

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

基于心电研究进展完善心电模型构建 和心律失常研究的策略*

刘文娟 刘建平 龚昊辰 刘杰**

深圳大学医学部基础医学院 病理生理学系,深圳 518060

[摘要] 心律失常是一类严重威胁人类生命安全的心血管疾病,其机制复杂,临床治疗亟待改进。当前虚拟电生理仿真模型整合离子通道电生理特性、动作电位、体表心动图等基础研究数据,对心电活动和心律失常机制的阐释有了长足的进步,但与真实人体心电活动仍存在一定差异。本文结合基础与临床最新研究进展,提出将离子通道 β 亚基、细胞器和亚细胞结构等调节心电活动的数据以及基于人类iPS衍生的心脏类器官获取的心电数据纳入心电模型构建的策略,从微观和宏观多尺度更新、完善和验证虚拟心脏电生理模型,并提出通过分子对接结合心电仿真模型筛选、评估靶向治疗心律失常药物的思路。

[关键词] 虚拟心脏;建模仿真;心脏电生理模型;心律失常;离子通道

心律失常是由于心脏活动的起源和(或)传导障碍导致的心脏搏动的频率和(或)节律异常,表现为房性心律失常、室性心律失常和房室传导阻滞等,严重时可引起猝死。心律失常是心血管疾病中常见且严重威胁人类健康的一组疾病,已成为全世界范围内的主要公共健康问题。心律失常根据发病原因可分为遗传性和获得性,其中遗传性心律失常是由于心脏离子通道功能蛋白和/或调节蛋白基因突变、错义编码等引起。目前发现的遗传性心律失常有长QT综合征(Long QT Syndrome, LQTS)、短QT综合征(Short QT Interval Syndrome, SQTs)、Brugada综合征(Brugada Syndrome, BRS)、早复极综合征(Early Repolarization Syndrome, ERS)、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)、进行性心脏传导障碍性疾病(Progressive Cardiac Conduction Defect, PCCD)、致心律失常性右室心肌病(Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, ARVD/C)等,具有明显的家族遗传背景,往往发病年龄轻,致死率高。获得性心律失常继发于心脏器



刘杰 深圳大学教授、博士生导师。病理生理学会休克专业委员会委员,广东省病理生理学会常务理事,广东省“千百十”计划第四批省级培养对象。目前主要从事正常和疾病心脏兴奋—收缩偶联调节机制、离子通道亚基表达的新调控基因和表观遗传学调节研究,心肌梗大、心衰发病机制和治疗的研究。近5年主持国家自然科学基金面上项目等多项研究课题,作为主要研究人员参与教育部长江学者和创新团队发展计划项目。累计发表SCI收录论文40余篇,参编中英文专著3部,获教育部自然科学一等奖、军队科技进步奖二等奖、广东省科学技术奖三等奖、深圳市自然科学奖二等奖,获得发明专利3项。



刘文娟 深圳大学副教授、硕士生导师。主要从事心肌梗大,心肌梗死等心血管疾病模型下心肌细胞和成纤维细胞离子通道功能的改变及其发生机理的研究。以第一作者在*Circulation*、*Hypertension*、*Journal of Molecular and Cellular Cardiology*、*Free Radical Biology & Medicine*等发表14余篇论文;主持国家自然科学基金面上项目等多项研究课题。获深圳市海外高层次人才、深圳市后备级人才,获得广东省科学技术奖三等奖、深圳市自然科学奖二等奖。

收稿日期:2021-12-31;修回日期:2022-03-07

* 本文根据第296期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者, Email: liuj@szu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(81970250, 82070340)资助。

