Archive of SID

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ پانزدهم، شمارهٔ ۱، ص ۸۶-۷۹، ۱۳۸۶

مقالهٔ کوتاه

بررسی اثر مسدود کردن جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع توسط ۵۰ میکرومولار ۴-آمینوپریمیدین بر فعالیت پیس‌میکری گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی -بطنی قلب موش

دکتر محمدرضا نیکمرام[1*] و پروفسورمارک بویت[2]

خلاصه

مقدمه: در سلول‌های قلبی جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع (Ikur) یکی از جریان‌های مطرح در مرحله رپولاریزاسیون پتانسیل عمل می‌باشد. جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع با غلظت کم۴-آمینوپریمیدین (4-AP) به طور اختصاصی مسدود می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر غلظت کم مسدود کننده 4-AP بر فعالیت پیس‌میکری گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی قلب موش انجام شد.

روش: گره سینوسی- دهلیزی و گره دهلیزی- بطنی از هم جدا شده و فعالیت خودبخودی هر دو گره با میکروالکترودهای فلزی جداگانه که با سطح آندوتلیومی هر گره تماس داشت در قبل و هنگام مصرف ۵۰ میکرومولار 4-AP ثبت شد. سپس طول دوره پتانسیل عمل اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: مصرف ۵۰ میکرومولار 4-AP باعث افزایش طول دوره قلبی در نمونه‌های گره سینوسی- دهلیزی به مقدار ۳/۳±۲۰/۲ درصد و در نمونه‌های گره دهلیزی- بطنی به میزان ۳±۱۸ درصد شد. این افزایش‌ها در طول دوره پتانسیل عمل هر دو گره معنی‌دار هستند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به دست آمده می‌توان بیان کرد که ۱) جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع در گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی موجود است. ۲) اثر 4-AP بر طول دوره پتانسیل عمل در هردو گره یکسان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: گره سینوسی- دهلیزی، گره دهلیزی- بطنی، جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع، ۴-آمینوپریمیدین

۱- دانشیار فیزیولوژی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی ایران ۲- استاد فیزیولوژی، دانشگاه منچستر، انگلستان

* **نویسنده مسؤول، آدرس:** گروه فیزیولوژی،دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران ● **آدرس پست الکترونیک:** mrnikmaram@yahoo.co.uk

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۲/۱۶ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۸۶/۷/۲۹ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۶/۸/۲۲

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری (delayed rectifeir Potassium currents) در سلول‌های قلبی و برای اولین بار در سال۱۹۶۹ توسط Noble و Tsien توضیح داده شدند (۱) . ازآن زمان به بعد مشخص گردید که جریان‌های مذکور در سلول‌های مختلف وجود داشته و در رپولاریزاسیون پتانسیل عمل انواع سلول‌های متنوع قلبی و در گونه‌های متفاوت حیوانی نقش دارند (۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹). دراوایل دهه۹۰ میلادی پیشنهاد شد که جریان‌های یونی پتاسیمی(که مختصراً IK خوانده می‌شوند) در بعضی گونه‌های حیوانی شامل دو جزء سریع یا جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری سریع (rapid delayed rectifeir Potassium current: Ikr) و آهسته یا جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری آهسته (slow delayed rectifeir Potassium current: Iks) می‌باشند. هر دو جزء با توجه به کنتیک، وابستگی به ولتاژ و پاسخ‌گویی به مواد دارویی، متفاوت و قابل تفکیک از هم هستند (۱۰،۱۱) . این دو نوع IK در سلول‌های میوسیت دهلیزی انسان نیز مشاهده شده‌اند (۱۲) . در سال ۱۹۹۳ Wang و همکاران (۱۳) جزء سومی هم برای جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری در سلول‌های میوسیت انسانی گزارش نمودند که به علت خیلی سریع‌تر فعال شدن این جریان نسبت به دو جریان قبلی به نام جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع یا IKur (ultrarapid delayed rectifeir Potassium current) شناخته شد. این جریان به طور چشمگیر و معنی‌داری در رپولاریزاسیون پتانسیل عمل سلولی ایفای نقش کرده و حساسیت بیشتری به ماده مسدودکننده ۴-آمینوپریمیدین (4-AP) نشان می‌دهد. براساس بررسی‌های مختلفی که صورت گرفته 4-AP با غلظت کم (۵۰ میکرومولار) به نحو اختصاصی موجب مسدود کردن جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع می‌گردد (۱۴،۱۵،۱۶).

