بررسی اثر مهار گیرنده رایانیدینی(RYR) بر فعالیت پیس‌میکری گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی سالم و دست‌نخورده قلب موش

دکتر محمدرضا نیکمرام I

چکیده

زمینه و هدف: نقش گیرنده‌های رایانیدینی(Ryanodine receptor=RYR) در فعالیت پیس‌میکری سلولهای قلب، مناقشه‌انگیز است. گروهی از محققین نقش اجباری و مطلقی برای آن قائل هستند، در حالی که گروهی دیگر، نقش جزیی و نه مطلق برای آن قائلند. هدف اصلی از انجام این مطالعه این بود تا یکبار دیگر، نقش گیرنده رایانیدینی بر فعالیت پیس‌میکری گره‌های سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی قلب موش بررسی شود.

روش بررسی: در طی یک مطالعه تجربی، اثرات رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل گره‌های سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی سالم قلب موش مورد بررسی قرار گرفت. ثبت خارج سلولی پتانسیل‌های عمل توسط دو میکروالکترود فلزی جداگانه صورت گرفت. از آزمون T زوج و مستقل(بنا به مورد) استفاده شد. اگر $p<0/05$ بود، تفاوت معنی‌دار فرض شد.

یافته‌ها: رایانیدین با غلظت ۰/۲ و ۲ میکرومولار موجب افزایش طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی ـ دهلیزی ۱۵/۷۵±٤٦/٥ و ۲۱±۷۰ درصد و در گره دهلیزی ـ بطنی ۷۲/۲۵±۱٦۳ و ۹۱/۲۵±۲٤۱ درصد شد. در تمام نمونه‌ها، فعالیت پیس‌میکری در اثنای مصرف رایانیدین متوقف نگردیده بود. اثر رایانیدین در دو گره نسبت به حالت کنترل معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج بدست آمده، می‌توان بیان کرد که جریان گیرنده رایانیدینی در هر دو گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی موجود است و از آنجا که فعالیت پیس‌میکری با مصرف رایانیدین ادامه داشته و متوقف نگردیده، بنابراین گیرنده رایانیدینی نقش منحصر به فرد و اجباری نداشته است. اثر رایانیدین بر گره دهلیزی ـ بطنی نسبت به گره سینوسی ـ دهلیزی به طور معنی‌داری بیش‌تر بوده است، این بدین معنی است که نقش گیرنده رایانیدینی در هر دو گره یکسان نیست.

کلیدواژه‌ها: ۱ – گره سینوسی ـ دهلیزی ۲ – گره دهلیزی ـ بطنی ۳ – فعالیت پیس‌میکری ۴ – گیرنده رایانیدینی

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۲۱، تاریخ پذیرش: ۸٦/٤/۲۰

مقدمه

گیرنده‌ها یا کانال‌های رایانیدینی(Ryanodine =RyRs receptors) یک خانواده از کانال‌ها یا گیرنده‌های رهاسازی کلسیمی هستند که در شبکه سارکوپلاسمیک و شبکه آندوپلاسمیک انواع سلولهای بافتهای تحریک‌پذیر و تحریک‌ناپذیر، واقع شده و نقش مهم و اساسی در انقباض و تولید سیگنال‌های کلسیمی ایفا می‌نمایند.[۱-۳] سه نوع ایزوفرم RyR در بافتهای پستانداران تشخیص داده شده است. RyR1 غالباً در بافتهای ماهیچه‌های اسکلتی،RyR2 در مغز و قلب و RyR3 به طور نسبی و کم در انواع بافتهایی از قبیل مغز، دیافراگم و ماهیچه صاف و قلبی یافت شده‌اند.[٤-۷] کانال‌های رایانیدینی در مکانیسمی که بنام کلسیم القا شده ـ کلسیم رها شده(Ca2+-induced Ca2+-released) نامیده می‌شود، در کوپل تحریک ـ انقباض ایفای نقش می‌کنند.[۷و ۸] اگر چه بعضی از یافته‌ها توسط patch clamp و تصویربرداری confocal، از حرکت کلسیم رها شده از شبکه سارکوپلاسمیک از طریق RyR2 در داخل سلول حکایت می‌کنند، ولی هنوز هم در خصوص این نقش، بحث و گفتگوی فراوانی وجود دارد. بعضی همانند Bogdanov و همکاران[۹] و Vinogradova و همکاران[۱۰]، نقش بسیار تعیین کننده‌ای برای آن قایل بوده و اظهار

I) دانشیار و PhD فیزیولوژی، دانشکده علوم توانبخشی، میرداماد، میدان مادر، خیابان شهید شاه‌نظری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

