FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU

Medicinska fiziologija - predavanja

Mišićni sistem

Doc. dr Maja Milovanović

Sadržaj prezentacije

- Mišićno tkivo: osobine, podela
- Skeletni mišić
  - Ekscitacija skeletnog mišića
  - Kontrakcija skeletnog mišića
- Glatki mišić

Mišićno tkivo

- Čini oko 50% telesne mase
- Deli se na:
  - Skeletne (poprečno-prugaste) mišiće
  - Glatke mišiće
  - Srčani mišić

Osobine mišića

1. **Razdražljivost (ekscitabilnost)**

   Svojstvo generisanja i sprovođenja akcionih potencijala. Posledica visokog mirovnog potencijala membrane koji iznosi -90mV.

2. **Kontraktilnost**

   Omogućena prisustvom kontraktilnog aparata, koga čine naizmenično postavljeni i delimično preklopljeni proteinski filamenti miozina i aktina

3. **Rastegljivost**

   Sposobnost mišića da se istegne na veću dužinu od one i mirovanju

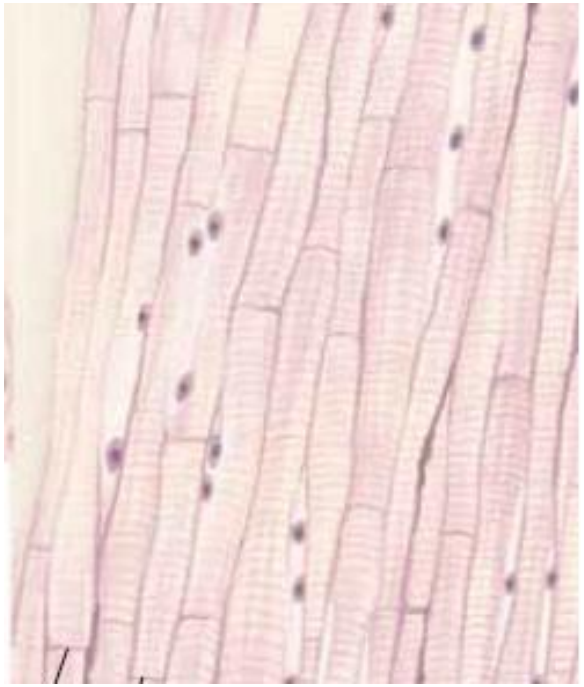
4. **Elastičnost**

   Mišići sadrže elastične elemente koji deluju na vraćanje na početnu dužinu (serijski i paralelno vezani

Morfološka klasifikacija

- **Poprečnoprugasti**
  - Pod kontrolom centralnog nervnog sistema – kontrola volje
- **Glatki mišići**
  - Pod kontrolom autonomnog nervnog sistema
- **Srčani mišić**
  - Po strukturi poprečnoprugast
  - Po funkciji – jedinstvena struktura (sincicijum)
  - Pod kontrolom autonomnog sistema

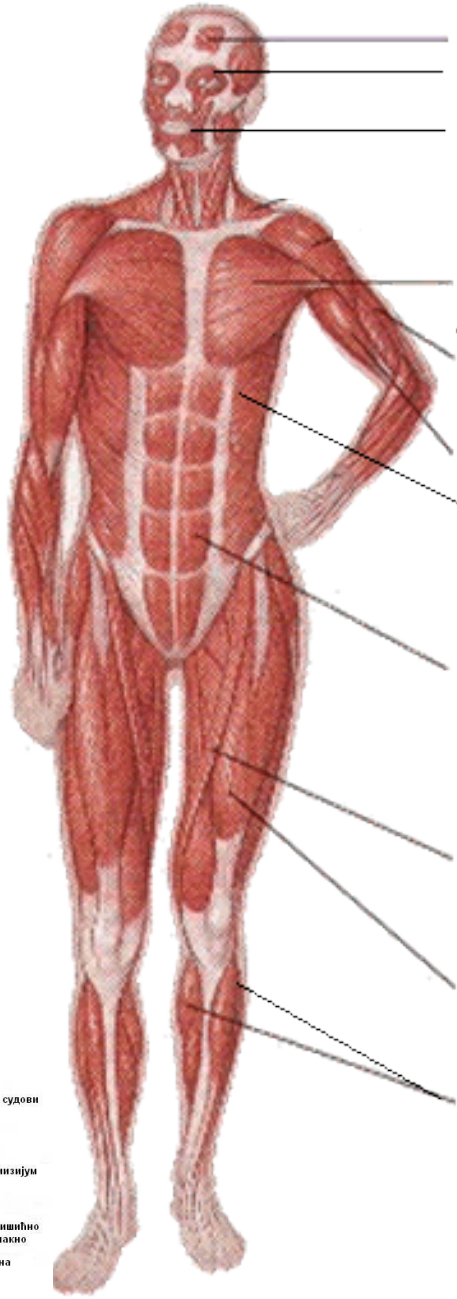
Morfološka klasifikacija mišića



Vrste mišića

Vrsta	Struktura	Lokacija i funkcija	Uticaj nervnog implsa
Skeletni mišić	Velike cilindrične ćelije sa prugama, višejedarne	Pričvršćeni za kosti • Pokreću skelet • Stvaraju toplotu	Voljna kontrakcija
Glatki mišić	Male vretenaste ćelije jednojedarne	U zidovima arterija • Održavaju krvni pritisak U zidovima želuca i creva • Peristaltika U dužici oka • Regulišu veličinu zenice	Nevoljna – autonomna intervacija, kontrakcija ili regulacija brzine kontrakcije
Srčani mišić	Razgranate ćelije, sa prugama, jednojedarne	Zidovi komora srca • Pumpaju krv	Regulacija brzine kontrakcije

Funkcije poprečno prugastih mišića



Čeoni mišići - pokreti obrva i čela

Očni mišići - otvaranje i zatvaranje očiju

Vilični mišići - pokreti vilice i usana

Grudni mišić - bočni pokreti ruke

Triceps - ispravlja zglobove lakta

Biceps - savijanje ruke

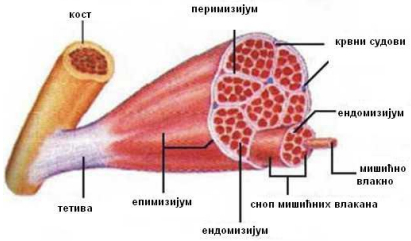
Pljosnati trušni mišići - kontrola pokreta rebara

Stomačni mišići - kontrola pokreta disanja, kašlja, kijanja, smejanja i uzdisaja

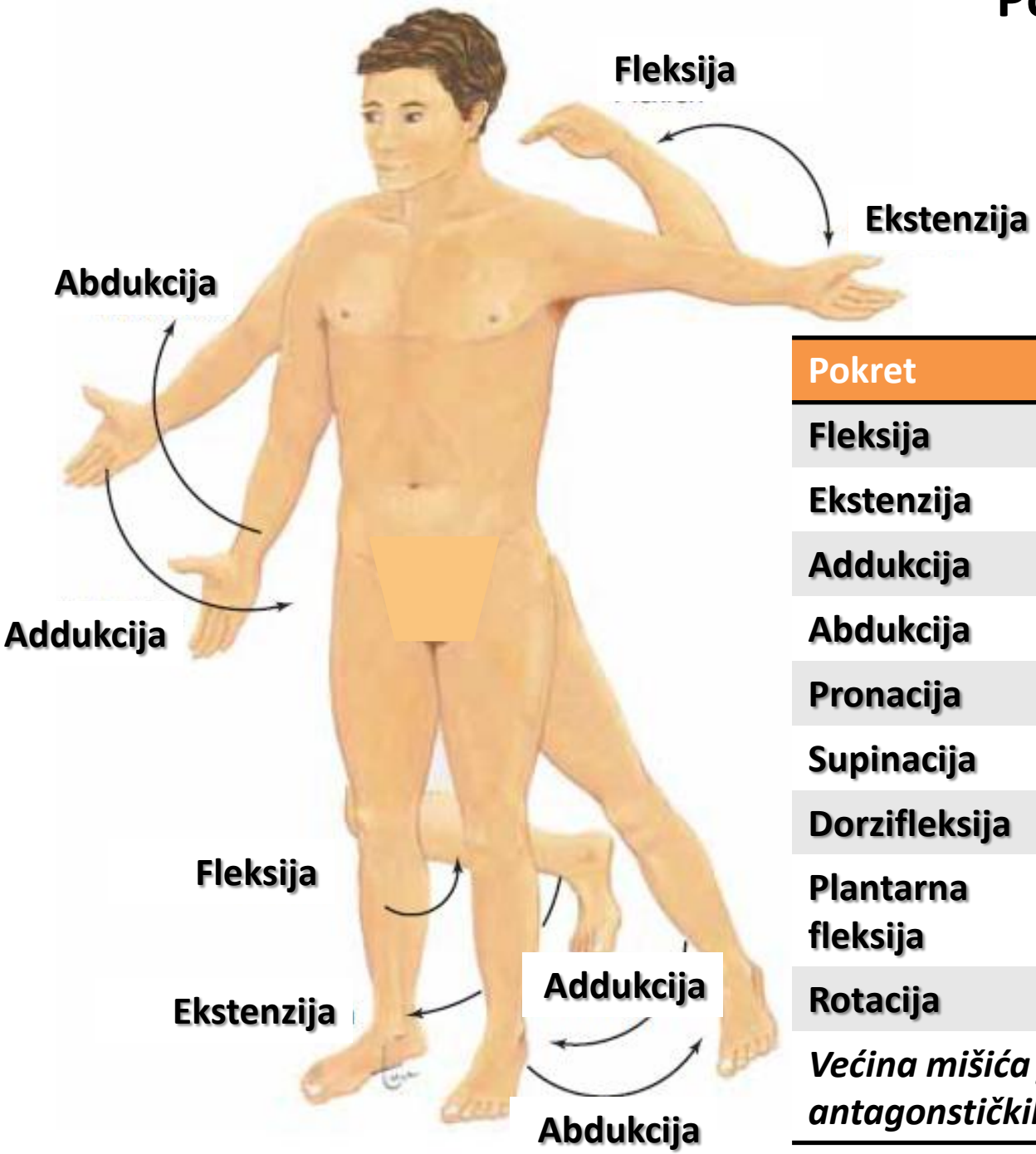
Mišić sartorius - kontroliše stajanje, trčanje, hodanje i pokrete ravnoteže

Butni mišić - Kvadriceps - ispravljanje kolena i pokreti potkolenice

Mišići lista, članka i stopala kontrolišu pokrete stopala i zgloba



Pokreti skeletnih mišića



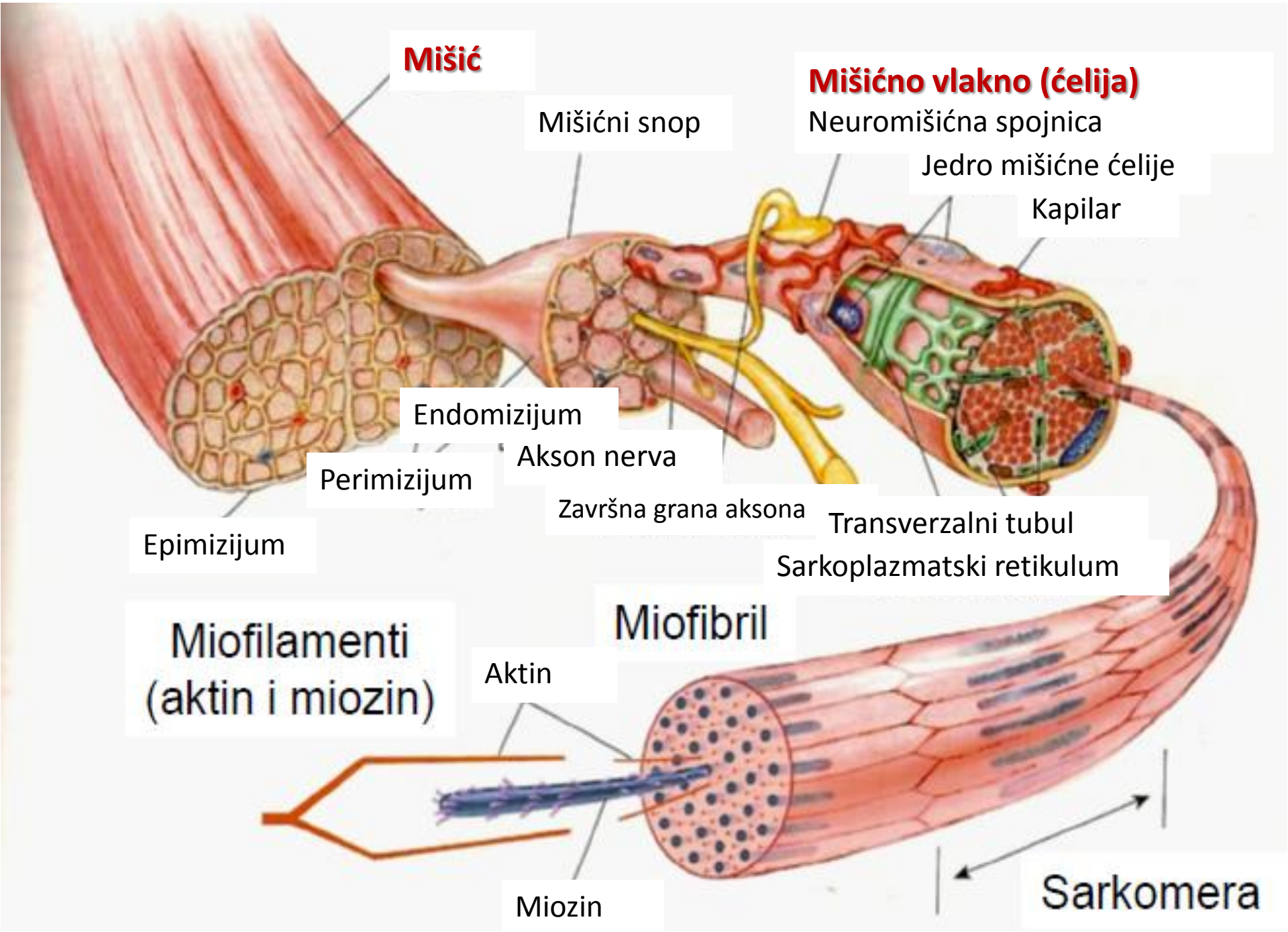
Pokret	Definicija
Fleksija	Smanjenje ugla u zglobu
Ekstenzija	Povećavanje ugla u zglobu
Addukcija	Približiti srednjoj liniji
Abdukcija	Udaljiti od srednje linije
Pronacija	Okrenuti dlan na dole
Supinacija	Okrenuti dlan na gore
Dorzifleksija	Podići stopalo
Plantarna fleksija	Spustiti stopalo
Rotacija	Okrenuti kost oko uzdužne ose

Većina mišića je grupisana u parove antagonstičkih mišića

Pitanje:

- Koji pokret je uključen u savijanje ruke ispred grudnog koša?

