

# МІОКАРД – ОСОБЛИВИЙ М'ЯЗ. БІОФІЗИКА СКОРОЧЕННЯ ТА МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ

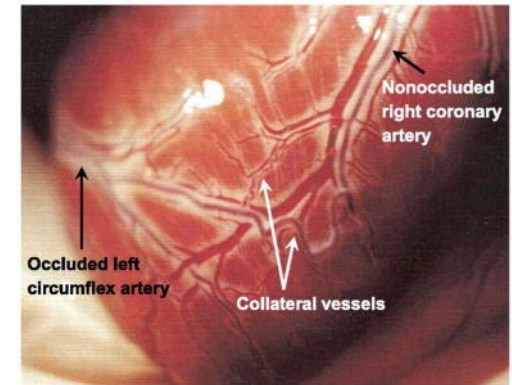
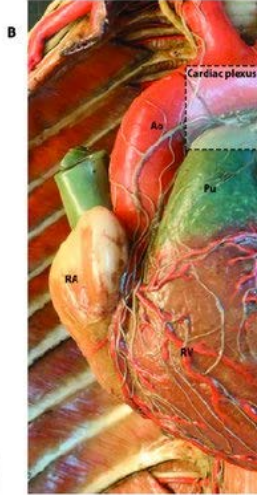
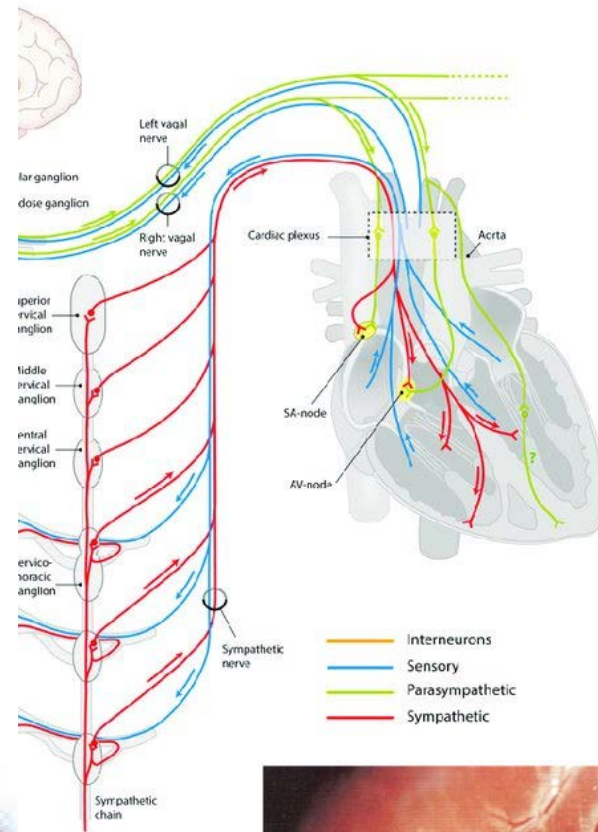
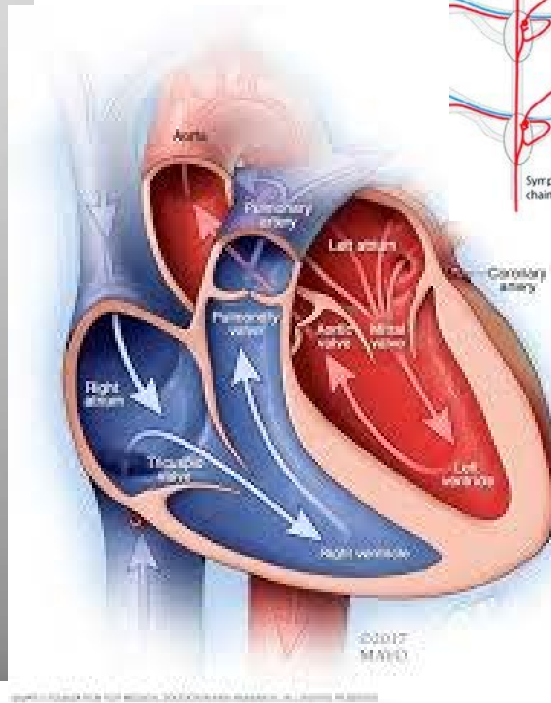
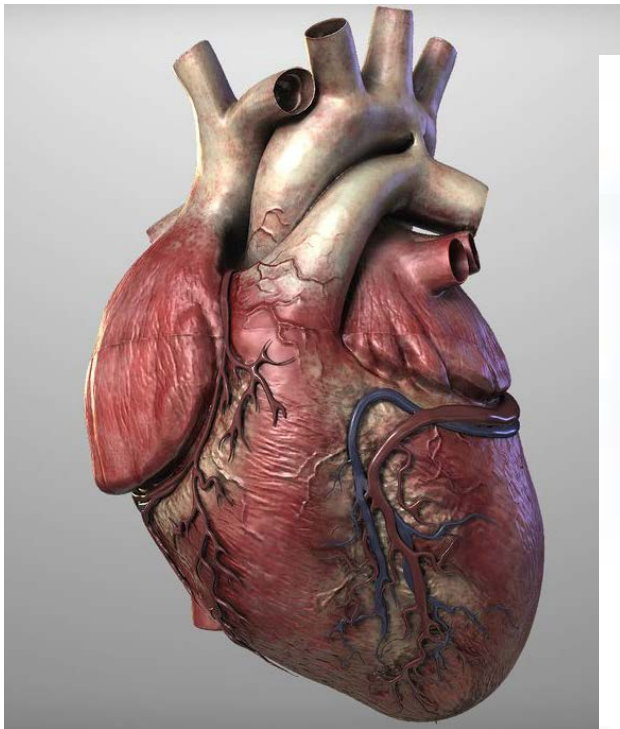
---

к.б.н., ас. Мороз Олеся Федорівна  
кім.254

[olesia.moroz@knu.ua](mailto:olesia.moroz@knu.ua)

# Анатомія серця

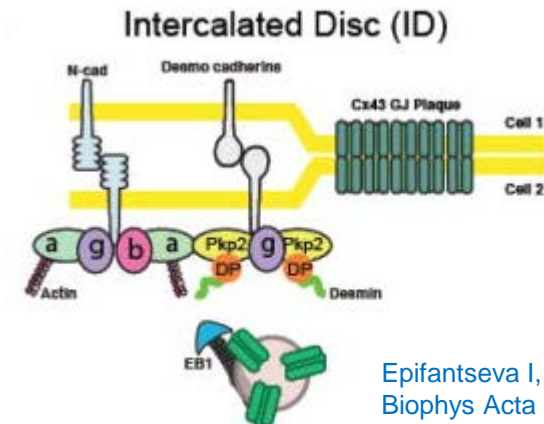
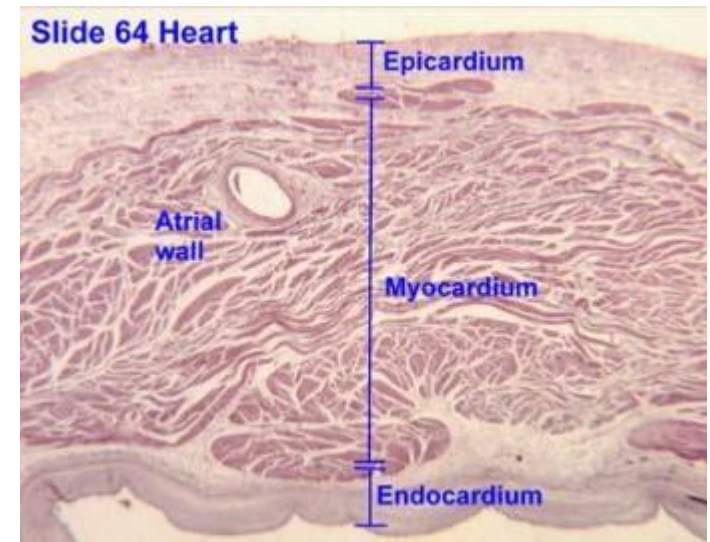
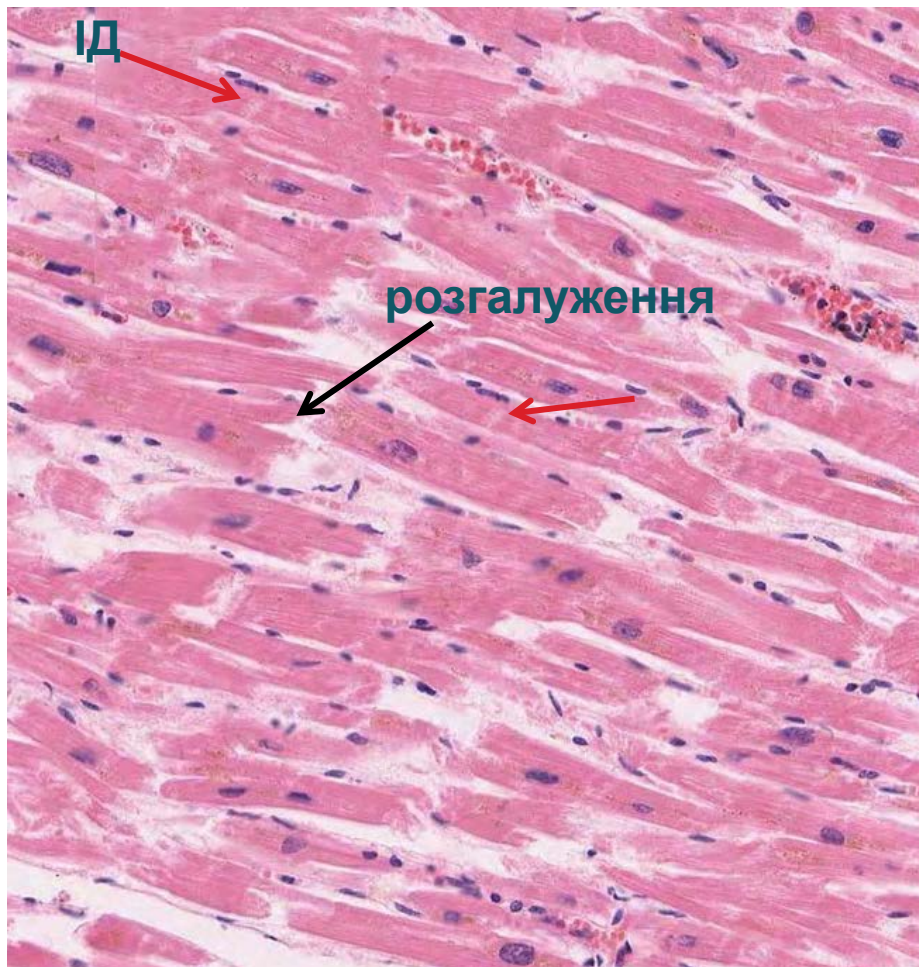
- Праве та ліве серце – венозна й артеріальна кров
- Клапани – стулкові й півмісяцеві, сосочкові м'язи (коли скорочуються, запобігають вивертанню клапанів)
- Кровопостачання - коронарні судини,
- Іннервація - сенсорні, симпатичні й парасимпатичні волокна



Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, Tune JD. Regulation of Coronary Blood Flow. Compr Physiol. 2017 Mar 16;7(2):321-382. doi: 10.1002/cphy.c160016

# Анатомія та гістологія серця

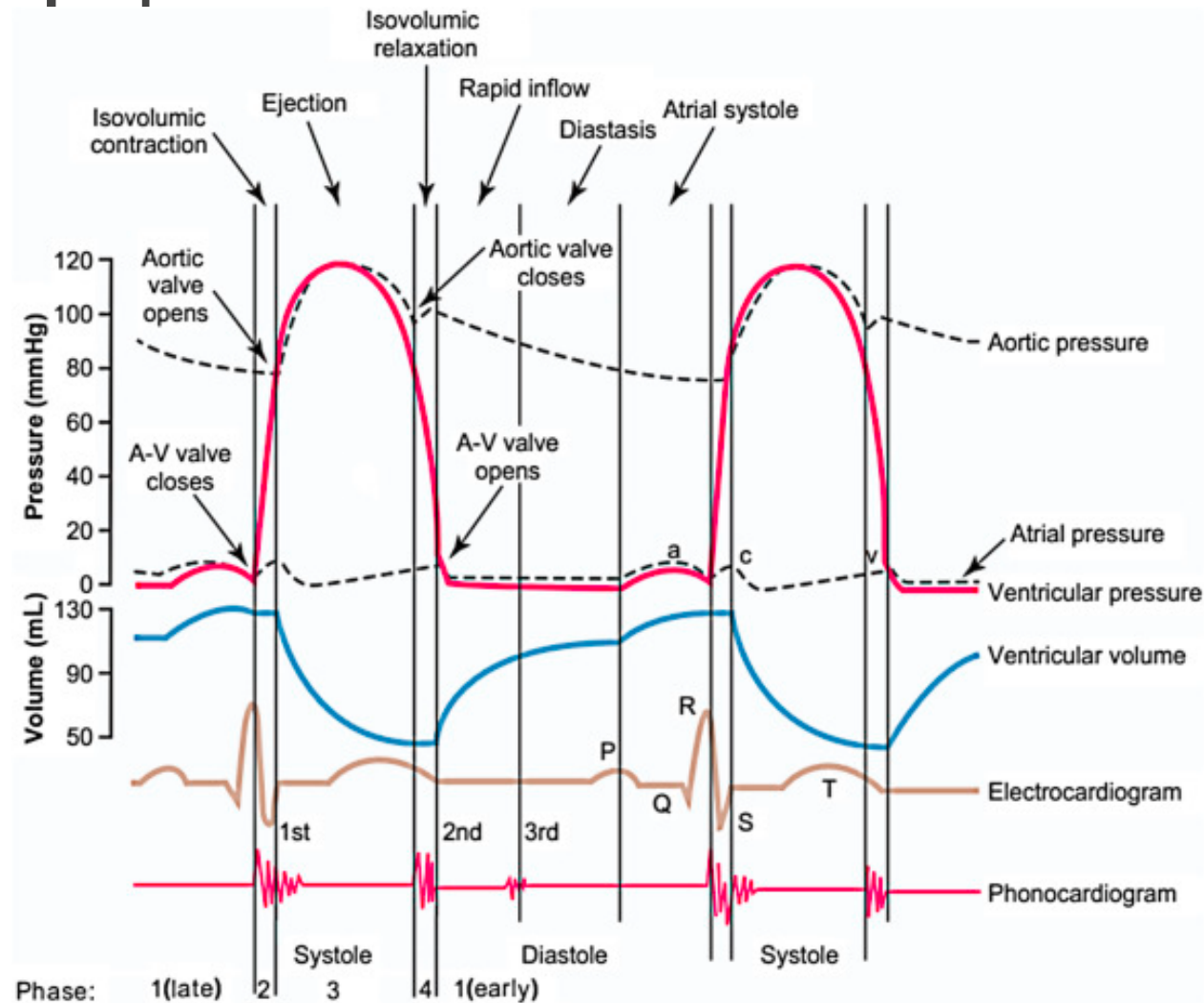
- Перикард, епікард, міокард, ендокард
- Міокард – функціональний синцитій (інтеркалярні диски, щілинні контакти)





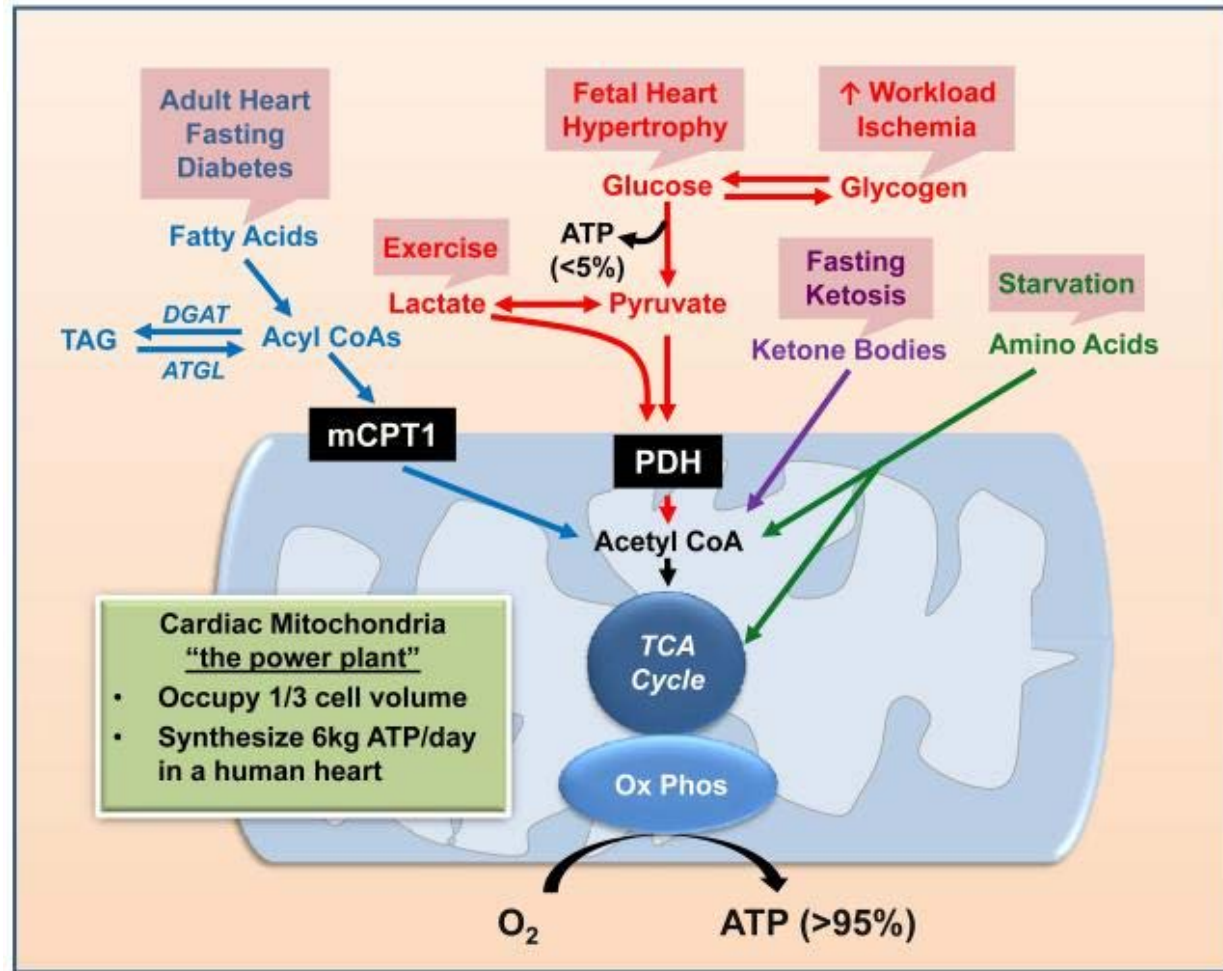
# Фізіологія серця

- Насос, що перекачує рідину з області низького тиску до високого
- Мусить мати пружність та еластичність, і здатність долати опір
- Серцевий цикл (Діастола передсердь - Систола передсердь + діастола шлуночків – систола шлуночків)



