

Биологическая подвижность

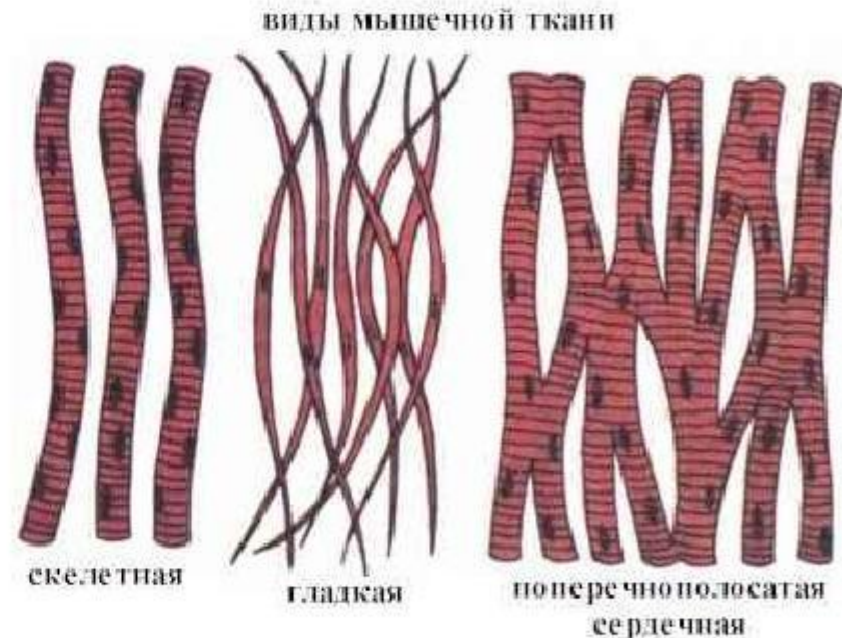
Лекция 6

Механохимические процессы

- мышечное сокращение;
- движение клеток с помощью жгутиков и ресничек;
- все движения в митозе и мейозе;
- все движения внутри клетки;
- движение рибосом по мРНК;
- акустическая рецепция;
- механорецепция:
- активный транспорт в мембранах;
- и др.

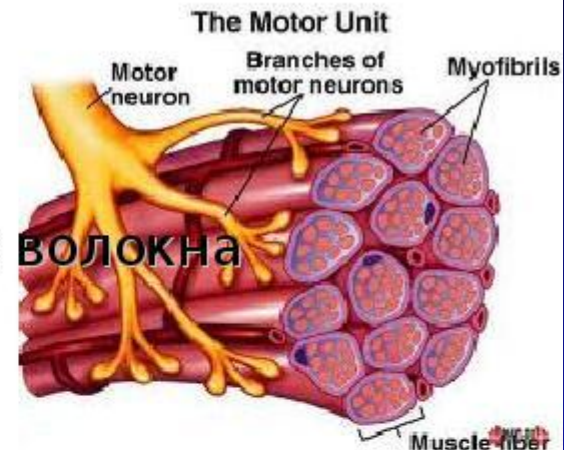
Мышечная ткань

- поперечно-полосатые мышцы (скелетная мускулатура)
- гладкие мышцы (стенки полых внутренних органов, сосудов)
- сердечная мышца (миокард)



Простейший элемент двигательной функции –
двигательная единица (ДЕ)

- мотонейрон спинного мозга,
- его аксона и
- иннервируемые им мышечные волокна

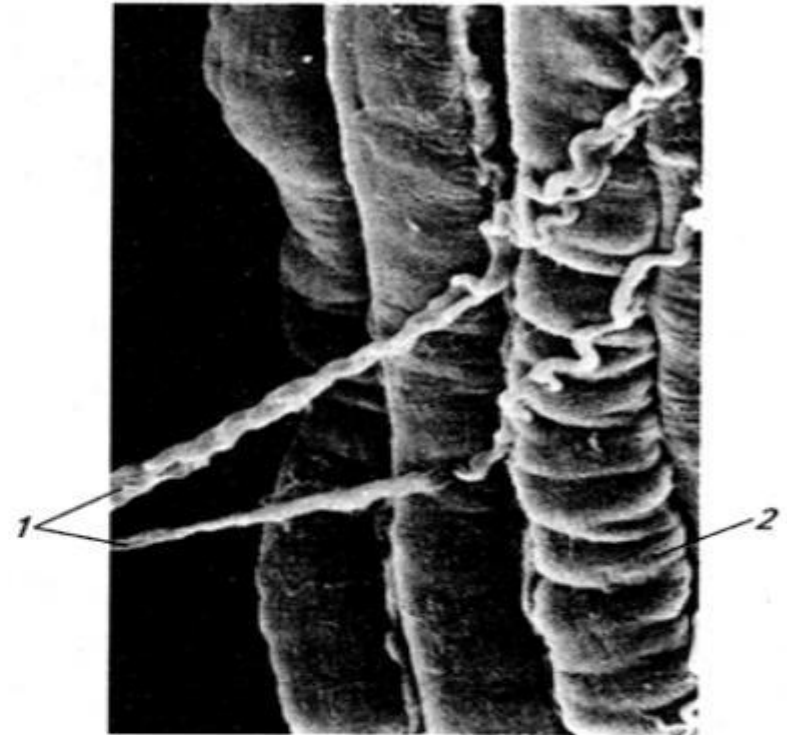


- **Эффекторные пути**

- кора больших полушарий – пирамидный путь.
- подкорковые структуры средн. и прод. мозга – экстрапирамидный путь

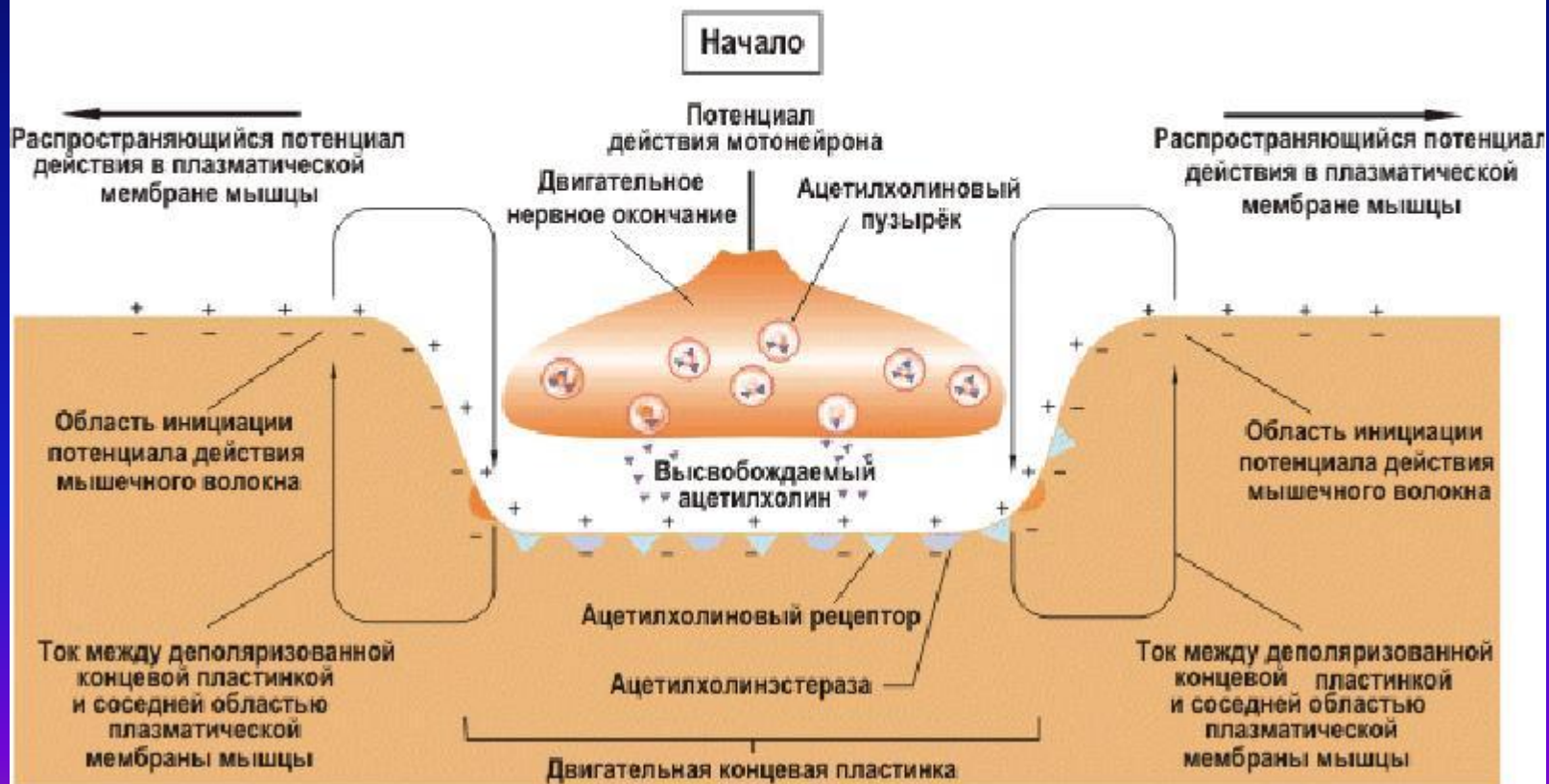
- **Обратная связь**

- посредством рецепторов в мышцах (мышечные веретена и сухожильные рецепторы Гольджи)
 - улавливают степень растяжения и развиваемую мышцей силу (напряжение)



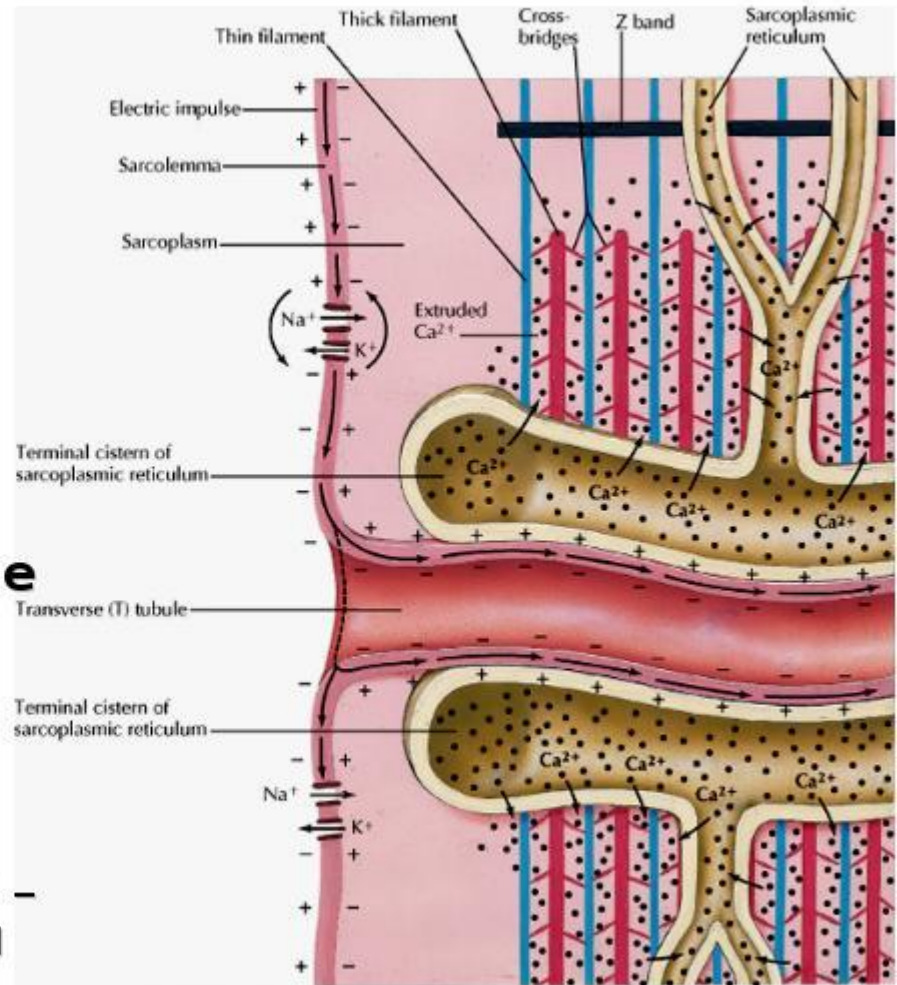
2. НЕЙРО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС. ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ

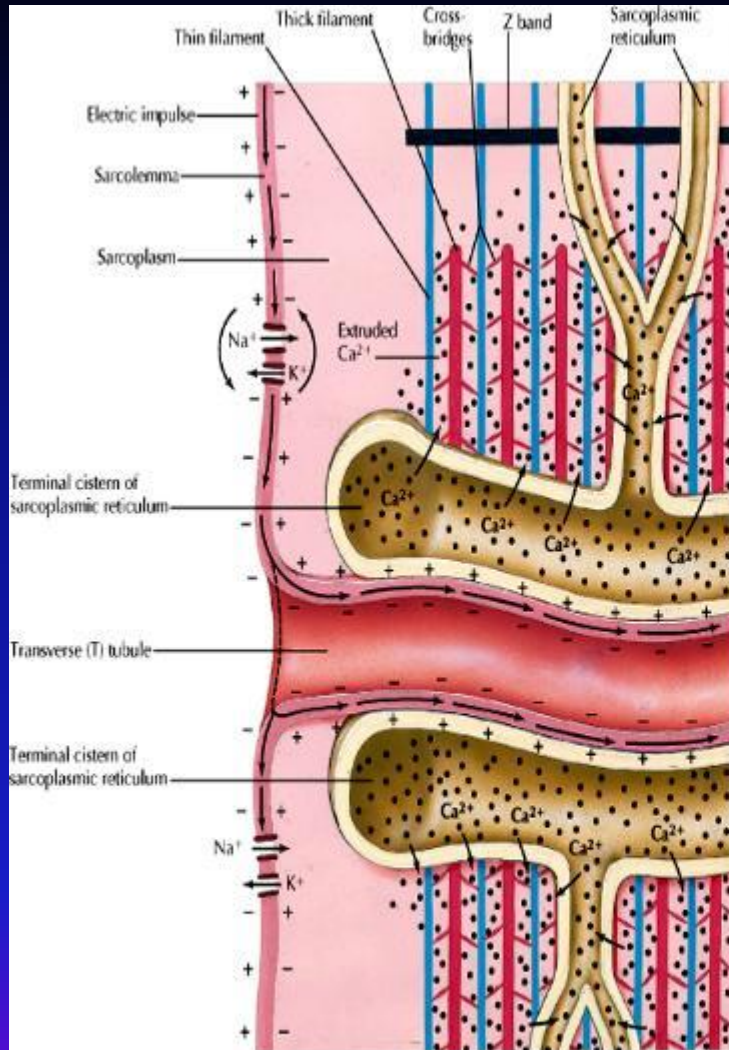
События в нервно-мышечном соединении, приводящие к генерации потенциала действия в плазматической мембране мышечного волокна



Электромеханическое сопряжение

- ПД сарколеммы – распространение по м. волокну
- деполяризация внутри Т-трубочек – содержат потенциал-зависимые Ca^{2+} каналы (**дигидропиридиновые рецепторы, DHPR**),
- триады – возбуждение **рианодинных рецепторов в СР** – **выделение Ca^{2+} из СР** – инициация сокращения





Электромеханическое сопряжение

ПД концевой пластинки аксона
выделение АХ – диффузия в щели

связь АХ с рецепторами
открытие каналов для Na⁺ -
потенциал концевой пластинки
мышечного волокна

распространение ПД в Т-
трубочки

выделение Ca²⁺ из депо СР
образования мостиков между
актином и миозином

скольжение филаментов
ресеквестрация Ca²⁺ в СР с
участием Ca²⁺-АТФ-азы –
завершение сокращения.

