

Введение в физиологию. Физиология клетки

2011

**Клиническая
медицина**

**Физиология
(нормальная,
патологическая)**

завершающие
дисциплины
доклинического
образования

**морфология
(анатомия,
гистология)**

биохимия

биофизика

План лекции

1. Основные понятия. Принципы функционирования живого организма.
2. Физиологические свойства биологических объектов
3. Структура клеточной мембраны
4. Мембранный транспорт

1. Основные понятия. Принципы функционирования живого организма.

Физиология (от греч. *physis* — природа, природные свойства и *logos* — учение, наука) - наука о функциях живых организмов и их частей, включая все химические и физические процессы, происходящие в них.

Полный словарь современного английского языка
«Random House Webster's Unabridged Dictionary»

Физиология — наука, занимающаяся изучением функционирования живых организмов и составляющих его клеток, органов и тканей.

«Британская Энциклопедия»
(<http://www.britannica.com>)

Физиология - это медико-биологическая наука, изучающая жизнедеятельность целостного организма и его частей (систем, органов, тканей, клеток) и выявляющая причины, механизмы и закономерности жизнедеятельности организма и его взаимодействия с окружающей средой.

1.Постоянство внутренней среды (К.Бернар, У.Кеннон, И. М. Сеченов):

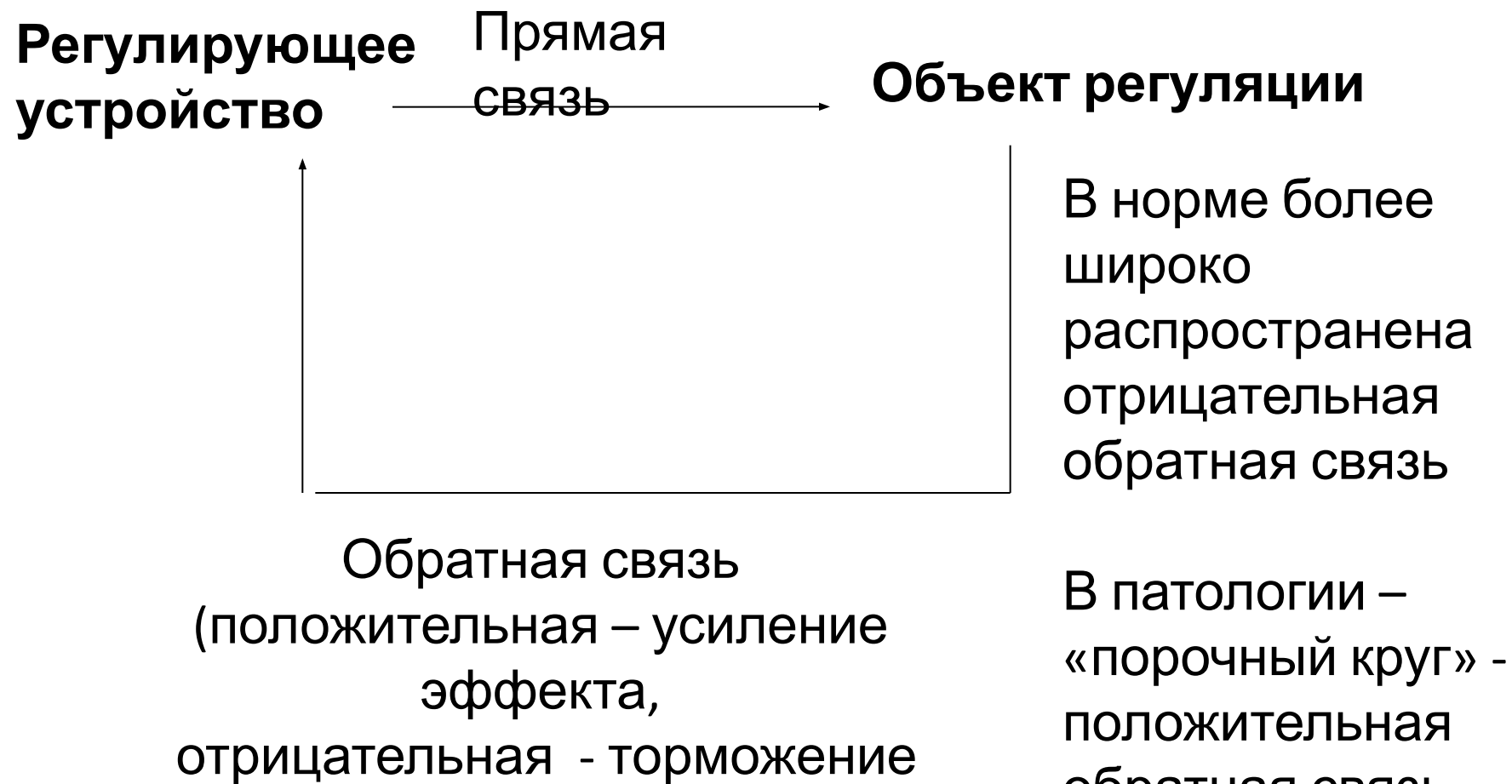
«Одной из замечательных идей, привнесенных в медицину Клодом Бернаром, стало представление о гомеостазисе – механизме, посредством которого живой организм поддерживает параметры своей внутренней среды на таком уровне, когда возможна здоровая жизнь.

Наши кровяное давление, частота пульса, темп дыхания, действие наших почек – все это обусловлено гомеостатическим механизмом, который обычно работает настолько хорошо, что мы не замечаем их, а когда в его функционировании происходит сбой, это приводит к повышению температуры, одышке, тахикардии, уремии и другим серьезным расстройствам.»

Wiener N. Homeostasis in the Individual and Society. // Journal of the Franklin Institute. – 1951. – Vol. 251. – P. 65–68

•Гомеостазис - Гомеокинезис - Гомеостенозис

2. Саморегуляция – основа жизнедеятельности. Базируется на **принципе прямой и обратной связи** (Н. Винер)



«Я весьма оптимистично смотрю на будущие возможности терапии, использующей регуляцию по принципу обратной связи»

Wiener N. Homeostasis in the Individual and Society. // Journal of the Franklin Institute. – 1951. – Vol. 251. – P. 65–68

«Медицина, возможно, и не столь отдаленного будущего, будет медициной неинвазивного восстановления ауторегуляции функций»

А. Зильбер, 1990

90-е годы XX века - современная аппаратура, основанная на биологической обратной связи

- регуляция АД
- купирование бронхоспазмов
- восстановление двигательной функции и пр.

3. Дублирование функций :

- парные органы,
- нейрогуморальные механизмы регуляции функций,
- разнообразные метаболические пути,
- дублирующие механизмы внутриклеточного сигналинга

4. Способность к регенерации и синтезу структурных элементов:

- 50% белков обновляются за 80 дней,
- 5% всех тканей тела обновляется ежедневно,
- ангиогенез, нейрогенез нервов,

5. Адаптация к действию различных факторов:

- клеточная адаптация (гипертрофия, гиперплазия, метapлазия и др),
- гиперметаболизм при действии низкой температуры, при стрессе,
- гипергемоглобинемия при снижении кислорода во вдыхаемом воздухе,

6. Экономичность функционирования – возможность приспособления организма к текущим потребностям:

- ЧСС, ЧД, АД и др. в покое и при нагрузке

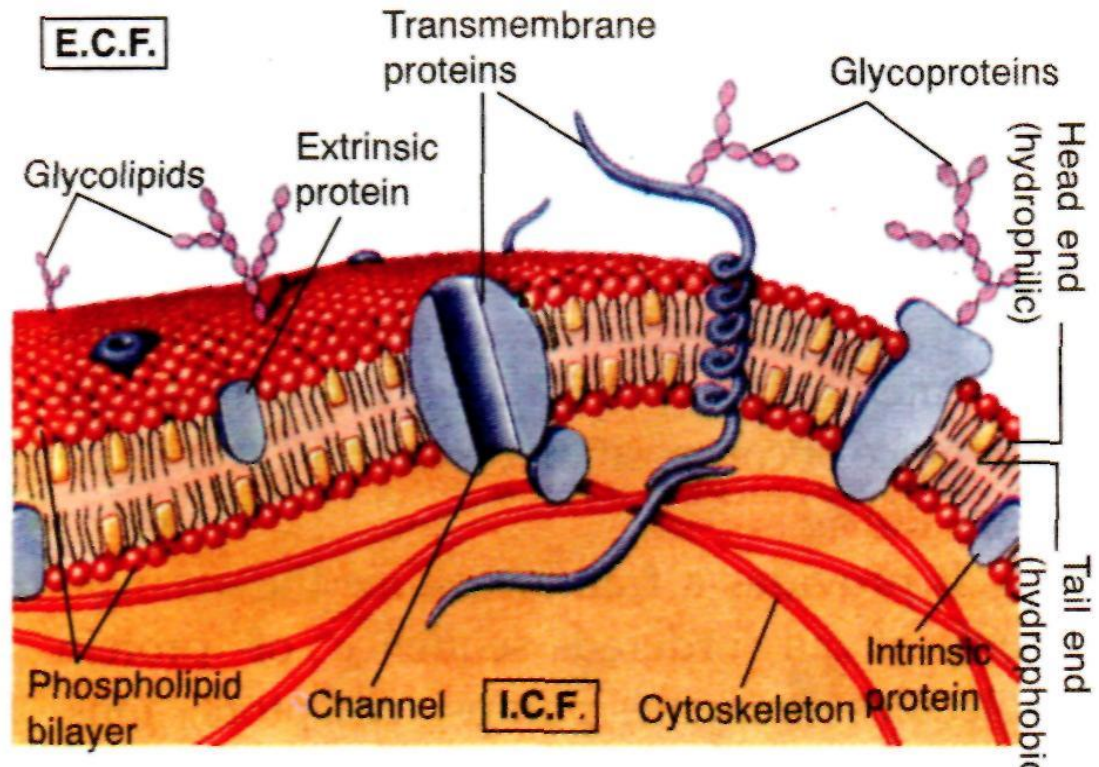
2. Физиологические свойства биологических объектов

1. **Раздражимость** – способность активно реагировать на раздражители:
 - неспецифические изменения : усиление обмена веществ, выделение БАВ, таксис и пр.
2. **Возбудимость** – специфическая форма раздражимости
 - передачи нервных импульсов,
 - сокращения мышц,
 - секреции БАВ (гормонов, медиаторов)
3. **Лабильность** – скорость реакций возбудимых тканей – мышечной, нервной, железистой.
4. **Автоматия** – способность возбудимых тканей приходить в состояние возбуждения без внешних стимулов:
 - автоматия сердца, гладкомышечных элементов сосудистой стенки, стенки полых органов, некоторых нервных центров.

3. Структура клеточной мембраны

Биологические мембраны

- бислой липопротеидов
- белки
 - **периферические белки** (ферменты, цитоскелет, гликокаликс)
 - **интегральные** - погружены в липиды (каналы, насосы, рецепторы)
- углеводы – гликолипиды



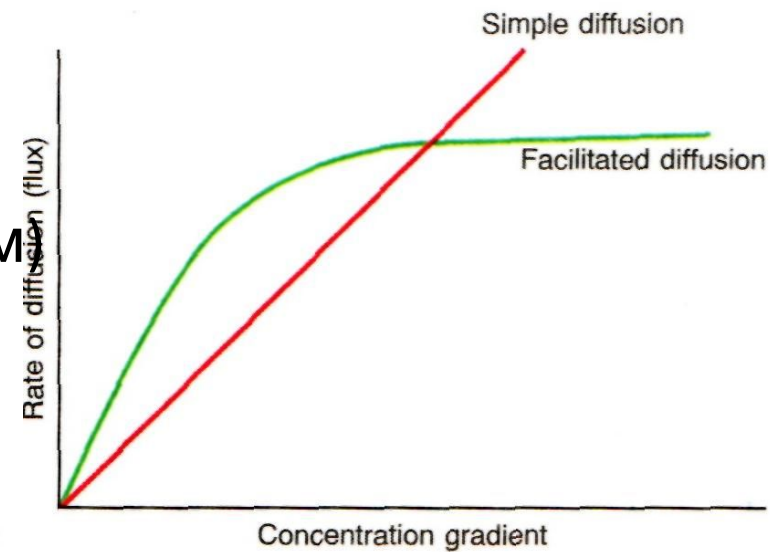
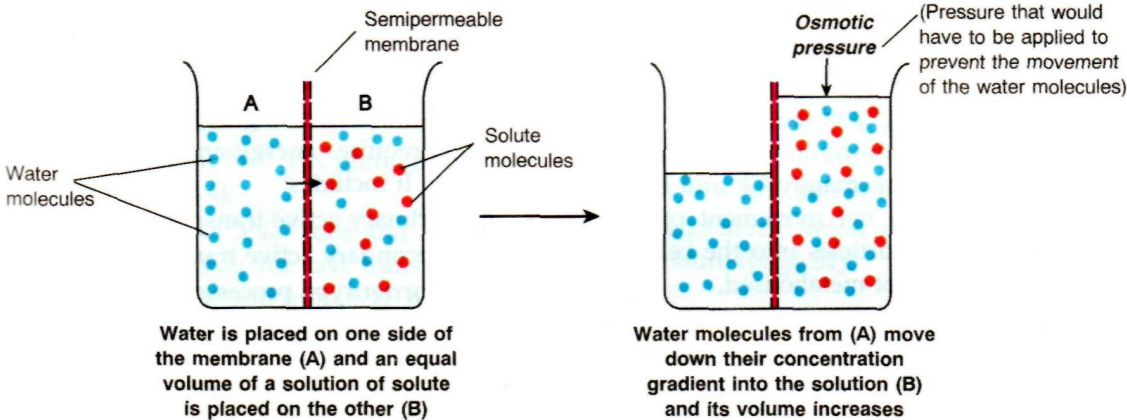
Функции клеточной мембраны

- барьерная
- транспортная
- механическая
- энергетическая
- рецепторная
- ферментативная
- генерация и проведение биопотенциалов
- маркировка клетки

4. Мембранный транспорт

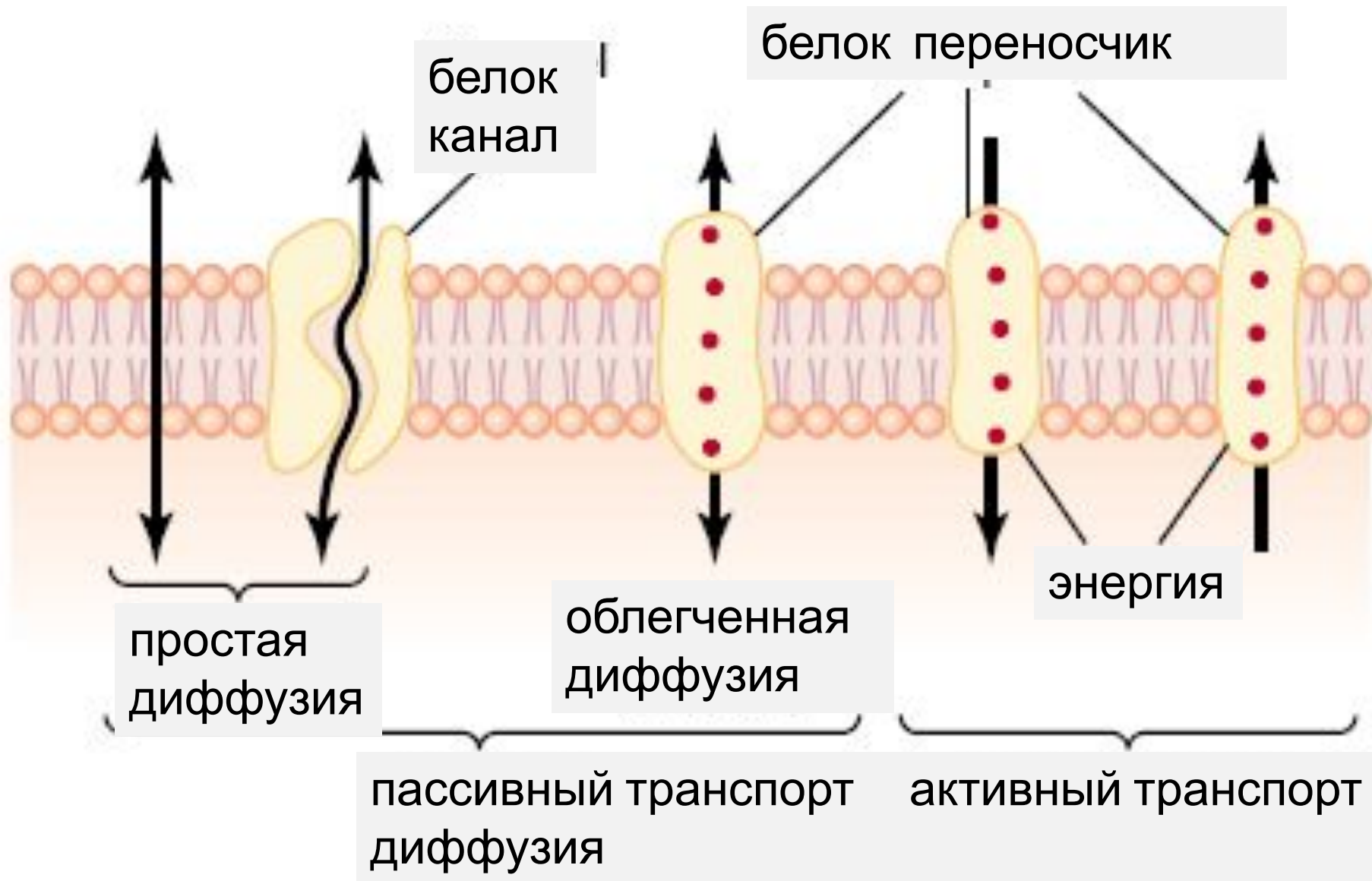
1. Пассивный транспорт:

- диффузия:
 - простая,
 - облегченная (с переносчиком)
- ОСМОС



2. Активный транспорт:

- первичный (Na^+/K^+ насос)
- вторичный
- посредством переносчиков (унипорт, симпорт, антипорт)
- везикулярный: эндоцитоз (фагоцитоз), пиноцитоз, экзоцитоз



1. Простая диффузия

факторы

- броуновское движение молекул в растворе
- уровень диффузии – закон Фика

дифф. коэфф. (D) x пл. мембраны (A)

Величина диффузии = ----- x (конц.
градиент)

толщина мембраны
(расстояние диффузии) (T)

- **температура:** $\uparrow t$ - $\uparrow$ диффузии (37°C - оптимальная).
- **размер молекул:** $\downarrow$ - $\uparrow$ уровня диффузии
- **растворимость в липидах:**
 - жирорастворимые молекулы (O₂, CO₂, N₂)
 - > водорастворимые (ионы, глюкоза, мочевины)

Осмотическое давление (P) определяется

- количеством молекул или ионов, их размером, химическим строением.
- температурой и объемом.

Конц. осмотически активных частиц – в осм или мосм

– Осм/л – осмолярность (плазмы – 300 мосм/л)

– Осм/кг растворителя - осмоляльность

Осмоляльность раствора относительно плазмы - **ТОНИЧНОСТЬ**:

- изотонические растворы (0,9%NaCl, 5% глюкоза) или изоосмотические
- гипертонические растворы (гиперосмотические)
- гипотонические растворы (гипоосмотические)

Клиническое значение

- дегидратация – гиперосмолярность плазмы (диабет. кома)
- гипергидратации – гипоосмолярность плазмы (водное отравление)

Активный транспорт –

- движение против электрохимического градиента
- затрата Е (АТФ)

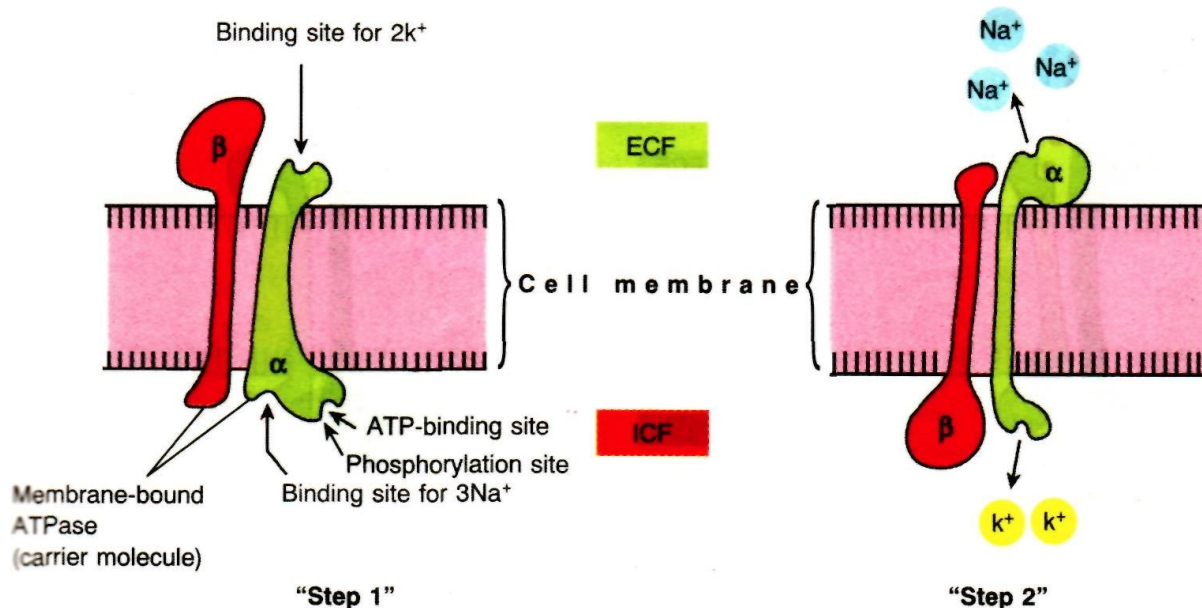
- 1) первично активный
- 2) вторично активный
- 3) с участием переносчиков
- 4) везикулярный транспорт

Первично активный транспорт

- Е распада АТФ идет напрямую на процесс транспорта
 - Na/K-АТФ-аза (насос)
 - Ca⁺⁺-насос сарколеммы
 - K/H насос

Угнетают Na/K насос

1. ↓[Na⁺, K⁺, АТФ]
2. ↓ t тела, ↓ кислорода (гипоксия)
3. Метаболические яды, блокирующие образование АТФ (напр., 2,4 динитрофенол)
4. Тироидные г, инсулин, альдостерон
5. Некоторые лекарства (наперстянка)



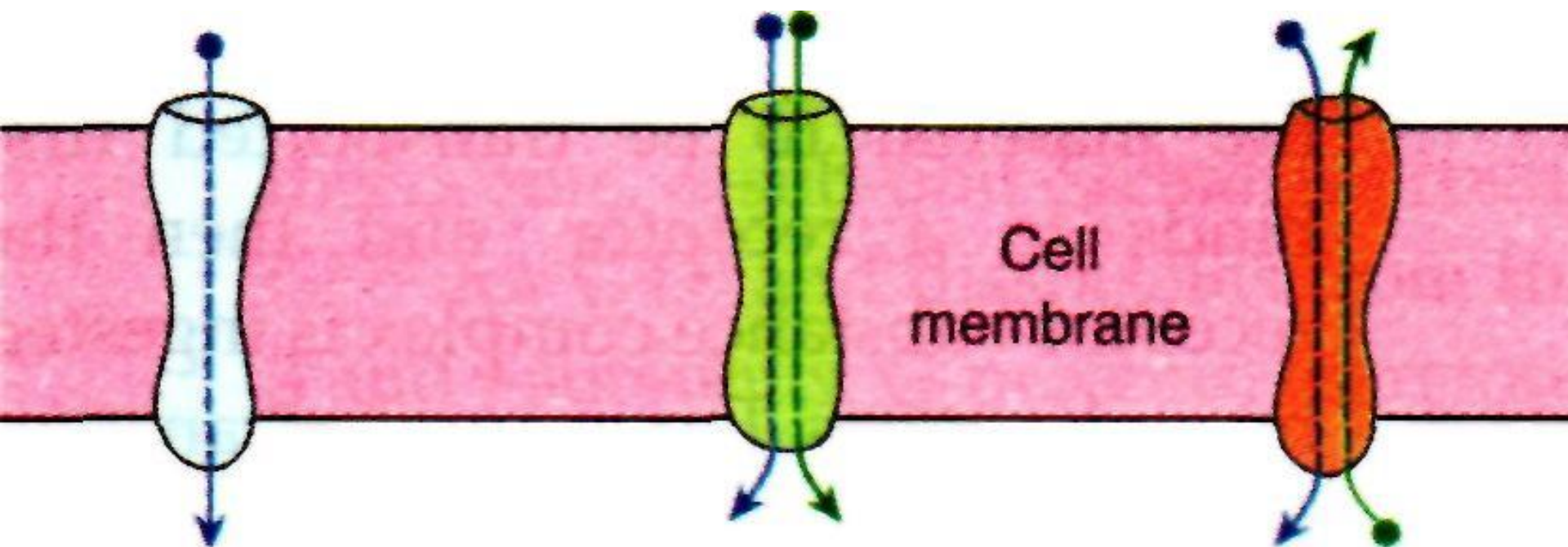
Транспорт с переносчиками

Переносчики (транспортеры) – белки, которые

- связывают ионы или другие молекулы и затем
- изменяют свою конфигурацию,
 - перемещая связанные молекулы с одной стороны мембраны на другую

типы

1. **унипорты** – транспорт одного вещества в одном направлении,
 - облегченная диффузия глюкозы
2. **симпортеры** (котранспортеры) – транспорт двух частиц вместе в одном направлении
 - вторичноактивный транспорт глюкозы совместно с Na^+
3. **антипортеры** – транспорт молекул в противоположных направлениях
 - Na^+ и Ca^{++} в миокарде



Uniporter

Symporter
(co-transporter)

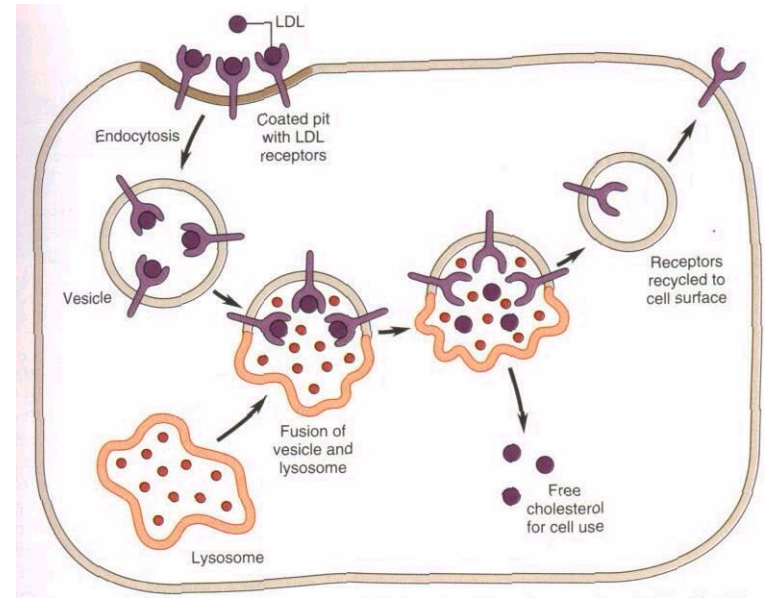
Antiporter
(counter transporter)

Везикулярный транспорт

- **Эндоцитоз**
 - перемещение макромолекул путем активной инвагинации мембраны клетки
- **Фагоцитоз**
 - поглощение частиц (бактерий, мертвых клеток) клетками
- **Пиноцитоз**
 - захват молекул в растворе.

