

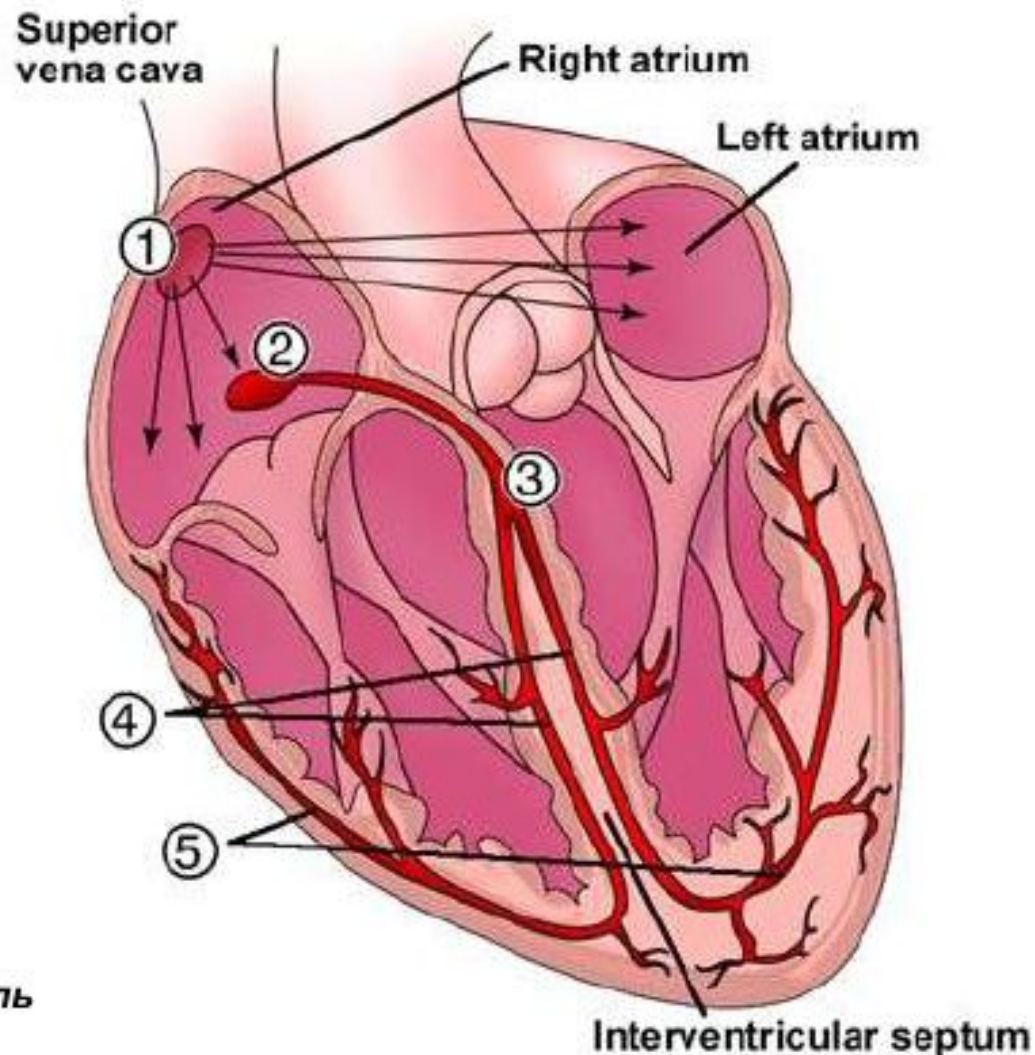
Физиология ССС. Электrogenез в миокарде.

Хубиев Ш.М.

Проводящая система сердца

ФУНКЦИИ:

- * генерация ПД
- * распространение ПД по миокарду



1 – синоатриальный узел (водитель ритма 1 порядка: 60-70 уд/мин)

2 – атриовентрикулярный узел (водитель ритма 2 порядка: 40-60 уд/мин)

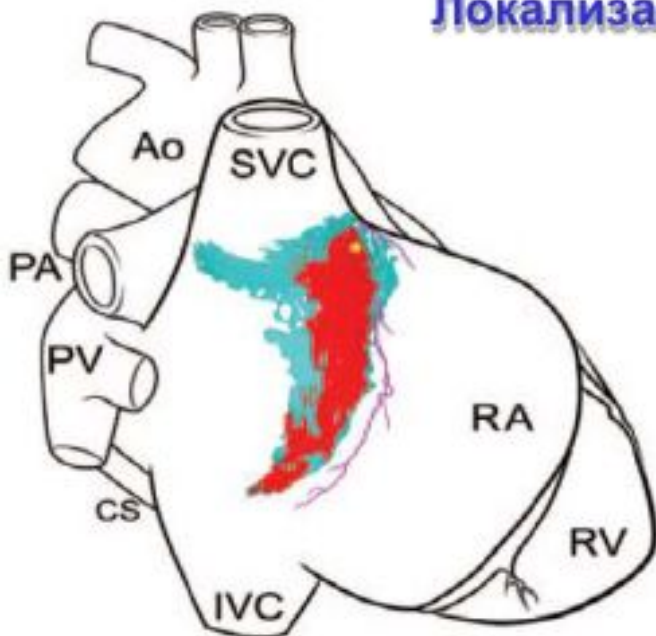
3 – пучок Гиса

4 – правая и левая ветви пучка

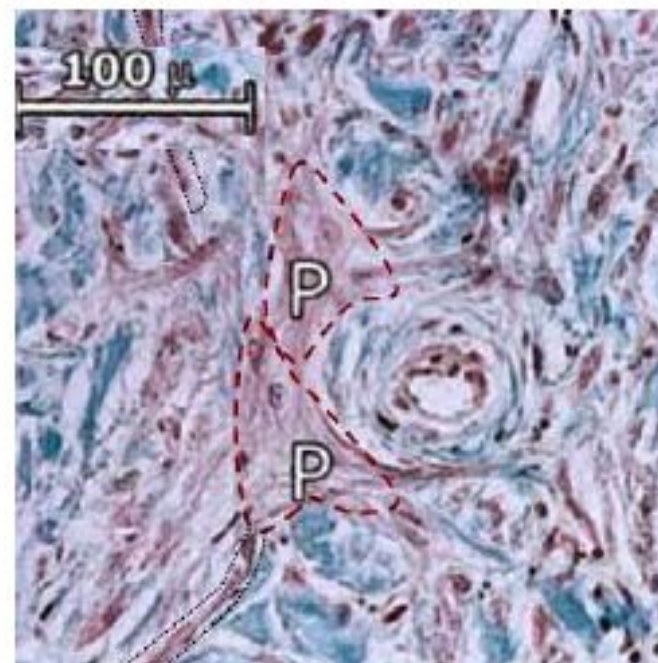
5 – волокна Пуркинье

} *вентрикулярная проводящая система – пейсмекеры 3 порядка (30-40 уд/мин)*

Локализация синоатриального узла и строение его клеток



Кластерное строение СУ человека: видны 2 кластера пейсмекерных клеток (P)



Клетки, изолированные из синусного узла кролика

В синусном (и атриовентрикулярном) узле клетки мелкие, расположены «поперек» распространения возбуждения. Кластеры клеток разделены прослойками соединительной ткани.

Скорость проведения возбуждения невелика

Скорость проведения ПД в различных отделах сердца

Ткань	Скорость (м/сек)
синусный и атрио- вентрикулярный узлы	0.03
предсердие	1
волокна Пуркинье	4
желудочек	1

Схема расположения пучков проводящей ткани в AV-узле



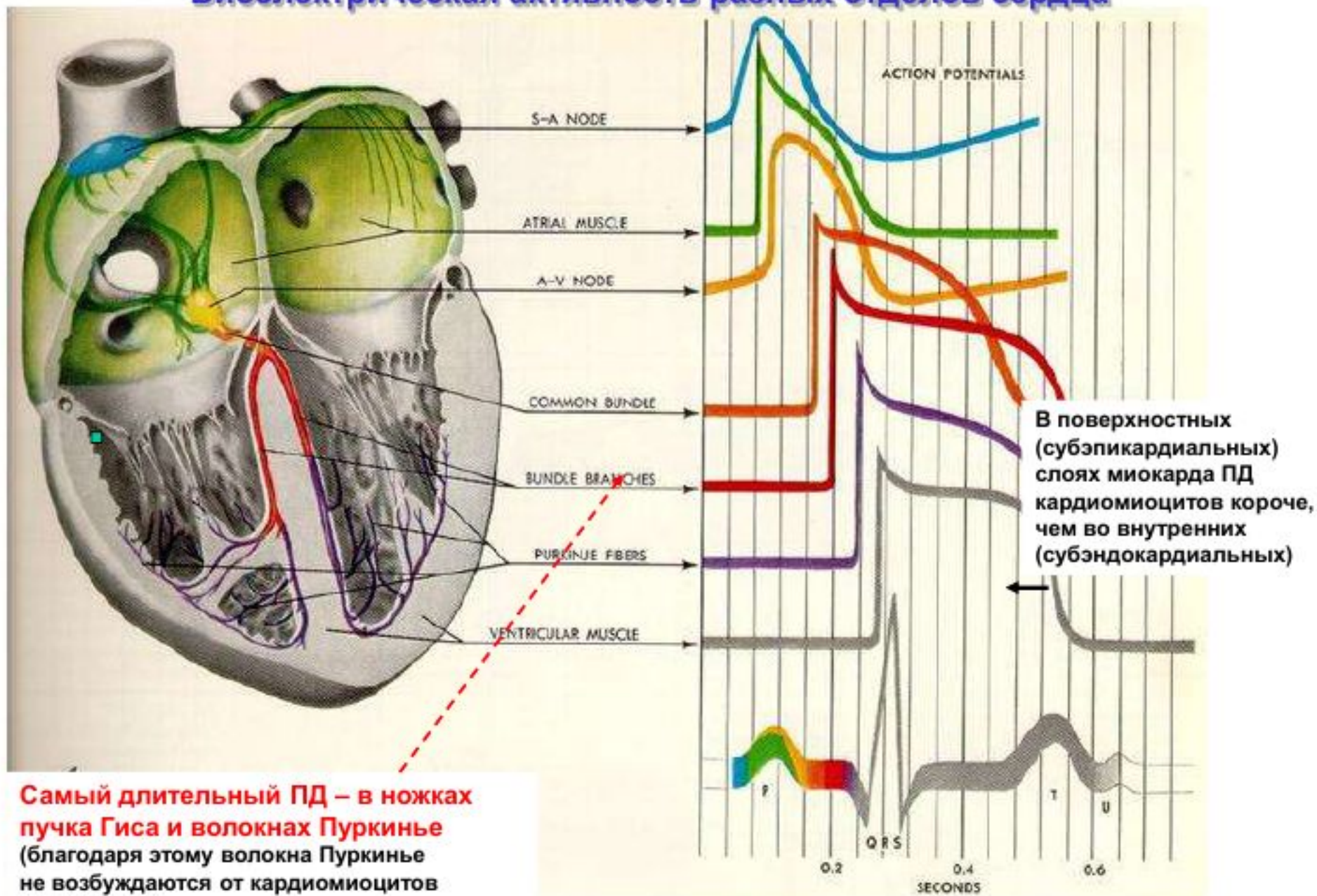
Предсердие

AV-узел

Пучок Гиса

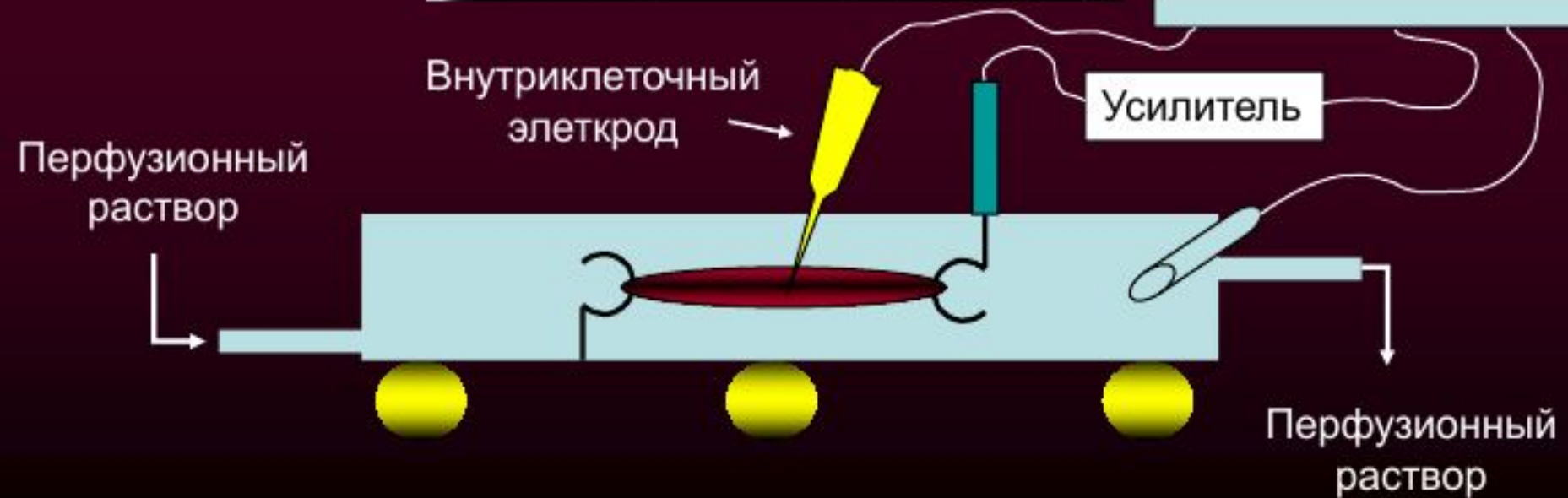
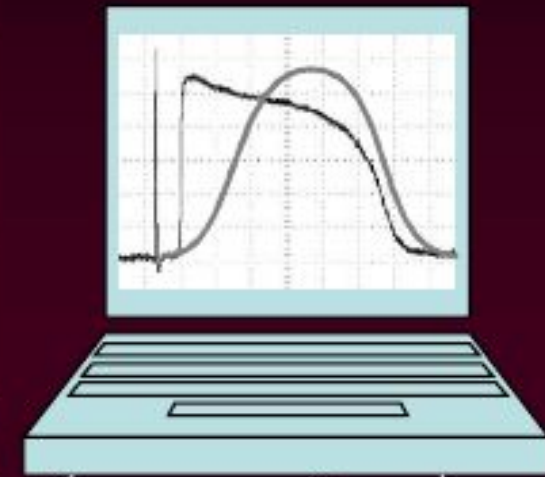


Биоэлектрическая активность разных отделов сердца

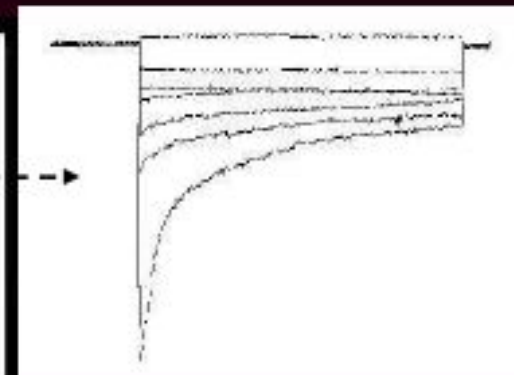


Самый длительный ПД – в ножках пучка Гиса и волокнах Пуркинье (благодаря этому волокна Пуркинье не возбуждаются от кардиомиоцитов желудочков)

Микроэлектродная техника



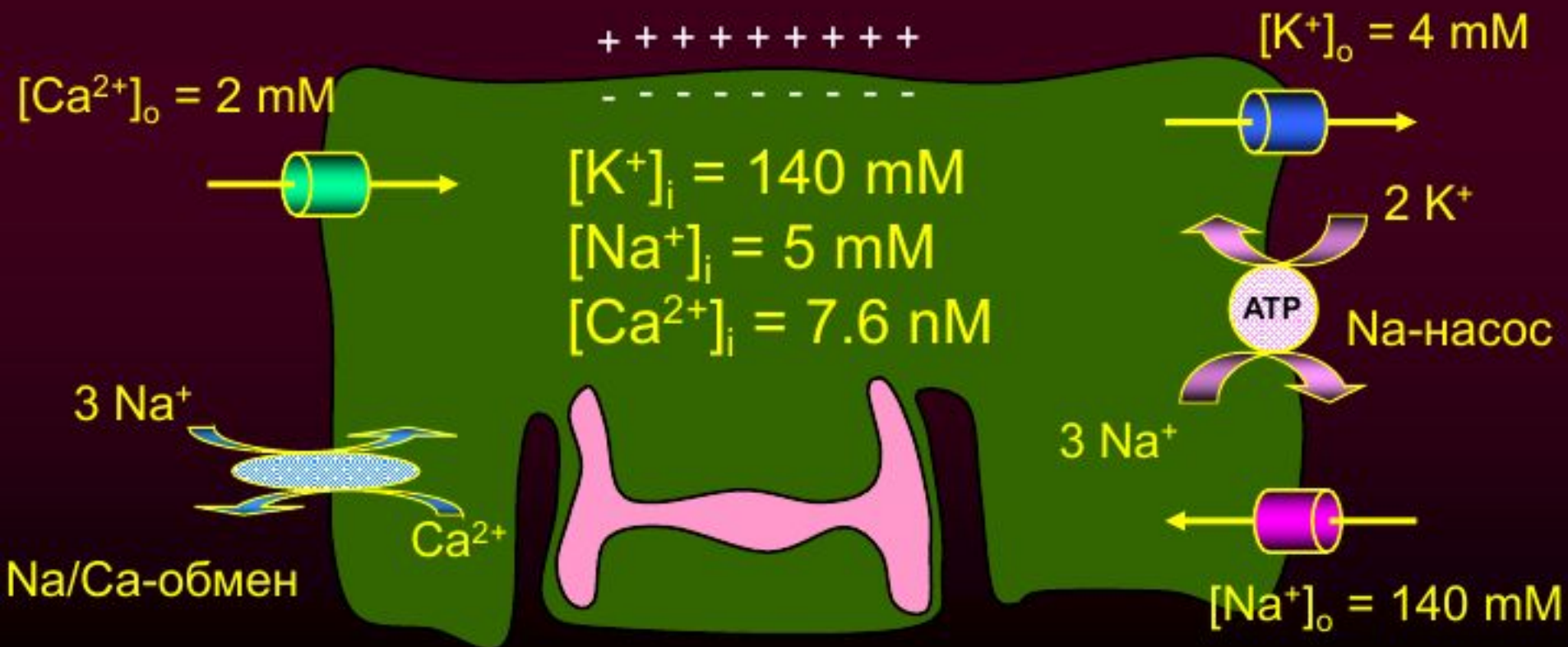
Техника фиксации потенциала (*patch-clamping*)



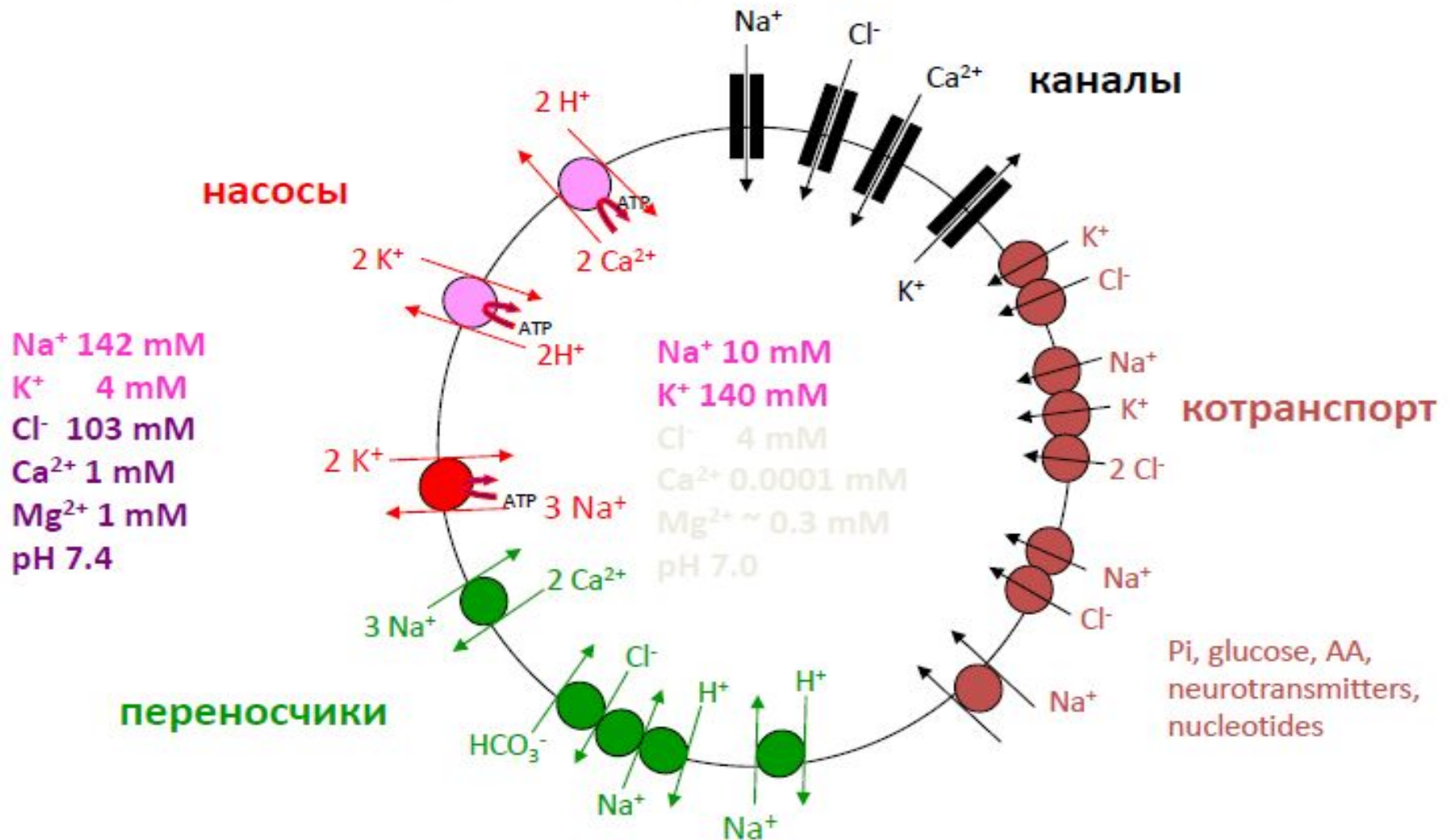
Основные внутри- и внеклеточные ионы и мембранные механизмы поддержания их гомеостаза

