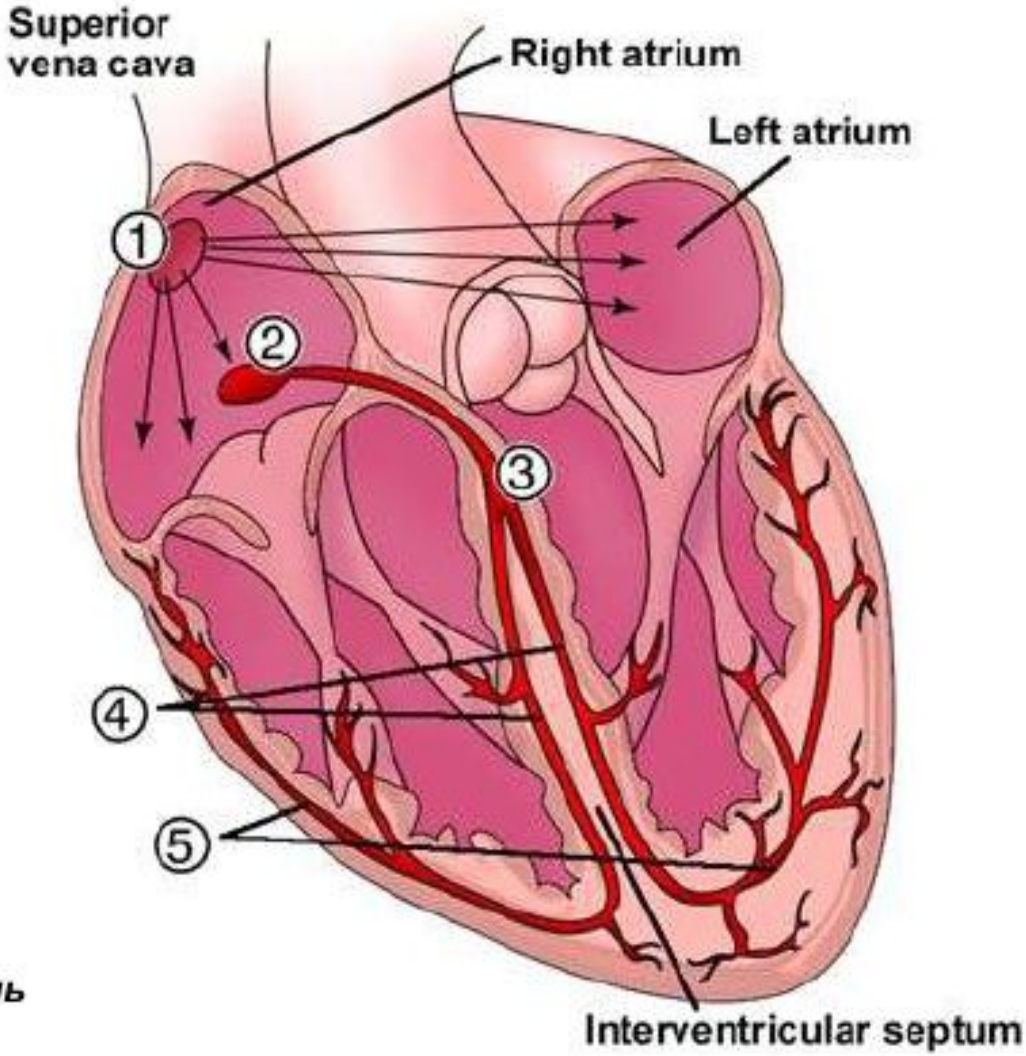
Физиология ССС. Электрогенез в миокарде.

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)*

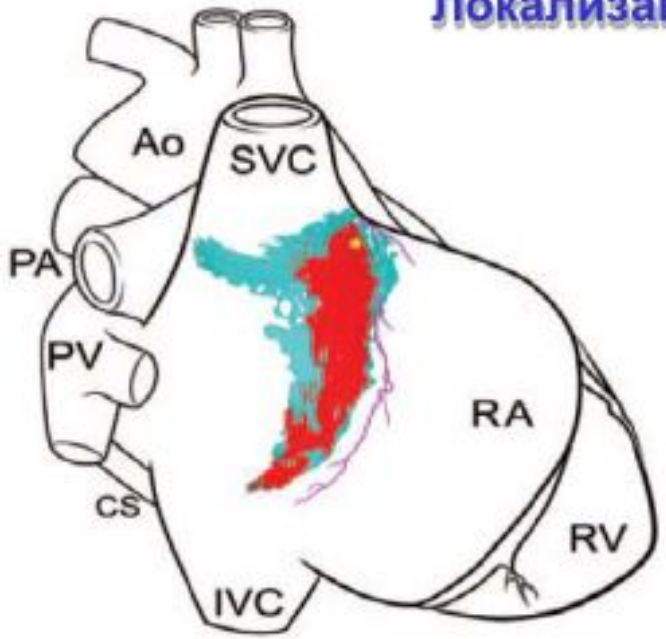
3 – пучок Гиса

4 – правая и левая ветви пучка

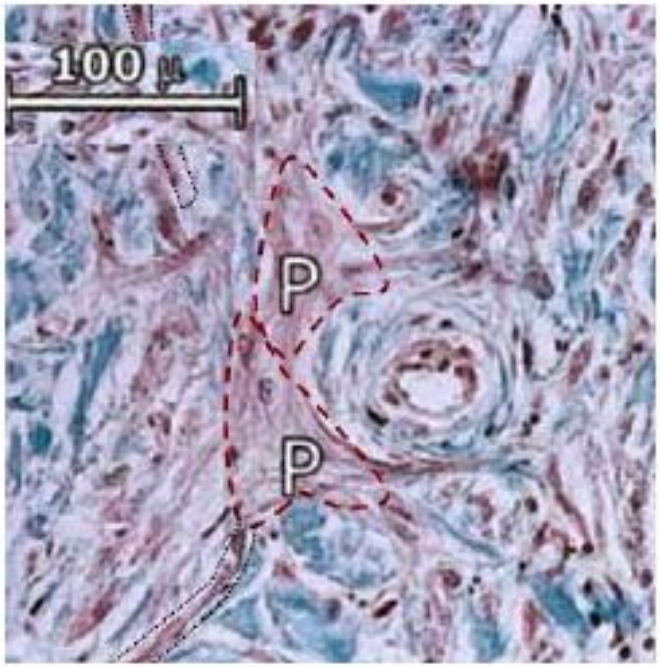
5 – волокна Пуркинье

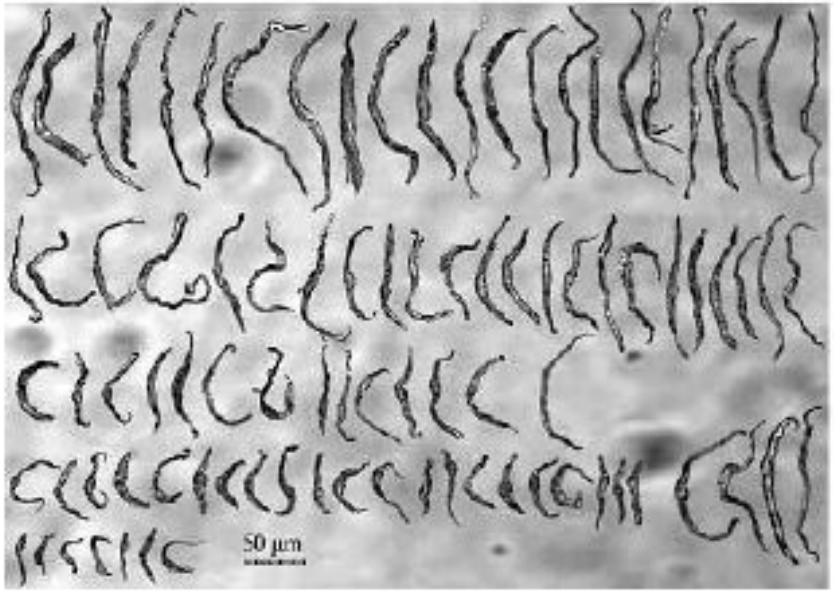
} *вентрикулярная проводящая система – пейсмекеры 3 порядка (30-40 уд/мин)*

Локализация синоатриального узла и строение его клеток



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





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

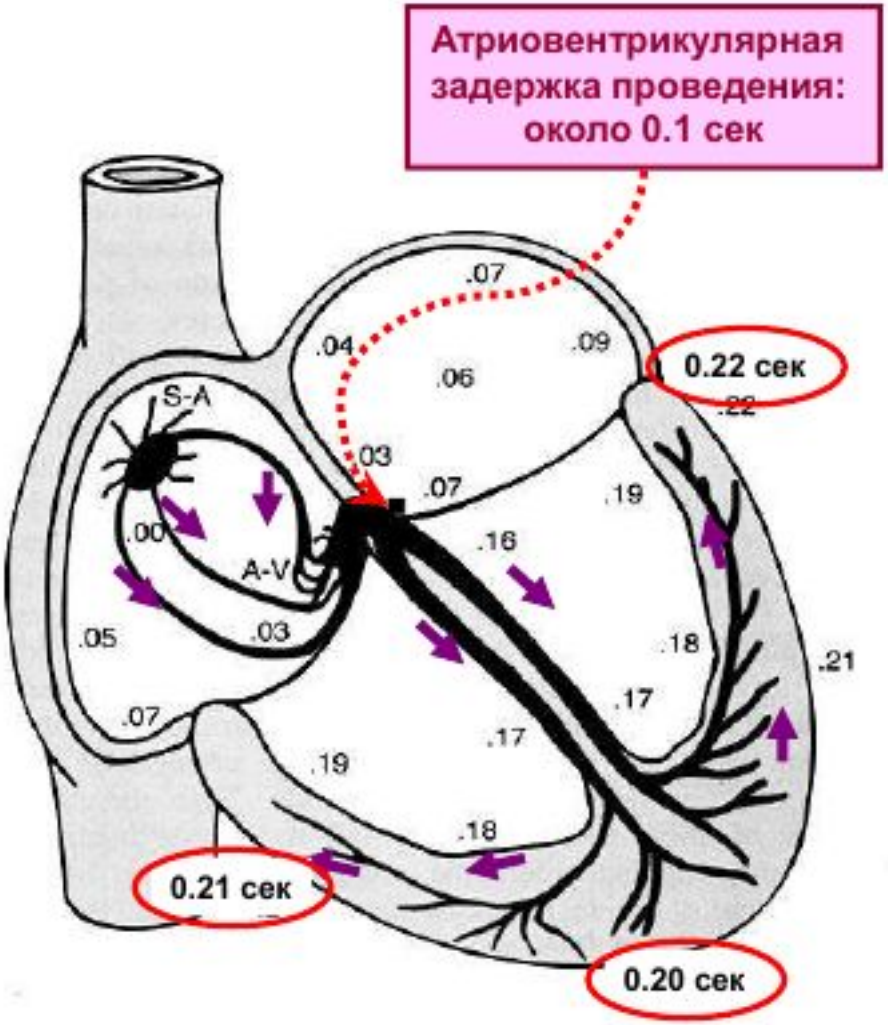
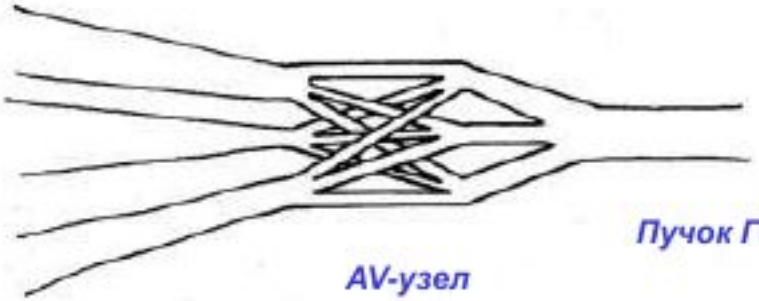
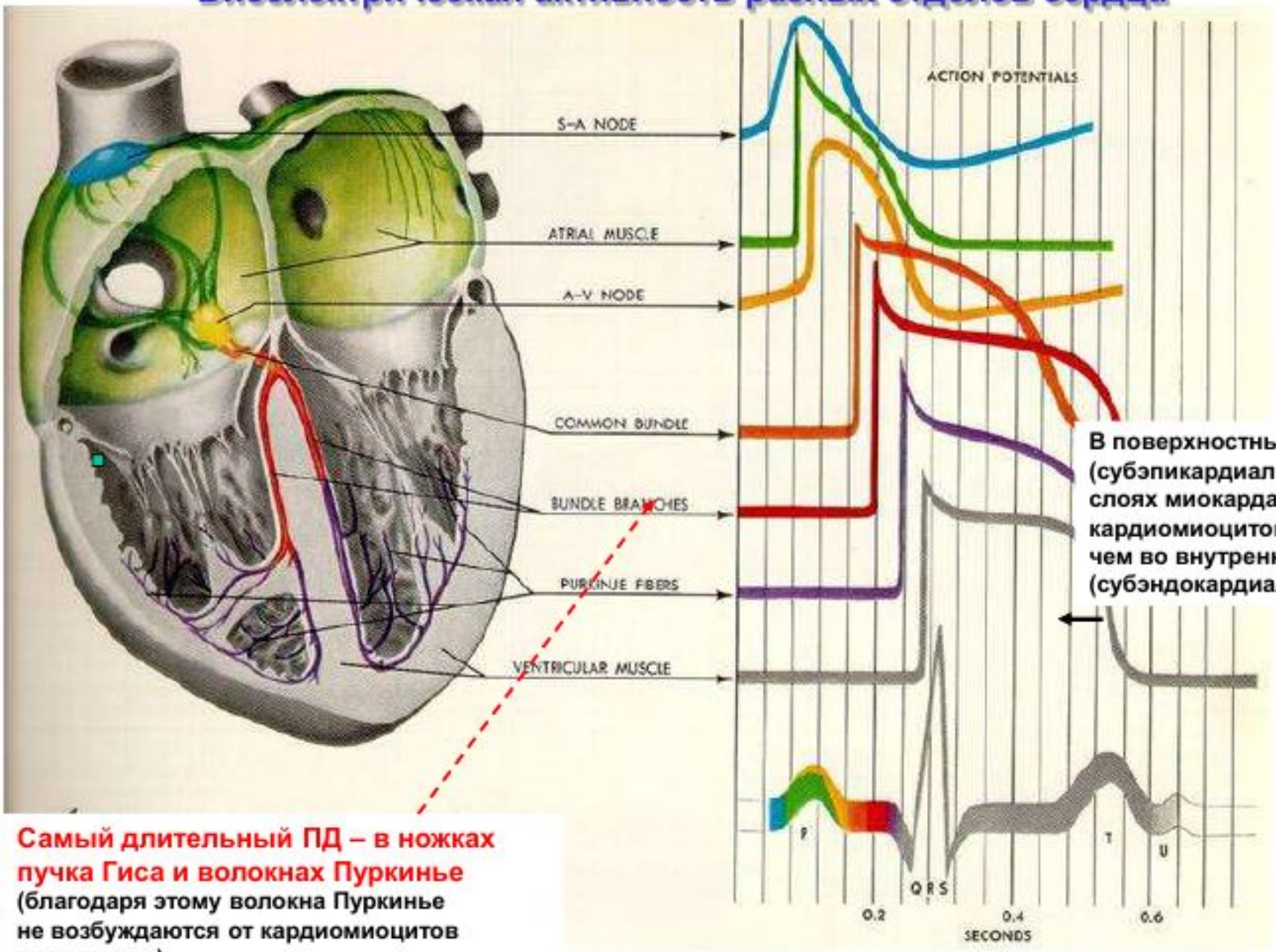


Схема расположения пучков проводящей ткани в AV-узле



Биоэлектрическая активность разных отделов сердца

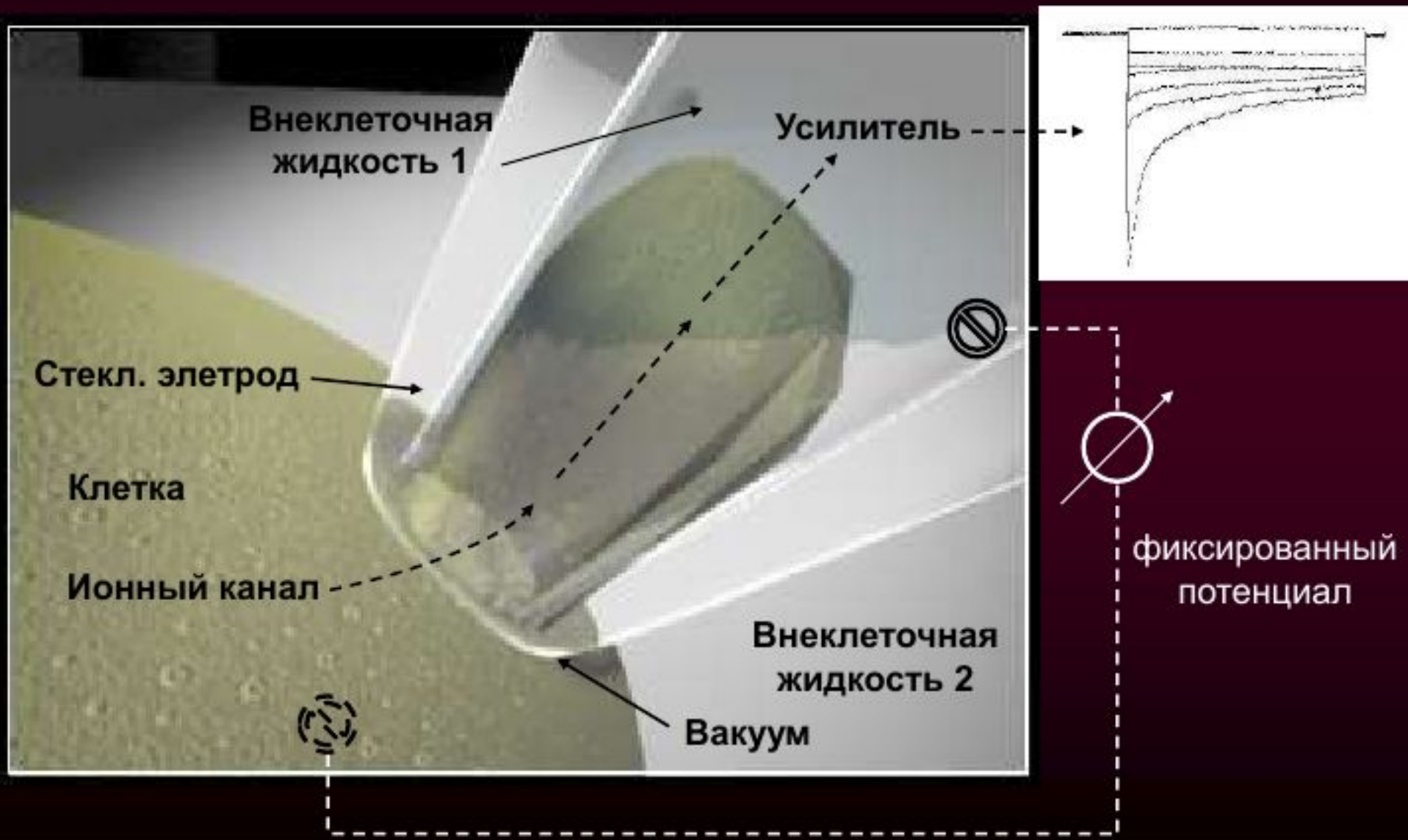


В поверхностных (субэпикардиальных) слоях миокарда ПД кардиомиоцитов короче, чем во внутренних (субэндокардиальных)

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

Микроэлектродная техника

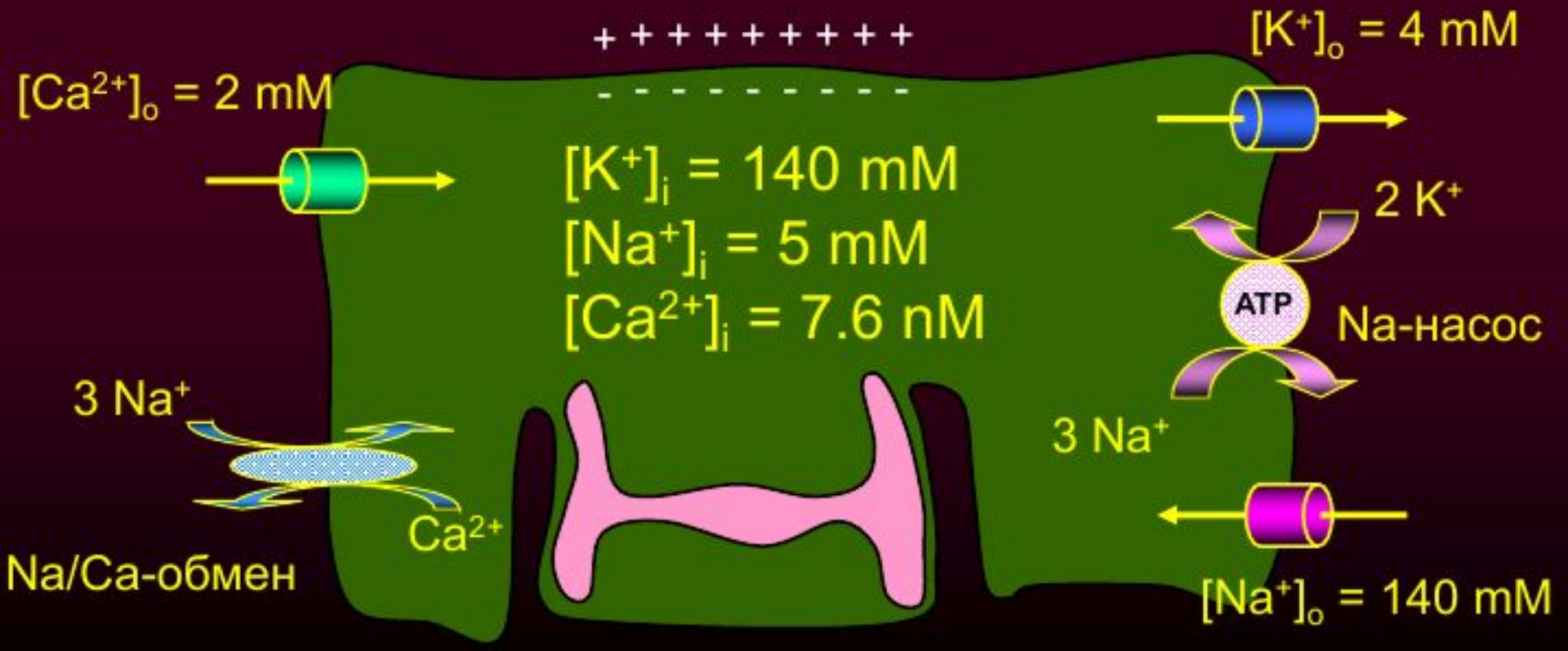
Техника фиксации потенциала *(patch-clamping)*



