

Effect of Glucose Whole-cell Patch-clamp on Cardiac Sodium Channel Current

Khazraei H^{1*}, Ostovan VR²

¹Ph.D., Associate Professor, Colorectal research center, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran

²M.D., Assistant Professor, Neurology Department, Faculty of Medicine, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran

Abstract

Introduction: Cardiac Na⁺ channels are responsible for the excitation of the cardiac cells. Hyperglycemia is the chief symptom of diabetes and several other complications. Although many studies have been conducted on diabetic cardiomyopathy, the role of high glucose on sodium current has not been completely clarified. In the present study, the authors investigated the role of high glucose concentration on human cardiac sodium channels current in transfected HEK293 cells.

Methods: The authors evaluated glucose effects on sodium current using the whole-cell patch-clamp technique.

Results: The data indicated that Na⁺ current was significantly modified with an overnight exposure to high glucose. For steady-state activation, high glucose-induced insignificant hyperpolarizing shifted the V_{1/2}. Steady-state inactivation shifted to more negative potentials with glucose exposure (p<0.001).

Conclusions: Data suggested that the glucose effect on two forms of sodium channel gates (activation and inactivation) raises the possibility of metabolic modulations of sodium channel activity. A hyperpolarized shift of activation and inactivation is supposed to enhance cardiac cell excitability.

Keywords: Glucose, Patch-clamp, Sodium channel

Sadra Med Sci J 2021; 9(4): 333-342.

Received: Mar. 30th, 2021

Accepted: Nov. 6th, 2021

*Corresponding Author: **Khazraei H.** Ph.D., Associate Professor, Colorectal research center, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran, hajarkhazraei@gmail.com

مجله علوم پزشکی صدرا

دوره ۹، شماره ۴، پاییز ۱۴۰۰، صفحات ۳۳۳ تا ۳۴۲

تاریخ پذیرش: ۰۰/۰۸/۱۵ تاریخ دریافت: ۰۰/۰۱/۱۰

مقاله پژوهشی
(Original Article)

مطالعه پیچ کلامپ سلولی گلوکز بر روی جریان کانال سدیم قلب

هاجر خضرائی^{۱*}، وحیدرضا استوان^۲

^۱دانشیار، مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۲استادیار، بخش نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

مقدمه: کانال های Na^+ قلبی مسئول تحریک سلول های قلبی هستند. هیپرگلیسمی علامت اصلی دیابت و چندین عارضه دیگر است. اگرچه مطالعات زیادی در مورد کاردیومیوپاتی دیابتی انجام شده است، بنابراین، نقش گلوکز بالای جریان سدیم به طور کامل روشن نشده است. در مطالعه حاضر، نقش گلوکز با غلظت بالا بر جریان کانال سدیم قلب انسان که در سلولهای HEK293 کلون شده بود، بررسی شد.

روش‌ها: اثرات گلوکز بر روی جریان سدیم با روش پیچ کلامپ تمام سلول (whole-cell patch-clamp) بررسی شد.

یافته‌ها: داده ها نشان داد که جریان Na^+ با قرار گرفتن در معرض یک شب در معرض گلوکز بالا به طور قابل توجهی اصلاح شده است. برای فعال سازی حالت پایدار، هایپرپلاریزاسیون غیر معنی دار ناشی از گلوکز بالا باعث تغییر $V_{1/2}$ می شود. غیرفعال سازی حالت پایدار با قرار گرفتن در معرض گلوکز به سمت پتانسیل های منفی بیشتر منتقل شد ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: داده های ما نشان می دهد که تأثیر گلوکز بر دو شکل دروازه کانال سدیم (فعال سازی و غیرفعال سازی) احتمال تعدیل متابولیک فعالیت کانال های سدیم را افزایش می دهد. تغییر هایپرپلاریزاسیون فرم فعال و غیر فعال کانال سلول های قلبی منجر به تحریک پذیری آن میتواند شود.