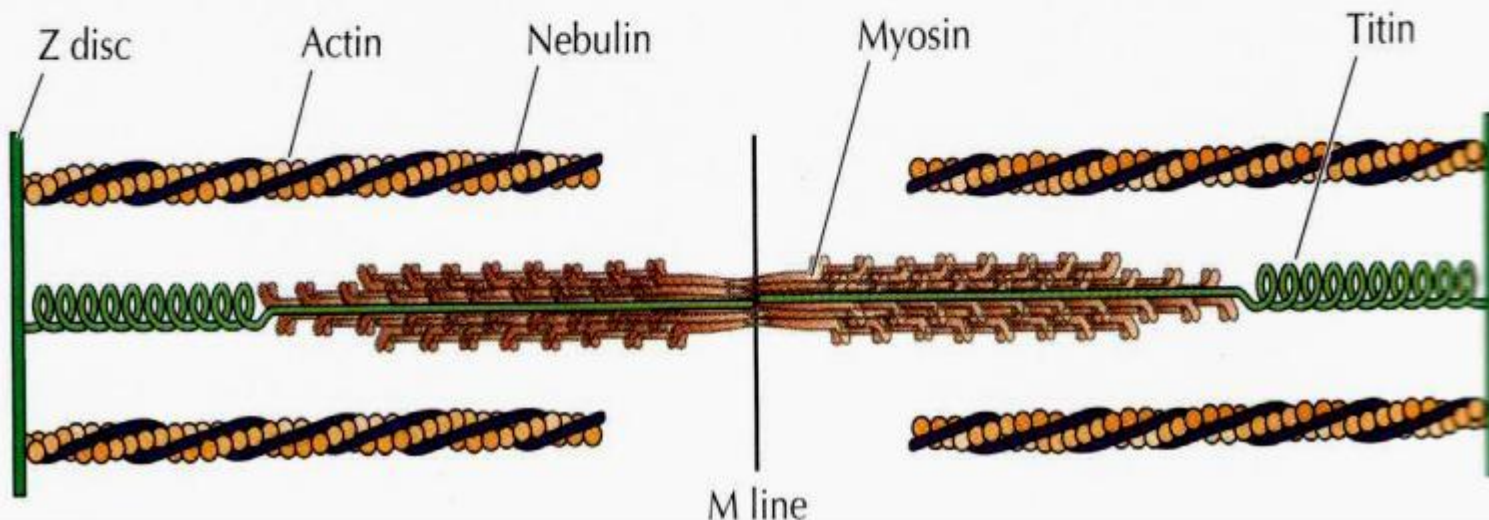
Итак, последовательность событий

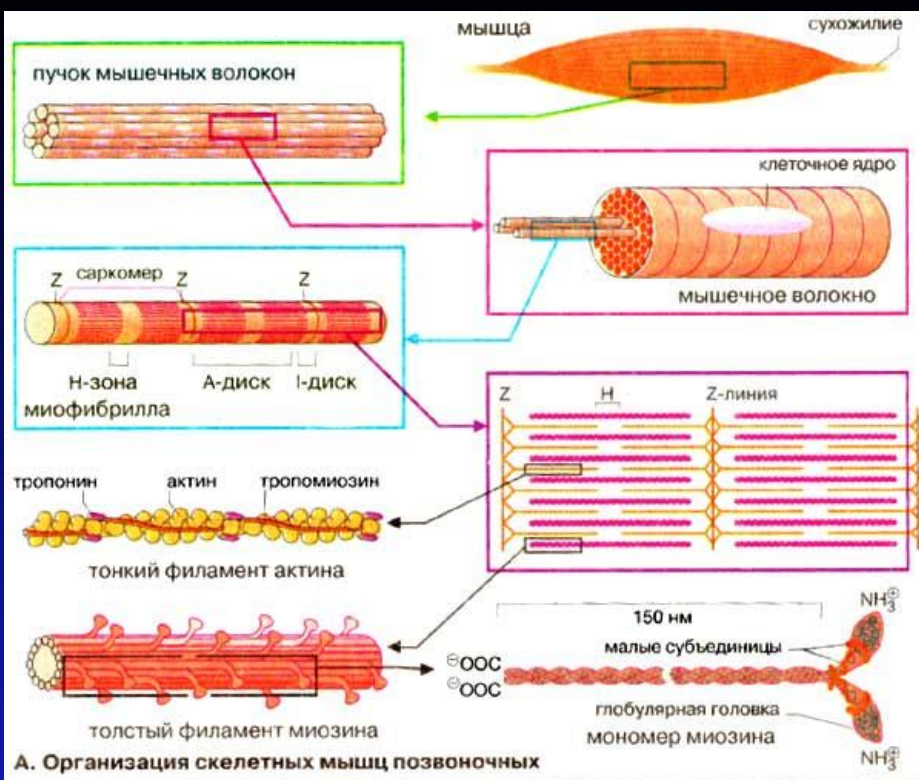
- деполяризация двигательной терминали аксона - вход Ca^{2+} в терминаль аксона
- выделение АХ из везикул терминали аксона и диффузия через синаптическую щель
- связь АХ с **никотиновыми рецепторами** сарколеммы мышечной клетки - ПД концевой пластинки мышечного волокна
- распространение ПД вдоль сарколеммы и внутрь Т-трубочек
- конформационные изменения **дигидропиридиновых рецепторов** в Т-трубочках - конформационные изменения **рианодиновых рецепторов** СР
- Ca^{2+} выделяется из СР, инициируя сокращение.

Блокада нервно-мышечной передачи:

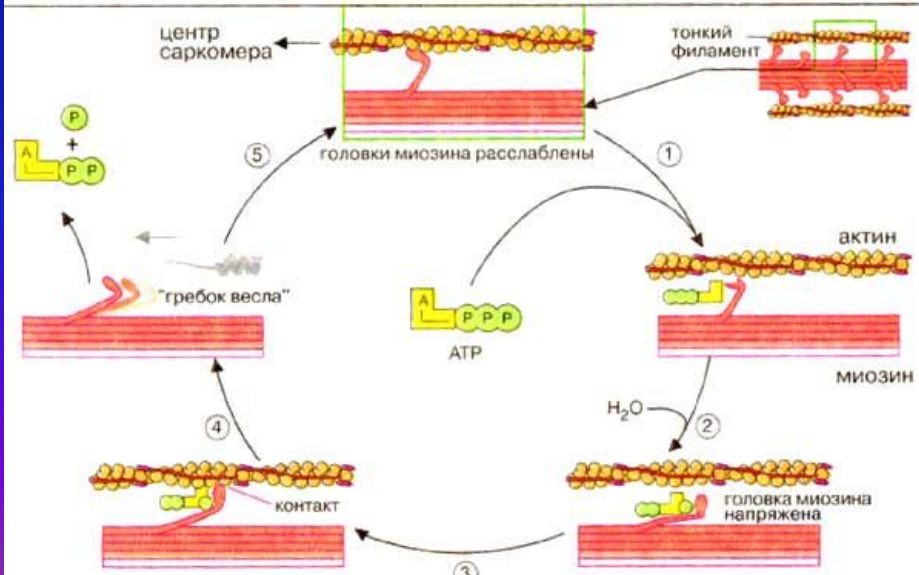
- 1) блокада возбуждения пресинаптической мембране
 - местные анестетики: напр., лидокаин;
- 2) нарушение синтеза медиатора
 - напр., яд гемихолиний;
- 3) блокада высвобождения медиатора
 - напр., токсин ботулизма;
- 4) блокада рецепторов к АХ на постсинаптической мембране мыш.кл.
 - напр., яд змеи бунгаротоксин ;
- 5) вытеснение АХ из рецепторов
 - напр., яд кураре из коры растения Стрихнос ядоносный
- 6) угнетение холинэстеразы - длительное сохранение АХ и глубокая деполяризация и инактивация рецепторов синапсов
 - действию фосфорорганических соединений,
 - антихолинэстеразные препараты

- Сократительные белки мышечных клеток – **филаменты**
 - **тонкие**
 - **актин**: сокращение
 - **небулин**: длина актина – Ca^{++} -кальмодулин;
 - **тропонин, тропомиозин**: сокращение
 - **толстые**
 - **миозин**: сокращение,
 - **титин** – эластичность мышца





А. Организация скелетных мышц позвоночных



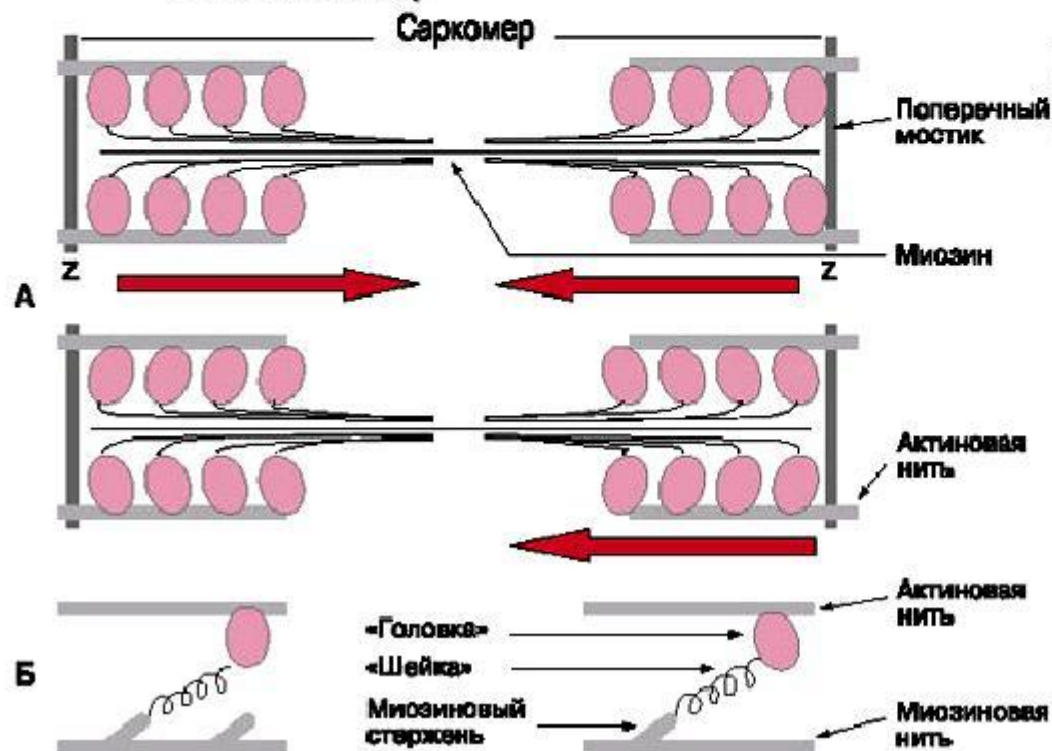
Б. Механизм сокращения мышечных волокон

Гипотез объясняющих механизм мышечного сокращения много, но наиболее обоснованной является так называемая гипотеза (теория) «скользящих нитей» или «гребная гипотеза».

1. Источником энергии для мышечного сокращения являются молекулы АТФ.
2. Гидролиз АТФ катализируется при мышечном сокращении миозином, обладающим ферментативной активностью.
3. Пусковым механизмом мышечного сокращения является повышение концентрации ионов кальция в саркоплазме миоцитов, вызываемое нервным двигательным импульсом.
4. Во время мышечного сокращения между тонкими и толстыми нитями миофибрилл возникают поперечные мостики или спайки.
5. Во время мышечного сокращения происходит скольжение тонких нитей вдоль толстых, что приводит к укорочению миофибрилл и всего мышечного волокна в целом.

Теория скользящих филаментов Хаксли

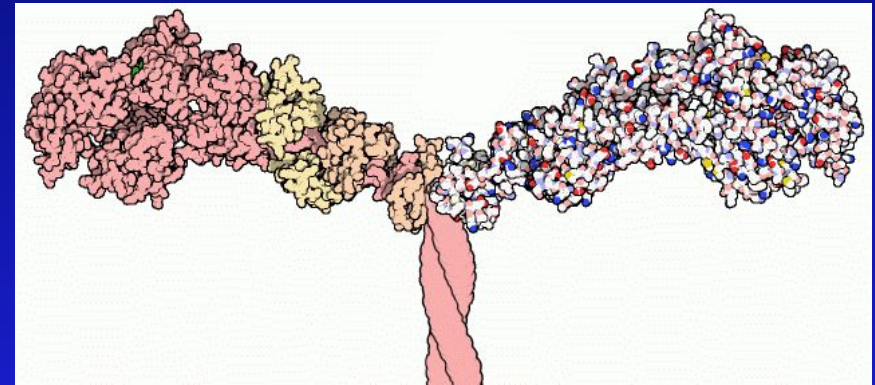
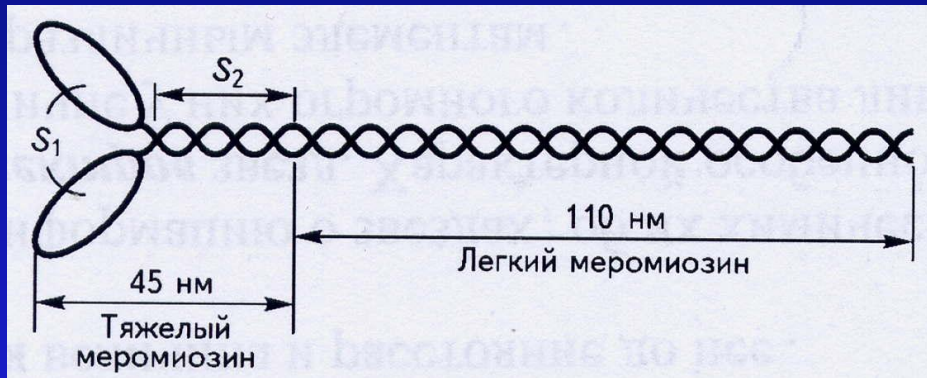
- процессы в саркомере
 - скольжение филаментов друг относительно друга
 - **толстые филаменты - миозин**, крепящийся к М линии;



**группы миозина,
сты Z линии**

Молекулярные механизмы подвижности белковых компонентов сократительного аппарата мышц

Миозин — фибриллярный белок, один из главных компонентов сократительных волокон мышц — миофибрилл. Составляет 40—60 % общего количества мышечных белков. При соединении миозина с актином образуется актомиозин — основной структурный элемент сократительной системы мышц. Другое важное свойство миозина — способность расщеплять аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ). Благодаря АТФ-азной активности миозина, химическая энергия макроэргических связей АТФ превращается в механическую энергию мышечного сокращения. Молекулярная масса миозина около 500 000. При действии протеолитических ферментов миозин распадается на фрагменты — тяжёлый меромиозин и лёгкий меромиозин (молекулярная масса около 350 000 и около 150 000).



Толстая нить состоит из большого числа молекул **миозина**, собранных в пучок. Каждая молекула миозина длиной 155 нм и диаметром 2 нм состоит из шести полипептидных нитей: двух длинных и четырех коротких. Длинные цепи вместе закручены в спираль с шагом 7,5 нм и образуют фибриллярную часть миозиновой молекулы. На одном из концов молекулы эти цепи раскручиваются и образуют раздвоенный конец. Каждый из этих концов образует комплекс двумя короткими цепями, то есть на каждой молекуле имеются две головки. Это глобулярная часть миозиновой молекулы.

Благодаря огромному количеству работ посвященных мышечному сокращению [Бэгшоу С, 1985, Леднев В. В., 1983, Подлубная З. А., 1978, Поглазов Б. Ф., 1982] миозин, выделенный из скелетных мышц (или миозин-2) , является одним из самых хорошо изученных белков. Однако, в конце восьмидесятых годов стали появляться сообщения о том, что мышечный миозин является лишь одним из классов семейства миозинов [Mooseker M.S., 1995].

В настоящее время уже известно 19 классов немышечных миозинов и их число продолжает пополняться. Миозины обнаружены в клетках самых разнообразных тканей животных и растений, а их функции так же разнообразны [Mooseker M.S., 1995, Oliver T.N., 1999, Sellers J.R., 2000].

Миозины играют важную роль в:

- поддержании формы клеток и клеточной подвижности (миозины 1e, 2a, 2b, 10),
- внутриклеточном транспорте (миозины 5, 6, 11),
- слуховом восприятии (миозины 1c, 7a) [Mooseker M.S., 1995]
- и других процессах.

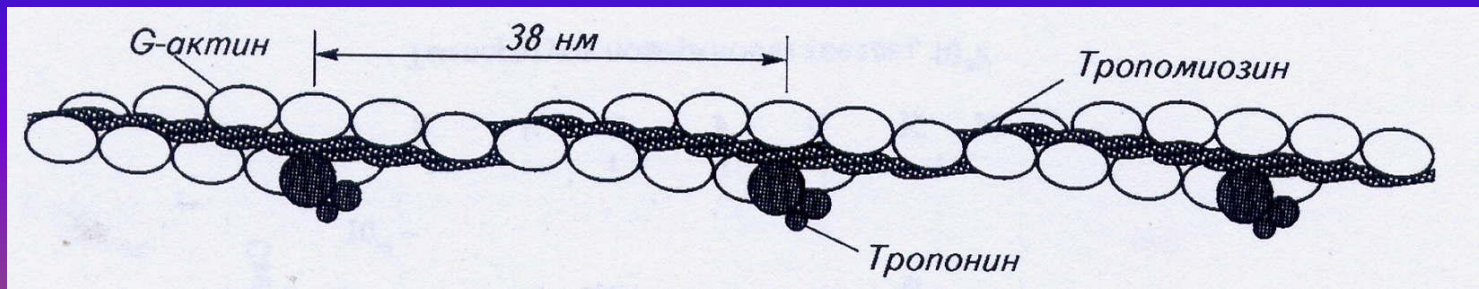
Мутации генов, кодирующие специфические миозины приводят к глухоте, слепоте, онкологическим и другим заболеваниям [Montel C, 1988, Mooseker M.S., 1995 , Frank 2004, Self T., Sobe T., 1999, Titus M., 2000].

