

BIOELECTRICIDAD

Departamento de Ingeniería Electrónica
Universidad Politécnica de Valencia, España

Prof. José M. Ferrero

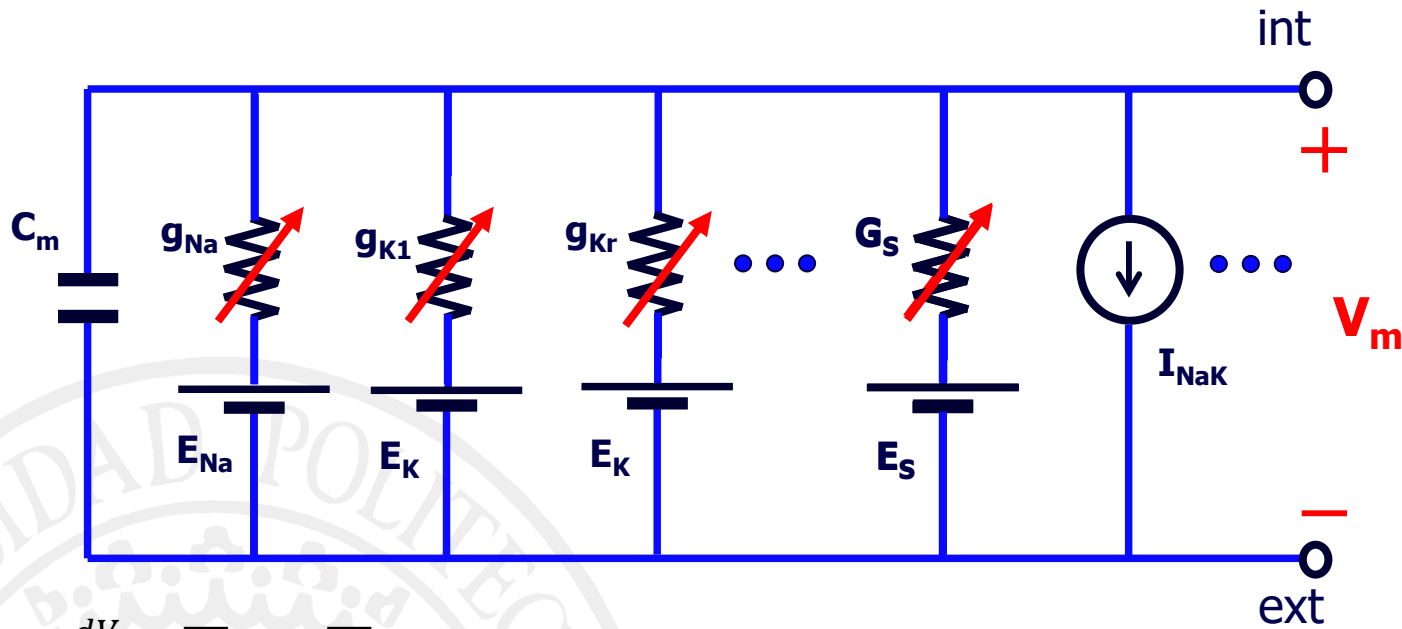
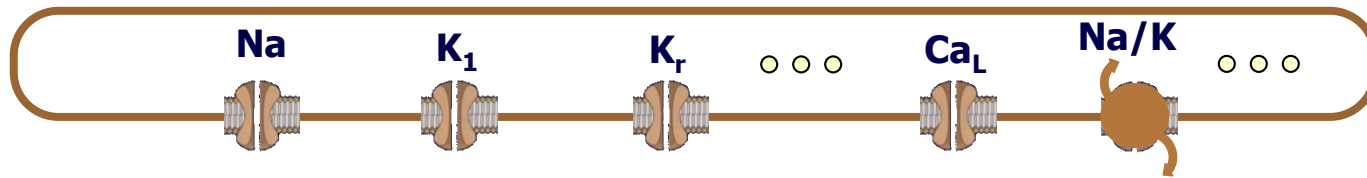


TEMA 4

TÉCNICAS DE REGISTRO DE CORRIENTES IÓNICAS

- 4.1.- Perspectiva histórica
- 4.2.- Corrientes unitarias y corrientes poblacionales
- 4.3.- Mecanismo de “compuerta” en canales iónicos
- 4.4.- La técnica del *voltage-clamp*
 - 4.4.1.- ¿Cómo podemos “bloquear” familias de canales?
 - 4.4.2.- ¿Cómo se fabrican los microelectrodos?
 - 4.4.3.- ¿Cómo es el montaje experimental?
 - 4.4.4.- ¿Qué “aspecto” tiene la instrumentación electrónica?
- 4.5.- El *patch-clamp* como complemento del *voltage-clamp*
 - 4.5.1.- ¿Cómo es el acoplamiento microelectrodo-célula?
 - 4.5.2.- ¿Se pueden medir corrientes unitarias?
 - 4.5.3.- ¿Se puede automatizar el proceso?

En episodios anteriores...



$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_f I_{fs} + \sum_{B,I} I_{B,I} + I_{stim} = 0$$

medible

no medible

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



$p_{osf}(V_m, t)$: Fracción de canales abiertos de la familia \approx
 \approx probabilidad de que un canal de la familia esté abierto

Necesitamos entender la dinámica de aperturas y cierres de los canales

Necesitamos medir las corrientes iónicas a través de los canales
 (a diferentes potenciales de membrana)

Estructura del tema

- Perspectiva histórica
- Corrientes unitarias y corrientes poblacionales
- Mecanismo de “compuerta” en canales iónicos
- La técnica del *voltage-clamp*
 - ¿Cómo podemos “bloquear” familias de canales?
 - ¿Cómo se fabrican los microelectrodos?
 - ¿Cómo es el montaje experimental?
 - ¿Qué “aspecto” tiene la instrumentación electrónica?
- El *patch-clamp* como complemento del *voltage-clamp*
 - ¿Cómo es el acoplamiento microelectrodo-célula?
 - ¿Se pueden medir corrientes unitarias?
 - ¿Se puede automatizar el proceso?

Hitos en la Electrofisiología Experimental

	Hito	Premio Nobel	
1922	Primer registro experimental del potencial de acción	Gasser, Erlanger	1944
1920 - 1940	Teoría básica de la membrana celular	Nernst	1920
		Goldmann, Katz	1970
1940 - 1945	Invencción del <i>voltage-clamp</i>		
1945 - 1952	Desarrollo del <i>voltage-clamp</i> e interpretación de los procesos iónicos transmembrana	Hodgkin, Huxley	1963
1960 - 1980	Descubrimiento de nuevas corrientes iónicas		
1980 - 1990	Invencción y desarrollo del <i>patch-clamp</i>	Sakmann, Neher	1991
1990 - ¿?	Descubrimiento y caracterización de (muchas) nuevas corrientes iónicas		



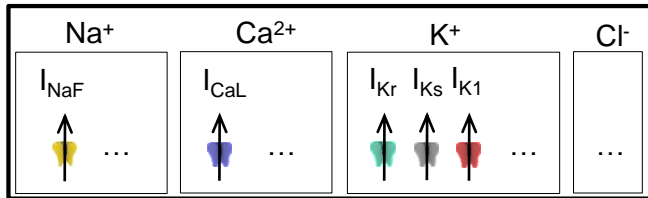
Alan Hodgkin & Andrew Huxley



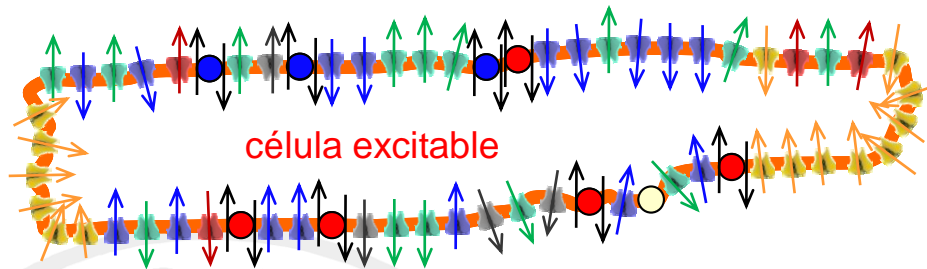
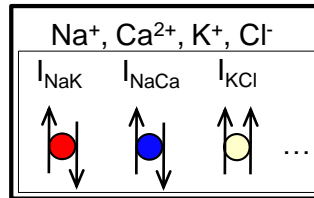
Bert Sakmann & Erwin Neher

Corrientes iónicas unitarias y poblacionales

FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS

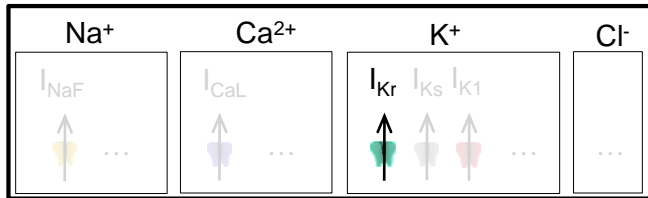


BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

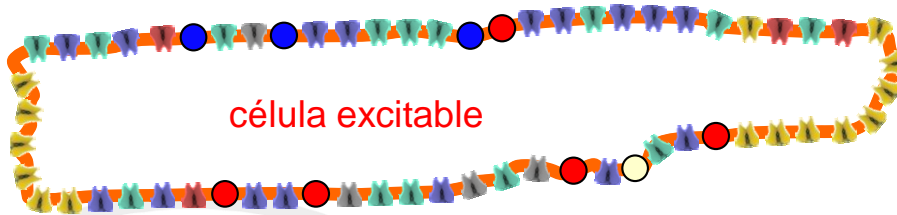
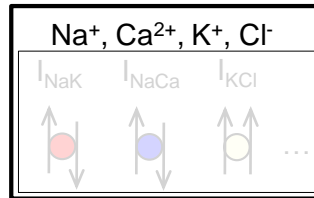


Corrientes iónicas unitarias y poblacionales

FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



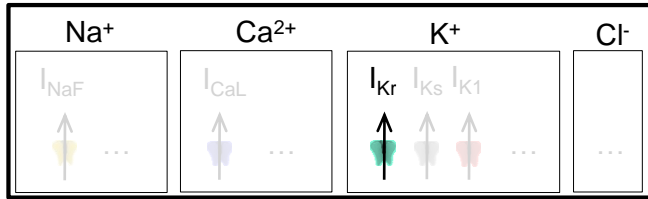
BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES



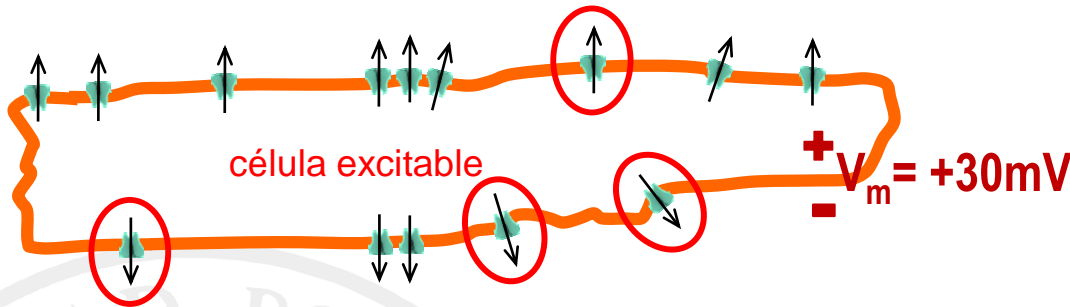
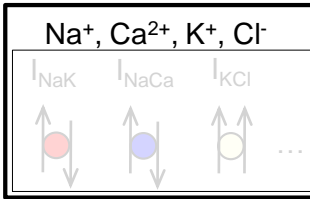
Consideremos una familia/población concreta de canales iónicos
(por ejemplo, I_{Kr})

Corrientes iónicas **unitarias** y poblacionales

FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES



- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)

$$i_s = \gamma_s (V_m - E_s)$$

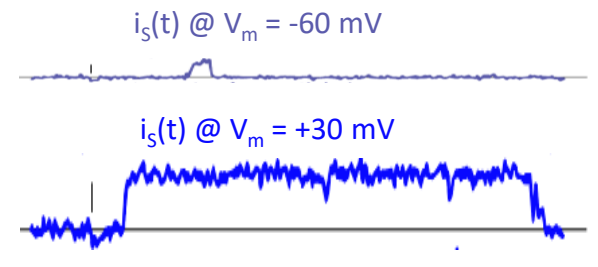
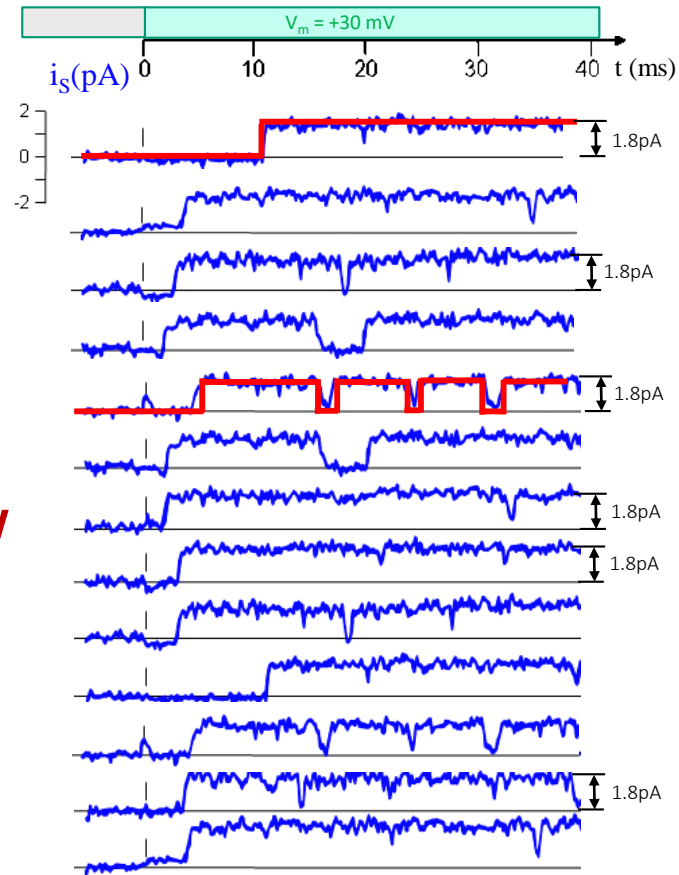
EJEMPLO

$$\text{K}^+ \rightarrow E_K = -90 \text{ mV}$$

$$V_m = +30 \text{ mV}$$

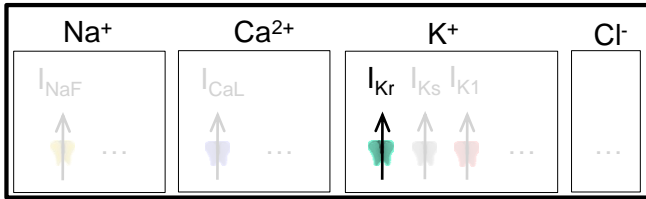
$$I_{\text{Kr}} = 1.8 \text{ pA}$$

$$\Rightarrow \gamma_{\text{Kr}} = 15 \text{ pS}$$

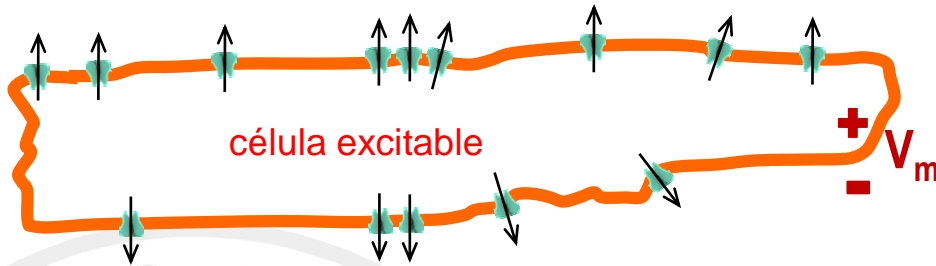
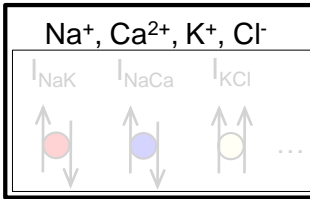


Corrientes iónicas **unitarias** y poblacionales

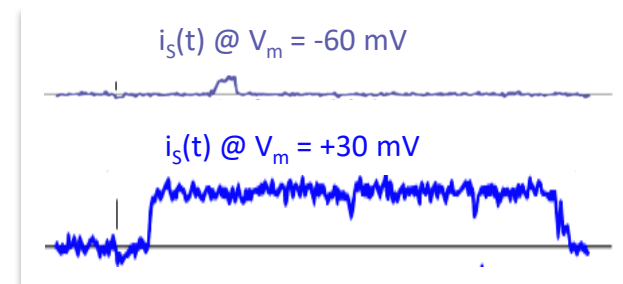
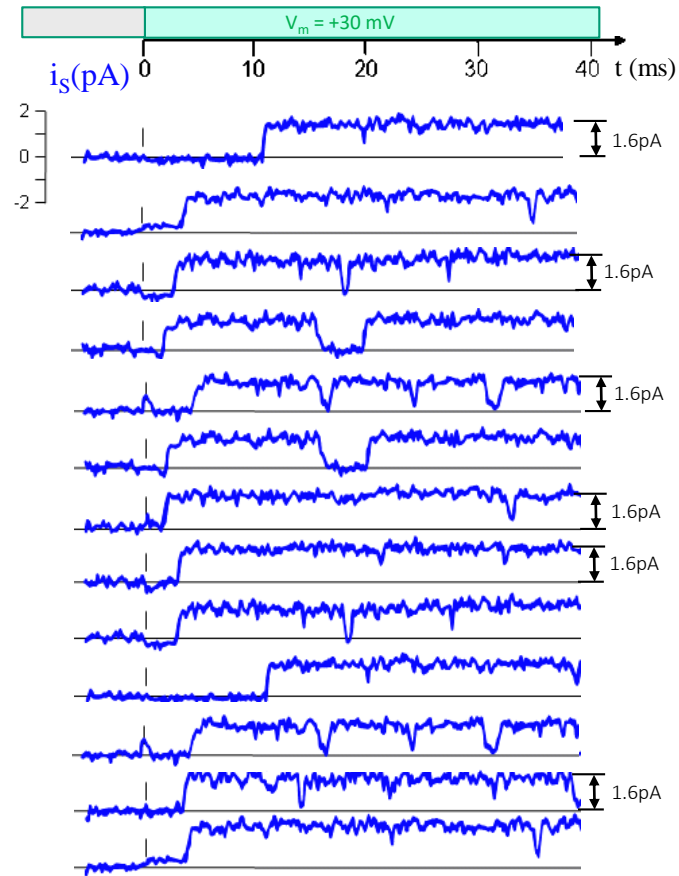
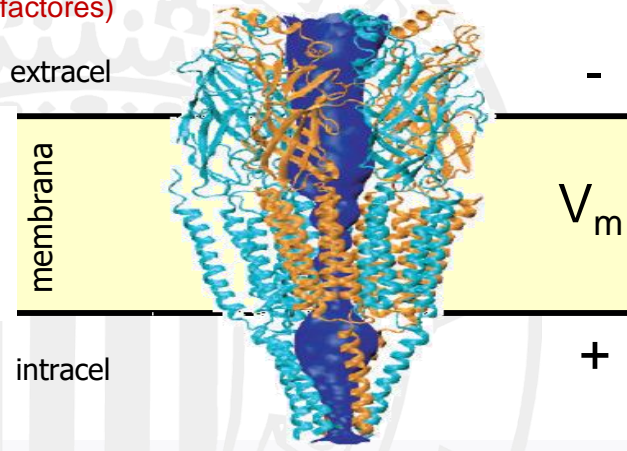
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

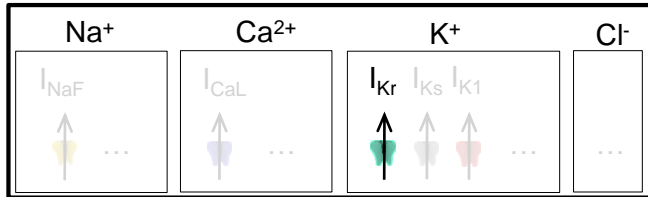


- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)

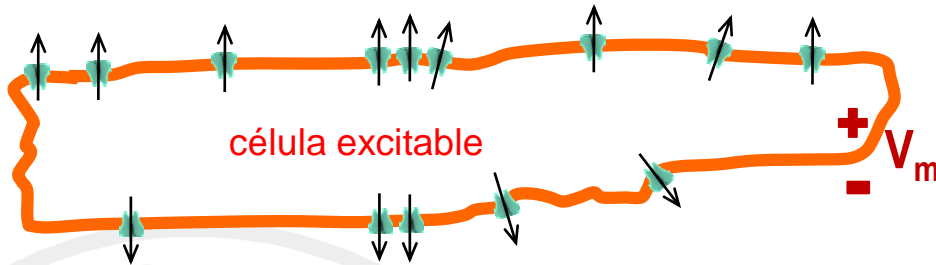
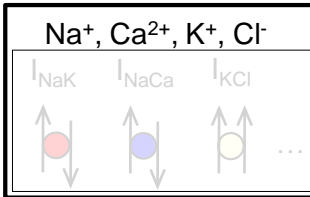


Corrientes iónicas **unitarias** y poblacionales

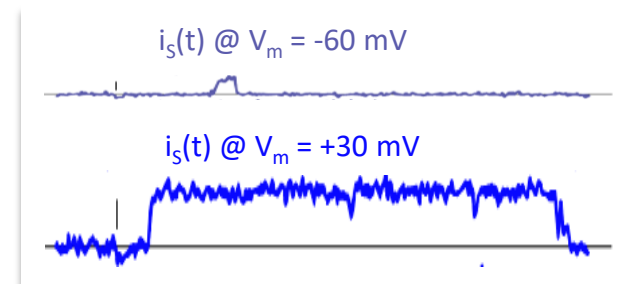
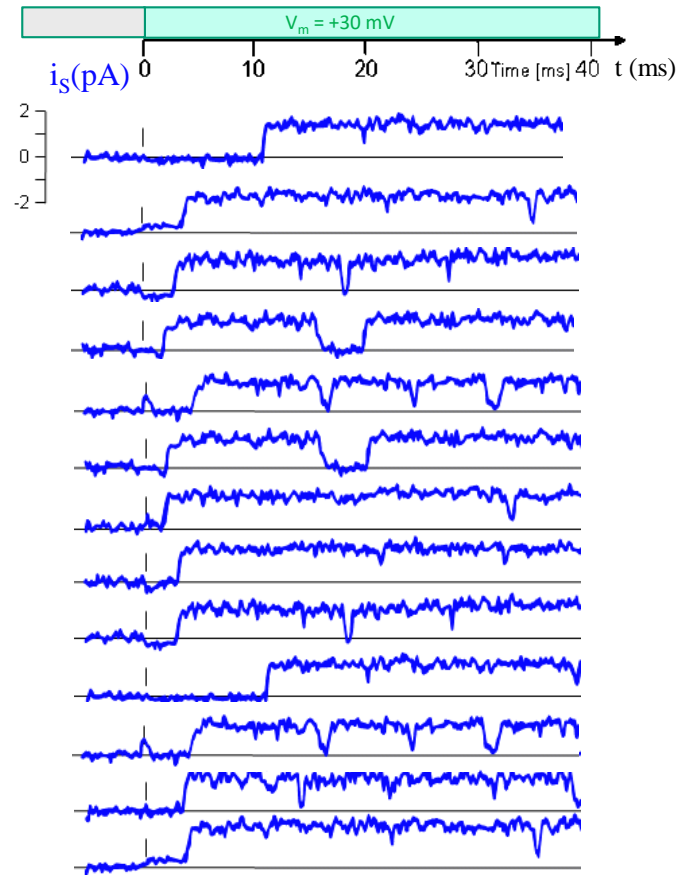
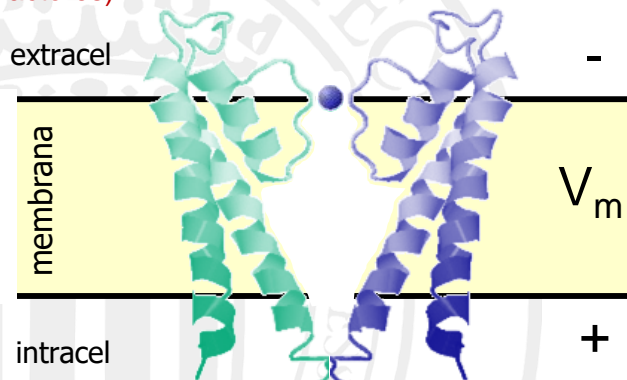
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

