

?

Srdeční akční potenciál

?

VKP 2017

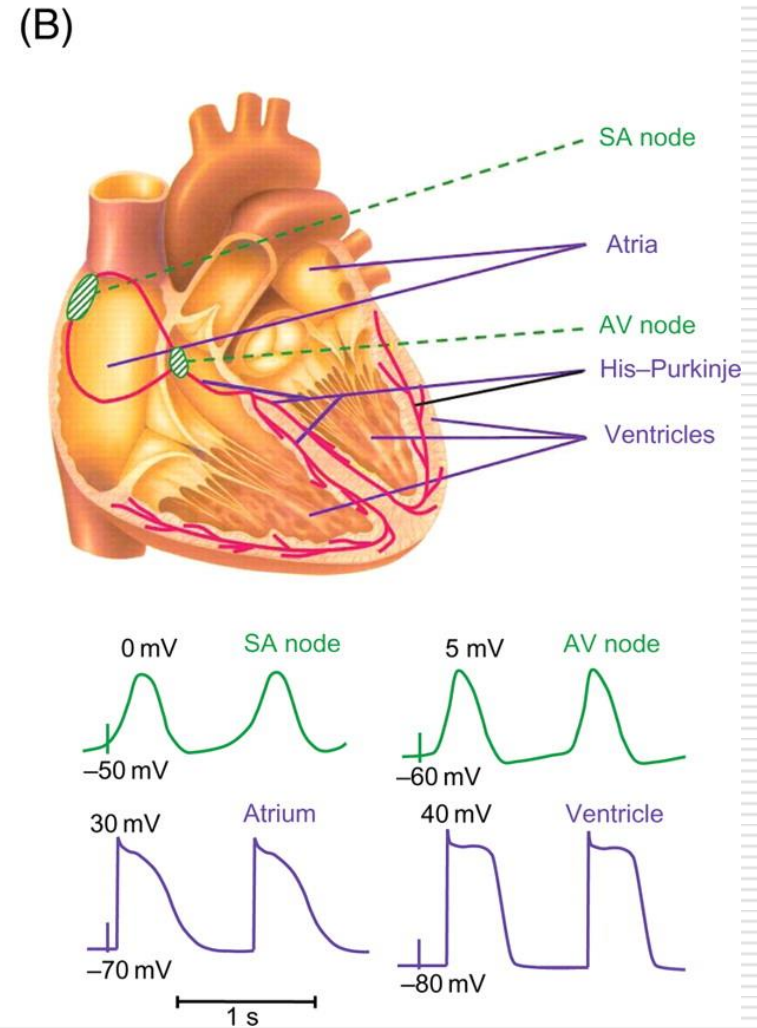
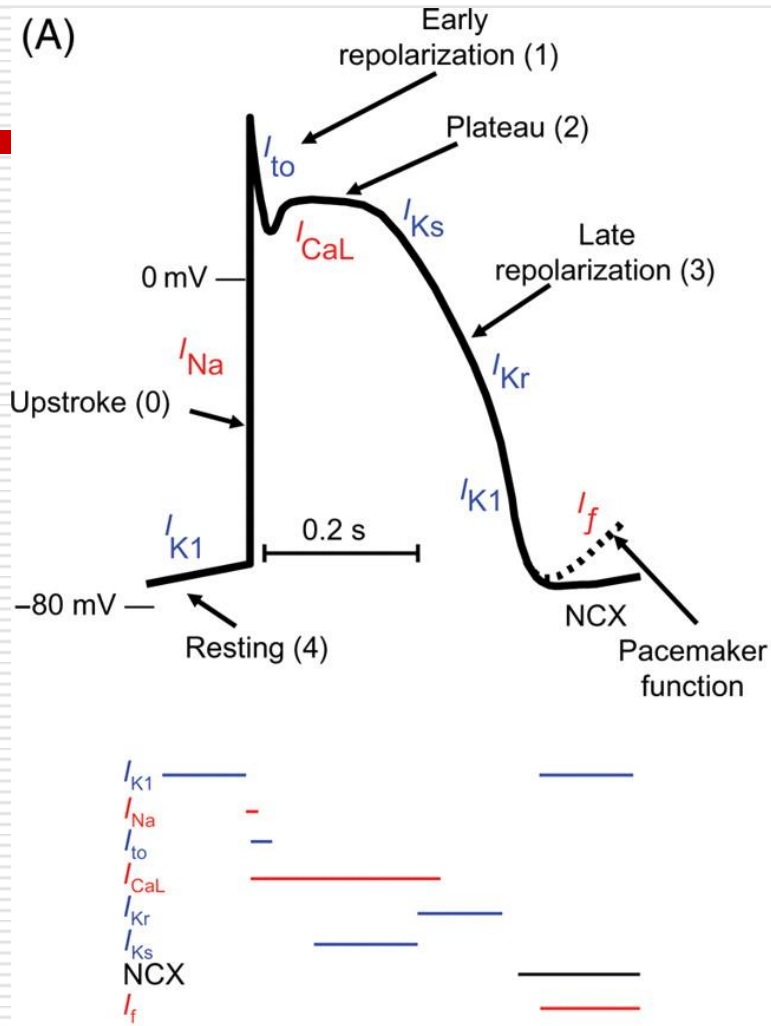
5. 5. 2017

?

?

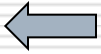
?

Schématický akční srdeční potenciál (AP) s fázemi a hlavními odpovídajícími ionovými proudy



Michael G et al. *Cardiovasc Res* 2009;81:491-499

Schématický akční srdeční potenciál (AP) s fázemi a hlavními odpovídajícími iontovými proudy



-
- (A) Červený (depolarizující) proud; modrý (repolarizující) proud. Horizontální linie indikují oblasti AP, během kterých se každý proud odehrává.
 - I_{K1} , inward-rectifier background K^+ current;
 - I_{Na} , Na^+ current;
 - I_{to} , transient-outward K^+ current;
 - I_{Ks} , slow delayed-rectifier K^+ current;
 - I_{Kr} , rapid delayed-rectifier K^+ current;
 - I_f , 'funny' current (sometimes called 'pacemaker current' because of its apparently important role in cardiac pacemaker function).
 - (B) Různé specializované tkáně v srdci a typické odpovídající akční potenciály. Krátké vertikální linie indikují čas začátku aktivity v SA uzlu pro jeden úder.
 - Zeleně-tkáně s pomalými kanály(uzly); fialově- tkáně s rychlými kanály
-

Akční potenciál kardiomyocytů

- Rychlý vstup iontů Na^+ přes voltage-gated Na-kanály- rychlá depolarizace. Aktivace proudu Na^+ do buňky (I_{Na}) je závislá na napětí i na čase (několik ms).
 - Aktivace voltage dependentních přechodných proudů K^+ směrem z buňky (I_{to} , kódováno Kv4.3, KChIP2).
 - Influx Ca^{++} do buňky cestou Ca^{++} kanálů typu L (I_{CaL}). Tento proud přivádí relativně malé množství Ca^{++} do buňky, ale dostatečné pro podporu kritického uvolnění kalcia přes ryanodynový receptor do cytosolu ze SR (kalciem indukované uvolnění kalcia).
 - Cytosolové kalcium je vráceno na své bazální diastolické hodnoty koordinovanými aktivitami Na- Ca^{++} výměníku (NCX) a SERCA2a, který moduluje rychlé zpětné vychytání intracelulárního Ca do SR.
-

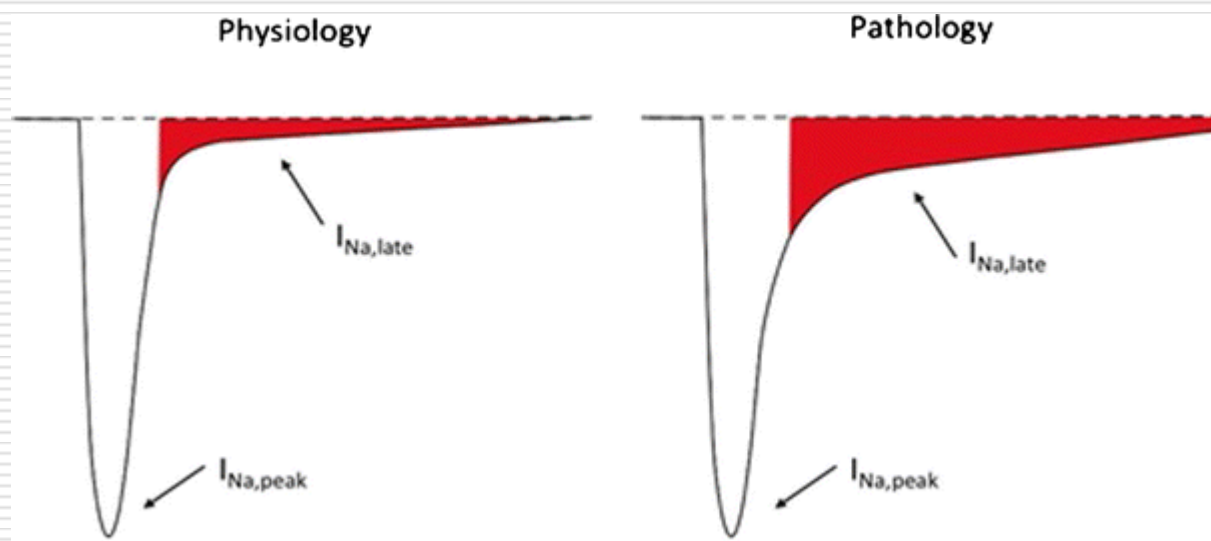
Akční potenciál kardiomyocytů

- Transmembránové napětí se vrací do klidových hladin intracelulární elektroneutrálnosti koordinovanými aktivitami několika draslíkových proudů směrem z buňky s unikátními elektrofyzilogickými a farmakologickými vlastnostmi.
 - **Membránový potenciál V_m** rychle reagujících myocytů je v klidu „uzamčen“ usměrňovačem K proudu směrem dovnitř (Ik1, kódován rodinou Kir2.x genů). Pokud dojde k pasivní elevaci V_m na práh aktivace pro Na⁺ kanály (depolarizací nebo proudem aplikovaným zvenčí), začíná nový akční potenciál.
-