واژگان کلیدی: گلوکز، پیچ کلامپ، کانال سدیم

*نویسنده مسئول: هاجر خضرائی، دانشیار، مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، hajarkhazraei@gmail.com

مقدمه

گلوکز بالا برای شروع و پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی مهم است. تغییرات متابولیکی و پاتوفیزیولوژیکی مشابه با گلوکز بالا برانگیخته می شود، که ممکن است از طریق مسیرهای متابولیک متقابل برای تشدید عوارض دیابت تأثیر بگذارد (۱-۴). بسیاری از ترکیبات باعث مهار جریان کانال سدیم قلبی (Nav1.5) می شوند و ممکن است نقش مهمی در درمان فیبریلاسیون دهلیزی مانند لیدوکائین یا رانولازین داشته باشند (۳-۷).

جابجایی منفی فعال شدن وابسته به ولتاژ و منحنی غیرفعال سازی حالت پایدار جریان سدیم توسط رانولازین مشاهده شد (۸). Na^+ داخل سلولی یک تعدیل کننده مهم برای جفت شدن تحریک-انقباض از طریق تنظیم ورود / خروج Ca^{2+} است. مطالعات بر روی موشهای دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین نشان داد که عملکرد کانالهای سدیم غیر طبیعی بوده است. کاهش سرعت در مرحله دیپلاریزاسیون پتانسیل عمل، کاهش اندک اما قابل توجهی در دامنه آن با اندکی پتانسیل غشای استراحت دیپلاریزه در کاردیومیوسیت های زنده از موش دیابتی ردیابی شد. در مطالعه ای بر قلب موش دیابتی، نشان دادند که Na^+ داخل سلولی در سلولهای استراحت دیابتی یا کنترل تفاوت معنی داری ندارد، در حالی که افزایش Na^+ داخل سلولی در کاردیومیوسیت های دیابتی تحریک شده نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی کمتر است (۹). همچنین میزان Ca^{2+} داخل سلولی در زمان استراحت در کاردیومیوسیت های دیابتی به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. PH داخل سلولی پایین در قلب دیابتی در مقایسه با گروه کنترل نیز با فعالیت کمی بالاتر تعویض کننده سدیم/هیدروژن (NHE) در ارتباط است و در نتیجه سرعت بارگذاری Na^+ مشابه در حالت استراحت با تغییر جهت به چپ

حساسیت پی اچ ورود هیدروژن وابسته به NHE ارتباط دارد. سطح پروتئین NHE بدون تغییر باقی مانده است، در حالی که سطح پروتئین $Na^+ / K^+ / ATPase$ و تعویض کننده Na^+ / Ca^{2+} در قلب دیابتی کاهش یافته است. میزان جریان سدیم کاهش یافته نقش مهمی در فعالیت الکتریکی تغییر یافته با ورود کمتر Na^+ در هنگام انقباض دارد، و به نظر می رسد افزایش بار Ca^{2+} داخل سلولی در این سلول ها مستقل از میزان Na^+ داخل سلولی باشد. درمان با انسولین به ویژه در طی دیابت، تعادل اخیر بین ورود Na^+ و پروتئین های خارج کننده مرتبط با میزان سدیم داخل سلولی را نشان می دهد (۹). بیشتر تغییرات الکتروفیزیولوژیک قلب دیابتی را مرتبط با میزان گلوکز بالای سرم بیماران میدانند و از آنجا که اثر گلوکز با غلظت بالاتر از محیط نرمال فیزیولوژیکی بر پیک جریان سدیم در ضربان قلب سریع بررسی دقیق نشده است، ما این مطالعه را انجام دادیم و این فرضیه را بررسی کردیم که جریان Na^+ می تواند با قرار گرفتن در معرض گلوکز بالا حساس شود و تغییری در جریان فعالسازی یا غیر فعالسازی کانال سدیم ایجاد کند.