- **Рецептор-опосредованный эндоцитоз:**
 - Интернализация молекулы и связь ее с рецептором на поверхности клетки
 - Комплекс рецептор-лиганд в покрытой клатрином ямке мембраны
 - Формирование везикулы
 - Иногда рецепторы возвращаются в мембрану
 - Более быстрый и специфичный процесс чем обычный эндоцитоз

ЛПНП (липопротеиды низкой плотности)



Пиноцитоз - захват клеточной поверхностью жидкости с содержащимися в ней веществами.

- один из основных механизмов проникновения в клетку высокомолекулярных соединений (белков и гликопротеидов).

эндоцитоз

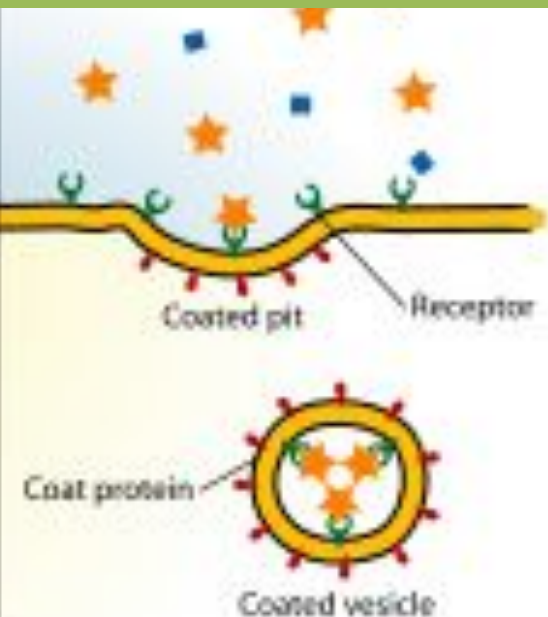
фагоцитоз



пиноцитоз

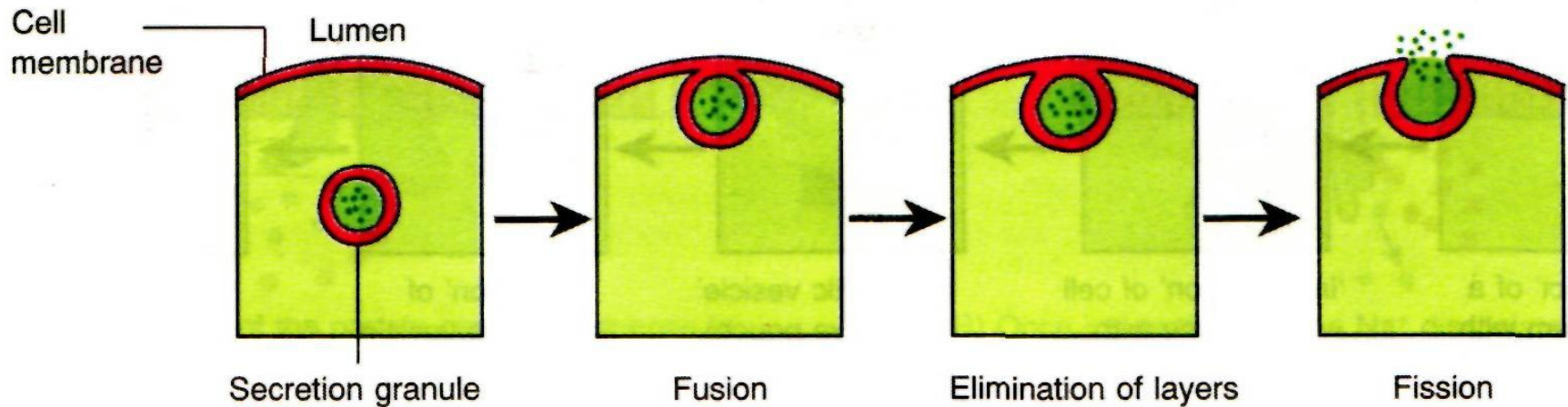


рецептор-опосредованный эндоцитоз



Экзоцитоз

- Макромолекулы упаковываются в секреторные гранулы и удаляются из клетки



Межклеточные взаимодействия. Внутриклеточный сигналинг. Мембранный потенциал

Лекция № 2
для студентов 2 курса лечебного факультета
2011-2012 уч.г.

План лекции

1. Межклеточные взаимодействия. Внутриклеточный сигналинг.
2. Мембранный потенциал. Потенциал покоя и потенциал действия.
3. Реакции возбудимых мембран в постоянном электрическом поле

**1. Межклеточные
взаимодействия.
Внутриклеточный сигналинг**

Межклеточная передача сигнала с участием лигандов:

- **Синаптическая** - нервная система - синапс - эффектор (нейромедиаторы)
- **Эндокринная** – на клетки эффекторы удаленные от источника гормона (при участии системы кровообращения)

Внутриклеточная передача сигнала

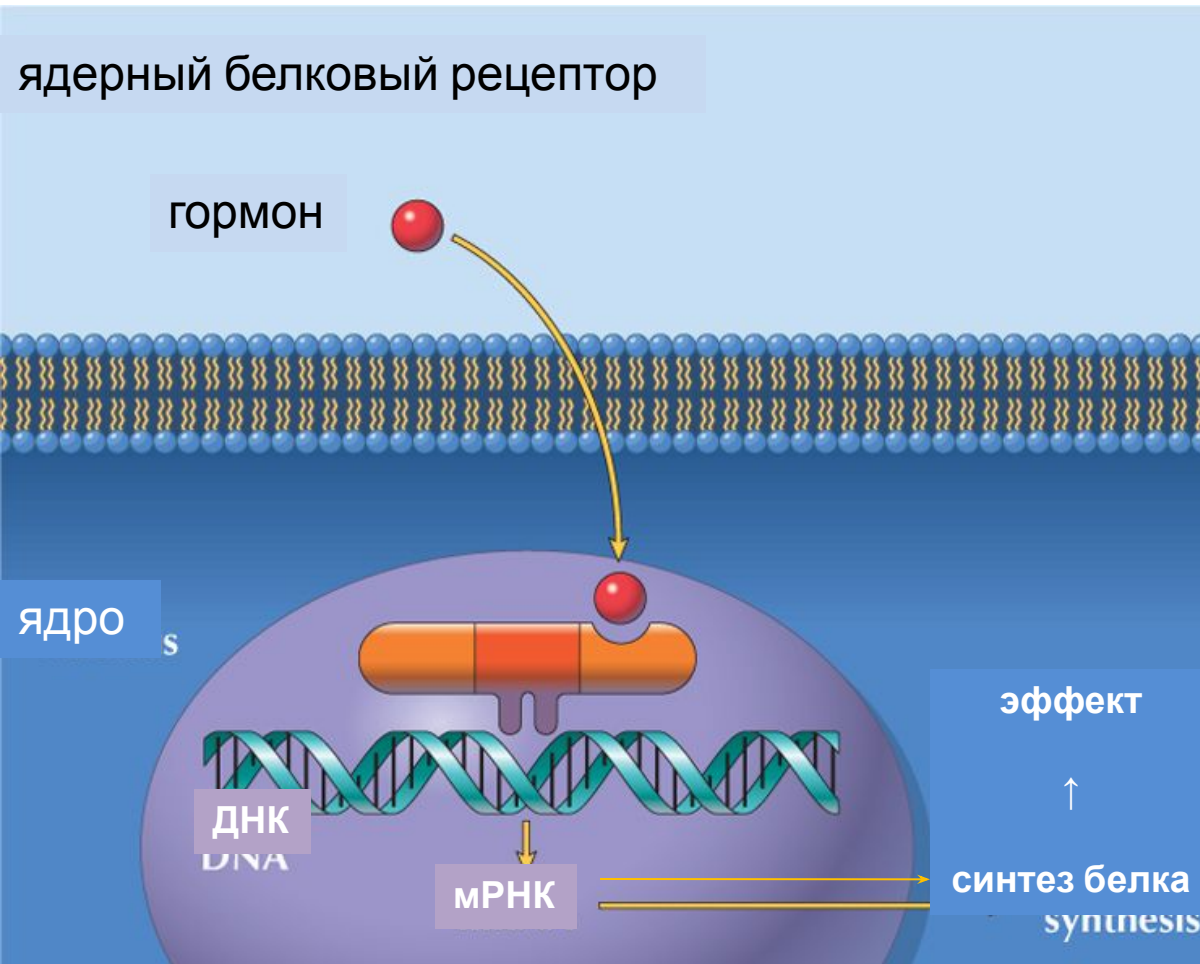
Внеклеточные лиганды – **первичные мессенджеры** (гормоны, нейромедиаторы и т.п.)

- липофильные – гидрофобные (ядро- транскрипция – синтез ПК)
- липофобные – гидрофильные (ионные каналы, втор. мессенджеры - активация ПК)

Внутриклеточные медиаторы - **вторичные мессенджеры** (как правило активируют в клетках протеинкиназы):

- цАМФ цГТФ , Ca^{2+} ,
- инозитолтрифосфат [ИФ_3], диацилглицерин [ДАГ],
- монооксид азота (NO).

Механизм действия на клетку липофильного лиганда



Лиганд

- диффузия в клетку
- образование Г-Р комплекса
- инициация транскрипции

Напр.,

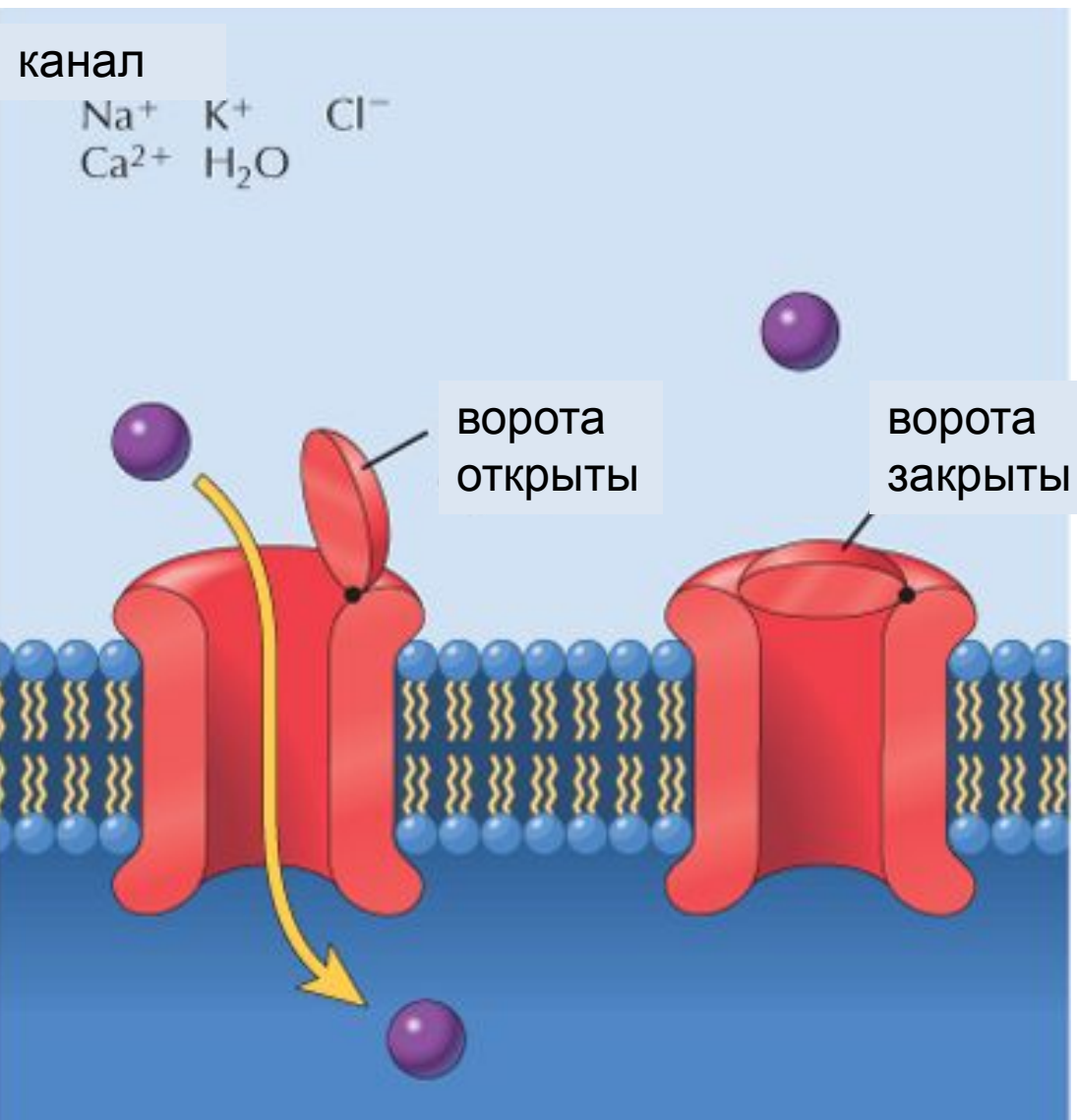
- Кортикостероиды,
- Кальцитриол,
- Половые стероиды,
- Тиреоидные гормоны

Механизм действия на клетку липофобного (гидрофильного) первичного мессенджера

Взаимодействие лиганда с мембранным рецептором – гормон рецепторный комплекс

- 1) открытие или закрытие ионных каналов в клеточной мембране (напр., АХ)
- 2) активация G-белка и далее образование цАМФ или цГМФ
- 3) активация рецептор связанных ферментов

Механизм действия на клетку липофобного (гидрофильного) первичного мессенджера



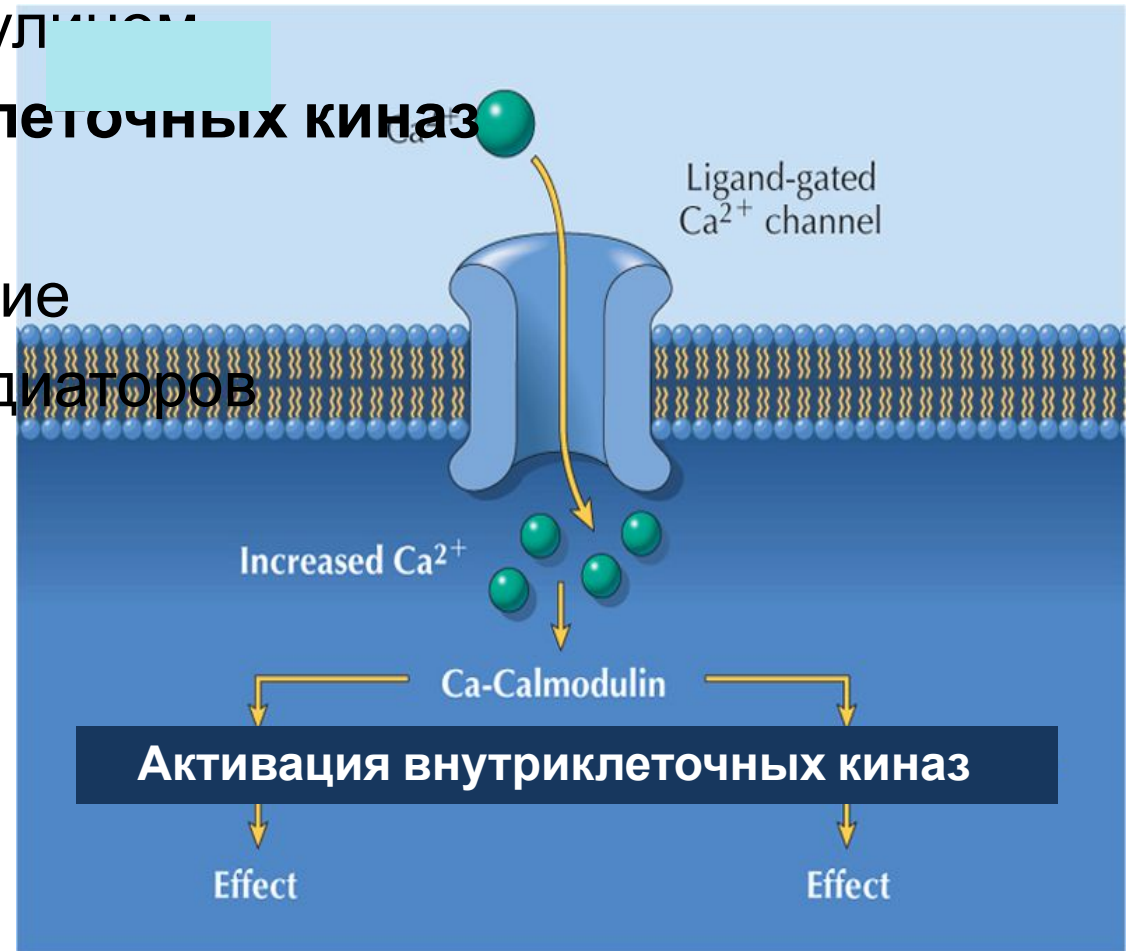
Взаимодействие с мембранным рецептором

- 1) открытие или закрытие ионных каналов в клеточной мембране (напр., ацетилхолин)
- 2) изменения МП
- 3) биологические эффекты

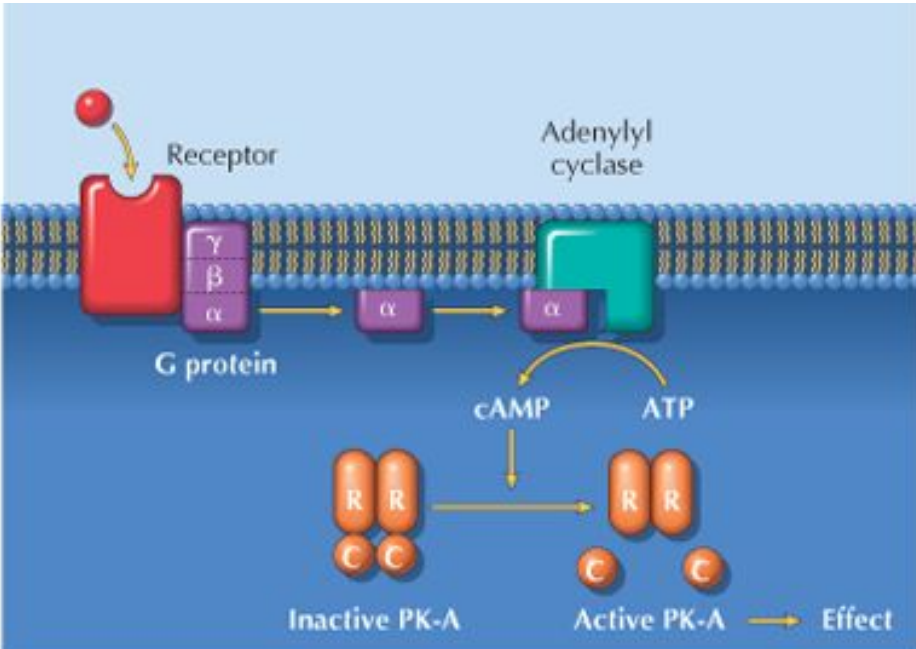
Взаимодействие липофобных лигандов с вторичными мессеактивация внутриклеточных протеинкиназ

Ca⁺⁺ - вторичный мессенджер

- вход в клетку через лиганд-зависимые каналы
- связывается с кальмодулином
 - активация внутриклеточных киназ
- в клетке инициирует
 - мышечное сокращение
 - выделение нейромедиаторов
 - секрецию гормонов

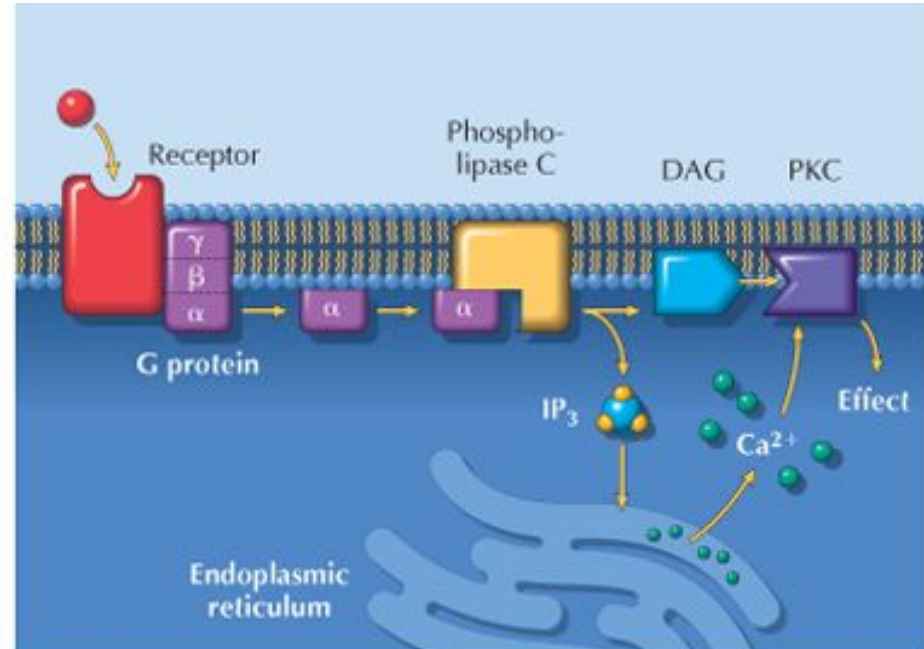


Активация внутриклеточных протеинкиназ с участием вторичных мессенджеров



Активация внутриклеточных эффектов с участием **аденилат циклазы (АЦ)** и **цАТФ** как вторичного мессенджера

- $\uparrow$ цАМФ
- активация протеинкиназы А



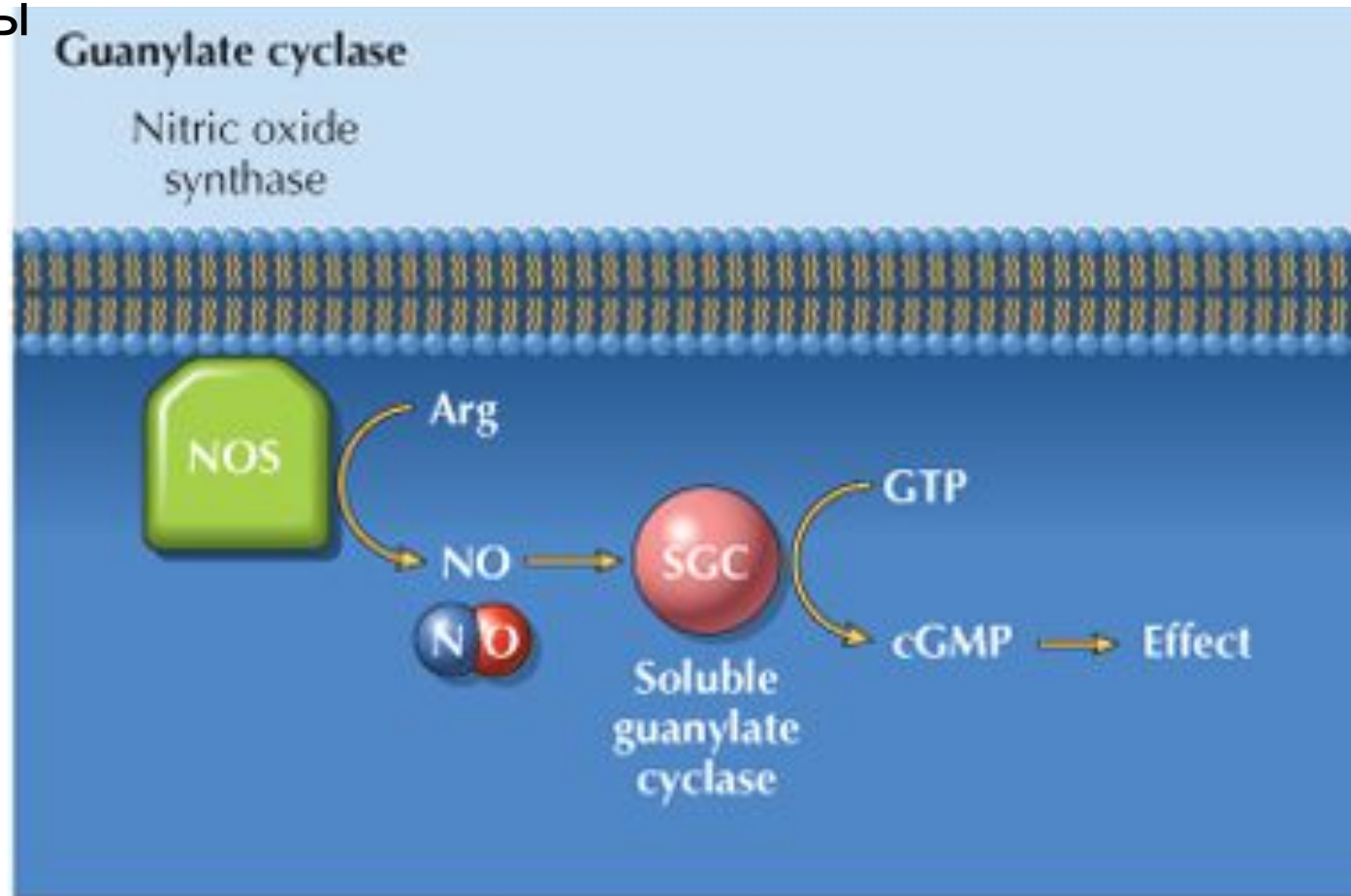
Активация внутриклеточных эффектов с участием **G-белка** и **фосфолипазы С**

- гидролиз мембранных фосфолипидов
 - инозитол дифосфат:

Активация внутриклеточных протеинкиназ с участием вторичных мессенджеров

активация гуанилат циклазы

- увеличение цГМФ (вторичный мессенджер)
 - активация цГМФ-зависимых киназ клетки
 - эффекты



Таким образом,

развитие внутриклеточных эффектов – это результат активации разнообразных путей внутриклеточной передачи сигнала вследствие активации лигандом вторичных мессенджеров:

- процессы транскрипции
- изменение ионной проницаемости мембраны
- активация мембранных и внутриклеточных киназ

2. Мембранный потенциал: потенциал покоя, потенциал действия

- **Возбуждение** (свойство) - способность высокоспециализированных тканей реагировать на раздражение сложным комплексом физико-химических реакций, сопровождающихся колебаниями мембранного потенциала
 - наличие в мембране **электрически и химически** управляемых каналов,
 - изменение проницаемости для ионов.