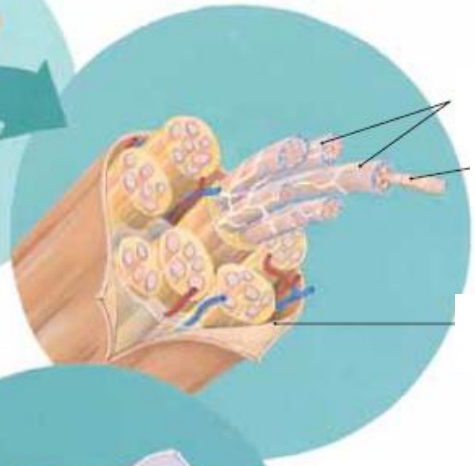
SKELETNI MIŠIĆ

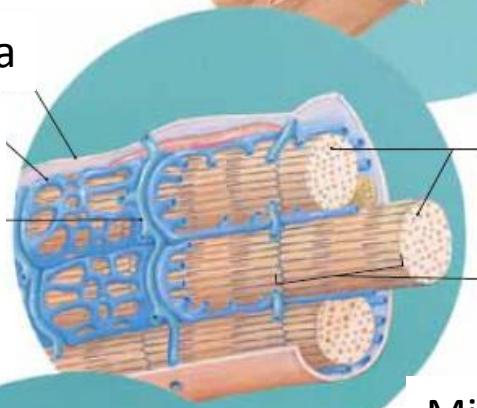

Mišić
Mišićni snop
Mišićno vlakno (ćelija)
Neuromišićna spojnica
Jedro mišićne ćelije
Kapilar
Endomizijum
Akson nerva
Perimizijum
Završna grana aksona
Transverzalni tubul
Epimizijum
Sarkoplazmatski retikulum
Miofibril
Miofilamenti
(aktin i miozin)
Aktin
Miozin
Sarkomera

Struktura skeletnog mišića

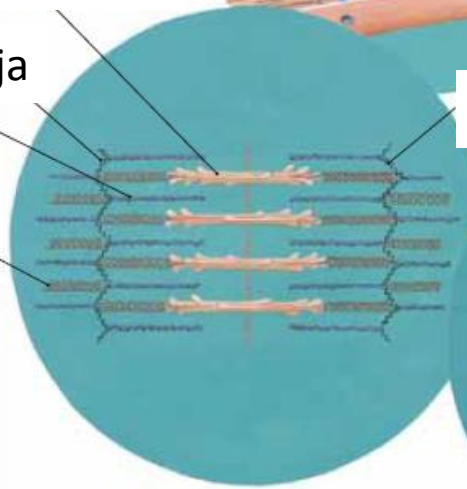
A Ceo mišić

B Snop mišićnih vlakana unutar mišića

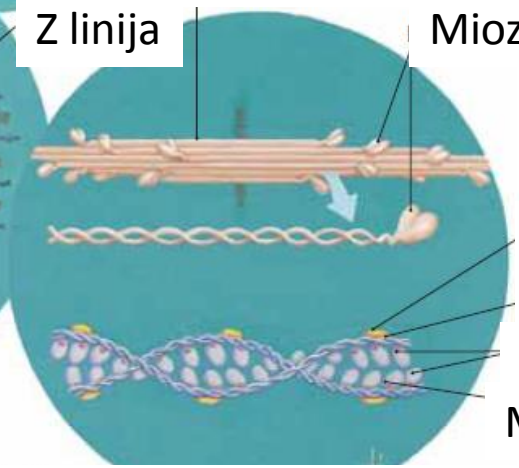




C Mišićno vlakno-mikroskopski



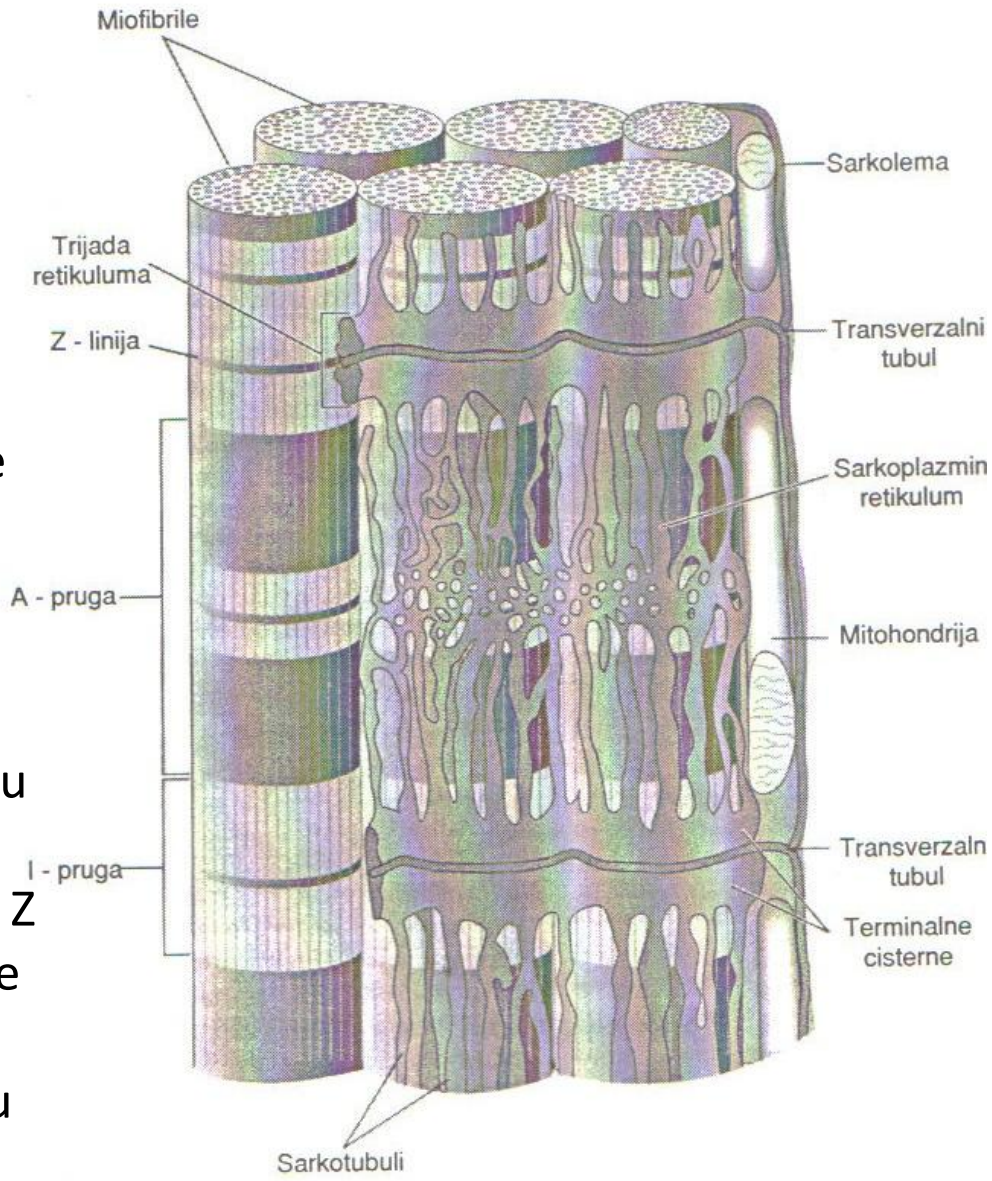
D Sarkomera



E Strukura mišićnih filamenata - miofibrila

Skeletni mišić

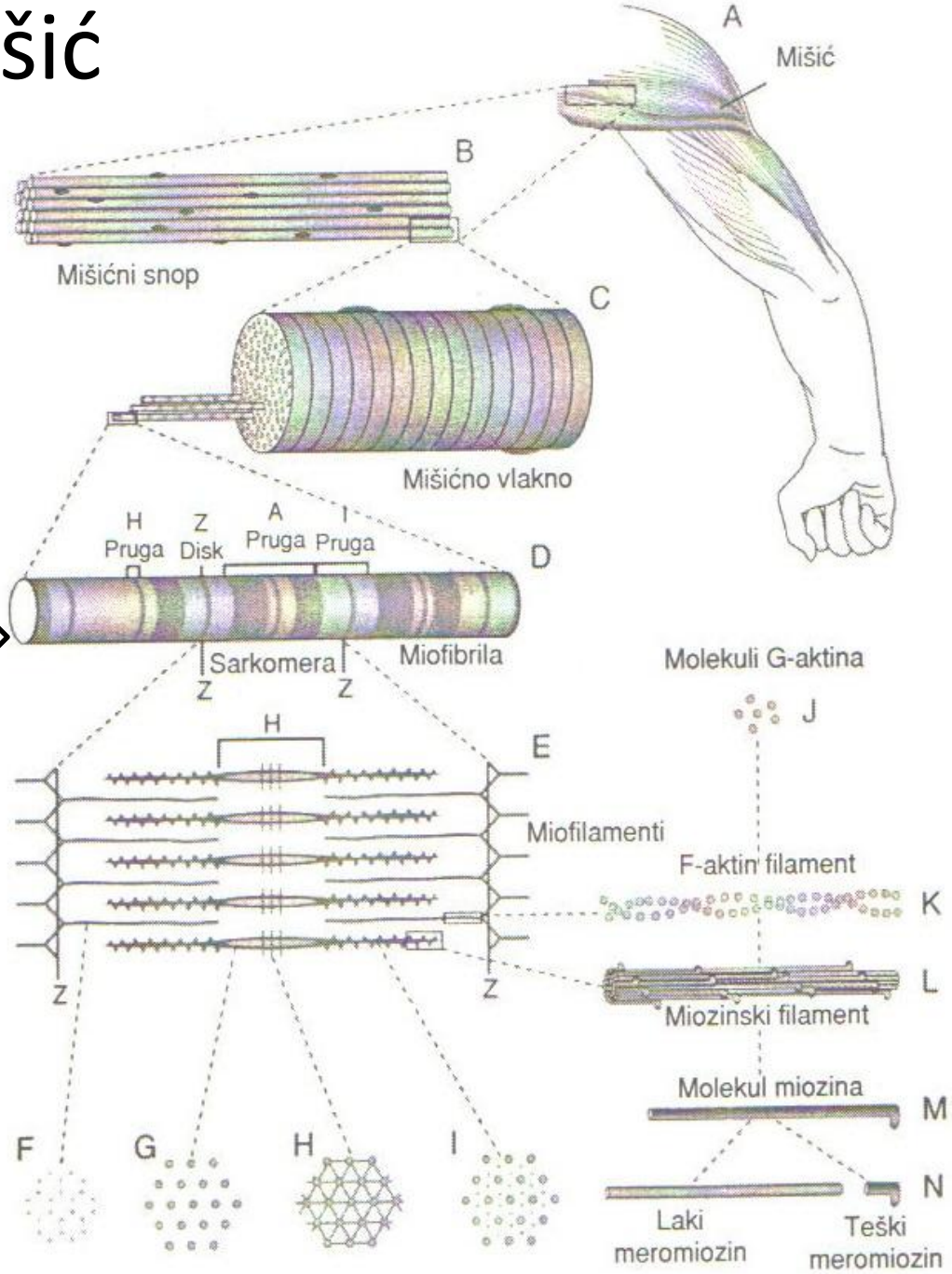
- **Svako mišićno vlakno - ćelija ponaša se kao jedna jedinica.**
- Sastoji se od snopova **miofibrila**, koji su okruženi sarkoplazmatskim retikulumom (SR), sa invaginacijama sarkoleme (ćelijske membrane) koje stvaraju **transverzalne tubule (T tubule)**.
- Svaka miofibrila sadrži **debele (miozinske) i tanke (aktinske) filamente** koji leže longitudinalno u sarkomerama.
- **Sarkomere** se pružaju između dve Z linije, pri čemu njihovo ponavljanje obezbeđuje poprečnoprugastom mišiću jedinstven izgled (poprečnu ispruganost – pruge i linije).



