

A szívizom akciós potenciálja, és az azt meghatározó ioncsatornák

Dr. Jost Norbert

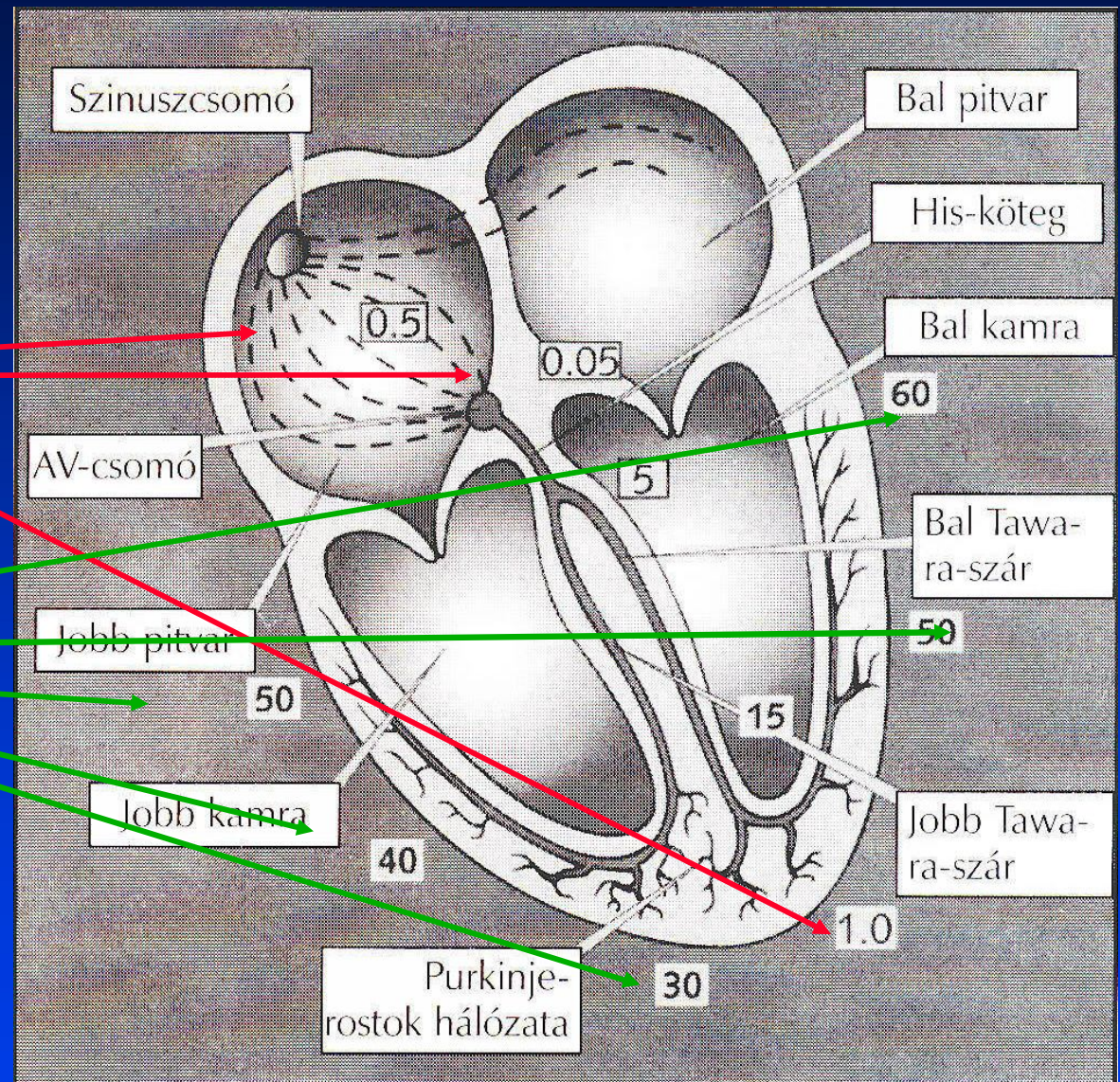
SZTE, ÁOK

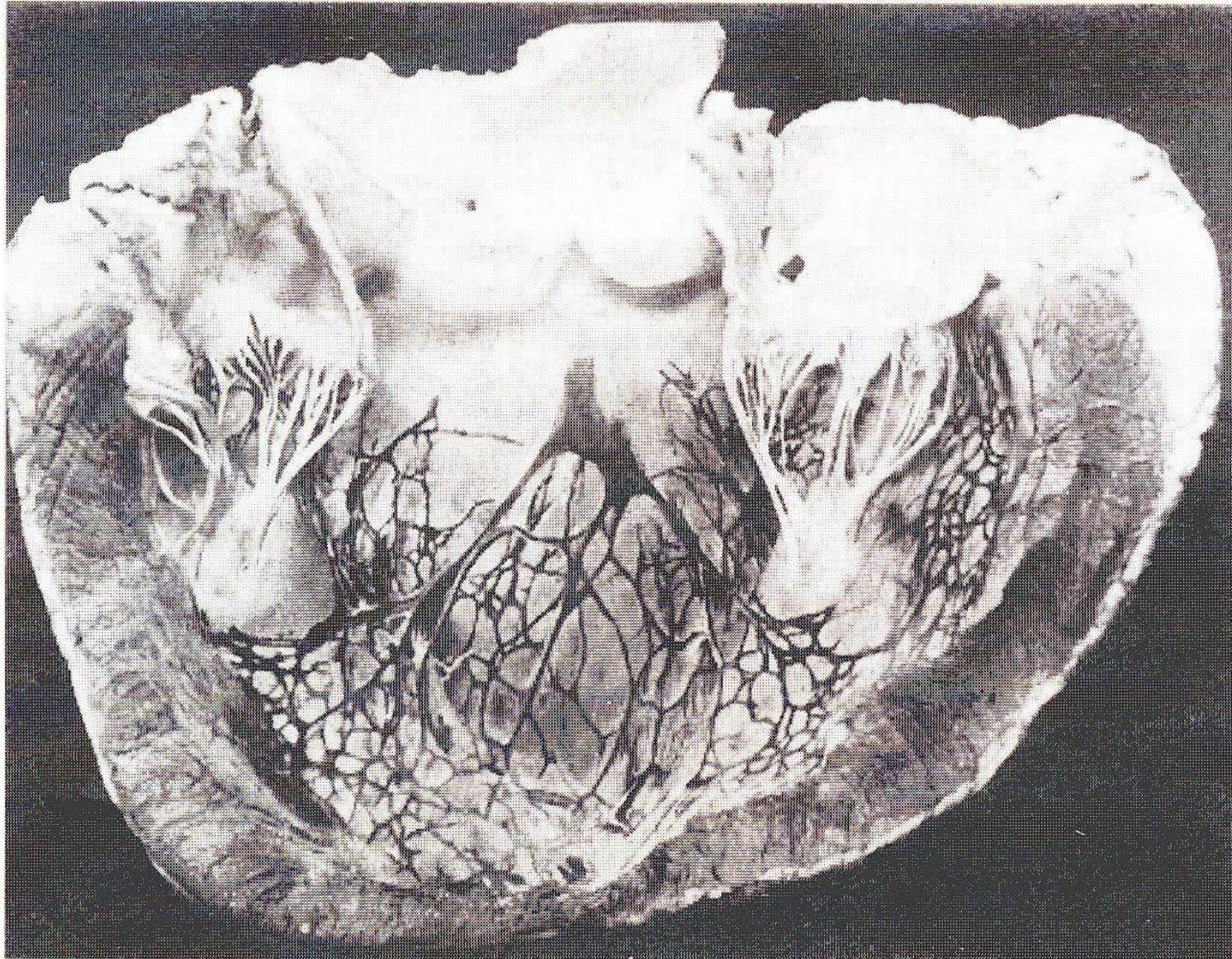
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Az ingerület vezetése a szívben

Conduction velocity
in m/s

Time to arrive from AV
to the respective place (ms)





Bovine Purkinje fibres system marked with ink

Az akciós potenciál

INGERELHETŐSÉG

Trigger stimulus

Feszültség küszöb

Öngeneráló mechanizmus

⇒

„Tipus” válasz

„Akciós potenciál”

DEPOLARIZÁL

Na-csatorna / Na-áram

Ca-csatorna / Ca-áram

extracelluláris térből

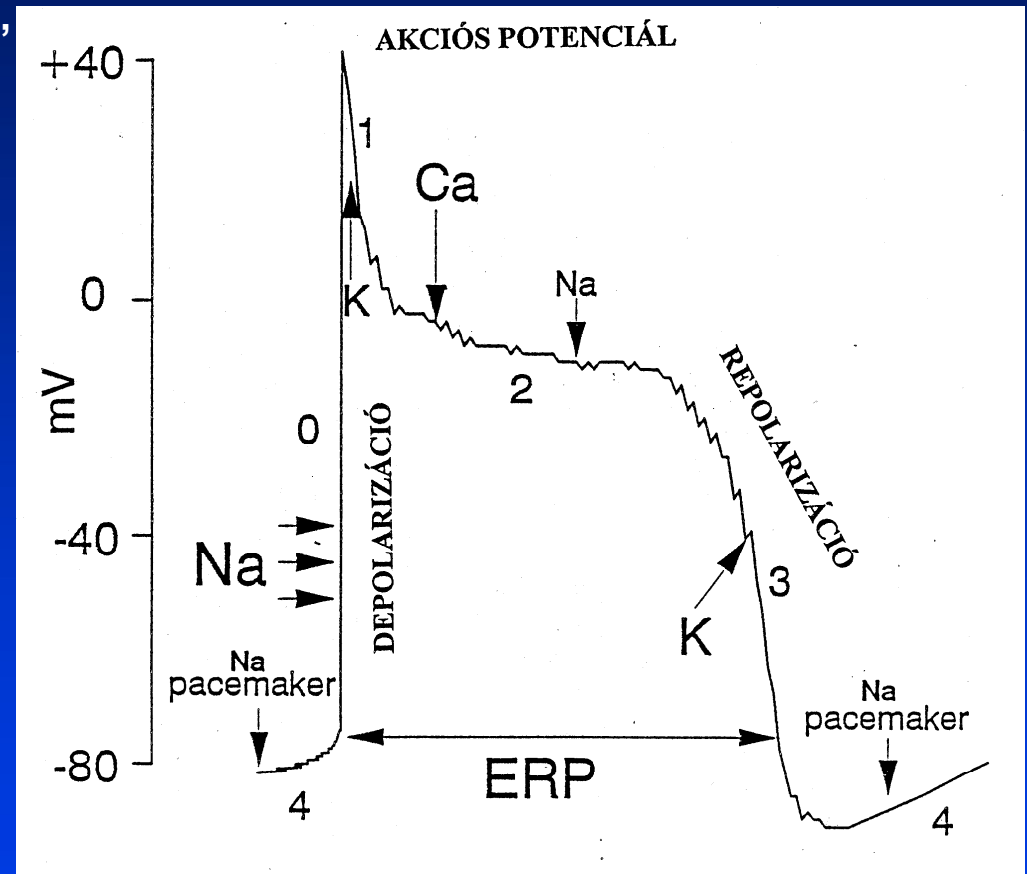
intracelluláris térbe

REPOLARIZÁL

K-csatornák / K-áramok

intracelluláris térből

extracelluláris térbe

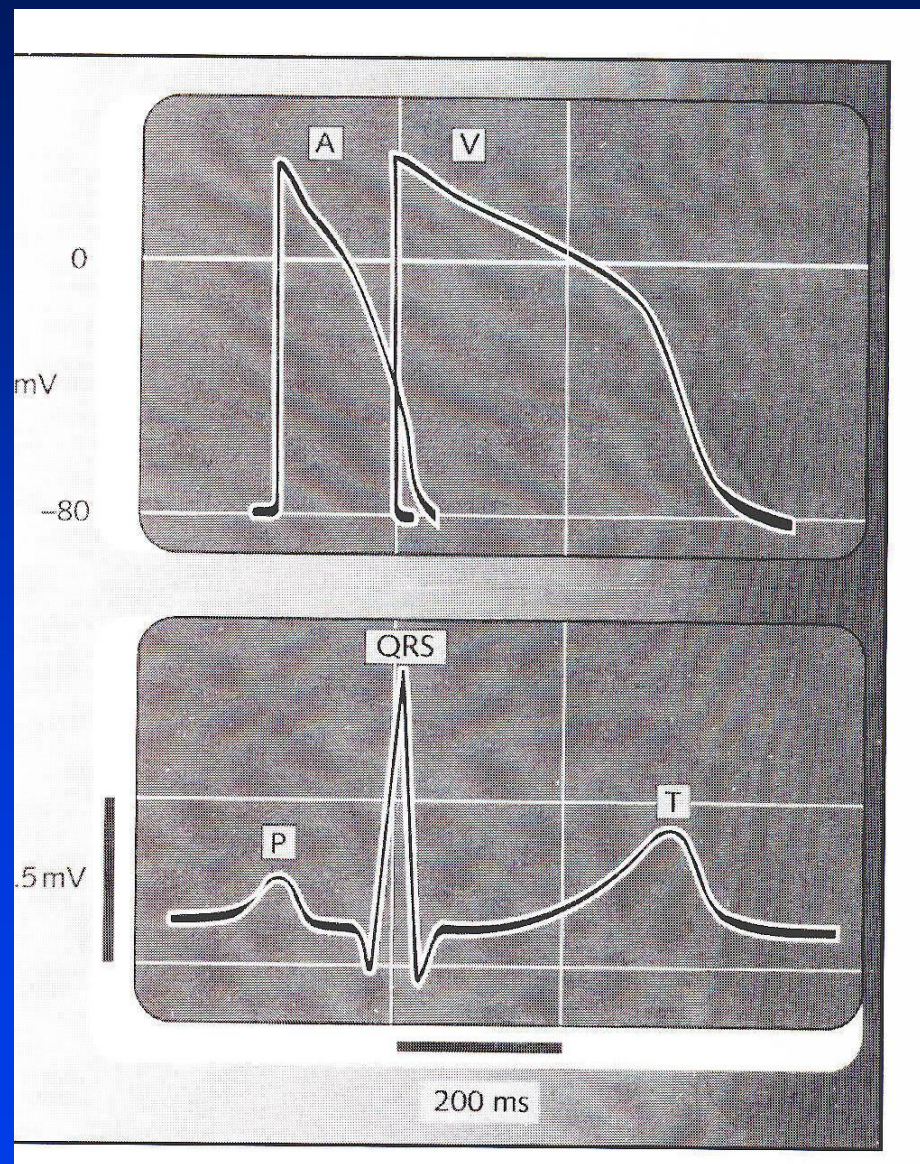


A nyugalmi diasztólés membrán potenciál helyreállítása

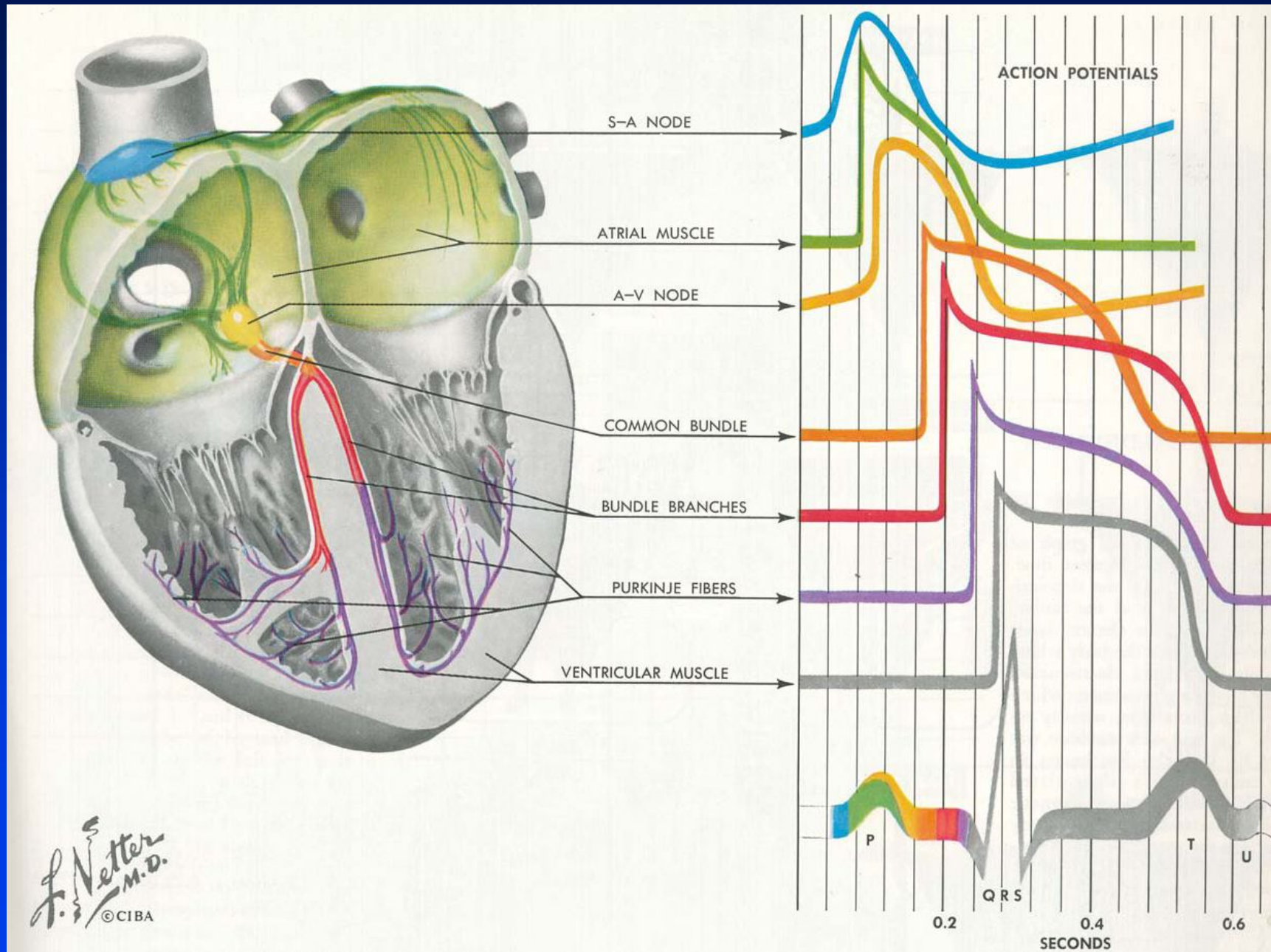
Az EKG és az akciós potenciál I.



6.1. ábra
Elektrokardiogram rögzítésének korabeli módja (Lewis, T.
(1925) *Mechanism and Graphic Registration of the Heartbeat*,
Shaw & Sons, London)



Az EKG és az akciós potenciál II.



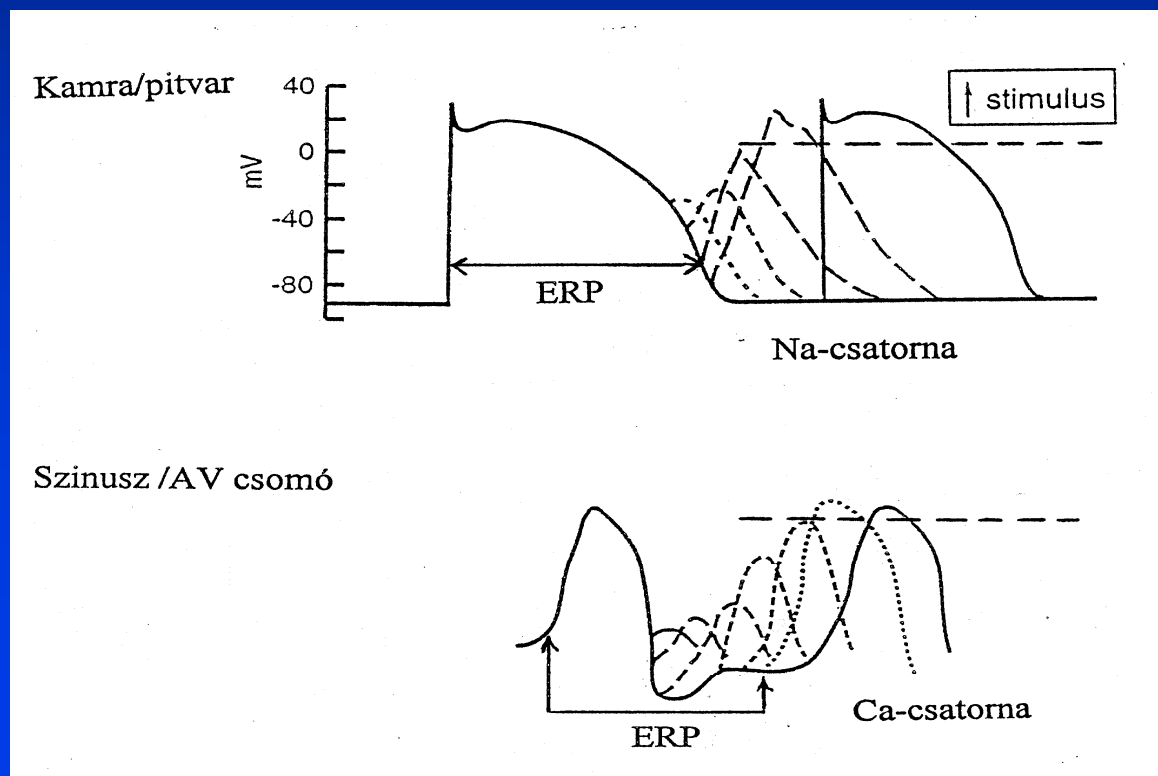
REFRAKTERITÁS

ERP = **E**ffektív **R**efrakter **P**eriodus

Az a legrövidebb időtartam, amely ahhoz szükséges, hogy a szívizom újra ingerelhető legyen

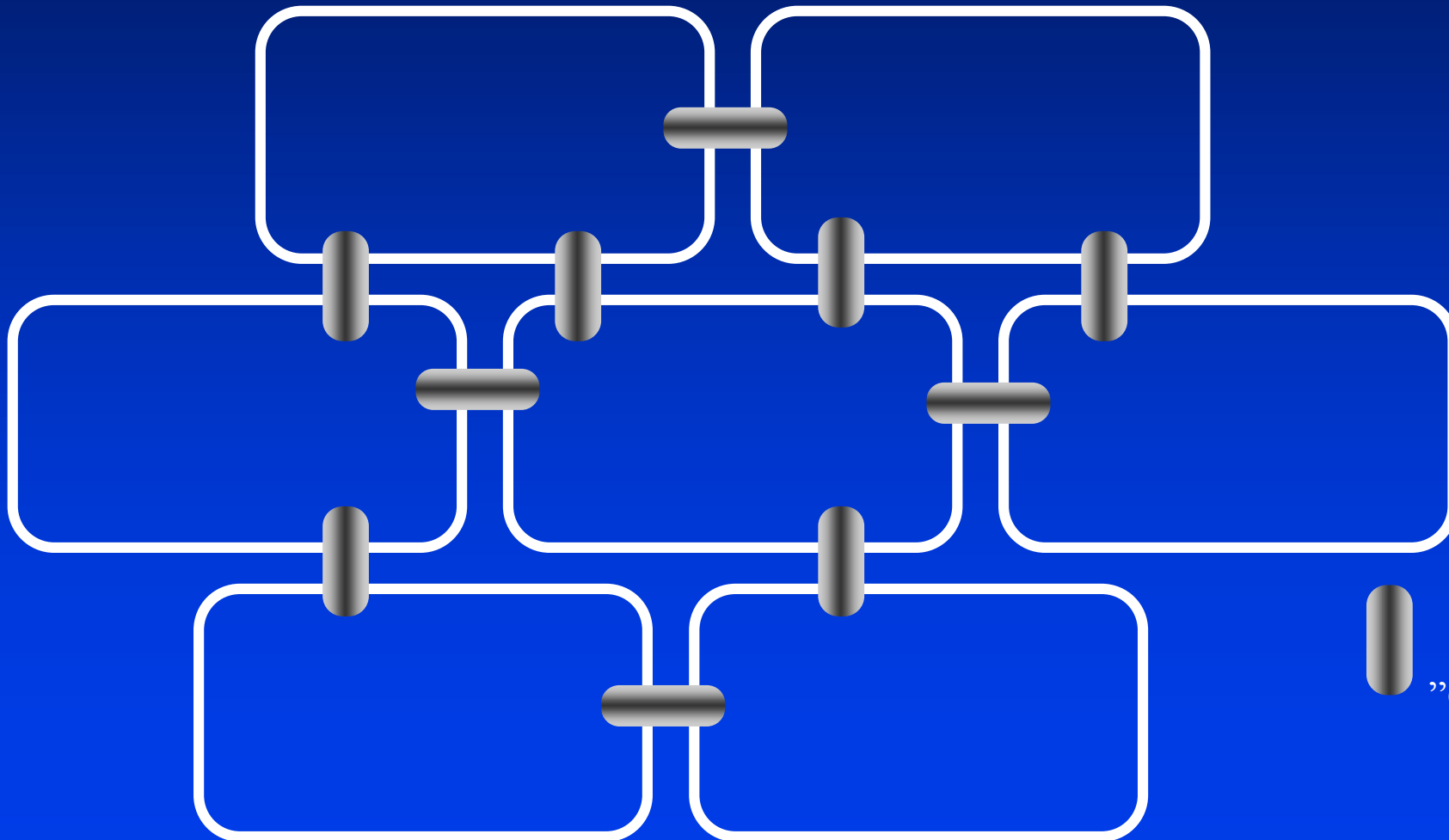
Mitől függ?

1. A szívizomsejtek repolarizációjától (K-csatornák)
2. A depolarizációért felelős áramok aktuális nagyságától (Na- ill. Ca -csatornák)



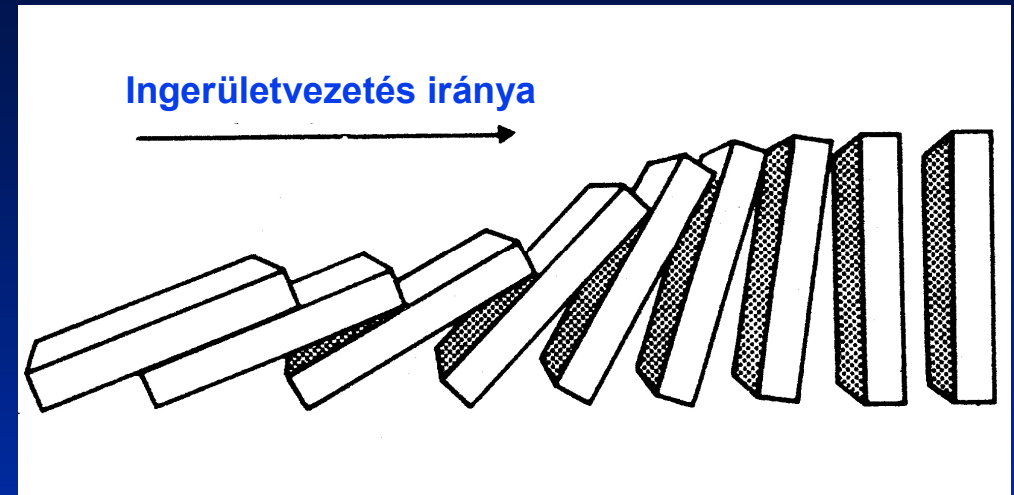
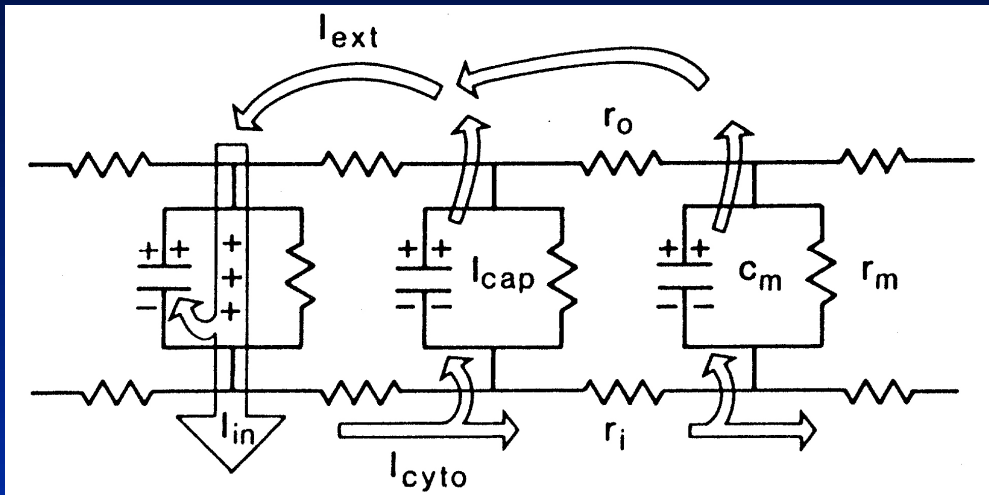
Multi-cellular Organization

Functionalis szintícium) =
A szívizomzat azon képessége, hogy egyként kontraháljon



= Rés-kapcsolatok
"Gap Junction Channel"
(alacsony ellenállás)