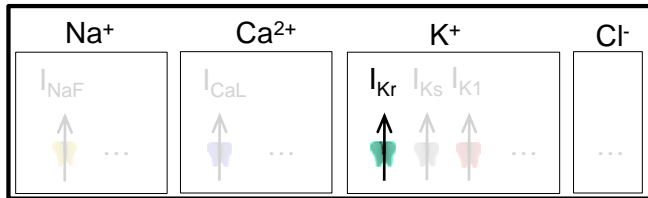


- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)

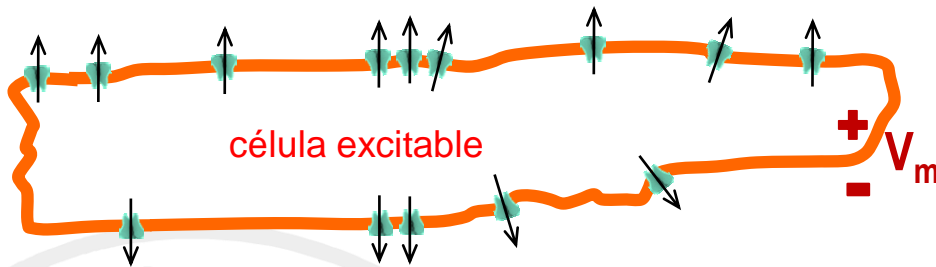
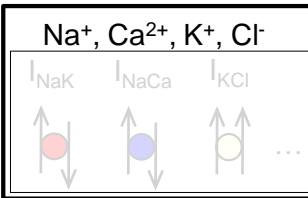


Corrientes iónicas **unitarias** y poblacionales

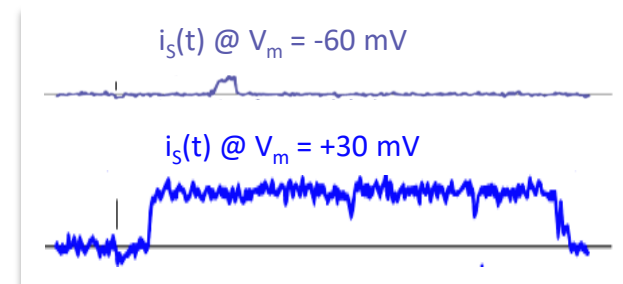
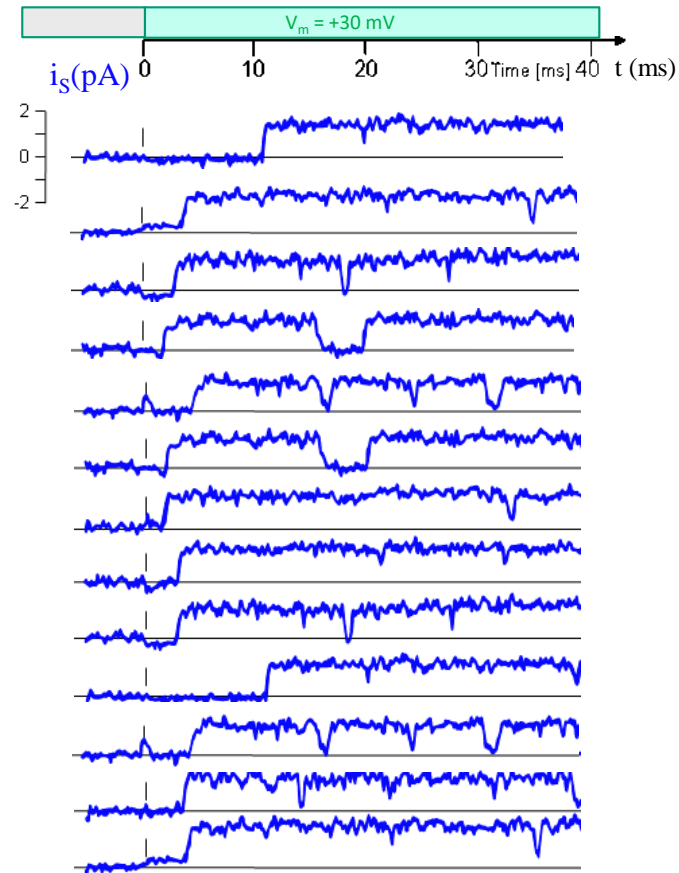
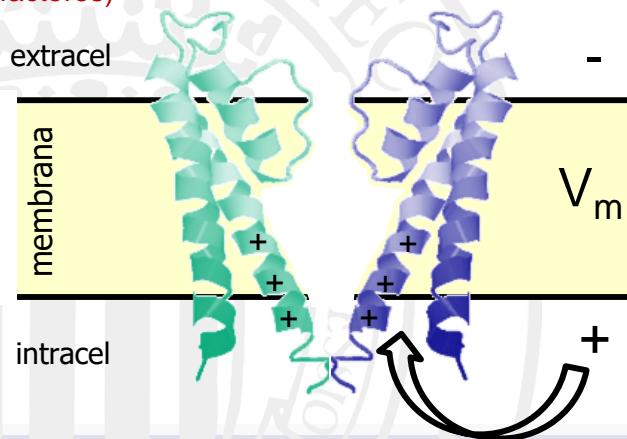
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

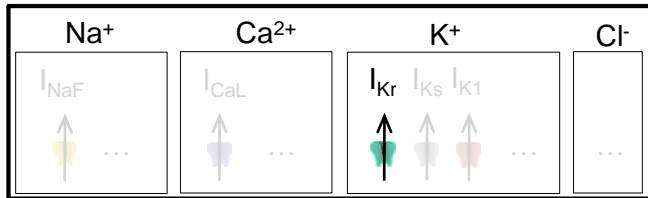


- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)

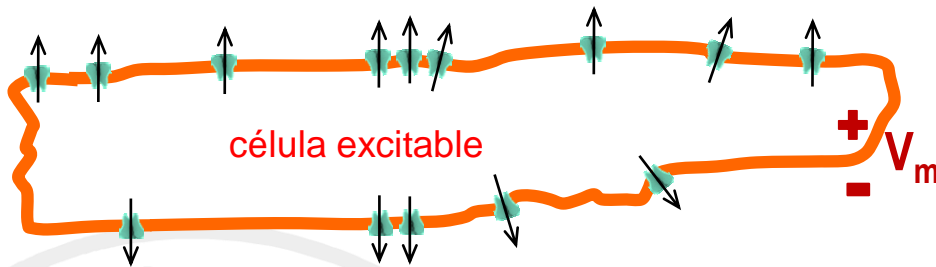
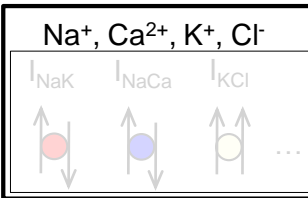


Corrientes iónicas **unitarias** y poblacionales

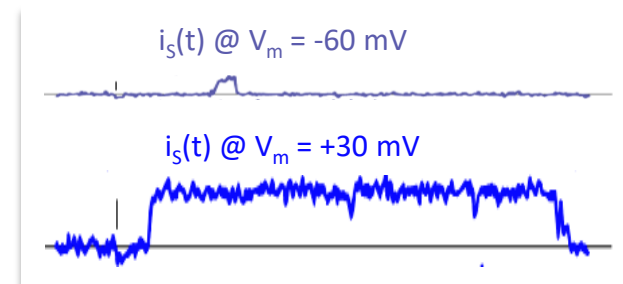
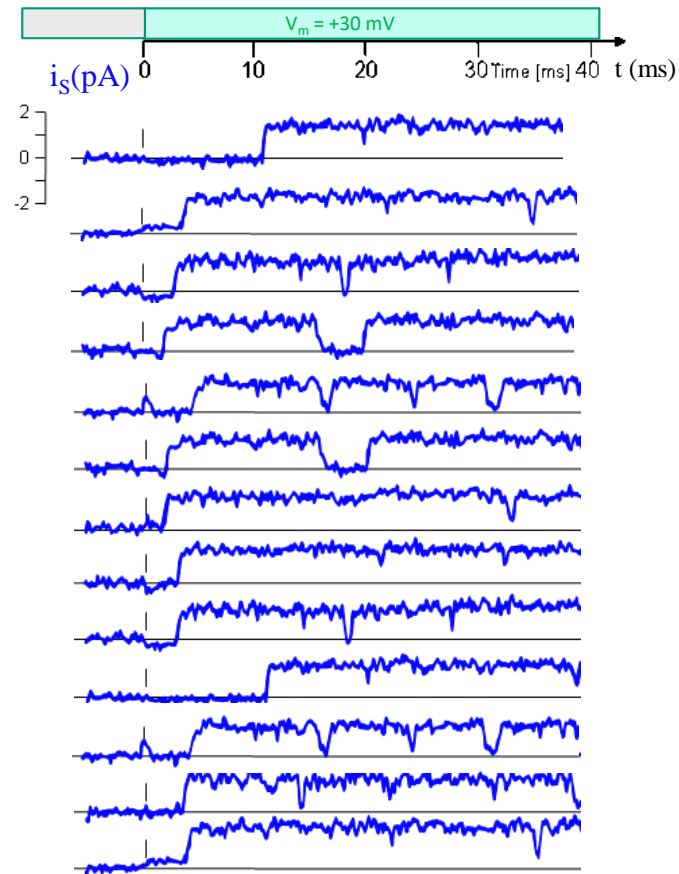
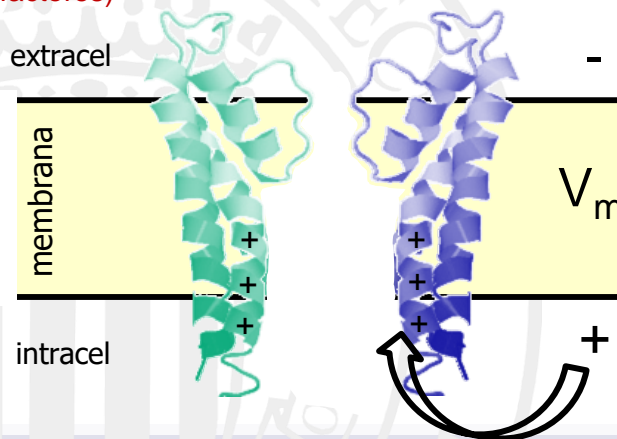
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

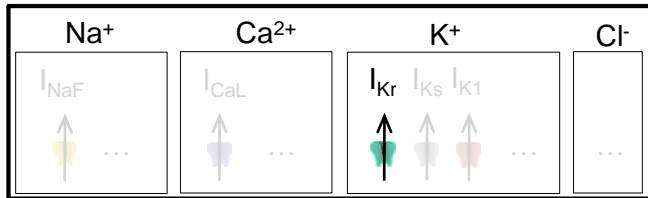


- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)

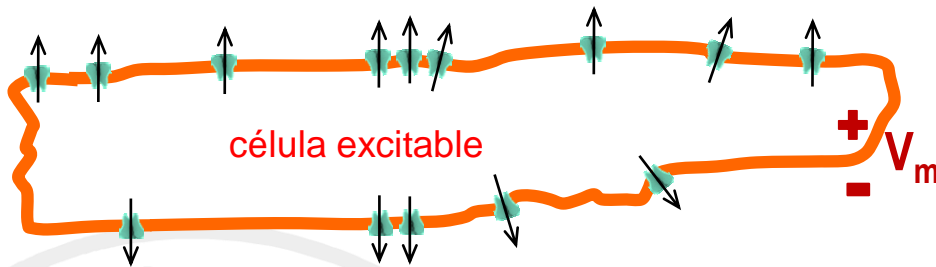
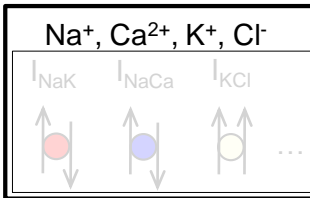


Corrientes iónicas **unitarias** y poblacionales

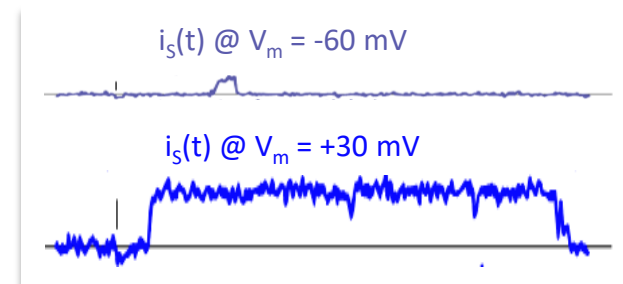
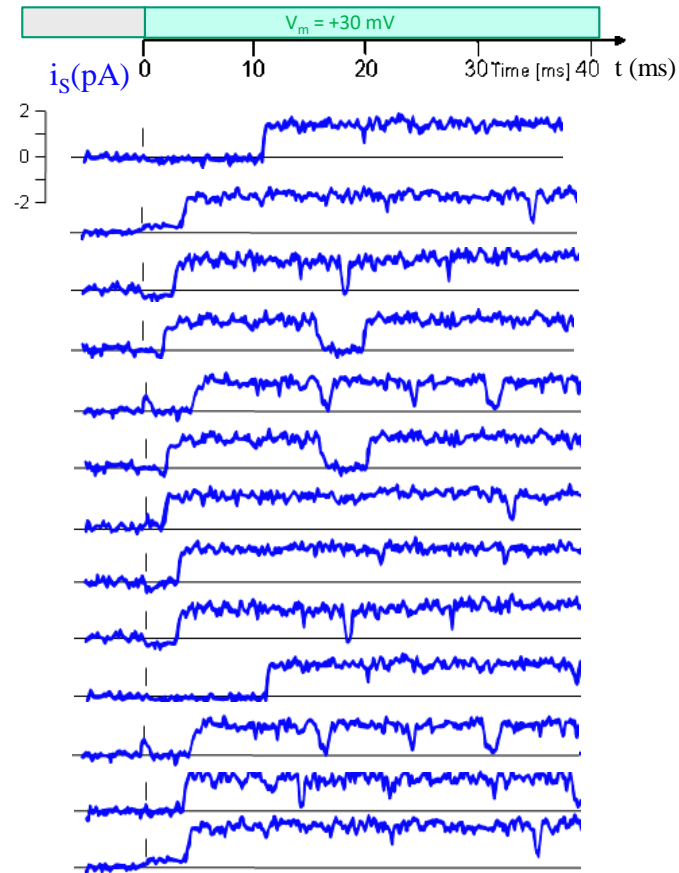
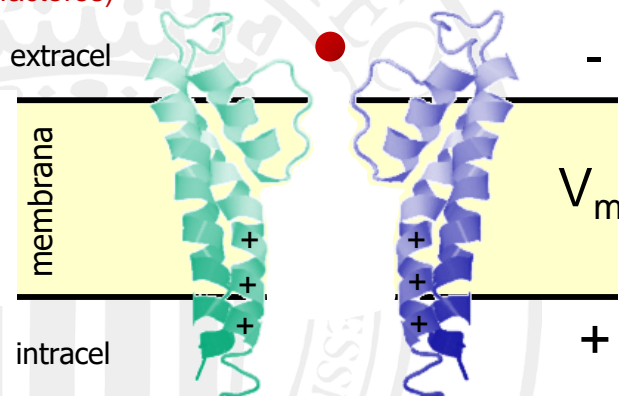
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

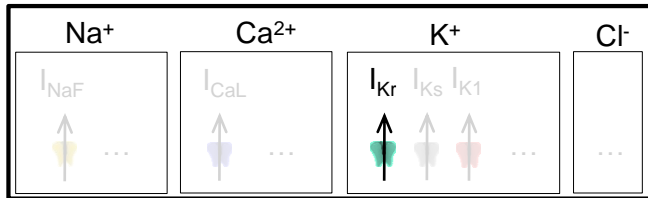


- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)

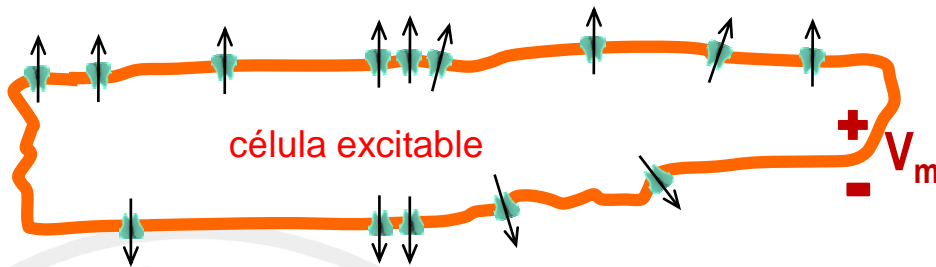
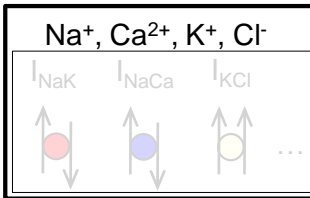


Corrientes iónicas unitarias y poblacionales

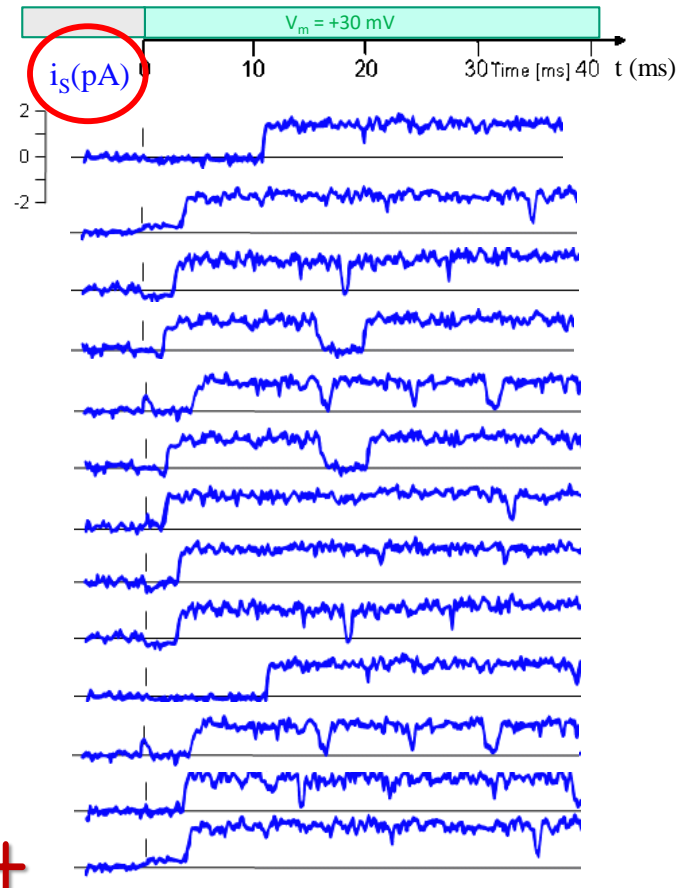
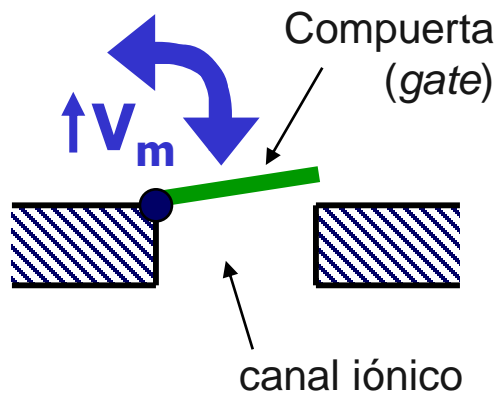
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



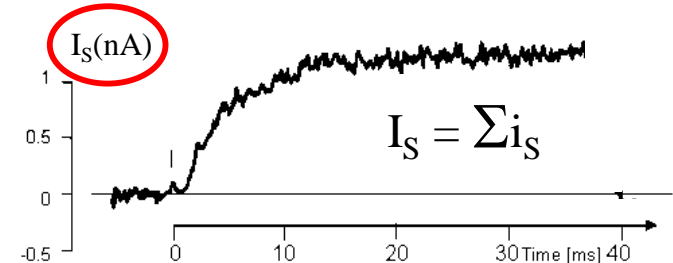
BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES



- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)

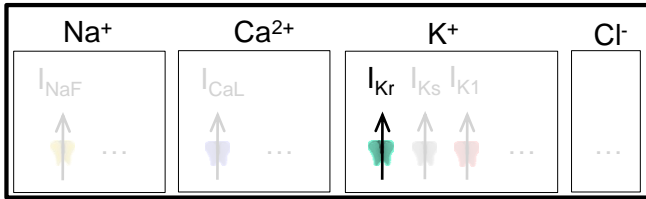


+

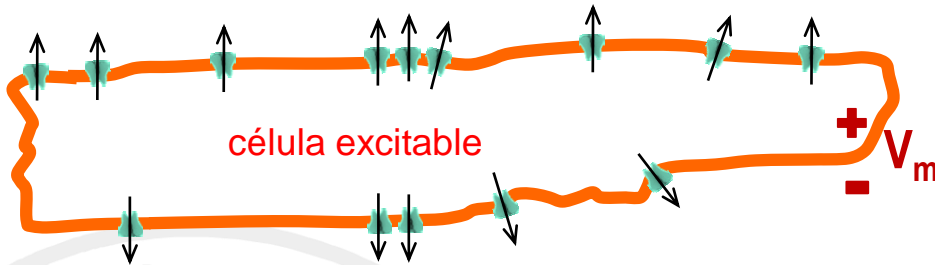
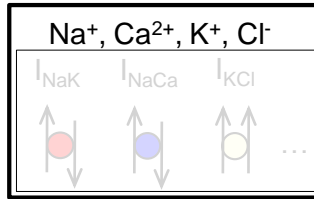