Skeletni mišić

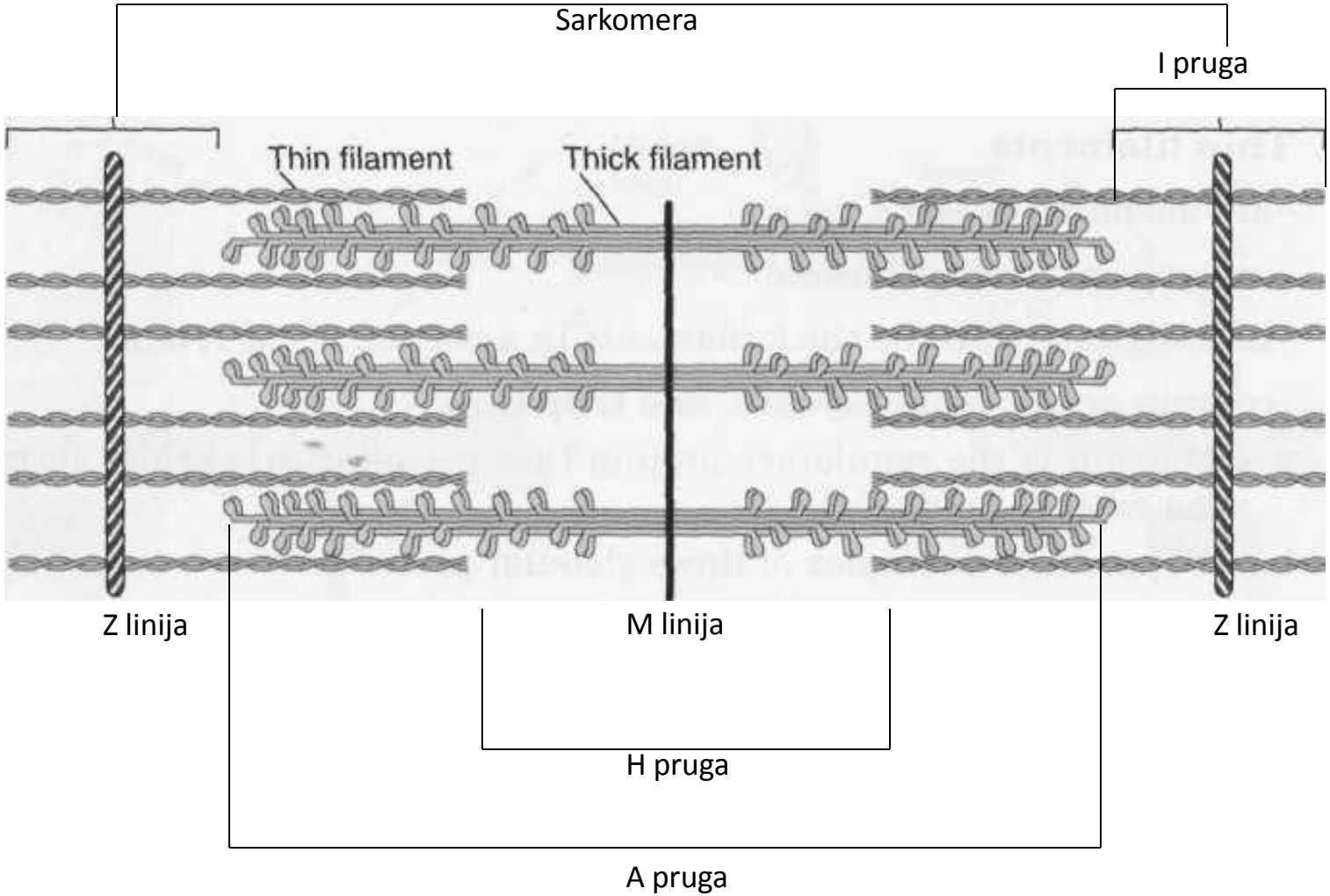
Sarkomera

- Osnovna funkcionalna jedinica
- Područje između dva Z diska



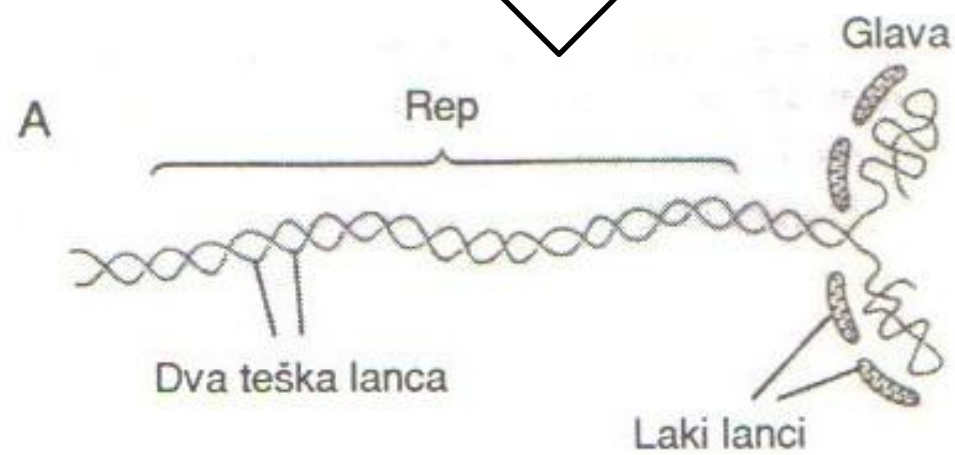
Debeli filamenti (miozinski)

nalaze se u centralnom delu sarkomere (**A pruga**)

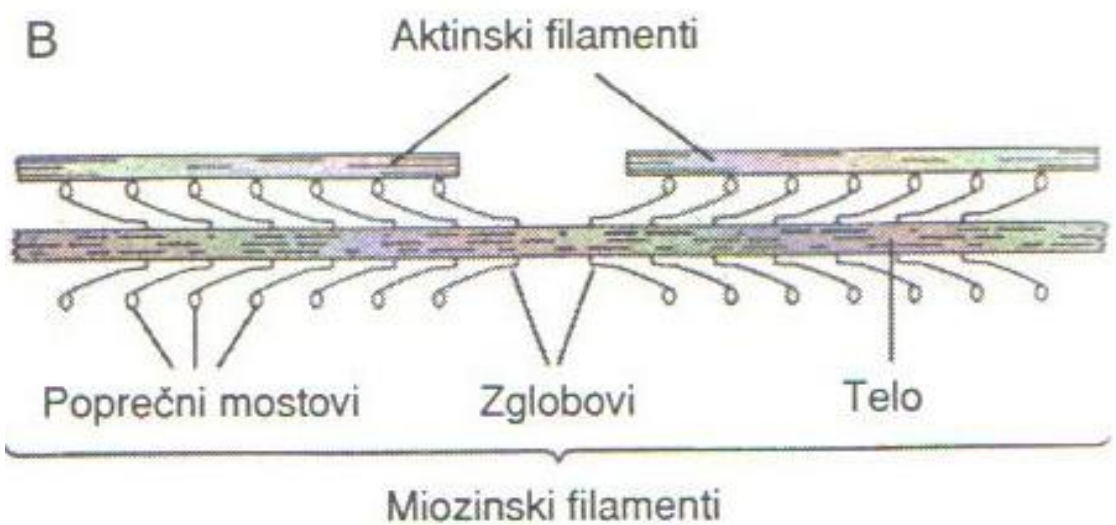


Glava: krajevi teških lanaca sa lakim lancima
Rep: 2 uvijena teška lanca

Miozinska nit:
molekul miozina = šest polipeptidnih lanaca (jedan par teških i dva para lakih lanaca

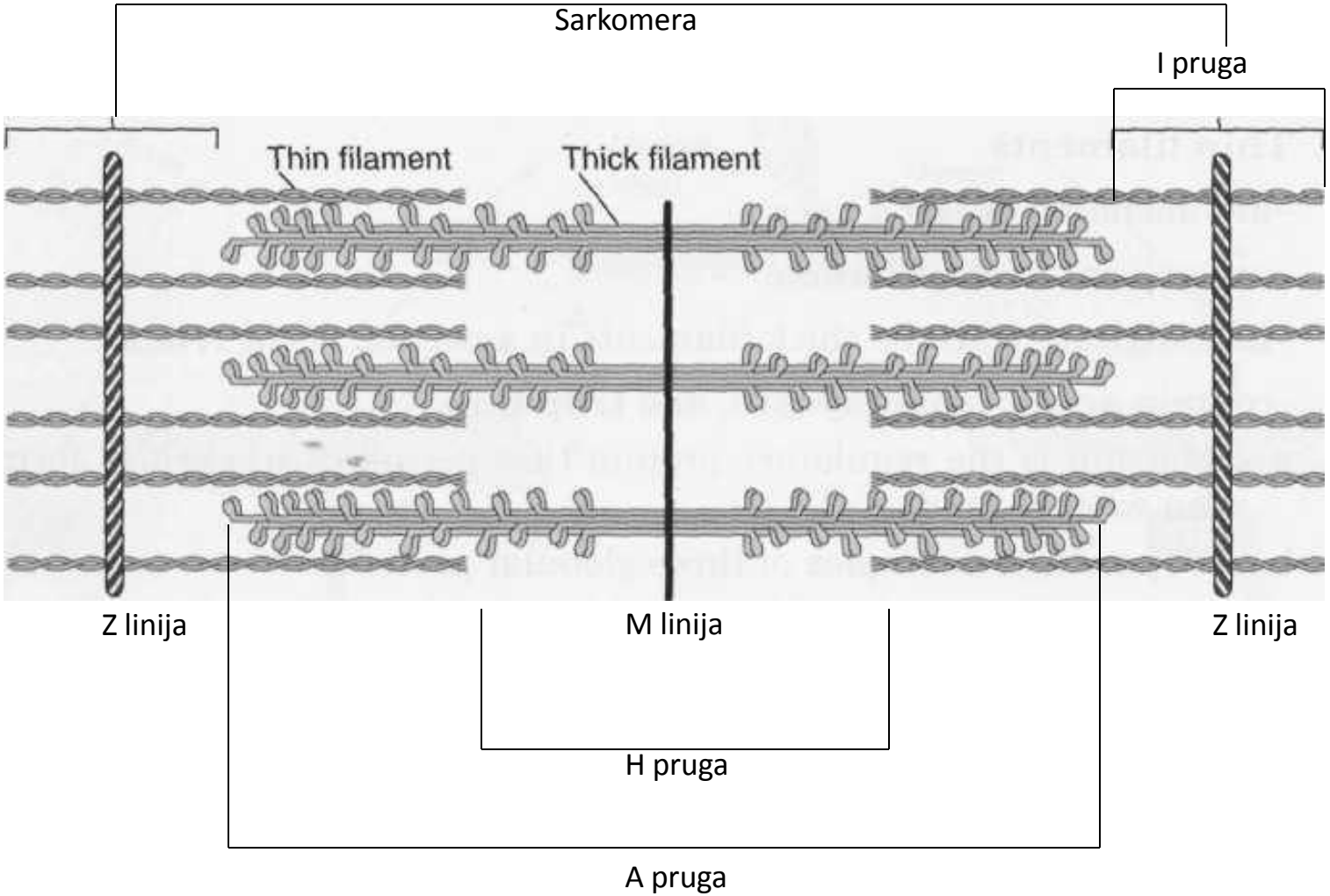


Miozinske glave vezuju ATP i aktin i tako formiraju **poprečne mostove**

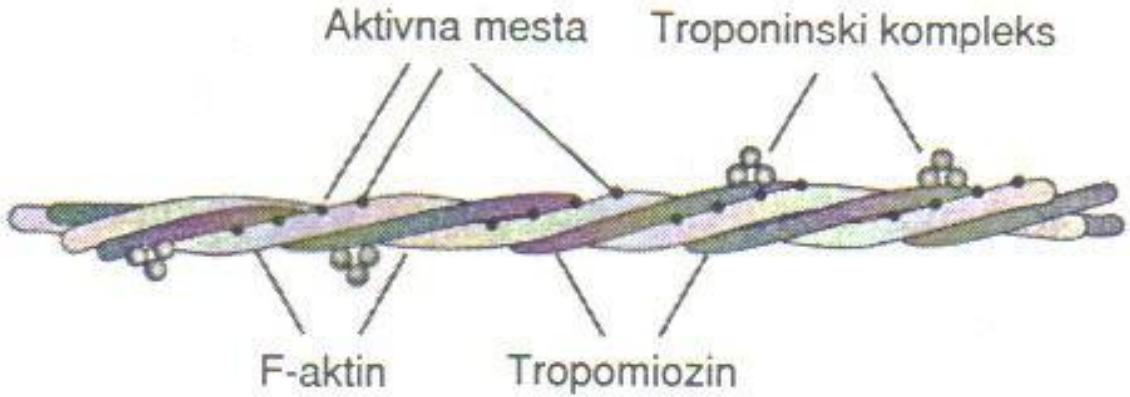


Tanki filamenti (aktinski)

- pričvršćeni su za Z linije.
- nalaze se u I prugama.
- preklapaju se sa debelim filamentima u oblasti A pruge



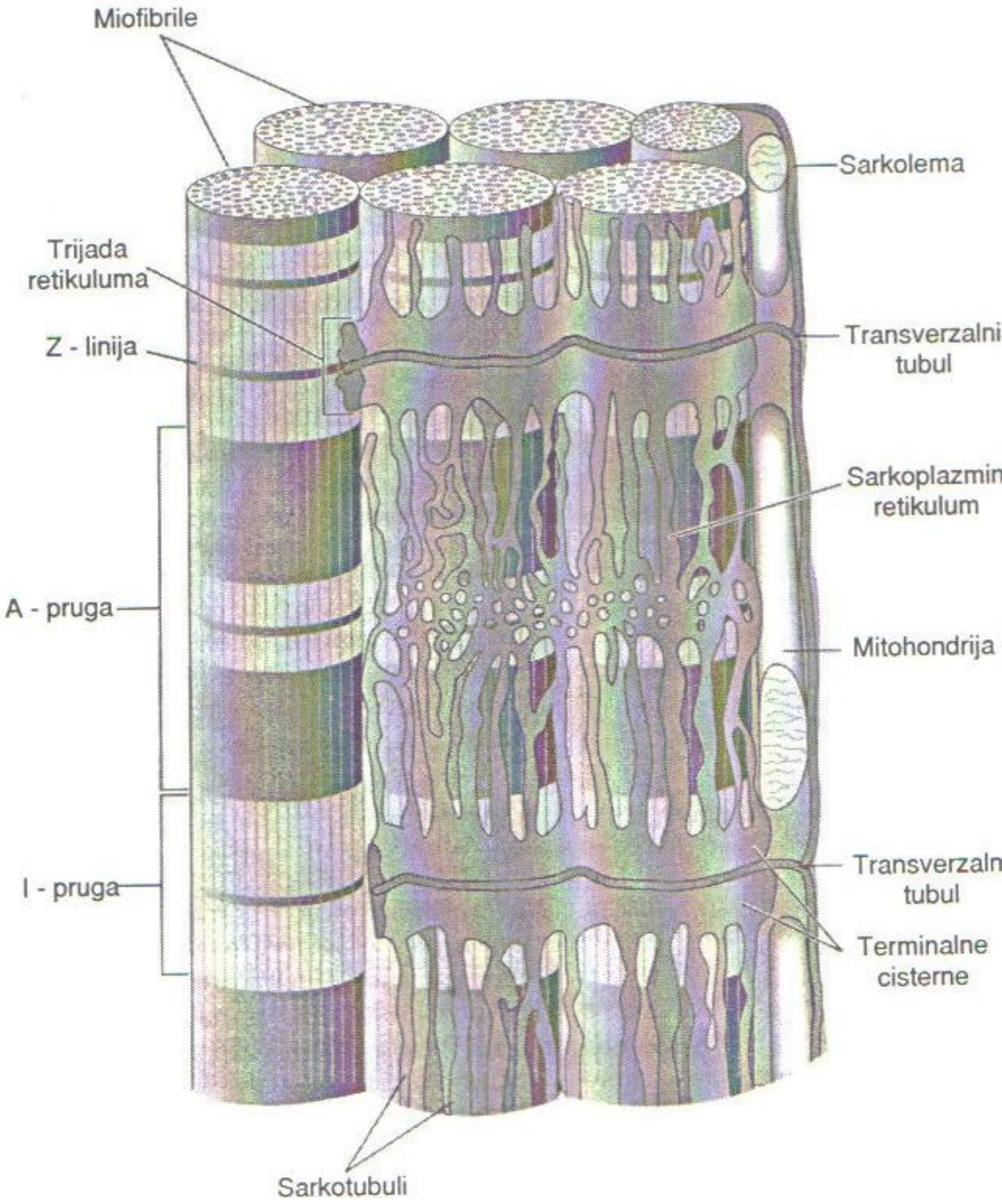
Tanki filamenti - aktin



- Aktinski filament sastavljen je od dva helikalna lanca **F-aktina** i dva lanca **tropomiozina**.
- Na jednom kraju svakog tropomiozinskog molekula je prikačen **troponin kompleks** koji započinje kontrakciju.
- Aktivna mesta su tačke za koje se vezuju glavice poprečnih mostova miozina
- **Troponin** je kompleks od tri globularna proteina:
  - Troponin T - pričvršćuje troponinski kompleks za tropomiozin.
  - Troponin I - inhibira interakciju između aktina i miozina.
  - **Troponin C - je Ca^{2+}-vezujući protein koji, kada veže Ca^{2+} omogućava interakciju aktina i miozina.**

