

Lucas Arantes Berg

Eletrofisiologia Cardíaca - Trabalho 1

Universidade Federal de Juiz de Fora

Eletrofisiologia Cardíaca - Trabalho 1

Modelo de Controle do Volume Celular - *Pump-Leak Model*

Professor: Rodrigo Weber dos Santos

Aluno: Lucas Arantes Berg

Universidade Federal de Juiz de Fora

Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional

Sumário

1.1	Introdução	4
1.2	Modelo 1 - Caso estacionário	4
1.3	Modelo 1 - Caso transiente	9
1.4	Modelo 2	13
1.5	Modelo 3	16

1.1 Introdução

O foco deste trabalho é a análise de um modelo relacionado ao controle do volume celular. Para isso várias mudanças serão abordadas na formulação do modelo original proposto por [1].

O estudo será dividido em 4 seções. A primeira e a segunda procuram analisar o modelo em sua formulação original e realizar testes no parâmetro relacionado ao funcionamento de um mecanismo que tenta estabilizar as concentrações iônicas dentro da célula.

Já na terceira seção é introduzida uma nova equação no modelo. Será considerado que existe uma diferença de pressão entre o meio intracelular e extracelular, além de que agora considera-se variação no volume intracelular. As consequências dessa nova abordagem são analisadas e debatidas.

Por último a quarta seção representa um modelo com algumas modificações que foram necessárias devido a algumas observações feitas em sala de aula após a análise do modelo.

1.2 Modelo 1 - Caso estacionário

O modelo que será a base desse trabalho é conhecido por procurar modelar o controle de íons que ocorre na membrana de uma célula [1].

Um dos principais mecanismos de transporte de íons que existe na membrana celular é o que relaciona o transporte ativo de sódio (Na^+) e potássio (K^+) também conhecido como $Na^+ - K^+ - ATPase$.

De maneira resumida a ideia por detrás desse transporte ativo é bombear íons K^+ para o meio intracelular e retirar íons Na^+ do meio extracelular.

Este mecanismo pode ser representado pela Figura 1.1.

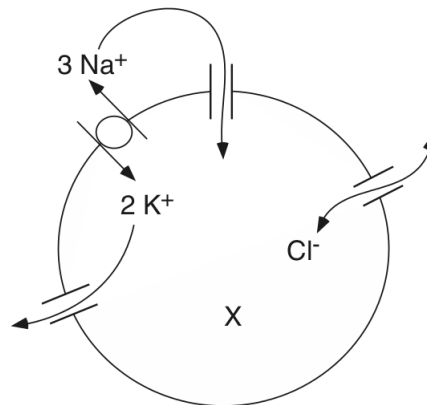


Figura 1.1: Figura representando o modelo de controle do volume celular.

É importante notar que haverá uma variação das taxas de concentração de sódio e de potássio dentro da célula. Visto que deve haver um equilíbrio das concentrações iônicas através da membrana.

O modelo matemático para esse fenômeno pode ser descrito pelas equações (1.1), (1.2) e (1.3):

$$-\frac{d}{dt}(Fw[Na^+]_i) = g_{Na} \left[V - \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] + 3pq. \quad (1.1)$$

$$-\frac{d}{dt}(Fw[K^+]_i) = g_K \left[V - \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] - 2pq. \quad (1.2)$$

$$\frac{d}{dt}(Fw[Cl^-]_i) = g_{Cl} \left[V + \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \right]. \quad (1.3)$$

$$r \frac{dw}{dt} = RT \left([Na^+]_i - [Na^+]_e + [K^+]_i - [K^+]_e + [Cl^-]_i - [Cl^-]_e + \frac{X}{w} \right). \quad (1.4)$$

$$Cm \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0. \quad (1.5)$$

Onde $[A^{z+}]_i$ equivale a concentração intracelular em mM do íon A, $[A^{z+}]_e$ equivale a concentração extracelular em mM do íon A, X é o número de partículas carregadas negativamente com valência ($z_x \leq -1$), dada em *mol*, g_A equivale a condutância dada em *mS/cm²* do canal iônico do íon A, R é a constante fundamental dos gases dada em *J/K.mol*, F é a constante de Faraday dada em *J/mol.V*, T é a temperatura dada em Kelvin, V é o potencial transmembrânico dado em mV, w é o volume intracelular dado em L, C_m é a capacitância da membrana celular dada em *μF/cm²*. p é taxa em que o bombeamento de íons sódio e potássio ocorre, dada em *s⁻¹* e q equivale a carga de um único íon dada em C .

Neste primeiro modelo vamos considerar que o sistema se encontra em completo equilíbrio, de tal maneira que todas as taxas de variação acima são todas iguais a 0.

Desta forma, pode-se reescrever o conjunto de equações da seguinte maneira:

$$0 = g_{Na} \left[V - \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] + 3pq. \quad (1.6)$$

$$0 = g_K \left[V - \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] - 2pq. \quad (1.7)$$

$$0 = g_{Cl} \left[V + \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \right]. \quad (1.8)$$

$$0 = [Na^+]_i - [Na^+]_e + [K^+]_i - [K^+]_e + [Cl^-]_i - [Cl^-]_e + \frac{X}{w}. \quad (1.9)$$

$$qw([Na^+]_i + [K^+]_i - [Cl^-]_i) + z_x qX = qw_e([Na^+]_e + [K^+]_e - [Cl^-]_e). \quad (1.10)$$

Após isso, realiza algumas substituições de variáveis, considerando $\nu = \frac{FV}{RT}$, $P = \frac{pFq}{RTg_{Na}}$, $\mu = \frac{w}{X}[Cl^-]_e$, $y = e^{-\nu}$, $\alpha = \frac{[Na^+]_e e^{-3P} + [K^+]_e e^{2P\gamma}}{[Na^+]_e + [K^+]_e}$ e $\gamma = g_{Na}/g_K$ pode-se reescrever a equação (1.10) como:

$$\alpha y - \frac{1}{y} + \frac{z_x}{\mu} = 0. \quad (1.11)$$

E a equação (1.9) como:

$$\alpha y + \frac{1}{y} + \frac{1}{\mu} - 2 = 0. \quad (1.12)$$

Resolvendo a equação (1.11) para a raiz positiva obtém-se:

$$y = \frac{-z_x + \sqrt{z_x^2 + 4\alpha\mu^2}}{2\alpha\mu}. \quad (1.13)$$

Em termos dessas variáveis não dimensionais as concentrações iônicas ficam:

$$\frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_e} = e^{-3P} y. \quad (1.14)$$

$$\frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = e^{2P\gamma} y. \quad (1.15)$$

$$\frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} = \frac{1}{y}. \quad (1.16)$$

