تأثیر نیکل بر مسدود کردن جریان یونی گذرای کلسیمی سلولهای گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخورده و سالم قلب خرگوش

*دکتر محمدرضا نیکمرام I
دکتر مارک ریچاردبویت II

چکیده

گره سینوسی ـ دهلیزی قلب پستانداران از نقطه نظر بافتی و الکتروفیزیولوژیک یکنواخت نیست. تفکر و تحقیق در زمینه جریانهای یونی که موجب تفاوت در فعالیت الکتریکی می‌شود به تازگی شروع شده است. یکی از جریانهای یونی که به نظر می‌رسد در مرکز گره سینوسی ـ دهلیزی در پتانسیل عمل نقش داشته باشد جریان یونی گذرای کلسیمی یا I_{CaT} می‌باشد که در این مطالعه تأثیر مسدود کردن جریان مذکور بر فعالیت پیس میکری نواحی محیطی و مرکزی ۹ نمونه از گره سینوسی ـ دهلیزی قلب سالم و دست نخورده خرگوش توسط ٤٠ میکرو مولار نیکل و به مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت. در همه موارد نیکل تغییر معنی‌داری را بر مختصات شکل پتانسیل عمل در ناحیه مرکزی و در ناحیه محیطی نشان نداد. این احتمال وجود دارد که تحت شرایط فیزیولوژیک جریان یونی گذرای کلسیمی I_{CaT} در هر دو ناحیه مذکور غیر فعال باشد. همچنین ممکن است گفته شود که جریان مورد بحث در مرکز مهم است اما در حضور نیکل خاصیت پیس میکری شیفت پیدا کرده و اثر نیکل پنهان می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – گره سینوسی ـ دهلیزی ۲ – جریان یونی گذرای کلسیمی (I_{CaT}) ۳ – نیکل

مقدمه

گره سینوسی ـ دهلیزی قلب پستانداران از جمله خرگوش از نقطه نظر بافت شناسی و الکتروفیزیولوژی بافتی ناهمگن است(۸-۱) نیکمرام و بویت نشان داده‌اند که شکل پتانسیل عمل نواحی سه گانه مرکزی، محیطی و بینابینی گره سینوسی ـ دهلیزی در قلب خرگوش در ۹ مشخصه کاملاً متفاوت می‌باشد(۹). این تفاوت می‌تواند مربوط به تفاوت در وجود یا عدم وجود جریانهای یونی مختلف در مناطق سه گانه مذکور باشد که خود یک بحث نسبتاً جدید محسوب می‌شود(۱۰). نقش جریان یونی "I_f" (hyperpolarization activated current) در ناحیه محیطی خیلی مهمتر از ناحیه مرکزی گره سینوسی ـ دهلیزی است.

نیکمرام و همکارانش(۱۱و ۱۲) نشان داده‌اند که مسدود کردن جریان مذکور اثرات بزرگتر و بیشتری بر پتانسیل پیس میکری و فعالیت آن در ناحیه محیطی، زمانی که با ناحیه مرکزی گره سینوسی ـ دهلیزی مقایسه شود دارد که این موضوع فعالیت زیادتر پیس میکری ذاتی سلولهای ناحیه محیطی را توجیه می‌کند.

Bouman و همکارانش(۱۳) نشان داده‌اند که هر چه از ناحیه مرکزی به سمت ناحیه محیطی گره می‌رویم نقش جریان جبران کننده تأخیری K یا I_{kr} (delayed-rectifying k^+ current) مهمتر می‌شود. همچنین گزارش شده است که جریان I_{st}(sustained current) در ناحیه مرکزی وجود دارد اما

I) استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده توانبخشی، میدان مادر، خیابان شهید شاه‌نظری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول).
II) استادیار فیزیولوژی، دپارتمان فیزیولوژی، دانشگاه لیدز، انگستان.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

در سلولهای ناحیه محیطی وجود ندارد(۱۴و ۱۵). در گره سینوسی ـ دهلیزی سالم و نیز در توپهای کوچک بافتی تهیه شده از گره سینوسی ـ دهلیزی، ماکزیمم سرعت بالاروندگی پتانسیل عمل (maximum upstroke velocitiy) بتدریج از ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی گره سینوسی ـ دهلیزی افزایش می‌یابد(۱۹-۱۶) که این افزایش در ناحیه محیطی گره نشانه افزایش جریان یونی سریع سدیمی (I_{Na}) حساس به ماده TTX(fast inward sodium current) است. همچنین مشاهده شد که در ناحیه مرکزی کاهش سرعت بالاروندگی مربوط به وجود جریان یونی گذرای کلسیمی ($I_{Ca\,T}$ (Trasient Ca^{+2} current) می‌باشد(۲۰).

