

BIOELECTRICIDAD

Universidad Politécnica de Valencia, España

Prof. José M. Ferrero

TEMA 5

MODELOS MATEMÁTICOS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

Chema Ferrero

Bioelectricidad

TEMA 5

MODELOS MATEMÁTICOS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

- 5.1.- El desarrollo del potencial de acción: fundamentos
- 5.2.- El desarrollo del potencial de acción en un cardiomiocito
- 5.3.- Diversidad de modelos de potenciales de acción cardiacos
- 5.4.- ¿De dónde viene el estímulo?
- 5.5.- La magia del nodo sinusal

El primer registro del potencial de acción

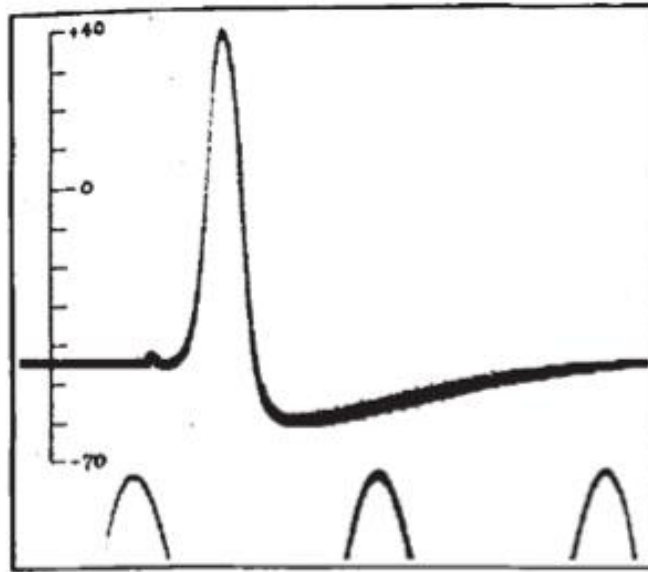


Fig. 2.

ACTION POTENTIAL RECORDED BETWEEN INSIDE AND OUTSIDE OF AXON. TIME MARKER, 500 CYCLES/SEC. THE VERTICAL SCALE INDICATES THE POTENTIAL OF THE INTERNAL ELECTRODE IN MILLIVOLTS, THE SEA WATER OUTSIDE BEING TAKEN AT ZERO POTENTIAL.



Hodgkin & Huxley, 1939

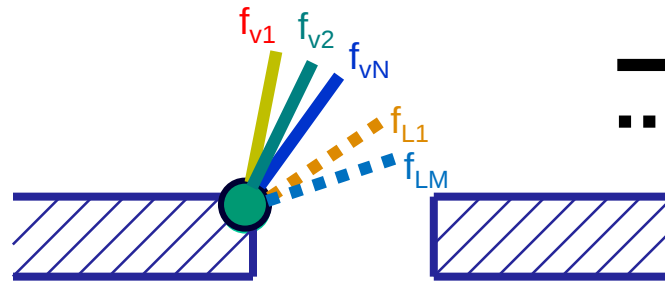
1791

1887

1908

1939

En episodios anteriores...



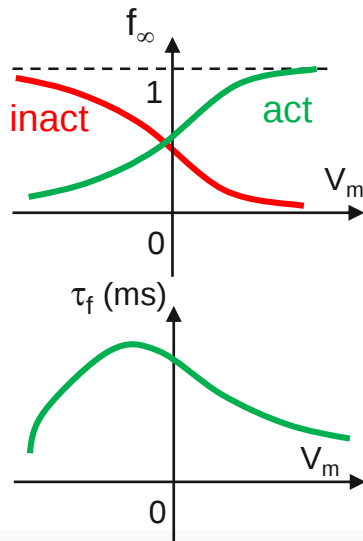
- N compuertas voltaje-dependientes
- - - M compuertas ligando-dependientes

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

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

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

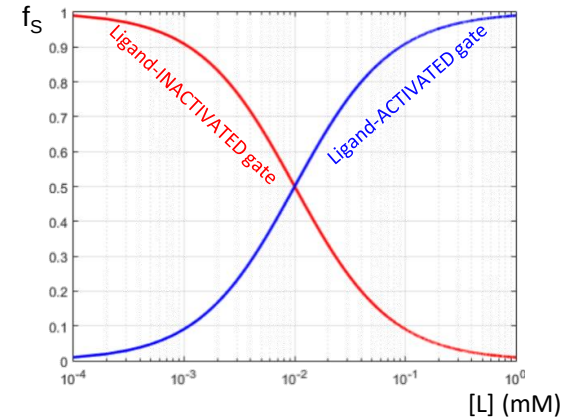
$$E_s = \frac{RT}{z_s F} \ln \frac{[S]_e}{[S]_i} \quad [\dots]$$

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

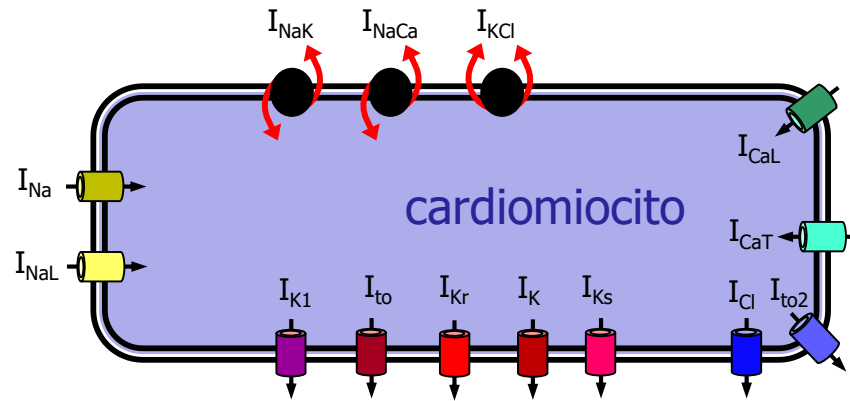
$$p_{osf} = \prod_i f_{isf}$$

compuertas ligando-dependientes

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



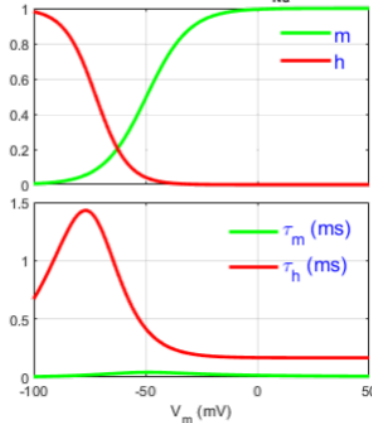
El desarrollo del potencial de acción: ecuaciones



El desarrollo del potencial de acción: ecuaciones

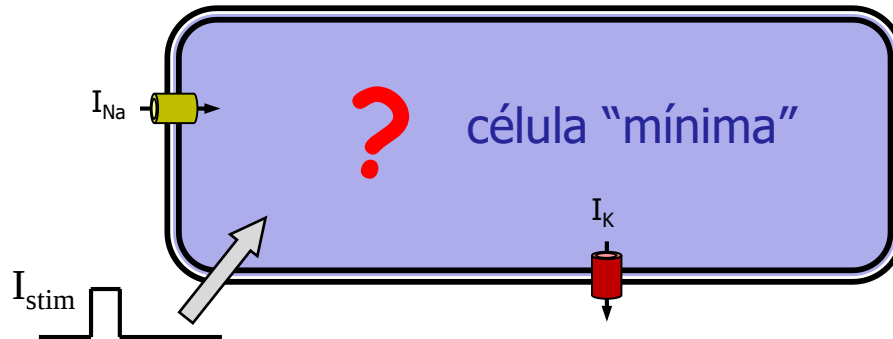
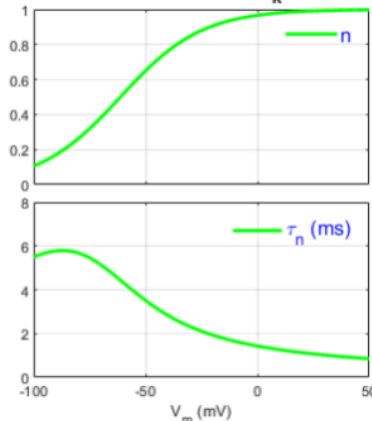
$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

CORRIENTE DE Na^+ (I_{Na})



$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

CORRIENTE DE K^+ (I_K)



$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_{stim} = 0$$

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

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

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

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

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

Sistema de EDOs
4 variables de estado
(V_m , m , h , n)

$$m_\infty = \frac{1}{1 + \exp[-(V_m + 50)/9.55]}$$

$$n_\infty = \frac{1}{1 + \exp[-(V_m + 61.2)/18.2]}$$

$$h_\infty = \frac{1}{1 + \exp[(V_m + 72)/7.1]}$$

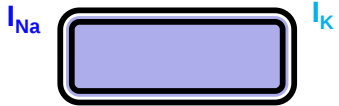
$$\tau_m = \frac{1}{-\frac{V_m + 50}{10[\exp[-(V_m + 50)/10] - 1]} + 4\exp[-(V_m + 75)/18]}$$

$$\tau_n = \frac{1}{-\frac{V_m + 65}{100[\exp[-(V_m + 65)/10] - 1]} + 0.125\exp[-(V_m + 75)/80]}$$

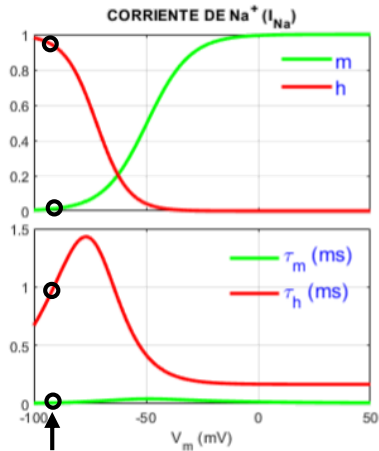
$$\tau_h = \frac{1}{\frac{1}{\exp[-(V_m + 45)/10] + 1} + 0.07\exp[-(V_m + 75)/20]}$$

El desarrollo del potencial de acción: el reposo

I_{est}

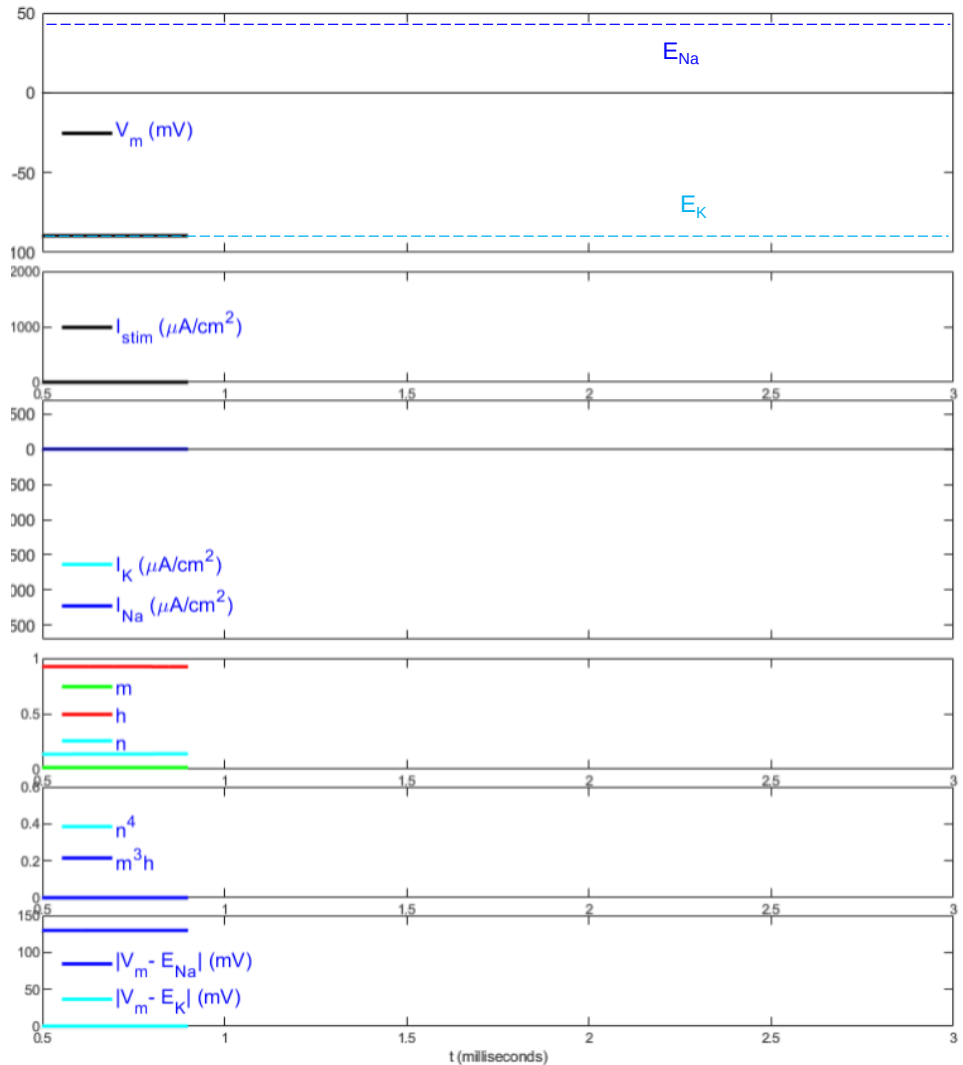
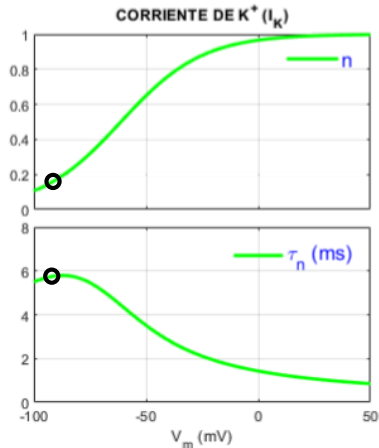


$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

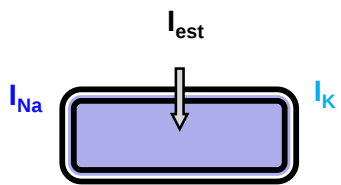


reposo

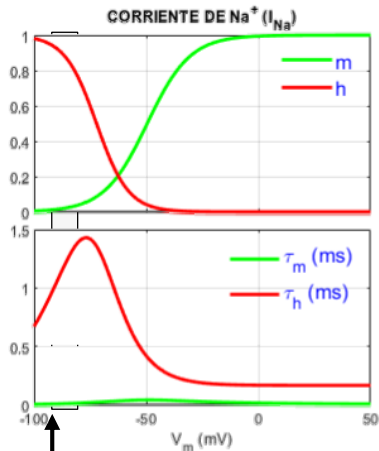
$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$



El desarrollo del potencial de acción: el estímulo (SUBUMBRAL)

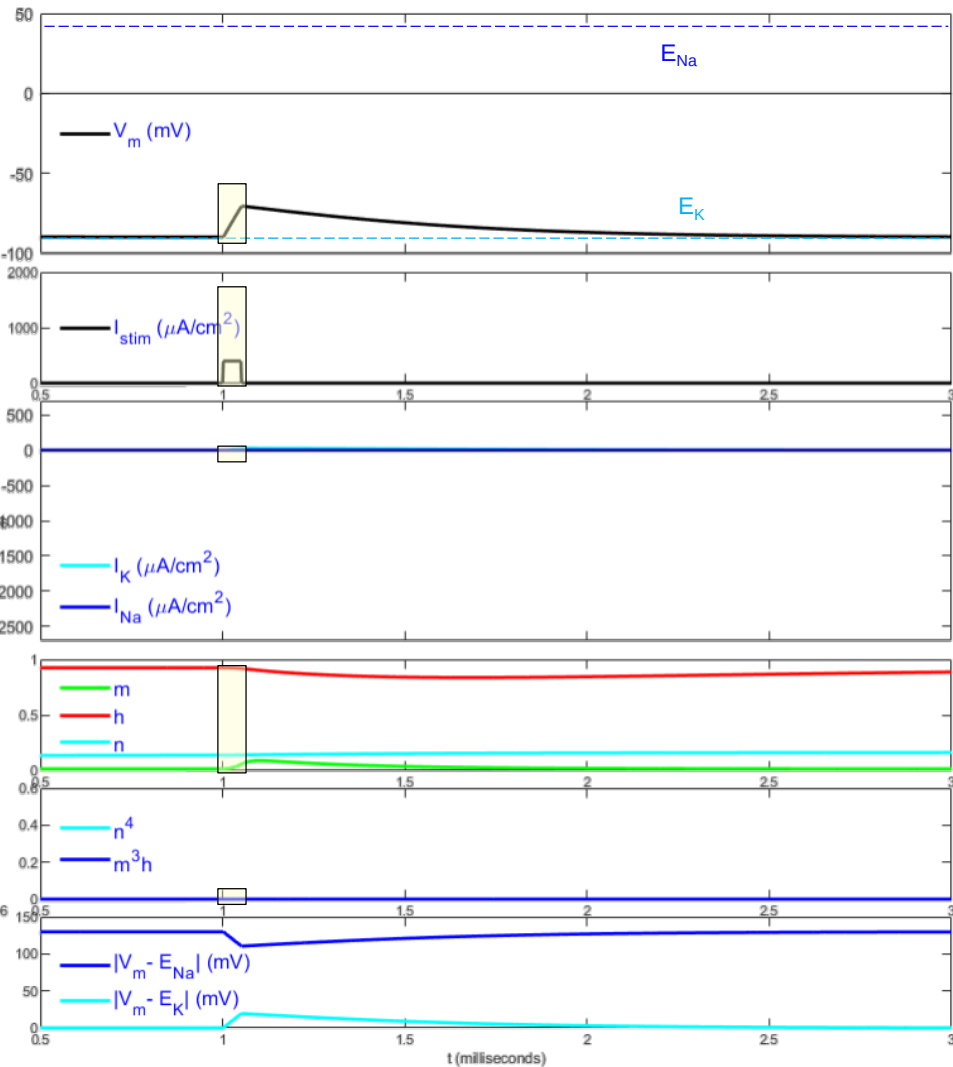
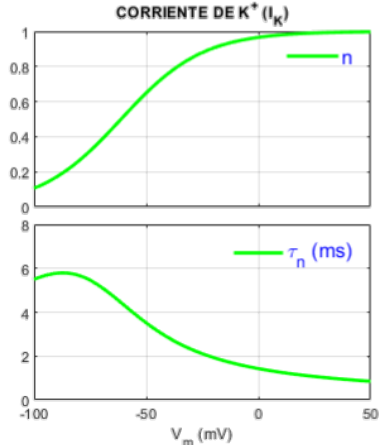


