

Alexandre Teso

Aplicação da Equação de Poisson-Boltzmann
para Estudo de Membranas Carregadas



ALEXANDRE TESO

A Márcia e Giovane pelo apoio e cooperação que se mostraram essenciais no desenvolvimento dessa dissertação.

Ao professor Augusto Agostinho Neto pela orientação, participando ativamente, não medindo trabalho.

Ao professor DE POISSON-BOLTZMANN PARA as ideias e sugestões que fez durante o desenvolvimento.

Ao professor Márcio Francisco Colombo pela dedicação empregada na aquisição das Bolsas de Estudos junto a Reitoria.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Física,

Área de concentração em "Biofísica Molecular", do Instituto de Biociências,

Letras e Ciências Exatas - Universidade Estadual Paulista, campus de São

José do Rio Preto, para a obtenção do grau de Mestre em Física.

Orientador: Prof. Elso Drigo Filho



694/95

1995



A Márcia e Giovane pelo apoio e cooperação que se mostraram essenciais no desenvolvimento dessa dissertação.

Ao professor Augusto Agostinho Neto pela coorientação, participando ativamente, não medindo esforços para a execução deste trabalho.

Ao professor José Roberto Ruggiero pelas observações e sugestões que fez durante o desenvolvimento deste estudo.

Ao professor Márcio Francisco Colombo pela dedicação empregada na aquisição das Bolsas de Estudos junto a Reitoria.

A todos os demais professores do Departamento de Física que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos funcionários Paulo, Ilva, Barbosa que sempre estiveram a disposição.

A FAPESP e a Reitoria da UNESP que concederam a Bolsa de Estudo.



RESUMO

Nesta dissertação usa-se a Equação de Poisson-Boltzmann, dentro da teoria de Gouy-Chapmann, para descrever dois sistemas. Em um primeiro, resolve-se a equação de Poisson-Boltzmann para um sistema constituído de um plano carregado, imerso em solução contendo quatro espécies iônicas de cargas distintas e aplica-se os resultados obtidos visando descrever processos biológicos. No segundo, analisa-se sistemas formados por dois planos carregados contendo somente contraíons na solução interna e a partir dos resultados obtidos propõe-se um modelo matemático para a estrutura da membrana.

4.1 Transporte iônico através da membrana celular	22
4.1.1 Transporte Passivo	22
4.1.2 Transporte Ativo	25
4.2 Modelo Biológico para o controle do transporte ativo de íons	27

Capítulo 5

Solução da equação de PB para dois planos paralelos carregados	30
5.1 Neutralidade do Sistema	32
5.2 Solução da equação de PB	33
5.3 Análise dos resultados	35
5.4 Minimização da Energia Potencial Eletétrico quando as cargas na membrana variam	38



ÍNDICE

Modelo matemático para o cálculo da dissociação de uma membrana	42
Capítulo 1	
Considerações iniciais	4
Capítulo 2	
Teoria de Gouy-Chapman	8
2.1 A equação de PB	8
2.2 Desenvolvimento matemático da equação de Poisson-Boltzmann	10
Capítulo 3	
Aplicação dos resultados à um sistema biológico	14
Capítulo 4	
Mecanismo do Controle do Transporte iônico	21
4.1 Transporte iônico através da membrana celular	22
4.1.1 Transporte Passivo	22
4.1.2 Transporte Ativo	25
4.2 Modelo Biológico para o controle do transpote ativo de íons	27
Capítulo 5	
Solução da equação de PB para dois planos paralelos carregados	30
5.1 Neutralidade do Sistema	32
5.2 Solução da equação de PB	33
5.3 Análise dos resultados	35
5.4 Minimização da Energia Potencial Eletétrico quando as cargas na membrana variam	38



Modelo matemático para o cálculo da dissociação de uma membrana 42

6.1 Função de partição para um íon na membrana e na solução eletrolítica 44

6.2 Condição de Equilíbrio 47

Conclusão 50

Apêndice 53

Bibliografia 56

Na descrição do sistema o meio é visto como um dielétrico contínuo e homogêneo e os íons são supostos pontuais, diferenciados apenas pela valência. A equação básica desta teoria é a equação de Poisson-Boltzmann (PB). Esta equação é usada para descrever vários sistemas como, por exemplo, em interface metal-líquido ou lâminas de cristal líquido. Em particular, a equação de PB é usada para analisar sistemas constituídos de moléculas anfífilas, tal como, membranas celulares.

A membrana celular é uma estrutura lipoprotéica que desempenha um papel fundamental para os seres vivos. São constituídas por uma dupla camada de moléculas chamadas lipídios ou anfífilos e um conjunto especial de proteínas. A camada lipídica externa é formada, basicamente, por fosfatidilcolina e esfingomielina, enquanto a interna é formada, principalmente, por fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina (Voet D., Voet J. G. (1990)). Essas moléculas lipídicas diferem na estrutura molecular e na carga elétrica, tornando a distribuição de cargas (densidade de carga(σ)) da camada externa (σ_e) distinta da face interna da célula (σ_i) (Cevc G. (1990)).



CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A utilização da equação de Poisson-Boltzmann para descrever propriedades elétricas de sistemas implica na adoção de hipóteses simplificadora para o sistema, o modelo resultante é conhecido como modelo de Gouy-Chapman.

Na descrição do sistema o meio é visto como um dielétrico contínuo e homogêneo e os íons são supostos pontuais, diferenciados apenas pela valência. A equação básica desta teoria é a equação de Poisson-Boltzmann (PB). Esta equação é usada para descrever vários sistemas como, por exemplo, em interface metal-líquido ou lamélas de cristal líquido. Em particular, a equação de PB é usada para analisar sistemas constituídos de moléculas anfifílicas, tal como, membranas celulares.

A membrana celular é uma estrutura lipoprotéica que desempenha um papel fundamental para os seres vivos. São constituídas por uma dupla camada de moléculas chamadas lipídios ou anfifílicos e um conjunto especial de proteínas. A camada lipídica externa é formada, basicamente, por fosfatidilcolina e esfingomielina, enquanto a interna é formada, principalmente, por fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina (Voet D., Voet J. G. (1990)). Essas moléculas lipídicas diferem na estrutura molecular e na carga elétrica, tornando a distribuição de cargas (densidade de carga(σ)) da camada externa (σ_e) distinta da face interna da célula (σ_i) (Cevc G. (1990)).



Uma das funções desempenhadas pela membrana, é possibilitar o fluxo de íons entre os meios intra e extracelular. Este fluxo é devido a permeabilidade da membrana ao íon, ou por meio de proteínas específicas ligadas à membrana. O fluxo de íons através da membrana pode ser classificado em duas categorias. Em uma primeira, o fluxo ocorre de forma a equilibrar o gradiente de potencial eletroquímico. E, na segunda categoria o fluxo iônico passa de uma região de baixa concentração para uma de alta, sendo necessário para isto um gasto de energia fornecida pela da hidrólise do ATP (Voet D., Voet J. G. (1990)).

Os íons estão presentes em diferentes concentrações nos meios intra e extracelular (Houssay B. (1984)). As principais espécies encontradas nos organismos vivos são sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio e fosfato inorgânico. A diferença de concentração, aliado ao fato da membrana ser carregada faz com que surja uma diferença de potencial elétrico entre os meios intra e extracelular, conhecido como potencial transmembrana (Okuno E., Caldas L. I., Cecil C. (1982)). O potencial transmembrana varia com a densidade de carga (σ_i e σ_e) e com a concentração de íons nos meios intra e extracelular (Gamble F. (1994); Mansfield W. R. (1982); Barber J. (1982)).

Apesar desta complexidade estrutural usa-se um modelo simples, baseado na teoria de Gouy e Chapman (equação de PB), para descrever as propriedades elétricas de um sistema que se assemelha às membranas biológicas. No presente estudo analisam-se sistemas constituídos por um plano carregado, imerso em solução contendo quatro diferentes espécies iônicas e sistemas constituídos por dois planos paralelos carregados, contendo somente contraíons na solução interna. A suposição de simetria plana permite determinar, analiticamente, a solução da equação de PB para estes casos.



sistem Os sistemas constituídos por um plano carregado imerso em solução eletrolítica, já foram analisados na literatura. Os trabalhos pioneiros de Gouy e Chapman (Gouy G. (1910)), (Chapman D. L. (1913)) tratam sistemas com dois íons de valências simétricas ($q:q$). Já na década de 50, foram analisados íons de valências assimétricas 2:1 (Grahame D. C. (1953)). Posteriormente, a combinação 2:1:1 foi tratada (Serafini B. A. (1978)) e aplicada no estudo da bomba de cálcio, que é um importante mecanismo regulador da membrana biológica. Por outro lado, a análise de sistemas constituídos por dois planos pode ser encontrado, por exemplo, nos trabalhos de Israelachvili J. (1992); Engstrom S. (1978)).

Nesta dissertação, usa-se a equação de PB escrita em função de quatro espécies iônicas e obtém-se o valor do potencial elétrico dentro e fora para o sistema modelo da célula. Em outras palavras, resolve-se a equação de PB e obtém-se o comportamento do potencial elétrico em função da distância, para as concentrações fisiológicas intra e extracelular. As concentrações das várias espécies de íons em função da distância também são determinadas. A solução da equação de PB encontrada pode ser reduzida de forma a descrever sistemas constituídos de duas e três espécies iônicas. As soluções obtidos para estes dois casos são idênticos às encontrados na literatura. Finalmente, relaciona-se a variação do potencial transmembrana obtido, como sendo parte do mecanismo regulador do transporte de íons através da membrana.

Em uma segunda etapa, analisa-se um sistema constituído por dois planos paralelos, carregados negativamente, separados por uma distância L e contendo somente contraíons na solução interna. Usa-se a equação de PB para analisar a interação entre os planos quando se varia a distância entre eles ou a densidade de carga. Os sistemas constituídos de planos com mesma densidade de carga e



sistemas onde um dos planos possui densidade de carga nula, serão enfatizados. 2

Permitindo que as cargas na membrana variem, a solução da equação de PB nos leva a densidades superficiais de cargas necessariamente nulas. Em vista desse resultado, propõe-se um modelo matemático para a membrana levando em conta os graus de liberdades para os íons. O modelo fornece uma relação que permite conectar o grau de dissociação das membranas e a distância entre elas.

diferenciados apenas pela valência. A equação básica da teoria de Gouy-Chapman é a equação de Poisson-Boltzmann (PB).

2.1 - A equação de Poisson-Boltzmann

A equação de Poisson é escrita como:

$$\nabla^2 \psi = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (1)$$

onde, ∇^2 representa o operador laplaciano, ψ a função potencial elétrico, ρ a densidade de cargas, $\epsilon = \kappa \epsilon_0$ a permissividade do meio com κ a constante dielétrica e ϵ_0 a permissividade do vácuo.

A equação de Poisson corresponde a lei de Gauss:

$$\oint_S \vec{E} \cdot d\vec{S} = Q_{int} / \epsilon \quad (2)$$

onde S representa uma superfície fechada, $\vec{E}$ o vetor campo elétrico e Q_{int} a carga interna à superfície S .

Se a carga interna à superfície, for descrita por uma distribuição de cargas de densidade variável ρ , a equação (2) é escrita:

TEORIA DE GOUY-CHAPMAN

A teoria de Gouy-Chapman considera sistemas onde o meio é visto como um dielétrico contínuo e homogêneo. Os íons são considerados pontos carregados, diferenciados apenas pela valência. A equação básica da teoria de Gouy-Chapman é a equação de Poisson-Boltzmann (PB).

2.1 - A equação de Poisson-Boltzmann

A equação de Poisson é escrita como:

$$\nabla^2 \psi = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (1)$$

onde, ∇^2 representa o operador laplaciano, ψ a função potencial elétrico, ρ a densidade de cargas, $\epsilon = \kappa \epsilon_0$ a permissividade do meio com κ a constante dielétrica e ϵ_0 a permissividade do vácuo.

A equação de Poisson corresponde a lei de Gauss:

$$\int_S \vec{E} \cdot d\vec{S} = \frac{Q_{\text{int}}}{\epsilon} \quad (2)$$

onde S representa uma superfície fechada, $\vec{E}$ o vetor campo elétrico e Q_{int} a carga interna à superfície S .

Se a carga interna à superfície, for descrita por uma distribuição de cargas de densidade variável ρ , a equação (2) é escrita:

$$\int_S \vec{E} d\vec{S} = \frac{1}{\epsilon_0} \int_V \rho dv \quad (3)$$

Pelo teorema da divergência:

$$\int_V \text{div } \vec{E} dv = \int_S \vec{E} d\vec{S} \quad (4)$$

sendo, $\text{div } \vec{E} = \vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \left(\frac{dE_x}{dx} + \frac{dE_y}{dy} + \frac{dE_z}{dz} \right)$, divergente de E em coordenadas cartesianas),

podemos igualar as relações (3) e (4) obtendo $\text{div } \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon}$. Finalmente, lembrando

que $\vec{E} = -\vec{\nabla} \psi$ obtemos a equação (1), ou seja, $\nabla^2 \psi = -\frac{\rho}{\epsilon}$. O termo ρ representa

a quantidade de carga por volume distribuído ao longo do espaço e pode ser expresso pela distribuição de Boltzmann (Carnie L. S., Torrie M. G. (1984)):

Uma perspectiva sob o qual se pode analisar a equação de Poisson-Boltzmann é fornecida por um sistema constituído de um conjunto de íons sob ação de um potencial elétrico médio, que representa toda interação elétrica a que o íon está submetido. A termodinâmica permite descrever a contribuição da interação elétrica ao potencial químico (Hill L. T. (1960)).

$$\mu(r) = \mu_0 + kT \ln(c(r)) + q\psi(r) \quad (5)$$

onde $\mu_0 = -kT \ln \left\{ \left(\frac{2\pi mkT}{h^2} \right)^{3/2} \right\}$, $c(r)$ é a concentração iônica em função da distância

r e $q\psi$ é a contribuição da interação elétrica ao potencial químico.

