

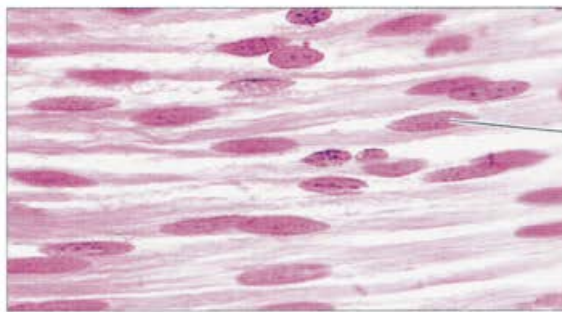
CAPITOLO 4.4 MUSCOLO LISCIO

Il muscolo liscio controlla:

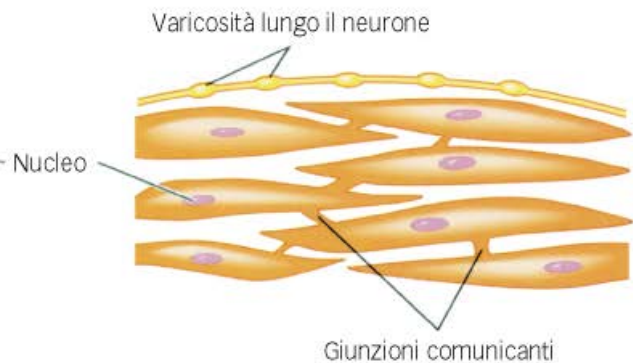
- Diametro vasi sanguigni (pressione sanguigna e flusso ematico)
- Motilità della parete gastrointestinale
- Diametro piccoli bronchi e resistenza delle vie aeree
- Tono pareti delle vie urinarie (funzione escretoria renale)

• 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

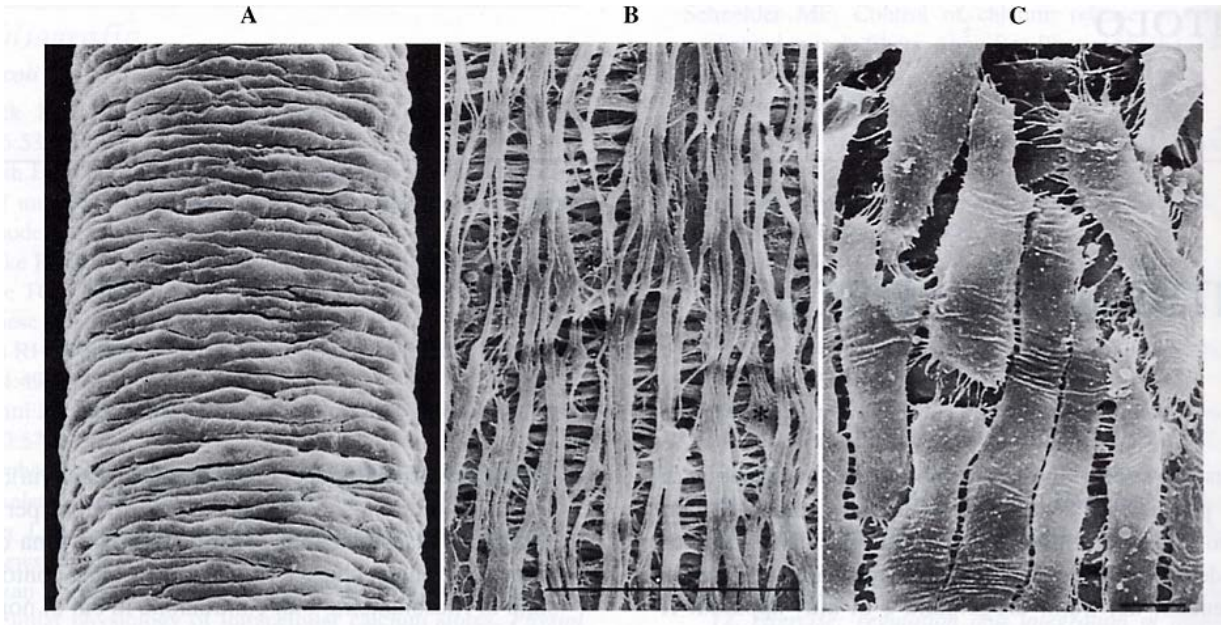


(b) Muscolo liscio



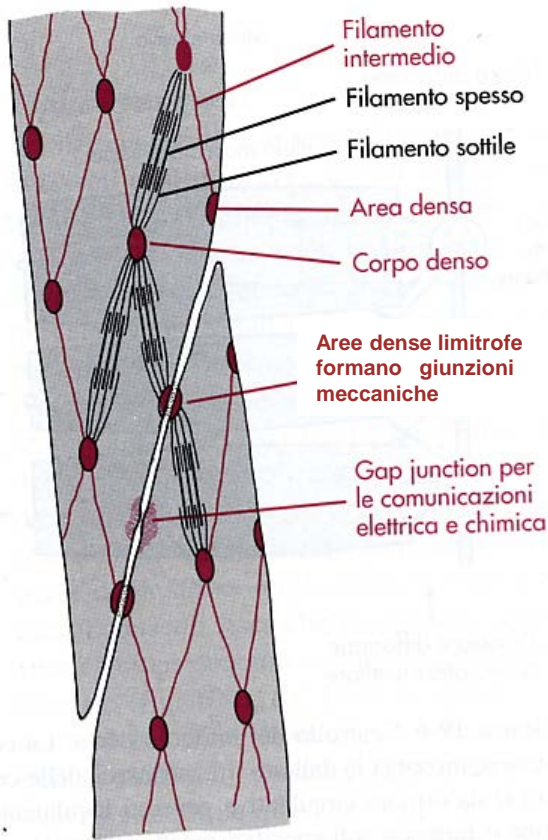
- il m. liscio possiede diverse forme di attività elettrica autonome (*onde lente*, *PA*, *treni di PA*) modulate dai fattori indicati sopra

