MASARYKOVA UNIVERZITA

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Bakalářská práce

ELIŠKA SOKOLÁŘOVÁ

Brno 2019

MASARYKOVA UNIVERZITA

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Atlas myocytů srdce

Bakalářská práce

ELIŠKA SOKOLÁŘOVÁ

Vedoucí práce: Mgr. Jiří Pacherník, Ph.D

Ústav experimentální biologie

Brno 2019

Bibliografický záznam

Autor:	Eliška Sokolářová Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Experimentální biologie
Název práce:	Atlas myocytů srdce
Studijní program:	Ekologická a evoluční biologie
Studijní obor:	Biologie se zaměřením na vzdělávání Geografie a kartografie se zaměřením na vzdělávání
Vedoucí práce:	Mgr. Jiří Pacherník, Ph.D
Akademický rok:	2018/2019
Počet stran:	69
Klíčová slova:	Kardiomyocyty; Srdce; Metabolismus; Převodní systém; Elektrofyziologie; Iontové kanály;

Bibliographic Entry

Author:	Eliška Sokolářová Faculty of Science, Masaryk University Department of experimental biology
Title of Thesis:	Atlas of heart myocytes
Degree programme:	Ecological and Evolutionary Biology
Field of Study:	Biology with view to Education Geography and Cartography with view to Education
Supervisor:	Mgr. Jiří Pacherník, Ph.D
Academic Year:	2018/2019
Number of Pages:	69
Keywords:	Cardiomyocytes; Heart; Metabolism; Conduction system; Ion channels;

Abstrakt

Tato práce se zabývá jedním typem buněk v srdci – kardiomycyty. Pro lepší pochopení je však toto téma zasazeno do obecného základu informací o srdci. To znamená, že je zde stručně popsána stavba srdce a jeho vývoj. Kromě kardiomyocytů jsou zde zahrnuty i stručné charakteristiky základních buněk nacházejících se v srdci, jako například fibroblasty, endotelie, pericyty, atd. Poté následuje podrobná charakteristika samotných kardiomyocytů. Zde je charakterizováno jejich rozdělení, vzhled, funkce, metabolismus, atd. Poslední velkou kapitolou v této práci je převodní systém v srdci zahrnující převodní kardiomyocyty, kde je rozebírána elektrofyziologie a iontové kanály a jejich rozdíly v různých částech srdce. Cílem této práce je charakterizovat zejména vlastnosti buněk zdravého, dospělého srdce.

Abstract

In this thesis we study one type of heart cells – cardiomyocytes. This thesis include general basic information about heart because of better understanding. It means, that there is description of construction a development of heart. Except of cardiomyocytes, there is brief characterization of basic heart cells, for example fibroblasts, endothelial cells, pericytes, etc. Then follow detailed characterization of cardiomyocytes. It is about their distribution, appeareance, function, metabolism, etc. Last big chapter in this thesis is about conduction system, where we can find specialized cardiomyocytes. There is described electrophysiology and iont channels and their differences in some regions of heart. Purpose of this thesis is characterize mainly properties healthy, mature heart.

MASARYKOVA UNIVERZITA
Přírodovědecká fakulta

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Akademický rok: 2018/2019

Ústav: Ústav experimentální biologie

Studentka: Eliška Sokolářová

Program: Ekologická a evoluční biologie

Obor: Biologie se zaměřením na vzdělávání
Geografie a kartografie se zaměřením na vzdělávání

Ředitel *Ústavu experimentální biologie* PřF MU Vám ve smyslu Studijního a zkušebního řádu MU určuje bakalářskou práci s názvem:

Název práce: Atlas myocytů srdce

Název práce anglicky: Atlas of heart myocytes

Oficiální zadání:
Na základě literární rešerše zpracovat atlas jednotlivých typů myocytů v srdci s jejich základními charakteristikami. Cílem práce bude vytvořit atlas kardiomyocytů lidského dospělého srdce. Popsat vlastnosti/fenotyp jednotlivých typů kardiomyocytů vyskytujících se v lidském srdci s přihlédnutím k jejich pozici a funkci. Fenotyp jako všechny možné znaky dané buňky, podle kterých ji lze charakterizovat. Např. pro kardiomyocyt je zajímavé jaké exprimuje iontové kanály, jaké proteiny kontraktilního aparátu, jaké má elektrofyziologické a mechanické vlastnosti, atd...

Jazyk závěrečné práce: čeština

Vedoucí práce: Mgr. Jiří Pacherník, Ph.D.

Datum zadání práce: 3. 9. 2018

V Brně dne: 11. 10. 2018

Souhlasím se zadáním (podpis, datum):

Eliška Sokolářová **studentka**	Mgr. Jiří Pacherník, Ph.D. **vedoucí práce**	prof. RNDr. Jan Šmarda, CSc. **ředitel Ústavu experimentální biologie**

Obsah

ÚVOD 10
1. SRDCE A JEHO ČÁSTI 11
1.1 Části srdce 11
1.1.1 Perikard 11
1.1.1.1 Endokard 12
1.1.1.2 Myokard 12
1.1.1.3 Epikard 13
1.2 Vývoj srdce 13
2 ZÁKLADNÍ TYPY BUNĚK V SRDCI 18
2.1 Kardiomyocyty 18
2.2 Fibroblasty 19
2.3 Buňky hladké svaloviny 20
2.4 Telocyty 20
2.5 Adipocity a epikardiální tuková tkáň 22
2.6 Žírné buňky 22
2.7 Srdeční mononukleární fagocytární buňky 23
2.8 Srdeční endotelie a pericyty 23
3. TYPY KARDIOMYOCYTŮ A JEJICH CHARAKTERISTIKA 25
3.1 Komorové (ventrikulární) myocyty 25
3.2 Síňové (atriální) myocyty 25
3.3 Proteinové složení kardiomyocytů 26
3.3.1 Proteiny cytoskeletu kardiomyocytů 26
3.3.3.1 Aktin 28
3.3.3.2 Tubulin 30
3.3.3.3 Desmin 30
3.3.2 Rozdíly mezi proteinovým složením komor a předsíní 30
3.3.2.1 Myoziny komor 31
3.3.2.2 Myoziny předsíní 32
3.3.2.2.1 Další proteiny předsíňových kardiomyocytů 33
3.4 Spoje mezi karidomyocyty 33
3.4.1 Gap junction 33
3.4.2 Fascia adherens junctions 34
3.4.3 Desmozomy 34
3.5 Transversální tubulární systém (T – tubuly) 34

3.6 Metabolismus 35
4. BUŇKY PŘEVODNÍHO SYSTÉMU A JEJICH CHARAKTERISTIKA 39
4.1 Elektrofyziologie a iontové kanály v různých oblastech srdce 40
4.1.1 Sinoatriální uzel 44
4.1.2 Atrium 46
4.1.3 Atrioventrikulární uzel 46
4.1.4 Systém Hissova svazku a Purkyňových vláken 49
4.1.5 Komory 49
ZÁVĚR 52
ZDROJE 54

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat panu doktoru Jiřímu Pacherníkovi, za jeho cenné připomínky a hodiny strávené nad touto prací.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

Brno, 9. května 2019 …….

Jméno Příjmení

ÚVOD

Srdce je orgán, který bez přestávky pracuje od embrya až po úmrtí organizmu. Nachází se mezi plícemi, hrudní kostí a bránicí a svou polohou zasahuje spíše do levé strany hrudníku. Srdce nepracuje samostatně, ale patří do tzv. kardiovaskulárního systému, který zahrnuje i oběhový systém. Díky této „spolupráci“ je v těle zajišťován přenos dýchacích plynů, živin a odpadních látek. Pro svou důležitost v udržování homeostázy jsou onemocnění srdce jedním z nejčastějších důvodů úmrtí. Abychom mohli určovat patologie srdce je nutné znát jeho vlastnosti v normálním stavu. To je právě cílem této práce, která se pokouší zachytit vlastnosti zdravého dospělého srdce. Zvláštní pozornost je věnována především jednomu typu jeho buněk – kardiomyocytům.

1. SRDCE A JEHO ČÁSTI

1.1 Části srdce

Srdce se dělí na pravou a levou stranu. Každá strana se pak ještě dělí na předsíň a komoru. Mezi nimi se nachází cípaté chlopně, které brání zpětnému toku krve z komor do předsíní a při stahu se uzavírají přetlakem krve. Jejich hroty ústí do prostoru komor. Další chlopně najdeme mezi komorami a aortou či plicní tepnou. Ty se nazývají chlopně poloměsíčité a skládají se ze tří pohyblivých částí, které se otevírají do prostoru tepen a zabraňují tak vrácení krve do komor.

Levá předsíň je tenkostěnná svalová dutina přijímající okysličenou krev z plic, která je sem přiváděna čtyřmi plicními žilami. Odtud proudí krev do levé komory, která má mnohem tlustší stěny. Z ní je krev odváděná aortou. Mezi levou síní a komorou se nachází mitrální chlopeň (pojmenování je podle toho, že se skládá ze dvou hrotů, což připomíná mitru) a ovlivňuje vtok krve ze síně do komory. Otevírá se, když je v komoře podtlak. To se děje pomocí relaxační fáze, které se říká diastola neboli ochabnutí. Zavírání mitrální chlopně se děje při systole (smršťování) komory. Systola nejen uzavírá mitrální chlopeň, ale také ovlivňuje otevření poloměsíčité chlopně mezi komorou a aortou, do které je vytlačena okysličená krev, která pak putuje do celého těla. (OPIE,L., 2004)

Pravá předsíň je stejně jako levá tenkostěnná svalová dutina. Hlavní dvě žíly vstupující do pravé předsíně jsou horní dutá žíla a dolní dutá žíla. Tyto žíly přivádí do srdce krev z horních a dolních končetin, horní navíc i z hlavy a dolní z vnitřních orgánů v břichu a pánvi. Navíc pravá předsíň přijímá krev z koronárního sinu, což je hlavní žíla, která odvádí krev ze samotného srdečního svalu.

Mezi pravou předsíní a komorou se nachází trojcípá chlopeň, která pracuje analogicky jako chlopeň mitrální v levé části srdce, i když pravá komora je tenčí než levá, protože pouze vypuzuje krev do plic a ne do celého těla, jako je to v případě levé komory. To znamená, že pravá komora generuje mnohem nižší tlak než levá. (OPIE,L., 2004)

1.1.1 Perikard

Je to tenká, vláknitá struktura podobající se vaku, ve které leží srdce. Téměř úplně obklopuje srdce, kromě míst, kde vstupují nebo vystupují velké cévy. Perikard se skládá ze dvou částí. První, která se nachází na vnitřní straně perikardu přiléhající k srdci a druhé, která je v kontaktu

s okolními plícemi a jinými tkáněmi. Tyto dvě vrstvy jsou odděleny malým množstvím tekutiny, která umožňuje pohyb srdce při systole i diastole bez většího tření těchto dvou částí (OPIE, L., 2004).

Endokard, epikard a myokard sdílí společné znaky. Je to proto, že jsou všechny derivovány ze skupiny mezodermálních buněk, které jsou specifikovány expresí základní „helix-loop-helix“ transkripční faktor Mesp1. (CONDORELLI, G. ET AL., 2001).

1.1.1.1 Endokard

Splachnický mezoderm dává vzniknout jednotlivým endoteliálním plexům, které formují vnitřní endokardiální trubici (WENINK, A., 2009). Zpočátku, prostor mezi endokardem a myokardem je vyplněný „srdečním rosolem“. Tento rosol je osídlen mezenchymálními buňkami, které jsou odvozené z endokardu (MARKWALD, R. et al.,1990).

Endokard je formován velmi brzy v kardiogenezi a bylo prokázáno, že buňky endokardu nesdílejí téměř žádný vztah s buňkami myokardu (MIKAWA T., BORISOV A., BROWN AMC., FISHMAN DA., 1992). Po signálu z myokardu, buňky endokardu prodělají transformaci z epiteliálních na mezenchymální buňky, kterými je tvořen mezenchymální srdeční výstelka. Tyto výstelky splývají a formují část kardiálního septa. Mezenchym těchto kardiálních polštářů na oplátku může být transformován do srdeční svaloviny a díky tomuto procesu se srdeční septa obalují svalovinou (MOORMAN, A. F. & CHRISTOFFELS, V. M., 2003).

Endokard kryje vnitřní část perikardu má obrovskou plochu díky množství papilárních svalů a nepravidelnému tvaru vnitřní stěny levé komory. Ačkoliv se dříve myslelo, že endokard je nečinný, nyní se předpokládá, že svou metabolickou aktivitou přispívá k regulaci systoly levé komory. Příkladem je experimentální odstranění endokardu, díky čemuž se mění vzor relaxační fáze levé komory.(OPIE, L., 2004)

1.1.1.2 Myokard

Myokardiální složka embryonálního srdce je odvozena od splachnického mezodermu, který formuje jednotlivé podkovovité struktury před bukopharyngeální membránou. Konce těchto „podkov“ se podílejí na vzniku žilního pólu srdce, jehož centrální část dává vzniknout ventrikulárním strukturám. (WENINK, 2009).

Myokard obsahuje buňky, jejichž primární funkcí je kontrakce. Proto jsou tyto buňky nazývány pracovními. Dále má myokard mimo stažitelnosti i další tři charakteristické elektrofyziologické vlastnosti, a to dráždivost, vodivost a automacii. Myokard je závislý na nepřetržitém přísunu aerobně tvořeného ATP (v mitochondriích, které se v srdečním svalu nachází ve velké míře), což znamená, že není schopný pracovat bez plynulé dodávky kyslíku. Spotřeba kyslíku na jednotku hmotnosti je zde 20x vyšší než průměrná celková spotřeba organismu. Při tvorbě energie srdce využívá nejen glukózu, ale i volné mastné kyseliny nebo i odpadní metabolické látky (např. laktát a ketonové látky). Z vytvořené energie je více jak 50% spotřebováno na tvorbu aktinomyosinových vazeb (pasivní tenze stěny a kontrakce) a 20-30% na relaxaci svalu (aktivní transport vápníku do retikula). 15% energie je spotřebováno na bazální metabolismus srdce a méně než 5% na činnost membránové Na^+/K^+ ATPázy. (NOVÁKOVÁ, M., 2010).

1.1.1.3 Epikard

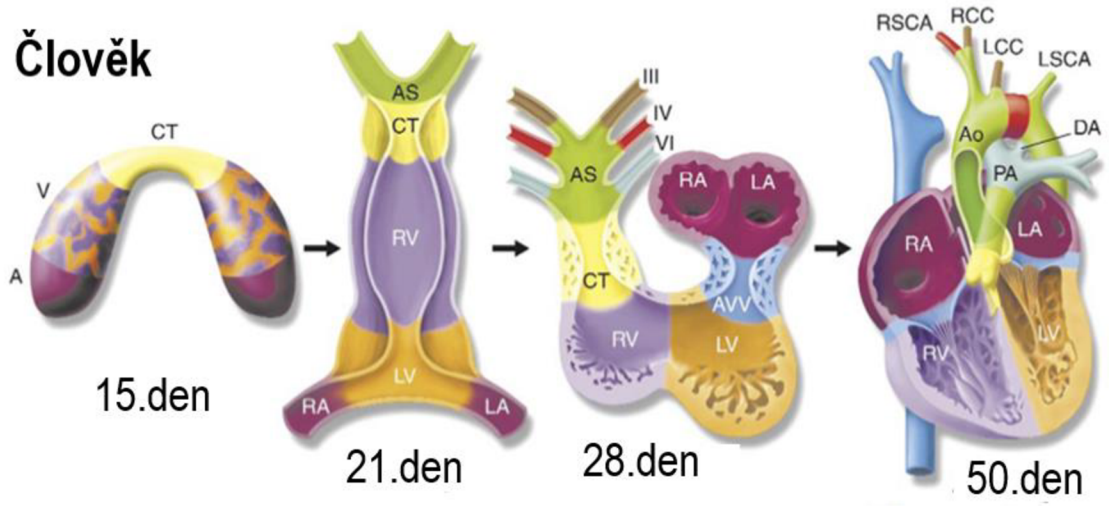
Jak je popsáno výše, célomový epitel vytváří myokard i perikard a tyto tkáně pokračují v žilních a cévních pólech. Epikard je druhotného původu. V místě transversálního septa epikaridální orgán začíná pronikat do perikardiální dutiny a uvolňuje vezikuly. Tyto vezikly postupně pokryjí celý myokardový povrch, kde dávají vzniknout epikardiální výstelce a subepikardiálnímu mezenchymu, včetně časné subepikardiální vaskulatuře (WENINK, 2009). Epikard se tedy vyvíjí z tzv. proepiteliálního orgánu, který je lokalizován kaudálně od srdce. Mezenchymální buňky derivované z epikardu jsou součástí mezenchymu srdeční výstelky, srdečních fibroblastů a endoteliální a hladké svaloviny koronárních arterií (MOORMAN, A. F. & CHRISTOFFELS, V. M., 2003). Epikard je zdrojem srdečních fibroblastů a koronárních artérií.

1.2 Vývoj srdce

V raném vývojovém stádiu se primitivní srdce skládá z rovné trubice tvořené srdečními svaly (myokard) lemované jednou vrstvou endoteliálních buněk (endokard). Extracelulární matrix tzv. srdeční rosol, se akumuluje mezi endokardem a myokardem, čímž poskytuje strukturální podporu vyvíjejícího se srdce skrze nitrosrdeční tlak (ANDRÉS-DELAGO,L.&MERCADER, N., 2016). Buňky v lineární trubici se budou primárně podílet na rozvoji atria, atrioventrikulárního kanálu (AV) a levé komory (MEILHAC ET AL., 2004; ZAFFRAN ET AL., 2004).

Jak embyro roste, srdce se transformuje z lineární bezchlopňové trubice k multikomorové struktuře, která obsahuje 4 vláknité struktury - komory (LINDSEY, SE., BUTCHER, JT., YALCIN, HC., 2014).

Ačkoliv se kardiomorfogenze liší mezi obratlovci, hlavní znaky lze rozdělit do 4 základních kroků, jmenovitě: formace srdeční trubice, tvorba smyčky, trabekulace a tvorba chlopní/septace. Tyto hlavní události ve vývoji srdce můžeme názorně vidět na Obr. 1 (LINDSEY, SE., BUTCHER, JT., YALCIN, HC., 2014).



Obr. 1 Fáze srdečního vývoje

Schéma srdeční morfogeneze u člověka. Ilustrace zobrazuje srdeční vývoj s barevným kódováním morfogeneticky příbuzných regionů, z ventrálního pohledu. Kardiogenetické prekurzory formují podkovovitý útvar, který je charakteristický pro tvorbu specifických segmentů lineární srdeční trubice. Ta je vzorem předozadní ose z níchž se poté formují rozličné regiony a komory „smyčkového“ a zralého srdce. Každá srdeční komora se vydouvá ven z vnějšího zakřivení smyčkové srdeční trubice segmentálním způsobem. Buňky neurální lišty obsadí bilatelárně symetrické aortální obloukové tepny (III, IV, VI) a aortální vak (AS), které se dohromady podílí na na specifickým částech vyspělého aortálního oblouku. Mezenchymální buňky formují srdeční chlopně z kmene (CT) a částí atrioventrikulárních chlopní (AVV). Jsou zde zobrazeny dny odpovídající lidskému embryonálnímu vývoji. Zkratky: A – atrium (síň), V – komora, RV – pravá komora, LV – levá komora, RA – pravá síň, LA – levá síň, PA – plicní artérie, Ao – aorta, DA – ductus arteriosus, RSCA – pravá subklaviální artérie, LSCA – levá subklaviální artérie, RCC – pravá společná karotida, LCC- levá společná karotida.

