

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 4

MODELO MATEMÁTICO DE LOS CANALES IÓNICOS

Chema Ferrero

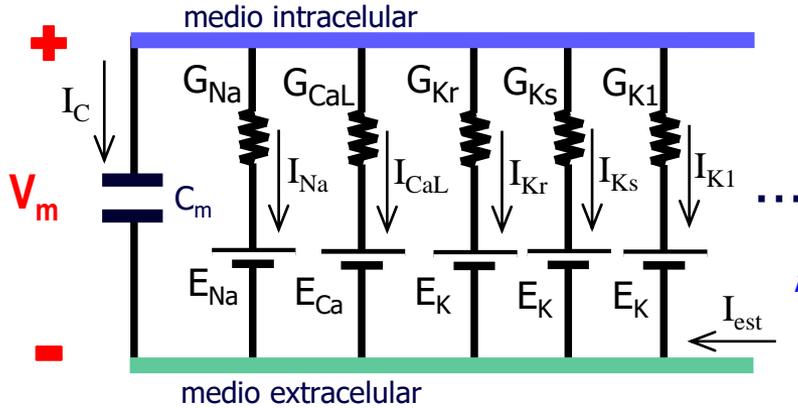
Bioelectricidad y Modelado Computacional del Corazón

TEMA 4

MODELO MATEMÁTICO DE LOS CANALES IÓNICOS

- 4.1.- Compuertas de un canal iónico
- 4.2.- Modelo de una compuerta dependiente de voltaje
- 4.3.- Modelo de una compuerta dependiente de ligando
- 4.4.- Modelo matemático de la acción de un fármaco

En episodios anteriores...



una ecuación por cada familia de canales iónicos f

Ley de Ohm

$$I_{Sf} = G_{Sf} (V_m - E_S)$$

una ecuación por cada familia de canales iónicos f

Dinámica de canales

$$G_{Sf}(t) = \bar{G}_{Sf} p_{oSf}(t)$$

una ecuación por cada familia de canales iónicos f

?

$$p_{oSf}(t) = \frac{N_{oSf}(t)}{N_S}$$

una ecuación por cada especie iónica S (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-)

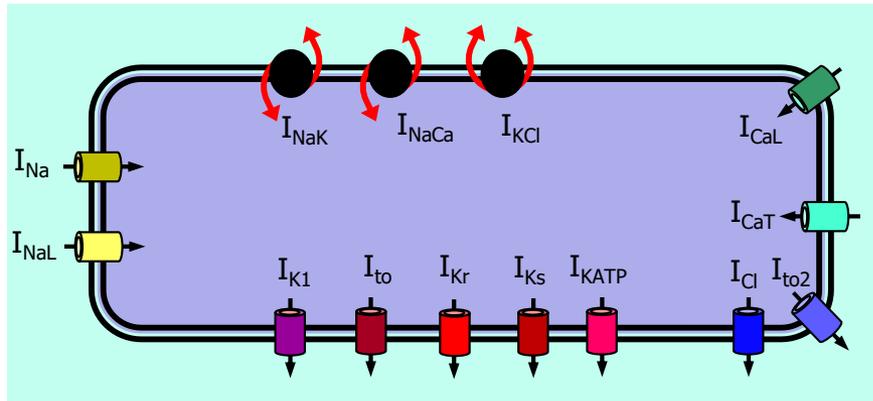
Ecuación de Nernst

$$E_S = \frac{RT}{z_S F} \ln \frac{[S]_e}{[S]_i}$$

1ª Ley de Kirchhoff

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_f I_{Sf} + I_{est} = 0$$

una sola ecuación para toda la célula

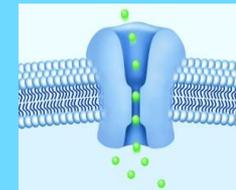


- V_m : potencial de membrana [mV]
- I_{Sf} : corriente [nA] de la población f
- \bar{G}_{Sf} : conductancia máxima [μ S] de la población f
- E_S : potencial de equilibrio para el ion S [mV]
- p_{oSf} : fracción de canales abiertos de la población f
 \approx probabilidad de que un canal de la población f esté abierto
- G_{Sf} : conductancia instantánea [μ S] de la población f

Célula



Canal Iónico

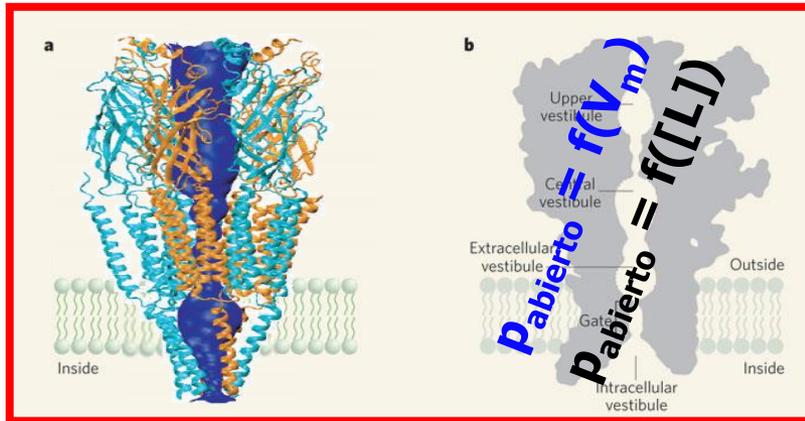
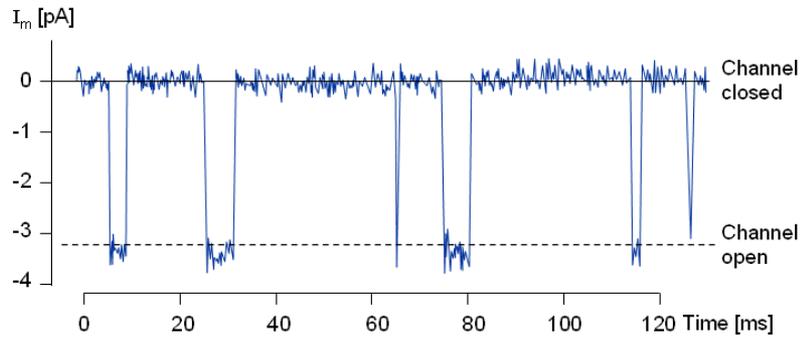


Gen



En episodios anteriores...

Corriente a través de un canal iónico individual (unitaria)



Canales Iónicos

Na⁺

medio extracelular

membrana celular

medio intracelular

“gate” (compuerta)

S⁺

Cuerpo



Órgano



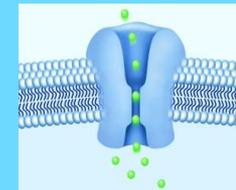
Tejido



Célula



Canal Iónico

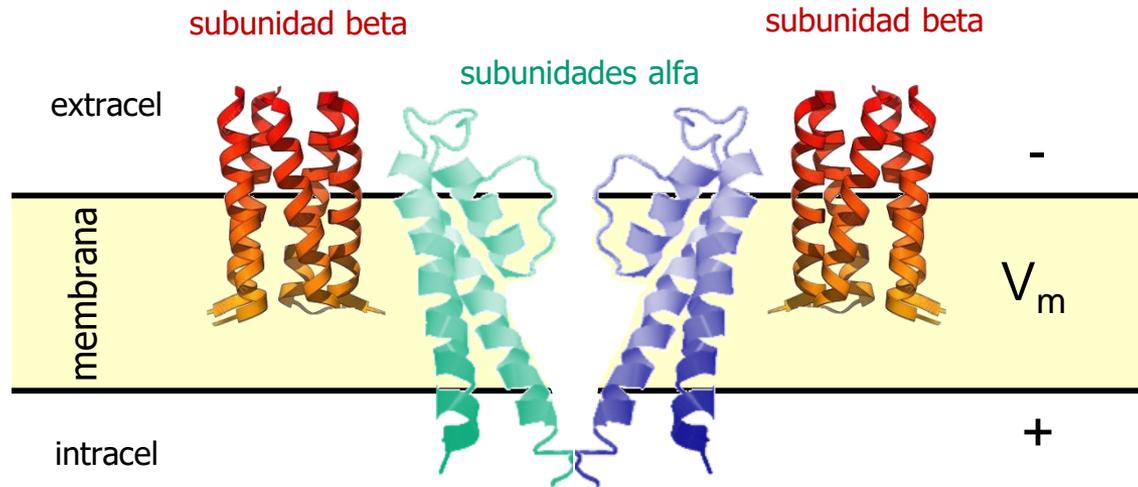
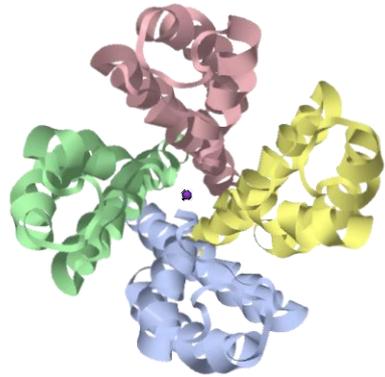


Gen

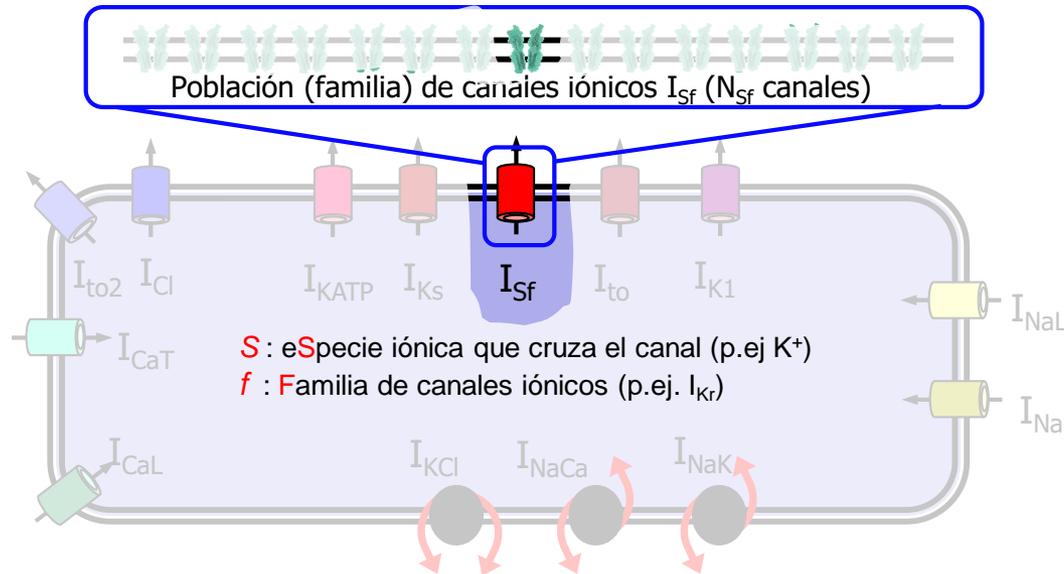
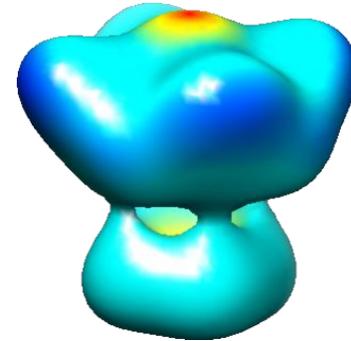


