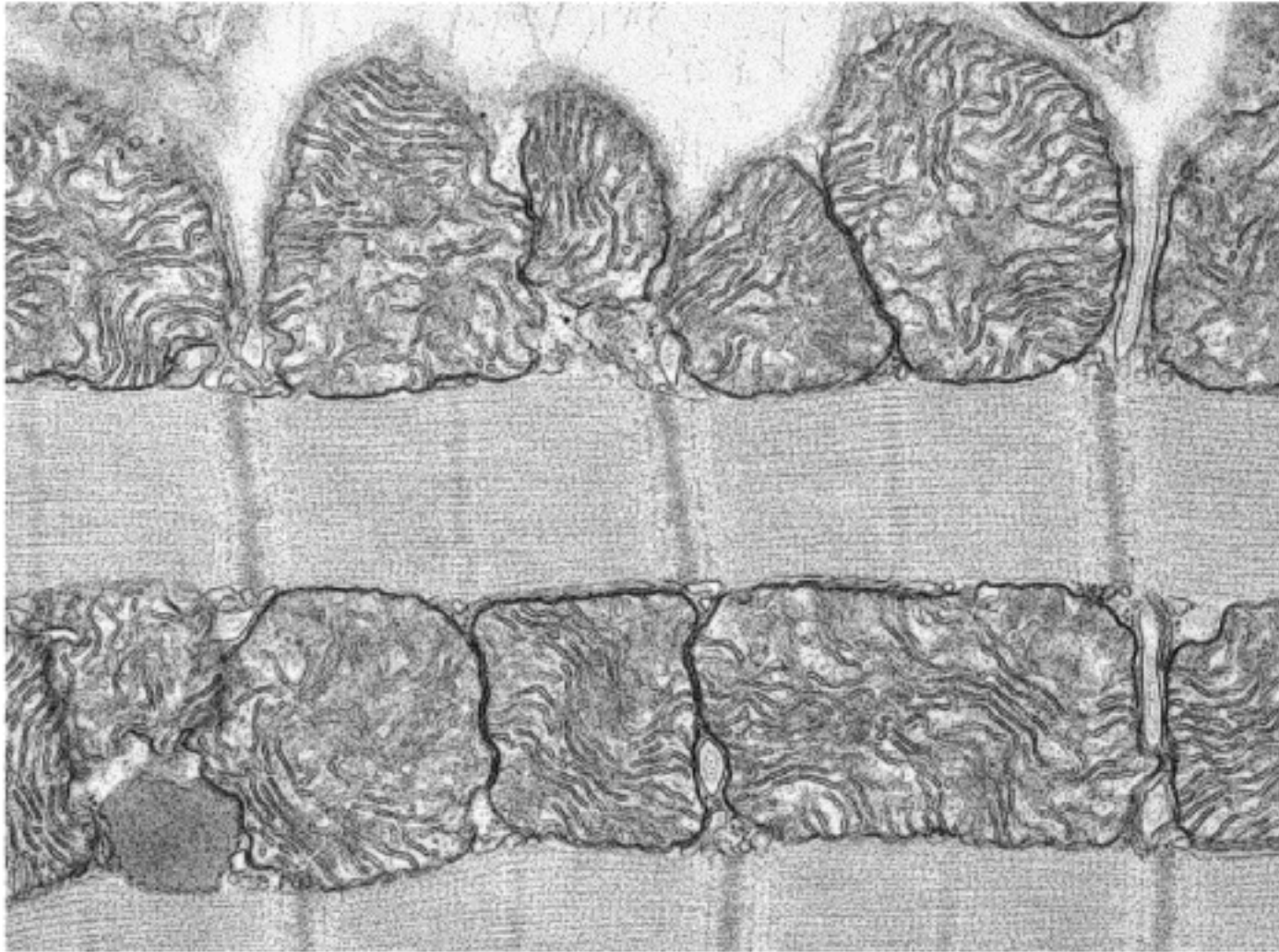
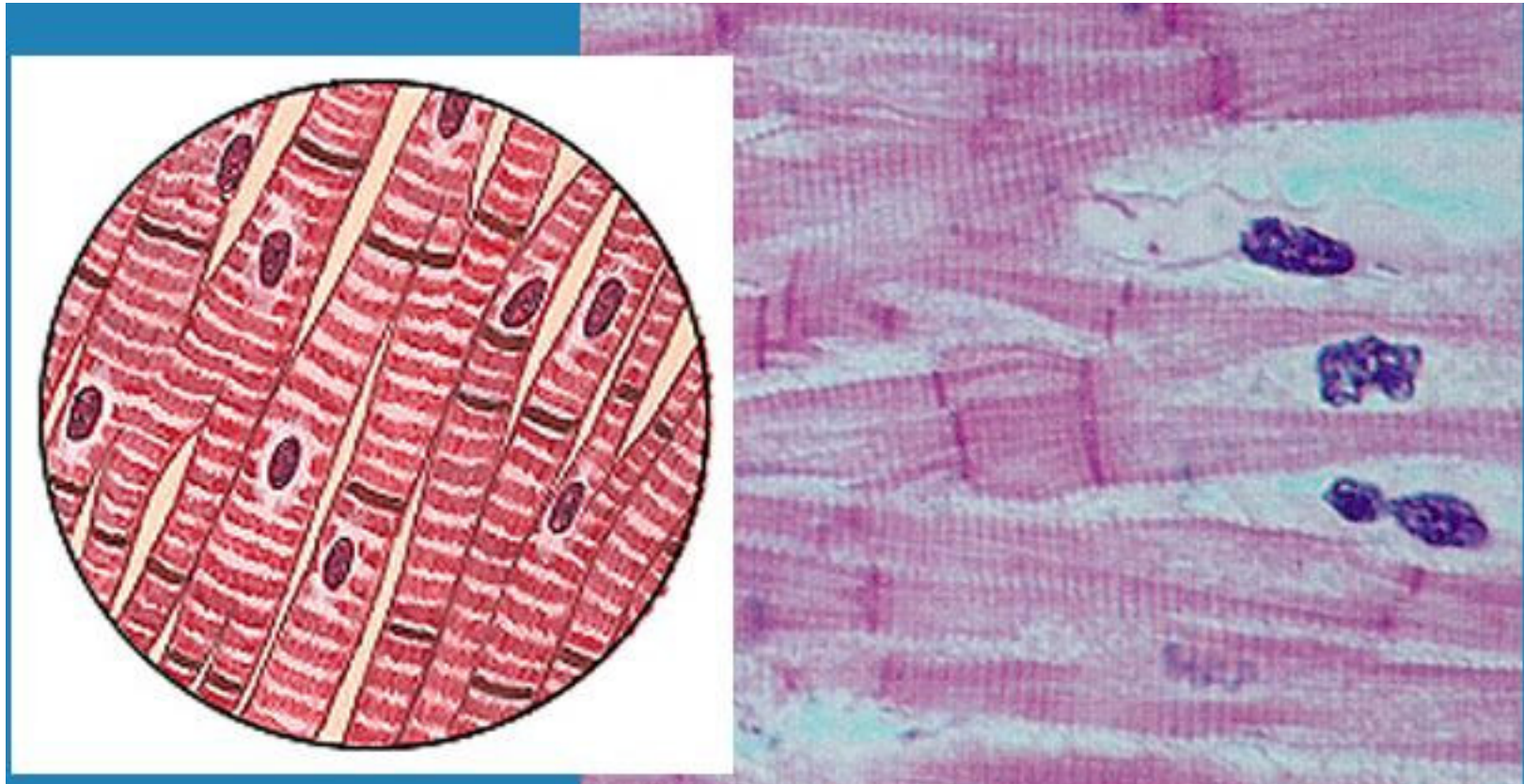


MUSCOLO CARDIACO



1 μm

50% Massa fibrillare - 35% MITOCONDRI



Miociti: un solo nucleo, ricchi di mitocondri, maggiore vascolarizzazione, elevate quantità di mioglobina

Differenze nella componente proteica dei muscoli:

	Muscolo scheletrico	Muscolo cardiaco
Miosina:	2 catene pesanti 4 catene leggere	2 catene pesanti 2 catene leggere (fosforilabili)
Troponina-C:	2 siti di legame per Ca^{2+}	1 sito di legame per Ca^{2+}
Troponina-T :	isoforma scheletrica interagisce con tropomiosina	isoforma cardiaca
Troponina-I :	isoforma scheletrica inibisce l'interazione actina-miosina	isoforma cardiaca (fosforilabile)
Fosforilazione Troponina I cardiaca: aumenta velocità di dissociazione complesso TnC- Ca^{2+} favorendo rilassamento muscolare durante la diastole. Catalizzata da proteina chinasi A (recettore β -adrenergico)		

La contrazione nel muscolo cardiaco si svolge con meccanismo simile al muscolo scheletrico.

