Archive of SID

مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۲، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۶
صفحات: ۱۹۶ - ۱۸۹

بررسی تاثیر مسدود کردن گیرنده رایانیدینی (RyR) با رایانیدین بر فعالیت پیس‌میکری گره سینوسی – دهلیزی و دهلیزی– بطنی سالم و دست نخورده قلب موش صحرایی (Rat)

محمدرضا نیکمرام[✍] Ph.D.

چکیـــده

هدف: این مطالعه به منظور تعیین اثرات مهار گیرنده رایانیدینی بر فعالیت الکتریکی گره‌های سینوسی– دهلیزی و دهلیزی–بطنی موش صحرایی طراحی شد.

روش بررسی: روش مطالعه تجربی است و از دو میکرو الکترود فلزی جداگانه برای ثبت خارج سلولی فعالیت الکتریکی استفاده شد. اثرات رایانیدین بر فعالیت الکتریکی گره‌ها با اندازه‌گیری طول دوره قلبی یا Cycle engthمورد بررسی قرار گرفت. از تست آماری T دانشجویی مستقل و جفت شده بنا به ضرورت برای آنالیز داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: مهار گیرنده رایانیدینی توسط رایانیدین با غلظت ۲ میکرومولار موجب افزایش طول دوره قلبی در گره سینوسی–دهلیزی (n=۹) از ۲۷±۲۸۳/۷۵ به ۸۲±۴۱۲/۵۰ هزارم ثانیه و در گره دهلیزی–بطنی (n=۹) از ۱۹۵±۵۶۱/۲۵ به ۴۰۰±۱۵۷۰ هزارم ثانیه شد. این تغییرات بر حسب درصد به ترتیب ۱۲/۷۵±۳۹/۵۰ و ۵۷/۵۰±۱۸۶ می‌باشد (P<۰/۰۵). فعالیت پیس میکری در هیچیک از نمونه‌ها متوقف نشد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج می‌توان بیان کرد که اولا جریان گیرنده رایانیدینی در هر دو گره موجود است و از آنجا که فعالیت خودبخودی با مصرف رایانیدین ادامه داشته و متوقف نگردیده بنابراین گیرنده رایانیدینی نقش منحصر بفرد و اجباری نداشته است. ثانیا اثر رایانیدین بر گره دهلیزی–بطنی نسبت به گره سینوسی– دهلیزی بطور معنی‌داری بیشتر بوده است. این بدین معنی است که نقش گیرنده رایانیدینی در هر دو گره یکسان نیست.

واژه‌های کلیدی: گره سینوسی–دهلیزی، گره دهلیزی–بطنی، طول دوره قلبی، رایانیدین، گیرنده رایانیدینی.

مقدمه

گره سینوسی–دهلیزی فرمانروای مطلق فعالیت اتوماتیکی قلب می‌باشد و در حالت نرمال و طبیعی پیس میکر قلب محسوب می‌شود. فرکانس خود بخودی گره مذکور به توسط اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک و همچنین توسط تعداد مختلفی از جریانهای یونی غشای سلولی تنظیم می‌گردد. یکی از این جریانهای یونی، جریان رو به داخل آهسته یا slow inward

دریافت مقاله: ۸۵/۱۱/۵، اصلاح مقاله: ۸۶/۱۲/۲۳، پذیرش مقاله: ۸۶/۱۲/۲۵

✍ دانشیار دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی ایران – تهران –ایران
آدرس پست الکترونیکی: mrnikmaram@yahoo.co.uk

www.SID.ir

Archive of SID

current است که توسط آن یون کلسیم وارد سلولها می‌گردد (۲،۱).