质性病变,如心肌肥大、心肌梗死、心肌炎等,离子通道蛋白表达和功能的重构、细胞内钙紊乱、纤维化等是引起获得性心律失常的重要原因。它不仅是独立的心血管事件,而且造成心功能进一步损害,促进心力衰竭的发生发展。针对心律失常的治疗包括抗心律失常药物、射频消融、电复律、电除颤、心脏起搏器植入等电学治疗方法以及外科手术。现有的抗心律失常药物主要针对心脏单一离子通道,如钠通道阻滞剂普罗帕酮和钾通道阻滞剂索他洛尔等,但这些药物在治疗心律失常的同时可能带来新的心律失常的风险,究其原因是由于心电稳定性受多种离子通道动态平衡调节,现有药物对单一离子通道的作用一方面可能由于调节过度而引起新的心电紊乱,此外还可能通过影响其他离子通道而破坏心电平衡。长期服用抗心律失常药物均有不同程度的副作用,严重者可引起致死性室性心律失常。射频消融等电学治疗和手术治疗是针对恶性心律失常开展的有创性治疗,短期治疗效果较好,但是存在术后并发症(如感染、血栓、不恰当的放电等)及复发的风险,如何判断心律失常起源开展精准治疗是术者面临的极大挑战。因此,结合基础和临床研究建立心电稳态的仿真模型,将为阐明心律失常的发生机制,尤其是指导临床制定有效的防治措施具有重要意义。

心脏电活动是单个心肌细胞离子通道有序开闭形成的动作的电位(Action Potential, AP)以及心脏传导组织 AP 自窦房结按照一定的传导途径和时程依次向心房肌和心室肌的逐级传播所产生电活动的综合体现,在体表可通过心电图记录。目前,基础研究主要从基因、蛋白质、分子、心肌细胞以及心肌细胞和成纤维细胞间对话等微观层面探究心脏电生理活动及兴奋-收缩偶联的调节机制,研究结果所反映的多为单一因素,往往无法解释在体心脏电活动。因此,基础研究与临床诊疗间仍存在一道不可逾越的鸿沟,迫切需要整合多层面研究综合分析心电活动。

在过去的几十年里,学者们探索出多种心脏数学模型仿真技术来模拟与研究正常与疾病心脏的电生理功能。随着生物信息学及信息统计分析处理技术的发展,心脏建模仿真技术的研究得到了长足发展并迅速成为重点研究方向之一。1962年 Denis Noble 结合心肌细胞膜片钳记录的离子通道数据建立了第一个心肌细胞数学模型—浦肯野细胞数学模

型^[1],奠定了虚拟心脏建模的基础。自此,其从最初的单个心肌细胞动作电位模型逐渐发展到三维组织器官模型研究心脏的电生理和力学改变特性^[2-5],并基于细胞内钙稳态^[6]、细胞内信号转导^[7]、能量代谢^[8]的生化数据,建立了细胞级别的电-力-代谢细胞模型^[9],再结合患者的医学影像图像^[10]、提取纤维走向^[11],构建了面向患者的个体化多尺度心脏模型,最终发展为目前的虚拟生理心脏模型^[12]。虚拟生理心脏模型是运用计算机构建的模拟心脏结构功能的一个数学模型,它不仅可以模拟心脏的形状,更重要的是可以模拟心脏的一系列活动,如电活动的传导、心肌细胞的兴奋-收缩偶联、心脏的收缩舒张以及心腔内的血液流动过程。这是一项极为复杂的生理模型系统,综合了分子生物学、生物化学、细胞生物学、生理学、解剖学、基因工程学和计算机科学等诸多学科的最新成果,建立心脏解剖、电生理、力学以及循环系统模型等各个层次的生理模型,并整合各层次间信息,实现了多层次的心脏复合模型^[13, 14],成为解析心脏结构功能强有力的手段。

