

# Muscolo cardiaco

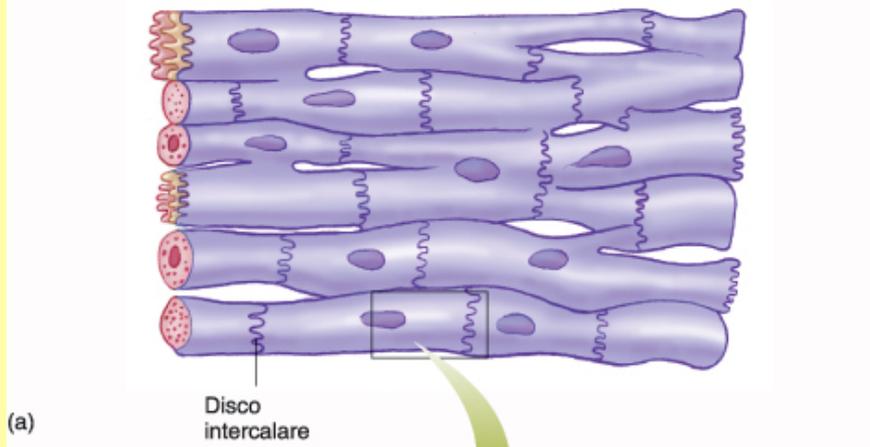
*Avendo in mente i processi fisiologici di base dell'accoppiamento eccitazione-contrazione, del ciclo dei ponti trasversali e delle proprietà meccaniche della contrazione delle fibre scheletriche...*

*la lezione "Muscolo cardiaco" ha lo scopo di mettere in evidenza le differenze dei processi elettrofisiologici e meccanici della contrazione del miocardio*

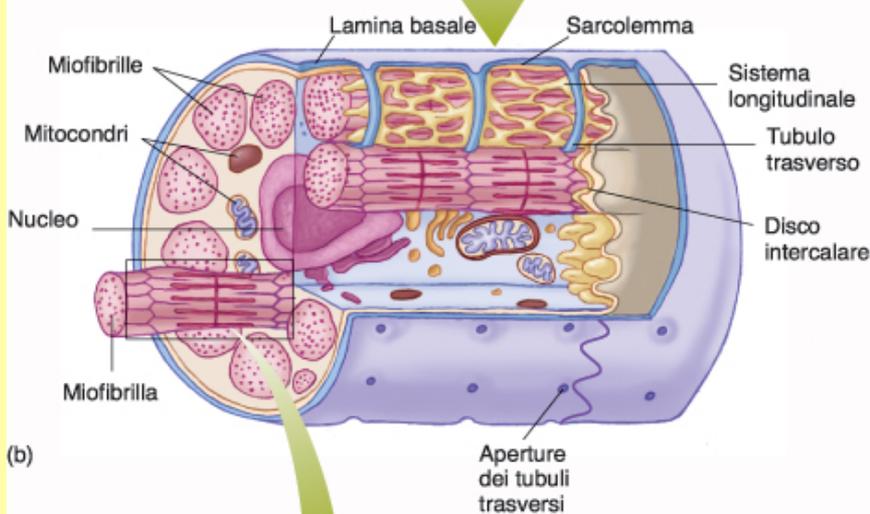
# obiettivi

- Struttura-funzione fibra cardiaca
- Accoppiamento eccitazione-contrazione fibra cardiaca
- Proprietà meccaniche

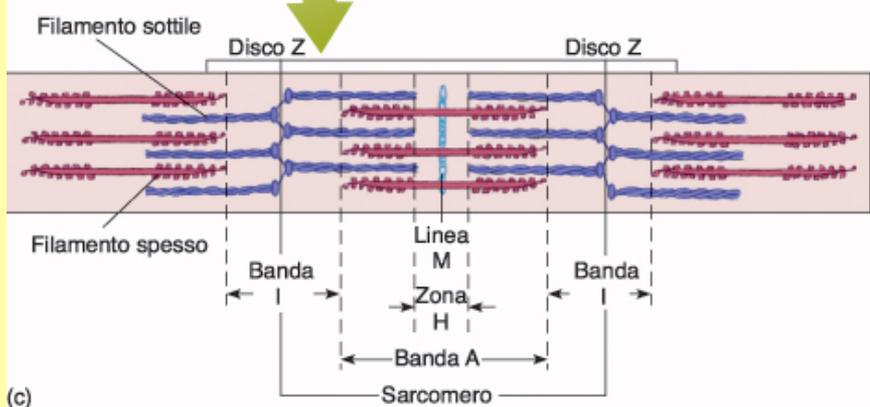
# *Struttura-funzione*



(a)

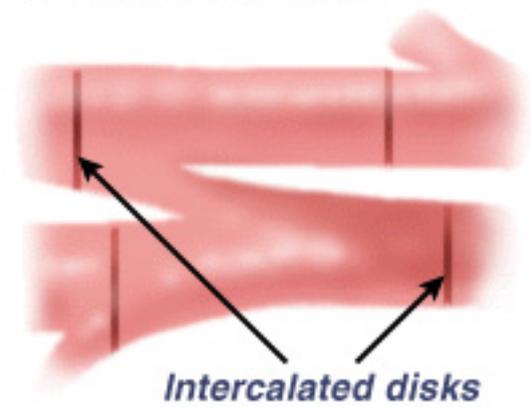


(b)

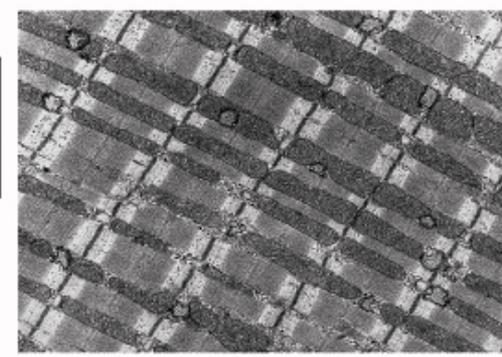


(c)

## Cardiac Muscle



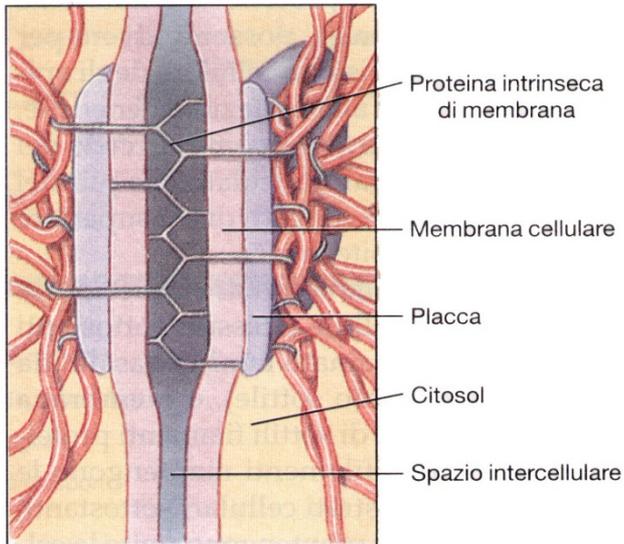
Le cellule cardiache sono elettricamente accoppiate tra loro attraverso dischi intercalati che contengono regioni a bassa resistenza chiamate giunzioni comunicanti. Sincizio elettrico



(d)

# Giunzioni cellulari

(b) Desmosoma

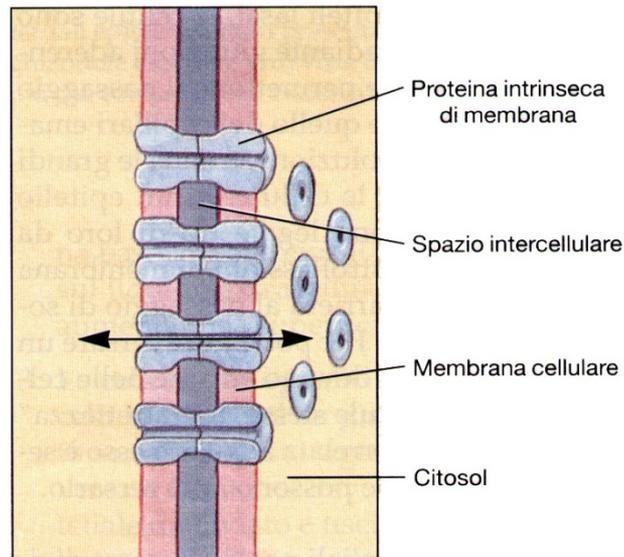


Le cellule cardiache si collegano le une alle altre tramite giunzioni, regioni specializzate dette dischi intercalari.

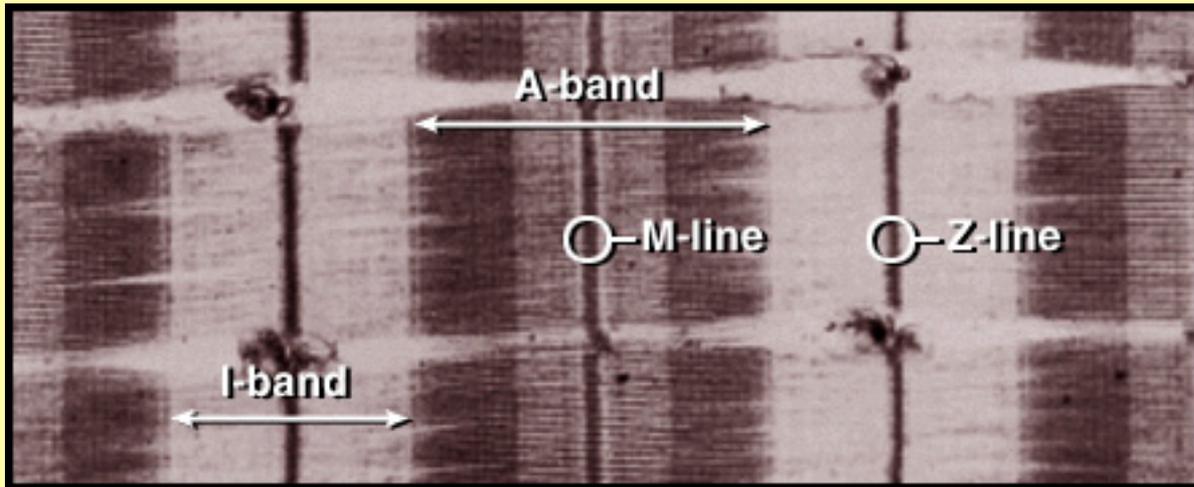
Sono membrane interdigitate collegate da due diversi tipi di giunzioni:

