

# Mejora de un modelo de potencial de acción canino ventricular mediante la inclusión de un modelo de Markov de la corriente de sodio

V. Llinares Llata, J. Saiz Rodríguez, L. Romero Pérez

Instituto de Investigación Interuniversitario en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano (I3BH), Universitat Politècnica de València, Valencia, España, {vllinares, jsaiz, lromero}@gbio.i3bh.es

## Resumen

*Los modelos del comportamiento electrofisiológico de las células del corazón son una herramienta útil para el estudio de las arritmias cardíacas. En este trabajo se mejora un modelo de potencial de acción (PA) canino ventricular para que reproduzca de la manera más fiel el comportamiento de la corriente de sodio rápida ( $I_{NaF}$ ) y lenta ( $I_{NaL}$ ). Para ello, se ha reemplazado la  $I_{NaF}$  y la  $I_{NaL}$  del modelo de PA canino ventricular formulado por Decker y sus colaboradores por las formuladas por Nesterenko y sus colaboradores, que están basadas en datos experimentales de perro y siguen el formalismo de Markov. Además, se ha aumentado la componente rápida de la corriente diferida de potasio ( $I_{Kr}$ ) y la corriente rectificadora inversa de potasio ( $I_{K1}$ ) un 30%. El modelo resultante (Decker-Nesterenko) tiene la misma duración del PA (APD) que el modelo original de Decker, el pico de  $I_{NaF}$  es un 80% del valor de pico de  $I_{NaF}$  original de Decker y la amplitud de la  $I_{NaL}$  no varía significativamente. El valor de la derivada máxima del potencial de membrana con respecto del tiempo ( $dV/dt_{max}=240$  V/s) es parecido a los valores experimentales. El nuevo modelo Decker-Nesterenko, cuyas corrientes de sodio están basadas en datos experimentales de caninos y siguen el formalismo de Markov, sería adecuado para el estudio del comportamiento electrofisiológico de las células ventriculares caninas, especialmente en situaciones en las que se modifican las corrientes de sodio, como la presencia de mutaciones o fármacos.*

## 1. Motivación

Actualmente, la modelización y simulación de la actividad electrofisiológica de las células del corazón constituye una técnica eficiente y de coste reducido para el estudio de los mecanismos de generación de arritmias y de predicción de la aparición de éstas, además de ayudar al desarrollo de las terapias antiarrítmicas más eficaces. Los modelos de los miocitos caninos son muy útiles, ya que es una de las especies más utilizadas experimentalmente para el estudio de las arritmias cardíacas.

El modelo de PA canino ventricular más actualizado es el propuesto por Decker [1]. Algunas de las corrientes de este modelo están basadas en datos experimentales de perro, pero no es así en las de sodio rápida y lenta ( $I_{NaF}$  e  $I_{NaL}$ ). Los modelos de  $I_{NaF}$  e  $I_{NaL}$  de Nesterenko [2] sí que están basadas en datos experimentales de perro y están formuladas siguiendo el formalismo de Markov.

Se ha podido comprobar que los modelos de Markov pueden modelizar el comportamiento electrofisiológico celular con mayor precisión que los modelos de compuertas y resultan más indicados para el estudio de mutaciones y fármacos [3]. Por estos motivos, puede resultar muy interesante acoplar las corrientes  $I_{NaF}$  e  $I_{NaL}$  de Nesterenko, basadas en el modelo de estados de Markov, al modelo de PA canino de Decker.

El objetivo principal de este trabajo es mejorar las corrientes  $I_{NaF}$  e  $I_{NaL}$  en el modelo de PA cardíaco de perro propuesto por Decker [1] para el posterior estudio del comportamiento de fármacos en presencia de mutaciones genéticas. Para ello, se modificaron las formulaciones de  $I_{NaF}$  y de la  $I_{NaL}$  a 15°C propuestas por Nesterenko [2] para adaptarlas a una temperatura más real en condiciones fisiológicas como 37°C. Además, estas corrientes y otras corrientes repolarizantes se escalaron de manera que el modelo resultante desarrollara un APD, un pico de la  $I_{NaL}$ , una derivada máxima del potencial de membrana con respecto al tiempo ( $dV/dt_{max}$ ) y una amplitud de la  $I_{NaL}$  realistas.

