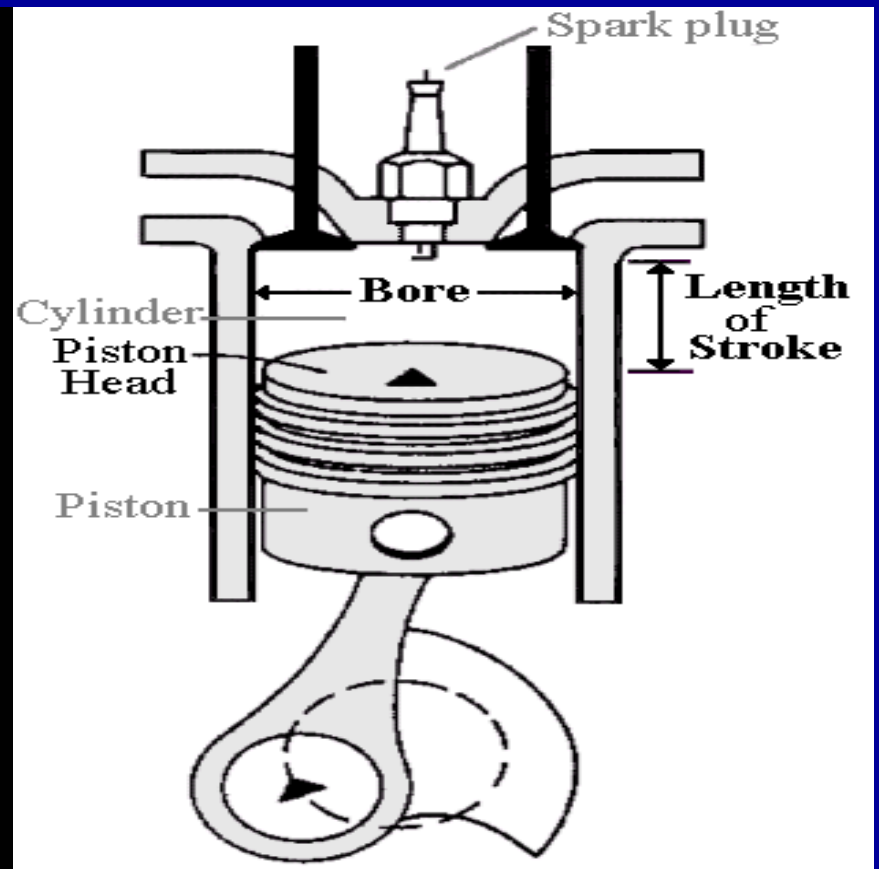
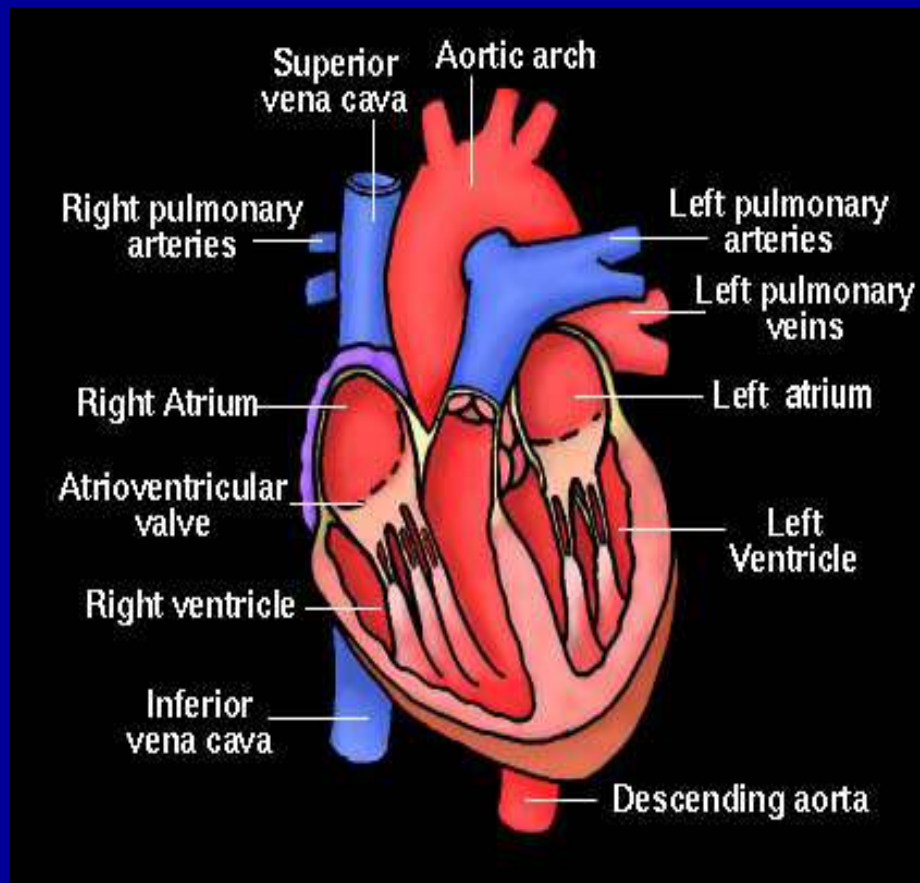


Electrofiziologia fibrei miocardice

Constantin Bodolea
UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

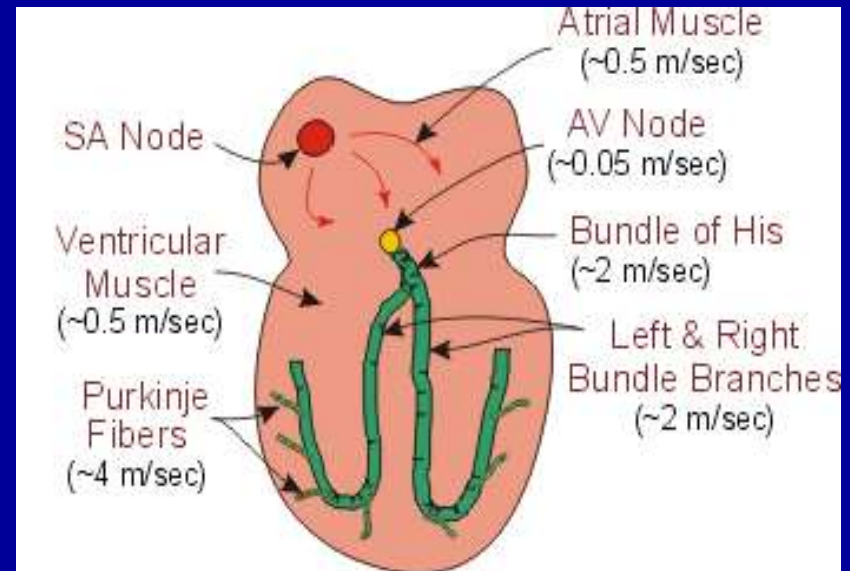
Cursul CEEA Târgu-Mureș 2013

Inima = pompă mecanică ?



Inima= pompă sofisticată!

- 1. Automatism
- 2. Ritmicitate
- 3. Conducere
- 4. Contractilitate
- 5. Relaxare



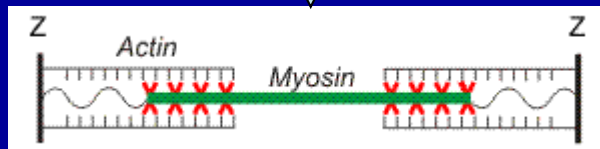
Automatism



Semnal electric intrinsec ($\pm$ extrinsec?)