Akční potenciál kardiomyocytů

- Délka akčního potenciálu je výsledkem delikátní rovnováhy mezi četnými kanály, závislými na napětí a na čase.
 - Prodloužená repolarizace: **QT syndrom, srdeční selhání**
 - Zkrácená depolarizace-**ischémie**. Ačkoliv dochází ke zkrácení AP, rekrakternost je často prodloužená (postrepolarizační refrakternost)
-

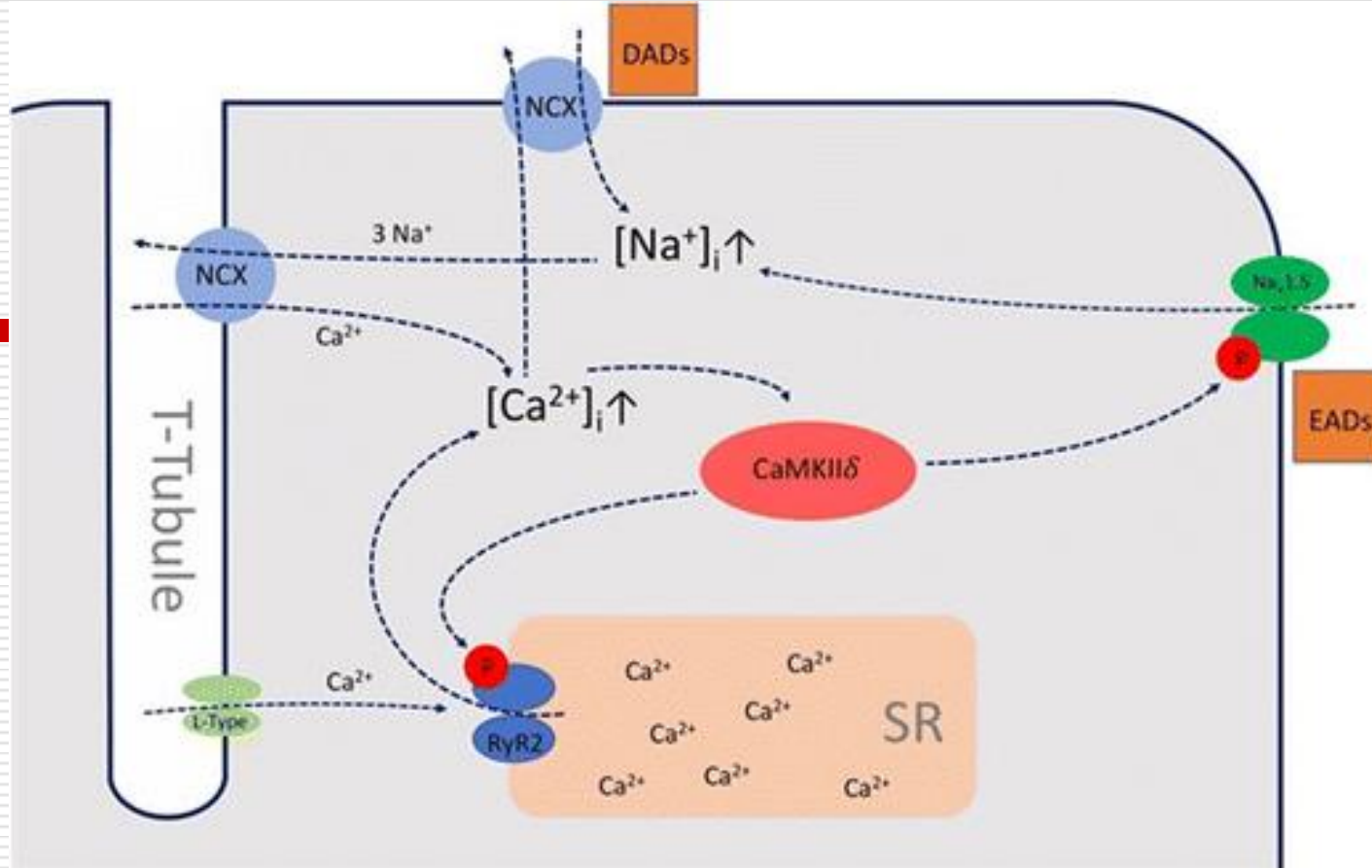
I_{Na}



I_{Na} je možno rozdělit na vrchol a pozdní komponentu.
Obě složky jsou přítomny fyziologicky
Pozdní složka je posílena u srdečních patologií

Pozdní komponenta proudu Na⁺ (I_{Na})

- ❑ 1-2% západní populace má chronické srdeční selhání, jehož incidence se dramaticky zvažuje po 70 letech věku
 - ❑ Více než 50% těchto pacientů umírá na arytmie a náhlou srdeční smrt. Antiarytmika u těchto pacientů nedostatečně účinná
 - ❑ Příčinou těchto arytmií jsou **komplexní strukturální a elektrické remodelační procesy v odpovědi na poškození myokardu.**
 - ❑ **Elektrická remodelace** je spojena s rozvojem atriální fibrilace a potenciálně letálních ventrikulárních arytmií.
 - ❑ Elektrická remodelace je spojena s alterací četných iontových kanálů a alterovaným pohybem Ca²⁺ v srdečních buňkách. Dochází k prolongaci akčního potenciálu a s objevením se časných následných depolarizací (EADs).
 - ❑ Komplexní hra mezi různými iontovými kanály se účastní v remodelaci akčního potenciálu. Jedná se zejména o I_{Kr}, I_{Ca} a stálé komponenty I_{Na}. Také změněné hustoty a změny prostorové distribuce I_{Kr}, I_{Ca} a I_{Na} se objevují o srdečního selhání.
-



Cirkulus viciosus zvýšeného pozdního Na^+ proudu při srdeční patofyziologii: na sodíku závislý zvýšený proud Ca^{2+} spouští aktivitu Ca^{2+} /calmodulin-dependentní protein kinázy II a podporuje Na^+ proud dovnitř, což má za následek **prolongaci akčního potenciálu a časnou následnou depolarizaci** v důsledku přetížení Na^+ ; zvýšené Ca^{2+} v diastole je vyloučeno z buňky cestou NCX, což způsobuje depolarizující vstupní proud Na^+ s potenciální **pozdní následnou depolarizací (DAD)**; vyšší aktivita Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinázy II znovu aktivuje cirkulus viciosus

Poškození myokardu ischemií zahrnuje

- 1. Intracelulární acidózu
 - Ztrátu intracelulárního kalcia
 - Akumulaci metabolitů
 - 2. Intracelulární zvýšenou hladinu kalcia (ionizovaného)
 - Ztrátu funkce/exprese gap junctions
 - Irreverzibilní poškození buňky
 - 3. Zvýšenou úroveň oxidačního stresu
 - Progresivní akumulaci ROS
 - Mitochondriální dysfunkci
-

