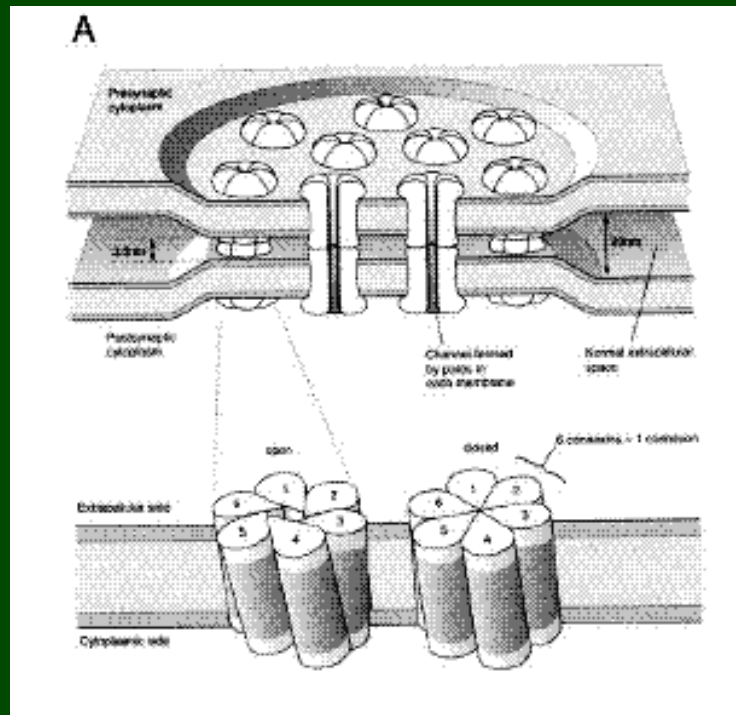


**A rés-sejtkapcsolódás (gap junction) szerepe
az iszkémia okozta aritmiákban és
prekondicionálásban**

Rés-kapcsolatok felépítése és főbb funkcióik

6 connexin → connexon,
avagy félcsatorna.
2 félcsatorna → gap junction.
A legtöbb szövetben
megtalálhatóak.



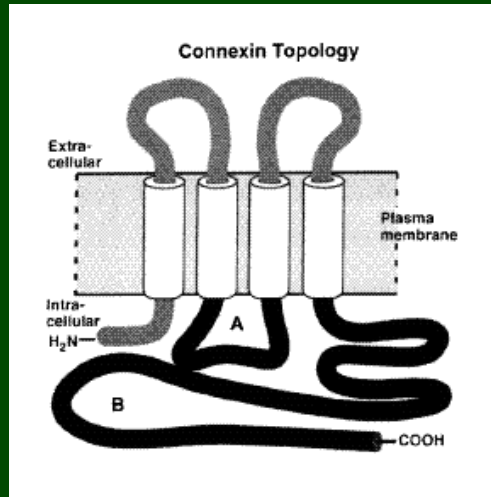
Két fő funkció:

- Elektromos kapcsolat: ionok áramlása, ingerlékeny szövetekben jelentős (= elektromos szinapszis)
- Kémiai kapcsolódás: 1 kDa-nál kisebb molekulák kicserélődése, szinte minden szövetre jellemző.

Szabályozás:

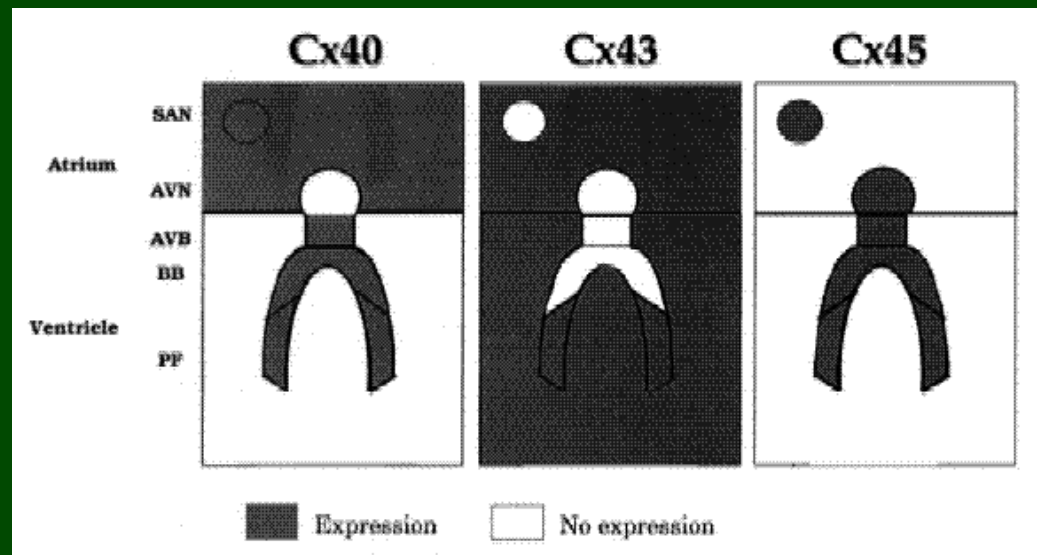
- feszültségfüggés
- egyes anyagcseretermékek
- foszforiláció-defoszforiláció
- fehérje újratermelődés, lebomlás

