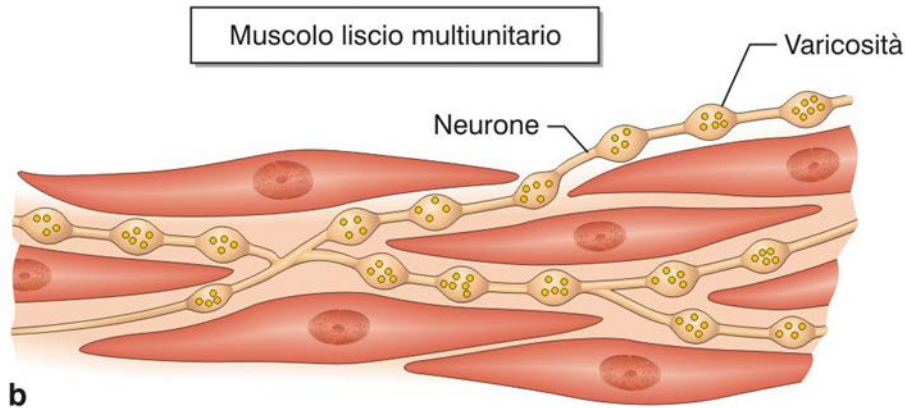
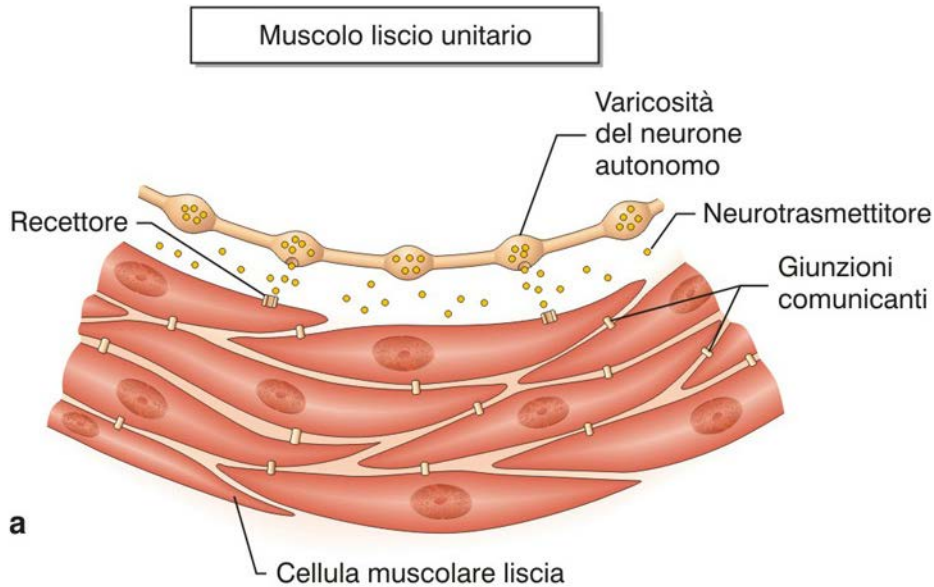


Muscolo liscio

- V. Taglietti, C. Casella. *Fisiologia e Biofisica delle cellule*. EdiSES
- E. D'Angelo, A. Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule e sistemi*. Tomo 1. Edi-Ermes.
- D. J. Aidley. *The physiology of excitable cells*. Cambridge University Press
- D. Randall, W. Burggren, K. French. *Fisiologia animale. Meccanismi e adattamenti*. Zanichelli.