Corrientes iónicas unitarias y poblacionales

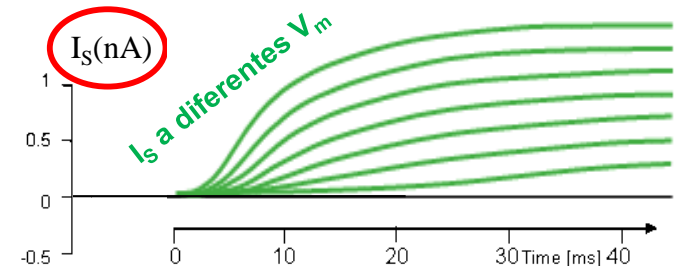
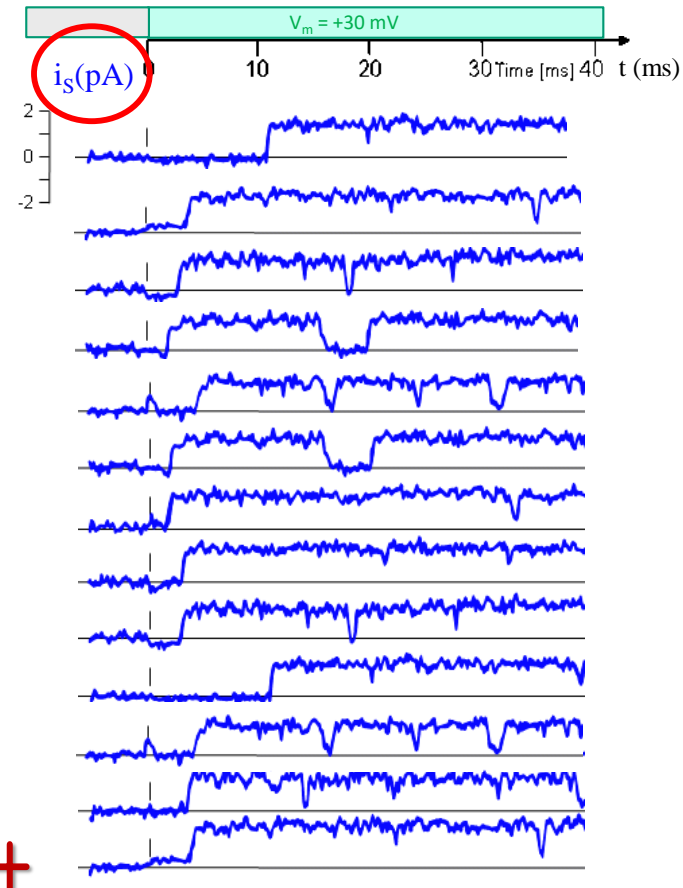
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

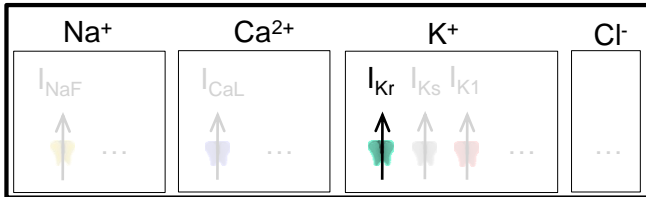


- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)
- La corriente de la familia (población) es la suma de las corrientes unitarias (a través de los canales individuales de la familia)
- La corriente de la familia depende del potencial de membrana

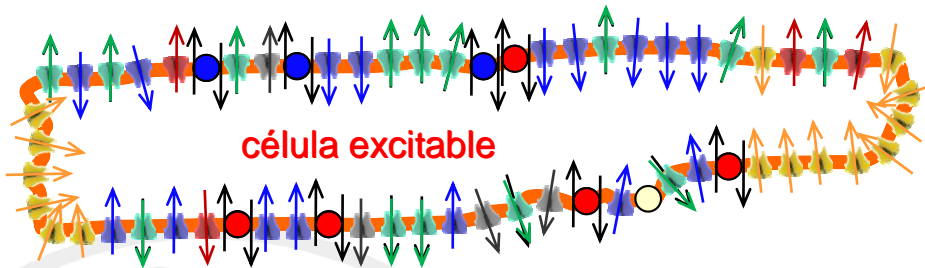
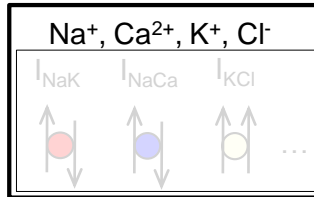


Corrientes iónicas unitarias y poblacionales

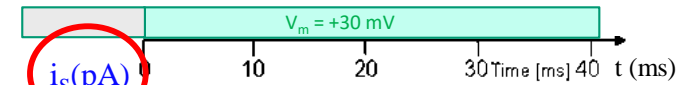
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES

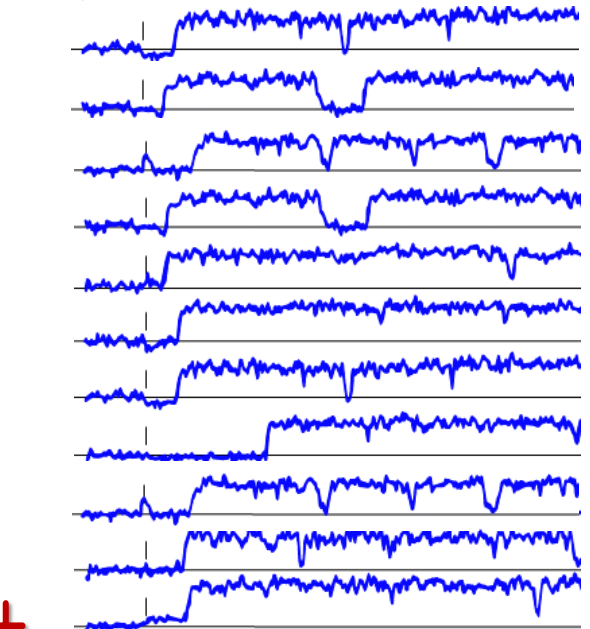


- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)
- La corriente de la familia (población) es la suma de las corrientes unitarias (a través de los canales individuales de la familia)
- La corriente de la familia depende del potencial de membrana

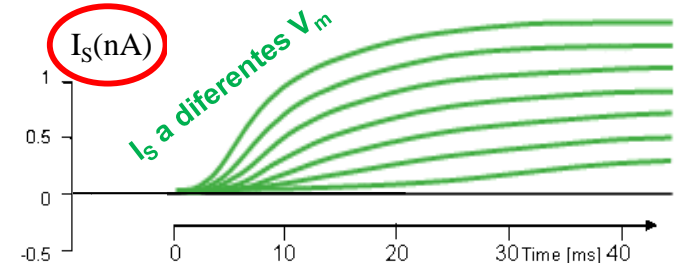


$i_s(\text{pA})$

En una situación "real" todas las familias de canales están funcionando a la vez...

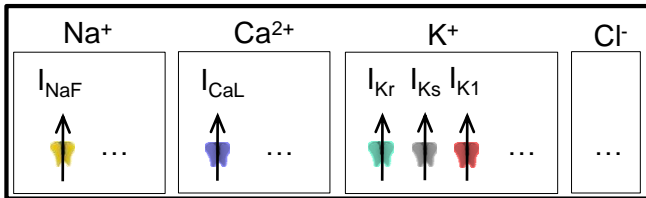


+

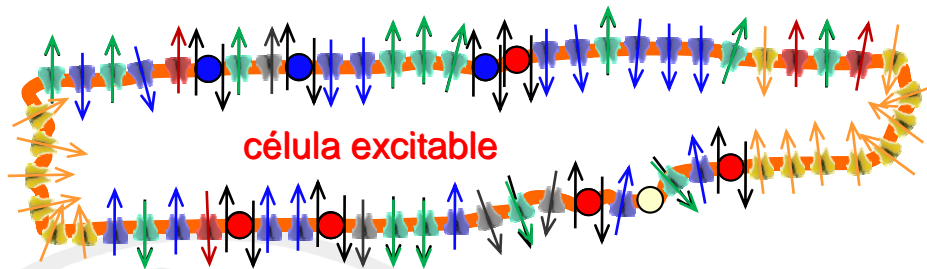
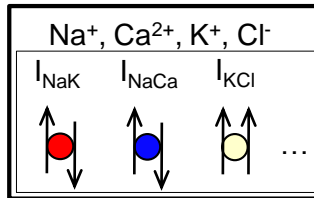


Corrientes iónicas unitarias y poblacionales

FAMILIAS DE
CANALES IÓNICOS



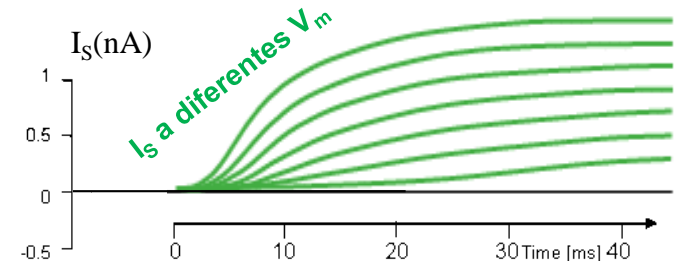
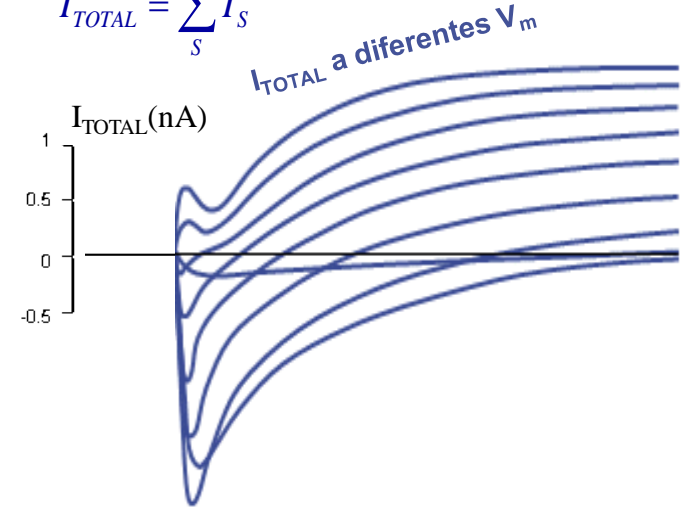
BOMBAS,
INTERCAMBIADORES,
COTRANSPORTADORES



- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)
- La corriente de la familia (población) es la suma de las corrientes unitarias (a través de los canales individuales de la familia)
- La corriente de la familia depende del potencial de membrana

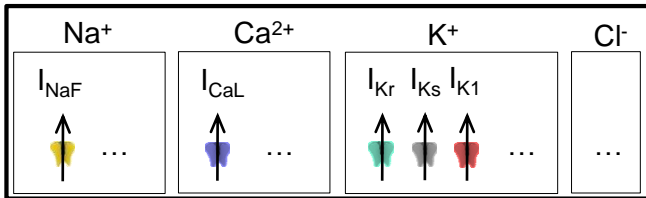
En una situación "real", todas las familias de canales están funcionando a la vez...

$$I_{\text{TOTAL}} = \sum_s I_s$$

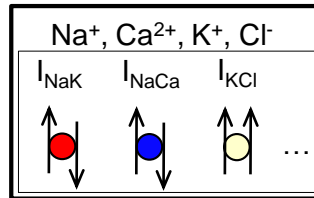


Corrientes iónicas unitarias y poblacionales

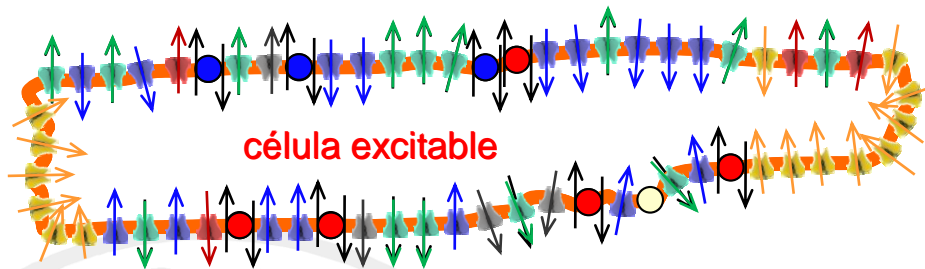
FAMILIAS DE CANALES IÓNICOS



BOMBAS, INTERCAMBIADORES, COTRANSPORTADORES



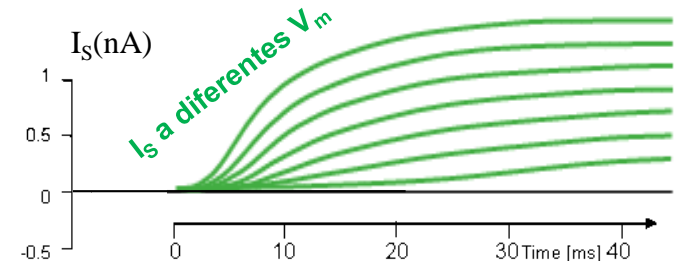
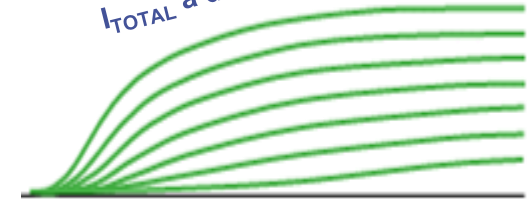
En una situación “real”, todas las familias de canales están funcionando a la vez...



- La apertura y cierre de los canales iónicos es un fenómeno estocástico
- La amplitud de la corriente unitaria depende del potencial de membrana
- La probabilidad de que un canal esté abierto depende del potencial de membrana (entre otros factores)
- La corriente de la familia (población) es la suma de las corrientes unitarias (a través de los canales individuales de la familia)
- La corriente de la familia depende del potencial de membrana

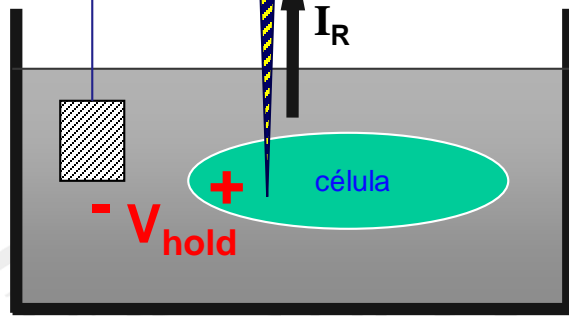
$$I_{\text{TOTAL}} = \sum_S I_S$$

I_{TOTAL} a diferentes V_m

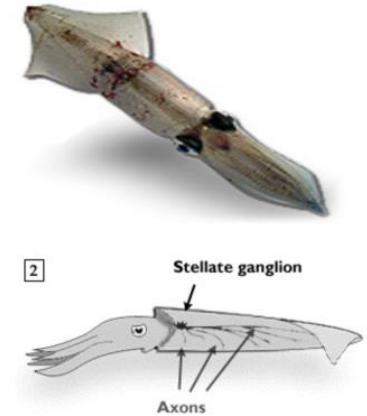
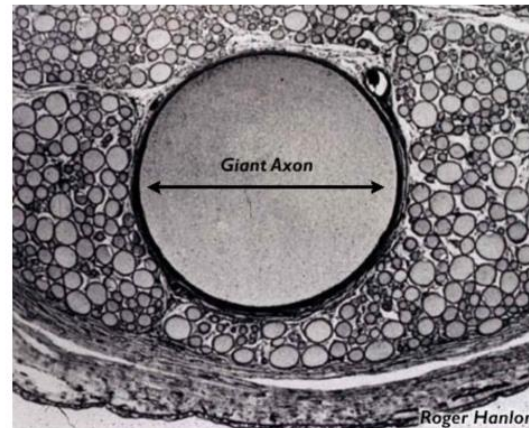


La estrategia para registrar corrientes iónicas: el "Voltage Clamp"

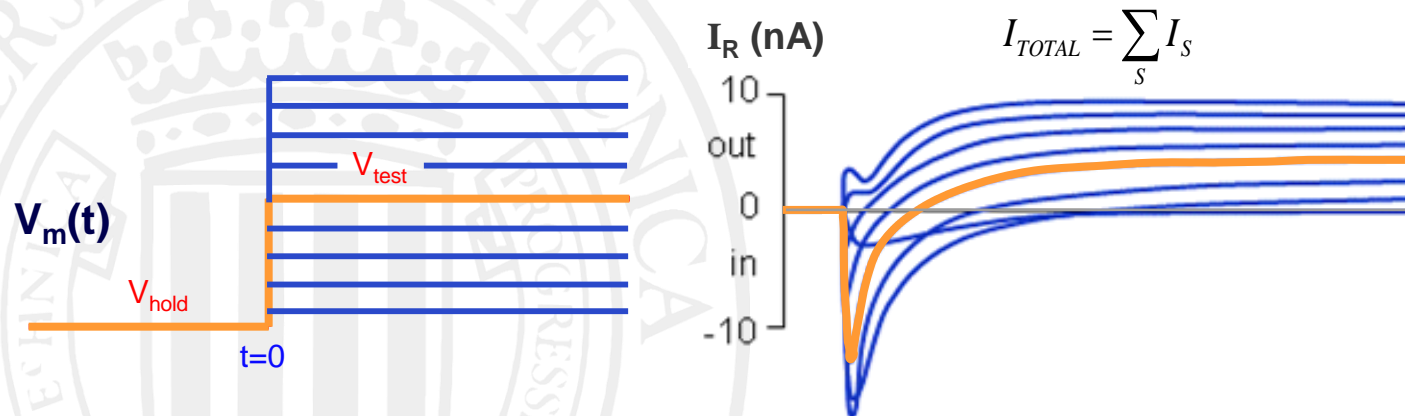
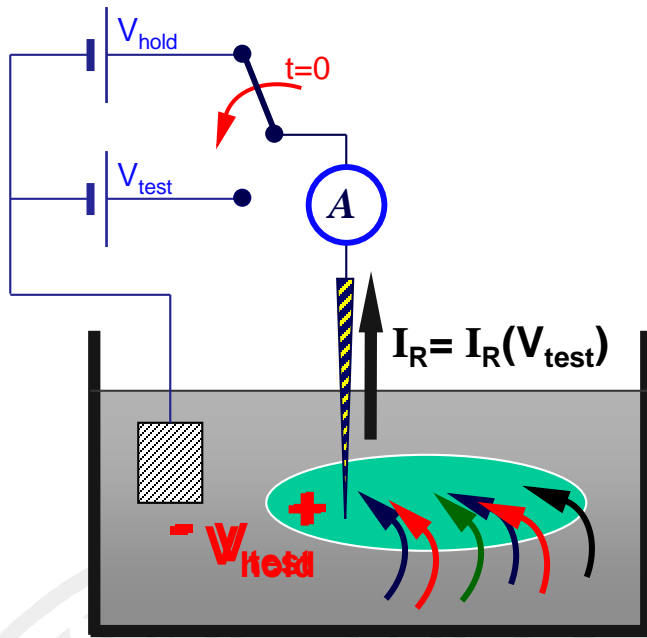
INSTRUMENTACIÓN
ELECTRÓNICA



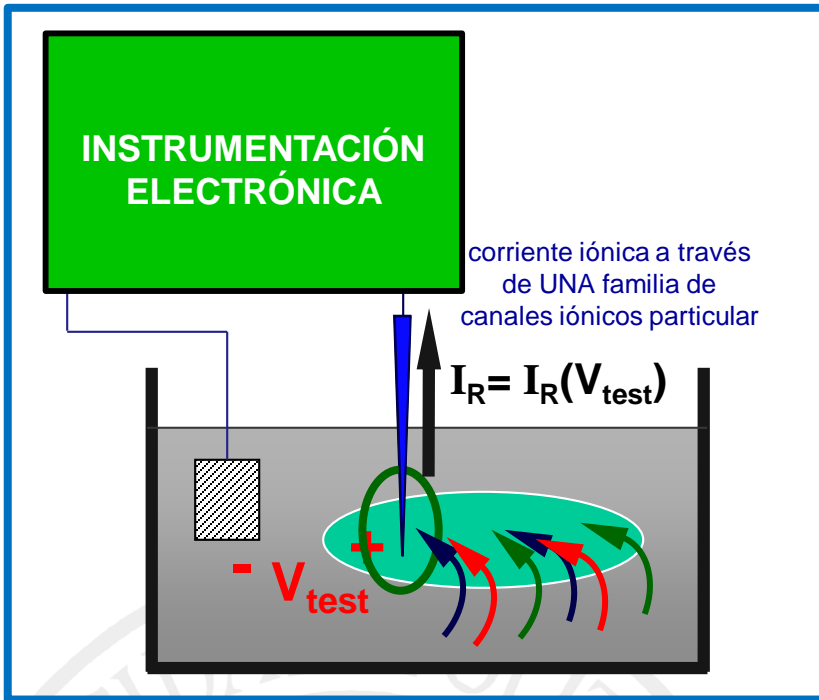
Alan Hodgkin
Andrew Huxley



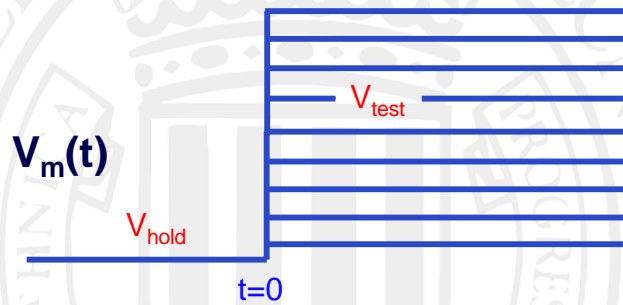
La estrategia para registrar corrientes iónicas: el "Voltage Clamp"



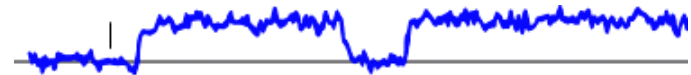
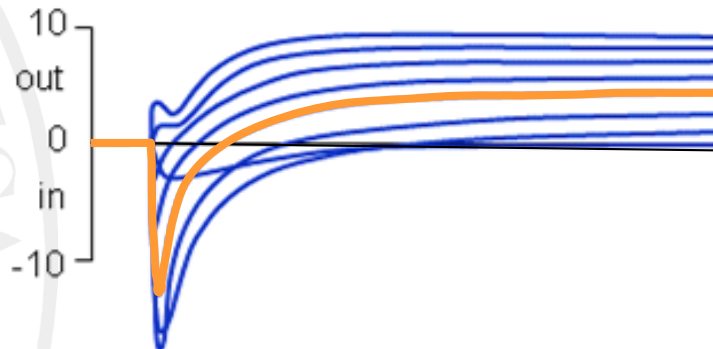
Preguntas...