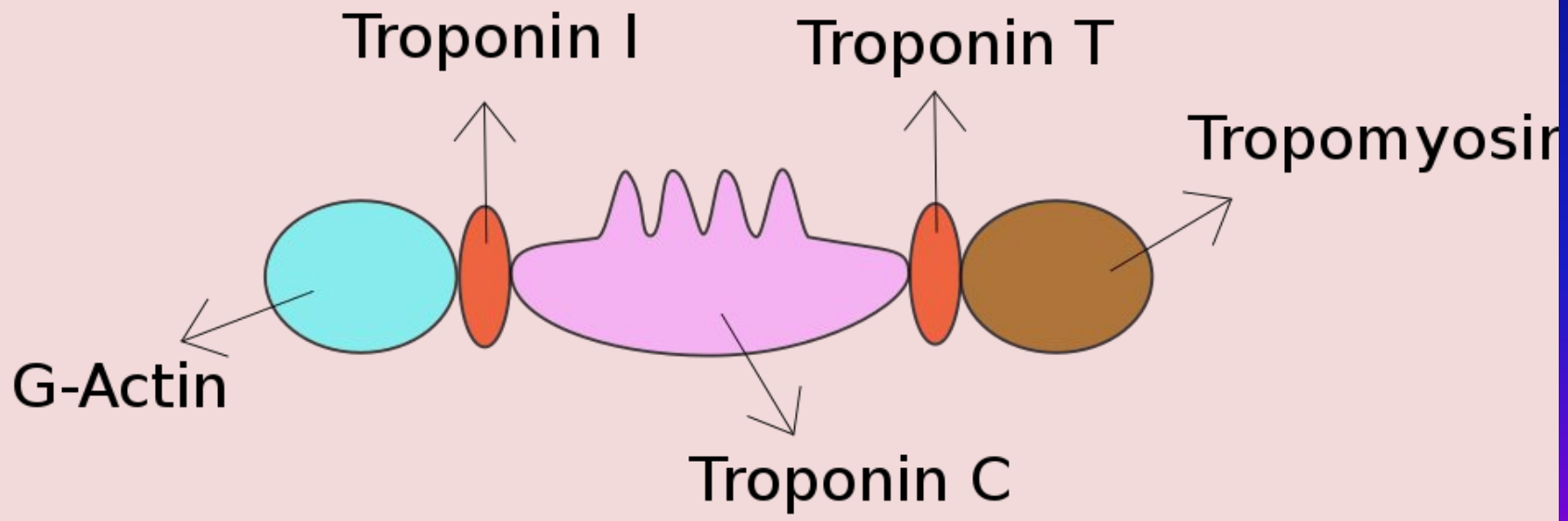
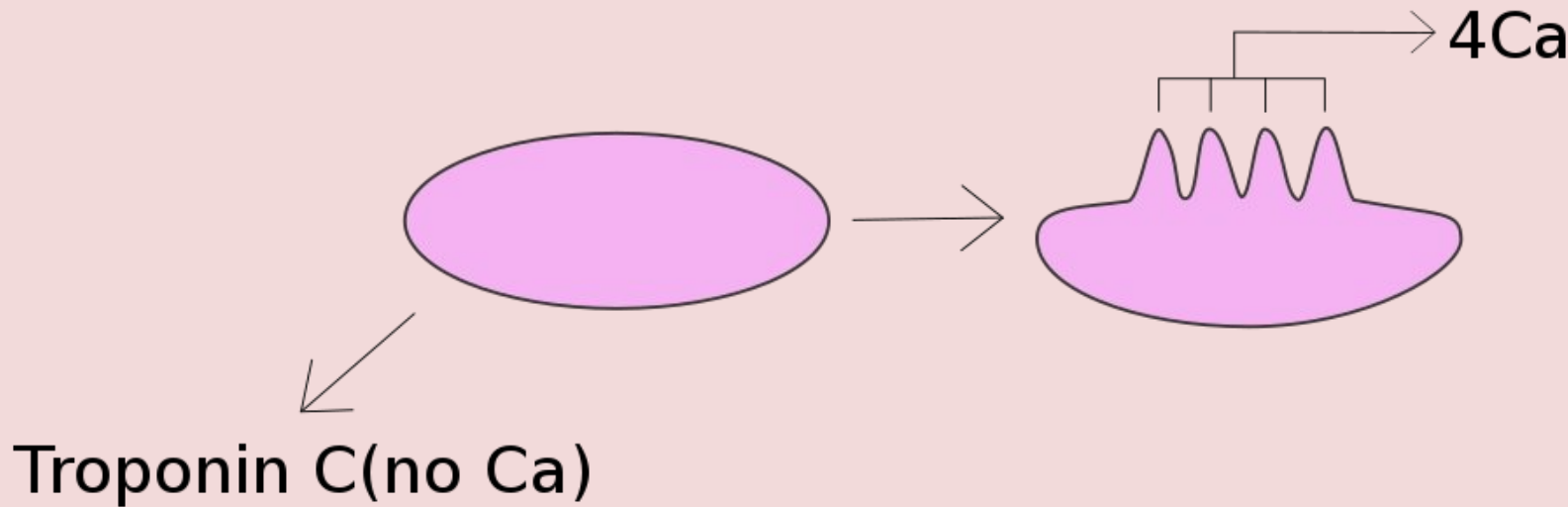


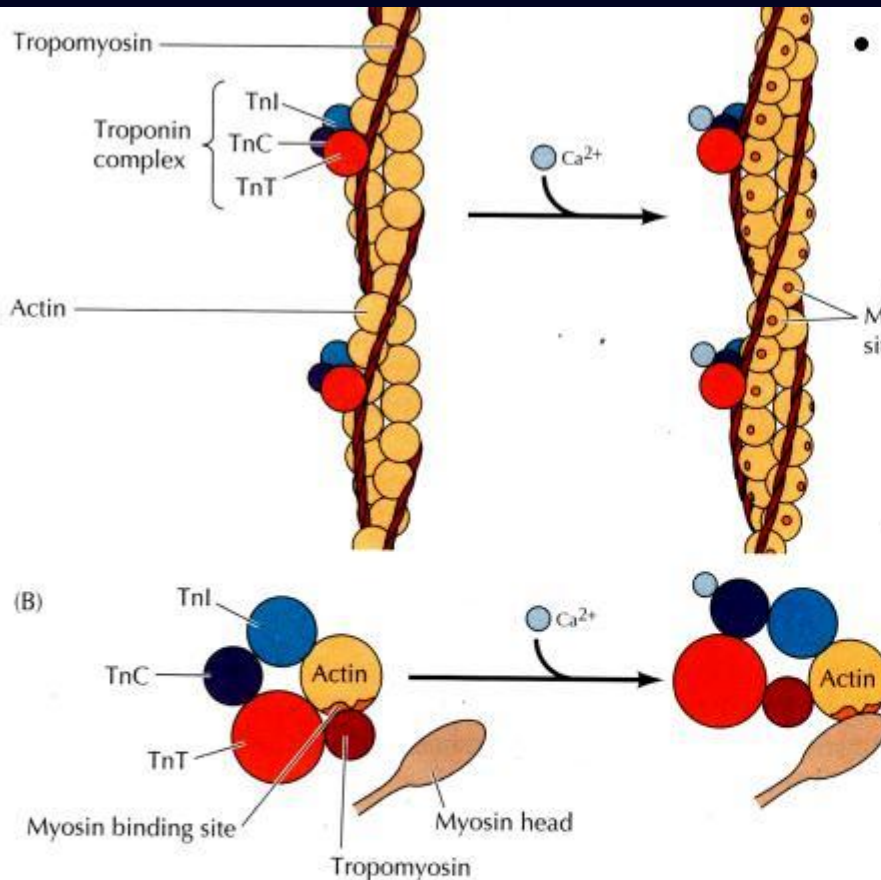
Актин — водорастворимый глобулярный белок (М 42 000), состоящий из 376 аминокислотных остатков (G-актин). С каждой молекулой G-актина связана одна молекула АТФ. При добавлении Mg^{2+} и некоторых других ионов актин быстро полимеризуется (с образованием неорганического фосфата), образуя двунитчатую спиральную структуру — F-актин, содержащий АДФ. Тонкие филаменты мышцы образованы такими двунитчатыми структурами, внутри которых молекулы актина связаны между собой нековалентными связями (микрофиламенты — один из основных компонентов цитоскелета эукариотических клеток).

F-актин состоит из двойной суперспирали, в которой каждая цепь состоит из 180 глобул G-актина. Тонкая нить содержит тропомиозин и тропониновый комплекс.

Тропомиозин — фибриллярный белок (70 кДа), состоящий из двух перевитых α -спиралей. Тропомиозин связывается в единый комплекс с F-актином в области изгиба молекулы, обеспечивая его стабильность. По длине тропомиозин равен 7 субъединицам G-актина, при этом контактирует только с одной из нитевидных структур F-актина. Кроме этого, тропомиозин совместно с тропонином участвует в регуляции взаимодействия актина с миозином.







- тонкие филаменты - актин, тропомиозин, тропонин, заякоренные в области **Z** линии

- в покое места связывания миозина на актине закрыты тропомиозином,

- три формы тропонина :

- тропонин **T** связь с тропомиозином,

- тропонин **I** может ингибировать АТФазную активность,

- тропонин **C** обладает значительным сродством к Ca^{2+} .

Тропонин в плазме крови - маркер инфаркта миокарда

В покое:

Низкая $[Ca^{2+}]$ - связывание актина и миозина блокировано **тропомиозином**

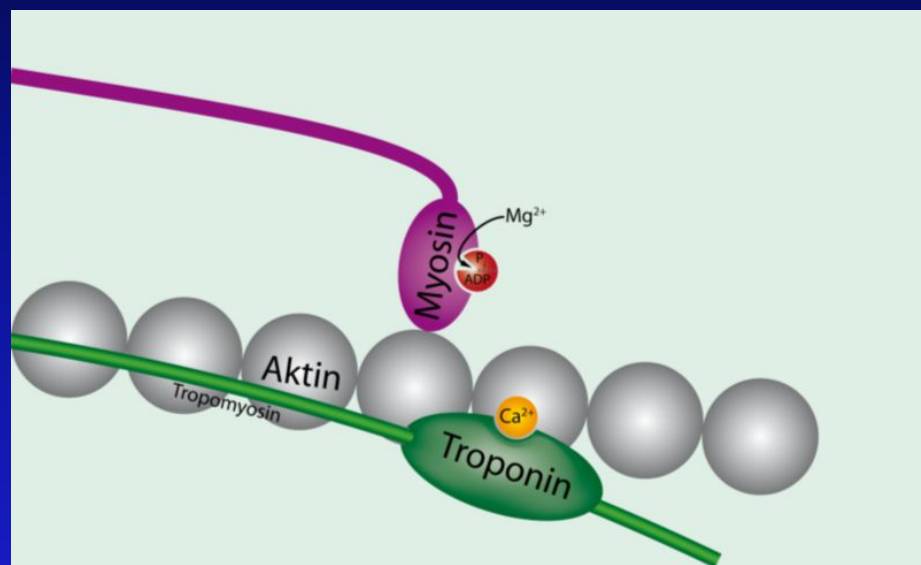
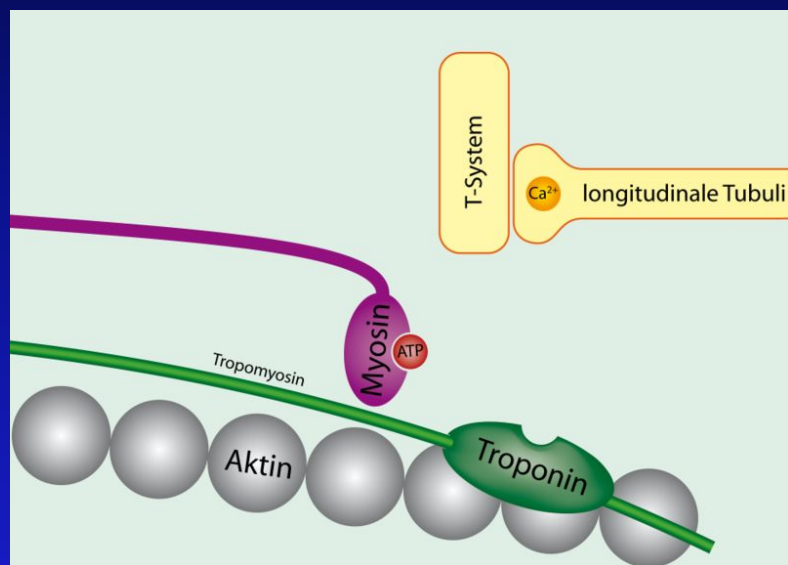
- частично гидролизованная АТФ (АДФ) связана с головками миозина.

Активация:

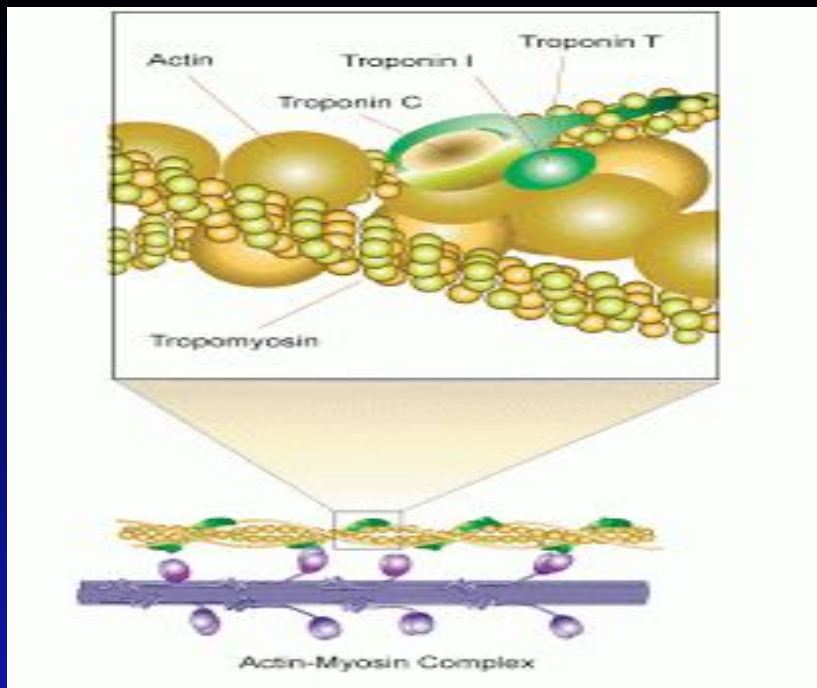
Потенциал действия - выделение Ca^{2+} из СР (рианодиновые рец.)

- Ca^{2+} + тропонин С - открытие мест связывания α -актина и миозина
- Образование **поперечных мостиков**
- Гребковые движения головок молекул миозина - скольжение филаментов друг относительно друга,
- выделение АДФ и неорганического фосфата - АТФ
- АТФ + головки миозина - разделение актина и миозина - частичный гидролиз АТФ АТФ-азой
 - разрыв связи актина-миозина и перескок мостика на другой участок

В клетках поперечнополосатых мышц в состав тонких нитей миофибрилл кроме актина и тропомиозина входит ещё и белок тропонин, состоящий из трех субъединиц, каждая из которых выполняет свою функцию в процессе сокращения. Тропонин содержится в скелетных мышцах и сердечной мышце, но некоторые элементы тропонина могут отличаться в разных типах мышечной ткани. Главное из этих отличий в том, что тропонин С в составе тропонина в скелетных мышцах имеет четыре места присоединения ионов кальция, тогда как у тропонина сердечной мышцы таких мест три.



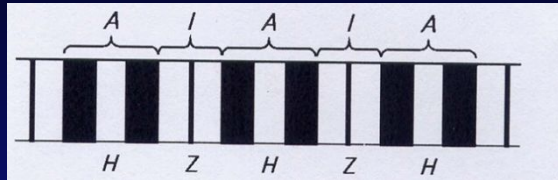
Тропонин присоединен к белку тропомиозину и расположен в желобке между актиновыми нитями в мышечном волокне. В расслабленной мышце тропомиозин блокирует место присоединения миозиновой головки к актину, предотвращая таким образом мышечное сокращение. Когда на мышечную клетку подается потенциал действия, стимулируя её сокращение, кальциевые каналы открываются в саркоплазматический ретикулум и выпускают ионы кальция в саркоплазму. Часть этого кальция присоединяется к тропонину, вызывая его структурное изменение, в результате которого тропомиозин сдвигается таким образом, что миозиновая головка может присоединиться к актиновой нити и вызвать мышечное сокращение.