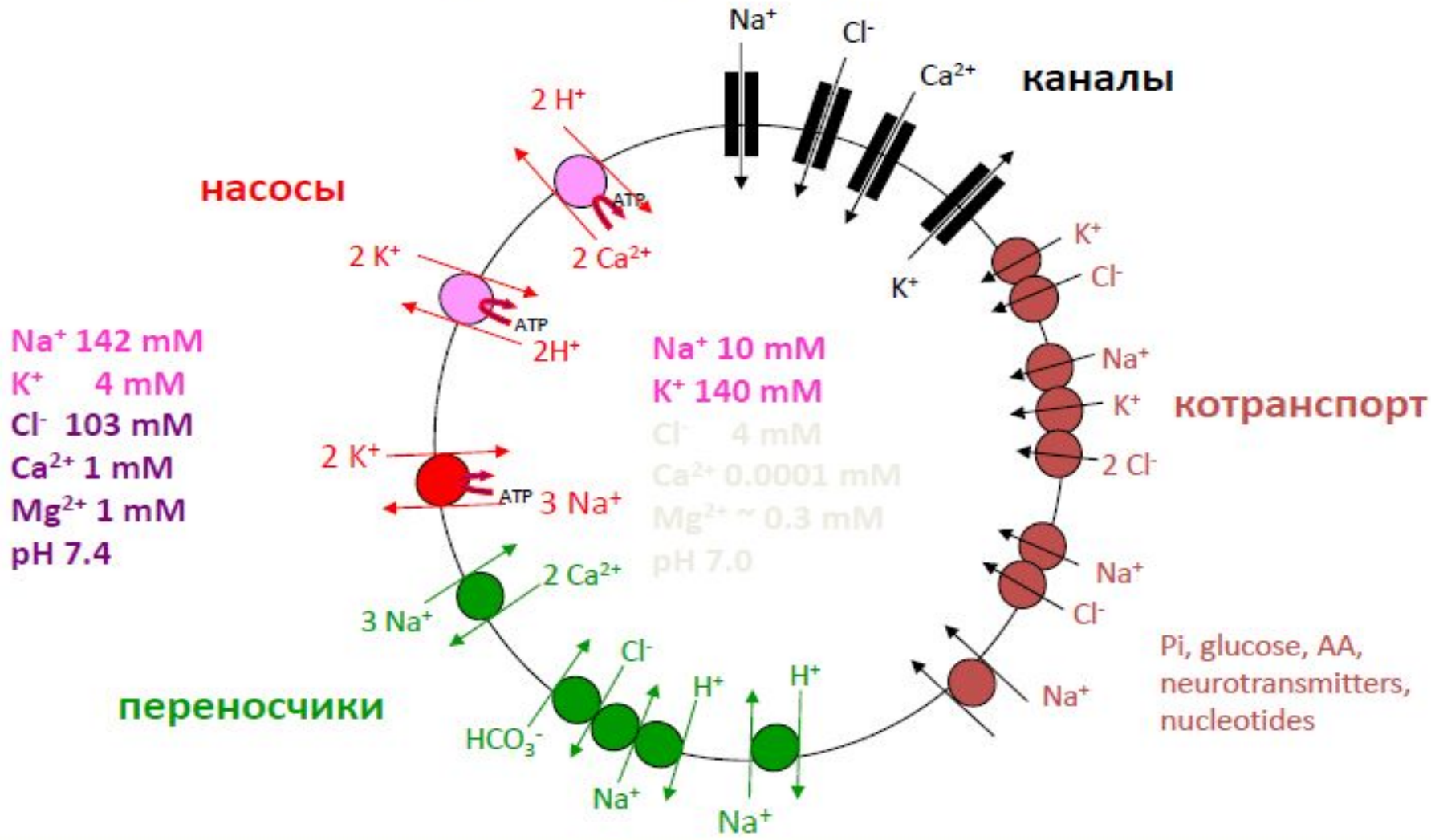
Основные внутри- и внеклеточные ионы и мембранные механизмы поддержания их гомеостаза

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

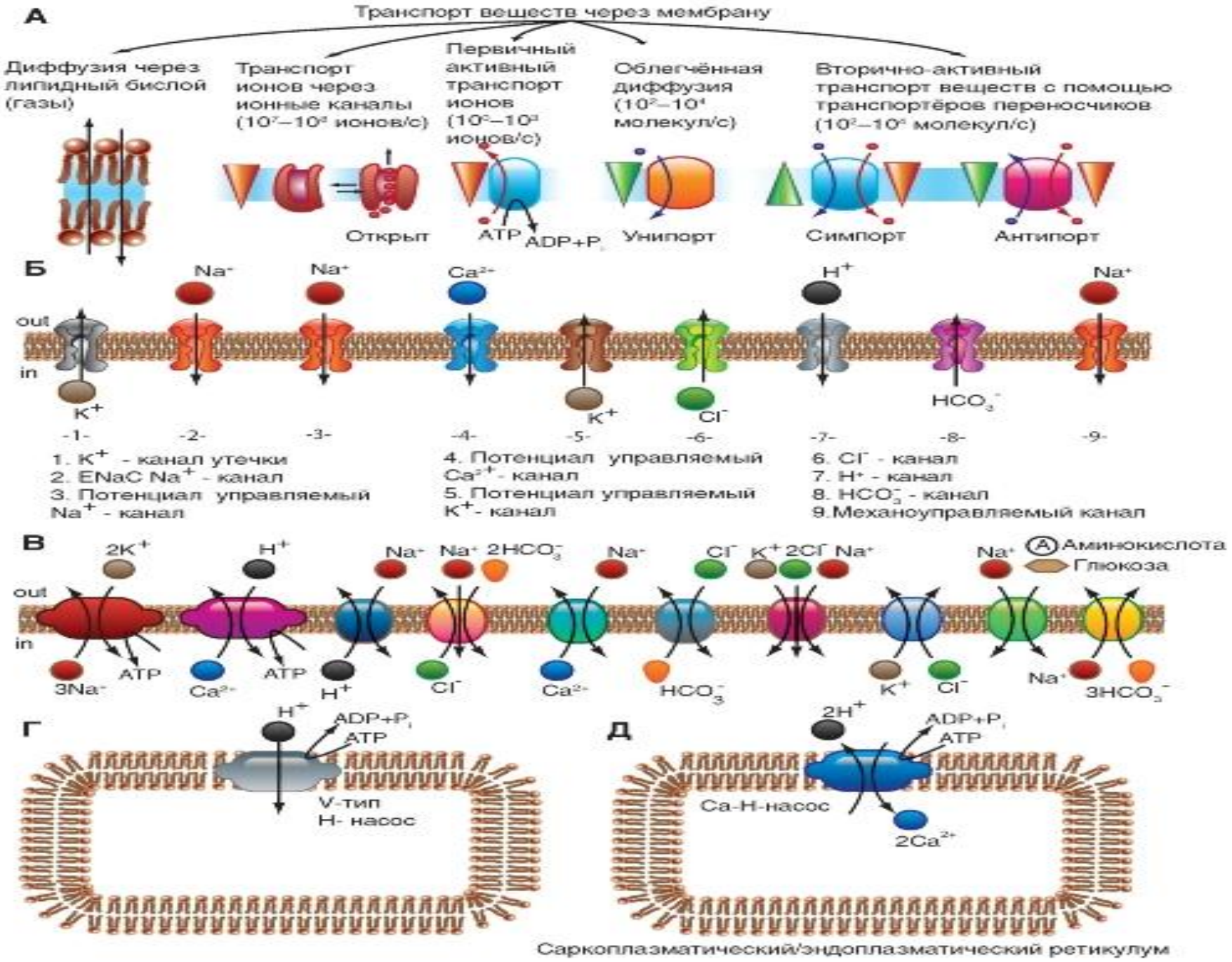
Потенциал покоя ~ -85 мВ



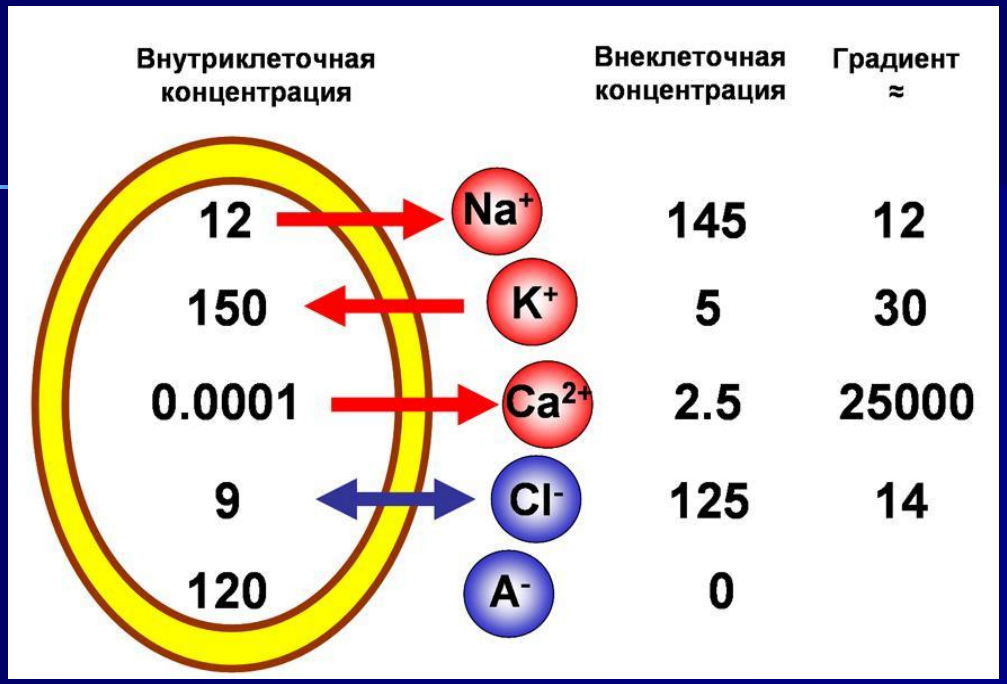
Мембранный транспорт ионов

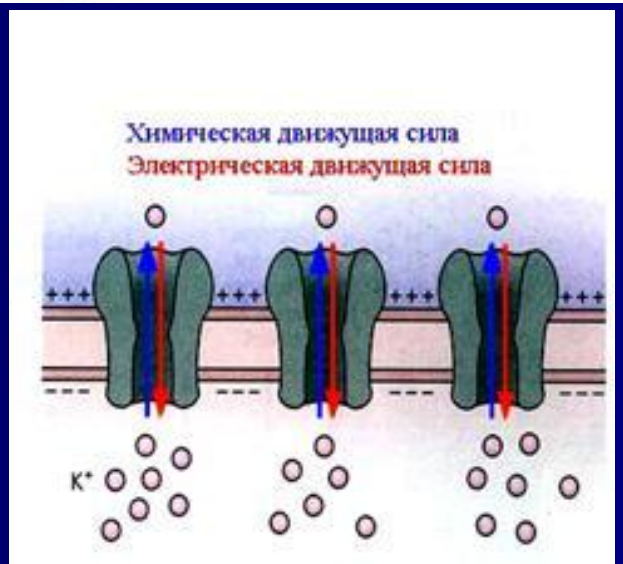


20% генома человека кодирует ионные траспортеры плазматической мемраны клеток


А
Транспорт веществ через мембрану
Диффузия через липидный бислой (газы)
Транспорт ионов через ионные каналы (10^7–10^8 ионов/с)
Первичный активный транспорт ионов (10^2–10^3 ионов/с)
Облегчённая диффузия (10^2–10^4 молекул/с)
Вторично-активный транспорт веществ с помощью транспортёров переносчиков (10^2–10^6 молекул/с)
Открыт
ATP
ADP+P
Унипорт
Симпорт
Антипорт
Б
out
in
Na^+
Na^+
Ca^{2+}
H^+
Na^+
K^+
K^+
Cl^-
HCO_3^-
-1-
-2-
-3-
-4-
-5-
-6-
-7-
-8-
-9-
1. K^+ - канал утечки
2. ENaC Na^+ - канал
3. Потенциал управляемый Na^+ - канал
4. Потенциал управляемый Ca^{2+}- канал
5. Потенциал управляемый K^+- канал
6. Cl^- - канал
7. H^+ - канал
8. HCO_3^- - канал
9. Механоуправляемый канал
В
out
in
$2K^+$
H^+
Na^+
Na^+
$2HCO_3^-$
Na^+
Cl^-
K^+
$2Cl^-$
Na^+
Na^+
Аминокислота
Глюкоза
ATP
ATP
$3Na^+$
Ca^{2+}
H^+
Cl^-
Ca^{2+}
HCO_3^-
K^+
Cl^-
Na^+
$3HCO_3^-$
Г
H^+
ADP+P
ATP
V-тип
H- насос
Д
$2H^+$
ADP+P
ATP
Ca-H-насос
$2Ca^{2+}$
Саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум

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





Равновесный потенциал E_m

Уравнение Нернста (Nernst):

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

где:

R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура

F – постоянная Фарадея, Z -- валентность

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

$$I = gNa(E_m - E_{Na})$$

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

$(E_m - E_{Na})$ – движущая сила

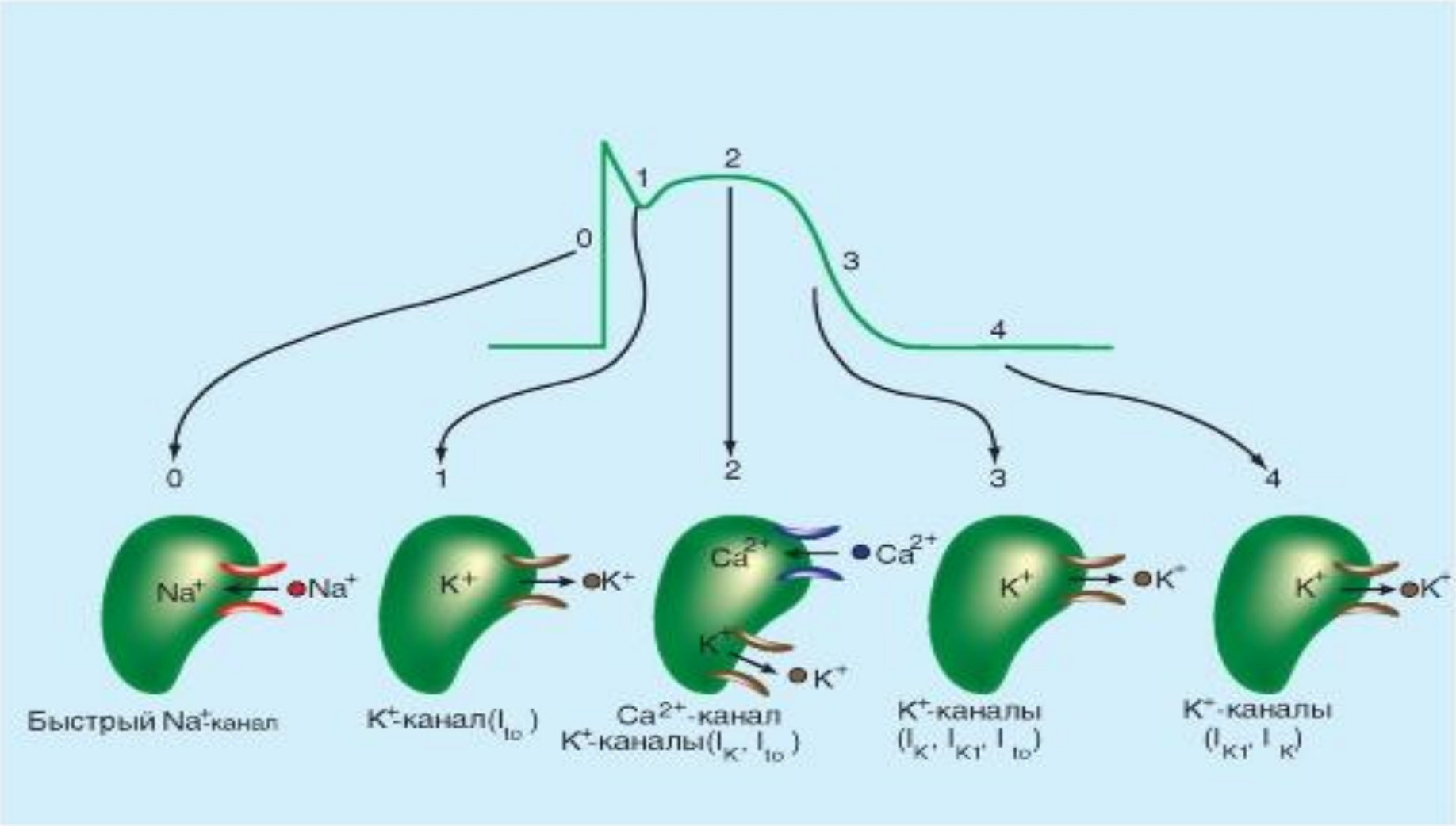
Уравнение постоянного поля Goldman

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

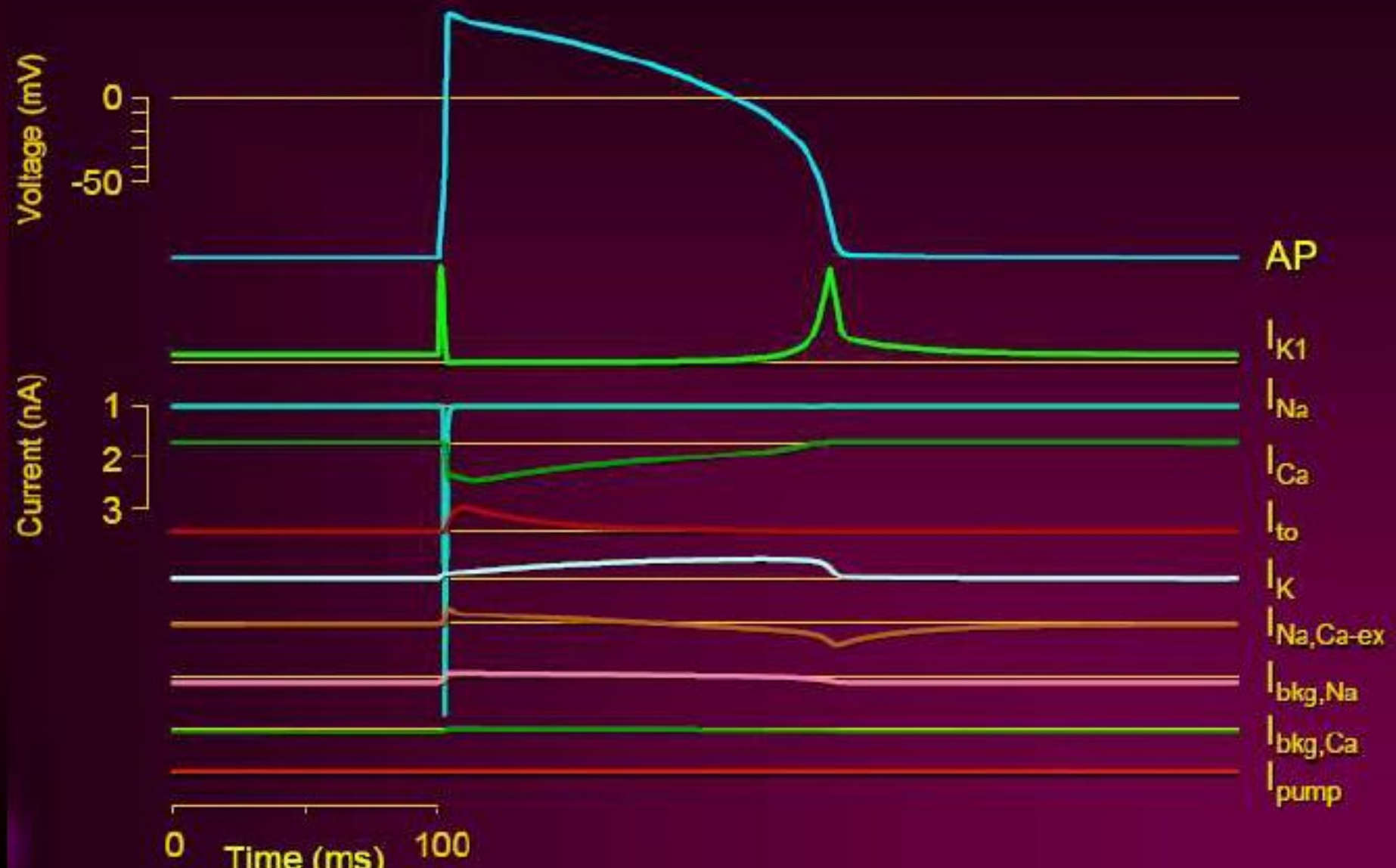
$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{gK[K^+]_{out} + gNa[Na^+]_{out} + gCl[Cl^-]_{out}}{gK[K^+]_{in} + gNa[Na^+]_{in} + gCl[Cl^-]_{in}}$$