- desmosomi che trasferiscono la tensione generata in una cellula a quelle adiacenti
- gap junctions che permettono il passaggio di cariche

(c) Giunzione comunicante



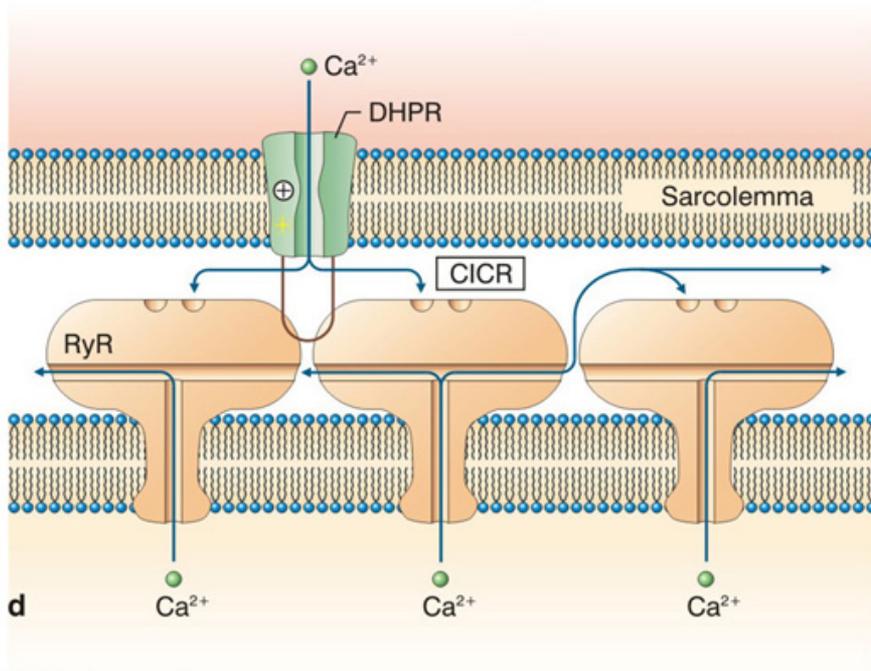
Si possono identificare i miofilamenti, le caratteristiche bande A ed I e le linee M e Z. I miofilamenti cardiaci sono della stessa lunghezza dei miofilamenti scheletrici, cosicché la relazione forza attiva / lunghezza è la stessa del muscolo scheletrico.



Come nel muscolo scheletrico, il reticolo sarcoplasmatico forma delle strette connessioni con le membrane del tubulo a T ma, contrariamente a quello che succede nel muscolo scheletrico, il reticolo sarcoplasmatico forma tali connessioni (dette connessioni superficiali) anche con la superficie sarcolemmale.

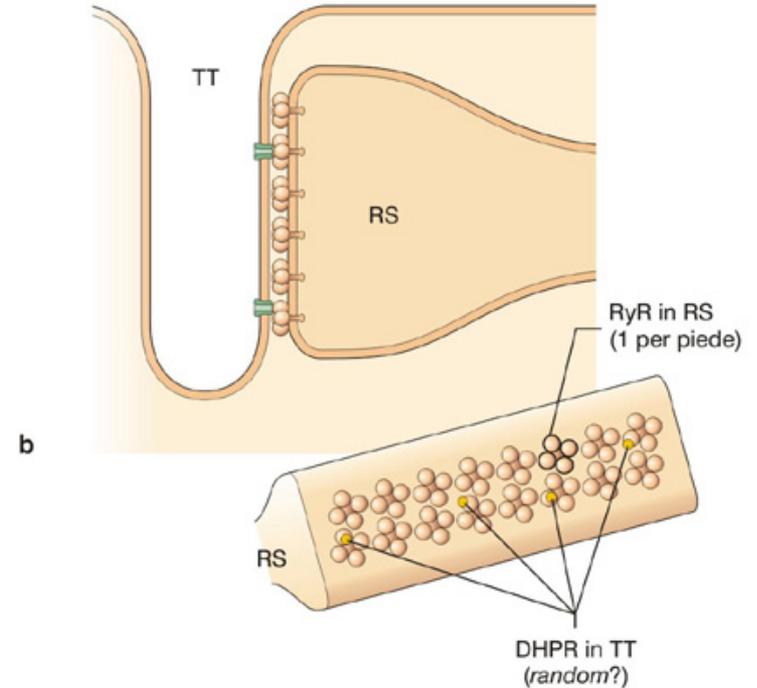
Le cellule muscolari cardiache hanno un diametro tra i 20-30 micrometri