Differente innesco della contrazione.

Cellule nodali (miociti indifferenziati)
(del nodo seno-atriale e atrio-ventricolare)

generano autonomamente e trasmettono l'impulso

UN SEGNALE RITMICO: onda di depolarizzazione della membrana

SARCOLEMMMA CARDIOMIOCITI: Apertura dei canali del Ca^{2+} VOCC
Ingresso nel citosol di Ca^{2+} proveniente dall'ambiente extracellulare

MUSCOLO CARDIACO

E' continuamente attivo con un ritmo di:

CONTRAZIONE-RILASSAMENTO

Metabolismo aerobico: **FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA**

Utilizza: acidi grassi, glucosio, piruvato, acetato, lattato, corpi chetonici

L'energia per l'attività contrattile del miocardio deriva dall'idrolisi dell' ATP:



ATP: ~ 5 $\mu\text{moli/g}$ di tessuto fresco

Fosfocreatina: ~ 25 $\mu\text{moli/g}$ di tessuto fresco

L'ATP è rifornito:

1. Fosfocreatina + ADP \leftrightarrow creatina + ATP

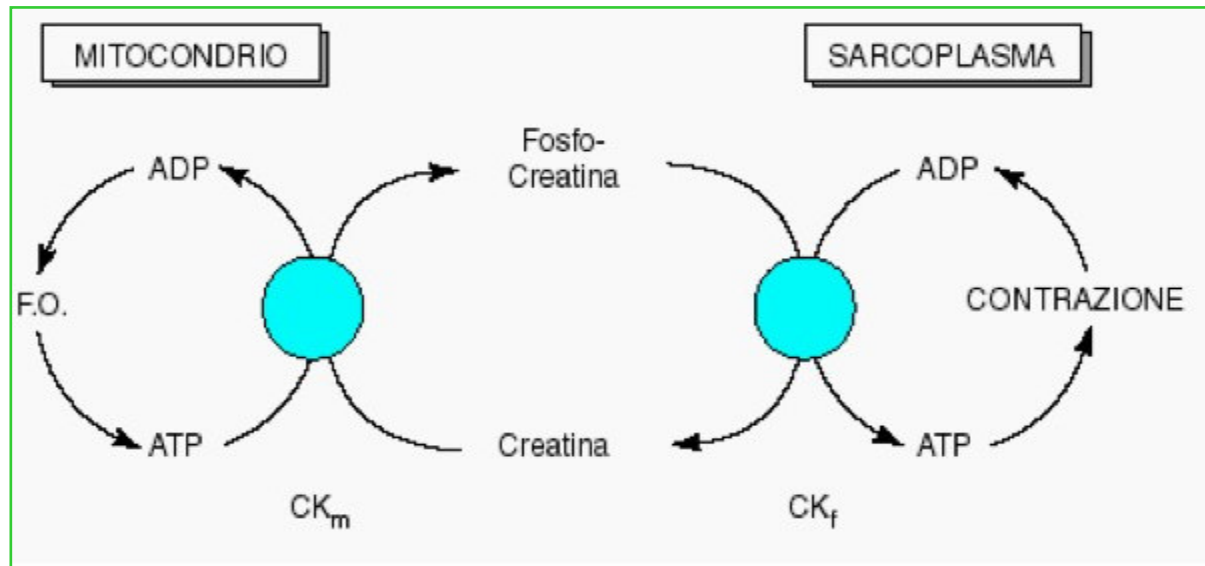
La fosfocreatina nella cellula miocardica è elevata:
~ 25 μ moli/g di tessuto.

Il miocardio assume la creatina dal sangue di provenienza dal fegato o dal pancreas.

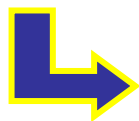
"Coppia creatina-fosfocreatina" nel miocardio:
Sistema di trasporto tra il sito di produzione (mitocondri) e sito di utilizzazione dell'ATP (miofibrilla miosinica)

CK_m CK_f

Trasferimento del gruppo fosforico dall'ATP mitocondriale all'ATP utilizzato nella contrazione.



CK_m superficie esterna della membrana mitocondriale interna



Adenilato Traslocasi

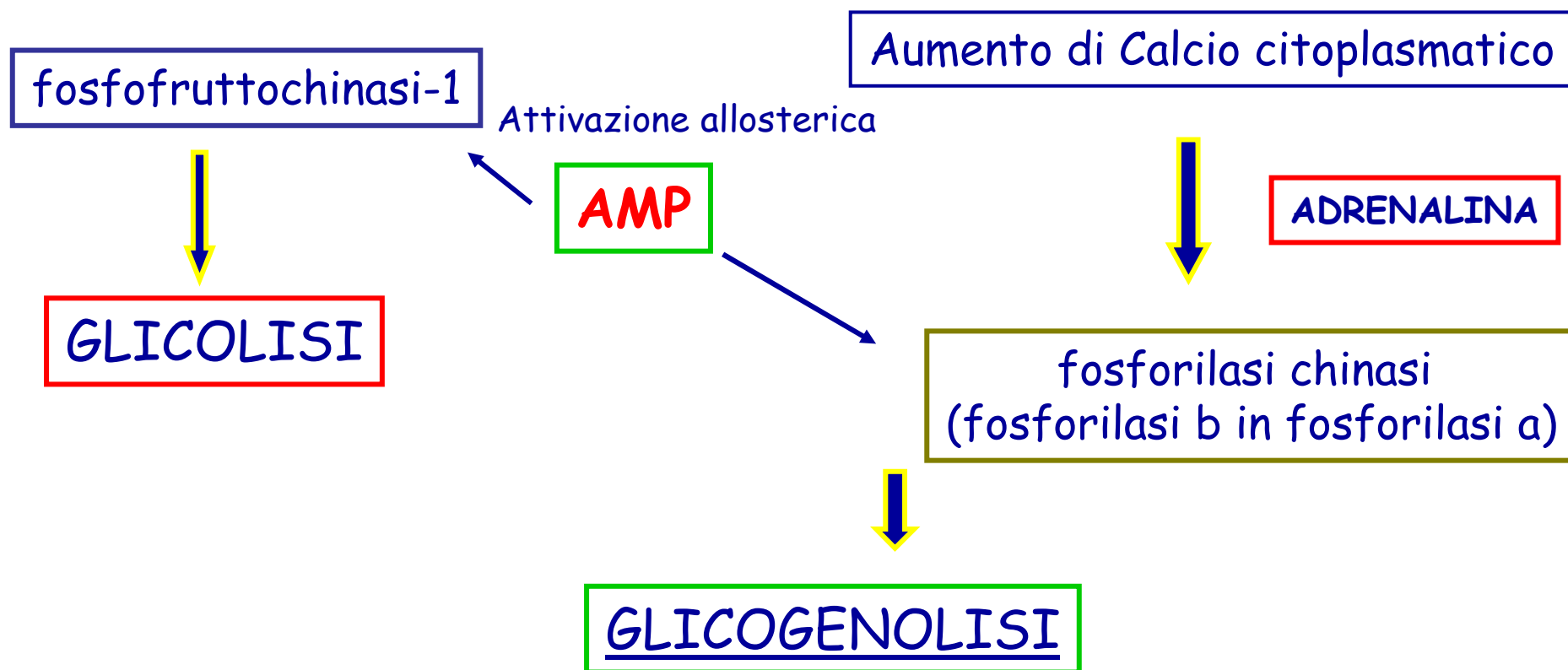
CK_f associato con ATPasi miosinica

La creatina controlla la sintesi mitocondriale di ATP (fosforilazione ossidativa)
La fosfocreatina controlla la contrazione delle miofibrille

1) la reazione di emergenza catalizzata dalla adenilato chinasi o miochinasi



AMP stimola allostericamente la fosfofruttochinasi e la glicogeno fosforilasi



1) la **reazione di emergenza** catalizzata dalla adenilato chinasi o miochinasi



AMP stimola allostericamente la fosfofruttochinasi e la glicogeno fosforilasi

2) la reazione della **adenosina-deaminasi**



La produzione di NH_3 può essere vantaggiosa quando in condizioni di scarsa ossigenazione il miocardio produce lattato. NH_3 neutralizza il lattato prevenendo la caduta del pH → funzione contrattile non é compromessa.