然而,现有通用模型,尤其是电生理模型的病理仿真结果与个体化临床诊断结果存在一定差异。这是由于目前获得的人类心脏电生理数据非常有限,除 O'Hara 模型^[15]和 Grandi 模型^[16]等少数人类心脏模型外,多数用于心电模型建立和验证的数据来源于不同种属实验动物,其心脏离子通道表达谱与人类心脏差异较大,对于研究人类的心脏疾病存在不可跨越的种属障碍;其次,目前使用的通用虚拟生理心脏模型多数只能反映有限的生理指标,由于人类个体之间差异性较大,且不同心脏疾病的心脏电生理改变也存在差异,尚缺乏统一有效的模型来推断至个体病人。尤其是随着科学技术的不断进步,心脏电生理活动微观和宏观调节机制的研究取得长足的进步,现有的心电模型亟需整合最新研究予以更新和完善。综合最新研究进展,我们提出修正和完善虚拟生理心脏模型的新的切入点。

1 基于对离子通道调节机制的新发现验证和完善心电模型

心脏电活动的基本单位是单个心肌细胞产生的动作电位,由细胞膜 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通道有序的开放和关闭产生的离子流形成。先天性离子通道

编码基因突变或病理性离子通道重构引起的离子通道功能改变,通过延长或缩短 AP 时程,引起长 QT(LQT)或短 QT(SQT)综合征,导致心律失常发生。

参与 AP 形成的绝大多数离子通道由形成离子孔道的 α 亚基和调节离子通道功能的辅助 β 亚基共同组装成完整的功能分子。对于 α 亚基功能的研究起步较早,近三十年来逐渐发现了离子通道的 β 调节亚基及其对通道功能的重要调节作用。除不断有新的 β 亚基被发现^[17],一些已知 β 亚基的新的调节功能也逐渐被揭示,如瞬间外向钾电流 I_{to} 的调节 β 亚基 KChIP2 (K⁺-Channel Interacting Proteins 2),最初发现它是 I_{to} 的必须 β 亚基^[18-20]。随后还发现,KChIP2 可以调节 $K_v1.5$ ^[21]、 $Ca_v1.2$ ^[22] 和 $SCN5A$ ^[23],甚至还可以作为转录调节因子调节 miR-34b/c 表达^[24],参与 I_{to} 和 I_{Na} 通道重构引发的心律失常。不仅如此,KChIP2 还可以通过促进 Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a (SERCA2a) 和钠钙交换体 (Na^+ / Ca^{2+} exchanger, NCX) 的表达,调节细胞内钙浓度和钙激活信号通路,抑制心肌肥大的进程^[25]。 I_{to} 的另一调节 β 亚基 KCNE2 (又称 MiRP1)^[19, 26],也对 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{to} 、 I_f 和 $I_{Kslow 1}$ 等多种 K⁺ 通道以及电压依赖性 L-型钙通道 (L-type calcium channel, LCC) 具有调节作用^[27-33],并参与调节心脏的结构与功能^[34-37]。有趣的是,发生在 KCNE2 上的突变无论是增强 KCNE2 对 I_{to} 的调节功能 (Gain of Function) 还是减弱 KCNE2 对 I_{to} 的调节功能 (Loss of Function) 均引起 LQT^[31, 38, 39]。目前发现多种 β 亚基编码基因上的突变引起遗传性心律失常^[40-43],而心脏病理条件下离子通道的重构也多发生在 β 亚基,与获得性心律失常的发生密切相关。因此,靶向 β 亚基的调控对于阐明心律失常的发病机制和制定治疗策略具有重要意义。

目前基于离子通道的电生理模型主要是通过仿真离子通道蛋白质的动力学特性进行模拟,主要有受电压、温度等细胞内环境影响的马尔可夫链 (Markov Chain, MC) 型离子通道模型以及通过膜电压和时间等相关门控变量来描述离子通道特性的 Hodgkin-Huxley (HH) 型模型两种。同时,整合了所有离子泵、转运体和离子通道随电压和时间等相关门控变量变化的心肌细胞仿真模型。 β 亚