داشته‌اند که در صورت بلوکه شدن این جریان، فعالیت خودبخودی هم در گره سینوسی ـ دهلیزی متوقف می‌شود. در مقابل، گروهی مانند Honjo و همکاران[11]، نقش کم اهمیت‌تری برای آن در تولید فعالیت خودبخودی گره سینوسی ـ دهلیزی قایل شده‌اند؛ بر این اساس معلوم است که توافقی بر نقش گیرنده‌های رایانیدینی در فعالیت پیس‌میکری سلولهای قلب وجود ندارد بطوری که دیگران هم بر این امر اذعان دارند.[12] در این بررسی و با بکارگیری رایانیدین که به طور اختصاصی کانال RyR را مهار می‌نماید، نقش این جریان در تولید فعالیت خودبخودی گره سینوسی ـ دهلیزی با اندازه‌گیری طول دوره پتانسیل عمل یا cycle length مورد مطالعه قرار گرفت. از آنجا که اثر اصلی رایانیدین بر پارامترهای پتانسیل عمل در طولانی شدن cycle length مشخص می‌شود، این پارامتر انتخاب شد. از آنجا که بعد از گره سینوسی ـ دهلیزی و در صورتی که به هر دلیلی قلب با فقدان کارکرد گره سینوسی ـ دهلیزی مواجه شود، گره دهلیزی ـ بطنی به زنش خود ادامه داده و فعالیت خودبخودی قلب را تنظیم می‌نماید[13]، همزمان اثر رایانیدین بر فعالیت خودبخودی گره دهلیزی ـ بطنی با اندازه‌گیری طول دوره پتانسیل عمل هم مورد بررسی قرار گرفته و برای اولین بار نتایج اثر رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل در هر دو گره با هم مقایسه شده است.

پس بطور کلی هدف از انجام این مطالعه، بررسی مجدد نقش گیرنده رایانیدینی در ایجاد طول دوره پتانسیل عمل گره‌های سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی بود. ضمناً این مطالعه، یکی از زنجیره تحقیقاتی محسوب می‌شود که نقش جریان گیرنده رایانیدینی را در گونه‌های مختلف پستانداران بررسی می‌نماید.

روش بررسی

موشهای بالغ سیاه نژاد C57 BL6/J با وزن ۳۰-۲۰ گرم، از هر دو جنس انتخاب شدند، پس از اینکه با ضربه به سر، بیهوشی می‌شدند، سینه و پریکاردیوم فوراً شکافته می‌شد و قلب در حال تپش سریعاً در محلول تایرود(Tyrode) که توسط اکسیژن تازه، اکسیژن رسانی می‌شد، در درجه حرارت اتاق(۲۲ درجه سانتی‌گراد) قرار داده می‌شد. پس از شستن خونها و جدا کردن بافتهای چربی، پیوندی، ماهیچه بطنی و دهلیز چپ، دهلیز راست به تنهایی باقی می‌ماند که با قیچی مخصوص باز می‌شد تا سطح داخلی دهلیز راست در معرض دید محقق قرار گیرد. در این مرحله، در زیر میکروسکوپ نوری، تمام قطعات دهلیز راست با ظرافت با قیچی مخصوص تا زمانی که گره سینوسی ـ دهلیزی و گره دهلیزی ـ بطنی و اطراف آن باقی بمانند، جدا می‌شد. در مرحله آخر هر دو گره از هم جدا می‌شدند. از اینجا به بعد نمونه‌های آماده شده جهت ثبت فعالیت‌های الکتریکی، در اتاقک ثبت کننده، قرار داده می‌شدند و با سوزن‌های بسیار ظریفی که با چشم غیر مسلح دیده می‌شدند، در دیش و یا ظرف شیشه‌ای حمام بافتی(Tissue bath) فیکس می‌شدند و دائماً توسط محلول تایرود(Tyrode) به نحوی که سطح زیرین بافت هم در معرض محلول قرار گیرد، تغذیه می‌گردیدند.

محلول تایرود قبل از ورود به حمام بافتی، گرم می‌شد و یک دستگاه termistor کوچک که الکترود ثبات آن در داخل حمام بافتی قرار داشت، بررسی می‌گردید. براساس تجارب قبلی، درجه حرارت ۳۲ درجه سانتی‌گراد، بر درجه حرارت ۳۷ سانتی‌گراد ترجیح داده شد.[14] در درجه حرارت مذکور کلیه مختصات الکتروفیزیولوژیکی از قبیل طول یک دوره پتانسیل عمل(cycle length) و سلسله مراتب فعالیت سلولها، برای مدتی که عمل ثبت سلولی انجام می‌شد، پایدار و ثابت حفظ می‌گردید.