O potencial químico é o mesmo em qualquer ponto para sistemas em equilíbrio. Em particular, tomemos duas posições distintas $\mu(r_0)$ em $\psi=0$ e $\mu(r_1)$, r_1 caracteriza uma dada posição qualquer; e como $\mu(r_0) = \mu(r_1)$ obtemos, através da equação (5):

$$c(r_1) = c(r_0) \exp\left(-\frac{q\psi(r)}{kT}\right) \quad \text{por } \frac{d\phi}{d\xi}, \text{ temos que} \quad (6)$$

Observa-se, portanto, que a relação entre duas concentrações em duas regiões distintas do sistema depende apenas da diferença de energia potencial eletrostática média e da energia térmica kT (Maclaughlin S. (1977)). Quando temos n espécies iônicas a distribuição de Boltzmann é expressa pela relação:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n e z_i n_{oi} \exp\left(-\frac{e z_i \psi(r)}{kT}\right) \quad (7)$$

onde n_{oi} representa a concentração iônica do íon i em $\psi=0$.

Juntando as equações (1) e (7) obtemos a equação de Poisson-Boltzmann:

$$\nabla^2 \psi = -\frac{e}{\epsilon} \sum_i z_i n_{oi} \exp\left(-\frac{z_i e \psi}{kT}\right) \quad (8)$$

2.2 - Desenvolvimento matemático da equação de Poisson-Boltzmann

Em um sistema com simetria plana, a função potencial só depende de uma coordenada, e a equação (8) se torna:

$$\frac{d^2 \psi}{dx^2} = -\frac{e}{\epsilon} \sum_i z_i n_{oi} \exp\left(-\frac{z_i e \psi}{kT}\right) \quad (9)$$

Definindo, $x = \xi \lambda$, onde λ um parâmetro que representa comprimento ($\lambda^2 = \epsilon kT / 2 n_0 e^2$), n_0 representando a densidade numérica tomada como unidade,

$\phi = e\psi / kT$ (ϕ é chamado de potencial reduzido), a equação (9) é reescrita como:

$$\frac{d^2 \phi}{d\xi^2} = -\frac{1}{2} \sum_i z_i n_i \exp(-z_i \phi) \quad (10)$$

com $n_i = n_{oi} / n_0$ representando a densidade em termos da unidade de densidade numérica n_0 .

Multiplicando ambos os lados da equação (10) por $\frac{d\phi}{d\xi}$, temos que:

$$\frac{d}{d\xi} \left(\frac{1}{2} \left(\frac{d\phi}{d\xi} \right)^2 - \frac{1}{2} \sum_i n_i \exp(-z_i \phi) \right) = 0 \quad (11)$$

e, portanto, encontramos a seguinte relação:

$$\frac{1}{2} \left(\frac{d\phi}{d\xi} \right)^2 - \frac{1}{2} \sum_i n_i \exp(-z_i \phi) = cte \quad (12)$$

O valor da constante de integração é determinado fazendo-se $\phi=0$ e $\frac{d\phi}{d\xi} = 0$ quando ξ tende ao infinito. Nestas condições, a constante vale $-\frac{1}{2} \sum_i n_i$ e a primeira derivada é escrita como:

$$\frac{d\phi}{d\xi} = \pm \left\{ \sum_i n_i (\exp(-z_i \phi) - 1) \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (13)$$

onde, o sinal $\pm$ representa as duas possibilidades para a densidade superficial de carga.

Lembrando que o vetor campo elétrico é escrito como o gradiente do potencial elétrico $\vec{E} = -\nabla\psi$, sabendo que o campo limite de um meio eletricamente neutro nas vizinhanças de um plano carregado vale $\frac{\sigma}{\epsilon}$ e usando a relação

$\phi = \frac{e\psi}{kT}$, temos:

$$E = -\frac{d\psi}{dx} = -\frac{kT}{e\lambda} \frac{d\phi}{d\xi} \quad \text{e} \quad \left. \frac{d\phi}{d\xi} \right|_{\xi=0} = -\frac{e\lambda}{\epsilon kT} \sigma \quad (14)$$

onde σ é a densidade superficial de carga em $\xi=0$.

Note que o sinal de σ determina o sinal do potencial elétrico, desta maneira, se a densidade superficial de carga for positiva, o potencial elétrico será positivo e decai monotonicamente com a distância. Analogamente, se a densidade de carga

for negativa, o potencial elétrico será monotonicamente negativo e aumenta com a distância à superfície.

Através da relação (14), podemos obter o valor do campo elétrico reduzido e, conseqüentemente, o potencial reduzido na superfície ($\xi=0$) a partir do valor da densidade superficial de carga.

Um conceito útil na descrição e interpretação das propriedades deste sistema é a conjugação de cargas, que consiste na mudança do sinal de todas as cargas macroscópica do sistema. Em um sistema constituído de quatro espécies iônicas, a equação (10) é escrita como:

$$\frac{d^2\phi}{d\xi^2} = -\frac{1}{2} \{-2n_{-2} \exp(2\phi) - n_{-1} \exp(\phi) + n_{+1} \exp(-\phi) + 2n_{+2} \exp(-2\phi)\} \quad (15a)$$

e a equação para o sistema conjugado de carga é dado por:

$$\frac{d^2\phi}{d\xi^2} = -\frac{1}{2} \{2n_{+2} \exp(-2\phi) + n_{+1} \exp(-\phi) - n_{-1} \exp(\phi) - 2n_{-2} \exp(2\phi)\} \quad (15b)$$

que é idêntica a equação (15a). Portanto, o perfil da distribuição de cargas são idênticos no sistema e no sistema transformado.

Integrando a relação (13), as soluções para $\phi>0$ e $\phi<0$ são dadas por (ver apêndice):

$$\phi(\xi) = \ln \left\{ b \frac{(1+a) \cosh c(\xi+d) + b}{b \cosh c(\xi+d) + (1+a)} - a \right\} \quad \phi < 0 \quad (16a)$$

$$\phi(\xi) = \ln \left\{ b \frac{(1+a) \cosh c(\xi+d) - b}{b \cosh c(\xi+d) - (1+a)} - a \right\} \quad \phi > 0 \quad (16b)$$

com, $a = 1 + \frac{n_{-1}}{2n_{-2}}$, $b = \{a^2 - \frac{n_{+2}}{n_{-2}}\}^{\frac{1}{2}}$, $c = \{3n_{-2} + n_{-1} + n_{+2}\}^{\frac{1}{2}} = \{3n_{+2} + n_{+1} + n_{-2}\}^{\frac{1}{2}}$ e d é a constante de integração.

As soluções do sistema conjugado de carga para $\phi>0$ e $\phi<0$ são:

$$\phi(\xi) = -\ln\left\{b^* \frac{(1+a^*) \cosh c(\xi+d) + b^*}{b^* \cosh c(\xi+d) + (1+a^*)} - a^*\right\} \quad \phi > 0 \quad (17a)$$

$$\phi(\xi) = -\ln\left\{b^* \frac{(1+a^*) \cosh c(\xi+d) - b^*}{b^* \cosh c(\xi+d) - (1+a^*)} - a^*\right\} \quad \phi < 0 \quad (17b)$$

sendo; $a^* = 1 + \frac{n_{+1}}{2n_{+2}}$, $b^* = \{a^{*2} - \frac{n_{-2}}{n_{+2}}\}^{\frac{1}{2}}$, $c^* = c$.

A partir destas soluções, podemos analisar alguns casos particulares.

Em um sistema onde $n_{+2}=n_{-2}=n_2$ e $n_{+1}=n_{-1}=n_1$ temos:

$$a = a^* = \frac{2n_2 + n_1}{2n_2}, \quad (20)$$

$$b = b^* = (a^2 - 1)^{1/2} = \frac{1}{2n_2} \{n_1(n_1 + 4n_2)\}^{\frac{1}{2}} \quad e \quad \frac{b^2 - a(1+a)}{b} = -\sqrt{\frac{n_1 + 4n_2}{n_1}}$$

As equações (16a) e (17b) assim como as equações (16b) e (17a) coincidem e o comportamento do potencial reduzido em função da distância é dado pela relação:

$$\phi(\xi) = \ln\left\{\frac{\cosh[\{n_1 + 4n_2\}^{\frac{1}{2}}(\xi+d)] - \{\frac{n_1 + 4n_2}{n_1}\}^{\frac{1}{2}}}{\cosh[\{n_1 + 4n_2\}^{\frac{1}{2}}(\xi+d)] + \{\frac{n_1 + 4n_2}{n_1}\}^{\frac{1}{2}}}\right\} \quad (18)$$

para $\phi < 0$. Invertendo-se a fração do argumento da função logarítma, teremos o caso $\phi > 0$.

No caso simétrico (q:q), $n_{+1}=n_{-1}=n_1$ e $n_{+2}=n_{-2}=0$ a equação (18) se torna:

$$\phi(\xi) = \ln\left(tgh^2 \frac{\{n_1\}^{\frac{1}{2}}}{2}(\xi+d)\right) \quad (19)$$

que é idêntica a equação encontrada na literatura (veja, por exemplo, Maclaughlin S. (1977)).

Outros resultados podem ser encontrados através das relações (17a), (17b) e (18a), (18b) simplesmente fazendo a concentração da espécie iônica ausente igual a zero. Em particular, para um sistema constituído pelos íons monovalente positivo e negativo e bivalente positivo, na presença de uma densidade superficial de carga negativa tomamos a equação (17b), fazendo $n_2=0$, obtemos a relação:

$$\phi(\xi) = \ln \left\{ \frac{a[\cosh(c(\xi + d)) - 1] - 1}{\cosh(c(\xi + d)) + 1} \right\} - \ln(a) \quad (20)$$

Através das propriedades de funções hiperbólicas, encontramos a equação

$$\phi(\xi) = \ln \left\{ \frac{1}{2} \left(3 + \frac{n_{+1}}{n_{+2}} \right) \tanh^2 \left(\frac{c}{2} (\xi + d) \right) - \frac{1}{2} \right\} - \ln \left\{ 1 + \frac{n_{+1}}{2n_{+2}} \right\} \quad (21)$$

que é equivalente a equação mostrada na referência (Serauner B A. (1978)).

Usando a relação (14) e (15a) encontramos o valor da constante de integração dada por:

$$\left. \frac{d\phi}{d\xi} \right|_{\xi=0} = \frac{bc \sinh(cd) [(a+1)^2 - b^2]}{[b \cosh(cd) + b^2 - a(a+1)][b \cosh(cd) + a+1]} = -\frac{e\lambda}{\epsilon KT} \sigma \quad (22)$$

A equação transcendental acima em d é uma equação do quarto grau em $\exp(cd)$. Uma alternativa para encontrar esta constante é construir o diagrama no espaço de fase $\left(\frac{d\phi}{d\xi} \times \phi \right)$, através da equação (14) e ler o valor de ϕ_0 na superfície do plano que será usado nos conjuntos das equações (16) ou (17), conforme o caso.



APLICAÇÃO DOS RESULTADOS À UM SISTEMA BIOLÓGICO

Neste capítulo, os resultados da descrição do potencial elétrico em um sistema que se assemelha a um sistema biológico, serão apresentados. O modelo para uma célula é formado por duas regiões distintas, separadas por uma membrana plana e totalmente impermeável a íons. A região do lado esquerdo receberá o nome de intracelular, com uma composição iônica dada por $n_{+1}=126\text{mM}$, $n_{+2}=15.5\text{mM}$, $n_{-1}=17\text{mM}$ e $n_{-2}=70\text{mM}$. E o lado direito da membrana plana, será chamado de extracelular, com uma concentração iônica formada por $n_{+1}=137\text{mM}$, $n_{+2}=4\text{mM}$, $n_{-1}=142\text{mM}$ e $n_{-2}=1.5\text{mM}$. Estas concentrações se assemelham as encontradas em sistemas biológicos (B. A. Houssay (1980)).

Através da relação (15), do diagrama no espaço de fase $\frac{d\phi}{d\xi} \times \phi$ (figura 1) e conhecendo os respectivos valores de densidade superficial de carga nas faces intra e extracelular, podemos encontrar os valores de potenciais elétricos de superfície (ϕ_0) nestas faces. Na figura 1, os valores das densidades de carga foram obtidos da referência Cevec G. (1990) onde $\pm 0.4\text{C/m}^2$ representam os valores limite para membranas sintéticas e $\pm 0.05\text{C/m}^2$ como limite para membranas biológicas.

$d = \frac{1}{e} \cosh^{-1} \left[\frac{(1+a)(\exp(\phi_0)+a)-b}{1-\exp(\phi_0)} \right]$, e o potencial elétrico é univocamente

Na figura 2 temos o comportamento do potencial elétrico em função da distância (equação ((16b)) para alguns valores de densidade superficial de carga na região intracelular, e para alguns valores de densidade superficial de carga na região extracelular.