基作为独立的单元对单一或多种离子通道电流幅值、通道激活、失活门控动力学以及电压依赖性等特点具有特殊的调节作用,现有的心电模型构建的基本单元是离子通道,尚未有对离子通道亚基作为变量对心电活动影响的心电模型的构建。基于目前研究对 β 亚基调节离子通道活动的认识,将其纳入心电数据库,从更微观尺度建立电生理模型,这对于建立 β 亚基与完整心脏心电活动的联系具有重要意义,它不仅能够阐明发生在 β 亚基特殊基因突变引起心律失常的机制,而且有利于综合评估病理条件下心脏离子通道重构引起心律失常作用,为心律失常风险评估和临床诊疗提供指导。

2 从细胞器、心脏 3D 结构等多维度构建心电模型

病理条件下,心电重构还涉及多细胞器的协同作用、细胞间的通讯以及复杂的信号通路网络。已有的研究发现,除了形成 AP 的离子通道表达和功能重构,心电重构还表现为:(1) 心脏缝隙连接蛋白 Connexin 43 (Cx43) 重构,即 Cx43 表达减少和分布异常(由闰盘分布为主转为细胞侧边和胞浆分布为主),使心肌细胞间电活动传导障碍;(2) SR 钙释放通道 RyR2 活性异常增高,导致钙火花(心肌细胞 SR 钙释放单元,由临近的 4~6 个 RyR2 释放的 Ca^{2+} 形成)增加,通过 Na^+ - Ca^{2+} 交换体产生内向 Na^+ 电流,触发延迟后除极 (DAD);(3) 心肌细胞纤维化引起心电传导障碍、折返形成等。线粒体在心电异常中也扮演着重要角色,除作为心肌细胞能量供应的主要来源,线粒体还通过对细胞内钙离子的调节改变细胞膜离子的流动,引起心律失常发生。目前已有针对线粒体钙单向转运体 (Mitochondrial Calcium Uniporter, MCU) 功能构建的心电模型^[44],从微观尺度上将细胞器的功能与心电稳定性紧密联系在一起。

研究发现,细胞骨架在维持心肌细胞结构与功能中发挥重要作用,其中微管成分不仅参与线粒体运输和功能调节,还在 Cx43 向闰盘(心肌细胞间连接部位)运送中起重要作用,以保证心脏正常的电传导^[45, 46]。在遗传性心肌病和心脏病理刺激引起的心衰(如心肌肥大、心梗等),微管聚集和解聚失衡,引起 Cx43 重构和心律失常。此外,微管通过 X-ROS 信号系统调节心肌细胞 SR 钙信号^[47],即细胞

收缩产生的机械应力通过微管传递到细胞膜,激活细胞膜上 NADPH 氧化酶 2 (NOX2),所产生的 ROS 引起 SR 钙释放通道 RyR2 开放,从而触发钙火花产生。正常心肌细胞 X-ROS 系统快速激活的机械化学信号增强细胞钙敏感和收缩性,但在扩张性心肌病、心衰发生时,微管聚集产生的机械力引起心肌细胞 X-ROS 系统过度激活,大量产生的 ROS 增加钙火花发放并触发钙波的发生,引起心律失常^[47, 48]。因此,微管通过对心电稳态多重机制的调节在维持心电稳定性中起重要作用。

心脏疾病引起细胞骨架重塑,它可能作为一个总开关,激活线粒体功能异常、心肌传导障碍和钙信号紊乱等多种心电紊乱机制。目前的心电模型只有针对单一因素,如线粒体改变引起心律失常的建模,尚缺乏将其余细胞结构纳入的心电模型构建。因此,从微观尺度上将细胞器、亚细胞结构与细胞膜离子通道作用整合在一起构建心电综合评估模型,将从微观尺度使该心电模型系统更加完善。

