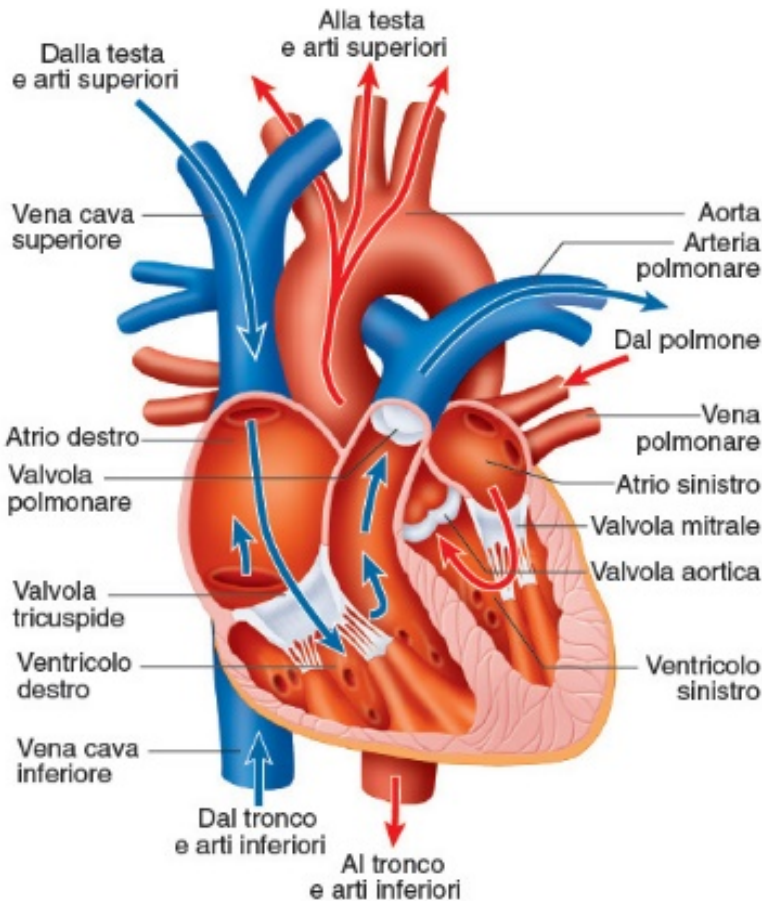


# Capitolo 5.1\_POTENZIALE D'AZIONE DELLE FIBRE CARDIACHE

## LA FUNZIONE CARDIACA



Atri e ventricoli sono 4 cavità separate rispettivamente dal setto interatriale e dal setto interventricolare.

**Atrio destro:** riceve sangue venoso da vena cava superiore ed inferiore e dal seno venoso coronarico.

**Atrio sinistro:** riceve sangue arterioso dalle vene polmonari.

Lo spessore del miocardio ventricolare è maggiore nel ventricolo sinistro rispetto a quello del v. destro e degli atri.

- **Tessuti funzionali cardiaci**

## **TESSUTO NODALE AUTORITMICO (nodo senoatriale, atrioventricolare)**

cellule piccole con bassa velocità di conduzione, dotate di automatismo

## **TESSUTO DI CONDUZIONE (Fascio His, vie internodali)**

cellule di grandi dimensioni, veloce conduzione, minore capacità di autoeccitarsi

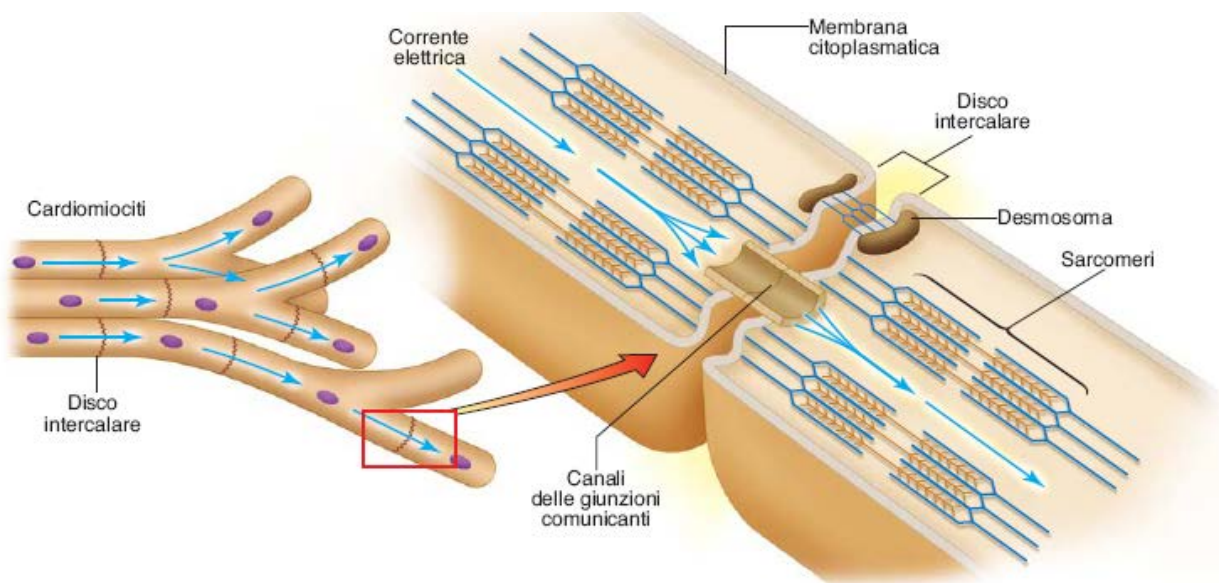
## **MIOCARDIO DI LAVORO (atrio, ventricolo)**

cellule di grandi dimensioni, ridotta capacità di autoeccitarsi, velocità di conduzione intermedie, elevata capacità contrattile

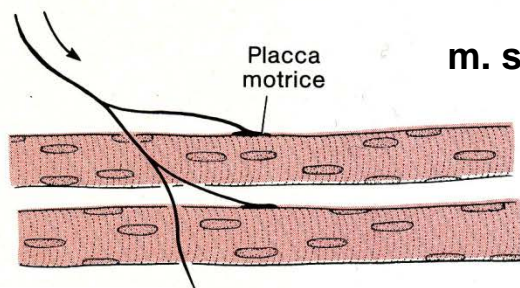
**Tabella 30.1** Proprietà elettrofisiologiche dei cardiomiociti.