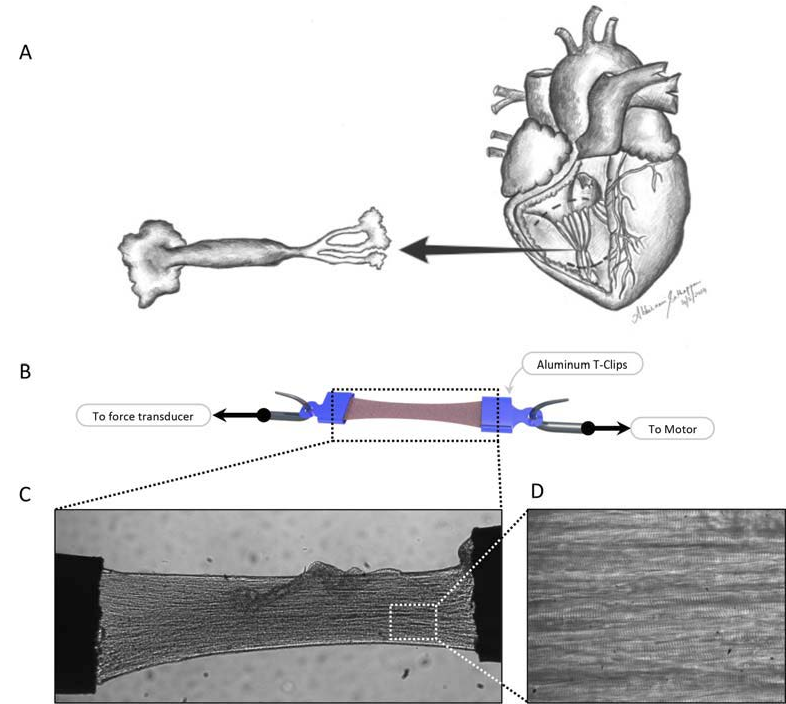
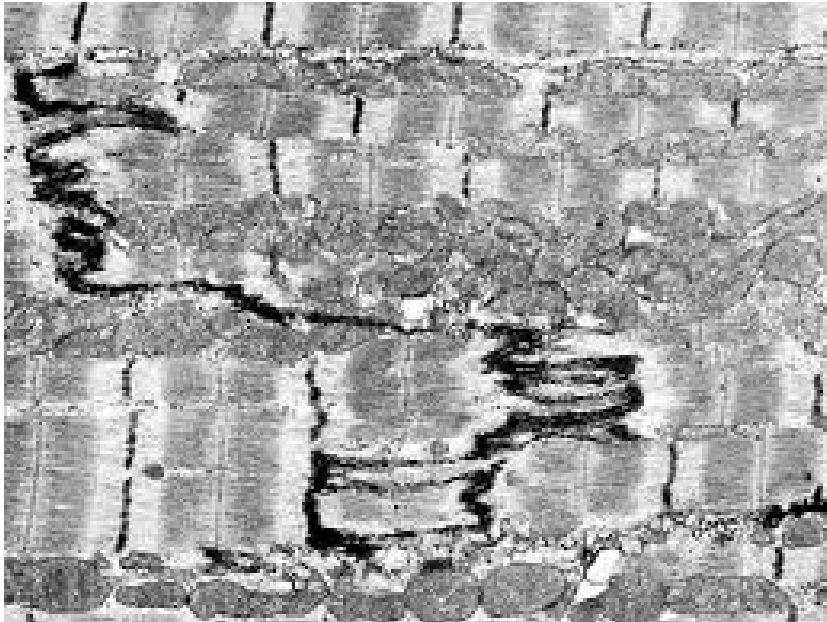
# Фізіологія серця

- Живлення – жири (70%), глюкоза (20%), кетони, лактат (10%).
- Надходження кінцевих продуктів метаболізму жирів (ацил-КоА) та вуглеводів (піруват) в мітохондрії регулюється через вплив на функціональну активність ферментів карнітин-пальмітоїл трансферази I (mCPT-1) та піруватдегідрогенази (PDH). Лактат, кетони та амінокислоти безпосередньо проходять в мітохондрії для окислення.
- Фосфокреатин цитоплазми є енергетичним резервом, що відновлюється за рахунок АТФ синтезованого мітохондіями

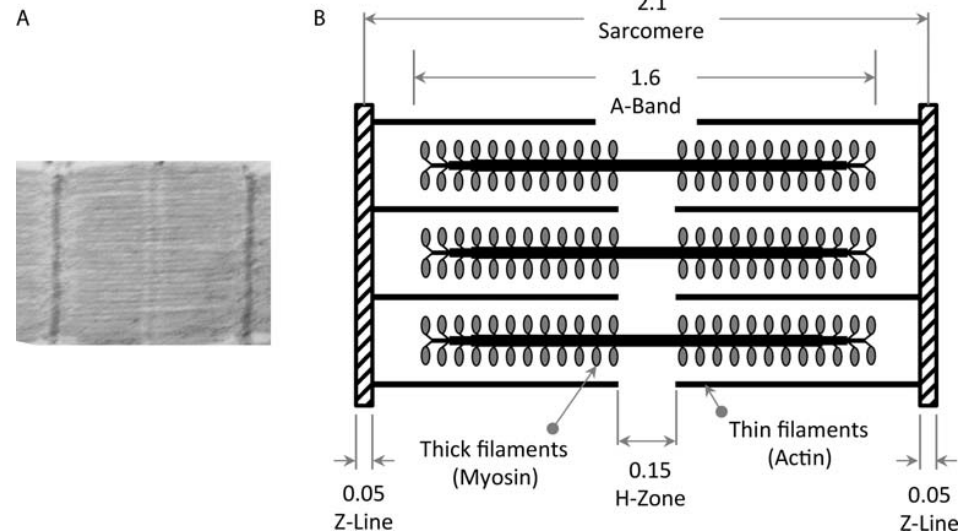


# Робочий міокард.

- Клітини циліндричні, з одним ядром, розгалужені, довжиною 100-300 мкм, діаметром 20-30 мкм. При гіпертрофії часто стають двоядерними, збільшуючись в поперечнику до 150-200 мкм.
- Поперечна посмугованість
- МПС -90 мВ, ПД до +40 мВ
- Збудливі на зовнішній стимул
- Не мають автоматії



Ait Mou et al. Global Cardiology Science and Practice 2015;10



# Робочий міокард

## • Біопотенціали

- МПС (**фаза 4**) -90-80 мВ, підтримується завдяки виходу іонів  $K^+$  через  $K1$  канали, які є відкритими за негативних значень МП.
- ПД, що зміщує потенціал до +40-50 мВ і триває 200-400 мс, виникає лише на стимул, яким є деполяризація, що поширилась від волокон провідної системи серця або сусідніх КМЦ

**Фаза 0** – швидка деполяризація, вхід  $Na^+$  через швидкі  $Na_{V1,5}$

**Фаза 1** – легка реполяризація, інактивація натрієвих каналів, відкриття специфічних  $K^+$  каналів -  $Kv4.3$  and  $Kv1.4$ /fast and slow (тимчасовий вихідний струм  $I_{Kto}$ ).

**Фаза 2** – плато, підтримується входом кальцію через L-тип потенціалкерованих  $Ca$  каналів ( $Ca_{v1.2}$ ). Також ці іони запускають вивільнення кальцію з СПР (CICR), яке відіграє ключову роль у електро-механічному sprzęженні.

**Фаза 3** – реполяризація завдяки інактивації кальцієвих каналів та відкриттю калієвих каналів декількох типів  $Kv11.1$  aka hERG/rapid delayed rectifier current ( $I_{Kr}$ ), and  $Kv7.1$  aka  $KvLQT1$ /slow delayed rectifier current ( $I_{Ks}$ ). Хід реполяризації залежить від коректної роботи натрієвих каналів, а також може регулюватись антиаритмічними препаратами.

Priest BT, McDermott JS. Cardiac ion channels. Channels (Austin). 2015;9(6):352-9. doi: 10.1080/19336950.2015.1076597.

