



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Instituto de Física y Matemáticas

Propagación del potencial de acción en células cardiacas

Tesis que presenta:

José Juan de Jesús Pérez

para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en el área de Física

Asesor:

Dr. José Antonio De Santiago Castillo

Morelia, Michoacán, julio del 2012

Índice general

1. Fisiología y funcionamiento del corazón	1
1.1. Musculo cardíaco	2
1.2. Secuencia de excitación	4
2. Potencial de acción	5
2.1. Modelo de Hodgkin-Huxley	6
2.2. Potencial de acción en las células cardíacas	10
3. Proteínas de membrana	13
3.1. Transportadores activos: bombas iónicas e intercambiadores	13
3.2. Canales iónicos	14
3.2.1. Cinética de los canales iónicos	14
3.3. Canales iónicos en las células cardíacas	17
4. Resultados	19
4.1. Modelo	19
4.2. Métodos numéricos	19
4.3. Célula de Noble	20
4.4. Célula ventricular de cobayo (Modelo de Lou-Rudy-Bondarenko)	23
4.4.1. Corrientes en el sarcolema	24
4.4.2. Concentraciones y flujo de Ca^{+2}	39
4.4.3. Efecto del retículo sarcoplasmático sobre el potencial de acción	45
4.5. Propagación del potencial de acción	48
4.5.1. Efecto de la conductancia del <i>gap</i>	49
4.5.2. Efecto de la conductancia de los canales de Na y K del marcapasos	51
4.5.3. Acción del número de células de marcapaso	52
4.6. Trastornos cardíacos	52
4.6.1. Fibrilación auricular	52
4.6.2. Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)	53
5. Conclusiones	57
Bibliografía	59

Resumen

El corazón es un órgano muscular que se encarga de distribuir la sangre a todo el organismo por medio de la contracción rítmica de sus distintas cavidades. Estas contracciones están reguladas por una señal eléctrica, conocida como potencial de acción. El potencial de acción es el resultado del movimiento de iones a través de la membrana de las fibras musculares; tal flujo es regulado por proteínas en la membrana que responde a los cambios en el voltaje de la membrana misma, a las diferentes concentraciones en los medios intracelular y extracelular, así como a mensajeros (ligandos) que se adhieren a ellas. Entre las proteínas de membrana están los canales iónicos, bombas y transportadores.

En este trabajo se reconstruye el potencial de acción de una fibra muscular ventricular de cobayo teniendo como base los modelos de Luo-Rudy y Bondarenko (LRB), y una célula de Purkinje (marcapaso) a partir del modelo de Noble. Así mismo, se estudia la propagación de esta señal eléctrica en un arreglo lineal de células. Se observan las consecuencias sobre la propagación cuando se modifica el número de canales que se expresan en el marcapaso, así como la resistencia que al flujo de iones a través de las uniones entre células (uniones de hendidura).

Finalmente, se aplica el modelo LRB al síndrome de Wolff-Parkinson-White y a la fibrilación auricular.

Capítulo 1

Fisiología y funcionamiento del corazón

El corazón es una bomba periódica que distribuye la sangre a todo el organismo. Se encuentra localizado entre los pulmones, atrás y levemente a la izquierda del esternón. Una membrana de doble revestimientos, llamada pericardio, lo envuelve; entre ella un fluido acuoso separa las dos capas permitiendo que el corazón se mueva al mismo tiempo que permanece unido al cuerpo. La parte externa del pericardio rodea el nacimiento de los vasos sanguíneos del corazón y está unido a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamento. La parte interna del pericardio se liga al músculo cardíaco, o también llamado miocardio, el cual constituye las paredes del corazón; está compuesto principalmente de células musculares cardíacas denominadas miocitos. Internamente el miocardio, como las arterias y venas, está cubierto por el endotelio.

Estructuralmente está formado por cuatro cavidades: a las cavidades superiores se les denomina aurícula derecha e izquierda, y a las cavidades inferiores ventrículo derecho e izquierdo. Una pared muscular llamada septo o tabique interauricular e interventricular separa a las aurículas y a los ventrículos, respectivamente. El ventrículo izquierdo es la cámara más grande y fuerte del corazón; es la encargada de irrigar la sangre a todos los órganos. Las paredes de este ventrículo tienen un grosor aproximado de un centímetro.

El flujo de sangre a través de las diferentes cavidades está controlado por cuatro válvulas (Figura 1.1). La válvula tricúspide restringe la circulación sanguínea entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho (siempre se abre hacia el ventrículo). La válvula pulmonar deja pasar la sangre del ventrículo derecho a las arterias pulmonares, las cuales la transportan hasta los pulmones en donde se libera del CO_2 y es oxigenada. La sangre rica en oxígeno, almacenado en los eritrocitos, proveniente de los pulmones llega a la aurícula izquierda y pasa por la válvula mitral al ventrículo izquierdo (al igual que la válvula tricúspide siempre se abre hacia el ventrículo). Finalmente, la válvula aórtica permite que la sangre avance del ventrículo izquierdo hacia la aorta, para dirigirse a cada parte del cuerpo. La apertura o clausura de las diferentes válvulas es el resultado de la diferencia de presión de la sangre en ambos lados de la válvula misma. Por ejemplo, la válvula tricúspide es abierta cuando la presión en la aurícula es más alta que la presión en el ventrículo correspondiente, y se cierra cuando la presión en el ventrículo es más grande que en la aurícula. Esta diferencia de presiones es el resultado de la fuerza que imprimen las paredes del corazón sobre la sangre por el efecto de la contracción del músculo cardíaco provocado por un estímulo eléctrico. Por tal motivo

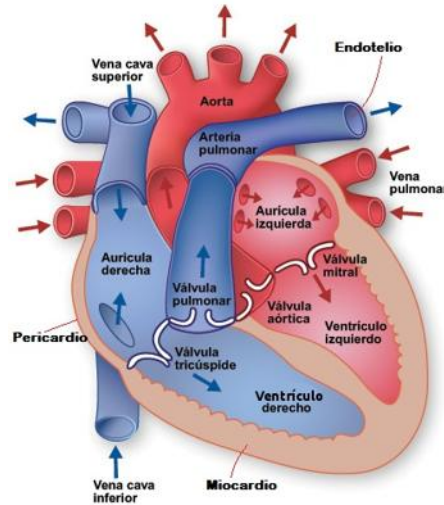


Figura 1.1: Partes del corazón

el encogimiento de las diferentes cámaras deber ser altamente sincronizada: las aurículas se deben de contraer antes que los ventrículos. Para que esta acción sea llevada a cabo como es debido el corazón está provisto del sistema de conducción, cuya función es hacer que el estímulo generador de la contracción se distribuya como se requiere.

El sistema de conducción está formado por el nódulo sinusal o sinoauricular (SA), localizado en la base de la vena superior cava; el nódulo auriculoventricular (AV), que está en la intersección de las cavidades (es la única conexión entre las aurículas y los ventrículos); el haz de His, el cual pasa por entre los ventrículos; y las fibras de Purkinje (Figura 1.2).

El nódulo SA es el encargado de generar el estímulo eléctrico, conocido como potencial de acción (ver capítulo 2), con un periodo de 60 a 100 veces por minuto, por esa misma razón también se le conoce como marcapaso del corazón. Después se propaga por las aurículas, provocando su contracción, y llega al nódulo AV. En esta región la secuencia de excitación se detiene brevemente, aproximadamente 0.1 s, provocando así que la contracción auricular suceda completamente antes de la contracción ventricular. La señal continúa hacia los ventrículos por el haz de His, quien a su vez se divide en dos ramas, derecha e izquierda; éstas terminan en las fibras de Purkinje, cuya propiedad principal es la conducción rápida del impulso. En estos términos, si se ha acumulado sangre en las aurículas, al enviar el nódulo SA la señal que estimula su contracción, la sangre es impulsada a través de las válvulas tricúspide y mitral hacia los ventrículos que se encuentran en reposo; a esta fase, la más larga, se le conoce como diástole. La segunda fase, sístole, comienza cuando los ventrículos están llenos y el estímulo eléctrico ya ha superado el nódulo AV, esto induce la contracción de los ventrículos, el cierre de las válvulas tricúspide y mitral y la apertura de las válvulas pulmonar y aórtica. Consecuentemente se cierran estas últimas y el ciclo comienza de nuevo.

1.1. Musculo cardíaco

Las fibras musculares cardíacas o miocitos son las células musculares del corazón. Fisiológicamente, es una célula multinucleada, tienen una membrana que separa el medio externo del

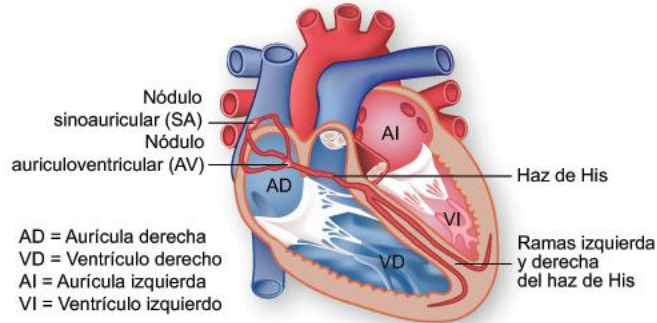


Figura 1.2: Sistema de conducción

interno, llamada sarcolema y en el interior está el citosol o sarcoplasma en donde están contenidos los elementos celulares (Figura 1.3). Existe una variedad de elementos en los medios extracelular e intracelular, sin embargo, para nuestro propósito basta saber que las soluciones están compuestas de iones K^+ , Na^+ , Ca^{+2} y Cl^- en diferentes concentraciones.

El sarcolema está formado por una bicapa lipídica y proteínas. Las proteínas mantiene la comunicación entre los distintos medios, además son capaces de establecer el potencial de reposo de la membrana celular, formar señales eléctricas, abrir el flujo de iones mensajeros (Ca^{+2}), controlar el volumen celular, y regular el flujo de iones a través de la membrana (ver capítulo 3). El sarcolema se extiende hasta el interior de la célula por medio de los denominados túbulos T.

En el citosol se localizan las miofibrillas (filamentos cilíndricos delgados), rodeadas por los túbulos T y el retículo sarcoplasmático: en esta estructura también están presentes proteínas que les hacen permeables a determinados iones, concretamente, al ion calcio. El retículo sarcoplasmático funciona como un reservorio de calcio gracias a la proteína calcecuestrina que lo retiene dentro. Por su parte la miofibrilla está formada por unidades contráctiles arregladas periódicamente conocidas como sarcómeros. Dentro de éste se encuentran los filamentos grueso y delgado, proteínas miosina y actina, respectivamente; a esta última también está unida la tropomiosina y la troponina. La miosina está localizada a la mitad del sarcómero ordenada paralelamente a la miofibrilla; a esta región se le denomina banda *A*. La línea *Z* es una red de proteínas localizada a los extremos del sarcómero cuya función es unir dos sarcómeros y mantener anclada a la actina; la región que contiene a la actina de un sarcomero, a la línea *Z* y a la actina del sarcómero adyacente se le conoce como banda *I*. El espacio entre los extremos de la actina, en el centro del sarcomero, es la banda *H*, además a la mitad de esta banda se encuentra una red de proteínas designada línea *M* quien mantiene unida a la miosina. Un corte transversal a la banda *A* muestra su estructura regular: cada miosina está rodeada de seis actinas.

La unión entre células musculares adyacentes es mediada por los discos intercalados (Sjostrand, Anderson-Cedergren, 1960), dentro de los cuales están los desmosomas cuya función es mantener empalmadas a las células y a las cuales las miofibrillas son ligadas. Contiguos a los discos intercalados están los *gap junction* cuya función es la transmisión de información de una célula a otra a través de sus medio intercelulares.

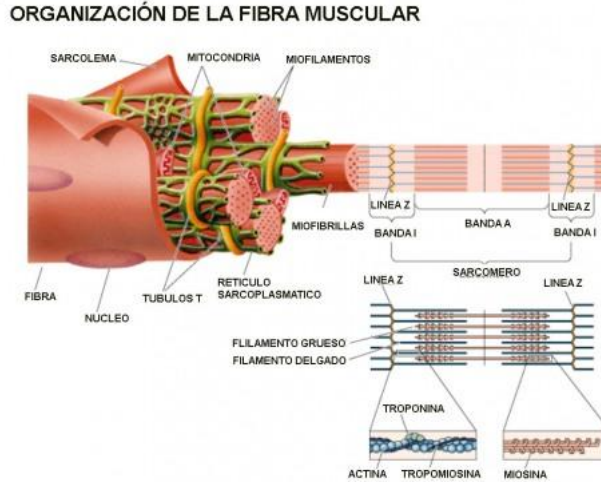


Figura 1.3: Sistema de conducción

1.2. Secuencia de excitación

La contracción cardíaca es el resultado del incremento de la concentración de calcio en la fibra muscular y es gracias a la permeabilidad que presenta tanto el sarcólema como los túbulos T y el retículo sarcoplasmático al ion calcio que este aumento es posible.

Supongamos que tenemos una célula cardíaca en la que se está propagando el potencial de acción. La perturbación sobre el sarcólema hace que se genere flujo de iones a través de ella. Como los túbulos T son la continuación de la membrana celular, el potencial de acción se propaga hacia el interior de la fibra provocando que se vuelva más permeable al calcio. Esto hace que el calcio se difunda del medio extracelular al citosol; este incremento de la concentración citosólica de calcio no es suficiente para inicial la contracción, por el contrario, se adhiere a receptores localizados en la superficie externa de la membrana del retículo sarcoplasmático, llamados receptores de rianodina, y comienza a liberarse calcio en gran cantidad al citosol elevando la concentración de $0.2 \mu M$ a $1 \mu M$: a este proceso se le conoce como *calcio inducido calcio liberado* (CICL). El calcio se combina con la troponina, la cual se mantiene unida a la tropomiosina y esta a la actina cuando no hay presencia de calcio, y se debilita el enlace troponina-actina, la tropomiosina se desplaza, literalmente, y deja al descubierto los sitios de unión en donde la actina se une con la miosina, específicamente las cabezas de la miosina, creando los llamados puentes cruzados; se desplaza la cabeza de miosina y arrastra a la actina con un desgaste energético (hidrólisis de ATP, con residuos de ADP y un grupo fosfato Pi), después se rompe espontáneamente este enlace y salta hasta al siguiente sitio de unión. El sarcómero se acorta entre un 30 a 50 por ciento.

La relajación de músculo viene cuando la concentración de calcio en el citosol es restaurada a su valor original por medio de su regreso al retículo sarcoplasmático a través del transportador activo de calcio (bombas activas de Ca-ATPasa). Otra cantidad, similar a la que se introdujo por los túbulos T, es regresada al medio extracelular por bombas activas de Ca-ATPasa y por los intercambiadores de Ca-Na, de tal manera que el contenido de calcio celular total permanece invariante.

Capítulo 2

Potencial de acción

Las soluciones intracelular y extracelular contienen iones capaces de moverse con libertad en sus medio correspondientes, es por esta razón que pueden considerarse como buenos conductores. Esta propiedad le brinda a la célula la capacidad de generar una diferencia de voltaje en su membrana V_m , conocido comúnmente como potencial de membrana, de la misma manera que lo hace un condensador por los gradientes de concentración de partículas con carga. Así, si V_i es el voltaje en la parte interna de la membrana y V_e es el voltaje en su parte externa, entonces el potencial de membrana es:

$$V_m = V_i - V_e < 0,$$

Además, como se mencionó arriba, la membrana tiene la propiedad de regular el flujo de iones a través de ella. Estas dos características nos inducen a considerar a la membrana celular como un circuito eléctrico del tipo capacitor-resistencia. En estos términos se tiene el conocido potencial de reposo cuando el flujo neto de iones, o corriente iónica, hacia las distintas partes es nula (se conviene expresar a la corriente positiva como iones positivos fluyendo del interior al exterior de la célula).

Si la membrana es perturbada por una fuente externa (corriente) de tal manera que el potencial de membrana disminuya respecto al potencial de reposo se dice que ocurrió una hiperpolarización. En el caso contrario, es decir, que la alteración haga que el potencial de membrana aumente respecto al potencial de reposo, ocurre una despolarización. En este sentido, el voltaje en la membrana tiene dos comportamientos distintos separados por el potencial umbral. Cuando la corriente que se le está imprimiendo mantiene al potencial de membrana por debajo del umbral la magnitud del potencial resultante decae exponencialmente; al flujo de iones en el medio intracelular resultante se le conoce como flujo eléctrico pasivo. Si la corriente añadida lleva al potencial de membrana más allá del potencial umbral, la membrana se vuelve más permeable a determinados iones y se desencadena el potencial de acción. Éste tiene en general una primera fase en el cual el voltaje aumenta rápidamente (reducción de la negatividad del potencial de membrana) hasta alcanzar un máximo, despolarización de la membrana, y una segunda fase en el cual el voltaje vuelve a disminuir hasta su valor original, llamada repolarización. El flujo eléctrico pasivo generado por el potencial de acción en cierta región de la membrana tiene una magnitud adecuada como para provocar que en otra fracción de membrana adyacente también se desencadene el potencial de acción. En suma, la corriente inyectada en la membrana es capaz de generar una señal eléctrica que se propaga por toda la célula, e incluso, gracias a que su magnitud máxima permanece invariante confor-

me viaja, por medio de los *gap junction*, puede recorrer grandes distancia con una velocidad de conducción característica (Purves, D., et al., 2004).