محلول Tyrode، توسط نیروی جاذبه به حمام بافتی، وارد و توسط پمپ تخلیه مرکزی از حمام بافتی خارج می‌گردید. سرعت مایع ورودی و خروجی، ٤ میلی لیتر در دقیقه بوده که توسط یک جریان سنج(flow meter) تنظیم شده بود، بطوری که کل محلول موجود در حمام بافتی در هر لحظه در حدود ۵ میلی‌لیتر ثابت باقی می‌ماند. محلول تایرود شامل ۹۳ میلی‌مولار کلرید سدیم(NaCl)، ۲۰ میلی‌مولار بیکربنات سدیم(NaHCO3)، ۱ میلی‌مولار Na2HPO4، ۵ میلی‌مولار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

کلرید پتاسیم(KCl)، ۲ میلی‌مولار کلرید کلسیم(CaCl2)، ۱ میلی‌مولار سولفات منیزیوم (MgSO4)، ۲۰ میلی‌مولار سدیم استات و ۱۰ میلی‌لیتر گلوکز به اضافه ۵ واحد انسولین است. به منظور ایجاد pH مناسب(۷/٤)، محلول مذکور با(۹۵٪) O2 و (۵٪)CO2 متعادل می‌گردید.

حدود ۳۰ تا ٤۵ دقیقه، جهت بازیابی فعالیت الکتریکی، به بافت فرصت داده می‌شد. قبل از اضافه کردن رایانیدین، ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها به صورت خارج سلولی، به عنوان کنترل، انجام و سپس نمونه‌ها به ترتیب در معرض ۰/۲ و ۲ میکرومولار رایانیدین به مدت هر کدام ۲۰ دقیقه قرار می‌گرفتند و مجدداً ثبت فعالیت الکتریکی به صورت خارج سلولی انجام می‌شد.

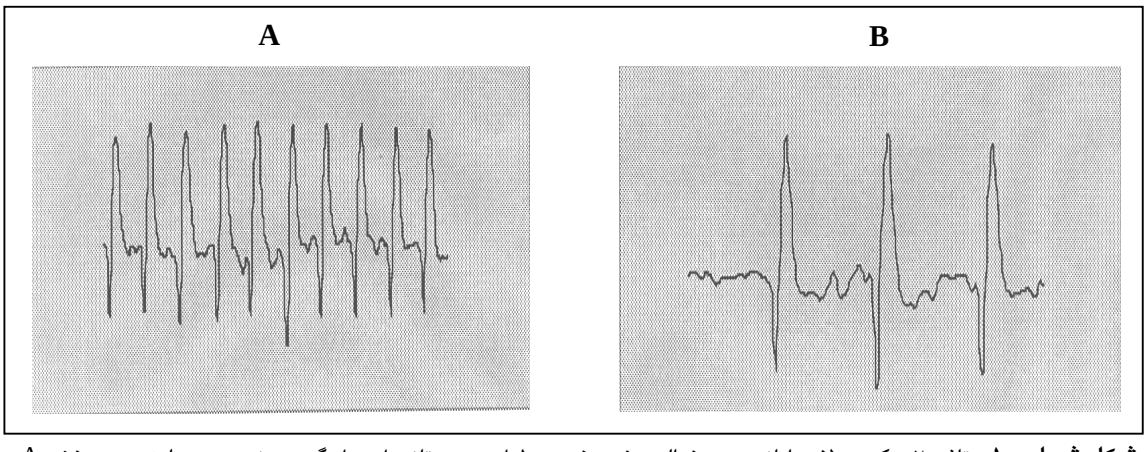
ثبت فعالیت توسط میکرو الکترودهای فلزی که به آمپلی فایر یا تقویت کننده وصل بودند، انجام می‌گرفت. حاصل ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها بر روی صفحه مانیتور کامپیوتر قابل مشاهده بود و در کامپیوتر ذخیره می‌گردید. دستگاه Pawer Lab مدل ٤/sp که تبدیل کننده آنالوگ به دیجیتال می‌باشد هم، در مسیر قرار داده شد.

برای ثبت و اندازه‌گیری دوره پتانسیل عمل از نرم‌افزار chart 4 for windows استفاده گردید. نرم‌افزار مذکور تقسیم‌بندی زمان را حسب هزارم ثانیه برای ثبت‌های سلولی نشان می‌داد. جهت اندازه‌گیری طول دوره پتانسیل عمل، نشانه‌گر ثابت، روی قله پتانسیل عمل مورد نظر(که زمان صفر را به نمایش می‌گذارد) و نشان‌گر دوم، بر قله پتانسیل عمل مجاور قرار داده می‌شد و فاصله زمانی دو قله، مقدار یک دوره پتانسیل عمل را نشان می‌داد. بدین طریق طول دوره ۵۰ پتانسیل عمل، اندازه‌گیری و سپس میانگین آنها به عنوان طول دوره پتانسیل عمل در نظر گرفته می‌شد.

روش بررسی مقاله، از نوع تجربی بود و میانگین و خطای معیار میانگین‌ها(SEMs) توسط نرم‌افزار Sigma stat، اندازه‌گیری و شکل‌ها توسط Excell رسم شدند و از آزمون T زوج و مستقل(بنا به مورد) استفاده شد و در صورتی که $p<0/05$ بود، تفاوت معنی‌دار فرض شد.