E quando substituimos a expressão (1.13) na equação (1.12) obtém-se:

$$4(1 - \alpha)\mu^2 - 4\mu + 1 - z_x^2 = 0. \quad (1.17)$$

Sendo que, a equação acima só tem solução real se $\alpha < 1$. Essa restrição acaba sendo equivalente a dizer que a seguinte desigualdade envolvendo as concentrações intra e extracelular de sódio de potássio sejam atendidas:

$$\frac{3[Na^+]_e}{g_{Na}} > \frac{2[K^+]_e}{g_K}$$

Com isso obtemos duas novas expressões que relacionam o volume não dimensional μ e o potencial V . De tal forma que pode-se verificar como a variável não dimensional ligada a taxa de bombeamento, P , influência o volume μ da célula e também nos potenciais de Nerst de cada íon.

Esses resultados são apresentados por KEENER. James e SNEYD. James, 2009 e foram reproduzidos por um código escrito na linguagem C.

A ideia desse programa é para cada valor de P contido no intervalo $[1,14]$ calcular o valor da constante α dada pela equação $\alpha = \frac{[Na^+]_e e^{-3P} + [K^+]_e e^{2P\gamma}}{[Na^+]_e + [K^+]_e}$ e em seguida substituir esse valor no coeficiente a da equação de segundo grau dado pela expressão (1.14).

Resolvendo para única raiz positiva obtém-se um valor para μ que é substituído em (1.13) para o cálculo da variável y que então pode ser utilizada para o cálculo das razões das concentrações iônicas dadas por (1.15), (1.16) e (1.17). Com esses valores pode-se calcular o potencial de Nerst de cada íon.

Através desse procedimento foram gerados dois gráficos, apresentados nas Figuras 1.2 e 1.3. O primeiro está relacionado a como o volume da célula se comporta mediante a diferentes valores para a taxa de bombeamento P . Já o segundo está relacionado a como o potencial de Nerst se comporta para o mesmo intervalo de variação de P .

É muito importante dizer que os valores utilizados para os parâmetros envolvidos nesse modelo estão todos descritos na Tabela 1.1 e têm como referência a célula de um axônio de lula.

Tabela 1.1: Valores dos parâmetros utilizados no modelo do caso estacionário.

$[Na^+]_e = 437 \text{ mM}$
$[K^+]_e = 20 \text{ mM}$
$g_{Na} = 0.01 \text{ mS/cm}^2$
$g_K = 0.367 \text{ mS/cm}^2$
$\gamma = 0.11$
$RT/F = 25.8 \text{ mV}$

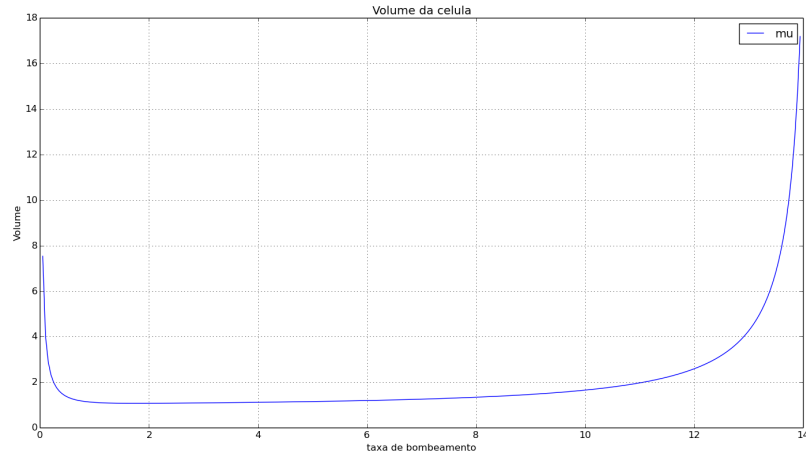


Figura 1.2: Variação do volume da célula de acordo com a taxa de bombeamento P .

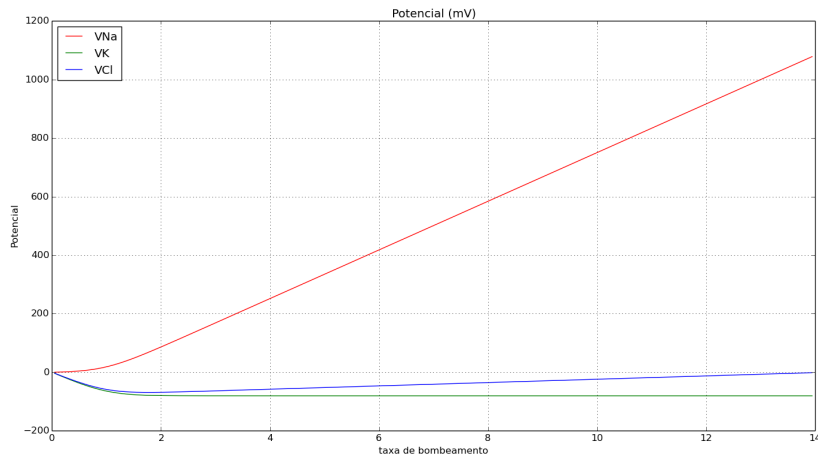


Figura 1.3: Variação do potencial de Nerst de cada íon conforme a taxa de bombeamento P varia.

Nestes dois gráficos pode-se observar dois comportamentos que realmente ocorrem na realidade.