Estructura de un canal iónico

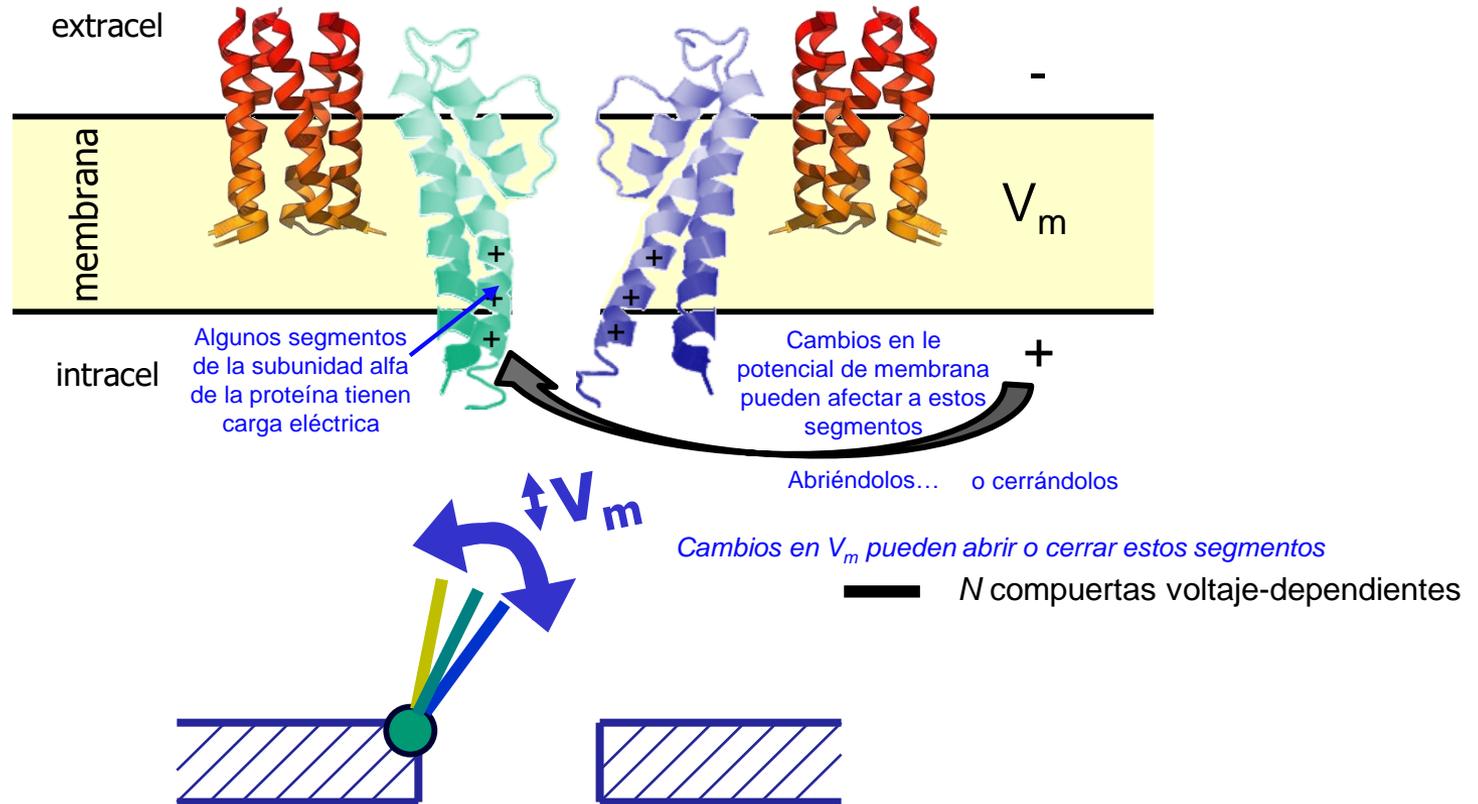
vista superior



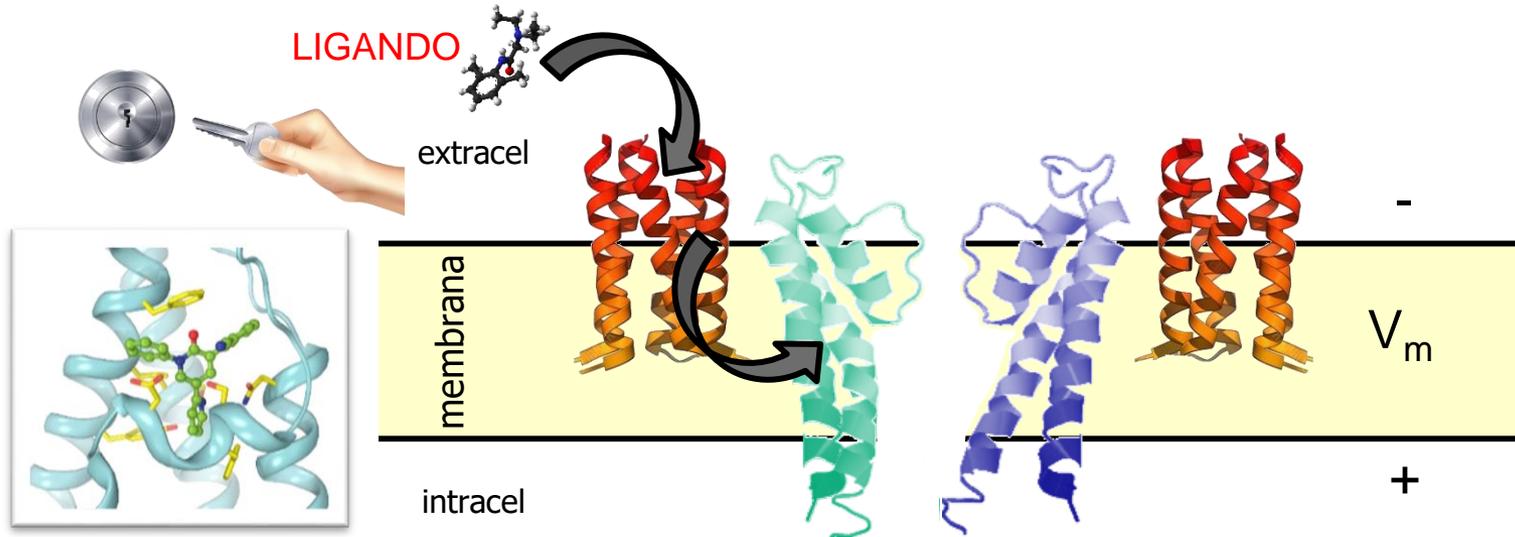
vista 3D



Compuertas dependientes de voltaje

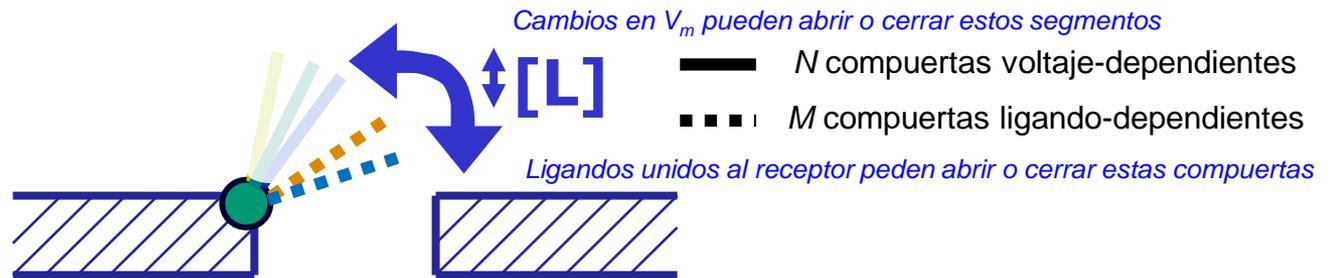
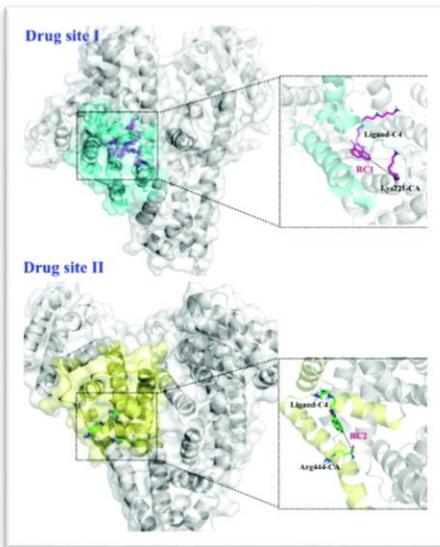


Compuertas dependientes de ligando

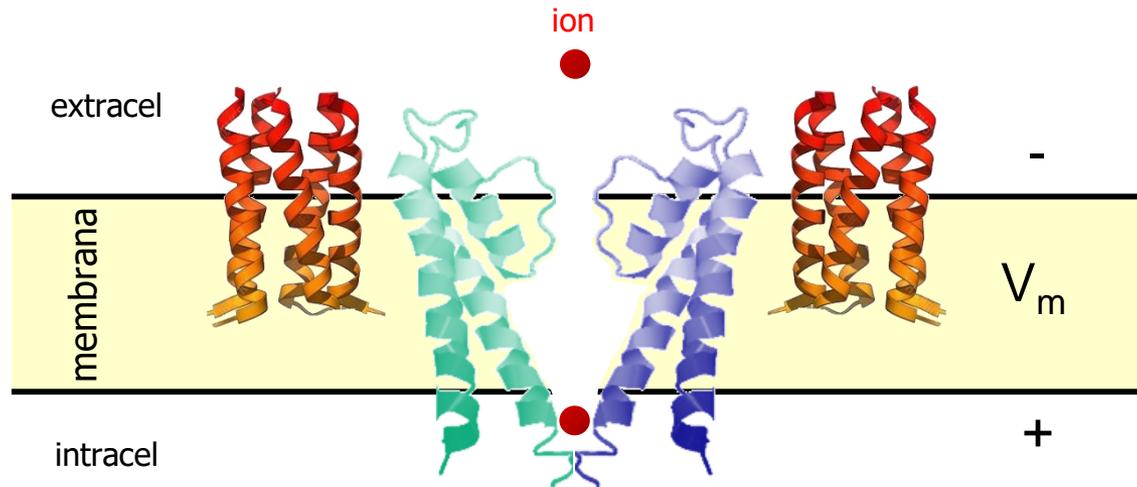


Un ligando particular puede unirse a un receptor (especialmente en las subunidades beta)

La union ligando-receptor puede afectar a ciertos segmentos, abriéndolos o cerándolos



Compuertas dependientes de voltaje y de ligando

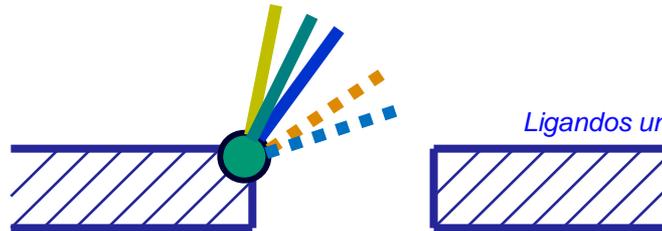


Si todas las compuertas están cerradas...
el canal está CERRADO (obvio 😊)

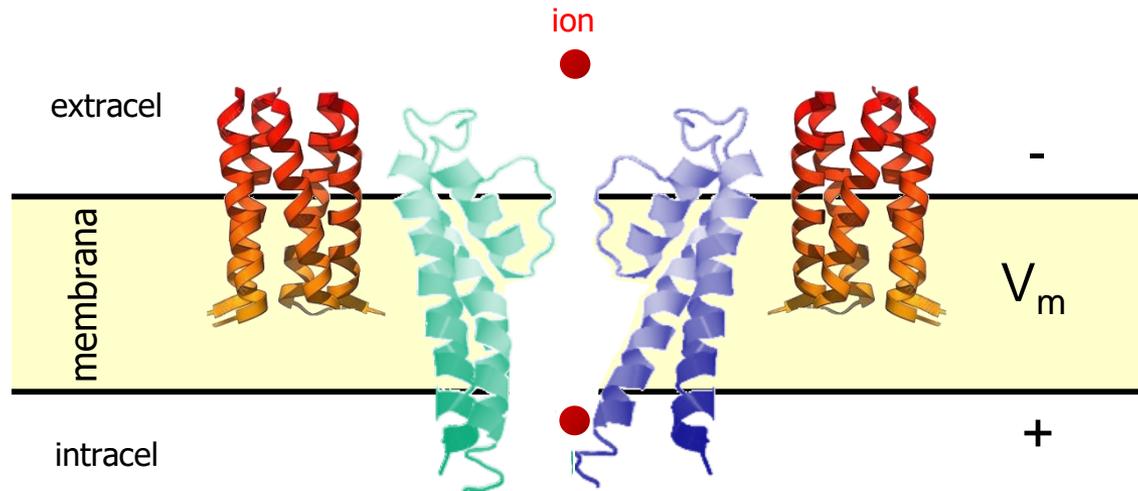
Cambios en V_m pueden abrir o cerrar estos segmentos

- N compuertas voltaje-dependientes
- ■ ■ M compuertas ligando-dependientes

Ligandos unidos al receptor pueden abrir o cerrar estas compuertas



Compuertas dependientes de voltaje y de ligando

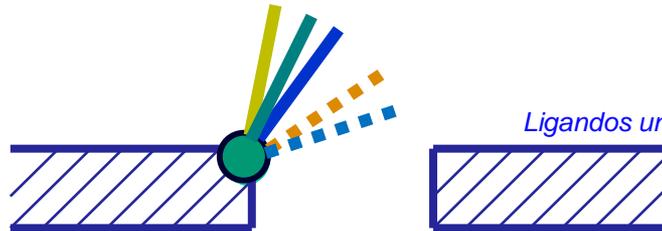


Si una (o varias) compuertas permanecen cerradas...
el canal permanece CERRADO

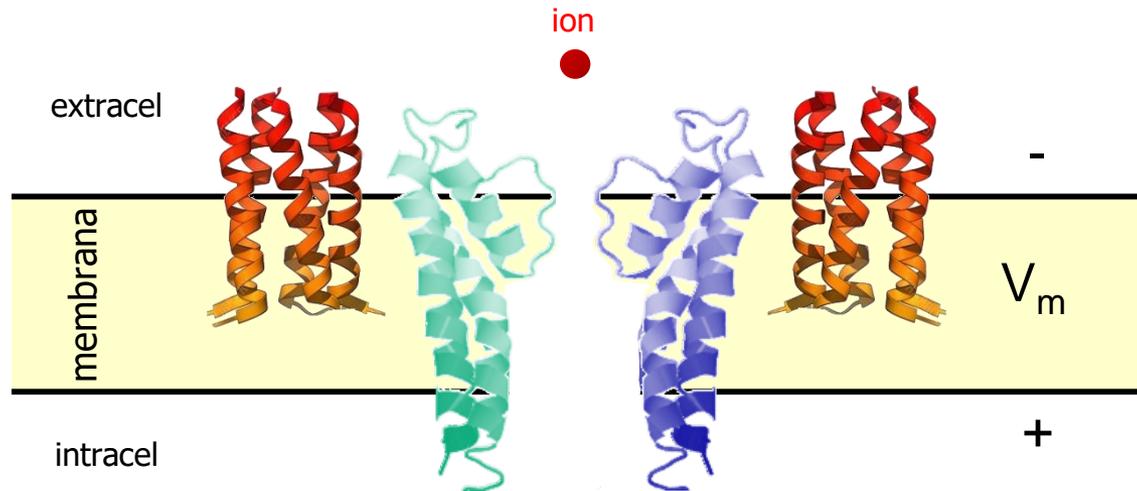
Cambios en V_m pueden abrir o cerrar estos segmentos