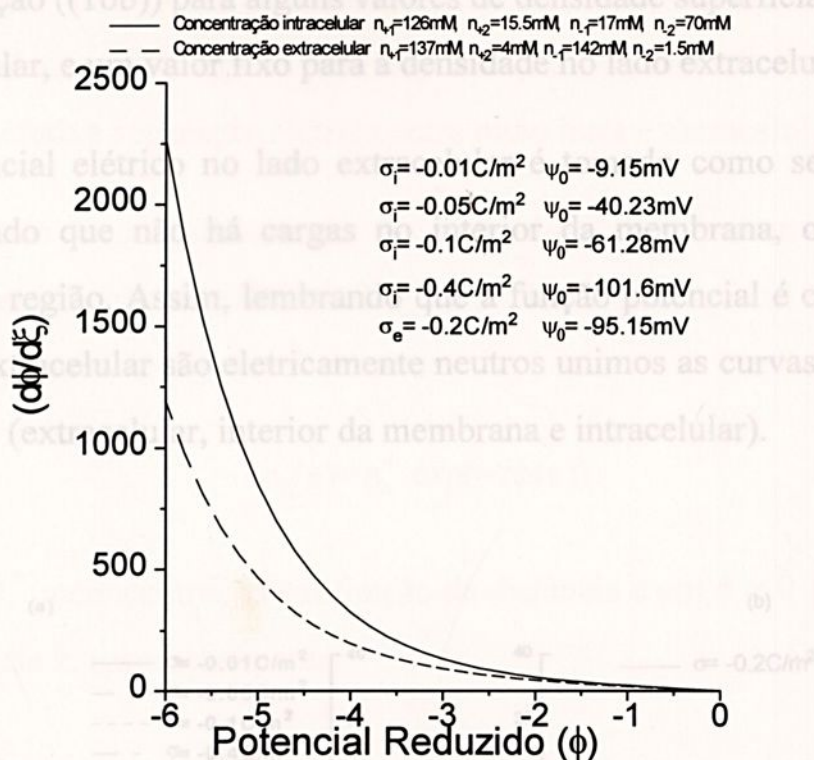


Figura 1 - Gráfico do campo elétrico reduzido em função do potencial elétrico reduzido (diagrama no espaço de fase). As curvas acima representam o comportamento desta função nas regiões intra e extracelular.

O sinal da densidade superficial de carga determina qual relação deve ser usada dos conjuntos de equações (17) ou (18). Se a densidade superficial de carga tem valor negativo, a relação (17a) ou (18b) deve ser usada. Usando a relação (18b), a constante de integração é dada por:

$$d = \frac{1}{c} \cosh^{-1} \left[\frac{(1+a)(\exp(\phi_0) + a) - b}{1 - \exp(\phi_0)} \right], \text{ e o potencial elétrico é univocamente}$$

determinado.

Na figura 2 temos o comportamento do potencial elétrico em função da distância (equação ((16b)) para alguns valores de densidade superficial de carga na região intracelular, e um valor fixo para a densidade no lado extracelular.

O potencial elétrico no lado extracelular é tomado como sendo zero no infinito. Supondo que não há cargas no interior da membrana, o potencial é constante nesta região. Assim, lembrando que a função potencial é contínua, e os meios intra e extracelular são eletricamente neutros unimos as curvas do potencial nas três regiões (extracelular, interior da membrana e intracelular).

$$n_2(x) = n_2^{\infty} \exp(-z\phi(x)) \quad (23)$$

sendo $n_2(x)$ e n_2^{∞} a concentração em função da distância e em $\phi = 0$ para a espécie iônica de valência z .

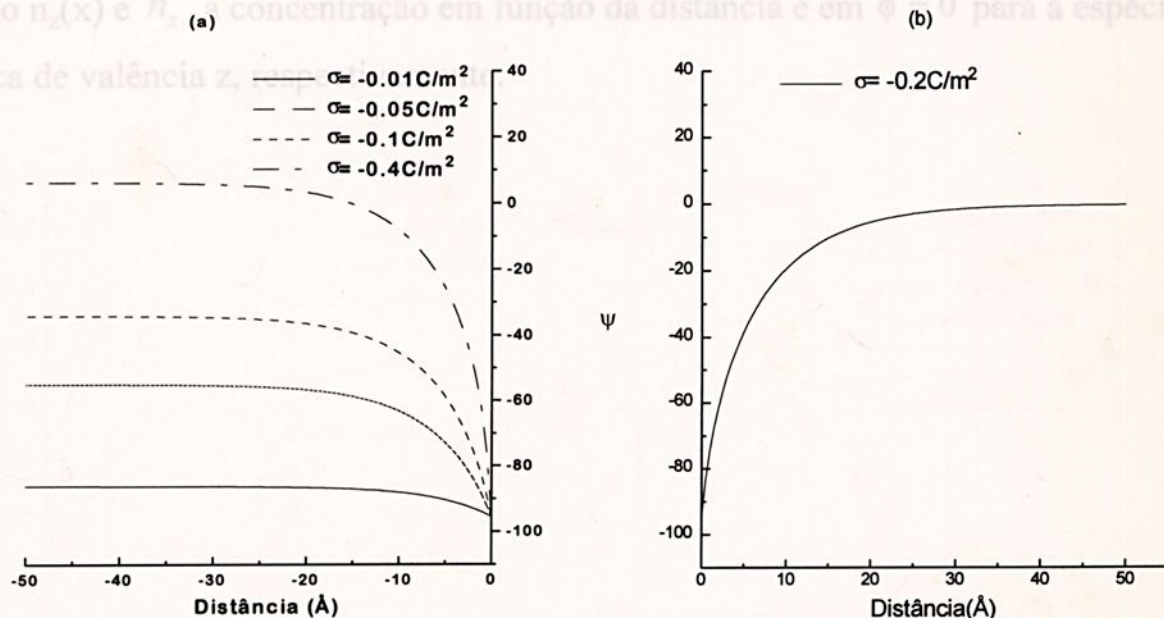


Figura 2 - Gráfico do potencial elétrico em função da distância. As curvas em (a) são para quatro valores de densidade superficial de carga e concentrações fisiológicas do meio intracelular, em (b) a curva representa apenas uma densidade de carga e concentrações fisiológicas extracelulares.

Podemos notar na figura 2 que o potencial elétrico é praticamente constante a partir de 30Å da membrana nas regiões intra e extracelular. As altas concentrações iônicas fisiológicas são responsáveis por esta eficiente blindagem levando a uma efetiva separação elétrica entre meio intra e extracelular.

Esboçamos o comportamento do logaritmo da concentração de cada espécie iônica em função da distância (figura 3), lembrando que as concentrações são escritas em termos do potencial elétrico:

$$n_z(x) = n_z^\infty \exp(-z\phi(x)) \tag{23}$$

sendo $n_z(x)$ e n_z^∞ a concentração em função da distância e em $\phi = 0$ para a espécie iônica de valência z , respectivamente.

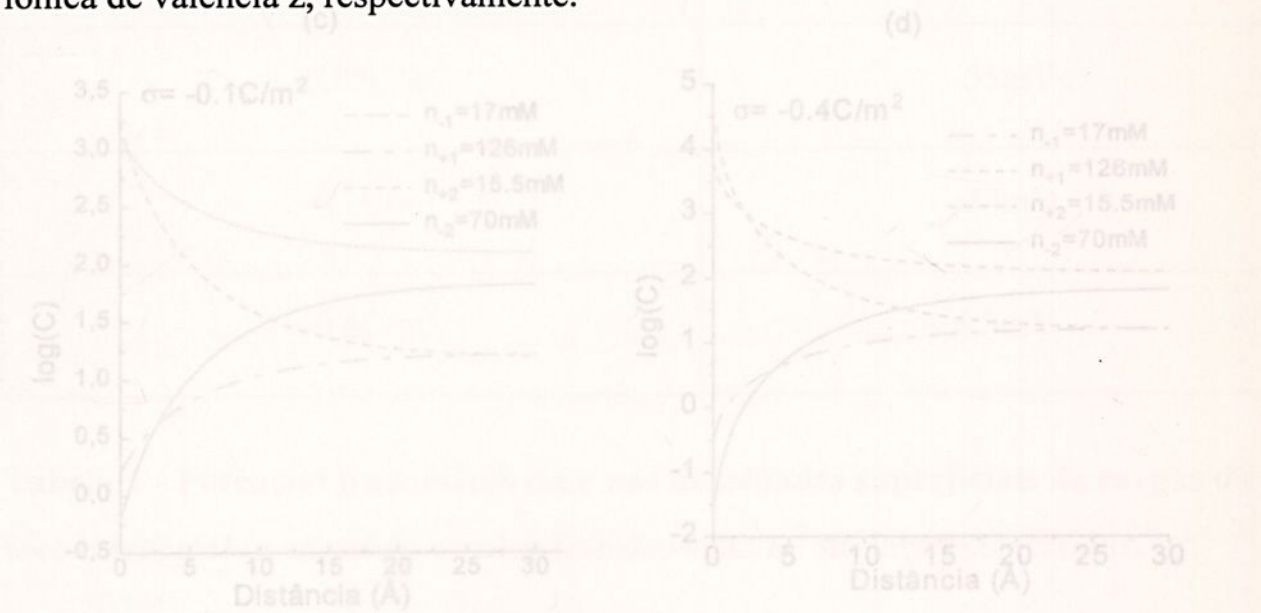


Figura 3 Gráfico do logaritmo da concentração de cada espécie iônica em função da distância à membrana. Cada curva representa um valor de densidade superficial de carga dado por -0.01C/m^2 em (a), -0.05C/m^2 em (b), -0.1C/m^2 em (c) e -0.4C/m^2 em (d), na concentração fisiológica intracelular.

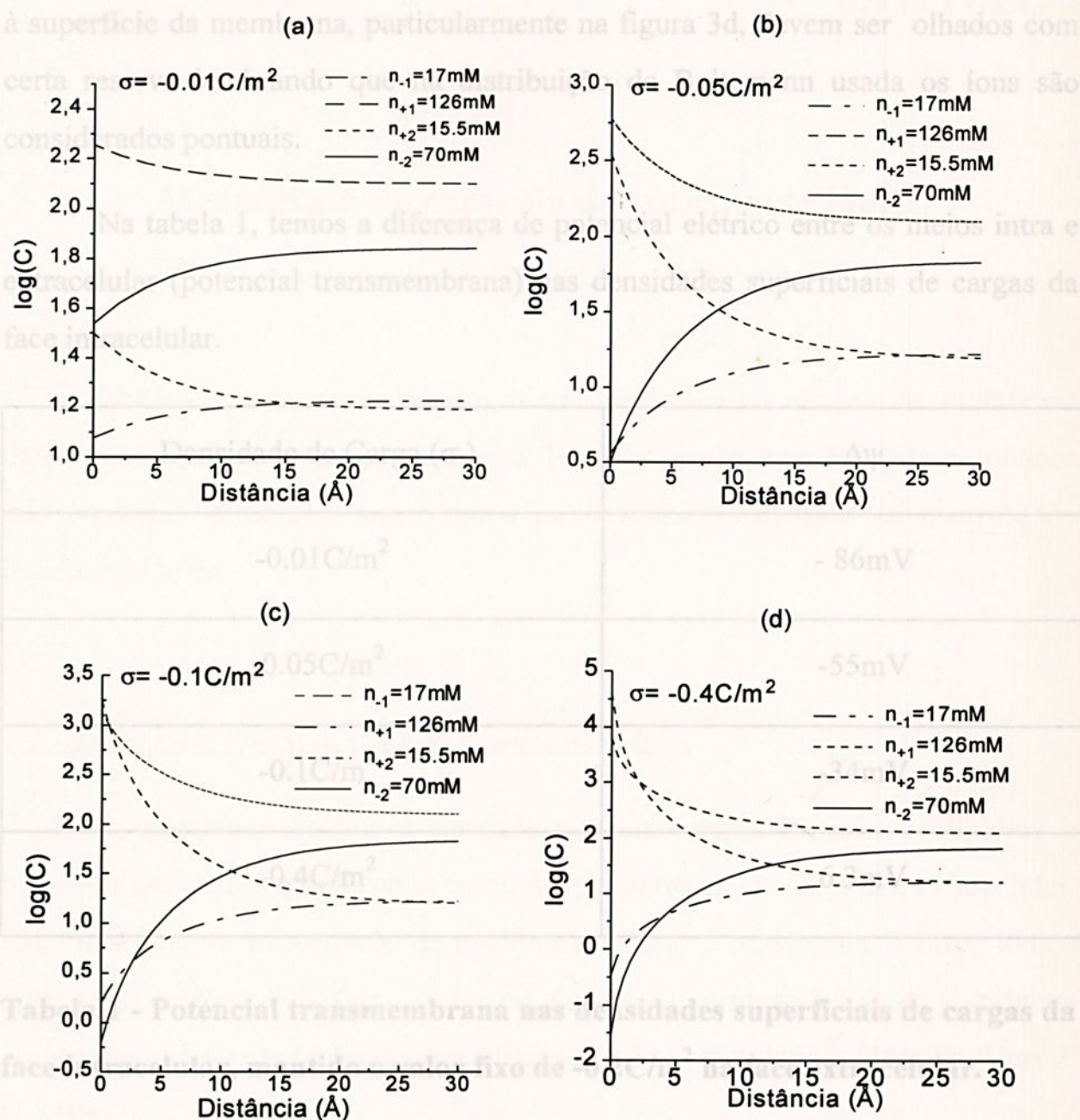


Figura 3 Gráfico do logaritmo da concentração de cada espécie iônica em função da distância à membrana. Cada curva representa um valor de densidade superficial de carga dado por -0.01C/m^2 em (a), -0.05C/m^2 em (b), -0.1C/m^2 em (c) e -0.4C/m^2 em (d), na concentração fisiológica intracelular.

Os altos valores para os íons monovalentes e bivalentes positivos próximos à superfície da membrana, particularmente na figura 3d, devem ser olhados com certa reserva lembrando que na distribuição de Boltzmann usada os íons são considerados pontuais.

Na tabela 1, temos a diferença de potencial elétrico entre os meios intra e extracelular (potencial transmembrana) nas densidades superficiais de cargas da face intracelular.