Semnal ionic + molecular



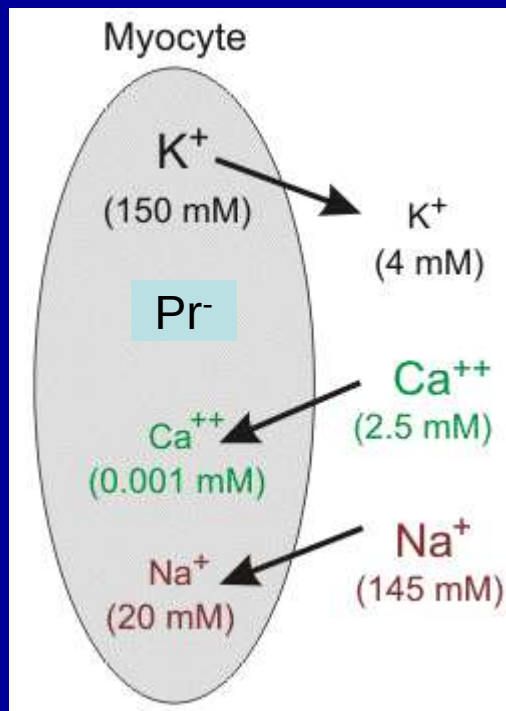
Forță contractilă

Potențialul de membrană (E_m)

Valoare = -90mV

- 1. Concentrația ionică transmembranară
- 2. Conductanța (permeabilitatea) ionică
- 3. Pompele electrogenice:
 - Na^+/K^+ ATP dependentă
 - Pompa de Ca^{++}

Concentrația ionică



- Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-
- Canalele ionice:
 - Deschise:(active) $\swarrow$ voltaj dep.
 - Închise:(inactive) $\swarrow$ activare receptori, ligand dep.

Secvențializare + Coordonare

Potențial de membrană $\longrightarrow$ Potențial de acțiune

Conductanța ionică

- Ionul permeabil = ion determinant în E_m

$$E_m = g'K E_K + g'Na E_{Na} + g'Ca E_{Ca} + g'Cl E_{Cl}$$

$g'X^\pm$ = conductanța relativă ($g_X/g_{Totală}$)

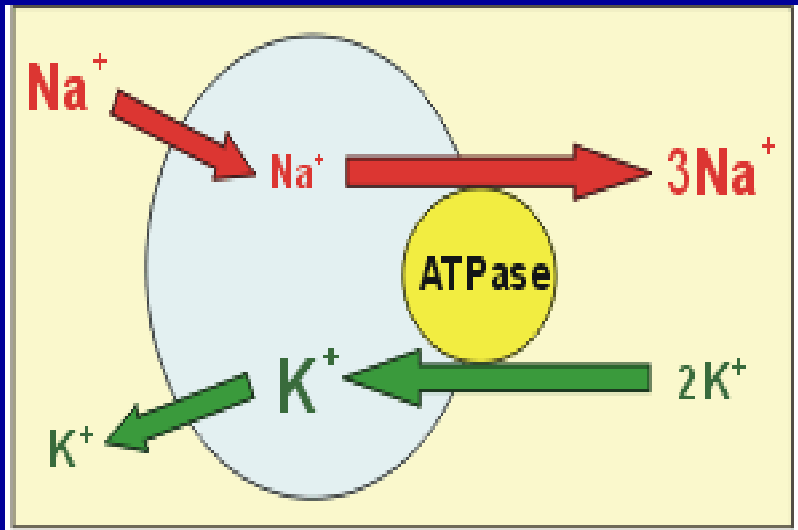
$E_X^\pm$ = potențialul de echilibru al ionului $X^\pm$

Ecuția lui Nernst:

$$E_m = g'K (-96 \text{ mV}) + g'Na (+50 \text{ mV}) + g'Ca (+134 \text{ mV}) + g'Cl (-90 \text{ mV})$$

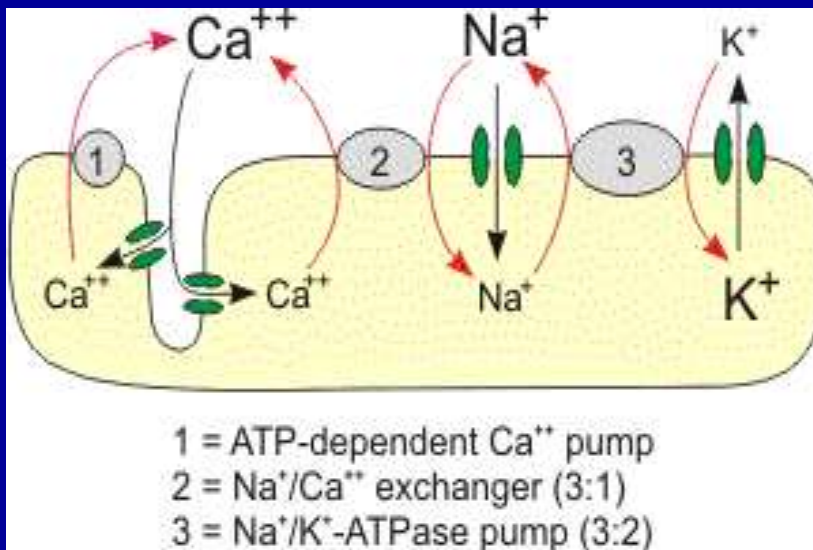
$$E_K = -61 \log [K^+]_i / [K^+]_o = -96 \text{ mV}$$

Pompa Na^+/K^+ ATP-dependentă



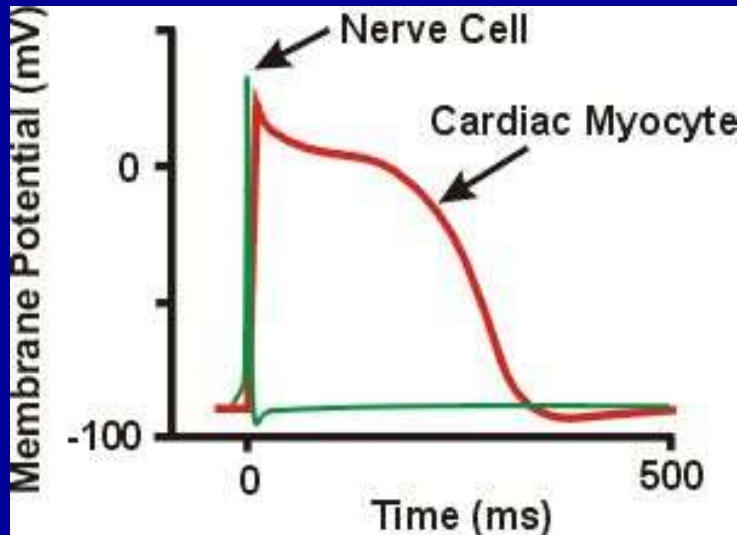
- Menține gradientul ionic transmembrantar
- Consum de energie
- Activitate electrogenică
- Sensibilă la Hipoxemie
- Inhibată de digitală

Pompa și “schimbătorul” de Ca^{++}



- Realizează scoaterea Ca^{++} în exces din celulă
- Consum de energie!
- 2 mecanisme suverane (1+2)
- Un mecanism de control (3)

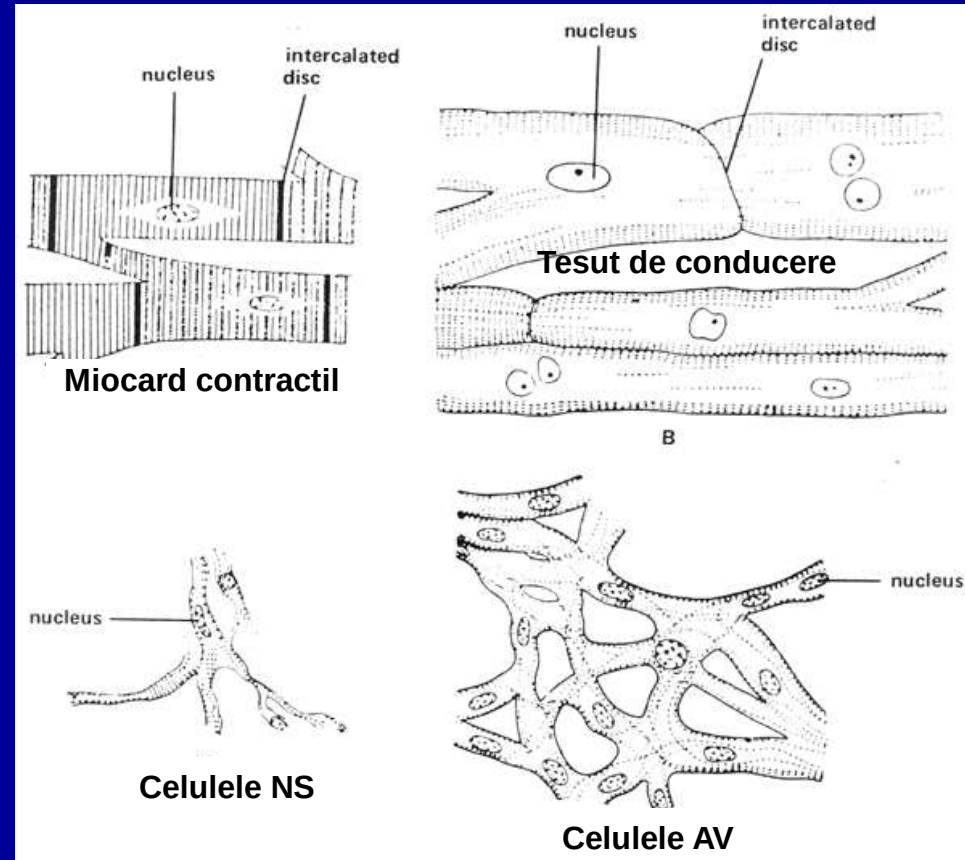
Potențial de acțiune (PA)