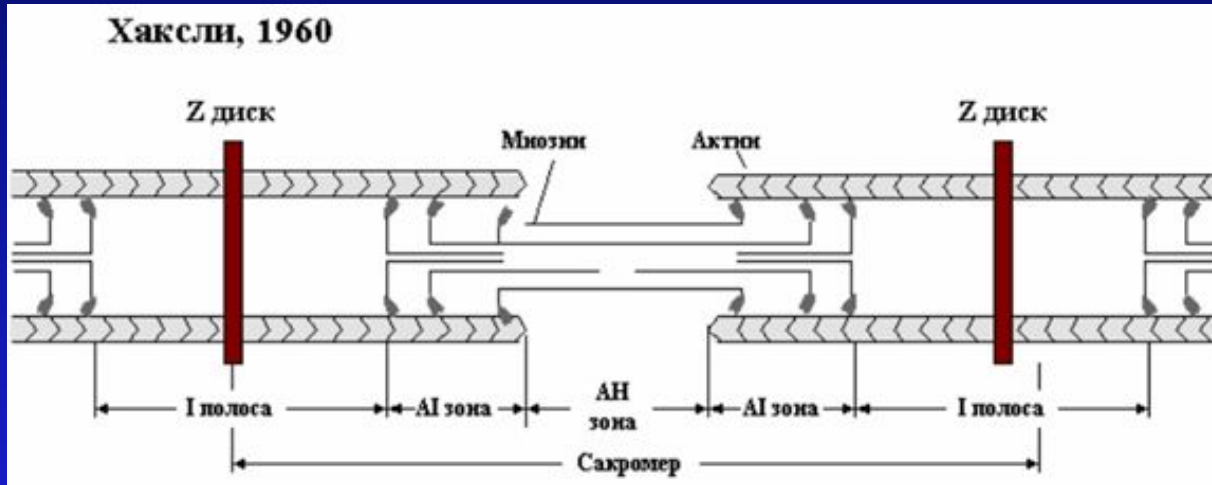
Молекула тропонина обладает высоким сродством к кальцию. Под его влиянием она изменяет положение тропомиозиновой нити на актиновой таким образом, что открывается активный центр, ранее прикрытый тропомиозином. К открывшемуся активному центру присоединяется поперечный мостик. Это приводит к взаимодействию актина с миозином. После образования связи миозиновая головка, ранее расположенная под прямым углом к нитям, наклоняется и протаскивает актиновую нить относительно миозиновой приблизительно на 10 нм.

Образовавшийся актин-миозиновый комплекс препятствует дальнейшему скольжению нитей относительно друг друга, поэтому необходимо его разъединение. Это возможно только за счет энергии АТФ. Миозин обладает АТФ-азной активностью, то есть способен вызывать гидролиз АТФ. Выделяющаяся при этом энергия разрывает связь между актином и миозином, и миозиновая головка способна взаимодействовать с новым участком молекулы актина. Работа мостиков синхронизирована таким образом, что связывание, наклон и разрыв всех мостиков одной нити происходит одновременно. При расслаблении мышцы активизируется работа кальциевого насоса, что понижает концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме; следовательно, связи между тонкими и толстыми нитями уже не могут образовываться. В этих условиях при растяжении мышцы нити беспрепятственно скользят относительно друг друга. Однако такая растяжимость возможна только в присутствии АТФ. Если в клетке отсутствует АТФ, то актин-миозиновый комплекс не может разорваться.

Структура и функционирование поперечнополосатой мышцы позвоночных.



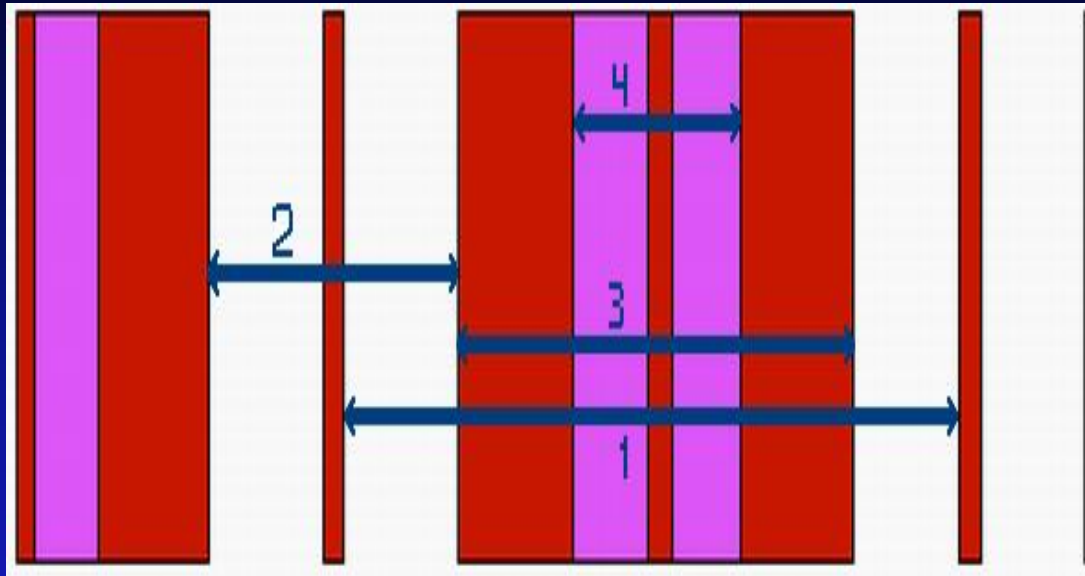
Диск I включает в себя только тонкие нити, а диск A – и толстые, и тонкие. В середине диска A видна светлая полоска, называемая H-зоной. Она не имеет тонких нитей. Диск I разделен тонкой полосой Z, которая представляет собой мембрану, содержащую структурные элементы, скрепляющие между собой концы тонких нитей. Участок между двумя Z-линиями называется *саркомером*.



При сокращении мышцы длина актиновых и миозиновых филаментов не изменяется. Происходит лишь их смещение относительно друг друга: тонкие нити задвигаются в промежуток между толстыми. При этом длина диска A остается неизменной, а диск I укорачивается, полоска H почти исчезает.

Существует два режима сокращения мышцы: *изотоническое* (изменяется длина волокна, а напряжение остается неизменным) и *изометрическое* (концы мышцы неподвижно закреплены, вследствие чего изменяется не длина, а напряжение).

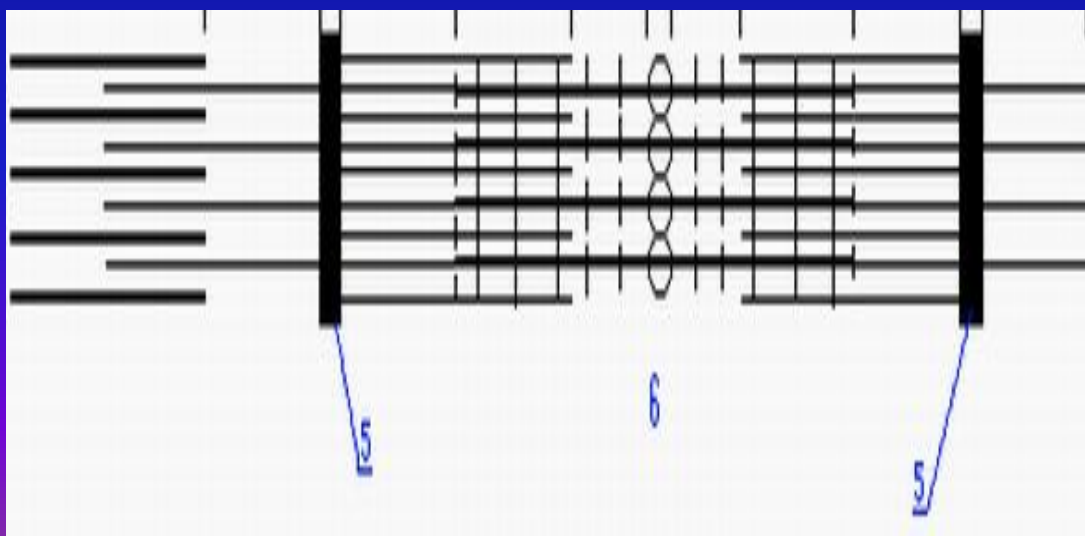
Схема строения миофибрилл



Схематическое изображение микрофотографии продольного среза мышцы:

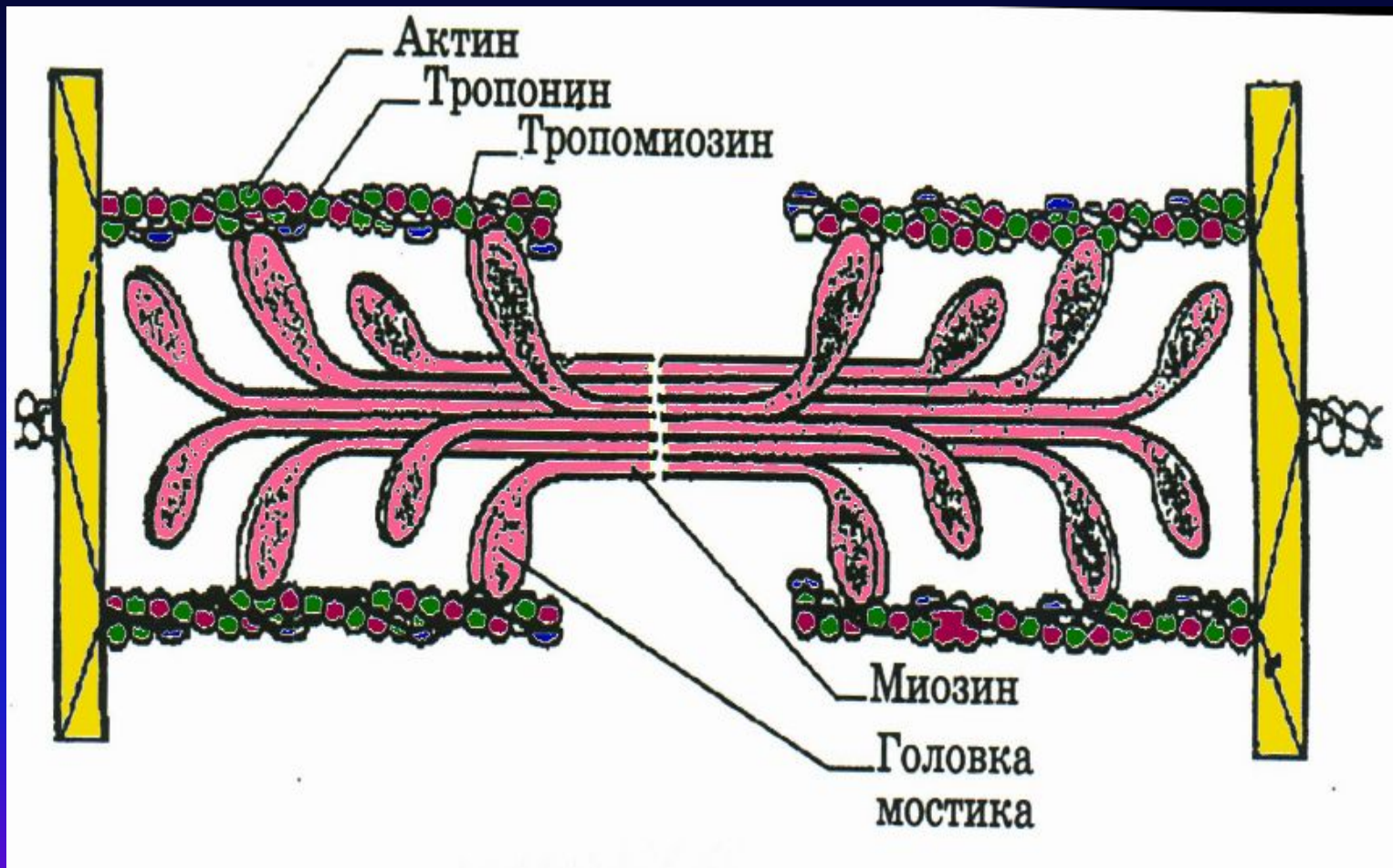
1. саркомер
2. I диск
3. А-диск
4. Н-зона

Схема расположения толстых (миозиновых) и тонких (актиновых) нитей, обуславливающего рисунок полос на микрофотографии.



5. Z-мембрана
6. псевдо-Н-зона

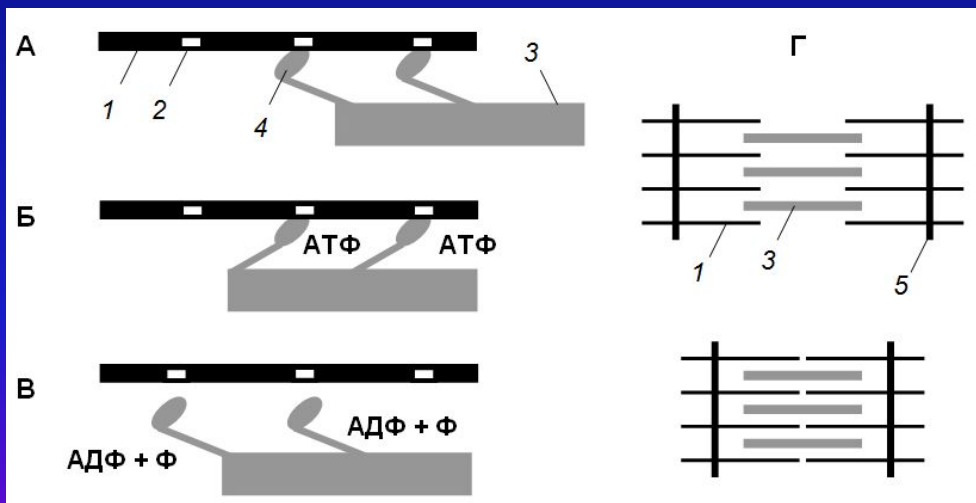
Микроструктура саркомера



Модель мышечного сокращения Хаксли

Согласно теории скольжения нитей, мышечное сокращение происходит благодаря скользящему движению актиновых и миозиновых филаментов друг относительно друга. Механизм скольжения нитей включает несколько последовательных событий.

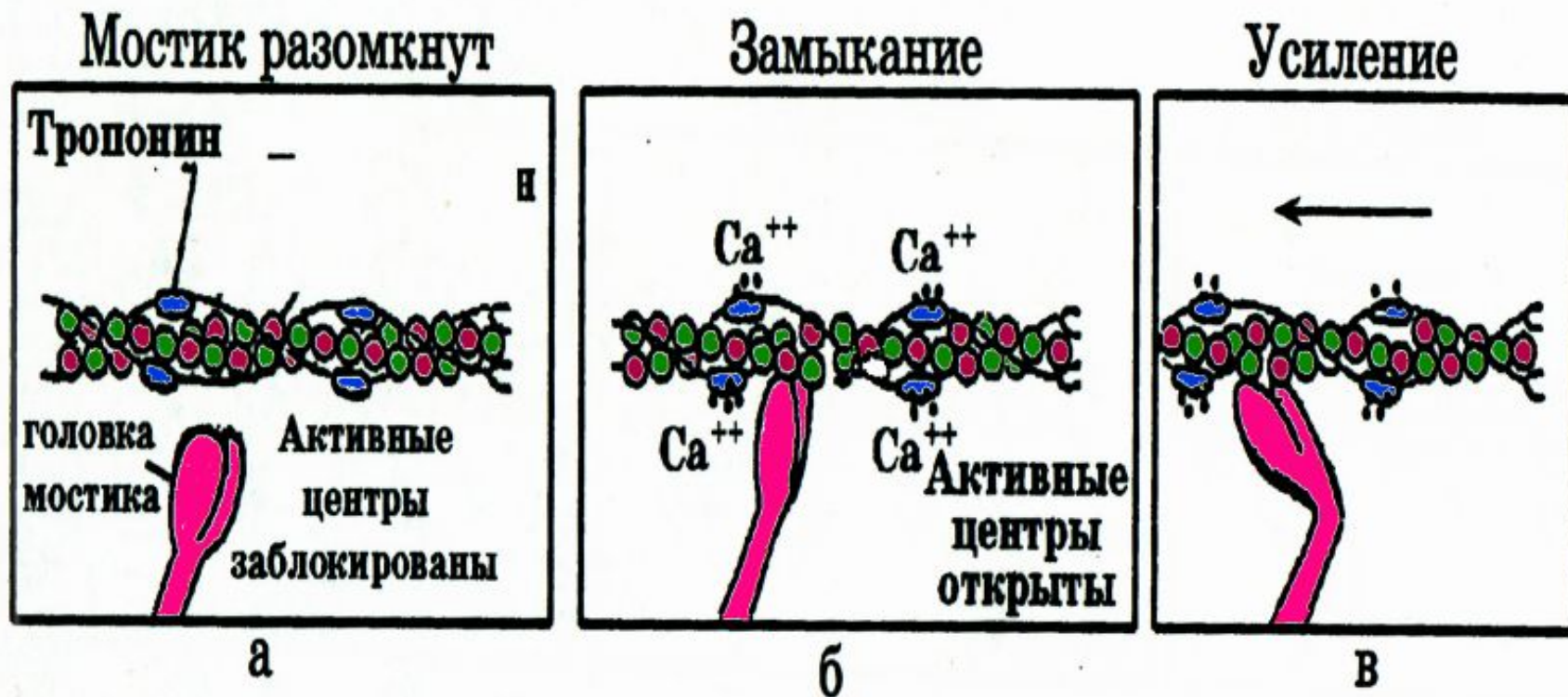
- Головки миозина присоединяются к центрам связывания актинового филамента (рис. А).
- Взаимодействие миозина с актином приводит к конформационным перестройкам молекулы миозина. Головки приобретают АТФазную активность и поворачиваются на 120° . За счет поворота головок нити актина и миозина передвигаются на «один шаг» друг относительно друга приблизительно на 10 нм (рис. Б).
- Рассоединение актина и миозина и восстановление конформации головки происходит в результате присоединения к головке миозина молекулы АТФ и ее гидролиза в присутствии Ca^{2+} (рис. В).



Цикл «связывание – изменение конформации – рассоединение – восстановление конформации» происходит много раз, в результате чего актиновые и миозиновые филаменты смещаются друг относительно друга, Z-диски саркомеров сближаются и миофибрилла укорачивается

1 – актиновый филамент, 2 – центр связывания,
3 – миозиновый филамент, 4 – головка миозина, 5
– Z-диск саркомера.