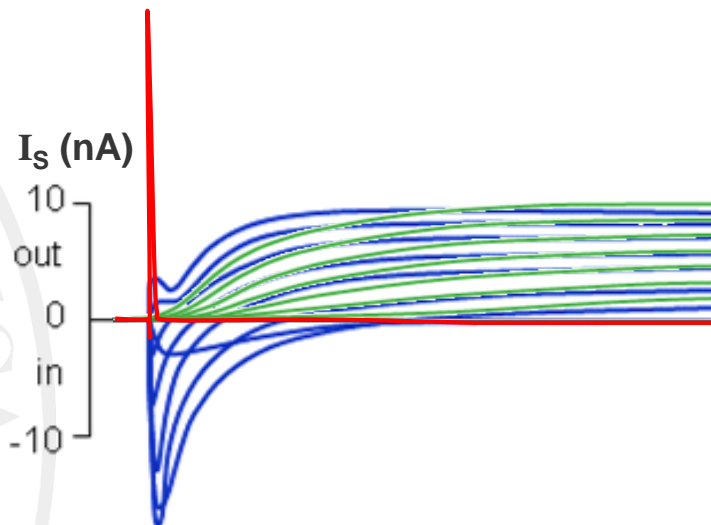
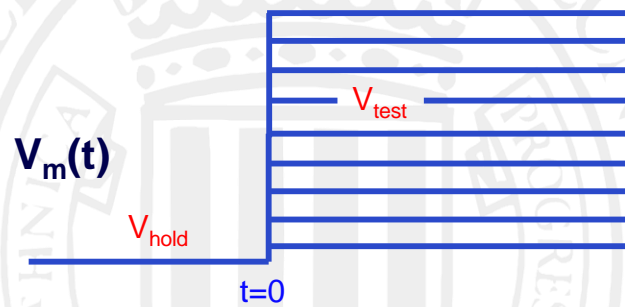
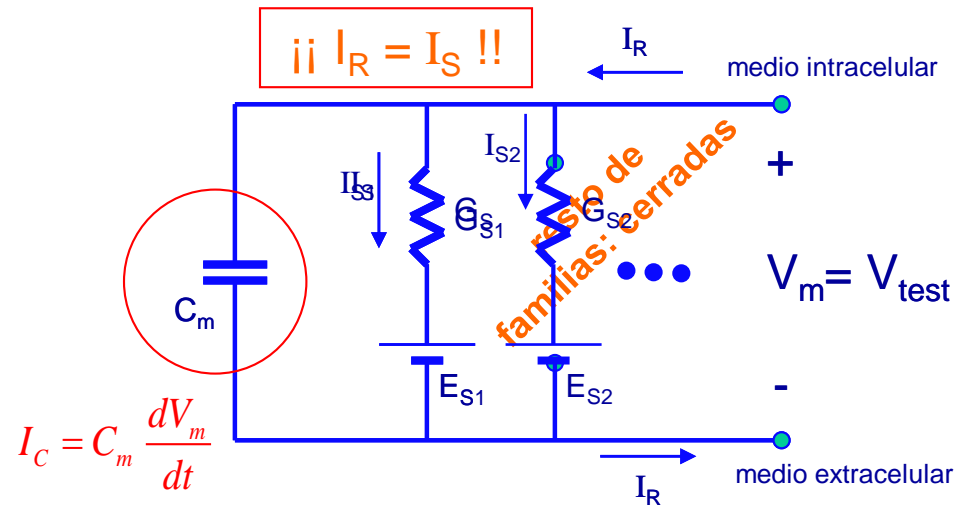
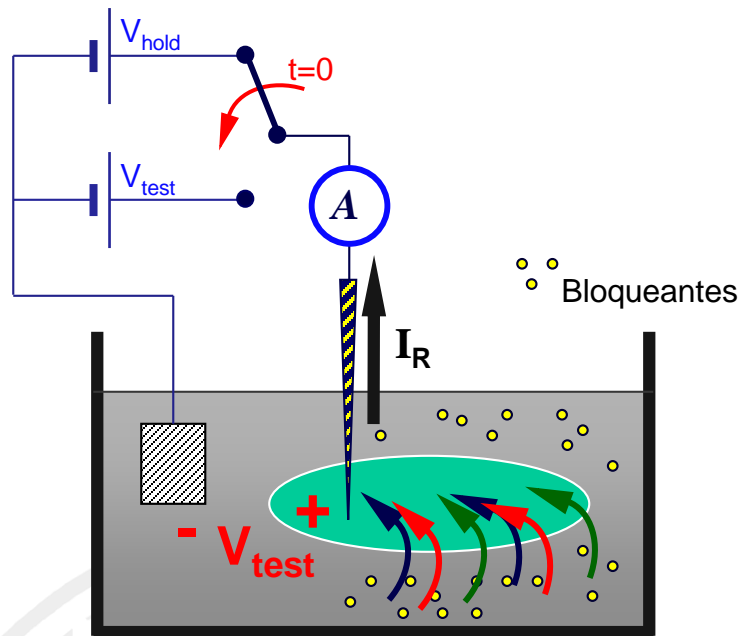
- ¿Cómo podemos “bloquear” familias de canales?
- ¿Cómo se fabrican los microelectrodos?
- ¿Cómo es el montaje experimental?
- ¿Qué “aspecto” tiene la instrumentación electrónica?
- ¿Cómo es el acoplamiento microelectrodo-célula?
- ¿Se pueden medir corrientes unitarias?
- ¿Se puede automatizar el proceso?



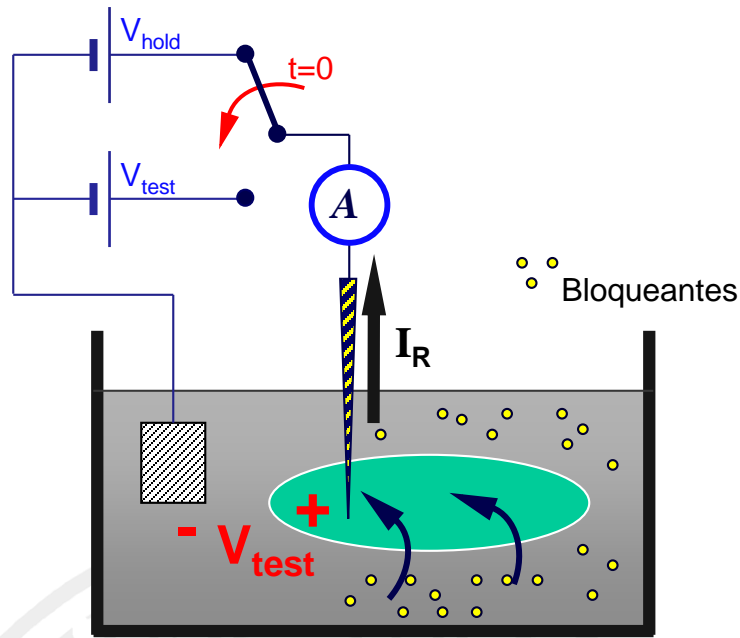
I_R (nA)



¿Cómo podemos "bloquear" familias de canales?

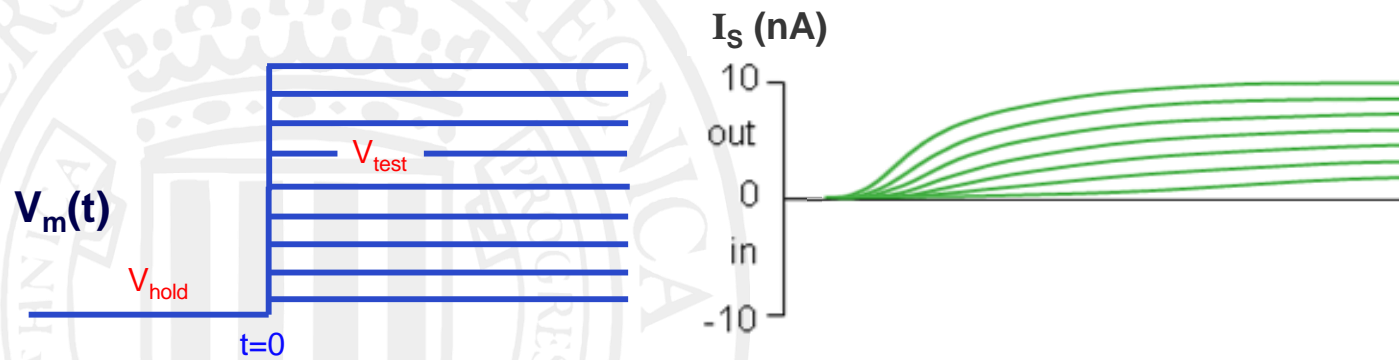


¿Cómo podemos "bloquear" familias de canales?

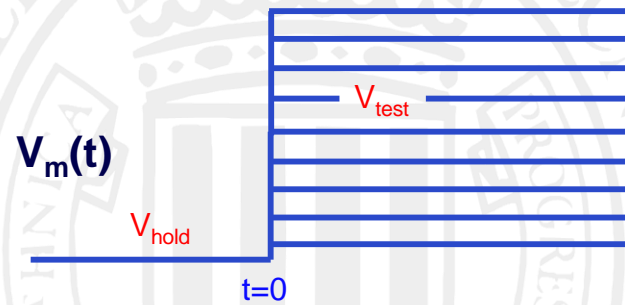
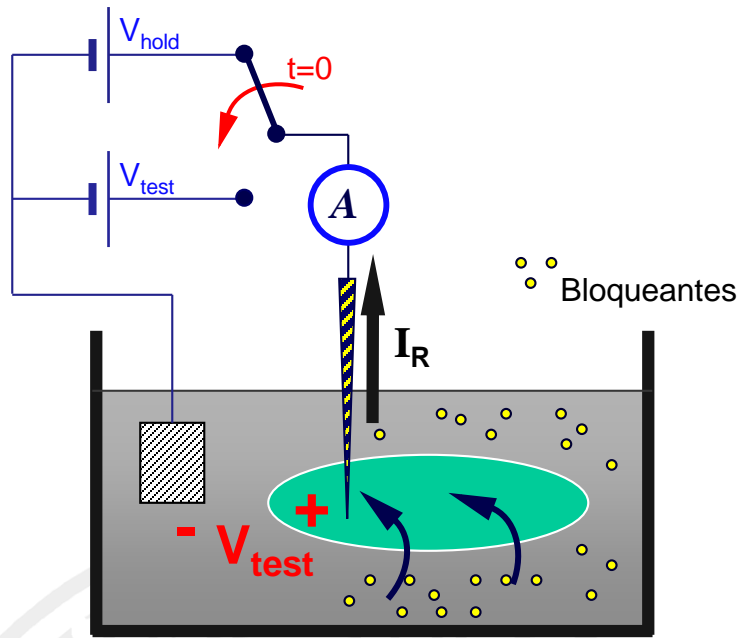


EJEMPLOS DE AGENTES BLOQUEANTES

- TTX (Tetrodotoxina) → bloquea I_{NaF}
- TEA (Tetraetilamonio) → bloquea varios canales de K^+
- Dofetilide: bloquea I_{Kr}
- HMR 1556: bloquea I_{Ks}
- Nisoldipina, Cd^{2+} → bloquean I_{CaL}
- Oubaína → bloquea la bomba Na^+/K^+

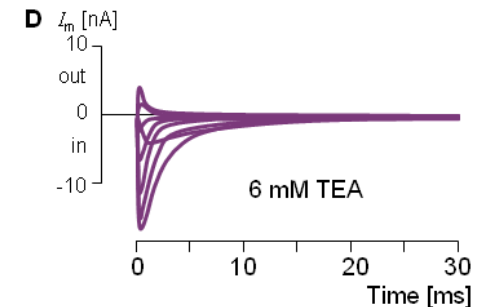
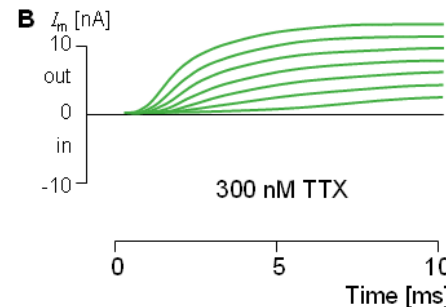
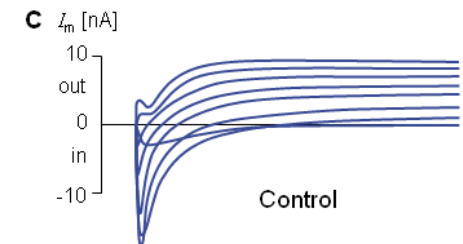
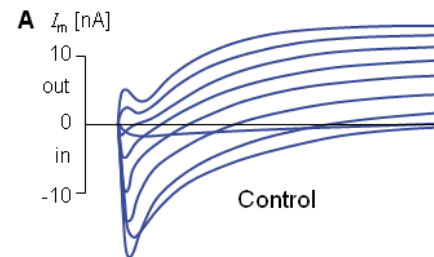
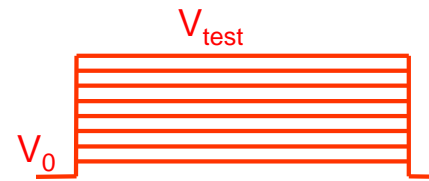


¿Cómo podemos "bloquear" familias de canales?

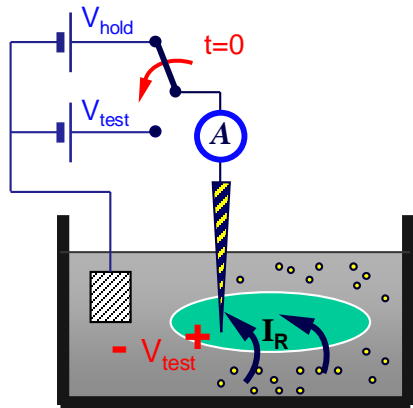


EJEMPLOS DE AGENTES BLOQUEANTES

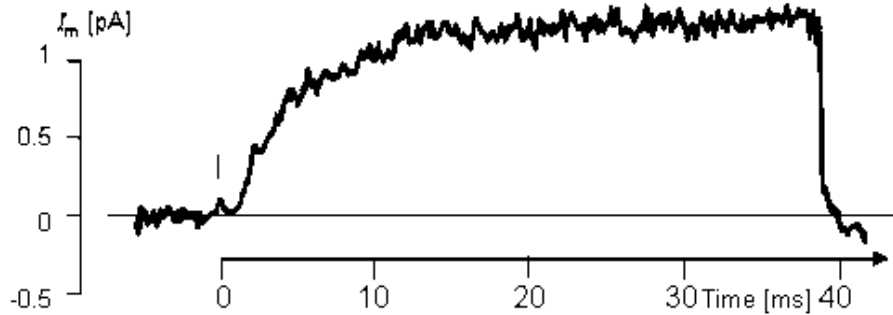
- TTX (Tetrodotoxina) → bloquea I_{NaF}
- TEA (Tetraetilamonio) → bloquea varios canales de K^+



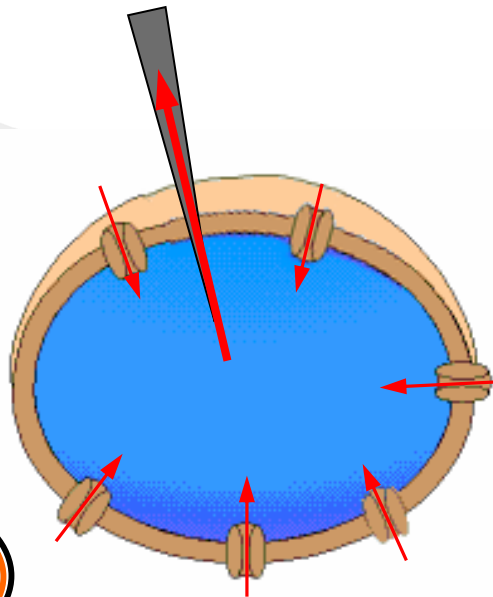
Microelectrodos vs micropipetas



microelectrodo (metálico)



micropipeta (vidrio)

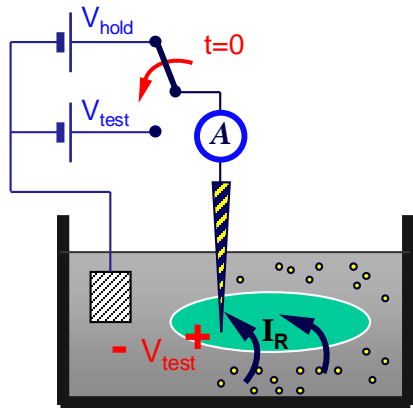


Hodgkin, Huxley, Cole 1940s

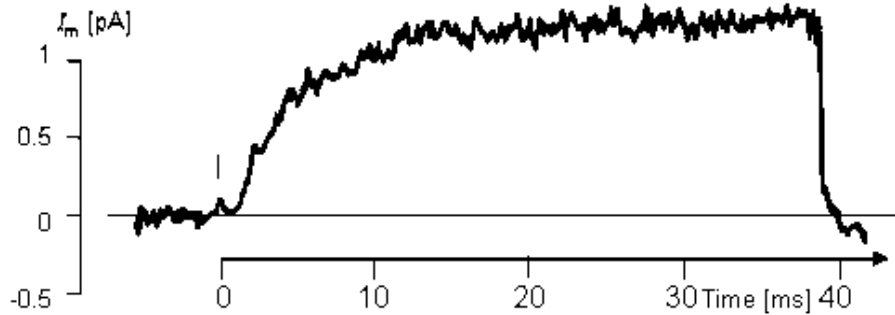
"Voltage clamp" con microelectrodo metálico

"Voltage-clamp" con micropipeta

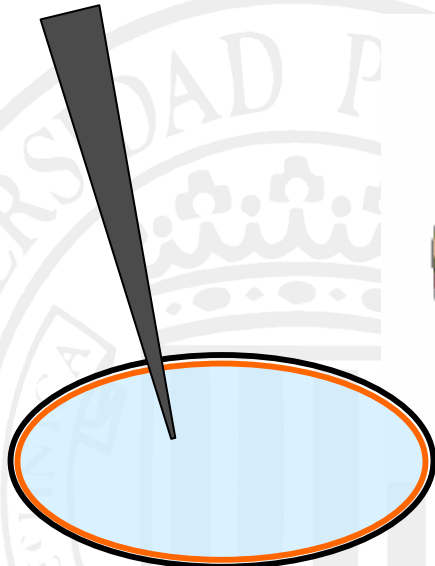
Microelectrodos vs micropipetas



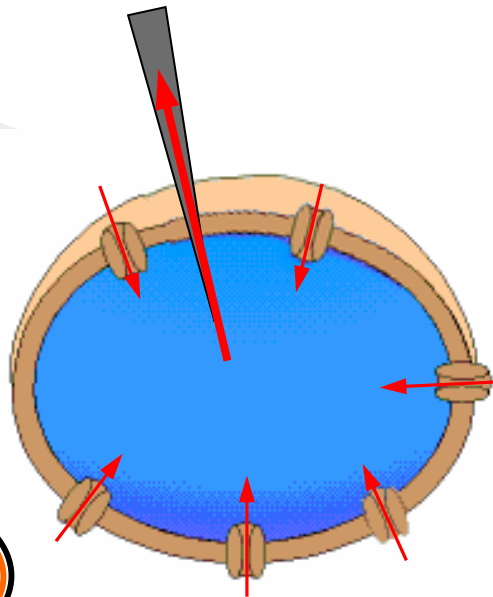
microelectrodo (metálico)



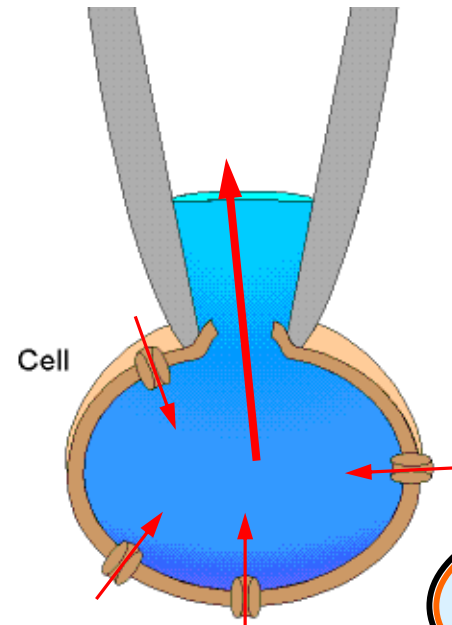
micropipeta (vidrio)



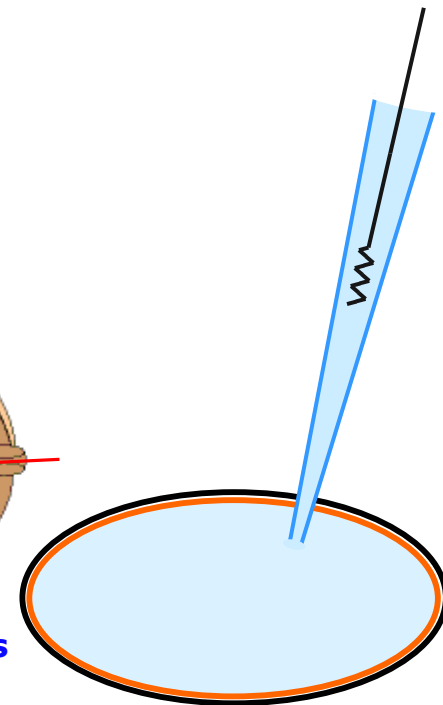
"Voltage clamp" con microelectrodo metálico



Hodgkin, Huxley, Cole 1940s

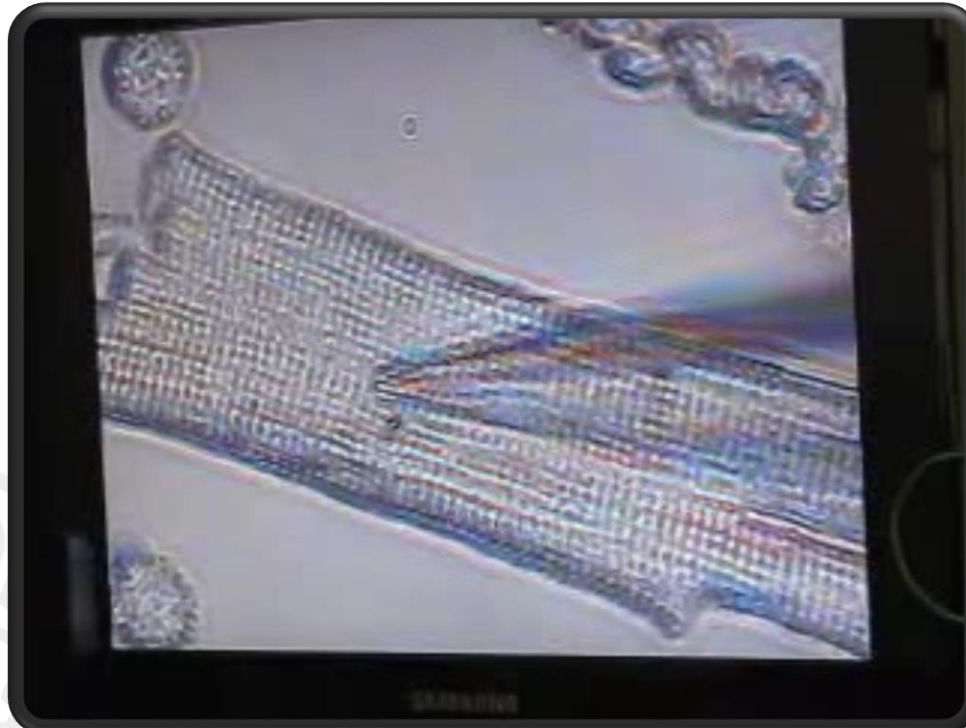


Sakmann, Neher 1980s

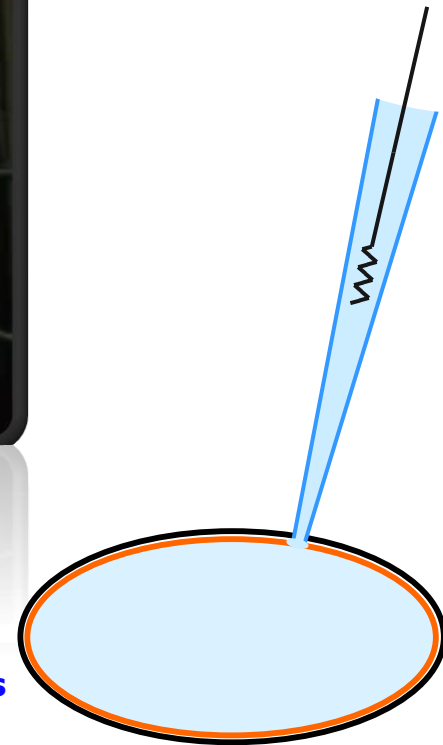


"Voltage-clamp" con "Patch clamp"