Densidade de Carga (σ_i)	$\Delta\psi$
-0.01C/m ²	- 86mV
-0.05C/m ²	-55mV
-0.1C/m ²	-34mV
-0.4C/m ²	6.3mV

Tabela 1 - Potencial transmembrana nas densidades superficiais de cargas da face intracelular, mantido o valor fixo de -0.2C/m² na face extracelular.

Notamos da tabela 1 que, um aumento no valor da densidade superficial de carga na face intracelular corresponde a um decréscimo no potencial transmembrana.



Mecanismo de controle do transporte iônico

Neste capítulo, será descrito o transporte iônico através da membrana dando maior ênfase ao transporte ativo. Posteriormente, com base nos resultados dos capítulos anteriores, sugeriremos um mecanismo elétrico de controle do transporte iônico.

4.1 - Transporte iônico através da membrana celular

A membrana celular é formada por uma dupla camada de lipídios e proteínas associadas que fazem a comunicação entre os meios intra e extracelular. Uma das funções importantes da membrana celular é possibilitar o fluxo iônico entre estas regiões. Este fluxo se faz ou através da permeabilidade da membrana ao íon, ou através de proteínas específicas ligadas à membrana (Voet D., Voet J. G. (1993)).

O fluxo de íons através da membrana é classificado em duas categorias; em uma primeira, o fluxo ocorre sem o auxílio de energia fornecida através da hidrólise do ATP. Este fluxo iônico recebe o nome de transporte passivo. Na segunda categoria, o fluxo de íons ocorre com um gasto de energia que é fornecida



pela hidrólise do ATP. Neste caso, o transporte iônico é chamado de transporte ativo.

4.1.1 - Transporte passivo

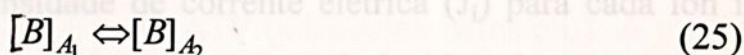
As forças que dirigem o transporte passivo de íons através do meio são o gradiente de concentração, que representa a difusão do íon e a variação do potencial elétrico. A relação que fornece o fluxo iônico é a equação de Nernst-Planck:

$$J_i = -q_i \mu_i \left(KT \frac{dC_i}{dx} + q_i C_i \frac{dV}{dx} \right) \quad (24)$$

onde J_i é o fluxo (taxa de passagem por unidade de área) do íon i , q_i e μ_i são, respectivamente, a carga elétrica e a constante de mobilidade no meio da i -ésima espécie iônica, C_i é a concentração do íon i , $\frac{dC_i}{dx}$ é o gradiente de concentração iônica e $\frac{dV}{dx}$ é o gradiente do potencial elétrico.

O mecanismo de difusão em uma solução a uma temperatura T está diretamente relacionado à agitação térmica. Os íons colidem entre si e com as moléculas do solvente gerando um movimento aleatório, sem direção definida. O número de íons por unidade de volume em uma determinada solução recebe o nome de concentração iônica (C_i). Se a concentração (C_i) não for uniforme, o movimento aleatório dos íons fará com que a concentração se uniformize.

Consideremos agora uma cela separada por uma membrana permeável à substância B formando dois meios A_1 e A_2 , com diferentes concentrações de B. Nestas condições deverá existir um fluxo de B entre os meios A_1 e A_2 que pode ser escrito pela reação de equilíbrio:



onde $[B]_{A_1}$ e $[B]_{A_2}$ são concentrações de B nos meios A_1 e A_2 , respectivamente.

O gradiente de concentração entre A_1 e A_2 produzirá uma diferença de potencial químico dado por (Voet Donald, Voet J. G. (1993)):

$$\Delta \bar{G}_B = \bar{G}_{A_1} - \bar{G}_{A_2} = RT \ln \left(\frac{[B]_{A_1}}{[B]_{A_2}} \right) \quad (26)$$

onde $\bar{G}_{A_1}$ e $\bar{G}_{A_2}$ são os potenciais químicos dos meios A_1 e A_2 , respectivamente.

Assim, se $[B]_{A_1} > [B]_{A_2}$, temos que $\Delta \bar{G}_B$ é sempre positivo e o fluxo de B para a cela A_1 requererá energia adicional. Nas células esta energia é fornecida pela liberação do fosfato através da hidrólise do ATP. Contrariamente, se $[B]_{A_1} < [B]_{A_2}$, $\Delta \bar{G}_B$ é negativo, e o fluxo de B para a cela A_1 ocorrerá espontaneamente.

Sendo dC_i/dx o gradiente de concentração iônica na direção x. Há uma densidade de corrente elétrica (J_i^D) devido a difusão gerada pelo gradiente dada por (Okuno Emico, Caldas L. I., Chow Cecil (1982)):

$$J_i^D = -q_i D_i \frac{dC_i}{dx} \quad (27)$$

onde q_i e D_i são, respectivamente, a carga elétrica e a constante de difusão do íon i. Definindo $D_i = \mu_i K T$ (μ_i é a constante de mobilidade, K a constante de Boltzmann e T a temperatura absoluta) na equação (26) temos:

$$J_i^D = -q_i \mu_i K T \frac{dC_i}{dx} \quad (28)$$

4.1.2 - Transporte ativo

Tomemos agora uma cela constituída por dois meios A_1 e A_2 , separados por uma membrana permeável ao íon i e com uma diferença de potencial elétrico entre os meios A_1 e A_2 . A densidade de corrente elétrica (J_i) para cada íon i é escrita como uma soma entre a densidade de corrente induzida pelo campo elétrico $\vec{E}$ (J_i^E) e a densidade de corrente devido a difusão de íons (J_i^D), ou seja:

$$J_i = J_i^D + J_i^E \quad (29)$$

onde $J_i^E = \mu_i q_i^2 C_i E$, que é obtida diretamente da definição de densidade de corrente elétrica $j_i = (1/\rho_i)E$, sendo ρ_i a resistividade elétrica do meio considerado em relação ao íon i , que pode ser expressa como $\frac{1}{\rho_i} = \mu_i q_i^2 C_i$ (μ_i a constante de mobilidade do íon i , q_i^2 o quadrado da carga elétrica da espécie iônica i e C_i a concentração do íon i).

No caso em que estamos interessados, membranas com simetria plana, o campo elétrico vale $E = -\frac{dV}{dx}$, (V é o potencial elétrico) e a equação (29) resulta na equação (24) que é a equação de Nernst-Planck (Okuno Emico, Caldas L. I., Chow Cecil (1982)), e avalia densidade de corrente elétrica entre dois meios separados por uma membrana permeável a íons.

4.1.2 - Transporte ativo

O Transporte ativo caracteriza-se pela passagem da substância de uma região de baixa concentração para uma de alta concentração, auxiliado pela energia fornecida através da hidrólise do ATP (adenosina trifosfato). A molécula de ATP funciona como um elo de ligação (transportador de energia intermediário) entre as reações liberadoras de energia e aquelas consumidoras de energia. O ATP fornece energia através da perda do seu grupo fosfato terminal, por hidrólise, havendo a formação de ADP (adenosina difosfato) e fosfato inorgânico (fig 4).

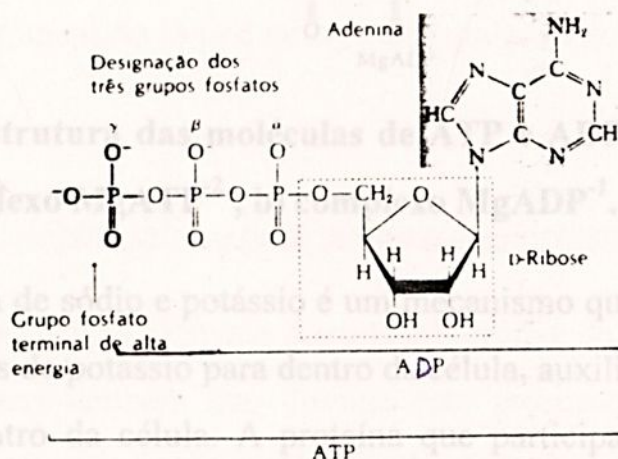


FIGURA 4 Estrutura molecular do ATP e ADP em pH=7. Os grupos fosfato são designados por α , β e γ .

Em pH 7.0, o ATP e o ADP ocorrem como ânions multicarregados de valências -4 e -3, respectivamente, (fig. 4) (Lehninger A. L. (1985)). Entretanto, no líquido intracelular que contém alta concentração de Mg^{+2} (da ordem de 10mM) comparada com a do ATP (da ordem de 2 a 3mM), o ATP e o ADP existem, principalmente, como os complexos $MgATP^{-2}$ e $MgADP^{-1}$ (fig 5). Em várias reações enzimáticas nas quais o ATP funciona como doador de fosfato, sua

forma ativa é o complexo $MgATP^{2-}$. Como exemplo, podemos citar transporte de sódio para fora e potássio para dentro da célula, a chamada bomba de sódio e potássio (Cantley L., (1986)).

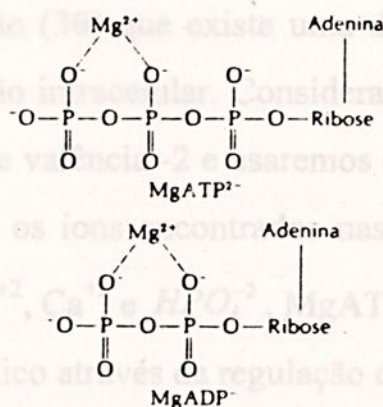
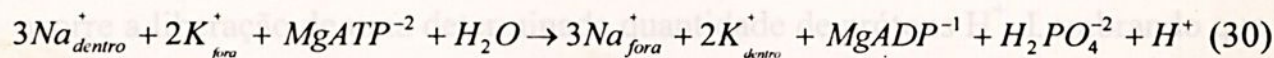


FIGURA 5 Estrutura das moléculas de ATP e ADP complexadas com o íon Mg^{+2} . a) complexo $MgATP^{2-}$, b) complexo $MgADP^{-1}$.

A bomba de sódio e potássio é um mecanismo que bombeia 3 íons de sódio para fora e dois de potássio para dentro da célula, auxiliado pela hidrólise do ATP que ocorre dentro da célula. A proteína que participa deste mecanismo é uma proteína transmembrana sendo constituída por dois tipos de subunidades: subunidade α não glicolisada, responsável pela atividade catalítica da enzima e que contém o sítio de ligação de íons, e uma subunidade β que não têm função conhecida.

Quimicamente o mecanismo da bomba de Sódio e Potássio é escrito através da relação (Lehninger A. L., (1985), Voet D (1990)):



onde MgATP^{-2} e MgADP^{-1} são complexos do íon Mg^{+2} com ATP e ADP, respectivamente, e $\text{H}_2\text{PO}_4^{-2}$ (também representado por P_i) é o fosfato inorgânico. Assim, para cada 3 íons de Sódio que saem da célula, 2 íons de Potássio são incorporadas.

Observamos na relação (30) que existe uma determinada concentração do complexo MgATP^{-2} na região intracelular. Consideraremos, então, este complexo como um ponto carregado de valência -2 e usaremos a equação de PB com quatro espécies iônicas, simulando os íons encontrados nas regiões intra e extracelular (Na^+ , K^+ , H^+ , Cl^- , Br^- , I^- , Mg^{+2} , Ca^{+2} e HPO_4^{-2} , MgATP^{-2}), para sugerir um modelo de controle do transporte iônico através da regulação do potencial transmembrana.

4.2 - Modelo Biológico para o controle do transporte ativo de íons

Vimos na relação (30) que durante a hidrólise do ATP ocorre a liberação de prótons. Sabemos também que durante este processo o pH intracelular não é alterado significativamente (Van Holde, "Biochemistry" (1990)) e, segundo dados experimentais, (Covarrubias M. (1993); Hubell Wayne, Perozo E. (1993)) a mudança conformacional em proteínas de membrana está diretamente relacionada com a variação do potencial transmembrana.

Em vista dos resultados apresentados até aqui, podemos sugerir um mecanismo regulador do potencial transmembrana, que controla o transporte ativo de íons. Este mecanismo baseia-se no fato de que durante a hidrólise do ATP ocorre a liberação de uma determinada quantidade de prótons H^+ . Lembrando que, a densidade de probabilidade para íons monovalentes positivos estarem próximos



da superfície da membrana é relativamente alta (ver figura 3) e levando em conta sua alta mobilidade, é natural inferir que estes prótons aproximar-se-iam da membrana e seriam absorvido por ela resultando em uma alteração na densidade superficial de carga. Com a variação da densidade superficial de carga o potencial transmembrana é alterado (tabela 1), resultando em possíveis mudanças conformacionais nas proteínas transportadoras (Covarrubias M. (1993); Hubell Wayne, Perozo E. (1993)) e, conseqüentemente, interferindo no transporte iônico.

Devemos notar que uma variação significativa na densidade superficial de carga é obtida a partir de uma pequena variação na quantidade total de íons monovalentes negativos ($MgATP^{-1}$). Como exemplo, considerando uma célula de simetria esférica, desejamos calcular a concentração de íons monovalente positivo necessária para neutralizar uma densidade superficial de carga de $-0.4C/m^2$ em uma esfera de diâmetro igual a $20000nm$ que corresponde a aproximadamente a máxima dimensão de uma célula hepática.

Sabendo que a concentração volumétrica (C_v) multiplicada pelo volume $V = \frac{4}{3}\pi R^3$, considerando a célula esférica, é igual a densidade superficial de carga (σ) multiplicada pela área ($A=4\pi R^2$), obtemos a relação:

$$C_v = \frac{3\sigma}{R} \quad (31)$$

com C_v a concentração volumétrica expresso em ($\frac{cargas}{m^3}$) e R o raio da esfera. Dividindo a relação (31) pelo número de avogadro, obtemos que a concentração volumétrica em milimolar (mM). A concentração necessária para neutralizar uma densidade superficial de carga igual a $-0.4C/m^2$ é de aproximadamente 1.24mM.



