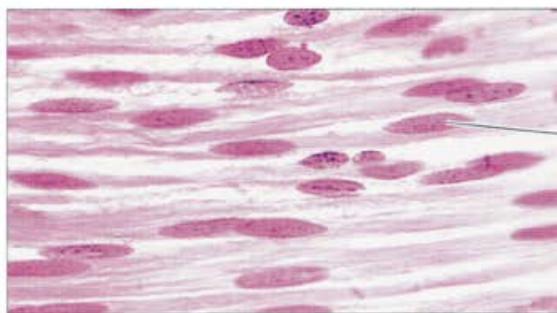


4.4 MUSCOLO LISCIO

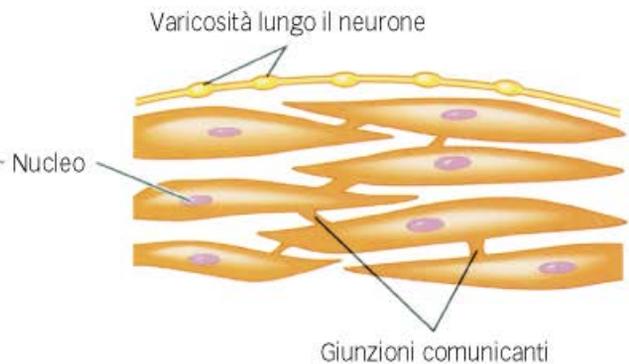
- Tessuto muscolare liscio
- Organizzazione del citoscheletro e dei miofilamenti
- Muscolo liscio unitario e multiunitario
- Controllo nervoso ed ormonale del muscolo liscio
- Regolazione del Ca^{2+} intracellulare
- Ciclo dei ponti contrattili
- Accoppiamento eccitazione-contrazione

• Il tessuto muscolare liscio

- l'attività del m. liscio è controllata dal s. n. autonomo:
 - *simpatico* (A, NA; α -AR e β -AR)
 - *parasimpatico* (ACh, mAChR)
 - *ormoni* presenti nel plasma
 - *modulatori* rilasciati localmente (NO)
- i due sistemi (simp. e parasimp.) hanno sempre *effetti opposti*
- nel m. liscio arteriolare esiste solo il controllo simpatico

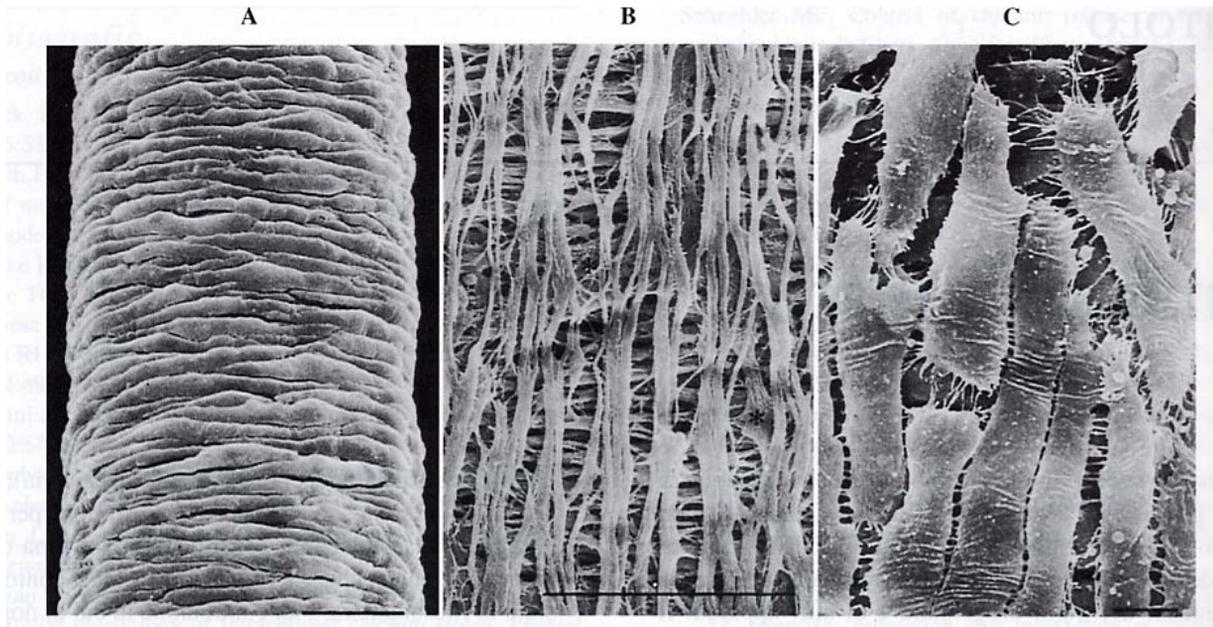


(b) Muscolo liscio



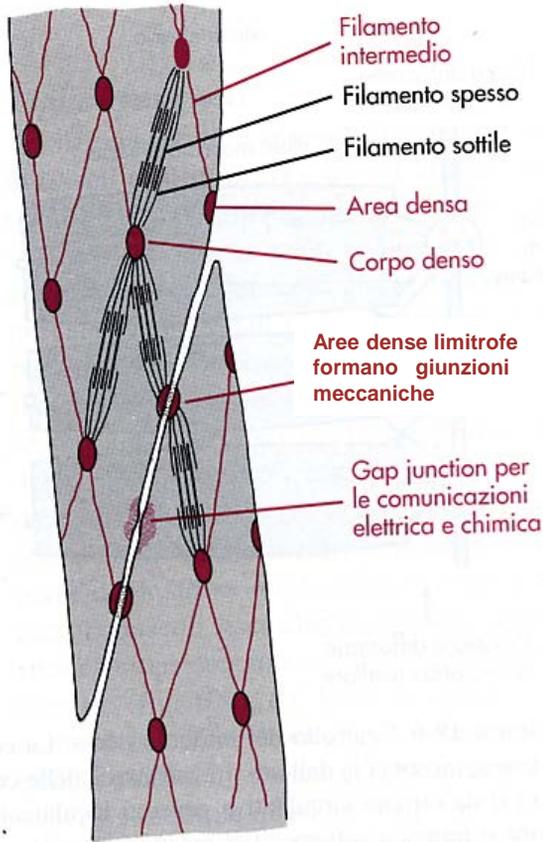
- il m. liscio possiede diverse forme di attività elettrica autonome (*onde lente*, *PA*, *treni di PA*) modulate dai fattori indicati sopra

