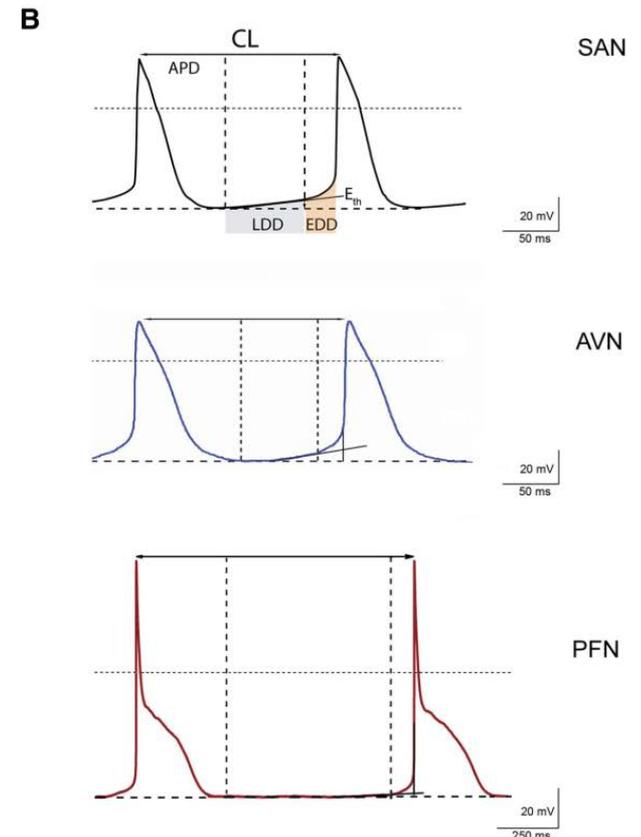
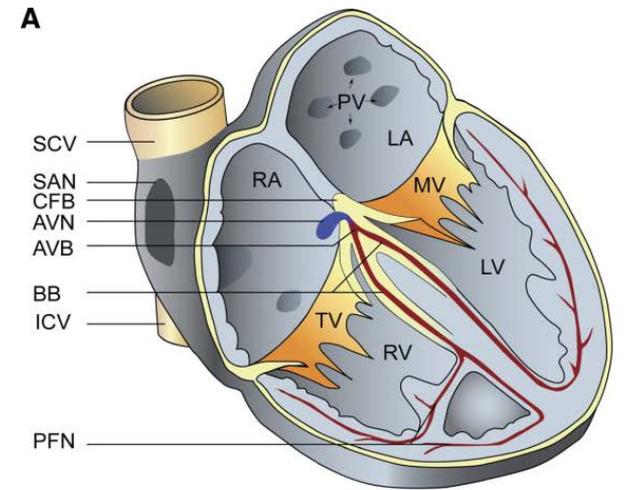


Meccanismi cellulari e molecolari dell'automatismo cardiaco

- K. Y. Bogdanov, T. M. Vinogradova, E. G. Lakatta. Sinoatrial nodal cell ryanodine receptor and Na⁺-Ca²⁺ exchanger. Molecular partners in pacemaker regulation. *Circulation Research* **88**, 1254-1258, 2001.
- T. M. Vinogradova, V. A. Maltsev, K. Y. Bogdanov, A. E. Lyashkov, E. G. Lakatta. Rhythmic Ca²⁺ oscillations drive sinoatrial nodal cell pacemaker function to make the heart tick. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1047**, 138-156, 2005.
- V. A. Maltsev, E. G. Lakatta. Dynamic interactions of an intracellular Ca²⁺ clock and membrane ion channel clock underlie robust initiation and regulation of cardiac pacemaker function. *Cardiovasc. Res.* **77**, 274-284, 2008.
- M.E. Mangoni, J. Nargeot. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol. Rev.* **88**, 919-982, 2008.