محققین مختلفی اثر 4-AP را بر طول مدت دوره پتانسیل عمل (action potentail duration) نشان داده‌اند (۱۵،۱۷،۱۸) . با توجه به بررسی انجام شده تاکنون اثر این ماده بر فعالیت پیس‌میکری گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی و آن هم به صورت مقایسه‌ای در سلول‌های دو گره مورد مطالعه قرار نگرفته است. لذا در مطالعه حاضر اثر ۵۰ میکرومولار 4-AP بر طول دوره پتانسیل عمل موش C57 BL6/J در هر دو گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی مطالعه شده است. این بررسی در راستای شناخت و مقایسه جریان‌های یونی سازنده پتانسیل عمل خودبخودی گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی گونه‌های حیوانی و از جمله موش انجام شده است.

روش بررسی

در این مطالعه از موش‌های بالغ سیاه C57 BL6/J نر باوزن ۲۰ تا۳۰ گرم استفاده شد. پس از بیهوش کردن حیوانات از طریق ضربه به سر، سینه و پریکارد فوراً شکافته شده و قلب در حال تپش سریعاً در محلول تایرود (Tyrode) که اکسیژن‌رسانی می‌شد، در درجه حرارت اتاق (۲۲درجه سانتی‌گراد) قرار داده شد. پس از شستن خون‌ها و جداکردن بافت‌های چربی، بافت‌های پیوندی، ماهیچه بطنی و دهلیز چپ، فقط دهلیز راست به تنهایی باقی می‌ماند که با قیچی مخصوص باز می‌شد تا سطح داخلی آن در معرض دید قرار گیرد. در این مرحله با ظرافت تمام قطعات دهلیز راست در زیر میکروسکوپ نوری با قیچی مخصوص جدا می‌شدند تا زمانی که گره سینوسی- دهلیزی و گره دهلیزی- بطنی و اطراف آن باقی بمانند. در مرحله آخر هر دو گره از هم جدا می‌شدند. از این جا به بعد تهیه آماده شده برای ثبت فعالیت‌های الکتریکی، در اتاقک ثبت‌کننده قرار داده شده و با سوزن‌های بسیار ظریفی که با چشم غیر مسلح دیده می‌شدند در ظرف شیشه‌ای حمام بافتی فیکس شده و دائماً توسط محلول تایرود به نحوی که سطح زیرین

www.SID.ir

Archive of SID

بافت هم در معرض محلول قرار گیرد تغذیه می‌گردیدند. محلول تایرود شامل ۹۳ میلی‌مولار کلرورسدیم، ۲۰ میلی‌مولار بیکربنات سدیم، ۱ میلی‌مولار هیدروفسفات‌سدیم، ۵ میلی‌مولار کلرورپتاسیم، ۲ میلی‌مولار کلرورکلسیم، ۱ میلی‌مولار سولفات منیزیم، ۲۰ میلی‌مولار سدیم‌استات و ۱۰ میلی‌لیتر گلوکز و بالاخره ۵ واحد انسولین است. به منظور ایجاد pH مناسب (۷/۴) محلول مذکور با ۹۵ درصد O2 و ۵ درصد CO2 تهویه می‌گردید.

در کلیه مراحل نگهداری حیوان و آماده‌سازی نمونه‌ها مقررات کشور انگلستان (UK Animal Act 1986:Scientific Procedures) رعایت گردیده است.