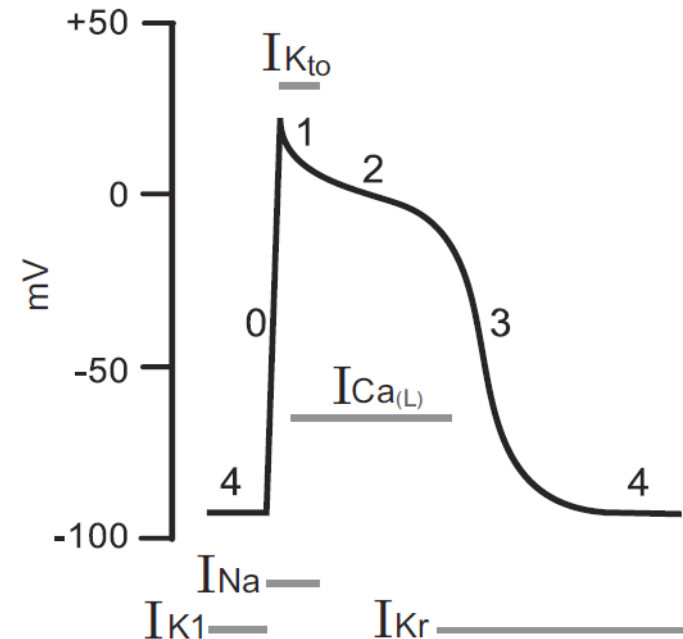


Fig. 4. Nonpacemaker cardiac action potential generation by ion currents ( $I$ ). Nos. 0–4 represent action potential phases. Gray horizontal bars represent the time period of current flow through specific  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ , and  $K^+$  channels. Inward  $Na^+$  and  $Ca^{++}$  currents cause depolarization, whereas outward  $K^+$  currents cause repolarization. Used with permission from Klabunde RE (<http://www.cvphysiology.com>; 2016).

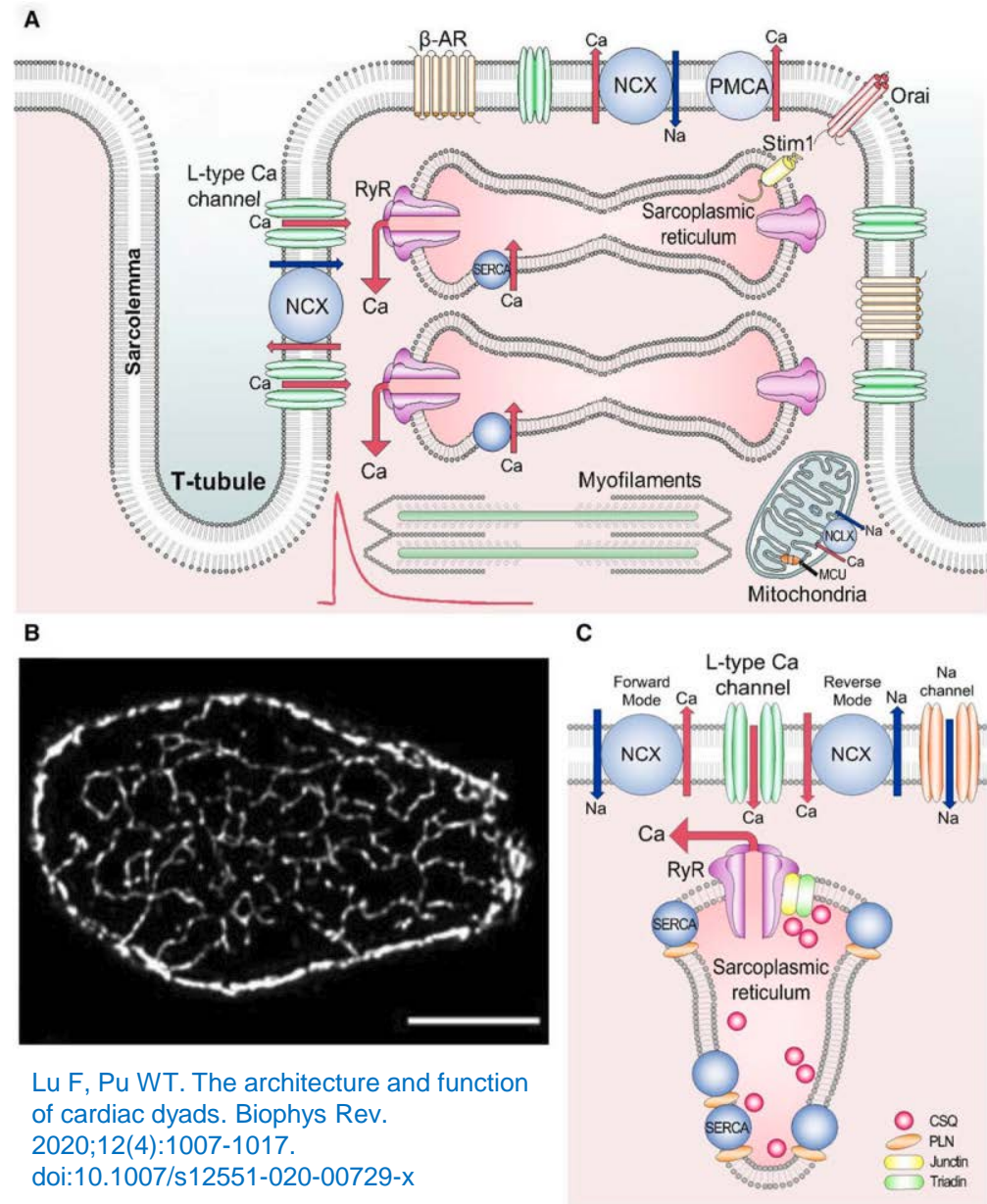
Klabunde RE. Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG. Adv Physiol Educ. 2017 Mar 1;41(1):29-37. doi: 10.1152/advan.00105.2016.



# Робочий міокард

- Електромеханічне sprzęження (EMC, excitation contraction coupling)

ПД відкриває L-тип  $\text{Ca}^{2+}$  каналів, і кальцій, що увійшов в клітину (ця ділянка - діада) активує ріанодинові рецептори 2 типу (RyR2), через іонний канал яких виходить кальцій, депонований в СПР. Розвивається локальний кальцієвий спалах, який, активуючи сусідні кластери RyR2, викликає т.зв. Кальцієву хвилю, що охоплює всю клітину і запускає скорочення. Регуляція EMC здійснюється через модуляцію активності  $\text{Ca}^{2+}$  каналів білком RAD, активності Са-помп (SERCA, PMCA), натрієвих каналів та Na/Ca обмінника, а також ємності СПР-депо (SOCE канали, білки STIM та Orai), діяльності мітохондріальних  $\text{Ca}^{2+}$  транспортних систем (MCU)



Lu F, Pu WT. The architecture and function of cardiac dyads. *Biophys Rev.* 2020;12(4):1007-1017. doi:10.1007/s12551-020-00729-x

Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circ Res.* 2017;121(2):181-195. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310230



# Робочий міокард

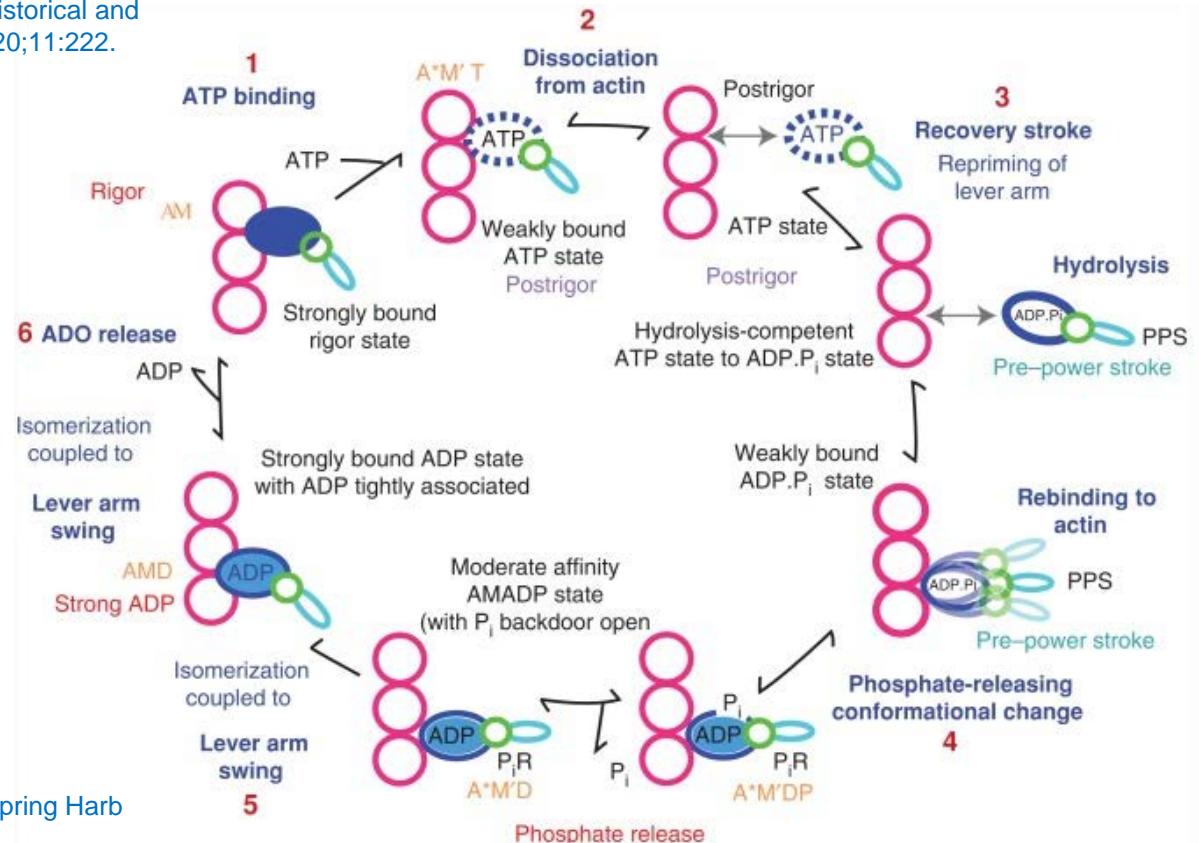
## • Скорочення

“.. a modern definition of myocardial contractility as the preload, afterload and length-independent intrinsic kinetically controlled, chemo-mechanical processes responsible for the development of force and velocity”