INGERÜLETVEZETÉS



1. Depolarizáció maximális sebessége (V_{max})
- gyors nátriumáramtól függ

2. Az akciós potenciál amplitúdója
- gyors nátriumáramtól függ

3. Küszöbpotenciál értéke
- nátriumcsatornák állapotától függ

4. A sejtek belső ellenállása illetve a sejtek közötti ellenállása (r_i)
- főként az ún. „gap junction” -tól függ

→ Milyen gyorsan dől a dominó

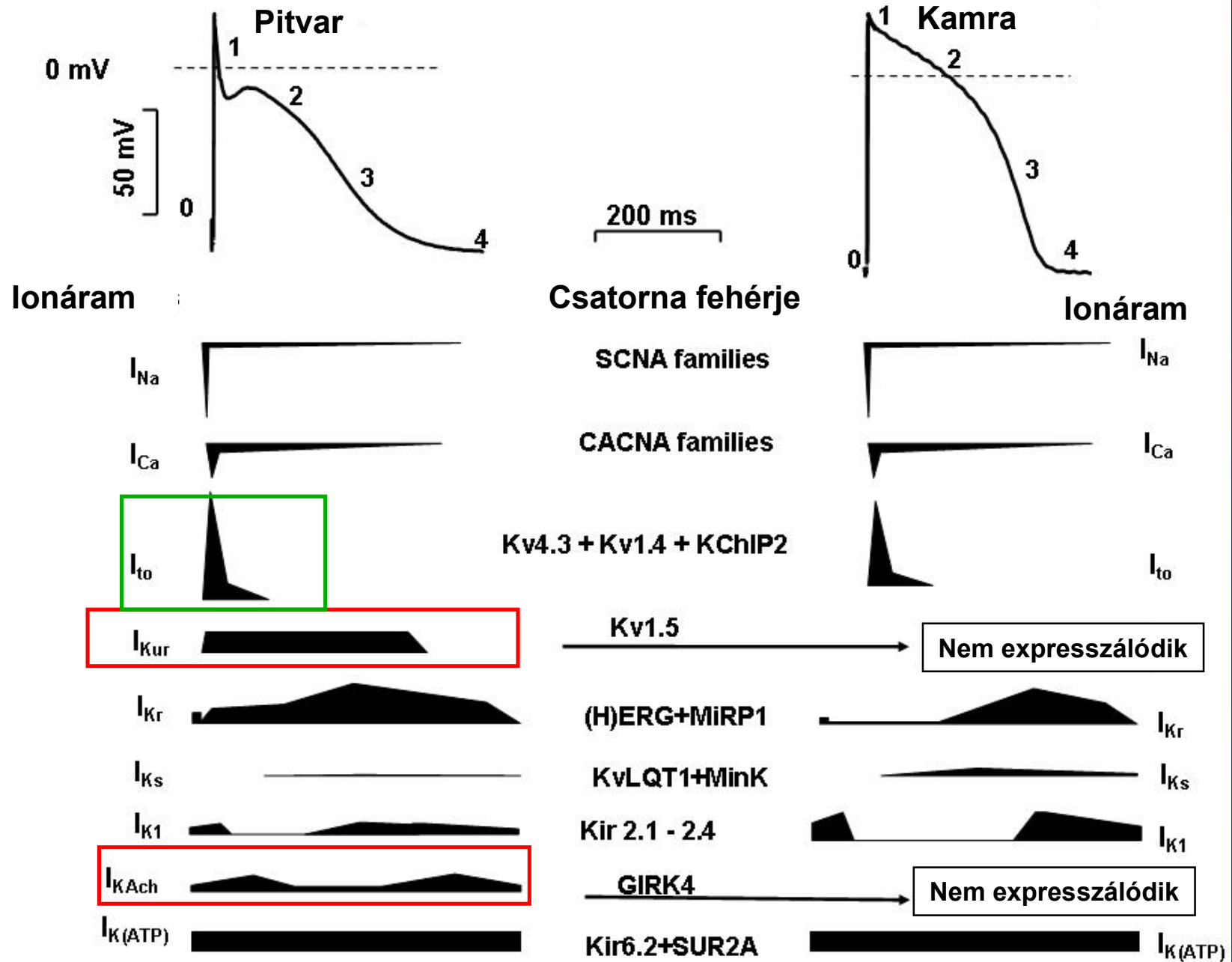
→ Milyen magas a dominó

→ Mennyi energia kell a dominó eldöntéséhez (pl. milyen éles a sarka)

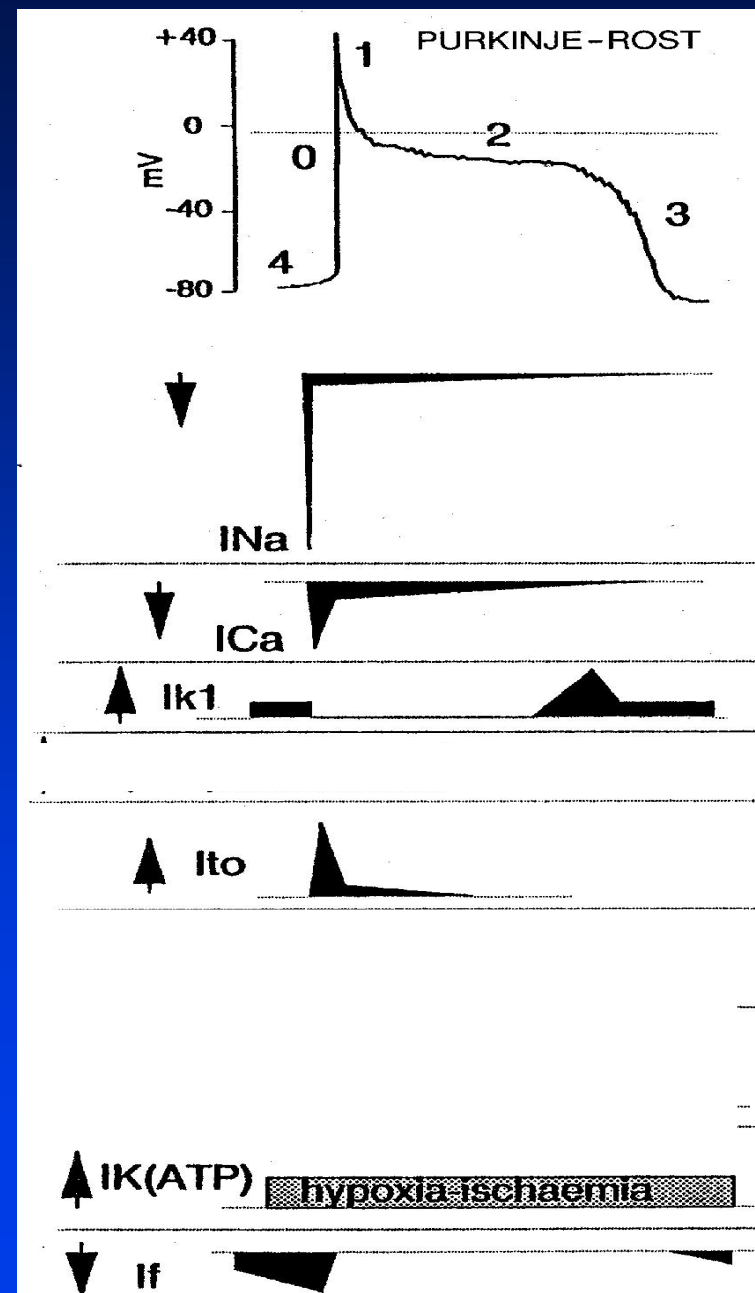
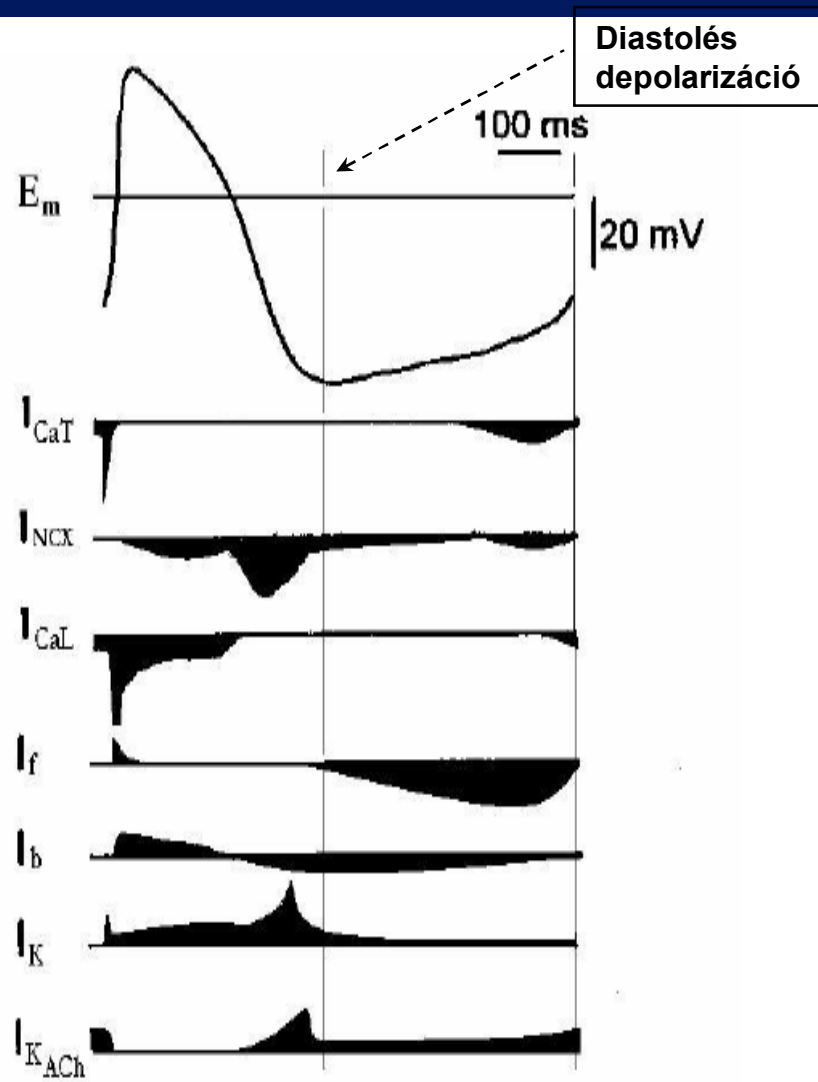
→ Milyen a közeg ellenállása amelyben a dominó dől (pl. víz, levegő, vákuum)

Nátriumcsatornák (pitvar, kamra) vagy kalciumcsatornák (szinusz és AV-csomó) működéstől függ

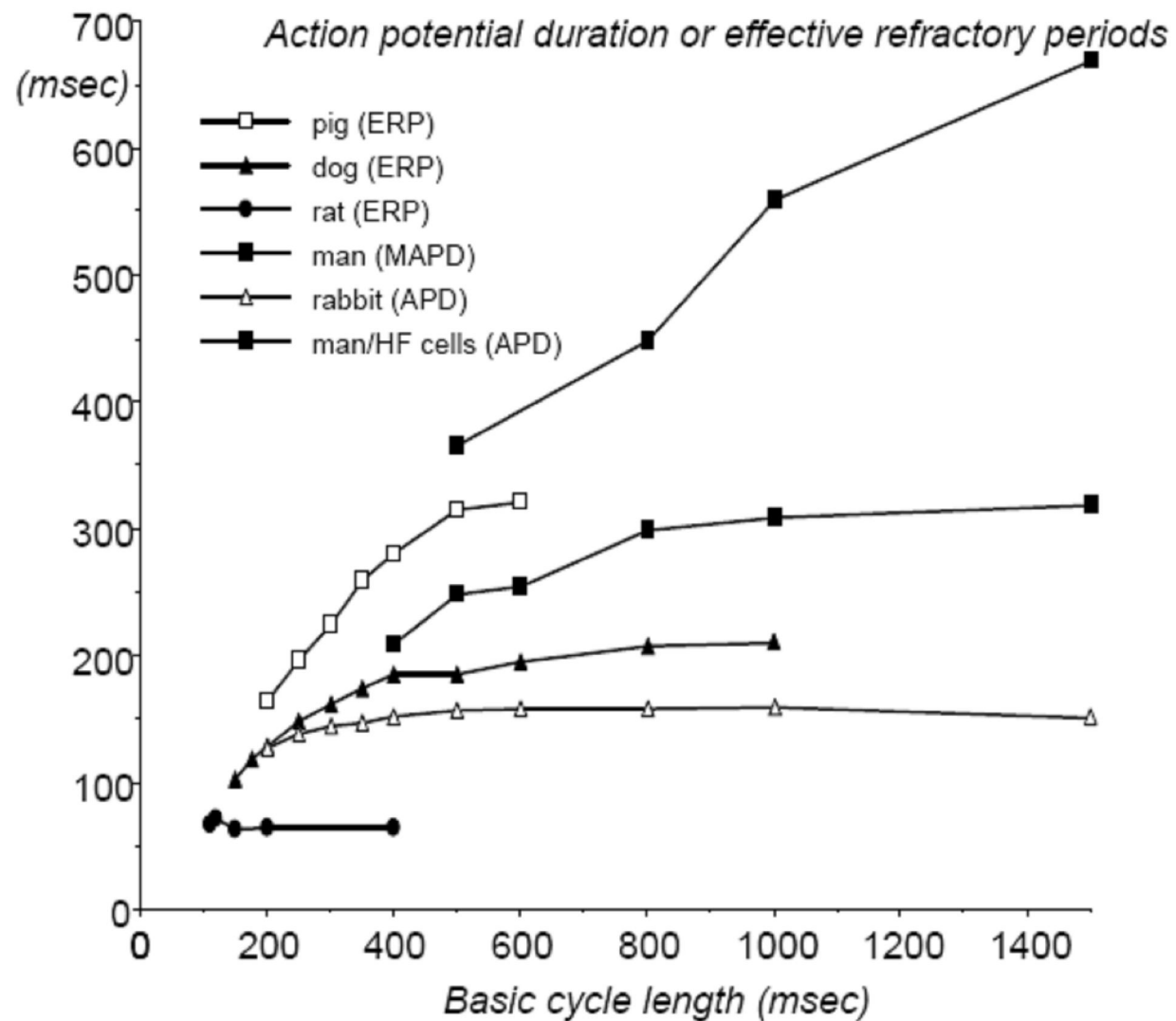
Akciós potenciál és ionáramok pitvarban és kamrában



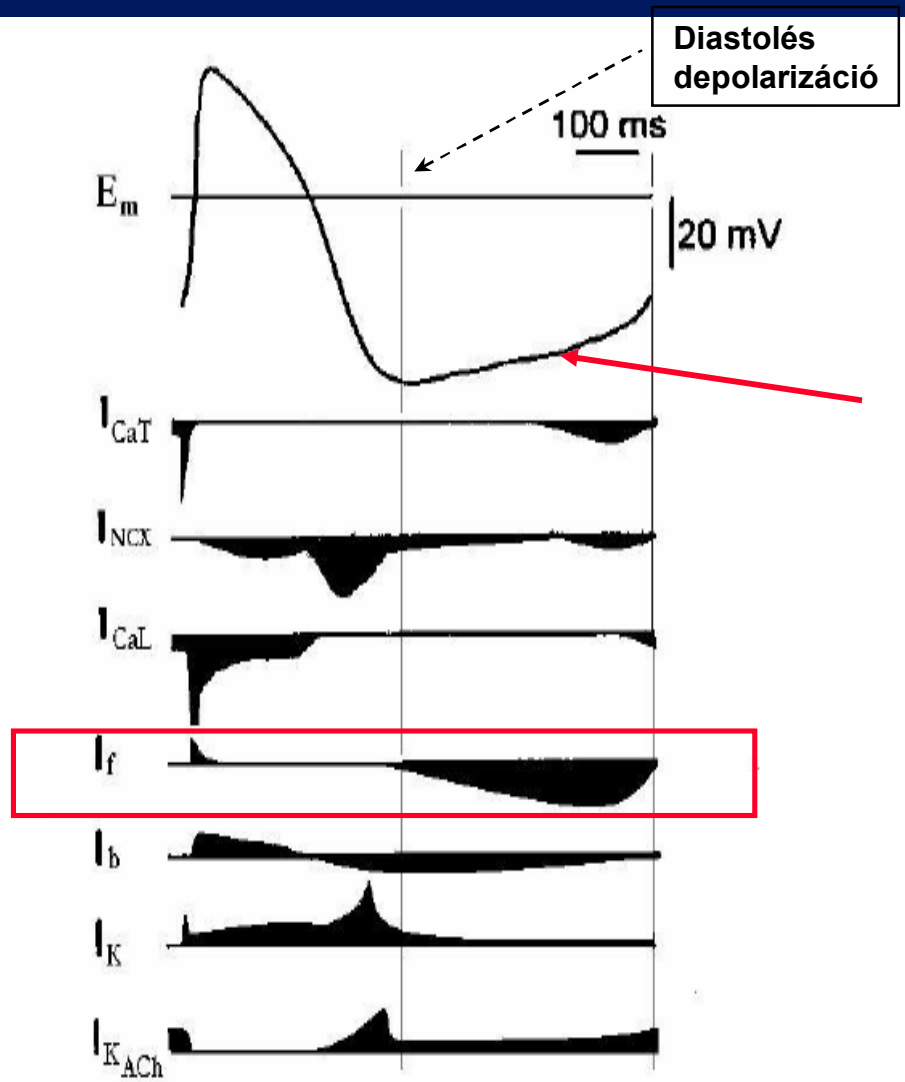
Akciós potenciál és ionáramok szinusz csomóban és Purkinje rostban



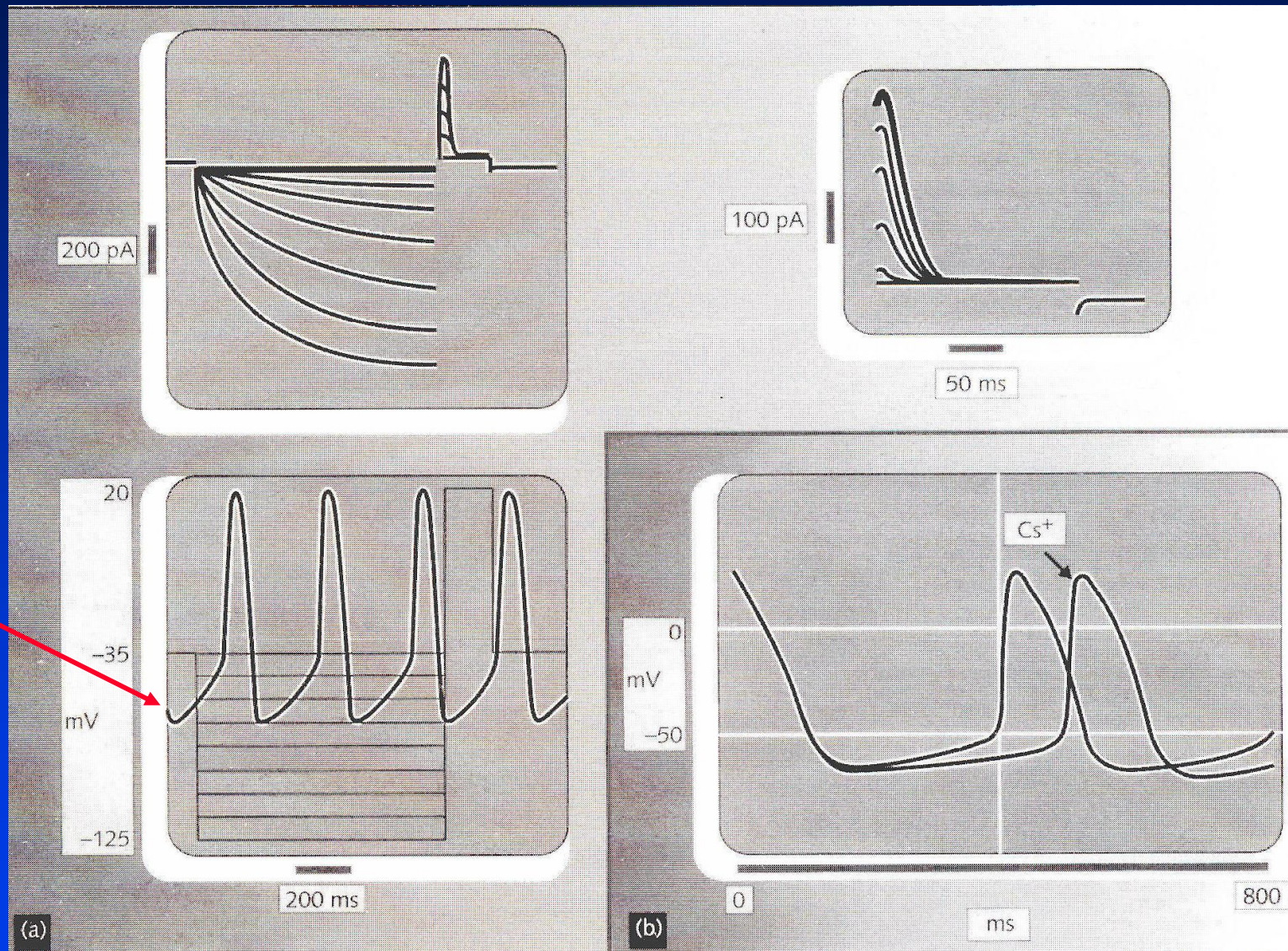
Species eltérések akciós potenciál és ERP időtartamban



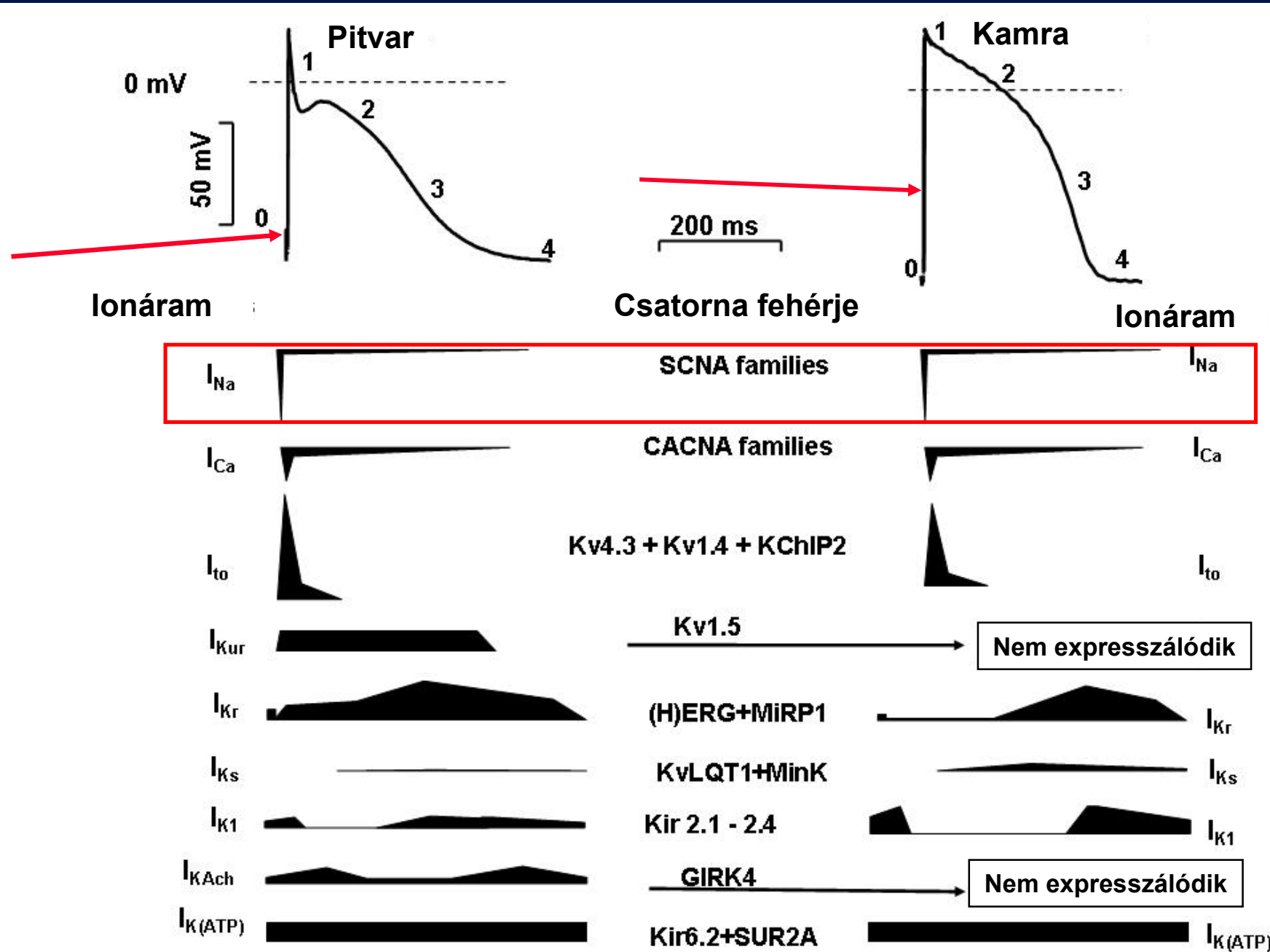
Akciós potenciál és ionáramok szinusz csomóban



A pacemaker áram (I_f)

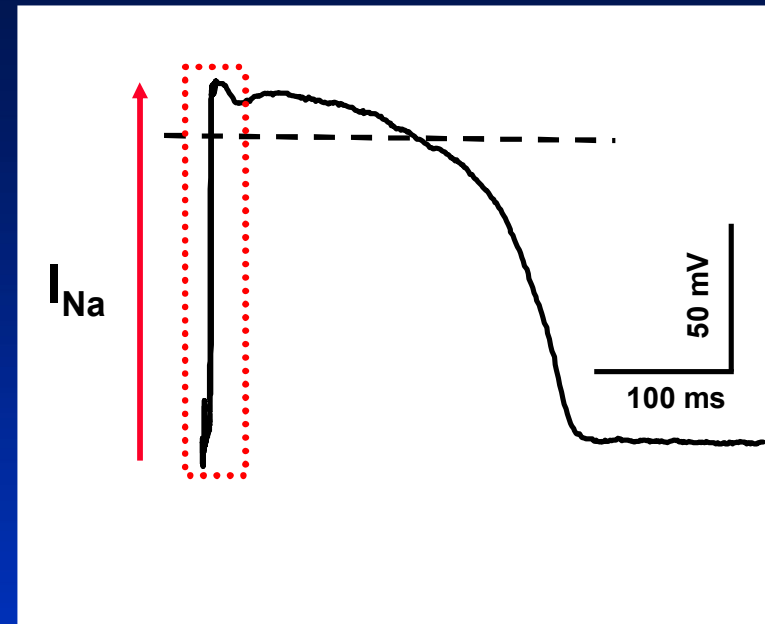
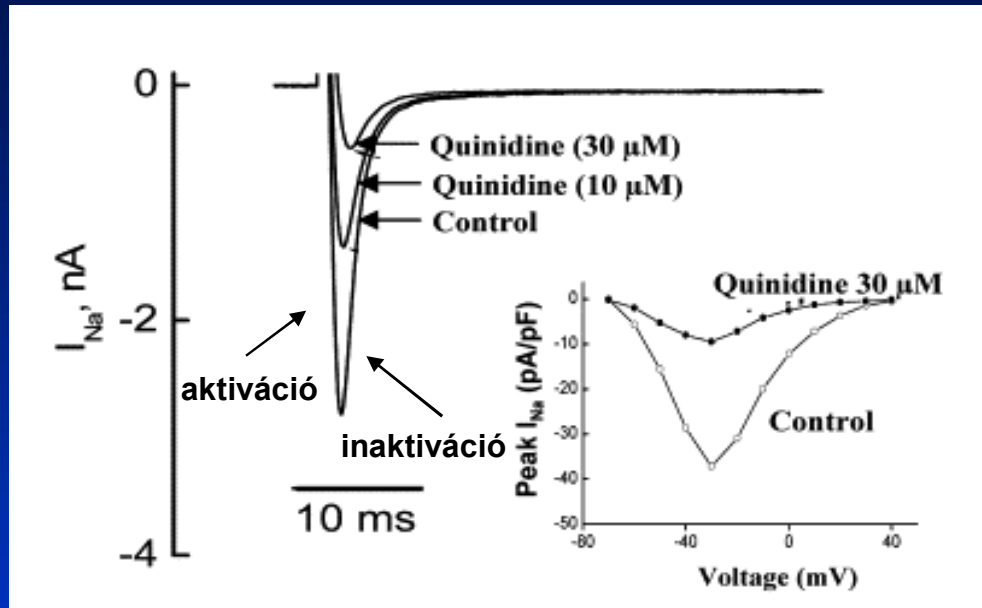


Akciós potenciál és Na ionáram pitvarban és kamrában



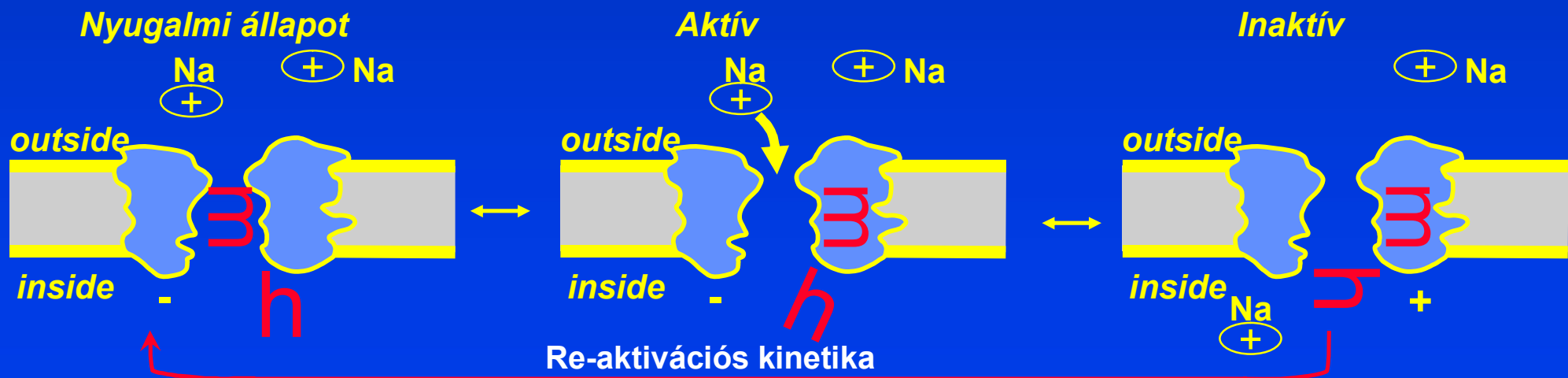
A gyors nátrium áram és csatorna (I_{Na})