به نظر می‌رسد که جریان یونی گذرای کلسیمی در مرکز گره در ایجاد شیب پیس میکری نقش دارد و این احتمال با مسدود کردن آن توسط مواد شیمیایی مناسب توسط دیگران بررسی گردیده است.

نیکل از جمله موادی می‌باشد که جهت مسدود کردن جریان مذکور در سلولهای ایزوله شده گره سینوسی ـدهلیزی استفاده شده است(۲۲-۲۰) اما در بررسیهای انجام شده هیچ تحقیقی جهت مهار این جریان توسط نیکل در گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخورده و سالم صورت نگرفته است بنابراین مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر نیکل بر مسدود کردن جریان یونی گذرای کلسیمی (پس از ثبت الکتریکی از ناحیه مرکزی و محیطی گره سینوسی ـ دهلیزی سالم و دست نخورده به عنوان کنترل) انجام شد که طی آن از ۴۰ میکرومولار نیکل به مدت ۳۰ دقیقه (براساس مقالات) استفاده گردید تا نقش احتمالی این جریان در نواحی مختلف گره سینوسی ـ دهلیزی سالم مشخص شود.

روش بررسی

در این مطالعه خرگوشهای نیوزلندی از هر دو جنس با وزن ۱/۵ تا ۲ کیلوگرم انتخاب گردید که پس از بیهوش شدن با سدیم پنتوباربیتال (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، سینه و پریکاردیوم آنها مطابق روشی که اولین بار توسط Paesd Carvallo و همکارانش به کار رفته بود(۲۳) شکافته و قلب در حال تپش خیلی سریع در محلول Tyrode که توسط اکسیژن تازه، اکسیژن رسانی می‌شد در درجه حرارت اتاق (۲۲ درجه سانتی‌گراد) قرار داده شد.

پس از شستن خونها و جدا کردن بافتهای چربی، پیوندی، ماهیچه بطنی و دهلیز چپ، دهلیز راست به تنهایی باقی می‌ماند که آن را با قیچی مخصوص باز کرده تا سطح داخلی دهلیز راست در معرض دید محقق قرار گیرد.

در این مرحله با ظرافت تمام قطعات دهلیز راست در زیر میکروسکوپ نوری با قیچی مخصوص تا زمانی که گره سینوسی دهلیزی و اطراف آن با ابعادی در حدود ۱۵×۱۵ میلیمتر باقی بماند جدا می‌شد سپس بافت آماده شده به اتاقک آلومینیومی ثبت فعالیتهای الکتریکی منتقل و پس از ثابت شدن درون ظرف شیشه‌ای بطور دائم توسط محلول Tyrode و O2 تغذیه و اکسیژن رسانی می‌شد. سپس محلول Tyrode توسط پمپ خاصی تخلیه می‌گردید.

در ابتدا فعالیتهای الکتریکی گره سینوسی ـ دهلیزی از نواحی محیطی و مرکزی به عنوان کنترل ثبت شده و بعد نمونه در معرض ۴۰ میکرومولار نیکل قرار می‌گرفت و بطور مجدد فعالیتهای الکتریکی ثبت می‌گردید.

تمام آزمایشها در دمای ۳۲ درجه سانتی‌گراد انجام می‌شد(۲۴). ثبت فعالیت الکتریکی تمام نمونه‌ها از نوع ثبت داخل سلولی بوده و توسط Conventional glass microelectrode صورت می‌گرفت.

میکروالکترودها به یک آمپلی فایر یا تقویت کننده وصل شده بودند.

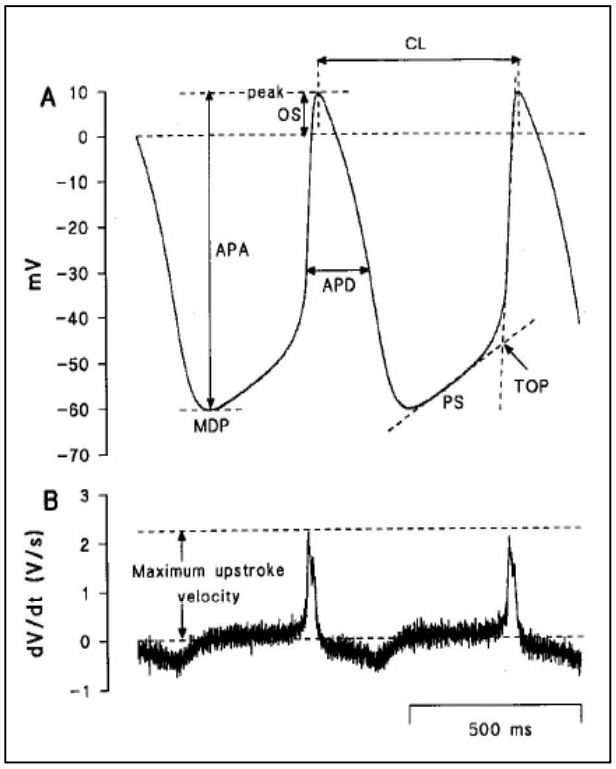
روی صفحه مانیتور کامپیوتر خروجیها قابل مشاهده بوده و در کامپیوتر ذخیره می‌شدند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

یک دستگاه CED1401 که تبدیل کننده آنالوگ به دیژیتال است نیز در مسیر قرار داده شده بود.

