

BIOELECTRICIDAD y MODELADO BIOELÉCTRICO DEL CORAZÓN

Universidad Politécnica de Valencia, España
Universidad Nacional de Lomas de Zamora, Argentina

Prof. José M. Ferrero

Universidad Politécnica de Valencia, España



TEMA 2

FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE BIOELECTRICIDAD CARDIACA MULTIESCALA

Chema Ferrero

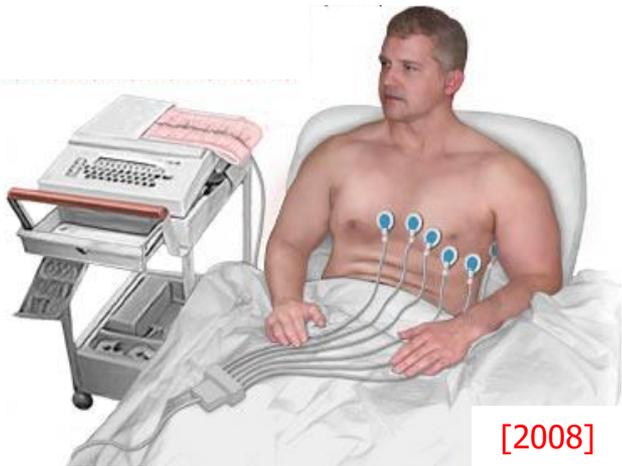
Bioelectricidad y Modelado Computacional del Corazón

TEMA 2

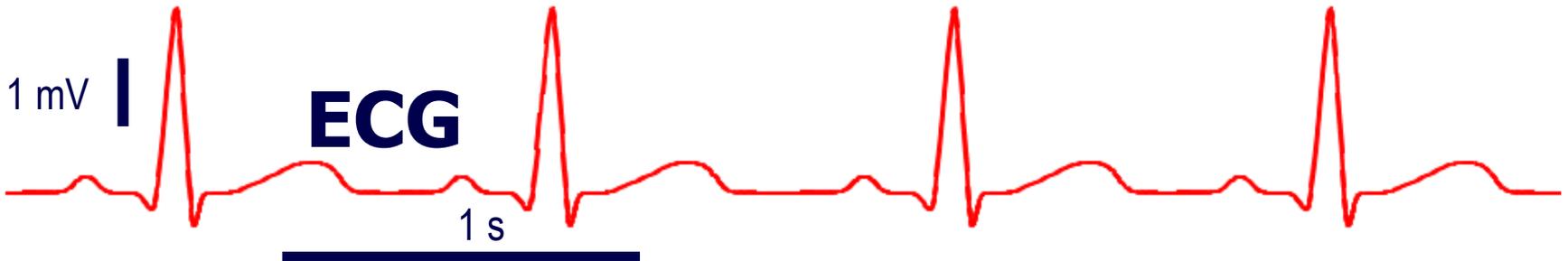
FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE BIOELECTRICIDAD CARDIACA MULTIESCALA

- 2.1.- Naturaleza multiescala de la Bioelectricidad: de lo macro a lo micro
- 2.2.- Diversidad de canales iónicos
- 2.3.- Modelo eléctrico de un cardiomiocito
- 2.4.- Corrientes iónicas: difusión y campo eléctrico

Naturaleza multiescala de la bioelectricidad



El ECG es el resultado de un proceso **multi escala...**



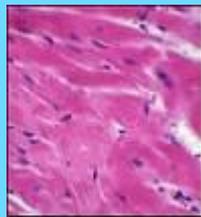
Cuerpo



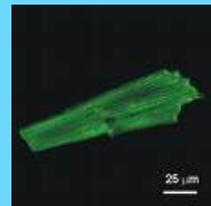
Órgano



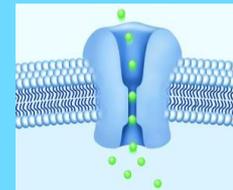
Tejido



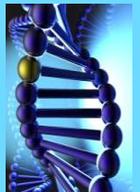
Célula



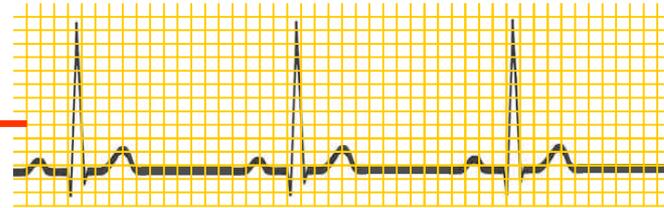
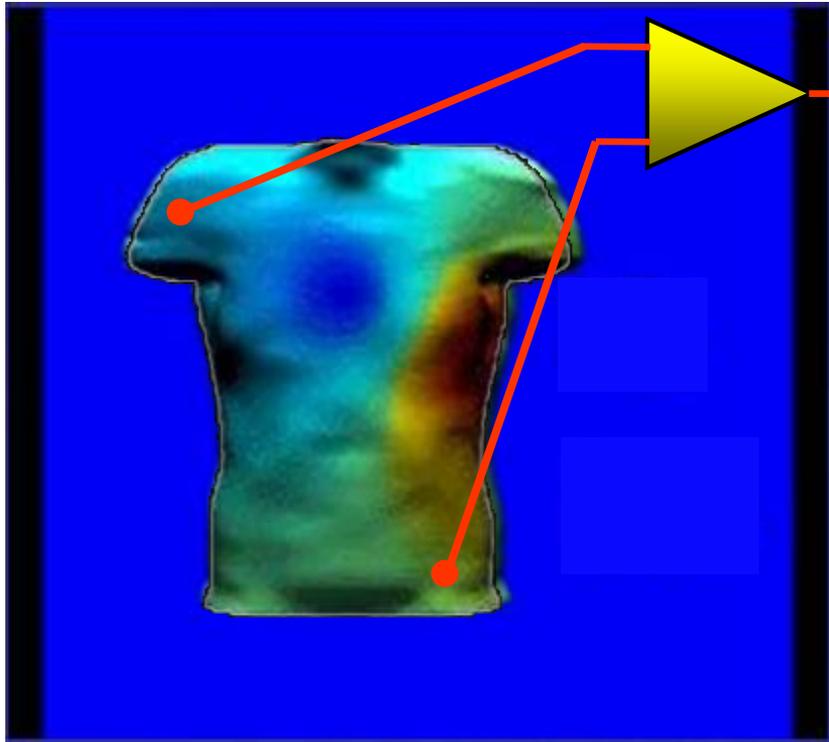
Canal Iónico



Gen



Potenciales de superficie



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



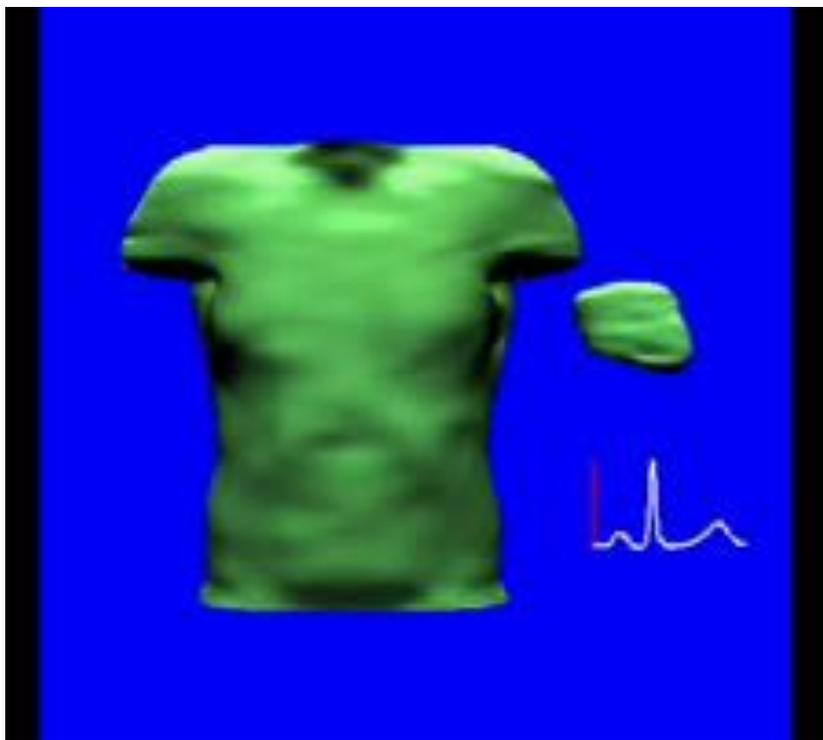
Canal Iónico



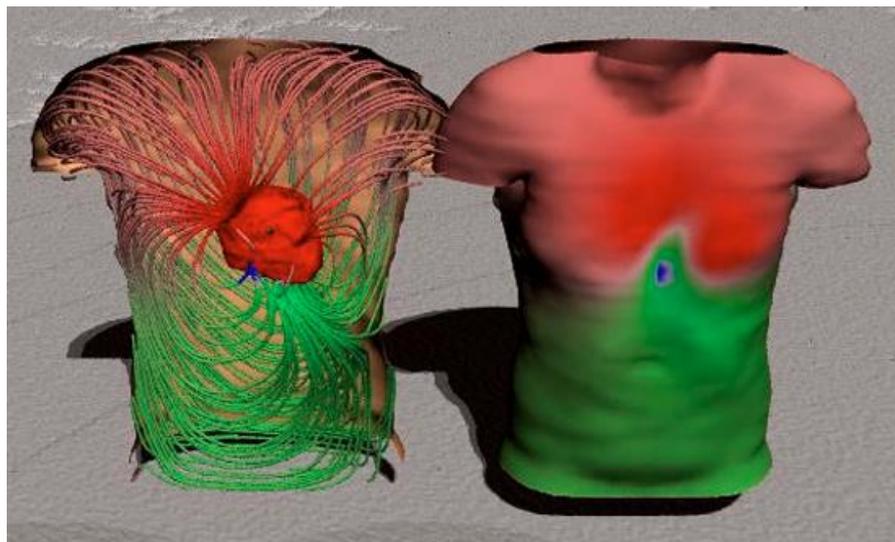
Gen



Potenciales de superficie



[P Hunter et al, 1999]



[C Johnson et al, 1992]

Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



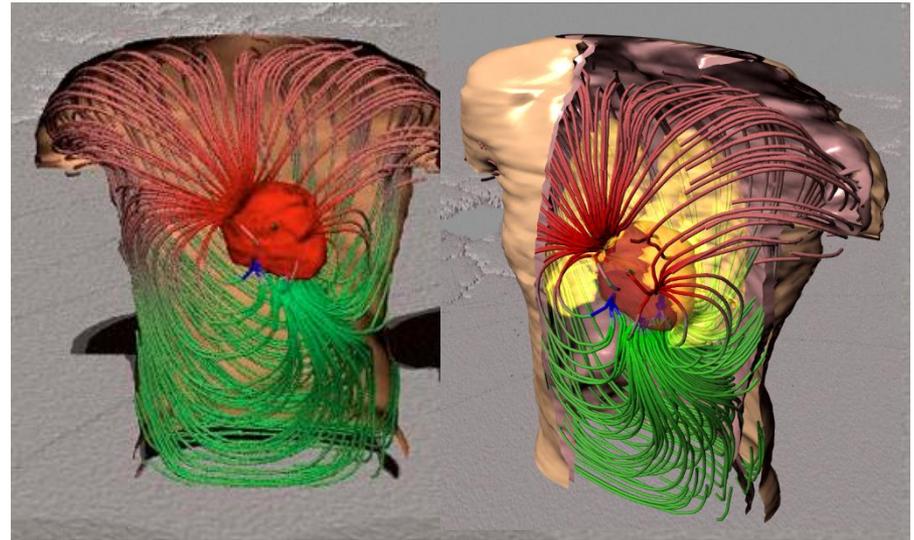
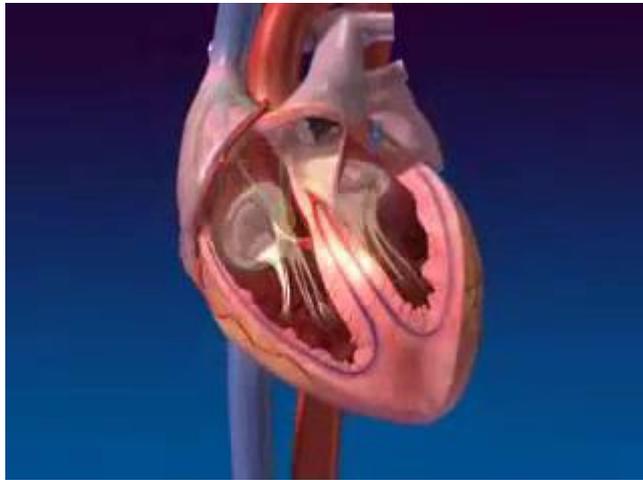
Canal Iónico



Gen



El corazón: bomba mecánica y “dispositivo” eléctrico



[C Johnson et al, 1992]

Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



Canal Iónico

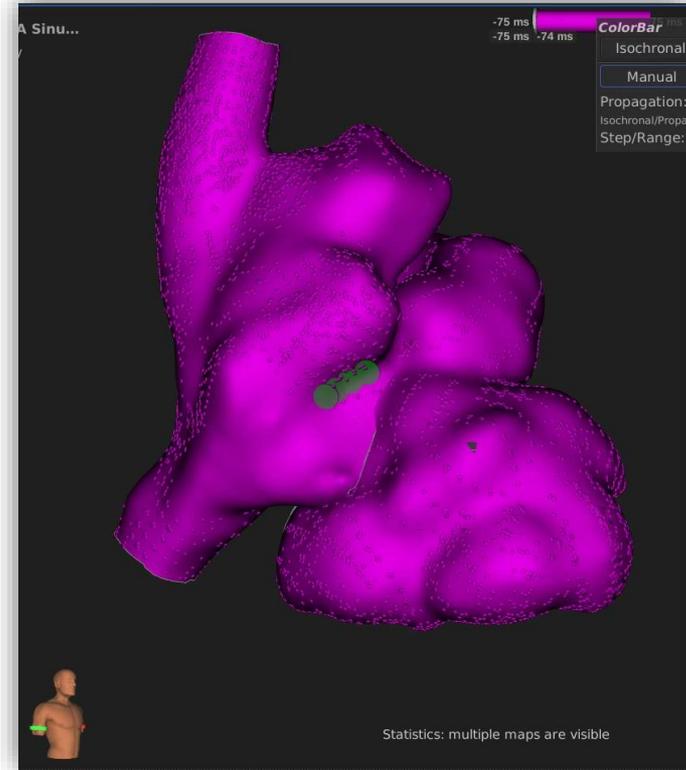
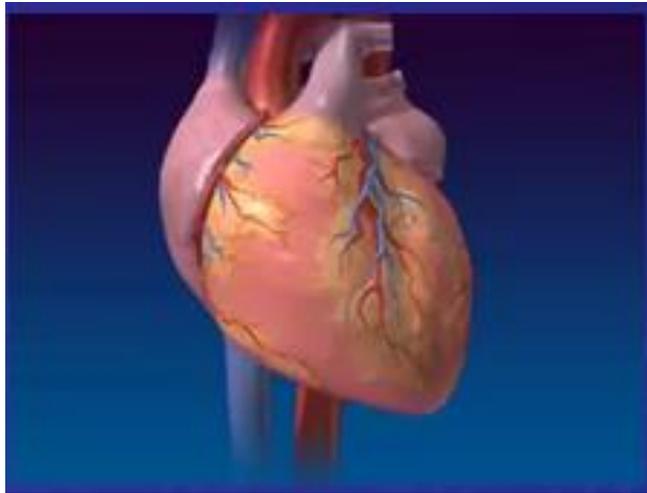


Gen



El corazón: bomba mecánica y “dispositivo” eléctrico

[cortesía del Dr. Ángel Ferrero, Hospital Clínic de Valencia]



Actividad eléctrica del miocardio

Cuerpo

Órgano

Tejido

Célula

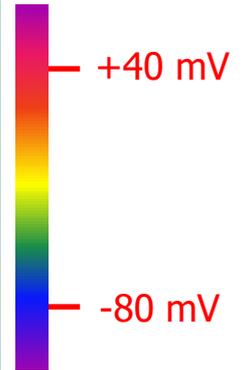
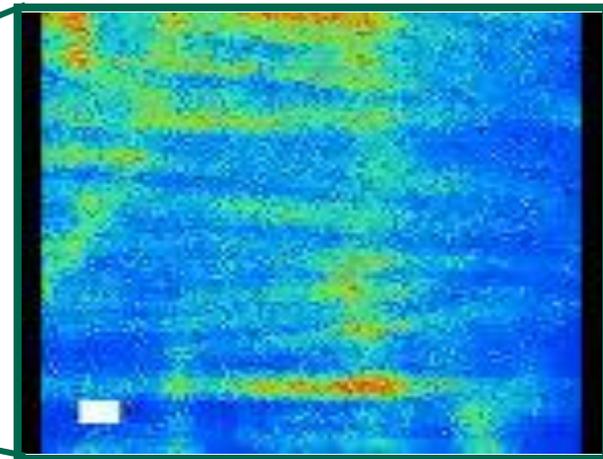
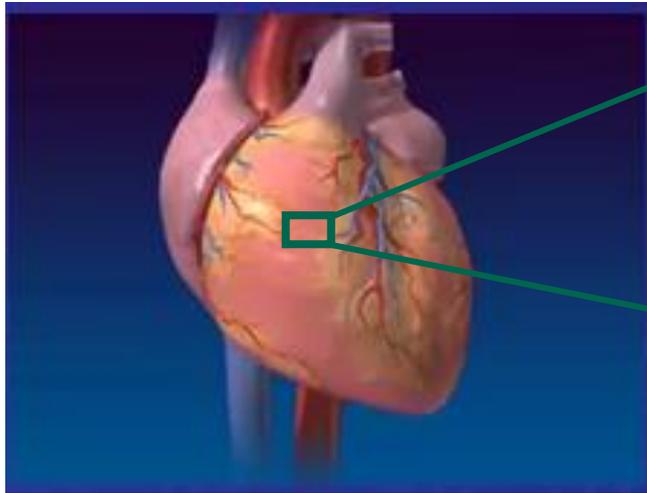
Canal Iónico

Gen



Actividad eléctrica del tejido cardiaco

(tinte sensible al voltaje)



Actividad eléctrica del miocardio

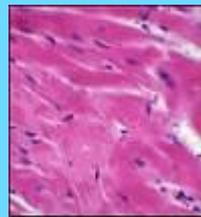
Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



