

Caratteristiche strutturali del muscolo liscio

- Sei tipi di muscolo liscio con funzioni diverse:
 - Vascolare
 - Gastrointestinale
 - Urinario
 - Respiratorio
 - Riproduttivo
 - Oculare
- Assenza sarcomero: fibre contrattili disposte in fasci intrecciati
- Strati di muscolo liscio disposti in varie direzioni
- Contrazione e rilasciamento controllati da segnali paracrini e da ormoni, oltre che da neurotrasmettitori: integrazione di vari segnali
- Proprietà elettrofisiologiche variabili: possono iperpolarizzarsi o depolarizzarsi, anche senza generare potenziali d'azione
- La contrazione può avvenire: in seguito ad un PA, ad un potenziale elettrotonico o in assenza di variazioni elettriche della membrana

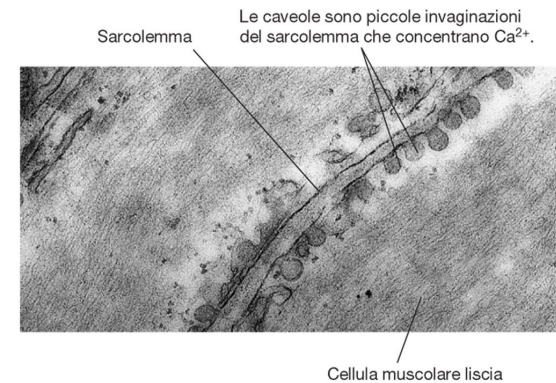
Caratteristiche strutturali del muscolo liscio

Elementi in comune con il muscolo scheletrico:

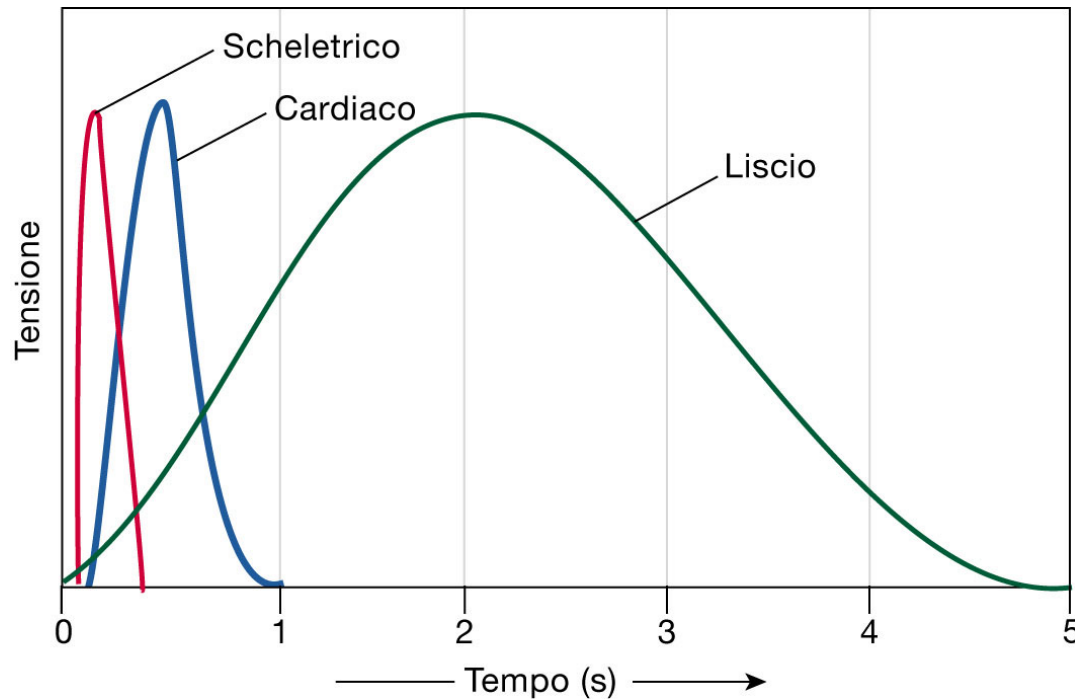
- Presenza di ponti trasversi tra actina e miosina
- Presenza di un reticolo sarcoplasmatico con canali per il rilascio del Ca^{2+}
- Segnale del Ca^{2+} attiva il processo di contrazione

Differenze rispetto al muscolo scheletrico

- Assenza di sarcomeri
- Actina e miosina sono più lunghe
- Isoforme di actina e di miosina diverse
- Attività ATPasica più lenta
- Una delle catene leggere della testa di miosina ha un ruolo di regolazione nelle fasi contrazione-rilasciamento
- Rapporto actina-miosina: 10-15 A : 1 M contro 6 A : 1 M nel MS
- Manca la troponina, ma hanno caldesmone e calponina
- Reticolo sarcoplasmatico meno abbondante (no Tubuli T)
- Canale principale per il rilascio di Ca^{2+} dal reticolo endoplasmatico è associato all' IP_3 (secondo messaggero generato dalla via della fosfolipasi C)
- Concentrazione di Ca^{2+} in caveole (associate ai tubuli di reticolo)



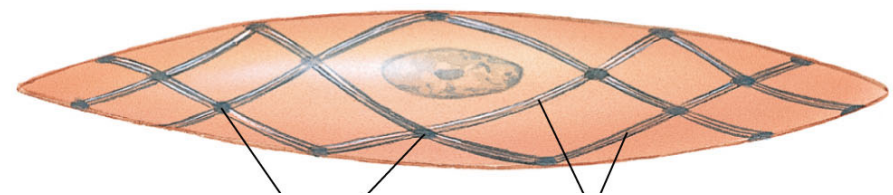
Durata della contrazione nei tre tipi di muscolo



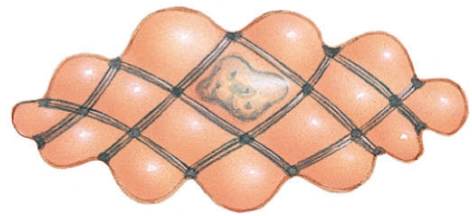
- ✓ Scossa muscolare è più lenta di quella del muscolo scheletrico e cardiaco nella fase di contrazione e rilasciamento
- ✓ La contrazione necessita di meno energia e può essere sostenuta per periodi più lunghi
- ✓ Tensione max: 25-30% ponti trasversi
- ✓ Bassa velocità consumo di ossigeno: mantenimento di contrazioni isotoniche

(a) L'actina e la miosina sono organizzate in modo lasso attorno alla periferia della cellula e sono tenute in posizione da corpi densi proteici.

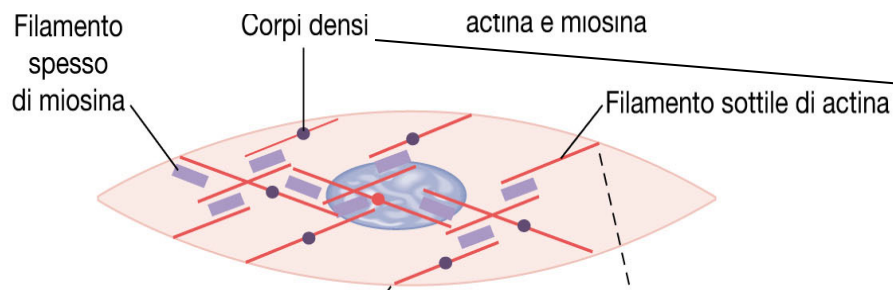
(b) L'organizzazione delle fibre fa sì che la cellula divenga globulare quando si contrae.