Cellule pacemaker cardiache

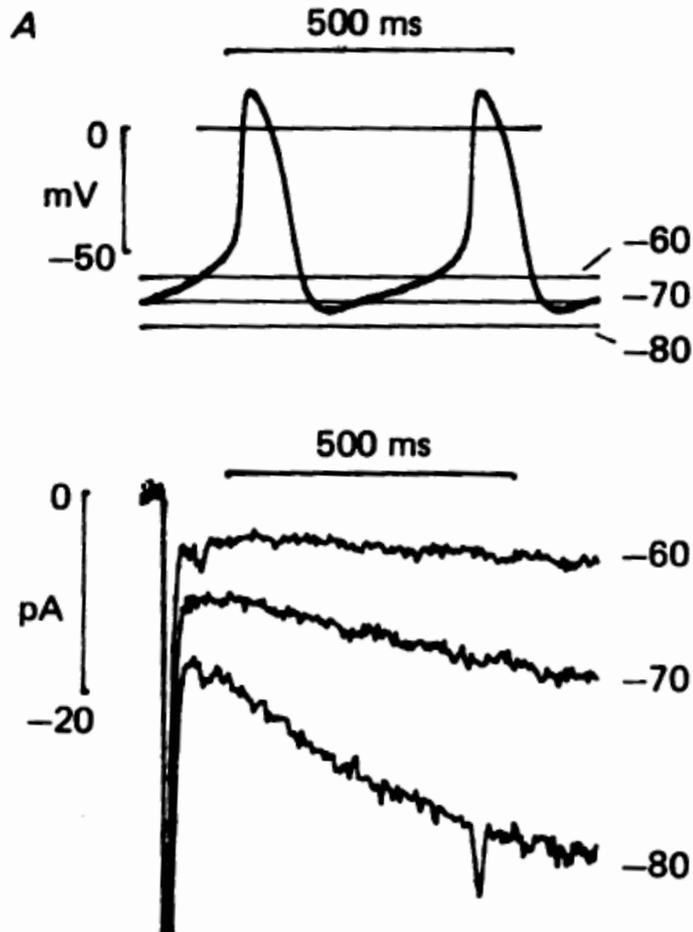
Nel cuore dei vertebrati l'automatismo dipende dall'attività di cellule "pacemaker" specializzate, caratterizzate da bassa contrattilità e dalla capacità di generare oscillazioni periodiche del potenziale di membrana. Le cellule pacemaker, nel cuore di mammifero, sono localizzate nel **nodo senoatriale (SAN)**, nel **nodo atrioventricolare (AVN)** e nelle **fibre di Purkinje (PFN)**. Il potenziale di membrana, durante la diastole, non ha un valore costante, ma diventa progressivamente meno negativo (**depolarizzazione diastolica o potenziale pacemaker**) fino a raggiungere la soglia per la nascita del potenziale d'azione. Nella depolarizzazione diastolica (DD) si distingue una fase lineare (LDD), con pendenza maggiore nelle cellule del SAN (SANC), e una fase esponenziale (EDD) che precede il raggiungimento della soglia.



Principali canali ionici presenti nelle cellule pacemaker e loro ruolo nella genesi dell'automatismo cardiaco

Canali f o HCN (1)

Canali voltaggio-dipendenti, attivati da cAMP, permeabili a Na^+ e K^+ , trasportano una corrente depolarizzante, la i_f , che si attiva con l'iperpolarizzazione della membrana, tra -50 e -65 mV.



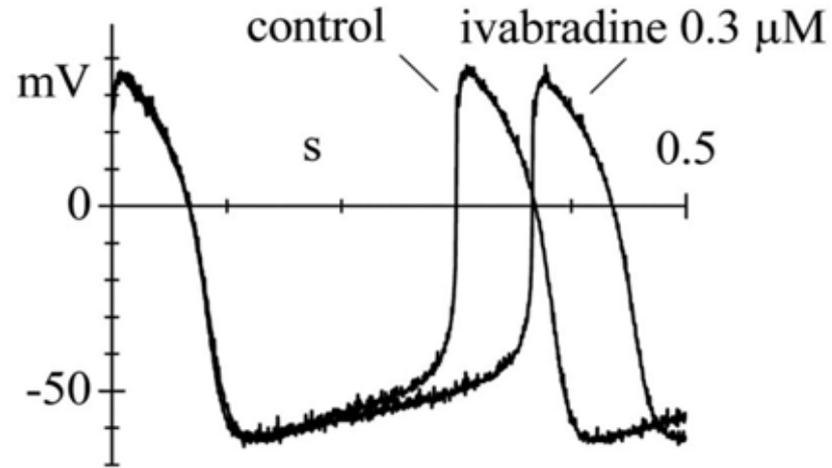
Registrazioni di corrente (pannello inferiore) da cellule SAN isolate in risposta a iperpolarizzazioni di membrana da un potenziale iniziale di -40 mV. Aumentando il grado di iperpolarizzazione da -60 a -80 mV l'ampiezza della corrente inward, i_f , aumenta.

