

Muschiul Neted

In structura muschiului neted intra celule mici separate care prezinta mai multe caracteristici:

- sunt celule fusiforme, uninucleate
- nu prezinta striatii
- sunt sub control vegetativ, involuntar
- sunt implicate in contractie lenta sau peristaltica

Prin prezenta jonctiunilor gap, celulele pot realiza sincitii care permit contractia sincrona a muschiului neted. Jonctiunile gap sun canale ionice care permit trecerea apei si a ionilor liber, fara restrictie intre doua celule, impiedicand insa trecerea de molecule mari. Rolul central al jonctiunilor gap este de a permite fluxul de ioni si astfel transmiterea excitatiei de la o celula la alta. Vitezele de transmitere a impulsului electric intre celule este foarte mare si permit contractia aproape simultana a tuturor celulelor din sincitiu. Aceste sincitii au dimensiuni variabile in functie de necesitatea viscerului care poate fi limitat, cum este sfincterul piloric al stomacului sau poate fi un sincitiu larg care cuprinde in totalitate celulele musculare netede, cum este cazul detrusorului vezical. Numarul de jonctiuni gap regleaza viteza de propagare a potentialului de actiune in intreg sincitiu. Totusi, permeabilitatea acestor jonctiuni este influentata in anumite conditii. Pierderea viabilitatii celulelor musculare intr-o portiune a sincitului conduce la pierderea potentialului de membrana si implicit la un influx masiv de calciu cu declansarea apoptozei. Acesti ioni ar putea difuza prin jonctiuni in celulele invecinate si sa initieze apoptoza in celulele viabile. Acest fenomen este prevenit de scaderea permeabilitatii jonctiunilor gap la cresterea brusca a concentratiei de Ca.

Caracteristicile generale ale celulei musculare netede

Deoarece nu exista o organizare repetitiva sub forma de sarcomere celulele au aspectul neted. Celulele sunt uninucleate si mai mici decat fibrele musculare deoarece cele din urma sunt formate din fuziunea mai multor celulele (celulele multinucleate). Celula musculara neteda are forma de fus. Prin pierderea organizarii inalt repetitive si simetrice raportul ideal intre filamentele de actina si miozina este pierdut astfel ca, in celula musculara avem mai multe filamente de actina decat miozina. La nivelul membranei celulelor musculare netede se observa invaginatii ale membranei numite caveole cu actiune posibila asemanatoare cu cea a tubilor T. Datorita dimensiunilor mici ale celulelor musculare netede transmiterea in profunzime a excitatiei nu implica prezenta tubilor T. Pe de alta parte, sursa de Ca necesara contractiei musculare fata de celula musculara striata este atat din afara celulei cat si din reticulul sarcoplasmic.

Pentru celula musculare neteda, in timpul contractiei, locurile de prindere a filamentelor de actina sunt la nivelul corpilor densi, structuri cu functie asemanatoare cu cea a discurilor Z.

Structura filamentelor contractile

Corpi densi reprezinta locuri de atasare a filamentelor usoare de actina. Acestia sunt raspanditi in special la nivel submembranar dar si in citoplasma celulara. De la nivelul corpilor densi pornesc filamente de actina cu aspect de evantai. Filamentele de miozina se dispun printre filamentele de actina a doi copi densi adiacenti.

Inervatia muschiului neted

Controlul celulei musculare netede se realizeaza printr-o mare varietate de receptori.

Neurotransmitatorii si hormonii pot actiona pe canale cu poarta controlata de un receptor sau pe receptori cuplati cu proteina G. Prin varietatea fluxurilor ionice generate la nivelul membranei celulare sau prin mediatori generati in cascada intracelulara controlul contractiei musculaturii netede este foarte complex. Nu in ultima instanta, celula musculara neteda in anumite organe poate ea insasi sa genereze un curent ionic numit si curent de pace-maker.

Primește inervatie din partea SNV simpatic si parasimpatic. In functie de tipul de muschi neted, inervatia este diferita. Terminatiile nervoase vegetative realizeaza multiple contacte cu o singura celula musculara. La nivelul contactului sinaptic regiunea presinaptica se prezinta ca o dilatatie a terminatiei nervoase numita varicozitate. Astfel, o terminatie nervoasa prezinta o serie de varicozitati inseriate la nivelul terminatiei nervoase vegetative care pot face sinapsa cu mai multe celulele musculare netede.