محلول تایرود قبل از ورود به حمام بافتی توسط بن‌ماری گرم شده و درجه حرارت مطلوب با یک دستگاه‌termistor کوچک که الکترود ثبات آن در داخل حمام بافتی قرار داشت وارسی می‌گردید. بر اساس تجارب قبلی درجه حرارت ۳۲° بر درجه حرارت ۳۷° سانتی‌گراد ترجیح داده شد (۱۹). در درجه حرارت مذکور کلیه مختصات الکتروفیزیولوژیکی از قبیل طول یک دوره پتانسیل عمل و سلسله مراتب فعالیت سلول‌ها برای مدتی که عمل ثبت سلولی انجام می‌شد پایدار و ثابت حفظ می‌گردید.

محلول تایرود بر اساس اختلاف ارتفاع به حمام بافتی وارد و توسط پمپ تخلیه مرکزی از حمام بافتی خارج می‌گردید. سرعت مایع ورودی و خروجی ۴ میلی‌لیتر در دقیقه بود که توسط یک جریان‌سنج (flow meter) به نحوی تنظیم می‌شد که حجم محلول موجود در حمام بافتی در هر لحظه در حدود ۵ میلی‌لیتر ثابت باقی بماند.

طول یک دوره پتانسیل عمل که شامل زمان بین دو پتانسیل عمل می‌باشد در قله‌های هر دو پتانسیل عمل اندازه‌گیری می‌شد. میانگین و خطای معیار میانگین‌ها توسط نرم افزار Sigma stat محاسبه و شکل‌ها توسط Excell رسم و از تست t جفت شده و مستقل بر حسب مورد به منظور بررسی تفاوت‌ها استفاده شد.

پیش از شروع ثبت فعالیت الکتریکی، حدود ۳۰ تا ۴۵ دقیقه برای بازیابی فعالیت الکتریکی به بافت فرصت داده می‌شد. قبل از اضافه کردن 4-AP ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها به صورت خارج سلولی به عنوان کنترل انجام و سپس نمونه در معرض ۵۰ میکرومولار 4-AP به مدت ۲۰ دقیقه قرار می‌گرفت و مجدداً ثبت فعالیت الکتریکی به صورت خارج سلولی انجام می‌شد.

ثبت فعالیت توسط میکروالکترودهای فلزی که به آمپلی‌فایر یا تقویت کننده وصل بودند انجام می‌گرفت. حاصل ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها برروی صفحه مانیتور کامپیوتر قابل مشاهده بوده و در کامپیوتر ذخیره می‌گردید. دستگاه Power Lab مدل 4/sp که تبدیل کننده آنالوگ به دیژیتال می‌باشد هم در مسیر قرار داده شد.

نتایج

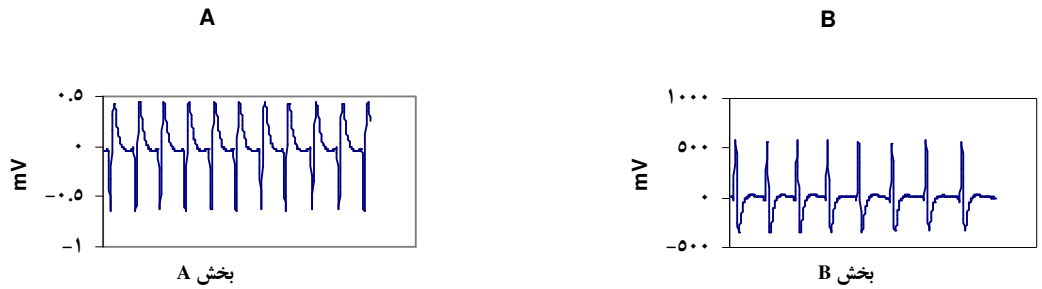
یک نمونه ثبت از گره سینوسی - دهلیزی در حضور و غیاب دارو در شکل ۱ نشان داده شده است. در قسمت A ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حالت کنترل و در قسمت B ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حضور 4-AP نشان داده شده است. با استفاده از دارو طول دوره پتانسیل عمل نسبت به حالت کنترل افزایش آشکاری دارد.