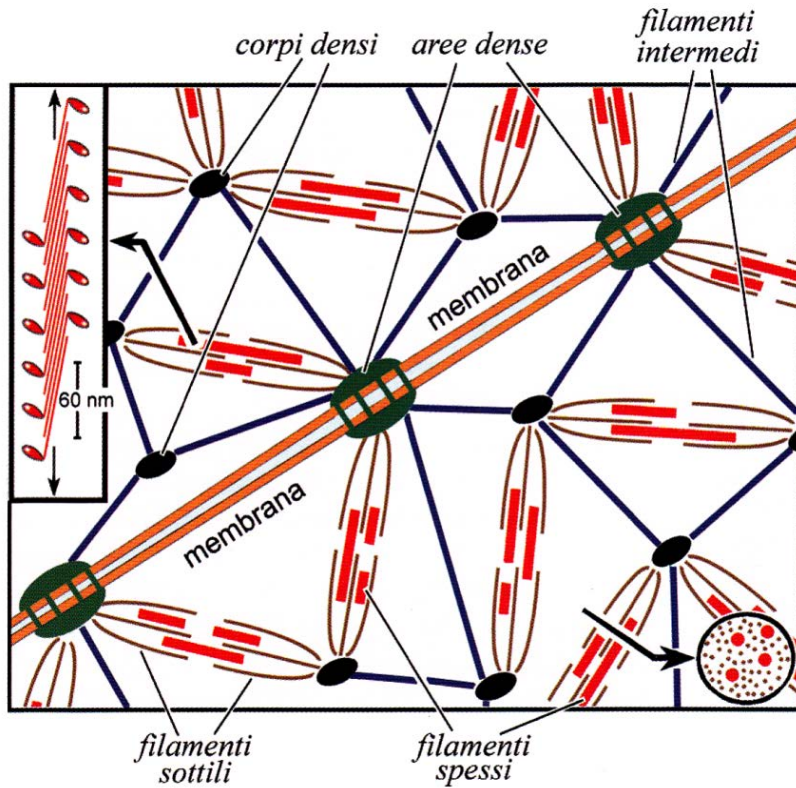
Organizzazione cellulare



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).

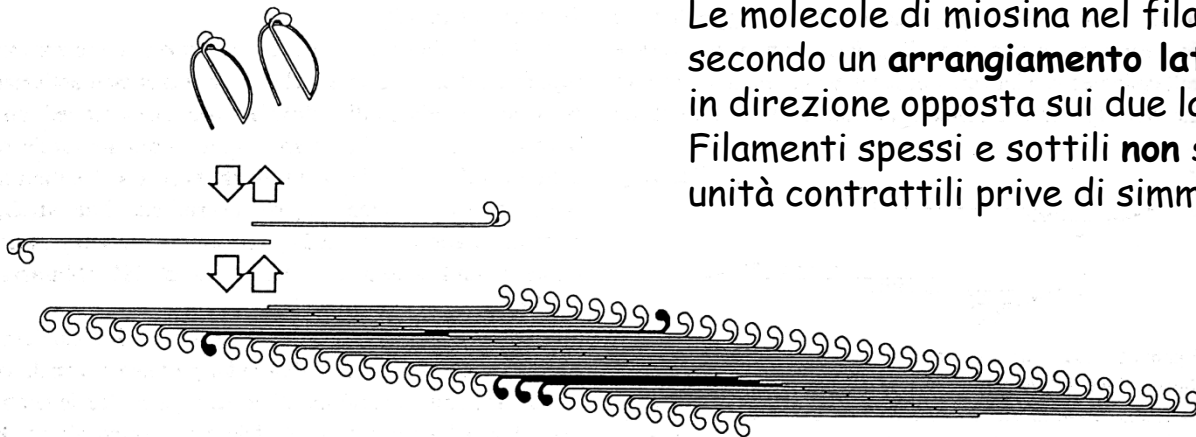
Muscolo liscio multiunitario: le fibre nervose sono abbondanti e distribuite in modo da raggiungere tutte le fibrocellule, che operano in modo relativamente indipendente, perché non connesse da gap junctions. Sono muscoli lisci multiunitari i m. intrinseci dell'occhio, i piloerettori, gli sfinteri del tubo digerente, la muscolatura dei bronchi e del dotto deferente del testicolo, la muscolatura delle arteriole.

