

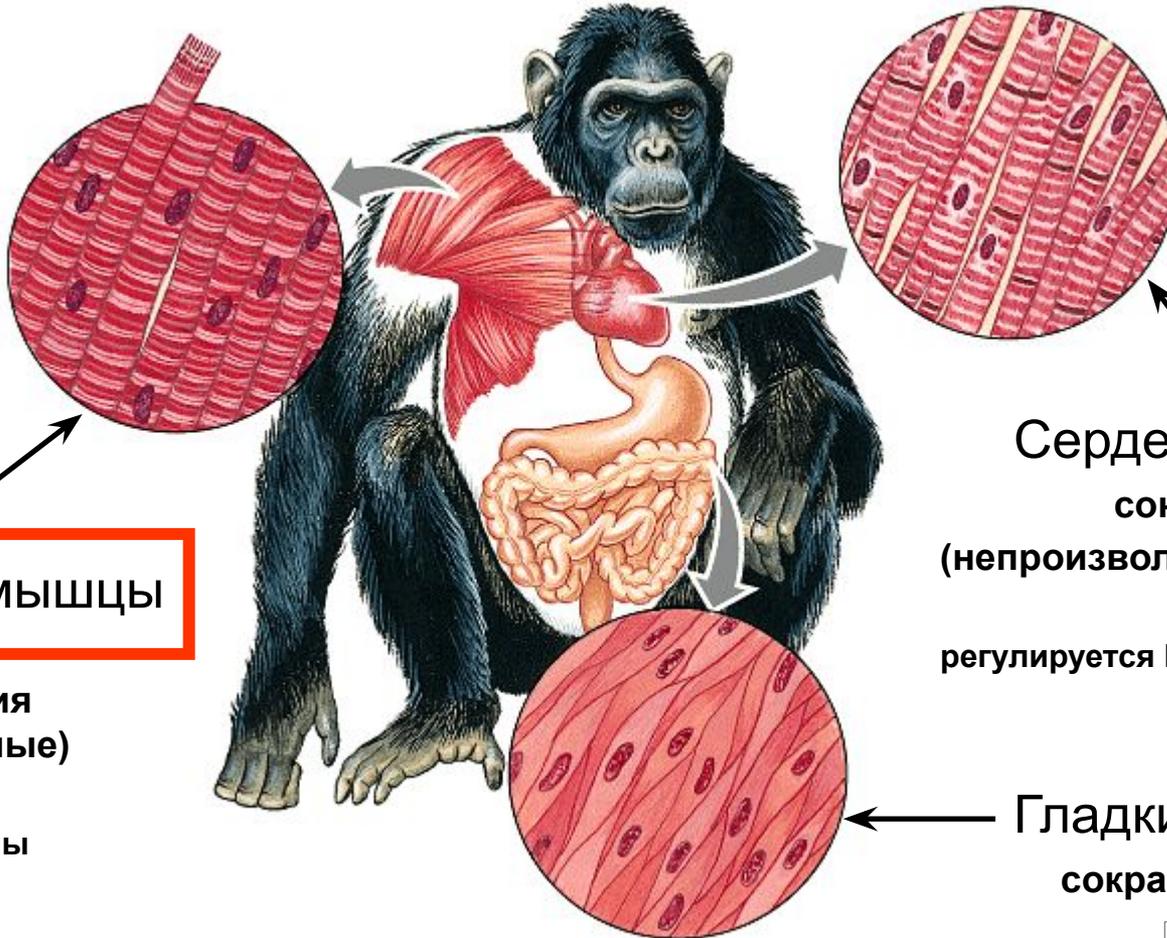
ОСНОВЫ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ

- Структура и функционирование скелетной мускулатуры
- Структура и функционирование гладкой мускулатуры

Типы мышечной ткани

все типы – генерация силы / совершение работы



Скелетные мышцы

сокращения
(произвольные)



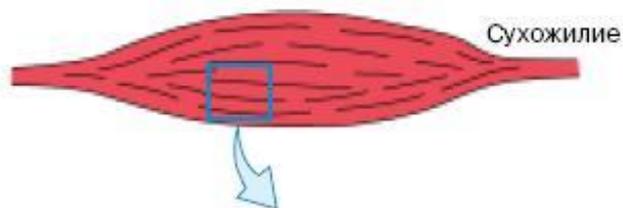
мотонейроны

Сердечная мышца
сокращения
(непроизвольные - автоматия)
□
регулируется ВНС, гормонами и др.

Гладкие мышцы
сокращения
□
ВНС, гормоны и др. сигналы

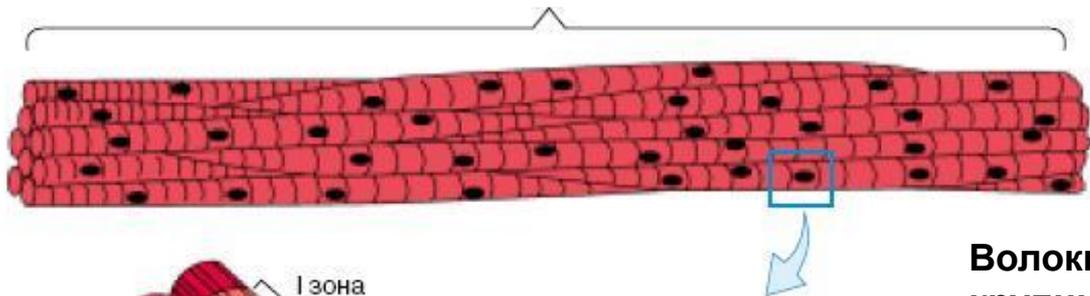
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Поддержание позы
Локомоция
Речь
Дыхание
и др.



МЫШЦА (пучки мышечных волокон, покрытые соединительной тканью - эпимизием)

Пучки мышечных волокон (каждый покрыт перемизием – сосуды + нервы)



Уровни организации скелетной мышцы

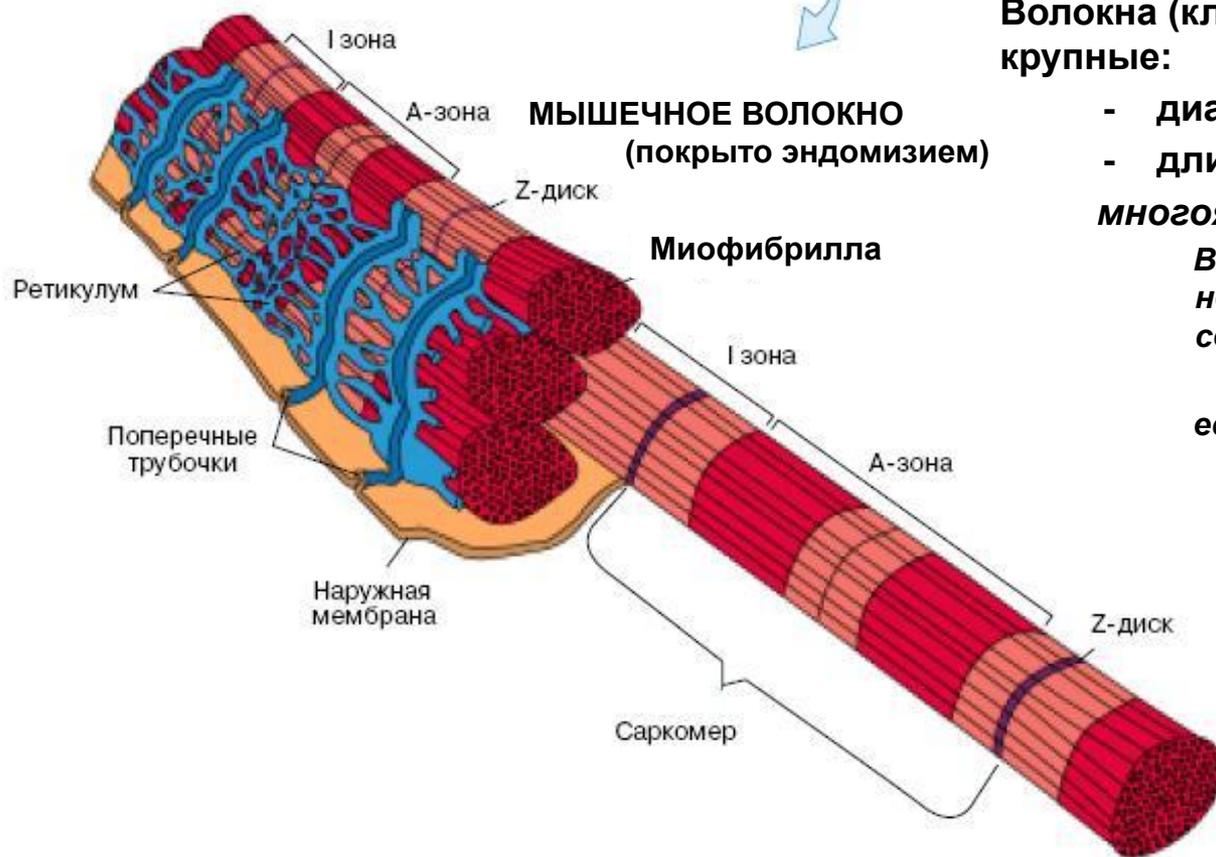
Волокна (клетки) скелетных мышц очень крупные:

- диаметр - до 100 мкм,
- длина - до 10 см и более

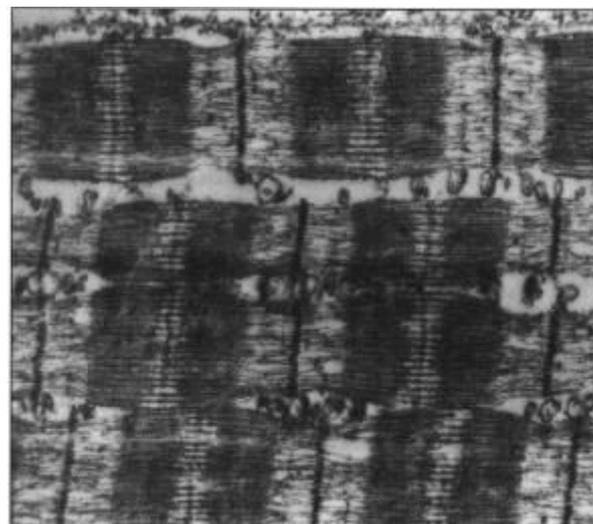
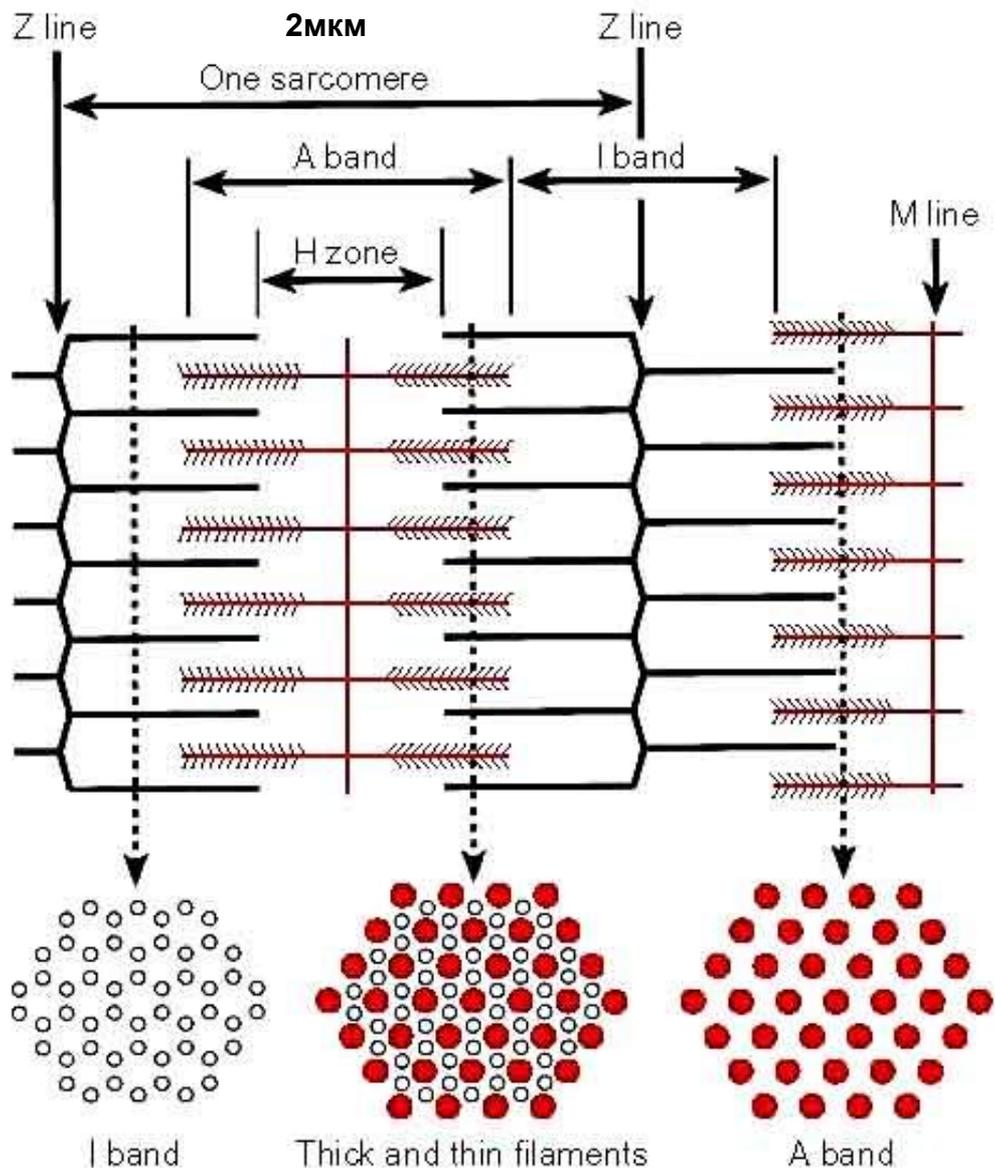
многоядерные

В процессе развития сливаются несколько миобластов и их ядра сохраняются

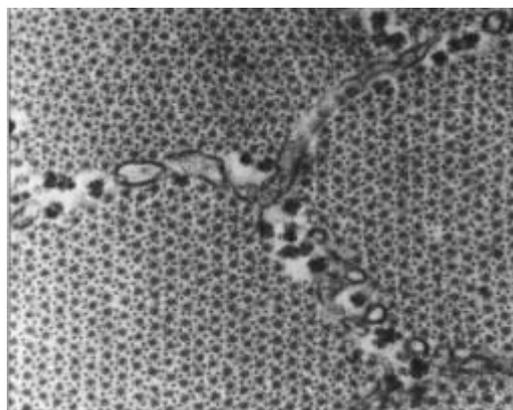
есть клетки-сателлиты для «ремонта»



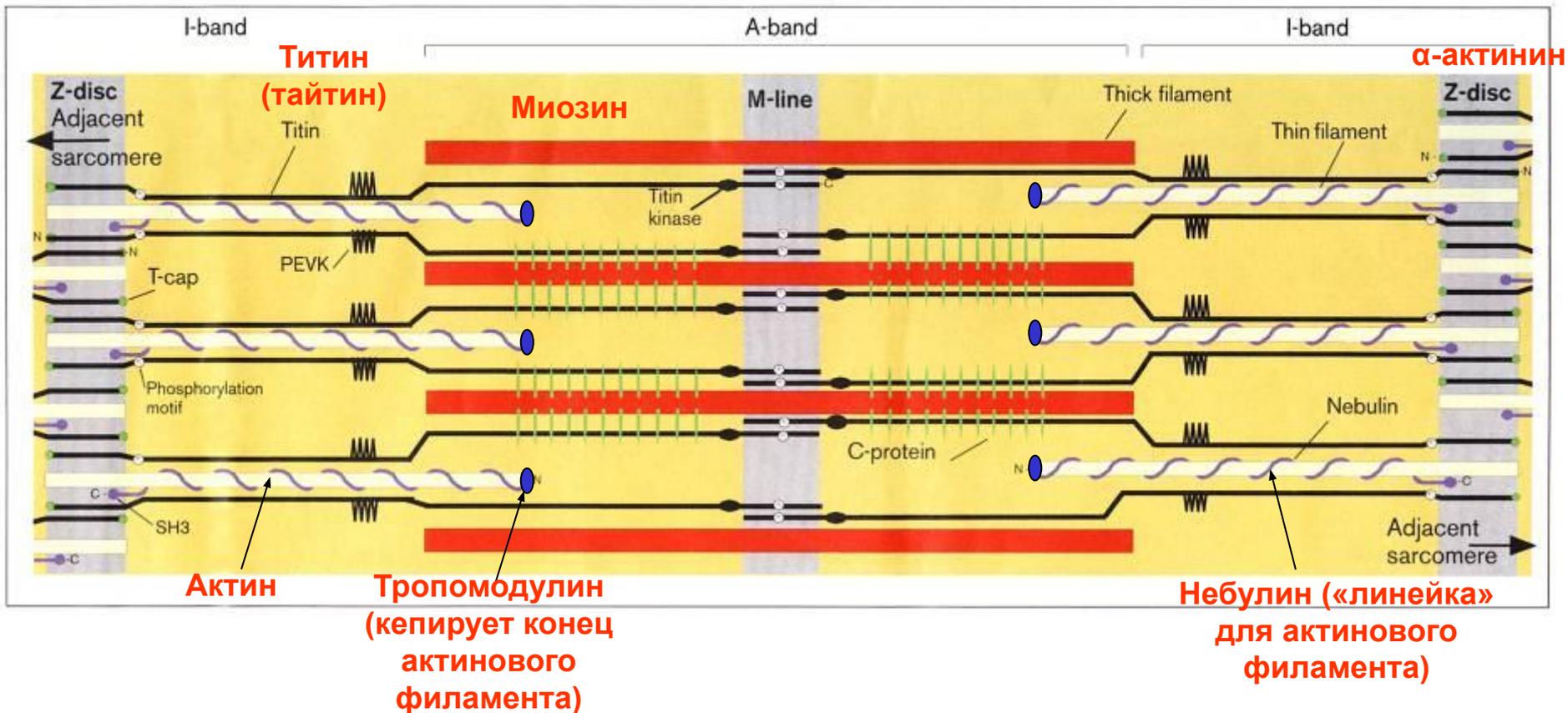
Саркомер – структурно-функциональная единица миофибриллы



Z-линии разных миофибрилл расположены на одном уровне



Белки саркомера

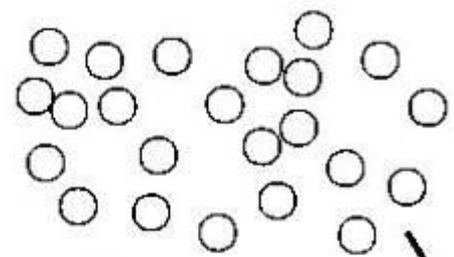


Титин - гигантский белок (3-3,7 МДа), крупнейший из белков организма позвоночных. Содержание титина достигает 10% общего мышечного белка.

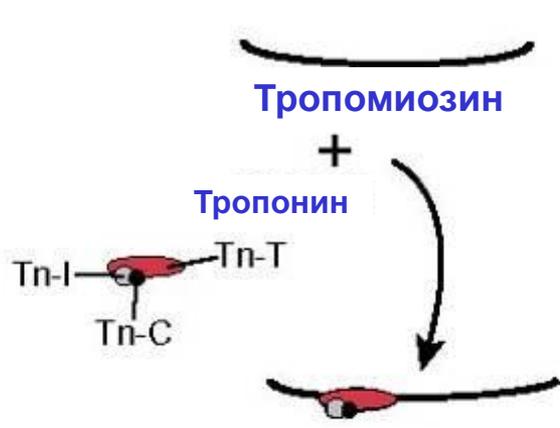
Титин образует филаменты длиной до 1 мкм, которые занимают половину саркомера: каждый титиновый филамент одним концом крепится к Z-линии, а другим – к M-линии.