Muschiul neted unitar (visceral)

Terminatia nervoasa vegetativa efectoare face sinapsa cu o parte din celulele musculare netede.

Celulele musculare netede prezinta numeroase jonctiuni gap ce permit stimulului initiat propagarea in tot sincitiu muscular. Impulsul electric care este transmis in toate celule interconectate din sincitiu determina contractia in bloc a muschiului ca o unitate.

Muschiul neted multiunitar (iris, m ciliar, mm erector al firului de par)

Celulele musculare multiunitare au putine jonctiuni gap de aceea, aceste celule se comporta ca unitati separate. Fiecare unitate primește o terminatie nervoasa vegetativa. Potentialul de actiune al muschiului multiunitar este asemanator cu al muschiului striat sau cardiac. Durata acestui potentialul de actiune este prelungit si se declanseaza in urma stimulării receptorilor de suprafata. Pentru a initia contractia in muschiul multiunitar dilatatiile varicoase fac sinapsa cu fiecare celula musculara.

Potentialele de actiune ale muschiului neted unitar

Potentialul de actiune al muschiului unitar neted este diferit de potentialul de actiune din muschiului neted multiunitar care este de tip totul sau nimic si este mai degraba un potential variabil care reprezinta un raspuns gradual la diferiti stimuli sau/ si mecanisme:

- Neurotransmitatori
- Factori hormonalai locali si circulanti
- Stresul mecanic (alungirea fibrei)
- Spontan (autoritm)

Potentialele de actiune in muschiul neted unitar pot fi:

- Scurte (pana in 100ms) sau lungi (in platou)

Depolarizarea se realizeaza in special prin deschiderea canalelor de Ca. Ca modifica potentialul membranal cu atingerea valorii prag si permite deschiderea si altor canale cum ar fi canalele de Ca voltaj dependente. Datorita gradientului de concentratie mai mic si permeabilitatii scazute viteza de depolarizare a muschiului neted este mai lenta decat in muschiul cardiac sau muschiul scheletic (Ca versus Na).

Durata mai mare a contractiei muschiului se explica printr-o repolarizare intarziata cauzata de:

- Inactivare lenta a canalelor de Ca
- Repolarizare prin canale de K lente (se activeaza lent)
- Repolarizare prin canale de K activate de Ca

Activitate electrica spontana a muschiului neted

Activitatea electrica spontana a muschiului neted se bazeaza pe un curent de pacemaker. Curentul de pacemaker determina modificarea potentialului de membrana uneori pana la valoarea prag cand se genereaza potentialul de actiune.

Modificarile repetate ale potentialului de membrana (oscilatiile) produse de curentul de pacemaker sunt numite si "unde lente" (slow wave).

Mecanismele care sunt implicate in acest curent de pacemaker determina modificarea repetitiva a permeabilitatii membranei pentru anumiti ioni prin controlul diferitelor canale ionice dar si a unor transportori si pompe ionice.

□ Mecanismul principal este dat de deschiderea de canale de Ca activate de repolarizare. Prin influxul de Ca, potentialului de membrana creste. Odata cu cresterea concentratiei de Ca are loc si activarea canalelor de K activate de Ca. Efluxul de K si scaderea influxului de Ca restabilesc potentialul de membrana la valori initiale pana cand un nou ciclu se intiaza prin deschiderea canalelor de Ca.

□ Mecanisme aditionale:

(Deschiderea canalelor de Ca permite nu numai un influx de Ca dar si un influx de Na. Cresterea concentratiei de Na determina cresterea activitatii Na/K ATP-aza cu restabilirea potentialului membranelor (important in panta descendenta a curentului de pacemaker).

(Un alt mecanism implicat este activarea caili IP₃- receptor canal de Ca din RS-->eliberare de Ca -> Ca cheama Ca (important in generarea pantei ascendente a curentului de pacemaker)

Consecintele activitatii electrice cu unde lente

Modificarea ciclica, repetitiva a potentialului membranelor implica si o variabilitate a concentratiei Ca in celula musculara neteda. Aceasta variatie a concentratiei de Ca, genereaza contractii tonice musculare repetate (unde nu pot atinge valoarea prag).