ContraZIONE →

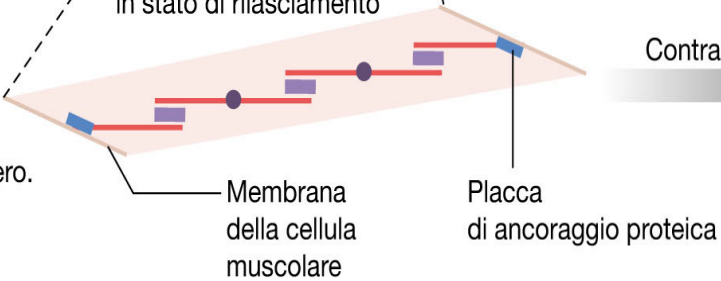


Analoghi delle linee Z. Legano anche il connettivo della matrice extracellulare: unione di cellule adiacenti

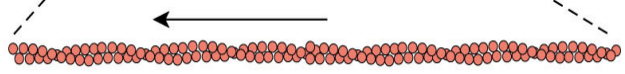
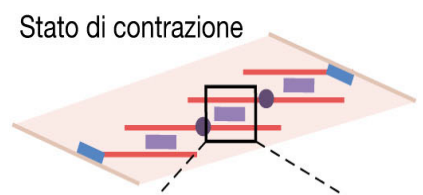


(c) La miosina può scorrere sull'actina per lunghe distanze senza incontrare il termine del sarcomero.

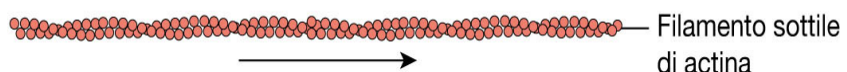
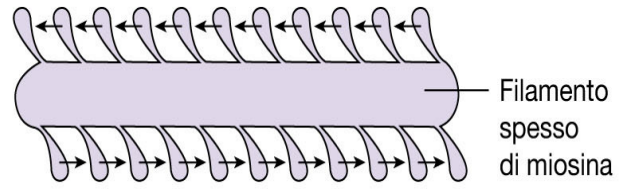
Un'unità contrattile in stato di rilasciamento



ContraZIONE →

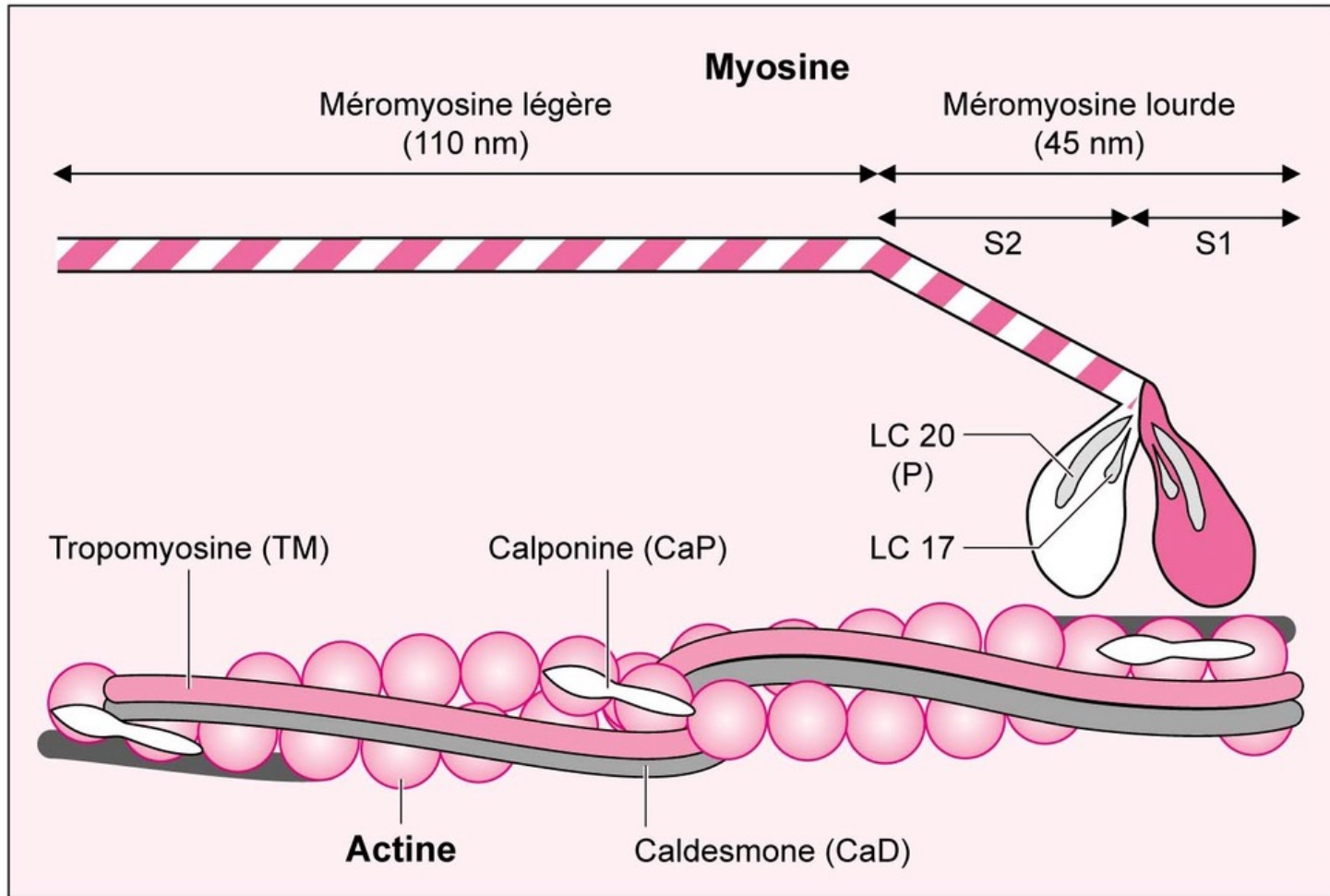


(d) Il filamento di miosina nel muscolo liscio presenta teste incardinate per tutta la sua lunghezza.

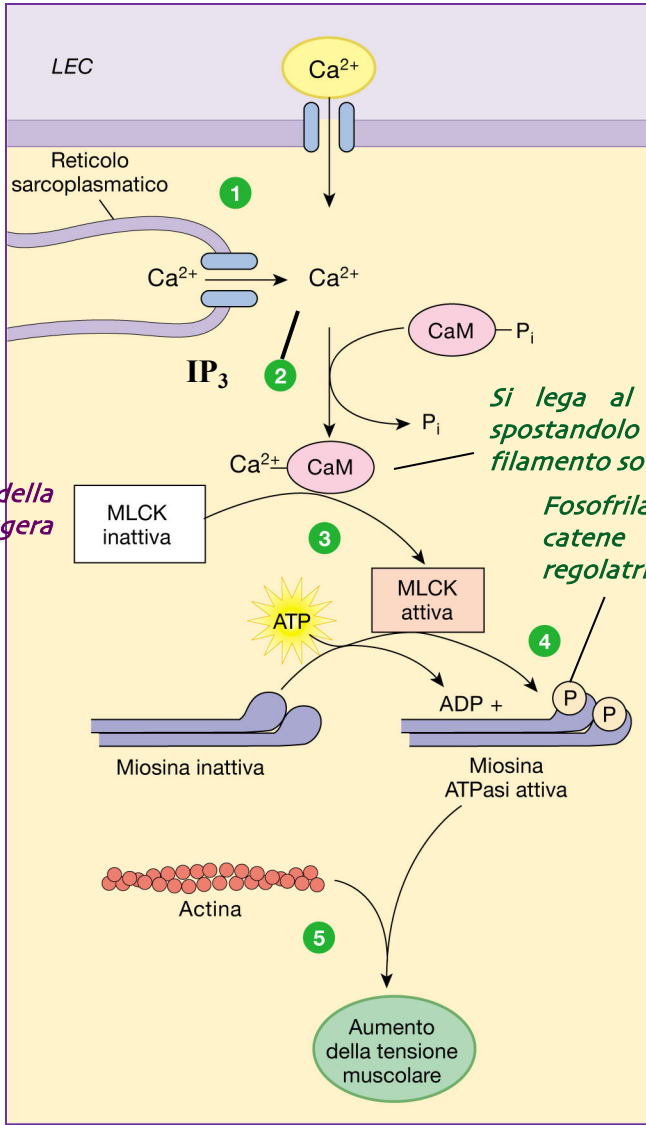


Filamento sottile di actina

Caldesmone e Calponina: proteine regolatrici associate all'actina che hanno azione inibitoria sull'interazione actina-miosina