- PA al miocitelor “de lucru”
- PA al miocitelor “pacemaker”
- Caracteristici intrinseci aparte:
 - Durata PA
 - Tipul și momentul intervenției ionilor în geneza PA

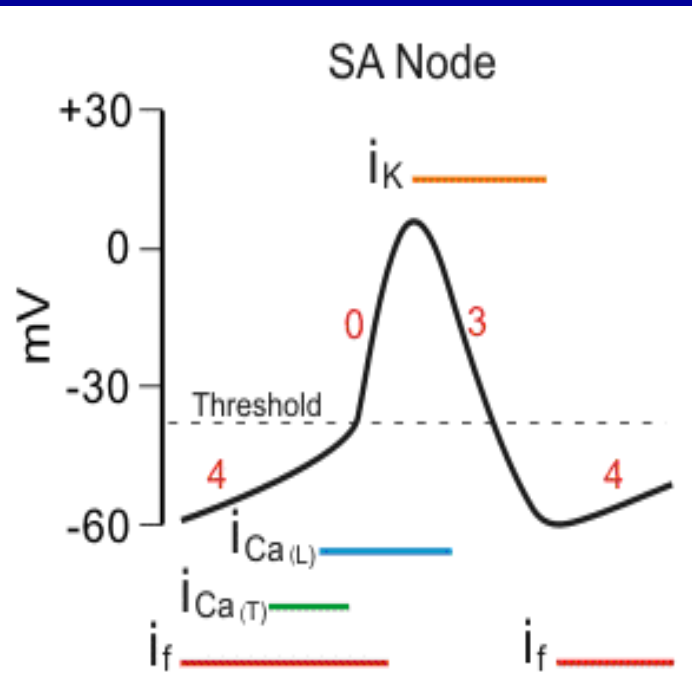
PA al miocitelor pacemaker

- Celulele pacemaker
 - Mai scurte decit celulele contractile
 - Conțin puține miofibrile
 - Fără structură sarcomerică
 - Nu dezvoltă forță contractilă
 - Potențial de membrană instabil (-60mV) și miogenic ("upward drift" → atingerea -40mV)



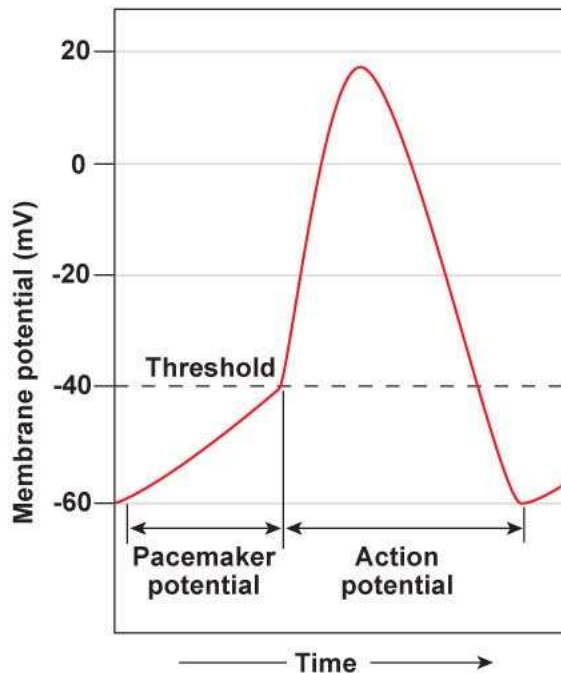
PA din nodul sinoatrial

- NSA= pacemakerul primar
- Faza 4 = depolarizare spontană lentă
- Faza 0 = depolarizare spontană rapidă
- Faza 3 = repolarizare
- Canale ionice implicate:
 - Canal de Na (“funny” currents)
 - Canal de Ca^{++} (“transient” -T)
 - Canal de Ca^{++} (“long lasting”-L)

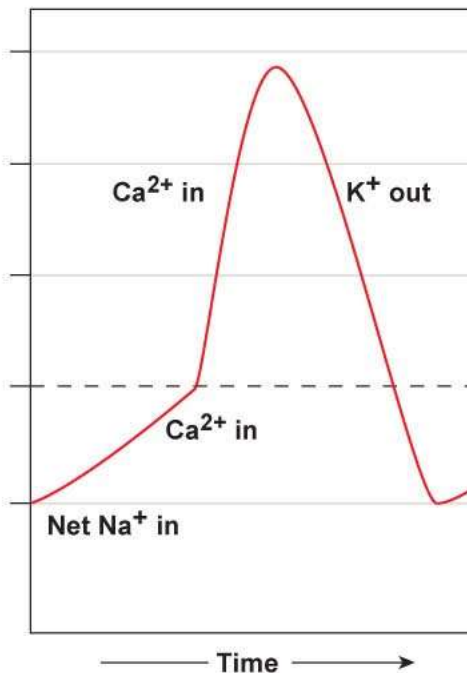


$$E_m = g'K^+ (-96 \text{ mV}) + g'\text{Ca}^{++} (+134 \text{ mV})$$

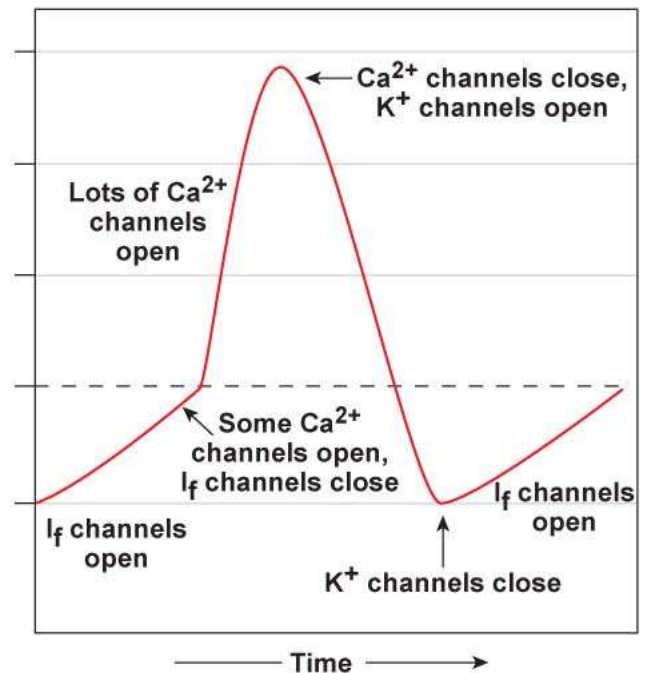
PA din nodul sinoatrial



(a) The pacemaker potential gradually becomes less negative until it reaches threshold, triggering an action potential.



