



SIMULADOR DE LA CORRIENTE FUNNY DEL NODO SINUSAL

Arturo Reyes Lazalde^a, Rosa María Reyes Chaperó^a, Marleni Reyes Monreal^b, María Eugenia Pérez Bonilla^a.

^aBiología-BUAP, Puebla, Pue. arturoreyeslazalde@gmail.com, romarec2008@hotmail.com, bonillaeugenia@gmail.com

^bDirección General de Innovación Educativa-BUAP, Puebla, Pue. Marleni.reyes@yahoo.com.mx

RESUMEN:

Las células de los nodos tanto sinusal como aurículoventricular no se contraen a diferencia de los cardiomiocitos que componen las aurículas y los ventrículos. Esta característica se debe a la presencia de la corriente Funny descrita en 1979 por Brown y cols. en el nodo sinusal del conejo. Esta corriente iónica es entrante y tiene la característica de que se activa con la hiperpolarización en rangos de voltaje presentes durante la diástole; contrario a la mayoría de las corrientes iónicas que se activan con la despolarización. La actividad de los canales Funny está involucrada en la generación y modulación de la actividad marcapaso del corazón. El canal Funny es permeable a iones de sodio y potasio. La corriente Funny se propone es la que genera la fase diastólica. En el curso de biofísica a nivel de licenciatura los alumnos conocen algunos canales dependientes de voltaje del tipo de Hodgkin y Huxley que se activan con la despolarización; sin embargo, no se estudia ningún canal que se active con una hiperpolarización. En este trabajo se diseñó y desarrolló un simulador para el estudio y comprensión de la corriente Funny presente en el nodo sinusal del conejo. El simulador fue programado con el lenguaje Visual Basic ver. 5.0 para ambiente Windows® de XP a Windows 8. El usuario puede realizar los experimentos con la técnica de fijación de voltaje. Se recomienda su uso como material didáctico de apoyo durante el curso de biofísica en una sala de cómputo.

1. INTRODUCCIÓN

En el comportamiento eléctrico del corazón se hacen presentes diversos tipos de células: (1) Las células automáticas o marcapasos, estas células tienen la capacidad de generar de forma espontánea un potencial de acción. Este tipo de células se encuentran fundamentalmente en: Nodo sinusal, Nodo aurículoventricular y Células de Purkinje. (2) Las células de conducción, quienes son las encargadas de transmitir de forma rápida y ordenada los estímulos generados en las células automáticas, hasta las fibras musculares de las aurículas y los ventrículos.

El conjunto de estos tipos celulares especializadas permiten el inicio y la transmisión de la actividad eléctrica responsable de las contracciones coordinadas de las cámaras cardíacas. Los estímulos eléctricos tienen que ser de una intensidad suficiente para alcanzar un determinado umbral, despolarizando a las células y generar un *potencial de acción* [1].



Así, las células del nodo sinusal presentan la característica de automatismo, es decir presentan la propiedad de originar de manera rítmica y espontánea sus propios impulsos eléctricos. Esta característica, les permiten generar potenciales de acción constantes pero de manera controlada permitiendo mantener una frecuencia cardiaca y buen funcionamiento general del corazón. Son, por lo tanto, origen de la actividad de marcapasos fisiológica del corazón. [2].

Existen posibles mecanismos celulares y moleculares a los que se les atribuyen esta actividad de las células marcapasos, una de ellas es por la presencia de canales iónicos que se expresan en toda la membrana celular de los cardiomiocitos. La presencia de estos canales iónicos selectivos a iones permite, que en función del estado eléctrico de la célula, entren o salgan iones a favor de su gradiente electroquímico entre la concentración interior y exterior del ión en la célula. Estos procesos están mediados por el flujo de iones Na^+ , K^+ y Ca^{++} . Sin embargo, el inicio del potencial de acción y con ello la frecuencia cardiaca es el papel principal que corresponde a la corriente I_f (*funny current*) [3, 4, 2].

En 1979, Brown, Di Francesco y Noble [5] describieron esta corriente en el nódulo sinusal del conejo. La denominación “funny current” se debió a un comportamiento peculiar y distintivo de esta corriente iónica. A diferencia de la mayoría de los canales dependientes de voltaje, estos canales son activados por voltajes hiperpolarizantes (menores a -60 mV), cerca de los potenciales de reposo de la mayoría de las células [6].

La corriente I_f , es altamente expresada en regiones cardiacas espontáneamente activas, particularmente la corriente I_f es una mezcla de corrientes sodio-potasio. Esto es porque el canal iónico que utiliza la corriente I_f tiene la base molecular de los canales HCN. Estos canales permiten el paso de sodio y potasio en el nivel de potencial diastólico máximo del nódulo sinusal (-60 mV a -75 mV), transportando una corriente de entrada despolarizante de sodio, desplazando al potencial transmembrana hacia el nivel de activación de los canales del calcio tipo T y tipo L. Considerándose así, una corriente entrante lenta de sodio activada por la hiperpolarización (-45 mV y -65 mV) y alcanza su expresión máxima cuando el potencial transmembrana llega a -100 mV [7].