روشها

۱- بیان هترولوگ از نوع وحشی (Nav1.5) SCN5A در سلولهای HEK
سلولهای کلیه جنینی انسان (HEK293) با استفاده از محیطی متشکل از DMEM-F12 کشت داده شدند (محیط اصلاح شده (Gibco) (Eulle Dulbecco), 10% FBS و ۱٪ محلول پنی سیلین / استرپتومایسین و (Sigma), 0.7% G418) (۸). سلولها به طور موقت ترانسفکت شدند (Promega, FuGENE، ایالات متحده آمریکا).
برای بیان کانال Na^+ قلب انسان (Nav1.5؛ hH1a) از

درجه سانتیگراد با CsOH) شدند. سلول ها با محلول خارج سلولی (در میلی مولار): KCl 4، NaCl 140، CaCl₂ 1.8، MgCl₂ 0.75 و HEPES 5 (pH 7.4) با NaOH محیط کشت در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد متصل شدند (۸). ما با استفاده از (۲۵ میکرومولار گلوکز) و بدون گلوکز (مربوط به شرایط طبیعی فیزیولوژیکی) عمل کانال را در دو شرایط مختلف مورد مطالعه قرار دادیم. سلولها با غلظتهای مختلف گلوکز و غلظت مطلوب (۲۵ میکرومولار) که با پاسخ گلوکز تعیین می شوند (رشد بیشتر در سلولها و سلولهای بهتر از نظر فنی وصله شده) پیش تیمار شدند.

فقط سلولهایی با مقاومت مهر و موم G₁ یا بیشتر استفاده شدند. جریان ها در دمای اتاق (۱۹-۲۲ درجه سانتی گراد) در ۰/۱ هرتز از پتانسیل نگهداری ۱۴۰- میلی ولت به پتانسیل غشا استخراج شدند. برای منحنی های فعال سازی، پالس های مختلف آزمایش (از ۸۰- میلی لیتر تا ۰ میلی ولت در ۵ میلی ولت افزایش یافته) استخراج شدند (۸). پروتکل پالس برای منحنی های غیر فعال از پتانسیل نگهداری ۱۴۰- میلی ولت تا ۰ میلی ولت به دست آمد. دامنه Peak Nav1.5 پس از تفریق پایه تعیین و داده ها به اوج Na⁺ در هر مجموعه داده نرمال شدند. منحنی های ولتاژ جریان (IV) مطابق با معادله بولتزمن اصلاح شده نصب شدند: $GNa^+ = (1 + \exp(V_{1/2} - V) / kact)^{-1}$ ، جایی که $V_{1/2}$ و $kact$ نقطه میانی و فاکتور شیب هستند به ترتیب و V پتانسیل غشا است (۸). جریان از سلولهای Hek بیان کننده Nav1.5 قبل از (کنترل) و بعد از شرایط گلوکز بالا (۲۵ میلی مولار) ثبت شدند.

اندازه گیری های الکتروفیزیولوژیک با تقویت کننده Axopatch 200B (Axon) انجام شد (اینسترومنتس، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا) و جمع آوری و ذخیره

کلون ژن SCN5A (زیر واحد α) به تنهایی، زیر واحد $\beta 1$ (سیتومیکس، کمبریج، انگلستان) و شناسایی بیان کانال با آنتی بادی اختصاصی متصل به ذرات مغناطیسی به نام دانه های Dyna (آنتی بادی مغناطیسی TH2، دانشگاه ایالتی یوتا، لوگان، UT) صورت گرفت. پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از ترانسفکت و انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در جو ۵٪ CO₂ در هوا، سلولها برای بیان کانال Na⁺ انتخاب شدند. اگر کانال بیان نشده و یا به هر دلیل سلول به خوبی توسط آنتی بادی اختصاصی متصل به ذرات مغناطیسی شناسایی نشده اند، سلولها از مطالعه حذف گردیده اند.

۲- روش پیچ کلامپ در حالت تمام سلول سلولهای ترانسفکت شده در MEM (اصلاح شده Eagle's medium) همراه با ۱۰٪ سرم جنین گاو، ۱٪ پنی سیلین-استرپتومایسین، ۱٪ آمینو اسیدهای غیر ضروری و ۴۰۰ میکروگرم / میلی لیتر G418 رشد کردند.