Contrazione

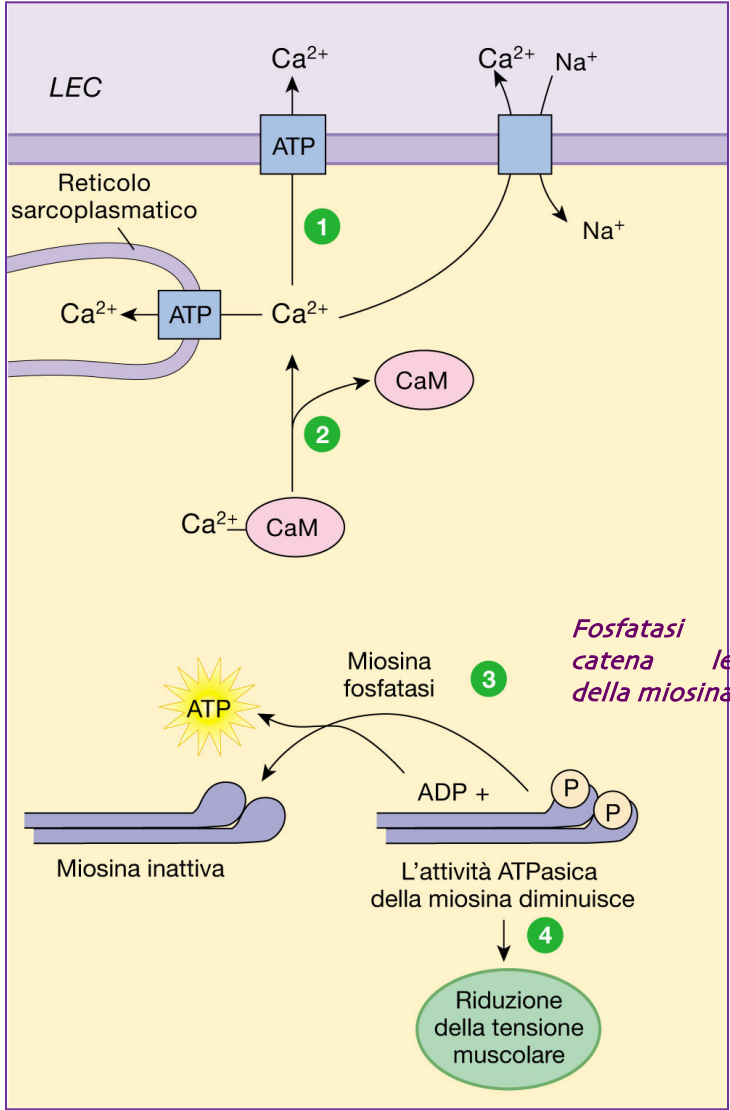


Chinasi della catena leggera della miosina

Si lega al caldesmone, spostandolo dal filamento sottile

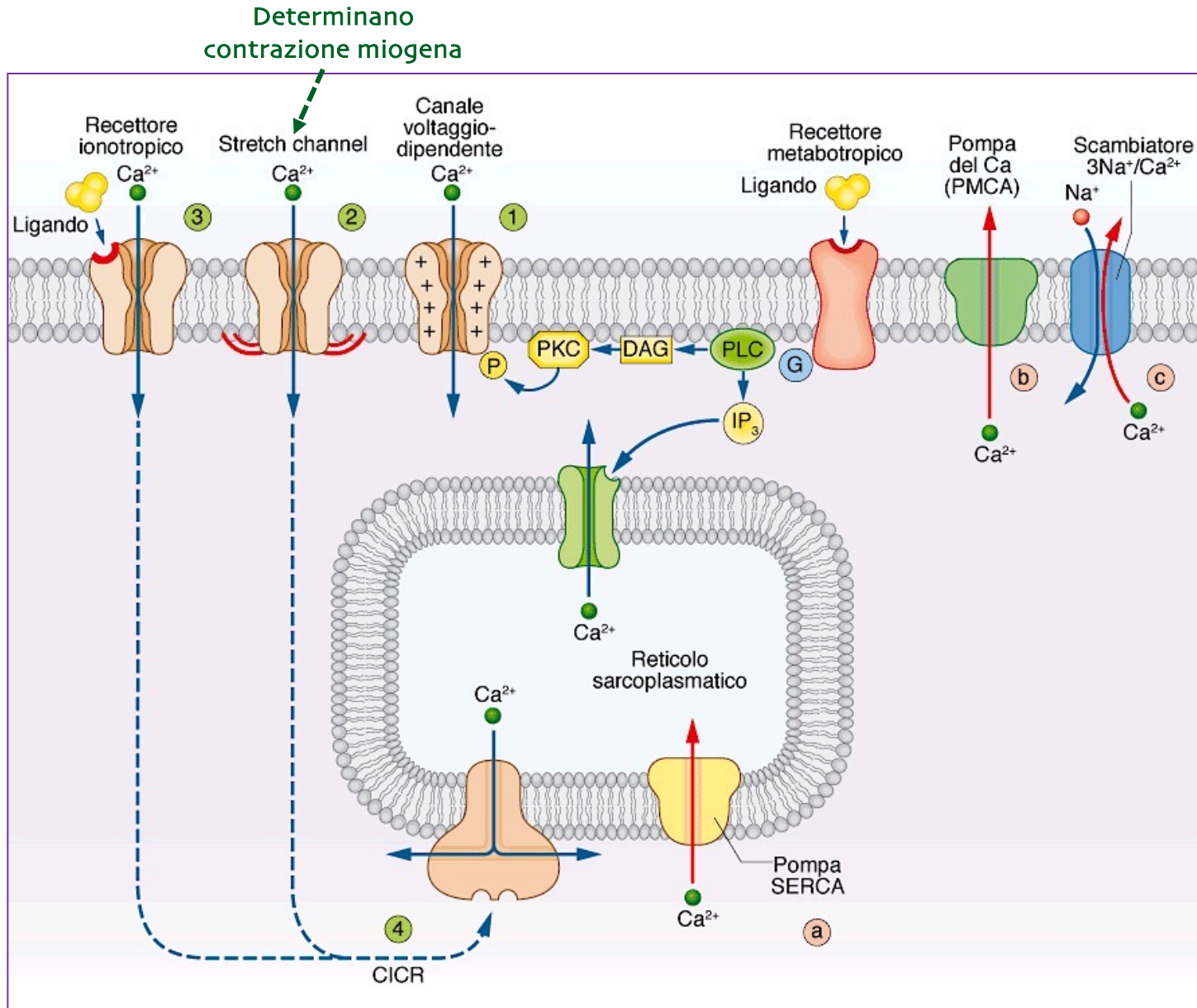
Fosforilazione delle catene regolatrici leggere

Rilasciamento



Fosfatasi della catena leggera della miosina

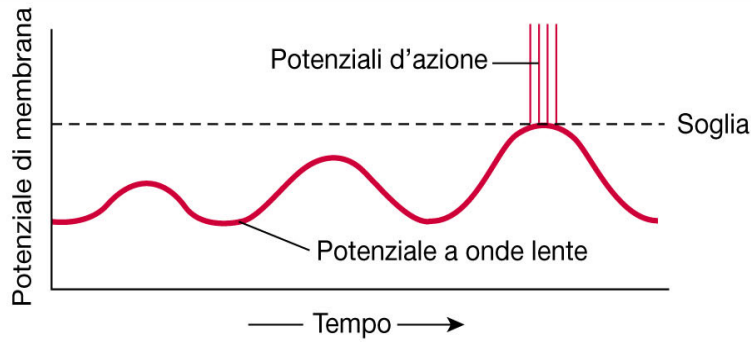
Controllo della contrazione del muscolo liscio