Muir WW, Hamlin RL. Myocardial Contractility: Historical and Contemporary Considerations. *Front Physiol.* 2020;11:222.

- **Міозин** (у людей домінує  $\beta$  ізоформа важкого ланцюга, у мишей –  $\alpha$ , два важкі ланцюги формують V1, V2, V3 форми),
- **Тітін** бере участь у феномені залежності чутливості тропоніну до кальцію від довжини саркомера;
- **Тропонін** фосфорилування cTnI знижують чутливість Tn до кальцію)

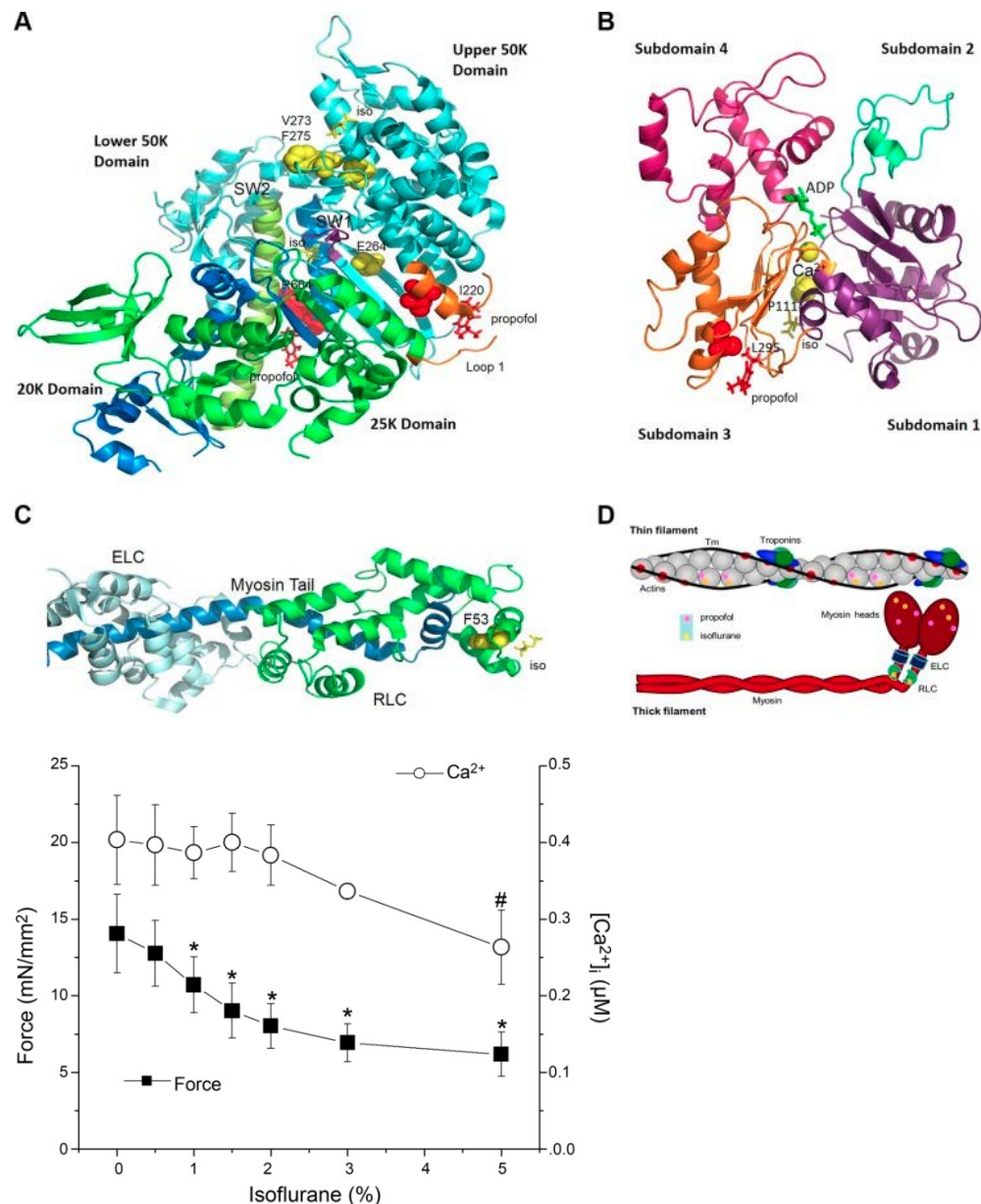
Іони  $\text{Ca}^{2+}$ , зв'язуючись із тропоніном уможливають формування містка між актином та міозином. АТФазна активність міозину забезпечує гребкоподібні рухи і вкорочення саркомера. Генерується сила.



# Робочий міокард

Яким чином анестетики  
можуть послаблювати силу  
скорочень КМЦ?

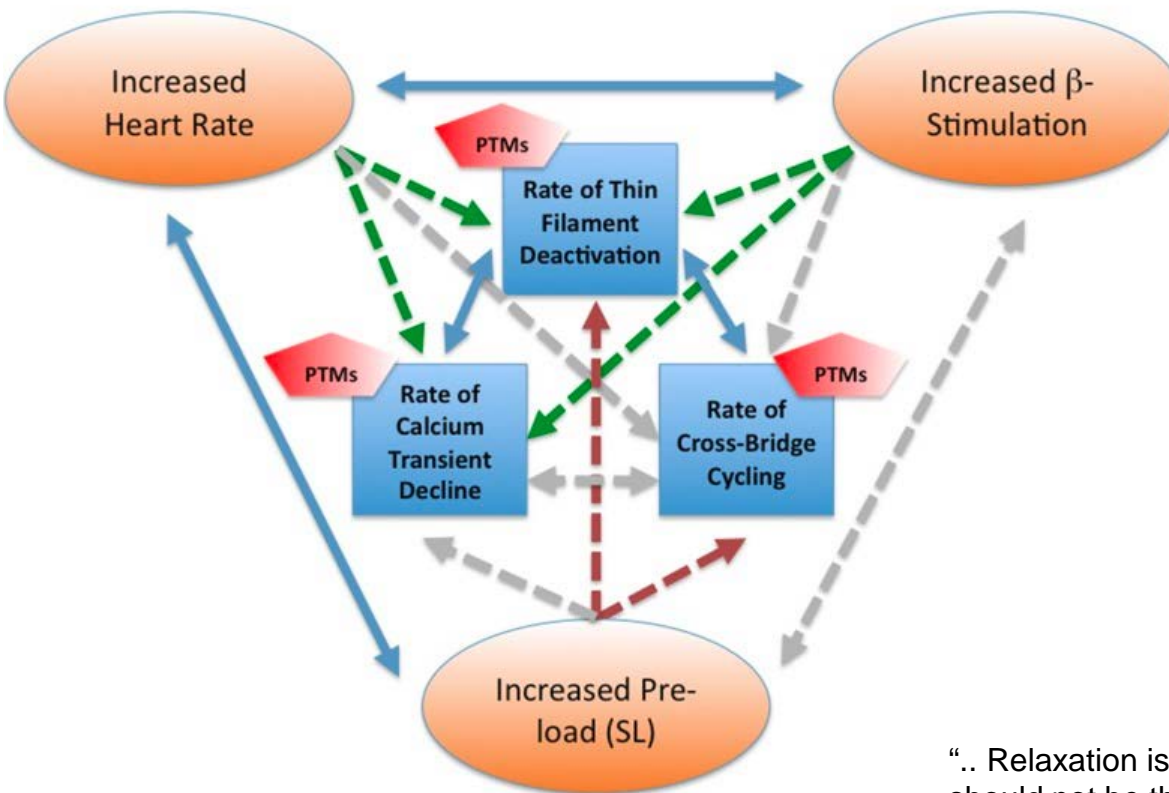
Впливаючи на конформаційні  
можливості міозину  
Змінюючи здатність  
міофіламентів відповідати на  
зв'язування кальцію



# Робочий міокард

- Розслаблення

Relaxation, it's complicated....