- N compuertas voltaje-dependientes
- ■ ■ M compuertas ligando-dependientes

Ligandos unidos al receptor pueden abrir o cerrar estas compuertas



Compuertas dependientes de voltaje y de ligando

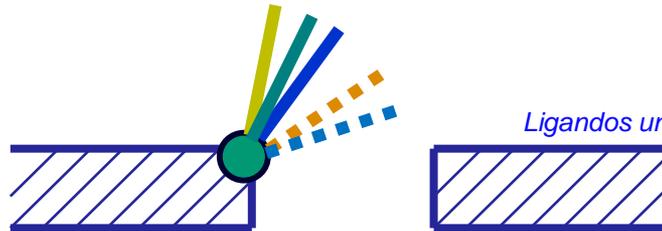


Si TODAS las compuertas están abiertas...
el canal está ABIERTO 😊

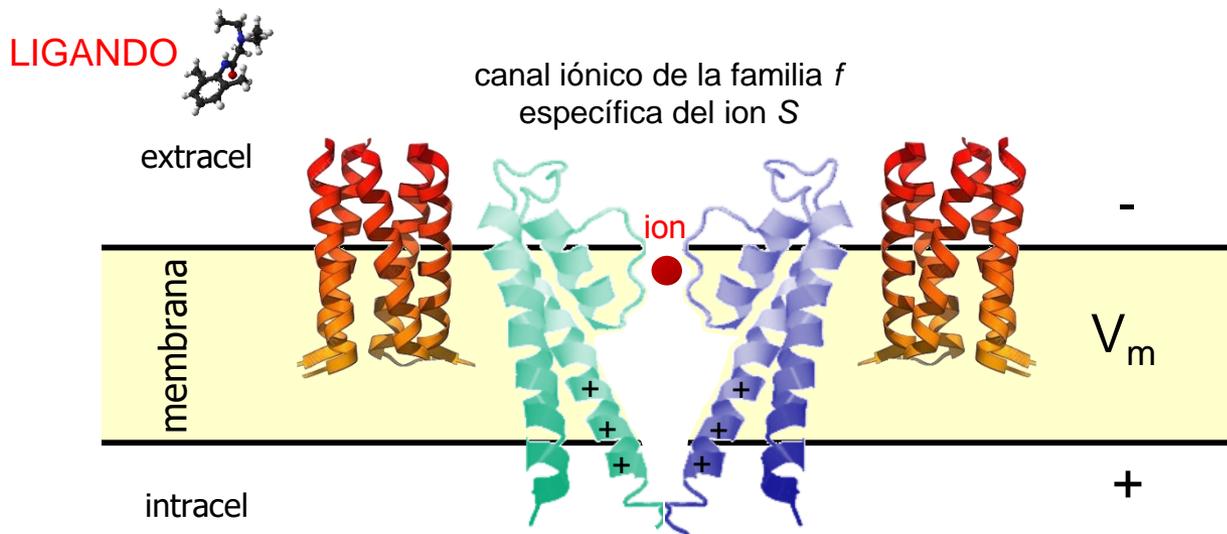
Cambios en V_m pueden abrir o cerrar estos segmentos

- N compuertas voltaje-dependientes
- ■ ■ M compuertas ligando-dependientes

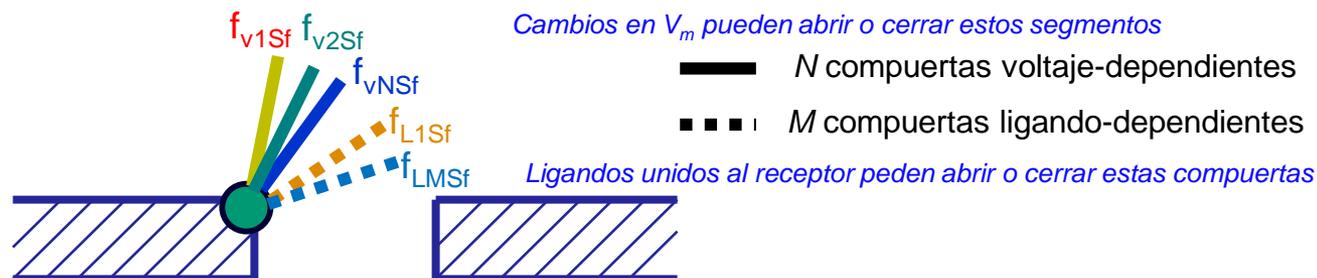
Ligandos unidos al receptor pueden abrir o cerrar estas compuertas



Compuertas dependientes de voltaje y de ligando



f_{iSf} : probabilidad de que la compuerta i esté abierta (= fracción of compuertas i abiertas)

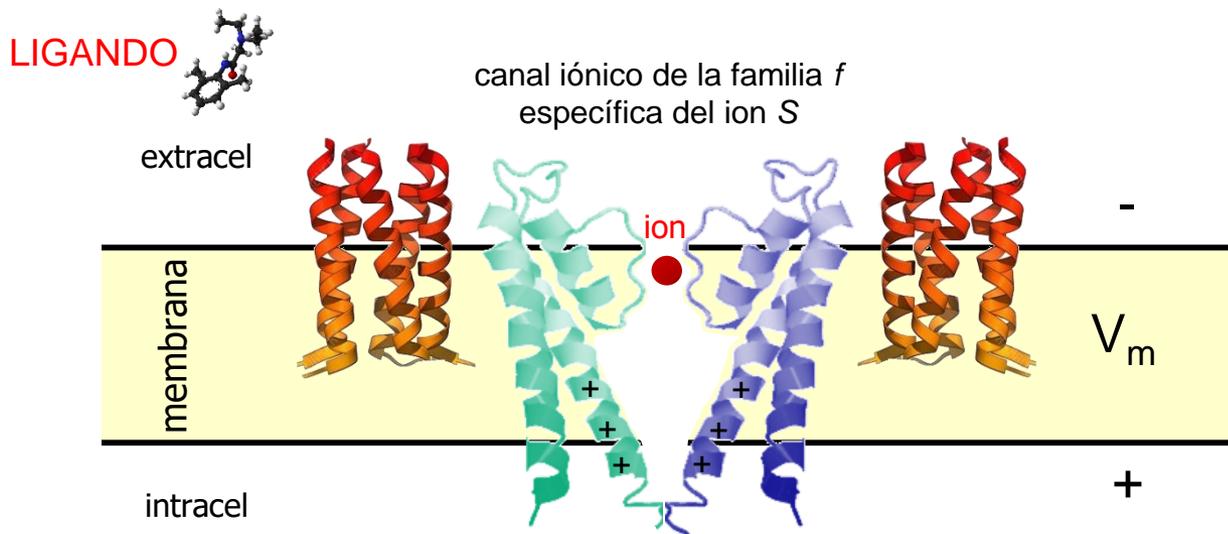


p_{oSf} : probabilidad de que el canal esté abierto (= fracción of canales abiertos en la familia f)

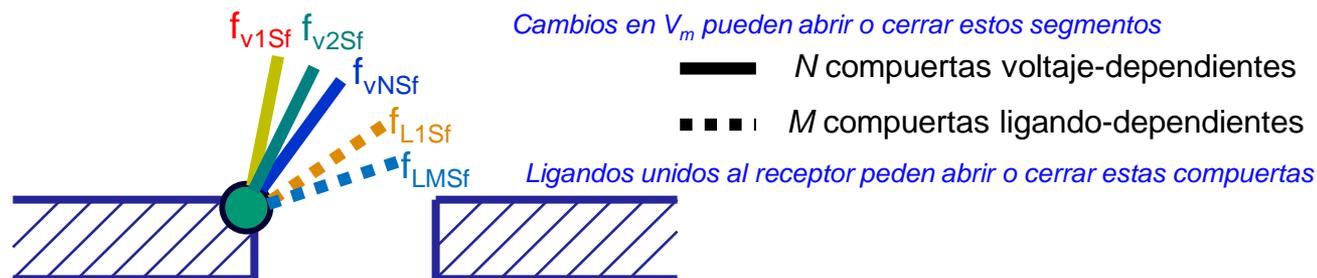
$$p_{oSf}(V_m, [L]) = f_{v1Sf}(V_m) \dots f_{vNSf}(V_m) f_{L1Sf}([L_1]) \dots f_{LMSf}([L_M])$$

$$I_{Sf} = \bar{G}_{Sf} p_{oSf}(V_m - E_S) = \bar{G}_{Sf} f_{v1Sf} f_{v2Sf} \dots f_{vNSf} f_{L1Sf} \dots f_{LMSf} (V_m - E_S)$$

Compuertas dependientes de voltaje y de ligando



f_{iSf} : probabilidad de que la compuerta i esté abierta (= fracción of compuertas i abiertas)



p_{oSf} : probabilidad de que el canal esté abierto (= fracción of canales abiertos en la familia f)

$$p_{oSf}(V_m, [L]) = f_{v1Sf}(V_m) \dots f_{vNSf}(V_m) f_{L1Sf}([L_1]) \dots f_{LMSf}([L_M])$$

... solo es cierto si la probabilidad de que una compuerta esté abierta es independiente de la posición de las otras!

Tema 4

4.1.- Compuertas de un canal iónico

4.2.- Modelo de una compuerta dependiente de voltaje

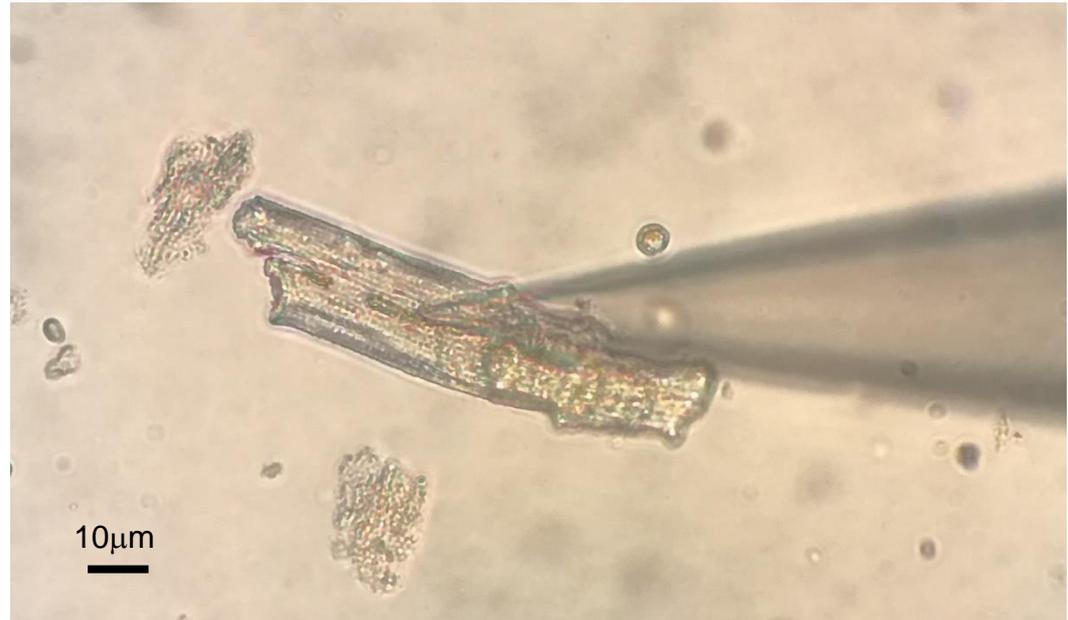
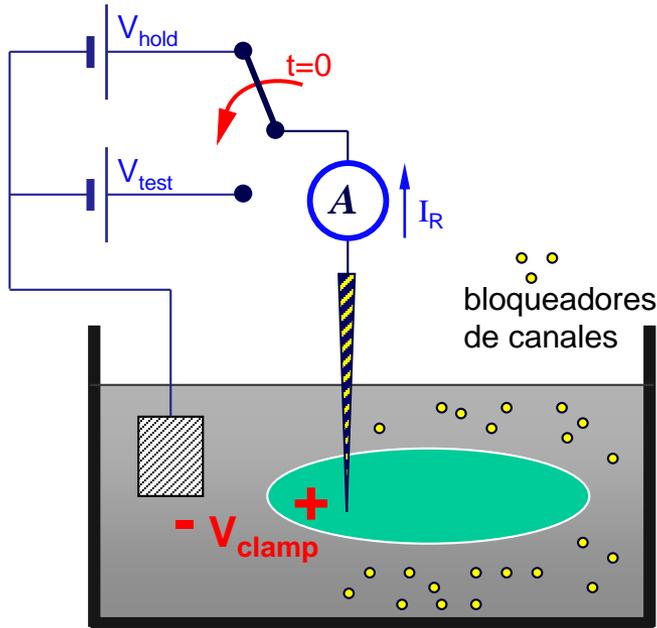
4.3.- Modelo de una compuerta dependiente de ligando

4.4.- Modelo matemático de la acción de un fármaco

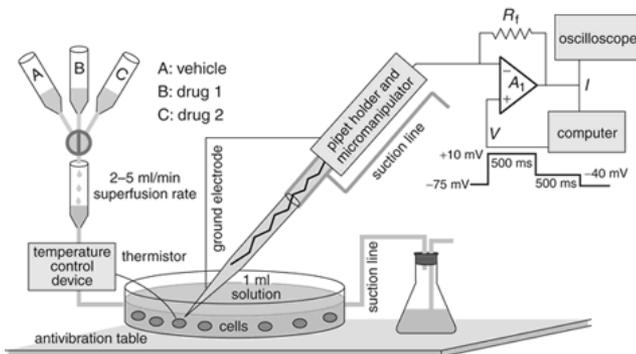


Compuertas dependientes de voltaje: tipos de canales

Activación e inactivación de compuertas dependientes de voltaje

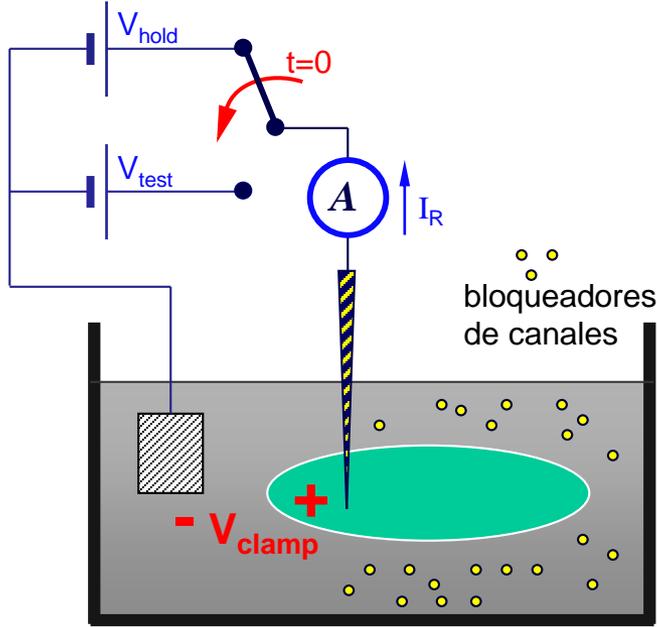


Experimento de *voltage-clamp*

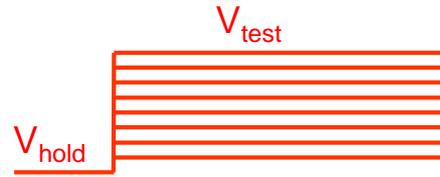


Compuertas dependientes de voltaje: tipos de canales

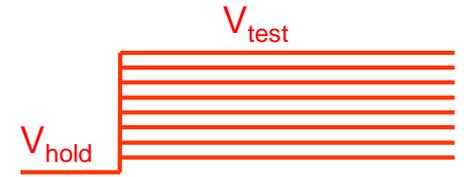
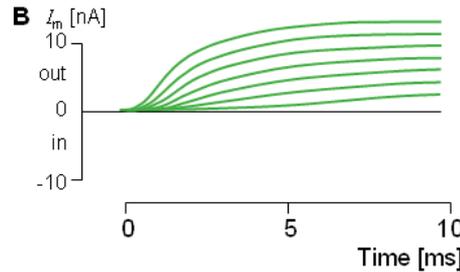
Activación e inactivación de compuertas dependientes de voltaje