Struttura delle cellule muscolari lisce



- le cellule m. lisce sono piccole, fusiformi e disposte a ***strati attorno agli organi cavi***.
 - nei vasi e nei condotti respiratori sono disposte ***circolarmente*** (fig. A): contraendosi riducono il diametro del condotto e aumentano la resistenza al flusso del sangue o dell'aria
 - nel sistema GI sono organizzate in strati disposti ***circolarmente e longitudinalmente*** (fig. B): contraendosi producono rimescolamento e avanzamento peristaltico del contenuto
 - le cellule m. lisce in alcuni casi sono unite da contatti specializzati (legami meccanici e vie di comunicazione elettrica) (fig. C)
-
- le connessioni meccaniche sono formate dal tessuto connettivo e da ***giunzioni aderenti*** tra cellule muscolari in zone denominate ***aree dense***
 - le giunzioni elettriche (***gap junctions***) sono vie a bassa resistenza per le correnti ioniche, facilitano il contatto elettrico tra cellule

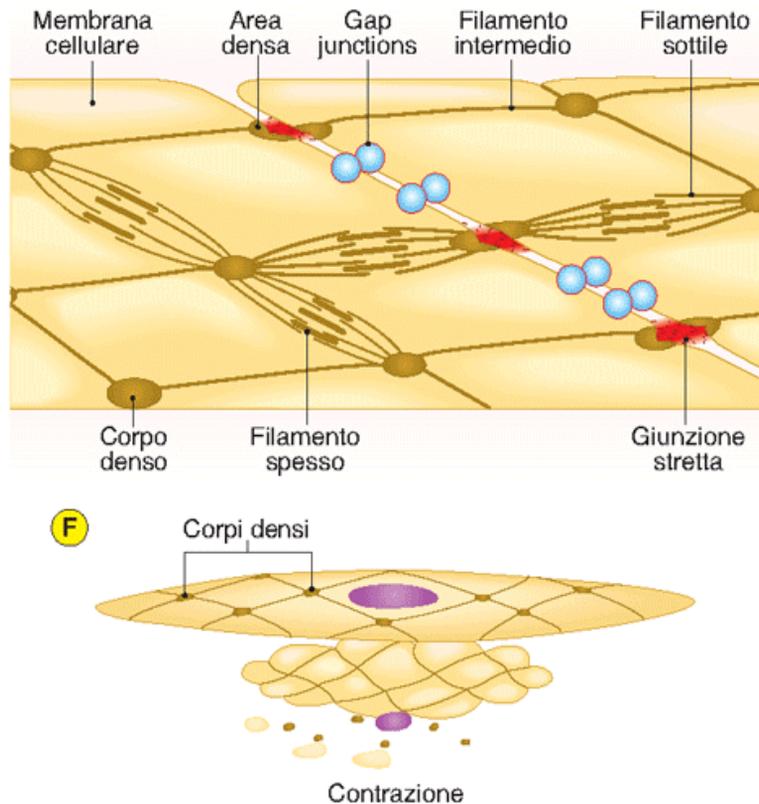
• Organizzazione del citoscheletro e dei miofilamenti



- sono cellule *mononucleate*
- più piccole delle cellule m. scheletr. lunghezza: *15-200 μm* diametro: *2-15 μm*
- prive di *tubuli T*
- esistono *caveole* (invaginazioni a sacco) il cui ruolo non è chiaro
- il *RS* comunica con il *sarcolemma* mediante segnali chimici

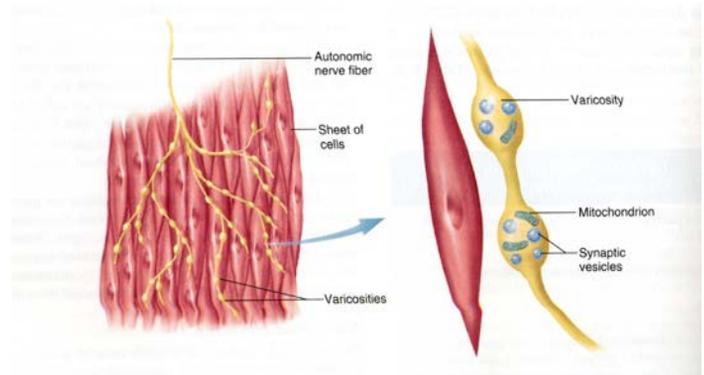
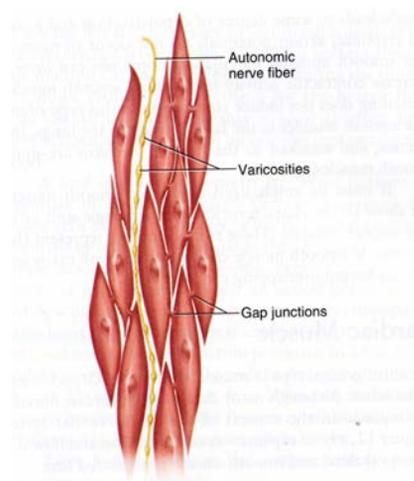
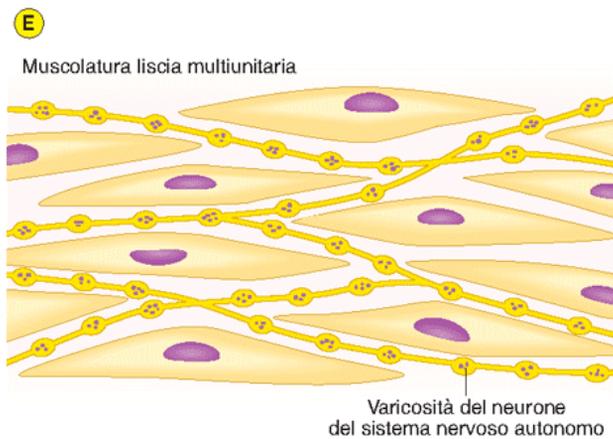
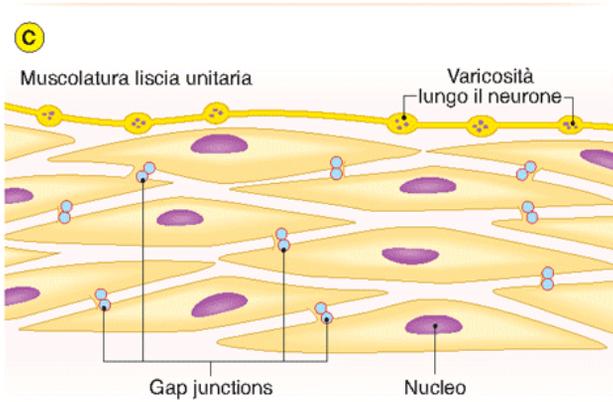
- il citoscheletro ed i filamenti contrattili non hanno una disposizione trasversale uniforme, per cui *manca la striatura*
- il *citoscheletro* ancora i filamenti sottili e trasmette la forza ai capi della cellula
- l'apparato contrattile non è organizzato in miofibrille: le *strie Z* sono assenti
- l'equivalente funzionale delle strie Z è costituito dai *corpi densi* all'interno della cellula e *aree dense* sulla membrana
- sono presenti *filamenti intermedi*, che formano la rete del citoscheletro e connettono tra loro le aree e i corpi densi
- i filamenti *sottili* possiedono *F-actina* e sono ancorati ai corpi densi. Possiedono la *tropomiosina* ma *non la troponina*
- i filamenti *spessi* di *miosina* sono presenti in numero minore che nel m. scheletr. Sono disposti nella parte centrale tra i corpi densi