از طرفی فعالیتهای الکتریکی روی کاغذ شطرنجی قلم ثبات نیز ثابت می‌شد.

از هر پتانسیل عمل ثبت شده فاکتورهای زیر مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند(شکل شماره ۱):



تصویر شماره ۱- فعالیت ثبت شده از ناحیه مرکزی گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخورده. پتانسیل غشا، (پنل A) و سرعت تغییرات لحظه‌ای ولتاژ(پنل B) نشان داده شده‌اند. پتانسیل قله(OS)، پتانسیل قعر(MDP)، بلندی پتانسیل عمل(APA)، شیب پیس‌میکری(PS)، ماکزیمم سرعت بالاروندگی یا بالاترین سرعت تغییرات لحظه‌ای ولتاژ(dv/dt) فاصله زمانی بین پتانسیل عمل(ADP)، طول دوره(CL) و محل شروع پتانسیل عمل(TOP) در شکل نشان داده شده‌اند.

۱- Overshoot (OS): منظور پتانسیل غشا، در قله پتانسیل عمل می‌باشد که پتانسیل قله نامیده می‌شود.

۲- Maximum diastolic potential(MDP): بیشترین پتانسیل منفی ثبت شده در طی دیاستول قلب می‌باشد که بطور خلاصه پتانسیل قعر نام‌گذاری شده است.

۳- Action potential amplitude(APA): حاصل جمع پتانسیلهای OS و MDP بدون در نظر گرفتن علامت پتانسیلها می‌باشد.

این پتانسیل را به نام بلندی پتانسیل می‌شناسیم.

٤- Maximum upstroke velocity (MUV): ماکزیمم سرعت بالاروندگی یا همان مشتق ولتاژ طی پتانسیل عمل است که بر حسب ولت بر ثانیه توسط دستگاه محاسبه می‌شود.

٥- Take-off potential(TOP): پتانسیل غشا در جایی است که فعالیت واقعی پتانسیل عمل گره رخ می‌دهد و می‌توان آن را همان آستانه تحریک نامید.

٦- Pacemaker slope(PS): شیب پتانسیل پیس میکری می‌باشد که بر اساس فاز خطی پتانسیل پیس میکری از MDP تا TOP اندازه‌گیری می‌شود.

۷- Cycle Length(CL): طول یک دوره پتانسیل عمل است که شامل زمان بین ۲ پتانسیل عمل می‌باشد و در قله‌های هر دو پتانسیل عمل اندازه‌گیری می‌شود.

۸- Action potential duration(APD): زمان بین دپولاریزه و هیپرپولاریزه شدن است که در ۳۰- میلی‌ولت اندازه‌گیری می‌شود.

۹- Rate: میزان فعالیت خودبخودی بر حسب هرتز است و توسط دستگاه اندازه‌گیری می‌شود. همچنین فاصله (میلیمتر) هر یک از نواحی سه‌گانه از ستیغ انتهایی یا کریستاترمینالیس نیز استخراج گردید.

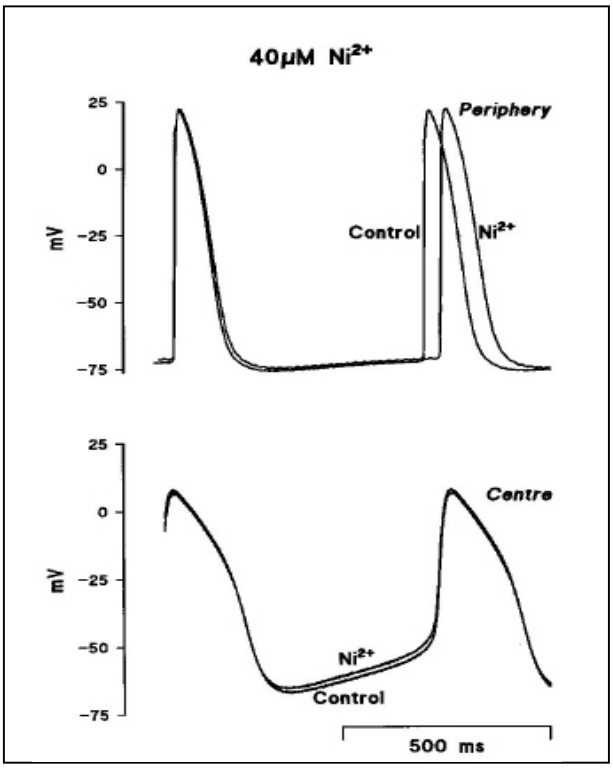
میانگین و خطای معیار میانگینها (SEMs) توسط نرم‌افزار CSTAT و EXCELL اندازه‌گیری و تست

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

T student به منظـــور بررســـی تفاوتـها بـه کـار گرفتـه شدند.