Tessuto	Diametro delle fibre	Velocità di conduzione (m/s)	Automatismo	Forza contrattile
Nodo senoatriale	Piccolo	0,05 (minima)	+ + + +	+
Vie internodali	Grande	3-4	+ +	+
Muscolatura atriale	Grande	1	+	+ + +
Nodo AV	Piccolo	0,05 (minima)	+ + +	+
Fascio di His	Grande	1	+ +	+
Fibre del Purkinje	Massimo	4 (massima)	+ +	+
Muscolatura ventricolare	Grande	1	+	+ + + +

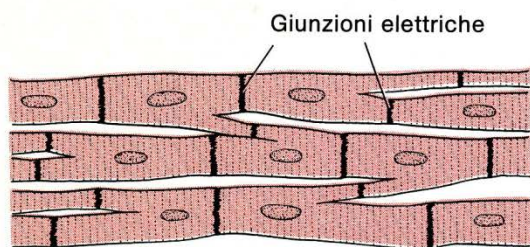
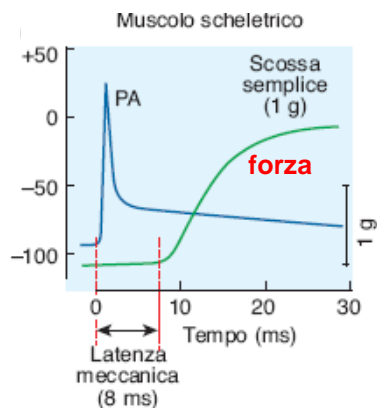
- Il miocardio è formato da cardiomiociti, cellule muscolari striate.
- Rispetto alle fibre muscolari scheletriche, le cellule del miocardio di lavoro sono di dimensioni inferiori (diametro 5-15  $\mu\text{m}$ , lunghezza 20-30  $\mu\text{m}$ ) e sono mononucleate.
- Alcune di diramano.
- Le aree di contatto sono i dischi intercalari, con funzione di unione di tipo meccanico (desmosomi) ed elettrico (gap junction).



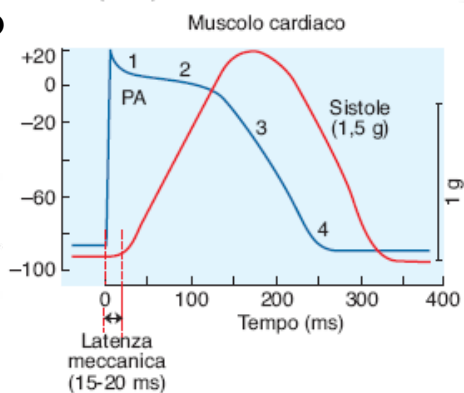
- Potenziale d'azione e forza di contrazione



**m. scheletrico**



**m. cardiaco**



**Nel muscolo cardiaco la sommazione di contrazioni cardiache è prevenuta da lunghi periodi refrattari del potenziale d'azione.**

# POTENZIALE D'AZIONE DELLE FIBRE CARDIACHE

Corrente ionica	Attivazione	Inattivazione	Tessuto cardiaco	Bloccanti	Subunità o gene
<b>I<sub>Na,p</sub> (picco)</b>	Molto veloce	Veloce	Tutti	TTX resistente	Na <sub>v</sub> 1.5
<b>I<sub>Na,I</sub> (persist.)</b>	Lenta	Lenta	Tutti	TTX resistente	Na <sub>v</sub> 1.5
<b>I<sub>Ca,T</sub></b>	Veloce	Veloce	Assente nei ventricoli	Ni <sup>2+</sup> , mibefradil	Ca <sub>v</sub> 3.1, Ca <sub>v</sub> 3.2
<b>I<sub>Ca,L</sub></b>	Veloce	Moderata (Ca <sup>2+</sup> dipendente)	Tutti	Nifedipina, diltiazem, Cd <sup>2+</sup>	Ca <sub>v</sub> 1.2, Ca <sub>v</sub> 1.3
<b>I<sub>K,to</sub></b>	Veloce	Veloce	Tutti; poco espresso nel nodo SA	4-AP sensibile	K <sub>v</sub> 4.3
<b>I<sub>K,r</sub></b>	Moderata	Veloce	Tutti	TEA	hERG1 (K <sub>v</sub> 11.1) + KCNE2
<b>I<sub>K,s</sub></b>	Molto lenta	No	Assente o ridotta nel nodo AV	TEA	KCNQ1 (K <sub>v</sub> 7.1) + KCNE1
<b>I<sub>K,i</sub></b>	Veloce (inward rectifier)	Veloce	Tutti	TEA	Kir2.1
<b>I<sub>f</sub></b>	Lenta	Molto lenta	Maggiormente espressa nel nodo SA	ZD 7288	HCN 1-4

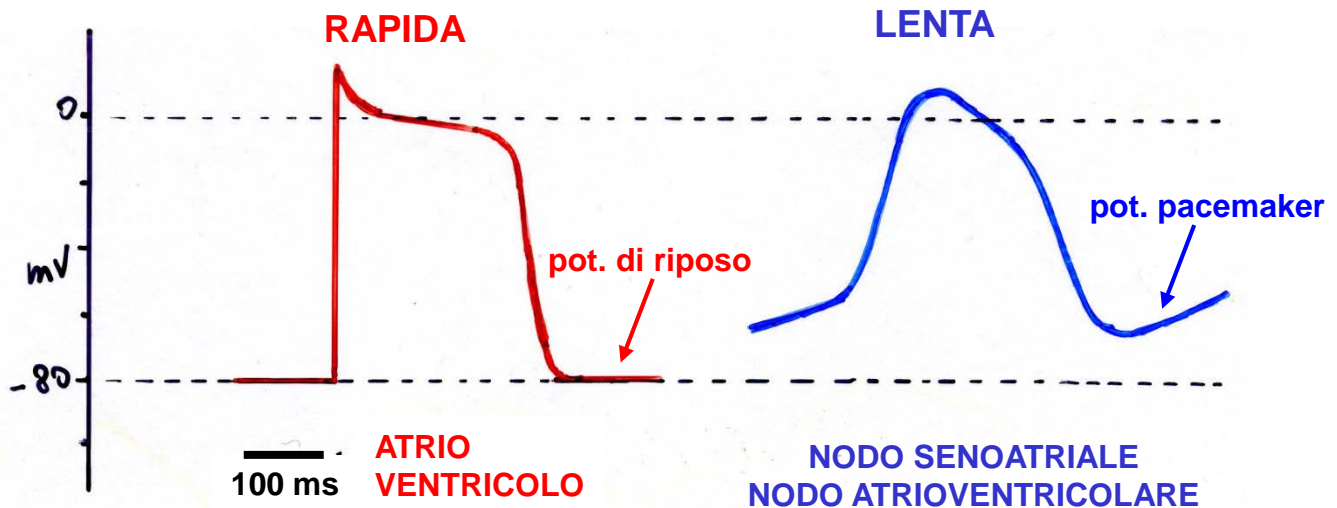
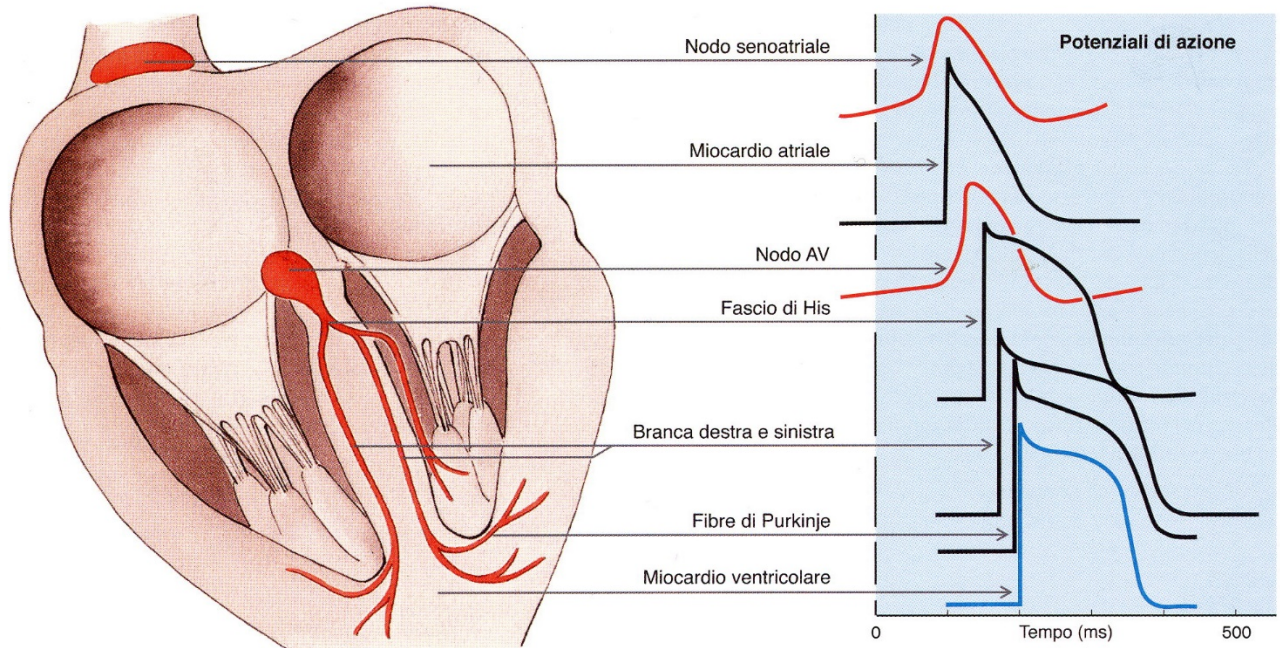
I<sub>K,r</sub> è una corrente di canali Kir (inward rectifier) che si aprono con l'iperpolarizzazione e sono chiusi durante la depolarizzazione. Tutti gli altri canali sono outward rectifier: si aprono con la depolarizzazione. La corrente I<sub>K,r</sub> è associata a due subunità: α (hERG1, K<sub>v</sub>11.1) e β (KCNE2). La corrente I<sub>K,s</sub> è associata a due subunità: α (KCNQ1, K<sub>v</sub>7.1) e β (KCNE1). TTX, tetrodotossina; 4-AP, 4-amino-piridina; TEA, tetraetilammonio.