Миофибриллы «сшиваются» промежуточными филаментами (состоят из **десмина** и др. белков)

Строение тонкого филамента



Глобулярный (G) актин



Тропомиозин

Тропонин

Регуляторный тропонин-тропомиозиновый комплекс

2 α -спирали
в длину = 7 G-актинам,
соединяется стык в стык



Фибриллярный (F) актин

2 цепи, обвивающие друг друга –
1 поворот спирали = 13 G-актинам



ТОНКИЙ ФИЛАМЕНТ

Мышечная дистрофия Дюшенна (1861)

1:3500 ♂

Комплекс:

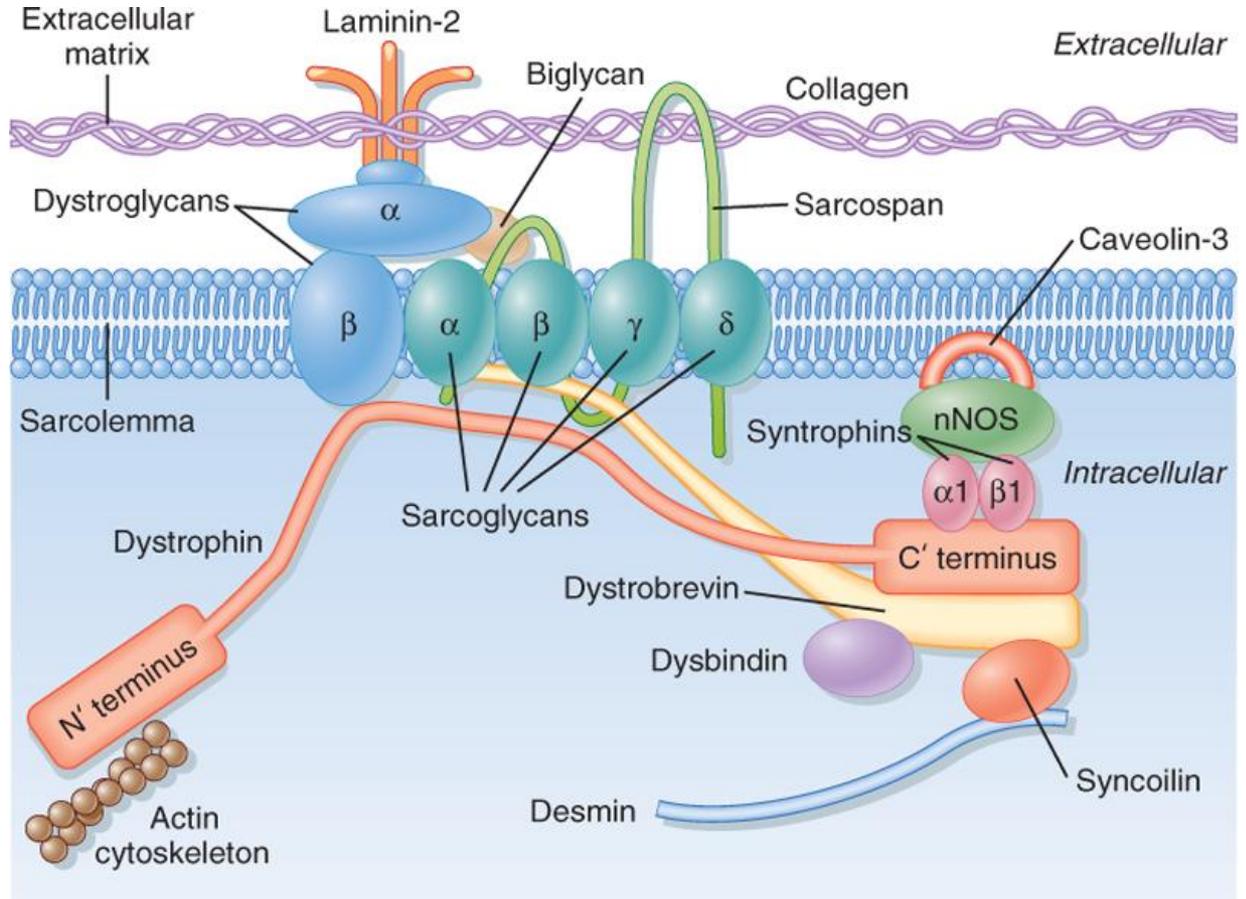
Дистрофин-гликопротеины

□

Взаимодействие между субсарколеммальным цитоскелетом и внеклеточным матриксом

□

Стабилизация сарколеммы



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition. Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Строение толстого филамента (миозин II)

2 тримера (1 тяжелая и 2 легких цепи)

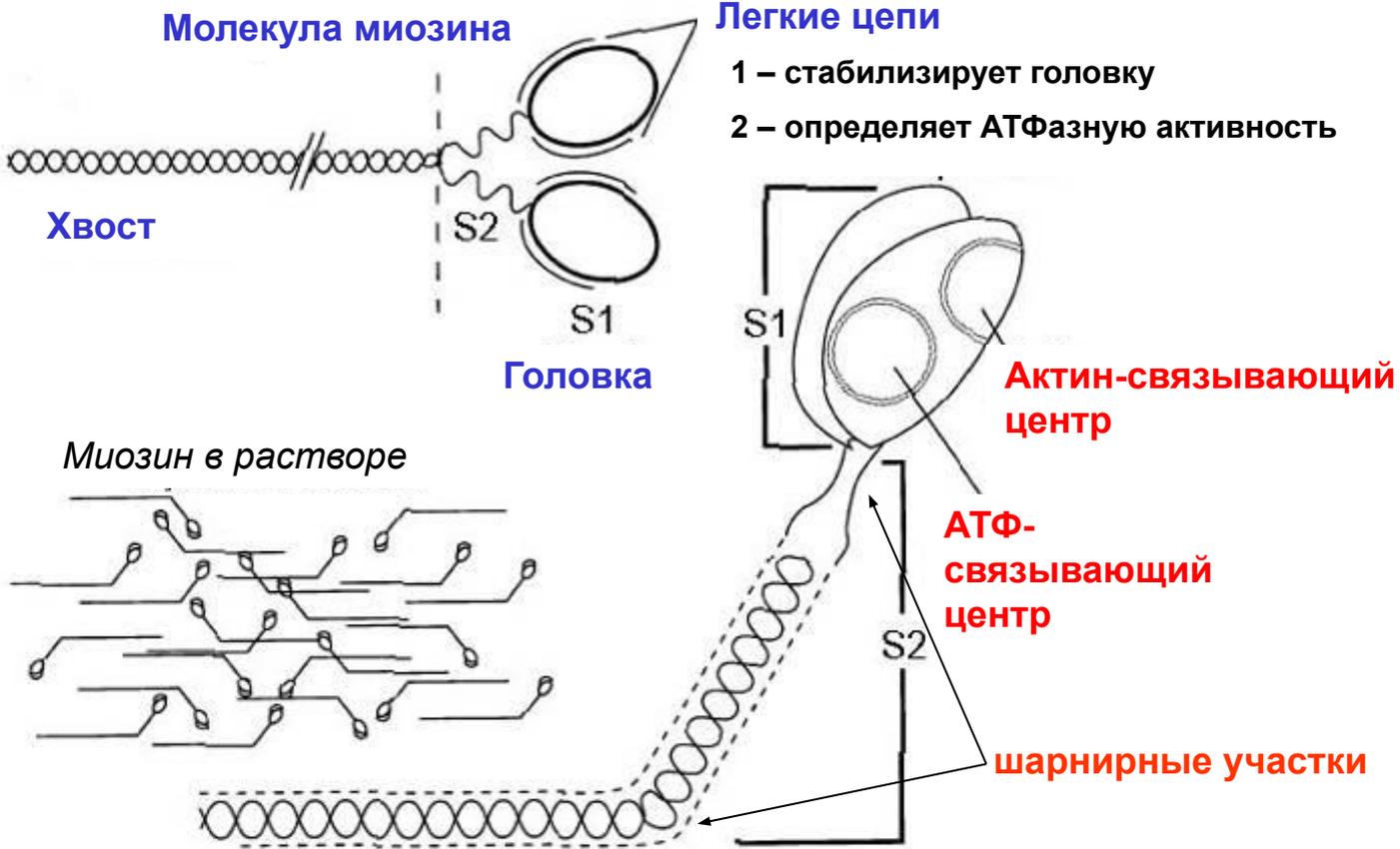
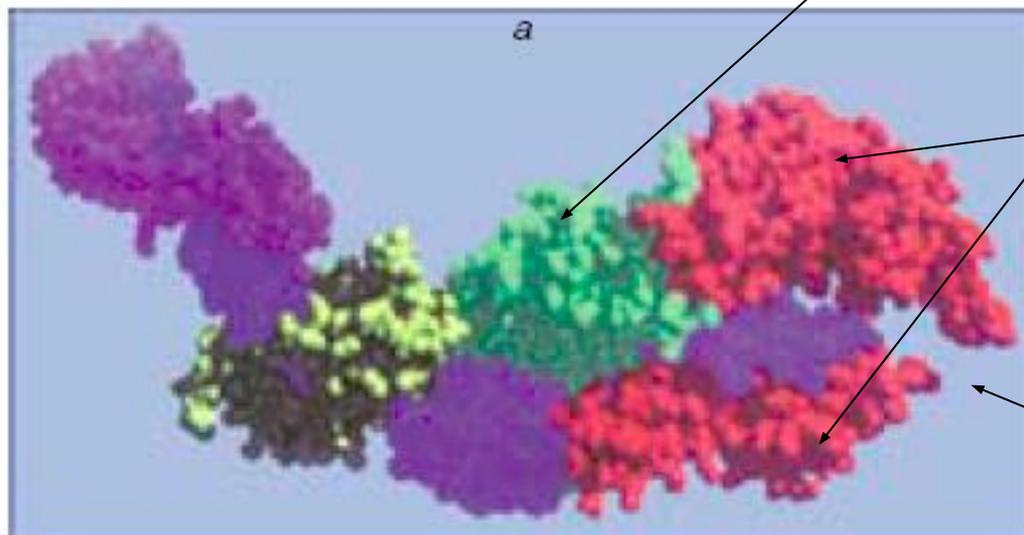


Figure 8.6 The assembly of skeletal muscle thick filaments from myosin molecules.

Строение головки миозина

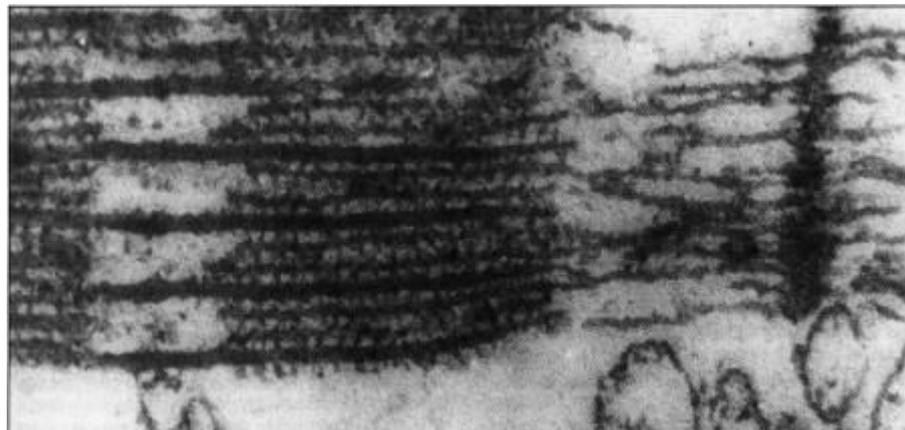


АТФ-связывающий центр

Актин-связывающий центр

**Щель ("пасть"),
разделяющая две "челюсти"
актин-связывающего центра**

**Головки миозина образуют
поперечные мостики между
толстыми и тонкими
филаментами**

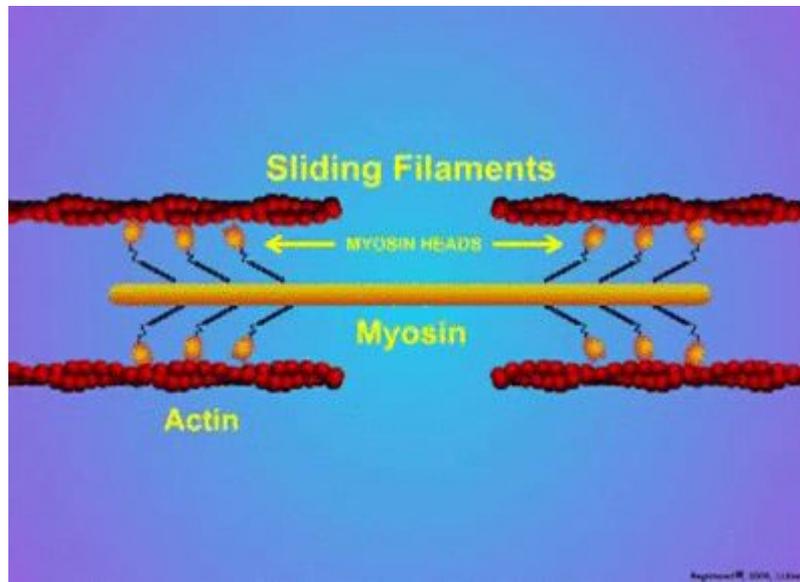


Теория скольжения нитей:

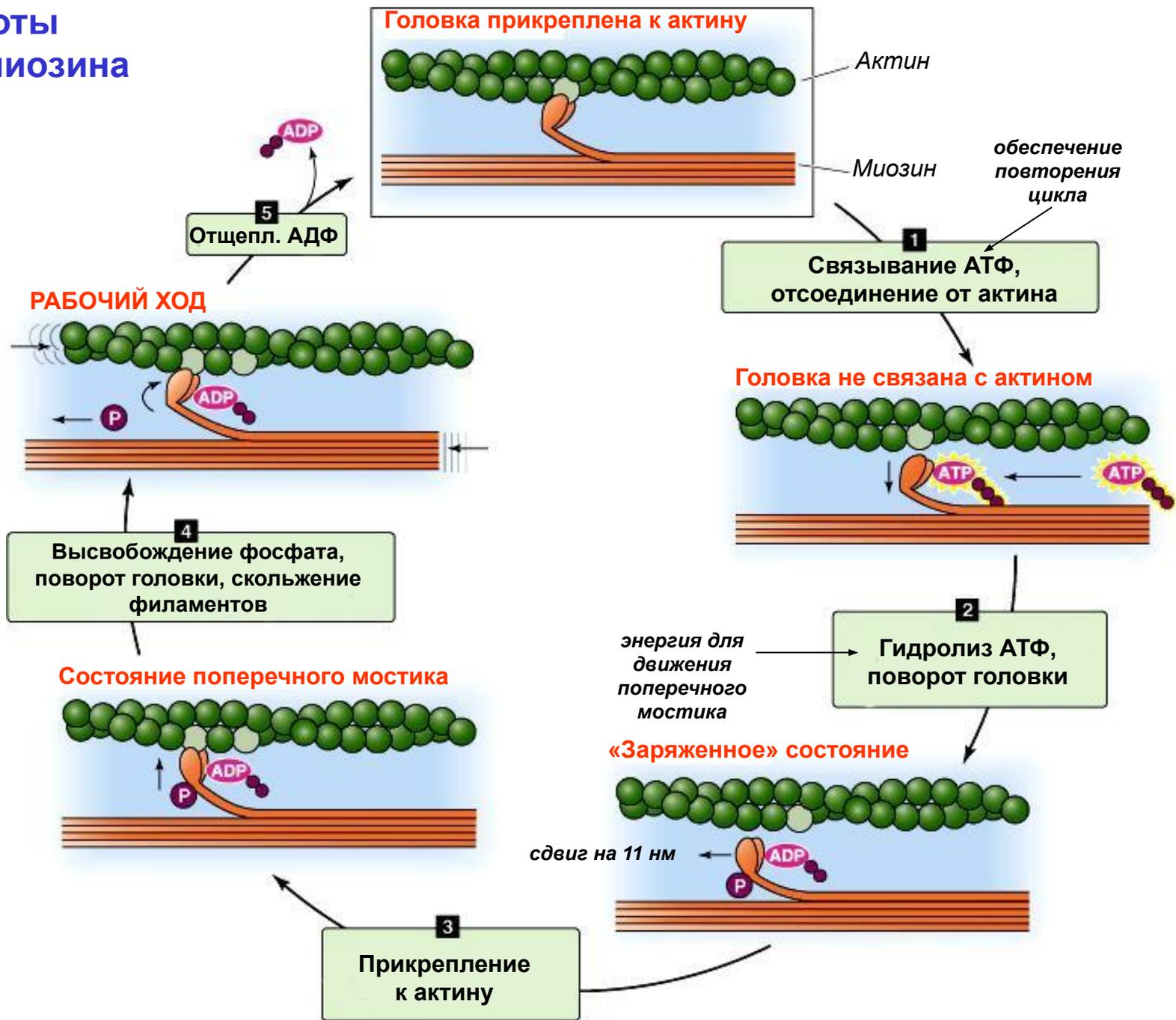
во время сокращения мышцы длина толстых и тонких филаментов не изменяется, происходит их перемещение (скольжение) друг относительно друга

Теория скольжения нитей была выдвинута на основании двух независимых наблюдений

- Huxley and Niedegergerke (1954), световая микроскопия: во время сокращения происходит сужение I-дисков, тогда как ширина A-дисков не изменяется
- Huxley and Hanson (1954), электронная микроскопия: во время сокращения длина толстых и тонких филаментов не изменяется

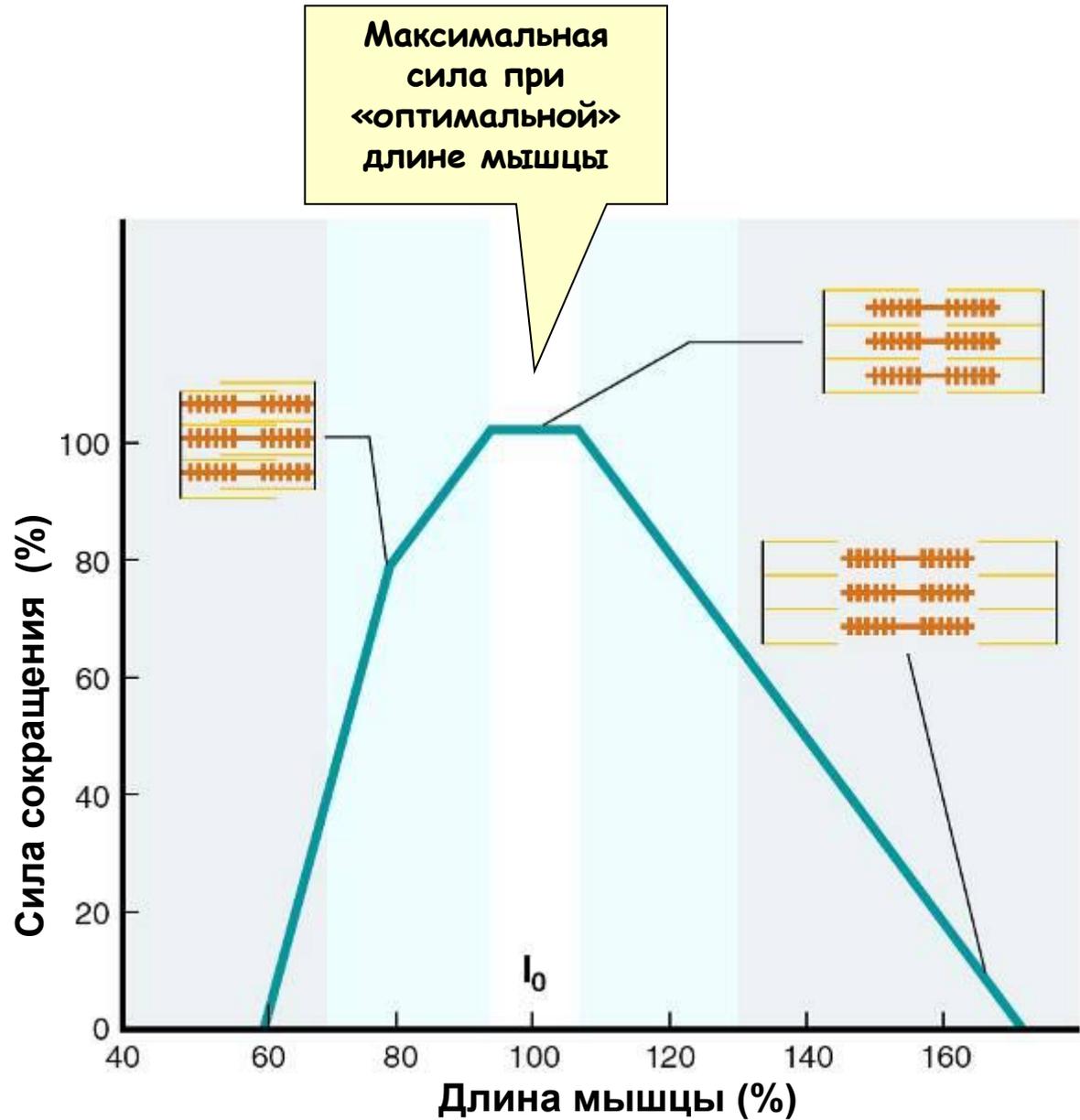
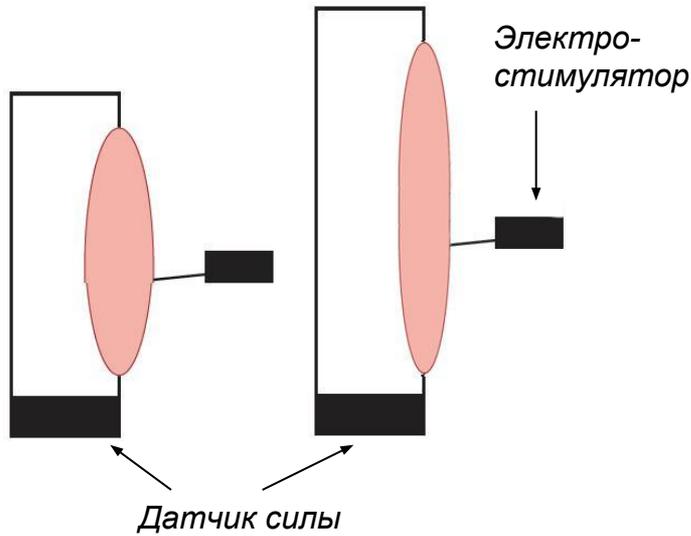