و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در جو ۵٪ CO₂ در هوا انکوبه می شوند. برای آزمایشات، یک گروه از سلولها یک شب (۱۸-۲۰ ساعت) در معرض گلوکز بالا قرار گرفتند (۲۵ میلی مولار) و گروه دیگر سلول ها در معرض گلوکز قرار نگرفتند.

سلول های کشت داده شده به محفظه ای با ظرفیت ۱ میلی لیتر منتقل شده که روی مرحله میکروسکوپ معکوس سوار شده است (Carl Zeiss, Axiovert 100، آلمان). میکرو پیپت ها از مویرگهای شیشه بوروسیلیکات با دیواره نازک ساخته شده اند (World Precision) و پر از محلول فیزیولوژیک داخل سلولی (در میلی مولار): CsF 120، EGTA 5 و HEPES 5 (pH 7.4) در ۲۵

شدند (FuGENE, Promega, ایالات متحده آمریکا).
پیپتهای دستگاه پچ کلامپ از
شیشه های بروسلیکات ساخته شده بود
(world Precision Instruments, CA, ایالات
متحده آمریکا).

یافته‌ها

همه مقادیر به عنوان میانگین \pm SEM آزمایش داده می
شوند. مقایسه بین گروه ها با آزمون MannWhitney
U برای مشاهدات جفت نشده انجام شد. تجزیه و تحلیل
آماري با استفاده از SPSS Vers.11 انجام شد. داده ها
با استفاده از نرم افزار Microcal, Origin 7.0,
(Software Inc., USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار
گرفت. اختلاف $V_{1/2}$ بین محیط گلوکز طبیعی و غلظت
بالا محاسبه شد ($p < 0.05$) سطح معنی داری در نظر
گرفته شد).

قرار گرفتن در برابر گلوکز بالا به مدت یک شب
رابطه ولتاژ جریان یک تغییر جهت به سمت جهش بیش از
حد قطبی در گلوکز بالا در سلولهای Hek را نشان داد ،
اما نقطه میانی فعال شدن وابستگی به ولتاژ در محیط
نرمال تغییر معناداری نکرد.

هر مجموعه داده به حداکثر جریان برانگیخته شده توسط
اولین پالس و قبل از آن با مقدمه ۸۰- میلی ولت پیش
پالس برای فعال سازی و ۱۵۰- میلی ولت قبل از پالس
برای منحنی غیر فعال سازی نرمال شد و میانگین منحنی
های منحصر به فرد با یک معادله واحد بولتزمن متناسب
بود در بخش روش نشان داده شده است.

نقطه میانی غیرفعال سازی حالت پایدار
 $0.7 \pm 1.0/2.1$ میلی مولار در سلولها در شرایط گلوکز
بالا بود و در شرایط عادی $0.99 \pm 91/6$ میلی آمپر

سازی داده ها مستقیماً به یک کامپیوتر مجهز
به نرم افزار pCLAMP 10.2 پردازش شد
(Axon Instruments, Inc., وین ، اتریش) تا پروتکل
های کلامپ ولتاژ تولید کند.