Struttura delle cellule muscolari lisce



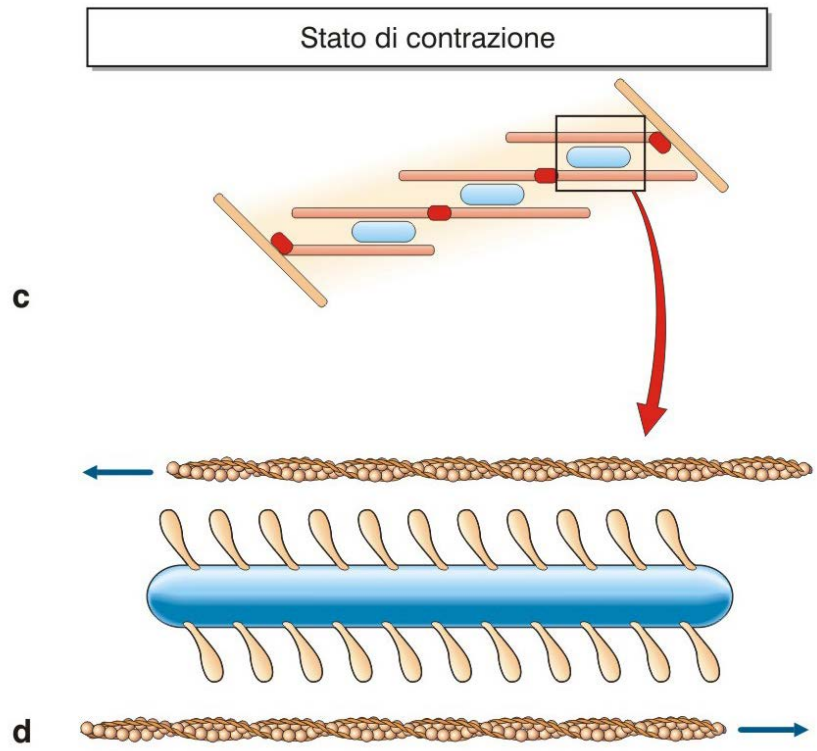
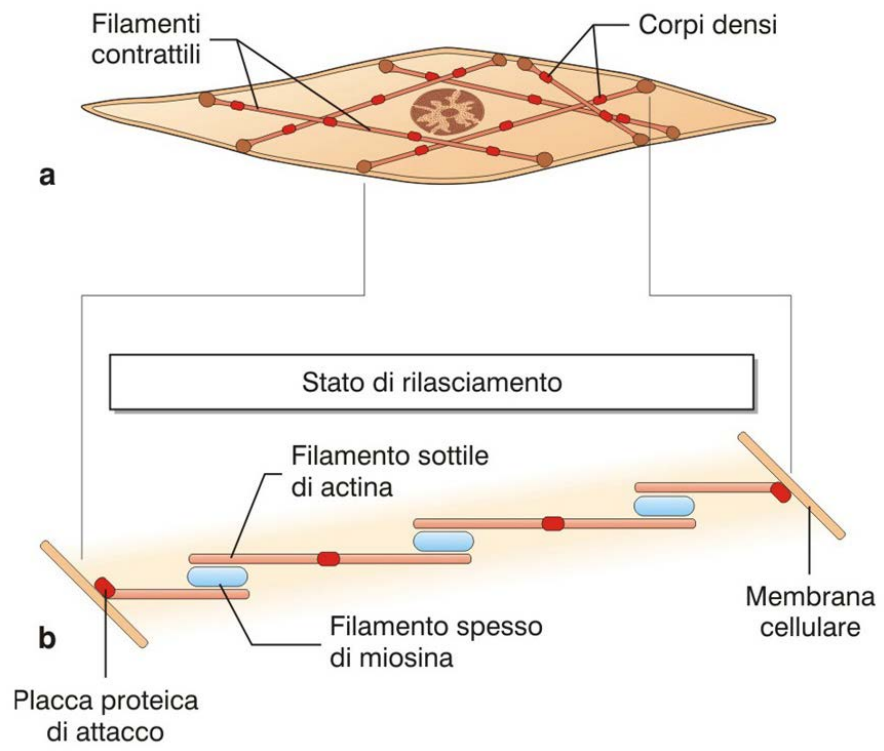
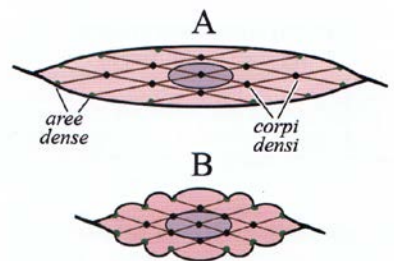
Cellule fusiformi lunghe da 40-50 μm (vasi sanguigni) a 300-500 μm (miometrio), diametro 5-10 μm , mononucleate. Sono prive di tubuli T, la cui funzione è svolta dalle **caveolae** (invaginazioni della membrana in contatto con il SR). Sono connesse tra loro da desmosomi, che assicurano l'accoppiamento meccanico. Le proteine principali sono le **proteine contrattili actina e miosina II**, organizzate in filamenti sottili e spessi, le **proteine regolatrici tropomiosina e caldesmone**, legate al filamento sottile, e le **proteine citoscheletriche desmina e vimentina**, nei filamenti intermedi, e **α -actinina e vinculina**, nei corpi densi e aree dense, formazioni compatte da cui si originano i filamenti sottili e i filamenti intermedi.