در شکل ۲ و ۳ میانگین و خطای معیار میانگین‌ها برای طول دوره پتانسیل عمل در حالت کنترل و مصرف ۵۰ میکرومولار 4-AP به ترتیب برای گره سینوسی- دهلیزی و گره دهلیزی- بطنی نشان داده شده است. طول دوره پتانسیل عمل در حالت کنترل در گره سینوسی- دهلیزی ۲۳±۴۷۹/۸۵ هزارم ثانیه(شکل۲ ستون CTL) و در گره دهلیزی- بطنی ۲۵±۲۷۲/۲ هزارم ثانیه است (شکل۳ ستون CTL) .

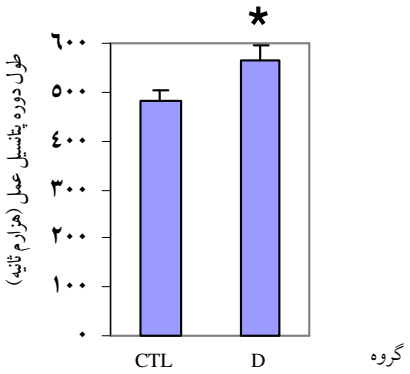
طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی- بطنی

www.SID.ir

Archive of SID

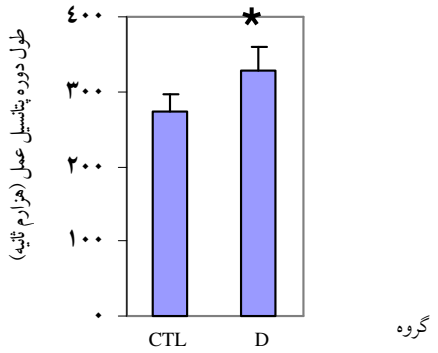


شکل ۱: *تأثیر ۵۰ میکرومولار ۴-آمینوپریمیدین(4-AP) بر طول دوره فعالیت خودبه‌خودی گره سینوسی – دهلیزی. A ثبت خارج سلولی در حالت کنترل و B ثبت خارج سلولی در حضور دارو می‌باشد.*



شکل ۲: *اثر ۴-آمینوپریمیدین بر فعالیت خودبه‌خودی طول دوره پتانسیل عمل گره سینوسی - دهلیزی. کنترل (CTL) و مصرف دارو (D) می‌باشند ستون‌ها میانگین و ± خطای معیار میانگین (n=۵) را نشان می‌دهند.*

* P<۰/۰۵ تفاوت معنی‌دار با کنترل

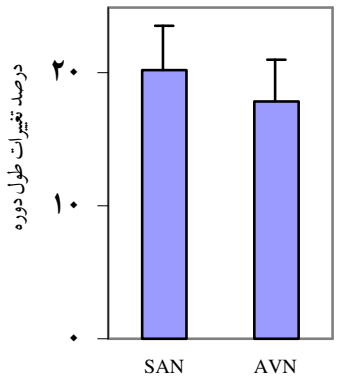


شکل ۳: *اثر۴-آمینوپریمیدین بر فعالیت خودبه‌خودی طول دوره پتانسیل عمل گره دهلیزی- بطنی. حالت کنترل (ستون CTL) و مصرف دارو(ستون D) رسم شده است. میانگین و± خطای معیار میانگین (n=۵) نشان داده شده‌اند.*

به طور معنی‌داری بزرگتر از طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی- دهلیزی است.

طول دوره پتانسیل عمل در حضور 4-AP در گره سینوسی- دهلیزی ۵۶۶±۳۱ (شکل۲ ستونD) و در گره دهلیزی- بطنی ۳۲۷/۶±۳۱ هزارم ثانیه است (شکل ۳ ستون D) که در هر دو گره نسبت به حالت کنترل به طور معنی‌داری (P<۰/۰۵) افزایش یافته است.

شکل ۴ تغییرات طول دوره پتانسیل عمل را در هر دو گره و با حضور دارو بر حسب درصد نشان می‌دهد. درصد تغییرات در گره سینوسی- دهلیزی ۲۰/۳۲±۳/۳ و در گره دهلیزی- بطنی ۱۸±۳ درصد می‌باشد که تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهند.