Избирательная проницаемость сарколеммы
Высокая проводимость для K^+
Электрогенный Na^+/K^+ -насос (~ 10 мВ)

Потенциал покоя ~ -85 мВ

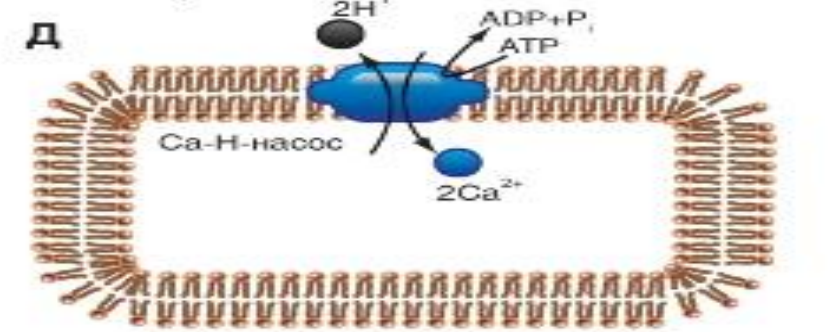
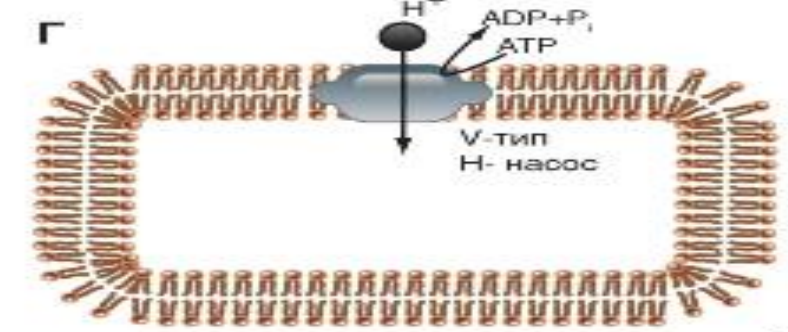
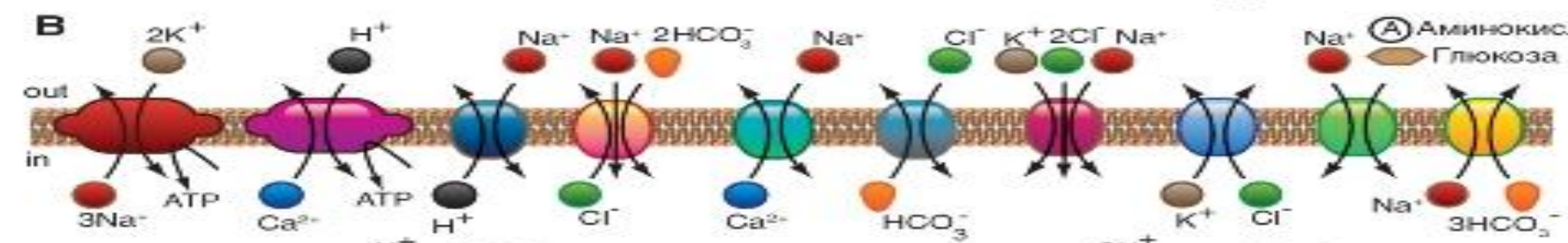
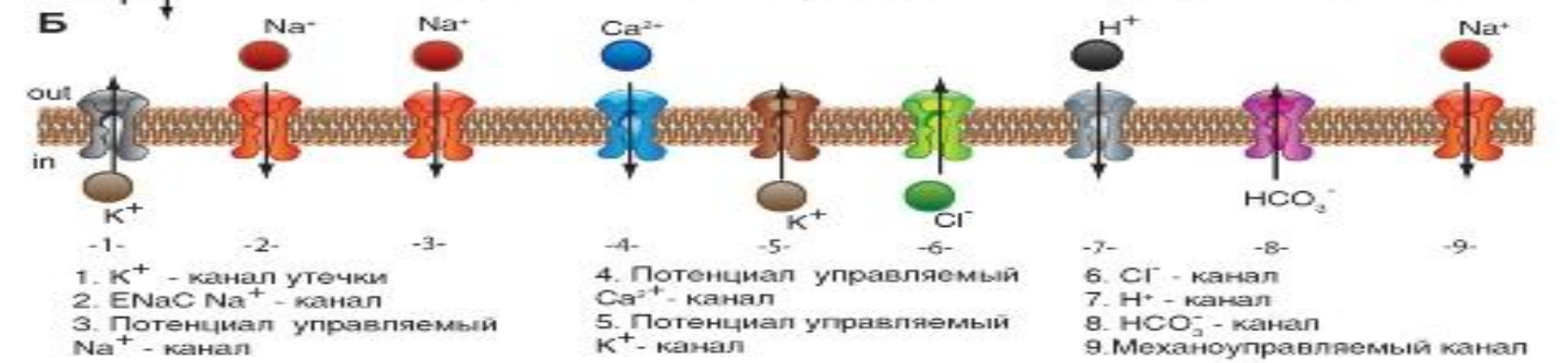


Мембранный транспорт ионов



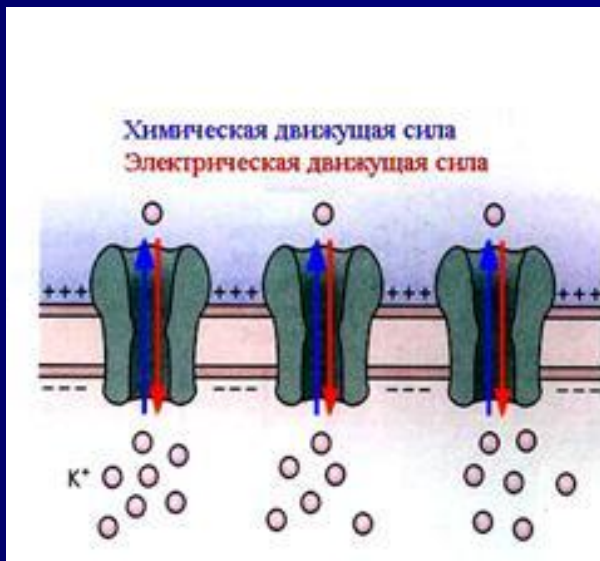
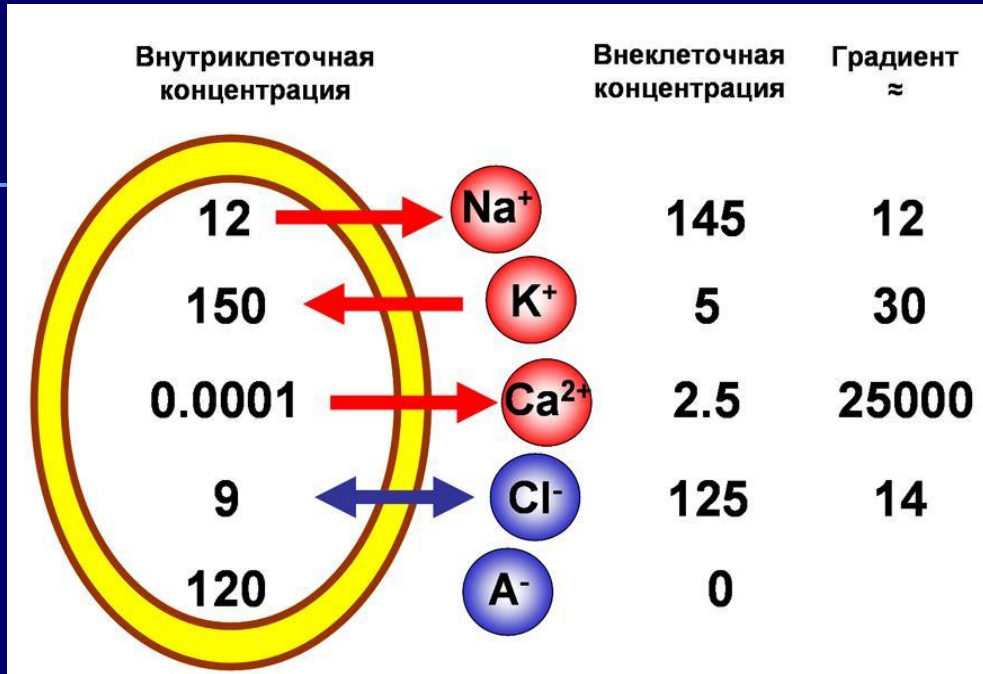
20% генома человека кодирует ионные транспортеры плазматической мембраны клеток

А Транспорт веществ через мембрану



Саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум

Равновесный потенциал – это такой потенциал на мембране, который уравнивает химический концентрационный градиент для данного иона



Равновесный потенциал E_m

Уравнение Нернста (Nernst):

$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{\text{внеш}}}{[K^+]_{\text{внут}}}$$

где:

R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура
F – постоянная Фарадея, Z -- валентность

При $[K^+]_{\text{внеш}} 4 \text{ mM}$, $[K^+]_{\text{внут}} 140 \text{ mM}$ и 37° C -- $E_m = -94 \text{ мВ}$

При равновесном потенциале количество ионов
выходящих и входящих в клетку идентично друг другу.

Проводимость мембраны и ток

Проводимость отображает проницаемость мембраны для того или иного иона.

Закон Ома: $I = V/R$

Таким образом, для Na^+

$$I = g_{\text{Na}}(E_m - E_{\text{Na}})$$

Где g_{Na} -- проводимость для Na^+ , E_m – мембранный потенциал, и E_{Na} – равновесный потенциал для Na^+ .

$(E_m - E_{\text{Na}})$ – движущая сила

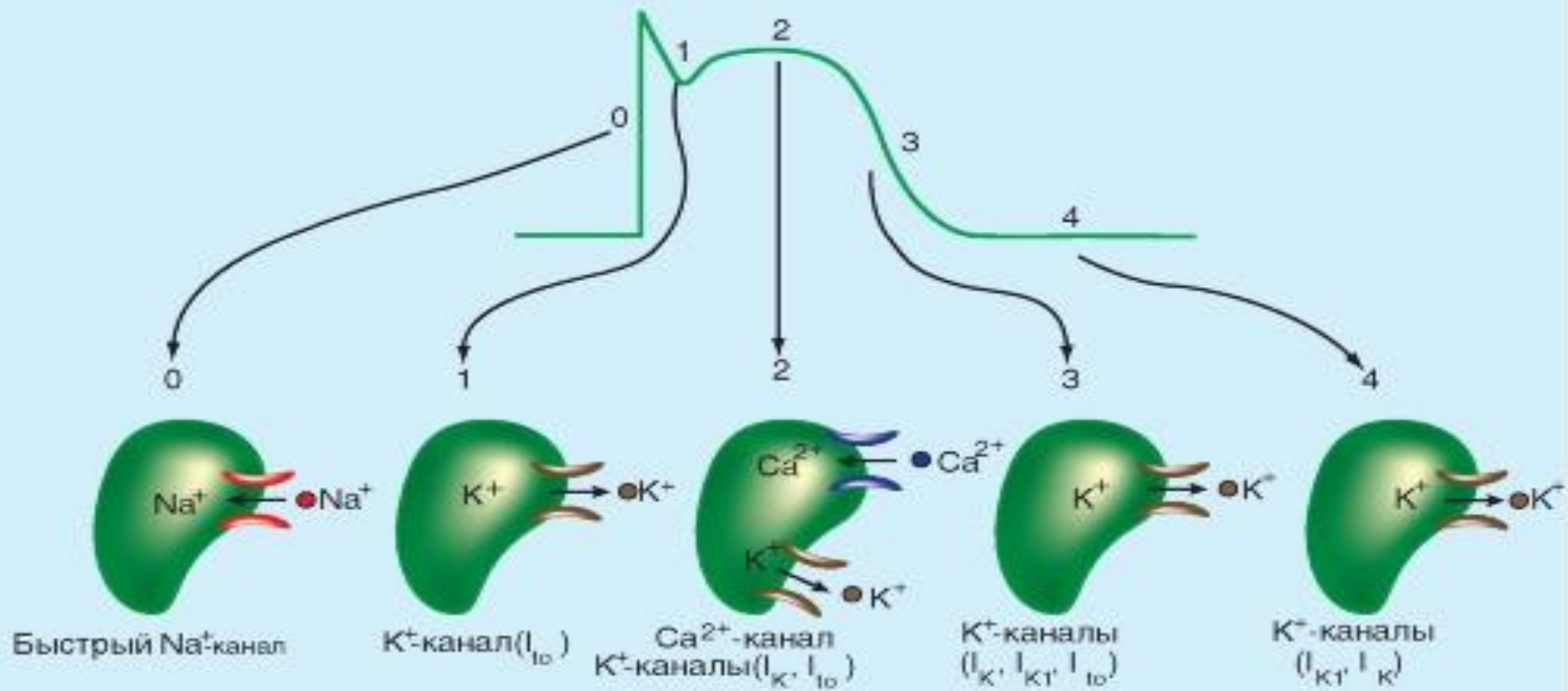
Уравнение постоянного поля Goldman

Уравнение Нернста для K^+ точно определяет мембранный потенциал только если мембрана проницаема исключительно для K^+

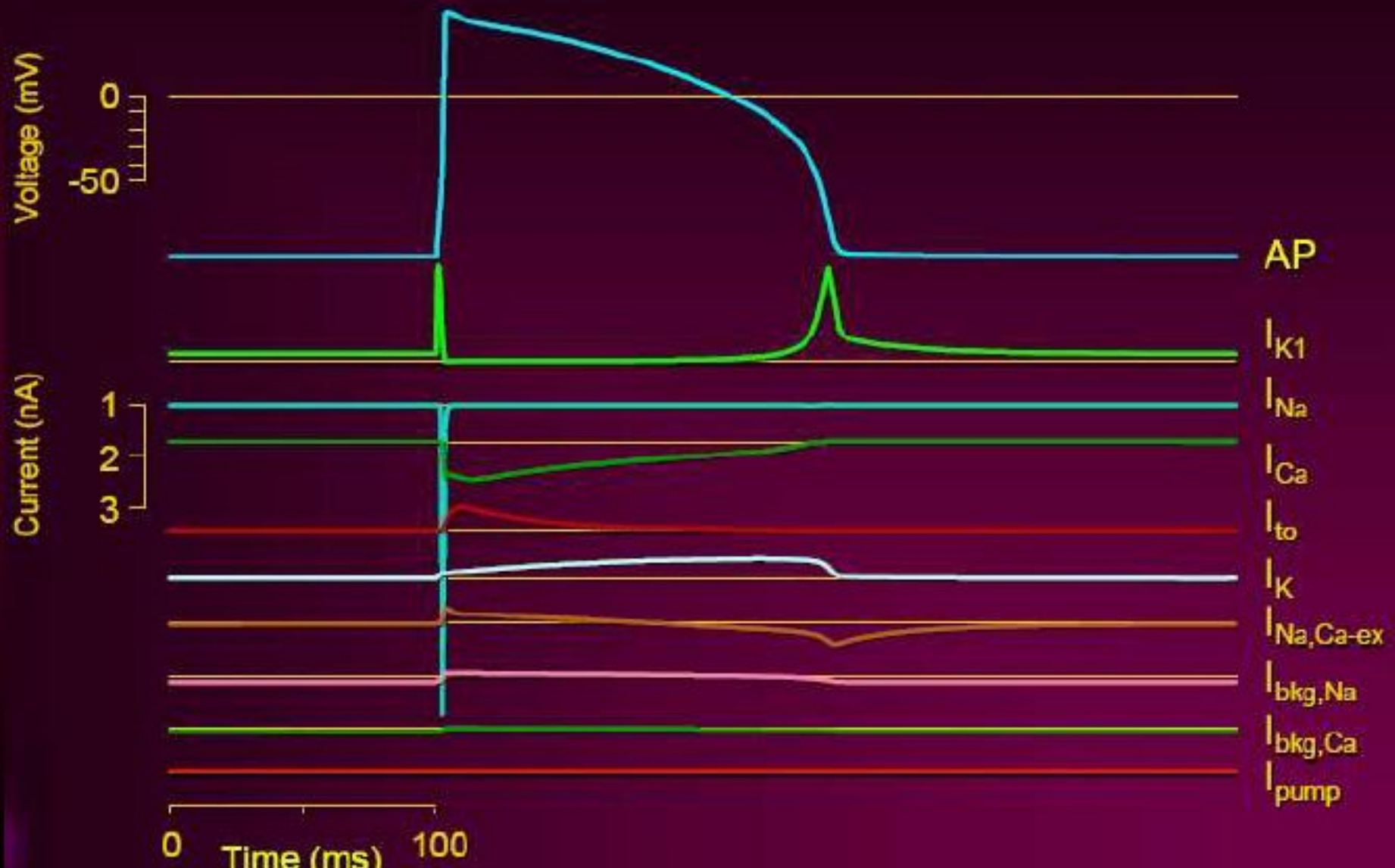
$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{gK[K^+]_{out} + gNa[Na^+]_{out} + gCl[Cl^-]_{out}}{gK[K^+]_{in} + gNa[Na^+]_{in} + gCl[Cl^-]_{in}}$$

Движение других ионов происходит в соответствии с их электрохимическими градиентами и приводит к изменению E_m .

Ионные токи в кардиомиоците



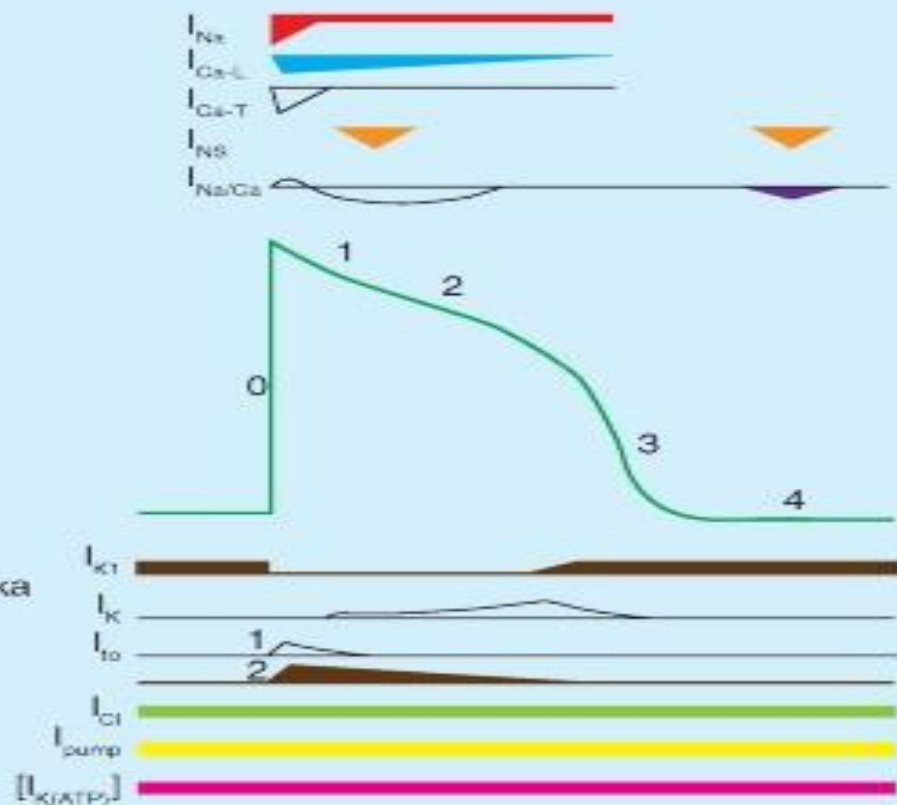
Основные ионные токи, генерирующие потенциал действия



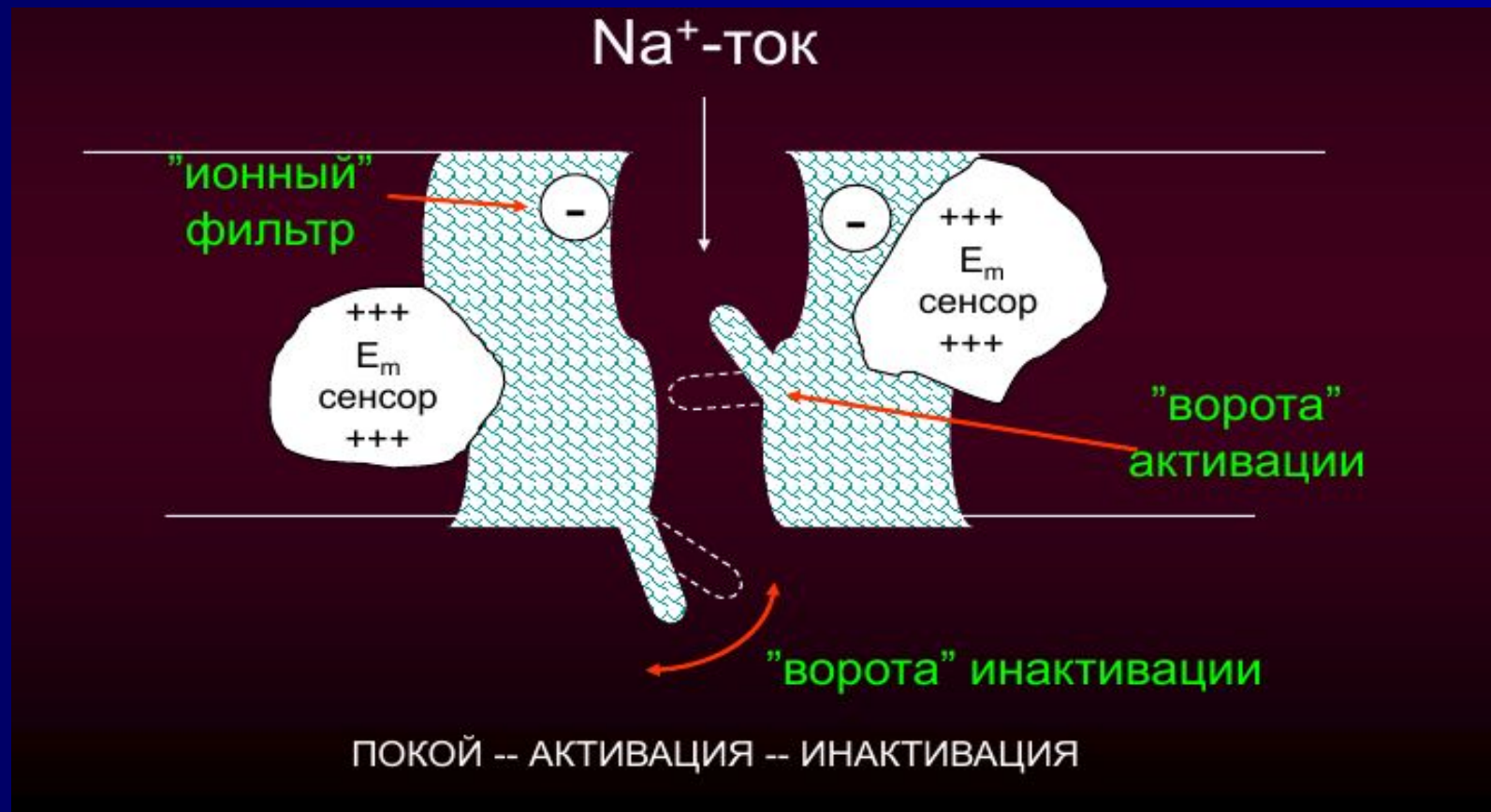
Ионные токи, формирующие потенциал пейсмекерной клетки.