Le molecole di miosina nel filamento spesso sono disposte secondo un **arrangiamento latero-polare**, con le teste orientate in direzione opposta sui due lati. Filamenti spessi e sottili **non** sono organizzati in sarcomeri, ma in unità contrattili prive di simmetria esagonale.

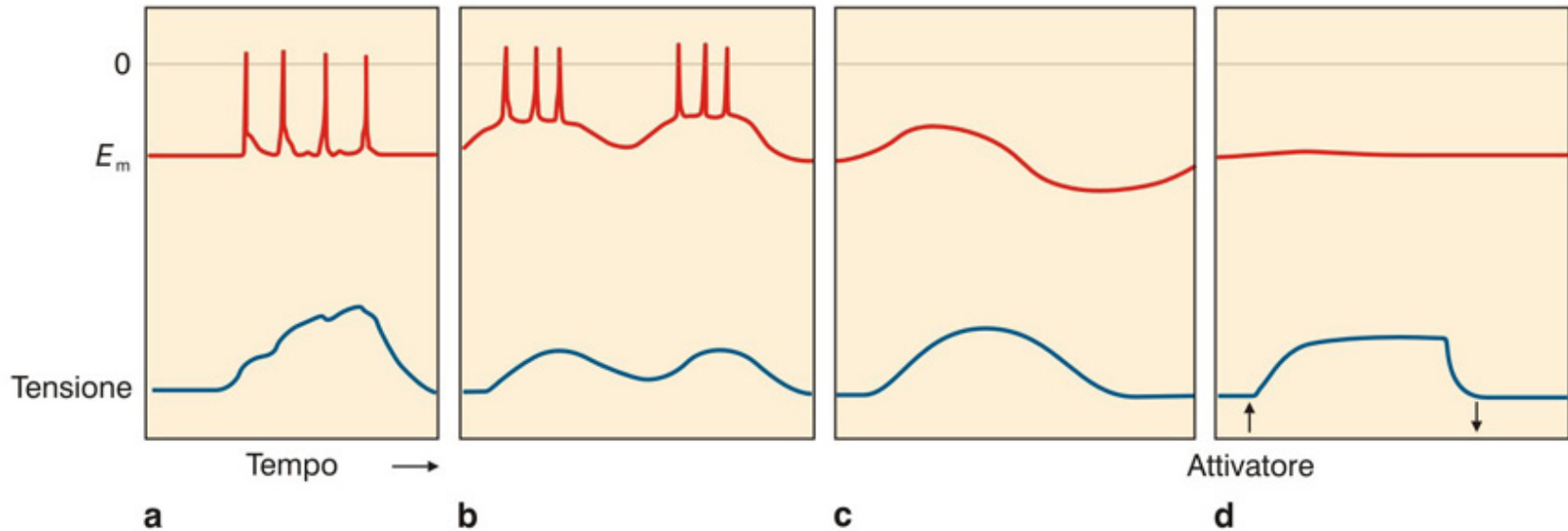


Meccanismo della contrazione

Come nel muscolo scheletrico, la contrazione avviene per formazione di **legami tra testa della miosina e monomero di actina** e l'accorciamento è dovuto allo **scorrimento dei filamenti** sottili sui filamenti spessi. A causa della disposizione in rete tridimensionale delle unità contrattili e l'inserimento dei filamenti sottili nei corpi e nelle aree dense, durante la contrazione le cellule assumono una forma rotondeggiante con tipici rigonfiamenti nei punti di ancoraggio. Nel muscolo liscio la particolare struttura del filamento spesso (organizzazione latero-polare delle teste di miosina) fa sì che i filamenti sottili possano scorrere sui filamenti spessi senza interruzione, in direzione opposta ai due lati del filamento.