Microelectrodos vs micropipetas

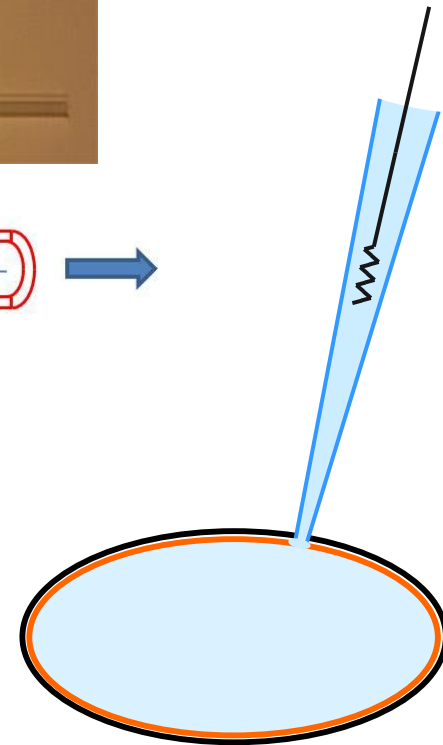
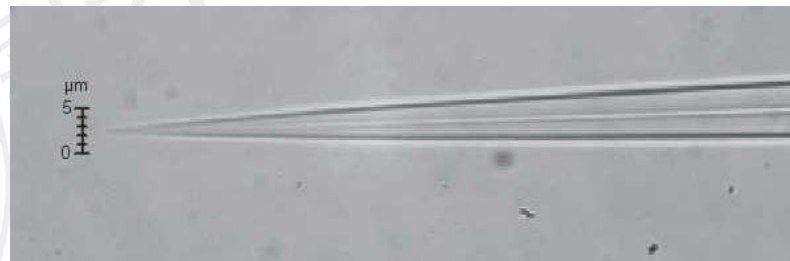
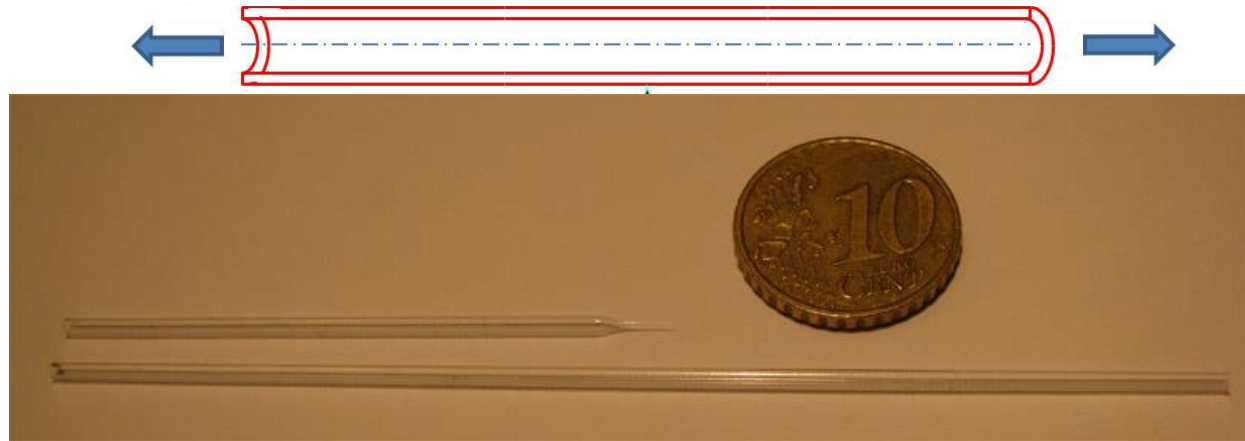


Sakmann, Neher 1980s



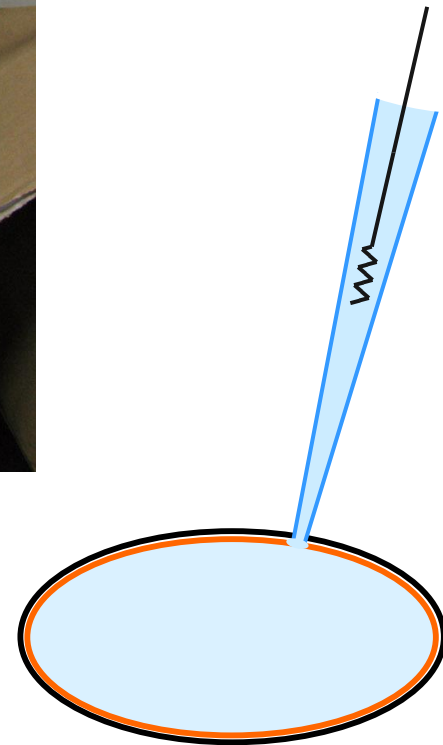
"Voltage-clamp" con "Patch clamp"

¿Cómo se fabrican las micropipetas?



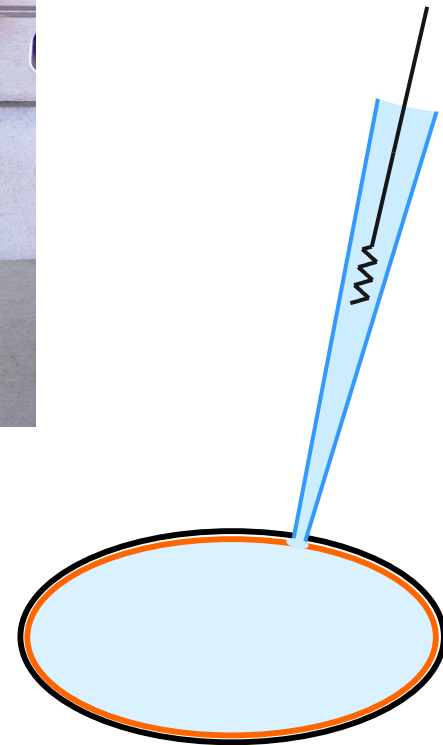
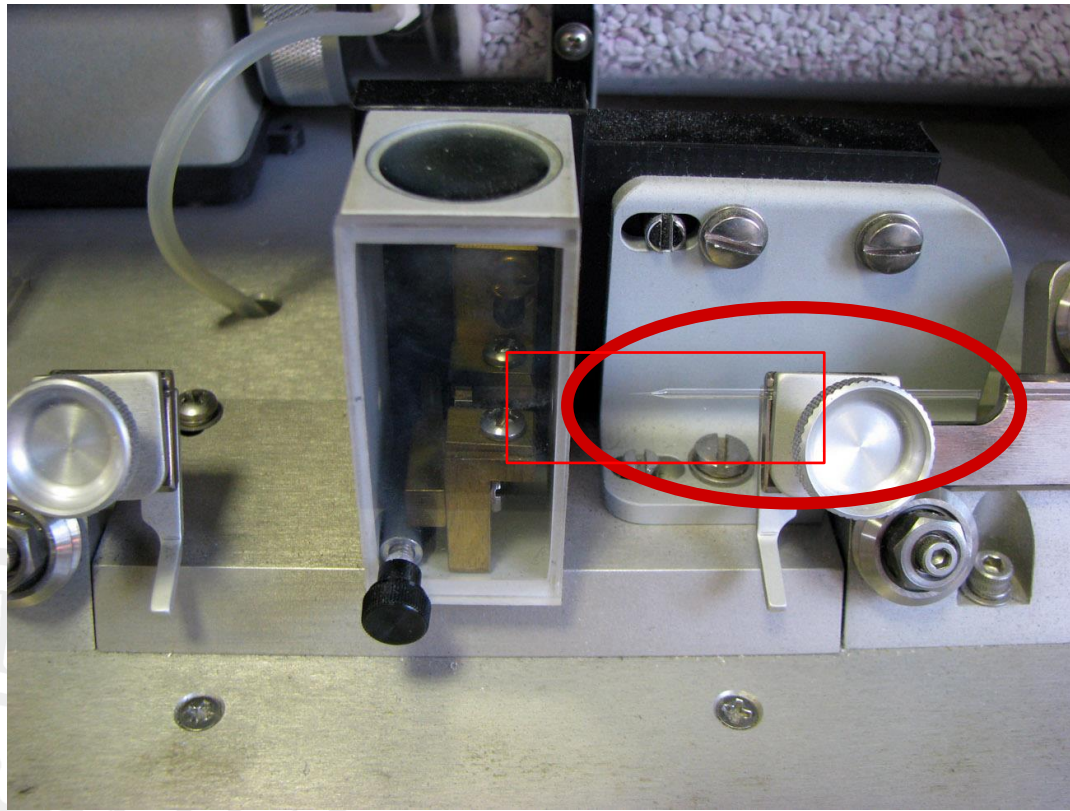
“Voltage-clamp” con “Patch clamp”

¿Cómo se fabrican las micropipetas?



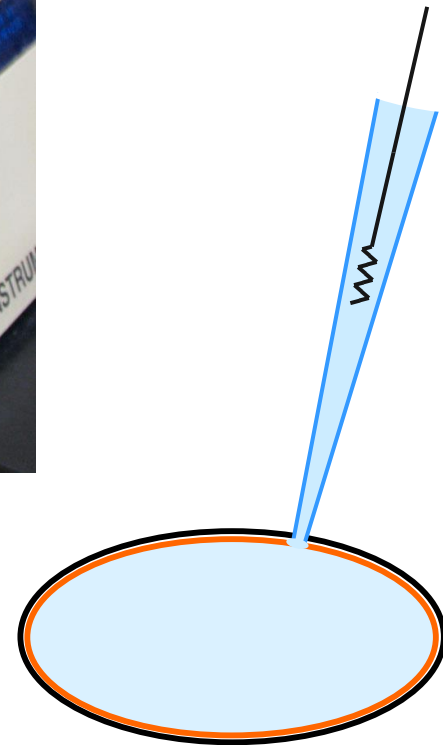
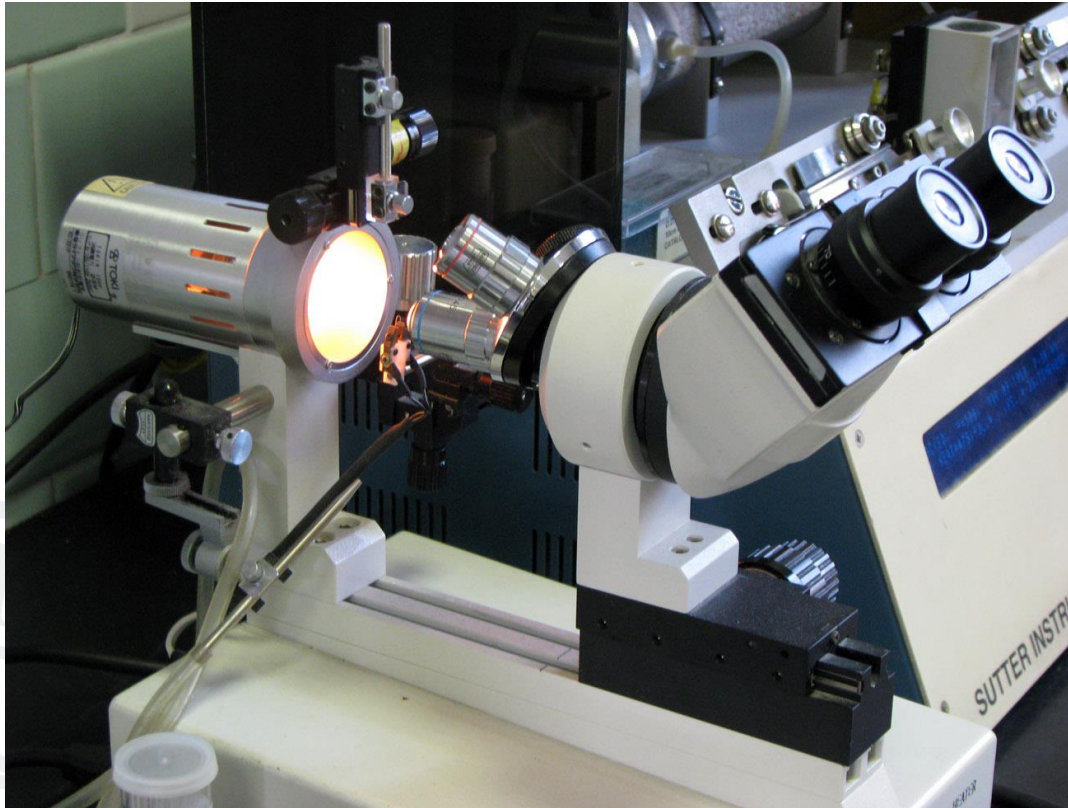
"Voltage-clamp" con "Patch clamp"

¿Cómo se fabrican las micropipetas?



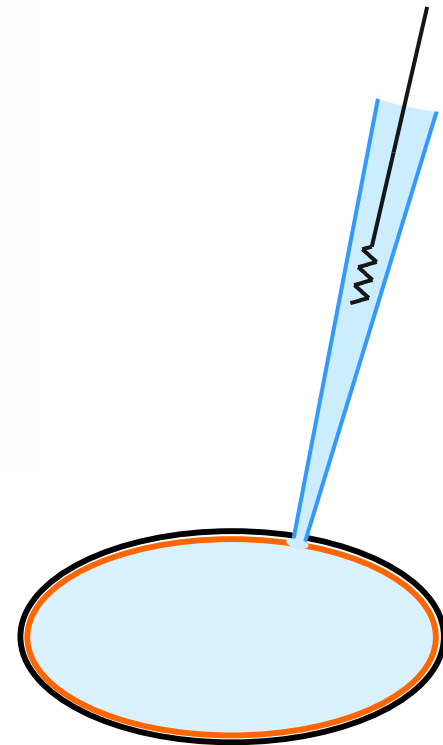
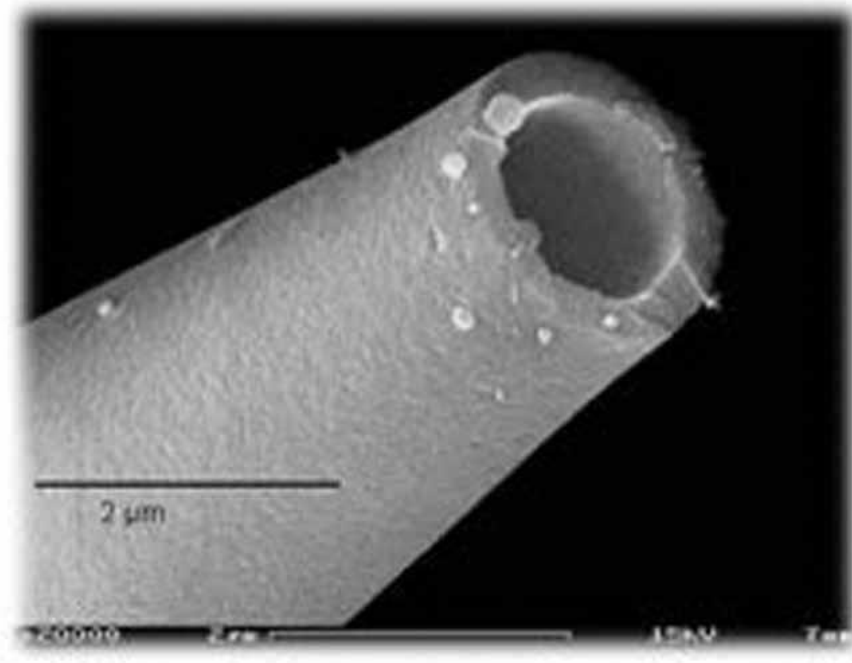
"Voltage-clamp" con "Patch clamp"

¿Cómo se fabrican las micropipetas?



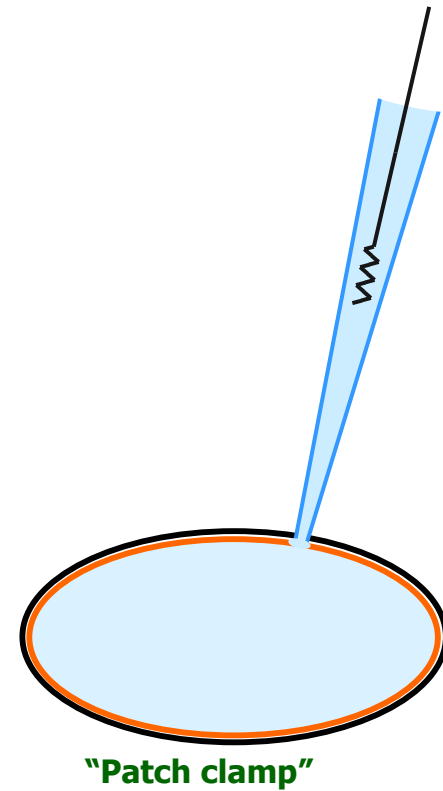
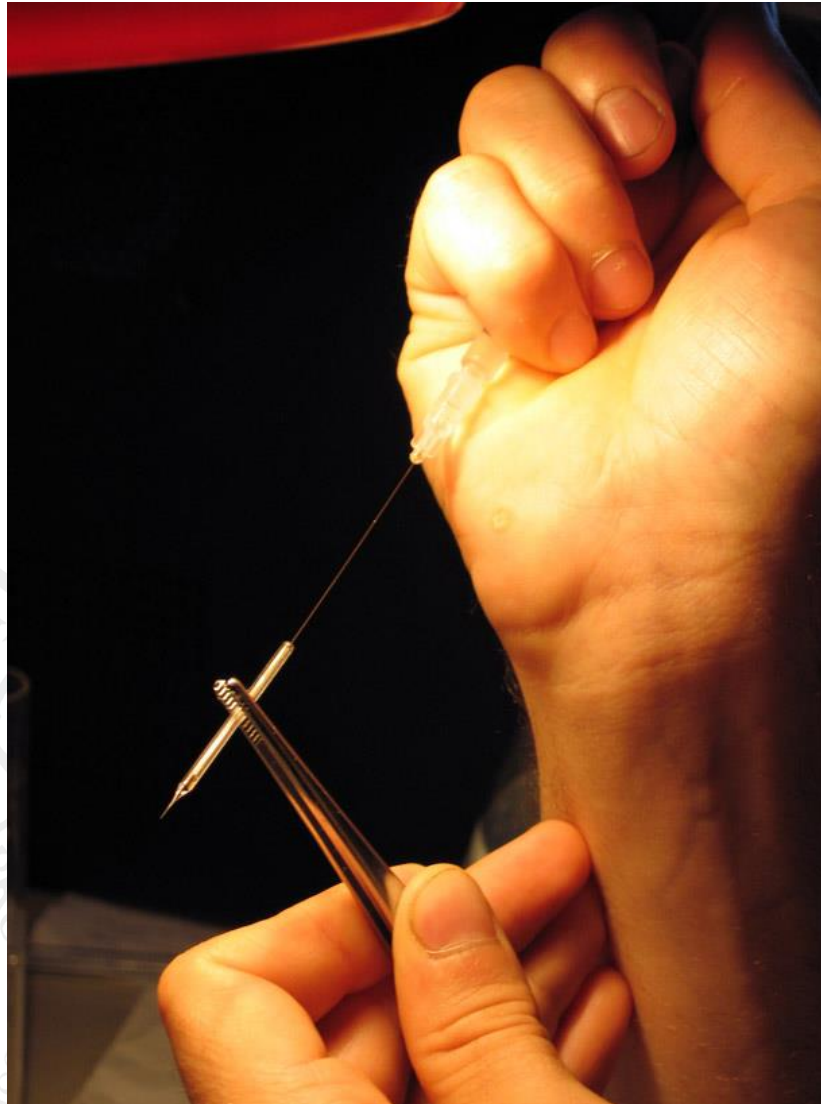
"Voltage-clamp" con "Patch clamp"

¿Cómo se fabrican las micropipetas?

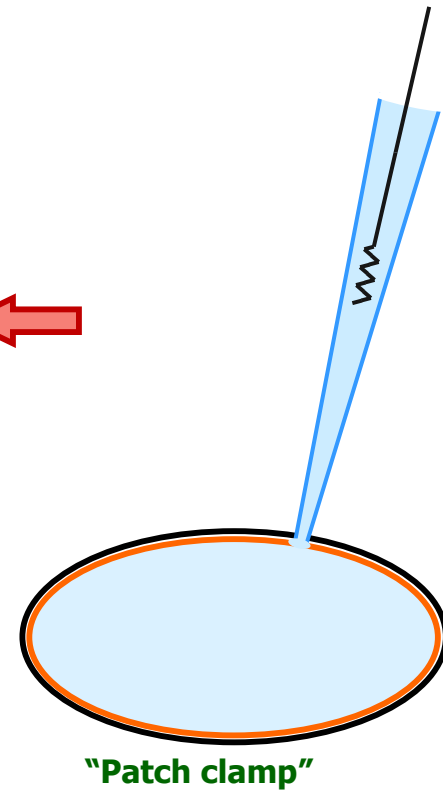
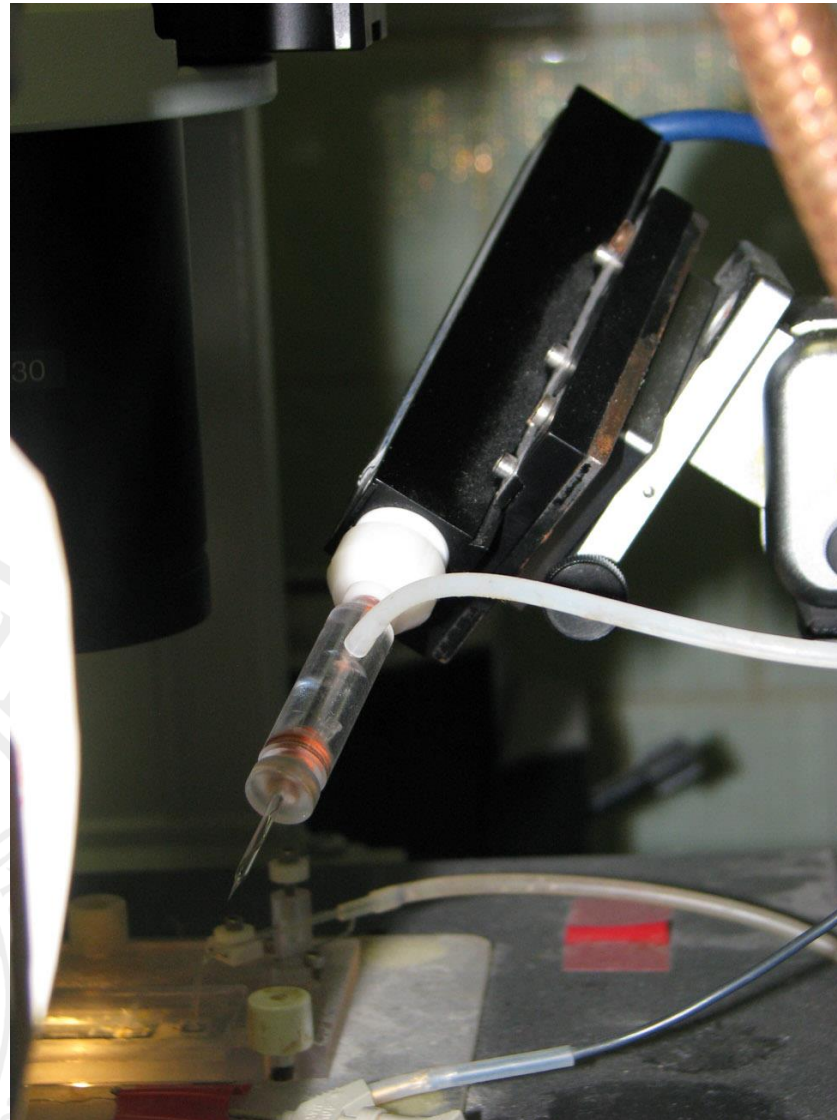


"Voltage-clamp" con "Patch clamp"