Wu et al, *Heart Rhythm*, 2008, 5(12):1726-34

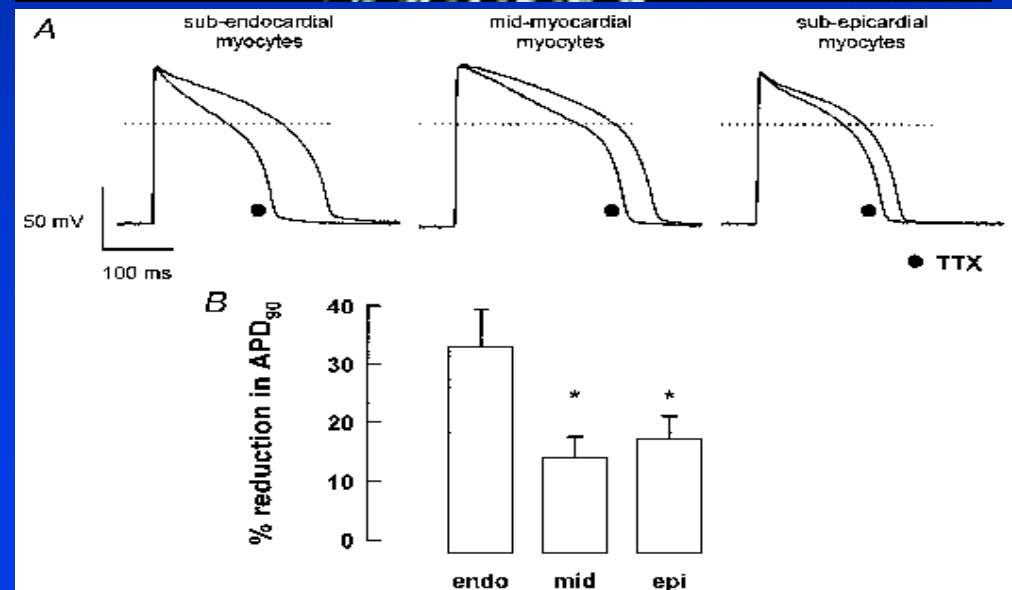
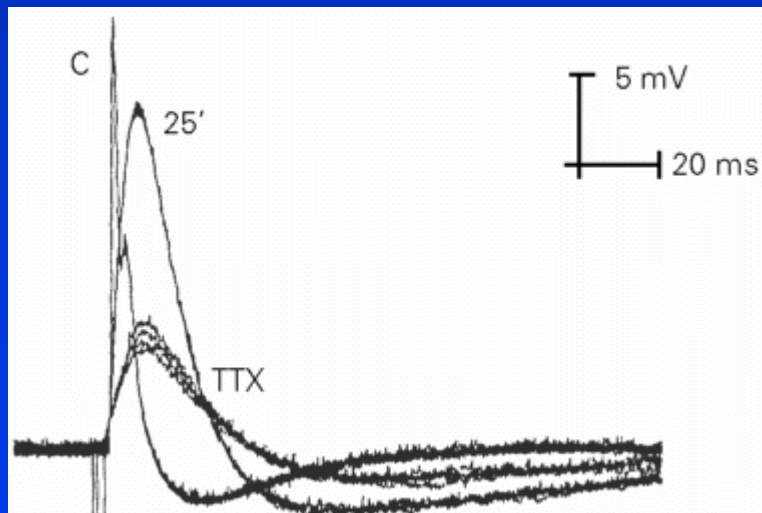
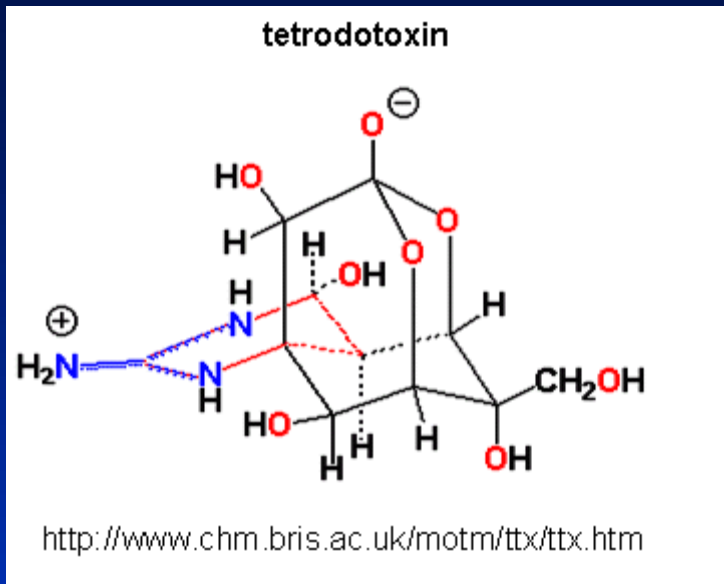


Aktivációs kinetika ↑

Inaktivációs kinetika ↑

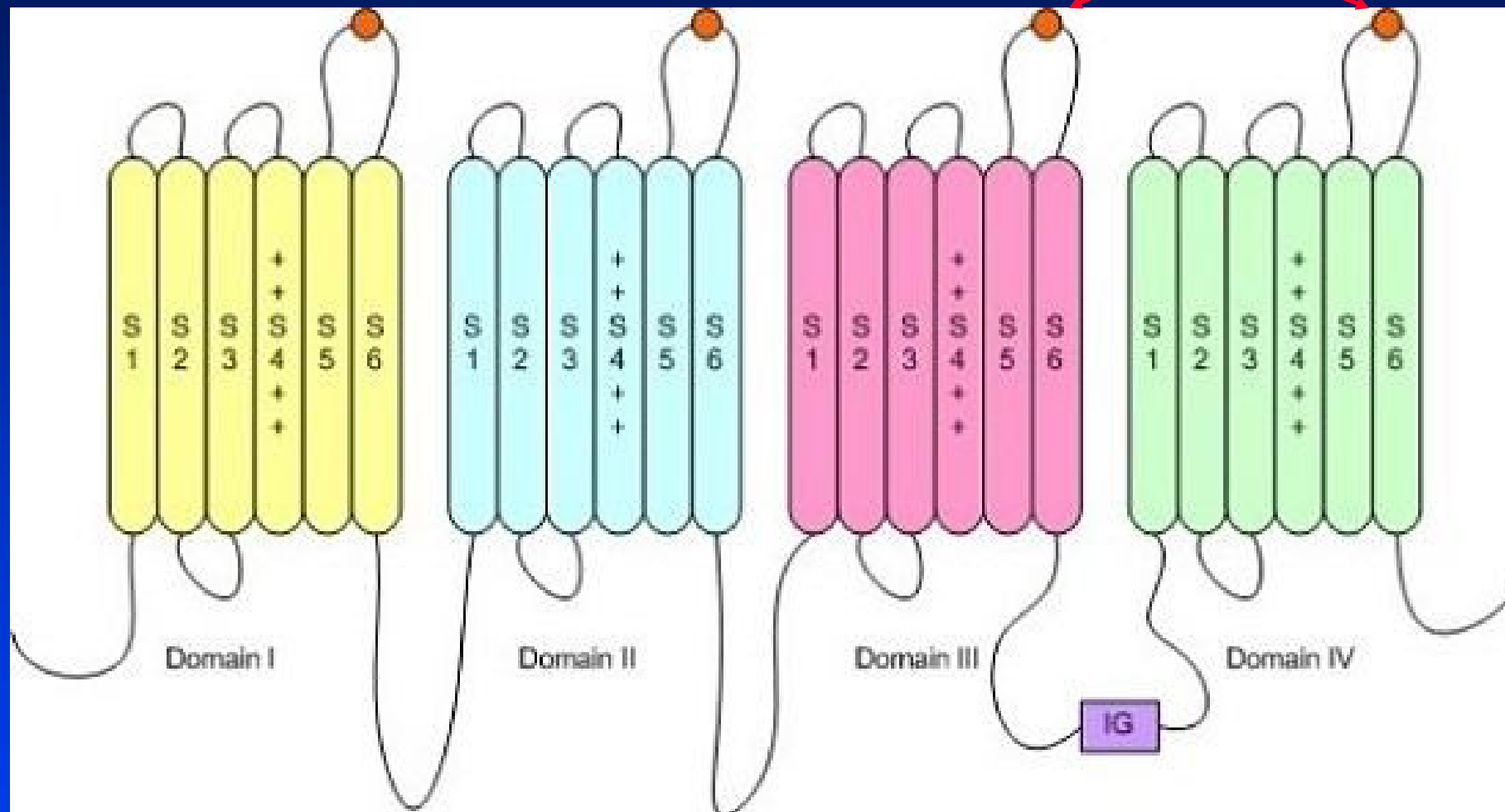


Nátrium csatorna gátlás (I_{Na})

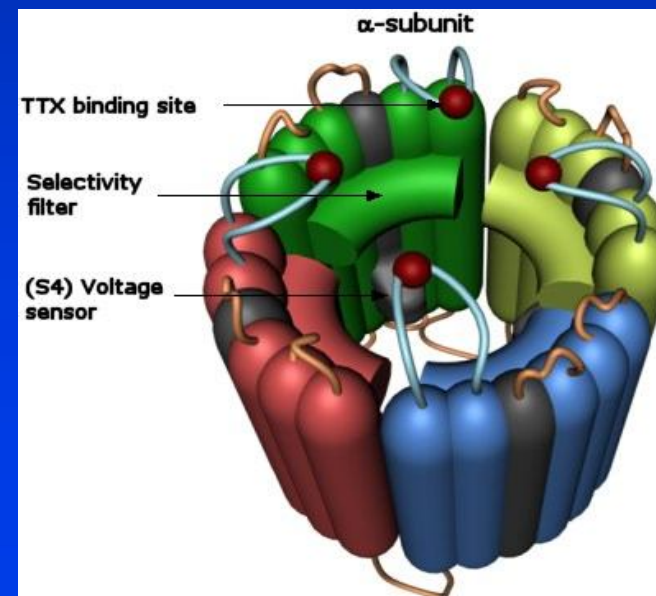
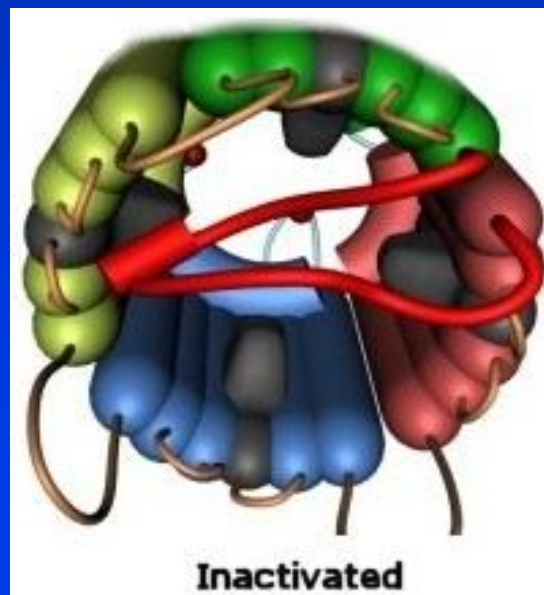
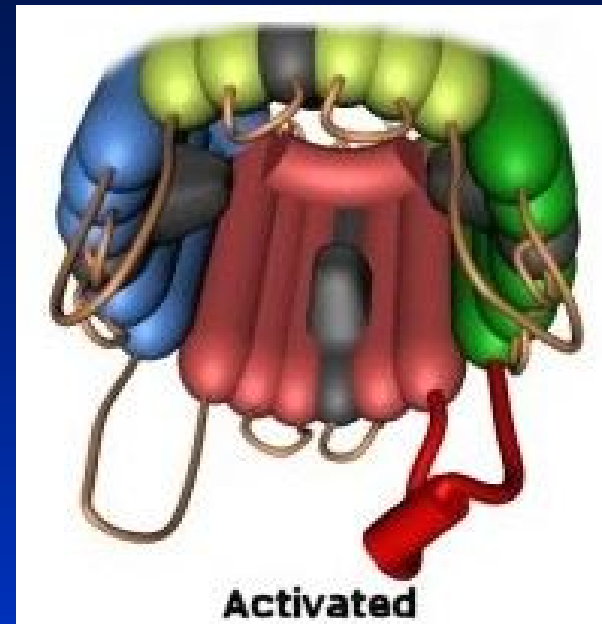
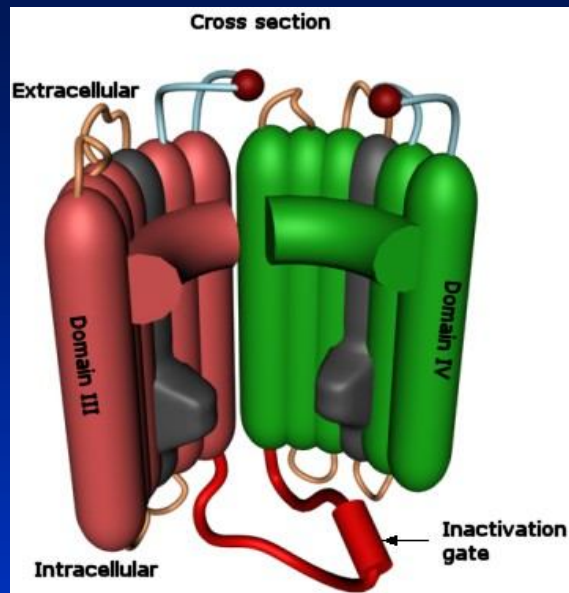


Na-csatorna szerkezete

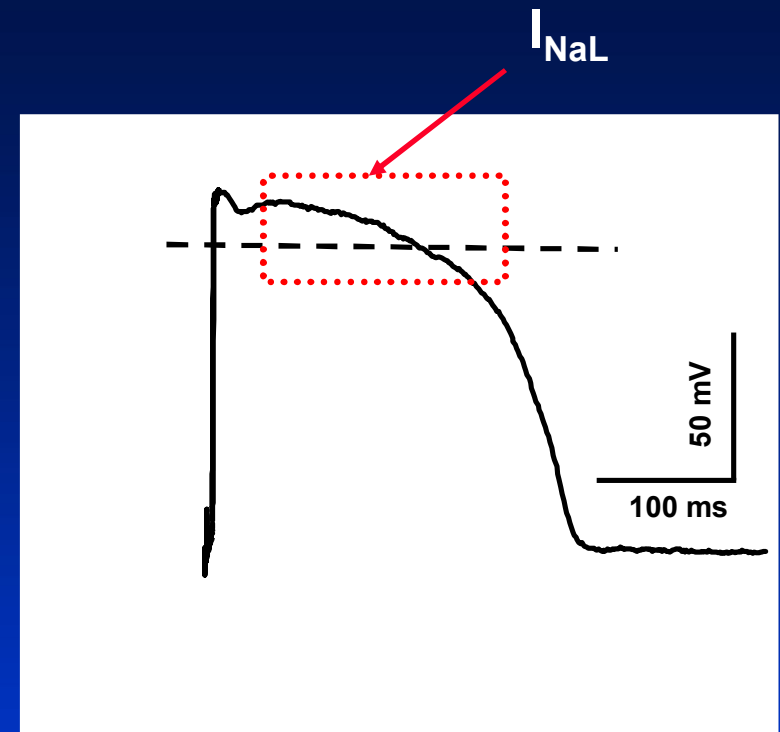
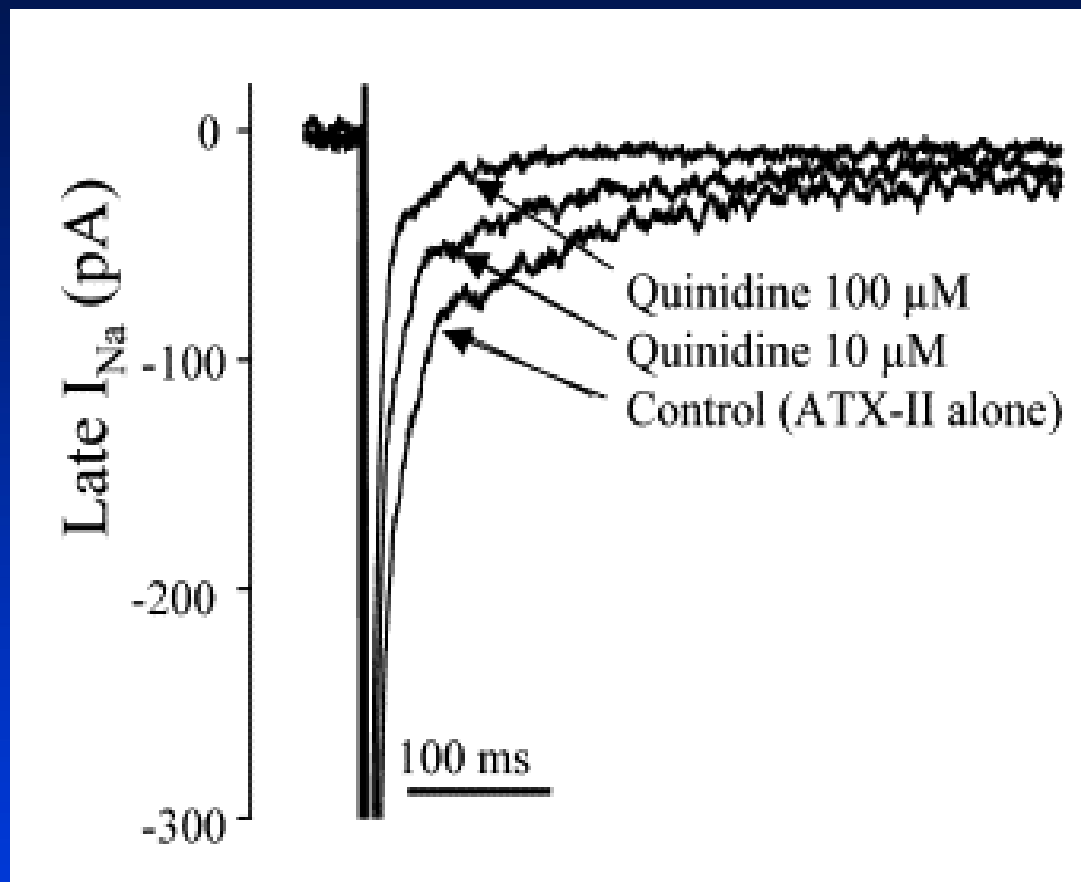
TTX kötőhelyek



Na-csatorna térbeli szerkezete

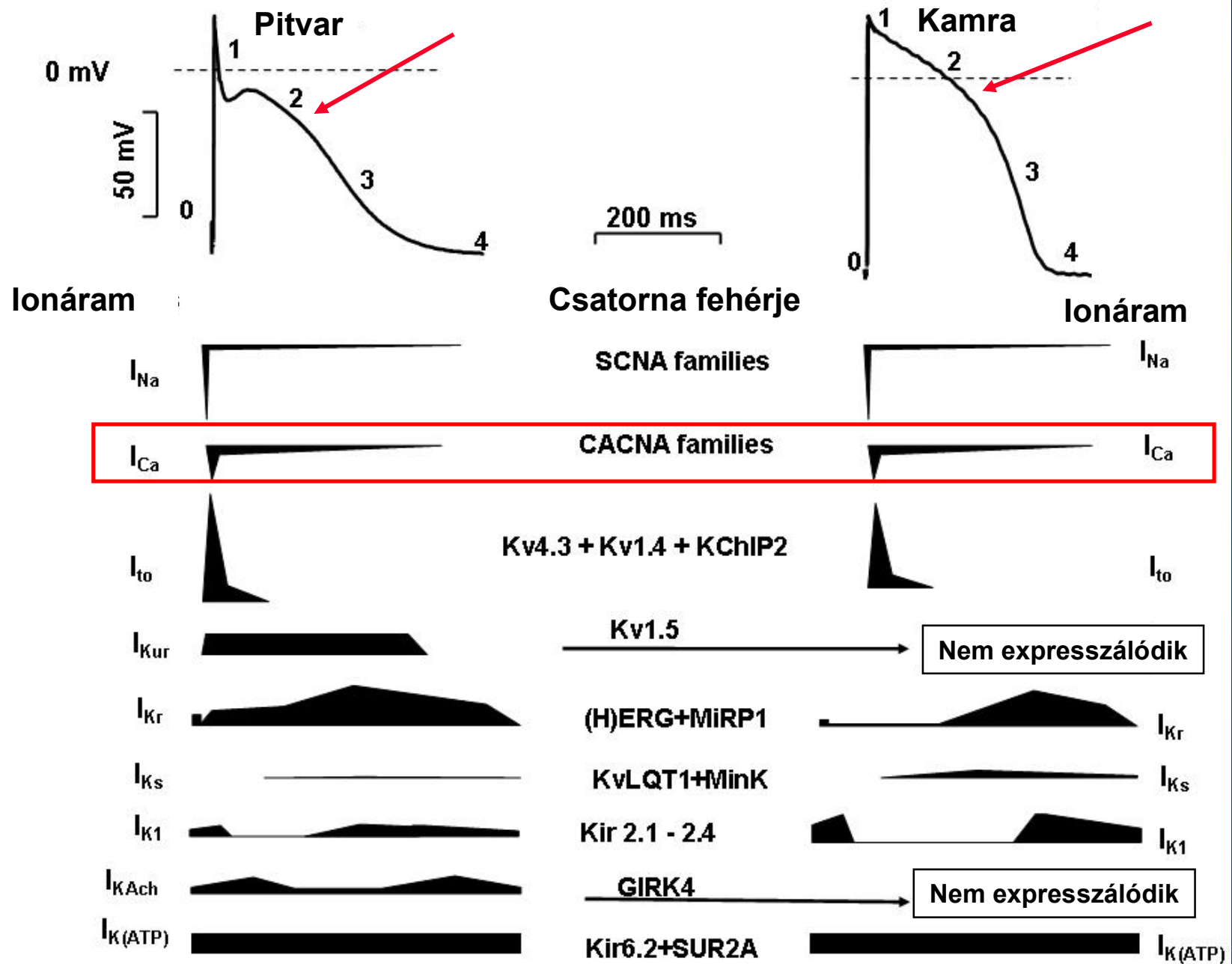


A késői nátrium csatorna (I_{NaL})

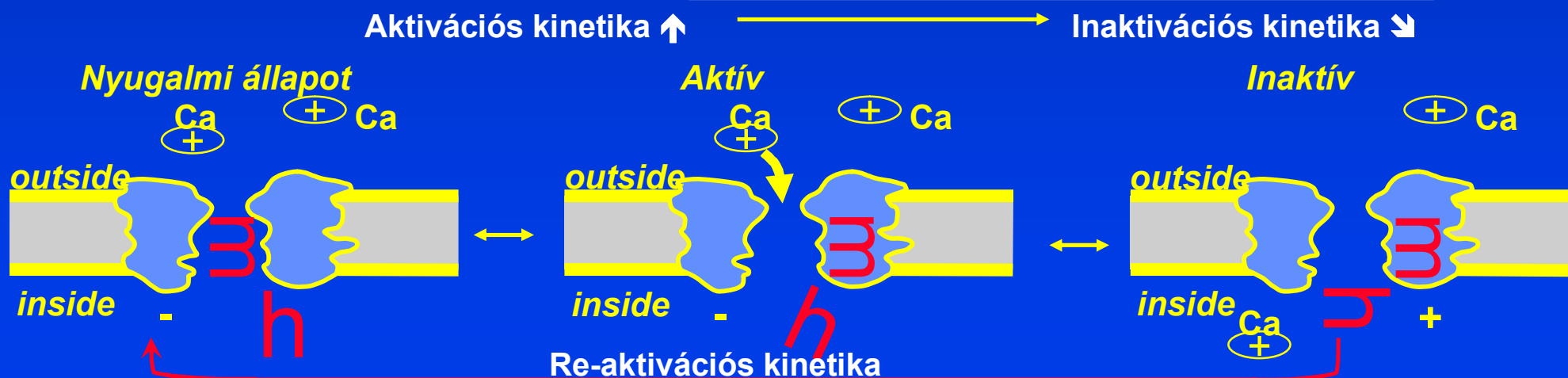
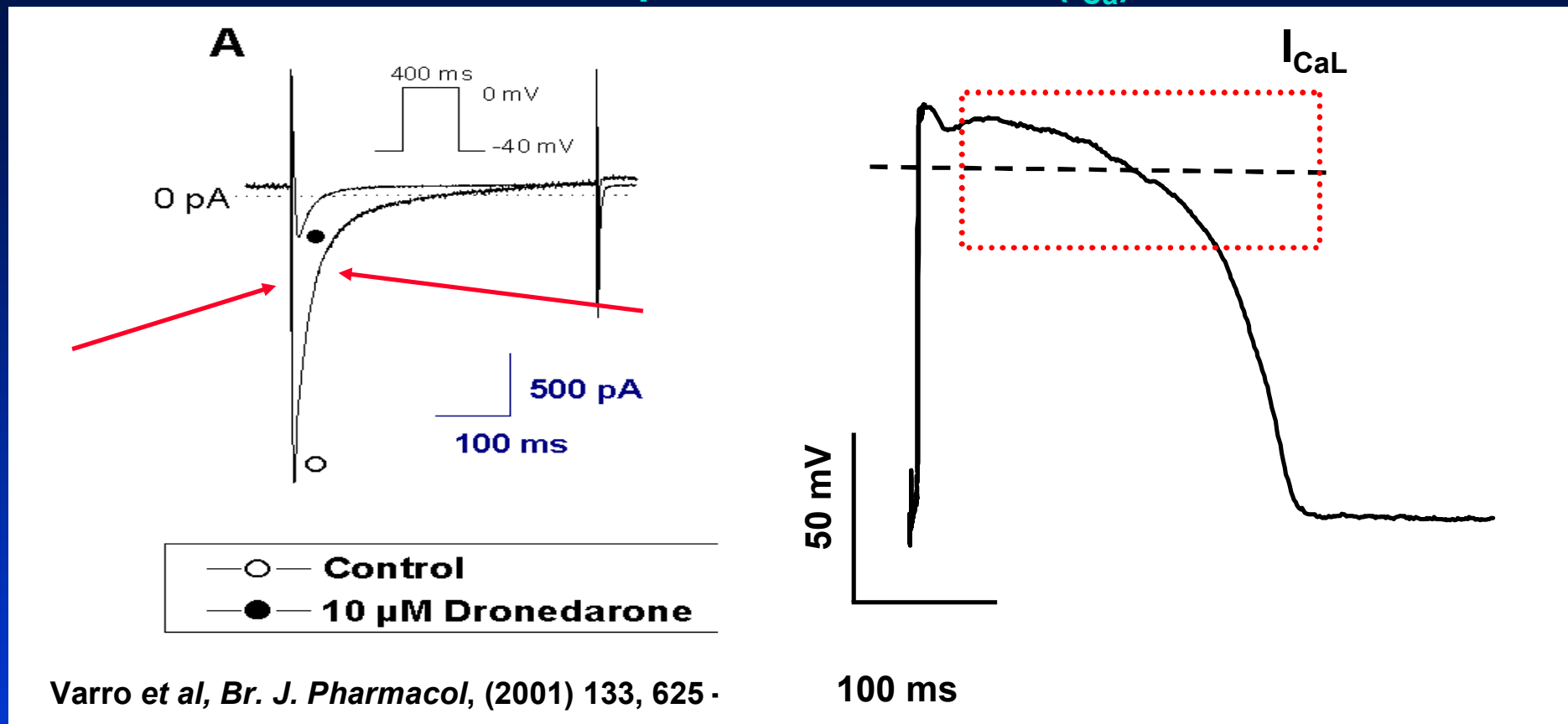


Wu et al, *Heart Rhythm*, 2008, 5(12):1726-34

Akciós potenciál és az L típusú Ca ionáram (I_{CaL}) pitvarban és kamrában



L típusú kalcium áram (I_{Ca})