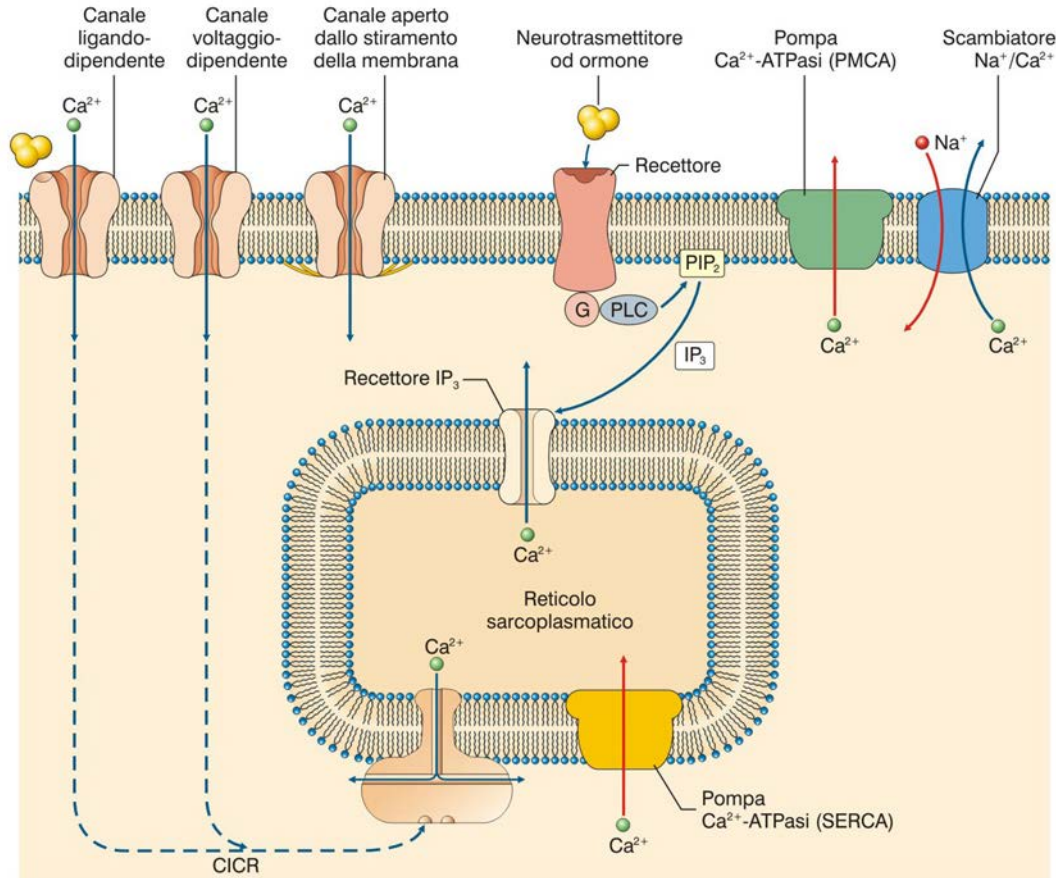
Attività elettrica e meccanica



© 2006 edi.ermes milano

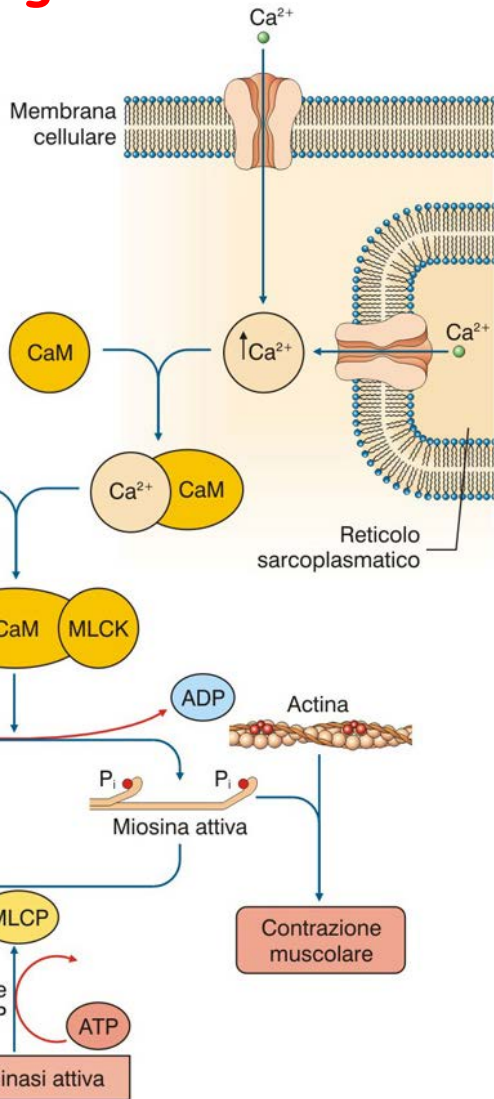
Le fibrocellule lisce rispondono a stimoli di natura diversa: elettrica, chimica e meccanica. Nei muscoli **multiunitari** la stimolazione ripetuta può portare a scariche di PdA che evocano una risposta contrattile simile a quella di un **tetano incompleto** nel muscolo scheletrico (a). Il muscolo liscio, più spesso quello **unitario**, presenta **oscillazioni spontanee del V_m** che possono raggiungere la soglia e dare origine a scariche di PdA, associate a contrazioni muscolari, la cui ampiezza è correlata alla frequenza dei PdA (b). In altri casi (**muscoli multiunitari degli sfinteri e muscolatura bronchiale**) si assiste alla presenza di **oscillazioni di V_m** che danno luogo a **contrazioni in assenza di PdA** (c). Lo stato di contrazione o rilassamento del muscolo liscio è controllato anche per **via umorale**, senza intervento di variazioni di V_m (d). Infine la contrazione del muscolo liscio può essere indotta da allungamento per attivazione di canali sensibili al grado di distensione della membrana.