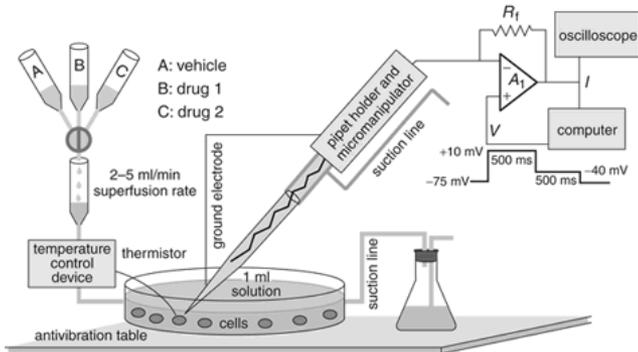
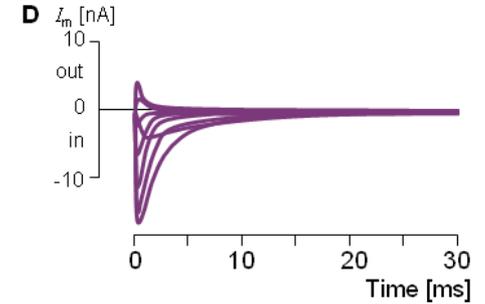
Experimento de *voltage-clamp*



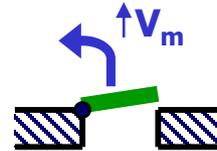
Familias de canales K_V



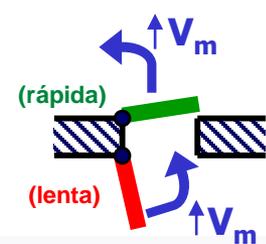
Familias de canales Na_V y Ca_V



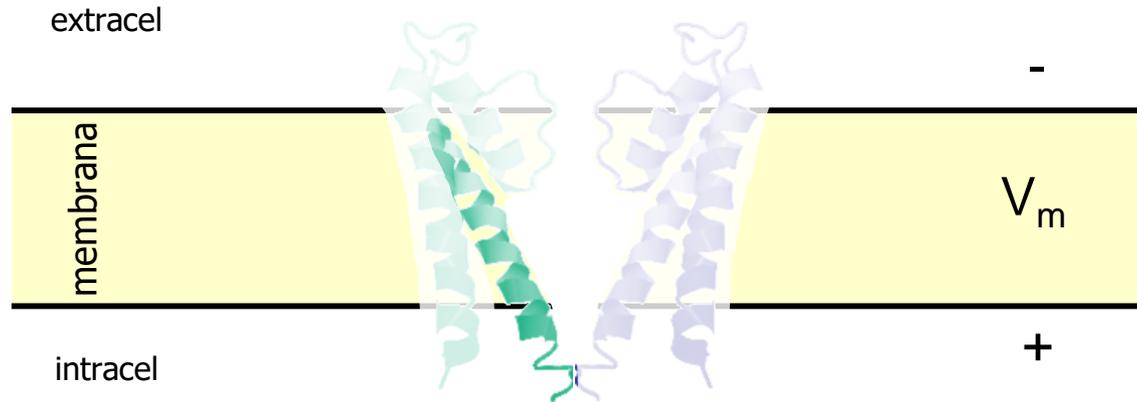
Canales con compuertas de **activación** voltaje-dependientes (p.ej., I_{Ks})



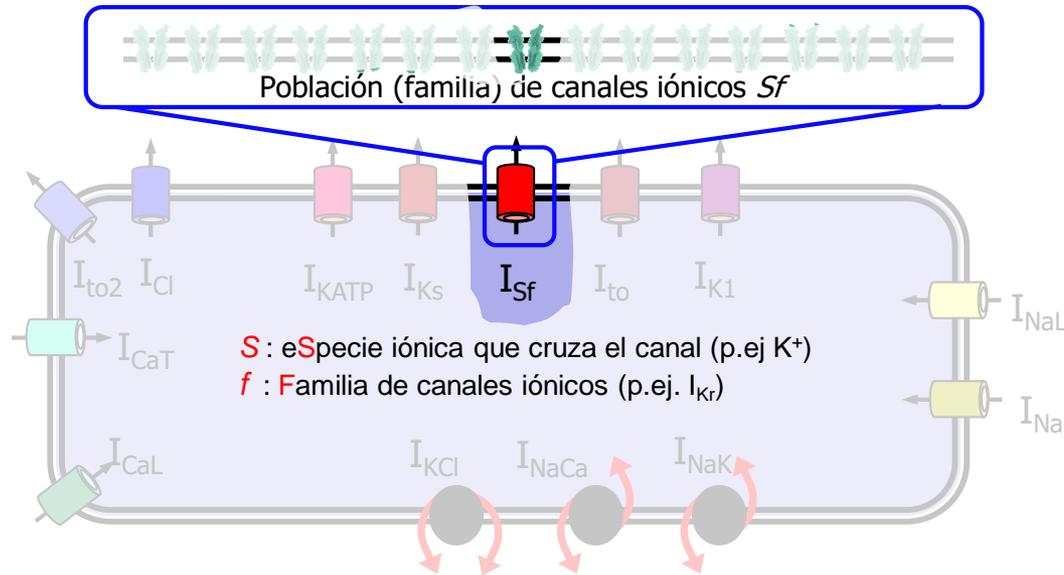
Canales con compuertas de **activación** y de **inactivación** voltaje-dependientes (p.ej., I_{Na})



Compuertas dependientes de voltaje: el formalismo de Hodgkin-Huxley



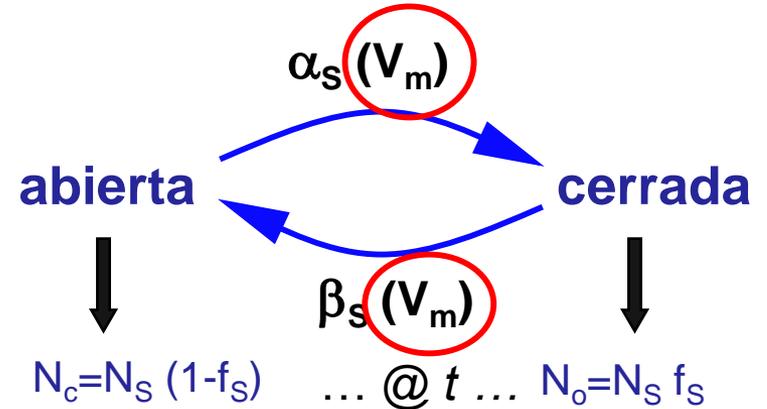
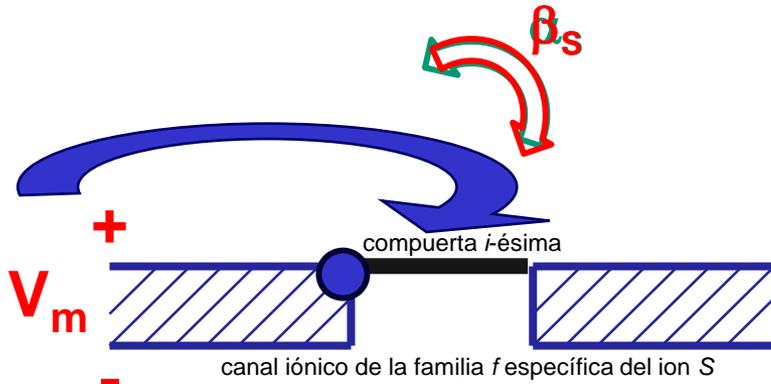
Compuerta i de la familia de canales iónicos Sf



Compuertas dependientes de voltaje: el formalismo de Hodgkin-Huxley

$f_S(t)$: fracción de compuertas i abiertas en la familia f (\approx probabilidad de que la compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)

- α_S : tasa de aperturas de la compuerta (aperturas/ms)
- β_S : tasa de cierres de la compuerta (cierres/ms)



- N_S número de canales de la familia en la célula
- $f_S(t)$: fracción de compuertas abiertas en el instante t ($[0,1]$)
- ¿Qué valor tiene el incremento (infinitesimal) de compuertas abiertas (dN_o) durante el intervalo de tiempo dt ?

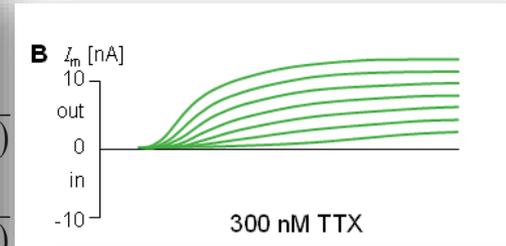
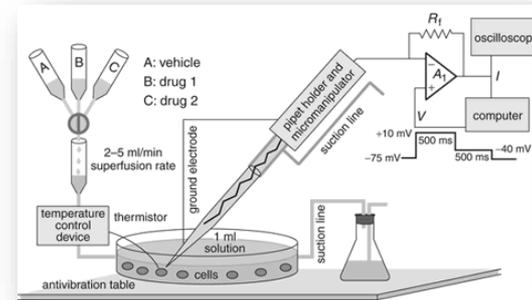
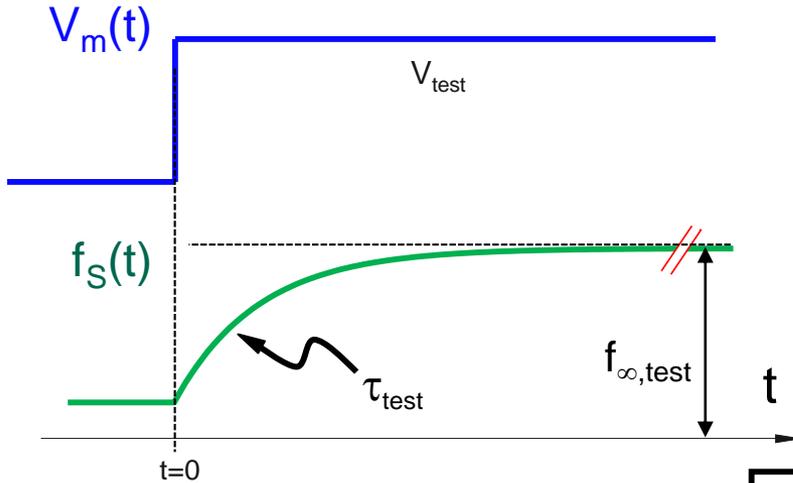
$$d(N_S f_S) = dN_o = \underbrace{\langle N_{c \rightarrow o} \rangle}_{\frac{N_S (1 - f_S) \alpha_S dt}{\text{N}^\circ \text{ candidatos} \times \text{tasa} \times \text{tiempo}}} - \underbrace{\langle N_{o \rightarrow c} \rangle}_{\frac{N_S f_S \beta_S dt}{\text{N}^\circ \text{ cand} \times \text{tasa} \times \text{tiempo}}} = [(1 - f_S) \alpha_S - f_S \beta_S] N_S dt \implies \boxed{\frac{df_S}{dt} = \alpha_S (1 - f_S) - \beta_S f_S}$$

$\Rightarrow f_S = f_S(t, V_m) \Leftarrow$

Compuertas dependientes de voltaje: el formalismo de Hodgkin-Huxley

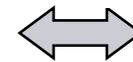
$f_S(t)$: fracción de compuertas i abiertas en la familia f (\approx probabilidad de que la compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)