Молекулярный механизм мышечного сокращения. Модель скользящих нитей.



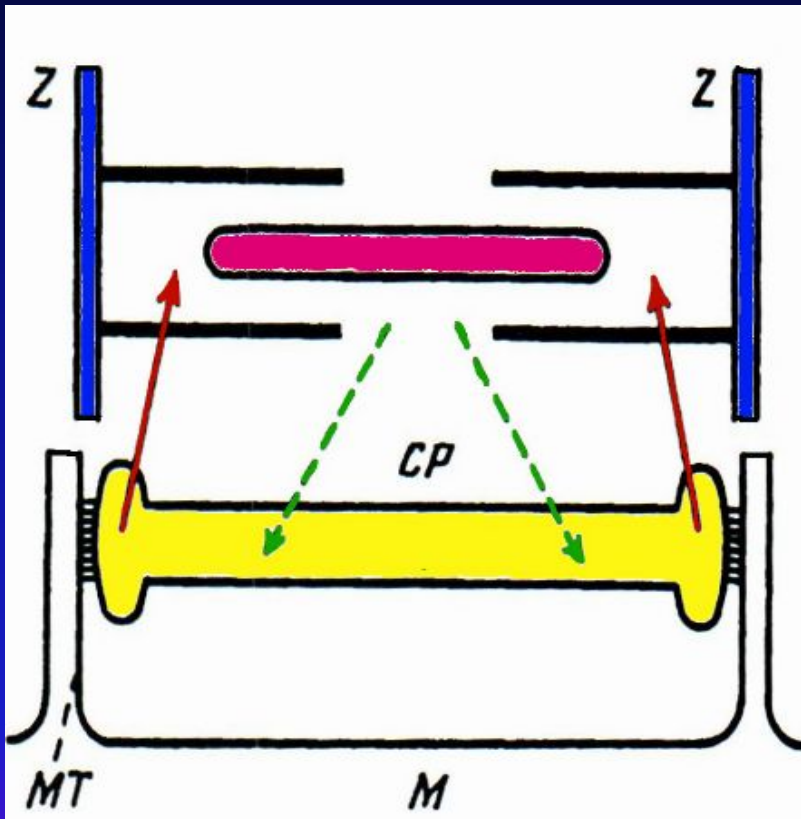
Основные положения модели скользящих нитей

- 1) Длина нитей актина и миозина в ходе сокращения не меняется.
- 2) Изменение длины саркомера при сокращении – результат относительного продольного смещения нитей актина и миозина.
- 3) Поперечные мостики, отходящие от миозина, могут присоединяются к комплементарным центрам актина. Мостики прикрепляются к актину не одновременно.
- 4) Замокнувшиеся мостики подвергаются структурному переходу, при котором они развивают усилие, после чего происходит их размыкание.
- 5) Сокращение и расслабление мышцы состоит в нарастании и последующем уменьшении числа мостиков, совершающих цикл замыкание-размыкание.
- 6) Каждый цикл связан с гидролизом одной молекулы АТФ.
- 7) Акты замыкания-размыкания мостиков происходит не зависимо друг от друга.

Структурные элементы сократительного аппарата мышечных волокон (длина около 5 см)

Структурный элемент	Количество	Длина	Диаметр
Миофибрилла	1500 в мышечном волокне	~ 5 см	1000 нм
Саркомер	20000 в одной миофибрилле	2,5 мкм в покое	-
Толстая нить	500 в одном саркомере	1,6 мкм	16 нм
Молекула миозина	100 в одной толстой нити	0,15 мкм	2 нм
Тонкая нить	500 в одном саркомере	1 мкм	6 – 7 нм
Молекула G-актина	360 в одной тонкой нити	-	5,6 нм

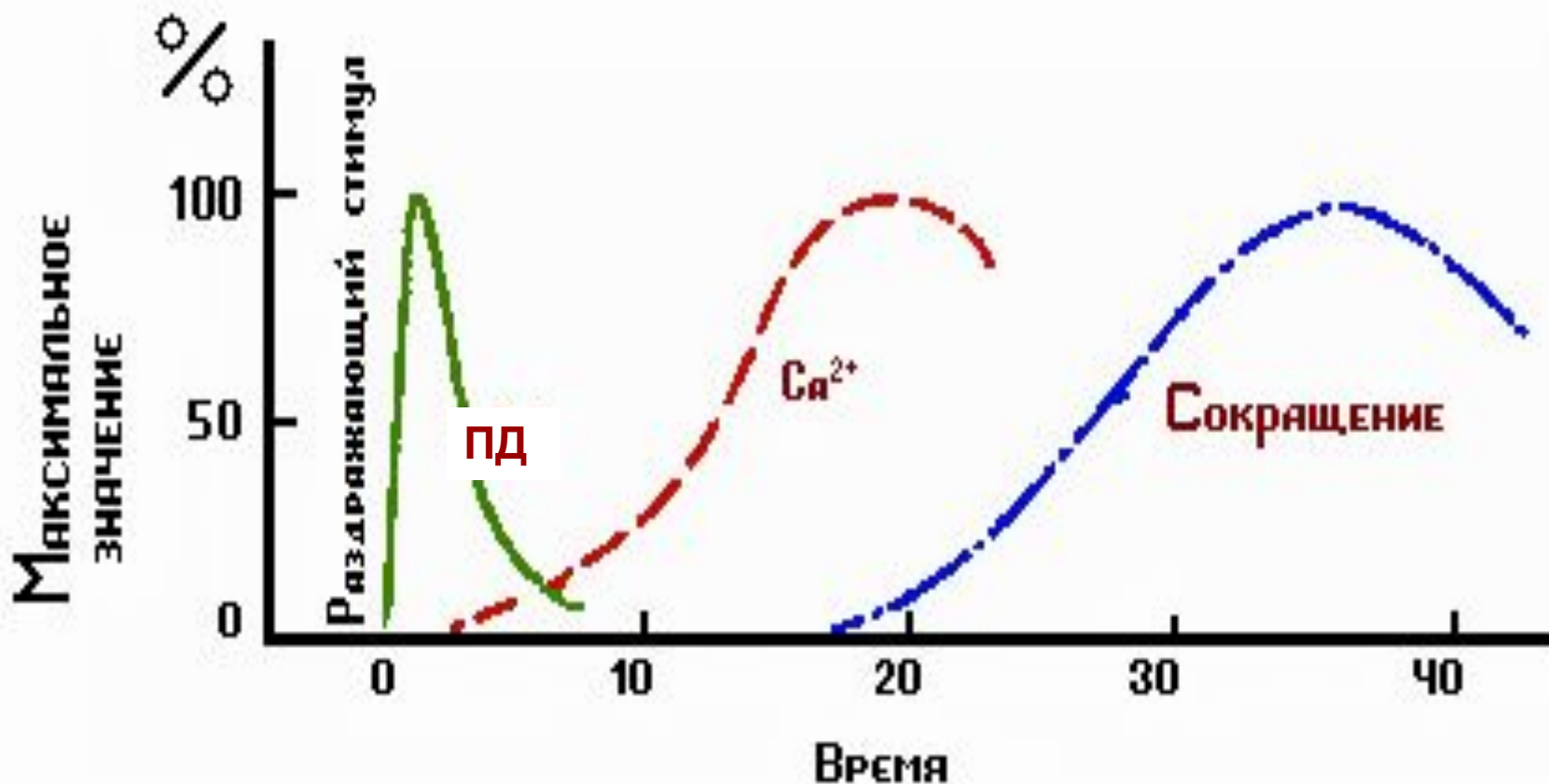
Схема структурного взаимоотношения миофибриллы и саркоплазматического ретикулума мышечного волокна (Кальциевый насос)



- М и МТ – плазматическая мембрана и мембрана Т-системы;
- СР – элемент саркоплазматического ретикулума, состоящий из продольной трубочки и конечных цистерн.
- Сплошные стрелки – выход ионов Ca^{2+} при активации волокна.
- Штриховые стрелки – аккумуляция ионов Ca^{2+} при расслаблении волокна.

Молекулярный механизм сокращения мышечного волокна состоит в том, что возникающий в области концевой пластинки потенциал действия распространяется по системе поперечных трубочек вглубь волокна, вызывает деполяризацию мембраны цистерн саркоплазматического ретикулума и освобождение из них Ca^{2+} . Свободные ионы Ca^{2+} в межфибрилярном пространстве запускают процесс сокращения.

Схема временной последовательности развития потенциала действия, освобождения ионов Ca^{2+} и развития изометрического сокращения мышцы



Итак, в результате электромеханического сопряжения

ПД, распространяясь вглубь волокна, запускает цикл поперечных мостиков:

распространение ПД внутрь клетки по Т-трубочкам

↑ внутриклеточного Ca^{++} (из межклеточного пространства, СР)

Ca^{++} + тропонин С

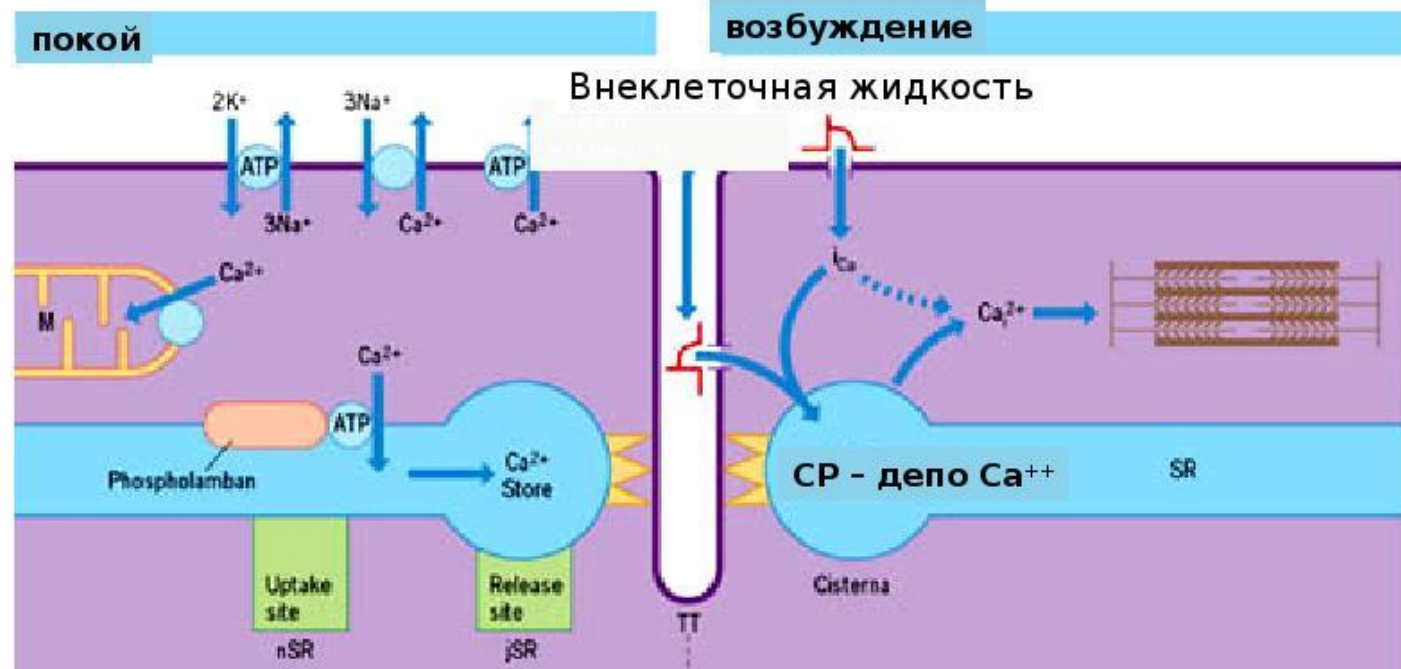
устранение блокирующего эффекта тропомиозина (открытие на актине участков связывания для миозина)

образование поперечных мостиков

скольжение филаментов

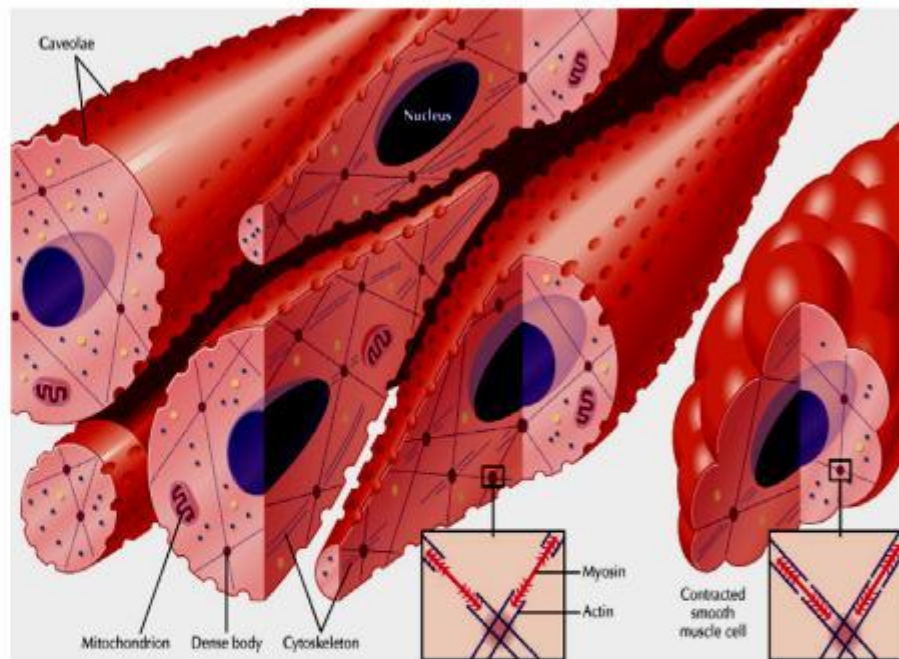
«Электромеханическое сопряжение» – это совокупность процессов, обуславливающих распространение потенциала действия вглубь мышечного волокна, выход ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, взаимодействие сократительных белков и укорочение мышечного волокна.

Электромеханическое сопряжение



Гладкие мышцы, структурно-функциональные особенности

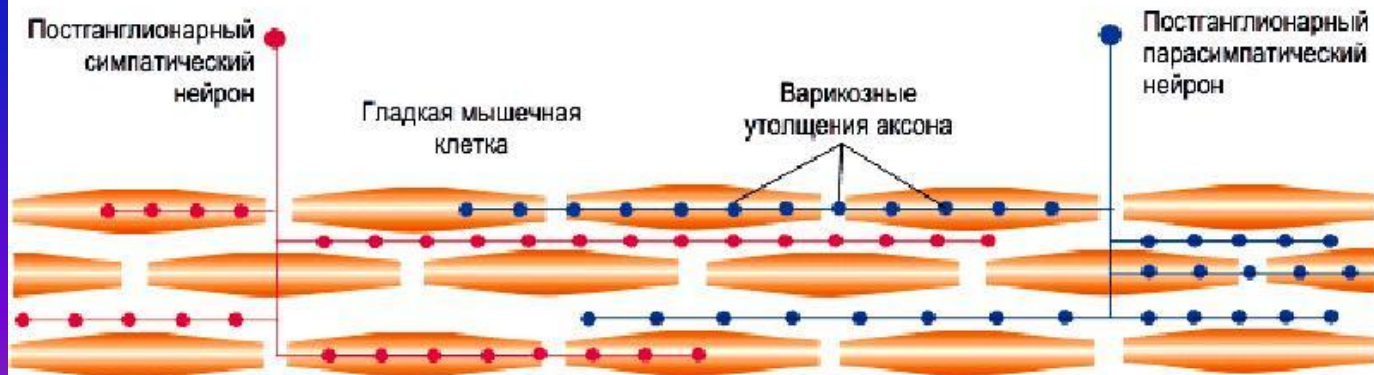
- тип неисчерченной мускулатуры внутренних органов
 - сокр. элементы не организованы в саркомеры;
 - актин крепится к клеточной мембране и плотным тельцам в клетке
 - основа сокращения - актин-миозиновые взаимодействия



— результат повышения внутриклеточного Ca^{2+} : из внеклеточной среды или внутриклеточных депо;

Гладкие Мышцы

- комплекс веретенообразных одноядерных клеток
- тесное примыкание клеток – наличие нексусов
- функционирует как синцитий – возбуждение легко передается на соседние клетки
- **особенности иннервации**
 - нет двигательной концевой пластинки,
 - аксон образует многочисленные ветви с **варикозными утолщениями**
 - содержат синаптические пузырьки с нейромедиатором,
 - нейромедиатор влияет сразу на несколько ГМК
 - одна ГМК может подвергаться воздействию нейромедиаторов от более чем одного нейрона.