Zdroj: SRIVASTAVA & OLSON, 2000 (upraveno)

Během rané fáze kardiogeneze můžeme najít dvě endotelové trubice, což párový základ srdce formující oblast přezdívanou jako primární srdeční pole (PHF). Když dojde během dalšího vývoje zárodku k ohýbání hlavové části zárodku, tyto dvě části splynou a vznikne jedno tubulózní srdce. (RANA ET AL., 2013)

Expanze a prodloužení srdeční trubice iniciuje další fázi srdečního formování – tzv. vznik smyčky. Populace vysoce proliferační mezodedermální tkáně, která se nachází na kaudálním konci srdeční trubice, je běžně označována jako druhé srdeční pole (SHF) (DYER & KIRBY, 2009). V arteriálním pólu se budou tyto buňky dále podílet na tvorbě odtokovém traktu (OFT), pravé komory a interventrikulárního septa. Ve venózním pólu se SHF podílí na rozvoji předsíně a síňového septa (VERZI ET AL., 2005; LOCKHART ET AL., 2011). Tvorba smyčky se skládá ze tří fází: pravotočivá smyčka neboli C-smyčka, formace primitivní S-smyčky a formace vyzrálé S-smyčky (MANNER, 2004). Asynchronní kontrakce začínají s formováním lineární srdeční trubice, ale začnou se synchronizovat jakmile začne smyčkou proudit krev. Ve fází C-smyčky se ze srdeční trubice stane smyčková struktura, kde je již morfologicky rozlišena předsíň, primitivní komora a primitivní odtokový trakt. Během S-loopingu dochází k zeslabení srdečního rosolu v stěnách z endokardiálních výstelek (ECs) v oblastech AV kanálu a OFT. V této fázi ECs funguje jako primitivní chlopeň, která uzavírá lumen během kontrakce, což usnadňuje jednosměrný pulsní tok (BUTCHER ET AL., 2007).

Trabekulace ventrální části je iniciována během poslední fáze tvorby smyčky. Během srdeční trabekulace je srdeční rosol přemístěn z komorového vnějšího zakřivení a endokardiálního rozšíření směrem k vrstvě myokardu (MOORMAN & CHRISTOFFELS, 2003). Toto rozšíření poté formuje tzv. trabekuly. Ty se skládají z myokardiálních buněk pokrytých endokardiální vrstvou (SAMSA ET AL., 2013). Tím výrazně roste plocha povrchu, stejně jako hmota myokardu a tuhost stěny (YANG ET AL., 1994).

Růst povrchu zvyšuje absorpci živin a kyslíku v embryonálním myokardu, ještě než začne koronární výživa aniž by se zvětšovala samotná velikost srdce. Zvýšení absorpce vede k růstu srdečního výkonu (LIU ET AL., 2010).

Tvorba přepážek u předsíně a komory transformuje srdce do čtyř dutinového orgánu. K přehrazení dochází díky stlačení trabekul a splývání endokardiálních výstelek (ECs) (VAN DEN BERG AND MOORMAN, 2009). Endokardiální polštářky (ECs) jsou výběžky atrioventrikulárního (AV) kanálu a odtokového traktu (OFT) a pracují jako primitivní

ventily, které zastávají funkci svěrače (BUTCHER ET AL., 2007). Endokardiální polštářek se skládá z mezenchymálních progenitorových buněk a je překryt vrstvou endokardiálního endotelu. Mezenchym endokardiálního polštářku je odvozen z endokardiálního endotelu atriovetrikulárního kanálu a odtokového traktu, který je tvořen z buněk odvozených z epikardu a neurální lišty nebo neurálních buněk. Atrioventrikulární endokardiální polštářky splývají a kondenzují se do mitrální a trojcípé chlopně, zatímco distální endokardiální polštářky odtokového traktu jsou přeměněny na poloměsičité chlopně (COMBS AND YUTZEY, 2009). Nejdůležitější události ve vývoji srdce demonstruje Tab. 1

Tab. 1 Porovnání hlavních vývojových fází srdce u člověka a myši

Člověk (týdny)	Myš (dny)	Hlavní události v srdečním vývoji
22 (3 týdny)	7 - 8	Splývání párovaných srdečních trubic
22 (3 týdny)	7,5 – 8,5	První objevení myofibril v myocytech První myokardiální kontrakce Tvorba srdeční smyčky (myš – 8,5)
24 (3,5 týdne)	8 – 8,5	První průtok krve srdcem
26 (3,5 + týden)	9 - 11	První komorová trabekulace
28 (4 týdny)	10 - 12	První definovatelný endokardiální polštářek
29 (4 týdny)	11 – 13,5	První objevení atrial septum primum
31 (4,5 týdne)	12	První objevení primordiální poloměsičitých chlopní, začátek atrioventrikulární septace
33 (4,5+ týden)	12 - 13	Dokončení atrioventrikulárního septa
35 (5 týdnů)	13-16	Dokončení intraventrikulární septace
37 – 43 (5+ týden až 6 týdnů)		Zrání poloměsičitých chlopní

Myšší stádia jsou založena na embryonálních dnech, proto lze v odoborné literatuře najít zkratku E u vývojových stádií. U člověka se zpravidla uvádí týdny embryonálního vývoje.
Zdroj: Lindsey and Butcher (2011), upraveno

2 ZÁKLADNÍ TYPY BUNĚK V SRDCI

Většina srdce je vytvořena z kontraktilních svalových buněk známé také pod pojmem myocyty nebo specifičtěji kardiomyocyty (buňky pracovního myokardu). Dalším typem kardiomyocytů jsou kardiostimulátory (pacemakery) a vodivé tkáně (převodní systém), které jsou odpovědné za generování a vedení srdeční elektrické aktivity. Dále srdce obsahuje cévy a extracelulární prostor. Myocyty představují přibližně 75 % z celkového objemu myokardu. Myofiber je složen ze skupiny myocytů držených pohromadě díky obklopující pojivové tkáni. Přídavná vlákna kolagenu spojují myofibry k sobě navzájem. Myocyty jsou vyplněny svazky kontraktilních proteinů, tzv. myofibrily. V rané fázi života, je zde velké množství myocytů v srdci, asi $6x10^9$ buněk. Miliony buněk zanikají každý rok života, takže člověku, který má 100 a více let, zůstane přibližně jedna třetina původních kardiomycytů (OPIE, L., 2004).

Kromě kardiomyocytů se v srdci objevují i jiné druhy buněk. Jsou to například fibroblasty, buňky hladké svaloviny, telocyty, adipocyty, žírné buňky, endotelie a pericity. Tyto typy buněk budou podrobněji charakterizovány v následujících podkapitolách.

2.1 Kardiomyocyty

Kardiomyocyty mají příčné pruhování a jsou rozvětvené (tvar písmene Y). Jejich koncové výběžky jsou na další kardiomyocyty napojeny tzv. interkalárními disky. Každý myocyt je ohraničen externí membránou zvanou sarkolema a je vyplněn tyčinkovitými svazky myofibril. Sarkolema myocytů vytváří invaginací rozsáhlou síť T- tubulů, která rozšiřuje extracelulární prostor v nitru buněk. Jádro obsahující téměř veškeré genetické informace je obvykle uloženo centrálně. Některé myocyty mohou mít i několik jader. Rozptýleny mezi myofibrilami a bezprostředně pod sarkolemou jsou mitochondrie, jejichž hlavní funkce je generovat energii ve formě ATP, potřebnou pro srdeční funkci a životaschopnost (OPIE,L., 2004).

Několik desetiletí se předpokládalo, že kardiomyocyty patří do skupiny nedělivých buněk. Představa, že se myocyty nemohou dělit pochází z obtížného identifikování mitotického vřeténka a ze zanedbatelné úrovně DNA syntézy meřenou ^3H – thymidinovou inkorporací (SOONPAA, MH., FIELD, LJ., 1998). Toto dogma zavedlo, že dospělé kardiomyocyty jsou terminálně diferenciované buňky, které již nemohou vstoupit do buněčného cyklu. Tím pádem nejsou schopny proliferace, ale mohou provádět své fyziologické funkce, podstoupit buněčnou hypertrofii a nakonec zaniknout pomocí apoptózy nebo nekrózy (LERI, A. et al.,2015).

Na základě tradičního pohledu, stáří myocytů koresponduje se stářím organismu a orgánů. Všechny kardiomyocyty musí stárnout stejným tempem a v kterémkoliv daném čase, by mělo být srdce složeno převázně z homogenní populace buněk identického stáří. Kvůli tomuto předpokladu, princip buněčného stárnutí nebyl nikdy aplikován na srdce (LERI, A. et al., 2010).

2.2 Fibroblasty

Srdeční fibroblasty lze definovat podle funkce jako buňky mezenchymálního původu, které produkují komponenty extracelulární matrix (OPIE, 2004). Srdeční extracelulární matrix je hustá, nepravidelná a skládá se z mnoha složek (VAN DEN BORNE, SW et al., 2010). Konstrukční složky srdce, které jsou produkovány fibroblasty zahrnují periostin, vimetin, fibronectin a kolagen typu I, III, V a VI (SNIDER, P. et al., 2009). Ačkoliv jsou fibroblasty považovány za predominantní manufakturu těchto proteinů, několik jiných typů buněk v srdci mají též schopnost produkovat tyto komponenty extracelulární matrix (IVEY, MJ. & TALLQUIST, MD., 2016).

Při definování původu fibroblastů došli vědci na dvě věci. Za prvé, objev toho, že srdeční fibroblasty jsou spíše dvojího původu než jednoho. Dvě nezávislé vědecké skupiny zjistily, že populace fibroblastů sídlích v interventrikulárním septu a pravé komoře se netvoří z epikardu, ale místo toho jsou endoteliálního původu, což představuje přibližně 20 % fibroblastů v myokardu (ALI, S. et al., 2014; MOORE-MORRIS, T. et al., 2014). Dále bylo zjištěno, že dva různé geny jsou základem pro formaci srdečních fibroblastů. Snížení exprese buď bHLH (basic helix loop helix) transkripčního faktoru Tcf21 nebo tyrozinkinazoveho receptoru pro od krevních destiček odvozeného růstového faktoru PDGFRα (platelet-derived growth factor receptor alpha), má za výsledek ztrátu fibroblastů odvozených od komorového epikardu (ACHARYA, A. et al., 2012; SMITH, C., BAEK, S., SUNG, C., TALLQUIST, M., 2011). Absence jednoho z těchto dvou genů, nezpůsobuje jen nedostatek fibroblastů, ale také exprese komponentů extracelulární matrix v levé komoře je narušena. Podle těchto dat by se dalo soudit, že zde nejsou žádné alternativní zdroje pro fibroblasty během vývojové fáze. Zůstává determinovat, zda tyto samé geny mají dopad na vývojový program z endokardu vyvinutých fibroblastů.

2.3 Buňky hladké svaloviny

Hlavní funkcí těchto buněk je udržovat cévní tonus a tím i regulace periferního cévního odporu. Tyto buňky jsou 100-500 µm dlouhé a v průměru mají zhruba 5-6 µm. Je zde velký poměr povrchu k objemu, který je zvětšen (cca 70%) díky přítomnosti nesčetných povrchových váčků. Ty mají pravděpodobně stejnou funkci jako T tubuly v myokardiálních buňkách, tedy dopravit elektrický náboj k sarkoplazmatickému retikulu (OPIE, L., 2004).

Buňky cévního hladkého svalstva se liší od myokardiálních buněk v několika důležitých věcech. Za prvé, jsou přibližně vřetenovitého tvaru, který jim umožňuje vytvářet svalové trubice tepen. Dalším rozdílem je, že vlna kontrakce a relaxace je v cévní hladké svalovině pomalejší, jelikož zde není potřeba rychlá reakce. Je to proto, že je sarkoplazmatické retikulum relativně špatně vyvinuté. Nicméně, zůstává hlavní organelou zodpovědnou za regulaci cytosolové koncentrace vápníku. Organely jako Golgiho aparát, mitochondrie a lyzozomy jsou uloženy hlavně v sakrkoplazmatické kůře, kde obklopují jádro (OPIE, L., 2004).

Myofibrily leží ve více periferních částech buňky, mimo ústřední organely. Stejně jako u kardiomyocytů probíhá přenos síly z kontraktilních myofilament k buněčnému povrchu díky vložení aktinových vláken do subsarkolemních hustých proužků. Husté proužky obsahují α-aktinin, který pomáhá spojovat aktinová filamenta jako v Z linii pruhované svaloviny (OPIE, L., 2004).

Akční potenciál má jiný tvar než myokardiálních buněk. Počínaje nižším záporným napětím je vzestup mnohem pomalejší, protože sodíkový kanál, který je spojen s rychlým vedením v srdečních buňkách, má nízkou aktivitu v buňce hladkého svalstva cév. Vnější depolarizace draslíkovými proudy hraje důležitou roli v ukončení akčního potenciálu a udržení klidového potenciálu, jako v srdečních buňkách. Depolarizující proud vápníku může být spuštěn nejen změnou napětí, ale i obsazením několika receptorů, na které se vážou vasokonstrikční agonisty jako je α_1-adrenergní stimulace, endothelin nebo angiotensin II (OPIE, L., 2004).

2.4 Telocyty

Telocyty je typ pojivové buňky nalezené v mnoha orgánech v lidském těle včetně srdce, kde jsou telocyty zastoupeny ve všech vrstvách srdečních tkání. Telocyty tvoří buněčnou síťovinu skrze epikard, endokard a myokard. (RUSU, MC. et al, 2012). Mají tendeci mít zaoblený

vzhled, ale občas může mít buněčné tělo vřetenovitého tvaru. Většinou mají extrémně dlouhé cytoplazmatické výstupky zvané telopody. Každý telocyt má 2 – 5 telopod a jejich délka se může pohybovat od desítek do stovek mikrometrů s průměrnou tloušťkou 0,2 µm. Hodně telopodů formuje sekundární a terciální strukturu větvení, což je to, co vytváří 3D sítě charakteristické pro srdeční telocyty. Tyto sítě obalují kapiláry a spojují sousední telocyty s ostatními typy tkání v srdci (KUCYBALA, I. et al., 2017). Protože jsou telopody velmi tenké buněčné struktury, telocyty a jejich sítě musí být vizualizovány transmisním elektronovým mikroskopem (CANTARERO, I. et al., 2016; KOSTIN, S., 2010), nebo imunohistochemickým barvením. Telocyty vylučují řadů veziklů obsahujících signální molekuly usnadňující buněčnou komunikaci, která je dobře zdokumentovaná in vitro (FERTIG, ET. et al., 2014). V telocytech je zaznamenáno několik antigenů včetně CD34, CD117 (c-kit), vimetinu a PDGF receptoru alfa a receptoru beta. Bohužel jsou tyto antigeny i v jiných buněčných typech než jsou telocyty, což komplikuje rozlišení telocytů od ostatních buněk. Například CD117 se nachází i na povrchu žírných buněk. Proto vědci používají typicky metodu dvojitého imunoznačení k rozlišení telocytů od jiných intersticiálních buněk. Telocyty jsou často definovány jako CD34+/vimetin+, CD34+/PDGFR-beta+ nebo CD34+/CD117+ buňky, což je odlišuje od srdečních fibroblastů (BEI, Y. et al, 2015; CHANG, Y. et al., 2015). Bohužel, telocyty nelze v současné době rozlišovat během embryonálního vývoje, protože dozrávající progenitory jsou negativní na jak CD117, tak CD34 (FAUSSONE-PELLEGRINI, MS. & BANI, D., 2010).

Telocyty se v různých morfologických formách nachází v různých vrstvách srdce a mají odlišnou funkci v odlišných regionech. Například telocyty epikardu vylučují mikrovezikly jako exozomy do extracelulární matrix (POPESCU, LM. et al., 2010). Telocyty endokardu jsou nejhojnější buňky v subendoteliální vrstvě endokardu a vysílají telopody do myokardu, kde vytváří přímá spojení s buňkami tohoto regionu (GHERGHICEANU, M. et al., 2010).

Problém telocytů je v tom, že nejsou typicky rozpoznávány jako odlišná populace buněk. I když se tento pojem vyskytuje v článcích poměrně často, není jednoznačná definice, která by ho vystihovala, proto je tento pojem používán v různých významech. Často je tento pojem také zaměňován se srdečními fibroblasty. Zbývá tedy určit, zda telocyty představují oddělenou buněčnou populaci nebo zda se jedná o zvláštní podtyp fibroblastů nebo endotelu (VARGA, I. et al., 2017).

2.5 Adipocity a epikardiální tuková tkáň

Adipocyty, nebo-li tukové buňky, jsou specializované buňky pojivové tkáně, která syntetizuje a ukládá lipidy jako zásobu energie. V poslední době, bílá tuková tkáň je považována nejen za orgán, který ukládá energii, ale chová se také jako:

- Aktivní endokrinní orgán se složitou rolí v systematické homeostáze (BOOTH, A. et al., 2016),
- Rezervoár velkého množství mezenchymálních kmenových buněk derivovaných z tukové tkáně (VARGA, I. et al., 2015),
- Regulátor imunitních reakci (např. záněty spojené s obezitou) (OISHI, Y. & MANABE, I., 2016).

Epikardiální tuková tkáň je tuková tkáň, která obklopuje převážně epikardiální koronární cévy. Je to metabolicky aktivní část srdce a vylučuje množství bioaktivních molekul, jako jsou zánětlivé adipokiny, růstové faktory a kardioprotektivní faktory (VARGA, I. et al., 2017)

2.6 Žírné buňky

Tyto buňky jsou součástí pojivové tkáně hematopoetického původu. Pochází z CD34+ hematopoetických progenitorových buněk kostní dřeně a diferenciují se v pojivové tkáni v celém lidském těle, včetně srdce. Tyto buňky lze rozdělit na dva základní typy. První je spojován s volnou pojivovou tkání zevní vrstvy cévy (tzv. perivaskulární žírné buňky). Druhý typ je lokalizován převážně v mukóze (mukózní žírné buňky), speciálně v dýchacím a trávicím systému (KIERSZZENBAUM, AL. & TRES, LL, 2016). V posledním desetiletí však vědci definovali další typ a to srdeční žírné buňky. Tento typ byl ve větším počtu pozorován při různých chronických nebo akutních onemocněních kardiovaskulárního systému a srdce (JANICKI, JS. et al., 2015).

Žírné buňky jsou jednoduše identifikovatelné v histologické řezu tkání. Jsou vejčitého tvaru s jedním sférickým jádrem a spoustou cytoplazmatických granul (MARONE, G. et al., 1995). Srdeční žírné buňky jsou často lokalizovány v blízkosti cév, obsahují a vylučují renin, který iniciuje tvorbu lokálního angiotensinu. To může vyústit v koronární vazokonstrikce, arytmie

nebo fibrózy (REID, AC. et al., 2007). Obecně jsou srdeční žirné buňky zodpovědné za imunitní reakce a záněty (LEVICK, SP. et al., 2011).

2.7 Srdeční mononukleární fagocytární buňky

Makrofágy spadají do mononukleárního fagocytického systému a jsou součástí vrozeného imunitního systému. Hrají roli v udržování normálních tkání pomocí požírání mrtvých buněk a buněčných zbytků. Dále je rozkládají lyzozomálními enzymy. Makrofágy se účastní imunologických reakcí. Jsou v prní linii při obraně proti infekci (COHEN, HB. & MOOSER, DM., 2014).

Makrofágy sekretují rozdílné cytokininy, pro-zánětlivé molekuly a trofické mediátory. Některé z těchto látek mohou zabraňovat apoptóze v hypoxických kardiomycytech nebo podporovat neonatální srdeční regeneraci (LEOR, J. et al., 2016).

2.8 Srdeční endotelie a pericyty

Endotelie se podobají jednoduchým dlaždicovým buňkám epitelu. Mají vlastní bazální laminu a přiléhají na stěnu cév. Srdeční endotelie jsou popsány jako jako epitelová tkáň. Na druhou stranu jsou mezodermálního původu a mohou produkovat kolagen IV. typu. Proto jsou endotelie považovány za buňky pojivové tkáně. V srdci jsou dvě různé populace endotelií:

1. Vaskulární endotelie (obložení luminálního povrchu koronárních cév)
2. Endokardiální endotelie (kontinuální monovrstva, která lemuje dutiny srdce)

Rozdíl mezi těmito typy jsou zdálivě pouze na ultrastrukturální úrovni. Například endokardiální endotelie mají jiný tvar buňky, cytoskeletální organizaci a propustnost než vaskulární endotelie (BRUTSAERT, DL. & ANDRIES, LJ., 1992). Z embryologického hlediska, vaskulární endotelie pochází z epikardu a endokardiální endotelie pocházejí z kardiogenní zóny (NOIREUAUD, J. & ANDRIANTSITOHAINA, R., 2014).