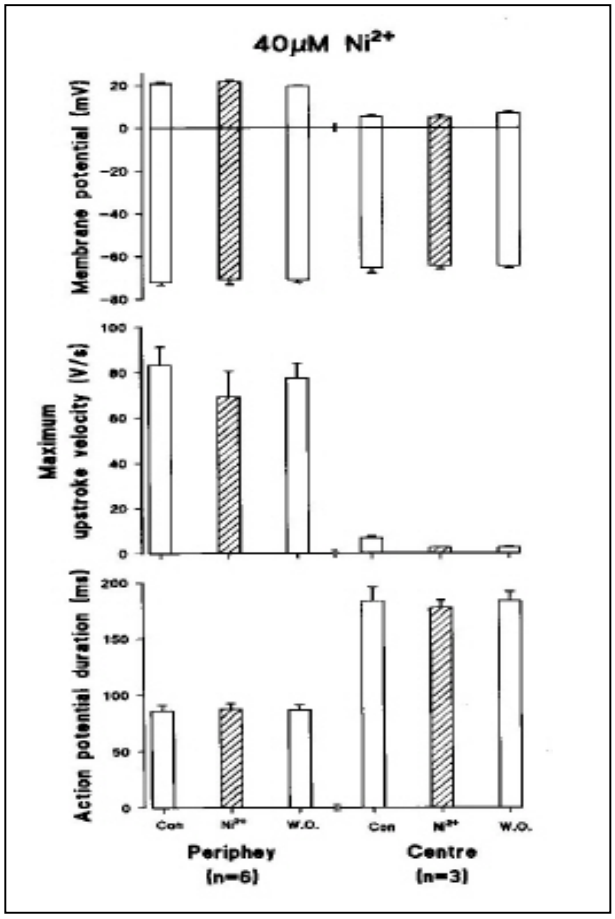
نتایج

شکـل شـماره ۲ پتانسـیلهای عمـل ثبـت شـده از نواحـی محیطی و مرکزی گره سینوسی ـ دهلیزی را قبل از مصرف نیکل نشان می‌دهد.



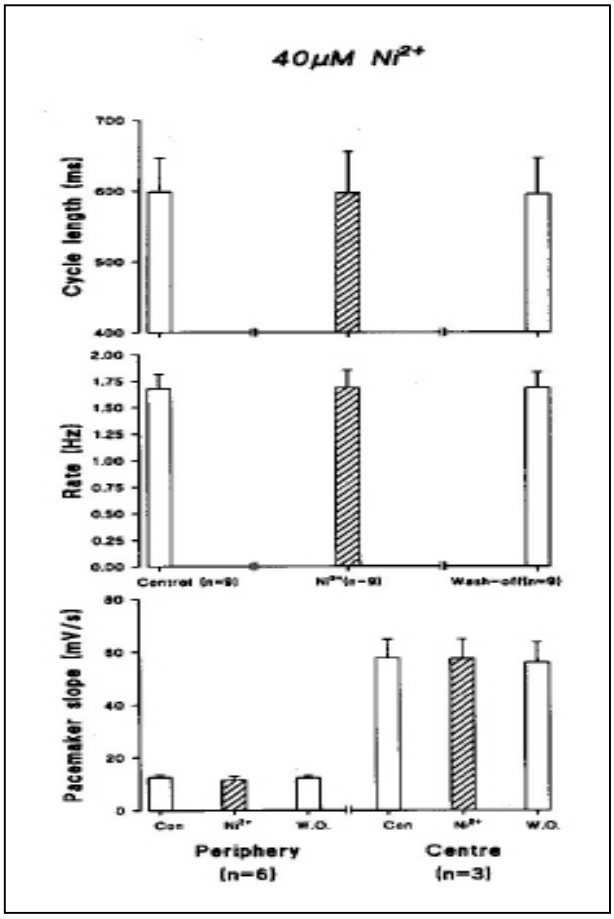
تصویـــر شماره ۲- اثـــر ٤٠ میکرومـولار نیکل بـر پتانسیـــل عمـــل سلولهای ناحیـــه محیطی و مرکـــزی گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخـــورده و سالـــم. پتانسیلهای عمـل کنتـــرل و در حضـور نیکـــل بر روی هـــم رسـم گردیـــده و نشـــان داده شده‌اند.