Connexinek (Cx) szerkezete és izoformái



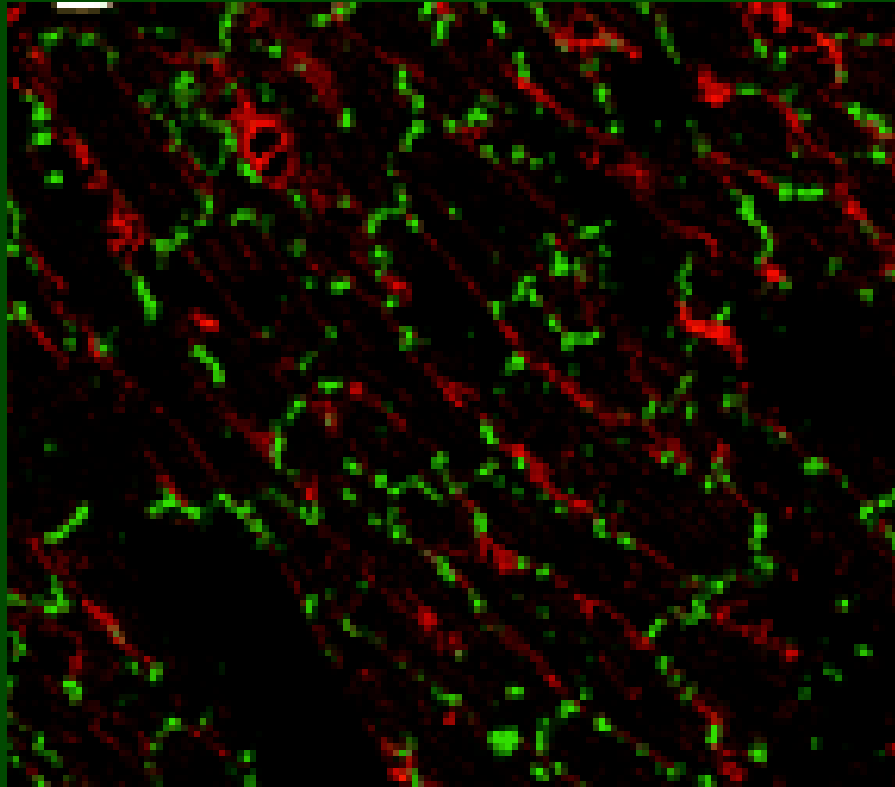
- Izoformák elnevezése molekulásúly szerint, pl. Cx32, Cx40... (26 - 60 kDa között), emberben kb. 20 féle fordul elő.
- C-terminális és az intracelluláris hurok aminosavszekvenciája változatos, a többi régióé ennél jóval konzerváltabb.

Izoformák a felnőtt szívben:



- Cx40 a pitvarokban
- Cx40 és Cx45 az ingerületvezető rendszerben
- Cx43 a pitvari és a kamrai munkaizomsejtekben

Elektromos csatolás a szívizomszövetben



Sejtvégeken több gap junction,
mint laterálisan:

Hosszirányú vezetés jobb, mint a
keresztirányú
(kb. 3x gyorsabb).