Іони  $\text{Ca}^{2+}$  севеструються в СПР Са-АТФазою (SERCA, 70%) та виводяться з клітини натрій-кальцієвим обмінником (NCX, 28%) й кальцієвою мембранною помпою (PMCA, 1%). Це унеможливорює подальший контакт між актином та міозином. Кількість АТФ є обмежувачим фактором myosin binding protein-C – пригнічує зв'язок між філаментами Тітін – забезпечує еластичну тягу



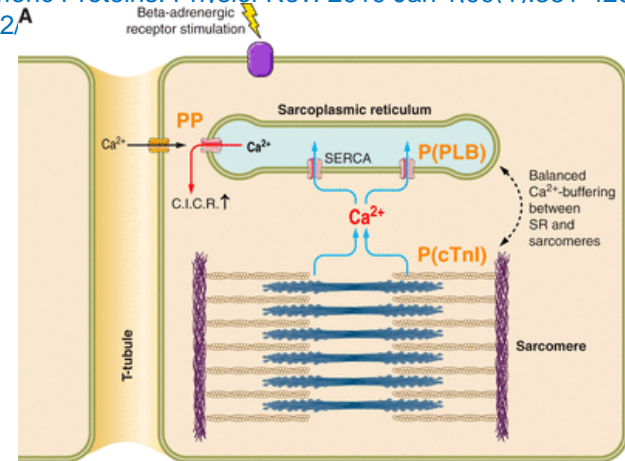
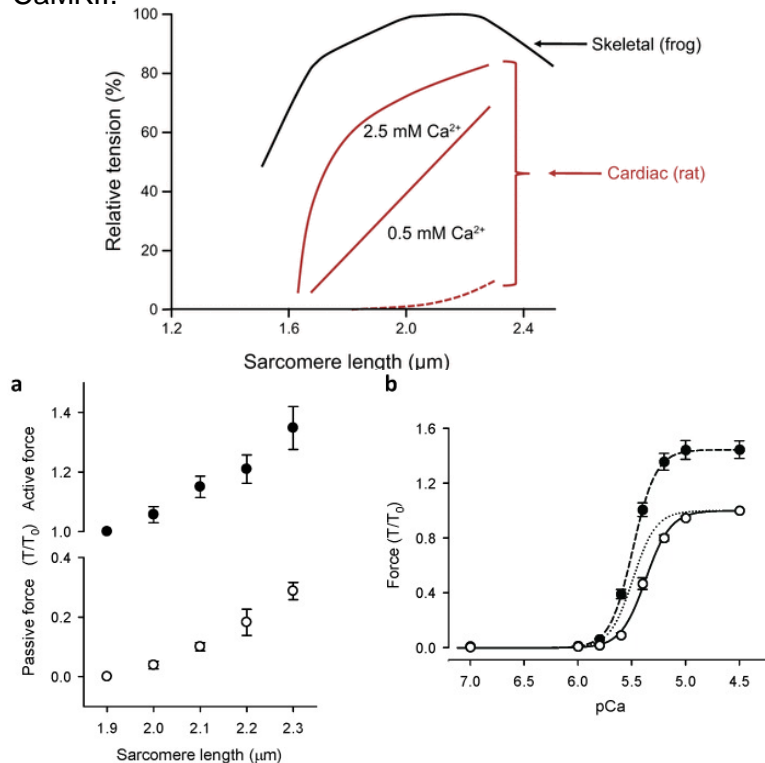
# Робочий міокард

## • Регуляція скорочення

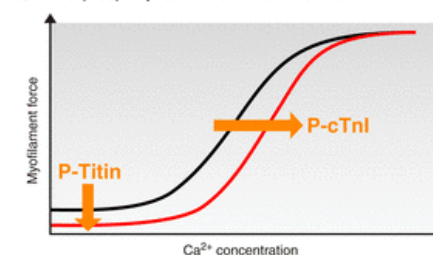
- Переднавантаженням (закон Франка-Старлінга) – збільшення серцевого викиду при зростанні повернення крові (збільшення кальцієвої чутливості філаментів та зміни в самих філаментах, як от позиція голівки М чи участь тітину)
- Постнагрузка (феномен Анрепа) – зростання сили скорочень для подолання аортального опору. Відбувається, ймовірно, завдяки скоротливим білкам та активації L-типу кальцієвих каналів фосфорилюванням CaMKII.

- Хроно-інотропний ефект (драбина Боудіча)
- Норадреналін/адреналін через  $\beta_1$  адрено-рецептори спричинює фосфорилювання L-типу кальцієвих каналів, cTnI. Останнє знижує чутливість тропоніну до Ca, зумовлюючи його швидшу дисоціацію. Це пришвидшує розслаблення міокарду і знижує його чутливість до кальцію. Це сприяє кращому наповненню шлуночків та збільшенню серцевого викиду (*яким чином???*). Також активація  $\beta_1$  адрено-рецептори призводить до фосфорилювання фосфоламбану (субодиниці SERCA), усуваючи інгібіторну дію цього білка на насос, таким чином сприяючи швидшому вивезу Ca з цитозолу в депо.

van der Velden J, Stienen GJM. Cardiac Disorders and Pathophysiology of Sarcomeric Proteins. *Physiol Rev.* 2019 Jan 1;99(1):381-426. doi: 10.1152/A

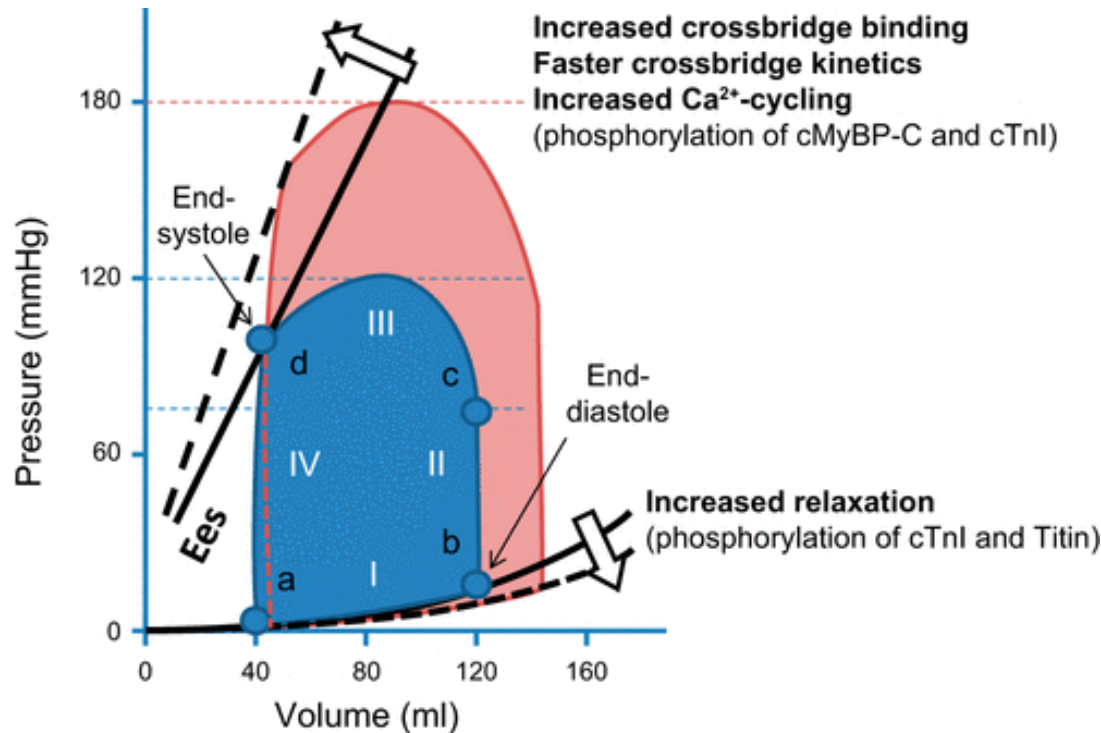


B PKA phosphorylation effects at sarcomere level



# Робочий міокард

- Регуляція скорочення



Four different events in the LV contraction cycle at rest (depicted in blue): a, opening of the mitral valve; b, closure of mitral valve; c, opening of the aortic valve; d, closure of the aortic valve. **Four different phases**, I–IV: I. diastolic filling ~600 ms, II. isovolumetric contraction ~50 ms, III. ejection phase ~300 ms, and IV. isovolumetric relaxation ~50 ms for a normal heart rate at rest 60 bpm (i.e., 1,000 ms in total per beat). Stroke volume (SV) (100) of 80 ml corresponds to cardiac output of 4.8 liter/min. Diastolic filling (phase I) and aortic valve closure (d) are determined by the end-diastolic and end-systolic pressure volume relations, respectively (solid lines). Ejection fraction (EF):  $\text{SV}/\text{end-diastolic volume} = (120 - 40 \text{ ml})/120 \text{ ml}$  or 0.67 (or 67%). **The area within the P-V loop indicates the amount of external work delivered per heartbeat** (~80 × 100 ml.mmHg/s or ~1 Watt). The blue line depicts ventricular contractility (end-systolic elastance [Ees]). **End-systolic pressure increases (red line) at increased loading of the ventricle (i.e., Frank–Starling mechanism).** The diastolic pressure-volume relation is illustrated by the black line and reflects the increase in pressure during the filling phase, which, in healthy individuals, is minimal because of a highly compliant (relaxed) ventricle. **Upon sympathetic activation of the heart, contractility and compliance of the ventricle increases, in part via PKA-mediated phosphorylation of sarcomere proteins**, thereby improving systolic and diastolic performance of the heart.