Para obtener el potencial de reposo de la membrana se tiene que tener en cuenta dos factores importantes: primero, las concentraciones en ambos lados de la membrana son diferentes y, segundo, se tienen partículas cargadas. Consideremos un sistema compuesto por dos compartimentos que contienen soluciones de iones K y Na, los cuales están separadas por una membrana que sólo es permeable al ion K. Si las concentraciones son iguales en ambos compartimentos, entonces la diferencia de voltaje es cero. Sin embargo, cuando las concentraciones son diferentes el K comenzará a fluir por la membrana hasta que los gradientes de concentración se compensen con la fuerza electrostática generada por las partículas cargadas, así se llega al equilibrio electroquímico (Kondepudi, Prigogine, 1998). Con esta configuración, el potencial de equilibrio electroquímico está dado por la ecuación de Nernst,

$$E_X = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[X]_o}{[X]_i} \right), \quad (2.1)$$

en donde R es la constante de los gases, T es la temperatura en Kelvin, F es la constante de Faraday, z es la valencia del ion y $[X]_o$ y $[X]_i$ son las concentraciones en los medios extracelular e intracelular, respectivamente. El caso en el que se tiene una membrana que es permeable a M iones de valencia 1 y N iones de valencia -1, la ecuación de Nernst se generaliza por medio de la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum_m^M P_m [X_m^+]_o + \sum_n^M P_n [X_n^-]_i}{\sum_m^M P_m [X_m^+]_i + \sum_n^M P_n [X_n^-]_o} \right), \quad (2.2)$$

en donde P_j es la permeabilidad de la membrana al ion j . Nótese que en los iones negativos al tener valencia -1, la concentración interna aparece en el numerador del argumento del logaritmo (Sten-Knudsen, 2002).

2.1. Modelo de Hodgkin-Huxley

La existencia del un valor de potencial, el umbral, en el cual se desencadena el potencial de acción sugiere que el mecanismo responsable del incremento de la permeabilidad de la membrana es sensible al potencial de membrana. Con base en esta observación Alan Hodgkin y Andrew Huxley (Hodgkin, Huxley, 1952a), a principios de la década de 1950, se dieron a la tarea de reconstruir el potencial de acción. Ellos emplearon la técnica *Voltage Clamp* sobre el axón de calamar gigante, método que les permitía variar el voltaje mientras registraban la corriente, para medir los cambios de la permeabilidad de la membrana sufridos durante la transmisión del potencial de acción. Asumieron que las corrientes iónicas son debidas a cambios en la conductancia de la membrana, así estaban relacionando la permeabilidad de la membrana con la resistencia que presenta ésta, y que la conductancia obedecía la ley de Ohm, esto es:

$$I_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion}), \quad (2.3)$$

donde I_{ion} es la corriente, g_{ion} es la conductancia, V_m es el potencial de membrana y E_{ion} es el potencial de equilibrio, o potencial de inversión, para el ion (Cuadro 2.1).

La primera conclusión a la que llegaron fue que las conductancias tanto del K^+ como al Na^+ dependían del tiempo y del voltaje. La conductancia del K^+ tardaba varios milisegundos en alcanzar su máximo, mientras que la del Na^+ llegaba rápidamente a él y después decrecía rápidamente (Figura 2.1). De esta manera descubrieron tres procesos por los que la corriente fluye a través de la membrana: la activación de la conductancia del Na^+ ; la activación de la conductancia del K^+ y la inactivación de la conductancia del Na^+ .

Al comparar las dependencias temporales de las conductancias de cada ion y la generación del potencial de acción, observaron que el Na^+ es el encargado de iniciar la perturbación. El incremento en la conductancia del Na^+ provoca que el ion se introduzca al interior del axón y por lo tanto despolarice la membrana, aproximándose al potencial de inversión E_{Na} ($\sim 54,8mV$). La velocidad de despolarización cae por el decremento del potencial efectivo $V - E_{Na}$ y por la inactivación del conductancia. Al mismo tiempo, la lenta activación de la conductancia de K^+ provoca que este deje la célula y repolarice el potencial de membrana hacia E_K ($\sim -87,9mV$). Debido a que la conductancia del K^+ llega a ser temporalmente más alta que en su estado de reposo, el potencial es por unos instantes más negativo que su valor inicial. Esta hiperpolarización de la membrana causa que la conductancia de K^+ tienda a cero, permitiendo que el potencial regrese a su nivel de reposo.

Con todas sus observaciones, Hodgkin y Huxley fueron capaces de construir un modelo detallado de la conductancia del Na^+ y K^+ , y consecuentemente reproducir el potencial de acción del axón en diferentes condiciones; concluyeron que el periodo refractario, periodo en el cual la membrana no puede volver a generar el potencial de acción, era consecuencia de la inactivación de la conductancia del Na^+ , más aún, por causa de esta inactivación la propagación del potencial tenía una dirección preferencial. Su modelo consideraba dos estado de transición de la membrana; un estado abierto o activo A en el cual la membrana era permeable a determinado ion, y un estado cerrado o inactivo C que inhibía el flujo. Esquemáticamente se muestra en la figura 2.2, en donde α es la constante de velocidad del estado A al estado C y β es la constante de velocidad del estado C al estado A —aunque se hable de una *constante* de velocidad no significa que no cambie en el tiempo o con el voltaje—. Específicamente, ellos consideraron que los estados activos e inactivos de la membrana para un ion no tenía dependencia directa con los otros, sólo se relacionaban por medio de los cambios en el voltaje. De esta forma, los estados activos n y m para el K^+ y el Na^+ , respectivamente, y el estado inactivo h del Na^+ , obedecían las ecuaciones diferenciales de primer orden:

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h\end{aligned}\tag{2.4}$$

en donde las constantes de velocidad son:

$$\begin{aligned}\alpha_n(V) &= \frac{0.01(V+55)}{1-e^{-(V+55)/10}}, & \beta_n(V) &= 0.055e^{-V/80}, \\ \alpha_m(V) &= \frac{0.1(V+40)}{1-e^{-(V+40)/10}}, & \beta_m(V) &= 0.108e^{-V/18}, \\ \alpha_h(V) &= 0.0027e^{-V/20}, & \beta_h(V) &= \frac{1}{1+e^{-(V+35)/10}}\end{aligned}\tag{2.5}$$

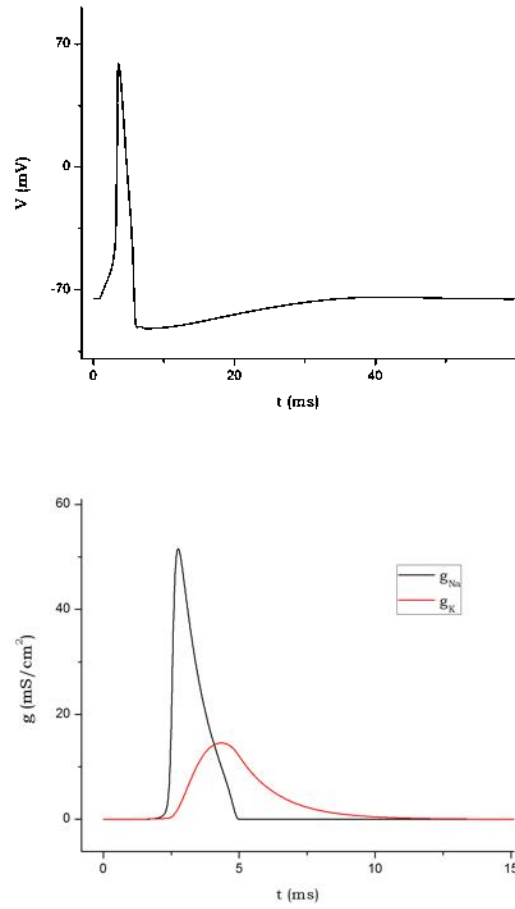


Figura 2.1: Sistema de conducción

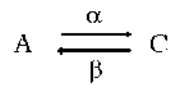


Figura 2.2: Esquema de transición de estados

Cuadro 2.1: Concentraciones, potenciales de reposo y conductancias máximas usadas en el modelo

Ion	$[X]_i$ (mM)	$[X]_o$ (mM)	E(mV)	g (mS/cm ²)
Na^+	18	140	54.8	120
K^+	145	5.4	-87.9	36
Ca^{+2}			-60	0.03

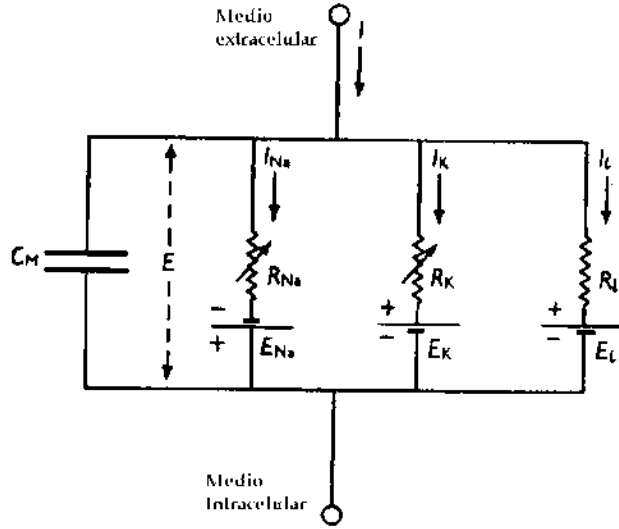


Figura 2.3: Circuito eléctrico equivalente de la membrana celular

Además obtuvieron que la corriente iónica debida al flujo de Na^+ contribuía a la corriente total con la cantidad

$$I_{Na} = G_{Na,max} m^3 h (V - E_{Na}), \quad (2.6)$$

el flujo de K^+ con

$$I_K = G_{K,max} n^4 (V - E_K), \quad (2.7)$$

y una corriente de fondo, denominada corriente de fuga cuya función era mantener el potencial de reposo, con

$$I_L = G_L (V - E_L). \quad (2.8)$$

El análisis del potencial de membrana fue hecho tomando el equivalente de circuito eléctrico: la membrana hacía el papel de capacitor, y las diferentes contribuciones a la corriente total venía a ser resistencias $R_j = 1/g_j$ conectadas en serie con sus respectivas fuentes individuales de voltaje E_j (Figura 5). Con todo lo anterior, según la ley de Ohm, el cambio en el voltaje de la membrana V respecto al tiempo es

$$-C_m \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_L + I_{est}, \quad (2.9)$$

con C_m la capacitancia de membrana cuyo valor es aproximadamente $1\mu F$ e I_{est} es la corriente con que se estimula a la membrana (Jackson, 2006).

Es importante mencionar que la técnica empleada por Hodgkin y Huxley, *Voltage Clamp*, les permitía medir la corriente en regiones relativamente grandes de la membrana, o bien, registrar una corriente macroscópica, y hasta que no se desarrolló la técnica Patch-Clamp en 1976 por Erwin Neher y Bert Sakmann, técnica que permite medir la corriente en las proteínas de membrana (ver capítulo 3), era la única dirección que se tenía. En el enfoque de Hodgkin y Huxley se pretende describir el comportamiento de las conductancias de los distintos iones sin entrar en los detalles del mecanismo cinético por el cual la membrana se vuelve permeable. Su principal desventaja es la incapacidad de predecir los efectos que conllevan mutaciones sobre las proteínas de membrana. Aun así la reconstrucción del potencial de acción de diferentes células excitables y la dependencia de las corrientes con el voltaje y las concentraciones se logra exitosamente.

2.2. Potencial de acción en las células cardiacas

En cuanto a las células musculares cardiacas de los ventrículos y aurículas el potencial de acción presenta una estructura diferente a la de la Figura 2.1, en este caso el PA es de mayor duración y de menor magnitud (Figura 2.4). Comúnmente se estudia separándolo en cuatro fases. La fase cero comprende el lapso en el cual al ser perturbada la membrana celular por medio de una corriente, ya sea por un miocito vecino o por un estímulo externo, cambia el potencial de membrana de $\sim -90mV$ a $-60mV$. A este valor la membrana se vuelve altamente permeable a los iones de sodio, por lo que el ión comienza a fluir hacia adentro de la célula en donde la concentración es menor (Cuadro 2.1) y el potencial cambia a $40mV$, no obstante, la inactivación de la conductancia del sodio provoca que este lapso dure pocos milisegundos. Ahora la célula intenta regresar a su estado de reposo empleando el mecanismo de aumento de la permeabilidad de K^+ , y como la concentración es menor afuera la membrana comienza a repolarizarse (iones saliendo), a esta acción se le conoce como fase 1. En la fase 2 continúa saliendo K^+ pero también incrementa la entrada de Ca^{2+} de tal manera que no muestra un cambio significativo en el potencial de acción, a esta región se le conoce como meseta. Cuando las corrientes que generan la despolarización se han inactivado viene la fase 3 en donde el flujo de K^+ continua repolarizando la membrana. Finalmente en la fase 4 se recupera el estado de reposo; en este momento la membrana permite un flujo neto nulo de iones: las concentraciones de iones sodio y calcio están disminuyendo mientras que la concentración de potasio está aumentando en el medio interno de la célula. Por este incremento de K^+ interno se justifica el valor del potencial de reposo cercano a $E_K - 90mV$ (Sigg, et. al., 2010). Este es el mecanismo que tiene la célula para evitar que el K reduzca su concentración intracelular.

La forma detallada del potencial de acción depende de la región en el cual se esté propagando la señal eléctrica. En la figura 2.5 se muestran algunos potenciales de acción en las distintas partes del corazón. Se observa que los potenciales de acción de los ventrículos y de las aurículas, al inicio y al final de la señal, no manifiestan cambio alguno, es decir, permanecen en su potencial de reposo. Sin embargo, esto no sucede con los potenciales de las fibras de Purkinje, de las ramas y el haz de His, así como en los nodos SA y AV; en estos casos no hay un potencial de equilibrio estacionario, manifiesta una lenta despolarización en su fase cero. Esta gradual despolarización se le denomina potencial de marcapaso, y lleva al potencial de membrana al umbral. Consecuentemente viene el pico del potencial seguida de la repolarización, y el potencial de marcapaso se origina otra vez. El potencial de marcapaso

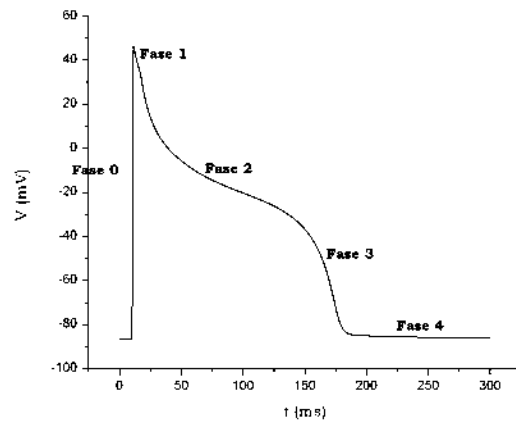


Figura 2.4: Potencial de acción de una célula ventricular

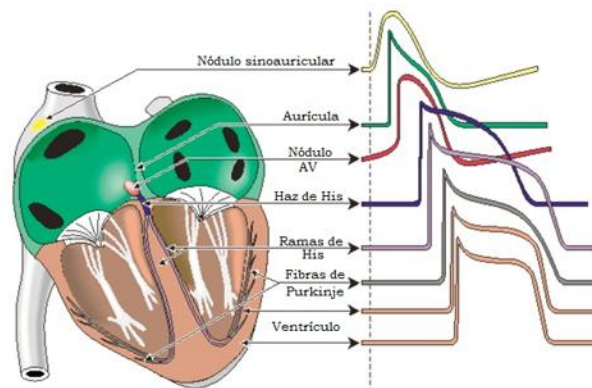


Figura 2.5: Potencial de acción en el las distintas regiones del corazón

confiere la automaticidad al nodo SA, es decir, la capacidad de una excitación espontanea y rítmica por sí mismo, y su cambio en el tiempo determina la rapidez con la que llega al umbral y así el surgimiento del potencial de acción. La velocidad inherente del nodo SA, es decir, sin ninguno estímulo neuronal o de alguna hormona, está entre 60 y 100 despolarizaciones por minuto en los humanos.

Otro hecho importante que se puede apreciar en la imagen es el ancho de las varias señales y el tiempo en donde comienzan. Los primeros tres potenciales: el nodo SA, la aurícula y el nodo AV, principian y finalizan en tiempos relativamente iguales, el leve desfase se explica por las distintas trayectorias de camino que tiene que recorrer la señal. Sin embargo, entre los inicios de los potenciales del nodo AV y del haz de His existe un retraso de la señal. Este retraso ayuda a que el potencial de acción de los ventrículos esté comenzando cuando el potencial de las aurículas ya ha terminado.

Capítulo 3

Proteínas de membrana

Una vez que se desarrolló la técnica *Patch-Clamp* fue posible hacer mediciones sobre las unidades mínimas que permiten el flujo de iones a través de la membrana celular, es decir, sobre las proteínas de membrana. Estas proteínas son macromoléculas que atraviesan la membrana de la célula o la membrana de los compartimentos internos y de acuerdo a su funcionamiento se dividen en tres tipos: transportadores activos y canales iónicos; y con base al tipo de ion, o iones, que dejan pasar es que existen subtipos de cada uno.

3.1. Transportadores activos: bombas iónicas e intercambiadores

Los transportadores activos son los encargados de generar y mantener los gradientes de concentración iónica aún en contra de los gradientes electroquímicos, razón por la cual requieren consumir energía para realizar dicha función. Además su funcionamiento está regulado por las mismas diferencias de concentración y el voltaje.

Conforme al tipo de energía que disipan se dividen en dos clases. La primera clase son las bombas ATP quienes obtienen la energía por hidrólisis de ATP; por ejemplo, la bomba de Na-K, la cual es responsable de mantener los gradientes de concentración transmembranal del Na^+ y del K^+ al sacar tres iones de Na^+ y meter dos iones de K^+ del medio extracelular, y la bomba de Ca^{+2} , quien elimina el exceso de Ca^{+2} en la célula. La segunda clase emplean las diferencias de concentración como fuente de energía: este tipo de transportador intercambia iones, es decir, mientras saca un tipo de ion, introduce otro tipo, es por esto que reciben el nombre de intercambiador; un ejemplo es el intercambiador de Na-Ca quien, junto con la bomba de Ca, es responsable de mantener la baja concentración de Ca^{+2} dentro de la célula cuando por dos iones de Ca^{+2} extraído de la parte intracelular se inyectan tres iones de Na^{+2} (ref).

Con todo, la transferencia de iones por medio de los transportadores es lenta, esto implica que las corrientes que generan son las que menos contribuye a la corriente total de membrana.