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

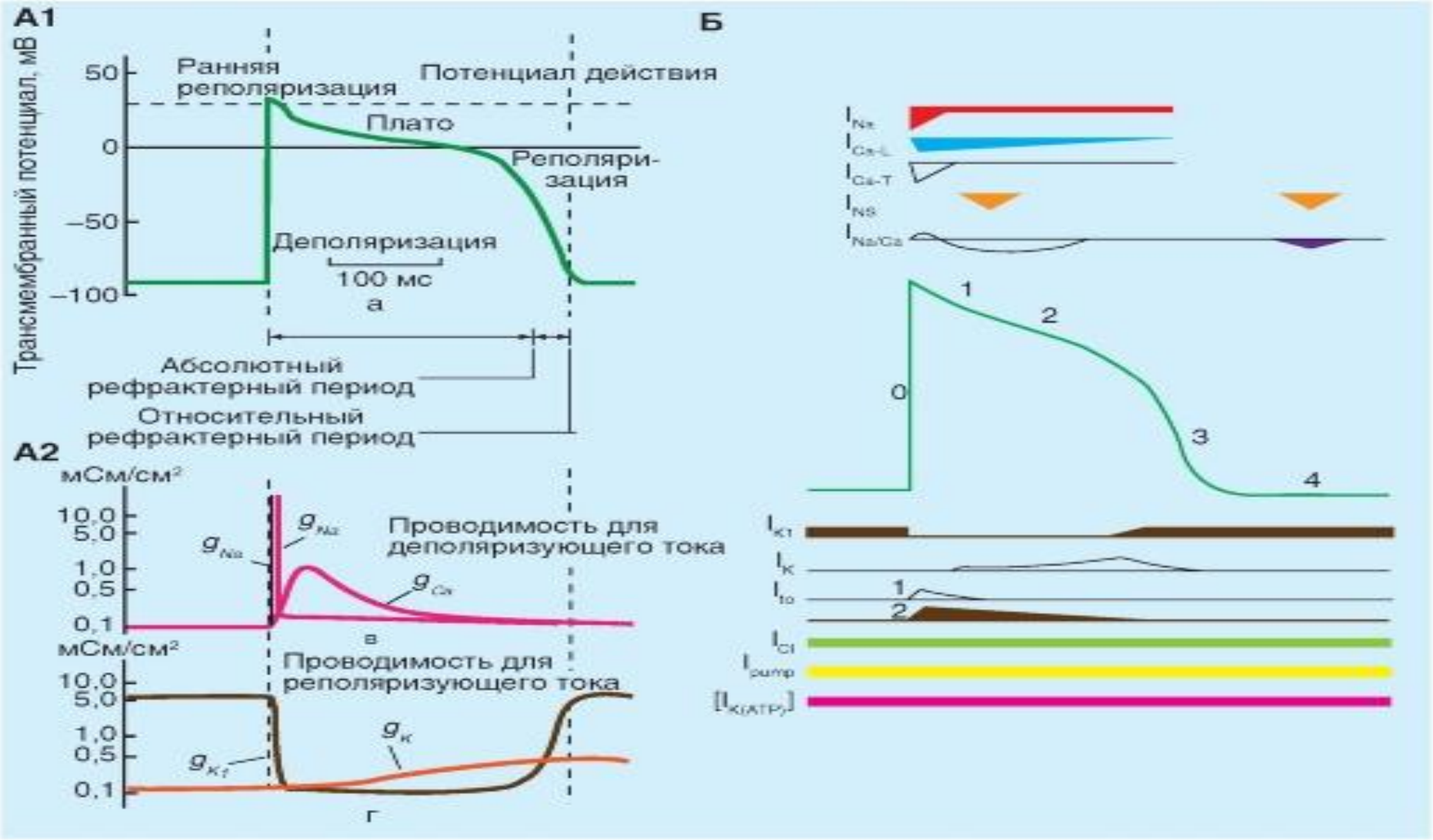
Ионные токи в кардиомиоците



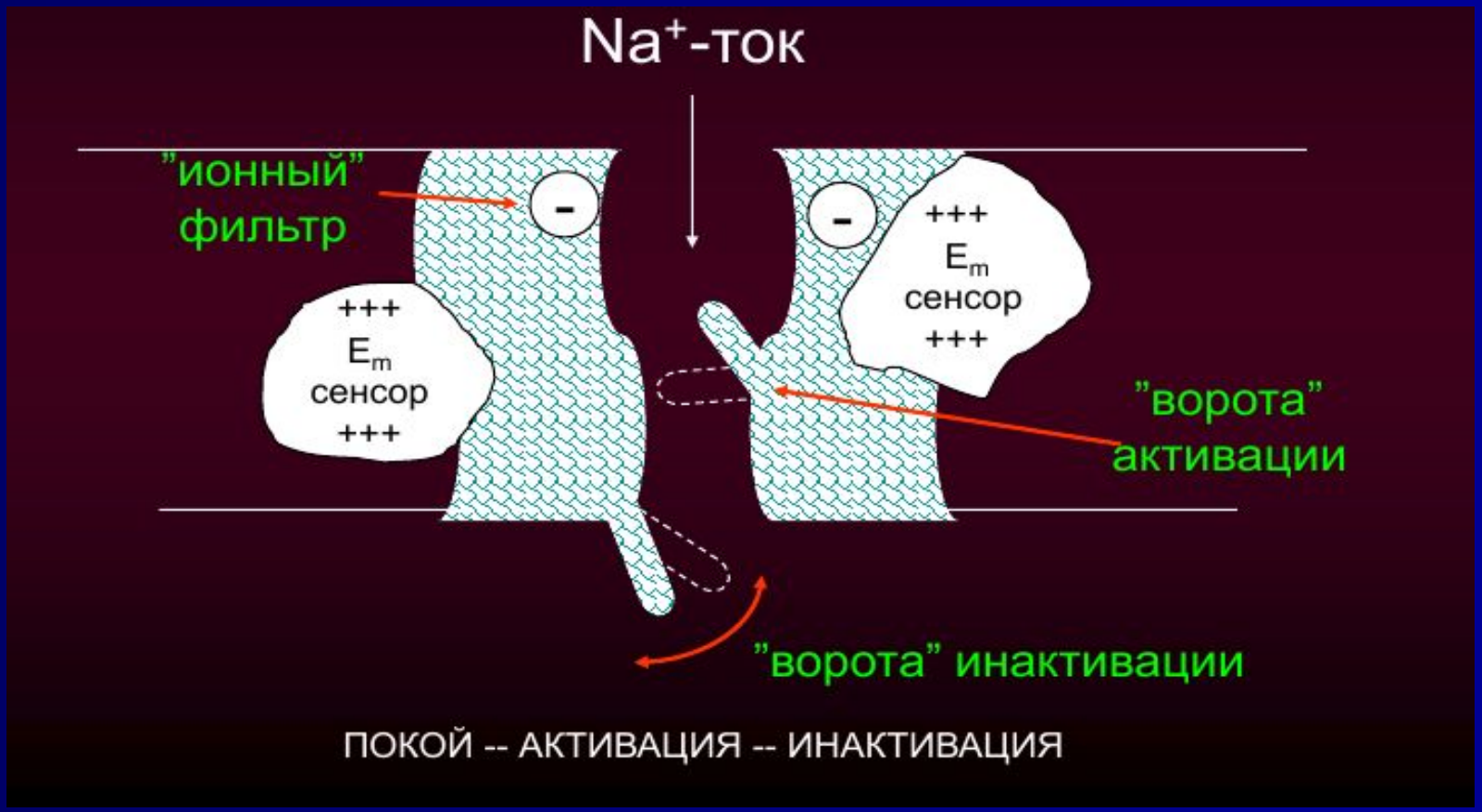
Основные ионные токи, генерирующие потенциал действия



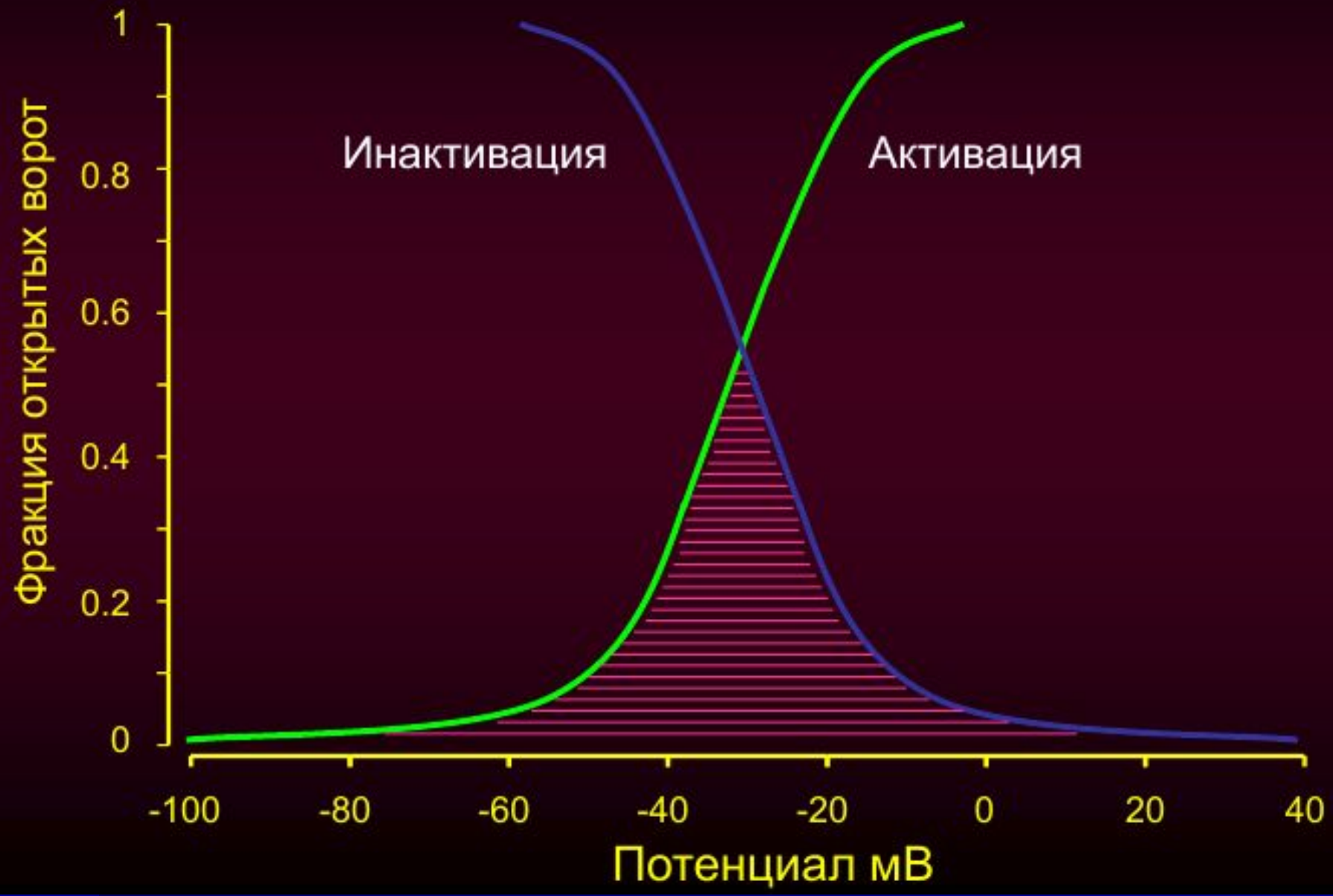
Ионные токи, формирующие потенциал пейсмекерной клетки.



Натриевый канал в активной фазе



Натриевый "оконный" ток

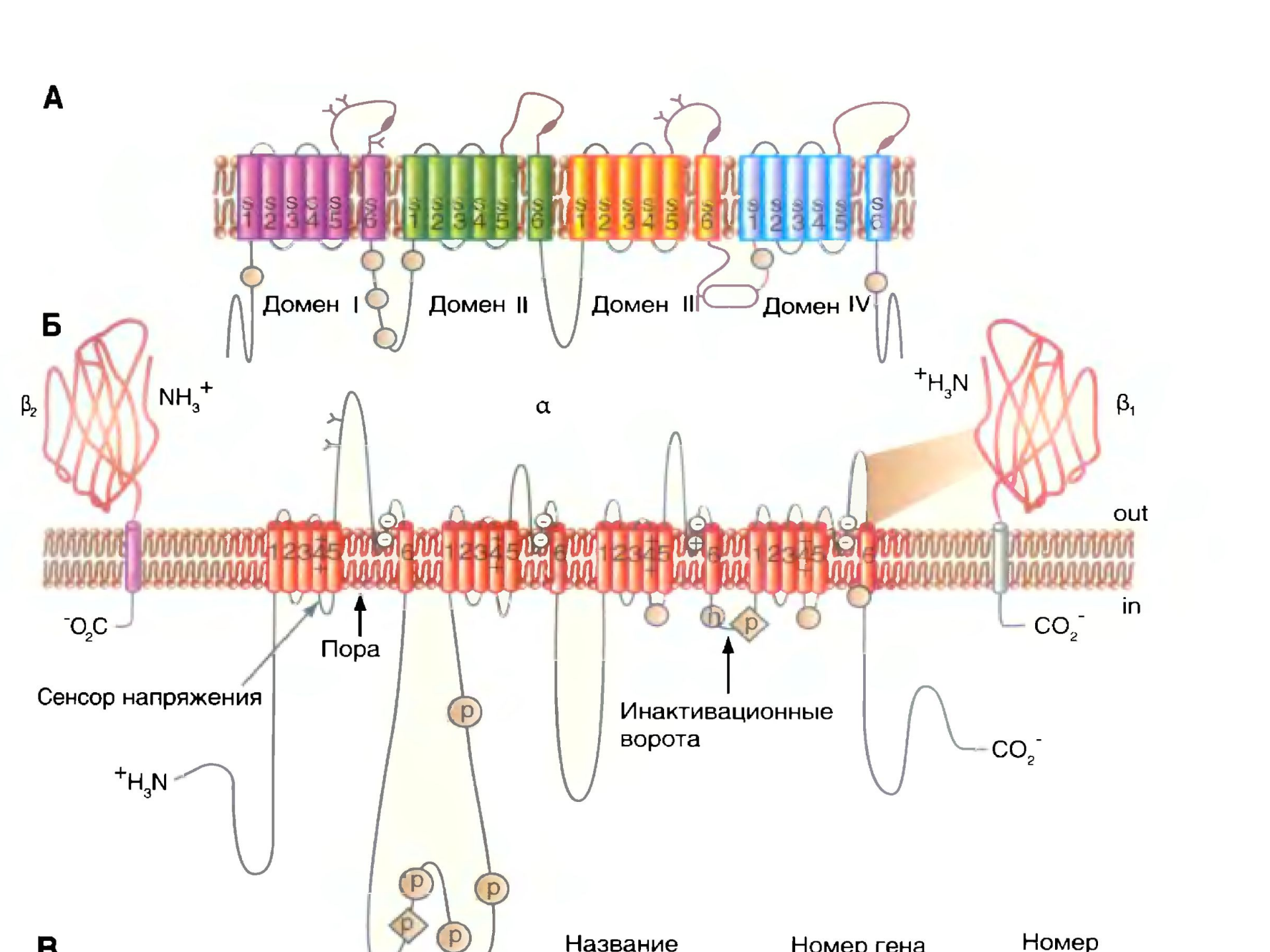


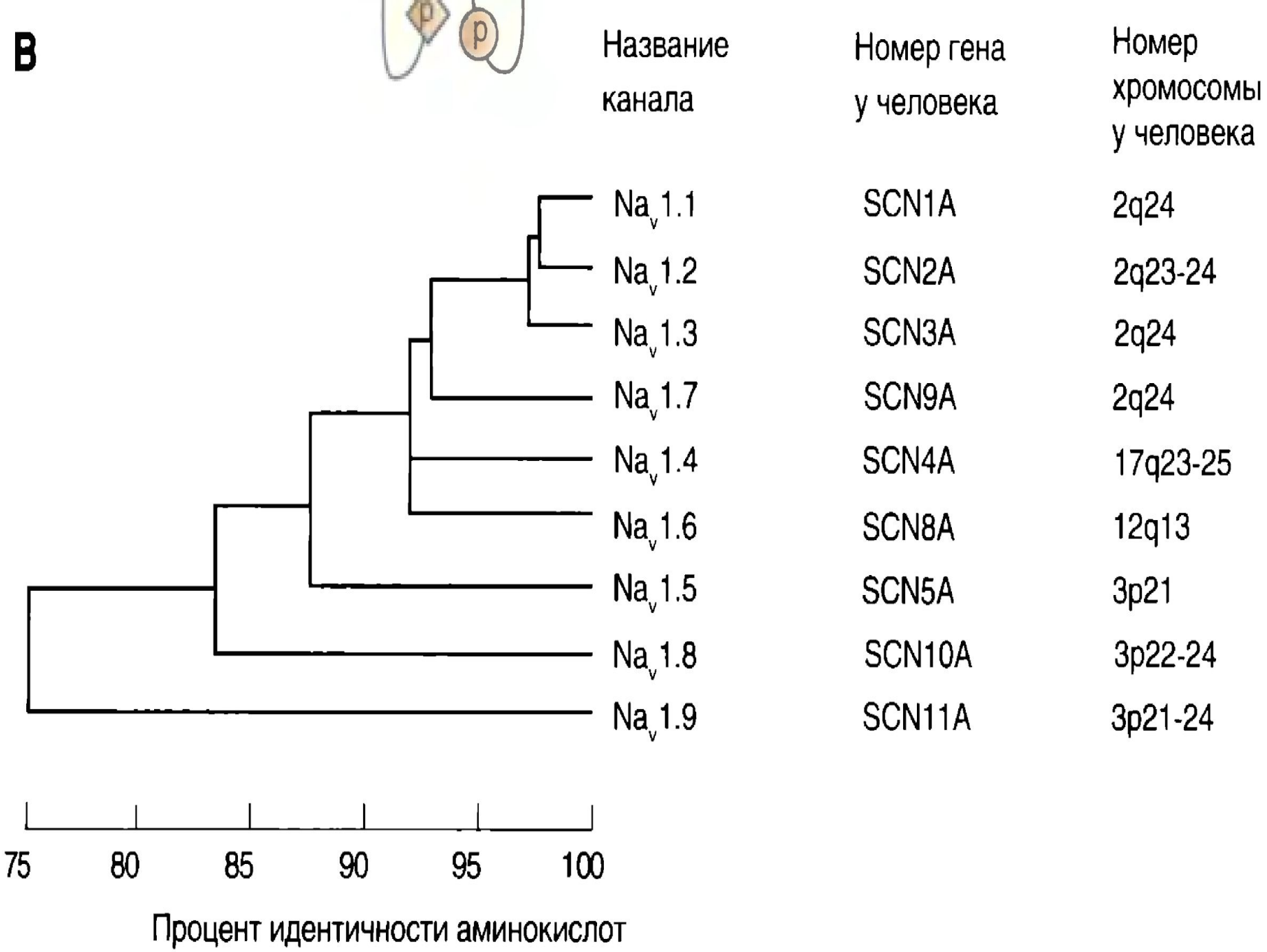
Цикл натриевого тока

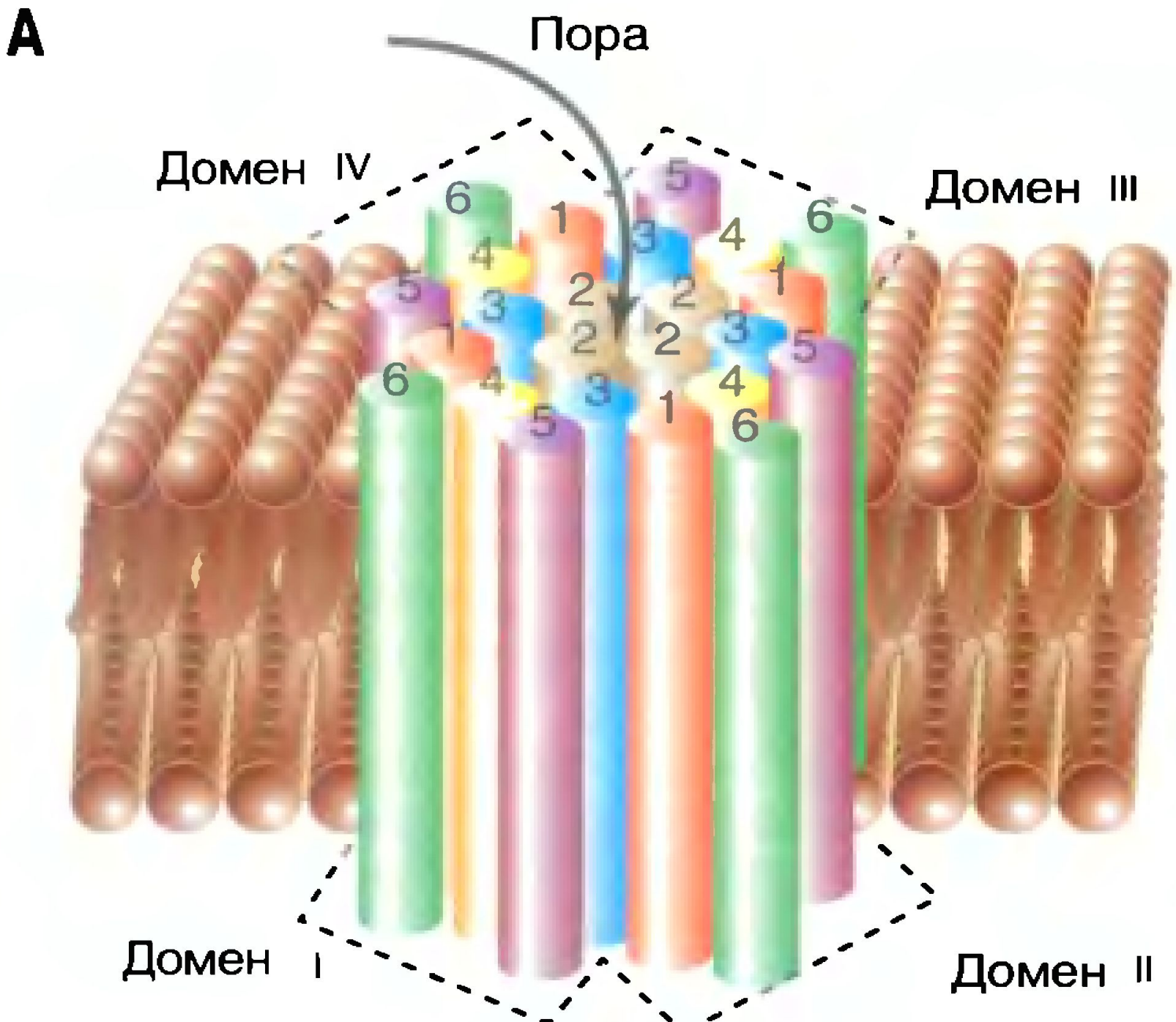
$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[140]}{[25]}$$