3) La reazione della 5'-nucleotidasi di defosforilazione dell'AMP



L'ATP è rifornito:

1. Fosfocreatina + ADP \leftrightarrow creatina + ATP

2. Fosforilazione ossidativa

3. Fosforilazione a livello del substrato

SUBSTRATI ossidabili utilizzati dal miocardio

Dal sangue:

acidi grassi
glucosio
lattato
corpi chetonici
aminoacidi

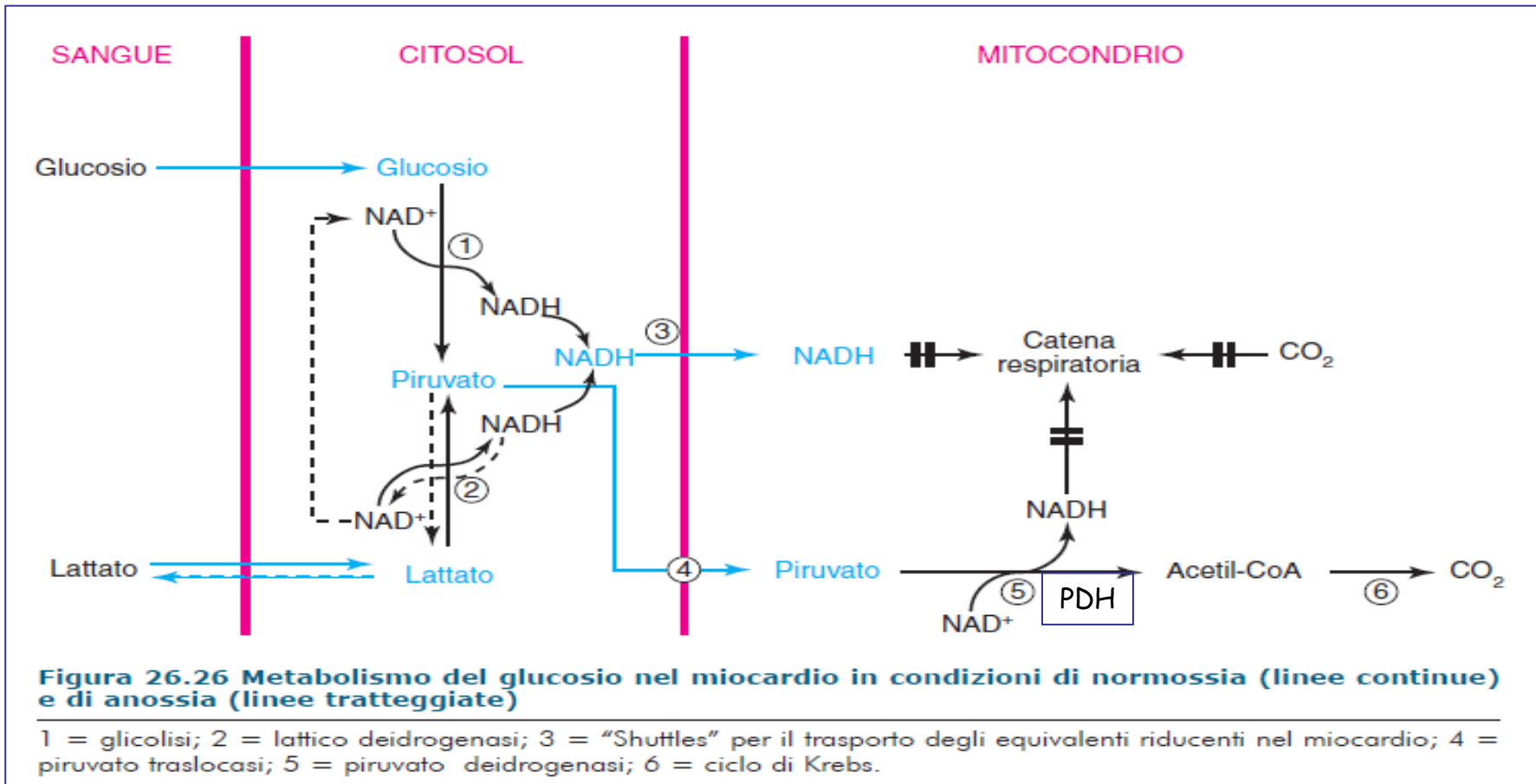
Depositi endogeni:

glicogeno
trigliceridi

Percentuale di utilizzo dei substrati

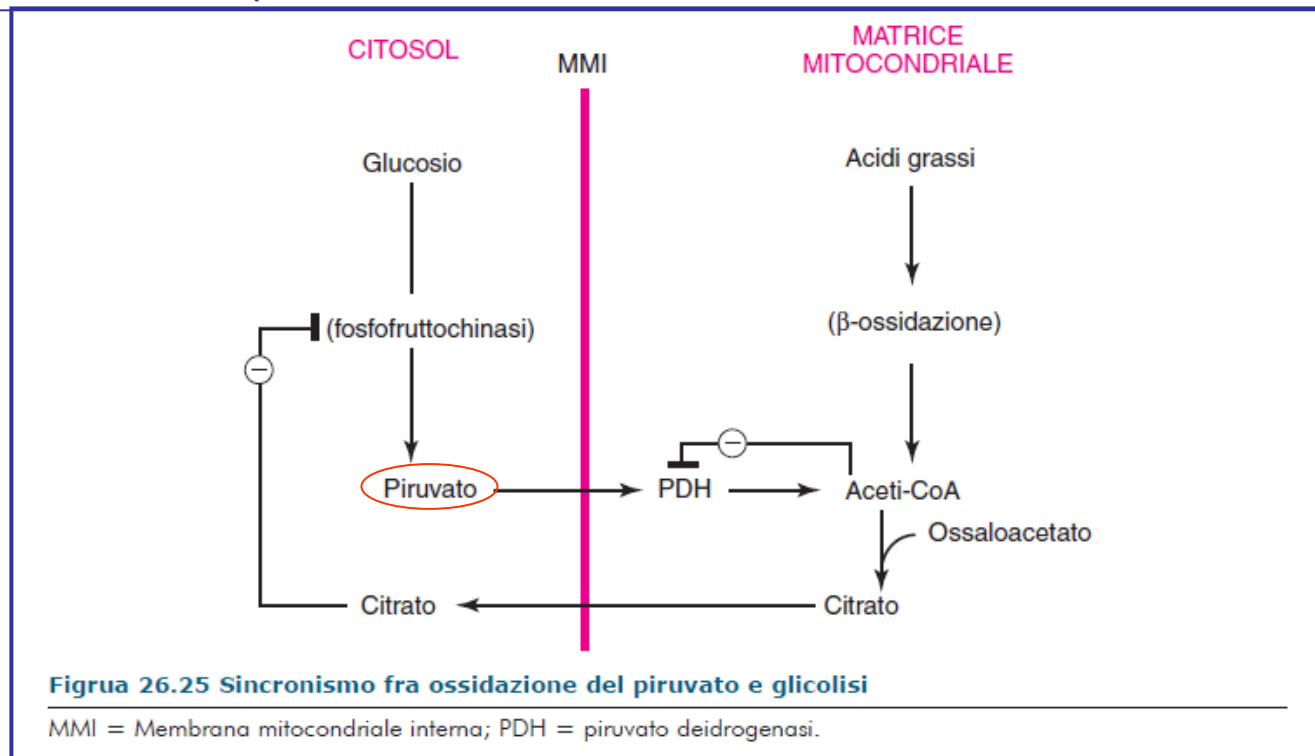
	a riposo	esercizio
Glucosio	19	27
acidi grassi	75	58
lattato	6	27