مقدار یونهای کلسیمی که از این طریق وارد سلول شده‌اند بسیار ناچیز بوده و بررسی‌های علمی نشان داده که به عنوان یک القا کننده عمل کرده و موجب خارج شدن مقادیر زیادی کلسیم از کلسیم‌های موجود در شبکه سارکوپلاسمیک شده و بار کلسیم داخل سلولی را تا ۱۰ برابر افزایش داده و باعث انقباض سلول ماهیچه‌ای گردیده‌اند. خروج یونهای کلسیمی از شبکه سارکوپلاسمیک توسط گیرنده‌ها یا کانالهای رایانیدینی (RyRs) صورت می‌گیرد. گیرنده‌ها یا کانالهای رایانیدینی (RyRs) یک خانواده از کانالهای رهاسازی کلسیمی هستند که در شبکه سارکوپلاسمیک و شبکه آندوپلاسمیک انواع سلولهای بافت‌های تحریک‌پذیر و تحریک ناپذیر واقع شده‌اند و نقش مهم و اساسی در انقباض و تولید سیگنال‌های کلسیمی ایفا می‌نمایند (۴،۳). سه نوع ایزو فرم RyR در بافتهای پستانداران تشخیص داده شده است (۵–۸). RyR1 غالباً در بافتهای ماهیچه‌های اسکلتی RyR2 در مغز و قلب و RyR3 بطور نسبی و کم در انواع بافتهایی از قبیل مغز، دیافراگم، ماهیچه صاف و قلبی یافت شده‌اند (۹–۱۲). اگرچه بعضی از یافته‌های محققین کلسیم رها شده از شبکه سارکوپلاسمیک و از طریق RyR2 را یک فاکتور مهم در فعالیت پیس میکری می‌دانند ولی هنوز هم در خصوص این نقش بحث و گفتگوی فراوانی وجوددارد. بعضی نقش بسیار تعیین کننده‌ای برای آن قایل بوده و اظهار داشته‌اند که در صورت بلوکه شدن این جریان، فعالیت خودبخودی هم در گره سینوسی–دهلیزی متوقف می‌شود (۱۴،۱۳) و گروهی نقش کم اهمیتی برای آن در تولید فعالیت خود بخودی گره سینوسی– دهلیزی قایل شده‌اند (۱۵).

در بررسی حاضر با بکارگیری رایانیدین که بطور اختصاصی کانال RyR را مهار می‌نماید، نقش جریان مذکور در تولید فعالیت خود بخودی گره سینوسی–دهلیزی با اندازه‌گیری طول دوره قلبی یا Cycle length مورد تحقیق قرار گرفته است. از آنجا که اثر اصلی رایانیدین بر پارامترهای پتانسیل عمل در طولانی شدن Cycle length نمایان می‌شود، در این بررسی تغییرات طول دوره قلبی مورد مطالعه قرار گرفته است. از طرفی و از آنجا که بخوبی مشخص است که بعد از گره سینوسی–دهلیزی (و در هر حالتی و به هر دلیلی که قلب مواجه با فقدان کار کرد گره سینوسی–دهلیزی شود) گره دهلیزی–بطنی به زنش خود ادامه داده و فعالیت خودبخودی قلب را تنظیم می‌نماید (۱۷،۱۶)، لذا اثر رایانیدین بر فعالیت خودبخودی گره دهلیزی–بطنی با اندازه‌گیری طول دوره قلبی هم مورد بررسی قرار گرفته و برای اولین بار نتایج اثر رایانیدین بر طول دوره قلبی در هر دو گره باهم مقایسه شده است. ضمنا بررسی حاضر یکی از زنجیره تحقیقاتی محسوب می‌شود که نقش جریان گیرنده رایانیدینی را در گونه‌های مختلف پستانداران از قبیل موش و خرگوش بررسی می‌نماید. بنابراین هدف از این مطالعه تعیین نقش مطلق یا نسبی جریان یونی گیرنده رایانیدینی در هر دو گره قلب می‌باشد.