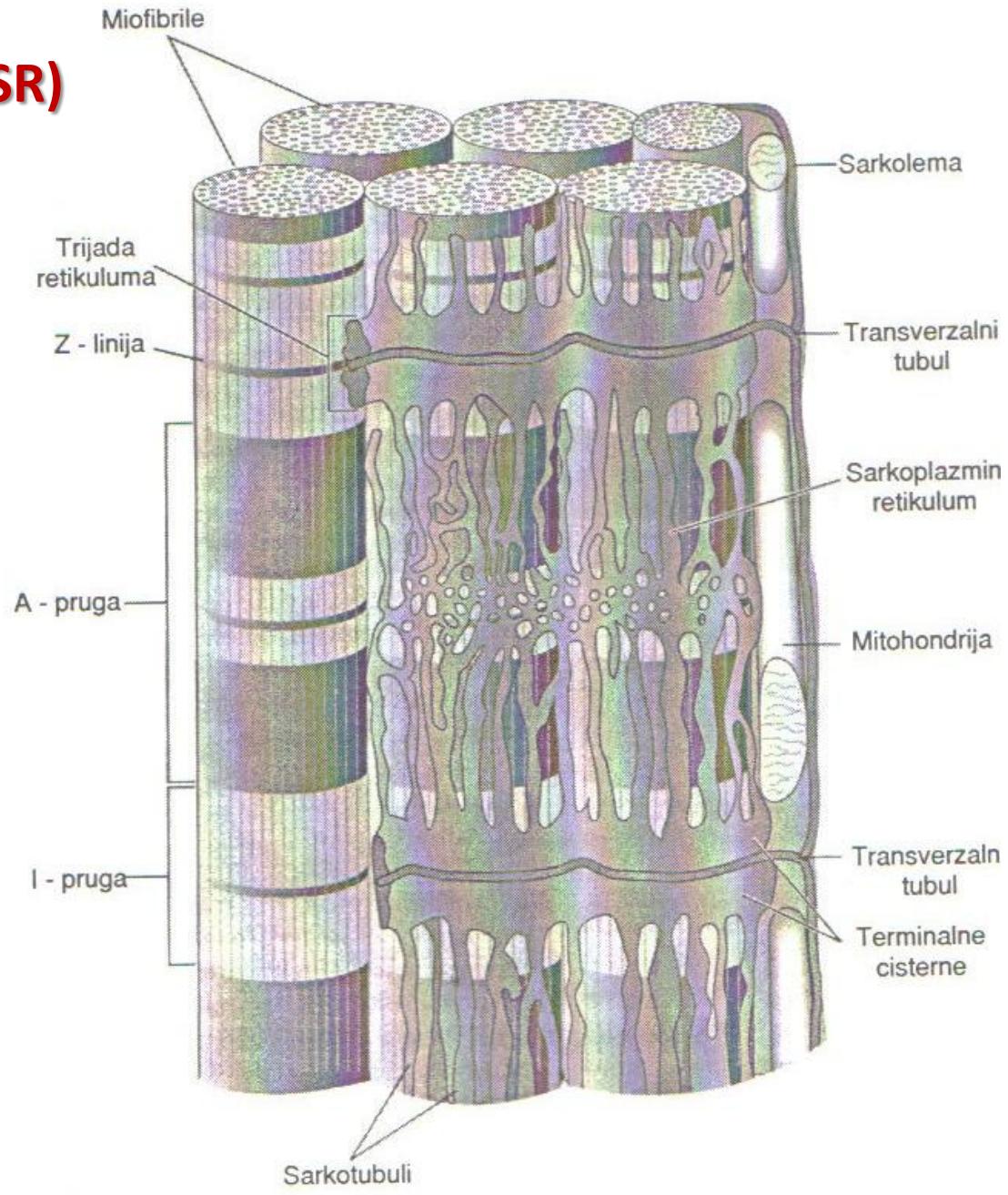
T tubuli

- Duboke invaginacije sarkoleme (membrane), koje prenose depolarizaciju membrane duboko u unutrašnjost mišićne ćelije.
- Nalaze se u nivou Z linija.



Sarkoplazmatski retikulum (SR)

- Tubularna struktura unutar ćelije, mesto gde se **Ca^{2+} prikuplja i oslobađa za proces povezivanja ekscitacije i kontrakcije**.
- Ostvaruje blizak kontakt sa T tubulima.
- Membrana sadrži **Ca^{2+}-ATPazu (Ca^{2+} pumpa),** koja transportuje Ca^{2+} iz intracelularne tečnosti u SR, i na taj način održava **nisku koncentraciju kalcijumovih jona intracelularno.**

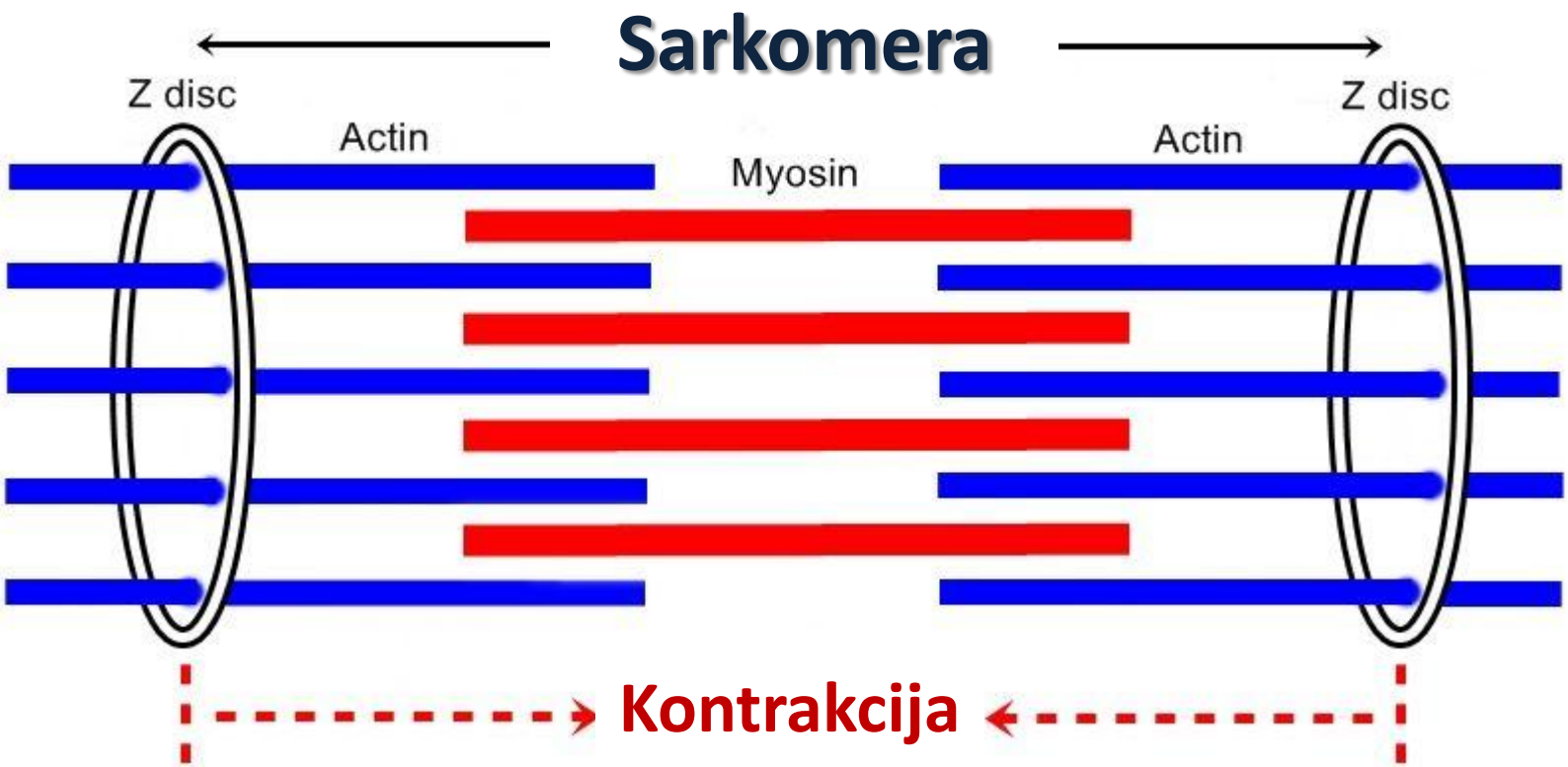


Pitanje:

- Kako se zove jedinica kontrakcije skeletnog mišića?

Odgovor:

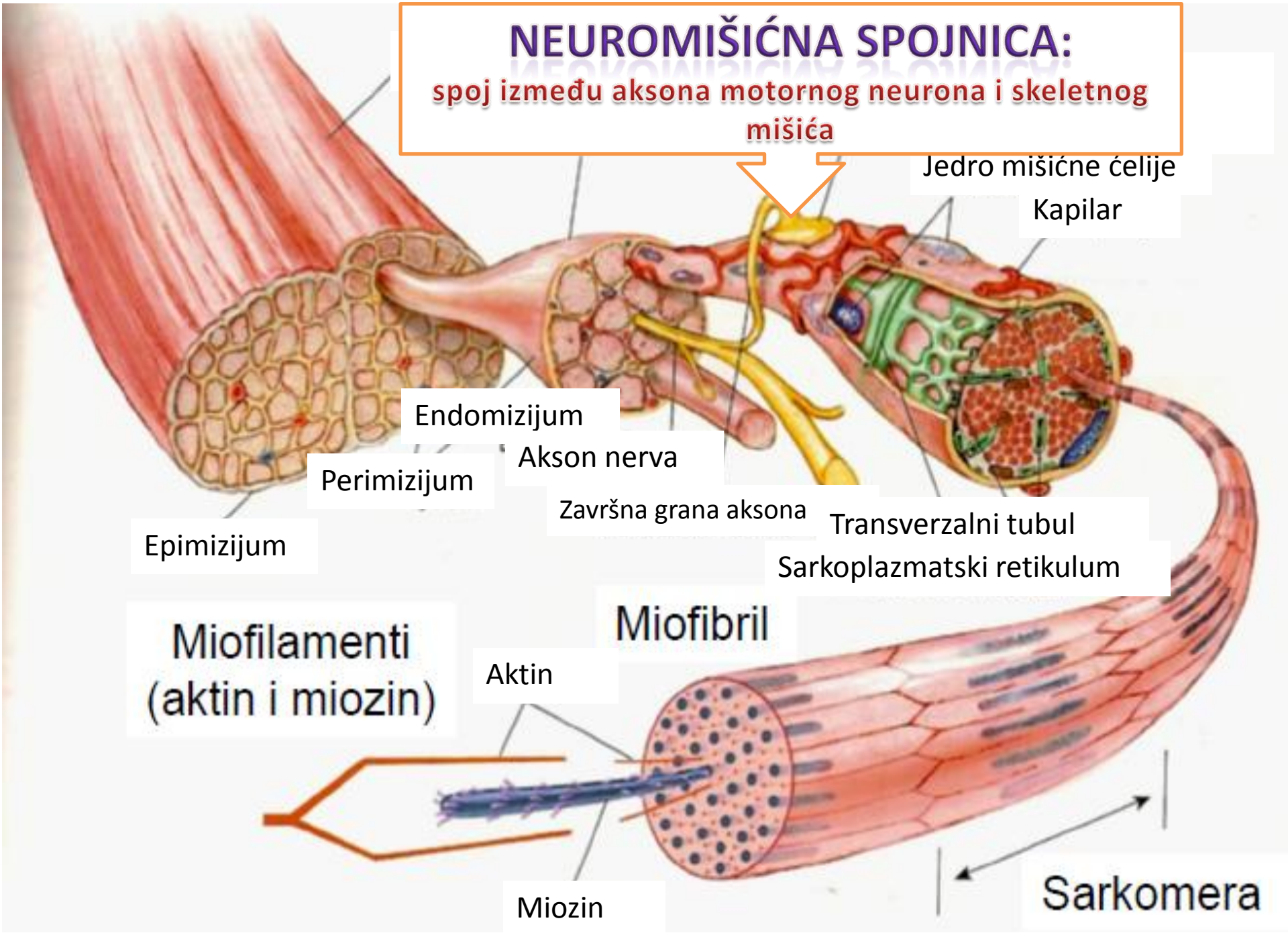
- Jedinica kontrakcije skeletnog mišića je:



EKSCITACIJA SKELETNOG MIŠIĆA

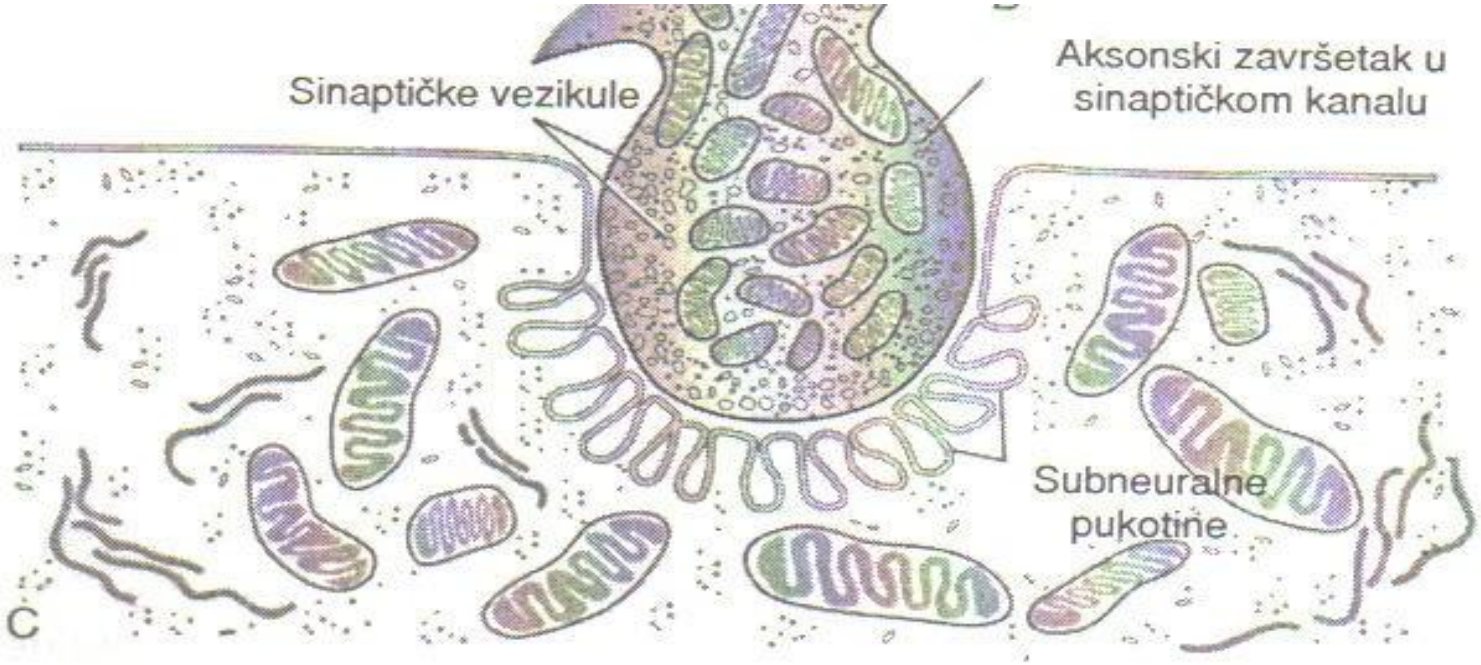
NEUROMIŠIĆNA SPOJNICA:

spoj između aksona motornog neurona i skeletnog mišića

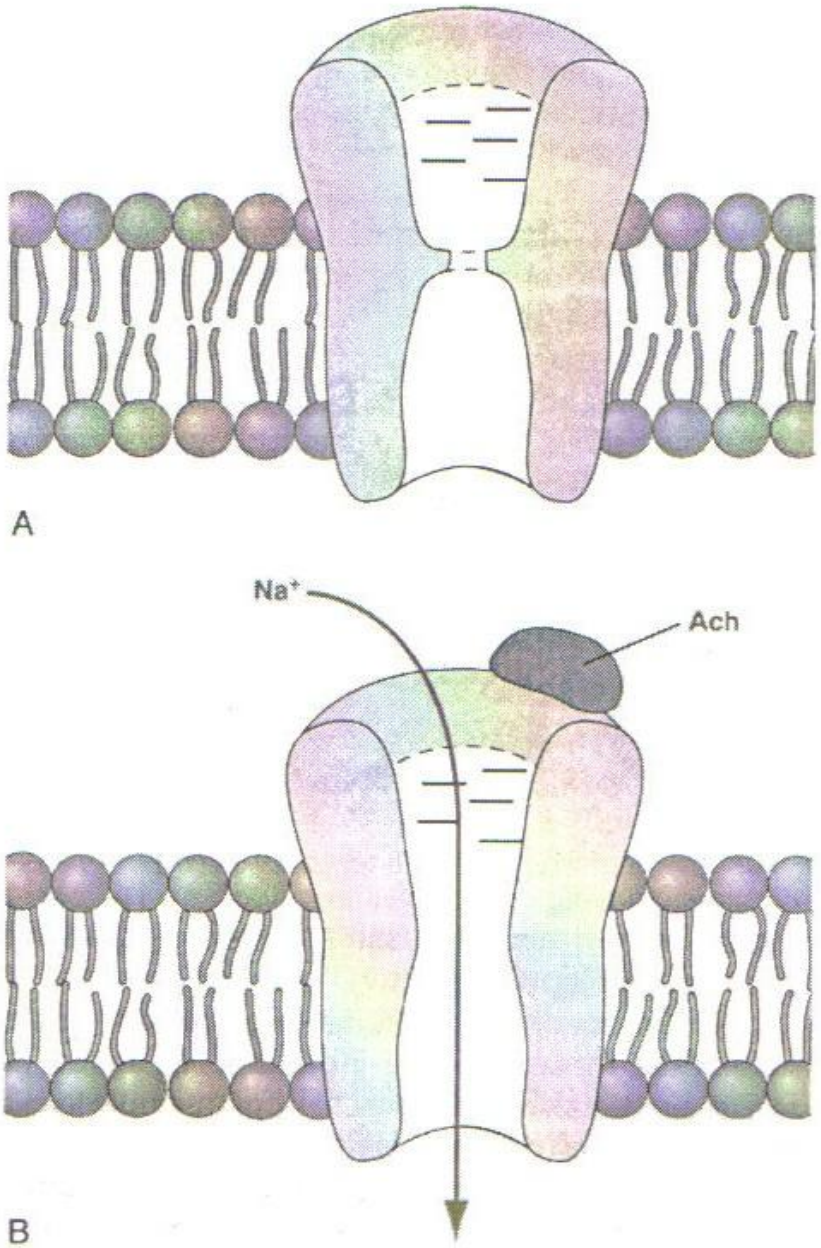


Sinteza i deponovanje acetilholina u presinaptičkom završetku

- Acetilholin transferaza katalizuje stvaranje ACh iz acetil koenzima A (CoA) i holina u presinaptičkom završetku.
- ACh je deponovan u sinaptičkim vezikulama



- **Neurotransmiter - acetilholin (ACh)** se oslobođa iz presinaptičkog (aksonskog) završetka, i vezuje za nikotinski receptor na postsinaptičkoj membrani (sarkolemi).
- To dovodi do konformacione promene koja otvara Na^+ kanal, dozvoljavajući **ulazak natrijuma** u mišićno vlakno i početak kontrakcije.



A – zatvoren kanal; B – otvoren kanal

Akcioni potencijali se prenose niz motoneuron;
Depolarizacija presinaptičkog završetka **otvara Ca^{2+} kanale.**

Joni Ca^{2+} "jurnu" u presinaptički završetak, što dovodi do **oslobađanja acetilholina (ACh) u sinaptičku pukotinu;**

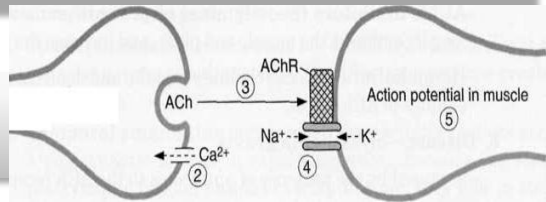
Na postsinaptičkoj membrani (završna mišićna ploča) ACh se vezuje za **nikotinske receptore (AChR). Nikotinski ACh receptor je Na^+ i K^+ jonski kanal (ligand-zavisni kanal)**

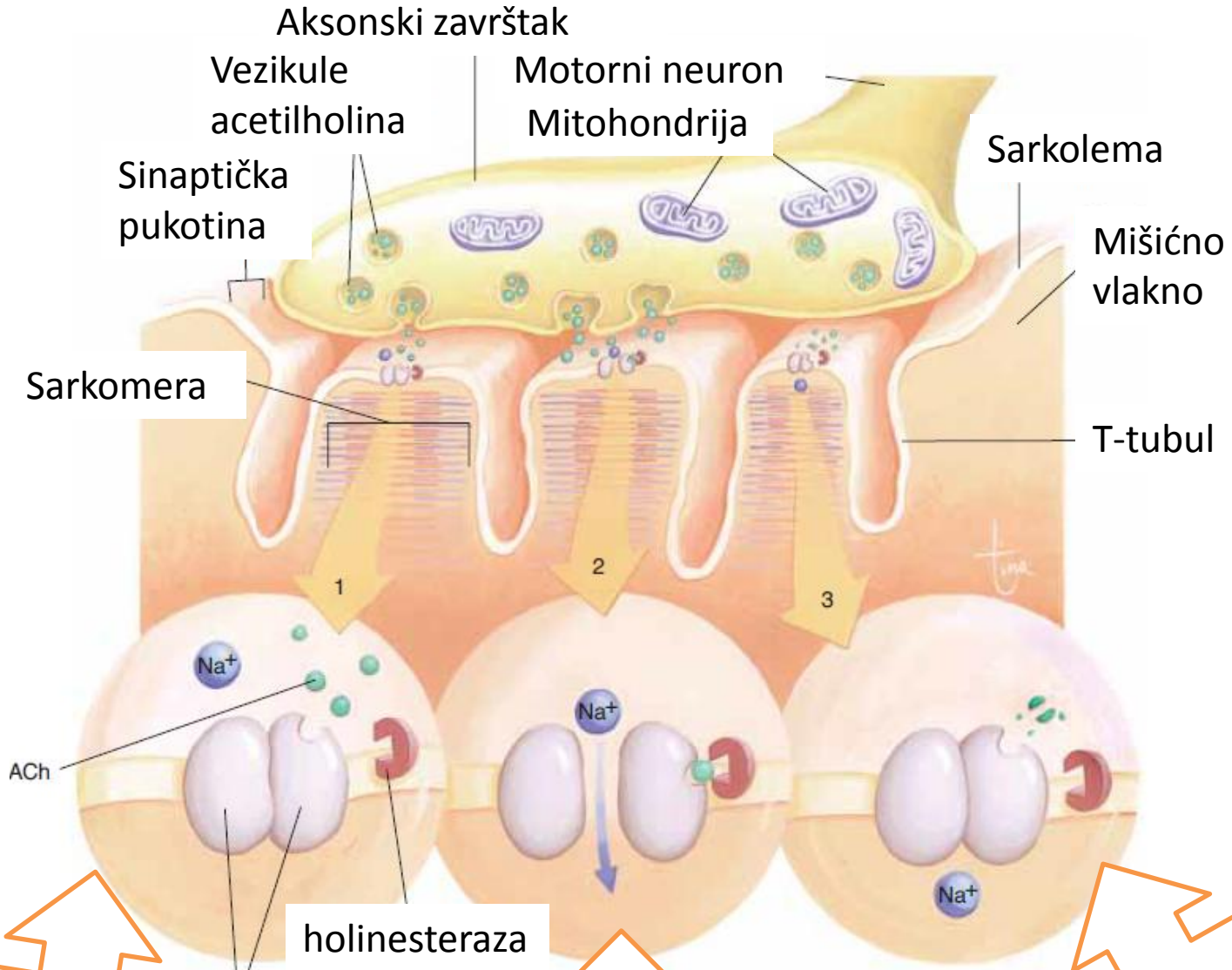
Vezivanje ACh **povećava provodljivost za Na^+ i K^+.**

Kroz receptorski kanal prolaze i Na^+ i K^+ joni, nastaje **depolarizacija - minijaturni potencijal završne ploče (MPP)**

MPP-i se sabiraju i nastaje **ekscitacijski postsinapticki potencijal završne ploče**

Ako je EPP dovoljno veliki nastaje **AKCIONI POTENCIJAL MIŠIĆA**





1) acetilholin se vezuje za actilholinski receptor u sarkolemi

2) Na^+ kanal se otvara i dopušta jonima Na^+ da uđu u mišićnu ćeliju

3) Holinesteraza inaktivira acetilholin.

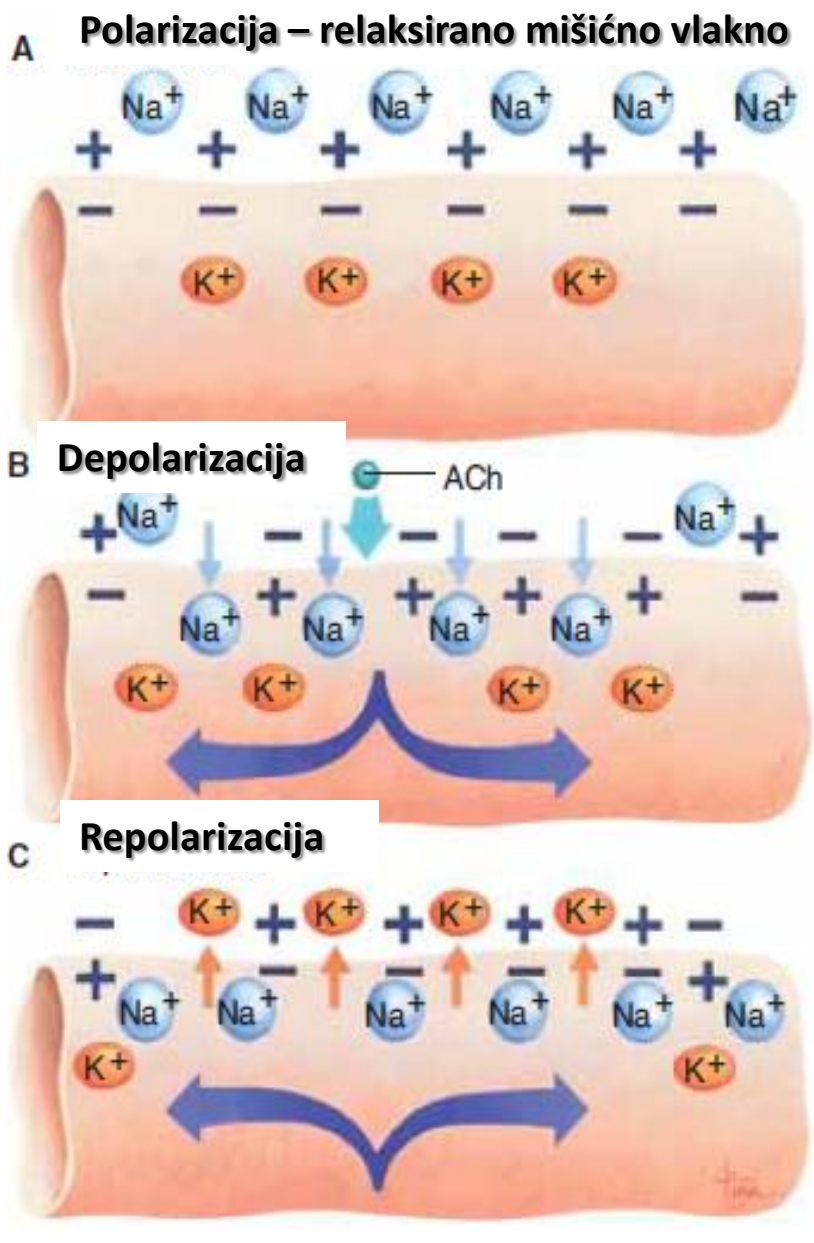
Pitanje:

- Koji događaj otvara Na^+ kanal u sarkolemi?

Odgovor:

- Vezivanje acetilholina za acetilholinski receptor na sarkolemi mišića dovodi do otvaranja Na^+ kanala.

Električne promene i koncentracije jona u sarkolemi



Mirovni potencijal	
Polarizacija	Sarkolema je (+) naelektrisana van ćelije, (-) naelektrisana unutar ćelije
	Koncentracija Na^+ jona je veća van ćelije, (uloga Na^+ K^+ ATPazne pumpe)
	Koncentracija K^+ jona je veća u ćeliji
Akcioni potencijal	
Depolarizacija	ACh povećava propustljivost membrane sarkoleme za Na^+ jone, koju jurnu u ćeliju.
	Obrnuti potencijal sarkoleme: (-) naelektrisana van, (+) unutar ćelije
	Obrnuto naelektrisanje se širi duž cele sarkoleme
	Holinesteraza na sarkolemi inaktivira ACh
Repolarizacija	Sarkolema postaje jako propusna za K^+ jon, koji naglo izlazi iz ćelije
	Vraća se (+) naeletrisanje van, a (-) naelektrisanje unutar ćelije
	Na^+ K^+ ATPazne pumpa vraća Na^+ jone van i K^+ jone unutar ćelije
	Mišićno vlakno je ponovo sposobno da reaguje na ACh koji je oslobođen drugim nervnim impulsom na terminalu aksona.