- $f_\infty(V_m)$: probabilidad en estado estacionario de que la compuerta esté abierta a un potencial V_m
- $\tau_f(V_m)$: constante de tiempo (ms) de la compuerta a un potencial V_m



$$\frac{df_S}{dt} = \frac{f_\infty(V_m) - f_S}{\tau_f(V_m)}$$

$$f_S = f_S(t, V_m)$$



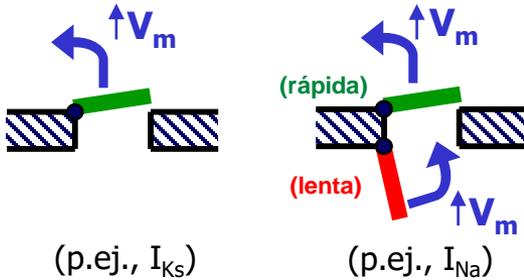
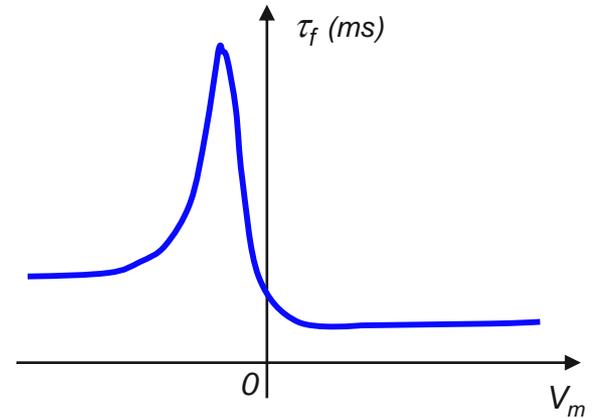
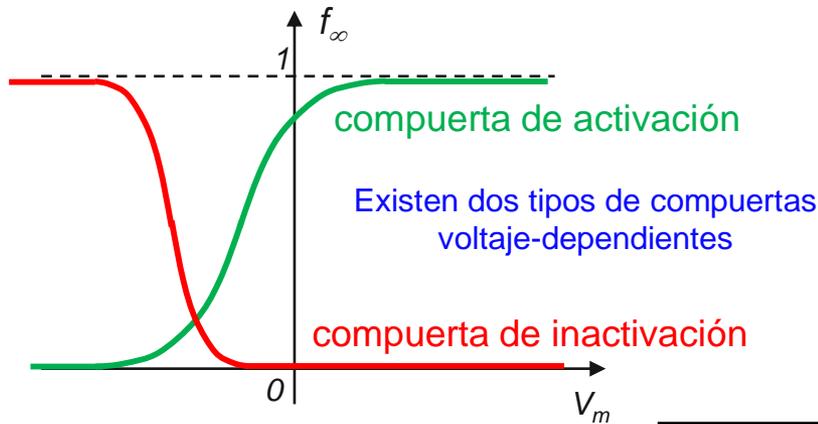
$$\frac{df_S}{dt} = \alpha_S(1 - f_S) - \beta_S f_S$$

$$f_S = f_S(t, V_m)$$

Compuertas dependientes de voltaje: el formalismo de Hodgkin-Huxley

$f_S(t)$: fracción de compuertas i abiertas en la familia f (\approx probabilidad de que la compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)

- $f_\infty(V_m)$: probabilidad en estado estacionario de que la compuerta esté abierta a un potencial V_m
- $\tau_f(V_m)$: constante de tiempo (ms) de la compuerta a un potencial V_m



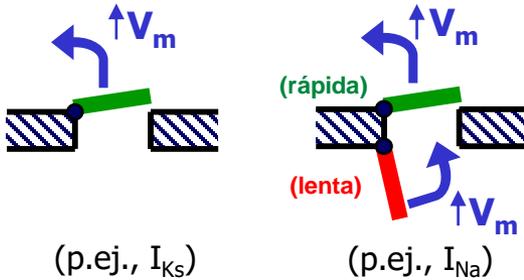
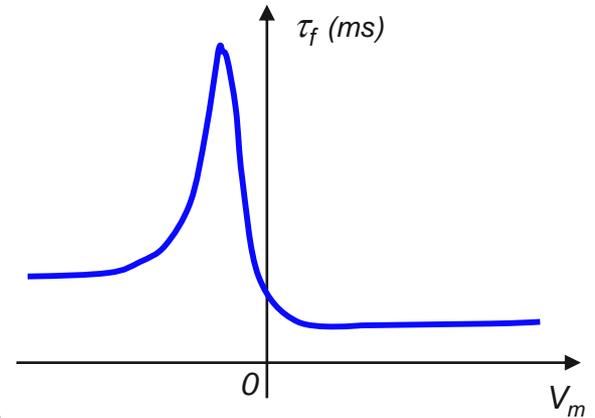
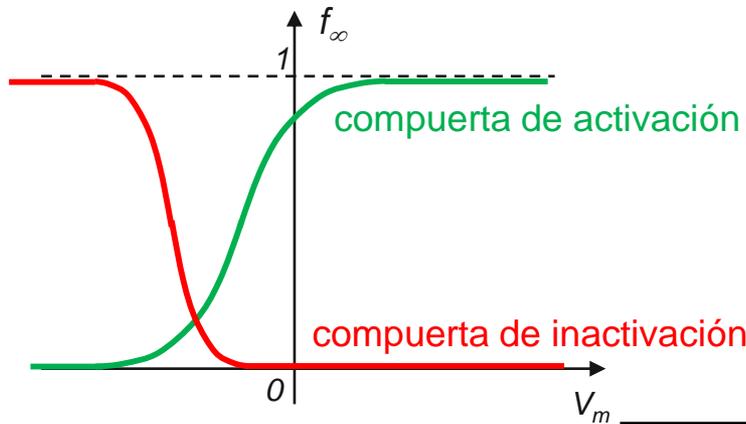
$$\frac{df_S}{dt} = \frac{f_\infty(V_m) - f_S}{\tau_f(V_m)}$$

$$f_S = f_S(t, V_m)$$

Compuertas dependientes de voltaje: el formalismo de Hodgkin-Huxley

$f_s(t)$: fracción de compuertas i abiertas en la familia f (\approx probabilidad de que la compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)

- $f_\infty(V_m)$: probabilidad en estado estacionario de que la compuerta esté abierta a un potencial V_m
- $\tau_f(V_m)$: constante de tiempo (ms) de la compuerta a un potencial V_m

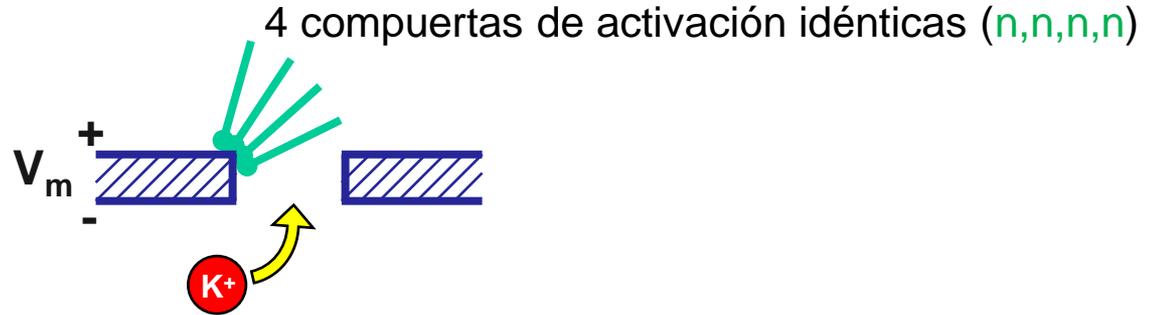
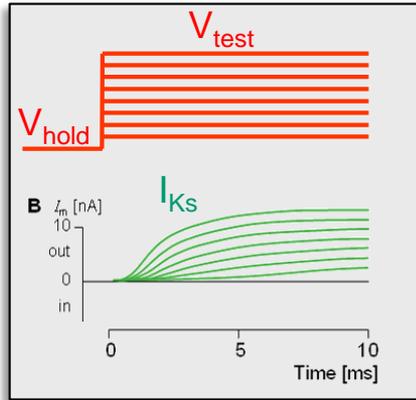


$$\frac{df_{iSf}}{dt} = \frac{f_{\infty, iSf}(V_m) - f_{iSf}}{\tau_{iSf}(V_m)}$$

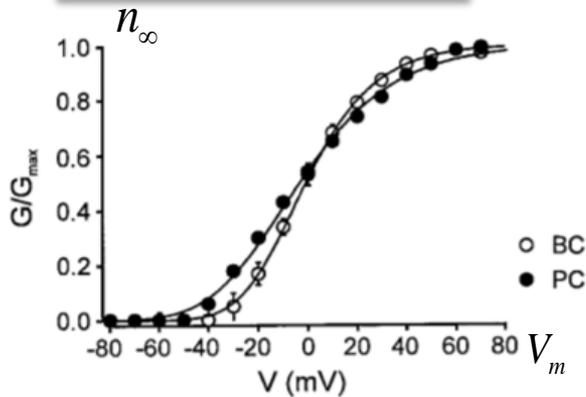
$$I_{Sf} = \bar{G}_{Sf} f_{1Sf} f_{2Sf} \dots f_{NSf} (V_m - E_S)$$

Compuertas dependientes de voltaje: el formalismo de Hodgkin-Huxley

EJEMPLO 1: corriente de K⁺ lenta en cardiomiocitos humanos [I_{Ks}]

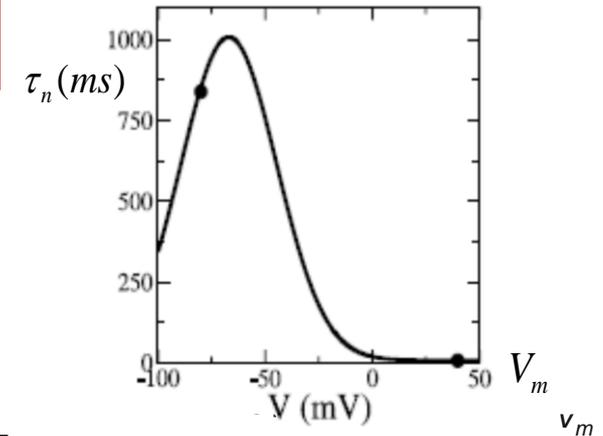


$$I_{Ks} = \bar{G}_{Ks} n^4 (V_m - E_K)$$



Martina et al., 1998

$$n_{\infty}(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(V_m - 3)/12.6}}$$

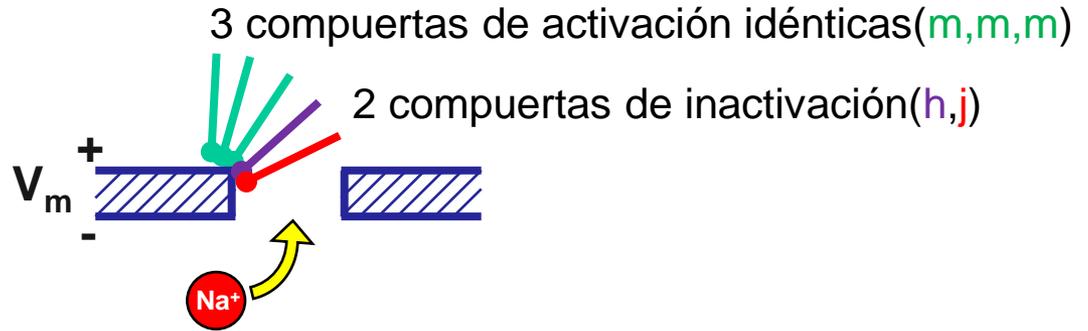
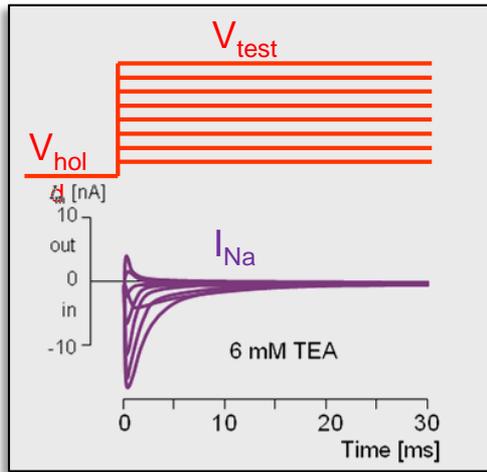


$$\frac{df_{iSf}}{dt} = \frac{f_{\infty, iSf}(V_m) - f_{iSf}}{\tau_{iSf}(V_m)}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V_m) - n(t)}{\tau_n(V_m)}$$

Compuertas dependientes de voltaje: el formalismo de Hodgkin-Huxley

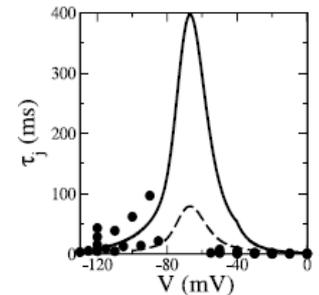
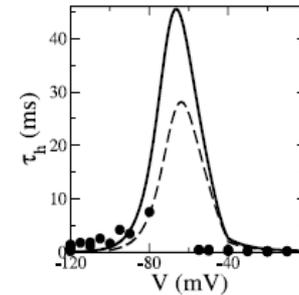
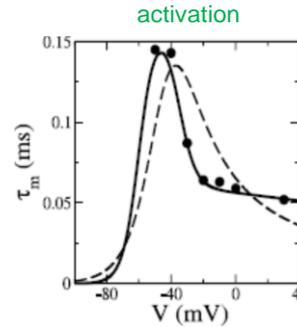
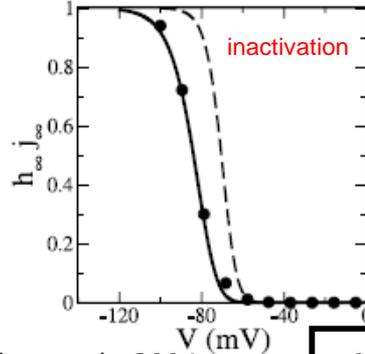
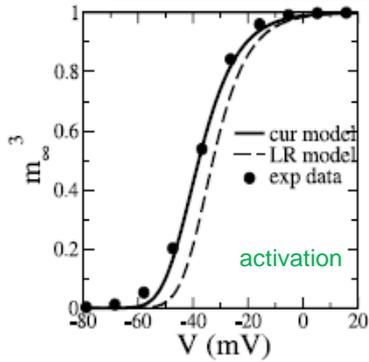
EJEMPLO 2: corriente de Na⁺ rápida en cardiomiocitos humanos [I_{Na}]