• Contrazione della cellula muscolare liscia



- il m. liscio si contrae quando durante la sua attività elettrica, aumenta il Ca^{2+} intracellulare
- i segmenti *corpo denso-miofilamenti-corpo denso*, non sono in serie tra loro e lungo un unico asse ma disposti su piani diversi e in direzioni diverse
- non esiste una disposizione di tipo miofibrillare, determinante per la contrazione assiale della fibra m. scheletrica
- la contrazione è *radiale*, su assi diversi

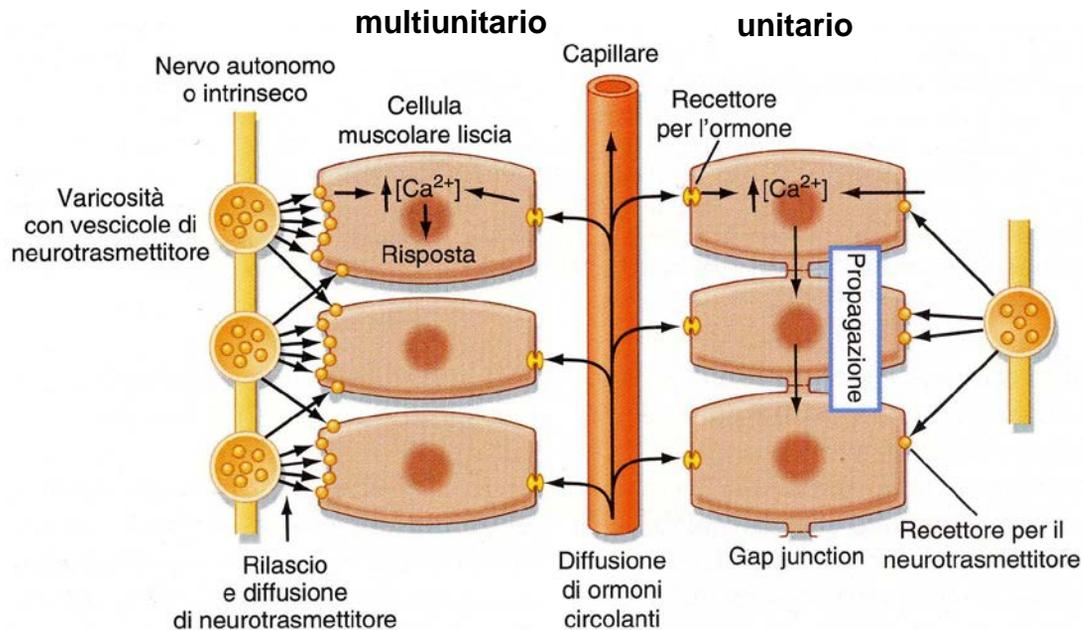
• Muscolo liscio unitario e multiunitario



Il sistema di controllo del muscolo liscio comprende:

- Controllo **nervoso autonomo ed enterico** che libera neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori
- **Ormoni** del circolo sanguigno
- Sostanze prodotte localmente, **NO** dalle cellule endoteliali
- **Giunzioni** con altre cellule lisce che consentono la trasmissione di segnali elettrici

• Controllo nervoso ed ormonale del muscolo liscio

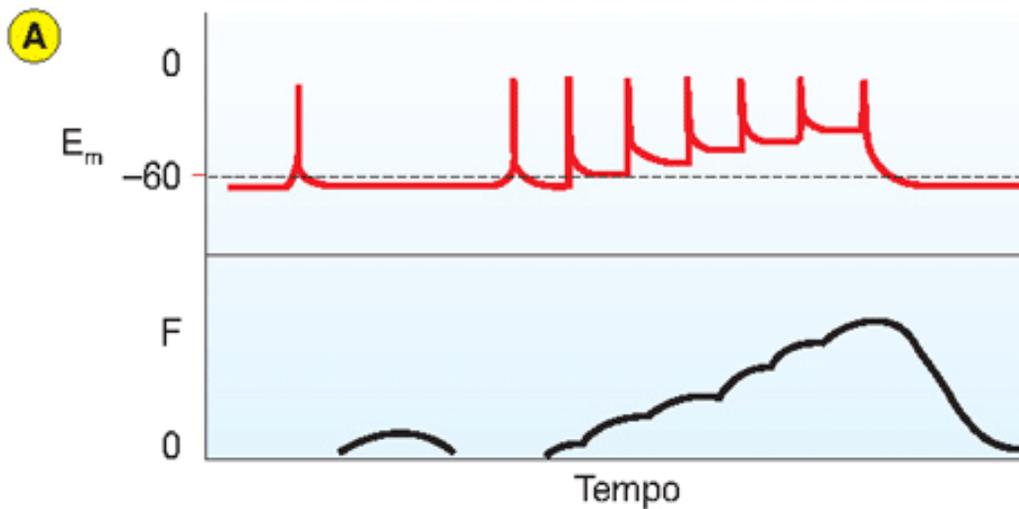


I m. lisci vengono classificati in *muscoli unitari* (SMU) e *multiunitari* (MMU):