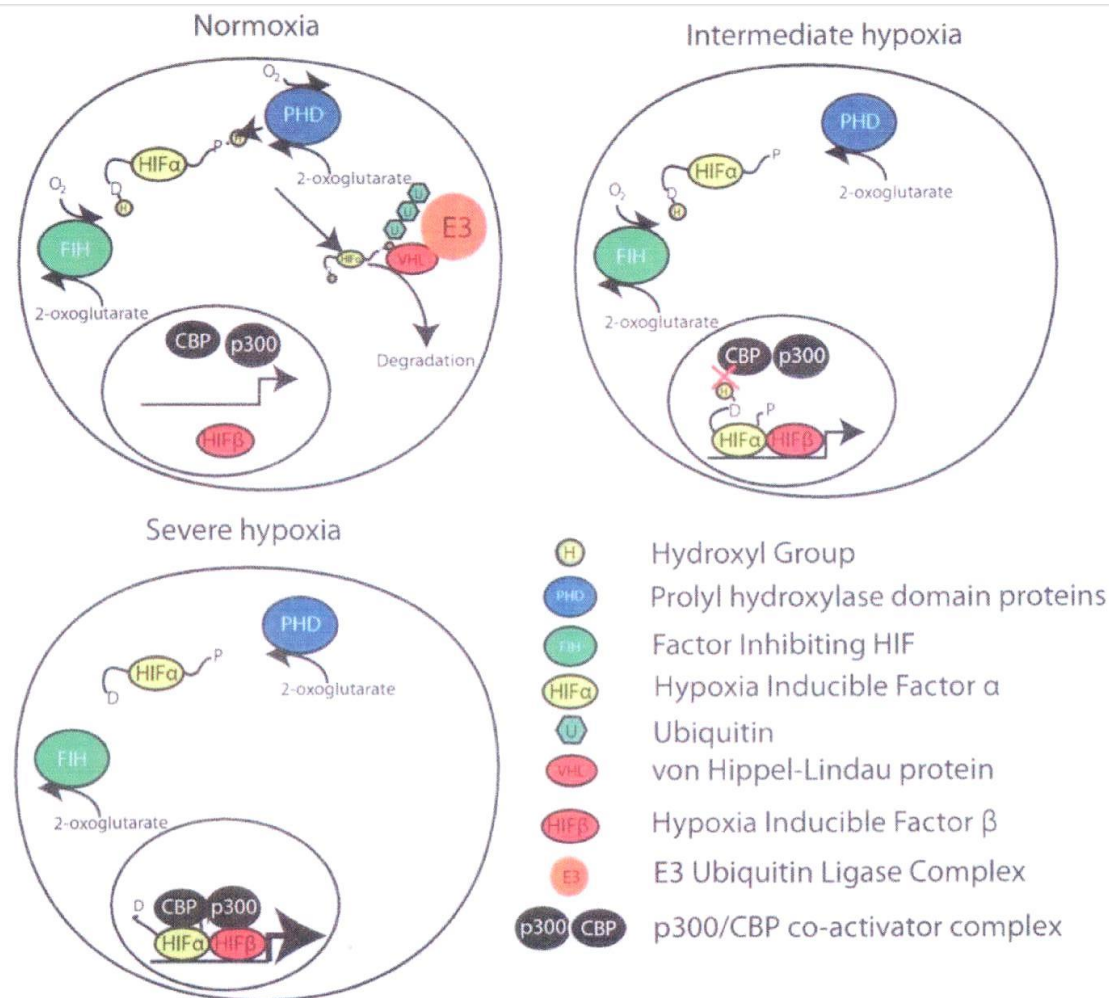
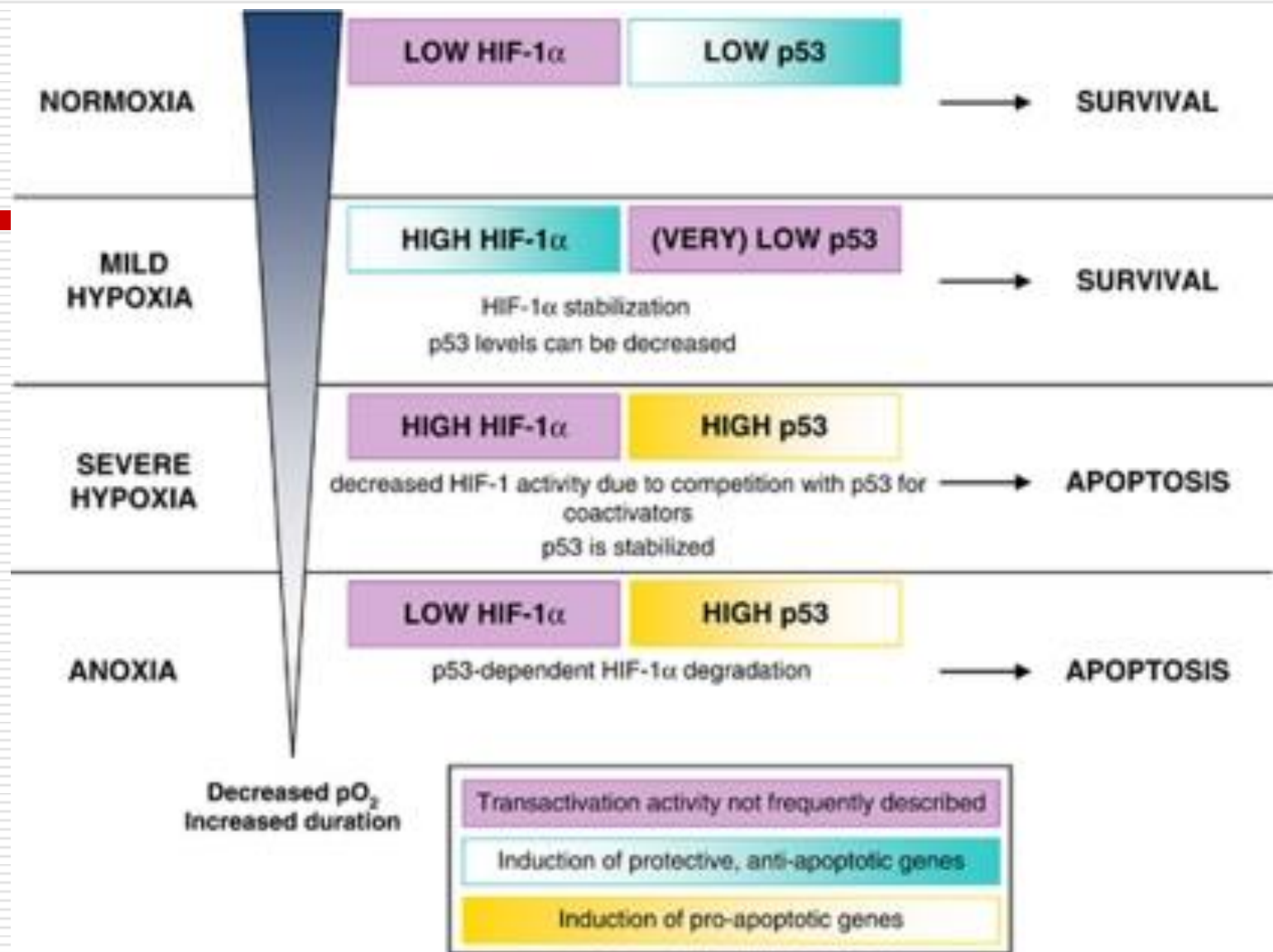


Figure 1. Mechanism of HIF activity. Under normoxic conditions, HIF α subunits are hydroxylated on proline residues. Hydroxylated prolines are recognised by the von Hippel-Lindau protein, ubiquitinated by the E3 ubiquitin ligase, and targeted for proteosomal degradation. As oxygen levels fall, HIF α is stabilised and enters the nucleus to form a transcriptional complex with HIF β subunits. FIH activity is maintained at lower oxygen levels than PHDs and remains active, hydroxylating asparagines. Hydroxylation of asparagines by FIH prevents association of the CBP/p300 coactivator complex with the HIF α /HIF β transcriptional dimer. Under very low oxygen conditions, FIH becomes inactive and maximal HIF transcriptional activity is promoted.

doi:10.1371/journal.pbio.1001116.g001



Model regulace hladin a aktivit p53 a HIF-1 α v závislosti na délce trvání hypoxie Cell Death Dis. 2011 May; 2(5): e164.

Vliv ischemie na tvar a trvání akčního potenciálu

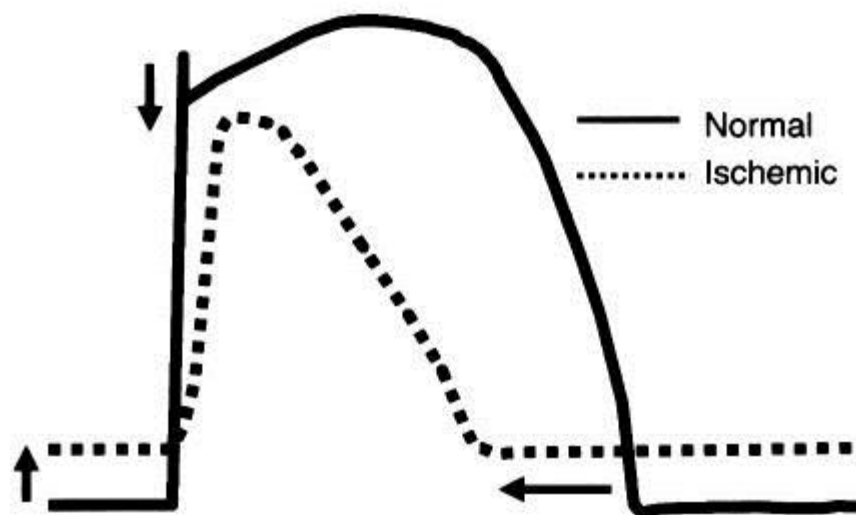


Fig. 2. Schematic of a ventricular AP under normal (solid) and ischemic (dotted) conditions. Ischemia results in a significant depolarization of the resting membrane potential, slowing of AP upstroke, shortening of AP duration, and reduction of AP amplitude.

Ischémie

- ❑ Zkrácení QT
- ❑ Elevace ST

Příčiny:

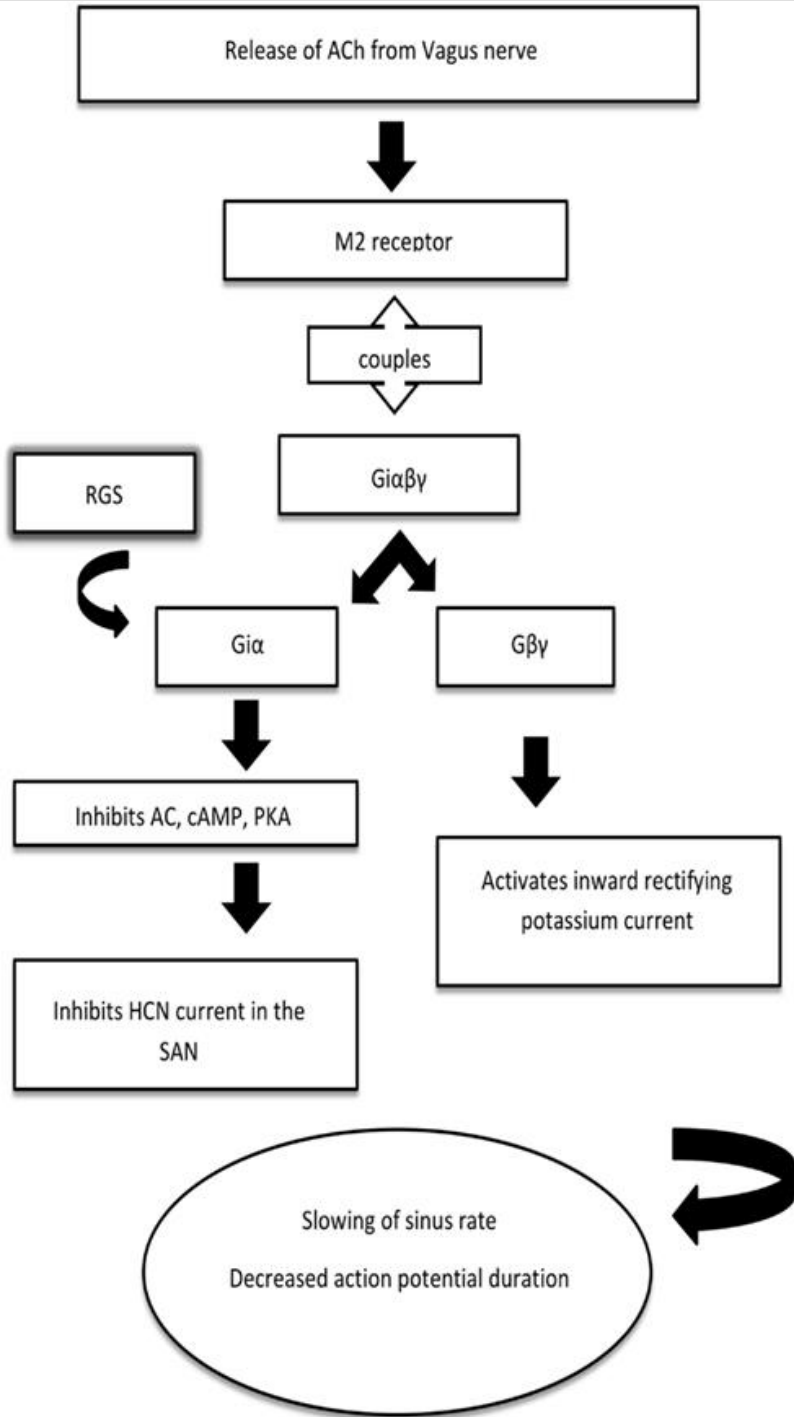
- ✓ Depolarizovaný klidový membránový potenciál
 - ✓ Pomalejší nárůst depolarizace
 - ✓ Redukovaná amplituda a trvání AP
-

