

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA



INSTITUTO DE FISILOGIA



“Modelos in-silicio: desde los canales iónicos a la terapia genética

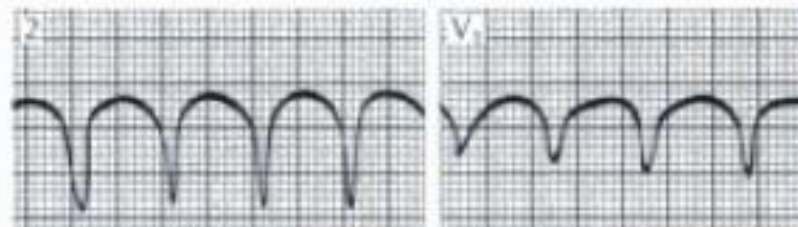
Tonanzintla 2014

Que sabemos.....

TV por reentrada de la rama fascicular



Normalmente observada en pacientes con miocardiopatía dilatada. Presenta una morfología de BRFI



Normalmente se origina en el ventrículo derecho

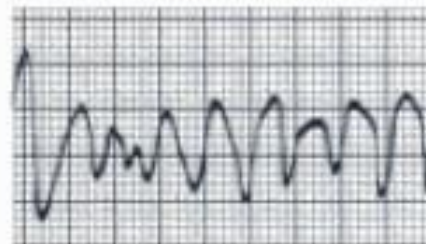
TV polimórfica



Focos múltiples

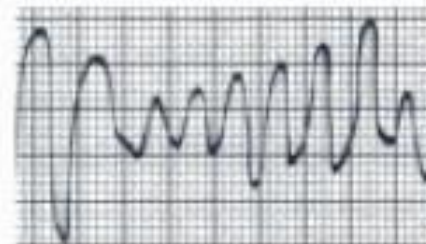
Taquicardia de complejos anchos con dos o más morfologías ventriculares. El caos en la actividad eléctrica se debe a múltiples frentes de ondas simultáneos

Intervalo QT normal

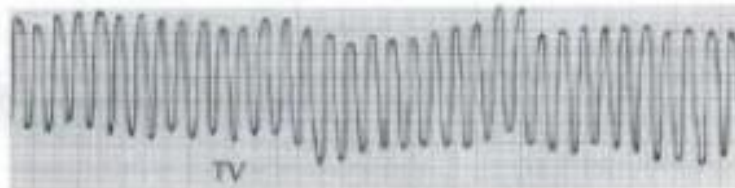
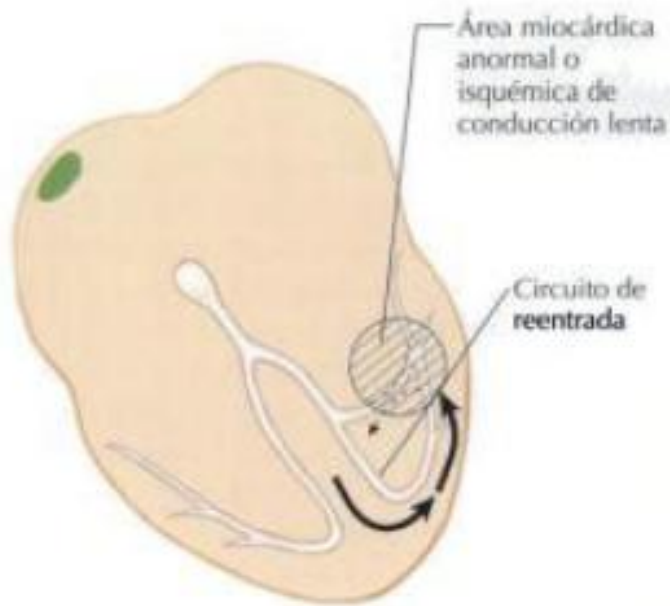


La TV polimórfica que se da con un intervalo QT normal puede deberse a isquemia y es una causa de muerte cardíaca súbita

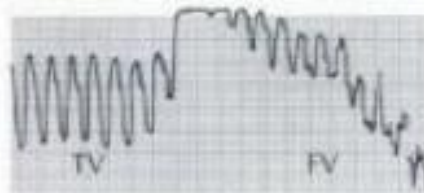
Intervalo QT largo



Las torsades de pointes son una TV con un intervalo QT largo. Muchos presentan una historia familiar de muerte cardíaca



La taquicardia ventricular (TV) se refiere a unos ritmos de complejo ancho de origen ventricular. La mayoría se originan de circuitos de reentrada anormales.



Síncope



Las dos principales preocupaciones clínicas de la taquicardia ventricular son la transformación a fibrilación ventricular y a síncope debido a una frecuencia rápida y a un gasto cardíaco reducido.

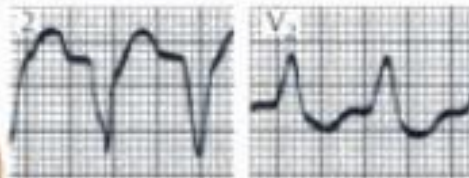
TV monomórfica



El ritmo de complejos anchos más frecuente, normalmente un ritmo regular sostenido. La reentrada es el mecanismo habitual, normalmente debido a una enfermedad estructural cardíaca

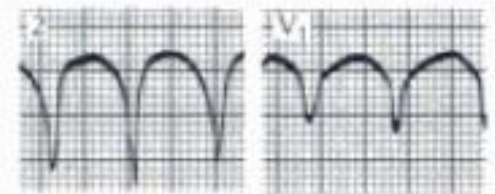


TV monomórfica con BRFD (TVDBF)



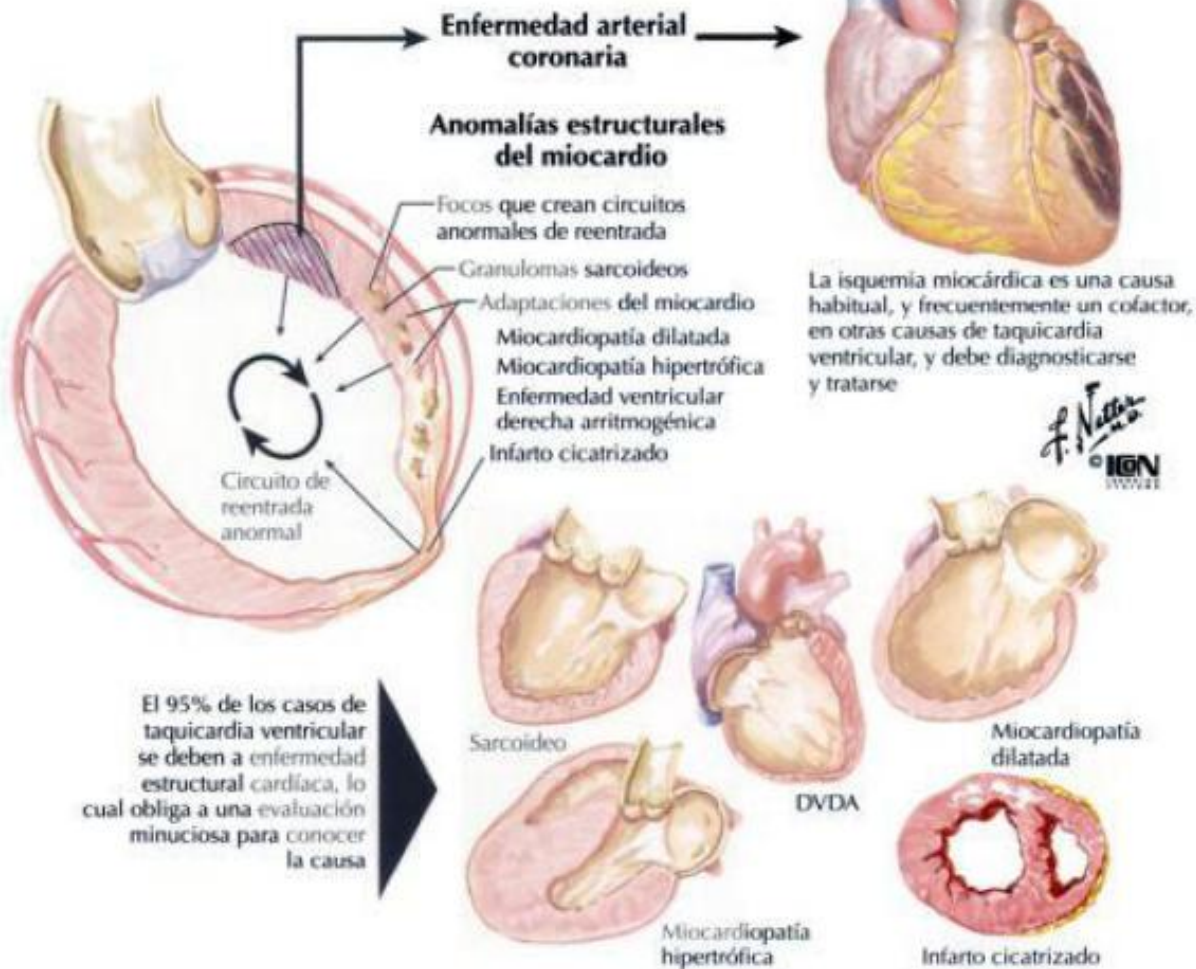
Normalmente surge de un foco ventricular izquierdo

TV monomórfica con BRFI



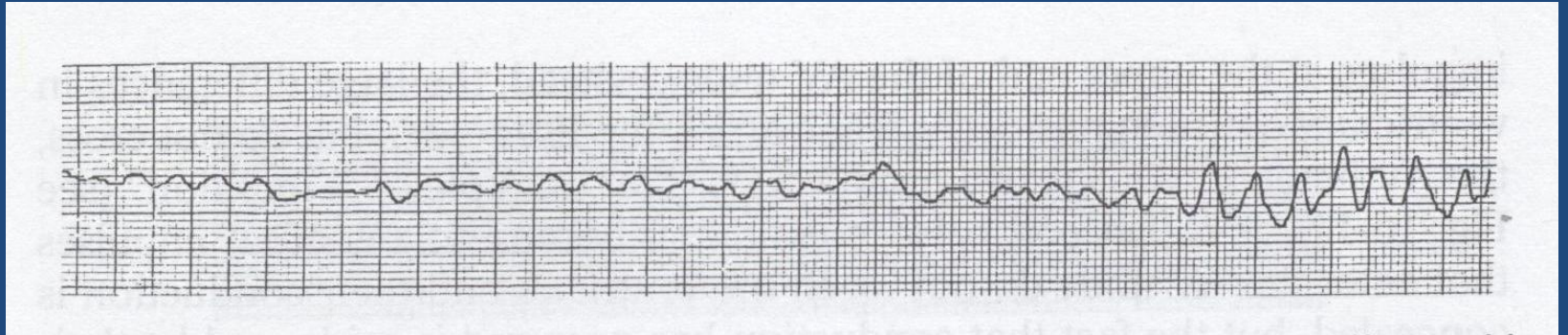
Normalmente surge en el ventrículo derecho o en el tabique interventricular

