



Andréa de Lima Ferreira

**Estudo dos canais iônicos de sódio e potássio
via dinâmica estocástica**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Física do Departamento de Física da PUC-Rio.

Orientador: Prof. Welles Antônio Martinez Morgado
Co-Orientadora: Prof^a. Elisabeth Costa Monteiro

Rio de Janeiro
Abril de 2011



Andréa de Lima Ferreira

**Estudo dos canais iônicos de sódio e potássio
via dinâmica estocástica**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Física do Departamento de Física da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Welles Antônio Martinez Morgado

Orientador

Departamento de Física — PUC-Rio

Prof. Elisabeth Costa Monteiro

Co-Orientador

Departamento de Metrologia — PUC-Rio

Prof. Jorge Luis Gonzalez Alfonso

Departamento de Física — UFES

Prof. Isabel Cristina dos Santos Carvalho

Departamento de Física — PUC-Rio

Prof. José Eugenio Leal

Coordenador Setorial do Centro Técnico Científico — PUC-Rio

Rio de Janeiro, 28 de Abril de 2011

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Andréa de Lima Ferreira

Possui graduação em Física pela Universidade Estadual de Feira de Santana (2009) e mestrado em Física pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (2011). Tem experiência na área de Física, com ênfase em Física Estatística e Biofísica, atuando principalmente nos seguintes temas: processos estocásticos e canais iônicos.

Ficha Catalográfica

Ferreira, Andréa de Lima

Estudo dos canais iônicos de sódio e potássio via dinâmica estocástica / Andréa de Lima Ferreira; orientador: Welles Antônio Martinez Morgado; co-orientadora: Elisabeth Costa Monteiro. — 2011.

87 f. : il. (color.) ; 30 cm

1. Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Física, 2011.

Inclui bibliografia.

1. Física – Teses. Mecânica Estatística; Canal Iônico; Membrana Celular; Caminhada Aleatória; Processo de Difusão; Modelo Markoviano. I. Morgado, Welles Antônio Martinez. II. Monteiro, Elisabeth Costa. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Física. IV. Título.

CDD: 530

Agradecimentos

Ao meu orientador professor Welles Antônio Martinez Morgado pela simpatia, paciência e incentivo para a realização deste trabalho.

A minha co-orientadora Elisabeth Costa Monteiro pela a sua disponibilidade.

Aos meus pais, que são as pessoas mais admiráveis que conheço, Manoel Ferreira e Maria José Ferreira, às minhas irmãs que são muito especiais na minha vida aos meus irmãos, aos meus sobrinhos, Filipe, Tiago, Rayssa, Douglas e Juliana, que fazem a alegria da minha grande família aos meus cunhados e cunhadas que se tornaram meus parentes de coração.

Ao meu grande amor Érico Novais, que estar sempre ao meu lado em todos os momentos, você é muito especial, obrigada pela sua ajuda, pelo incentivo e pela a nossa relação cheia de tanto amor, respeito e amizade, te amo muito.

Aos meus colegas, Marcos Pereira, Tiago Simam, Carolina Ferreira, Josué Molina, Roberta Dutra, valeu galera pela a convivência.

Ao L. J. Cirto que me ajudou durante a realização desse trabalho, obrigada pela grande ajuda na construção do programa computacional e por se preocupar comigo e com o Érico, nós sabemos que você é nosso grande amigo.

Aos professores, Geraldo Sigaud, Isabel Cristina Carvalho, Marco Cremona, Rodrigo Prioli, Waldemar Monteiro e José Abdalla Helayël, os quais contribuíram para que eu pudesse chegar a esse momento tão importante, a vocês à minha grande admiração, carinho e respeito.

Ao pessoal da secretária do departamento de Física da PUC-Rio, por sempre me atender tão bem, em particular à Gizelda Dias da Silva, Márcia Arjona e ao Juliano Malvino Garcia.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e à PUC-Rio (Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro) pelo apoio financeiro, indispensável para a realização deste trabalho.