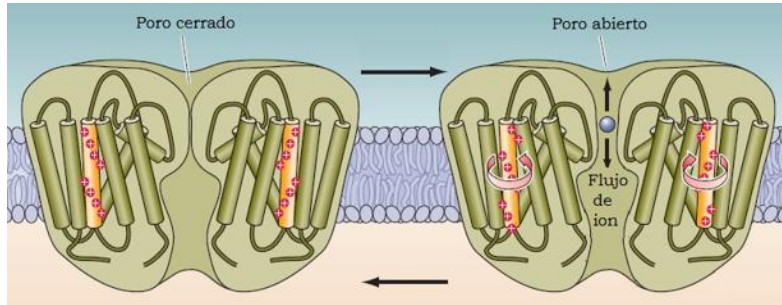


Figura 3.1: Esquema de un canal activado por voltaje

3.2. Canales iónicos

Los canales iónicos son los responsables de generar y transmitir el potencial de acción en las células excitables. Son capaces de percibir los cambios de los gradientes de concentración; facilitan el flujo de iones a altas velocidades, alrededor de 10^6 iones por segundo, generando una corriente de 1 a 2 pA ; y, más importante aún, tiene una estructura específica, llamada poro, que sirve como filtro a los diferentes iones, es decir, son altamente selectivos.

Existen tipos de canales cuya activación dependen de factores externos tales como los canales activados por voltaje, canales activados por ligandos y canales activados por estímulos mecánicos.

Los canales iónicos activados por cambios en el voltaje de membrana contienen una estructura que les sirve como sensor de voltaje (Figura 3.1). Estos canales abren o cierran el poro en respuesta a la magnitud del voltaje de membrana, regulando de esta manera su permeabilidad.

Los canales activados por ligandos responden a señales químicas (ligandos). Este canal es menos selectivo, por lo que permiten el flujo de varios tipos de iones. Su principal función es convertir las señales químicas en señales eléctricas. En el corazón tiene una función primordial: en el retículo sarcoplasmático existen canales sensibles al Ca^{+2} , receptores de Rianodina, que regula la liberación de Ca^{+2} del lumen del retículo sarcoplasmático al citosol (Hille, 1992).

Una característica substancial de los canales iónicos es la dinámica de su estructura que le concede la capacidad de dejar pasar determinado ion, es decir, su estado abierto, o inhibir el flujo, estado cerrado. Cuando se realizan mediciones de corriente sobre un solo canal activado por el voltaje, también llamada corriente de canal único o corriente microscópica, al ser perturbado por un voltaje constante, presenta un comportamiento azaroso en el tiempo tanto en la duración que permanece abierto como el instante en que se abre, no obstante, al ir sumando las corrientes microscópicas de canales similares su comportamiento coincide con la corriente macroscópica (figura 3.2). Esto explica por qué Hodgkin y Huxley acertaron en la descripción del potencial de acción aún cuando no consideraron que en la membrana existían unidades capaces de permitir el flujo de iones en regiones específicas e independientes; sus mediciones se hicieron sobre miles de canales iónicos y transportadores.

3.2.1. Cinética de los canales iónicos

Consideremos un canal que sólo puede transitar entre los estado abierto A y cerrado C, entonces su esquema cinético estará representado por 2.2

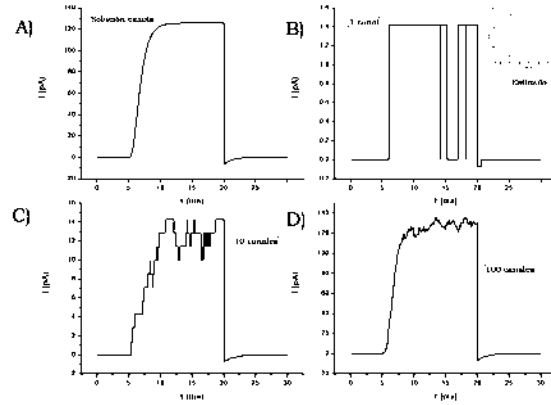


Figura 3.2: Corriente microscópica del canal de K: A) Solución exacta, B) Un canal y el protocolo de voltaje, C) 10 canales y D) 100 canales

En el caso de canal único la constante de velocidad α es una medida de la probabilidad por unidad de tiempo de que el canal abierto se cierre en el tiempo t y $t + \Delta t$ siempre que esté abierto en t , o bien,

$$\text{Pro}(\text{canal cierre en } t + t + \Delta t \mid \text{canal está abierto en } t) = \alpha \Delta t + \mathcal{O}(\Delta t). \quad (3.1)$$

La función $\mathcal{O}(\Delta t)$ incluye el número de veces que el canal se abre y cierra en el tiempo Δt , de tal manera que $\mathcal{O}(\Delta t) \rightarrow 0$, cuando $\Delta t \rightarrow 0$.

Si la probabilidad de apertura sólo depende del estado en el tiempo t se dice que se tiene un proceso homogéneo de Markov. Así, tomando el límite $\Delta t \rightarrow 0$, se tiene:

$$\alpha = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(\text{canal cierre en } t + \Delta t \mid \text{abierto en } t)}{\Delta t}. \quad (3.2)$$

Cuando se tiene varios estados, la velocidad de transición del estado i al estado j , q_{ij} , está dada por:

$$q_{ij} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(\text{estado } j \text{ en } t + \Delta t \mid \text{estado } i \text{ en } t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_{ij}(\Delta t)}{\Delta t}. \quad (3.3)$$

Para saber la probabilidad de que el canal cierre en t y $t + \Delta t$, se define la densidad de probabilidad $f(t)$, como el límite de la probabilidad de que el tiempo de vida medio esté entre t y $t + \Delta t$, por unidad de tiempo, es decir,

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(\text{ tiempo de vida medio está entre } t \text{ y } t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{dF(t)}{dt}, \quad (3.4)$$

en donde $F(t)$ cumple

$$\text{Prob}(\text{tiempo de vida abierto } \leq t) = 1 - e^{-\alpha t}, \quad (3.5)$$

y por lo tanto

$$f(t) = \alpha e^{-\alpha t}, \quad \forall t \geq 0. \quad (3.6)$$

El promedio de tiempo de vida es $1/\alpha$. Para el caso general en el que se tiene otros estado con constantes de velocidad que se alejan de un estado particular, su tiempo de vida va a estar dado por

$$\text{tiempo de vida medio} = \frac{1}{\text{suma de las velocidades de transición que se alejan del estado}}, \quad (3.7)$$

y la función de distribución de probabilidad es

$$f(t) = \sum_i a_i \gamma_i e^{-\gamma_i t}, \quad \text{con} \quad \sum_i a_i = 1. \quad (3.8)$$

De aquí se concluye que cada estado contribuye con una exponencial a la corriente total (Sakmann, B., Neher, E., 2009).

Regresando al esquema cinético, si P_A es la probabilidad de que el canal esté abierto, y P_C la probabilidad de que esté cerrado, entonces satisfacen la llamada ecuación diferencial de compuerta:

$$\begin{aligned} \frac{dP_A}{dt} &= \beta P_C - \alpha P_A, \\ P_A + P_C &= 1. \end{aligned} \quad (3.9)$$

Por lo tanto la corriente se expresa

$$I = G_{max} P_A (V_m + E), \quad (3.10)$$

con G_{max} la conductancia máxima, V_m el potencial de membrana y E el potencial de Nernst (o potencial de inversión). En el caso general en el que se considera la contribución del canal S que permite el paso del ion s se tiene,

$$I_s = G_{s,max} P_s (V_m - E_s). \quad (3.11)$$

La probabilidad de apertura P_s está en términos de las variables de compuerta

$$P_s = k_s (V_m) \prod_i x_i^{n_i}, \quad (3.12)$$

si las compuertas son independientes.

Existen canales iónicos que no presentan una relación lineal entre el potencial de membrana y la corriente, entre estos algunos obedecen la ecuación de Goldman del campo constante:

$$I_s = j_{s,max} P_s, \quad (3.13)$$

con

$$j_{s,max} = p_s z_s^2 \frac{V_m F^2}{RT} \frac{\gamma_{s,i}[S]_i e^{z_s V_m F/RT} - \gamma_{s,o}[S]_o}{e^{z_s V_m F/RT} - 1}, \quad (3.14)$$

donde p_s es la permeabilidad del canal al ion s , z_s es la valencia del ion, $\gamma_{s,i}$ y $\gamma_{s,o}$ son los coeficientes de actividad del ion S en los medio intracelular y extracelular, respectivamente.

3.3. Canales iónicos en las células cardiacas

Canal de sodio

El canal de sodio dependiente del voltaje permite el paso de 100 iones de Na^+ por un ion de otro tipo; estructuralmente está formado por varias subunidades, pero solo la llamada subunidad α es la responsable de permitir el flujo de sodio, la cual está formado por cuatro subunidades proteicas (Marban, Yamagishi y Tomaselli, 1998). Una descripción completa de la cinética del canal deberá contemplar el cambio configuracional de las diversas subunidades. Como se vio arriba, esto lo proveen los esquemas de Markov. No obstante, el formalismo de Hodgkin-Huxley nos brinda una buena aproximación de las corrientes detectadas en la membrana celular, es por esto que en el resto de la exposición se tomara este punto de vista.

Como bien supusieron Hodgkin y Huxley, la corriente de sodio en un grupo de canales puede muy bien ser descrita por tres estados: activación debida a la compuerta m , abierta a estímulos de voltaje; la inactivación por la compuerta h , la cual cierra más lento que la compuerta m ; y el estado cerrado, el cual detiene el flujo del ion. Con esto, según la ecuación para P_s , la probabilidad para que el canal esté abierto es:

$$P_{Na} = m^3 h. \quad (3.15)$$

Por otro lado, las mediciones practicadas en células cardiacas arrojan que el comportamiento de la corriente de sodio sugiere la existencia de un estado extra j , denominada compuerta de activación lenta (ver capítulo 4).

Canal de calcio

Algunos canales de calcio son los responsables de generar la meseta en el potencial de acción cardiaco, además de mantener el potencial de marcapaso en el nodo SA y la baja conducción en el nodo AV. Este tipo de canal es altamente selectivo, por cada 1000 iones de Ca^{+2} deja pasar uno de Na^+ o K^+ .

Dos tipos de canales de Ca dependientes del voltaje se expresan en los miocitos: el tipo T o transitorio y el tipo L o de larga duración. El tipo T tiene una conductancia de $10 mS$, abre cuando la despolarización ha sucedido y se inactiva rápidamente si los cambios en el potencial son lentos, por el contrario es importante en el inicio del potencial de acción (nodo AV), aunque en las células del ventrículo es despreciable en comparación con la corriente de sodio. Por otro lado, el tipo L tiene una conductancia de $16 mS$, se activa cuando el potencial a sobrepasado el valor de $-40mV$ e inactiva lentamente, lo cual implica que la corriente que genera es de larga duración, por lo que es el responsable de la meseta del potencial de acción (Zamponi, 2005).

Este canal desarrolla un papel primordial en la contracción del musculo. Permite la entrada adecuada de calcio para que se agregue a los receptores de rianodina y el retículo sarcoplasmático libere más calcio.

Canal de potasio

Más de 10 tipos de canales de potasio se expresan en los miocitos. Algunos de ellos contribuyen a dar forma al potencial de acción. A causa de la variación de estos canales en

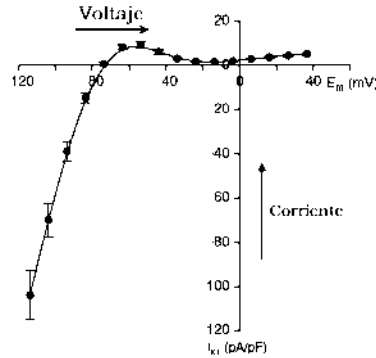


Figura 3.3: Dependencia de la corriente del canal K1 respecto al voltaje

las especies, así como la dependencia de su activación con el voltaje y en el tiempo es que el potencial de acción tiene diversas formas.

Por ejemplo, la corriente rectificadora I_{K1} de flujo hacia adentro es la encargada de mantener el potencial de reposo. La figura 3.3 muestra los voltajes en donde tiene mayor contribución: cuando el voltaje es mayor que $-70mV$, el potasio comienza a abandonar la célula. En los voltaje entre -35 y $20 mV$, esta corriente no contribuye considerablemente. Por debajo del potencial de inversión el potasio comienza a entrar a la célula (Sigg, 2010).

Transportadores activos

El intercambiador de Na-Ca, como se hizo mención, es el encargado de mantener el balance entre el flujo de Ca^{+2} y el Na^{+} . Por su parte la bomba de Na-K, saca el Na^{+} del citosol e introduce K^{+} . La bomba de Ca existe tanto en la membrana celular como en el retículo sarcoplasmático: en la membrana funciona como un extractor de Ca^{+2} , mientras que en su trabajo en el retículo es introducir el calcio que momentos antes fue expulsado por medio de los canales de rianodina.

Receptores de rianodina

Los receptores de rianodina (RyR) son canales de Ca activados por calcio inmersos en la membrana del retículo sarcoplasmático (RS). Su función es liberar calcio del RS para incrementa la concentración en el citosol y de esta manera generar la contracción del miocito. El calcio que se pega a los sitios afines de los RyR que los activa es el proveniente del medio extracelular introducido por la activación de los canales de calcio tipo L. Mientras los sitios afines al calcio estén ocupados el canal estará en su periodo refractario, en el caso contrario, será posible activarlo.

Capítulo 4

Resultados

4.1. Modelo

En el capítulo anterior se hizo una descripción de los elementos principales que componen la célula muscular cardíaca. Ahora estamos interesados en el efecto de dichas partes sobre la creación y preservación del potencial de acción (PA) desde el punto de vista cuantitativo. Para esto, se considerará la reconstrucción del potencial de acción de una célula de Purkinje descrita por el modelo de Noble (Noble, 1962) y una célula ventricular basado en las ideas Lou-Rudy (Lou, Rudy, 1994) y Bondarenko (Bondarenko, 2004). A la célula ventricular la llamaremos célula LRB (Lou-Rudy-Bondarenko). En esta célula los modelos de las proteínas de membrana de la célula ventricular fueron tomados del modelo celular de Lou-Rudy, en el cual su comportamiento se modela usando el formalismo de Hodgkin-Huxley. La dinámica del retículo sarcoplasmático, así como las proteínas calceuestrina, troponina y calmodulina, fueron tomadas del modelo de Bondarenko.

En la simulación de la propagación del potencial de acción, el trabajo de marcapaso lo hará la célula de Noble, la cual estará unida a las células LRB (Lou-Rudy-Bondarenko).

4.2. Métodos numéricos

El código de la simulación fue escrito para el compilador C# 2010. Todas las variables son de doble precisión. El tiempo de paso para graficar los resultados fue de $\Delta t = 0,01$ para una célula y de $\Delta t = 0,1$ para la propagación. Las ecuaciones se resolvieron numéricamente con el paquete DotNumerics (†) con la subrutina para ecuaciones diferenciales rígidas *Gear's BDF*.

Implementación del código

Para realizar las simulaciones del potencial de acción se desarrolló un programa utilizando el paradigma de programación orientada a objetos. El objetivo del programa es el de simplificar la creación de modelos celulares y minimizar los errores que se pueden cometer al crear modelos que involucran una gran cantidad de ecuaciones. Para lograr este objetivo, en el programa se crearon objetos para cada uno de los elementos que participan en la simulación, en cada objeto se definen solo las ecuaciones y métodos asociadas con el mismo, de tal forma que se elimina la complejidad y rigidez que se obtiene cuando se utiliza un lugar común para

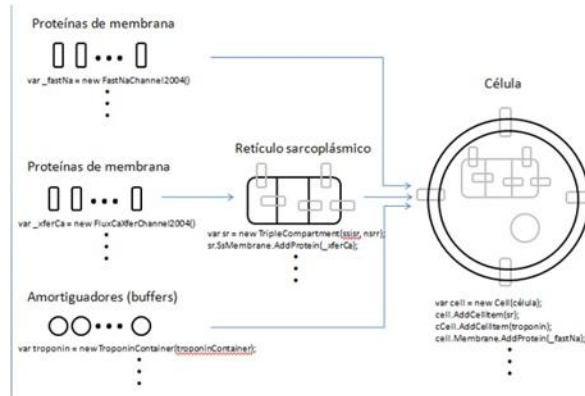


Figura 4.1: Esquema que ilustra la creación de un modelo para un célula. En primer lugar se crean los objetos que se incluirán en el modelo y posteriormente se agrupan para formar la célula deseada.

definir todas las ecuaciones del sistema que se está modelando.

El programa permite la simulación del potencial de acción para células con un número arbitrario y tipo de proteínas de membrana, compartimentos intracelulares y estímulos. En la Figura 4.1 se muestra la manera en la cual se construye la célula en este programa. La primera parte consiste en crear todos los objetos que se desean incluir en la simulación: célula, proteínas de membrana, retículo sarcoplasmático, proteínas del retículo sarcoplasmático, amortiguadores, etc. En la segunda etapa, se combinan los objetos para crear la estructura deseada, por ejemplo, en el retículo sarcoplasmático se insertan las proteínas de membrana en cada una de sus caras, en la célula se agrega el retículo sarcoplasmático, las proteínas de membrana, los amortiguadores, etc.

En la Figura 4.2 se describen los pasos que se requieren para realizar la simulación. En primer lugar se crea un objeto que representa un experimento. Este objeto recibe el modelo de la célula previamente construida (Figura 4.1), el conjunto de estímulos que se aplicaran a la célula (protocolo) y un algoritmo que se encargara de resolver las ecuaciones diferenciales. Como se puede apreciar de las figuras 1 y 2, los objetos involucrados en la simulación están desacoplados. Por ejemplo, en el objeto “Experimento” no se especifica los detalles de la célula que se utilizara para la simulación, tampoco los estímulos ni el algoritmo que resuelve las ecuaciones diferenciales. De la misma forma el objeto célula tampoco conoce los detalles de la implementación de cada una de las proteínas que contiene su membrana. Todo esto permite una gran flexibilidad en la construcción de las células y en la forma de realizar las simulaciones.