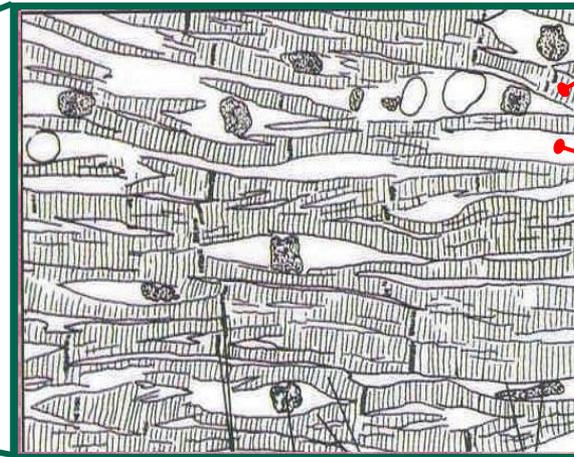
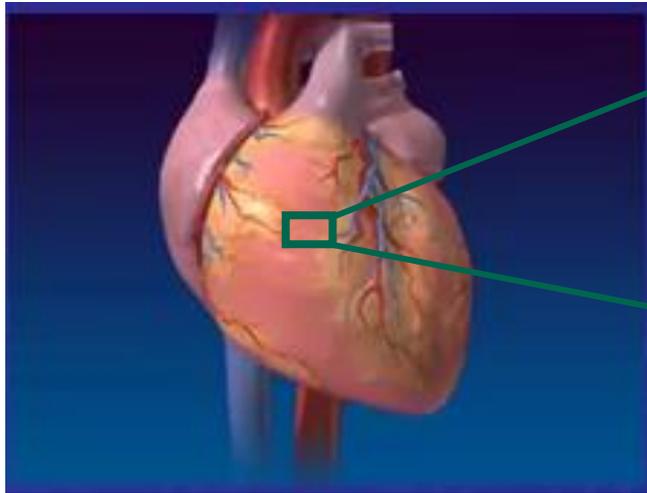
Canal Iónico



Gen



Actividad eléctrica del tejido cardiaco



Medio Intracelular

Medio Extracelular

Actividad eléctrica del miocardio

Cuerpo

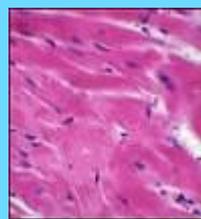
Órgano

Tejido

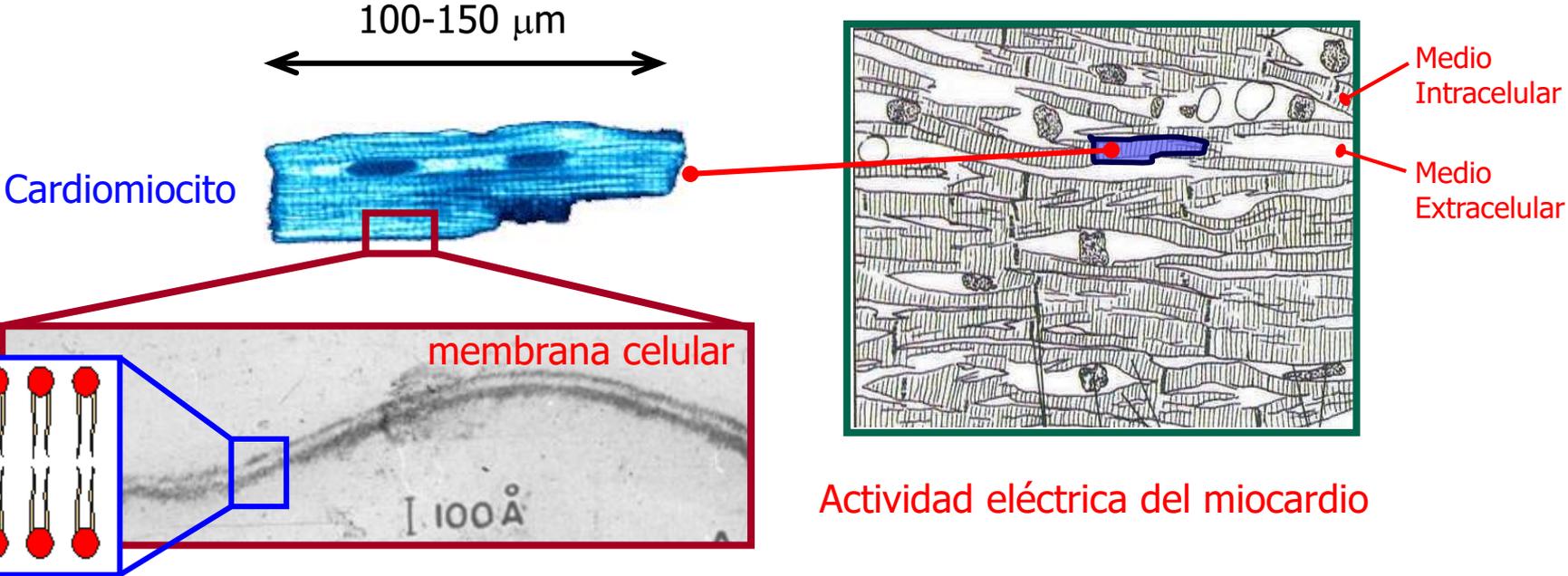
Célula

Canal Iónico

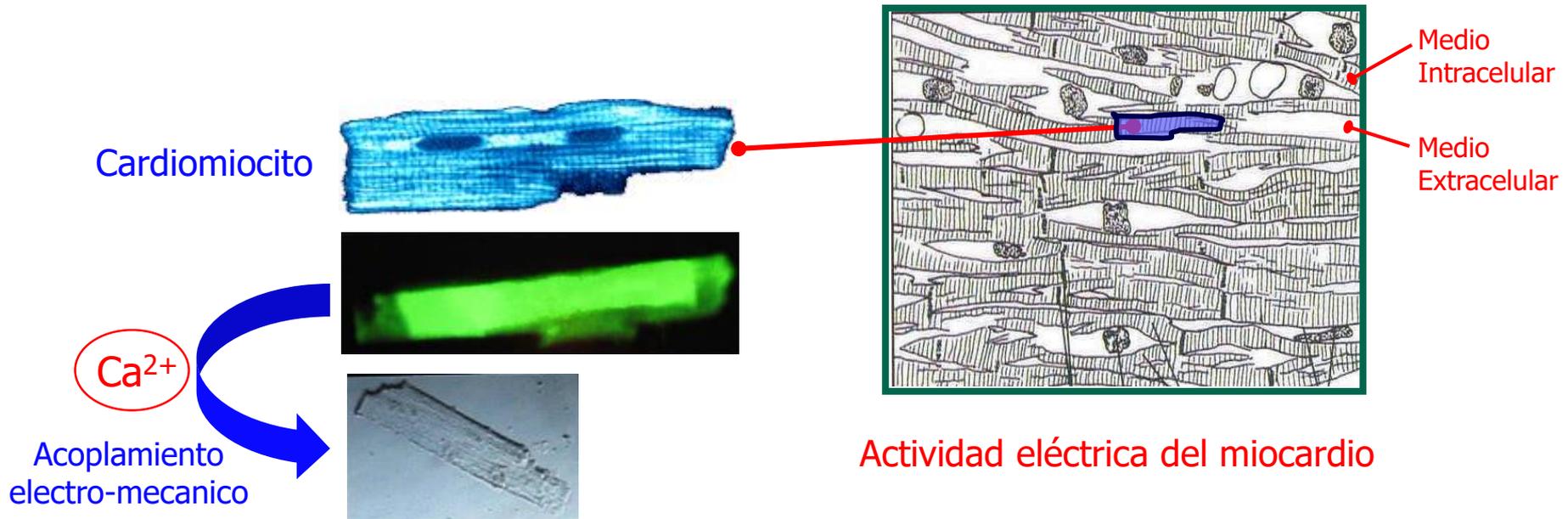
Gen



Actividad eléctrica del tejido cardiaco



Acoplamiento Electro-Mecánico en los cardiomiocitos



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



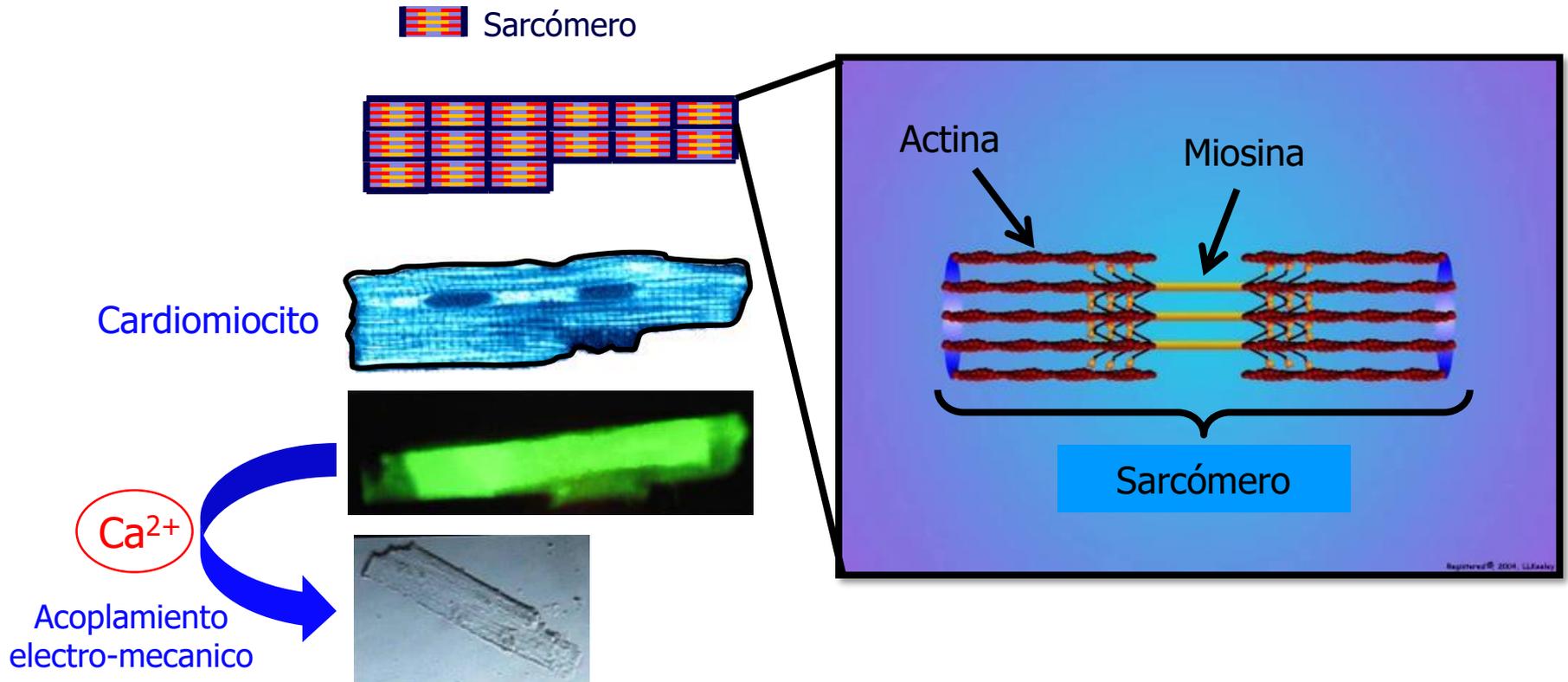
Canal Iónico



Gen



Acoplamiento Electro-Mecánico en los cardiomiocitos



Cuerpo

Órgano

Tejido

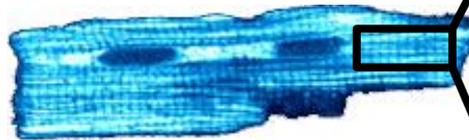
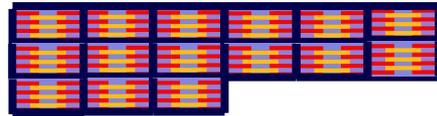
Célula

Canal Iónico

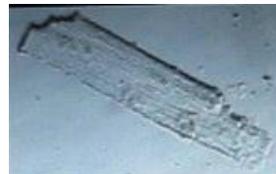
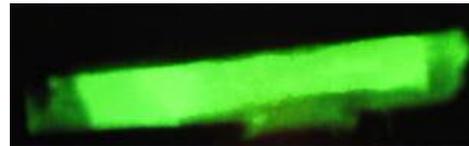
Gen

Acoplamiento Electro-Mecánico en los cardiomiocitos

 Sarcómero

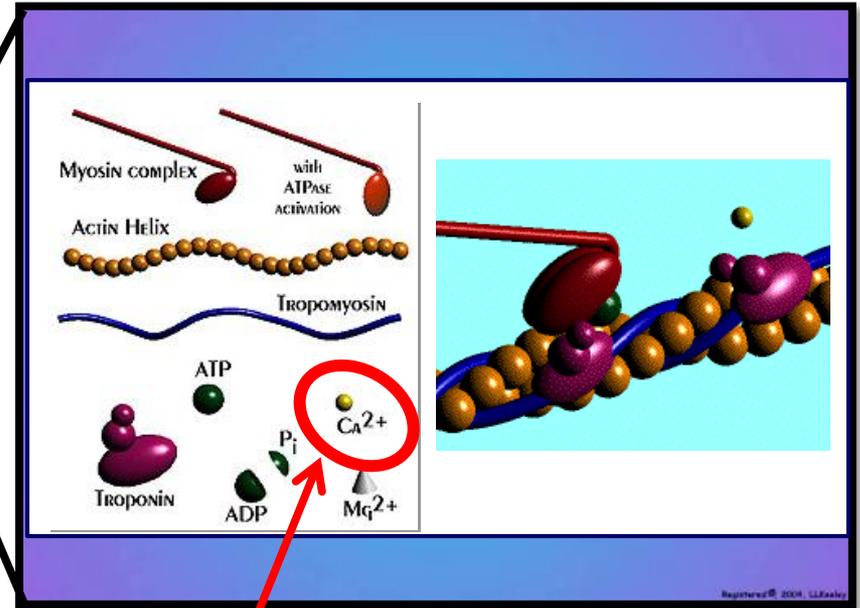


Cardiomiocito



Ca^{2+}

Acoplamiento electro-mecánico



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



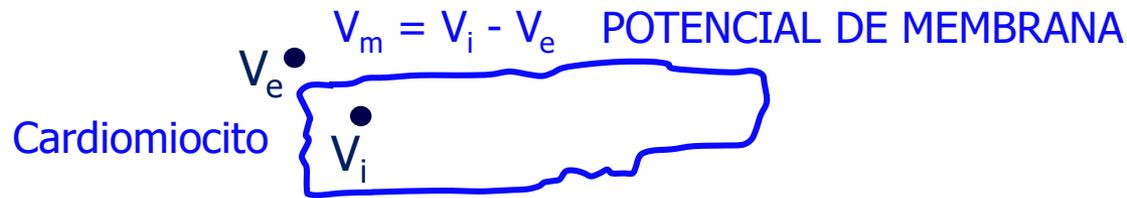
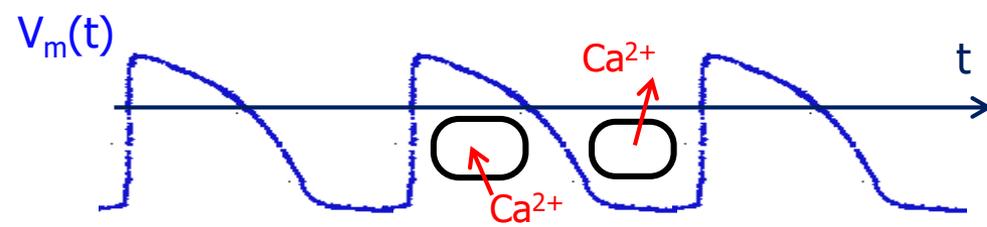
Canal Iónico



Gen



¿Cómo consigue la célula cardíaca meter y sacar calcio?



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



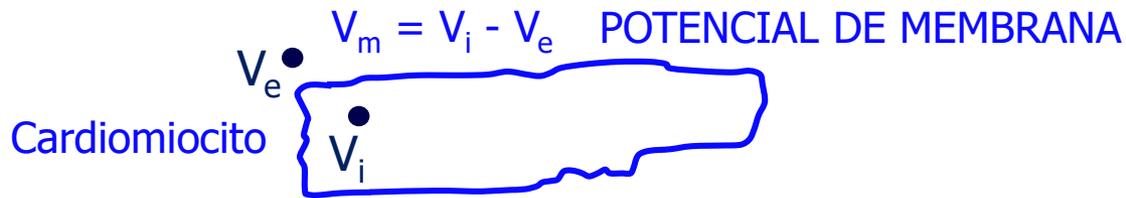
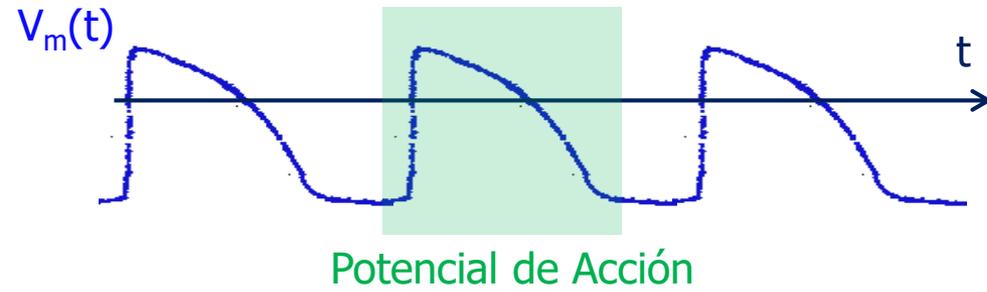
Canal Iónico



Gen



El potencial de acción



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



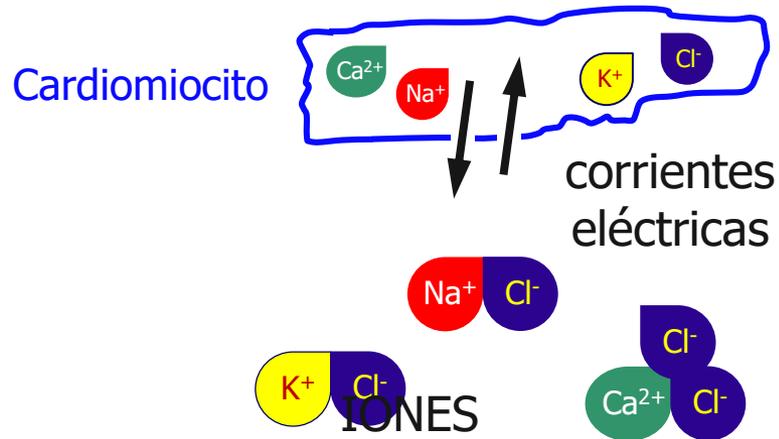
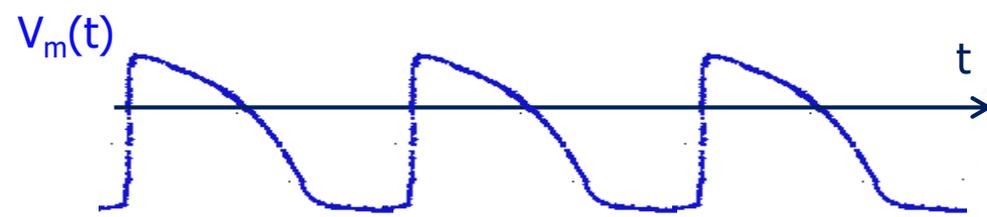
Canal Iónico



Gen



Conducción eléctrica celular



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



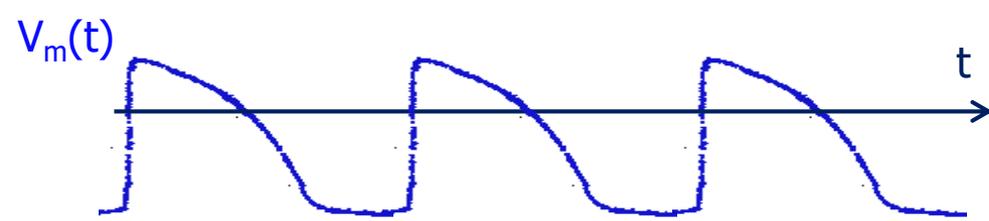
Canal Iónico



Gen



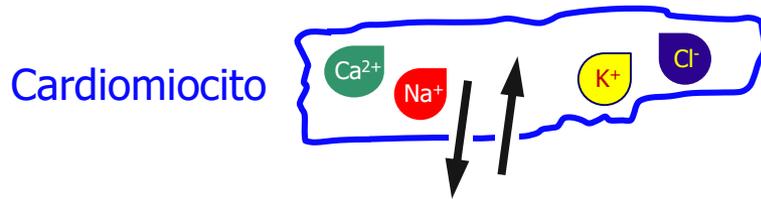
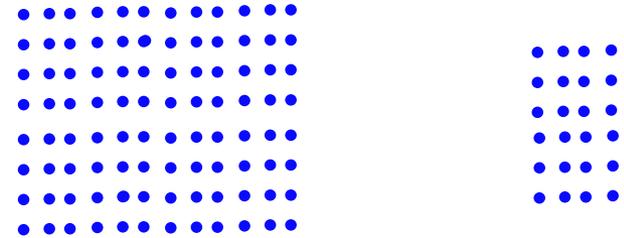
Las leyes básicas de la conducción iónica



¿Quién impulsa a moverse a los iones?