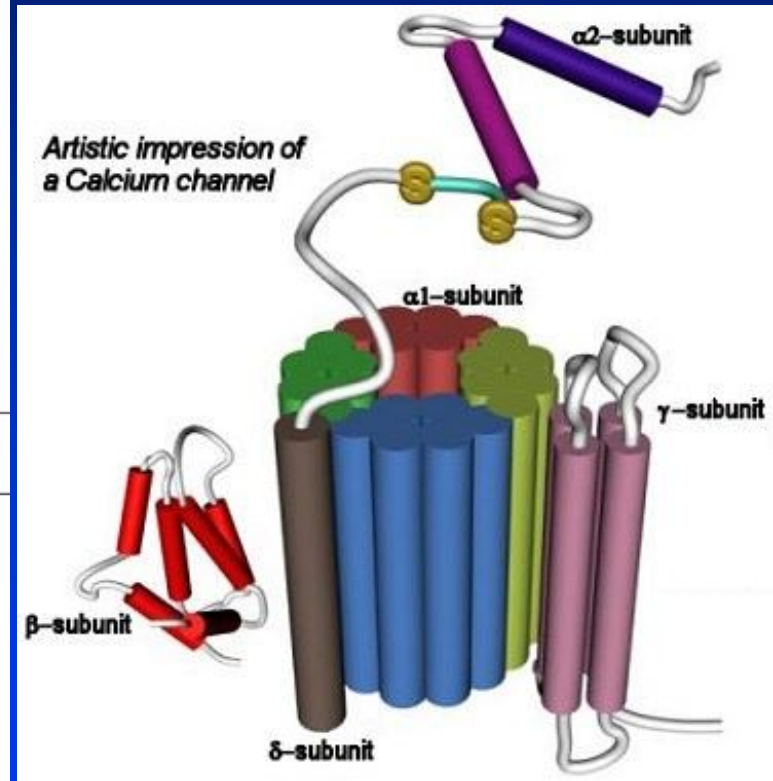
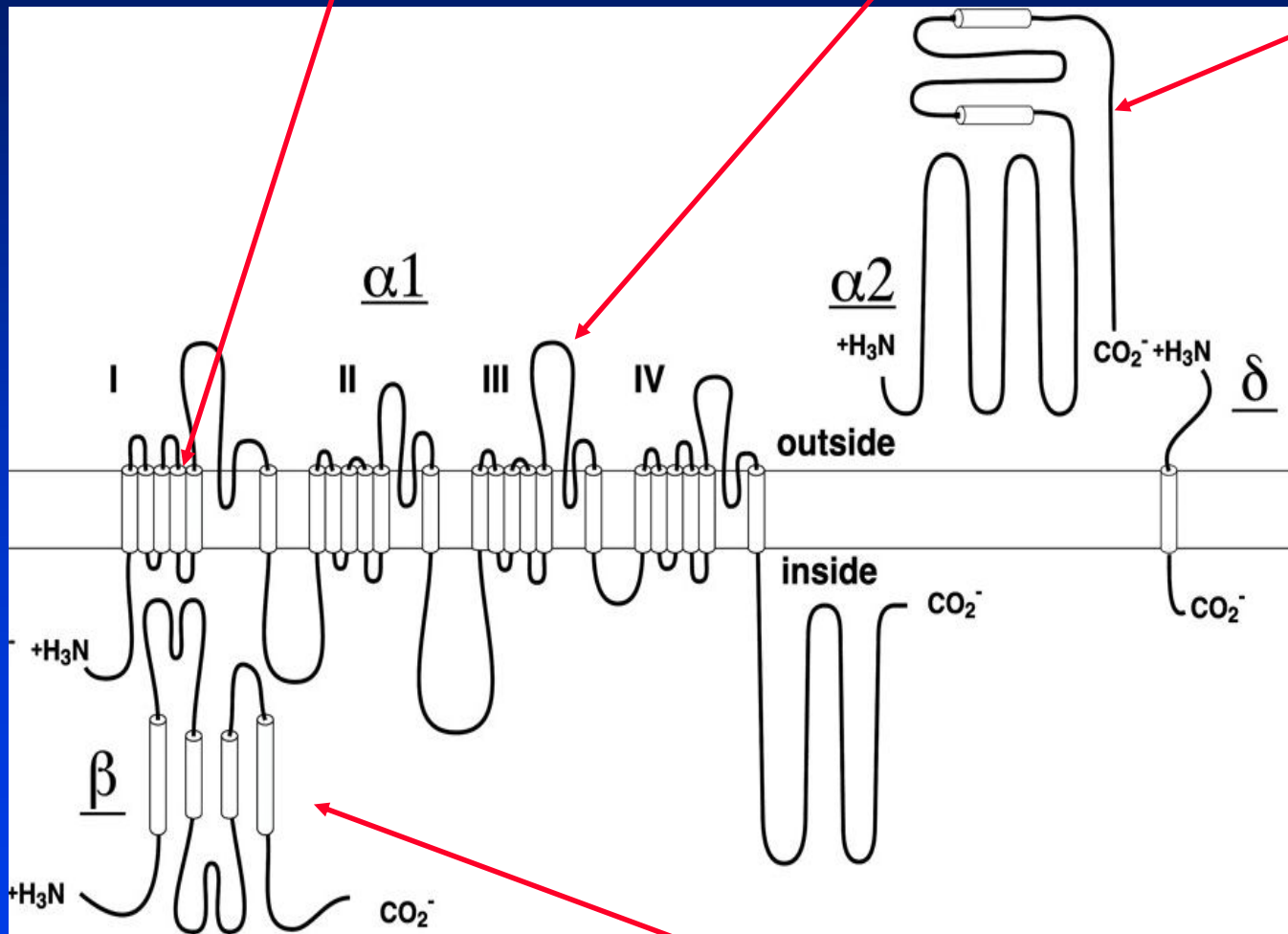


Ca-csatorna szerkezete

S4 – feszültség szenzor

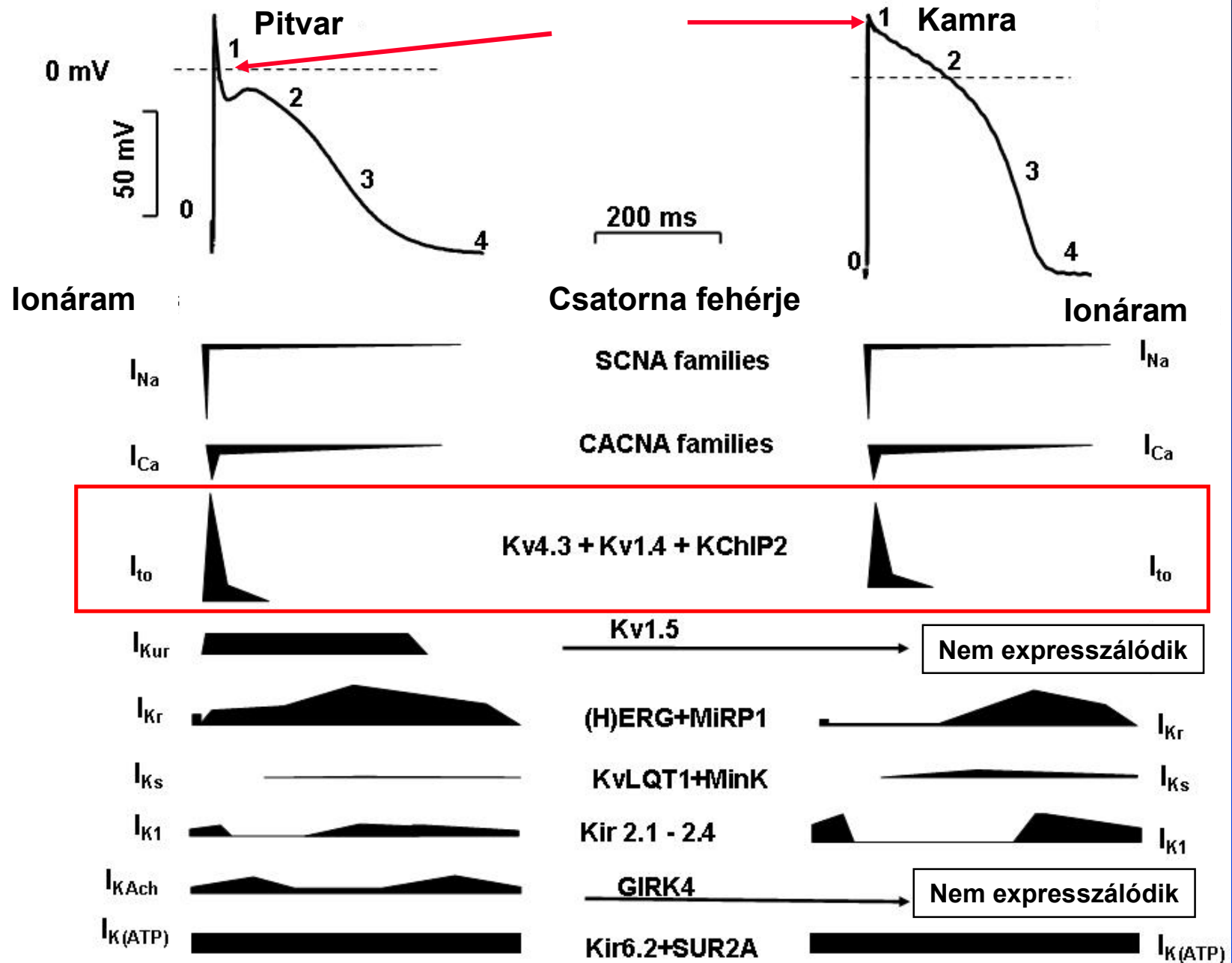
Loop S5-S6 – ion konductancia és szelektivitás

$\alpha 2 \delta$ alegység komplex

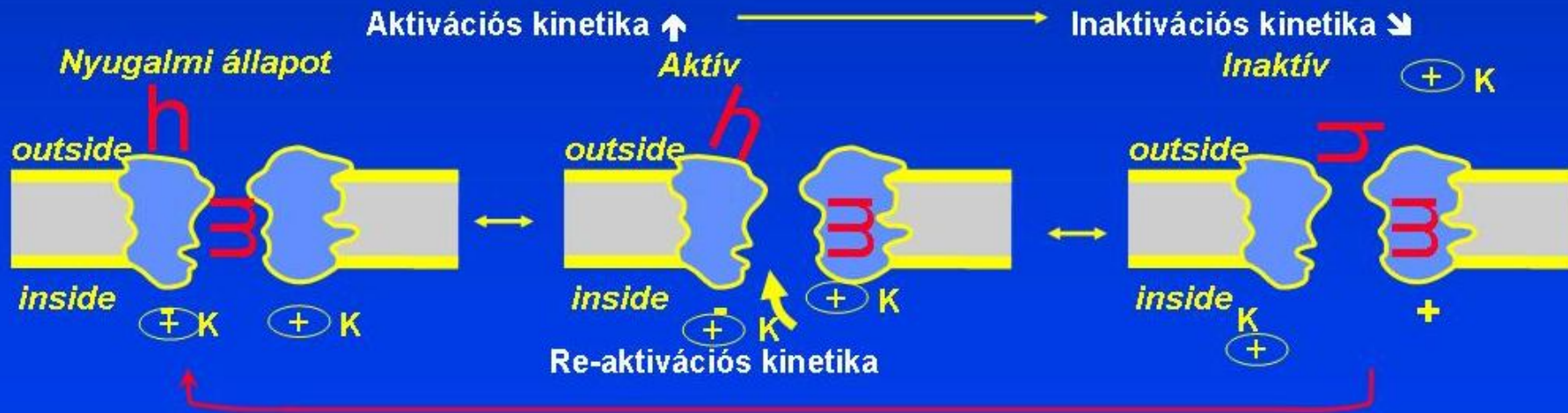
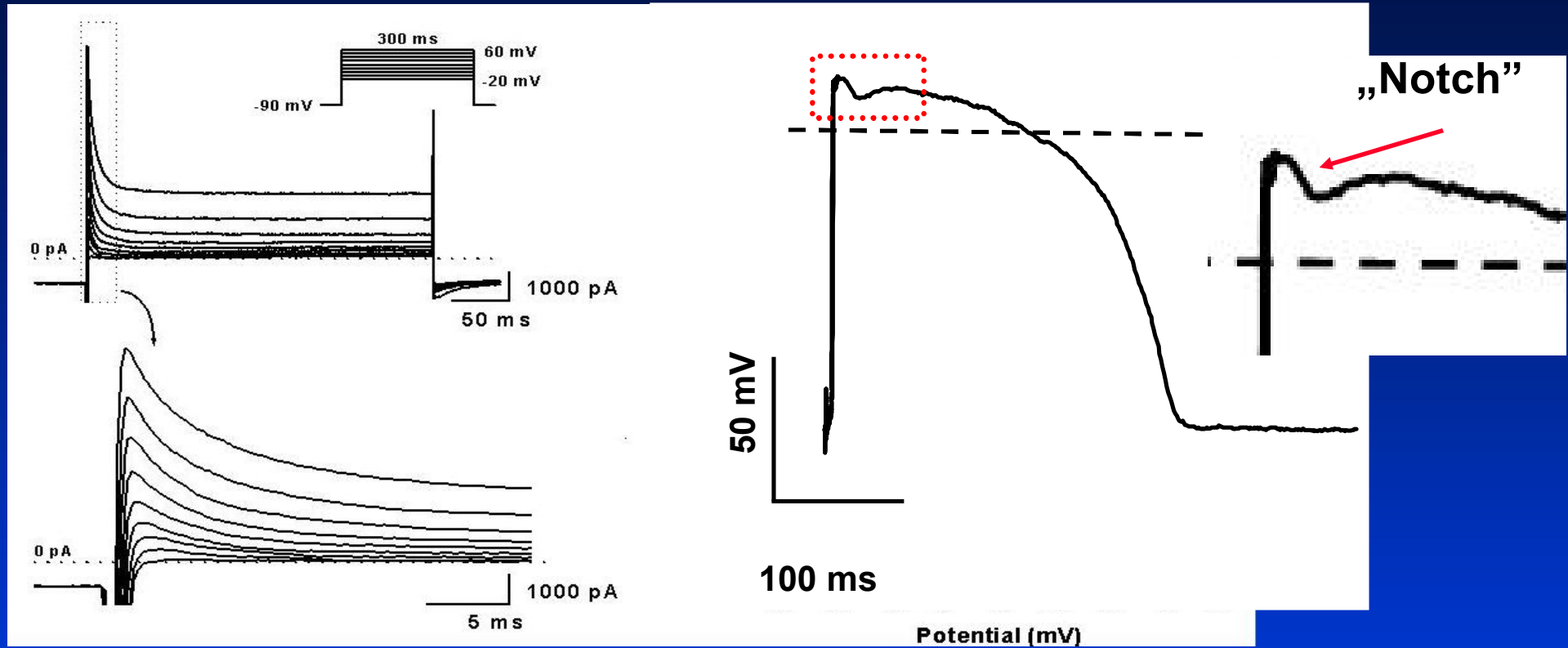


Intracelluláris β -alegység

Akciós potenciál és ionáramok pitvarban és kamrában



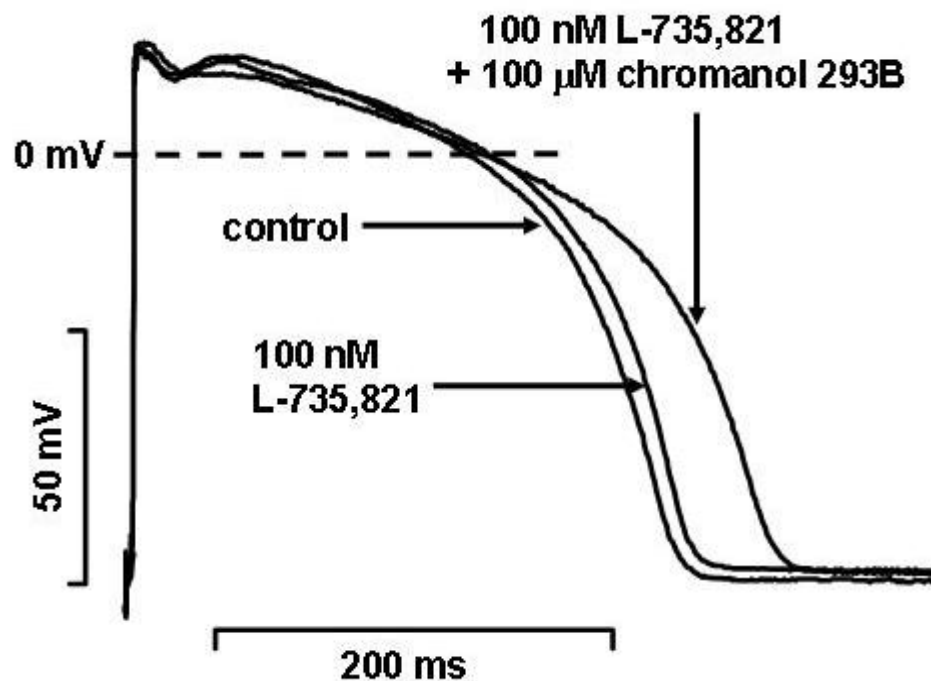
Tranziens kifelé haladó „outward” káliumáram (I_{to})



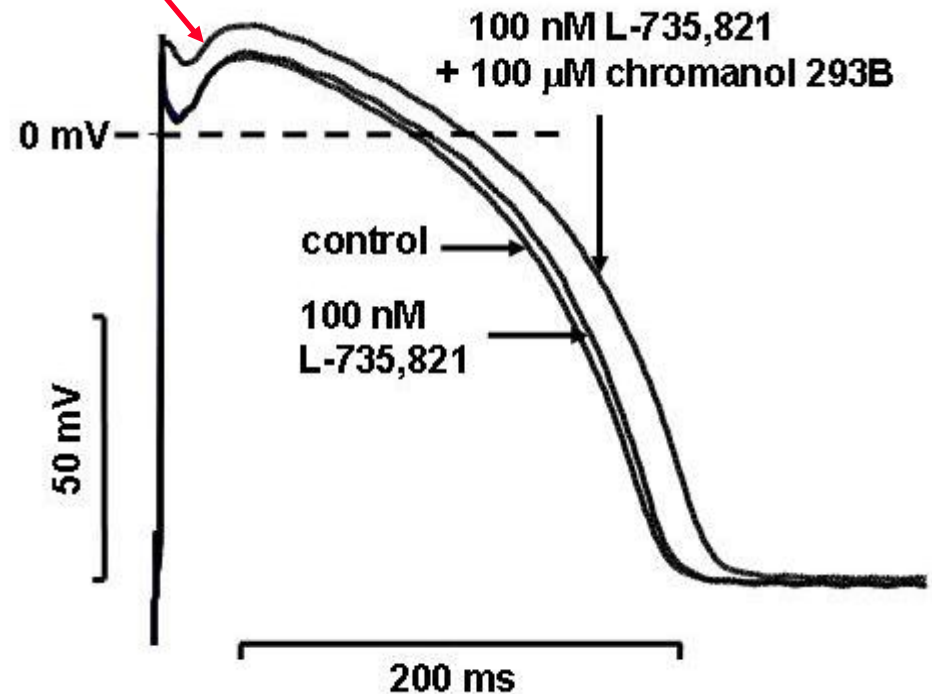
I_{to} szelektív gátlásának hatása az akciós potenciálra

A „notch” eltűnik

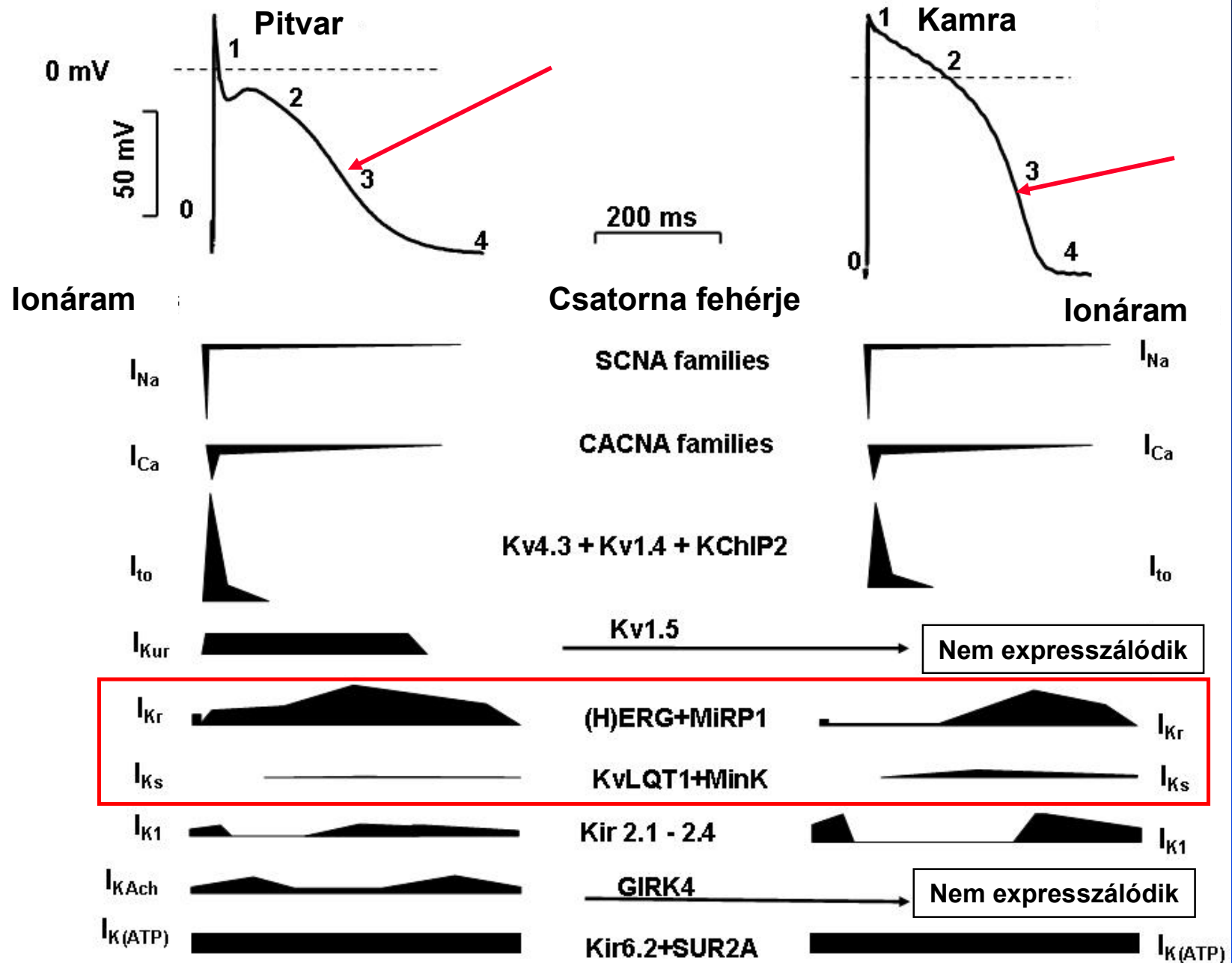
A Endocardium



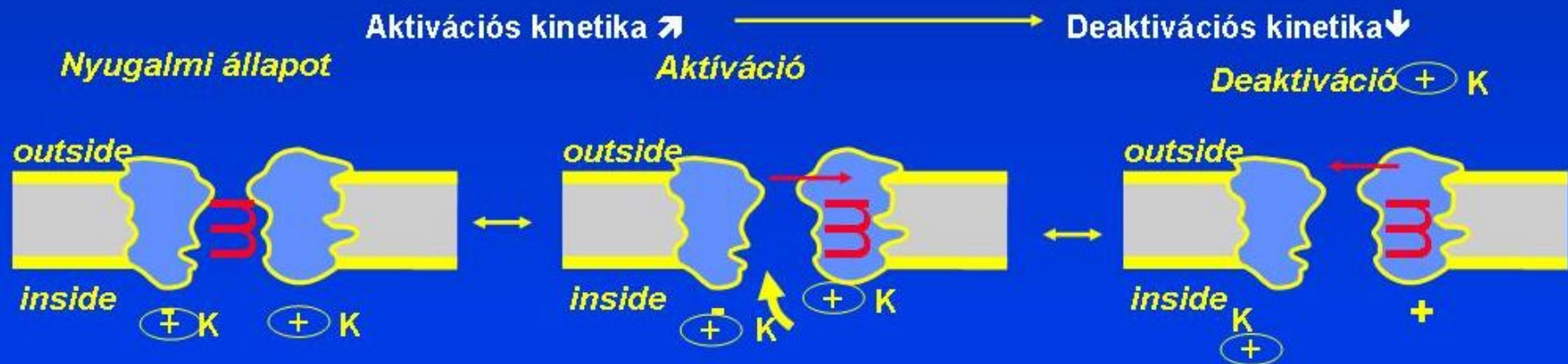
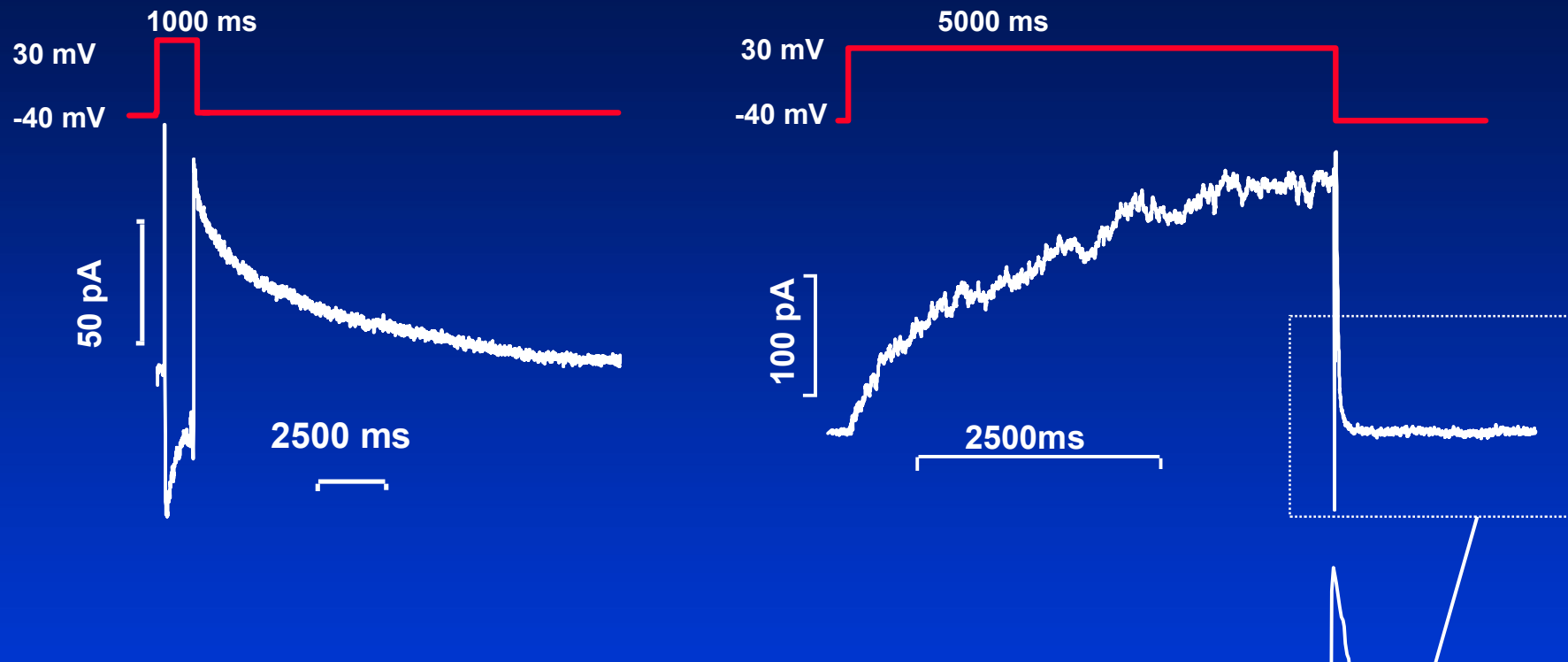
B Epicardium



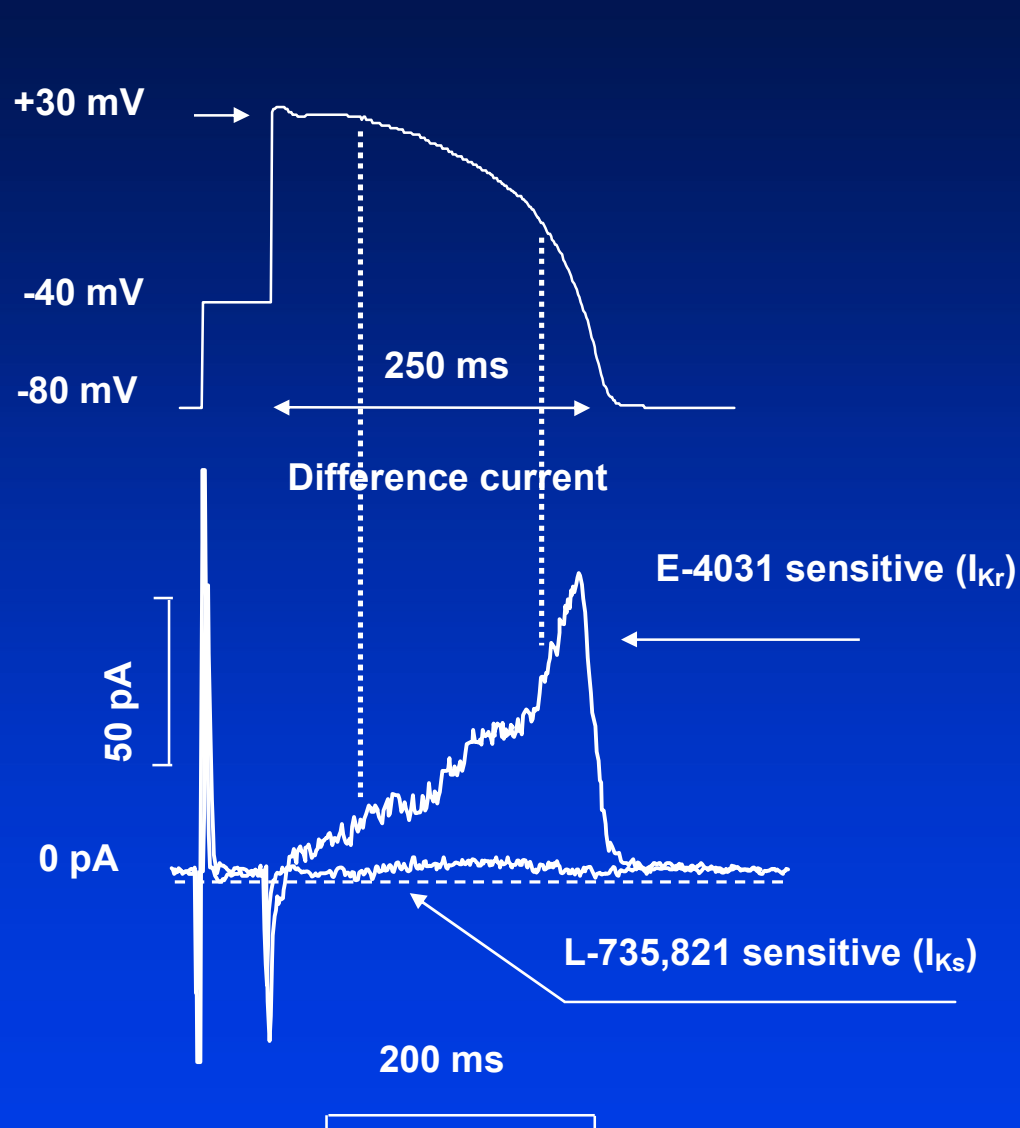
Akciós potenciál és a késői egyenirányító káliumáram gyors és lassú komponense pitvarban és kamrában



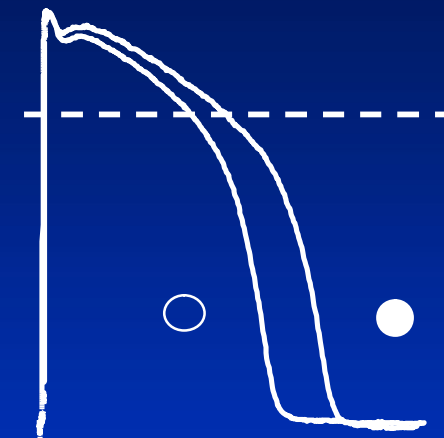
A késői egyenirányító káliumáram gyors és lassú komponense (I_{Kr} and I_{Ks})