(b) Ion movements during an action potential and pacemaker potential

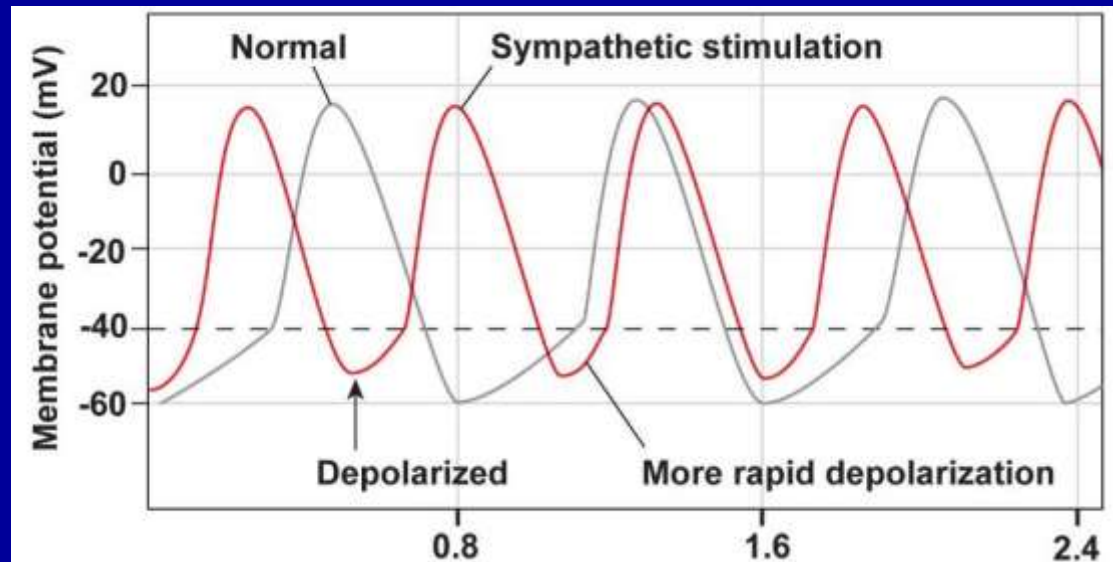


(c) State of various ion channels

- Afectarea activității de pacemaker din nodul SA
 - Activitatea simpatică
 - NE și E cresc activitatea canalelor I_f
 - Legarea de receptori β_1 adrenergici activează cAMP și cresc durata deschiderii canalelor I_f .
- Cresc potențialul de pacemaker și rata de descărcare a potențialelor de acțiune.

Activitatea simpatică:

- Efect cronotrop pozitiv
↑frecvenței cardiace
- Efect dromotrop pozitiv
↑conducerea PA
- Efect inotrop pozitiv
↑contractilitatea



- Afectarea activității de pacemaker din nodul SA
 - Activitatea parasimpatică
 - ACh legată de receptori muscarinici
 - Crește permeabilitatea K^+ și scade pe cea a Ca^{2+}
= hiperpolarizarea membranară
 - Prelungirea timpului de atingere a valorii de prag = scăderea ratei de descărcare a PA

Activitatea parasimpatică:

Efect cronotrop negativ

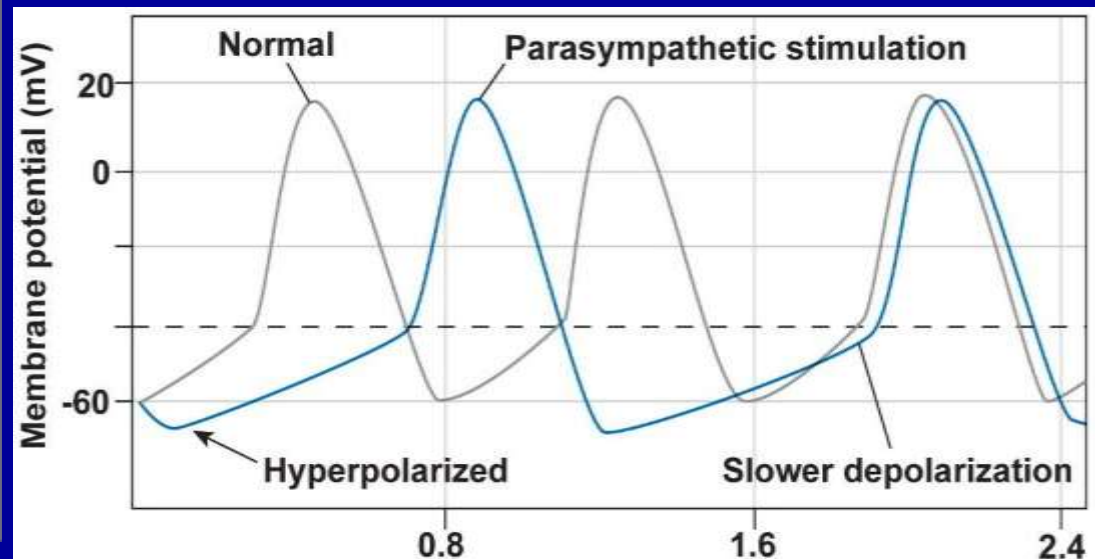
↓ frecvența cardiacă

Efect dromotrop negativ

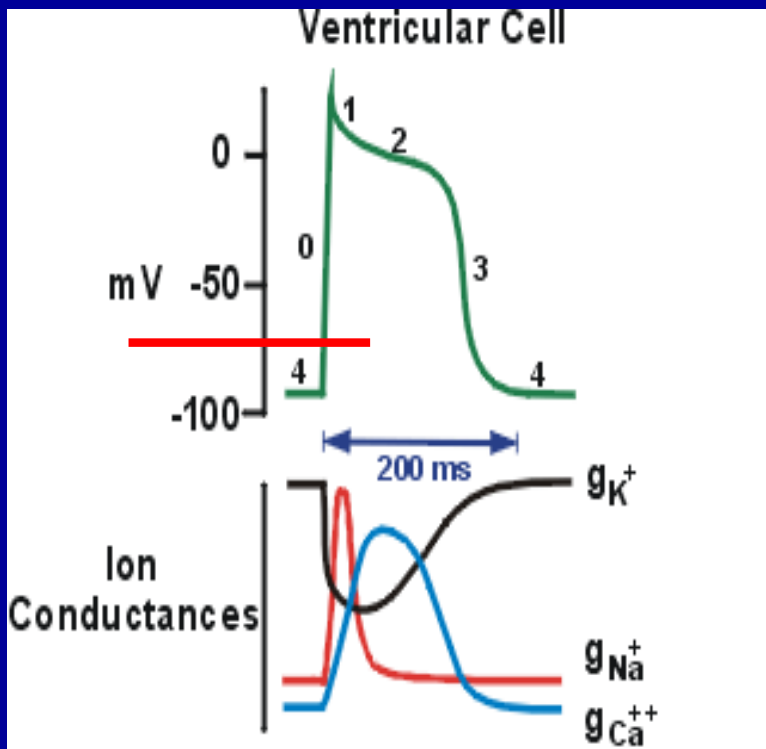
↓ viteza de conducere a PA

Efect inotrop negativ

↓ contractilitatea



PA din miocitele non-pacemaker



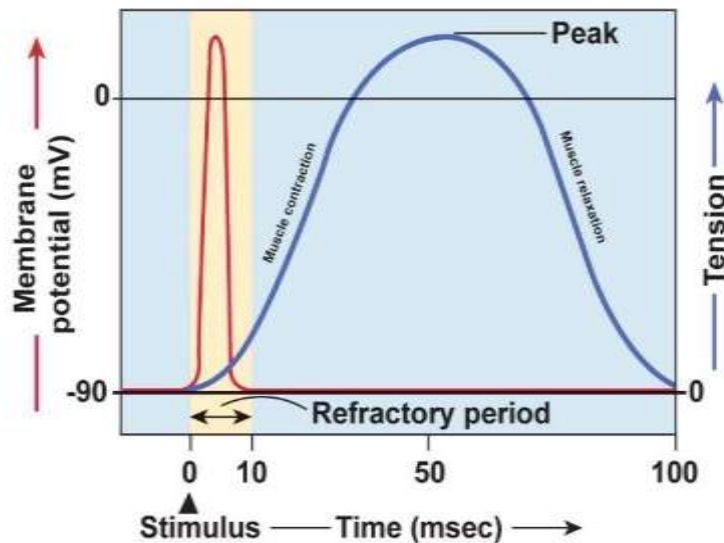
- Potențial de membrană ~ Em K^+
- Faza 0 = depolarizare
- Faza 1 = repolarizare inițială
- Faza 2 = repolarizare platou
- Faza 3 = repolarizare finală
- Faza 4 = potențial de repaus
- Canale ionice :
 - Canal rapid Na^+
 - Canale K^+ (faza 1 și faza 3)
 - Canal L Calciu $^{++}$

$$Em = g'K^+ (-96 \text{ mV}) + g'Na^+ (+50 \text{ mV}) + g'Ca^{++} (+134 \text{ mV})$$

Perioada refractară a miocardului de lucru

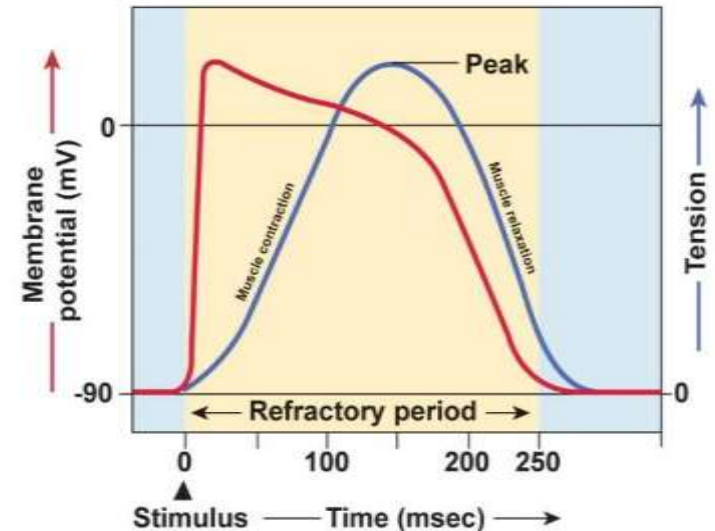
- PA al mușchiului scheletic vs. PA al miocardului contractil

SKELETAL MUSCLE



(a) **Skeletal muscle fast-twitch fiber:** The refractory period (yellow) is very short compared with the amount of time required for the development of tension.

