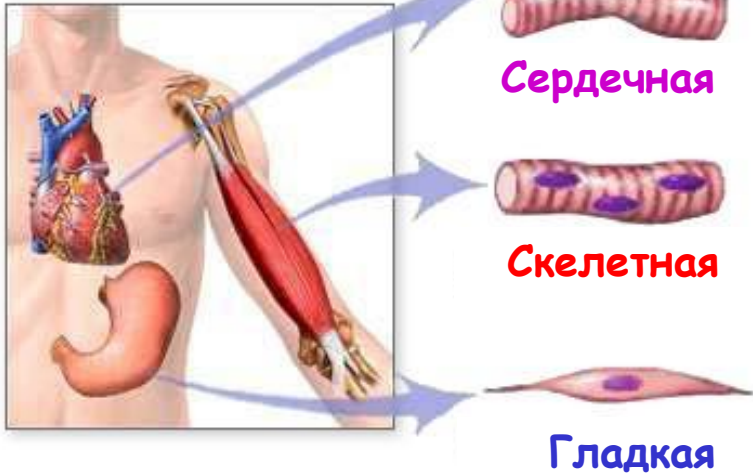


# **Механизмы сокращения скелетных мышц**

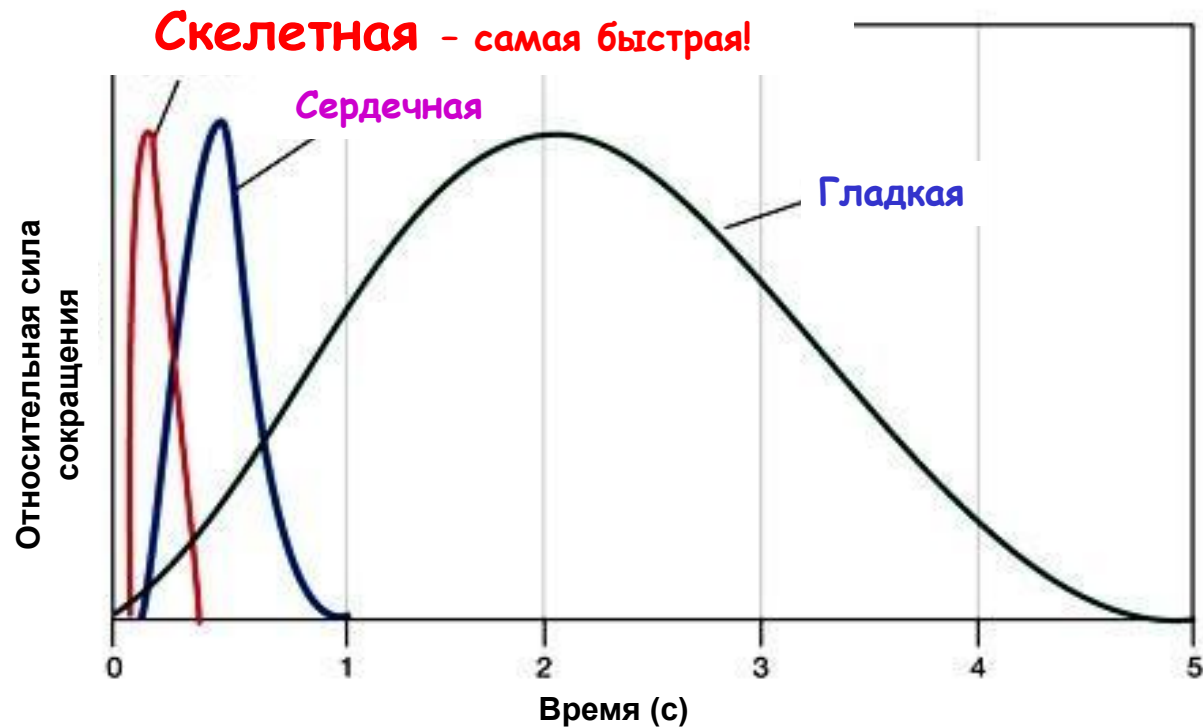
**Тарасова Ольга Сергеевна**

**Кафедра