

---

ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI  
**RENDICONTI**

---

TERESA CERIANI, GIANALFREDO SCIORELLI, ULDERICO  
VENTURA, GIANGUIDO RINDI

**Elettrogenesi cardiaca e piridossina**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,  
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 55 (1973), n.1-2, p.  
127–131.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<[http://www.bdim.eu/item?id=RLINA\\_1973\\_8\\_55\\_1-2\\_127\\_0](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1973_8_55_1-2_127_0)>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)  
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>



**Fisiologia.** — *Elettrogenesi cardiaca e piridossina* (\*). Nota (\*\*)  
di TERESA CERIANI, GIANALFREDO SCIORELLI, ULDERICO VENTURA  
e GIANGUIDO RINDI, presentata dal Socio G. C. PUPILLI.

SUMMARY. — Pyridoxine deficiency was induced in the rat with a free-pyridoxine diet and assayed by the determination of total vitamin B<sub>6</sub> content in heart, liver and gastrocnemius muscle. Ventricular myocardial cell action potentials were measured *in situ* in the hearts both of pyridoxine-deficient rats and of pyridoxine-supplemented rats. Intracellular action potentials were recorded at spontaneous frequency and at frequencies increased to higher levels.

Pyridoxine deficiency caused a noticeable bradycardia and lowered the rates of depolarization and repolarization phases of ventricular action potentials thus lengthening their duration.

The modifications of ventricular action potentials and frequency were largely restored by pyridoxine administration.

The mechanisms by which pyridoxine deficiency seems to affect cardiac electrogenesis are pointed out.

Nella presente Nota vengono comunicati i risultati di una ricerca intrapresa nell'intento di mettere in evidenza eventuali azioni della piridossina nell'elettrogenesi cardiaca. È noto che la carenza di piridossina causa varie alterazioni cardiache sia di tipo morfologico [1-6] che funzionale [7, 8]. In particolare è stato dimostrato [7] che il cuore di ratto in avitaminosi B<sub>6</sub> presenta un rallentamento della fase di ripolarizzazione con conseguente bradicardia. Non è stato tuttavia ancora messo in evidenza quale sia la funzione della piridossina nell'elettrogenesi cardiaca. La possibilità che la piridossina intervenga nel metabolismo cardiaco, e quindi anche in fenomeni che in parte da questo dipendono, quali la distribuzione od il movimento degli ioni ai lati della cellula cardiaca, appare verosimile. È noto infatti che la vitamina B<sub>6</sub> è il coenzima di vari e diffusi sistemi enzimatici [9-11] i quali, anche a livello cardiaco, esplicano numerose azioni [10, 11]. È stato dimostrato che, durante la carenza piridossinica, le transaminasi e le decarbossilasi degli aminoacidi [12-18], come pure le fosforilasi [19], presentano una diminuzione di attività nel cuore. È noto, ancora, che il piridossal-fosfato interviene nella biosintesi delle catecolamine cardiache [15, 20], sostanze che, al pari delle fosforilasi, hanno importante incidenza sulla funzionalità del cuore [21-23]. Tuttavia il contenuto in catecolamine del miocardio non sembra risentire della carenza di piridossina [18] anche se, in effetti, questa può casare una diminuzione d'attività della dopa-decarbossilasi cardiaca [15], enzima piridossal-dipendente.

(\*) Lavoro eseguito, col sussidio del C.N.R., nell'Istituto di Fisiologia umana dell'Università di Pavia.

(\*\*) Pervenuta all'Accademia il 15 luglio 1973.

Nel presente studio sono stati usati due gruppi di ratti: 1) *ratti in avitaminosi B<sub>6</sub>*, ottenuta per alimentazione con una dieta carente in piridossina [24]; 2) *ratti di recupero*, e cioè ratti in avitaminosi B<sub>6</sub> a cui veniva, successivamente, somministrata *per os* piridossina cloridrato in quantità corrispondente al fabbisogno giornaliero [25] per un periodo di 12-15 giorni. Ciò era sufficiente per il ripristino della crescita corporea normale e per la completa regressione della sintomatologia specifica della carenza piridossinica [26, 27]. Il raggiunto stato di avitaminosi B<sub>6</sub> dei ratti veniva giudicato dall'arresto della crescita corporea [28] e documentato in base alla determinazione microbiologica [29] del contenuto in vitamina B<sub>6</sub> totale di alcuni organi (fegato, cuore e muscolo gastrocnemio). Negli animali in carenza piridossinica il contenuto della vitamina B<sub>6</sub> totale era notevolmente diminuito (61% nel cuore, 67% nel fegato e 77% nel muscolo scheletrico) rispetto ai controlli mantenuti ad alimentazione appaiata. Il recupero dall'avitaminosi B<sub>6</sub> era avvalorato dal ritorno alla norma del contenuto in vitamina B<sub>6</sub> totale in tutti gli organi sopradetti.