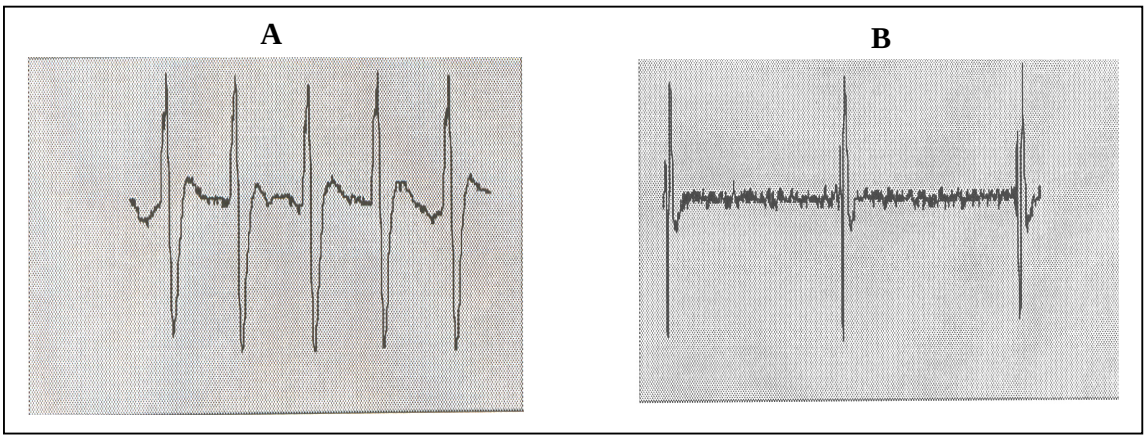
یافته‌ها

یک نمونه از کنترل و حضور دارو در خصوص گره سینوسی ـ دهلیزی، در شکل شماره ۱ و در مورد گره دهلیزی ـ بطنی، در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. در هر دو شکل، در قسمت A، ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حالت کنترل و در قسمت B، ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حضور رایانیدین نشان داده شده است. در هر دو شکل با استفاده از دارو طول دوره پتانسیل عمل یا Cycle length نسبت به حالت کنترل افزایش آشکاری داشت.



شکل شماره ۱- تاثیر ۲ میکرومولار رایانیدین بر فعالیت خودبخودی طول دوره پتانسیل عمل گره سینوسی ـ دهلیزی. در بخش«A»، ثبت خارج سلولی در حالت کنترل و در بخش «B»، در حضور دارو نشان داده شده است.

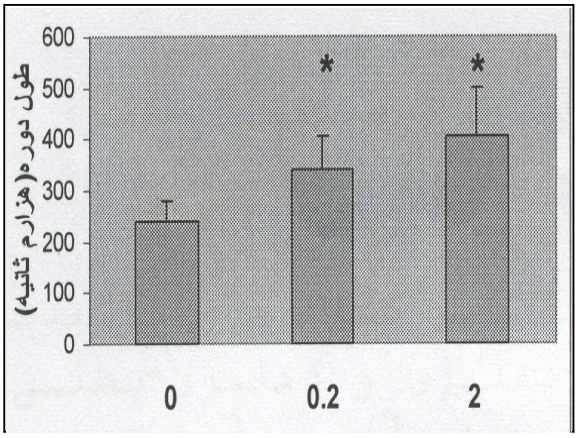
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]



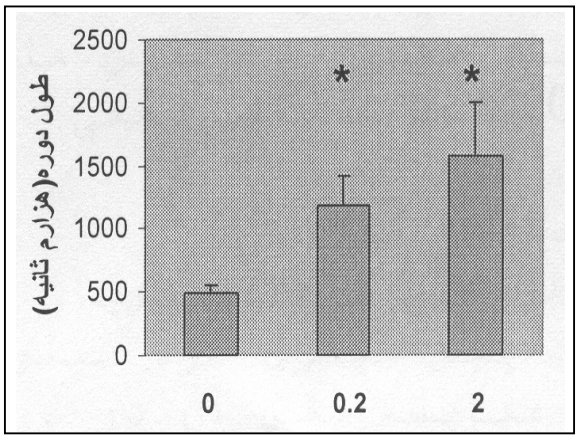
شکل شماره ۲– تاثیر ۲ میکرومولار رایانیدین بر فعالیت خودبخودی طول دوره پتانسیل عمل گره دهلیزی ـ بطنی. در بخش«A»، ثبت خارج سلولی در حالت کنترل و در بخش «B»، در حضور دارو نشان داده شده است.