### Muscolo cardiaco - CICR



© 2006 edi.ermes milano

### Muscolo cardiaco



© 2006 edi.ermes milano

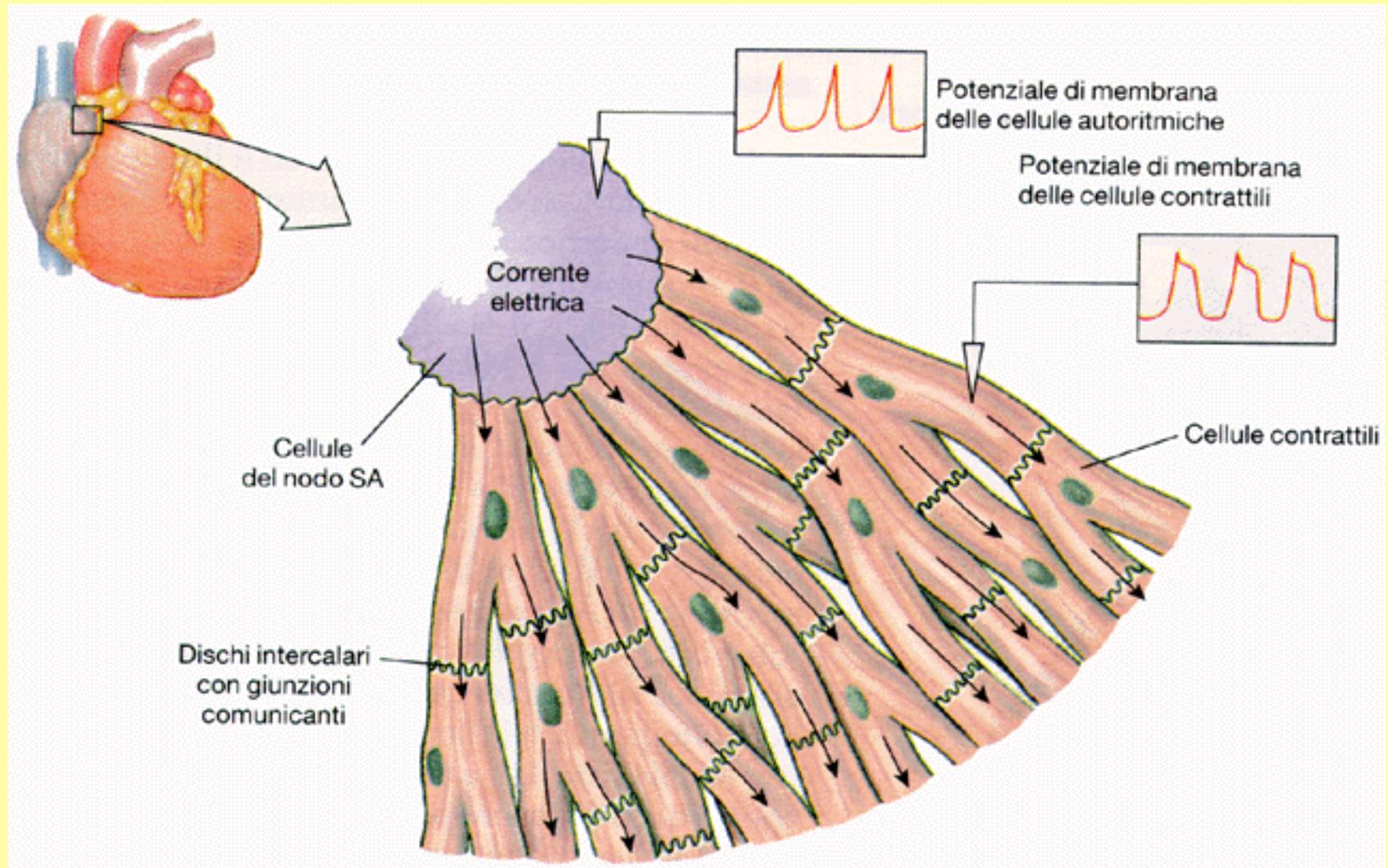
## rilascio di calcio indotto da calcio



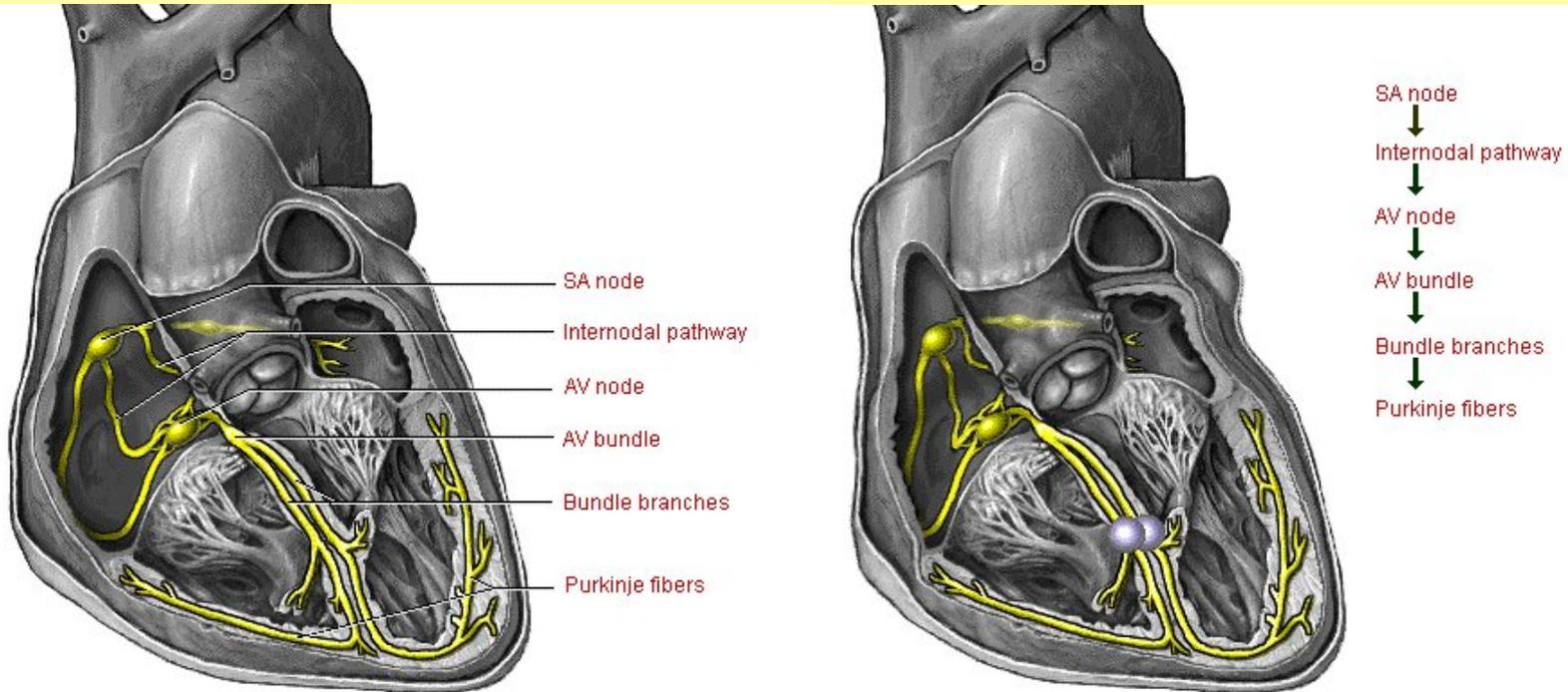
**Figura 14-7** ▶ Schema della sequenza di eventi che mettono capo all'attivazione dell'apparato contrattile nel muscolo cardiaco. I recettori rianodinici del miocardio vengono chiamati "RyR<sub>2</sub>".

*Accoppiamento eccitazione-contrazione  
fibra cardiaca*

# La conduzione elettrica nel tessuto cardiaco



# Tessuti del cuore



# Via interatriale

Atrio destro

Atrio sinistro

Nodo SA

Nodo AV

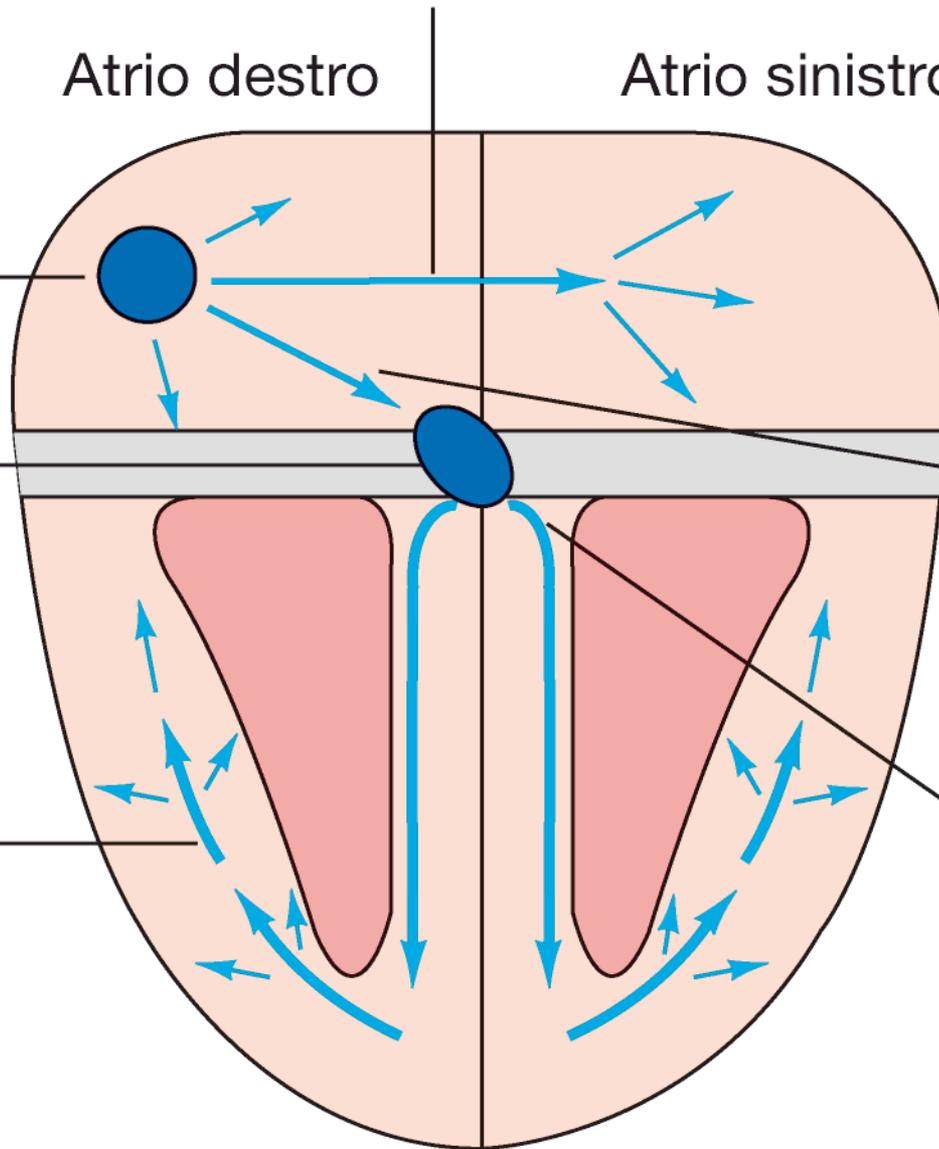
Via internodale

Fibre di Purkinje

Fascio di His

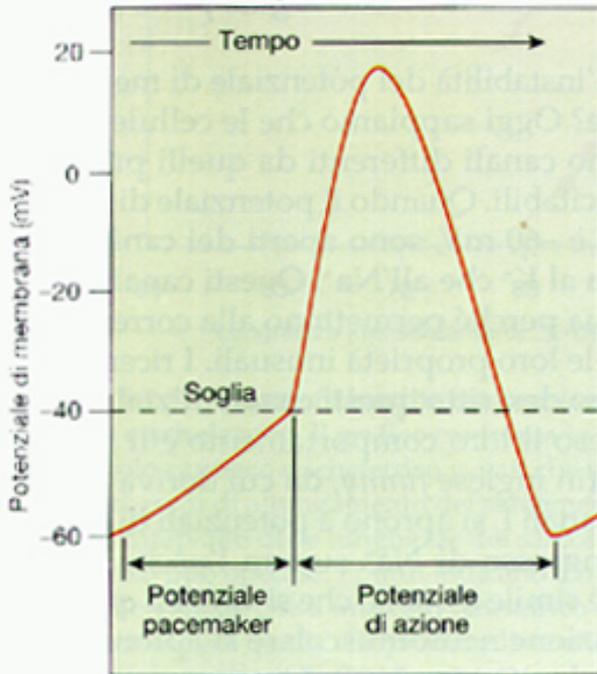
Ventricolo destro

Ventricolo sinistro

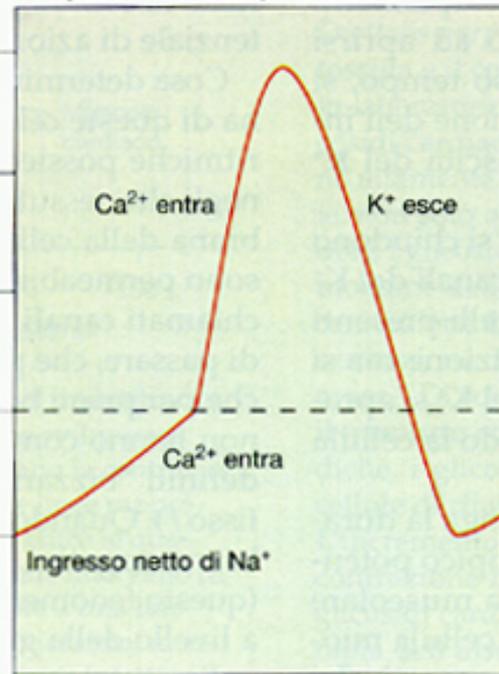


# Il ruolo del $\text{Ca}^{2+}$ nel PDA delle cellule pacemaker

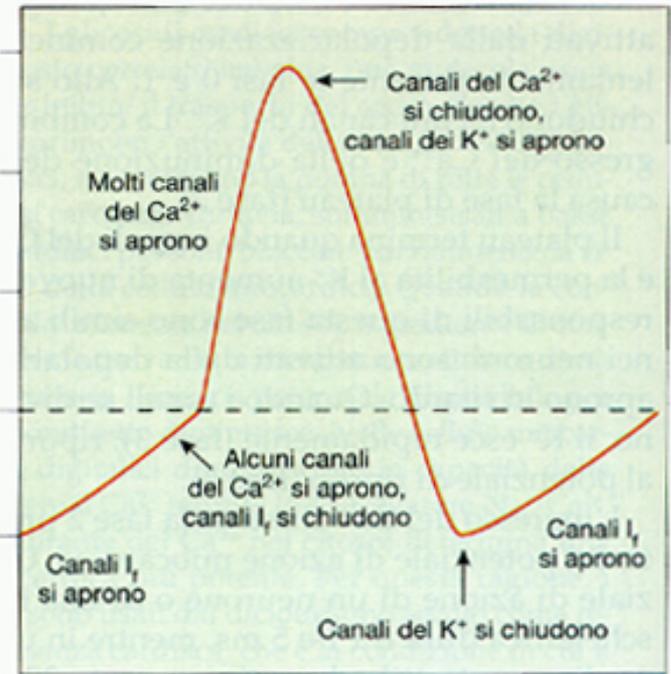
(a) Potenziali pacemaker (segnapassi) e potenziali di azione