Dal cuore *in situ* dei ratti in anestesia da uretano etilico, in cui in seguito ad apertura del torace la respirazione era mantenuta a mezzo di una pompa schermata, venivano derivati i potenziali d'azione intracellulari dopo impalamento di singole cellule del miocardio ventricolare con microelettrodi fluttuanti [30]. La derivazione dei potenziali d'azione era eseguita sia a frequenza cardiaca spontanea che a frequenze superiori, imposte dall'esterno (460, 500, 600 battiti/min). La registrazione dei potenziali d'azione ventricolari veniva eseguita con una tecnica descritta in una precedente Nota [31].

Nella fig. 1 sono rappresentate alcune sequenze di potenziali d'azione intracellulari ventricolari di ratti in carenza piridossinica, di ratti di recupero e di ratti ad alimentazione appaiata. Su varie sequenze di potenziali d'azione veniva eseguita la misura sia di alcuni dei loro parametri (ampiezza, durata, velocità di depolarizzazione, velocità di ripolarizzazione rapida e lenta) che della frequenza cardiaca e della durata del ciclo cardiaco [32].

In base a tali misure si è potuto concludere che nei ratti in avitaminosi B<sub>6</sub> il potenziale d'azione intracellulare cardiaco presentava, a frequenza cardiaca spontanea, una diminuzione della velocità di depolarizzazione (17%) e della velocità di ripolarizzazione rapida e lenta (rispettivamente del 21% e del 12%). Il rallentamento delle diverse fasi del potenziale d'azione comportava, ovviamente, un aumento della sua durata totale (14%): in particolare la durata della fase di ripolarizzazione era notevolmente aumentata (24%). La frequenza cardiaca dei ratti in carenza piridossinica era diminuita (18%) ed il ciclo cardiaco era rallentato (38%). Tutte queste modificazioni dell'elettrogenesi cardiaca, riscontrate nel cuore dei ratti in avitaminosi B<sub>6</sub>, erano statisticamente significative (*t* di Student) rispetto ai valori misurati nei cuori dei controlli mantenuti ad alimentazione appaiata con i ratti piridossina-carenti.

L'aumento di frequenza cardiaca imposto dall'esterno non causava nella morfologia del potenziale d'azione dei ratti in avitaminosi B<sub>6</sub> modificazioni diverse da quelle dei rispettivi controlli (fig. 1).

Il recupero degli animali dallo stato di avitaminosi per trattamento con piridossina determinava la regressione dell'alterazioni dei parametri del potenziale d'azione intracellulare (fig. 1).

I risultati della presente ricerca mettono in evidenza che la carenza di piridossina, da noi documentata con la determinazione microbiologica del contenuto in vitamina B<sub>6</sub> totale di alcuni organi, può apportare ampie modificazioni nel processo dell'elettrogenesi cardiaca.