GLUCOSIO: indispensabile



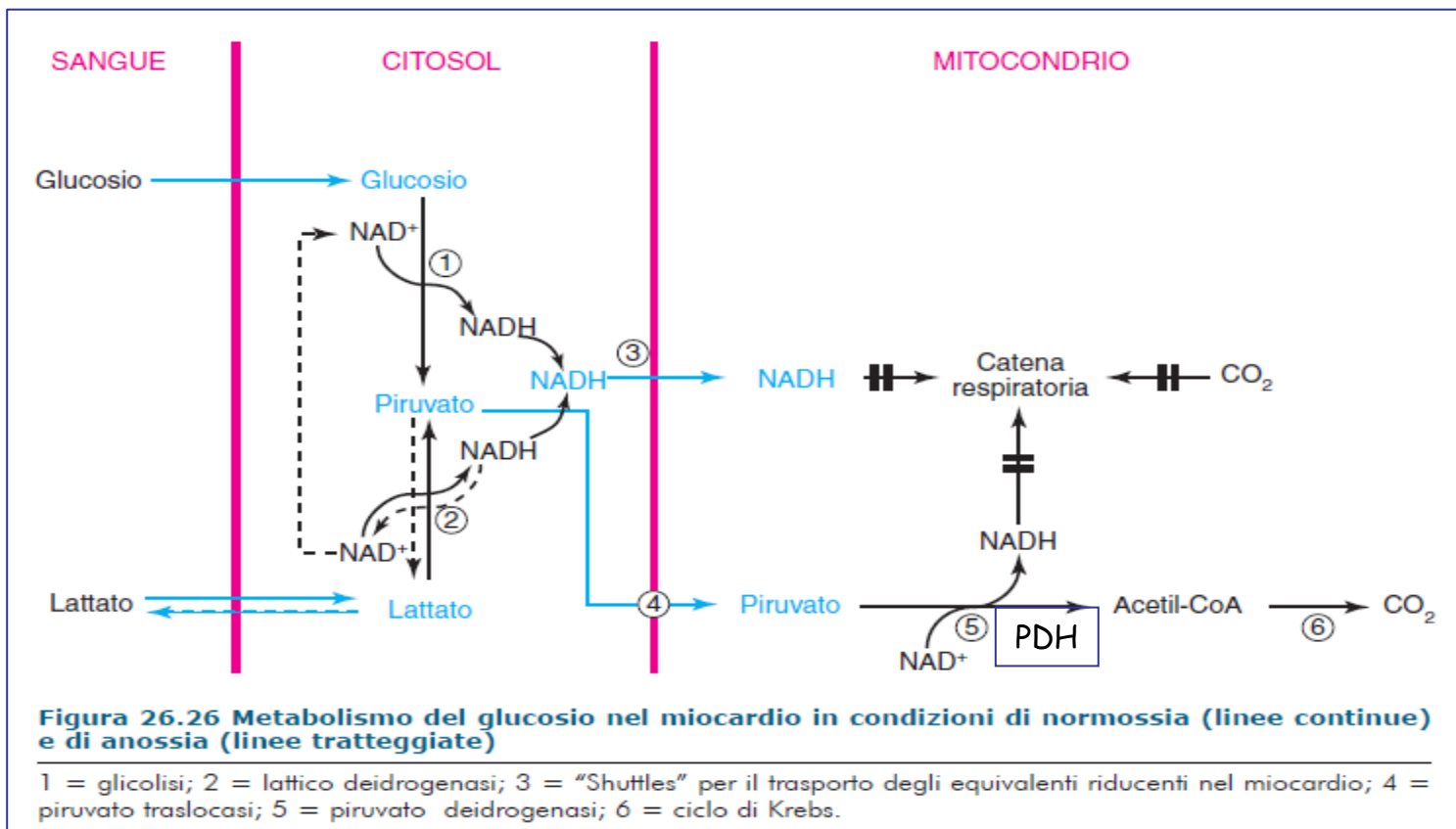
PIRUVATO → CO_2 piruvato deidrogenasi PDH efficiente (5) (6)
SISTEMI NAVETTA $NADH(H^+)$ citosol-mitocondrio: efficiente (3)
SINCRONISMO fra produzione (Citosol) ed utilizzazione (Mitocondrio)
di PIRUVATO

Nel miocardio Sincronismo tra produzione (citoplasmatica) ed utilizzazione mitocondriale del piruvato



Risparmio di Glucosio: viene inibita glicolisi ed ossidazione del piruvato

GLUCOSIO: indispensabile ma scarsa utilizzazione (30%)



PIRUVATO → CO_2 piruvato deidrogenasi PDH efficiente (5) (6)
SISTEMI NAVETTA NADH(H⁺) citosol-mitocondrio: efficiente (3)
SINCRONISMO fra produzione (Citosol) ed utilizzazione (Mitocondrio) di PIRUVATO

--- Condizioni di ANOSSIA o ISCHEMIA aboliscono questo sincronismo, il PIRUVATO viene trasformato in lattato invece che in CO_2 (2). Rilascio di alanina dal cuore anossico

Quando l'acido lattico aumenta nel sangue (10-15 mmoli/litro)
l'utilizzo di glucosio nel miocardio diminuisce:

RISPARMIO DEL GLUCOSIO

Muscolo scheletrico produce acido lattico
(es. esercizio intenso)



Muscolo cardiaco lo consuma

Il miocardio preferisce il lattato (muscolare) al glucosio

Reazione lattico deidrogenasi (LDH)

