

ИЗМЕНЕНИЯ ИОННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ
МЕМБРАНЫ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ВОЛОКОН
ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ АВТОМАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Е. Б. Бабский, С. Ю. Бердлев, В. А. Макарычев

Лаборатория общей и клинической физиологии (зав. Е. Б. Бабский)
Института нормальной и патологической физиологии
Академии медицинских наук СССР, Москва

В опытах на спонтанно невозбуждавшихся полосках миокарда желудка лягушки была изучена возможность возникновения ритмической автоматии миокардиальных волокон под влиянием недостатка ионов Ca^{++} и K^{+} во внешней среде, ЭДТА и тетраэтиламмония хлорида (ТЕА), т. е. веществ, изменяющих проницаемость мембраны к ионам Na^{+} или K^{+} .

Установлено, что специфический блокатор натрий-кальциевого медленного канала MnCl_2 устраняет искусственно вызванную автоматию миокардиальных волокон.

Предположено, что преобладающее значение в возникновении автоматии имеет повышение проводимости медленного натриевого канала в диастолу, снижение же калиевой проводимости способствует проявлению автоматии.

Электрофизиологические исследования, выполненные с помощью внутриклеточных микроэлектродов, привели к открытию характерной особенности волокон водителей ритма сердца, являющихся генераторами распространяющихся по миокарду возбуждений. Эта особенность состоит в том, что во время диастолы происходит постепенная медленная деполяризация мембраны волокон водителей ритма. Достигнув критического уровня, медленная диастолическая деполяризация приводит к возникновению потенциала действия [9, 24, 28]. Эта деполяризация представляет собой, таким образом, препотенциал, описанный ранее [5].

Тот факт, что спонтанная активность наблюдается в некоторых одиночных, культивируемых вне организма мышечных волокнах ([12, 23] и др.), доказывает, что спонтанная деполяризация не зависит от взаимодействия между соседними волокнами, а связана с какими-то особенностями проницаемости мембраны волокон водителей ритма. Поэтому проблема происхождения автоматии может быть конкретизирована как проблема о природе процессов, в частности об изменениях ионной проницаемости мембраны, приводящих к медленно нарастающей деполяризации в диастолу.

Вейдман [27] допустил 3 возможных объяснения природы процессов, ответственных за медленную диастолическую деполяризацию: 1) прогрессивное снижение калиевой проводимости, 2) медленное нарастание натриевой проводимости и 3) падение активности электрогенного натриевого насоса.

Одним из способов, могущих быть примененным для решения вопроса о характере специфических изменений ионной проводимости, приводящих к возникновению медленной диастолической деполяризации, является методика фиксации напряжения. Посредством такой методики, используя в качестве объекта пучки параллельно идущих миокардиальных волокон копытных животных, было [26] обнаружено наличие медленно входящего

внутри тока, нарастающего во времени. Предполагалось, что этот ток связан с прогрессивным уменьшением калиевой проводимости. Однако допускается возможность существования и каких-либо других процессов [16, 17], например постепенного понижения активности электрогенной натриевой помпы [17]. Авторитмические колебания, наблюдающиеся в волокнах Пуркинье при низком уровне потенциала, объяснялись не только изменением тока ионов K^+ , но и какими-то иными ионными токами [11].

Другим способом, который может быть применен для изучения ионных механизмов автоматии, является воздействие на миокардиальные волокна веществами, вызывающими автоматическую активность тех из них, которые обычно не способны спонтанно генерировать возбуждения. К числу таких веществ относятся ионы Ba^{++} [4, 13, 18, 23, 25], ионы Ni^{++} [1] и ряд других веществ. Для понимания природы автоматии, однако, имеют значения воздействия лишь такими веществами, в отношении которых известно, каким образом они изменяют ионную проницаемость мембраны [2]. В связи с этим представляет особый интерес работа, выполненная в лаборатории Вейдмана [15]. Автор наблюдал возникновение спонтанной активности мышечных волокон предсердий и желудочков сердца теплокровных при исключении ионов K^+ и Ca^{++} из омывающего миокард раствора. Свои результаты Мюллер объяснил тем, что при исключении K^+ из раствора понижается калиевая проницаемость мембраны, а при исключении Ca^{++} повышается натриевая ее проницаемость.

В настоящей работе мы применили воздействия, специфически изменяющие ионную проницаемость мембраны, в том числе и воздействия, которые применил Мюллер.

МЕТОДИКА

Объектом наших опытов были спонтанно несокращавшиеся полоски миокарда желудочка лягушки длиной 5 мм. Полоска помещалась в кювету с раствором Рингера обычного состава ($NaCl$ — 110 мМ, KCl — 2.5 мМ, $CaCl_2$ — 1.8 мМ, $NaHCO_3$ — 2.4 мМ) или в один из испытуемых растворов, из которых были исключены некоторые ионы или добавлены тетраэтиламмонийхлорид (ТЭА) или этилендиаминотетраацетат (ЭДТА), или хлористый марганец. ТЭА применялся в концентрации 5—15 мМ; ЭДТА — в концентрациях от 0.03 до 0.5 мМ; $MnCl_2$ — 0.2—2.0 мМ.

Потенциалы действия регистрировались внутриклеточными стеклянными микроэлектродами с диаметром кончика около 0.5 мк, заполненными 3 М раствором KCl по общепринятой методике. Производился визуальный контроль изменений потенциалов покоя и действия посредством электроннолучевой трубки и их запись шлейфным осциллографом.

Опыты производились при температуре 15—25°, причем в каждом опыте температура в кювете поддерживалась на постоянном уровне с точностью до 0.1°. рН растворов был всегда равен 7.3.

Всего было поставлено 84 опыта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полоски миокарда в наших опытах не обнаруживали спонтанной активности, если они находились в растворе Рингера обычного состава. Автоматия не возникала также, если из раствора, омывающего полоску, исключали ионы Ca^{++} или уменьшали содержание, или исключали ионы K^+ .

При одновременном исключении из раствора Рингера ионов Ca^{++} и понижении концентрации ионов K^+ в 6 опытах из 9 через 30—45 мин. возникала спонтанная активность с частотой потенциалов действия 8—12 в 1 мин. (рис. 1, I). Эти данные подтверждают результаты Мюллера, полученные в опытах на волокнах миокарда предсердий и желудочков млекопитающих.

Длительность потенциалов действия в первые минуты после погружения миокарда в раствор, не содержащий ионов K^+ и Ca^{++} , увеличивалась

до 150—200%, а затем постепенно уменьшалась. Автоматическая активность проявлялась в виде значительно удлиненных потенциалов действия, причем последние по длительности и конфигурации не отличались от вызванных электрическими стимулами.

При исключении из раствора ионов K^+ и Ca^{++} величина мембранного диастолического потенциала была больше в среднем на 16.6 ± 1.6 мВ по сравнению с его величиной, наблюдавшейся при исключении из раствора только ионов Ca^{++} . (Различие статистически достоверно, $p < 0.001$).

Добавление ионов K^+ до его концентрации в обычном растворе Рингера устраняло спонтанную активность миокардиальных волокон.

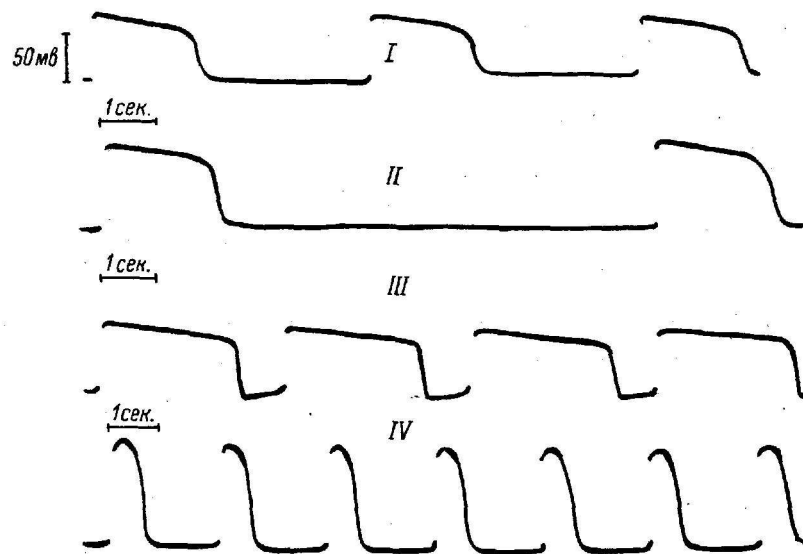


Рис. 1. Автоматическая активность миокардиальных волокон, возникающая под влиянием недостатка K^+ и Ca^{++} (I), при действии ТЭА в концентрации 5 мМ (II), при действии недостатка K^+ и 0.2 мМ ЭДТА (III), при действии 0.05 мМ ЭДТА (IV).

ТЭА, замедляющий калиевую проводимость, в концентрации 5—15 мМ в 6 опытах из 9 вызывал автоматию и без удаления Ca^{++} из раствора (рис. 1). Длительность потенциалов действия под влиянием ТЭА прогрессивно нарастала и через $1\frac{1}{2}$ —2 часа увеличивалась вдвое. Автоматическая электрическая активность миокардиальных волокон возникала через длительное время (через 40 мин. — 4 часа), причем вначале потенциалы действия следовали друг за другом с интервалом в 3—7 мин. и лишь через некоторое время учащались до 4—20 в 1 мин.

Если добавление ТЭА в раствор Рингера сочеталось с исключением из него ионов Ca^{++} , спонтанные потенциалы действия возникали раньше (через 20 мин. — $1\frac{1}{2}$ часа), а частота их превышала наблюдавшуюся под влиянием ТЭА, растворенного в обычной жидкости Рингера. Следует отметить, что спонтанная активность возникала в наших опытах и без предварительного нанесения стимулов на миокард.

Контрольные препараты, погруженные в раствор Рингера или же в раствор, лишенный ионов Ca^{++} , не проявляли спонтанной активности в течение 4 и более часов. Под влиянием ТЭА в наших опытах мембранный диастолический потенциал изменялся незначительно.

При воздействии на препарат полоски миокарда ЭДТА в концентрациях 0.3—0.5 мМ возникало сразу же спонтанное генерирование резко удлиненных потенциалов действия длительностью до 3—4 сек. Мембранный потенциал покоя при этом быстро снижался, так что уже через

5—7 мин. возникала стойкая деполяризация мембраны; мембранный потенциал при этом был равен всего 17.5 ± 1.9 мв. При таком уровне деполяризации спонтанная активность исчезала и терялась возбудимость препарата на электрическое раздражение (рис. 2, II). При отмывании полоски миокарда от ЭДТА обычным раствором Рингера или же раствором, не содержащим ионов Ca^{++} , сразу начинал увеличиваться мембранный потенциал и вновь возникала спонтанная активность. Вначале автоматия проявлялась в виде низкоамплитудных и нерегулярных потенциалов действия, которые по мере роста мембранного потенциала покоя становились все более регулярными и увеличивающимися по амплитуде (рис. 2, III—V). Частота их была 18—25 в 1 мин. Амплитуда спонтан-

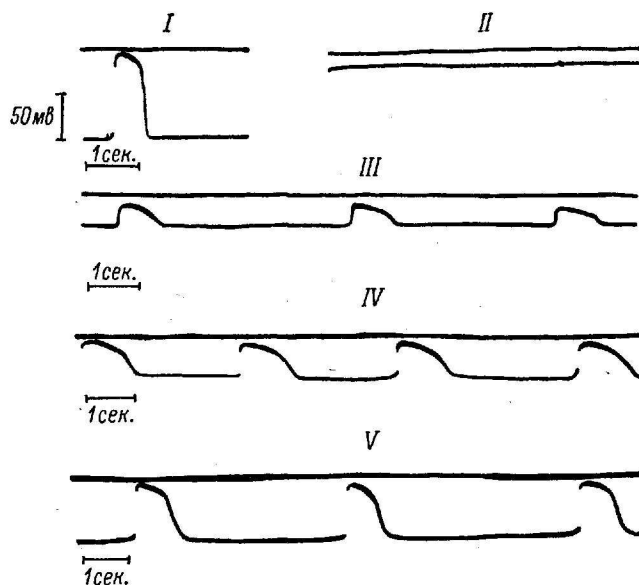


Рис. 2. Влияние ЭДТА в концентрации 0.5 мМ на электрическую активность миокардиальных волокон.

I — потенциал действия полоски миокарда, погруженной в бескальциевый раствор Рингера, в ответ на электрическое раздражение; II — стойкая деполяризация мембраны, развившаяся через 7 мин. после действия ЭДТА; III—V — спонтанная активность, развившаяся при отмывании полоски миокарда от ЭДТА бескальциевым раствором Рингера через 2.5 и 10 мин.

ных потенциалов действия не отличалась от амплитуды вызванных электрическим раздражением.

Меньшие концентрации ЭДТА, равные 0.03—0.1 мМ, вызывают появление автоматии уже через 3—5 мин. с частотой потенциалов действия 20—30 в 1 мин. (рис. 1, IV). При указанных концентрациях ЭДТА деполяризация мембраны относительно невелика: снижение мембранного потенциала происходило в среднем на 12.0 ± 2.3 мв. (Достоверность выявлена разностным методом, $p < 0.05$).

При исследовании действия ЭДТА в специальной серии опытов мы варьировали содержание ионов K^+ в растворе. Снижение концентрации этих ионов или исключение их из раствора ЭДТА способствует развитию спонтанной активности. Так, при воздействии ЭДТА в малых концентрациях (0.03—0.1 мМ) автоматическая активность под влиянием уменьшения содержания ионов K^+ возникает быстрее (через 1—2 мин.), становится более регулярной и частой, достигая 25—30 импульсов в 1 мин. При исключении ионов K^+ из раствора наблюдается автоматическое

генерирование импульсов миокардом под влиянием ЭДТА даже в больших концентрациях (рис. 3, IV).

Обращает внимание, что при исключении из раствора ионов калия ЭДТА в концентрациях 0.3—0.5 мМ уже не вызывает столь сильной деполяризации мембраны, как в присутствии этих ионов. Если в последнем случае под влиянием ЭДТА мембранный потенциал снижался до уровня 17.5 ± 1.9 мВ, то при отсутствии ионов K^+ в растворе ЭДТА он уменьшался лишь до 48.6 ± 3.7 мВ.

Когда концентрация ионов K^+ в растворе, содержащем ЭДТА, была повышена в 1.5—2 раза, то это вещество в указанных выше больших концентрациях вызывало быстрее деполяризацию, и спонтанная активность при этом или не наблюдалась, или же, если она и появлялась, то

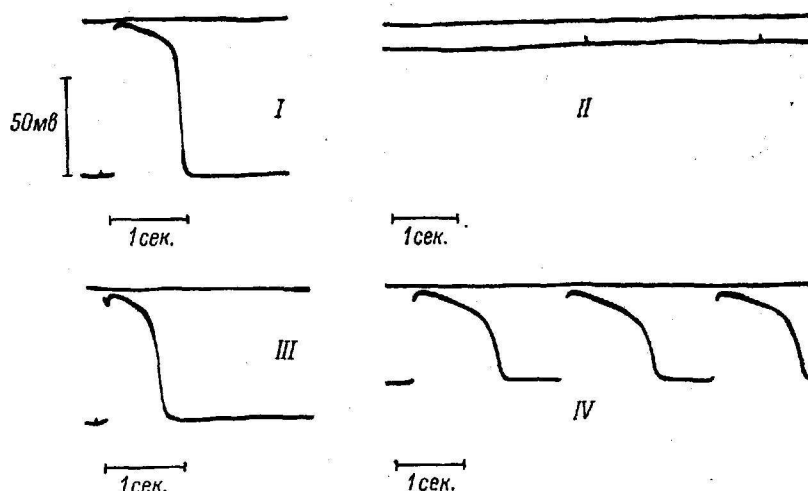


Рис. 3. Действие недостатка K^+ на деполяризацию мембраны миокардиального волокна, возникшую от 0.5 мМ ЭДТА.

I и III — ПД полоски миокарда, погруженной в бескальциевый раствор Рингера, в ответ на электрическое раздражение; II — деполяризация мембраны, развившаяся через 5 мин. после действия раствора ЭДТА; IV — спонтанная активность, развившаяся через 5 мин. после действия раствора ЭДТА, не содержащего K^+ .

тут же исчезала. Спонтанная активность, возникшая под влиянием раствора, содержащего ЭДТА в концентрациях 0.03—0.1 мМ, сразу подавлялась повышением содержания ионов K^+ . Однако в этом случае электрическое раздражение вызвало целую серию повторных разрядов в ответ на одиночный стимул. Под влиянием повышения в 1.5—2 раза концентрации ионов K^+ в растворе ЭДТА 0.03—0.1 мМ потенциал покоя снижался в среднем на 18.0 ± 3.5 мВ по сравнению с величиной его, наблюдавшейся при обычном содержании K^+ в этом растворе. Различия уровня мембранного потенциала в обоих случаях было статистически достоверно ($p < 0.001$).

В трех опытах, в которых была использована промежуточная между указанными выше большими и малыми концентрация ЭДТА (0.2 мМ), превышение содержания ионов K^+ в 1.5 раза не устраняло спонтанной активности в течение 30—45 мин.

Лишь в 3 из всех наших опытов нам удалось зарегистрировать медленную диастолическую деполяризацию. Это можно объяснить тем, что под влиянием примененных нами химических воздействий только лишь отдельные миокардиальные волокна становятся генераторами возбуждающих импульсов и навязывают свой ритм всем остальным волокнам миокарда. Понятно, что при этом мала вероятность попадания электрода именно в волокно, ставшее водителем ритма.

При всех примененных нами воздействиях, вызывавших автоматическую активность миокардиальных волокон, значительно удлинялось плато потенциала действия. Мы предположили наличие некоторой общности процессов, происходящих в мембране мышечных волокон сердца во время плато потенциала действия и в период медленной диастолической деполяризации. В течение последних лет ряд исследователей [10, 19–21] предполагает, что плато потенциала действия связано с функционированием медленного натрий-кальциевого канала, на который не действует тетродотоксин. Этот медленный натрий-кальциевый канал [6–8, 22] специфически блокируется $MnCl_2$. Это вещество подавляет также авто-

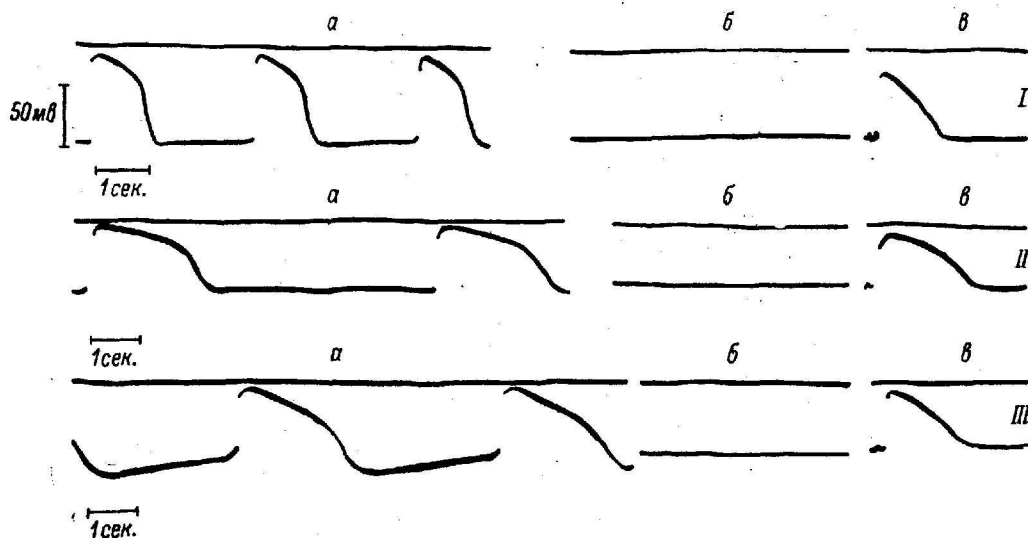


Рис. 4. Автоматия миокарда, вызванная раствором ЭДТА (0.05 мМ), не содержащим ионов K^+ (I, а), или раствором ТЕА (5 мМ); не содержащим Ca^{++} (II, а), или раствором $BaCl_2$ (0.5 мМ), не содержащим Ca^{++} (III, а), исчезновение автоматии после воздействия $MnCl_2$ (б) изменение после действия $MnCl_2$ (1 мМ) конфигурации ПД в ответ на электрическое раздражение (в).

матию синоатриального узла кролика [14]. В связи с этим мы провели эксперименты с воздействием $MnCl_2$ на возникавшую под влиянием исследованных нами веществ автоматическую активность миокардиальных волокон.

Наши эксперименты показали, что $MnCl_2$ в концентрации 0.3–2.0 мМ сразу подавляет спонтанную активность, вызванную ЭДТА как в присутствии, так и в отсутствие ионов K^+ (рис. 4, I, б, в). Можно допустить, что механизм действия ионов Mn^{++} состоит в образовании хелатного соединения с ЭДТА и освобождении ионов Ca^{++} на мембране. Поэтому возможно, что действие ионов Mn^{++} на автоматию, вызванную ЭДТА, является неспецифическим. Однако ионы Mn^{++} подавляют также автоматическую активность, возникшую после замены раствора ЭДТА на не содержащий Ca^{++} раствор Рингера.

$MnCl_2$ в концентрации 1–2 мМ подавляет автоматическую активность, вызванную ТЕА в концентрации 5–15 мМ (рис. 4, II, б, в). В специальной серии опытов мы наблюдали также, что $MnCl_2$ устранял спонтанную активность, вызванную раствором $BaCl_2$ в концентрациях 0.5–1 мМ (рис. 4, III, б, в).

Под влиянием $MnCl_2$ в концентрации 0.3–2.0 мМ изменялась форма потенциалов действия миокардиальных волокон: резко укорачивалось или даже полностью исчезало плато потенциала, и амплитуда последнего

несколько снижалась. Следует отметить, что спонтанная активность прекращалась раньше, чем происходило изменение конфигурации потенциала действия. Возможно, это объясняется относительно большей чувствительностью по отношению к ионам Mn^{++} волокон, ставших водителями ритма.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из результатов наших опытов следует, что под влиянием ЭДТА в относительно малых концентрациях возникает стойкая и достаточно частая автоматическая активность миокардиальных волокон. Спонтанное генерирование импульсов происходит также в первое время действия ЭДТА в больших концентрациях (0.3—0.5 мМ) и при отмывании миокарда от ЭДТА лишенным кальция раствором Рингера. При действии больших концентраций ЭДТА автоматическая активность кратковременна потому, что возникает почти полная деполяризация мембраны. Спонтанная активность в наших опытах наблюдалась лишь тогда, когда мембранный диастолический потенциал был не ниже 25—30 мВ; при такой величине последнего амплитуда потенциалов действия была очень невелика.

При исключении ионов Ca^{++} без добавления ЭДТА спонтанной активности не возникало. Это, очевидно, связано с тем, что во внешней среде мышечных волокон все же имеются следы Ca^{++} , в частности, поступающего в нее из мышцы.

Возникновение спонтанной активности под влиянием ЭДТА может быть объяснено тем, что он увеличивает натриевую проницаемость мембраны. Такое действие ЭДТА связано с его влиянием на так называемый медленный натрий-кальциевый канал — в наших условиях, при отсутствии Ca^{++} в среде только натриевый. Данное предположение подтверждается тем, что под влиянием ЭДТА происходит значительное удлинение плато потенциала действия. Проводимость же быстрого натриевого канала, ответственного за начальную деполяризацию не только не увеличена под влиянием ЭДТА, но даже уменьшена. Это видно из того, что амплитуда потенциалов действия снижается.

Определенная роль в возникновении автоматической активности принадлежит также изменению калиевой проводимости мембраны. Замедление ее под влиянием ТЭА приводит к спонтанному генерированию возбуждений. Этот эффект наблюдается как в присутствии ионов Ca^{++} , так и в особенности при исключении их из внешней среды миокардиальных волокон. При наличии ионов Ca^{++} в растворе автоматическая активность — 1—2 импульса за 10 мин. — нестойкая и возникает через длительное время (через 40 мин.—4 часа) после погружения полоски миокарда в раствор ТЭА. В отсутствии же в растворе ионов Ca^{++} ТЭА вызывает значительно более стойкую и частую спонтанную активность.

Как известно, уменьшение концентрации ионов K^+ во внешней среде или полное его удаление из нее сопровождается уменьшением калиевой проницаемости мембраны [3, 15]. Это, однако, не вызывает возникновения спонтанной активности. Уменьшение же концентрации ионов K^+ или исключение их из раствора Рингера, в котором отсутствуют ионы Ca^{++} , приводит к возникновению автоматической активности миокардиальных волокон.

Таким образом, автоматия миокарда возникает при увеличении натриевой проводимости или при уменьшении калиевой проводимости мембраны. Однако снижение только калиевой проводимости недостаточно для того, чтобы вызвать регулярную и достаточно частую автоматическую активность миокарда. По-видимому, преобладающее значение принадлежит повышению натриевой проводимости мембраны. Одновременное же снижение калиевой проводимости способствует проявлению автоматии.

При трактовке этих наших результатов мы не считаем исключенным, что уменьшение калиевой проводимости под воздействием ТЭА или при

уменьшении концентрации ионов K^+ в среде повышает проводимость медленного натриевого канала. Некоторым указанием на это может служить тот факт, что при действии ТЭА или исключении ионов K^+ из раствора плато потенциала действия удлиняется.

Высказанное здесь предположение о том, что автоматическое генерирование импульсов и, следовательно, медленная диастолическая деполяризация связаны с активностью медленного натриевого канала, ответственного за плато потенциала действия, подтверждается в некоторой мере результатами опытов с воздействием на миокард $MnCl_2$. Это вещество, блокирующее, как указывалось выше, медленный натриевый канал, полностью прекращает автоматическую активность, вызванную как ЭДТА, так и ТЭА. Оно прекращает также спонтанное генерирование импульсов, вызванное ионами Ba^{++} .

Таким образом, мы приходим к заключению, что спонтанная автоматия преимущественно связана с повышенной проводимостью медленного натриевого канала и в гораздо меньшей мере с пониженной калиевой проводимостью.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бабский Е. Б., Е. А. Донских, ДАН СССР, 178, 248, 1968.
- [2] Бабский Е. Б., В. А. Макарычев, С. Ю. Бердяев. Физиология и патология кровообращения. Тр. Инст. нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 12, 43. М., 1969.
- [3] Гоффман Б., П. Крейффилд. Электрофизиология сердца. И.—Л., М., 1962.
- [4] Antoni H., E. Oberdisse, Pflügers Arch., 284, 259, 1965.
- [5] Arvanitaki A. Propriétés Rythmiques de la Matière Vivante Etude Experimentale sur le Myocarde de Helix. Paris, 1938.
- [6] Bernard C., Y.—M. Gargouil, O. Rougier, G. Raymond, D. Garnier, J. Physiol. (Paris), 60, suppl. 2, 346, 1968.
- [7] Besseau A., C. Leoty, J. Physiol. (Paris), 61, suppl. 1, 89, 1969.
- [8] Coraboeuf E., G. Vassort, J. Electrocardiology, 1, 19, 1968.
- [9] Draper M., S. Weidmann, J. Physiol. (London), 115, 74, 1951.
- [10] Garnier D., O. Rougier, J. Physiol. (Paris), 60, suppl. 2, 446, 1968.
- [11] Hauswirth O., D. Noble, R. Tsien, J. Physiol. (London), 200, 233, 1969.
- [12] Harrary J., Scientific American, 206, 141, 1962.
- [13] Kruta D., Archiv Intern. Physiol., 40, 140, 1934.
- [14] Mironneau J., J. Lenfante Y., M. Gargouil, J. Physiol. (Paris), 61, suppl. 1, 152, 1969.
- [15] Müller P., Helvetica Physiol. et Pharmacol. Acta, 23, 38, 1965.
- [16] Noble D., R. Tsien, J. Physiol. (London), 198, 185, 1968.
- [17] Peper K., W. Trautwein, Pflügers Arch., 309, 356, 1969.
- [18] Reid J., H. Hecht, Circulation Res., 21, 849, 1967.
- [19] Reuter H., G. Beeler, Science, 163, 3865, 399, 1969.
- [20] Rougier O., G. Vassort, D. Garnier, Y.—M. Gargouil, E. Coraboeuf. C. R. Acad. Sci. (Paris), 266, 802, 1968.
- [21] Rougier O., G. Vassort, R. Stämpfli, Pflügers Arch., 301, 91, 1968.
- [22] Rougier O., G. Vassort, D. Garnier, Y.—M. Gargouil, E. Coraboeuf. Pflügers Arch., 308, 91, 1969.
- [23] Sperelakis M., D. Lehmkuhl, J. General. Physiol., 49, 867, 1966.
- [24] Trautwein W., K. Zink, Pflügers Arch., 256, 68, 1952.
- [25] Uschima K., Nihon Univer. J. Med., 5, 71, 1963.
- [26] Vassalle M., Amer. J. Physiol., 210, 1335, 1966.
- [27] Weidmann S. Electrophysiologie der Herzmuskelfaser. Bern, 1956.
- [28] West T. C., J. Pharmacol. Exper. Therap., 175, 283, 1955.

Поступило 13 IV 1970

THE ION PERMEABILITY OF THE MEMBRANE
OF MYOCARDIAL FIBRES DURING
INDUCED AUTOMATIC ACTIVITY

E. B. Babsky, S. I. Berdiaev, V. A. Makarychev

Institute of the Normal and Pathological Physiology, Moscow

The experiments were carried out on the frog ventricular myocardial strips. The automaticity was caused by lack of Ca^{++} and K^{+} in the external solution or by EDTA or tetraethylammonium chloride (TEA). These agents are known to change the membrane ion permeability for Na^{+} or K^{+} .

The specific inhibitor of slow sodium-calcium permeability, (MnCl_2) , suppressed the automaticity induced by the above agents.

The spontaneous activity was suggested to be due to the slow sodium current during diastole. The decrease of potassium membrane permeability contributes to the automaticity.