Pitanje:

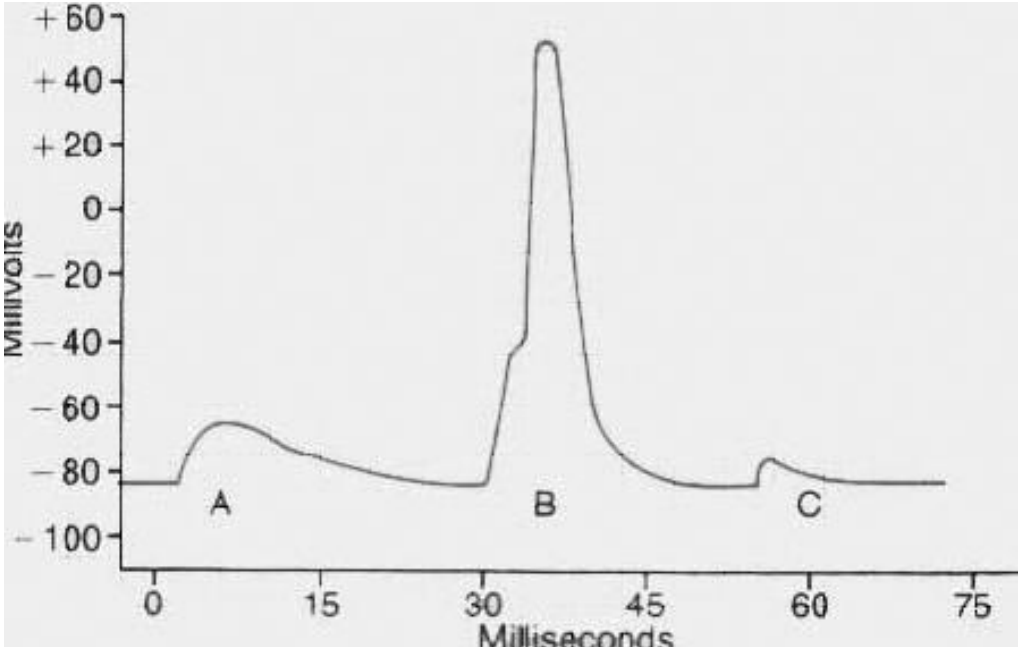
- Koji jon ulazi u ćeliju za vreme depolarizacije?
- Koji jon izlazi iz ćelije za vreme repolarizacije?

Odgovor:

- **Na^+ jon** ulazi u ćeliju za vreme depolarizacije?
- **K^+ jon** izlazi iz ćelije za vreme repolarizacije?

Potencijali završne ploče (u milivoltima)

- Kada je region završne ploče depolarizovan do **praga nadražaja**, lokalni protok jona prouzrokuje **ekscitatorni postsinaptički potencijal** koji je dovoljan da izazove akcione potencijale.
  A. Oslabljen potencijal kurarizovanog mišića, suviše slab da pobudi akcioni potencijal
  B. Normalan potencijal koji pobuđuje akcioni potencijal mišića
  C. Oslabljen potencijal uzrokovan botulinskim toksinom koji smanjuje oslobađanje ACh, ponovo isuviše slab da pobudi akcioni potencijal.



Ekscitatorni postsinaptički potencijal (EPP)

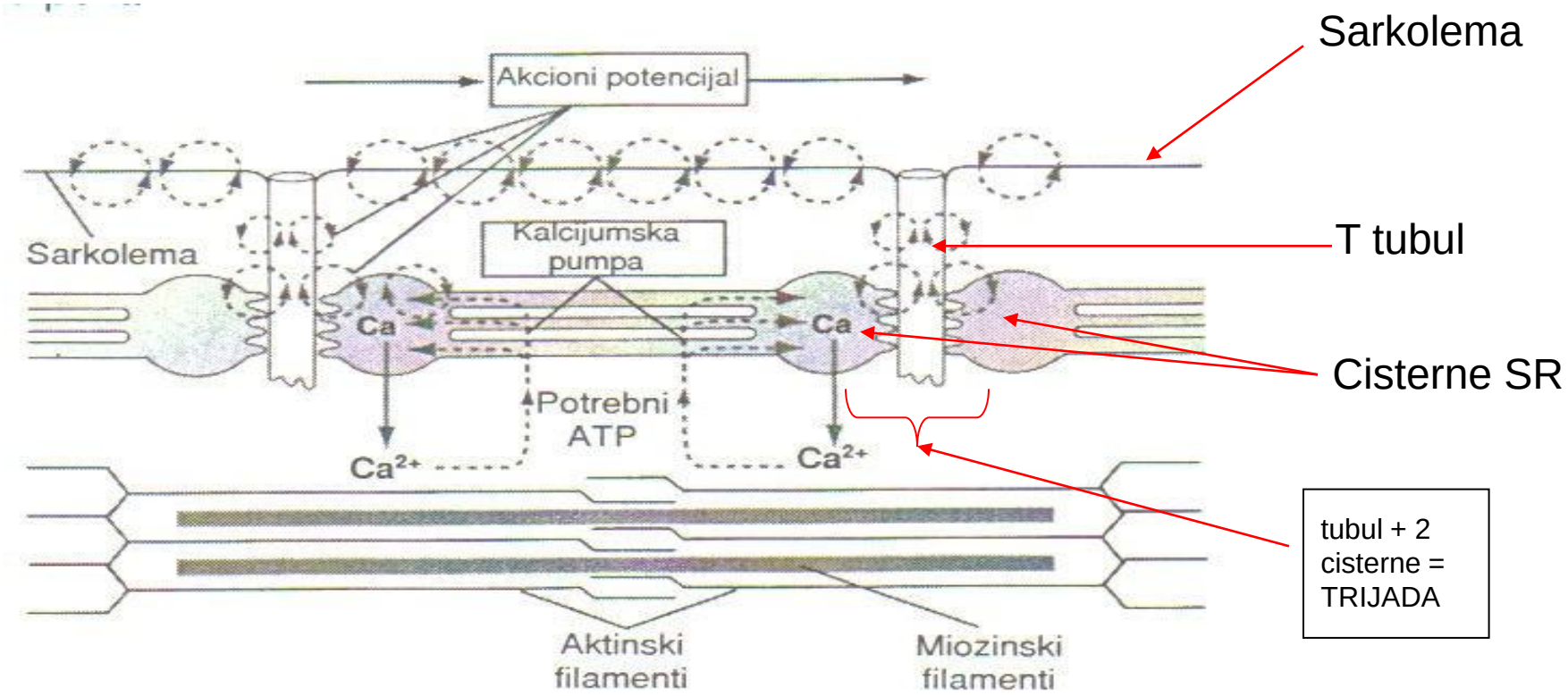
- Prolazan je, jer se ACh pod dejstvom enzima **acetilholinesteraze (AChE)** razgrađuje na:
  - acetil CoA
  - holin
- Polovina holina se vraća u presinaptički završetak u prisustvu Na^+, i koristi se za sintezu novog ACh.

Mijastenija gravis

- Nastaje usled prisustva antitela za ACh receptor.
- Karakteriše se slabošću skeletne muskulature i zamorom koji nastaje usled **smanjenog broja ACh receptora** na završnoj mišićnoj ploči.
- Veličina EPP je smanjena; teško dolazi do depolarizacije mišićne membrane, do dostizanja praga i izazivanja akcionog potencijala.
- **Lečenje inhibitorima acetilholin esteraze** sprečava zagradnju ACh i produžava aktivnost ACh na završnoj mišićnoj ploči, što delimično kompenzuje smanjen broj receptora.

KORACI U POVEZIVANJU EKSCITACIJE I KONTRAKCIJE SKELETNOG MIŠIĆA

- **Akcioni potencijali u** ćelijskoj membrani mišića (sarkolema) iniciraju depolarizaciju T tubula.
- **Depolarizacija T tubula** dovodi do **oslobađanja Ca^{2+} iz SR u intracelularnu tečnost** - **intracelularni [Ca^{2+}]** se povećava.
- Ca^{2+} se vezuje za troponin C na tankom (aktinskom) filamentu, otkrivajući aktivna mesta za koja se vezuju glavice poprečnih mostova miozinskih niti - započinje ciklus poprečnih mostova.



Kontrakcija mišića - ciklus poprečnog mosta

A. **Miozin je tesno pričvršćen za aktin, ATP nije vezan za miozin.**

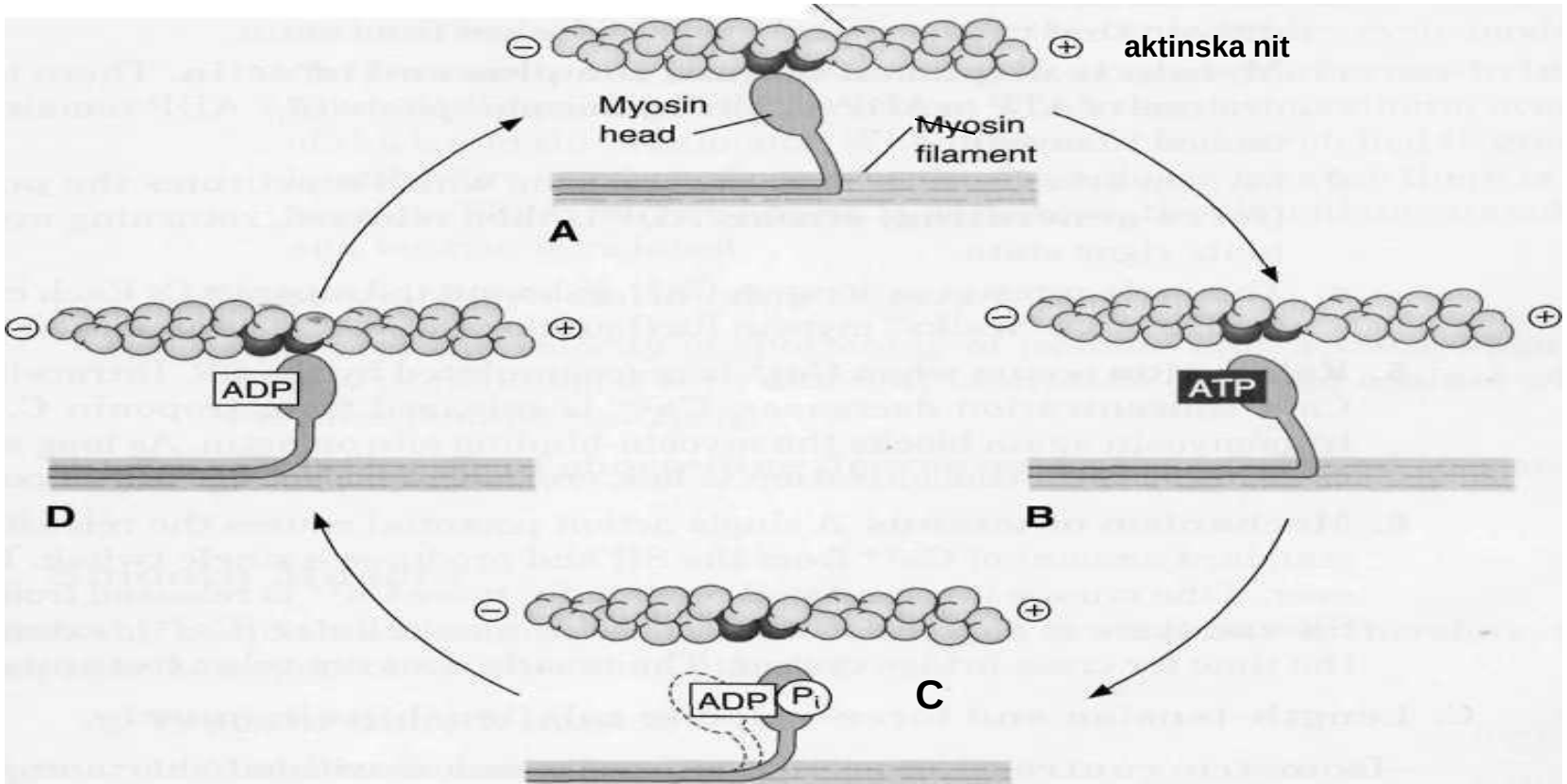
B. **ATP se zatim vezuje za miozin, izazivajući konformacionu promenu u miozinu koja dovodi do oslobađanja miozina od aktina.**

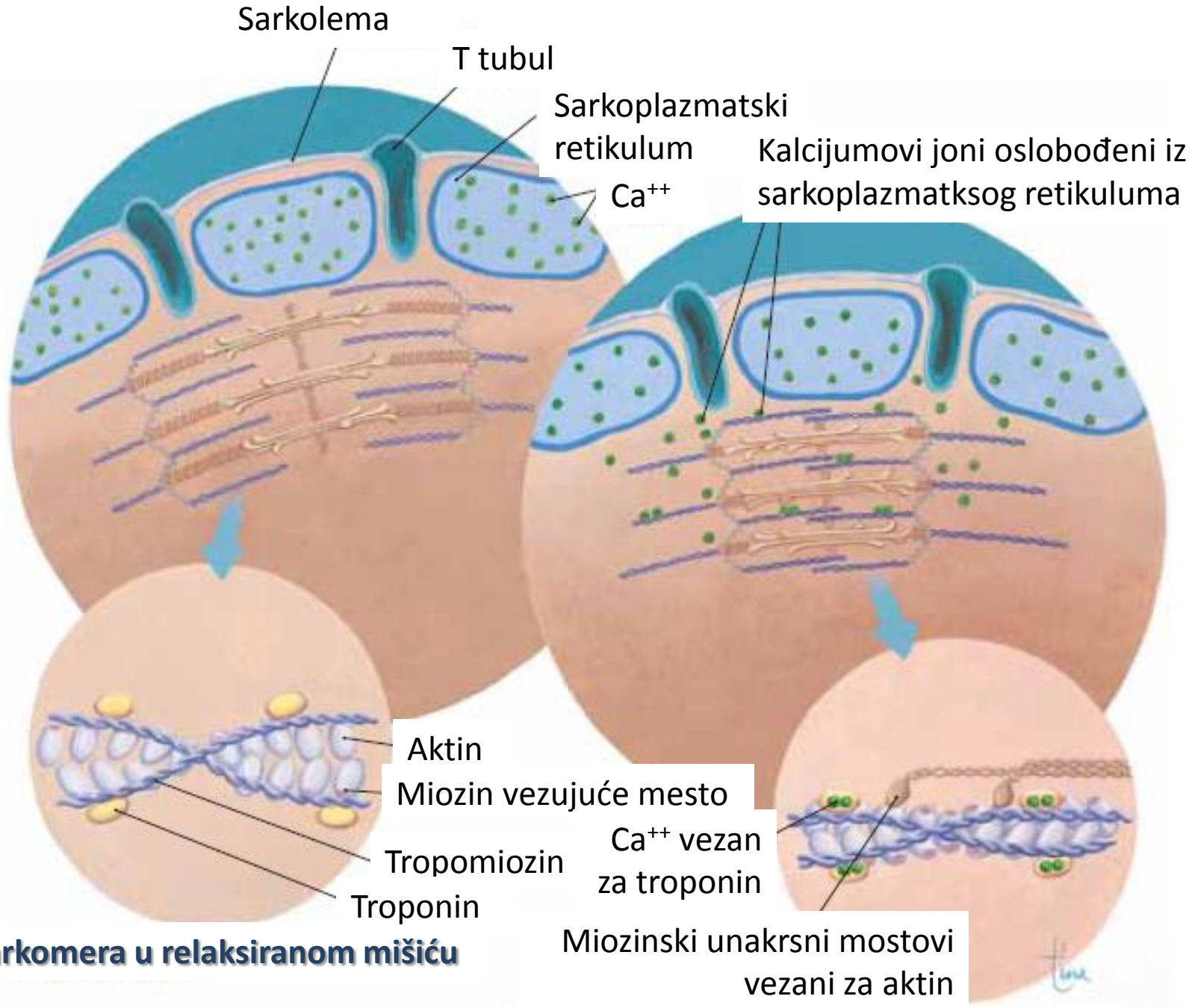
C. **Miozin je pomeren prema plus kraju aktina. ATP se hidrolizira na ADP i neorganski fosfat. ADP ostaje pričvršćen za miozin.**

D. **Miozin se pričvršćuje za novo mesto na aktinu. ADP se zatim oslobađa, vraća miozin do A.**

Ciklus se ponavlja tako dugo koliko je Ca^{2+} vezan za troponin C.