在体心脏具有严格而有序的心电传导系统、心外膜至心内膜的跨壁心电传导特性和特殊房室结构,因此,心电活动是多层次心电形成和传导体系的综合体现。以往对于心脏电活动调节机制的认识多数局限于细胞层面对离子通道的研究,与在体心电活动相距甚远。因此,从宏观层面综合整体心脏的结构和传导系统构建仿真心电模型十分必要。2020年,东京医科齿科大学的研究人员利用小鼠胚胎干细胞首次培养出具有三维功能性的心脏类器官,不仅在细胞水平与心肌细胞具有高度相似性,同时还具有与体内心脏相近的功能特性^[49]。随后,来自奥地利科学院分子生物技术研究所的科研团队利用人类多能干细胞又成功建立了全球首个体外自体心脏类器官模型,它可以自发形成空腔,并在无支架支撑条件下自主跳动,为研究人类完整心脏功能和心脏病的机制提供了重要的研究工具^[50]。从心脏类器官尤其是人源的入手对心电生理展开详细的研究,有望从宏观尺度构建更加完善的心电仿真体系。

3 基于离子通道功能调节机制通过分子对接寻找靶向治疗药物

大多数抗心律失常药物都是通过与心肌细胞

离子通道直接结合,改变离子通道的构象或者是形成空间结构的阻碍来阻止离子流动。传统抗心律失常药物的寻找办法是基于细胞和动物实验,通过高强度药物筛选获得对离子通道作用的药物,具有较长的研发周期和不确定性。随着计算机信息科学的发展,通过计算机模拟分子对接的技术^[51]从已知药物或天然小分子化合物库中预测出靶向特殊分子及功能的药物已被广泛用于药物的前期筛选,大大缩短了药物筛选的周期、减少了研发资金。

随着对离子通道的结构及功能调节机制的认识,通过计算机模拟分子对接的技术^[52]预测靶向调节离子通道活性的药物和化合物,将为后续生物学验证提供候选药物。进一步通过该技术对药物—通道的相互作用进行研究,找出药物和通道之间最佳的结合模式和结合位点,将为后续药物的结构优化提供理论依据^[53]。

由于同一药物在不同种属动物的代谢及药理反应可能存在较大差异,且动物模型不能全面反映人类病症,将筛选出的具有抗心律失常作用的天然小分子化合物或临床应用药物在基于正常人和心脏疾病患者构建的虚拟心脏电生理模型进行疗效评估,对动物实验的疗效是一个很好的验证,更能全面可靠地反映药物对于人类的疗效。因此虚拟生理心脏模型可以为发现并设计出更加理想、安全、有效的药物,协助药物的研发打下坚实的基础^[54, 55]。

4 总结与展望

心律失常是一种复杂的临床病症,由于心脏结构和心电活动的复杂性以及活体人类心脏样本难以获取,对其机制的研究以及寻找有效的治疗策略是当前面临的巨大挑战,而建立虚拟仿真心脏电生理模型是最为有效的应对措施。目前已整合单细胞离子通道电生理特性、动作电位、心肌细胞与邻近成纤维细胞之间的相互作用和体表心动图等数据构建了初步的心电模型,一定程度上弥补了基础实验的不足,为解析心律失常发生的机制和制定治疗策略提供了帮助。近年来不断发现并深入研究了离子通道 β 调节亚基对通道功能的作用,对细胞器以及亚细胞结构对心电活动的调节作用也取得了很大的进展,心电活动更为微细的调控机制不断被揭示。宏

观层面上,基于人类 iPS 衍生的心脏类器官的构建,为研究人类心脏 3D 结构功能提供了基础。因此,从微观和宏观尺度多层面拓展、完善和验证心电模型成为未来发展的方向,势将成为阐明心律失常的发生机制、开展临床心律失常的预测并提出潜在的治疗策略提供强有力的工具。计算机模拟药物—离子通道的分子对接结合新的心电仿真模型的应用,有望为抗心律失常药物的筛选提供快捷、有效的平台。