Klidový membránový potenciál v podmínkách ischemie

- rychlá depolarizace klidového potenciálu (již v prvních 2 minutách): to je způsobeno **rychlou redistribucí K⁺ z intracelulárního do extracelulárního prostoru** v důsledku otevření vnějšího ATP senzitivního K⁺ proudu (K-ATP)
 - inhibice Na/K ATPázové aktivity
 - intracelulární ztráty draslíku (hyperkalémie?) v důsledku anaerobní glykolýzy a intracelulární acidifikace.
 - Protože v klidu je V_m definován poměrem extra a intracelulárního K⁺, hyperkalémie způsobí elevaci V_m do depolarizovanějších hodnot, což ovlivní otevření voltage senzitivního I_{Na} .
-

Rychlý flux Na do buňky

- Relativní depolarizace klidového membránového potenciálu během ischemie má za následek supresi excitability myocytů částečnou **inaktivací** voltage dependentního I_{Na} . To se projeví redukcí rychlosti nárůstu a menší amplitudou depolarizace v AP.
 - Redukce amplitudy AP ovlivňuje řadu voltage-dependentních membránových proudů, jako I_{to} a I_{CaL} .
 - Pokles nárůstu I_{Na} je příznakem **redukované excitability**, což predisponuje k rozvoji blokády vedení /reentry.
-



Regulace srdeční frekvence v sinoatriálním uzlu (SAN) inhibičními G-proteiny

Acetylcholin uvolněný z vagu se váže na muskarinový (M2) receptor, který je spojen s inhibičním G-proteinem. Dimer $\beta\gamma$ aktivuje „inward rectifying potassium (GIRK) channel“ spojením s G-proteinem, což vede ke zpomalení sinusivého „pálení“, poklesu akčního potenciálu a k potenciaci tvorby arytmií. Regulátory signalizace G proteinu (RGS) vstupují do interakce s α -podjednotkou G_i , což vede až ke zpětné tvorbě heterotrimeru. AC, adenylyl cyclase; cAMP, cyclic AMP; PKA, protein kinase A; HCN, hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel.

Intercelulární komunikace

- **Gap junctions (konexiny)**, v komorách Cx43. Srdce jako funkční „syncytium“.
 - **H⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, AA, lysofosfoglyceridy a ATP** modulují funkci gap junctions.
 - Redistribuce těchto metabolitů v iniciálních fázích ischemie vede **ke snížení vedení přes gap junctions**.
 - Zvýšená fosforylace GJ-další snížení jejich funkce (PAK)
-

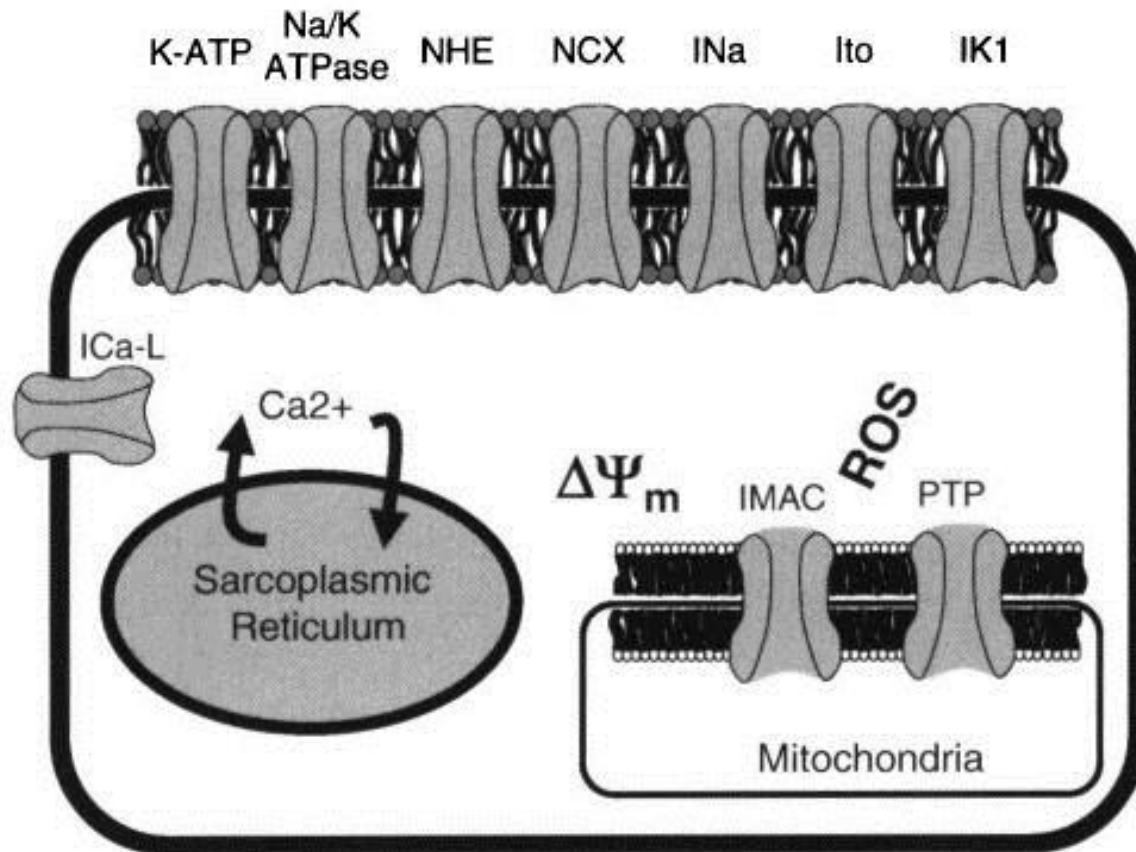
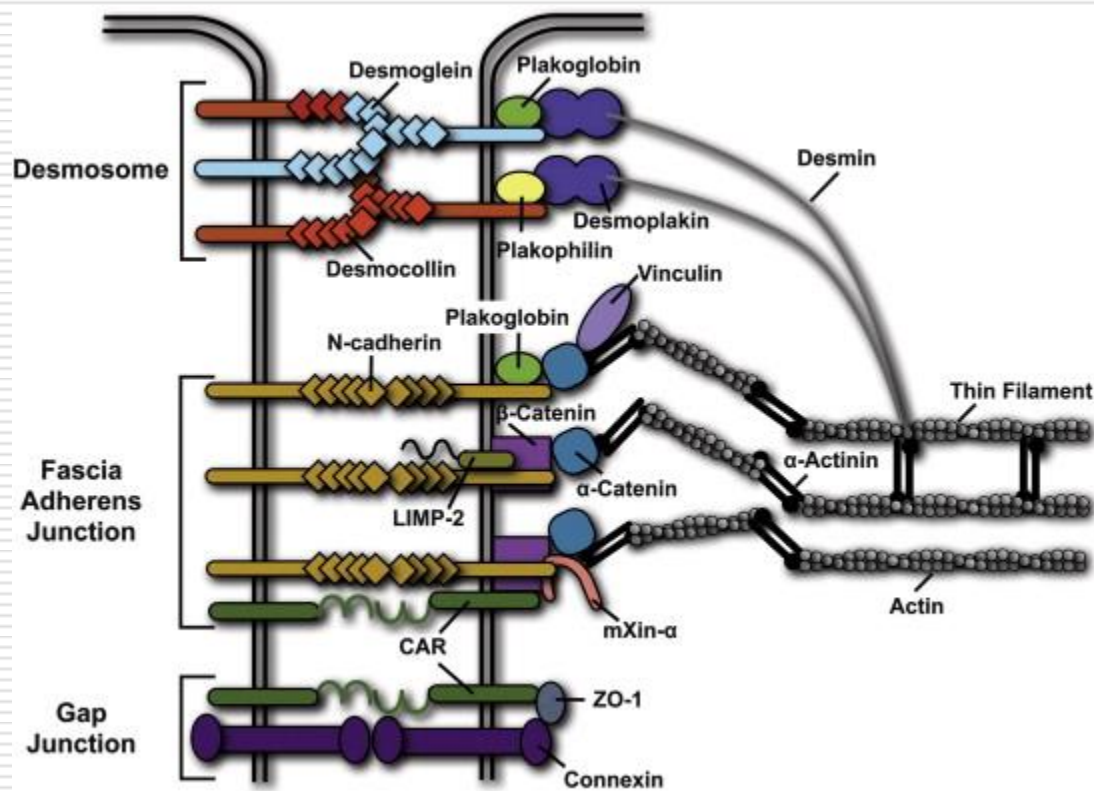


Fig. 1. Schematic of the cardiac cell with key sarcolemmal, sarcoplasmic reticular, and mitochondrial ion channels and transporters that play important roles in ischemia.