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

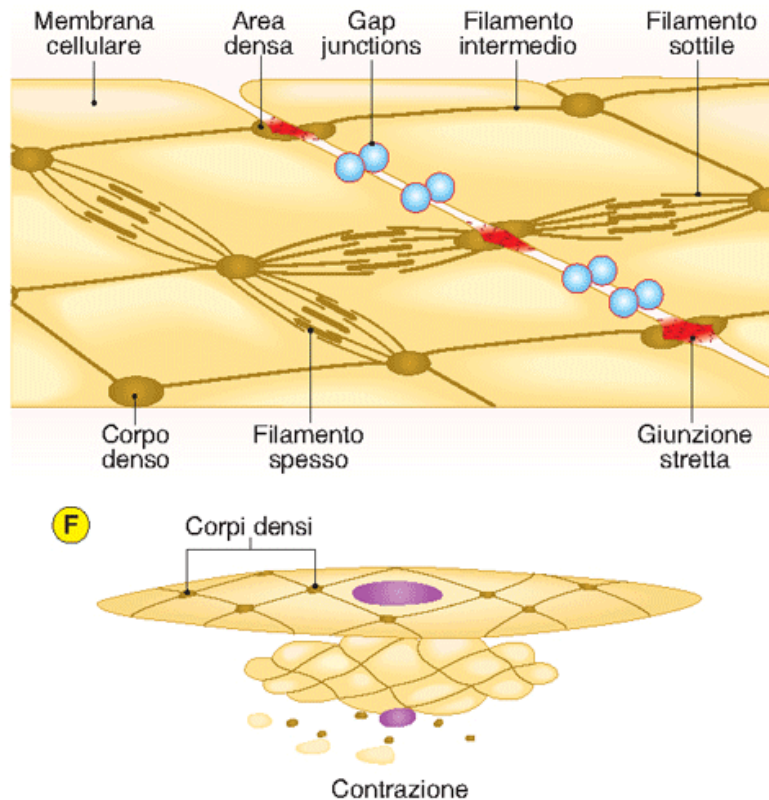
• Organizzazione del citoscheletro e dei miofilamenti



- 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

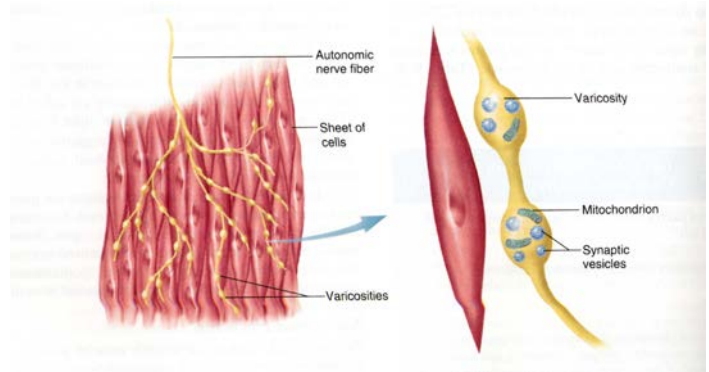
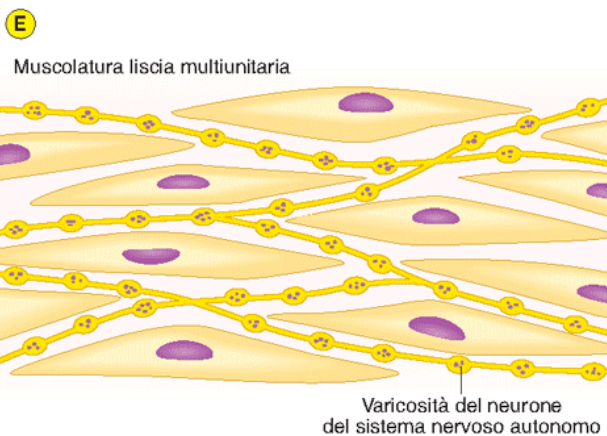
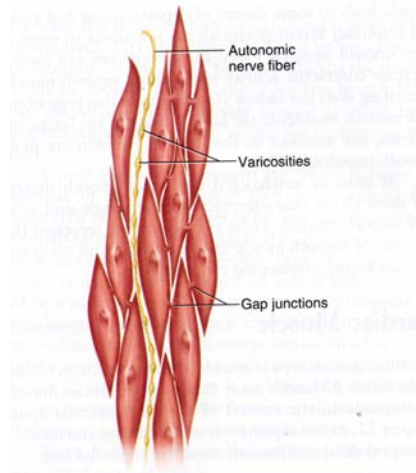
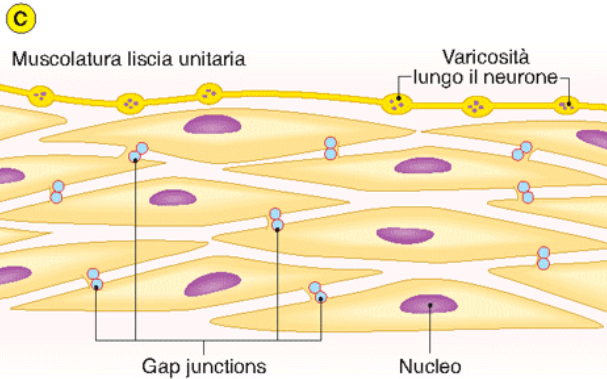
• Contrazione della cellula muscolare liscia