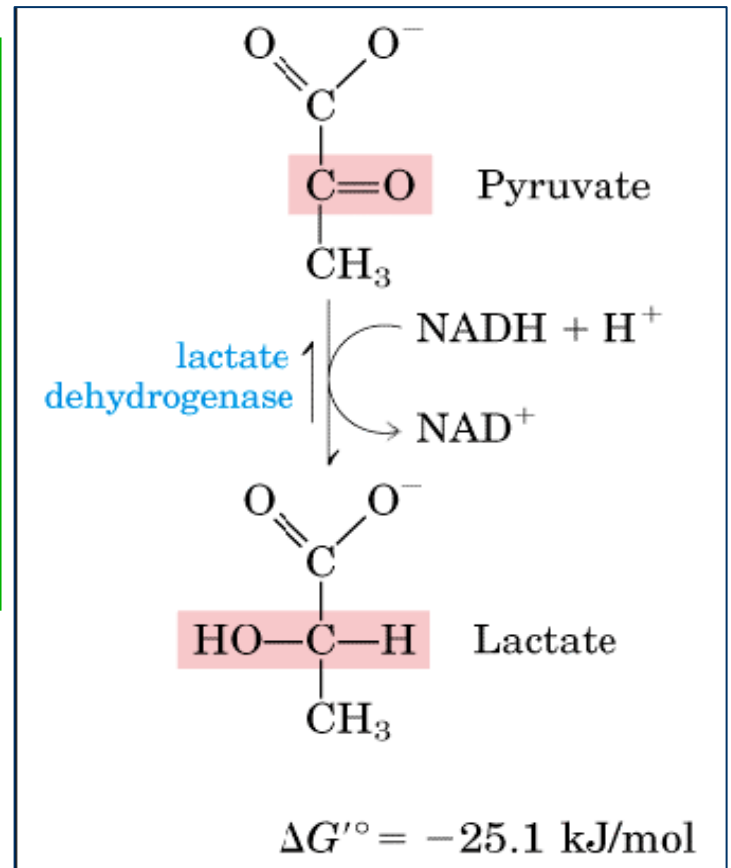


Isoenzimi: Proteine diverse in grado di catalizzare la stessa reazione

LDH: enzima oligomero
4 catene polipeptidiche in rapporti diversi

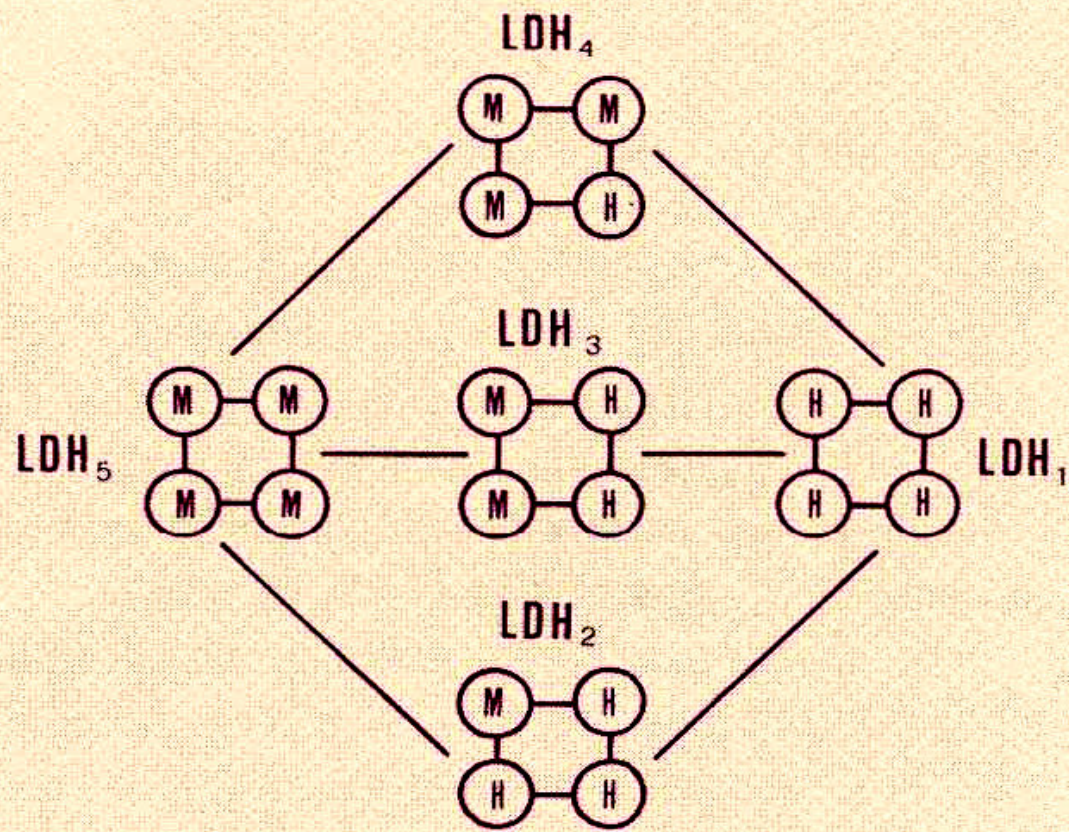
Catene M (muscolo)
Catene H (cuore)

5 isoenzimi separabili per elettroforesi



Gli isoenzimi possono differire in....

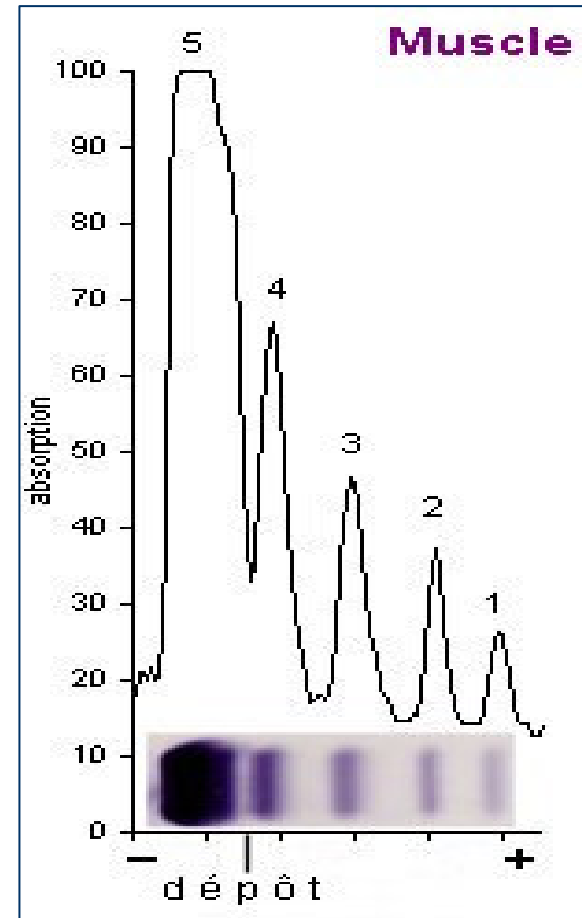
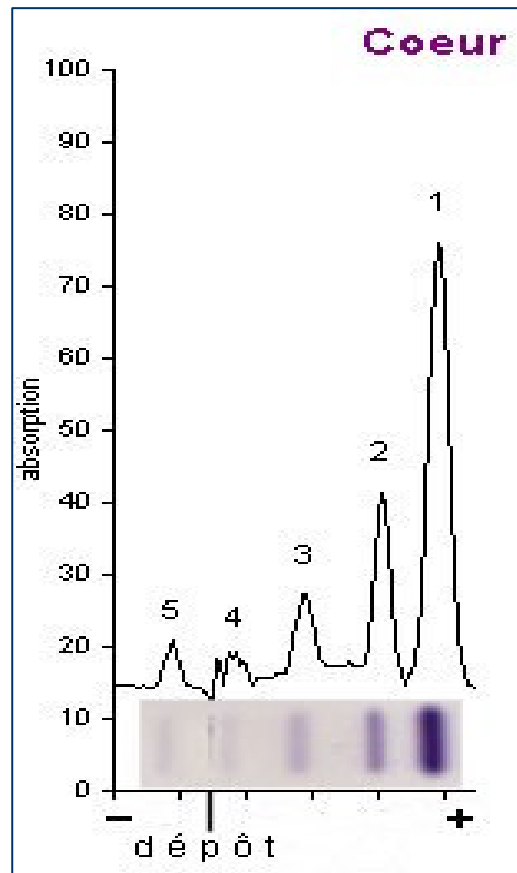
- Parametri cinetici
- Specificità
- pH ottimale
- Caratteristiche di carica (pI)
- Sensibilità all'inibizione
- Sensibilità al calore (termostabilità)



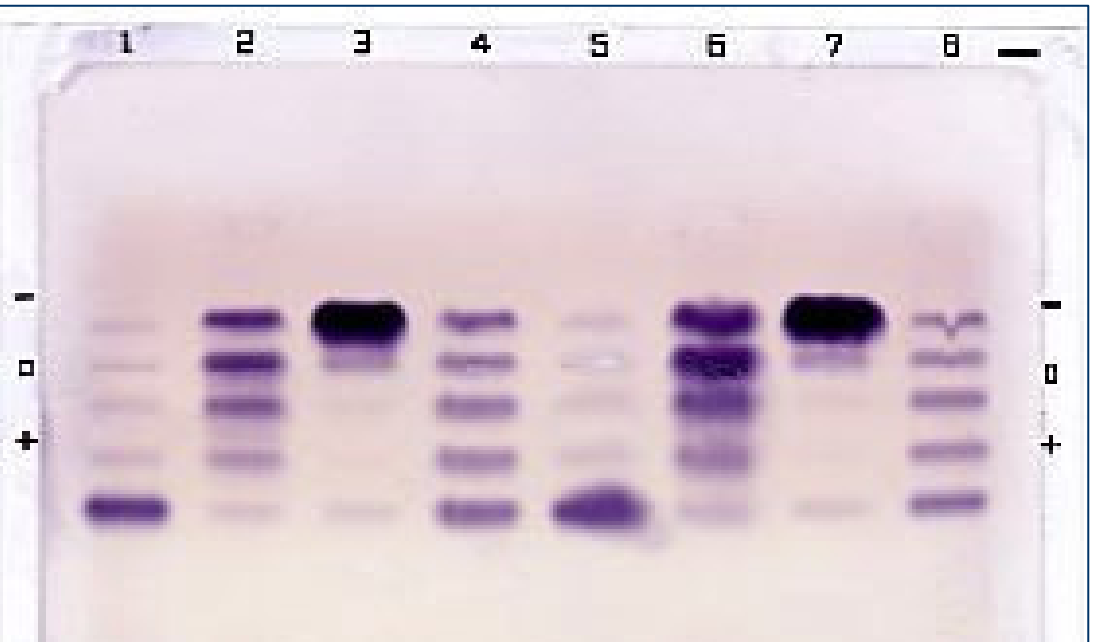
SUBSTRUTTURA DEGLI ISOENZIMI LDH

Distribuzione degli isoenzimi della LDH

- LDH-1 (H_4) miocardio, eritrociti, rene
- LDH-2 (H_3M) miocardio, eritrociti, rene, pancreas, polmoni
- LDH-3 (H_2M_2) polmoni, placenta, pancreas, muscolo scheletrico
- LDH-4 (HM_3) muscolo scheletrico, polmone
- LDH-5 (M_4) muscolo scheletrico, fegato