физиологии человека и животных биологического ф-та МГУ**  
**ost.msu@gmail.com**

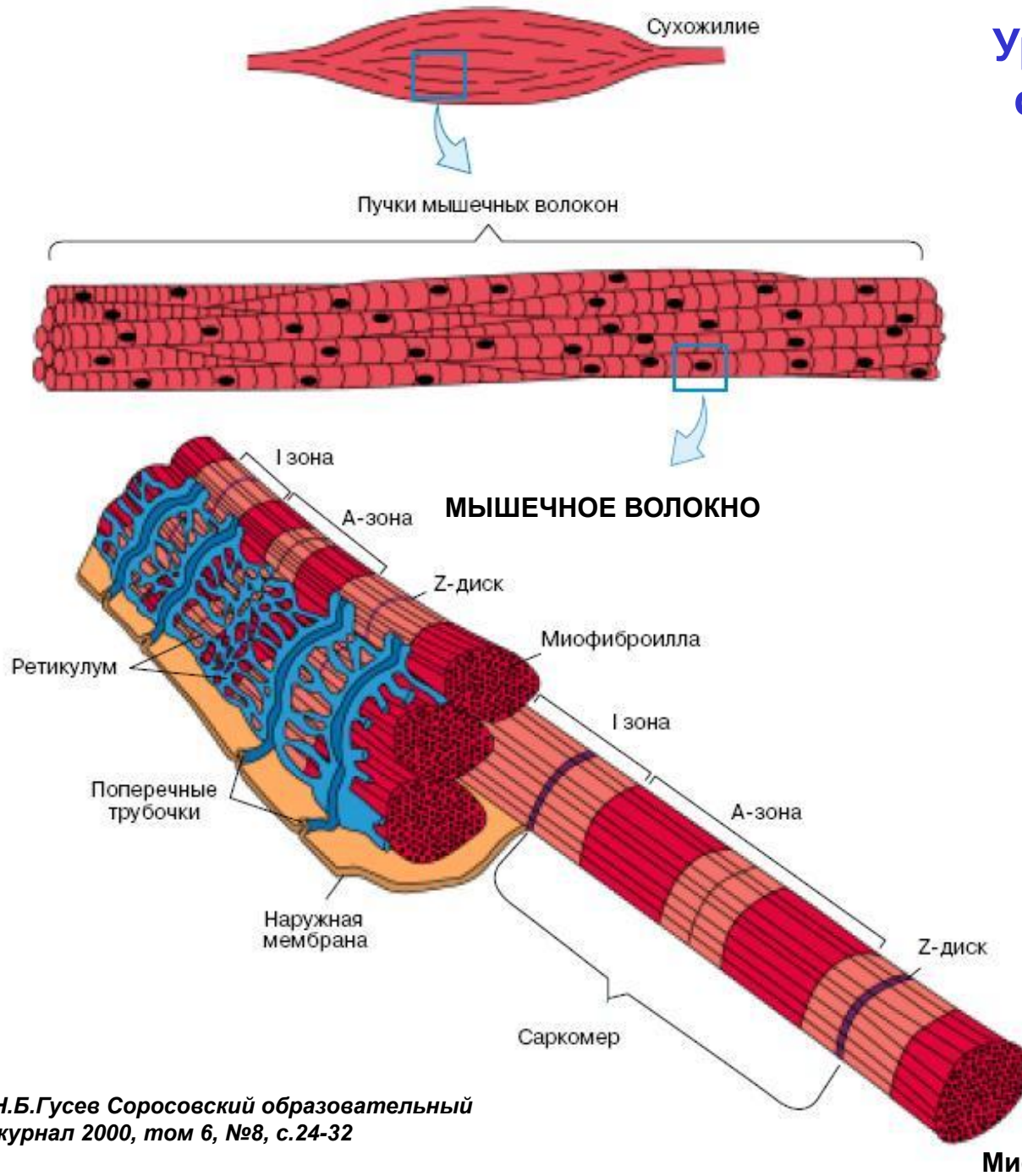
# Типы мышечной ткани



Сравнение динамики