculado subtraindo o PEPS do potencial original da célula:

$$V_m \text{ no pico do PEPS} = 70 \text{ mV} - (48 \text{ mV}) = 22 \text{ mV}$$

Neste valor de V_m , os canais de Na voltagem dependentes já podem ser ativados e um PA pode ser efetivamente gerado no local.

Fase 3 (Figura 4d): Aqui começa o declínio da ação sináptica. O potencial sináptico diminui de amplitude com o tempo e o potencial da célula volta lentamente ao seu valor de repouso. Três fenômenos interdependentes são responsáveis pelo declínio do potencial sináptico. O primeiro fenômeno já havia começado mesmo antes do pico do PEPS: é o fechamento gradativo dos canais sinápticos provocando um declínio rápido da corrente sináptica total (CPM). O segundo fator de queda do PEPS é a diminuição gradual da quantidade de cargas positivas acumuladas no IC. Como a quantidade de cargas diminui com o tempo, a corrente I_r também cai, diminuindo consequentemente a despolarização ôhmica da membrana que ocorre nas regiões afastadas da terminação sináptica.

A velocidade de queda do PEPS é nitidamente menor que a sua taxa de subida. Isto pode ser explicado de diferentes formas e serve de oportunidade para rever alguns conceitos básicos: a fase de subida do PEPS é basicamente mantida pela

Procópio Araújo J – Aspectos biofísicos da ação sináptica (Parte I).

O autor analisa a ação sináptica, partindo do seu substrato elétrico elementar, o Canal Sináptico Unitário, e terminando por integrar os eventos unitários em fenômenos elétricos de intensidade fisiológica.

A abordagem é essencialmente biofísica, procurando fornecer uma visão simplificada do processo sináptico, calcada no conceito de canal iônico e seus mecanismos de ativação. Aspectos bioquímicos e morfológicos e a descrição fisiológica clássica são propositalmente relaxados.

corrente capacitiva que entra na célula através dos canais sinápticos, cuja resistência elétrica total é muito menor que aquela da membrana normal. Portanto, as cargas são armazenadas rapidamente no volume elétrico da célula e depois, mais lentamente, vazam para o EC através de uma via com maior resistência elétrica. Esta combinação sincronizada de eventos faz com que o potencial sináptico tenha duração muito maior do que a corrente sináptica que o gera. Nas sinapses centrais esta propriedade permite a somação temporal dos potenciais, processo fundamental para a integração da informação nervosa elementar. A Figura 5 resume de forma esquemática a interação de eventos mediados por transmissor químico e por voltagem, na membrana de célula muscular motora (Figura 5).

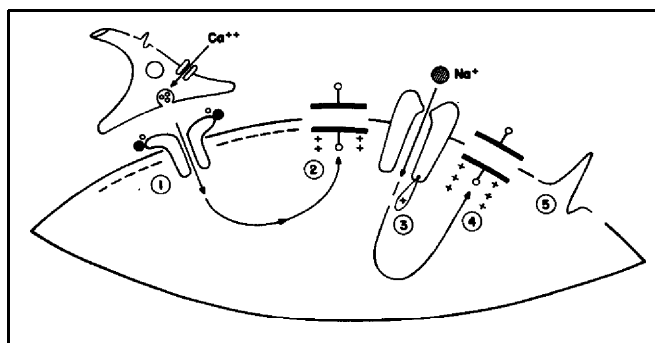


Fig. 5 Interação entre canais quimiodependentes e voltagem-dependentes na junção neuromuscular. (5) Em 1, duas moléculas de ACh (esferas cheias) ligam-se ao canal sináptico provocando sua abertura e permitindo a entrada de uma corrente elétrica ao interior da célula. Esta corrente é veiculada principalmente por íons Na^+ e seus efeitos fazem-se sentir à distância do seu local de origem. O primeiro efeito é provocar um acúmulo de cargas positivas no IC, diminuindo a negatividade da célula. Esta ação está em 2, onde o volume elétrico é representado por um capacitor. Uma parte da corrente sináptica deixa a célula passando pelos canais não sinápticos. Neste processo, as cargas emergentes interagem com a resistência elétrica da membrana e a despolarizam (região 4). A despolarização da membrana diminui o campo elétrico local junto aos portões voltagem-sensíveis de canais de sódio (região 3).