Causas subyacentes de la taquicardia ventricular



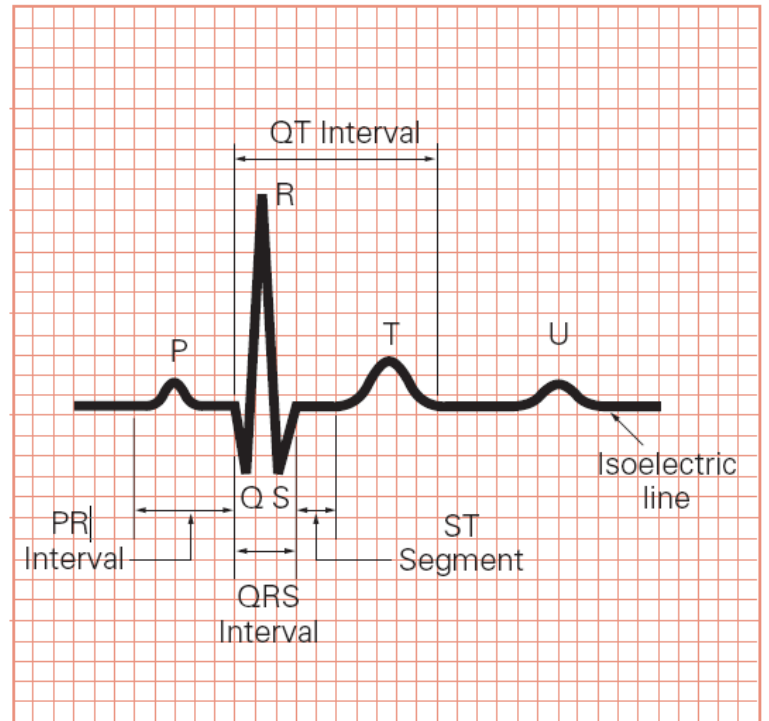
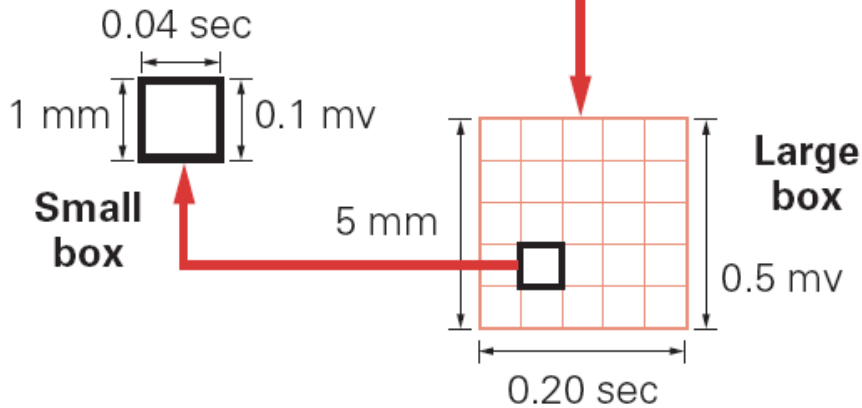
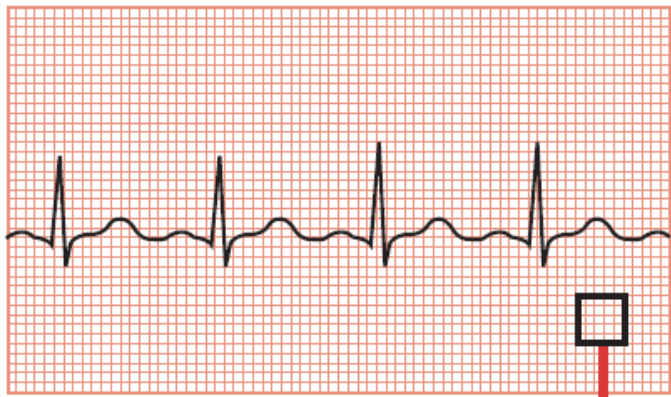


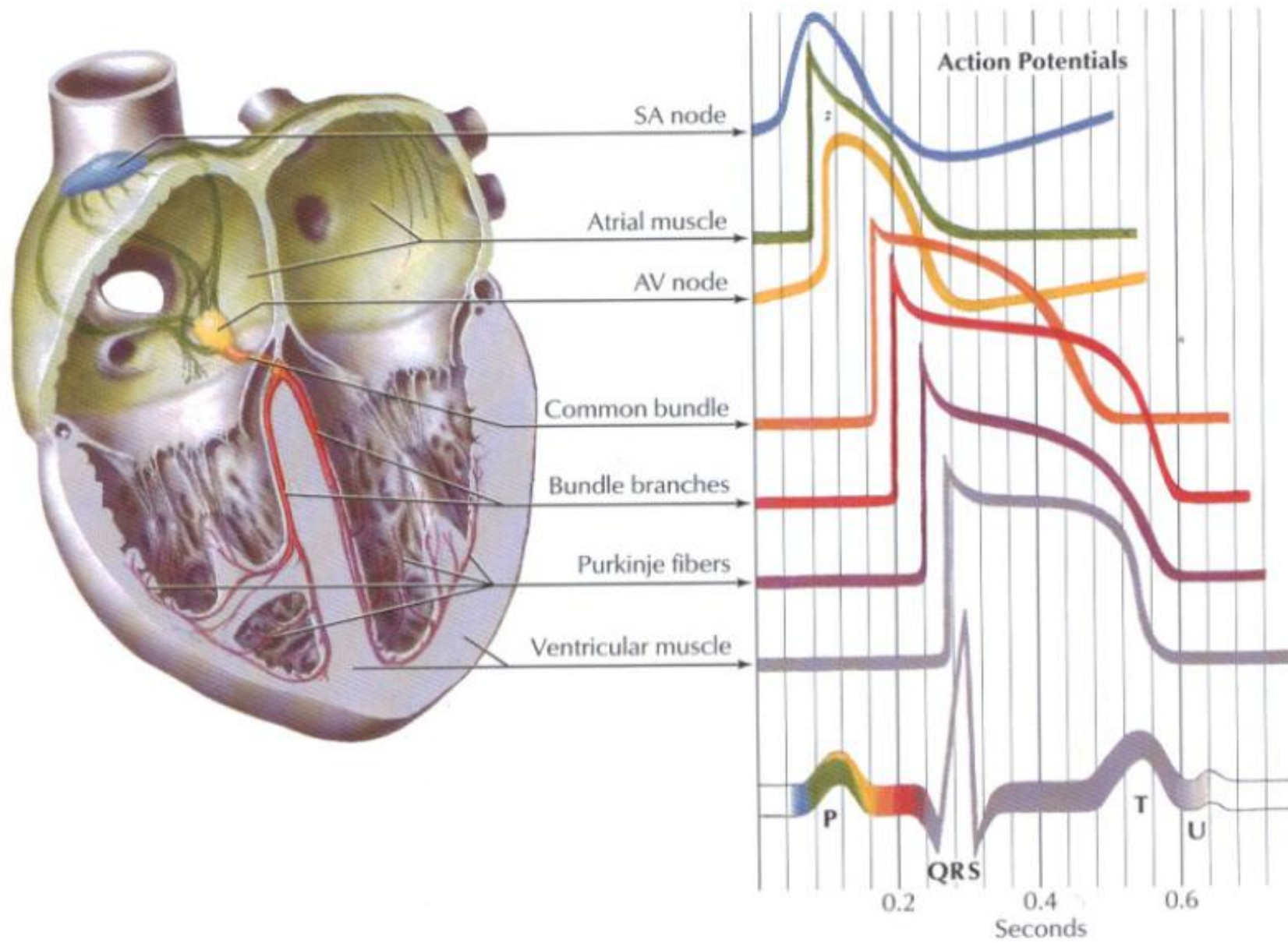
.....fatales.....

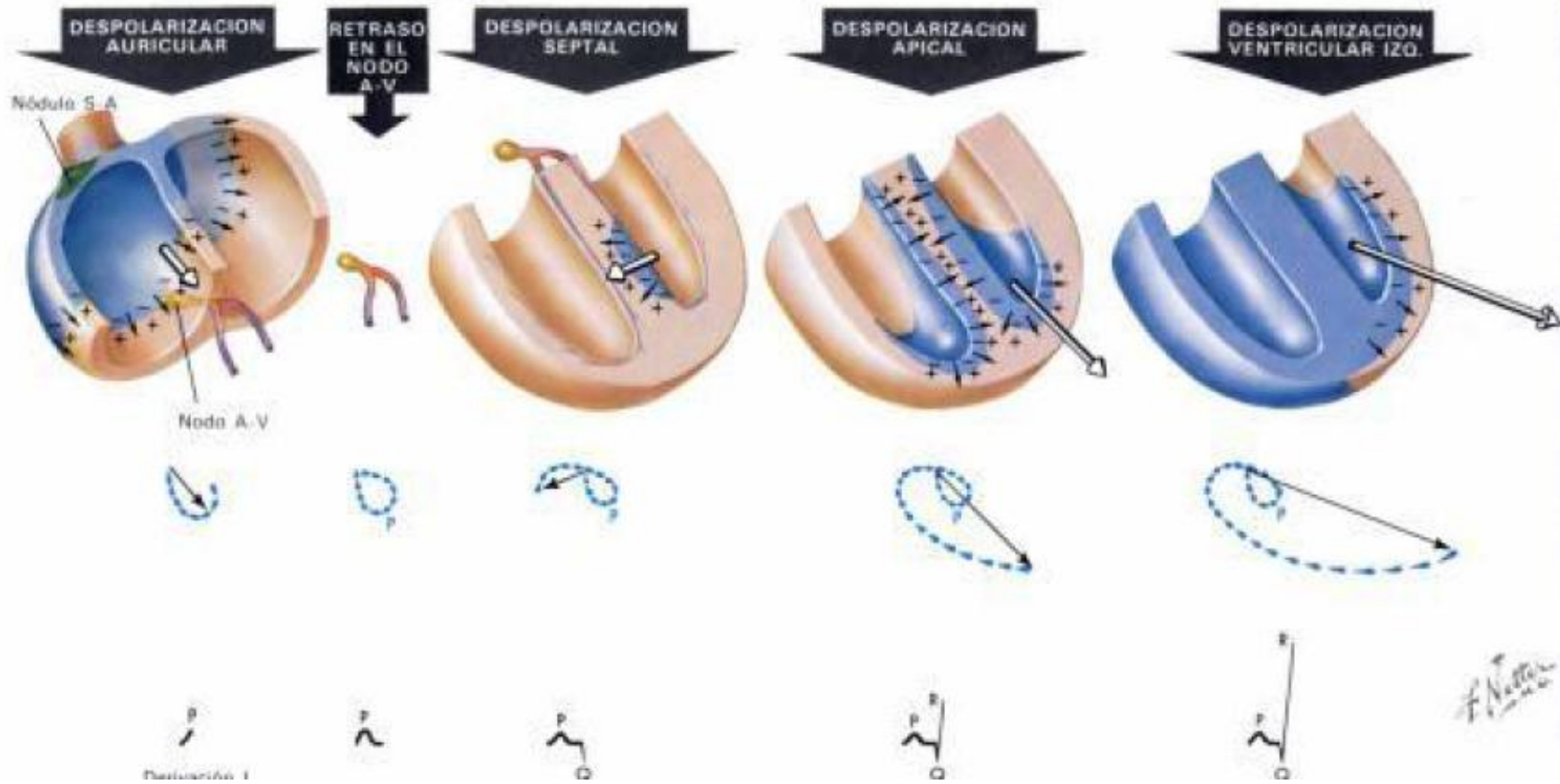


.....como lo sabemos.....

Constant speed of 25 mm/sec

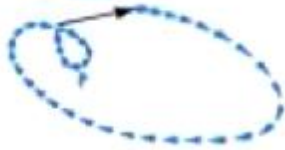






F. Navarro

DESPOLEZACION
VENTRICULAR
IZO. TARDIA



VENTRICULOS
DESPOLEZADOS



REPOLARIZACION
VENTRICULAR



VENTRICULOS
REPOLARIZADOS



F. Netto

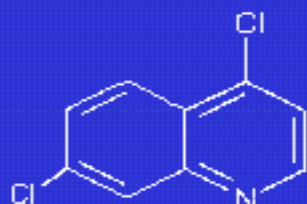
TABLE 16-8 Classification of the Antiarrhythmic Drugs

Class and mechanism of action	Examples
I. Sodium channel blockade (inhibits i_{Na}), slows action potential upstroke	
IA. Inhibits i_{Na} , slows depolarization, prolongs refractoriness	Quinidine, procaineamide, disopyramide
IB. Little or no inhibition of depolarization at normal resting potential, shortens refractoriness in depolarized cells	Lidocaine, mexilitine, tocainide
IC. Inhibits i_{Na} , slows depolarization, minimal prolongation of refractoriness	Flecainide, propafenone, moricizine
II. β -adrenergic blockade (reduces activation of i_{CaL}), slows SA pacemaker and AV conduction	Propranolol, metoprolol, atenolol, timolol
III. Potassium channel blockade (inhibits i_K), prolongs refractoriness	Amiodarone, sotalol, bretylium, ibutilide, dofetilide
IV. Calcium channel blockade (inhibits i_{CaL}), slows SA pacemaker and AV conduction	
Dihydropyridines	Nifedipine, amlodipine, nitrendipine
Phenylalkylamines	Verapamil
Benzothiazepines	Diltiazem