Isoenzimi LDH-1 (H4); LDH-5 (M4)



Canale 1 e 5 : cuore
canale 2 e 6 : fegato
canale 3 e 7 : muscolo
canale 4 e 8 : rene

rene

muscolo LDH5 (M_4)

Fegato LDH4 (HM_3)

Cuore LDH1 (H_4)

rene

Muscolo LDH5 (M_4)

Fegato LDH4 (HM_3)

Cuore LDH1 (H_4)

Lattico deidrogenasi LDH-1 (H4)

Isoenzima LDH-1 (H4) del miocardio è inibito da eccesso di piruvato

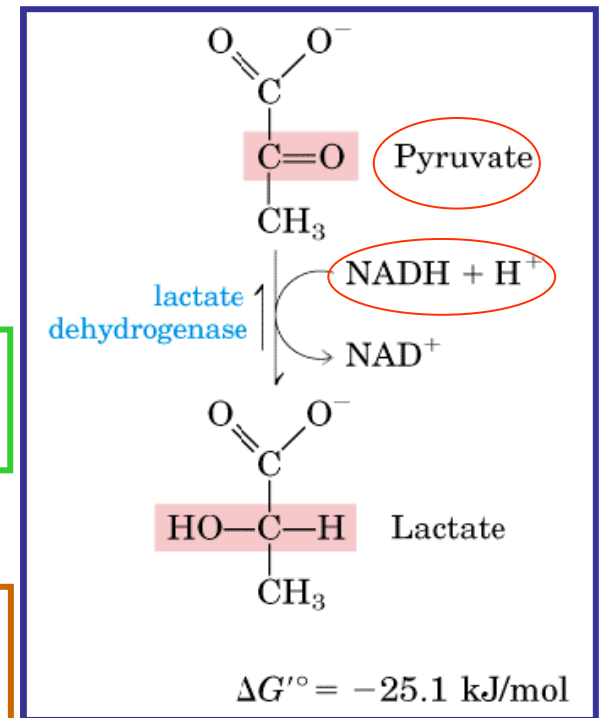
Stimolazione della glicolisi

Piruvato in eccesso che inibisce la LDH-H4

LA REAZIONE NON AVVIENE!
Elevata capacità di ossidare Piruvato e NADH (H⁺):

La reazione DECORRE VERSO LA FORMAZIONE DI PIRUVATO

Apporto di ossigeno inadeguato produzione di acido lattico anche da parte del miocardio (ANOSSIA)
H4: Indicatore tardivo di infarto del miocardio.



IN CONDIZIONI DI RIPOSO



- Gli acidi grassi sono la fonte energetica preferita
- Glucosio

DURANTE UNO SFORZO INTENSO

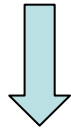


Il consumo di GLICOGENO aumenta
(deriva dai suoi depositi limitati)

Utilizza ACIDO LATTICO (dal sangue)
(la reazione decorre verso la formazione di ac. Piruvico)

CONSERVA SOLO PICCOLE QUANTITÀ DI FOSFOCREATINA

Acidi grassi: i substrati preferiti dal miocardio
70% della spesa energetica

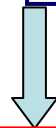


Trigliceridi del tessuto adiposo
Veicolati dall'albumina

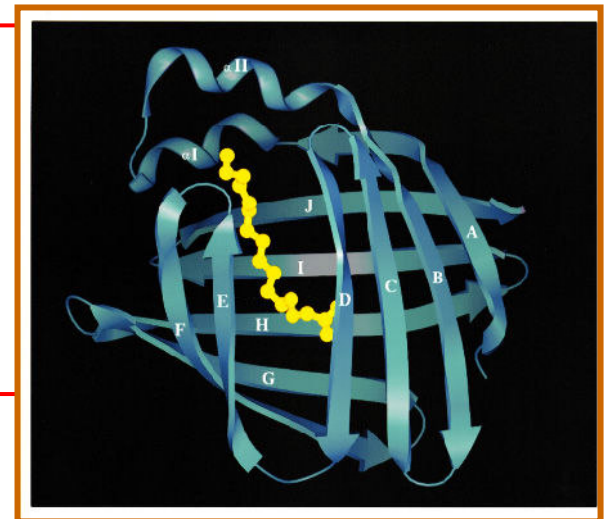


Lipolisi dei trigliceridi endogeni

Trigliceridi plasmatici → chilomicroni e VLDL

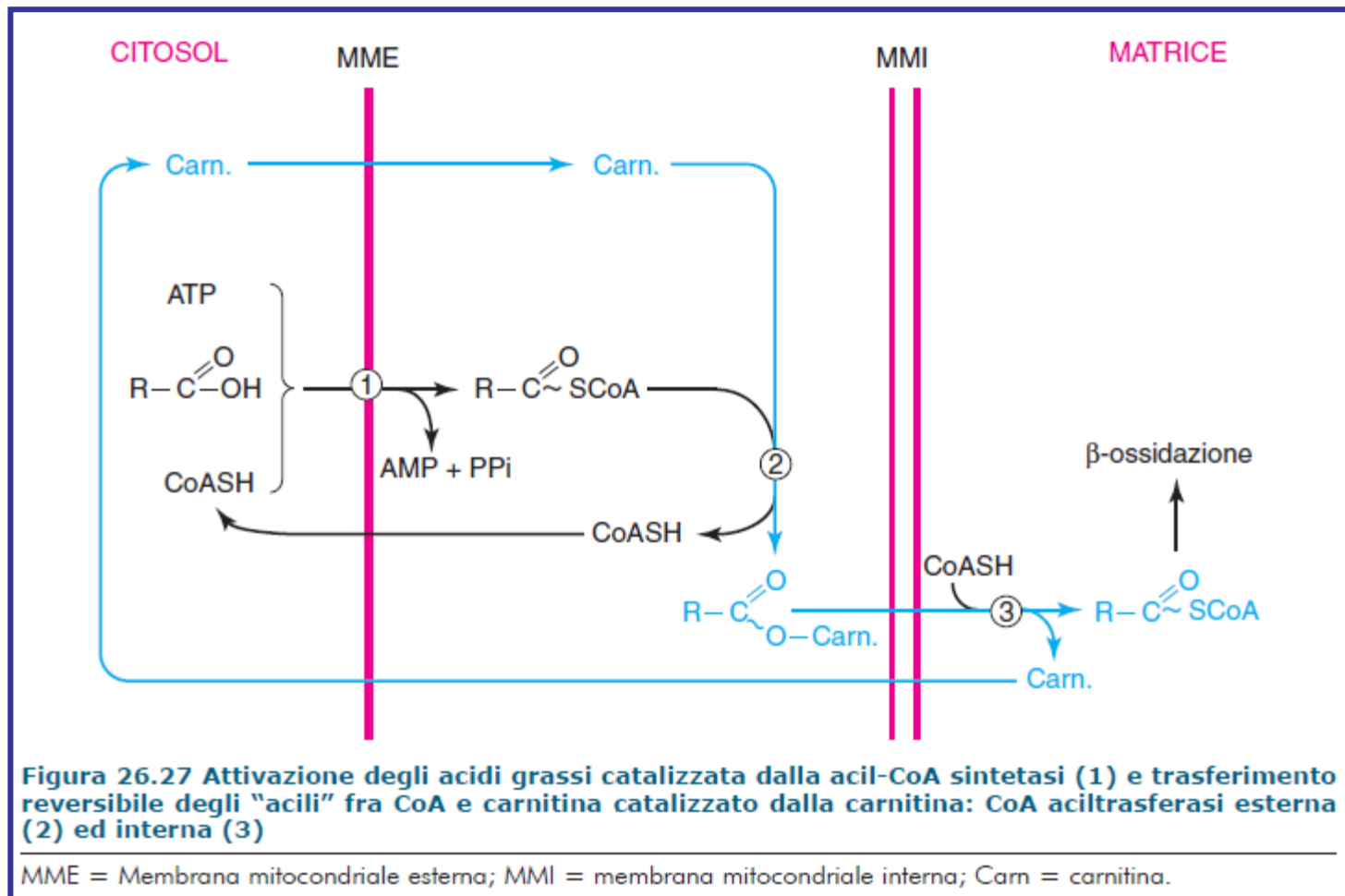


Gli acidi grassi si legano alla Proteina
citoplasmatica legante gli acidi grassi: FABP
(fatty acid-binding proteins) sono
proteine a basso PM (15000 dalton).
hFABP è presente nelle cellule cardiache