**I<sub>K,i</sub>**



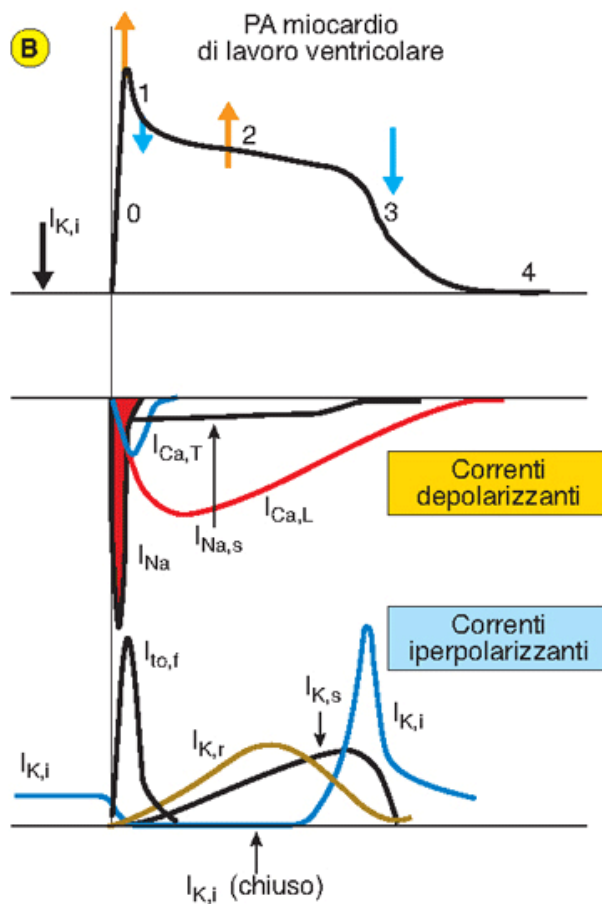
# • Fibre cardiache a risposta "rapida" e "lenta"

- 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"

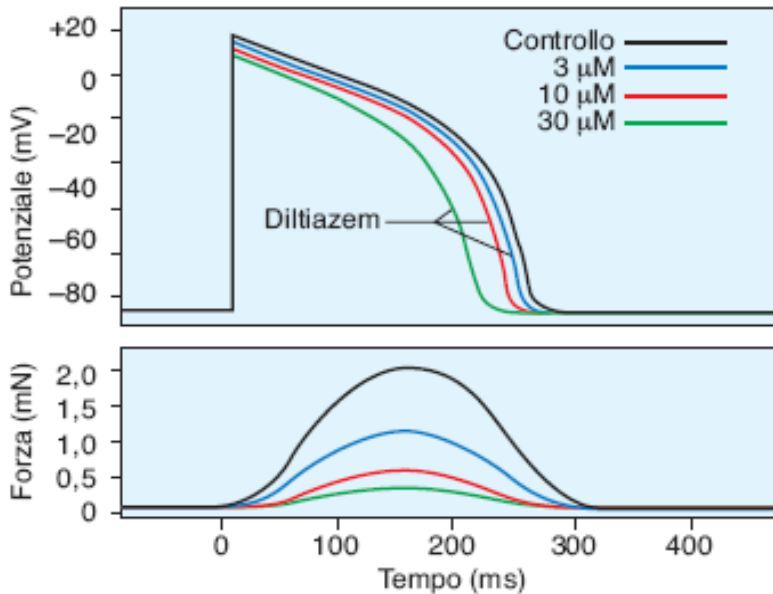


Miocardio di lavoro (atri e ventricoli)	Fase 0 (depolarizzazione veloce)	Fase 1 (ripolarizzazione veloce)	Fase 2 (plateau)	Fase 3 (ripolarizzazione)
$I_{Na}$	Si attiva	Si inattiva	Inattivato	Inattivato
$I_{K,i}$	Si chiude	È chiuso	È chiuso	Massima attivazione e veloce inattivazione
$I_{Ca,L}$	Si attiva	Si attiva	Massima attivazione e lenta inattivazione	Inattivo
$I_{K,to}$	Si attiva	Si inattiva	Inattivato	Inattivato
$I_{K,r}$	Si attiva lentamente	Si attiva lentamente	Si inattiva velocemente	Si attiva velocemente recuperando dall'inattivazione durante la fase 2
$I_{K,s}$	Si attiva lentamente	Si attiva lentamente	Massima attivazione alla fine della fase 2	Si inattiva