参 考 文 献

- [1] Noble D. A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 1962, 160(2): 317—352.
- [2] Hunter PJ, Smith NP. The cardiac physiome project. *The Journal of Physiology*, 2016, 594(23): 6815—6816.
- [3] Hunter PJ, Pullan AJ, Smaill BH. Modeling total heart function. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2003, 5: 147—177.
- [4] Noble D. Modeling the heart—from genes to cells to the whole organ. *Science*, 2002, 295(5560): 1678—1682.
- [5] Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, 1994, 74(6): 1071—1096.
- [6] Walker MA, Williams GSB, Kohl T, et al. Superresolution modeling of calcium release in the heart. *Biophysical Journal*, 2014, 107(12): 3018—3029.
- [7] Greenstein JL, Foteinou PT, Hashambhoy-Ramsay YL, et al. Modeling CaMKII-mediated regulation of L-type Ca^{2+} channels and ryanodine receptors in the heart. *Frontiers in Pharmacology*, 2014, 5: 60.
- [8] Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research*, 2016, 118(11): 1808—1829.
- [9] Kembro JM, Aon MA, Winslow RL, et al. Integrating mitochondrial energetics, redox and ROS metabolic networks: a two-compartment model. *Biophysical Journal*, 2013, 104(2): 332—343.
- [10] Ukwatta E, Arevalo H, Rajchl M, et al. Image-based reconstruction of three-dimensional myocardial infarct geometry for patient-specific modeling of cardiac electrophysiology. *Medical Physics*, 2015, 42(8): 4579—4590.
- [11] Vadakkumpadan F, Arevalo H, Trayanova NA. Patient-specific modeling of the heart: estimation of ventricular fiber orientations. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 2013(71): 50125.
- [12] Yuan YF, Bai XY, Luo CJ, et al. The virtual heart as a platform for screening drug cardiotoxicity. *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172(23): 5531—5547.
- [13] Boissel JP, Auffray C, Noble D, et al. Bridging systems medicine and patient needs. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2015, 4(3): 135—145.
- [14] Glynn P, Unudurthi SD, Hund TJ. Mathematical modeling of physiological systems: an essential tool for discovery. *Life Sciences*, 2014, 111(1/2): 1—5.
- [15] O'Hara T, Virág L, Varró A, et al. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Computational Biology*, 2011, 7(5): e1002061.
- [16] Grandi E, Pasqualini FS, Bers DM. A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2010, 48(1): 112—121.
- [17] Paudel P, McDonald FJ, Fronius M. The δ subunit of epithelial sodium channel in humans—a potential player in vascular physiology. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2021, 320(2): H487—H493.
- [18] Balse E, Steele DF, Abriel H, et al. Dynamic of ion channel expression at the plasma membrane of cardiomyocytes. *Physiological Reviews*, 2012, 92(3): 1317—1358.
- [19] Pongs O, Schwarz JR. Ancillary subunits associated with voltage-dependent K^+ channels. *Physiological Reviews*, 2010, 90(2): 755—796.
- [20] Thomsen MB, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, et al. Deleting the accessory subunit KChIP₂ results in loss of Ito, f and increased IK, slow that maintains normal action potential configuration. *Heart Rhythm*, 2009, 6(3): 370—377.
- [21] Li HL, Guo WN, Mellor RL, et al. KChIP₂ modulates the cell surface expression of Kv 1.5-encoded K^+ channels. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2005, 39(1): 121—132.
- [22] Thomsen MB, Wang CJ, Ozgen N, et al. Accessory subunit KChIP₂ modulates the cardiac L-type calcium current. *Circulation Research*, 2009, 104(12): 1382—1389.
- [23] Deschênes I, Armoundas AA, Jones SP, et al. Post-transcriptional gene silencing of KChIP₂ and Nav β 1 in neonatal rat cardiac myocytes reveals a functional association between Na and Ito currents. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2008, 45(3): 336—346.