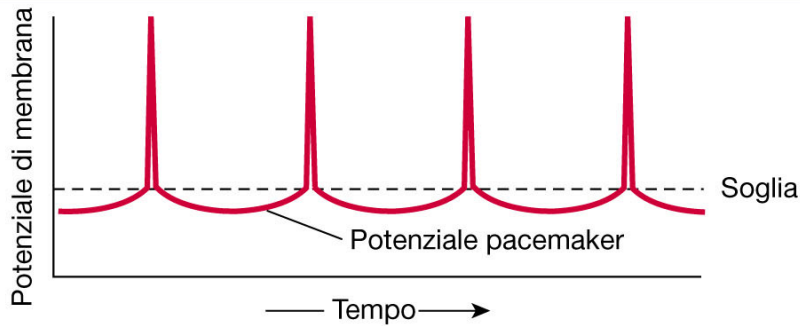
Eccitabilità delle cellule muscolari lisce

- Potenziale di membrana di circa $-56/-60$ mV
- I canali ionici si possono aprire e chiudere spontaneamente
- Potenziali d'azione sono dovuti al Ca^{2+} e non al Na^{+}
- La ripolarizzazione è dovuta al K^{+}
- Si può avere contrazione anche senza potenziale d'azione, ma con correnti elettrotoniche che non raggiungono la soglia

(a) I **potenziali a onde lente** determinano potenziali d'azione quando raggiungono la soglia.



(b) I **potenziali pacemaker** generano sempre una depolarizzazione fino al valore soglia.

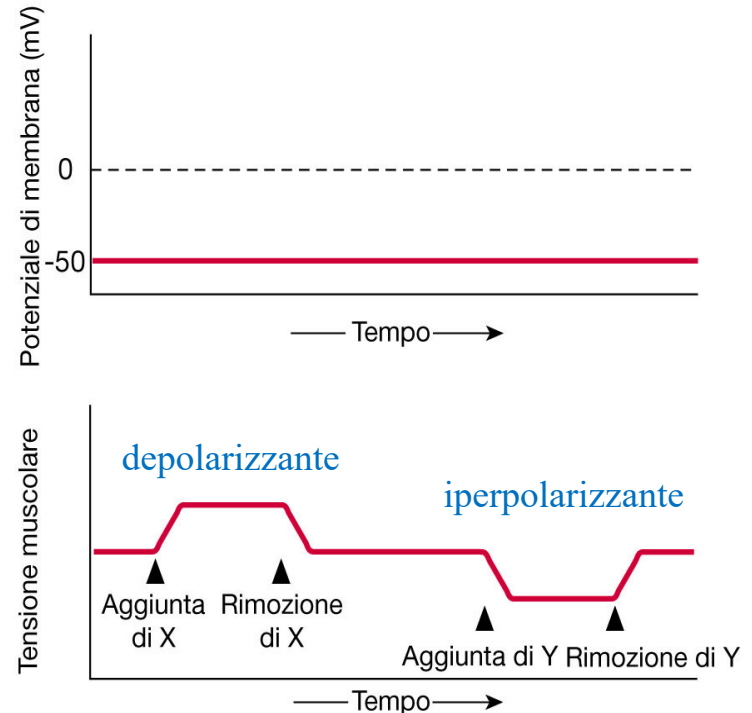


Dipendono da fluttuazioni di ATP, che regolano canali del K^+ ATP-dipendenti (K^+_{ATP}):

>> ATP = chiusura canali (K^+_{ATP}) = depolarizzazione

<< ATP = apertura (K^+_{ATP}) = iperpolarizzazione

(c) L'**accoppiamento farmacomeccanico** avviene quando segnali chimici modificano la tensione muscolare senza variare il potenziale di membrana.



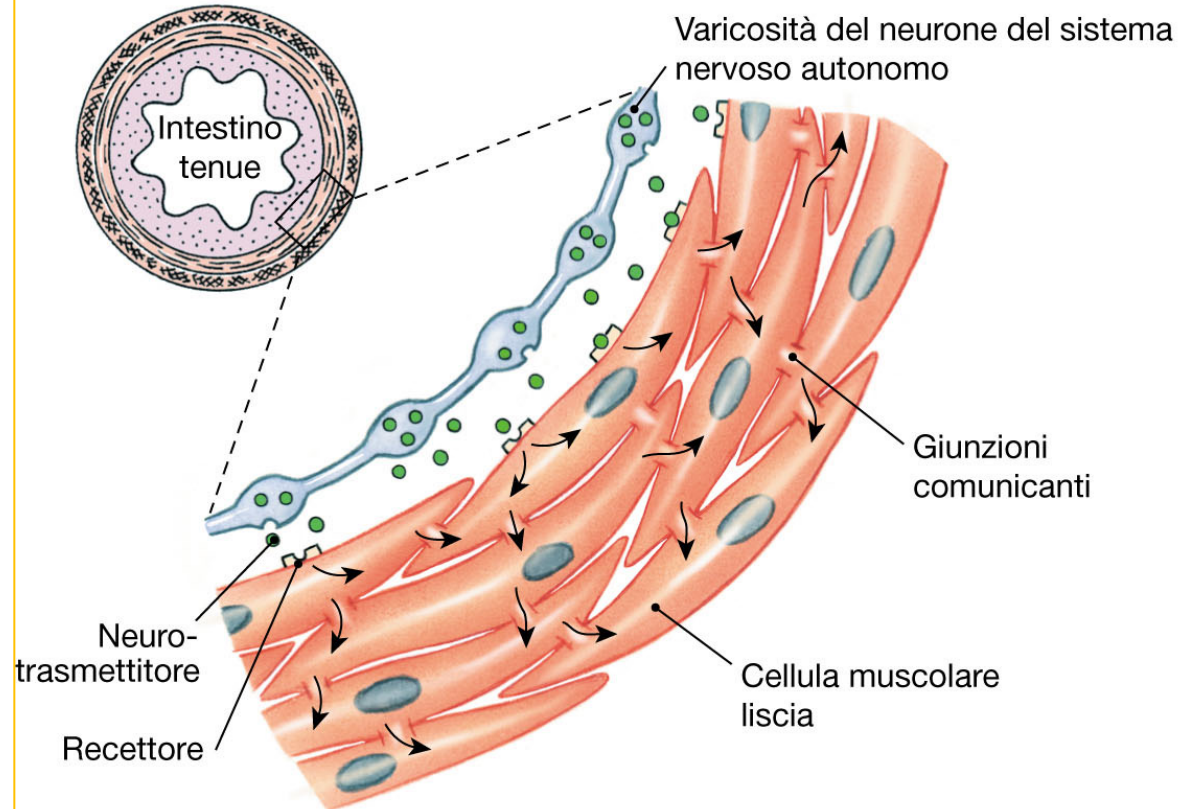
Uno stato di depolarizzazione sostenuta è alla base del tono miogeno

Tipi di muscolo liscio

Unitario (viscerale)

- Le fibre si contraggono come se fossero un'unica unità
- Non ci sono unità di riserva
- La forza di contrazione dipende dalla quantità di Ca^{2+} che entra nella cellula