در شکل شماره ۳ و ٤، میانگین و خطای معیار میانگین‌ها برای طول دوره پتانسیل عمل(که به طور خلاصه cycle length یا طول دوره نامیده شده است) در حالت کنترل و مصرف رایانیدین با غلظت ۰/۲ و ۲ میکرومولار جهت گره سینوسی ـ دهلیزی و گره دهلیزی ـ بطنی به ترتیب در ۸ و ۸ نمونه نمایش داده شده است. طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی ـ دهلیزی، ۳٦±۲٤٦/۸۰ هزارم ثانیه(شکل شماره ۳) و در حالت کنترل، طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی ـ بطنی، ٦۱/۷۵±٤۹۵/۲۰ هزارم ثانیه(شکل شماره ٤) بود که در گره دهلیزی ـ بطنی به طور معنی‌داری(نشان داده نشده است) بزرگ‌تر از طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی ـ دهلیزی بود. بعد از مصرف رایانیدین با غلظت ۰/۲ و ۲ میکرومولار، طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی ـ دهلیزی به ترتیب به ۵۷±۳٥٦ و ۸۲/۷۵±٤٤۳/٥ هزارم ثانیه(شکل شماره ۳) تغییر کرد که در هر دو غلظت، تفاوت با حالت کنترل، کاملاً معنی‌دار ولی اثر تفاوت دو غلظت، معنی‌دار نبوده است.

طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی ـ بطنی بعد از مصرف رایانیدین با غلظت ۰/۲ و ۲ میکرومولار نیز به ترتیب ۲٤٥/۲۰±۱۱۷۲ و ٤۲۳/۷۵±۱۵۷۲ هزارم ثانیه(شکل شماره ٤) بود که این تغییرات هم نسبت به حالت کنترل معنی‌دار بود. ولی تفاوت اثر دو غلظت دارو در هر دو گروه معنی‌دار نبوده است.



شکل شماره ۳– فعالیت خودبخودی دوره پتانسیل عمل گره سینوسی ـ دهلیزی. میانگین و ±خطای معیار میانگین‌ها(n=۸) نشان داده شده است. *=(p<۰/۰٥) تفاوت معنی‌دار با کنترل

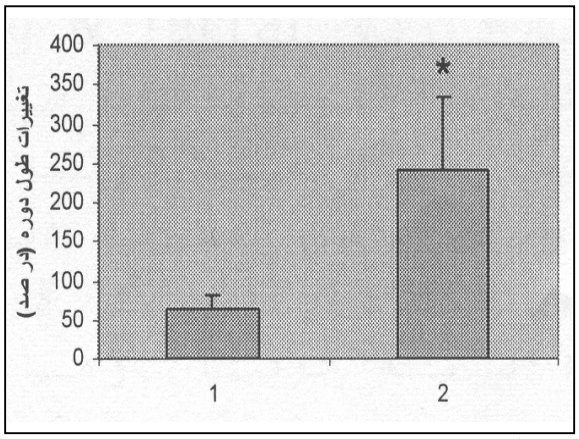


شکل شماره ۴– فعالیت خودبخودی دوره پتانسیل عمل گره دهلیزی ـ بطنی. میانگین و ±خطای معیار میانگین‌ها(n=۸) نشان داده شده است. *=(p<۰/۰٥) تفاوت معنی‌دار با کنترل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

در شکل شماره ۵، تغییرات هر دو گره بر اثر مصرف رایانیدین با غلظت ۲ میکرومولار بر طول دوره پتانسیل عمل بر حسب درصد نشان داده شده است. درصد تغییرات در گره سینوسی ـ دهلیزی، ۲۱/۷۵±۷۰٪(ستون سمت چپ ۱) و در گره دهلیزی ـ بطنی، ۹۱/۲۵±۲٤۱/۵۰٪(ستون سمت راست ۲) بود. درصد تغییرات طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی ـ بطنی به طور معنی‌داری بیش از ۳ برابر بزرگ‌تر از طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی ـ دهلیزی بود.

در کلیه نمونه‌های گره سینوسی ـ دهلیزی، بعد از مصرف دارو، در ثبت طول دوره پتانسیل عمل، آریتمی یا بی‌نظمی مشاهده شد که در بحث و نتیجه‌گیری از آن یاد خواهد شد.



شکل شماره ۵- مقایسه تغییرات دوره پتانسیل عمل گره سینوسی ـ دهلیزی(ستون ۱) و دهلیزی ـ بطنی(ستون ۲) برحسب درصد. میانگین و ± خطای معیار میانگین‌ها نشان داده شده است. *=(p<۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار با گره سینوسی ـ دهلیزی

بحث

به منظور بررسی نقش جریان کانال یا گیرنده رایانیدینی بر فعالیت پیس‌میکری گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی قلب موش و مقایسه نقش آن در دو گره، از رایانیدین با غلظت ۰/۲ و ۲ میکرومولار جهت مهار جریان مذکور، استفاده و طول دوره پتانسیل عمل در حالت کنترل و مصرف دارو اندازه‌گیری شد.