همان طور که در گذشتـــه گـزارش شـــد(۹) ماکزیمـــم سرعت بالاروندگی پتانسیل عمـــل، پتانسیـــل قله، پتانسـیل قعر در ناحیه محیطی بزرگتـر از ناحیـــه مرکزی بـــوده در حالی کـــه شیب پیـــس میکری در ناحیه مرکزی بزرگـــتر از ناحیـه محیطـی گـره سینوسـی ـ دهلـیزی ســـالم و دســـت نخورده است. پس از آنکـه ٤٠ میکرومـولار نیکـل بـرای ۳۰ دقیقه به کار گرفته شد، بر اساس نتایـــج به دست آمده ٤٠ میکرومـولار نیکـل اثـرات معنـی‌داری بـر شـکل مختصـــات پتانسیـــل عمـل چـه در ناحیـه محیطـــی و چـه در ناحیـه مرکزی گـــره سینوسـی ـ دهلـیزی دسـت نخـورده و سـالم نداشـــت. فقط اثر کمـــی بر ماکزیمم سرعت بالاروندگـی و پتانسیـــل عمل پیس‌میکری داشـت کـه ایـن اثـر معنـی‌دار نبوده اسـت. اثـرات مذکـور در ۹ نمونـه در شـکلهای ۳ و ٤ خلاصه شده‌اند. در تمام حالتها تغییرات معنی‌داری مشـاهده نگردید.



تصویر شماره ۳- اثر ٤٠ میکرومولار نیکل بر فعالیت الکـتریکی در نواحی محیطی و مرکزی گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخورده و سالم. پنل بالایی پتانسیل غشای سلولی را در قله(OS)، و قعر(MDP) پتانسیل عمل نشان می‌دهد. پنل‌های میانی dv/dt یا MUV و پـنل پـایینی APD را در قبـل (هیسـتوگرامـهای خـالی=Con) در اثنـای بکـارگـیری نیکـل(هیسـتوگرامـهای هاشـور خـورده) و بعـد از مصـرف نیکـل (هیستوگرامهای خالی=W.o) نشـان می‌دهـد. در هـر گـراف، داده هـای ناحیه محیطی در طرف چپ و داده‌های ناحیه مرکزی در طـرف راست رسم گردیده‌اند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]



تصویر شماره ۴- اثر ٤٠ میکرومولار نیکل بر فعالیت الکتریکی در نواحی محیطی و مرکزی گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخورده و سالم. پنل بالایی طول یک دوره پتانسیل عمل(Cycle length) را در نشان می‌دهد. نلهای میانی Rate و پنل پایینی شیب پیس‌میکری را در قبل (هیستوگرامهای خالی=Con) در اثنای بکارگیری نیکل(هیستوگرامهای هاشور خورده) و بعد از مصرف نیکل(هیستوگرامهای خالی=W.o) نشان می‌دهد. در هر گراف، داده‌های ناحیه محیطی در طرف چپ و داده‌های ناحیه مرکزی در طرف راست رسم گردیده‌اند.

بحث

سهم و نقش جریان یونی گذرای کلسیمی در فعالیت پیس میکری، مشکوک و غیر مطمئن به نظر می‌رسد.

تحت شرایط فیزیولوژیک مدلهای کامپیوتری متنوعی از منشا فعالیت پیس میکری در گره سینوسی ـ دهلیزی گزارش شده است(۲۸-۲۵).

در بعضی از این مدلها، جریان یونی گذرای کلسیمی غایب فرض شده و نشان داده شده است که هنوز هم فعالیت پیس میکری قابل پیش‌بینی بوده در حالی که در بعضی مدلها نقش با اهمیتی برای آن قایل شده‌اند.

در مدلهای مذکور مسدود کردن جریان یونی گذرای کلسیمی باعث کاهش میزان فعالیت خودبخودی یا Rate به میزان ٢٤ و ٢٦٪ در سلولهای مرکزی و محیطی(۲۹)، ۹٪ در مدل Wilders و همکارانش(۳۰) و ٤١٪ در مدل Demir و همکارانش(۳۱) گزارش گردیده است.

Lei و همکارانش(۳۲) افزایش CL را بر اثر بلوکه شدن $I_{Ca\ T}$ با ٤٠ میکرومولار نیکل بین ١٥-٥٪ گزارش کرده‌اند.

بطور کلی این توافق وجود دارد که جریان یونی گذرای کلسیمی نقش فیزیولوژیک قابل قبولی در تولید فاز دوم شیب پتانسیل پیس میکری در سلولهای منفرد ایزوله شده از گره سینوسی ـ دهلیزی قلب خرگوش دارد(۱۰).