4.3. Célula de Noble

Las fibras de Purkinje son capaces de generar su potencial de acción sin estímulo externo. Esta propiedad es similar a la que se observa en las células de nódulo sinoauricular o del nódulo atrioventricular. Para describir su comportamiento físico Noble introdujo una modificación al modelo de Hodgkin-Huxley. Su modelo contiene dos canales de Na, dos de K y uno de Cl. Conserva las concentraciones iónicas constantes, por lo que los potenciales de inversión resultan:

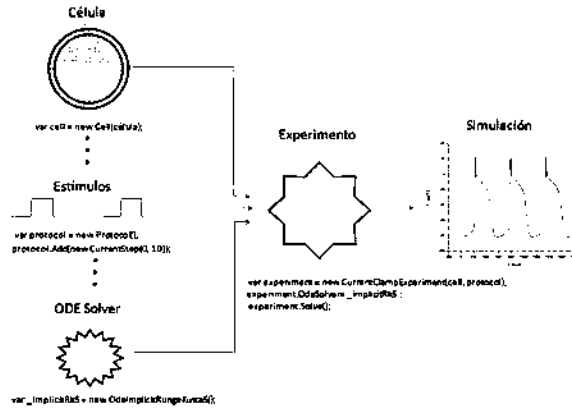


Figura 4.2: Una vez que se tiene la célula preparada, se aplica el protocolo del experimento y se resuelven las ecuaciones diferenciales, al final se obtiene la simulación del potencial de acción.

$$\begin{aligned}
 E_{Na} &= 40 \text{ (mV)}, \\
 E_K &= -100 \text{ (mV)}, \\
 E_{Cl} &= -60 \text{ (mV)}, \\
 C_m &= 12 \text{ (\mu F/cm}^2\text{)}.
 \end{aligned}
 \tag{4.1}$$

La dinámica del canal principal de Na^+ está modelada por una compuerta de activación m y una compuerta de inactivación h , mientras que para el canal de potasio se considera una compuerta de activación n .

Las corrientes de potasio, sodio y cloruro están descritas por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 -C_m \frac{dV}{dt} &= I_{Na} + I_K + I_{Na,b} + I_{Cl,b}, \\
 I_{Na} &= g_{Na,max} m^3 h (V - E_{Na}) \\
 I_K &= g_{K,max} (n^4 + e^{-(V+90)/50} + 0,015e^{(V+90)/60}) (V - E_K), \\
 I_{Na,b} &= g_{Nab,max} (V - E_{Na}) \\
 I_{Cl,b} &= g_{Clb,max} (V - E_{Cl})
 \end{aligned}
 \tag{4.2}$$

en donde

$$\begin{aligned}
 g_{Na,max} &= 400 \text{ (mS/cm}^2\text{)}, \\
 g_{K,max} &= 1,2 \text{ (mS/cm}^2\text{)}, \\
 g_{Nab,max} &= 0,14 \text{ (mS/cm}^2\text{)}, \\
 g_{Clb,max} &= 0,075 \text{ (mS/cm}^2\text{)}.
 \end{aligned}$$

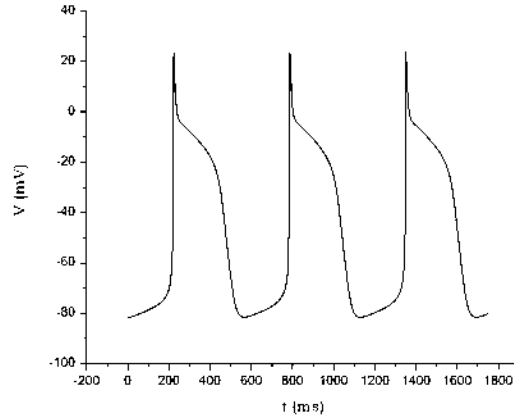


Figura 4.3: Potencial de acción en las fibras de Purkinje.

Las condiciones iniciales son:

$$\begin{aligned} V_m &= -81,6mV \\ n &= 0,60888 \\ m &= 0,04338 \\ h &= 0,85218 \end{aligned}$$

Obedece las ecuaciones diferenciales de compuerta (2.6) con constante de velocidad,

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{0,1(V+48)}{1 - e^{-(V+48)/15}} & \beta_m &= \frac{0,12(V+8)}{e^{(V+8)/5} - 1}, \\ \alpha_h &= 0,17e^{-(V+90)/20} & \beta_h &= \frac{1}{1 + e^{-(V+42)/10}}, \\ \alpha_n &= \frac{0,0001(V+50)}{1 - e^{-(V+50)/10}} & \beta_n &= 0,002e^{-(V+90)/80} \end{aligned} \quad (4.3)$$

En la Figura 4.3 se muestra una simulación de 1800 *ms* utilizando este modelo, en esta simulación no se aplicó ningún estímulo externo, se puede observar que la generación del potencial de acción ocurre de manera espontánea, tal y como se espera para este tipo de células.

En este modelo, el canal de Na es el encargado de generar el potencial de acción (Figura 4.4, flecha 0), mientras que el canal de potasio tiene su mayor contribución en la meseta del PA (Figura 4.3). En la figura 4.4 (flecha 1) se observa un flujo de K^+ hacia afuera que equilibra el flujo de Na^+ hacia la célula. En el potencial de acción, esto genera una meseta de corta duración (alrededor de 100 *ms*). Instantes después ambos canales comienzan a inactivarse (flecha 2), no obstante, el potasio lo hace más lento, de tal manera que la membrana se repolariza rápidamente. Finalmente, viene una etapa (flecha 3) en la cual el canal de Na se activa nuevamente, generando un flujo de sodio hacia el interior. El flujo de K^+ hacia afuera no es suficiente para anular el flujo de Na^+ , y así llevar a la membrana a un estado de reposo,

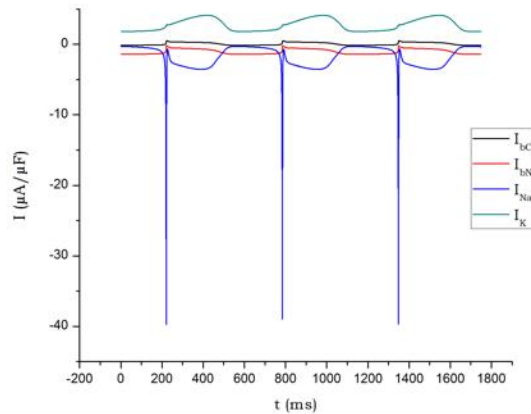


Figura 4.4: Corrientes en la membrana celular de la fibra de Purkinje.

por lo que la membrana se despolariza progresivamente hasta alcanza su valor umbral en el cual se genera el próximo PA. Las corrientes de fondo de Na^+ y de Cl^+ , mantiene un flujo de iones todo el tiempo (Figura 4.4), agilizándose mientras ocurre el PA.

4.4. Célula ventricular de cobayo (Modelo de Lou-Rudy-Bondarenko)

Se considera una fibra muscular ventricular cilíndrica con una longitud de $100 \mu m$ y un radio $11 \mu m$, inmersa en un baño iónico de Ca^{+2} , Na_+ y K^+ , con las siguientes concentraciones:

$$\begin{aligned} [Ca^{+2}]_o &= 1,8 \text{ mM}, \\ [Na^+]_o &= 140 \text{ mM}, \\ [K^+]_o &= 5,4 \text{ mM}, \end{aligned} \tag{4.4}$$

El esquema de la célula muscular se presenta en la figura 4.5.

Las corrientes debidas a los distintos canales de K, Na y Ca se representan con compuertas cuya flecha señala la dirección del flujo de iones al inicio de la señal. Específicamente, en el sarcolema se tiene la corriente rápida de Na (I_{Na}), corriente de K dependiente del tiempo (I_K), corriente de K independiente del tiempo (I_{K1}), corriente de K de meseta (I_{Kp}), corriente de Ca debida al canal tipo L (I_{Ca}), corriente de K activada por Ca^{+2} ($I_{Ca,K}$), corriente de Na activada por Ca^{+2} ($I_{Ca,Na}$), corriente de Na no específica activada por Ca^{+2} (I_{nsNa}), corriente de K no específica activada por Ca^{+2} (I_{nsK}) y las corrientes de fondo de Na (I_{bNa}) y Ca (I_{bCa}).

El intercambiador y las bombas iónicas se simbolizan con círculos. En este caso se consideraran la corriente de la bomba Na-K (I_{NaK}), la corriente del intercambiador Na-Ca (I_{NaCa}) y la corriente de la bomba de Ca (I_{pCa}).

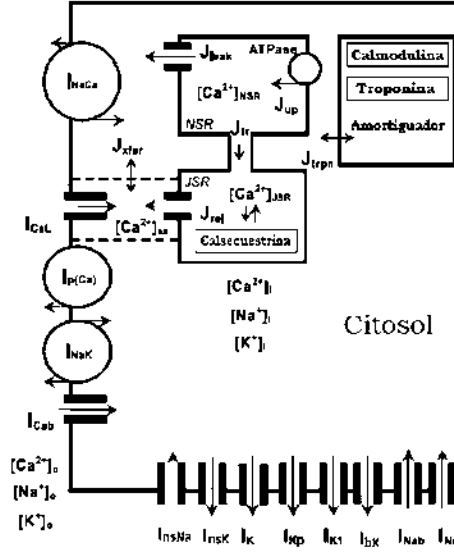


Figura 4.5: Esquema de la célula ventricular

En el citosol las concentraciones iónicas son:

$$\begin{aligned} [Ca^{+2}]_i &= 0,12 \mu M, \\ [Na^+]_i &= 10 \text{ mM}, \\ [K^+]_i &= 145 \text{ mM}, \end{aligned} \quad (4.5)$$

contenidas en el 68% del volumen de la célula.

En el interior de la célula se encuentra está sumergido el retículo sarcoplásmico, el cual se compone de dos compartimentos: el NSR (*network sarcoplasmic reticulum*) y el JSR (*junctional sarcoplasmic reticulum*), los cuales ocupan el 5.52 % y el 0.48 % del volumen celular. El trabajo del NSR es recolectar el Ca^{+2} del citosol por medio de la bomba de Ca (J_{up}), regulado por el flujo J_{leak} , e introducirlo a JSR (J_{tr}), en donde se regula por medio de la proteína calsequestrina para ser liberado al momento de la contracción.

En el modelo también se representa el flujo local de calcio (líneas punteadas en la Figura 4.5). Los canales de Ca tipo L al permitir el paso de Ca^{+2} van directamente a los receptores de rianodina (J_{rel}), se activan y liberan más calcio del JSR en el compartimento llamado SS (subespacio, con volumen $1.485 \times 10^{-9} \mu L$), consecuentemente, el flujo J_{xfer} comienza a distribuir el calcio a todo el medio intracelular.

La troponina (J_{trop}) se trata como otro contenedor que atrapa o libera calcio. En el citosol también se está agregando la proteína calmodulina para regular la concentración de calcio en el medio.

A las proteínas que retienen calcio, tales como la calmodulina o la calsequestrina, se les llamará *buffers* o amortiguadores.

4.4.1. Corrientes en el sarcolemma

Condiciones iniciales

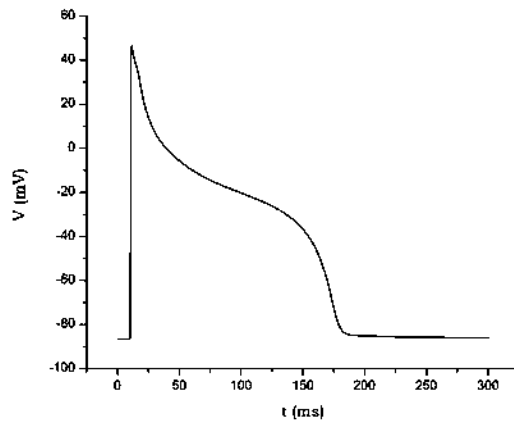


Figura 4.6: Potencial de acción ventricular

Al tiempo $t = 0$ las condiciones iniciales son las enunciadas arriba. Sin embargo, para la simulación se dejó que la célula alcance su estado de reposo manteniéndola durante 20 minutos sin estímulo alguno, encontrándose que el potencial en este estado es de $-86,4mV$. De la misma manera se obtuvieron las concentraciones para los diferentes iones, sin embargo, una vez que se obtuvo el estado de reposo las concentraciones de K^+ y Na^+ se dejaron constantes por el resto de la simulación.

Pasado los 20 minutos, $10ms$ después se inyecta la corriente I_{stim} . La corriente de estímulo es de magnitud $80\mu A/\mu F$ por un tiempo de $0.5ms$ (este periodo de estimulación fue elegido para que el efecto de la corriente externa sobre el potencial de acción sea mínimo).

Resultados

De acuerdo a la ecuación (3.12) y (3.13) y la ecuación para el capacitor ($Q = CV$, con Q la carga, C la capacitancia y V el voltaje) los cambios en el potencial de membrana están descritos por la ecuación diferencial:

$$-C_m \frac{dV}{dt} = I_{CaL} + I_{pCa} + I_{bCa} + I_{NaCa} + I_{Na} + I_{bNa} + I_{NaK} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_{nsCa} + I_{stim} \quad (4.6)$$

donde

$$\begin{aligned} I_{CaL} &= I_{Ca} + I_{Ca,K} + I_{Ca,Na}, \\ I_{nsCa} &= I_{nsK} + I_{nsNa}. \end{aligned} \quad (4.7)$$

e I_{stim} es la corriente de estímulo.

La solución numérica se presenta en la Figura 4.6. La magnitud máxima del potencial de acción se logra a los $11.3ms$ con un valor de $46.4mV$, $1.3ms$ después de que se le ha perturbado. Con un 98% de recuperación del estado de reposo, la duración es de $180ms$, el cual podemos considerar como el periodo refractario absoluto.

Las fases características del potencial de un ventrículo se aprecian con claridad: la acción de la corriente de sodio despolariza rápidamente la membrana celular a los $0.1ms$ después de

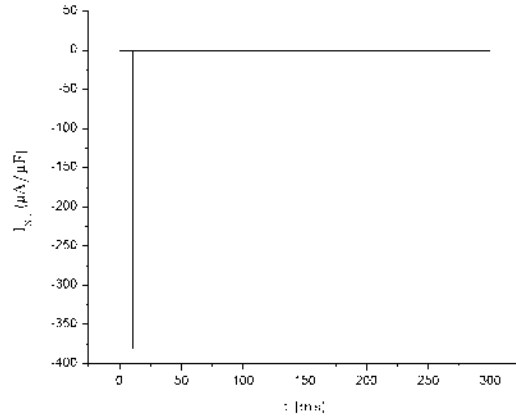


Figura 4.7: Corriente rápida de sodio

que se ha estimulado a la célula; la repolarización debida al flujo de potasio hacia el medio extracelular, seguida de un equilibrio entre el flujo de calcio que entra y el flujo de potasio que sale de la célula; a los 150 ms, el flujo de calcio ha cesado y el potasio le supera en magnitud, por lo que la membrana celular comienza a repolarizarse; y finalmente a los 190 ms, la célula a recuperado el 98 % su estado de reposo.

Corriente de Sodio

El canal de sodio de corriente rápida es el causante del inicio del potencial de acción y por lo tanto también del periodo refractario; se activa rápidamente una vez que el potencial de membrana ha llegado al potencial umbral, el cual para nuestro caso tiene un valor aproximado de $-57.7 mV$, alcanzado a los $10.5 ms$. A partir de este tiempo el sodio comienza a fluir rápidamente logrando un máximo a los $10.8 ms$ con una corriente de $381.7 \mu A/\mu F$ (Figura 4.8).

La corriente está descrita por las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= G_{Na} m_3 h j (V - E_{Na}) \\ E_{Na} &= \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \right) \\ G_{Na} &= 16 \text{ mS}/\mu F, \end{aligned}$$

en donde n es la compuerta de activación, h la compuerta de inactivación y j la compuerta de inactivación lenta (obedecen las ecuaciones de compuerta (3.9)) cuyas constantes de velocidad satisfacen,

$$\begin{aligned} \alpha_h &= \alpha_j = 0 \\ \beta_h &= \frac{1}{0,013 (1 + e^{-(V+10,66)/11,1})} \\ \beta_j &= 0,3 \frac{e^{-2,535 \times 10^{-7} V}}{1 + e^{-0,1(V+32)}} \end{aligned}$$

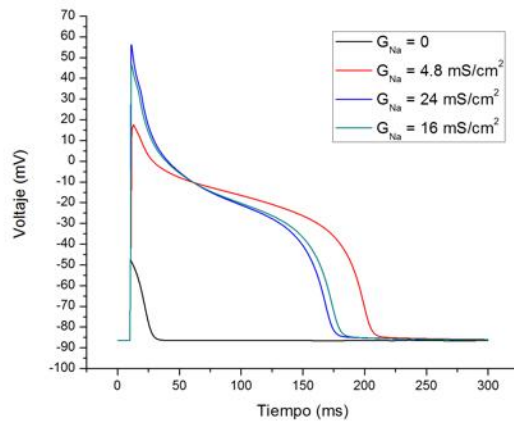


Figura 4.8: Dependencia del número de canales de Na de corriente rápida que se expresan en el potencial de acción.

para $V \geq -40 \text{ mV}$,

$$\begin{aligned}\alpha_h &= 0,135e^{-(V+80)/6,8}, \\ \beta_h &= 3,56e^{0,079V} + 3,1 \times 10^5 e^{0,35V}, \\ \alpha_j &= \frac{(V + 37,78) (-1,2714 \times 10^5 e^{0,2444V} - 3,474 \times 10^{-5} e^{-0,04391V})}{1 + e^{0,311(V+79,23)}} \\ \beta_j &= \frac{0,1212e^{-0,01052V}}{1 + e^{-0,1378(V+40,14)}}\end{aligned}$$

para $V < -40 \text{ mV}$ y

$$\begin{aligned}\alpha_m &= \frac{0,32(V + 47,13)}{1 - e^{-0,1(V+47,13)}} \\ \beta_m &= 0,08e^{-V/11}\end{aligned}$$

en todo el rango de V .