## 2. Materiales y métodos

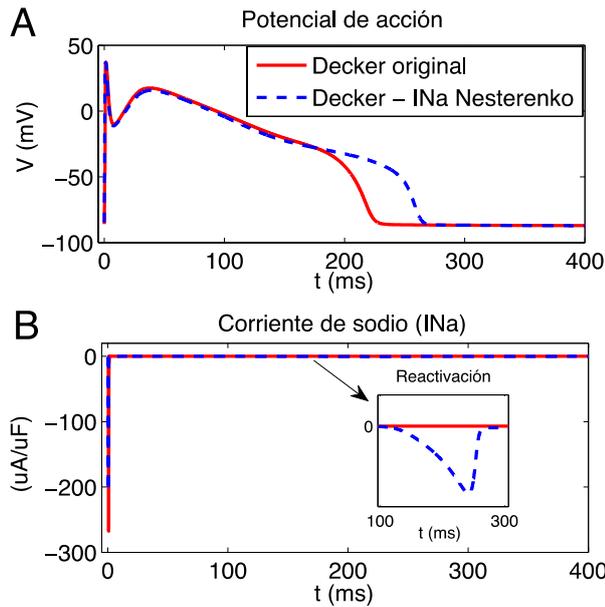
Para reproducir la actividad eléctrica de un miocito canino ventricular, se han utilizado distintas versiones del modelo de potencial de acción de Decker [1]. El modelo de Decker es un modelo de miocito canino del epicardio que reproduce un rango amplio de comportamientos dependientes de la frecuencia observados experimentalmente en células y tejidos, incluyendo el PA y su duración (APD). Desgraciadamente la corriente de sodio no está basada en datos experimentales de perro.

Los modelos de las corrientes de sodio rápida ( $I_{NaF}$ ) y lenta ( $I_{NaL}$ ) de Nesterenko son modelos sencillos de Markov de 5 estados cada uno: cerrado (C), preabierto (P), abierto (O) y dos estados inactivados ( $I_p$  y  $I_o$ ), y que se basan en datos experimentales caninos [2]. El esquema de estos modelos se muestra en la figura 1, siendo las transiciones entre estados diferentes para cada corriente  $I_{NaF}$  e  $I_{NaL}$ .

Se han realizado simulaciones unicelulares y el estado estacionario se ha obtenido mediante la estimulación con un tren de pulsos de 500 pulsos cuadrados cuya amplitud es el doble del umbral a una frecuencia de 1Hz.



(figura 3B). Esta reactivación también se observa en el modelo original de Nesterenko [2].



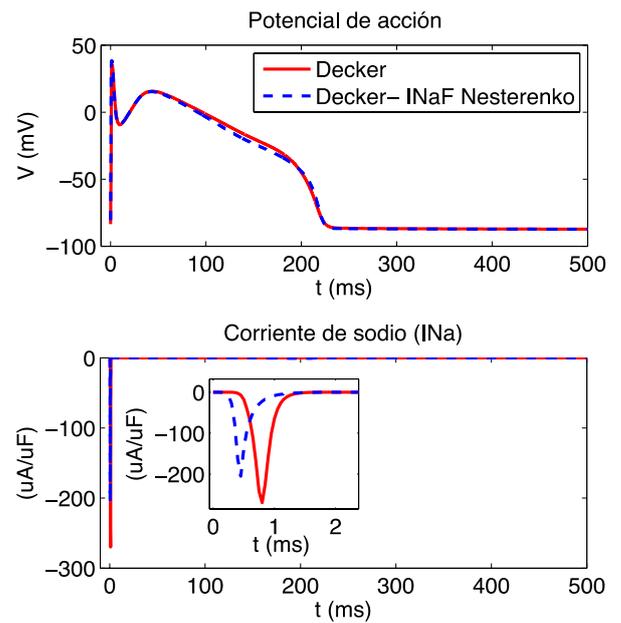
**Figura 3.** Comparación del PA (A) y de la  $I_{NaF}$  (B) del modelo original de Decker (rojo) con el resultante al reemplazar la  $I_{NaF}$  por nuestra nueva versión de la de Nesterenko (azul).