La presencia de una fase diastólica lentamente ascendente, presente en las células del marcapasos, permite la despolarización de la membrana celular hasta alcanzar el umbral de un nuevo potencial de acción y genera así una actividad espontánea repetitiva [8]. La activación de la corriente I_f al terminar un potencial de acción es la causa de esta fase diastólica ascendente.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó y se desarrolló un simulador de la corriente *funny* registrada en células del nodo sinusal del conejo [9]. El desarrollo del simulado se realizó con el lenguaje Visual Basic ver. 5.0 para ambiente Windows® de XP a Windows 8.



El modelo matemático usado fue el descrito por Wilders y Verker en 2013 [9] (Figura1), en el que se registran potenciales de acción de células marcapasos del conejo, retoman los modelos matemáticos de Maltsev y Lakatta (2009) [10] y Severi et al. (2012) [11], con la diferencia de que presenta una modificación en el tiempo de la corriente funny.

$$I_f = y^2 \times g_f \times (V_m - E_f),$$

$$I_f = y \times 0.224 \times (V_m + 34.8),$$

$$y_\infty = 1 / \{ 1 + \exp[(V_m + 73) / 9] \},$$

$$\tau = 0.05 + 1 / [75.8 \times \exp(0.083 \times V_m) + 0.0233 \times \exp(-0.043 \times V_m)],$$

Figura 1, Modelo matemático de Wilders y Verker en 2013, para describir la corriente funny en células del nodo sinusal del conejo

3. RESULTADOS

El simulador se ejecuta con el nombre (SimuladorPANS.exe). La ventana principal contiene dos recuadros que hacen las veces de osciloscopios donde se registran la corriente I_f (pA) vs el tiempo (ms) y el pulso de voltaje clamp sostenido (mV) vs tiempo (ms). Del lado derecho de la ventana, se observa un cuadro, en donde se ingresan la amplitud de estímulo (mV). Así mismo se observan cuatro botones, correspondientes a: simular, borrar los trazos fisiológicos, regresar al menú principal y salir del programa (Figura 1).

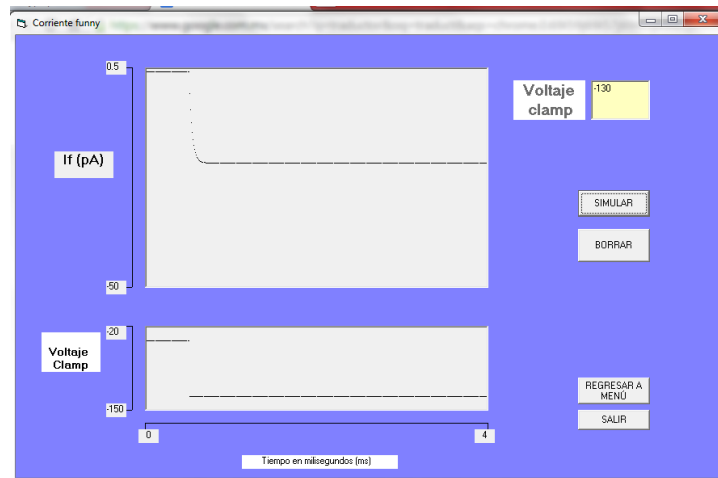


Figura 1. Vista de ejecución para simular la corriente *funny*. El osciloscopio de arriba muestra la corriente entrante producida por el estímulo. En el osciloscopio de abajo se observa el pulso de estímulo. Nótese que el estímulo es hiperpolarizante.



Los datos experimentales originales, muestran que cuando se da un pulso de voltaje a -130 mV, a la corriente funny se activa completamente (Figura 1). Si se modifica el valor del voltaje podemos notar claramente que la amplitud de la corriente cambia respecto de la que se registra con el valor de activación (Figura 2 y 3).