$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

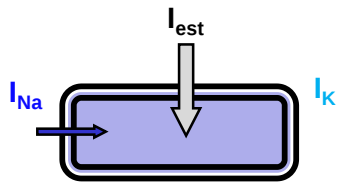


reposo

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$



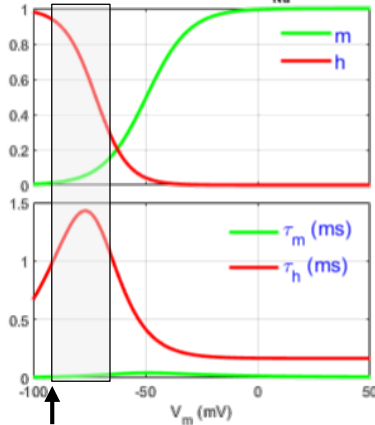
El desarrollo del potencial de acción: el estímulo (SUPRAUMBRAL)



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

CORRIENTE DE Na^+ (I_{Na})

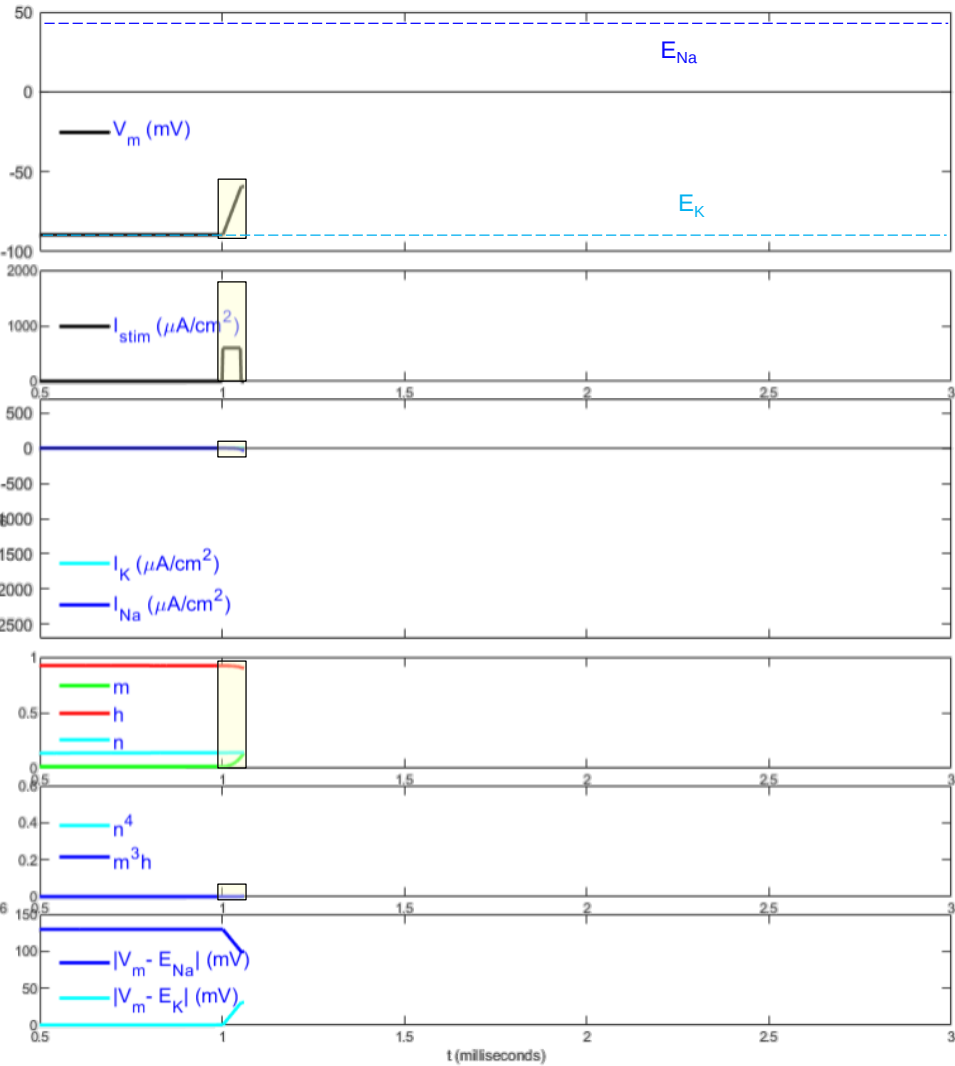
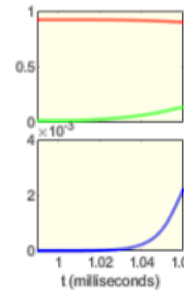
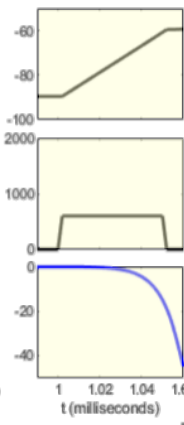
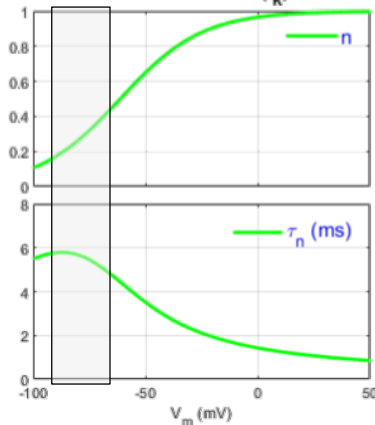
(rápidamente)



reposito

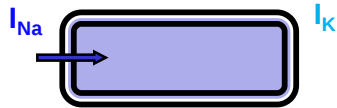
$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

CORRIENTE DE K^+ (I_K)



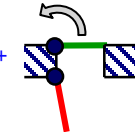
El desarrollo del potencial de acción: el estímulo (SUPRAUMBRAL)

I_{est}



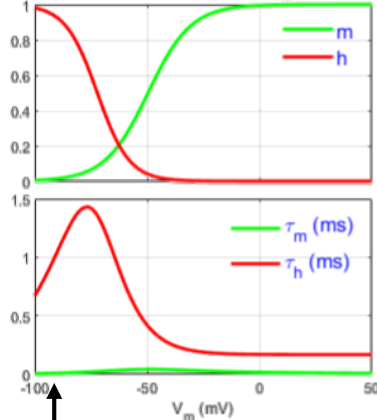
¿Mediante qué mecanismos se dispara un potencial de acción?

(rápidamente)



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

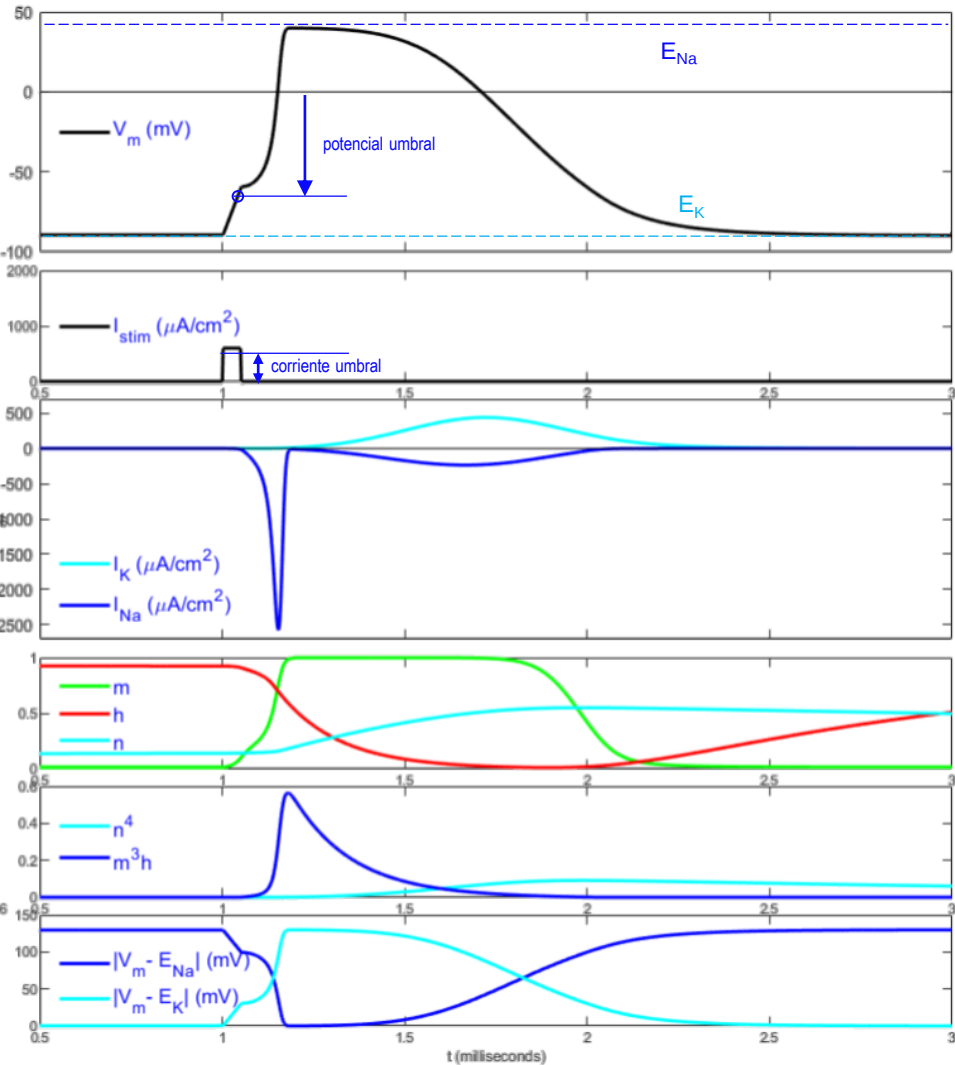
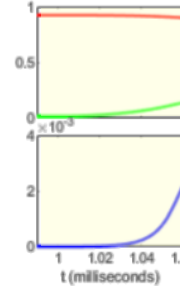
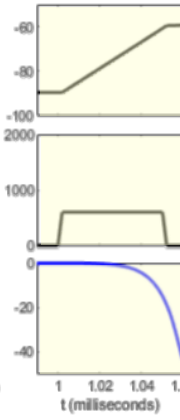
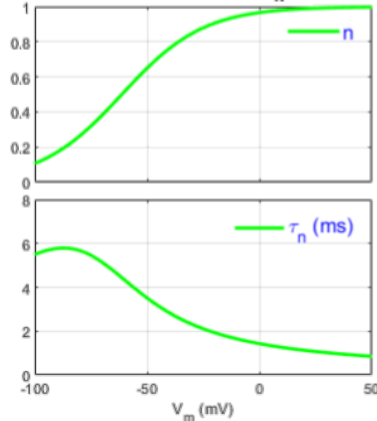
CORRIENTE DE Na^+ (I_{Na})



reposo

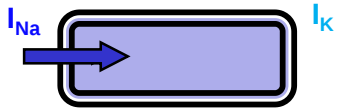
$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

CORRIENTE DE K^+ (I_K)



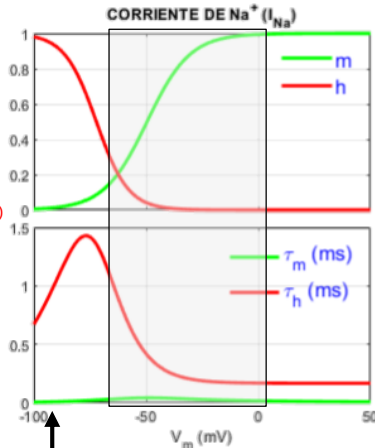
El desarrollo del potencial de acción: la despolarización

I_{est}

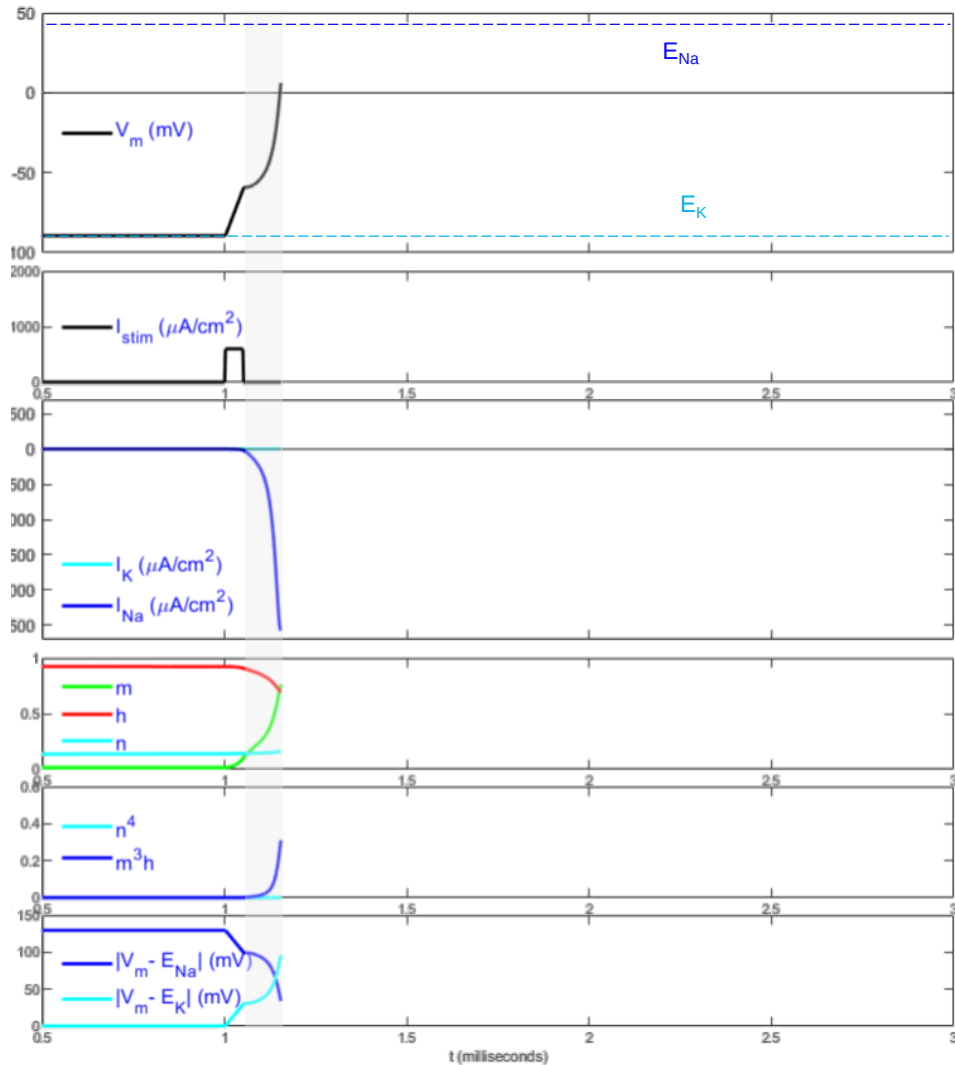
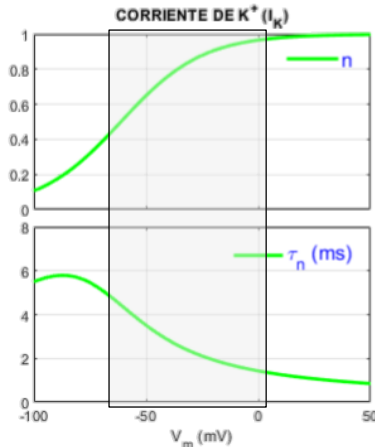


¿Qué ocurre inmediatamente después de cesar el estímulo?