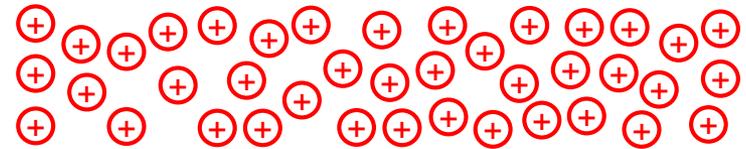
DIFUSIÓN

↑ concentración → ↓ concentración



CAMPO ELÉCTRICO

↑ potencial eléctrico $V_m [+]$ → ↓ potencial eléctrico $V_m [-]$



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



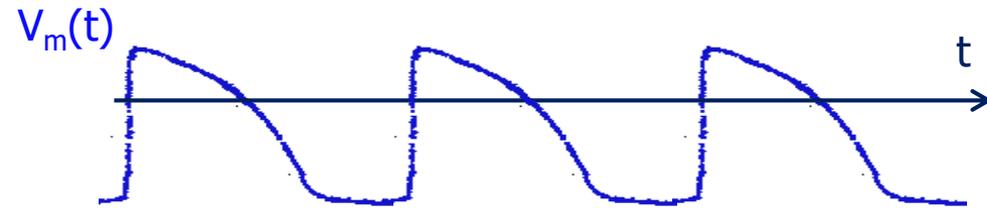
Canal Iónico



Gen

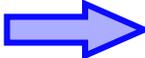


Ley de Fick y Ley de Ohm



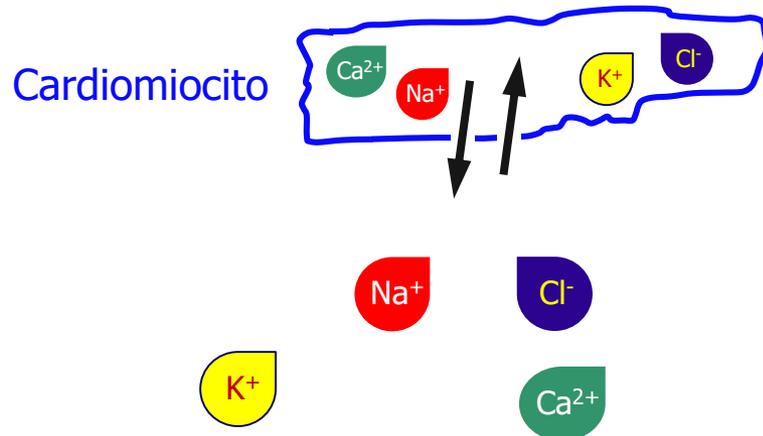
¿Quién impulsa a moverse a los iones?

DIFUSIÓN

↑ concentración  ↓ concentración

Ley de Fick

$$\vec{j}_D = -D_D \vec{\nabla} C$$



CAMPO ELÉCTRICO

↑ potencial eléctrico $V_m [+]$  ↓ potencial eléctrico $V_m [-]$

Ley de Ohm

$$\vec{j}_E = -\sigma_E \vec{\nabla} u \quad V = RI$$

Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



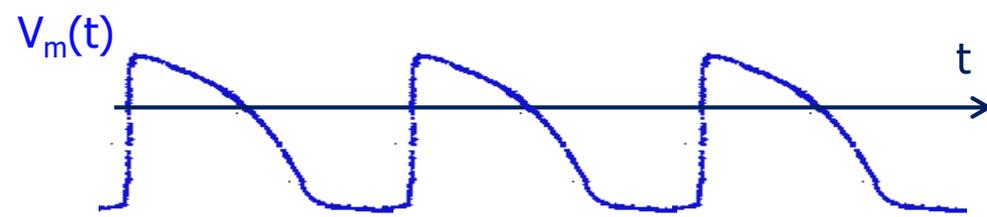
Canal Iónico



Gen



Criterio de signos en bioelectricidad



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



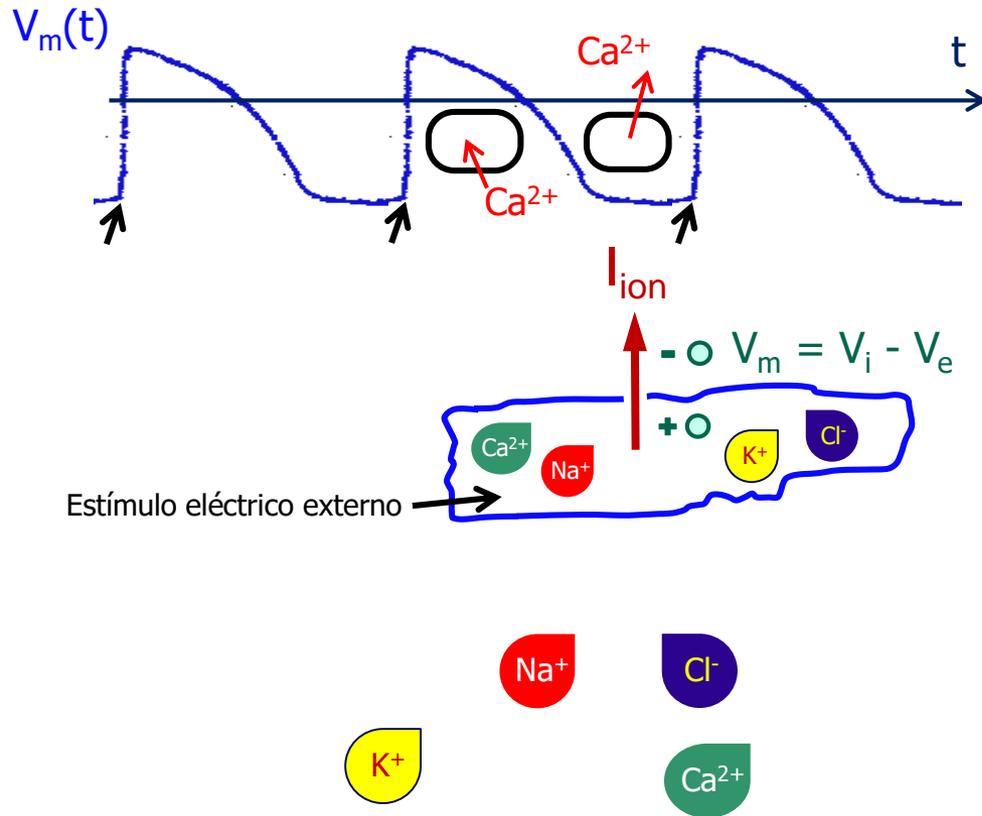
Canal Iónico



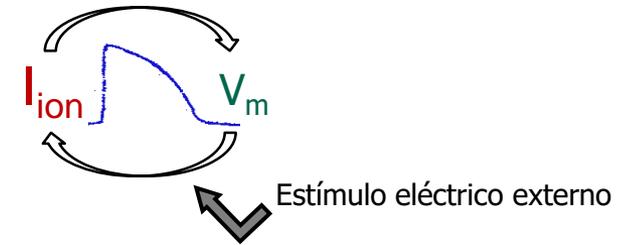
Gen



La "autogestión" del potencial de acción



- La membrana celular se "autogestiona" el disparo de potenciales de acción



- Con cada uno de ellos, entra calcio en la célula y se produce la contracción (sístole), abandonándola después para producir la relajación diástole)
- Para iniciar cada potencial de acción, la célula necesita de un breve estímulo eléctrico \uparrow que viene del exterior (rítmicamente)*

* Hay excepciones

Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



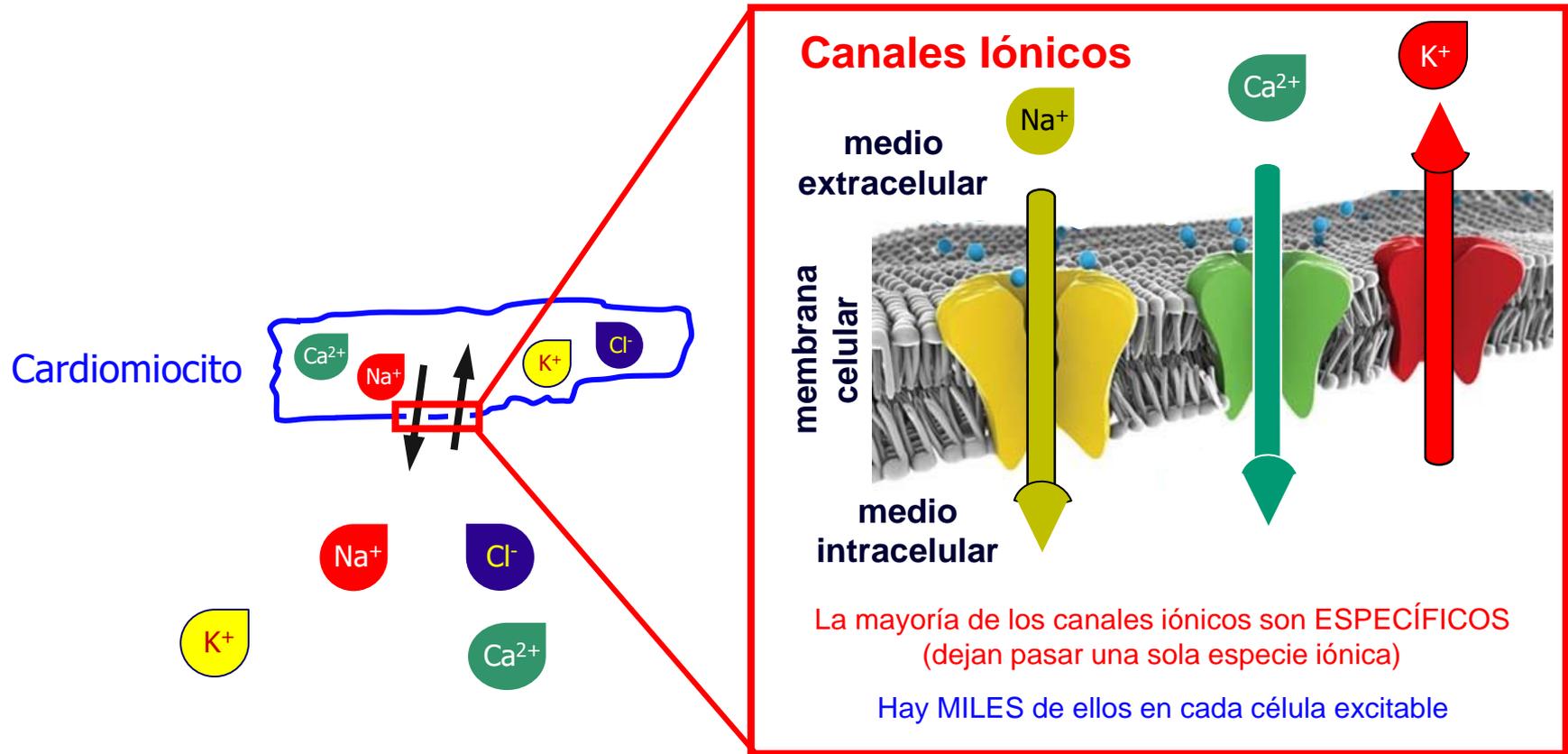
Canal Iónico



Gen



Corrientes iónicas y potencial de acción



Cuerpo



Órgano



Tejido



Célula



Canal Iónico

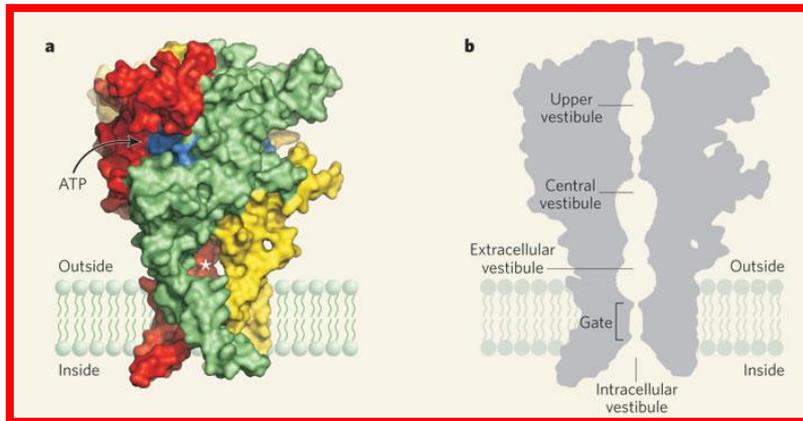


Gen



Los canales iónicos son proteínas

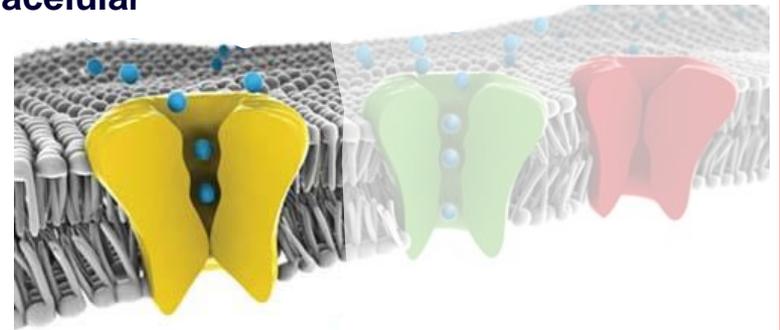
Un canal iónico es una macromolécula



Canales Iónicos

medio
extracelular

membrana
celular



medio
intracelular

La mayoría de los canales iónicos son **ESPECÍFICOS**
(dejan pasar una sola especie iónica)

Hay **MILES** de ellos en cada célula excitable

Cuerpo



Órgano



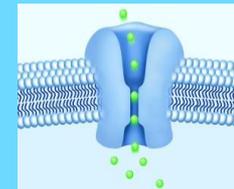
Tejido



Célula



Canal Iónico



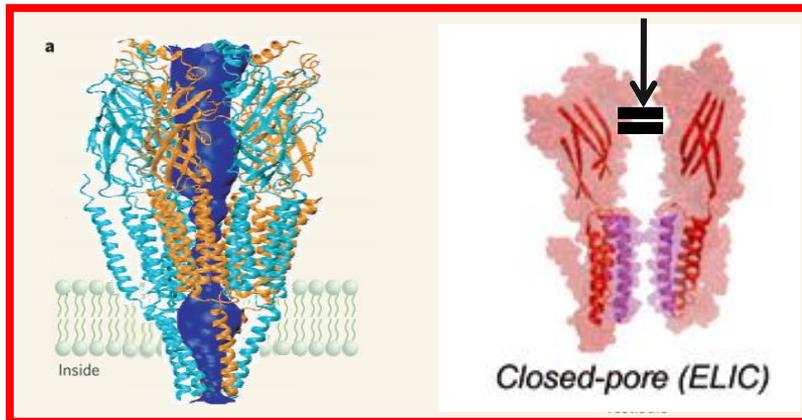
Gen



Corrientes a través de los canales iónicos: canal cerrado

Un canal iónico puede estar cerrado...