Accoppiamento eccitazione-contrazione

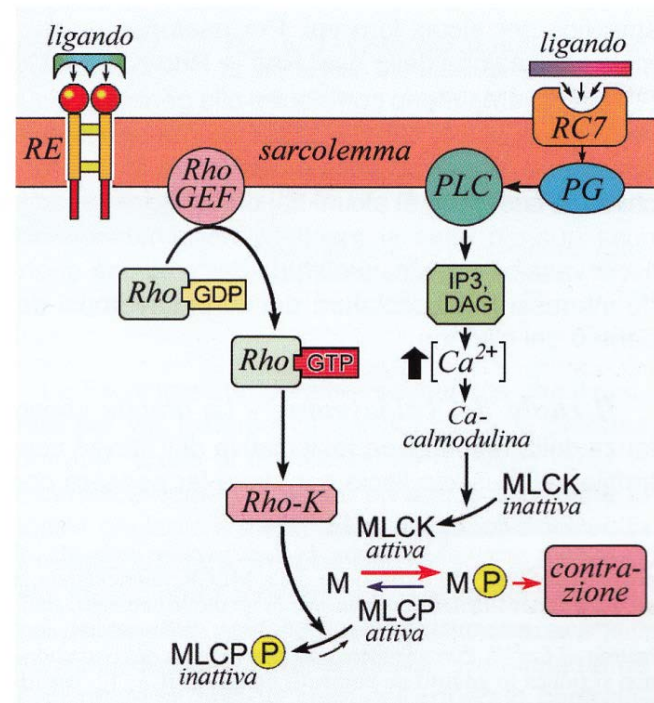


L'attivazione della contrazione nel muscolo liscio avviene quando la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta in seguito alla liberazione dello ione dal SR. Si tratta di CICR promosso dall'ingresso di Ca^{2+} dall'ambiente extracellulare attraverso numerose vie: apertura di **canali L del Ca^{2+}** , in seguito a depolarizzazione della membrana, apertura di **canali ligando-dipendenti**, per azione di mediatori chimici (es ATP), apertura di **canali mecano-sensibili**, attivati dallo stiramento. L'aumento di $[Ca^{2+}]_i$ è indotto anche dall'azione di ormoni e neurotrasmettitori su **recettori accoppiati alla proteina G** mediante l'attivazione della via dei fosfoinositidi: l' IP_3 promuove il rilascio di Ca^{2+} dal SR e il DAG, attivando la PKC, fosforila i canali L del Ca^{2+} . Il Ca^{2+} è rimosso dal citosol