- 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

UNITARIO: Sincizio funzionale

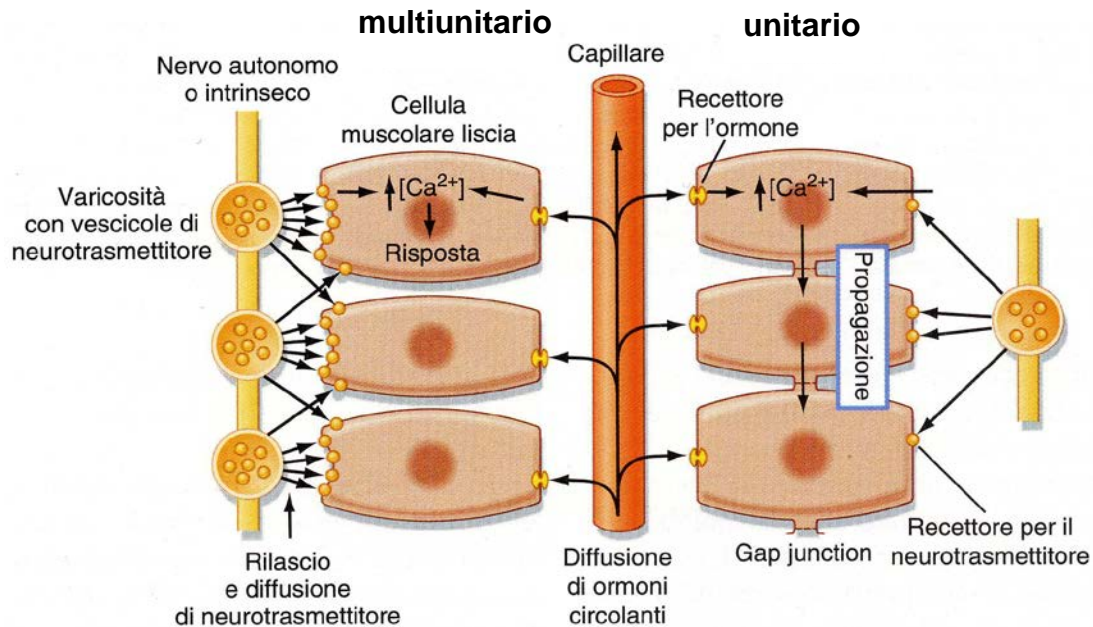


MULTIUNITARIO: unità funzionali distinte

Il sistema di controllo del muscolo liscio comprende:

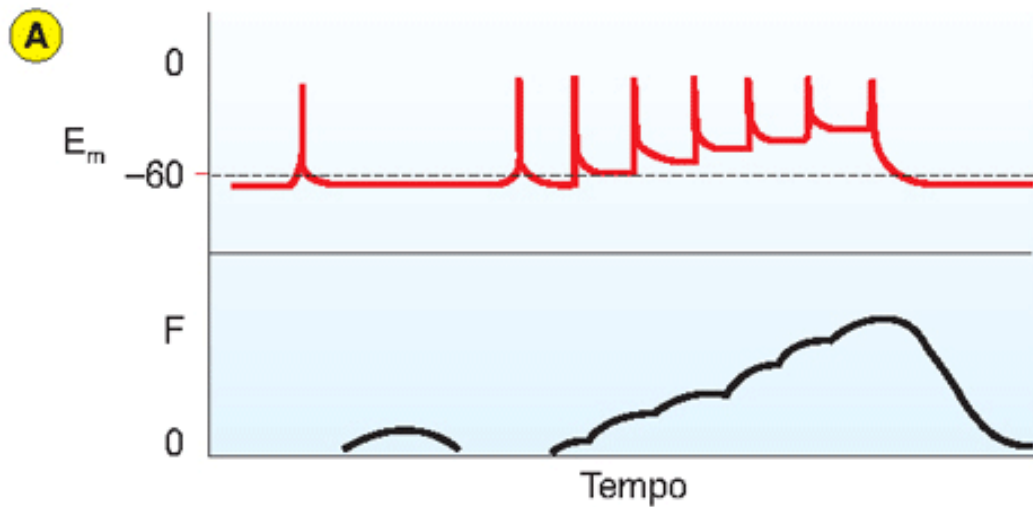
- Controllo **nervoso autonomo** ed **enterico** che libera neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori
- **Ormoni** del circolo sanguigno
- Sostanze prodotte localmente, **NO** dalle cellule endoteliali
- **Giunzioni** con altre cellule lisce che consentono la trasmissione di segnali elettrici

• Controllo nervoso ed ormonale del muscolo liscio

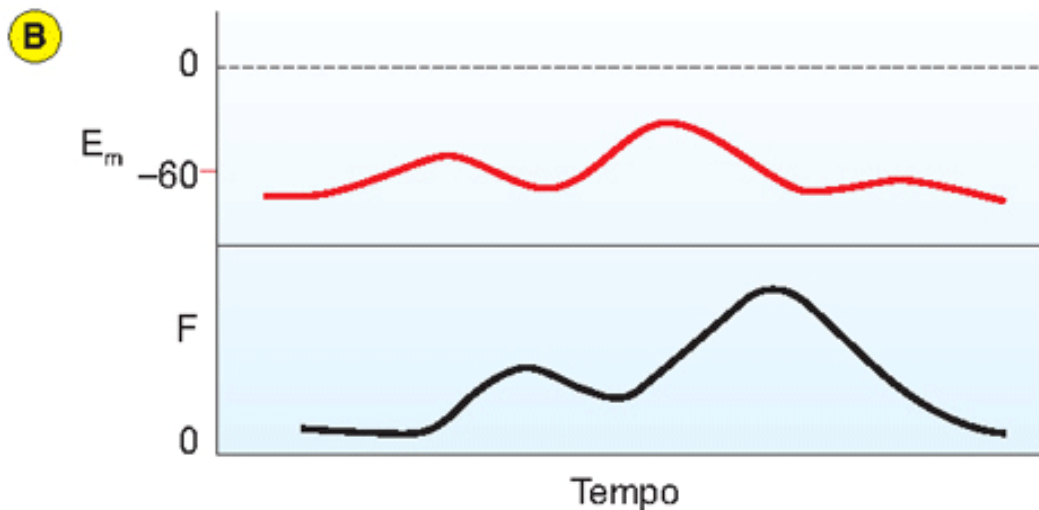


- **Muscolo liscio unitario:** le fibrocellule, collegate da gap junctions, formano un sincizio funzionale. Le terminazioni nervose sono poco numerose e le cellule possono presentare attività spontanea, modulabile in frequenza da segnali nervosi o chimici. I muscoli lisci unitari sono detti anche viscerali perché formano le pareti (tuniche) muscolari dei visceri (intestino tenue, colon, utero, vescica urinaria, ureteri).
- **Muscolo liscio multiunitario:** le fibre nervose sono abbondanti e distribuite in modo da raggiungere tutte le fibrocellule, che operano in modo relativamente indipendente, perché non connesse da gap junctions. Sono muscoli lisci multiunitari i m. intrinseci dell'occhio, i piloerettori, gli sfinteri del tubo digerente, la muscolatura dei bronchi e del dotto deferente del testicolo, la muscolatura delle arteriole.