روش بررسی

موش صحرایی بالغ با وزن ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم از هر دو جنس، پس از وارد کردن ضربه به سر بیهوش شدند. سپس سینه و پریکاردیوم فوراً شکافته و قلب در حال تپش سریعاً در محلول تایروید (Tyrode) که توسط اکسیژن تازه، اکسیژن رسانی می‌گردید، در درجه حرارت اتاق (۲۲درجه سانتی گراد) قرار داده شد. پس از شستن خونها و جداکردن بافتهای چربی، پیوندی، ماهیچه بطنی و دهلیز چپ، دهلیز راست به تنهایی باقی ماند که آن با قیچی مخصوص باز شد تا سطح داخلی دهلیز راست در معرض دید آزمونگر قرار گیرد. در این مرحله با ظرافت تمام قطعات دهلیز راست در زیر میکروسکوپ نوری با قیچی مخصوص جدا شد تا زمانی که گره سینوسی– دهلیزی و گره دهلیزی– بطنی و اطراف آن باقی ماندند. در مرحله آخر هر دو گره از هم جدا شدند. در کلیه مراحل نگهداری حیوان و آماده‌سازی نمونه‌ها، مقررات کشورانگلستان که UK Animal Act 1986(Scientific) Procedures نامیده می‌شود رعایت گردیده است. نمونه آماده شده جهت ثبت فعالیتهای الکتریکی در اتاقک ثبت کننده قرار داده و با سوزنهای بسیار ظریفی که با چشم غیر مسلح دیده می‌شدند در دیش و یا ظرف شیشه‌ای حمام بافتی (tissue bath) فیکس شده و دائماً توسط محلول تایروید به نحوی که سطح زیرین بافت در

www.SID.ir

Archive of SID

معرض محلول در حال جریان قرار گیرد تغذیه گردید.

محلول تایروید قبل از ورود به حمام بافتی گرم شده و درجه حرارت مناسب توسط یک دستگاه termistor کوچک که الکترود ثبت کننده آن در داخل حمام بافتی قرار داشت وارسی گردید. بر اساس تجارب قبلی درجه حرارت° ۳۲ بر درجه حرارت °۳۷ سانتیگراد ترجیح داده شد (۱۸). در درجه حرارت مذکور کلیه مختصات الکترو فیزیولوژیکی 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 تایروید به توسط نیروی جاذبه به حمام بافتی وارد و توسط پمپ تخلیه مرکزی از حمام بافتی خارج می‌گردید. سرعت مایع ورودی و خروجی ۴ میلی لیتر در دقیقه بوده که به توسط یک جریان سنج (flow meter) تنظیم شده بطوریکه کل محلول موجود در حمام بافتی در هر لحظه در حدود ۵ میلی لیتر ثابت باقی ماند. محلول تایرویـد Tyrode شامل ۹۳ میلی مولار NaCl، ۲۰ میلی مولار NaHCO3، ۱ میلی مولار Na2HPO4، ۵ میلی مولار KCl، ۲ میلی مولار CaCl2، ۱میلی مولار MgSO4، ۲۰ میلی مولار سدیم استات و ۱۰ میلی لیتر گلوگز به اضافه ۵ واحد اینسولین است. بمنظور ایجاد pH مناسب (۷/۴) محلول مذکور با ۹۵ درصد O2 و ۵ در صد CO2 متعادل گردید. طول یک دوره پتانسیل عمل که شامل زمان بین دو پتانسیل عمل می‌باشد، در قله‌های هر دو پتانسیل عمل اندازه‌گیری شد.

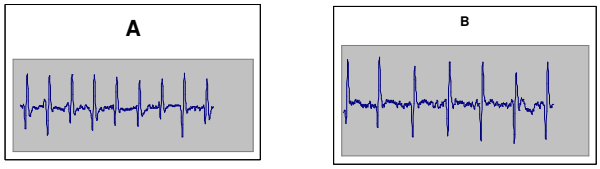
حدود ۳۰ تا ۴۵ دقیقه فرصت جهت بازیابی فعالیت الکتریکی به بافت داده شد. قبل از اضافه کردن رایانیدین ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها به صورت خارج سلولی به عنوان کنترل انجام گردید و سپس نمونه در معرض به ترتیب ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین به مدت هر کدام ۲۰ دقیقه قرار گرفت و مجدداً ثبت فعالیت الکتریکی به صورت خارج سلولی انجام شد.

ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها توسط میکروالکترودهای فلزی که به آمپلی فایر یا تقویت کننده وصل بودند انجام گرفت. میکروالکترودها بطور جداگانه با سطح آندوتلیومی بافت گره‌های سینوسی–دهلیزی و دهلیزی–بطنی تماس داده شدند. حاصل ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها برروی صفحه مانیتور کامپیوتر قابل مشاهده بود و در کامپیوتر ذخیره گردید. دستگاه Power Lab مدل 4/sp که تبدیل کننده آنالوگ به دیجیتال است هم در مسیر قرار گرفت.

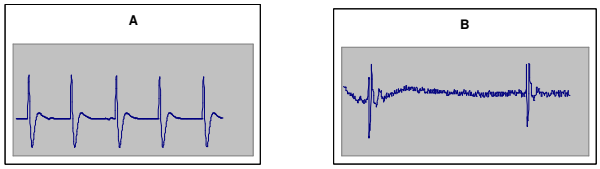
تعداد نمونه‌ها ۹ و میانگین و خطای معیار میانگین‌ها (SEMs) توسط نرم افزار Sigma stat اندازه‌گیری و شکلها توسط EXCELL رسم و از تست T مستقل و جفت شده (بنا به مورد) به منظور بررسی تفاوتها استفاده شد.

یافته‌ها

یک نمونه از کنترل و حضور دارو در شکل ۱ در خصوص گره سینوسی– دهلیزی، و در مورد گره دهلیزی– بطنی در شکل 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 آورده شده است. در هر دو شکل با استفاده از دارو طول دوره پتانسیل عمل یا Cycle length نسبت به حالت کنترل افزایش آشکاری داشته است.



شکل ۱. تاثیر ۲ میکرو مولار رایانیدین بر طول دوره قلبی گره سینوسی–دهلیزی. در بخش "A" ثبت خارج سلولی در حالت کنترل و در بخش "B" در حضور دارو نشان داده شده است.



شکل ۲. تاثیر ۲ میکرو مولار رایانیدین بر طول دوره قلبی گره دهلیزی - بطنی. در بخش "A" ثبت خارج سلولی در حالت کنترل و در بخش "B" در حضور دارو نشان داده شده است

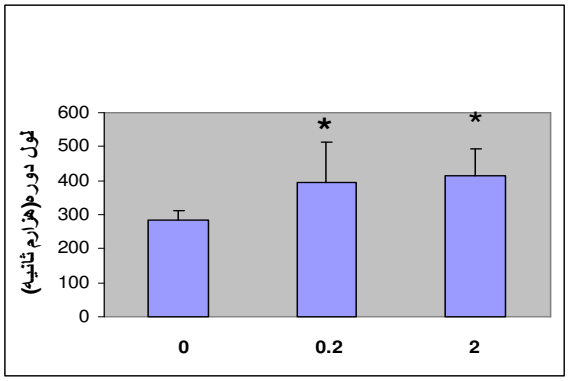
در شکل ۳ و ۴ به ترتیب میانگین و خطای معیار میانگین‌ها برای

www.SID.ir

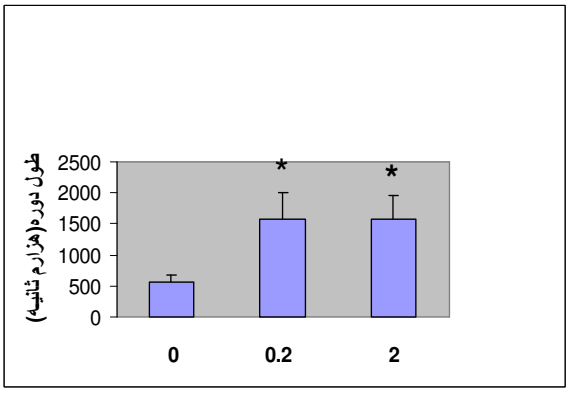
Archive of SID

طول دوره قلبی در حالت کنترل (0) و مصرف ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین برای گره سینوسی– دهلیزی (شکل ۳) و گره دهلیزی– بطنی (شکل ۴) به ترتیب در ۹ و ۹ نمونه نمایش شده است.