Цикл работы головки миозина

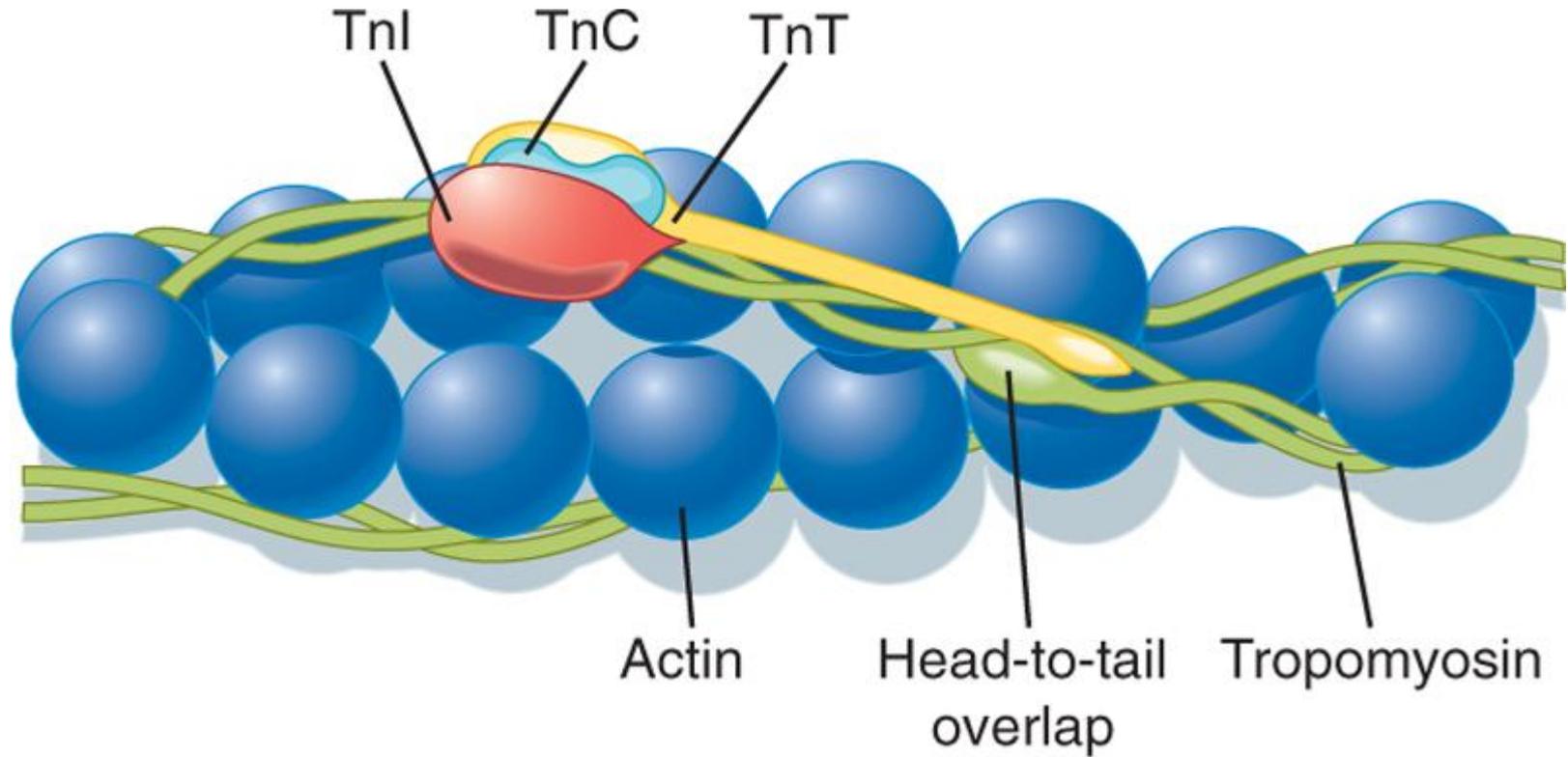


Сила сокращения скелетной мышцы зависит от длины саркомеров (степени перекрытия актиновых и миозиновых филаментов)

Измерение силы сокращения мышцы в изометрическом режиме



Расположение тропомиозина и тропонинового комплекса на актиновом филаменте



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

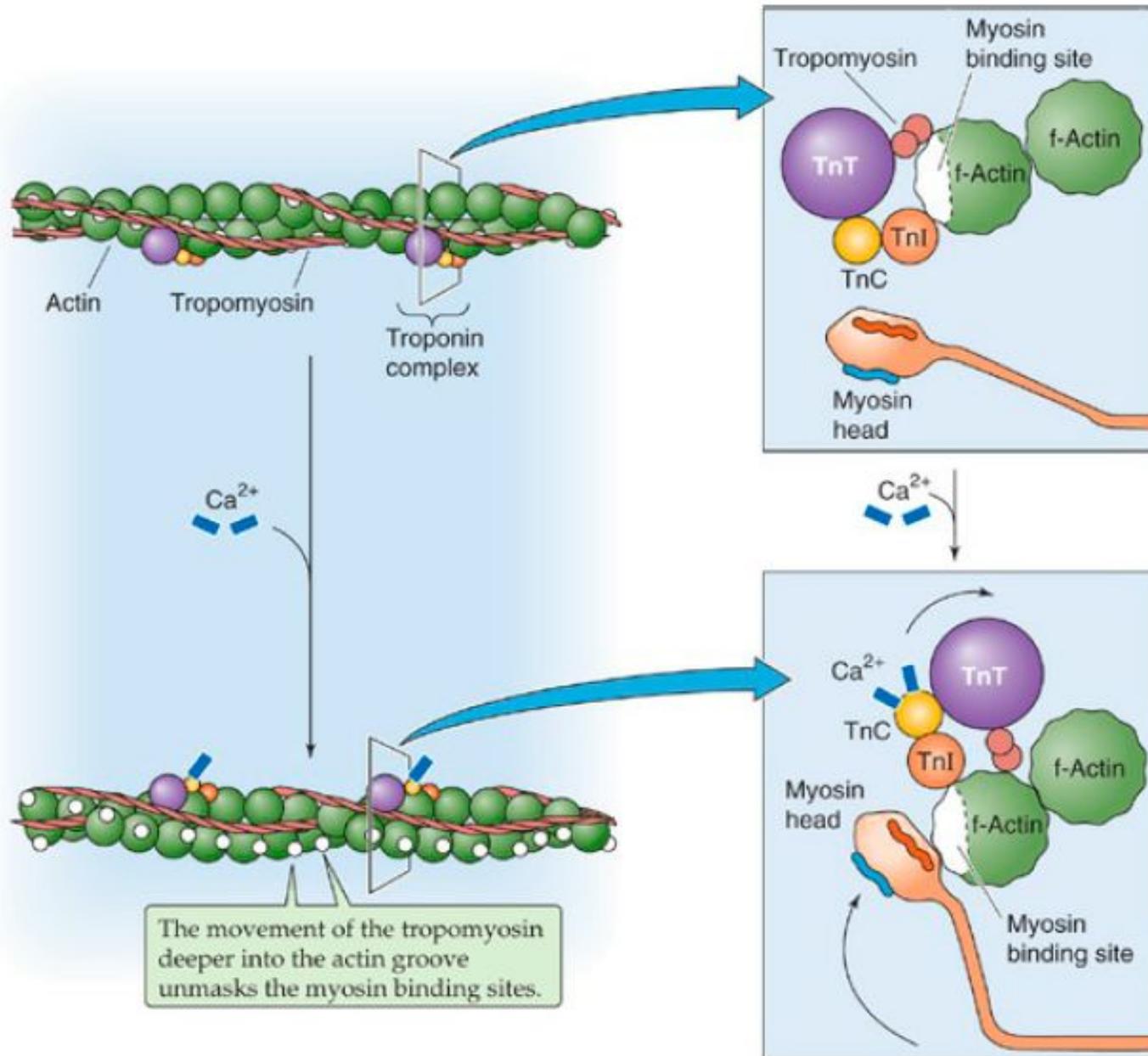
Тропонин Т (TnT) – крепится к тропомиозину

Тропонин I (TnI) – ингибирует взаимодействие актина и миозина

Тропонин С (TnC) – связывает Ca²⁺

Связывание Ca²⁺ с тропонином С ослабляет взаимодействие тропонинового комплекса с актином

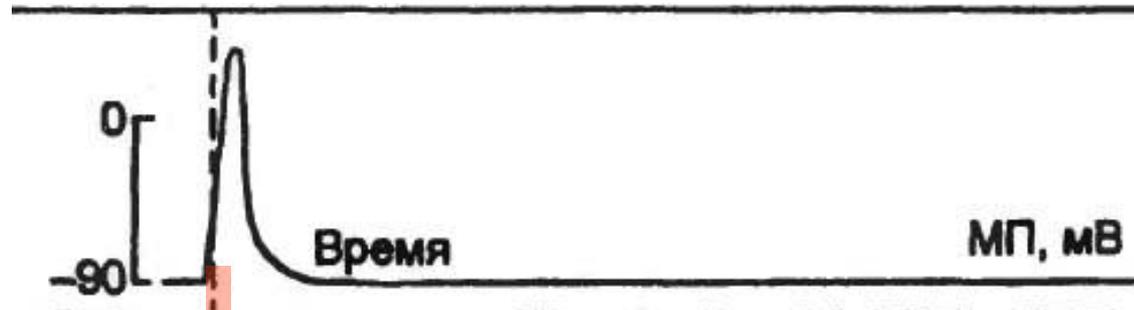
Взаимодействие головок миозина с актином возможно лишь при повышении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме



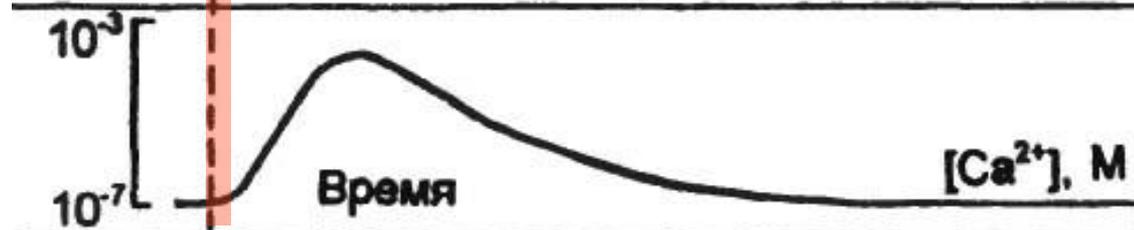
Электромеханическое сопряжение в скелетной мышце

Сопряжение возбуждения наружной мемbrane мышечной клетки (электрического процесса) и сокращения мышцы (механического ответа)

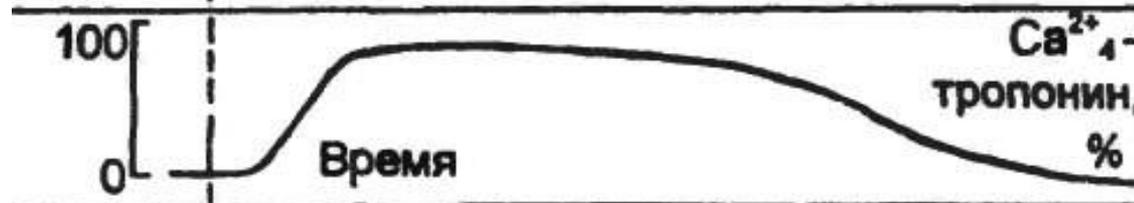
1. Потенциал действия



2. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}



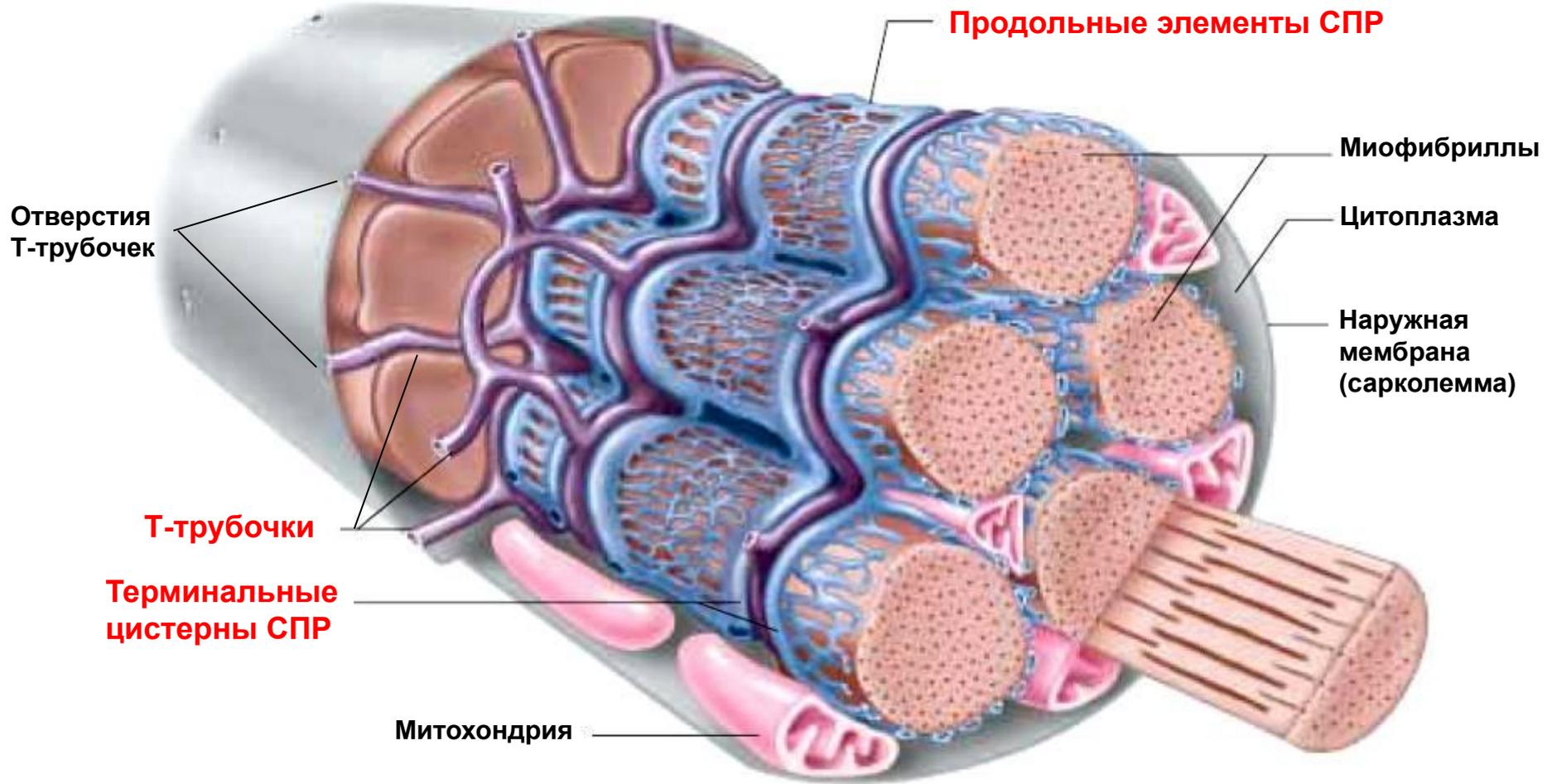
3. Связывание Ca^{2+} с тропонином



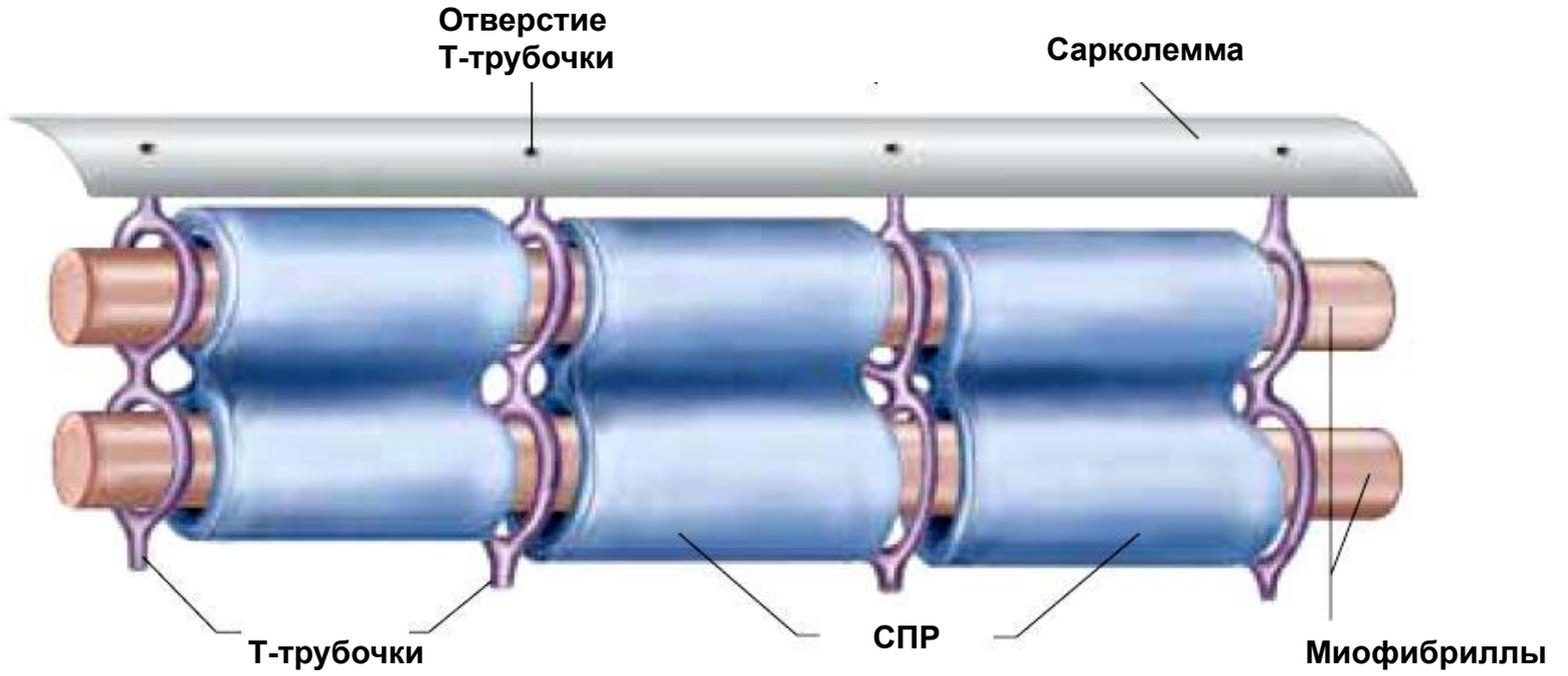
4. Сокращение



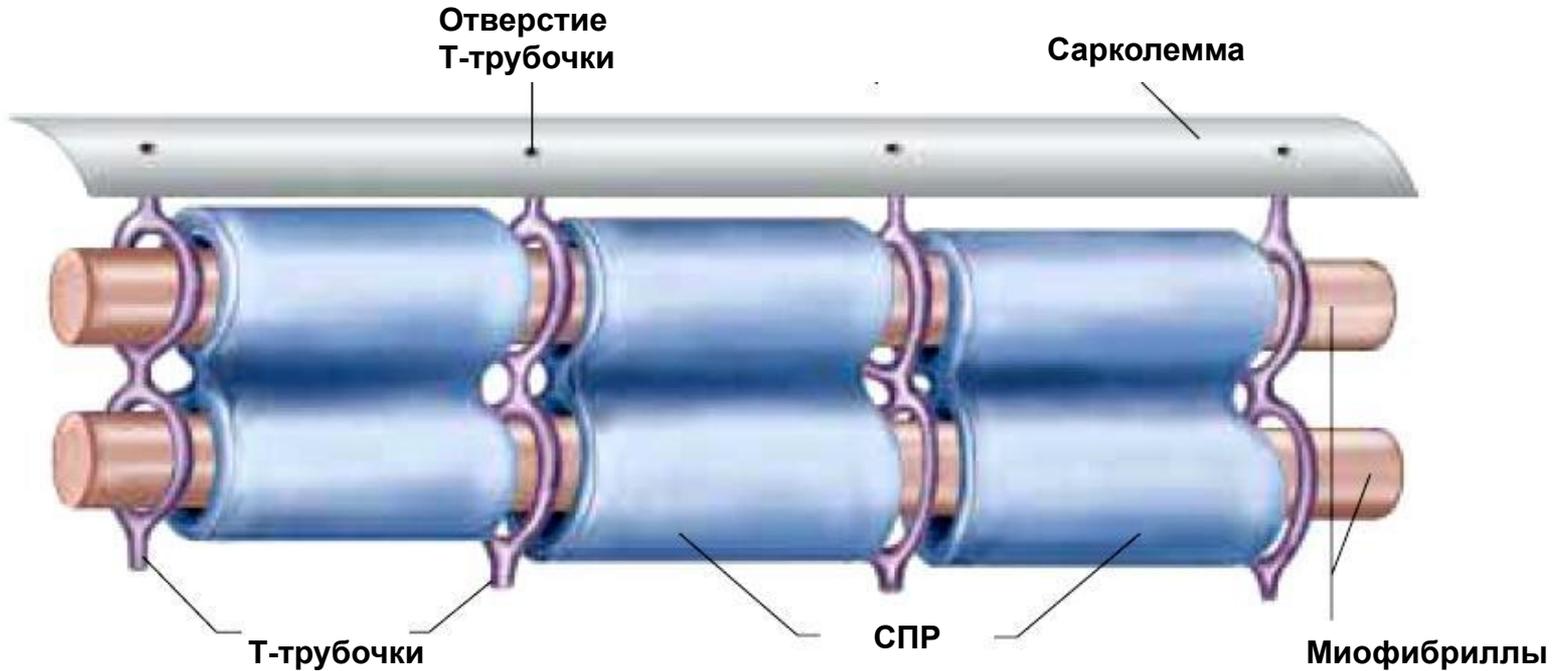
Поперечные трубочки (Т-трубочки) и саркоплазматический ретикулум (СПР)



Поперечные трубочки (Т-трубочки) и саркоплазматический ретикулум (СПР)



Поперечные трубочки (Т-трубочки) и саркоплазматический ретикулум (СПР)



Три гипотезы о механизме передачи сигнала от Т-трубочек к СПР:

- **электрическая**
(сигнал передается путем электрического взаимодействия);
- **химическая**
(сигнал передается с помощью химического посредника);
- **механическая**
(сигнал передается путем механического взаимодействия белковых молекул, расположенных в мембране Т-трубочки и в мембране СПР)

Гипотеза о механическом способе передачи сигнала от наружной мембраны к СПР: Chandler, Rakowski and Schneider (1976)