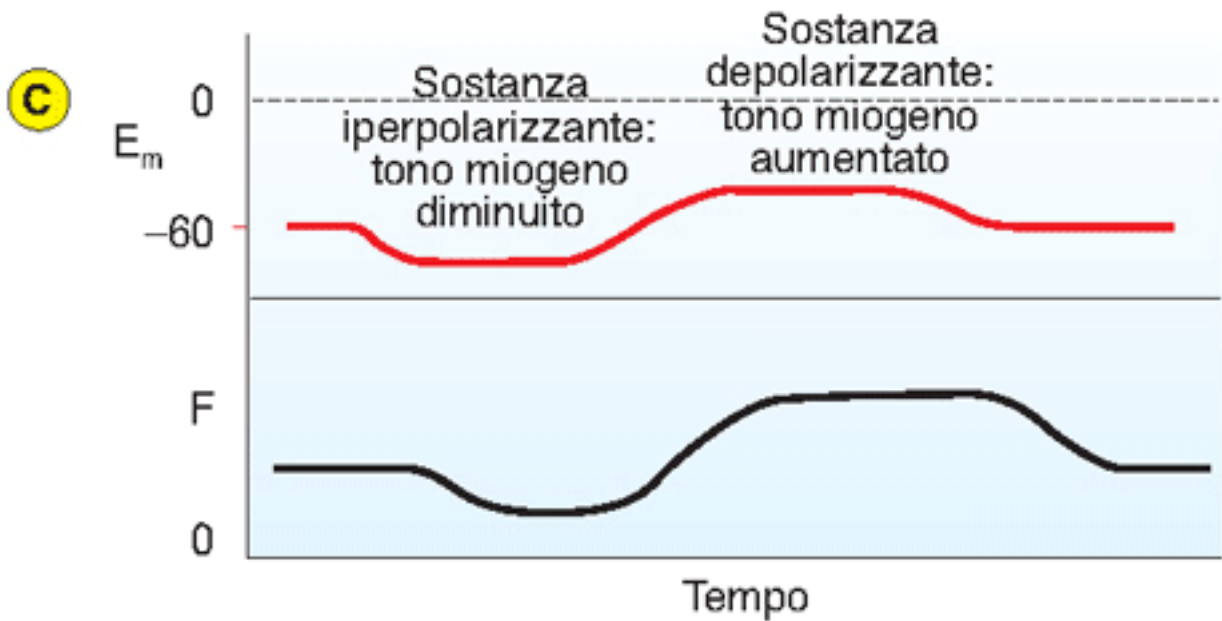
Relazione tra potenziale di membrana e contrazione nella cellula muscolare liscia



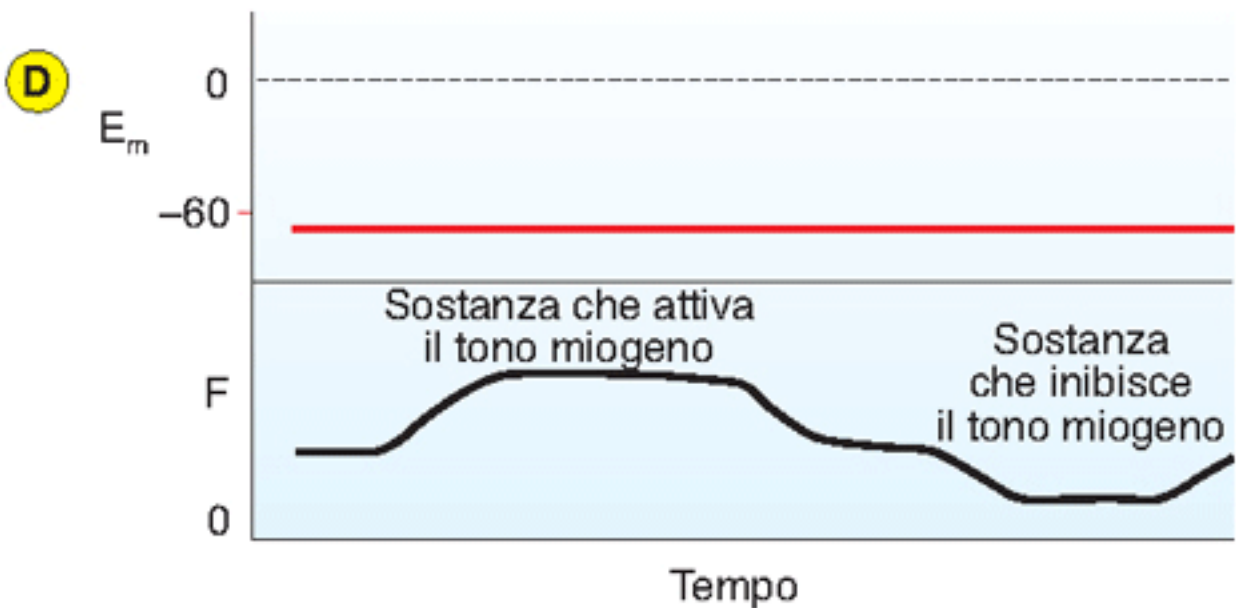
Il treno di PA genera una sommazione di scosse semplici



Oscillazioni di depolarizzazioni spontanee che determinano contrazioni di diversa ampiezza