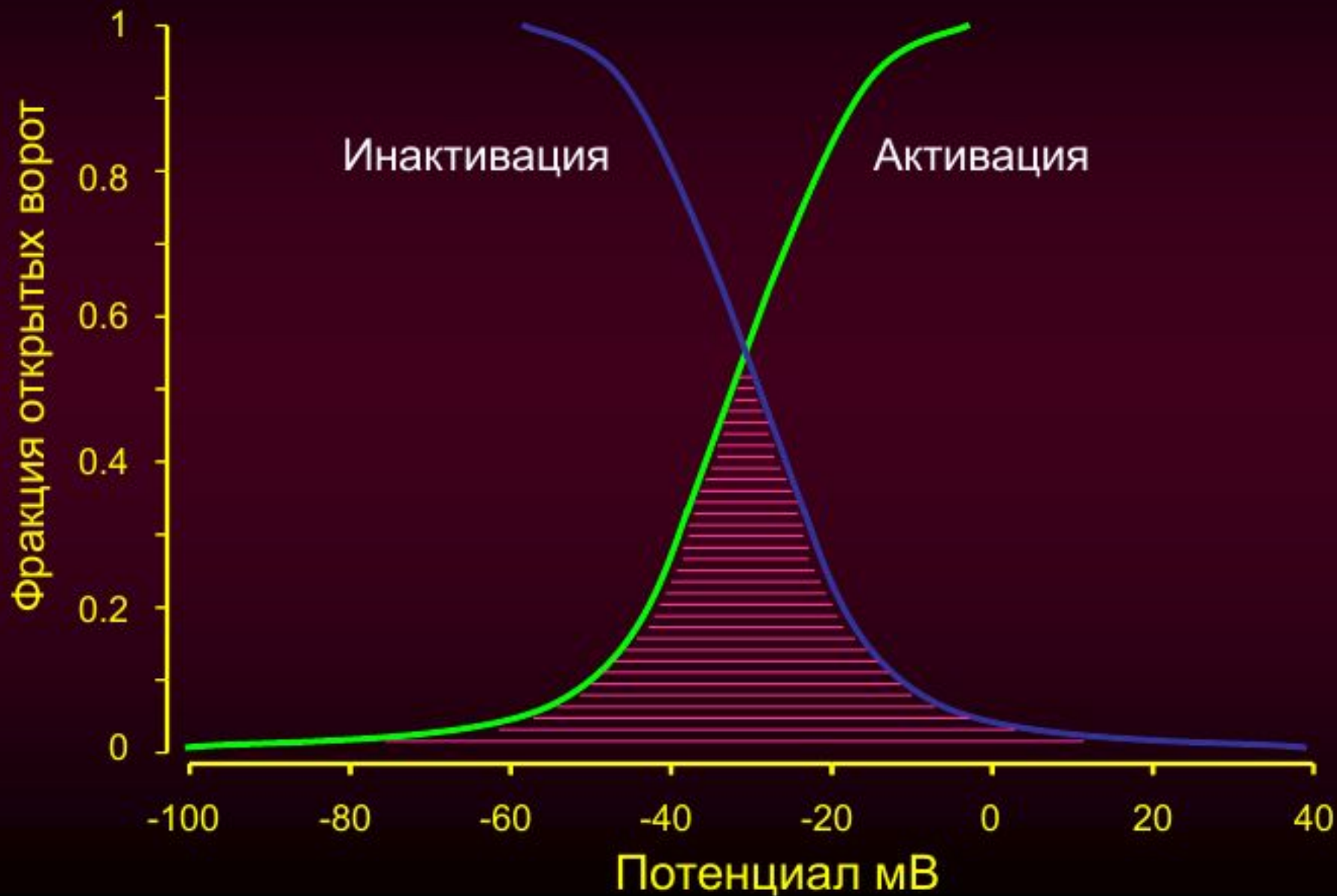
Б



Натриевый канал в активной фазе



Натриевый "оконный" ток



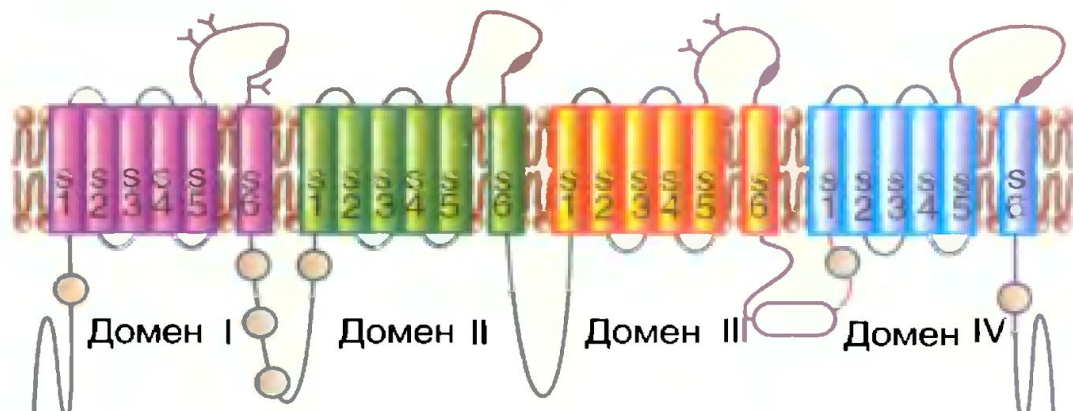
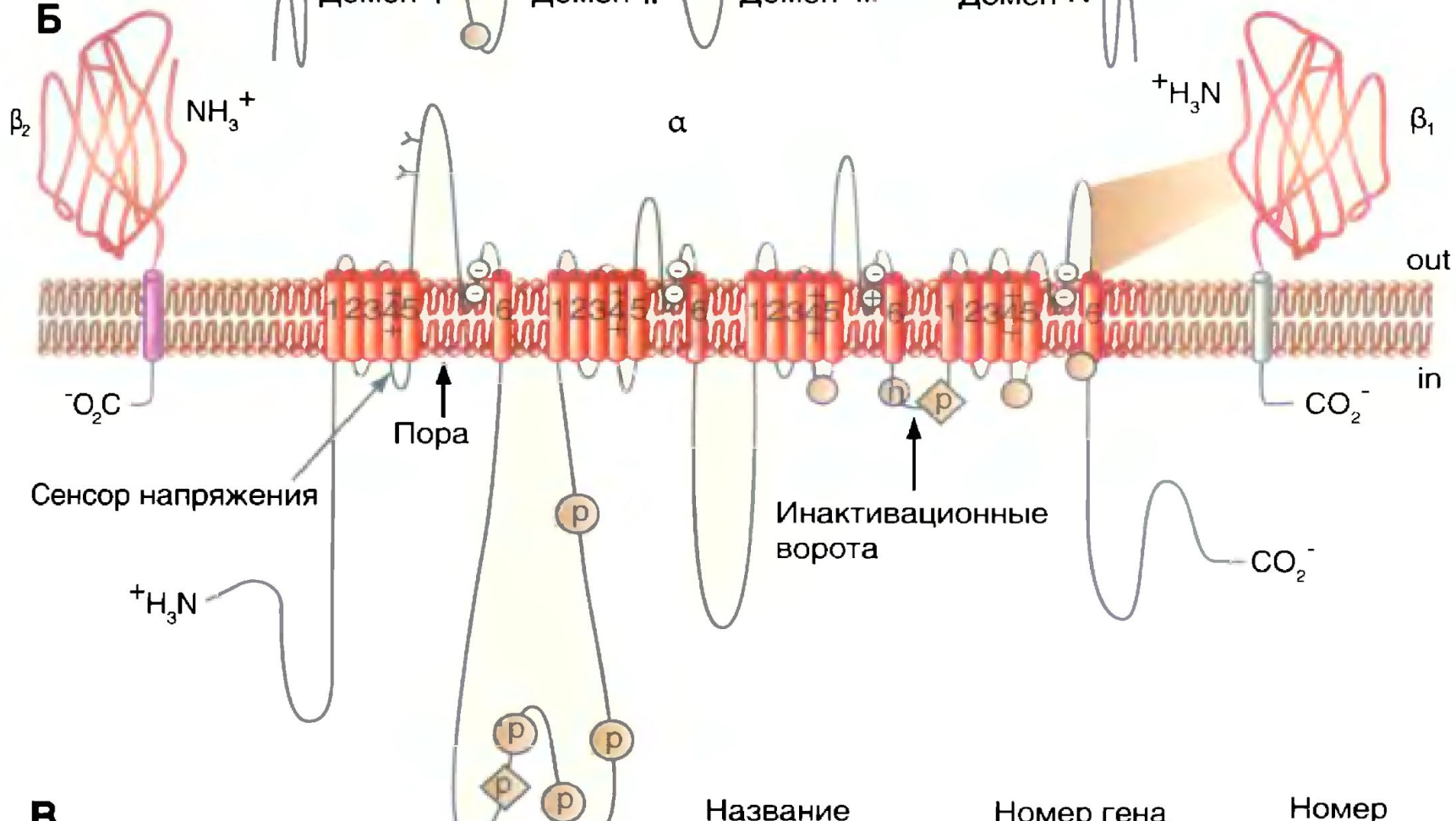
Цикл натриевого тока



$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[140]}{[25]}$$

$$E_m = -50 \text{ мВ}$$

Увеличение внеклеточной концентрации калия приводит к деполяризации мембраны. При этом натриевые и кальциевые каналы пребывают в инактивированном состоянии и сокращение клетки становится невозможным.