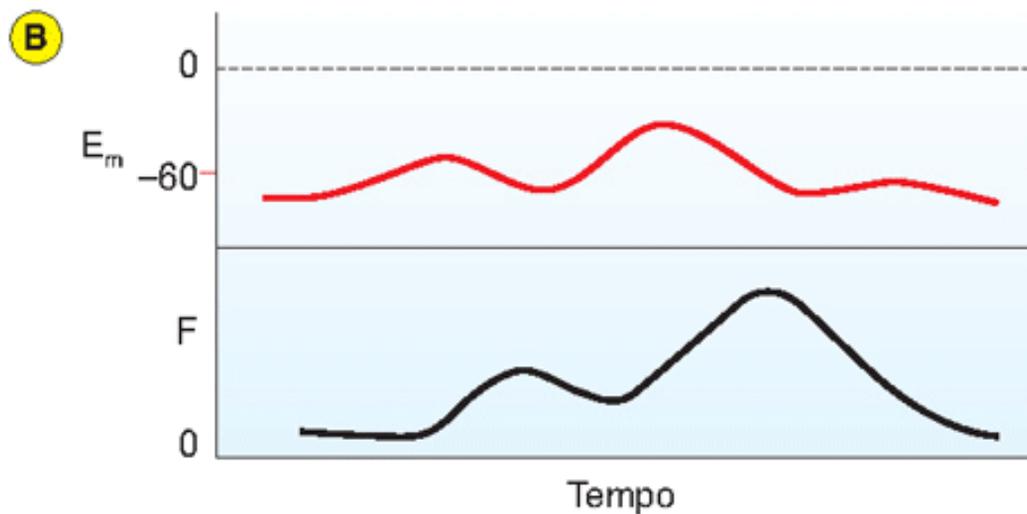
- **Unitari** si comportano come un sincizio funzionale. L'attività insorge in una fibra e si propaga a tutte le cellule del tessuto. Il tessuto si comporta come una *singola unità*. Si chiama anche *m. liscio viscerale* ed è tipico dei *piccoli vasi, tratto GI, uretra* e *utero*. Simile all'organizzazione del m. cardiaco.
- **Multiunitari** si comportano come *tante unità*. Ogni unità è costituita da un numero di cellule ed è innervata da singole fibre del sistema nervoso autonomo. Simile all'organizzazione del m. scheletrico. Si trova nell'*iride*, nel *corpo ciliare* dell'occhio, nei *m. piloerettori* e *grosse arterie*.

Il *sistema di controllo* del m. liscio comprende:

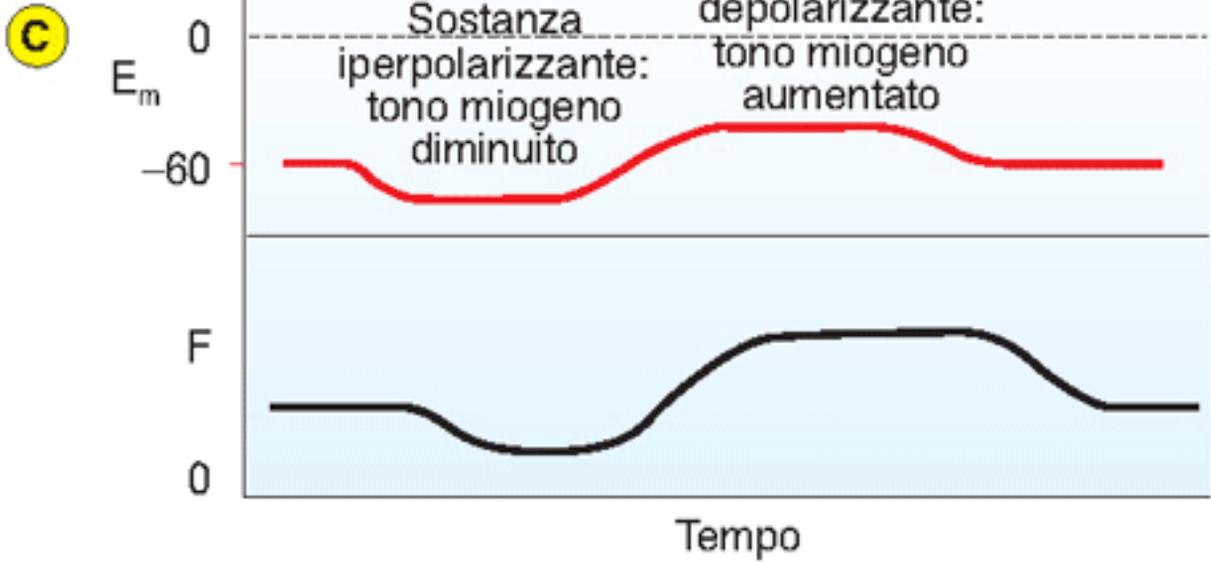
- controllo nervoso autonomo ed enterico che libera neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori
- ormoni del circolo sanguigno
- sostanze prodotte localmente: **NO** dalle cellule endoteliali
- giunzioni con altre cellule muscolari lisce che consentono la trasmissione di segnali elettrici