$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h j (V_m - E_{Na})$$

fast inactivation

slow inactivation



Ten Tusscher et al., 2004

Ten Tusscher et al., 2004

$$m_{\infty}(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(V_m - 40)/7.3}}$$

$$h_{\infty}(V_m) = j_{\infty}(V_m) = \frac{1}{1 + e^{(V_m - 80)/6.2}}$$

$$\frac{df_{iSf}}{dt} = \frac{f_{\infty, iSf}(V_m) - f_{iSf}}{\tau_{iSf}(V_m)}$$

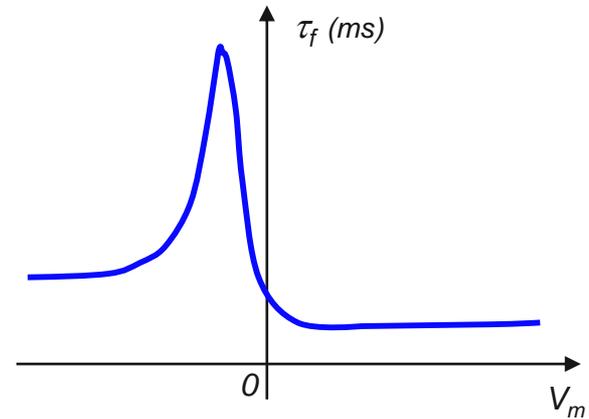
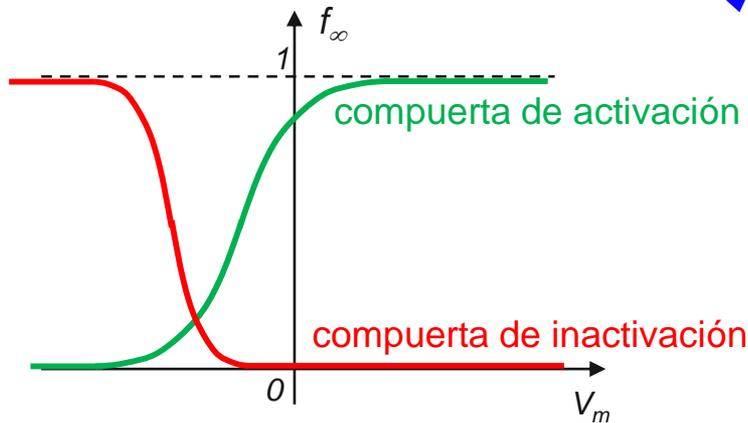
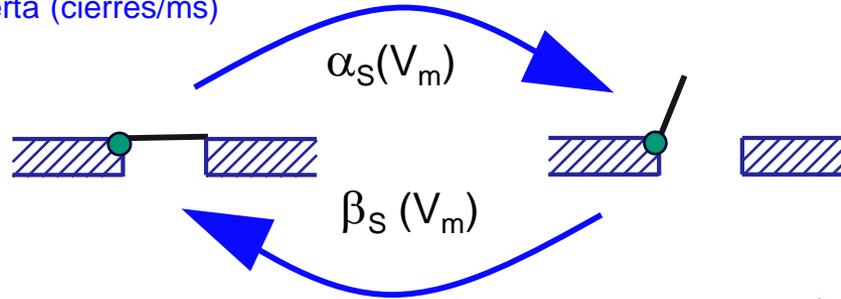
$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty}(V_m) - m(t)}{\tau_m(V_m)}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(V_m) - h(t)}{\tau_h(V_m)}$$

$$\frac{dj}{dt} = \frac{j_{\infty}(V_m) - j(t)}{\tau_j(V_m)}$$

Compuertas voltaje-dependientes: resumen

- α_S : tasa de aperturas de la compuerta (aperturas/ms)
- β_S : tasa de cierres de la compuerta (cierres/ms)



- $f_\infty(V_m)$: probabilidad de que una compuerta esté abierta en estado estacionario

- $\tau_f(V_m)$: constante de tiempo de la compuerta

$$\frac{df_{iSf}}{dt} = \frac{f_{\infty,iSf}(V_m) - f_{iSf}}{\tau_{iSf}(V_m)}$$

$$I_{Sf} = G_{Sf} f_{1Sf} f_{2Sf} \dots f_{NSf} (V_m - E_S)$$

Tema 4

4.1.- Compuertas de un canal iónico

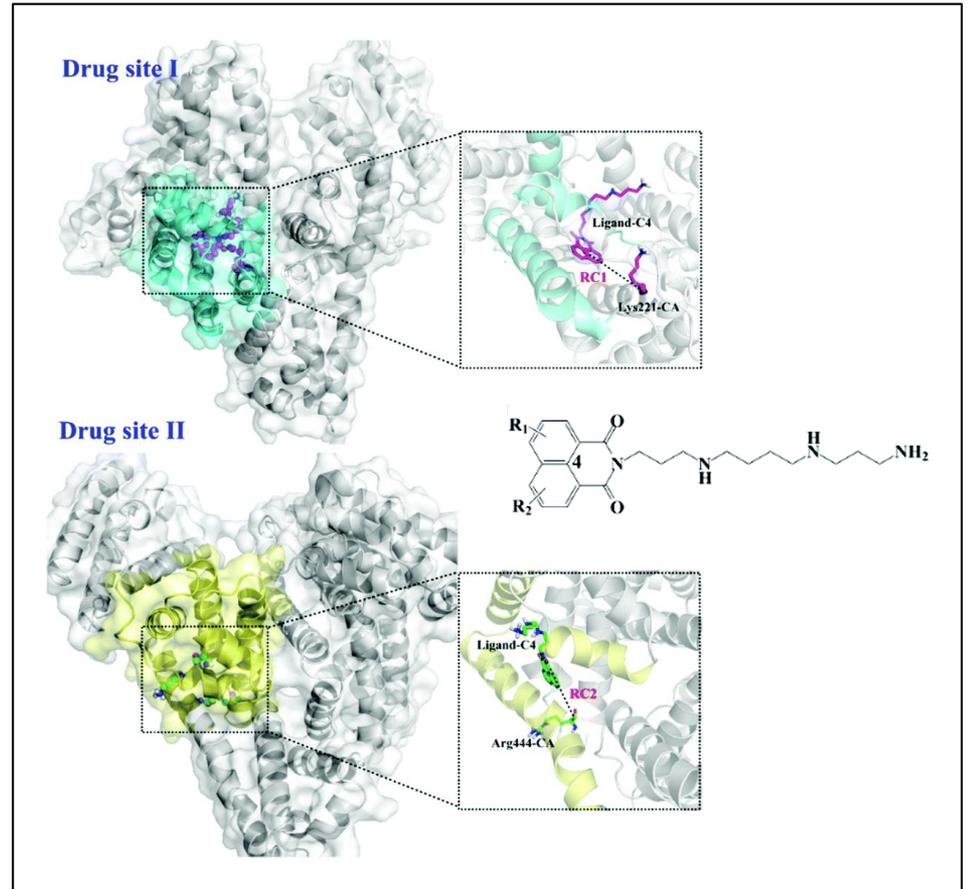
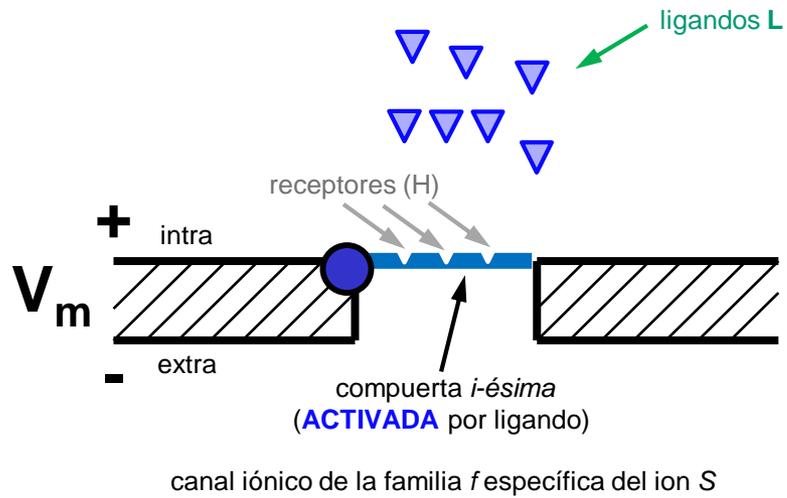
4.2.- Modelo de una compuerta dependiente de voltaje

4.3.- Modelo de una compuerta dependiente de ligando

4.4.- Modelo matemático de la acción de un fármaco



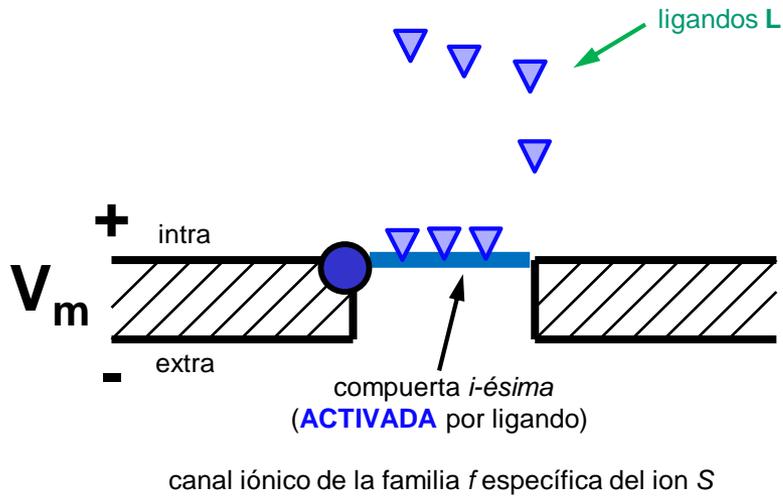
Compuertas activadas por ligando



Compuertas activadas por ligando

$f_L(t)$: fracción de compuertas i abiertas en la familia f (\approx probabilidad de que la compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)

- γ_L : tasa de aperturas de la compuerta (aperturas/ms)
- δ_L : tasa de cierres de la compuerta (cierres/ms)



$$f_L = \frac{1}{1 + \left(\frac{K_m}{[L]}\right)^H}$$

$$K_m = (\delta_L / \gamma_L)^{(1/H)}$$

(comp. voltaje-dependiente)

$$\left(\frac{df_s}{dt} = \alpha_s (1 - f_s) - \beta_s f_s\right)$$

$$\frac{df_L}{dt} = [L]^H \gamma_L (1 - f_L) - \delta_L f_L$$

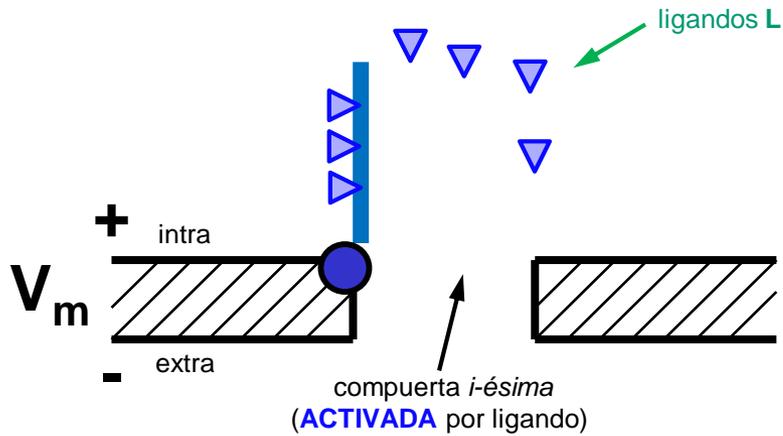
Si γ_L y δ_L no dependen de V_m ...

y estamos en estado estacionario ($[L]=cte$)...

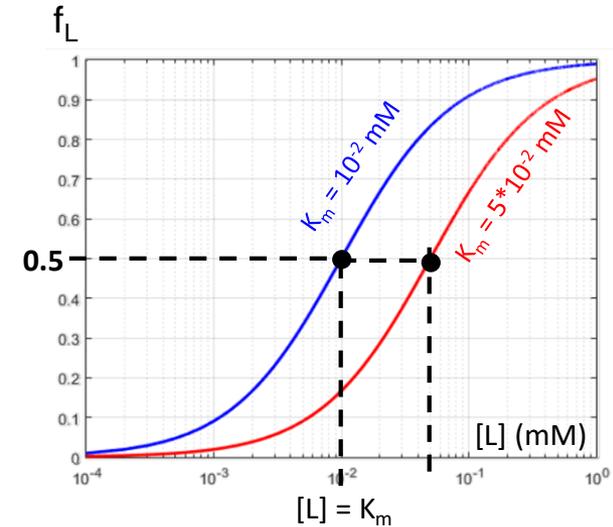
Compuertas activadas por ligando

$f_L(t)$: fracción de compuertas i abiertas en la familia f (\approx probabilidad de que la compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)

- γ_L : tasa de aperturas de la compuerta (aperturas/ms)
- δ_L : tasa de cierres de la compuerta (cierres/ms)



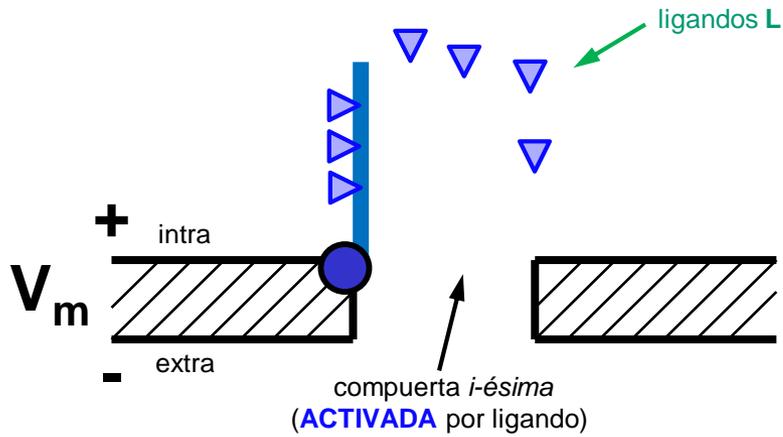
$$f_L = \frac{1}{1 + \left(\frac{K_m}{[L]}\right)^H}$$