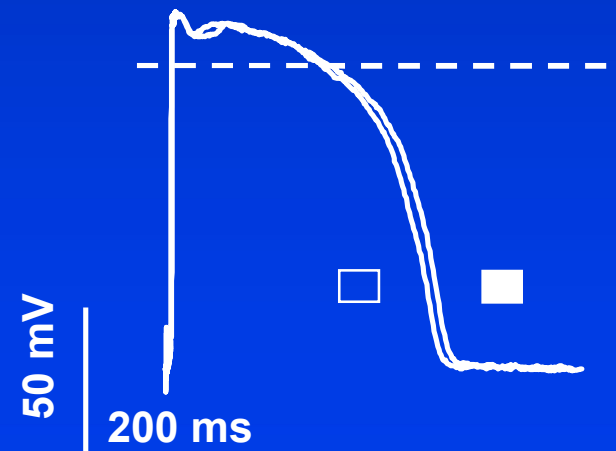
A késői egyenirányító káliumáram gyors és lassú komponense (I_{Kr} and I_{Ks})



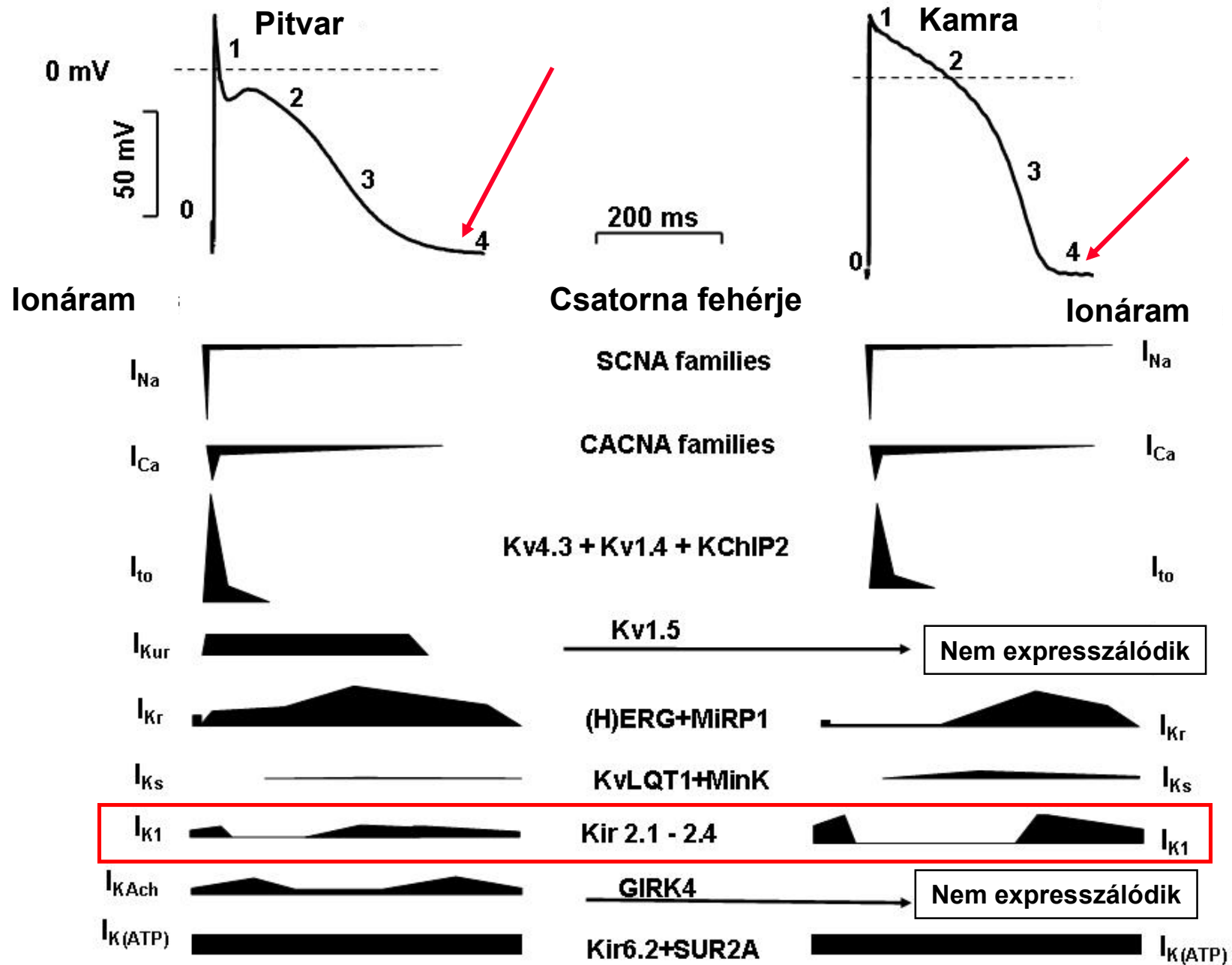
○ Kontroll
● 1 μ M E-4031



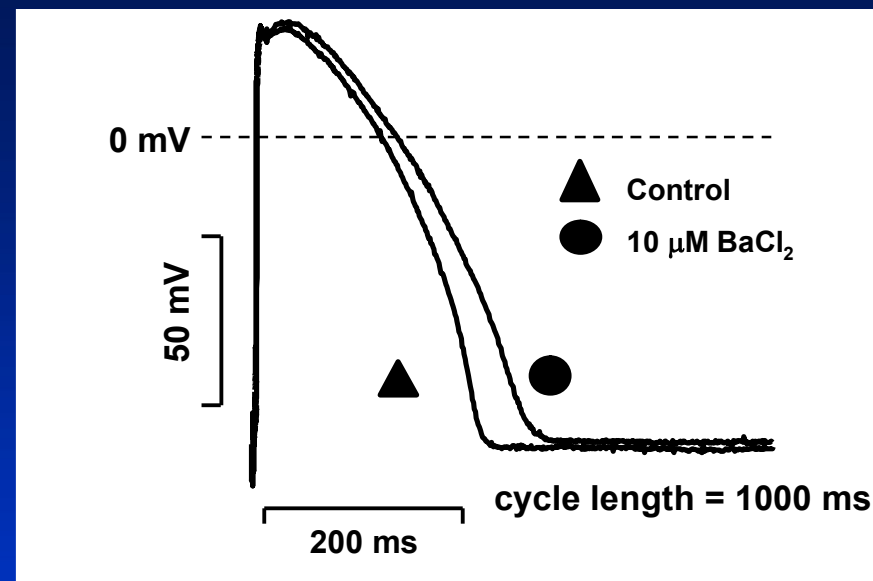
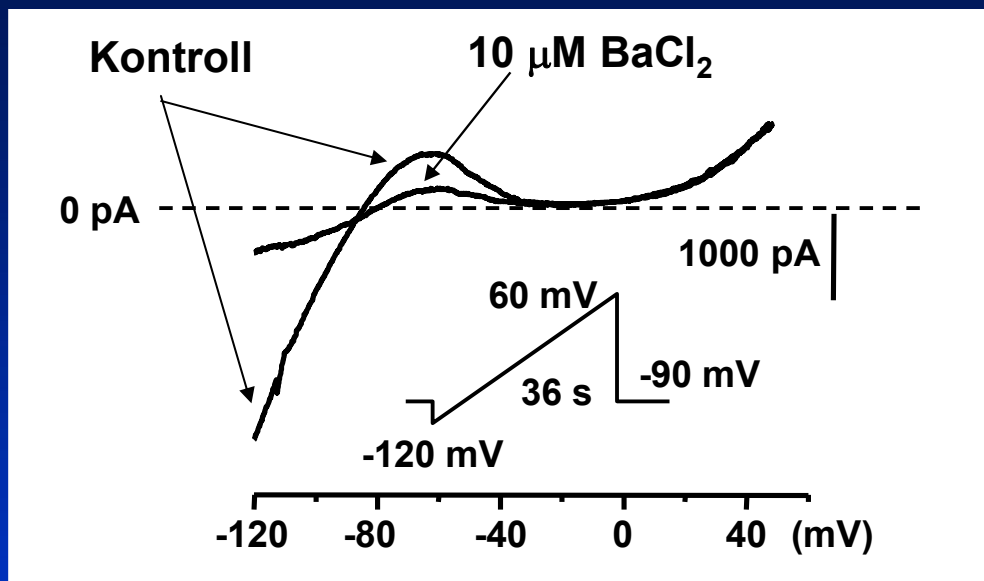
□ Kontroll
■ 100 nM L-735,821



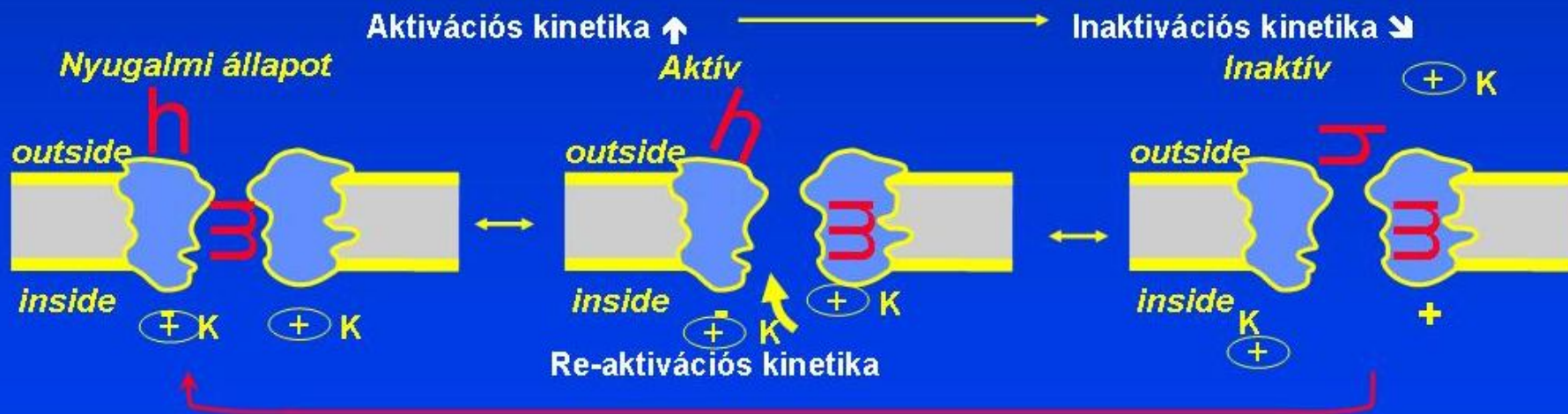
Akciós potenciál és a befelé egyenirányító káliumáram pitvarban és kamrában



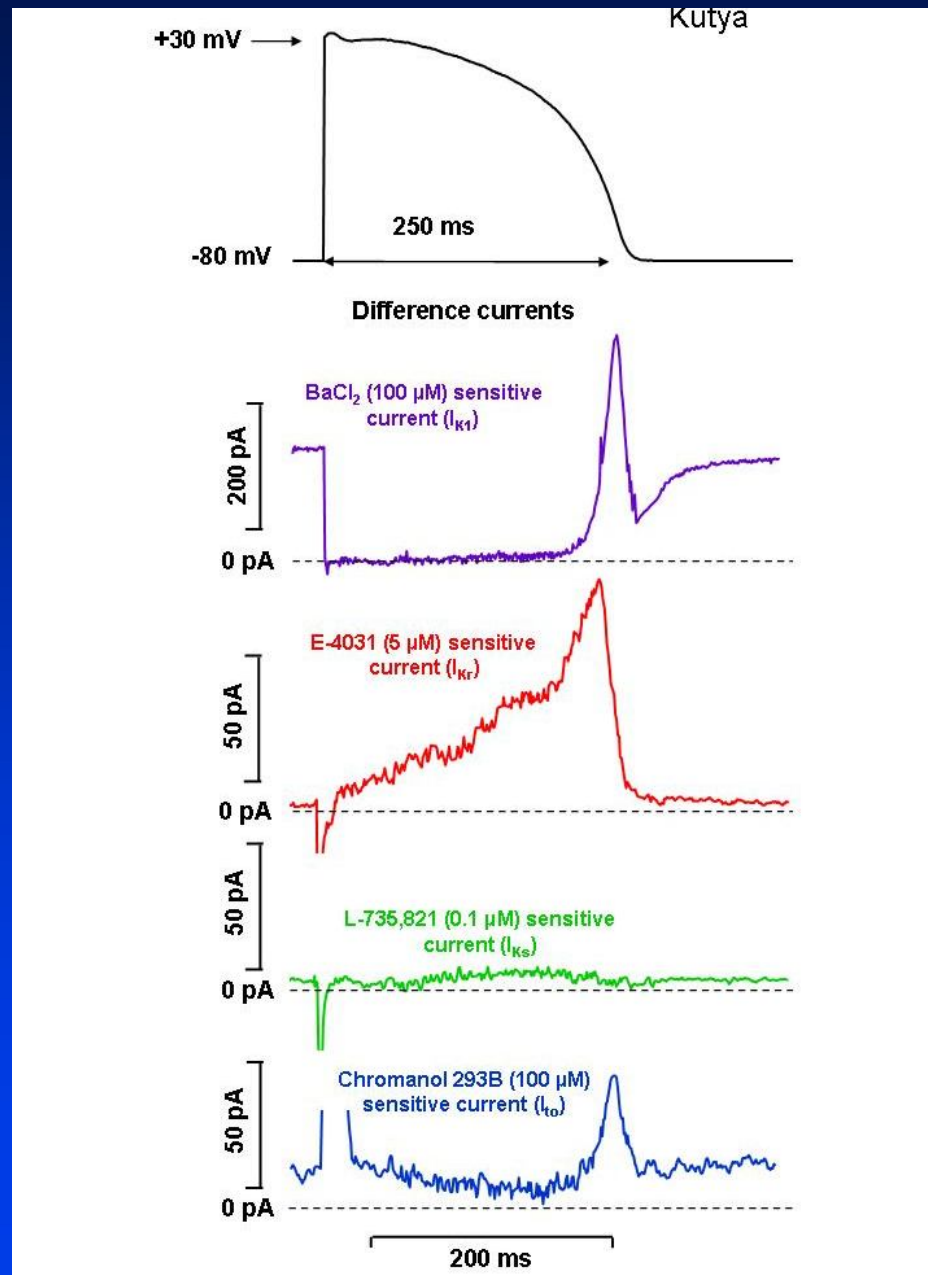
A befelé egyenirányító káliumáram (I_{K1})



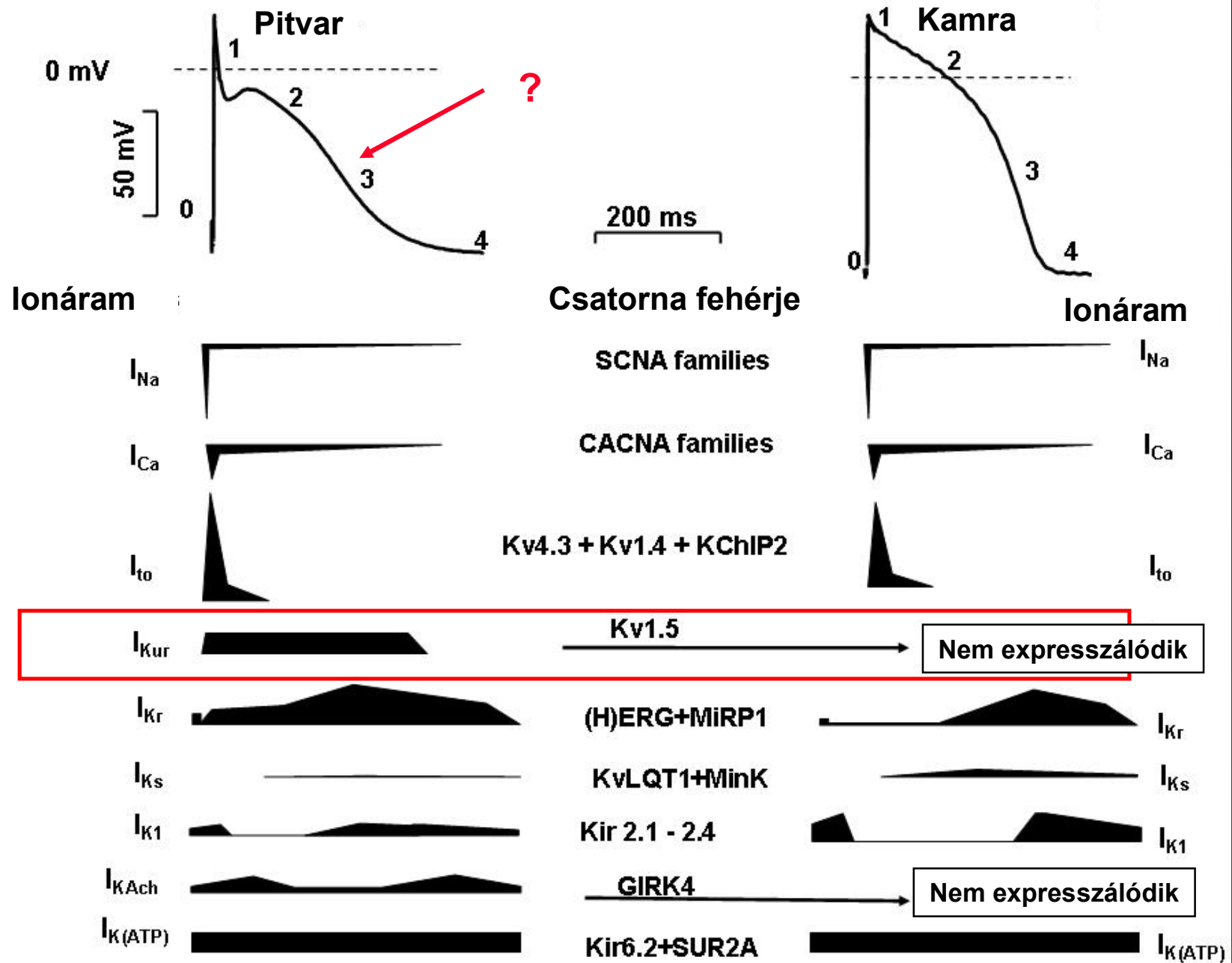
Biliczki et al, *Br. J. Pharmacol*, 2002,137(3):361-368.



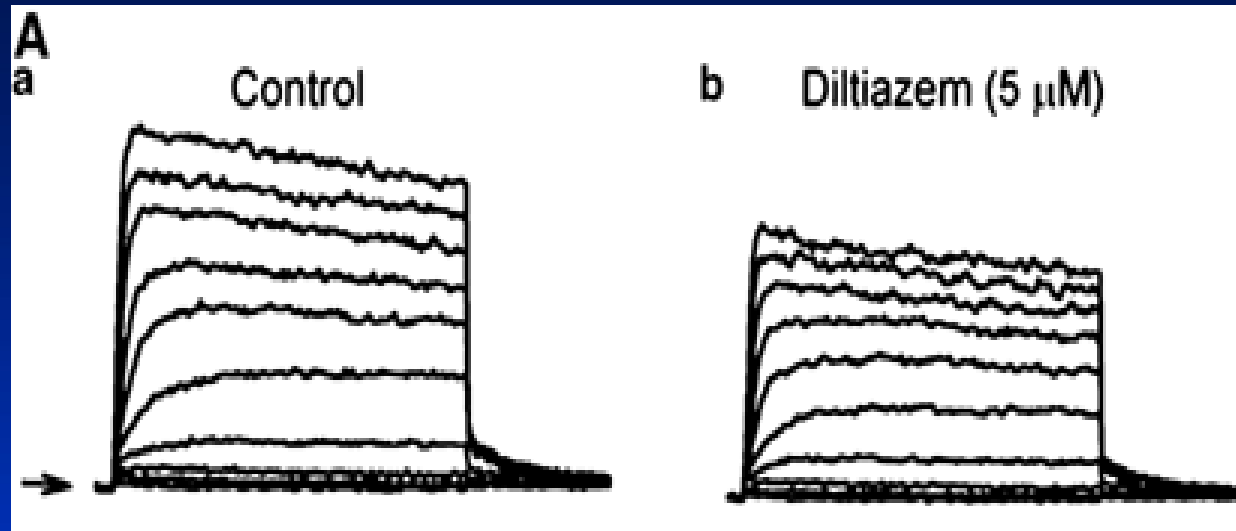
A négy repolarizáló káliumáram az akciós potenciál alatt - összefoglalás



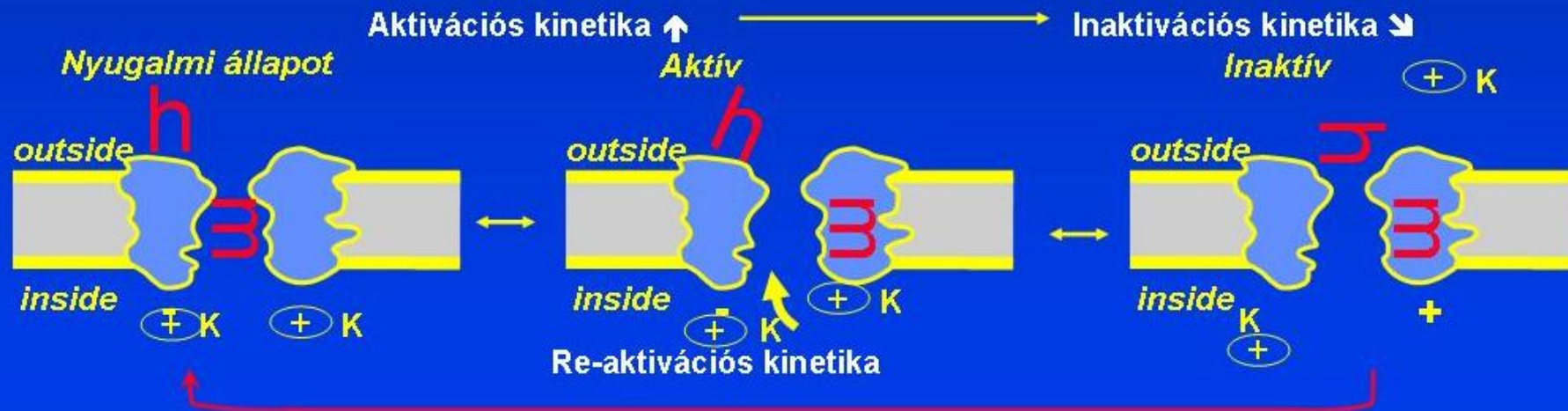
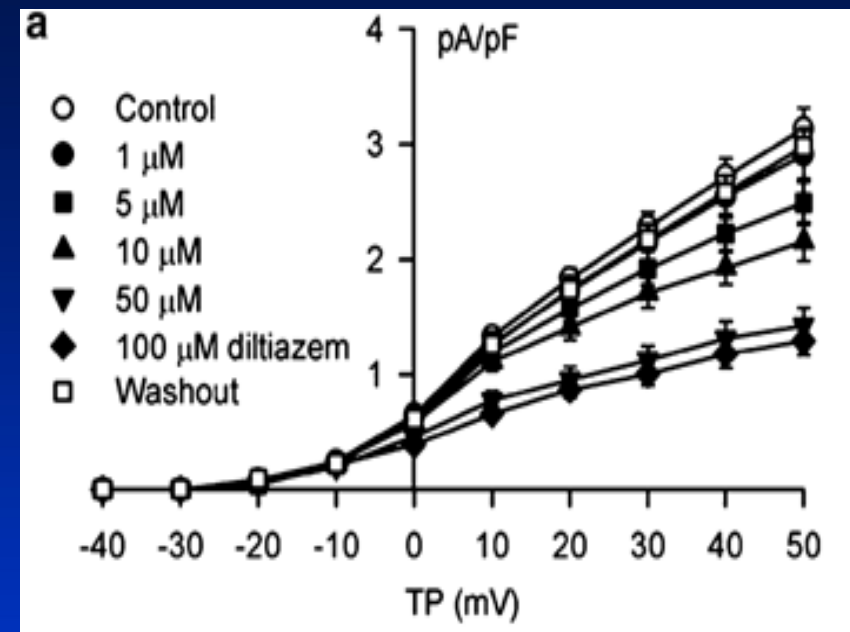
Pitvaszelektív áramok – az ultragyors késői egyenirányító káliumáram (I_{Kur})



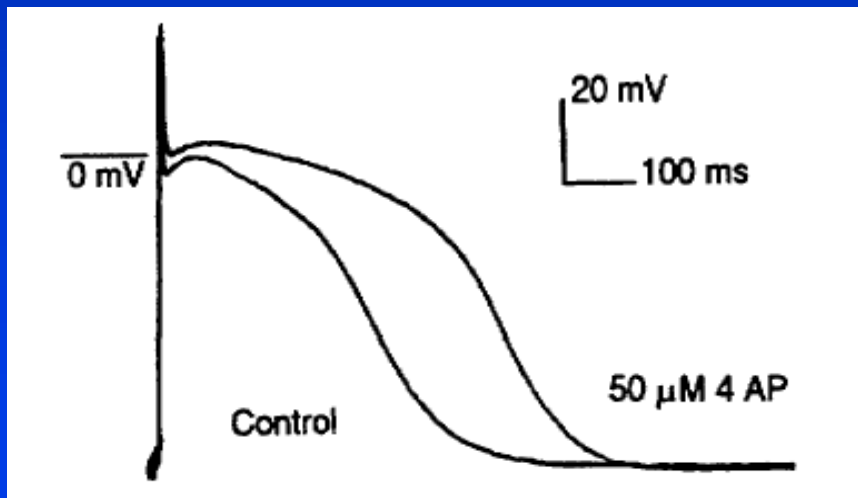
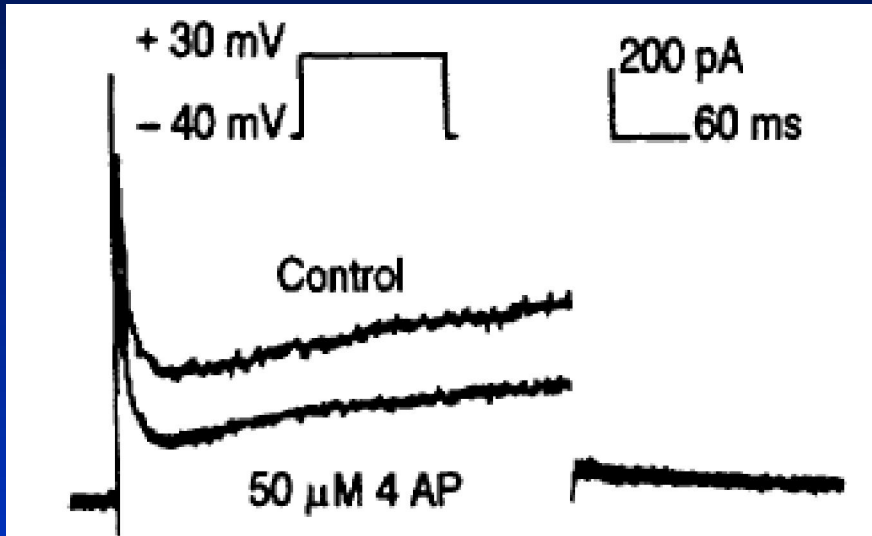
Pitvaszelektív áramok – az ultragyors késői egyenirányító káliumáram (I_{Kur})



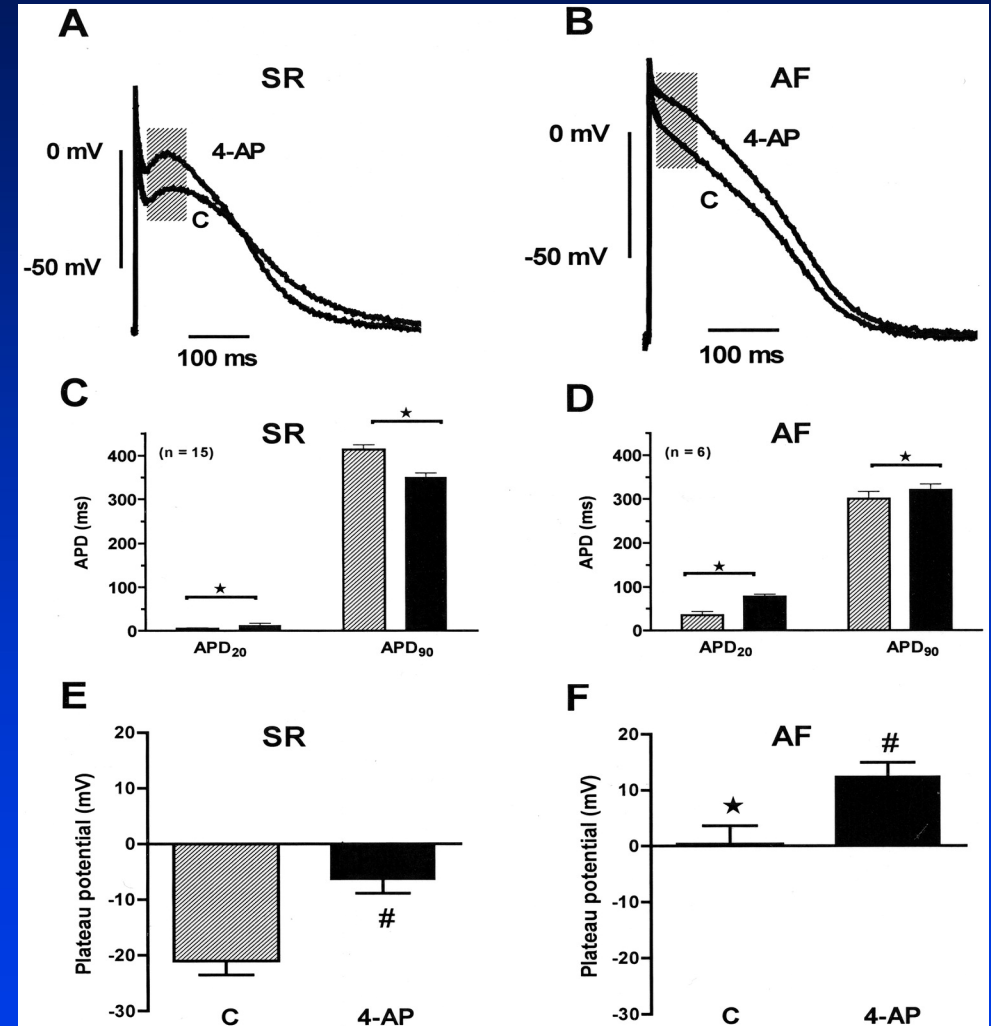
Gao et al, *Br. J. Pharmacol*, 2005; 144, 595-604