Lipsus و Wu(۲۱) و همچنین Lipsius و Zhou(۲۲) نقش جریان مذکور را با مسدود کردن آن توسط نیکل در سلولهای تکی قلب گربه بررسی نموده و گزارش کردند که جریان یونی گذرای کلسیمی یک نقش اساسی در فعالیت پیس میکری سلولهای پیس میکری ثانویه با تاخیری (latent pacemaker cells) بازی می‌کند.

این در حالی است که عده دیگری از محققان نقش آن را در هر دو دسته سلولهای پیس میکری اصلی و ثانویه یکسان می‌دانند(۲۸).

نکته قابل توجه در تمام این گزارشات تجربی و مدلهای کامپیوتری این است که نتایج مربوط به سلولهای ایزوله شده از گره سینوسی ـ دهلیزی بوده است در حالی که در مطالعه حاضر از گره

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

سینوسی ـ دهلیزی سالم و دست نخورده استفاده شد.

در مطالعه حاضر از نیکل ٤٠ میکرومولار که به عنوان مسدود کننده اختصاصی برای این جریان گزارش شده بود، استفاده گردید اما با وجود گزارشاتی که در مورد اثر این دوز از نیکل بر سلولهای تکی ایزوله شده قلب وجود دارد ملاحظه گردید که ٤٠ میکرومولار نیکل اثر معنی‌داری بر مختصات پتانسیل عمل و فعالیت خودبخودی یا شیب پیس‌میکری در ناحیه مرکزی و در ناحیه محیطی گره سینوسی ـ دهلیزی سالم و دست نخورده نداشته است.

این نتایج ممکن است ما را به یکی از احتمالات زیر هدایت کند:

١- این احتمال وجود دارد که تحت شرایط فیزیولوژیک یعنی با وجود گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخورده و سالم جریان یونی گذرای کلسیمی هم در ناحیه مرکزی و هم در ناحیه محیطی گره سینوسی غیر فعال باشد.

توضیح اینکه تعدادی از ویژگیها و اختصاصات گره سینوسی ـ دهلیزی دست نخورده و سالم با سایر نمونه‌های تهیه شده مانند توپهای کوچک بافتی (small ball tissue) از گره سینوسی ـ دهلیزی، سلولهای ایزوله شده از گره یا ثبت فعالیتهای پتانسیل عمل از گره سینوسی ـ دهلیزی در حالی که ماهیچه دهلیزی از آن جدا شده است (disconnected atrial muscle from sinoatrial node) کاملاً متفاوت می‌باشد.

بطور مثال در گره سینوسی ـ دهلیزی سالم و دست نخورده هدایت پتانسیل عمل، نارساییهای هدایت پتانسیل عمل، خفه شدن (suppressed) گره سینوسی ـ دهلیزی بر اثر ماهیچه دهلیزی اطراف آن و در نهایت شیفت و جابجایی خاصیت پیس میکری نتیجه طبیعت متفاوت سلولهای سازنده آن و وجود جریان الکتروتونیک هیپرپولاریزه کننده بین گره سینوسی ـ دهلیزی و ماهیچه دهلیزی اطراف آن است.

به عنوان مثال در گره سینوسی ـ دهلیزی سالم و دست نخورده پتانسیل عمل ابتدا در سلولهای مرکزی ایجاد شده سپس به ناحیه محیطی هدایت می‌شود.

بنابراین میزان مناسب Rate، خودبخودی یا انعکاسی از فعالیت سلولهای پیس میکری ناحیه مرکزی است.

اما زمانی که ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی ـ دهلیزی جدا می‌شود فعالیت پیس میکری از سلولهای ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی شیفت پیدا می‌کند.

٢- ممکن است گفته شود که در حضور نیکل فعالیت پیس میکری به ناحیه محیطی شیفت پیدا کرده است و از آنجائیکه بر اساس پاره‌ای از گزارشات جریان یونی مذکور در ناحیه محیطی حضور ندارد بنابراین اثر نیکل پنهان شده است.

٣- این مطلب بخوبی روشن است که کانالهای یونی درسلولهای کشت یافته تغییر می‌کنند(٢٧) بنابراین شاید بتوان علت اختلاف نتایج این بررسی با دیگران را در این زمینه دانست.

٤- احتمال دیگری که ممکن است مطرح باشد این است که نوعی آلودگی (contamination) یا اشتباه در مراحل انجام کار رخ داده است.

اما از آنجائیکه بررسیهای لازم در این مورد صورت گرفته و صحت انجام کار مورد اطمینان است این احتمال مردود می‌باشد.