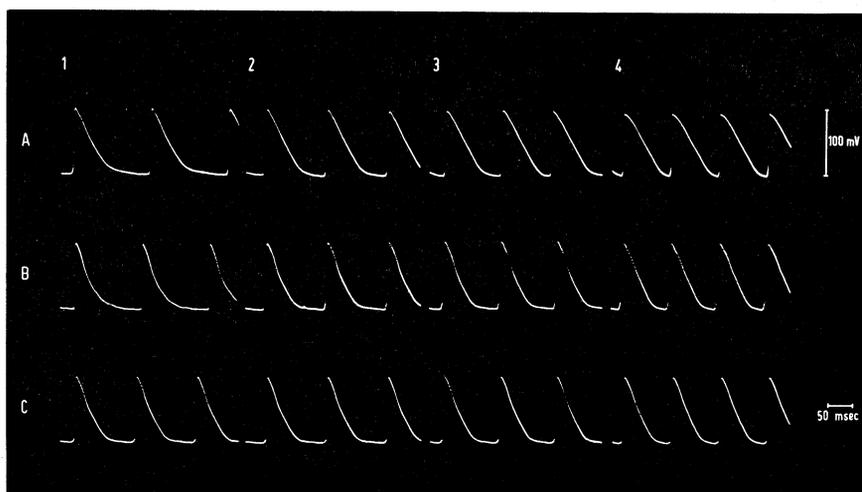


Fig. 1. — Potenziali d'azione intracellulari ventricolari derivati dal cuore *in situ* di ratto, a frequenza cardiaca spontanea e a frequenze aumentate per stimolazione esterna. A: ratto in avitaminosi B<sub>6</sub>. B: ratto controllo ad alimentazione appaiata. C: ratto in avitaminosi B<sub>6</sub>+piridossina (recupero). I potenziali d'azione venivano derivati dalla stessa cellula ventricolare cardiaca a: 1, frequenza cardiaca spontanea; 2, 3, 4, rispettivamente 460, 500, 600 battiti/min.

La frequenza cardiaca, come già dimostrato in precedenza [7], diminuiva nei ratti carenti in piridossina, e, logicamente, il ciclo cardiaco si allungava. Il potenziale d'azione ventricolare presentava un allungamento nella fase di depolarizzazione ed, in particolare, in quella di ripolarizzazione (fig. 1) con conseguente aumento della sua durata totale. Le modificazioni trovate nel potenziale d'azione ventricolare fanno supporre che la carenza di piridossina alteri principalmente i processi di ripolarizzazione cardiaca. Infatti, anche se la velocità di depolarizzazione del potenziale d'azione dei cuori piridossina-carenti era diminuita, la sua ampiezza, però, rimaneva immutata. Ciò sta probabilmente ad indicare che, quantunque la velocità di entrata degli ioni Na<sup>+</sup> nella cellula cardiaca era rallentata dall'avitaminosi B<sub>6</sub>, la loro concentrazione, al termine della fase di depolarizzazione, era praticamente normale.

L'interpretazione dei possibili meccanismi con cui la carenza di piridossina potrebbe modificare i processi di ripolarizzazione [33, 34] della cellula cardiaca (lenta entrata degli ioni Na<sup>+</sup> e Ca<sup>++</sup>; improvvisa diminuzione di

permeabilità degl'ioni  $\text{Na}^+$ ; rapido e notevole aumento di uscita degl'ioni  $\text{K}^+$ ) può essere varia.

È noto che le catecolamine possono modificare i normali eventi dei processi di ripolarizzazione [35-37] e che agenti  $\beta$ -bloccanti [35, 38, 39] e la reserpina [35] diminuiscono la velocità di ripolarizzazione cardiaca causando un aumento di durata del potenziale d'azione. Non va sottovalutato il fatto che sia la riduzione delle transaminasi e delle decarbossilasi cardiache sia quella delle fosforilasi, che è verosimile si verifichino in carenza di piridossina, potrebbero alterare i processi metabolici che sono alla base del restauro della cellula cardiaca in fase di ripolarizzazione. Comunque sia, dato che l'aumento di frequenza cardiaca per stimolazione esterna non causava modificazioni del potenziale d'azione cardiaco dei ratti piridossina-carenti diverse da quelle dei ratti controlli (fig. 1), sembrerebbe logico concludere che le riserve energetiche del miocardio carente in vitamina  $\text{B}_6$  rimangono apparentemente indenni.

Va sottolineato che le modificazioni riscontrate nei parametri dei potenziali d'azione ventricolari sembrano indotte specificatamente dalla carenza di piridossina nel miocardio. Quando, infatti, per somministrazione di piridossina, il contenuto di vitamina  $\text{B}_6$  totale del cuore ritornava a livelli normali, anche la morfologia del potenziale d'azione riprendeva caratteristiche simili al potenziale d'azione dei ratti controlli (fig. 1).