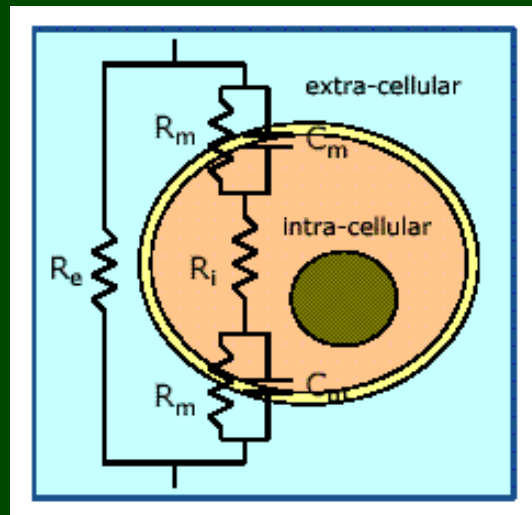


Ingerületvezetési anizotrópia.

Anizotrópia változásai:

- Fiziológias, helyi eltérés: szinusz- és AV csomó, keresztirányú terjedés itt a hosszirányúval egyenlő.
- Patológias: hosszú iszkémiában vagy krónikus szívelégtelenségben a gap junction csatornák térbeli átrendeződése miatt.

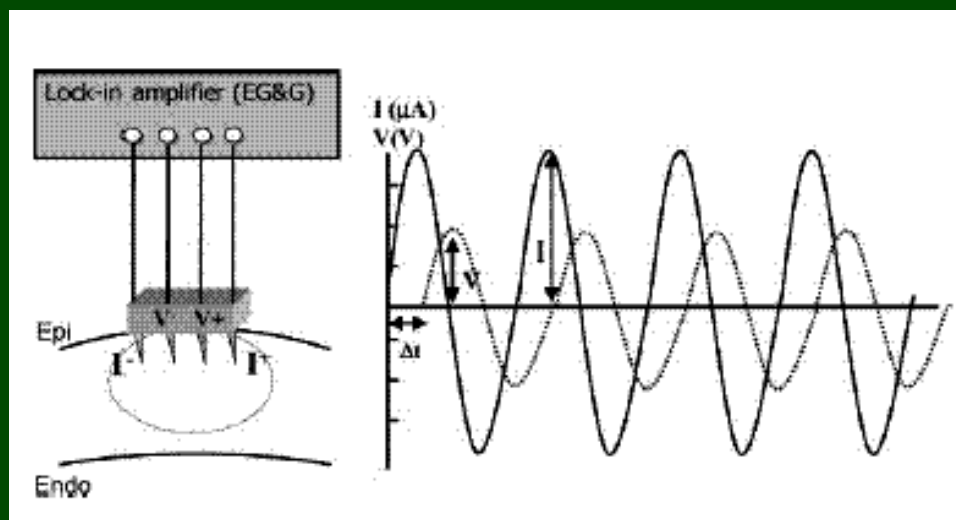
Elektromos csatolás jellemzése: impedanciaméréssel



Impedancia: egy váltóáramú áramkör eredő ellenállása.

Ellenállások: membránok, extra- és intracelluláris terek. U/I , ohmikus ellenállást teszik ki.

Membránok: kondenzátorok is, amelyek a váltóáram feltartóztatásával ellenállásnövést és fáziskésést is okoznak.



Kivitelezés: 4 elektród, a külsők közt: küszöbalatti váltóáram, a belsők közt: feszültség és fázis mérése.

GJ szétkapcsolás: ellenállás nő, fáziseltolódás fokozódik (negatív irányba tolódik).

Elektromos szétkapcsolás

Kiváltható :

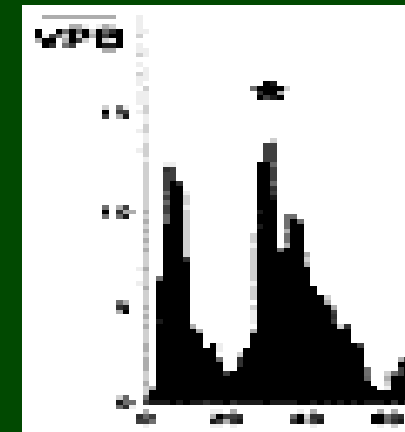
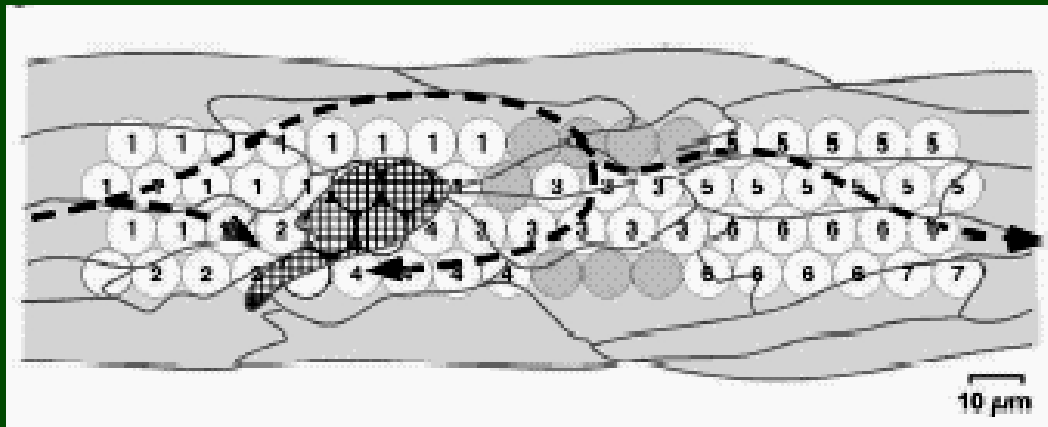
- intracelluláris Ca^{2+} növeléssel
- ATP vesztéssel
- intracelluláris savasodással