در پایان پیشنهاد می‌شود: ١- از سایر مسدود کننده‌های اختصاصی دیگر از قبیل Amiloride(٣٢) Ryanodine(٣٣)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

و اسید آراشیدونیک(۳٤) استفاده شود و نتایج آنها با نتایج به دست آمده در این بررسی مقایسه گردد.

۲- آزمایشها با ٤۰ میلی‌مولار نیکل در نمونه‌هایی از توپهای کوچک بافتی گره سینوسی ـ دهلیزی و روش جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی ـ دهلیزی تکرار گردد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از تمام کارکنان دپارتمان فیزیولوژی دانشگاه لیدز بخصوص کارکنان عکاس خانه که در تهیه عکسها و جدولها همکاری داشتند همچنین از همکار محترم خانم شهناز معروضی که در تایپ مقاله ما را یاری کرده‌اند سپاسگزاری نمایند.

منابع

1- Wu J., Schuessler RB., Rodefeld MD., Saffitz JE and Boineau JP., Morphological and membrane characteristics of spider and spindle cells isolated from rabbit sinus node, Am. J. Physiol, 2001, 280: H1232-H1240.

2- Bouman LN., Jongsma JH., Structure and function of the sinoatrial node: A review, Eur. Heart J, 1986, 7: 94-104.

3- Anumonwo JMB., Gap junctional channels in adult electrophysiology, Circ. Res. 1992, 71: 229-239.

4- Oosthoek PW., Viragh S., Mayen AEM, Van kemipen MJA., Lamers WH., Moorman AFM, Immunohistochemical delineation of the conduction system. I: the sinoatrial node, Cire. Res, 1993, 73: 473-481.

5- Irisawa H., Brown HF., Giles W., Cardiac pacemaking in the sino-atrial node. Physiol. Rev, 1993, 73: 97-227.

6- Winslow RL., Noble D., Effect of gap junction conductance on dynamics of sinoatrial node cell: two-cell and large-scale network models, Transactions on Biomedical Engineering, 1994, 41(3): 217-231.

7- Ten Velde I., De Jpnge B., Verhijk EE., Van kemipen MJA., Analbers L., Gros D., Jongsma HJ., Spatial distribution of connexia 43 the major cardiac gap junction protein visualized the cellular network for impulse propagation from sinoatrial node to atrium, Circ. Res., 1995, 76: 808-811.

8- Winslow RL., Jongsma JH., Role of tissue geometry and spatital localization of gap junctions in generation of the pacemeker potential., J. physiol., 1995, 487: 126p.

۹- نیکمرام ـ محمدرضا، بویت ـ مارک ریچارد، تفاوتهای ناحیه‌ای در شکل و مختصات پتانسیل عمل گره سینوسی ـ دهلیزی قلب خرگوش، مجله پزشکی کوثر، ۱۳۸۲، (زیر چاپ).

10- Schram G., Pourrier M., Melnyk P., and Nattel S., Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function, Circ. Res, 2002, 46: 939-950.

11- Nikmaram MR., Boyett MR., Kodama I., and Suzuki R., Regional differences in the role of the hyperpolarization-activated current if in the pacemaker potential in the isolated sinoatrial node of the rabbite, (Abstract). J. Physiol, 1995, 487: 126p-127p.

12- Nikmaram MR., Boyett MR., Kodama I., and Suzuki R., Variation in the effects of Cs^+, UL-FS49 and ZD7288 within the sinoatrial node, Am. J. Physiol, 1997, 272: H2782- H2792.

13- Bouman LN., Verhik EE., Van Ginneken ACG., Atrio-sinus intraction in rabbit SA node demonstrated by blochade of rectifier(I_k), J. Phisiol, 1994, 479p.

14- Guo J., Ono K., Noma A., A sustained current activated at the diastolic potential range in rabbit sino atrial node cells, J. Physiol, 1995, 481: 1-13.

15- Mitsuiye T., Shinagawa Y., Noma A., Sustained inward current during pacemaker

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

depolarization in mammalian sinoatrial node cells, Circ. Res, 2000, 87: 88-91.

16- Bleeker WK., Mackaay AJC., Masson-Pevet M., Bouman LN., and Becker AE., Functional and morphological of the rabbit sinus node, Circ. Res., 1980, 46: 11-22.

17- Kodama I., Boyett MR., Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node, Pflug. Arch, 1985, 404: 214-226.

18- Nikmarm MR., Kodama I., Boyett MR., Suzuki R., and Honjo H., The Na^+ current plays an important role in pacemaker activity in the periphery, but not the center, of the rabbit sinoatrial node, J. Physiol, 1996, 491: 154p.

19- Kodama I., Nikmarm MR., Boyett MR., Suzuki R., Honjo H., and Owen JM., Regional differences in the role of the Ca^{+2} and Na^+ currents in pacemeker activity in the sinoatrial node. Am. J. Physiol., 1997, 272: H2793-H2806.