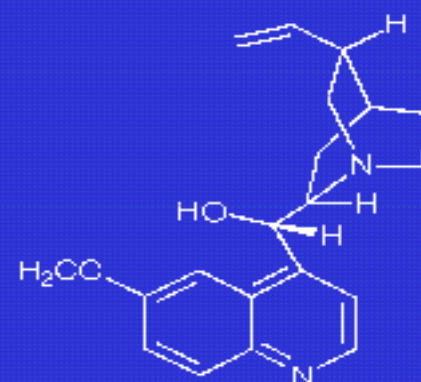




ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS AMINOQUINOLINAS



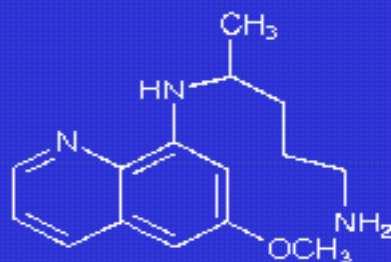
4,7-DICLOROQUINOLINA



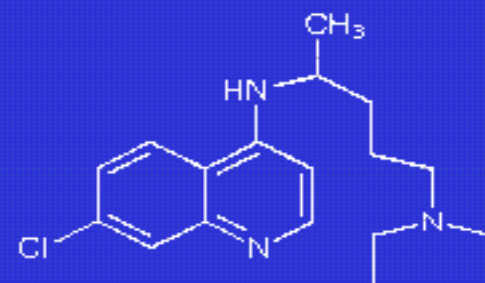
QUINIDINA



QUINOLINA

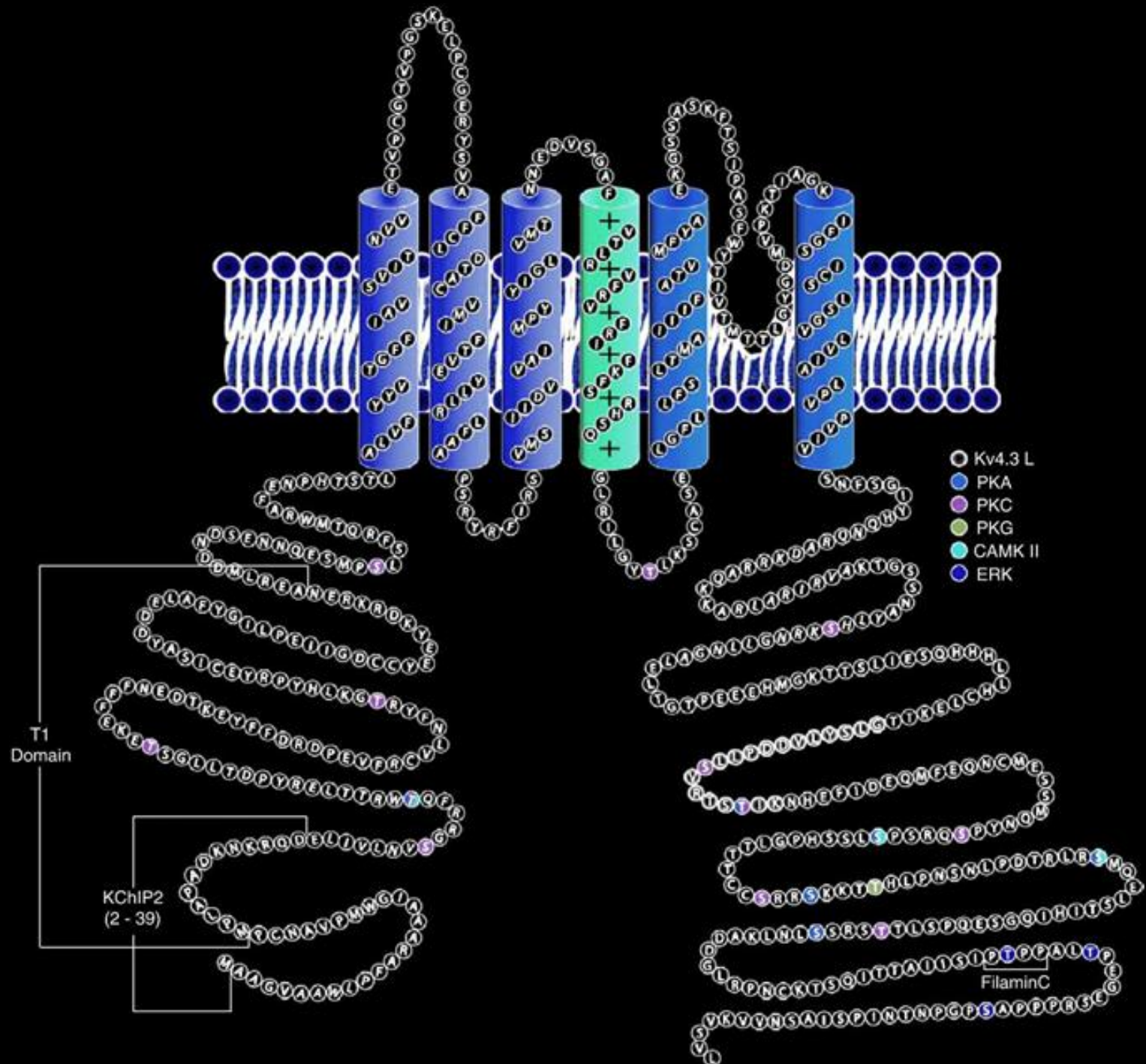


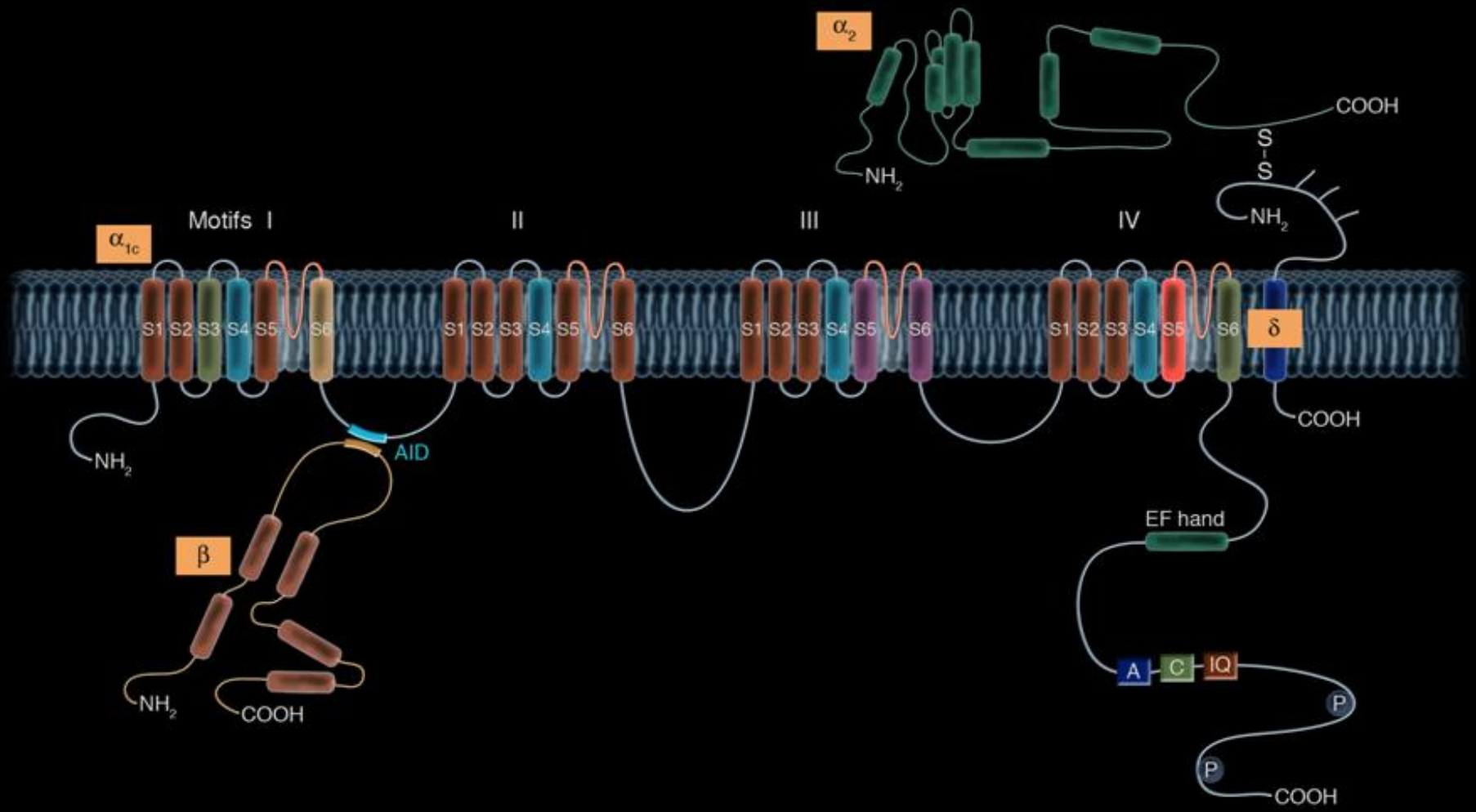
PRIMAQUINA



CLOROQUINA