dall'azione (1) della **SERCA**, che lo riporta nel SR, ripristinando le scorte intracellulari, (2) della **PMCA** e dell'**NCX**, che lo espellono nel liquido extracellulare.

Regolazione della contrazione: Ruolo della fosforilazione



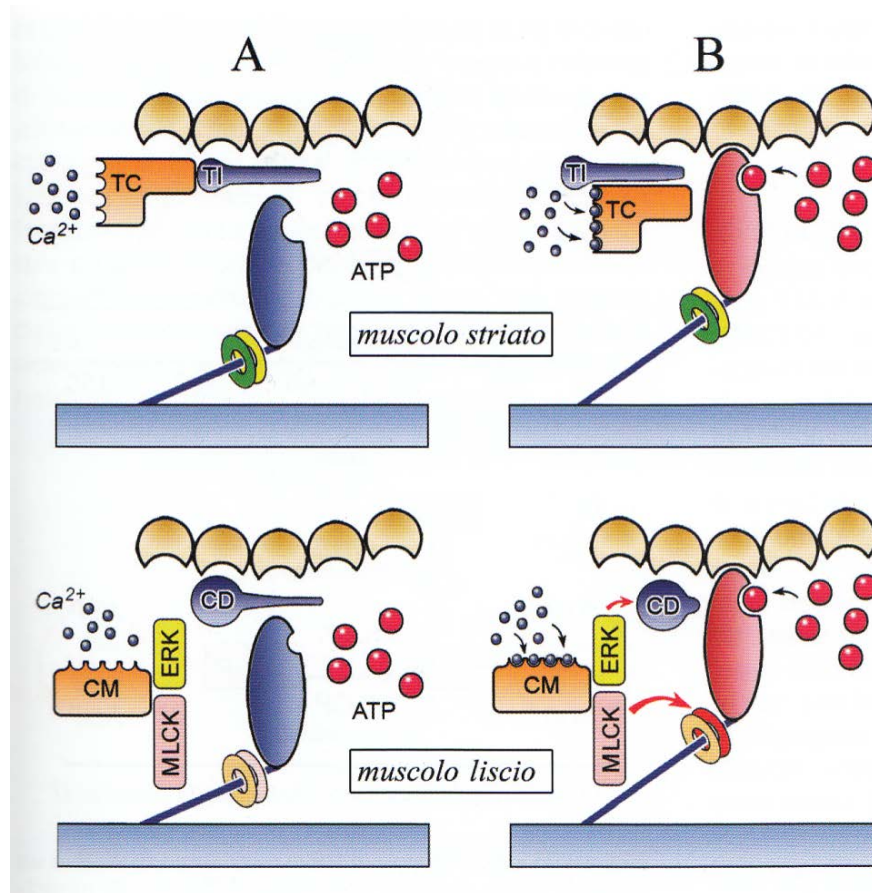
Nel muscolo liscio il processo di regolazione coinvolge direttamente le teste della miosina II attraverso il controllo del grado di fosforilazione delle catene leggere regolatrici (RLC) operato da due enzimi che agiscono in maniera opposta: la **chinasi delle catene leggere (MLCK)** fosforila la RLC e la **fosfatasi delle catene leggere (MLCP)** la defosforila. Le RLC fosforilate aumentano l'attività ATPasica della miosina, permettendo la formazione dei legami actomiosinici. Lo stato di contrazione o rilasciamento del muscolo liscio dipende perciò dall'attività relativa dei due enzimi MLCK e MLCP, regolati attraverso vie distinte.