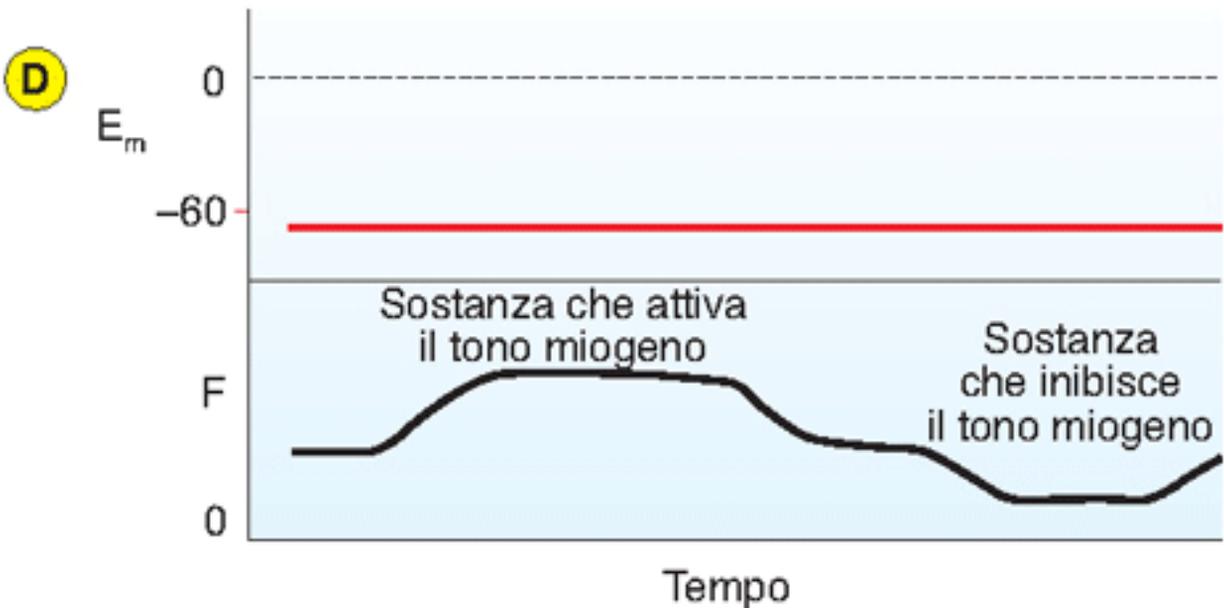
Depolarizzazioni spontanee che generano una sommazione di scosse semplici



Oscillazioni di depolarizzazioni spontanee che determinano contrazioni di diversa ampiezza

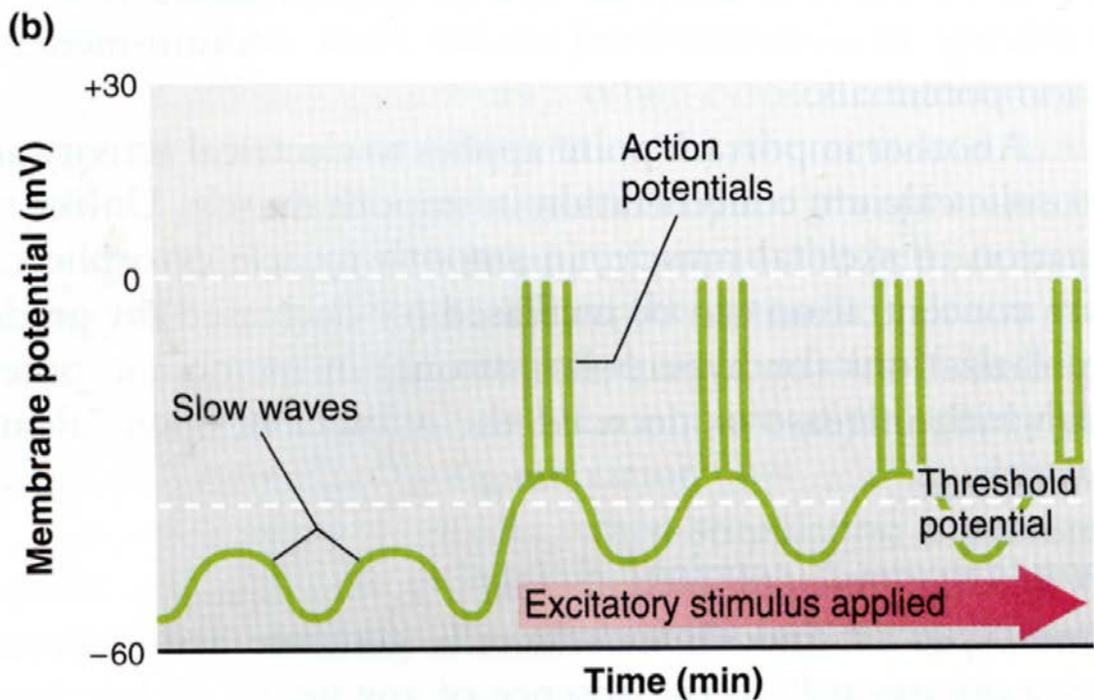
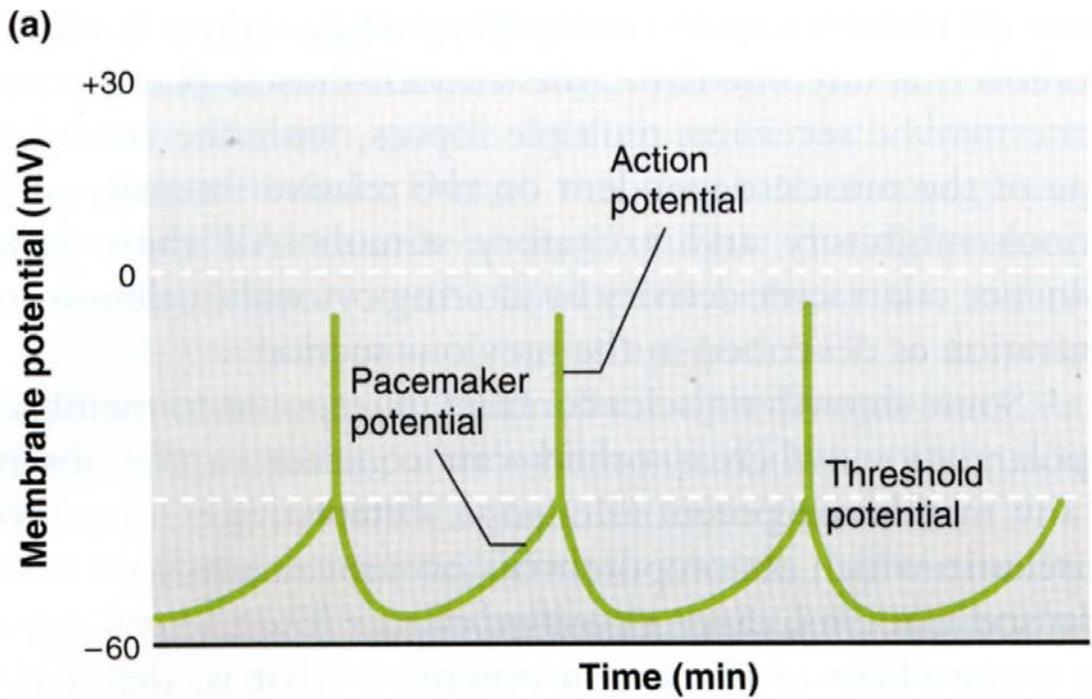