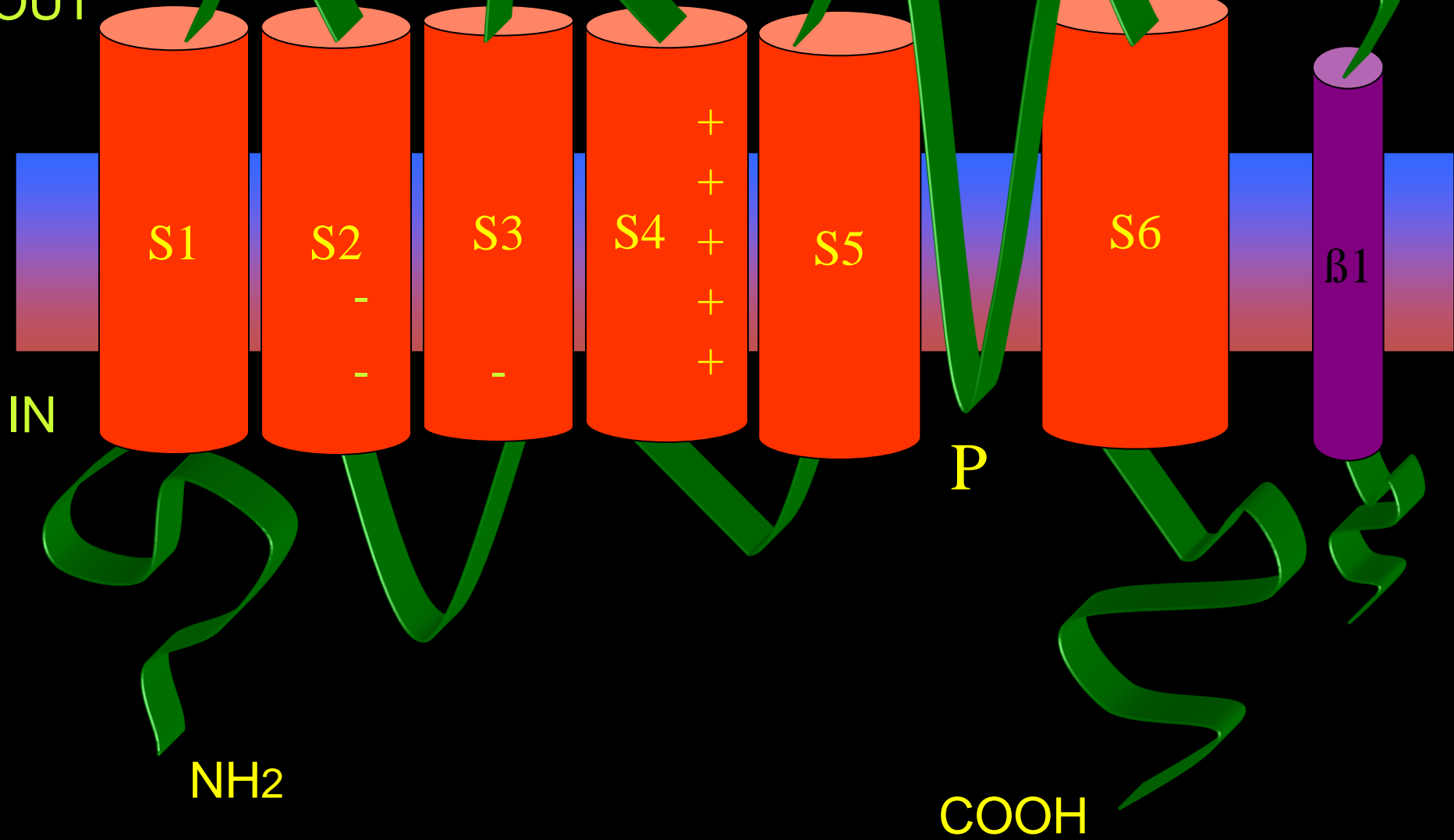






Canal de sodio

OUT



IN

S1

S2

S3

S4

S5

S6

$\beta 1$

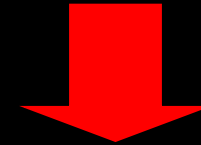
P

NH₂

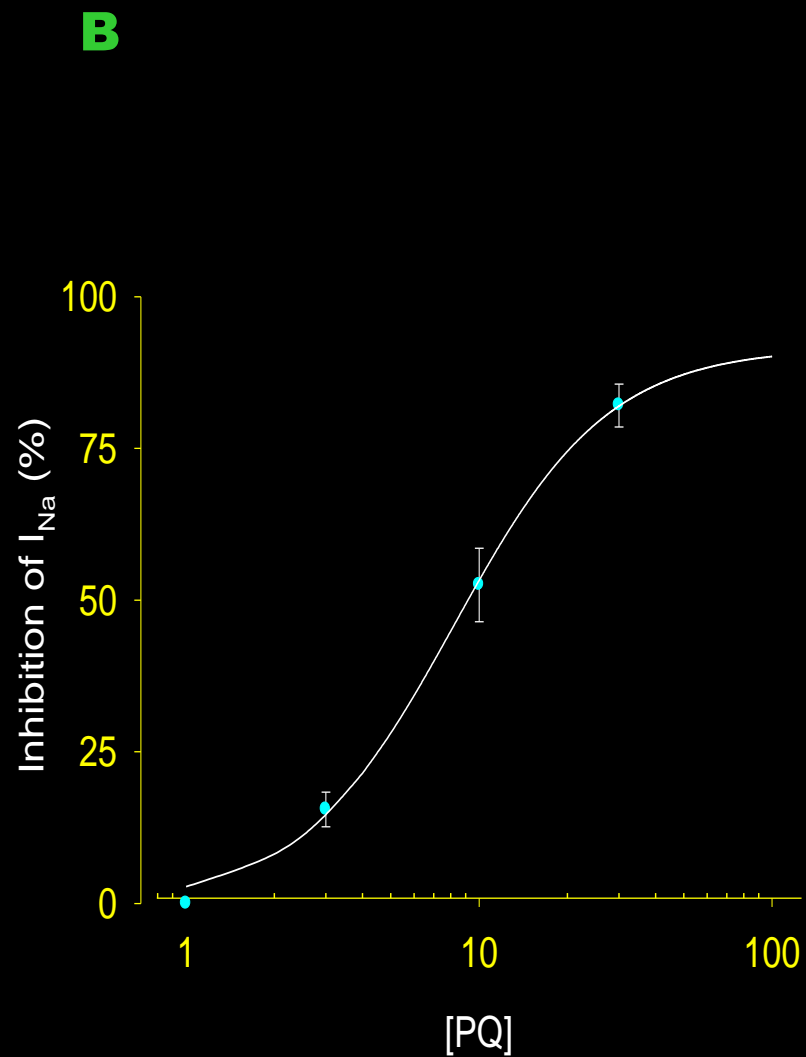
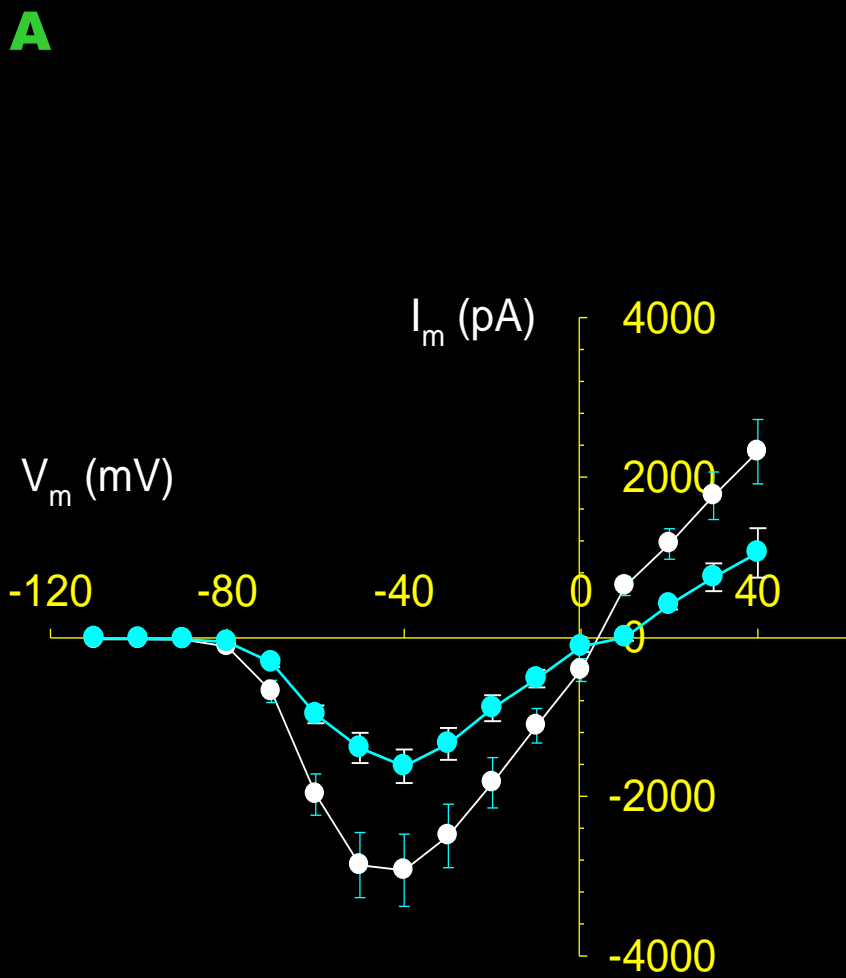
COOH

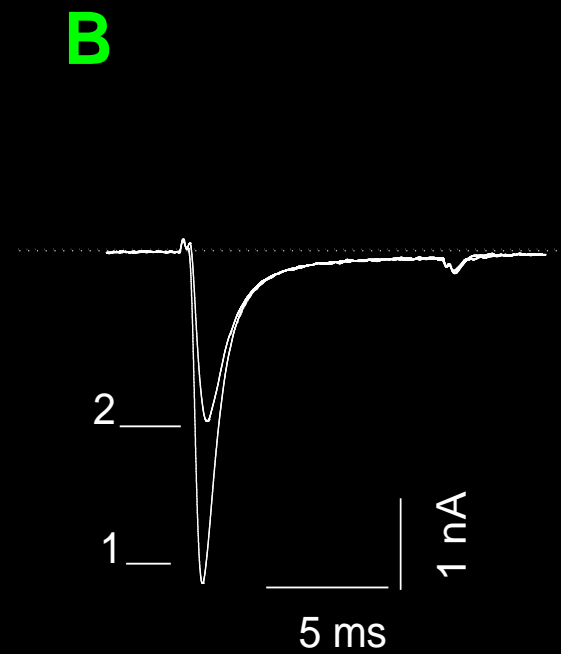
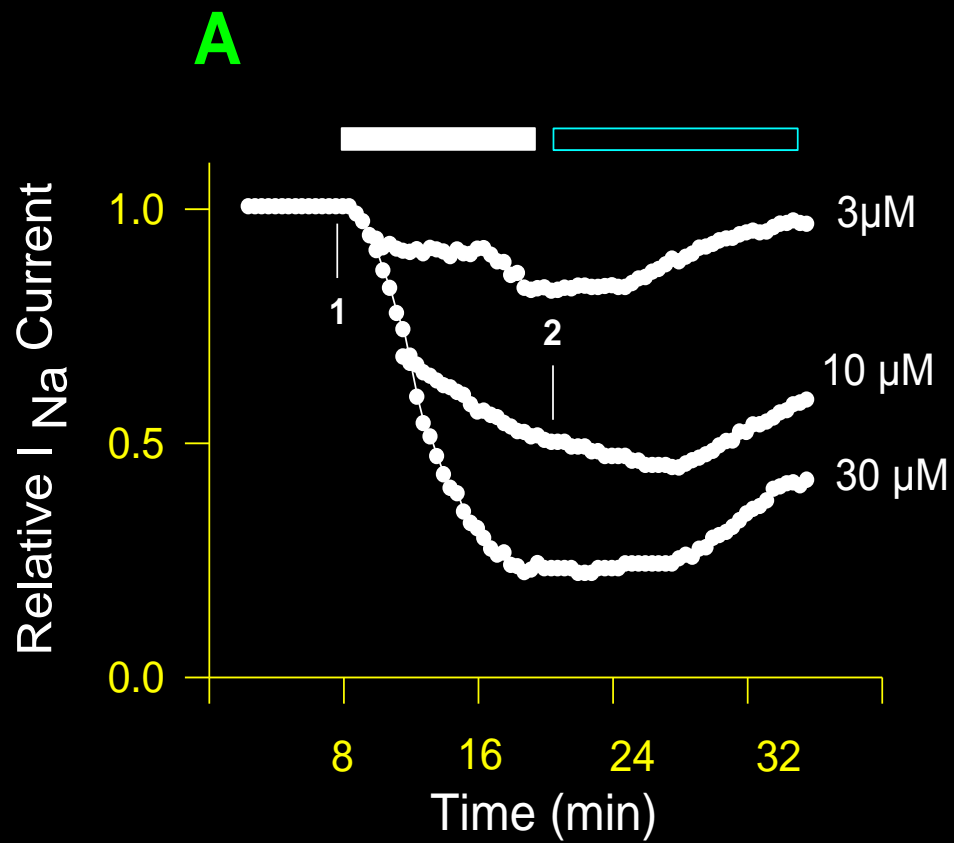
Aminoquinolinas

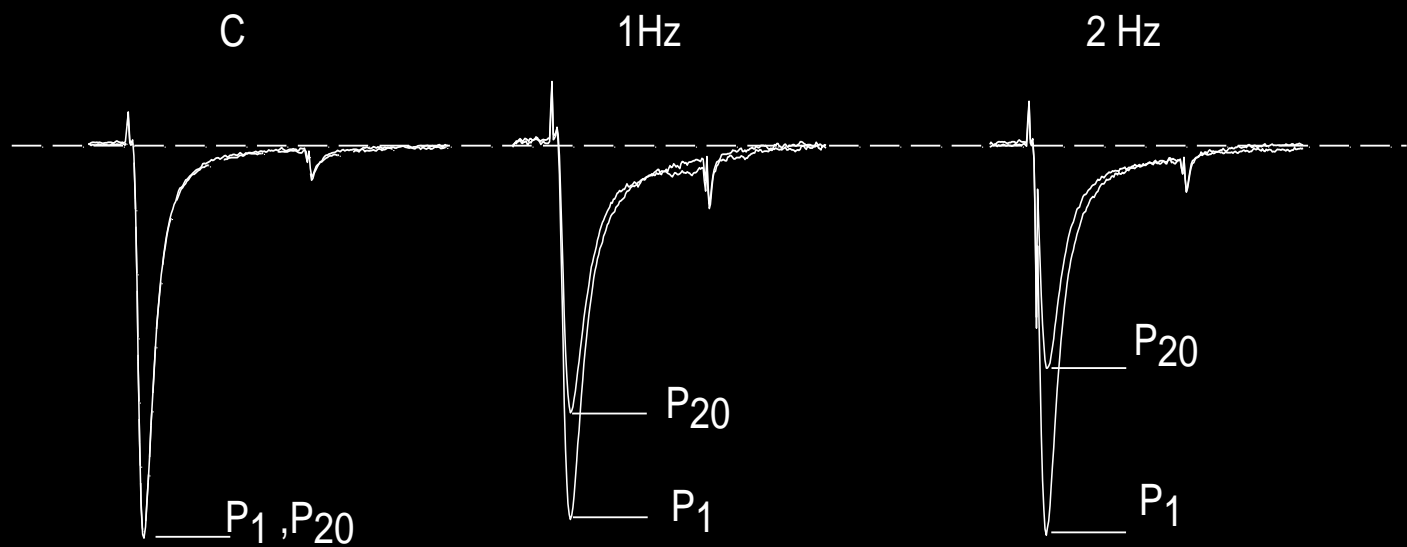
Efecto tóxico ...