Oba typy hrají roli v kontrole kontraktility kardiomyocytů uvolňováním různých biologicky aktivních autokrinních a parakrinních činidel. Endotelie produkují oxid dusnatý, endotelin-1, prostaglandin 1 (2), angiotensin II a jiné faktory (NOIREUAUD, J. & ANDRIANTSITOHAINA, R., 2014; BRUTSAUERT, DL., 2003). Všechny tyto substance přímo ovlivnují srdeční metabolismus, růst, kontraktilitu a rytmicitu dospělého srdce. Endoteliální progenitory jsou derivovány z kostní dřeně (ASAHARA, T. et al., 1997).

Pericity jsou těsně obklopeny endoteliemi v kapilárách a mikrocévách. Mají rozvětvenou, zploštělou cytoplazmu a oválná jádra (CRISAN, M. et al., 2008). Všeobecně se pericyty podílejí na zachování vaskulární homeostázy, zahrnující regulaci krevního objemu, angiotenze, strukturální stabilizace vaskulatury a cévní propustnosi (FERLAND-MC COLLOUGH, D. et al., 2017). Nicméně fuknce pericitů jsou různé. Počáteční hypotéza, že pericyty jsou pouze podpůrné perivaskulární buňky (v okolí cév), lze považovat za zastaralou. Tyto buňky by se měly brát jako heterogenní, tkáňově specifické a multipotentní populace s myogenním, osteogenním, chondrogenním a adipogenním potenciálem. Při ischemii myokardu bylo prokázáno, že pericyty se podílejí na tvorbě fibrózy a jizev (FERLAND – MCCOLLOUGH, D. et al., 2017).

3. TYPY KARDIOMYOCYTŮ A JEJICH CHARAKTERISTIKA

Kardiomyocyty se dělí na dva typy – pracovní a převodní. Buňky pracovní se dále dělí na síňové a komorové pracovní svalové buňky. Jsou typické svojí kontrakcí, která se podobá kontrakci kosterního svalu, ale je mnohem delší. Dalším typem jsou buňky převodního systému. Ty se naopak stahují velmi slabě, protože neobsahují takový počet kontraktilních vláken jako buňky pracovní. Jejich činnost se projevuje automatickým rytmickým elektrickým vybitím ve formě akčních potenciálů nebo vedením akčních potenciálů srdcem a tak vytvářejí excitační a konduktivní systém, který kontroluje rytmický tlukot srdce. Je to díky odlišným vlastnostem jejich membrán, na kterých jsou přítomny odlišné iontové kanály, díky nimž mají elektrofyziologické vlastnosti. Rozdíly v mikroanatomii těchto buněk zobrazuje Tab. 2.

3.1 Komorové (ventrikulární) myocyty

Tyto buňky pomocí jejich kontrakce pohánějí krev skrze tělo. Každá ventrikulární buňka je přibližně cylindrického tvaru. Tyto buňky jsou velké přibližně 10 až 25 µm v průměru a jsou 50 až 100 µm dlouhé (OPIE, L., 2004).

3.2 Síňové (atriální) myocyty

Buňky v síních jsou poměrně malé, mají méně než 10 µm v průměru a přibližně 20 µm na délku. Kontrakce těchto buněk napomáhá k naplnění komor během relaxační fáze, takže síla kontrakce, která musí být vyvolaná, je nízká, protože diastolický tlak levé komoře je pouze o něco více než 0. K rychlému šíření elektrického impulsu přes síně pomáhají boční nebo koncové gap junctions mezi buňkami (OPIE, L., 2004).

Tab. 2 Mikroanatomie kontraktilních a vodivých buněk

	Ventrikulární myocyty	**Atriální myocyty**	**Purkyňovy buňky**
Tvar	Dlouhé a úzké	Oválné (eliptické)	Dlouhé a široké
Délka (µm)	50 – 100	~ 20	150 - 200
Průměr (µm)	10-25	5-6	35-40
T-tubuly	Hojně	Vzácně nebo vůbec	Chybí
Interkalární disky a gap junction	Zásadně koncový přenos	Boční stejně jako koncový přenos	Velmi zásadní, hojné gap junction, rychlý koncový přenos
Celkový vzhled	Mitochondrie a sarkomery velmi hojné; obdelníkové rozvětvené svazky s malým intersticiálním kolagenem	Svazky atriální tkáně oddělené širokými oblastmi kolagenu	Méně sarkomer, bledší

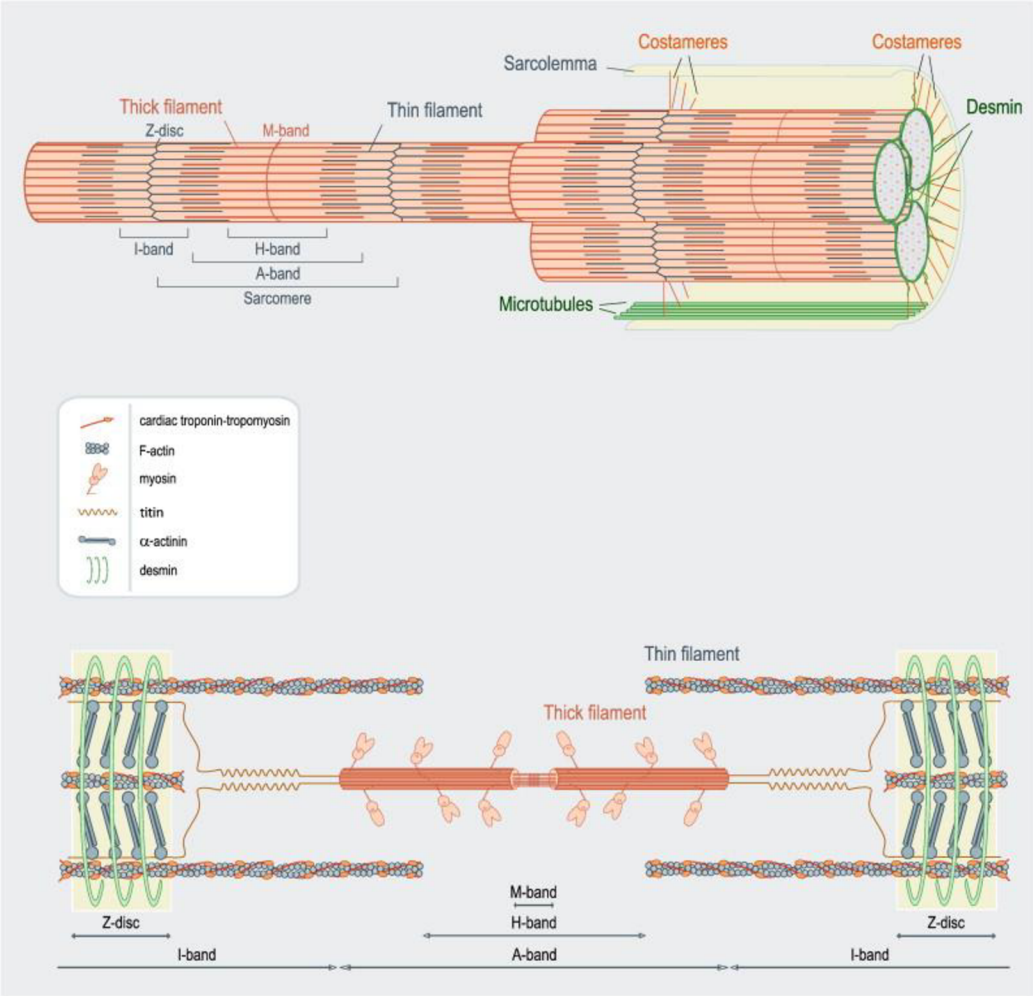
Zdroj: Opie, Lionel H., Heart physiology: from cell to ciculation (2004)

3.3 Proteinové složení kardiomyocytů

3.3.1 Proteiny cytoskeletu kardiomyocytů

Vlákna srdeční svaloviny se skládají z myofibril, které obsahují kontraktilní komponenty pruhované svaloviny, zodpovědné za přemenu chemické energie na energii mechanickou při vykonání práce a generování síly. Myofibrily probíhají paralelně podél osy buňky a jsou definovány homogenní postupností příčných pruhů, kde se opakují individuální jednotky zvané sarkomery (Obr. 3). Sarkomery mohou být dále na základě jejich specifických charakteristik rozdělené do dvou hlavních částí: 1) kontraktilní proteiny, které řídí kontrakci a relaxaci svalu

a 2) strukturální podpora nebo cytoskeletální proteiny. Kontrakce myofilament je řízena tenkými aktinovými a tlustými myosinovými vláknitými proteiny, které interagují, čímž vzniká síla a sval se zkracuje (HUXLEY, A., 1957). Regulace tohoto procesu je závislá na množství dostupného Ca^{2+} a ATP. Tenká vlákna jsou regulovaná troponin-tropomyosinovým komplexem, který se váže na aktin a usměrňuje interakci mezi aktinem a myosinem (MC KILLOP,D. & GEEVES, M., 1993; LEHMAN, W. et al., 2000). Cytoskelet vytváří podporu kardiomyocytů tím, že udržuje tvar buňky, zajišťuje mechanickou integritu a odolnost a stabilizuje sarkomerické proteiny. Důležité je, že tento strukturní rámec zprostředkovává biomechanickou a biochemickou signalizaci, a to jak směrem dovnitř, tak ven směrem ven, čímž se mění genová exprese, posttranslační modulace a syntéza proteinu, přímo remodelující myokard (KOSTIN, S. et al., 2000; FRANK, D. et al., 2006).



Obr. 3 Schématická kresba anatomie srdečního svalu

Horní obrázek: Ilustrace skupiny myofibril připojených k sarkolemě skrze síť kostamer. Je zde znázorněn opakující se vzorec pruhování od jedné Z-linie k druhé.

Spodní obrázek: Ilustrace jedné sarkomery.

Zdroj: SEQUEIRA, V. et al., 2014

Aktivace a stažitelnost myofibril závisí na interakci mezi tenkým aktinovým a tlustým myozinovým vláknem. Tato interakce vzniká při elektrické aktivaci kardiomyocytů, kdy se zvyšuje intercelulární Ca^{2+}. Je naznačováno, že myofilamenta oscilují mezi třemi biochemicky rovnocennými přechody, což odráží různé interakce aktinu a myozinu. Tyto 3 přechody se nazývají blokovaný (B stav), uzavřený (C stav) a otevřený (M stav) stav regulace tenkých vláken (MC KILLOP,D. & GEEVES, M., 1993; LEHMAN, W. et al., 2000). V B stavu není navázaný srdeční troponin C (cTnC) a tropomyosin prostorově blokuje místo na aktinu, kde se navazuje myozin. B stav se spojuje se slabou interakcí mezi aktinem a myozinem. V C stavu se Ca^{2+} navazuje na cTnC, který mění konformaci troponinového komplexu, jehož výsledkem je posun tropomyozinu po tenkém filamentu cca o 25°, čímž se odhalí nejvíce míst na aktinu, kam se může vázat myozin (LEHMAN, W. et al., 2000; VIBERT, P. et al.,1997). V tomto stavu však nejsou myofilamenta ještě aktivovaná, protože myozin je slabě vázán (nevytváří napětí) na aktin a tím pádem není interakce mezi nimi dost silná. Až v posledním M stavu se vytváří silná vazba těchto dvou proteinů, která generuje napětí a indukuje pohyb tropomyozinu po aktinovém vlákně o dalších cca 10°, což má za následek kontrakci myofilamentu a rozvoj síly (LEHMAN, W. et al., 2000; VIBERT, P. et al.,1997).

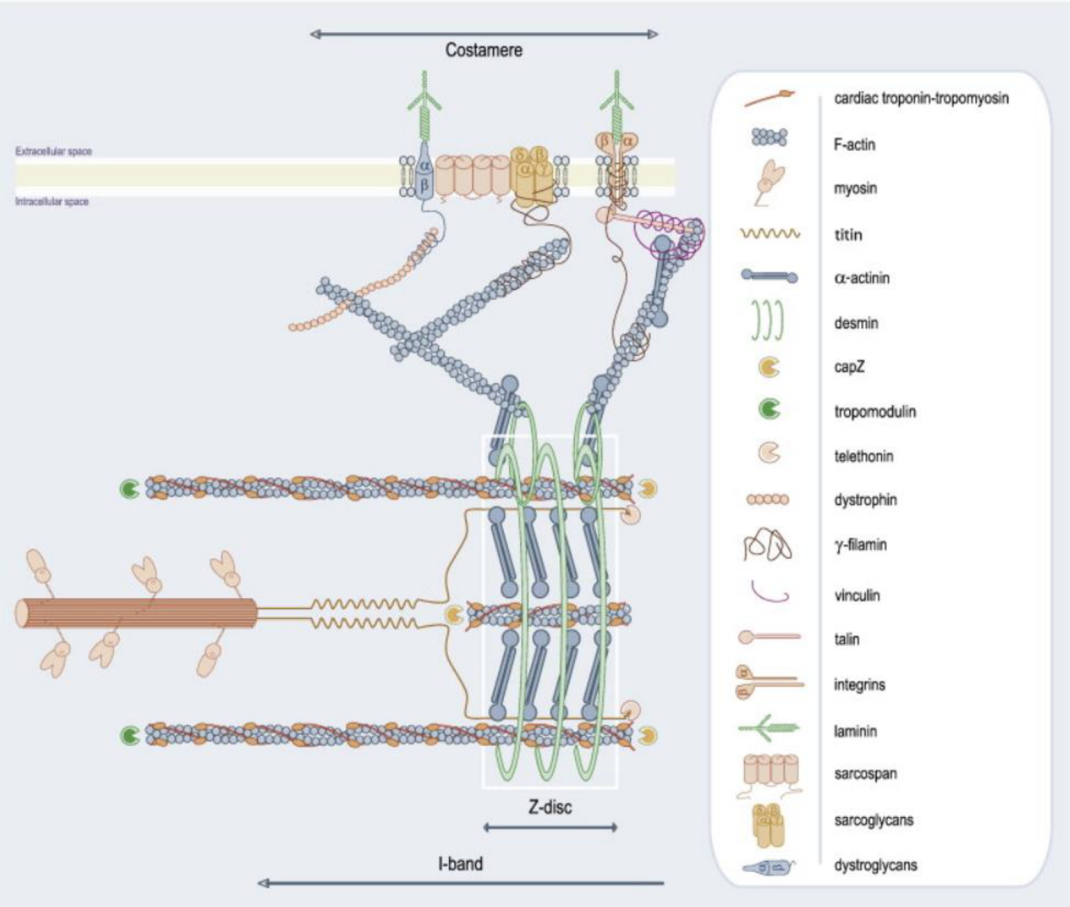
Cytoskelet sarkomery může být rozdělen do dvou hlavních skupin. První jsou „opravdové“ cytoskeletové proteiny zahrnující aktin, tubulin a desmin (HEIN, S. et al., 2000), které se podílejí na struktuře a udržování myofibril na místě. Druhou skupinou je buněčná kostra myofibril, která spojuje tři hlavní strukturální složky: a) dvojice struktur označovaných jako Z-disk (transverzálně vymezuje každou stranu sarkomery, podílí se na mechanickém spojení tenkých vláken, rovnoměrném přenosu síly a spojení myofibril se sarkolemou a extracelulární matrix), b) elastickou složku titin, který připojuje Z-disk k M-linii (titin poskytuje sarkomeře flexibilitu a stabilitu, hraje významnou roli jak v pasivním zkrácení, tak v mechanické signalizaci pruhovaného svalu), c) M-linie v centru sarkomery (podílí se na organizaci a stabilizaci silných vláken (Obr. Dole) (SEQUEIRA, V. et al., 2014).

3.3.3.1 Aktin

V pruhované svalovině se nachází dvě izoformy aktinu: α-skeletární aktin (ACTA1) a α-srdeční aktin (ACTC1), které jsou si z 99 % podobné (VANDEKERCKHOVE, J. et al., 1986). V nepomerizovaném stavu se jedná o tzv. G-aktinu, který je globulární. Za přítomnosti hořčíku

a chloridu draselného se přetransformuje to polymerizovaného vlákna nazývaného vláknitý aktin (F-aktin). Ten slouží jako pevná cytoskeletová platforma pro vazbu troponinu-tropomyozinu na tenkém vlákně. Mikrofilamenta mají polarizované konce. Na (+) konci probíhá polymerace rychleji než na (-) konci se rozkládá. V sarkomeře obsahuje I pásmo aktinová vlákna a uprostřed je Z disk, kde jsou tyto vlákna připojena. (+) konce jsou k Z disku připojena pomocí proteinu CapZ (PAPA, I. et al., 1999). (–) konce se ukotvují do A pásma, kde je překryv aktinu a myozinu a jsou zde ukotvena pomocí tropomodulinu (WEBER, A. et al., 1994). To nám znázorňuje Obrázek 4.

Existuje i aktin, který se nepodílí spolu s myosinem na kontraktilním aparátu, ale je součástí buněčné kostry. Například cytoplazmatická aktinová izoforma (γ-cytoplazmatický aktin, ACTG1) (CRAIG, S. & PARDO, J., 1983).



Obr. 4 Schématická kresba Z disku a s ním spojených struktur

Zdroj: SEQUEIRA, V. et al. (2014)

3.3.3.2 Tubulin

Spolu s aktinem tvoří hlavní složku cytoskeletu kardiomyocytů. Mikrotubuly se skládají z αβ-tubulin heterodimerů, které se shlukují do mikrotubulových polymerů (RAPPAPORT, L. et al., 1988). Polymerizovaný tubulin představuje malou část celkového množství (~30 %), zatímco volný nepolymerizovaný tubulin představuje asi 70% cytosolového tubulinu (TSUTSUI, H. et al., 1994; TSUTSUI, H. et al., 1993). Mikrotubuly jsou uspořádány kolem jádra, podélně v myofibril blízko mitochodrií a podél plazmatické membrány, kde se chovají jako dynamický transportní systém (WATKINS, S. et al., 1987).

3.3.3.3 Desmin

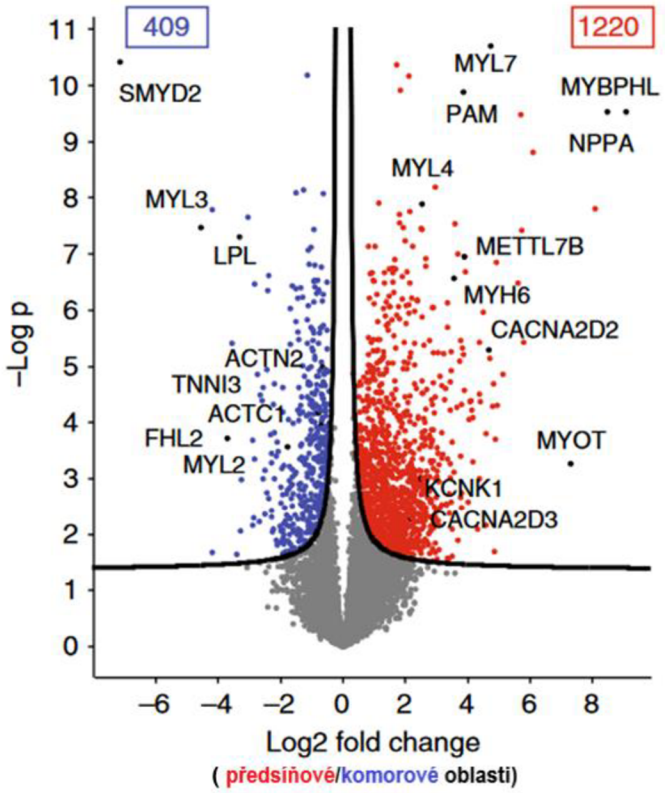
Desmin je specifické svalové intermediální filamentum, které vytváří příčnou síť. Tento protein spojuje jadernou membránu, Z disk a sarkolemu (WATKINS, S. et al., 1987; LAZARIDES, E. & HUBBARD, B., 1976). V karidomyocytech se desmin šíří příčně podél myofibril, kde se sdružuje s vnější částí Z disku a s interkalárními disky (WATKINS, S. et al., 1987).