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

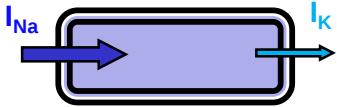


$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

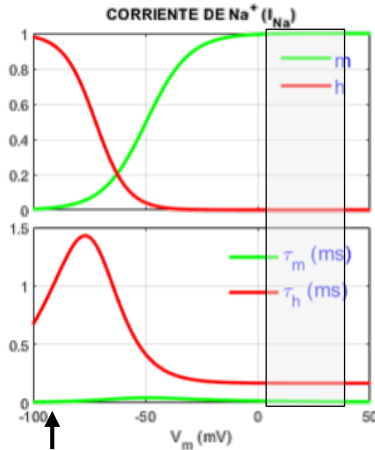


El desarrollo del potencial de acción: el inicio de la repolarización

I_{est}

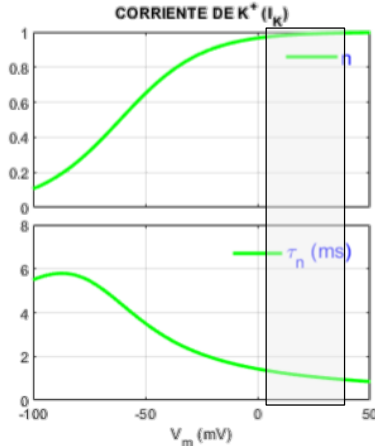


$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

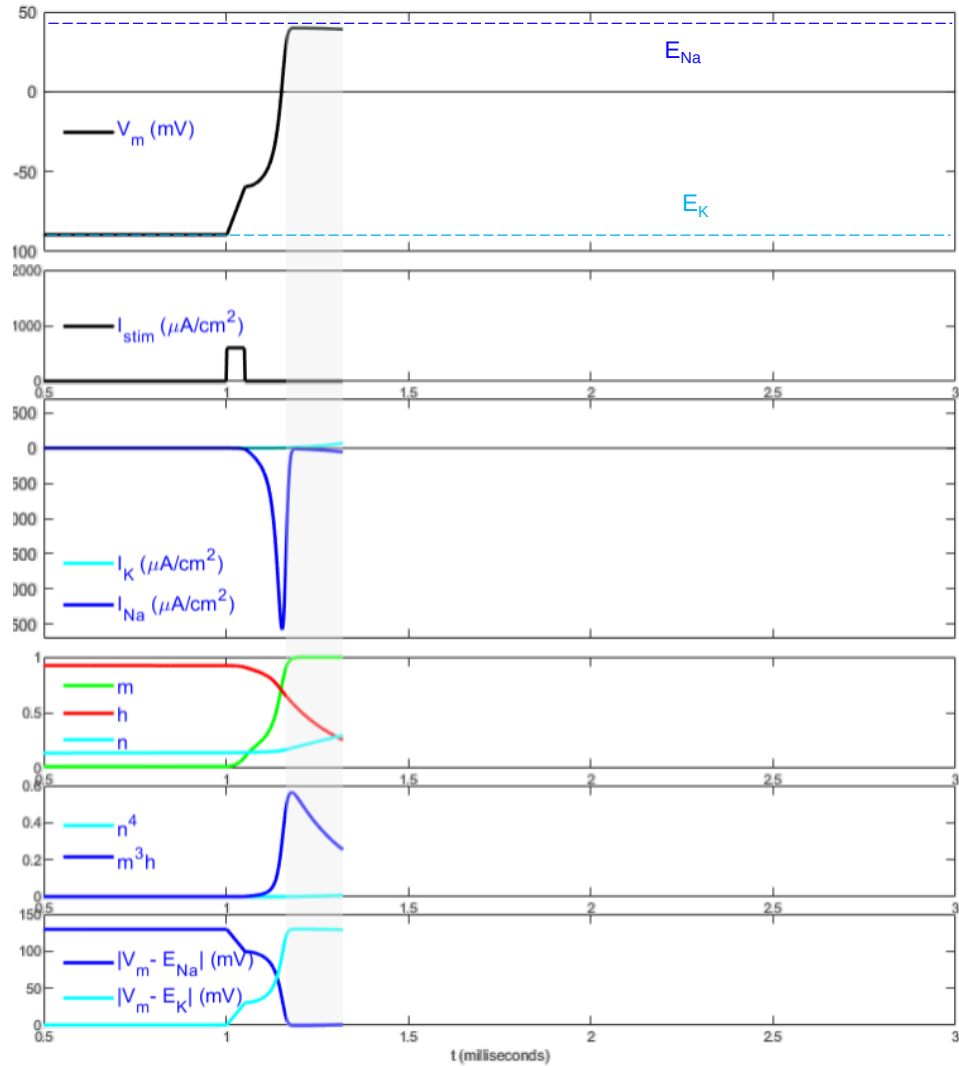


reposo

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

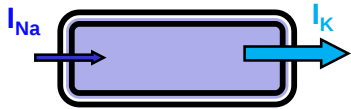


(lentamente)

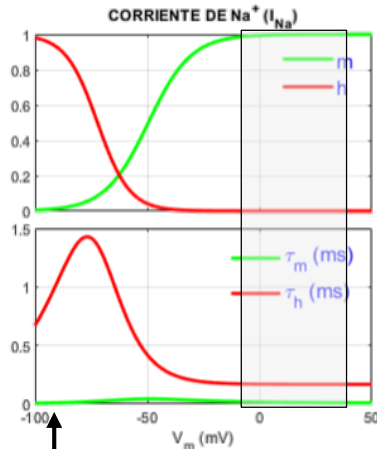


El desarrollo del potencial de acción: la repolarización

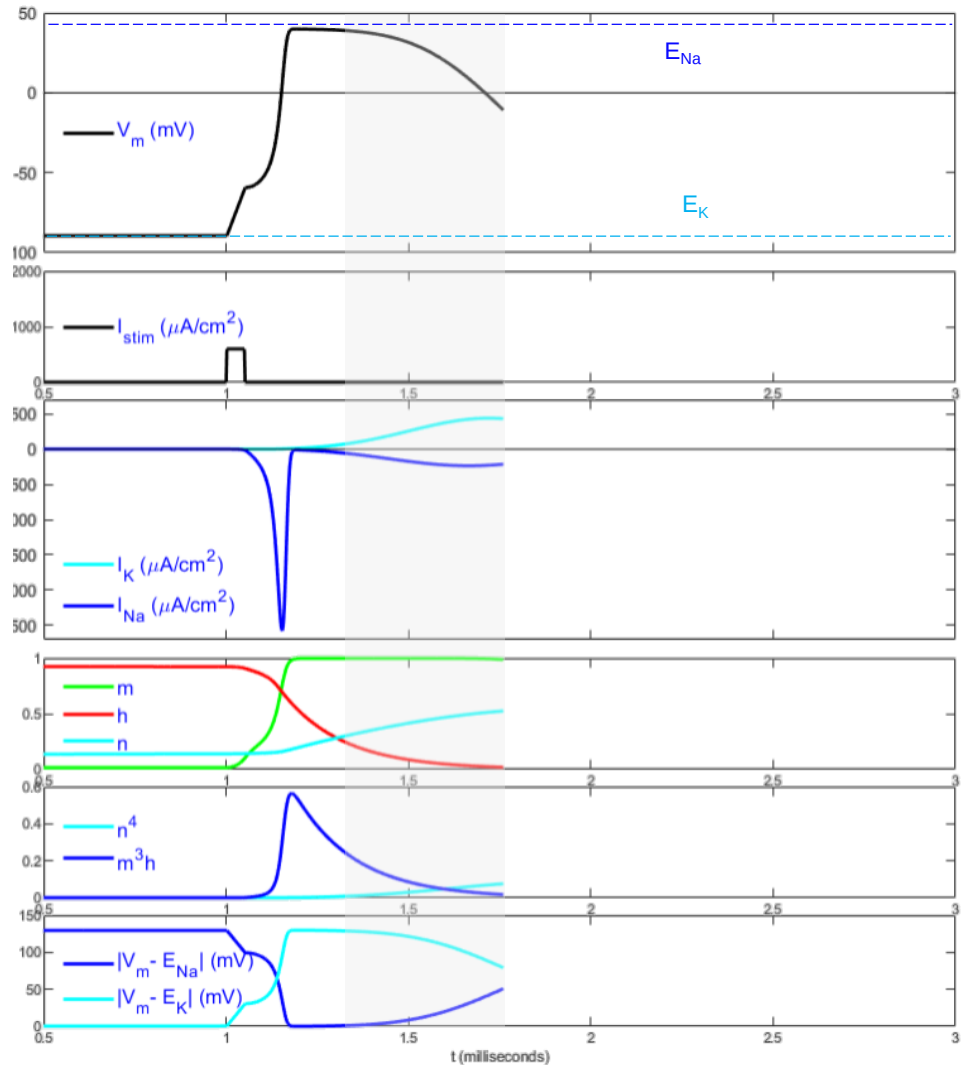
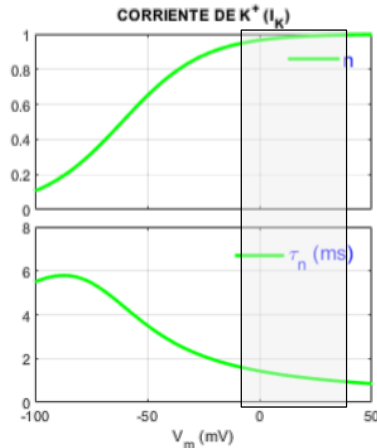
I_{est}



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



$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$



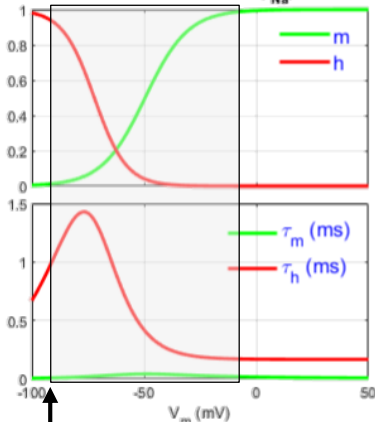
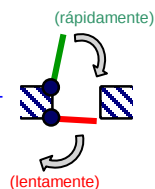
El desarrollo del potencial de acción: la repolarización y el reposo

I_{est}



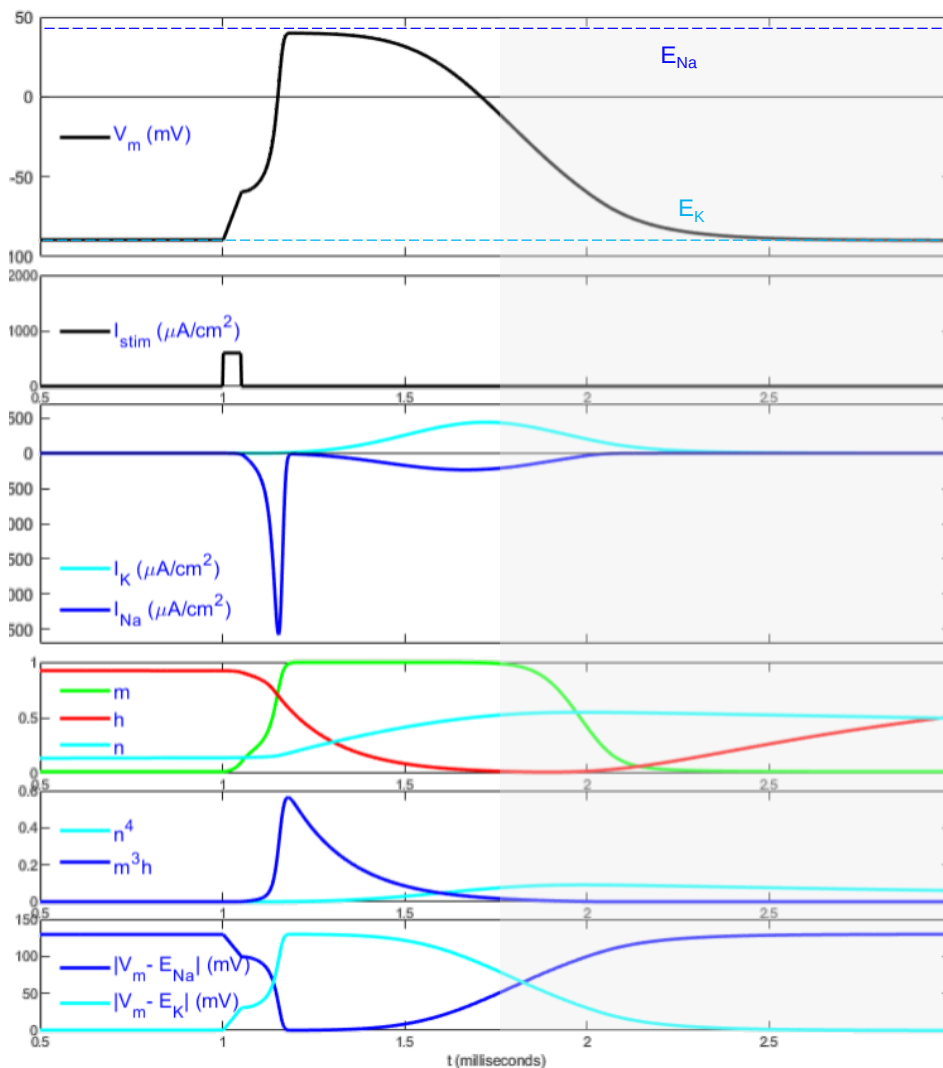
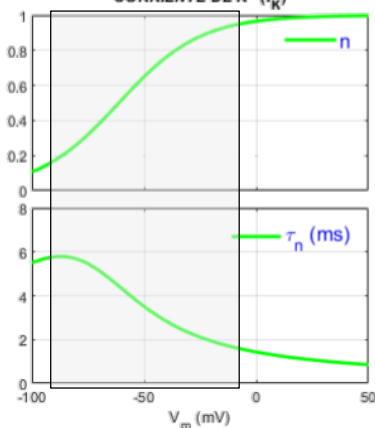
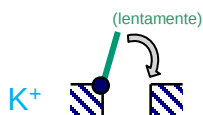
$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

CORRIENTE DE Na^+ (I_{Na})



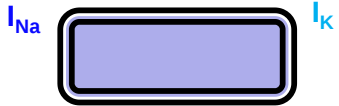
$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

CORRIENTE DE K^+ (I_K)

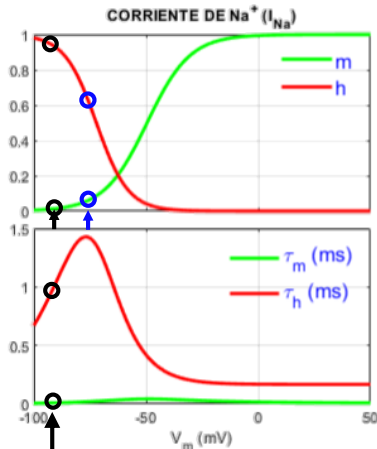


El desarrollo del potencial de acción: isquemia aguda

I_{est}

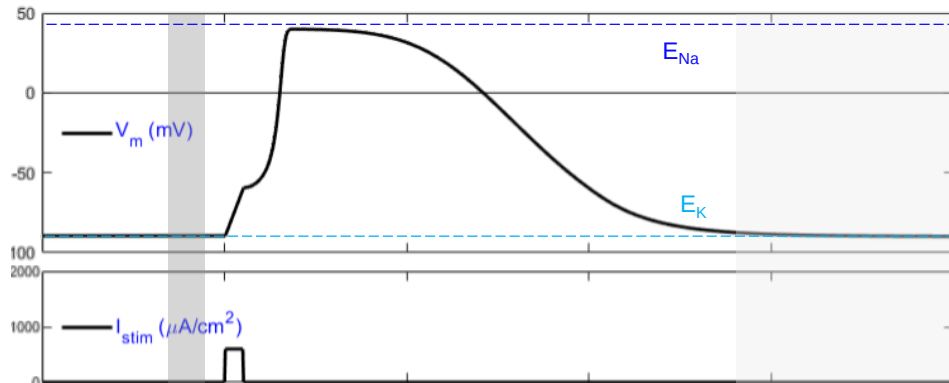
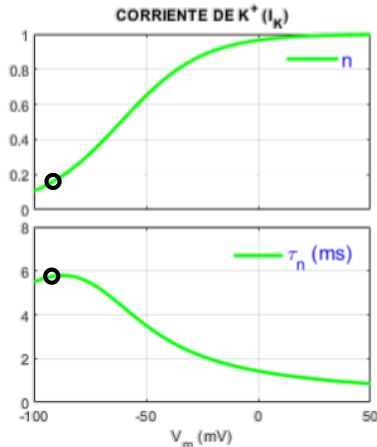


$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$



reposo

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$



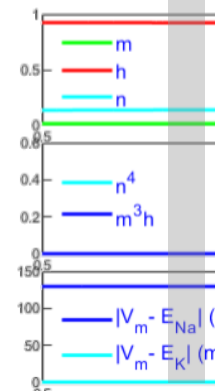
oclusión de una arteria $\Rightarrow$ $\downarrow O_2$ $\Rightarrow$ $\downarrow$ glucosa $\Rightarrow$ $\downarrow$ ATP $\Rightarrow$ $\downarrow I_{NaK}$

$\uparrow V_{rep} \Leftrightarrow \uparrow E_K \Leftrightarrow \uparrow [K^+]_e$

$\downarrow h_{rep}$

$\downarrow p_{open, Na, rep}$

$\downarrow$ excitabilidad $\Rightarrow$ $\uparrow$ refractareidad

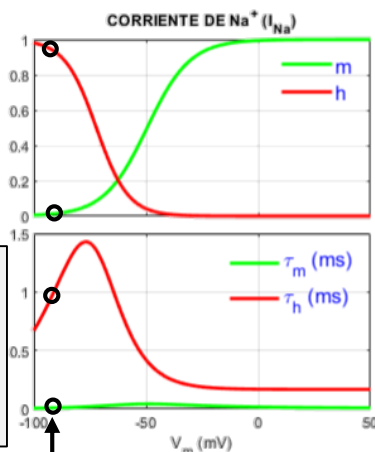


El desarrollo del potencial de acción: periodo refractario

I_{est}

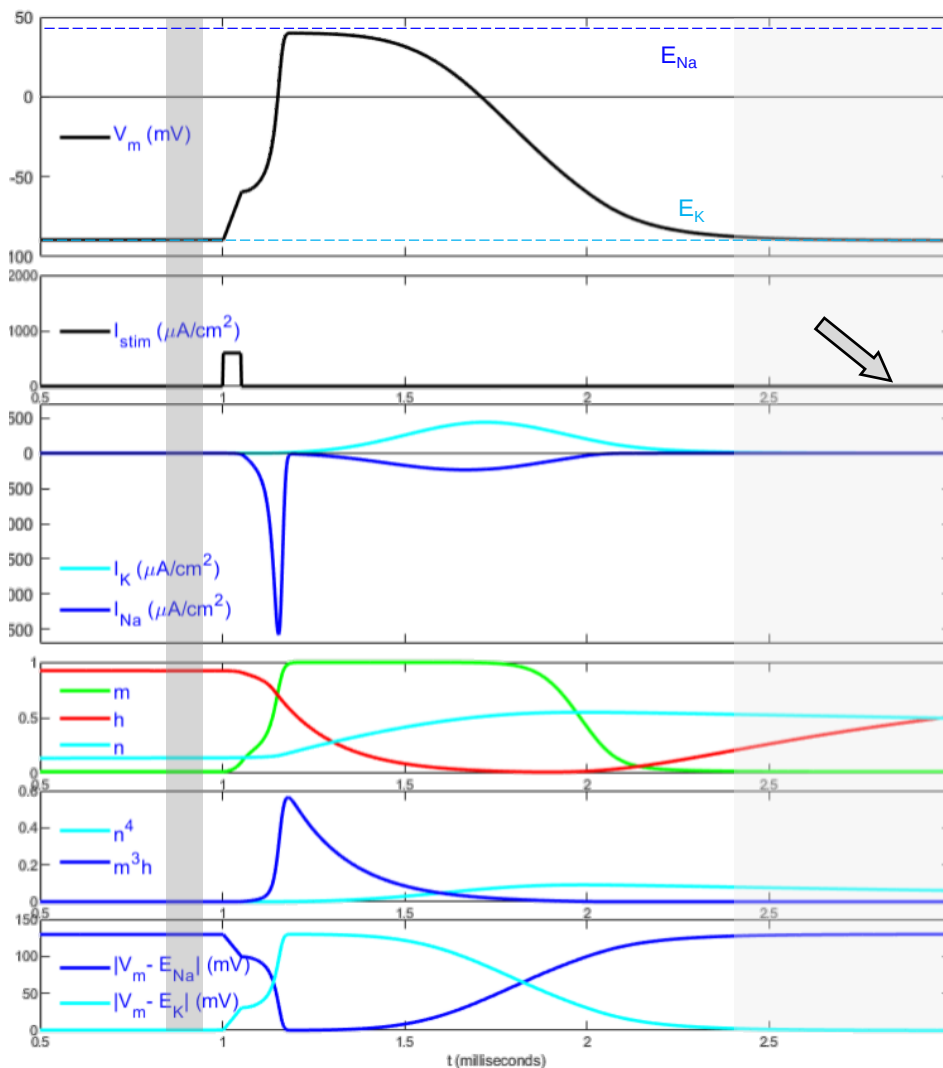
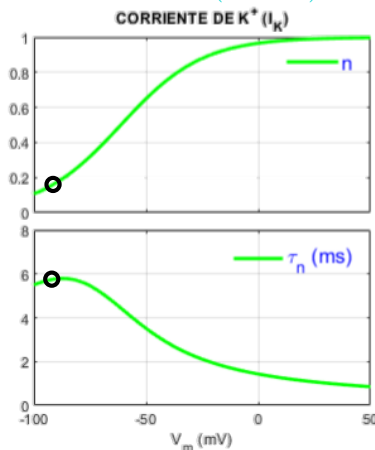