O primeiro está relacionado a um não funcionamento da bomba ($P = 0$), neste caso a célula irá inchar devido a um acúmulo de íons no meio intracelular o que faz com que grande quantidade de água entre por osmose. Com isso o volume da célula tende ao infinito, logo a célula morre (ver Figura 1.2).

O segundo caso ocorre quando a bomba passa a funcionar muito rápido, dessa forma passa-se a sobrar cada vez mais íons no meio intracelular devido a diferença existente entre os termos $2pq$ e $3pq$ vindos das equações (1.1) e (1.2). E como visto no primeiro caso, um acúmulo de cargas no meio intracelular resulta em uma entrada excessiva de água na célula o que faz ela inchar e estourar.

Além disso, é possível verificar que os valores dos potenciais de Nerst quando $P = 1.6$ são bem próximos dos observados em axônios de lulas reais, $V_{Na} = 56mV$, $V_K = -77mV$, $V_{Cl} = -68mV$.

1.3 Modelo 1 - Caso transiente

Considerando agora o caso transiente, isto é, com variação das taxas iônicas em relação ao tempo, deve-se reescrever as expressões anteriores do modelo estacionário.

Primeiramente vamos analisar as equações diferenciais relacionadas as correntes iônicas. No caso anterior foi feita uma substituição de variáveis de tal maneira que questões ligadas a unidade a ser considerada ficaram irrelevantes, pois como foi apresentado anteriormente todas as variáveis substituídas são adimensionais.

Nesta etapa é essencial a verificação e também o ajuste dos parâmetros relacionados as equações, para isso foi realizado uma pesquisa na literatura [2], [3] para obter valores padrões para todas as constantes envolvidas.

O primeiro passo portanto foi a checagem das unidades de cada equação, ou seja, basicamente estaremos buscando saber se de fato o lado esquerdo e direito das mesmas estão de acordo. Para as equações diferenciais vinculadas as correntes iônicas pode-se escrever as expressões da seguinte maneira:

$$-\frac{d}{dt}(z_x F w[A]_i) = g_A \cdot A_{sup} \left[V - \frac{RT z_x}{F} \ln \left(\frac{[A]_e}{[A]_i} \right) \right] + 3pq.$$

Onde $[A]_i$ denota a concentração intracelular de íons A com valência z_x e $[A]_e$ equivale a concentração extracelular.

Realizando a análise de unidades para o termo do lado esquerdo da equação acima, obtemos:

$$\left(\frac{J}{mol \cdot V \cdot s} \right) \cdot (L) \cdot \left(\frac{mol}{L} \right) = \left(\frac{J}{V \cdot s} \right) = \frac{\left(\frac{kg \cdot m^2}{s^2} \right)}{\left(\frac{kg \cdot m^2}{s^3 \cdot A} \right) \cdot s} = (A) = (A).$$

Analisando agora o primeiro termo do lado direito da mesma equação teríamos:

$$\left(\frac{S}{m^2} \right) \cdot m^2 \cdot \left[V - \frac{\left(\frac{J}{mol \cdot K} \right) \cdot K}{\left(\frac{J}{mol \cdot V} \right)} \ln \left(\frac{M}{M} \right) \right] = \left(\frac{S}{m^2} \right) \cdot m^2 \cdot [V - V] = S \cdot [V - V] = \left(\frac{s^3 \cdot A^2}{kg \cdot m^2} \right) \left[\frac{kg \cdot m^2}{s^3 \cdot A} \right] = (A)$$

O segundo termo do lado direito é trivial observar que as unidades correspondentes são:

$$\left(\frac{1}{s} \right) \cdot (C) = (A).$$

Para a equação relacionada ao balanço osmótico, (1.9) pode-se reescrevê-la da seguinte maneira:

$$w = \frac{X}{([Na^+]_e - [Na^+]_i + [K^+]_e - [K^+]_i + [Cl^-]_e - [Cl^-]_i)}.$$

Em que a avaliação das unidades relacionada é:

$$(L) = \frac{(mol)}{\left(\frac{mol}{L} \right)} = (L).$$

Por último analisa-se a equação (1.5), relacionada ao balanço de carga:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_K + I_{Cl}).$$

$$\left(\frac{F}{m^2}\right)\left(\frac{V}{s}\right) = (A) \Rightarrow \left(\frac{s^4.A^2}{m^2.kg}\right)\left(\frac{1}{m^2}\right)\left(\frac{kg.m^2}{s^3.A}\right)\left(\frac{1}{s}\right) = (A) \Rightarrow \left(\frac{A}{m^2}\right) = (A)$$

Note que as unidades não irão corresponder caso não seja considerado no produto do lado esquerdo da equação um termo relacionado a área superficial da célula. Dessa forma reescreve-se a equação do balanço de carga como sendo:

$$C_m A_{sup} \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_K + I_{Cl}).$$

Dessa forma garantimos que as unidades de todas as expressões envolvidas sejam atendidas.

Logo as equações que formam o modelo matemático para o caso transiente do modelo de controle de volume celular desse trabalho fica:

$$\frac{d}{dt}(Fw[Na^+]_i) = -g_{Na}.A_{sup}\left[V - \frac{RT}{F}\ln\left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}\right)\right] - 3pq, \quad (1.18)$$

$$\frac{d}{dt}(Fw[K^+]_i) = -g_K.A_{sup}\left[V - \frac{RT}{F}\ln\left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}\right)\right] - 2pq, \quad (1.19)$$

$$\frac{d}{dt}(Fw[Cl^-]_i) = g_{Cl}.A_{sup}\left[V + \frac{RT}{F}\ln\left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i}\right)\right], \quad (1.20)$$

$$w = \frac{X}{([Na^+]_e - [Na^+]_i + [K^+]_e - [K^+]_i + [Cl^-]_e - [Cl^-]_i)}, \quad (1.21)$$

$$C_m A_{sup} \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_K + I_{Cl}). \quad (1.22)$$

As correntes iônicas que aparecem na equação (1.22) equivalem a variação das cargas de cada íon em relação, isto é, pode-se reescrevê-las como.

$$I_A = -\frac{d}{dt}(zFw[A^{z+}]).$$

Além disso, este modelo considera que a célula estudada é um axônio de lula, logo o volume e a área superficial foram calculados considerando que pode-se aproximar a geometria desta célula através de um cilindro como mostrado na Figura 1.4. Com isso pode-se calcular o volume w e a área superficial A_{sup} utilizando as expressões (1.23) e (1.24). Em que D é o diâmetro e h é altura da célula.