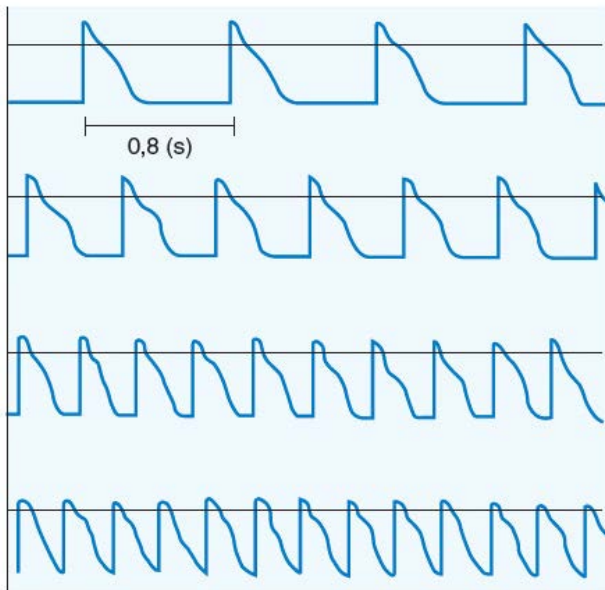
- $I_{Na}$   
depol. veloce → sostenuta da canali del  $Na^+$  a veloce attivaz. e inattivaz. (*Nav1.5*). Esistono anche *Nav1.5* a lenta inattivazione
- $I_{Ca}$   
depol + plateau → sostenuta da canali del  $Ca^{2+}$  di tipo *L* (*Cav1.2*, *DHP* sensibili). Inattivazione MODERATA e  $Ca^{2+}$ -dipendente
- $I_{Ki}$   
plateau → canali del K “*inward rectifier*” (*Kir2.1*) aperti a pot. negativi e chiusi a pot. positivi
- $I_{kr}, I_{ks}$   
ripolarizzazione → canali del K *hERG1* (*Kv11.1*) e *KCNQ1* (*Kv7.1*)



## Ruolo dei canali del $\text{Ca}^{2+}$ e del $\text{K}^{+}$ nella durata del plateau del PA

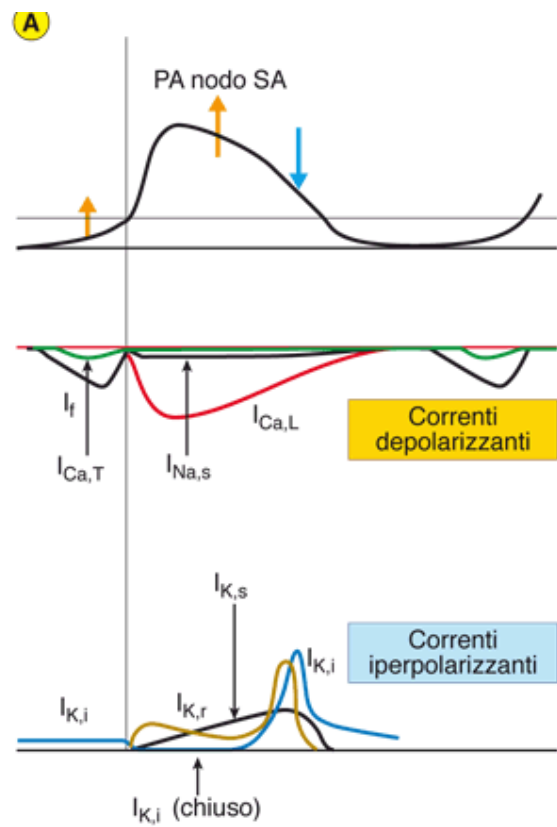


bloccanti specifici dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L (*diltiazem, nifedipina, nitrendipina*) causano forti riduzioni della forza di contrazione ma piccoli effetti sulla forma del p. d'azione



Aumentando la frequenza dei PA, la durata del PA si accorcia.

- Le basi molecolari della risposta lenta del nodo SA



Nodi SA e AV	Fase ascendente di depolarizzazione veloce	Fase di plateau	Ripolarizzazione	Fase terminale della ripolarizzazione
$I_{K,i}$	Si chiude	È chiuso	Si attiva	Si inattiva
$I_{Ca,L}$	Si attiva	Massima attivazione e lenta inattivazione	Si inattiva	Inattivato
$I_{K,r}$	Si inattiva velocemente	Si attiva lentamente	Si attiva	Si inattiva
$I_{K,s}$	Si attiva molto lentamente	Si attiva lentamente	Massima attivazione e veloce inattivazione	Inattivato

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

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

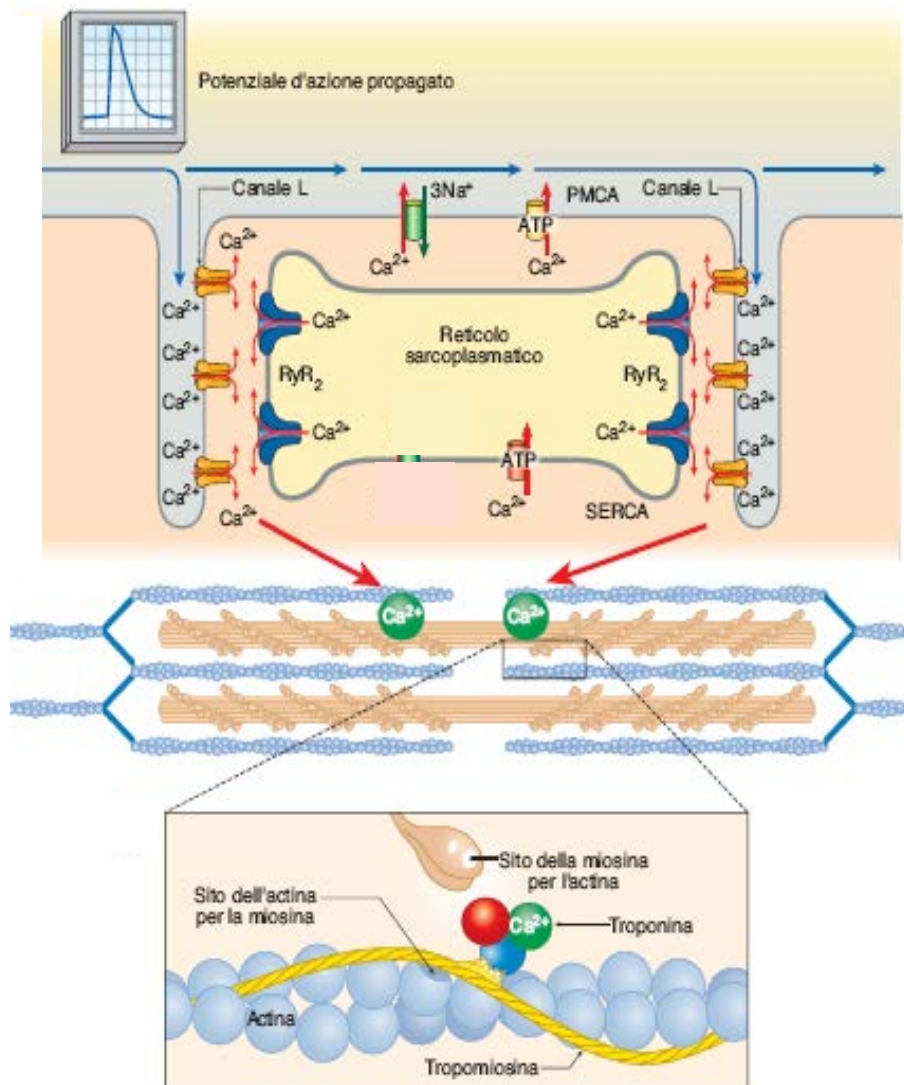
$I_{Ca}(T)$   
depol. lenta → canali T a *bassa soglia* (*Cav3.1*), si attivano a -50 mV, contribuiscono alla depol. lenta