L'aumento della $[Ca^{2+}]_i$ promuove la formazione di complessi **calcio-calmodulina** che attivano la MLCK, la quale aumenta il grado di fosforilazione delle RLC e attiva la contrazione. La rimozione del Ca^{2+} dal citosol determina il rilasciamento, a causa della defosforilazione delle RLC operata dalla MLCP.

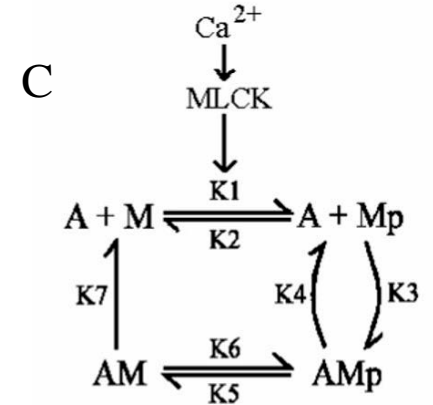
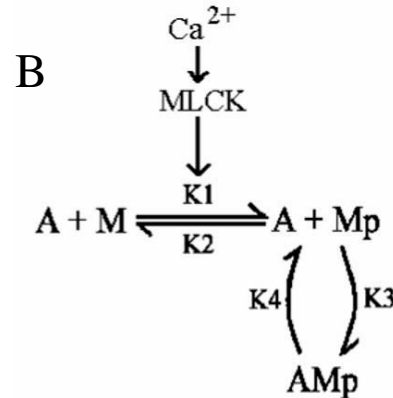
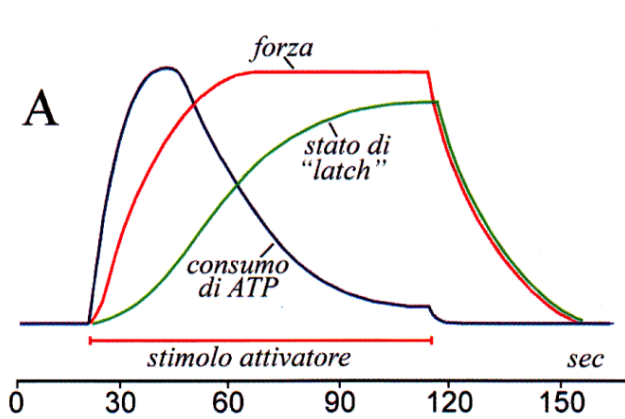
L'attività fosforilativa della MLCP è controllata per via fosforilativa dalla **Rho-chinasi (Rho-K)**. Questo enzima è attivato dalla proteina G monomerica Rho che passa dallo stato inattivo (Rho-GDP) a quello attivo (Rho-GTP) in seguito all'azione di un γ fattore di scambio GDP/GTP (Rho-GEF).

Regolazione della contrazione: Ruolo del caldesmone



Nel filamento sottile del muscolo liscio manca la Tn, ma sono presenti altre proteine che svolgono un ruolo analogo. La meglio caratterizzata è il **caldesmone**, una molecola allungata che forma un complesso con la Tm e svolge il ruolo di blocco sterico del filamento sottile analogo a quello del complesso Tm-Tn del muscolo striato. Quando la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta, il legame del Ca^{2+} con la calmodulina attiva non solo la MLCK, ma anche una **proteina chinasi ERK (Extracellular signal Regulated Kinase)** che fosforila il caldesmone rimuovendo la sua attività inibitrice sul filamento sottile. Questa azione però, in assenza di fosforilazione delle catene leggere, non sarebbe sufficiente a promuovere la contrazione a causa della scarsa attività ATPasica della testa di miosina defosforilata.

Stato di "latch"



I muscoli lisci sono capaci di mantenere lo stato di contrazione per tempi molto lunghi con un dispendio energetico vicino a quello del muscolo a riposo (es. contrazione tonica dei muscoli lisci delle pareti vasali). Questa condizione è nota come **stato di latch** ed è caratterizzata da un basso grado di fosforilazione e ridotta capacità di accorciamento.

Il fenomeno potrebbe essere spiegato se lo schema del ciclo di interazione actomiosinica in B (che prevede formazione e rottura di legami solo se la miosina è fosforilata) fosse implementato con la possibilità di defosforilazione del complesso acto-miosinico e la rottura lenta dei legami nello stato defosforilato (C).