Komponenty srdečních interkalárních disků

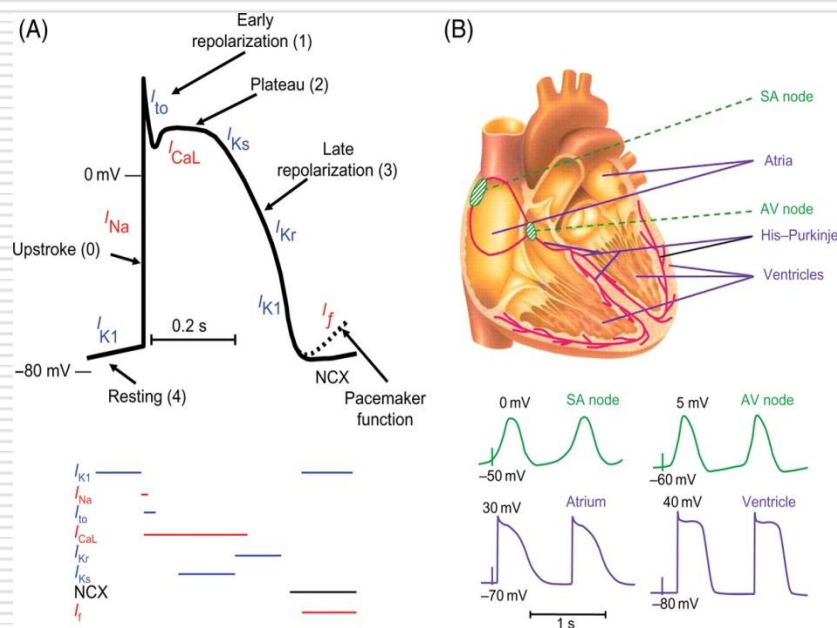


Intracelulární Na⁺/Ca⁺⁺ přetížení

- Nízké pH v buňce (laktát aj) stimuluje Na/Ca výměník (NCX) ve snaze vyloučit H⁺ z buňky. To vede k akceleraci vstupu Ca⁺⁺ do buňky přes reverzní způsob aktivity NCX ve snaze obnovit intracelulární hladinu Na⁺ a zabránit akumulaci H⁺. Tento transitorní I_{ti} proud může vést ke zvýšené hladině kalcia v cytosolu a spontánnímu nárůstu membránového potenciálu, který se manifestuje jako **pozdní následná depolarizace** (DAD).
-

Přechodný K proud směrem z buňky

- I_{to} je odpovědný za časnou repolarizaci a tak ustanovuje membránový potenciál, ve kterém se aktivuje kalciový proud typu L.
- Fyziologicky postupná redukce density I_{to} od epikardu k endokardu.
- Při ischemii:
- V důsledku redukce amplitudy dochází k **aktivaci** I_{to} na méně depolarizovaném membránovém potenciálu a vzniká i při menší denzitě.
- Redukce I_{to} v důsledku acidózy a hypoxie.



ATP-senzitivní K proud

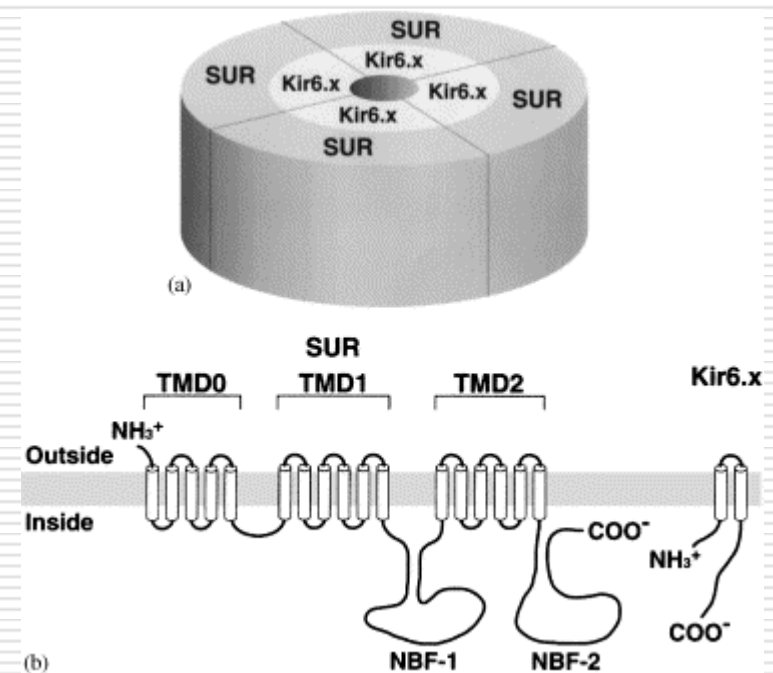
- Spojuje membránovou excitabilitu s metabolismem.
 - K-ATP kanály jsou regulovány intracelulárními nukleotidy, membránovými fosfolipidy, protein kinázami, fosfatázami.
 - Oktamery se 4 páry Kir6 podjednotkami a sulfonylureovými receptory. V myokardu otevření sarkolemmálních K-ATP kanálů chrání buňky v podmínkách zvýšených metabolických nároků (**ischemické preconditioning**).
 - Otevření sarkolemových K-ATP kanálů vede k rychlému zkrácení AP a podílí se na ztrátě extracelulárního K⁺, a to v podmínkách následné redukce excitability myocytů.
-

K-ATP-kanál

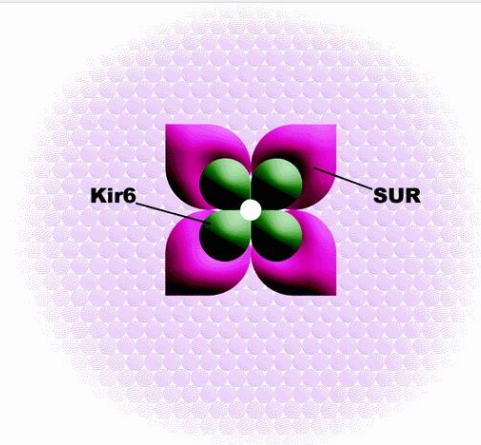
Molekulární struktura KATP kanálu.

(a) KATP je heterooktamer používající dvě podjednotky: podjednotku Kir6.x (Kir6.1 nebo Kir6.2) tvořící póry a regulační podjednotku receptoru pro sulfonylureu SUR (SUR1 nebo SUR2).

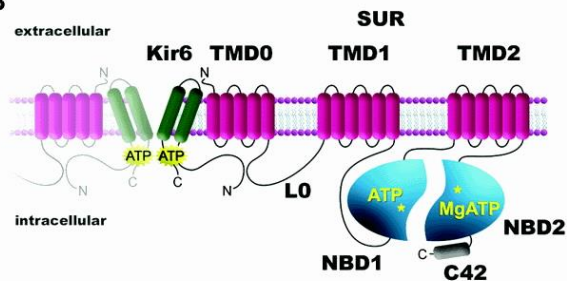
(b) Membránová topologie SUR a Kir6.x. Receptor pro sulfonylureu má tři transmembránové domény TMD0, TMD1 a TMD2. Kir6.x má dvě transmembránové domény.



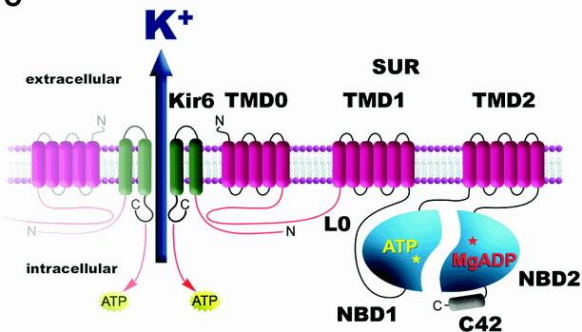
A



B



C



The structure and function of SUR and the KATP channel.

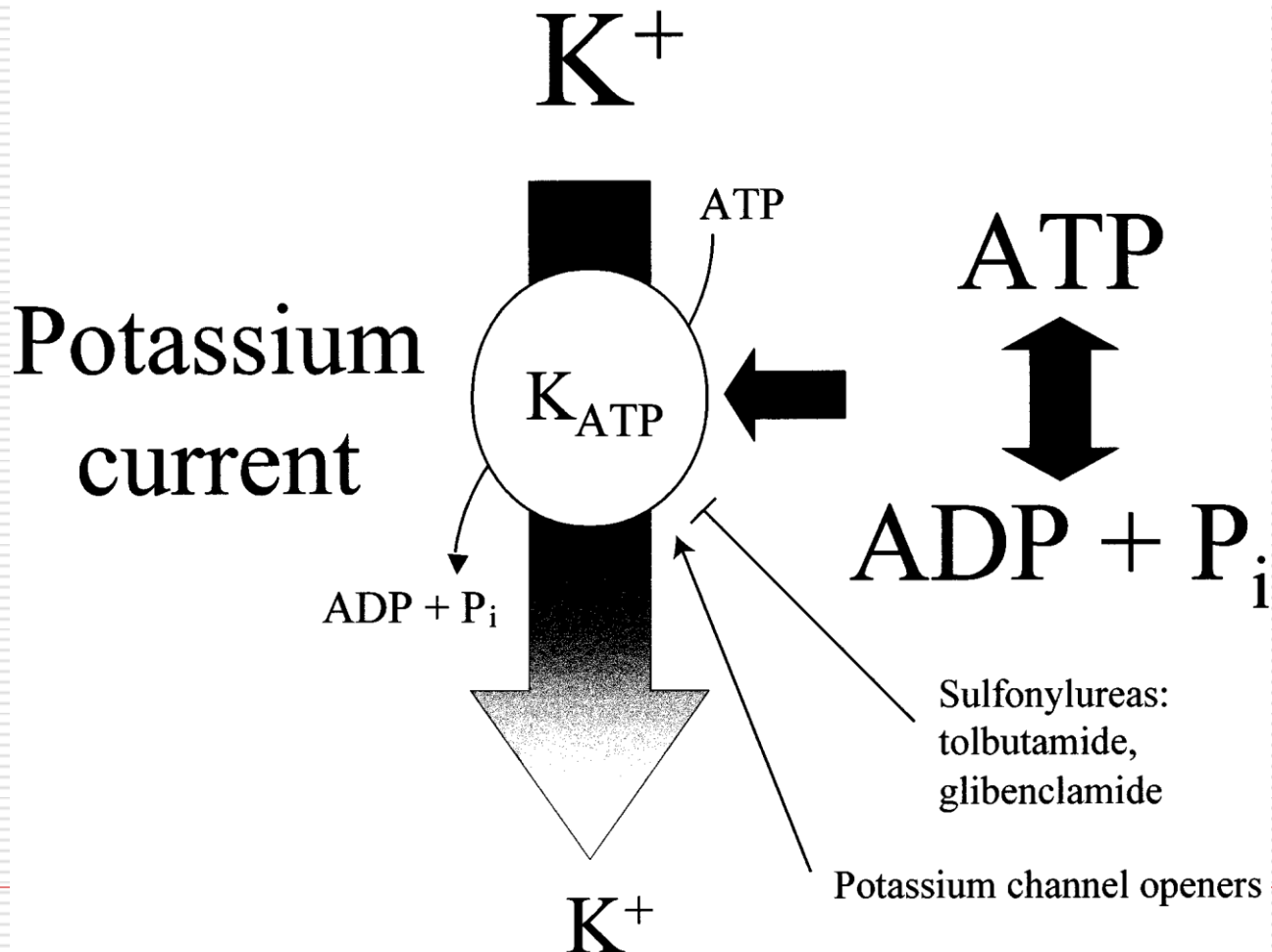
A, The KATP channel is a heterooctamer composed of 4 Kir6 subunits and 4 SUR subunits. The 4 centrally located Kir6 subunits form the pore, whereas the peripherally located SUR subunits play a regulatory role.