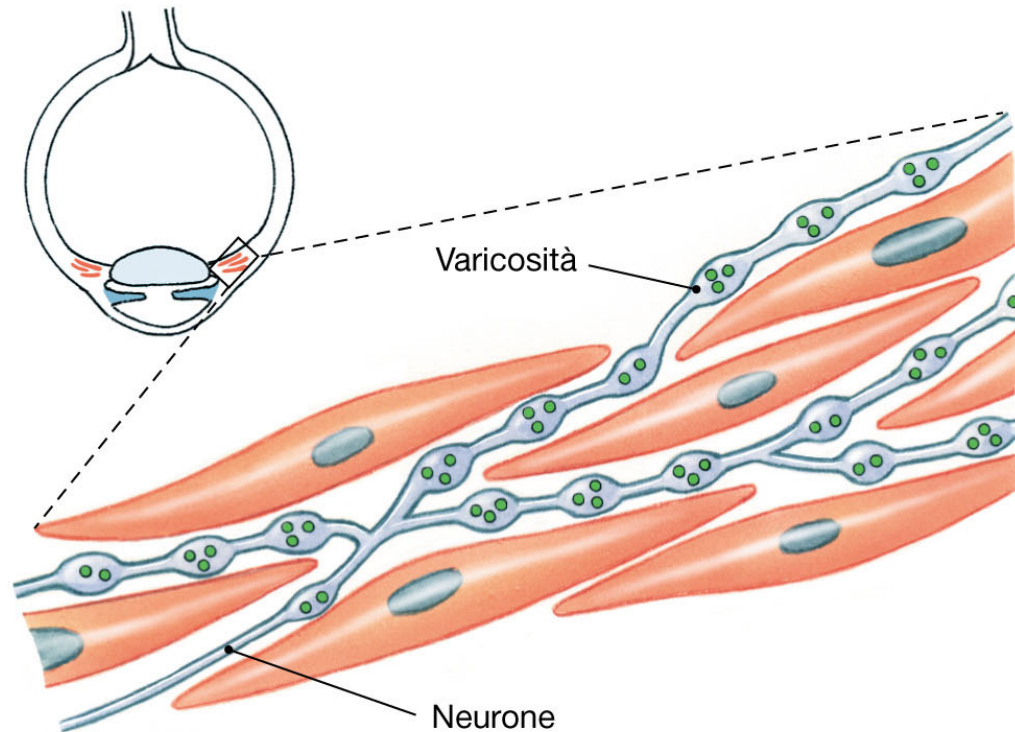
(a) Le **cellule del muscolo liscio unitario** sono connesse da giunzioni comunicanti e si contraggono come una singola entità.