3.3.2 Rozdíly mezi proteinovým složením komor a předsíní

Z funkce těchto dvou odlišných oblastí srdce vyplývá, že ačkoliv jsou obě součástí srdeční svaloviny, exprimují rozdílné proteiny. 13,7 % (1220) z celkového počtu zkoumaných proteinů vykazovalo vyšší expresi v komorách a 4,6 % (409) vykazovalo vyšší expresi v předsíních viz Obr. 2. Podle očekávání, mitochondriální proteiny byly hojnější v komorách. Kardiomyocyty využívají mastné kyseliny jako jejich hlavní zdroj energie a ventrikulární myocyty mají vyšší energetické požadavky kvůli nutnosti většího stahu při kontrakci. Proto jsou lipidové metabolické procesy nadměrně zastoupené ve ventrikulární oblasti, příkladem je desetinásobně zvýšená exprese lipoproteinové lipázy (LPL) (VOELKEL, T. et al., 1833).

Některé zajímavé proteiny byly identifikovány pouze v komorách, jedná se o histon demethylázy JMJD1C, ubikvitin ligáza TRIM38, nádorový supresor RASSF8 a necharakterizovaný KIAA1324L protein. Tyto proteiny nebyly předtím spojovány s ventrikulární funkcí a mohou být předmětem dalšího zkoumání v fyziologii. Proteiny uváděny jako specificky předsíňové (ENGLAND, J. & LOUGHNA, S., 2013), včetně myosinu 6 (MYH6), peptidyl-glycin alpha-amidating monooxygenáza (PAM) a natriuretický peptid A

(NPPA), vykazují při patologických stavech (např. srdeční hypertrofie) deseti až několikanásobně vyšší množství v komorách (KUMAR, C. et al., 1988). Výzkumná skupina S. Doll nalezla draslíkový iontový kanál, vyskytující se převážně v předsíňové části kódovaný KCNK1 genem, který indukuje základní proudy. Dále se v předsíňové části nachází iontové kanály závislé na vápníku, které jsou kódované geny CACNA2D2 a 3 (zastoupení CACNA2D3 je čtyřnásobně vyšší). Ostatní, jako například produkt genu CACNA1C, který hraje roli v excitačně-kontrakčním spojení v srdci, jsou rovnoměrně exprimovány v komorách i předsíních. (DOLL, S. et al., 2017).



Obr. 2 Rozdílná exprese proteinů v komorách a předsíních lidského srdce

Volcano plot p hodnoty vs Log2 rozdílů hojnosti proteinů mezi dvěma oblastmi s proteiny mimo signifikantní linie vybarveno modře nebo červeně.

Zdroj: DOLL, S. et al., (2017) upraveno

3.3.2.1 Myoziny komor

Myosinové lehké řetězce patří do super rodiny Ca^{2+} vázajících proteinů, které obsahují vysoce konzervované helix-loop-helix oblasti Ca^{2+} vázajících domén; jiní členové této rodiny jsou například troponin C a kalmodulin. Srdeční svalovina obsahuje dvě regulační MLC izoformy.

Kromě dvou regulačních MLC izoforem jsou v srdečním svalu přítomny ještě dvě základní MLC izoformy (MARÍN – GARCIA, J., 2014). Regulační lehké řetězce (MLC2v) jsou omezené na komory, a to jak ve vyvíjejícím se srdci, tak v dospělém. Stejně tak základní lehké řetězce (MLC1v), které se nachází v komorovém segmentu lineární srdeční trubice. (ENGLAND, J. & LOUGHNA, S., 2013).

Jedním z přítomných genů je MYL2, patřící do skupiny MLC2 (regulační myozinový lehký řetězec). Tento gen kóduje pomalou izoformu nacházející se právě v komorách a pomalé kosterní svalovině. Má sedm exonů, které kódují protein o 166 aminokyselinách. Jeho funkcí je regulace pohyblivosti a fnkčnosti myozinu (ENGLAND, J. & LOUGHNA, S., 2013). Mutace lidského MYL2 genu je spojována s hypertrofickou kardiomyopatií. (MARÍN – GARCIA, J., 2014).

Dalším genem nacházejícím se v komorách je MYL3. Ten patří do základních MLC (MLC1v). I tento gen se nachází v srdci od vývoje až po dospělé srdce. Jeho účinkem dochází ke změně kontrakce srdečního svalu. Mutace MYL 3 jsou spojovány s hypertrofickou kardiomyopatií a i když jsou všechny tyto mutace vzácné v porovnání s mutacemi MYH7, důsledky jsou poměrně vážné (POETTER, K. et al., 1996).

Posledním vybraným zástupcem ze skupiny ventrikulárních genů je myosinový těžký řetězec - MYH7. Díky tomuto genu je exprimován tzv. beta myozin těžký řetězec (βMHC) (ENGLAND, J. & LOUGHNA, S., 2013). βMHC je taktéž přítomný jak v zárodečném, tak v dospělém srdci (REISER, P. et al., 2001; WESSELS, A. et al., 1991). Mimo srdce se také βMHC protein vyskytuje v kosterní svalovině během vývoje i v dospělosti. Jeho funkce je stejná jako u MYL3 (REISER, P. et al., 2001). Ačkoliv má spousta mutací MYH7 spojitost s kardiomyopatií (WALSH, R. et al., 2010), v posledních letech je s tímto jevem spojována i ischemická choroba srdeční (BUDDE, B. et al., 2007).

3.3.2.2 Myoziny předsíní

Prvním atriálním zástupcem je MYL7, který kóduje protein MLC2a. Hraje roli v srdečním vývoji a kontraktilitě. Exprese tohoto proteinu je u lidí vysoká v předsíních postnatálně i po celou dobu fáze lineárního srdce během vývoje, ale může být detekována i ve vyspělých komorách. Tam se však nachází v mnohem menší míře, proto je přiřazován spíše do skupiny atriálních proteinů (HAILSTONES, D. et al., 1992). U mutace MYL7 zatím nebyla zjištěna žádná spojitost s onemocněním u lidí (ENGLAND, J. & LOUGHNA, S., 2012).

3.3.2.2.1 Další proteiny předsíňových kardiomyocytů

NPPA je gen, který kóduje atriální natriuretický peptid (ANP). Tento peptid je uvolňován ze srdečních svalových buněk v případě vysokého krevního tlaku. Důsledkem vylučování ANP je právě jeho snížení. ANP je tedy důležitý kvůli svým diuretickým, natriuretickým a vazodilatačním účinkům a navíc také inhibuje sekreci reninu a aldosteronu (NISHIKIMI, T. et. al., 2006). Pokud je však tento mechanismus narušen, dochází k onemocněním jako je například hypertenze, srdeční hypertrofie a selhání srdce (SANG, W. et al., 2015). NPPA gen se vyskytuje primárně v srdci, kde je častěji v předsíních než komorách (POETTER, K. et al., 2006). Malé množství exprese ANP může být detekováno i v jiných typech tkání včetně plic, aorty, nadledvinek, ledvin a močové trubice (DUROCHER, D. & NEMER, M.,1998).

PAM je gen kódující multifunkční protein, ze kterého později proteolýzou vznikne zralý enzym. Tento enzym obsahuje dvě domény s odlišnými katalytickými vlastnostmi. První je doména peptidylglycin alfa-hydroxylace monooxygenáza (PHM) a druhou je doména peptidyl-alfa-hydroglycin alfa-amidující lyáza (PAL). Tyto katalytické domény pracují postupně, aby katalyzovali přeměnu neuroendokrinních peptidů na aktivní alfa-amidy produkty (REFSEQ, 2016).

3.4 Spoje mezi karidomyocyty

Při styku dvou kardiomyocytů se vytváří tzv. interkalární disk, který vzniká přeměnou vysoce specializované sarkolemy. Navíc, disky probíhají podélně mezi myocyty a zajišťují tak boční kontakt (OPIE, L., 2004).

Interkalární disky se skládají ze 3 specializovaných částí. První součástí je gap junction, které jsou lokalizovány především v podélných částech disků. Další součástí disků je fascia adherens juction a desmozomy, nacházející se především v příčné části disku. (OPIE, L., 2004).

3.4.1 Gap junction

Gap junction jsou mikrokanálky procházející skrze podélnou část interkalárního disku umožňující fyzickou komunikaci mezi cytosolem jedné buňky a cytosolem druhé buňky. Tyto struktury se také nazývají nexus junction. Představují malé, ale podstatné části disků (cca 5%),

kde prostor mezi protilehlými povrchy přilehlých buněk je redukován pouze na 1 nebo 2 nm. Mikrokanálky spojují vnější membrány protilehlých buněk kvůli transportu malých molekul a iontu z jedné buňky do druhé a chovají se jako nízko odporové elektrické cesty. Šest proteinů, které se jmenují konexiny, tvoří jeden polokanál, tzv. konexon, a dva konexony z jedné buňky do druhé tvoří gap junction kanál (OPIE, L., 2004).

Connexin 43 je hlavní proteinová izoforma nacházející se v srdečních. Connexiny nejsou stálé molekuly, ale mají velmi krátkou životnost (1 až 5 hodin), čímž indikují aktivní účast v buněčné odpovědi. Depolarizační sodíkový proud se může rozšířit rychle a přímo z buňky do buňky skrze gap junction kanály, pomocí těsného spojení sodíkových kanálů a konexinu 43. Gap junctions se mohou také vyskytovat bočně mezi přilehlými kardiomyocyty, umožňující postranní propojení, zvláště u atriálních buněk kde je spojení stěna ke stěně častá. Dále pak mohou pomáhat při rychlém vedení depolarizace skrze síně (OPIE, L., 2004).

3.4.2 Fascia adherens junctions

Nachází se v příčných částech disků a tam, kde jsou vložena aktinová vlákna. Proteiny spojené s tímto spojením zahrnují N- kadherin, catenin, vinculin a α-actinin. Buněčná adhezní molekula N-cadherin spojuje dva přilehlé myocyty skrze extracelulární prostor, je tedy důležitým strukturním proteinem adherens junction (OPIE, L., 2004).

3.4.3 Desmozomy

Jsou jiným typem adherens junction. v kardiomyocytech jsou lokalizovány ve specializovaných oblastech interkalárních disků. Jejich funkce spočívá v sjednocování mechanické celistvosti. To dělají tím, že poskytují místo pro desmin, který je obsažen v intermediálních filamentech, čímž usnadňuje tvorbu transcelulárních cytoskeletálních sítí, které podporují podélný přenos síly (OPIE, L., 2004).

3.5 Transversální tubulární systém (T – tubuly)

Sarkolema není pouze linie vnějšího povrchu srdečního myocytu, ale proniká do intracelulárního prostoru, kde vytváří sérii trubicových invaginací. T-tubuly přivádí intra- a extracelulární domény dohromady v nejbližším možném kontaktu, než se spojí dohromady. Nejdůležitějších vlastností T-tubulů:

1. Protože T-tubuly jsou invaginace rozšiřující povrch buňky a mají stejnou ultrastrukturu jako buněčný povrch, zvětšují povrch buňky minimálně o 30 % a možná mnohem více, čímž usnadňuje šíření excitačního podnětu uvnitř buňky.
2. Lumen T-tubulů v buněčném povrchu je relativně široké, díky tomu je možné adekvátní zásobování kyslíkem a živinami obsažené v extracelulárním prostoru, které jsou poté k dispozici v intracelulárním prostoru. Nicméně, tekutina v T-tubulech nemá úplně stejné složení jako ta v extracelulárním prostoru. Proto není možná komunikace úplně zadarmo.
3. T-tubuly obsahují konkrétní typ vápníkového kanálu (L-typ), který reaguje na vlnu excitace a depolarizace umožněním vstupu kalciových iontů. Takto aktivované sarkoplazmatické retikulum uvolní mnohem víc vápníku. T-tubuly chybí v nekontraktilních buňkách, jako jsou například Purkyňova vlákna.
4. T-tubuly podléhají extrémní mechanické síle během systoly a diastoly, lumen ale stále zůstává otevřené. Taková stabilita je vysvětlována jejich subcelulární konstrukcí, která se velmi podobá konstrukci sarkolemy (OPIE, L., 2004).

3.6 Metabolismus

Lidské srdce spotřebuje mezi 3,5 až 5 kg ATP (adenosin 5´- trifosfát) denně k tomu, aby byla udržena funkce srdce. K nepřetržitému pumpování je potřeba kontinuální zásobování kyslíkem, který je dodáván koronární cirkulací, která je dostatečně flexiblní na to, aby zvládala zvýšení energetických potřeb (např. během cvičení). Srdce také vyžaduje konstantní zásobování „palivem“ hlavně glukózou nebo mastnými kyselinami, které jsou dodávány taktéž koronární cirkulací. Absorbce paliv srdcem závisí částečně na jejich arteriální koncentraci a částečně na potřebě energie. Když je krevní zásobení v normálu, zásobení kyslíkem a „palivy“ je také normální a srdce derivuje energii z rozpadu a oxidace buď mastných kyselin nebo glukózy. Glukóza se v buňkách zpracovává procesem zvaným glykolýza. Pokud probíhá glykolýza za aerobních podmínek, vznikne pyruvát, který se dekarboxyluje a poté může být oxidován v citrátovém cyklu. Pokud je zde však nedostatek kyslíku, například při ischemické chorobě srdeční nebo během cvičení, oxidativní metabolismus se snižuje a z pyruvátu vzniká laktát. Ten se poté může odbourávat glukoneogenezí v játrech. Glykolýza může poskytnout limitované množství energie ve formě ATP i při absenci kyslíku (anaerobní ATP) (OPIE, 2004).

Srdce alternuje mezi karbohydráty při dostatku glukózy a mastnými kyselinami ve stavu, kdy je glukózy méně. Ve stavu trávení jsou krevní volné mastné kyseliny vyšší. Vyšší poměry absorpce mastných kyselin jsou přednostně používány při oxidativním metabolismu, takže mastné kyseliny se stanou hlavním zdrojem energie. Glukóza a mastné kyseliny vzájemně ovlivňují své využití. To popisuje tzv. Randleův cyklus (RANDLE, P. et al., 1963). Celá podstata fungování cyklu je v tom, že pokud je zvýšená hladina glukózy, je stimulován inzulín, který zároveň inhibuje využití mastných kyselin. Pokud je však hladina glukózy nízká, hlavním zdrojem energie se stávají tuky, jejichž součástí jsou mastné kyseliny. Jejich zvýšená oxidace snižuje využití glukózy. Díky tomuto procesu se šetří glukózou, například i pro jiné orgány než je srdce (OPIE, L., 2004).

Absopce glukózy z krevního oběhu přes sarkolemu do buněk srdce je kontrolován glukózovým transportérem GLUT-1, obzvlášť pak GLUT-4. Jsou specifické tím, že dokáží propustit jen glukózu a preferují její transport před kterýmikoliv jiným cirkulujícími sacharidy (PESSIN, J. et al., 1992; LOPASCHUK, G. et al., 1997). Není zde potřeba žádná energie při transportu glukózy, protože koncentrace glukózy v extracelulárním prostředí je o dost vyšší než v cytosolu. Absorpce glukózy stoupá kdykoliv je glukózový transportér stimulován, jako třeba ve fázi nedostatku glukózy a během zvýšené srdeční práce, hypoxie nebo ischemie. Všechny tyto podmínky také podporují glykolýzu. Na druhou stranu, absorpce glukózy je omezena když je úroveň mastných kyselin v krvi vysoká, jako třeba ve fázi nasycení nebo těžkých případech cukrovky. Glukóza těsně souvisí s inzulinem. Jeho koncentrace stoupá ve fázi nasycení a zlepšuje absorpci glukózy dvěma hlavními mechanismy. Za prvé zabraňuje uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně, čímž zároveň odstraňuje inhibici absorpce glukózy a glykolýzy, která je zapříčiněná uvolňováním mastných kyselin. Za druhé, inzulín zvyšuje počet aktivním nosičů glukózy (RUSSELL, R. et al., 1996).

Pyruvát je tříuhlíkatá sloučenina. V anaerobním srdci se pryruvát mění na laktát. V aerobním srdci je pyruvát plně oxidován v Krebsové citrátovém cyklu, ale nejprve musí být děkarboxylací přeměněn na dvou uhlíkatou sloučeninu pomocí enzymového komplexu pyruvát dehydrogenáza, který se nachází ve vnitřní mitochondriální membráně. Pyruvát dehydrogenáza může existovat buď v aktivní nebo neaktivní formě. Normálně je tento enzym převážně inaktivní, ale je aktivován vzrůstající srdeční aktivitou, katecholaminy nebo vysokou glykolytickou hodnotou během fáze nasycení. Na druhou stranu, enzym může být inhibován $NADH_2$ vytvářející se při ischemii, hypoxii nebo oxidaci mastných kyselin. Inhibice pyruvát

dehydrogenázy je klíčový faktor, který zpomaluje glykolýzu během oxidace mastných kyselin (LOPASCHUK, G. et al., 2002).

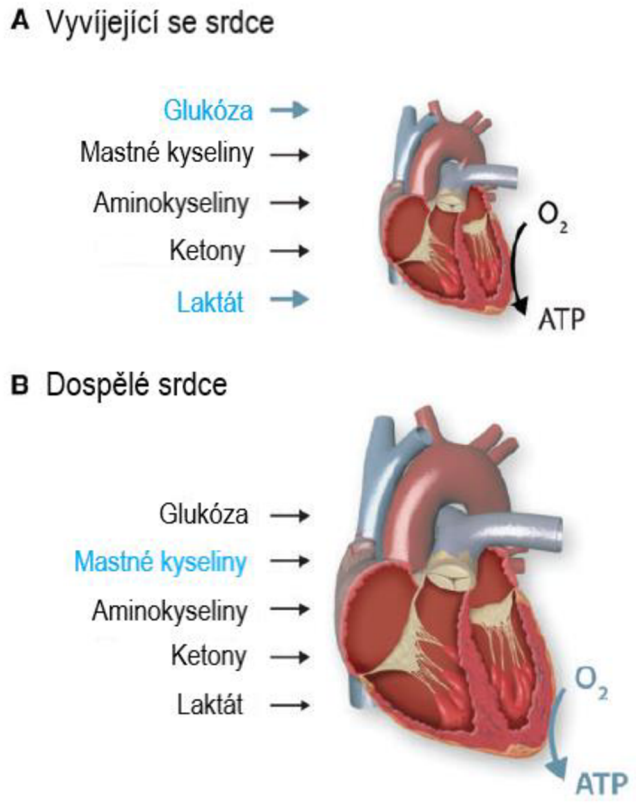
Laktát je přijímán aerobním srdcem a je produkován během anaerobní fáze. Tudíž bylo jeho vylučování do koronární krve používáno jako znak myokardové ischemie. Nyní je však známo, že srdce může produkovat laktát z glukózy i během aerobních podmínek, například po jídle s vysokou koncentrací uhlohydrátů. Přísnos laktátu k energetickým potřebám dobře okysličeného myokardu se zvyšuje na 60 %, když je úroveň cirkulujícího laktátu vysoká a na 90 % během infuze laktátu. Laktát se stává mnohem méně důležitým když je jeho množství nízké nebo množství volných mastných kyselin je vysoké. Absorpce laktátu srdem závisí na specifickém transportním systému, protože sarkolema není pro něj volně propustná. Když je přijat, intracelulární laktát je přeměněn na pyruvát pomocí laktát dehydrogenázy a tím pádem zvyšuje pool pyruvátu v cytosolu. Reakce katalyzovaná laktát dehydrogenázou je volně vratná: laktát + NAD^+ ↔ pyruvát + NADH + H^+ (OPIE, L., 2004).

Srdce během vývoje mění preference substrátu k výrobě energie. Je to spojeno s tím, že během prenatálního vývoje se vyskytuje v anaerobním prostředí, zatímco po narození má již dostatek kyslíku (RITTERHOFF, J. & TIAN, R., 2017).