Desta forma, são necessários 1.24mM de H^+ (resultante da hidrólise do ATP) para variar a densidade de superficial de carga, em uma membrana, de $-0.4C/m^2$ a zero, em uma célula de 20000nm de diâmetro. Devemos ressaltar que a concentração de ATP no interior das células hepáticas é da ordem de 3mM (Lehninger A. L. (1985))., e, portanto, suficiente para o controle da densidade superficial de carga.

paralelos e carregados

Analisaremos um sistema contituído de dois planos paralelos, carregados, com densidade superficial de carga σ_1 e σ_2 separados por uma distância L e com uma solução interna contendo apenas contraíons (figura 6). Adotamos que o plano à esquerda esteja situado na posição zero e o da direita na posição L (L é dado em ångstron). A equação básica que descreve as propriedades elétricas deste sistema é a equação de Poisson-Boltzmann. Esta equação possui uma solução que está matematicamente definida simplesmente estabelecendo o valor do campo elétrico ou as densidades de cargas nas superfícies que limita a região de interesse.



Solução da equação de PB para dois planos, paralelos e carregados

Analisaremos um sistema constituído de dois planos paralelos, carregados, com densidade superficial de carga σ_1 e σ_2 separados por uma distância L e com uma solução interna contendo apenas contraíções (figura 6). Adotamos que o plano à esquerda esteja situado na posição zero e o da direita na posição L (L é dado em ângstrom). A equação básica que descreve as propriedades elétricas deste sistema é a equação de Poisson-Boltzmann. Esta equação possui uma solução que está matematicamente definida simplesmente estabelecendo o valor do campo elétrico ou as densidades de cargas nas superfícies que limita a região de interesse.

$$\left. \frac{d\psi}{dx} \right|_{x=0} = -\frac{\sigma_1}{\epsilon} \quad (32a)$$

$$\left. \frac{d\psi}{dx} \right|_{x=L} = \frac{\sigma_2}{\epsilon} \quad (32b)$$

Nestas condições, a equação de PB que descreve as propriedades elétricas deste sistema sujeito as condições de contorno acima (equações (32a) e (32b)) é escrita:

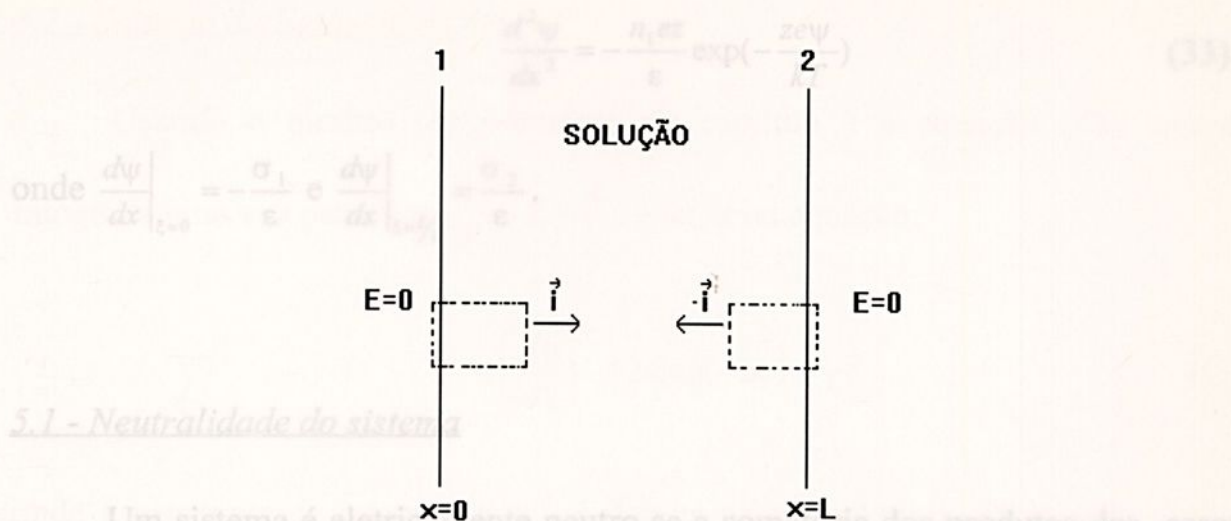


FIGURA 6 Representação do sistema estudado (dois planos carregados). Os valores para o campo elétrico em 1 e 2 tem sinais contrários.

O campo elétrico em 1 e 2 é obtido considerando uma superfície de Gauss de área A (figura 6) em cada plano. Como o campo elétrico a esquerda de 1 e a direita de 2 é nulo, o fluxo do campo em A é dado respectivamente por:

$$A \vec{E} \hat{i} = \frac{\sigma_1 A}{\epsilon}, \quad A \vec{E} (-\hat{i}) = \frac{\sigma_2 A}{\epsilon}. \text{ Lembrando que } E = -\frac{d\psi}{d\xi} \text{ obtemos:}$$

$$\left. \frac{d\psi}{dx} \right|_{x=0} = -\frac{\sigma_1}{\epsilon} \quad (32a)$$

$$\left. \frac{d\psi}{dx} \right|_{x=L} = \frac{\sigma_2}{\epsilon} \quad (32b)$$

Nestas condições, a equação de PB que descreve as propriedades elétricas deste sistema sujeito as condições de contorno acima (equações (32a) e (32b)) é escrita:

$$\frac{d^2\psi}{dx^2} = -\frac{n_1 e z}{\epsilon} \exp\left(-\frac{ze\psi}{kT}\right) \quad (33)$$

Usando o mesmo procedimento do capítulo 2 a equação (33), quando integrada uma vez para ψ e $\frac{d\psi}{dx}$ em $\xi = \frac{x}{\lambda}$, resulta na equação:

$$\text{onde } \left. \frac{d\psi}{dx} \right|_{\xi=0} = -\frac{\sigma_1}{\epsilon} \text{ e } \left. \frac{d\psi}{dx} \right|_{\xi=L/\lambda} = \frac{\sigma_2}{\epsilon}.$$

5.1 - Neutralidade do sistema

Um sistema é eletricamente neutro se a somatória dos produtos das cargas pela valência for nulo. No sistema analisado aqui, a eletroneutralidade é satisfeita se:

$$\int_0^L n_1 e z \exp\left(-\frac{ze\psi}{kT}\right) dx = -(\sigma_1 + \sigma_2) \quad (34)$$

Substituindo a equação(32) em (33) obtemos:

$$u = \exp(z\phi) \left(\frac{du}{dx} \right)_{x=L} - \left(\frac{du}{dx} \right)_{x=0} = \frac{1}{\epsilon} (\sigma_1 + \sigma_2) \quad (35)$$

que é equivalente a relação obtida através das condições de contorno adotadas (equações (32a) e(32b)).

Portanto, simplesmente fixadas as densidades superficiais de carga, o problema matemático está completamente definido; e como $E=0$ a esquerda de 1 e a direita de 2 (figura 6) o sistema é eletricamente neutro.

5.2 - Solução da Equação de PB

Usando o mesmo procedimento do capítulo 2 a equação (33), quando a equação (39) se torna imediatamente integrável, e após algumas manipulações integrada uma vez para $\phi = \frac{e\psi}{kT}$ e $\xi = \frac{L}{\lambda}$, resulta na equação:

$$\phi(\xi) = \frac{1}{z} \ln \left\{ \left(\frac{d\phi}{d\xi} \right)^2 - n \exp(-z\phi) \right\} = \gamma^2 \quad (36)$$

A equação (39) estará completamente definida, para σ_1 , σ_2 e L fixos, se o parâmetro n for determinado. Assim, derivando a equação (39) e lembrando das condições de contorno $\left. \frac{d\phi}{d\xi} \right|_{\xi=0} = -\delta_1$, $\left. \frac{d\phi}{d\xi} \right|_{\xi=L/\lambda} = \delta_2$ e fazendo $\phi(0) = \phi_1$ e $\phi(L/\lambda) = \phi_2$ obtemos o valor de γ^2 :

$$\gamma^2 = \delta_1^2 - n \exp(-z\phi_1) = \delta_2^2 - n \exp(z\phi_2) \quad (37)$$

Substituindo uma das expressões para γ^2 na equação (36) e chamando $u = \exp(z\phi)$ ($du = z \exp(\phi) d\phi$) obtemos:

$$\frac{du}{\sqrt{\left(\gamma u + \frac{n}{2\gamma}\right)^2 - \left(\frac{n}{2\gamma}\right)^2}} = \pm z d\xi \quad (38)$$

Note que em membranas com densidades superficiais de cargas de mesmo sinal, a equação (41) só tem solução para $\gamma^2 \leq 0$, ou seja, γ é um número imaginário. Note que, o sinal da carga na membrana é oposto ao sinal do contraíon (z) e, nestas condições, o lado esquerdo da equação (38) é sempre positivo. Assim podemos substituir o termo z por $|z|$ e escolher o sinal positivo nesta equação.

Em uma última substituição, fazendo $\gamma u + \frac{n}{\gamma} = \frac{n}{\gamma} \cosh(\alpha)$ ($du = \frac{n}{2\gamma^2} \sinh(\alpha) d\alpha$)

a equação (39) se torna imediatamente integrável, e após algumas manipulações algébricas obtemos a equação:

$$\phi(\xi) = \frac{1}{z} \ln \left\{ \frac{n}{\gamma^2} \sinh^2 \left(\frac{|z|}{2} \gamma (\xi - \xi_0) + \frac{\alpha_0}{2} \right) \right\} \quad (39)$$

A equação (39) estará completamente definida, para σ_1 , σ_2 e L fixos, se o parâmetro n for determinado. Assim, derivando a equação (39) e lembrando das

condições de contorno $\left. \frac{d\phi}{d\xi} \right|_{\xi=0} = -\delta_1$ e $\left. \frac{d\phi}{d\xi} \right|_{\xi=L/\lambda} = \delta_2$, obtemos as equações:

$$\coth \left(\frac{\alpha_0}{2} \right) = - \frac{z}{|z|} \frac{\delta_1}{\gamma} \quad (40a)$$

$$\delta_2 = \frac{|z|}{z} \gamma \coth \left(\frac{|z|}{2} \gamma \frac{L}{\lambda} + \frac{\alpha_0}{2} \right) \quad (40b)$$

Substituindo a relação (40a) na equação (40b) e usando propriedades trigonométricas encontramos a relação:

$$\gamma \coth \left(\frac{L}{2\lambda} \gamma \right) = - \left(\frac{\gamma^2 + \delta_1 \delta_2}{|\delta_1 + \delta_2|} \right) \quad (41)$$

Note que em membranas com densidades superficiais de cargas de mesmo sinal, a equação (41) só têm solução para $\gamma^2 \leq 0$, ou seja, γ é um número imaginário puro ou γ é nulo (neste caso $\delta_1 = \delta_2 = 0$). Chamando $\gamma = i\gamma^*$ as equações (39) e (41) podem ser reescritas:

$$\phi(\xi) = \frac{1}{z} \ln \left\{ \frac{n}{(\gamma^*)^2} \operatorname{sen}^2 \left(\frac{|z|}{2} \gamma^* (\xi - \xi_0) + \frac{\alpha_0}{2} \right) \right\} \quad (42a)$$

$$\gamma^* \cot \left(\frac{L}{2\lambda} \gamma^* \right) = - \left(\frac{\delta_1 \delta_2 - (\gamma^*)^2}{|\delta_1 + \delta_2|} \right) \quad (42b)$$

A equação (42b) com δ_1 , δ_2 e L fixos, nos fornece o valor de γ^* correspondente e fixando $\phi_1 = 0$ na expressão (37) obtemos o valor de n .

5.3 - Análise dos resultados

Nesta seção, usamos a relação (42b) com σ_1 e σ_2 fixos e para alguns valores de L encontramos o valor de n . Obtido este valor, contruímos o gráfico do potencial (ψ) em função da distância (através da equação (42a)). Posteriormente, variamos a densidade de carga e para $\sigma_1 = \sigma_2$ obtemos um comportamento semelhante ao encontrado pelo Israelachvili (Israelachvili J., (1992)).

Na figura 7 mantivemos $\sigma_1 = -0.4C/m^2$ e $\sigma_2 = -0.02C/m^2$ e esboçamos o gráfico do potencial (ψ) em função da distância para L aproximadamente igual a 900Å e 2500Å. Lembrando que $n(\xi) = n \exp(-\phi(\xi))$ (n é obtido através da relação (42)) e para $\xi=0$ temos $\phi(0)=0$ e com $\xi = L/\lambda$ obtemos $\phi(L/\lambda) = \phi_2$ esboçamos o gráfico da concentração de íons em função da distância, para os mesmos valores de L . Na figura 8, para $\sigma_1 = \sigma_2 = -0.4C/m^2$ e $L = 1000\text{Å}$ obtemos um comportamento semelhante ao encontrado por Israelachvili. Os gráficos da concentração iônica em função da distância também são esboçados.