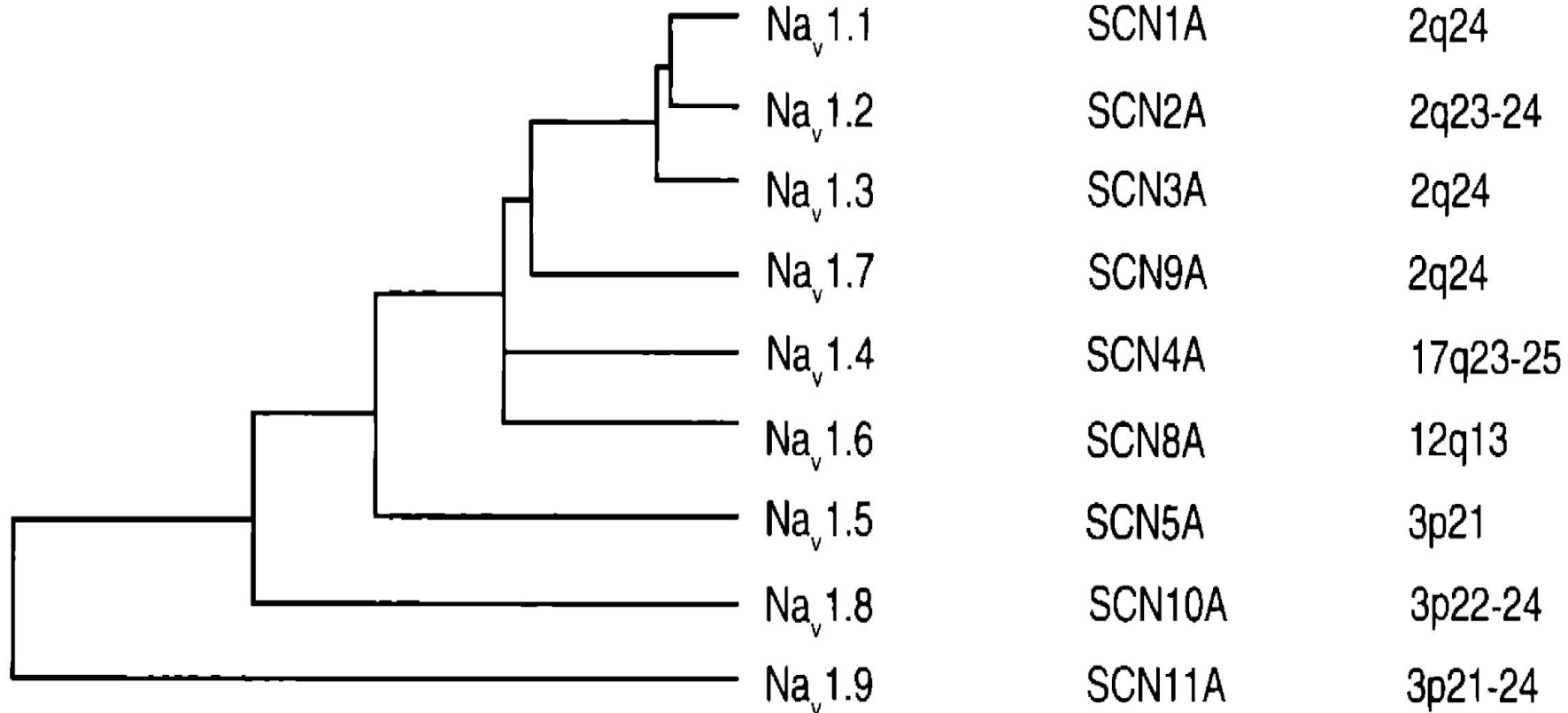
A**Б**

B

Название
канала

Номер гена
у человека

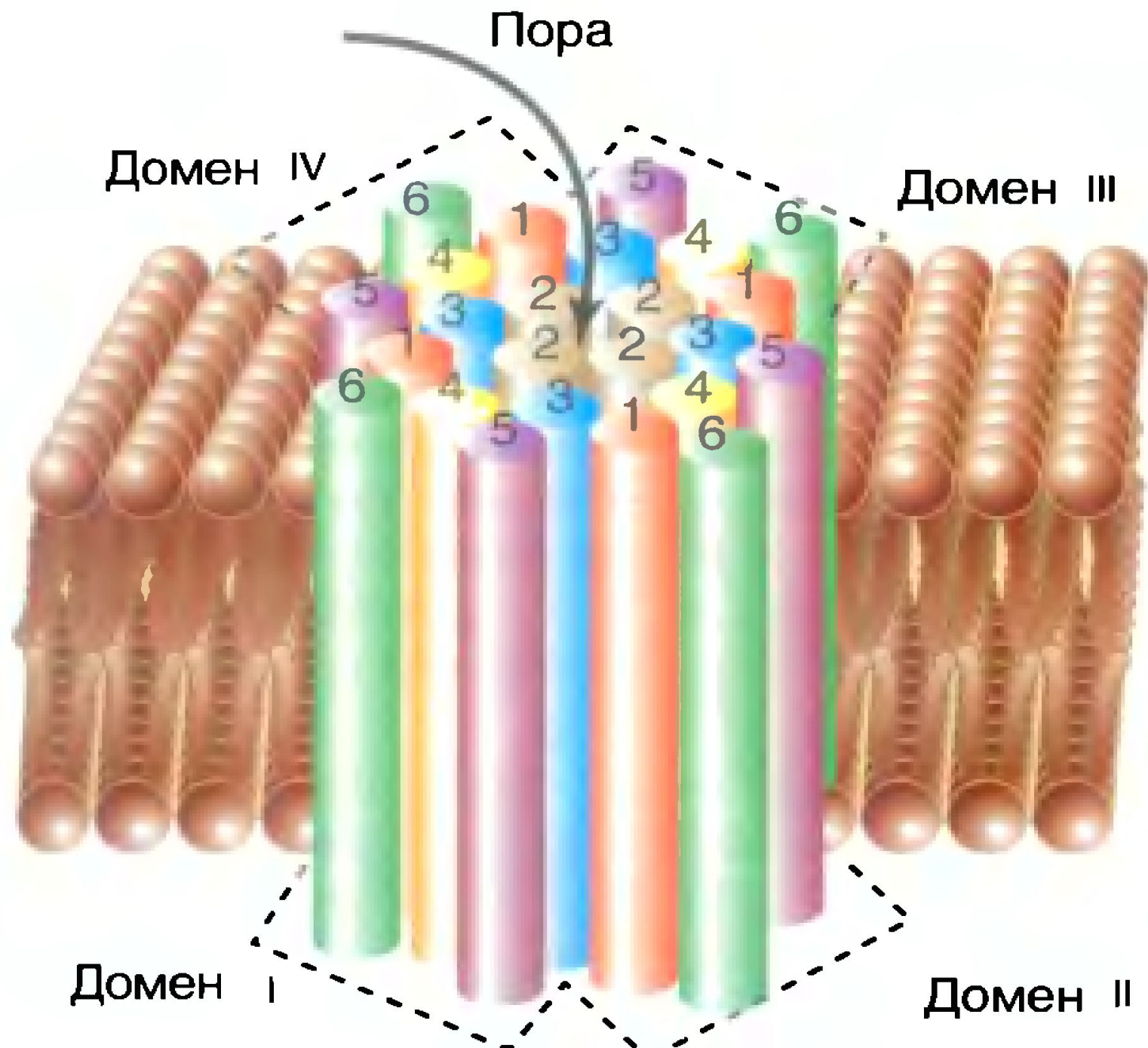
Номер
хромосомы
у человека



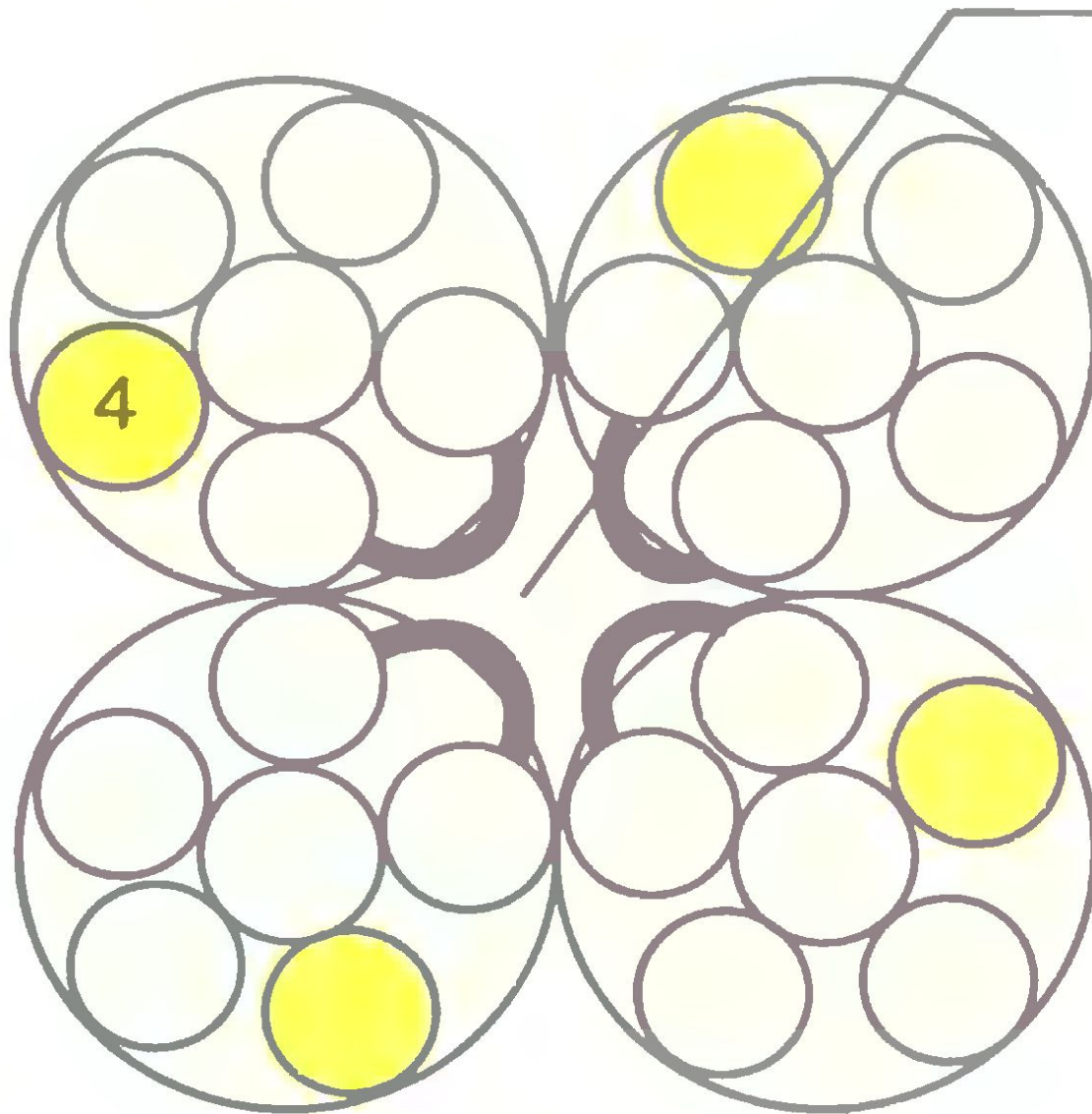
75 80 85 90 95 100

Процент идентичности аминокислот

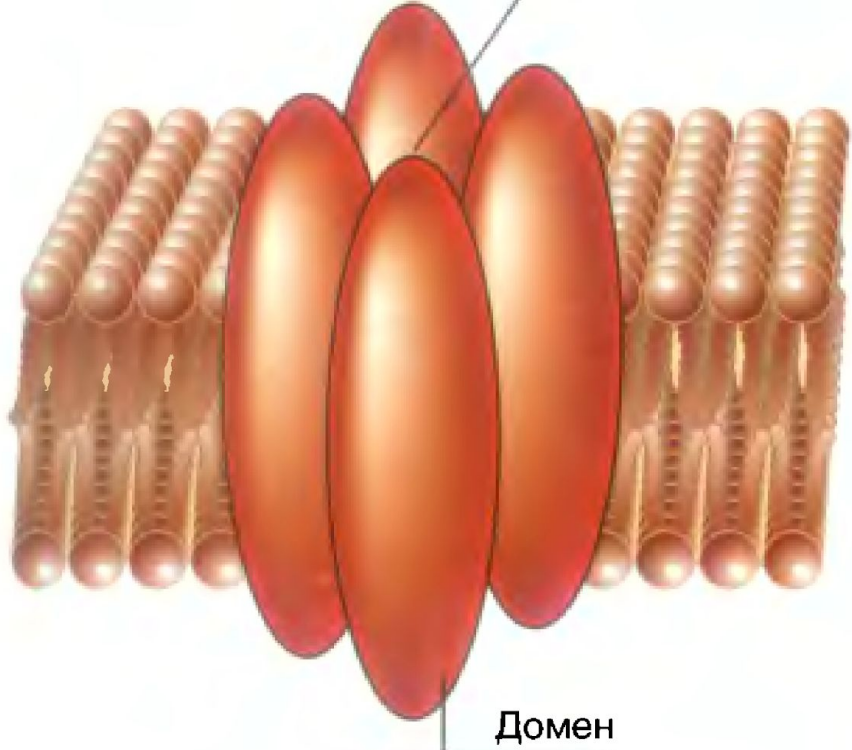
A



Пора



Домен



Домен

Г

Внеклеточная жидкость (out)

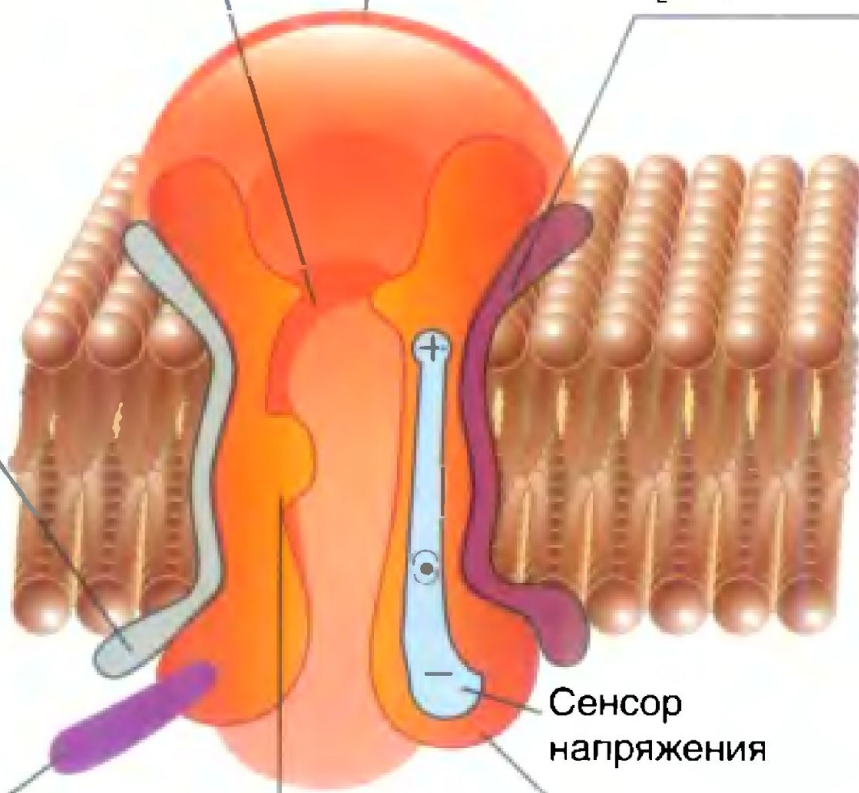
Трансмембранный интегральный белок, формирующий канал

Селективный фильтр

α - субъединица

β_2 - субъединица

β_1 - субъединица



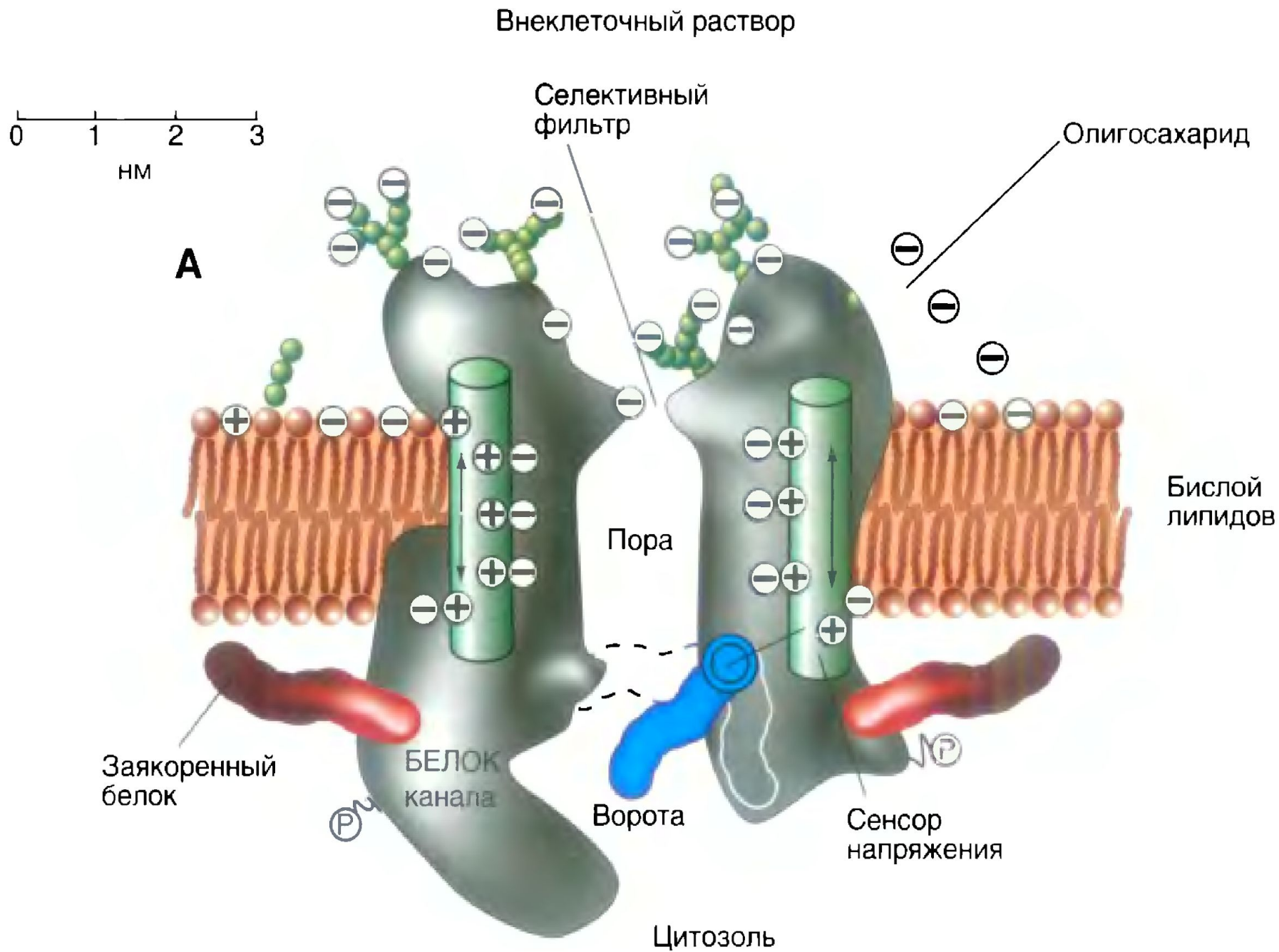
Белок цитоскелета

Активационные ворота

Сенсор напряжения

Инактивационные ворота

Внутриклеточная среда (in)

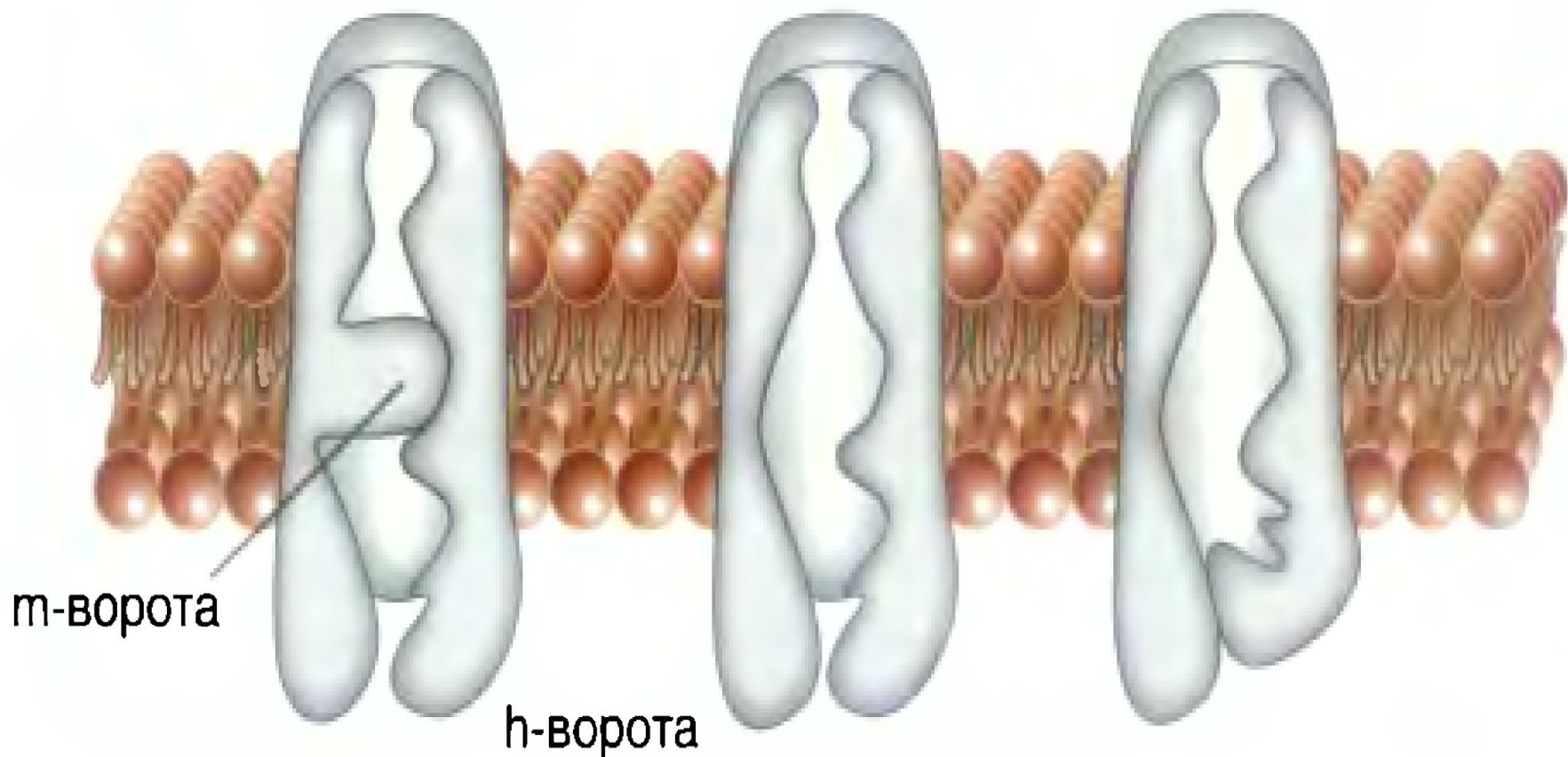


Б

Покой

Активация

Инактивация



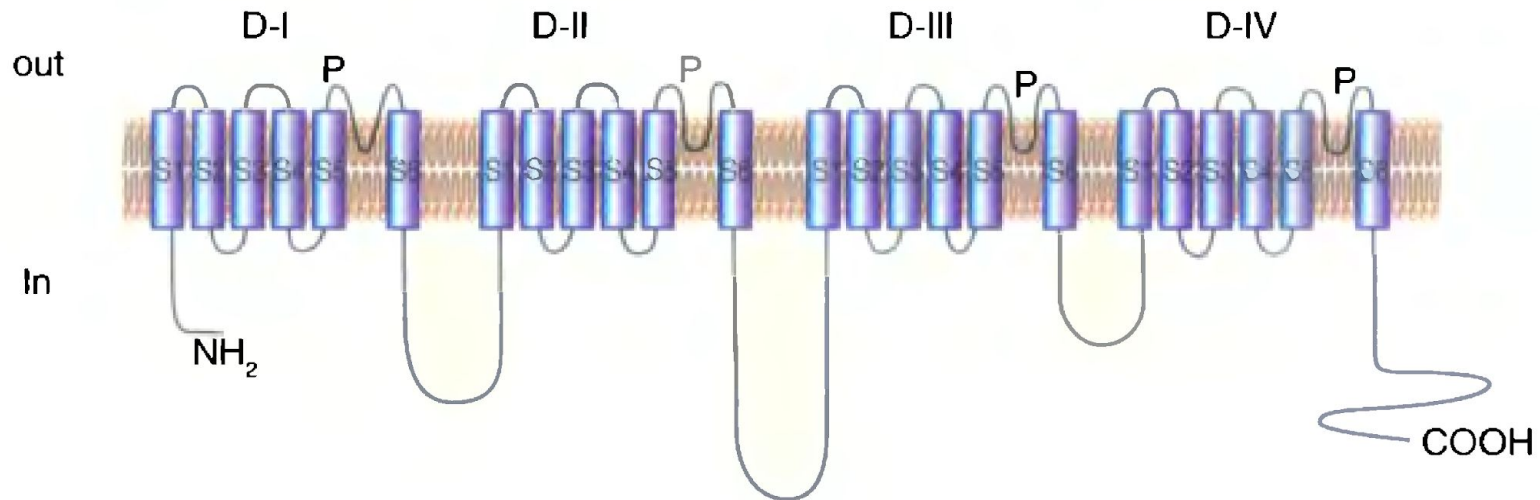
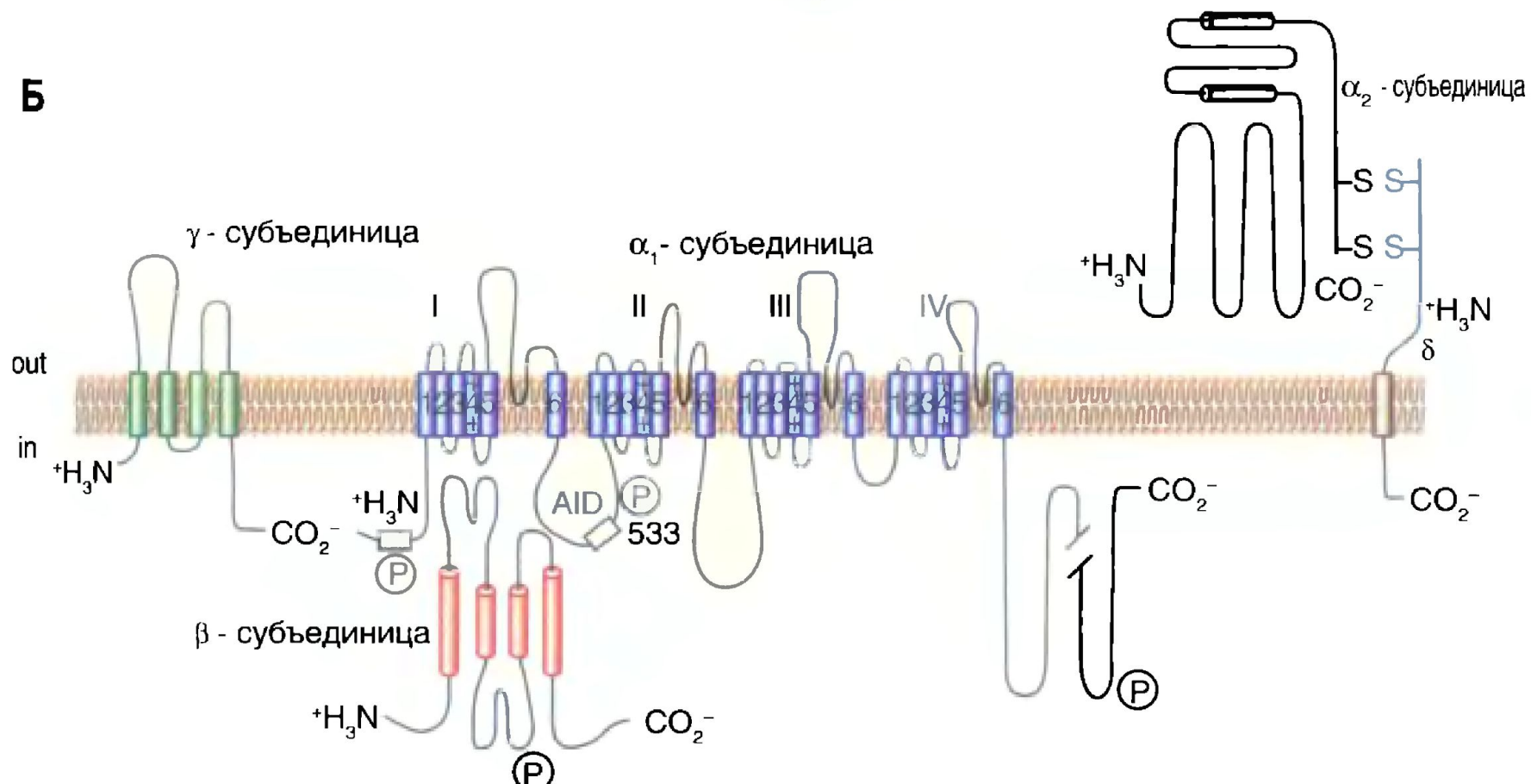
m-ворота