شکل ۴: *مقایسه اثر ۴-آمینوپریمیدین بر فعالیت خودبه‌خودی دوره پتانسیل عمل گره سینوسی- دهلیزی (SAN) و دهلیزی- بطنی (AVN) بر حسب درصد (n=۵).*

www.SID.ir

Archive of SID

بحث و نتیجه‌گیری

به منظور بررسی و مقایسه نقش جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع بر فعالیت پیس‌میکری گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی قلب موش از ۵۰ میکرومولار ۴-آمینوپریمیدین برای مسدودکردن جریان مذکور استفاده شد. با توجه به نتایج حاصله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

اولاً از آنجا که 4-AP در غلظت کم یعنی ۵۰ میکرومولار یک بلوک‌کننده انتخابی برای جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع می‌باشد (۱۵)، بنابر این می‌توان نتیجه گرفت که آنچه مشاهده می‌شود مربوط به مسدود شدن این جریان است. Dobrzynski و همکاران با استفاده از روش immunolabeling نشان داده‌اند کانال Kv1.5 که مسئول جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع است در گره سینوسی- دهلیزی قلب خوکچه هندی وجود دارد (۱۴). از طرفی بعد از حذف 4-AP از محیط، طول دوره پتانسیل عمل به حالت قبل از مصرف دارو برگشت که نشانه برگشت‌پذیری اثر این ماده می‌باشد. این موضوع با یافته‌های دیگر محققین نیز مطابقت دارد (۱۵،۲۰). این در حالی است که در مورد بعضی از داروها که برای مهار یک جریان مشخص یونی بکار می‌روند حتی بعد از قطع دارو، فعالیت الکتریکی سلول‌ها به وضع اول یا حالت کنترل برگشت پیدا نکرده و درست وضعیتی شبیه به استفاده دایمی دارو دارد.

ثانیاً در مهار جریان‌های رپولاریزه کننده طولانی‌تر کردن مدت زمان پتانسیل عمل (Action potentail duration) موجب طولانی‌تر شدن دوره پتانسیل عمل می‌شود که نتایج این تحقیق نیز مؤید این موضوع می‌باشد.

به‌طورکلی جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری کلید تنظیم فاز رپولاریزاسیون قلبی محسوب می‌شوند و هرگونه دستکاری ژنتیکی و دارویی می‌تواند موجب سندروم طولانی شدن فاز QT در قلب و یا حتی مرگ ناگهانی گردد (۲۱). ازآنجا که جریان یونی حساس به 4-AP در قلب موش مشابه با قلب انسان بوده و حتی نوع پروتئین‌های سازنده این کانال‌ها مشابه می‌باشند (۲۲،۲۳) و معلوم گردیده که کانال‌های Kv1.5 جریان یونی حساس به 4-AP را هدایت می‌کنند و با توجه به این که بلوکه کردن این نوع کانال‌ها به عنوان درمانی برای آریتمی‌ها پیشنهاد شده (۱۵،۲۴) بنابراین شاید نتایج به دست آمده در این بررسی در درمان آریتمی در انسان مفید باشد.

ثالثاً نتایج نشان داد که جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع نه تنها در گره سینوسی- دهلیزی موجود است بلکه با اثری که دارو بر طولانی شدن طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی- بطنی دارد وجود این جریان در این گره نیز تأیید می‌شود. از طرفی نتایج نشان داد که اثر دارو بر هر دو گره یکسان می‌باشد. این موضوع احتمالاً مبین حضور و عمل یکسان جریان مذکور در هردو گره است. مطالعات دیگران نیز نشان داده که جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع و سریع در هر دو گره یکسان بوده و از این نظر تفاوتی بین گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی موجود نیست (۲۵). این در حالی است که بعضی جریان‌های یونی در مناطقی از قلب وجود نداشته و یا در صورت وجود شدت آنها یکسان نیست (۱۸،۲۶). بنابراین احتمالاً تفاوت در فرکانس پتانسیل عمل در گره سینوسی- دهلیزی و گره دهلیزی- بطنی موش را نمی‌توان به این جریان نسبت داد.