B, Interaction between 1 Kir6 and 1 SUR subunit is shown with the channel closed. SUR interacts closely with the Kir subunit via the TMD0 domain and a linker region, L0, which are located at the N terminus of SUR. SUR also contains 2 TMDs (TMD1 and TMD2) and 2 NBDs. NBD1 is located on the cytoplasmic face of the molecule, between TMD1 and TMD2. NBD2 is cytoplasmic and is near the C terminus of the molecule. The NBDs are in close association and have a functional interaction upon ATP hydrolysis. Also depicted is the variable C42 (C-terminal 42 aa), which interacts closely with and regulates ATP hydrolysis at NBD2. C42 is similar between SUR1 and SUR2B but is significantly different between the former 2 isoforms and SUR2A, a feature that plays a significant part in the differential gating of KATP channels containing the different subunits. ATP is bound both to NBD1 and NBD2 when the KATP channel is closed.

C, Upon hydrolysis, NBD2 is bound to MgADP. This binding of NBD2 is believed to induce a conformational change that is communicated to Kir via the TMD0/L0 region of SUR, relieving the tonic inhibition of ATP on the Kir subunit and resulting in channel opening.

K-ATP kanály odpovídají na změny poměru ATP/ADP v regulaci K⁺ proudu řízeného koncentračním gradientem

Functional Coupling



K-ATP kanál - exprese

- Pankreas, mozek, sval
 - Pankreas: SUR1 and Kir6.2 podjednotky. Na SUR1 se váže sulfonylurea a inhibuje aktivitu K-ATP kanálu, což vede ke zvýšení **uvolnění insulínu**
 - Exprese i na **glukagon-sekretujících [alfa]-buňkách** a na **somatostatin-sekretujících [delta]-buňkách**
 - **V mozku** patrně zabraňují záchvatům. Fungují jako **glukózové senzory**. Neuronální ischemické preconditioning.
-

Mitochondriální membránový potenciál a „metabolic sink block“

- Ischémie- reperfúze
 - Produkce ROS, které otevírají aniontové kanály vnitřní mitochondriální membrány a způsobují oscilaci až kolaps mitochondriálního membránového potenciálu a následné uvolnění ROS do cytosolu. To může vést k aktivaci povrchového K-ATP proudu , který zkracuje AP a má za následek neexcitabilitu buněk.
-

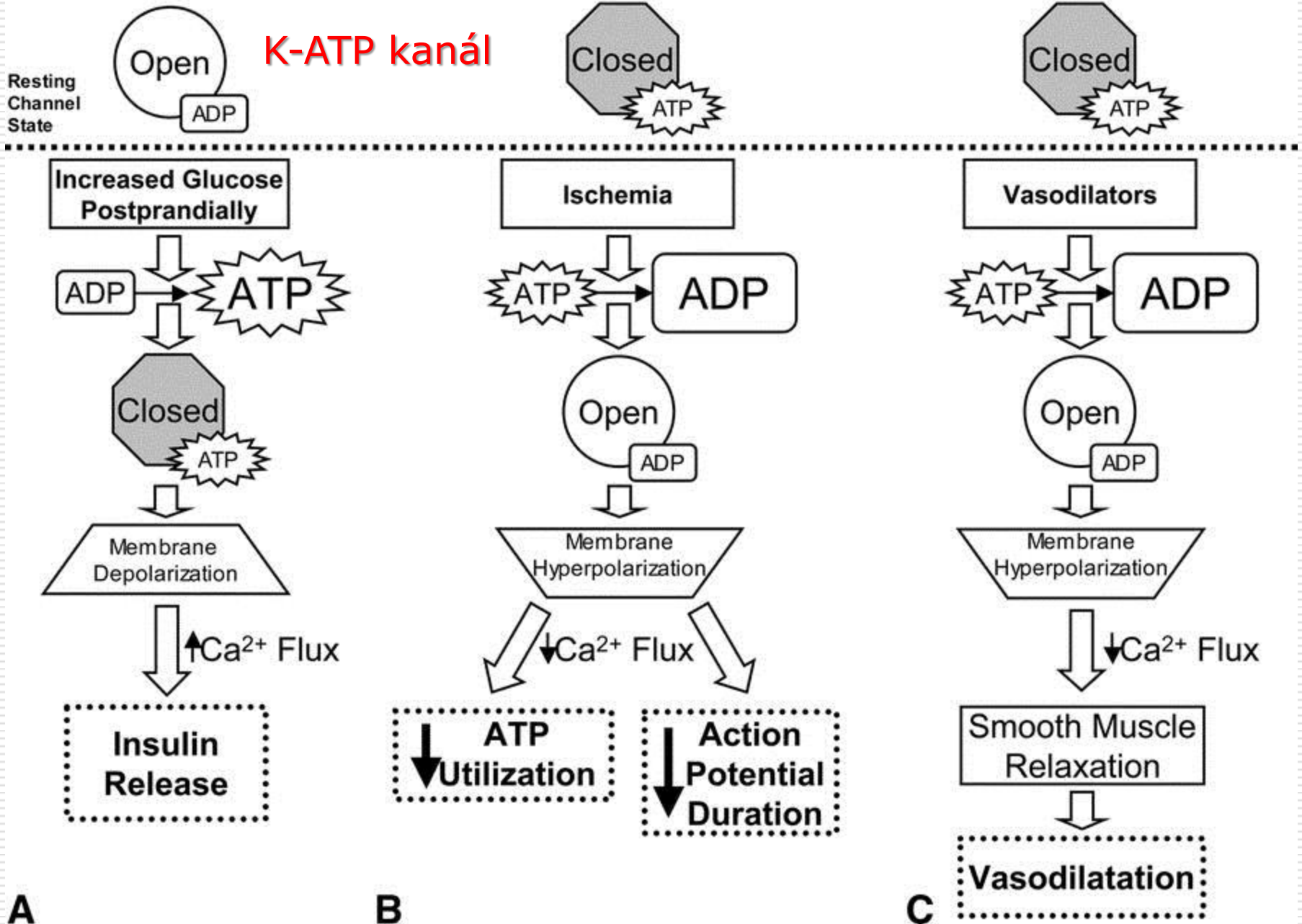
Role oxidativního stresu při klinické arytmií

- Elektrická remodelace
 - Endoteliální dysfunkce
 - Cyklická aktivace K-ATP proudu vedoucí k metabolickému bloku v podmínkách poškození typu ischemie/reperfúze
 - Ovlivnění kanálů
-