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

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

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

# ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE CONTRAZIONE NEL CUORE



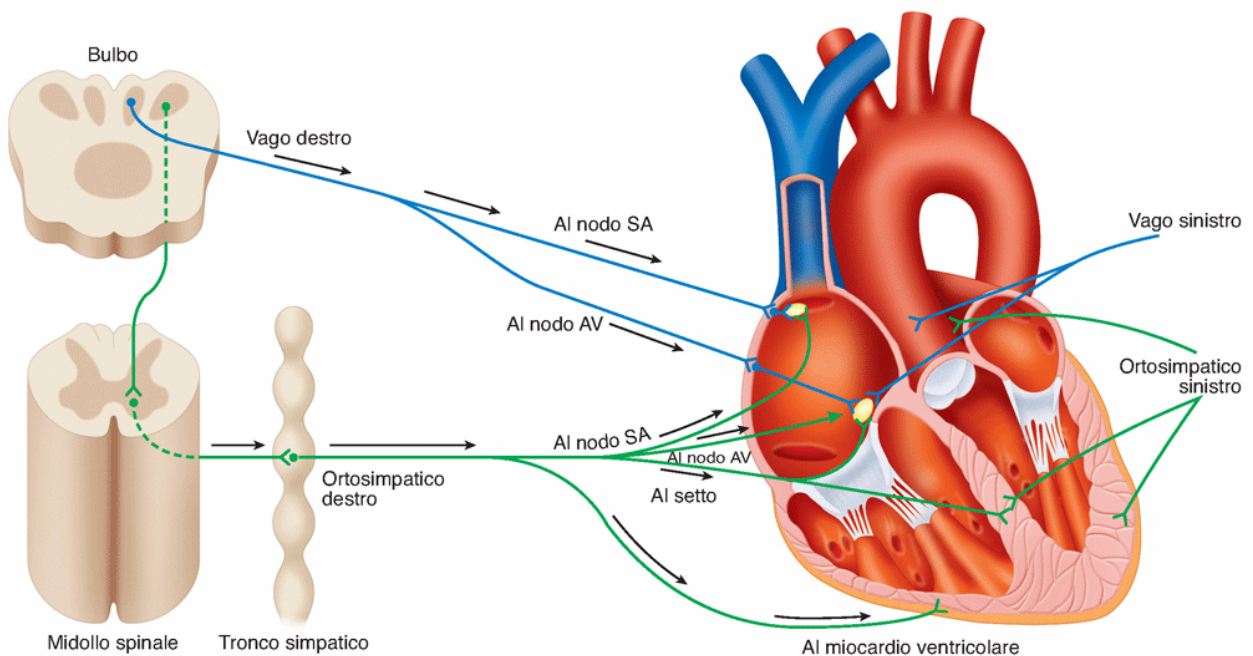
**Tabella 30.5** Accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo cardiaco.

Evento	Localizzazione	Proteine	Azione
Pacemaker	Nodo senoatriale	Canali $I_f$ e $Ca_v$ tipo T	Generazione del potenziale pacemaker
Eccitazione	Nodo senoatriale Tessuto di conduzione Miocardio di lavoro	Attivazione di canali V-dipendenti	Generazione del PA
	1) Sarcolemma 2) Tubuli T		1) Il PA si propaga lungo il sarcolemma 2) Depolarizzazione dei tubuli T
	1) Sarcolemma 2) Tubuli T	1) $Ca_v$ tipo T e tipo L 2) $Ca_v$ tipo T e tipo L	1) e 2) Apertura dei canali $I_{Ca,T}$ e $I_{Ca,L}$ e entrata del $Ca^{2+}$ nel cardiomiocita
	1) Reticolo sarcoplasmatico (RS) 2) Diadi: cisterne terminali del RS	1) RyR/CRC 2) RyR/CRC	1) attivazione dei RyR/CRC per CICR e liberazione del $Ca^{2+}$ dal RS 2) Attivazione dei RyR/CRC per accoppiamento meccanico e per CICR, liberazione del $Ca^{2+}$ dal RS
	Sarcoplasma	Gli ioni $Ca^{2+}$ diffondono nel sarcoplasma	Gli ioni $Ca^{2+}$ raggiungono le miofibrille
Contrazione	Miofibrille	Troponina C	Il $Ca^{2+}$ si lega alla troponina C e inizia il ciclo della contrazione
	Miofibrille		Il ciclo dei ponti trasversali continua fino a quando è presente un'adeguata $[Ca^{2+}]$ nel sarcolemma
Rilasciamento	1) Reticolo sarcoplasmatico (RS) 2) Sarcolemma	1) Pompa $Ca^{2+}$ -ATPasi e scambiatore $Na^+/Ca^{2+}$ 2) Pompa $Ca^{2+}$ -ATPasi e scambiatore $3Na^+/Ca^{2+}$	1) Gli ioni $Ca^{2+}$ sono riportati nel RS 2) Gli ioni $Ca^{2+}$ sono riportati nel liquido extracellulare



# CONTROLLO NERVOSO 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

Il sistema simpatico di destra innerva maggiormente il cuore destro (il simpatico di sinistra è maggiore nel cuore sinistro).