сокращения разных типов мышечной ткани



## Уровни организации скелетной мышцы

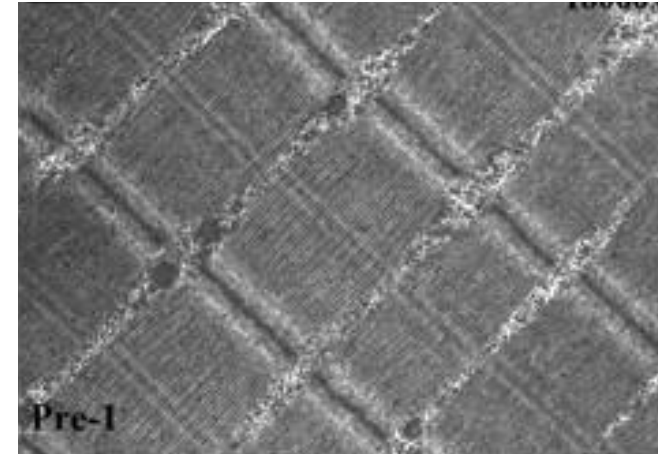
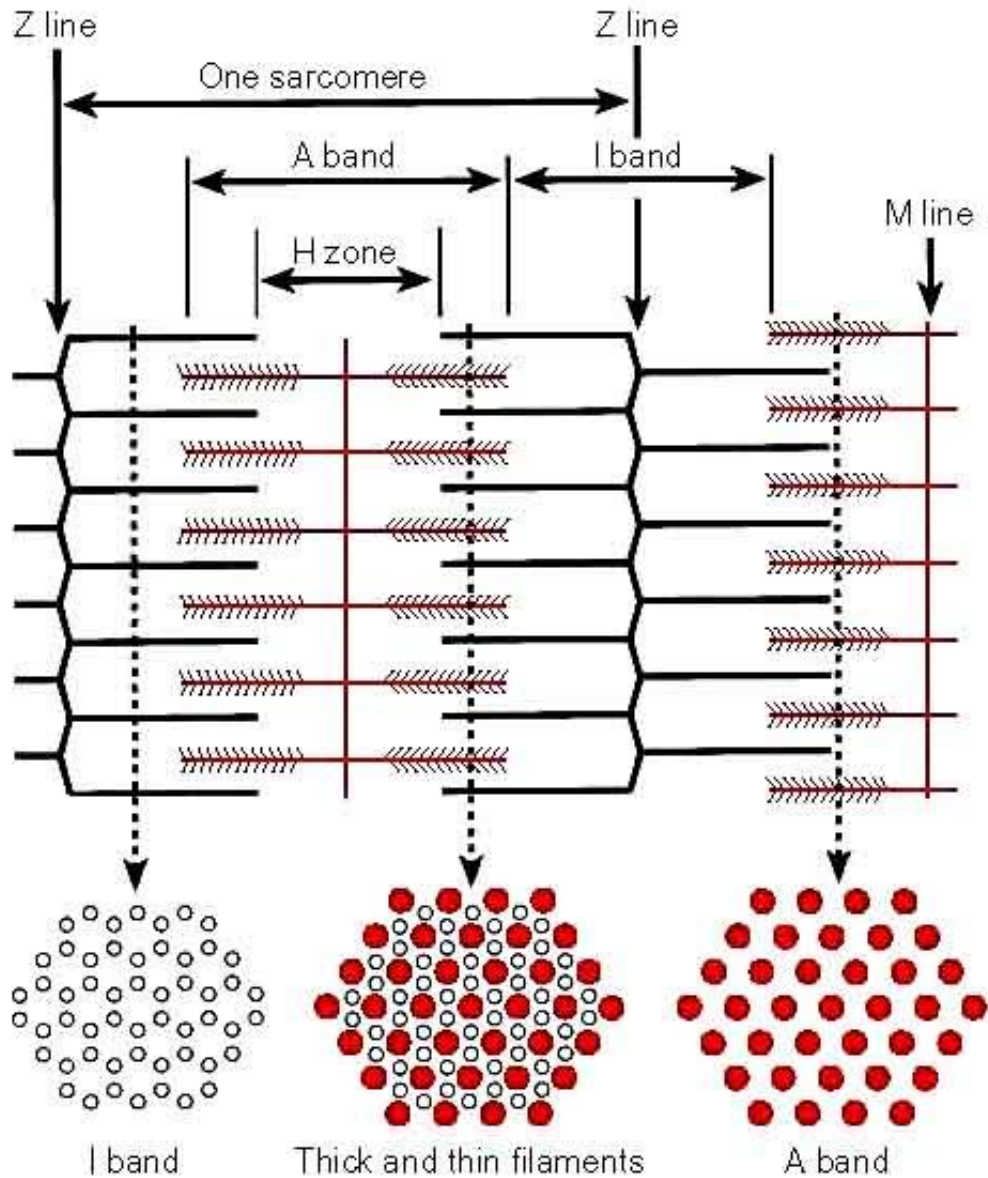