# Робочий міокард. Ситуаційні задачі

- Чи буде препарат міокарда шлуночків скорочуватись у безкальцієвому розчині при його подразненні електричним стимулом порогової сили?
- Чому атеросклероз призводить до гіпертрофії лівого шлуночка?
- Чим можна пояснити збільшення ударного об'єму в людини, яка перейшла в лежаче положення після тривалого стояння?



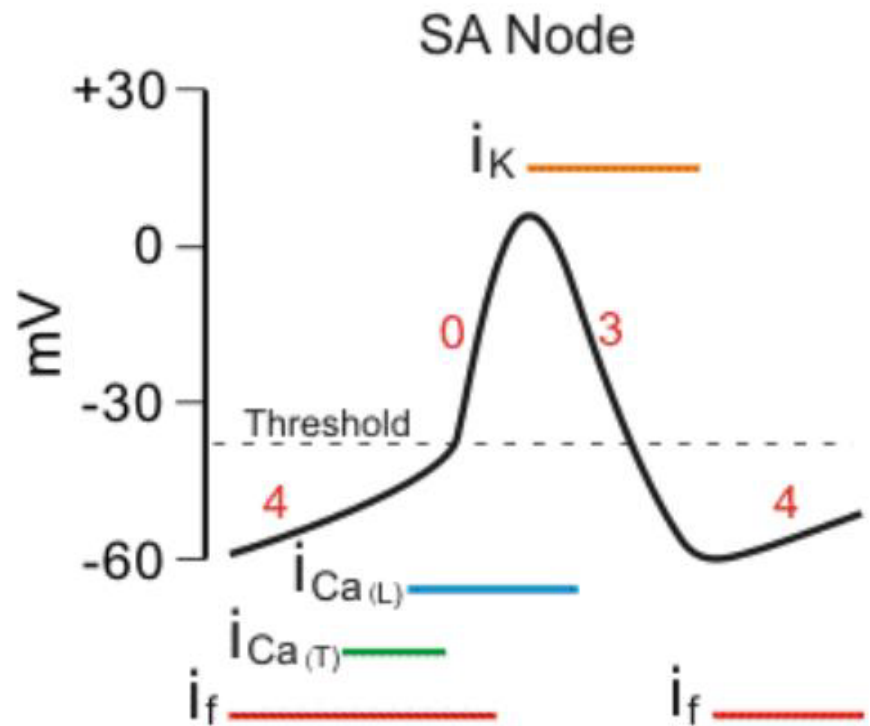
# Робочий міокард. Література

- Sweeney HL, Hammers DW. Muscle Contraction. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Feb 1;10(2):a023200. doi: 10.1101/cshperspect.a023200. PMID: 29419405; PMCID: PMC5793755.
- Sweeney HL, Holzbaur ELF. Motor Proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 May 1;10(5):a021931. doi: 10.1101/cshperspect.a021931. PMID: 29716949; PMCID: PMC5932582.
- Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. Circ Res. 2017 Jul 7;121(2):181-195. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310230. PMID: 28684623; PMCID: PMC5497788.
- Lu F, Pu WT. The architecture and function of cardiac dyads. Biophys Rev. 2020 Aug;12(4):1007-1017. doi: 10.1007/s12551-020-00729-x. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661902; PMCID: PMC7429583.
- Priest BT, McDermott JS. Cardiac ion channels. Channels (Austin). 2015;9(6):352-9. doi: 10.1080/19336950.2015.1076597. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26556552; PMCID: PMC4850049.
- Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. Circ Res. 2013 Aug 16;113(5):603-16. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095. PMID: 23948585; PMCID:
- van der Velden J, Stienen GJM. Cardiac Disorders and Pathophysiology of Sarcomeric Proteins. Physiol Rev. 2019 Jan 1;99(1):381-426. doi: 10.1152/physrev.00040.2017. PMID: 30379622.
- Muir WW, Hamlin RL. Myocardial Contractility: Historical and Contemporary Considerations. Front Physiol. 2020 Mar 31;11:222. doi: 10.3389/fphys.2020.00222. PMID: 32296340; PMCID: PMC7137917.
- Carmeliet E. Conduction in cardiac tissue. Historical reflections. Physiol Rep. 2019 Jan;7(1):e13860. doi: 10.14814/phy2.13860. PMID: 30604919; PMCID: PMC6316167.
- Ait Mou Y, Bollensdorff C, Cazorla O, Magdi Y, de Tombe PP. Exploring cardiac biophysical properties. Glob Cardiol Sci Pract. 2015 Apr 10;2015:10. doi: 10.5339/gcsp.2015.10.

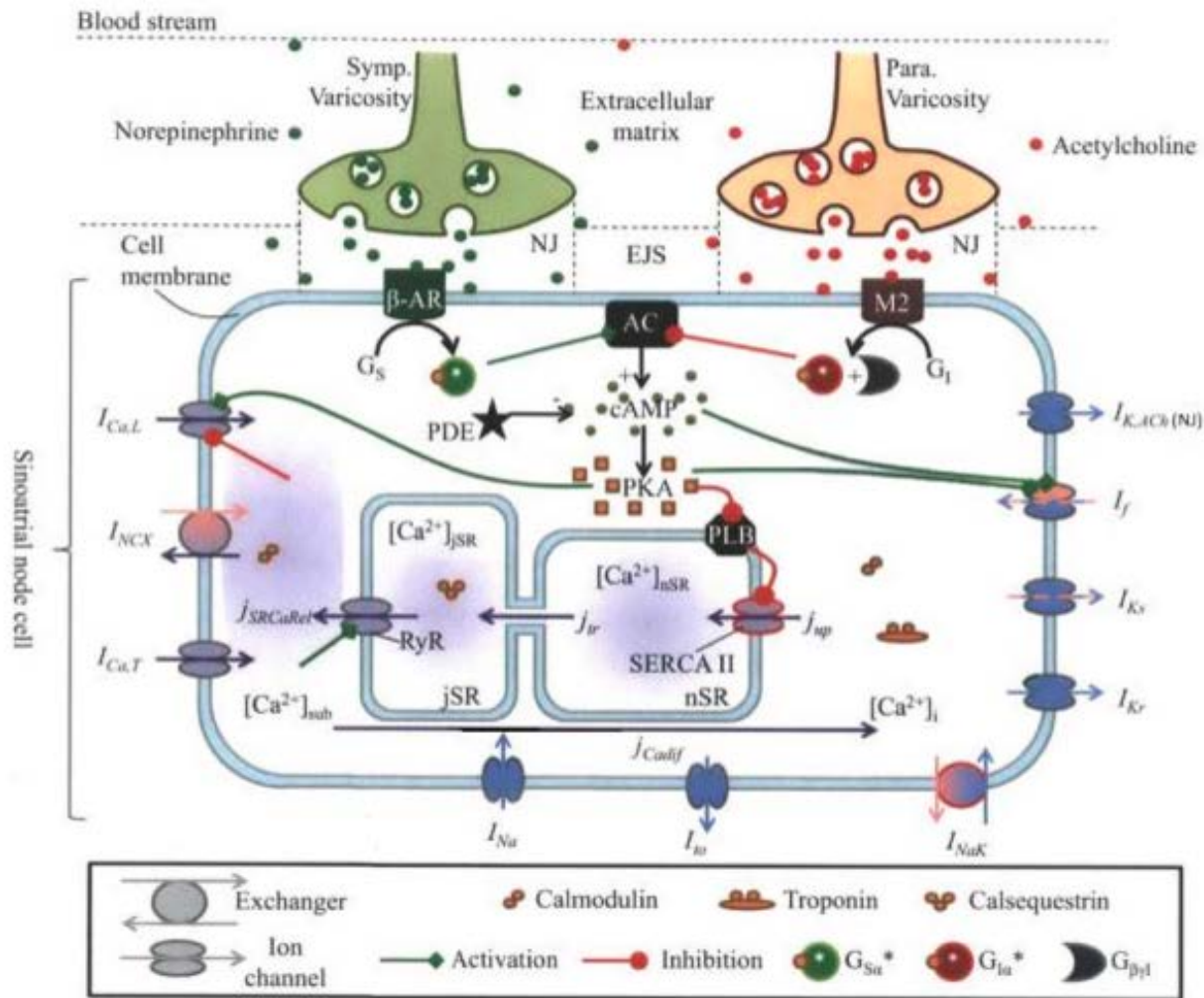
# Атипові кардіоміоцити. Пейсмекерний потенціал.