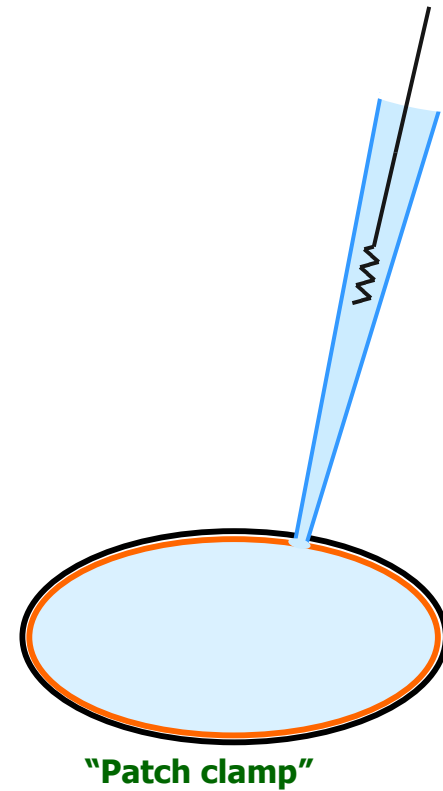
Trabajando con células pequeñas: micropipetas



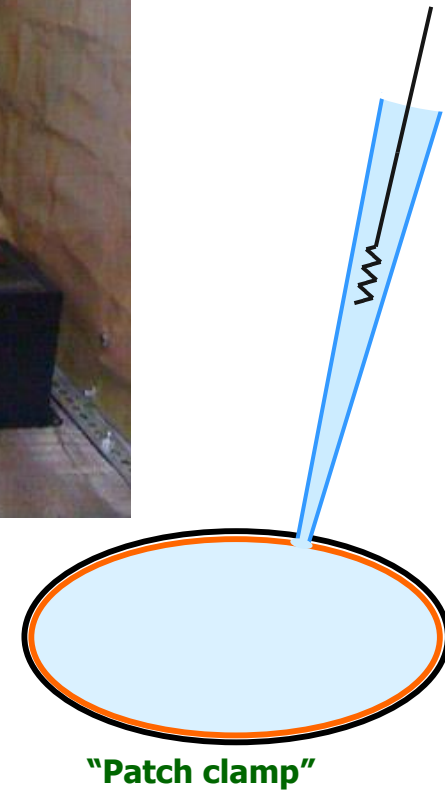
El montaje experimental



El montaje experimental

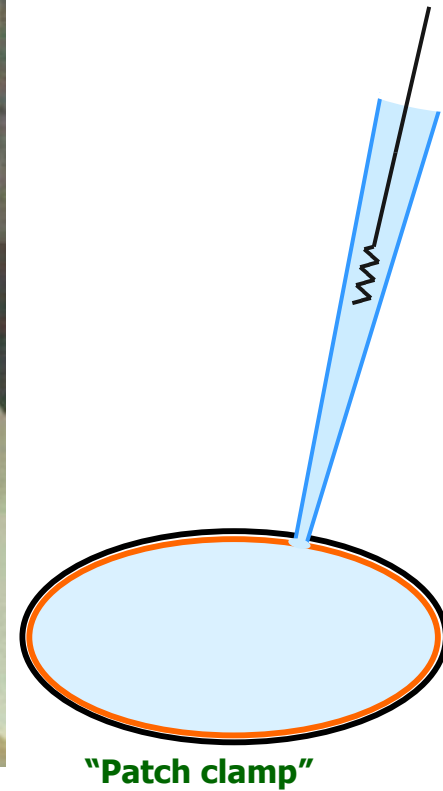


El montaje experimental

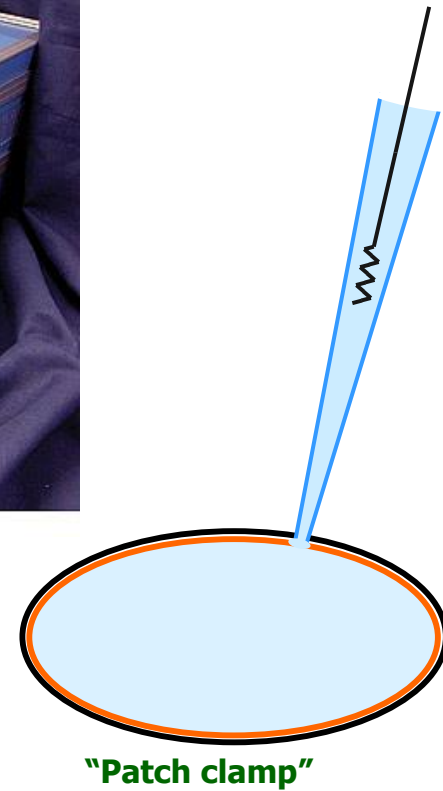


"Patch clamp"

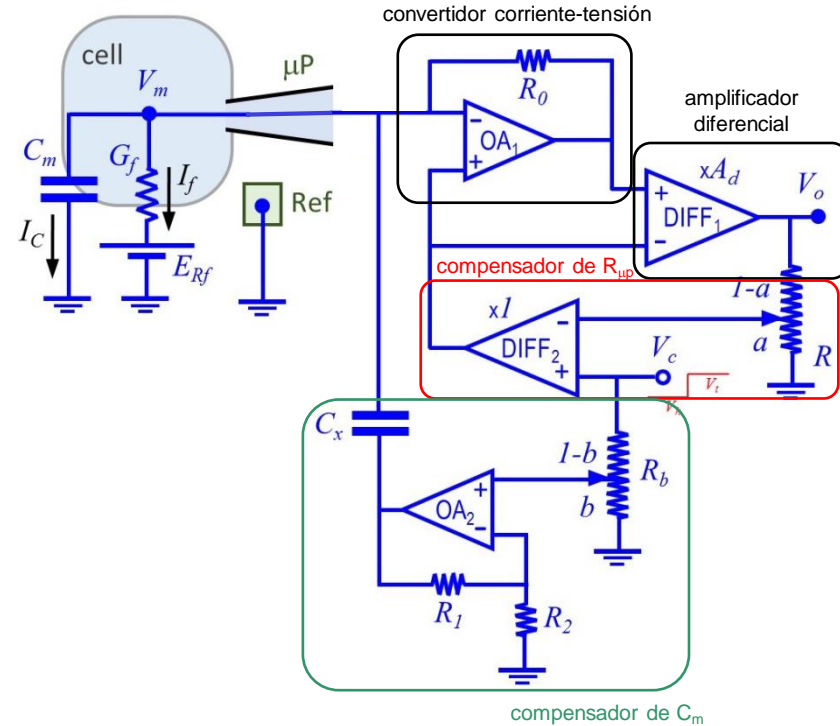
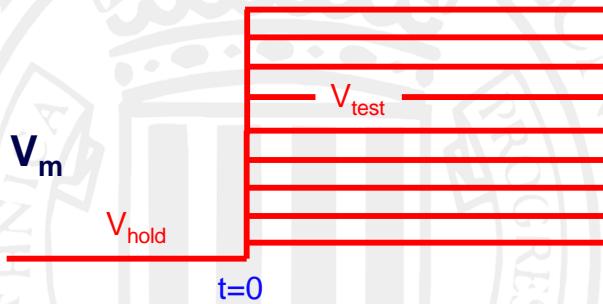
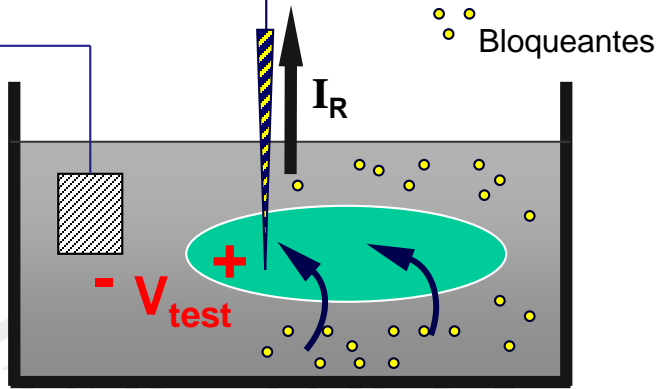
El montaje experimental



El montaje experimental

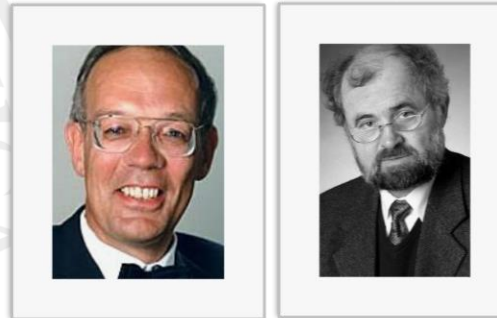
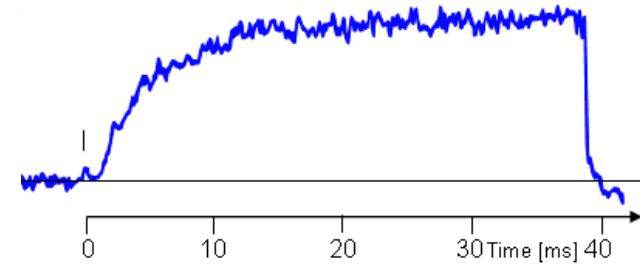
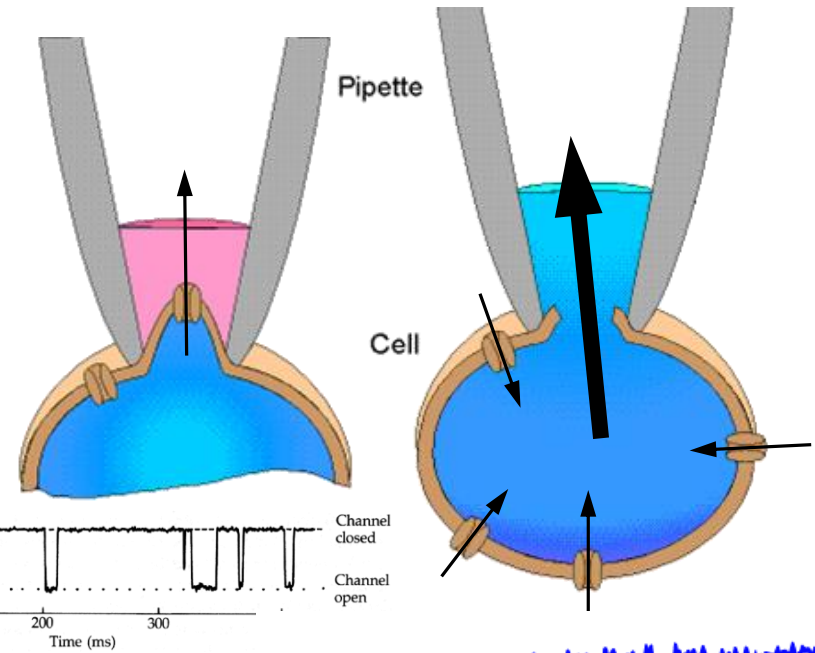
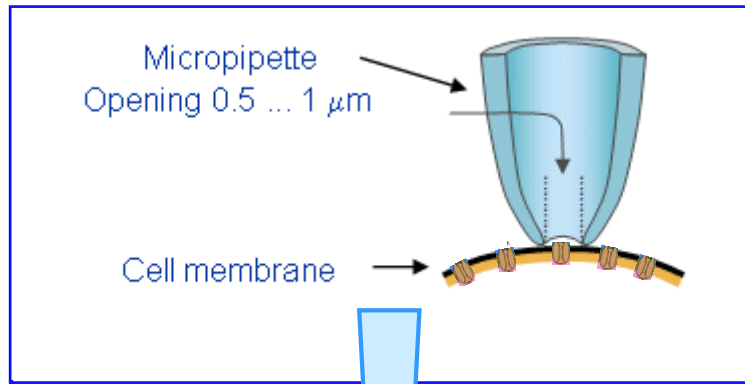


La instrumentación electrónica



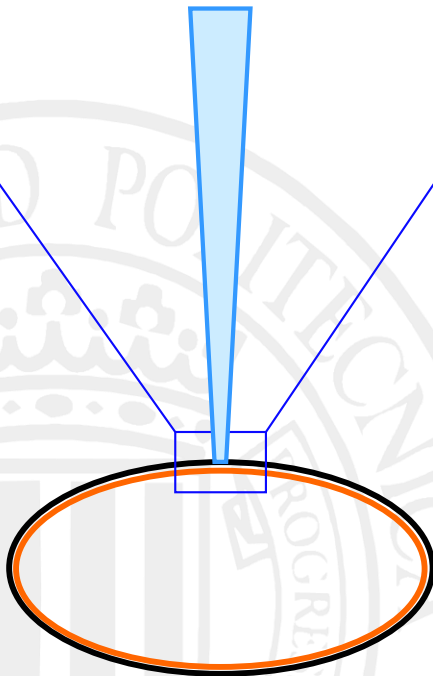
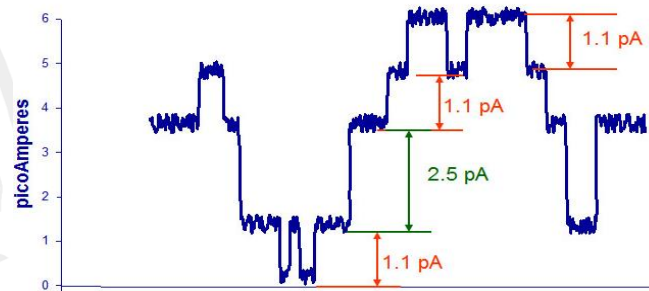
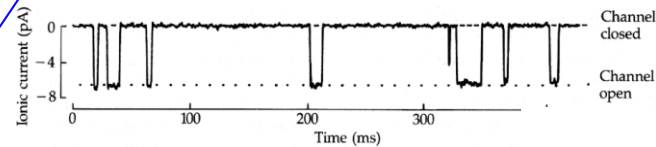
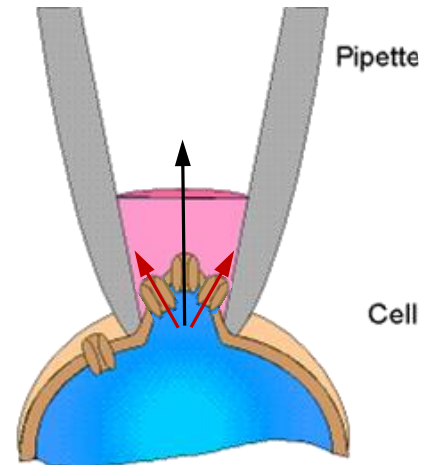
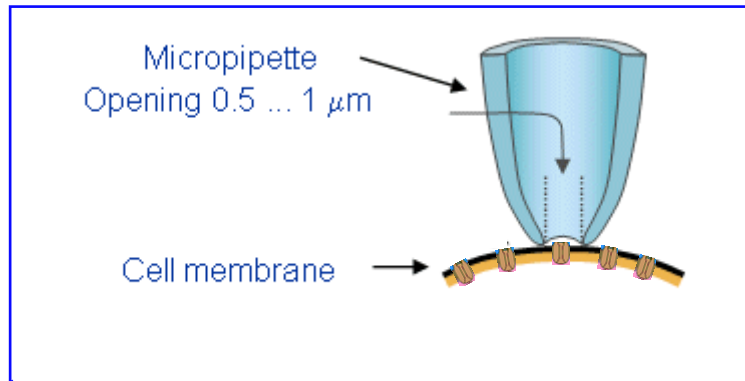
¿Cómo es el acoplamiento microelectrodo-célula en el patch-clamp?

¿Se pueden medir corrientes unitarias?

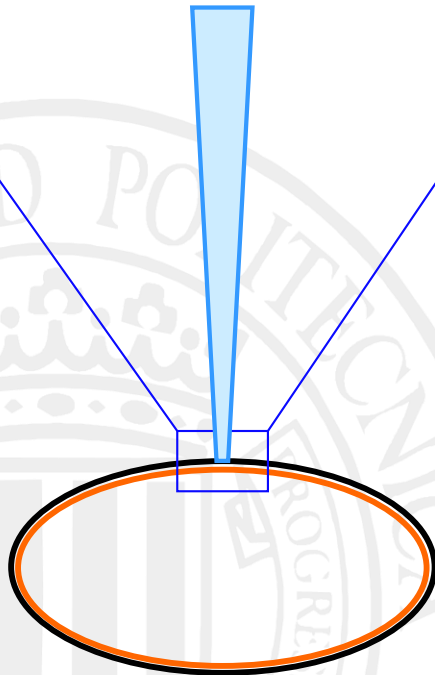
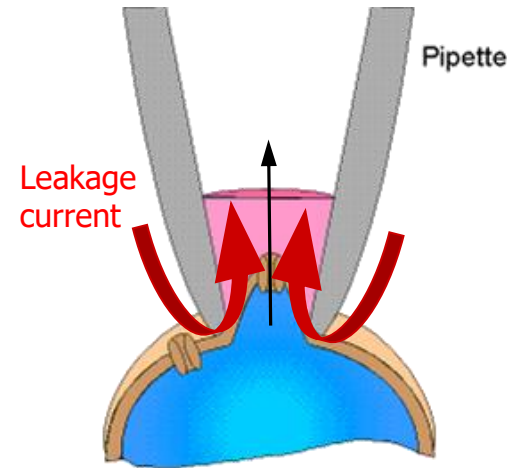
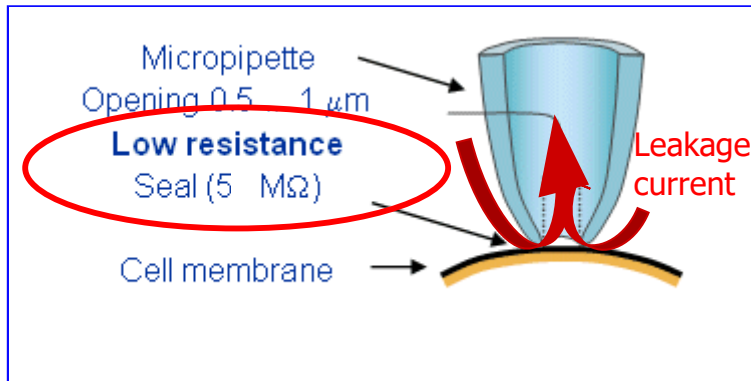


Bert Sakmann & Erwin Neher

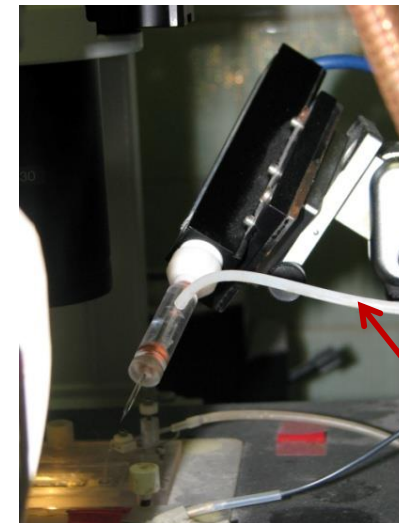
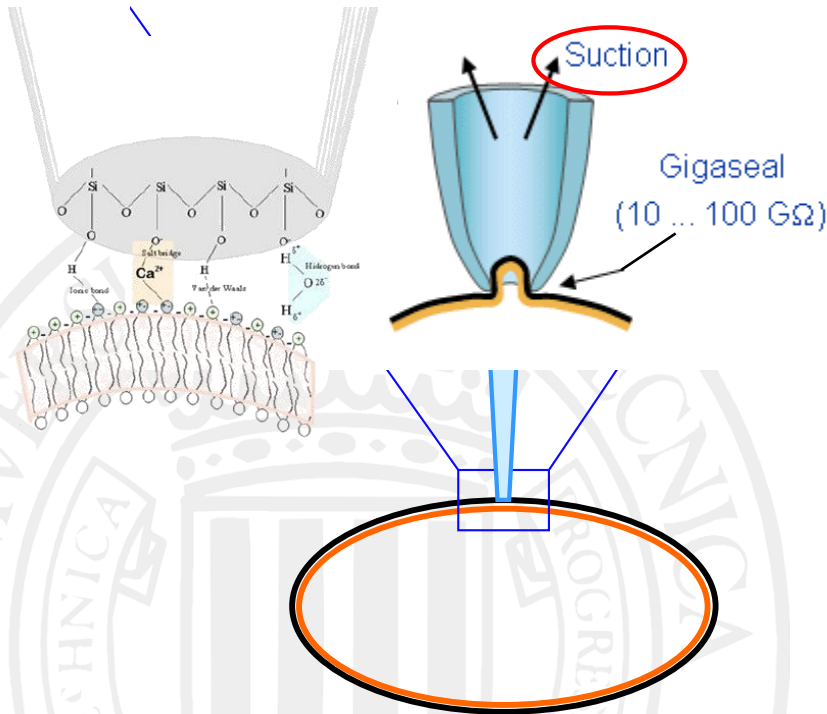
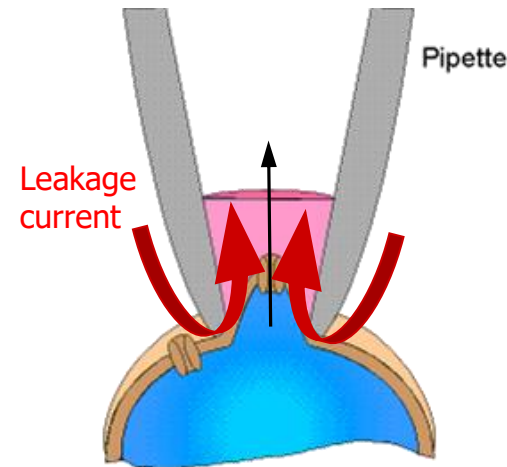
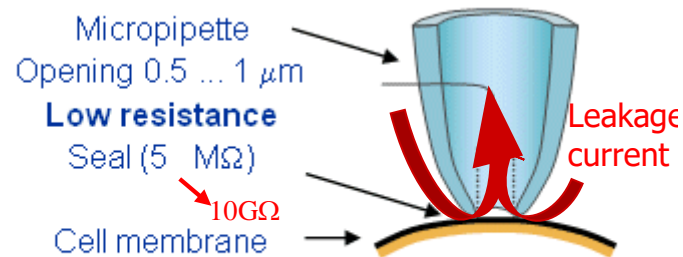
"Patch Clamp" en los años 90...



Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"

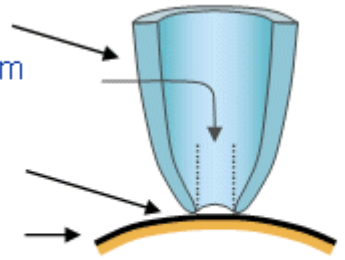


Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"

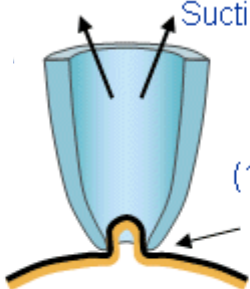
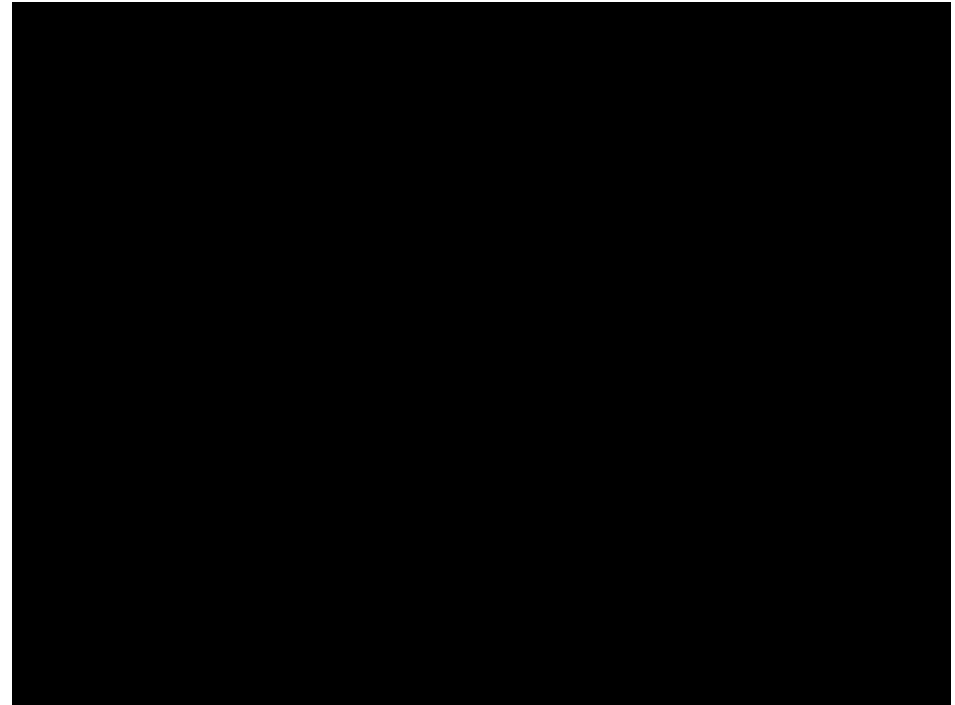


Registro de Corrientes Iónicas: “Patch Clamp”

Micropipette
Opening 0.5 ... 1 μm
Low resistance
Seal (5 $\text{M}\Omega$)
Cell membrane

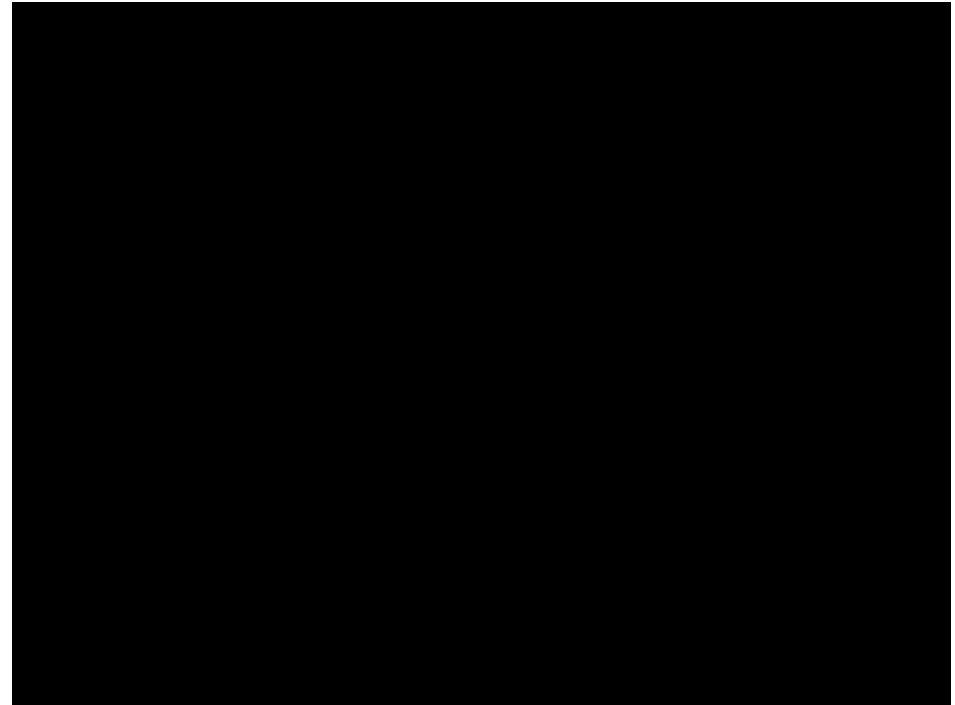
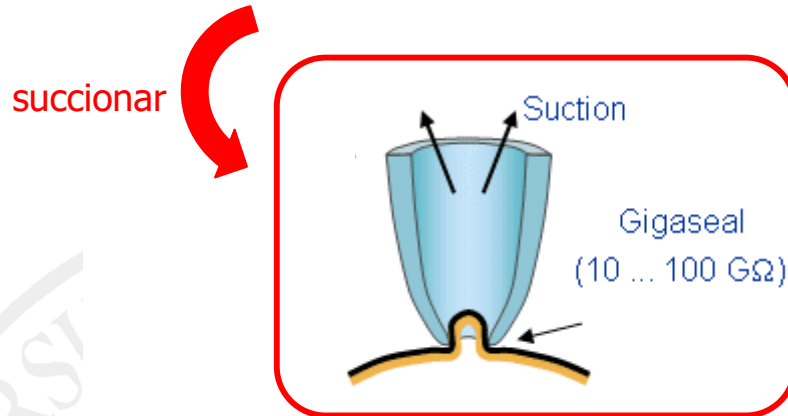
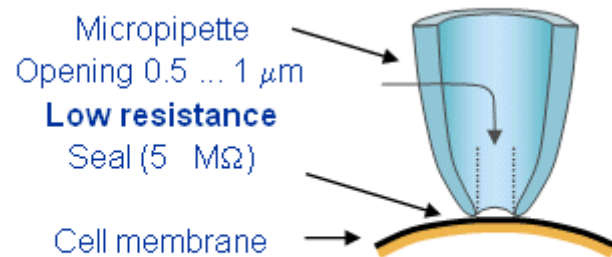
A diagram showing a blue micropipette tip with a small opening at the end. It is shown in contact with a curved cell membrane. Arrows point from the text labels to the corresponding parts of the diagram.

Suction
Gigaseal
(10 ... 100 $\text{G}\Omega$)

A diagram showing a blue micropipette tip with a larger opening at the end. It is shown in contact with a curved cell membrane. Arrows point from the text labels to the corresponding parts of the diagram.

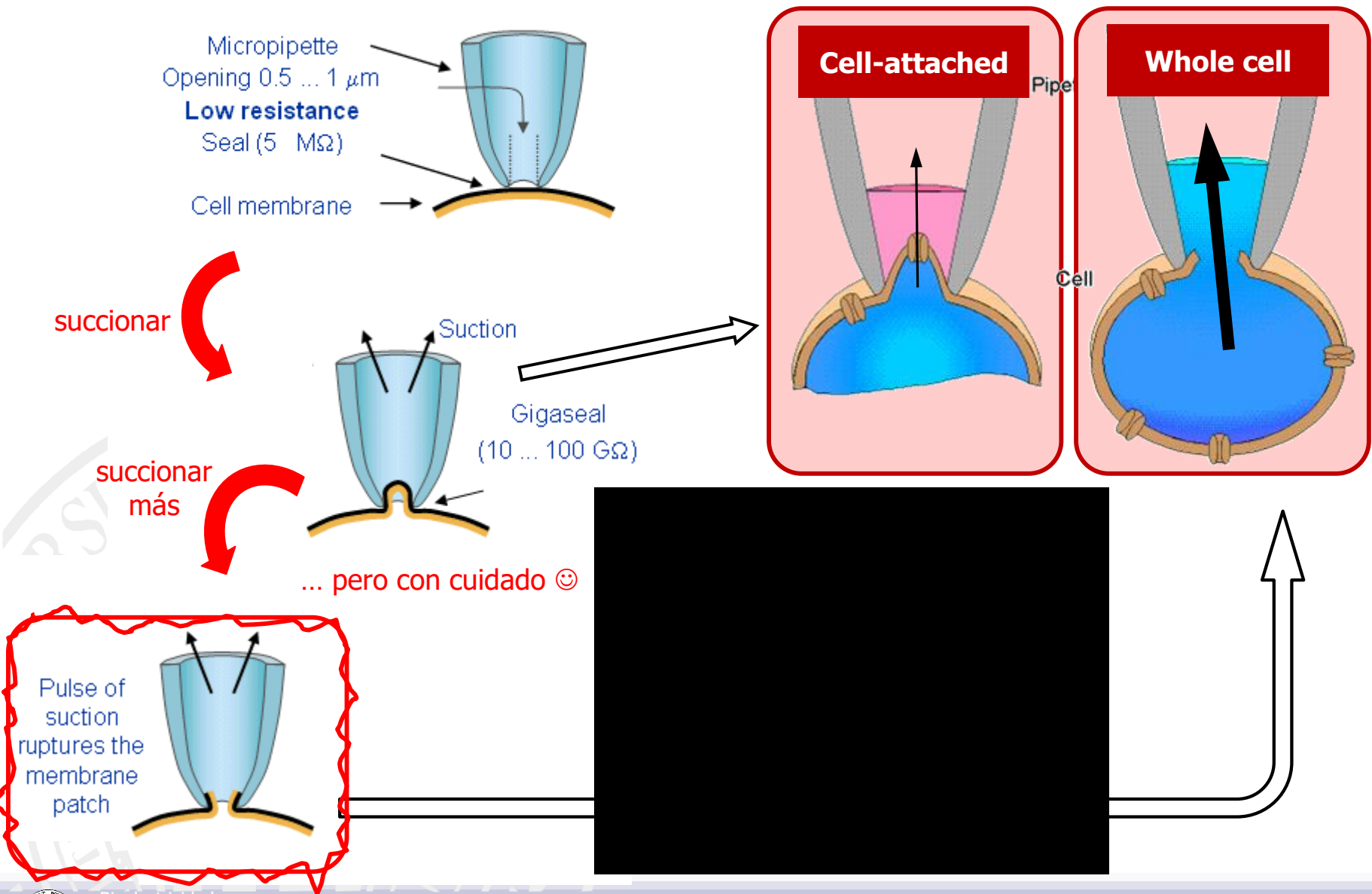
Preparación del gigaseal (aproximación)

Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"

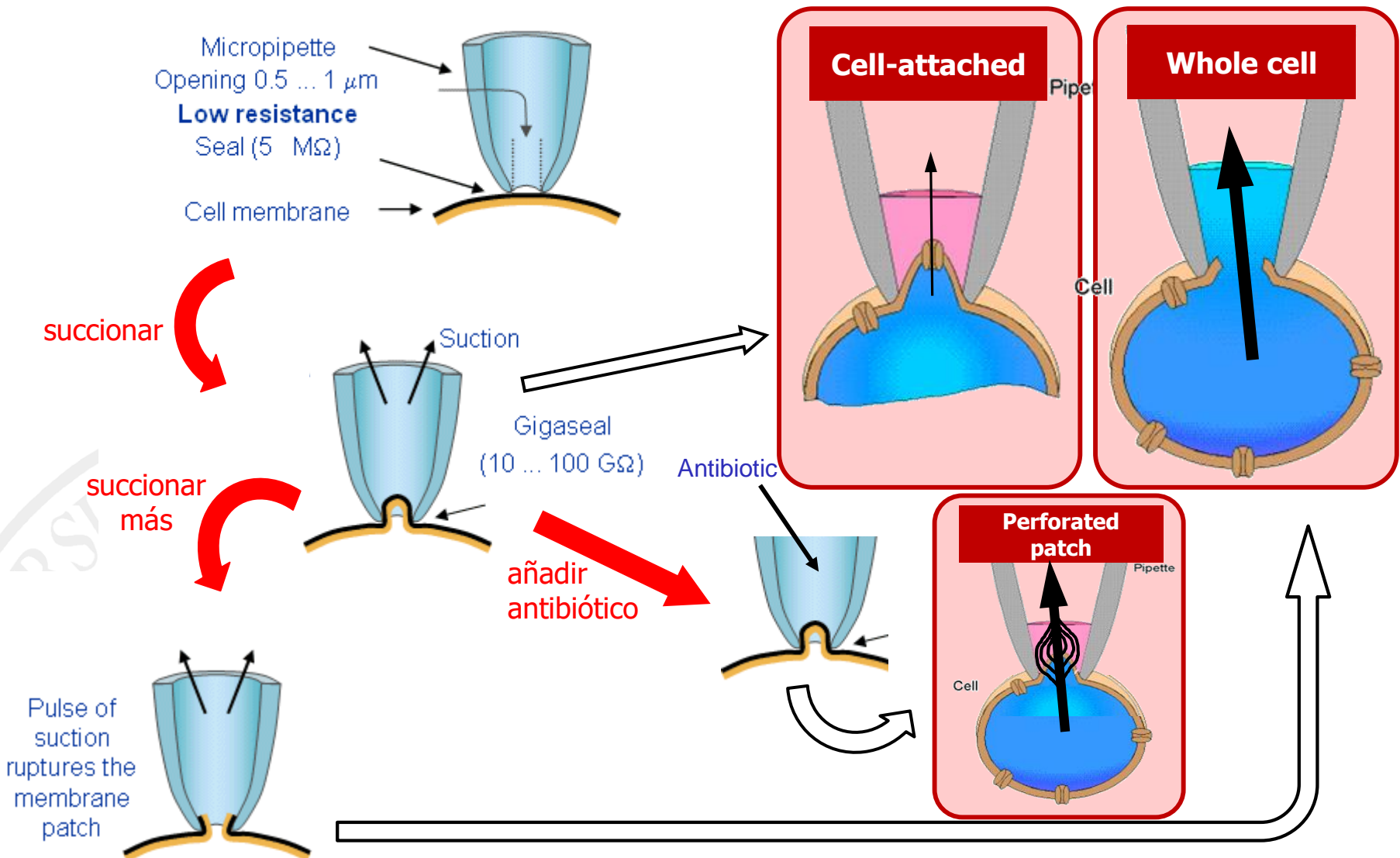


Formación del gigasello (succión)

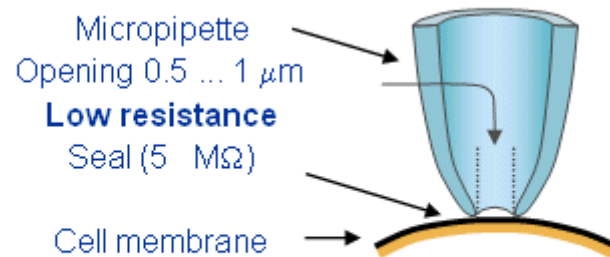
Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"



Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"



Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"



succionar

succionar más

añadir
antibiótico

estirar

Pulse of
suction
ruptures the
membrane
patch

Suction

Gigaseal
(10 ... 100 $\text{G}\Omega$)

Antibiotic

Cell-attached

Pipette

Whole cell

Cell

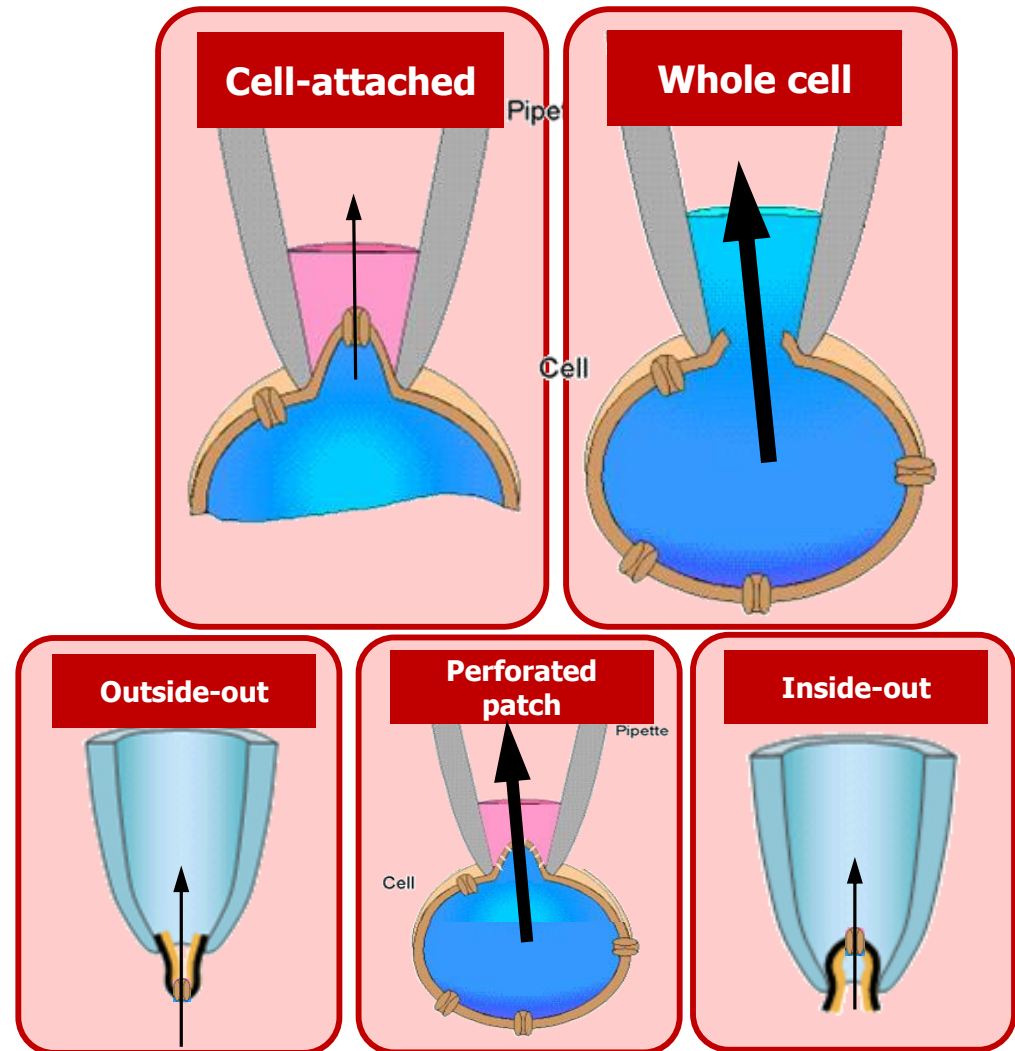
**Perforated
patch**

Pipette

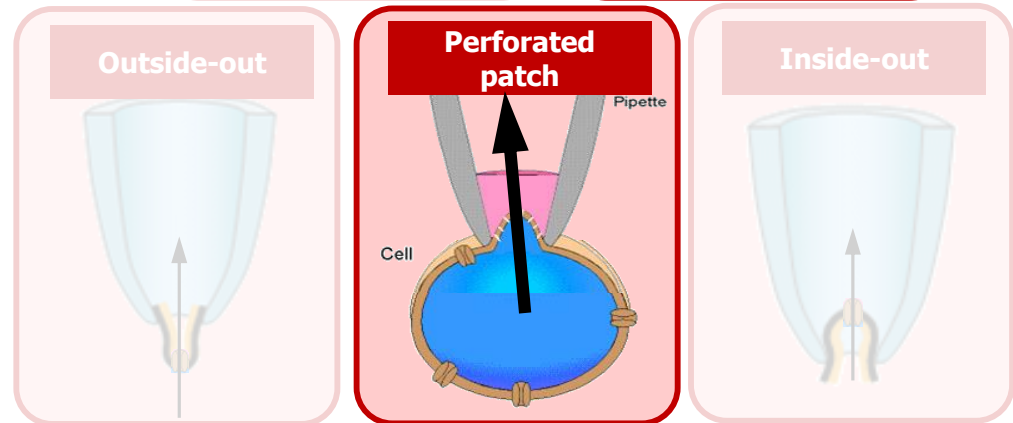
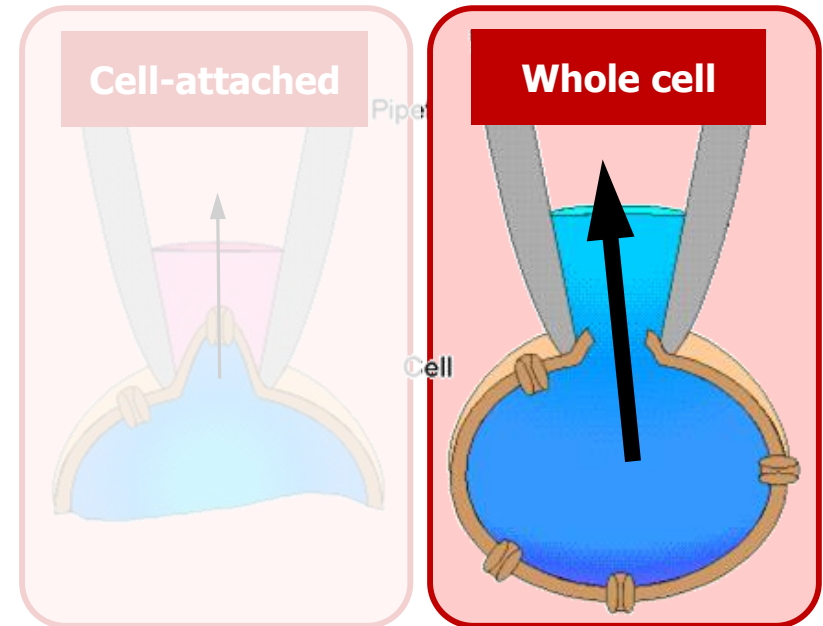
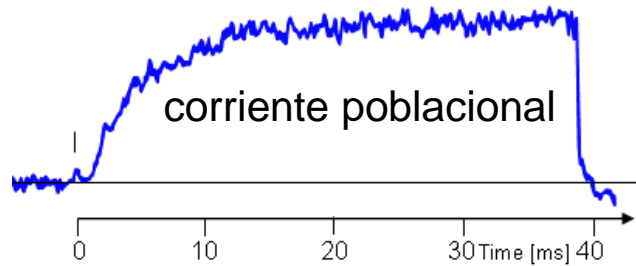
Inside-out

Cell

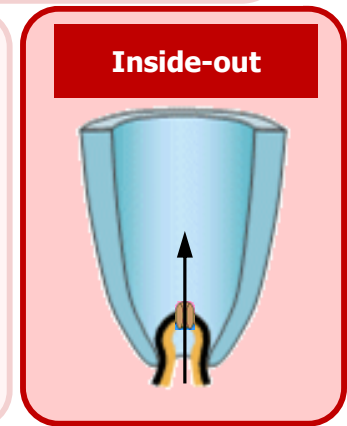
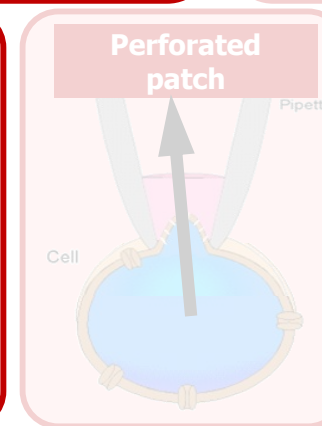
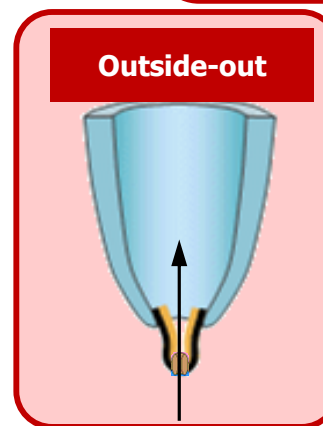
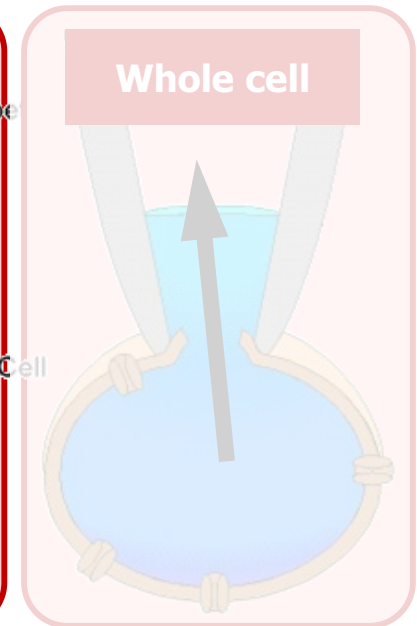
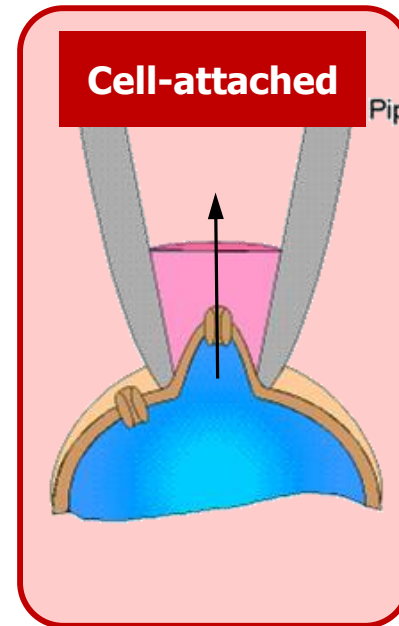
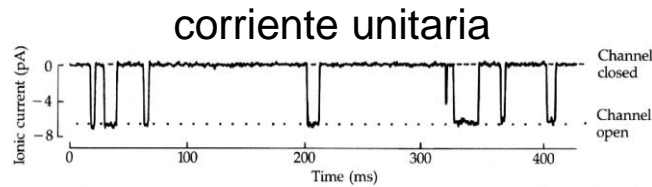
Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"