شکل ۳. مقایسه طول دوره قلبی گره سینوسی–دهلیزی با حالت



کنترل (0) و بعد از مصرف ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین. میانگین و ± خطای معیار میانگین‌ها (n=۹) نشان داده شده است. *=P<۰/۰۵ تفاوت معنی‌دار با کنترل (0)

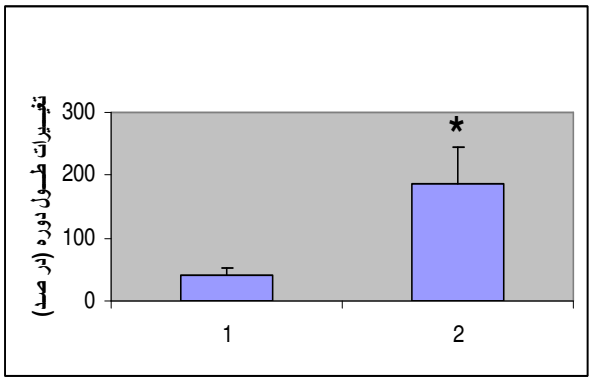


شکل ٤. مقایسه فعالیت خود به خودی دوره قلبی گره دهلیزی– بطنی با حالت کنترل (0) و بعد از مصرف ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین. میانگین و ± خطای معیار میانگین‌ها (n=۹) نشان داده شده است. *=P<۰/۰۵ تفاوت معنی دار با کنترل

طول دوره قلبی در گره سینوسی– دهلیزی ۲۷ ± ۲۸۳/۷۵ هزارم ثانیه (شکل ۳ ستون ۰) و در گره دهلیزی– بطنی ۱۹۵±۵۶۱/۲۵ هزارم ثانیه (شکل ۴ ستون ۰) در حالت کنترل است. طول دوره قلبی در گره دهلیزی– بطنی بطور معنی‌داری بزرگتر از طول دوره قلبی در گره سینوسی– دهلیزی است. این تفاوت معنی‌دار در شکل نمایش داده نشده است. بعد از مصرف ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین طول دوره قلبی در گره سینوسی– دهلیزی به ترتیب ۱۲۰±۳۹۴/۵۰ و ۸۲±۴۱۲/۵ هزارم ثانیه (شکل ۳) تغییر کرد که در هر دو غلظت تفاوت با حالت کنترل کاملاً معنی‌دار است و در شکل نشان داده شده است.

طول دوره قلبی در گره دهلیزی– بطنی بعد از مصرف ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین نیز به ترتیب ۴۳۳/۵۰±۱۵۷۹و ۴۰۰±۱۵۷۰ هزارم ثانیه (شکل۴) است که این تغییرات هم نسبت به حالت کنترل معنی‌دار است.

در شکل ۵ تغییرات هر دو گره بر اثر مصرف ۲ میکرو مولار رایانیدین بر طول دوره قلبی بر حسب درصد نشان داده شده است. در صد تغییرات در گره سینوسی–دهلیزی ۱۲/۷۵±۳۹/۵۰ و در گره دهلیزی–بطنی ۵۷/۵۰±۱۸۶ است. درصد تغییرات طول دوره قلبی در گره دهلیزی– بطنی بطور معنی داری بیش از ۴ برابر بزرگتر از طول دوره قلبی در گره سینوسی–دهلیزی است.



شکل۵. مقایسه طول دوره قلبی گره سینوسی–دهلیزی (ستون ۱) و دهلیزی–بطنی (ستون ۲) بعد از مصرف ۲ میکرو مولار رایانیدین برحسب درصد ۰ میانگین و ± خطای معیار میانگینها (n=۹) نشان داده شده است. *=P<۰/۰۵ تفاوت معنی‌دار با طول دوره قلبی گره سینوسی–دهلیزی.