Влияние нейромедиаторов и гормонов на активность ГМ

ГМК

- может либо увеличивать, либо уменьшать свое напряжение ,
- один и тот же нейротрансмиттер может вызывать в ГМК эффекты разного типа и противоположного характера – напр., НА ↑ сокращения ГМК сосудов, ↓ ГМК кишечника,
 - тип ответа (возбуждающий или тормозной) определяется мембранным рецептором,
- мембрана имеет рецепторы для различных гормонов,
- чаще в основе сокращение - изменения потенциала мембраны,
- Но... не всегда:
 - вторичные мессенджеры, напр., инозитолтрифосфат , могут вызывать освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума , вызывая сокращения без изменения мембранного потенциала.

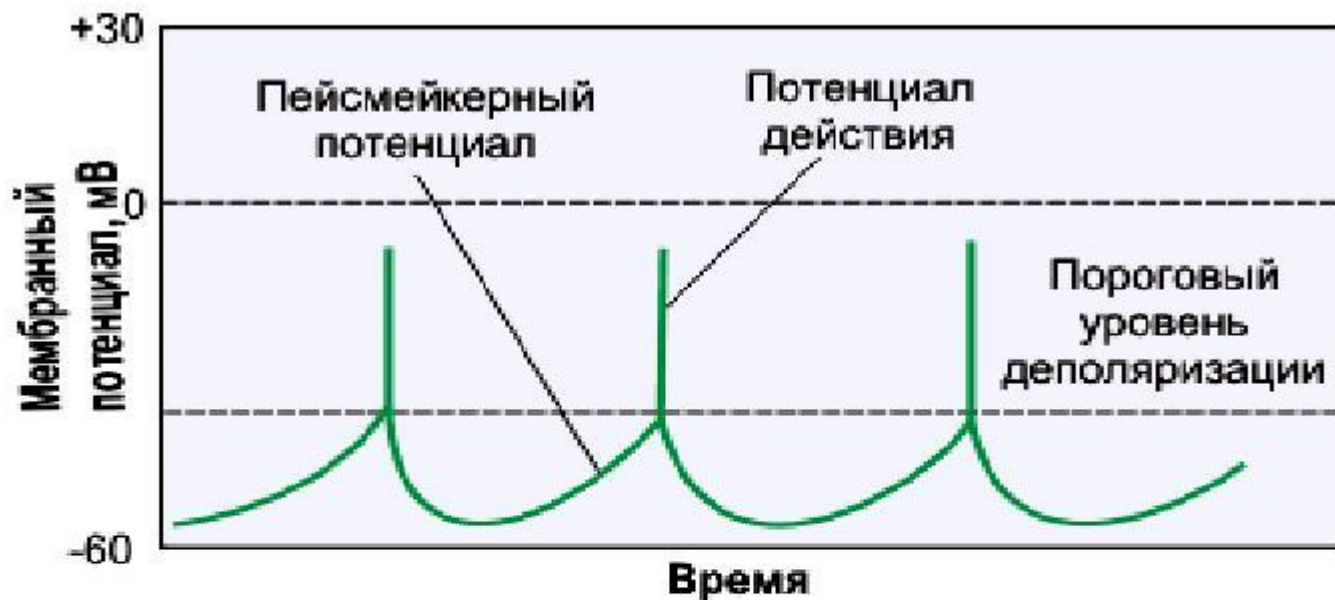
Влияние локальных факторов на активность гладкой мускулатуры

- Влияние локальных факторов
 - паракрины, кислотность (pH), содержание кислорода, PO_2 , ионы внеклет.жидкости,
 - модификация активности ГМК независимо от сигналов, передаваемых посредством нервов и гормонов.
 - паракрины, расслабляющие или сокращающие ГМК
 - напр., оксид азота (нервные окончания, эндотелий), эндотелин (эндотелий)
- Сокращение в ответ на растяжение
 - открываются механочувствительные ионные каналы - ПД,
- Уровень активности ГМК зависит от соотношения двух видов сигналов -
 - способствующих сокращению и расслабляющих

Мембранный потенциал покоя и потенциал действия ГМК

- абсолютное значение МПП
 - ниже (60-70 мВ) ,чем у поперечно полосатых МК
 - у ГМК, обладающих автоматией - 30-70 мВ
 - постоянные колебания
- потенциал действия м.б. двух типов
 - пикообразные (5-80 мс)
 - с выраженным плато (30 -500 мс) - напр., в матке, уретре, некоторых сосудах
- ионный механизм ПД
 - ведущая роль - ионы Ca^{2+}
 - кальциевые каналы - проницаемы и для Na^{+}
 - два типа Ca^{2+} каналов
 - потенциалчувствительные
 - хемочувствительные (исп. блокаторов - верапамид, нифедипин)

•



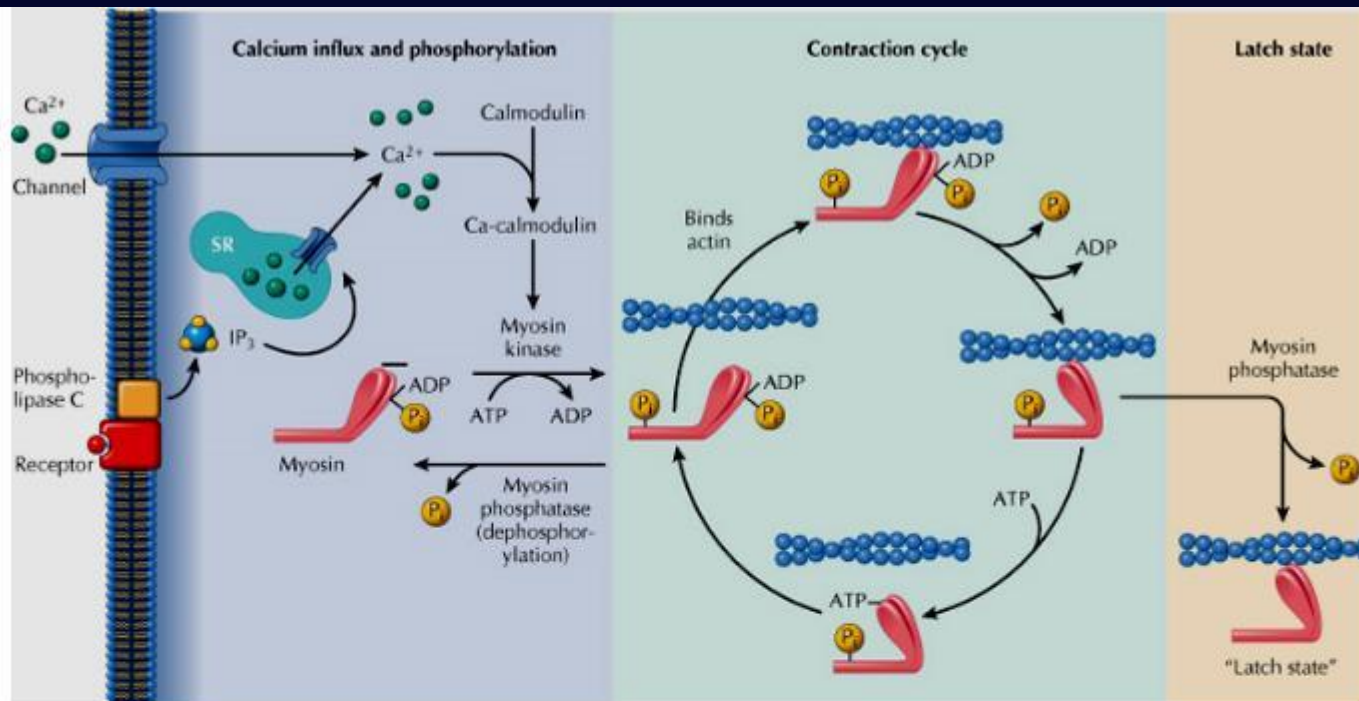
Генерирование потенциалов действия в гладком мышечном волокне в результате спонтанных деполаризаций мембраны (пейсмейкерных потенциалов).

Электромеханическое сопряжение в ГМК (1)

- ↑ концентрации ионов Ca^{2+} из двух источников → сокращение
 - саркоплазматического ретикулума ;
 - внеклеточной среды, Ca^{2+} входит через мембранные Ca-каналы.,
- В ГМК саркоплазматический ретикулум
 - развит слабее, чем в скелетной,
 - не имеет специфической организации, коррелирующей с расположением толстых и тонких филаментов,
- В ГМК отсутствуют Т-трубочки,
- наличие **кавеол** – инвагинаций клеточной мембраны
 - участвуют в электромеханическом сопряжении
 - вторичные мессенджеры в ответ на связывание внеклеточных лигандов с мембранными рецепторами - инициация высвобождения Ca^{2+} из СР

Ключевая роль в электромеханическом сопряжении внеклеточного Ca^{2+}

- два типа Ca^{2+} -каналов в мембране ГМК: потенциалзависимые и хемоуправляемые,
- небольшие размеры ГМК: быстрая диффузия Ca^{2+} к участкам связывания,
- удаление Ca^{2+} из цитоплазмы
 - активный транспорт в СР и во внеклеточную среду,
 - низкая скорость удаления Ca^{2+} → длительность сокращения до неск. с
- в ГМК в ответ на стимулы активируется только часть поперечных мостиков
 - постепенная генерация напряжения ГМК по мере роста Ca^{2+} ,
- в некоторых ГМК - $[\text{Ca}^{2+}]$ достаточна для поддержания активности поперечных мостиков на определенном низком уровне даже в отсутствие внешних стимулов → тонус гладкой мышцы



Электромеханическое сопряжение в гладких мышцах

- Лиганд - сарколемма - деполяризация мембраны - \uparrow Ca^{2+} (каналы или активация фосфолипазы C - ИФЗ - СР - выделение Ca^{2+} .)
- Ca^{2+} + кальмодулин - активация миозин киназы- инициация актин-миозиновых взаимодействий.
- сокращение на фоне повышенного Ca^{2+} .
- дефосфорилирование миозина миозинфосфатазой - поддержание сокращения без дальнейшего гидролиза АТФ.

- скорость скольжения и расщепление АТФ в ГМК в 100 - 1000 раз ниже, чем у поперечнополосатых мышц
 - ГМ приспособлены для длительного сокращения, не приводящего к утомлению и значительным энергозатратам,
- **функциональные особенности ГМ:**
 - способность осуществлять относительно медленные движения и длительные тонические сокращения,
 - часто - ритмический характер сокращения ГМ стенок полых органов: желудка, кишечника, протоков пищеварительных желез, мочевого пузыря, желчного пузыря,
 - обеспечивают перемещение содержимого этих органов (напр., в кишечнике),
 - длительные тонические сокращения ГМ в сфинктерах полых органов;
 - препятствуют выходу содержимого (напр., нахождение желчи в желчном пузыре и мочи в мочевом пузыре, формирование каловых масс в толстом кишечнике).

Все гладкие мышцы по способности к автоматии можно разделить на две группы:

1. Гладкие мышцы с миогенной активностью

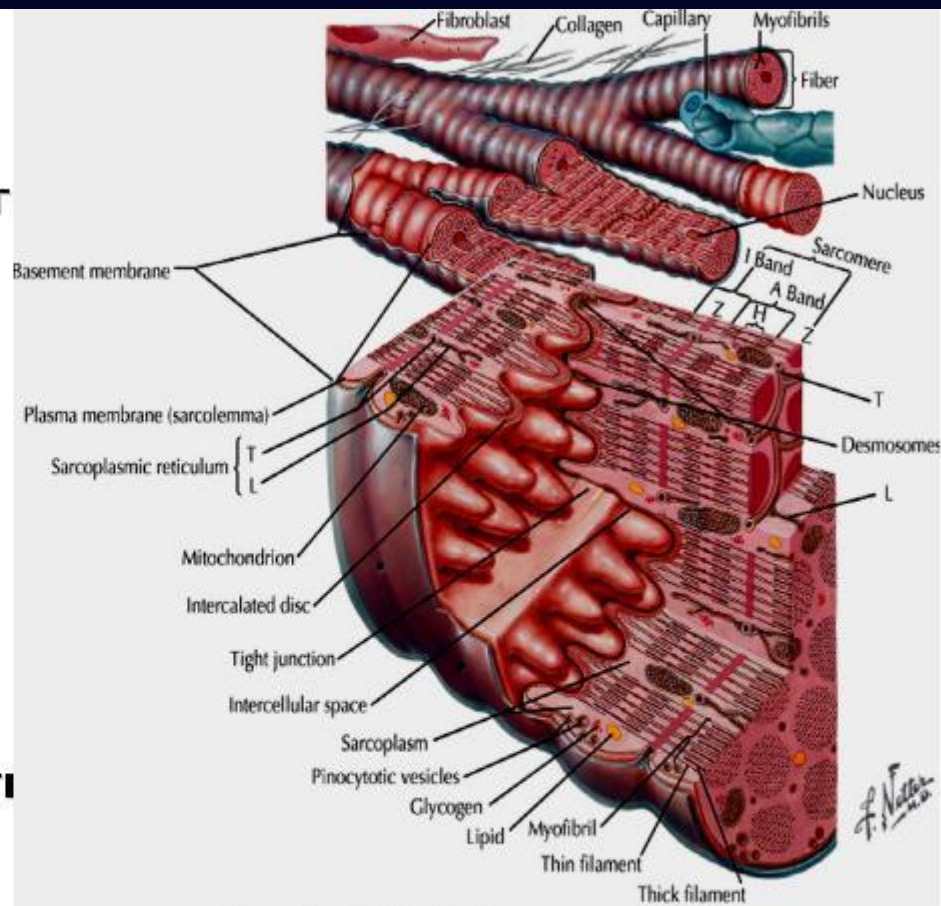
- ГМ кишечника – клетки с пейсмекерной активностью (Ca^{2+} - механизм)
- спонтанная медленная деполяризация (препотенциал)
 - суммация сокращений - гладкий тетанус (миогенный тонус мышц)

2. Гладкие мышцы без миогенной активности

- ГМ сосудов, семенных протоков, радужки
- нет спонтанной активности
- ПД под влиянием нейромедиаторов вегетативных нервов,
- тетанообразное сокращение

Структура сердечной мышцы

- поперечная исчерченность актин и миозин в саркомерах, как в скелетных мышцах
- использование внутри- и внеклеточного Ca^{2+}
- **диады:** Т-трубочки + СР
- **межклеточные контакты** - **нексусы** - распространение возбуждения и синхронизация сокращения сердечной мышцы



В сердце имеют место два типа ПД:

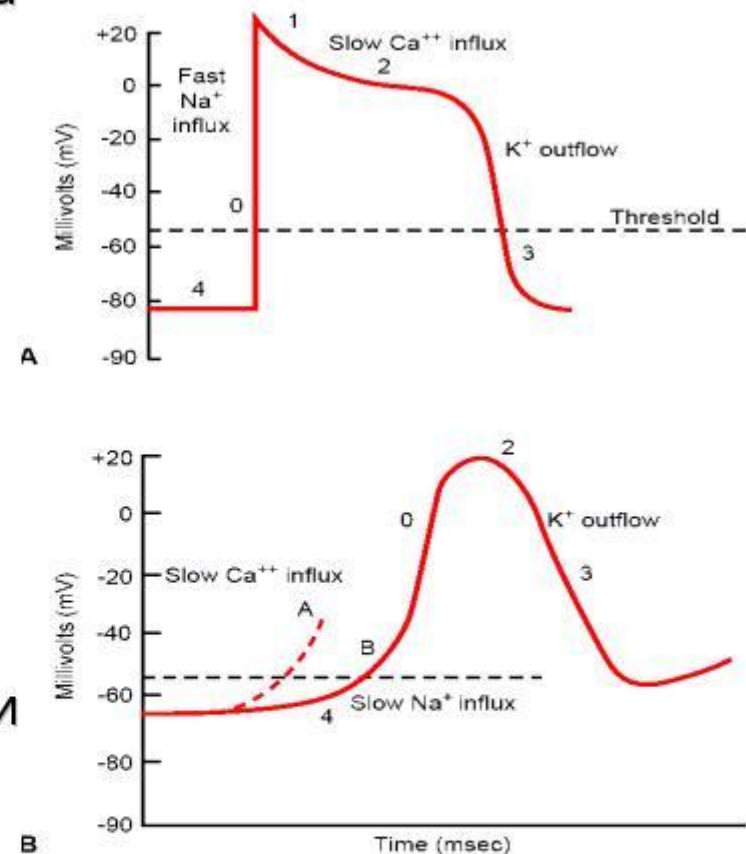
- быстрый ответ.
- медленный ответ

Быстрый ответ

- открытие быстрых Na-каналов кардиомиоцитов предсердий, желудочков
 - проводимость и сократимость!!!

Медленный ответ

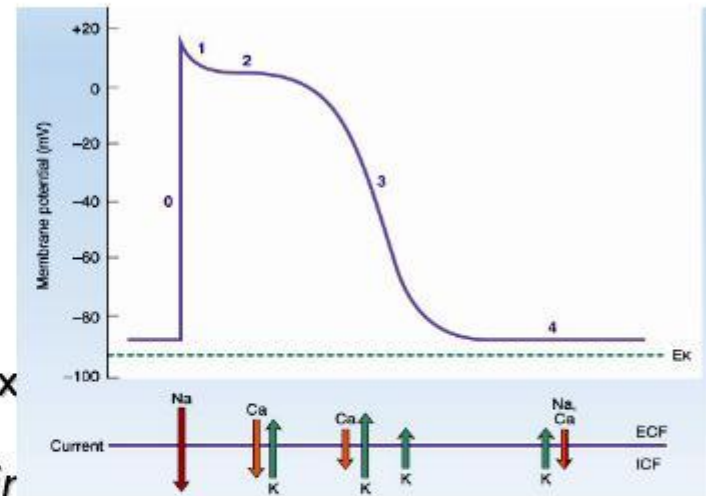
- инициируется медленными Na-K каналами (funny channel*) клеток СА узла (пейсмекер сердца) и АВ узла
 - автоматия!