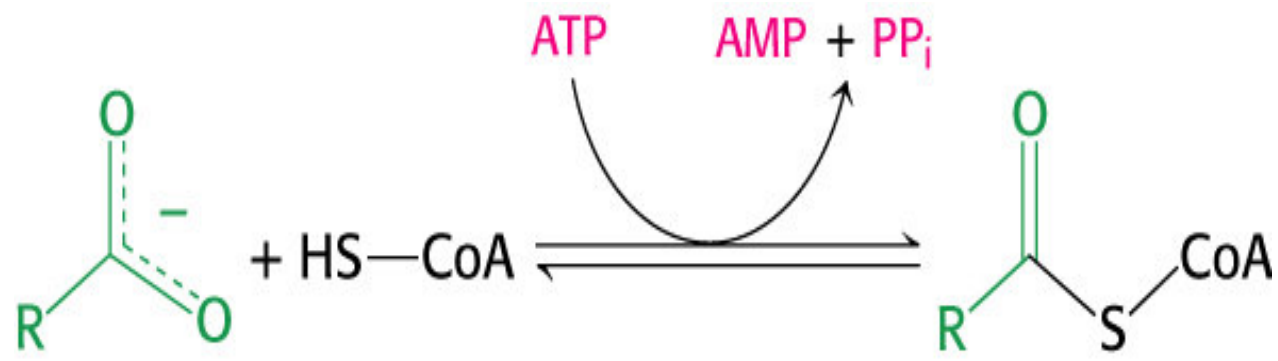
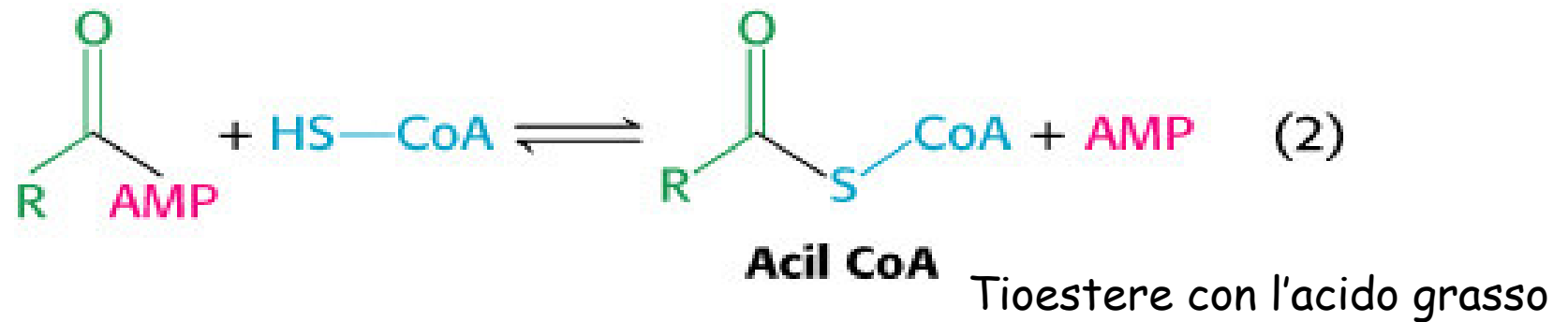
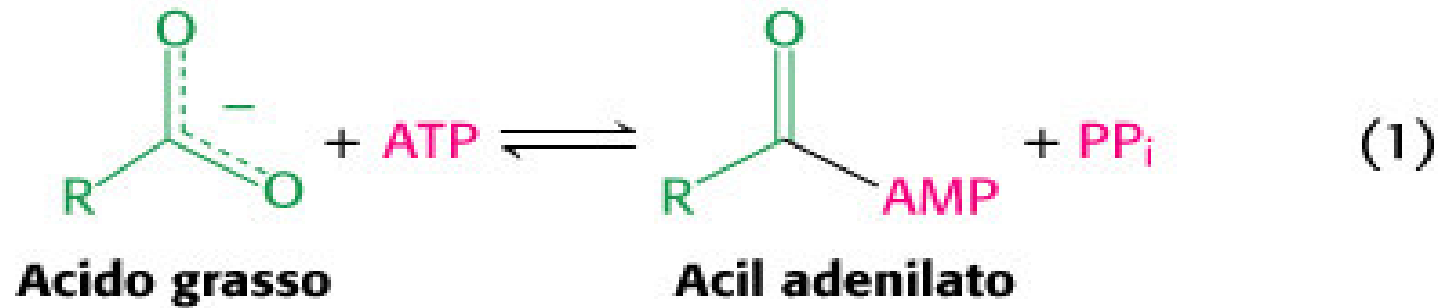