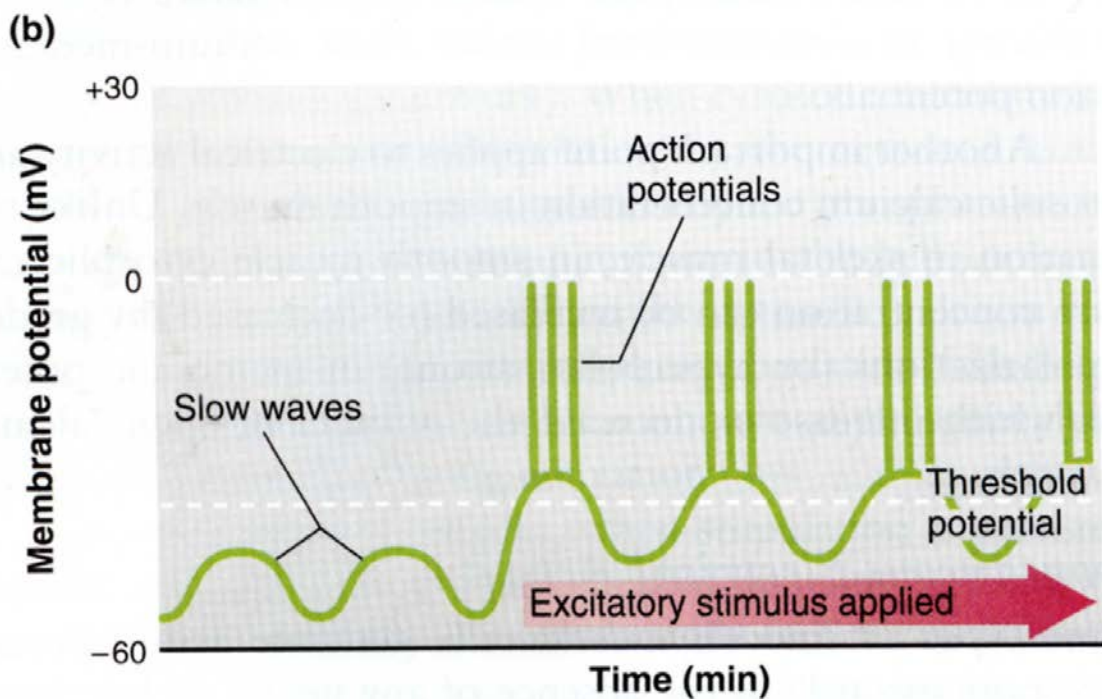
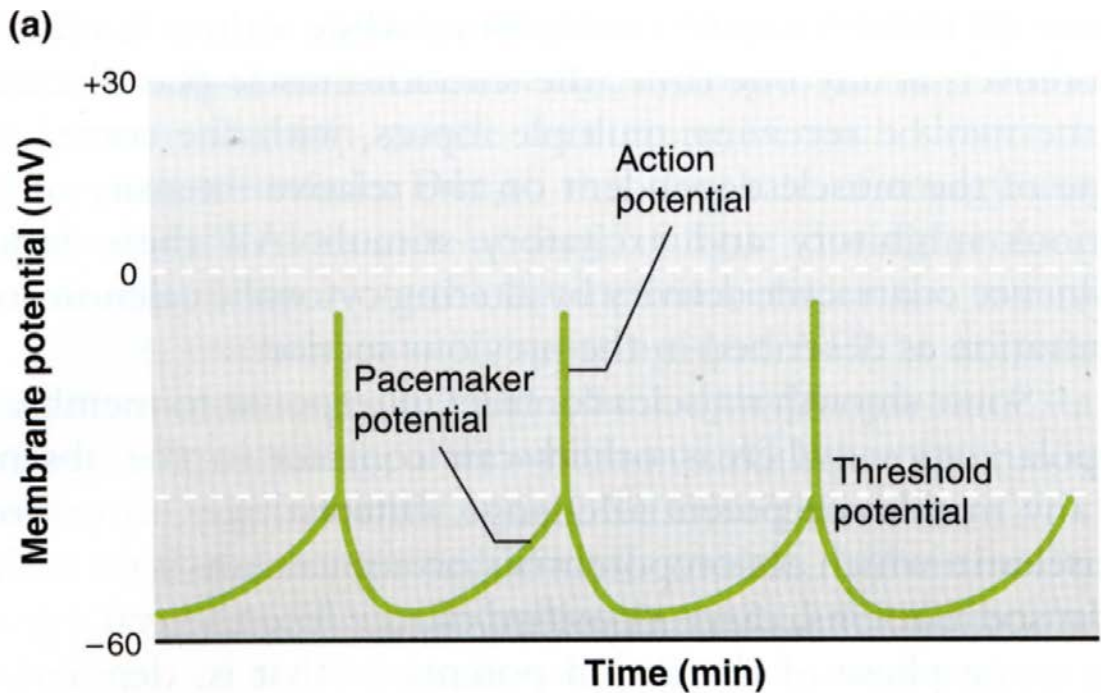


Variazioni del potenziale di membrana che non generano PA ma variano il tono muscolare