- [24] Nassal DM, Wan XP, Liu HY, et al. KChIP₂ is a core transcriptional regulator of cardiac excitability. *eLife*, 2017, 6: e17304.
- [25] Jin HW, Hadri L, Palomeque J, et al. KChIP₂ attenuates cardiac hypertrophy through regulation of Ito and intracellular calcium signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2010, 48(6): 1169—1179.
- [26] McCrossan ZA, Abbott GW. The MinK-related peptides. *Neuropharmacology*, 2004, 47(6): 787—821.
- [27] Liu WJ, Deng JX, Wang G, et al. KCNE2 modulates cardiac L-type Ca²⁺ channel. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2014, 72: 208—218.
- [28] Wu J, Shimizu W, Ding WG, et al. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm*, 2010, 7(2): 199—205.
- [29] Jiang M, Xu XL, Wang YH, et al. Dynamic partnership between KCNQ1 and KCNE1 and influence on cardiac IKs current amplitude by KCNE2. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(24): 16452—16462.
- [30] Brandt MC, Endres-Becker J, Zagidullin N, et al. Effects of KCNE2 on HCN isoforms: distinct modulation of membrane expression and single channel properties. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2009, 297(1): H355—H363.
- [31] Roepke TK, Kontogeorgis A, Ovanez C, et al. Targeted deletion of *kcne2* impairs ventricular repolarization via disruption of *I*_(K, slow1) and *I*_(to, f). *FASEB Journal*, 2008, 22(10): 3648—3660.
- [32] Zhang M, Jiang M, Tseng GN. MinK-related peptide 1 associates with Kv4.2 and modulates its gating function: potential role as beta subunit of cardiac transient outward channel?. *Circulation Research*, 2001, 88(10): 1012—1019.
- [33] Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*, 1999, 97(2): 175—187.
- [34] Szpakowicz A, Kiliszek M, Pepiński W, et al. The rs9982601 polymorphism of the region between the SLC5A3/MRPS₆ and KCNE2 genes associated with a prevalence of myocardial infarction and subsequent long-term mortality. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2015, 125(4): 240—248.
- [35] Roepke TK, King EC, Reyna-Neyra A, et al. *Kcne2* deletion uncovers its crucial role in thyroid hormone biosynthesis. *Nature Medicine*, 2009, 15(10): 1186—1194.
- [36] Radicke S, Cotella D, Graf EM, et al. Functional modulation of the transient outward current I_{to} by KCNE β -subunits and regional distribution in human non-failing and failing hearts. *Cardiovascular Research*, 2006, 71(4): 695—703.
- [37] Jiang M, Zhang M, Tang DG, et al. KCNE2 protein is expressed in ventricles of different species, and changes in its expression contribute to electrical remodeling in diseased hearts. *Circulation*, 2004, 109(14): 1783—1788.
- [38] Gordon E, Panaghie G, Deng LY, et al. A KCNE2 mutation in a patient with cardiac arrhythmia induced by auditory stimuli and serum electrolyte imbalance. *Cardiovascular Research*, 2007, 77(1): 98—106.
- [39] Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*, 2000, 102(10): 1178—1185.
- [40] Major P, Baczkó I, Hiripi L, et al. A novel transgenic rabbit model with reduced repolarization reserve: long QT syndrome caused by a dominant-negative mutation of the KCNE1 gene. *British Journal of Pharmacology*, 2016, 173(12): 2046—2061.
- [41] Olesen MS, Bentzen BH, Nielsen JB, et al. Mutations in the potassium channel subunit KCNE1 are associated with early-onset familial atrial fibrillation. *BMC Medical Genetics*, 2012, 13: 24.
- [42] Koval OM, Guan XQ, Wu YJ, et al. CaV_{1.2} beta-subunit coordinates CaMKII-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(11): 4996—5000.
- [43] Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, et al. Mutations in sodium channel β 1- and β 2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2009, 2(3): 268—275.
- [44] Oxenoid K, Dong Y, Cao C, et al. Architecture of the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*, 2016, 533(7602): 269—273.
- [45] Himelman E, Lillo MA, Nouet J, et al. Prevention of connexin-43 remodeling protects against Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(4): 1713—1727.
- [46] Macquart C, Jüttner R, Morales Rodriguez B, et al. Microtubule cytoskeleton regulates Connexin 43 localization and cardiac conduction in cardiomyopathy caused by mutation in A-type lamins gene. *Human Molecular Genetics*, 2018, 28(24): 4043—4052.