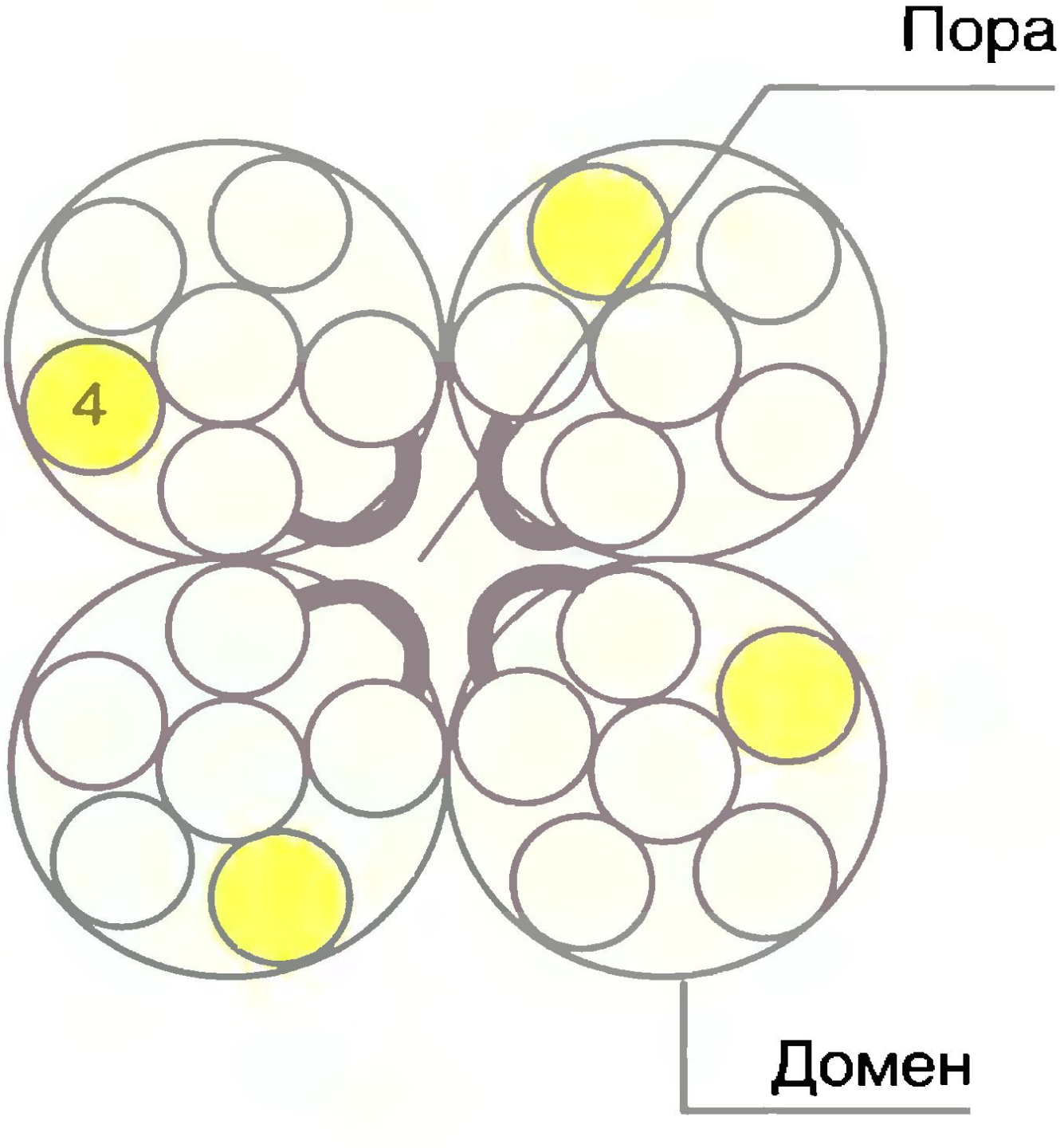
$$E_m = -50 \text{ мВ}$$

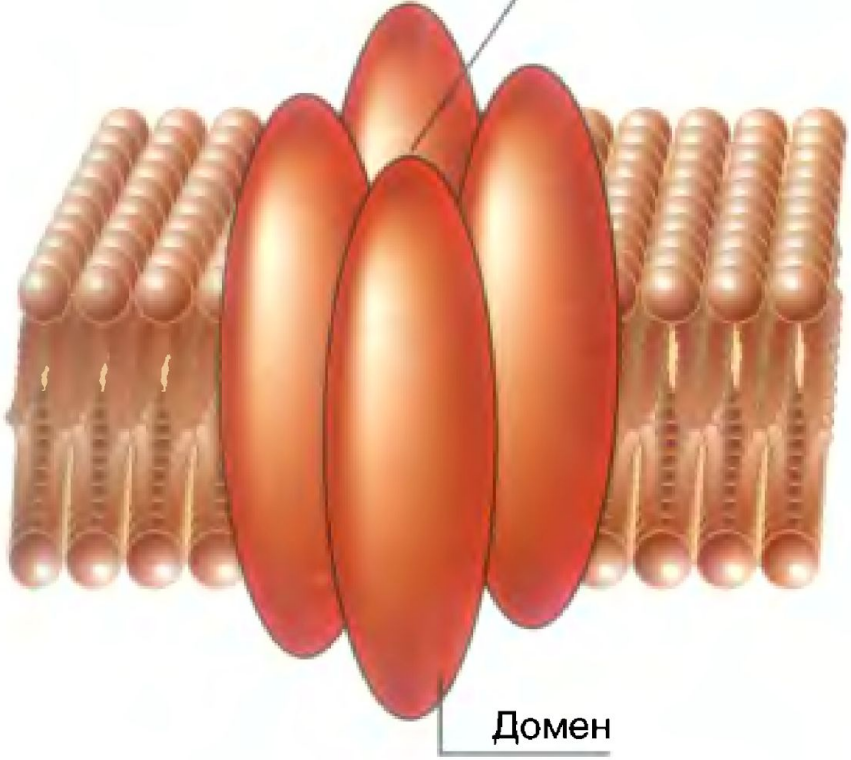
Увеличение внеклеточной концентрации калия приводит к деполяризации мембраны. При этом натриевые и кальциевые каналы пребывают в инактивированном состоянии и сокращение клетки становится невозможным.


А
Домен I
Домен II
Домен III
Домен IV
Б
β2
NH3+
α
+H3N
β1
out
in
-O2C
Пора
Сенсор напряжения
+H3N
Инактивационные ворота
CO2-
CO2-
p
В
Название
Номер гена
Номер

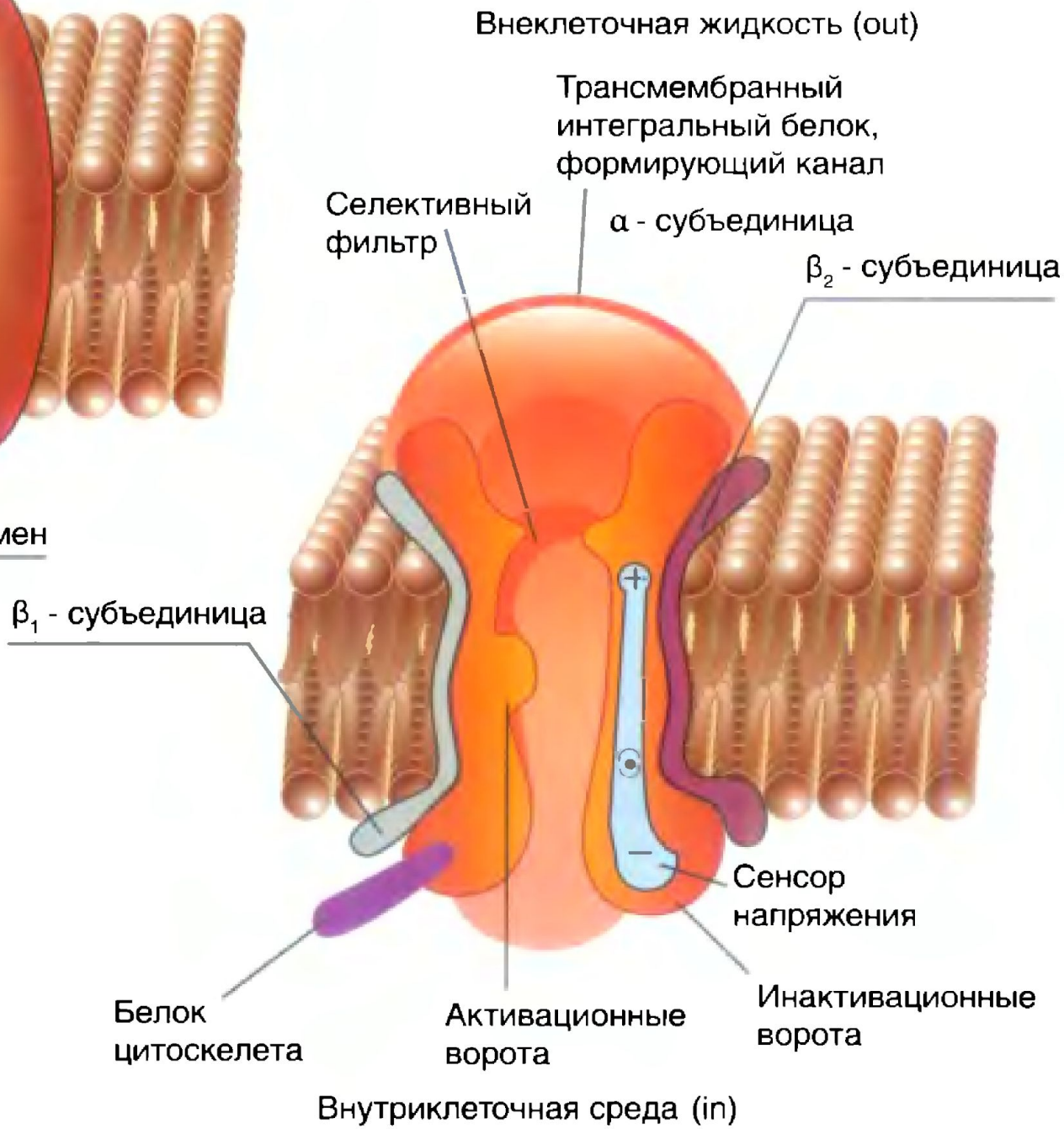

B
P
P
Название канала
Номер гена у человека
Номер хромосомы у человека
$Na_v1.1$ SCN1A 2q24
$Na_v1.2$ SCN2A 2q23-24
$Na_v1.3$ SCN3A 2q24
$Na_v1.7$ SCN9A 2q24
$Na_v1.4$ SCN4A 17q23-25
$Na_v1.6$ SCN8A 12q13
$Na_v1.5$ SCN5A 3p21
$Na_v1.8$ SCN10A 3p22-24
$Na_v1.9$ SCN11A 3p21-24
75
80
85
90
95
100
Процент идентичности аминокислот

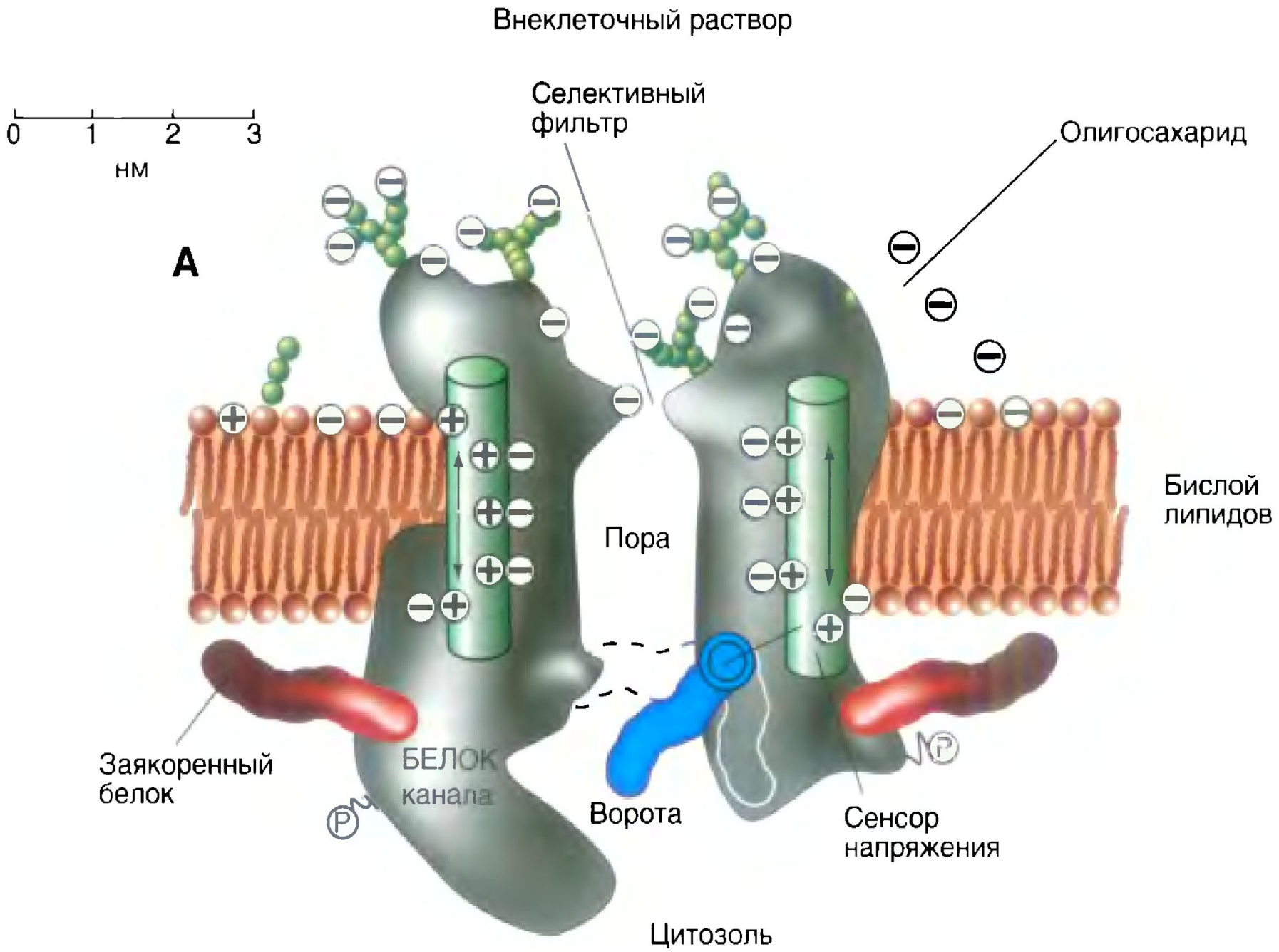

A
Пора
Домен IV
Домен III
Домен I
Домен II

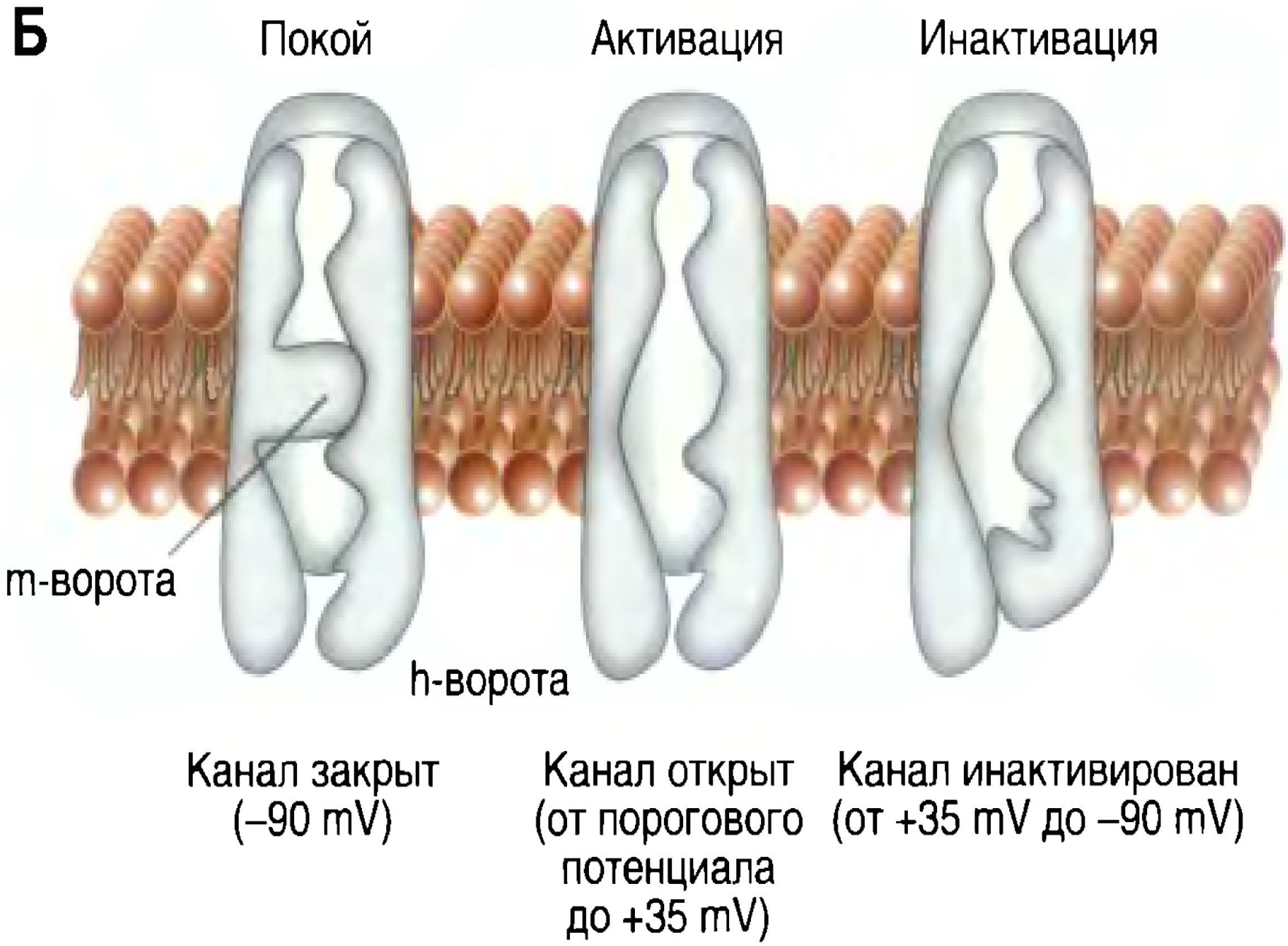

Пора
4
Домен

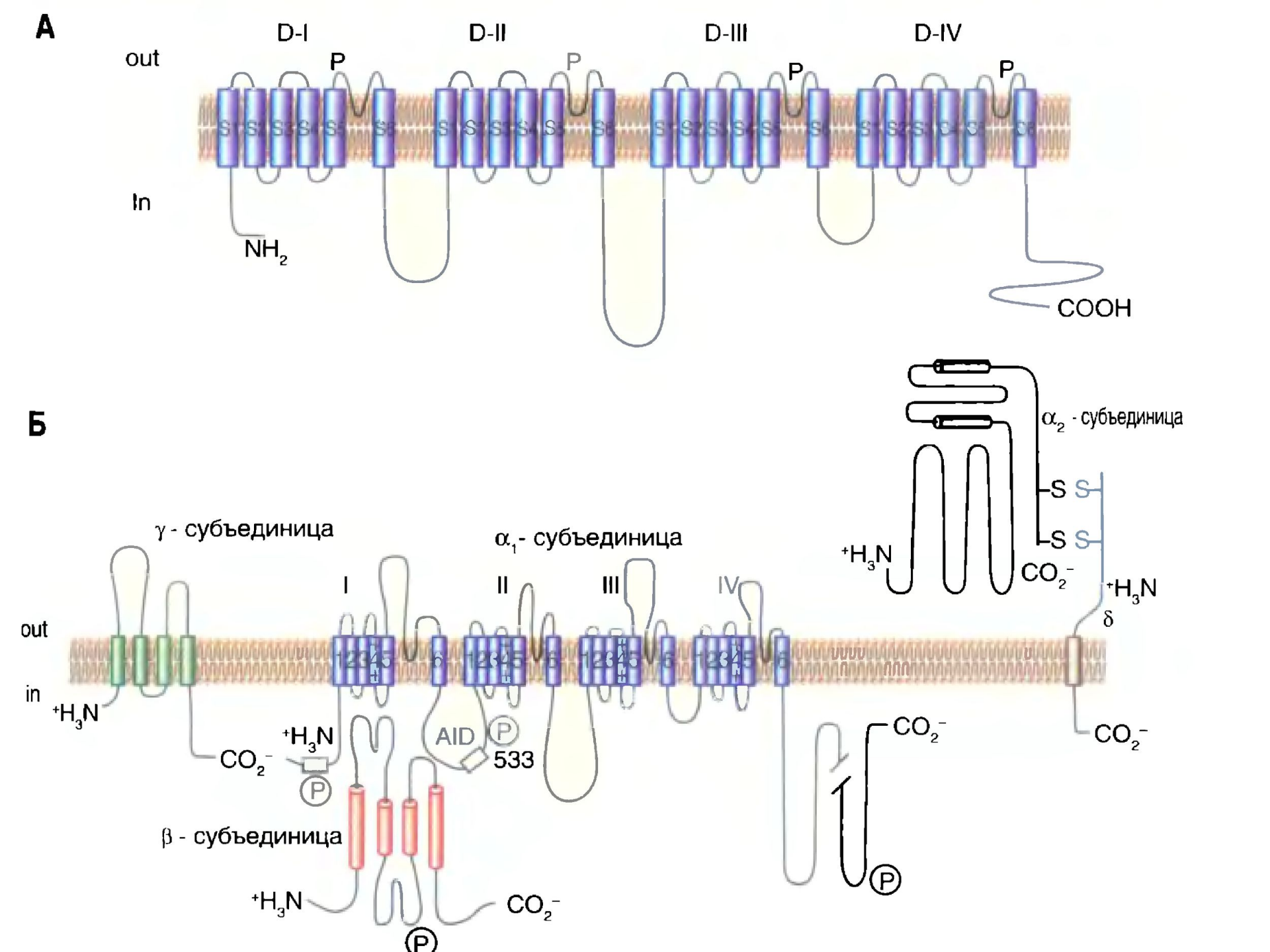

Домен

Г

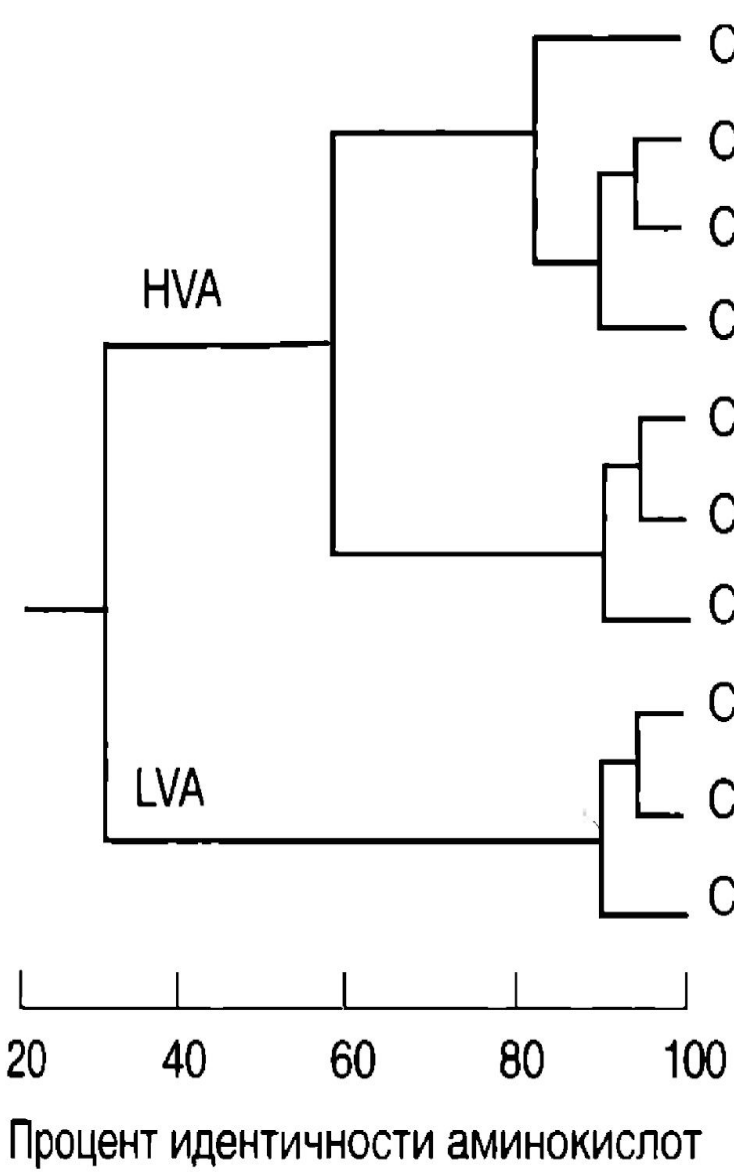

Внеклеточная жидкость (out)
Трансмембранный интегральный белок, формирующий канал
Селективный фильтр
α - субъединица
β_2 - субъединица
β_1 - субъединица
Сенсор напряжения
Белок цитоскелета
Активационные ворота
Инактивационные ворота
Внутриклеточная среда (in)