رایانیدین با فرمول شیمیایی C25H35NO9 که در این مطالعه بکاررفته است، یک آلکالوئید استخراج شده از عصاره گیاه .Rynia speciosa Vahl است.[۱۵] رایانیدین با میل ترکیبی بالا و به صورت اختصاصی، گیرنده یا کانال رایانیدینی را مهار می‌نماید.[۱۶] از آنجا که رایانیدین در مسدود کردن سایر جریان‌های یونی نقشی ندارد، بنابراین تغییرات ایجاد شده در طول دوره پتانسیل عمل در هر دو گره، بر اثر کاربرد رایانیدین با غلظت ۰/۲ و ۲ میکرومولار، تنها مربوط به اثر دارو بر گیرنده رایانیدینی است.[۱۷] Masumiya و همکاران با بررسی که انجام دادند به این نتیجه رسیدند که نوع RyR1 در قلب موش وجود ندارد[۶] و صرفاً ایزوفرم نوع RyR2 موجود است، بنابراین می‌توان گفت که دارو بر RyR2 اثر داشته است.

اثر دارو حتی پس از گذشت ۹۰ دقیقه از شستن رایانیدین، برگشت ناپذیر بود. این پدیده هم با یافته‌های دیگران کاملاً موافقت داشت.[۱۸]

غلظت‌های بکار رفته از رایانیدین در گره سینوسی ـ دهلیزی موجب آریتمی گردید که این پدیده اولاً در بررسی دیگری که بر روی گره سینوسی ـ دهلیزی قلب خرگوش انجام گرفته بود(نتایج بررسی آماده چاپ است)، مشاهده نگردید در حالی که در بررسی دیگری که بر گره سینوسی ـ دهلیزی قلب موش صحرایی انجام گرفته بود(نتایج بررسی آماده چاپ است)، در بعضی از نمونه‌های بافتی از گره سینوسی ـ دهلیزی مشاهده شد که به نظر می‌رسد وجود و یا عدم وجود چنین پدیده‌ای به نوع حیوان و بافت یا سلول مورد آزمایش بستگی دارد. Rigg & Terrar که از غلظت ۱ میکرومولار رایانیدین و سلولهای گره سینوسی ـ دهلیزی قلب خرگوش استفاده کرده بودند، وجود هیچ گونه آریتمی را گزارش نکردند[۱۹]، این در حالی است که دیگران، آریتمی را در سگ[۲۰]، خوکچه هندی و گاو[۲۱و ۲۲] گزارش کرده‌اند.

ضمناً نتایج نشان داد که جریان رهاسازی یون کلسیم رایانیدینی در هر دو گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی وجود داشته ولی بین اثر دارو بر گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی، تفاوت معنی‌داری وجود داشته است و اثر بر طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی ـ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

بطنی بیش از ۳ برابر گره سینوسی ـ دهلیزی بوده است. شاید تفاوت مذکور را بتوان به تفاوت غلظت جریان گیرنده رایانیدینی در هر دو گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی نسبت داد، به این معنی که احتمالاً غلظت گیرنده رایانیدینی در گره دهلیزی ـ بطنی بیش‌تر از گره سینوسی ـ دهلیزی است. این تفاوت در نتایج، احتمالاً نشان از وابستگی اثر دارو به نوع بافت و سلول مورد آزمایش دارد.[۲۶-۲۳]

در بررسی دیگری که بر بافت دست نخورده و سالم گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی قلب خرگوش و تحت شرایط مشابه با این بررسی انجام گرفت(نتایج در دست چاپ است)، رایانیدین طول دوره پتانسیل عمل را در گروه سینوسی ـ دهلیزی ۳۰٪ افزایش داد که به طور معنی‌داری کمتر از افزایش طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی ـ دهلیزی قلب موش در بررسی حاضر است. بنابراین شاید بتوان گفت که اثر رایانیدین در مهار گیرنده رایانیدینی به نوع حیوان مورد آزمایش بستگی دارد.

از طرفی محققین نشان داده‌اند که در گره سینوسی ـ دهلیزی قلب خرگوش، رایانیدین بر سلولهای بزرگ‌تر که احتمالاً در بخش محیطی گره موجودند، اثر داشته است، در حالی که هیچ گونه اثر معنی‌داری بر سلولهای کوچک‌تر گره که احتمالاً مربوط به مرکز گره هستند، نداشت.[۲۳] همین طور مشخص شد که محتوای کلسیم شبکه سارکوپلاسمیک در سلولهای بزرگ‌تر، بیش‌تر از سلولهای کوچک‌تر در گره سینوسی ـ دهلیزی قلب خرگوش بود. Lancanster و همکاران[۲۷] نشان داده‌اند که رایانیدین در سلولهای بزرگ‌تر، اثر بیش‌تری بر ترانزیت کلسیم در مقایسه با سلولهای کوچک‌تر داشته و موجب کاهش فعالیت‌های پیس‌میکری در سلولهای بزرگ‌تر شده و بر فعالیت سلولهای کوچک‌تر اثری نداشته است و بنابراین کوچک‌ترین سلولها که در مرکز گره سینوسی ـ دهلیزی قرار دارند، برای فعالیت پیس‌میکری خود، نیازی به کلسیم شبکه سارکوپلاسمیک ندارند.[۱۱]