вузли (СА та АВ) й провідна система серця (ПГ, ВП)

- Fully repolarized -60mv
- No stable Resting Membrane Potential
- Phase 4: Spontaneous depolarization or pacemaker potential
- Slow, inward  $\text{Na}^+$  channels open - "funny" currents
- Cause the membrane potential to begin to spontaneously depolarize
- During Ph4 there is also a slow decline in the outward movement of  $\text{K}^+$

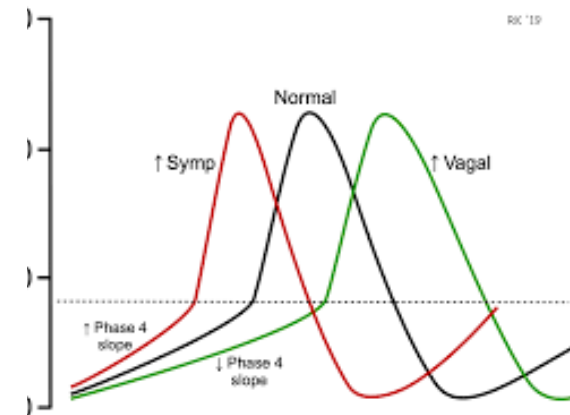


# Пейсмекерний потенціал. Регуляція



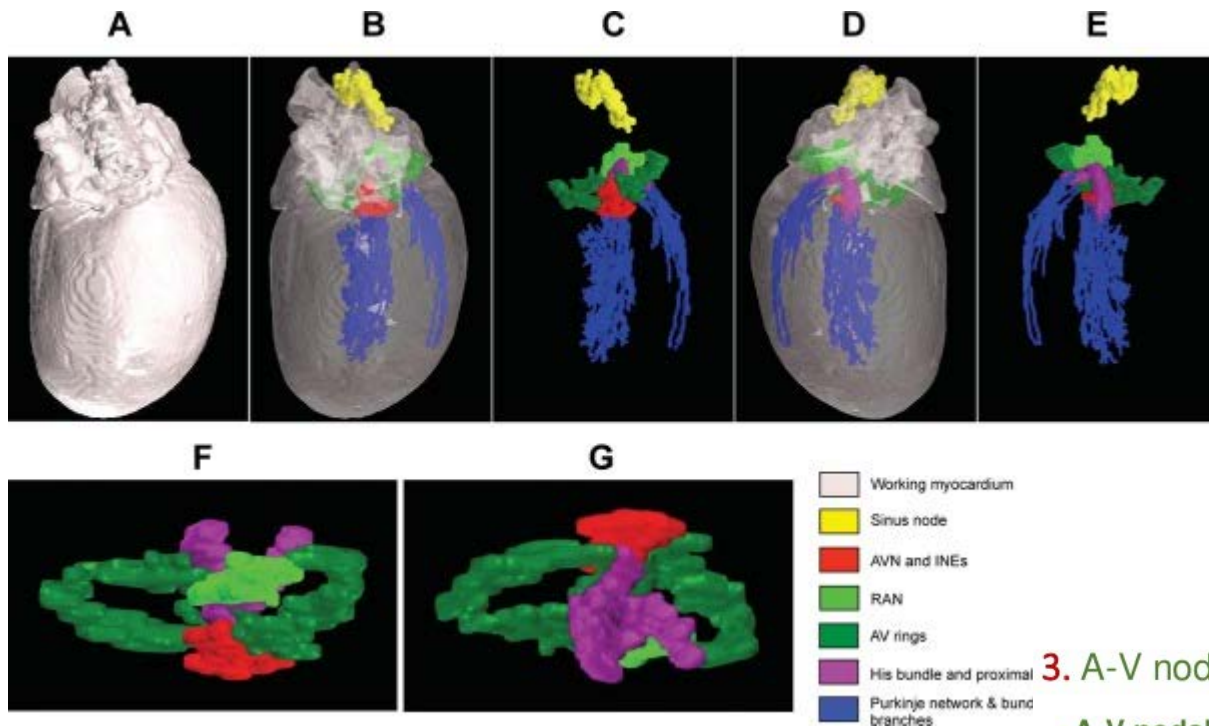
Симпатична НС  
Парасимпатична НС  
Адреналін  
Натрійуретичний пептид

Блокатори кальцієвих каналів  
(верапаміл, ніфедипін)

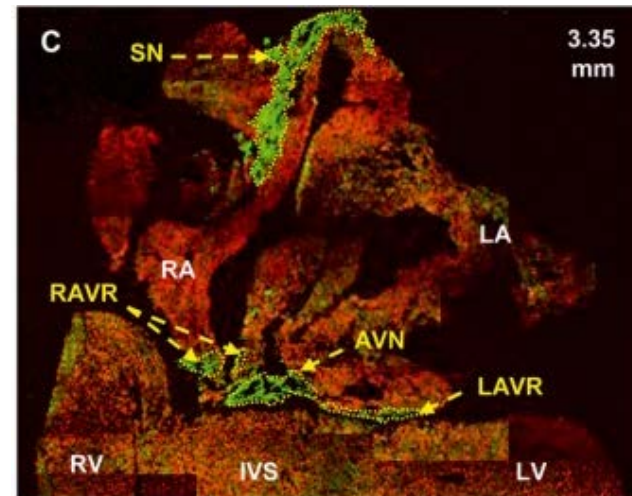




# Провідна система серця



A three-dimensional (3D) model of extended CCS. A, 3D model of heart (with opaque myocardium) viewed from dorsal surface. B, 3D model of heart (with transparent myocardium) viewed from dorsal surface. C, 3D model of extended CCS only (myocardium removed) viewed from dorsal surface. D, 3D model of heart (with transparent myocardium) viewed from ventral surface. E, 3D model of extended CCS only (myocardium removed) viewed from ventral surface. F and G, Top (F) and bottom (G) views of 3D model of AV rings, retroaortic node, and AV conduction axis. AVN indicates atrioventricular node; INEs, inferior nodal extensions; RAN, retroaortic node.



## 3. A-V nodal Delay

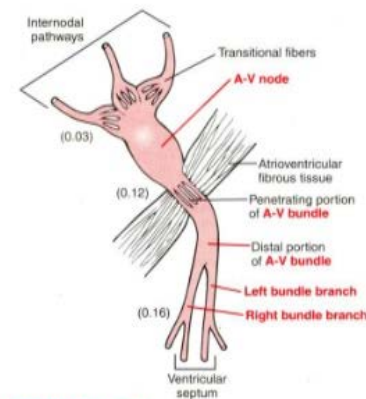
• **A-V nodal Delay = 0.09 Sec**

• **Mechanism of Delay:**

• **Fiber Diameter is small & less number of gap Junction in the fibers -> Slow Conduction - Decremental Conduction ->**

• **Advantage of A-V nodal delay?**

• **Inherent Rate of Generation of A.P = 40-60/min**



**FIGURE 10-3**  
Organization of the A-V node. The numbers represent the interval of time from the origin of the impulse in the sinus node. The values have been extrapolated to humans.

# Пейсмекери серця. Література

- Atkinson AJ, Logantha SJ, Hao G, Yanni J, Fedorenko O, Sinha A, Gilbert SH, Benson AP, Buckley DL, Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H. Functional, anatomical, and molecular investigation of the cardiac conduction system and arrhythmogenic atrioventricular ring tissue in the rat heart. *J Am Heart Assoc.* 2013 Dec 19;2(6):e000246. doi: 10.1161/JAHA.113.000246. PMID: 24356527; PMCID: PMC3886739.
- Azer J, Hua R, Krishnaswamy PS, Rose RA. Effects of natriuretic peptides on electrical conduction in the sinoatrial node and atrial myocardium of the heart. *J Physiol.* 2014 Mar 1;592(5):1025-45. doi: 10.1113/jphysiol.2013.265405.
- Maltsev VA, Lakatta EG. The funny current in the context of the coupled-clock pacemaker cell system. *Heart Rhythm.* 2012 Feb;9(2):302-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.09.022. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21925132; PMCID: PMC3267881.
- Lang D, Glukhov AV. Functional Microdomains in Heart's Pacemaker: A Step Beyond Classical Electrophysiology and Remodeling. *Front Physiol.* 2018 Nov 27;9:1686. doi: 10.3389/fphys.2018.01686. PMID: 30538641; PMCID: PMC6277479.
- Kohajda Z, Loewe A, Tóth N, Varró A, Nagy N. The Cardiac Pacemaker Story- Fundamental Role of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Exchanger in Spontaneous Automaticity. *Front Pharmacol.* 2020 Apr 28;11:516. doi: 10.3389/fphar.2020.00516. PMID: 32410993; PMCID: PMC7199655.

# Міокард. Підсумки

- Два типи м'язових клітин: типові й атипові
- Атипові кардіоміоцити здатні до автоматії завдяки розвитку спонтанної деполяризації. Пейсмекерний потенціал поширюється провідною системою та є стимулом для робочих КМЦ
- Скорочення робочих КМЦ виникає у відповідь на зовнішній стимул та є залежне від зовнішньоклітинного кальцію
- Фаза плато ПД робочих КМЦ перекриваючись зі скороченням запобігає повторному збудженню та тетанусу, що дає можливість шлуночкам серця наповнюватись в діастолі