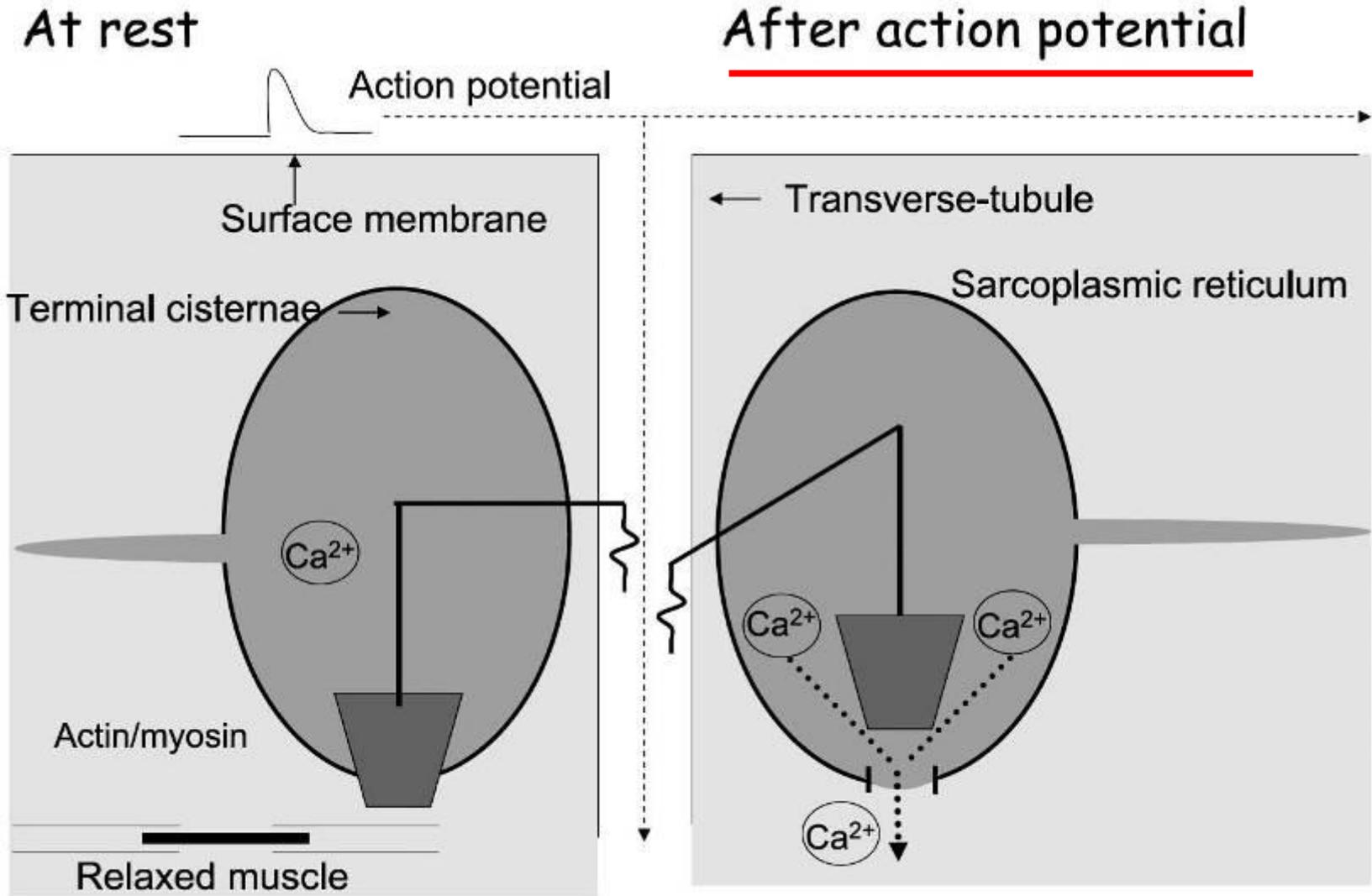


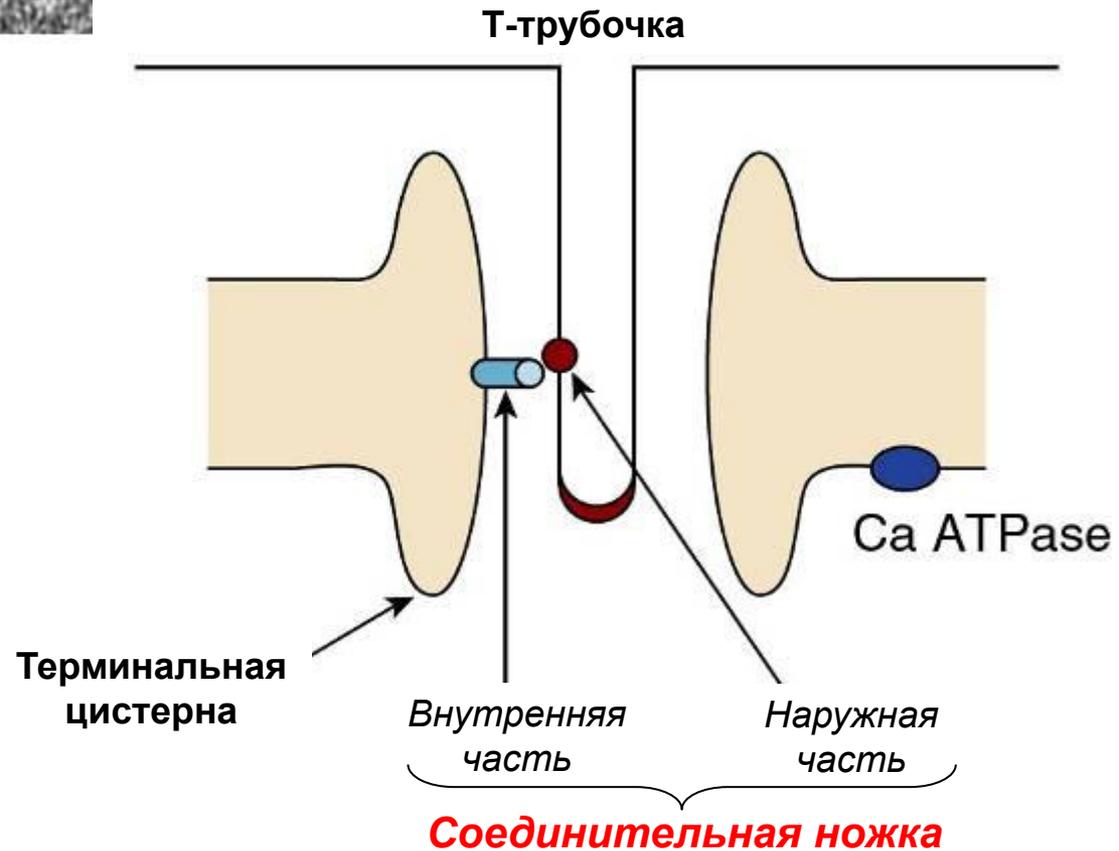
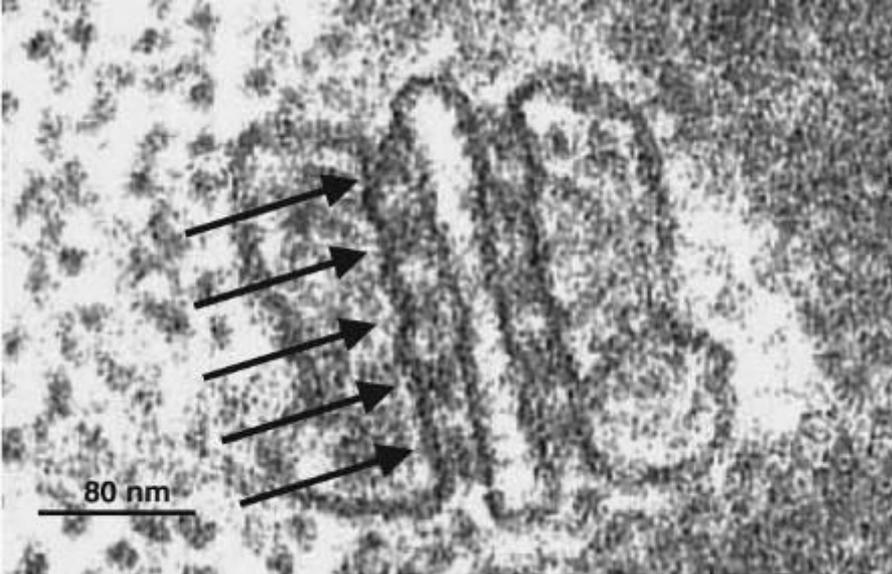
Fig. 2 A model for the mechanical mechani

AF Dulhunty

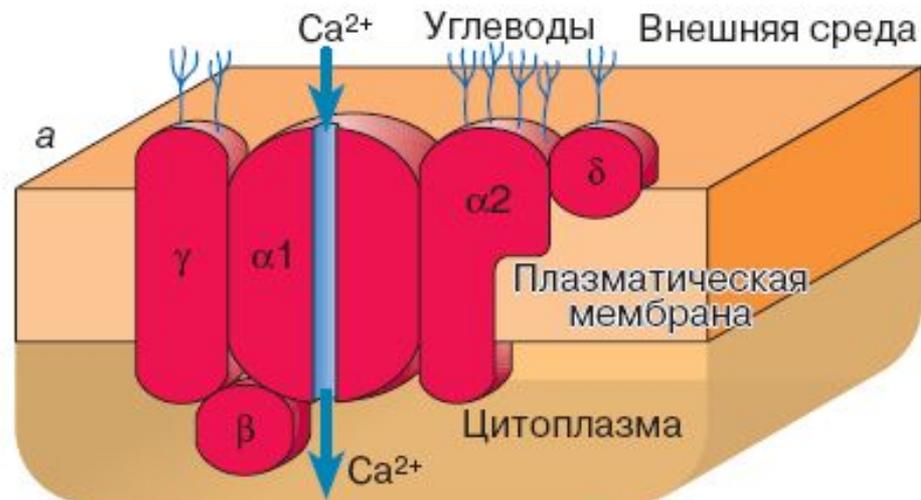
1970s. The position of a lever that

**EXCITATION-CONTRACTION COUPLING FROM
THE 1950s INTO THE NEW MILLENNIUM**

Соединительные ножки между мембранами Т-трубочки и СПР



«Наружная» часть ножки –
ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЙ
РЕЦЕПТОР (потенциал-
зависимый кальцевый
канал L-типа)



Цитоплазматическая петля,
формирующая ножку («foot»),
взаимодействующую с риа­но­ди­но­вым
рецептором

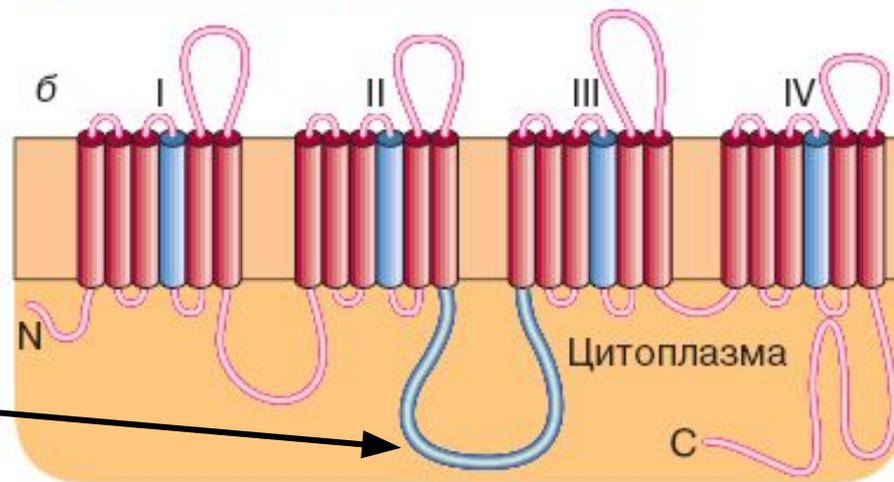


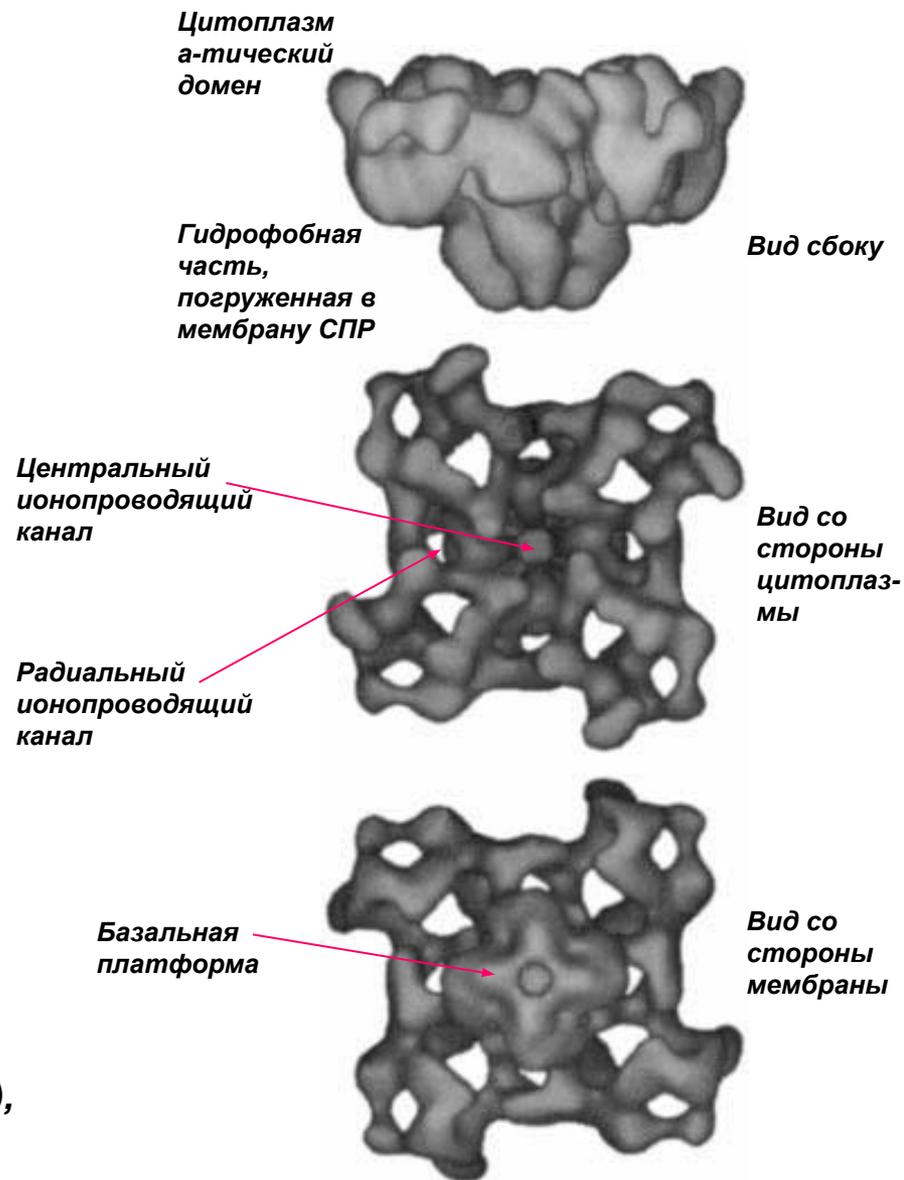
Рис. 4. Структура медленного потенциалзависимого Ca-канала ПМ L-типа (а) и предполагаемая модель расположения в мембране его $\alpha 1$ -субъединицы (б) (по: Catterall, с упрощениями и модификациями)

**«Внутренняя» часть ножки –
РИАНОДИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР
(кальциевый канал
саркоплазматического ретикулума)**



Ryania speciosa

**Трехмерная модель рианодинового
рецептора, построенная по данным
электронной микроскопии**



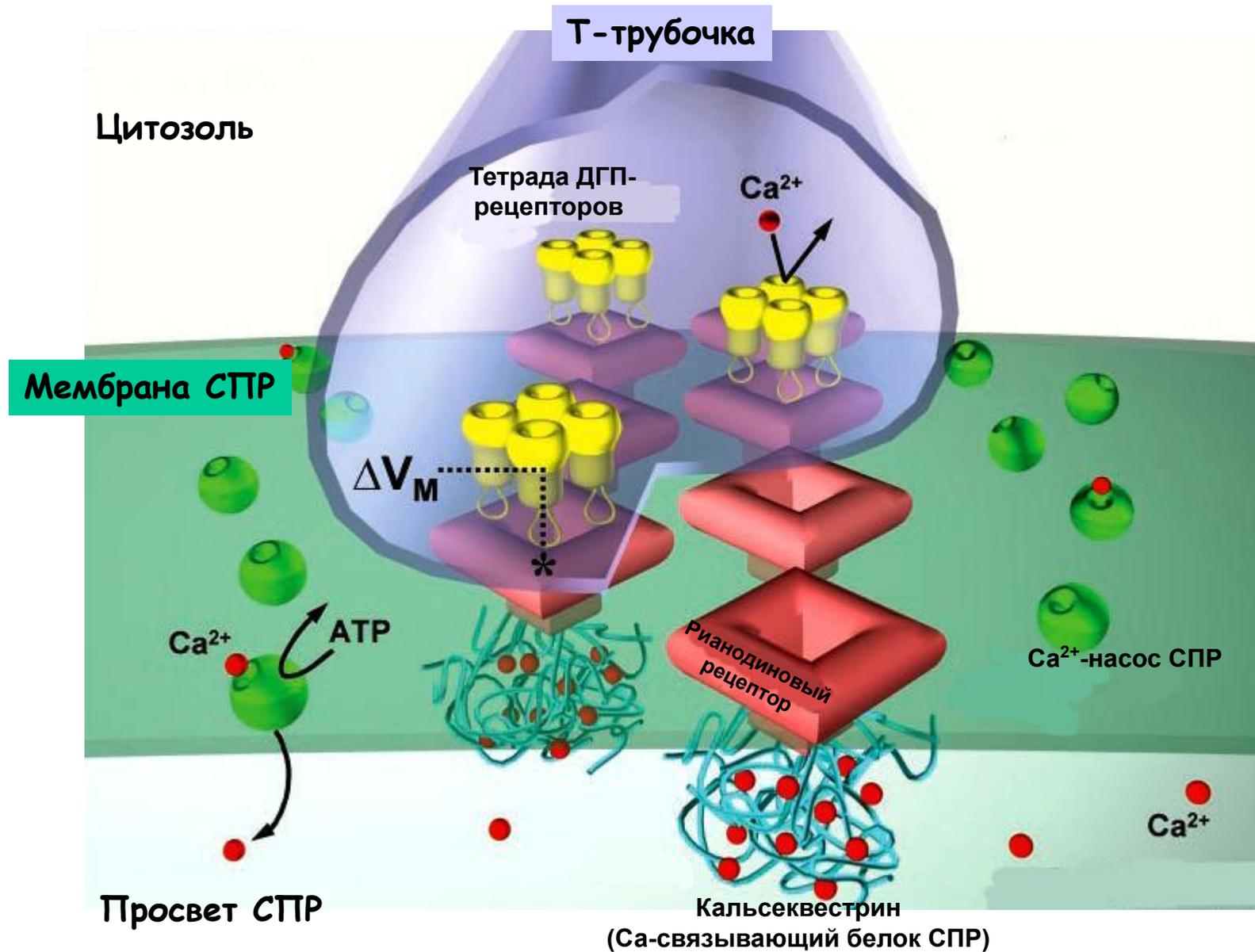
RyR активуется:

Ca²⁺ (в низких – микромолярных - концентрациях),
АТФ, кофеином, жирными кислотами,
рианодином (в низкой концентрации).

Инактивируется:

Ca²⁺ (в высоких – миллимолярных - концентрациях),
рианодином (в высокой концентрации).

Взаимное расположение дигидропиридиновых (ДГП) и рианодиновых рецепторов в скелетной мышце

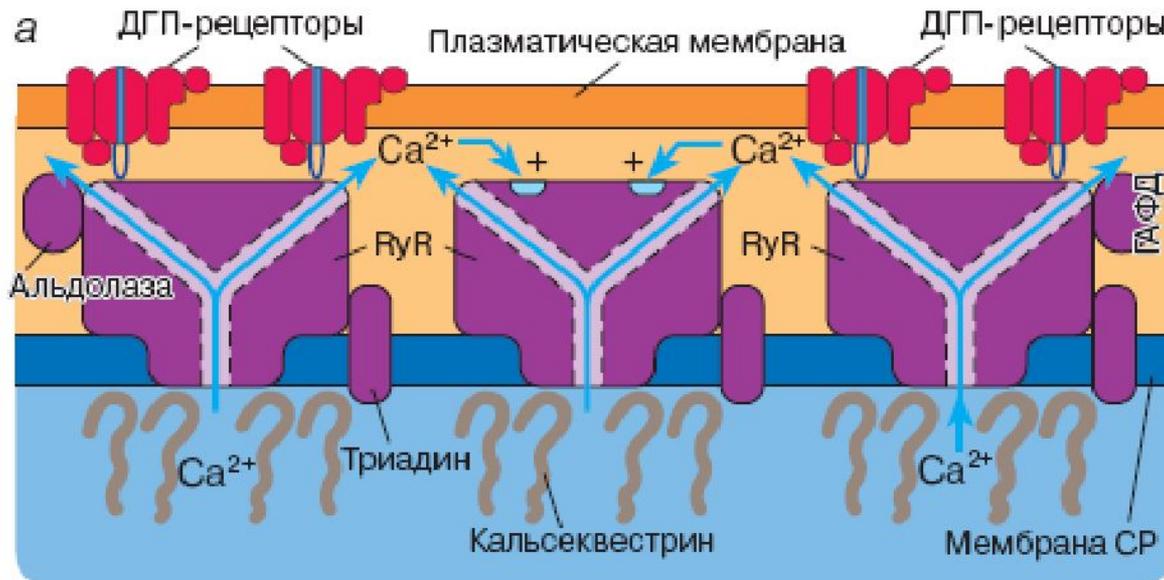


Активация рианодиновых рецепторов

в скелетной мышце

Часть рианодиновых рецепторов (RyR) механически связана с тетрадой дигидропиридиновых рецепторов (DHPR).