(b) Movimenti ionici durante un potenziale pacemaker e un potenziale d'azione



(c) Stato dei diversi canali ionici



Fondamentali proprietà del cuore:

- 1- eccitabilità
- 2- conduttività
- 3- contrattilità
- 4- ritmicità

Nel miocardio atriale prevalgono:

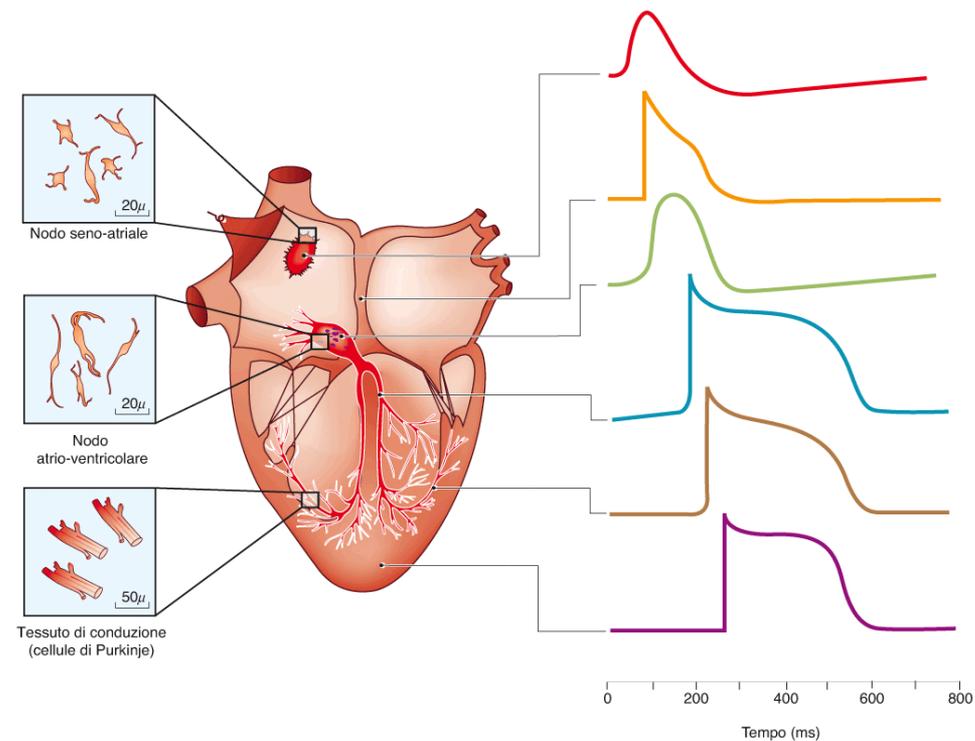
- 1- eccitabilità
- 2- conduttività

Nel miocardio ventricolare (o di lavoro) prevalgono:

- 1- eccitabilità
- 3- contrattilità

Nel sistema specifico (o di conduzione) prevalgono:

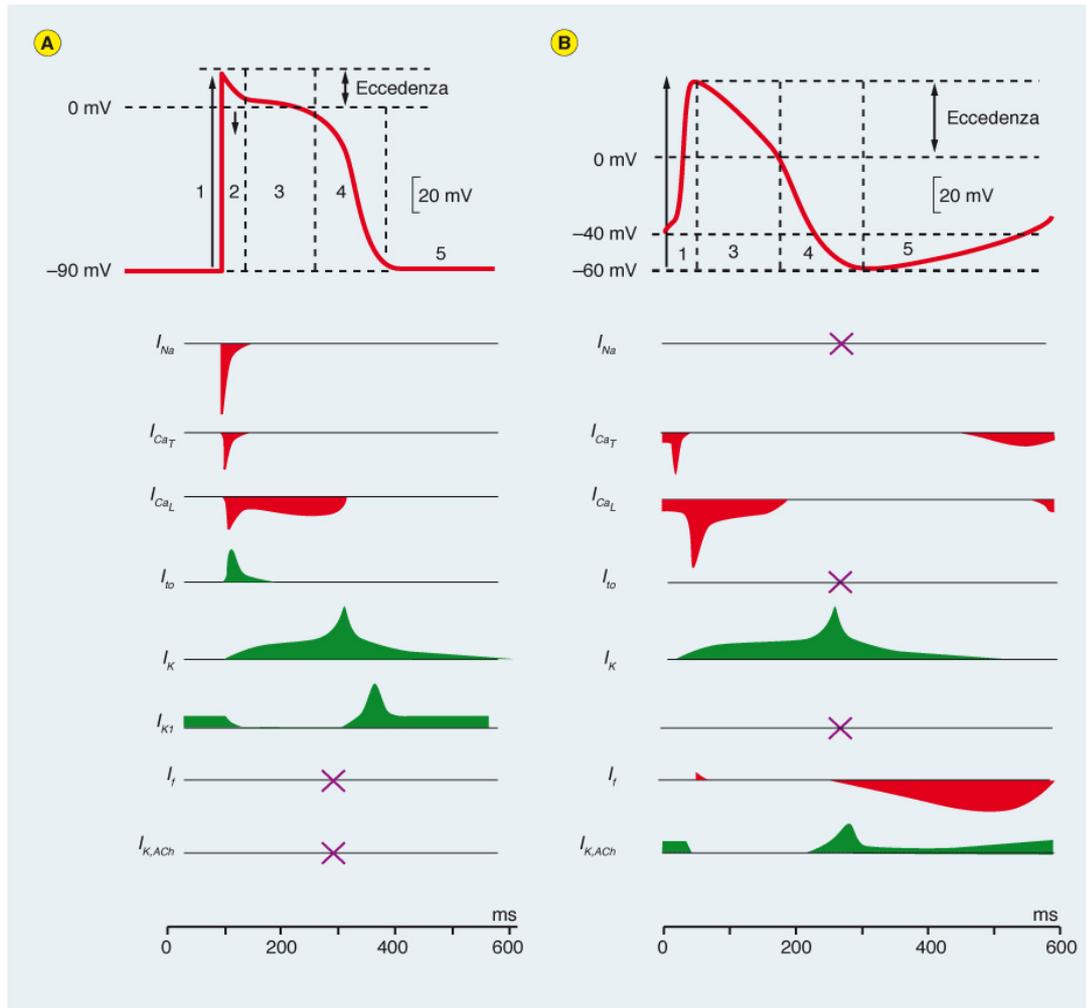
- 4- ritmicità



**Figura 14-2** ▶ Rappresentazione schematica del cuore umano, volta ad illustrare la disposizione anatomica del sistema specifico e la morfologia dei miociti delle sue diverse parti (*inserti*). Il NSA ed il NAV non sono interconnessi da un tessuto di conduzione specializzato, ma da miociti atriali organizzati in 4-5 "file" denominate *tratti internodali*. A destra sono disegnati, nella loro naturale successione temporale, i potenziali d'azione registrati intracellularmente nei miociti delle diverse parti del cuore. Si noti che i potenziali d'azione registrati nei miociti del NSA e del NAV non insorgono bruscamente dalla linea di base, ma gradualmente, per la presenza del "pre-potenziale".

# fibrocellule

# Cellule pace-maker

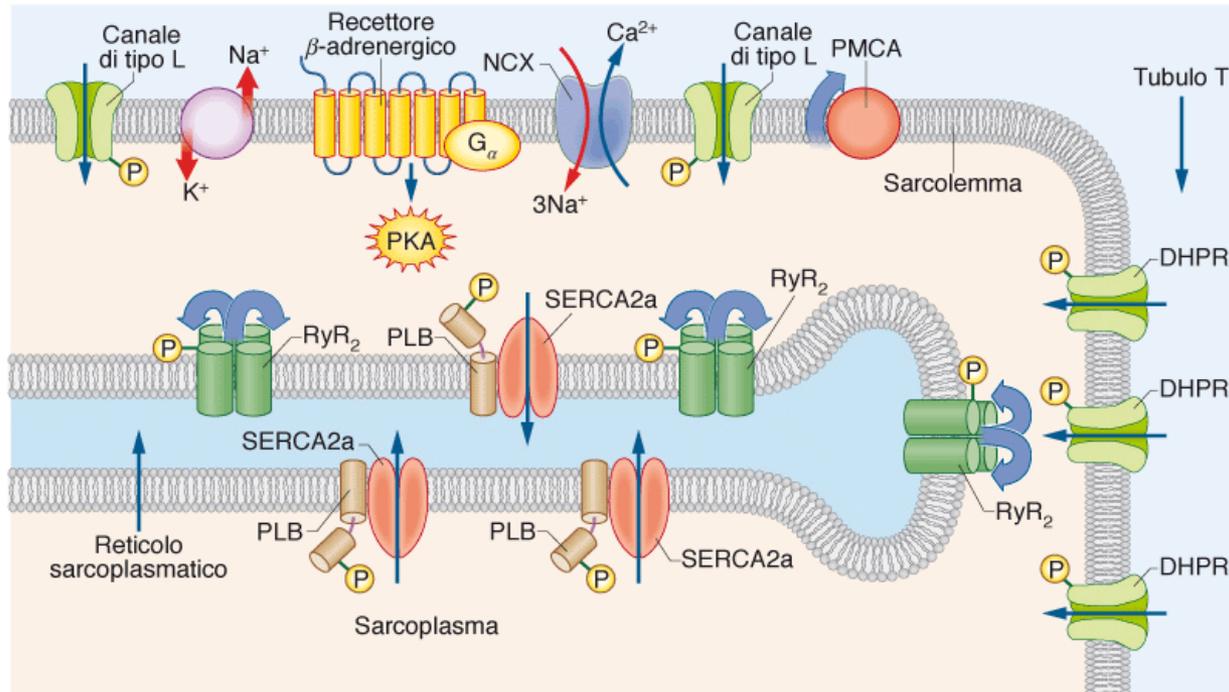


Rosso: correnti in ingresso

Verde: correnti in uscita

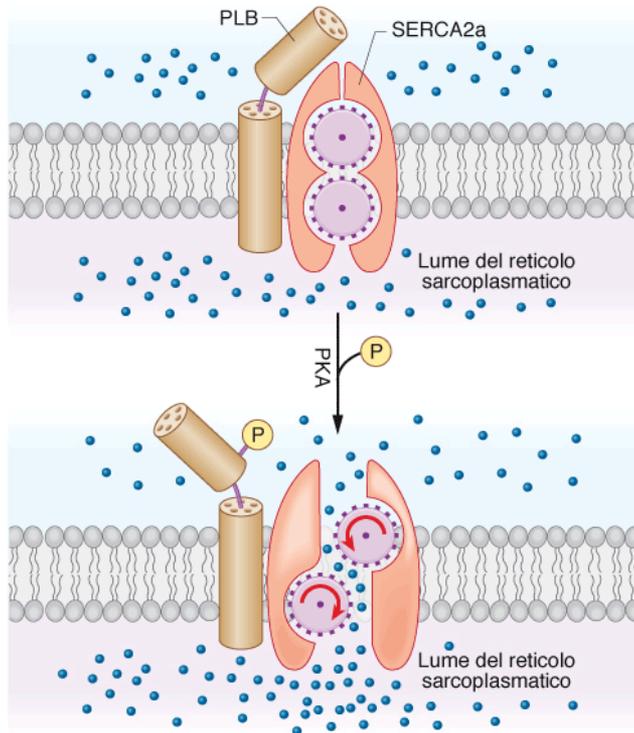
**Figura 14-4** ▶ Correnti ioniche implicate nella genesi del potenziale d'azione nei miociti del *miocardio di lavoro* (A) e nei miociti nodali del *sistema di conduzione* (B).