Svaki cross-bridge ciklus "pomera" miozin dalje duž aktinskog filamenta





Sarkomera u relaksiranom mišiću

Sarkomera u kontrahovanom mišiću

Mehanizam kontrakcije mišića

1

- Nervni impuls izaziva **depolarizaciju mišićnog vlakna**

2

- Ta energetska promena omogućava **miozinskim filamentima da gurnu aktinske filamente unapred prema centru sarkomere - što dovodi do skraćenja sarkomere**.

3

- Sve sarkomere se skraćuju i mišično vlakno se tako kontrahuje.

PONAVLJANJE:
CEO MEHANIZAM KONTRAKCIJE MIŠIĆA

Mehanizam kontrakcije mišića, 1

- Nervni impuls stiže na aksonski završetak;
- ACh se oslobađa i širi kroz sinapsu;
- ACh povećava propustljivost sarkoleme za Na+ jon, koji potom ulazi u ćeliju;
- **Sarkolema se depolarizuje**, postaje negativna van, pozitivna unutar ćelije. Putem T tubula obrnuti potencijal se širi do unutrašnjosti mišićne ćelije;
- **Depolarizacija mišićne ćelije dovodi do oslobađanja Ca^{2+} jona iz sarkoplazmatskog retikuluma.**
- Ca^{2+} se vezuje za troponin-tropomiozin kompleks, koji se time odvaja od aktina, **čime se otkrivaju aktivna mesta za vezivanje miozina.**

Mehanizam kontrakcije mišića, 2

- Miozin deli ATP da bi se oslobodila energija, uz čiju pomoć se **miozinski mostovi vezuju za aktin** i guraju ga prema centru sarkomere, što sarkomeru čini kraćom;
- Sve sarkomere se skraćuju, mišić se kontrahuje;

Mehanizam kontrakcije mišića, 3

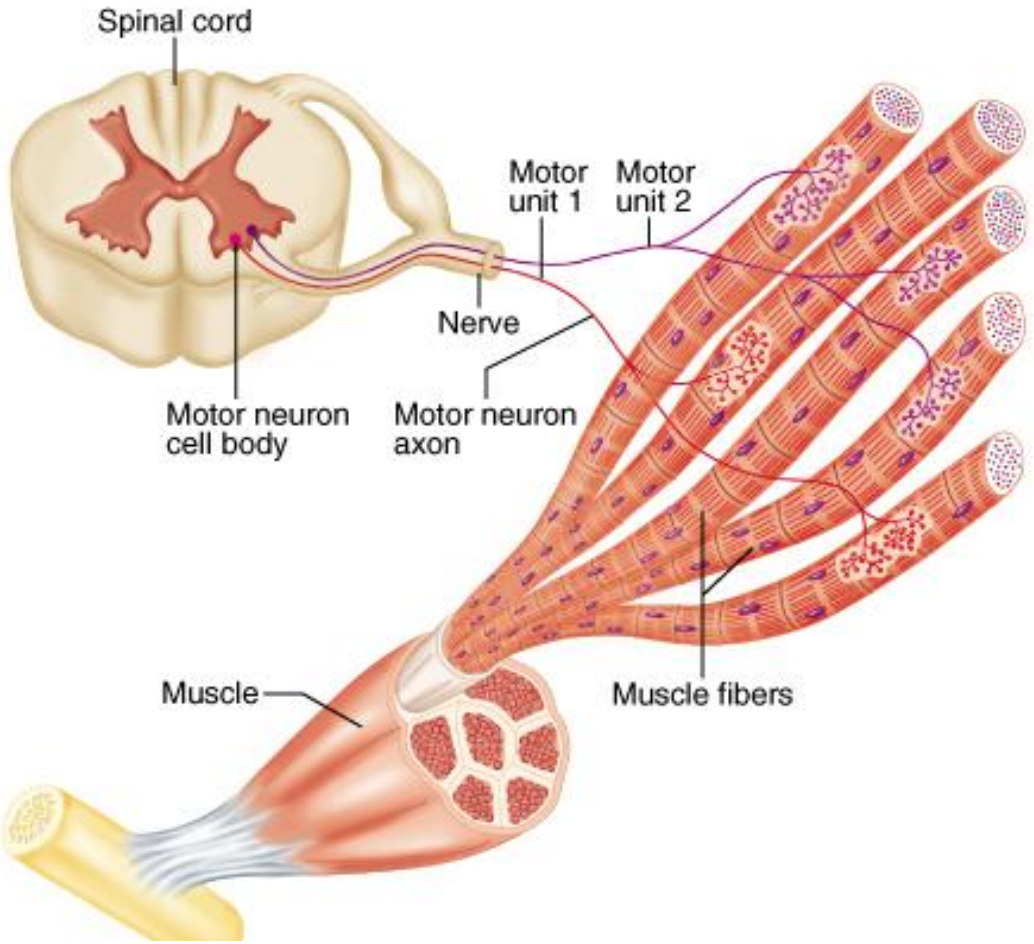
- Sarkolema se repolarizuje: K^+ jon napušta ćeliju, vraćajući pozitivan potencijal van, negativan unutar ćelije. Tada Na^+K^+pumpa vraća Na^+ van, K^+ unutra.
- **Holinesteraza u sarkolemi inaktivira ACh;**
- Sledeći nervni impulsi na sarkolemi dovode do produžene kontrakcije.
- Ako nema daljih impulsa, kontrakcija prestaje.

Relaksacija skeletnog mišića

- Javlja se kada se Ca^{2+} ponovo akumulira u sarkoplazmatskom retikulumu.
- Intraćelijska koncentracija Ca^{2+} se smanjuje, Ca^{2+} se oslobađa od troponina C, i tropomiozin ponovo blokira miozin-vezujuća mesta na aktinu.
- Sve dok je intracelularna koncentracija Ca^{2+} niska, ciklus poprečnih mostova ne može da se desi.

Motorna jedinica

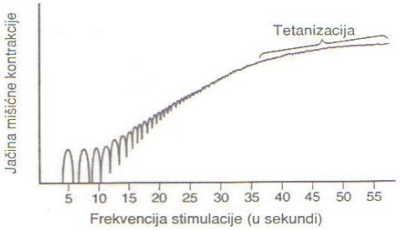
- **Sva mišićna vlakna inervisana jednim nervnim vlaknom (koje se na kraju deli na više završnih vlakanaca) nazivaju se motorna jedinica (3-15 vlakana).**



Sumacija mišićnih kontrakcija

- Sumacija mišićnih kontrakcija znači pridruživanje individualnih kontrakcija da se poveća intenzitet ukupne mišićne kontrakcije i može se dogoditi na dva načina:
  1. **Povećanjem broja motornih jedinica** koje istovremeno kontrahuju, što se naziva **sumacija mnogostrukih vlakana**
  2. **Povećanjem frekvencije kontrakcija** što se naziva **sumacija frekvencije** koja može dovesti do tetanizacije

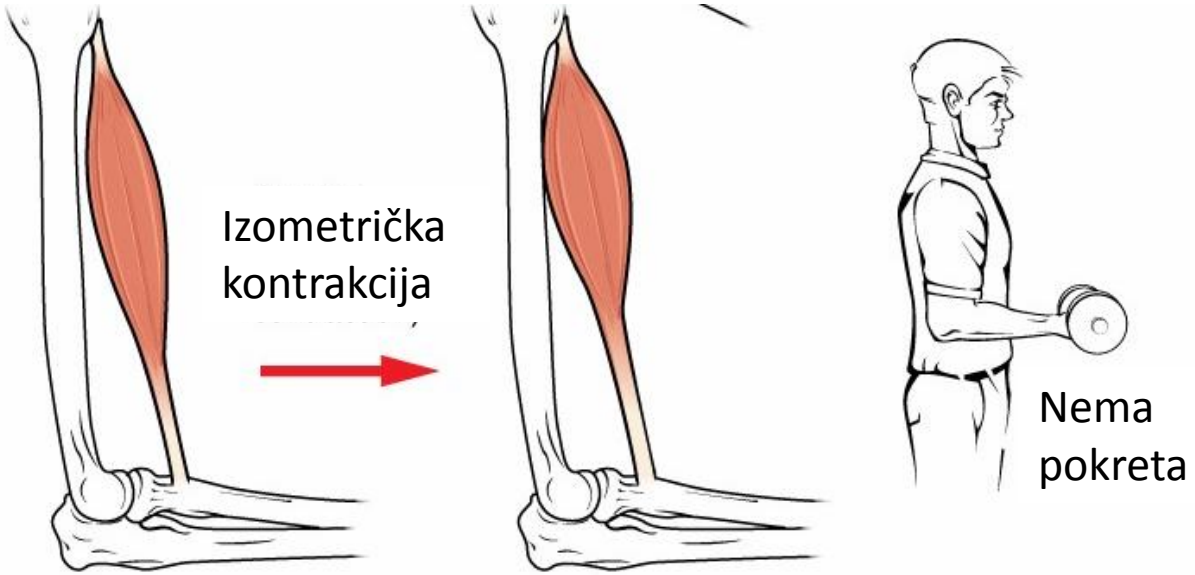
Mehanizam tetanusa



- Pojedinačan akcioni potencijal prouzrokuje oslobađanje standardne količine Ca^{2+} iz SR i produkuje jedan trzaj.
- Ako se mišić ponovljeno stimuliše sve većom frekvencijom (povećava se frekvencija kontrakcija) **više Ca^{2+} se oslobađa iz SR i javlja se kumulativno povećanje u intracelularnom [Ca^{2+}],** produžavajući vreme trajanja ciklusa poprečnog mosta.
- **Mišić se ne relaksira (tetanus).**

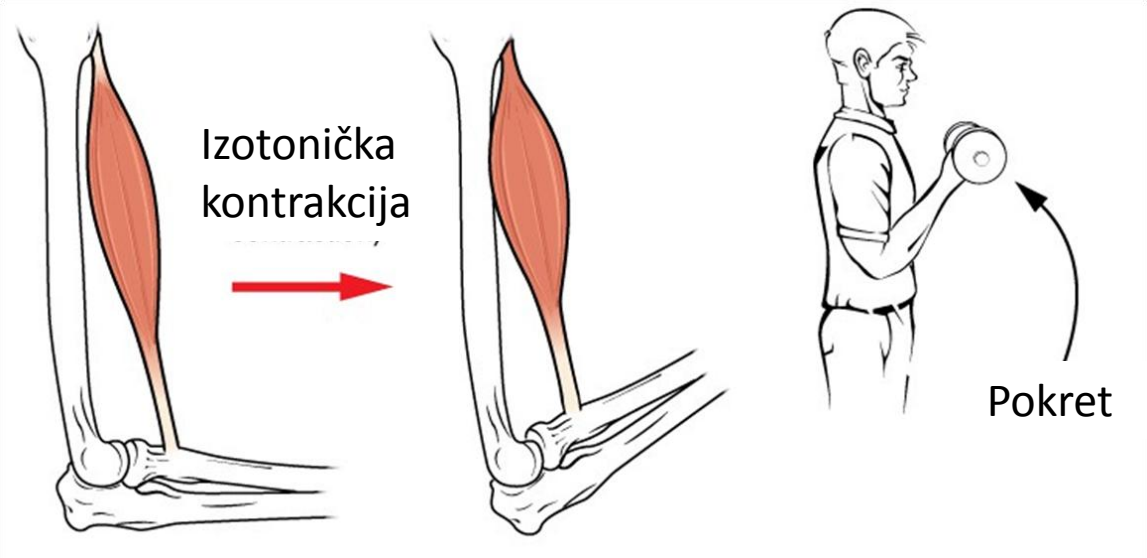
Izometrička kontrakcija

- Generiše silu (napon) bez skraćenja.
- Kontrakcija se manifestuje promenom napona mišića.
- Dužina mišića se ne menja.
- Mišić ne može da vrši spoljašnji rad.
- Mišići duž kičmenog stuba: održavanje uspravnog položaja



Izotonička kontrakcija

- Predstavlja skraćenje (promena dužine) pri konstantnom naponu.
- Tokom skraćenja napon se ne menja.
- Kod mišića koji pokreću kosti u zglobovima.
- Mišić može da vrši spoljašnji rad.