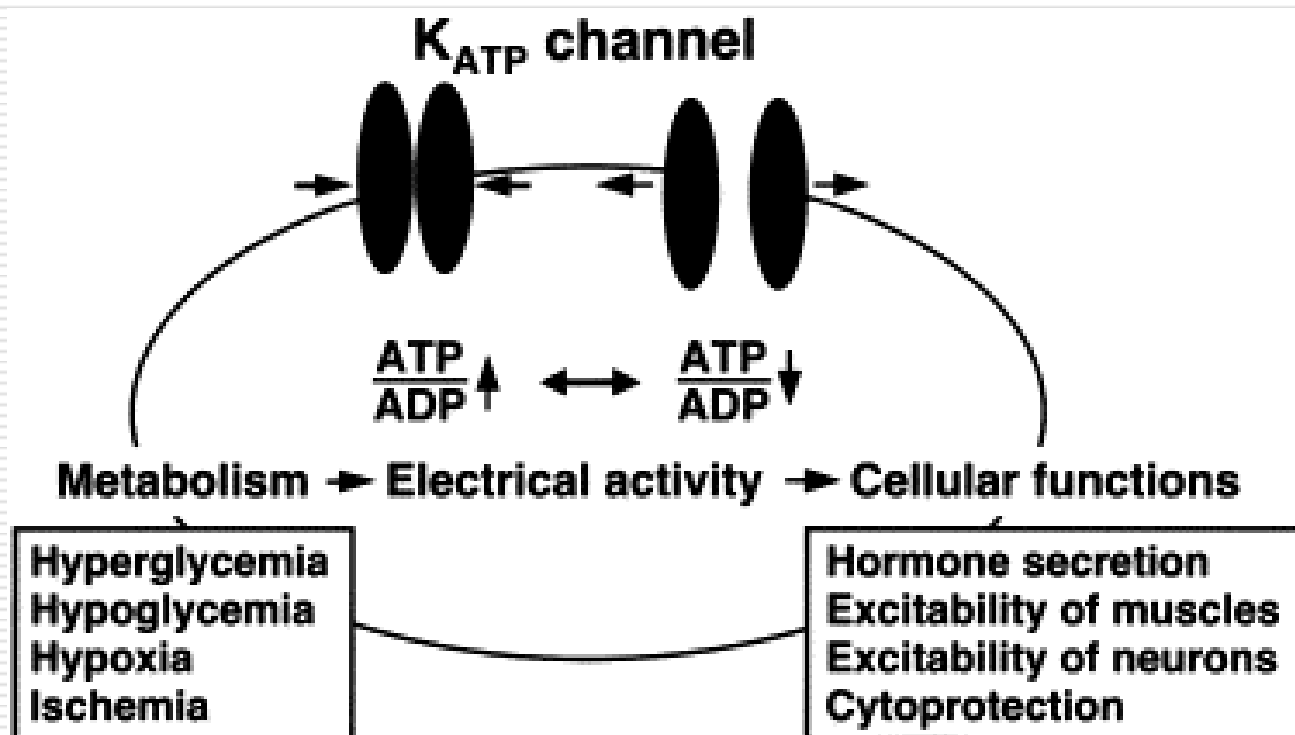
Pancreatic β -Cell

Cardiomyocyte

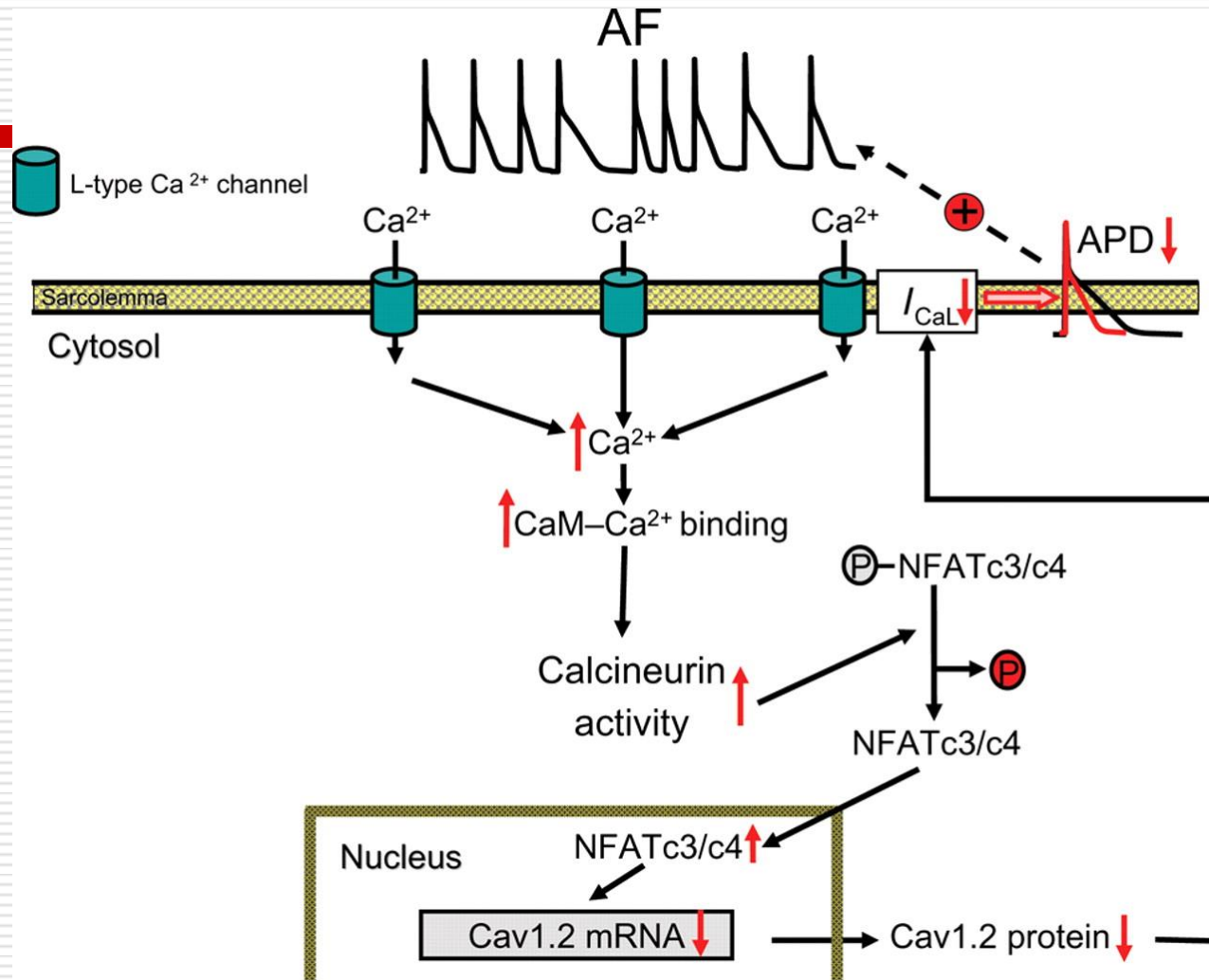
Endothelial Cell



K_{ATP} kanál jako metabolický senzor pro
hypoglykémii
hyperglykémii
ischémii
a hypoxii.



Redukce funkce Ca²⁺ proudu typu L u síňové fibrilace (AF)



Michael G et al. *Cardiovasc Res* 2009;81:491-499

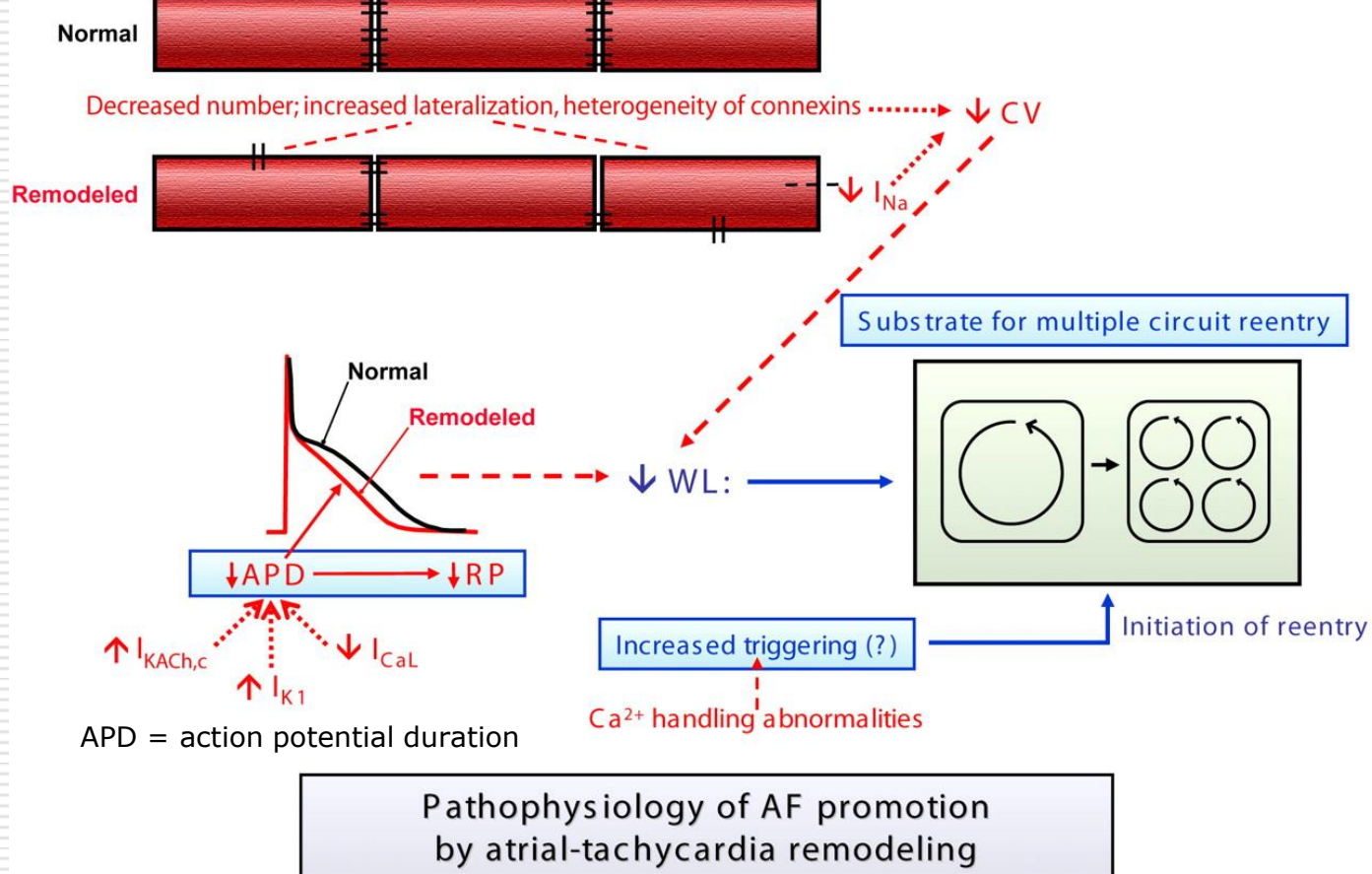
•CaM, calmodulin; Cav1.2, α -subunit of L-type Ca²⁺ channel.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2008. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

Cardiovascular
Research

K předchozímu obrázku:

- Procesy, které se podílejí na redukci L-typu Ca^{2+} proudu u atriální fibrilace (AF).
 - Změny způsobené AF jsou označeny červeně.
 - Protože Ca^{2+} vstupuje do buňky při každém akčním potenciálu (AP), zvýšení frekvence AP podporuje vstup Ca^{++} do buňky. To podporuje vazbu Ca^{++} na kalmodulin, aktivaci kalcineurinu a defosforylaci a následný nukleární transport NFAT (nuclear factor of activated T-cells), který má za následek transkripční downregulaci Ca^{2+} kanálů. Redukovaný Ca^{2+} proud má za následek kratší plateau a zkrácení AP (APD = AP duration), což zvyšuje pravděpodobnost reentry způsobené AF.
 - CaM, calmodulin; Cav1.2, α -subunit of L-type Ca^{2+} channel.
-

