



## SIMULADOR DE LA CORRIENTE IÓNICA LENTA DE CALCIO EN MIOCITO MARCAPASO

Rosa María Reyes Chaperó<sup>a</sup>, María Eugenia Pérez Bonilla<sup>a</sup>, Erika Alarcón Ponce<sup>a</sup>,  
Marleni Reyes Monreal<sup>b</sup>, Arturo Reyes Lazalde<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Biología-BUAP, Puebla, Pue. [romarec2008@hotmail.com](mailto:romarec2008@hotmail.com), [bonillaeugenia@gmail.com](mailto:bonillaeugenia@gmail.com),  
[erikaalarcon@gmail.com](mailto:erikaalarcon@gmail.com), [arturoreyeslazalde@gmail.com](mailto:arturoreyeslazalde@gmail.com)

<sup>b</sup>Dirección General de Innovación Educativa-BUAP, Puebla, Pue. [marleni.reyes@yahoo.com.mx](mailto:marleni.reyes@yahoo.com.mx)

### RESUMEN:

La actividad eléctrica de las células excitables se explica por la presencia de corrientes iónicas que producen potenciales de acción. El estudio de las corrientes iónicas en las células excitables se ha estudiado ya por varias décadas. La técnica experimental para su estudio consiste en la fijación de voltaje. Cada corriente iónica presenta propiedades específicas que son determinadas por medio de esta técnica. Dentro de las propiedades que se encuentran en las corrientes iónicas están su activación, su inactivación, su duración y amplitud. El estudio por separado de cada una de las corrientes presentes en una célula excitable se logra gracias al bloqueo específico de las demás corrientes. En algunas ocasiones no existe un bloqueador específico y entonces se tiene que restar de un trazo que es la suma de al menos dos corrientes. Los modelos matemáticos derivados de los experimentos son capaces de reproducir aproximadamente bien las características de cada corriente iónica. En este trabajo se diseñó y desarrolló un simulador de la corriente iónica lenta de calcio por medio del lenguaje de programación Visual Basic® ver. 5.0 para ambiente Windows® desde XP a Windows 8. El simulador reproduce las características electrofisiológicas de los canales de calcio involucrados. El usuario puede usar el simulador sin tener un conocimiento especial de computación.

### 1. INTRODUCCION

Para conocer acerca de las propiedades electrofisiológicas de las células cardiacas han sido llevadas a cabo diversas técnicas en las últimas décadas, tales como: *voltage clamp*, *patch clamp*, etc. [1, 2], los resultados obtenidos de estas técnicas permiten la obtención de medidas aproximadas de las corrientes que se registran en la membrana celular, permitiendo conocer el funcionamiento del músculo cardiaco [3].

Un potencial de acción se genera por la diferencia de potencial electroquímico en el medio intracelular y el extracelular. La membrana celular además de cumplir la función de separar el medio intracelular y extracelular, cuenta con canales iónicos y bombas que permiten el intercambio de iones entre ambos medios, todo esto gracias a la diferencia de concentraciones iónicas, a las fuerzas de difusión y de campo eléctrico. Este flujo de iones son los responsables de generar corrientes de iones ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , entre otros,) y a su vez son el mecanismo responsable de la generación de un potencial de acción.

En las células cardiacas del nodo sinusal se registra un potencial de acción cardiaco con fase 4 de lenta despolarización, este se desplaza progresivamente del potencial de membrana hacia el valor de potencial umbral y con ello dispara un nuevo potencial de acción. Esta fase de lenta despolarización diastólica es consecuencia de una corriente neta de entrada de cargas positivas al interior celular. Esta parte del registro del potencial de acción se asocia a una corriente lenta interna generada por el flujo de iones calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

En condiciones normales, el nódulo sinusal posee un potencial de membrana en reposo de aproximadamente  $-60\text{mV}$ . La actividad conjunta de diversas corrientes da lugar a un flujo de entrada neto de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y, por lo tanto, a un aumento del potencial de membrana. Cuando este alcanza  $-40\text{mV}$ , se activan las corrientes de calcio tipo T ( $I_{\text{Ca,T}}$ ) y tipo L ( $I_{\text{Ca,L}}$ ), que son las



corrientes iónicas predominantes durante la fase de ascenso del potencial de acción de las células marcapasos [4]. Estas corrientes son resistente a los efectos de: TTX, ion manganeso y del D-600 [5] lo que hace posible la facilitación de su estudio.

El disparo del potencial de acción genera la contracción celular poniendo en marcha una serie de mecanismos intracelulares que comienzan con la entrada de calcio y desembocan en la interacción de los miofilamentos de actina y miosina produciendo finalmente la contracción cardiaca. Esto es posible gracias a la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  que son sensibles a voltaje, y en consecuencia permiten la entrada de una pequeña cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el medio externo al citoplasma estimulando, así, la salida de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo sarcoplasmico al citoplasma a través del receptor de rianodina [6]. Tras la contracción muscular se produce la relajación. Para que ésta tenga lugar debe disminuir la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citoplasma, para que esto suceda es de vital importancia la participación de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa de retículo sarcoplasmico.