Волокна (клетки) скелетных мышц очень крупные:

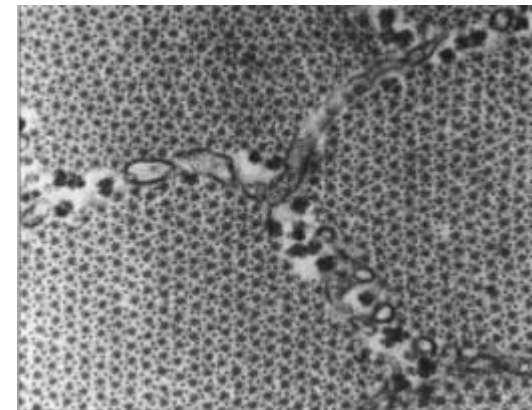
- диаметр - до 100 мкм,
  - длина - до 10 см и более
- многоядерные**

*В процессе развития сливаются несколько миобластов и их ядра сохраняются*

# Саркомер – единица строения и работы миофибриллы

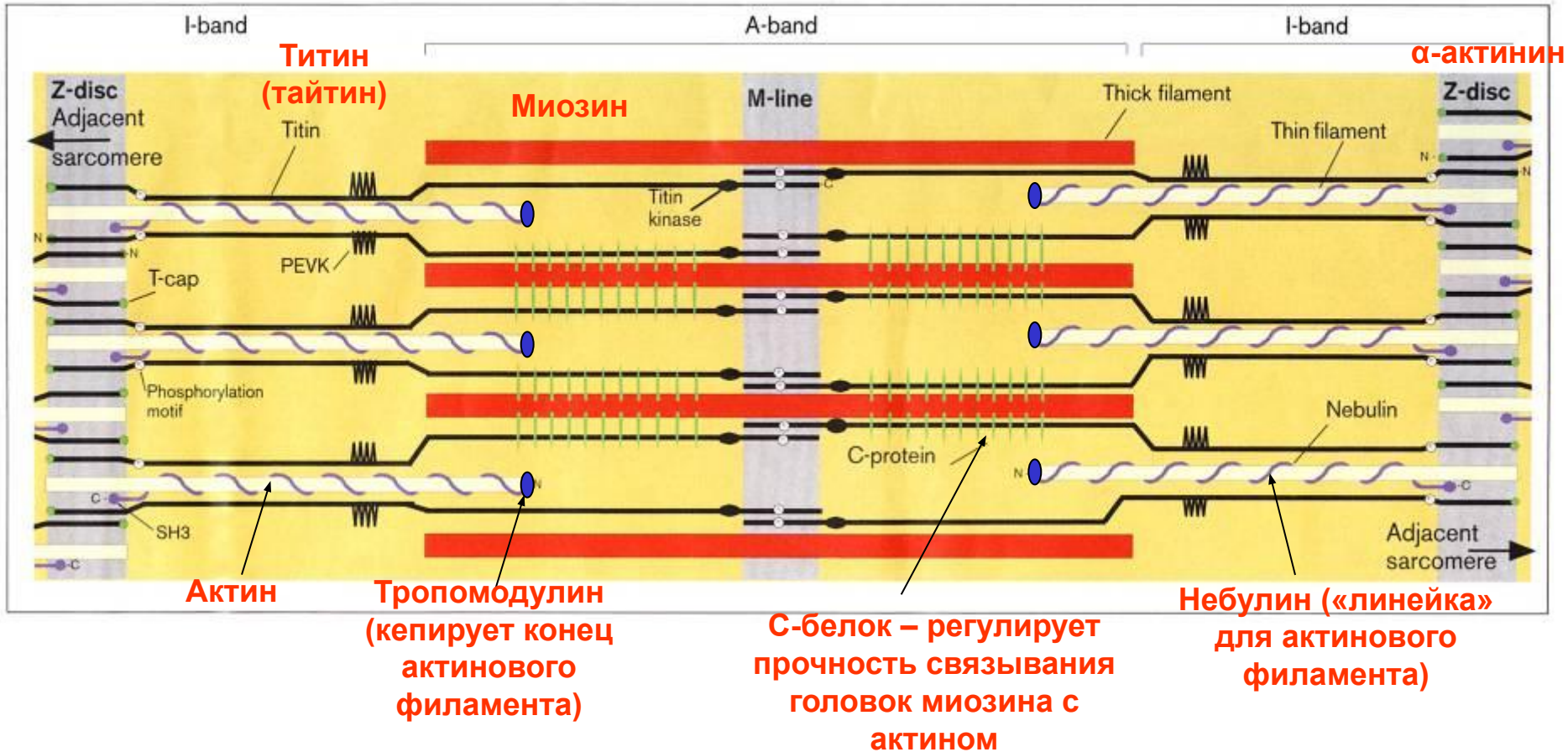


**Z-линии разных миофибрилл  
расположены на одном уровне**





# 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)

# Миозин и актин - основные участники мышечного сокращения

Середина 19 века: немецкий ученый Кюне выделил «сократительную субстанцию» мышц и назвал ее **МИОЗИНОМ**.