Gli acidi grassi come substrato energetico del muscolo cardiaco

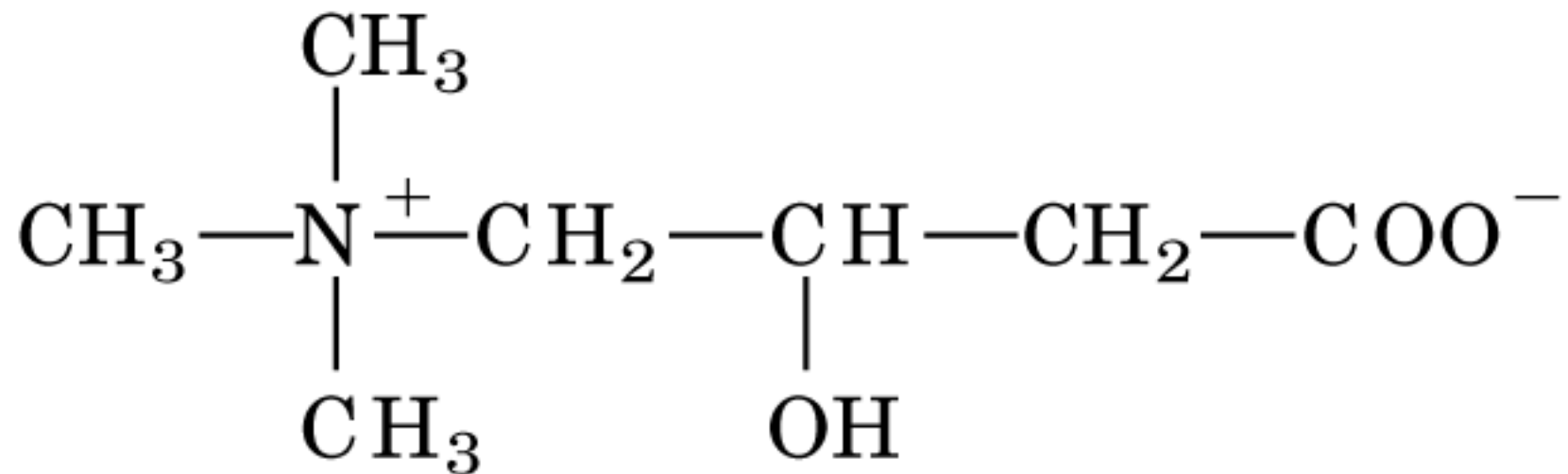
Trasporto carnitina dipendente



ATTIVAZIONE degli acidi grassi: membrana mitocondriale esterna

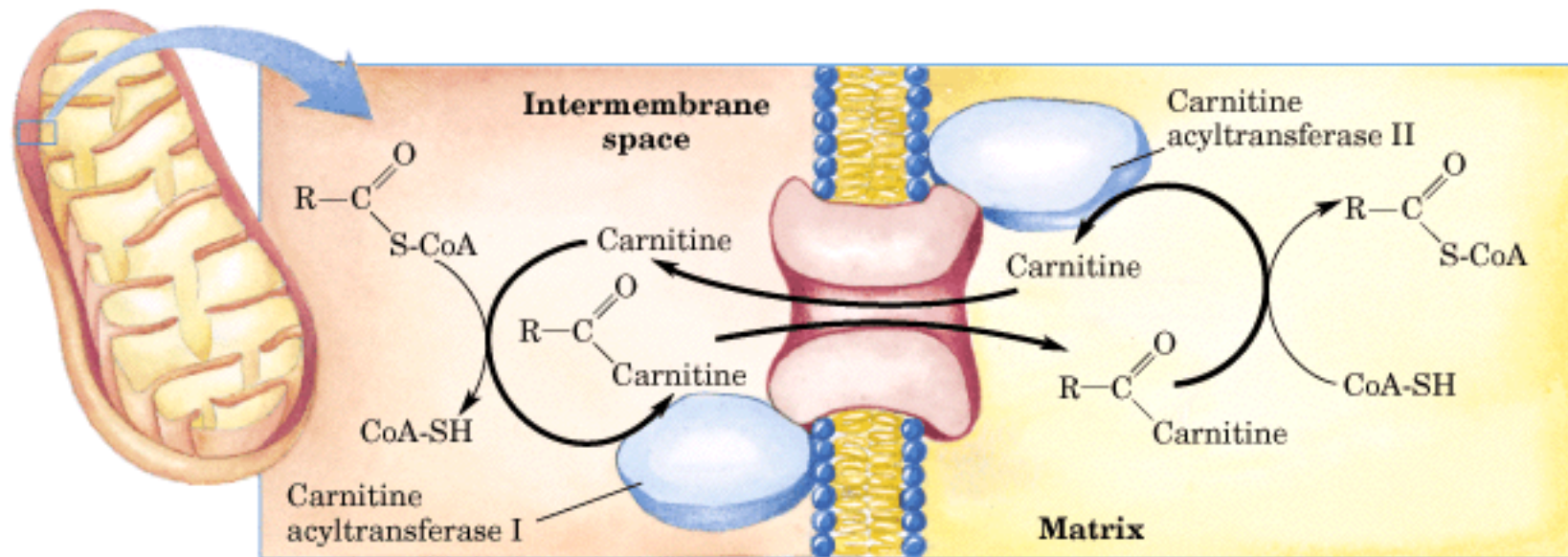


I Tioesteri Acil-CoA non possono attraversare la membrana mitocondriale interna il GRUPPO ACILICO si lega transitoriamente al gruppo OH della CARNITINA



Carnitine

Diffusione facilitata mediata dal trasportatore:
acil-carnitina/carnitina



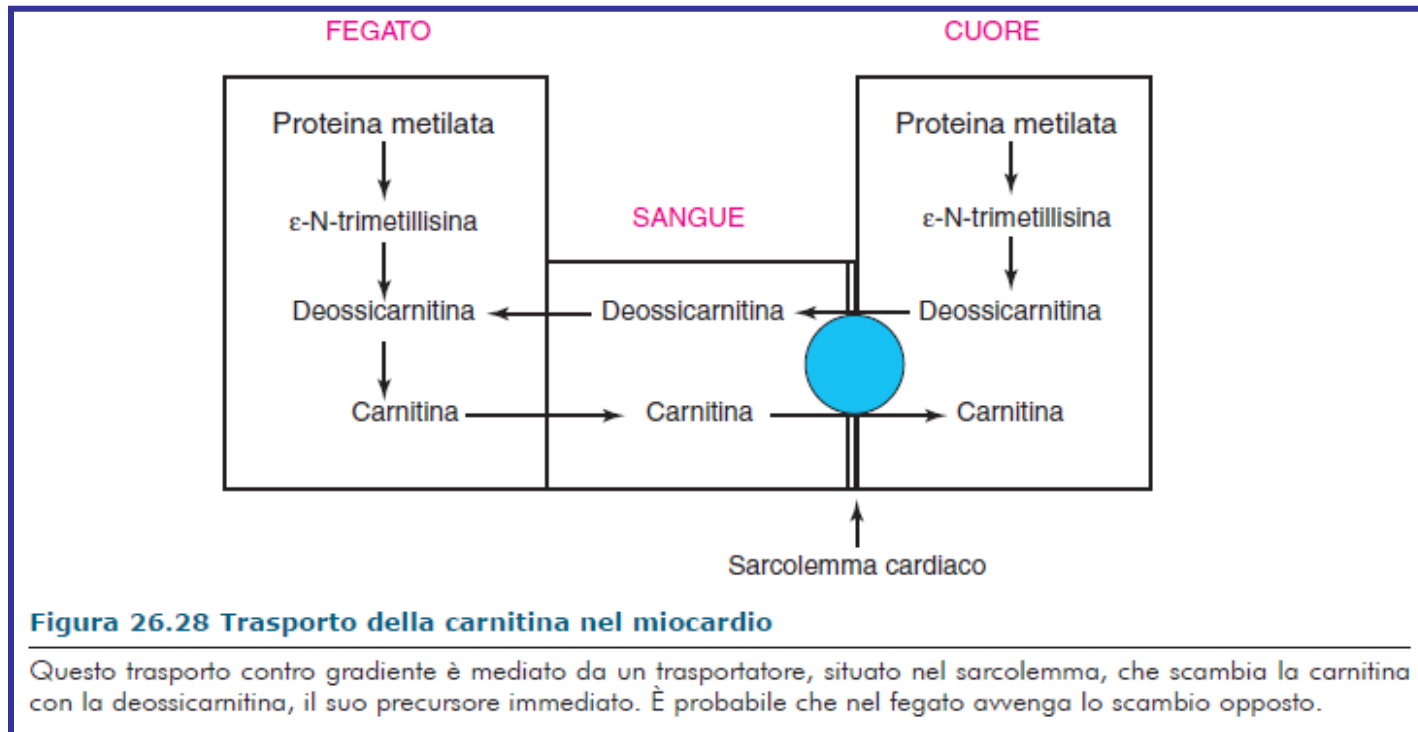
La carnitina nel miocardio

1.5 mmoli/g di tessuto

Il miocardio non la sintetizza: è di provenienza epatica

Nel sarcolemma miocardico

TRASLOCATORE della carnitina, la trasporta nelle cellule cardiache e scambia la carnitina con deossicarnitina sintetizzata dal miocardio (1:1)



Amminoacidi nel miocardio

Funzione:

Sostengono la sintesi proteica, compensando la loro continua degradazione

Iperlavoro: come substrato ossidabile
(Aa. ramificati: **LEUCINA**)

Ipossia o Anossia: Diminuzione pressione parziale dell'ossigeno con flusso ematico normale

Ischemia: Diminuzione del flusso ematico (più grave)

L'ossigenazione inadeguata in entrambi i casi comporta:

1. inibizione fosforilazione ossidativa;
2. rallentamento ciclo di Krebs;
3. inibizione decarbossilazione ossidativa del piruvato → diminuzione del pH (aumento lattato);
4. inibizione β -ossidazione degli acidi grassi → aumento di acil-CoA (STEATOSI MIOCARDICA)

Conseguenze dell'aumento di acil-CoA:

- Compromissione dei meccanismi adibiti all'omeostasi del Ca^{2+}
- Gli ioni Ca^{2+} fluiscono dal reticolo sarcoplasmatico ai mitocondri.
- L'elevata $[\text{Ca}^{2+}]$ citosolico compromette processi Ca^{2+} -dipendenti e stimola gli enzimi che idrolizzano fosfolipidi e proteine → alterazioni necrotiche (tipiche della anossia e ischemia).
- Ipossia: il flusso ematico regolare rimuove i metaboliti nocivi tra cui il lattato (pH 7.10-7.25).
- Ischemia: accumulo di metaboliti nocivi con conseguenze deleterie (pH 6,8).