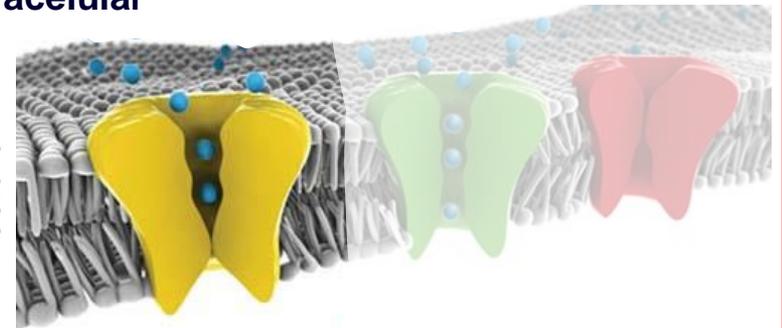
Un canal iónico es una proteína



Canales Iónicos

medio
extracelular

membrana
celular



medio
intracelular

La mayoría de los canales iónicos son **ESPECÍFICOS**
(dejan pasar una sola especie iónica)

Hay **MILES** de ellos en cada célula excitable

Cuerpo



Órgano



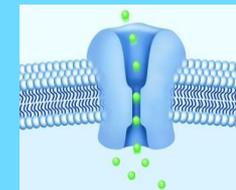
Tejido



Célula



Canal Iónico



Gen

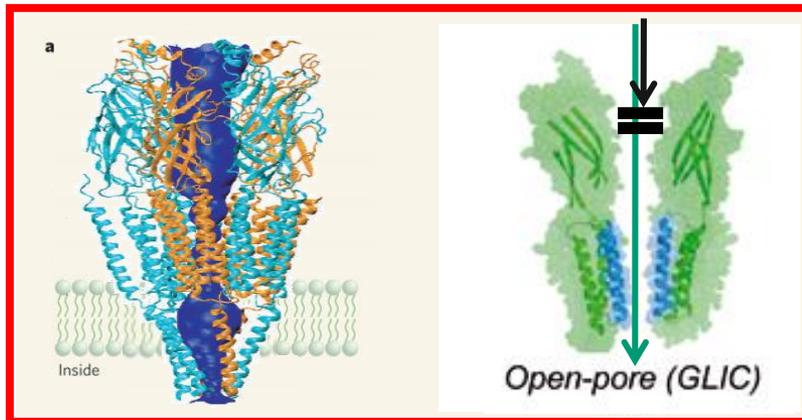


Corrientes a través de los canales iónicos: canal abierto

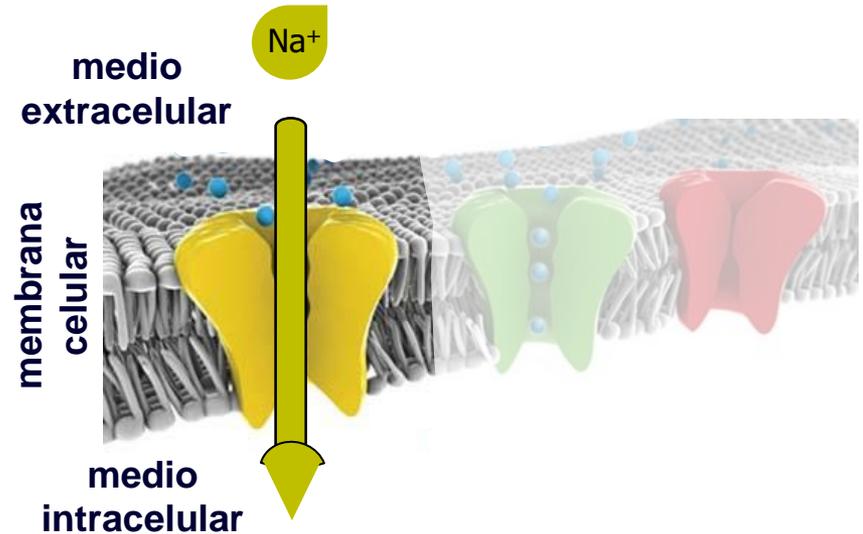
Un canal iónico puede estar cerrado...

... o puede estar abierto

Un canal iónico es una proteína



Canales Iónicos



La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable

Cuerpo

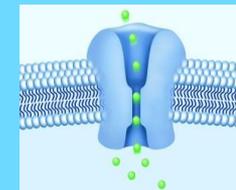
Órgano

Tejido

Célula

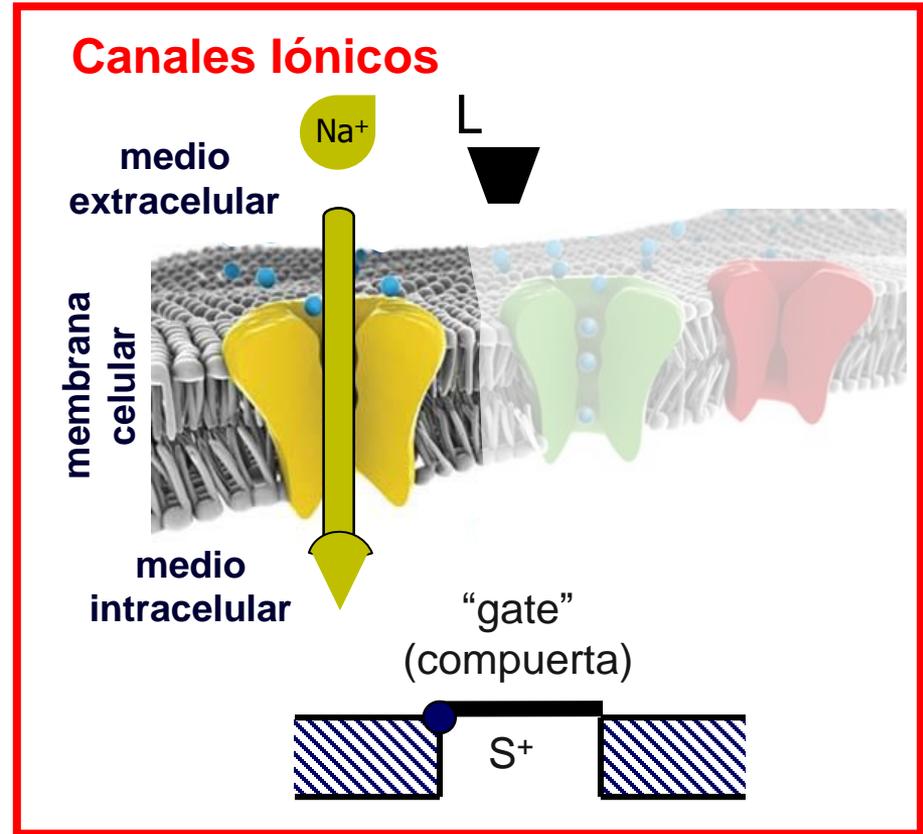
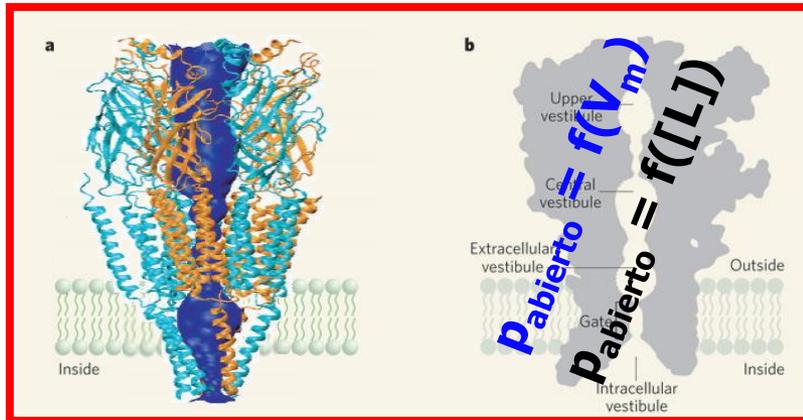
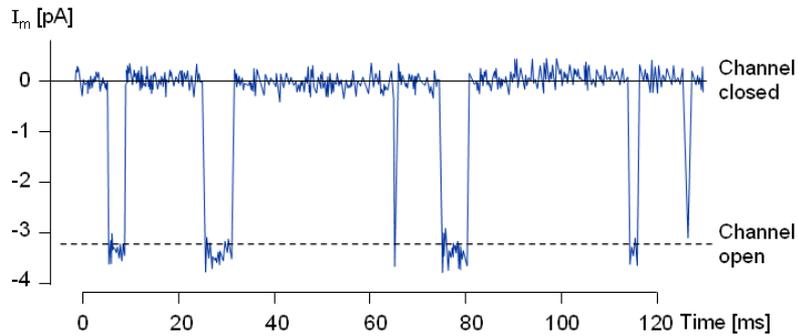
Canal Iónico

Gen



Canales iónicos y fármacos

Corriente a través de un canal iónico individual (unitaria)



Cuerpo



Órgano



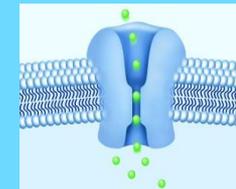
Tejido



Célula



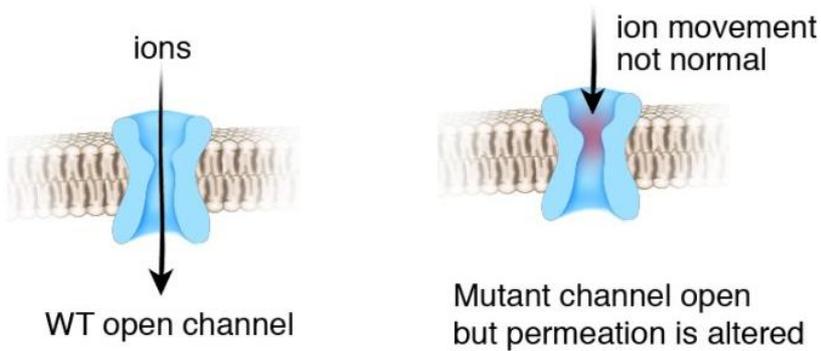
Canal Iónico



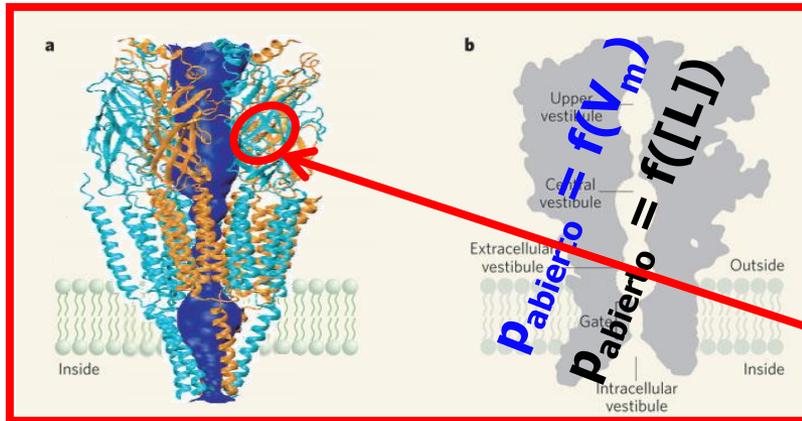
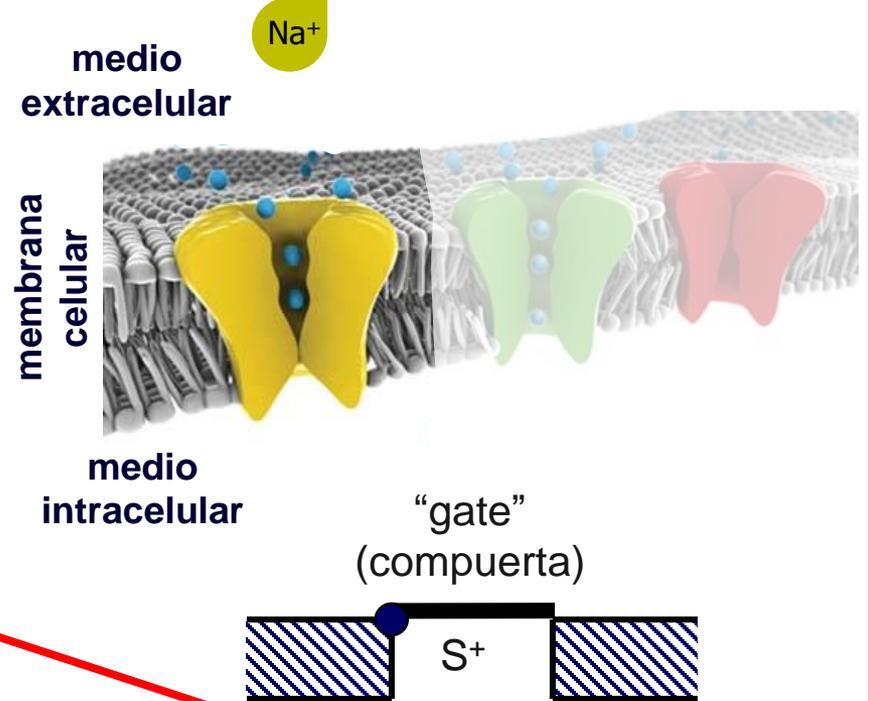
Gen



Efecto de las mutaciones sobre los canales iónicos



Canales Iónicos



Cuerpo

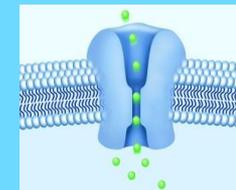
Órgano

Tejido

Célula

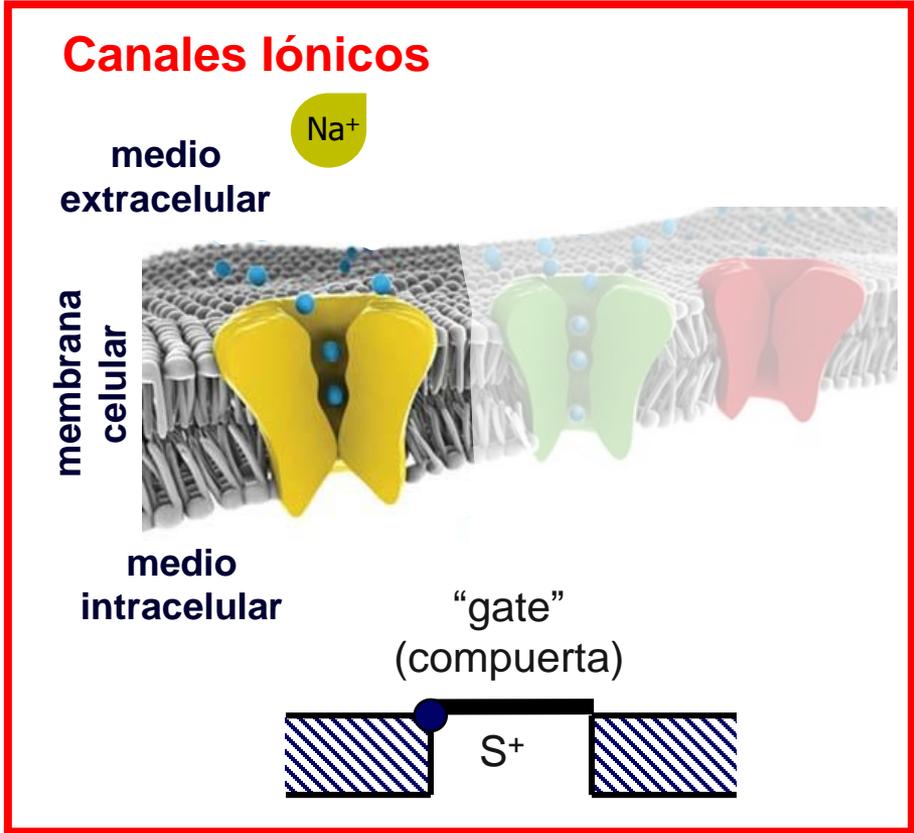
Canal Iónico

Gen

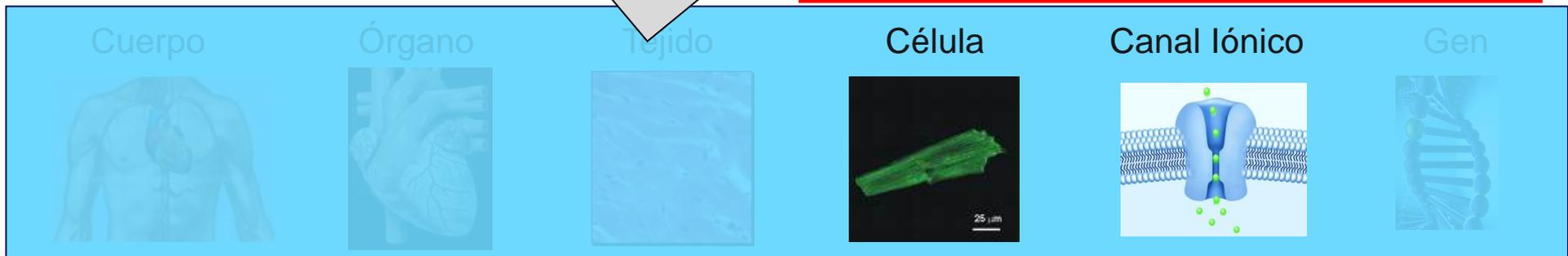
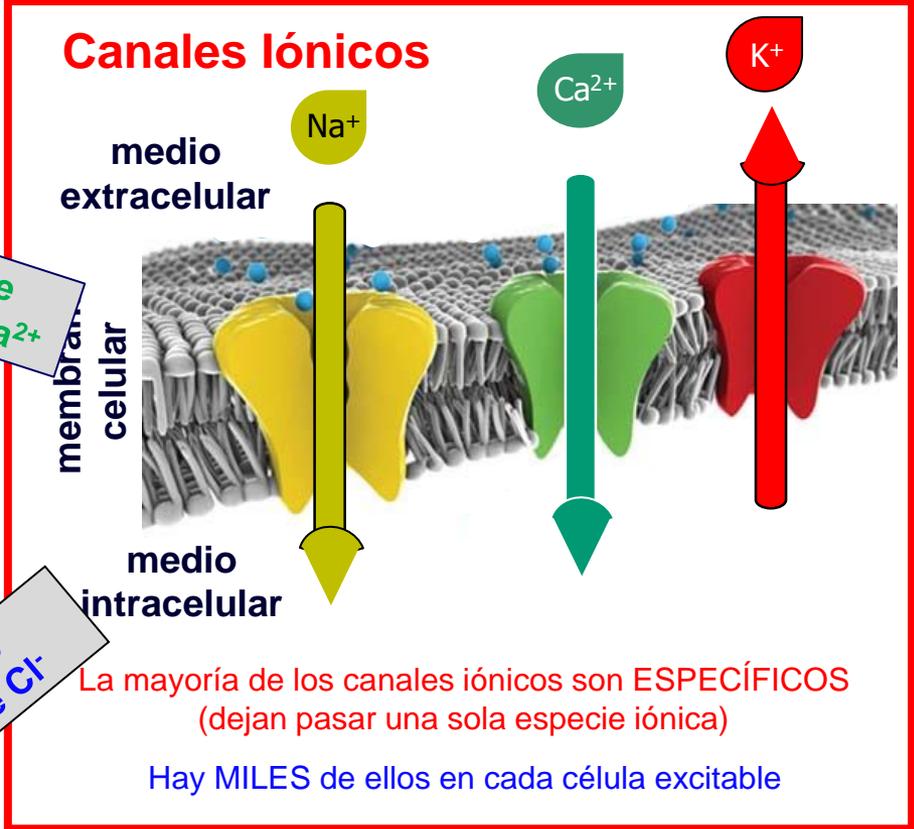
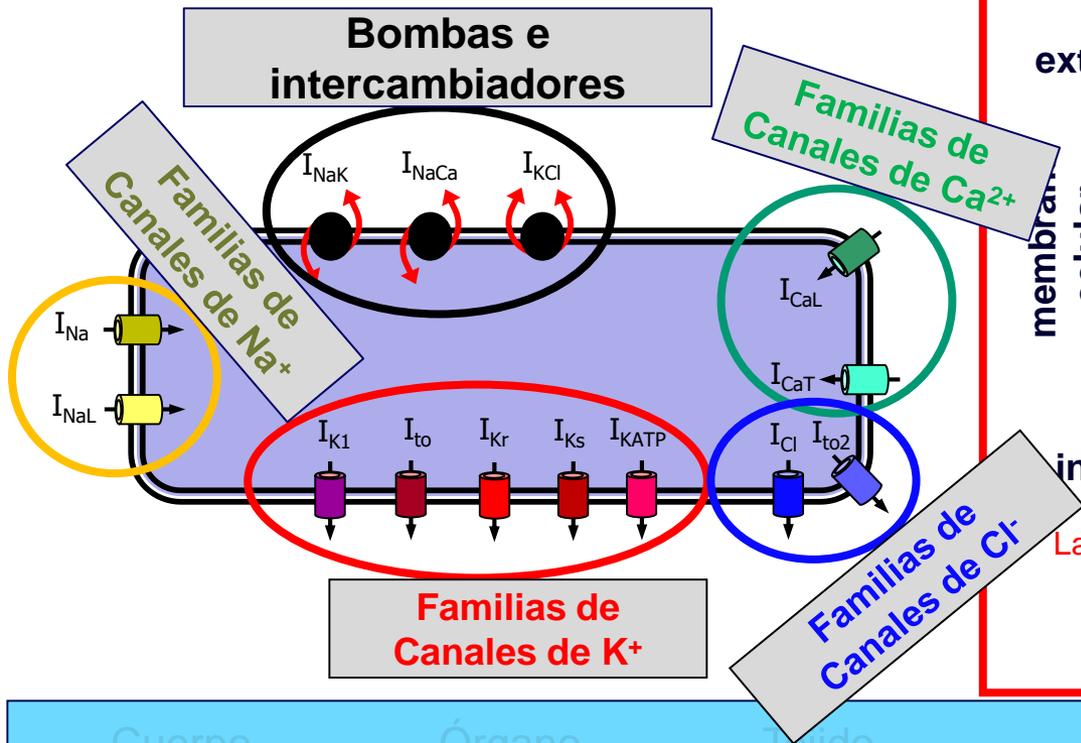