20- Hagiwara N., Irisawa H., Kameyama M., Contribution of two type of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sinoatrial node cells, J. Physiol, 1988, 395: 233-253.

21- Wu J., Lipsius SL., Effect of extracellular Mg2+ on T-and L-type Ca2+ currents in single atrial myocytes, Am. J. Physiol, 1990, 259: H1842-H1850.

22- Zhou Z., Lipsius SL., T-type calcium current in latent pacemaker cells isolated from cat right atrium, J. Mol. Cell Cardiol, 1994, 26: 1211-1219.

23- Paes De., Carvalho A., Carlos De., Mello W., Hoffman BF., Electrophysiological evidence for specialized fibre types in rabbit atrium, Am. J. Physiol, 1959, 196: 483-488.

24- Kodama I., Boyett MR., Suzuki R., Regional differences in the response of the isolated node of the rabbit to vagal stimulation, J. Physiol, 1996, 495: 785-801.

25- Noma A., Morad M., Irisawa H., Does the "pacemaker current" generate the diastolic depolarization in the rabbit SA node cells? Pflug. Arch. 1986, 397: 190-194.

26- Noble D., Noble SJ., A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the difrancesco-Noble(1984) equations, Proc. R. Soc. Lond B. Biol. Sci. 1984, 222: 295-304.

27- Difrancesco D., The cardiac hyperpolarization-activated current(i_f). Orifins and developments, Prog. In Biophys. And Mol. Biolo, 1985, 46: 163-183.

28- Zhang H., Holden AV., Kodama I., Honjo H., Lei M., Varghese T., Boyett MR., Mathematical modles of action potentials in the periphery and center of the sinoatrial node, Am. J. Physiol, 2000, 279: H397-H421.

29- Wilders R., Jongsma HJ., Van Ginneken ACG., Pacemaker activity of the abbit sinoatrial node, A comparison of mathematical models. Biophys, J, 1991, 60: 1202-1216.

30- Demir SS., Clark JW., Murphey CR., and Giles WR., A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell, Am. J. Physiol. Cell Physiol, 1994, 266: C832-C852.

31- Lei M., Brown HF., Noble D., What role do T-type calcium channels play in cardiac pacemaker activity? In: Tsien RW., Clozel J-P., Nargeot J., and Chester UK., Low-Voltage-Activated T-type calcium channels, Adis international, first ed., 1998, PP: 103-109.

32- Vinet R., Vargas FF., L and T-type voltage-gated Ca2+ currents in adrenal medulla endothelial cells, Am. J. Physiol, 1999, 276: H313-H322.

33- Boyett MR., Zhang H., Garny A., and Holden AV., Control of the pacemaker activity of the sinoatrial node by intracellular Ca2+. Experiments and modelling, Phil. Trans. R. Soc. Lond. A, 2001, 359: 1091-1110.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

34- Zhang H., Cribbs Leanne L., Satin J., Arachidonic acid modulation of 1H, a closed human T-type calcium channel, Am. J. Physiol, 2000, 278: H184-H193.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]

THE EFFECT OF Ni^{+2} ON BLOCKING OF THE TRANSIENT Ca^{+2} CURRENT, ($I_{ca,T}$) IN THE INTACT SINO-ATRIAL NODE OF THE HEART RABBIT

*M.R. Nikmaram, Ph.D[I] R.M. Boyett, Ph.D[II]

ABSTRACT

The mammalian sino-atrial node is not a uniform tissue in histological and electrophysiological terms. The differences in ionic currents underlying the regional differences in electrial activity are only just beginning to be understood. One of the ionic currents it is thought to play a role in the center of sino-atrial node for action potential upstroke should be transient Ca^{+2} current ($I_{Ca,T}$). This prediction was tested in the present study by investigating the effects of block of this current on pacemaker activity in the periphery and center of the nine intact sino-atrial node of the heart rabbit by 40 μM Ni^{+2} for 30 min. In all cases Ni^{+2} failed to change significantly action potential configuration either in the center or in the periphery of the intact sino-atrial node. It is possible that under physiological conditions $I_{Ca,T}$ is inactive in both the center and peripheral zones of the sino-atrial node of rabbit. Alternatively it is possible that $I_{Ca,T}$ is important in the center and pacemaker shift in the present of Ni^{+2} conceals the effect.

Key Words: 1) Sino-atrial node 2) Transient Ca^{2+} current($I_{Ca,T}$) 3) Nickle

I) *Assistant professor of physiology, school of rehabilitation, shahnazari Ave, Madar sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Correponding author).*
II) *Professor of physiology, Department of physiology, Leeds University, U.K.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-26]