Cand unda lenta de pacemaker atinge valoarea prag se va declansa un potential de actiune cu deschiderea canalelor de Ca voltaj dependente care vor initia o contractie fazica. Pe durata in care potentialul de membrana depaseste valoarea prag se va genera o serie repetitiva de potentiale de actiune care se vor exprima in final ca si contractii fazice repetitive.

Daca in fibra musculara striata si cardiaca activitatea ATP-azica a miozinei este constitutiva, inerenta in celula musculara neteda activitatea ATP azica a lantului greu de miozina este controlata prin gradul de fosforilare a lantului usor de miozina. Fosforilarea lantului de miozina usor creste activitatea ATP azica a miozinei urmata de declansarea contractiei.

Controlul gradului de fosforilare a lantului usor de miozina este elementul central in controlul contractiei.

Cuplarea excitatiei cu contractia in celula musculara neteda

Indiferent de mecanism, cresterea concentratiei de Ca citosolice va determina formarea complexului Ca-calmodulina. Formarea acestui complex determina activarea kinazei lantului usor de miozina (MLCK) care determina la randul ei fosforilarea lantului usor de miozina (MLK).

Printre mecanismele principale care determina cresterea concentratiei de Ca in citosol sunt:

- Influx de Ca prin canalele de Ca tip L voltaj dependente
- Rol neclar – eliberare Ca din RS prin mecanismul Ca cheama Ca si prin cuplarea canalelor de Ca de tip L cu canalele de Ca din RS
- Activarea caili GPCR-PLC-IP₃-> stimularea receptorilor-canal din membrana RS si eliberarea din RS de Ca
- Deschiderea de canale de Ca independente de voltaj (store-opened Ca channel) prin activarea caili GPCR-PLC-IP₃-DAG

Contractia muschiului neted

Odata ce concentratia de Ca creste in citosol, acesta se leaga de cele 4 situsuri ale calmodulinei. Formarea complexului calmodulina-Ca determina activarea miozin light chain kinaza (MLCK) care la randul ei, fosforileaza lantul reglator al miozinei II care conduce la cresterea activitatii ATP-azica a miozinei.

Odata cu fosforilarea lantului usor de miozina si indepartarea tropomiozinei de pe lanturile de actina contractia este initiata.

Totusi activitatea MLCK poate sa fie diminuata de alte cascade intracelulare prin fosforilarea unor situsuri specifice ale kinazei. Printre aceste cascade se pot enumera:

- AC-AMPC-PKA,
- PKC
- kinaze dependente de Ca-calmodulina

Prin controlul gradului de fosforilare a lantului usor de miozina se obtine un control fin al frecventei ciclurilor actino-miozinice in muschiul neted. Odata initiata contractia prin controlul gradului de fosforilare al MLK se poate obtine o rata scazuta de hidroliza a ATP. Prin acest mecanism se obtine un consum scazut de ATP ce permite muschiului o contractie de lunga durata.

Mecanismul relaxarii musculare

Relaxarea musculaturii netede poate fi initiata prin scaderea concentratiei de Ca in citosol prin mai multe mecanisme:

- Pompe de Ca (readuc Ca in depozite-reticulul sarcoplasmic)
- Antiport Na/Ca va scoate Ca din celula la schimb cu Na datorita gradientului de Na.

Prin scaderea concentratiei de Ca in citosol contractia nu va inceta deoarece fosforilarea lantului usor de miozina se mentine. Astfel, pe langa scoaterea Ca din citosol trebuie defosforilata si MLK.

Defosforilarea lantului usor este realizata de catre fosfataza lantului usor de miozina.

Fosfataza lantului usor al miozinei:

- Heterotrimer
- Defosforileaza lantul usor reglator al miozinei
- Poate fi controlata prin activarea GPCR. GPCR activeaza cascada de PLC-DAG-IP₃-PKC

□ Activarea PKC scade activitatea fosfatazica a lantului usor (reglator) al miozine

Odata defosforilat lantul usor de miozina, activitatea ATP- azica a miozinei inceteaza si este initiata relaxarea musculara.