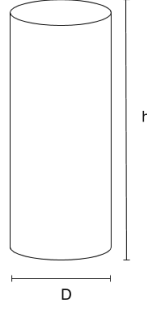


Figura 1.4: Aproximação da geometria de um axônio de lula.

$$w = \frac{\pi D^2 h}{4} \quad (1.23)$$

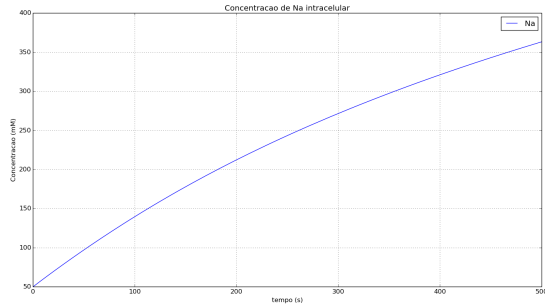
$$A_{sup} = \pi D \quad (1.24)$$

Com essas considerações resolveu-se o modelo matemático dado pelas equações (1.18), (1.19), (1.20), (1.22) e (1.23) utilizando os valores dados pela Tabela 1.2 para os parâmetros envolvidos nas equações.

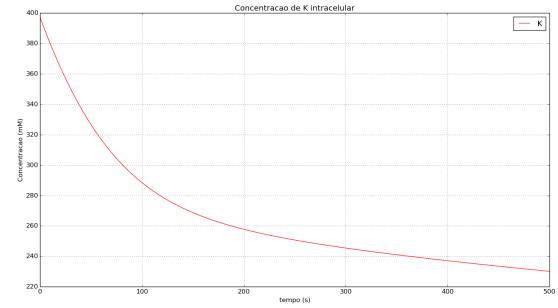
$[Na^+]_e = 437 \text{ mM}$
$[K^+]_e = 20 \text{ mM}$
$[Cl^-]_e = 556 \text{ mM}$
$[Na^+]_i = 50 \text{ mM}$
$[K^+]_i = 397 \text{ mM}$
$[Cl^-]_i = 40 \text{ mM}$
$g_{Na} = 0.01 mS/cm^2$
$g_K = 0.367 mS/cm^2$
$g_{Cl} = 0.3 mS/cm^2$
$R = 8.314 J/K.mol$
$F = 96485 J/mol.V$
$T = 298.41 K$
$q = 1.602.10^{-19} C$
$zx = -1$
$w = 7.854.10^{-5} L$
$A_{sup} = 6.28318530718.10^{-6} m^2$
$C_m = 1.0.10^{-2} F/m^2$
$X = 8.262408.10^{-4} mmol$
$V_0 = -65 mV$

Tabela 1.2: Valores dos parâmetros utilizados no modelo do caso transiente.

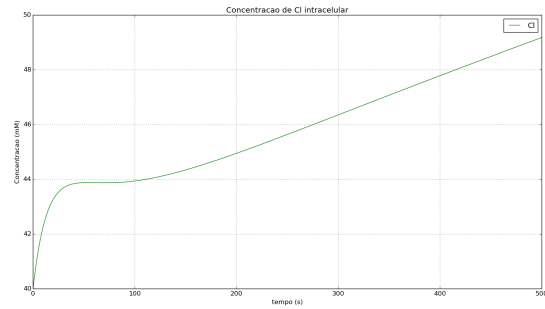
Após resolver as equações utilizando Euler explícito com um tempo máximo de simulação igual a $t_{max} = 500$ e um tamanho de discretização igual a $dt = 0.01$ e utilizando para taxa de bombeamento p um valor que não acarretasse a morte da célula obteve-se os seguintes resultados.



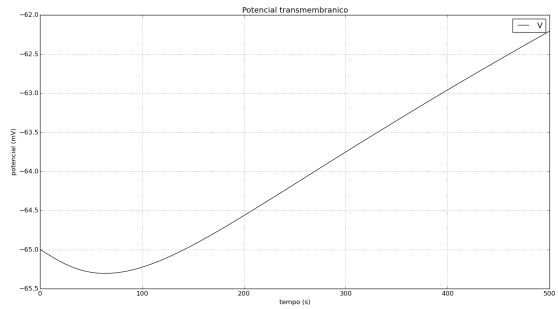
(a) Sódio



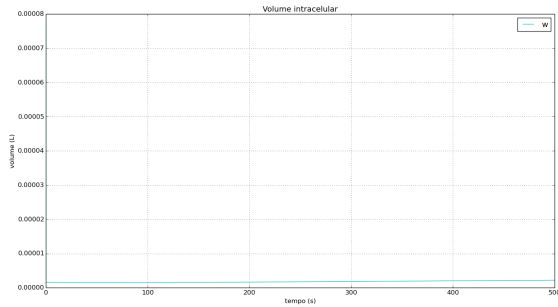
(b) Potássio



(c) Cloro



(d) Potencial



(e) Volume

Figura 1.5: Resultados obtidos para o modelo transiente.

Analisando os gráficos acima pode-se observar um comportamento esperado no modelo. Como no estado inicial da célula existe uma maior concentração de K^+ no meio intracelular do que no extracelular é necessário retirar esse acúmulo de potássio de dentro da célula a fim de se alcançar um equilíbrio iônico.

E vemos exatamente isso se analisarmos os gráficos das Figuras 1.5a e 1.5b, onde a medida que o tempo passa a concentração de sódio sobe a medida que a de potássio desce.

Outra observação interessante é que como bombeamos 3 íons de sódio para cada 2 de potássio, irá existir uma diferença de cargas no meio intracelular, logo para haja o equilíbrio a concentração de cloro intracelular aumenta, visto que o número de proteínas negativas é constante ao longo de toda simulação.