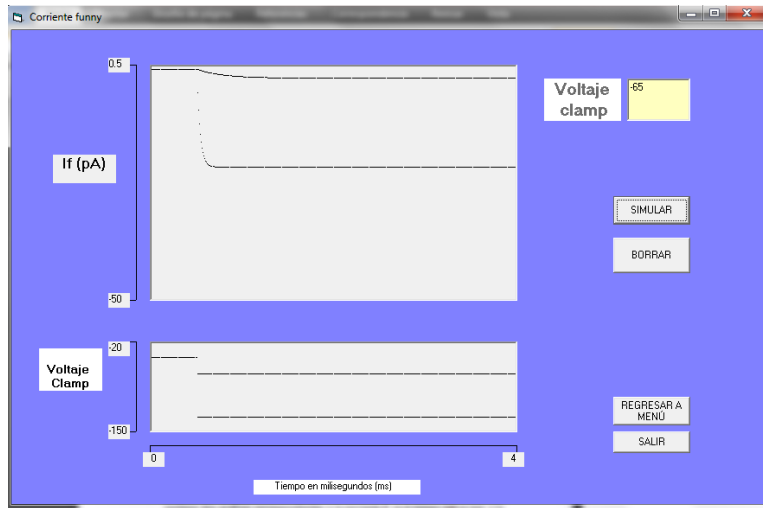


Figura 2. Registro de la corriente funny al dar un pulso de voltaje de -60 mV (registro superior) comparado con la corriente producida con un pulso de -100 mV (línea inferior). En el osciloscopio de abajo se muestran los pulsos de estímulo.

La figura muestra la simulación comparada entre pulsos de estímulo con voltajes fijados en -100 mV y -130 mV. Se puede observar como aumenta la corriente Funny con valores de voltaje de estímulo más negativos.

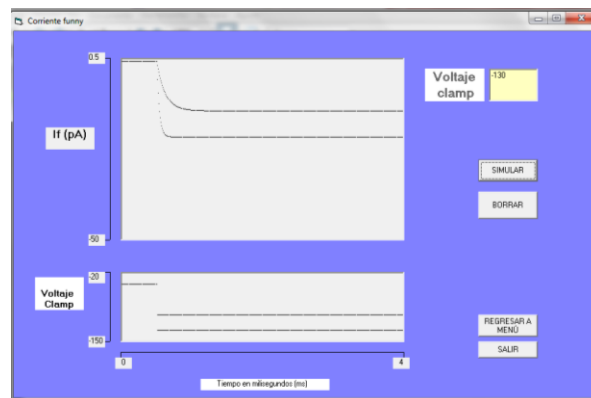


Figura 3. Registro de la corriente Funny. En el osciloscopio superior se muestra la corriente con un pulso de voltaje de -100 mV y con un pulso de -130 mV. En el osciloscopio inferior se muestran los pulsos de estímulo.



4. CONCLUSIONES

El simulador, está basado en datos experimentales para la activación de la corriente Funny y en los modelos matemáticos derivados de estos estudios. El simulador permite conocer más acerca de la cinética de los canales iónicos que se expresan en el nodo sinusal del conejo. El usuario podrá manejar el programa de manera fácil y con ello enriquecer su aprendizaje. Los experimentos virtuales como los presentes en este trabajo permiten en una sala de cómputo los alumnos realicen prácticas de laboratorio que de otra manera son imposibles en licenciatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. C. Serrano, A. Sanz, A. Hernández, "Arritmias cardíacas", *Medecine*, Vol. 8, 39, 2001, pp. 2045-2054.
2. J. M. Guerra, J. Cinca, "Ritmo sinusal normal. Nuevos conceptos anatómicos y fisiológicos del nódulo sinusal. Corrientes If. Rev Esp Cardiol Supl.", Vol. 7, 2007, pp. 26D-31-D.
3. M. Baruscotti, A. Bucchi, D. DiFrancesco. "Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker («funny») current", *Pharmacol The*, 107, 2005, pp 59-79. D. DiFrancesco, "Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers", *Pharmacol Res.*, 53, 2006, pp. 399-406.
4. H. F. Brown, D. DiFrancesco, S. J. Noble, "How does accelerate the heart?", *Nature*, Vol. 6, 1979, pp. 280:235.
5. R. B. Robinson, S. S. Siegelbaum, "Hiperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function", *Annu. Rev. Physiol.* 65, 2003, pp. 435-480.
6. H. M. Vetulli, "La corriente iónica I_f ("funny current") y la aplicación de agentes moduladores en aritmología", *Rev Electro y Arritmias*, Vol. 2, 4, 2009, pp. 154-155.
7. D. DiFrancesco, "Pacemaker mechanisms in cardiac tissue". *Ann Rev Physiol.* 55, 1993, pp. 455-7
8. D. DiFrancesco, "The contribution of the 'pacemaker' current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes". *J Physiol.* 434, 1991, pp. 23-40.
9. A. O. Verkerk, R. Wilders., "Hyperpolarization- Activated Current, I_f in Mathematical Models of Rabbit Sinoatrial Node Pacemaker Cells", *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 872454, 2013, pp. 18.
10. V.A. Maltsev, E.G. Lakatta, "Synergism of coupled subsarcolemmal Ca^{2+} clocks and sarcolemmal voltage clocks confers robust and flexible pacemaker function in a novel pacemaker cell model-", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 296, 2009, pp. H594-615
11. Severi S, Fantini M, Charawi LA, DiFrancesco D. An updated computational model of rabbit sinoatrial action potential to investigate the mechanisms of heart rate modulation. *J Physiol* 2012;590:4483-99.