$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

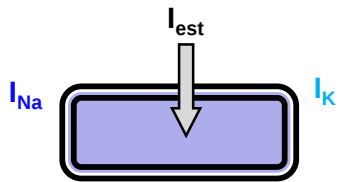


reposo

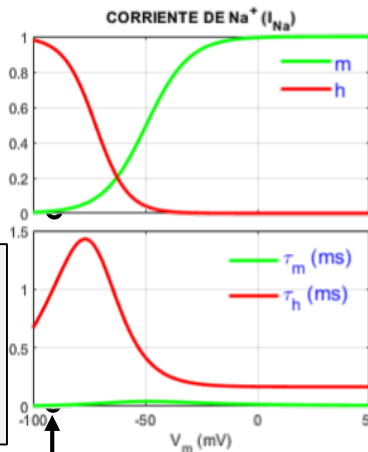
$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$



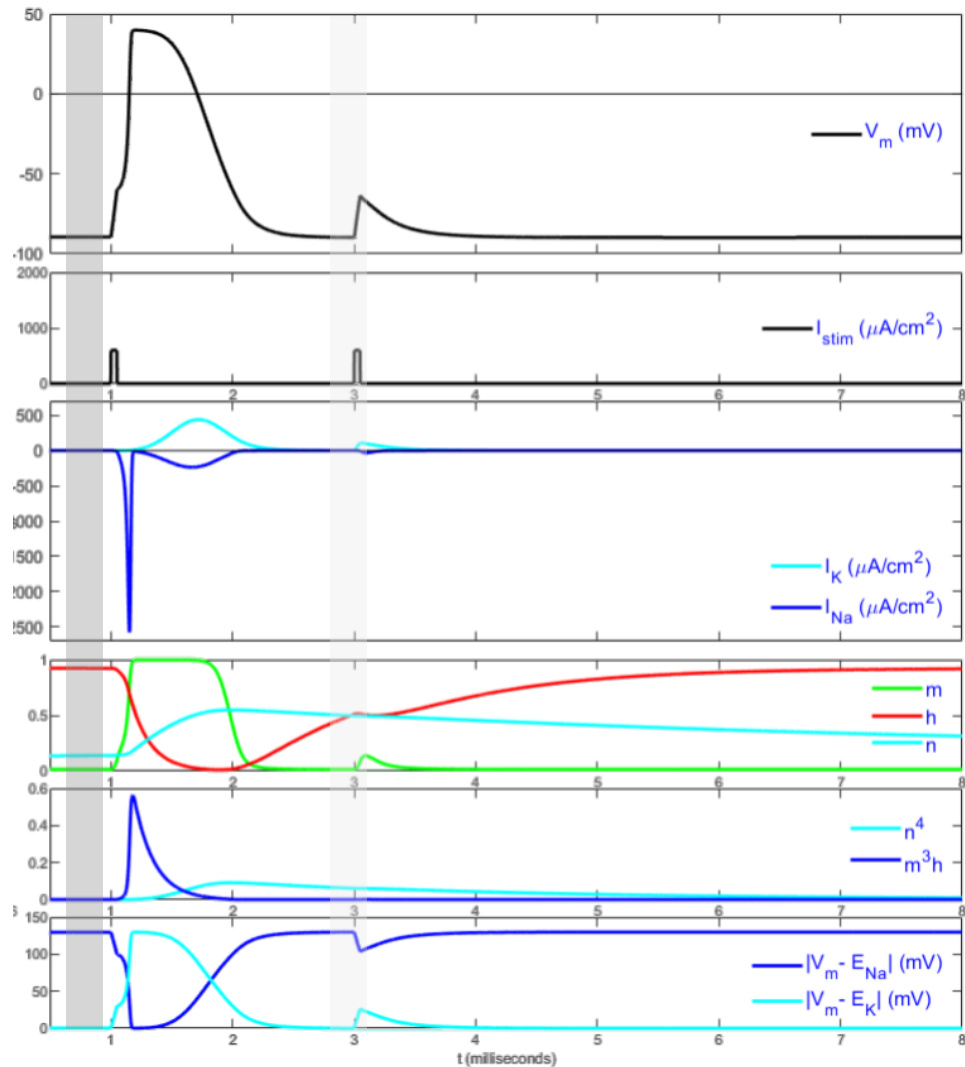
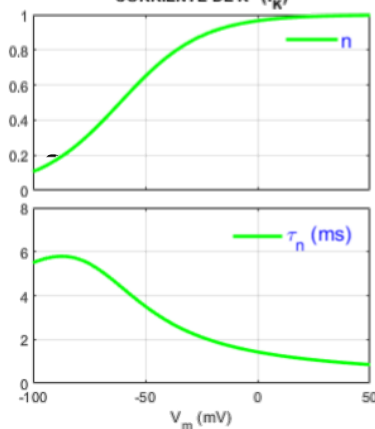
El desarrollo del potencial de acción: periodo refractario



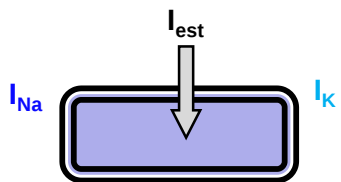
$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$



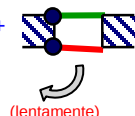
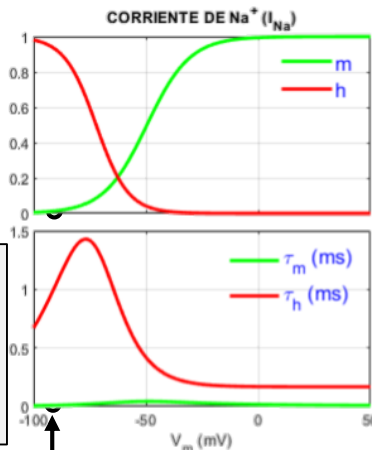
$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$



El desarrollo del potencial de acción: periodo refractario

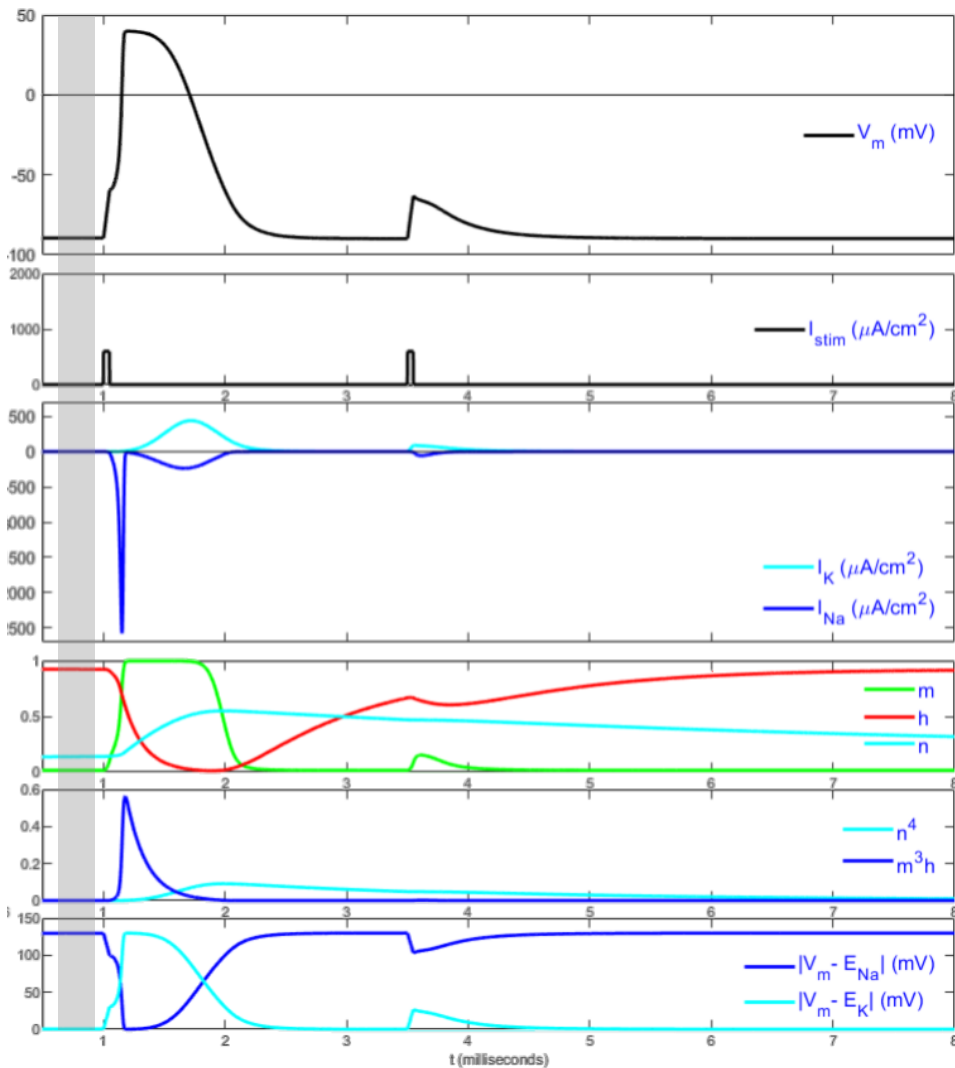
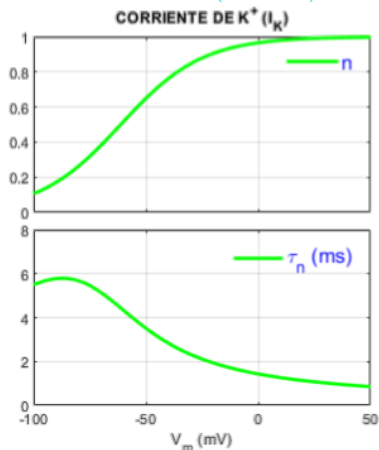


$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

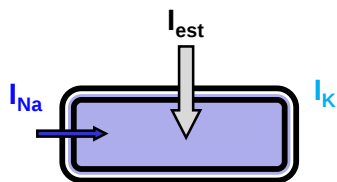


antes de que se disparara el potencial de acción

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

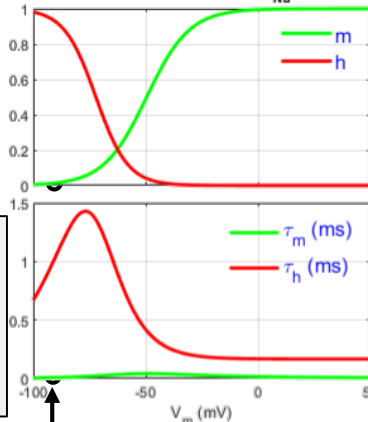


El desarrollo del potencial de acción: periodo refractario



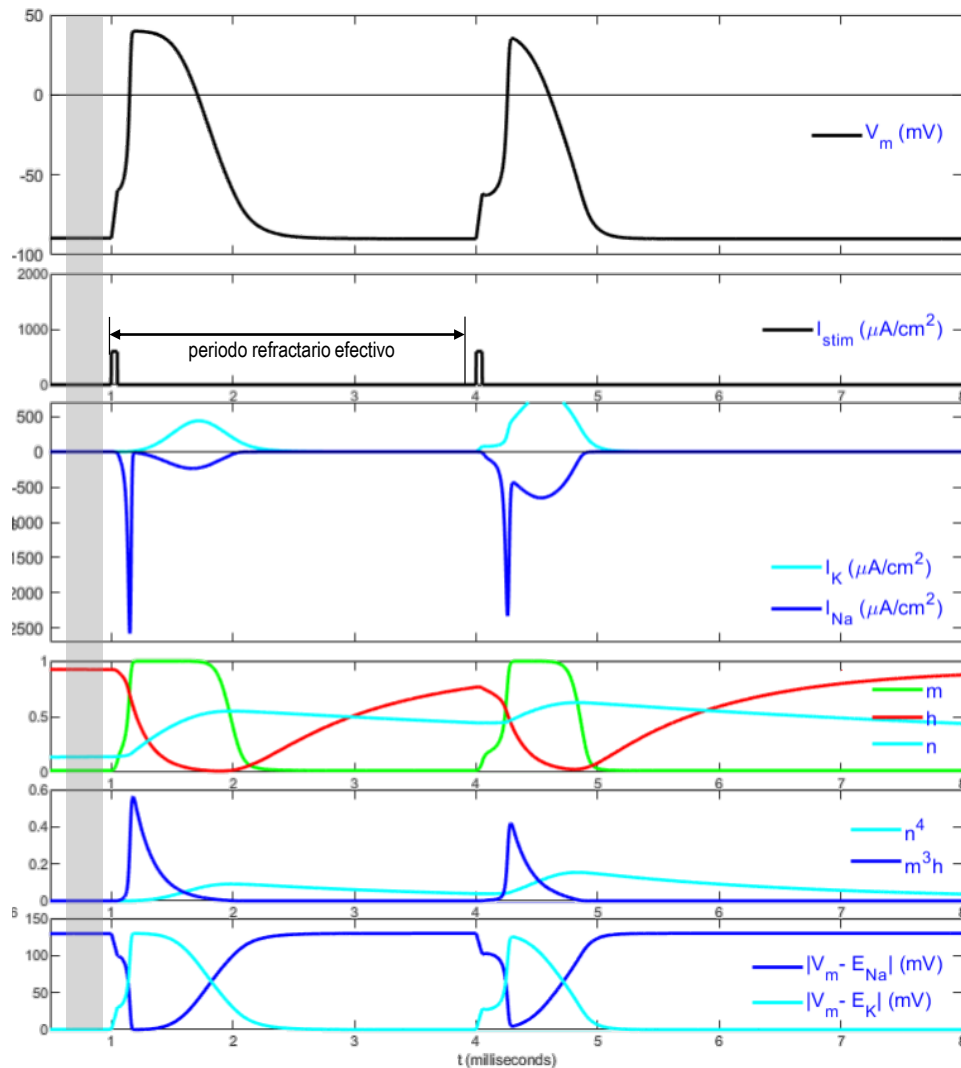
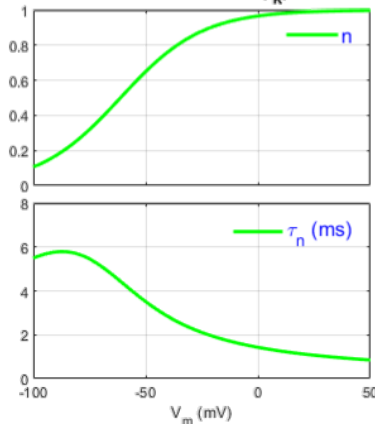
$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na})$$

CORRIENTE DE Na^+ (I_{Na})

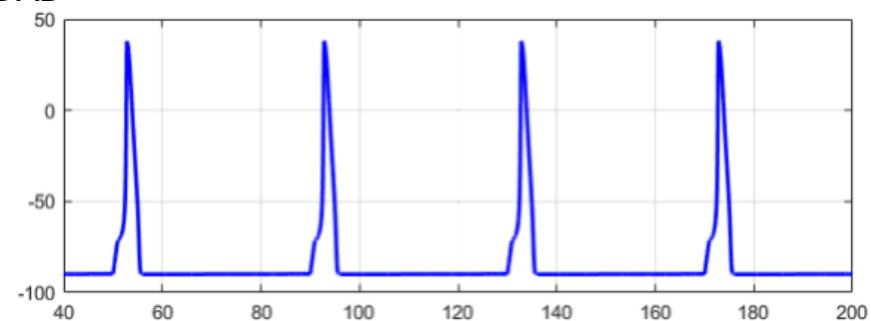
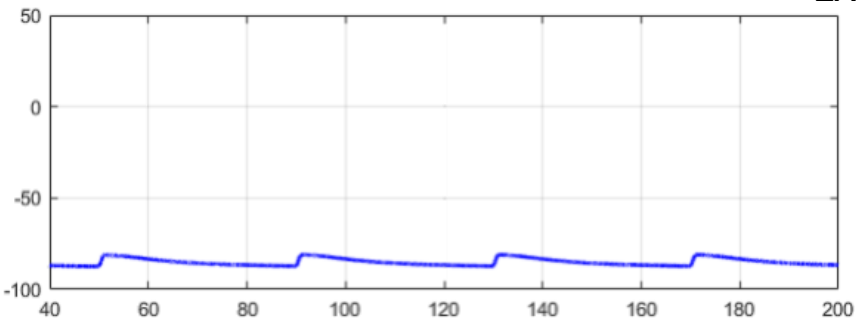


$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K)$$

CORRIENTE DE K^+ (I_K)



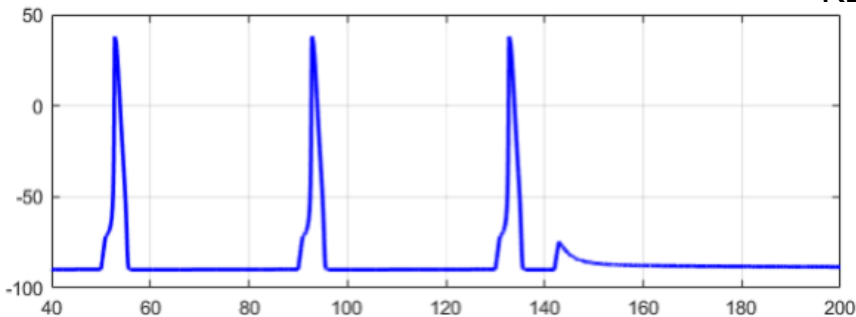
EXCITABILIDAD



EN RESUMEN...