- [47] Prosser BL, Ward CW, Lederer WJ. X-ROS signaling: rapid mechano-chemo transduction in heart. *Science*, 2011, 333(6048): 1440—1445.
- [48] Kerr JP, Robison P, Shi G, et al. Detyrosinated microtubules modulate mechanotransduction in heart and skeletal muscle. *Nature Communications*, 2015, 6: 8526.
- [49] Lee J, Sutani A, Kaneko R, et al. In vitro generation of functional murine heart organoids via FGF₁ and extracellular matrix. *Nature Communications*, 2020, 11: 4283.
- [50] Hofbauer P, Jahnel SM, Papai N, et al. Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis. *Cell*, 2021, 184(12): 3299—3317. e22.
- [51] Kaur T, Madgulkar A, Bhalekar M, et al. Molecular docking in formulation and development. *Current Drug Discovery Technologies*, 2019, 16(1): 30—39.
- [52] Niklas B, Jankowska M, Gordon D, et al. Interactions of sea Anemone toxins with insect sodium channel—insights from electrophysiology and molecular docking studies. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2021, 26(5): 1302.
- [53] Wan JF, Wang G, Qin FY, et al. Z16b, a natural compound from *Ganoderma cochlear* is a novel RyR2 stabilizer preventing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022; 2022Feb21.
- [54] Nayarisseri A, Khandelwal R, Tanwar P, et al. Artificial intelligence, big data and machine learning approaches in precision medicine & drug discovery. *Current Drug Targets*, 2021, 22(6): 631—655.
- [55] Hemingway H, Asselbergs FW, Danesh J, et al. Big data from electronic health records for early and late translational cardiovascular research: challenges and potential. *European Heart Journal*, 2018, 39(16): 1481—1495.

Strategies to Improve Cardiac Electrical Modeling and Arrhythmic Evaluation Based on the Progress in Electrophysiological Study

Liu Wenjuan Liu Jianping Gong Haochen Liu Jie*

Department of Pathophysiology, Shenzhen University Health Science Center, Shenzhen 518060

Abstract Arrhythmia is a common group of cardiovascular diseases that seriously threaten human health. The pathophysiological process and underlying mechanism of arrhythmia are complex and the clinical treatments are urgently needed to be improved. At present, the virtual heart electrophysiological simulation model was constructed by integrating a number of physiological and pathological data from the electrophysiological characteristics of ion channels, action potential, and body surface electrocardiogram (ECG), which makes great progress in the interpretation of electrophysiological activity and elucidating arrhythmia mechanism. However, there are still gaps between the simulated results from the electrophysiological models and the real human ECG activity. In this paper, we propose new strategies to update, improve and validate virtual heart electrophysiological models at the micro- and macro-scopes based on the progresses achieved recently in basic and clinical research. Incorporating the new electrophysiological regulation mechanisms, including β subunits of the ion channels, organelles, and subcellular structures, as well as electrophysiological data obtained from human-induced pluripotent stem cell-derived cardiac organoids into constructing electrophysiological models are highly valued. Moreover, we suggest strategies of combining molecular docking and electrophysiological simulation model in screening and evaluating the efficacy and safety of anti-arrhythmia drugs or compounds.

Keywords virtual heart; modeling and simulation; cardiac electrophysiology model; arrhythmia; ion channel

(责任编辑 吴征天)

* Corresponding Author, Email: liuj@szu.edu.cn