«Несвязанные» RyR активируются ионами Ca^{2+}



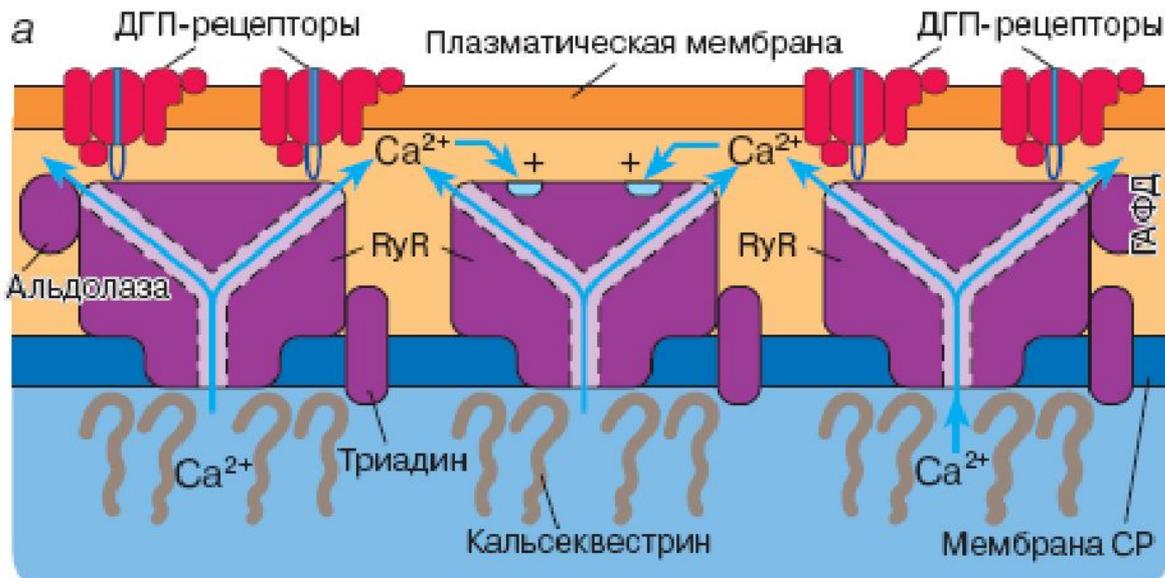
В быстрых мышечных волокнах каждый второй RyR связан с тетрадой DHPR, в медленных – каждый из 5 или 8.

Активация рианодиновых рецепторов

в скелетной мышце

Часть рианодиновых рецепторов (RyR) механически связана с тетрадой дигидропиридиновых рецепторов (DHPR).

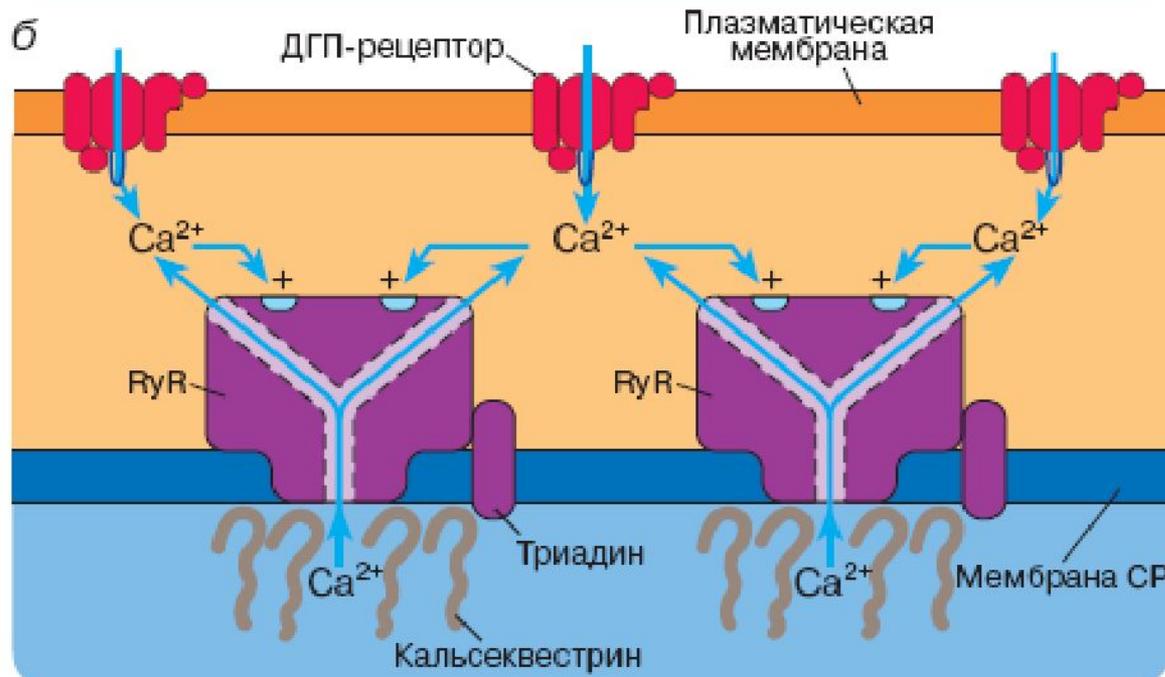
«Несвязанные» RyR активируются ионами Ca^{2+}



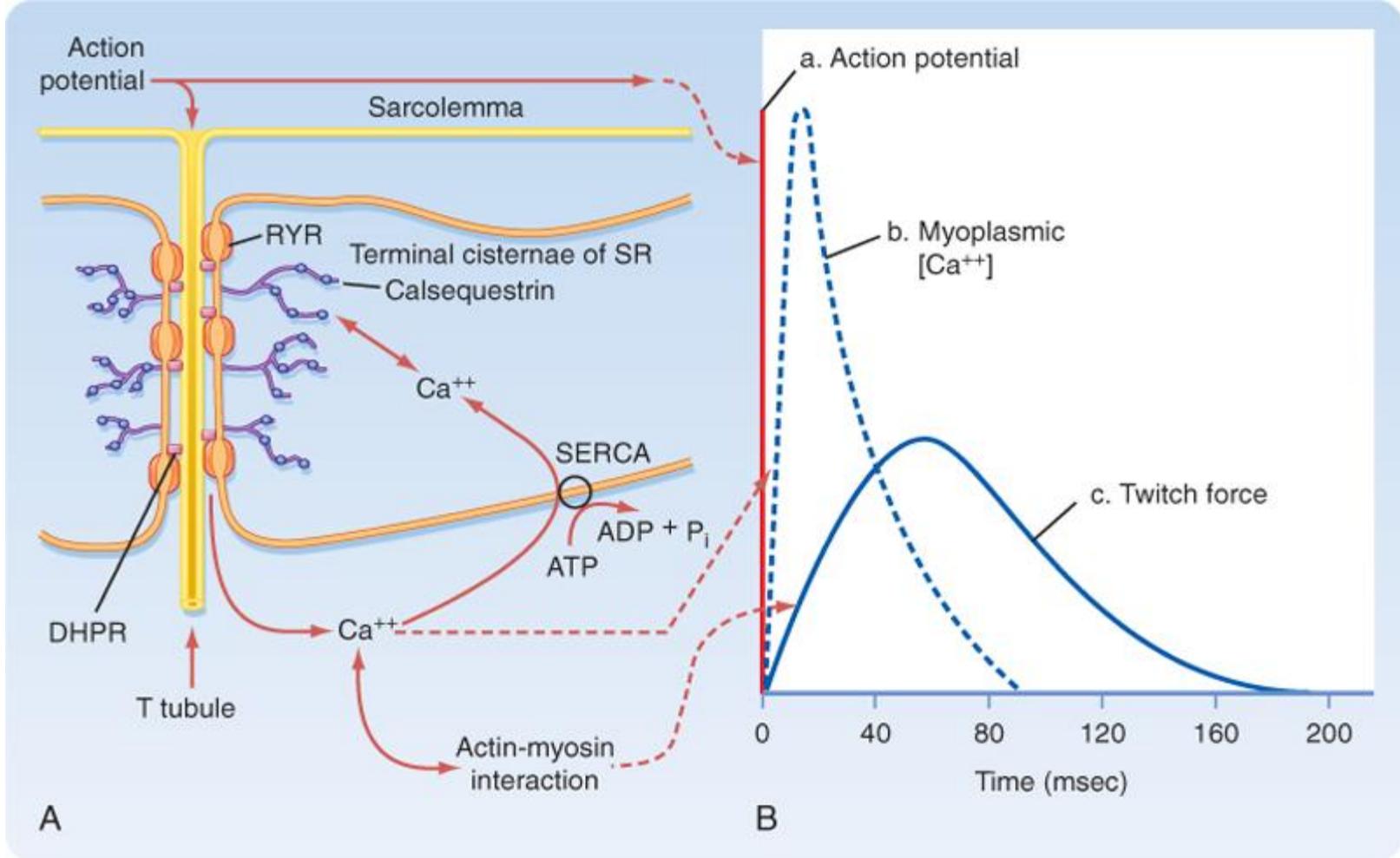
в сердечной мышце

Нет механической связи между RyR и DHPR.

Все RyR активируются Ca^{2+} , которые входят с клетку через DHPR («триггерный» Ca^{2+})

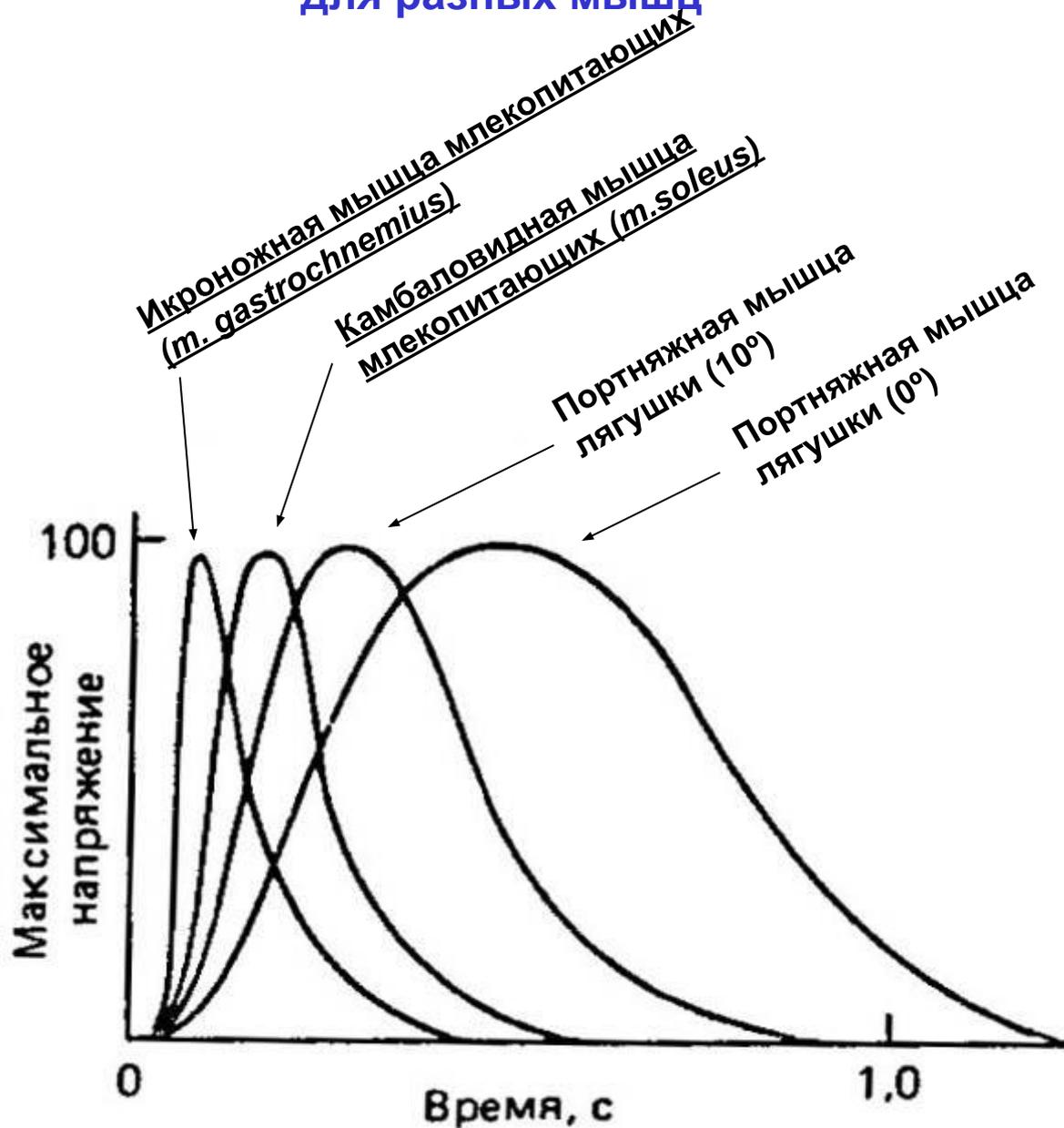


Типы рианодиновых рецепторов:
скелетная мышца – RyR1,
сердечная мышца – RyR2



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
 Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Динамика одиночного сокращения различается для разных мышц



Типы мышечных волокон

- Не генерируют ПД
- Имеют полисинаптическую иннервацию
- Отвечают на нервное воздействие градуальным сокращением

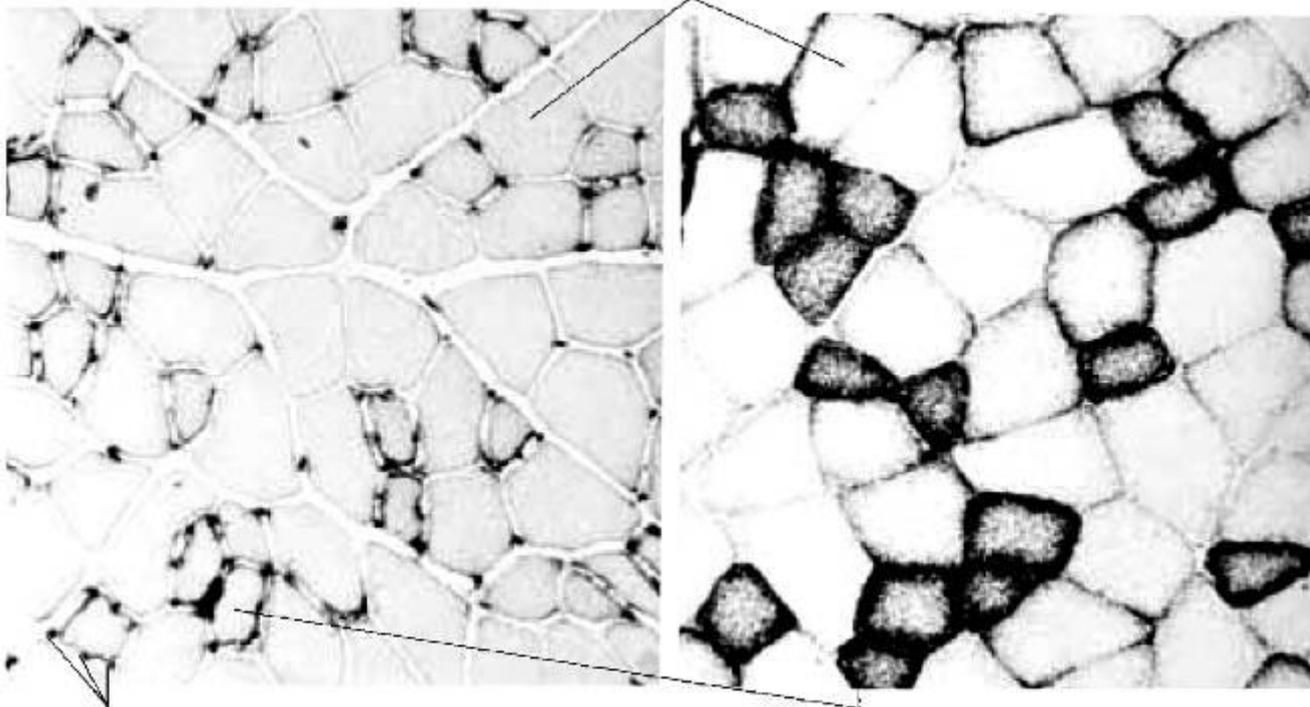
- Волокна
 - Тонические
 - (у млекопитающих их почти нет)
 - Фазические
 - Медленные
 - I
 - Сокращению всегда предшествует ПД
 - Моносинаптическая иннервация
 - Быстрые
 - Сокращается все волокно в целом («все или ничего»)
 - Оксидативные
 - IIA
 - Быстрые
 - Гликолитические
 - IIB
 - «Гибридные»
 - IIX (2D/X)
 - сочетают свойства
 - быстрых и медленных

Изоформы тяжелых цепей различаются по АТФ-азной активности (количеству молекул АТФ, расщепляемых в единицу времени), т.е. по «длительности цикла срабатывания головки миозина»

Чем выше АТФ-азная активность миозина, тем быстрее сокращается мышечное волокно

Гликолитические и оксидативные мышечные волокна различаются по размерам и активности митохондриальных ферментов

Гликолитические волокна
(крупные, низкая активность
сукцинатдегидрогеназы)

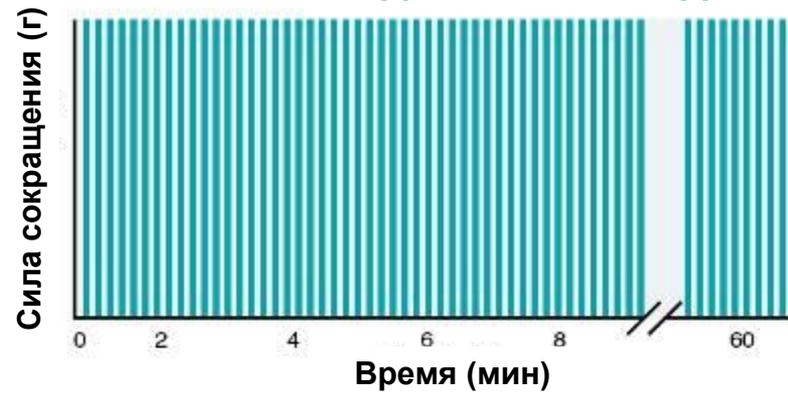


Капилляры
(в большем количестве
расположены около
оксидативных волокон)

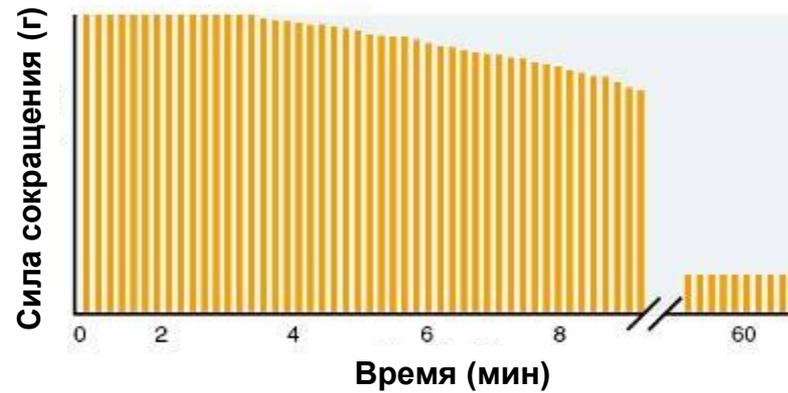
Оксидативные волокна
(мельче, высокая активность
сукцинатдегидрогеназы)

Гликолитические и оксидативные волокна различаются по устойчивости к утомлению

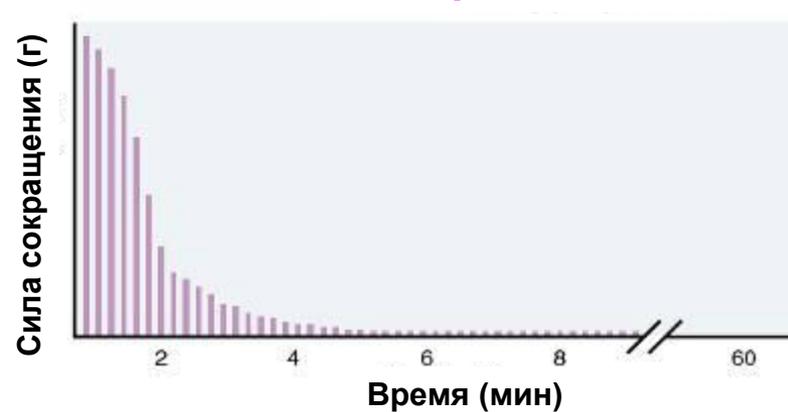
Медленные оксидативные



Быстрые оксидативные



Быстрые гликолитические



Свойства различных типов фазических мышечных волокон

Свойства	Медленные (тип I)	Быстрые окислительные (тип IIA)	Быстрые гликолитические (тип IIB)
Соотношение рианодиновых (RyR) и дигидропиридиновых (DHPR) рецепторов	Доля RyR, связанных с DHPR, меньше (выброс Ca^{2+} из СПР происходит медленнее)		Каждый второй RyR связан с тетрадой DHPR (быстрый выброс Ca^{2+} из СПР)
АТФ-азная активность миозина	Низкая	Высокая	Высокая
Скорость укорочения	Низкая	Высокая	Высокая
Сила сокращения	Небольшая	Средняя	Большая
Способ синтеза АТФ	Окислительное фосфорилирование	Окислительное фосфорилирование + гликолиз	Гликолиз
Окраска	«Красная»	«Красная»	«Белая»
Содержание миоглобина	Высокое	Высокое	Низкое
Митохондрий	Много	Много	Мало
Плотность капилляров	Высокая	Высокая	Низкая
Устойчивость к утомлению	Высокая	Высокая	Низкая

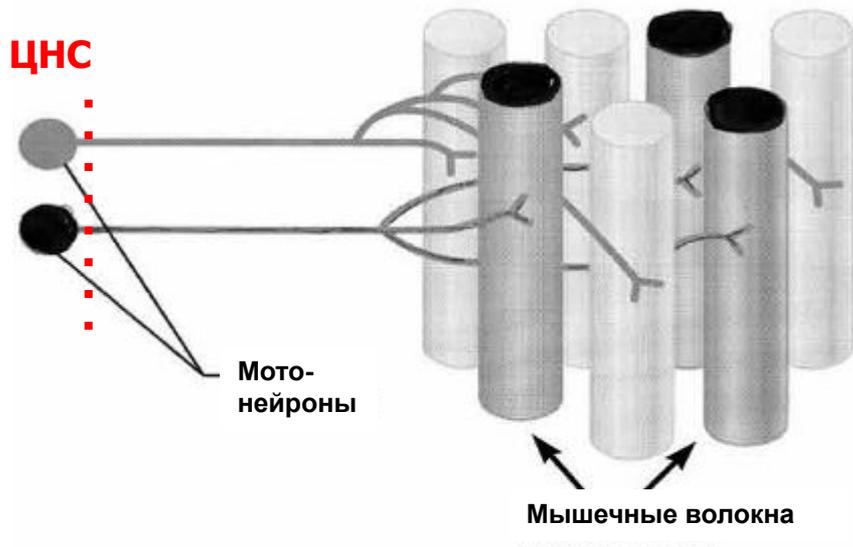
Иннервация скелетных мышц

- Мышечные волокна млекопитающих имеют **моносинаптическую иннервацию**: нервно-мышечный синапс только один, он располагается ближе к центру волокна
- Во всех синапсах, образуемых мотонейронами на мышечных волокнах, медиатором является **ацетилхолин**.