Возбудимые ткани

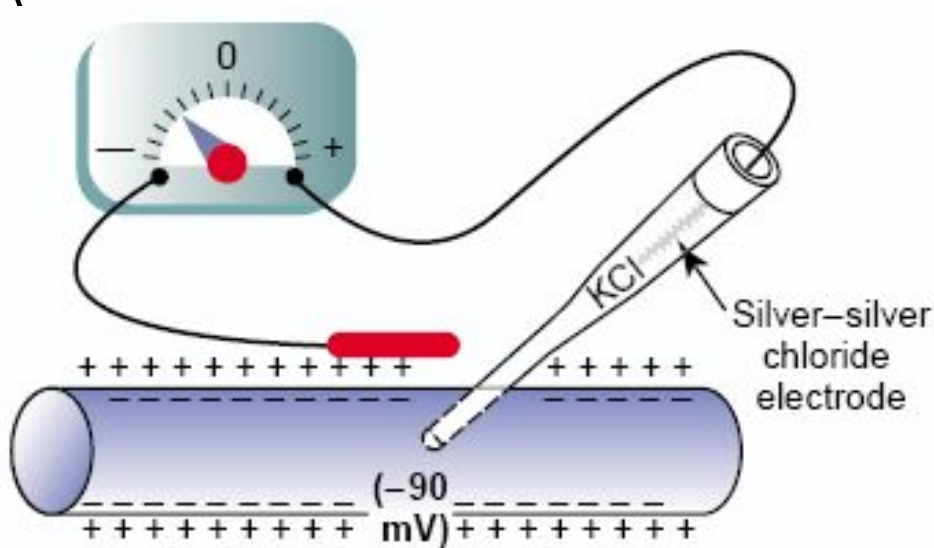
- нервная, мышечная, железистая
 - генерация МПД
 - специфический ответ (нервный импульс, сокращение, синтез и секреция БАВ)

Трансмембранная разность потенциалов (мембранный потенциал) – у всех клеток:

- для клетки в покое – это **мембранный потенциал покоя (МПП)**

НО...

- **МПП** – ключевая роль в процессах возбуждения нервов, мышц, эндокринных клеток
- В покое цитоплазма клетки электроотрицательна по отношению к внеклеточной жидкости (микроэлектродная техника)

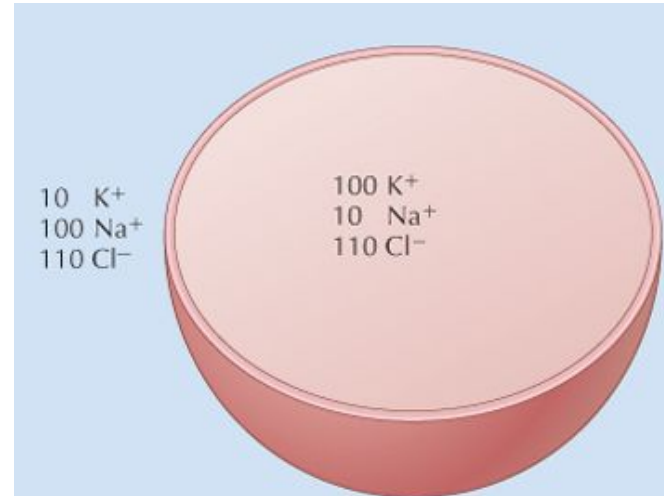


Основы потенциала покоя/ мембранного потенциала

1. Различия **концентраций** ионов $[C]$ снаружи и внутри клетки

$[K^{+in}] > [K^{+out}]$,

$[Na^{+in}] < [Na^{+out}]$



2. Разная **проницаемость** мембраны (P) для ионов калия, натрия ($P_K > P_{Na}$ в покое)
3. Наличие **белков-насосов** (перенос ионов против градиента концентрации)

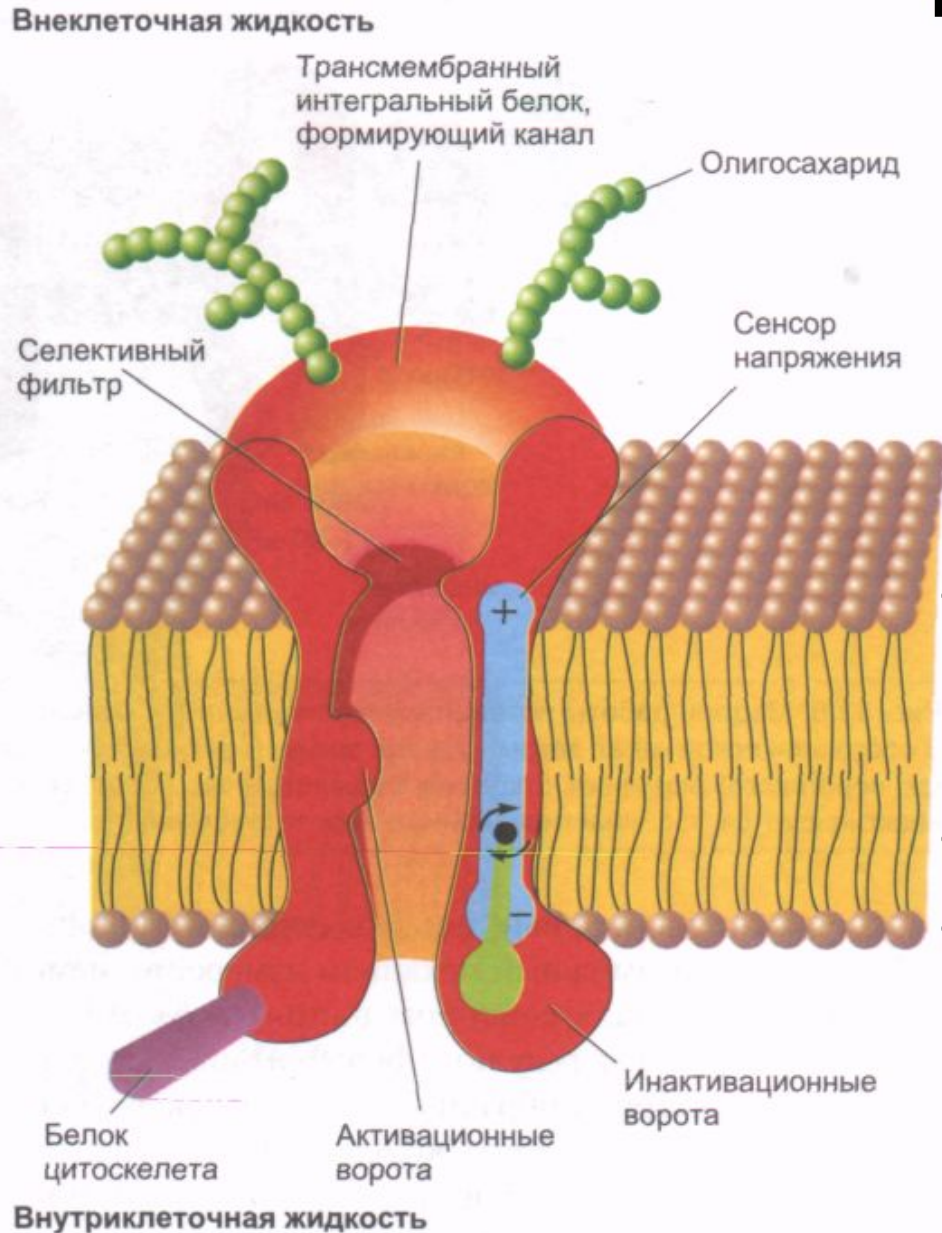
ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

- Ионы перемещаются через мембрану благодаря **электрохимическому градиенту** по обе стороны мембраны
- Движение каждого иона через мембрану стремится привести потенциал покоя к состоянию равновесия для данного иона.

Движение ионов через мембрану

- через ионные каналы
 - ионоспецифичны
 - меняют проницаемость под влиянием внешних для клетки факторов
 - медиаторы, гормоны

Модель ионоселективного канала



Ионоселективные каналы

- транспортные системы
 - натриевые, калиевые, кальциевые, каналы для хлора и т. д.

Ионный канал состоит из

- **сенсора** (индикатора) напряжения ионов в самой мембране и
- **селективного фильтра.**
- **воротного механизма,**

Типы ионных каналов

1. Потенциалчувствительные

- изменяют проницаемость в ответ на изменение электрического поля

2. Хемочувствительные

(рецепторуправляемые, лигандзависимые)

- изменяют проницаемость в ответ на образование лиганд-рецепторного комплекса

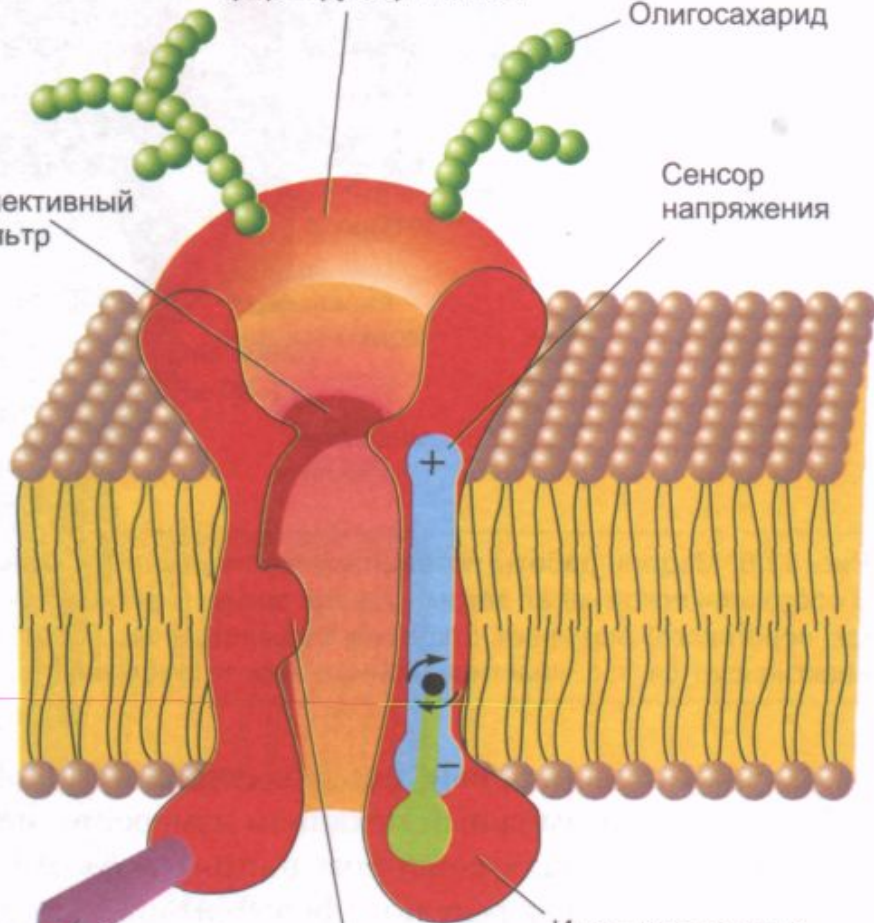
Внеклеточная жидкость

Трансмембранный
интегральный белок,
формирующий канал

Олигосахарид

Селективный
фильтр

Сенсор
напряжения



Белок
цитоскелета

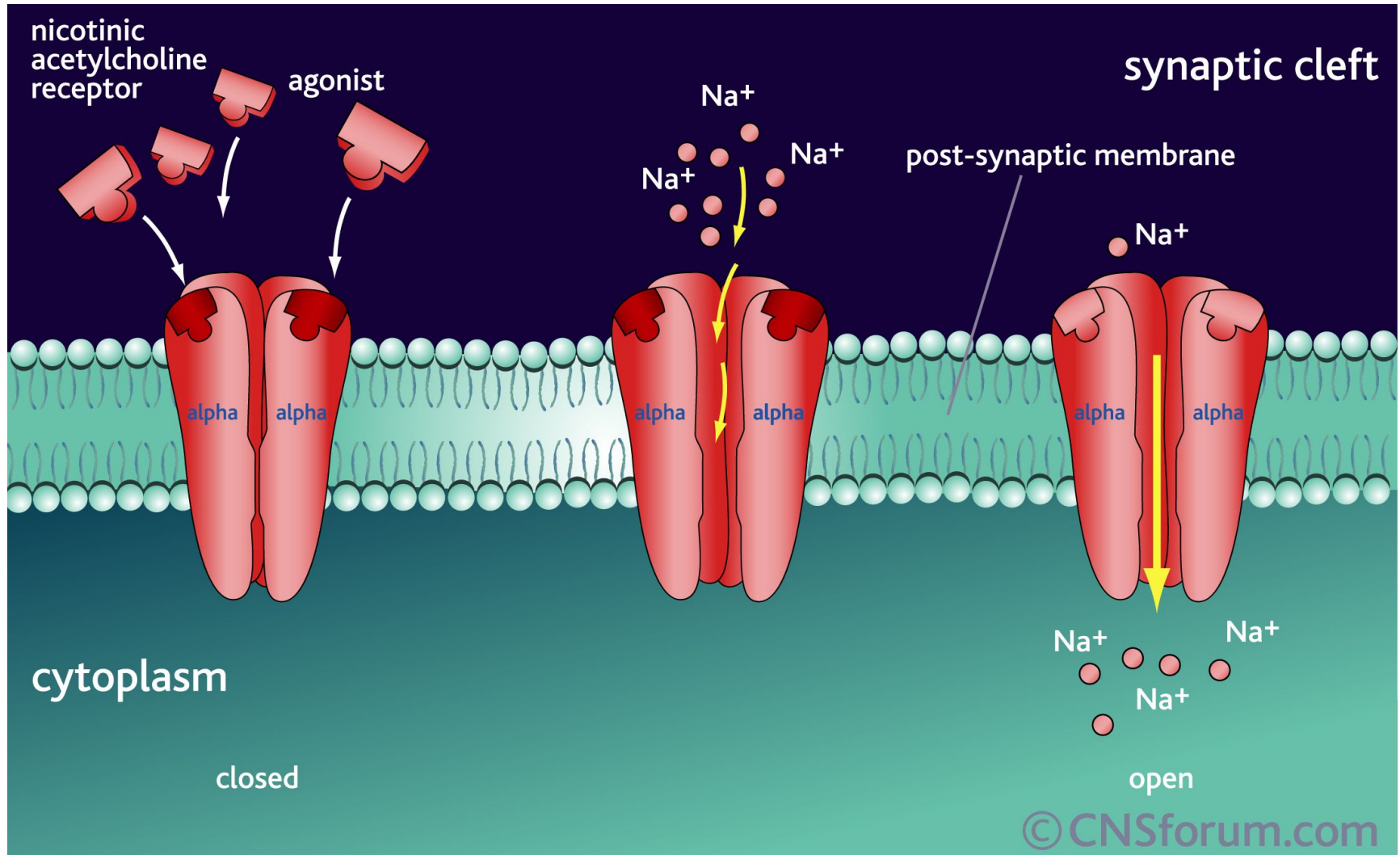
Активационные
ворота

Инактивационные
ворота

Внутриклеточная жидкость

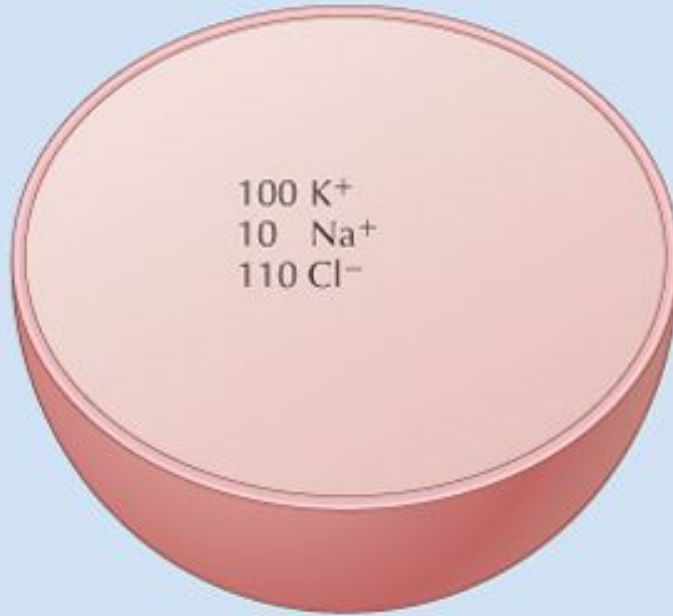
Потенциалчувствительные
(потенциалуправляемые)
каналы

Хемочувствительные (хемо/лигандуправляемые) каналы

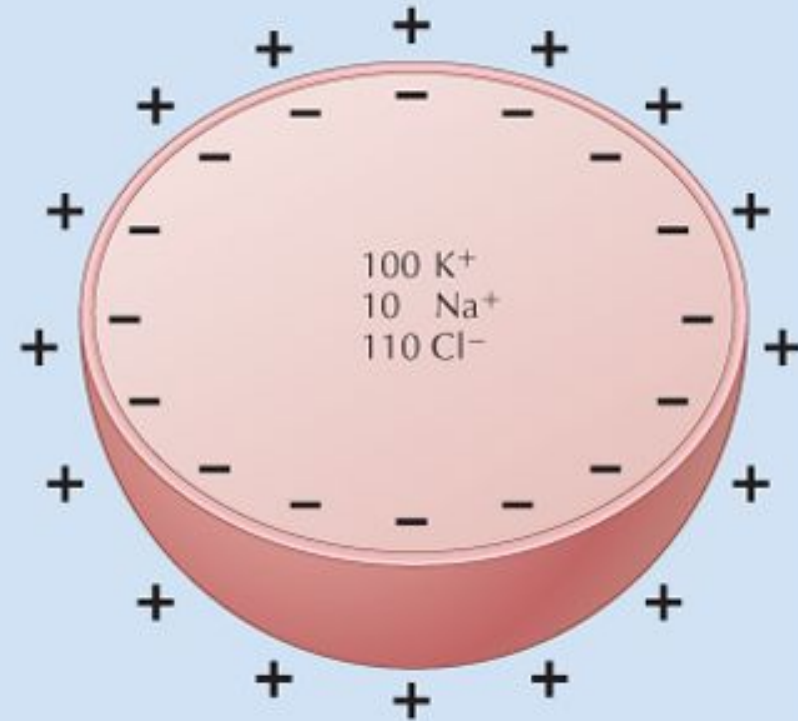


$$V_m = 0$$

10 K^+
100 Na^+
110 Cl^-



$$V_m = -61\text{mV}$$



Мембранный потенциал гипотетической клетки

- В покое мембрана проницаема преимущественно для K^+ → отрицательный заряд внутри и + снаружи;

- В упрощенной системе, когда учитывают проницаемость лишь для 1 иона трансмембранная диффузионная разность потенциалов рассчитывается по формуле Нернста:

$$E_k = (RT/ZF) \ln(K_o/K_i)$$

где

E_k — равновесный потенциал,

R — газовая постоянная,

T — абсолютная температура,

Z — валентность иона,

F — постоянная Фарадея,

K_o и K_i — концентрации ионов K^+ вне и внутри клетки соответственно.

Однако клеточная мембрана проницаема и для других ионов, поэтому для расчет реального МП используют уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца

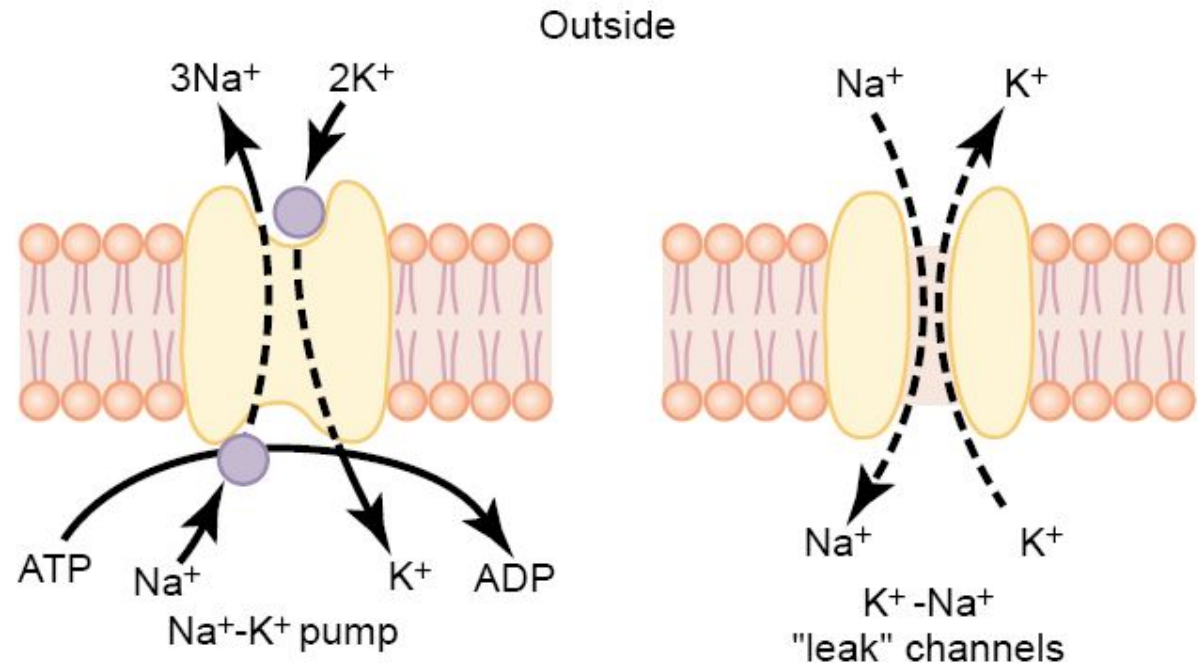
$$V_m = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_{K^+} [K^+]_o + P_{Na^+} [Na^+]_o + P_{Cl^-} [Cl^-]_i}{P_{K^+} [K^+]_i + P_{Na^+} [Na^+]_i + P_{Cl^-} [Cl^-]_o}$$

Ионы	Концентрация в саркоплазме (ммоль)	Концентрация вне клетки (ммоль)
K+	140	2,5
Na+	10	120
Cl-	3-4	120
Ca2+	<0,001	2
A- (полипептиды)	140	0

- Ионы перемещаются через мембрану благодаря **электрохимическому градиенту** по обе стороны мембраны

Ионные насосы (Na/K – АТФ-аза)

- 1) поддерживают неравновесное распределение Na^+ и K^+
 - расщепление 1 АТФ - перенос 3 Na^+ (из клетки) и 2 K^+ (в клетку) - *электрогенность транспорта*, т. е.
 - цитоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному пространству.
- 2) движение ионов против градиента концентрации и
 - поддержание концентрационного градиента:



Мембранный Потенциал (покоя) -

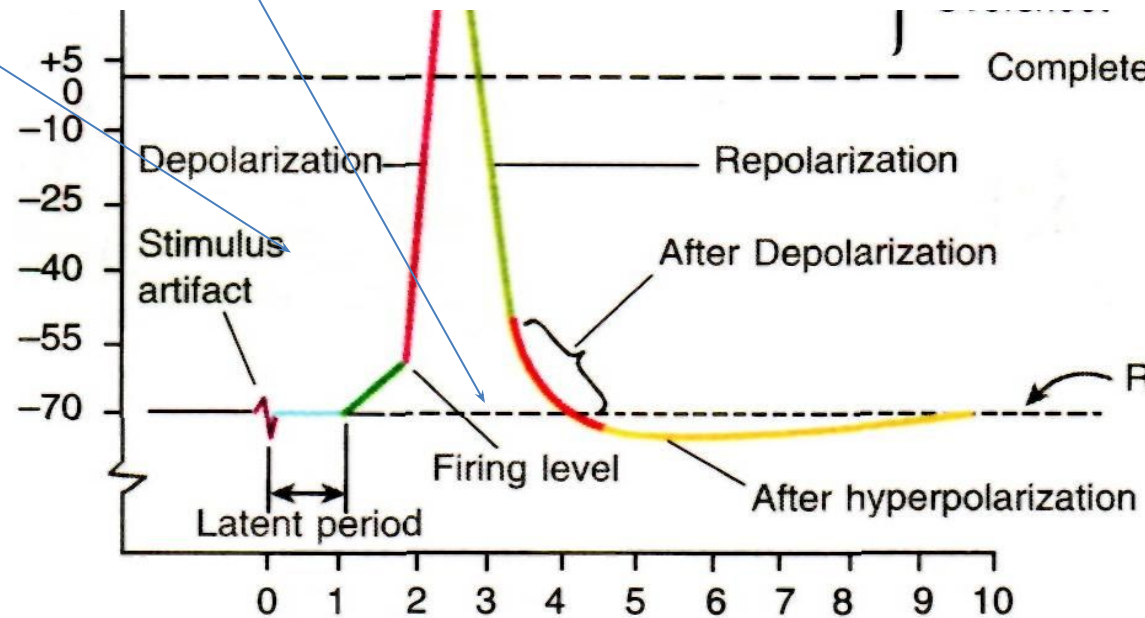
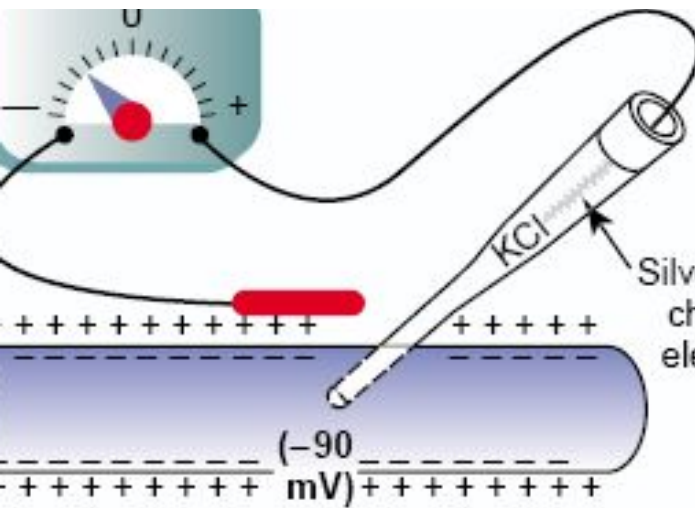
- -70 mV для большинства клеток;
- -90 mV для нейронов;
- K^+ - ОСНОВНОЙ вклад, т.к.
 - $[K_{in}] \gg [K_{out}]$
 - проницаемость для K^+ выше, чем для других ионов в покое

Клетка называется **гиперполяризованной**, если

- МП более негативен чем нормальный потенциал покоя;

Клетка **деполяризована**

- мембрана менее электронегативна, чем в нормальный для нее потенциал покоя.