Внеклеточный раствор
0
1
2
3
нм
A
Селективный фильтр
Олигосахарид
Бислой липидов
Пора
Заякоренный белок
БЕЛОК канала
Ворота
Сенсор напряжения
Цитозоль

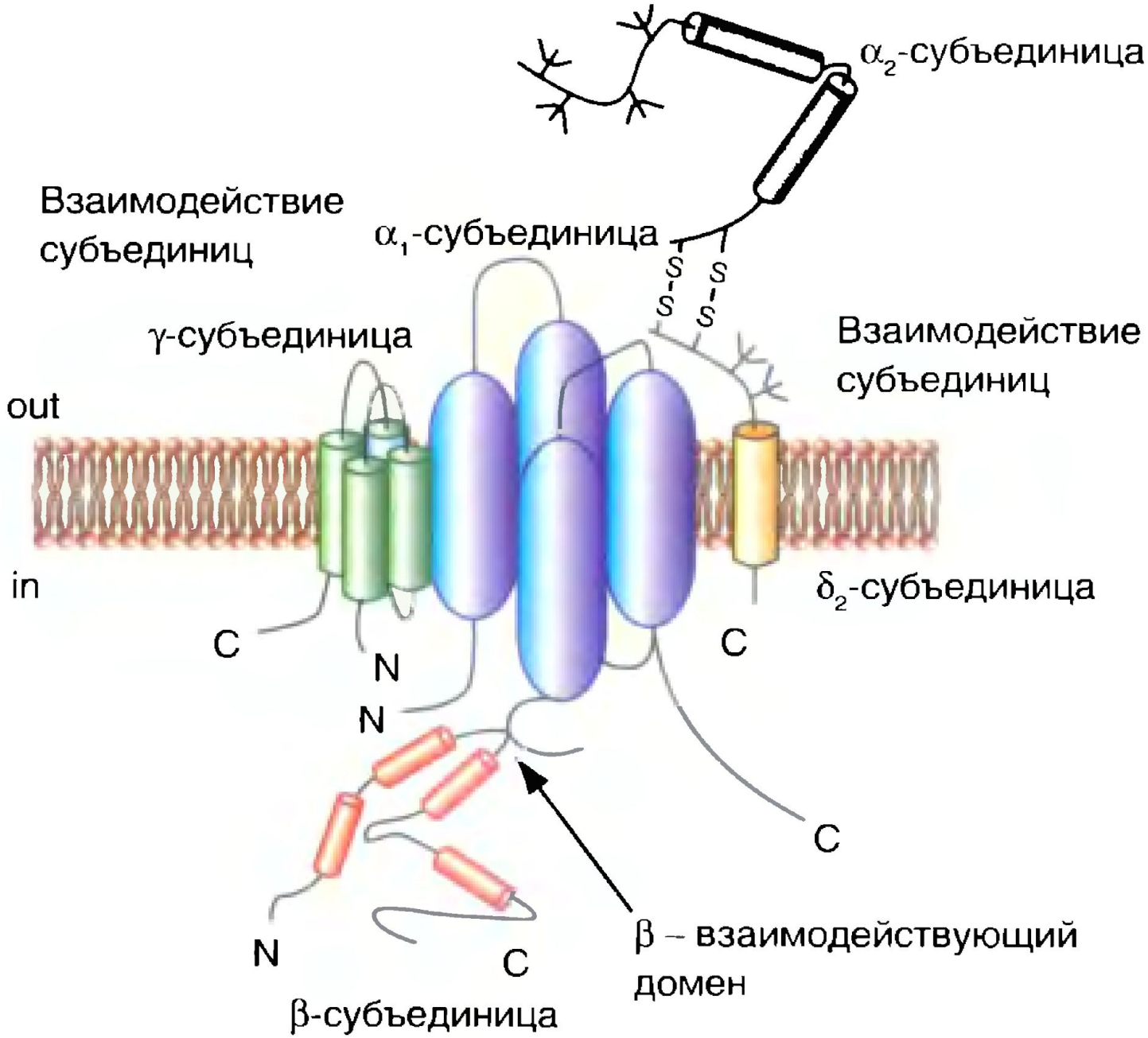

Б
Покой
Активация
Инактивация
m-ворота
h-ворота
Канал закрыт
(–90 mV)
Канал открыт
(от порогового
потенциала
до +35 mV)
Канал инактивирован
(от +35 mV до –90 mV)


А
D-I
D-II
D-III
D-IV
out
In
P
NH2
COOH
Б
γ - субъединица
α1- субъединица
α2 - субъединица
I
II
III
IV
out
in
+H3N
CO2-
AID
533
β - субъединица
S
δ

B



Название канала	Старое название канала	Тип тока	Номер гена у человека	Номер хромосомы у человека
$Ca_v1.1$	α1S	L	CACNA1S	1q31-32
$Ca_v1.2$	α1C	L	CACNA1C	12p13.33
$Ca_v1.3$	α1D	L	CACNA1D	3p14.3
$Ca_v1.4$	α1F	L	CACNA1F	Xp11.23
$Ca_v2.1$	α1A	P, Q	CACNA1A	19q13
$Ca_v2.2$	α1B	N	CACNA1B	9q34
$Ca_v2.3$	α1E	R	CACNA1E	1q25-31
$Ca_v3.1$	α1G	T	CACNA1G	17q22
$Ca_v3.2$	α1H	T	CACNA1H	16p13.2
$Ca_v3.3$	α1J	T	CACNA1I	22q12

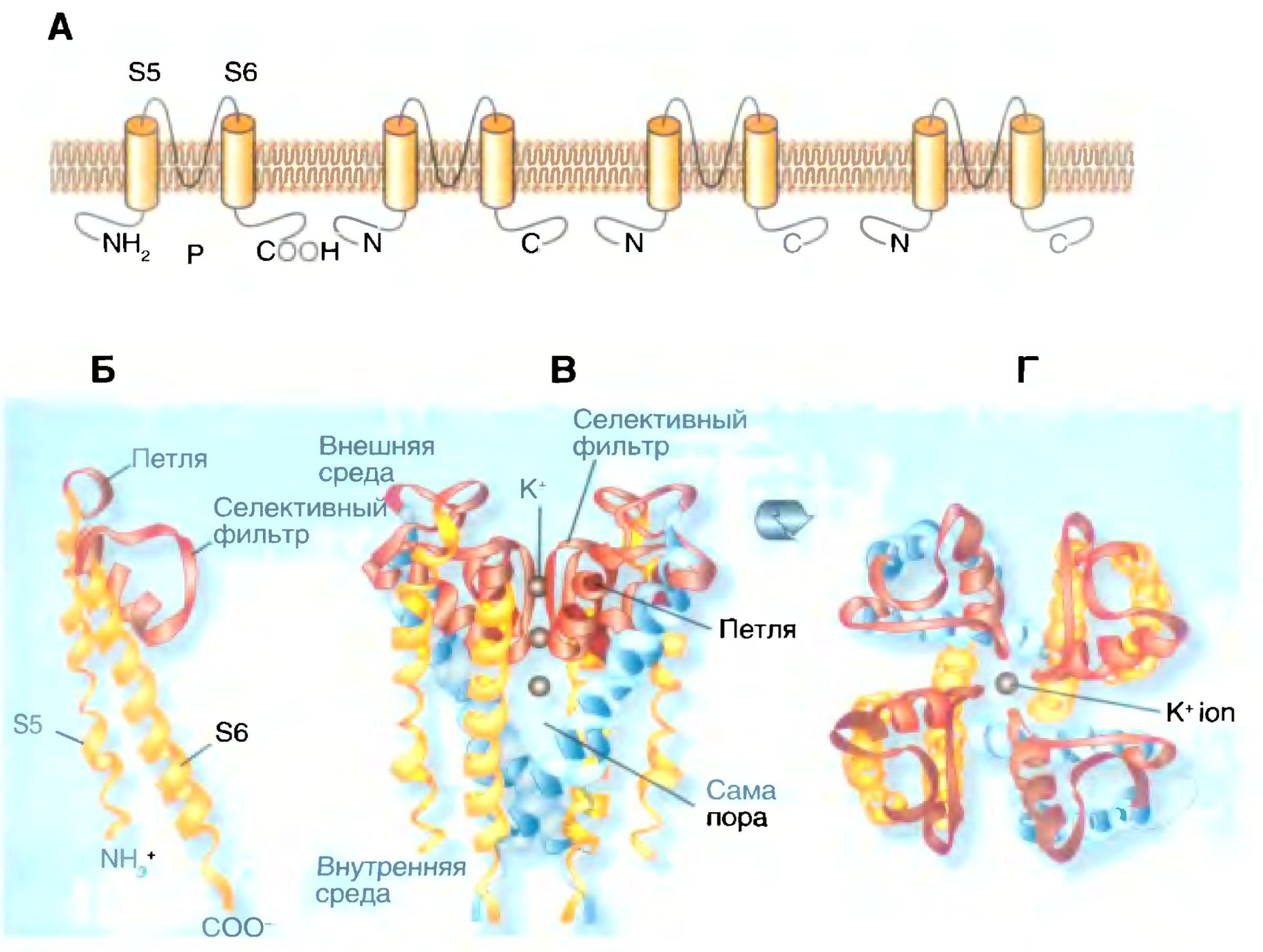

α2-субъединица
Взаимодействие субъединиц
α1-субъединица
S-S
S-S
γ-субъединица
Взаимодействие субъединиц
out
in
δ2-субъединица
C
N
N
C
C
N
C
β – взаимодействующий домен
β-субъединица

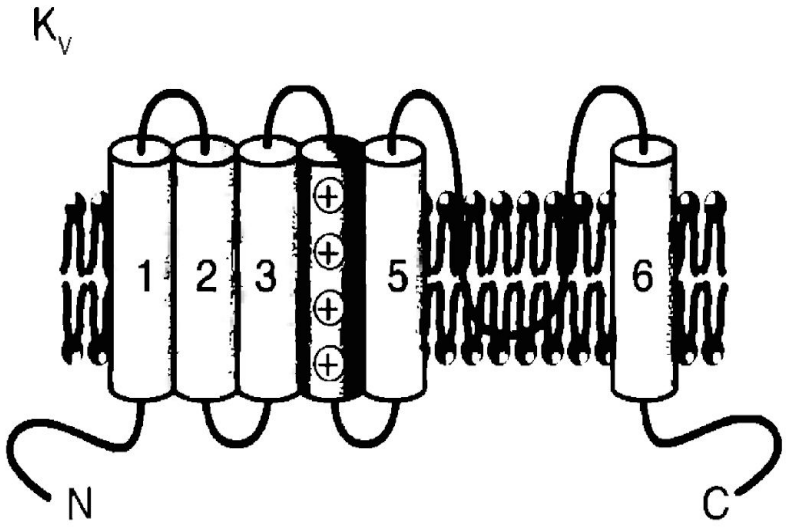
Трансмембранный интегральный белок, формирующий канал
α_1-субъединица
α_2-субъединица
Селективный фильтр
δ-субъединица
γ-субъединица
β-субъединица
Белок цитоскелета
Инактивационные ворота
Активационные ворота

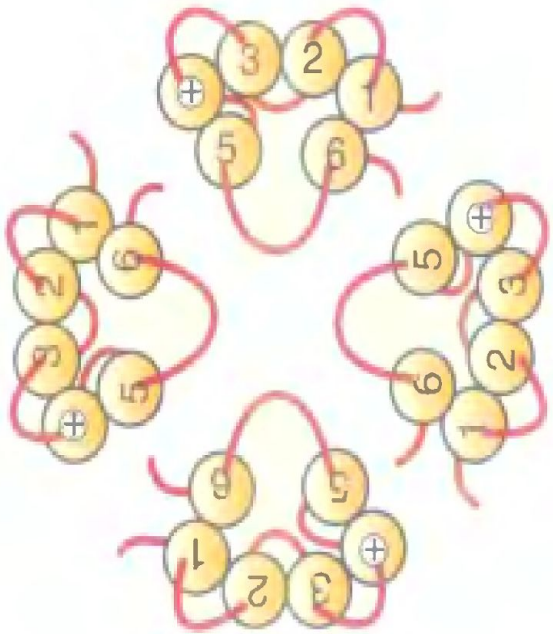
К+ каналы

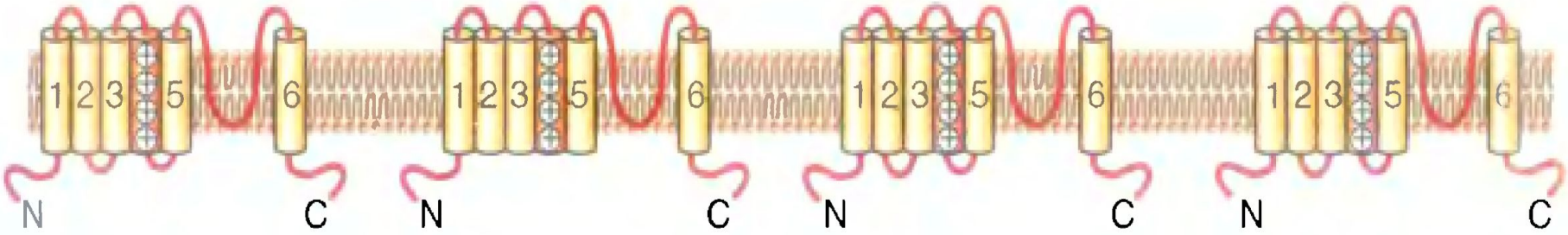
Принятая в настоящее время классификация делит все K^+-каналы на:

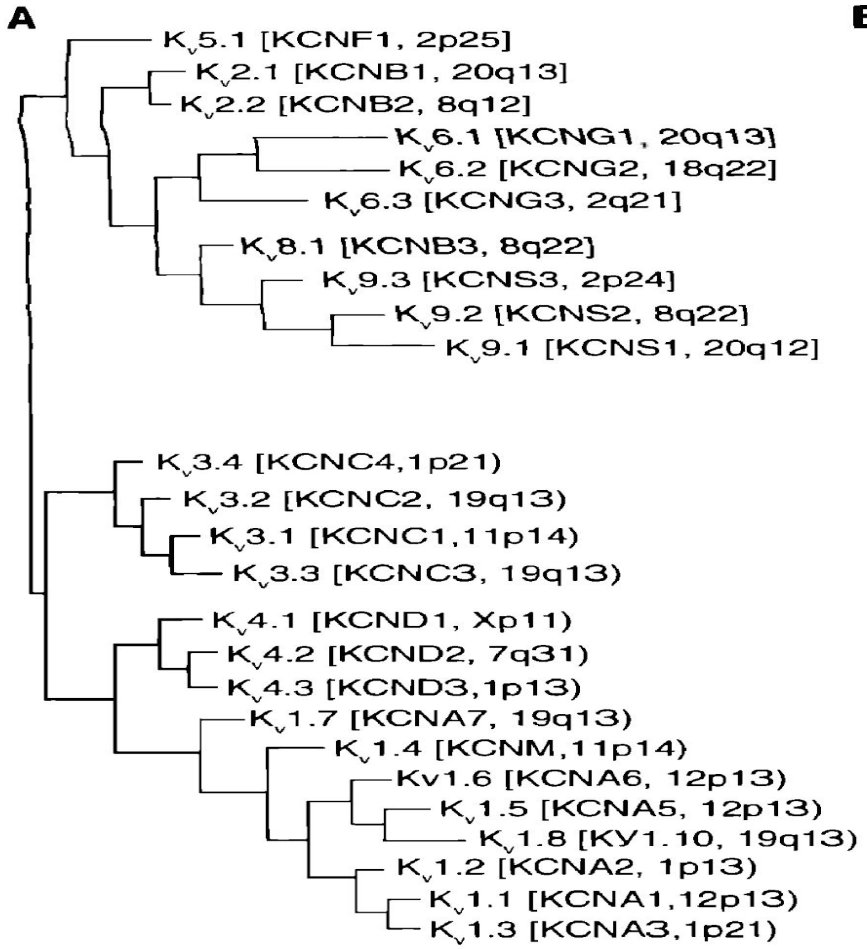
- потенциалуправляемые K^+-каналы (K_V);
- Ca^{2+}- активируемые K^+-каналы (K_{Ca});
- K^+-каналы аномального выпрямления с током входящего направления (*inward rectifier K^+-channels*) (K_{ir});
- K^+-каналы с двумя петлями в домене (*two-P K^+-channels*) (K_{2P}).

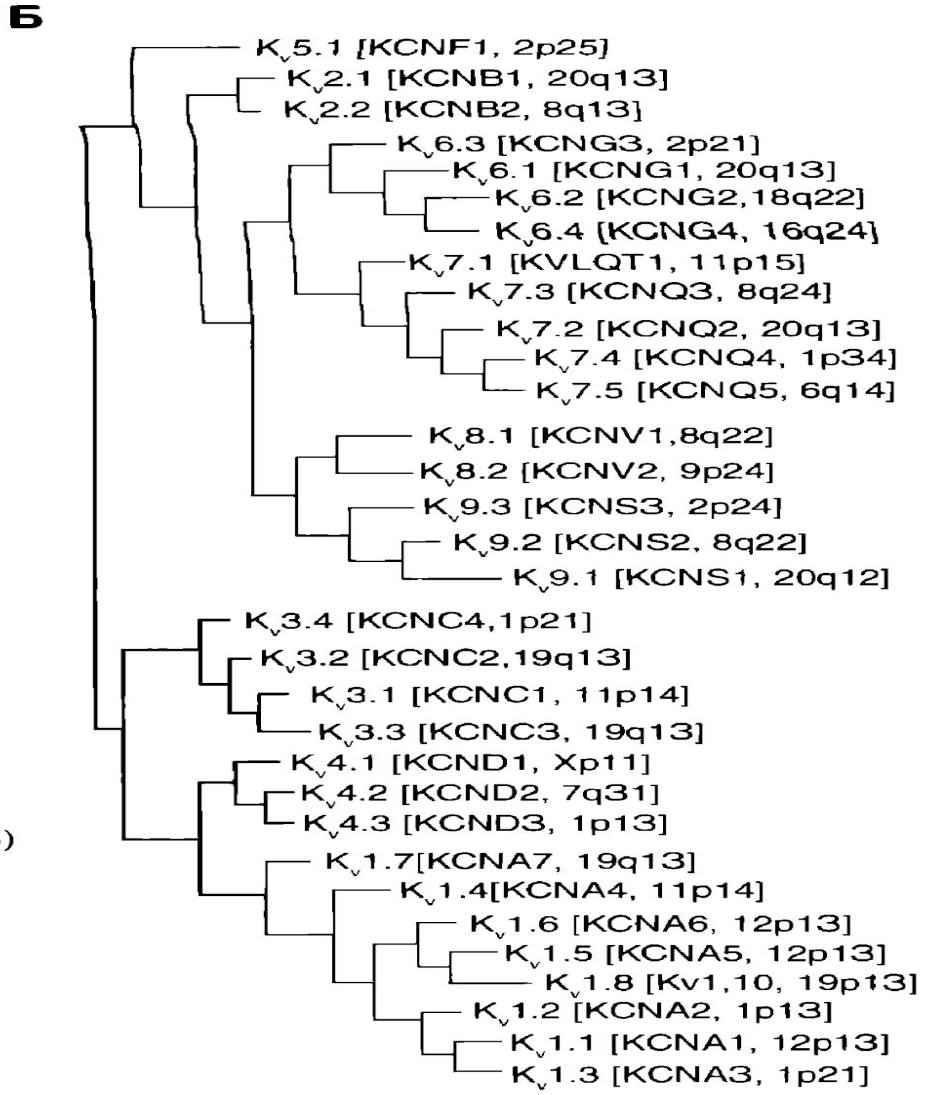

А
S5
S6
NH2
P
COOH
N
C
N
C
N
C
Б
В
Г
Петля
Селективный фильтр
S5
S6
NH3+
COO−
Внешняя среда
K+
Селективный фильтр
Петля
Сама пора
Внутренняя среда
K+ ion