Para observar el efecto de la corriente de Na sobre el PA, se cambió la conductancia o bien se quitó completamente el canal de corriente rápida de Na (Figura 4.8). Cuando la contribución del canal de sodio es nula ($G_{Na} = 0$) no se crea el PA, pero a medida que se va aumentando el número de canales que se expresan ($G_{Na} = 4,8 \text{ mS/cm}^2$, es el 30% de los canales respecto al control $G_{Na} = 16 \text{ mS/cm}^2$) se obtienen variaciones considerables en el voltaje, de hecho, a este valor de conductancia ya se ha creado el PA, aunque la magnitud máxima es de alrededor de 15 mV . Por el contrario si se amplifica la conductancia en un 50% ($G_{Na} = 24 \text{ mS/cm}^2$) por encima de nuestro control, el potencial alcanza un máximo de 56.3 mV , 21% más. Así se concluye que la principal contribución para generar el potencial de acción y darle la amplitud requerida es la corriente rápida de Na.

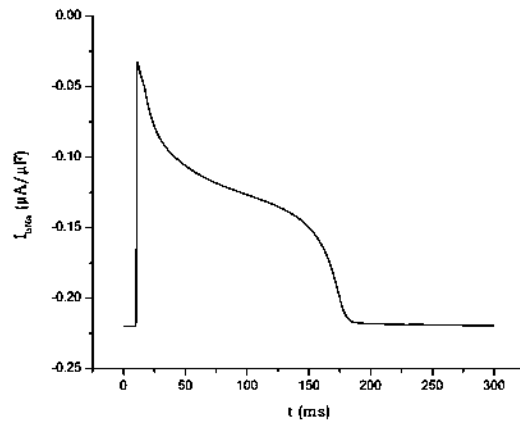


Figura 4.9: Corriente de Na de fondo

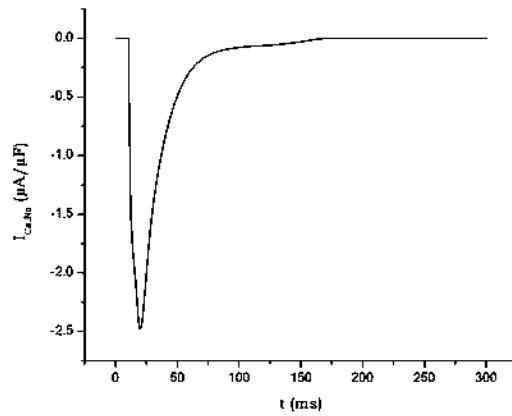


Figura 4.10: Corriente de Na activada por Ca

La corriente de Na de fondo (Figura 4.9),

$$\begin{aligned}
 I_{bNa} &= G_{bNa}(V - E_{bNa}) \\
 E_{bNa} &= \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \right) \\
 G_{bNa} &= 0,00141 \text{ mS}/\mu F
 \end{aligned}$$

aunque es negativa (aumenta el potencial de membrana), no contribuye sustancialmente el PA, por el contrario, es de gran importancia para mantener el estado de reposo por medio de un flujo de Na^+ hacia el interior de la célula.

Las otras corrientes que transportan Na^+ son la corriente de sodio activada por Ca (Figura 4.10), $I_{Ca,Na}$, que forma parte del canal de calcio tipo L y la corriente no específica de Na activada por Ca, I_{nsNa} (Figura 4.11).

Matemáticamente están descritas por:

$$I_{Ca,Na} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{I}_{Ca,Na}$$

donde d y f son compuertas, cuyas constantes de velocidad están dadas por

$$\begin{aligned} \alpha_d &= \frac{d_\infty}{\tau_d} \\ \beta_d &= \frac{(1 - d_\infty)}{\tau_d} \\ \alpha_f &= \frac{f_\infty}{\tau_f} \\ \beta_f &= \frac{(1 - f_\infty)}{\tau_f}. \end{aligned} \tag{4.8}$$

y

$$\begin{aligned} d_\infty &= \frac{1}{1 + e^{-(V+10)/6,24}} \\ \tau_d &= d_\infty \frac{1 - e^{-(v+10)/6,24}}{0,035(v + 10)} \\ f_\infty &= \frac{1}{1 + e^{(V+35,06)/8,6}} + \frac{0,6}{1 + e^{(50-V)/20}} \\ \tau_f &= \frac{1}{0,0197e^{-[0,0337(V+10)]^2} + 0,02}. \end{aligned}$$

La variables cinética f_{Ca} contiene la dependencia de Ca:

$$f_{Ca} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[Ca^{+2}]_i}{K_{m,Ca}}\right)^2}, \quad K_{m,Ca} = 0,6 \quad \mu M. \tag{4.9}$$

y la corriente $\bar{I}_{Ca,Na}$ está dada por la ecuación (3.14), con

$$p_{Na} = 6,75 \times 10^{-7}; \quad \gamma_{Na_i} = 1 \quad \gamma_{Na_o} = 0,75$$

La corriente no específica de Na está determinada por

$$I_{nsNa} = \bar{I}_{nsNa} \frac{1}{1 + (K_{m,ns(Ca)}/[Ca^{+2}]_i)^3},$$

donde \bar{I}_{nsNa} está expresada por la ecuación (3.14) con permeabilidad $p_{ns(Ca)} = 1,75 \times 10^{-7} \text{ cm/s}$, $\gamma_{Na_i} = 1$, $\gamma_{Na_o} = 0,75$, y constantes de saturación $K_{m,ns(Ca)} = 1,2 \mu M$.

La corriente $I_{Ca,Na}$ continúa introduciendo sodio en la célula cuando el flujo principal (I_{Na}) ha cesado: al tiempo 19.8 ms presenta su máximo de 2.4 $\mu A/\mu F$. Este sodio es el que hace funcionar a los transportadores activos.

Por su parte I_{nsNa} aumenta la concentración de Na^+ interna durante el resto del PA, incluso, después de que el periodo refractario a terminado. Es importante hacer hincapié en

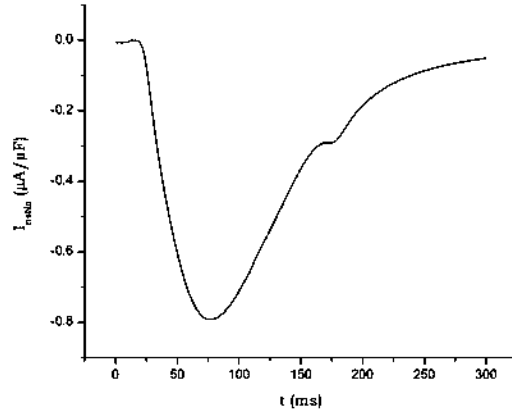


Figura 4.11: Corriente no específica de Na activada por Ca

este hecho: esta lenta recuperación hacia el estado inicial de flujo nulo de Na es uno de los factores que generan problemas al intentar describir los cambios de la concentración interna de sodio por medio de los modelos que se emplean aquí. Físicamente se espera que las concentraciones de Na^+ (o K^+) al inicio y al final del PA no haya variado, por tal razón es posible considerar un mecanismo extra que haga este trabajo, de tal manera que se pueda considerar constante la concentración de Na^+ (K_+) interno todo el tiempo.

Corriente de potasio

El flujo de potasio es debido a tres canales con corrientes I_{Kp} , I_K y I_{K1} activados por voltaje y dos más activados por Ca, I_{nsK} e $I_{Ca,K}$. La corriente I_{nsK} es parte de la corriente $I_{ns(Ca)}$ y la corriente $I_{Ca,K}$ es la contribución del canal de Ca (ecuaciones 4.7).

Las corrientes de meseta I_{Kp} y la activada por calcio $I_{Ca,K}$ son las primeras que se activan después de que el PA ha iniciado (Figuras 4.12 y 4.13, respectivamente). Su función es regresar a la célula a su valor inicial de voltaje. Sólo operan durante los primeros 30 ms. En el potencial de acción se observan como la caída rápida después de que ha llegado a su máximo (Figura 4.14).

La corriente de meseta depende sólo del voltaje de la membrana,

$$\begin{aligned}
 I_{Kp} &= G_{Kp} \cdot Kp \cdot (V - E_{Kp}) \\
 Kp &= \frac{1}{1 + e^{(7,488 - V)/5,98}} \\
 G_{Kp} &= 0,0183 \text{ mS}/\mu F \\
 E_{Kp} &= \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

es mayor a los 11.3 ms, con una magnitud de 2.4 $\mu A/\mu F$.

Por su parte $I_{Ca,K4}$ tiene además una dependencia con la concentración de Ca^{+2} por

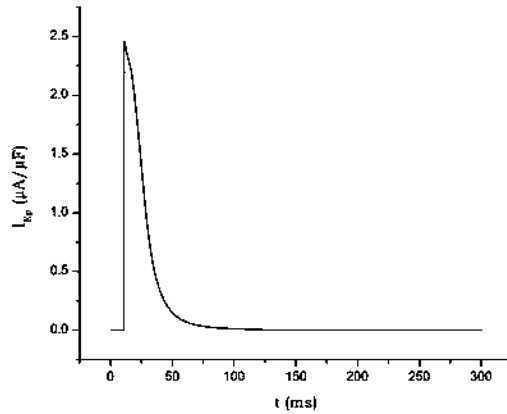


Figura 4.12: Corriente de Kp

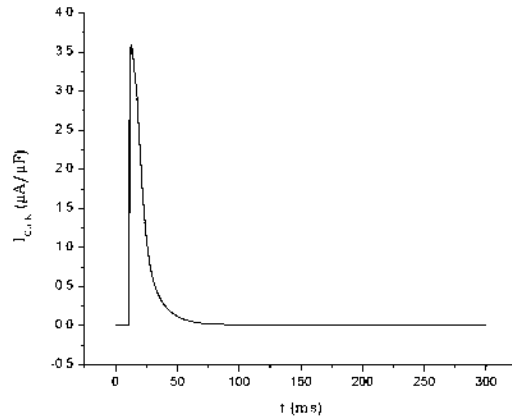


Figura 4.13: Corriente de potasio activada por Ca

medio de la variable cinética f_{Ca} .

$$I_{Ca,K} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{I}_{Ca,K} \quad (4.11)$$

Las velocidades de las compuertas están dadas por (4.8), así como f_{Ca} por (4.9). La corriente $I_{Ca,K}$ está determinada por (3.14), con $P_K = 1,93 \times 10^{-7} \text{ cm/s}$, $\gamma_{K_i} = \gamma_{K_o} = 0,75$.

En este sentido, la corriente de meseta es independiente del tiempo, aunque su forma depende directamente del PA, por ejemplo, cuando se retira el retículo sarcoplasmático el tiempo en el cual permanece activa abarca todo el PA (ver la siguiente sección). En presencia del retículo sarcoplasmático la duración se ve reducida. Esta menor duración es consecuencia de la poca contribución que tiene el flujo de Ca^{+2} a través del sarcolema, lo que vuelve rápidamente negativa a la membrana.

El canal de potasio activado por Ca depende del tiempo a través de las compuertas f y d . La compuerta d es completamente activada al inicio del PA, mientras que f comienza en su valor máximo y comienza a caer. Al final del PA f regresa a su valor inicial. El valor

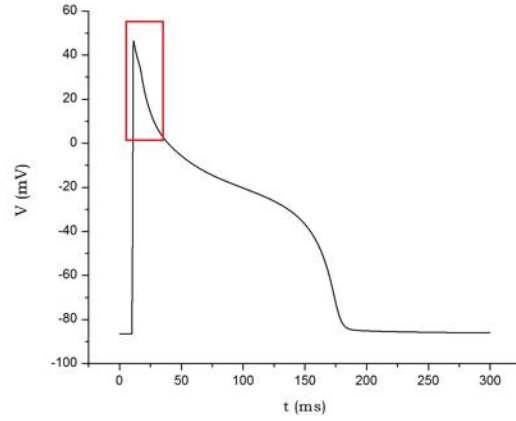


Figura 4.14: Repolarización primaria de la membrana celular.

máximo de esta corriente sucede a los 12.7 ms , con un valor de $3.5 \mu\text{A}/\mu\text{F}$, lo cual significa que esta corriente aporta más a la repolarización que la de meseta.

Corriente I_K dependiente del tiempo (Figura 4.15):

$$I_K = G_K \cdot X_i \cdot X^2 \cdot (V - E_K)$$

$$X_i = \frac{1}{1 + e^{(V-56,26)/32,1}}$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^+]_o + P_{Na,K}[Na^+]_o}{[K^+]_i + P_{Na,K}[Na^+]_i} \right)$$

con permeabilidad a los iones K^+ y Na^+ , $P_{Na,K} = 0,01833$, conductancia $G_K = 0,282\sqrt{[K^+]_o}/5,4 \text{ mS}/\mu\text{F}$. X_i la compuerta de activación independiente del tiempo y X la compuerta dependiente del tiempo, cuyas constantes de velocidad son:

$$\alpha_x = 7,19 \times 10^{-5} \frac{V + 30}{1 - e^{-0,148(V+30)}}$$

$$\beta_x = -1,31 \times 10^{-4} \frac{V + 30}{1 - e^{0,0687(V+30)}}$$

Corriente I_{nsK} (Figura 4.16):

$$I_{nsK} = \bar{I}_{nsK} \frac{1}{1 + (K_{m,ns(Ca)}/[Ca^{+2}]_i)^3},$$

donde $K_{m,ns(Ca)}$ e I_{nsK} son los mismo que en I_{nsNa} .

Estas son las responsables de mantener el flujo de potasio después de que se han apagado las corrientes anteriores. Particularmente, estas corrientes se expresan con mayor medida en la meseta de PA (Figura 4.17), entre los 50 y 150 ms . La corriente I_K se eleva hasta $0.38 \mu\text{A}/\mu\text{F}$ a los 116.3 ms , mientras que la corriente I_{nsK} alcanza $0.51 \mu\text{A}/\mu\text{F}$ a los 55 ms . Esto significa que la corriente no específica de K es la que regenera el potencial de membrana en

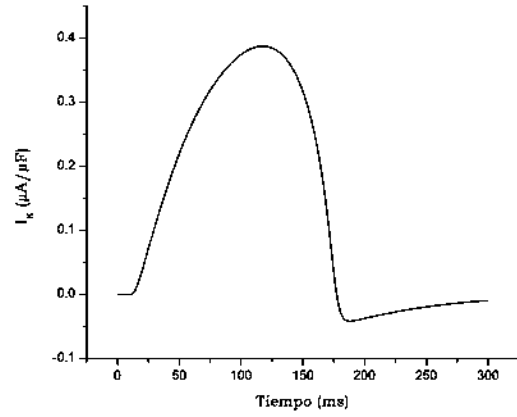


Figura 4.15: Corriente de potasio K

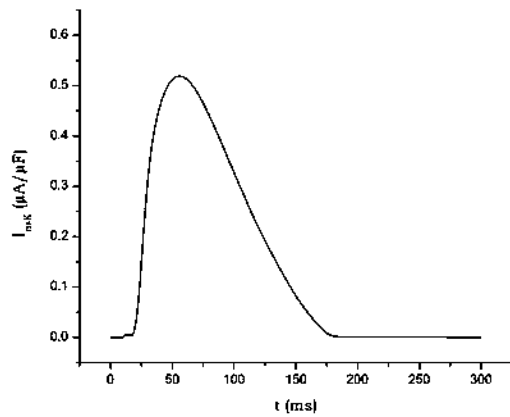


Figura 4.16: Corriente no específica de K activada por Ca

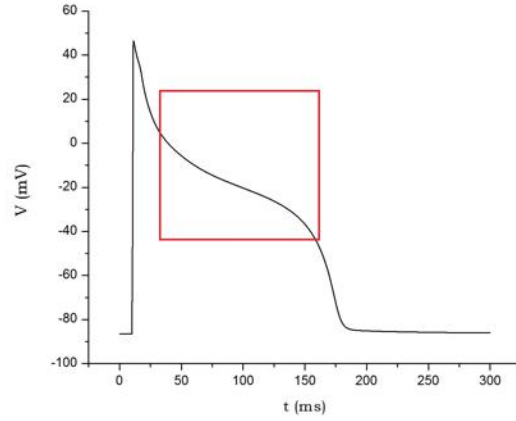


Figura 4.17: Meseta del potencial de acción

el rango de tiempo de los 30 a los 65 ms . Por otro lado la corriente dependiente del tiempo está actuando principalmente en la meseta del PA.

En la fase 3 la corriente de K independiente del tiempo I_{K1} es la principal responsable de la repolarización (Figuras 4.18 y 4.19),

$$\begin{aligned}
 I_{K1} &= G_{K1}K1_{\infty}(V - E_{K1}) \\
 E_{K1} &= \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \\
 G_{K1} &= 0,75\sqrt{[K^+]_o/5,4} \quad mS/\mu F \\
 K1_{\infty} &= \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}} \\
 \alpha_{K1} &= \frac{1,02}{1 + e^{0,2385(V - E_{K1} - 59,215)}} \\
 \beta_{K1} &= \frac{0,49124e^{0,08032(V + E_{K1} + 5,476)} + e^{0,06175(V - E_{K1} - 59,31)}}{1 + e^{-0,5143(V - E_{K1} + 4,753)}}
 \end{aligned}$$

Esta corriente tiene mayor carga al tiempo 174.4 ms con una aportación de 3.2 $\mu A/\mu F$, justo al final del PA. El primer pico que se observa al inicio del estímulo es debido al flujo de K^+ a causa del estímulo externo, pero es opacado por los flujos de Na^+ y Ca^{+2} que circulan hacia adentro.