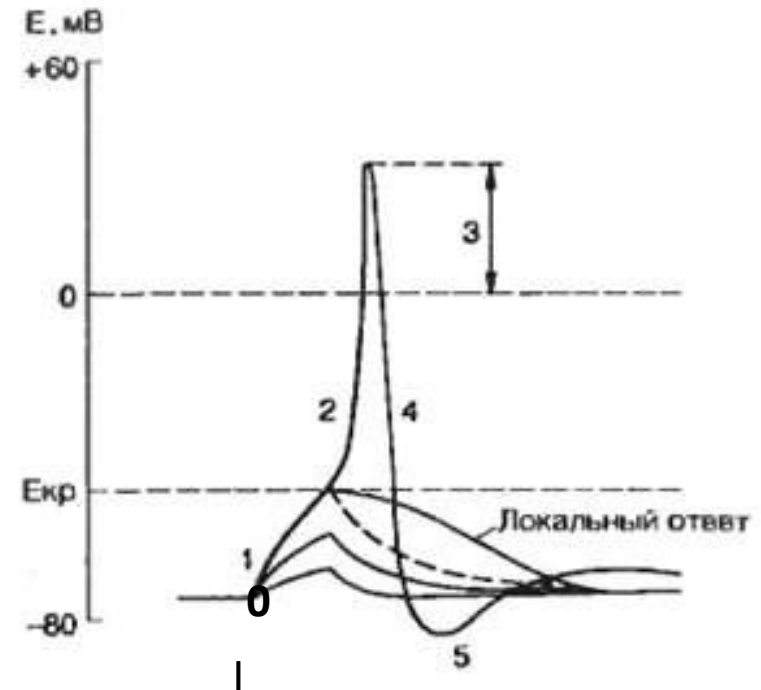
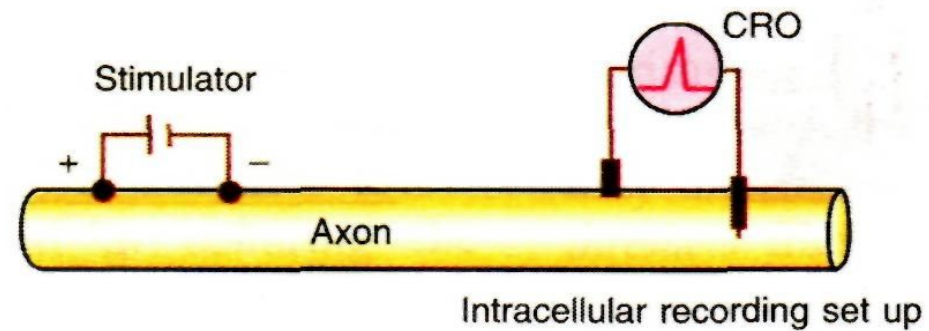
Итак, МП – функция

- концентрационных градиентов
- проницаемости мембраны для ионов
- работы электрогенных ионных насосов

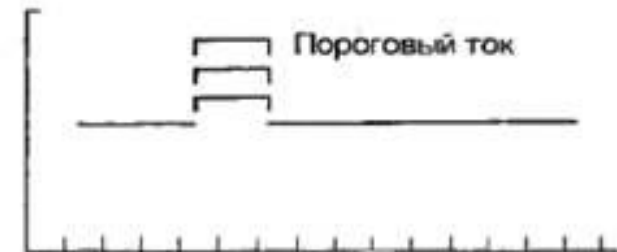
Потенциал действия (ПД) –
быстрые колебания
трансмембранной разности
потенциалов, обусловленные
изменением ионной
проницаемости мембраны:

Последовательность процессов
при стимуляции клетки и
развитии ПД

- 0) латентный период
- 1) локальный ответ
- 2) деполяризация
- 3) овершут
- 4) реполяризация
- 5) следовые потенциалы
 - следовая деполяризация
 - следовая гиперполяризация



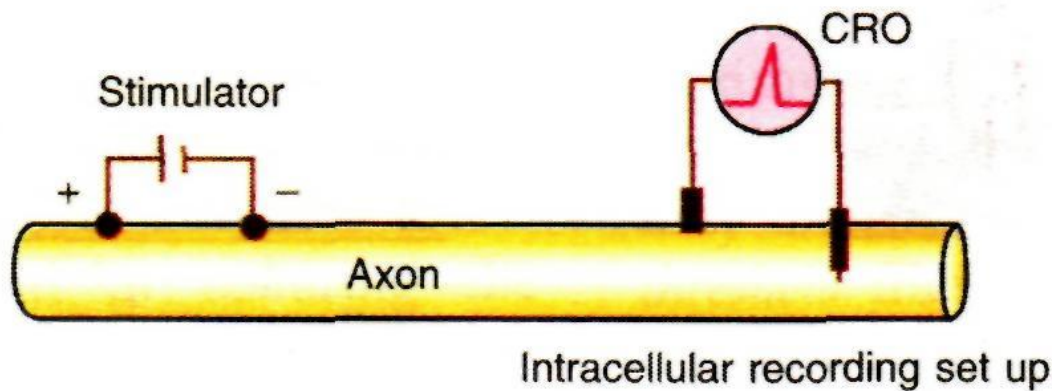
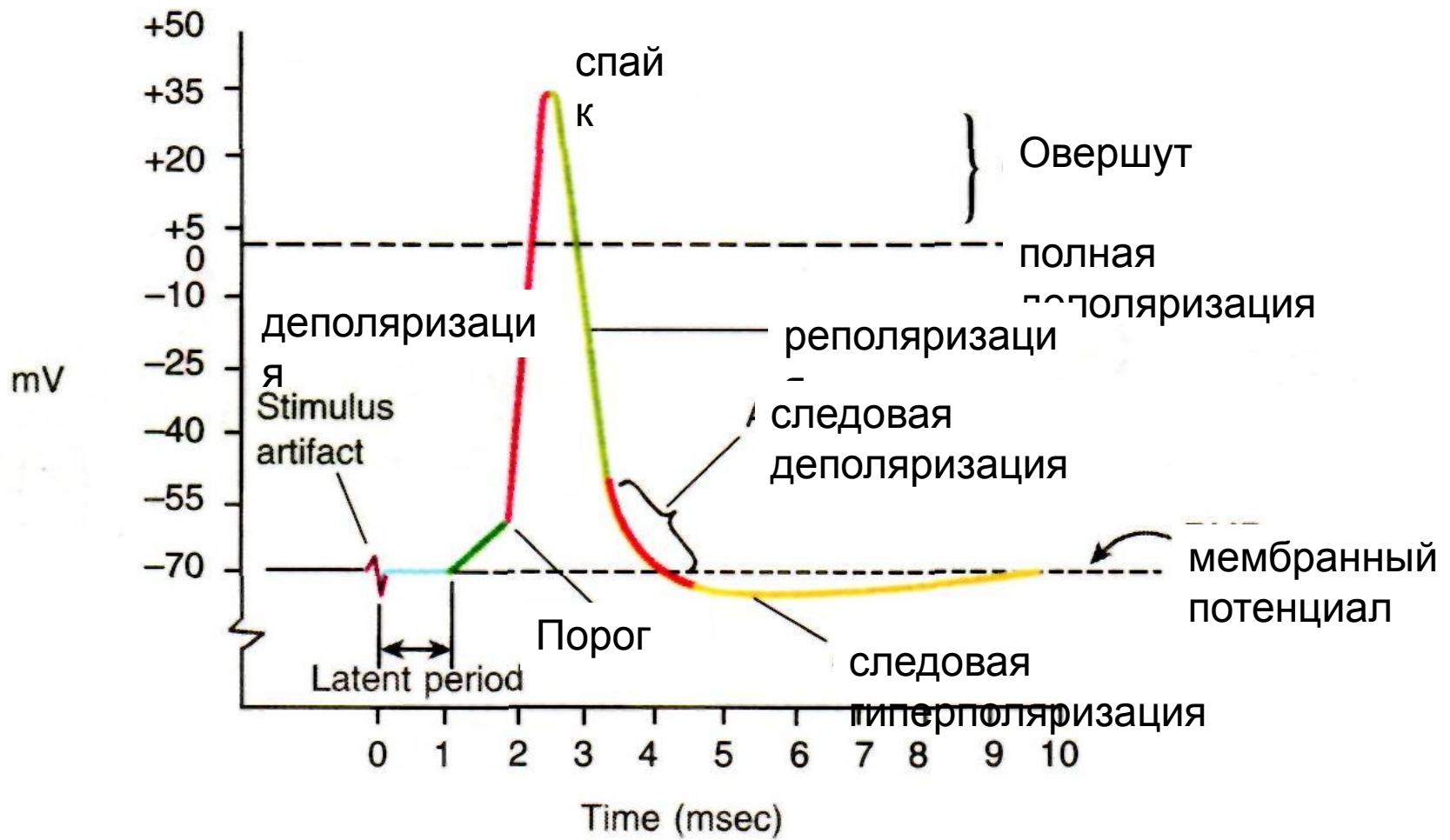
А

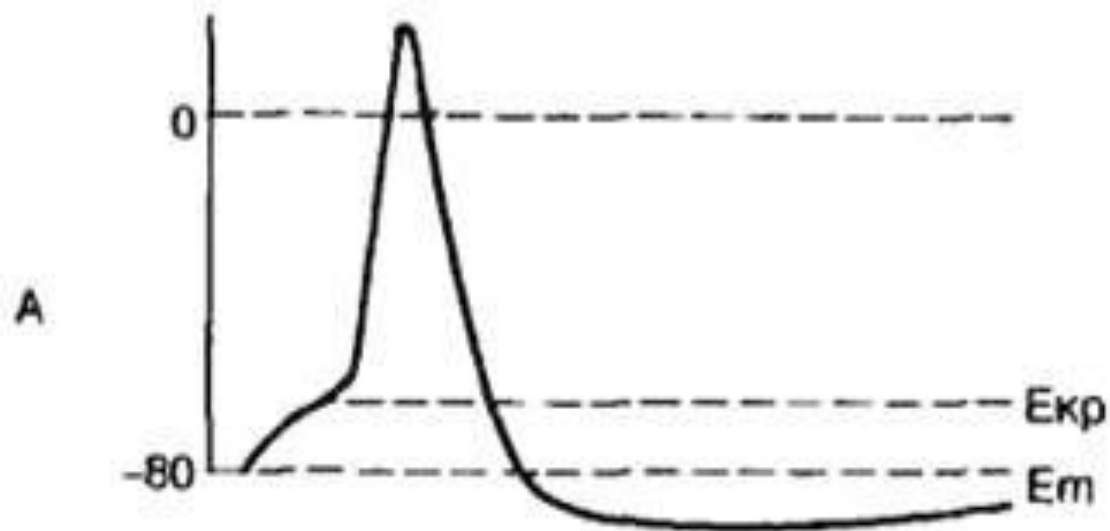


Б

Наиболее важные характеристики ПД:

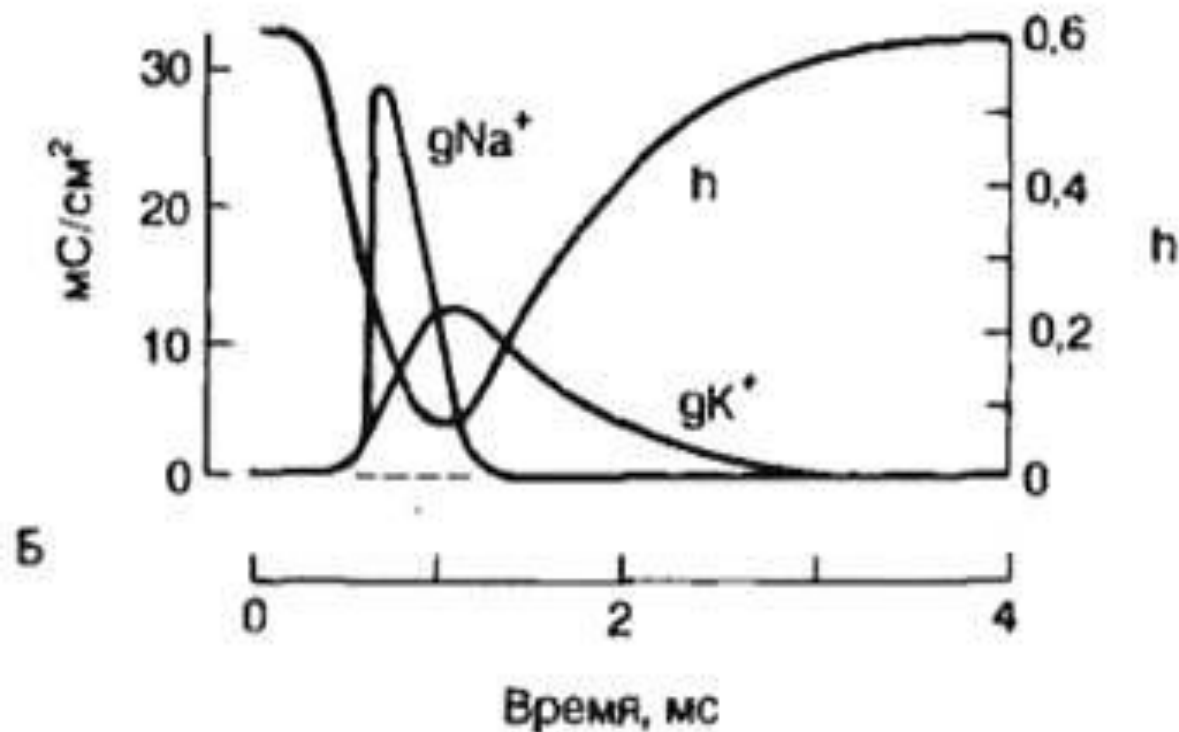
- пороговый потенциал (критический уровень деполяризации)
- ответ по принципу «все или ничего» (ПД только в ответ на пороговые или сверхпороговые стимулы)
- бесдекрементное распространение ПД по мембране клетки
- рефрактерный период





А. Потенциал действия

Б. Изменение проводимости клеточной мембраны (Б) для Na^+ (g_{Na^+}) и K^+ (g_{K^+}) во время генерации потенциала действия;

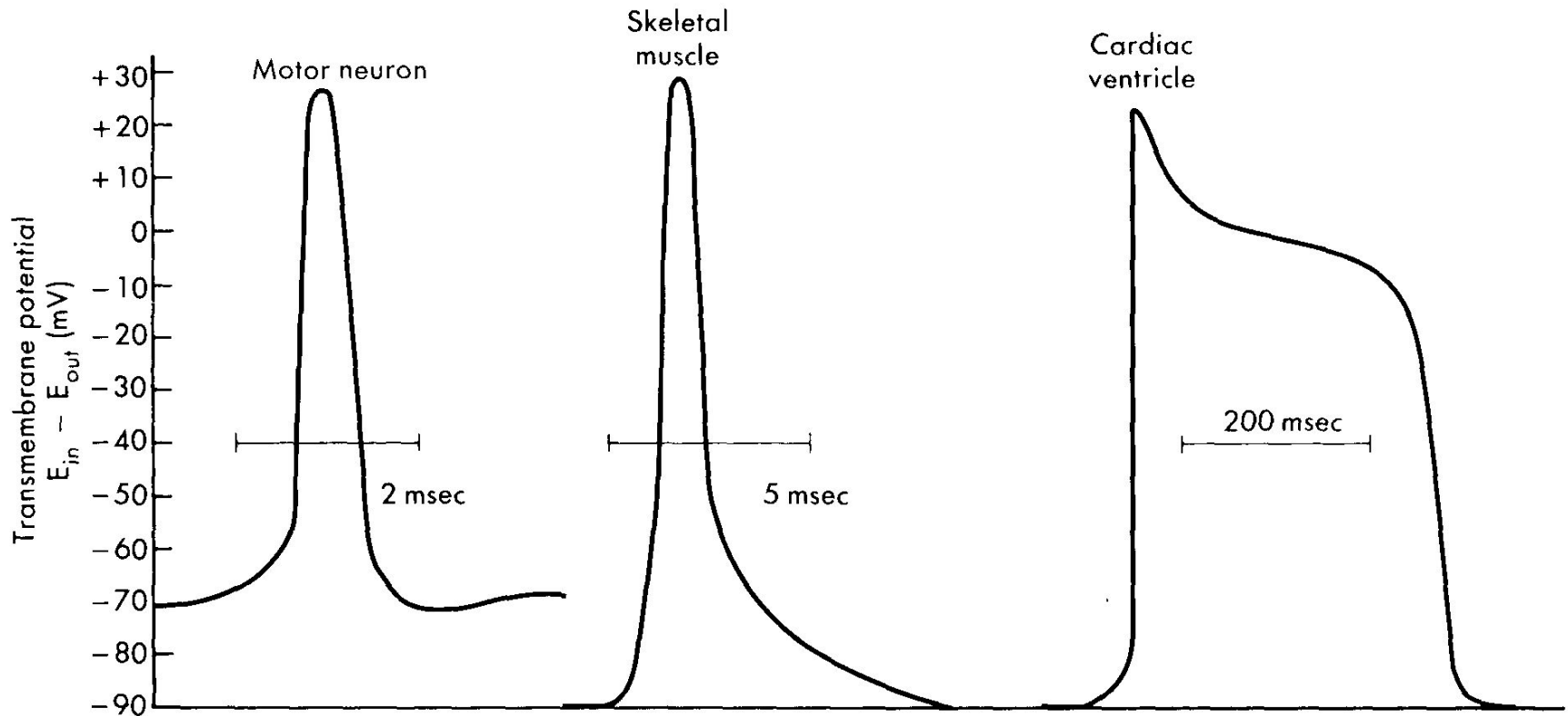


Екр — критический потенциал,

Em — мембранный потенциал;

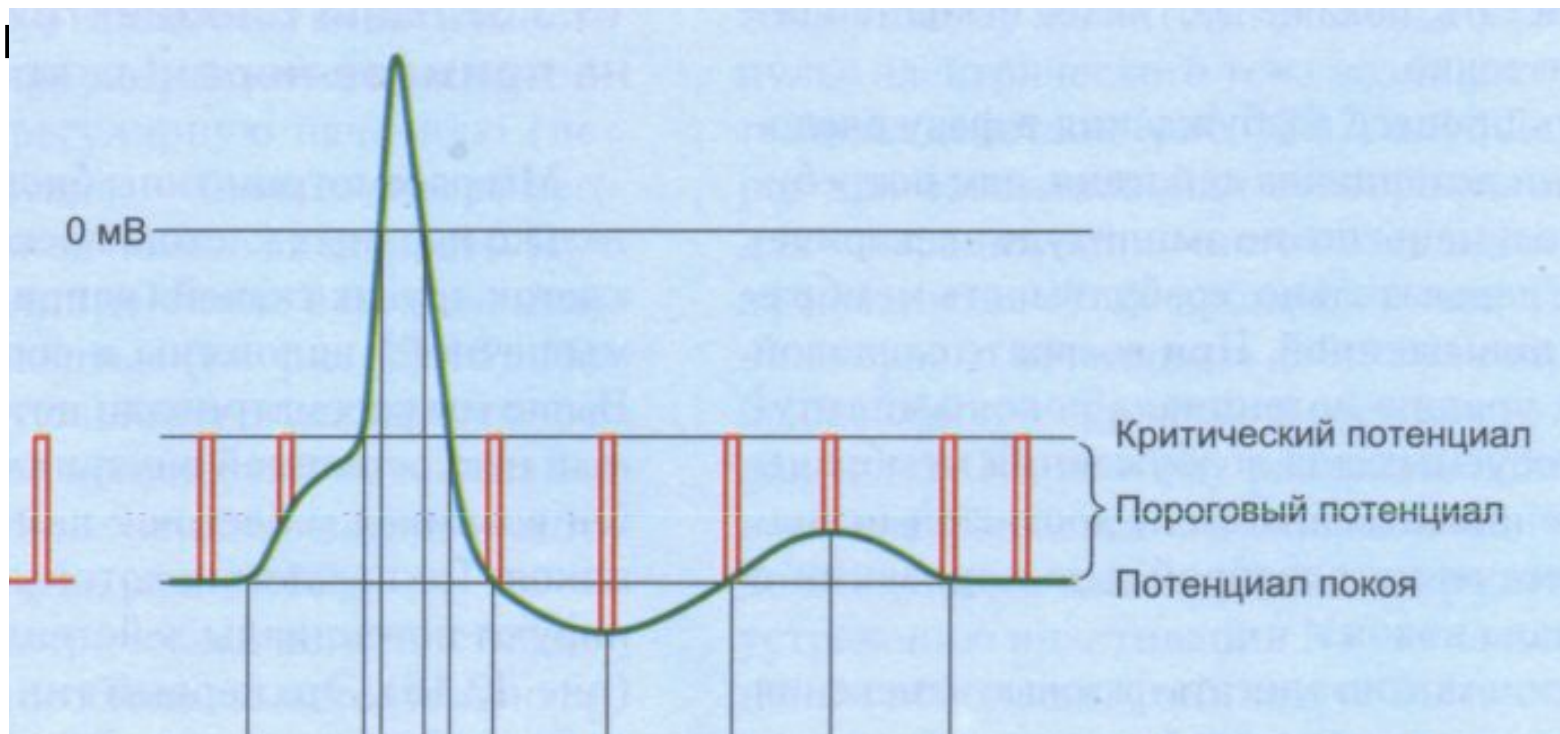
h — показатель способности натриевых каналов к

Особенности ПД для разных типов возбудимых клеток



Развитие ПД возможно в том случае, если раздражитель достиг пороговой силы (**порог раздражения**), т.е. в результате **местной (локальной)** деполяризации изменил величину МП до критической (**критический уровень деполяризации**)

Критический уровень деполяризации – необходимые для открытия потенциалзависимых ионных каналов



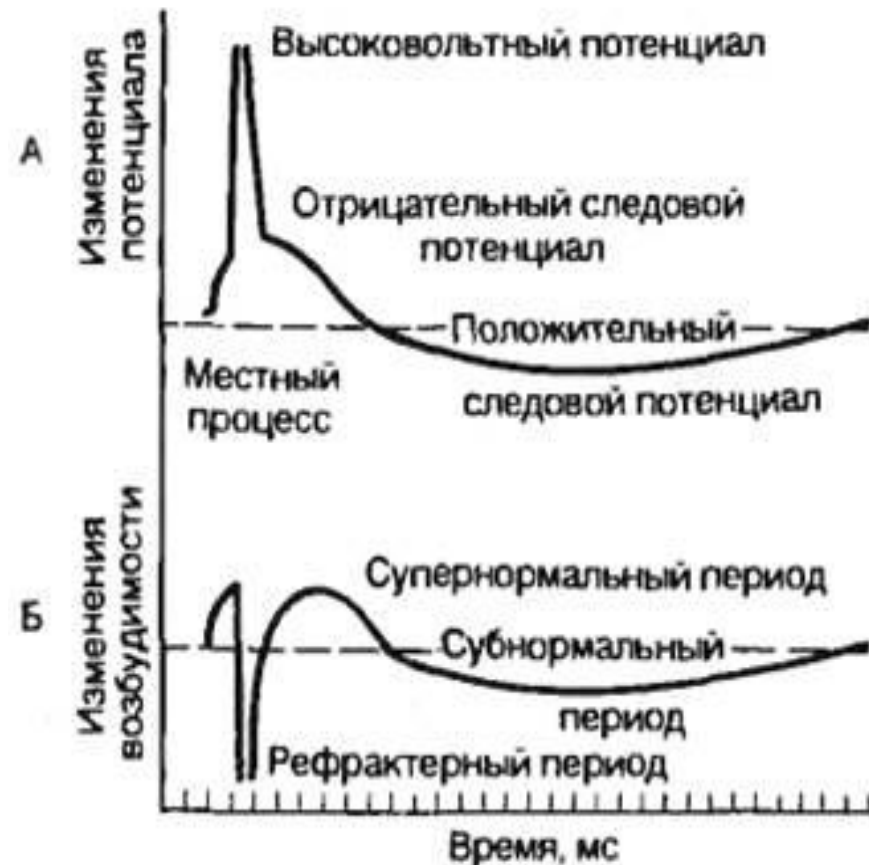
Потенциал действия является своеобразным триггером, запускающим их специфическую функциональную активность клетки:

- проведение нервного импульса,
- сокращение мышцы,
- секреция БАВ (гормоны, ферменты, цитокины и пр.)

Во время ПД **возбудимость** клеточной мембраны (способность реагировать на действие раздражителя изменением ионной проницаемости) претерпевает фазовые изменения:

- 1) повышенная возбудимость (во время локального ответа)
- 2) абсолютная рефрактерность (деполяризация и начальная реполяризация)
- 3) отн. рефрактерность - от 2 до окончания реполяризации
- 4) повышенная возбудимость, или супервозбудимость (следовая деполяризация)
- 5) Пониженная возбудимость (следовая гиперполяризация)

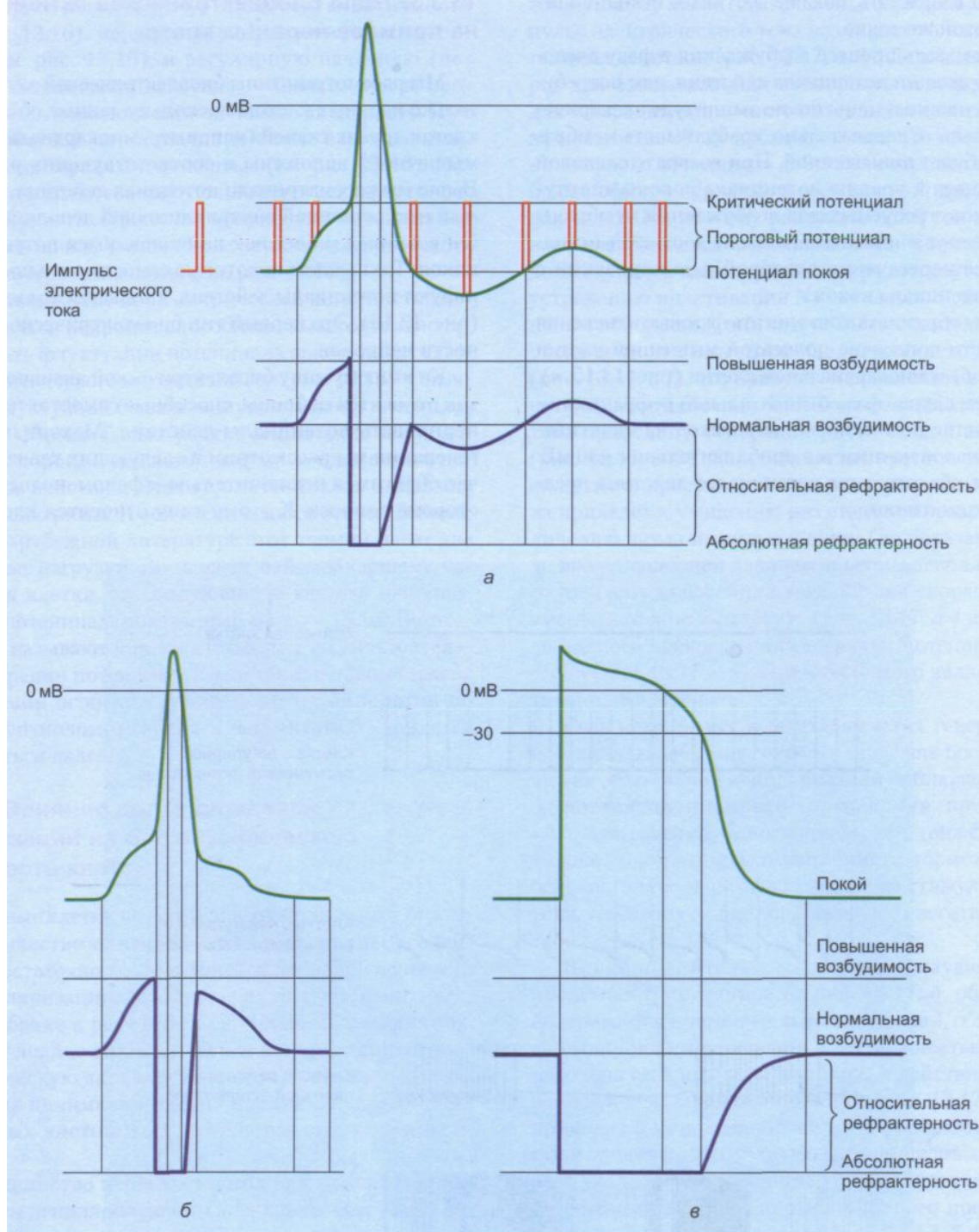
Фазовые изменения возбудимости во время развития потенциала действия



а) соотношение фаз
ПД и возбудимости
клеточной
мембраны нейрона

б) ПД и возбудимость
поперечно-
полосатой
мышечной клетки

в) ПД и возбудимость
миокардиальной
клетки



3. РЕАКЦИИ ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН В ПОСТОЯННОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ПОЛЕ

Трансмембранная разность потенциалов на мембране любой живой клетки определяет ее чувствительность к электрическому полю:

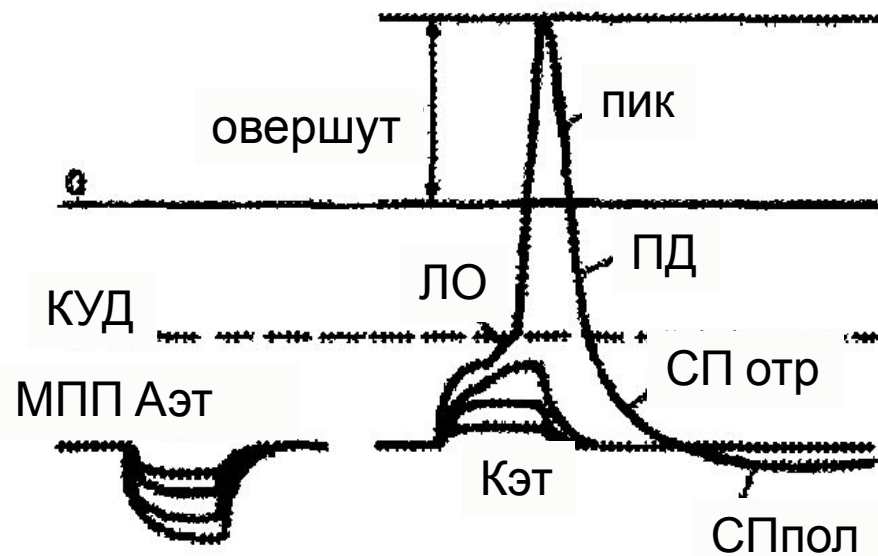
- небольшие по силе (1-10 мА) постоянные токи → существенное физиологическое действие на клеточные мембраны, особенно возбудимых клеток (используют в ФИЗИОТЕРАПИИ),
 - возникающие при этом изменения возбудимости называют электротоническими явлениями,
 - при пропускании постоянного тока под катодом возникает частичная деполяризация мембраны (катэлектротон), а под анодом — ее гиперполяризация (анэлектротон)
- Механизм: искусственно измененные условия электродиффузии ионов

Законы электрического раздражения возбудимых тканей

Раздражение возбудимых тканей
обеспечивается только внешним **током**
выходящего направления

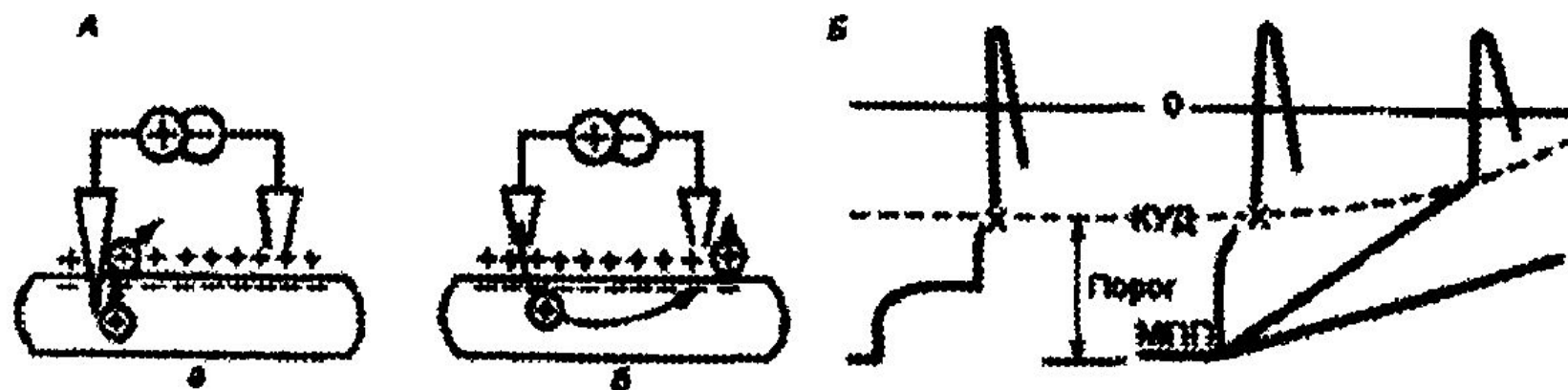


при приложении к нерву или мышце двух
разнополярных электродов деполяризация
возникает только в области **катода**, т.к.
именно здесь локальные - ионные токи имеют
выходящее направление



Основные электрофизиологические феномены на возбудимой меморане.

Аэт — анэлектротон; КУД — критический уровень деполяризации, Кэт — кагэлектротон; ЛО — локальный (подпороговый активный) ответ; МПП — мембранный потенциал покоя; ПД — потенциал действия; СП (отр и пол) отрицательный и положительный следовые потенциалы.



Зависимость ПД от направления, силы и крутизны тока

А — эффективное направление электрического тока при внутриклеточном (а) и внеклеточном (б) раздражении Б — порог возбуждения, КУД и их изменение при медленном нарастании силы тока

Физиология мышечного сокращения

Лекция № 3
2011/2012 уч.г.

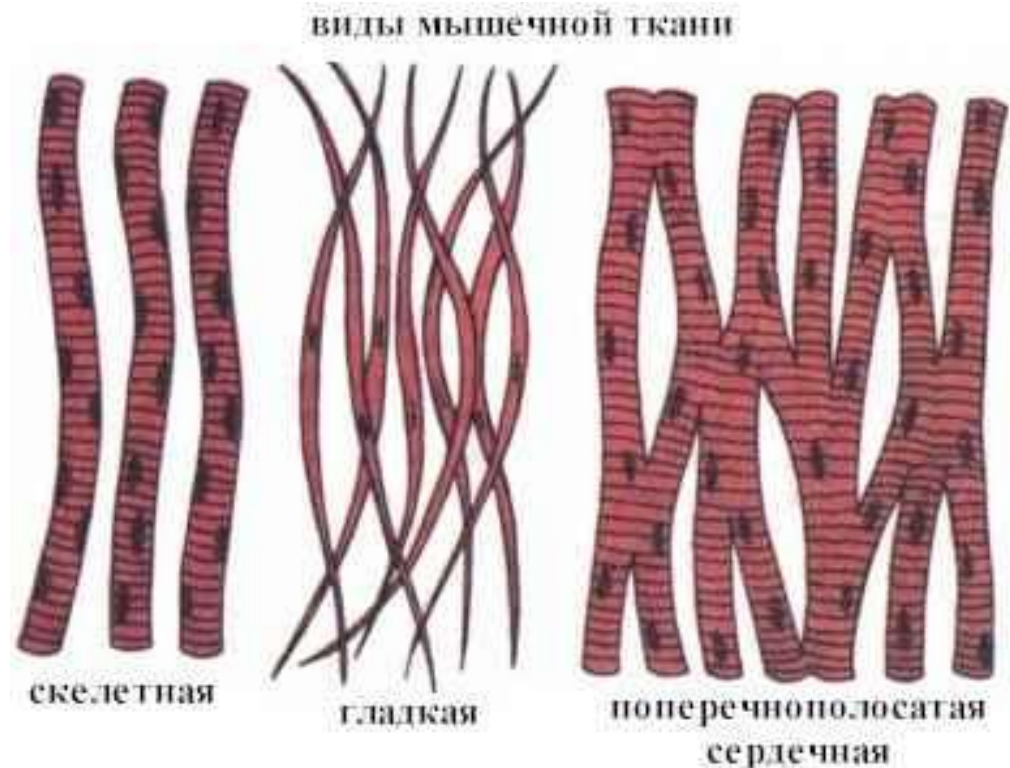
План лекции

1. Структурно-функциональная организация мышц.
2. Нейро-мышечный синапс. Электромеханическое сопряжение
3. Теория скользящих филаментов
4. Механика мышечного сокращения
5. Гладкие мышцы
6. Сердечная мышца
7. Клинические корреляты. Фармакотерапия

1. ОРГАНИЗАЦИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Мышечная ткань

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

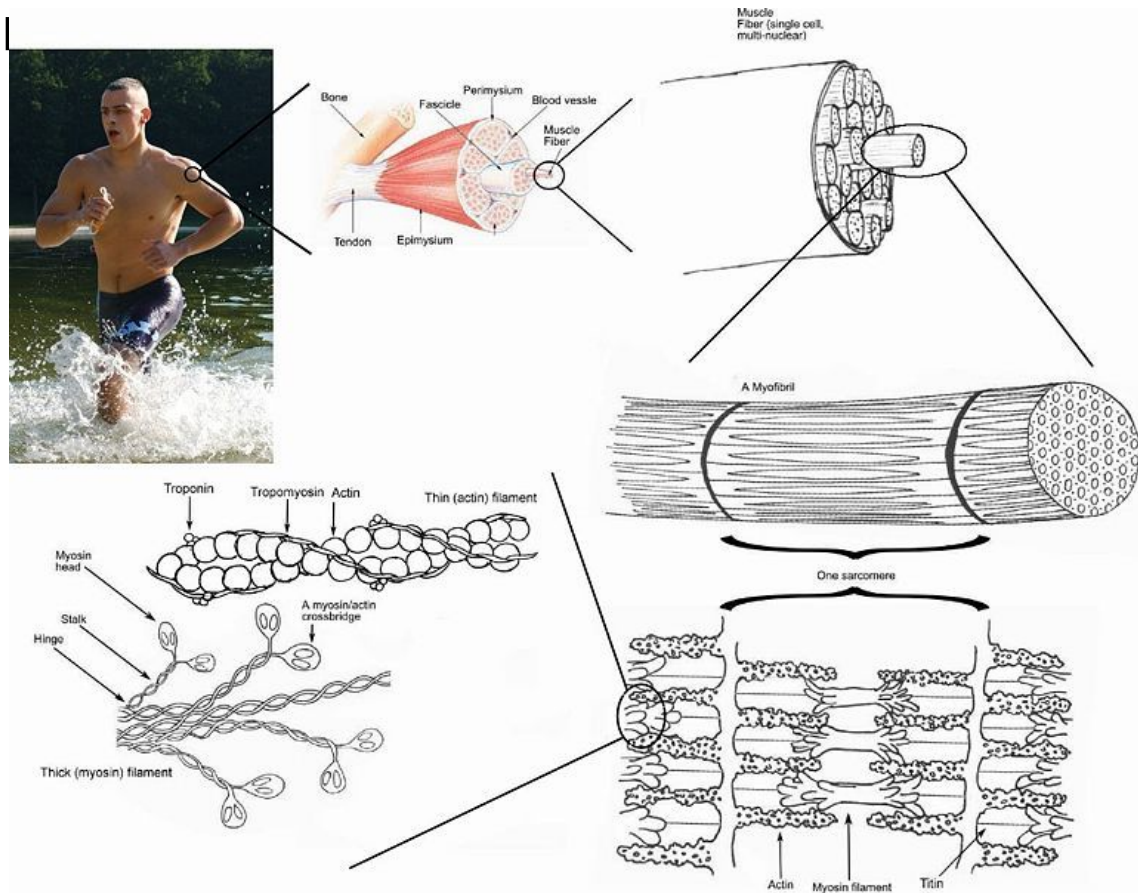


Поперечно-полосатая мышца.

Строение

- **Мышца** – комплекс мышечных волокон (клеток), связанных соединительной тканью

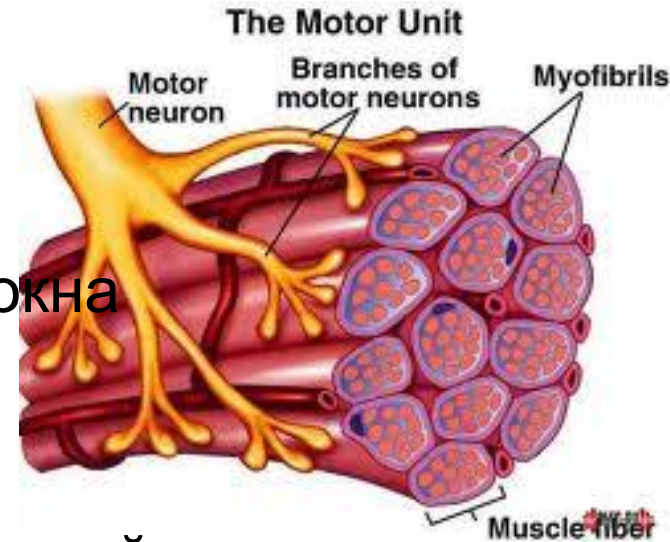
Мышечная клетка
(мышечное волокно) –
вытянутой формы,
многоядерная
(результат слияния
многих
недифференцированн
ых клеток), содержит
сократительные белки
(**миофиламенты**)



Миофибриллы – органеллы мышечной клетки с белковыми
миофиламентами (тонкие и толстые)

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

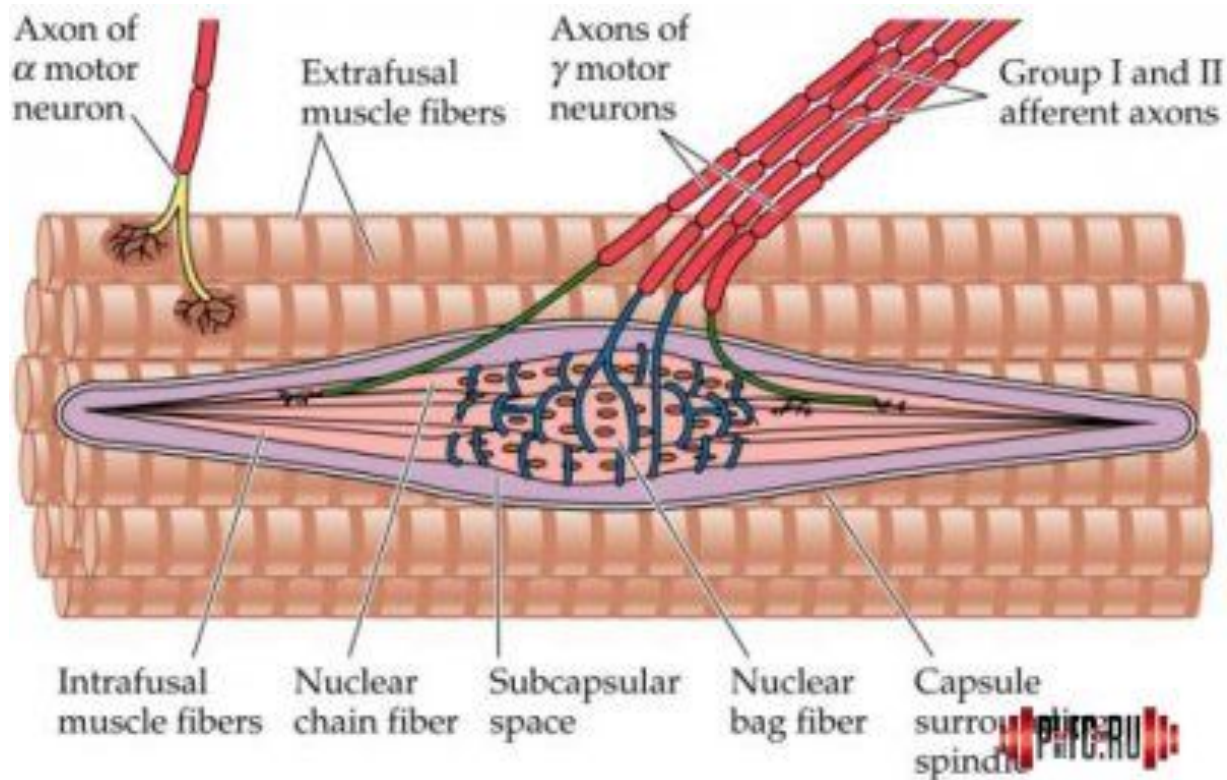
• **Обратная связь**

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

Классификации мышечных волокон (1)

1. Интрафузальные и экстрафузальные

- **интрафузальные** – внутри мышечного веретена и управляются **γ -мотонейронами** спинного мозга,
- **экстрафузальные** - остальные волокна, управляются **α -мотонейронами** спинного мозга.



Классификации мышечных волокон (2)

2. По способности генерировать ПД

– **тонические**

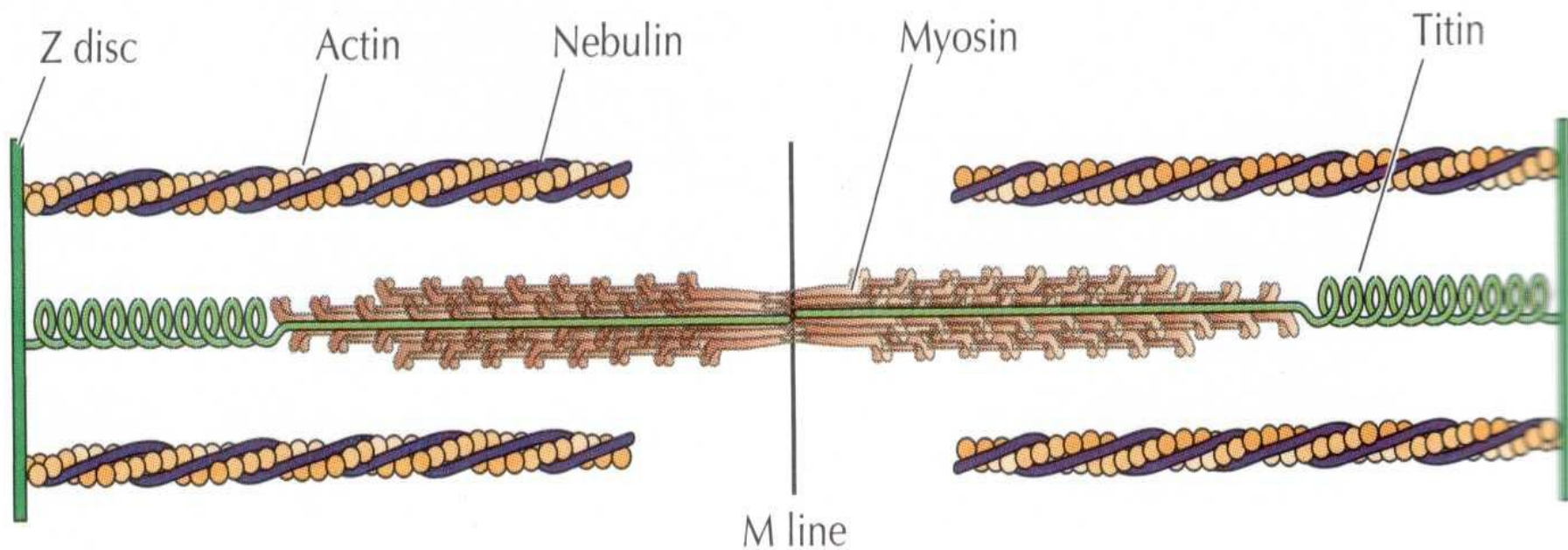
- полиаксональная иннервация (от мелких γ -мотонейронов)
 - 1 мышечное волокно – множество синапсов
 - не способны генерировать полноценный ПД (нет потенциал-зависимых Na^+ каналов)
 - ПД за счет суммации местных потенциалов (частота около 10 Гц)
 - обеспечивают медленное сокращение мышц, участвуют в возникновении тонуса.

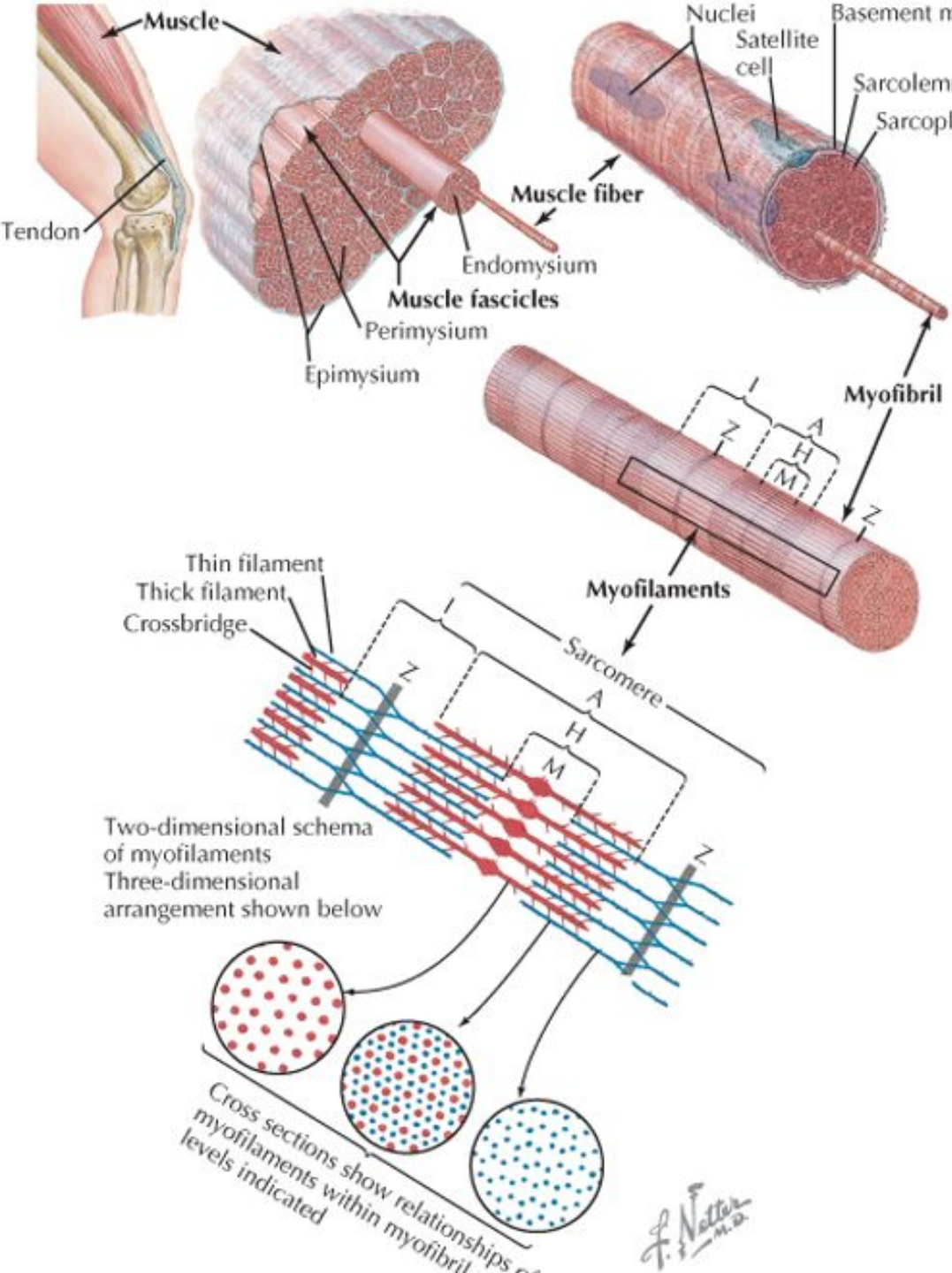
– **фазные**

- моноаксональная иннервация (от крупных α -мотонейронов)
 - 1 мышечное волокно – 1-2 синапса с аксоном
- генерируют ПД,
- представлены быстрыми и медленными волокнами.

- 3. По скорости проведения импульса и механизму энергообеспечения**
- **оксидативные/медленные/красные неустоляемые волокна (I тип ДЕ)**
 - аэробное окисление глюкозы и жиров в митохондриях,
 - экономный путь, но требует больше времени, чем анаэробный
 - низкое содержание гликогена,
 - низкий уровень АТФ-азной активности
 - скорость сокращения медленная
 - хорошо кровоснабжаются,
 - используются при нагрузке на выносливость.
 - **гликолитические/быстрые/белые легкоустоляемые волокна (II В тип ДЕ)**
 - анаэробный гликолиз (2 моль АТФ на 1 моль глюкозы)
 - высокое содержание гликогена,
 - высокая концентрация АТФ
 - в начале всякой двигательной активности
 - сильные, непродолжительные сокращения
 - **смешанные - быстрые, неустоляемые, оксидативные, гликолитические (промежуточные, тип II-а)**

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



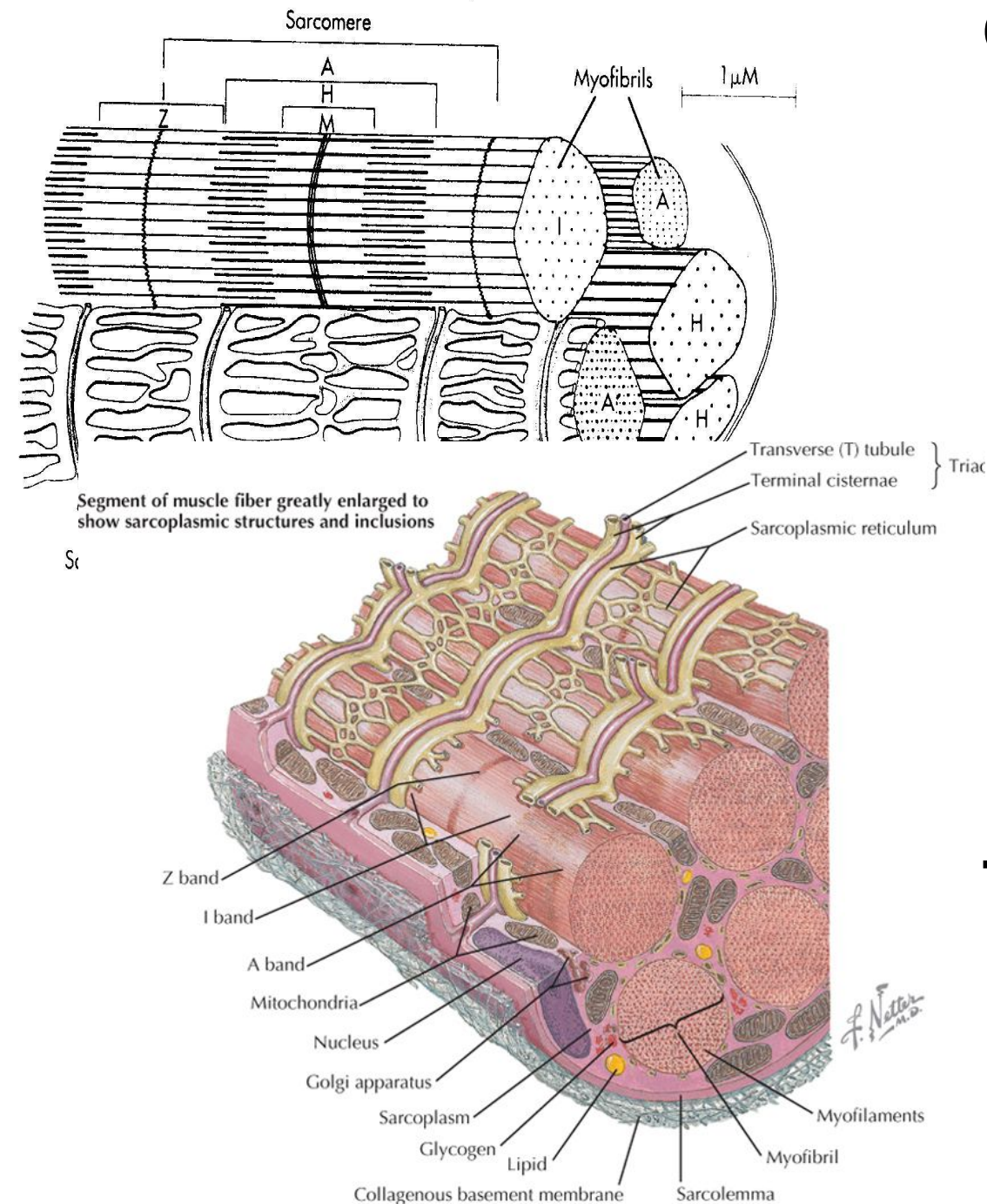


саркомеры –
сократительная
единица м. клетки

- поперечная
исчерченность м.
 - **Z линии** – места связей саркомеров (крепление тонких филаментов)
 - **I** – светлые участки – только актин
 - **A** – темные участки – миозин + актин
 - **H зона** – нет перекрытия актина и миозина
 - **M линия** – центр саркомера, где соединяются толстые филаменты