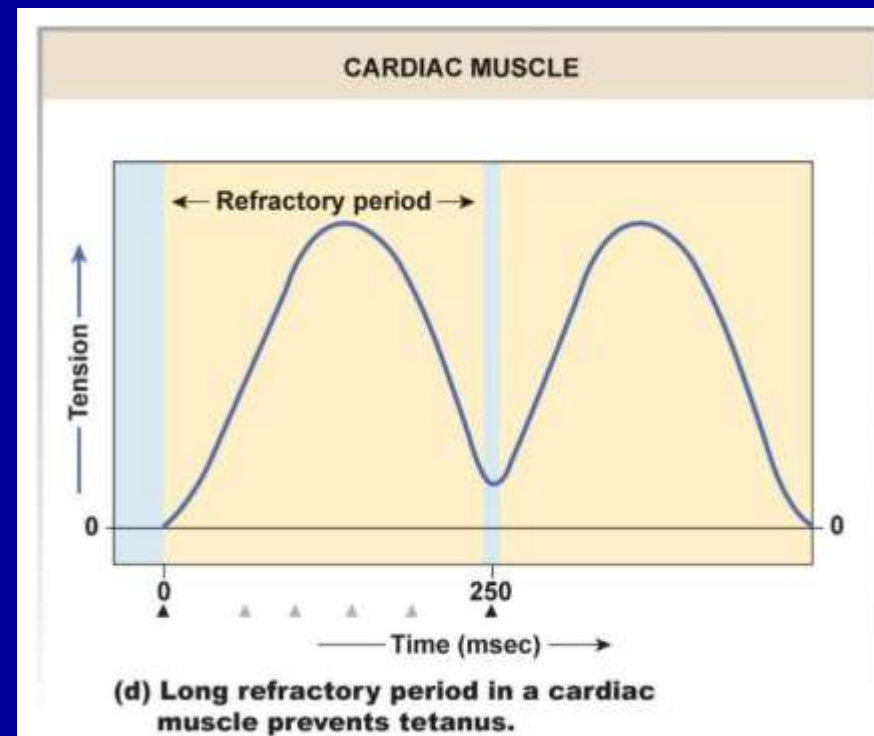
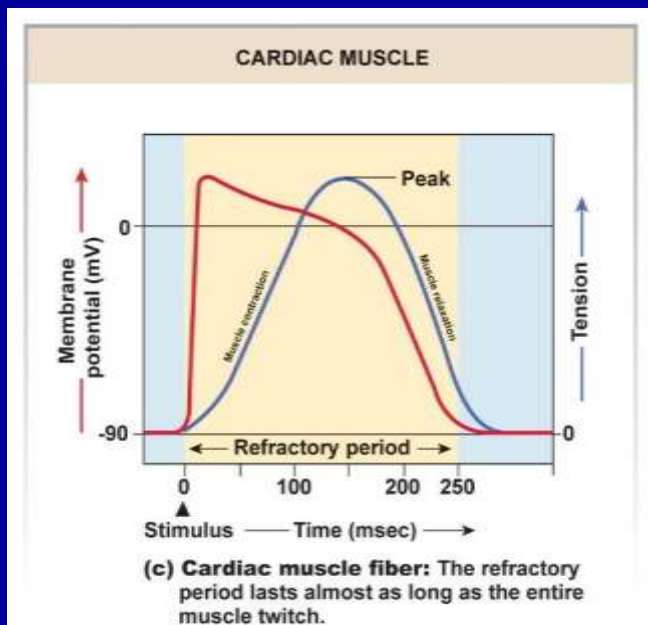
CARDIAC MUSCLE



(c) **Cardiac muscle fiber:** The refractory period lasts almost as long as the entire muscle twitch.

Perioada refractară

- Faza prelungită de platou previne sumația stimulului contractil datorita perioadei refractare extinse.
- Fără capacitate de sumație = nu tetanus!
 - Care ar fi fatal !!