1.4 Modelo 2

Apesar do primeiro modelo conseguir capturar algumas características importantes que ocorrem na célula, não se leva em consideração a diferença de pressão que existe entre o meio extracelular e intracelular. Esta grandeza é relevante de ser considerada no modelo, porque sabe-se que quando existe uma diferença de concentração no meio externo e interno ocorre uma movimentação de água do meio hipotônico para o hipertônico.

A passagem espontânea de solvente de uma solução menos concentrada para uma mais concentrada é denominada osmose. Dentro desse processo existe uma grandeza conhecida como pressão osmótica que equivale a pressão necessária que se deve exercer no sistema de tal forma a interromper o fenômeno.

A pressão osmótica pode ser calculada de acordo com a equação de Van't Hoff que é representada por (1.25).

$$\Pi = MRT \quad (1.25)$$

Onde M é a concentração em mol/L do soluto, R é a constante ideal dos gases dada em $L.atm/mol.K$ e T é a temperatura da solução dada em K .

Dessa forma pode-se calcular por exemplo a pressão osmótica devido a concentração de íons no meio extracelular.

$$P_e = ([Na^+]_e + [K^+]_e + [Cl^-]_e).RT \quad (1.26)$$

E o equilíbrio entre a pressão do meio extracelular com o meio intracelular é dado pela expressão.

$$P_e - P_i = S(\alpha_i - \alpha_i^0) \quad (1.27)$$

Onde P_i é a pressão do meio intracelular, S é uma constante de rigidez dada em atm e α_i e α_i^0 são razões volumétricas dadas por:

$$\alpha_i = \frac{w_i}{w_i + w_e}$$

$$\alpha_i^0 = \frac{w_i^0}{w_i + w_e}$$

De tal forma que α_i^0 denota a razão volumétrica utilizando o volume intracelular inicial, w_i^0 . A partir dessas considerações e substituindo a equação (1.26) em (1.27) chega-se a expressão da pressão osmótica intracelular.

$$P_i = \left[([Na^+]_e + [K^+]_e + [Cl^-]_e).RT \right] - S \left(\frac{w_i}{w_i + w_e} - \frac{w_i^0}{w_i + w_e} \right) \quad (1.28)$$

Adicionando a expressão acima no conjunto de equações do modelo anterior, obtém-se o modelo matemático que irá descrever o novo Modelo de Controle do Volume Celular.

$$\frac{d}{dt}(Fw_i[Na^+]_i) = -g_{Na} \cdot A_{sup} \left[V - \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] - 3pq, \quad (1.29)$$

$$\frac{d}{dt}(Fw_i[K^+]_i) = -g_K \cdot A_{sup} \left[V - \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] - 2pq, \quad (1.30)$$

$$\frac{d}{dt}(Fw_i[Cl^-]_i) = g_{Cl} \cdot A_{sup} \left[V + \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \right], \quad (1.31)$$

$$C_m A_{sup} \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_K + I_{Cl}). \quad (1.32)$$

$$w_i = \frac{X}{([Na^+]_e - [Na^+]_i + [K^+]_e - [K^+]_i + [Cl^-]_e - [Cl^-]_i)}, \quad (1.33)$$

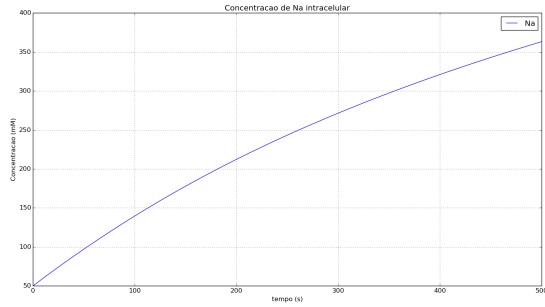
$$P_i = \left[([Na^+]_e + [K^+]_e + [Cl^-]_e) \cdot RT \right] - S \left(\frac{w_i}{w_i + w_e} - \frac{w_i^0}{w_i + w_e} \right) \quad (1.34)$$

Os parâmetros utilizados nas simulações desse modelo são dados pela Tabela 1.3.

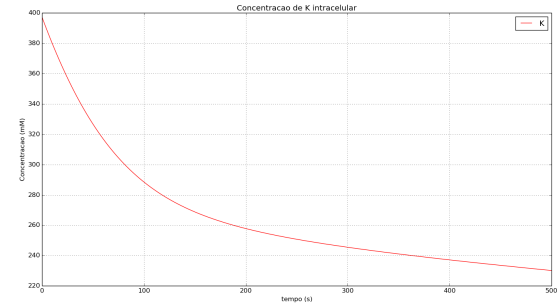
$[Na^+]_e = 437 \text{ mM}$
$[K^+]_e = 20 \text{ mM}$
$[Cl^-]_e = 556 \text{ mM}$
$[Na^+]_i = 50 \text{ mM}$
$[K^+]_i = 397 \text{ mM}$
$[Cl^-]_i = 40 \text{ mM}$
$g_{Na} = 0.01 \text{ mS/cm}^2$
$g_K = 0.367 \text{ mS/cm}^2$
$g_{Cl} = 0.3 \text{ mS/cm}^2$
$R = 8.314 \text{ J/K.mol}$
$F = 96485 \text{ J/mol.V}$
$T = 298.41 \text{ K}$
$q = 1.602 \cdot 10^{-19} \text{ C}$
$zx = -1$
$w_i = 7.854 \cdot 10^{-5} L$
$w_e = 1.0 \cdot 10^{-3} L$
$w_i^0 = 7.854 \cdot 10^{-5} L$
$A_{sup} = 6.28318530718 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$
$C_m = 1.0 \cdot 10^{-2} \text{ F/m}^2$
$X = 8.262408 \cdot 10^{-4} \text{ mmol}$
$V_0 = -65 \text{ mV}$
$S = 1.0 \text{ atm}$
$P_e = 25.13 \text{ atm}$

Tabela 1.3: Valores dos parâmetros utilizados no modelo 2.