Kiváltható:

Iszkémiával is.

A súlyos szétcsatolás vezetési blokkot és reentry köröket képez...

...ezért aritmogén.



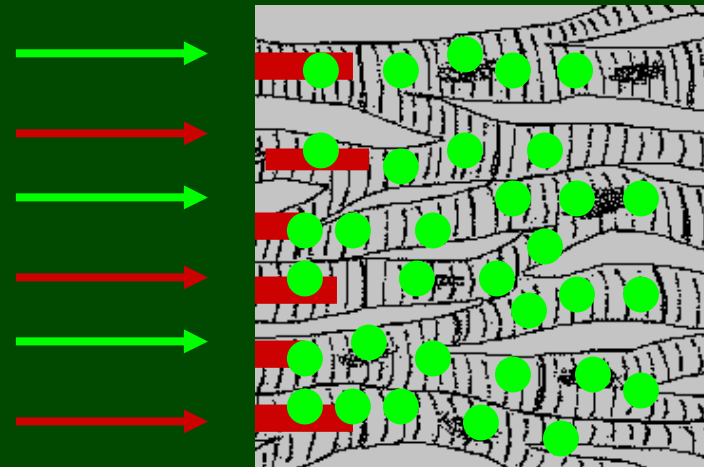
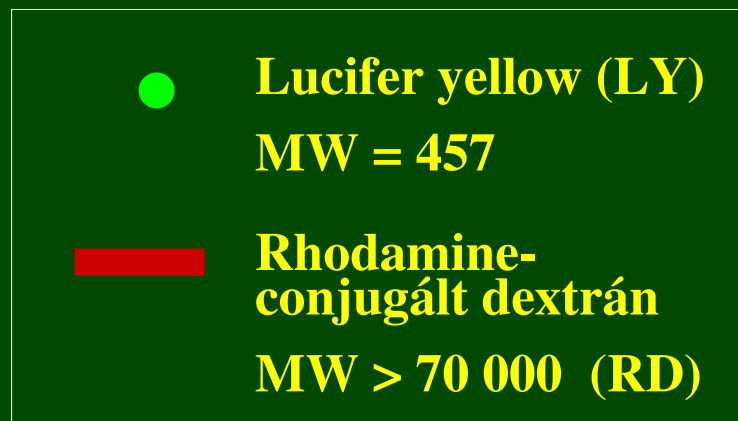
Az iszkémia okozta metabolikus elváltozások, az elektromos szétkapcsolás jelei, és az 1b fázisú aritmiák időben egybeesnek!

Kémiai csatolás, permeabilitás

- 1 kDa-nál kisebb molekulák kicserélődése.
- pl. ATP, NAD, glükóz, aminosavak, glutation, kis molekulájú antioxidánsok, ionok, anyagcsere-termékek.

Mérése:

Friss szívdarabka kettős festékkjelölésével.