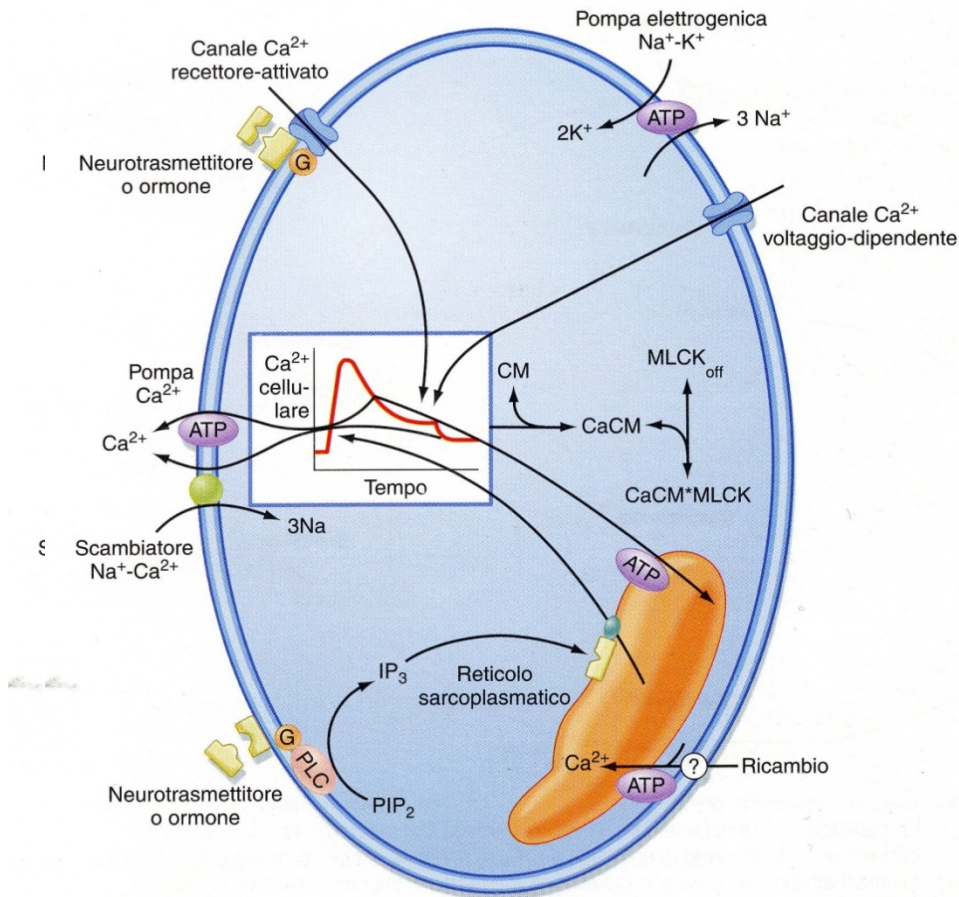


Potenziale di membrana inalterato, variazione del tono muscolare

Automatismo nella cellula muscolare liscia



• Regolazione del Ca^{2+} intracellulare

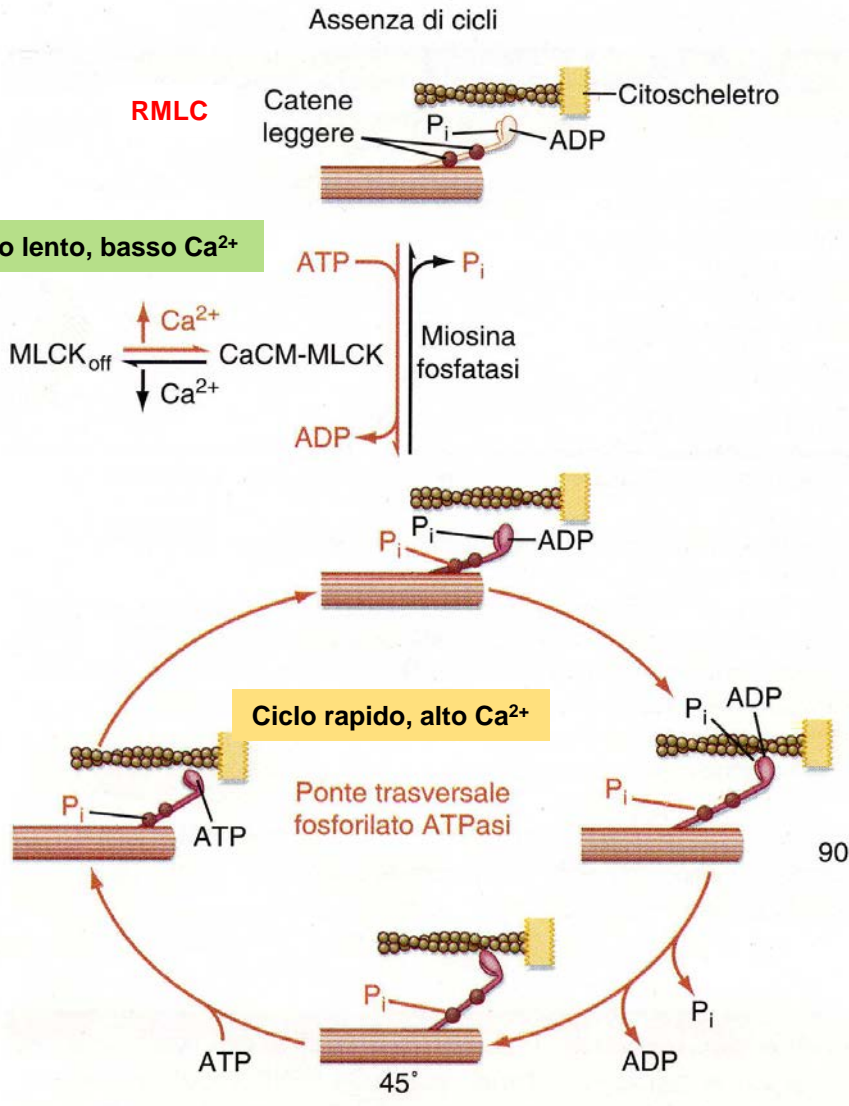


Esistono due vie per **aumentare** il Ca^{2+} intracellulare: attraverso il sarcolemma (Ca^{2+} extracellulare) e il RS (Ca^{2+} immagazzinato)

- 1) il Ca^{2+} extracellulare entra dal sarcolemma per mezzo dei canali del **Ca^{2+} V-dipendenti (Cav1, Cav3)**. 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 (α_1 -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

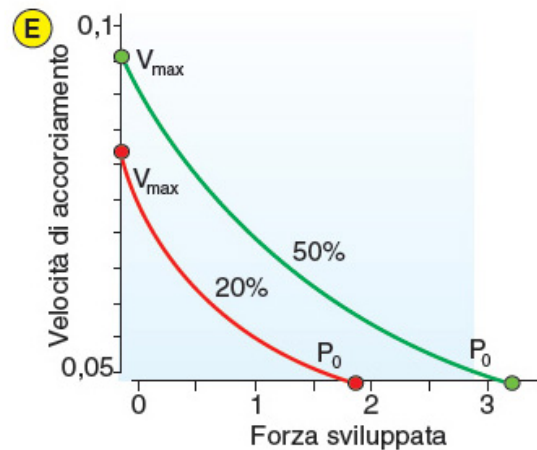
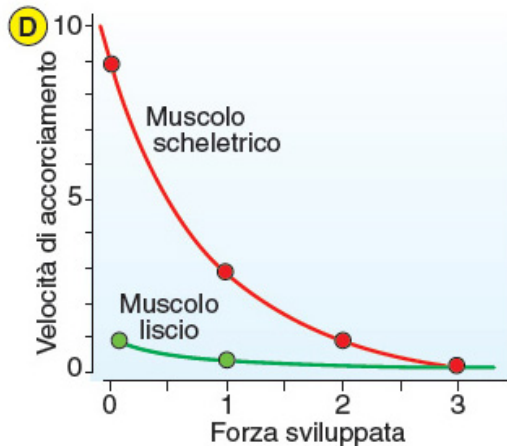