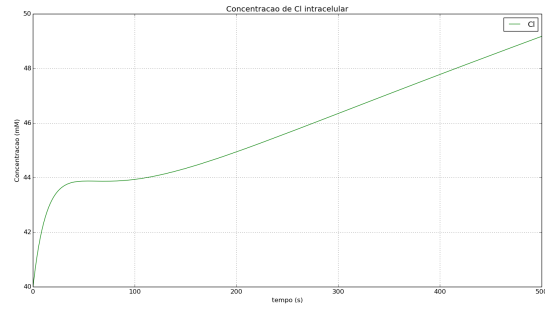
Com base nos valores dos parâmetros apresentados na Tabela 1.3 e utilizando novamente um valor para taxa de bombeamento que não levasse a célula a morte, seja por uma grande entrada de água (*osmotic swelling*) ou por uma perda excessiva de água (*osmotic shrinkage*), chegou-se aos seguintes resultados.



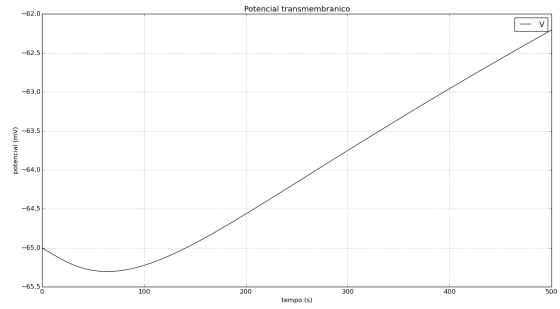
(a) Sódio



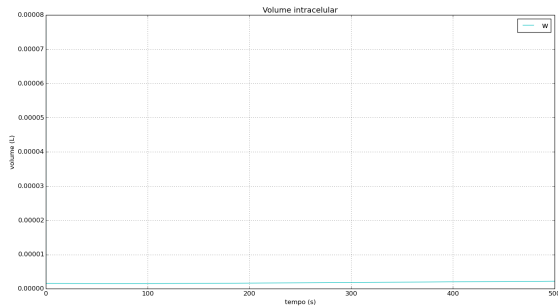
(b) Potássio



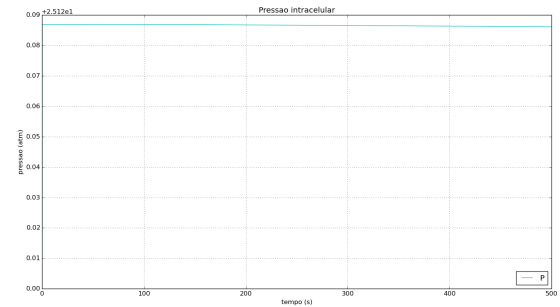
(c) Cloro



(d) Potencial



(e) Volume



(f) Pressão

Figura 1.6: Resultados obtidos para o modelo 2.

Como pode ser observado na Figura 1.6 a introdução da equação relacionada a pressão não gerou mudança no comportamento do sistema para o valor da taxa de bombeamento p utilizada.

1.5 Modelo 3

Após realizar mais alguns testes nos modelos anteriores e debater em sala de aula os resultados que se alcançavam com essa formulação verificou-se o seguinte.

Nas equações relacionadas as concentrações iônicas é possível obter valores negativos para esses termos. E isto não iria fazer sentido para o modelo.

Logo as equações iônicas foram reescritas considerando um termo vinculado a bomba de sódio e potássio que quando a concentração tende para zero a bomba deixa de funcionar. No caso iremos considerar somente as concentrações intracelulares de sódio e potássio neste modelo.

Por exemplo a concentração de sódio pode ser modelada da seguinte forma:

$$\frac{\partial(F\alpha_i[Na]_i)}{\partial t} = F\left(\frac{\partial\alpha_i}{\partial t}[Na]_i + \frac{\partial[Na]_i}{\partial t}\alpha_i\right) = -\gamma\left[g_{Na}(V - V_{Na}) + 2I_{max}\left(1 + \frac{K_k}{[K]_e}\right)^{-2}\left(1 + \frac{K_{na}}{[Na]_i}\right)^{-3}\right]$$

Na equação acima vale ressaltar o seguinte. Pode-se explicitar diretamente a taxa de variação do íon sódio aplicando a regra do produto na derivada, para isso basta calcular anteriormente a taxa de variação do volume intracelular α_i .

Fora isso, o termo da bomba de sódio e potássio é dado pelo produto entre a taxa em que os íons de sódio e potássio são bombeados pelo valor de uma corrente máxima que equivale a taxa em que a bomba trabalha. Nessa equação não se corre o risco de termos concentrações negativas e de forma semelhante é escrita a equação para o potássio.

$$\frac{\partial([Na]_i)}{\partial t} = \frac{1}{\alpha_i} \left[\frac{-\gamma}{F} \left[g_{Na}(V - V_{Na}) + 2I_{max}\left(1 + \frac{K_k}{[K]_e}\right)^{-2}\left(1 + \frac{K_{na}}{[Na]_i}\right)^{-3} \right] - \frac{\partial\alpha_i}{\partial t}[Na]_i \right] \quad (1.35)$$

$$\frac{\partial([K]_i)}{\partial t} = \frac{1}{\alpha_i} \left[\frac{-\gamma}{F} \left[g_K(V - V_K) - 3I_{max}\left(1 + \frac{K_k}{[K]_e}\right)^{-2}\left(1 + \frac{K_{na}}{[Na]_i}\right)^{-3} \right] - \frac{\partial\alpha_i}{\partial t}[K]_i \right] \quad (1.36)$$

Onde V_{Na} e V_K são os potenciais de *Nerst* dos íons sódio e potássio, respectivamente.

$$V_{Na} = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{[Na]_e}{[Na]_i}\right)$$

$$V_K = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{[K]_e}{[K]_i}\right)$$

A equação que representa a taxa de variação do volume intracelular α_i também sofreu alterações, de tal forma que agora considera-se que deve existir um equilíbrio entre a pressão intersticial e a pressão osmótica, ver equação (1.37):

$$\frac{\partial\alpha_i}{\partial t} = \left(\frac{-\gamma \cdot n_w}{RT}\right)(P_i - P_e - (\pi_i - \pi_e)) \quad (1.37)$$