# Omeostasi del calcio nella fibra cardiaca e sviluppo di forza



**Figura 14-8** ► Rappresentazione schematica dei meccanismi di regolazione del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare nei miociti cardiaci e loro modulazione da parte dei recettori  $\beta$ -adrenergici attraverso la via fosforilativa  $G_\alpha \rightarrow \text{cAMP} \rightarrow \text{PKA} \rightarrow \text{P}$ . Durante la *sistole*, gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  entrano nel sarcoplasma tramite i canali di tipo L della membrana sarcolemmatica, i DHPR nella membrana dei tubuli T ed i canali  $\text{RyR}_2$  della membrana del reticolo sarcoplasmatico. Durante la *diastole*, gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  vengono "ricatturati" nel reticolo sarcoplasmatico ad opera della pompa  $\text{SERCA2a}$ , che è sotto il controllo inibitorio del *fosfolambano* (PLB). A diminuire la concentrazione intracellulare del  $\text{Ca}^{2+}$  partecipano anche lo scambiatore  $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX) e la pompa del  $\text{Ca}^{2+}$  (PMCA) del sarcolemma. Attivando i recettori  $\beta$ -adrenergici, le catecolamine *potenziano la contrazione* (effetto "inotropo") durante la *sistole*, mentre *facilitano il rilascio* (effetto "lusitropo") durante la *diastole*.

SERCA2A : espressa nel miocardio e nelle fibre scheletriche lente



**Figura 14-9** ► Rappresentazione schematica dell'interazione tra fosfolambano (PLB) e pompa del  $\text{Ca}^{2+}$  (SERCA2a) nella membrana del RL dei miociti cardiaci.

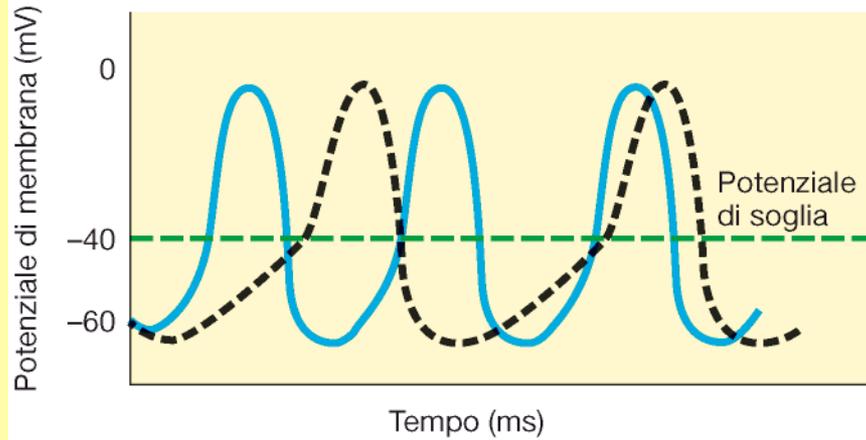
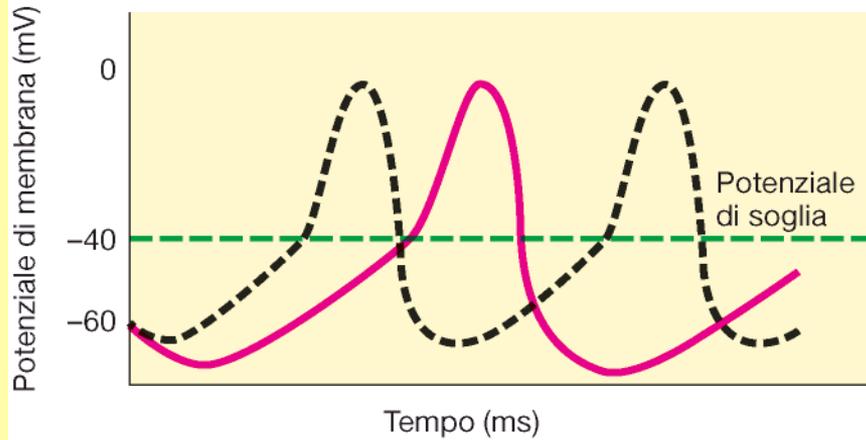
Fosfolambano o “recettore per il fosfato”:  
Nella forma defosforilata inibisce l'attività della SERCA; la sua fosforilazione da parte di PKA libera l'attività della SERCA che riassorbe il calcio nel reticolo.

Ne consegue una velocizzazione della fase di rilasciamento diastolico (effetto lusitropo) con conseguente aumento del tempo utili alla ricaptazione del calcio nel reticolo

Sistema regolatore estrinseco:

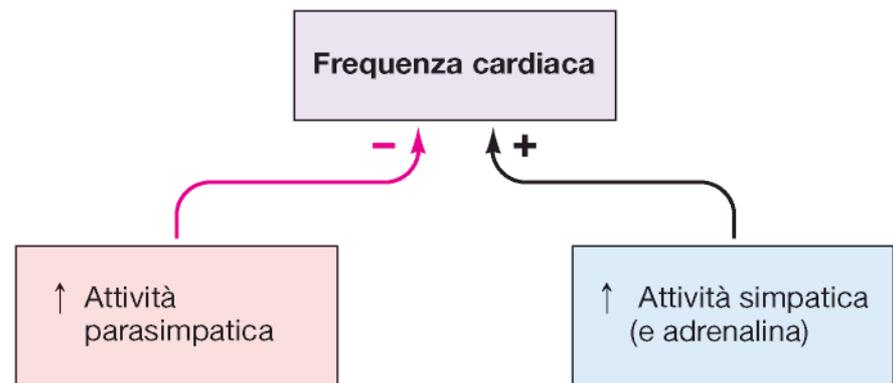
Catecolamine di origine endocrina o simpatica attraverso i recettori beta non solo aumentano l'apertura dei canali DHPR e RyR2 ma aumentano anche l'attività della SERCA2A

- Attività pacemaker intrinseca del nodo SA
- Attività pacemaker del nodo SA in seguito a stimolazione parasimpatica
- Attività pacemaker del nodo SA in seguito a stimolazione simpatica



(a)

***Il cuore è costantemente mantenuto sotto freno vagale***



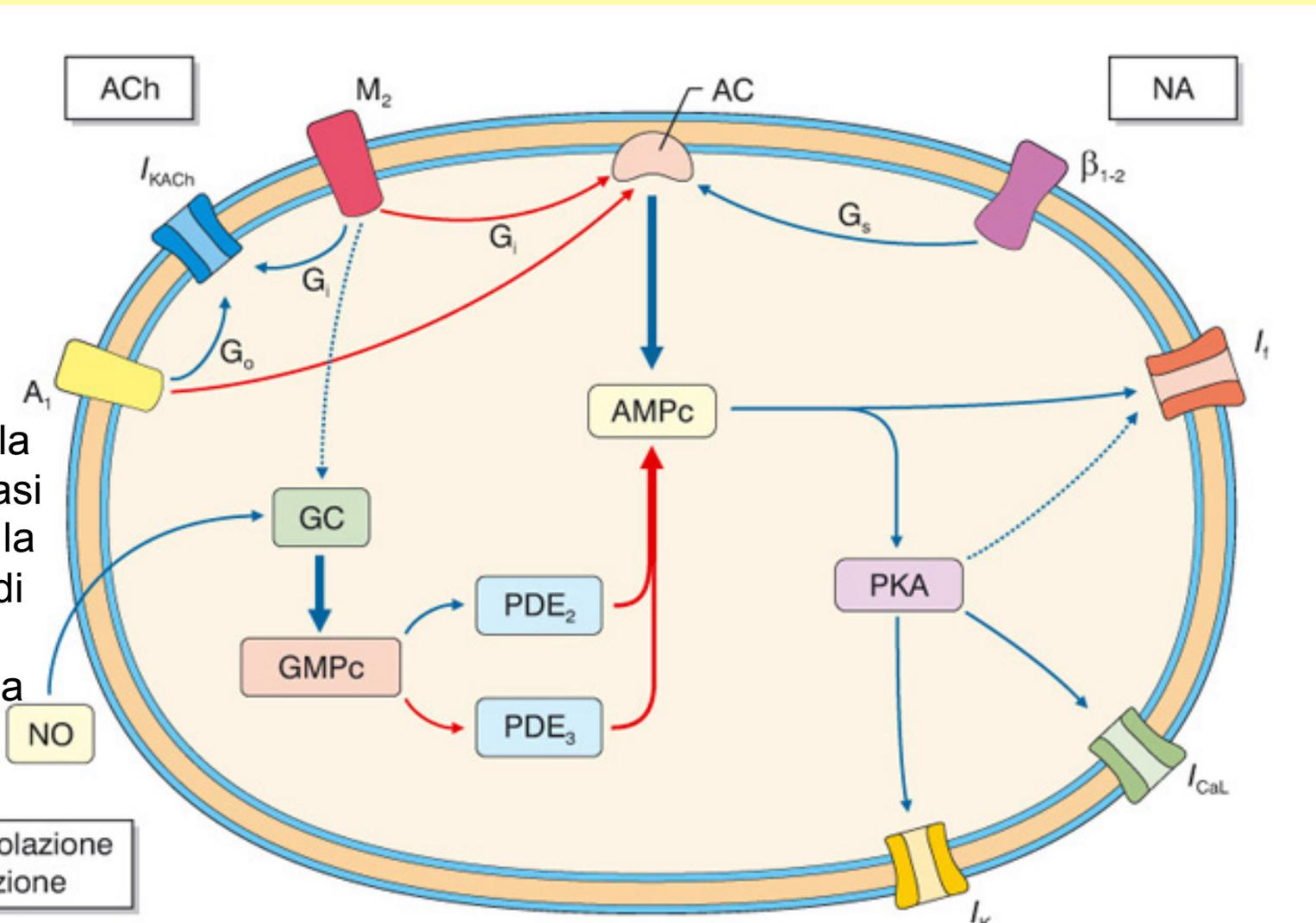
(b)