Nel pannello superiore sono mostrati i potenziali spontanei registrati in assenza di blocco del voltaggio: la DD si verifica a potenziali di membrana ai quali la i_f è attiva.

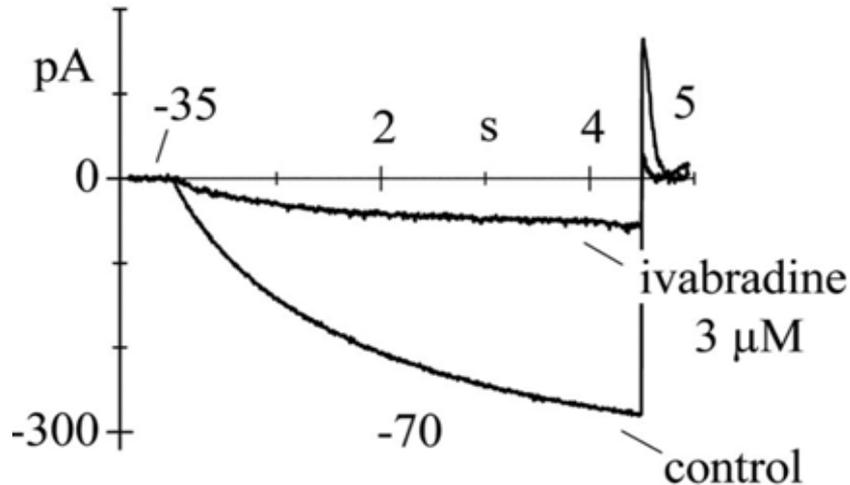
HCN= Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channels

Canali f o HCN (2)

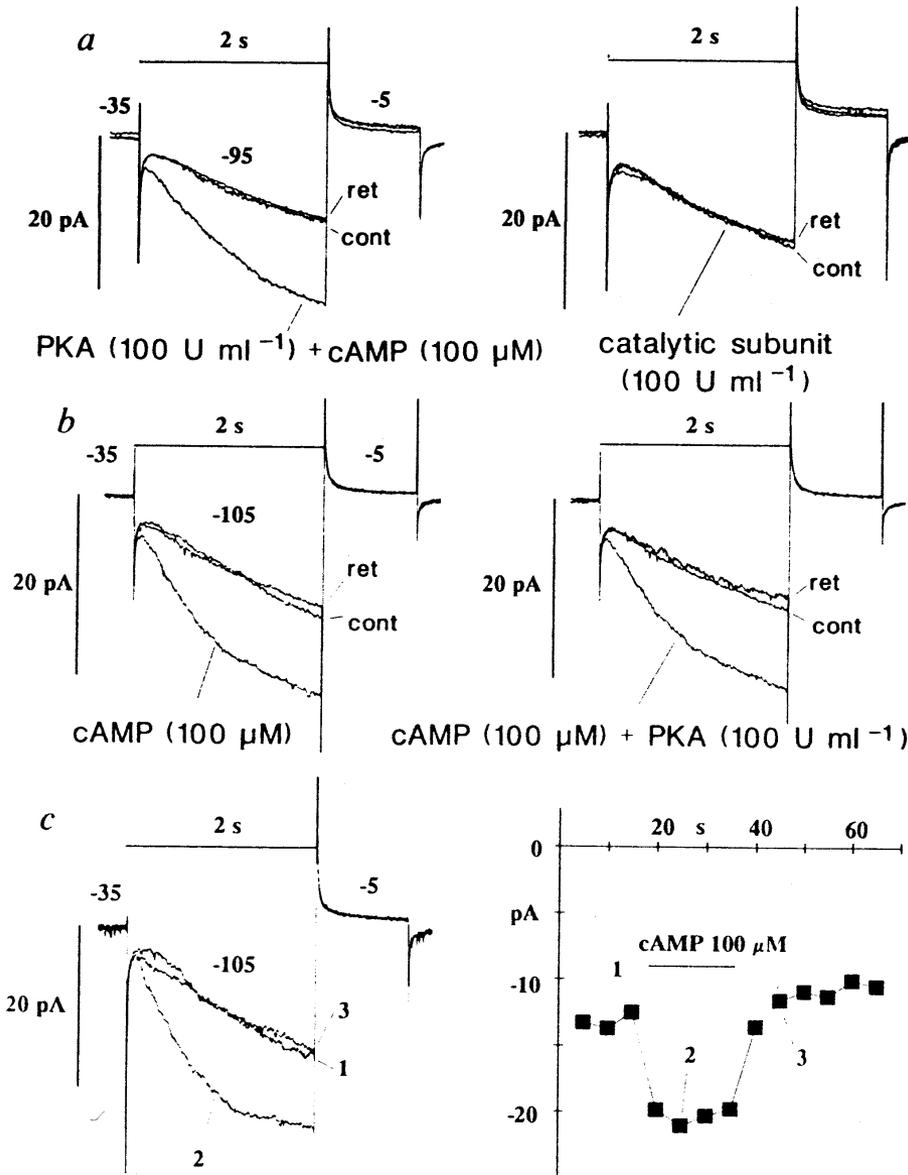
La if è responsabile della fase lineare della DD.