Em que as pressões osmóticas, π_i e π_e , são dadas por (1.38) e (1.39), já a pressão intracelular, P_i , por (1.40). A pressão extracelular, P_e , é considerada como constante e sendo a pressão intersticial da célula.

$$\pi_i = RT \left([Na]_i + [K]_i + \frac{X_i}{w_t \cdot \alpha_i} \right) \quad (1.38)$$

$$\pi_i = RT([Na]_e + [K]_e) \quad (1.39)$$

$$P_i = P_e + S(\alpha_i + \alpha_i^0) \quad (1.40)$$

Por último a equação ligada ao balanço de carga foi reescrita considerando que carga relacionada ao capacitor que representa a membrana celular, é avaliada pela concentração de íons no meio extracelular.

$$V_m = \frac{-0.001F(1 - \alpha_i)([Na]_e + [K]_e)}{C_m \cdot \gamma} \quad (1.41)$$

Com isso o modelo final é dado pelas equações (1.35), (1.36), (1.37), (1.39) e (1.40).

$$\frac{\partial \alpha_i}{\partial t} = \left(\frac{-\gamma \cdot n_w}{RT} \right) (P_i - P_e - (\pi_i - \pi_e))$$

$$\frac{\partial([Na]_i)}{\partial t} = \frac{1}{\alpha_i} \left[\frac{-\gamma}{F} \left[g_{Na}(V - V_{Na}) + 2I_{max} \left(1 + \frac{K_k}{[K]_e} \right)^{-2} \left(1 + \frac{K_{na}}{[Na]_i} \right)^{-3} \right] - \frac{\partial \alpha_i}{\partial t} [Na]_i \right]$$

$$\frac{\partial([K]_i)}{\partial t} = \frac{1}{\alpha_i} \left[\frac{-\gamma}{F} \left[g_K(V - V_K) - 3I_{max} \left(1 + \frac{K_k}{[K]_e} \right)^{-2} \left(1 + \frac{K_{na}}{[Na]_i} \right)^{-3} \right] - \frac{\partial \alpha_i}{\partial t} [K]_i \right]$$

$$P_i = P_e + S(\alpha_i + \alpha_i^0)$$

$$V_m = \frac{-0.001F(1 - \alpha_i)([Na]_e + [K]_e)}{C_m \cdot \gamma}$$

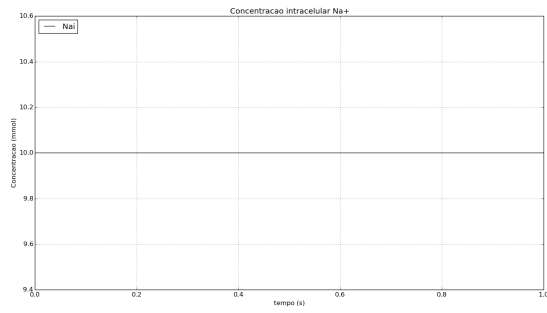
Os parâmetros utilizados neste modelo foram escolhidos com o objetivo de garantir o equilíbrio de todas as equações, isto é, todas as taxas de variação das variáveis são iguais a zero.

Para isso, foram calculados valores para g_{Na} , g_K e C_m de tal forma que não haja variação nestes parâmetros ao longo do tempo. A Tabela 1.4 mostra o valor de cada um dos parâmetros utilizados neste modelo.

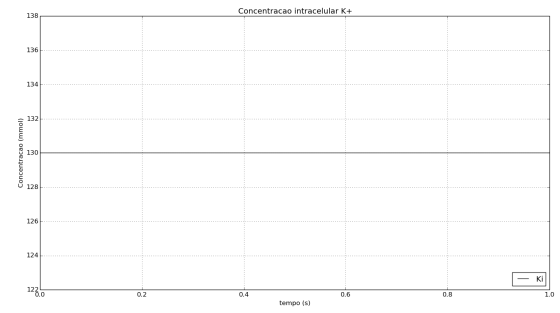
$[Na^+]_e = 145.0 \text{ mM}$
$[K^+]_e = 3.5 \text{ mM}$
$[Na^+]_i = 10.0 \text{ mM}$
$[K^+]_i = 130.0 \text{ mM}$
$g_{Na} = 1.22258163e^{-02} \text{ mS/cm}^2$
$g_K = 6.28564508e^{-02} \text{ mS/cm}^2$
$R = 8.314462 \text{ L.kPa/K.mol}$
$F = 96400 \text{ C/mol}$
$T = 370.0 \text{ K}$
$\alpha_i^0 = 0.869565217$
$C_m = 4.16121841e^{-03} \text{ F/cm}^2$
$\gamma = 6.4103e^{-03} \text{ cm}^{-1}$
$V_0 = -70 \text{ mV}$
$S = 1.0$
$P_e = 266.64 \text{ Pa}$
$RT/F = 31.9 \text{ mV}$
$n_w = 1.7e^{-05} \text{ cm/s.Pa}$
$I_{max} = 13 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$
$X_i = 3.669e^{-06} \text{ mmol}$
$w_i = 4.314e^{-07} \text{ L}$

Tabela 1.4: Valores dos parâmetros utilizados no modelo 3.

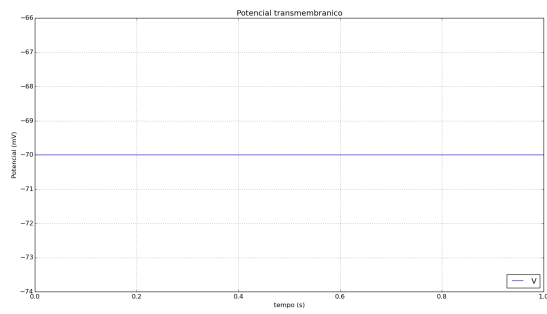
Com base nesses valores foi feito uma simulação com um tempo máximo de $t_{max} = 1\text{s}$ e com passo de tempo $dt = 1.0e^{-05}$ para verificar se realmente todos os parâmetros iriam estar equilibrados. Os resultados são mostrados na Figura 1.7.