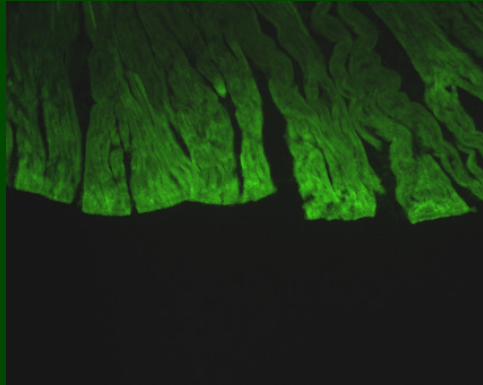


RD: felsértett területeket festi

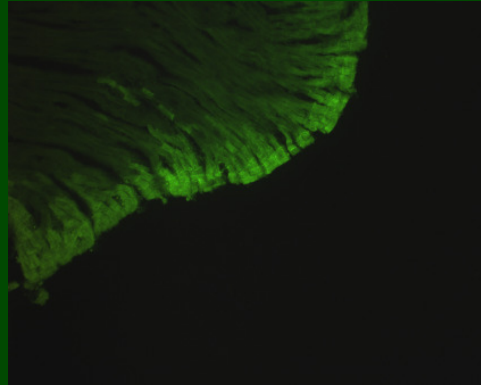
LY: permeabilitásfüggő festődés

A kémiai kapcsolódás változásai iszkémiában

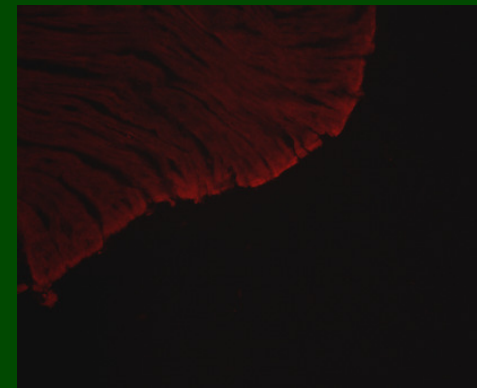
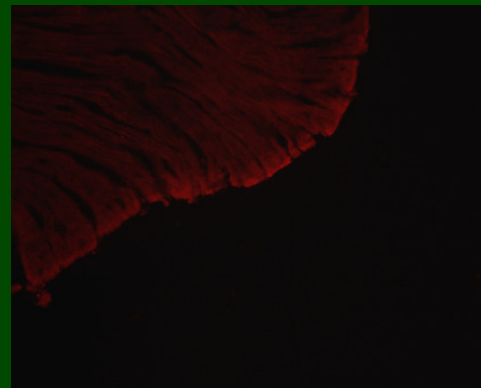
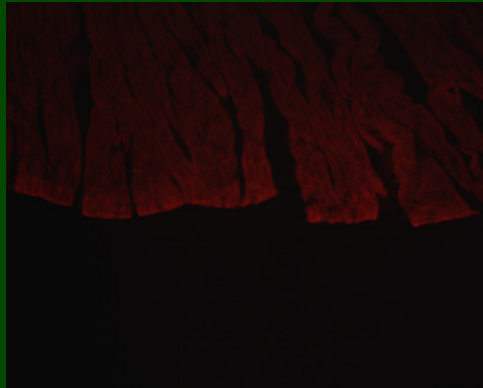
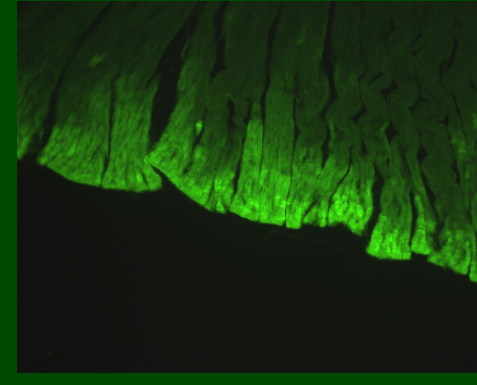
Normál



25 perc iszkémia



Prekondicionált



- **Reperfúzió:** Túléléshez szükséges anyagok megosztása (pl. antioxidánsok) lehetséges, de az apoptózisszignáloké is (Ca^{2+} , Na^+ túltöltés), és - sajnos- ez tűnik jelentősebbnek.

Klinikai, farmakológiai alkalmazás:

- Antiaritmiás peptidek: rosszul elektromos kapécsolású szívterületeken hatnak, homogén ingerületvezetést segítik elő (állatkísérletekben hatásos).
- Reperfúzió: kémiai szétkapcsolás csökkenti az I/R okozta sejtpusztulást (állatkísérlet).
- A szívprekondicionálásban is szerepük van, kiváltásában és a védelem kifejtésében is.
- **Cél:** megfelelő gap junction modulációval prekondicionálást lehessen kiváltani.