- Para disparar un potencial de acción son necesarios dos requisitos:
 - Que el estímulo supere un umbral (excitabilidad)
 - Que haya transcurrido un tiempo mínimo desde el disparo anterior (refractariedad)

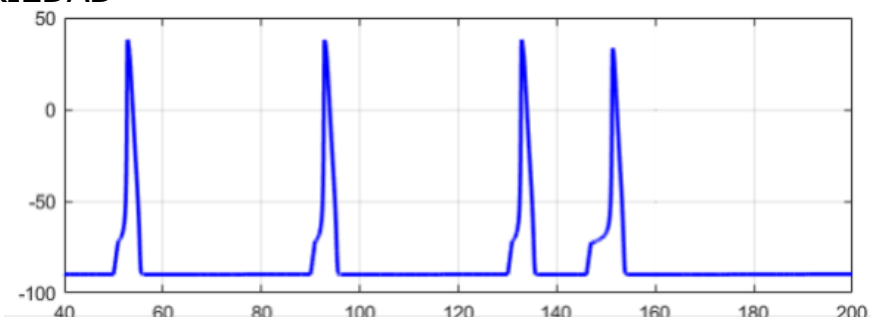
REFRACTARIEDAD



periodo
refractario
efectivo



periodo
refractario
efectivo



periodo
refractario
efectivo

Tema 5

5.1.- El desarrollo del potencial de acción: fundamentos

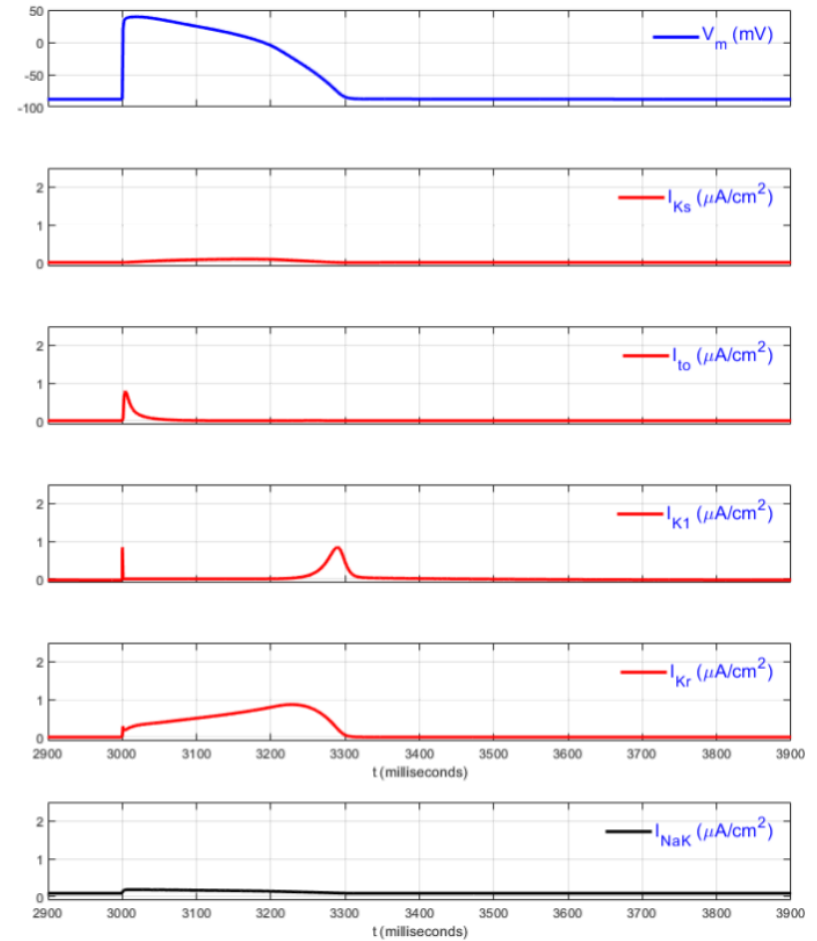
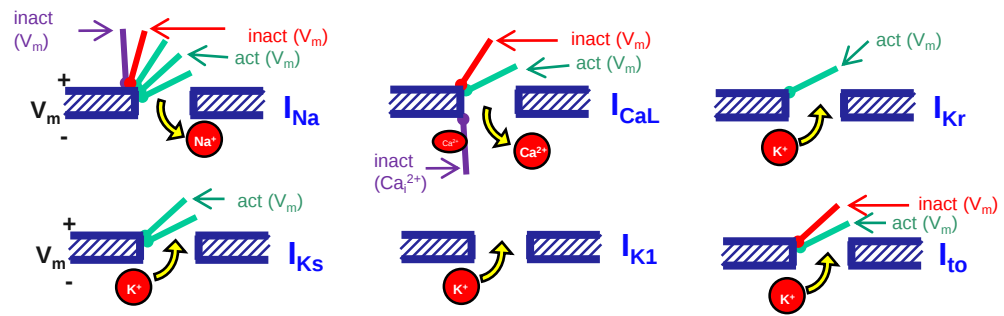
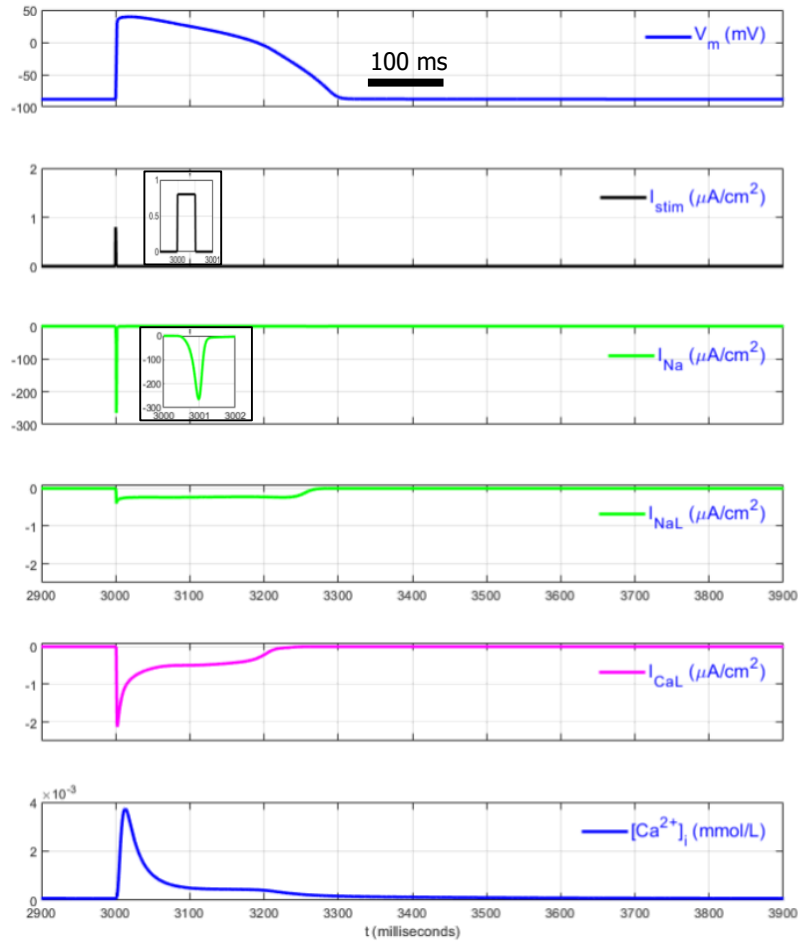
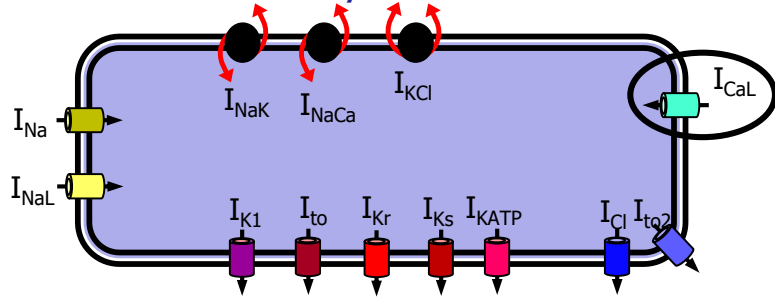
5.2.- El desarrollo del potencial de acción en un cardiomiocito

5.3.- Diversidad de modelos de potenciales de acción cardiacos

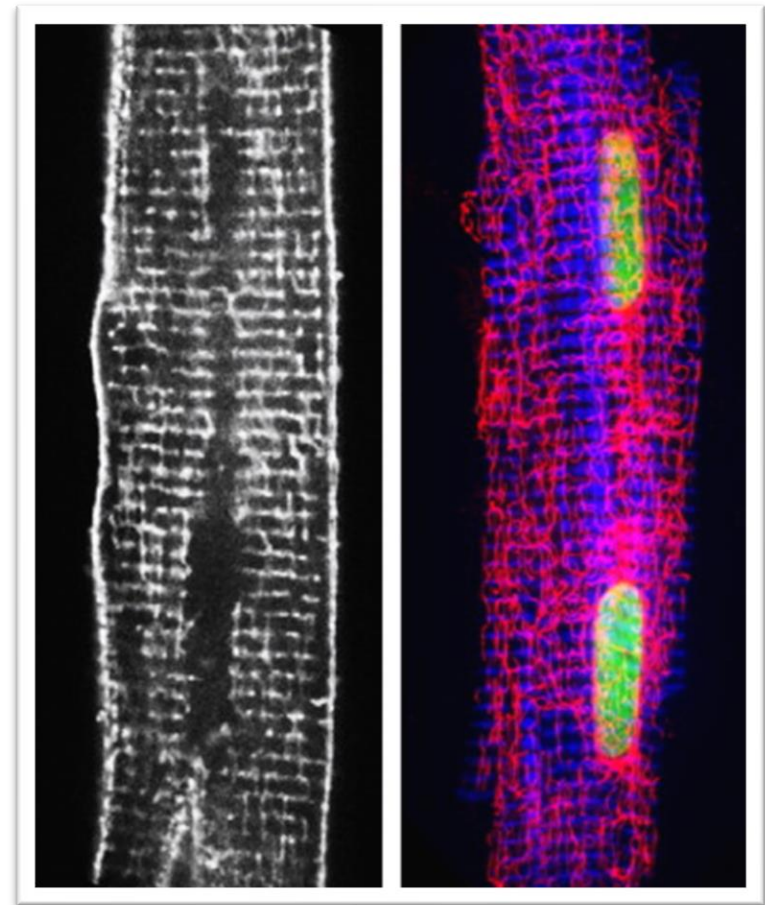
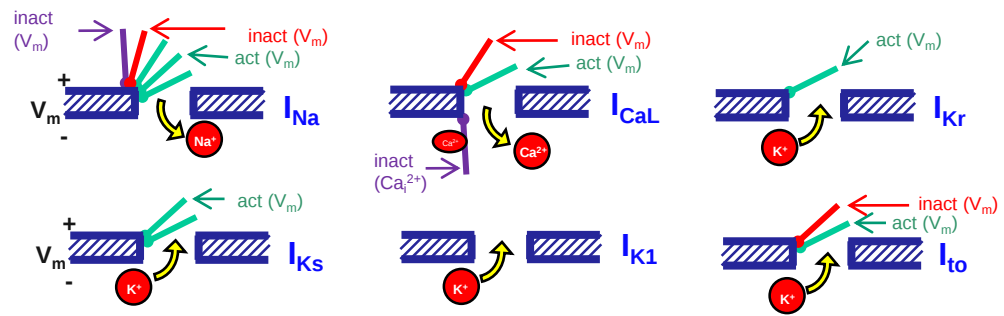
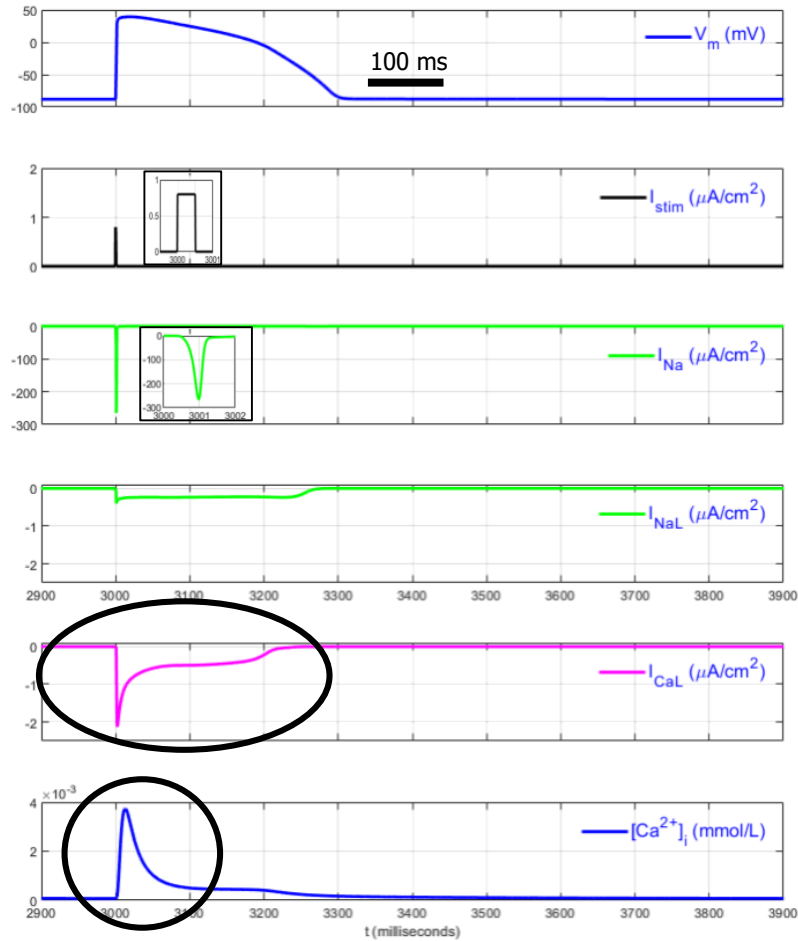
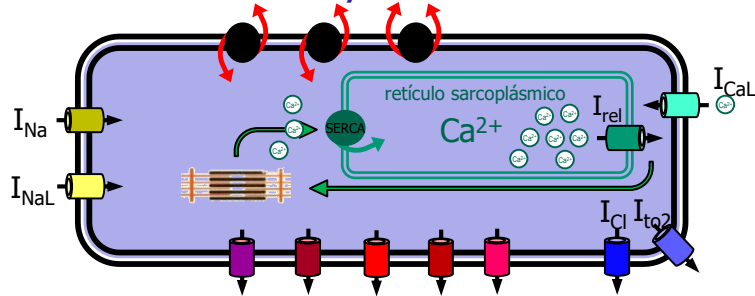
5.4.- ¿De dónde viene el estímulo?

5.5.- La magia del nodo sinusal

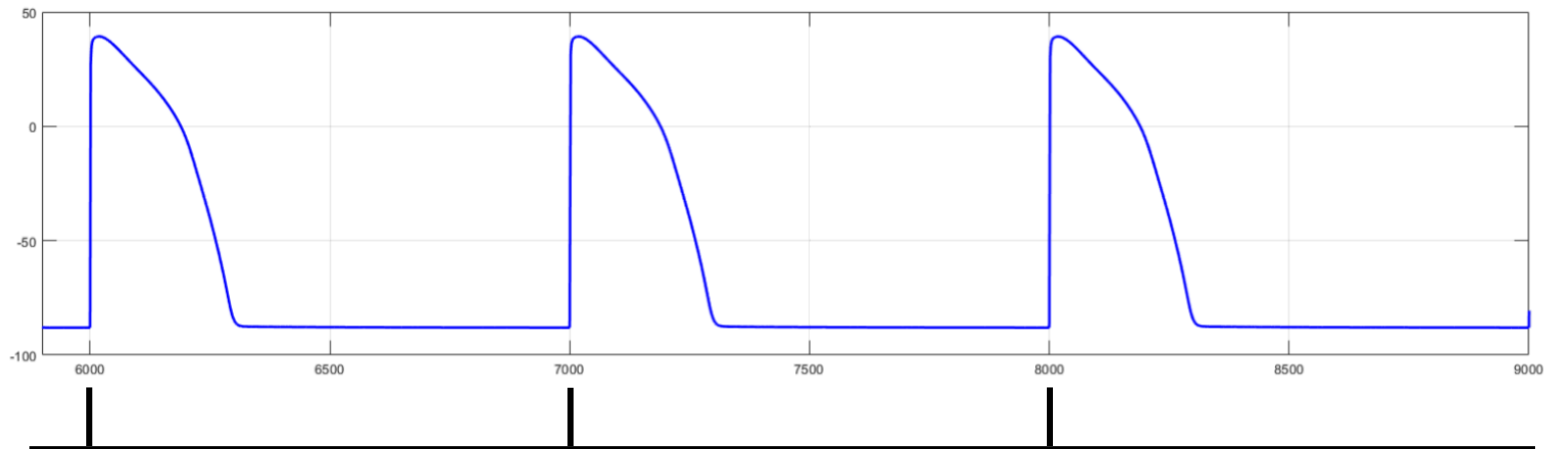
Potencial de acción y corrientes iónicas



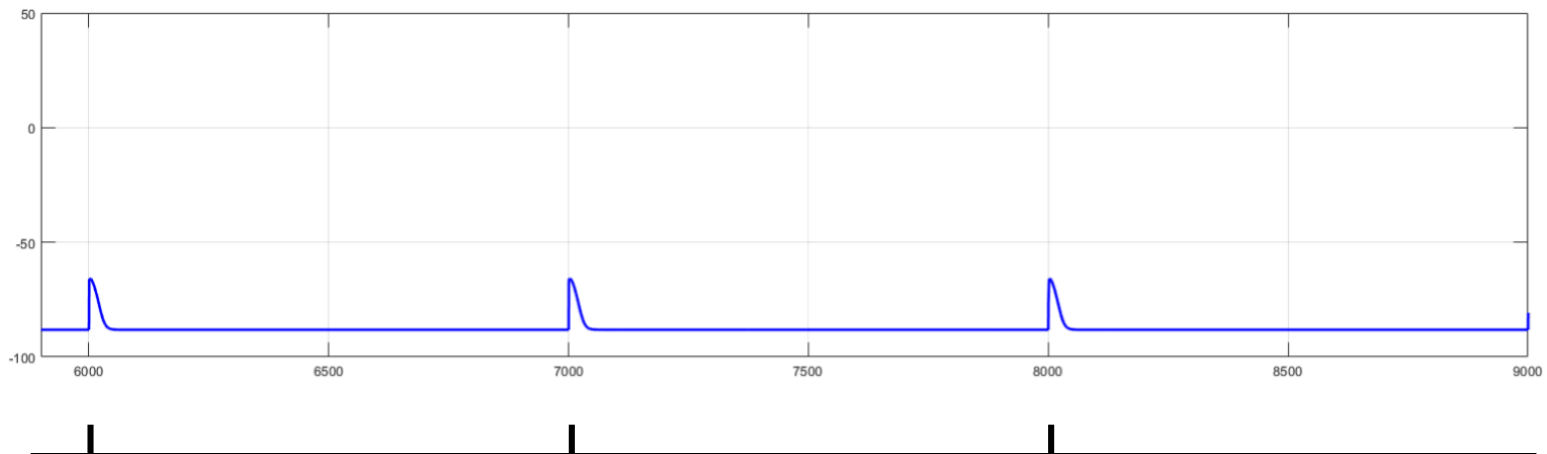
Potencial de acción y corrientes iónicas