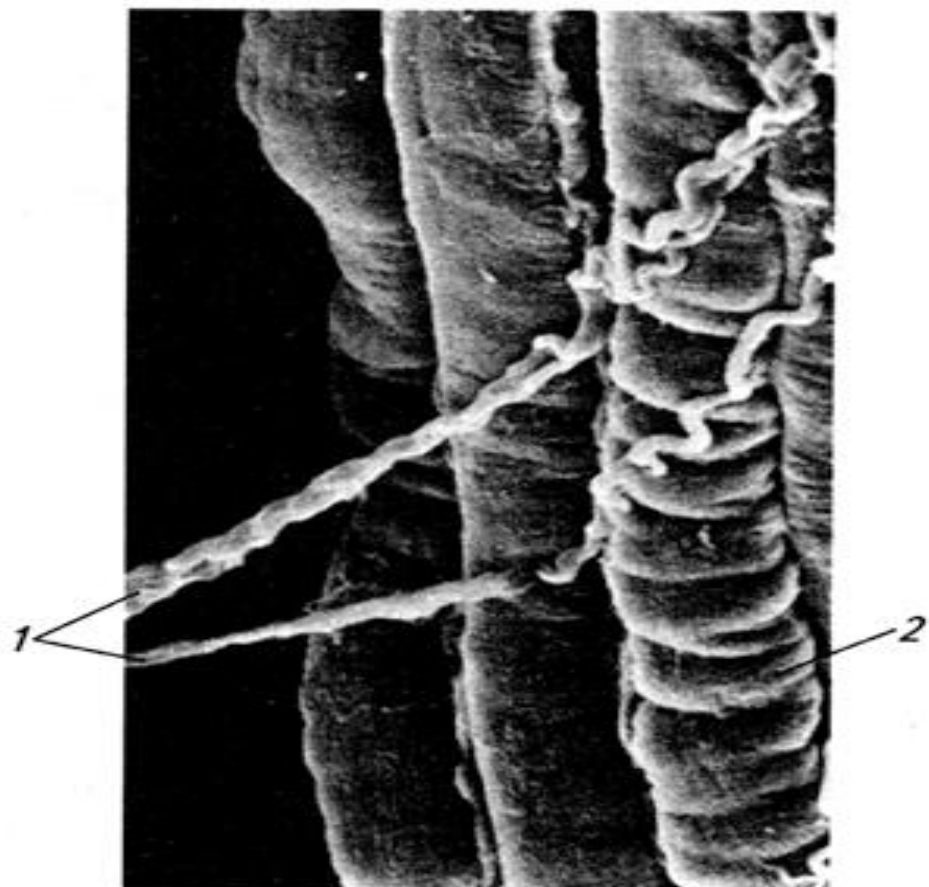
Саркоплазматический ретикулум

- форма ЭР - депо
 - Ca^{2+} , Ca^{2+} -АТФазы,
 - кальсеквестрина для секвестрации Ca^{2+} ,
 - Ca^{2+} каналы (рианодиновые рецепторы)



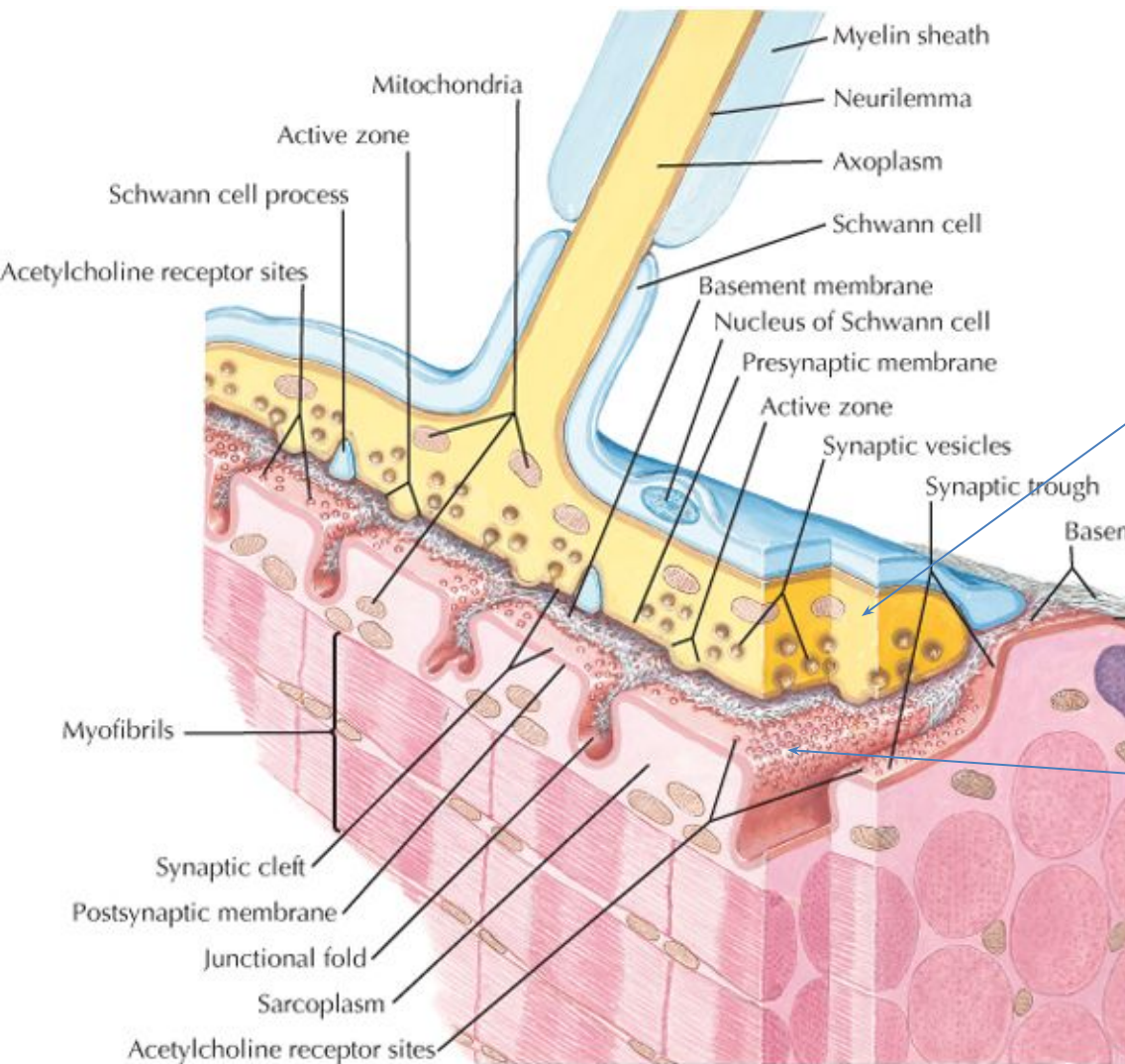
Т-трубочки –

- формируют триады с 2-мя терминальными цистернами СР



2. НЕЙРО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС. ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ

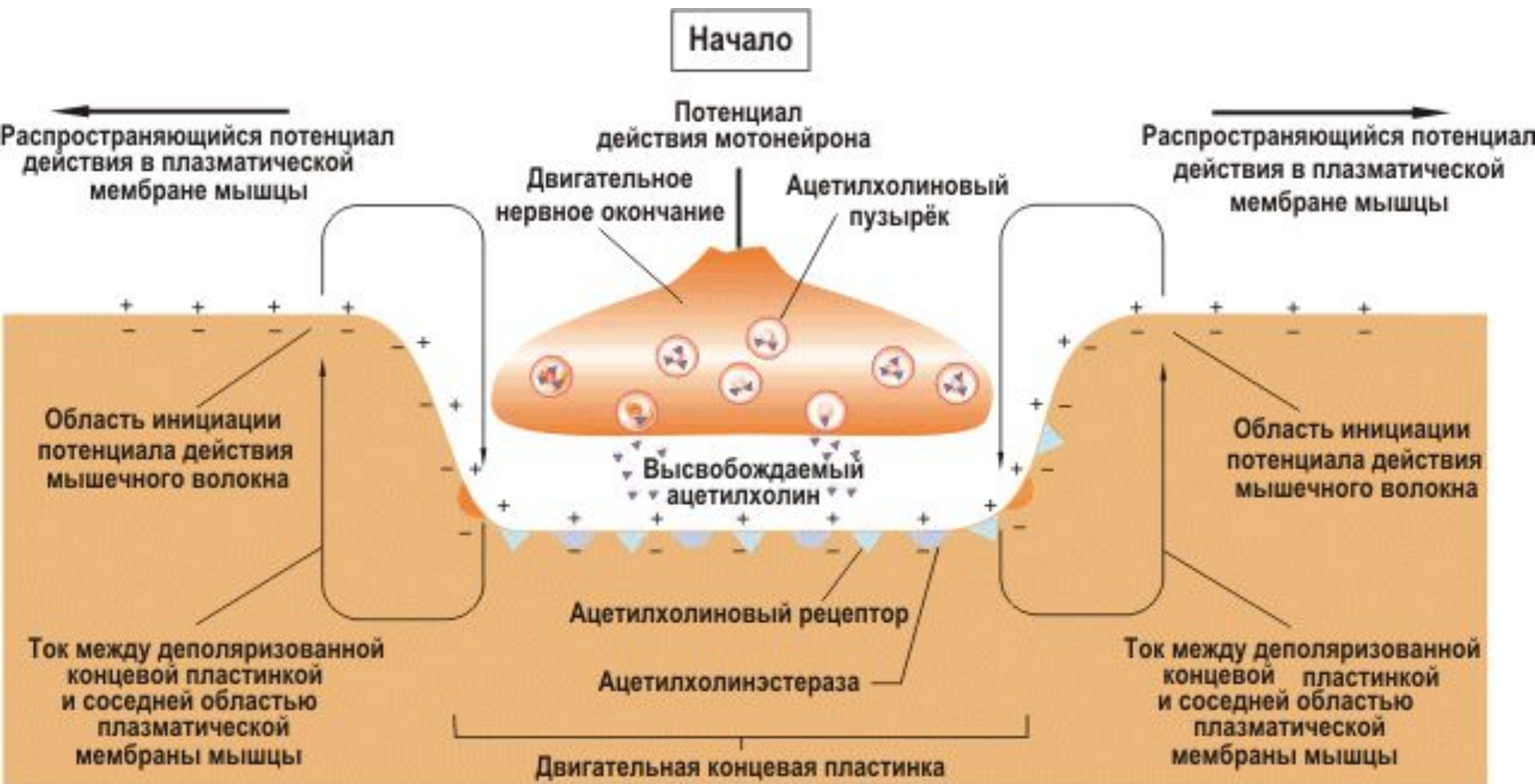
Структура нервно-мышечного соединения



- концевая пластинка двигательного нерва на мышце
- концевая мышечная пластинка (постсинаптическая мембрана)

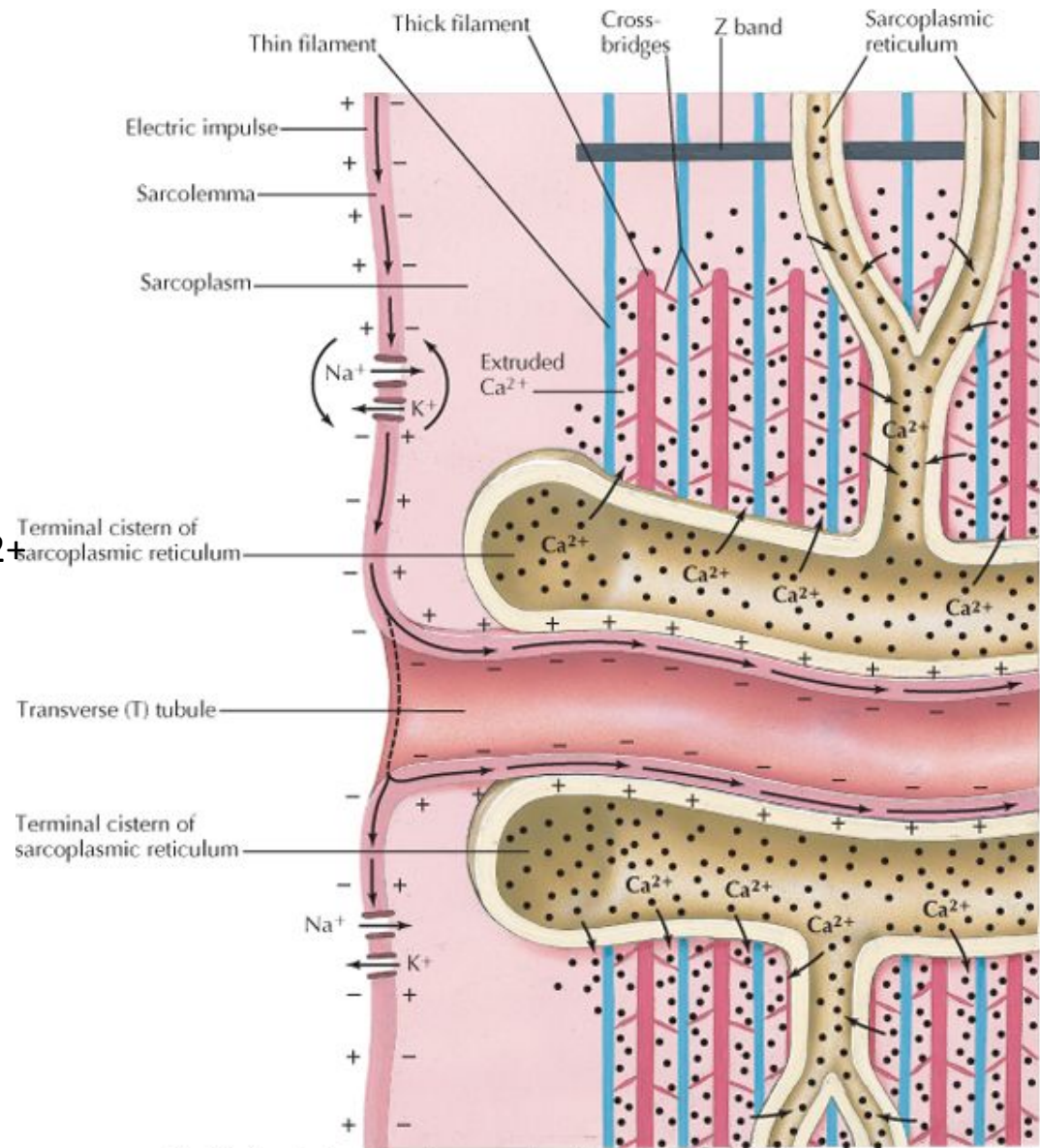
Стимуляция нерва – выделение АХ - диффузия и связь с Н-холинорецепторами (мышечного типа) - деполяризация сарколеммы – ПД концевой пластинки – распространяющийся ПД

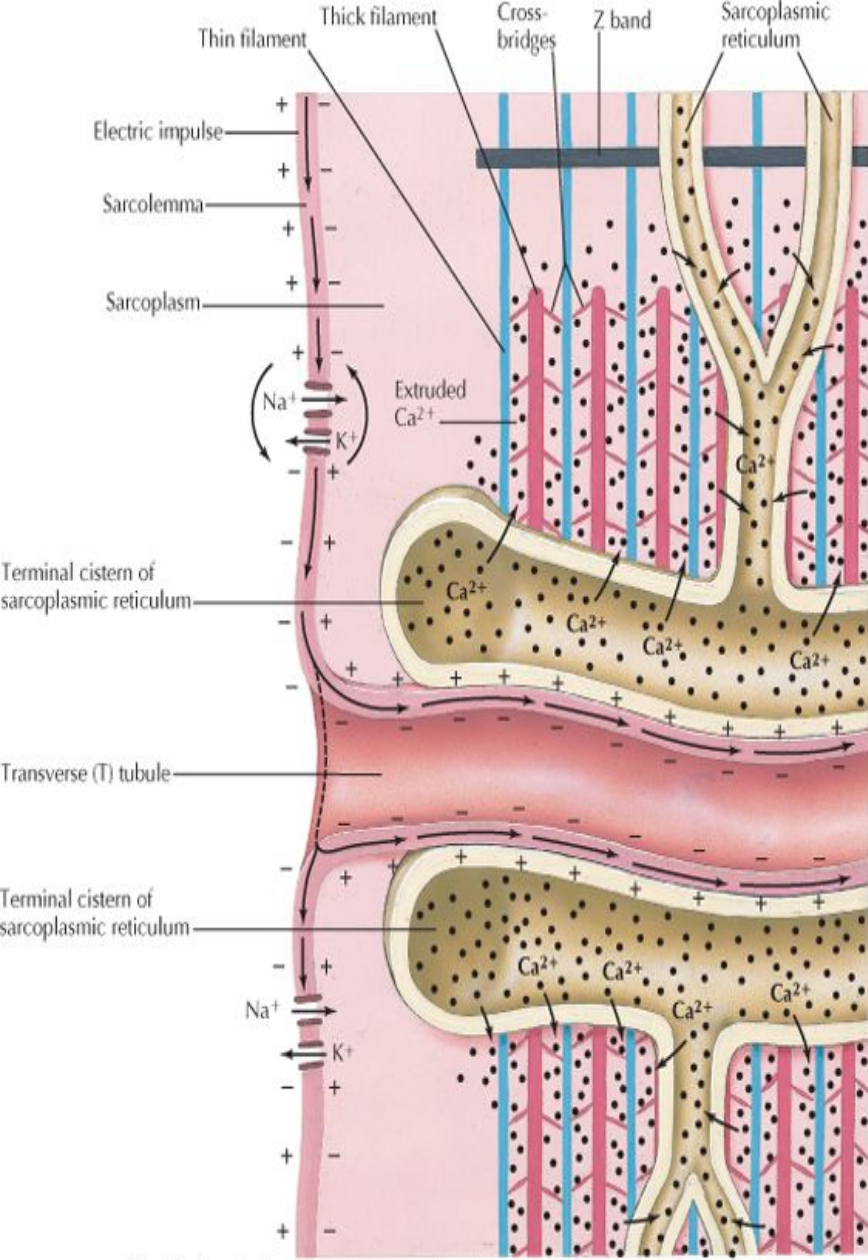
События в нервно-мышечном соединении, приводящие к генерации потенциала действия в плазматической мембране мышечного волокна



Электромеханическое сопряжение

- ПД сарколеммы – распространение по м. волокну
- деполяризация внутри Т-трубочек – содержат потенциал-зависимые Ca^{2+} каналы (дигидропиридиновые рецепторы, DHPR),
- триады – возбуждение рианодиновых 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 Ca^{2+} из депо СР
- образования мостиков между актином и миозином
- скольжение филаментов
- ресеквестрация Ca^{2+} в СР с участием Ca^{2+} -АТФ-азы –

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.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

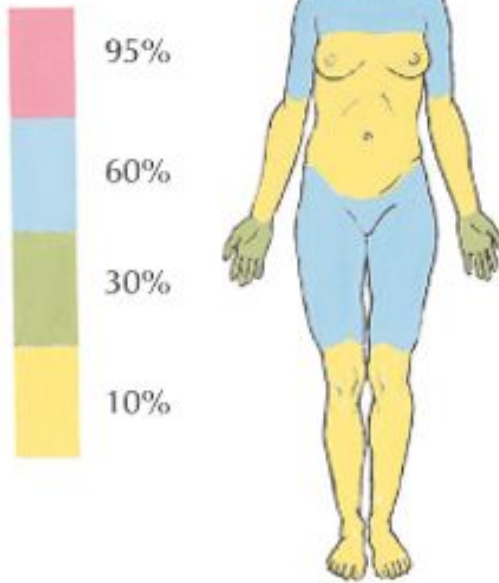
Блокада нервно-мышечной передачи:

- 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

Миастения - (*myasthenia gravis* – мышечное бессилие)

- аутоиммунное заболевание
- поражение рецепторов к АХ антителами
 - как результат мышечная слабость
 - приступы слабости чередуются с периодами нормального состояния
 - кризы – нарушения дыхания
- лечение
 - иммуносупрессанты (кортикостероиды)
 - ингибиторы холинэстеразы (напр, пнеостигмин)
 - плазмафорез
 - тимусэктомия

Regional distribution
of muscle weakness



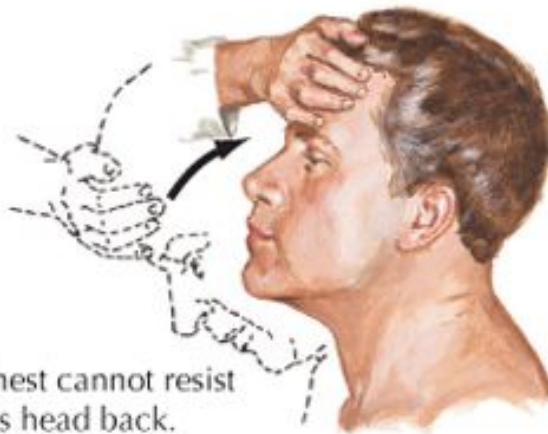
Ptosis and weakness of smile
are common early signs.



Improvement after
edrophonium chloride.

F. Netter M.D.

In early stages, patient may feel fine in
the morning but develops diplopia and
speech slurs later in the day.



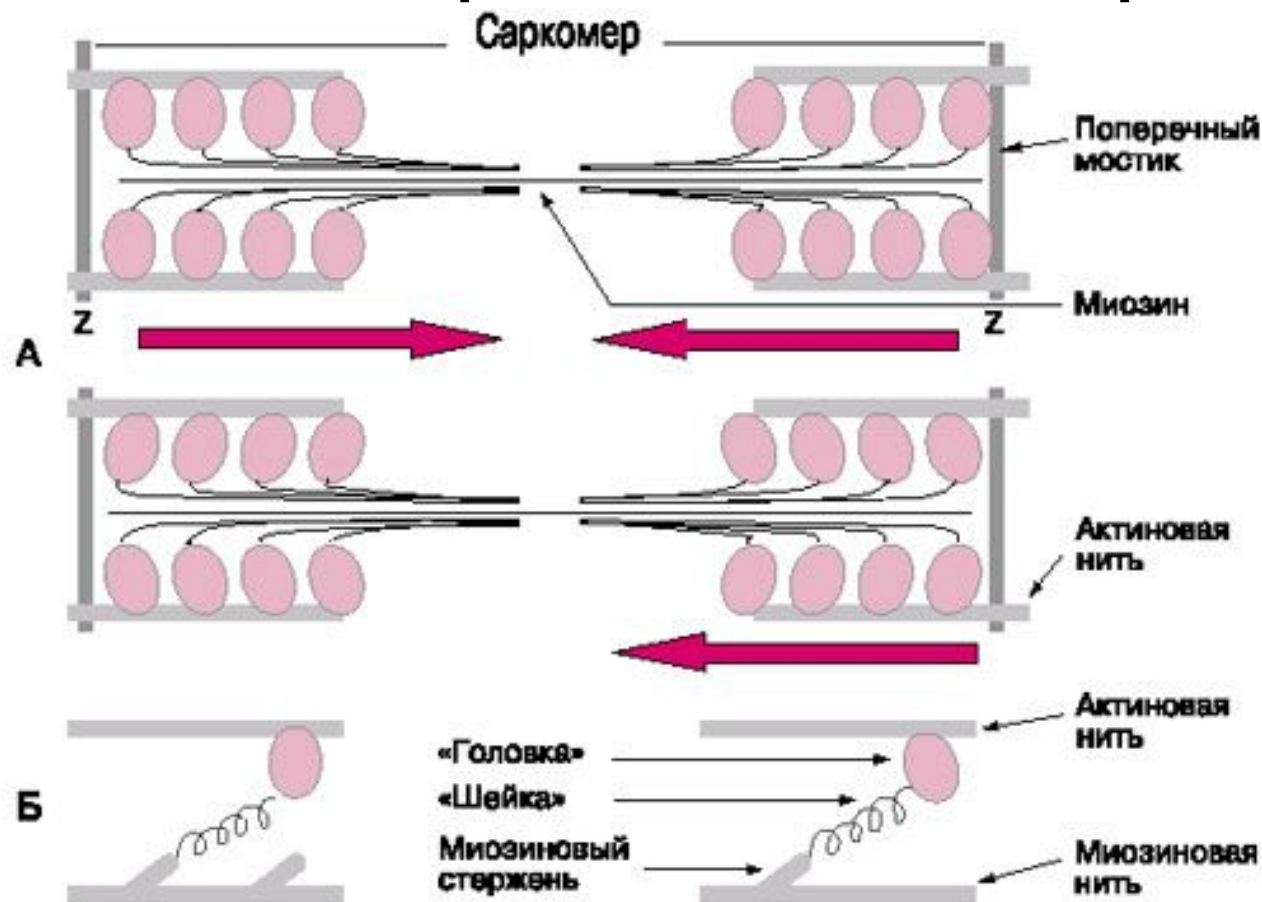
Patient with chin on chest cannot resist
when physician pushes head back.