Resumo

Ferreira, Andréa de Lima; Morgado, Welles Antônio Martinez; Monteiro, Elisabeth Costa. **Estudo dos canais iônicos de sódio e potássio via dinâmica estocástica**. Rio de Janeiro, 2011. 87p. Dissertação de Mestrado — Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

O presente trabalho apresenta uma revisão sobre os Canais Iônicos de Sódio e de Potássio fazendo uma relação com os aspectos biofísicos, computacionais e matemáticos. Estudamos os canais iônicos, sob o ponto de vista da Mecânica Estatística, mais precisamente, considerando os canais iônicos como um processo markoviano. O objetivo principal deste trabalho é representar a dinâmica dos canais iônicos utilizando a caminhada aleatória e elaborar programas computacionais que simulem o funcionamento dos mesmos. Para tanto, estudamos a partida de íons do início do canal (fonte) e a sua chegada em um sítio final (sorvedouro) a uma distância D . Para a simulação dos Canais de Sódio e de Potássio foram consideradas as massas atômicas dos referentes elementos químicos, não foram levados em consideração, a dinâmica de ativação e inativação dos canais, assim como, a estrutura celular. A importância do presente trabalho está em generalizar o estudo dos canais iônicos e assim, buscar parâmetros que possam diferenciá-los. Consideramos também o parâmetro do tempo, pois entendemos a sua importância para a compreensão do comportamento dos sistemas biológicos. Por fim, a dissertação é encerrada com alguns resultados da simulação do Canal de Sódio e de Potássio além de propor ao leitor alguns trabalhos futuros.

Palavras-chave

Mecânica Estatística; Canal Iônico; Membrana Celular; Caminhada Aleatória; Processo de Difusão; Modelo Markoviano.

Abstract

Ferreira, Andréa de Lima; Morgado, Welles Antônio Martinez; Monteiro, Elisabeth Costa. **Study of Sodium and Potassium Ion Channels via Stochastic Dynamic**. Rio de Janeiro, 2011. 87p. MSc. Dissertation — Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

This dissertation work presents an overview of ion channels for sodium and potassium for making a relationship with the biophysical, computational and mathematical. Studied in a qualitative way ion channels from the point of view of statistical mechanics, more precisely, considering the ion channel as a Markov process. The main objective of this work is to represent the dynamics of ion channels using the random walk and develop computer programs that simulate the operation thereof. We studied the departure of ions from the beginning of the channel (source) and its final arrival at a site (sink) a distance D . For the simulation of the channels for sodium and potassium were considered for the atomic masses of related chemicals, were not taken into account, the dynamic activation and inactivation of the channels, as well as the cellular structure. The importance of this work is to generalize the study of ion channels and thus seek parameters that could differentiate them. We also consider the importance of time, because we understand that real-time analysis is an important tool for understanding the behavior of biological systems. Finally, the essay ends with some simulation results of the channel for sodium and potassium to the reader and propose some future work.

Keywords

Statistical Mechanics; Ionic Channels; Cell Membrane; Random Walk; Diffusion Process; Markov Model.

Sumário

1	Introdução	13
2	A Estrutura Celular	16
2.1	Modelo Eletrostático da Membrana Celular	18
2.2	Modelo de Hodgkin e Huxley Clássico	21
2.3	Potencial de Ação	23
2.4	Modelo de Difusão	25
2.5	Difusão Usual	26
3	Canais Iônicos Clássicos	37
3.1	A Técnica Voltage-Clamp	38
3.2	A Técnica Patch-Clamp	39
3.3	Canal de Potássio	40
3.4	Canal de Sódio	42
4	Canais Iônicos Estocásticos	46
4.1	Processos Estocásticos e o Modelo de Hodgkin e Huxley	46
4.2	Canal com Dois Estados de Abertura	47
4.3	Canal com Estado Inativado	48
4.4	Equações Estocásticas	49
4.5	Processos Markovianos	49
4.6	Equação Mestra	51
5	Simulação Computacional	54
5.1	Caminhada Aleatória Simples	54
5.2	Ambiente Aleatório	55
5.3	Programa Difusão	57
5.4	Programa Tempo Médio	58
6	Resultados	60
6.1	Estudo dos Resultados do Canal de Sódio e Potássio	65
6.2	Simulação do Canal Iônico de Sódio e Potássio com $V=0.1$ (u.a)	69
6.3	Simulação do Canal Iônico de Sódio e Potássio com $V=0.004$ (u.a)	71
6.4	Comparação entre os Canais de Sódio e Potássio com $V=0.1$ (u.a)	73
6.5	Comparação entre os Canais de Sódio e Potássio com $V=0.004$ (u.a)	74
7	Conclusões e Perspectivas	76
	Referências Bibliográficas	78
A	Sistemas Dinâmicos	81
A.1	Modelo	81
A.2	Memória	82
A.3	Parâmetro	83
A.4	Variação Temporal	83