ECG & Membrane Potential of Ventricular Cell

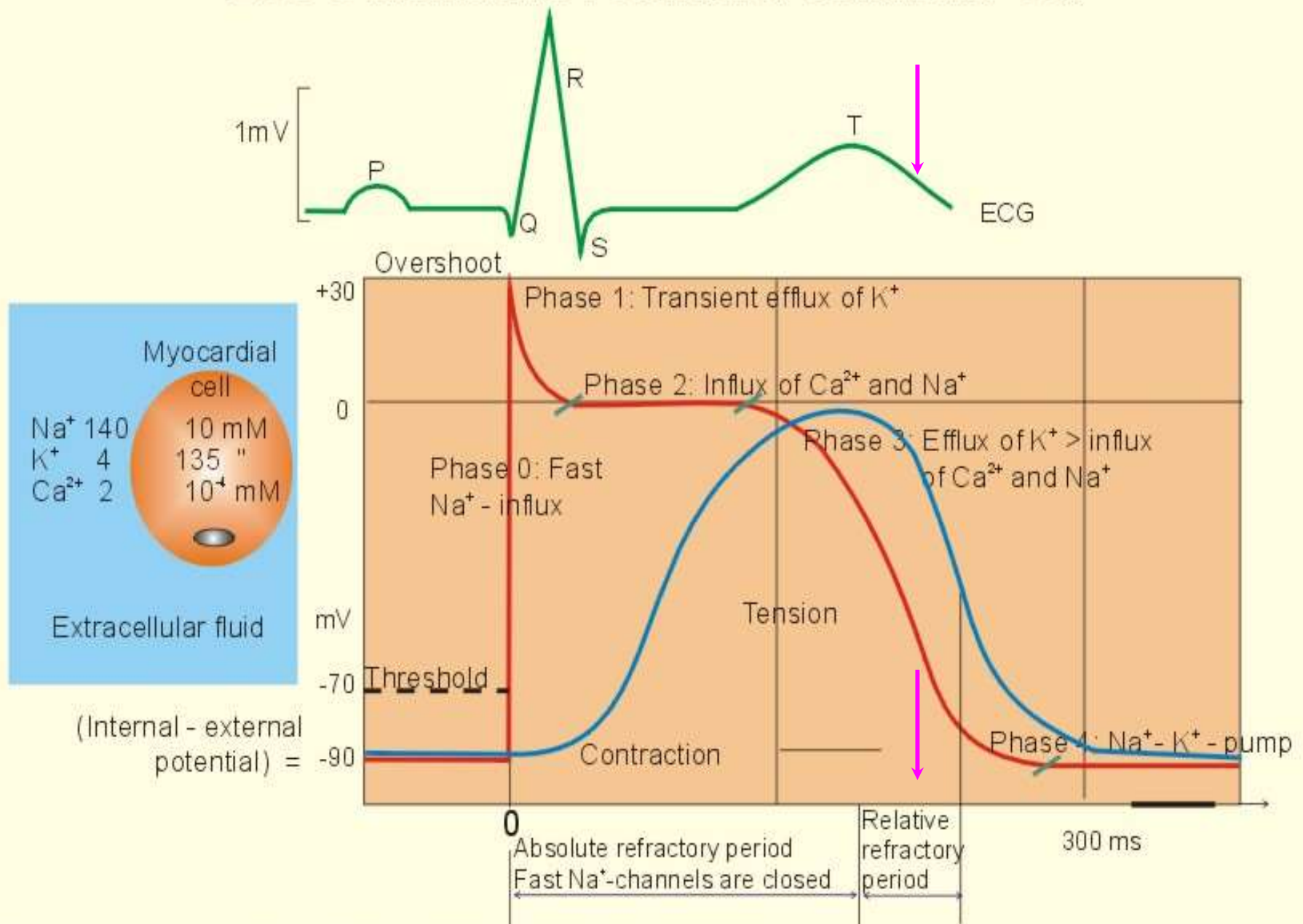


Fig. 11-2

Steep phase 0 means rapid depolarisation

Potențialul de acțiune

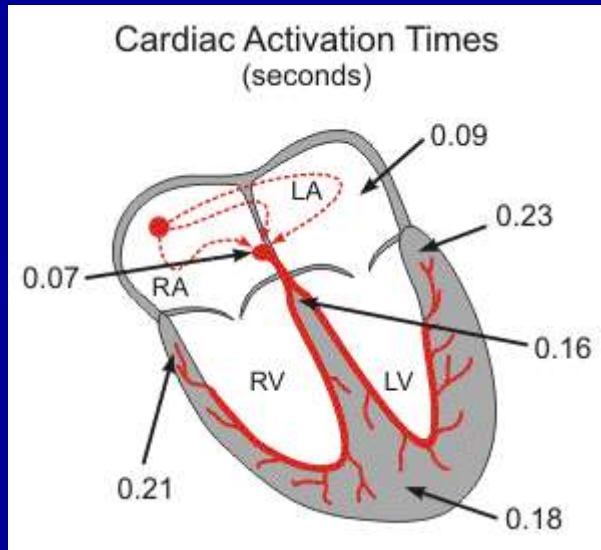
Mușchiul scheletic vs. Mușchiul cardiac

TABLE 14-3

Comparison of Action Potentials in Cardiac and Skeletal Muscle

	SKELETAL MUSCLE	CONTRACTILE MYOCARDIUM	AUTORHYTHMIC MYOCARDIUM
Membrane potential	Stable at -70 mV	Stable at -90 mV	Unstable pacemaker potential; usually starts at -60 mV
Events leading to threshold potential	Net Na^+ entry through ACh-operated channels	Depolarization enters via gap junctions	Net Na^+ entry through I_f channels; reinforced by Ca^{2+} entry
Rising phase of action potential	Na^+ entry	Na^+ entry	Ca^{2+} entry
Repolarization phase	Rapid; caused by K^+ efflux	Extended plateau caused by Ca^{2+} entry; rapid phase caused by K^+ efflux	Rapid; caused by K^+ efflux
Hyperpolarization	Due to excessive K^+ efflux at high K^+ permeability when K^+ channels close; leak of K^+ and Na^+ restores potential to resting state	None; resting potential is -90 mV, the equilibrium potential for K^+	Normally none; when repolarization hits -60 mV, the I_f channels open again. ACh can hyperpolarize the cell.
Duration of action potential	Short: 1–2 msec	Extended: 200+ msec	Variable; generally 150+ msec
Refractory period	Generally brief	Long because resetting of Na^+ channel gates delayed until end of action potential	None

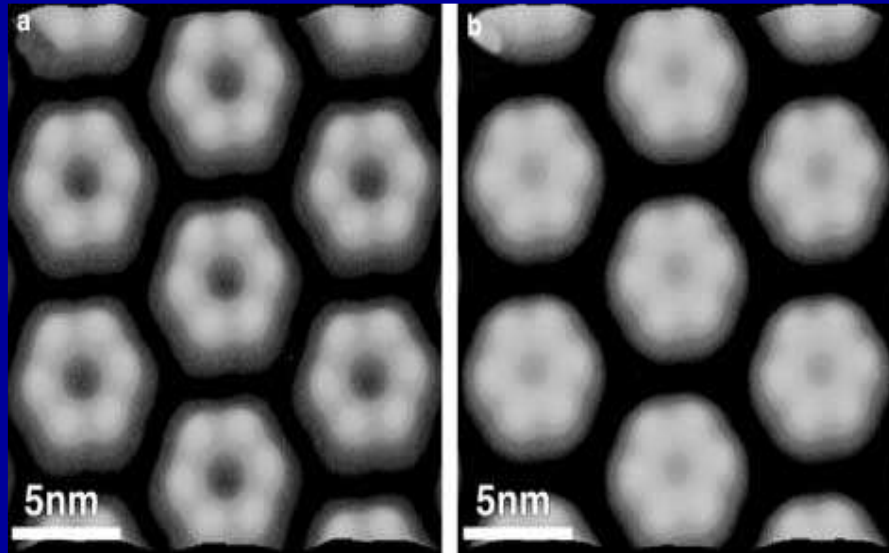
Conducerea normală a impulsului electric



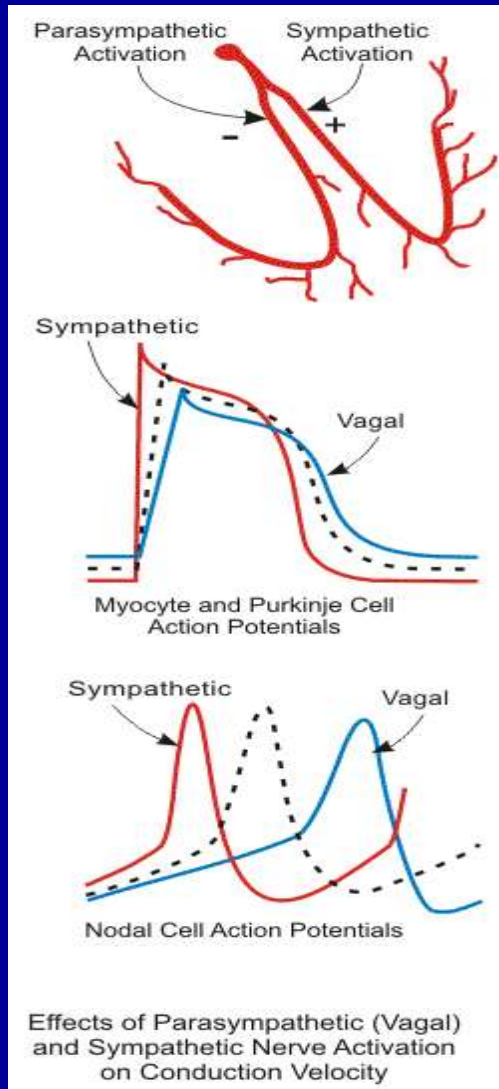
- Secvența conducerii AV
 - Atrii: 0,5m/s
 - NAV:0,05m/s
 - Hiss+ramuri: 2m/s
 - Rețeaua Purkinje: 4m/s
- Depolarizare atrială = 0,09s
- Depolarizare ventriculară =0,23s

Cum se face conducerea intramiocardică intercelulară?

- Găuri joncționale=hemicanale=conexoni
- Stressul+Hosmolaritatea+factori metabolici mențin statusul “deschis”
- Cx 40 și Cx 45 în sistemul de conducere
- Cx 43 ubiq.