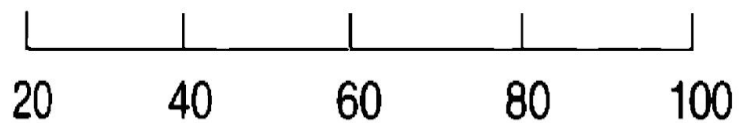
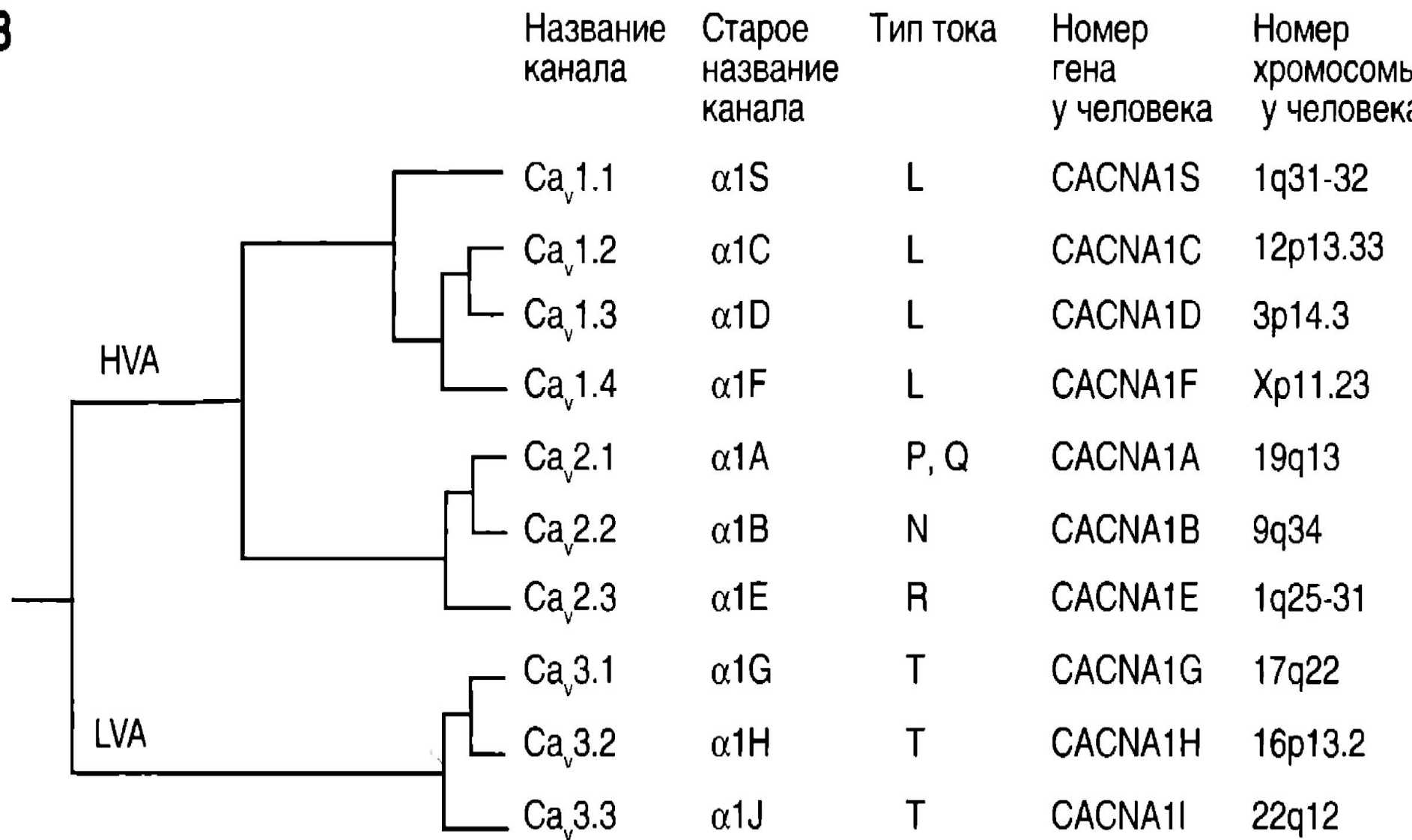
h-ворота

Канал закрыт
(-90 mV)

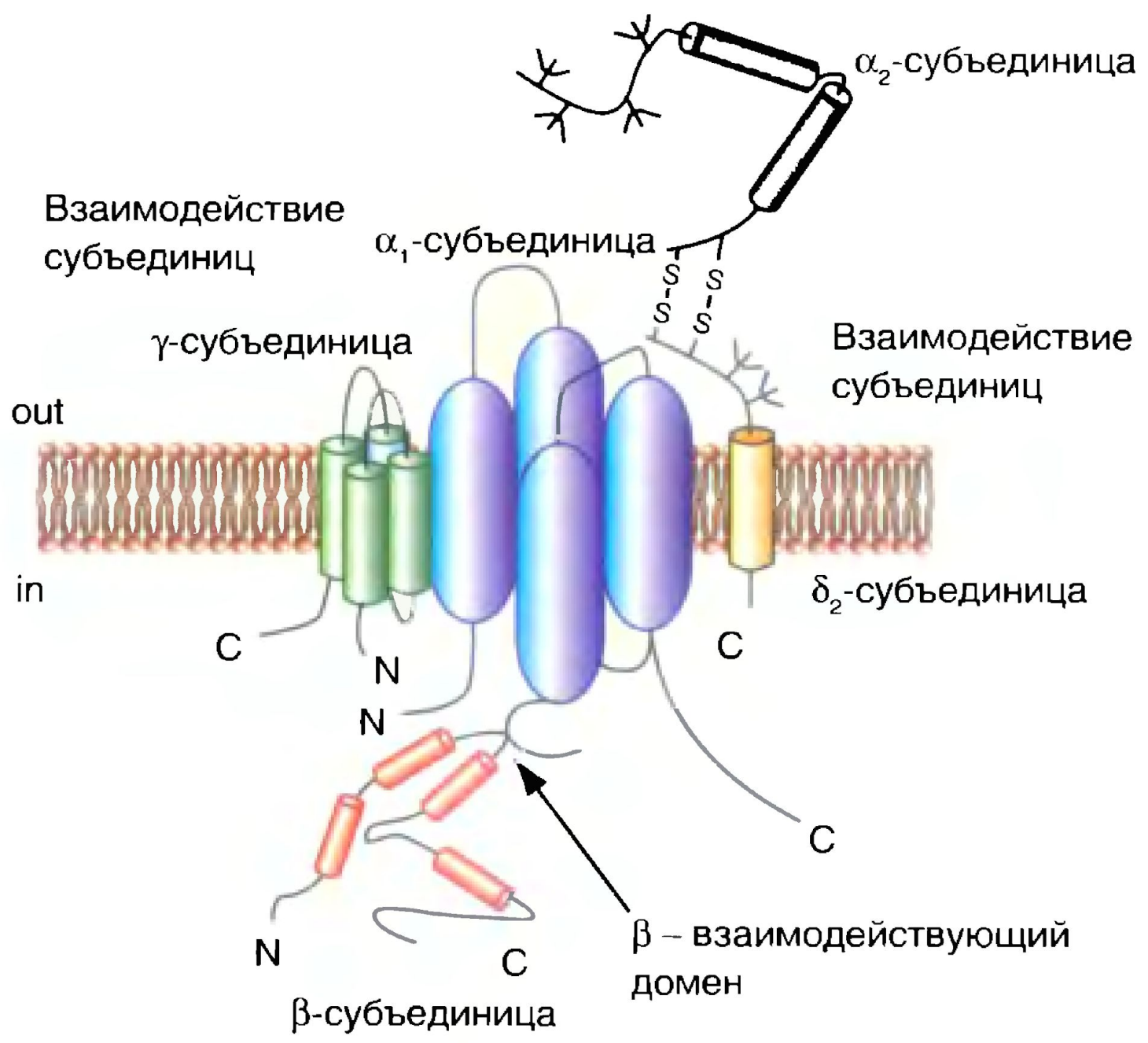
Канал открыт
(от порогового
потенциала
до $+35\text{ mV}$)

Канал инактивирован
(от $+35\text{ mV}$ до -90 mV)

A**Б**

B

Процент идентичности аминокислот



Трансмембранный
интегральный белок,
формирующий канал

α_2 -субъединица

α_1 -субъединица

Селективный
фильтр

δ -субъединица

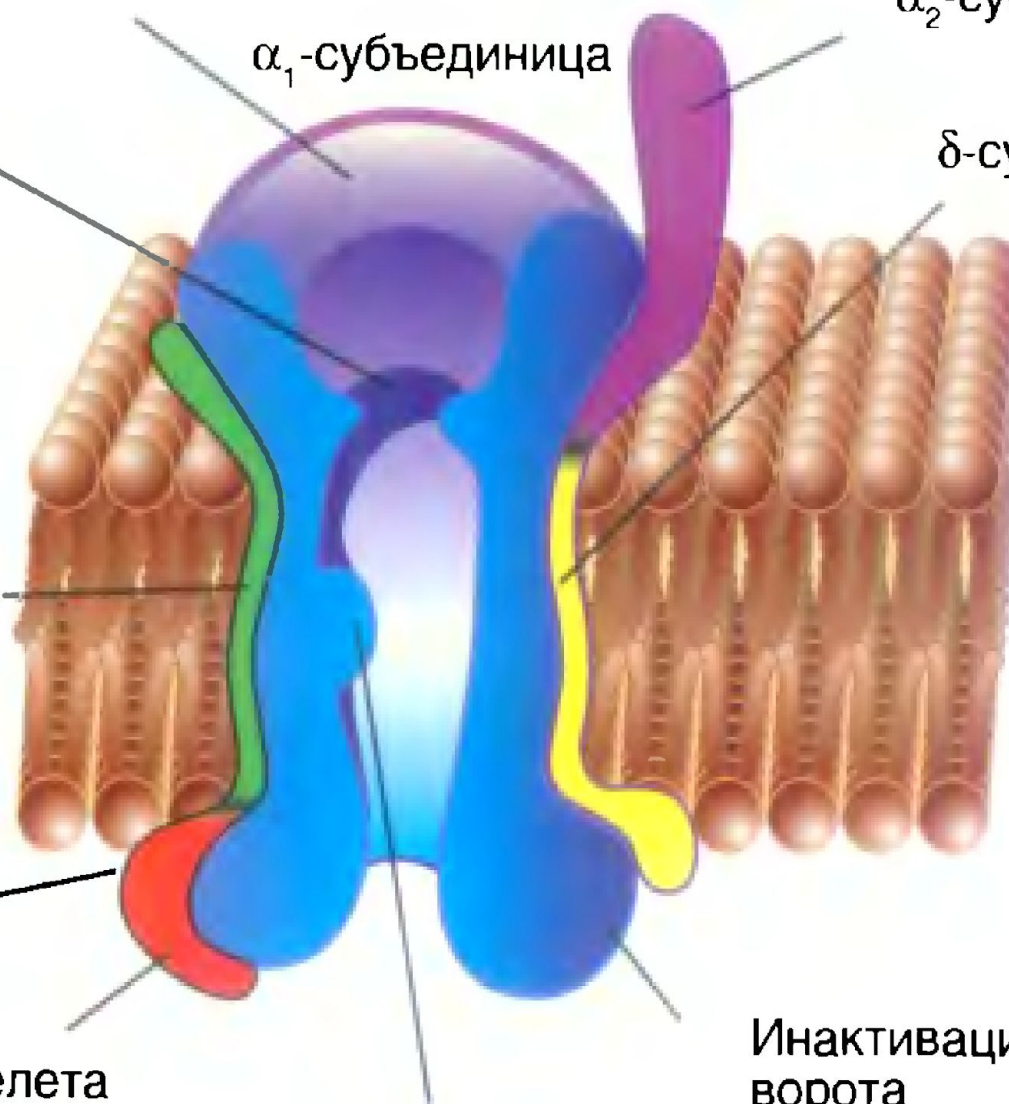
γ -субъединица

β -субъединица

Белок
цитоскелета

Инактивационные
ворота

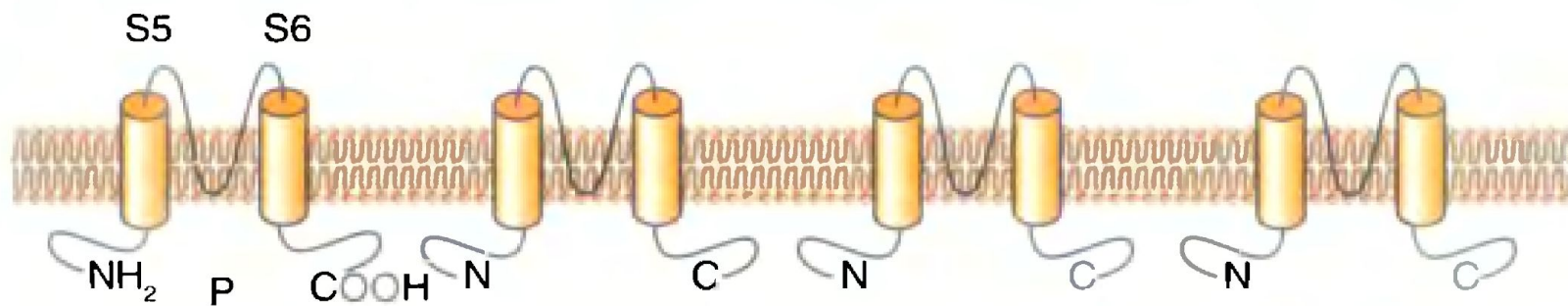
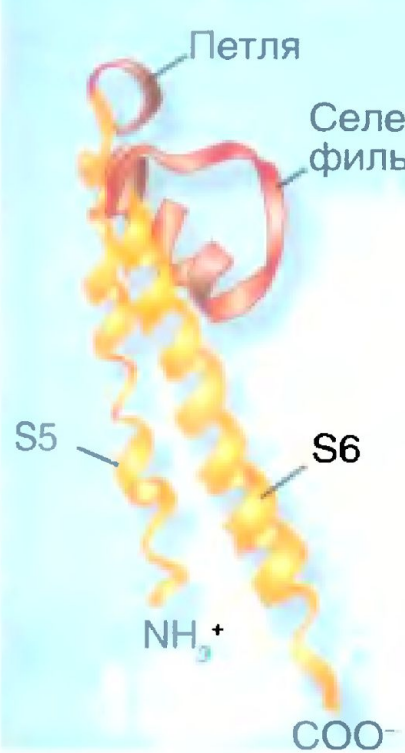
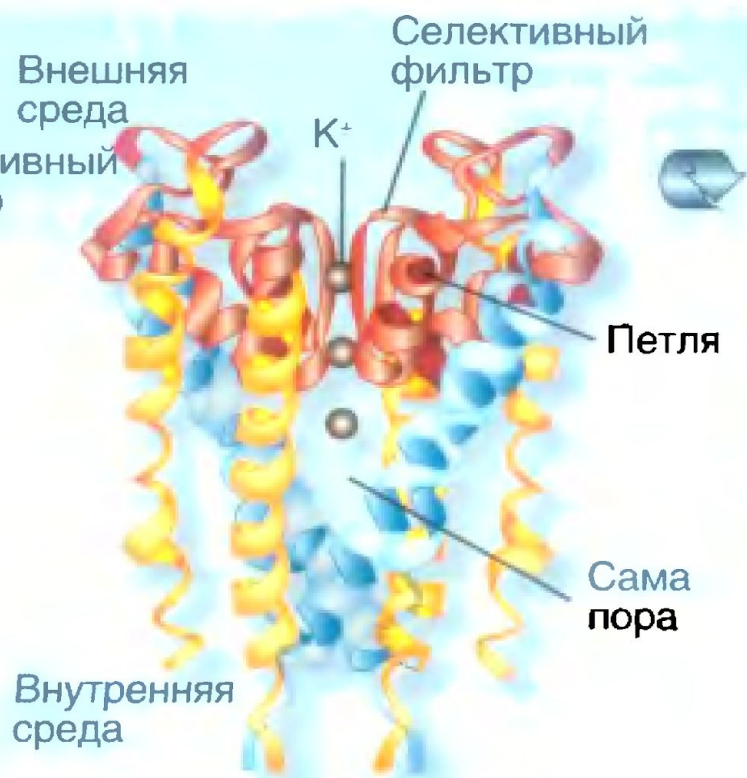
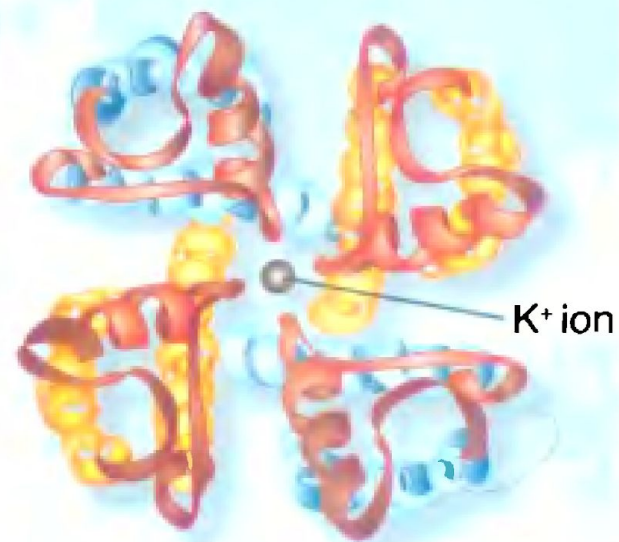
Активационные
ворота



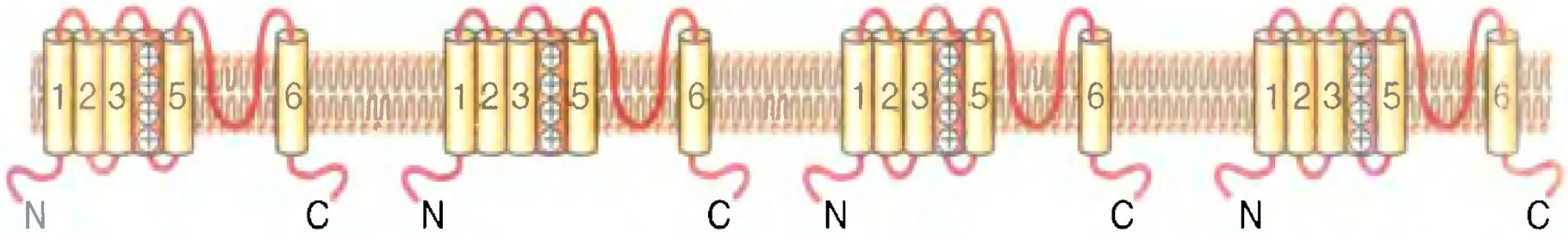
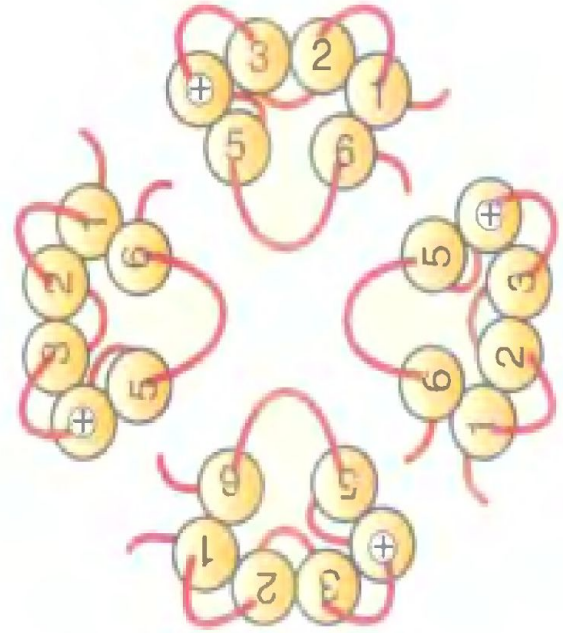
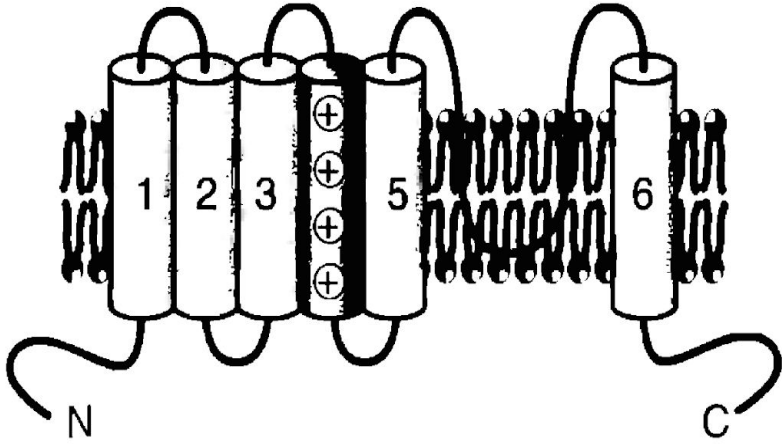
K⁺ каналы