Ruolo del neurotrasmettitori Acetilcolina e Noradrenalina del sistema nervoso autonomo nella modulazione delle cellule pacemaker:

Ach lega il recettore M2 e via proteina Gi inibisce la formazione di AMPc

NA lega il recettore beta1 e via Gs stimola la formazione di AMPc

Guanilato ciclasti stimola fosfodiesterasi che inibisce la formazione di AMPc rallentando la corrente If



# Classificazione dei recettori per le catecolamine

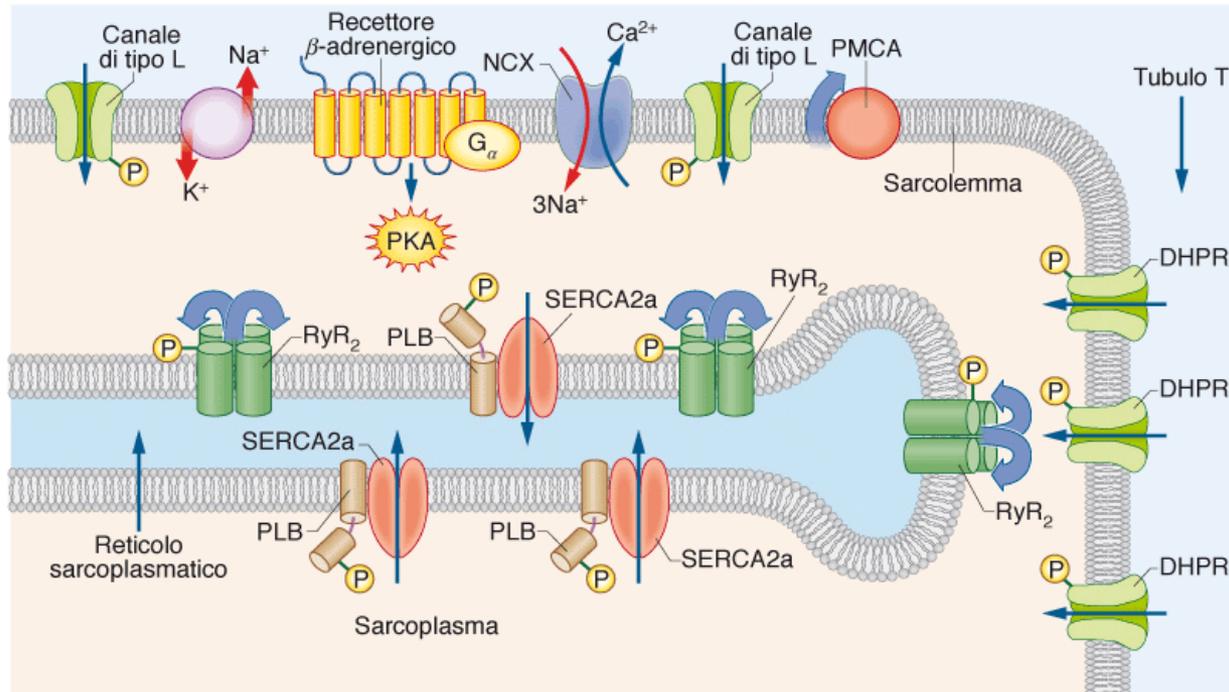
<i>Tipo di recettore</i>	<i>Bersaglio</i>	<i>Effetto</i>	<i>Agonista</i>
$\beta_1$	Nodo SA Sist. cond. card. Miocardio di lavoro	↑ freq. cardiaca ↑ veloc. conduz. ↑ forza contraz.	Noradr. e adren. Noradr. e adren. Noradr. e adren.
$\beta_2$	Musc. liscio arterie e vene	Vasodilatazione	Adrenalina

# Influenza del SN sulla frequenza cardiaca

La stimolazione simpatica (*noradrenalina*) e l'*adrenalina* circolante depolarizzano le cellule pacemaker aumentando la velocità di depolarizzazione (incremento del flusso di ioni attraverso i canali  $I_f$  e per il  $Ca^{2+}$ ).  
Raggiungendo più rapidamente la soglia aumenta la frequenza (*azione cronotropa positiva*).

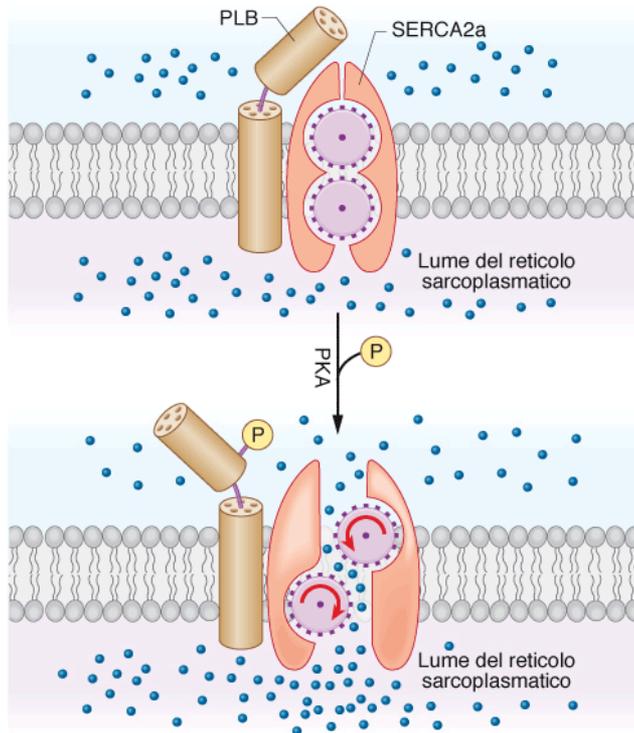
La stimolazione parasimpatica (*Ach*) iperpolarizza le cellule pacemaker e rallenta la depolarizzazione (aumento della permeabilità per il  $K^+$  e diminuzione per il  $Ca^{2+}$ ).  
Raggiungendo più lentamente la soglia rallenta la frequenza (*azione cronotropa negativa*).

# Omeostasi del calcio nella fibra cardiaca e sviluppo di forza



**Figura 14-8** ► Rappresentazione schematica dei meccanismi di regolazione del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare nei miociti cardiaci e loro modulazione da parte dei recettori  $\beta$ -adrenergici attraverso la via fosforilativa  $G_\alpha \rightarrow \text{cAMP} \rightarrow \text{PKA} \rightarrow \text{P}$ . Durante la *sistole*, gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  entrano nel sarcoplasma tramite i canali di tipo L della membrana sarcolemmatica, i DHPR nella membrana dei tubuli T ed i canali  $\text{RyR}_2$  della membrana del reticolo sarcoplasmatico. Durante la *diastole*, gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  vengono "ricatturati" nel reticolo sarcoplasmatico ad opera della pompa  $\text{SERCA2a}$ , che è sotto il controllo inibitorio del *fosfolambano* (PLB). A diminuire la concentrazione intracellulare del  $\text{Ca}^{2+}$  partecipano anche lo scambiatore  $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX) e la pompa del  $\text{Ca}^{2+}$  (PMCA) del sarcolemma. Attivando i recettori  $\beta$ -adrenergici, le catecolamine *potenziano la contrazione* (effetto "inotropo") durante la *sistole*, mentre *facilitano il rilascio* (effetto "lusitropo") durante la *diastole*.

SERCA2A : espressa nel miocardio e nelle fibre scheletriche lente



**Figura 14-9** ► Rappresentazione schematica dell'interazione tra fosfolambano (PLB) e pompa del  $\text{Ca}^{2+}$  (SERCA2a) nella membrana del RL dei miociti cardiaci.

Fosfolambano o “recettore per il fosfato”:  
Nella forma defosforilata inibisce l'attività della SERCA; la sua fosforilazione da parte di PKA libera l'attività della SERCA che riassorbe il calcio nel reticolo.