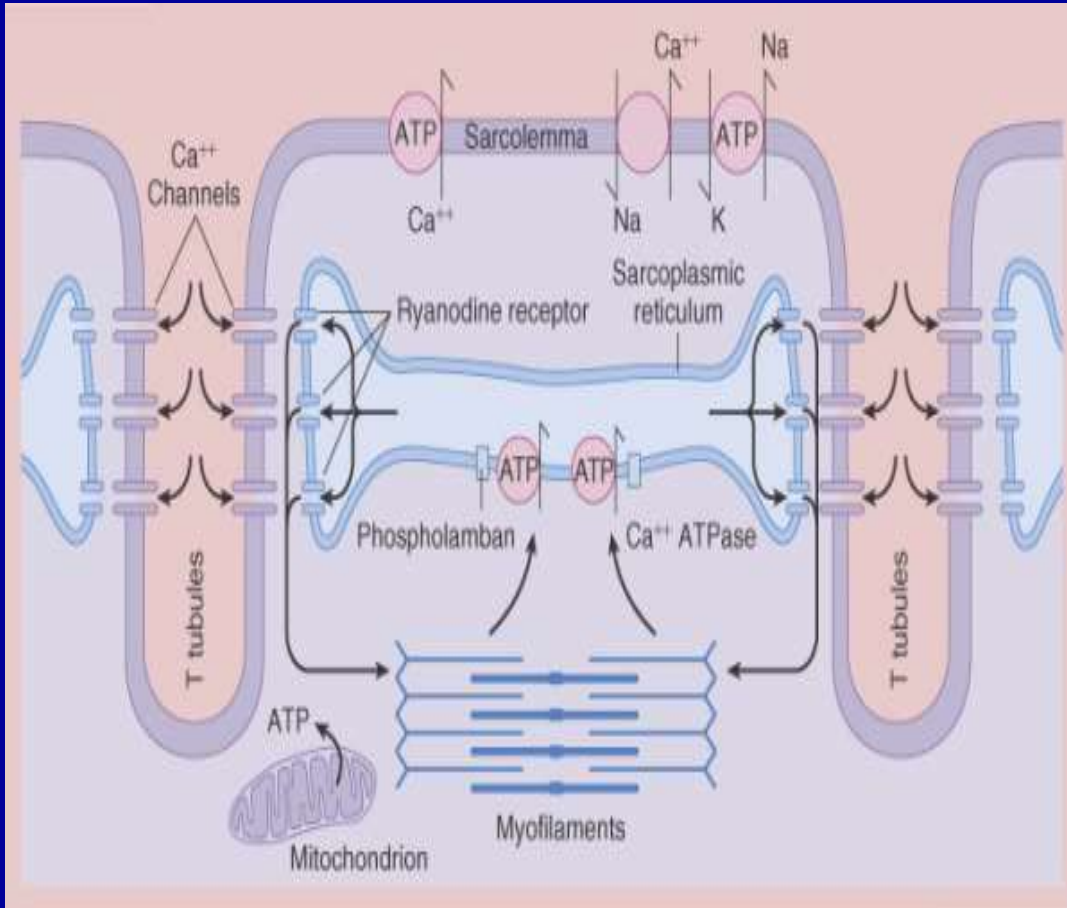


Reglarea conducerii intramiocardice



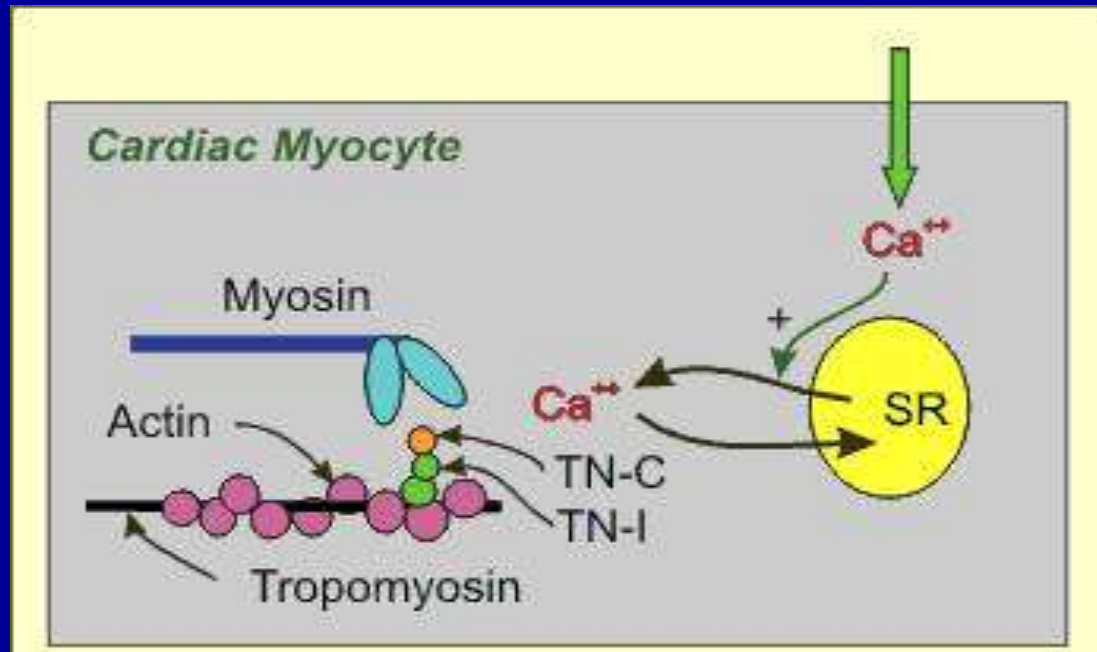
- Sistemul nervos autonom:
 - SNV Simpatic: dromotrop pozitiv
 - SNV ParaS (vag):dromotrop negativ
- Stări patologice, medicamente :
 - Ischemia
 - Antiaritmice: chinidina, anticalcice

Cuplarea excitației cu contracția



- Ionul de Ca^{++}
- Eliberare de Ca^{++} indusă de Ca^{++}
- Receptorul de ryanodină
- Phospholamban
- Control catecolaminic

Cuplarea excitației cu contracția



Troponina C

Troponina I

Actina

Miozina cu site-uri ATP

Structura miocitului cardiac

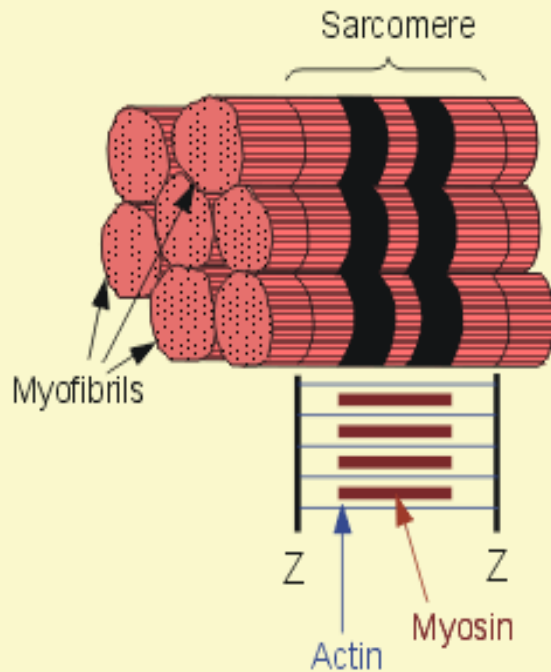
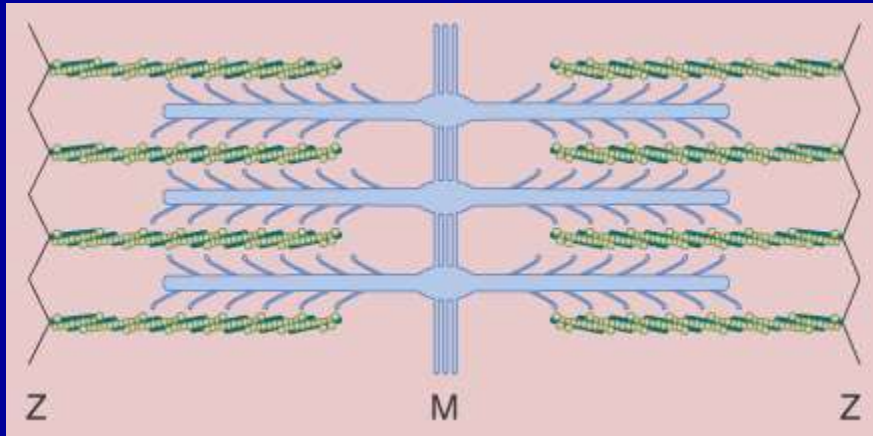


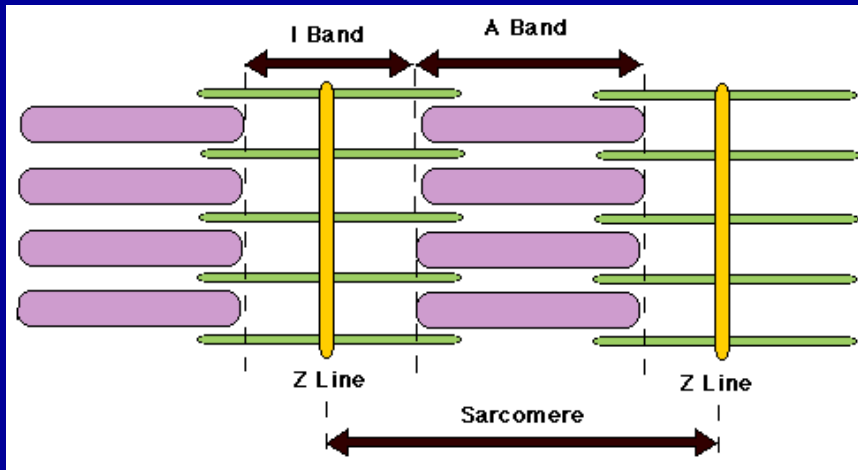
Figure 1. Cardiac myocyte composed of myofibrils, each of which contains myofilaments. The sarcomere lies between two Z-lines.