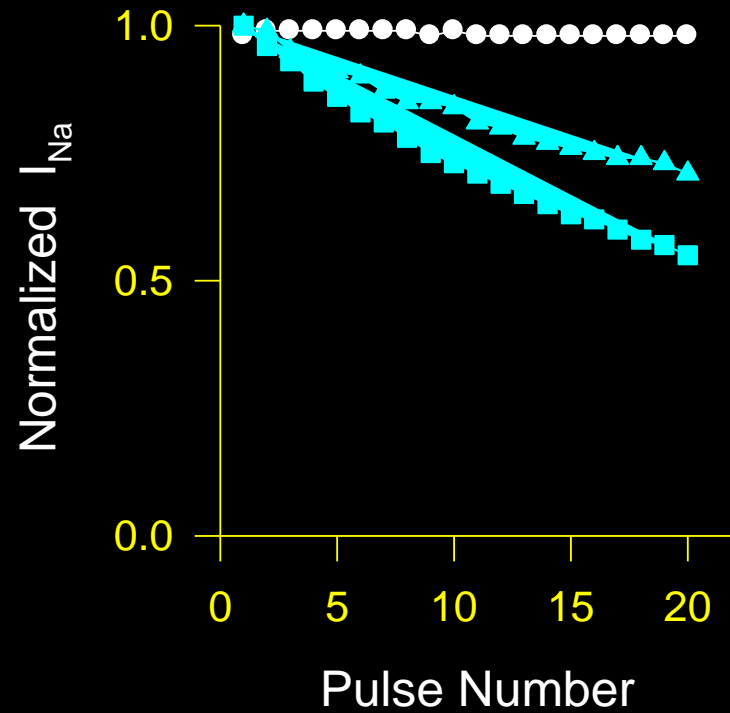
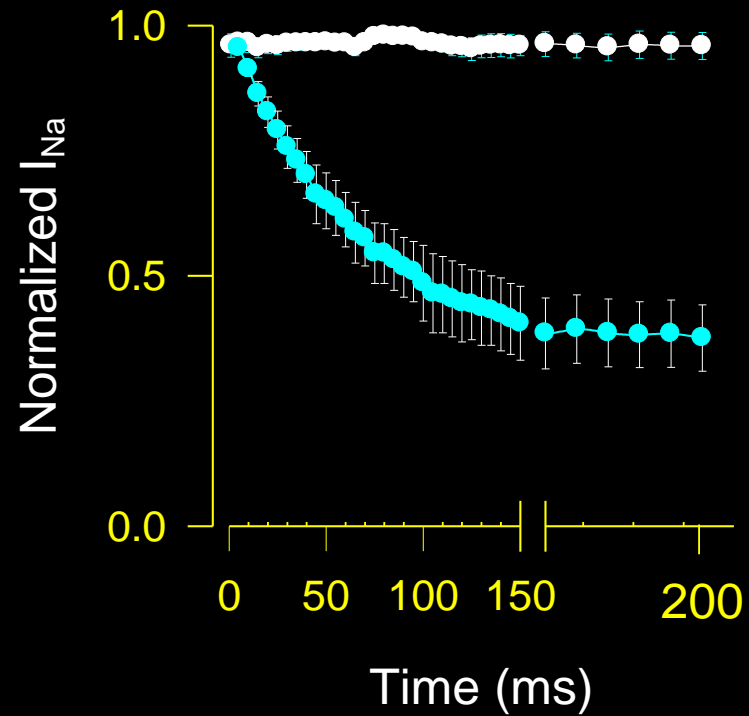


	I_{Na}	I_{to}	I_{k1}	I_k
Primaquina	++	-	-	-
Cloroquina	+	-	++	+
Quinidina	+	+++	-	+
4,7-dicloroquinolina	-	++	-	+(I_{k_r})

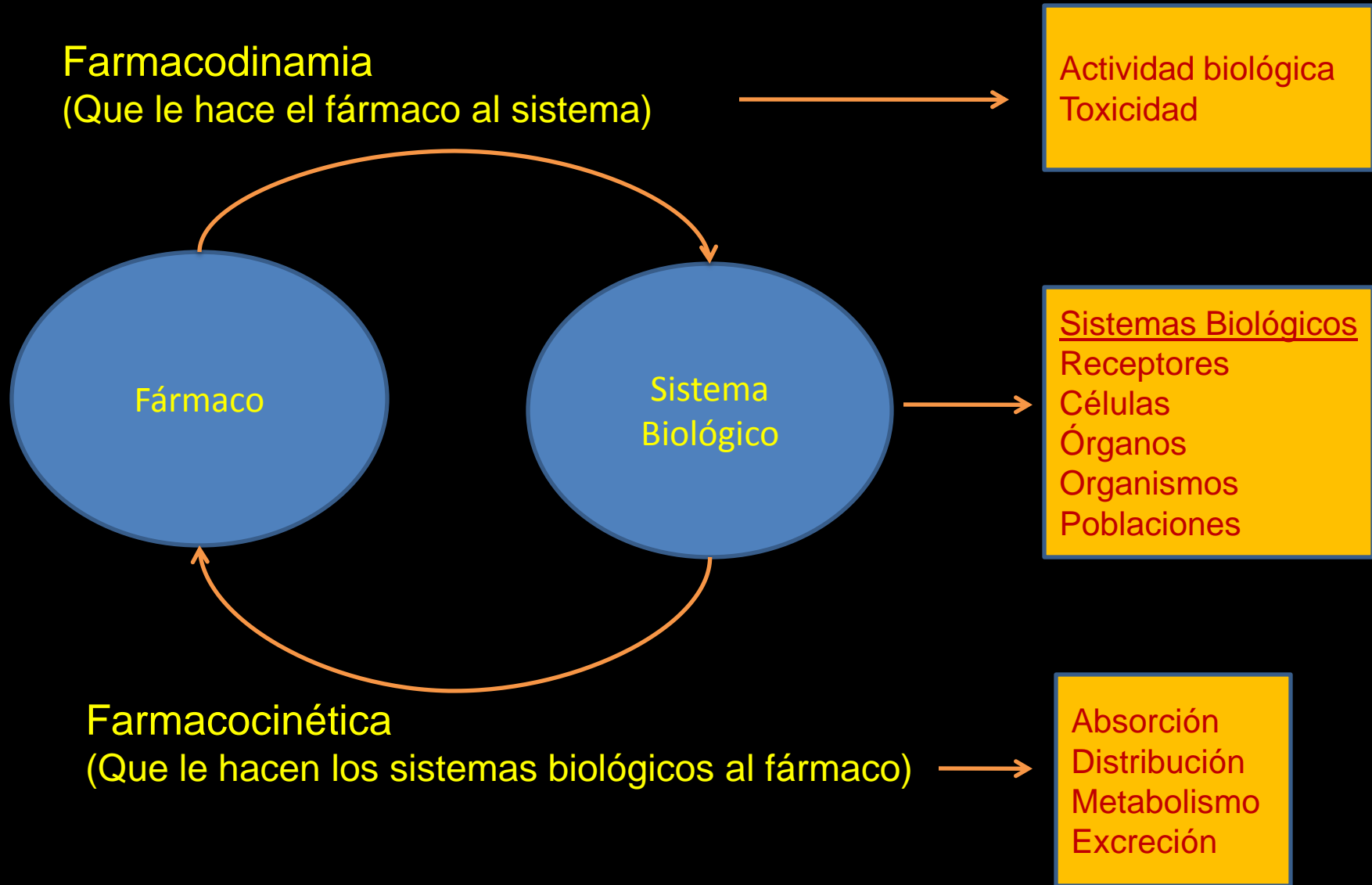






A**B**

Sitio de unión	Toxina o droga	Dominio	Efecto fisiológico
1	Tetrodotoxina (TTX) Saxitoxina (STX) μ -Conotoxina	IS2-S6, IIS2-S6, IIS2-S6, IVS2-S6	Bloqueo del canal \Rightarrow Inhibición del transporte iónico
2	Veratridina Batracotoxina (BTX) Aconitina Grayanotoxina (GTX)	IS6, IVS6	Activación persistente
3	α -toxina de escorpiones de África del Norte Toxinas de anémona de mar (ATX) δ -atracotoxinas	IS5-IS6, IVS3-S4, IVS5-S6	Inactivación lenta; incremento de la activación persistente
4	β -toxinas de escorpiones americanos	IIS1-S2, IIS3-S4	Actividad repetitiva transitoria y bloqueo \Rightarrow corrimiento de la activación dependiente de voltaje a potenciales más negativos
5	Brevetoxinas (PbTx) Ciguatoxinas (CTX)	IS6, IVS5	Actividad repetitiva; activación persistente \Rightarrow corrimiento de la activación dependiente de voltaje a potenciales más negativos
6?	Piretroides DDT	No establecido	Actividad repetitiva y/o bloqueo; retardo de la activación, Inactivación y desactivación
Sitio no identificado	DPI 201-106	No establecido	Prolongación del potencial de acción
Sitio receptor a anestésicos locales	Anestésicos locales, antiarrítmicos*, antiepilépticos locales	IS6, IIS6, IVS6	Bloqueo del canal







Expresión del canal de sodio

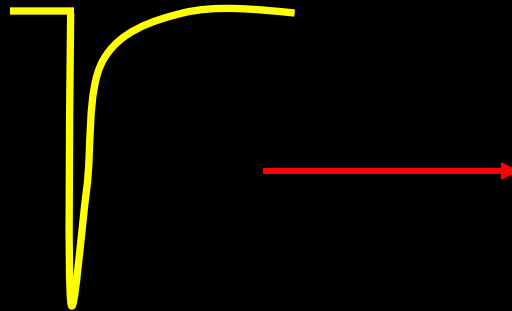


- El DNAc del canal de sodio, fue microinyectado en los ovocitos del *Xenopus laevis*.
- Ambas subunidades α y β fueron microinyectadas en una proporción de 1:5 para asegurar una cinética normal del canal.

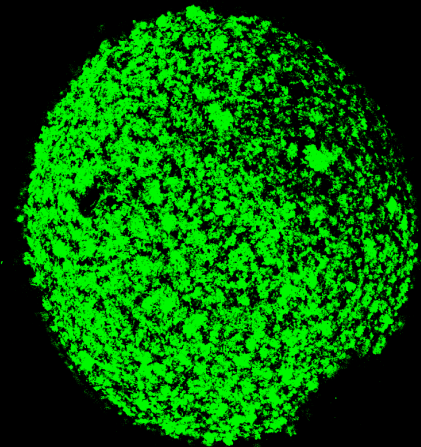
Inyección del DNA



Inyección nuclear de 50nL de DNA en le polo animal.

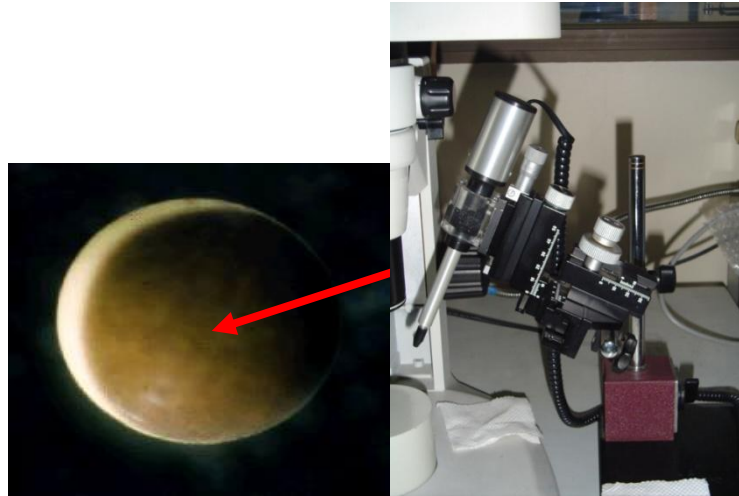


Exploración de la corriente producida por los ovocitos (1-6 μ A)

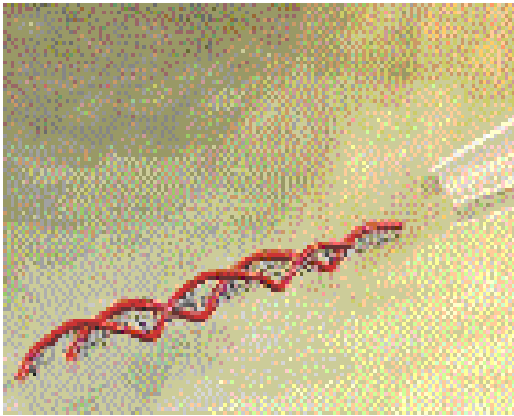


Examinación por fluorescencia de la intensidad de la expresión de los canales por medio de microscopia confocal.