Corriente de Ca

El canal de Ca tipo L es el encargado de introducir Ca^{+2} en la célula para genera las funciones musculares. Su activación es inmediata, alcanzando una amplitud máxima de 2.8 $\mu A/\mu F$ a los 13.8 ms (Figura 4.20). Su comportamiento está determinado por:

$$I_{Ca} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{I}_{Ca}$$

4.4. CÉLULA VENTRICULAR DE COBAYO (MODELO DE LOU-RUDY-BONDARENKO) 35

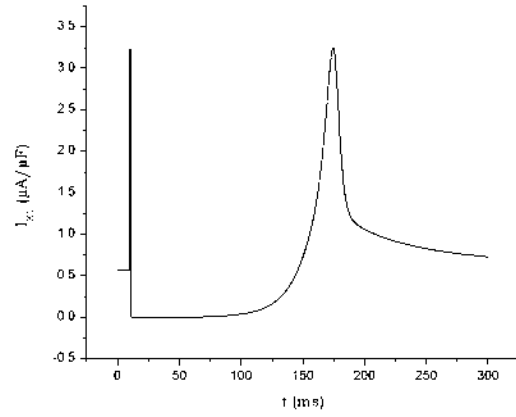


Figura 4.18: Corriente de K independiente del tiempo

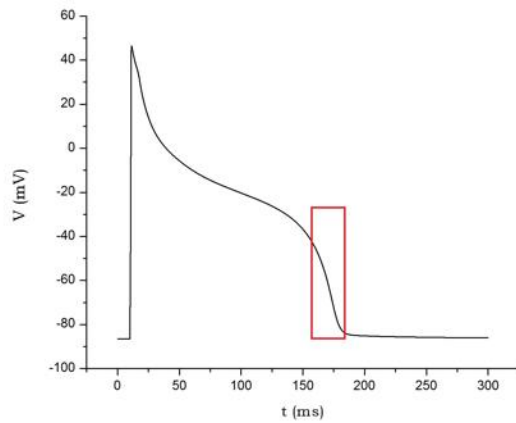


Figura 4.19: Fase 3 del potencial de acción

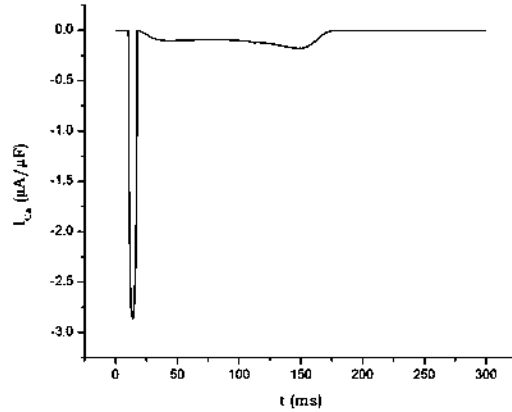


Figura 4.20: Canal de Ca tipo L

cuyas compuertas tiene las constantes de velocidad (4.8 y 4.9), I_{Ca} está dada por (3.14) con $p_{Ca} = 5,4 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$, $\gamma_{Ca_i} = 1$ y γ_{Ca_o} .

Esta corriente también contribuye a la generación del PA pero comparada con la corriente rápida de sodio tiene una importancia mínima, no así en la meseta del potencial de acción (recordemos que el potasio en este periodo está siendo expulsado), sin embargo, no es tan grande como para mantener un potencial de meseta de mayor magnitud y duración.

Por su parte la bomba de Ca es la encargada de sacar la alta concentración de Ca^{+2} interna debida a los flujos en el retículo sarcoplásmico y por la introducción del ion a partir de las otras corrientes del sarcolema.

$$I_{pCa} = \bar{I}_{pCa} \frac{[Ca^{+2}]_i}{K_{m,pCa} + [Ca^{+2}]_i}$$

$$\bar{I}_{pCa} = 1,15 \text{ } \mu\text{A}/\mu\text{F}; \quad K_{m,pCa} = 0,5 \mu\text{M}.$$

Como se muestra en la figura 4.21, comienza a funcionar inmediatamente después de que el PA está despolarizando la membrana, su recuperación es lenta, lo que induce una disminución progresiva de la concentración de Ca^{+2} interno.

La corriente de fondo de Ca, tiene un efecto similar a la corriente de fondo de Na, es decir, sirven para mantener el potencial de reposo de la membrana (Figura 4.22) al mantener un flujo de este ion hacia el medio extracelular.

$$I_{bCa} = G_{bCa}(V - E_{bCa})$$

$$E_{bCa} = \frac{RT}{2F} \ln \frac{[Ca^{+2}]_o}{[Ca^{+2}]_i}$$

$$G_{bCa} = 0,003016 \text{ } m\text{S}/\mu\text{F}.$$

Transportadores

4.4. CÉLULA VENTRICULAR DE COBAYO(MODELO DE LOU-RUDY-BONDARENKO)37

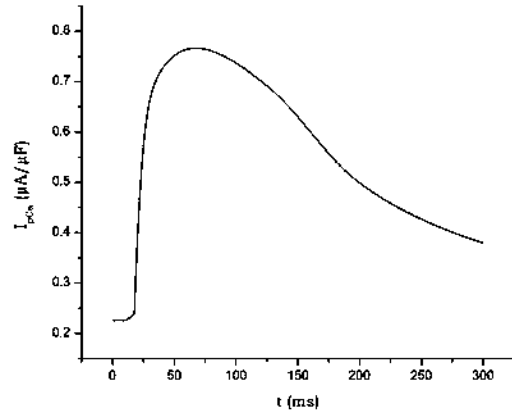


Figura 4.21: Bomba de Ca del sarcolema

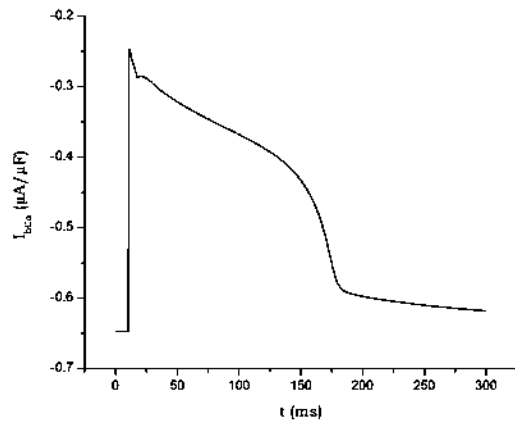


Figura 4.22: Corriente de fondo de Ca.

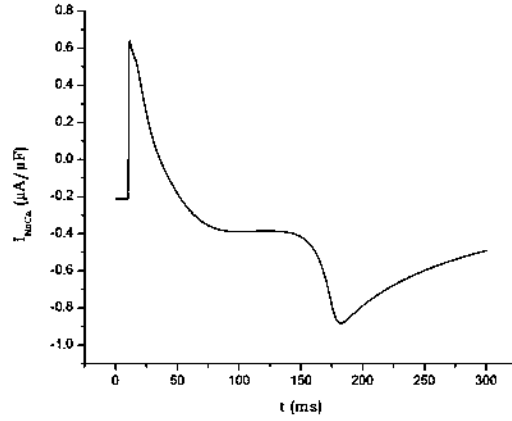


Figura 4.23: Intercambiador de Na-Ca

La corriente del intercambiador se presenta en la figura 4.23. Su comportamiento está determinado por las concentraciones de Ca^{+2} y Na^{+} en ambos medios.

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{1}{K_{m,Na}^3 + [Na^+]_o^3} \frac{1}{K_{m,Ca} + [Ca^{+2}]_o} \frac{1}{1 + k_{sat} e^{(\eta-1)V_F/RT}} \\ (e^{\eta V_F/RT} [Na^+]_i^3 [Ca^{+2}]_o - e^{(\eta-1)V_F/RT} [Na^+]_o^3 [Ca^{+2}]_i)$$

en donde $k_{NaCa} = 2000 \mu A/\mu F$, $K_{m,Na} = 87,5 mM$, $K_{m,Ca} = 1,38 mM$, $k_{sat} = 0,1$ y $\eta = 0,35$.

En el estado de reposo de la membrana el intercambiador genera una corriente negativa debido a la introducción de 3 iones de Na^{+} y la extracción de 2 iones de Ca^{+2} . Sin embargo, cuando la membrana comienza a despolarizarse el intercambiador cambia la dirección del flujo: ahora saca tres iones de Na^{+} y mete 2 de Ca^{+2} . En la figura es el pico a los 11.3 ms, con una magnitud de $0.6 \mu A/\mu F$. Posteriormente va reduciendo su flujo hasta que vuelve a invertirse continuando así por lo que resto del PA. A partir de los 50 ms su trabajo es aumentar la concentración de Na^{+2} del medio intracelular y disminuir la del Ca^{+2} . Nótese que el intercambiador no ha regresado a su estado inicial aun cuando el potencial de membrana ya ha llegado a su estado de reposo. Este desfase conlleva un incremento del Na^{+} en el citosol, contrario a lo que se observa en los experimentos; en cuanto al Ca^{+2} interno disminuye conforme aumenta el tiempo de simulación (Figura 4.25).

La bomba de Na-K saca 3 iones de Na^{+} y mete 2 de K^{+} , teniendo una mayor operación a lo largo del PA, por lo que es otra corriente que contribuye mayormente en la meseta del potencial (Figura 4.24).

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \cdot f_{NaK} \cdot \frac{1}{1 + (K_{m,Na_i}/[Na^+]_i)^{1,5}} \frac{[K^+]_o}{[K^+]_o + K_{m,K_o}} \\ f_{NaK} = \frac{1}{1 + 0,1245e^{-0,1V_F/RT} + 0,0365\sigma e^{-V_F/RT}} \\ \sigma = \frac{1}{7} \left(e^{[Na^+]_o/67,3} - 1 \right)$$

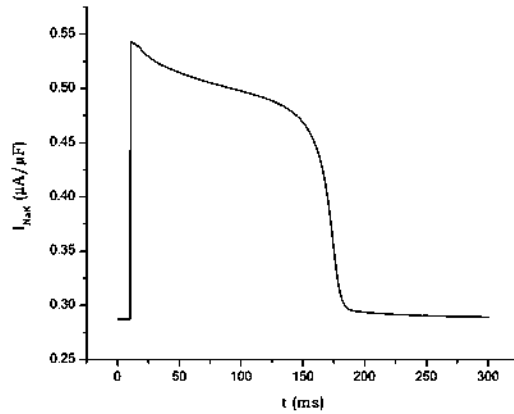


Figura 4.24: Bomba de Na-K

con $\bar{I}_{NaK} = 1,5 \mu A/\mu F$, $K_{m,Na_i} = 10 mM$ y $K_{m,K_o} = 1,5 mM$.

4.4.2. Concentraciones y flujo de Ca^{+2}

El cambio de la concentración interna del Ca^{+2} esta dado por:

$$\frac{d[Ca^{+2}]}{dt} = B_i \left[J_{leak} + J_{xfer} - J_{up} - J_{trpn} - (I_{bCa} - 2I_{NaCa} + I_{pCa}) \frac{A_{cap} C_m}{2V_{mio} F} \right]$$

en donde el buffer B_i representa la calmodulina,

$$B_i = \frac{1}{1 + \frac{[CMDN]_{tot} K_m^{CMDN}}{(K_m^{CMDN} + [Ca^{+2}]_i)^2}}$$

y A_{cap} es el área capacitiva (igual a dos veces el área geométrica), C_m es la capacitancia de la membrana y V_{mio} es el volumen citosol.

En la figura 4.25 se muestra el resultado de la simulación.

Recordemos que el canal de Ca tipo L (Figura 4.20) es el encargado de activar los receptores de rianodina (RyR). En nuestro modelo este flujo está representado por el flujo J_{rel} (Figura 4.26). Su ecuaciones son:

$$J_{rel} = \nu_1 (P_{O1} P_{O2}) ([Ca^{+2}]_{JSR} - [Ca^{+2}]_{ss}) P_{RyR}.$$

P_{RyR} es el factor de modulación dependiente del tiempo

$$\frac{dP_{RyR}}{dt} = -0,04 P_{RyR} - 0,1 \frac{I_{Ca}}{I_{Ca,max}} e^{-(V-5)^2/648,0}$$

en donde $I_{Ca,max}$ es la corriente máxima de la corriente del canal de Ca tipo L. Y los receptores de rianodina obedecen:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{O1}}{dt} = & k_a^+ [Ca^{+2}]_i^4 - (k_a^+ [Ca^{+2}]_i^4 + k_a^- + k_b^+ [Ca^{+2}]_i^3 + k_c^+) P_{O1} \\ & - (k_a^+ [Ca^{+2}]_i^4 - k_b^-) P_{O2} - (k_a^+ [Ca^{+2}]_i^4 - k_c^-) P_{C2} \end{aligned}$$

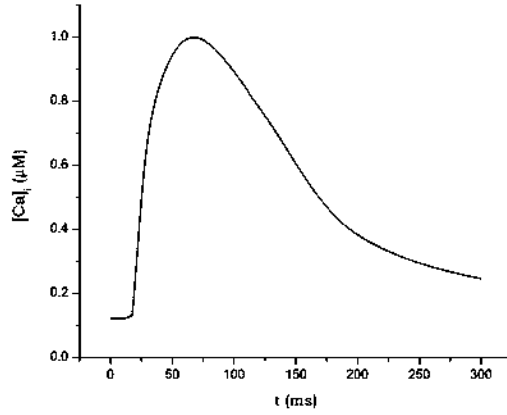


Figura 4.25: Cambio de la concentración del Ca interno

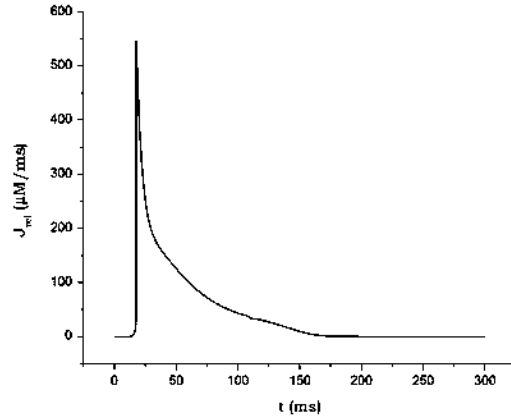


Figura 4.26: Flujo de Ca liberado del retículo sarcoplasmático

$$\begin{aligned}\frac{P_{O2}}{dt} &= k_b^+ [Ca^{+2}]_i^3 P_{O1} - k_b^- P_{O2} \\ \frac{P_{C2}}{dt} &= k_c^+ P_{O1} - k_c^- P_{C2}\end{aligned}$$

La máxima cantidad de calcio liberado del contenedor JSR se logra a los 17.6 ms , esto es, 3.8 ms después de que se alcanza la máxima entrada de Ca^{+2} a través del canal en el sarcolema.

Inmediatamente el flujo J_{xfer} comienza distribuir el Ca^{+2} por todo el sarcoplasma (Figura 4.27).

$$J_{xfer} = \frac{[Ca_{ss}^{+2}] - [Ca^{+2}]_i}{\tau_{xfer}}$$

Cuando se compara con el flujo J_{rel} , se observa claramente su dependencia. Su magnitud y velocidad con que las concentraciones de Ca^{+2} en el subespacio (Figura 4.28) y en el citosol se

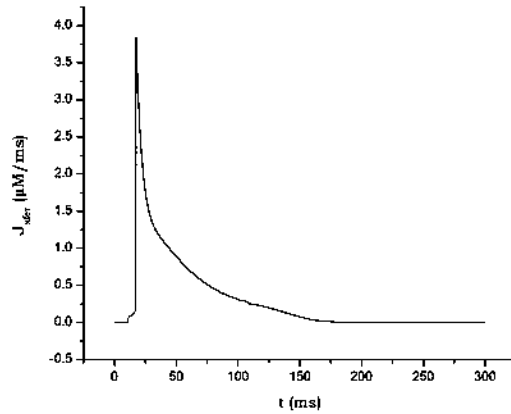


Figura 4.27: Flujo de Ca del subespacio al citosol

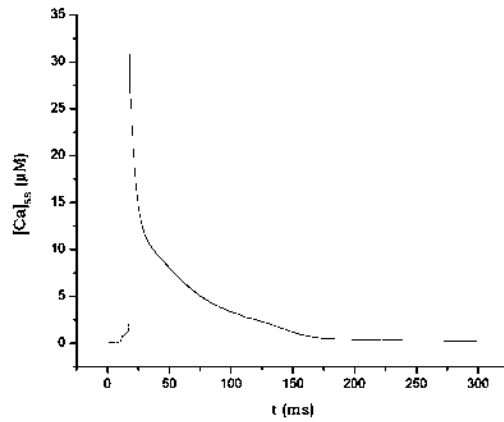


Figura 4.28: Concentración de Ca en el subespacio

equilibran es media por el tiempo de transferencia τ_{xfer} . El cambio del Ca^{+2} en el subespacio se calcula con:

$$\frac{d[Ca^{+2}]_{ss}}{dt} = B_{ss} \left(J_{rel} \frac{V_{JSR}}{V_{ss}} - J_{xfer} \frac{V_{mio}}{V_{ss}} - I_{Ca} \frac{A_{cap} C_m}{2V_{ss} F} \right)$$

$$B_{ss} = \frac{1}{1 + \frac{[CMDN]_{tot} K_m^{CMDN}}{(K_m^{CMDN} + [Ca^{+2}]_{ss})^2}}$$

en donde V_{JSR} y V_{ss} son los volúmenes del contenedor JSR y del subespacio, respectivamente.

Entre mayor sea el tiempo de transferencia el calcio tardará más tiempo en distribuirse.

La proteína troponina atrapa el Ca^{+2} liberado en el citosol por el retículo sarcoplásmico para permitir que las cabezas de miosina se adhieran a la actina y así contraer el sarcómero. Aquí, esta proteína es considerada como un contenedor capaz de almacenar o liberar calcio (Figura 4.29). Matemáticamente está descrita como:

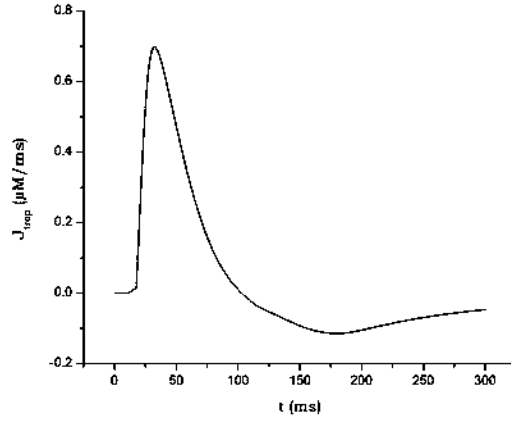


Figura 4.29: Flujo de Ca debida a la troponina

$$J_{trpn} = k_{htrpn}^+[Ca^{+2}]_i([HTRPN]_{tot} - [HTRPNCa]) - K_{htrpn}^-[HTRPNCa] \\ k_{ltrpn}^+[Ca^{+2}]_i([LTRPN]_{tot} - [LTRPNCa]) - K_{ltrpn}^-[LTRPNCa]$$

con

$$\frac{d[LTRPNCa]}{dt} = k_{ltrpn}^+[Ca^{+2}]_i([LTRPN]_{tot} - [LTRPNCa]) - K_{ltrpn}^-[LTRPNCa] \\ \frac{d[HTRPNCa]}{dt} = k_{htrpn}^+[Ca^{+2}]_i([HTRPN]_{tot} - [HTRPNCa]) - K_{htrpn}^-[HTRPNCa]$$

Cuando no existe estímulo, el flujo J_{tr} es cero, es decir, no hay contracción. Pero al momento de que el potencial de acción llega a su máximo, y el calcio comienza a fluir por el citosol, la troponina lo absorbe (a los 11.4 ms). Durante los siguientes 90 ms, la mitad del potencial de acción, la troponina continuara almacenando el ion. Por el resto del tiempo, la proteína liberará el calcio y regresará lentamente a un flujo nulo.