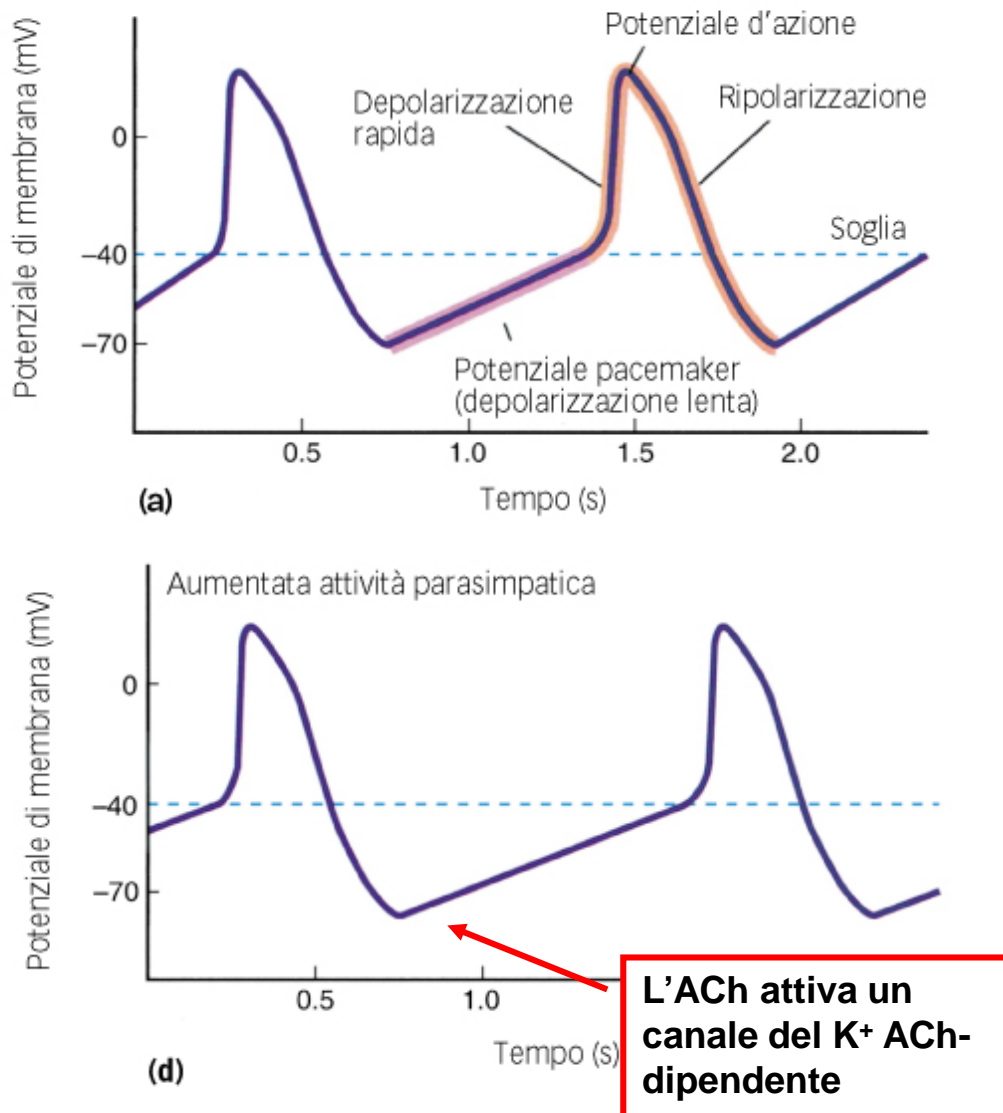
se aumenta l'attività del simpatico di destra, ne deriva un aumento della frequenza cardiaca (nodo SA), mentre se aumenta l'attività del simpatico di sinistra, aumenta la gittata sistolica (ventricolo sinistro).

Il sistema parasimpatico controlla prevalentemente i nodi (SA e AV). Ha effetto scarso sui ventricoli, maggiore sulla frequenza.

Il vago destro innerva maggiormente nodo SA e atrio destro.

Vago sinistro innerva maggiormente atrio sinistro e nodo AV. Esercita un effetto maggiore (inibitorio) sulla conduzione atrioventricolare.

- **Modulazione muscarinica della frequenza cardiaca**



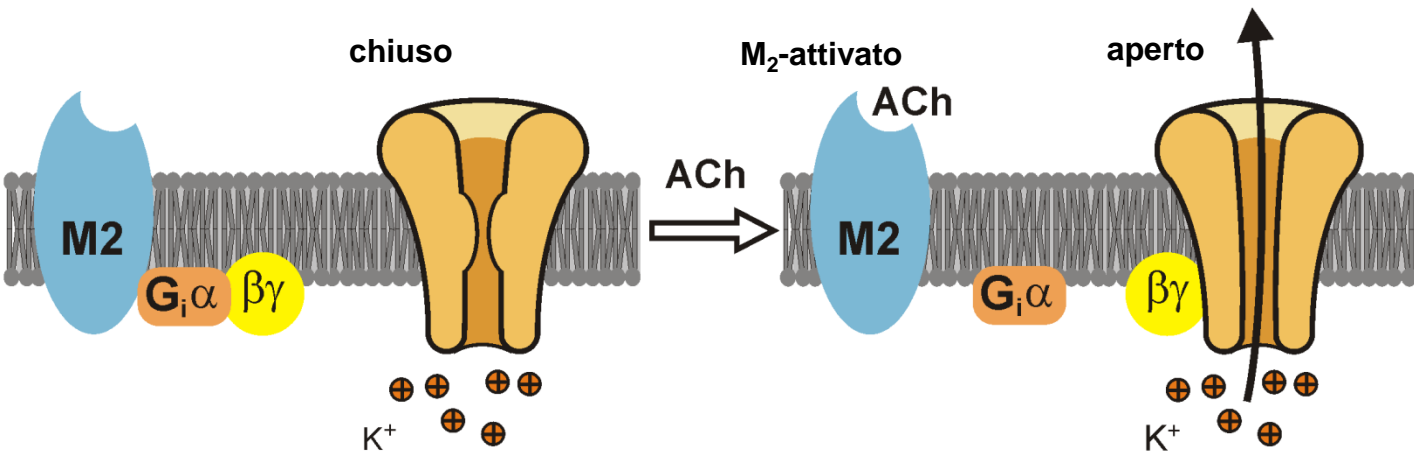
- la cellula si iperpolarizza maggiormente
- diminuisce la frequenza cardiaca
- azione mediata dal recettore muscarinico  $M_2$  e  $G_i\beta\gamma$

**aumentata attività parasimpatica (ACh)**



**effetto cronotropo negativo**

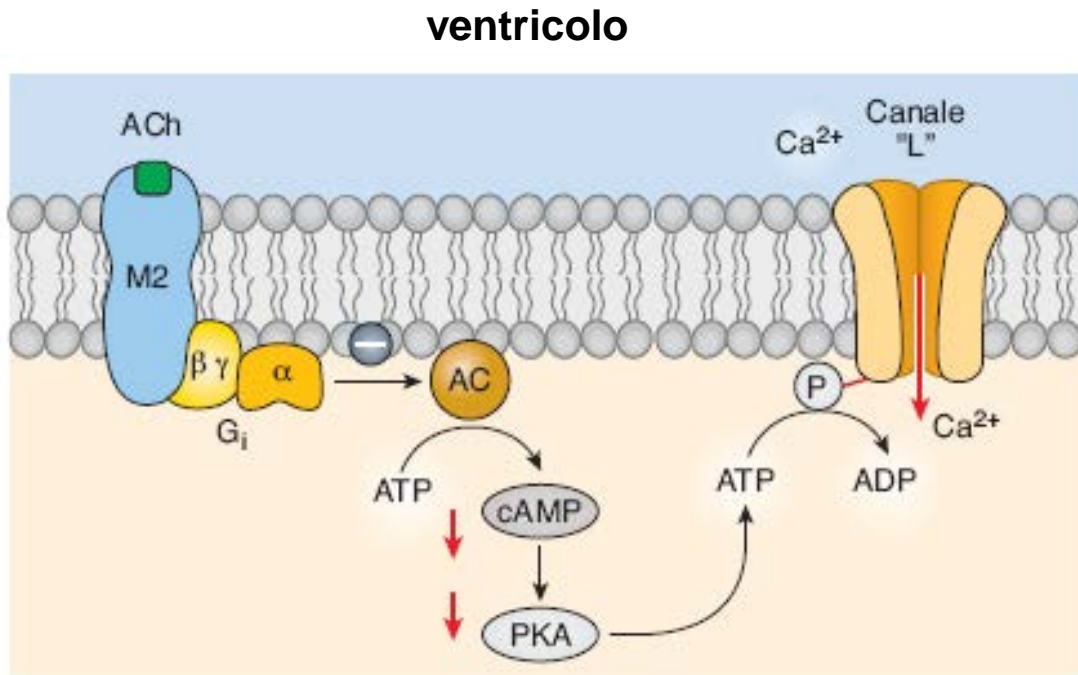
**nodo SA**



**cellula cardiaca a riposo**  
 **$V_m = -70 \text{ mV}$**

**maggior iperpolarizzazione**  
 **$V_m = -80 \text{ mV}$**

- **Modulazione muscarinica della forza di contrazione cardiaca**



aumentata attività simpatica (NA)