رابعاً در بررسی دیگری که توسط نویسنده در شرایط کاملاً یکسان آزمایشگاهی روی موش صحرایی انجام شد، اثر 4-AP بر فعالیت خودبه‌خودی دوره پتانسیل عمل گره سینوسی– دهلیزی و دهلیزی-بطنی متفاوت بوده به طوری که اثر دارو بر گره دهلیزی- بطنی به طور معنی‌داری بیشتر از گره سینوسی- دهلیزی بوده است (نتایج منتشر نشده). این تفاوت در

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج احتمالاً نشان‌دهنده تفاوت بین گونه‌ای می‌باشد (۱۸).

به طور خلاصه می‌توان گفت که جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع در هر دو گره موجود بوده و 4-AP آن را مهار کرده است ولی از آن جا که فعالیت پیس‌میکری خاموش نشده و ادامه یافته است نقش این جریان در تولید پتانسیل عمل مطلق نبوده است. از طرفی اثر یکسان دارو بر هر دو گره نشان می‌دهد که از نقطه نظر کمی وجود جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع در هر دو گره یکسان است.

تقدیر و تشکر

نویسندگان لازم می‌دانند تا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران جهت اعزام به فرصت مطالعاتی و دکتر مینگ‌لی (Ming Lei) عضو هیأت علمی دانشگاه منچستر، که نهایت همکاری را با در اختیار گذاشتن وسایل و امکانات آزمایشگاهی داشته‌اند تشکر و قدردانی نمایند.

Summary

The Effect of Block of the Ultrarapid Delayed Rectifier Potassium Current (Ikur) by 50 μM 4-Amino Pyrimidine on Pacemaker Activity in the Mouse Sinoatrial and Atriovetricular Nodes

Nikmaram M.R., Ph.D.[1], Boyett M., Ph.D[2].

1. Associate Professor of Physiology, School of Rehabilitation, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran 2. Professor of Physiology, Physiology Department, Manchester University

Introduction: In the heart cells,ultrarapid delayed rectifier potassium current (IKur) is one of the important currents in action potential repolarization phase. Ultrarapid delayed rectifier potassium current is specifically blocked by low concentration of 4-Amino Pyrimidine(4-AP). The aim of this study was to determine the effect of low concentration of 4-Amino Pyrimidine blocker on pacemaker activity of sinoatrial node (SAN) and atrioventricular node (AVN) of mouse heart.

Method: SAN and AVN were separated and the pacemaker activity of distinct intact SAN and AVN was recorded before and during 50uM 4-AP by two separate metal microelectrodes that were in contact with the endothelail surface of the nodes. Then the action potential cycle length (CL) was measured.

Results: 50μM 4-Amino Pyrimidine increased the action potential cycle length of SAN and AVN preparations respectively by 20. 2±3. 3 % and 18±3%. These increases on the action potential cycle length were significant in both nodes.

Conclusion: According to the results, IKur is present in both SAN and AVN nodes and the effect of 50μM 4-AP on action potential cycle length (CL) of the two nodes is the same.

Key words: Sinoatrial node, Atrioventricular node, Ultrarapid delayed rectifier potassium current,4-Amino Pyrimidine