Procópio Araújo J – Aspectos biofísicos de la acción sináptica (Parte I).

El autor analiza la acción sináptica partiendo de su substrato eléctrico elementar, el Canal Sináptico Unitario, y terminando por integrar los eventos unitarios en fenómenos eléctricos de intensidad fisiológica.

El abordaje es esencialmente biofísico, procurando proporcionar una visión simplificada del proceso sináptico, calcado en el concepto de canal iónico y sus mecanismos de activación. Los aspectos bioquímicos y morfológicos y la

São discutidas a distribuição iônica na célula muscular de mamífero e as forças atuantes em cada espécie iônica. Partindo de dados experimentais, são introduzidas algumas características do canal sináptico unitário ativável por ACh. Baseando-se nas propriedades do canal unitário e nas forças moventes dos íons, o efeito da abertura do canal sináptico unitário no potencial da membrana sináptica é discutido. Define-se o conceito de potencial Sináptico Unitário. Num primeiro nível de integração é analisada a ação conjunta de um grande número de canais sinápticos unitários, ativados de modo simultâneo, por um quantum de ACh. O conceito de potencial sináptico em miniatura é explicado. Neste contexto, mostra-se como a inserção de um grande número de vias condutivas em paralelo aumenta a condutância global da membrana e leva o potencial de membrana em direção ao potencial de reversão do canal sináptico. A correlação entre o evento sináptico microscópico e aquele detectável por eletrodos intracelulares é feita.

A célula nervosa e a muscular são em seguida analisadas em suas propriedades de armazenar carga elétrica transitoriamente. A capacitância elétrica da membrana é definida e sua importância na integração dos sinais sinápticos é sugerida. A corrente elétrica associada ao evento sináptico é dividida nas suas formas resistiva e capacitiva e três fases do potencial sináptico excitatório são definidas. A interação entre as diferentes correntes é discutida em função da fase do evento sináptico. As taxas de ativação e de declínio do PEPS e PIPS são comparadas, sendo a taxa de declínio relativamente lenta. Mostra-se que esta propriedade explica a interação temporal entre dois ou mais eventos sinápticos, no caso das sinapses centrais.

Unitermos: BIOFÍSICA; JUNÇÃO NEUROMUSCULAR; MEMBRANA: canal iônico; SINAPSES: canal sináptico, potencial de ação.

descripción fisiológica clásica, son propositalmente relajados.

Se discute la distribución iónica en la célula muscular mamífera, y las fuerzas actuantes en cada especie iónica. Partiendo de datos experimentales, son introducidas algunas características del canal sináptico unitario activable por ACh. Baseando-se en las propiedades del canal unitario y en las fuerzas movientes de los iones, el efecto de la abertura del canal sináptico unitario en el potencial de la membrana sináptica es discutido. Se define el concepto de Potencial Sináptico Unitario.

En un primero nivel de integración se analiza la acción conjunta de un gran número de canales sinápticos unitarios, activados de forma simultánea por un quantum de ACh. Se explica el concepto de potencial sináptico en miniatura. En este contexto se muestra como la inserción de un gran número de vias conductivas en paralelo aumenta la conductancia global de la membrana y lleva el potencial de la membrana en dirección al potencial de reversión del canal sináptico. Se hace una correlación entre el evento sináptico microscópico y aquel detectable por electrodos intracelulares.

En seguida, son analizadas las células nerviosa y la muscular, en sus propiedades de almacenar carga eléctrica transitoriamente. Se define la capacitancia eléctrica de la membrana y es sugerida su importancia en la integración de los señales sinápticos. La corriente eléctrica asociada al evento sináptico es dividida en sus formas resistiva y capacitativa y son definidas tres fases del potencial sináptico excitatorio.

Se discute la interacción entre las diferentes corrientes en función de la fase del evento sináptico. Las tasas de activación y de declinio del PEPS y PIPS son comparadas, siendo relativamente lenta la tasa de declinio. En el caso de las sinapsis centrales, se muestra que esta propiedad explica la interacción temporal entre dos o más eventos sinápticos.