### 3.2. Modificación del balance de corrientes del modelo celular.

Para poder disminuir este alargamiento en el APD provocado por la reactivación del canal de sodio, se estudió la influencia de todas las corrientes importantes en la formación del PA en el APD. Para ello se analizó el efecto de la variación en las corrientes despolarizantes y las repolarizantes y se observó que un aumento del 30% en la componente rápida de la corriente diferida de potasio ( $I_{Kr}$ ) y en la corriente rectificadora inversa de potasio ( $I_{K1}$ ) eran suficientes para que el nuevo modelo tuviese el mismo APD que el modelo de Decker, ya que este valor está dentro del rango de valores registrado experimentalmente [1]. No se han modificado la corriente de calcio a través de los canales tipo L ( $I_{CaL}$ ), la componente lenta de la corriente diferida de potasio ( $I_{Ks}$ ) ni la corriente transitoria de salida ( $I_{to}$ ) al ser corrientes que se basan en datos experimentales de perro [1]. Aunque la componente rápida de la corriente diferida de potasio ( $I_{Kr}$ ) del modelo de Decker también se basa en datos experimentales de perro, se ha aumentado un 30%, ya que una modificación del 30% está dentro de la variabilidad entre células de la misma especie [10].

En la figura 4 se puede ver la comparación entre el modelo original de Decker y nuestro nuevo modelo Decker-Nesterenko  $I_{NaF}$ . En la Figura 4A se observa que los PA son similares y en la Figura 4B vemos como el pico de la  $I_{NaF}$  llega a valores muy próximos a los del modelo de Decker. En concreto, la amplitud de la corriente de sodio del nuevo modelo es un 80% menor que la de Decker. También se puede apreciar que al final del PA nuestra corriente de sodio se reactiva. El valor de la  $dV/dt_{max}$  de la despolarización proporcionada por

nuestra nueva corriente  $I_{NaF}$  es de 240 V/s, valor que concuerda con los obtenidos experimentalmente [8].



**Figura 4.** A. Comparación del PA (A) y de la  $I_{NaF}$  (B) del modelo de Decker (rojo) y el nuevo modelo de Decker-Nesterenko  $I_{NaF}$  (azul).

### 3.3. Inclusión de la corriente $I_{NaL}$ de Nesterenko.

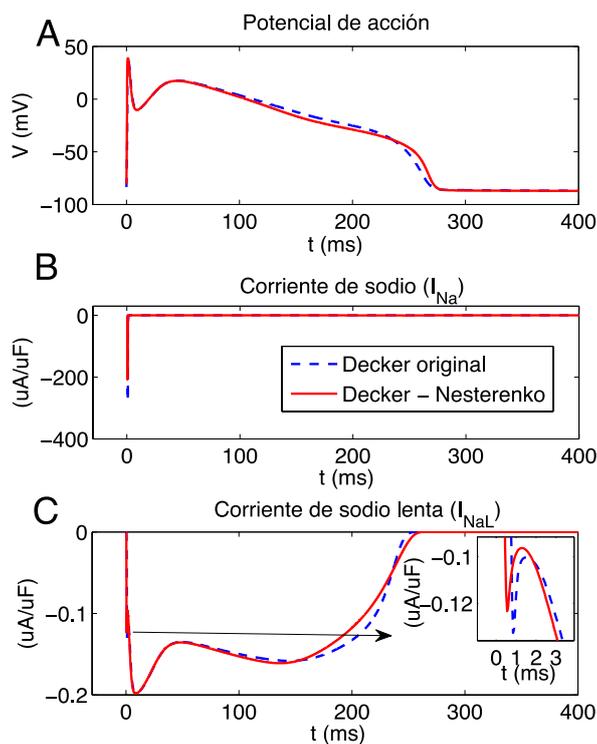
Nesterenko [2] formulan la  $I_{NaL}$  como un modelo independiente con la misma tasa de activación en estado estacionario que la corriente de sodio rápida ( $I_{NaF}$ ) pero con diferente tasa de inactivación.

Para poder simular la corriente  $I_{NaL}$  es necesario disminuir la tasa de inactivación ( $\beta_h$ ) aumentando la constante de tiempo de inactivación por un factor de 10 y eliminar el segundo término exponencial (reemplazándolo por el valor 1) [2].

Los valores de  $V_a$  y  $V_h$  para la  $I_{NaL}$  son los mismos que los de la corriente  $I_{NaF}$  (a  $37^\circ\text{C}$ ,  $-34.4$  mV y  $-78.4$  mV, respectivamente) pero la constante de tiempo de la inactivación ( $\tau_h$ ) a  $-30$  mV es  $\approx 200$  ms. Este valor concuerda muy bien con los datos obtenidos experimentalmente en miocitos ventriculares caninos de diferentes estudios [2].