- 25 μm diametru
- 100 μm lungime
- Miofibrile
- Miofilamente
- Sarcomere
- Proteine contractile
- Proteine reglatoare

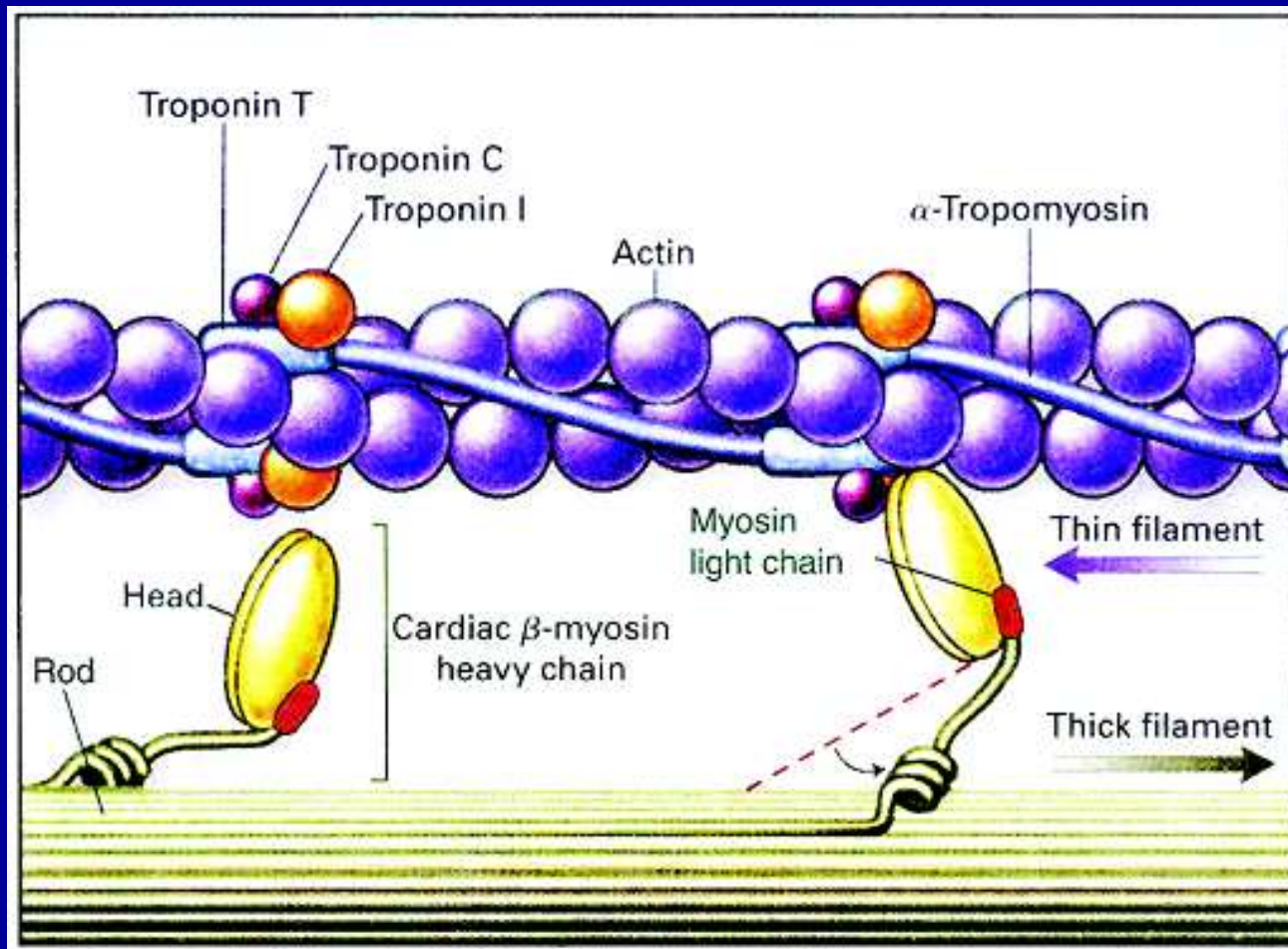
Structura sarcomerului



- Delimitat de liniile Z
- Filamente subțiri Actină
- Filamente groase Miozină
- Liniile M
- Banda A
- Banda I



Interacțiunea miozină-actină

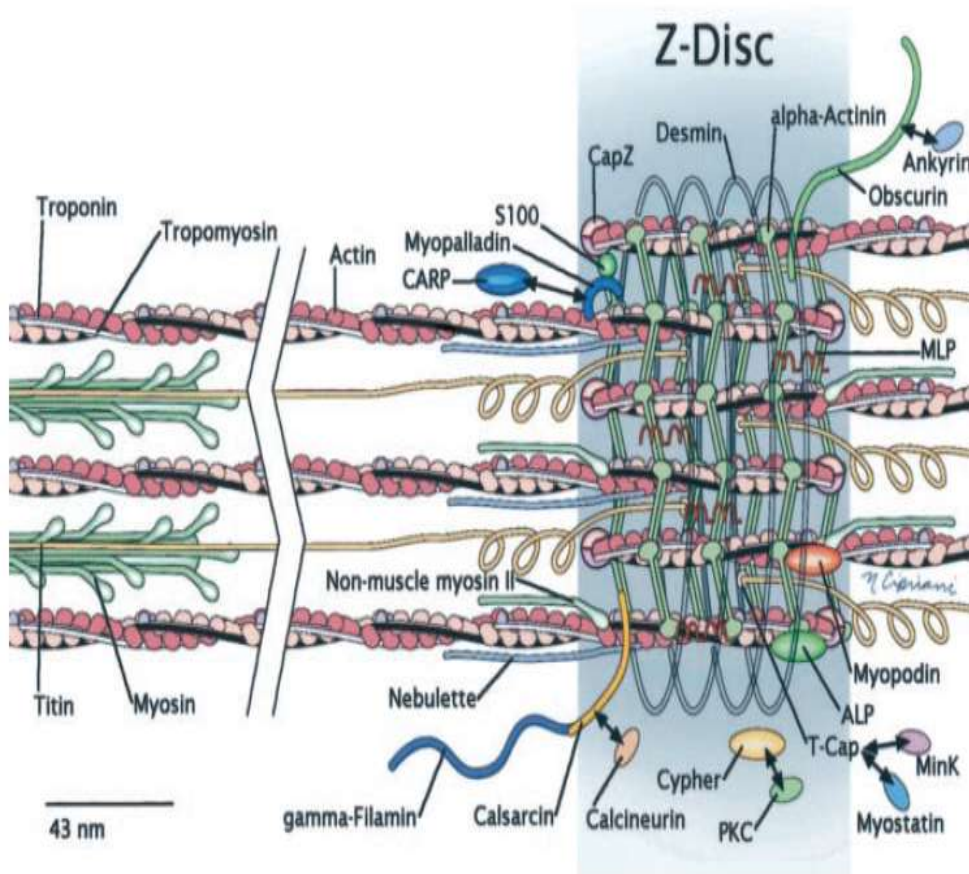


Proteinele reglatoare ale sarcomerului

At the Crossroads of Myocardial Signaling

The Role of Z-Discs in Intracellular Signaling and Cardiac Function

W. Glen Pyle, R. John Solaro



- Rol pivotal
- Rol mecanosenzorial
- Titina
- Alfa-actinina
- Nebulette
- Obscurina
- Calcineurina
- Calsarcina 1
- MLP și T-Cap

(Circ Res. 2004;94:296-305.)

Concluzii

- 1. Pompele ionice sunt esențiale în geneza și menținerea potențialelor de membrană și de acțiune miocardice.
- 2. PA al miocitului cardiac, diferă de cel al fibrei musculare scheletice.
- 3. Na^+ este ionul determinant al PA în miocitul “de lucru”, iar Ca^{++} în celulele pacemaker. Ionul de K^+ este determinant al repolarizării miocardice.
- 4. Contractilitatea și relaxarea sarcomerului este sub control local intrinsec, neurogen autonom și metabolic extrinsec.