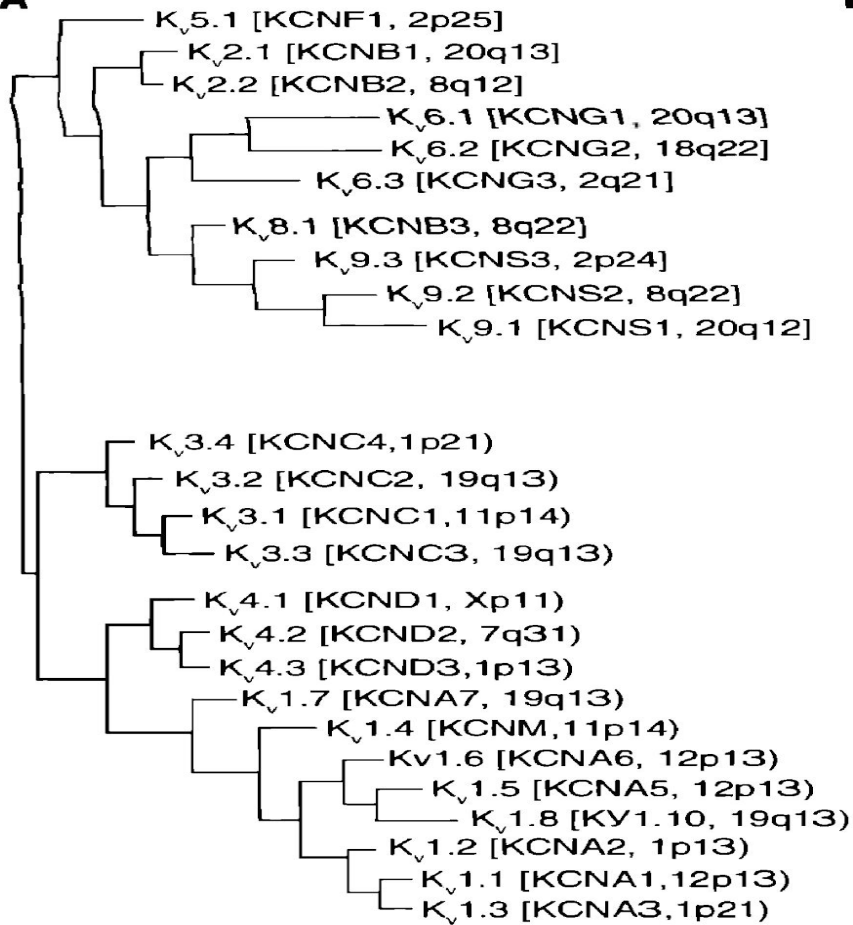
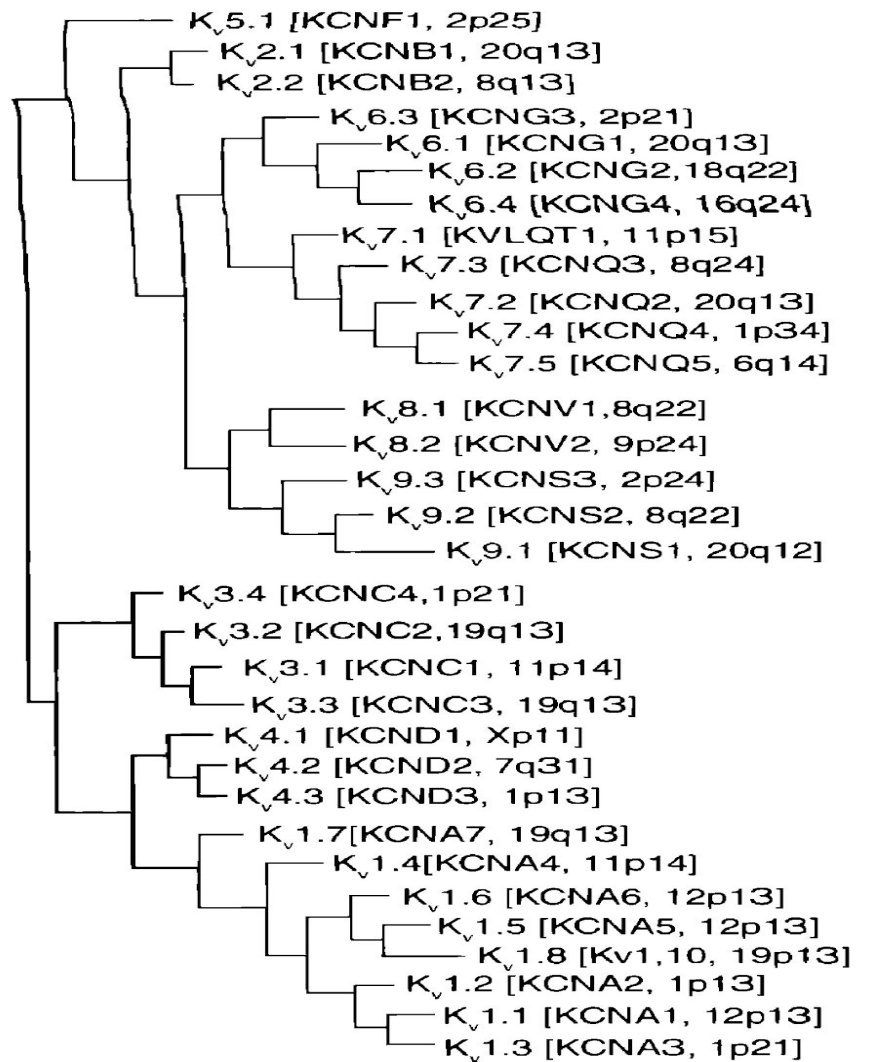
Принятая в настоящее время классификация делит все K⁺-каналы на:

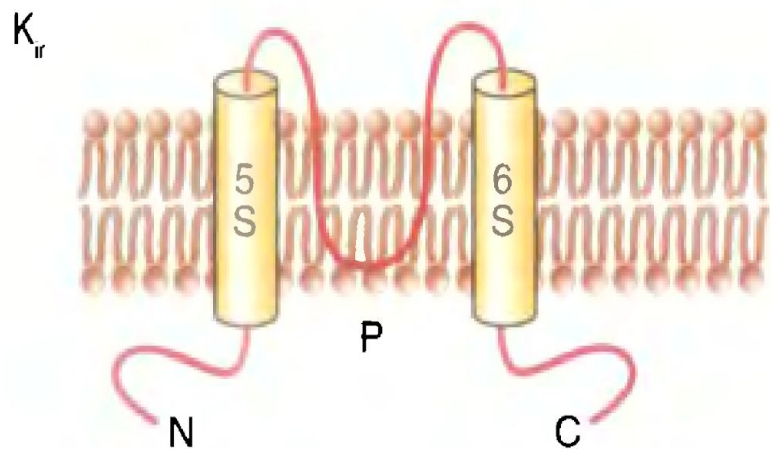
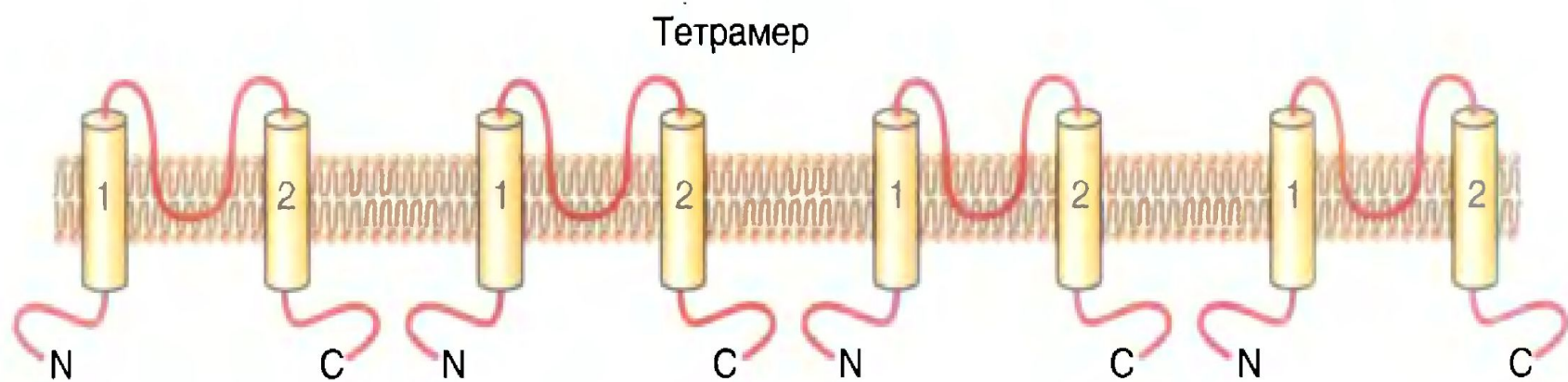
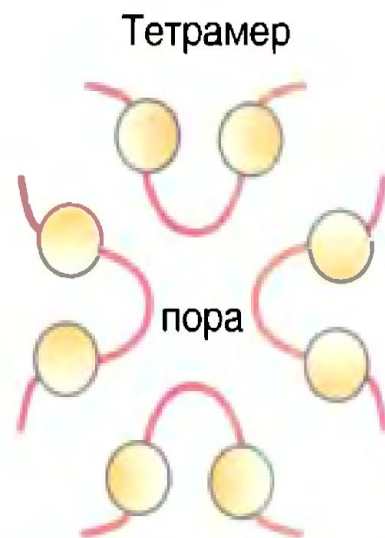
- потенциалуправляемые K⁺-каналы (K_v);
- Ca²⁺-активируемые K⁺-каналы (K_{Ca});
- K⁺-каналы аномального выпрямления с током входящего направления (*inward rectifier K⁺-channels*) (K_{ir});
- K⁺-каналы с двумя петлями в домене (*two-P K⁺-channels*) (K_{2P}).

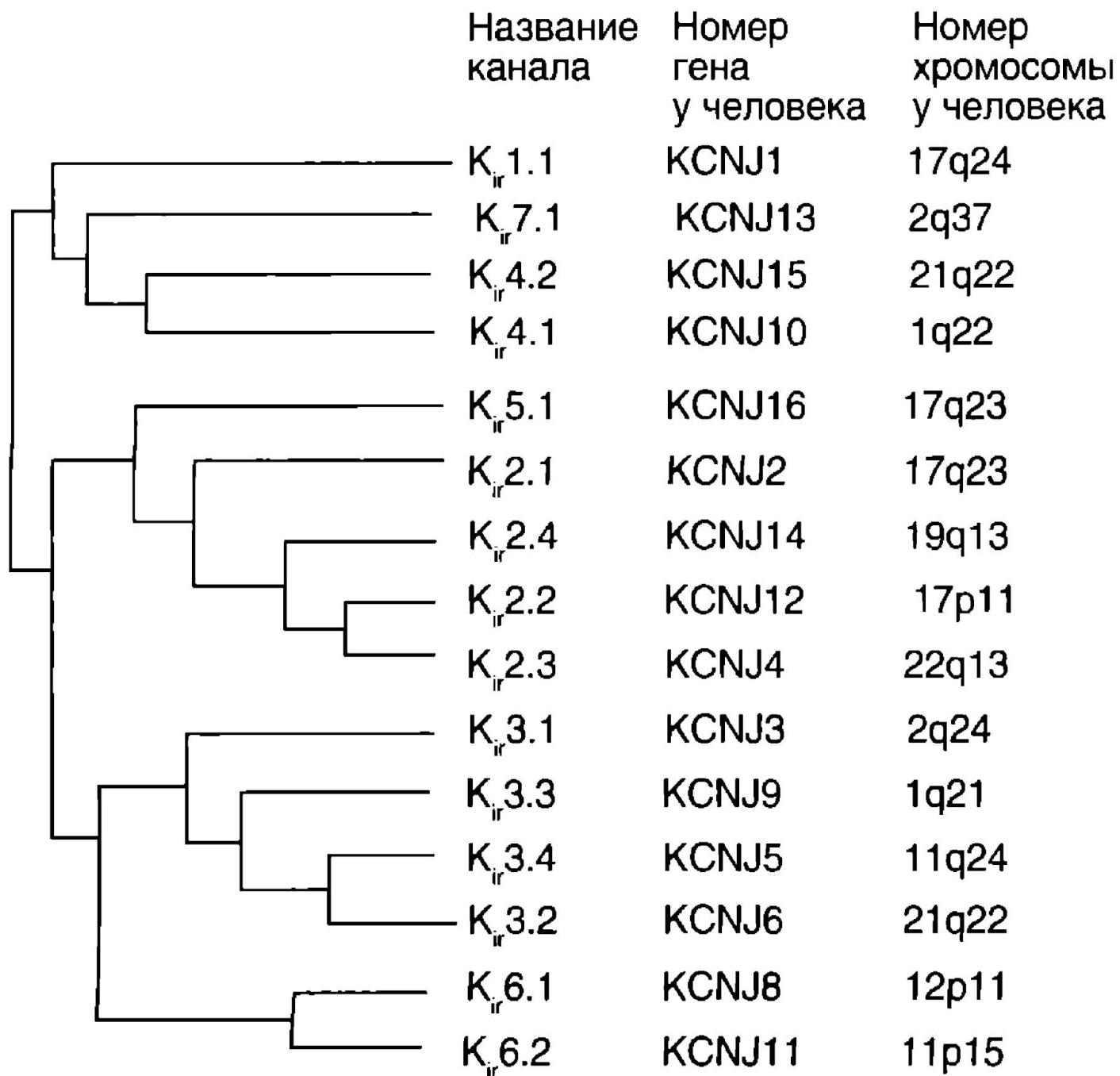
А**Б****В****Г**

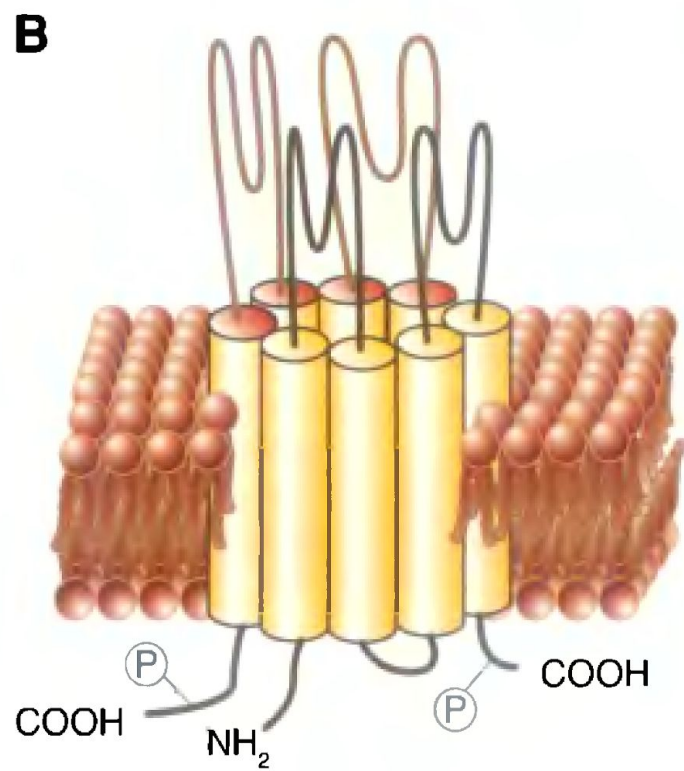
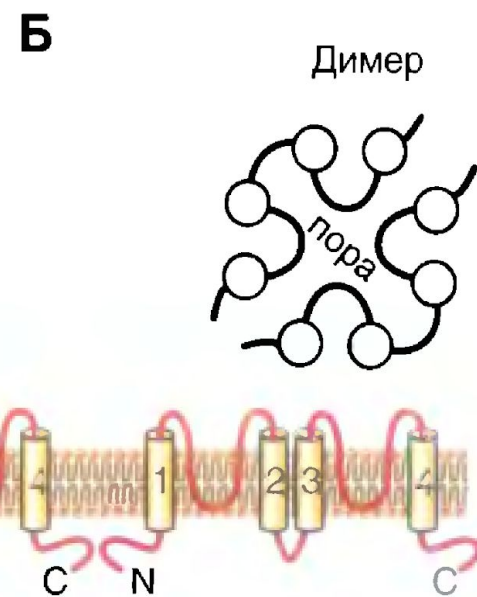
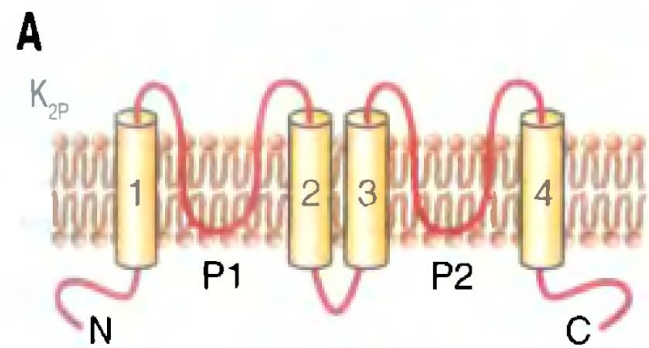
K_v



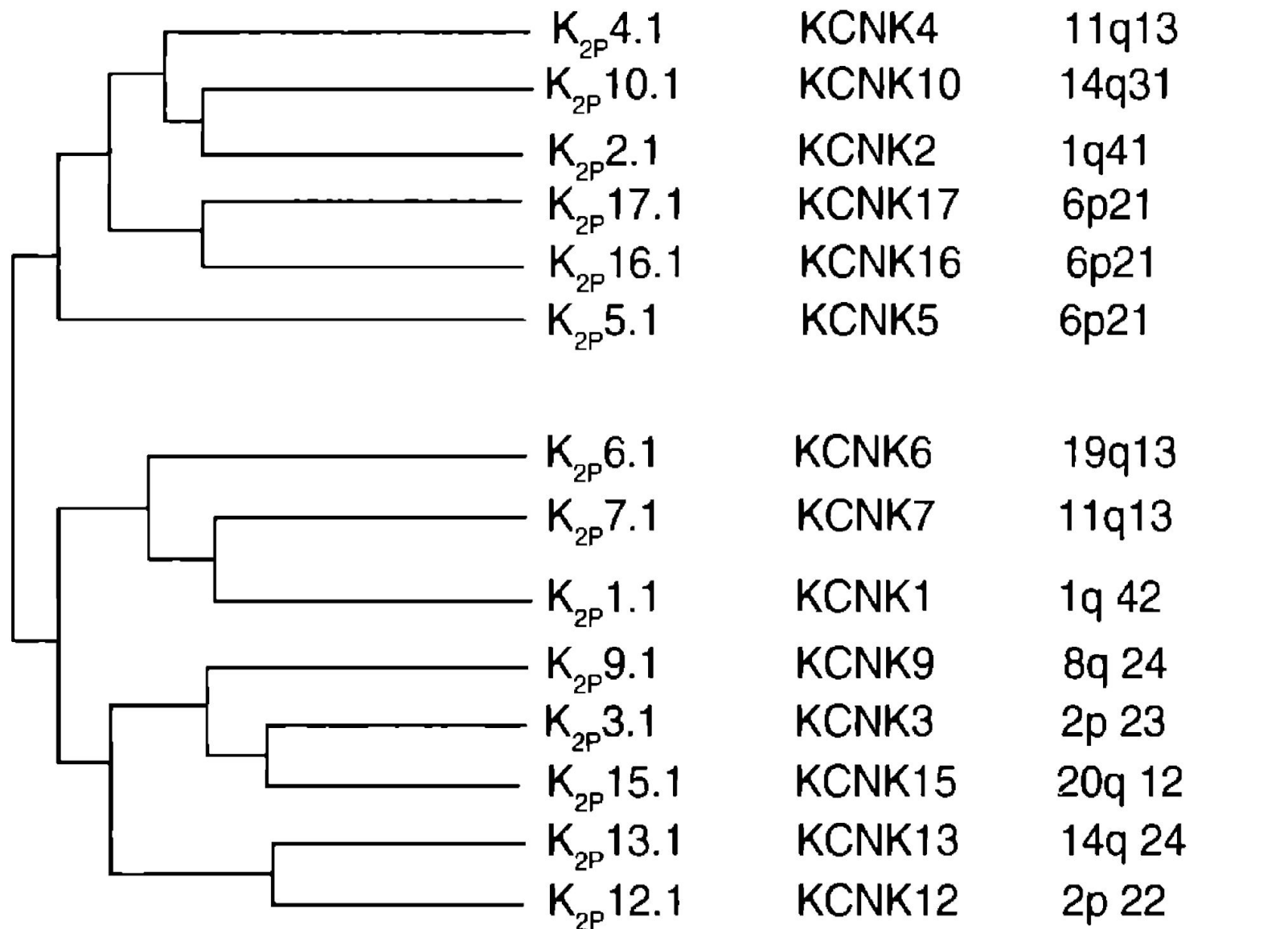
A**B****B**

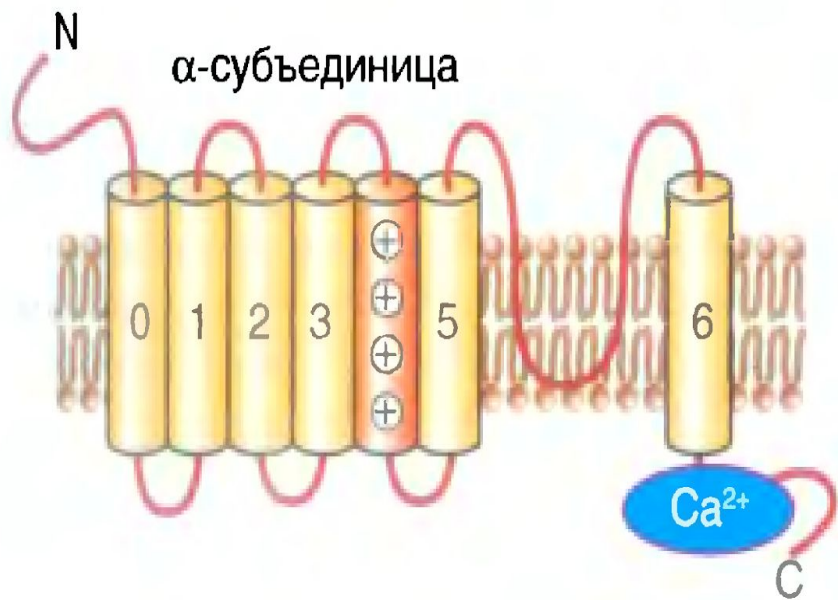
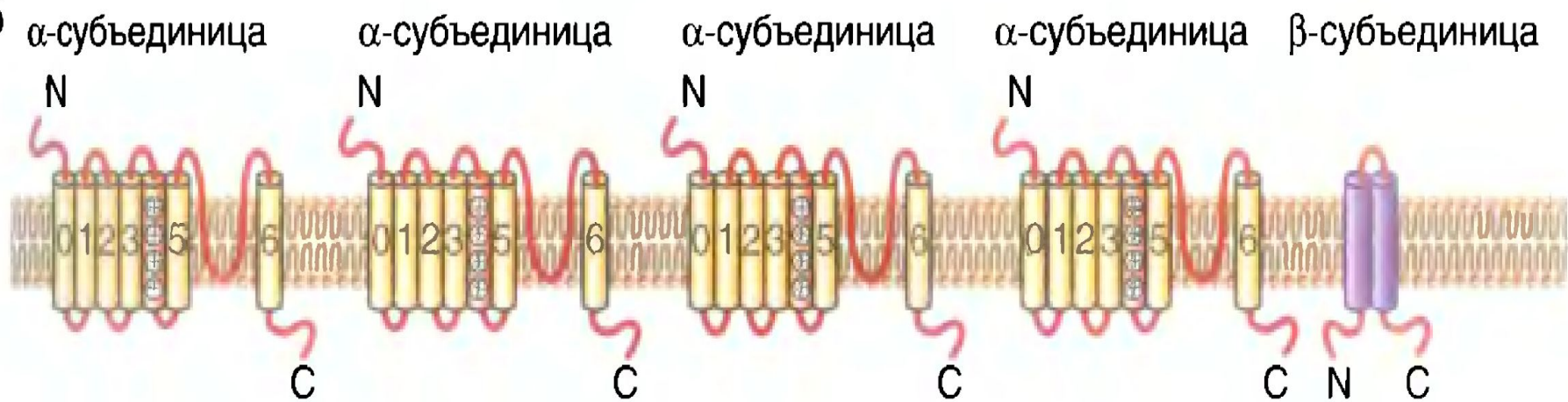
A**Б**