Během prenatálního vývoje je hladina cirkulující glukózy stejná jako v dospělém srdci, ale hladina mastných kyselin je velmi nízká (GIRARD, J. et al.,1992). Kvůli anaerobnímu prostředí bude tedy i hladina laktátu velmi vysoká (FISHER, D. et al., 1981). Tím pádem, prenatální srdce využívá hlavně glukózu a laktát, zatímco oxidace mastných kyselin hraje malou roli (Obr. 5A) (LOPASCHUK, G. et al.,1991; LOPASCHUK G. & JASWAL, J., 2010; ITOI, T. & LOPASCHUK, G., 1993). Hypoxický, vysoce glykolytický profil metabolismu je vhodný pro biosyntézu buněčných lipidů, aminokyselin, nukleotidů a jiných makromolekul, které jsou potřebné k udržení buněčného růstu během vývoje plodu (NAKADA, Y. et al., 2017).

Během přechodu z prenatálního stavu do stavu novorozence je srdce vystaveno velké hemodynamické zátěži a přístupu k velkému množství kyslíku. Brzy po narození se kardiomyocyty přestanou proliferovat, ale místo toho začnou nabírat na objemu (LOPASCHUK G. & JASWAL, J., 2010). Zároveň, velké zvýšení počtu mitochodrií (asi 1/3 obsahu kardiomyocytu) podstatně zvyšuje oxidační kapacitu srdce (DORN, G. et al.,2015). Během prvního týdne po narození klesne srdeční závislost na glukóze (LOPASCHUK, G. & SPAFFORD, M., 1990). Klesá také hladina cirkulujícího laktátu, zatímco stoupá množství mastných kyselin v oběhu (GIRARD, J. et al., 1992).

Změny z novorozenecké fáze jsou kompletně dokončeny v dospělém srdci (DOENST, T. et al., 2013; LOPASCHUK G. & JASWAL, J., 2010). Při normální koncentraci kyslíku (normoxie) je více než 95% ATP generovaného v srdci vytvářeno oxidativní fosforylací v mitochondrii, zatímco zbývajících 5% pochází z glykolýzy (Obr. 5B) (LOPASCHUK G. & JASWAL, J., 2010). Oxidace laktátu je v dospělém srdci značně redukovaná kvůli malému cirkulujícícmu množství. Podobně je tomu při přispívání ketonů a aminokyselin k celkovému oxidativnímu metabolismu. Je to kvůli tomu, že nejsou tak časté při normálních fyziologických podmínkách v dospělém srdci (RITTERHOFF, J. & TIAN, R., 2017).



Obr. 5 Přispívání různých substrátů k produkci ATP během srdečního vývoje

(A) Vyvíjející se srdce je vysoce závislé na aerobní glykolýze a oxidaci laktátu, zatímco oxidace mastných kyselin hraje pouze malou roli. (B) Mastné kyseliny se kvůli dostatatečnému množství kyslíku stávají hlavním substrátem při získávání energie.

Zdroj: RITTERHOFF, J. & TIAN, R (2017)

4. BUŇKY PŘEVODNÍHO SYSTÉMU A JEJICH CHARAKTERISTIKA

Aby mohlo srdce správně pracovat, potřebuje elektrické impulzy díky kterým dochází ke kontrakci. Tyto impulzy a jejich vedení zajišťují v srdci převodní nebo nodální kardiomyocyty. Tento fenomén je nazýván automacií, vnitřní rytmicitou nebo aktivitou pacemakerů. Protože všechny kardiomycyty jsou elektricky propojené, buňky s nejrychlejší vnitřní frekvencí (v savčím srdci obvykle buňky sinového uzlu) stimulují celé srdce ke kontrakci a determinují jeho frekvenci. Buňky s nejrychlejší frekvenci jsou nazývány (vedoucí) pacemakery, ostatní mohou být kategorizovány jako následující nebo latentní pacemakery. Kdyby pacemaker přestal pracovat, ostatní kardiomyocyty přebírají jeho funkci, i když pomalejším tempem. Automacie srdce vyžaduje spojení kardiomyocytů, které je dosaženo specifickou skladbou a hustotou gap junction a iontových kanálů, stejně jako velikostí a uspořádáním zúčastněných kardiomyocytů. Tab. 3 znázorňuje rozdělení převodního myokardu a charakteristiku těchto částí.

Tab. 3 Základní funkce buněk srdeční svaloviny

	Typ myokardu			
Charakteristika	Primární	Nodální	Svazky a větve	Pracovní
Automaticita	vysoká	vysoká	vysoká	nízká
Vodivá rychlost	nízká	nízká	vysoká	vysoká
Kontraktilita	nízká	nízká	nízká	vysoká
Aktivita sarkoplazmatického retikula	nízká	nízká	nízká	vysoká

Zdroj: MOORMAN, A. F. & CHRISTOFFELS, V. M., (2003).

Ve vytvořeném srdci, atriální a ventrikulární práce myokardu jsou konvenčně odlišené od tzv. „vodivého systému“ (Tab. 3). Tento pojem je podpořen faktem, že atriální a ventrikulární svalové buňky mají dobře vyvinuté myofibrily, sarkoplazmatické retikulum a T – tubuly ale také jsou dobře propojeny, mají schopnost rychlého vedení depolarizujícího impulzu a

účinné sychronní kontrakce. Na druhou stranu, v kontrastu s pracovními buňkami myokardu, buňky vodivého systému všechny sdílí špatně vyvinuté kontraktilní složky a sarkoplazmatické retikulum. V tomto ohledu, buňky připomínají embryonální buňky tubulárního srdce. Na základě jejich jména, vodivý systém se neskládá pouze z rychle vodivých buněk, ale také z pacemakerů nebo nodálních buněk. Tyto buňky jsou pomalu vodivé a špatně propojené a vykazují vysokou automacii. Pouze buňky atrioventrikulárního svazku a svazku větví jsou dobře propojené, umožňující rychlé vedení depolarizovaného impulsu. Protože převážná část srdeční svaloviny obsahuje buňky pracovního myokardu, embryonální buňky vyvíjejícího se vodivého systému jsou často nazývány „specializovanými“ (MOORMAN, A. F. & CHRISTOFFELS, V. M., 2003).

Srdeční elektrické impulzy jsou generovány sinoatriálním (SA) uzlem, který se se nachází na zadní stěně pravé síně, v blízkosti ústí horní duté žíly a spontánně generuje vzruchy. Ty jsou poté vedeny třemi svazky (přední, střední a zadní) k atrioventrikulárnímu (AV) uzlu, který leží u báze síní v blízkosti trikuspidální chlopně, nedaleko síňového septa. Jednou z důležitých vlastností AV je zpomalení šíření vzruchu ze síní na komory. Díky tomuto mechanismu může stah pracovní svaloviny předejít stahu komor, čímž oddělí systolu síní od systoly komor. Převod z SA uzlu do komor trvá 0,12-0,2 s. AV uzel zajišťuje vedení vzruchu jedním směrem, tj. ze síní na komory a je to jediné fyziologické vodivé spojení mezi těmito dvěma místy (ROKYTA, R., 1938).

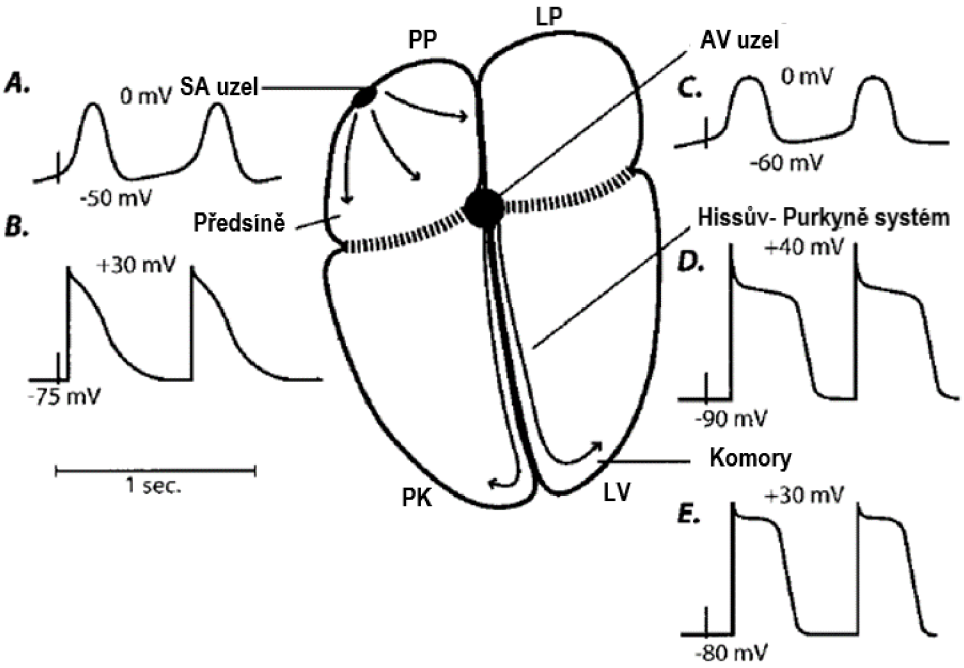
Z AV uzlu dále pokračuje Hissův atrioventrikulární svazek, jehož funkcí se převádí vzruch přes vazivový prstenec na komorové septum do levé komory. Tam se dále dělí na Tawarova raménka. Pravé raménko proniká na pravou stranu komorového septa a levé setrvává na levé straně. Obě raménka pak pronikají komorami po septu až k srdečnímu hrotu, kde pokračují ve stěnách jako Purkyňova vlákna. V této části převodního systému se vede vzruch velmi rychle (5m/s). Tím je vytvořena podmínka pro stah komor jako celku. (ROKYTA, R., 1938).

4.1 Elektrofyziologie a iontové kanály v různých oblastech srdce

Změny iontů v plazmě vyvolávají výrazné změny srdeční činnosti. Nejvýznamnější jsou změny v koncentraci draslíku. Dalšími ionty ovlivňujícími činnost srdce jsou vápník a hořčík. Při vyšší koncentraci vápníku či draslíku nastane porucha srdečního rytmu i kontraktility. Pokud dojde ke zvýšení v plazmě o dvojnásobek, nastane srdeční zastava v systole, tzv. chemická smrt. Infúzí hořčíku se dají zastavit některé poruchy rytmu srdečního. (ROKYTA, 2016). Každá část

srdce má rozlišné zastoupení iontových kanálů, čímž se zároveň odlišuje i elektrofyziologie těchto oblastí.

Akční potenciál se liší nejen mezi předsíněmi a komorami, ale i mezi různými částmi těchto útvarů (Obr. 6). Tato variabilita je označována jako „ regionální elektrická heterogenita“ což právě vyplývá z rozdílu exprese iontových kanálů v daných oblastech (SCHRAM, G. et al.,2002; NERBONNE, J. & KASS, R., 2005). Základní přehled iontových proudů v srdci můžeme vidět v Tabulce 4.



Obr. 6 Schématický diagram vlastností akčního potenciálů v různých oblastech srdce

SA – sinoatriální, AV – atrioventrikulární, PP – pravá předsíň, LP – levá předsíň, PK – pravá komora, LV – levá komora

Zdroj: Schram, G. et al. (2002), upraveno

Tabulka 4 Iontové proudy spojované s normálním srdečním akčním potenciálem

Proud	Zkratka	Funkce
Rychlý vnitřní sodíkový proud	I_{Na}	Zodpovědný za zdvih akčního potenciálu; zrušen tetrodotoxinem; inhibován třídou I antiarytmickými činidli; 4 jednotky, každá po 6 transmembránových intervalech
Vnitřní vápníkový proud	I_{Ca}	Důležitý pro plateau fázi srdečního akčního potenciálu; přítomný v excitačně-kontrakčním spojení; zvyšován β-stimulací; 4 jednotky, každá po 6 transmembránových úsecích
• Subtyp T kanál	I_{CaT}	Přechodný vápníkový proud, otevírající se při nízkém napětí; může být důležitý při depolarizaci sinoatriálního uzlu
• Subtyp L kanál	I_{CaL}	Dlouho trvající vápníkový kanál, přijímá hlavní tok vápníkových iontů, inhobován standartními vápníhovými antagonisty. Subtyp pacemakerů $Ca_v1.3\alpha$
Draslíkové proudy		
• Draslíkový proud na pozadí (vnitřní nebo anomální usměrňovače)	I_{K1} nebo I_{Kir}	Pomáhají regulovat klidový membránový potenciál a podílí se pozdní repolarizaci; nad klidovým membránovým potenciálem – vnější draslíkový proud; pod klidovým membránovým potenciálem – silní vnitřní proud s opravou, která zvyšuje tok; depolarizace uzavře kanál, proudový tok opět během repolarizace pomáhá

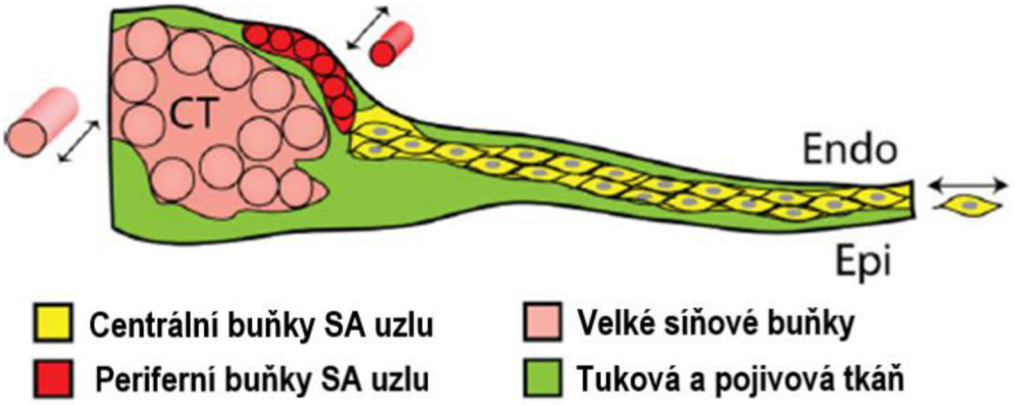
		ukončit akční potenciál, nevyskytuje se v kardiostimulátorech
• Napěťově řízený draslíkový proud (zpožděný usměrňovač)	I_K nebo I_{Kv} zahrnující rychlé (K_r) a pomalé (K_s) proudy	Vnější draslíkové proudy zodpovědné především za repolarizaci; napěťově řízené; rozšířené a zvýšný vnitří vápník; aktivovány depolarizací (plně aktivní pří -10 mV) a deaktivovýn plnou repolarizací, časově závislé; podněcují spontánní depolizaci
Časně přechodný vnější draslíkový proud	I_{to}	Charakteristický pro Purkyňovy, atriální a epikardiální komorové buňky; způsobuje zřetelnou fázi 1; zkracuje trvání akčního potenciálu; inhbován při srdečním selhání a hypertrofii levé komory
Ostatní proudy		
• Diastolický kardiostimulační proud v sinoatriálním uzlu a Purkyňových vláknech	I_f	Vnitřní sodíkový (a draslíkový) proud; zvyšován β-stimulací; způsobuje automaticitu v sinoatriálním uzlu nebo poraněných Purkyňových vláknech
• Sodíkovo-vápníková pumpa	$I_{Na/Ca}$	Přispívá k pozdní fázi srdečního akčního potenciálu zvané plateau
• Chloridový proud	I_{Cl}	Vnitřní negativně nabitý tok; zkracuje trvání akčního potenciálu během adrenergické aktivace
• Pumpový proud	$I_{Na/K}$	Vnitřní výtok náboje jako $3Na^+$ vs vtok $2K^+$; elektrogenní

Zdroj: Opie, L. (2004), upraveno

4.1.1 Sinoatriální uzel

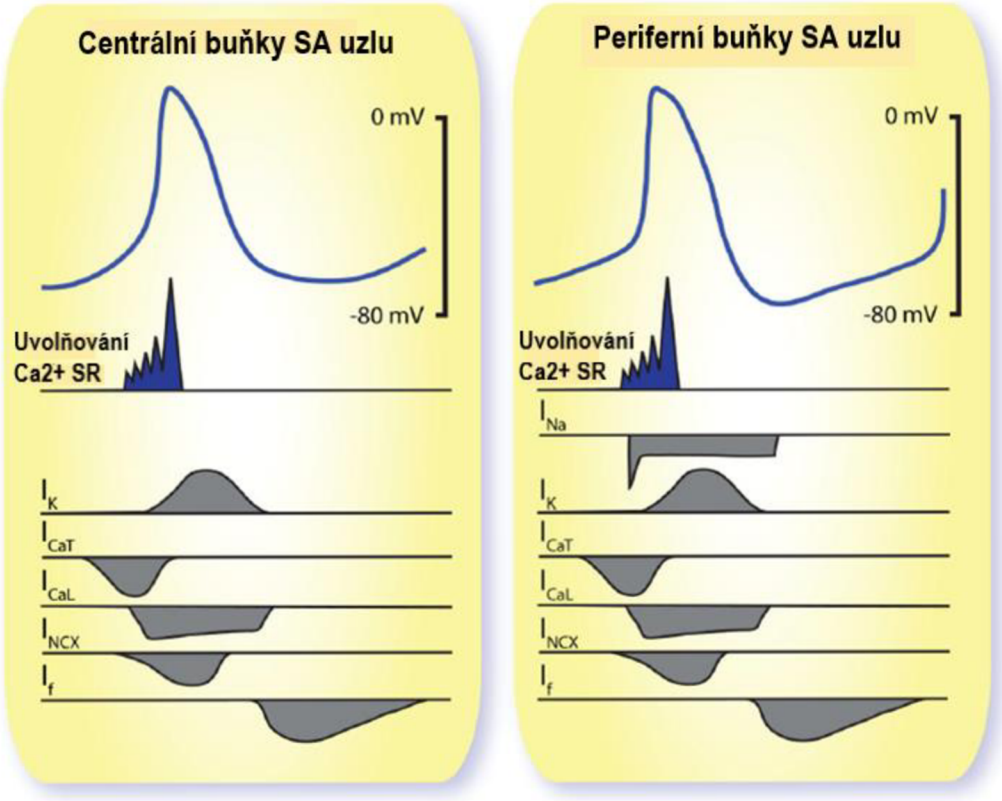
Charakteristika funkce sinoatriálního uzlu není úplně jednoznačná. Jsou dvě základní teorie o jeho fungování a ačkoliv byly obě podrobně zkoumány, ani u jedné nebylo prokázáno dominantní postavení v rámci funkce SAN. První je tzv. „Voltage clock“, která je založena na tom, že k aktivitě kardiostumilátoru přispívá hlavně neselektivní proud (I_f), kterým je přinášen do buňky Na^+ a K^+ a je aktivovaný hyperpolarizací membránového potenciálu (DIFRANCESCO, D. et al., 2012; DIFRANCESCO, D., 1981). Druhá teorie je tzv. „Ca^{2+} clock“, která se zakládá na výměně Ca^{2+} a Na^+ při diastolické depolarizaci (LAKATTA, E. et al., 2009; MALTSEV, V. et al., 2012).

Je prokázáno, že akční potenciál v sinoatriálním uzlu se lišší podle toho, zda se jedná o centrální nebo periferní buňky (Obr. 7) Akční potenciál centrálních buněk sinoatriálního uzlu má pomalou vzestupnou rychlost, relativně dlouhou dobu trvání akčního potenciálu a dosahuje menších negativních hodnot při diastolickém membránovém potenciálu v porovnání s periferním sinoatriálním uzlem a atriálním akčním potenciálem (Obr. 8) (KODAMA, I. et al., 1997). Tyto změny akčního potenciálu jsou doprovázeny právě rozdílnou expresí iontových kanálů, přičemž periferní buňky sinoatriální exprimují kanály typické jak pro atriální myocyty, tak pro sinoatriální uzel. Jedním z rozdílů mezi centrální a periferní oblastí je exprese Nav 1.5 proteinu, který se vůbec nebo zřídka vyskytuje v centrálním sinoatriálním uzlu (CHANDLER, N. et al., 2009; TELLEZ, J. et al., 2006). Počátečním influxem Na^+ připravuje spuštění depolarizace pro napěťově řízený vápníkový kanál, který se tímto aktivuje. Kromě kontrakce ovlivňuje Na^+ i vedení (PRIEST, B. & MCDERMOTT,J., 2015). Dále se zde také nachází vápníkové kanály. Cav 1.3 v centrálním sinoatriálním uzlu a Cav 1.2 v periferním sinoatriálním uzlu. Toto rozlišení izoforem reflektuje rozdílnou roli I_{CaL} v centrálním sinoatriálním uzlu, kde se podílí na diastolické depolarizaci a zvýšení akčního potenciálu (BARTOS, D. et al., 2015).