Tema 2

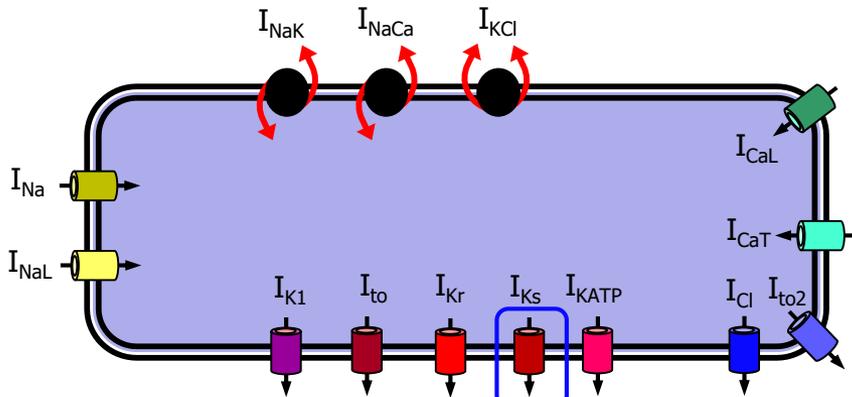
- 2.1.- Naturaleza multiescala de la Bioelectricidad
- 2.2.- Diversidad de canales iónicos
- 2.3.- Modelo eléctrico de un cardiomiocito
- 2.4.- Corrientes iónicas: difusión y campo eléctrico



Canales iónicos: diversidad

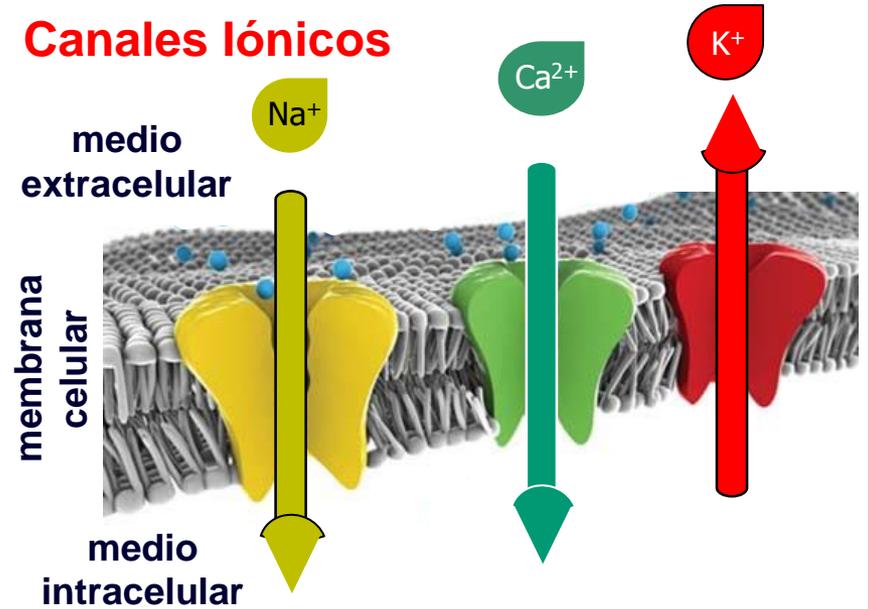


Familias/poblaciones de canales iónicos



Población (familia) de canales iónicos I_{Ks} (p. ej., 500 canales)

Canales Iónicos



La mayoría de los canales iónicos son **ESPECÍFICOS** (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay **MILES** de ellos en cada célula excitable

Cuerpo



Órgano



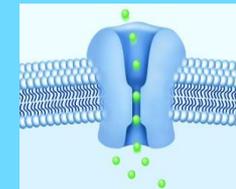
Tejido



Célula



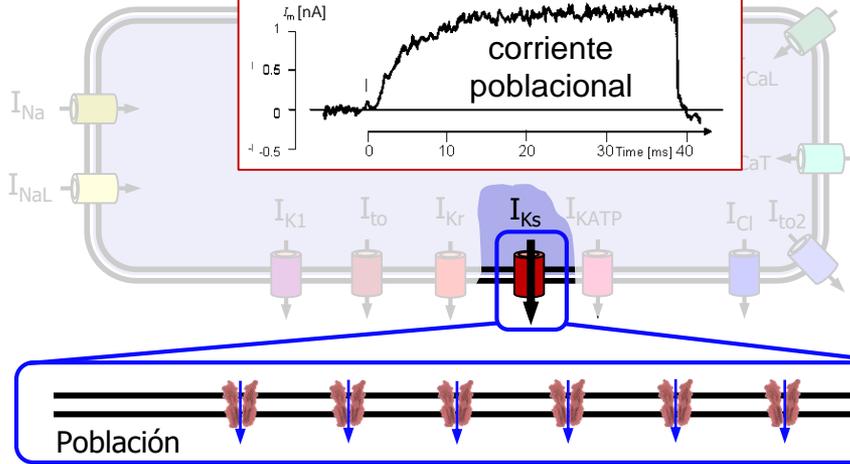
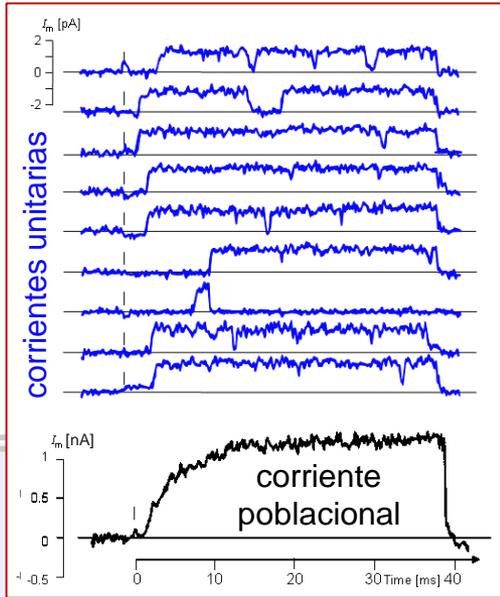
Canal Iónico



Gen



Corriente unitaria vs corriente poblacional



Canales Iónicos

medio extracelular

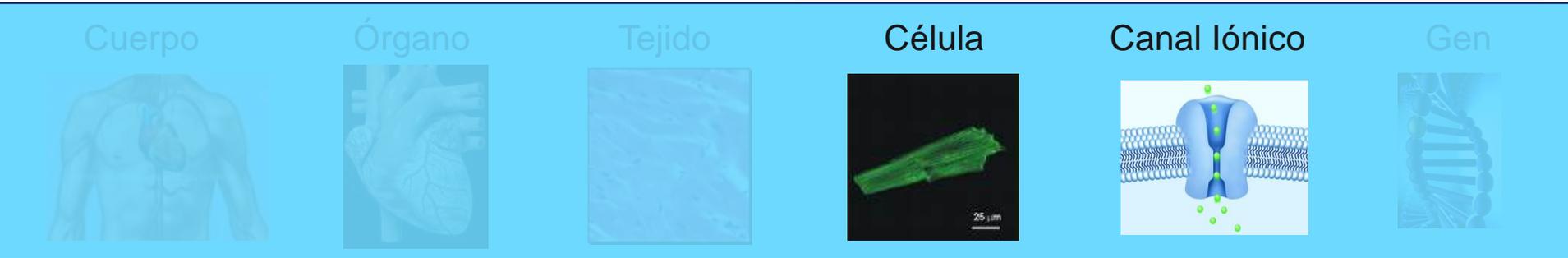
membrana celular

medio intracelular

Na^+ , Ca^{2+} , K^+

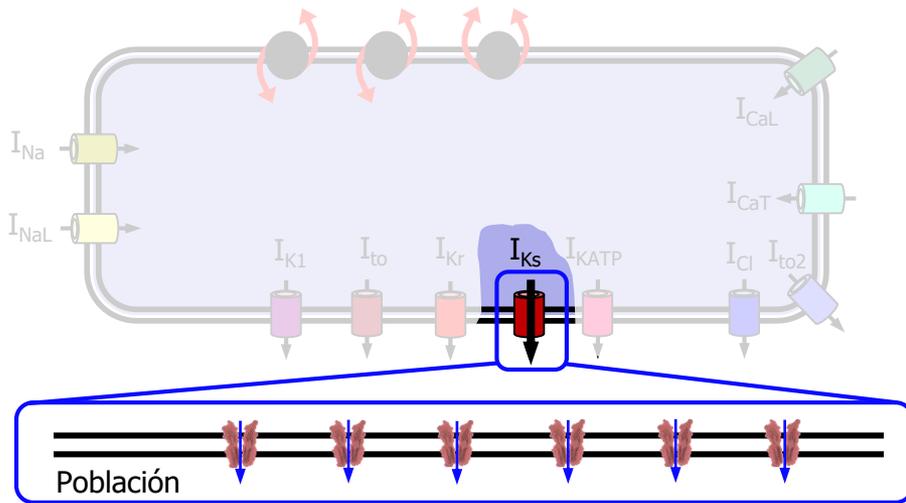
La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable

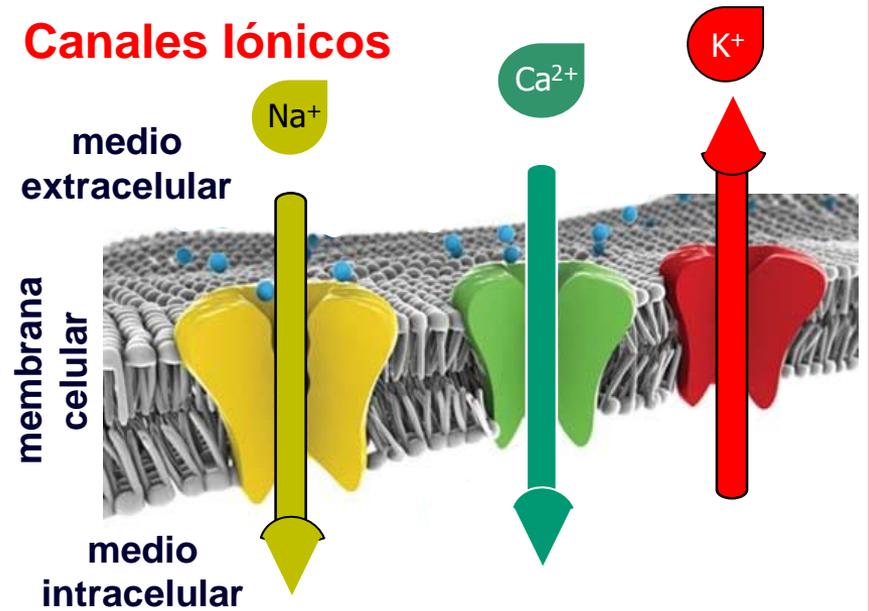


Tema 2

- 2.1.- Naturaleza multiescala de la Bioelectricidad
- 2.2.- Diversidad de canales iónicos
- 2.3.- Modelo eléctrico de un cardiomiocito
- 2.4.- Corrientes iónicas: difusión y campo eléctrico



Canales Iónicos



La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable

Cuerpo



Órgano



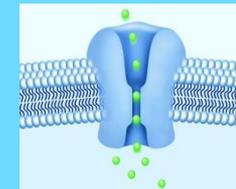
Tejido



Célula



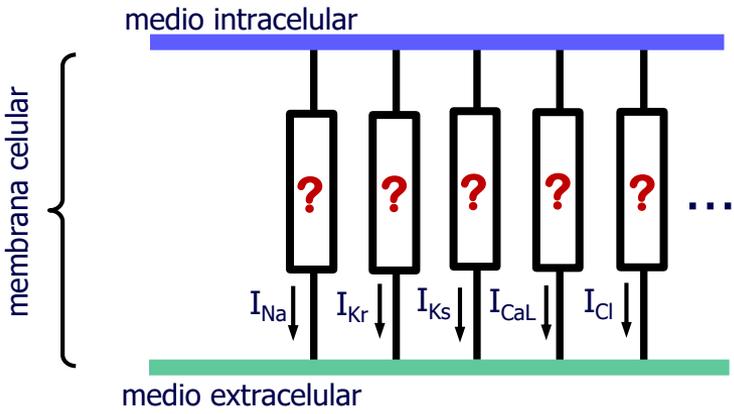
Canal Iónico



Gen



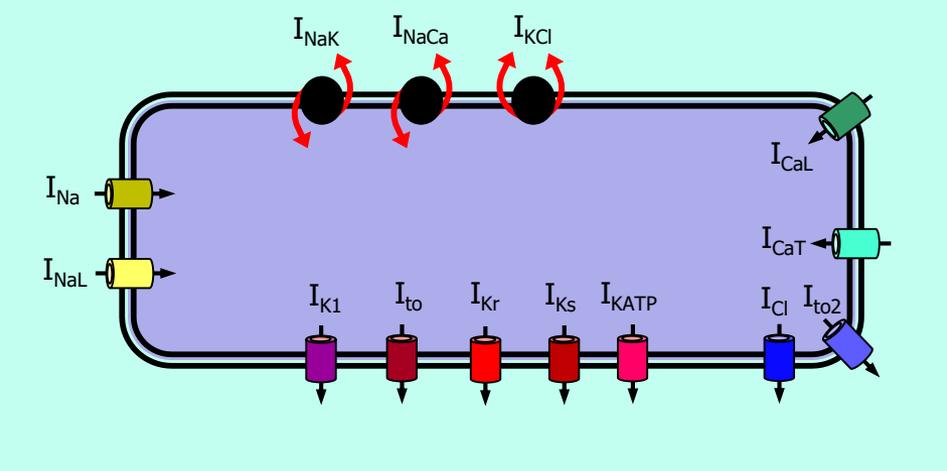
Modelo eléctrico de un cardiomiocito



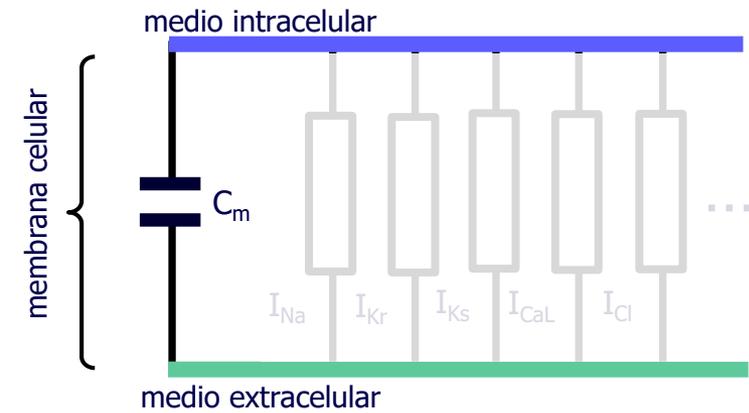
Canales Iónicos

La mayoría de los canales iónicos son **ESPECÍFICOS** (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay **MILES** de ellos en cada célula excitable