Lista de figuras

2.1	Estrutura de uma célula animal.	16
2.2	Membrana celular com proteínas imersas em uma dupla camada de fosfolipídios. Figura extraída da referência (Oli08).	17
2.3	O modelo elétrico de Hodgkin e Huxley. Figura extraída da referência (Cam08).	22
2.4	A figura mostra o potencial de ação em células do axônio gigante de lula.	24
2.5	Mostra a trajetória de um partícula executando movimento browniano. Figura extraída da referência (Sil07).	27
2.6	Comportamento da velocidade quadrática média obtido a partir da Eq.(2-38) para tempos longos. Figura extraída da referência (Mac08).	31
2.7	Comportamento do desvio quadrático médio obtido a partir da Eq.(2-49) para tempos longos. Figura extraída da referência (Mac08).	33
2.8	Evolução temporal da distribuição de probabilidades no regime unidimensional. Para tempos próximos de zero a distribuição representa uma função delta centrada na origem ($x = 0$), com o passar do tempo a distribuição evolui como uma gaussiana de largura variável. Figura extraída da referência (Jún06).	35
3.1	(a) Canal iônico ligando o meio interno e externo da célula; (b) Canal iônico através de uma visão transversal.	37
3.2	A técnica de voltage-clamp representada por um arranjo experimental. Figura extraída da referência (Cru79).	39
3.3	A técnica de patch-clamp representada com uma micropipeta.	40
3.4	A figura mostra: (A) Constantes de tempo e (B) ativação e inativação do estado estacionário em função do potencial de membrana relativo a V para a ativação do Sódio m , linha contínua, inativação do Sódio Na^+ h , linha tracejada e ativação do Potássio n , linha pontilhada (Mal04).	44
4.1	A figura mostra as possíveis transições, e suas respectivas probabilidades, entre estados de abertura para o Canal de Potássio dependente da diferença de potencial entre as faces da membrana celular. Figura extraída da referência (Cru79).	47
4.2	A figura mostra as possíveis transições entre estados de abertura e suas respectivas probabilidades para o canal de sódio. Figura extraída da referência (Cru79).	48
5.1	Esquema da caminhada aleatória simples.	55
5.2	Esquema da caminhada aleatória em ambiente aleatório.	56
6.1	Simulação de um canal iônico com $L = 600$ ($u.a$), $T = 5000$ ($u.a$) e N° de Partículas = 300000. Os íons tem probabilidade igual de se moverem para direita ou para a esquerda. O comportamento do canal é uma distribuição de Gauss.	60