Il trattamento con ivabradina, un farmaco che blocca i canali HCN, riduce la pendenza della fase lineare della DD senza alterare alcun altro parametro del potenziale d'azione



Canali f o HCN (3)



Il canale HCN è attivato direttamente dal cAMP

i_f è registrata da macro patches contenenti centinaia di canali, in configurazione inside out, in risposta a iperpolarizzazioni da -35 a -95 o -105 mV. Pannello **a**: sinistra, l'aggiunta di PKA e cAMP al bagno induce l'aumento di i_f . Destra: l'aggiunta della sola subunità catalitica della PKA non ha alcun effetto. Pannello **b**: sinistra, l'aumento della i_f si osserva anche quando viene aggiunto il solo cAMP e l'aggiunta di PKA (destra) non modifica la risposta.

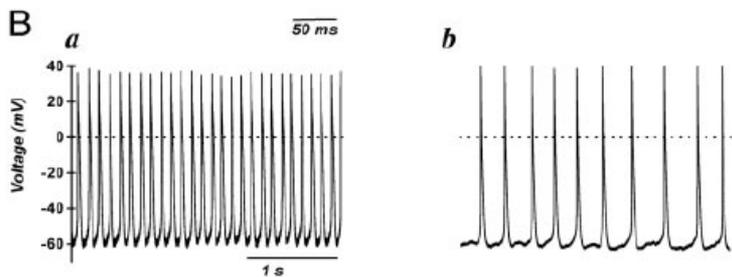
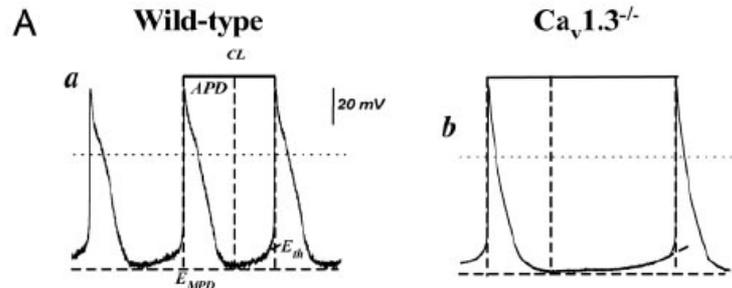
Pannello **c**: sinistra, il cAMP, aggiunto in assenza di ATP, ha ancora un effetto potenziante sulla i_f . Destra: andamento temporale dell'azione del cAMP.