بحث

مسدود کردن کانال یا گیرنده رایانیدینی بر فعالیت پیس میکری و تنظیم فیزیولوژیکی آن در گره سینوسی– دهلیزی و دهلیزی–

www.SID.ir

Archive of SID

بطنی قلب موش صحرایی توسط ثبت خارج سلولی پتانسیل‌های عمل از بافت سالم و دست نخورده هر دو گره و اندازه‌گیری طول دوره پتانسیل عمل در حالت کنترل و مصرف ۰/۲ و ۲ میکرومولار رایانیدین جهت مسدود کردن جریان یا کانال مذکور و مقایسه اثر در هر دو گره مورد مطالعه قرار گرفت. رایانیدین که یک آلکالویید است و بطور طبیعی در ساقه و ریشه گیاه Ryania Speciosa یافت می‌شود ابتدا به عنوان یک حشره‌کش بکار گرفته شد، ولی بعدها نشان داده شد که با ترکیب شدن با یک پروتئین از رها شدن کلسیم از شبکه سارکوپلاسمیک جلوگیری می‌نماید (۱۹). از طرفی مشخص شده اثری که با کاربرد رایانیدین بر فاکتورهای پتانسیل عمل ایجاد می‌شود. صرفاً به خاطر اثر بر کانال یا گیرنده رایانیدینی است و رایانیدین در مسدود کردن سایر جریانهای یونی نقشی ندارد. با این توضیح بنابراین می‌توان چنین نتیجه گرفت که تغییرات ایجاد شده در طول دوره قلبی در هر دو گره بر اثر کاربرد ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین تنها مربوط به اثر دارو بر گیرنده رایانیدینی است (۱۹). Masumiya و همکاران با بررسی که انجام دادند به این نتیجه رسیدند که کانال نوع RyR2 در قلب موش صحرایی وجود دارد (۱۲). بنابراین می‌توان گفت که دارو بر RyR2 اثر داشته است. اثر دارو برگشت‌ناپذیر بود و حتی پس از ۹۰ دقیقه از شستن رایانیدین، طول دوره قلبی (که افزایش یافته بود) به حالت کنترل برنگشت. این پدیده هم با یافته‌های دیگران مطابقت کامل داشت (۲۰). در اثنای کاربرد و شستن رایانیدین با غلظت‌های بکار رفته در بعضی از نمونه‌های گره سینوسی – دهلیزی آریتمی مشاهده گردید که این پدیده اولاً در بررسی دیگری که بر گره سینوسی- دهلیزی قلب خرگوش انجام گرفته (نتایج بررسی آماده چاپ است) مشاهده نگردید در حالی که در تحقیق دیگری که توسط نویسنده این مقاله بر گره سینوسی دهلیزی قلب موش انجام گرفت (نتایج بررسی آماده چاپ است)، در همه نمونه‌ها آریتمی مشاهده شد که به نظر می‌رسد وجود و یا عدم وجود چنین پدیده‌ای بستگی به نوع حیوان و بافت یا سلول مورد آزمایش داشته باشد. Rigg & Terrar که از غلظت ۱ میکرو مولار رایانیدین و سلولهای گره سینوسی-دهلیزی قلب خرگوش استفاده نموده بودند هیچگونه آریتمی گزارش نکرده‌اند (۲۱). این در حالی است که دیگران آریتمی را در سگ (۲۲)، خوکچه هندی و گاوان (۲۴،۲۳) گزارش نموده‌اند. به هر حال بعضی از محققین وجود آریتمی را مربوط به تجمع در حد بالای کلسیم در سلولها دانسته‌اند (۲۵- ۲۷). اما از آنجاییکه آریتمی مورد بحث در بعضی از نمونه‌های این بررسی مشاهده گردید احتمال دیگری می‌تواند مطرح باشد و آن اینکه در این دسته از نمونه‌های بافتی گره سینوسی-دهلیزی ممکن است در هنگام عمل جداکردن بافتهای اضافی از آن صدمه جزیی دیده باشد. توضیح اینکه قلب و به خصوص گره سینوسی-دهلیزی در خانواده موشان (murine) بسیار کوچک و شکننده بوده و اصولاً در حین برش دادن می‌تواند صدمه دیده و در هنگام ثبت فعالیتها دچار آریتمی گردد. یافته‌های این بررسی در افزایش طول دوره قلبی در بافت دست نخورده و سالم گره سینوسی-دهلیزی نشان داد که نقش گیرنده رایانیدینی یک نقش منحصر بفرد یا مطلق در تولید پتانسیل عمل در گره سینوسی-دهلیزی قلب موش صحرایی نیست. این نتیجه با یافته‌های دیگران نیز هماهنگ است (۲۸،۲۱،۱۵) و عدم توقف فعالیت خودبخودی نشان می‌دهد که سایر جریانهای یونی هم هر کدام در تولید پتانسیل عمل خودبخودی ایفای نقش می‌نمایند.