In base al complesso dei risultati comunicati in questa Nota, si può concludere che la piridossina sembra essere interessata nei fenomeni dell'elettrogenesi cardiaca. La sua azione, anche se per ora non completamente chiarita, appare in rapporto a fenomeni di tipo metabolico, quali la sintesi delle catecolamine ed i processi di transaminazione e decarbossilazione degli aminoacidi, i quali potrebbero influenzare in modo specifico l'eccitabilità cardiaca.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] N. S. OLSEN e W. E. MARTINDALE, « Fedn Proc. », *II*, 115 (1952).
- [2] N. S. OLSEN e W. E. MARTINDALE, « J. Nutr. », *53*, 317 (1954).
- [3] N. S. OLSEN e W. E. MARTINDALE, « J. Nutr. », *53*, 329 (1954).
- [4] L. R. C. AGNEW, « Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) », *90*, 452 (1955).
- [5] J. SERONDE JR., « J. Nutr. », *72*, 53 (1960).
- [6] N. VALORA, A. FIDANZA e P. SOCCORSI, « Quadr. Nutr. », *23*, 13 (1963).
- [7] N. VALORA e A. FIDANZA, « Boll. Soc. ital. Biol. sper. », *39*, 1521 (1963).
- [8] N. AKAIKE e Y. KOWA, « J. Physiol. Soc. Japan », *30*, 491 (1968).
- [9] H. E. SAUBERLICH, *Biochemical systems and biochemical detection of deficiency*. In W. H. Sebrell Jr. e R. S. Harris (Eds.), « The Vitamins », pp. 44-80, vol. II, Acad. Press, New York 1968.
- [10] E. E. SNELL, « Vitam. and Horm. », *28*, 265 (1970).
- [11] F. CHATAGNER, « Vitam. and Horm. », *28*, 291 (1970).
- [12] F. SCHLENK e E. E. SNELL, « J. biol. Chem. », *157*, 425 (1945).
- [13] S. R. AMES, P. S. SARMA e C. A. ELVEHJEM, « J. biol. Chem. », *157*, 135 (1947).
- [14] F. SCHLENK e A. FISHER, « Arch. Biochem. », *12*, 69 (1947).
- [15] H. BLASCHKO, « Biochim. biophys. Acta », *4*, 130 (1950).

- [16] M. BRIN, R. E. OLSON e F. J. STARE, « J. biol. Chem. », 210, 435 (1954).
- [17] M. BRIN e V. F. THIELE, « J. Nutr. », 93, 213 (1967).
- [18] T. L. SOURKES e K. MISSALA, « Ann. N. Y. Acad. Sci. », 166, 235 (1969).
- [19] J. R. E. VALADARES, « Biochim. biophys. Acta », 136, 296 (1967).
- [20] S. UDENFRIEND, « Vitam. and Horm. », 22, 445 (1964).
- [21] M. E. HESS e N. HAUGAARD, « J. Pharmacol. exp. Ther. », 122, 169 (1958).
- [22] G. I. DRUMMOND, J. R. E. VALADARES e L. DUNCAN, « Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) », 117, 307 (1964).
- [23] N. HAUGAARD e M. E. HESS, « Pharmacol. Rev. », 88, 197 (1966).
- [24] M. A. WILLIAMS, « J. Nutr. », 76, 35 (1962).
- [25] E. J. REEDMAN, W. L. SAMPSON e K. UNNA, « Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) », 43, 112 (1940).
- [26] G. C. SUPPLEE, R. C. BENDER e O. J. KAHLBERG, « J. Nutr. », 20, 109 (1940).
- [27] L. W. MCELROY e H. GOSS, « Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) », 45, 717 (1940).
- [28] M. F. CLARKE e M. LECHYCKA, « J. Nutr. », 25, 571 (1943).
- [29] V. F. THIELE e M. BRIN, « J. Nutr. », 90, 347 (1966).
- [30] P. H. BENOIT, « C.R. Soc. Biol. (Paris) », 156, 1465 (1962).
- [31] U. VENTURA, T. CERIANI e G. RINDI, « Rend. Accad. Naz. Lincei, Cl. Sci. fis. mat. nat. », in stampa (1973).
- [32] G. RINDI e G. RAPUZZI, « Quart. J. exp. Physiol. », 51, 249 (1966).
- [33] W. G. NAYLER, *Ion movements in heart muscle*. In E. E. Bittar (Ed.). « Membranes and ion transport », pp. 75-94, vol. II, Wiley Intersci., London 1970.
- [34] E. CORABOEUF e E. DEROUBAIX, « Actualités pharmacol. », 240, 153 (1971).
- [35] B. F. HOFFMAN e D. H. SINGER, « Ann. N. Y. Acad. Sci. », 139, 914 (1967).
- [36] E. CARMELIET e J. VERECKE, « Pflügers Arch. », 313, 300 (1969).
- [37] M. WALDEN, P. KREHER e R. TRICOCHÉ, « C.R. Soc. Biol. (Paris) », 164, 1837 (1970).
- [38] M. PRINZMETAL, Y. HASHIMOTO, A. HAYASHY, K. HORI, M. NAKASHIMA, H. OHISHI, J. WAKAYAMA e J. M. BAINES, « Jap. Heart J. », 11, 379 (1970).
- [39] T. SANO e F. SUZUKI, « Jap. Circulat. J. », 35, 949 (1971).