Cari و همکاران نشان داده‌اند که در بافت دهلیز و بطن جانوران بچه‌زا، انواع RyR2 در شبکه سارکوپلاسمیک وجود دارد که تنوع مذکور، می‌تواند معرف مکانیسم‌های متفاوت اثر رایانیدین بر هر دو گره باشد.[۲۸]

از آنجا که در گره‌های مورد بحث تنوع سلولی فراوانی وجود دارد، بنابراین عدم توانایی روش حاضر در تعیین اینکه رایانیدین بر کدام دسته از سلولهای هر دو گره اثر داشته است، از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد که البته اگر چه هدف مورد نظر در این مطالعه نبوده است، ولی با انجام تحقیقات جداگانه و با استفاده از پروتئین‌های نشان‌دار و به روش میکروسکوپ confocal و جداسازی سلولهای متنوع هر دو گره، شاید بتوان نوع سلول اثرپذیر با رایانیدین و مقدار اثر را تعیین کرد.

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه از بررسی حاضر چنین می‌توان نتیجه گرفت که نقش گیرنده رایانیدینی در سلولهای گره سینوسی ـ دهلیزی و دهلیزی ـ بطنی سالم و دست نخورده یک نقش مطلق و اجباری نبوده است. همچنین این بررسی نشان داد که اثر دارو در گره دهلیزی ـ بطنی به مراتب بیش‌تر از گره سینوسی ـ دهلیزی است.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران به جهت اعزام اینجانب به فرصت مطالعاتی کشور انگلستان(دانشگاه منچستر) تشکر و قدردانی می‌نمایم و همچنین از پرفسور مارک بویت(Mark Boyett) و دکتر مینگلی (Ming Lei) که نهایت همکاری را با در اختیار گذاشتن وسایل و امکانات آزمایشگاهی داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

فهرست منابع

1- Franzini-Armstrong C, Jorgensen AO. Structure and development of e-ccoupling units in skeletal muscle. Annu Rev Physiol 1994; 56: 509-34.

2- Claphan DE. Calcium signalling. Cell 1995; 80: 259-68.

3- Fill M, Copello JA. Ryanodine receptor calcium release channels. Physiol Rev 2002; 82(4): 893-22.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

4- Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T, Ishida H, Kangawa K, Minamino N, et al. Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. Nature 1989; 339: 439-45.

5- Wu X, Bers DM. Free and bound intracellular calmodulin measurements in cardiac myocytes. Cell Calcium 2007; 41: 353-64.

6- Murayama T, Ogawa Y. Properties of Ryr3 ryanodine receptor isoform in mammalian brain. J Biol Chem 1996; 271: 5079-84.

7- George CH, Jundi H, Thomas NL, Fry DL,Lai FA. Ryanodine receptors and ventricular arrhythmias: emerging trends in mutations, mechanisms and therapies. J Mol Cell Cardiol 2007; 42: 34-50.

8- Wehrens XH, Lehnart SE, Marks AR. Intracellular calcium release and cardiac disease. Annu Rev Physiol 2005; 67: 69-98.

9- Bogdanov KY, Vinogradova TM, Lakatta EG. Sinoatrial nodal cell ryanodine receptor and Na^{+}-Ca^{2+} exchanger: molecular partners in pacemaker regulation. Circ Res 2001; 88: 1254-8.

10- Vinogradova TM, Zhou Y-Y, Bogdanov KY, Yang D, Kuschel M, Cheng H, et al. Sinoatrial node pacemaker activity requires Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II activation. Circ Res 2000; 87: 760-7.

11- Honjo H, Inada S, Lancaster MK, Yamamoto M, Niwa R, Jones SA, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release is not a dominating factor in sinoatrial node pacemaker activity. Circ Res 2003; 92: 41-4.

12- Bridge JHB, Davidson CJ, Galmberti ES. Anovel mechanism of pacemaker control that depends on high level of cAMP and PKA-Dependent phosphorylation. Circ Res 2006; 98: 437-9.

13- Wanatabe Y, Dreifus LS. Site of impulse formation within the atrioventricular junction of the rabbit. Circ Res 1968; 22: 717-27.

14- Kodama I, Boyett MR. Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node. Pflugers Archiv-European Journal of Physiology 1985; 404: 214-26.

15- Hata T, Noda T, Nishimura M, Watanabe Y. The role of Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum in the regulation of sinoatrial node automaticity. Heart Vessels 1996; 11: 234-41.