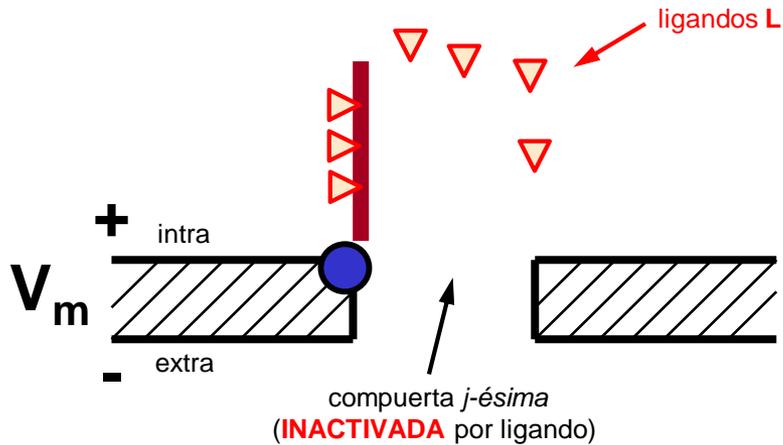
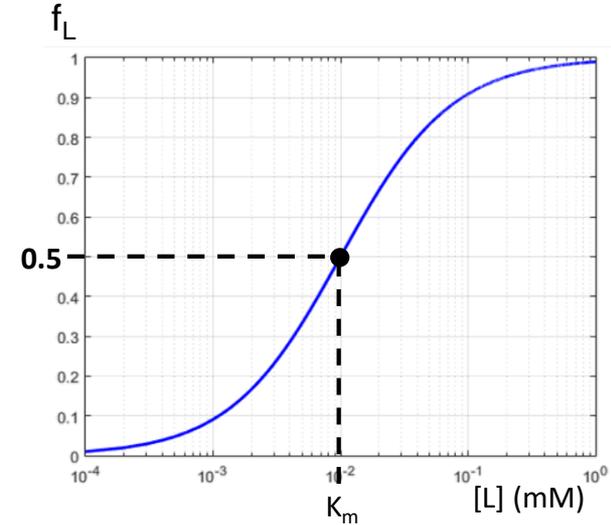
canal iónico de la familia f específica del ion S

Compuertas activadas / inactivadas por ligando

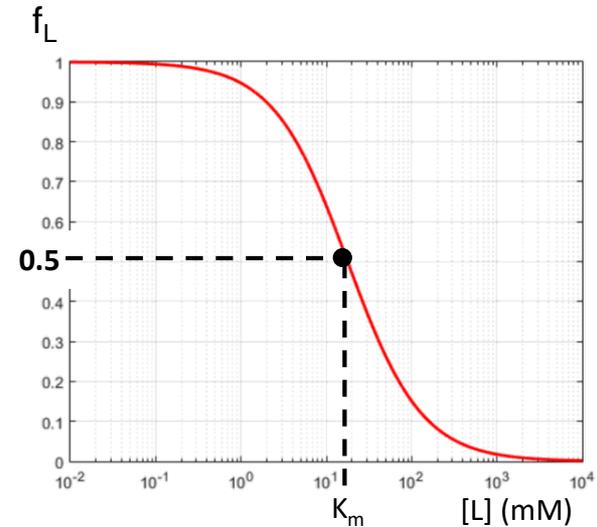
$f_L(t)$: fracción de compuertas i abiertas en la familia f (\approx probabilidad de que la compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)



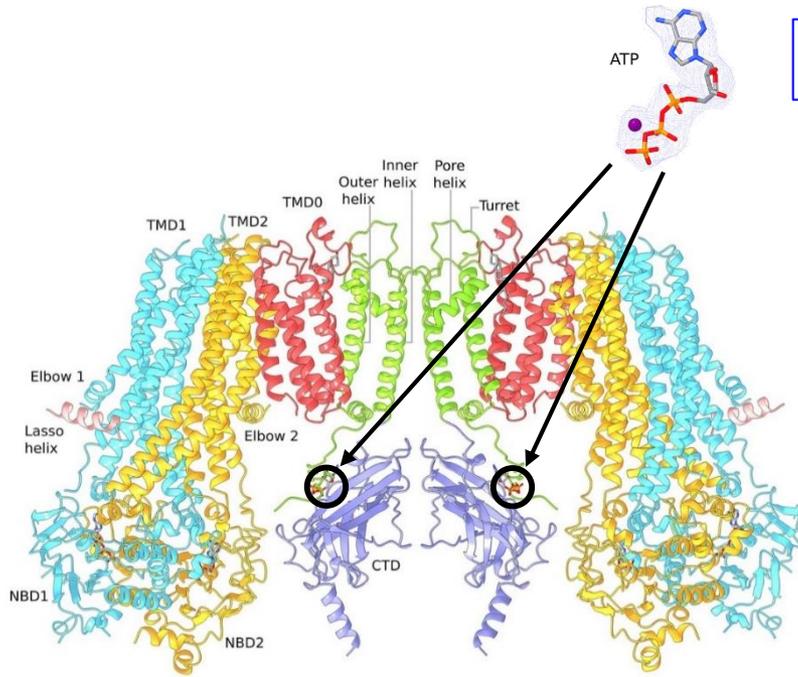
$$f_L = \frac{1}{1 + \left(\frac{K_m}{[L]}\right)^H}$$



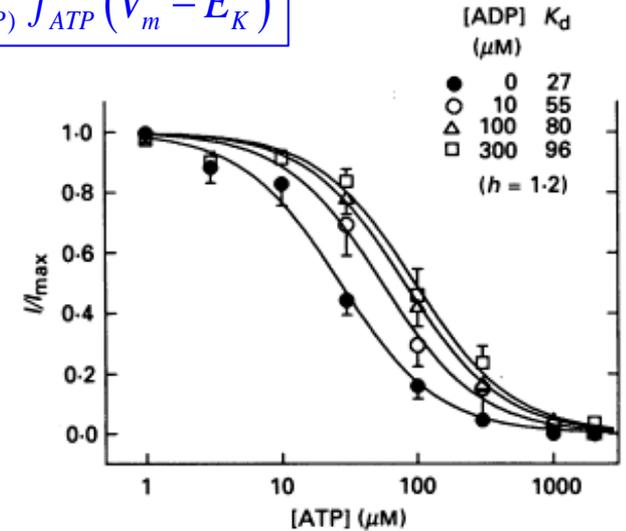
$$f_L = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{K_m}\right)^H}$$



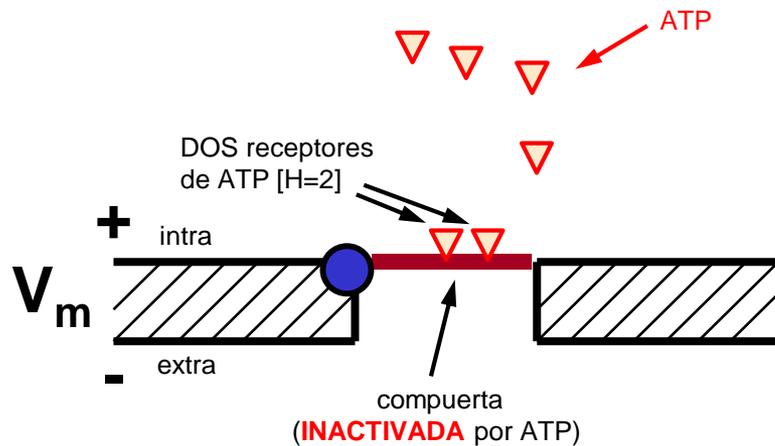
Ejemplo de compuertas desactivadas por ligando: el canal de K⁺ sensible a ATP



$$I_{K(ATP)} = N_{K(ATP)} \gamma_{K(ATP)} f_{ATP} (V_m - E_K)$$

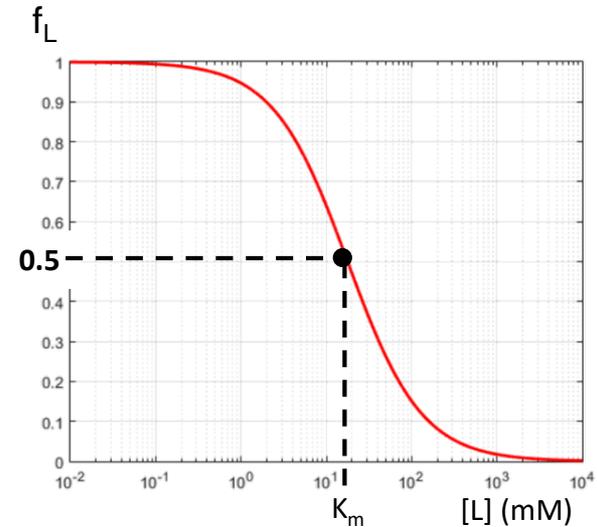


Weiss, Venkatesh & Lamp, 1992



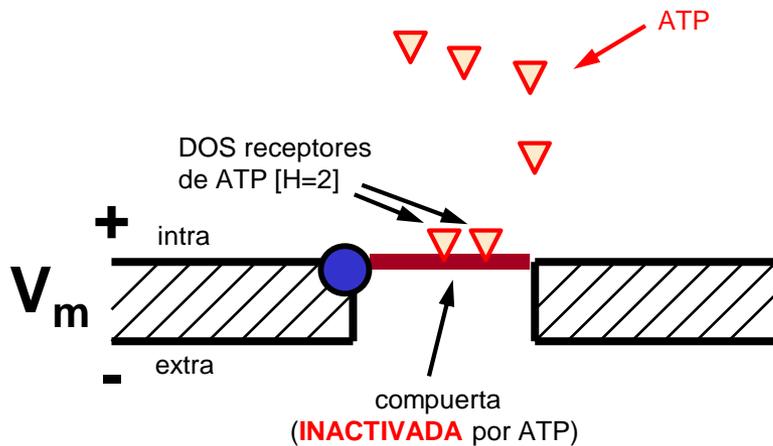
$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_d} \right)^2}$$

$$f_L = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{K_m} \right)^H}$$



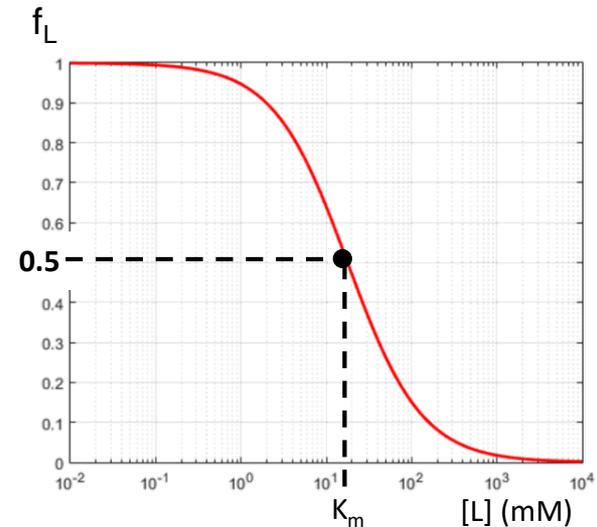
Tema 4

- 4.1.- Compuertas de un canal iónico
- 4.2.- Modelo de una compuerta dependiente de voltaje
- 4.3.- Modelo de una compuerta dependiente de ligando
- 4.4.- Modelo matemático de la acción de un fármaco



$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_d} \right)^2}$$

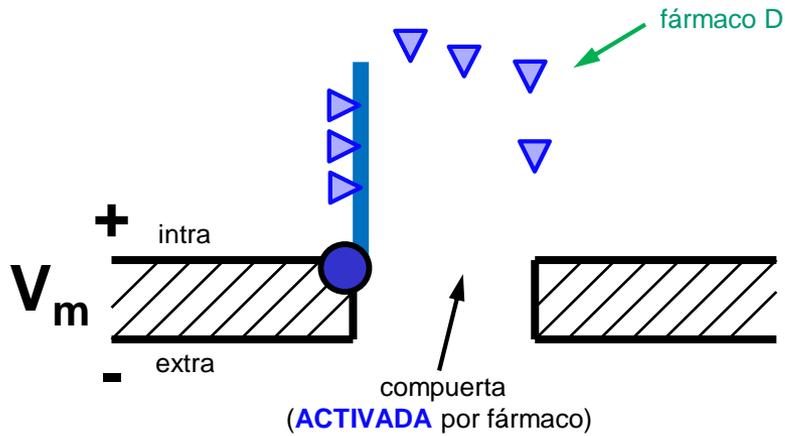
$$f_L = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{K_m} \right)^H}$$



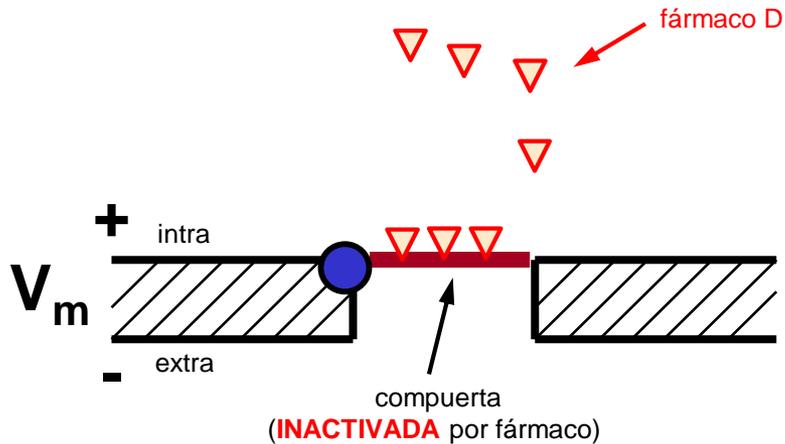
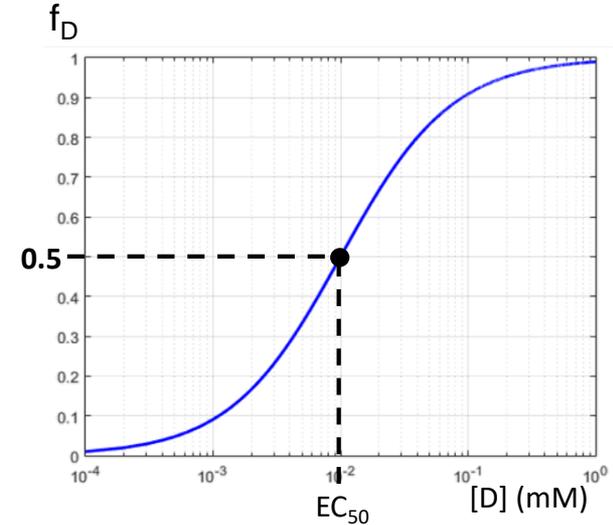
Aplicación al modelado del efecto de fármacos en el corazón