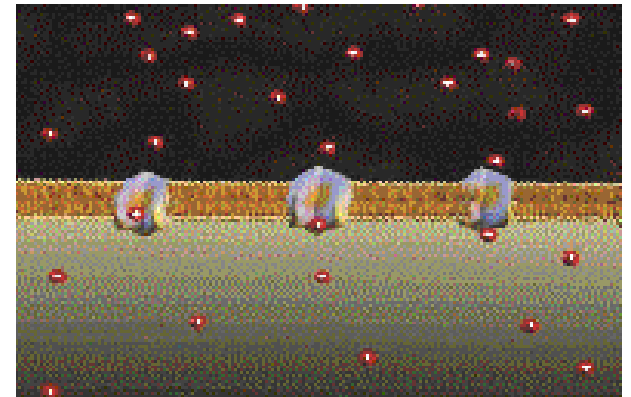
Expresión de canales de Sodio en ovocitos de la rana *Xenopus laevis*



13

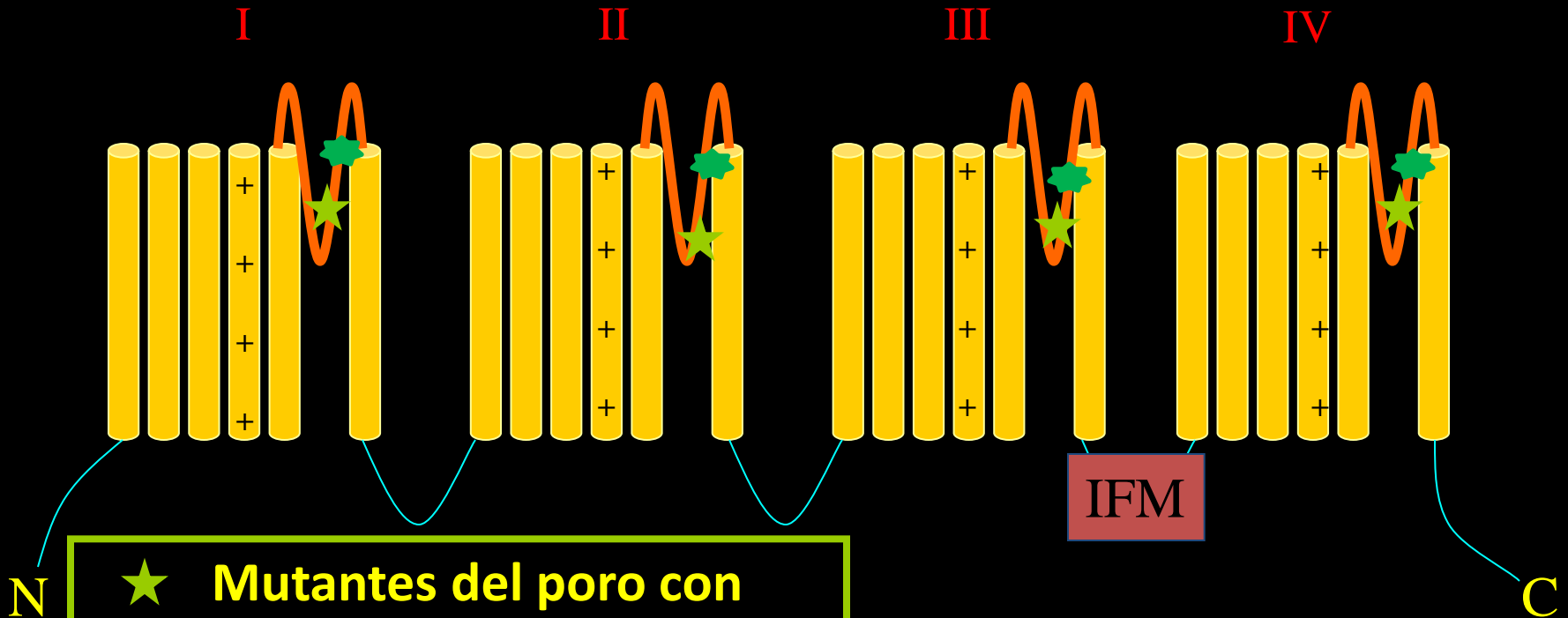


14



15

Topología del canal de sodio

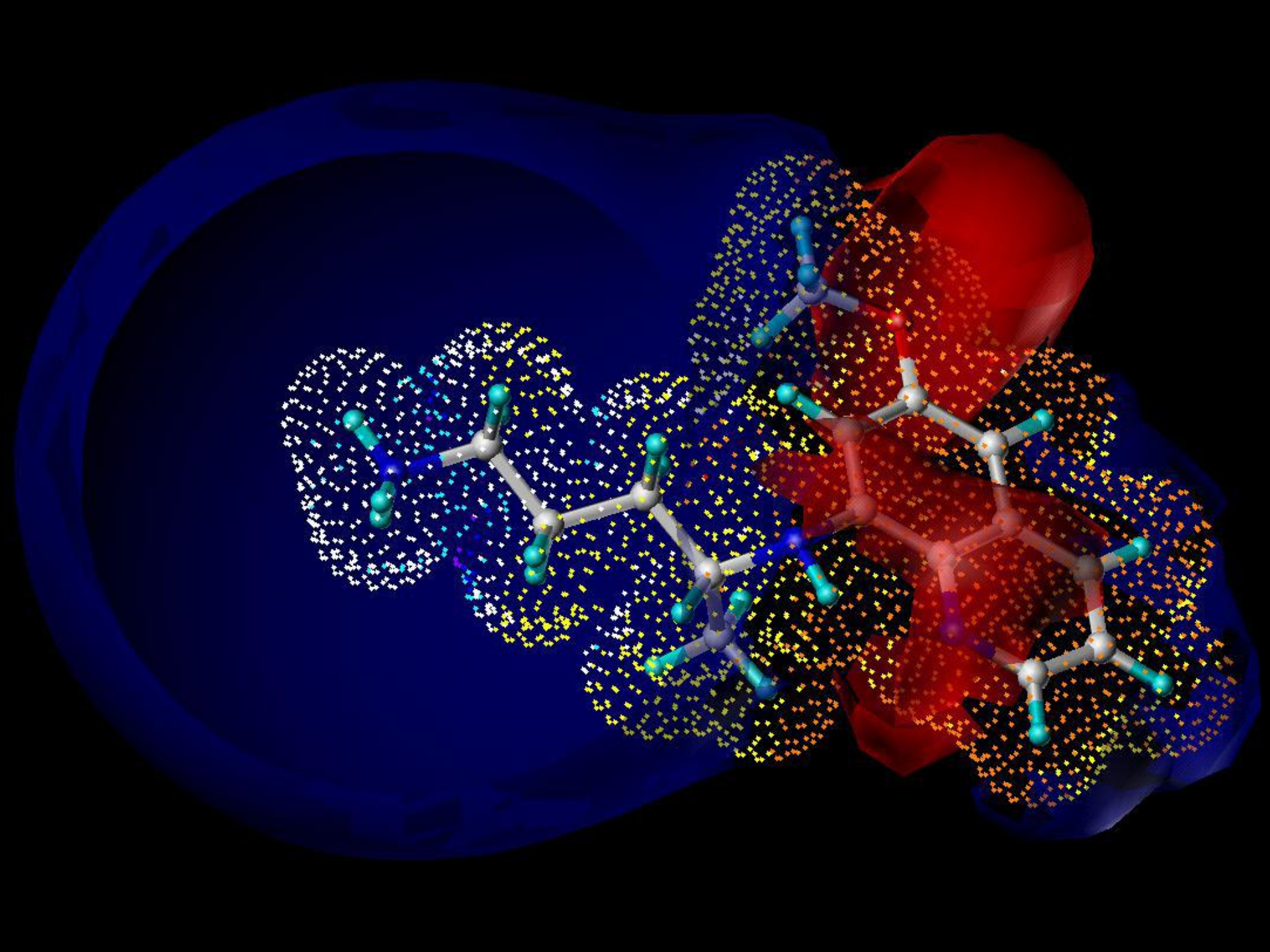


★ Mutantes del poro con cisteína:

Dominio I	Y401C
Dominio I	D400C
Dominio II	E758C
Dominio III	K1237C
Dominio IV	F1579A
Dominio IV	A1529C

★+ Mutantes del poro con cisteína:

Dominio I	W402C
Dominio II	W756C
Dominio III	W1239C
Dominio IV	W1531C



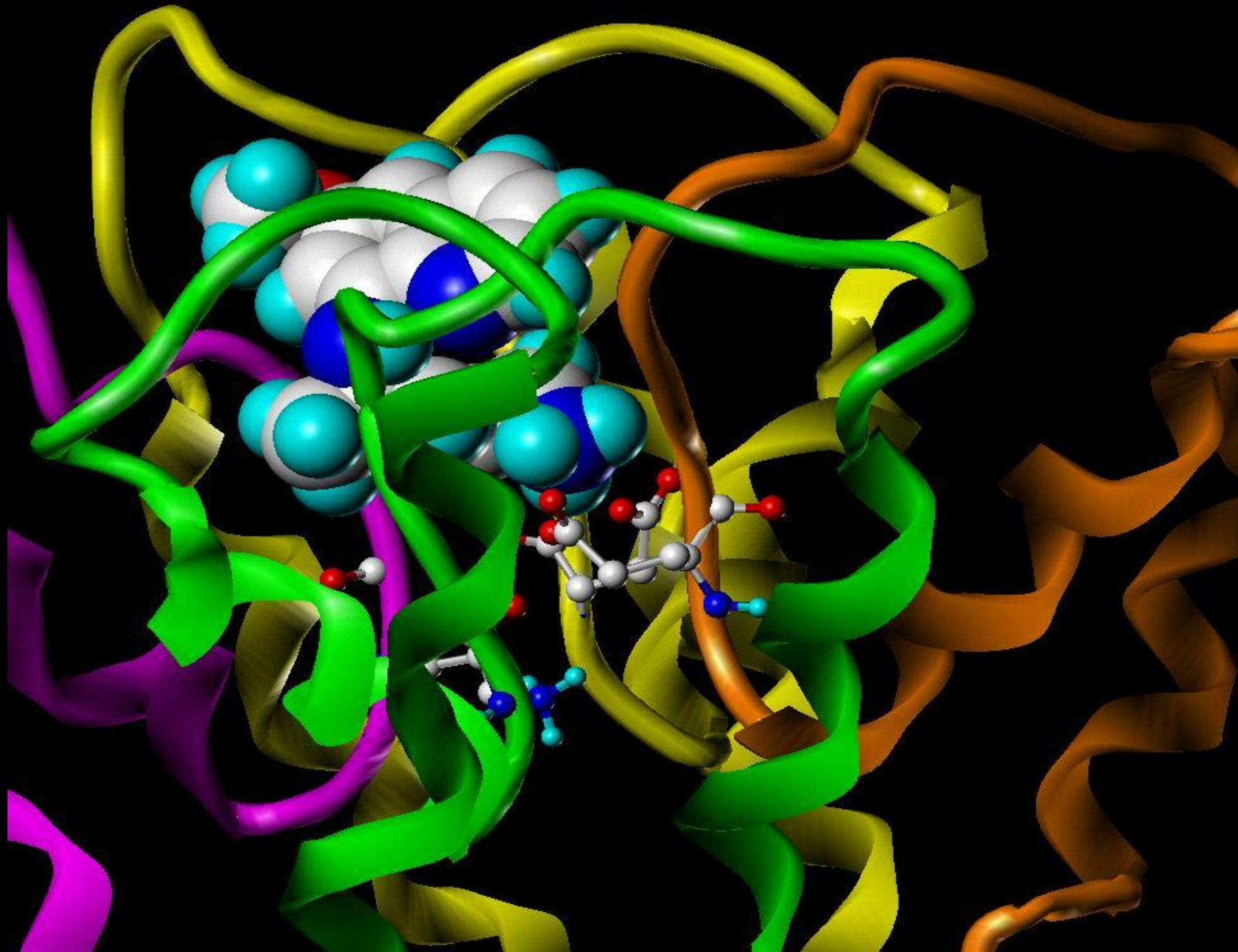


Vista superior del canal de sodio. La bola gris representa un ión de sodio.