16- Meissner G. Molecular regulation of cardiac ryanodine receptor ion channel. Cell Calcium 2004;35(6): 621-8.

17- Masumiya H, Wang R, Zhang J, Xiao B, Chen SRW. Localization of the 12.6-kDa FK506-binding Protein (FKBP12.6) Binding site to the NH2-terminal Domain of the cardiac Ca2+ release Channel(Ryanodine Receptor). J Biol Chem 2003; 278(6): 3786-92.

18- Lamont C, Eisner DA. The sarcolemmal mechanisms involved in the control of diastolic intracellular calcium in isolated rat cardiac trabeculae. Pflugers Arch 1996; 432: 961-9.

19- Rigg L, Terrar DA. Possible role of calcium release from the sarcoplasmic reticulum in pacemaking in guinea-pig sino-atrial node. Exp Physiol 1985; 81: 877-80.

20- Kahn MD, Wittingham DJ, Wiesner K. Effects of ryanodine in normal dogs and in those with digitallis-induced arrthymias. Am J Cardiol 1964; 14: 658-68.

21- Sutko JL, Kenyon JL. Ryanodine modification of cardiac muscle responses to potassium-free solutions. Evidence for inhibition of sarcoplasmic reticulum calcium release. J Gen Physiol 1983; 82: 385-404.

22- Kafiluddi R, Kennedy RH, Seilfen E. Effect of ryanodine on ionotropic and arrhythmogenic actions of cardiotonic steroids. Eur J Pharmacol 1986; 131: 273-8.

23- Honjo H, Boyett MR, Kodama I, Tpyama J. Correlation between electrical activity and the size of rabbit sino-atrial node cells. J Physiol 1996; 496: 795-808.

24- Honjo H, Lei M, Boyett MR, Kodama I. Heterogeneity of 4-aminopyridine-sensitive current in rabbit sinoatrial node cells. Am J Physiol 1999; 276: H1295-H1304.

25- Lei M, Brown HF, Terrar DA. Modulation of delayed rectifier potassium current, i_K, by isoprenaline in rabbit isolated pacemaker cells. Exp Physiol 2000; 85: 27-35.

26- Lei M, Honjo H, Kodama I, Boyett MR. heterogeneous expression of the delayed-rectifier K^{+} currents $i_{K,r}$ and $i_{K,S}$ in rabbit sinoatrial node cells. J Physiol 2001; 535: 703-14.

27- Lancaster MK, Jones SA, Harrison SM, Boyett MR. Intracellular Ca^{2+} and pacemaking within the rabbit sinoatrial node: heterogeneity of role and control. J Physiol 2004; 556: 481-94.

28- Cari K, Felix AH, Caswell NR, Brandt WJ, Ball JR, Vaghy G, et al. Immunolocalization of sarcolemmal dihydropyridine receptor and sarcoplasmic reticular triadin and ryanodine receptor in rabbit ventricle and atrium. J Cell Biol 1995; 129: 672-82.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

The Effect of Inhibition of the Ryanodine Receptor(RYR) on Pacemaker Activity of intact Sinoatrial and Atrioventricular Nodes in the Heart of Mouse

M.R. Nikmaram, PhD [1]

Abstract

Background & Aim: The role of ryanodine receptor(RYR) on pacemaker activity of heart cells is controversial. Some investigators have suggested that it is obligatory, while others believe it is partial and not obligatory. The principle aim of this study was once more to characterize the role of ryanodine receptor(RyR) on the pacemaker activity of the sinoatrial node(SAN) and the atrioventricular node(AVN) in the mouse.

Material and Methods: In an experimental study the effect of ryanodine on the cycle length(CL) of action potential of the intact SAN and the AVN of the heart mouse was assessed. The recording of action potential was extra cellular and was done by 2 separated metal microelectrodes. Paired and independent t tests were carried on accordingly. If the P values were less than 0.05, the differences were considered significantly.

Results: Ryanodine with 0.2 and 2μM concentrations prolonged CL of action potential by 46.50±15.75% and 70±21% in SAN preparations while 163±72.25% and 241±91.25% in AVN preparations. During ryanodine use, the pacemaker activity was not stopped for all preparations. The effect of ryanodine on two nodes was significant with respect to control.

Conclusion: On the basis of obtained result, it may be said that the ryanodine receptor current exists in SAN & VAN. AVN the pacemaker activity was functioning continuously in cardiac nodes when ryanodine was used, therefore, the role of RyR for pacemaker activity is not obligatory. The effect of ryanodine on AVN is significantly greater than SAN; that is, the role of RyR in two nodes is not similar.

Key Words: **1) Sinoatrial Node** **2) Atrioventricular Node** **3) Pacemaker Activity** **4) Ryanodine Receptor**

1) *Associate Professor of Physiology, Faculty of Rehabilitation sciences, Shah Nazari st., Mirdamad Ave, Madar Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]