Las células que presentan la corriente interna lenta tienen muchas funciones fisiológicas diferentes que no solo sean de excitación de la membrana. La corriente interna lenta de  $\text{Ca}^{2+}$  juega un papel importante en: el inicio de la contracción del miocardio, en la actividad del marcapasos de las células del nodo sinusal, en la secreción de las células glandulares, así como en la actividad post-sináptica de la membrana del musculo.

## 2. MATERIAL Y MÉTODO

Se logró desarrollar un simulador computacional interactivo en el cual se refuerza la enseñanza aprendizaje sobre la corriente lenta de  $\text{Ca}^{2+}$ , registrada en nodo sinusal de conejo mediante la técnica de fijación de voltaje. Se utilizó el software de programación Visual Basic versión 5.0 para ambiente Windows. Las ecuaciones (Figura 1) utilizadas para describir esta corriente fueron las propuestas por Yanagihara, Noma e Irisawa en 1980 [6]

$$i_s = (0.95d + 0.05) \cdot (0.95f + 0.05) \cdot \bar{i}_s$$

$$\alpha_d = \frac{1.045 \times 10^{-2}(E+35)}{1 - \exp(-(E+35)/2.5)} + \frac{3.125 \times 10^{-2}E}{1 - \exp(-E/4.8)}$$

$$\beta_d = \frac{4.21 \times 10^{-3}(E-5)}{\exp((E-5)/2.5) - 1}$$

$$\alpha_f = \frac{3.55 \times 10^{-4}(E+20)}{\exp((E+20)/5.633) - 1}$$

$$\beta_f = \frac{9.44 \times 10^{-4}|E+60|}{1 + \exp(-(E+29.5)/4.16)}$$

$$\bar{i}_s = 12.5(\exp(E-30)/15) - 1$$

Figura 1. Ecuaciones para describir la corriente lenta de  $\text{Ca}^{2+}$  del modelo matemático de Yanagihara, Noma e Irisawa en 1980.

## 3. DESCRIPCIÓN Y USO DEL PROGRAMA

El simulador de la corriente lenta de calcio, se ejecuta directamente en la ventana principal, cuenta con un recuadro en la parte superior derecha en la que el usuario puede ingresar el voltaje de fijación (Se necesario el ingreso de voltajes negativos), cuenta con dos graficas: una gráfica corresponde a la corriente registrada (pA) vs tiempo (ms) y la otra corresponde al voltaje clamp: voltaje de fijación (mV) vs tiempo (ms), cuenta también con el botón de simular para que una vez que ingresemos el voltaje se registre la corriente. El botón de borrar se utiliza para borrar el registro, y en cualquier momento se puede regresar a menú principal o salir del programa.



En los datos experimentales reportados por Ynagihara, Noma e Iriwara (1980) [7], en fijación de voltaje se observó una corriente entrante con un estímulo de voltaje de  $-40$  mV. La figura 2, muestra la simulación correspondiente. En las figuras 3 y 4 se muestran las corrientes de calcio cuando se disminuye o se aumenta el voltaje ( $-20$  y  $-80$  mV, respectivamente).

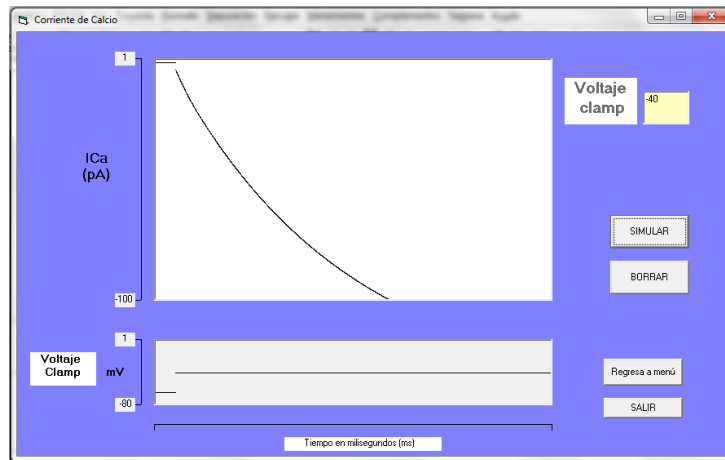


Figura 2. Trazo de la corriente lenta de  $\text{Ca}^{2+}$  registrada en el nodo sinusal de conejo con un pulso de voltaje de  $-40$  mV.