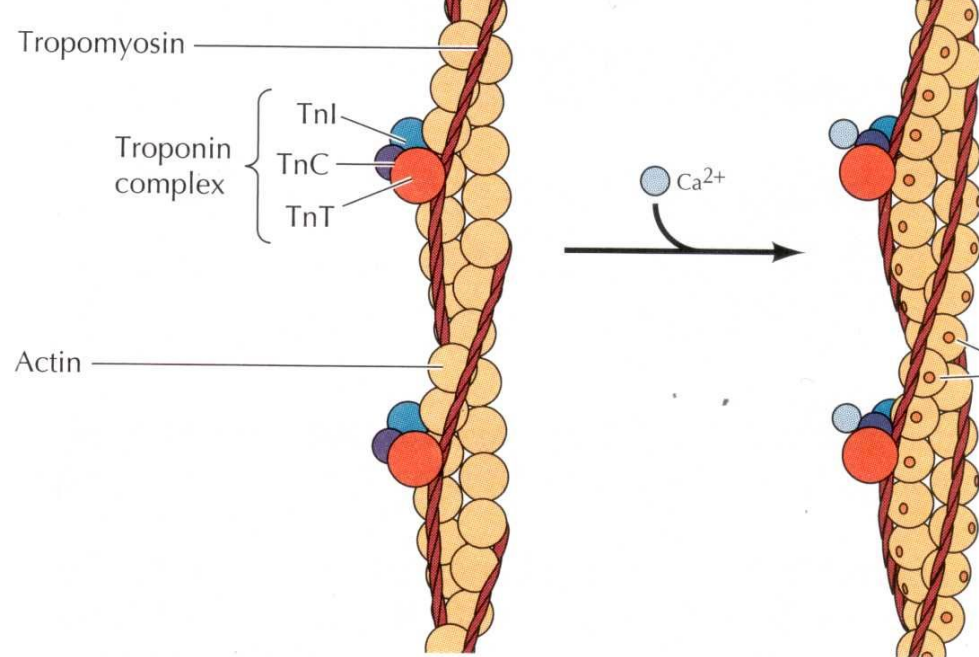


3. ТЕОРИЯ СКОЛЬЗЯЩИХ ФИЛАМЕНТОВ

Теория скользящих филаментов Хаксли

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





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

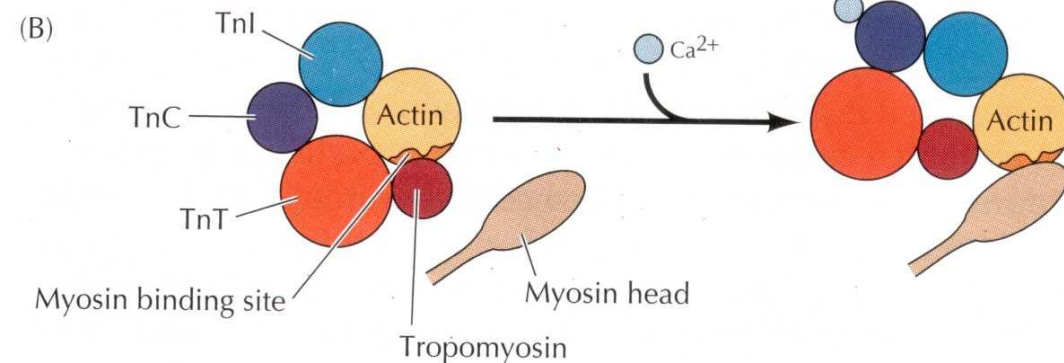
- в покое места связывания миозина на актине закрыты тропомиозином,

- три формы тропонина :

- тропонин Т связь с тропомиозином,

- тропонин I может ингибировать АТФазную активность,

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



Тропонин в плазме крови – маркер инфаркта миокарда

В покое:

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

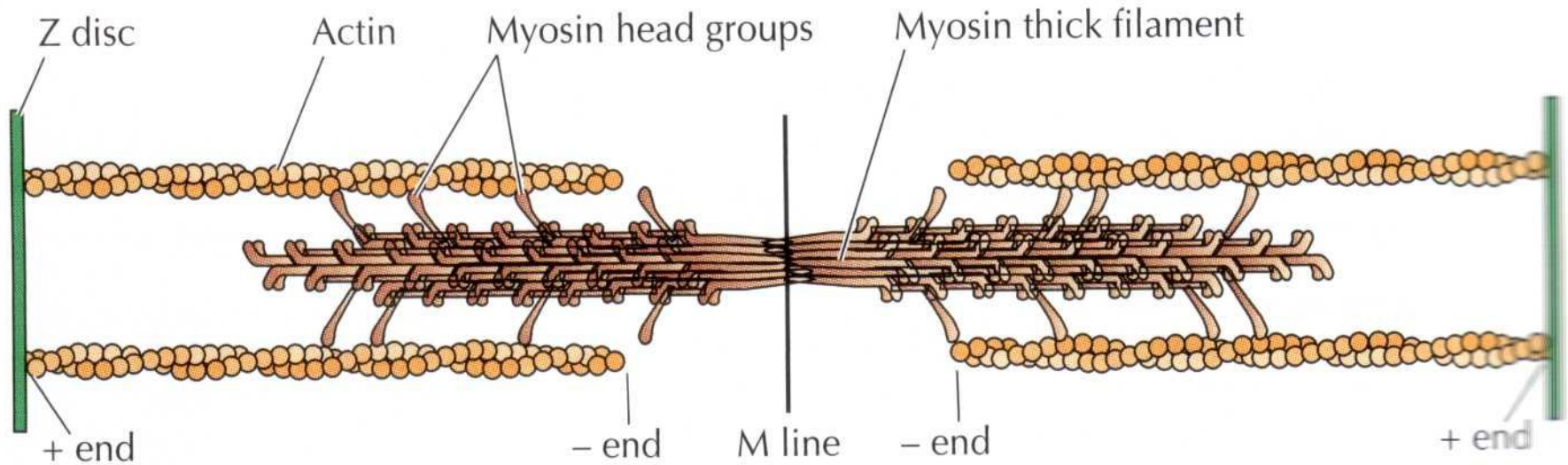
- частично гидролизованная АТФ (АДФ) связана с головками миозина.

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

- Если $[Ca^{2+}]$ высокая – миозин быстро снова присоединяется к актину
 - цикл поперечных мостиков продолжается и сокращение тоже
- при ресеквестировании Ca^{2+} в СР расслабление волокна вследствие снижения $[Ca^{++}]$.



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)

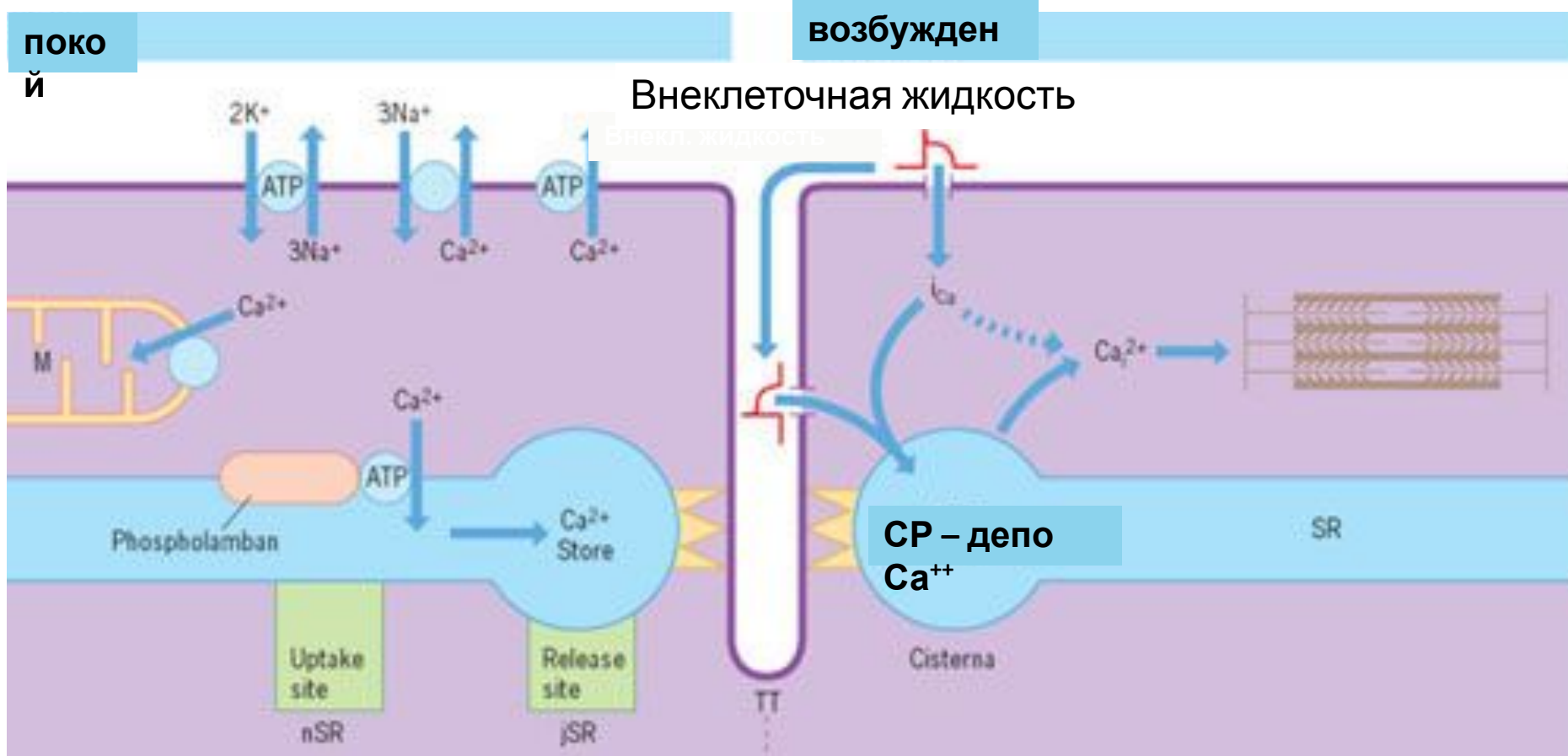


образование поперечных мостиков



скольжение филаментов

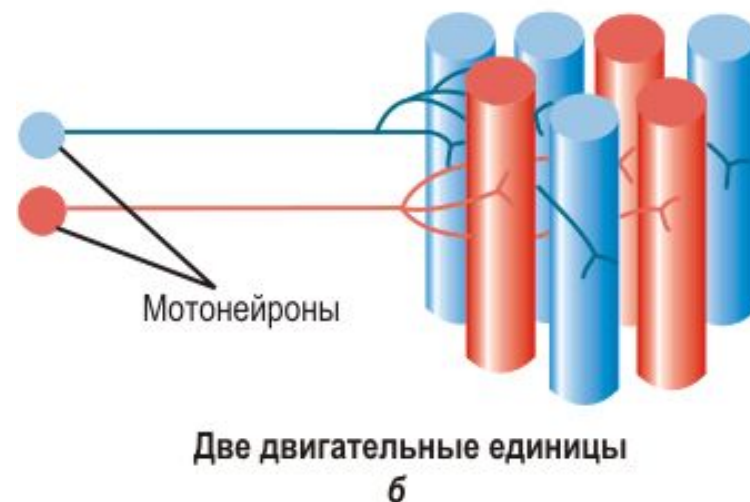
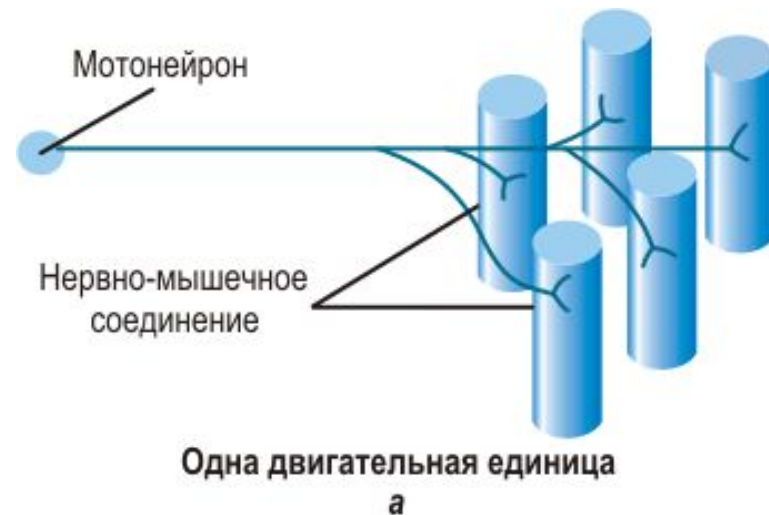
Электромеханическое сопряжение



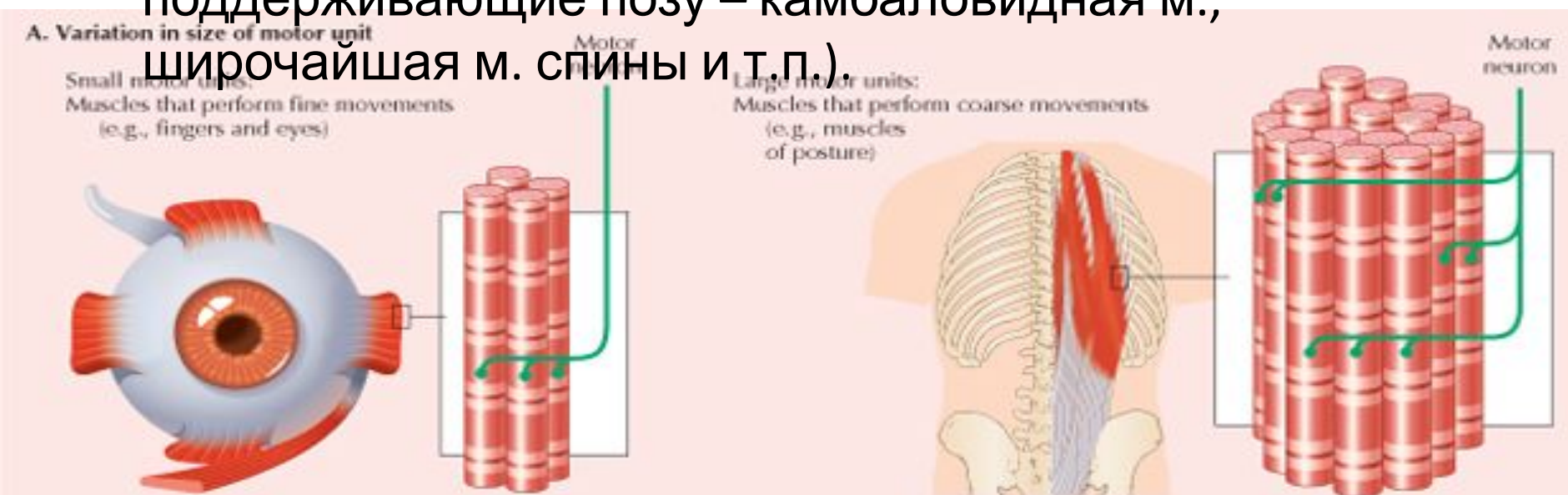
- **Цикл поперечных мостиков – АТФ-зависимый процесс**
 - 1 цикл – 1 молекула АТФ для диссоциации миозина и актина,
- **Релаксация – АТФ-зависимый процесс**
 - для секвестрации Ca^{2+} в СР
- **Трупное окоченение**
 - снижение запасов АТФ
 - миозин остается связанным с актином – жесткость мышц

4. МЕХАНИКА МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Двигательная единица –
совокупность мышечных
волокон (клеток),
мотонейрон и его аксон,
иннервирующий эти
клетки.



- 1) **малые ДЕ** – нейрон и мыш. волокна в малых мышцах, быстро реагирующие и контролируемые точные движения,
- с высокой плотностью нервных волокон на небольшое количество мышечных волокон - 1:2-10 (напр., м. глотки, пальцев, глаз и пр.),
- 2) **большие ДЕ** – нейрон и мыш. волокна в крупных мышцах, не требующие тонкого контроля,
- с более низкой плотностью нервных волокон на мышечные волокна – 1:100 – 1:1000 (напр., мышцы поддерживающие позу – камбаловидная м., широчайшая м. спины и т.п.).



В одной ДЕ

- один тип мышечных волокон (быстрые или медленные)

Одна мышца может содержать

- одинаковые ДЕ
- разные ДЕ

Крупные ДЕ (более характерны тонические сокращения)

- крупные мотонейроны ЦНС

Мелкие ДЕ (более характерны фазические сокращения)

- мелкие мотонейроны ЦНС

Механика мышечного сокращения

Процесс сокращения зависит от ряда факторов

1) размер двигательных единиц,

- малые единицы обеспечивают тонкие движения (глаза, пальцы)
- крупные единицы - грубые движения;

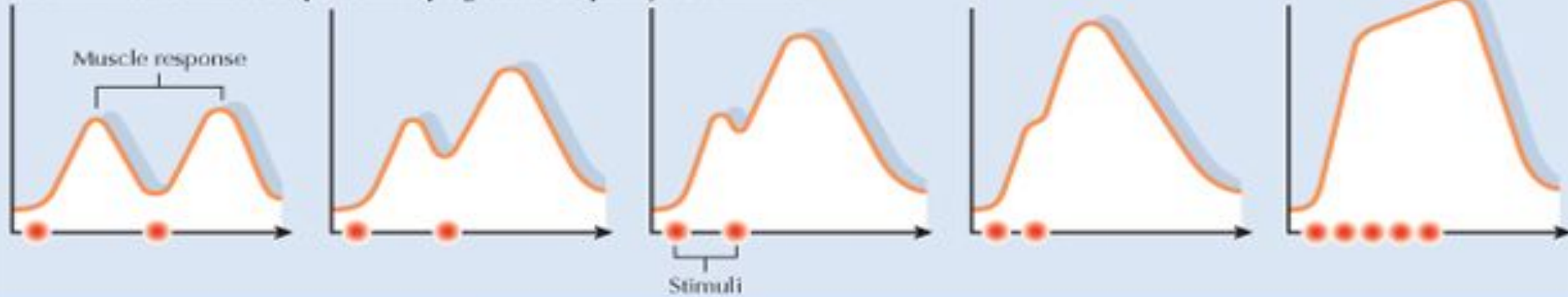
2) сила сокращения растет при увеличении числа вовлеченных единиц и суммации раздражений

- **пространственная суммация (число сокр. ед)**
- **временная суммация (при повторении стимуляции)**
 - нет полного расслабления (выделение большего количества Ca^{2+} из СР, чем может быть ресеквестрировано)
 - **тетанус** – постоянное сильное сокращение при высокой частоте стимуляции

Суммация

- Возникает при нарастании частоты стимуляции
 - каждый последующий стимул в фазу восстановленной возбудимости мышечной клетки
 - если последующий стимул – в фазу расслабления клетки – **зубчатый тетанус**
 - если последующий стимул – в фазу укорочения клетки – **гладкий тетанус** вплоть до максимальной силы сокращения (**оптимум**)
 - если стимул в период рефрактерности клетки – **пессимум** – уменьшение силы сокращения

B. Summation of muscle response with progressive frequency of stimulation

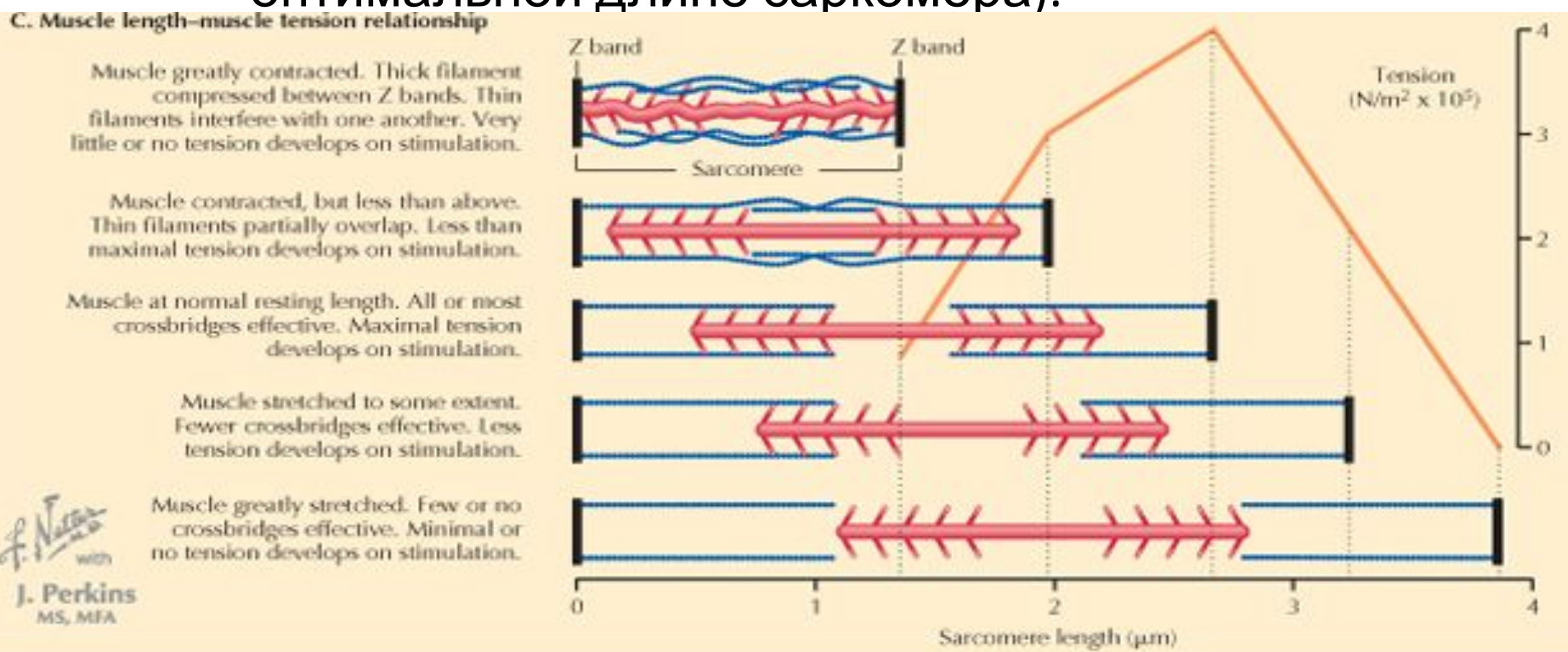


Суммация двигательного ответа с ростом частоты
СТИМУЛЯЦИИ

3) Напряжение при сокращении зависит от степени растяжения мышцы в покое

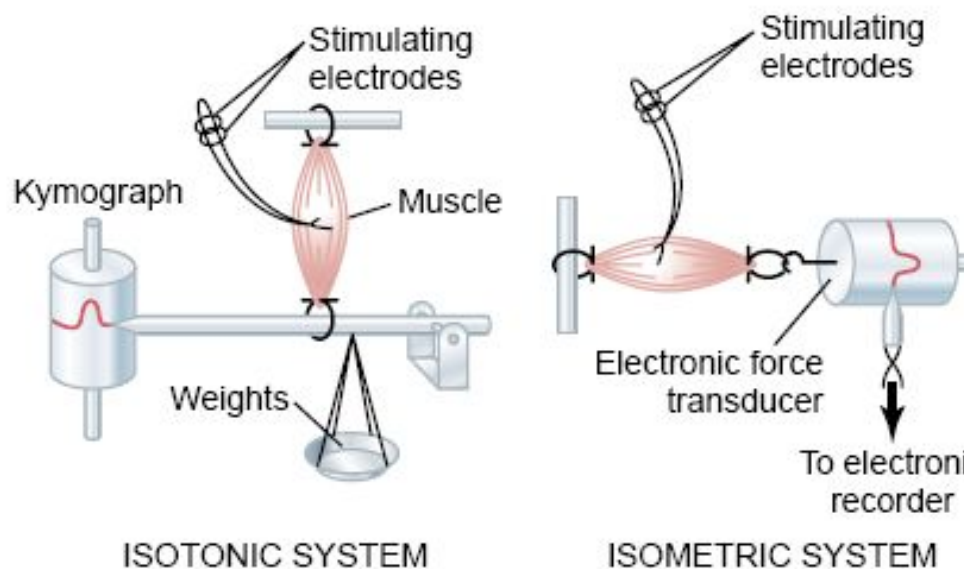
– отношение длина-напряжение

- протяженность перекрытия тонких и толстых филаментов
- количество поперечных мостиков
- чем больше растяжение перед стимуляцией, тем выше генерируемая сила сокращения (при оптимальной длине саркомера).



4) Режимы сокращения

- **изометрическое** – напряжение растет при постоянной длине мышцы (напр., при иммобилизации, используется в бодибилдинге)
- **изотоническое** – при постоянном тоне мышца укорачивается (напр., поднятие тяжести)
- **ауксотоническое** – напряжение мышцы изменяется по мере ее укорочения
 - ауксотоническое сокращение выполняется при динамической преодолевающей работе.



5. ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ

Гладкие мышцы входят в состав оболочек внутренних органов:

- желудка, кишечника,
- кровеносных сосудов,
- дыхательных путей,
- выделительных путей,
- многих желёз

Типы гладких мышц

- **Мультиунитарные гладкие мышцы**
 - из отдельных изолированных гладкомышечных волокон,
 - каждое волокно функционирует независимо и часто иннервируется одиночным нервным окончанием,
 - каждое волокно может сокращаться независимо от других,
 - напр., ресничная мышца, мышца радужной оболочки глаза и мышцы, поднимающие волосы при стимуляции СНС.
- **Унитарные гладкие мышцы**
 - масса из сотен и тысяч ГМК – сокращаются как единое целое,
 - клеточные мембраны плотно прилежат друг к другу,
 - синцитиальные гладкие мышцы /висцеральные ГМ
 - в стенках большинства внутренних органов тела, включая кишечник, желчные пути, мочеточники, матку и многие кровеносные сосуды.