Potencial de acción en un cardiomiocito: excitabilidad

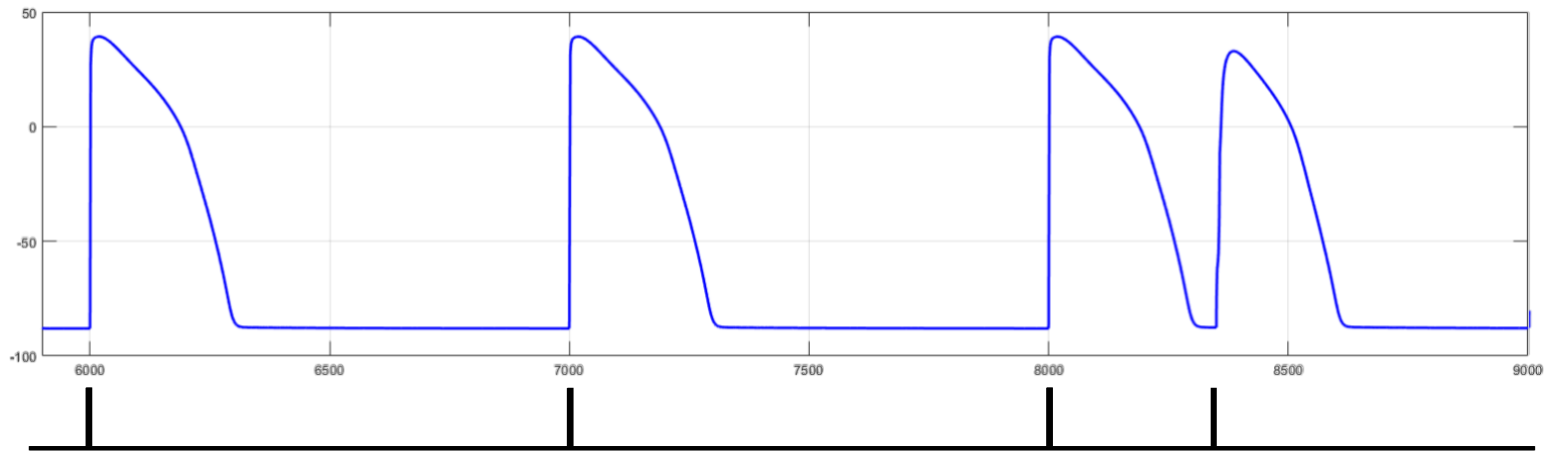


Respuestas SUPRAUMBRALES

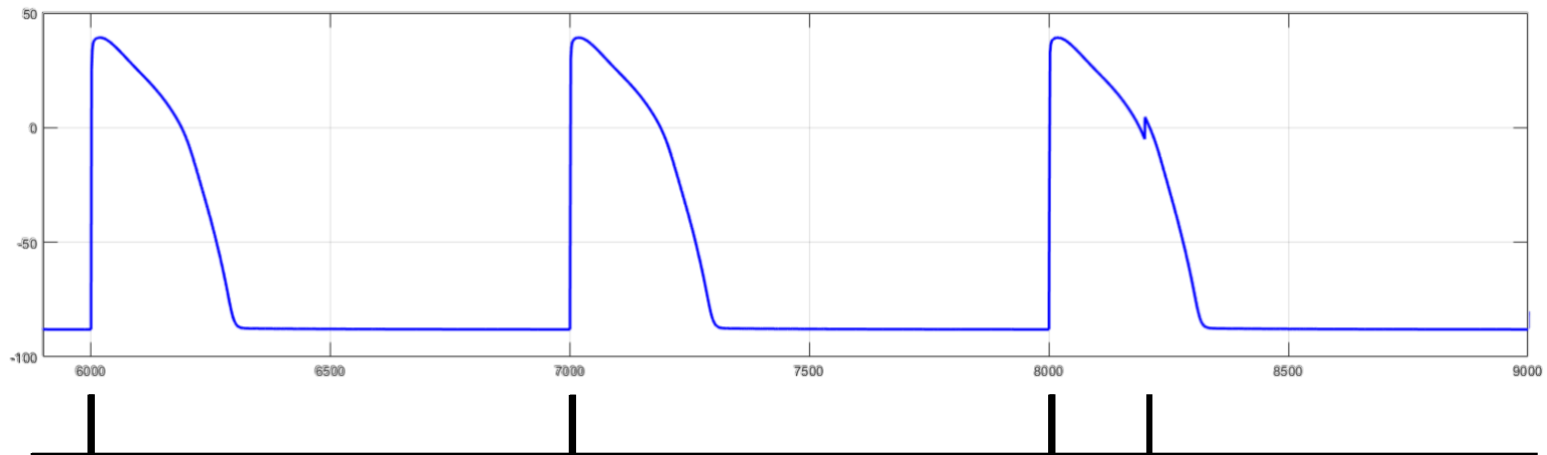


Respuestas SUBUMBRALES

Potencial de acción en un cardiomiocito: refractariedad



La célula YA SALIÓ del PERIODO REFRACTARIO



La célula todavía está en PERIODO REFRACTARIO

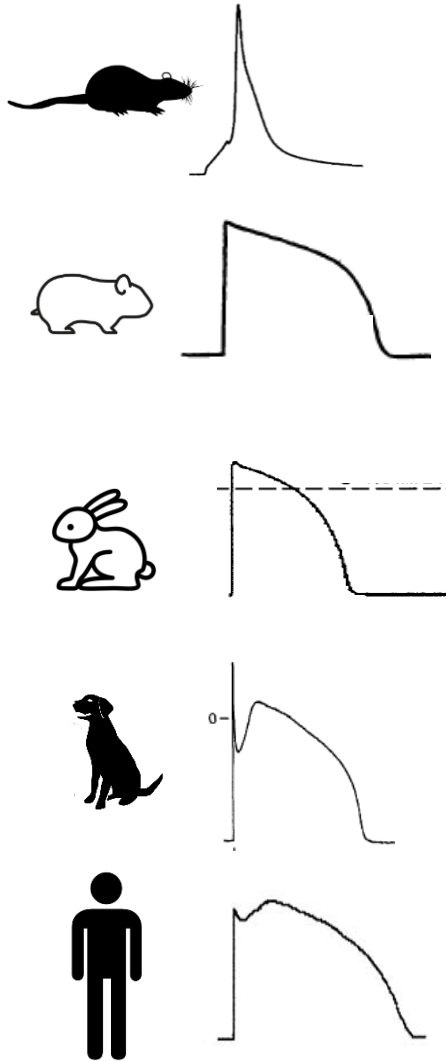
Tema 5

- 5.1.- El desarrollo del potencial de acción: fundamentos
- 5.2.- El desarrollo del potencial de acción en un cardiomiocito
- 5.3.- Diversidad de modelos de potenciales de acción cardiacos
- 5.4.- ¿De dónde viene el estímulo?
- 5.5.- La magia del nodo sinusal

Diversidad de potenciales de acción cardiacos

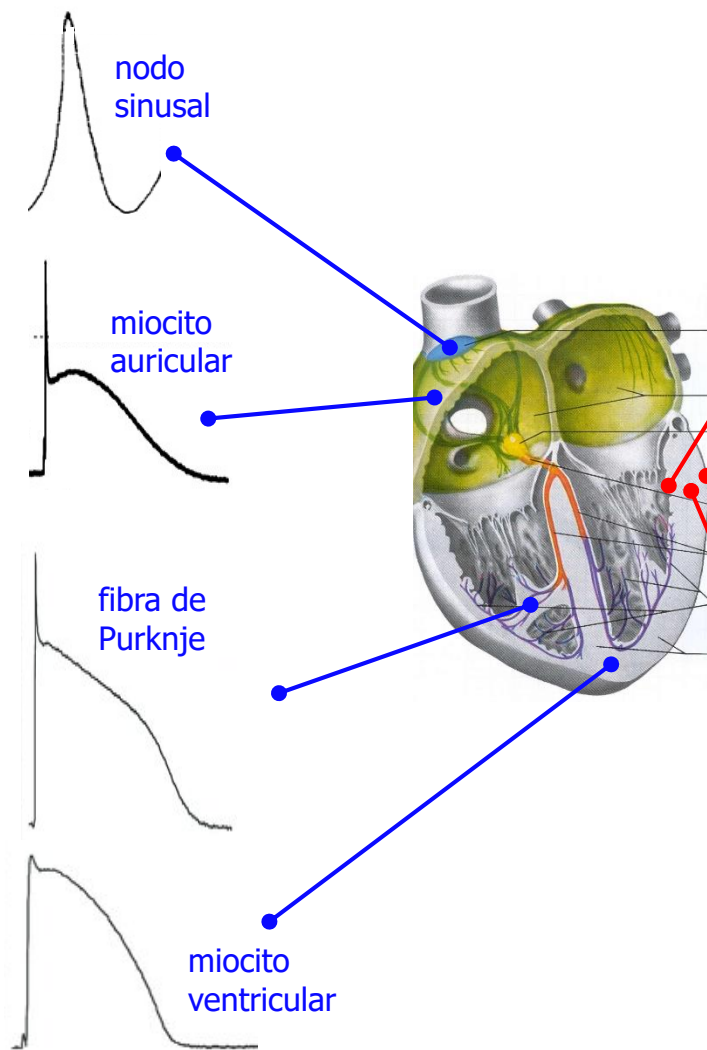
Diferentes especies

miocito ventricular



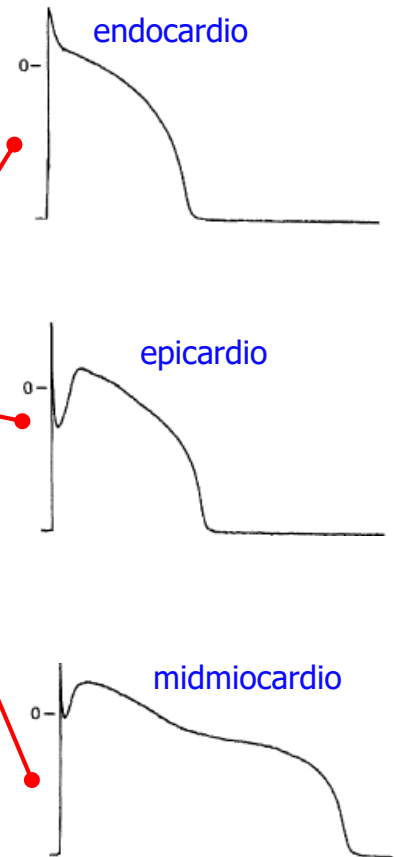
Diferentes tipos de células

corazón humano



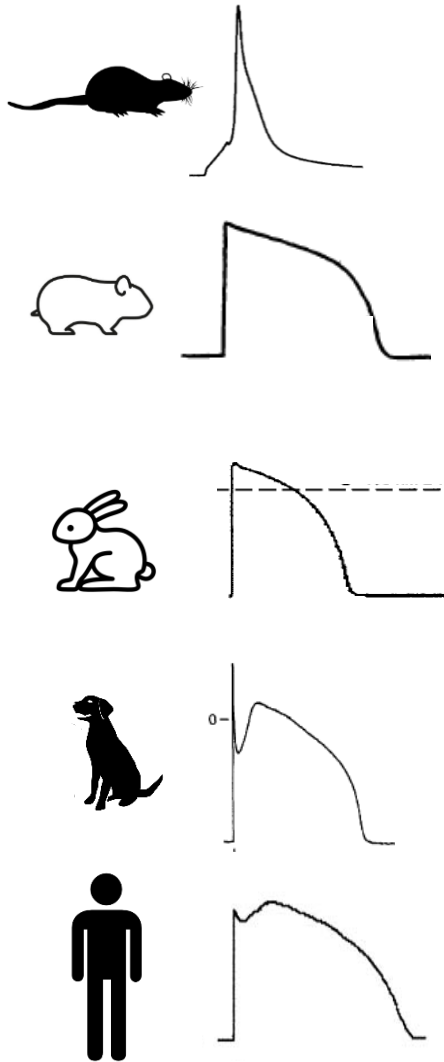
Diferentes zonas del ventrículo

miocito ventricular perro

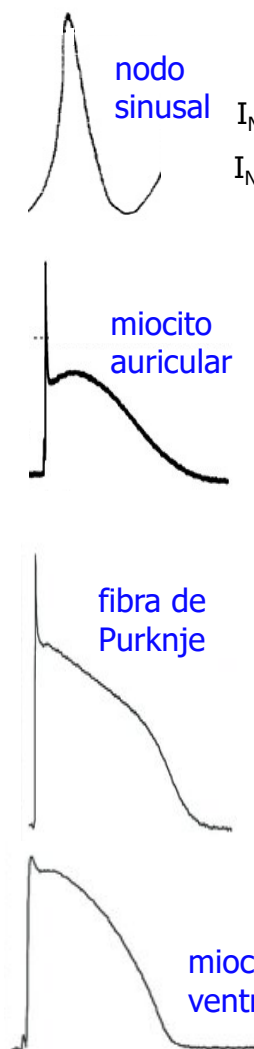


Diversidad de potenciales de acción cardiacos

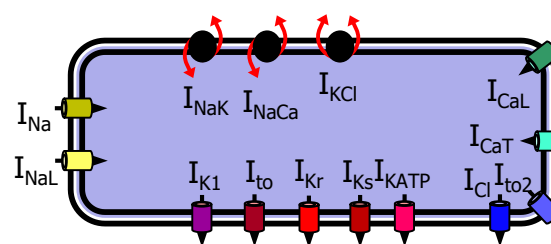
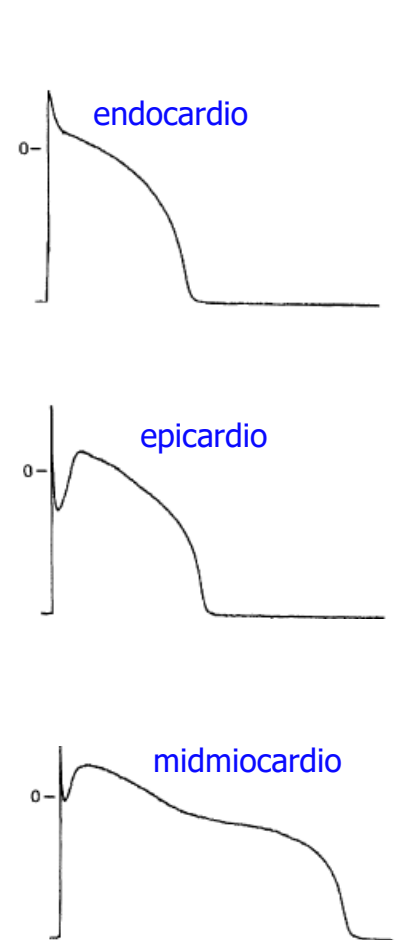
Diferentes especies
miocito ventricular



Diferentes tipos de células
corazón humano

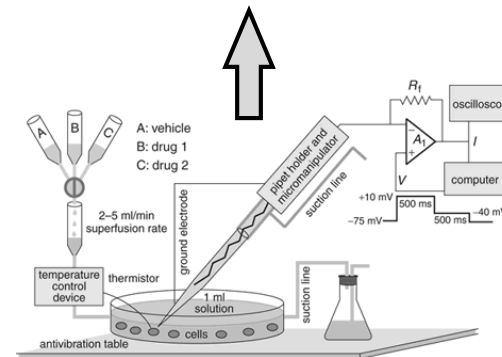


Diferentes zonas del ventrículo
miocito ventricular perro



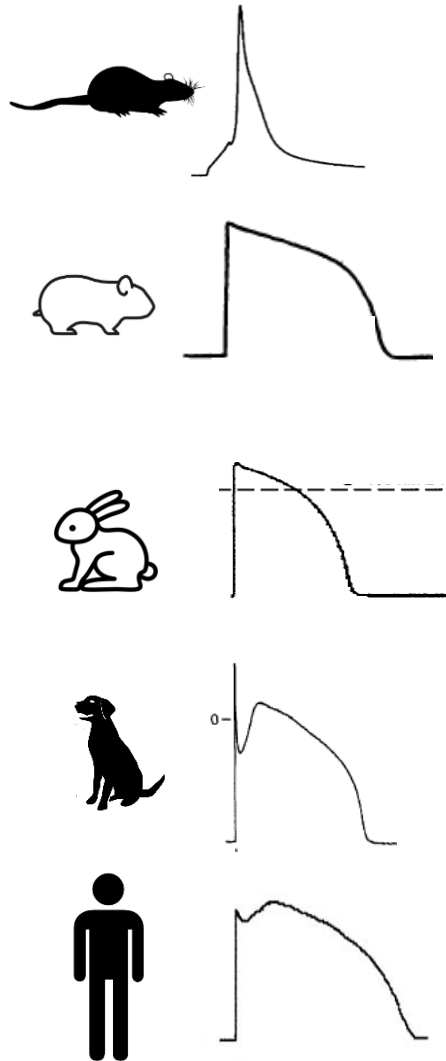
$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} \sum_f I_{sf}$$

$$I_{sf} = \overline{G_{sf}} p_{osf} (V_m - E_s)$$

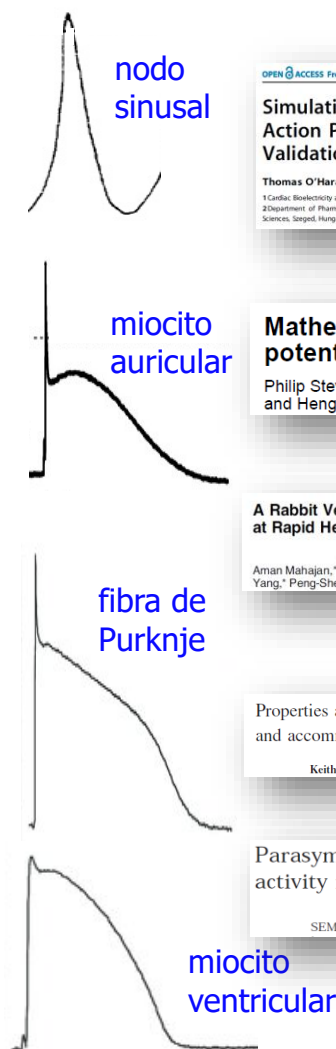


Diversidad de modelos computacionales de potencial de acción cardiacos

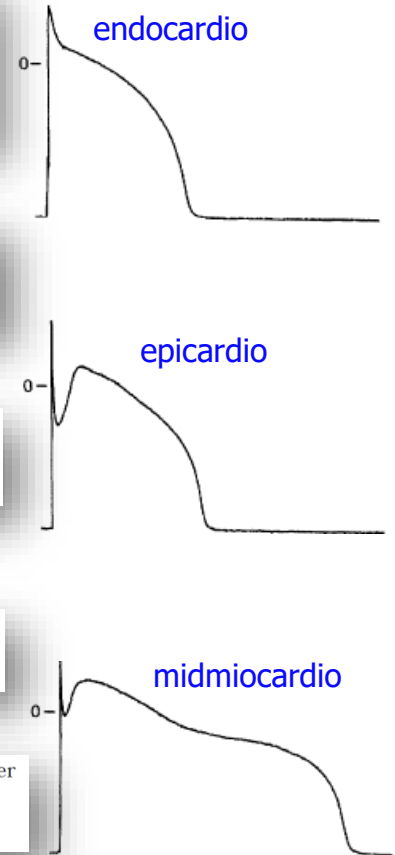
Diferentes especies miocito ventricular



Diferentes tipos de células corazón humano



Diferentes zonas del ventrículo miocito ventricular perro



OPEN ACCESS Freely available online
PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY
Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation

Thomas O'Hara¹, László Virág², András Varró^{2,3}, Yoram Rudy^{1*}

¹Cardiac Electrophysiology and Arrhythmia Center, Department of Biomedical Engineering, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri, United States of America, ²Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary, ³Division of Cardiovascular Pharmacology, Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary

Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells

Philip Stewart, Oleg V. Aslanidi, Denis Noble, Penelope J. Noble, Mark R. and Henggui Zhang

A Rabbit Ventricular Action Potential Model Replicating Cardiac Dynamics at Rapid Heart Rates

Aman Mahajan,¹ Yohannes Shiferaw,¹ Daisuke Sato,² Ali Baher,² Riccardo Olcese,¹ Lai-Hua Xie,³ Ming-Jim Yang,⁴ Peng-Sheng Chen,⁵ Juan G. Restrepo,⁶ Alain Karma,⁷ Alan Garfinkel,⁸ Zhilin Qu,⁹ and James N. Weiss¹

Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium

Keith F. Decker,¹ Jordi Heijman,^{1,2} Jonathan R. Silva,^{1,2} Thomas J. Hund,^{1,4} and Yoram Rudy¹

Parasympathetic modulation of sinoatrial node pacemaker activity in rabbit heart: a unifying model

SEMAHAT S. DEMIR,¹ JOHN W. CLARK,² AND WAYNE R. GILES³

Diversidad de modelos computacionales de potencial de acción en el corazón

ORd Human Model Basic Parameters

Stimulus

amplitude
For charge

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \right)$$

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

$$PR_{Na,K} = \frac{[Na^+]_o}{[Ca^{2+}]_o} \cdot \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$h = A_{h,fast} \cdot h_{fast} + A_{h,slow} \cdot h_{slow}$$

$$j_{\infty} = h_{\infty}$$

$$\tau_j = 2.038$$

Single en

$$V = -87$$

$$[Na^+]_i = 10$$

$$[Na^+]_{ss} = 10$$

$$[K^+]_i = 10$$

$$[K^+]_{ss} = 10$$

$$[Ca^{2+}]_i = 0.0001$$

$$[Ca^{2+}]_{ss} = 0.0001$$

$$[Ca^{2+}]_{ss} = 0.0001$$

$$m = 0.00$$

$$h_{fast} = 0.6$$

$$h_{slow} = 0.6$$

$$j = 0.692$$

$$j_{CaMK,slow} = 0.4$$

$$j_{CaMK,fast} = 0.4$$

$$m_{\infty} = 1$$

$$m_1 = 0.00$$

$$m_2 = 0.49$$

$$h_{CaMK} = 0$$

$$a = 0.001$$

$$i_{Na,fast} = 0.9$$

$$i_{Na,slow} = 0.5$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

$$\frac{dh_{fast}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{fast}}{\tau_{h,fast}}$$

$$\frac{dh_{slow}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{slow}}{\tau_{h,slow}}$$

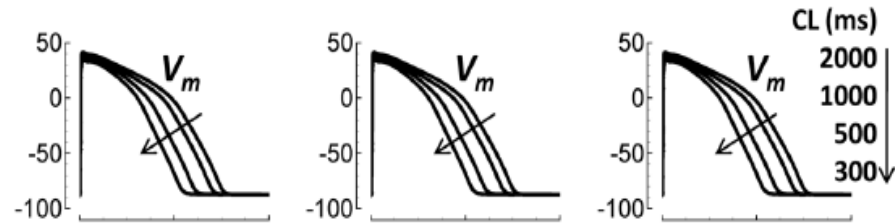
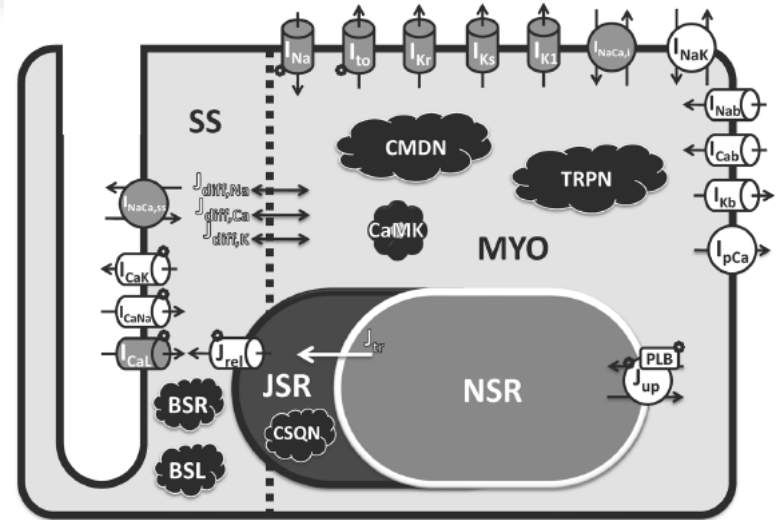
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation

Thomas O'Hara¹, László Virág², András Varró^{2,3}, Yoram Rudy^{1*}

¹Cardiac Electrophysiology Center, Department of Biomedical Engineering, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri, United States of America, ²Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary, ³Division of Cardiovascular Pharmacology, Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary

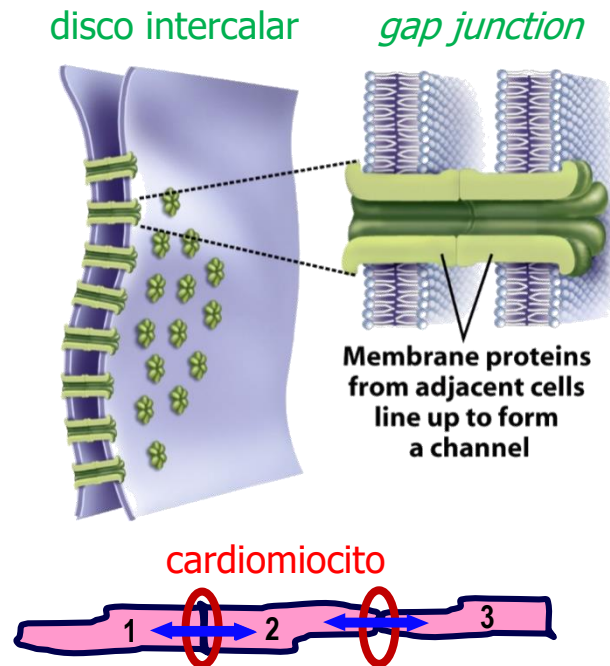


(...)

Tema 5

- 5.1.- El desarrollo del potencial de acción: fundamentos
- 5.2.- El desarrollo del potencial de acción en un cardiomiocito
- 5.3.- Diversidad de modelos de potenciales de acción cardiacos
- 5.4.- ¿De dónde viene el estímulo?
- 5.5.- La magia del nodo sinusal

¿De dónde viene el estímulo externo que dispara el potencial de acción en un cardiomiocito?



Body



Organ



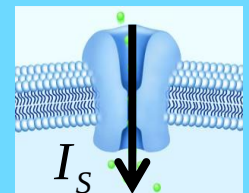
Tissue



Cell

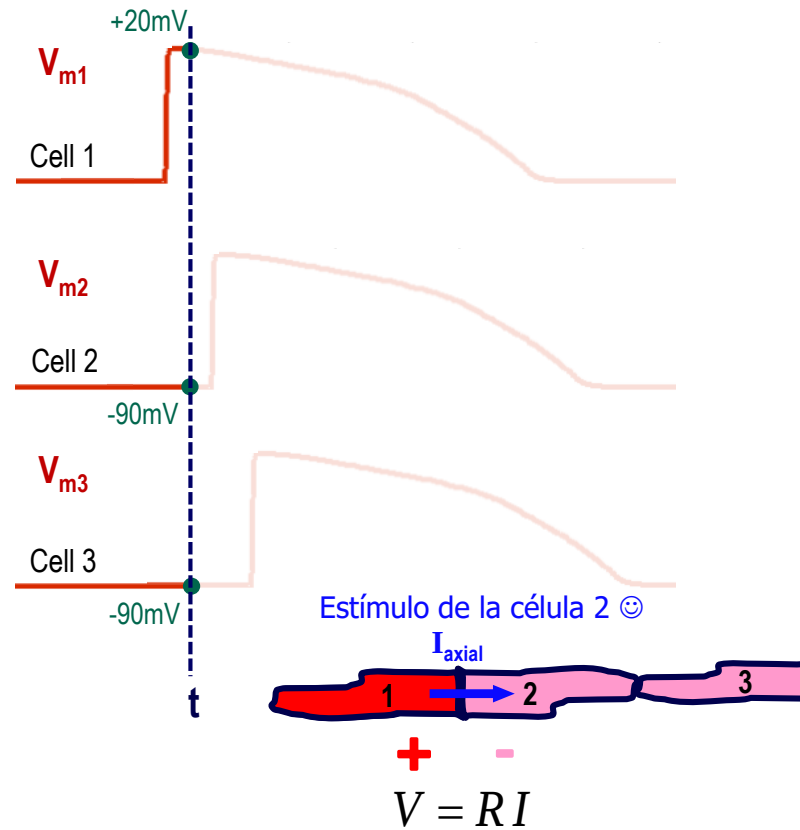


Ion channel



¿De dónde viene el estímulo externo que dispara el potencial de acción en un cardiomiocito?

Propagación de célula a célula (1D)



Body



Organ



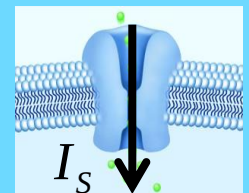
Tissue



Cell

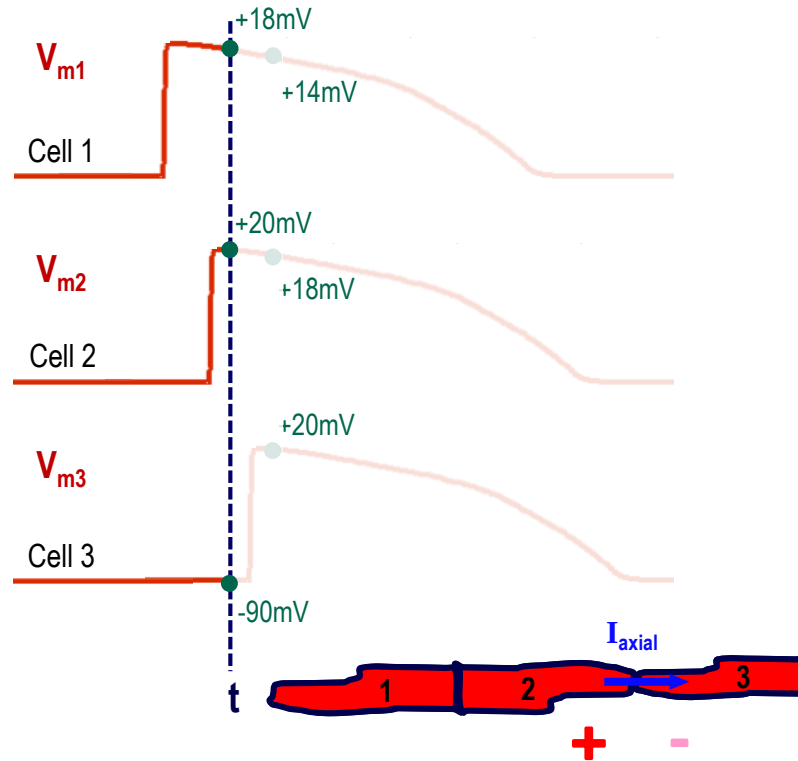


Ion channel



¿De dónde viene el estímulo externo que dispara el potencial de acción en un cardiomiocito?

Propagación de célula a célula (1D)



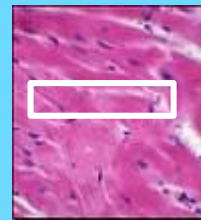
Body



Organ



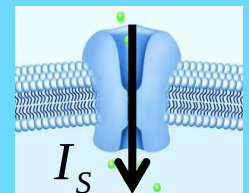
Tissue



Cell

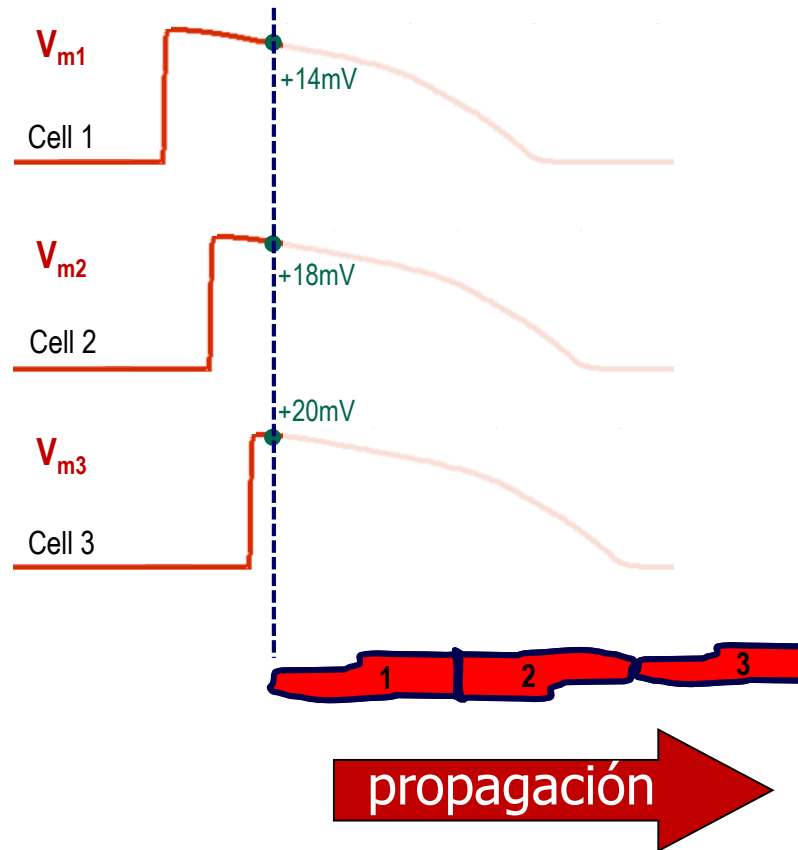


Ion channel



¿De dónde viene el estímulo externo que dispara el potencial de acción en un cardiomiocito?

Propagación de célula a célula (1D)



Body



Organ



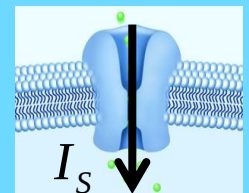
Tissue



Cell

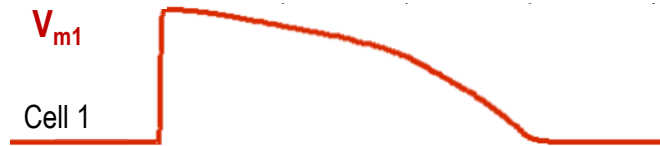


Ion channel

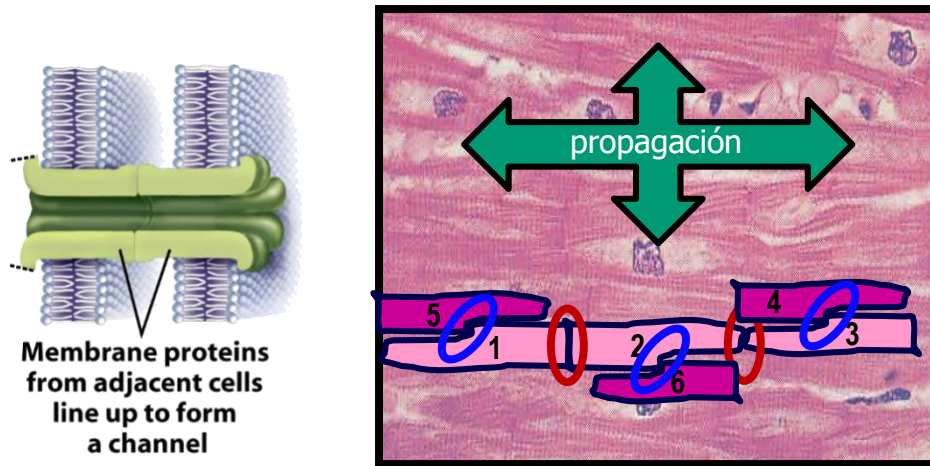


¿De dónde viene el estímulo externo que dispara el potencial de acción en un cardiomiocito?

Propagación de célula a célula (2D)



...iel miocardio es anisótropo!