- il ponte trasversale è fosforilato solo in presenza di Ca^{2+} e *calmodulina*
- il complesso 4Ca^{2+} -*calmodulina* attiva l'enzima *MLCK* (chinasi della catena leggera della miosina) che fosforila il ponte (catene della miosina leggera regolatoria, *RMLC*) e può iniziare il ciclo che richiede ATP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

CURVA VELOCITA'-CARICO NEL MUSCOLO LISCIO



- Il muscolo liscio si contrae con minore velocità dello scheletrico.
- Minor contenuto di actomiosina, ATP, creatinfosfato.
- Affaticamento molto lento.
- Nonostante la velocità di contrazione sia bassa, la tensione sviluppata è elevata (a parità di superficie, il muscolo liscio sviluppa una tensione pari a quella del muscolo scheletrico).
- La contrazione avviene con basso consumo di energia metabolica (alto rendimento energetico).
- La velocità di accorciamento dipende dal grado di fosforilazione dei ponti trasversali.

• Accoppiamento eccitazione-contrazione

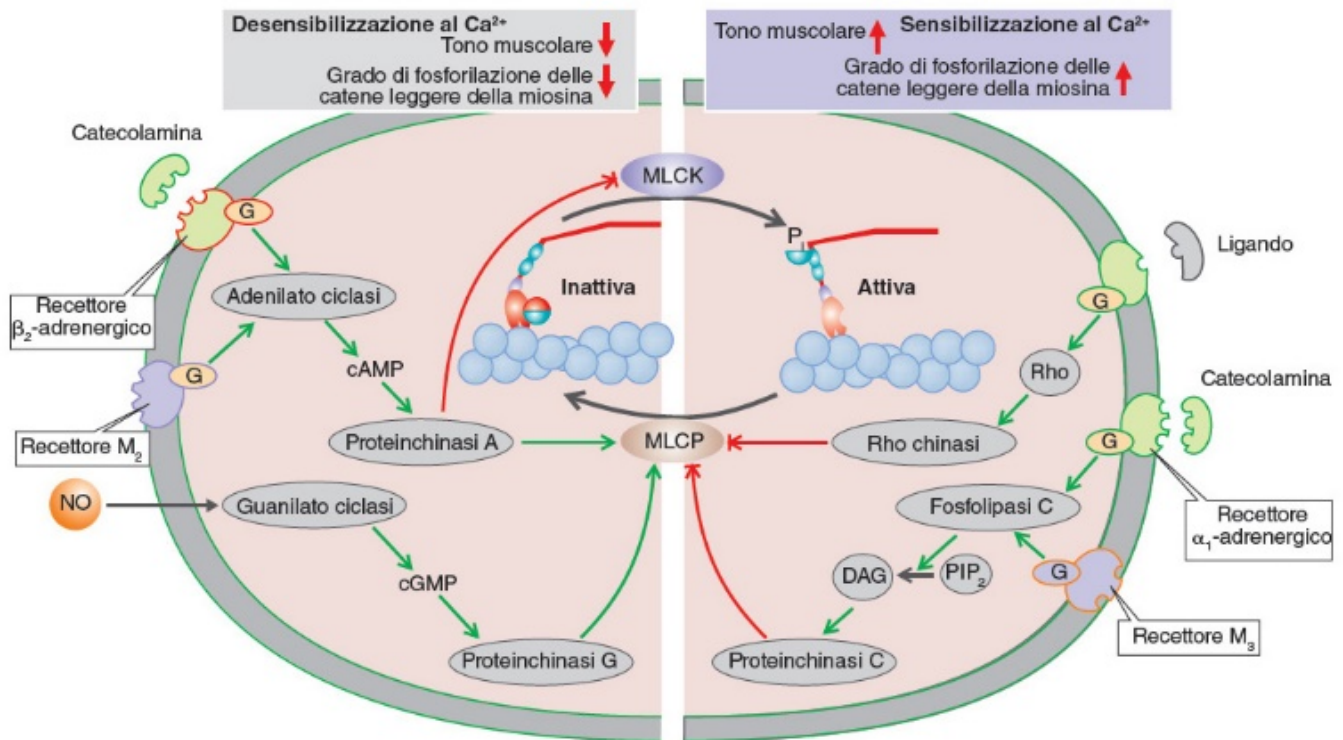
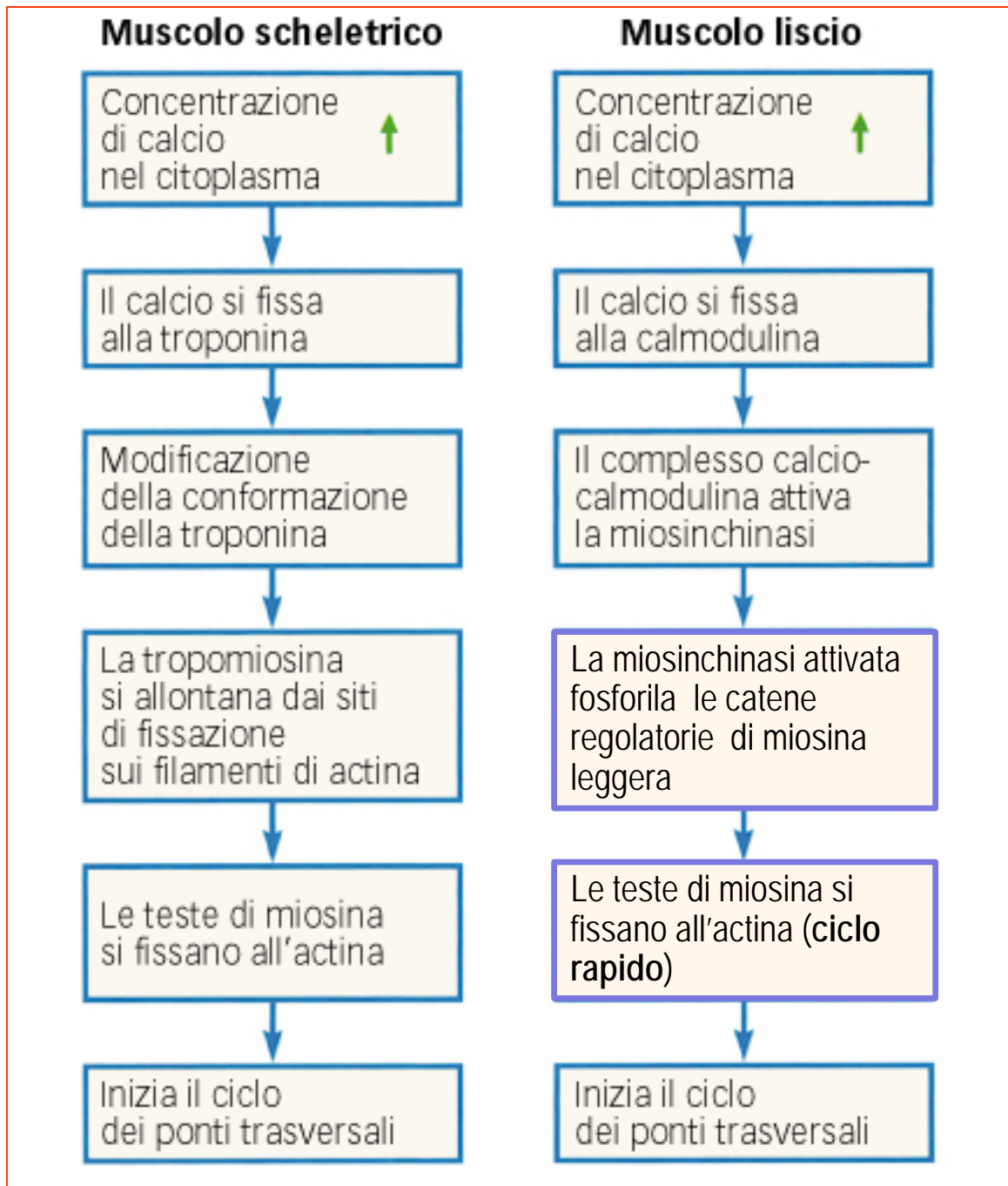