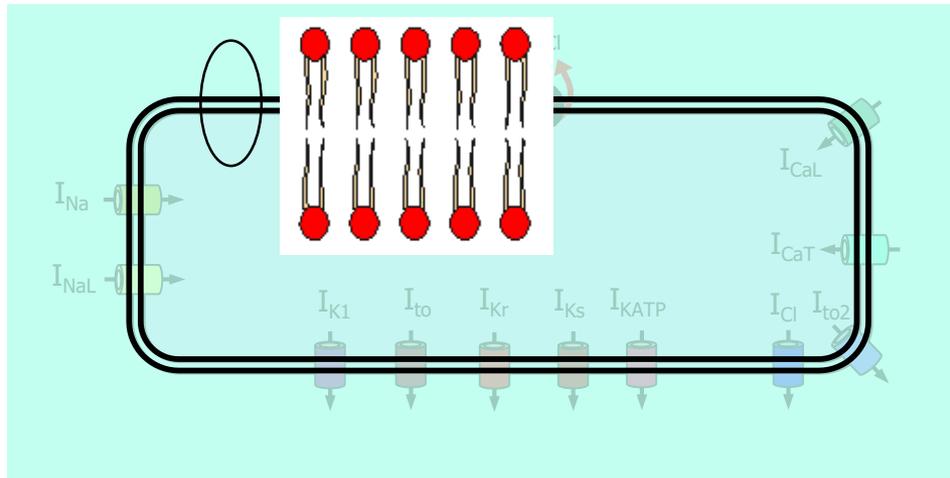
Modelo eléctrico de un cardiomiocito



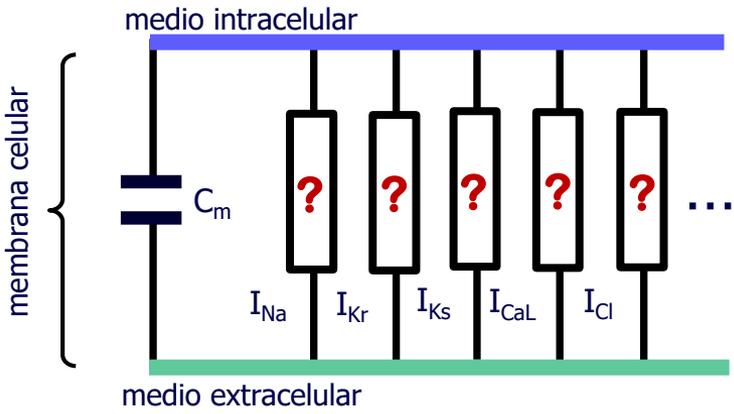
Canales Iónicos

La mayoría de los canales iónicos son **ESPECÍFICOS** (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay **MILES** de ellos en cada célula excitable



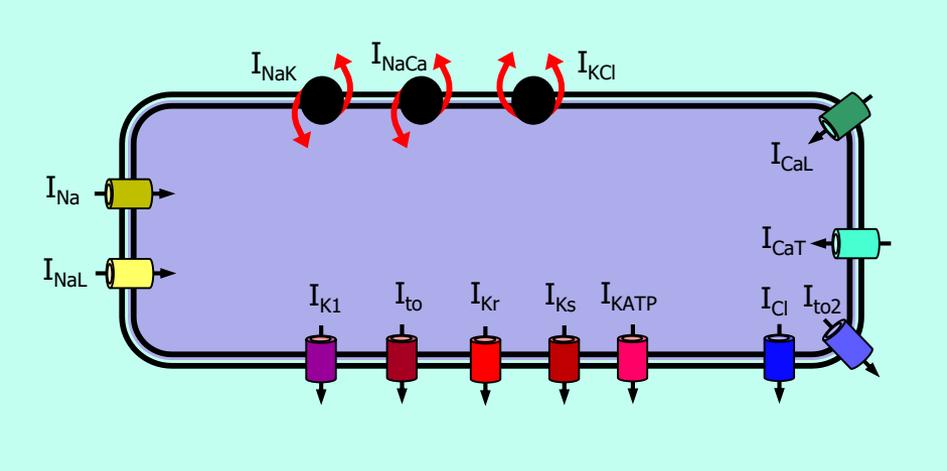
Modelo eléctrico de un cardiomiocito



Canales Iónicos

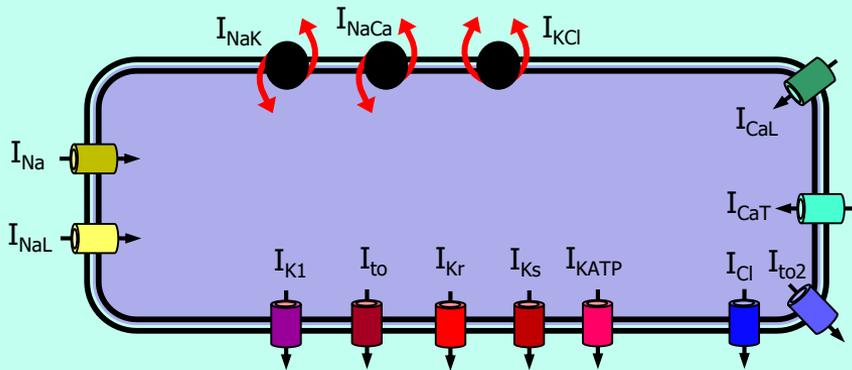
La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable

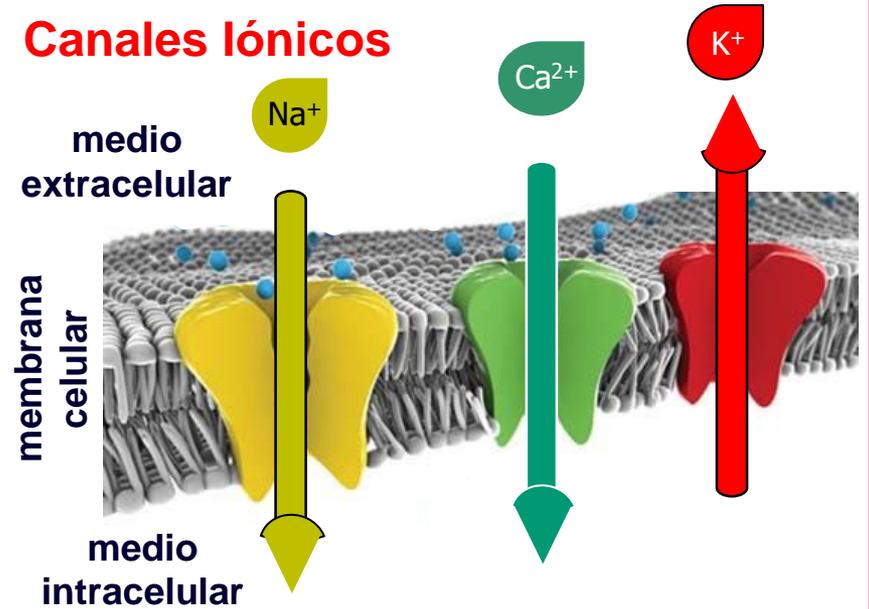


Tema 2

- 2.1.- Naturaleza multiescala de la Bioelectricidad
- 2.2.- Diversidad de canales iónicos
- 2.3.- Modelo eléctrico de un cardiomiocito
- 2.4.- Corrientes iónicas: difusión y campo eléctrico



Canales Iónicos



La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable

Cuerpo

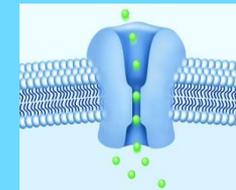
Órgano

Tejido

Célula

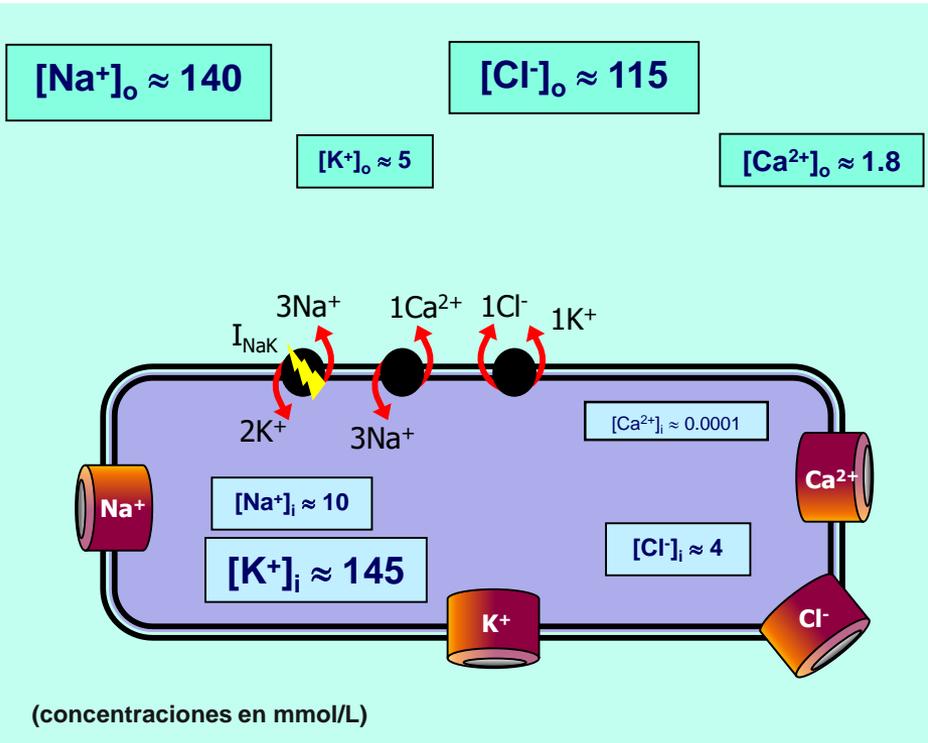
Canal Iónico

Gen



Corrientes iónicas por DIFUSIÓN

(supongamos que todos los canales iónicos están abiertos)



Canales Iónicos

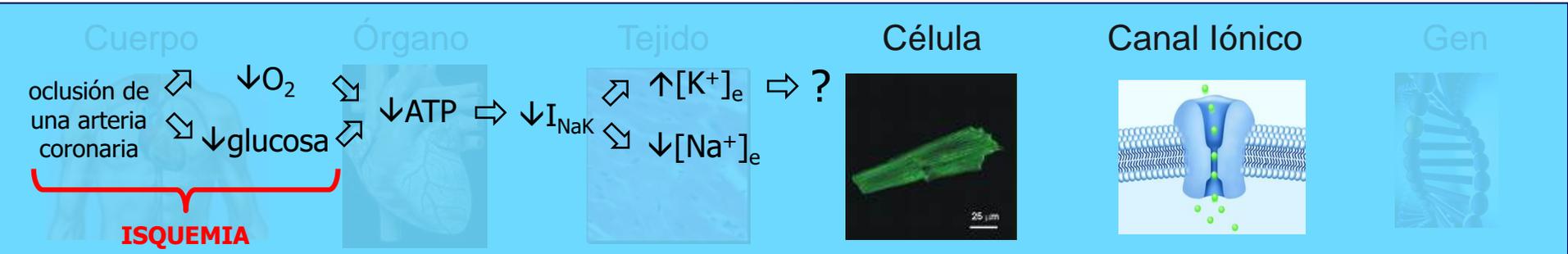
medio extracelular

membrana celular

medio intracelular

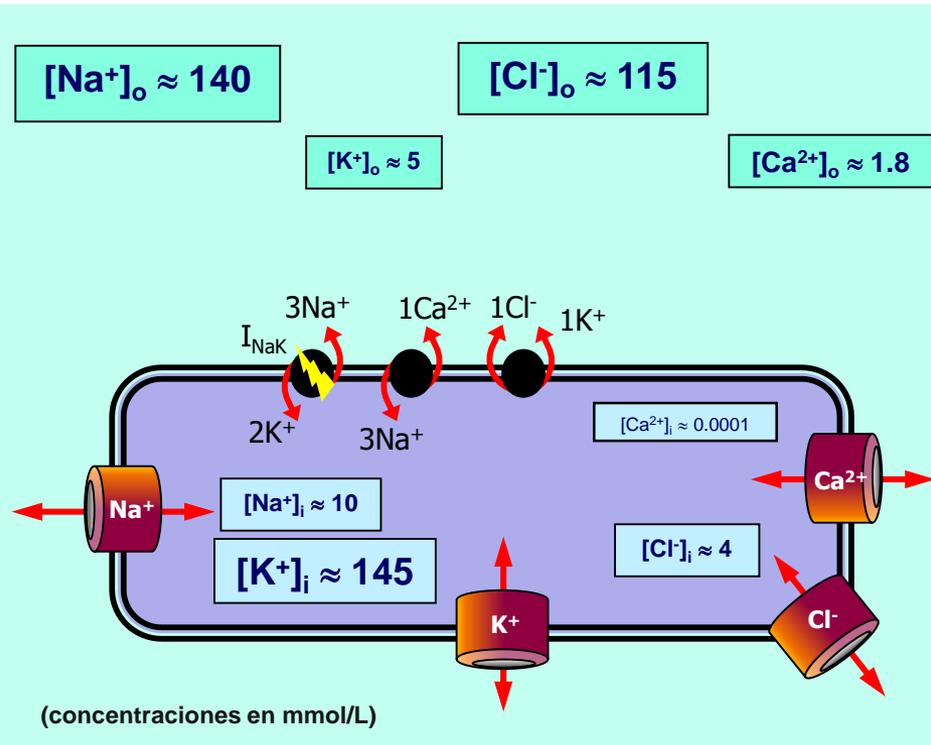
La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable



Corrientes iónicas por DIFUSIÓN

(supongamos que todos los canales iónicos están abiertos)



corrientes generadas por $\left\{ \begin{array}{l} \text{DIFUSIÓN} \\ \text{CAMPO ELÉCTRICO} \end{array} \right.$

Canales Iónicos

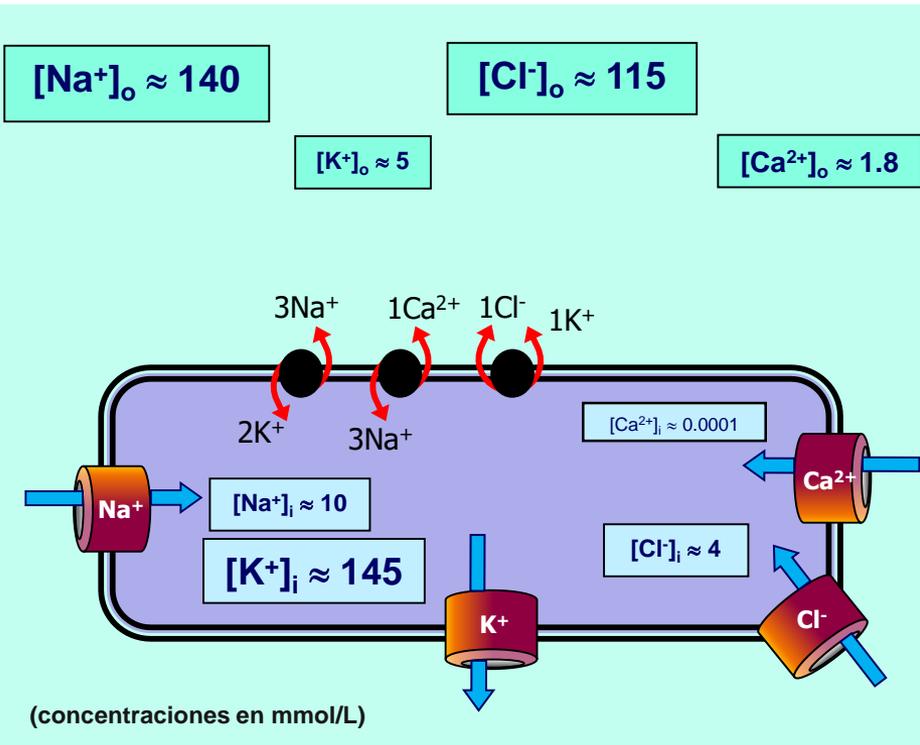
La mayoría de los canales iónicos son **ESPECÍFICOS** (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay **MILES** de ellos en cada célula excitable



Corrientes iónicas por DIFUSIÓN

(supongamos que todos los canales iónicos están abiertos)



Canales Iónicos

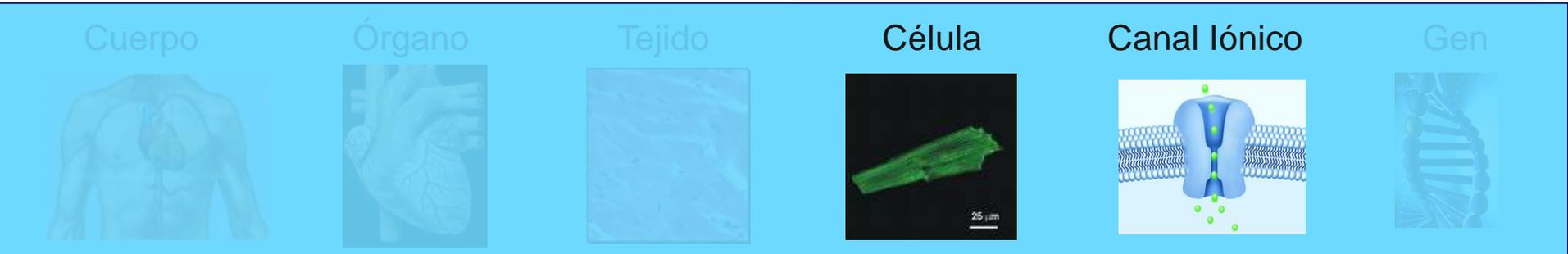
medio extracelular

membrana celular

medio intracelular

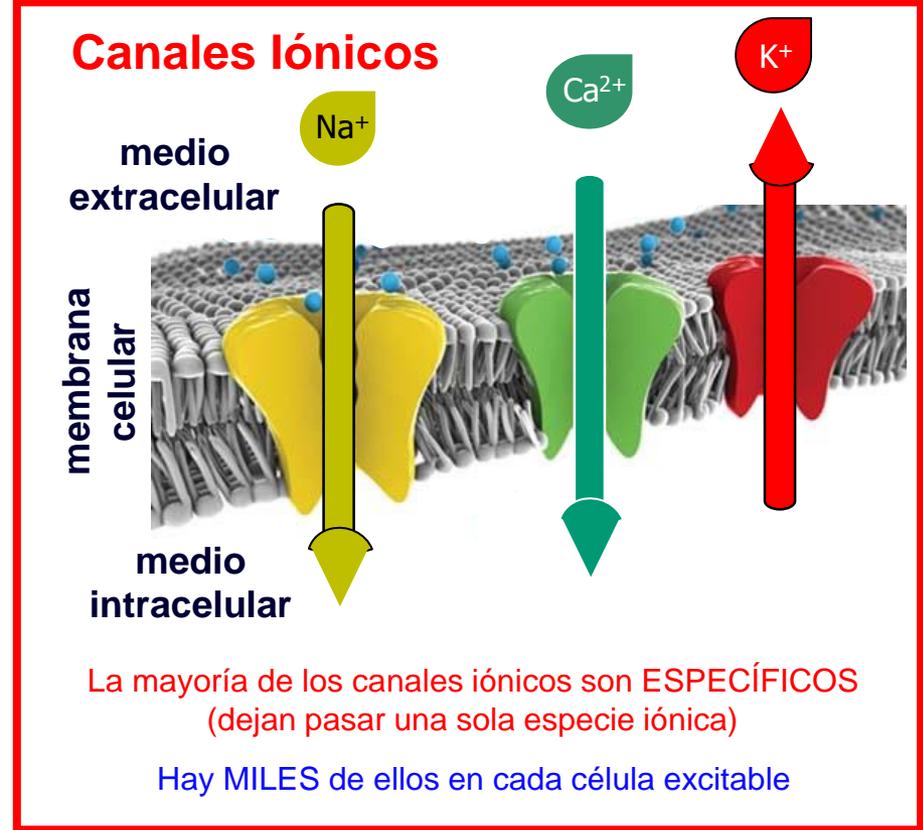
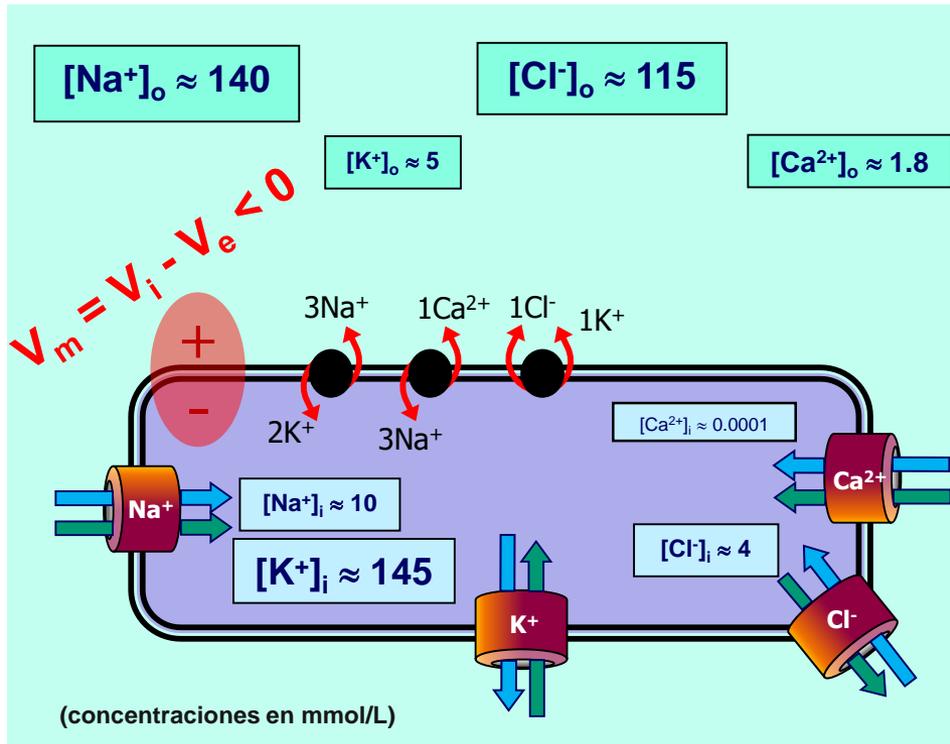
La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable



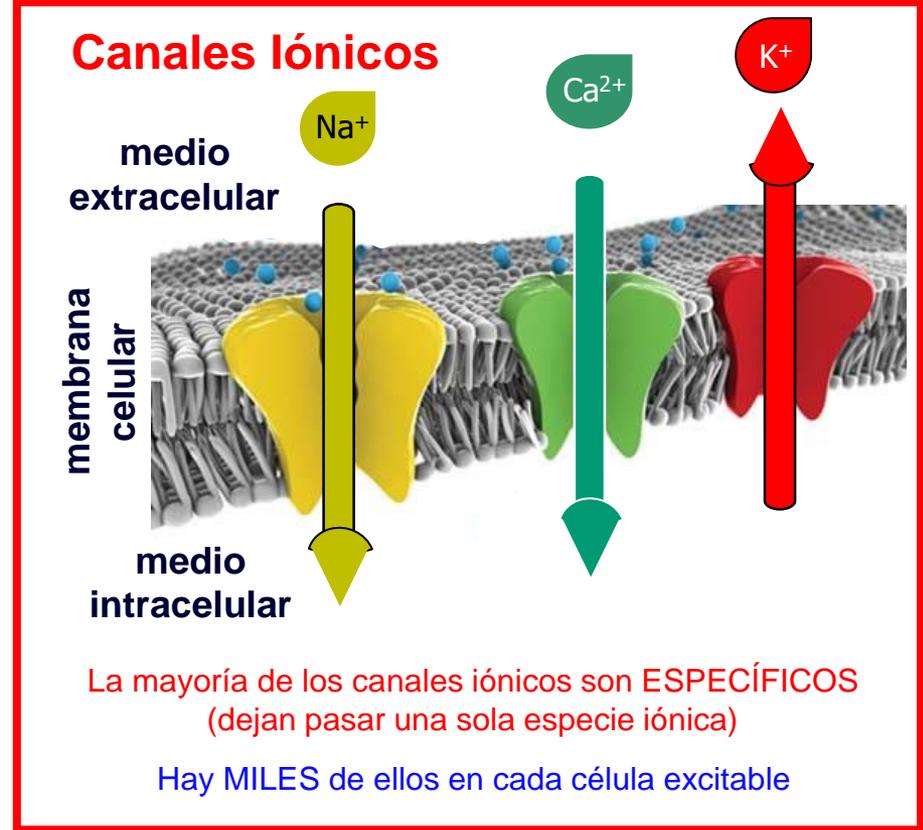
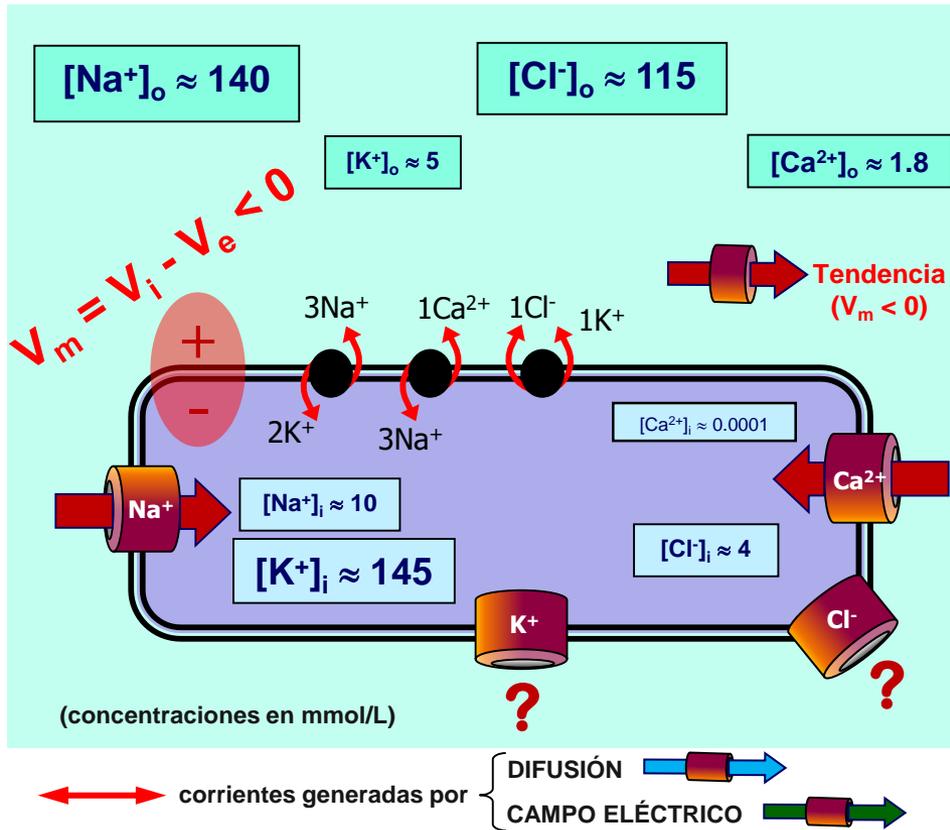
Corrientes iónicas por CAMPO ELÉCTRICO ($V_m < 0$)

(supongamos que todos los canales iónicos están abiertos)



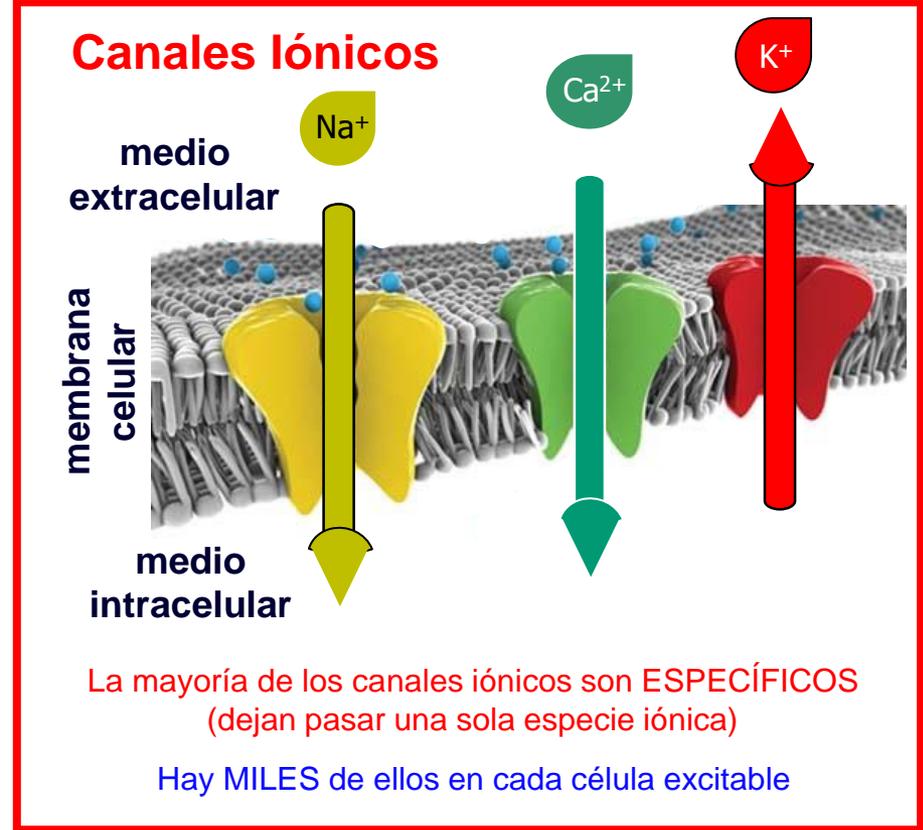
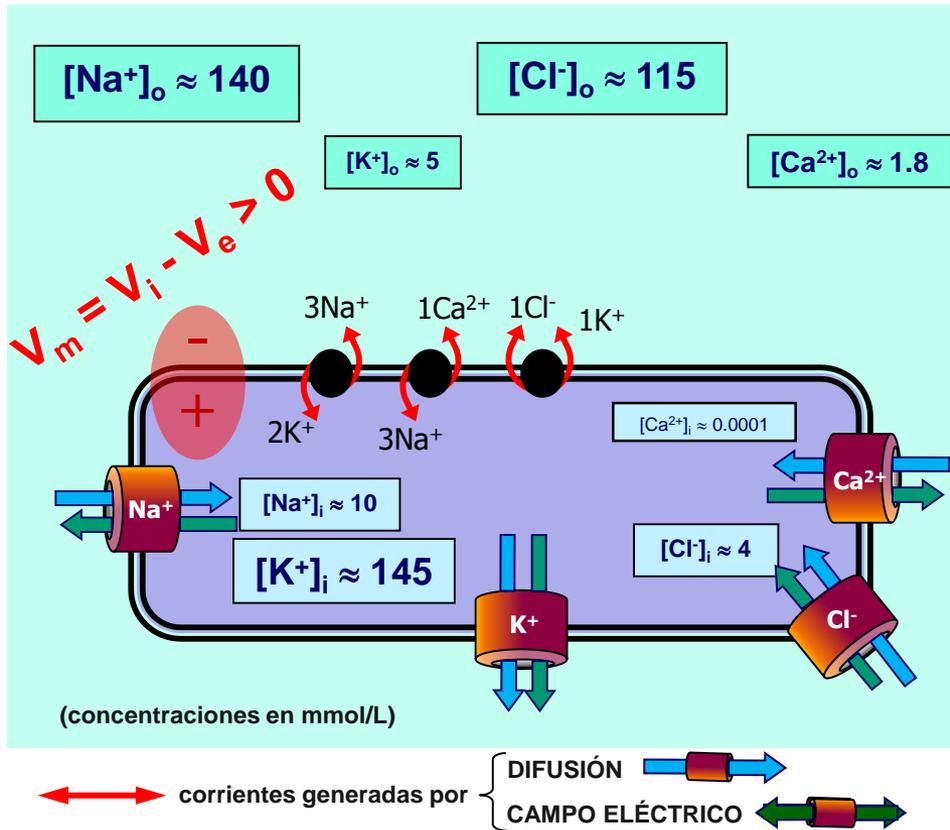
Corrientes iónicas NETAS ($V_m < 0$)

(supongamos que todos los canales iónicos están abiertos)



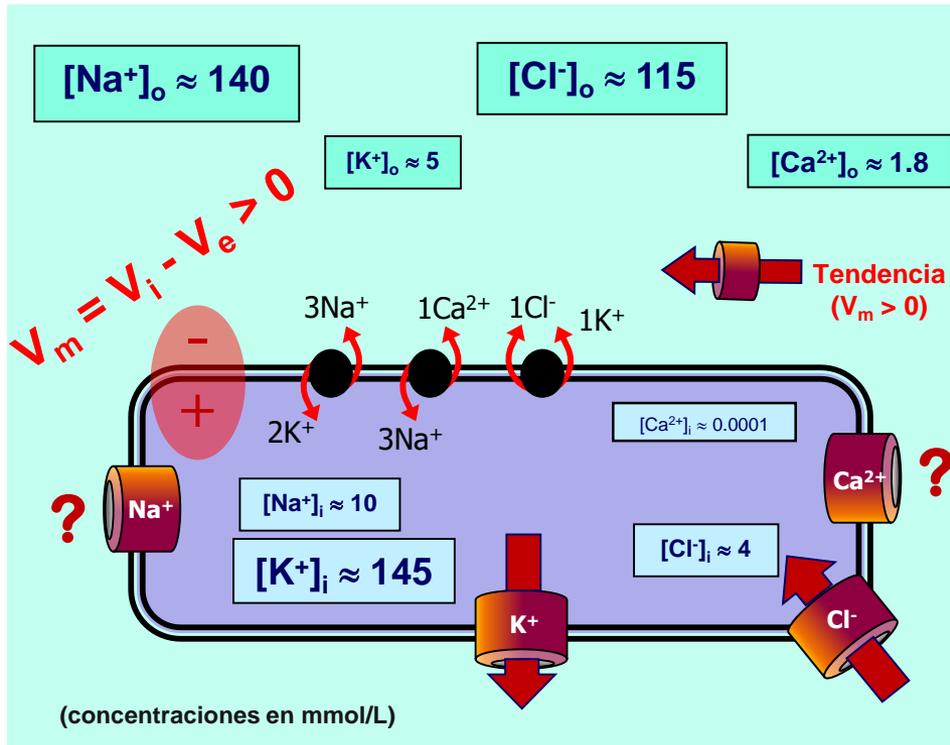
Corrientes iónicas por CAMPO ELÉCTRICO ($V_m < 0$)

(supongamos que todos los canales iónicos están abiertos)



Corrientes iónicas por CAMPO ELÉCTRICO ($V_m < 0$)

(supongamos que todos los canales iónicos están abiertos)



Canales Iónicos

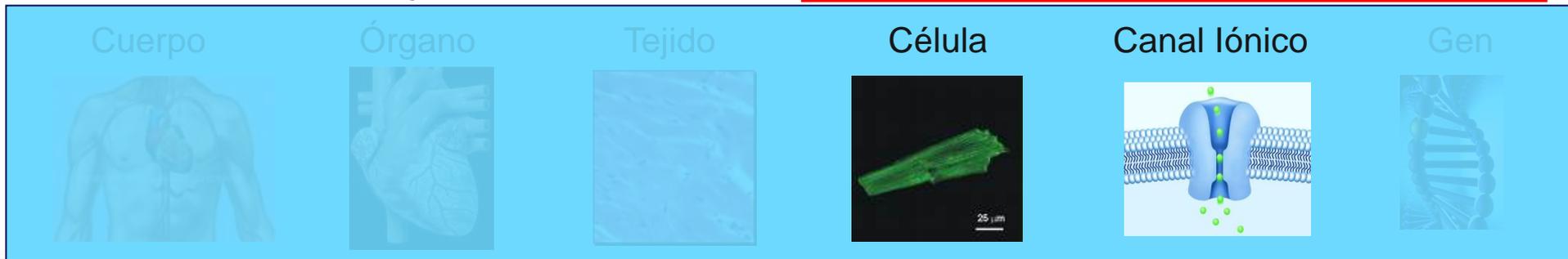
medio extracelular

membrana celular

medio intracelular

La mayoría de los canales iónicos son **ESPECÍFICOS** (dejan pasar una sola especie iónica)

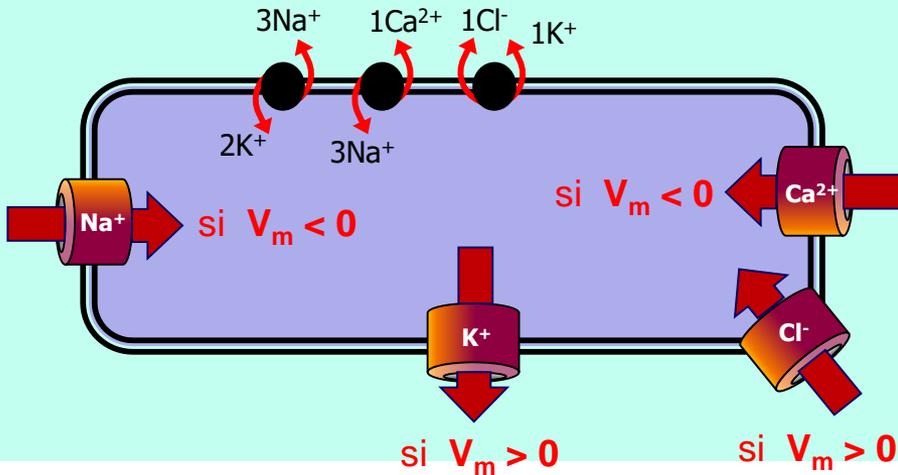
Hay **MILES** de ellos en cada célula excitable



Corrientes iónicas por CAMPO ELÉCTRICO ($V_m < 0$)