I_{Kur} szelektív gátlásának hatása az akciós potenciálra

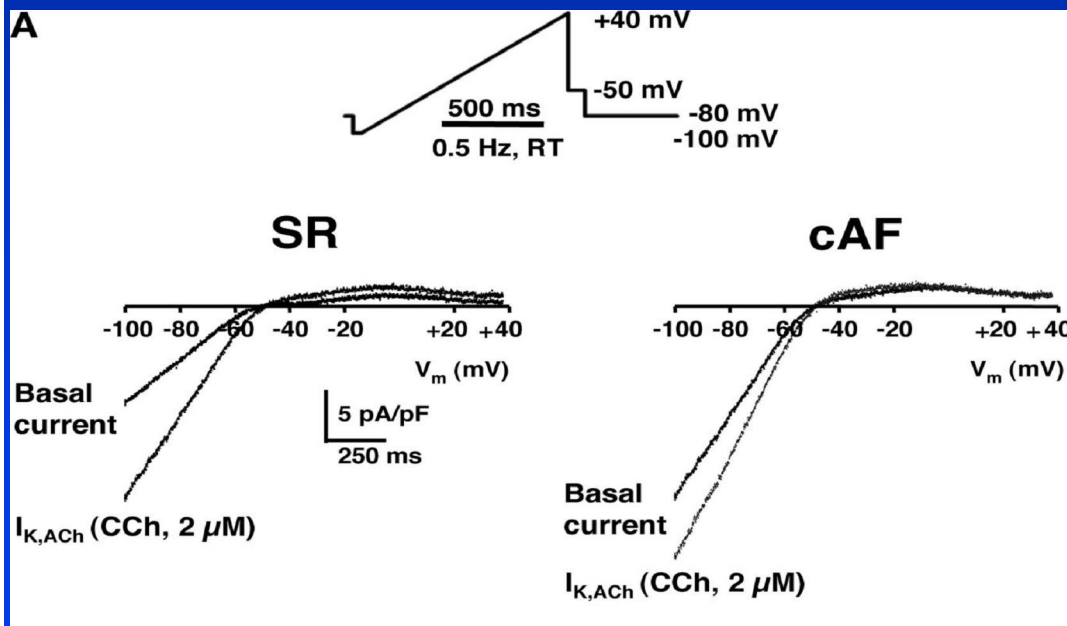
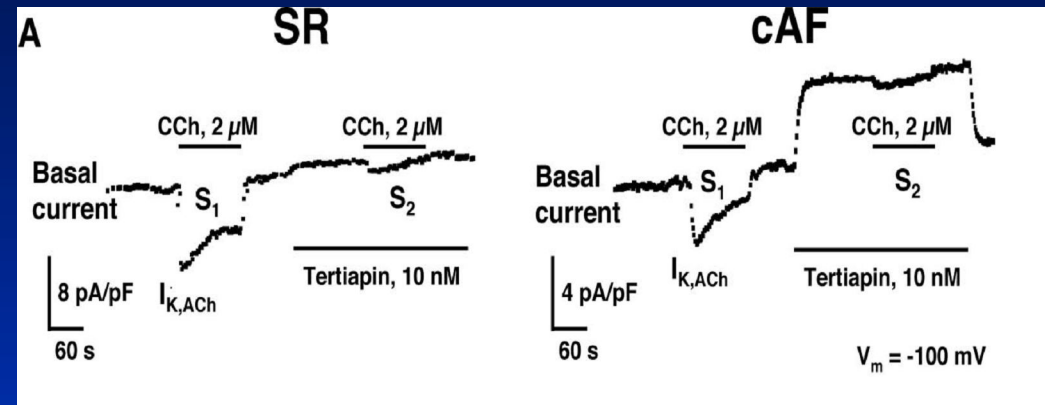
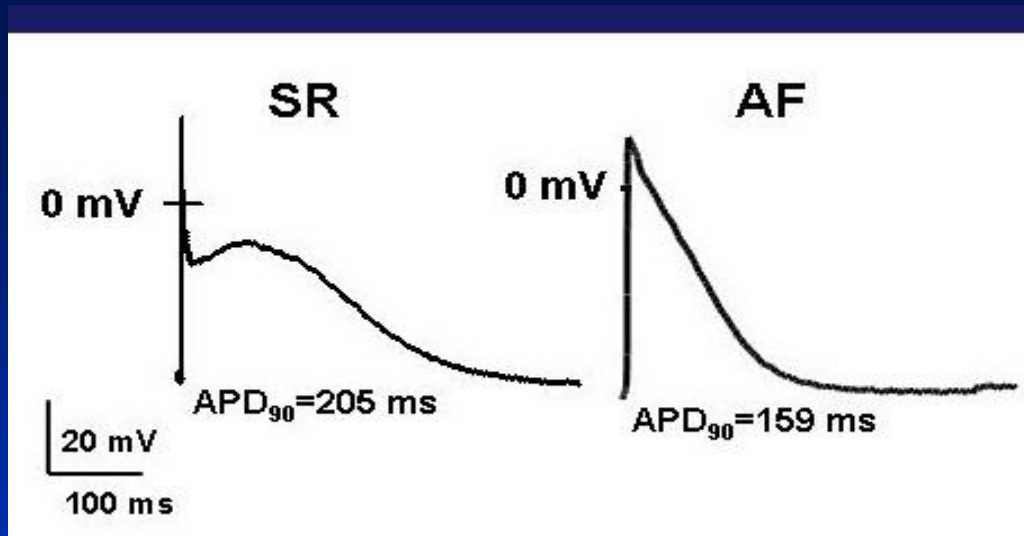


Wang et al. *Circ. Res.* 1993, 73: 1061



Wettwer et al. *Circulation* 2004;110:2299-2306

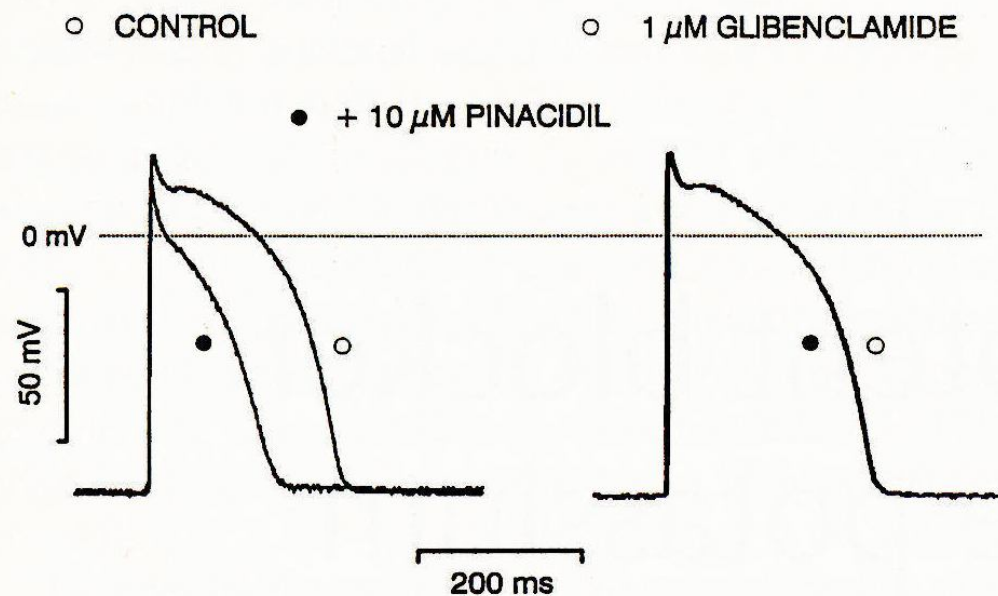
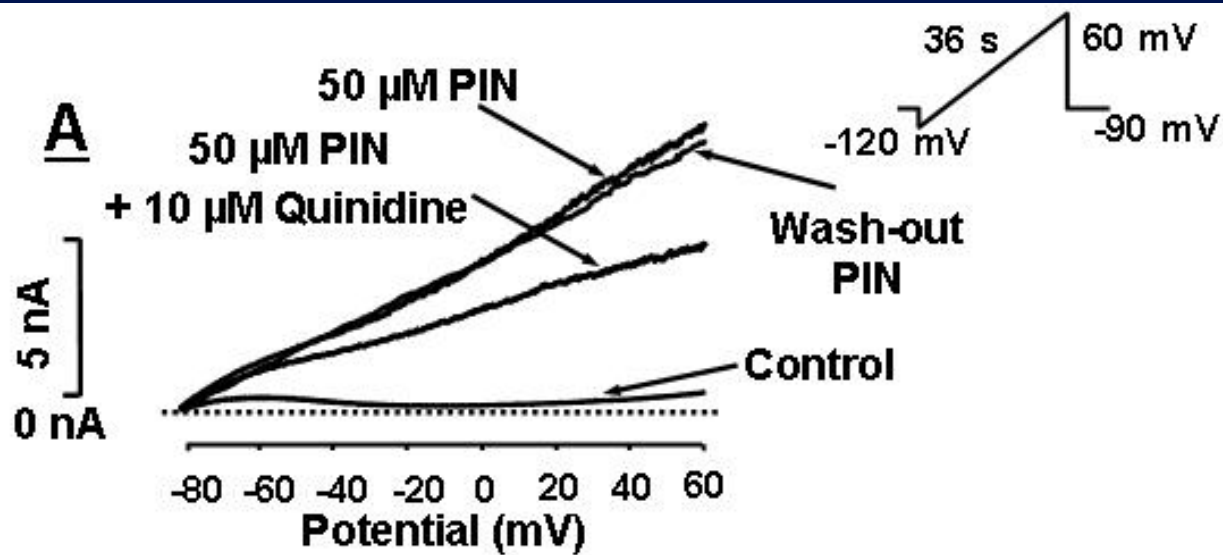
Pitvaszelektív áramok – az acetilkolin függő káliumáram ($I_{K,ACh}$)

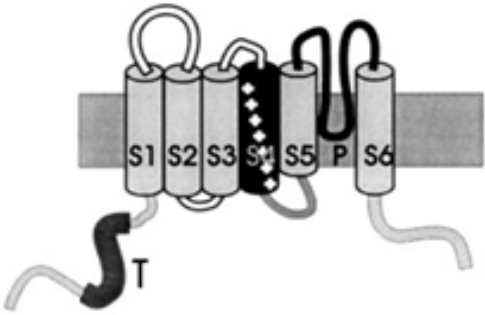
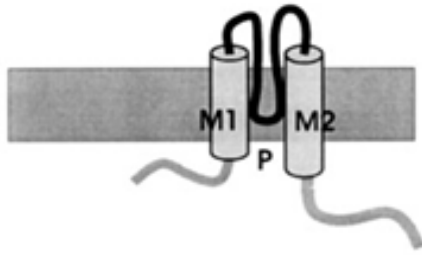
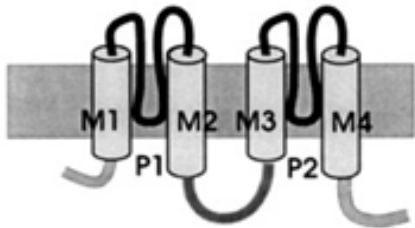


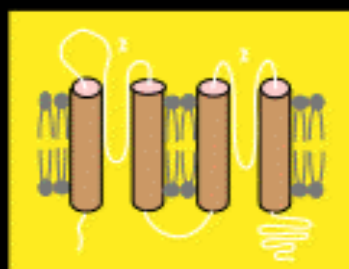
Dobrev et al. Circulation 2005;112:3697-3706

Az $I_{K,ACh}$ gátlása lehetséges kezelési mód a krónikus PF esetében ??

Egyéb ligandfüggő áram az ATP szenzitív káliumáram (I_{KATP})

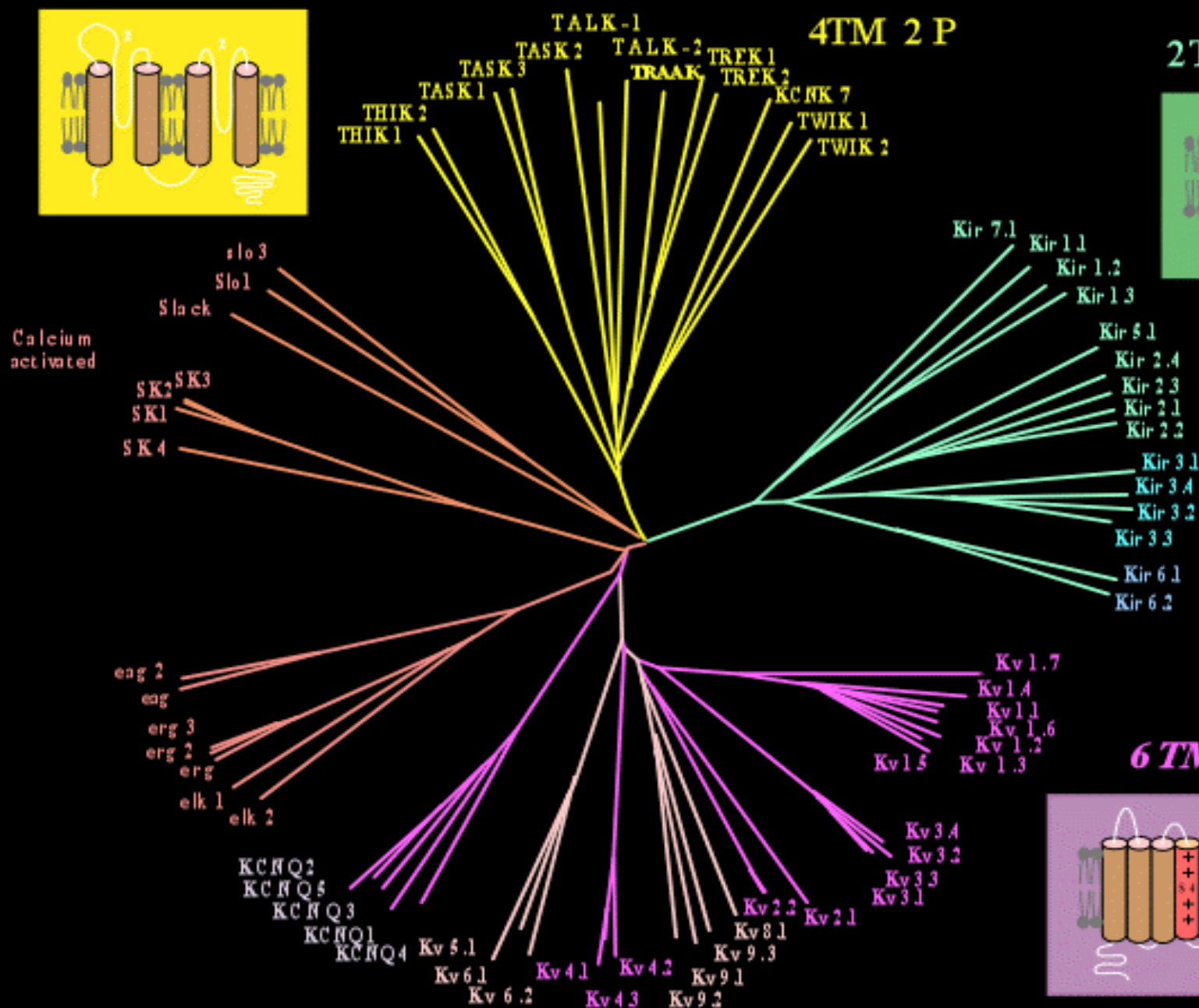
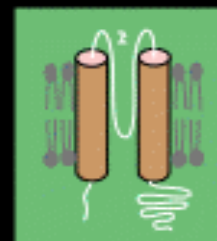


Assembly		Clones	Native current
6Tm-1P	Tetramer	 Kv1.x Kv2.x Kv3.x Kv4.x hERG KvLQT1	dr, to dr dr, to to I_{Kr} I_{Ks}
2Tm-1P	Tetramer	 Kir 2.1 Kir 3.1 + Kir3.4 Kir 6.2 + SUR1	I_{K1} I_{KACH} I_{KATP}
4Tm-2P	Dimer (pseudo Tetramer)	 TWIK TASK	I_{Kp}



4TM 2P

2TM 1P



6TM 1P



Szarkolemmális klorid csatornák

PKA és PKC aktiválta Cl^- csatornák ($I_{\text{Cl.PKA}}$ és $I_{\text{Cl.PKC}}$)

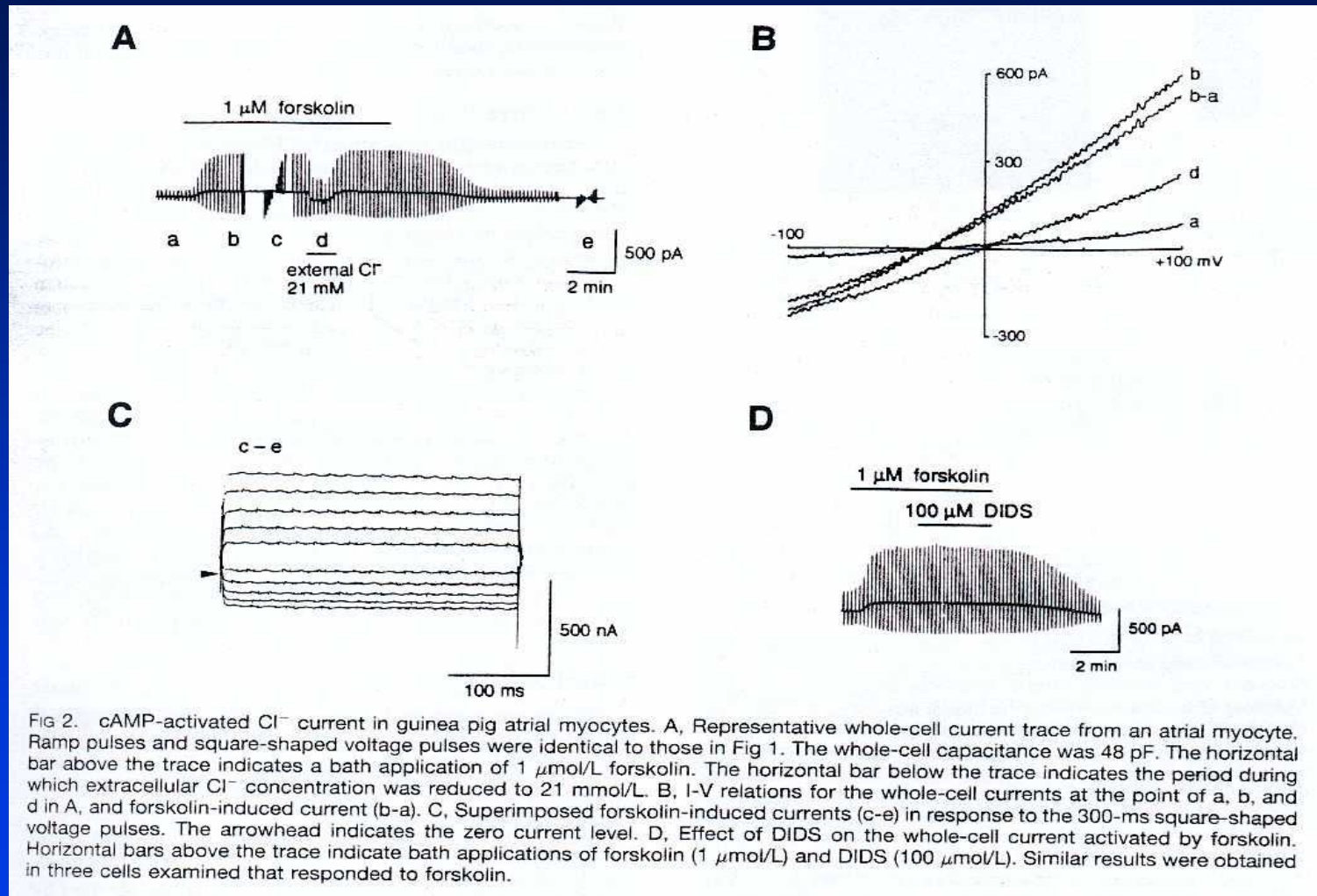
Sejt térfogat szabályozta Cl^- csatornák ($I_{\text{Cl.vol}}$)

Egyéb Cl^- csatornák (Ca^{2+} aktiválta, I_{to2}), purinerg receptorok ($I_{\text{Cl,ATP}}$), stb.)

E_{Cl} normál fiziológiás körülmények között -65 és -45 mV között van

Ennél fogva a transzmembrán Cl^- csatornáknak megvan az az egyedi tulajdonságuk, hogy *inward* és *outward* áramként is hozzájáruljanak a szív AP kialakításához.

PK aktiválta Cl^- csatornák ($I_{\text{Cl,PK}}$)



! A pitvari sejtek kb. 21 % -ában van

PK aktiválta Cl⁻ csatornák (I_{Cl,PK})

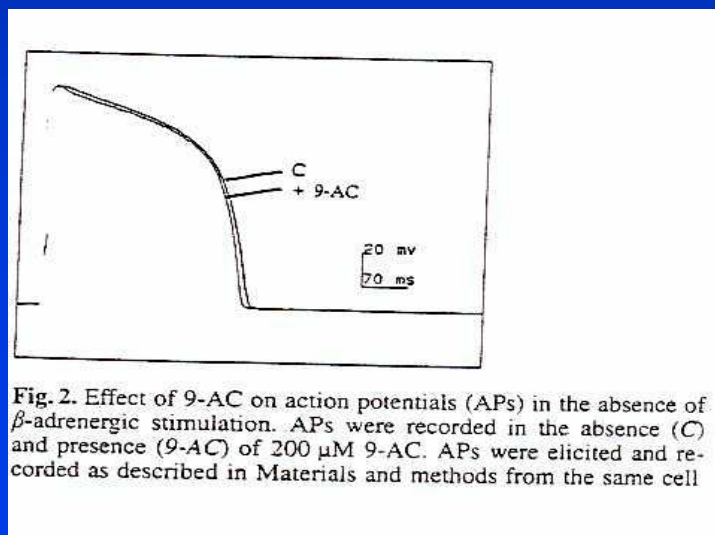
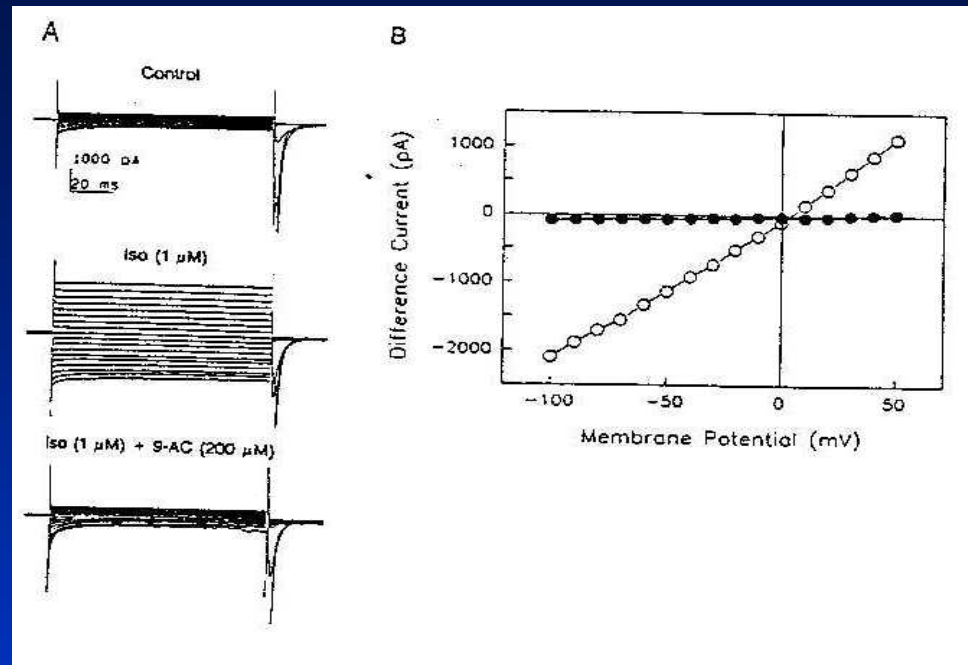
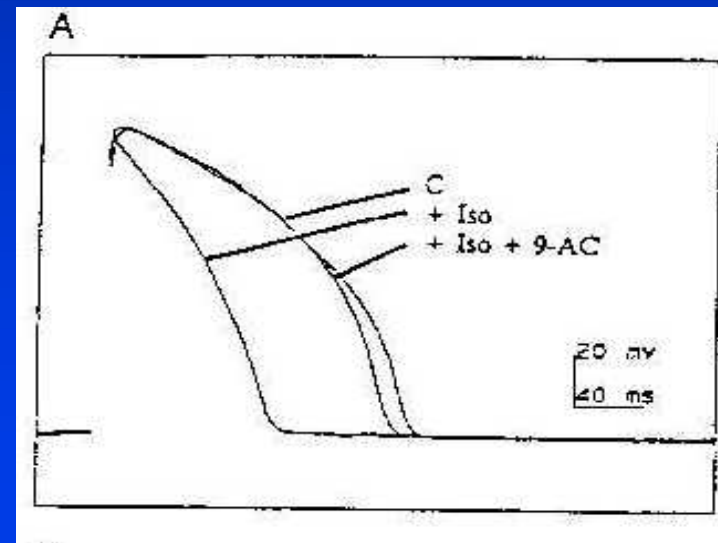
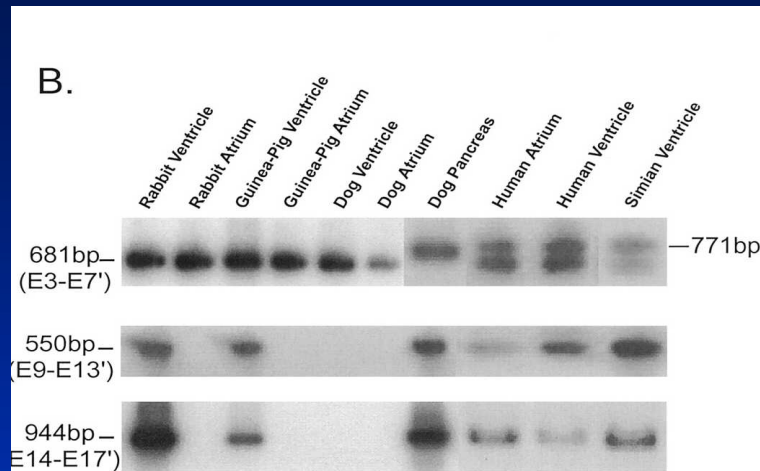


Fig. 2. Effect of 9-AC on action potentials (APs) in the absence of β -adrenergic stimulation. APs were recorded in the absence (C) and presence (9-AC) of 200 μ M 9-AC. APs were elicited and recorded as described in Materials and methods from the same cell



Levesque et al, Pflug Archiv, 424, 54-62, 1993

Molekuláris háttér, szövet és species sajátosságok ($I_{Cl.PK}$)



Kódoló gén: (CFTR)

(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

Hume et al, *Physiol Rev*, 80, 31-81, 2000

Jelen van:

-Felnőtt kamrai de nem pitvari (?) és szinuszcsomó sejtekben (tengerimalac, nyúl, macska és humán (?))

Sejt térfogat szabályozta Cl⁻ csatornák ($I_{Cl.vol}$)

A térfogat által vezérelt anion csatornák minden szív régióban jelen vannak, és fontos szerepet játszanak a sejt térfogat szabályozásban.