- ПД, приходящие по аксону мотонейрона вызывают **только сокращение мышцы** (а не торможение сокращения)
- Нервно-мышечный синапс обладает **высокой надежностью**, поскольку амплитуда постсинаптического потенциала выше порога возбуждения мышечного волокна
- Одиночный ПД в мотонейроне вызывает возбуждение и сокращение мышечного волокна (т.е. происходит **передача возбуждения 1:1**)

Двигательные (моторные) единицы

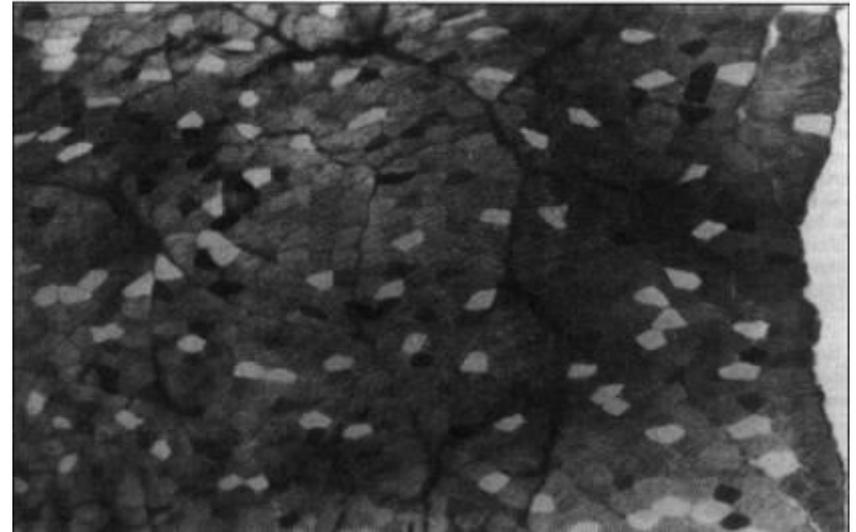


Каждая ДЕ занимает обширную территорию в толще мышцы, поскольку ее волокна «перемешаны» с волокнами других ДЕ

Двигательная единица = мотонейрон + группа иннервируемых им мышечных волокон

Все мышечные волокна ДЕ принадлежат к одному типу (быстрому или медленному)

Мотонейронный пул мышцы: группа мотонейронов, иннервирующих данную мышцу



Распределение волокон одной ДЕ в мышце голени крысы (в результате стимуляции мотонейрона в волокнах этой ДЕ нет гликогена, поэтому они не окрашены)

Размер и количество ДЕ в мышцах человека

*Наружная прямая
мышца глаза*

Muscle	No. of motor units	Muscle fibers/unit
External rectus	2,970	9
Platysma	1,096	25
First lumbrical	96	108
First dorsal interosseous	119	340
Thenar group	203	—
Brachioradialis	333	>410
Tibialis anterior	445	562
<i>Икроножная</i> Gastrocnemius (medial)	579	1,934

Регуляция силы мышечного сокращения

Два способа увеличения силы сокращения мышцы:

- Активация большего числа мотонейронов (**рекрутирование ДЕ**)
- Увеличение частоты разрядов мотонейронов: суммация одиночных сокращений (**тетанус**)

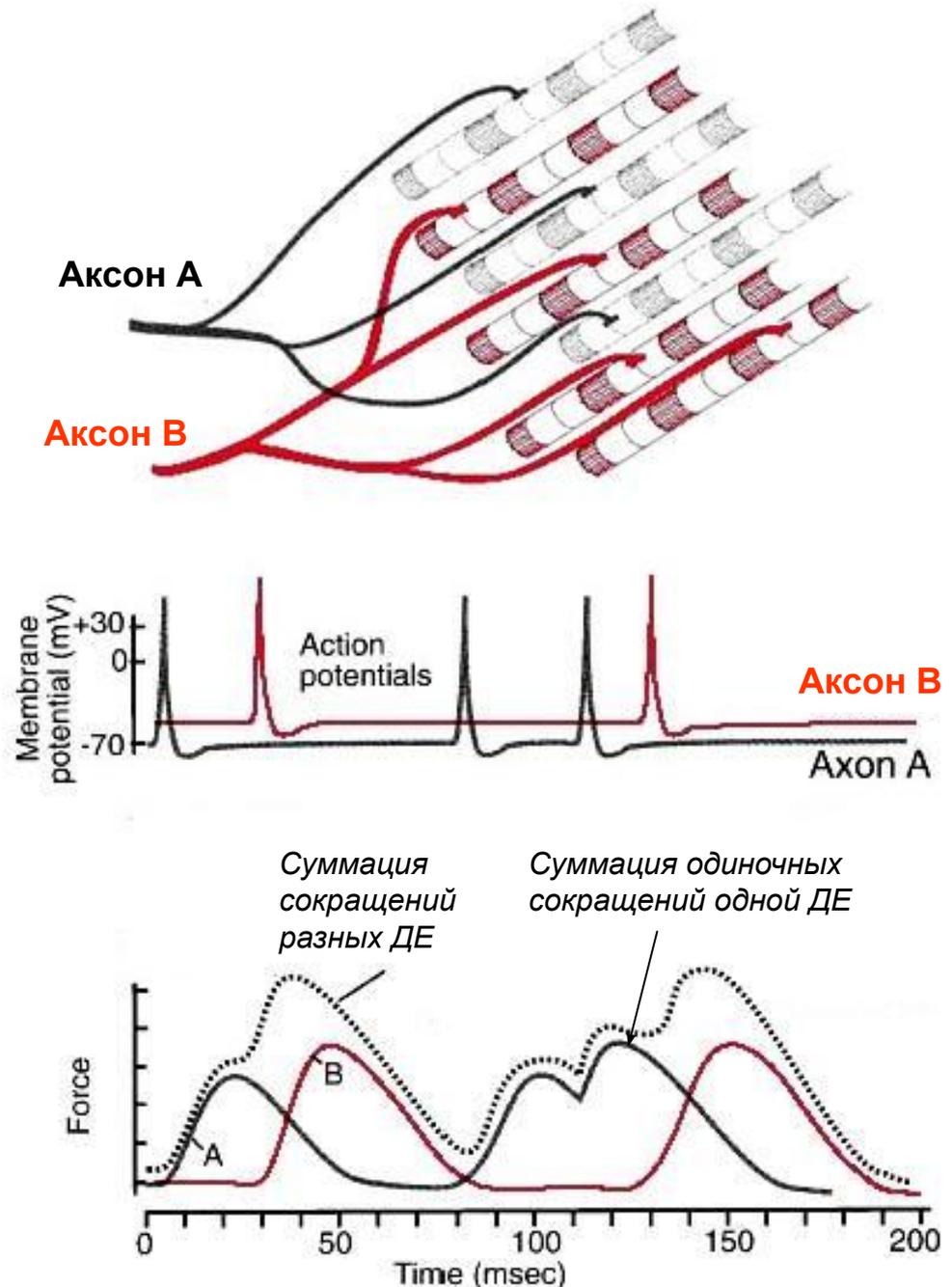
★ Длительность сокращения намного больше длительности ПД

★ В отличие от ПД сократительные ответы могут суммироваться

★ Амплитуда суммарного сокращения больше, чем одиночного (поскольку выше концентрация Ca^{2+} в цитоплазме мышечного волокна)

★ Чем дольше одиночное сокращение, тем при более низкой частоте разрядов мотонейрона образуется тетанус (т.е. в медленных волокнах частота образования тетануса ниже, чем в быстрых)

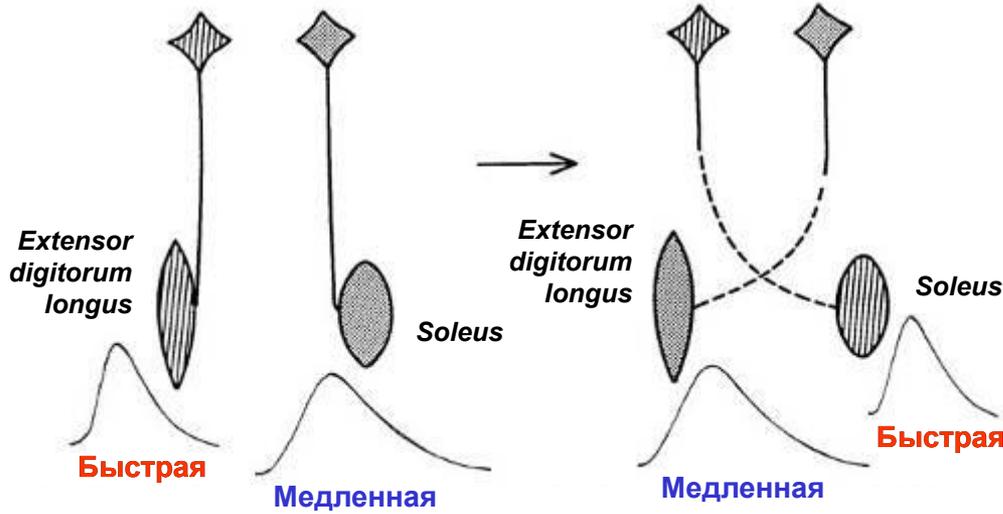
★ При утомлении мышцы длительность ее сокращения увеличивается – тетанус образуется при более низкой частоте возбуждения



Метаболический тип мышечного волокна определяется его иннервацией (характером разрядной активности мотонейрона)

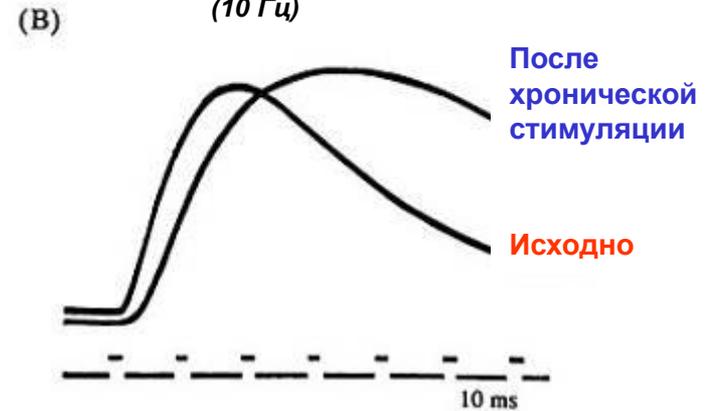
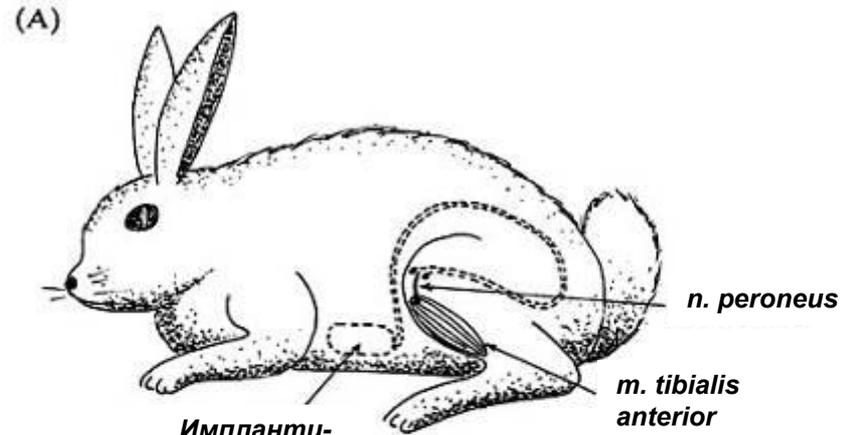
Все волокна ДЕ принадлежат к одному метаболическому типу

Изменение свойств мышц при перекрестной реиннервации



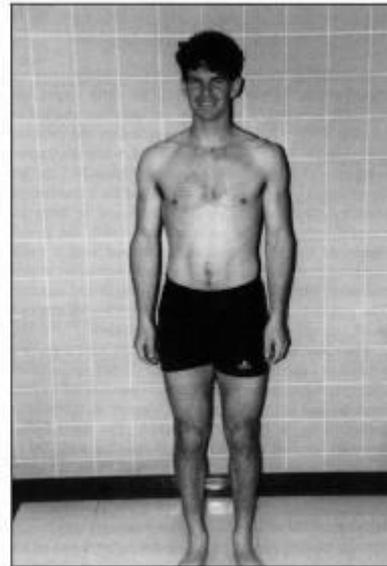
Частота разрядов мотонейронов медленных ДЕ ниже, чем быстрых

Низкочастотная электростимуляция двигательных волокон быстрой мышцы превращает ее в медленную



Изменения строения мышечной системы при естественной активности мотонейронов

**Тренировка
силы
(тяжелая
атлетика)**

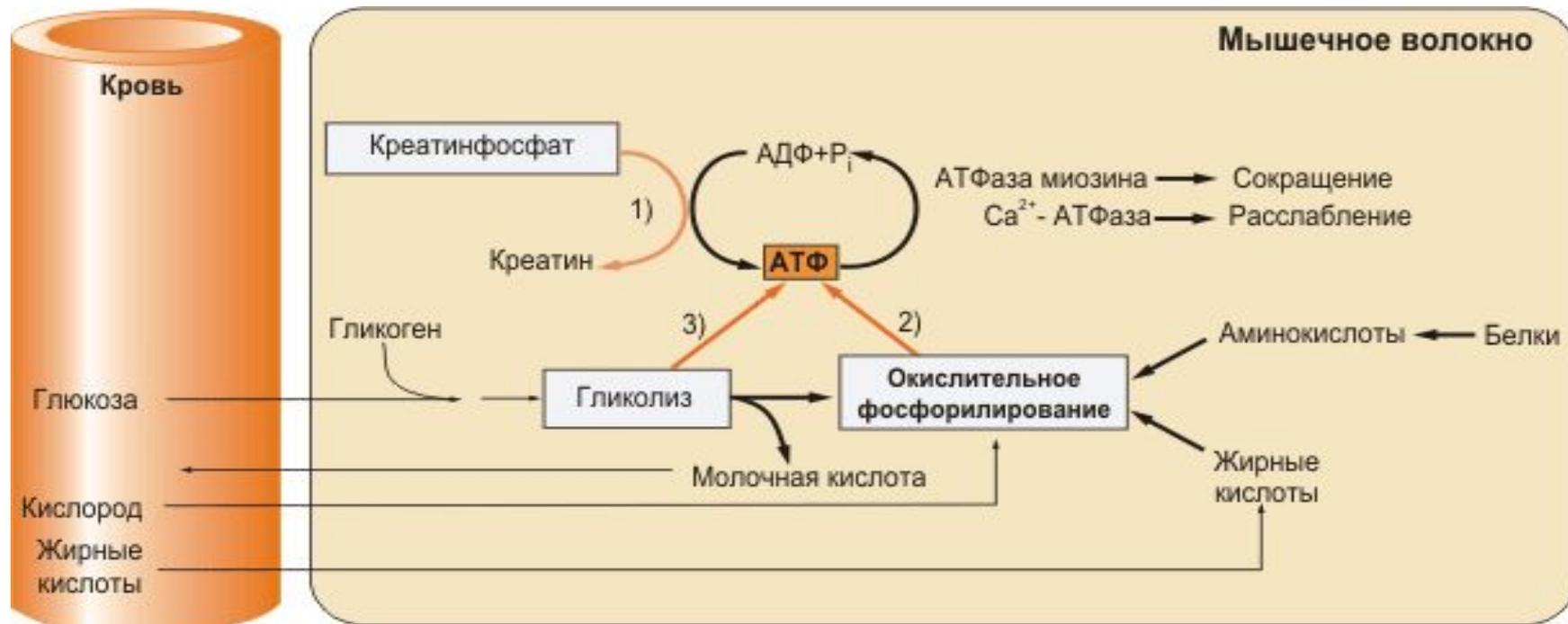


**Тренировка
выносливости
(марафон)**

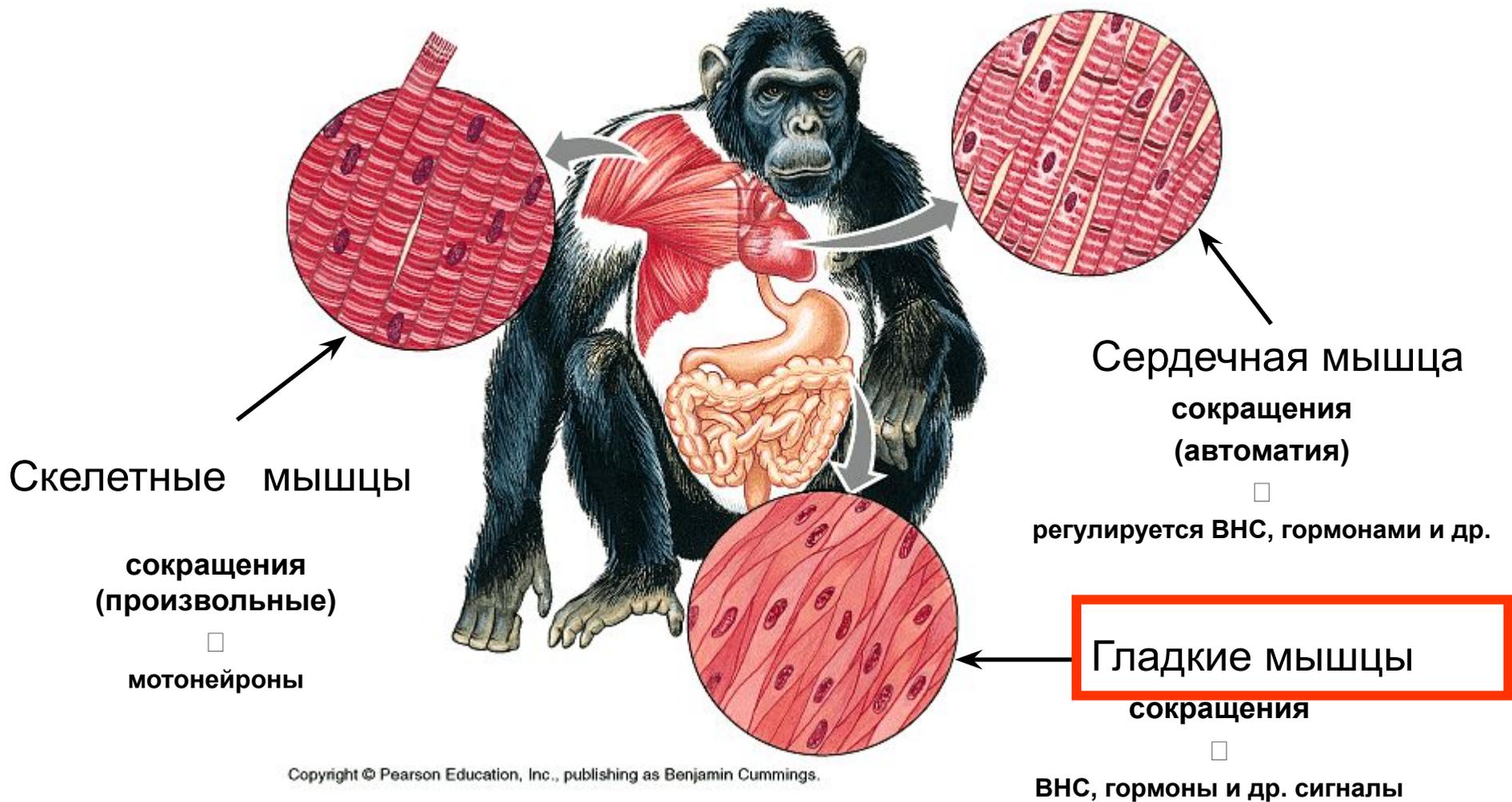
Виды тренировки	
тренировка силы	тренировка выносливости (аэробная)
использование очень больших нагрузок, повторяющихся ограниченное количество раз	использование относительно небольших нагрузок, повторяющихся многократно
Эффекты	
Гипертрофия мышц относительно небольшие изменения в системах дыхания и кровообращения	увеличение активности митохондриальных ферментов изменения в системах дыхания и кровообращения: увеличение жизненной емкости легких, плотности капилляров в мышцах, гипертрофия сердца, увеличение вагусного тонуса в покое

Источники энергии в скелетной мышце человека

Источники энергии	Количество, мкмоль/г мышцы	Реакции, дающие энергию
Аденозинтрифосфат (АТФ)	5	$ATP \rightarrow ADP + P_i$
Креатинфосфат (КФ)	11	$KF + ADP = ATP + K$
Глюкоза (в составе гликогена)	84	Анаэробное расщепление через пируват до лактата (гликолиз)
		Аэробное расщепление через пируват до CO_2 и H_2O
Триглицериды	10	Окисление до CO_2 и H_2O