همچنین نتایج نشان داد که جریان رهاسازی یون کلسیم رایانیدینی در هر دو گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی وجود داشت و بین اثر دارو بر گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی تفاوت معنی‌دا و اثر دارو بر طول دوره قلبی در گره دهلیزی- بطنی بیش از ۴ برابر گره سینوسی-دهلیزی بود. شاید تفاوت مذکور را بتوان در تفاوت غلظت جریان گیرنده رایانیدینی در هر دو گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی نسبت داد. به این معنی که غلظت گیرنده رایانیدینی در گره دهلیزی-بطنی بیشتر است.

نتیجه‌گیری

این تفاوت در نتایج، احتمالا نشان از وابستگی اثر دارو به نوع بافت و سلول مورد آزمایش داشت (۳۲-۲۹). اما این که اثر بیشتر رایانیدین بر گره دهلیزی-بطنی بر کدام دسته از سلولها موثر بوده است، بر محققین پوشیده ماند ولازم است تا تحقیقات مجزایی انجام گیرد.

www.SID.ir

Archive of SID

تقدیر و تشکر

نویسنده بر خود لازم می‌داند تا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران جهت اعزام به فرصت مطالعاتی، پرفسور مارک بویت (Mark Boyett) و دکتر مینگ لی (Ming Lei) که نهایت همکاری را با در اختیار گذاشتن وسایل و امکانات آزمایشگاهی با نویسنده و آزمونگر داشته‌اند، تشکر و قدردانی نماید.

References

1. Irisawa H, Brown HF and Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. Physiol Rev 1993; 73: 197-227.

2. Boyett MR, Honjo H and Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. Cardiovasc Res 2000; 47: 658-687.

3. Claphan DE. Calcium signalling. Cell 80 1995; 259-268.

4. Fill and Copello. Ryanodine Receptor Calcium Release Channels. Physiol Rev 2002; 82(4): 893 - 922.

5. Coronado R, Morrissette J, Sukhareva M, and Vaughan DM. Structure and function of ryanodine receptors. Am J Physiol Cell Physiol 1994; 266: C1485-C1504.

6. Meissner G. Ryanodine receptor/Ca^{2+} release channel and their regulation by endogenous effectors. Annu Rev Physiol 1994; 56: 484-508.

7. Sutko JL, and Airey JA. Ryanodine receptor Ca^{2+} release channels: does diversity in form equal diversity in function? Physiol Rev 1996; 76: 1027-1071.

8. Zucchi A, and Ronca-Testoni A. The sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease state. Pharmacol Rev 1997; 49:1-51.

9. Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T, Ishida H, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Ueda M, Hanaoka M, Hirose T, and Numa S. Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. Nature 1989; 339: 439-445.