- Модификация ритма - ивабрадин (ингибитор F-каналов - ↓ЧСС и ПО2 без влияния на миокардиальную проводимость)

ПД миоцитов желудочков, предсердий

- фаза 0 - подъем (быстрая деполяризация)
 - ↑ Na⁺проницаемости (быстрые Na-каналы) – входящий Na-ток
- фаза 1 - начальная реполяризация
 - выходящий K⁺ток
 - ↓ проницаемости для Na⁺
- фаза 2 - плато
 - ↑ Ca²⁺ входящего тока при K⁺вых
 - медленный входящий Ca²⁺ток
 - L-тип каналов ("L" - *long-lasting*)
 - » блокируется нифедипином, верапамилем



- Сокращение сердечной мышцы медленнее чем скелетной, но быстрее чем гладкой
- Сердечная, как и гладкая, использует вне- и внутриклеточный кальций
 - скелетная мышца использует преимущественно внутриклеточный Ca^{2+} из СР
- В сердечной мышце Ca^{2+} связывается с тропонином как в скелетной, инициируя образование поперечных мостиков
- Пейсмекерная активность сердечной мышцы
 - автоматия миокарда

строение	Скелетные мышцы	Сердечная мышца	Гладкие мышцы
морфология	длинные; цилиндрические	ветвящиеся	Веретенообразные
ядро	Множественные, на периферии	одно (иногда два); центральное расположение	одно; центральное расположение
саркомеры	да; исчерченность	да; исчерченность	нет
T-трубочки	да; триады с СР	да; диады с СР	нет; кавеолы
Электрические связи клеток	нет	да; межклеточные плотные контакты (нексусы)	да; нексусы
регенерация	да; посредством	нет	да

Физиология	Скелетные мышцы	Сердечная мышца	Гладкие мышцы
потребность во внеклеточном Ca^{2+} для сокращения	нет	да	да
регуляция образования поперечных мостиков	Ca^{2+} связывается с тропонином	Ca^{2+} связывается с тропонином	Ca^{2+} -кальмодулин активация миозинкиназы и фосфорилирование миозина
Регуляция сокращения	Двигательные нейроны	Автономные нервы; β -адренергические агонисты	Автономные нервы; гормоны
Суммация	да	нет*	Да
Напряжение зависит от	да	да	да

Изменения мышечной ткани в процессе старения

- Снижение активности ионных насосов
 - ↓ внутриклеточного K^+ и ↑ Na^+ и Cl^-
- ↓ способность СР к депонированию и высвобождению Ca^{++}
- ↓ число рецепторов на ГМК к гормонам и медиаторам
- Волокна поперечно-полосатых мышц истончаются и ↓ в объеме
- Растет доля коллагеновых волокон в межмышечной соединительной ткани → ↓ эластичности мышц

Вследствие этого растет потребность в адекватной двигательной активности

Гипертрофия и атрофия

гипертрофия - увеличение мышечной массы:

- ↑ актина и миозина (простая гипертрофия миофибрилл),
- ↑ ферментов для гликолиза,
 - Е обеспечение кратковременных мощных сокращений.
- После ежедневных интенсивных силовых тренировок в течение 6 -10 недель,

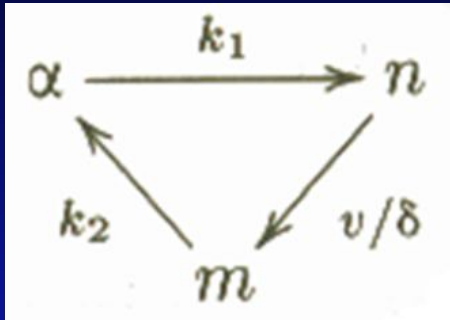
атрофия - снижение мышечной массы:

- при отсутствии нагрузок в течение многих недель,
 - скорость распада сократительных белков превышает скорость их восстановления.



Важными характеристиками мышцы являются сила и скорость сокращения. Уравнения, выражающие эти характеристики, были эмпирически получены А.Хиллом и впоследствии подтверждены кинетической теорией мышечного сокращения (модель Дещеревского).

Математическая модель Дещеревского основана на модели «скользящих нитей» Хаксли



В кинетической теории В. И. Дещеревского рассмотрена модель работы мостика с трехстадийным кинетическим циклом, включающим одно замкнутое состояние мостика и два разомкнутых — тянущее n при $x > 0$ и тормозящее m при $x < 0$

$$\begin{cases} \frac{dn}{dt} = k_1(\alpha - n - m) - \frac{n}{\delta}, \\ \frac{dm}{dt} = \frac{n}{\delta} - k_2 m, \end{cases}$$

Кроме того, рассматривая предельный случай, константы скоростей обратных переходов в цикле мостика можно не учитывать, так как они пренебрежимо малы. Постулируется, что и развиваемая сила и константы скоростей переходов между стадиями цикла не зависят от координаты мостика. В соответствии с циклом модели для числа тянущих (n) и тормозящих (m) мостиков Дещеревский записал систему обыкновенных дифференциальных уравнений:

где α — полное число доступных для замыкания мостиков при длине 0,5 саркомера, δ — скорость скольжения нитей, β — длина зоны, в которой мостик развивает тянущую силу, k_1 — среднее значение константы скорости замыкания свободных мостиков, k_2 — константа скорости распада тормозящих мостиков.

Уравнение мышечного сокращения Хилла

Выведено английским физиологом А. В. Хиллом в 1938, выражает изменение скорости сокращения мышцы в зависимости от её нагрузки.

$$(P + a)(v + b) = b (P_0 + a) = a(v_{max} + b),$$

где v — скорость сокращения мышцы при нагрузке P , P_0 — максимальное значение изометрической силы при электрическом (тетаническом) раздражении всей мышцы, v_{max} — максимальная скорость укорочения мышцы; константы a и b — эмпирические величины. Константа a имеет размерность силы и равна около $4 \cdot 10^5$ дин/см² поперечного сечения мышц различных видов, а константа b имеет размерность скорости (выражается в см/сек или l_0 /сек, где l_0 — начальная длина мышцы) и для разных мышц различна.

В более общем виде эту закономерность выразили в 1953 английские учёные Б. С. Эббот и Д. Р. Уилки. Если сокращающаяся мышца имеет длину l в момент времени t , то скорость её укорочения — dl/dt определяется по формуле:

$$-dl/dt = (F_1 - F) b / (F + a),$$

где F — сила, которую преодолевает мышца, F_1 — максимальная сила мышц при той длине, при которой измеряется скорость её укорочения, a и b — константы. Эта формула модифицирована Уилки в 1956, что позволило рассматривать скорость сокращения мышцы ($-dx/dt$) при любой заданной нагрузке во время электрического сокращения всей мышцы:

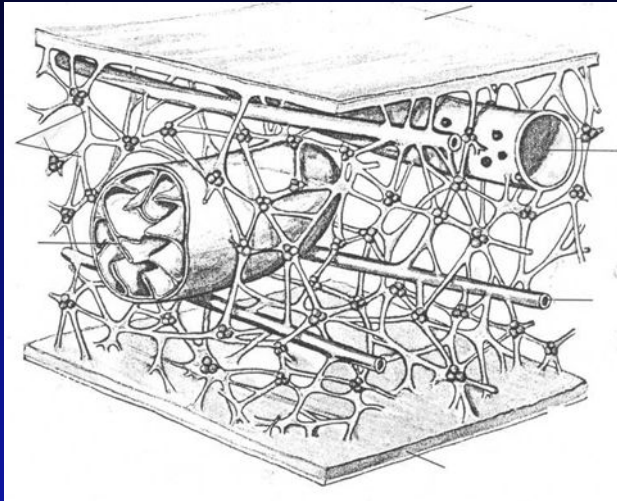
$$-\frac{dx}{dt} = b(F_0 - F_m)(F_m + a) - \frac{d}{dt} f_1(F_m)$$

где F_m — напряжение мышцы, пропорциональное электрическому (тетаническому) раздражению, $f_1(F_m)$ — характеристика зависимости напряжения от нагрузки для упругого элемента, соединённого последовательно, F_0 — изометрическое (тетаническое) напряжение.

Скорость сокращения уменьшается при понижении температуры; температурный коэффициент Q_{10} равен около 2,5. Даже при отсутствии силы, противодействующей сокращению, мышца укорачивается с ограниченной скоростью: если $F = 0$, то $-(dl/dt) = F_1 b / a$.

Немышечная подвижность

плазмалемма



Микро-
филаменты

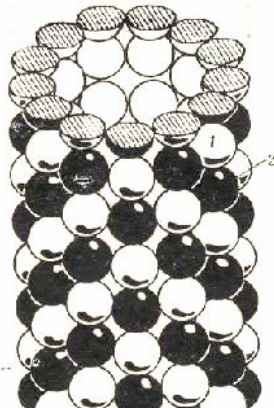
ЭПС

микротрубочка

Цитоскелет представлен микротрубочками, микрофиламентами и микрофибриллами (промежуточными филаментами).

МИТОХОНДРИЯ

· **Микротрубочки** представляют собой длинные полые неветвящиеся цилиндры диаметром 20 – 30 нм, которые образуют эластичную трехмерную сетку по всему объему цитоплазмы. Они собираются из глобулярных белков тубулинов в результате их полимеризации. Тубулин постоянно присутствует в цитоплазме, является субъединицей микротрубочек. В стенке микротрубочек насчитывается 13 субъединиц тубулина. Образование микротрубочек идет путем самосборки.



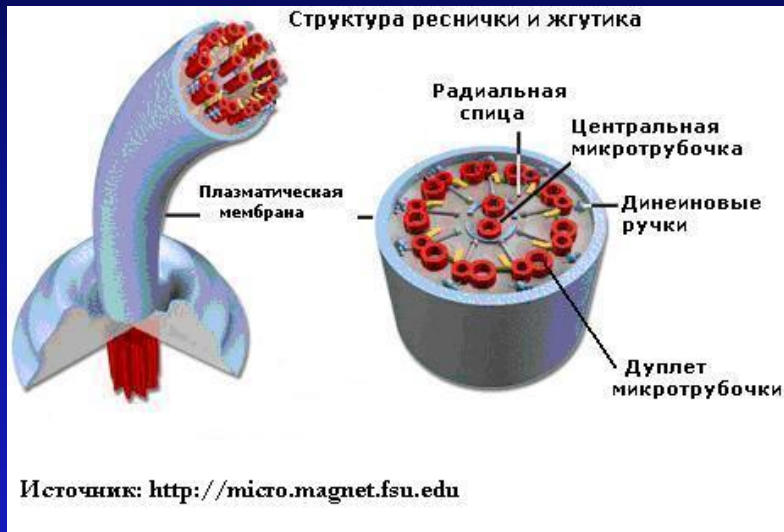
1 – α -тубулин;
2 – β -тубулин

Микротрубочки создают направление упорядоченного перемещения веществ в клетке. Встречаются в свободном состоянии в цитоплазме клеток или как структурные элементы жгутиков, ресничек, митотического веретена, центриолей. Микротрубочки разрушаются под воздействием колхицина.

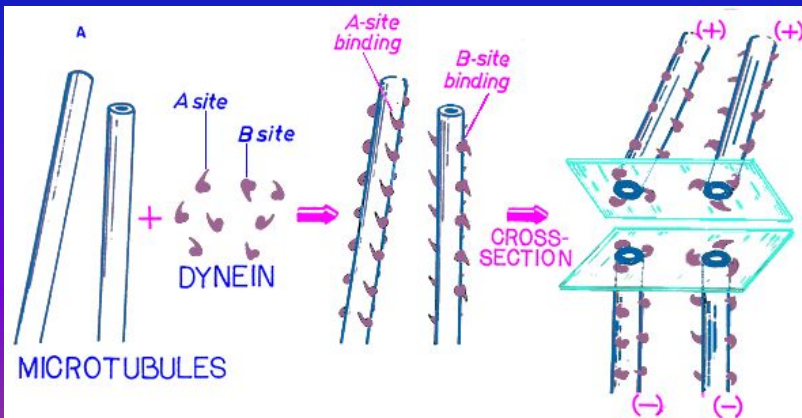
Характеристика	микротрубочки	микрофибриллы	микрофиламенты
Диаметр (нм)	20 – 25	8 – 10	4 – 6
Химический состав	тубулин	кератин, десмин, виментин и др.	актин, реже немышечный миозин
Белковая природа	глобулярный белок	фибриллярные белки	глобулярный белок (актин)
Физико-химические свойства	лабильные белки	стабильные белки	лабильный белок (актин)
Функции	1) опорно-каркасная; 2) формообразующая; 3) создают направление упорядоченного перемещения веществ в клетке	опорно-каркасная (укрепляют клетку, придают ей жесткость и упругость)	двигательная – сокращаясь, обеспечивают перемещение веществ в клетке

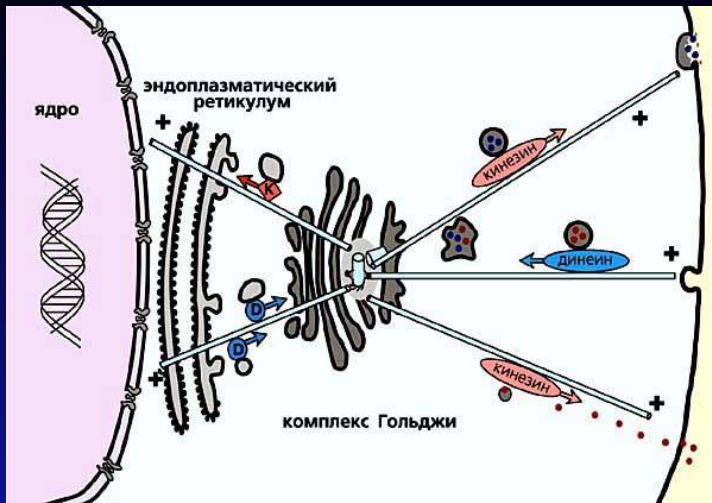
Молекулярные механизмы немышечной подвижности

Молекулярные моторы — общее название группы белков, способных двигаться по биополимерам, используя энергию распада АТФ или ГТФ. К ним относятся кинезины и динеины микротрубочек, миозины актиновых филаментов, а также белки, перемещающиеся вдоль нитей нуклеиновых кислот, например, полимеразы и белки, участвующие в репарации.

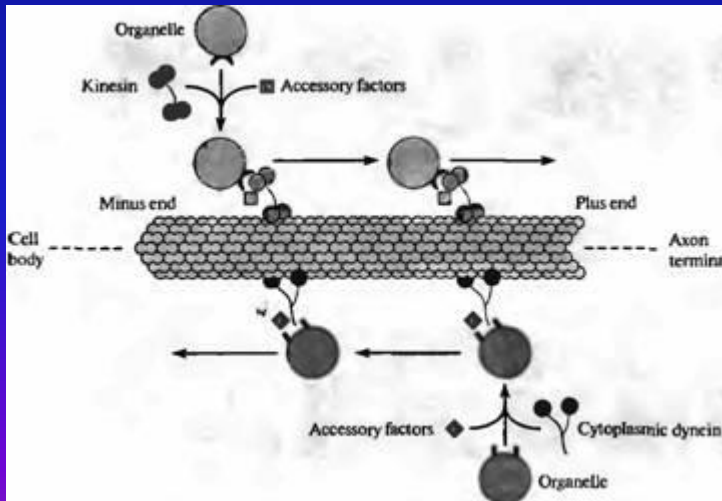


Эксперименты показали, что движение ресничек и жгутиков является результатом химически обусловленного "хождения" ответвлений динеина с одной микротрубочки А на соседнее подволоконно В соседней микротрубочки. Микротрубочки типа А и В в парах могут скользить друг по другу при конформационных переходах в динеинах, играющих роль внутренних и наружных «ручек», но радиальные спицы, связанные с внутренней капсулой, препятствуют свободному вращению и вызывают закручивание периферических трубочек относительно центральной пары. Тесный контакт этой составной конструкции с митохондриальной хондриосомой обеспечивает систему АТФ — субстратом АТФ-азно активных молекул динеина





Белки-моторы, ассоциированные с микротрубочками, участвуют в формировании митотического веретена и осуществляют направленный транспорт вдоль микротрубочек интерфазной сети. Транспорт в направлении к аппарату Гольджи осуществляет моторный белок динеин, доставку созревших в аппарате Гольджи белков по отходящим от centrosомы микротрубочкам все части клетки осуществляет моторный белок кинезин



Быстрый аксонный транспорт управляется динеином и кинезином. В аксоне микротрубочки стационарны и обладают полярностью: положительный конец направлен к аксонной терминали, а отрицательный — к телу клетки. Кинезин и цитоплазматический динеин вместе с дополнительными факторами прикрепляют органеллы и двигают их по направлению к аксонной терминали и телу клетки соответственно

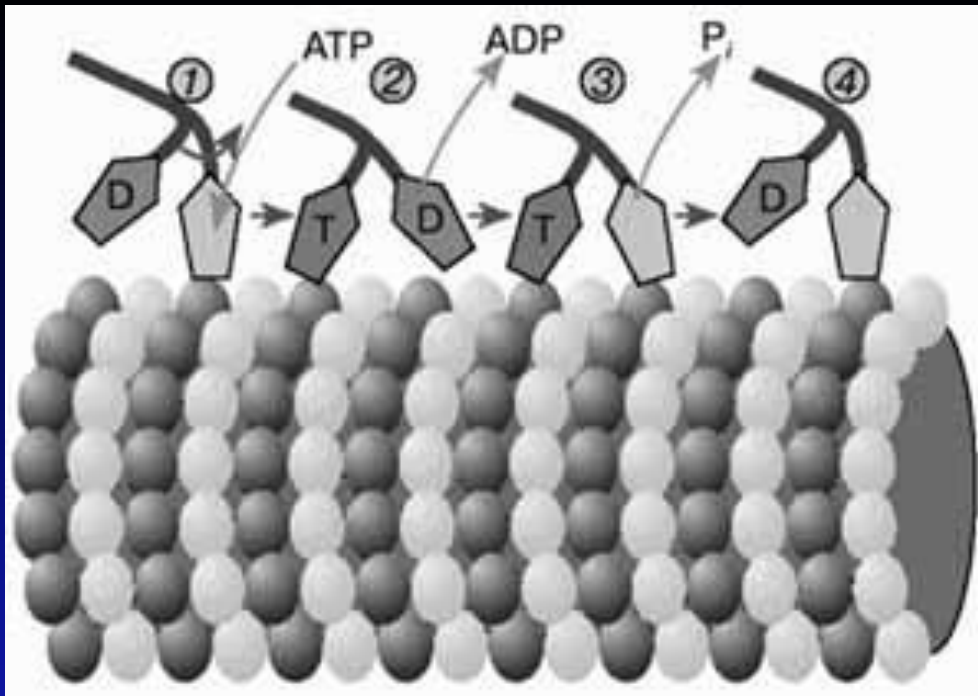


Схема перемещения молекулы кинезина вдоль микротрубочки, состоящей из мономеров тубулина

Буквами Т и D обозначены головки кинезина, с которыми связаны соответственно АТФ или АДФ.