Obr. 7 Průřez sinoatriálním uzlem a ukázka jeho stavby (CT – crista terminalis; Edndo – endokard; Epi – epikard; SA - sinoatriální)

Zdroj: BARTOS, D. et al. (2015), upraveno



Obr. 8 Příklad akčního potenciálu a iontových proudů v centrálních a periferních buňkách SA uzlu (SR – sarkoplazmatické retikulum)

Zdroj: BARTOS, D. et al. (2015), upraveno

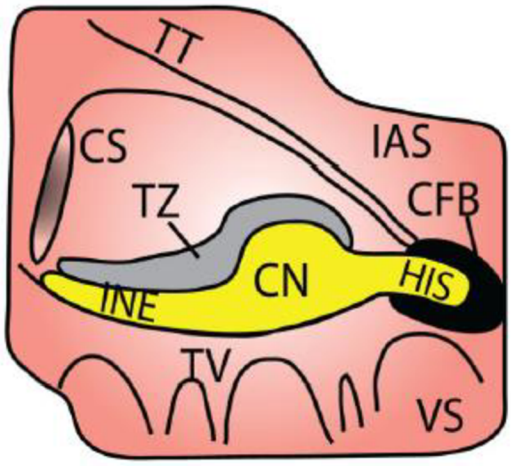
4.1.2 Atrium

První fáze srdečního cyklu, kontrakce předsíní, je iniciována P vlnou EKG, která zaznamenává elektrickou depolarizaci předsíní. Ta poté způsobuje právě kontrakci atriální svaloviny. Kontrakce nastává později při diastole komor, kdy pokles komorového tlaku a nárůst tlaku v předsíních umožní otevření cípatých chlopní a rychlé vyprázdnění předsíní směrem do komor (ANTER, E. et al., 2009).

K depolarizaci atriálního membránového potenciálu dochází aktivací napěťově závislých Na^+ kanálů, které nesou I_{Na} proud a tím se vytváří rychlý vzestup akčního potenciálu. Jakmile dosáhne depolarizace prahové hodnoty, Na^+ kanály se uzavírají. Následuje aktivace Ca^+ kanálů typu L, které se vyznačují otevíráním při vyšších negativním napětí než Ca^+ kanály typu T, tedy otevírají se dříve (OPIE, L., 2004; BARTOS, D. et al., 2015). Tyto kanály umožňuji vstup pouze malému množství Ca^{2+} do buněk a tím přechází akční potenciál z fáze plató do fáze repolarizace, kdy tyto (I_{CaL}) proudy ustávají. Za repolarizaci jsou nejvíce zodpovědně K^+ ionty. Přechodný vnější K^+ proud zajišťuje rychlou a včasnou repolarizaci, která následuje bezprostřostředně po dosáhnutí vrcholu akčního potenciálu. Dále je zde ještě zpožděný usměrňovací K^+ kanál, který se aktivuje pomalu v závislosti na napěťových změnách iniciovaných depolarizací (BARTOS, D. et al., 2015).

4.1.3 Atrioventrikulární uzel

Atrioventrikulární uzel se nachází na bázi předsíňového septa a na apexu oblasti, známé jako Kochův trojúhelník (LI, J. et al., 2008). Z této oblasti poté vedou dvě cesty do atrioventrikulárního uzlu: přechodná zóna (transitional zone) a nízké nodální prodloužení (inferior nodal extension) zahrnující rychlé a pomalé cesty pro vedení v uzlu (Obr. 9) (SPACH, M. et al., 1971). Atrioventrikulární uzel má několik důležitých funkcí včetně poskytnutí zpoždění vodivosti mezi síní a komorami, aby se mohla uskutečnit atriální systola před systolou ventrikulární. Atrioventrikulární uzel má také poměrně dlouhou refrakterní fázi kvůli ochraně komor před atriální tachyarytmií. Refrakterní fáze může fungovat díky produkci vodivého bloku vysokofrekvenčního síňového akčního potenciálu (BARTOS, D. et al., 2015).



Obr. 9 Schématické znázornění oblasti okolo atrioventrikulárního uzlu

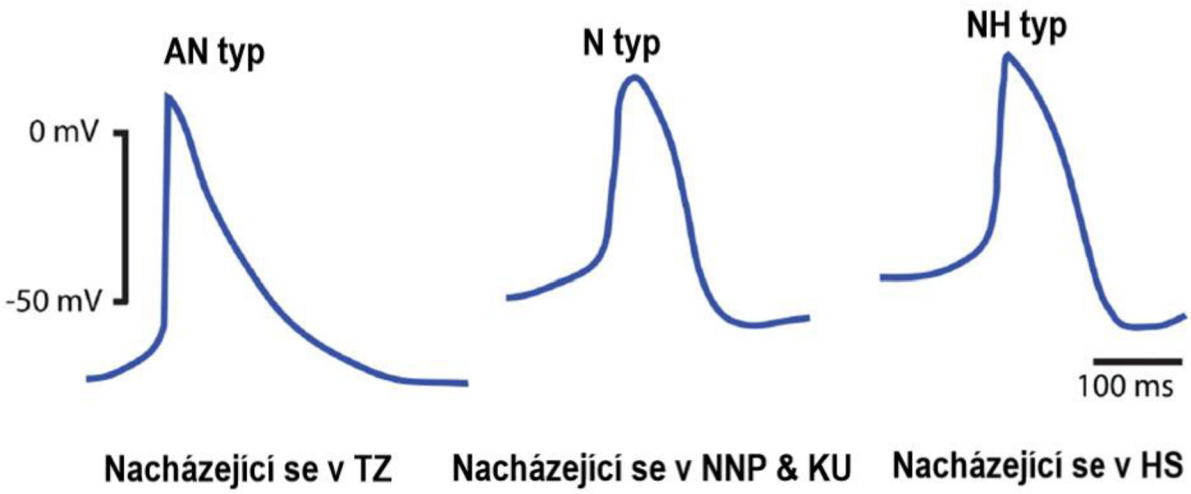
CFB – centrální fibrózní tělo; CN – kompaktní uzel; CS – koronární uzel; HIS – prostupující Hissův svazek; IAS – inter-atriální septum; INE – nízké nodální prodloužení; TT – Todarova šlacha; TV – trojcípá chlopeň; TZ – přechodná zóna; VS – ventrikulární septum

Zdroj: BARTOS, D. et al., 2015

Atrioventrikulární uzel a nízké nodální prodloužení jsou obklopeny tzv. nodálními (N) myocyty, jejichž vlastnosti akčního potenciálu a exprese iontových kanálů jsou podobné těm, které se nachází v sinoatriálním uzlu (BILLETTE, J., 1987; GREENER, I. et al., 2011; GREENER, I. et al., 2009; MUNK, A. et al., 1996). Tuto podobnost lze demonstovat například na silné expresi HCN4 genu, který kóduje neselektivní proud (I_f), omezené expresi genu kódující kanál Kir 2.1, který je zodpovědný za vnější draslíkový proud a hlavně za repolarizaci (I_{K1}). Další podobnost je snížené expresi genů pro proteiny Nav 1.5 kanálu, zodpovědného za rychlý vnitřní sodíkový proud vyvolávající akční potenicál (I_{Na}). Zároveň se zde děje přepínání z kanálu Cav1.2 do Cav1.3, které vnitřní vápníkový proud, konkrétně pomalý typ (I_{CaL}) ve srovnání s pracovním atriálním myokardem (CHANDLER, J. et al., 2009; GABORIT, N. et al., 2007; GREENER, I. et al., 2011). Avšak i přesto se některé iontové kanály liší mezi sinoatriálním a atrioventrikulárním uzlem. Odlišnosti můžeme najít třeba u exprese K^+ kanálů, kde tento rozdíl může být zodpovědný za časnou a pozdější repolarizaci v sinoatriálním uzlu vzhledem k atrioventrikulárním uzlu. Rozdíly se vyskytují i při exprexi proteinů Ca^{2+} transportu. Tato diferenciace se projevuje v porovnání s atriálními myocyty. U sinoatriálního uzlu jsou to snížené odpovědi na SERCA2 a ryanodinové receptory (RyR2). SERCA2 přenáší Ca^{2+} z cytosolu buněk do lumen sarkoplazmatického retikula za spotřeby ATP během svalové kontrakce. RyR2 jsou ryaonidové receptory fungující jako vápníkové kanály, jejichž hlavní

funkcí je uvolňování kalcia ze sakroplazmatického retikula do cytosolu. V atrioventrikulárním uzlu je exprese SERCA2 stejná jako v síňových myocytech a lehce se liší pouze exprese RyR2 (GREENER, I. et al., 2011). Jaké mají tyto odlišnosti dopad na funkčnost je však stále neznámo.

Atrioventrikulární uzel se skládá z několika odlišných částí. Mimo kompaktní uzel se zde nachází ještě přechodová zóna, nižší uzlové rozšíření a svazek pronikající distálně od kompaktního uzlu. Přechodová zóna je tvořena atrio-nodálními (AN) myocyty, pronikající svazek se skládá z nodálně Hissových (NH) myocytů a uzlové rozšíření je tvořeno hlavně nodálními (N) myocyty (GREENER, I. et al., 2009). Akční potenciály AN a NH myocytů mají více negativní diastolický membránový potenciál v porovnání s N myocyty a rychlejší nástup akčního potenciálu (Obr. 10) (BILLETTE, J., 1987). Ačkoliv je exprese genu pro proteiny HCN4 kanálu, který je zodpovědný za (I_f) v celém atrioventrikulárním uzlu, zastoupení v jednotlivých typech myocytů se liší (AN 10 %, N a NH 100 %). Dalším rozdílem je přítomnost I_{Na}, který je 100% v AN myocytech a pouze má pouze 30% zastoupení v N a NH myocytech (MUNK, A. et al., 1996). Tomu odpovídá i zastoupení Nav1.5 kanálu, který chybí nebo se téměř nevyskytuje u N myocytů a má střední expresi v lidské přechodové zóně (AN myocyty) ve srovnání s pracovním síňovým myokardem (GREENER, I. et al., 2011; GREENER, I. et al., 2009; YOO, S. et al., 2006).



Obr. 10 Příklady akčních potenciálů v různých typech myocytů v AV uzlu

AN - atrio-nodální, N – nodální, NH – nodálně-Hissův, TZ – tranzitní zóna, NNP – nízké nodální prodloužení, KU – kompaktní uzel, HS – Hissův svazek

Zdroj: BARTOS, D. et al. (2015), upraveno

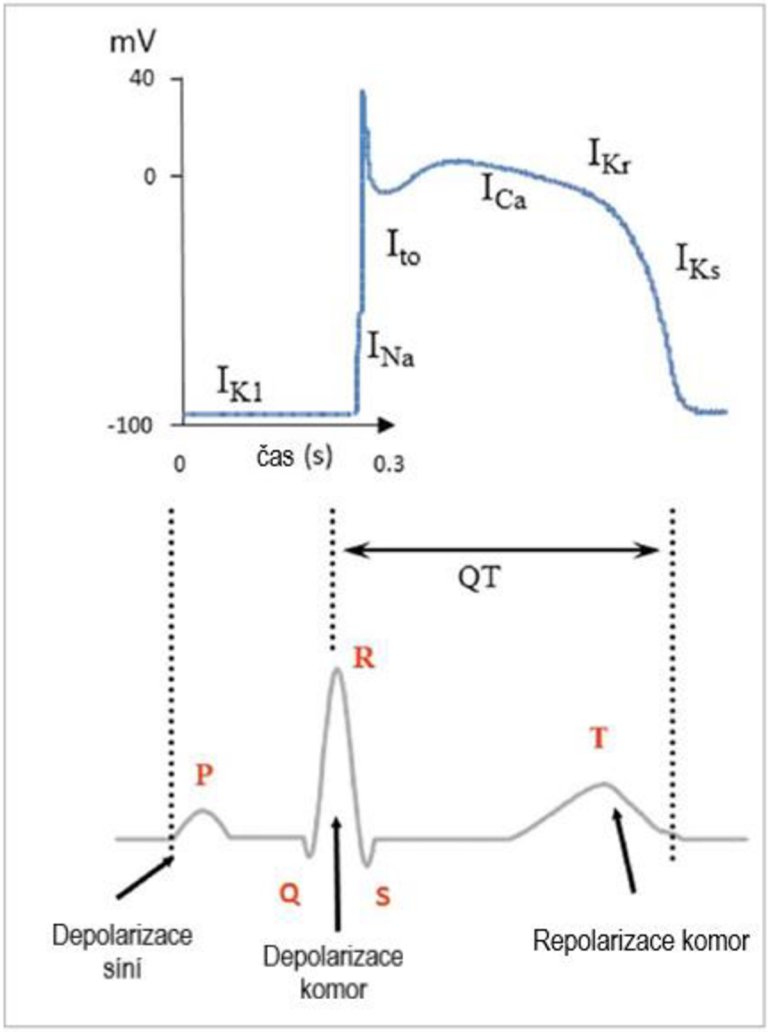
4.1.4 Systém Hissova svazku a Purkyňových vláken

Tento systém představuje ventrikulární část specializovaného převodního systému a je základem vlastní excitace a kontrakce komor. Hissův svazek je izolovaná část atrioventrikulární vodivé osy a (v normálním srdci) poskytuje jedinou vodivou cestu z atrioventrikulárního uzlu. Poté se Hissův svazek rozdvojuje na pravé a levé vlákno, které po „dosažení“ báze srdce směřují směrem k apexu (ANSARI, A. et al., 1999). Síť Purkyňových vláken je tvořená na koncích větví svazku. Specifita těchto vláken spočívá ve ztrátě izolace jako tomu je u Hissova svazku a tím pádem můžou Purkyňova vlákna excitovat ventrikulární myokard (TRANUM-JENSEN,J. et al.,1991). Hlavní funkcí celého systému je rychlé vedení akčního potenciálu skrze komory, čímž je zajištěna koordinovaná kontrakce. Při poškození srdce může tento systém fungovat i jako záložní kardiostimulátor, i když poněkud pomalejší (BARTOS, D. et al., 2015).

Na rozdíl od sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu, akční potenciál Purkyňových vláken není nodálního typu, ale má rychlejší rychlost vzestupného zdvihu, vyšší amplitudu a delší trvání akčního potenciálu, než je tomu například u komor (ANUMONWO, J. et al., 2001; PERSSON, F. et al., 2007; ROBINSON, R. et al., 1987). Rychlý zdvih a větší amplituda akčního potenciálu přispívá k rychlému vedení. Počítačové simulace navrhují, že rozdíly mezi akčním potenciálem Purkyňových vláken a komor, se vyznačují přítomností I_{CaT} v Purkyňových vláknech, ale nikoliv v komorových svalech. Dále tyto rozdíly také podmiňuje zvýšená hustota I_{Na} a a I_{NaL} a snížená hustota I_{CaL}, I_{Kr}, I_{Ks} a I_{K1} v Purkyňových vláknech

4.1.5 Komory

Pasivní plnění komor krví z předsíní nastává, když jsou komory uvolněné a jejich krevní tlak je nižší než tlak v předsíních. Po depolarizaci síní lze pozorovat na EKG ventrikulární depolarizaci jako QRS komplex. Depolarizace komor začíná zvýšením Ca^{2+} v cytosolu, což spouští kontrakci (systolu) komorových svalů. Tím pádem dojde díky zvyšování tlaku v komorách k uzavření cípatých chlopní (izovlumická kontrakce). Jakmile tlak uvnitř komor překročí ten arteriální, poloměsičité chlopně se otevřou, čímž je umožněno vypuzení krve do plicního a systémového oběhu. Během systoly nastane repolarizace, která je pozorovatelná jako T vlna na EKG. Repolarizace umožňuje odstranění Ca^{2+} a relaxaci komorového svalstva (diastola). Souhrnně mohou být tedy elektrofyziologické vlastnosti komor (depolarizace a repolarizace) popsány na EKG jako QT interval (Obr. 11) (SAENEN, J. et al., 2008; SCHWARTZ, P. et al., 2012; TOMASELLI, G. et al.,1994).



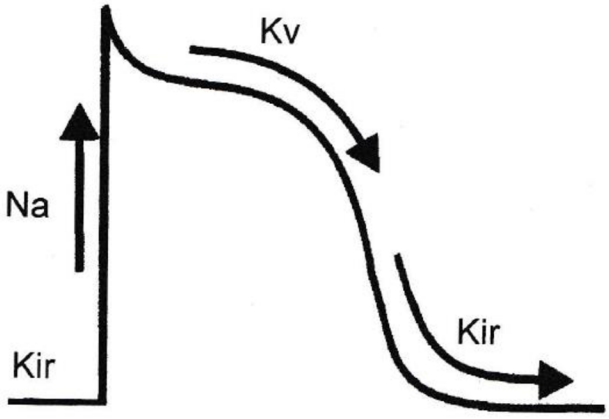
Obr. 11 Akční potenciál komor a EKG

Horní obrázek zobrazuje akční potenciál a doprovodné iontové proudy v komorách. Spodní zachycuje vlastnosti a intervaly v typickém EKG

Zdroj: PRIEST, B. & MCDERMOTT, J. (2015), upraveno

Z atrioventrikulárního uzlu se šíří akční potenciál do komor přes Hissův svazek a Purkyňova vlákna. Stejně jako u atriálního akčního potenciálu, i u komor se depolarizace „nastartuje“ díky rychlé aktivaci napěťového Na^+ kanálu (Nav), který vede velký, vnitřní I_{Na} proud. Komorový akční potenciál dosahuje více pozitivní membránový potenciál (~ 20 mV vs 0 mV). Dále má rychlejší nástup (~ 372 V/s vs 140 V/s) a má delší plató fázi než atriální akční potenciál (GRANDI, E. et al.,2011; GRANDI, E. et al., 2010). Rychlá inaktivace Nav kanálů a aktivace dočasných vnějších Kv kanálů, které vedou vnější I_{to}, směřuje k částečné repolarizaci komorového membránového potenciálu známého jako „zářezová“ fáze komorového akčního potenciálu (BASSANI, R., 2006; NERBONNE, J. & KASS, R., 2005). L-typ Cav kanálů je

aktivován také reakcí na depolarizaci membránového potenciálu, ale časový průběh aktivace je však pomalejší než u Nav kanálů (Cav kanály dosahují vrcholu okolo 20 ms vs Nav kanály < 1ms). Když je aktivován, iniciuje vnitřní I_{CaL} uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula skrze srdeční RyRs a zvyšuje intracelulární vápník $[Ca^{2+}]i$, čímž se generuje kontrakce (BERS, D., 2002). Zpožděné usměrňovače Kv kanálů jsou vzhledem k aktivaci nejpomalejší. Tyto kanály se aktivují během plató fáze a slouží k vedení vnějšího I_K, sestávajícího se z I_{Kr} a I_{Ks}. Tyto proudy se liší časovou a napěťovou závislostí, oblastní distribucí a reakcí na různé látky (MITCHESON, J. & SANGUINETTI, M., 1999). Během plató fáze zůstává akční potenciál depolarizovaný a refrakterní po stovky ms kvůli rovnováze mezi vnitřním I_{CaL} a vnějším I_K. Když se Cav kanály inaktivují, přetrvává vnější I_K a nastává repolarizace. Vnitřní opravný I_{K1} proud (nesený Kir kanály) se podílí na repolarizaci. Kir kanály jsou nejvíce prospustné při negativním membránovém potenciálu a podílí se na vytvoření klidového potenciálu komorových myocytů (Obr. 12) (LOPATIN, A. & NICHOLS, C., 2001; NICHOLS, C. & LOPATIN, A., 1997).