Гладкие мышцы

- нет произвольного контроля, как у скелетной мускулатуры
- некоторые обладают автоматизмом (напр., в стенке кишечника)
- Вегетативная иннервация
 - у некоторых – интрамуральные сплетения (напр., ЖКТ)
- гуморальная регуляция (гормоны, паракрины, ионы внеклеточной среды и др.)
- механические факторы регуляции (растяжение)
- склонность к тоническому сокращению
 - Напр., важно при поддержании уровня АД и кровотока в тканях

Активация плазматической мембраны гладкой мышцы

- мембрана ГМК отвечает на **множество входов**, влияющих на сократительную активность (усиливают или подавляют сокращение):
 - спонтанная электрическая активность мембраны,
 - нейромедиаторы из аксонов вегетативных нейронов,
 - гормоны,
 - локальные химические факторы (паракрины, pH, P_{O_2} и др.),
 - растяжение.
- **конечный результат** зависит от соотношения интенсивности тормозных и возбуждающих стимулов,
- сократительная активность определяется сдвигами **цитоплазматической концентрации Ca^{2+}**
 - из внеклеточной среды
 - из СР

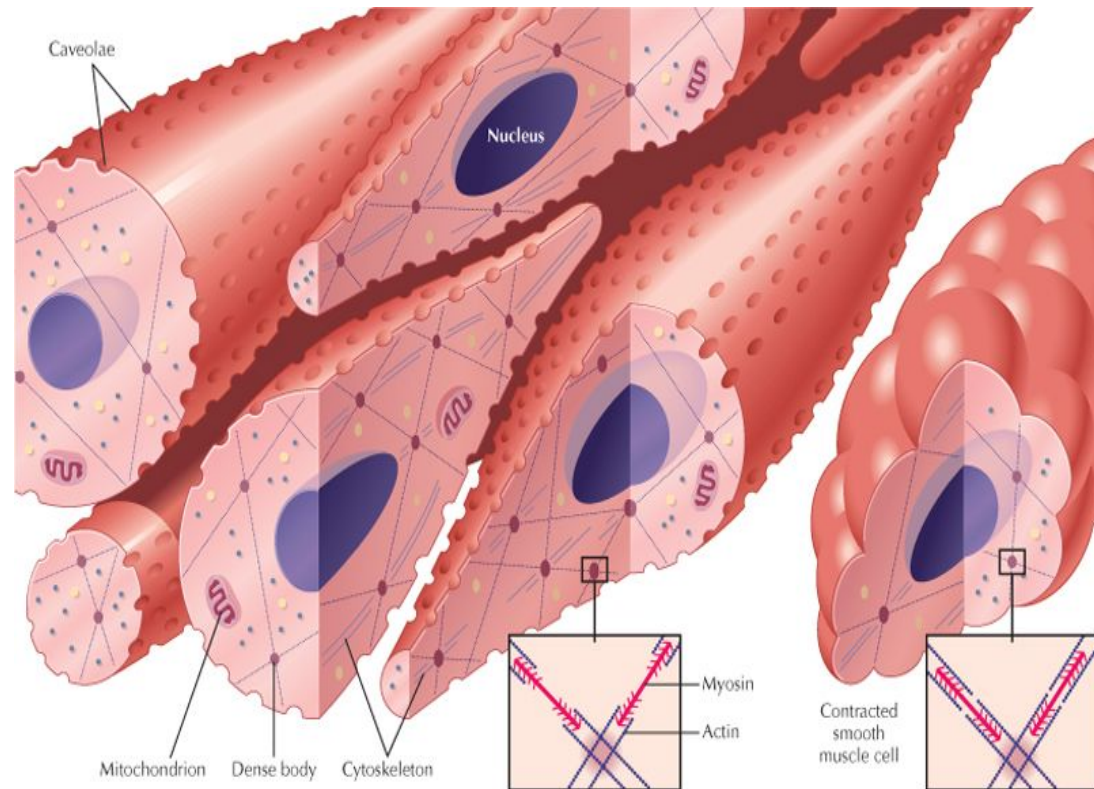
Гладкие мышцы, структурно-функциональные особенности

- 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

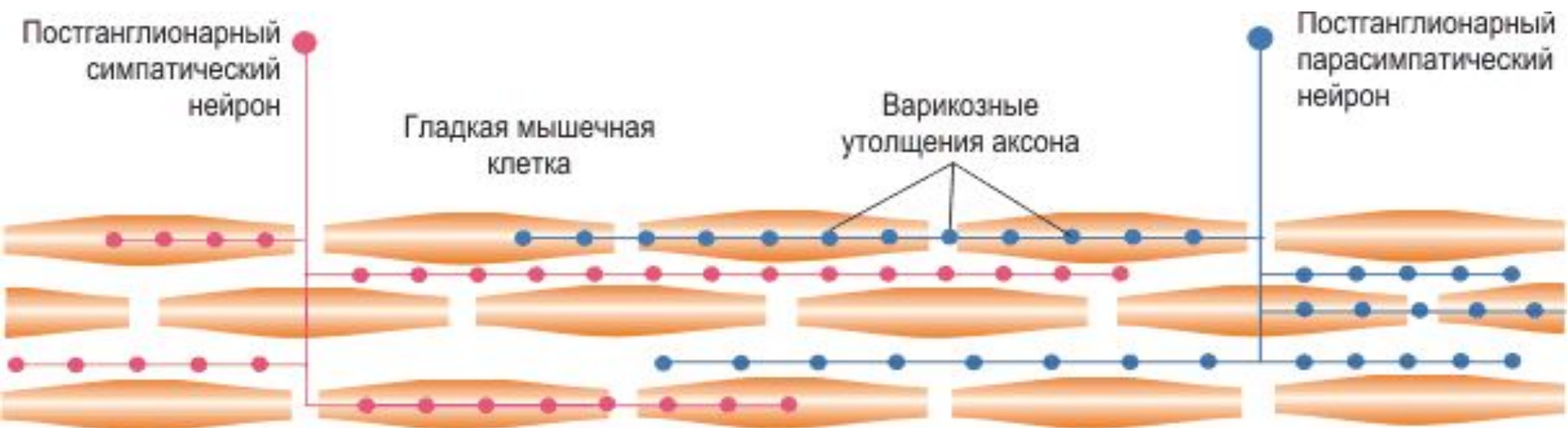
— результат повышения внутриклеточного Ca^{2+} : из внеклеточной среды или внутриклеточных депо;

- **кавеолы** – места входа Ca^{2+}



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

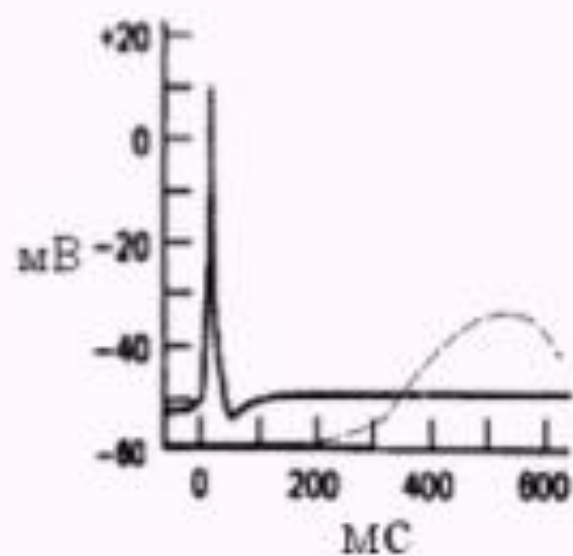
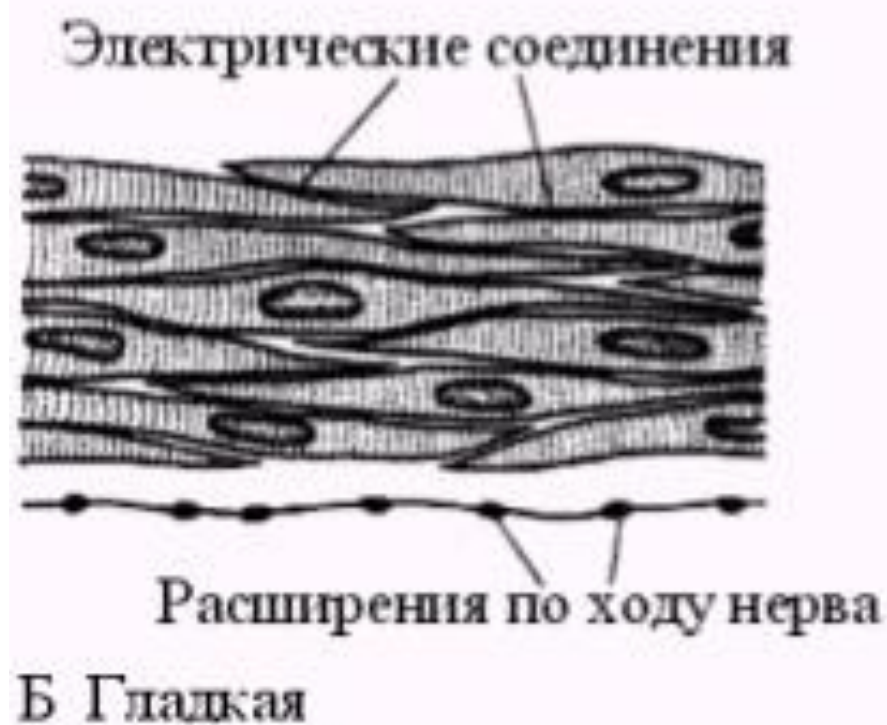
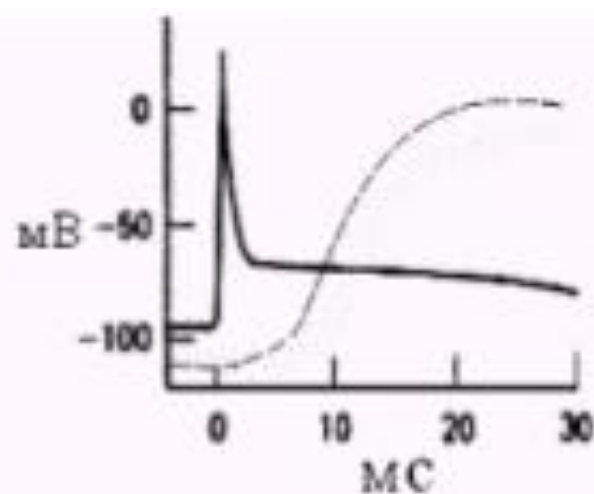
- может либо увеличивать, либо уменьшать свое напряжение ,
- один и тот же нейротрансмиттер может вызывать в ГМК эффекты разного типа и противоположного характера
 - напр., НА ↑ сокращения ГМК сосудов, ↓ ГМК кишечника,
 - тип ответа (возбуждающий или тормозной) определяется мембранным рецептором,
- мембрана 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, Росм, 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 –

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)





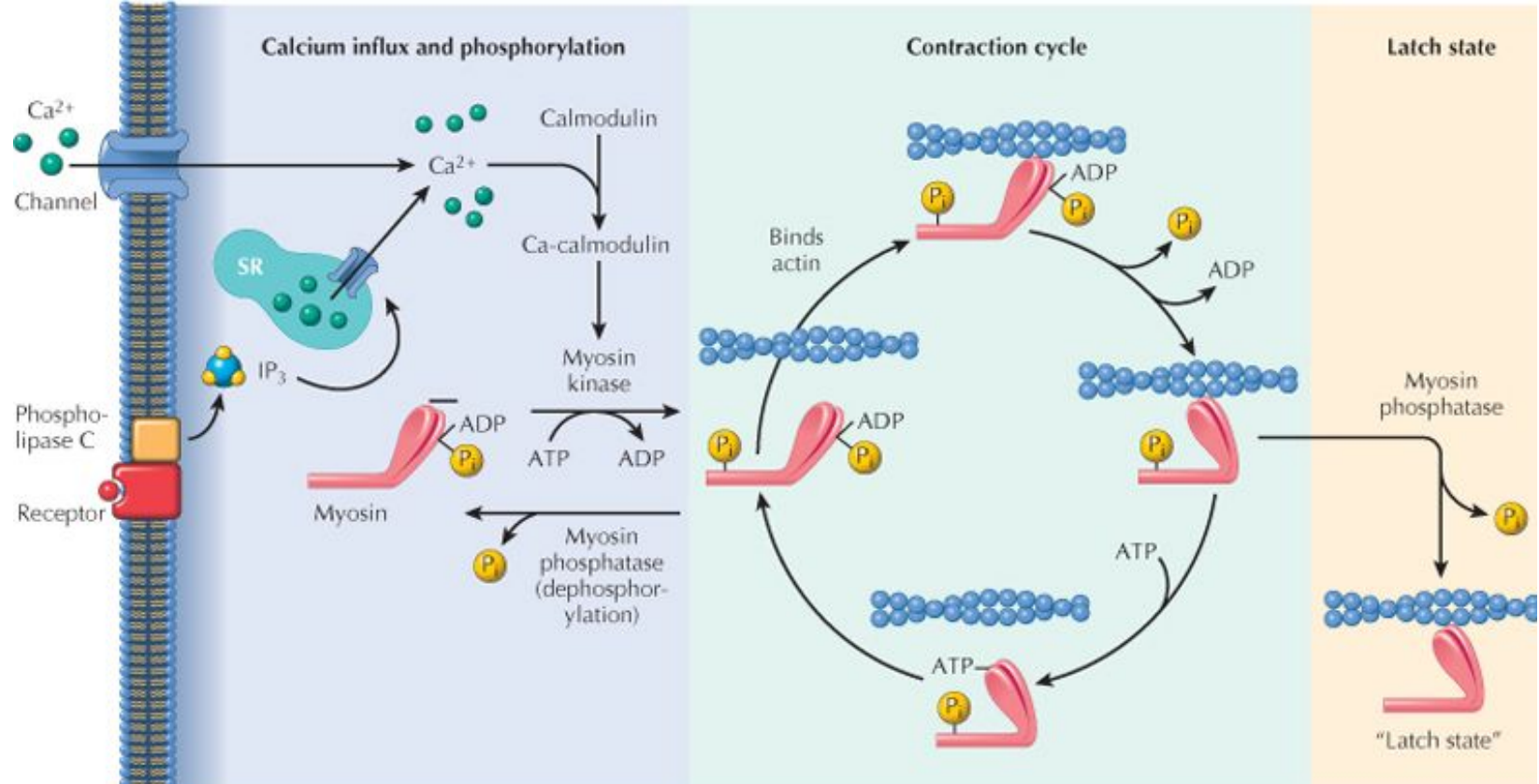
Генерирование потенциалов действия в гладком мышечном волокне в результате спонтанных деполяризаций мембраны (пейсмейкерных потенциалов).

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



Электромеханическое сопряжение в гладких мышцах

- Лиганд – сарколемма – деполяризация мембраны - $\uparrow \text{Ca}^{2+}$ (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)

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

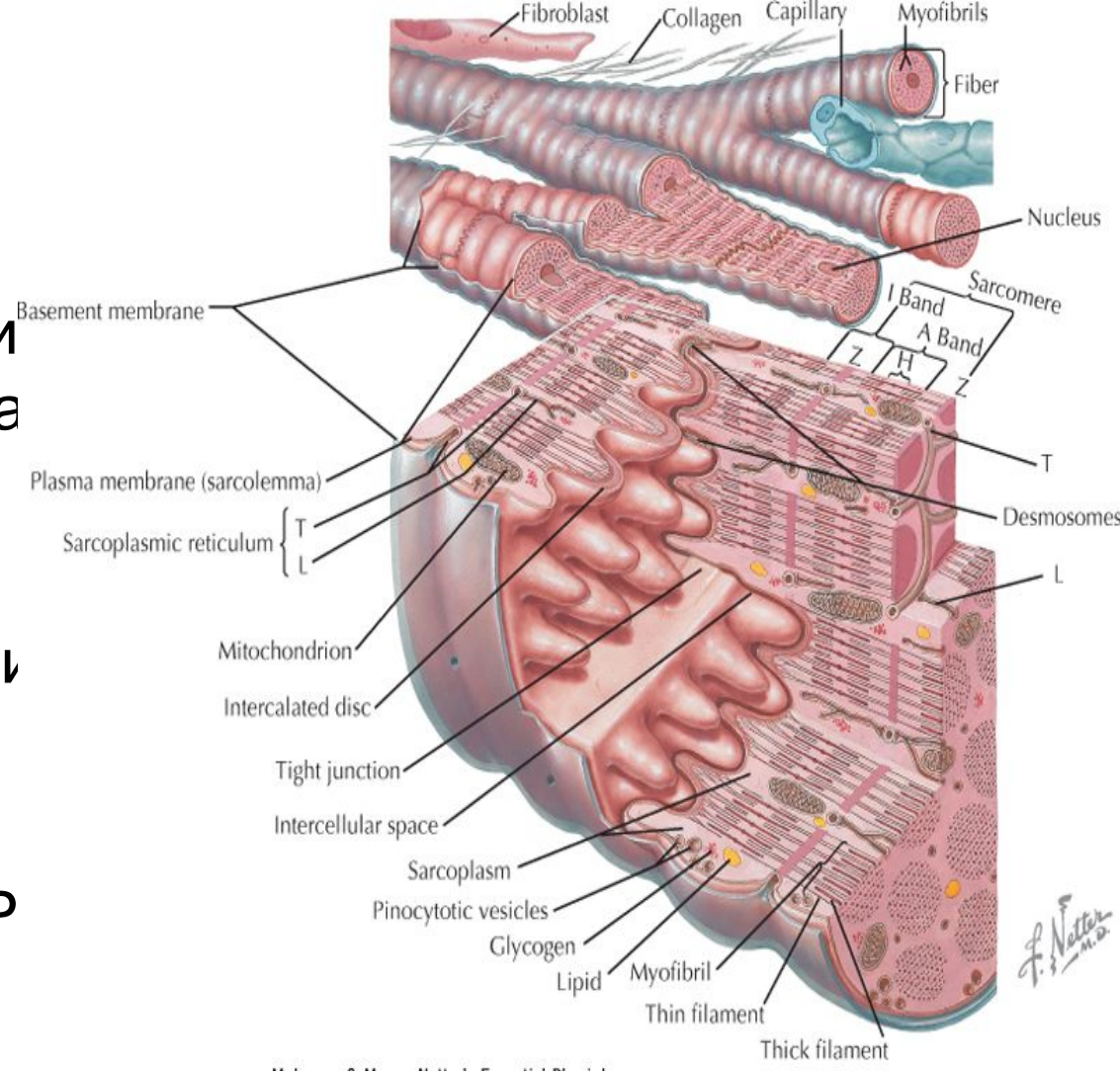
Большая пластичность ГМ

- способность сохранять приданную растяжением длину без изменения напряжения,
- ГМ может быть полностью расслаблена как в укороченном, так и в растянутом состоянии,
- имеет большое значение для нормальной деятельности ГМ стенок полых органов (напр., мочевого пузыря: давление внутри него относительно мало изменяется при разной степени наполнения),
- сокращение, активируемое растяжением,
 - роль в ауторегуляции тонуса артериол,
 - автоматическое опорожнение наполнившегося мочевого пузыря при нарушении нервной регуляции в результате повреждения спинного мозга

6. СЕРДЕЧНАЯ МЫШЦА

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



В сердце имеют место два типа ПД:

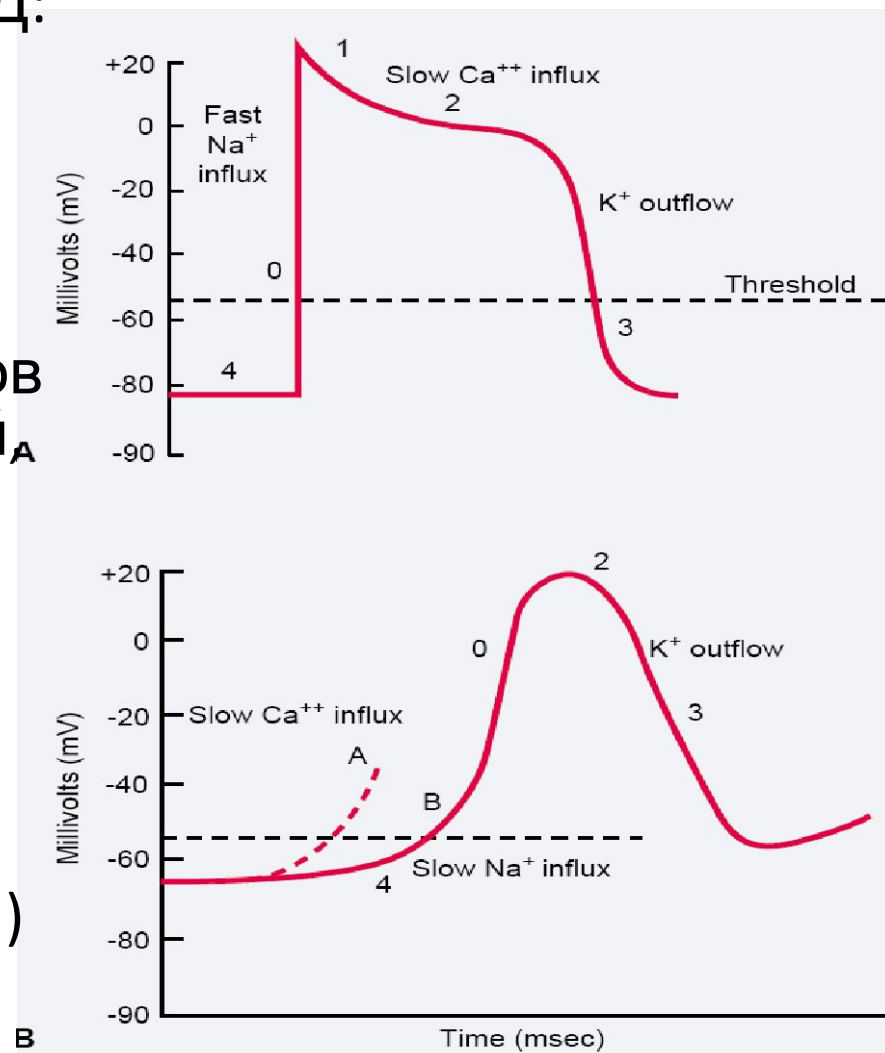
- быстрый ответ.
- медленный ответ

Быстрый ответ

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

Медленный ответ

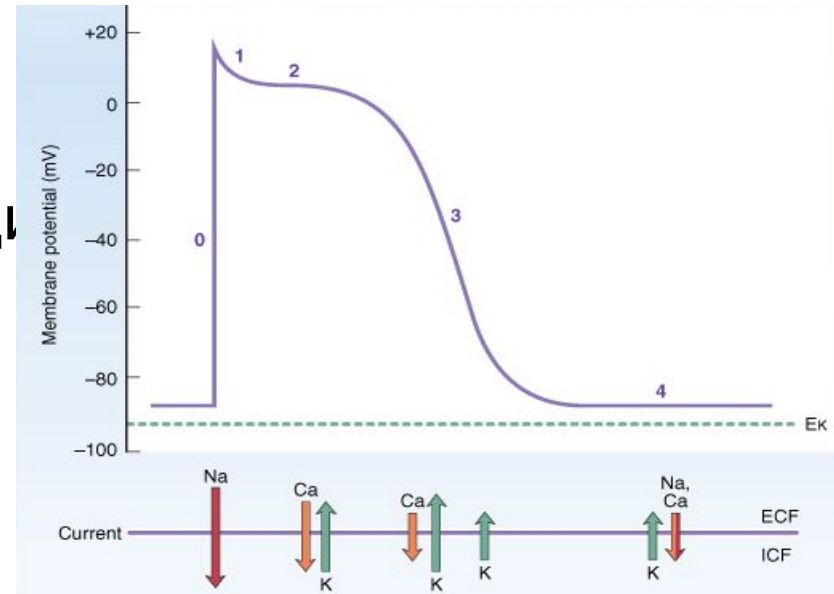
- инициируется медленными Na-K каналами (funny channel*) клеток СА узла (пейсмекер сердца) и АВ узла
 - автоматия!



- Модификация ритма - ивабрадин (ингибитор F-каналов - ↓ЧСС и ПО2 без вл. на инотропию!!!)

ПД миоцитов желудочков, предсердий

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



Сердечная мышца –

- **нет тетануса**, но
- сила сокращения растет при высокой частоте стимуляции
 - причина - рост внутриклеточного Ca^{2+} , - **феномен «лестницы»**

- 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
Т-трубочки	да; триады с СР	да; диады с СР	нет; кавеолы
Электрически е связи клеток	нет	да; межклеточные плотные контакты (нексусы)	да;нексусы
регенерация	да; посредством сателлитных клеток	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 фосфорилировани е миозина
Регуляция сокращения	Двигательные нейроны	Автономные нервы; β - адренергические агонисты	Автономные нервы; гормоны
Суммация	да	нет*	Да
Напряжение зависит от перекрытия филаментов	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

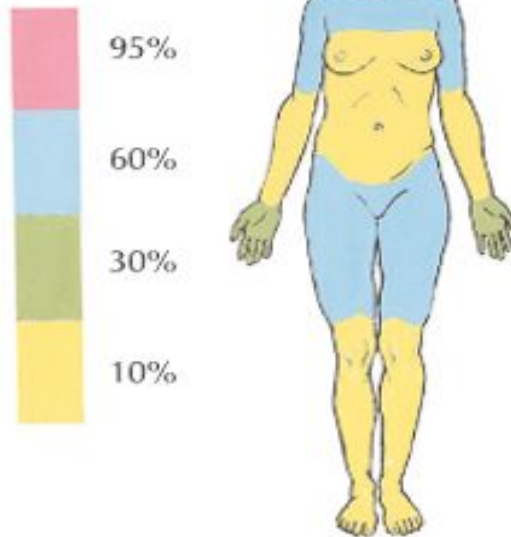
Вследствие этого растет потребность в адекватной двигательной активности

6. КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ. ФАРМАКОТЕРПИЯ. АДАПТАЦИЯ МЫШЦ

Миастения гравис

- Аутоиммунное заболевание нейро-мышечных синапсов;
- Блокада холинорецепторов аутоантителами;
 - Мышечная слабость,
- В процесс вовлечены мышцы
 - Глаз и лица
 - Глотания, рече-двигательного аппарата, жевания,
 - другие.
- приступы
 - внезапные, часто после высокой двигательной активности;
 - урежаются после отдыха;
 - могут провоцироваться инфекцией, синдромом отмены препаратов.
- Во время кризиса,
 - Слабость дыхательных мышц - затруднение дыхания,
 - Вспомогательная вентиляция с позитивным давлением.
- Лечение: иммуносупрессанты, ингибиторы холинэстеразы, плазмафореz , тимэктомия.

Regional distribution
of muscle weakness

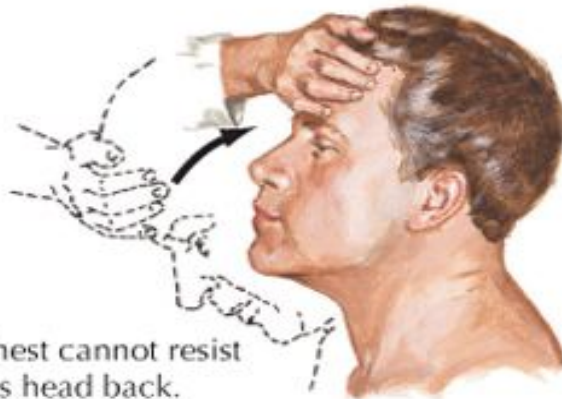


Ptosis and weakness of smile
are common early signs.



Improvement after
edrophonium chloride.

F. Netter M.D.



Patient with chin on chest cannot resist
when physician pushes head back.

In early stages, patient may feel fine in
the morning but develops diplopia and
speech slurs later in the day.



- Диагностический тест: ингибитор холинэстеразы - эдروفийум:
 - Внутривенно: быстрое облегчение, уменьшение мышечной слабости, включая диплопию.

Фармакотерпия

- блокаторы Ca^{2+} каналов (L-типа)
 - антигипертензивная терапия
 - замедление проводимости в сердце и снижение сократимости сердца
- препараты группы дигидропиринов
 - нифедипин и амлодипин.

!!! Сокращение скелетных мышц не зависит от блокаторов кальциевых каналов:

- Скелетные мышцы не нуждаются во внеклеточном кальции для сокращения.

Утомление мышц

- Снижение pH внутри клеток – метаболический ацидоз
- Уменьшение запасов гликогена – при сокращении процессы гликогенолиза для ресинтеза АТФ
- Нарушение процессов электромеханического сопряжения вследствие снижения $[Ca^{+}]$
- Истощение запасов медиатора (ацетилхолина) в нервно-мышечном синапсе

Приспособительный ремоделинг (трансформация) скелетных мышц

- Ремоделинг – постоянный процесс в мышцах в соответствии с функцией - характеризуется:
 - изменением их
 - диаметра, длины,
 - силы сокращения,
 - васкуляризации,
 - в небольшой степени - типа волокон
 - быстрый процесс - в течение нескольких недель,
 - эксперимент – в наиболее активных мышцах – замена сократительных белков за две недели.

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.

Изменение длины мышц (другой тип гипертрофии)

- 1) после длительного растяжения мышц до длины, превышающей нормальную;
 - на концах мышечных волокон присоединяются новые саркомы,
- 2) Наоборот, длительное укорочение мышц:
 - Разрушение саркомов на концах волокон.

Мышцы всегда трансформируются, приспособлявая длину к условиям сокращения.

Гиперплазия мышечных волокон

- Редко – фактическое увеличение числа мышечных волокон under rare conditions of extreme muscle force generation, the actual
 - путем деления гипертрофированных волокон.

Эффект денервации мышц

- Иннервация поддерживает размер мышц:
 - атрофия – начинается немедленно после утраты иннервации (2 месяца – значимая атрофия)
- восстановление иннервации – быстрое восстановление мышечной массы
 - в течение 3 месяцев,
- в финальной стадии денервационной атрофии
 - замена мышечной ткани фиброзной и жировой тканью:
 - через несколько месяцев – укорочение – **контрактура мышц.**

Физическая терапия

- задержка атрофии и контрактур:
 - ежедневное растяжение мышц (аппаратное или путем упражнений)

Полиомиелит:

- Разрушение нервных волокон стимулирует
 - ветвление оставшихся волокон (новые аксоны)
 - реиннервация парализованных мышечных волокон;
 - Образование крупных двигательных единиц – **макромоторных единиц**,
 - один мотонейрон иннервирует в 5 раз больше мышечных волокон:
 - снижение тонкого контроля, но
 - сохранение способности мышц к изменению длины волны

Трупное окоченение

Несколько часов после смерти – все мышцы тела в состоянии контрактуры - “*трупное окоченение*”:

- мышечные волокна теряют АТФ,
 - Необходима для отделения поперечных мостиков от актина при расслаблении;

через 15-25 часов «окоченение проходит»:

- аутолиз мышц ферментами из лизосом;

Высокая t° ускоряет эти процессы.