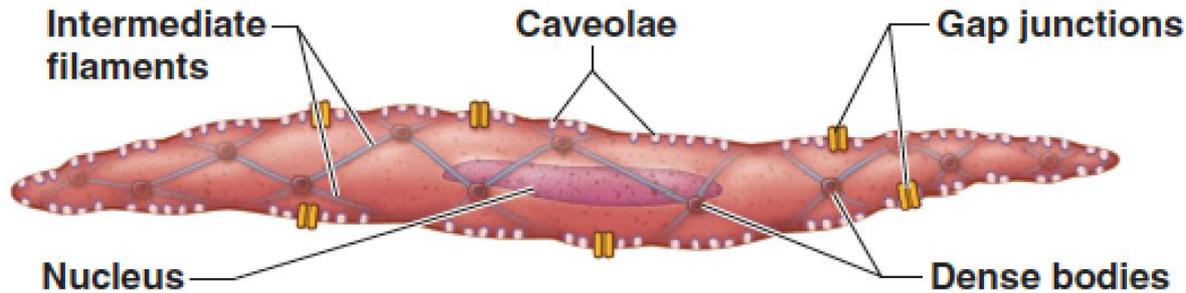


Типы мышечной ткани

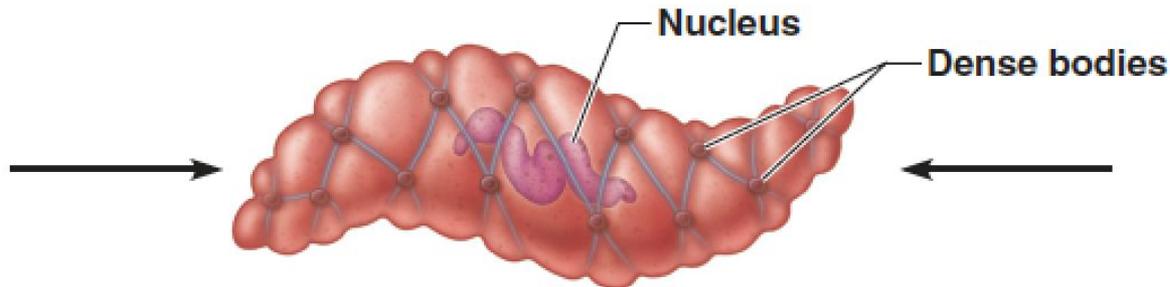


Гладкая мышца

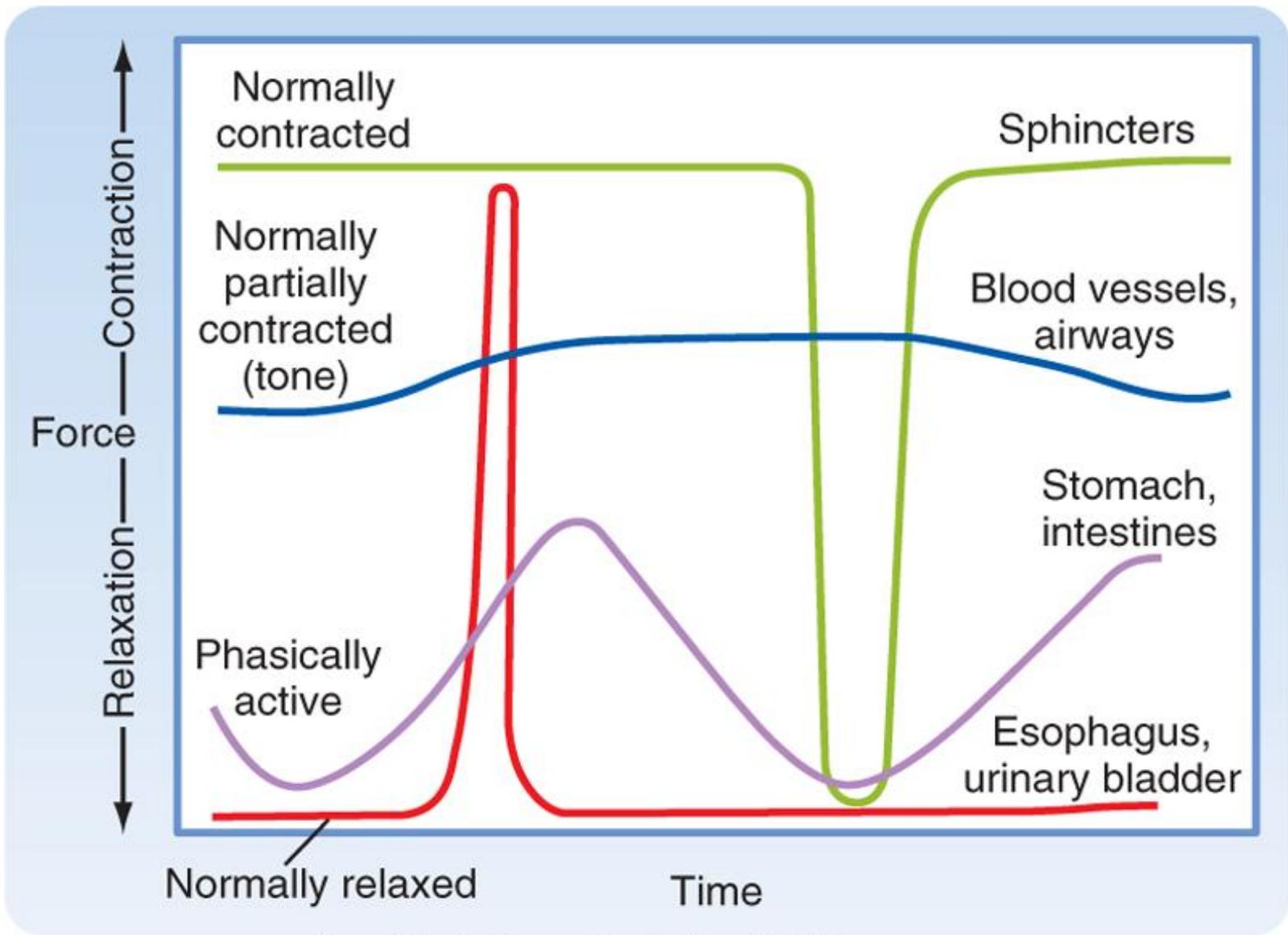
- Нет поперечной полосатости (регулярной исчерченности)
- Веретеновидная форма, 1 ядро
- Актина > чем миозина (в 16 раз)
- Кавеолы (слабый аналог T-трубочек, но платформа для комплексов рецепторов)
- Плотные тельца (аналог Z-дисков) – к ним крепятся актиновые и промежуточные филаменты
- ЭПР слабо развит



(a) Relaxed smooth muscle fiber (note that gap junctions connect adjacent fibers)



(b) Contracted smooth muscle fiber

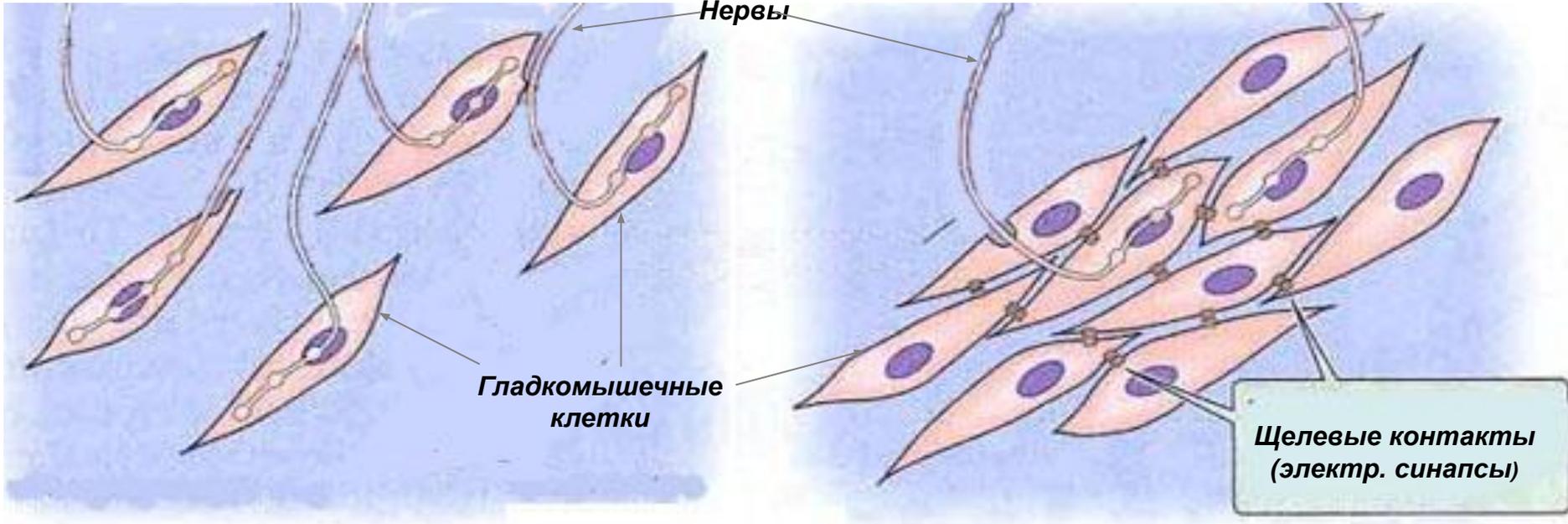


Гладкая мышца

Типы гладкомышечной ткани

Мультиунитарная

Унитарная

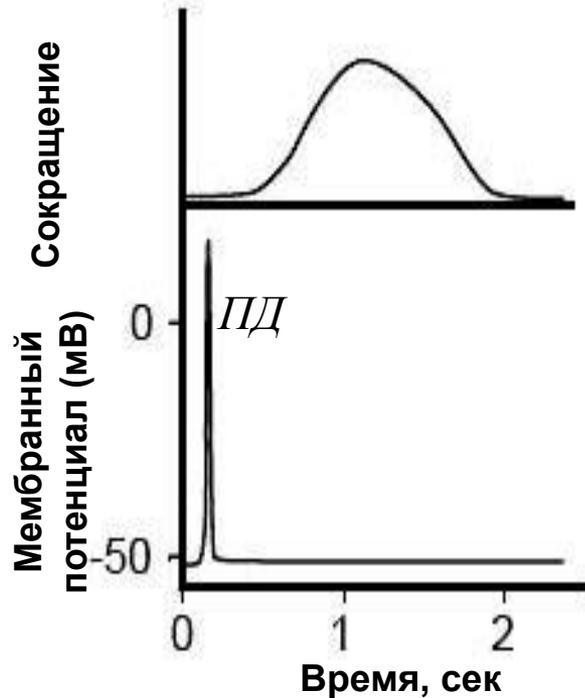


Цилиарная мышца, мышца радужки, пилоэректоры, семявыносящий проток, крупные артерии эластического типа

Большинство органов: сосуды, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, матка и мн. др. - **ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ГМК**

- **Иннервирующие нейроны – вегетативная нервная система**
- **Множественные синаптические контакты (варикозы) на ГМК**

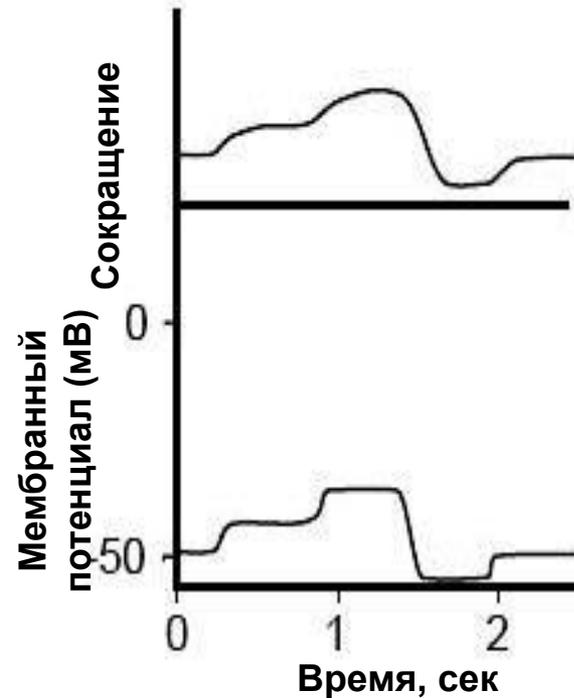
Фазический и тонический типы гладких мышц



Фазические:

сокращению предшествует ПД

(матка, мочевой пузырь, вены, «трубчатые» отделы желудочно-кишечного тракта)

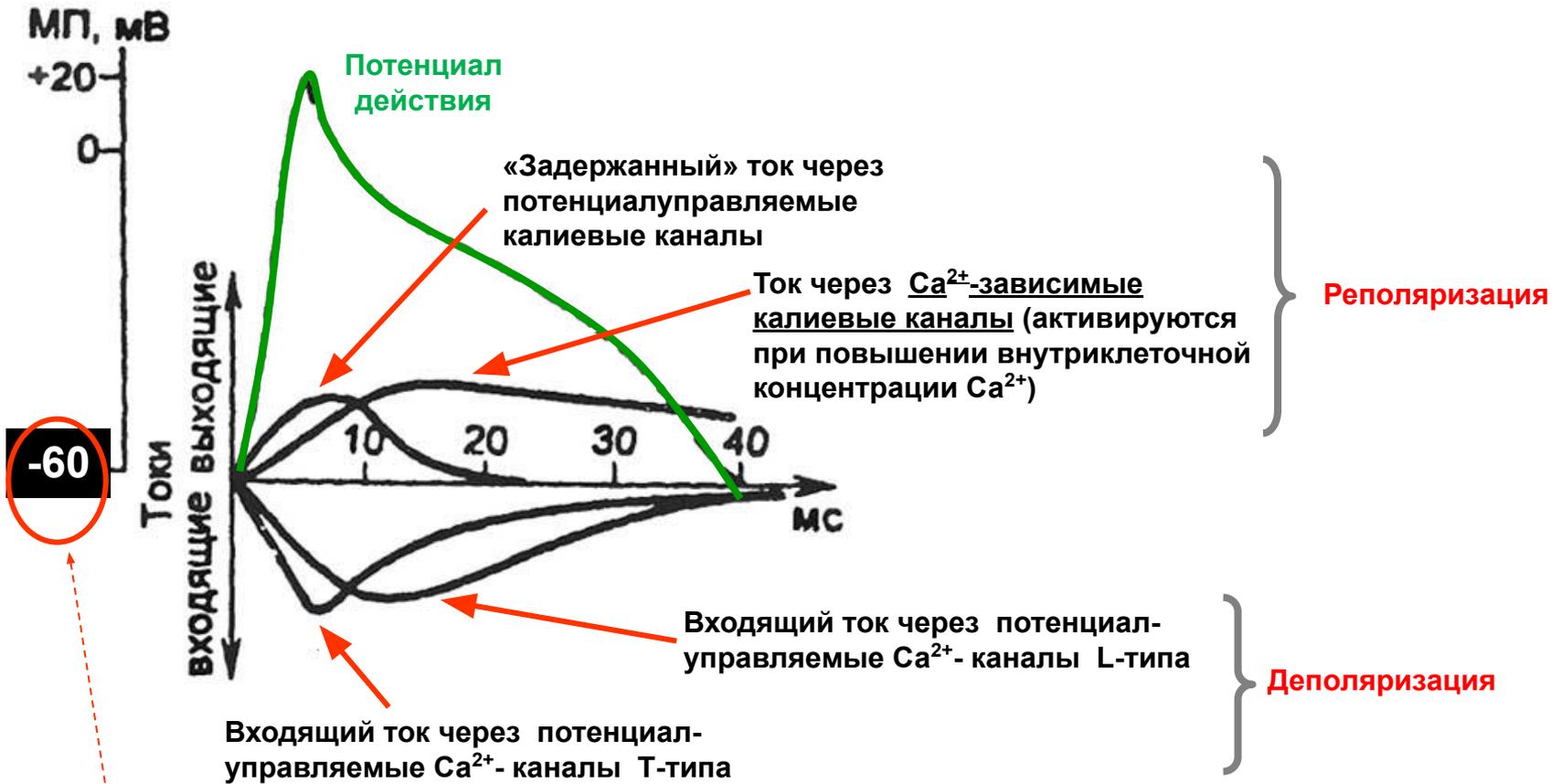


Тонические:

не генерируют ПД, сокращению предшествует сравнительно небольшая деполяризация, а расслаблению – гиперполяризация мембраны

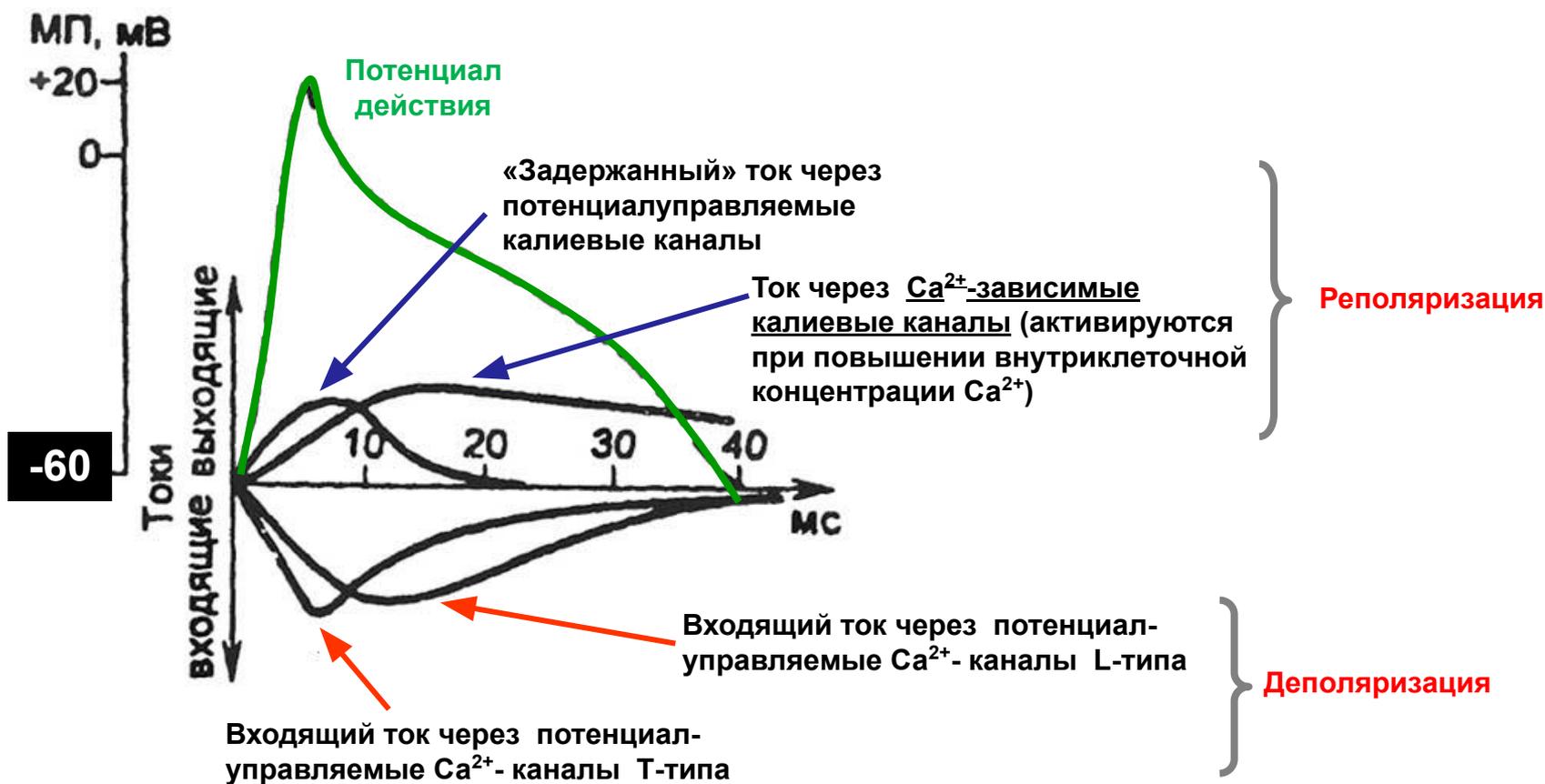
(артерии и артериолы, бронхи, сфинктеры желудочно-кишечного тракта)

Потенциал покоя и потенциал действия гладкомышечных клеток



Потенциал покоя ниже, чем в скелетной и сердечной мышцах

Потенциал покоя и потенциал действия гладкомышечных клеток

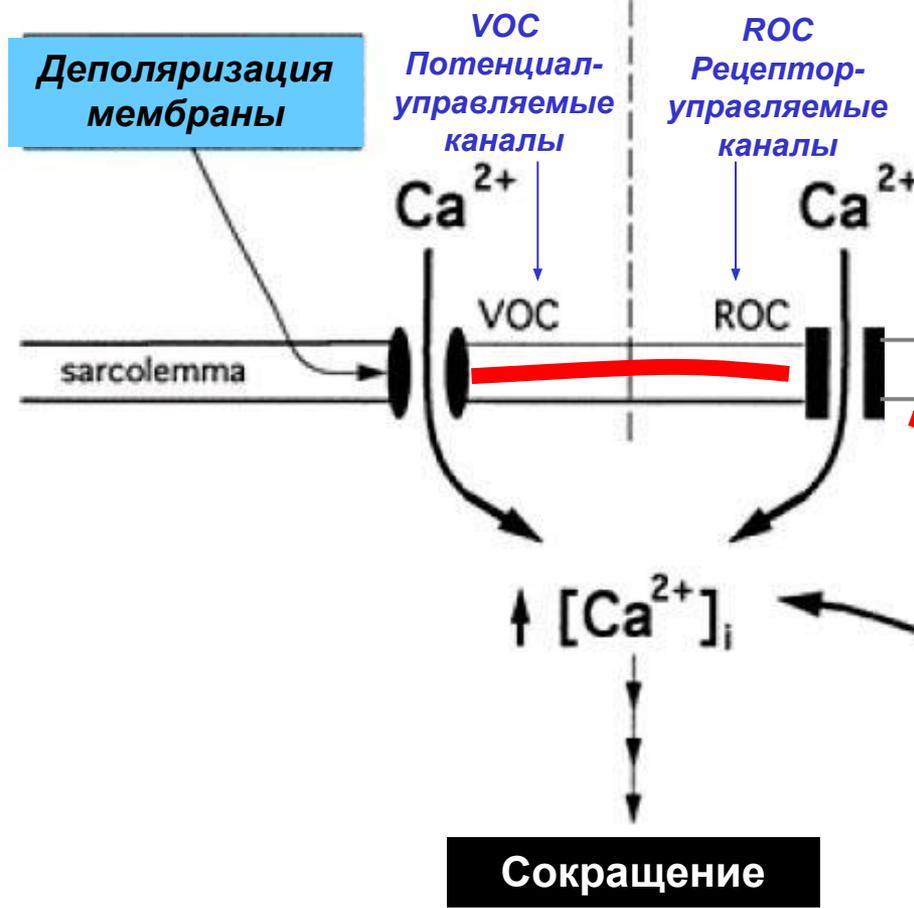


Некоторые другие ионные каналы, которые важны для работы гладкой мышцы:

- АТФ-зависимые K^+ каналы (активируются при снижении внутриклеточной концентрации АТФ : расслабление сосудов при недостатке кислорода)
- Механочувствительные каналы (неселективные катионные): растяжение гладкомышечных клеток приводит к их деполяризации и сокращению («миогенная реакция»)

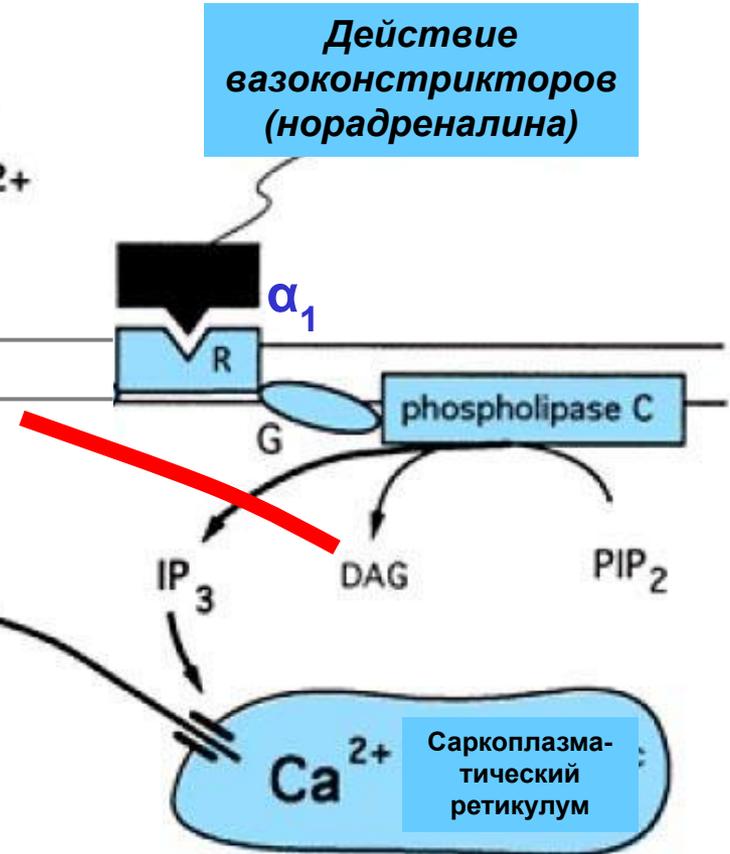
Два механизма запуска сокращения гладкой мышцы

Электромеханическое сопряжение



Вход Ca^{2+} приводит к деполяризации мембраны и активации потенциал-управляемых каналов

Фармакомеханическое сопряжение



Что такое «рецептор-управляемые кальциевые каналы»?

TRP-каналы в сосудах

Полимодалные:
могут активироваться
стимулами различной
природы

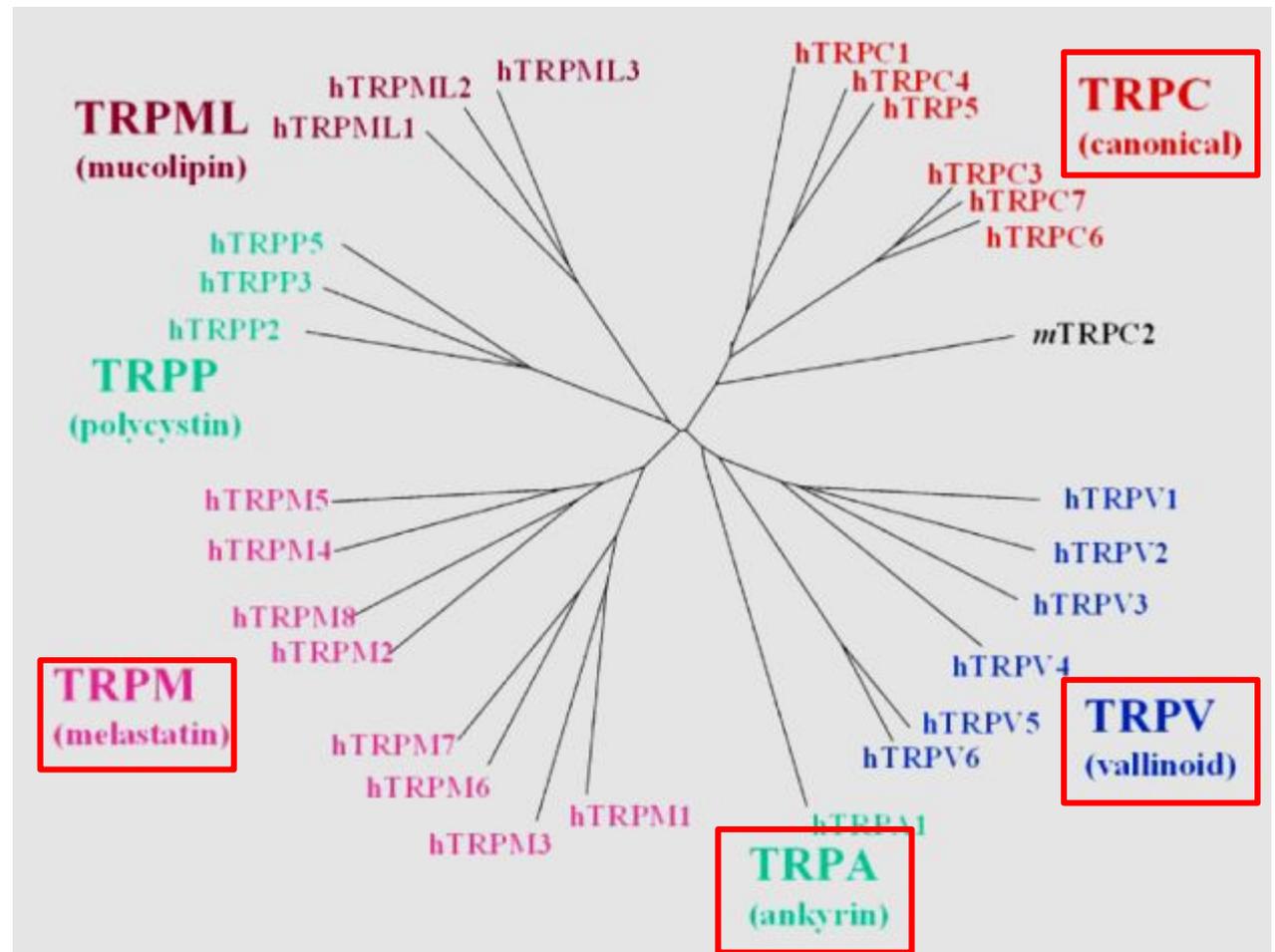
Некоторые функции:

Stretch-activated channels
(каналы, активируемые
растяжением)

Receptor-operated channels
(рецептор-управляемые каналы)

Store-operated channels
(депо-управляемые каналы)

Конститутивно активные

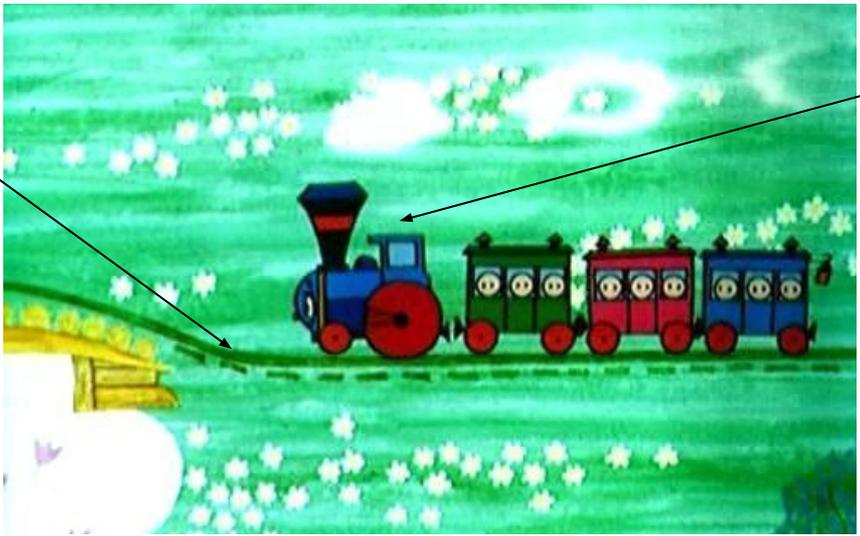


**«Неселективные катионные каналы»,
но селективность может сильно различаться, например:**

TRPM4 - одинаково проницаемы для ионов натрия и калия, но не кальция – деполяризация мембраны

TRPV4 пропускают ионы кальция и калия, но не натрия («доставка кальция без деполяризации»)

Актин = «рельсы»



Миозиновый мотор
КПД 50-80%

(у двигателей
внутреннего сгорания
– всего 20-30%)

Основные пути активации актомиозинового взаимодействия



«Актиновый путь»:

для взаимодействия надо освободить
актиновые рельсы, по которым едет
паровоз

«Миозиновый путь»:

для взаимодействия надо запустить
миозиновый мотор

*Ca²⁺: взаимодействие с тропонин-
тропомиозиновым комплексом
(скелетная и сердечная мышца)*

Гладкая мышца

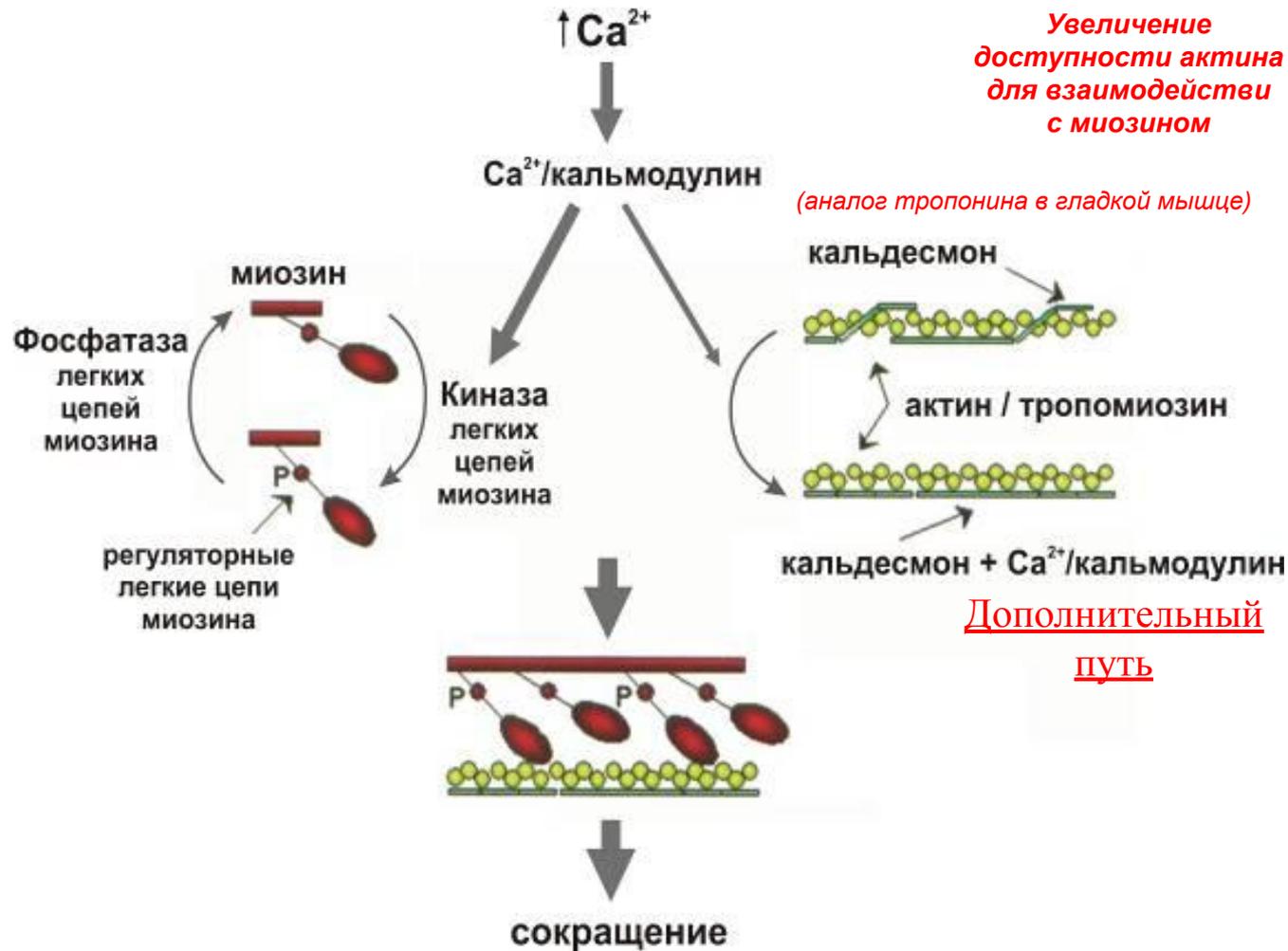
Сигнальные пути, регулирующие взаимодействие

актина и миозина в гладкомышечных клетках

В отличие от скелетной и сердечной мышцы в гладкой мышце преобладает миозиновый тип регуляции сокращения

Фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина: миозин становится способным взаимодействовать с актином

Основной путь активации актомиозина



Увеличение доступности актина для взаимодействия с миозином

(аналог тропонина в гладкой мышце)

кальдесмон + Ca^{2+} /кальмодулин

Дополнительный путь

сокращение

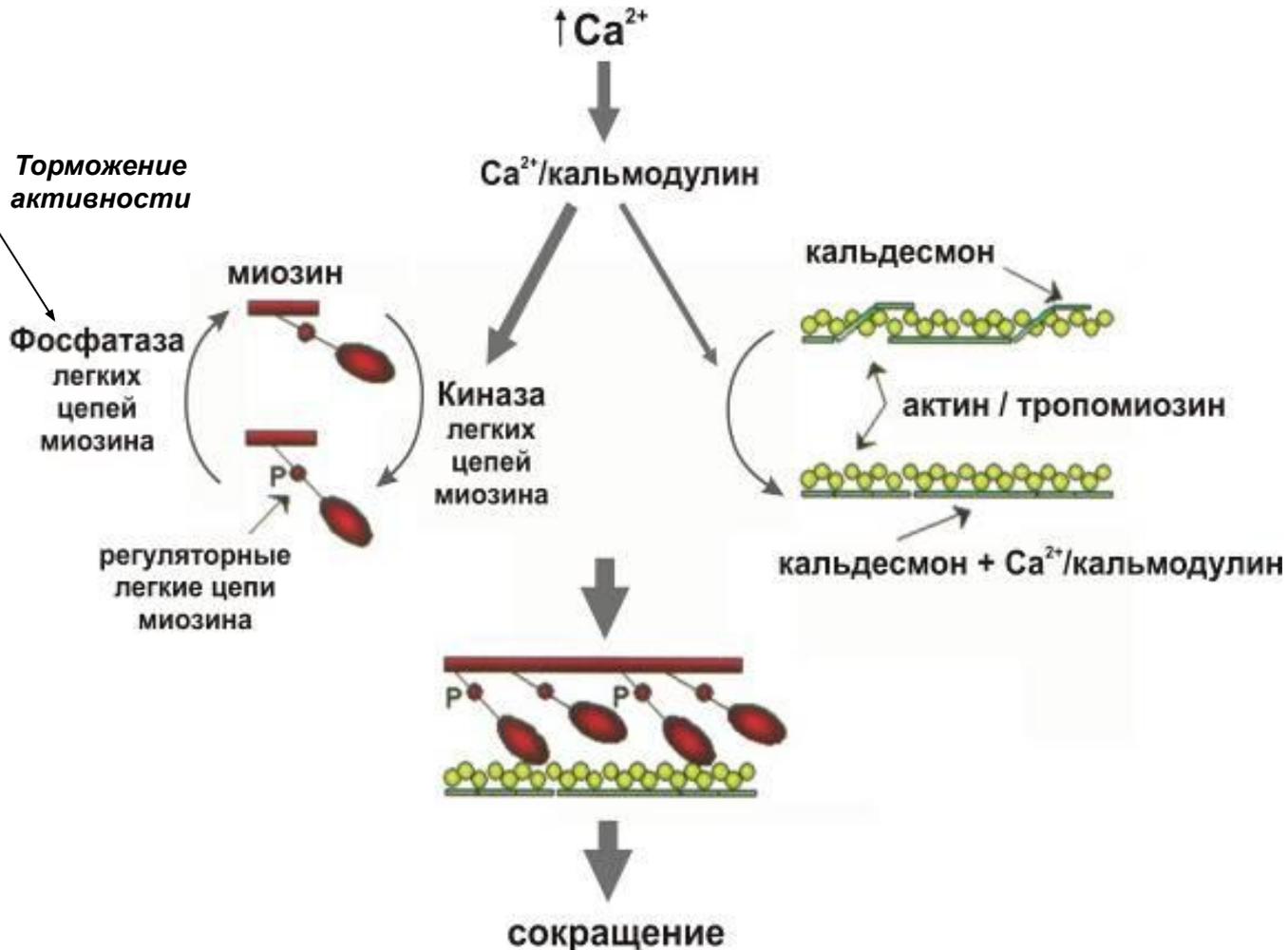
Сигнальные пути, регулирующие взаимодействие

актина и миозина в гладкомышечных клетках

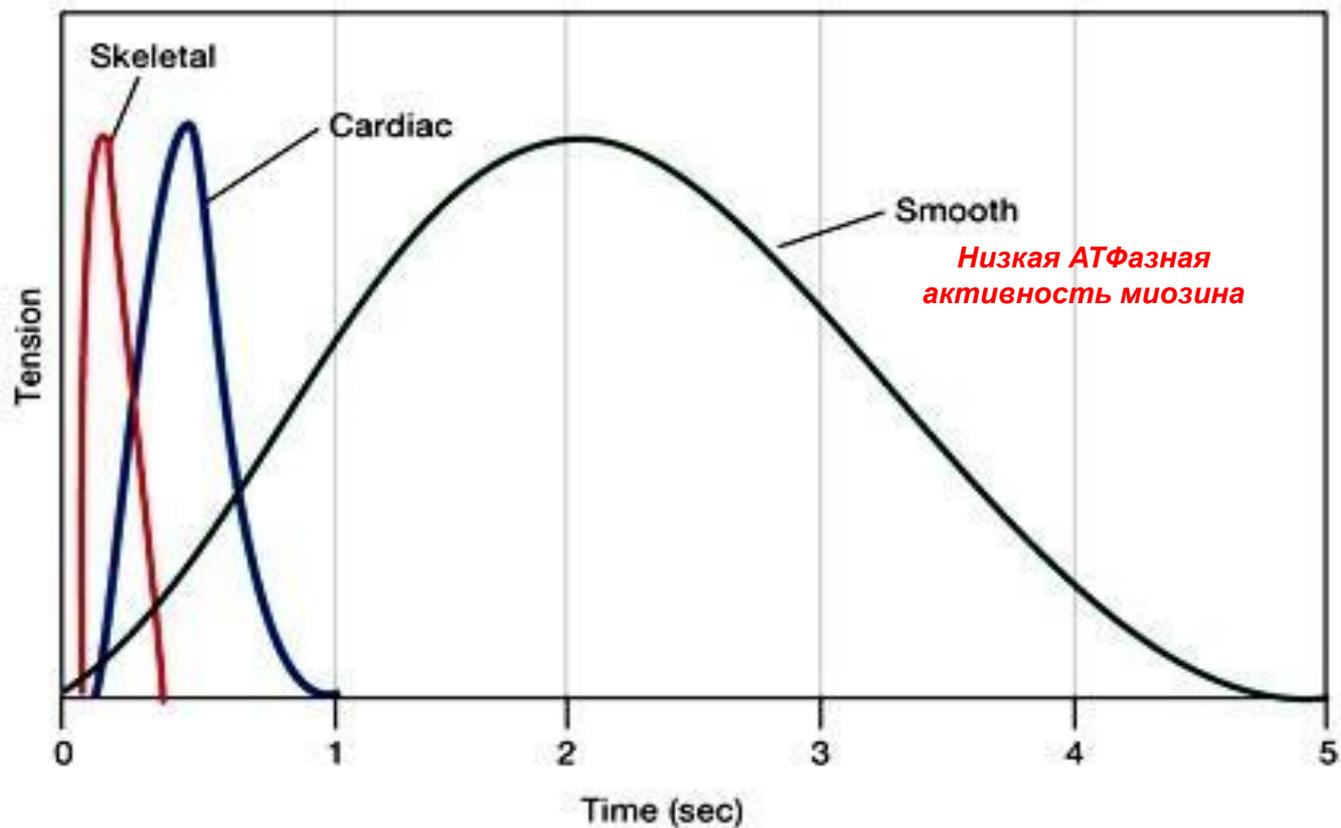
В отличие от скелетной и сердечной мышцы в гладкой мышце преобладает миозиновый тип регуляции сокращения

Кальциевая сенситизация

Увеличение силы сокращения при постоянной концентрации кальция



Сравнение динамики сокращения скелетной, сердечной и гладкой мышц



Главные механизмы,
влияющие на
внутриклеточную
концентрацию
кальция в ГМК