El calcio en el contenedor JSR es regulado por el flujo J_{tr} (Figura 4.30) y almacenado en su interior gracias a la proteína calsecuestrina (BJSR).

$$\frac{d[Ca^{+2}]_{JSR}}{dt} = B_{JSR}(J_{tr} - J_{rel}) \\ B_{JSR} = \frac{1}{1 + \frac{[CSDN]_{tot}K_m^{CSQN}}{(K_m^{CSQN} + [Ca^{+2}]_{JSR})^2}}$$

Su función principal es suministrar el calcio para la contracción del musculo cardiaco. En la Figura 4.30 se observa la disminución de la concentración de Ca^2 . Es importante resalta su lenta recuperación de su estado inicial, la principal implicación es una disminución en el calcio disponible para la siguiente contracción si el estímulo (PA) sucede inmediatamente después de que termina el PA anterior.

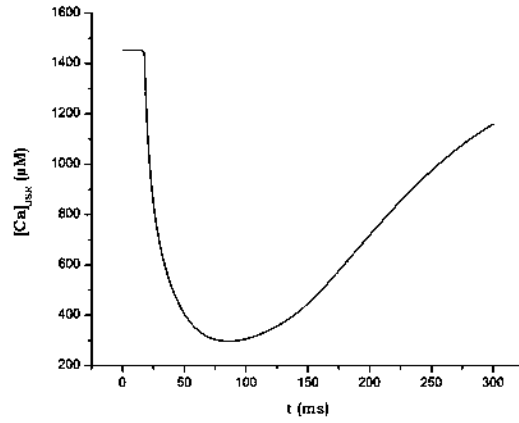


Figura 4.30: Concentración de Ca en el contenedor JSR

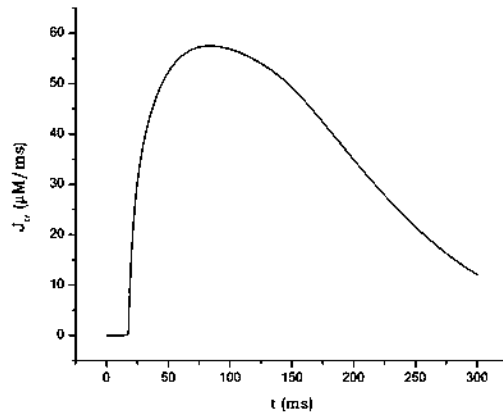


Figura 4.31: Flujo del contenedor NSR al JSR

Por su parte el flujo J_{tr}

$$J_{tr} = [Ca^{+2}] = \frac{[Ca^{+2}]_{NSR} - [Ca^{+2}]_{JSR}}{\tau_{tr}}$$

aumenta como era de esperarse. Su magnitud está por debajo de la extracción de Ca^{+2} por parte del flujo J_{rel} , sin embargo, su flujo se mantiene durante todo el potencial de acción, incluso tarda más en recuperar su estado inicial. Este flujo remanente ayuda a que el JSR recupere su estado inicial lentamente.

Finalmente, el contenedor NSR, encargado de recuperar el Ca^{+2} liberado en la contracción, cambia su concentración por las contribuciones del flujo J_{leak} y la bomba de Ca J_{up} (Figura 4.32),

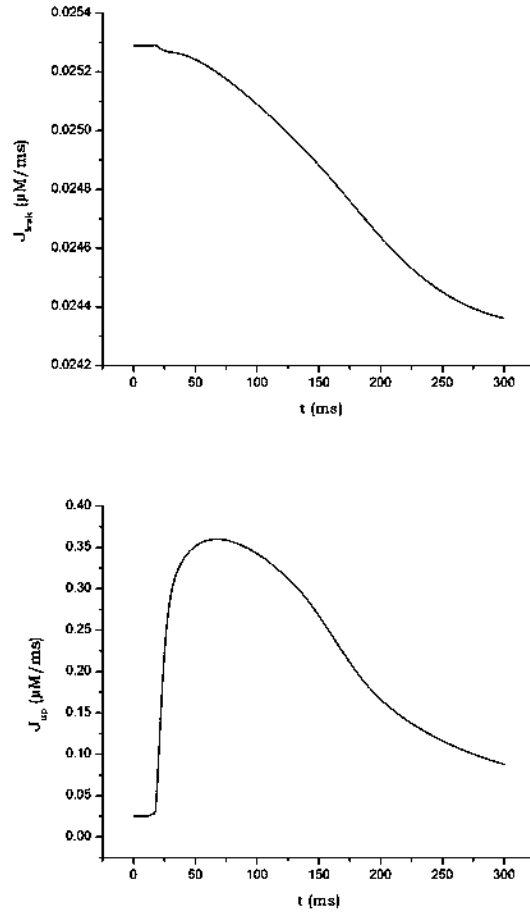


Figura 4.32: Flujos de Ca en el contenedor NSR

$$\begin{aligned}
 \frac{[Ca^{+2}]_{NSR}}{dt} &= (J_{up} - J_{leak}) \frac{V_{mio}}{V_{NSR}} - J_{tr} \frac{V_{JSR}}{V_{NSR}} \\
 J_{leak} &= \nu_2 ([Ca^{+2}]_{NSR} - [Ca^{+2}]_i) \\
 J_{up} &= \nu_3 \frac{[Ca^{+2}]_i^2}{K_{m,up}^2 + [Ca^{+2}]_i^2}
 \end{aligned}$$

La función del flujo J_{leak} es mediar la entrada de calcio a través de la bomba de Ca. En nuestro caso su contribución es mínima. La bomba de Ca tiene mayor importancia: introduce el calcio liberado por el contenedor JSR. Funciona exactamente como su homónima del sarcolema; si se compara la figura 4.32 con la figura 4.21, se observan comportamientos idénticos. La diferencia en sus magnitudes se debe a las distintas velocidades en las que operan; es más rápida la del sarcolema que la del RS.

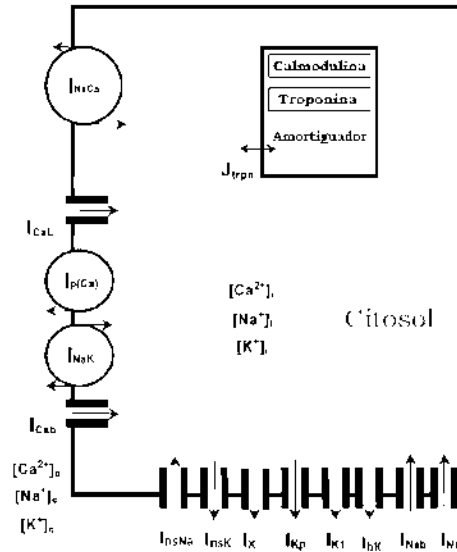


Figura 4.33: *
Esquema de la célula sin retículo sarcoplasmático

4.4.3. Efecto del retículo sarcoplasmático sobre el potencial de acción

Para observar el efecto del retículo sarcoplasmático sobre el potencial de acción se hizo la simulación en ausencia de los contenedores JSR y NSR y sus respectivos flujos de corriente de Ca^{+2} .

El potencial de acción resultante se presenta en la figura 4.34.

La amplitud máxima permanece invariante, como era de esperarse, puesto que el RS no entra en juego en la generación del PA. Por el contrario, la fase 1 queda totalmente inhibida, y en su lugar la meseta perdura por más tiempo y a valores de voltaje positivos. La consecuencia de esto es una mayor duración en el PA.

La razón de este cambio es debido principalmente a la corriente de potasio I_{Kp} (Figura 4.35) y a la corriente de Ca I_{CaL} (Figura 4.36). El cambio de su forma al compararlas con los resultados de la sección anterior (Figuras 4.12 y 4.20) es notorio.

La corriente de Ca no sólo se mantiene activa todo el PA, sino además su magnitud máxima ($6.2 \text{ } \mu A/\mu F$) es casi tres veces mayor que en caso anterior. De la misma manera, la corriente de I_{Kp} permite el flujo de K^+ mientras existe el PA aunque con una magnitud máxima igual al caso inicial.

En la configuración original la corriente de Ca es activada por la concentración de calcio en el subespacio, en donde se almacena una gran cantidad ($\sim 30 \mu M$). Cuando se retira el RS, la concentración con que se activa el canal de Ca es la del citosol (Figura 4.37), la cual sólo alcanza aproximadamente $0.4 \mu M$. Esto hace que la variables cinética f_{Ca} no alcance a saturarse ($K_{m,Ca} = 0,6 \mu M$) y por lo tanto sólo se inactivará por medio del voltaje.

Por su parte la corriente de K de meseta, como se observa de sus ecuaciones, sólo depende del voltaje, y por lo tanto permanecerá activa mientras el voltaje esté por arriba de su potencial de inversión E_{Kp} .

En términos del flujo iónico: el Ca^{+2} que entra a la célula compensa la salida de K^+ .

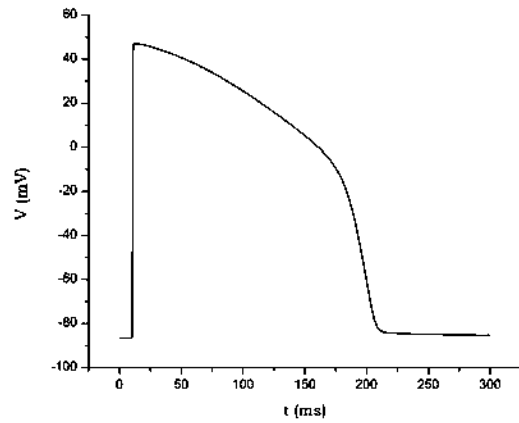


Figura 4.34: Potencial de acción sin retículo sarcoplasmático.

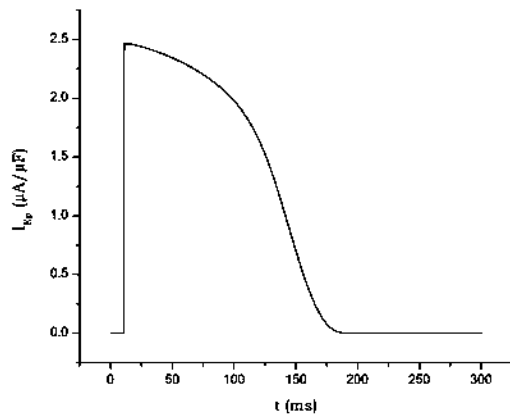


Figura 4.35: Corriente de K de meseta sin retículo sarcoplasmático

4.4. CÉLULA VENTRICULAR DE COBAYO(MODELO DE LOU-RUDY-BONDARENKO)47

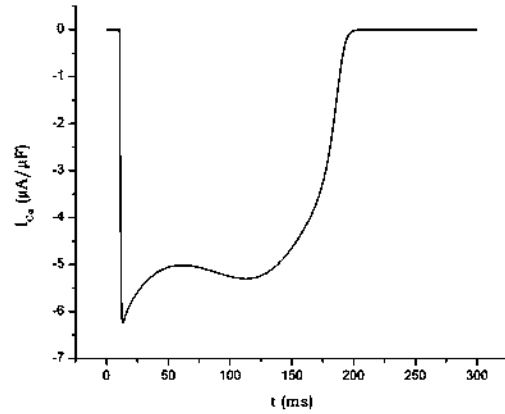


Figura 4.36: Corriente del canal de Ca tipo L sin RS

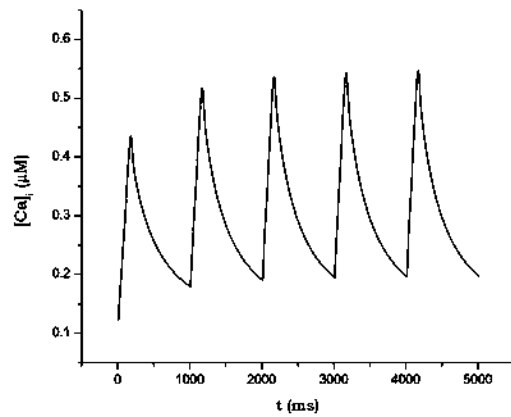


Figura 4.37: Concentración en el citosol sin RS con 5 estímulos cada 1000 ms

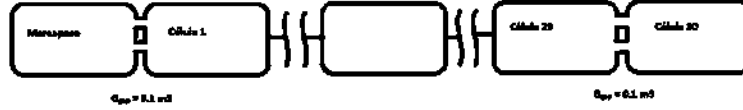


Figura 4.38: Diagrama del tejido muscular: La célula 0 es un célula de Noble que sirve de marcapaso. Hay 30 células LRB conectadas por medio de *gap junction* de $G_{gap} = 0,1 \text{ mS/cm}^2$

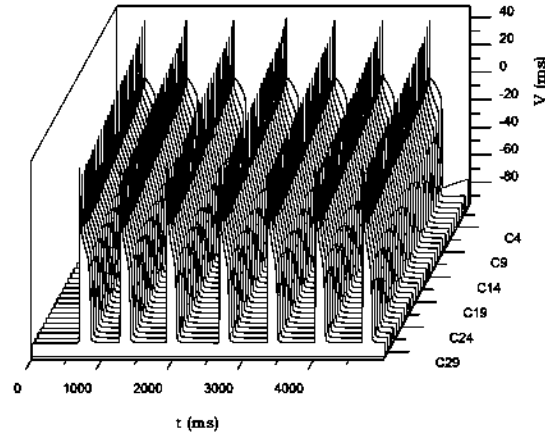


Figura 4.39: Propagación de potencial de acción en el tejido muscular

4.5. Propagación del potencial de acción

Estudios sobre la célula ventriculares de rata demuestran que el impulso es transportado preferentemente en la dirección del eje de la fibra (Woodbudy, 1961) debida a la baja resistencia al flujo de corriente que presentan los discos intercalados longitudinalmente (Dra-per, 1959). Por lo tanto elegimos una configuración lineal de células como se muestra en el diagrama de la figura 4.38.

Elegimos una célula de Noble como marcapaso, conectada a una línea de células tipo LRB. Las células LRB son unidas por medio de los *gap junction* o uniones de hendidura; en el modelo son simplificadas por resistencias de conductancia $G_{gap} = 0,1 \text{ mS/cm}^2$ (Wang, Rudy, 2000).

Para la célula i , el cambio del voltaje de membrana V_i en el tiempo está determinado por la corriente de estímulo I_{stim} , la corriente debida a las proteínas de membrana I y las corriente a través de las uniones de hendidura I_{gap} . La corriente *gap* está determinada por el flujo de iones que entra de las células vecinas y su aportación a estas.

$$\begin{aligned} -C_m \frac{dV_i}{dt} &= I + I_{stim} + I_{gap} \\ I_{gap} &= -G_{gap}(2V_i - V_{i+1} - V_{i-1}) \end{aligned}$$

En la figura 4.39 se observa la propagación del PA a lo largo del tejido.

Comparando el marcapaso con la célula 30 (Figura 4.40), se observa un desfase de 255.9 ms , por lo que con las dimensiones de la célula el potencial ha viajado con una velocidad

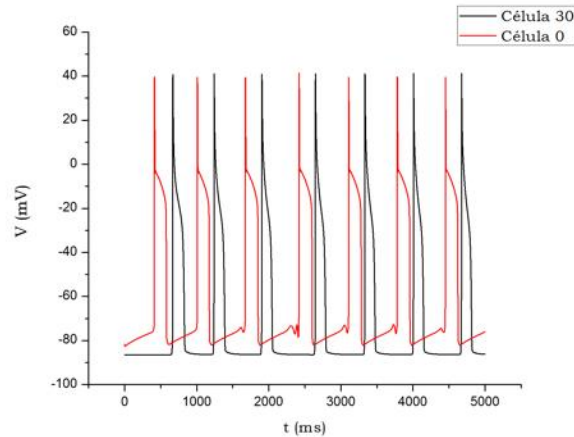


Figura 4.40: Comparación entre el marcapaso y la célula 30

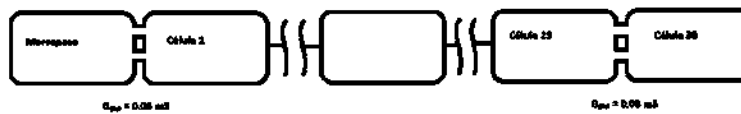


Figura 4.41: Diagrama del tejido muscular: Variaciones sobre la conductancia de los *gap junction*

de 1.2 *ms*. En una primera aproximación, el cálculo de la velocidad fue hecho considerando que la propagación del PA en la célula es lo suficientemente rápido como para suponer que lo único que afecta a la velocidad de transmisión son las conductancias *gap* de las uniones de hendidura. Esta velocidad es del orden de la que se reporta en la literatura (Wang, Rudy, 2000), así, a primera aproximación, nuestro modelo arroja resultados correctos.

También se observa un flujo pequeño hacia la célula conectada al marcapaso antes de la generación de tercer PA, lo que impide que se crea el siguiente impulso con el mismo periodo: esto se observa con un leve acercamiento de los PA. No obstante esto no provoca arritmias considerables en el latido del corazón, puesto que las células vecinas también regulan el pulso por medio de su periodo refractario.

4.5.1. Efecto de la conductancia del *gap*

Para observar la dependencia de la resistencia de las uniones de hendidura, se modificó el valor de las conductancias *gap*, suponiendo todas iguales (Figura 4.41).