В исходном положении (состояние 1) головка кинезина, не связанная с микротрубочкой, содержит молекулу АДФ. Другая головка, которая в это время контактирует с микротрубочкой, свободна от нуклеотидов. После связывания АТФ второй головкой изменяется конформация молекулы кинезина, в результате чего первая головка, содержащая АДФ, смещается вправо (переход 1--->2). После отсоединения АДФ свободная головка связывается с микротрубочкой (переход 2--->3). Затем происходит гидролиз АТФ и отсоединение фосфата (P_i), в результате чего головка, с которой связана молекула АДФ, отходит от микротрубочки (переход 3--->4)

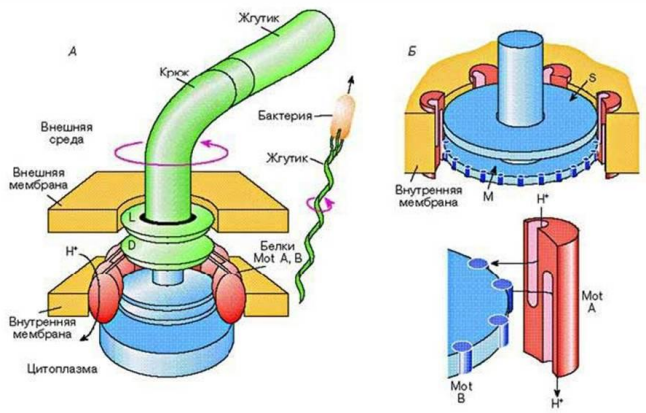
Каждая из двух головок кинезина обладает АТФазной активностью. Связывание и гидролиз молекулы АТФ в активном центре кинезина, а также последующие события, вызванные отсоединением АДФ и P_i от активного центра, сопровождаются изменением положений головок относительно тубулиновых мономеров, в результате чего кинезин перемещается вдоль микротрубочки. Работа головок кинезина хорошо скоординирована: связывание и гидролиз молекулы АТФ одной головкой димерного комплекса способствует освобождению молекулы АДФ из активного центра другой головки

Бактериальный жгутик

Бактериальный жгутик - это сложный наномеханизм, в чьем создании принимают участие около 240 различных белков. Он состоит из более 50 разных молекулярных частей, каждый из которых выполняет определённую функцию, такую как ротация двигателя, изоляция, приводной вал, очередность переключения регулятора, универсальная связка, спиралевидный пропеллер и т.д. Диаметр двигателя составляет всего 30-40 нм (1 нм = одна миллиардная метра), при этом его эффективность преобразования энергии превышает 95%. Важными узлами электромотора являются два диска (называемые M- и S- дисками), центры которых соединены с вращающимся стержнем, выступающим наружу. На периферии диска M находятся моторные белки Mot B. Белки Mot A встроены в мембрану и примыкают к краям дисков M и S; E - схема возможного расположения субъединиц Mot A и Mot B, образующих каналы, через которые протоны из периплазматического пространства переносятся в цитоплазму бактериальной клетки (модификация рисунка из книги: Stryer L., Biochemistry. N.Y.: Freeman and K^c). Вращающийся момент, вызывающий поворот ротора мотора, возникает за счет взаимодействия субъединиц Mot B с белковыми субъединицами Mot A, расположенными на статоре электромотора

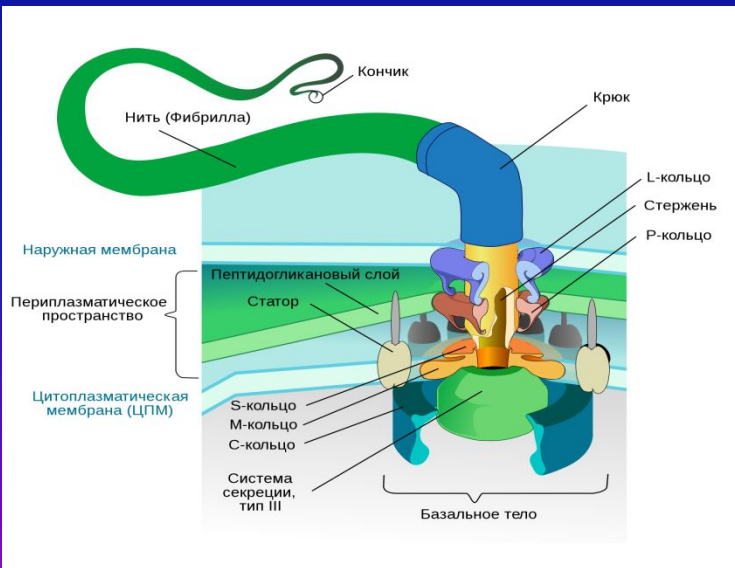
Источники: Тихонов А.Н. // СОЖ, 1999, No 6, с. 8-16, "Молекулярные моторы. Часть 1. Вращающиеся моторы живой клетки"

Бактериальный жгутик - это сложный наномеханизм, в чьем создании принимают участие около 240 различных белков. Он состоит из более 50 разных молекулярных частей, каждый из которых выполняет определённую функцию, такую как ротация двигателя, изоляция, приводной вал, очередность переключения регулятора, универсальная связка, спиралевидный пропеллер и т.д. Диаметр двигателя составляет всего 30-40 нм (1 нм = одна миллиардная метра), при этом его эффективность преобразования энергии превышает 95%. Важными узлами электромотора являются два диска (называемые M- и S- дисками), центры которых соединены с вращающимся стержнем, выступающим наружу. На краю диска M находятся многочисленные копии белка, названного Mot B. Несколько копий белка Mot A, который входит в состав статора, встроены в мембрану и примыкают к краям дисков M и S. Вращающийся момент возникает за счет взаимодействия субъединиц Mot B с белковыми субъединицами Mot A, расположенными на статоре электромотора. В состав субъединицы Mot A входят два протонных канала. В результате прохода протонов через белки Mot A и Mot B происходит вращение ротора. За одну секунду бактерия может перемещаться на расстояние, которое в 10 раз превышает ее собственную длину.



А – схематическое изображение электромотора, вращающего жгутики бактерий. Центры двух соосных дисков (M и S) соединены с вращающимся стержнем, выступающим наружу. На периферии диска M находятся моторные белки Mot B. Белки Mot A встроены в мембрану и примыкают к краям дисков M и S; Б – схема возможного расположения субъединиц Mot A и Mot B, образующих каналы, через которые протоны из периплазматического пространства переносятся в цитоплазму бактериальной клетки (модификация рисунка из книги: Stryer L., Biochemistry. N.Y.: Freeman and K^c). Вращающийся момент, вызывающий поворот ротора мотора, возникает за счет взаимодействия субъединиц Mot B с белковыми субъединицами Mot A, расположенными на статоре электромотора

Источники: Тихонов А.Н. // СОЖ, 1999, No 6, с. 8-16, "Молекулярные моторы. Часть 1. Вращающиеся моторы живой клетки"



Жгутики и реснички имеют сходное строение. Это вытянутые образования, длина которых варьирует от нескольких микрометров до нескольких миллиметров, а диаметр — от 0,1 до 0,5 мкм. Электронная микроскопия показала, что жгутик построен из девяти периферических и двух центральных фибрилл (рис. 12.20). Структуры «9 + 2» характерны для многих биологических систем, имеющих фибриллярное строение.

Белки жгутиков и ресничек пока недостаточно изучены. Установлена их АТФ-азная активность. Формы и частоты волнообразных движений, распространяющихся вдоль жгутика от основания к концу, зависят от концентрации АТФ. Белки являются сократительными, но отличными от миозина или актина.

Модельные теории работы жгутиков и ресничек рассматривают изменения конформационного состояния белковых сократительных единиц, когда до них доходит сократительная волна. В каждой единице происходит расщепление АТФ. В жгутиках и ресничках реализуется скольжение субфибрилл, «ручки» функционируют подобно мостикам в актомиозине мышц. Детальная молекулярная теория, количественно объясняющая волновое движение жгутиков и ресничек, еще не построена.

Сократительные белки идентифицированы и в других системах. Из сперматозоидов выделен сократительный АТФ-азный белок *спермазин*. В хвостовых структурах бактериофагов, как и в движущихся листьях растений (в частности, мимозы), также содержатся АТФ-азные сократительные белки.

При движении цитоплазмы в клетке водоросли *Nitella* сдвиговая сила генерируется на границе геля и золя. Наблюдается скольжение волокнистых структур относительно окружающего

золя. В амебах обнаружены пучки тонких нитей, выделены актино- и миозиноподобные белки. Можно думать, что за движение цитоплазмы ответственна система актомиозин — АТФ.

При амебоидном движении в псевдоподиях происходит сборка и разборка микротрубочек.

До недавнего времени казалось, что колесо могло быть создано только человеческим разумом — в ходе естественной эволюции не могло возникнуть макроскопическое устройство для вращения вокруг оси. Однако выяснилось, что нечто вроде колеса имеется даже у бактерии *Escherichia coli*. Каждая клетка *E. coli* имеет четыре длинных жгутика. Их вращательные движения позволяют клетке перемещаться. В основании жгутика, расположенном на клеточной стенке и мембране, имеется «колесо» — кольцо из 16 молекул белков в мембране, противостоящее сходному кольцу в клеточной стенке (схематический рис. 12.21). Вращение жгутика в результате вращения кольца, подобного шарикоподшипнику, происходит за счет энергии, выделяющейся при переносе протонов внутрь клетки. Если один протон должен пройти через

каждый белок для поворота жгутика на $360^\circ/16$, то для полного оборота требуется 256 протонов.

Плазмодий миксомицетов выполняет активные колебательные движения протоплазмы. Он содержит актин и миозин, весьма сходные с мышечными. Миозин плазмодия, однако, не образует толстых нитей, но лишь малые олигомеры. Тем не менее этот миозин взаимодействует с актином плазмодия. В плазмодии обнаружены тонкие пучки нитей, построенные из актина и миозина. Эти пучки появляются и исчезают, следуя за фазами колебаний. Ток протоплазмы регулируется ионами Ca^{2+} , по-видимому, с участием еще неизвестных регуляторных белков. Можно думать о сходстве движения протоплазмы с мышечным, однако отсутствие толстых нитей означает отсутствие тождества.

При митозе и мейозе происходит перемещение протоплазмы и хромосом. Митотический аппарат клетки состоит из видимых под микроскопом тяжей, соединяющих друг с другом центриоли и хромосомы с центриолями. Центриоли имеют структуру «9 + 2», подобную структуре жгутиков и ресничек. Показано, что жгутики сперматозоидов вырастают из центриолей и кинетохоров хромосом.

Белок митотического аппарата сходен с актином. Добавление АТФ вызывает медленное удлинение митотического аппарата. Пока не ясна непосредственная связь митотических движений с АТФ-азной активностью, и механизм работы митотического аппарата не известен.

Силы, формирующие зародыш при онтогенетическом развитии, генерируются цитоскелетом. Тем самым изучение механохимии цитоскелета имеет фундаментальное значение для понимания всех процессов индивидуального развития. Для исследования морфогенеза надо понять, как эти силы координируются во всей популяции клеток, с тем чтобы обеспечить правильную последовательность форм тканей. Об онтогенезе рассказано в § 17.9.

Есть все основания думать, что *механорецепция*, а также акустическая рецепция связаны с механохимическими процессами. Возможно, что механорецепция связана с механическим воздействием на ионные каналы в мембранах рецепторных клеток, с деформацией этих каналов. Ионные каналы можно трактовать как «векторные ферменты», преобразующие входящий ион (субстрат) в выходящий (продукт).

Одиночный механорецептор — *тельце Пачини* — изображен схематически на рис. 12.22. В состав рецептора входит нервное окончание, окруженное капсулой, состоящей из периферической и центральной зон. Периферическая зона состоит примерно из 30 замкнутых упругих оболочек. Центральная зона (внутренняя колба) содержит 60 плотно уложенных цитоплазматических слоев, разделенных «щелью», ориентированной вдоль длинной оси эллиптического сечения первого окончания. Модуль упругости оболочек периферической зоны составляет около 10^8 г/см² (108 Па), оболочки способны различать механическую силу в диапазоне 150—200 дин ($(1,5—2) \cdot 10^{-3}$ Н).

Тельца Пачини преобразуют механическое воздействие в нервные импульсы. В этом смысле их функция противоположна функции мышцы. Черниговский и сотрудники (1970) изучали характеристики этих преобразований. Максимальная чувствительность регистрируется для частоты 100—220 Гц, оптимальная частота следования потенциала действия совпадает с этим значением. Реализуется своего рода «биомеханический резонанс». Собственный период возбуждения рецептора составляет 9,6 мс, что соответствует той же периодичности раздражений порядка

100 Гц. Высказано предположение о том, что регулирование проницаемости плазматической мембраны первого окончания связано с участием сократительных белков. Установлено, что активный участок нервного окончания в области «щели» играет доминирующую роль в возникновении возбуждения. Показано, что в этой области происходит расщепление АТФ. Можно думать,

что мембрана содержит ориентированные молекулы белка, обладающие АТФ-азной активностью. Механический стимул вызывает конформационные изменения в этих молекулах и, следовательно, изменения их АТФ-азной активности.

Наиболее общее положение биологической механохимии состоит в ее обязательной связи с ферментативной активностью рабочих веществ — сократительных и регуляторных белков. Как мы видели (гл. 6), ферментативная активность определяется конформационными свойствами белка, электронно-конформационными взаимодействиями. Отсюда следует, что принудитель-

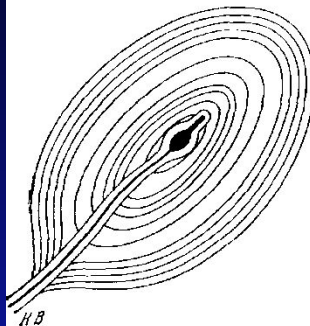


Рис. 12.22. Схема тельца Пачини (нв — первое волокно)

ное конформационное изменение, вызванное механическим воздействием на белок, должно менять его ферментативную активность. Это доказано прямыми опытами. При деформации миофила в гидродинамическом поле динамооптиметра (с. 83) меняется его АТФ-азная активность. Ультразвук сильно влияет на активность ферментов.

В принципе сходные процессы реализуются, вероятно, и при акустической рецепции.

Сократительные белки, прежде всего актин, фигурируют и в ряде других клеток и тканей. Актин составляет около 20% всего белка в нейронах цыпленка. Актин или актиноподобный белок присутствует в эмбриональной линзе, легких, коже, сердце, поджелудочной железе, почках и в мозговой ткани цыпленка. Актино- и миозиноподобные белки выделены из тромбоциты человека, из комплекса сократительных белков в тромбоцитах человека.

Эти факты подтверждают общее положение о необходимости механического движения в жизненных процессах и о сходстве механизмов этого движения в самых разнообразных биологических системах.