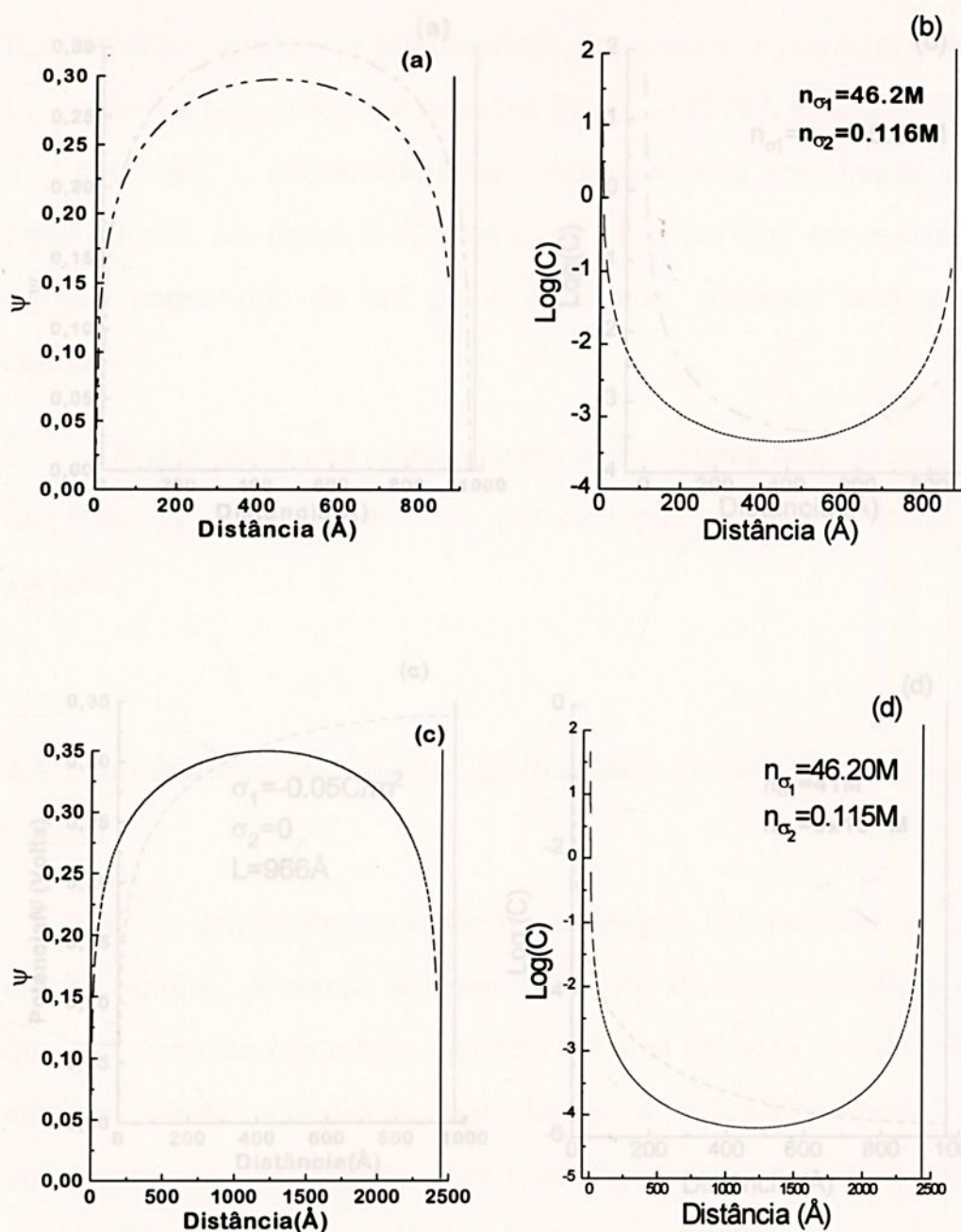
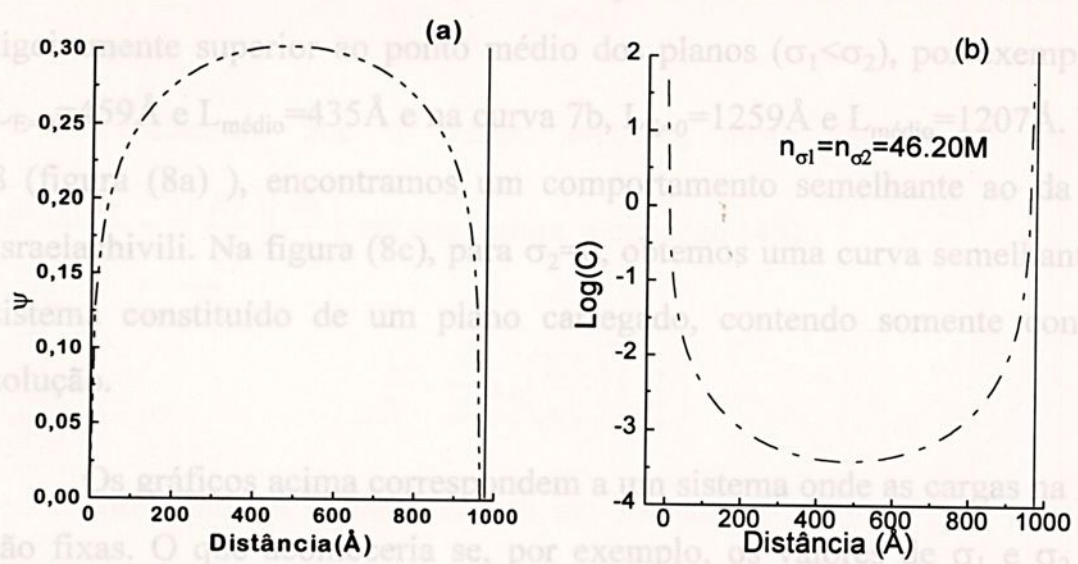


Figura 8 Gráfico do potencial elétrico em função da distância ((a) e (c)). (a) **FIGURA 7** Comportamento do potencial elétrico (ψ) em função da distância na região interna aos planos ((a) e (c)) e concentração iônica em função da distância ((b) e (d)); para $\sigma_1 = -0.4C/m^2$, $\sigma_2 = -0.02C/m^2$. Na curva (a) $L=869\text{Å}$ e em (b) $L=2415\text{Å}$.

Notamos na figura 7 que o campo elétrico E se anula à uma distância ligeiramente superior ao ponto médio dos planos ($\sigma_1 < \sigma_2$), por exemplo, em 7a $L_{\text{médio}} = 435 \text{ \AA}$ e $L_{\text{médio}} = 1259 \text{ \AA}$ e $L_{\text{médio}} = 1207 \text{ \AA}$. No gráfico 8 (8a), encontramos um comportamento semelhante ao da referência Israelachvili. Na figura (8c), para $\sigma_2 = 0$ temos uma curva semelhante à de um sistema constituído de um plano carregado, contendo somente variações na solução.



5.4 Minimização da Energia Eletrostática quando as cargas nas membranas são fixas. O gráfico acima corresponde a um sistema onde as cargas na membrana são fixas. O que poderia se, por exemplo, σ_1 e σ_2 pudessem variar?

as densidades superficiais de cargas nas membranas podem variar, é impossível admitir, pensando somente em teoria de campo médio e equação de PB, que tal variação nas cargas ocorrerá até uma situação de mínima energia para o sistema. Nestas condições calculamos a energia potencial eletrostática e encontramos o seu mínimo com a condição σ_1 e σ_2 variem. Para isto, usaremos o método dos multiplicadores de Lagrange.

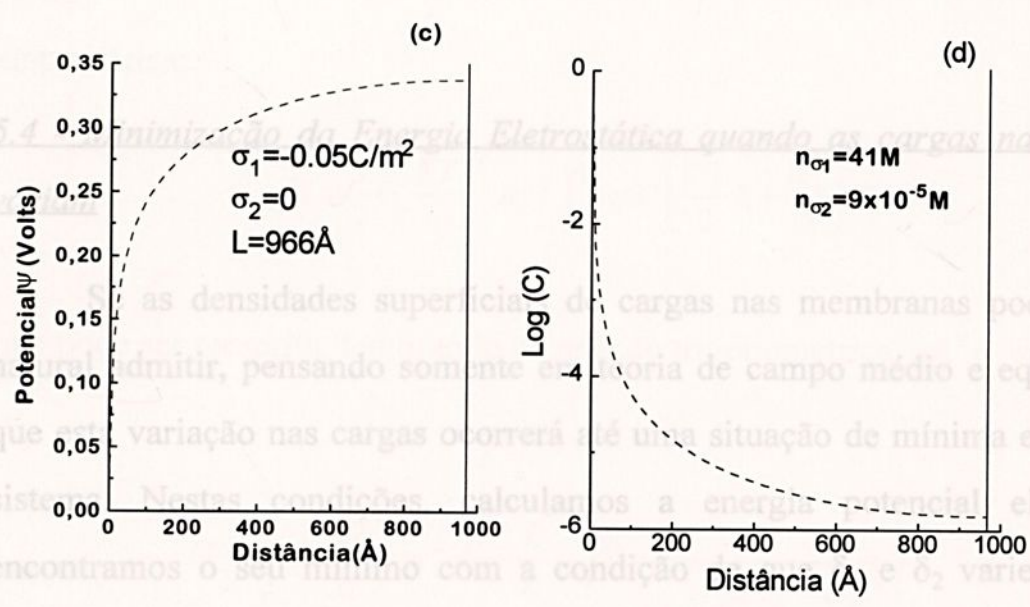


Figura 8 Gráfico do potencial elétrico em função da distância ((a) e (c)). (a) $L=966 \text{ \AA}$ e $\sigma_1=\sigma_2=-0.4C/m^2$; (b) $\sigma_1=-0.05C/m^2$, $\sigma_2=0$ e $L=966 \text{ \AA}$. Nas figura (b) e (d) temos o comportamento da concentração iônica em função da distância.

Notamos na figura 7 que o campo elétrico E se anula à uma distância ligeiramente superior ao ponto médio dos planos ($\sigma_1 < \sigma_2$), por exemplo, em 7a $L_{E=0}=459\text{\AA}$ e $L_{\text{médio}}=435\text{\AA}$ e na curva 7b, $L_{E=0}=1259\text{\AA}$ e $L_{\text{médio}}=1207\text{\AA}$. No gráfico 8 (figura (8a)), encontramos um comportamento semelhante ao da referência Israelachvili. Na figura (8c), para $\sigma_2=0$, obtemos uma curva semelhante à de um sistema constituído de um plano carregado, contendo somente contraíons na solução.

Os gráficos acima correspondem a um sistema onde as cargas na membrana são fixas. O que aconteceria se, por exemplo, os valores de σ_1 e σ_2 pudessem variar?

5.4 - Minimização da Energia Eletrostática quando as cargas nas membranas variam

Se as densidades superficiais de cargas nas membranas podem variar, é natural admitir, pensando somente em teoria de campo médio e equação de PB, que esta variação nas cargas ocorrerá até uma situação de mínima energia para o sistema. Nestas condições, calculamos a energia potencial eletrostática e encontramos o seu mínimo com a condição de que δ_1 e δ_2 variem. Para isto, usaremos o método dos multiplicadores de Lagrange.

A densidade de energia (η) de um campo elétrico, que corresponde a razão entre a energia potencial (U) e o volume (V) entre os dois planos, é dado pela relação:

$$\eta = \frac{U}{V} = \frac{1}{2} \kappa \epsilon_0 E^2 \quad (43)$$

Lembrando que o campo elétrico, neste sistema, é escrito como $E = -\frac{d\psi}{dx} = -\left(\frac{KT}{e\lambda}\right)\left(\frac{d\phi}{d\xi}\right)$ reescrevemos a equação (43):

$$\frac{U}{V} = \frac{1}{2} \kappa \epsilon_0 \left(\frac{KT}{e\lambda}\right)^2 \left(\frac{d\phi}{d\xi}\right)^2 \quad (44)$$

Integrando a equação acima em relação ao volume (V), lembrando que $V=Ax$ (A é a área entre os planos e x a distância) e substituindo a expressão $\frac{d\phi}{d\xi}$, através da equação (39), obtemos a expressão para a energia potencial eletrostática:

$$U = \frac{1}{2} \epsilon \left(\frac{KT}{e}\right)^2 A \gamma^2 \int_0^{L/\lambda} \cot^2 \left(\frac{|z|\gamma}{2} \xi + \frac{\alpha_0}{2} \right) d\xi \quad (45)$$

que pode ser reescrita, lembrando da relação trigonométrica $\cot^2 \alpha = \frac{1}{\sin^2 \alpha} - 1$:

$$U = \frac{1}{2} \epsilon \left(\frac{KT}{e}\right)^2 \gamma^2 A \left\{ -\frac{L}{\lambda} + \int_0^{L/\lambda} \frac{d\xi}{\sin^2 \left(\frac{|z|\gamma}{2} \xi + \frac{\alpha_0}{2} \right)} \right\} \quad (46)$$

Fazendo $w = \frac{|z|\gamma}{2} \xi + \frac{\alpha_0}{2}$ ($dw = \frac{|z|\gamma}{2} d\xi$) a equação (46) é facilmente integrável, obtendo a expressão para a energia potencial eletrostática

$$U = \frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{KT}{e} \right)^2 A \left\{ \frac{\gamma}{|z|} \left| \frac{\delta_1}{\gamma} + \frac{\delta_2}{\gamma} \right| - \gamma^2 \frac{L}{2\lambda} \right\} \quad (47)$$

onde os termos $\frac{\delta_1}{\gamma}$ e $\frac{\delta_2}{\gamma}$ são obtidos diretamente das equações (40a) e (40b), respectivamente.