Il cAMP agisce direttamente sui canali senza intervento di chinasi.

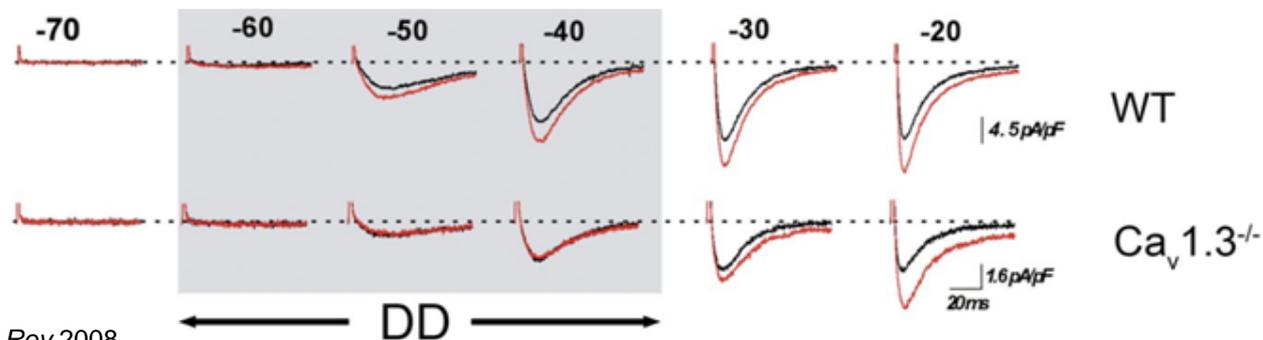
In vivo il cAMP modula la sensibilità del canale all'iperpolarizzazione.

Canali voltaggio dipendenti del Ca^{2+} di tipo L

Sensibili alle **diidropiridine** (DHP), si attivano con la depolarizzazione intorno a -50 mV, sono modulati da PKA e CaMKII. Sono coinvolti nella fase di salita del PdA e sembrano implicati anche nella DD.



C



Topi knock out per l'isoforma 1.3 del canale L del Ca^{2+} mostrano una riduzione nella frequenza spontanea dei PdA delle SANC rispetto al WT (pannelli A e B).

Nel pannello C sono riportati gli effetti di un attivatore (BayK 8644) della $i_{\text{Ca,L}}$ (tracce rosse) nei topi WT e $\text{Ca}_v1.3^{-/-}$. Nei topi knock out la corrente di Ca^{2+} non è influenzata dall'attivatore per valori di potenziali più negativi di -30 mV, indicando che l'assenza dei canali $\text{Ca}_v1.3$ abolisce una componente della corrente del Ca^{2+} attiva nell'intervallo di potenziali di membrana corrispondenti alla DD.

La risposta che rimane nei topi $\text{Ca}_v1.3^{-/-}$ è dovuta alla presenza di canali $\text{Ca}_v1.2$ (canali di tipo L responsabili della fase di salita e di plateau del PdA) e canali Ca_v3 (canali di tipo T, responsabili di una corrente transiente di Ca a V_m intorno a -50 mV)

Canali voltaggio dipendenti del Ca^{2+} di tipo T

Attivati a voltaggi più negativi rispetto ai canali L, hanno attivazione lenta e inattivazione rapida e possono contribuire alla DD.

Canali voltaggio dipendenti del K^+

Trasportano correnti iperpolarizzanti di tre tipi: rapida (i_{Kr}), lenta (i_{Ks}) e transiente (i_{to} , attivazione rapida seguita da rapida inattivazione). i_{Kr} (i_{Ks} nelle specie in cui i_{Kr} è assente) ha un ruolo significativo nella DD.

i_{Kr} è principalmente responsabile del valore del massimo potenziale diastolico e della fase di ripolarizzazione del PdA (a cui contribuisce anche i_{Ks}). Poiché i canali Kr hanno rettificazione anomala, durante la ripolarizzazione si osserva una riduzione della resistenza di membrana (la conduttanza di membrana al K^+ aumenta). La successiva deattivazione dei canali, conseguente alla ripolarizzazione, contribuisce alle fasi iniziali della DD.