Obr. 12 Rozdělení hlavních draslíkových a kanálů a jejich přispění k akčnímu potenciálu komor

Zdroj: OPIE, L. (2004)

ZÁVĚR

Cílem této práce je shrnout vlastnosti a charakteristiky kardiomyocytů. Kardiomyocyt je jedním z mnoha typů buněk přítomných v srdci. Jsou to buňky srdečního svalu, tzv. myokardu. Kardiomyocyty jsou dlouhé, větvící se buňky, které mají jedno nebo dvě jádra většinou uprostřed buňky. Spoje mezi jednotlivými buňkami se nazývají interkalární disky.

Srdce neobsahuje pouze jeden typ buněk. Kromě kardiomyocytů zde najdeme například fibroblasty, což jsou základní buňky vazivové tkáně. Dalším typem buněk vyskytujícím se v srdci jsou buňky hladké svaloviny. Jejich funkce je spojena s udržováním cévního tlaku. Jiným typem jsou telocyty, které patří také mezi buňky pojivové tkáně. V srdci najdeme také adipocyty, což jsou specializované buňky pojivové tkáně, sloužící převážně k syntéze a ukládání lipidů. Epikardiální tuková tkáň obklopuje koronární tepny v epikardu a vylučuje bioaktivní molekuly. Předposledním typem jsou žírné buňky, které se podílí na imunitních reakcích, stejně jako srdeční mononukleární fagocytární buňky. Posledním typem jsou endotelie a pericyty. Endotelie jsou díky produkci kolagenu považovány za druh pojivové tkáně. Pericyty těsně sousedí s endoteliemi a podílejí se na zachování vaskulární homeostázy.

Kardiomyocyty se dělí na dva typy – pracovní a převodní. Pracovní kardiomyocyty zahrnují síňové a komorové svalové buňky. Tento typ buněk se vyznačuje schopností kontrakce. Do převodních buněk patří například buňky sinoatriálního nebo atrioventrikulárního uzlu, které se vyznačují svojí elektrickou automacií, díky které dochází k rytmickému tlukotu srdce.

Pracovní a převodní kardiomyocyty se od sebe mohou odlišovat také proteinovým složením, jelikož pracovní kardiomyocyty mají lépe vyvinutý kontraktilní aparát. Rozdíly v expresi proteinů můžeme nalézt také mezi komorami a předsíněmi. Některé proteiny tvoří kanály, které indukují proudy. Díky těmto proudům se může šířit akční potenciál skrze celé srdce. K vedení tohoto vzruchu jsou přizpůsobené převodní kardiomyocyty. Sem patří sinoatriální a atrioventrikulární uzel, Hissův svazek a Purkyňova vlákna. Všechny struktury v srdci mají charakteristické kanály, které vytváří elektrofyziologii daných oblastí srdce. Díky těmto rozdílům různé části srdce pracují odlišně a navazují na sebe tak, aby zajistily kontinuální srdeční práci.

Díky všem těmto vlastnostem a mechanismům může srdce pracovat precizně a nepřetržitě. Pro nepřetržitou funkci je potřeba kontinuální zásobování „palivy“. Srdce je v podstatě „všežravec“ a dokáže si vyrobit energii téměř z čehokoliv. Dvěma hlavními substráty jsou glukóza a mastné

kyseliny. Pro výběr substrátu je rozhodující nejen jeho množství v oběhu, ale i dostupného kyslíku. Na základě tohoto se mění i preference substrátu během vývoje srdce.

Tato charakteristika se zakládá funkcích a vlastnostech zdravého dospělého srdce. Tyto poznatky by mohly sloužit pro studenty nejen medicíny, ale i biologie, jako základní přehled buněčného složení srdce a tím i jeho vlastností. Zároveň lze díky odlišnostem od těchto charakteristik odhalit různé patologie a s nimi spojené onemocnění srdce.

ZDROJE

ACHARYA, A. et al. (2012): The bHLH transcription factor Tcf21 is required for lineage-specific EMT of cardiac fibroblast progenitors. Development, 139. 2139–2149. doi: 10.1242/dev.079970

ALI, SR. et al. (2014): Developmental heterogeneity of cardiac fibroblasts does not predict pathological proliferation and activation. Circulation research, 115, 625–635. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303794

ANDRÉS-DELGADO, L. & MERCADER, N. (2016): Interplay between cardiac function and heart development. Biochimica et biophysica acta, 1863, 1707–1716. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.03.004

ANSARI, A., HO, SY., ANDERSON, RH. (1999): Distribution of the Purkinje fibres in the sheep heart. The Anatomical record, 254, 92–97. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(19990101)254:1<92::AID-AR12>3.0.CO;2-3

ANTER, E., JESSUP, M., CALLANS, DJ. (2009): Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. Circulation, 119, 2516–2525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306

ANUMONWO, JM., TALLINI, YN., VETTER, FJ., JALIFE, J. (2001): Action potential characteristics and arrhythmogenic properties of the cardiac conduction system of the murine heart. Circulation Research, 89, 329–335. doi: 10.1161/hh1601.095894

ASHARA, T., MUROHARA, T., SULLIVAN, A. et al. (1997): Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 275(5302), 964–967. doi: 10.1126/science.275.5302.964

BARTOS, D., GRANDI, E., RIPPLINGER, C. (2015): Ion Channels in heart. Compr Physiol., 5(3), 1423–1464. doi:10.1002/cphy.c140069

BASSANI, RA. (2006): Transient outward potassium current and Ca2+ homeostasis in the heart: beyond the action potential. Brazilian journal of medical and biological research, 39, 393–403. doi: /S0100-879X2006000300010

BEI, Y., ZHOU, Q., FU, S. et al. (2015): Cardiac telocytes and fibroblasts in primary culture: different morphologies and immunophenotypes. PLoS One, 10(2), e0115991. doi: 10.1371/journal.pone.0115991

BERS, DM. (2002): Cardiac excitation-contraction coupling. Nature, 415, 198–205. doi: 10.1038/415198a

BILLETTE, J. (1987): Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. The American journal of physiology, 252, H163–H177. doi: 10.1152/ajpheart.1987.252.1.H163

BOOTH, A., MAGNUSON, A., FOUTS, J. et al. (2016): Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. Horm Mol Biol Clin Investig, 26(1), 25–42. doi: 10.1515/hmbci-2015-0073

BRUTSAERT, DL. & ANDRIES, LJ. (1992): The endocardial endothelium. Am J Phys 263(4 Pt2), 985–1002. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.4.H985

BRUTSAERT, DL. (2003): Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. Physiol Rev 83(1), 59–115. doi: 10.1152/physrev.00017.2002

BUDDE, BS., BINNER, P., WALDMULLER, S., HOHNE, W., BLANKENFELDT, W., HASSFELD, S., BROMSEN, J., DERMINTZOGLOU, A., WIECZOREK, M., MAY, E. et al. (2007): Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene. PLos One, 2, e1362. doi: 10.1371/journal.pone.0001362

BUTCHER, J. T., MC QUINN, T. C., SEDMERA, D., TRUNER, D., and MARKWALD, R.R. (2007): Transitions in early embryonic atrioventricular valvular function correspond with changes in cushion biomechanics that are predictable by tissue composition. Circ. Res.100, 1503–1511. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148684

CANTARERO, I., LUESMA, MJ., ALVAREZ-DOTU, JM. et al. (2016). Transmission electron microscopy as key technique for the characterization of telocytes. Curr Stem Cell Res Ther, 11(5), 410–414. doi: 10.2174/1574888X10666150306155435

CISMAŞIU, VB., POPESCU, LM. (2015): Telocytes transfer extracellular vesicles loaded with microRNAs to stem cells. J Cell Mol Med, 19(2), 351–358. doi: 10.1111/jcmm.12529

COHEN, HB, MOSSER, DM. (2014): Cardiac macrophages: how to mend a broken heart. Immunity, 40(1), 3–5. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.005

COMBS, M. D., and YUTZEY, K. E. (2009): Heart valve development: regulatory networks in development and disease. Circ. Res. 105, 408–421. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.201566

CONDORELLI, G., BORELLO, U., DE ANGELIS, L., LATRONICO, M., SIRABELLA, D., COLETTA, M., GALLI, R., BALCONI, G., FOLLENZI, A., FRATI, G., CUSELLA DE ANGELIS, M. G., GIOGLIO, L., AMUCHASTEGUI, S., ADORINI, L., NALDINI, L., VESCOVI, A., DEJANA, E. and COSSU, G. (2001): Cardiomyocytes induce endothelial cells to trans-differentiate into cardiac muscle: implications for myocardium regeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98(19), 10733–10738. doi:10.1073/pnas.191217898

CRAIG, SW., PARDO, JV. (1983): Gamma actin, spectrin, and intermediate filament proteins colocalize with vinculin at costameres, myofibril-to-sarcolemma attachment sites. Cell Motil., 3, 449-462. doi: 10.1002/cm.970030513

CRISAN, M., Yap, S., CASTEILLA, L. et al (2008): A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. Cell Stem Cell 3(3), 301–313. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003

DI FRANCESCO, D. (1981): A new interpretation of the pace-maker current in calf Purkinje fibres. The Journal of Physiology, 314, 359–376. doi: 10.1113/jphysiol.1981.sp013713

DI FRANCESCO, D., NOBLE, D. (2012): The funny current has a major pacemaking role in the sinus node. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society, 9, 299–301. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.09.021

DOENST, T., NGUYEN, TD., ABEL, ED. (2013): Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circul Research, 113, 709–724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376

DORN, GW., VEGA, RB., KELLY, DP. (2015): Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. Genes Develop., 29, 1981–1991. doi: 10.1101/gad.269894.115

DUROCHER, D., NEMER, M. (1998): Combinatorial interactions regulating cardiac transcription. Dev. Genet., 22, 250–262. doi: 10.1002/(SICI)1520-6408(1998)22:3<250::AID-DVG7>3.0.CO;2-5

DYER, LA. & KIRBY, ML. (2009): The Role of Secondary heart field in cardiac development. Dev. Biol., 336, 137-144. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.10.009

ENGLAND, J. and LOUGHNA, S. (2013): Heavy and light roles: myosin in the morphogenesis of the heart. Cell Mol Life Sci, 70, 1221-1239. doi: 10.1007/s00018-012-1131-1

FAUSSONE-PELLEGRINI, MS. and BANI, D. (2010): Relationships between telocytes and cardiomyocytes during pre- and post-natal life. J Cell Mol Med, 14(5), 1061–1063. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01074.x

FERLAND-MCCOLLOUGH, D., SLATER, S., RICHARD, J. et al (2017): Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology. Pharmacol Ther 171, 30–42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.008

FERTIG, ET., GHERGHICEANU, M., POPESCU, LM. (2014): Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. J Cell Mol Med, 18(10), 1938–1943. doi: 10.1111/jcmm.12436

FISHER, DJ., HEYMANN, MA., RUDOLPH, AM. (1981): Myocardial consumption of oxygen and carbohydrates in newborn sheep. Pediatr Res, 15, 843–846. doi: 10.1203/00006450-198105000-00003

FONTANA, J. a kol. Funkce buněk a lidského těla [online] (2014) [1.3.2019] http://fblt.cz/skripta/x-srdce-a-obeh-krve/1-srdce/

FRANGOGIANNIS, NG. (2012): Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease. Physiological reviews, 92: 635–688. doi: 10.1152/physrev.00008.2011

FRANK, D., KUHN, C., KATUS, H., FREY, N.D. (2006): The sarcomeric Z-disc: a nodal point in signalling and disease. J. Mol. Med., 84, 446-468. doi: 10.1007/s00109-005-0033-1

GABORIT, N., LE BOUTER, S., SZUTS, V., VARRO, A., ESCANDE, D., NATTEL, S., DEMOLOMBE, S. (2007): Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. J Physiol, 582, 675–693. doi: 10.1113/jphysiol.2006.126714

GHERGHICEANU, M., MANOLE. CG., POPESCU, LM. (2010): Telocytes in endocardium: electron microscope evidence. J Cell Mol Med, 14(9), 2330–2334. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01133.x

GIRARD, J., FERRE, P., PEGORIER, JP., DUEE, PH. (1992): Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. Physiol Rev., 72, 507–562. doi: 10.1152/physrev.1992.72.2.507

GITTENBERGER-DE GROOT, AC., VRANCKEN PEETERS, MP., MENTINK, MM., GOURDIE, RG., POELMANN, RE. (1998): Epicardium-derived cells contribute a novel population to the myocardial wall and the atrioventricular cushions. Circulation research, 82: 1043–1052. 10.1161/01.RES.82.10.1043

GOENEZEN, S., RENNIE, M. Y., and RUGONYI, S. (2012): Biomechanics of early cardiac development. Biomech. Model. Mechanobiol. 11, 1187–1204. doi:10.1007/s10237-012-0414-7

GRAHAM, A. (2000): The evolution of the vertebrates: genes and development. Curr Opin Genet Dev 10: 624–628. doi: 10.1016/S0959-437X(00)00135-0

GRANDI, E., PANDIT, SV., VOIGT, N., WORKMAN, AJ., DOBREV, D., JALIFE, J., BERS, DM. (2011): Human atrial action potential and Ca2+ model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. Circ Res., 109, 1055–1066. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253955

GRANDI, E., PASQUALINI, FS., BERS, DM. (2010): A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. J Mol Cell Cardiol., 48:112–121. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.09.019

GREENER, ID., MONFREDI, O., INADA, S., CHANDLER, NJ., TELLEZ, JO., ATKINSON, A., TAUBE, MA., BILLETER, R., ANDERSON, RH., EFIMOV, IR., MOLENAAR, P., SIGG, DC., SHARMA, V., BOYETT, MR., DOBRZYNSKI, H. (2011): Molecular architecture of the human specialised atrioventricular conduction axis. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 50, 642–651. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.12.017

GREENER, ID., TELLEZ, JO., DOBRZYNSKI, H. et al. (2009): Ion channel transcript expression at the rabbit atrioventricular conduction axis. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2, 305–315. doi: 10.1161/CIRCEP.108.803569

GREENER, ID., TELLEZ, JO., DOBRZYNSKI, H., YAMAMOTO, M., GRAHAM, GM., BILLETER, R., BOYETT, MR. (2009): Ion channel transcript expression at the rabbit atrioventricular conduction axis. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 2, 305–315. doi: 10.1161/CIRCEP.108.803569

HAILSTONES, D., BARTON, P., CHAN-THOMAS, P., SASSE, S., SUTHERLAND, C., HARDEMAN, E., GUNNING, P. (1992): Differential regulation of the atrial isoforms of the myosin light chains during striated muscle development. J Biol Chem, 267, 23295–23300. http://www.jbc.org/content/267/32/23295.long

HEIN, S., KOSTIN, S., HELING, A., MAENO, Y., SCHAPER, J. (2000): The role of the cytoskeleton in heart failure. Cardiovasc. Res., 45, 273-278. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00268-0

HUXLEY, A. (1957): Muscle structure and theories of contraction. Prog. Biophysic and Biophysical Chemistry, 7, 255-318. https://bio.ph.tum.de/fileadmin/user_upload/Vorlesungsmaterial/ZellBiochem/Huxley_PBB1957.pdf

CHANDLER, NJ., GREENER, ID., TELLEZ, JO., INADA, S., MUSA, H., MOLENAAR, P., DI FRANCESCO, D., BARUSCOTTI, M., LONGHI, R., ANDERSON, RH., BILLETER, R., SHARMA, V., SIGG, DC., BOYETT, MR., DOBRZYNSKI, H. (2009): Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker. Circulation, 119, 1562–1575. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804369

CHANG, Y., LI, C., LU, Z. et al. (2015): Multiple immunophenotypes of cardiac telocytes. Exp Cell Res, 338(2), 239–244. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.08.012

CHUCK, E. T., FREEMAN, D. M., WATANABE, M., and ROSENBAUM, D. S. (1997): Changing activation sequence in the embryonic chick heart. Implications for the development of the His-purkinje system. Circ. Res. 81, 470–476. doi:10.1161/01.RES.81.4.470

ITOI, T., LOPASCHUK, GD. (1993): The contribution of glycolysis, glucose oxidation, lactate oxidation, and fatty acid oxidation to ATP production in isolated biventricular working hearts from 2-week-old rabbits. Pediatr Res, 34, 735–741. doi: 10.1203/00006450-199312000-00008

IVEY, MJ. and TALLQUIST, MD. (2016): Defining the Cardiac Fibroblast: A New Hope Circ J., 80(11), 2269–2276. doi:10.1253/circj.CJ-16-1003.

JANICKI, JS., BROWER, GL., LEVICK, SP. (2015): The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. Methods Mol Biol, 1220, 121–139. doi: 10.1007/978-1-4939-1568-2_8

JOYNER, RW. and VAN CAPELLE, FJL.(1986): Propagation through electrically coupled cells. How a small SA node drives a large atrium. *Biophys J* 50: 1157–1164. doi: 10.1016/S0006-3495(86)83559-7

KIERSZENBAUM, AL., TRES, LL. (2016): Histology and cell biology: An Intrduction to Pathology. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Inc, 734. ISBN: 978-0-323-31330-8

KIRST, E., SELIGNOW, C., RACKEBRANDT, K., MULLER, M., GOODY, RS., VOSBERG, HP., NURNBERG, P., SCHEFFOLD, T. (2007): Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene. PLoS ONE, 2, e1362. doi: 10.1371/journal.pone.0001362

KODAMA, I., NIKMARAM, MR., BOYETT, MR., SUZUKI, R., HONJO, H., OWEIN, JM. (1997): Regional differences in the role of the Ca2+ and Na+ currents in pacemaker activity in the sinoatrial node. The American journal of physiology, 272, H2793–H2806. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.6.H2793

KOSTIN, S., HEIN, S., ARNON, E., SCHOLZ, D., SCHAPER, J. (2000): The cytoskeleton and related proteins in the human failing heart. Heart Fail. Rev., 5, 271-280. doi: 10.1023/A:1009813621103

KOSTIN, S. (2010): Myocardial telocytes: a specific new cellular entity. J Cell Mol Med, 14(7), 1917–1921. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01111.x

KUCYBALA, I., JANAS, P., CIUK, S. et al. (2017): A comprehensive guide to telocytes and their great potential in cardiovascular system. Bratisl Lek Listy, 118(5), 302–309. doi: 10.4149/BLL_2017_059

LAFLAMME, MA. & MURRY, CE. (2011): Heart regeneration. Nature, 473, 326–335. doi:10.1038/nature10147

LAKATTA, EG., MALTSEV, VA., VINOGRADOVA, TM. (2010): A coupled SYSTEM of intracellular Ca2+ clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart´s pacemaker. Circulation Research, 106, 659–673. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.206078

LAZARIDES, E. and HUBBARD, B.D. (1976): Immunological characterization of the subunit of the 100 A filaments from muscle cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 73, 4344-4348. doi: 10.1073/pnas.73.12.4344

LEHMAN, W., HATCH, V., KORMAN, V., ROSOL, M., THOMAS, L., MAYTUM, R., GEEVES, M.A., VAN EYK, J.E., TOBACMAN, L.S., CRAIG, R. (2000): Tropomyosin and actin isoforms modulate the localization of tropomyosin strands on actin filaments. J. Mol. Biol., 302, 593-606. doi: 10.1006/jmbi.2000.4080

LEOR, J., PALEVSKI, D., AMIT, U. et al. (2016): Macrophages and regeneration: lessons from the heart. Semin Cell Dev Biol 58, 26–33. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.04.012

LERI, A., KAJSTURA, J., ANVERSA, P. (2010): Cardiac regeneration and aging. In: ROSENTHAL, N., HARVEY, RP., eds. Heart Development and Regeneration, vol II. London: Elsevier; 951–980. doi: 10.1016/B978-0-12-381332-9.00045-1

LERI, A., ROTA, M., PASQUALINI, FS., GOICHBERG, P., ANVERSA, P. (2015): Origin of cardiomyocytes in adult heart. Circ. Res., 116, 150-166. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303595

LEVICK, SP., MELÉNDEZ, GC., PLANTE, E. et al (2011): Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. Cardiovasc Res, 89(1), 12–19. doi: 10.1093/cvr/cvq272

LI, J., GREENER, ID., INADA S., et al. (2008): Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node. Circ Res 102 (8), 975–985. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.172403