$f_D(t)$: fracción de compuertas abiertas (\approx probabilidad de que una compuerta esté abierta) en el instante t ($[0,1]$)

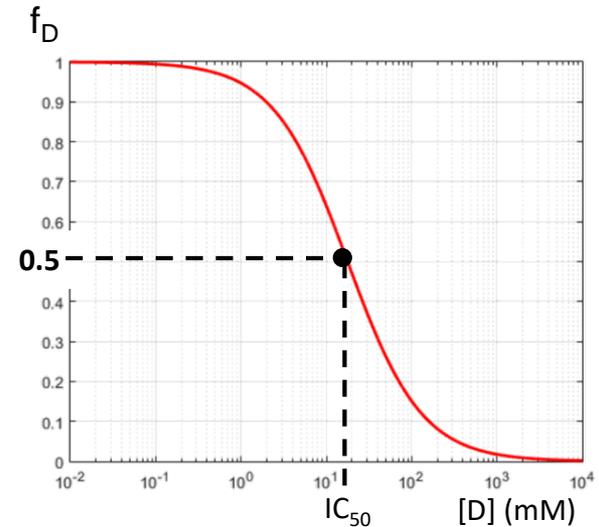
K_m : IC_{50} (si el fármaco inactiva el canal) o EC_{50} (si el fármaco activa el canal)



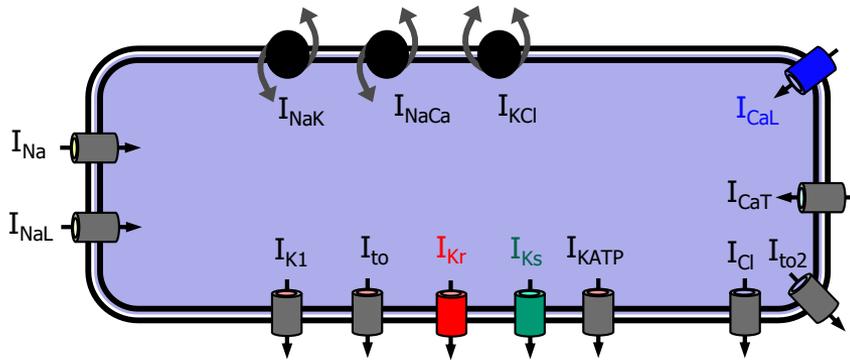
$$f_D = \frac{1}{1 + \left(\frac{EC_{50}}{[D]}\right)^H}$$



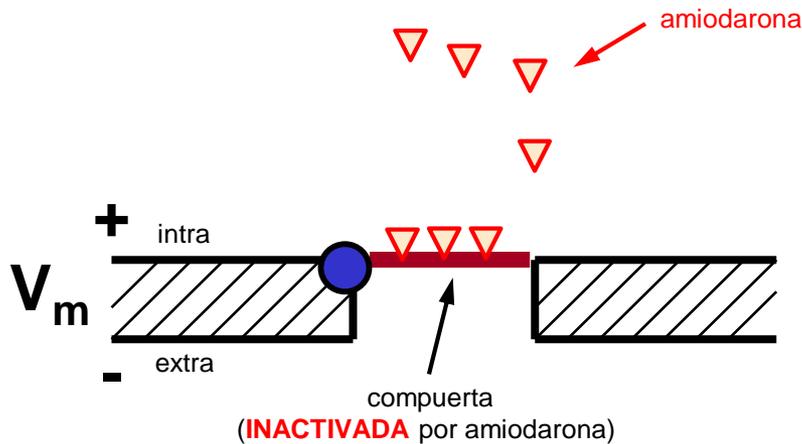
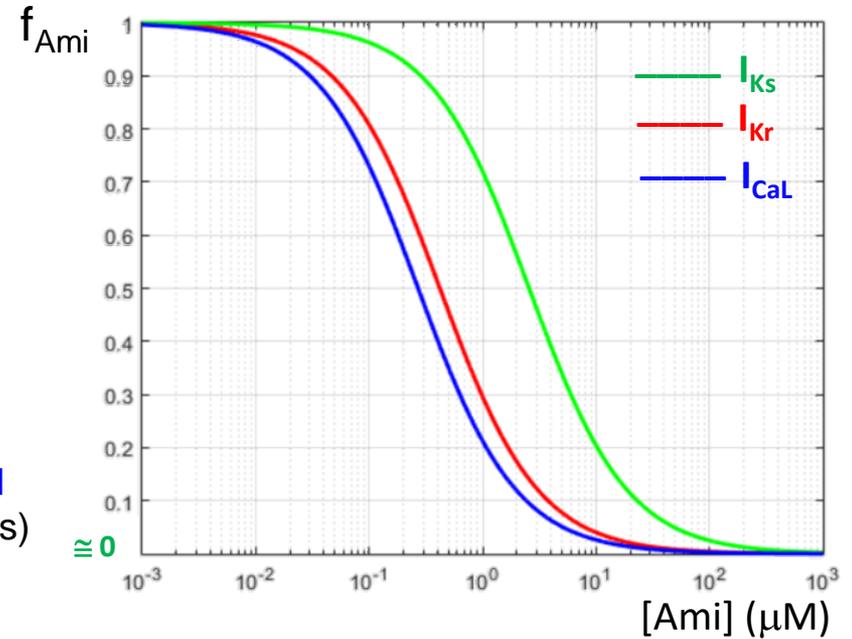
$$f_D = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{IC_{50}}\right)^H}$$



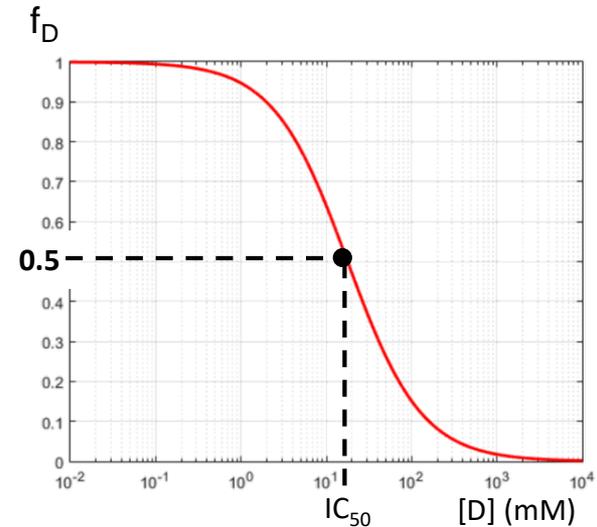
Ejemplo: el efecto de la amiodarona sobre el corazón



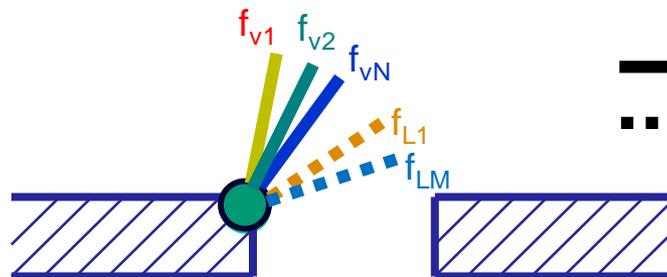
- Inactiva las corrientes I_{Kr} , I_{Ks} e I_{CaL}
- $IC_{50,Kr} = 0.42 \mu M$; $IC_{50,Ks} = 2.57 \mu M$; $IC_{50,CaL} = 0.27 \mu M$
- $H = 1$ (un receptor en cada familia de canales afectados)



$$f_D = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{IC_{50}} \right)^H}$$



Modelos matemáticos de canales iónicos: resumen



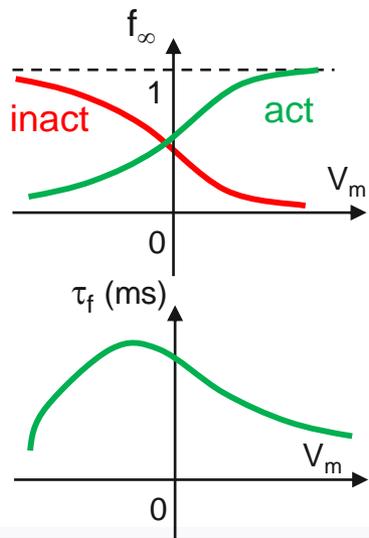
- N compuertas voltaje-dependientes
- - - M compuertas ligando-dependientes

f_i : probabilidad de que la compuerta i esté abierta

$$p_{open}(V_m, [L]) = f_{v1}(V_m) \dots f_{vM}(V_m) f_{L1}([L]) \dots f_{LM}([L])$$

compuertas voltaje-dependientes

$$\frac{df_{visf}}{dt} = \frac{f_{\infty, isf}(V_m) - f_{visf}(t)}{\tau_{isf}(V_m)}$$



Modelo matemático de un cardiomiocito

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_f I_{sf} + I_{stim} = 0$$

$$I_{sf} = G_{sf}(V_m - E_s) \quad [\dots]$$

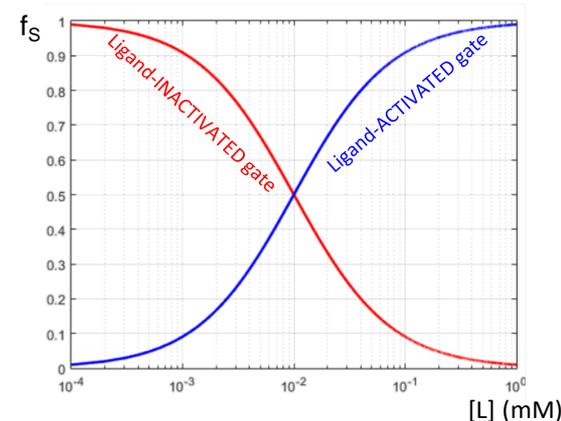
$$E_s = \frac{RT}{z_s F} \ln \frac{[S]_e}{[S]_i} \quad [\dots]$$

$$G_{sf}(t) = \bar{G}_{sf} p_{osf}(t) \quad [\dots]$$

$$p_{osf} = \prod_i f_{isf}$$

compuertas ligando-dependientes

$$f_{Lisf} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{K_{misf}} \right)^{\pm H_{isf}}}$$



Conclusiones

- Las diferentes α -hélices y β -hélices que constituyen las proteínas-canal pueden desplazarse y girar en respuesta a cambios en el potencial de membrana porque pueden poseer carga eléctrica. Como resultado de esos movimientos, un canal puede abrirse o cerrarse, y la probabilidad de hacerlo depende por tanto del potencial de membrana. Se dice que un canal tiene “compuertas” que se abren o se cierran al variar el potencial de membrana.
- La técnica del *patch-clamp*, junto con la estrategia del *voltage-clamp*, revela comportamientos muy distintos en diferentes familias de canales iónicos:
 - En los canales de sodio, por ejemplo, la corriente crece, alcanza un pico y después decrece ante un salto de potencial;
 - En algunos canales de potasio, por ejemplo, la corriente crece y se estabiliza ante un salto de potencial.
- De la medición de las corrientes iónicas puede deducirse el comportamiento dinámico de la “fracción de canales abiertos” f_s .
- La apertura o cierre de una compuerta es un proceso de primer orden regido por una ecuación diferencial ordinaria, de primer orden y coeficientes f_∞ y τ_f no constantes (dependen del potencial de membrana V_m).
- El término f_∞ de la ecuación diferencial de una compuerta representa la fracción estacionaria de compuertas abiertas al potencial V_m .
- El término f_∞ puede ser creciente con el potencial, y en ese caso la compuerta tenderá a abrirse al crecer V_m : se trata de una “compuerta de activación”.
- Alternativamente, el término f_∞ puede ser decreciente con el potencial, y en ese caso la compuerta tenderá a cerrarse al crecer V_m : se trata de una “compuerta de inactivación”.
- El término τ_f de la ecuación diferencial de una compuerta representa la constante de tiempo de apertura o cierre de la misma al potencial V_m .
- Durante un protocolo de *voltage-clamp*, la fracción de compuertas abiertas evoluciona en el tiempo de manera exponencial (creciendo si es una compuerta de activación, decreciendo si lo es de inactivación).
- La presencia de más de una compuerta por canal iónico explica las características dinámicas del mismo.
- Por ejemplo, los canales de salida de K^+ en el axón del calamar poseen cuatro compuertas de activación idénticas entre sí
- Por ejemplo, los canales de entrada de Na^+ en el axón del calamar poseen tres compuertas de activación rápidas idénticas entre sí y una compuerta de inactivación lenta.
- La combinación de dichos canales de Na^+ y K^+ , además de los canales de Cl^- (que no poseen compuertas), explican el desarrollo de un potencial de acción al estimular un axón.
- El modelo de Hodgkin-Huxley es capaz de reproducir el potencial de acción del axón del calamar, así como las diferentes corrientes iónicas subyacentes.
- Otros canales de otros tipos de células pueden poseer diferentes números y combinaciones de compuertas, dando lugar al interactuar entre ellos a potenciales de acción de diferentes morfologías y duraciones.

Bibliografía

- El voltage-clamp
 - Capítulo 4 de [1] (especialmente punto 4.3 y 4.4)
 - Capítulo 4 de [2] (especialmente punto 4.2 y 4.3)
 - Capítulo 5 de [3] (especialmente punto 5.5)
- El modelo de Hodgkin-Huxley de las compuertas , corrientes y potencial de acción
 - Capítulo 4 de [1] (especialmente punto 4.7) y Capítulo 5 de [1] (especialmente punto 5.2.3 y 5.3)
 - Capítulo 4 de [2] (especialmente punto 4.4)

[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