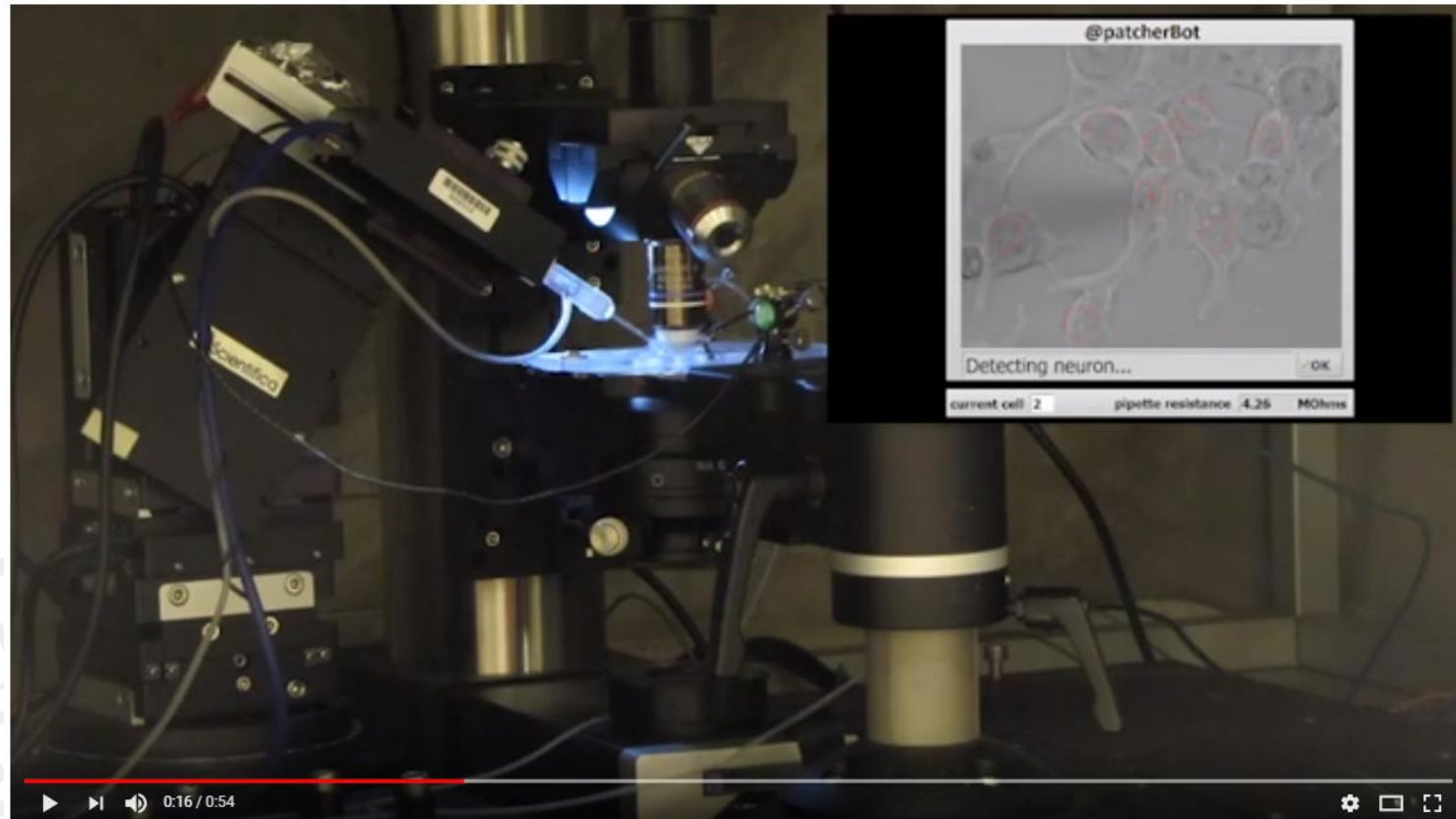
Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"



Registro de Corrientes Iónicas: "Patch Clamp"



Automated Patch Clamp



The patcherBot: Automated in-vitro patch-clamp recording using pipette cleaning

929 visualizaciones

3 0 COMPARTIR ...



Ilya Kolb

Publicado el 8 oct. 2016

This video is a demonstration of patch-clamp pipette cleaning technology. This is the first system to perform sequential patch-clamp recordings in cell culture (HEK293 cells) without a human operator using a single pipette.

SUSCRIBIRSE 2

Automated Patch Clamp

Key Features of SyncroPatch 384PE

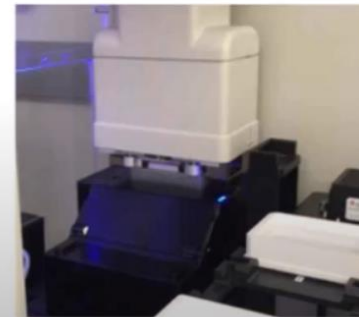
Electrophysiological Attributes

- High success rate of gigaohm seal formation
- Series resistance compensation
- Leak subtraction
- Multiple protocols per run
- Expandable to 768 wells
- Current clamp upgrade in 2015
- Data format easy to export



Liquid Handling

- Beckman Biomek FX platform
- Additions with 384-head pipettor
- Can assay partial plates
- Additional span-8 feature
- Capability to use multiple internal solutions



Intangibles

- Familiarity with PatchLiner platform
- Beckman service is local

47:40 / 1:12:33

Webinar - High Throughput and High Fidelity: Automated Patch Clamp in Screening and Research

42 visualizaciones • 20 mar. 2020

0 0 COMPARTIR GUARDAR ...

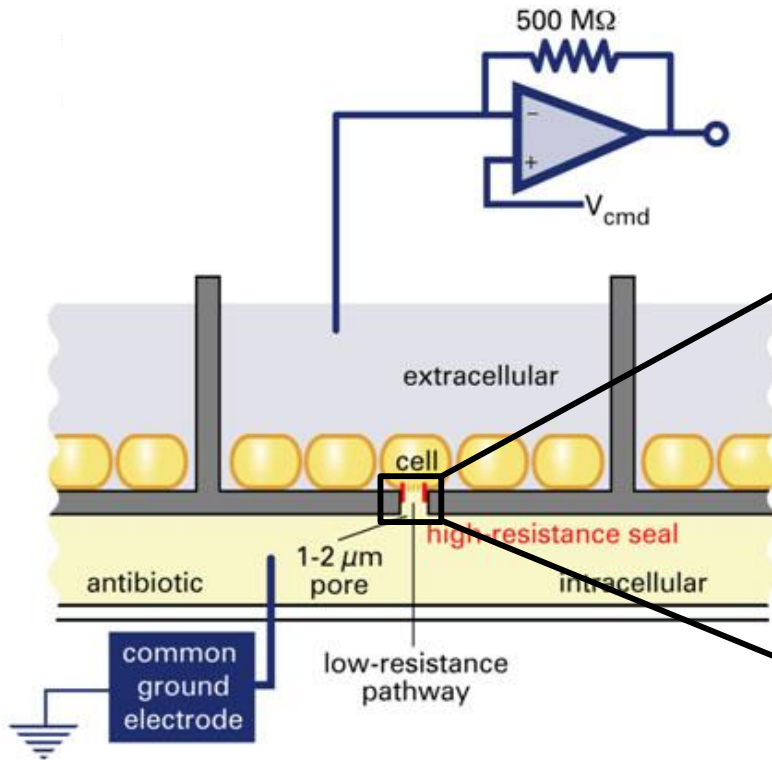
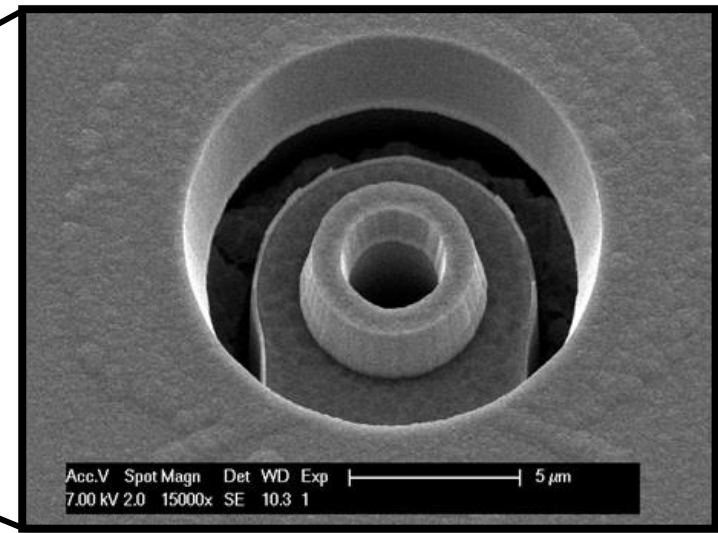
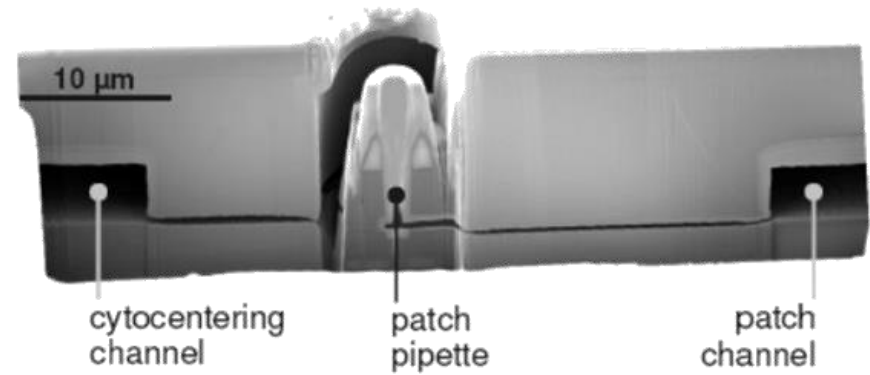


NanonTechnologies
42 suscriptores

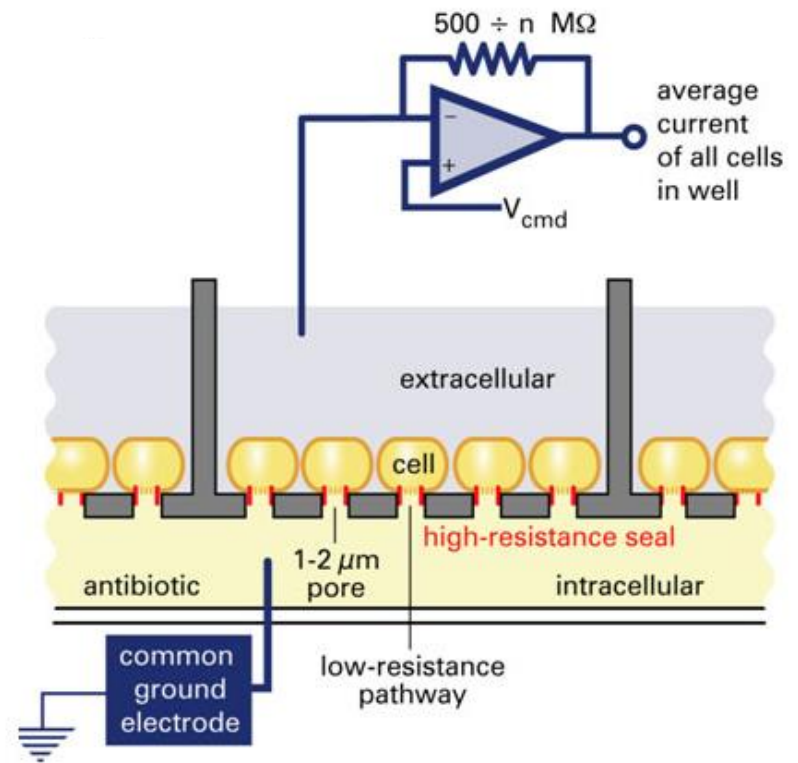
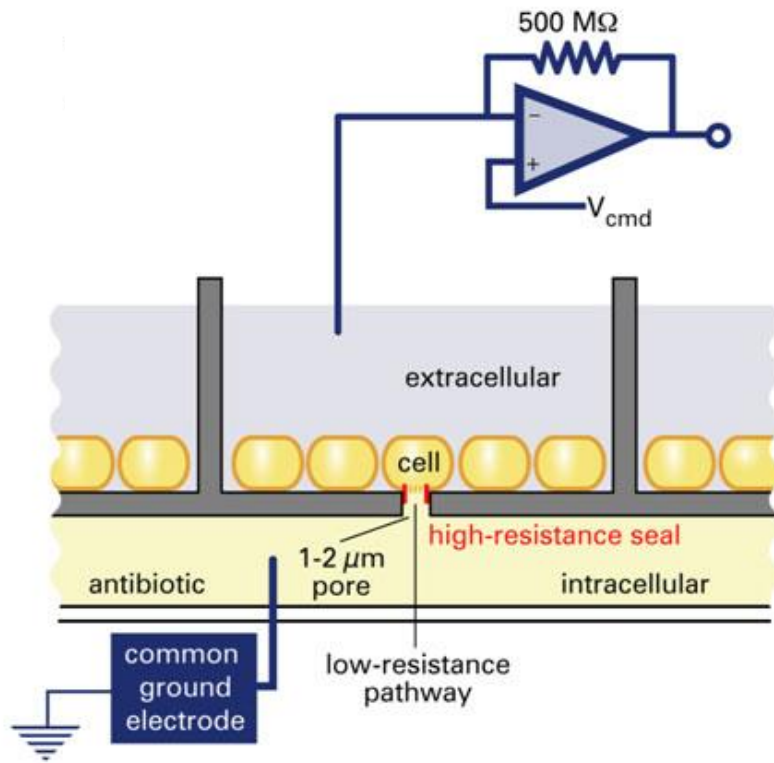
SUSCRIBIRSE

The webinar covers the use of the Patchliner and the SyncroPatch 384/768PE for characterization of ion channels and screening of ion channel active compounds.

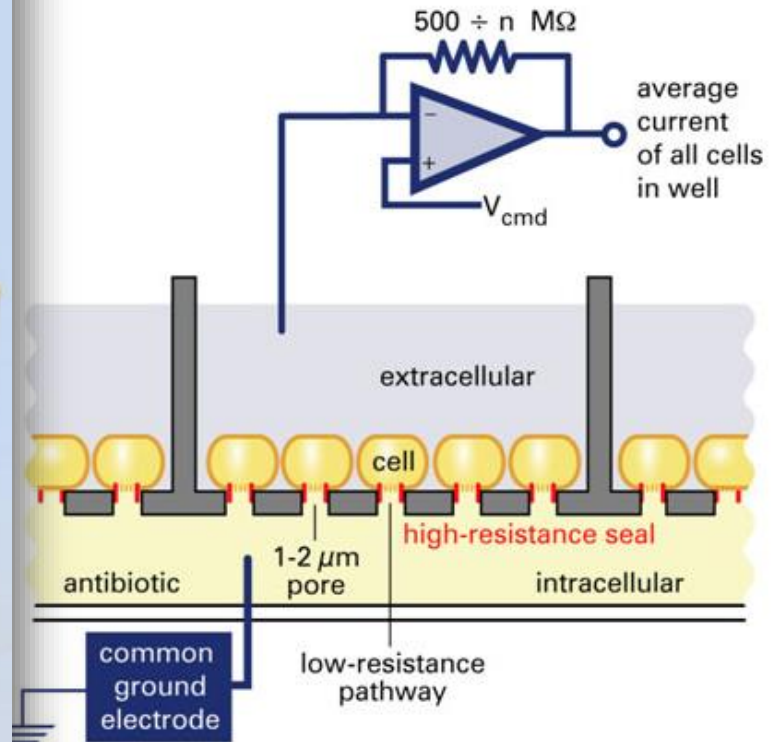
Automated Patch Clamp



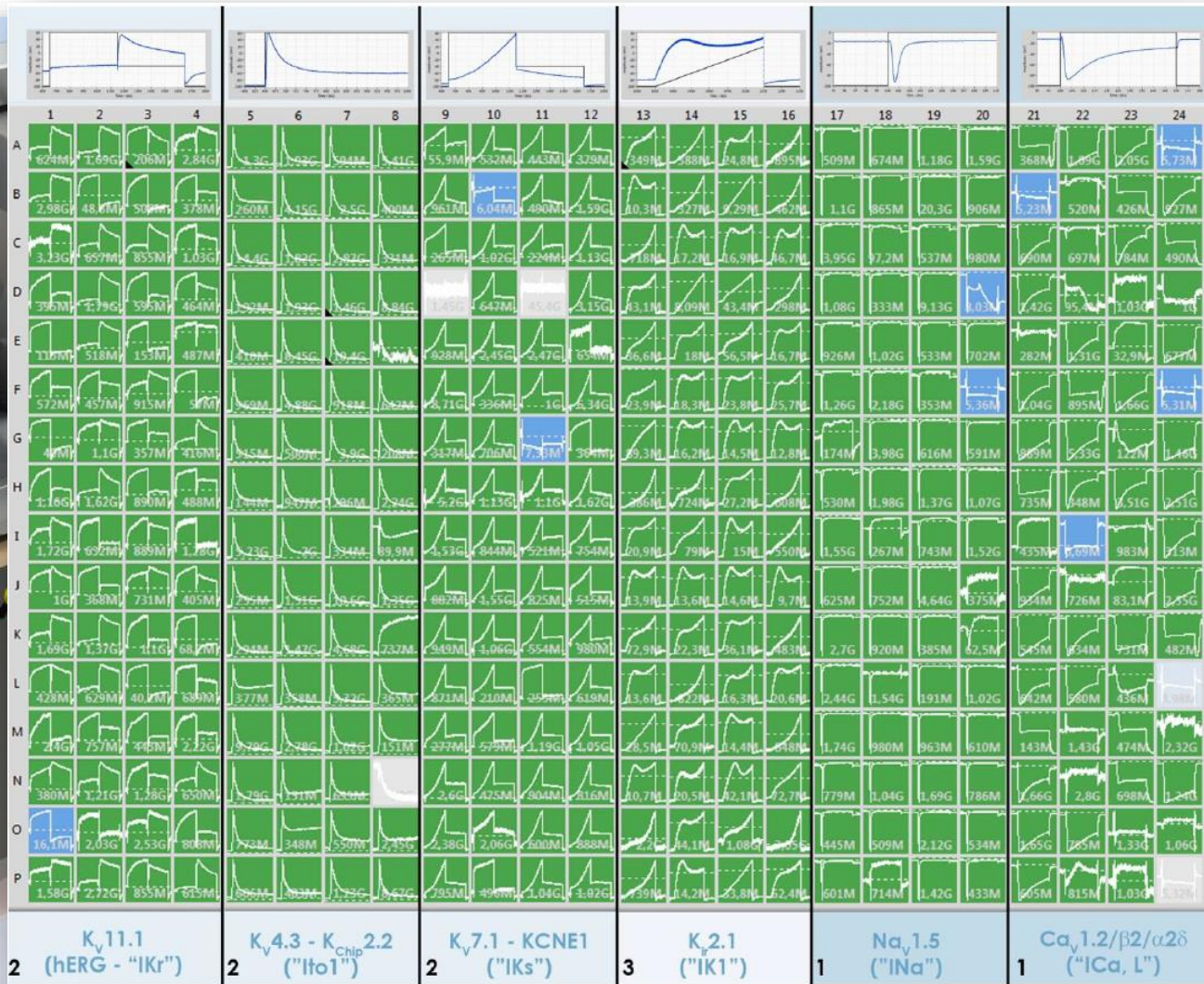
Automated Patch Clamp



Automated Patch Clamp



Automated Patch Clamp



Six different cardiac channels recorded simultaneously on the SyncroPatch 384PE. Shown is a screenshot of the data acquisition and analysis software

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 estrategia del “voltage-clamp” (fijación de potencial) permite medir corrientes iónicas a diferentes potenciales; la técnica del “patch-clamp” permite implementar esa estrategia.
- Para medir la corriente de una sola familia de canales iónicos, es necesario inactivar el resto de familias para que no interfieran en la medida. Esto se consigue mediante diferentes métodos, entre los que destaca la inactivación mediante agentes químicos y/o fármacos.
- Una vez inactivados los canales iónicos de las familias que no se desean medir, el registro corresponde (idealmente) a la corriente a través de la familia de interés MÁS la corriente capacitiva, que es de alto valor y de duración muy breve (< 2 ms).
- La corriente capacitiva puede dificultar la medición de corrientes de activación rápida (por ejemplo, la corriente de sodio).
- De la medición de las corrientes iónicas puede deducirse el comportamiento dinámico de la “fracción de canales abiertos” f_s .
- Un montaje (setup) experimental de patch-clamp incluye un aparato de fabricar micropipetas, otro para pulirlas, una jaula de Faraday, una mesa inercial, unos amortiguadores sobre los que situar la mesa, una placa termostatzada y oxigenada en la que situar las células, un preamplificador, un amplificador/estimulador, un microscopio y una cámara CCD, entre otros.
- Para poder realizar medidas de corrientes iónicas con una relación señal-interferencia aceptable, es necesario formar el gigasello antes de realizar la medida.
- La técnica del patch-clamp manual requiere mucha precisión en la succión y la tracción.
- El patch-clamp tiene cinco configuraciones posibles:
 - Whole-cell: permite medir corrientes poblacionales, eligiendo la concentración extracelular;
 - Whole-cell perforated-patch: permite medir corrientes poblacionales sin “dializar” la célula;
 - Cell-attached: permite medir corrientes unitarias (a través de un único canal) in-situ (manteniendo la célula intacta) eligiendo la concentración extracelular;
 - Inside-out: permite medir corrientes unitarias (a través de un único canal) eligiendo las concentraciones intra y extracelular;
 - Outside-out: permite medir corrientes unitarias (a través de un único canal) eligiendo las concentraciones intra y extracelular.
- Muy recientemente, la técnica del patch-clamp se ha automatizado pero solo para células con forma globular.
- 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.

Bibliografía

- Corrientes unitarias y poblacionales
 - Capítulo 4 de [1] (especialmente punto 4.4)
 - Capítulo 4 de [2] (especialmente puntos 4.5 y 4.6)
- El voltage-clamp y el patch-clamp
 - Capítulo 4 de [1] (especialmente punto 4.3 y 4.4)
 - Capítulo 4 de [2] (especialmente puntos 4.2, 4.3 y 4.6)
 - Capítulo 5 de [3] (especialmente punto 5.5)

[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