Body



Organ



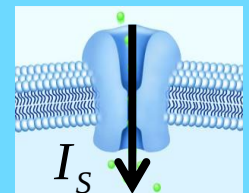
Tissue



Cell

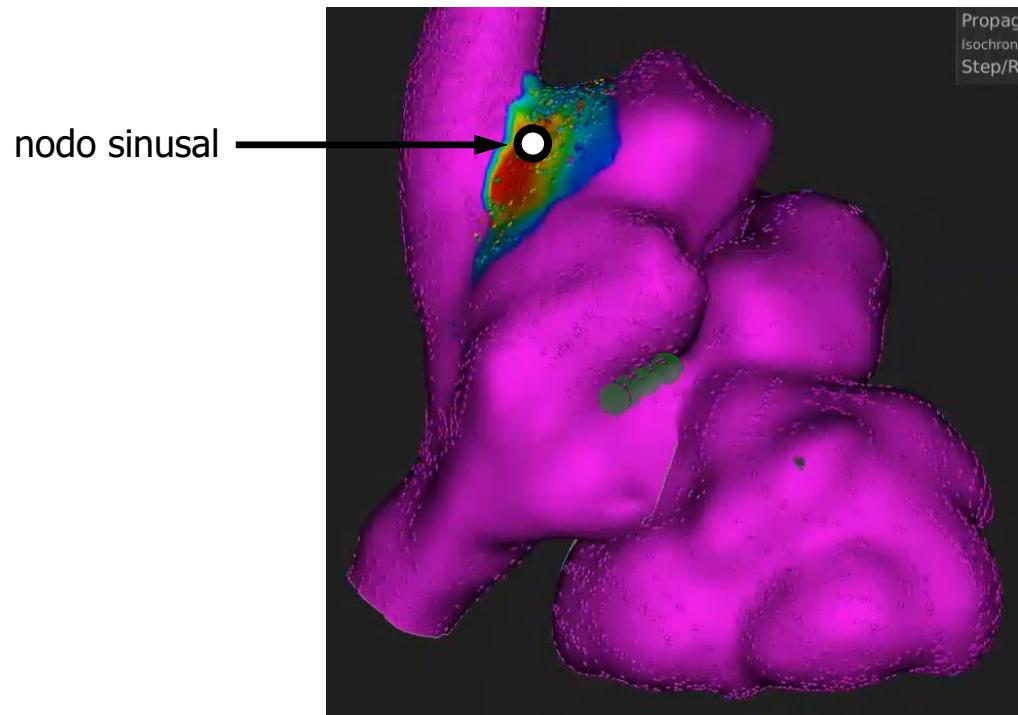


Ion channel



¿De dónde viene el estímulo externo que dispara el potencial de acción en un cardiomiocito?

Propagación de célula a célula (3D)

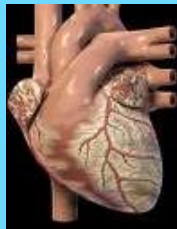


[cortesía Dr. Ángel Ferrero, Hospital Clínic de Valencia]

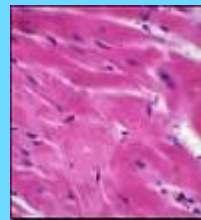
Body



Organ



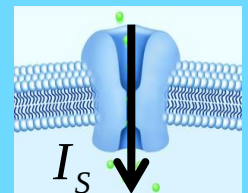
Tissue



Cell



Ion channel



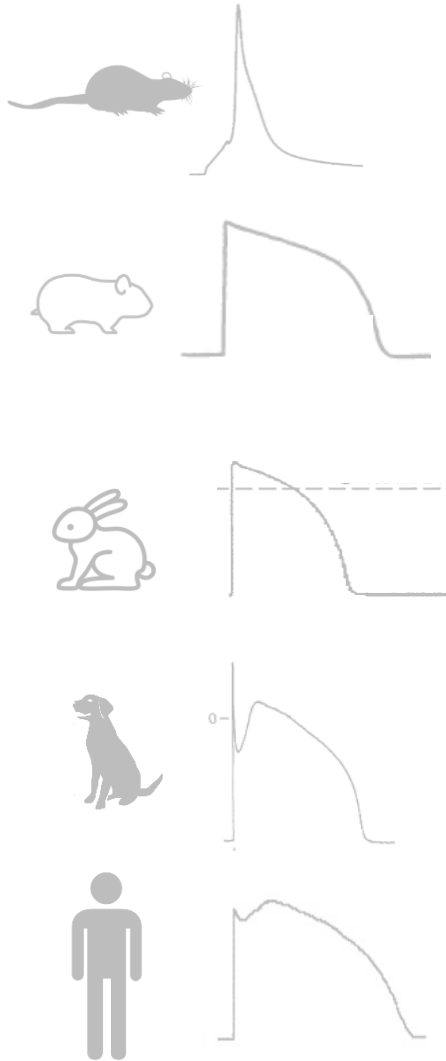
Tema 5

- 5.1.- El desarrollo del potencial de acción: fundamentos
- 5.2.- El desarrollo del potencial de acción en un cardiomiocito
- 5.3.- Diversidad de modelos de potenciales de acción cardiacos
- 5.4.- ¿De dónde viene el estímulo?
- 5.5.- La magia del nodo sinusal

El marcapasos natural del corazón

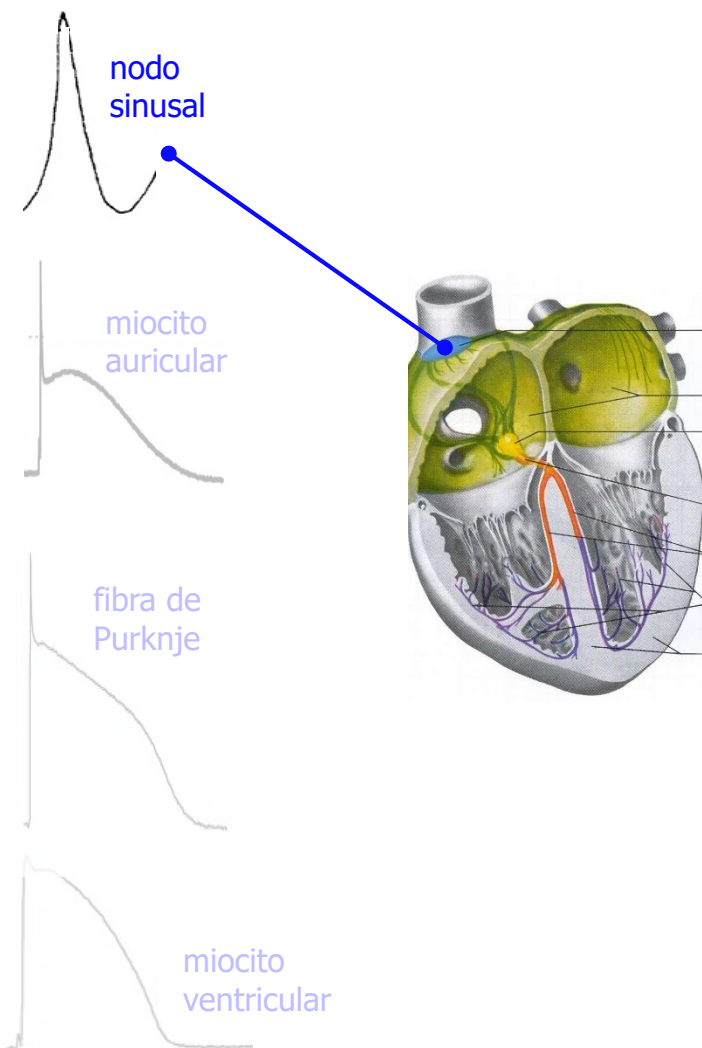
Diferentes especies

miocito ventricular



Diferentes tipos de células

corazón humano

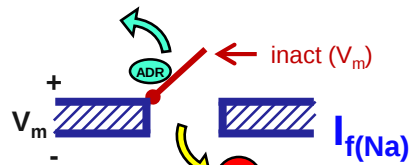
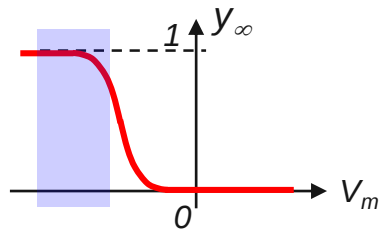
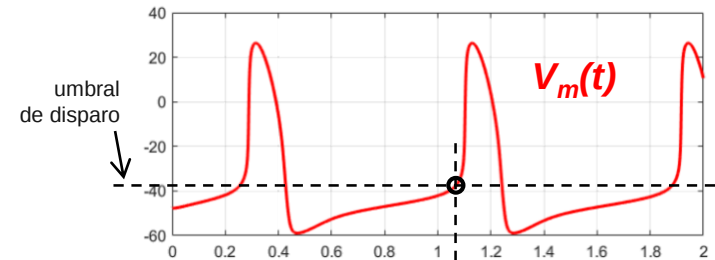
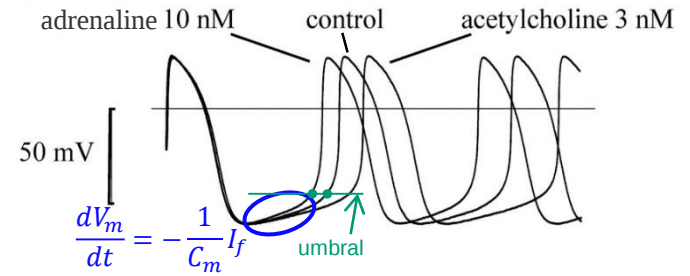


Diferentes zonas del ventrículo

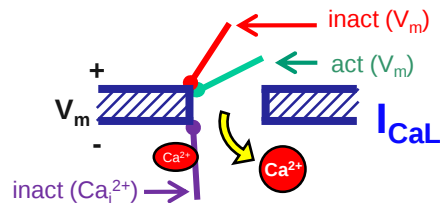
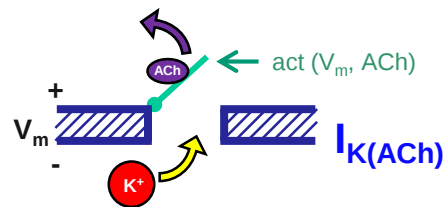
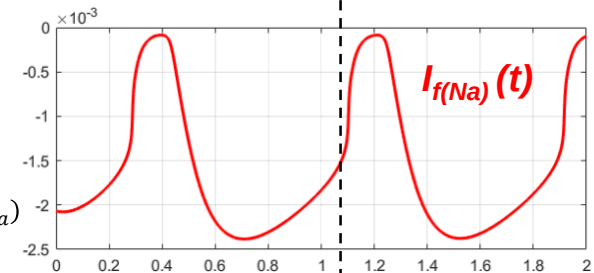
miocito ventricular perro



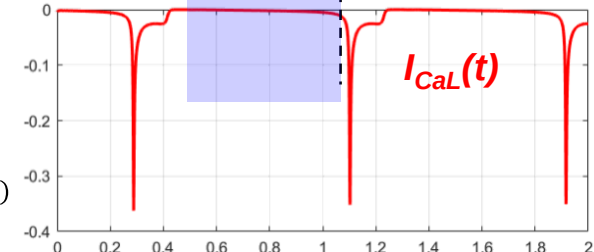
¿Cómo pueden las células del nodo sinusal disparar potenciales de acción sin recibir estímulos externos?



$$I_{f(Na)} = \overline{G_{f(Na)}} y (V_m - E_{Na})$$



$$I_{CaL} = \overline{G_{CaL}} df(V_m - E_{Ca})$$



Conclusiones

- La secuencia de acontecimientos iónicos que conduce a un disparo de un potencial de acción en una neurona es la siguiente:
 - El estímulo eleva (ligeramente) el potencial de membrana de una célula en reposo
 - Esa elevación provoca la apertura de las compuertas de activación voltaje-dependientes de algunos canales rápidos de entrada sodio, que durante ese tiempo mantienen abiertas sus compuertas de inactivación voltaje-dependientes
 - Ello hace crecer la corriente entrante de sodio, que es despolarizante, lo que, a su vez, eleva más todavía el potencial de membrana, dando inicio a la fase de despolarización
 - Si la corriente de sodio generada tras la finalización del estímulo es lo suficientemente grande como para vencer las corrientes repolarizantes (por ejemplo, la corriente de cloro), el proceso de realimentación positiva provoca un aumento ulterior del potencial de membrana (mayor número de canales de sodio abiertos → mayor corriente de entrada → mayor aumento del potencial de membrana → mayor número de compuertas de activación voltaje-dependientes de sodio abiertas → mayor número de canales de sodio abiertos)
 - Al transcurrir el tiempo, hay dos hechos que limitan (y eventualmente finalizan) la corriente de sodio y, con ello, la subida del potencial:
 - El cierre (lento y paulatino) de las compuertas de inactivación voltaje-dependientes de los canales de sodio rápidos
 - El descenso de la fuerza de conducción ($V_m - E_{Na}$) del sodio.
 - Mientras tanto, las compuertas de activación voltaje-dependientes de los canales de potasio se han ido abriendo como consecuencia de la subida del potencial de membrana, por lo que aparece paulatinamente una corriente saliente (repolarizante).
 - En un momento determinado, la disminución de la corriente entrante de sodio y el aumento de la saliente de potasio provocan que el potencial de membrana deje de aumentar y comience a disminuir, lo que da inicio a la repolarización.
 - Cuando el potencial de membrana ha descendido a niveles cercanos al potencial de reposo, los canales de potasio se cierran paulatinamente (al cerrarse sus compuertas de activación voltaje-dependientes), dando lugar a la finalización del potencial de acción.
 - En los casos en los que el potencial de equilibrio del potasio (E_K) sea más negativo que el del cloro (E_{Cl}), el potencial de membrana, durante su descenso, alcanza valores más negativos que E_{Cl} siguiendo su tendencia a alcanzar a E_K , dando lugar a la fase de hiperpolarización previa a la vuelta al potencial de reposo.

Conclusiones

- En el caso de los cardiomiocitos ventriculares cardíacos, la secuencia es similar salvo por lo siguiente:
 - Cuando el potencial de membrana se ha elevado lo suficiente durante la fase de despolarización, se abren las compuertas de activación voltaje-dependientes de los canales de calcio de tipo L y se genera una corriente entrante de calcio que “compite” con la saliente de potasio durante un tiempo (decenas o centenares de milisegundos), dando lugar a la fase de meseta (que se intercala entre la despolarización y la repolarización).
 - No existe fase de hiperpolarización, al ser el potencial de reposo aproximadamente igual a E_K y no a E_{Cl} .
- En el caso de las células del corazón que presentan automaticidad (nodo sinusal, nodo aurículo-ventricular y fibras de Purkinje), la diferencia más relevante en comparación con los casos anteriores es que existe una familia de canales de sodio (y, en mucha menor medida, de potasio) que, al carecer de compuertas de activación voltaje-dependientes, están abiertos en reposo.
- Estos canales, que dan lugar a la *funny current*, generan durante la diástole (reposo de los cardiomiocitos) una corriente entrante (despolarizante) que eleva el potencial de membrana (lentamente) hasta el valor del potencial de membrana umbral de disparo, lo que provoca el disparo automático de un potencial de acción un tiempo después de haber disparado el anterior.
- La adrenalina aumenta la frecuencia de autodisparo de las células del nodo sinusal al aumentar la corriente *funny*, que es despolarizante.
- La acetilcolina reduce la frecuencia de autodisparo de las células del nodo sinusal al aumentar la corriente de potasio de los “canales de potasio sensibles a acetilcolina”, que es repolarizante.
- En el caso de las células que no tienen automaticidad, para una duración dada del estímulo (supuesto rectangular), existe un valor de la amplitud del mismo necesaria para que el estímulo genere en la célula excitable una respuesta supraumbral (un potencial de acción).
- Para que un estímulo presuntamente supraumbral consiga disparar un potencial de acción en una célula excitable, debe haber transcurrido un tiempo mínimo desde el último disparo de un potencial de acción por parte de la misma célula. Ese tiempo mínimo se llama periodo refractario.
- El periodo refractario absoluto es aquel periodo de tiempo, contado desde el último disparo, en el que resulta imposible disparar un segundo potencial de acción independientemente de la amplitud del estímulo.
- El periodo refractario relativo es aquel periodo de tiempo, contado desde el final del periodo refractario absoluto, en el que resulta imposible disparar un segundo potencial de acción a no ser que se utilice una amplitud del estímulo mayor que la umbral (para una duración de estímulo dada).

Conclusiones

- La existencia del periodo refractario se debe a la lentitud de las compuertas de inactivación de los canales rápidos de sodio en volver a abrirse (proceso que se denomina “recuperación de la inactivación”).
- En el caso de los cardiomiocitos ventriculares y auriculares, la corriente de estímulo necesaria para que disparen un potencial de acción viene directamente de las células vecinas a través de los *gap junctions*, unos canales iónicos no específicos que carecen de compuertas de activación o inactivación voltaje-dependientes situados en las porciones de membrana compartidas con las células vecinas. Las diferencias de potencial intracelular entre un cardiomiocito que ya ha disparado su potencial de acción y el cardiomiocito vecino que todavía no lo ha hecho provocan la circulación de corriente axial de la célula ya disparada hacia la no disparada. Esa corriente axial constituye para esta última su corriente de estímulo.

Bibliografía: generalidades y propiedades del potencial de acción

- Generalidades
 - Capítulo 5 de [1]
 - Capítulo 2 de [2] (especialmente puntos 2.5 y 2.6)
 - Capítulo 5 de [3]
- Estimulación subumbral y supraumbral
 - Capítulo 5 de [1] (especialmente puntos 5.1.1 a 5.1.3)
 - Capítulo 2 de [2] (especialmente puntos 2.7)
 - Capítulo 5 de [3] (especialmente puntos 5.3)
- Periodo refractario
 - Capítulo 5 de [1] (especialmente puntos 5.4.3)
 - Capítulo 4 de [2] (especialmente puntos 4.4.7)
 - Capítulo 5 de [3] (especialmente puntos 5.4)

[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

Bibliografía: potencial de acción en cardiomiocitos

- Fibras musculares
 - Capítulo 11 de [1] (especialmente puntos 11.1 y 11.2)
 - Capítulo 2 de [2] (especialmente puntos 2.3)
- La unión neuromuscular
 - Capítulo 10 de [1] (especialmente puntos 10.1 a 10.3 y 10.6)

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

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