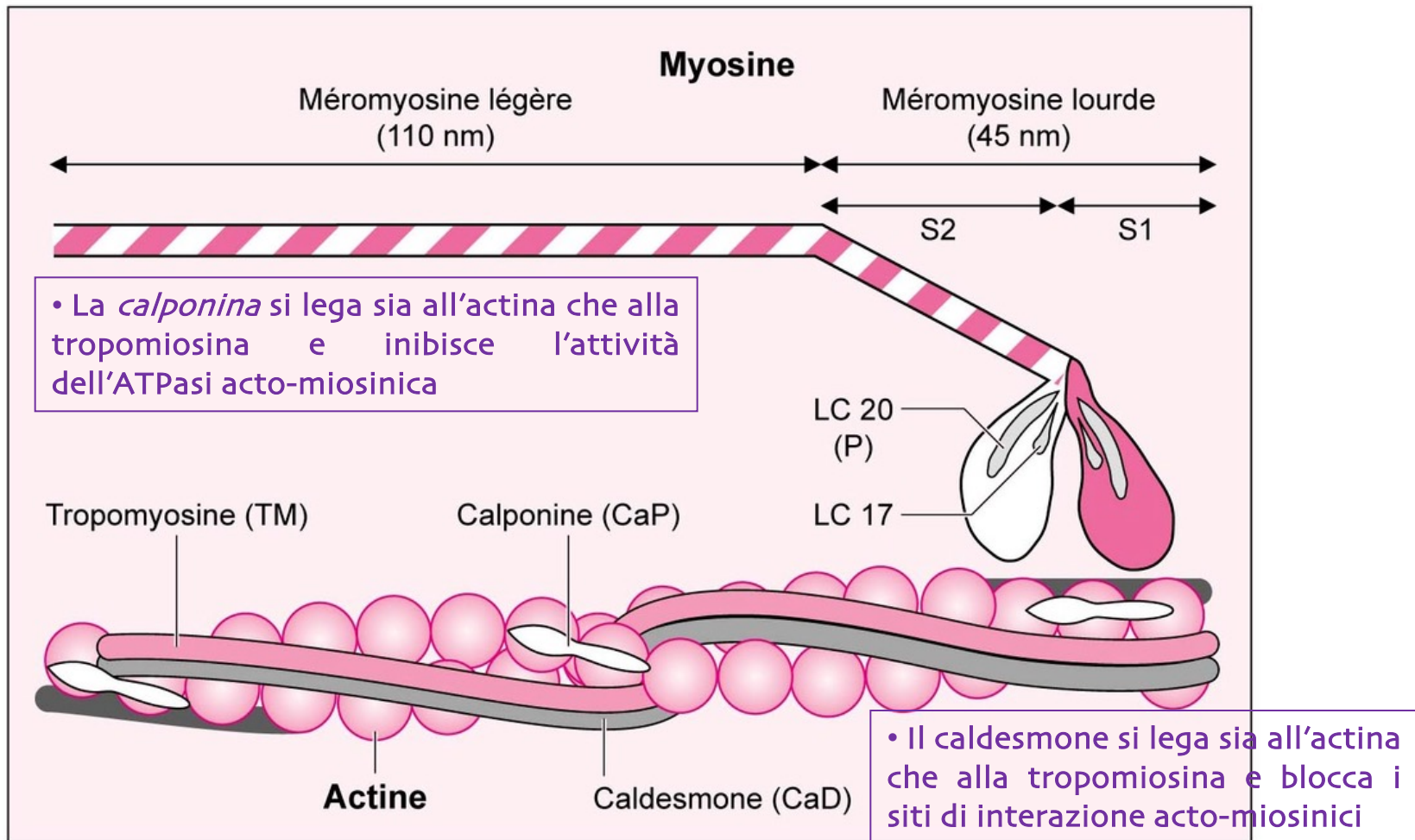
Multi-Unitario

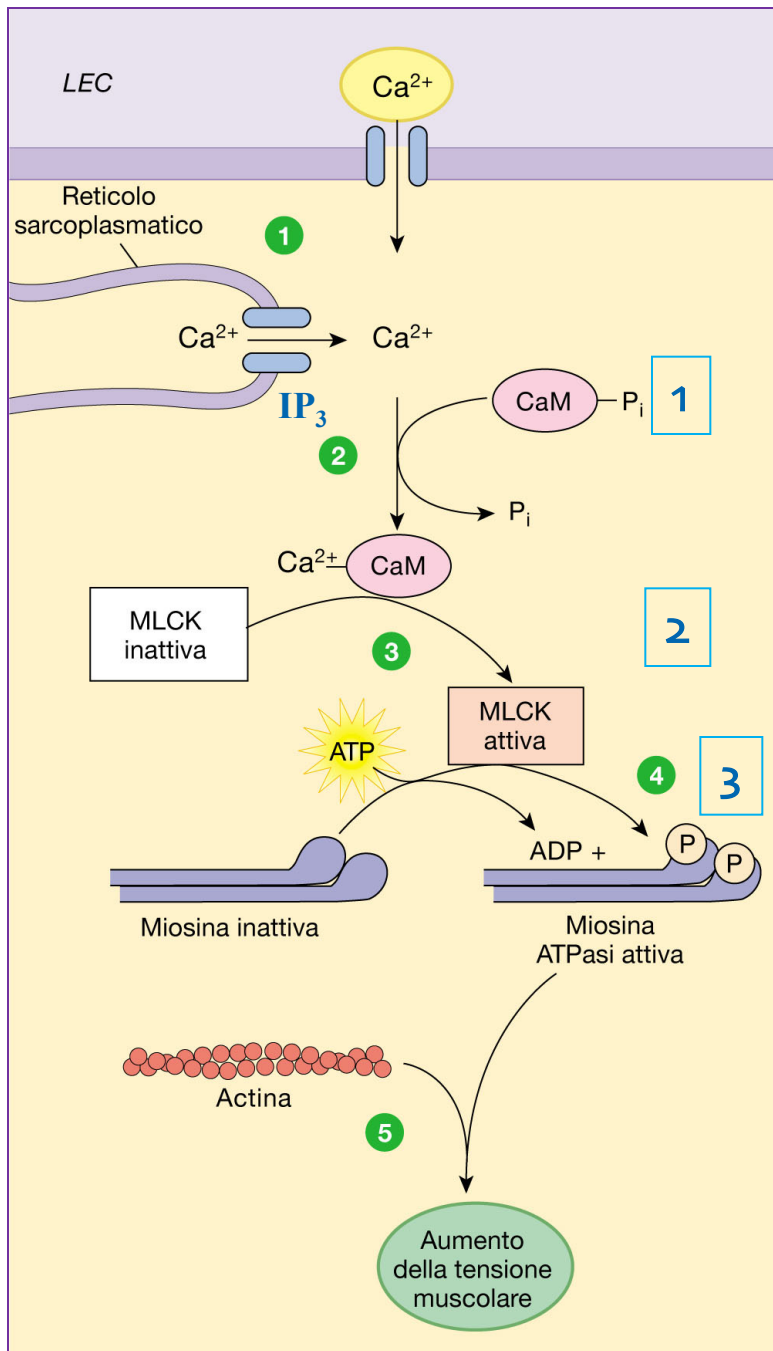
- Stimolazione e contrazione individuali
- Reclutamento nuove fibre per aumentare la forza di contrazione

(b) Le **cellule del muscolo liscio multi-unitario** non sono accoppiate elettricamente e devono essere stimulate in modo indipendente.



Caldesmone e Calponina: proteine regolatrici associate all'actina che hanno azione inibitoria sull'interazione actina-miosina





Contrazione

1. Formazione del complesso Ca²⁺-calmodulina

Il complesso Ca²⁺ - calmodulina:

- si lega al *caldesmone*, staccandolo dal filamento sottile e liberando i siti di legame actino-miosinici
- attiva una protein chinasi C, che fosforila la *calponina* (legata all'actina e alla tropomiosina) eliminando l'attività di inibizione ATPasica

2. Attivazione della MLCK

Il complesso Ca²⁺ -calmodulina attiva la chinasi della catena leggera della miosina (MLCK), che fosforila le catene leggere della miosina, amplificandone l'attività idrolizzante dell'ATP

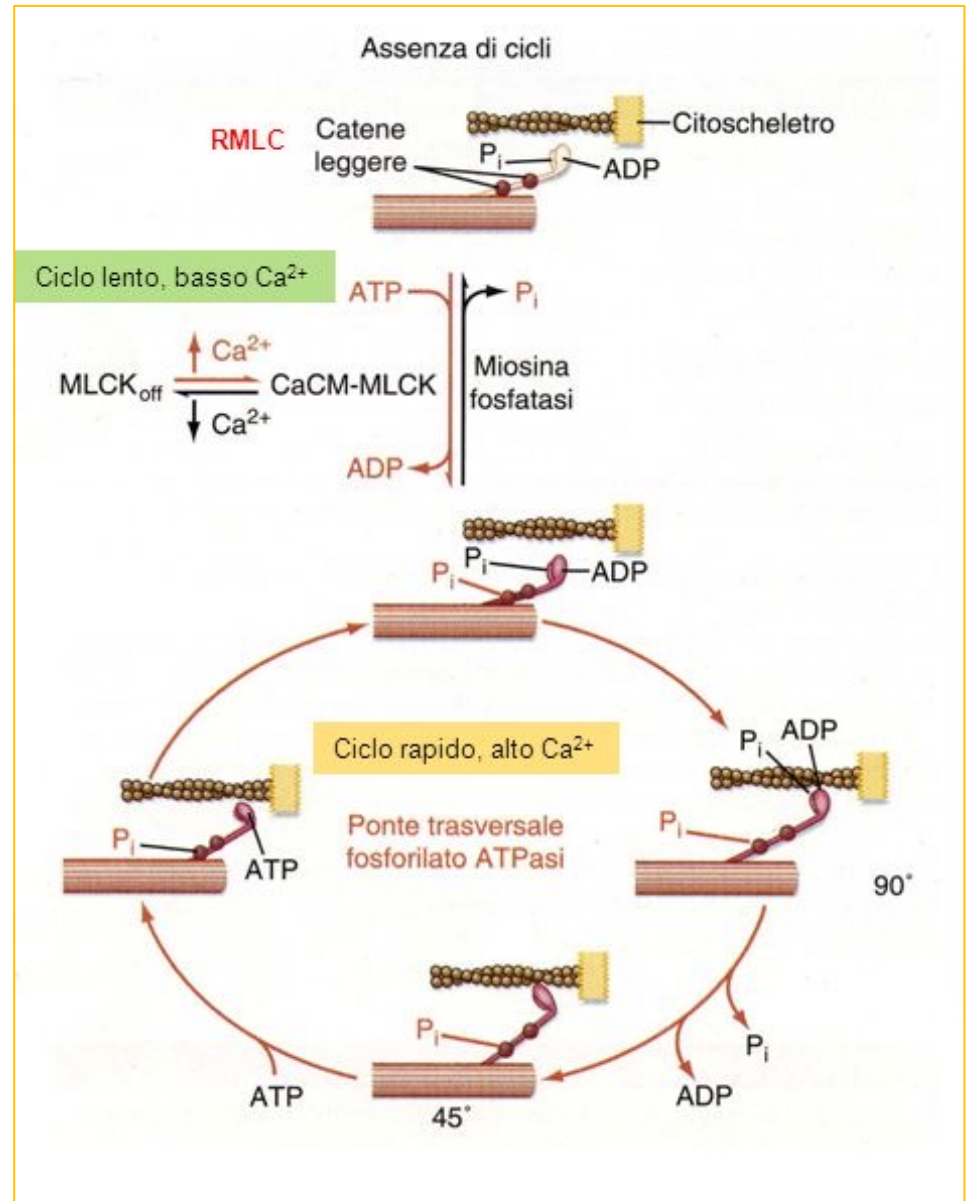
3. Fosforilazione delle catene leggere regolatrici

Quando la catena leggera della miosina viene fosforilata dalla chinasi, viene attivata la funzione catalitica della miosina che diventa capace di interagire con l'actina. Ha così luogo il ciclo dei ponti trasversi

Ciclo dei ponti trasversi nel muscolo liscio

Ciclo rapido: fosforilazione in alto Ca^{2+} .
Caratteristico delle contrazioni fasiche e rapide

Ciclo lento: defosforilazione in basso Ca^{2+} .
Caratteristico delle contrazioni toniche e prolungate. La defosforilazione rallenta il ciclo (il distacco del ponte defosforilato è più lento)