La primera modificación fue disminuir la conductancia del *gap* a 0.08 *mS/cm*², en otras palabras, aumentar la resistencia. Con esta configuración el flujo de iones entre las células se ve reducido a tal grado que sólo la célula vecina al marcapaso sabe del cambio del voltaje pero no es suficiente para crear el potencial de acción en esa misma célula LRB. Obviamente, las siguientes células ya no se enteran que el marcapaso está despolarizando el sarcolema.

Cuando se aumenta la conductancia del *gap* a 0.2 *mS/cm*² (Figura 4.42) el cambio del voltaje en el marcapaso tarda más en llegar a su umbral y generar el PA porque los *gap* tiene baja resistencia y por consecuencia los iones comienzan a fluir sin ningún problema. En la

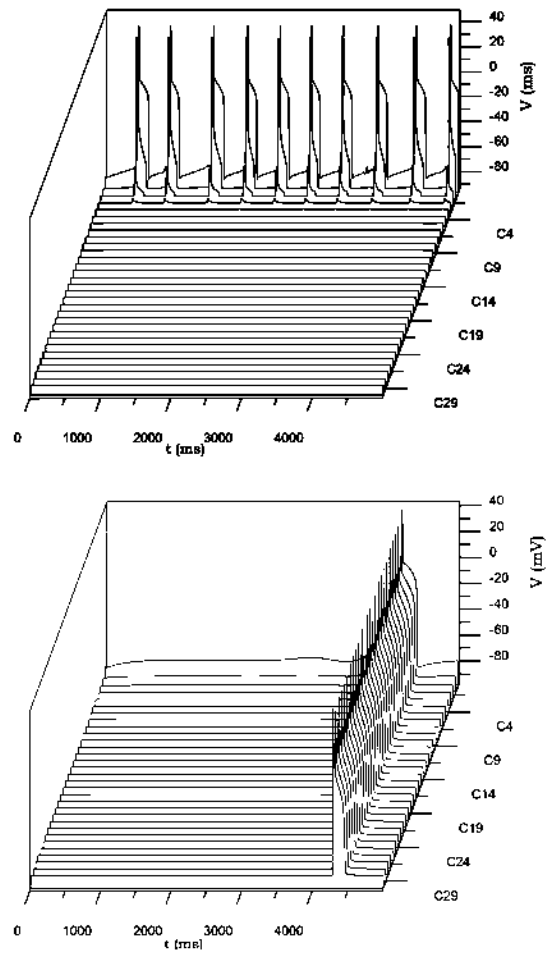


Figura 4.42: Propagación con $G_{gap} = 0,08 \text{ mS/cm}^2$ (izquierda) y $G_{gap} = 0,2 \text{ mS/cm}^2$ (derecha)

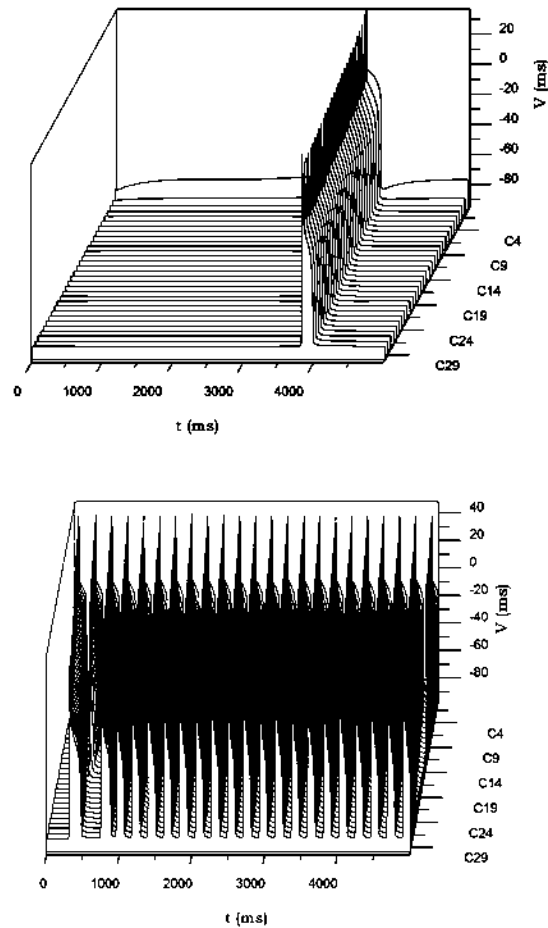


Figura 4.43: Reducción de las conductancias de G_{Na} al 95 % (izquierda) y G_K al 90 % (derecha).

figura se observa sólo un pulso en 5 s.

4.5.2. Efecto de la conductancia de los canales de Na y K del marcapasos

Cuando se reducen el número de canales que se expresan en la célula de marcapaso (Figura 4.43), el ritmo varía drásticamente.

Al 95 % de la conductancia original del Na, el efecto se refleja con notoriedad en el enlentecimiento del ritmo cardiaco. Esto se debe a que el potencial de marcapaso (la despolarización primaria) disminuye debido a que la corriente de Na es de magnitud menor (Figura 4.4, flecha 3), por lo que la corriente de K domina por más tiempo. Por el contrario cuando se reduce 90 % el número de canales de K que se expresan en el marcapaso, domina la corriente de Na en la etapa de despolarización primaria (Figura 4.4, flecha 3), lo cual trae por consecuencia un aumento en el ritmo del PA.

Un efecto interesante sucede cuando se disminuye la conductancia del canal de K. El

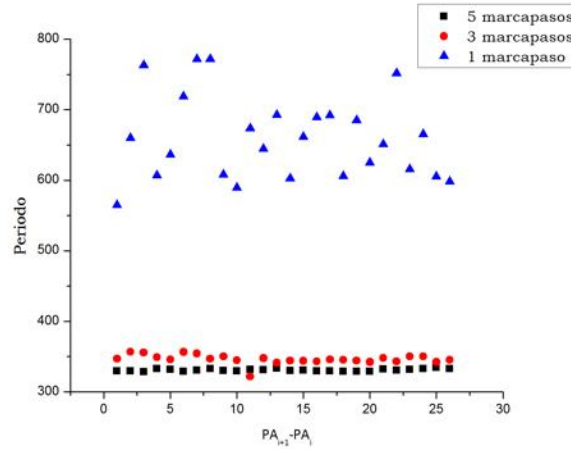


Figura 4.44: Período de generación del PA con diferente número de marcapasos

segundo PA que se crea en el marcapaso va desapareciendo a medida que se propaga en el arreglo celular, de tal manera que para la célula 20 este PA ha desaparecido. La causa de este comportamiento es debida a la diferencia entre los periodos refractarios de la célula de marcapaso y la célula LRB en los primeros PA: en el marcapaso es disminuida por el decremento de la conductancia G_K . Por lo que el siguiente PA creado por el marcapaso poco a poco entra al periodo refractario de la célula LRB, hasta que finalmente en después de la célula 20 este segundo PA ha desaparecido. En este modelo demuestra que el ritmo cardiaco no depende sólo del marcapaso, sino además del número de células y el tipo en la cual se está propagando la señal.

4.5.3. Acción del número de células de marcapaso

Los valores de las conductancias de Na y K fueron modificadas para que se pudiera generar el potencial de acción en el marcapaso. Como se mostró arriba, las modificaciones sobre el número de canales que se expresan en el potencial es de suma importancia para el ritmo de pulsaciones. De la misma manera se encontró que el ritmo, en nuestro control, manifiesta cierta variación en el ritmo (Figura 4.44, triángulos). Cuando aumentamos el número de células de marcapaso, no sólo el tiempo en el que se genera el PA fluctúa menos, sino además el periodo se acelera. Por ejemplo, si colocamos 3 marcapaso en línea, con las mismas condiciones sobre sus canales, conectados a 12 células de LRB, se observa el comportamiento de la figura 4.44 (círculos). En este caso el ritmo aún varía, aunque en menor medida. Con 5 marcapasos (cuadros) ya es posible considerar el número de pulsaciones como constante.

4.6. Trastornos cardiacos

4.6.1. Fibrilación auricular

En un corazón normal el encargado de producir el estímulo que se propaga por todo el musculo cardiaco es el nódulo sinoauricular. Cuando se sufre el trastorno conocido como

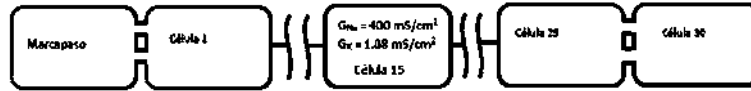


Figura 4.45: Esquema para el estudio de la Fibrilación auricular

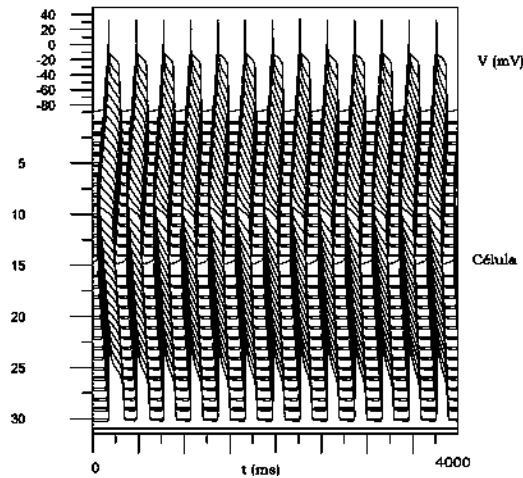


Figura 4.46: Fibrilación auricular

fibrilación auricular, las células de la aurículas se autoexcitan de tal manera que esta también estimulan el nódulo SA, trayendo por consecuencia una arritmia en el latido del corazón.

Para simular esta alteración se construyó el arreglo que se muestra en la Figura 4.45.

La célula del marcapaso y las células LRB son iguales a las que se han venido empleando como control. A la célula 15 la reemplazamos por otra célula de marcapaso con distintas conductancias de los canales de Na, $G_{Na} = 400 \text{ mS/cm}^2$, y los canales de K, $G_K = 1,08 \text{ mS/cm}^2$, para que cambiar el ritmo de esta célula (ver sección anterior). Los resultados se muestran en la Figura 4.46.

Cuando comparamos los resultados con la simulación control (Figura 4.39), se observa claramente el cambio en la frecuencia cardiaca (Figura 4.47), además de una variación en el ritmo con que se crea el potencial de acción en el trastorno FA.

4.6.2. Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)

La secuencia de excitación, como se recordará, es SA, aurícula, AV y ventrículo, sin embargo, el síndrome WPW conecta el ventrículo con la aurícula por medio de las fibras de Kent. Esto provoca que el estímulo regrese al nódulo SA, volviéndolo a estimular.

Este sistema lo describimos como una conexión cíclica en donde la célula 25 se conecta con el marcapaso (Figura 4.48). El comportamiento de la propagación y la comparación con el control se presenta en la figura 4.49. Como se observa en las figuras se está creando un potencial de acción extra en el marcapaso debido a la influencia del potencial que regresa a través de la célula 25. Esta perturbación extra no se transmite porque que la célula vecina está en su periodo refractario, no obstante provoca una arritmia en el mismo marcapaso azarosa.

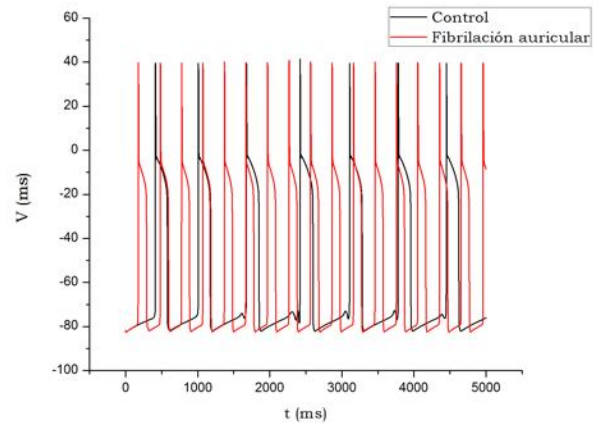


Figura 4.47: Comparación de las células 30. Control *vs* FA

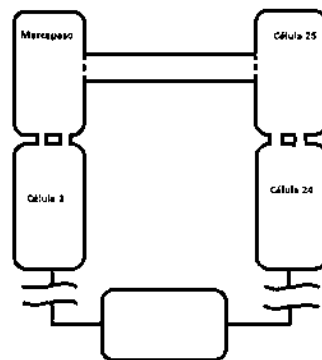


Figura 4.48: Esquema del síndrome wolff-Parkinson-White

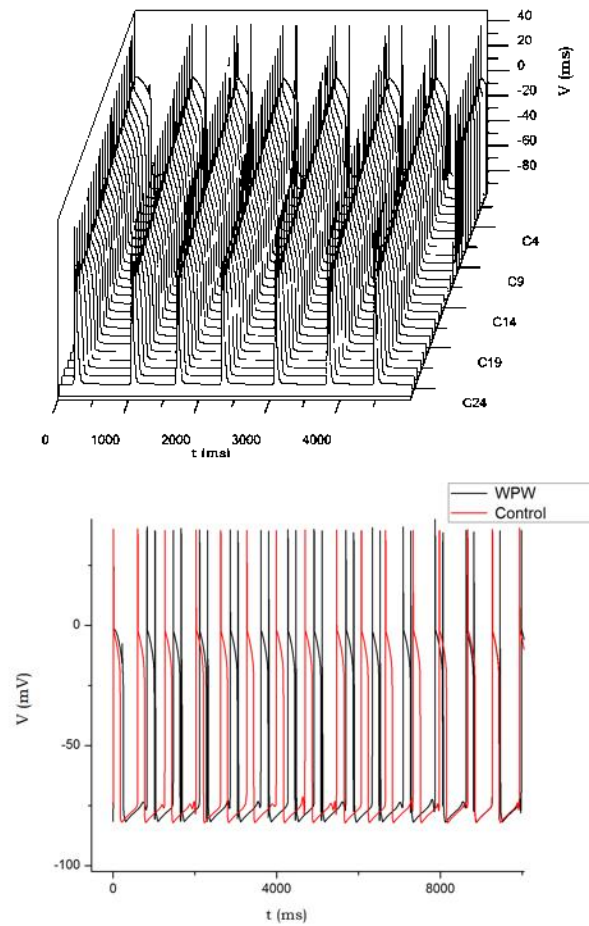


Figura 4.49: Propagación del PA con el síndrome wolff-Parkinson-White

Capítulo 5

Conclusiones

Por medio de la unión de los modelos de Lou-Rudy y de Bondarenko, se logró reconstruir el potencial de acción y caracterizar la contribución de cada una de las corrientes que participan en su generación en dos tipos de células: Purkinje y ventricular. En este contexto el modelo predice el comportamiento del potencial de acción cuando es alterada la cantidad de canales iónicos que se expresan, particularmente, los canales de Na en la célula que se llamó LRB, así como la inhibición del retículo sarcoplasmático, y las variaciones de las conductancias de la célula de Noble.

Se estudiaron las desventajas del modelo respecto a la predicción de los cambios de concentración de calcio en el citosol y en el retículo sarcoplasmático, así como las corrientes que contribuyen al incremento de este ion.

Al unir la célula de marcapaso con una línea de células LRB, se obtuvo el comportamiento de la propagación del potencial de acción. Con base a este, el control, se estudió el efecto de las resistencias de las uniones de hendidura, encontrando un rango entre 0.1 y 0.2 mS/cm^2 en el cual el potencial se propaga. De esta manera se estudió el efecto de las variaciones de las conductancias del marcapaso y se encontró que el ritmo cardiaco depende directamente de las conductancias del Na y del K.

Cambiando la configuración del arreglo de las células o agregando otro marcapaso, se obtuvieron resultados para el síndrome de Wolff-Parkinson-White y la fibrilación auricular, respectivamente. La simulación arroja que en ambos casos el ritmo cardiaco aumenta. La fibrilación aumenta el ritmo de pulsaciones, mientras que el síndrome WPW crea un ritmo cardiaco con periodo azaroso.

Bibliografía

Bondarenko V. E., Szigeti G. P., Bett G. C. L., Kim S-J., Rasmusson R. L. (2004) *Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 287:H1378-H1403.

Cotterill, R. M. J. (2002) *Biophysics: an introduction*. John Wiley & Sons, LTD, England.

Draper M.H, M. Mya-Tu. (1959) *A comparison of the conduction velocity of cardiac tissue of various animal*. Q. J. Exp. Physiol. 44:91-109.

Hille, B. (1992) *Ionic channels of excitable membranes*. 2nd Ed., Sinauer Associates, Inc., USA.

Hodgking, A., Huxley A. F. (1952) *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. 116: 507-544.

Hodking, A. L., Huxley A. F. (1952) *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. 116: 449-472

Jackson, M. B. (2006) *Molecular and cellular biophysics*. Cambridge University Press, New York.

Kondepudi, D., Prigogine, I. (1998) *Modern thermodynamics: from heat engines to dissipative structures*. John Wiley & Sons, England.

Lou C-H, Rudy Y. (1994) *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential, I: simulations of ionic currents and concentration change*. Circ Res. 1994: 1071-1096.

Lou C-H, Rudy Y. (1994) *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential, I: simulations of ionic currents and concentration change*. Circ Res. 1994: 1071-1096.

Marban, E., Yamagishi, T., Tomaselli, F., (1998) *Structure and function of voltage-gated sodium channels*. Journal of Physiology 508:647-657.

Noble D. (1992) *A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials*. J. Physiol 160:317-352.

Purves, D., et. al. (2004) *Neuroscience*. 3rd ed., Sinauer Associates, Inc., USA.

Sakmann, B., Neher E. (2009) *Single-channel recording*. 2nd Ed., Springer, New York.

Sigg, D. C., et. al. (2010) *Cardiac electrophysiology methods and models*. Springer, New York.

Sten-Knudsen, O. (2002) *Biological membranes: theory of transport, potentials and electric impulses*. Cambridge University Press, UK.

Wang Y., Rudy Y. (2000) *Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor consideration and ionic mechanism*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 278:H1019-H1029.

Weidmann, S.(1952) *The electrical constant of Purkinje fibers*. J. Physiol. London 118: 348-360.

Woodbury J.W. , W.E Crill. (1961) *On the problem of impulse conduction in the atrium*. Nervous Inhibition, Ed. L. Florey, New York: Plenum Press.