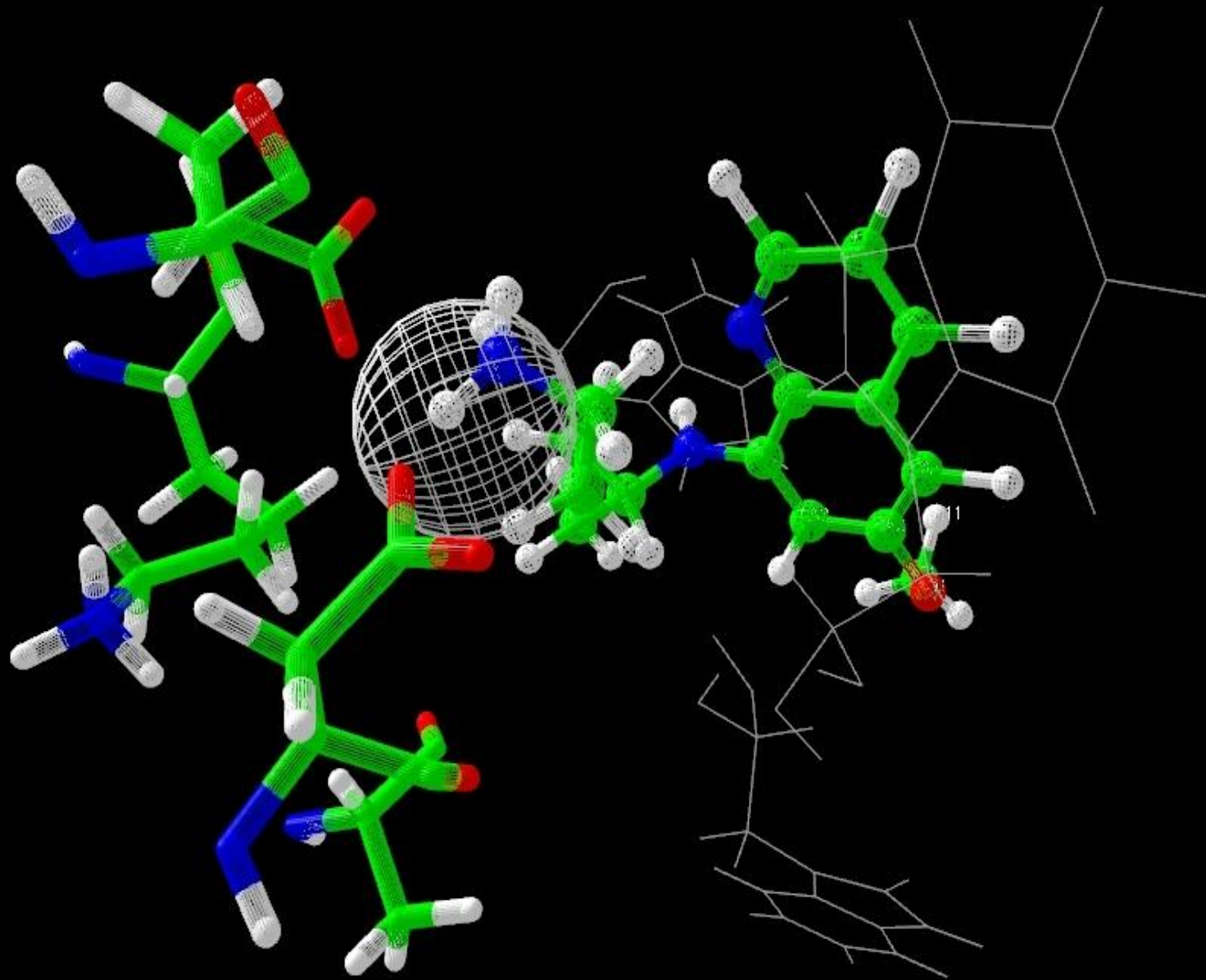


Vista lateral del canal de sodio. Se representan los dominios I (Magenta), II (verde), III (amarillo), y IV (naranja). Las bolas y bastones pequeños (al centro) representan el motivo DEKA. Las bolas medianas (azul , gris y celeste), representan a la primaquina en su docking con el canal.

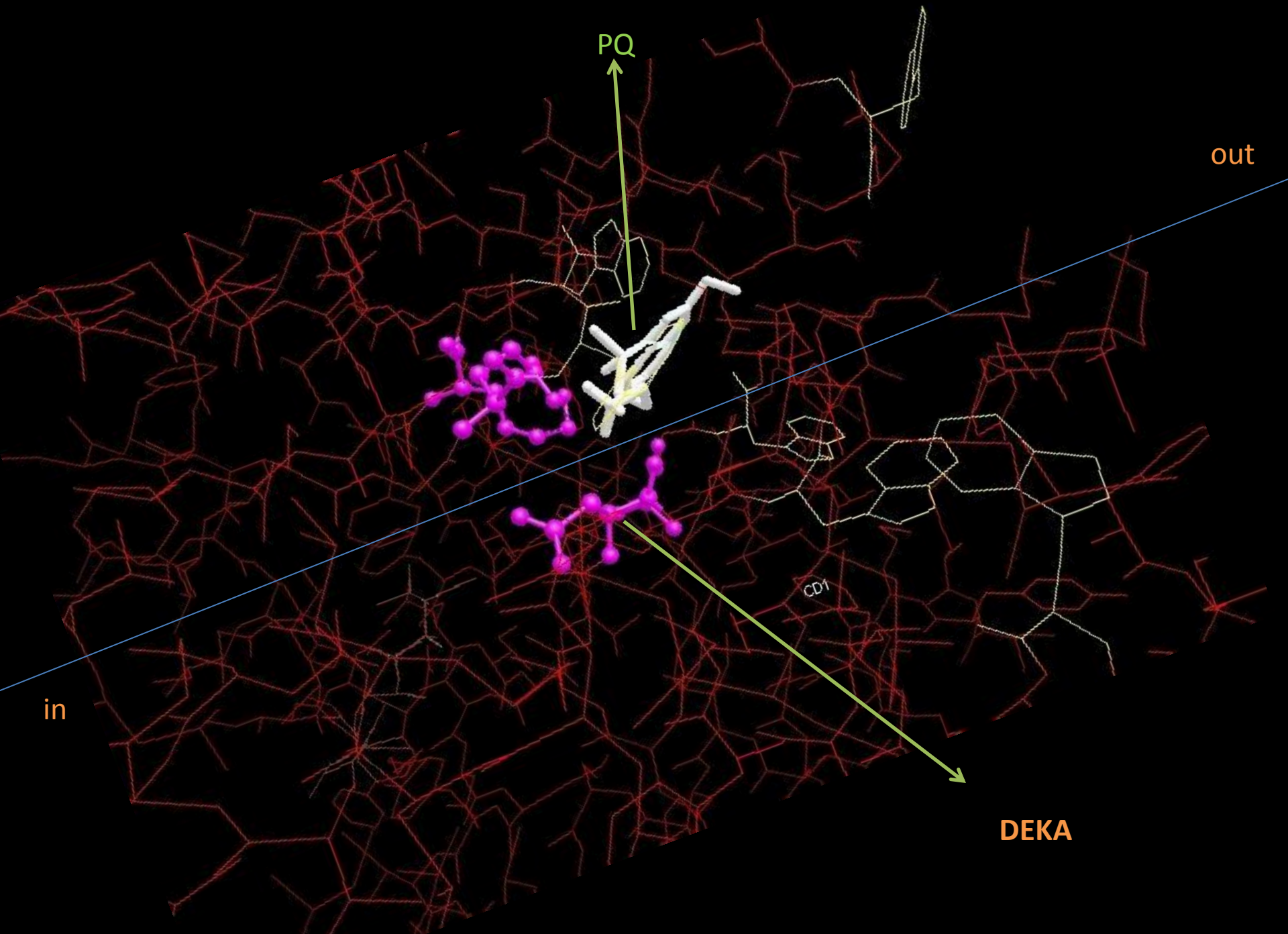


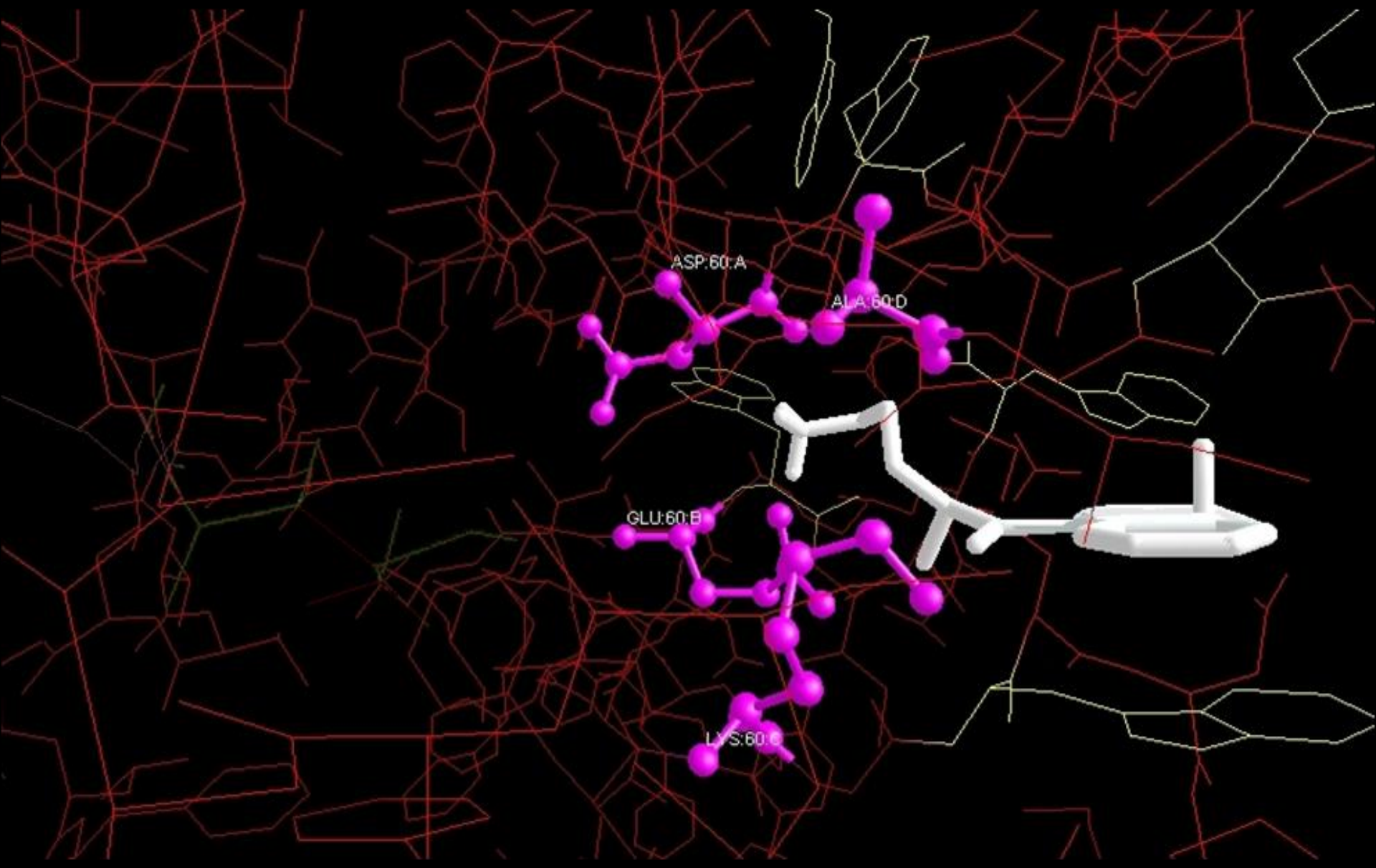


Acercamiento de la vista anterior.