Ne consegue una velocizzazione della fase di rilasciamento diastolico (effetto lusitropo) con conseguente aumento del tempo utili alla ricaptazione del calcio nel reticolo

Sistema regolatore estrinseco:

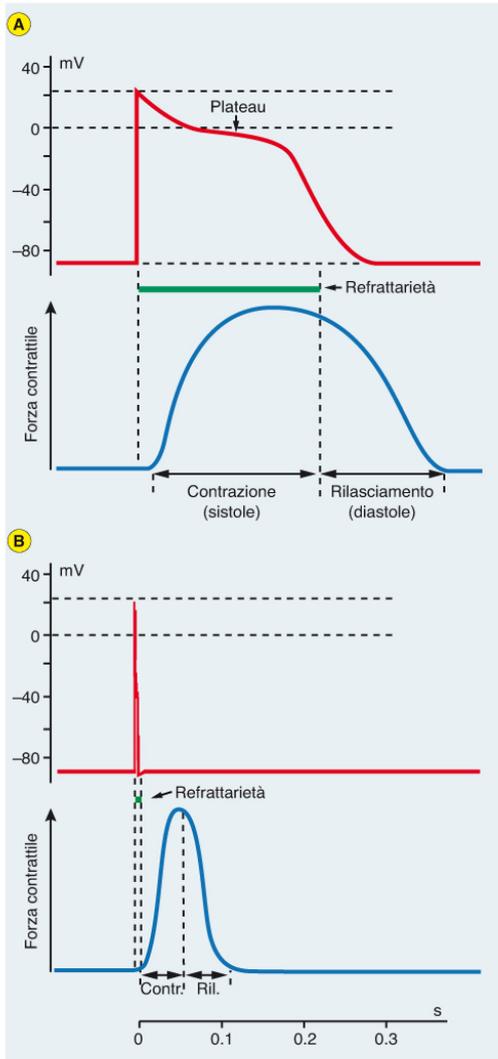
Catecolamine di origine endocrina o simpatica attraverso i recettori beta non solo aumentano l'apertura dei canali DHPR e RyR2 ma aumentano anche l'attività della SERCA2A

# *Proprietà meccaniche*

# Relazione tra potenziale d'azione e sviluppo di forza

Fibre cardiache

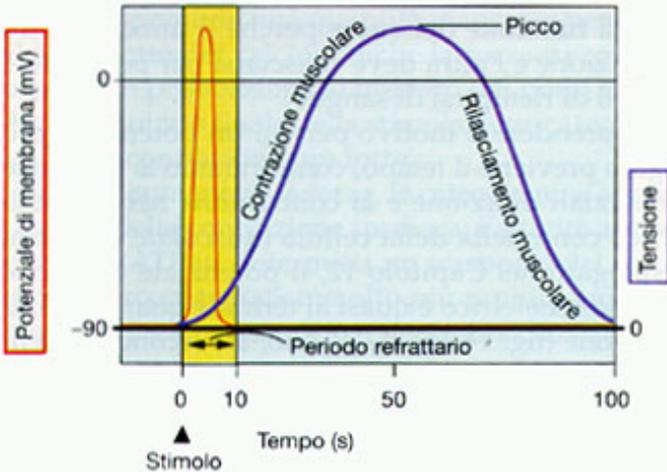
Fibre scheletriche



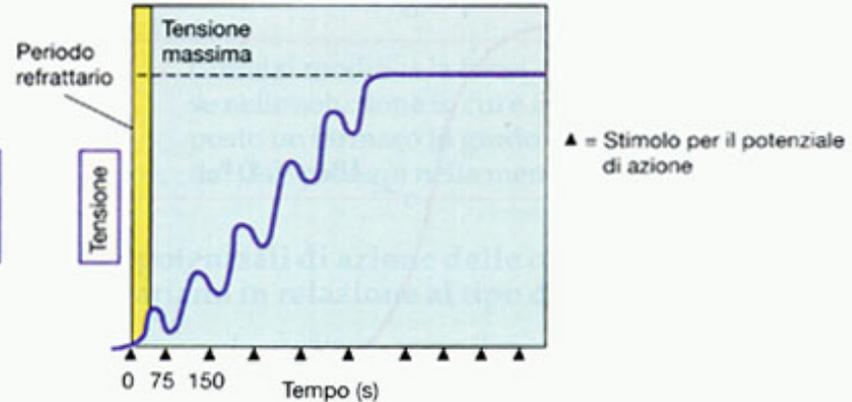
**Figura 14-5** ▶ **A:** Sviluppo della *forza contrattile* (in blu) e della *refrattarietà* (in verde) nel miocardio. **B:** Lo stesso, nel muscolo scheletrico.

# Potenziali nei muscoli scheletrico e cardiaco

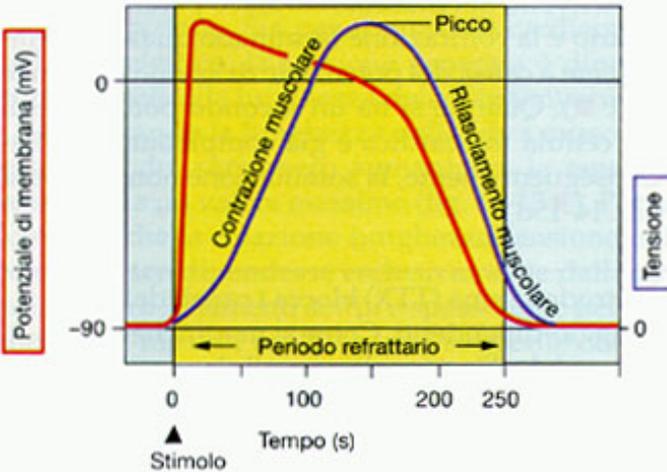
(a) Fibra muscolare scheletrica rapida



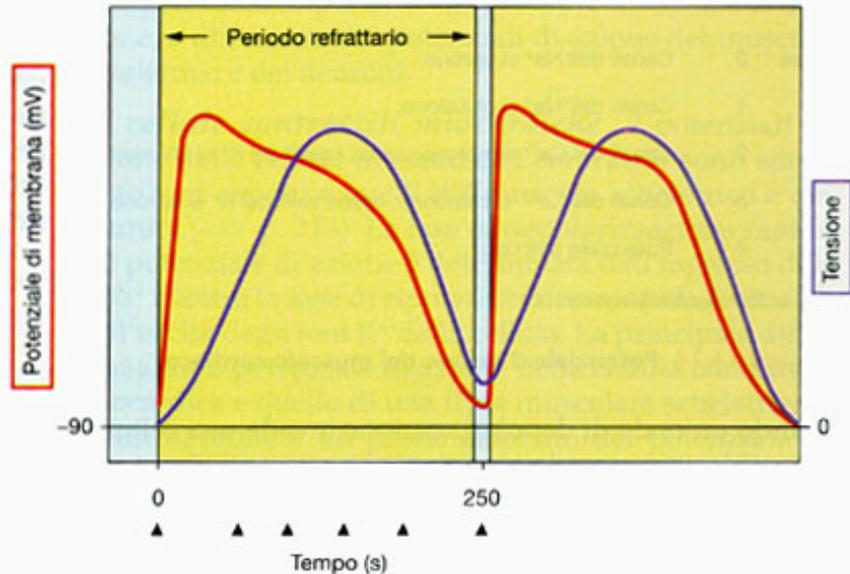
(b) Tetano in una fibra muscolare scheletrica. I potenziali di azione non vengono mostrati.



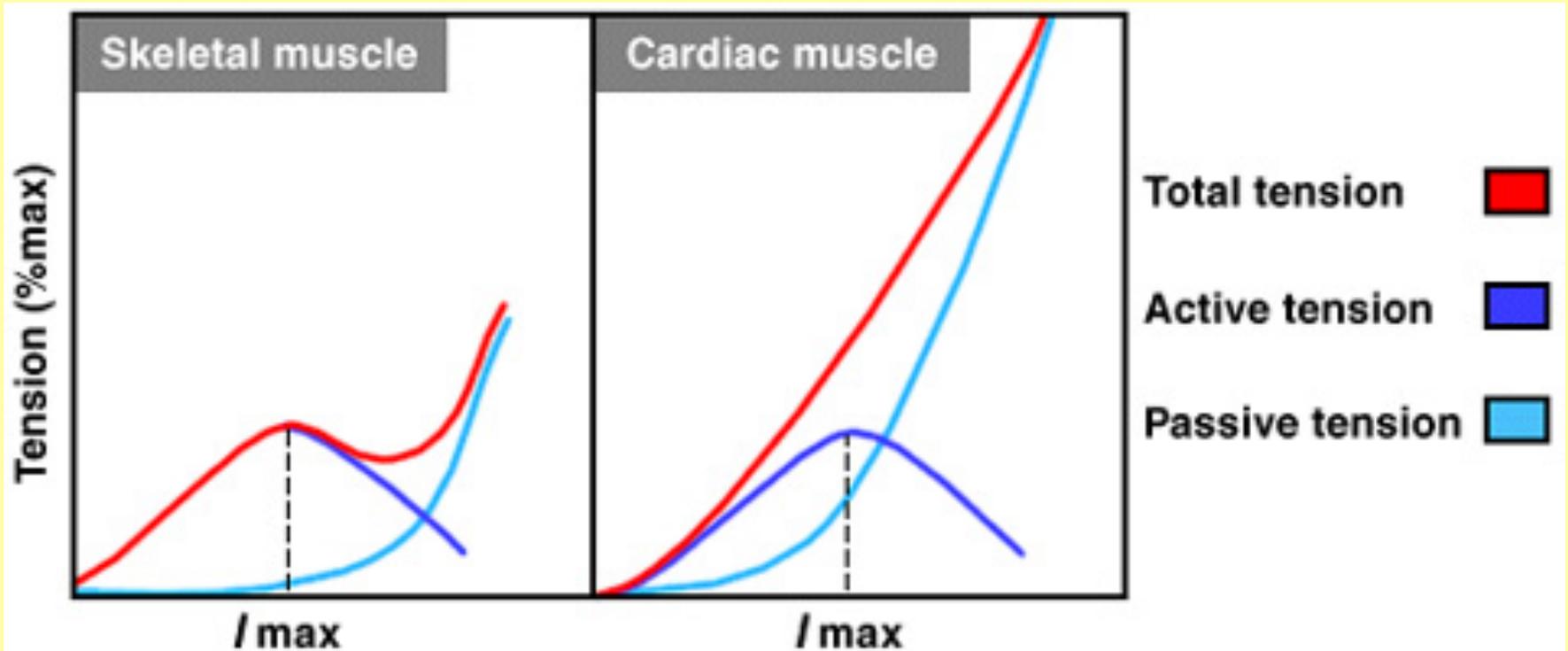
(c) Fibra muscolare cardiaca



(d) Il lungo periodo refrattario del muscolo cardiaco impedisce il tetano.