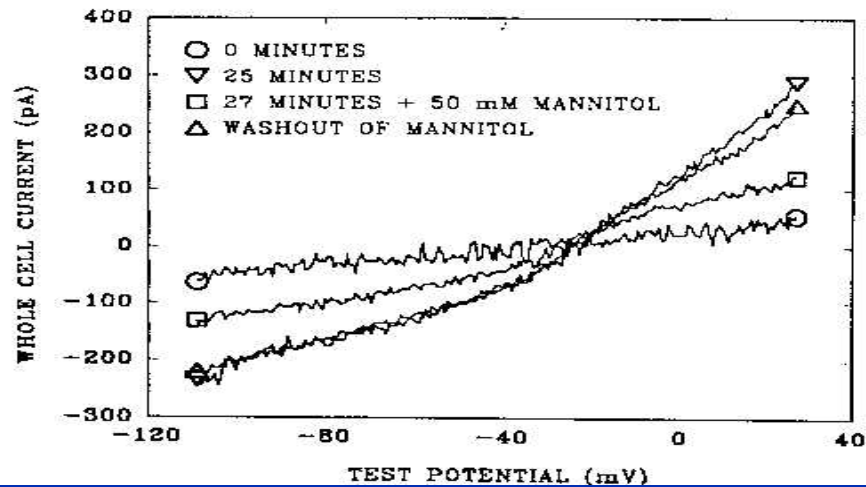
A sejt térfogatban történő megnövekedés egy kifelé rektifikáló klorid csatornát aktivál, amely a pozitív membrán potenciál értékeknél inaktiválódik

A klorid csatorna kísérletes méréséhez hipotóniás oldatok segítségével indukálunk sejttérfogat növekedést

Az áram SIDS és 9-AC szenzitív

Aktív háttéráramként működik

Sejt térfogat szabályozta Cl⁻ csatornák ($I_{Cl.vol}$)



Sorota, Circ res, 70, 679-687, 1992

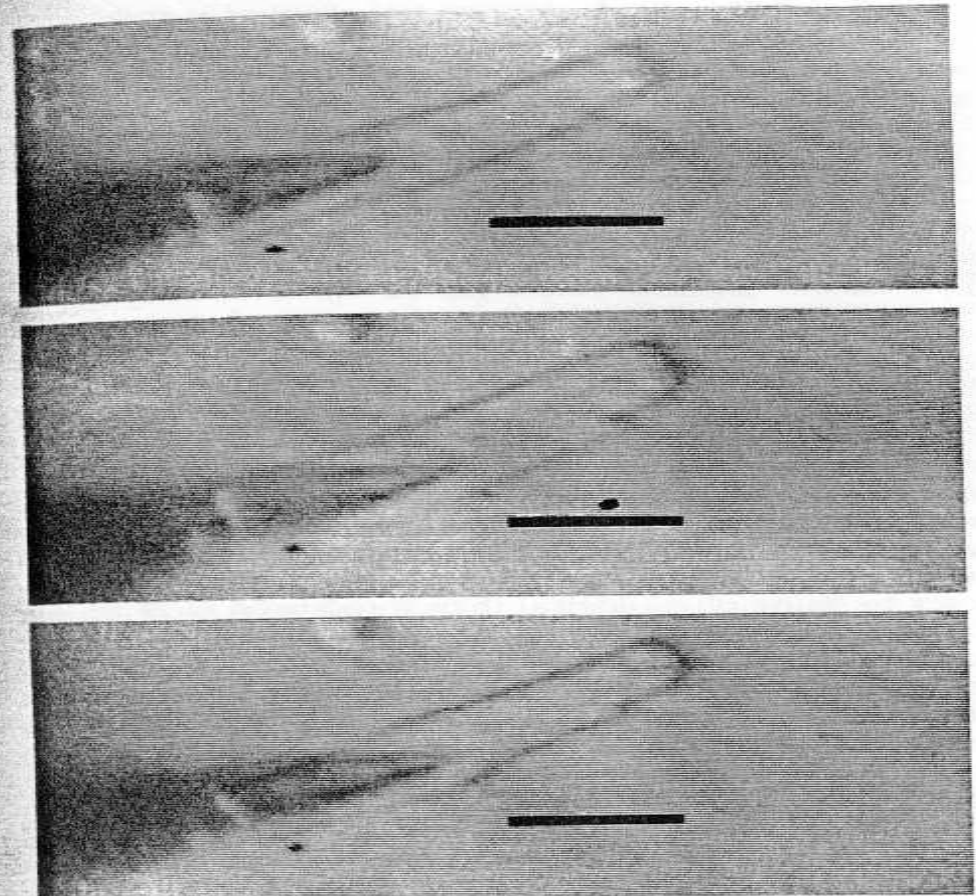
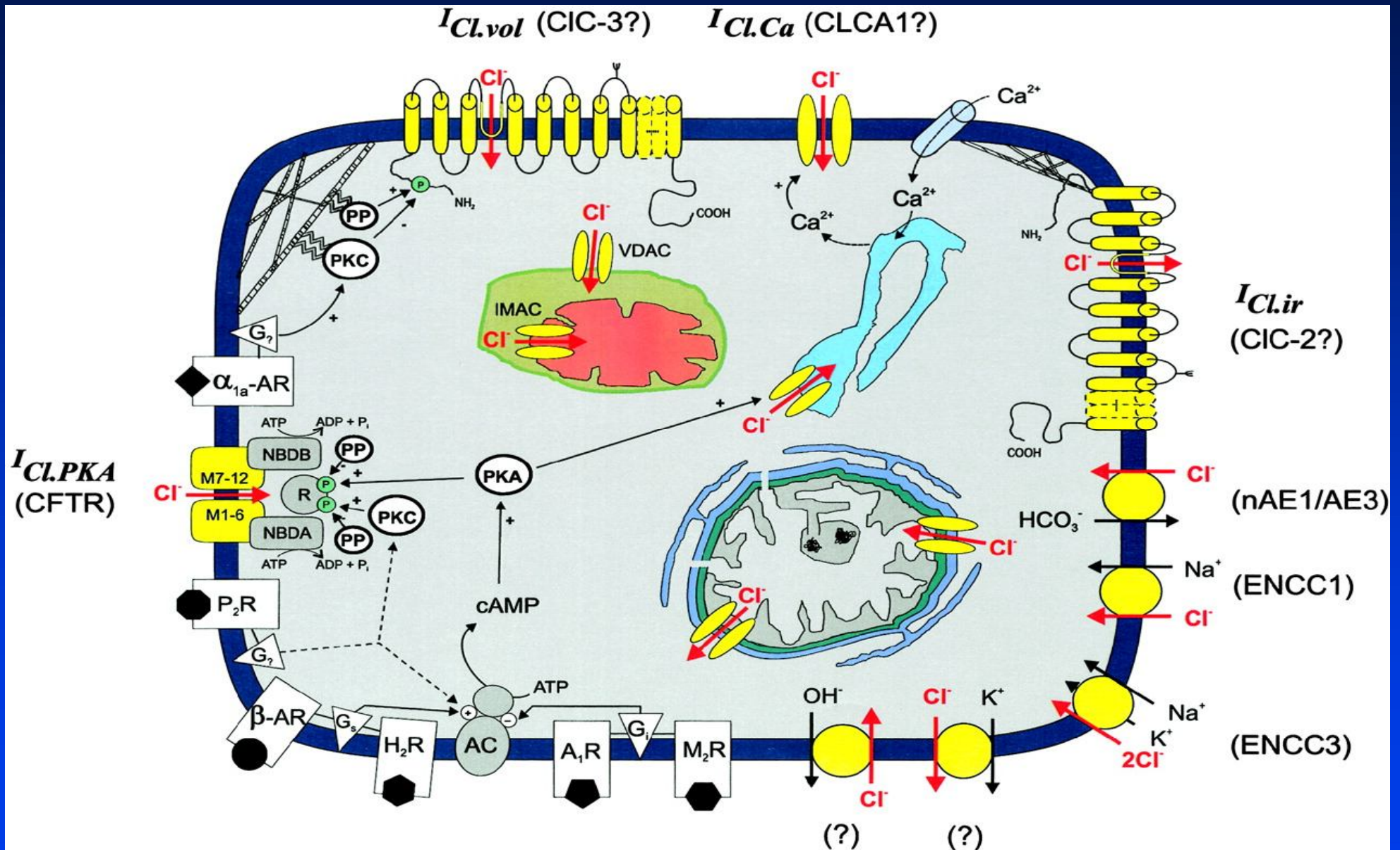


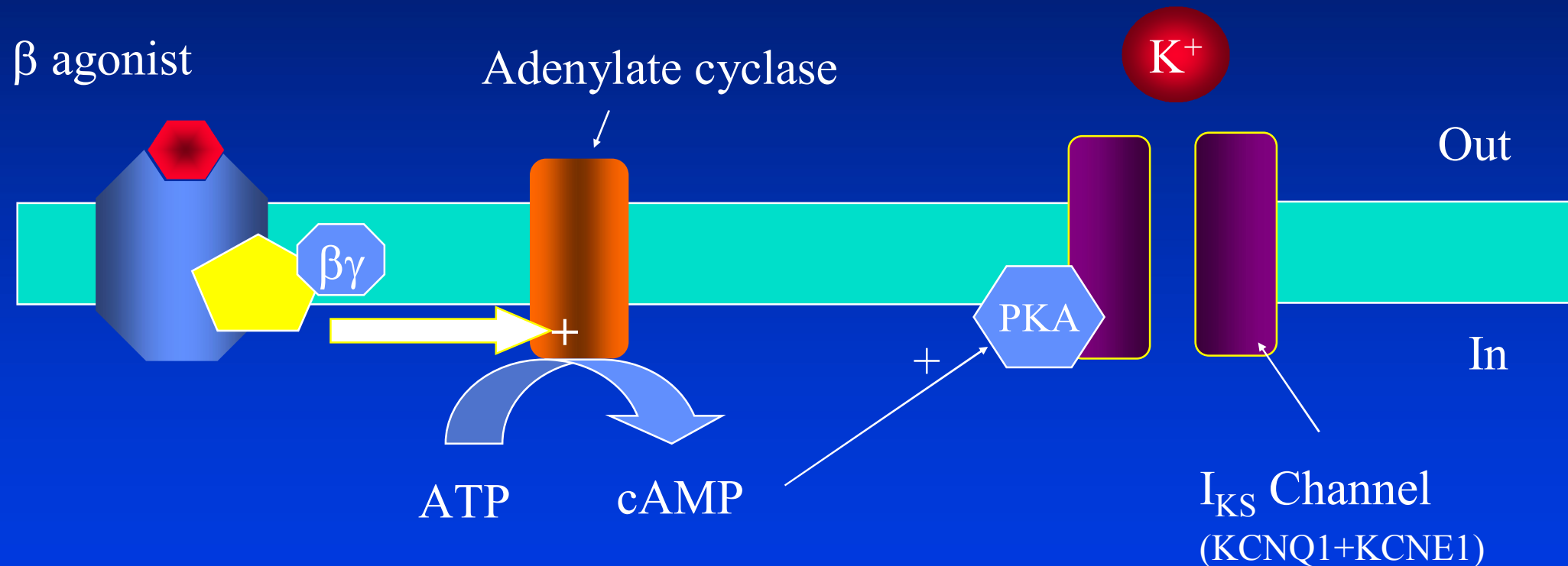
FIGURE 8. Video images showing canine atrial cell width increasing during whole-cell patch-clamp recording. This cell was visualized at $\times 600$ magnification. Video images were recorded on videotape and later photographed off a video monitor. These pictures were taken 3 minutes, 22 minutes, and 27 minutes after establishing the whole-cell patch-clamp configuration. Top panel: Cell at 3 minutes. Middle panel: Marked increase in cell width at 22 minutes into the experiment. Bottom panel: Cell at 27 minutes into the experiment. Cell width returned toward control when the extracellular solution was supplemented with 75 mM mannitol. Bar, 30 μ m in each panel.

Főbb anion csatornák és transzporterek

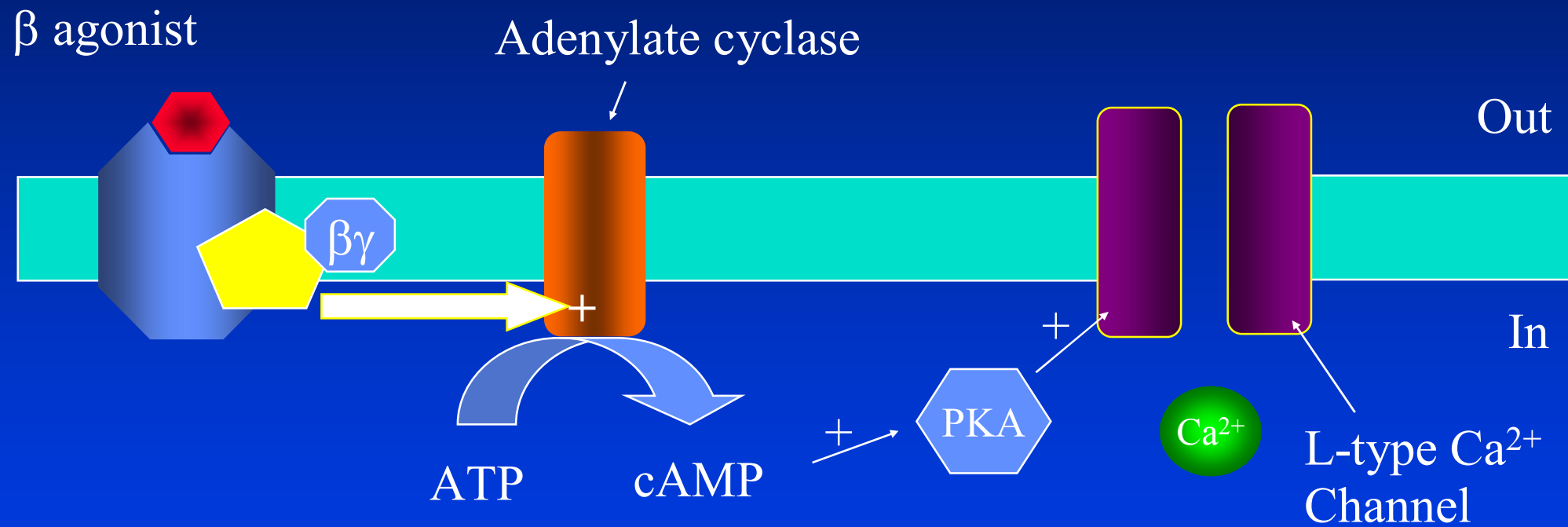


β -Receptors and K_v Channels

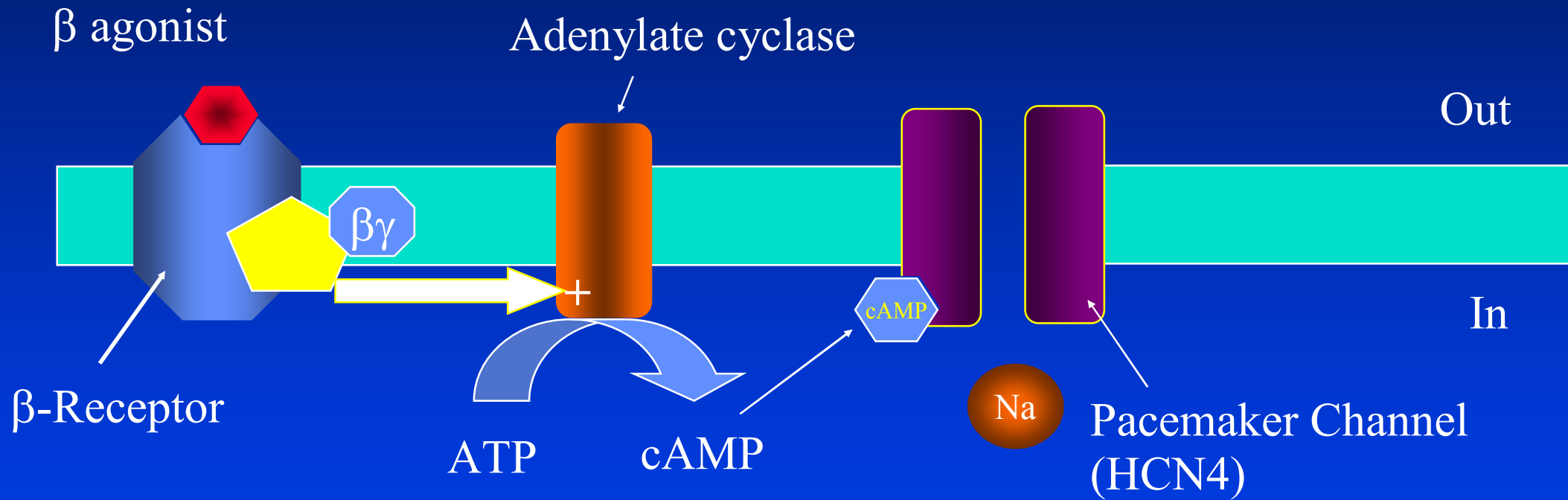
$\uparrow K^+$ permeability $\uparrow$



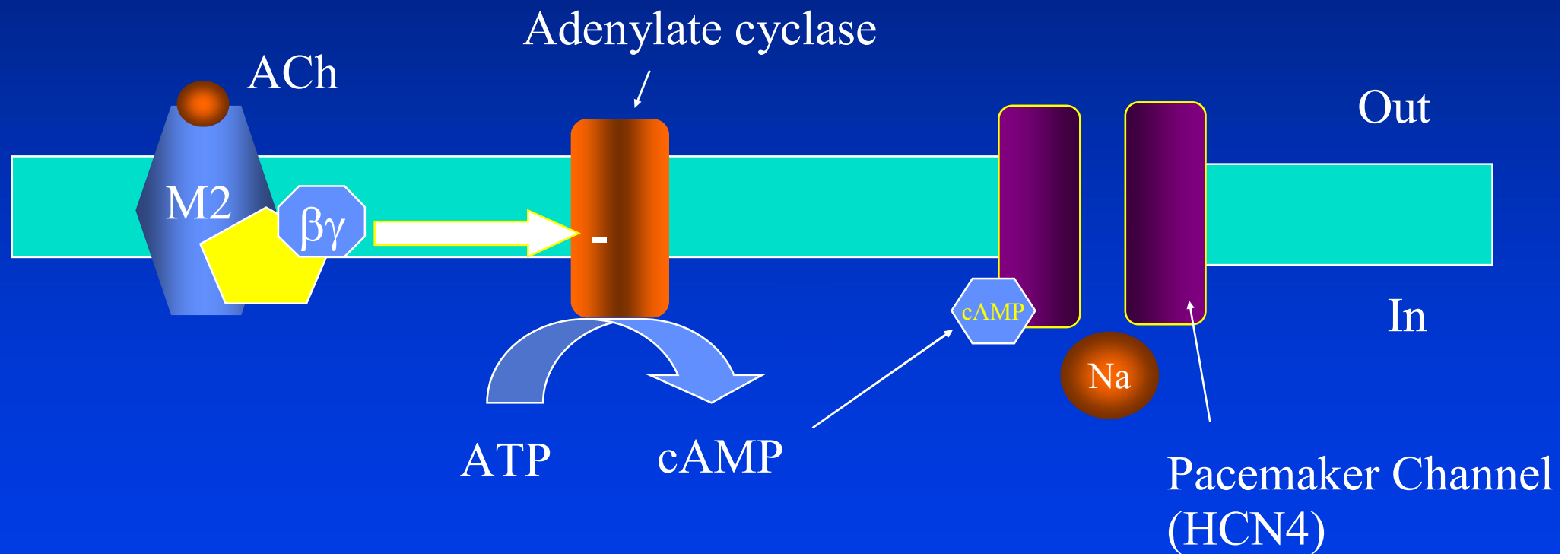
β -Receptors and Ca^{2+} Channels



β -Receptors and Pacemaker Channels



Muscarinic Receptors and Pacemaker Channels

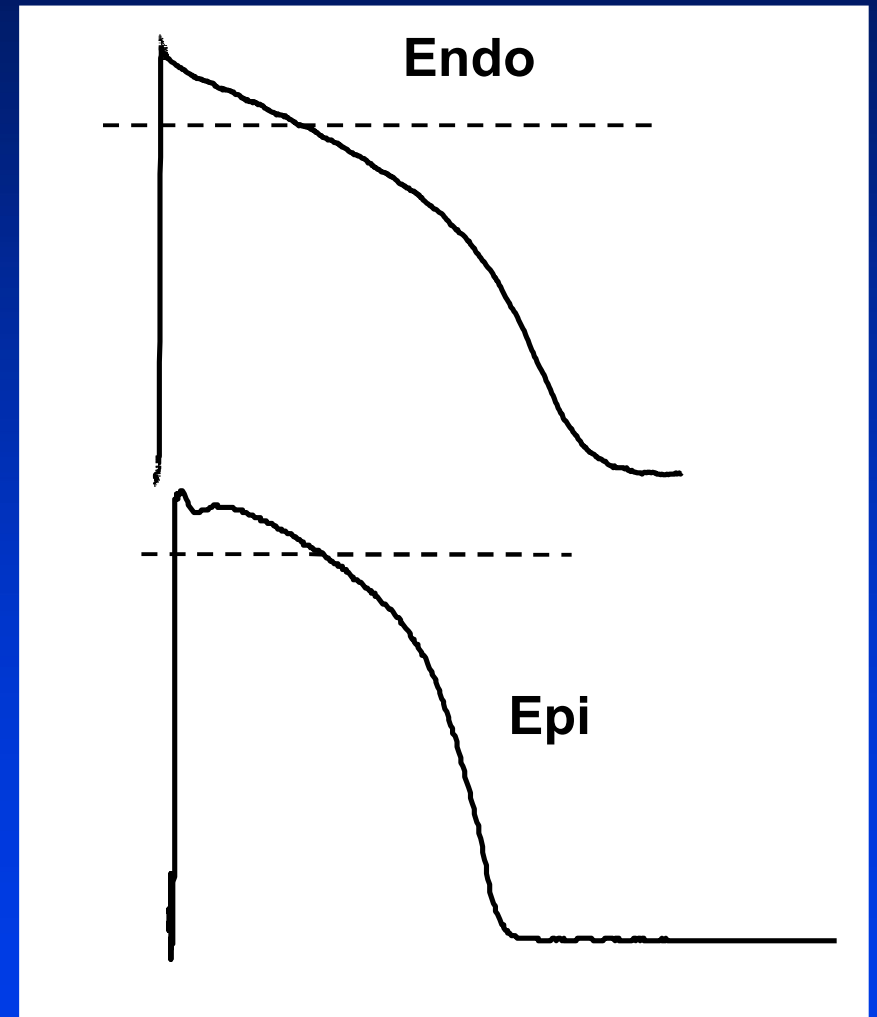
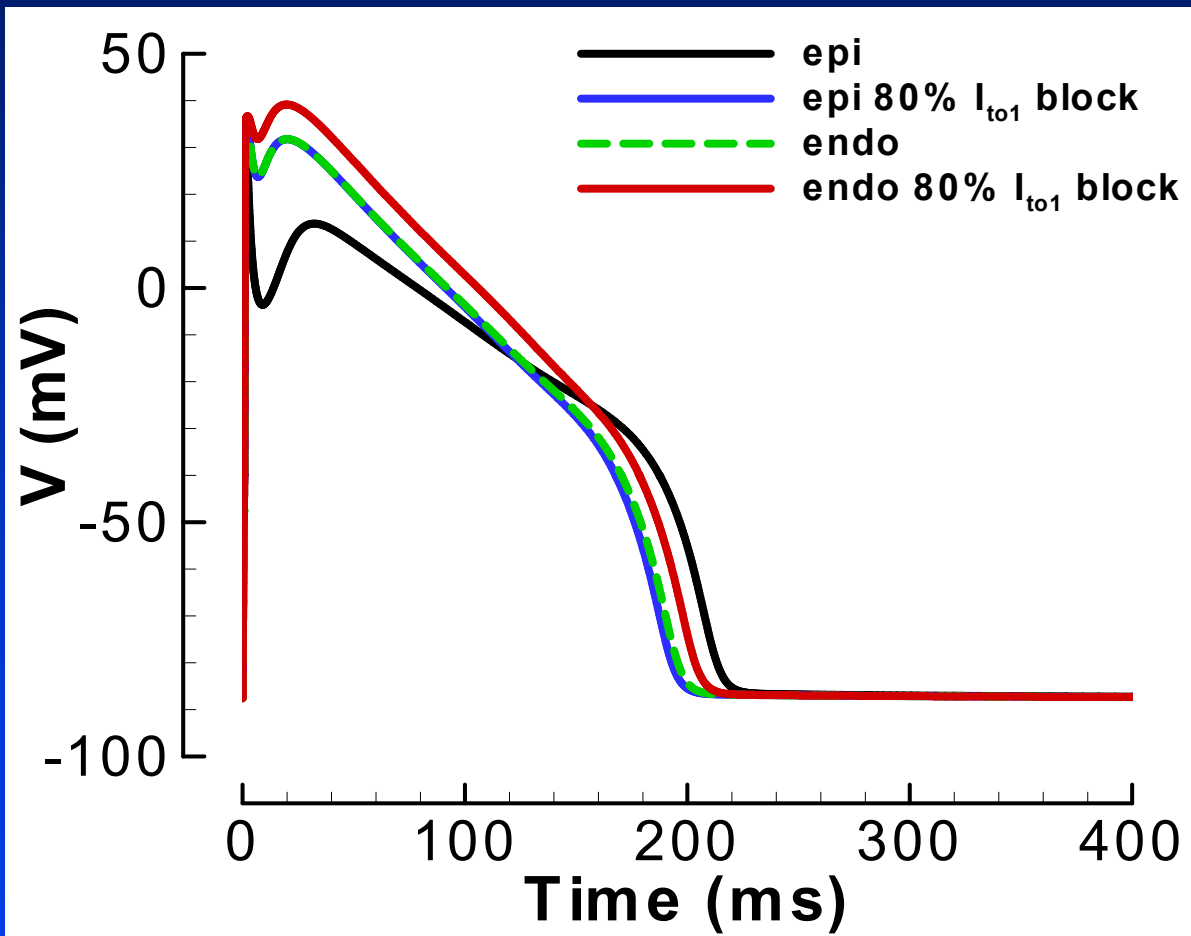


A szív ionáramainak molekuláris szerkezete

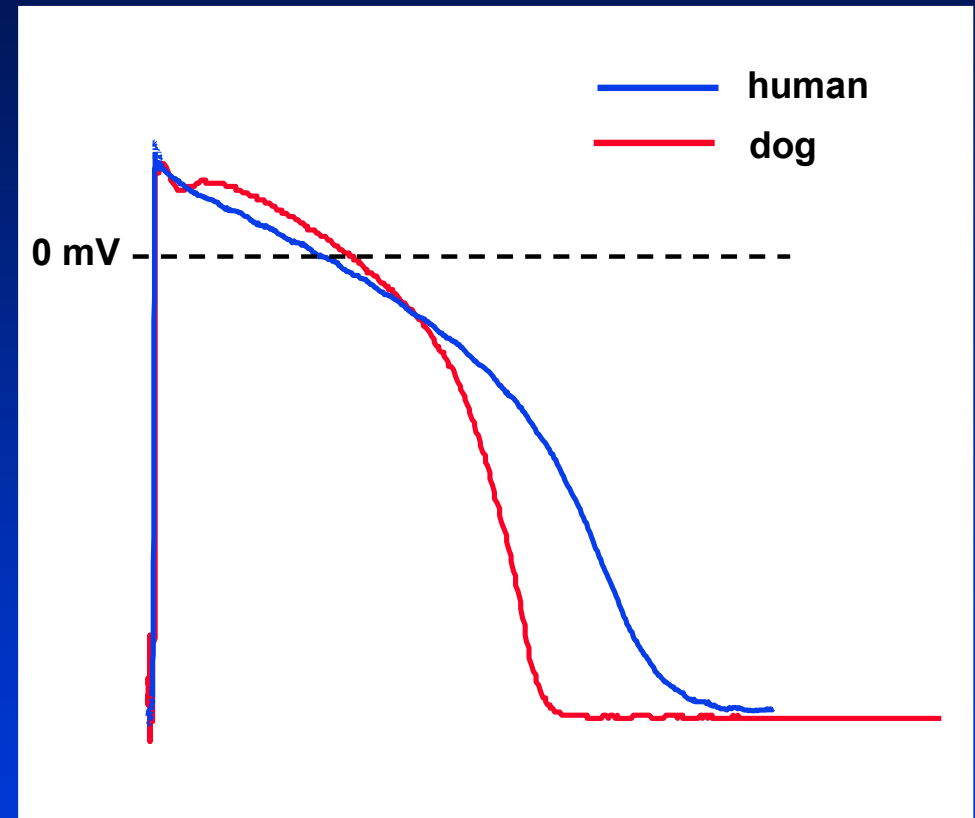
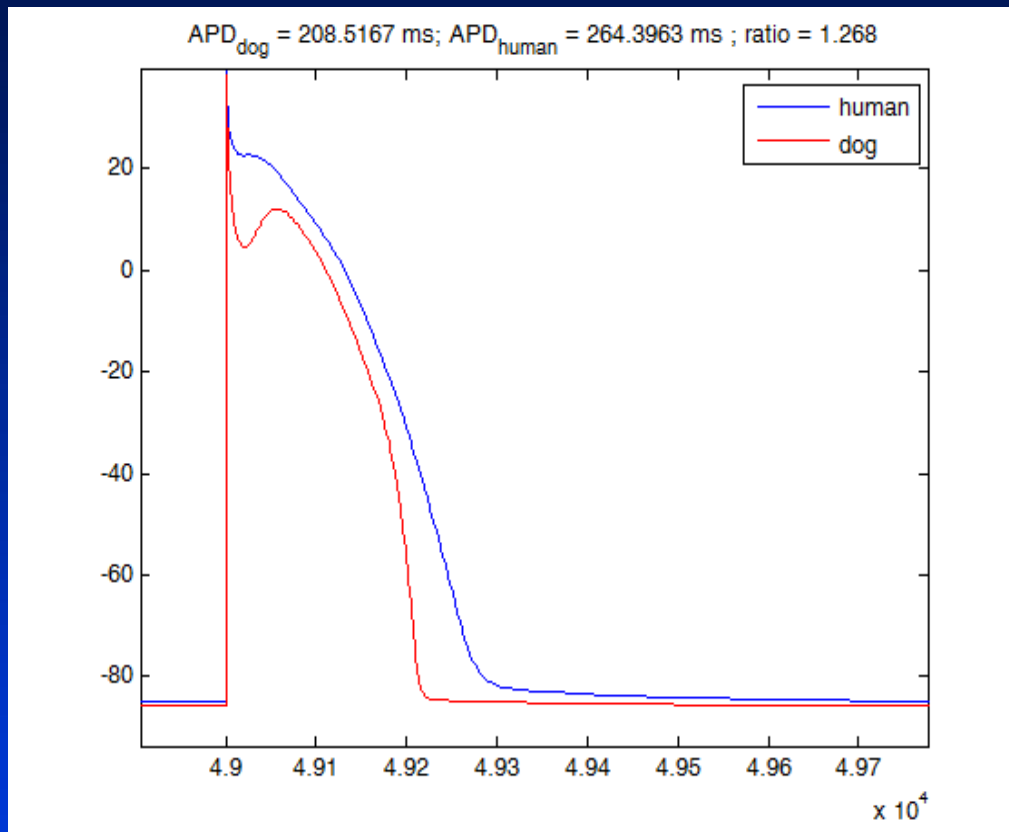
Current	α -subunit(s)	β -subunits	Notes
I_{Na}	Na _v 1.5 (SC5NA)	$\beta 1, \beta 2, \beta 3$	TTX-sensitive type
I_{CaT}	Ca _v 3.1 (α_{1G})	?	Mainly in nodes
I_{CaL}	Ca _v 1.2 (α_{1C}), Ca _v 1.3 (α_{1D})	β, γ, δ	Ca _v 1.3 in nodes
I_f	HCN1+ HCN4	MiRP1 (KCNE2)	Specific for pacemaker tissues
I_{K1}	K _{ir} 2.1 (IRK1)	K _{ir} 2.2	“Inward rectifier”
I_{KATP}	K _{ir} 6.2	SUR	Inactive at physiological [ATP]
I_{KACh} (I_{Kado})	K _{ir} 3.4 (GIRK4) + K _{ir} 3.1 (GIRK1)		Activated by ACh or adenosine; mostly atrial and nodal
I_{to}	K _v 4.2 + K _v 4.3	KChIP2	Mainly subepicardial
I_{Kur} (I_{Ksus})	K _v 1.5	KChAP, K _v β_1 , K _v β_2	Specific for atrium
I_{Kr}	K _v 11.1 (HERG)	MiRP1 (KCNE2)	Rapid “delayed rectifier”
I_{Ks}	K _v 7.1 (KVLQT1)	minK (KCNE1)	Slow “delayed rectifier”
I_{NCX} (I_{Ti})	NCX1		Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger current
I_{NaK}	NaK $\alpha 1, 2, 3$	$\beta 1, \beta 2$	Na ⁺ /K ⁺ pump current
I_{GJ}	Cx43 (ventricle), Cx40, Cx45 (nodes)		Gap-junctional current

Denomination of α -subunits according to the IUPHAR compendium of voltage-gated ion channels [127]. Other frequently used denominations in parentheses.

