

## **Területi és nemi inhomogenitás az emlős kamrai szívizomszövetben**

Dr. Szabó Gergely, Debreceni Egyetem OEC, Élettani Intézet

Témavezető: Dr. Bányász Tamás

Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola, Élettan, neurobiológia program

Célunk az egyes ionáramok, és az azokért felelős csatornafehérjék eloszlásának vizsgálata volt kutya és humán kamrai szívizom epikardiális (EPI) és midmiokardiális (MID) rétegeiben, illetve az apikális (APEX) és bazális (BASE) régiókban. Összehasonlítottuk a kutya és humán sejteken elektrofiziológiai és immun-hisztokémiai módszerekkel kapott eredményeket. Ezen kívül a tesztoszteron és ösztrogén hatását vizsgáltuk az EKG paraméterekre és a szívizom ioncsatorna expressziójára hím és nőstény kutyákban.

Vizsgálatainkhoz konvencionális mikroelektrodatechnikát, egészsejt patch-clamp és Western blot módszert használtunk. Az EKG vizsgálatokat altatott hím és nőstény kutyákon végeztük kasztráció előtt, után és inverz hormonszubsztitúciót követően.

Eredményeink alapján az akciós potenciál időtartama rövidebb, a korai repolarizáció amplitúdója pedig nagyobb volt az APEX és az EPI eredetű kutya kamrai sejteken, mint a BASE és a MID sejteken. Az akciós potenciál egyéb paramétereiben ill. a sejtek kapacitásában nem volt szignifikáns különbség.

Feszültség-clamp körülmények között vizsgálva a tranziens kifelé irányuló  $K^+$ -áram ( $I_{to}$ ) és a késői egyenirányító  $K^+$ -áram lassú komponensének ( $I_{Ks}$ ) amplitúdója APEX és EPI sejteken közel kétszer nagyobbak adódtak, mint a BASE és MID sejteken. Nem találtunk viszont szignifikáns különbségeket a többi vizsgált ionáram ( $I_{Kr}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{Ca}$ ) amplitúdójában és kinetikai paramétereiben. Az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei – az ionárammérések adataival teljes összhangban – csak az  $I_{to}$  és  $I_{Ks}$  áramokért felelős csatornafehérjék esetében mutattak intenzívebb apikális expressziót: a Kv1.4, KCHIP2, KvLQT1 és MinK alegységek denzitása apikálisan nagyobbak bizonyult, mint bazálisan. Az EPI minták esetében a Kv4.3, a Kv1.4, a KCHIP2 és a KvLQT1 proteineknek az expressziója volt magasabb a MID sejtekhez képest. Hasonló ioncsatorna expressziós mintázatot kaptunk a humán szívizom minták esetében is, mint amit kutya mintákban észleltünk, kisebb mennyiségi különbségeket leszámítva.

A nemi különbségek vizsgálatakor a szívfrekvencia csökkent, a pitvar-kamrai átvezetési idők pedig emelkedtek kasztráció hatására mindkét nemben, miközben az inverz hormonszubsztitúció visszaállította az eredeti értékeket. Orchiectomia szignifikánsan emelte a QT- és QTc-időt és a QTc-diszperziót, miközben a kasztrált nőstények tesztoszteron kezelése ellentétes hatású volt. Az  $I_{K1}$  és  $I_{to}$  áramokért felelős ioncsatorna-fehérjék (Kir2.1 és Kv4.3) expressziója magasabb volt a normális hím és a tesztoszteron-kezelt kasztrált nőstény egyedekben. A tesztoszteron szignifikánsan befolyásolta, ösztrogén viszont nem hatott a kutya kamrai szívizom repolarizációjára, nemtől függetlenül. Ez a hatás valószínűleg a  $K^+$ -csatornafehérjék expressziójának fokozásán keresztül valósul meg.

A kutya és humán kamrai szívizomban talált regionális és nemi eltérések mind a diszperzió, mind pedig a gyógyszerhatások szempontjából figyelmet érdemelnek. Vizsgálataink alapján a humán szívizom regionális elektromos inhomogenitásának vizsgálatára a kutyaszívből izolált szívizomsejtek a legmegfelelőbbek.

Kulcsszavak:

szívelektrofiziológia, ioncsatorna, ionáram, akciós potenciál, regionális inhomogenitás, elektrokardiogramm, szexuálissteroid