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2008; 15(1): 79-86

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Noble D, Tsien RW. Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 1969; 200(1): 205-31.
2. Brown H, DiFrancesco D. Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pace-maker activity in rabbit sino-atrial node. *J Physiol* 1980; 308: 331-51.
3. DiFrancesco D, Noma A, Trautwein W. Kinetics and magnitude of the time-dependent potassium current in the rabbit sinoatrial node effect of external potassium. *Pflugers Arch* 1979; 381(3): 271-9.
4. Gintant GA, Datyner NB, Cohen IS. Gating of delayed rectification in acutely isolated canine cardiac Purkinje myocytes. Evidence for a single voltage-gated conductance. *Biophys J* 1985; 48(6): 1059-64.
5. Hume JR, Uehara A. Ionic basis of the different action potential configurations of single guinea-pig atrial and ventricular myocytes. *J Physiol* 1985; 368: 525-44.
6. Kass RS. Delayed rectification in the cardiac Purkinje fiber is not activated by intracellular calcium. *Biophys J* 1984; 45(4): 837-9.
7. Matsuura H, Ehara T, Imoto Y. An analysis of the delayed outward current in single ventricular cells of the guinea-pig. *Pflugers Arch* 1987; 410(6): 596-603.
8. McDonald TF, Trautwein W. The potassium current underlying delayed rectification in cat ventricular muscle. *J Physiol* 1978; 274: 217-46.
9. Tseng GN, Robinson RB, Hoffman BF. Passive properties and membrane currents of canine ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 1987; 90(5): 671-701.
10. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990; 96(1): 195-215.
11. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Delayed rectifier outward K^+ current is composed of two currents in guinea pig atrial cells. *Am J Physio* 1991; 260 (2 pt 2): H393-9.
12. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ Res* 1993; 73(2): 276–85.
13. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K^+ current similar to Kv1. 5 cloned channel currents. *Circ Res* 1993; 73(6): 1061-76.
14. Dobrzynski H, Rothery SM, Marples DD**,** Coppen SR, Takagishi Y, Honjo H, et al. Presence of the Kv1. 5 K^+ Channel in the Sinoatrial Node. *J Histochem Cytochem* 2000; 48(6): 769-80.
15. Wettwer E, Hála O, Christ T, Heubach JF, Dobrev HD, Knaut M, et al. Role of I_{Kur} in Controlling Action Potential Shape and Contractility in the Human Atrium: influence of Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation* 2004; 110(116): 2299-306.
16. Li GR, Feng J, Wang Z, Fermini B, Nattel S. Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier K^+ current in human atrial myocytes. *Circ Res* 1996; 78(5): 903-15.
17. Amos GJ, Wettwer E, Metzger F, Li Q, Himmel HM, Ravens U. Differences between outward currents of human

www.SID.ir

Archive of SID

atrial and subepicardial ventricular myocytes. *J Physiol* 1996; 491(pt 1): 31-50.

18. Shibata EF, Drury T, Refsum H, Aldrete V, Giles W. Contributions of a transient outward current to repolarization in human atrium. *Am J Physiol* 1989; 257(6 pt 2): H1773-81.

19. Kodama I, Boyett MR. Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node. *Pflugers Archiv- Eu J of Physiol* 1985; 404(3): 214-26.

20. Yue LX, Feng JL, Li GR, Nattel S. Characterization of an ultrarapid delayed rectifier potassium channel involved in canine atrial repolarization. *J Physiol* 1996; 496: 647–662.

21. Sanguinetti MC. Dysfunction of delayed rectifier potassium channels in an inherited cardiac arthythmai. *Ann NY Acad Sci* 1999; 868: 406-13.

22. Feng J, Wible B, Li GR, Wang Z, Nattel S. Antisense oligodeoxynucleotides directed against KV1.5 mRNA Specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K+ current in cultured adult human atrial myocites. *Circ Res* 1997; 80(4): 572-9.

23. London B, Guo W, Pan XH, Lee JS, Shusterman V, Rocco CJ, et al. Targetted replacement of KV1.5 in the mouse leads to loss of the 4-aminopyridine-sensitive component of I(K,slow) and resistance to drug-induced qt prolongation. *Circ Res* 2001; 88(9): 940-6.

24. Decher N, Pirard B, Bundis F, Peukert S, Baringhaus KH, Busch AE et al. Molecular basis for Kv1.5 channel: block: conservation of drug binding sites among voltage–gated K+ channel. *J Biol Chem* 2004; 279(1): 394-400.

25. Marionneau C, Couette B, Liu J, Li H, Mangoni ME, Nargeot J, et al. Specific pattern of ionic channel gene expression associated with pacemaker activity in the mouse heart. *J Physiol* 2005; 562(pt1) : 223-34.

26. Honjo H, Lei M, Boyett MR, Kodama I. Heterogeneity of 4-aminopyridine-sensitive current in rabbit sinoatrial node cells. *Am J Physiol* 1999; 276(4 pt 2): H1295–304

www.SID.ir