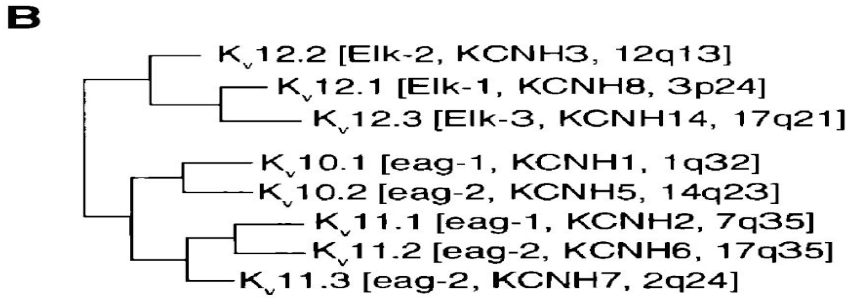

K_V
1
2
3
5
6
N
C

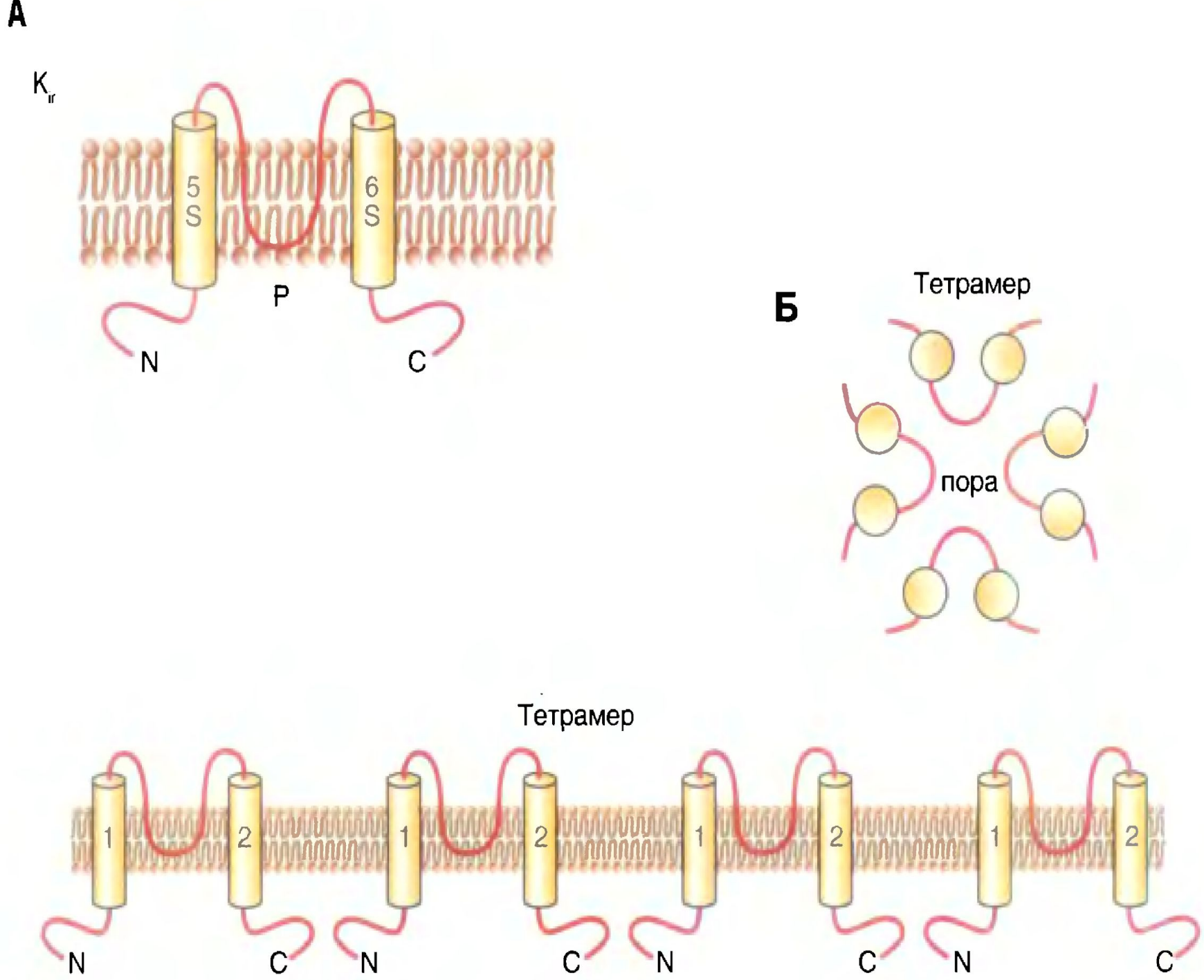


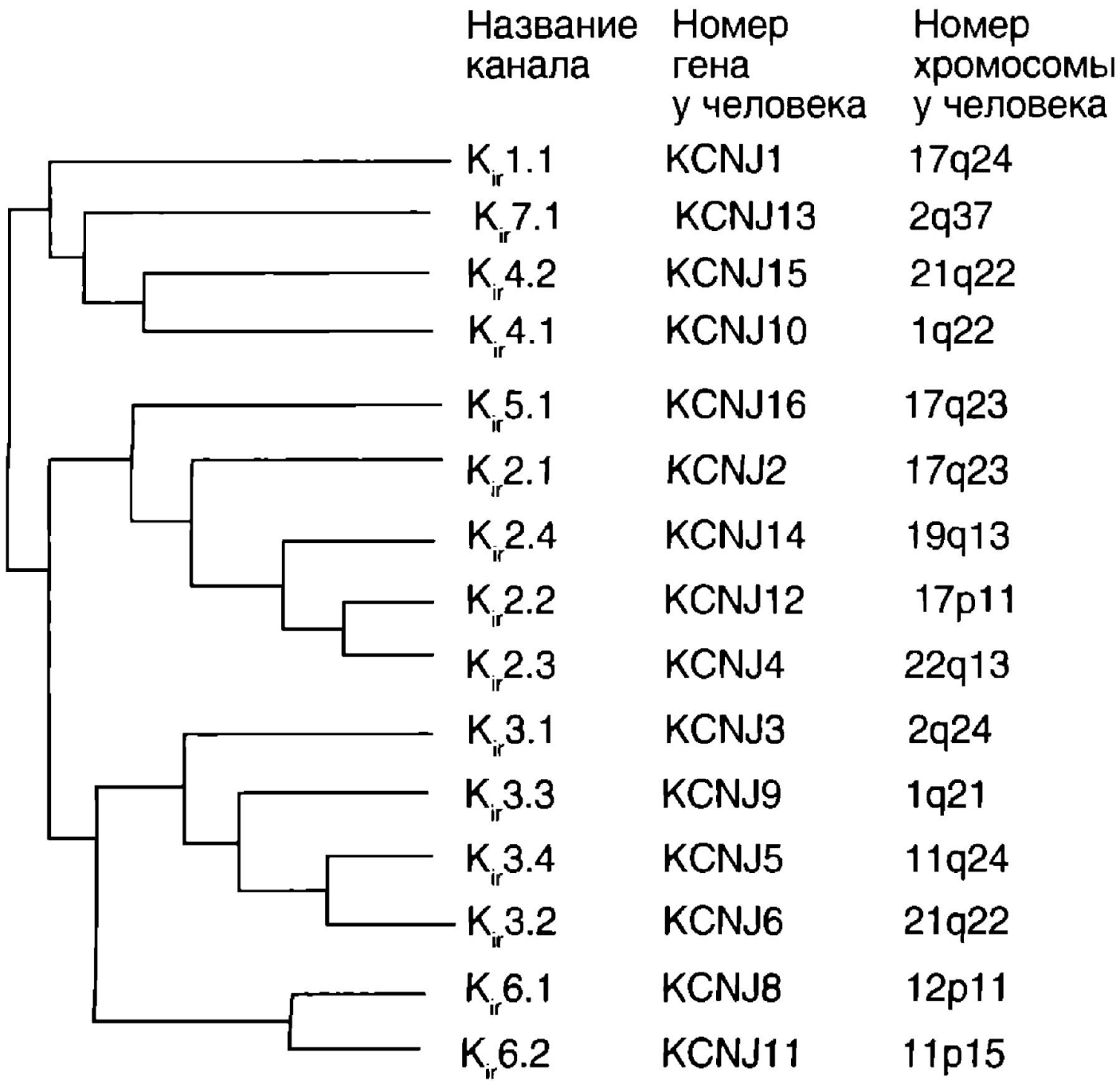

1 2 3 5 6
N
C
1 2 3 5 6
N
C
1 2 3 5 6
N
C
1 2 3 5 6
N
C

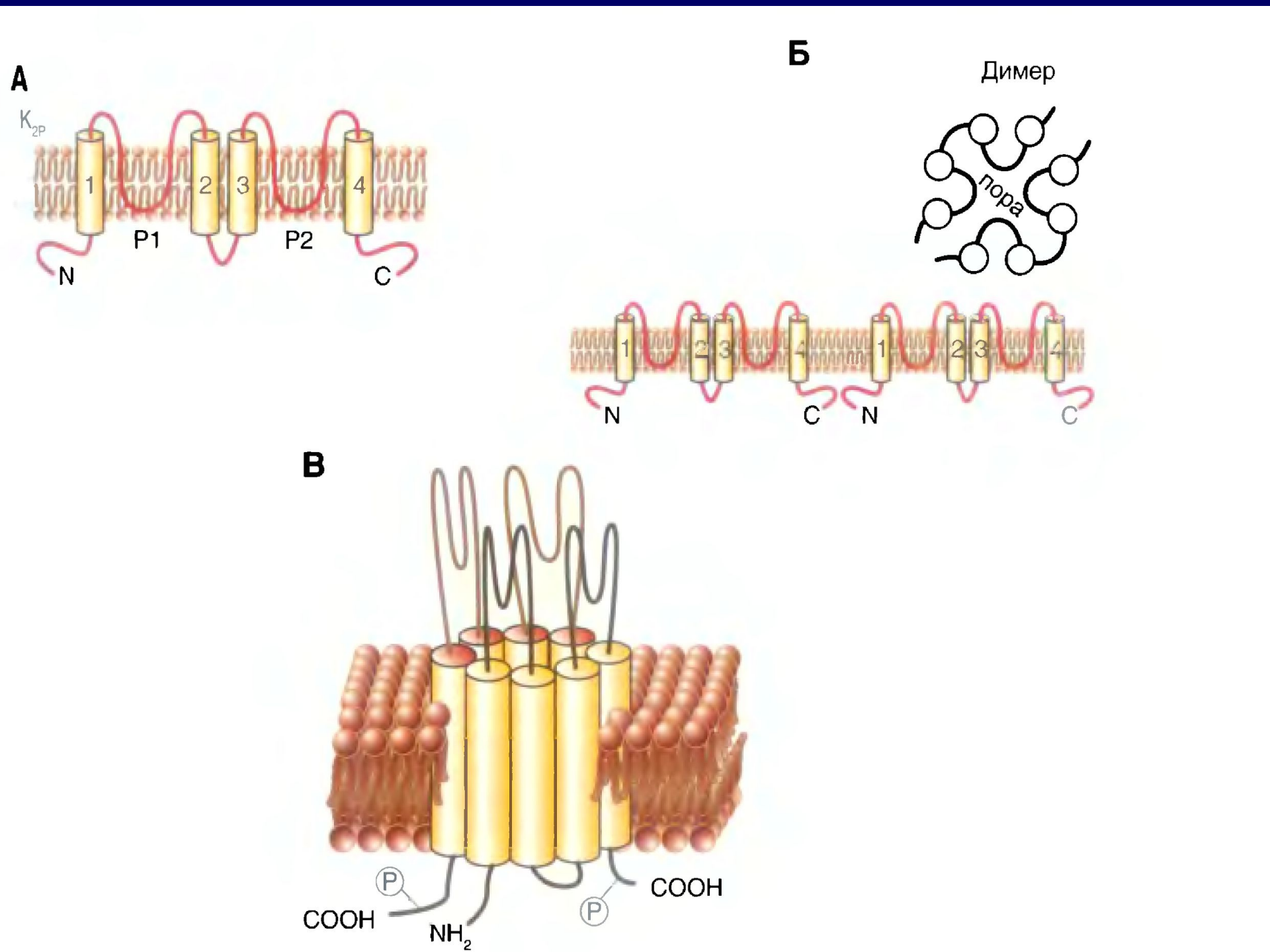

А
Kv5.1 [KCNF1, 2p25]
Kv2.1 [KCNB1, 20q13]
Kv2.2 [KCNB2, 8q12]
Kv6.1 [KCNG1, 20q13]
Kv6.2 [KCNG2, 18q22]
Kv6.3 [KCNG3, 2q21]
Kv8.1 [KCNB3, 8q22]
Kv9.3 [KCNS3, 2p24]
Kv9.2 [KCNS2, 8q22]
Kv9.1 [KCNS1, 20q12]
Kv3.4 [KCNC4,1p21)
Kv3.2 [KCNC2, 19q13)
Kv3.1 [KCNC1,11p14)
Kv3.3 [KCNC3, 19q13)
Kv4.1 [KCND1, Xp11)
Kv4.2 [KCND2, 7q31)
Kv4.3 [KCND3,1p13)
Kv1.7 [KCNA7, 19q13)
Kv1.4 [KCNM,11p14)
Kv1.6 [KCNA6, 12p13)
Kv1.5 [KCNA5, 12p13)
Kv1.8 [KV1.10, 19q13)
Kv1.2 [KCNA2, 1p13)
Kv1.1 [KCNA1,12p13)
Kv1.3 [KCNA3,1p21)


Б
Kv5.1 [KCNF1, 2p25]
Kv2.1 [KCNB1, 20q13]
Kv2.2 [KCNB2, 8q13]
Kv6.3 [KCNG3, 2p21]
Kv6.1 [KCNG1, 20q13]
Kv6.2 [KCNG2,18q22]
Kv6.4 [KCNG4, 16q24]
Kv7.1 [KVLQT1, 11p15]
Kv7.3 [KCNQ3, 8q24]
Kv7.2 [KCNQ2, 20q13]
Kv7.4 [KCNQ4, 1p34]
Kv7.5 [KCNQ5, 6q14]
Kv8.1 [KCNV1,8q22]
Kv8.2 [KCNV2, 9p24]
Kv9.3 [KCNS3, 2p24]
Kv9.2 [KCNS2, 8q22]
Kv9.1 [KCNS1, 20q12]
Kv3.4 [KCNC4,1p21]
Kv3.2 [KCNC2,19q13]
Kv3.1 [KCNC1, 11p14]
Kv3.3 [KCNC3, 19q13]
Kv4.1 [KCND1, Xp11]
Kv4.2 [KCND2, 7q31]
Kv4.3 [KCND3, 1p13]
Kv1.7[KCNA7, 19q13]
Kv1.4[KCNA4, 11p14]
Kv1.6 [KCNA6, 12p13]
Kv1.5 [KCNA5, 12p13]
Kv1.8 [Kv1,10, 19p13]
Kv1.2 [KCNA2, 1p13]
Kv1.1 [KCNA1, 12p13]
Kv1.3 [KCNA3, 1p21]

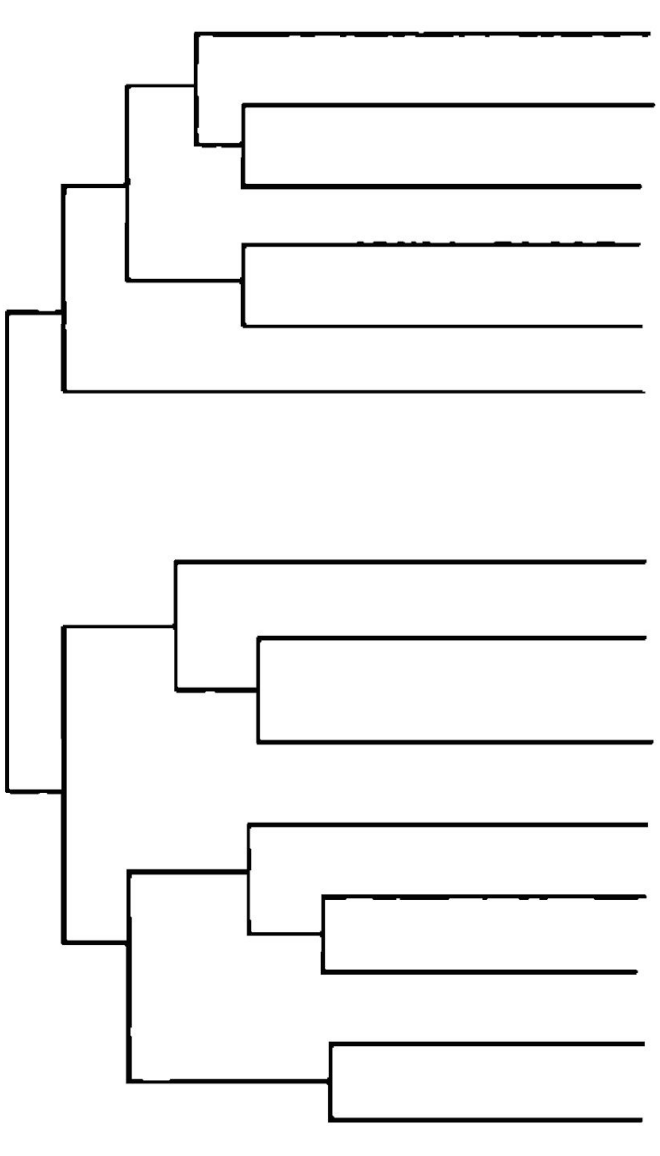

В
Kv12.2 [Elk-2, KCNH3, 12q13]
Kv12.1 [Elk-1, KCNH8, 3p24]
Kv12.3 [Elk-3, KCNH14, 17q21]
Kv10.1 [eag-1, KCNH1, 1q32]
Kv10.2 [eag-2, KCNH5, 14q23]
Kv11.1 [eag-1, KCNH2, 7q35]
Kv11.2 [eag-2, KCNH6, 17q35]
Kv11.3 [eag-2, KCNH7, 2q24]


А
K_{ir}
5
S
6
S
P
N
C
Б
Тетрамер
пора
Тетрамер
1
2
1
2
1
2
1
2
N
C
N
C
N
C
N
C


Название канала
Номер гена у человека
Номер хромосомы у человека
K_{ir}1.1 KCNJ1 17q24
K_{ir}7.1 KCNJ13 2q37
K_{ir}4.2 KCNJ15 21q22
K_{ir}4.1 KCNJ10 1q22
K_{ir}5.1 KCNJ16 17q23
K_{ir}2.1 KCNJ2 17q23
K_{ir}2.4 KCNJ14 19q13
K_{ir}2.2 KCNJ12 17p11
K_{ir}2.3 KCNJ4 22q13
K_{ir}3.1 KCNJ3 2q24
K_{ir}3.3 KCNJ9 1q21
K_{ir}3.4 KCNJ5 11q24
K_{ir}3.2 KCNJ6 21q22
K_{ir}6.1 KCNJ8 12p11
K_{ir}6.2 KCNJ11 11p15

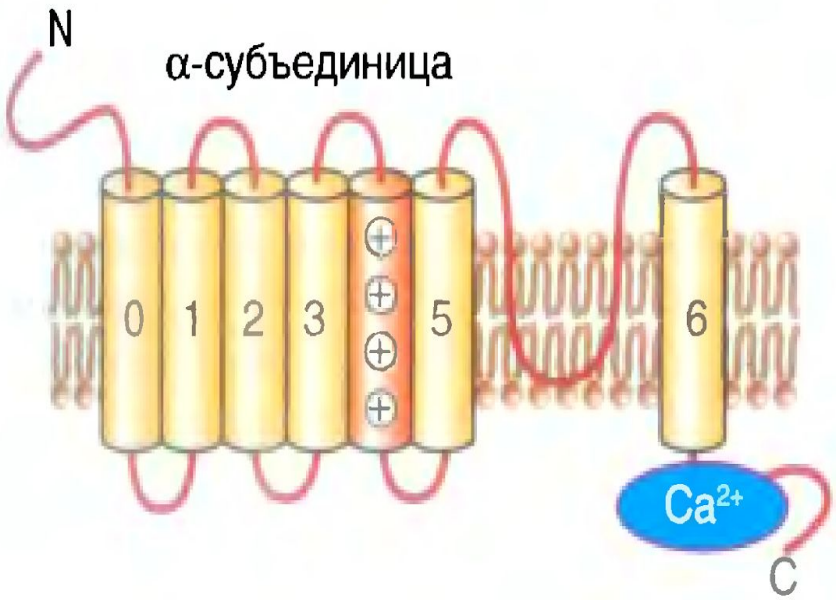

А
K_{2P}
1
2
3
4
P1
P2
N
C
Б
Димер
пора
1
2
3
4
1
2
3
4
N
C
N
C
В
P
COOH
NH_2
P
COOH

Г

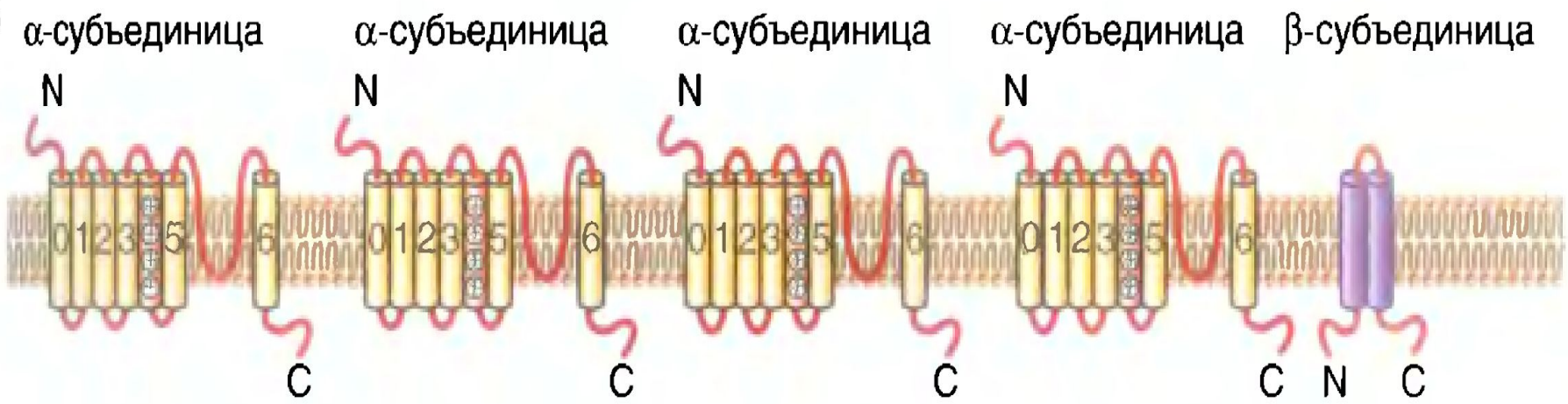


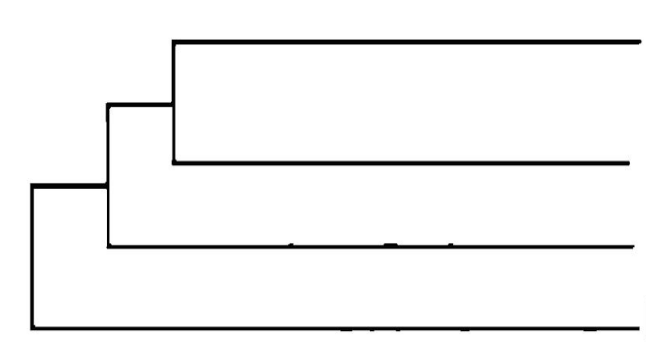
Название канала	Номер гена у человека	Номер хромосомы у человека
$K_{2P}4.1$	KCNK4	11q13
$K_{2P}10.1$	KCNK10	14q31
$K_{2P}2.1$	KCNK2	1q41
$K_{2P}17.1$	KCNK17	6p21
$K_{2P}16.1$	KCNK16	6p21
$K_{2P}5.1$	KCNK5	6p21
$K_{2P}6.1$	KCNK6	19q13
$K_{2P}7.1$	KCNK7	11q13
$K_{2P}1.1$	KCNK1	1q 42
$K_{2P}9.1$	KCNK9	8q 24
$K_{2P}3.1$	KCNK3	2p 23
$K_{2P}15.1$	KCNK15	20q 12
$K_{2P}13.1$	KCNK13	14q 24
$K_{2P}12.1$	KCNK12	2p 22