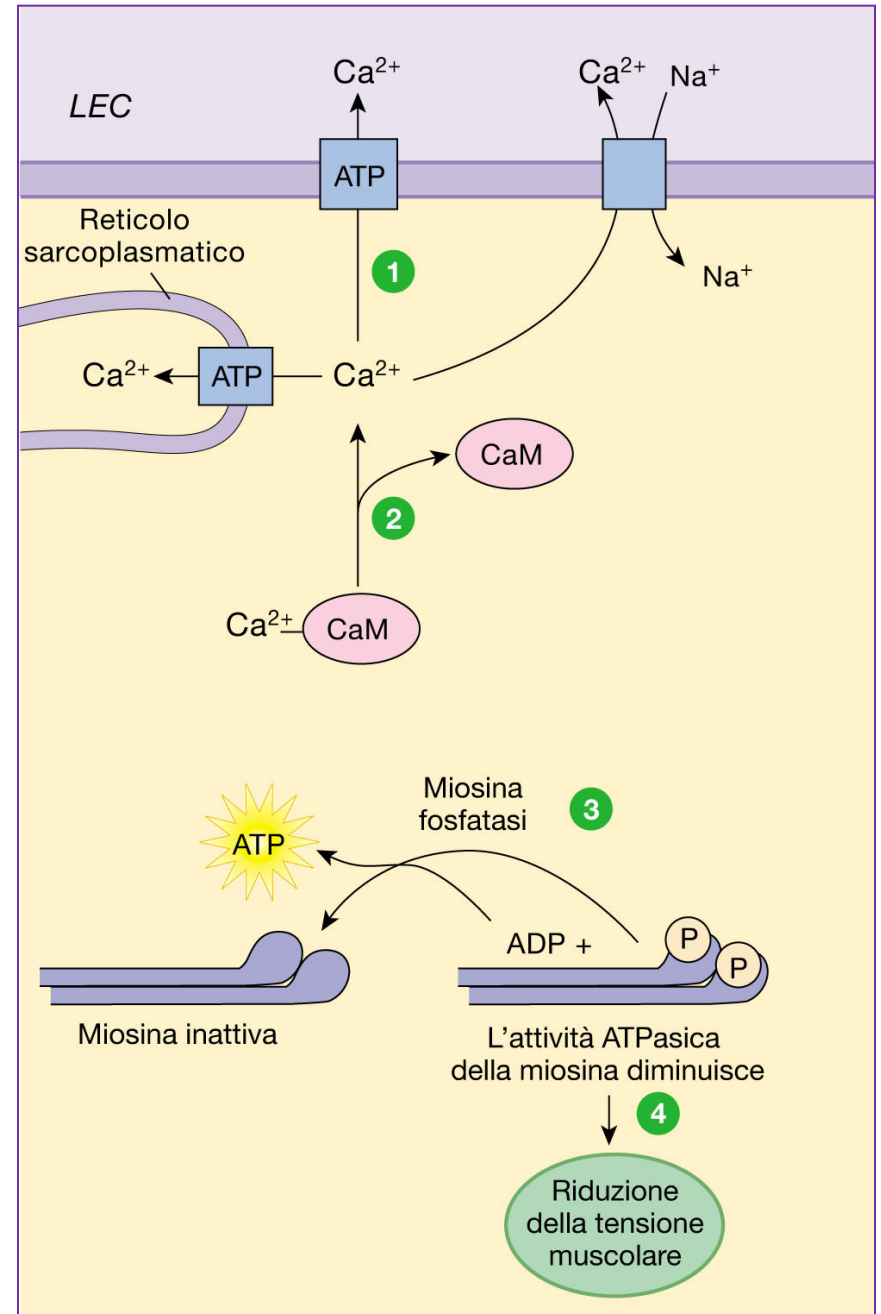
Rilasciamento

1. Pompaggio del Ca^{2+}

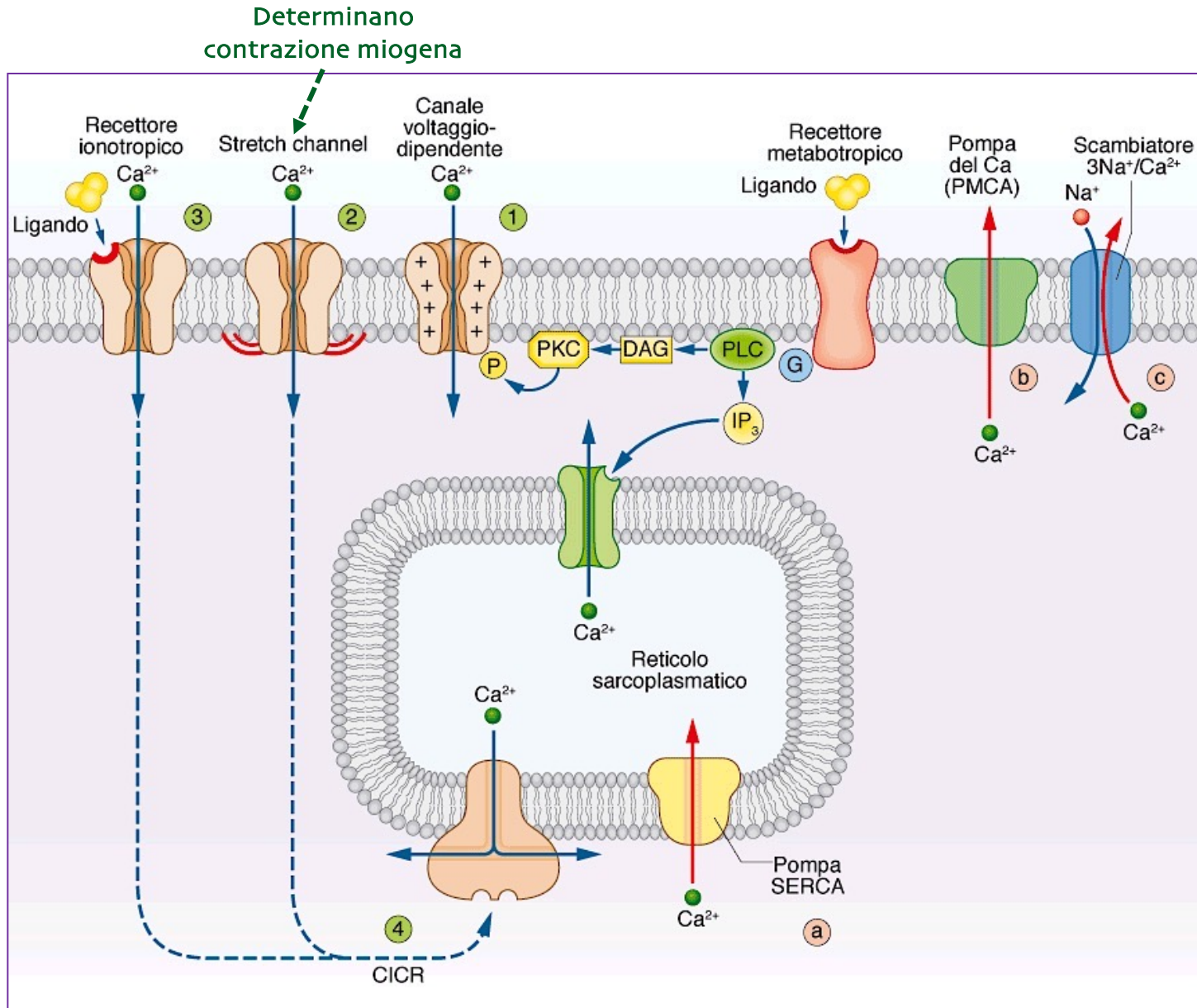
2. riduzione dei livelli del complesso Ca^{2+} almodulina

3. Attivazione della fosfatasi della catena leggera della miosina

Defosforilazione della testa della miosina, distacco dei legami actino-miosinici e rilasciamento muscolare



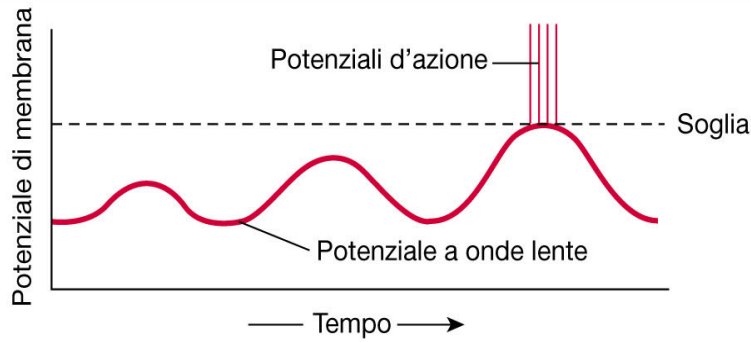
Controllo della contrazione del muscolo liscio