Variazioni del potenziale di membrana che non generano PA ma variano il tono muscolare

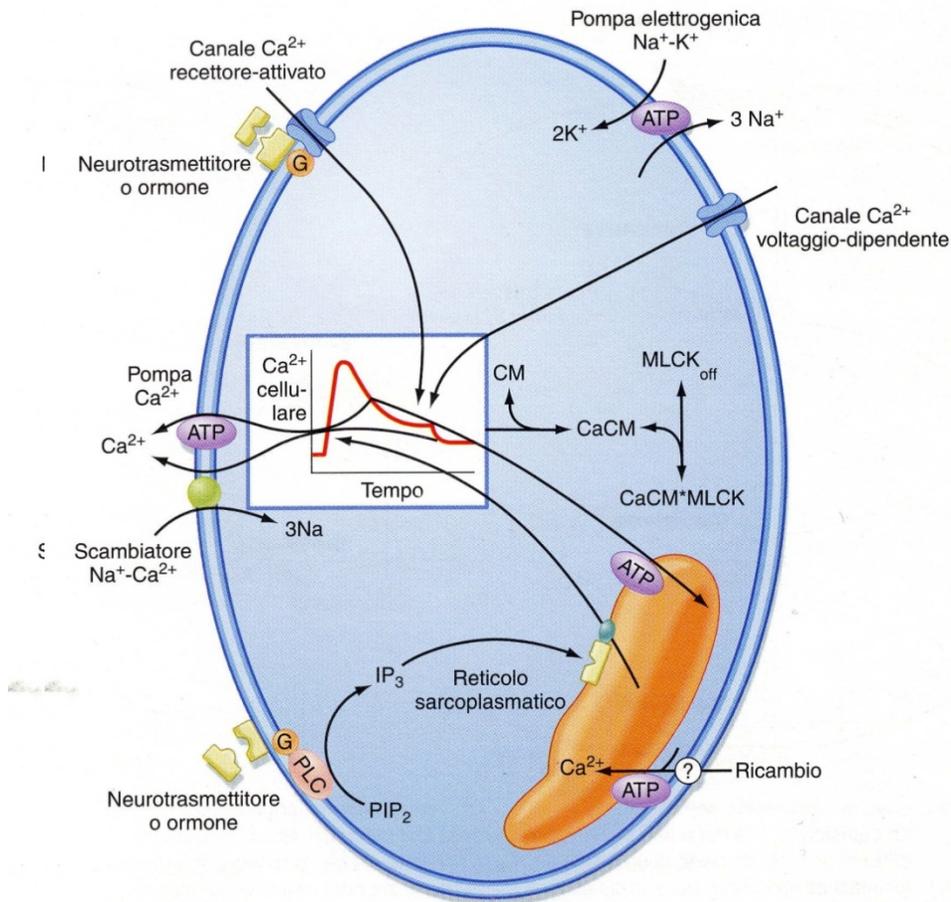


Potenziale di membrana inalterato, variazione del tono muscolare

Generazione del PA nella cellula muscolare liscia



Regolazione del Ca^{2+} intracellulare

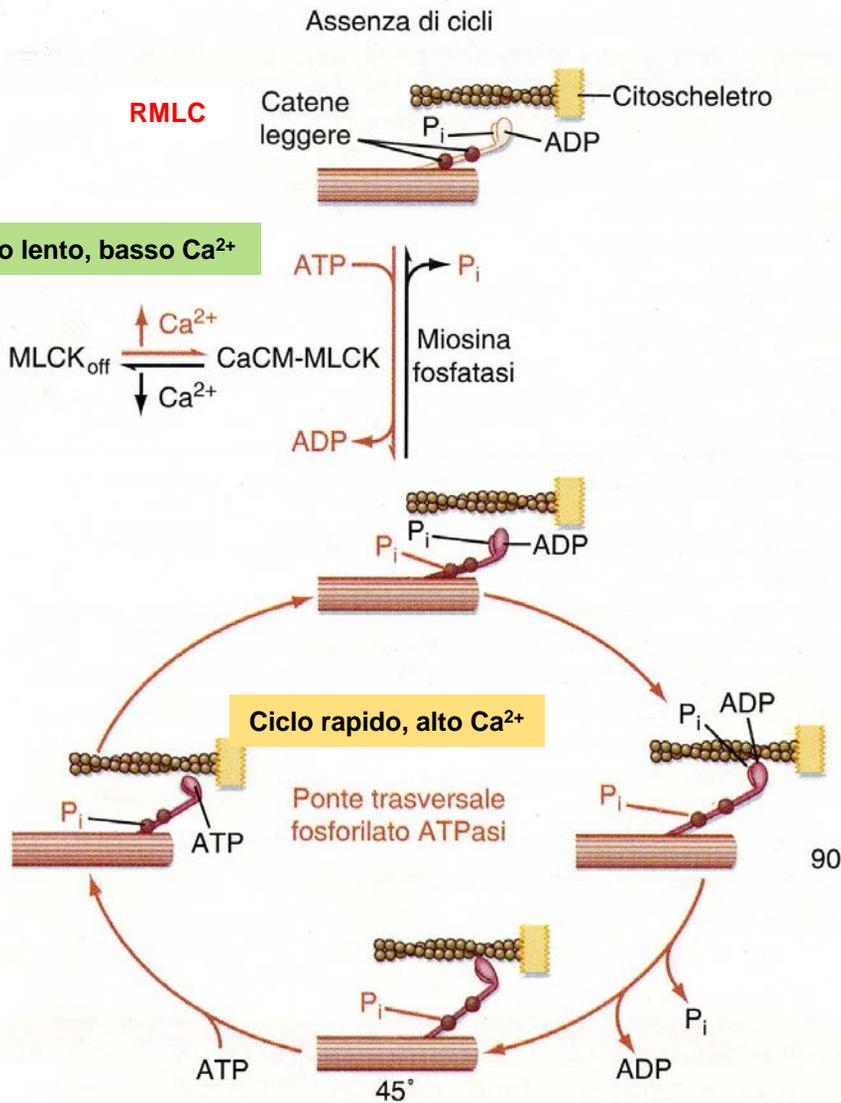


Esistono due vie per *umentare* il Ca^{2+} intracellulare: attraverso il sarcolemma (Ca^{2+} extracellulare) e il RS (Ca^{2+} immagazzinato)

- 1) il Ca^{2+} extracellulare entra dal sarcolemma per mezzo dei canali del Ca^{2+} *V-dipendenti L e T*. Può entrare anche attraverso canali attivati da uno stiramento
- 2) il Ca^{2+} proveniente dal *RS* è mobilizzato dall' IP_3 prodotto dalla via *Rec/Gq/PLC* ($\alpha_1\text{-AR}$, *angiotensina e vasopressina*). L' IP_3 apre canali del Ca^{2+} del RS

- il Ca^{2+} intracellulare è mantenuto basso dallo *scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$* e dalle *pompe del Ca^{2+}* nel sarcolemma e nel RS