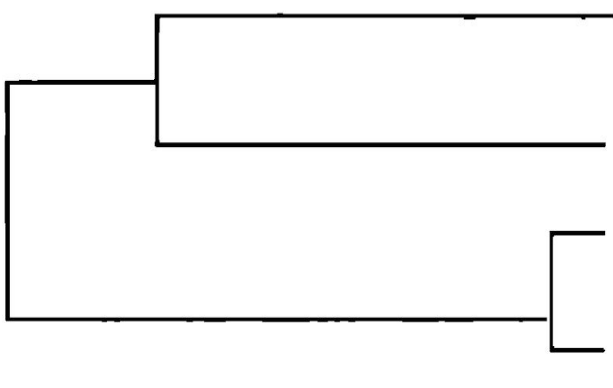
А


N
α-субъединица
0
1
2
3
5
6
Ca2+
C

Б

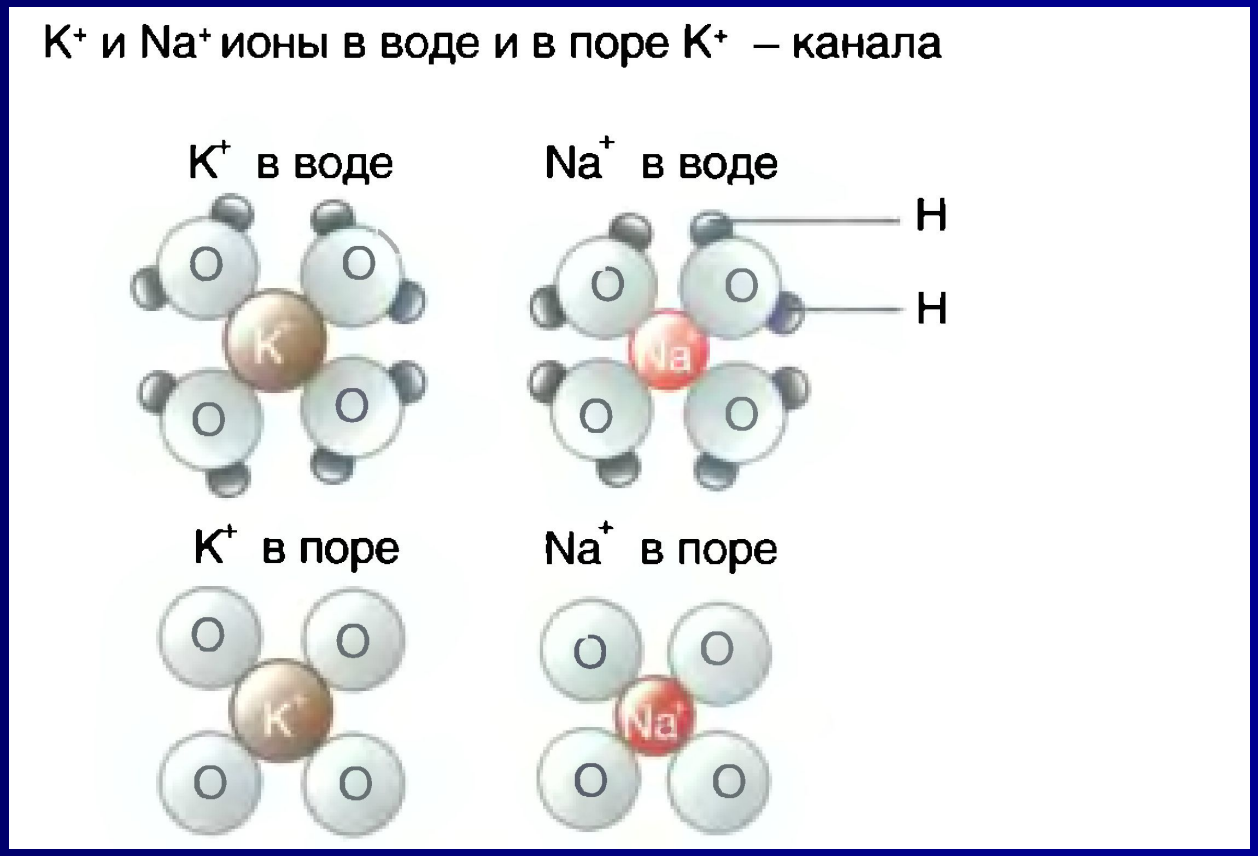

α-субъединица
α-субъединица
α-субъединица
α-субъединица
β-субъединица
N
N
N
N
C
C
C
C
N
C



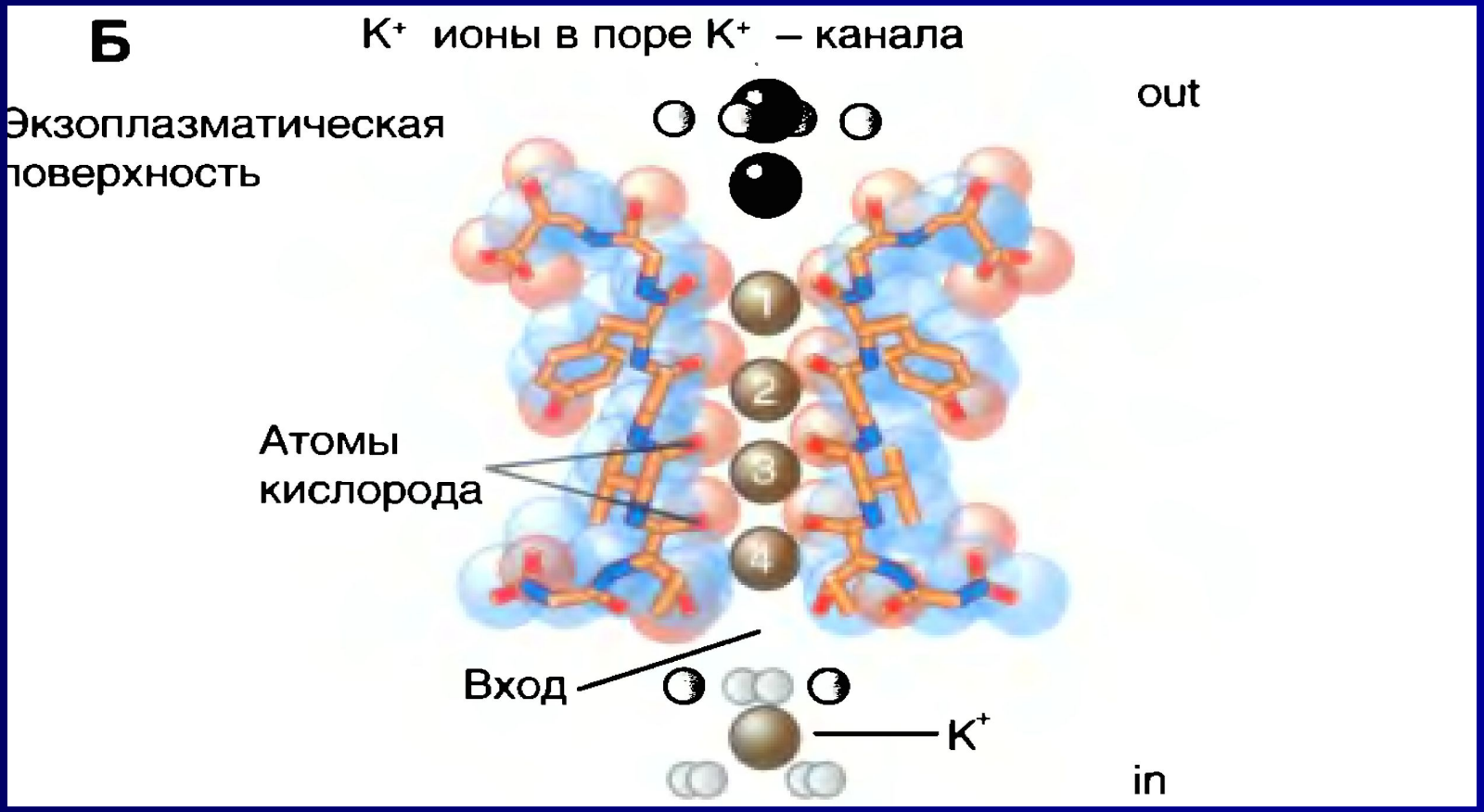


Название канала		Номер гена у человека	Номер хромосомы у человека
$K_{Ca}2.2$	sK2	KCNN2	5q23
$K_{Ca}2.3$	sK3	KCNN	1q21
$K_{Ca}2.1$	sK1	KCNN	19p13
$K_{Ca}3.1$	IK1	KCNN4	19q13]
$K_{Ca}1.1$		KCNMA1	10q22
$K_{Ca}5.1$		KCNMC1	8p11
$K_{Ca}4.1$		KCNMB2	9q34
$K_{Ca}4.2$			1q31

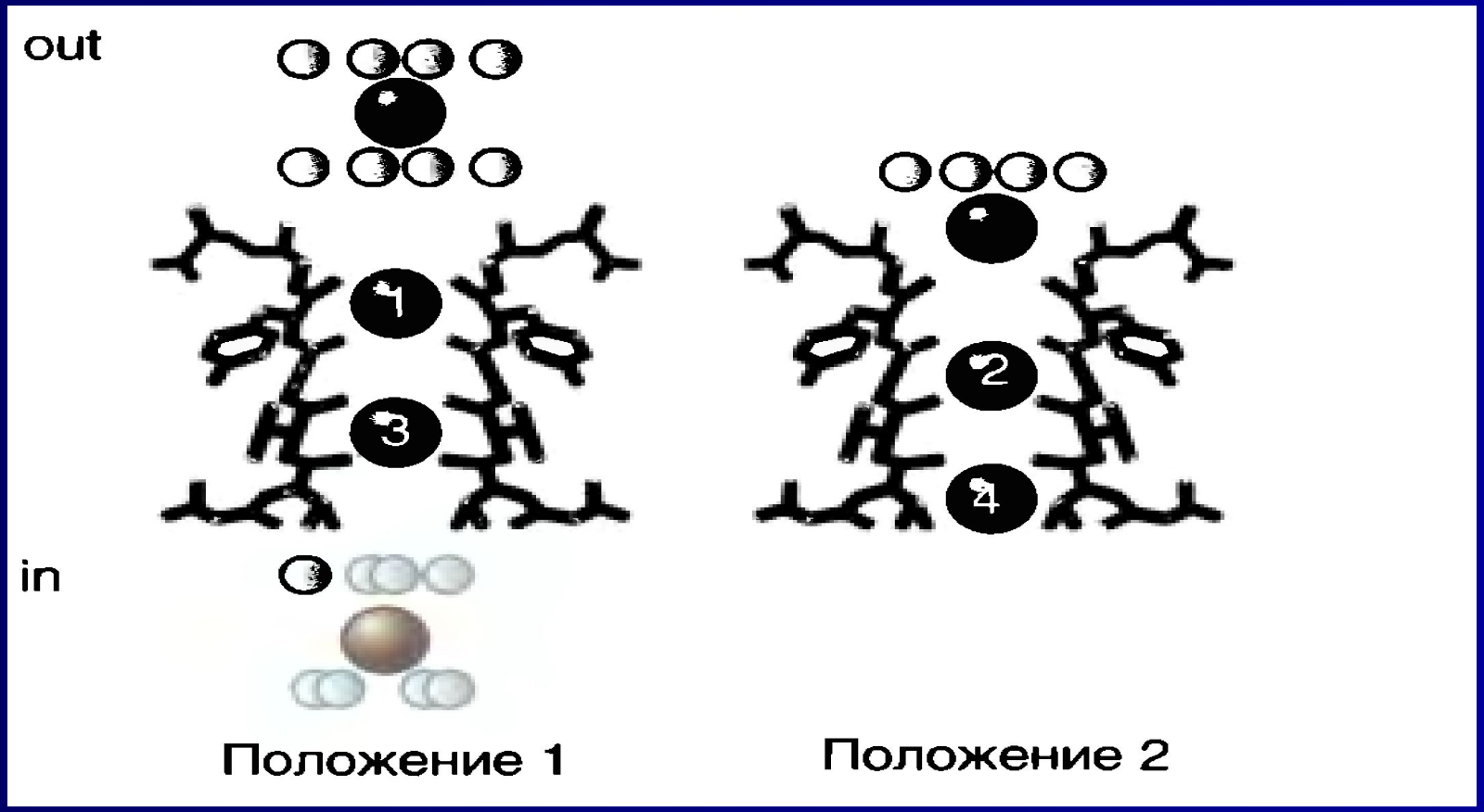
Механизмы ионной селективности К+ канала



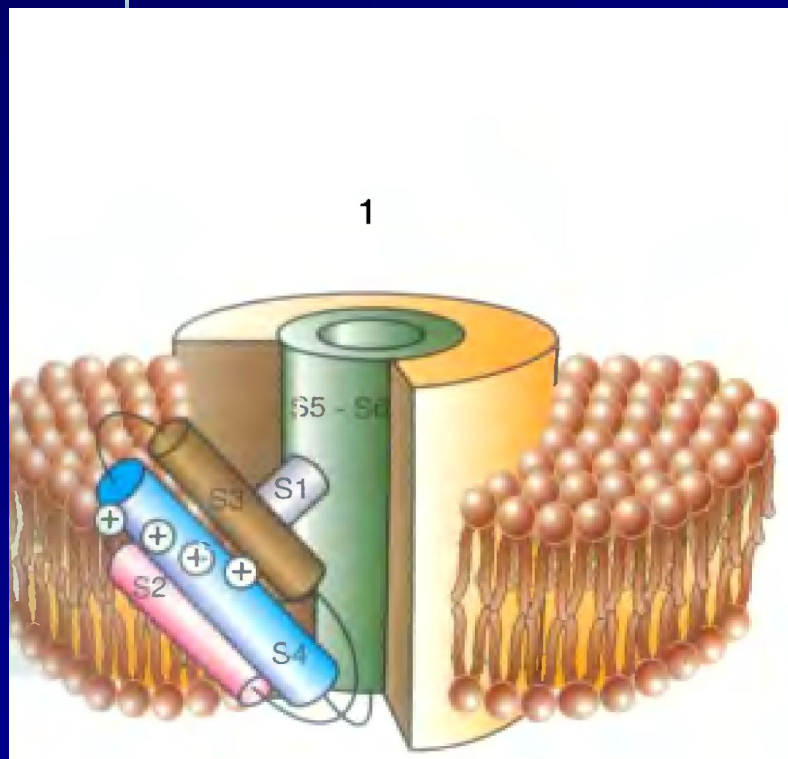
Механизмы ионной селективности К+ канала

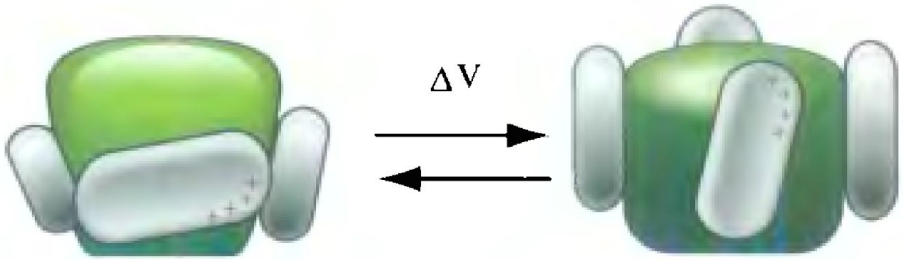


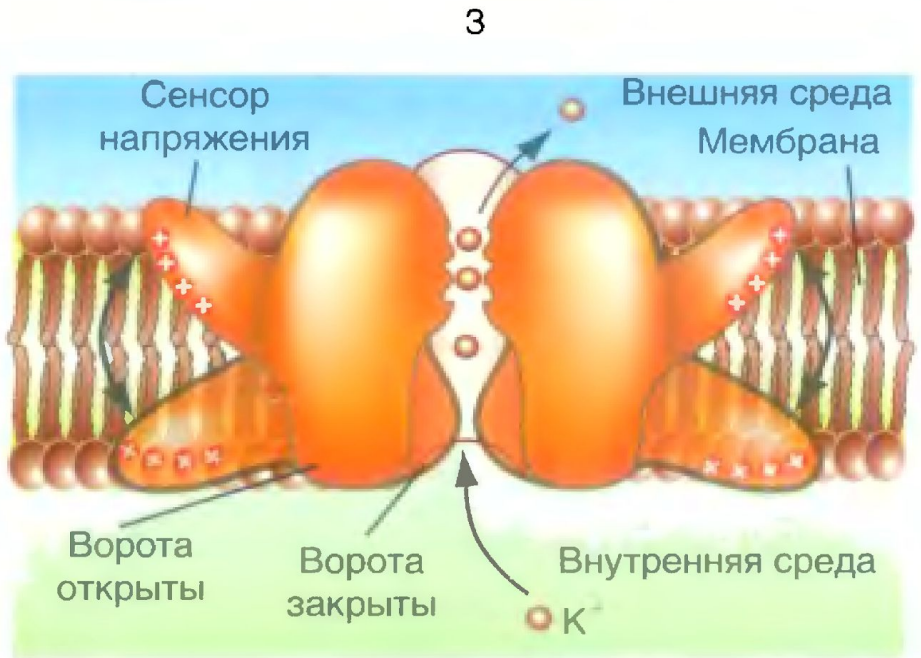
Движение ионов через селективный фильтр



Теория «весла»