۳- مواد شیمیایی

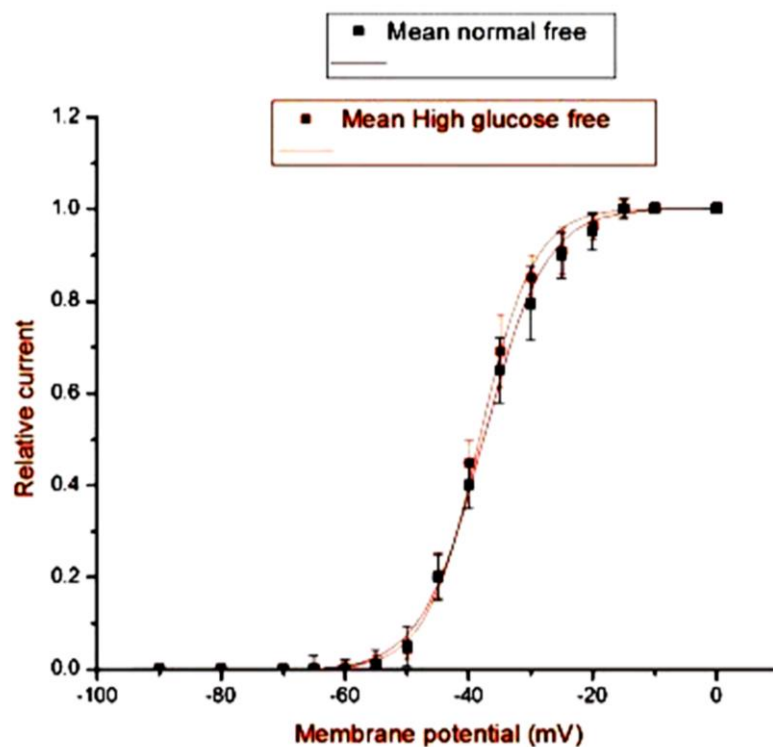
کلیه مواد شیمیایی و محلول های فیزیولوژیک توسط
Sigma-Aldrich (وین ، اتریش) تأمین می شد. محلول
خارج سلولی شامل: سدیم کلراید ۱۴۰ میلی مولار، پتاسیم
کلراید ۴ میلی مولار، منیزیم کلراید ۰/۷۵ میلی مولار،
کلسیم کلراید ۱/۸ میلی مولار و HEPES ۵ میلی مولار
که در ۲۵ درجه سانتیگراد توسط سدیم هیدروکساید به
pH ۷/۴ قبل از انجام آزمایش های الکتروفیزیولوژی
تنظیم شد. محلول داخل سلولی شامل: سزیوم کلراید ۲۰
میلی مولار، سزیوم فلوراید ۱۲۰ میلی مولار، EGTA ۵
میلی مولار و HEPES ۱۰ میلی مولار که در ۲۵ درجه
سانتیگراد توسط سدیم هیدروکساید به pH ۷/۴ قبل از
انجام آزمایش های الکتروفیزیولوژی تنظیم شد. محیط
رشد سلولی MEM (اصلاح شده Eagle's medium)
همراه با ۱۰٪ سرم جنین گاو ، ۱٪ پنی سیلین-
استرپتومایسین ، ۱٪ آمینو اسیدهای غیر ضروری و ۴۰۰
میکروگرم / میلی لیتر G418 رشد کردند که از شرکت
گیبکو آمریکا تهیه شدند. دانه های Dyna (آنتی بادی
مغناطیسی TH2 ، دانشگاه ایالتی یوتا ، لوگان ، UT)
جهت شناسایی کانال سدیمی به کار
رفت. همچنین از محیطی متشکل از
DMEM-F12 در کشت سلولی استفاده شد
(محیط اصلاح شده (Eulle Dulbecco) (Gibco),
FBS 10٪) و ۱٪ محلول پنی سیلین / استرپتومایسین
و (Sigma, G418 0.7٪). سلولها به طور موقت توسط
کیت و ژن کلون شده کانال سدیمی قلب انسان ترانسفکت

گزارش شده است که گلوکز بالا برای افزایش شروع و پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی مهم است. در یک مطالعه، تراکم IcaL و دامنه انقباض در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی در میوسیت های موشهای تحت درمان با استرپتوزوتوسین (STZ) کاهش یافت. با این حال، در زمینه تحریک الکتریکی (میوزیتهای Hz)، دامنه انقباض توسط درمان با STZ تغییر نکرد. در مطالعه آقای براکن و همکارانش پیشنهاد شده است که در میوسیت های تحریک شده از قلب های دیابتی شده با STZ، مدت زمان