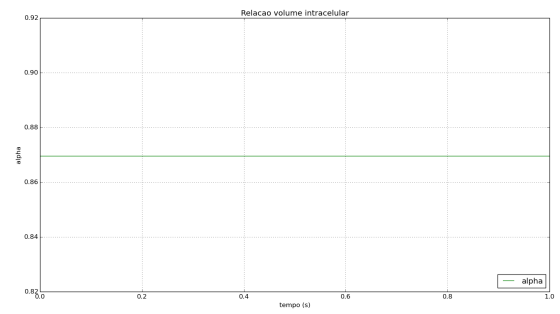
(a) Sódio



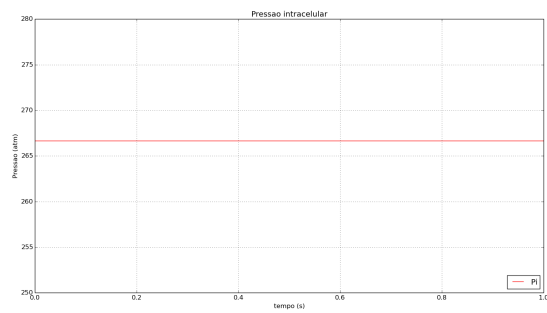
(b) Potássio



(c) Potencial



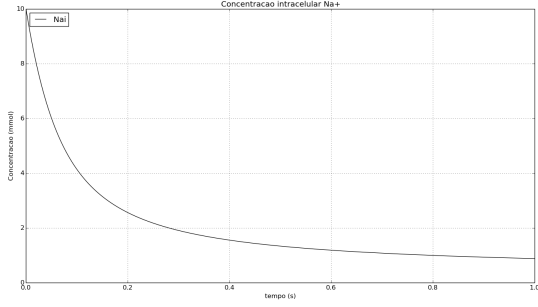
(d) Volume Intracelular



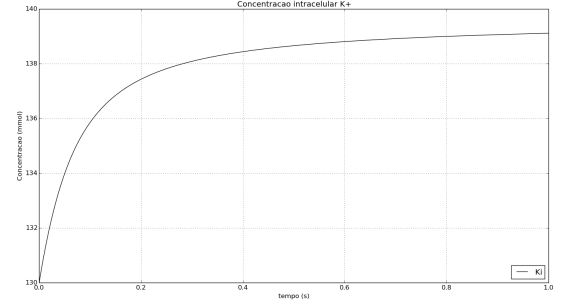
(e) Pressão Intracelular

Figura 1.7: Resultados obtidos para o modelo 3 no equilíbrio.

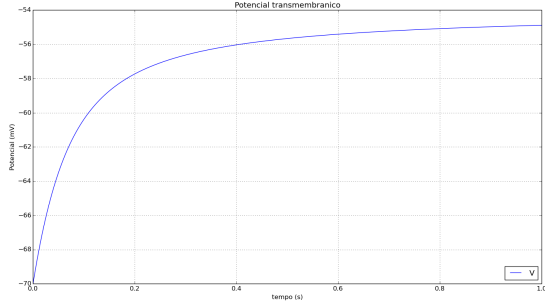
Agora para verificar se de fato o modelo está gerando o comportamento esperado vamos aumentar o valor da corrente máxima I_{max} que corresponde a taxa em que a bomba de sódio e potássio irá trabalhar. A ideia desse teste é tentar verificar se de fato a bomba só irá conseguir funcionar se existirem íons para serem bombeados. Os resultados são mostrados na Figura 1.8.



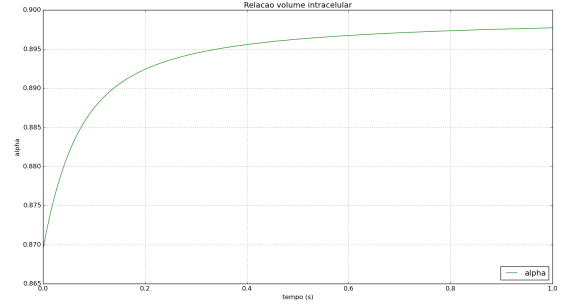
(a) Sódio



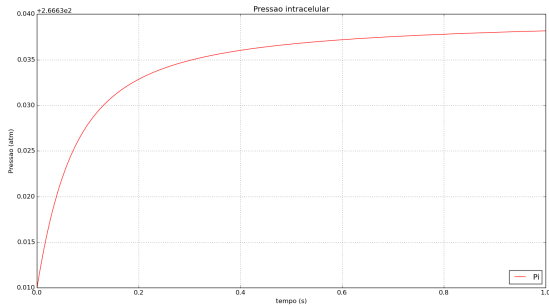
(b) Potássio



(c) Potencial



(d) Volume Intracelular



(e) Pressão Intracelular

Figura 1.8: Resultados obtidos para o modelo 3 com $I_{max} = 10000.0 \mu A/cm^2$.

Analisando os gráficos acima pode-se verificar que de fato o modelo tende a se equilibrar a medida que a concentração de sódio intracelular vai diminuindo.

Ou seja, a bomba está atendendo o seu principal objetivo que é o de bombear a maior quantidade de íons sódio possível para fora da célula, tudo isso a fim de que um outro potencial de ação seja gerado através da entrada de uma grande concentração de íons sódio novamente no meio intracelular, de tal forma que assim o processo da bomba seja ativado mais uma vez.

Referências Bibliográficas

- [1] J. Keener and J. Sneyd, “Mathematical physiology,” *Systems Physiology*, vol. 2, pp. 91–103, 2008.
- [2] S. D. M. E. E. Erik M. Schwiebert, Marcelo M. Morales and W. B. Guggino, “Chloride channel and chloride conductance regulator domains of cftr, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,” *Proceeding of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 5, 1997.
- [3] J. W. Moore and M. Westerfield, “Action potential propagation and threshold parameters in inhomogeneous regions of squid axons,” *The Journal of Physiology*, no. 336, pp. 285–300, 1983.