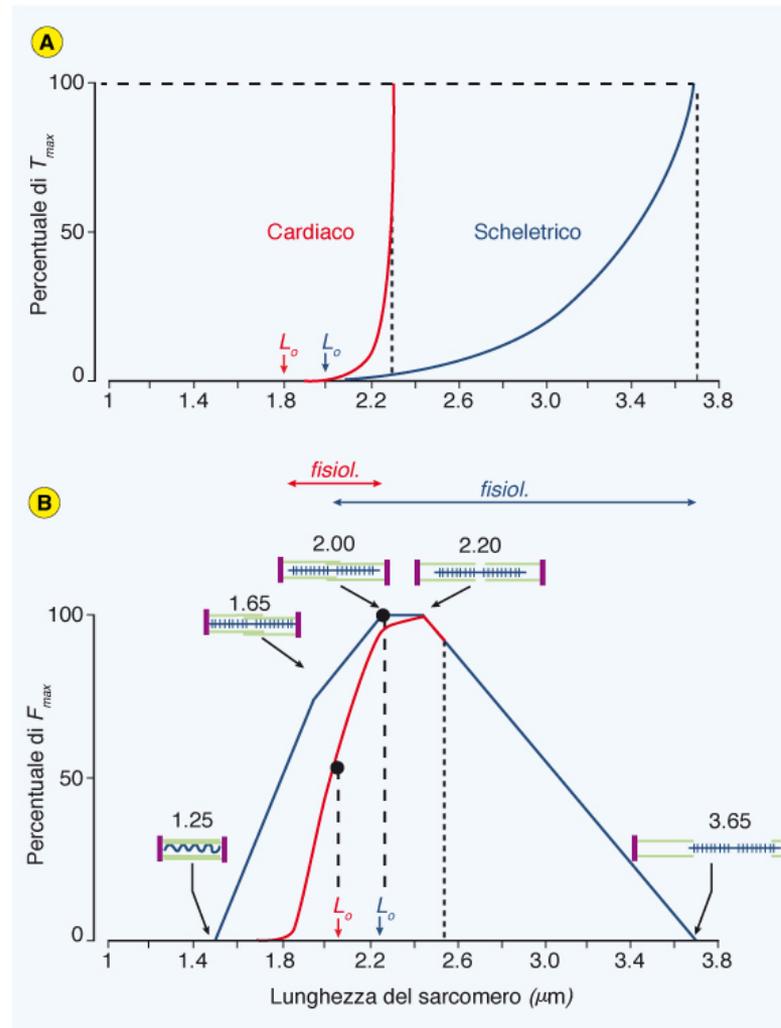


Gli elementi passivi del tessuto connettivo nel muscolo cardiaco, comunque, sono più rigidi e la relazione tra la lunghezza e la forza passiva è spostata a sinistra rispetto al picco della curva lunghezza-forza attiva



# Le proprietà elastiche passive del miocardio sono “più rigide” del muscolo scheletrico

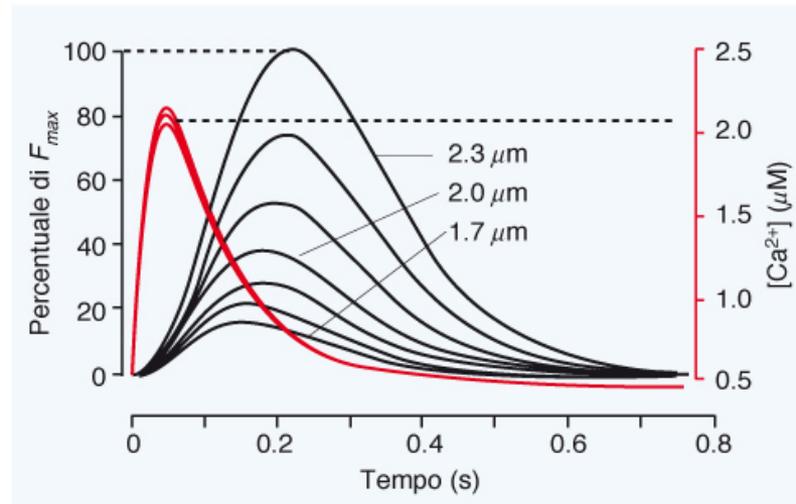
**Figura 14-11 ► A:** Confronto tra i diagrammi di elasticità di un sarcomero cardiaco (in rosso) e di un sarcomero scheletrico (in blu), normalizzati per la massima tensione passiva ( $T_{max}$ , in  $\text{kg}/\text{mm}^2$ ) che limita il loro ambito operativo. Si noti che la distensibilità del sarcomero cardiaco è molto inferiore a quella del sarcomero scheletrico; anche la sua lunghezza d'equilibrio  $L_0$  è minore. **B:** Confronto tra le massime forze isometriche erogate dai due tipi di sarcomeri in funzione delle lunghezze (diagrammi  $F/L$ ), normalizzate per la massima forza di cui sono capaci ( $F_{max}$ ). Si noti la maggiore pendenza della relazione  $F/L$  del sarcomero miocardico (in rosso).



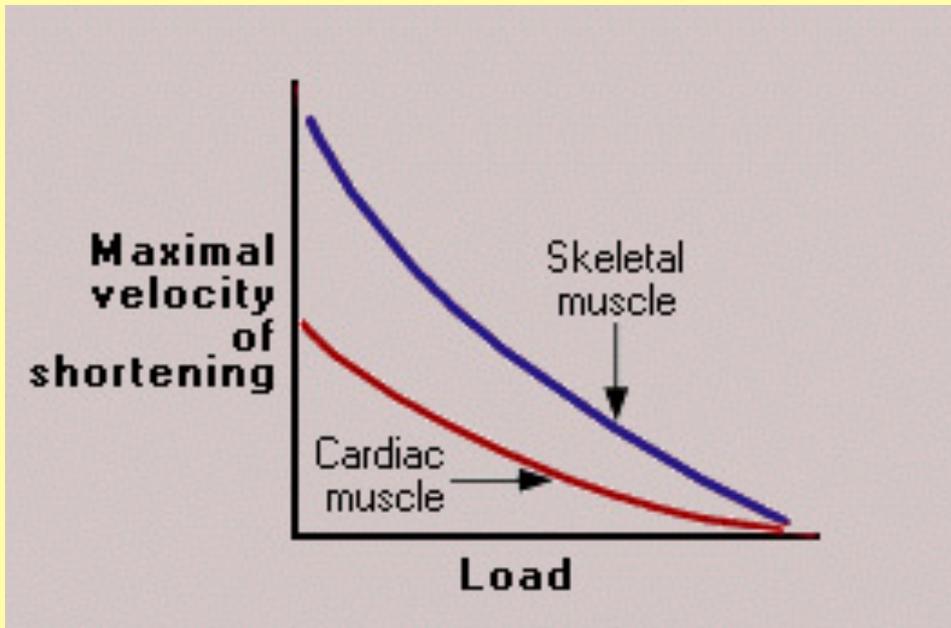
V. Taglietti  
FISIOLOGIA e BIOFISICA delle cellule - V Ed.  
EdiSES

La curva tensione-lunghezza ha un andamento a campana con aspetti peculiari, alla lunghezza del riposo,  $L_0$ , viene erogata una forza inferiore alla forza massima

La curva tensione-lunghezza ha un andamento a campana con aspetti peculiari, stirando progressivamente la fibra, la forza erogata aumenta. Questo significa che per aumenti fisiologici del post carico, volume di sangue nel ventricolo, la forza di contrazione del ventricolo aumenta grazie allo stiramento delle sue fibre.



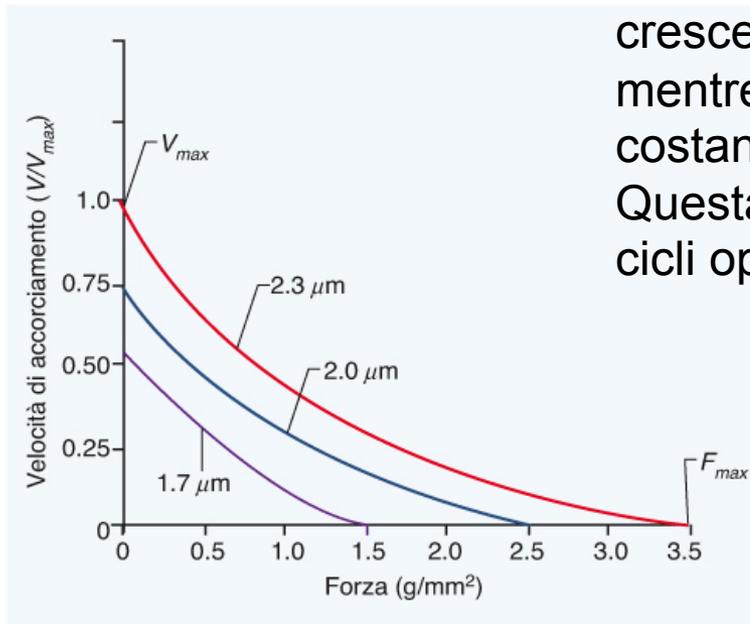
**Figura 14-12** ► Aumentando la lunghezza media dei sarcomeri di una trabecola ventricolare di ratto nell'intervallo tra 1.7 e 2.3  $\mu m$ , la forza contrattile (in nero) aumenta in modo evidente, mentre il "transiente" intracellulare di  $Ca^{2+}$ , misurato con un adatto *probe* fluorescente (in rosso), rimane invariato.



Il cuore esprime la miosina II lenta

La relazione forza-velocità del muscolo cardiaco è simile a quello del muscolo scheletrico, eccetto che la velocità massima di accorciamento è più bassa. Questo è in accordo con una velocità più bassa della ATPase della miosina cardiaca e con la più lenta velocità dei cicli dei ponti trasversali.

La velocità max di accorciamento aumenta al crescere della lunghezza iniziale della fibra mentre nel muscolo scheletrico rimane costante per il tipo di fibra. Questa caratteristica risiede nella velocità dei cicli operativi.



**Figura 14-13** ► Relazioni  $F/V$  del sarcomero di un muscolo papillare, ottenute a diverse lunghezze iniziali (indicate in  $\mu m$ ) e normalizzate per la massima velocità osservata.

**Il muscolo cardiaco dipende pesantemente dal metabolismo aerobico e pertanto contiene molti mitocondri e molta mioglobina. La mioglobina conferisce al cuore il suo caratteristico colore rosso. Come studiato in precedenza, il metabolismo aerobico è più efficiente della glicolisi nel produrre ATP. I problemi sorgono quando l'approvvigionamento di ossigeno è scarso. Questo ed altre difficoltà insorgono quando il flusso di sangue che irrorava una regione del cuore è scarso o bloccato completamente. La contrazione si indebolisce rapidamente o si ferma del tutto, e se il flusso del sangue è ristretto per abbastanza tempo, le cellule del miocardio moriranno.**