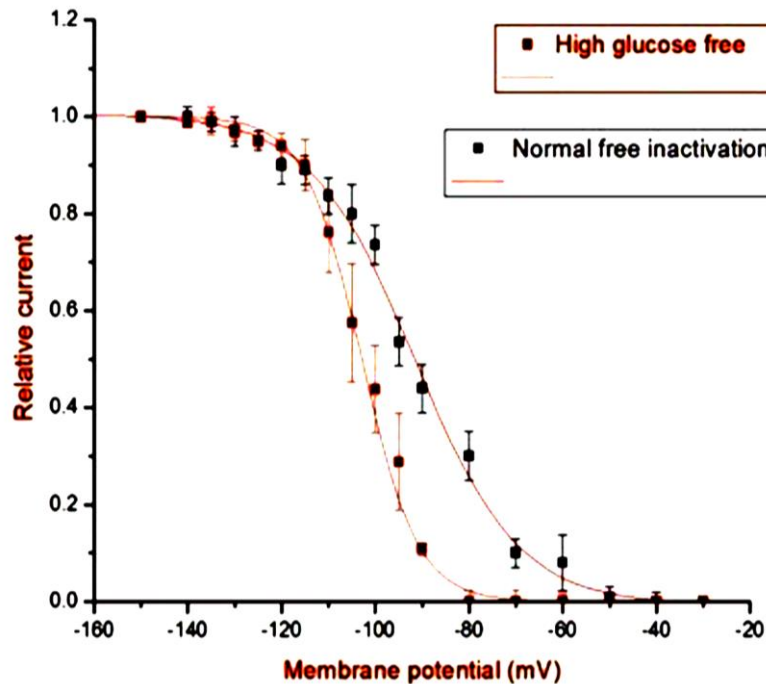
ولتاژ به طور قابل ملاحظه ای دپلاریزه شد (شکل ۱ و ۲). این نتایج نشان می دهد که یک شب قرار گیری در غلظت بالای گلوکز یک شرایط قوی برای القا غیر فعال شدن حالت پایدار منجر به هایپریپلاریزاسیون کانال های Na^+ است.

بحث

کانالهای سدیم ولتاژدار برای شروع و انتشار پتانسیلهای عمل و تنظیم تحریک پذیری سلول حیاتی هستند.



شکل ۱. اثرات گلوکز (۲۵ میلی مولار) در جریان فعال سازی کانالهای سدیم ($n = 10$). خطوط قرمز رنگ در حضور گلوکز با غلظت بالا است. تفاوت $V_{1/2}$ معنی دار نیست ($p > 0.05$).



شکل ۲. اثرات گلوکز (۲۵ میلی مولار) در جریان غیرفعال کانال های سدیم ($n = 10$). خطوط قرمز رنگ در حضور گلوکز با غلظت بالا است. تفاوت $V_{1/2}$ معنی دار شد ($p < 0.001$).

تحریک پذیری در مراحل اولیه دیابت نقش داشته باشد. ما اثرات گلوکز خارج سلولی اعمال شده در Nav1.5 را بررسی کردیم، به طور گذرا در سلول های HEK293 به همراه زیر واحد $\beta 1$ (WT Peak INa) بیان می شود. در مطالعه دیگری از پیچ کلامپ در میوسیت های بطنی جدا شده دیابت ناشی از آلوکسان در خرگوش استفاده شد که نشان داد تراکم Na^+ در قلب دیابتی $\sim 32\%$ کاهش می یابد اما بیان Nav1.5 mRNA تغییر نکرد (۱۲). یک مطالعه مکانیسم طولانی شدن QT ناشی از دیابت را گزارش کرد که شامل افزایش Na^+ ناشی از نقص فسفوآنوزیتید است. سیگنالینگ ۳-کیناز، که مدت زمان پتانسیل عمل را تنظیم می کند (۱۳). یک شب قرارگیری در غلظت بالای گلوکز (۲۵ میلی

پتانسیل عمل طولانی تر شده و ممکن است در اثر افزایش ورود یون Ca^{2+} از طریق مبدل سدیم-کلسیم باشد، که ممکن است با کاهش Ca^{2+} ماشه از طریق کانال های Ca^{2+} نوع L جبران شود و به حالت انقباض نرمال درآید (۱۰).