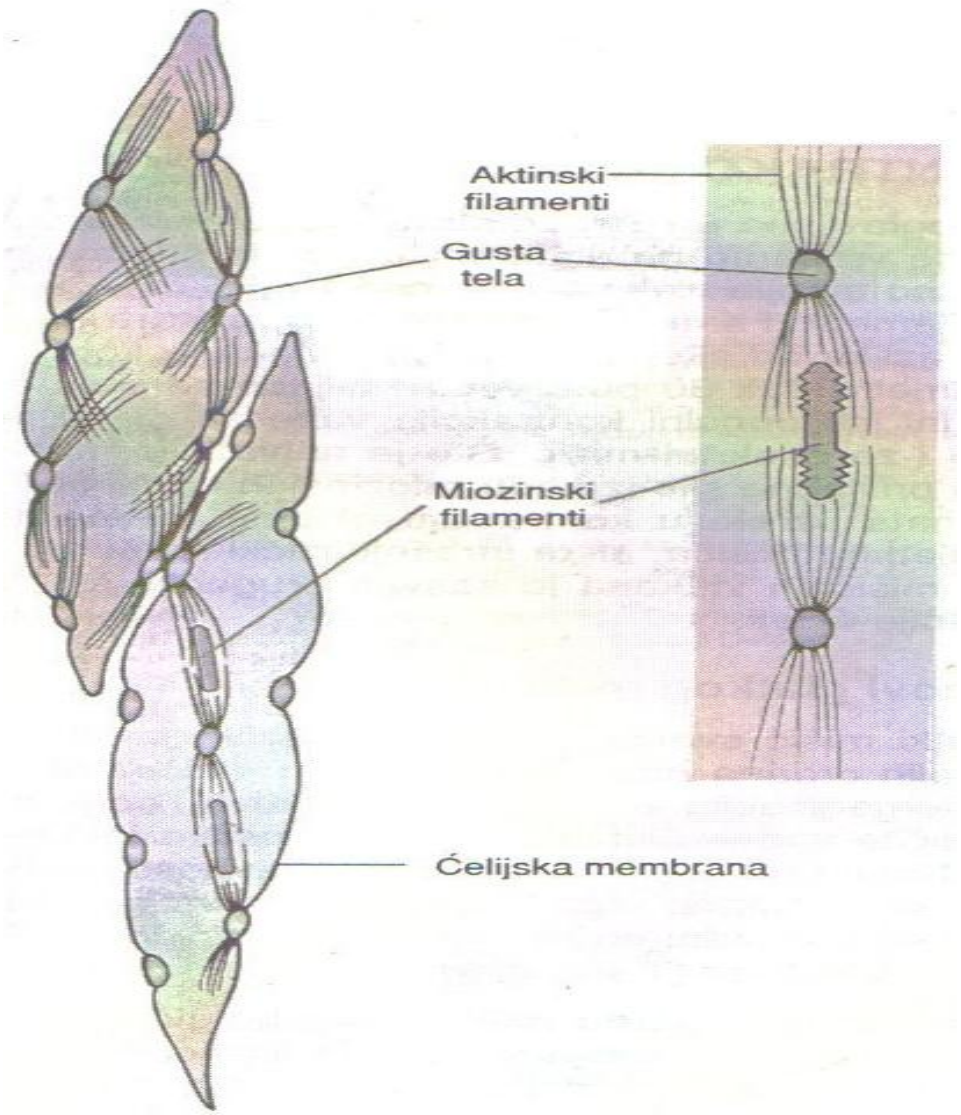
GLATKI MIŠIĆI

Glatki mišići

- Glavne komponente respiratornog, vaskularnog, digestivnog i drugih sistema unutrašnjih organa.
- Moraju razviti snagu da bi obezbedili motilitet ili promenu oblika organa
- Moraju biti sposobni da podrže toničke kontrakcije da bi održali dimenzije organa. (krvni sudovi nasuprot pritisku)

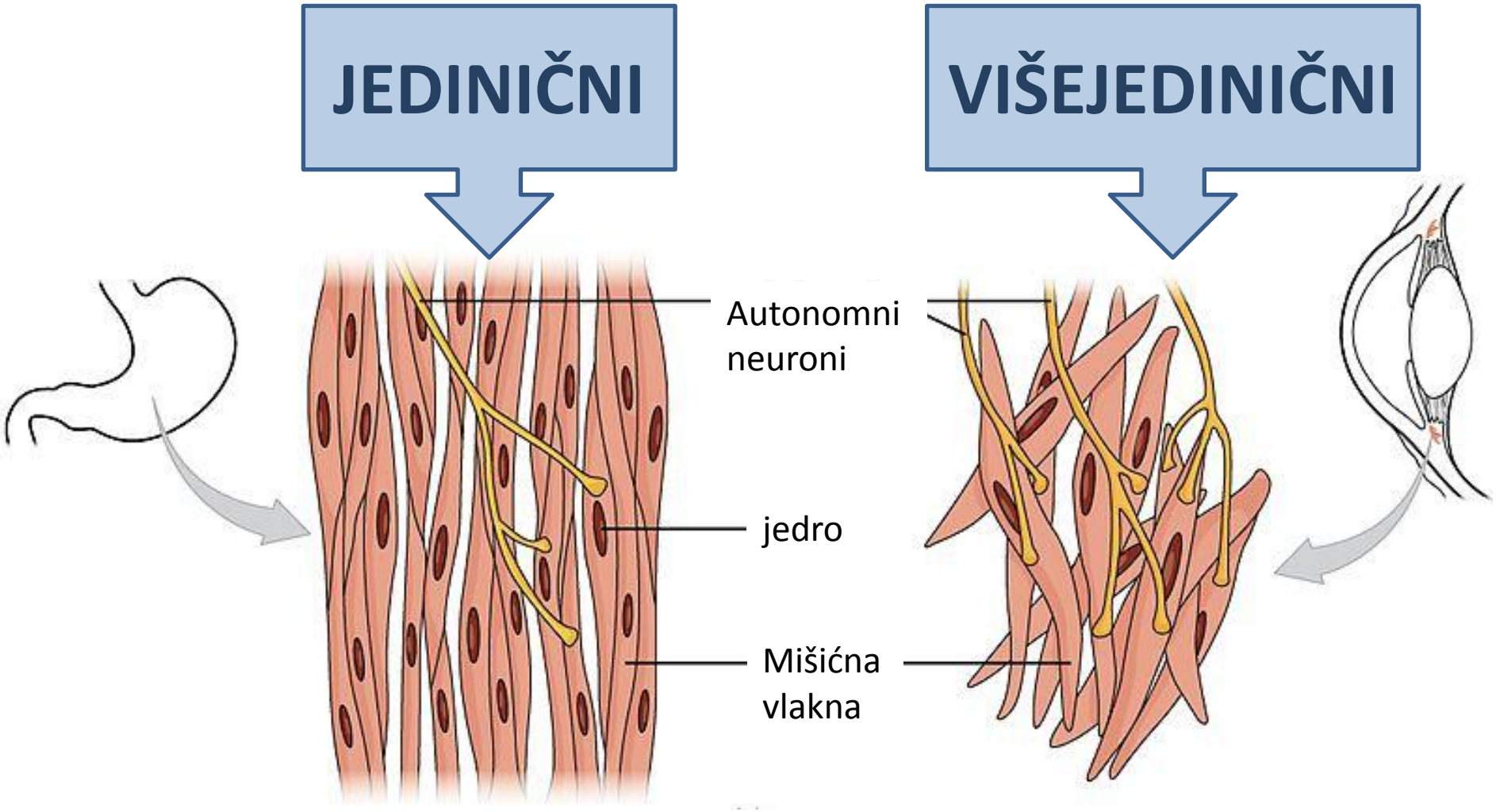
Glatki mišići

- Imaju debele i tanke filamente koji nisu pravilno raspoređeni u sarkomerama;
- Aktinski filamenti se šire radijalno.
- Sarkolema ima dugačak niz malih formacija - kaveoli
- Mišić izgleda više homogeno nego isprugano.



Vrste glatkih mišića

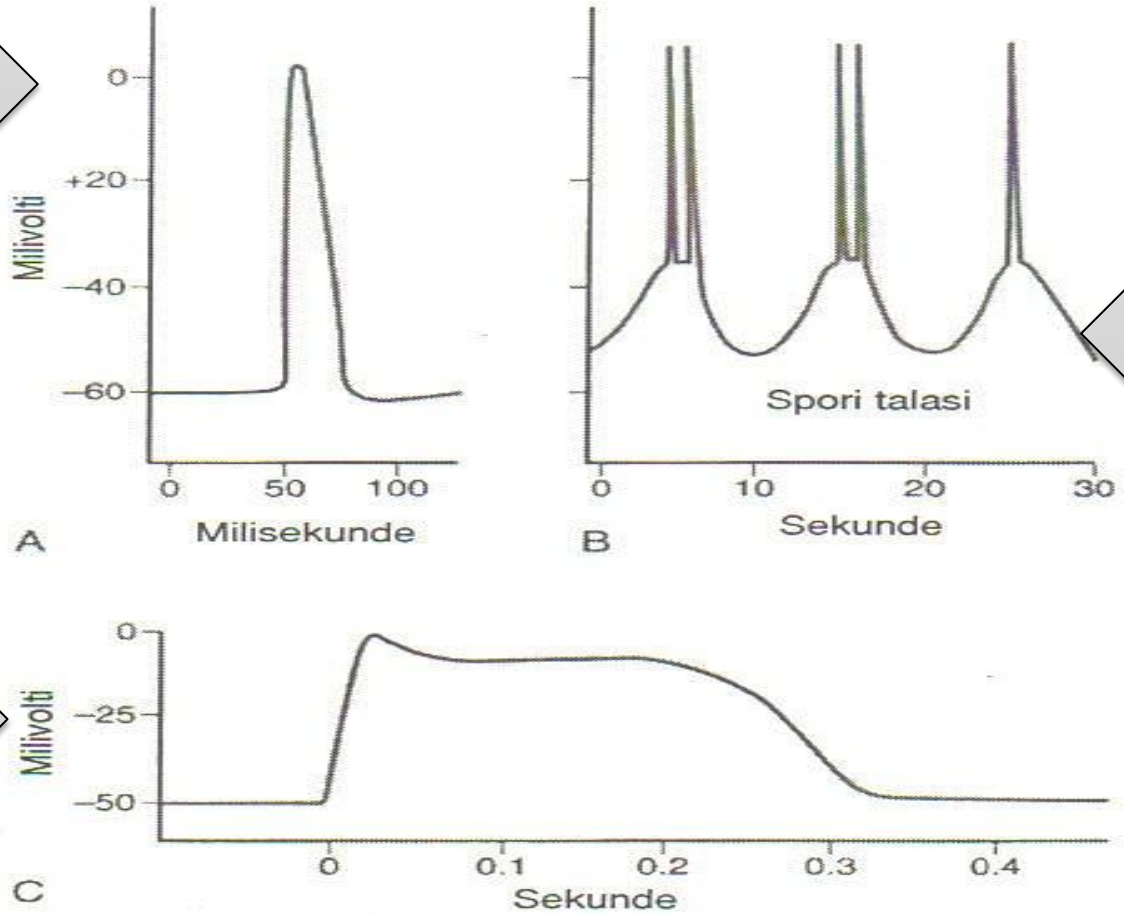
1. **Jedinični (visceralni) glatki mišić**
   - Najčešći tip
   - Šuplji organi: materica, sistem organa za varenje, mokračovod, mokraćna bešika.
   - Aktivnost se može modulirati hormonima i neurotransmiterima.
   - Poseduje visok stepen električnog povezivanja između ćelija, i stoga omogućava koordinisanu kontrakciju organa (npr. bešike).
2. **Višejedinični glatki mišić**
   - Dužica, cilijarni mišić oka.
   - Ponaša se kao posebna motorna jedinica.
   - Poseduje malu ili nikakvu električnu vezu između ćelija.
   - Gusto je inervisan;
   - Kontrakcija je pod nervnom kontrolom
3. **Vaskularni glatki mišić**
   - Ima svojstva i višejediničnog i jednojediničnog glatkog mišića.


JEDINIČNI
VIŠEJEDINIČNI
Autonomni neuroni
jedro
Mišićna vlakna

Membranski (-50 do -60 mV) i akcioni potencijali različitih glatkih mišića

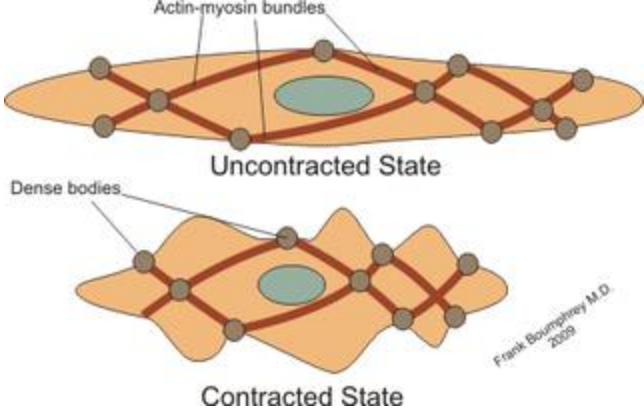
Šiljat akcioni potencijal: Jednojedarne ćelije, električna stimulacija, hormoni, neurotransm.

Akcioni potencijal sa platoom: iz glatkog mišićnog vlakna materice, kasni repolar.



Repetitivni šiljati potencijal: pobuđen sporim ritmičkim električnim talasima koji se javljaju spontano u zidu creva

Koraci u povezivanju mehanizma ekscitacija-kontrakcija u glatkom mišiću



- Mehanizam povezivanja ekcitacije i kontrakcije je različit od onog koji se javlja u skeletnom mišiću.
- Depolarizacija ćelijske membrane otvara **voltažno-zavisne Ca^{2+} kanale** i Ca^{2+} ulazi u ćeliju smanjujući njegov elektrohemijski gradijent, povećavajući unutarćelijski [Ca^{2+}].
- Hormoni i neurotransmiteri takođe mogu direktno da oslobode Ca^{2+} iz SR preko ligand-zavisnih Ca^{2+} kanala.
- **Koncentracija Ca^{2+} u ćeliji raste.**
- Ne postoji troponin; **Ca^{2+} se vezuje za kalmodulin**. Ca^{2+}-kalmodulin kompleks aktivira miozin kinazu lakog lanca.
- Kada je aktivirana, **miozin kinaza lakog lanca fosforiliše miozin i na taj način omogućava da se veže za aktin**.
- Defosforilizacija miozina dovodi do relaksacije.

Širenje akcionog potencijala u jednojedarnom mišiću

- Kada nastane širi se kroz celi mišić
- Dovoljno rastegnut visceralni mišić spontano razvija AP

Osobine skeletnog i glatkog mišića

	Skeletni mišić	Glatki mišić
Izgled	Poprečna ispruganost	Nema ispruganosti
Faza depolarizacije akcionog potencijala	Ulazna struja jona Na	Ulazna struja jona Na
Plato	Nema	Nema
Trajanje akcionog potencijala	Oko 1 msec	Oko 10 msec
Povezivanje ekscitacije i kontrakcije	Akcioni potencijal – T tubuli; oslobadjanje jona Ca iz SR	Akcioni potencijal otvara voltažno zavisne kalcijumske kanale u membrani. Hormoni i transmiteri otvaraju ligand (IP3) zavisne Ca kanale u SR
Molekularna osnova kontrakcije	Joni Ca se vezuju za troponin C	Ca-kalmodulin kompleks aktivira miozin kinazu