Figura 19.4 Meccanismi di regolazione della contrazione delle fibre muscolari lisce. Sulla sinistra sono visibili le vie che inducono *desensibilizzazione* al Ca^{2+} e conseguente rilasciamento del muscolo liscio. Le vie agiscono sia inibendo la chinasi delle catene leggere della miosina (MLCK) (*freccia rossa*) sia attivando la fosfatasi delle catene leggere (MLCP) (*freccie verdi*). I recettori β_2 -AR e M_2 agiscono attivando la via del cAMP/PKA che inibisce MLCK e attiva MLCP. Il monossido d'azoto (NO) agisce invece attraverso la via del cGMP/PKG attivando MLCP. Sulla destra sono visibili le vie che inducono la *sensibilizzazione* al Ca^{2+} e un'aumentata contrazione muscolare. I recettori M_3 e α_1 -AR agiscono inibendo la MLCP attraverso l'attivazione della via della PLC/DAG/PKC mentre l'attivazione di altri recettori ligando-attivati (es. per endotelina, serotonina, ecc.) agiscono inibendo MLCP attraverso la via delle Rho chinasi (*freccie rosse*).

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



SCHEDA DI APPROFONDIMENTO 19.1-aterosclerosi

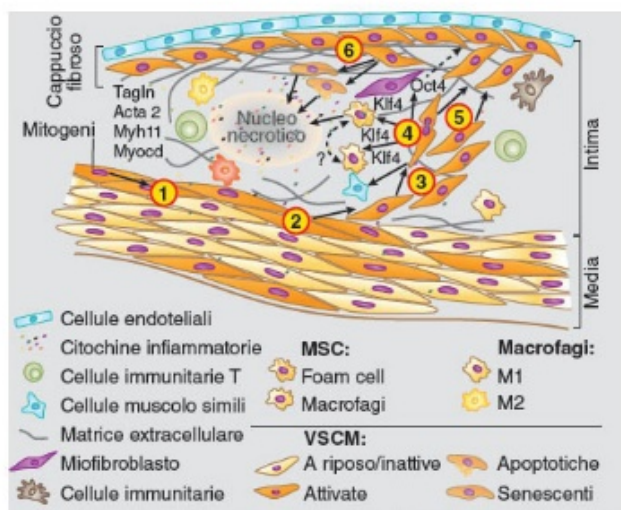


Figura S19-1.1 Le cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) mostrano un'elevata plasticità fenotipica durante la progressione dell'aterosclerosi. Le cellule endoteliali (EC) e le VSMC nelle placche aterosclerotiche mostrano nuovi fenotipi (①). Nell'intima compaiono cellule VSMC che derivano dalla tonaca media vascolare, da cellule del midollo osseo o dalle cellule mieloidi del circolo (②). Una parte delle VSMC prolifera (③). Le VSMC secernono fattori della matrice extracellulare, come Klf4 che ha un ruolo importante nella plasticità fenotipica (④) e Oct4 che controlla i processi di incapsulamento fibroso della placca aterosclerotica (⑤). La senescenza e l'apoptosi attivano la formazione di mediatori dell'infiammazione (citochine) che possono portare alla formazione di un processo necrotico all'interno della placca che può portare successivamente alla sua rottura (⑥). Tagln: transgelina; Acta2: alfa-actina del muscolo liscio; Myh11: catena pesante della miosina 11; Mycd: miocardina. Questi fattori sono considerati dei "markers" della cellula muscolare liscia la cui espressione è ridotta durante l'aterosclerosi e si associa all'acquisizione da parte delle cellule muscolari lisce della capacità di proliferare, migrare e secernere diverse proteine della matrice extracellulare e citochine.