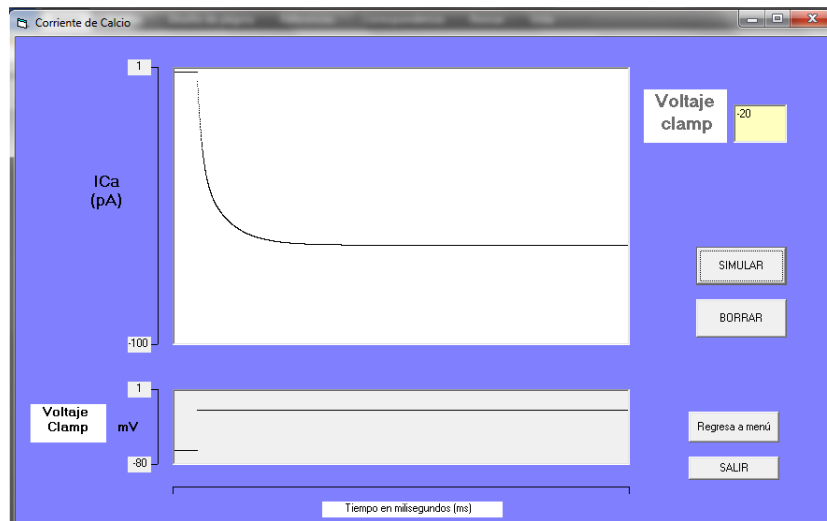


Figura 3. Registro de la corriente lenta de  $\text{Ca}^{2+}$  con un estímulo de voltaje de  $-20$  mV.

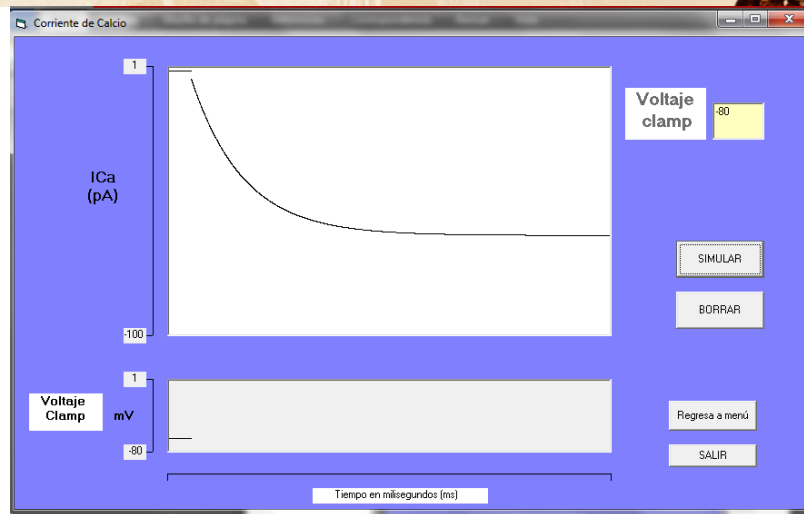


Figura 3. Simulación de la corriente lenta de  $\text{Ca}^{2+}$  con un estímulo de voltaje de -80 mV.

Esta corriente se reporta como una de las más importantes para la generación del potencial de acción cardiaco en el nodo sinusal. Por lo que el voltaje es importante para poder activar los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ .

#### 4. CONCLUSIONES

El simulador reproduce las corrientes de calcio en el nodo sinusal de acuerdo a lo reportado por Ynagihara, Noma e Irijiwa en 1980. El simulador es de fácil manejo para los usuarios y es recomendable su uso para poder explicar la importancia que juegan las corrientes iónicas en el potencial de acción cardiaco registrado en el nodo sinusal. El simulador es ejecutable y no requiere de ningún otro programa para que corra, ni de algún conocimiento especializado de cómputo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. W. C. Cole, C. D. McPherson, D. Sontag. "ATP-regulated  $\text{K}^+$  channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage". *Circ. Res.* 69, 1991, pp. 571-581.
2. O. P. Hamill, A. Marty, E. Neher, B. Sakmann, F. J. Sigworth. "Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches". *Pflugers Arch.* 391, 1981, pp. 85-100.
3. K. Cardona., J. Saiz, J.M. De Loma, G. Puerto, C. Suárez. "Modelado y Simulación de la Actividad Eléctrica de Células Ventriculares: Electric Activity Model of Cardiac Cells". *Rev. Fac. Ing. Univ. Antioquia* N° 46. 2008. pp. 80-89.
4. A. Barbuti, M. Baruscotti, D. DiFrancesco. "The pacemaker current". *J Cardiovasc Electrophysiol.* 18, 2007, pp.342-347.
5. Zipes, P. Douglas, J. C. Bailey, V. Elharrar. "The slow inward current of the Rabbit Sino-Atrial Nodal Cells", in *The slow inward current and cardiac arrhythmias*. Springer, Netherlands, 1980, Chapter 3, pp. 265-284.



6. A. Fabiato, "Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum", *Am J Physiol*, 14, 1983, pp. C1-C14.
7. K. Yanagihara, A. Noma, H. Irisawa. "Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments". *Japanese Journal of Physiology*, 1980, pp. 841-857.