Simplificación del docking de la primaquina y su posible interacción con el sodio (pelota gris)





ASP:60:A

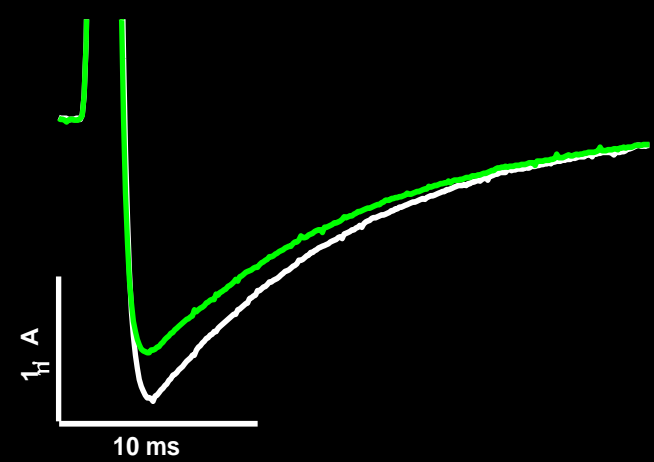
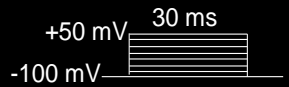
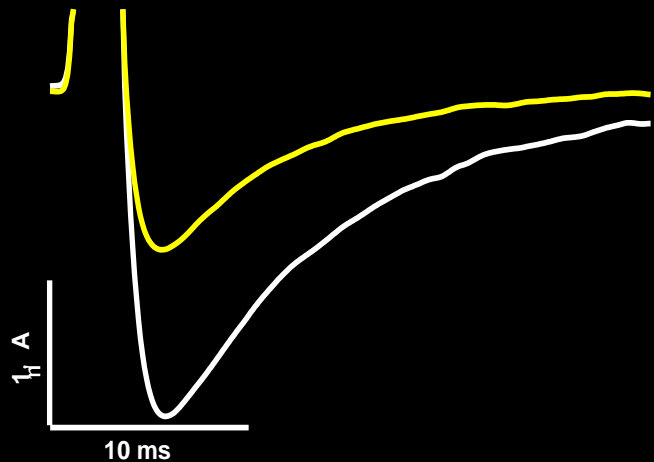
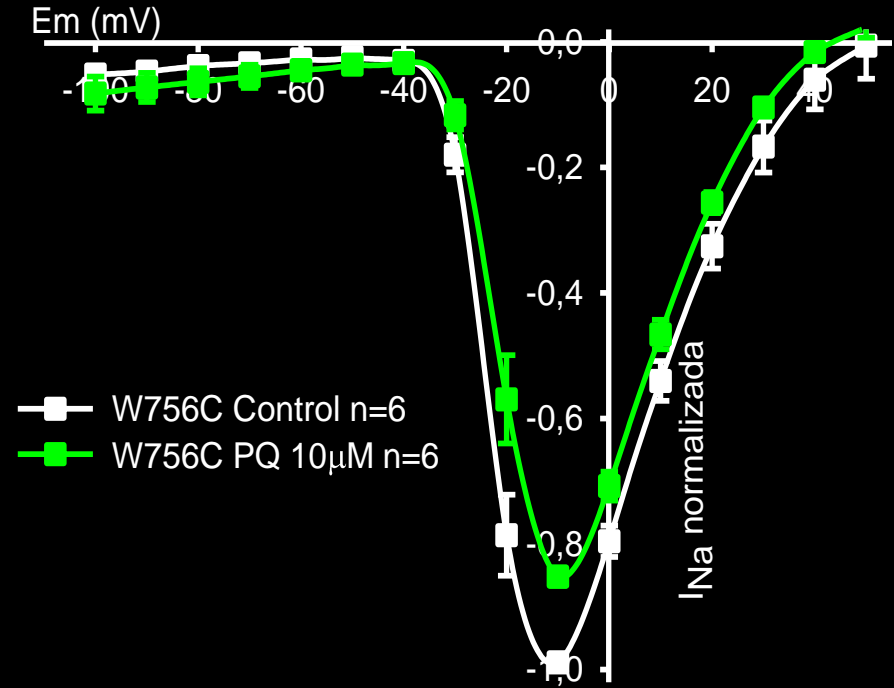
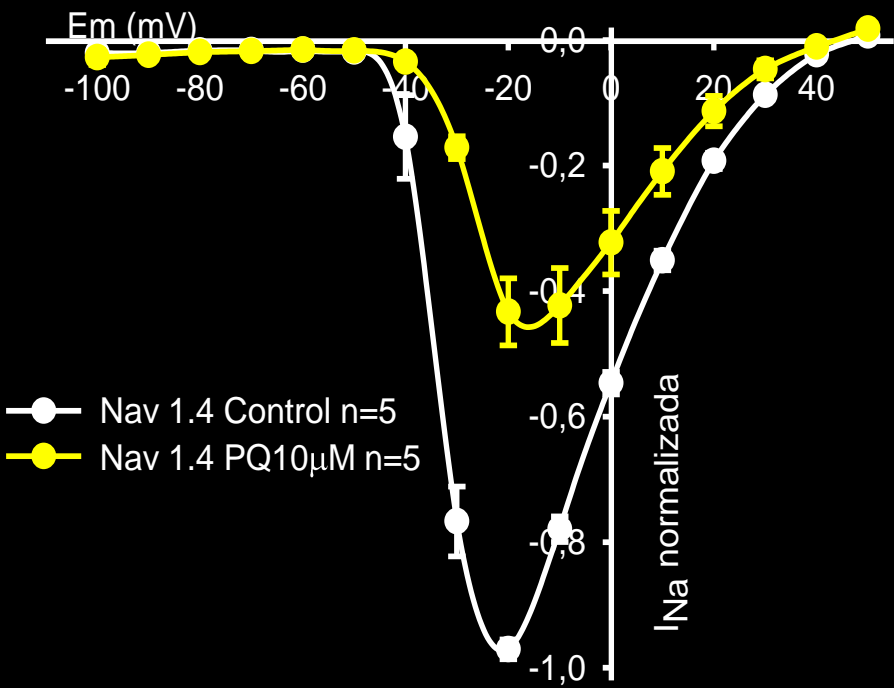
ALA:60:D

GLU:60:B

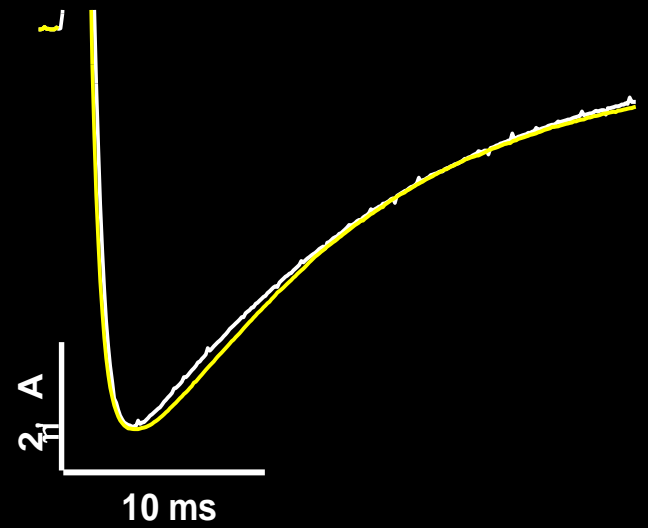
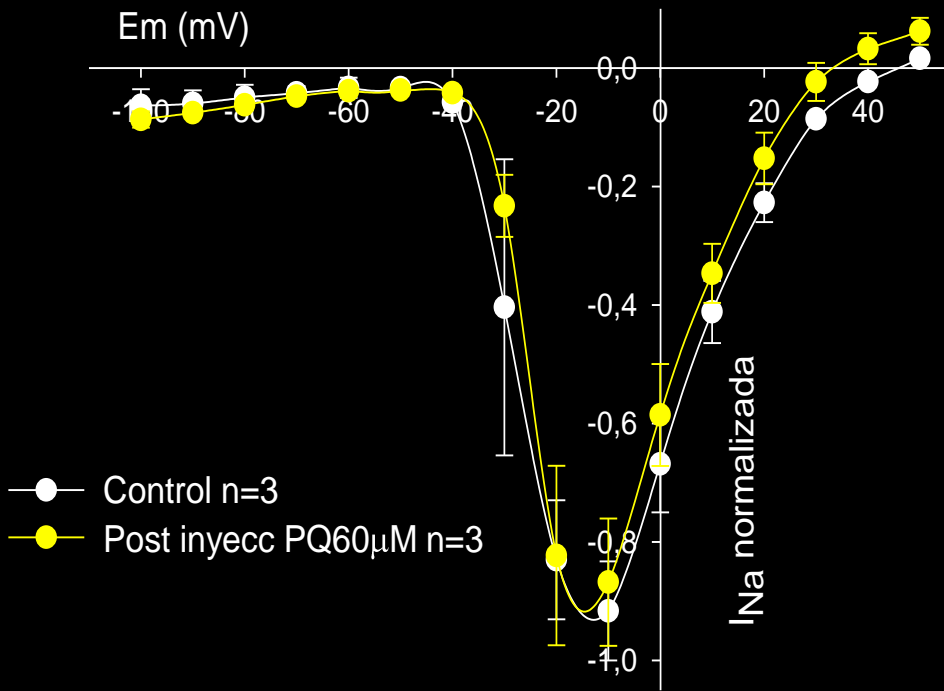
LYS:60:C

Nav 1.4 - $\beta 1$

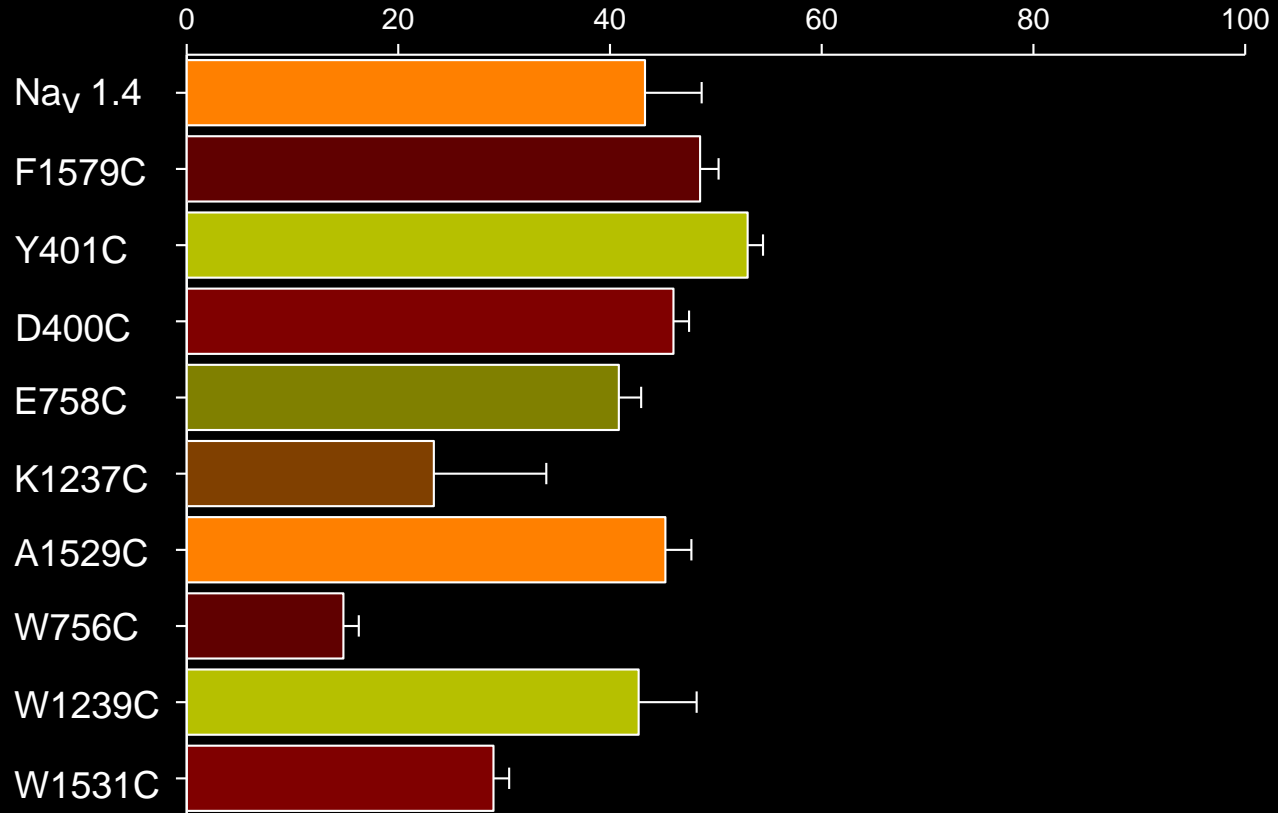
Nav W756C - $\beta 1$



Na_v 1.4 - β_1



% de Bloqueo por PQ 10 μ M



Laboratorio de Biofísica Cardíaca

Biología Molecular

Lourdes Millan PérezPeña
Alfredo Sánchez Solano

Modelos *In-Silico*

Thomas F. Scior
Angel A. Islas

Electrofisiología

Evelyn Martínez Morales
Claudia Mancilla Simbro
Erwin J. Pérez Cortez