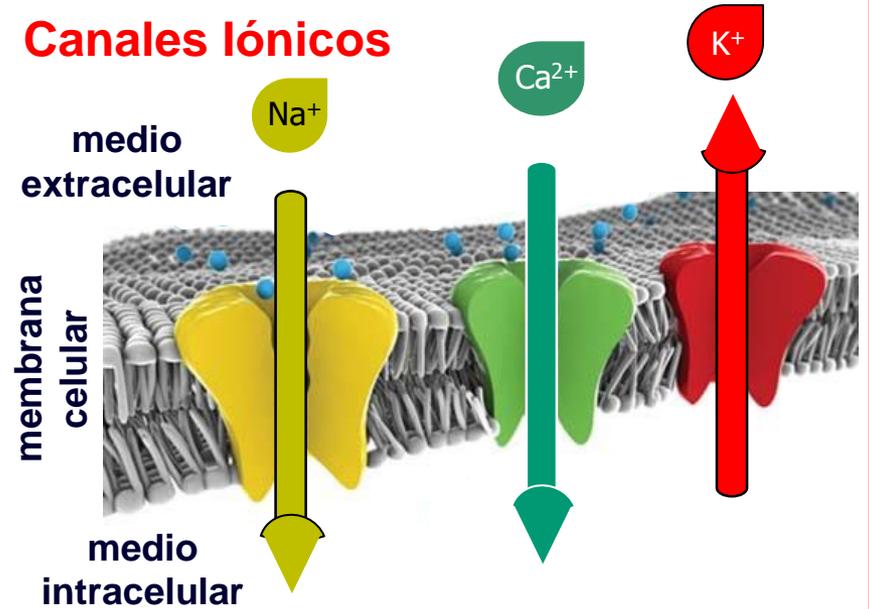
RESUMEN DE TENDENCIAS

Las cuatro especies iónicas (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) tienen vías para entrar y salir de la célula



→ EQUILIBRIO A LARGO PLAZO

Canales Iónicos



La mayoría de los canales iónicos son ESPECÍFICOS (dejan pasar una sola especie iónica)

Hay MILES de ellos en cada célula excitable

Cuerpo

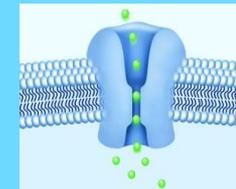
Órgano

Tejido

Célula

Canal Iónico

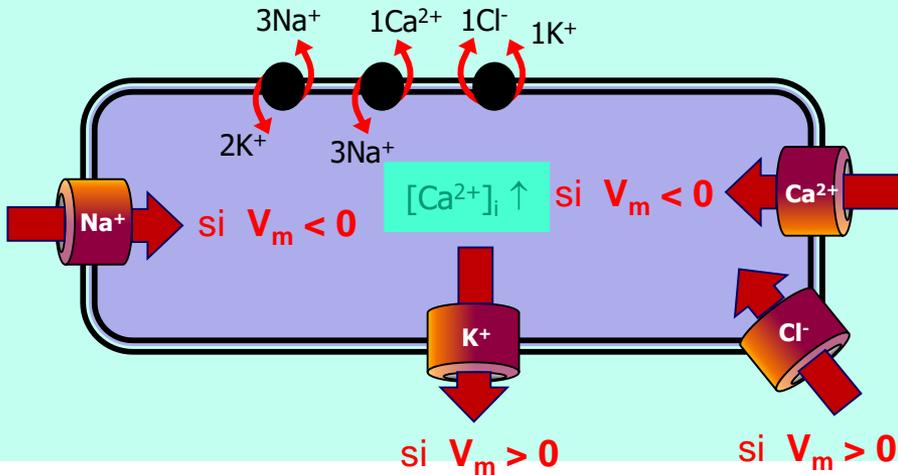
Gen



Corrientes iónicas y potencial de acción

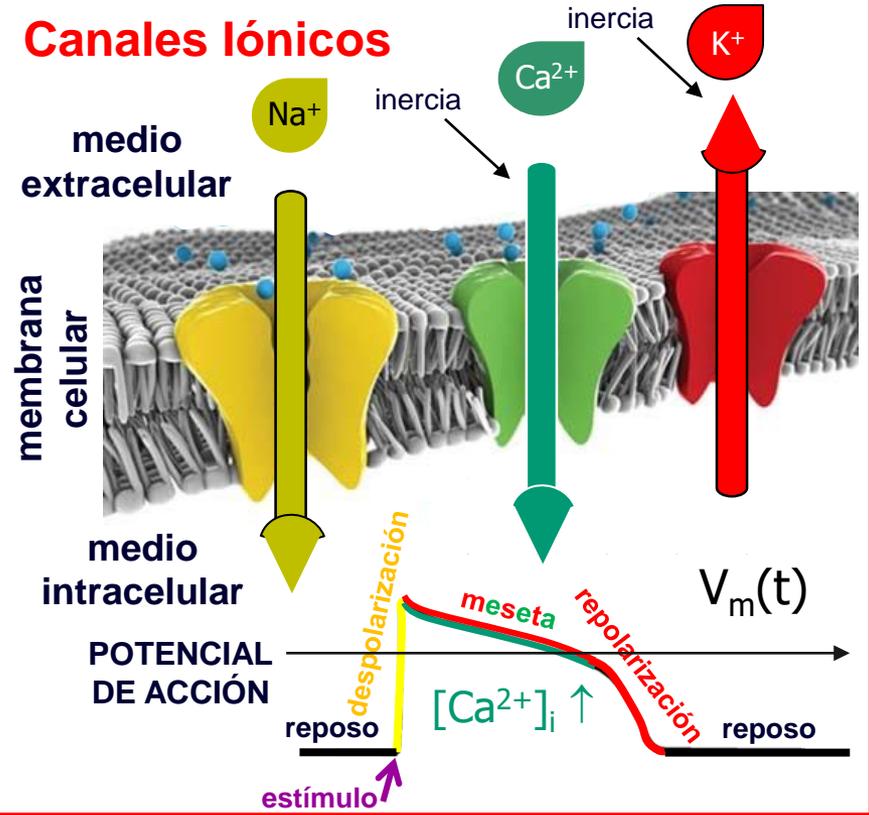
RESUMEN DE TENDENCIAS

Las cuatro especies iónicas (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) tienen vías para entrar y salir de la célula



➔ EQUILIBRIO A LARGO PLAZO

Canales Iónicos



Cuerpo

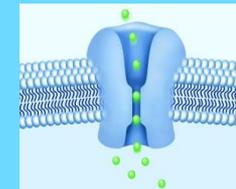
Órgano

Tejido

Célula

Canal Iónico

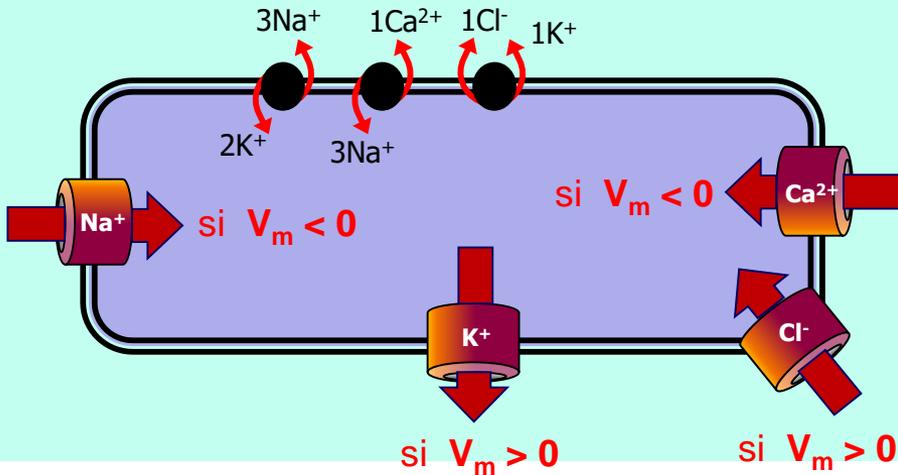
Gen



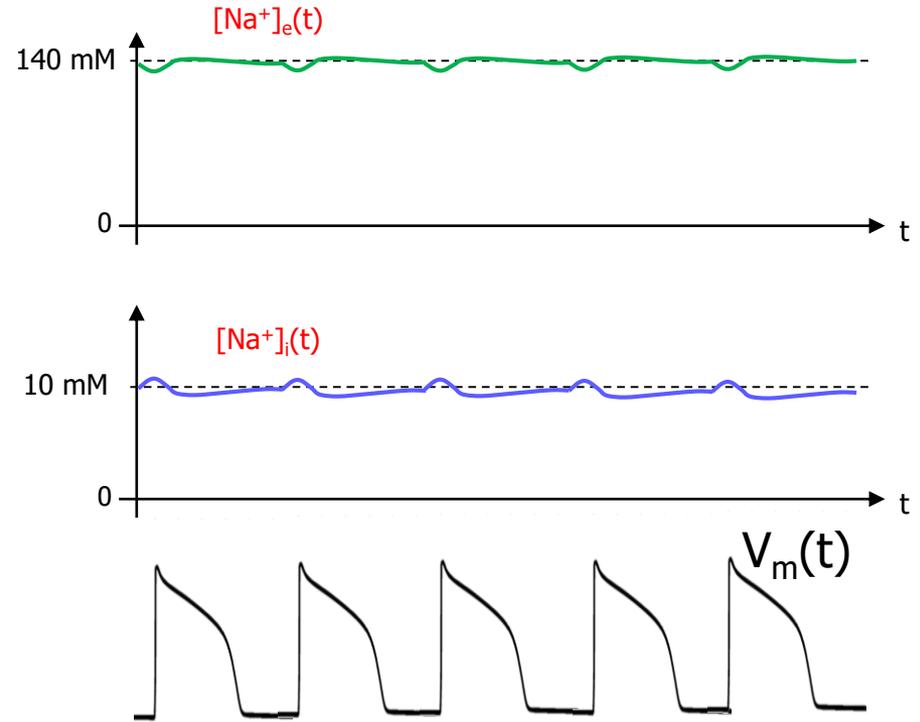
Corrientes iónicas y potencial de acción

RESUMEN DE TENDENCIAS

Las cuatro especies iónicas (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) tienen vías para entrar y salir de la célula



➡ EQUILIBRIO A LARGO PLAZO



Cuerpo



Órgano



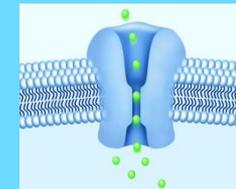
Tejido



Célula



Canal Iónico



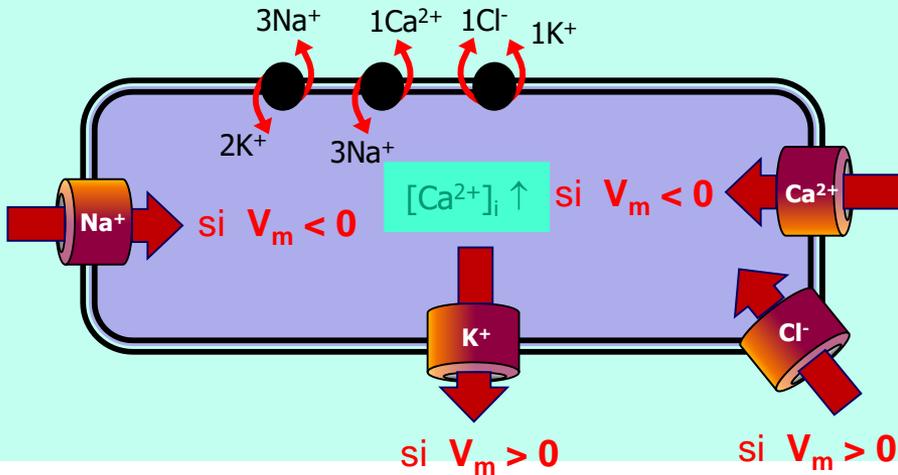
Gen



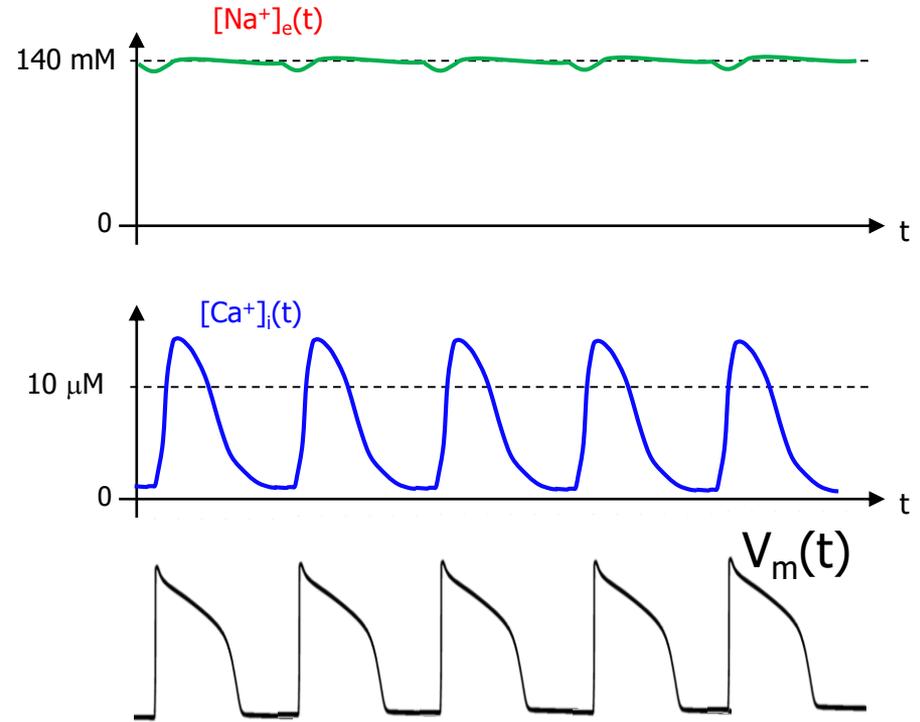
Corrientes iónicas y potencial de acción

RESUMEN DE TENDENCIAS

Las cuatro especies iónicas (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) tienen vías para entrar y salir de la célula



➡ EQUILIBRIO A LARGO PLAZO



Cuerpo



Órgano



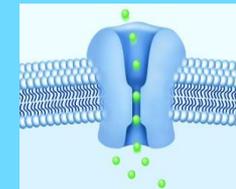
Tejido



Célula



Canal Iónico



Gen



Conclusiones

- La membrana celular es eléctricamente aislante.
- Los iones pueden atravesar la membrana circulando a través de canales iónicos, intercambiadores, co-transportadores y bombas, que son proteínas incrustadas en ella y constituyen **mecanismos de conducción iónica a través de la membrana celular**.
- El **potencial de membrana** (V_m) se define como el **potencial intracelular menos el potencial extracelular** (es decir, como el potencial intracelular medido respecto al medio extracelular). La **corriente iónica saliente** de la célula se considera **positiva**.
- Los mecanismos de conducción iónica pueden ser **activos** o **pasivos** según necesiten (o no) del aporte de energía externa para funcionar. Los canales iónicos, los intercambiadores y los co-transportadores son mecanismos pasivos; las bombas son mecanismos activos.
- Las bombas, los intercambiadores y los co-transportadores se encargan de establecer y mantener **gradientes de concentración** de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- a través de la membrana.
- Los **canales iónicos** poseen un **poro central** a través del cual pueden circular los iones de manera selectiva, siempre que el canal iónico esté en estado abierto.
- Las fuerzas que impulsan a los iones a través de los canales iónicos son de dos tipos: de **difusión** (debido a la diferencia de concentraciones de los iones a través de la membrana) y de **campo eléctrico** (debido a la existencia de un potencial de membrana).
- El sentido de las **fuerzas de difusión** nunca cambia a lo largo de la vida de la célula: empujan al Na^+ , Ca^{2+} y Cl^- hacia adentro y al K^+ hacia afuera. Eso es así porque las concentraciones de los iones apenas cambian en el tiempo (salvo la del calcio intracelular...)
- El sentido de las **fuerzas de campo eléctrico** cambia alternativamente durante cada potencial de acción.
- La resultante de ambas fuerzas genera las siguientes **tendencias de movimiento** en los iones: **el Na^+ y el Ca^{2+} tienden a entrar** en la célula durante el estado de reposo y al principio del potencial de acción, mientras que **el K^+ tiende a salir** de la célula en la fase intermedia del potencial de acción.
- La **bomba Na^+/K^+** extrae tres iones de Na^+ de la célula e introduce dos iones de K^+ , en ambos casos en contra del gradiente de concentración. Por ello, necesita energía, que extrae de la desfosforilación del ATP. **Es el mecanismo básico de extracción de Na^+ e introducción de K^+ de la célula.**
- El **intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$** extrae un ion de Ca^{2+} de la célula e introduce tres iones de Na^+ . Para mover el Ca^{2+} en contra de su gradiente de difusión aprovecha el gradiente de concentración favorable del Na^+ . Por ello, no necesita energía externa. **Es el mecanismo básico de extracción de Ca^{2+} de la célula.**
- El **co-transportador K^+/Cl^-** extrae un ion de K^+ y uno de Ca^{2+} de la célula. Para mover el Cl^- en contra de su gradiente de difusión aprovecha el gradiente de concentración favorable del K^+ . Por ello, no necesita energía externa. **Es el mecanismo básico de extracción de Cl^- de la célula.**

Bibliografía

- Electrofisiología básica de la membrana celular
 - Capítulo 3 de [1] (especialmente punto 3.9)
 - Capítulo 2 de [2] (especialmente punto 2.2.2)
 - Capítulo 3 de [3] (especialmente puntos 3.1 y 3.2)
- Mecanismos de transporte iónico y concentraciones iónicas
 - Capítulo 3 de [1]
 - Capítulo 3 de [2] (especialmente punto 3.5)
 - Capítulo 2 de [3]
- Ecuaciones del transporte iónico por difusión y campo eléctrico
 - Capítulo 3 de [1] (especialmente punto 3.2 a 3.8)
 - Capítulo 3 de [2] (especialmente punto 3.2 y 3.4)
 - Capítulo 2 de [3] (especialmente punto 2.3 y 2.4)
- Potencial de equilibrio
 - Capítulo 3 de [1] (especialmente punto 3.13)
 - Capítulo 3 de [2] (especialmente punto 3.2.4)
 - Capítulo 2 de [3] (especialmente punto 2.5)
- Circuito eléctrico equivalente de un canal iónico y de la membrana celular
 - Capítulo 3 de [1] (especialmente punto 3.13)
 - Capítulo 3 de [2] (especialmente punto 3.4)
 - Capítulo 4 de [3] (especialmente punto 4.3)

[1] **Bioelectricity. A quantitative approach.** R Plonsey & R Barr. Ed. Springer, 2007

[2] **Bioelectromagnetism.** J Malmivuo & R Plonsey. Ed. Oxford University Press, 1995

[3] **Bioelectrónica. Señales bioeléctricas.** JM Ferrero, JM Ferrero, J Saiz & A Arnau Ed. SP-UPV, 1994