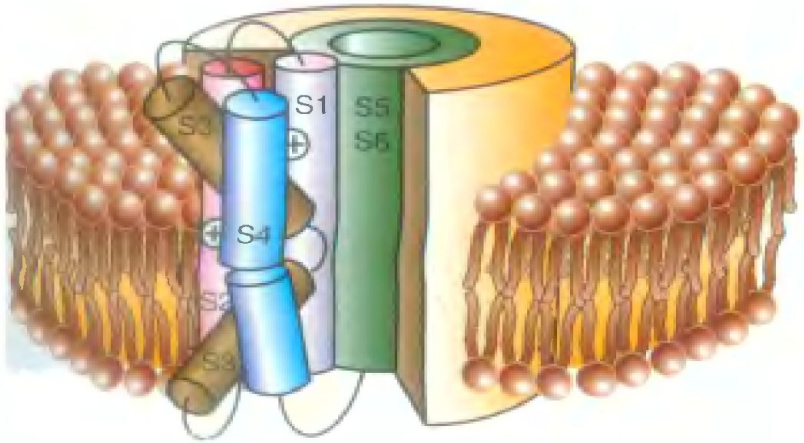




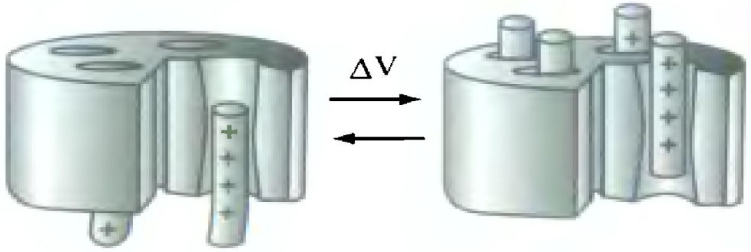


Топологическая теория

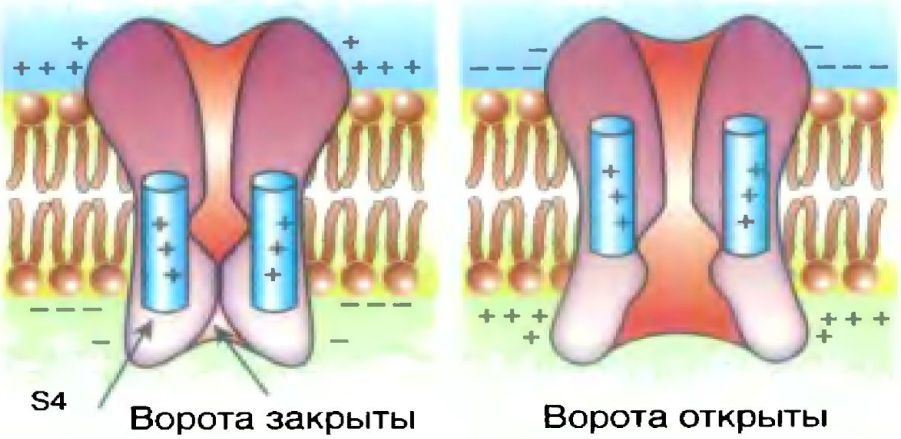
1



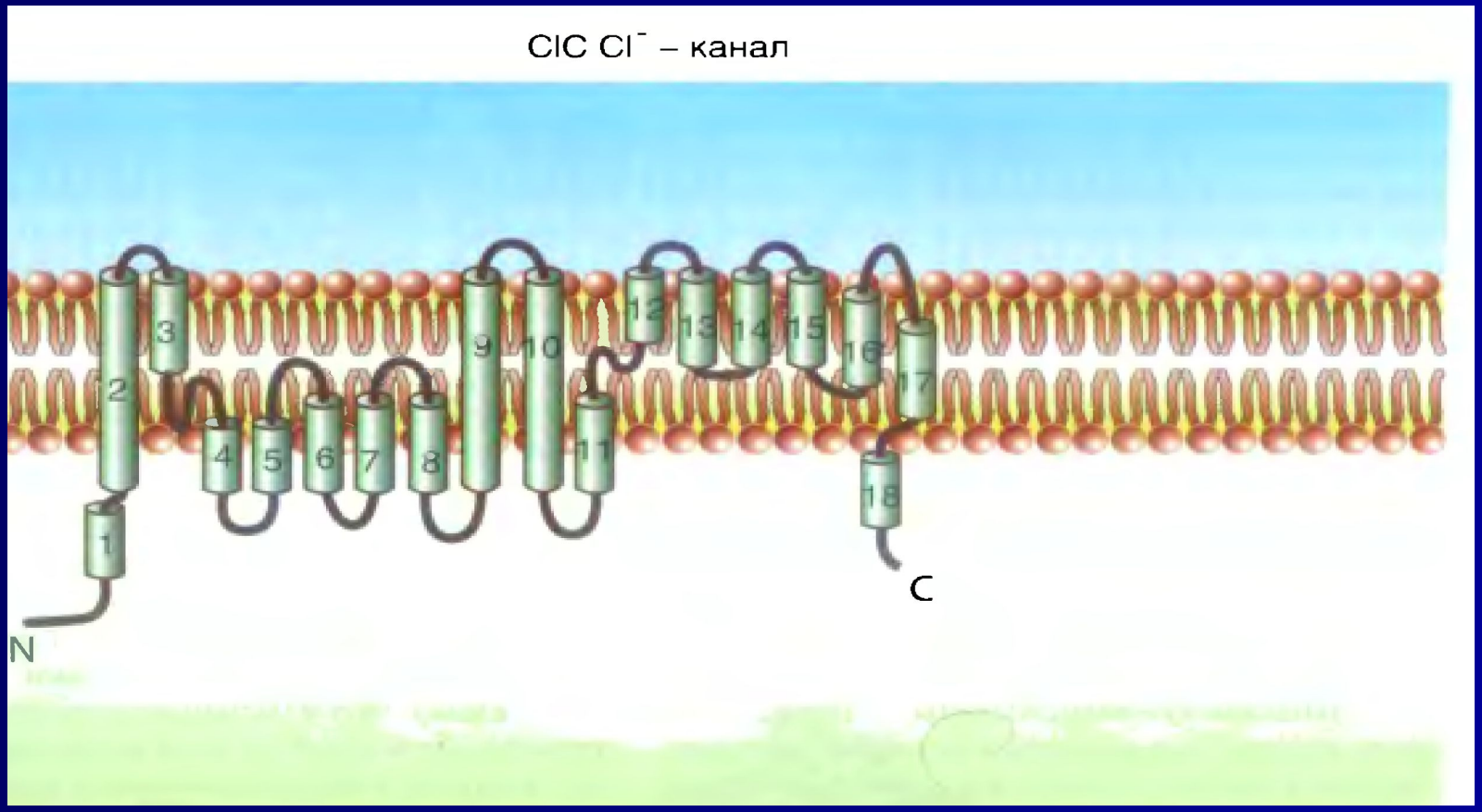
2

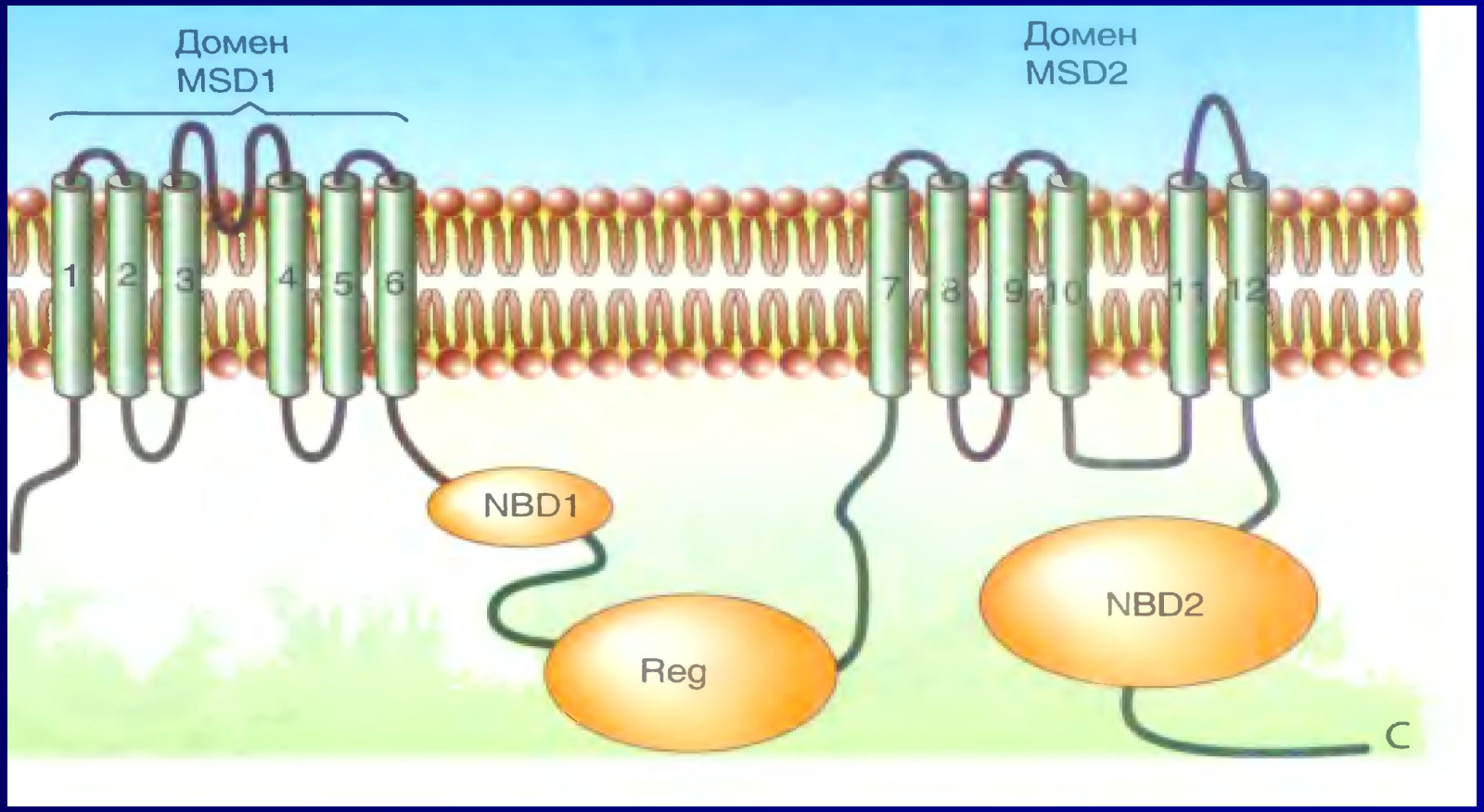


3

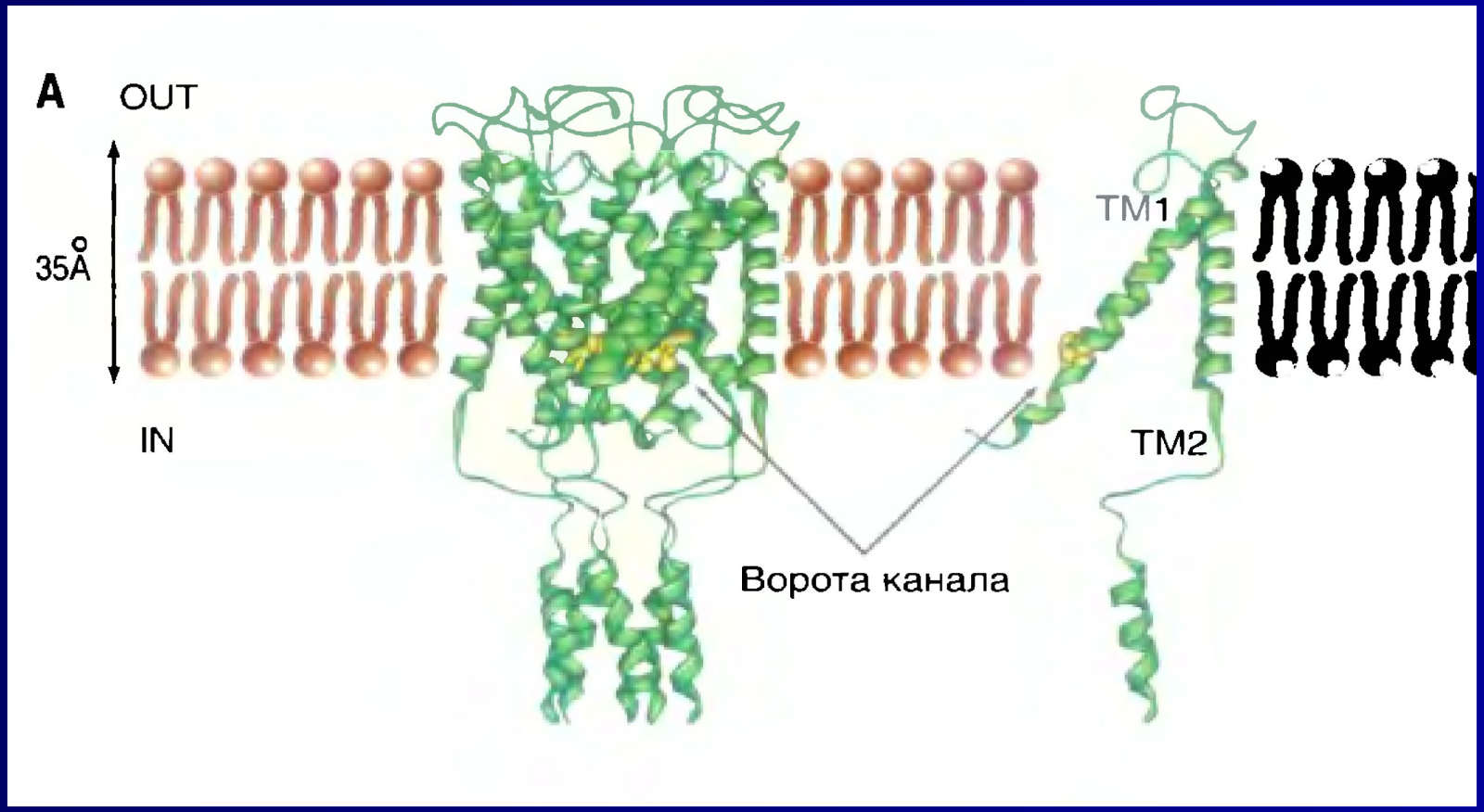


Потенциалуправляемый хлорный канал

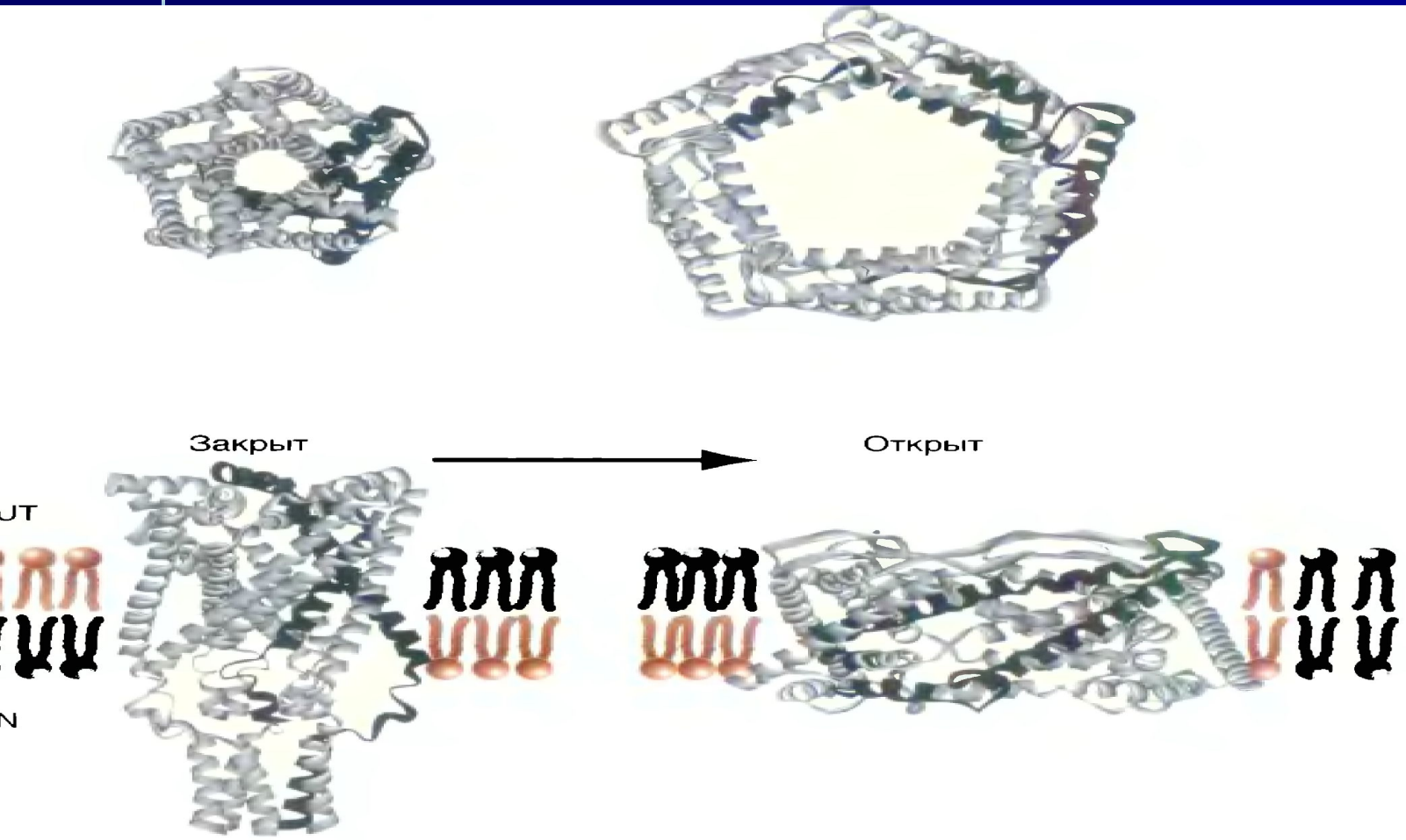



Домен
MSD1
Домен
MSD2
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
NBD1
Reg
NBD2
C

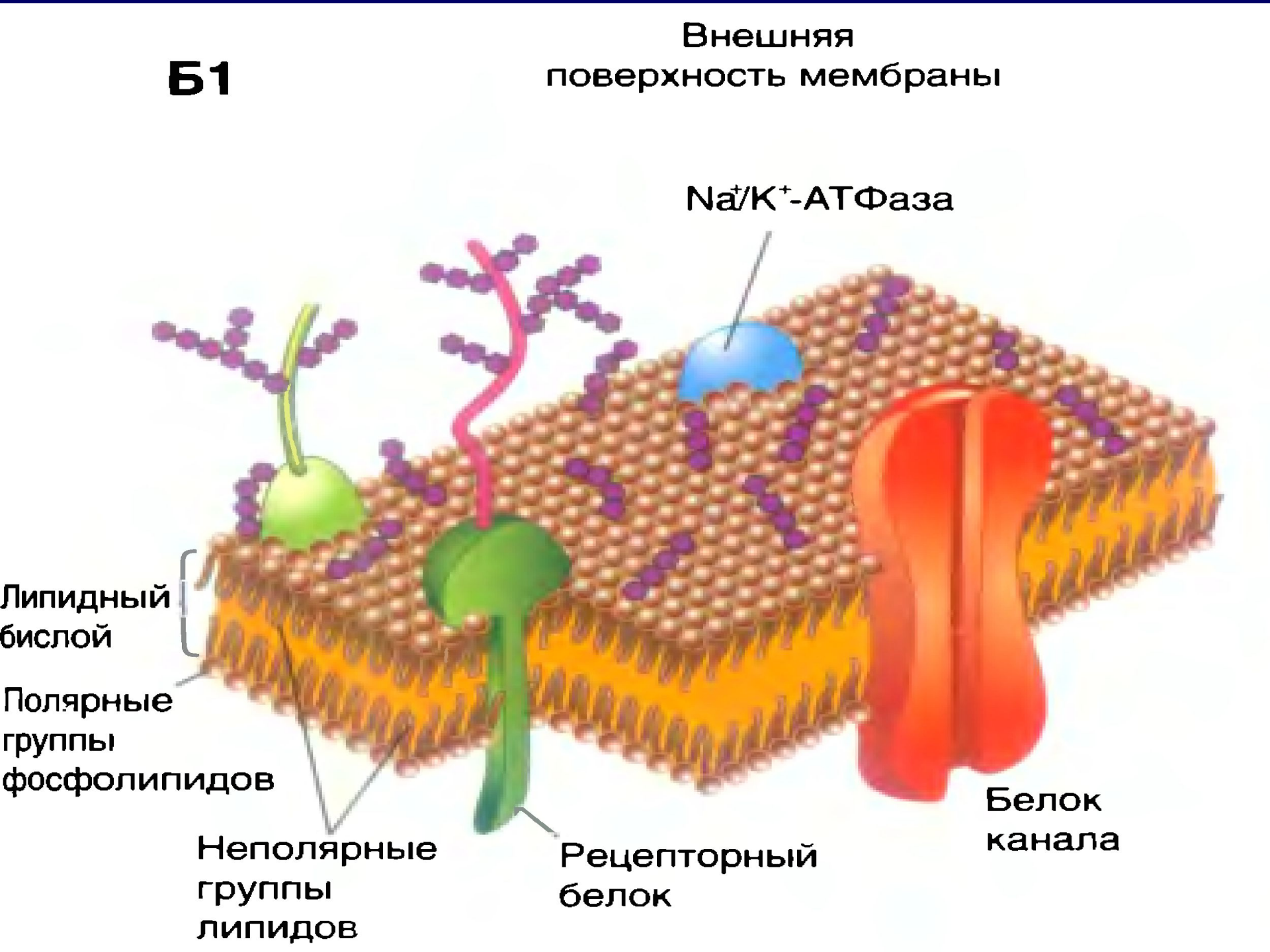
Механочувствительный канал

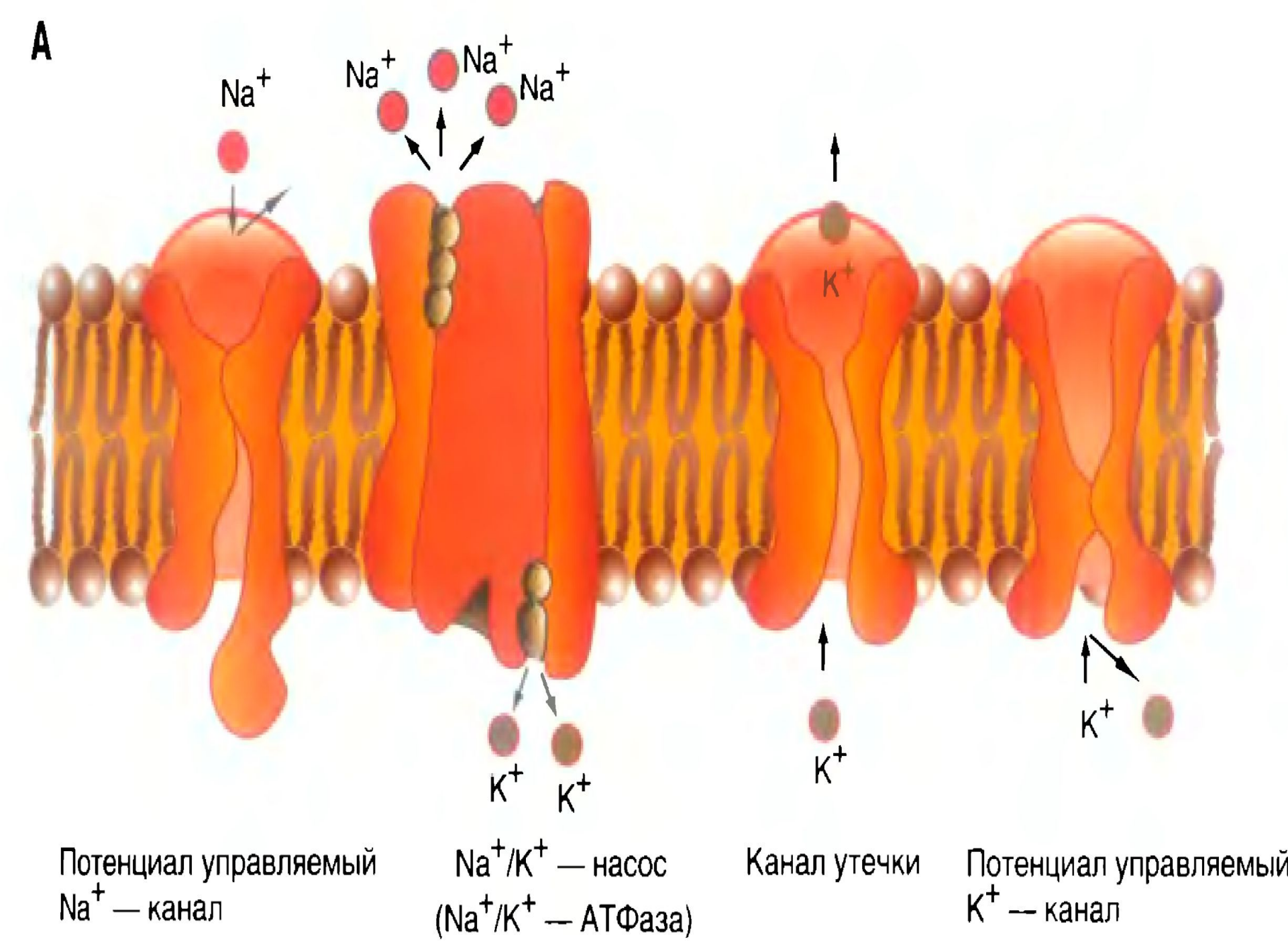


Механочувствительный канал



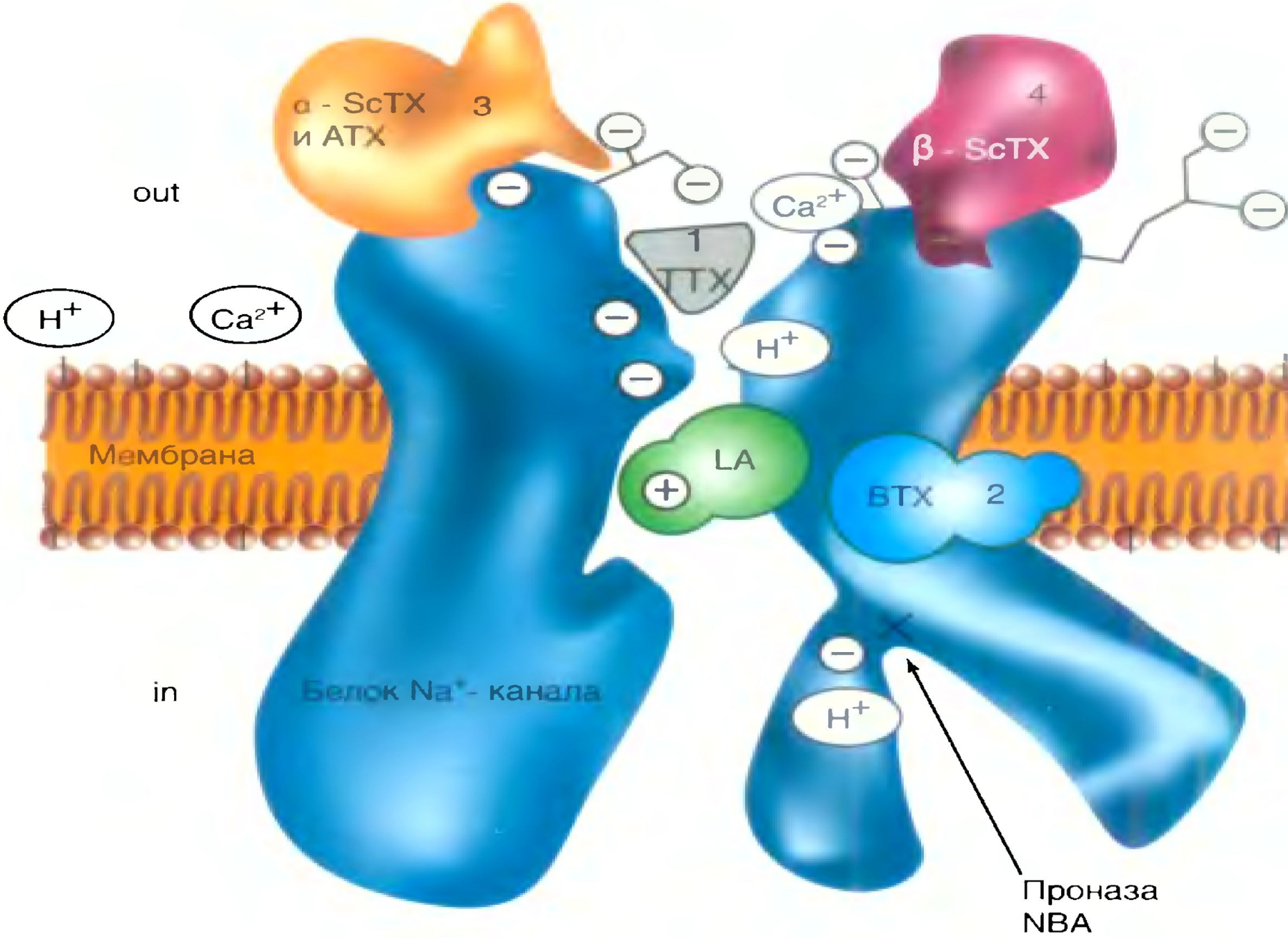
Б1


Внешняя
поверхность мембраны
Na+/K+-АТФаза
Липидный
бислой
Полярные
группы
фосфолипидов
Неполярные
группы
липидов
Рецепторный
белок
Белок
канала


A
Na+
Na+
Na+
Na+
K+
K+
K+
K+
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	Токсин	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 анемон (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	Бревeтоксин (brevetoxins) Цигауатоксин (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, Ангтиэпилептические препараты, DPI 201-106	IS6, IIIS6, IVS6	Продление потенциала действия. Блок ионного канала


α - ScTX
и ATX
3
4
β - ScTX
out
Ca^{2+}
1
TTX
H^+
Ca^{2+}
H^+
Мембрана
LA
BTX
2
in
Белок Na^+- канала
H^+
Проназа
NBA