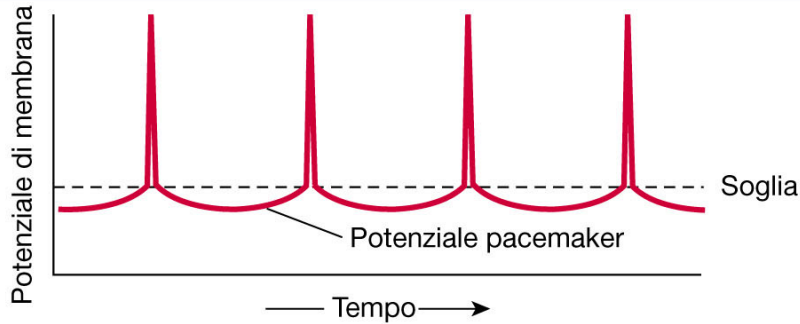
Eccitabilità delle cellule muscolari lisce

- Potenziale di membrana di circa -56/-60 mV
- I canali ionici si possono aprire e chiudere spontaneamente
- Potenziali d'azione sono dovuti al Ca^{2+} e non al Na^{+}
- La ripolarizzazione è dovuta al K^{+}
- Si può avere contrazione anche senza potenziale d'azione, ma con correnti elettrotoniche che non raggiungono la soglia

(a) I **potenziali a onde lente** determinano potenziali d'azione quando raggiungono la soglia.



(b) I **potenziali pacemaker** generano sempre una depolarizzazione fino al valore soglia.

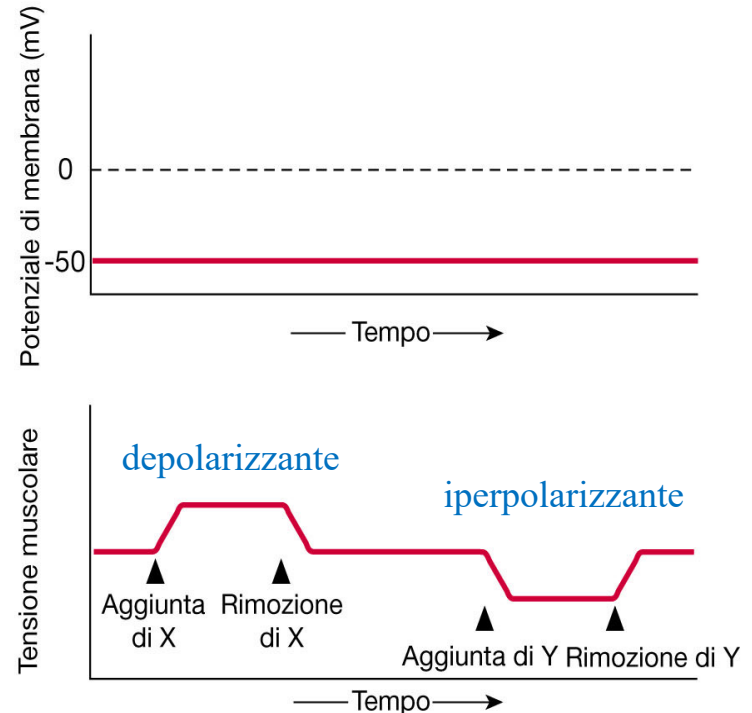


Dipendono da fluttuazioni di ATP, che regolano canali del K^+ ATP-dipendenti (K^+_{ATP}):

>> ATP = chiusura canali (K^+_{ATP}) = depolarizzazione

<< ATP = apertura (K^+_{ATP}) = iperpolarizzazione

(c) L'**accoppiamento farmacomeccanico** avviene quando segnali chimici modificano la tensione muscolare senza variare il potenziale di membrana.



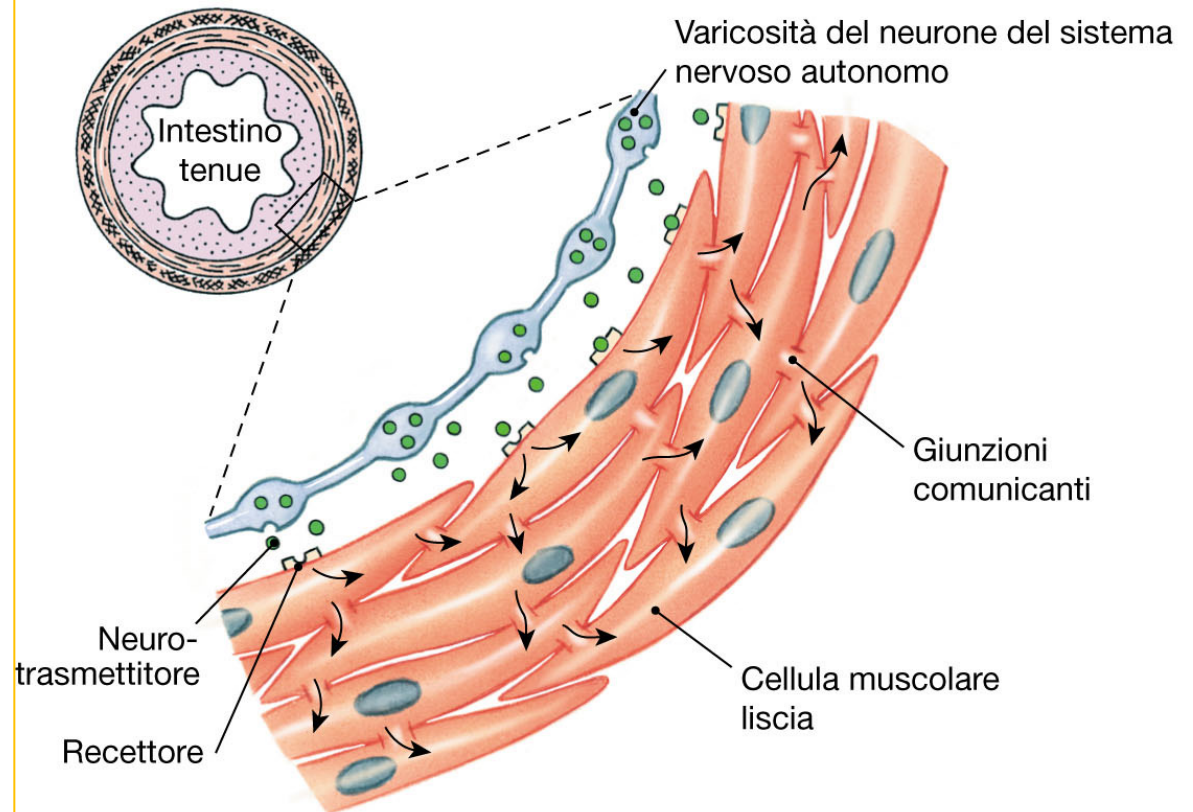
Uno stato di depolarizzazione sostenuta è alla base del tono miogeno

Tipi di muscolo liscio

Unitario (viscerale)

- Le fibre si contraggono come se fossero un'unica unità
- Non ci sono unità di riserva
- La forza di contrazione dipende dalla quantità di Ca^{2+} che entra nella cellula

(a) Le **cellule del muscolo liscio unitario** sono connesse da giunzioni comunicanti e si contraggono come una singola entità.



Multi-Unitario

- Stimolazione e contrazione individuali
- Reclutamento nuove fibre per aumentare la forza di contrazione

(b) Le **cellule del muscolo liscio multi-unitario** non sono accoppiate elettricamente e devono essere stimulate in modo indipendente.