- l'attività della *pompa Na^+/K^+* mantiene i gradienti di Na^+ e K^+

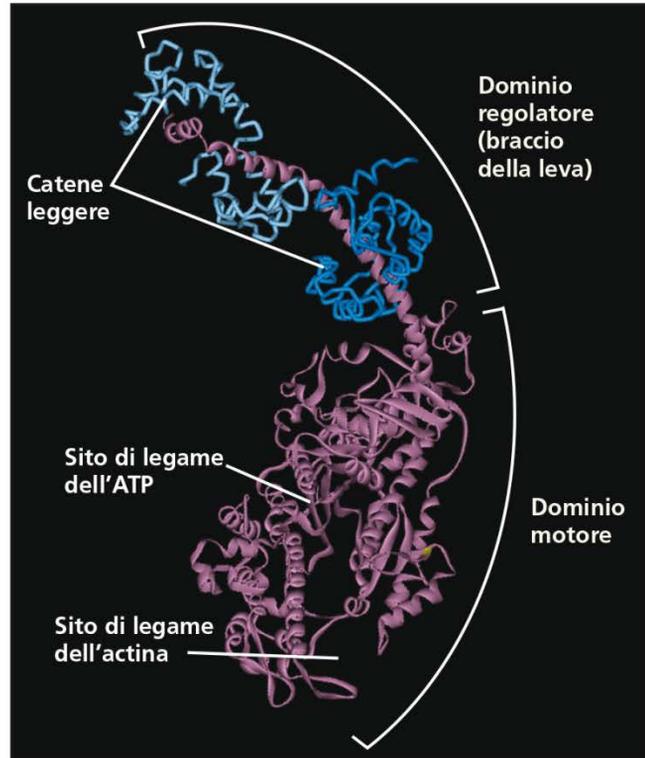
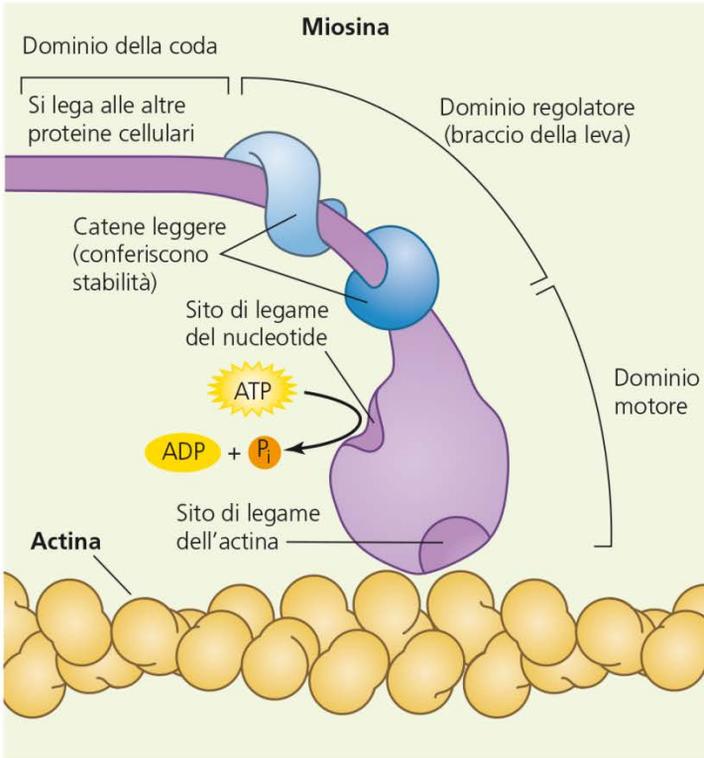
• Ciclo dei ponti contrattili



- il ponte trasversale è fosforilato solo in presenza di Ca^{2+} e *calmodulina*
- il complesso $4Ca^{2+}$ -*calmodulina* attiva l'enzima *MLCK* (chinasi della catena leggera della miosina) che fosforila il ponte (catene della miosina leggera regolatoria, *RMLC*) e può iniziare il ciclo che richiede ATP per legare l'actina, ruotare e staccarsi (come nel m. scheletrico)

Esistono due tipi di cicli:

- **Ciclo rapido:** RMLC è *fosforilata* in alto Ca^{2+} . Avviene durante contrazioni *rapide* e *fasiche*.
- **Ciclo lento:** RMLC è *defosforilata* in basso Ca^{2+} grazie all'azione dell'enzima *miosina fosfatasi* durante contrazioni *toniche* e *prolungate*, in cui il Ca^{2+} diminuisce). La defosforilazione indotta dalla miosina fosfatasi rallenta il ciclo (il distacco del ponte defosforilato è più lento).