Seguidamente, se sustituyó la  $I_{NaL}$  del modelo de Decker por nuestra versión de la  $I_{NaL}$  Nesterenko adaptada a  $37^\circ\text{C}$  y explicada en esta sección, la cual que está basada en datos experimentales de perro y en el formalismo de Markov.

La conductancia de dicha corriente (0,0018) se ha ajustado de modo que la amplitud de esta corriente sea similar a la de Decker. En la Figura 5 se muestra una comparación entre el modelo original de Decker y nuestro modelo (Decker-Nesterenko) con nuestra versión de las corrientes de sodio rápida ( $I_{NaF}$ ) y lenta ( $I_{NaL}$ ) de Nesterenko. Se observa que el APD y la amplitud de la corriente  $I_{NaF}$  son iguales a las obtenidas anteriormente en la Subsección 3.2.



**Figura 5.** Comparación del PA (A), la  $I_{NaF}$  (B) y la  $I_{NaL}$  (C) de Decker (azul) y nuestro modelo Decker-Nesterenko (rojo).

#### 4. Conclusiones

Se ha propuesto un nuevo modelo de PA canino ventricular (Decker-Nesterenko) cuyas corrientes de sodio ( $I_{NaF}$  e  $I_{NaL}$ ) están basadas en datos experimentales de perro y siguen el formalismo de Markov, que lo hace apropiado para el estudio de los efectos de fármacos y mutaciones en estas corrientes de sodio.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el “VI Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica” del Ministerio de Economía y Competitividad de España (TIN2012-37546-C03-01) y la Comisión Europea (European Regional Development Funds — ERDF-FEDER), Dirección General de Política Científica de la Generalitat Valenciana (GV/2013/119), y Programa Prometeo de la Conselleria d'Educació Formació i Ocupació, Generalitat Valenciana (PROMETEO/2012/030).

#### Referencias

[1] Decker KF, Heijman J, Silva JR, Hund TJ, Rudy Y. Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296:H1017-H1026, 2009. doi: 10.1152/ajpheart.01216.2008.

[2] Nesterenko VV, Zygmunt AC, Rajamani S, Luiz Belardinelli L, Antzelevitch C. Mechanisms of atrial-selective block of  $Na^+$  channels by ranolazine: II. Insights from a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H1615-H1624, 2011. doi:10.1152/ajpheart.00243.2011.

[3] Rudy Y, Silva JR, Jonathan R. Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology. *Q. Rev. Biophys.* 2006; 39: 57-116.

[4] Murray MA, Berry JL, Cook SJ, Foster RW, K. Green A, Small RC. Guinea pig isolated trachealis: the effects of charybdotoxin on mechanical activity, membrane potential changes and the activity of plasmalemmal  $K^+$  channels. *Br J Pharmacol.* 1991; 103(3): 1814-1818.

[5] Nagatomo, Fan Z, Ye B, Tonkovich GS, January CT, Kyle JW, Makielski JC. Temperature dependence of early and late currents in human cardiac wild-type and long Q-T DKPQ  $Na^+$  channels. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* 1998, 275:2016-2024.

[6] Colatsky TJ. Voltage clamp measurements of sodium channel properties in rabbit cardiac Purkinje fibres. *J Physiol.* 1980; 305: 215-234.

[7] ViRág L, Jost N, Papp R, Konczl I, Kristóf A, Kohajda Z, Harmati G, Carbonell-Pascual B, Ferrero Jr JM, Papp JG, Nánási PP, Varró A. Analysis of the contribution of Ito to repolarization in canine ventricular myocardium. *Br J Pharmacol.* 2011; 164(1): 93-105. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01331.x.

[8] Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. Ito and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1996; 271: H548-H561.

[9] Liu DW, Gintant GA, Antzelevitch C. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ Res* 72: 671 687, 1993. doi: 10.1161/01.RES.72.3.671

[10] Romero L, Pueyo E, Fink M, Rodríguez B. Impact of ionic current variability on human ventricular cellular electrophysiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(4):H1436-45. doi: 10.1152/ajpheart.00263.2009.