effetto inotropo negativo

**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*

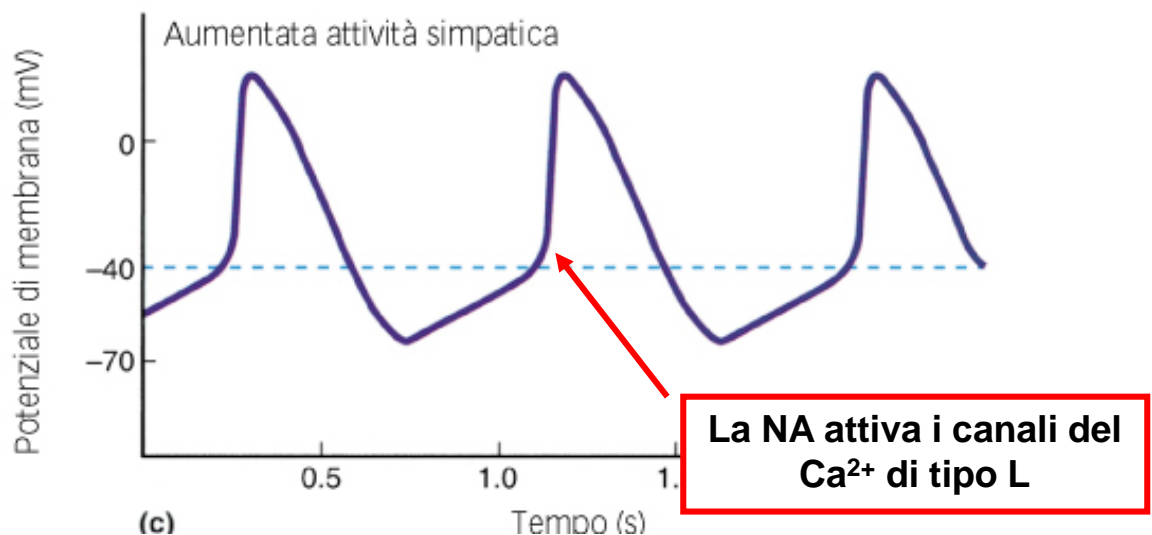
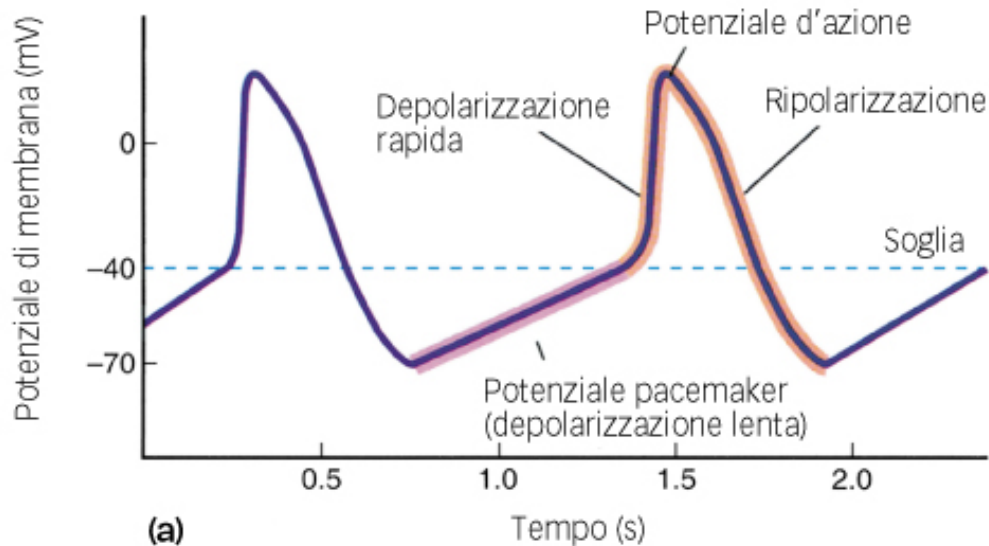
**Effetti**

- ridotta fosforilazione *PKA-dipendente* dei canali *L*
- riduzione delle correnti di *Ca<sup>2+</sup>* entranti
- **diminuzione della forza di contrazione cardiaca**



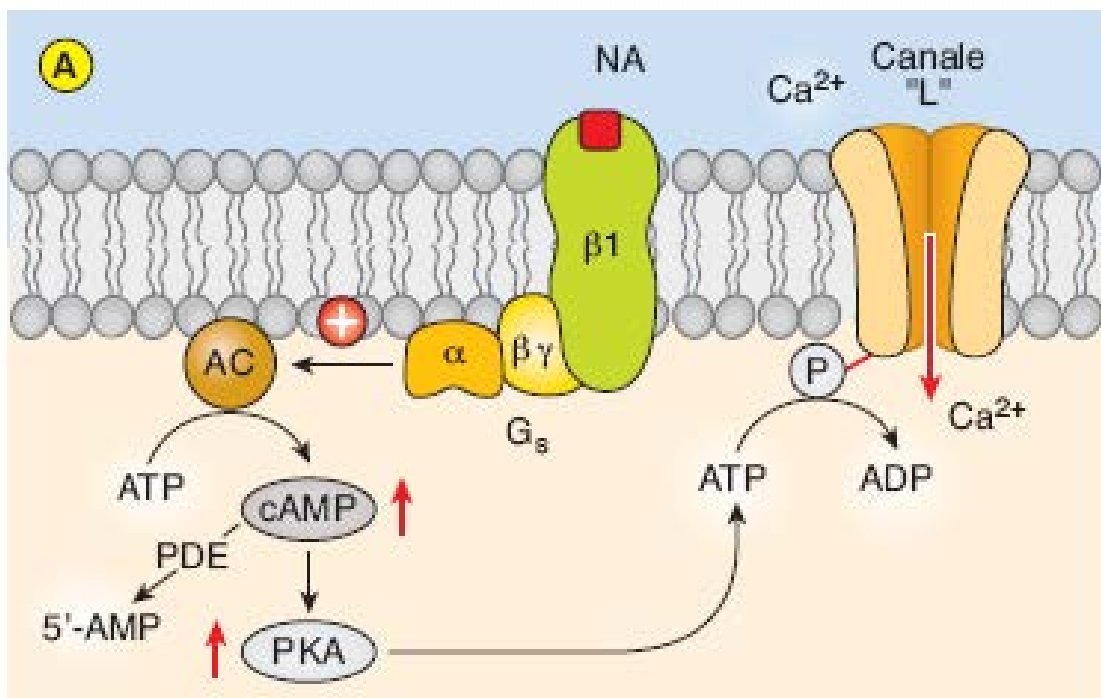
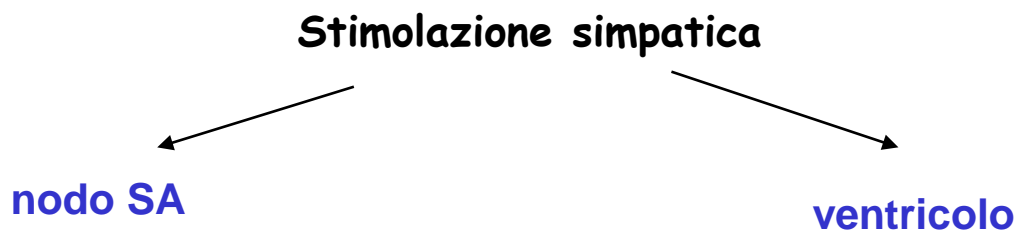
- **Modulazione adrenergica della frequenza cardiaca**