LI, J., GREENER, ID., INADA, S., NIKOLSKI, VP., YAMAMOTO, M., HANCOX, JC., ZHANG, H., BILLETER, R., EFIMOV, IR., DOBRZYNSKI, H., BOYETT, MR. (2008): Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node. Circulation Research, 102, 975–985. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.172403

LINDSEY, S. E., and BUTCHER, J. T. (2011): The cycle of form and function in cardiac valvulo genesis. Aswan Heart Cent. Sci. PractSer. 2, 10. doi: 10.5339/ahcsps.2011.10

LINDSEY, SE, BUTCHER, JT and YALCIN, HC (2014): Mechanical regulation of cardiac development. Front. Physiol. 5, 318. doi: 10.3389/fphys.2014.00318

LIU, J., BRESSAN, M., HASSEL, D., HUISKEN, J., STAUDT, D., KIKUCHI, K., et al. (2010): A dual role for ErbB2 signaling in cardiac trabeculation. Development 137,3867–3875. doi: 10.1242/dev.053736

LOCKHART, M., WIRRIG, E., PHELPS, A., and WESSELS, A. (2011): Extracellular matrix and heart development. Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol. 91, 535–550. doi: 10.1002/bdra.20810

LOPASCHUK, GD., SPAFFORD, MA. (1990): Energy substrate utilization by isolated working hearts from newborn rabbits. Am J Physiol., 258, H1274–1280. doi: 10.1152/ajpheart.1990.258.5.H1274

LOPASCHUK, GD., SPAFFORD, MA., MARSH, DR. (1991): Glycolysis is predominant source of myocardial ATP production immediately after birth. Am J Physiol, 261, H1698–1705. doi: 10.1152/ajpheart.1991.261.6.H1698

LOPASCHUK, GD. et al. (1997): Glucose metabolism in the ischemia heart. Circulation, 95, 313-315. doi: 10.1161/01.CIR.95.2.313

LOPASCHUK, GD. et al. (2002): Metabolic modulation. A means to mend a broken heart. Circulation, 105, 140-142. doi: 10.1161/circ.105.2.140

LOPASCHUK, GD., JASWAL, JS. (2010): Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation. J Cardiovasc Pharmacol., 56, 130–140. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181e74a14

LOPATIN, AN., NICHOLS, CG. (2001): Inward rectifiers in the heart: an update on I(K1). J Mol Cell Cardiol., 33, 625–638. doi: 10.1006/jmcc.2001.1344

MALTSEV, VA., LAKATTA, EG. (2012): The funny current in the context of the coupled-clock pacemaker cell system. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society, 9, 302–307. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.09.022

MANNER, J. (2004): On rotation, torsion, lateralization, and handedness of the embryonic heart loop: new insights from a simulation model for the heart loop of chick embryos. Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. 278, 481–492. doi:10.1002/ar.a.20036

MARÍN-GARCIA, J. (2007): Chapeter 12 - Cardiomyopathies: A comparative analysis of phenotypes and genotypes. In: Post-genomic cardiology. Amsterdam; Boston: Academic press, 363-426. ISBN 978-0-12-373698-7

MARKWALD, R. R., MJAATVEDT, C. H., KRUG, E. L. and SINNING, A. R. (1990): Inductive Interactions in Heart Development. Annals of the New York Academy of Sciences, 588: 13-25. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb13193.x

MARONE, G., DE CRESCENZO, G., ADT, M. et al (1995): Immunological characterization and functional importance of human heart mast cells. Immunopharmacology, 31(1), 1–18. doi: 10.1016/0162-3109(95)00037-3

MC KILLOP, DF. And GEEVES, MA.D.F. (1993): Regulation of the interaction between actin and myosin subfragment 1: evidence for three states of the thin filament. Biophys. J., 65, 693-701. doi: 10.1016/S0006-3495(93)81110-X

MC LARTY, JL., MELÉNDEZ, GC., SPENCER, WJ. et al (2011): Isolation of functional cardiac immune cells. J Vis Exp, 58, e3020. doi: 10.3791/3020

MEILHAC, S. M., ESNER, M., KELLY, R. G., NICOLAS, J. F. and BUCKINGHAM, M. E. (2004): The clonal origin of myocardial cells in different regions of the embryonicmouse heart. Dev. Cell 6, 685–698. doi: 10.1016/S1534-5807(04)00133-9

MIKAWA, T. , BORISOV, A. , BROWN, A. M. and FISCHMAN, D. A. (1992): Clonal analysis of cardiac morphogenesis in the chicken embryo using a replication-defective retrovirus: I. Formation of the ventricular myocardium. Dev. Dyn., 193, 11-23. doi:10.1002/aja.1001930104

MITCHESON, JS., SANGUINETTI, MC. (1999): Biophysical properties and molecular basis of cardiac rapid and slow delayed rectifier potassium channels. Cellular physiology and biochemistry, 9, 201–216. doi: 10.1159/000016317

MOORE-MORRIS, T. et al. (2014): Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. The Journal of clinical investigation, 124, 2921 - 2934. doi: 10.1172/JCI74783

MOORMAN, A. F. and CHRISTOFFELS, V. M. (2003): Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. Physiol. Rev.83, 1223–1267. doi: 10.1152/phys-rev.00006.2003

MUNK, AA., ADJEMIAN, RA., ZHAO, J., OGBAGHEBRIEL, A., SHRIER, A. (1996): Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node. The Journal of Physiology, 493(Pt 3), 801–818. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021424

NAKADA, Y., CANSECO, DC., THET, S., ABDISALAAM, S., ASAITHAMBY, A., SANTOS, CX., SHAH, A., ZHANG, H., FABER, JE., KINTER, MT., SZWEDA, LI., XING, C., DEBERARDINIS, R., OZ, O., LU, Z., ZHANG, CC., KIMURA, W., SADEK, HA. (2017): Hypoxia induces heart regeneration in adult mice. Nature, 541, 222–227. doi: 10.1038/nature20173

NERBONNE, JM., KASS, RS. (2005): Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol. Rev., 85, 1205–1253. doi: 10.1152/physrev.00002.2005

NICHOLS, CG. and LOPATIN, AN. (1997): Inward rectifier potassium channels. Annual review of physiology, 59, 171–191. doi: 10.1146/annurev.physiol.59.1.171

NISHIKIMI, T., MAEDA, N., MATSUOKA, H. (2006): The role of natriuretic peptided in cardioprotection. Cardiovasc. Res., 69, 318 – 328. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.10.001

NOIREAUD, J., ANDRIANTSITOHAINA, R. (2014): Recent insights in the paracrine modulation of cardiomyocyte contractility by cardiac endothelial cells. Biomed Res Int 1:923805. doi: 10.1155/2014/923805

NOVÁKOVÁ, M. Srdce. In: WILHELM, Z. a kol. (2010): Stručný přehled fyziologie člověka pro bakalářské studijní programy. 4 vyd. Brno, Masarykova univerzita. s. 27-33. ISBN 978-80-210-5283-3

OISHI, Y., MANABE, I. (2016): Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. Clin Exp Pharmacol Physiol, 43(3), 294–303. doi: 10.1111/1440-1681.12539

OPIE, LH. (2004): Heart physiology – from cell to circullation. 4th ed. Philadephia: Lippincott Williams-Wilkins. s. 648. ISBN 0-7817-4278

PAPA, I., ASTIER, C., KWIATEK, O., RAYNUD, F., BONNAL, C., LEBART, MC., ROUSTAN, C., BENYAMIN, Y. (1999): Alpha actinin–CapZ, an anchoring complex for thin filaments in Z-line. J. Muscle Res. Cell Motil., 20, 187-197. doi: 10.1023/A:1005489319058

PERSON, A. D., KLEWER, S. E. and RUNYAN, R. B. (2005): Cell biology of cardiac cushion development. Int. Rev. Cytol. 243, 287–335. doi: 10.1016/S0074-7696(05)43005-3

PERSSON, F., ANDERSSON, B., DUKER G., JACOBSON, I., CARLSSON, L. (2007): Functional effects of the late sodium current inhibition by AZD7009 and lidocaine in rabbit isolated atrial and ventricular tissue and Purkinje fibre. European journal of pharmacology, 558, 133–143. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.040

PESSIN, JE. et al. (1992): Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. Rev Physiol, 82, 2017-2025. doi: 10.1146/annurev.ph.54.030192.004403

POETTER, K., JIANGi, H., HASSANZADEH, S., MASTER, SR., CHANG, A., DALAKAS, MC., RAYMENT, I., SELLERS, JR., FANANAPAZIR, L., EPSTEIN, ND. (1996): Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. Nat Genet, 13, 63–69. doi: 10.1038/ng0596-63

POETTER, L.R., ABBEY-HOSCH, S., DICKEY, D.M. (2006): Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. Endocr. Rev., 27, 47–72. doi: 10.1210/er.2005-0014

POPESCU, LM., MANOLE, CG., GHERGHICEANU, M. et al. (2010): Telocytes in human epicardium. J Cell Mol Med, 14(8), 2085–2093. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01129.x

PRIEST, B and MC DERMOTT. (2015): Cardiac ion channels. Journal List, 9 (6), 352-359. doi: 10.1080/19336950.2015.1076597

RANA, M. S., CHRISTOFFELS, V. M. and MOORMAN, A. F. (2013): A molecular and genetic outline of cardiac morphogenesis. Acta Physiol. 207, 588–615. doi:10.1111/apha.12061

RANDLE, PJ., et al. (1963): The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet, 281: 785-789. doi: 10.1016/S0140-6736(63)91500-9

RAPPAPORT, J., SAMUEL, JL. (1988): Microtubules in cardiac myocytes. Int. Rev. Cytol., 113, 101-143. doi: 10.1016/S0074-7696(08)60847-5

REFSEQ: NCBI REFERENCE SEQUENCE DATABASE (2019) [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/ (cit. 18.4.2019)

REID, AC., SILVER RB., LEVI R. (2007): Renin: at the heart of the mast cell. Immunol Rev, 217, 123–140. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00514.x

REISER, PJ., PORTMAN, MA., NING, XH., SCHOMISCH MORAVEC, C. (2001): Human cardiac myosin heavy chain isoforms in fetal and failing adult atria and ventricles. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 28, H1814–H1820. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1814

RITTERHOFF, J., TIAN, R. (2017): Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. Cardiovasc Res.,113(4), 411–421. doi:10.1093/cvr/cvx017

ROBINSON, RB., BOYDEN, PA., HOFFMAN, BF., HEWETT, KW. (1987): Electrical restitution process in dispersed canine cardiac Purkinje and ventricular cells. Am J Physiol., 253, H1018–H1025. doi: 10.1152/ajpheart.1987.253.5.H1018

ROKYTA,R. et al. (1938): Fyziologie. 3. vyd. Praha: Galén, 2016. 434 s. ISBN: 978-80-7492-238-1

RUSSELL, RR. et al. (1996): Insulin stimulates translocation of both GLUT4 and GLUT1 in the heart. Circulation, 94, 1-308

RUSU, MC., POP, F., HOSTIUC, S. et al. (2012): Telocytes form networks in normal cardiac tissues. Histol Histopathol, 27(6), 807–816. doi: 10.14670/HH-27.807

SAENEN, JB., VRINTS, CJ. (2008): Molecular aspects of the congenital and acquired Long QT Syndrome: clinical implications. J Mol Cell Cardiol., 44, 633–646. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.01.006

SAMSA, L. A., YANG, B. and LIU, J. (2013): Embryonic cardiac chamber maturation: trabeculation, conduction, and cardiomyocyte proliferation. Am. J. Med. Genet.C Semin. Med. Genet. 163C, 157–168. doi: 10.1002/ajmg.c.31366

SEQUEIRA, V., NIJENKAMP, L.,REGAN, J., VAN DER VELDEN, J. (2014): The physiological role of cardiac cytoskeleton and its alterations in heart failure. Biochim. Biophys. Acta, 1838 (2), 700-722. doi: 10.1016/j.bbamem.2013.07.011

SCHRAM, G., POURRIER, M., MELNYK, P., NATTEL, S. (2002): Diferential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. Circ Res., 90, 939-950. doi: 10.1161/01.RES.0000018627.89528.6

SCHRAM, G., POURRIER, M., MELNYK, P., NATTEL, S. (2002): Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. Circ. Res., 90, 939–950. doi: 10.1161/01.RES.0000018627.89528.6F

SCHWARTZ, PJ., CROTTI, L., INSOLIA, R. (2012): Long-QT syndrome: from genetics to management. Circ Arrhythm Electrophysiol., 5, 868–877. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962019

SMITH, CL., BAEK, ST., SUNG, CY., TALLQUIST, MD. (2011): Epicardial-derived cell epithelial-to-mesenchymal transition and fate specification require PDGF receptor signaling. Circulation research, 108 (12), e15–e26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.235531

SMORODINOVA, N., BLÁHA, M., MELENOVSKÝ, V. et al (2017): Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. PLoS One, 12(2), e0172691. doi: 10.1371/journal.pone.0172691

SNIDER, P., STANDLEY, KN., WANG, J., AZHAR, M., DOETSCHMAN, T., CONWAY, SJ. (2009): Origin of cardiac fibroblasts and the role of periostin. Circulation research, 105: 934–947. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.201400

SONG, W., WANG, H., WU, Q. (2015): Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (NPPA). Gene wiki review, 569, 1 -6. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.029

SOONPAA, MH. & FIELD, LJ. (1998): Survey of studies examining mammalian cardio-myocyte DNA synthesis. Circ Res., 83, 15–26. doi: 10.1161/01.RES.83.1.15

SPACH, MS., LIEBERMAN, M., SCOTT, JG., BARR, RC., JOHNSON, EA., KOOTSEY, JM. (1971): Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. Circulation Research, 29, 156–172. doi: 10.1161/01.RES.29.2.156

SRIVSTAVA, D. & OLSON, EN. (2000): A genetic blueprint for cardiac development. Nature, 407, 221-226. doi: 10.1038/35025190

TELLEZ, JO., DOBRZYNSKI, H., GREENER, ID., GRAHAM, GM., LAING, E., HONJO, H., HUBBARD, SJ., BOYETT, MR., BILLETER, R. (2006): Differential expression of ion channel transcripts in atrial muscle and sinoatrial node in rabbit. Circulation Research, 99, 1384–1393. doi: 10.1161/01.RES.0000251717.98379.69

TOMASELLI, GF., BEUCKELMANN, DJ., CALKINS, HG., BERGER, RD., KESSLER, PD., LAWRENCE, JH., KASS, D., FELDMAN, AM., MARBAN, E. (1994): Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. Circulation, 90, 2534–2539. doi: 10.1161/01.CIR.90.5.2534

TRANUM-JENSEN, J., WILDE, AA., VERMEULEN, JT., JANSE, MJ. (1991): Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibers and ventricular muscle in rabbit and pig hearts. Circulation Research, 69, 429–437. doi: 10.1161/01.RES.69.2.429

TSUTSUI, H., ISHIHARA, K., COOPER, G. (1993): Cytoskeletal role in the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. Science, 260, 682-687. doi: 10.1126/science.8097594

TSUTSUI, H., TAGAWA, H., KENT, R.L., MC COLLAM, P.L., ISHIHARA, K., NAGATSU, M., COOPER, G. (1994): Role of microtubules in contractile dysfunction of hypertrophied cardiocytes. Circulation, 90, 533-555. doi: 10.1161/01.CIR.90.1.533

VAN DEN BERG, G. and MOORMAN, A. F. (2009): Concepts of cardiac development inretrospect. Pediatr. Cardiol. 30, 580–587. doi: 10.1007/s00246-008-9369-y

VAN DEN BORNE, SW., DIEZ, J., BLANKESTETEIJN, WM., VERJANS, J., HOFSTRA, L., NARULA, J. (2010): Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. Nature Reviews Cardiology, 7: 30–37. doi:10.1038/nrcardio.2009.199

VANDEKERCKHOVE, J., BUGAISKY, G., BUCKINGHAM, M. (1986): Simultaneous expression of skeletal muscle and heart actin proteins in various striated muscle tissues and cells. A quantitative determination of the two actin isoforms. J. Biol. Chem., 261, 1838-1843. https://pdfs.semanticscholar.org/1b8a/dae2ad9040805c204fabc697cbf7053e1598.pdf

VARGA, I., KYSELOVIČ, J., DANISOVIC, L. GALFIOVA, P. (2017): The Non-cardiomyocyte cells of the heart. Their possible roles in exercise-induced cardiac regeneration and remodeling. Adv Exp Med Biol, 999, 117-136. doi: 10.1007/978-981-10-4307-9_8

VARGA, I., MIKO, M., ORAVCOVÁ, L. et al. (2015): Ultra-structural morphology of long-term cultivated white adipose tissue-derived stem cells. Cell Tissue Bank, 16(4), 639–647. doi: 10.1007/s10561-015-9513-x

VERZI, M. P., MC CULLEY, D. J., DE VAL, S., DODOU, E. and BLACK, B. L. (2005): The rightventricle, outflow tract, and ventricular septum comprise a restricted expression domain within the secondary/anterior heart field. Dev. Biol. 287, 134–145. doi:10.1016/j.ydbio.2005.08.041

VIBERT, P., CRAIG, R., LEHMAN, W. (1997): Steric-model for activation of muscle thin filaments. J. Mol. Biol., 266, 8-14. doi: 10.1006/jmbi.1996.0800

VOEKEL, T., ANDERSEN, C., UNGER, A., JUST, S., ROTTBAUER, W., LINKE, WA. (2013): Lysine methyltransferase Smyd2 regulates Hsp90-mediated protection of the sarcomeric titin springs and cardiac function. Biochim. Biophys. Acta 1833 (4), 812–822. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.09.012

WALSH, R., RUTLAND, C., THOMAS, R, LOUGHNA, S. (2010): Cardiomyopathy: a systematic review of disease-causing mutations in myosin heavy chain 7 and their phenotypic manifestations. Cardiology, 115, 49-60. doi: 10.1159/000252808

WATKINS, SC, SAMUEL, JL, MAROTTE, F., BERTIER-SAVALLE, B., RAPPAPORT, L. (1987): Microtubules and desmin filaments during onset of heart hypertrophy in rat: a double immunoelectron microscope study. Circ. Res., 60, 327-336. doi: 10.1161/01.RES.60.3.327

WEBER, A.,PENNISE, CR., BABCOCK, GG., FOWLER, VM. (1994): Tropomodulin caps the pointed ends of actin filaments. J. Cell Biol., 127,1627-1635. doi: 10.1083/jcb.127.6.1627

WENINK, A. (2009): Cardiovascular development. In: YAGEL, S., SILVERMAN, NH., GEMBRUCH, U. Fetal cardiology: embryology, genetics, physiology, echocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac diseases (2nd ed.). New York: Informa Healthcare, 1-8. ISBN 978-0-415-43265-8

WESSELS, A. and SEDMERA, D. (2003): Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. Physiol. Genomics15, 165–176. doi: 10.1152/physiolge-nomics.00033.2003

WESSELS, A., VERMEULEN, JL., VIRAGH, S., KALMAN, F., LAMERS, WH., MOORMAN, AF. (1991): Spatial distribution of ‘‘tissue-specific’’ antigens in the developing human heart and skeletal muscle. II. An immunohistochemical analysis of myosin heavy chain isoform expression patterns in the embryonic heart. Anat Rec, 229, 355–368. doi: 10.1002/ar.1092290309

YANG, M., TABER, L. A. and CLARK, E. B. (1994): A nonliner poroelastic model for the trabecular embryonic heart. J. Biomech. Eng.116, 213–223. doi:10.1115/1.2895722

YOO, S., DOBRZYNSKI, H., FEDOROV, VV., XU, SZ., YAMANUSHI, TT., JONES, SA., YAMAMOTO, M., NIKOLSKI, VP., EFIMOV, IR., BOYETT, MR. (2006): Localization of Na+ channel isoforms at the atrioventricular junction and atrioventricular node in the rat. Circulation, 114, 1360–1371. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613182

ZAFFRAN, S., KELLY, R. G., MEILHAC, S. M., BUCKINGHAM, M. E. and BROWN, N. A. (2004): Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. Circ.Res. 95, 261–268. doi: 10.1161/01.RES.0000136815.73623.BE