A szív ionáramainak számítógépes modellezése



Control human and dog APs



Human model is based on the dog model by scaling:

factor_IK1 = 0.3779; %0.65 pA/pF vs 1.72pA/pF

factor_Ito = 0.9*0.77; % dog: 0.9 x normal HR model

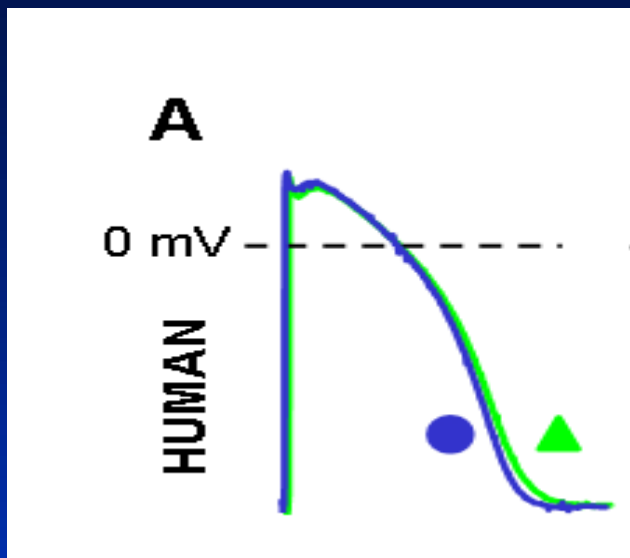
factor_ICaL = 1.3;

factor_IKr = 1;

factor_IKs = 0.22; % dog = 4.5 x human

BCL = 1000 ms

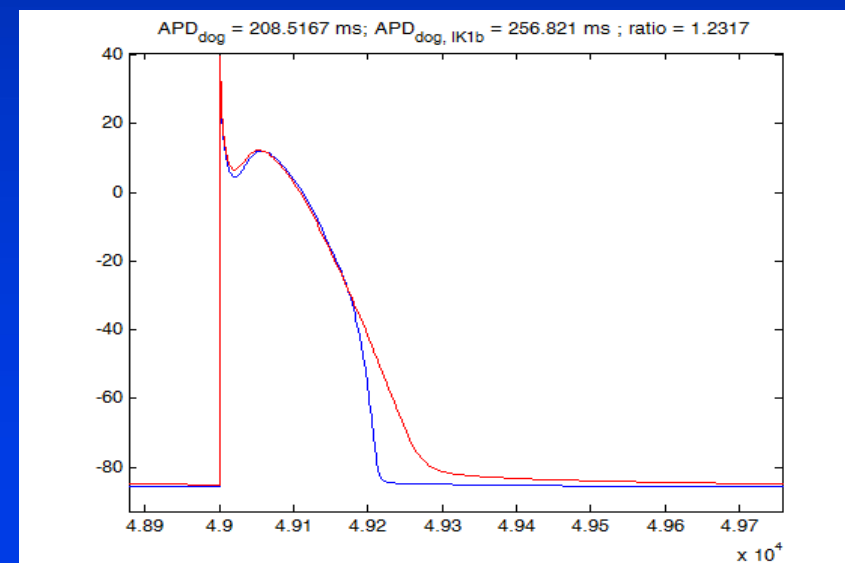
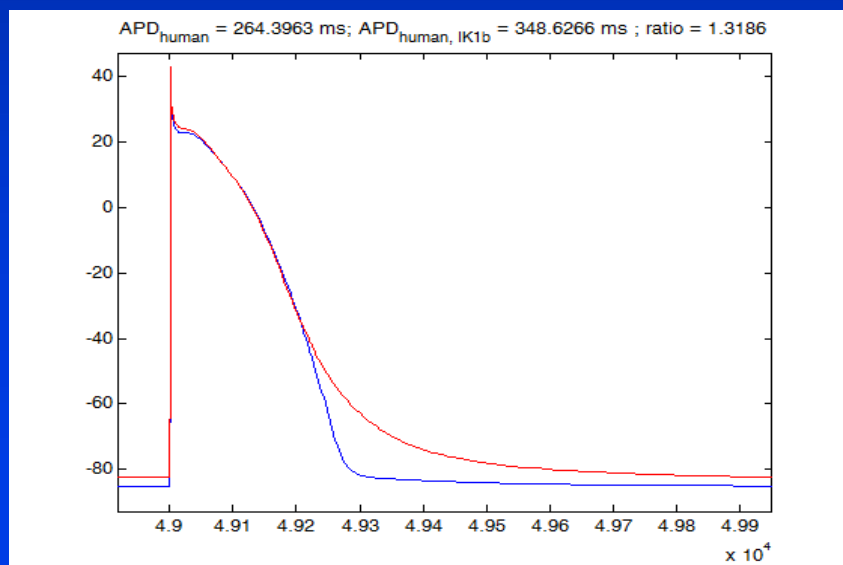
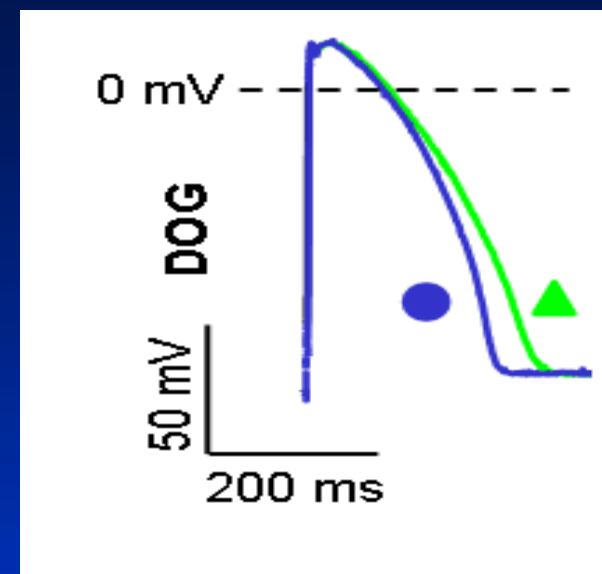
humán



IK1 block (0.3xgK1)

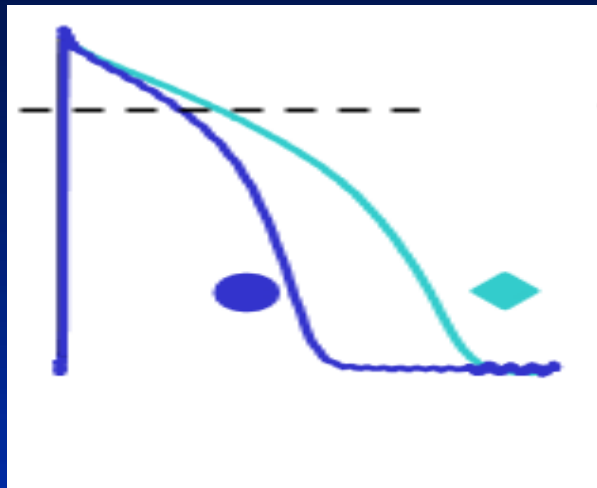
● Control
▲ I_{K1} block by
10 μ M BaCl₂

kutya

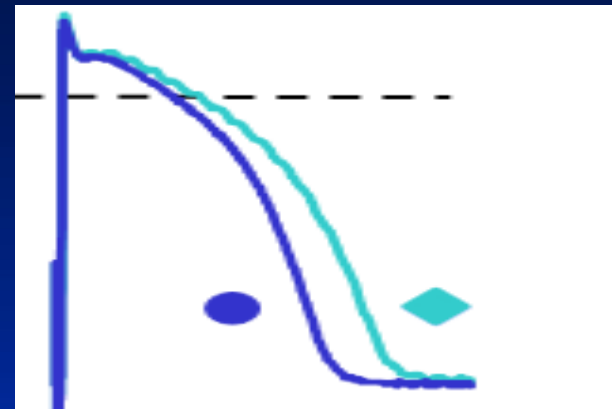


IKr block (0.25xgKr)

humán

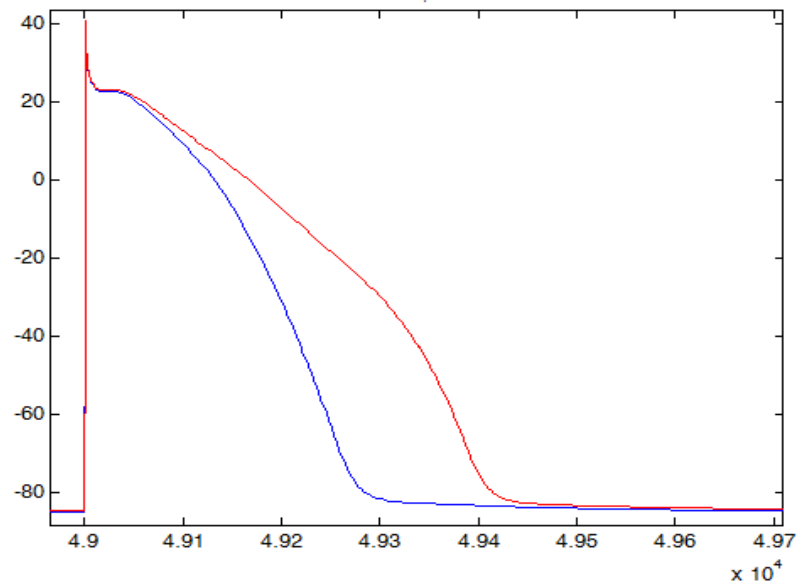


kutya

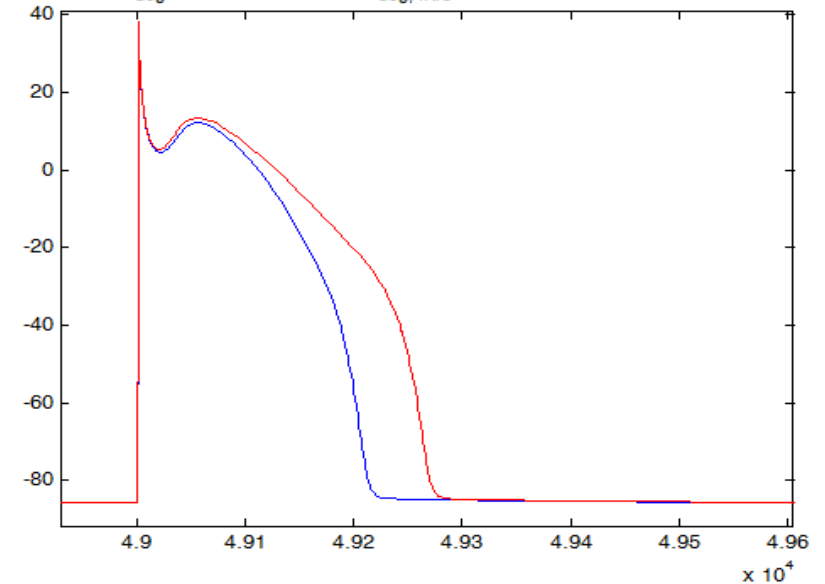


● Control
◆ I_{Kr} block by 50 nM dofetilide

$APD_{human} = 264.3963 \text{ ms}$; $APD_{human, IKrb} = 392.4496 \text{ ms}$; ratio = 1.4843



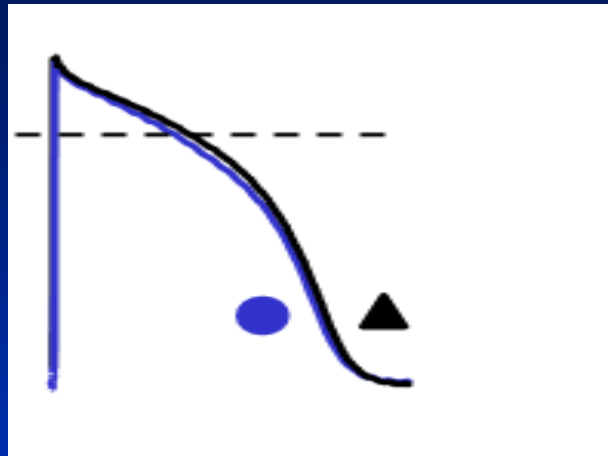
$APD_{dog} = 208.5167 \text{ ms}$; $APD_{dog, IKrb} = 264.7662 \text{ ms}$; ratio = 1.2698



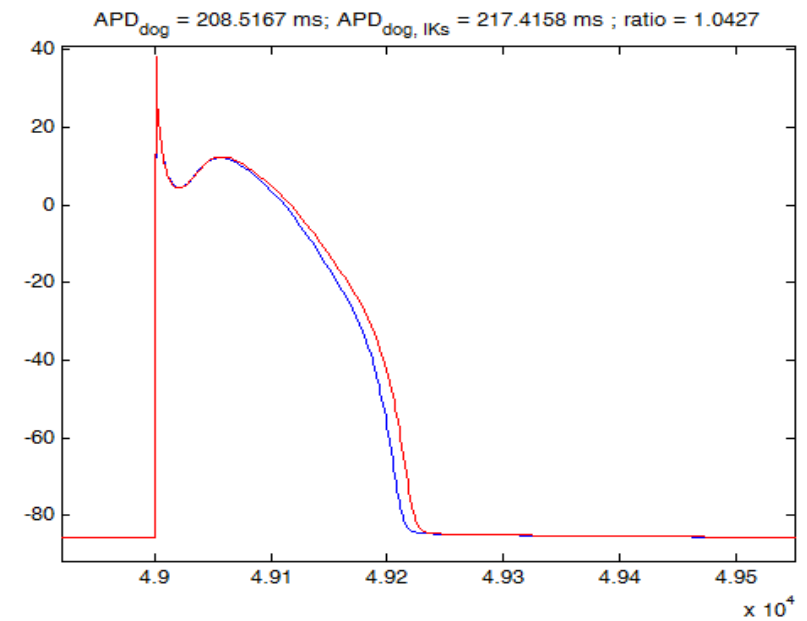
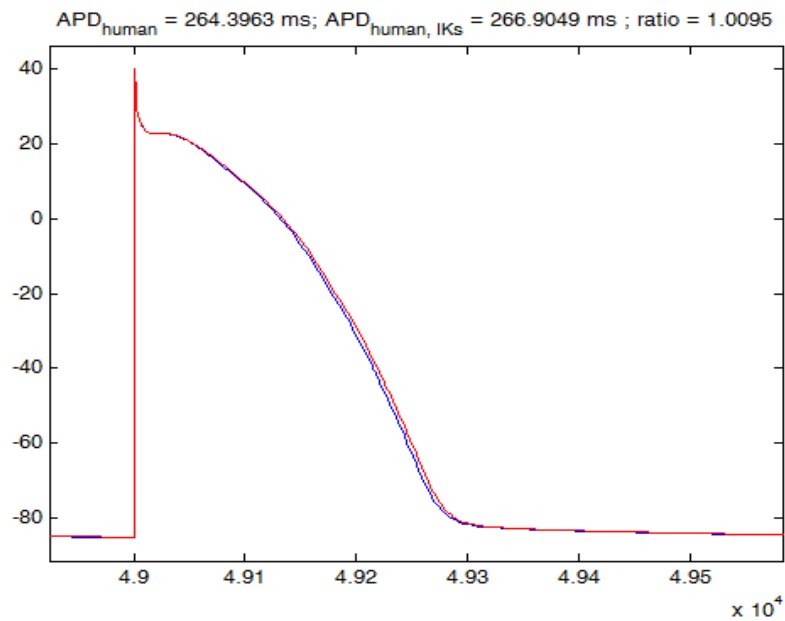
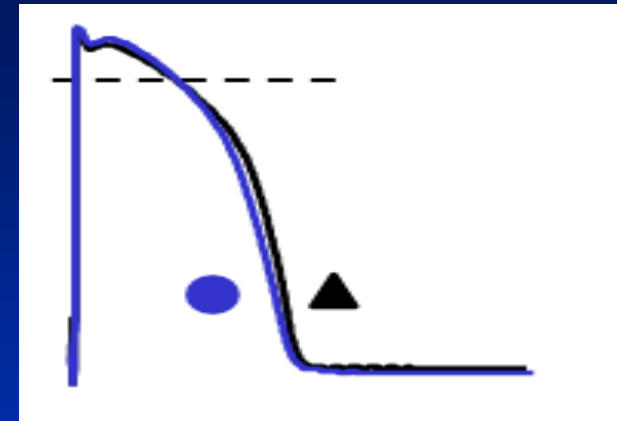
humán

IKs block (0.5 x gKs)

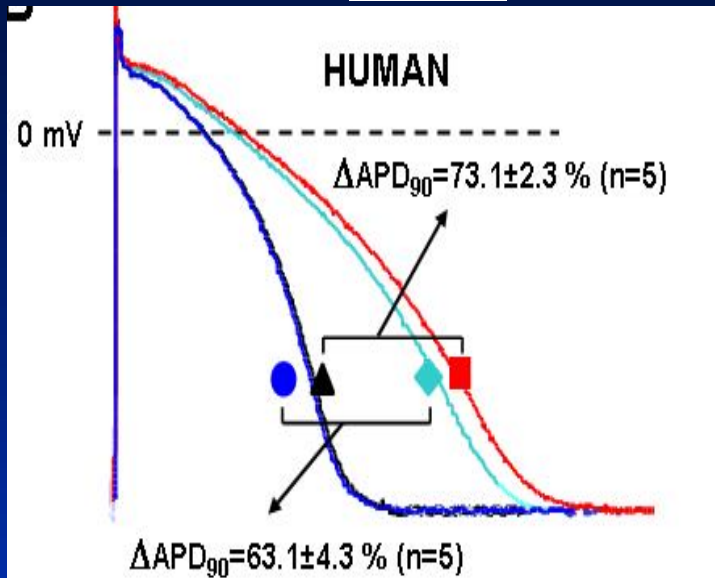
kutya



● Control
▲ I_{Ks} block by
1 μ M HMR-1556

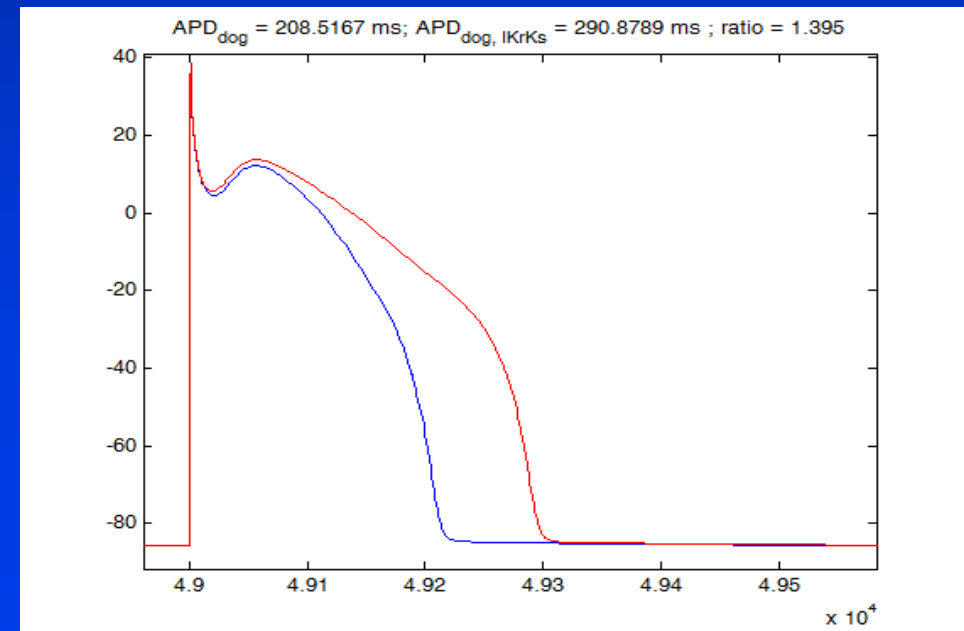
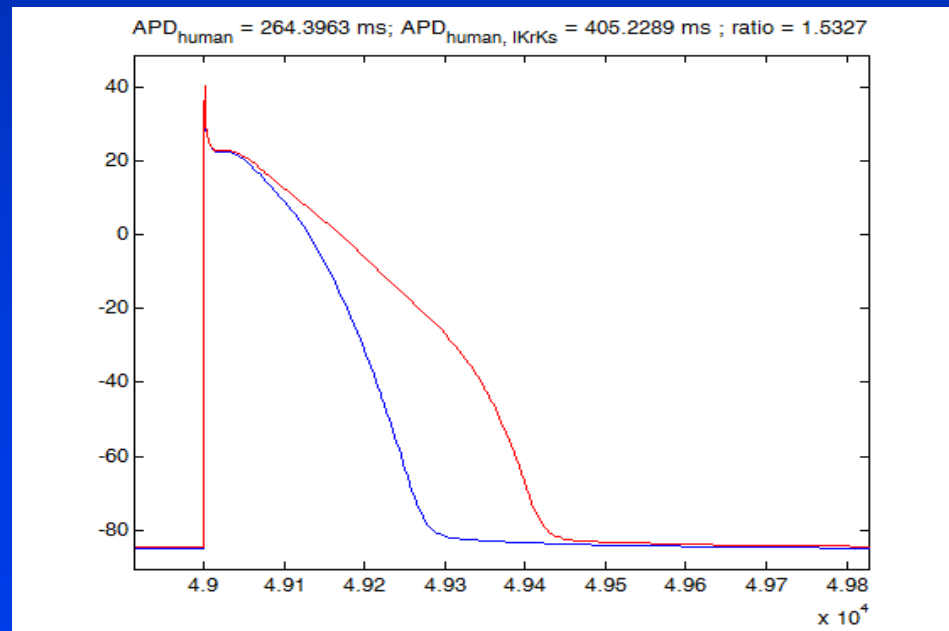
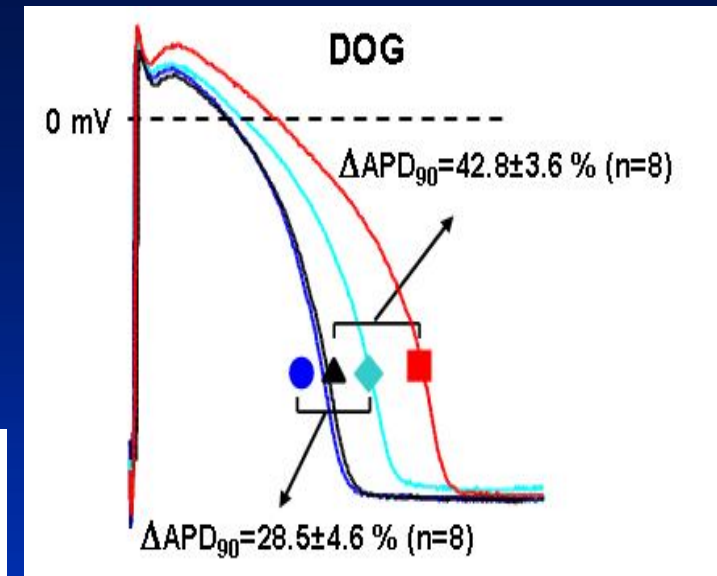


humán



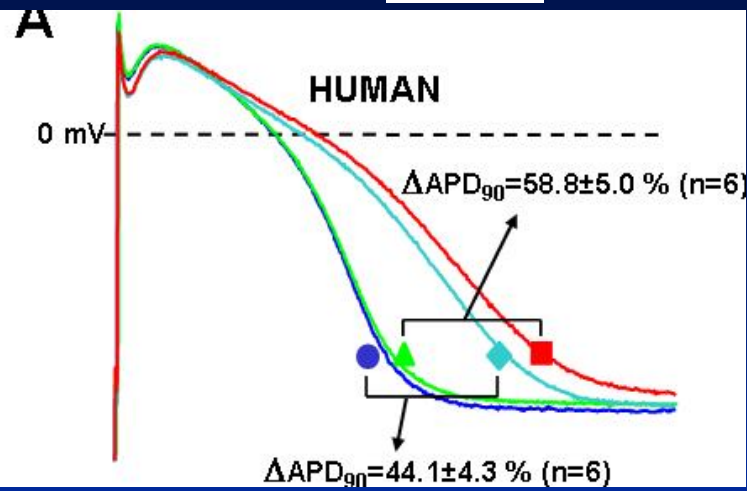
IKr + IKs

kutya

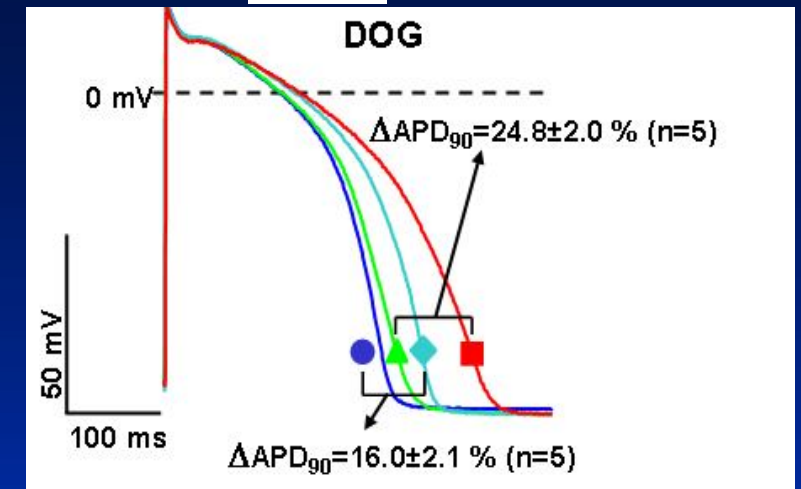


IKr + IK1

humán

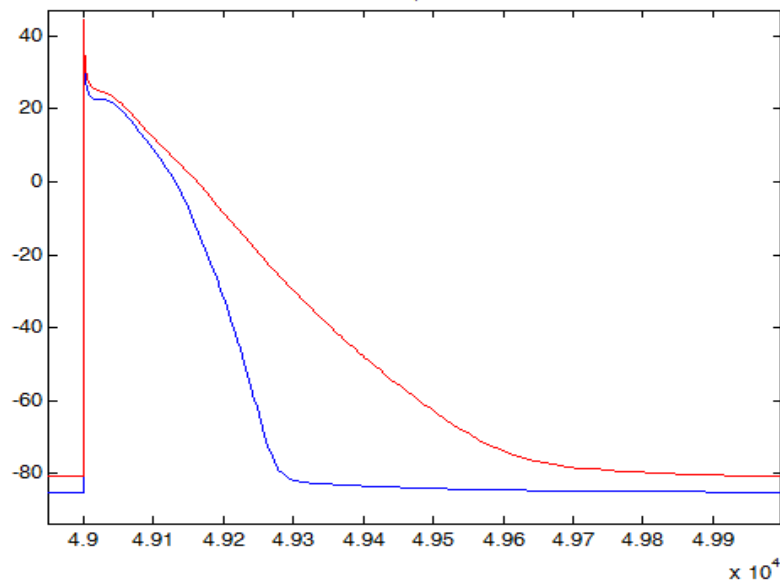


kutya

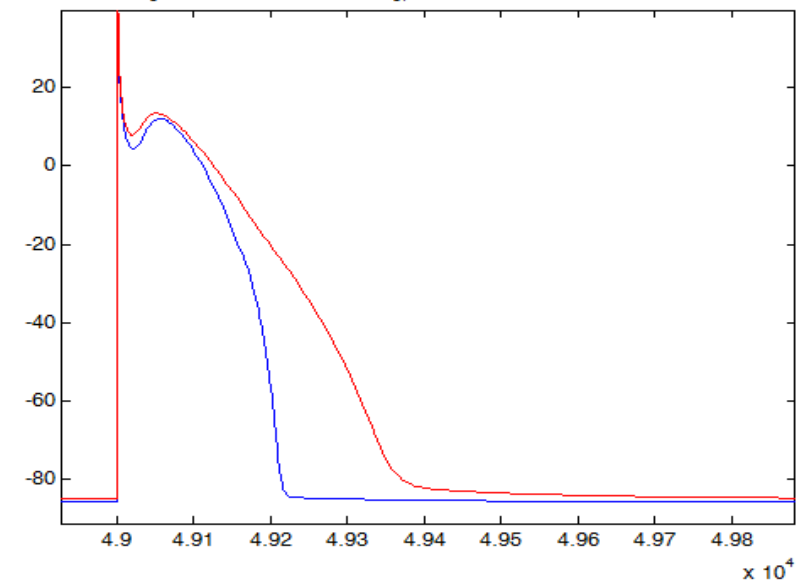


- Control
- ▲ 10 μM BaCl_2
- ◆ 50 nM dofetilide
- 10 μM BaCl_2 + 50 nM dofetilide

$\text{APD}_{\text{human}} = 264.3963 \text{ ms}$; $\text{APD}_{\text{human, IK1Kr}} = 539.1837 \text{ ms}$; ratio = 2.0393



$\text{APD}_{\text{dog}} = 208.5167 \text{ ms}$; $\text{APD}_{\text{dog, IK1Kr}} = 341.8294 \text{ ms}$; ratio = 1.6393



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET !