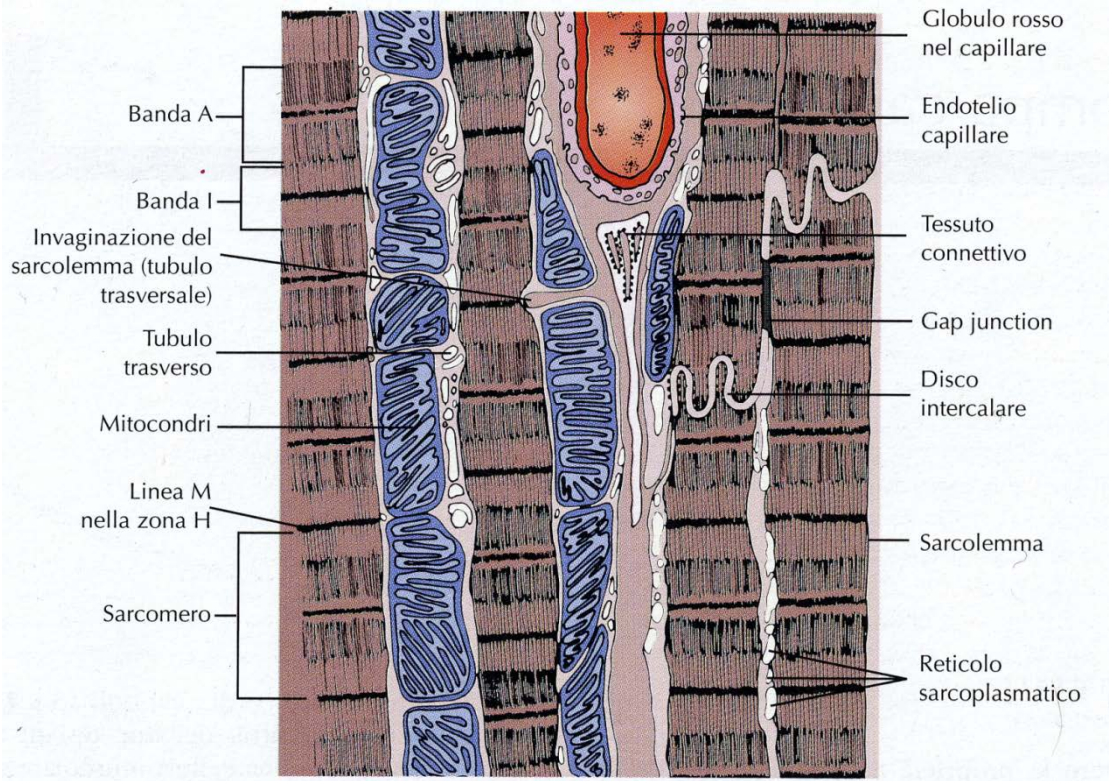


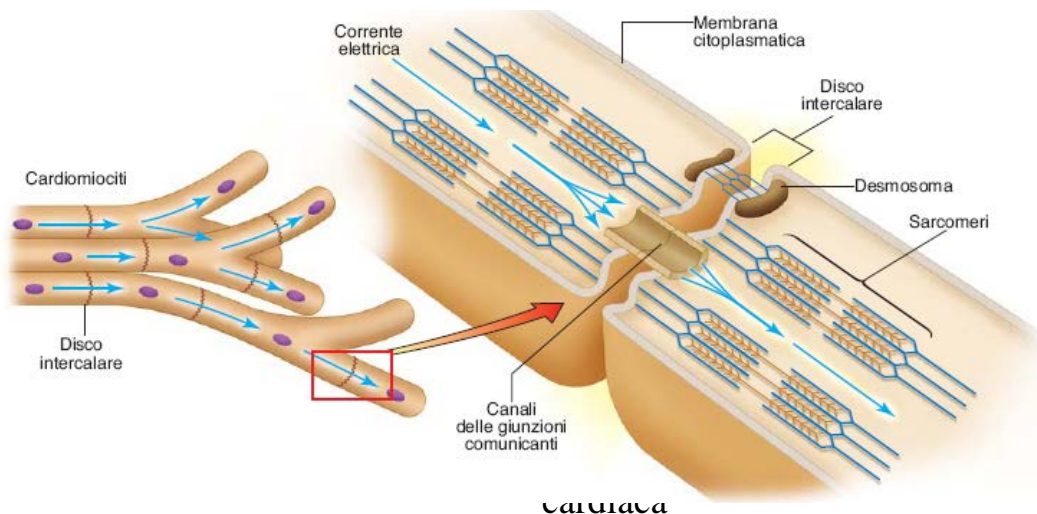
## 5.1\_CELLULA MUSCOLARE CARDIACA

- La cellula miocardica: struttura
- Potenziale d'azione (risposta rapida e risposta lenta)
- Modulazione muscarinica del cuore
- Modulazione adrenergica del cuore

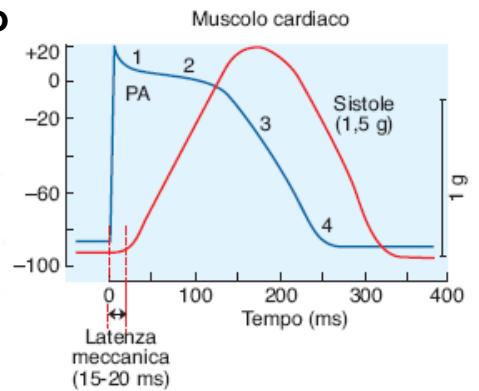
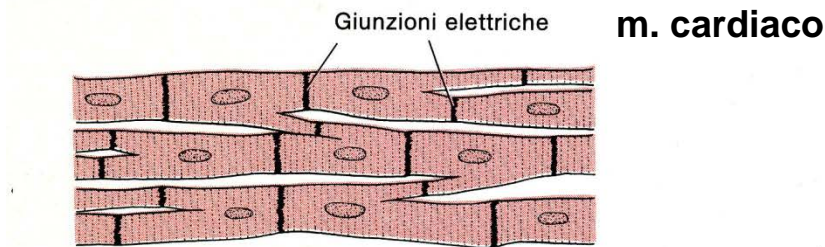
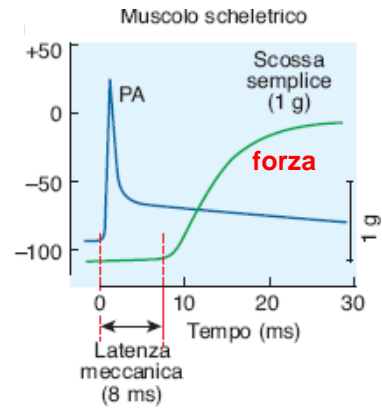
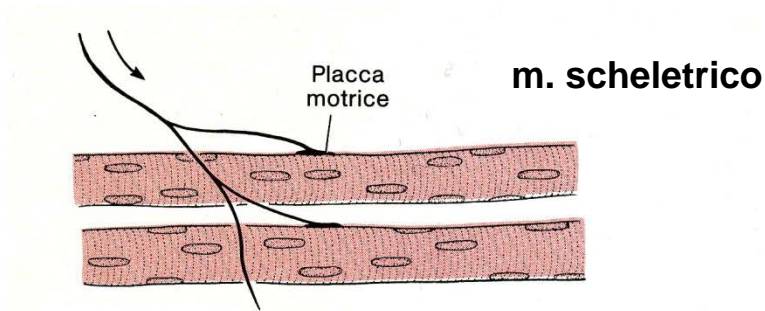
# • La cellula miocardica: struttura



- piccole, mononucleate, possiedono i *tubuli T* e contengono miofilamenti di *actina* e *miosina* (cellule *striate*)
- le cellule sono connesse da *dischi intercalari*; nei dischi intercalari sono presenti *desmosomi* e *gap junction*
- 1% delle cellule cardiache non si contrae ma costituisce il *sistema di conduzione*. Queste cellule sono in contatto con le altre cellule cardiache tramite *gap junctions*



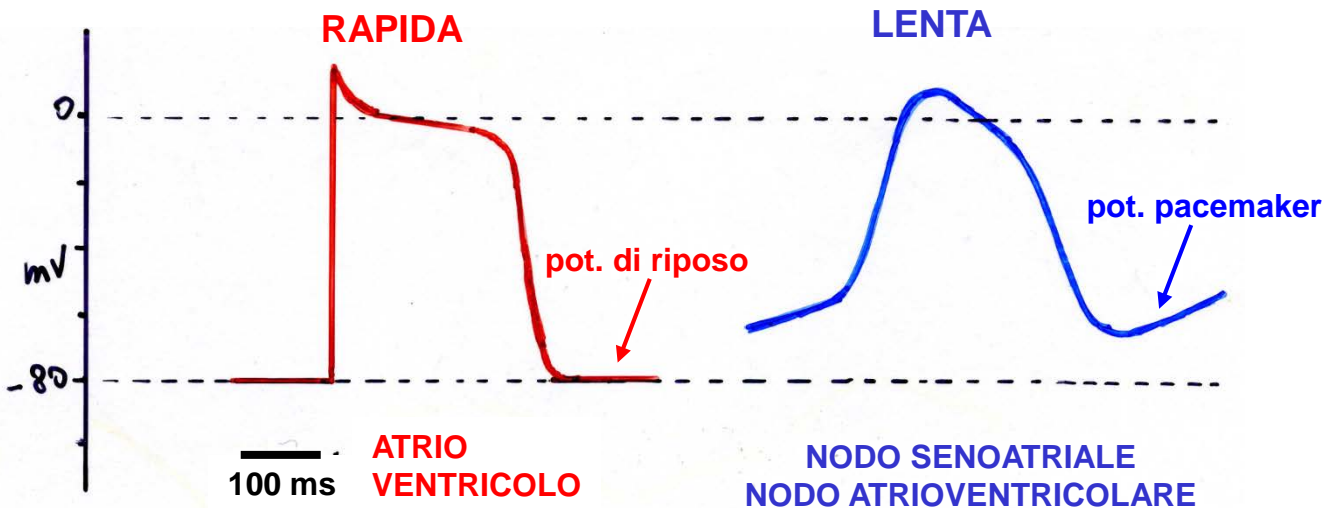
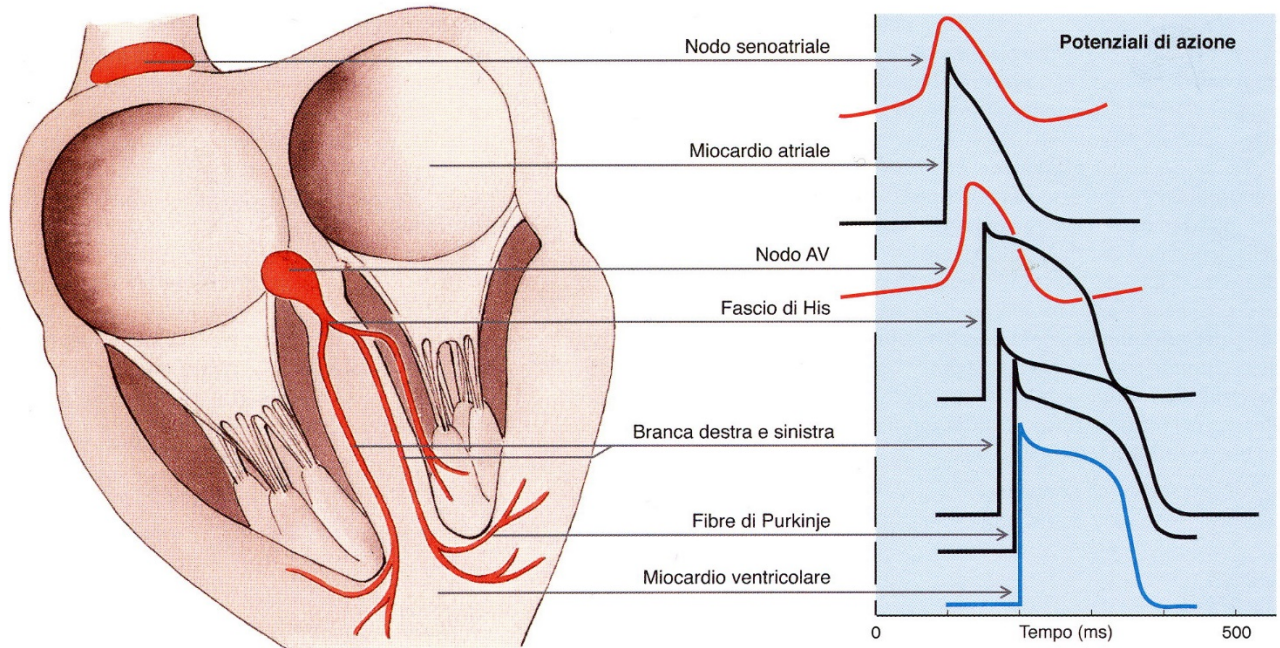
# • Potenziale d'azione e forza di contrazione



- Nel muscolo cardiaco la sommazione di contrazioni cardiache è prevenuta da lunghi periodi refrattari assoluti e relativi.

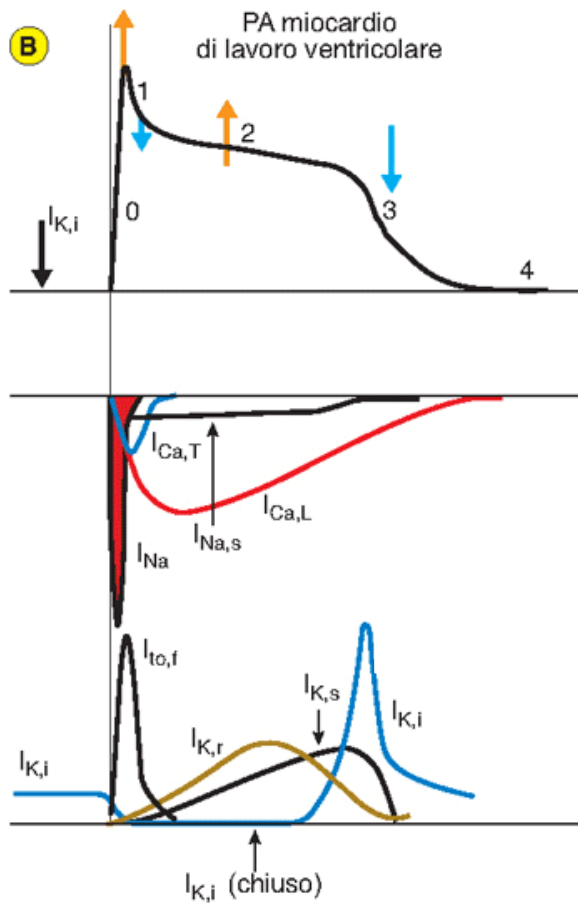
# • Fibre cardiache a risposta "rapida" e "lenta"

- aree cardiache diverse generano PA di forma d'onda diversa ma con identica frequenza



- esistono due tipi di risposte che riflettono le funzioni delle cellule miocardiche: *pacemaker* (forma d'onda 'lenta') e *di lavoro* (forma d'onda 'rapida')
- le *cellule pacemaker* generano i PA che si propagano a tutto il miocardio
- le *cellule di lavoro* generano la *forza muscolare* di contrazione

# Le basi molecolari della risposta "rapida" ventricolare



CORRENTI DEPOLARIZZANTI

CORRENTI RIPOLARIZZANTI

$I_{Na}$  depol. veloce → sostenuta da canali del  $Na^+$  a veloce attivaz. e inattivaz. (*Nav1.5*). Esistono anche *Nav1.5* a lenta inattivazione

$I_{Ca}$  depol + plateau → sostenuta da canali del  $Ca^{2+}$  di tipo *L* (*Cav1.2*, *DHP* sensibili). Inattivazione MODERATA e  $Ca^{2+}$ -dipendente

$I_{K_i}$  plateau → canali del K "inward rectifier" (*Kir2.1*) aperti a pot. negativi e chiusi a pot. positivi

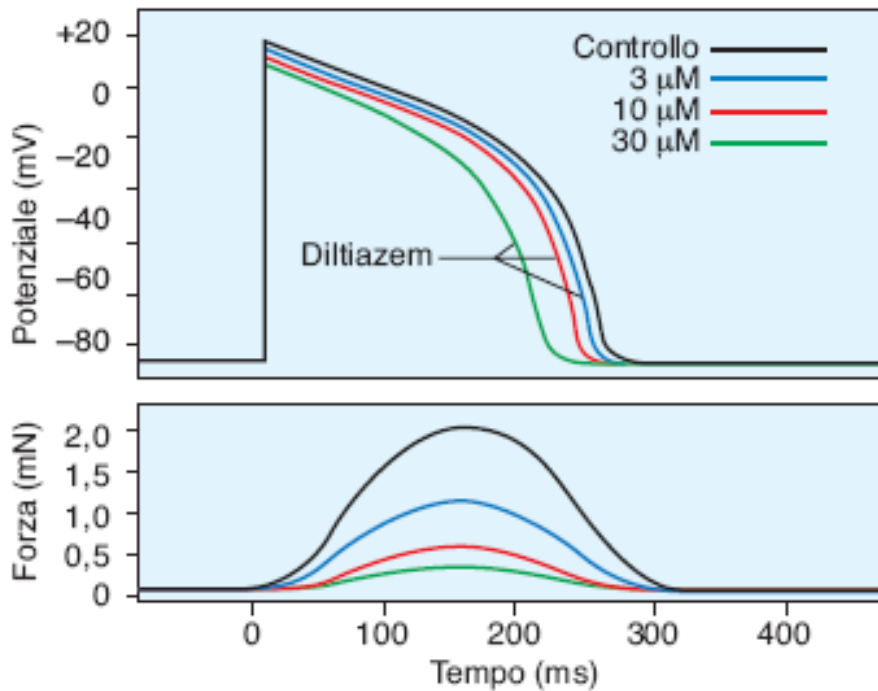
$I_{K_r}$ ,  $I_{K_s}$  → canali del K *hERG1* (*Kv11.1*) e *KCNQ1* (*Kv7.1*)

ripolarizzazione

5.1\_cellula muscolare  
cardiaca

5

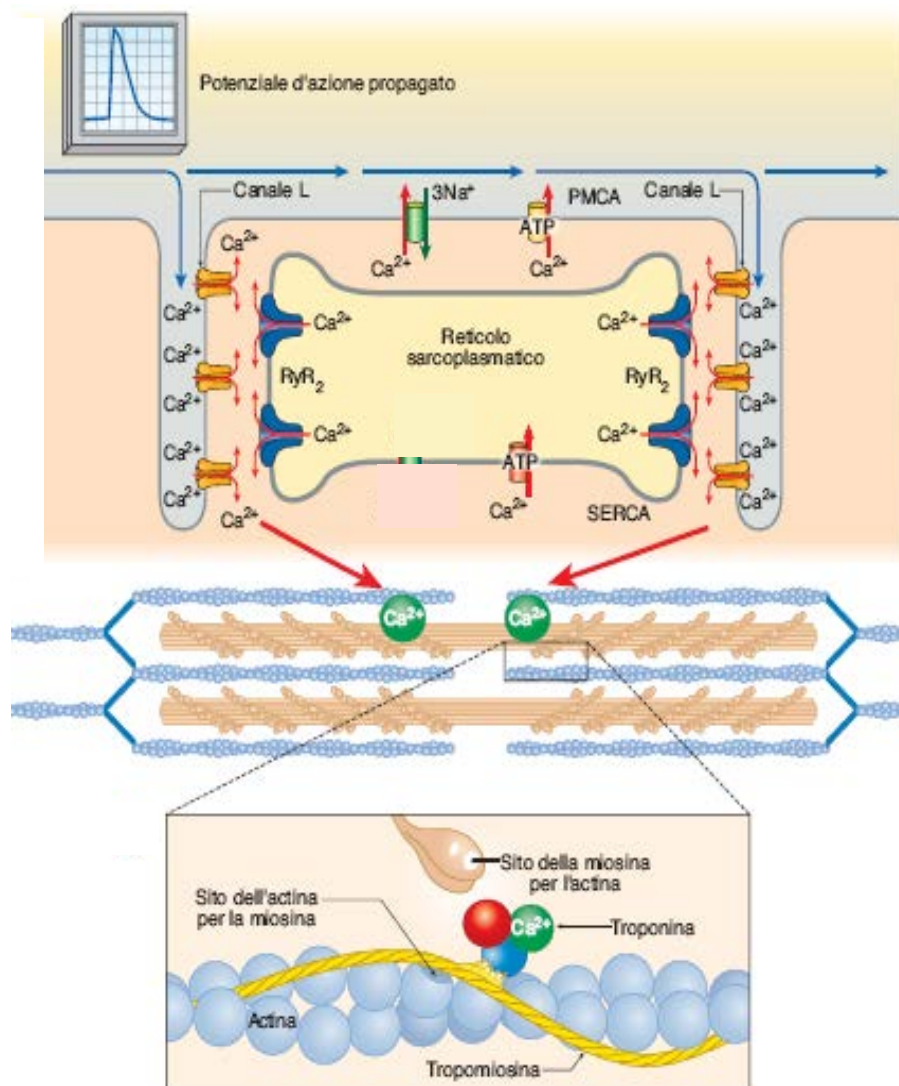
## Effetti dei Ca<sup>2+</sup>-antagonisti sulla contrazione cardiaca



### Ruolo di hERG nella durata del PA ventricolare

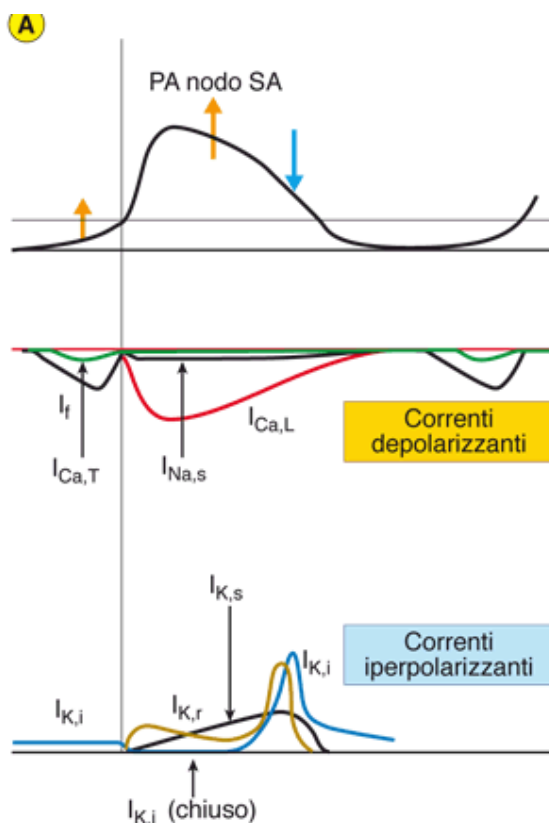
- la durata del p. d'azione è condizionata dall'attivazione dei canali del K<sup>+</sup> *hERG* e *inward rectifier* ( $I_{K1}$ ) che si aprono durante la fase di ripolarizzazione
- bloccanti specifici dei canali del Ca<sup>2+</sup> di tipo L (*diltiazem*, *nifedipina*, *nitrendipina*) causano forti riduzioni della forza di contrazione ma piccoli effetti sulla forma del p. d'azione

## I canali Cav1.2 e la contrazione cardiaca



1. conduzione del p. d'azione
2. apertura canali  $\text{Ca}^{2+}$  (Cav1.2; DHP sensibili), ingresso  $\text{Ca}^{2+}$  (no recettori DHPR accoppiati ai RyR2)
3. rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  dal RS (CICR dai RyR<sub>2</sub>) che forma *diadi* con i tub. T
4. aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare
5. legame del  $\text{Ca}^{2+}$  alla troponina, inizio contrazione cardiaca (*sistole*)
6. distacco del  $\text{Ca}^{2+}$  dalla troponina, rilasciamento cardiaco (*diastole*)
7. il  $\text{Ca}^{2+}$  viene trasportato dalla SERCA nel RS e nel liquido extracellulare dallo scambiatore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  e dalla PMCA
8. la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  mantiene il gradiente del  $\text{Na}^+$

# Le basi molecolari della risposta lenta del nodo SA



$I_{Ca}(L)$  depol. veloce → canali L ad *alta soglia* inattivanti (*Cav1.2*), depol. veloce

depol. lenta (*pace-maker*)  $I_f$  → corrente del  $Na^+$  e  $K^+$  (“*funny*”; *HCN*), si attiva con le iperpolarizzazioni e si deattiva (chiude) con le depol.

$I_{Ca}(T)$  depol. lenta → canali T a *bassa soglia* (*Cav3.1*), si attivano a -50 mV, contribuiscono alla depol. lenta

ripolarizzazione  $I_{K,i}$  → canali “*inward rectifier*” (*Kir2.1*). Sono aperti a pot. negativi e si chiudono durante le depolarizzazioni.

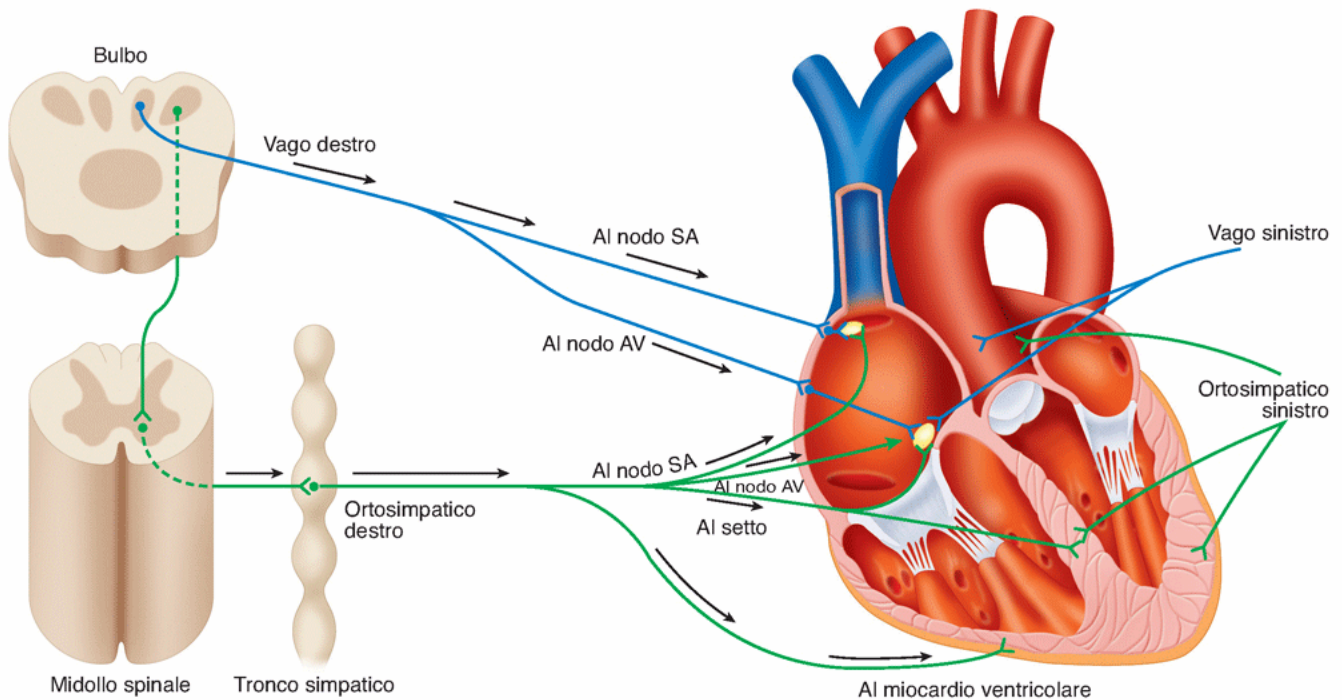
ripolarizzazione  $I_{K,r}$  → canali *hERG* (*Kv11.1*). Si aprono durante la ripolarizzazione. Determinano la durata del PA

ripolarizzazione  $I_{K,s}$  → canali *KCNQ* (*Kv7.1*). Sono V-dipendenti. Si aprono lentamente. Iniziano la fase di ripolarizzazione del PA



## L'innervazione simpatica e parasimpatica del cuore

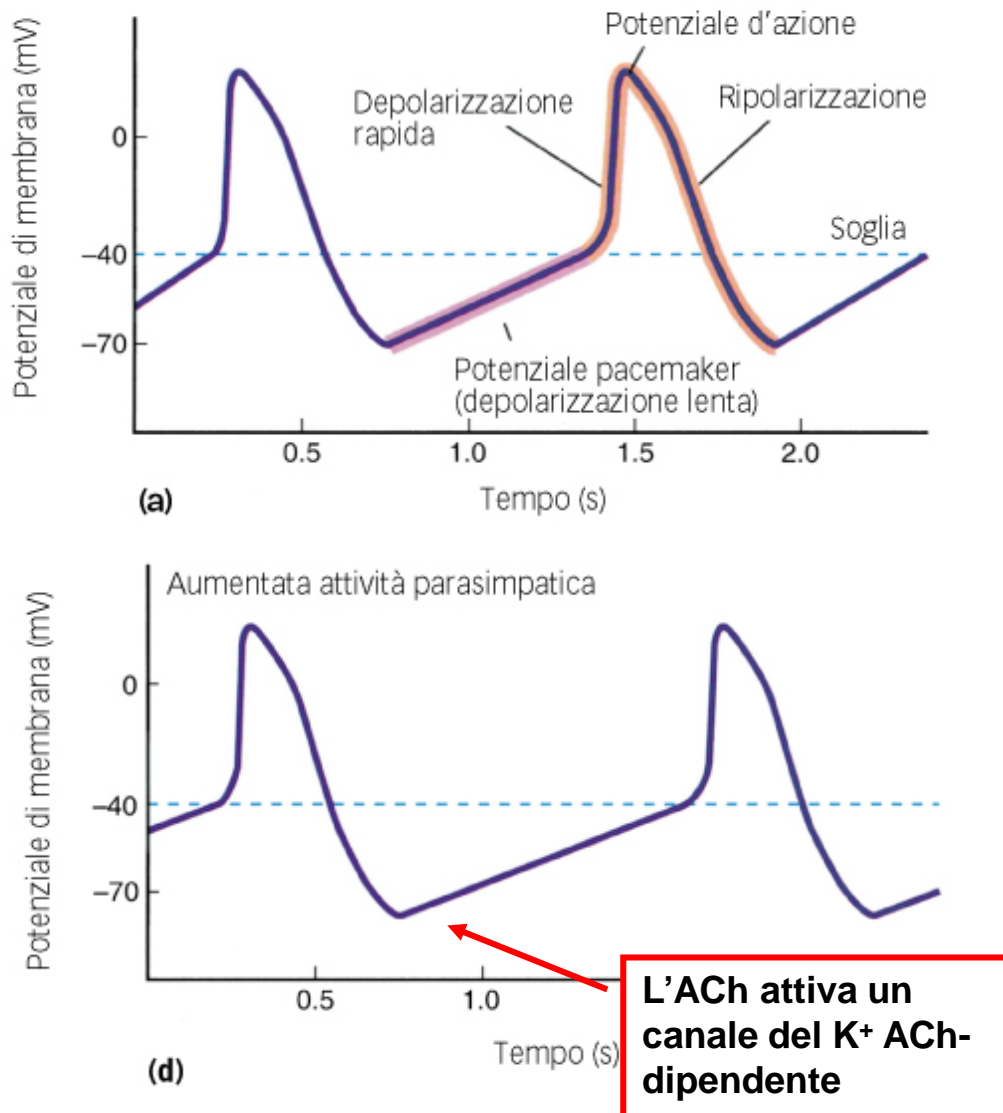
- i *nodi SA e AV (cellule pacemaker)* sono innervati dal SN parasimpatico (*nervo vago*) e simpatico che ne regolano la frequenza
- i *ventricoli (miocardio di lavoro)* sono prevalentemente innervati dal *SN simpatico* che ne regola la forza di contrazione



- l'*ACh* è rilasciata dal *nervo vago* in quantità proporzionale alla *frequenza dei PA* delle terminazioni nervose
- il *SN simpatico* rilascia *noradrenalina (NA)* in quantità proporzionale alla *frequenza dei PA* delle terminazioni nervose

## • Modulazione muscarinica del cuore

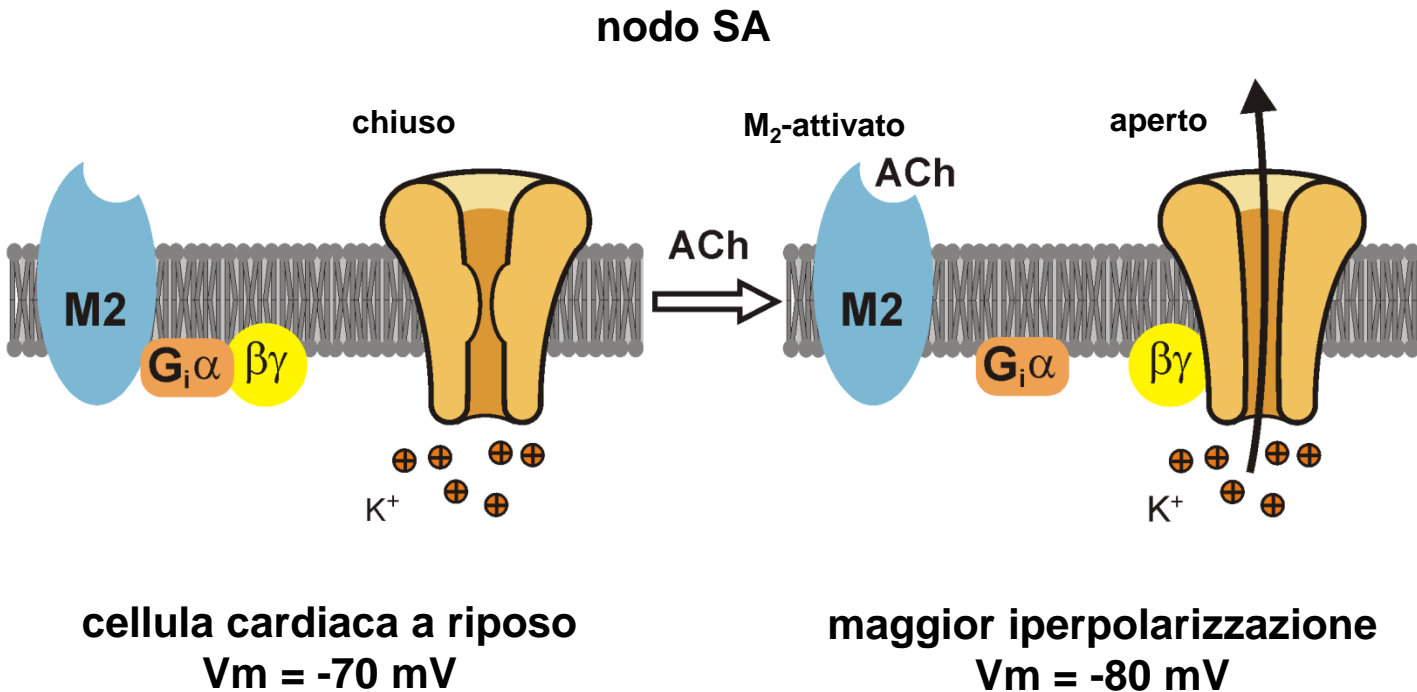
Effetti di un'aumentata attività parasimpatica (ACh) sulle cellule "pacemaker"



- la cellula si iperpolarizza maggiormente
- diminuisce la frequenza cardiaca
- azione mediata dal recettore muscarinico  $M_2$  e  $G_i\beta\gamma$

## Meccanismo d'azione dell'ACh mediata dal recettore muscarinico $M_2$ (effetto cronotropo negativo)

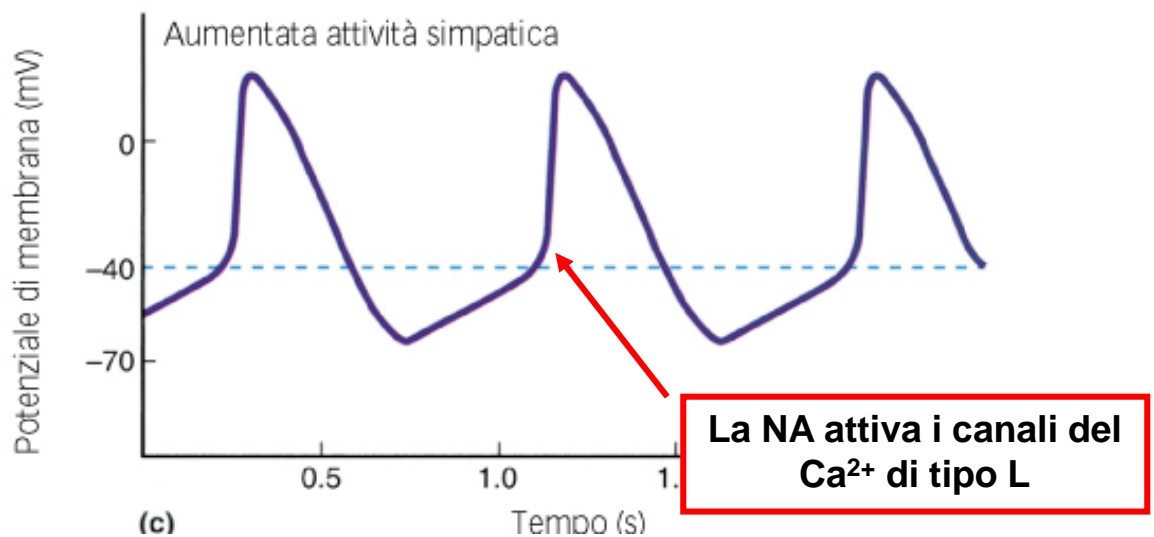
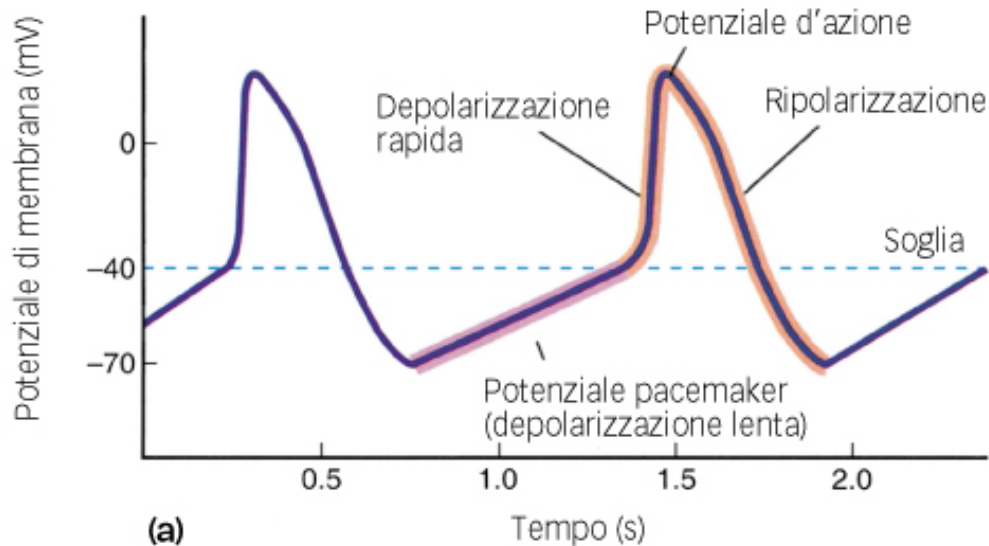
Nelle cellule del **nodo SA**, l'ACh, attraverso il recettore  $M_2$ , attiva una subunità proteica  $G_i\beta\gamma$  che **apre** il canale  $IK_{ACh}$



- il canale  $IK_{ACh}$  è attivato dalla subunità  $G_i\beta\gamma$
- causa un'ulteriore ripolarizzazione della cellula
- azione diretta e veloce che avviene in membrana

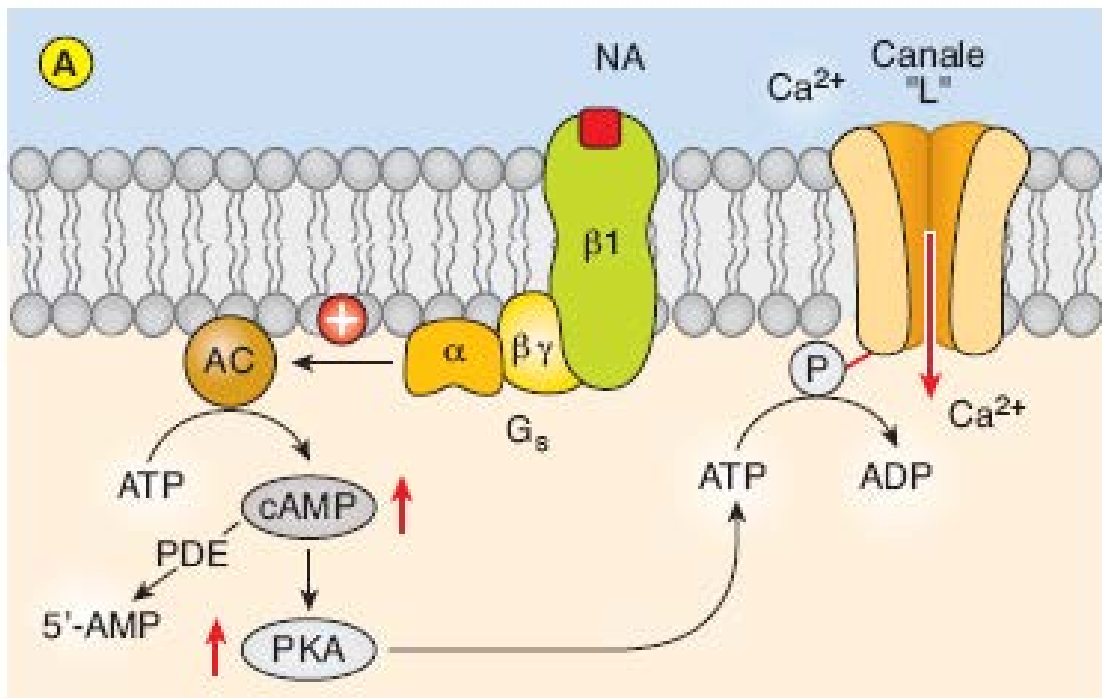
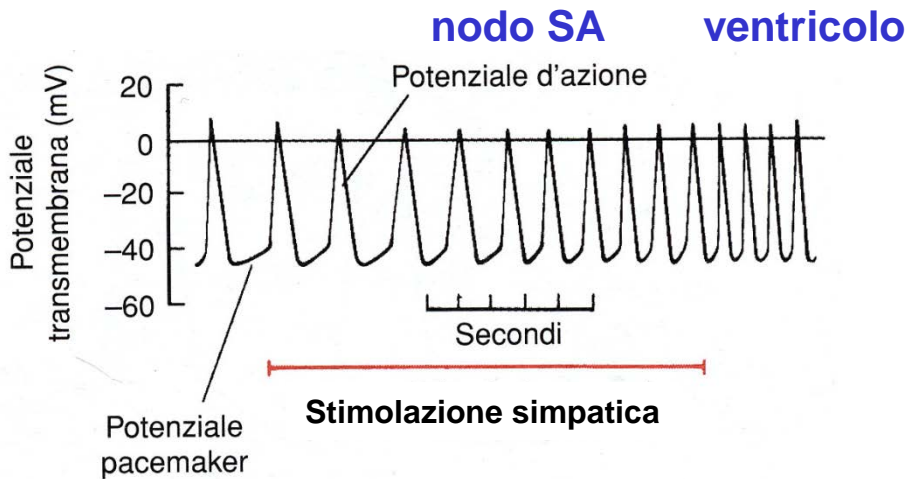
# • Modulazione adrenergica del cuore

## Effetti di una maggiore attività simpatica (NA) sulle cellule "pacemaker"



- la cellula si depolarizza maggiormente
- *aumenta* la *frequenza cardiaca*
- *aumenta* la *forza di contrazione cardiaca*
- azione mediata dal recettore adrenergico  $\beta_1$ -AR e  $G_s\alpha$

# Meccanismo d'azione della NA mediata da $\beta_1$ -AR (effetto cronotropo e inotropo positivo)



Stimoli

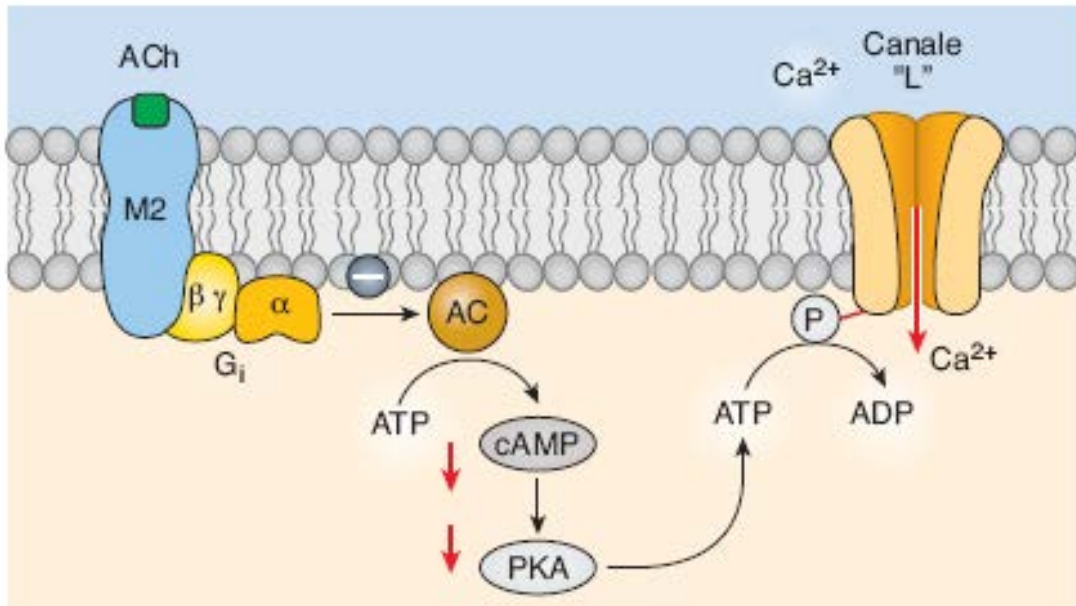
- stimolazione del sistema nervoso simpatico (NA)
- rilascio di catecolamine (A) dalla midollare surrenale
- attivazione della AC mediata da  $\beta_1$ -AR e  $G_s\alpha$
- aumento dei livelli di cAMP e PKA

Effetti

- aumentata fosforilazione PKA-dipendente dei canali L
- aumento delle correnti di  $Ca^{2+}$  entranti
- **aumento della frequenza e della forza di contrazione cardiaca**

# Modulazione muscarinica dei canali del $\text{Ca}^{2+}$ L cardiaci (effetto inotropo negativo)

ventricolo



Stimoli

- stimolazione del sistema nervoso parasimpatico (*ACh*)
- attivazione del recettore *M<sub>2</sub>* e di *G<sub>i</sub>α*
- inibizione dell'adenilato ciclasi (*AC*)
- riduzione dei livelli di *cAMP* e *PKA*

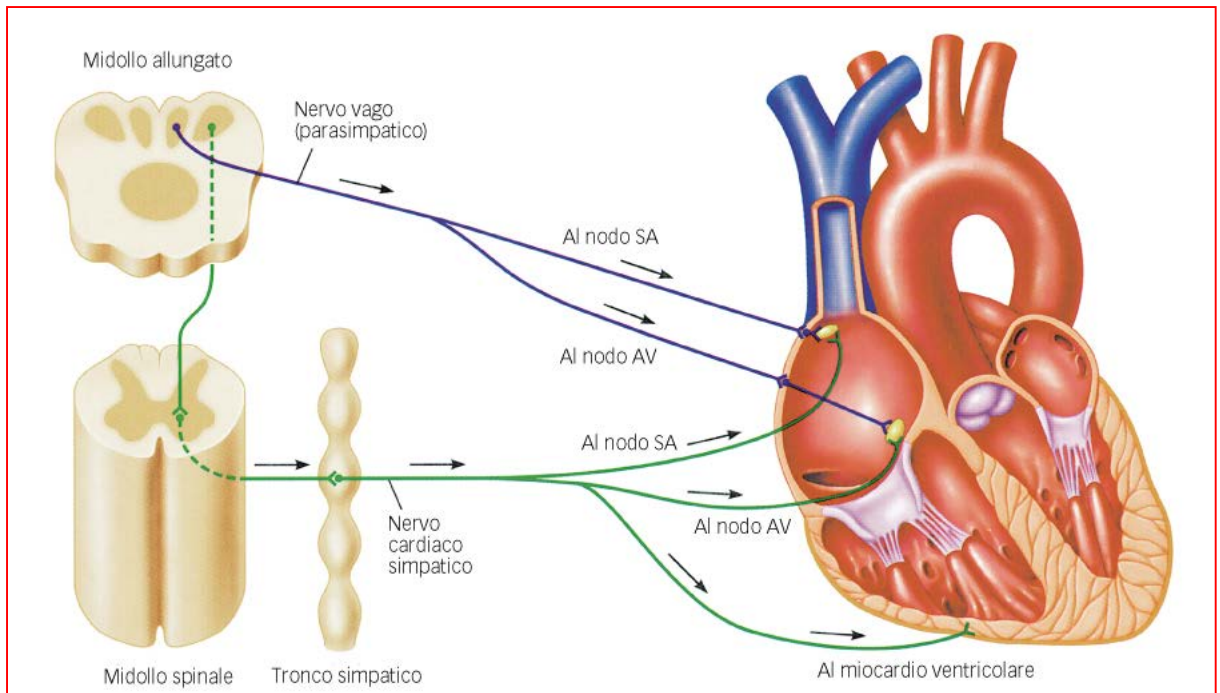
Effetti

- ridotta fosforilazione *PKA-dipendente* dei canali *L*
- riduzione delle correnti di  $\text{Ca}^{2+}$  entranti
- **diminuzione della forza di contrazione cardiaca**

## Riepilogo

Neurotrasm. (Recettore)	Effetto	+/-	Via	Canale	Azione sul cuore
ACh (M2)	Cronotropo	-	G <sub>i</sub> βγ	GIRK1,4	ridotta frequenza
ACh (M2)	Inotropo	-	G <sub>i</sub> α, cAMP/PKA	Cav1.2	ridotta forza di contrazione
NA, A (β1)	Cronotropo	+	G <sub>s</sub> α, cAMP/PKA	Cav1.2	aumentata frequenza
NA, A (β1)	Inotropo	+	G <sub>s</sub> α, cAMP/PKA	Cav1.2	aumentata forza di contrazione

## Regolazione estrinseca della frequenza cardiaca: controllo simpatico e parasimpatico

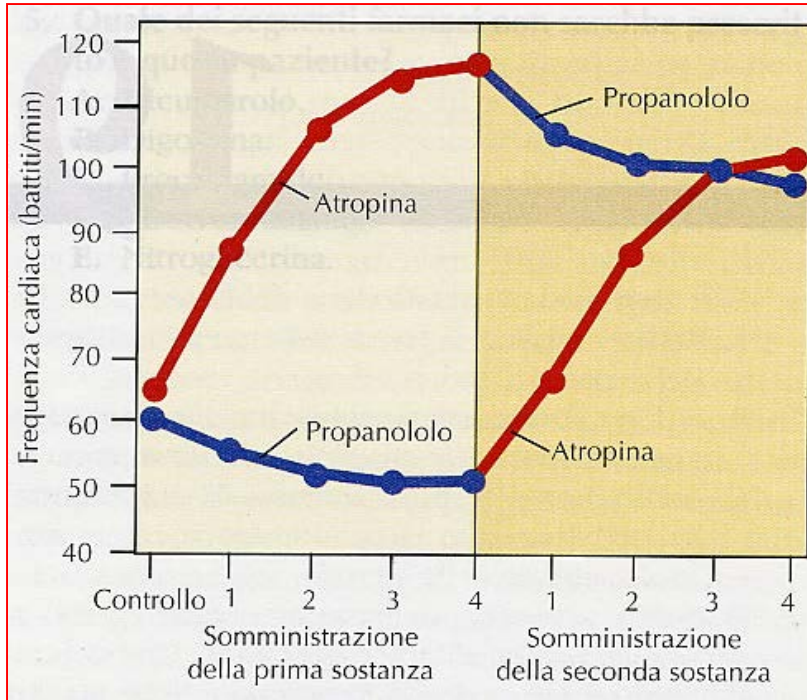


• Nei soggetti adulti normali la frequenza cardiaca a riposo è 70 battiti/ minuto. Può aumentare durante esercizio fisico, febbre, insufficienza cardiaca.

• Il nodo SA è innervato dalla divisione simpatica (NA: aumenta frequenza di contrazione) e parasimpatica (ACh: riduce).



**Nei soggetti sani a riposo prevale il tono parasimpatico**



**Atropina:**  
antagonista  
recettori  
muscarinici

**Propanololo:**  
antagonista  
recettori  
beta-  
adrenergici

La soppressione delle influenze parasimpatiche (atropina) aumenta drasticamente la frequenza cardiaca; la soppressione della attività simpatica (propanololo) produce lieve riduzione della frequenza.