• Accoppiamento eccitazione-contrazione

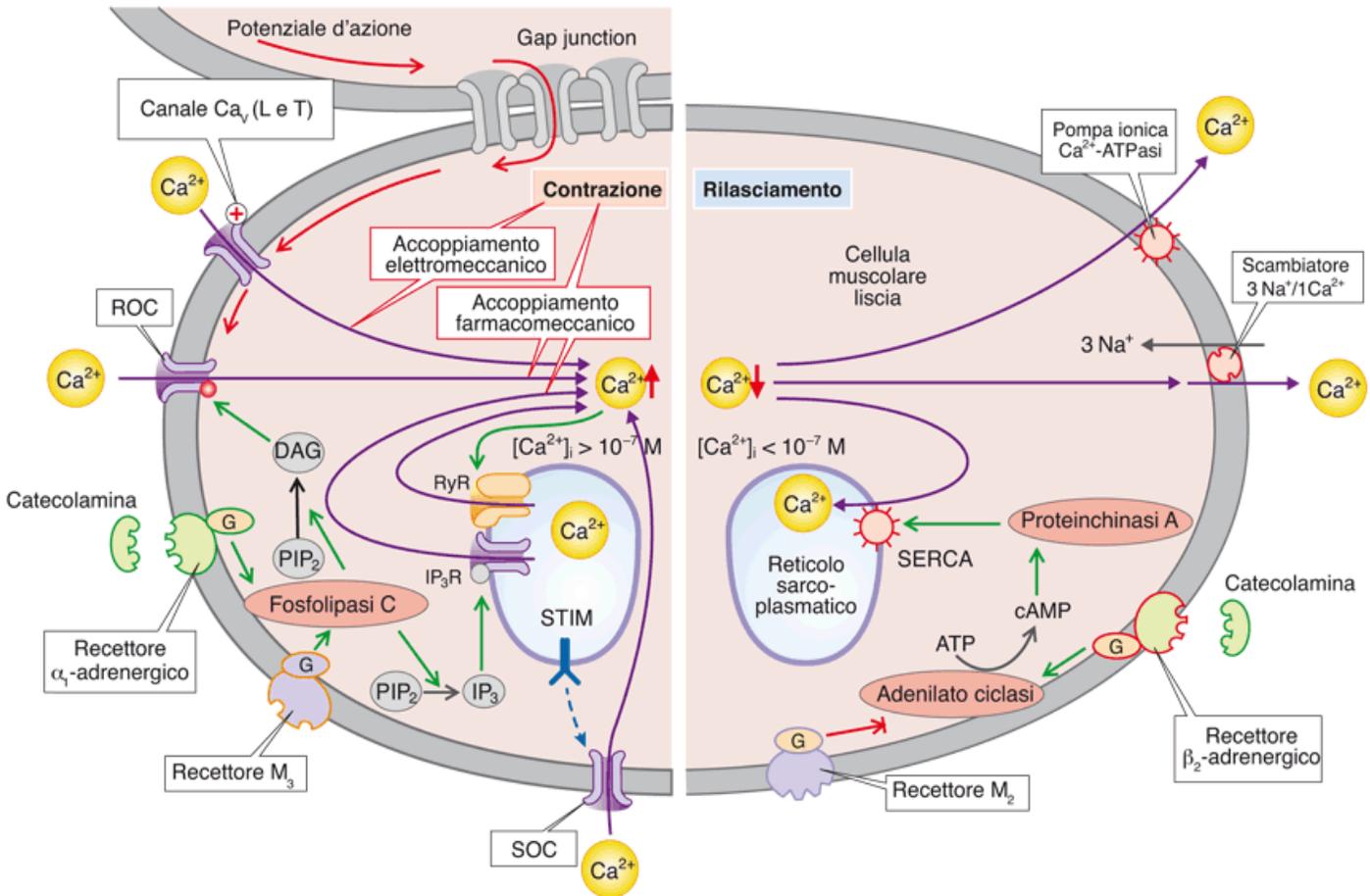


Figura 19.2 Accoppiamenti elettromeccanico e chimico-meccanico alla base della contrazione e del rilassamento del muscolo liscio attraverso variazioni del Ca^{2+} citosolico. Sulla sinistra sono visibili le vie che inducono aumenti del Ca^{2+} intracellulare e contrazione del muscolo liscio. Nell'ordine: i canali del calcio Ca_v di tipo L e T, i canali attivati da recettori (ROC, *Receptor-Operated Channels*), la via mediata dal recettore α_1 -AR/ G_q /PLC/ IP_3 con fuoriuscita di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico (RS), la fuoriuscita di Ca^{2+} attraverso i recettori della rianodina (RyR) del RS e i canali attivati dalla diminuzione del Ca^{2+} rilasciato dal RS (SOC, *Store-Operated Channels*), attraverso l'attivazione e la traslocazione della proteina STIM (*Stromal Interaction Molecule*) dalla membrana del RS al sarcolemma. Sulla destra sono visibili le vie che inducono abbassamenti del Ca^{2+} citosolico e rilassamento del muscolo liscio. Nell'ordine: la pompa Ca^{2+} -ATPasica, l'antiporto $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$ e le vie mediate dal recettore muscarinico M_2 e dal recettore β_2 -AR che inducono aumenti di cAMP/PKA e aumentata attività della pompa del Ca^{2+} SERCA del RS.



E. Carbone, G. Aicardi, R. Maggi
 Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati
 Edises

Accoppiamento eccitazione-contrazione: m. scheletrico verso m. liscio