Г

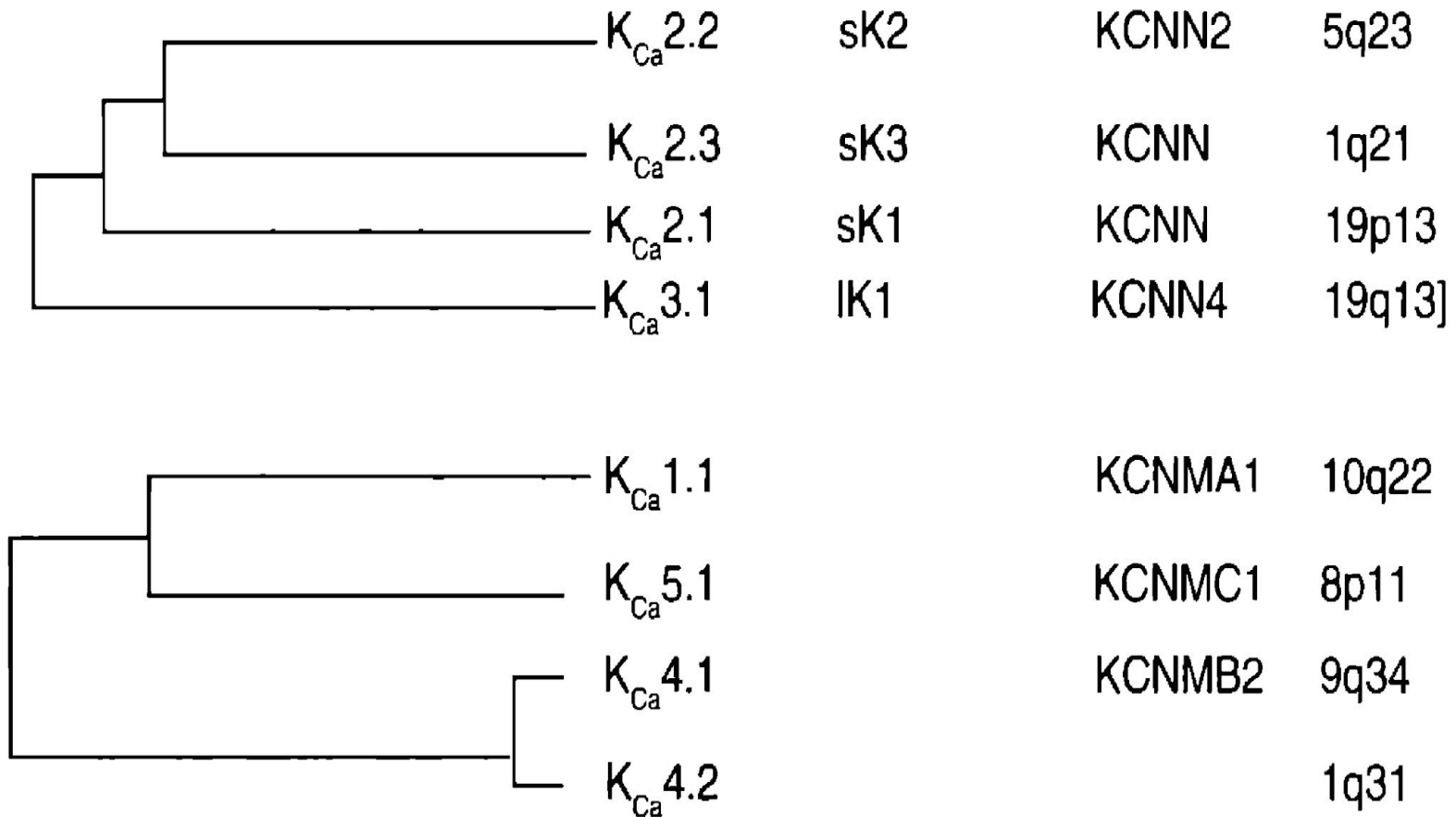


A**Б**

Название
канала

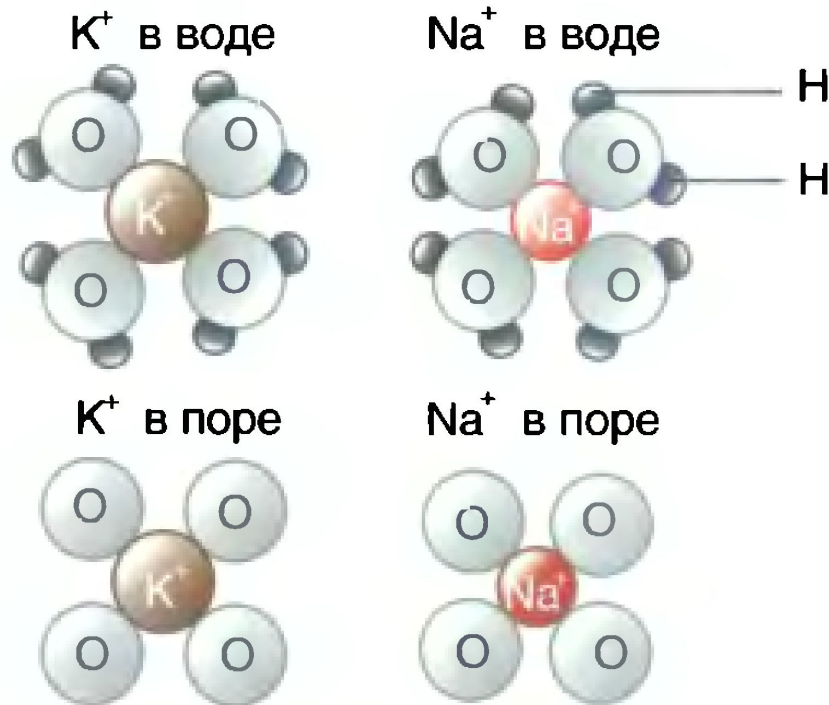
Номер
гена
у человека

Номер
хромосомы
у человека



Механизмы ионной селективности K^+ канала

K^+ и Na^+ ионы в воде и в поре K^+ – канала



Механизмы ионной селективности K^+ канала

Б

K^+ ионы в поре K^+ – канала

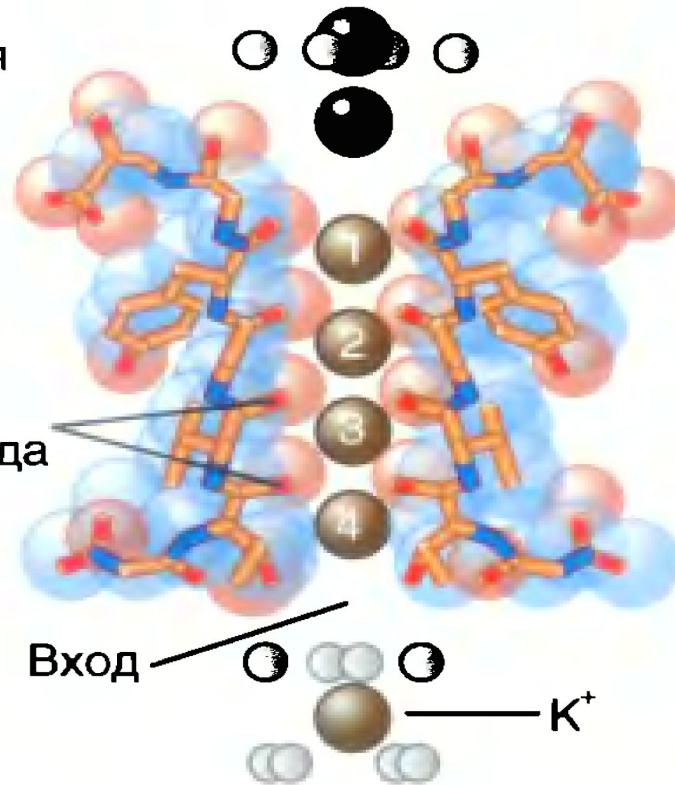
Экзоплазматическая
поверхность

Атомы
кислорода

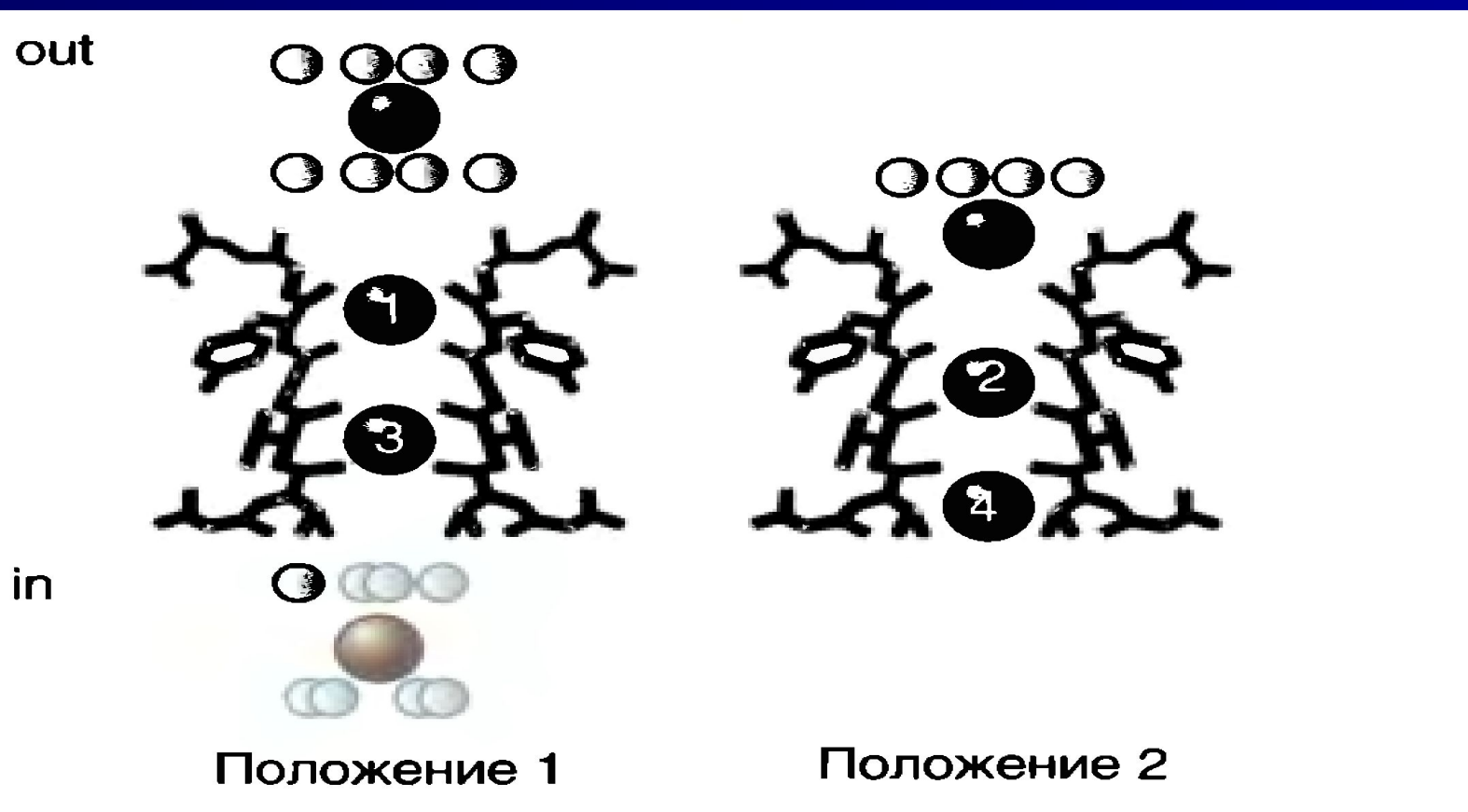
Вход

out

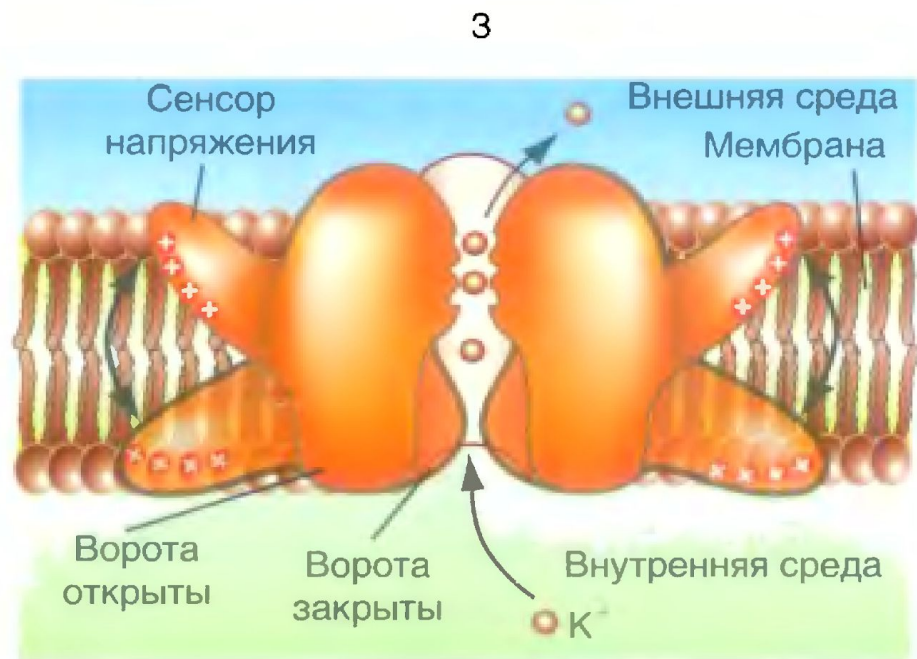
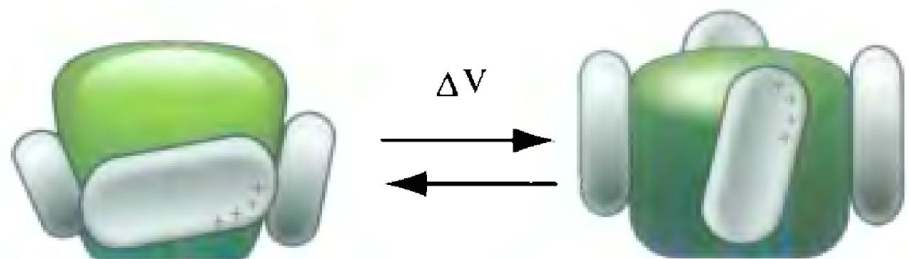
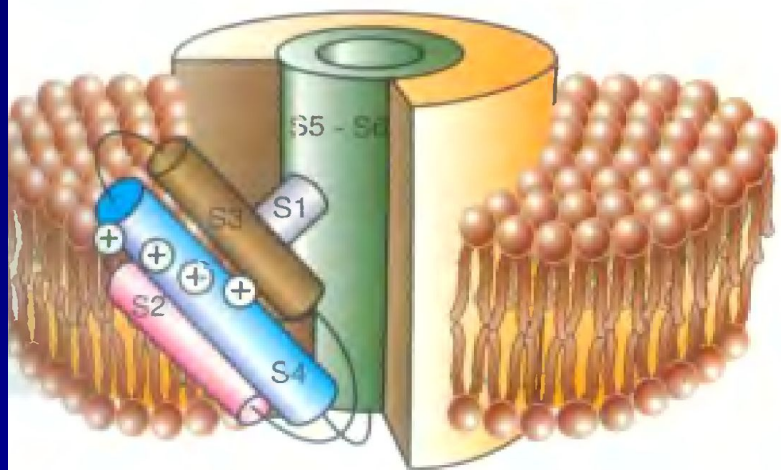
in



Движение ионов через селективный фильтр

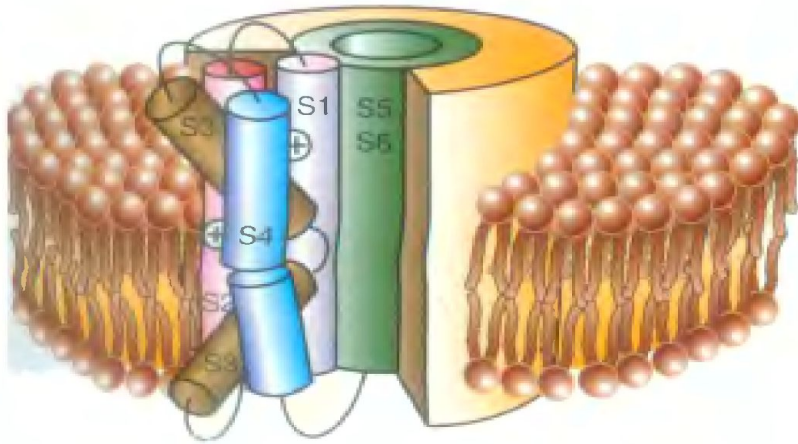


Теория «весла»