کاهش جریان Na^+ نقش مهمی در فعالیت الکتریکی تغییر یافته در دیابت با ورود Na^+ کمتر در هنگام انقباض دارد، و به نظر می رسد افزایش بار Ca^{2+} داخل سلول در این سلول ها از Na^+ داخل سلولی مستقل باشد (۹). در مطالعه حاضر ما از مدل آزمایشی استفاده کردیم که قبلاً توسط Ton و همکاران، ۲۰۱۰ تهیه شده بود (۱۱). ما اثرات محیطی سلولی گلوکز بالا بر عملکرد کانالهای سدیم را بررسی کردیم، که ممکن است در افزایش

تغییر کینتیک کانال ایجاد میشود. میزان ATP داخل سلولی این شدت پیک و کینتیک جریان سدیم را تنظیم میکند. معمولا در قلب دیابتی میزان ATP سلول قلبی کمتر از حالت نرمال است (۱۵). البته در مطالعه آقای چن گزارش شده است که گلوکز با غلظتهای کمتر میتواند میزان تولید ATP را افزایش دهد و جریان سدیم را مهار کند که مکانیسم این نتایج نیازمند بررسی های بیشتری در مطالعات آینده است.

نتیجه گیری

داده های ما تأثیر مهمی از گلوکز در فعال سازی و غیرفعال سازی دروازه کانال را در محیط گلوکز بالا نشان می دهد که بسته به تغییرات متابولیکی امکان تعدیل های بسیار ظریف فعالیت کانال های سدیم را افزایش می دهد. حساسیت این کانالها از طریق شیفت هایپرپلاریزاسیون فرم غیر فعال سازی کانال سلول قلبی است.

تقدیر و تشکر

از کارمندان دانشگاه وین در بخش داروسازی و سم شناسی برای کمک در آزمایشگاه تشکر می کنیم. این مطالعه به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز با شماره S5404 رسیده است.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع از سوی نویسندگان بیان نشده است.

منابع

1. Wu L, Shryock JC, Song Y, et al. Antiarrhythmic effects of ranolazine in

مولار) برای ایجاد تغییرات عملکردی در کانالهای سدیم در سلولهای Hek کافی است اما افزودن گلوکز در طول آزمایش برای نشان دادن اثر کافی نبود. پس از قرار گرفتن در معرض شبانه سلول ها در شرایط گلوکز بالا (۲۵ میلی مولار)، یک تغییر منفی قابل توجه از منحنی فعال سازی و غیرفعال سازی حالت پایدار وابسته به ولتاژ جریان سدیم پیدا کردیم. رابطه هدایت ولتاژ نرمال بودن غیرفعال سازی جریان Na^+ ، در شرایط گلوکز بالا یک تغییر هایپرپلاریزاسیون (~ 11 میلی ولت) را نشان داد ($p < 0.001$). داروهایی که به حالت غیرفعال کانال های Na^+ متصل می شوند، منحنی های حالت پایدار (غیر فعال شدن وابسته به ولتاژ) را به سمت پتانسیل های منفی تر تغییر می دهند ($V_{1/2}$). این بدان معنی است که ورود به یک وضعیت ساختاری را تسریع می کند و بازیابی آنرا کند میکند. ویژگی های وابسته به ولتاژ و کینتیک کانال Nav فرم غیرفعال را کند می کند.