- 6.2 A simulação de um canal iônico com $L = 600$ (*u.a.*), $T = 5000$ (*u.a.*) e N° de *Partículas* = 300000, mostra o comportamento de uma distribuição de Gauss. Os íons partem da posição $x = 0$. 61
- 6.3 Simulação de um canal iônico com $L = 600$ (*u.a.*), $T = 5000$ (*u.a.*) e N° de *Partículas* = 300000. Comportamento linear, canal iônico sem a presença do potencial. 61
- 6.4 Simulação de um canal iônico com $L = 600$ (*u.a.*), $T = 10000$ (*u.a.*) e N° de *Partículas* = 100000. As partículas estão acumulando nas extremidades inicial fonte (*F*) ou no final sorvedouro (*S*). A simulação foi realizada com diferentes probabilidades (correspondentes aos potenciais elétricos) e com número de partículas, comprimento e tempo fixo. 62
- 6.5 Tempo total para que todas as partículas cheguem ao final do canal em função do número de partículas para um canal iônico com $L = 400$ (*u.a.*). 62
- 6.6 Simulação de um canal iônico com $L = 400$ (*u.a.*), $T = 1,6 \times 10^5$ (*u.a.*) e N° de *Partículas* = 100000. 63
- 6.7 Simulação de um canal iônico com $L = 600$ (*u.a.*) e N° de *Partículas* = 100000 e tempo variando de $T = 1000$ (*u.a.*) até $T = 10000$ (*u.a.*). 63
- 6.8 Simulação de um canal iônico com tamanho do canal variando de $L = 50$ (*u.a.*) a $L = 400$ (*u.a.*) e N° de *Partículas* = 100000. 64
- 6.9 Esquema da caminhada aleatória simples. 67
- 6.10 Corrente versus tempo do Sódio. Simulação de um Canal Iônico de Sódio com $V = 0.1$ (*u.a.*), N° de *Íons* = 150000 (*u.a.*), $T = 120000$ (*u.a.*). 69
- 6.11 Corrente versus tempo do Potássio. Simulação de um Canal Iônico de Potássio com $V = 0.1$ (*u.a.*), N° de *Íons* = 100000 (*u.a.*), $T = 120000$ (*u.a.*). 69
- 6.12 Condutância versus tempo do Sódio. Simulação de um canal iônico com $V = 0.1$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*) e a condutância que é a relação entre a corrente e o potencial $g = I/V$. 70
- 6.13 Condutância versus tempo do Potássio. Simulação de um canal iônico com $V = 0.1$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*) e a condutância que é a relação entre a corrente e o potencial $g = I/V$. 70
- 6.14 Corrente versus tempo do Sódio. Simulação de um Canal Iônico de Sódio com $V = 0.004$ (*u.a.*), N° de *Íons* = 150000 (*u.a.*), $T = 120000$ (*u.a.*). 71
- 6.15 Corrente versus tempo do Sódio. Simulação de um Canal Iônico de Sódio com $V = 0.004$ (*u.a.*), N° de *Íons* = 100000 (*u.a.*), $T = 120000$ (*u.a.*). 71
- 6.16 Condutância versus tempo do Sódio. Simulação de um canal iônico com $V = 0.004$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*) e a condutância que é a relação entre a corrente e o potencial $g = I/V$. 72
- 6.17 Condutância versus tempo do Potássio. Simulação de um canal iônico com $V = 0.004$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*) e a condutância que é a relação entre a corrente e o potencial $g = I/V$. 72

- 6.18 Corrente versus tempo do Sódio e do Potássio. Comparação das correntes dos canais de Sódio e Potássio com $V = 0.1$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*). 73
- 6.19 Condutância versus tempo do Sódio e do Potássio. Condutâncias dos canais de Sódio e Potássio com $V = 0.1$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*) e a condutância que é a relação entre a corrente e o potencial $g = I/V$. 73
- 6.20 Corrente versus tempo do Sódio e do Potássio. Comparação das correntes dos canais de Sódio e Potássio com $V = 0.004$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*). 74
- 6.21 Condutância versus tempo do Sódio e do Potássio. Condutâncias dos canais de Sódio e Potássio com $V = 0.004$ (*u.a.*); $T = 120000$ (*u.a.*) e a condutância que é a relação entre a corrente e o potencial $g = I/V$. 74
- 6.22 A figura mostra que para maiores valores do potencial elétrico a condutância do Sódio g_{Na} aumenta e depois decai rapidamente. Figura extraída da referência (adaptada de (Mal04)). 75
- 6.23 A figura mostra que ao aumentar o potencial elétrico a condutância do Potássio g_K decai lentamente. Figura extraída da referência (adaptada de (Mal04)). 75

Lista de tabelas

- | | | |
|-----|--|----|
| 2.1 | Gradiente de concentrações de íons de Sódio Na^+ e de Potássio K^+ em células do axônio gigante de lula. | 25 |
| 4.1 | A tabela mostra os dois estados de abertura do Canal de Potássio representados pelo gráfico da Fig. (4.1). | 47 |
| 4.2 | A tabela mostra a matriz estocástica que representa o gráfico da Fig. (4.2). | 49 |