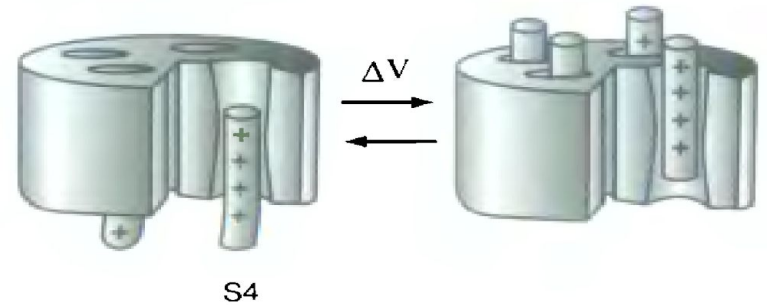


Топологическая теория

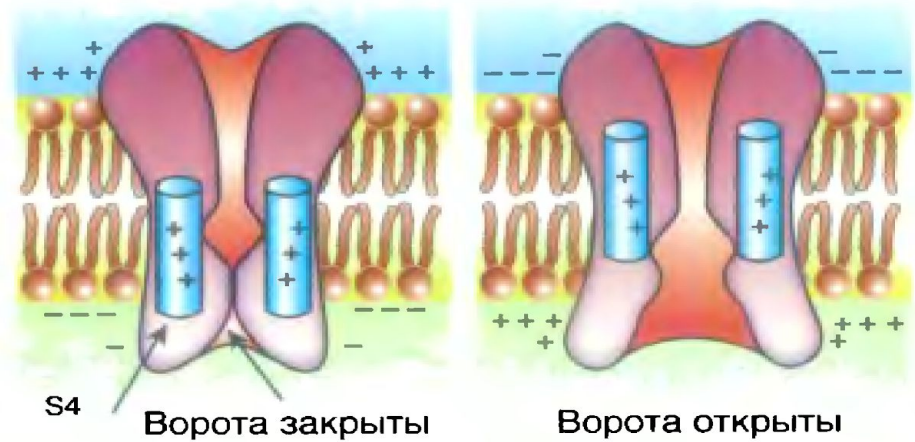
1



2

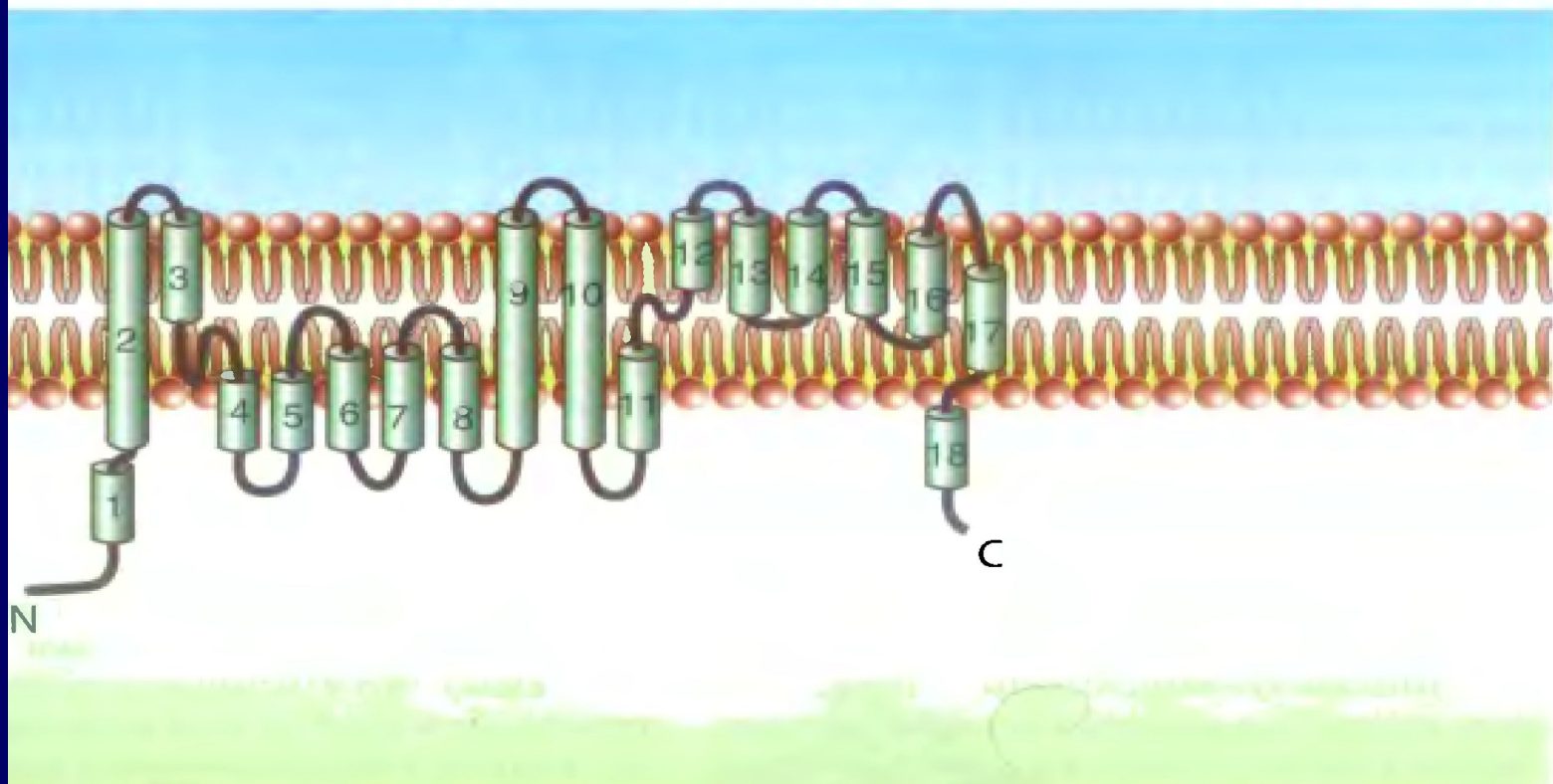


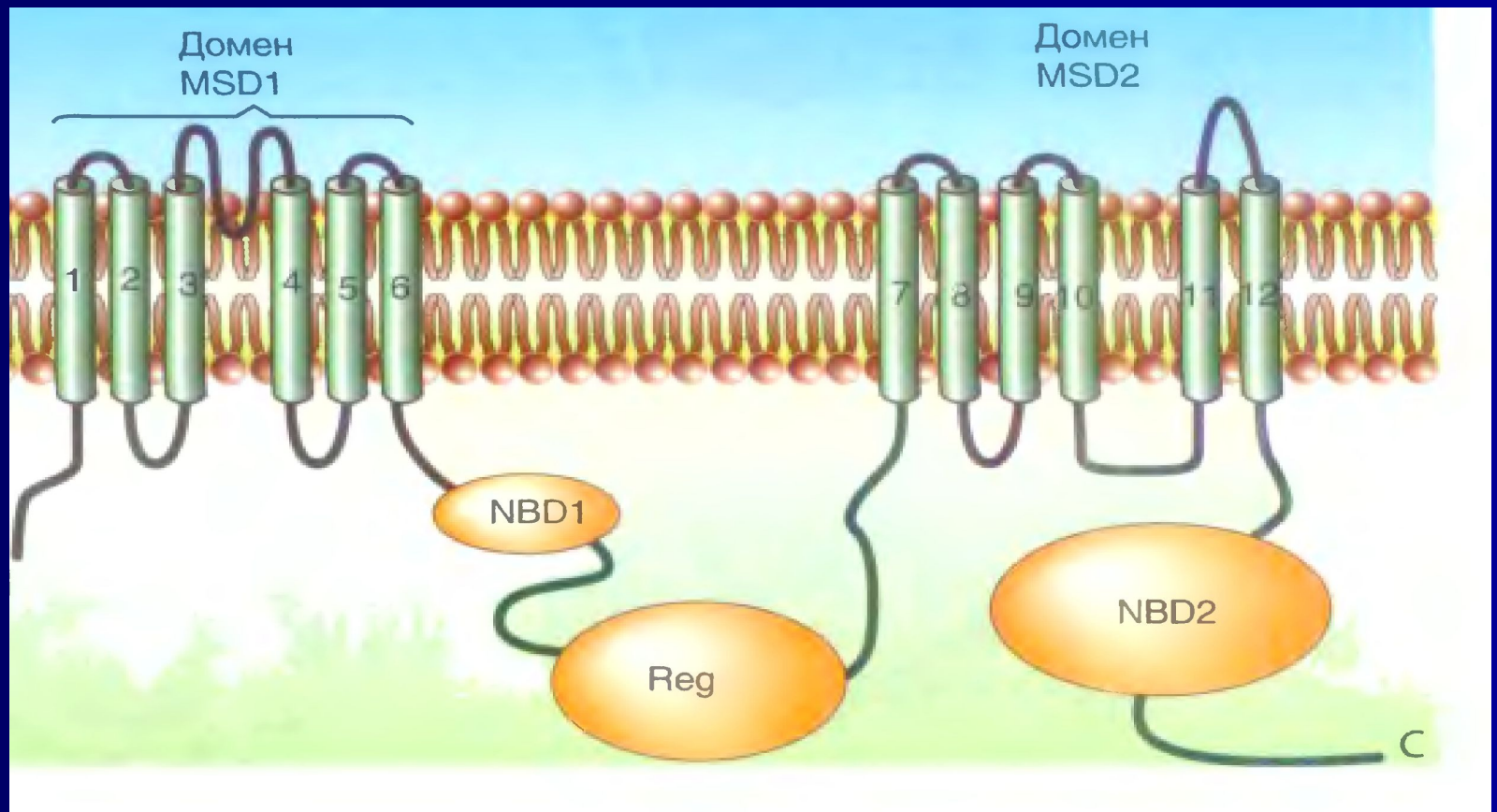
3



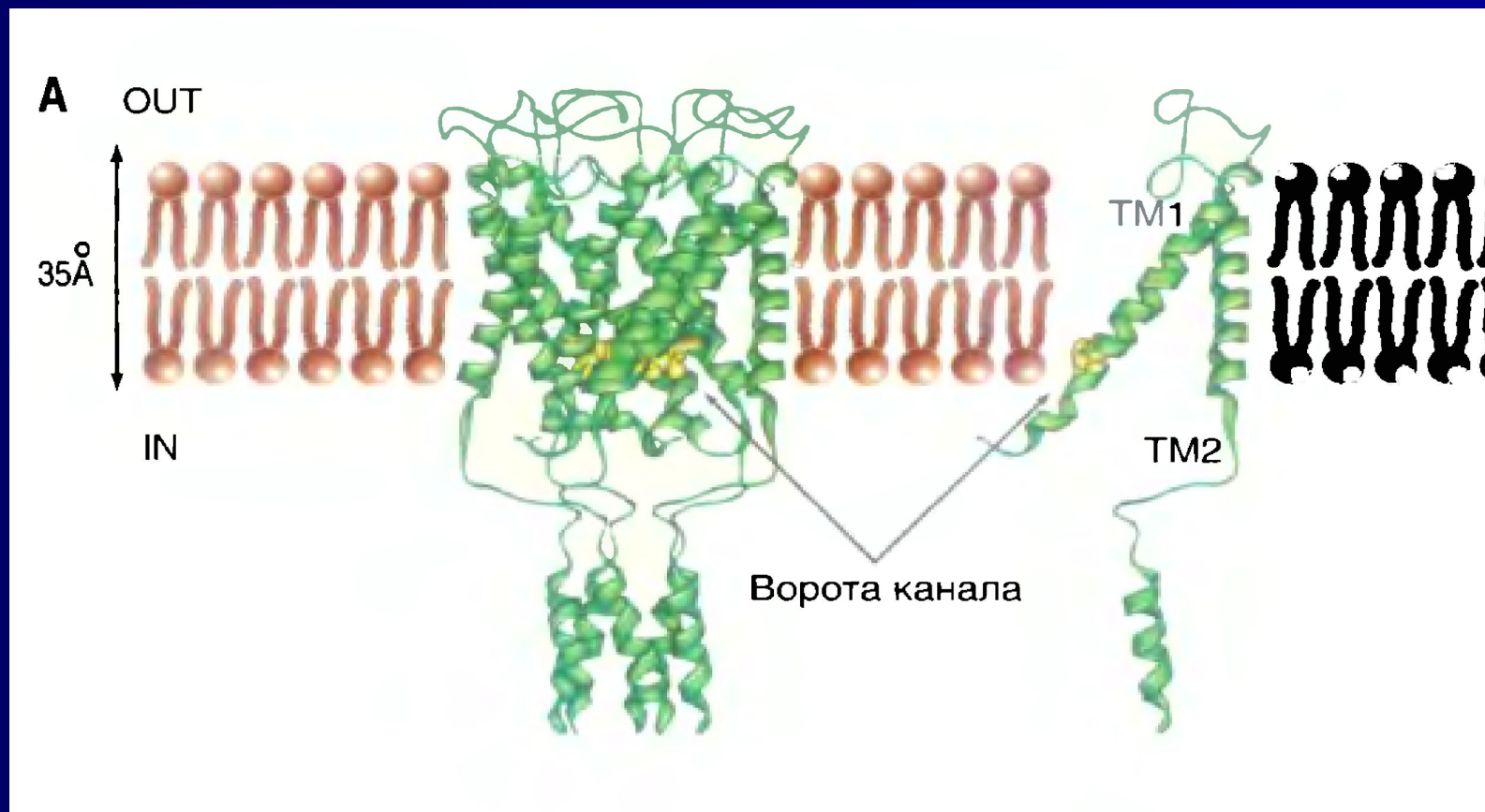
Потенциалу управляемый хлорный канал

ClC Cl⁻ – канал

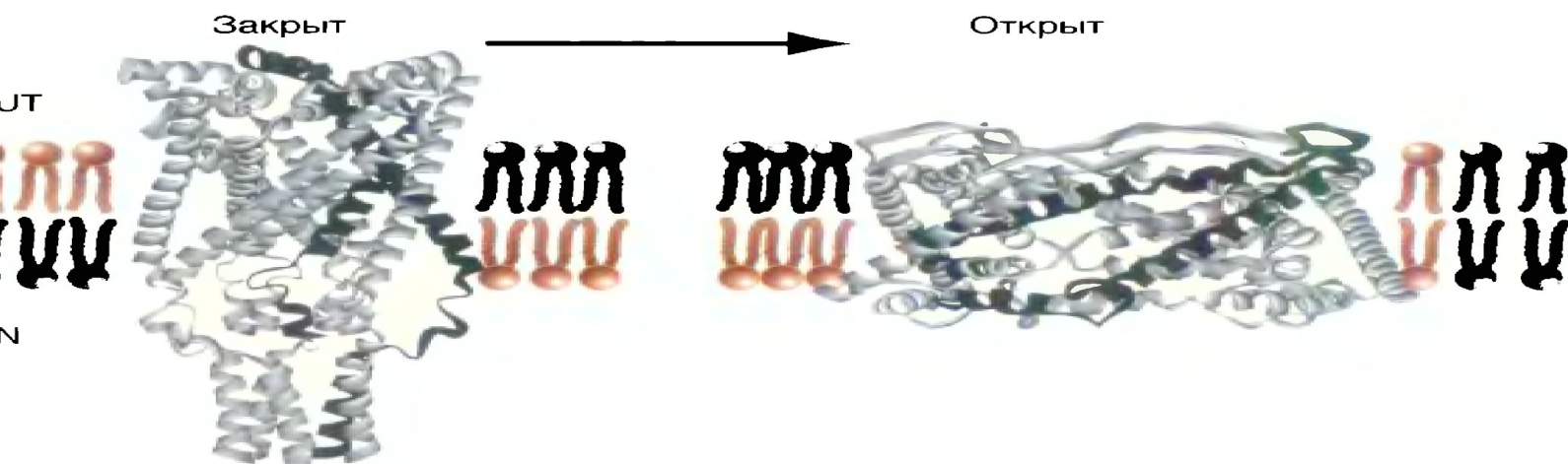




Механочувствительный канал

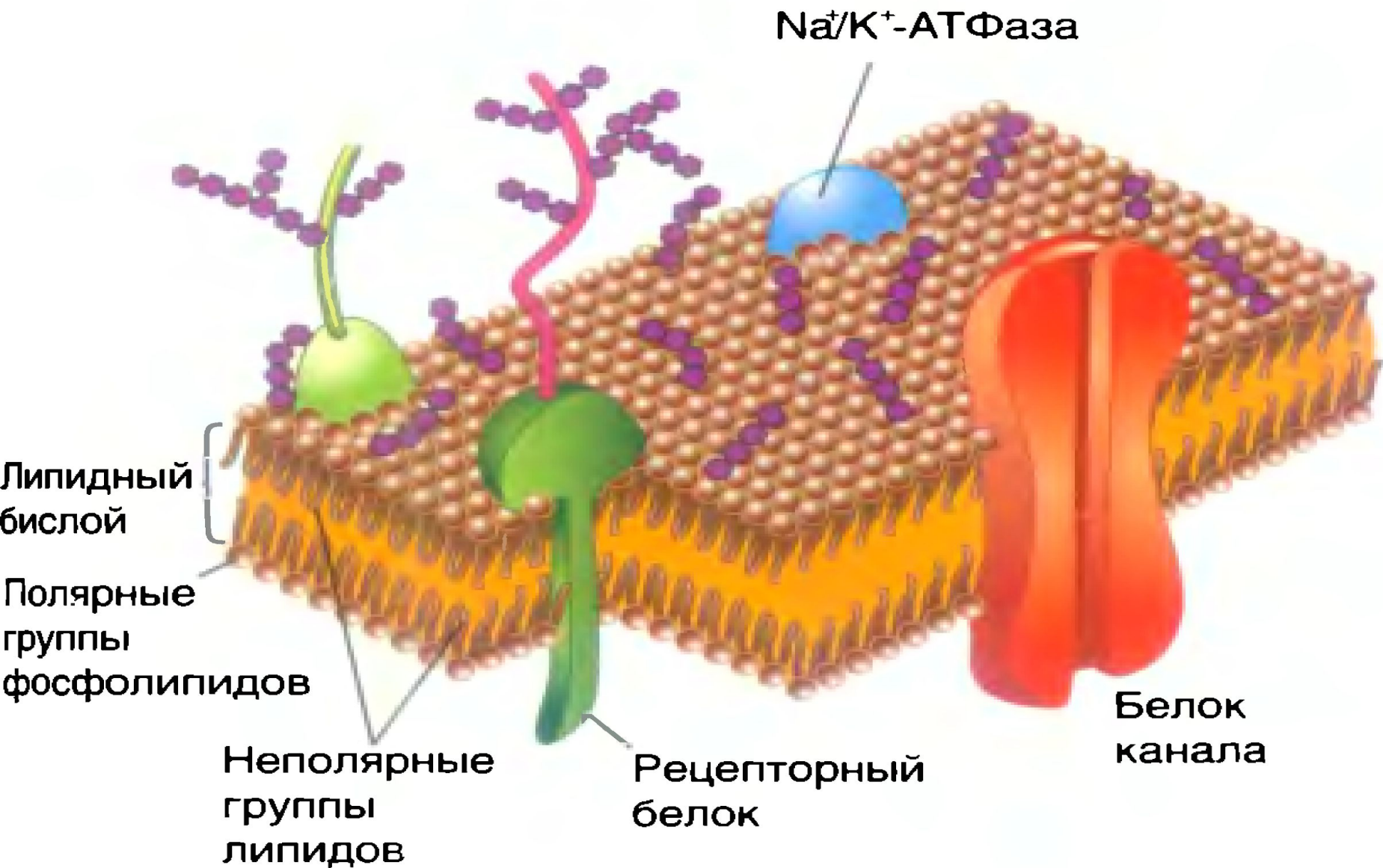


Механочувствительный канал

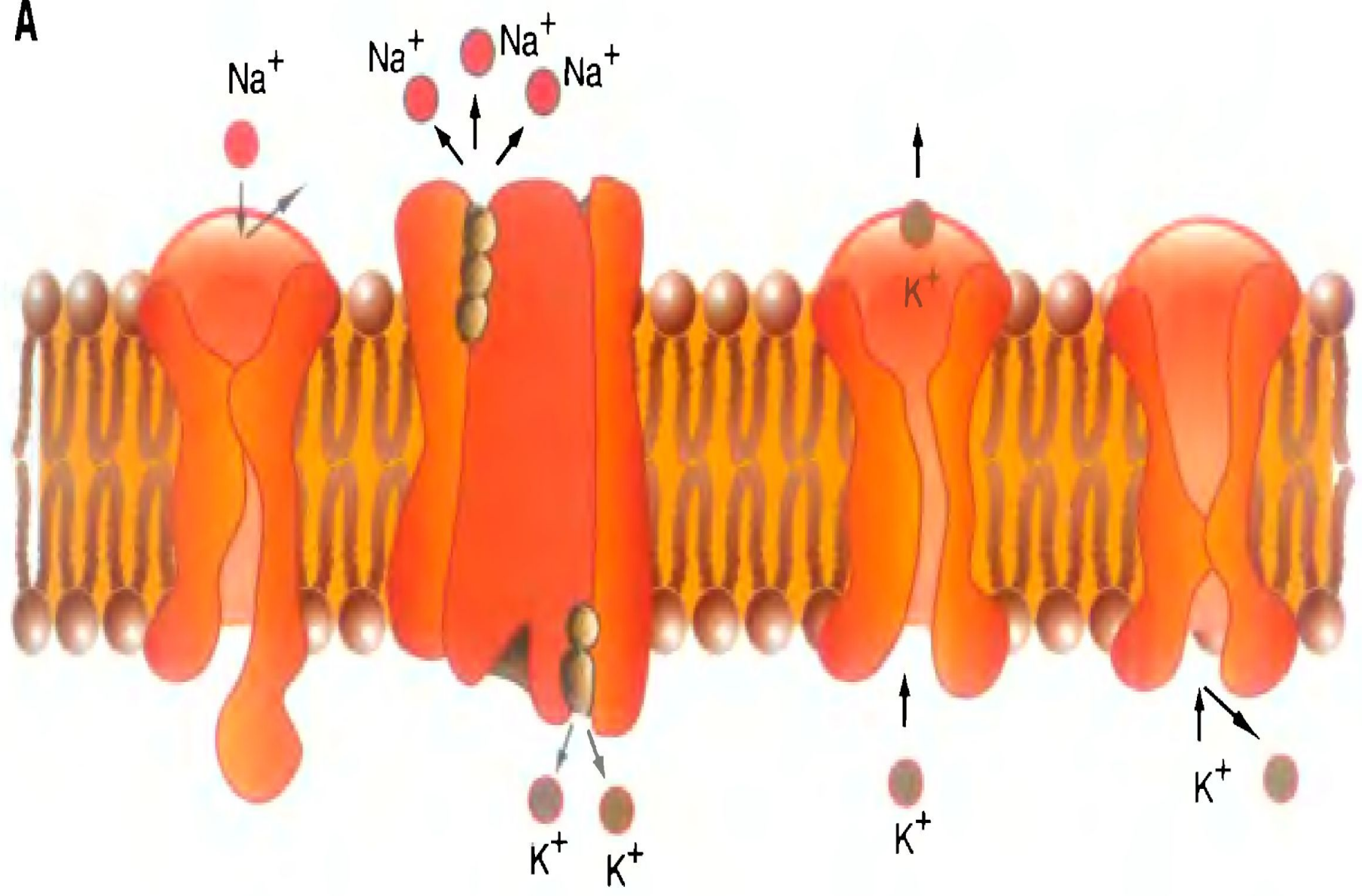


Б1

Внешняя
поверхность мембраны



A



Потенциал управляемый
Na⁺ — канал

Na⁺/K⁺ — насос
(Na⁺/K⁺ — АТФаза)

Канал утечки

Потенциал управляемый
K⁺ — канал

Места связывания токсинов у потенциал-управляемых Na⁺-каналов

Место связывания	Токсины	Домены и сегменты	Физиологический эффект
Место связывания 1	Тетродотоксин (tetrodotoxin) Сакситоксин (saxitoxin) μ-Конотоксин (p-conotoxin)	IS2-S6, IIS2-S6, IIIS2-S6, IVS2-S6	Блок ионного канала => ингибирование ионного транспорта
Место связывания 2	Вератридин (veratridine) Батрахотоксин (batrachotoxin) Граянотоксин (grayanotoxin) Аконитин (aconitine)	IS6, IVS6	Постоянная активация
Место связывания 3	α-Токсины скорпиона (α-scorpion toxins), Токсины морских анемонов (sea anemone toxins), δ-Atracotoxins	IS5-IS6, IVS3-S4, IVS5-S6	Медленная инактивация; усиление постоянной активации
Место связывания 4	β-токсины скорпиона (β-scorpion toxins)	IIS1-S2, IIS3-S4	Временная повторяющаяся проходящая активность и блок => смещение потенциал-зависимой активации в более негативные потенциалы
Место связывания 5	Бреветоксин (brevetoxins) Циغاتоксин (ciguatoxins)	IS6, IVS5	Повторяющаяся активность; постоянная активация => смещение потенциал-зависимой активации в более негативные потенциалы
Место связывания 6 ?	δ-конотоксин (δ-Conotoxin), Пиретроиды (Pyrethroids), ДДТ (DDT)	Не установлены	Повторяющаяся активность и/или блок; замедление активации, инактивация и деактивация
Место связывания для местных анестетиков	Местные анестетики, Антиаритмические препараты, Антиэпилептические препараты, DPI 201-106	IS6, IIS6, IVS6	Продление потенциала действия. Блок ионного канала