A constante $\frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{KT}{e} \right)^2 A$ da equação (47) não interfere na obtenção do mínimo para U, assim minimizaremos a expressão:

$$U^* = \frac{U}{\frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{KT}{e} \right)^2 A} = \left\{ \frac{1}{|z|} |\delta_1 + \delta_2| - \gamma^2 \frac{L}{2\lambda} \right\} \quad (48)$$

E para δ_1 e δ_2 desvinculados, o mínimo de U^* ficará sujeito a condição:

$$q = |\delta_1 + \delta_2| \gamma \cot\left(\frac{|z|}{2\lambda} \gamma L\right) - \gamma^2 + \delta_1 \delta_2 = 0 \quad (49)$$

Seja, então, μ o multiplicador de Lagrange que satisfaça as equações:

$$\frac{dU^*}{d\gamma} = \mu \frac{dq}{d\gamma} \quad (50a)$$

$$\frac{dU^*}{d\delta_1} = \mu \frac{dq}{d\delta_1} \quad (50b)$$

$$\frac{dU^*}{d\delta_2} = \mu \frac{dq}{d\delta_2} \quad (50c)$$

Derivando as equações (47) e (48) em relação a γ, δ_1 e δ_2 o conjunto das equações (50) e escrito como:

$$\frac{L}{\lambda} \gamma = \mu \left\{ \gamma + \frac{\delta_1 \delta_2}{\gamma} + \frac{|z|L}{2\lambda(\delta_1 + \delta_2)} \frac{1}{\gamma} (\gamma^2 + \delta_1^2)(\gamma^2 + \delta_2^2) \right\} \quad (51a)$$

$$\frac{1}{|z|} = \mu \left(\frac{\gamma^2 + \delta_2^2}{\delta_1 + \delta_2} \right) \quad (51b)$$

$$\frac{1}{|z|} = \mu \left(\frac{\gamma^2 + \delta_1^2}{\delta_1 + \delta_2} \right) \quad (51c)$$

Pelas relações (51b) e (51c) concluímos que $\delta_1 = \delta_2 = \delta$ e, conseqüentemente, $\mu = \frac{2\delta}{|z|} (\gamma^2 + \delta^2)^{-1}$. Substituindo a expressão para μ em (51a) obtemos:

$$\frac{|z|}{2\lambda} L \gamma \cot\left(\frac{|z|}{2\lambda} L \gamma\right) = 1 \quad (52)$$

que só possui solução se $\delta_1 = \delta_2 = 0$ ($\gamma \neq 0$) dentro da região de interesse. Pensando somente em teoria de campo médio e equação de PB concluímos que se as densidades de cargas nas membranas podem variar a situação de mínima energia para o sistema ocorre quando estas cargas são nulas. Em vista deste resultado, propõe-se um modelo para a membrana biológica.

Nestas condições, a distribuição de cargas por volume é dada por:

$$\rho = -\frac{Nze}{\lambda a} \quad (53a)$$

CAPÍTULO 6

MODELO MATEMÁTICO PARA O CÁLCULO DA DISSOCIAÇÃO DE UMA MEMBRANA

No capítulo anterior notamos, através da equação de PB que se as densidades superficiais de cargas puderem variar, uma situação de mínima energia para o sistema ocorrerá quando estas cargas forem iguais a zero. Neste capítulo, propomos um modelo matemático para a membrana que forneça o grau de dissociação quando se varia a distância entre elas.

Analizamos um sistema semelhante ao do capítulo 5. Neste sistema, supomos que as densidades superficiais de cargas variam e existe uma espessura a , na membrana acessível ao íon. Adotamos, ainda, que existem N^* íons idênticos e indistinguíveis uniformemente distribuídos no volume Aa (A é a área da membrana). Destes N^* íons N se dissociam e atingem a solução.

Nestas condições, a distribuição de cargas por volume é dada por:

$$\rho = -\frac{Nze}{Aa} \quad (53a)$$

e devido a simetria plana para os íons em solução, a membrana pode ser representada por uma superfície com densidade:

$$\sigma = \rho a = -\frac{Nze}{A} \quad (53b)$$

O sistema é neutro e como não há cargas livres no interior da membrana à uma distância maior que a , o campo elétrico, nesta região, é nulo. Traçando uma superfície de Gauss (figura 9) temos que:

$$\int_s \vec{E} d\vec{s} = ES = \frac{\rho Sx}{\epsilon'} \quad (54)$$

onde ϵ' é a constante dielétrica da membrana.

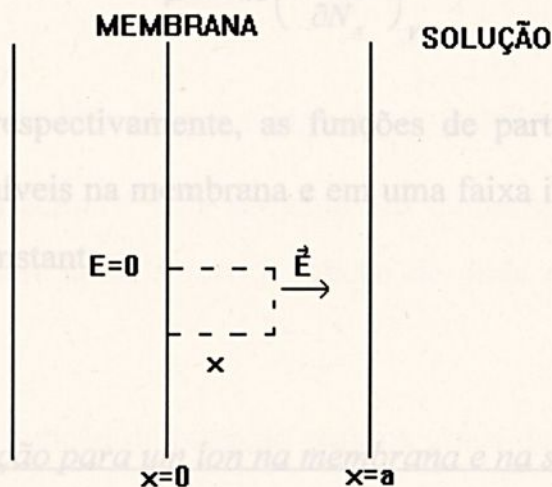


FIGURA 9 Esquema do sistema estudado. A região compreendida entre $0 \leq x \leq a$ é acessível ao íon.

Lembrando que o campo elétrico pode ser escrito como gradiente do potencial ($E = -\nabla\psi$) a equação (54) é reescrita:

$$\psi(x) = -\frac{1}{2} \frac{\rho}{\varepsilon} x^2 \quad (55)$$

para $0 \leq x \leq a$. Pela equação acima, notamos que o comportamento do potencial elétrico na membrana para $0 \leq x \leq a$ é quadrático. Já na solução eletrolítica adotamos, para o potencial elétrico, o comportamento dado pela equação de PB (cap. 5 equações 42a e 42b).

Os potenciais químicos da membrana e da solução são obtidos pelas relações:

$$\mu = -kT \left(\frac{\partial \ln Q_1}{\partial N_1} \right)_{N^*, T} \quad (56a)$$

$$\mu = -kT \left(\frac{\partial \ln Q_2}{\partial N_x} \right)_{V, T} \quad (56b)$$

onde Q_1 e Q_2 são, respectivamente, as funções de partição para N_1 e N_x íons idênticos e indistinguíveis na membrana e em uma faixa infinitesimal, na solução, onde o potencial é constante.

6.1 - Função de partição para um íon na membrana e na solução eletrolítica

Supondo que um íon na membrana possui grau de liberdade translacionais no plano yz e realiza um movimento harmônico simples no eixo x, com uma energia menor que:

$$E = \frac{1}{2} m \omega^2 a^2 \quad (57)$$

onde m é a massa do íon e w é a frequência de oscilação clássica ($w = \sqrt{\frac{k}{m}}$, k é a constante de força). Lembrando que a energia potencial para um oscilador harmônico simples é dado pela equação (57) obtemos, através da equação (55):

$$w = ze \sqrt{\frac{N}{\epsilon' A a m}} \quad (58)$$

Assim, um íon com energia maior que a relacionada na equação (57) passaria para a solução.

A função de partição que descreve o grau de liberdade vibracional do íon na membrana é dada por:

$$q_x = \sum_{n_{\text{ímpares}}}^{n_{\text{max}}} \exp\left(-\frac{h\nu}{kT}\left(n + \frac{1}{2}\right)\right) \quad (59)$$

onde h é a constante de Planck, n é o número do estado ($1, 3, 5, \dots, n_{\text{max}}$) e $\nu = \frac{w}{2\pi}$.

Note que a somatória acima é feita somente nos números de estados ímpares que corresponde a um valor igual a zero à função de onda para $x=0$, satisfazendo a condição de contorno.

No plano yz , a função de partição para os graus de liberdade translacionais de uma partícula é dado pela equação:

$$q_{yz} = \frac{2\pi m k T}{h^2} A \quad (60)$$

Existem N_1 íons idênticos e indistinguíveis na membrana; a função de partição para estes íons é escrito com a equação:



$$Q(N_1, N^*, T) = \frac{q(T)^{N_1}}{N_1!} \quad (61)$$

onde $q(T) = q_x q_{yz}$ (equações (59) e (60)).

Consequentemente, o potencial químico (equação (56a)) na membrana pode ser descrito como:

$$\frac{\mu}{kT} = -\ln \left\{ \frac{2\pi m k T}{h^2} \frac{A}{N_1} \left[\frac{\exp(-\frac{3}{2} \frac{h\nu}{kT}) - \exp(-\frac{h\nu}{kT} \{n_{\max} + \frac{5}{2}\})}{1 - \exp(-\frac{2h\nu}{kT})} \right] \right\} \quad (62)$$

Na solução eletrolítica um íon movimenta-se sob ação de um potencial elétrico. A função de partição para um íon na solução em uma faixa infinitesimal (Δx) onde ψ pode ser considerado constante vem dado pela relação:

$$q_{xyz} = \left(\frac{2\pi m k T}{h^2} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{ze\psi(x)}{kT}\right) A \Delta x \quad (63)$$

Através da equação (63), para $V = A \Delta x$, escrevemos a função de partição para N_x íons idênticos e indistinguíveis e, consequentemente o potencial químico, lembrando que $n(x) = \frac{N_x}{V}$, é:

$$\frac{\mu}{kT} = -\ln\left(\frac{q}{N_x}\right) = -\ln \left[\left(\frac{2\pi m k T}{h^2} \right)^{3/2} \frac{\exp(-\frac{ze\psi(x)}{kT})}{n(x)} \right] \quad (64)$$

Usando $n(x)$ dado pela distribuição de Boltzmann ($n(x) = n_0 \exp(-\frac{ze\psi(x)}{kT})$) cap 5) a equação (64) é reescrita:

$$\frac{\mu}{kT} = -\ln \left\{ \left(\frac{2\pi mkT}{h^2} \right)^{3/2} \frac{1}{nn_0} \right\} \quad (65)$$

6.2 - Condição de Equilíbrio

O sistema está em equilíbrio quando os potenciais químicos da membrana e da solução forem iguais. Igualamos, então as equações (62) e (65):

$$\left\{ \left(\frac{2\pi mkT}{h^2} \right)^{1/2} \frac{1}{n_0 n} \right\} = \left\{ \frac{A}{N_1} \left[\frac{\exp(-\frac{hv}{2kT}) - \exp(-\frac{hv}{kT} \{n_{\max} + \frac{1}{2}\})}{\exp(\frac{hv}{kT}) - 1} \right] \right\} \quad (66)$$

Lembrando que $hv = \frac{hw}{2\pi}$, onde w é dado pela equação (58), substituímos o termo hv na equação (66) obtendo:

$$\left\{ \left(\frac{2\pi mkT}{h^2} \right)^{1/2} \frac{1}{n_0 n} \right\} = \left\{ \frac{A}{N_1} \left[\frac{\exp(\frac{h}{4\pi kT} \sqrt{\frac{\sigma ze}{\epsilon' am}}) - \exp(-\frac{1}{2} \frac{ze\sigma a}{\epsilon' kT})}{\exp(\frac{h}{\pi kT} \sqrt{\frac{\sigma ze}{\epsilon' am}}) - 1} \right] \right\} \quad (67)$$

Através da solução da equação de PB encontrada no capítulo 5 (equações (42a) e (42b)) há sempre um ponto onde $\frac{d\phi}{d\xi} = 0$. Neste caso, com o uso da equação (36) obtemos, para duas membranas, $n = \gamma^2$. Substituindo a constante de integração γ^2 na equação (67) obtemos:

$$\left\{ \left(\frac{2\pi mkT}{h^2} \right)^{\frac{1}{2}} \frac{1}{n_0 \gamma^2} \right\} = \left\{ \frac{A}{N_1} \left[\frac{\exp\left(\frac{h}{4\pi kT} \sqrt{\frac{\sigma ze}{\epsilon' am}}\right) - \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{ze\sigma a}{\epsilon' kT}\right)}{\exp\left(\frac{h}{\pi kT} \sqrt{\frac{\sigma ze}{\epsilon' am}}\right) - 1} \right] \right\} \quad (68)$$

Como o número de íons na membrana pode ser escrito como $N_1 = N^* - N$, obtemos:

$$\frac{zeN_1}{A} = (1 - \eta) \sigma_{\max} \quad (69)$$

sendo η a fração de íons dissociados ($\eta = N/N^*$) e $\sigma_{\max}$ é o máximo valor para a densidade superficial de carga. A equação (68) é reescrita como:

$$\left\{ \frac{(2\pi mkT)^{\frac{1}{2}}}{hn_0} \frac{\sigma_{\max}}{ze} (1 - \eta) \frac{1}{\gamma^2} \right\} = \left\{ \frac{\exp\left(\frac{h}{4\pi} \sqrt{\left(\frac{\eta \sigma_{\max} ze}{\epsilon' am}\right)} \frac{1}{kT}\right) - \exp\left(-\eta \frac{1}{2} \frac{ze\sigma_{\max} a}{\epsilon' kT}\right)}{\exp\left(\frac{h}{kT\pi} \sqrt{\frac{\eta ze\sigma_{\max}}{\epsilon' am}}\right) - 1} \right\} \quad (70)$$

A equação (70) para $\sigma_{\max}$ fixo e η variando de 0 a 1 nos fornecem os valores de γ^2 correspondentes. O parâmetro L é determinado substituindo os valores de γ^2 na equação (42b). Pelas equações (70) e (42b) obtemos o grau de dissociação em função da distância entre as membranas.

6.3 - Análise dos resultados

Usaremos as equações (42b) e (70) para encontrar o grau de dissociação em função da distância entre as membranas. Para cada valor da dissociação encontramos a constante γ^2 (equação (70)) e com a relação (42b) obtemos o valor



de L correspondente. A constante dielétrica da membrana está, segundo a ref. Cevc (Cevc G, (1990), entre 2 e 78. Com base nesta informação adotamos um valor intermediário, ou seja, 40. Já na solução, usamos a constante dielétrica da água (78.5). A espessura na membrana acessível ao íon foi adotada como sendo igual a 20Å. Na figura 10 temos o comportamento do grau de dissociação quando o íon que se dissocia é o potássio em função da distância entre as membranas para $\sigma_1 = \sigma_2 = -0.05 \text{ C/m}^2$, $T = 298 \text{ K}$ e $m = 39.102 \text{ uma}$. Neste caso, o campo é nulo na distância média das membranas (ver figura (8a))

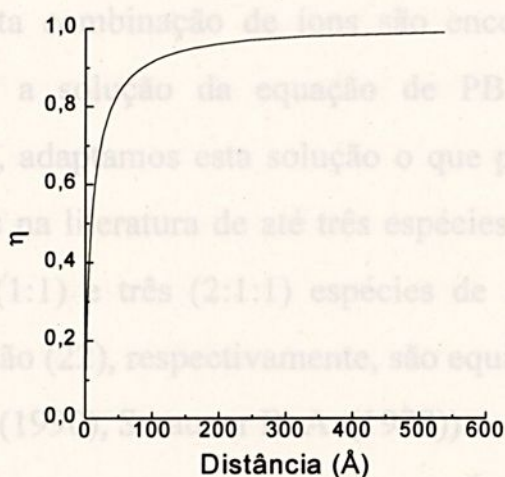


FIGURA 10 Gráfico do grau de dissociação em função da distância entre as membranas.

Na figura acima observamos que uma maior dissociação ocorre a medida que a distância entre as membranas aumenta.

CONCLUSÃO

A membrana é uma estrutura lipoprotéica que desempenha um papel fundamental para a célula, sendo responsável pela regulação e controle das substâncias que entram e saem do meio celular. Apesar desta complexidade, procuramos relacionar as propriedades elétricas da membrana com um modelo simples de campo médio (Teoria de Gouy-Chapmann).

No aspecto matemático, resolvemos, inicialmente, a equação de PB para sistemas constituídos de um plano carregado, imerso em solução contendo quatro espécies iônicas. Esta combinação de íons são encontradas nos meios intra e extracelulares. Com a solução da equação de PB e usando o conceito de conjugação de carga, adaptamos esta solução o que permitiu a comparação com sistemas encontrados na literatura de até três espécies iônicas. Em particular, em sistemas com duas (1:1) e três (2:1:1) espécies de íons, as soluções obtidas, equação (20) e equação (22), respectivamente, são equivalentes as encontradas nas referências (Cevc G. (1990), Scrauner B. A. (1978)).

Com a solução da equação de PB e usando concentrações fisiológicas encontradas nos meios intra e extracelulares, analisamos o comportamento do potencial elétrico e da concentração iônica em função da distância, quando variamos a densidade superficial de carga na região intracelular. Esta análise nos permitem tirar duas conclusões acerca do comportamento da membrana celular. Uma diz respeito ao isolamento elétrico da célula a partir de $30\text{\AA}$ (figura 2) como sendo consequência das altas concentrações fisiológicas (figura 3). Outra vem da dependência do potencial transmembrana da densidade de carga (figura 2).



A equação de PB, dentro da teoria de Gouy-Chapman, por descrever apenas situações de equilíbrio, não fornece informação a respeito da dinâmica do sistema. Entretanto, podemos sugerir um mecanismo de regulação do transporte iônico através da membrana. O mecanismo consiste na liberação de prótons pela hidrólise do ATP. Por considerações puramente estatísticas, podemos concluir que este próton aproxima-se da membrana celular, diminuindo o valor da densidade superficial de carga (σ_i). Com a variação da densidade de carga, temos uma variação do potencial transmembrana (como podemos notar na tabela 1). Por exemplo, para $\sigma_i = -0.01\text{C/m}^2$ obtemos $\Delta\psi = -86\text{mV}$ e, variando a densidade de carga para -0.1C/m^2 , o potencial transmembrana cai para $\Delta\psi = -34\text{mV}$. Esta variação no potencial deve atuar nas proteínas transmembranas regulando, assim, o transporte iônico. Também vale notar na fig 3 que uma variação significativa da densidade superficial de cargas na membrana pode ser obtida através de uma pequena variação da quantidade de íons total da célula. Por exemplo, considerando uma célula de 20000nm de diâmetro, são necessárias 1 a 2mM de ATP (que é quantidade de ATP encontrada nestas células) para variar a densidade de carga de $-0,04\text{C/m}^2$ a zero. Este processo resultaria em um método eficiente de controle do potencial da membrana sem, contudo, alterar sensivelmente as propriedades químicas do meio intracelular.

Nos sistemas constituídos de dois planos paralelos, carregados negativamente, separados por uma distância L e contendo somente contraíons na solução interna, encontramos resultados gerais. Em especial, para densidades superficiais de cargas iguais, os resultados são equivalentes aos da referência Israelachvili (Israelachvili (1992)). Observamos que há uma determinada distância entre os planos, na qual o campo é nulo, por exemplo, para $\sigma_1 = \sigma_2$ (figura (8a))



corresponde a distância média entre os planos. Quando as densidades superficiais de cargas são distintas esta distância onde $E = 0$ se desloca na direção da densidade de carga de menor valor absoluto. Por exemplo, nas figuras (7a) e (7c) $L_{\text{médio}} < L_{E=0}$ pois $|\sigma_1| > |\sigma_2|$. Para $\sigma_2 = 0$, (figura (8(c))) encontramos que $E = 0$ exatamente sob esta superfície.

Um modelo para a membrana que considera os graus de liberdades para um íon no eletrólito e na membrana, é proposto. Na solução, um íon sofre ação de um potencial elétrico dado pela equação (42b). Já na membrana, o íon possui graus de liberdades translacionais no plano yz e realiza um movimento harmônico simples no eixo x. No equilíbrio, obtemos o grau de dissociação da membrana (equações 69), em particular, para $\sigma_1 = \sigma_2 = -0.05 \text{ C/m}^2$, $T = 298 \text{ K}$ encontramos o grau de dissociação em função da distância entre as membranas para o potássio. Para este exemplo observamos, na figura 10, que o grau de dissociação aumenta a medida que a distância entre as membranas aumenta. Por exemplo, uma dissociação de 99% ocorre quando a distância entre os planos vale $537 \text{ \AA}$ e 90% representa uma distância $L = 85 \text{ \AA}$.

Solução da Equação de PB para quatro espécies iônicas

A equação (13) descrevendo sistemas constituídos de quatro espécies iônicas é dada por:

$$\frac{d\phi}{d\xi} = \pm \{n_{-2}(\exp(2\phi) - 1) + n_{-1}(\exp(\phi) - 1) + n_{+2}(\exp(-2\phi) - 1) + n_{+1}(\exp(-\phi) - 1)\} \quad (A1)$$

Multiplicando ambos os lados da equação (A1) por $\exp(\phi)$ e usando a condição de eletroneutralidade do sistema ($2n_{+2} + n_{+1} - 2n_{-2} - n_{-1} = 0$) obtemos:

$$\frac{\exp(\phi)d\phi}{\{n_{-2}(\exp(\phi) - 1)^2[(\exp(\phi) - a)^2 - b^2]\}} = \pm d\xi \quad (A2)$$

$$\text{onde } a = 1 + \frac{n_{+1}}{2n_{+2}}, \quad b = \sqrt{\left(1 + \frac{n_{-1}}{2n_{-2}}\right)^2 - \frac{n_{+2}}{n_{-2}}}.$$

Chamando $\exp(\phi) - 1 = b \left\{ \frac{1+t^2}{1-t^2} \right\} - (1+a)$, $\left(\exp(\phi)d\phi = \frac{4btdt}{(1-t^2)^2} \right)$ na equação

(A2) temos que:

$$\phi(\xi) = \ln \left[b \frac{(1+a) \cosh c(\xi+d) + b}{b \cosh c(\xi+d) + (1+a)} - a \right] \quad \phi < 0 \quad (A7a)$$

$$\phi(\xi) = \ln \left[b \frac{(1+a) \cosh c(\xi+d) - b}{b \cosh c(\xi+d) - (1+a)} - a \right] \quad \phi > 0 \quad (A7b)$$

$$\frac{4btdt}{(1-t^2)^2 \sqrt{n_{-2} \left(b \frac{1+t^2}{1-t^2} - (1+a) \right)^2 \left[b^2 \left\{ \frac{1+t^2}{1-t^2} \right\}^2 - b^2 \right]}} = \pm d\xi \quad (A3)$$

E, através de processos algébricos simples, obtemos a relação:

$$\frac{dt}{|(1+a+b)t^2 - (1+a-b)|} = \pm \frac{\sqrt{n_{-2}}}{2} d\xi \quad (A4)$$

A expressão em módulo da equação (A4) é igual a $(1+a+b)t^2 - (1+a-b)$ para $\phi > 0$, e o sinal negativo do lado direito deve ser adotado. Se $\phi < 0$, tome o sinal positivo, e o termo em módulo é igual a $(1+a-b) - (1+a+b)t^2$. Nas duas possibilidades, $\phi > 0$ e $\phi < 0$, a equação (A4) se torna:

$$\frac{dt}{(1+a+b)t^2 - (1+a-b)} = -\frac{\sqrt{n_{+2}}}{2} d\xi \quad (A5)$$

Chamando $t = \sqrt{\frac{1+a-b}{1+a+b}} \tanh(u)$, para $\phi < 0$ e $t = \sqrt{\frac{1+a-b}{1+a+b}} \coth(u)$ para $\phi > 0$ na equação (A5) obtemos, para ambos os casos, a relação:

$$\frac{du}{\sqrt{(1+a-b)(1+a+b)}} = \frac{\sqrt{n_{-2}}}{2} d\xi \quad (A6)$$

A equação (A6) é imediatamente integrável, e após algumas manipulações algébricas obtemos as soluções para $\phi > 0$ e $\phi < 0$ dadas por:

$$\phi(\xi) = \ln \left\{ b \frac{(1+a) \cosh c(\xi + d) + b}{b \cosh c(\xi + d) + (1+a)} - a \right\} \quad \phi < 0 \quad (A7a)$$

$$\phi(\xi) = \ln \left\{ b \frac{(1+a) \cosh c(\xi + d) - b}{b \cosh c(\xi + d) - (1+a)} - a \right\} \quad \phi > 0 \quad (A7b)$$

onde $c = \sqrt{n_{-2}((1+a)^2 - b^2)} = \frac{1}{2} \sqrt{3n_{-2} + n_{-1} + n_{+2}}$, Estas soluções representam o potencial elétrico em função da distância nas duas possibilidades para a densidade superficial de carga (positiva ou negativa).

Cantley L., Trends Neurosci, 9, 1 (1986).

Carnie L. S., Torrie M. G., Adv. Chem. Physics, 56, 141 (1984).

Cevc G., Bioch. Bioph. Acta, 1031-3, 311 (1990).

Chapman L. D., Phil-Mag., 25, 475 (1913).

Covarrubias M., "Mecanismo moleculares en la modilaction de canales de Potássio Dependentes de Voltage", Jefferson Medical College, Simp-4AM2-6, Livros de resumo do II Congresso Ibero-Americano de Biofísica, Mexico, (1993).

Engstrom S., Wennerstrom H, Jouraal Phys. Chem., 82, 25 (1978).

Gouy G., J. Phys (Paris), 9, 457 (1910).

Grahame D. C., J. Chem. Phys. 21, 1054 (1953).

Holde V., "Biochemistry", Benjamin/Comminga Publishing Company, Inc (1990)

Houssay B. A., "Fisiologia Humana", El Ateneo Pedro García S. A. Libreria, (Bueno Aires) (1980).

Hubbell Wayne, Perozo E., "Activacion por voltage de canales Purificados y reconstituídos em lipossomos usando Bacteriorodopsina como fuente de corrente", Simp-4AM2-6 Livros de resumo do II Congresso Ibero-Americano de Biofísica (Mexico (1993)).

Israelachvili J., "Intermolecular & Surfaces Forces", Academic Press (New York) (1992).

Lehninger A. L., "Principios de Bioquímica", Worth Publisher, Inc (1983).



BIBLIOGRAFIA

- Cantley L., Trends Neurosci, **9**, 1 (1986).
- Carnie L. S., Torrie M. G., Adv. Chem. Physics, **56**, 141 (1984).
- Cevc G., Bioch. Bioph. Acta, **1031-3**, 311 (1990).
- Chapman L. D., Phil Mag., **25**, 475 (1913).
- Covarrubias M., "Mecanismo moleculares en la modilaction de canales de Potássio Dependientes de Voltage", Jefeerson Medical College, Simp-4AM2-6, Livros de resumo do II Congresso Ibero-Americano de Biofísica, Mexico, (1993).
- Engstrom S., Wennerstrom H, Journal Phys. Chem., **82**, 25 (1978).
- Gouy G., J. Phys (Paris), **9**, 457 (1910).
- Grahame D. C., J. Chem. Phys. **21**, 1054 (1953).
- Holde V., "Biochemistry", Benjamin/Comming's Publishing Company, Inc (1990)
- Houssay B. A., "Fisiologia Humana", El Ateneo Pedro Garcia S. A. Libreria, (Bueno Aires) (1980).
- Hubbell Wayne, Perozo E., "Activacion por voltage de canales Purificados y reconstituídos em lipossomos usando Bacteriorodopsina como fuente de corrente", Simp-4AM2-6 Livros de resumo do II Congresso Ibero-Americano de Biofísica (Mexico (1993)).
- Israelachvili J., "Intermolecular & Surfaces Forces", Academic Press (New York) (1992).
- Lehninger A. L., "Princípios de Bioquímica", Worth Publisher, Inc (1985).



Maclaughlin S., Current Topic in Membrane and Transport, **9**, 471 (1977).

Okuno E., Caldas L. I., Chow C. "Física para ciências Biológicas e Biomédicas", Guanabara Koogan (1984).

Skrauner B. A. , J Math. Biol., **2**, 333 (1978).

Voet D., Voet J. G., "Biochemistry", Wiley (1993).

Volkenshtein V. M., "Biofísica", Ed. Mir (Moscou) (1985).