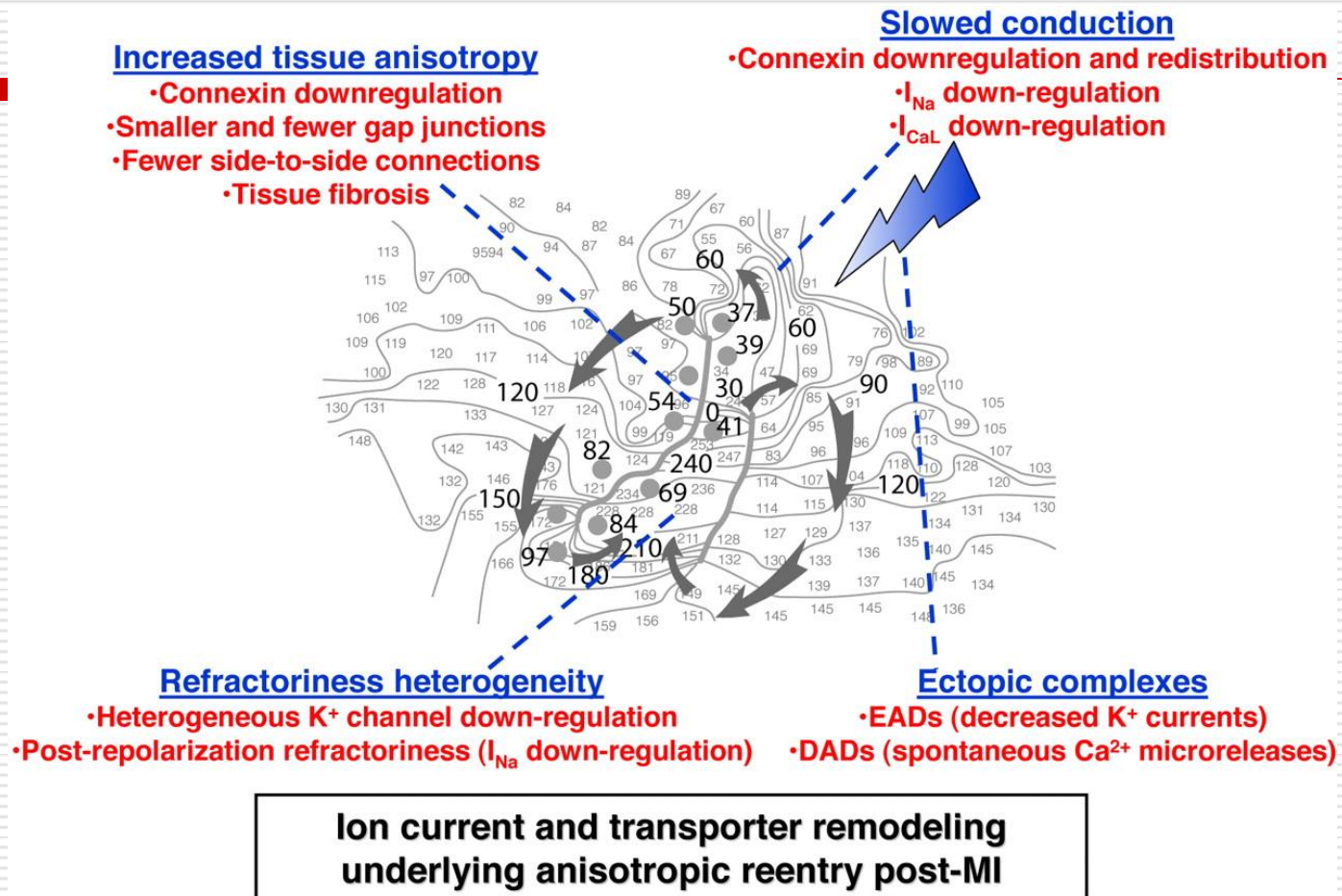


Patofyziologie podpory síňové fibrilace remodelací v důsledku síňové tachykardie (ATR)

Remodelační změny v důsledku ATR, které ovlivní elektrofyziologii síňových kardiomyocytů a podporují vznik AF, jsou označeny červeně; vlastnosti kontrolních buněk označeny černě.

ATR vytváří substrát pro mnohonásobné okruhy reentry. To je dáno zkrácením refrakterní periody (RP) a poklesem rychlosti vedení (CV). Minimální velikost funkčního reentry okruhu je dána vlnovou délkou (WL) nebo RP a CV. Čím je kratší WL, tím je větší počet reentry okruhů, které se navíc mohou vzájemně udržovat. Pokud dojde k redukci WL, síně se pohybují z polohy nalevo v černém boxu (málo reentry okruhů, nestabilní arytmie) doprava (mnoho okruhů, malá možnost je všechny odstranit). APD je snížen poklesem I_{CaL} , zvýšením I_{K1} a zvýšením $I_{KACH,c}$. CV je snížen, protože klesá I_{Na} a mění se connexiny (snížený počet, zvýšená heterogenita, lateralizace konexinů). Abnormality vychytávání Ca^{++} , které vedou k abnormálnímu uvolňování Ca^{++} během diastoly, což patrně vede k tvorbě opožděných post depolarizačních ektopických komplexů, které na půdě reentry substrátu iniciují AF.

Účastníci anisotropního reentry u pacientů s IM



Nattel, S. et al. *Physiol. Rev.* 87: 425-456 2007;
doi:10.1152/physrev.00014.2006

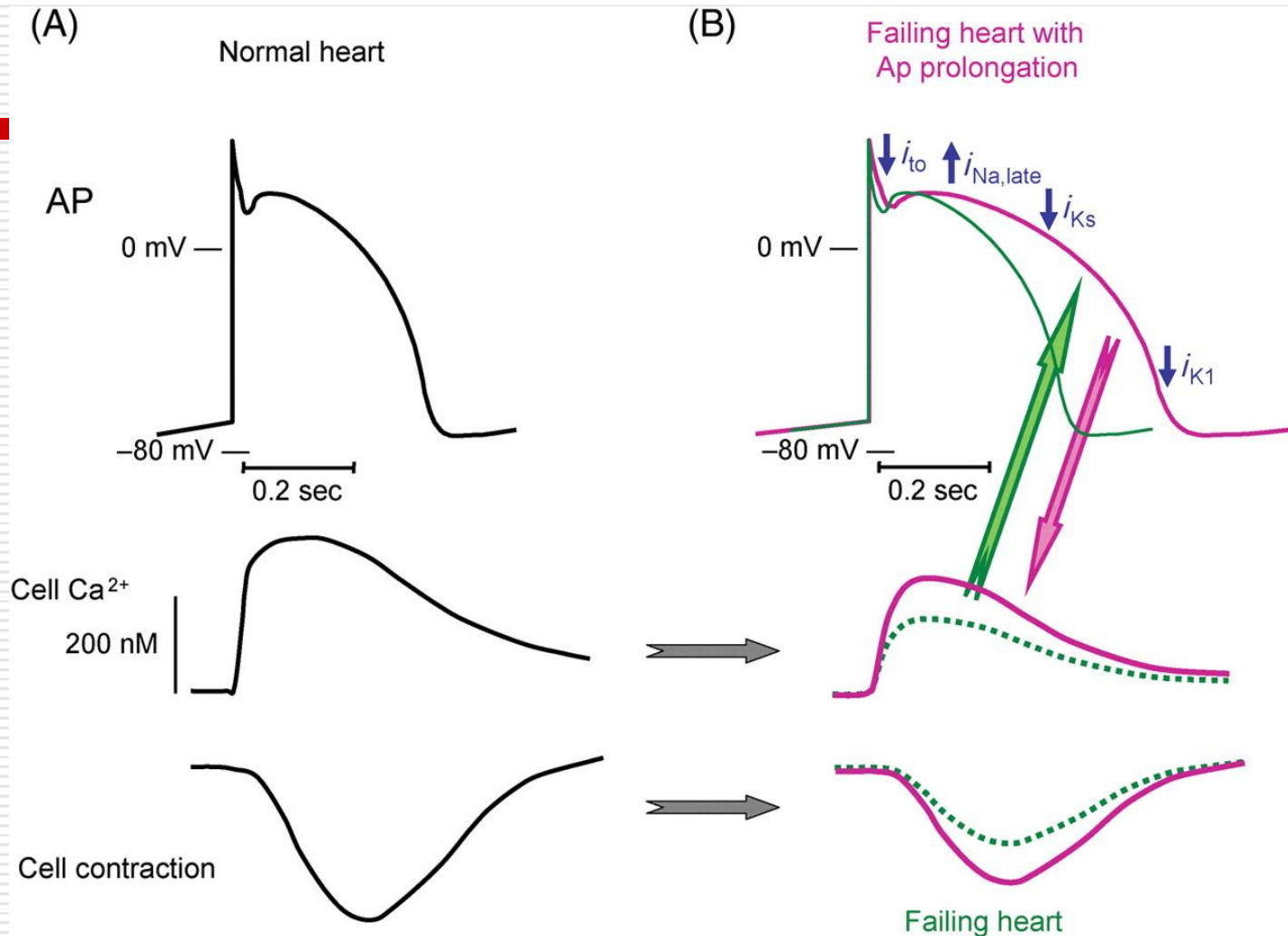
Účastníci anizotropického reentry u srdečního infarktu (MI)

- **Anizotropický reentry** je vlivný mechanismus, který přispívá ke vzniku potenciálně letální post infarktové komorové tachykardie (černá aktivační mapa v centrální části obrázku).
 - Čísla na mapě znamenají časy elektrické aktivace; křivkové linie (izochrony) indikují zóny tkáně aktivované během 10 ms. Nabitě izochrony naznačují velmi pomalé vedení. Silnější černé linie ukazují linie funkčního bloku vedení, paralelní k orientaci fibril, které vznikají v důsledku porušeného příčného vedení v důsledku zvýšené anizotropie post IM.
-


Účastníci anizotropického reentry u srdečního infarktu (MI)

- Impuls cestuje pomalu dvěma paralelními proudy podél linií bloku, které jdou spolu přes centrální koridor **reentry** cesty. Červenými body jsou označena místa, ve kterých vedou remodelace iontových kanálů po IM k arytmiickým mechanismům.
 - Zvyšuje se tkáňová anizotropie, která způsobuje jednosměrný blok, což vede k iniciaci reentry v důsledku **down regulace konexinů, redukce počtu a velikosti gap junctions, omezení spojení side- to- side a tkáňové fibrózy** kolem svalových vláken. Jednosměrný blok je také favorizován refrakční heterogenitou v důsledku prostorově heterogenní down regulace K^+ kanálů spojenou s postrepolarizační refrakterností. Pomalejší vedení, které poskytuje dost času pro obnovení excitability v proximální části centrálního koridoru, je způsobeno down regulací konexinu, poklesem I_{Na} a redukcí I_{CaL} . Přítomnost ektopických komplexů pro varibilní prostorovou refrakternost a iniciaci reentry.
-

Změny v pohybu Ca^{2+} a kontraktilitě a potenciální kompenzační funkce remodelace iontových kanálů, které způsobují prolongaci APD u kongestivního srdečního selhání



Michael G et al. *Cardiovasc Res* 2009;81:491-499

Remodelace iontových kanálů v důsledku změn Ca^{++} a kontraktility a  její kompenzační potenciál, který vede k prodloužení AP (APD) během kongestivního srdečního selhání

- (A) normální srdeční akční potenciál (AP) spolu se změnami aktivity volného intracelulárního Ca^{++}
 - (B) Ca^{2+} koncentrace a kontrakce buněk selhávajícího srdce vyznačeno zelenými liniemi. Pokles uvolnění Ca^{++} během systoly snižuje kontraktilitu a způsobuje APD-remodelaci jako následek prolongovaných iontových proudů.
 - Následky této remodelace označeny fialovými liniemi: delší AP zhoršují průchod Ca^{++} do buňky, uvolnění Ca^{++} během systoly a kontrakci buňky.
-

Děkuji vám za pozornost