10. Nakai J, Imagawa T, Hakamata Y, Shigekawa M, Takeshima H, and Numa S. Primary structure and functional expression from cDNA of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel. FEBS Lett 1996; 271: 169-177.

11. Murayama T, and Ogawa Y. Properties of Ryr3 ryanodine receptor isoform in mammalian brain. J Biol Chem 1996; 271: 5079-5084.

12. Masumiya H, Wang R, Zhang J, Xiao B, Chen SRW. Localization of the 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 - 3792.

13. Bogdanov KY, Vinogradova TM, Lakatta EG. Sinoatrial Nodal Cell Ryanodine Receptor and Na+-Ca2+ Exchanger: Molecular Partners in Pacemaker Regulation. Circ Res 2001; 88: 1254-1258.

14. Vinogradova T, Maltsev V, Bogdanov K, Lyashkov AE, Lakatta E. Rhythmic Ca2+ Oscillations Drive Sinoatrial Nodal Cell Pacemaker Function to Make the Heart Tick. Ann NY Acad Sci 2005; 1047: 138-156.

15. Honjo H, Inada S, Lancaster MK, Yamamoto M,

www.SID.ir

Archive of SID

Kamiya K, Kodama I, Boyett MR. Sarcoplasmic reticulum Ca2+ release is not a dominating factor in sinoatrial node pacemaker activity. Circ Res 2003; 92: e41-44.

16. Paes de Carvalbo A, de Mello WC and Hoffman BF, Eds. The specialized Tissues of the Heart. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1961.

17. Wanatabe Y, Dreifus LS. Site of impulse formation within the atrioventricular junction of the rabbit. Circ Res 1968; 22: 717-727.

18. Kodama I, Boyett MR. Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node. Pflugers Archiv - European Journal of Physiology 1985; 404: 214-226.

19. 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: 234–241.

20. Lamont C, Eisner DA. The sarcolemmal mechanisms involved in the control of diastolic intracellular calcium in isolated rat cardiac trabeculae. Pflügers Arch 1996; 432: 961–969.

21. Rigg L, Terrar DA. Possible role of calcium release from the sarcoplasmic reticulum in pacemaking in guinea-pig sino-atrial node. Exp Physiol 1996; 81: 877-880.

22. Kahn MD, Wittingham DJ, Wiesner K. Effects of ryanodine in normal dogs and in those with digitallis -induced arrthymias. Am J Cardiol 1964; 14: 658-668.

23. Sutko JL, Kenyon JL. Ryanodine modification of cardiac muscle responses to potassium-free solutions. Niwa R, Jones SA, Shibata N, Mitsui K, Horiuchi T, Evidence for inhibition of sarcoplasmic reticulum calcium release. J Gen Physiol 1983; 82: 385-404.

24. Kafiluddi R, Kennedy RH, Selfen E. Effect of ryanodine on ionotropic and arrhythmogenic actions of cardiotonic steroids. Eur.J. Pharmacol 1986; 131: 273-278.

25. Satoh H. Caffeine depression of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node cells. Gen. Pharmacol 1993; 24: 555-563.

26. Satho H. Elevation of intracellular Ca2+ concentration by protein kinase C stimulation in isolated single rabbit sino-atrial node cells. Gen. Pharmacology 1994; 25: 325-332.

27. Satho H, Uchida T. Morphological and electrophysiological changes induced by calcium ionophores (A23187 and X-537A) in spontaneously beating rabbit sino-atrial node cells. Gen Pharmacology 1993; 24: 49-57.

28. Bassani RA, Bassani JW, Lipsius SL, Bers DM. Diastolic SR Ca efflux in atrial pacemaker cells and Ca-overloaded myocytes. Am J Physiol 1997; 273: H886-H892.

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

30. 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.

31. Lei M, Brown HF, Terrar DA. Modulation of delayed rectifier potassium current, i_K, by

www.SID.ir

Archive of SID

isoprenaline in rabbit isolated pacemaker cells. Exp Physiol 2000; 85: 27–35.

32. 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: 703–714.

www.SID.ir