این یافته با تفسیری که انسداد حالت های غیرفعال کانال های $WT Na^+$ را دارد سازگار است و گلوکز خارج سلولی باعث اختلال در حالت های غیرفعال سازی Nav1.5 می شود، از جمله کند شدن فرم غیرفعال، که منجر به افزایش جریان مداوم می شود. در مطالعه آقای چن و همکارانش، گلوکز خارج سلولی پیک جریان سدیم را وابسته به غلظت مهار کرد حتی با غلظت ۱۸ میلی مولار منحنی فعال سازی کانال را به سمت منفی میبرد و زمان بازیابی از فرم غیر فعال را طولانی تر میکند. (۱۴) در این مطالعه گلوکز تعداد کانالهای فعال سدیم را در سلولهای بتا پانکراس رت کمتر کرد و سنتز انسولین بهبود پیدا کرد. این مطالعه نشان داد که کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ نقش مهمی در تعدیل هموستاز گلوکز دارند (۱۴). تأثیر گلوکز بالا بر غیرفعال سازی کانال های سدیمی احتمالا با مکانیسم

- Physiol Sci 2010;60:245-57.
7. S Sossalla, B Kallmeyer, S Wagner, M Mazur, U Maurer, K Toischer, et al. Altered Na(+) currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium. *J AM Coll Cardiol* 2010;55:2330-42.
 8. Rajamani S, El-Bizri N, Shryock J C, Makielski J C, Belardinelli L. Use-Dependent Block of Cardiac Late Na+ Current by Ranolazine. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1625–1631.
 9. Bilginoglu A, Kandilci HB, Turan B. Intracellular levels of Na(+) and TTX-sensitive Na(+) channel current in diabetic rat ventricular cardiomyocytes. *Cardiovasc Toxicol* 2013;13:138-47.
 10. Bracken N K, Woodall A J, Howarth F C, Singh J. Voltage-dependence of contraction in streptozotocin-induced diabetic myocytes. *Mol Cell Biochem* 2004; 261:235-43.
 11. Bich-Hoai T T, Marin A, Dinu C, Banciu D, Maria-Luiza F, Ristoiu V. Hypoxia and high glucose activate tetrodotoxin-resistant Na+ currents through PKA and PKC. *Acta Neurobiol Exp* 2010; 70: 351–361.
 12. Stables C L, Musa H, Mitra A, Bhushal S, Deo M, Guerrero-Serna G, et al. Reduced Na⁺ current density underlies impaired propagation in the diabetic rabbit ventricle. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 69:24-31.
 13. Lu Z, Jiang Y-P, Wu C-Y C, Ballou a guinea pig in vitro model of long-QT syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310:599-605.
 2. A I Undrovinas, L Belardinelli, N A Undrovinas, H N Sabbah. Ranolazine improves abnormal repolarization and contraction in left ventricular myocytes of dogs with heart failure by inhibiting late sodium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(1):169-S177.
 3. A Burashnikov, J M Di Diego, A C Zygmunt, L Belardinelli, C Antzelevitch.. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation* 2007;116:1449-57.
 4. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet* 2010; 375:1212-23.
 5. Wasserstrom J A, Sharma R, O'Toole M J, Zheng J, Kelly J E, Shryock J, Belardinelli L, Aistrup G L. Ranolazine antagonizes the effects of increased late sodium current on intracellular calcium cycling in rat isolated intact heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331:382-91.
 6. Undrovinas N A, Maltsev V A, Belardinelli L, Sabbah H N, Undrovinas A. Late sodium current contributes to diastolic cell Ca²⁺ accumulation in chronic heart failure. *J*

- glucose and involved in regulating cellular insulin content of INS-1 cells. *Cell Physiol Biochem* 2018;45:446-457.
15. Khazraei H, Akmalı M, Mirkhani H. Mechanical effects of ranolazine on normal and diabetic-isolated rat heart. *RPS* 2021;16:269-277.
- L M, Liu S, Carpenter E S, et al. Increased persistent sodium current due to decreased PI3K signaling contributes to QT prolongation in the diabetic heart. *Diabetes* 2013; 62:4257-65.
14. Chen C, Wang S, Hu Q, Zeng L, Peng H, Liu C, et al. Voltage-gated sodium channels are modulated by

Cite this article as:

Khazraei H, Ostovan VR. Effect of Glucose Whole-cell Patch-clamp on Cardiac Sodium Channel Current. *Sadra Med Sci J* 2021; 9(4): 333-342.