**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  $G_s\alpha$

# 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

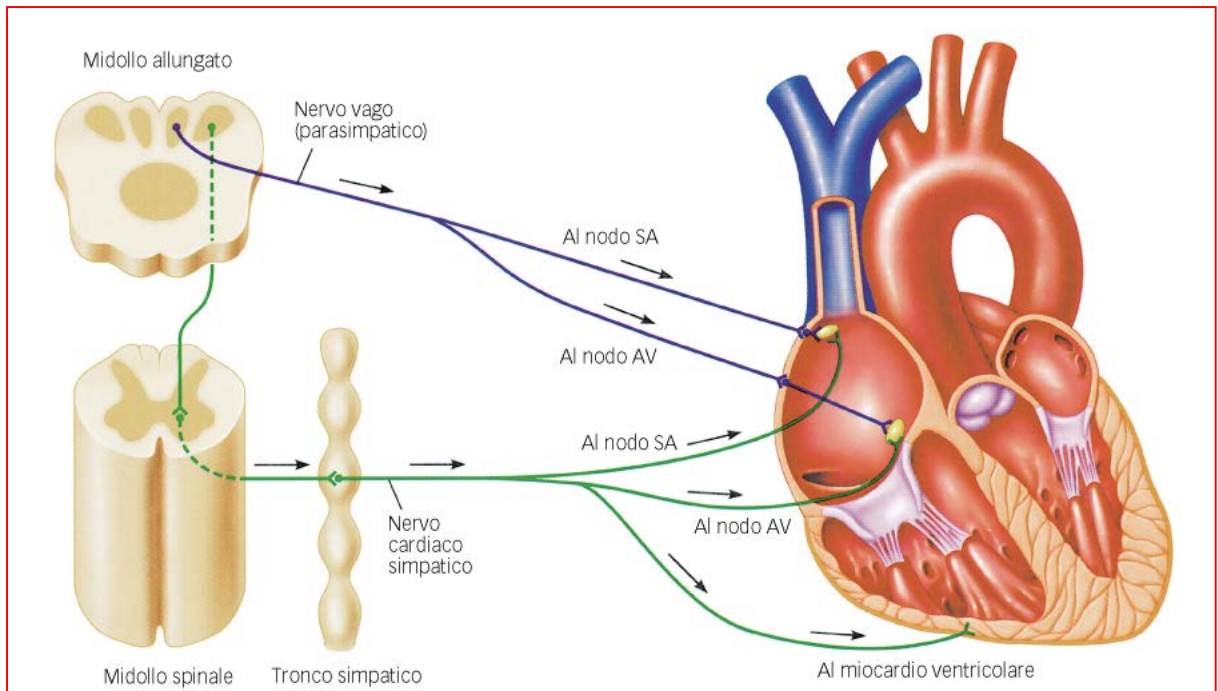
Effetti

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

## Riepilogo

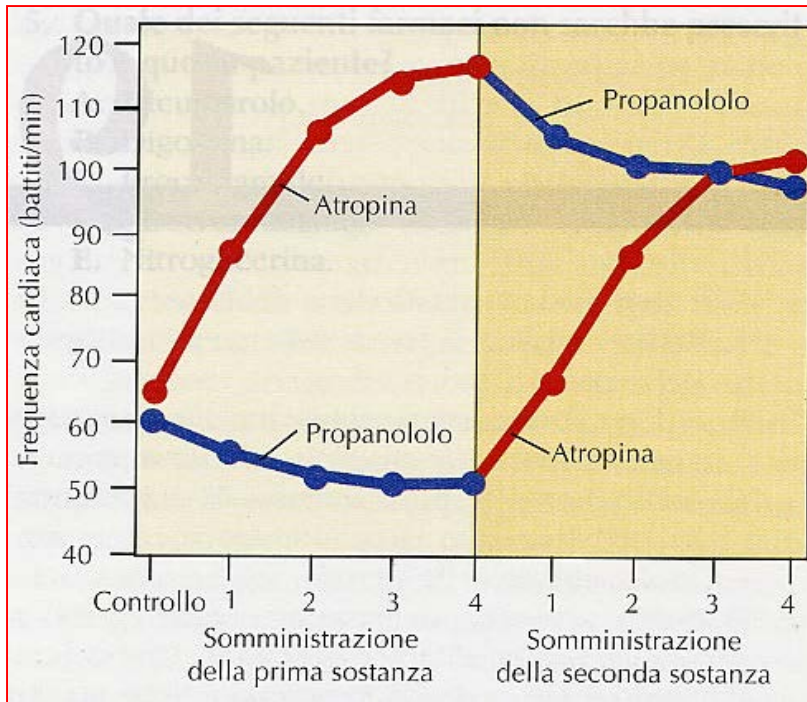
Neurotrasm. (Recettore)	Effetto	+/-	Via	Canale	Azione sul cuore
ACh (M2)	Cronotropo	-	G <sub>i</sub> βγ	GIRK1,4	ridotta frequenza
ACh (M2)	Inotropo	-	G <sub>i</sub> α, cAMP/PKA	Cav1.2	ridotta forza di contrazione
NA, A (β1)	Cronotropo	+	G <sub>s</sub> α, cAMP/PKA	Cav1.2	aumentata frequenza
NA, A (β1)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



## CONTROLLO ORMONALE DEL CUORE

- ADRENALINA E NORADRENALINA (effetto simile al simpatico)
- ORMONI TIROIDEI: aumentano frequenza cardiaca e contrattilità. Inducono ipertrofia perchè aumentano la sintesi proteica. (ad esempio nell'ipertiroidismo: tachicardia, aumento gittata sistolica, aritmie).
- INSULINA: effetto inotropo + (inibizione riassorbimento di calcio nel reticolo sarcoplasmatico)
- GLUCAGONE: inotropo e cronotropo + (simile a stimolazione  $\beta_1$ -adrenergica). Potenzia Cav1.2 e RyR.

## IL CUORE CON LA FUNZIONE DI GHIANOLA ENDOCRINA

- ANP (peptide natriuretico atriale) viene rilasciato dalle cellule atriali quando aumenta la volemia.
- Il maggior ritorno di sangue agli atri causa distensione della parete atriale.
- ANP agisce nel rene facilitando l'eliminazione di  $\text{Na}^+$  e riducendo la produzione di renina (minor riassorbimento di  $\text{NaCl}$ ).
- Funzione antiipertensiva.