1939 г.:

В.А. Энгельгардт и М.Н.Любимова установили, что **миозин обладает АТФ-азной активностью**

(работа «Ферментативные свойства миозина и механохимия мышц»).



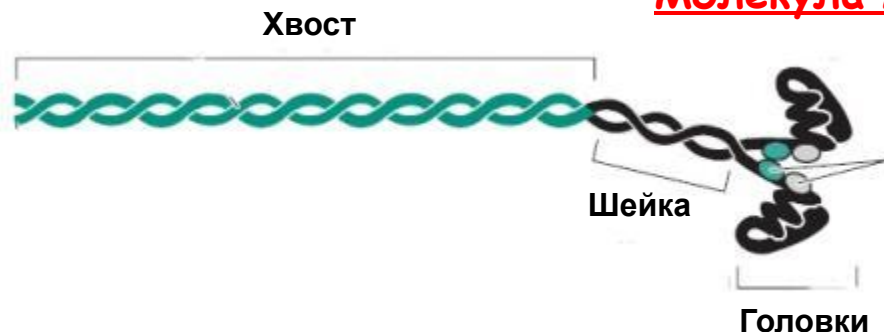
1942 г.: венгерский биохимик Штрауб показал, что «миозин» на самом деле является смесью двух белков. Второй белок был назван **АКТИНОМ** из-за его способности активировать гидролиз АТФ миозином.

# Толстые филаменты состоят из миозина II типа

МИОЗИНОВЫЙ ФИЛАМЕНТ  
(биполярное строение)



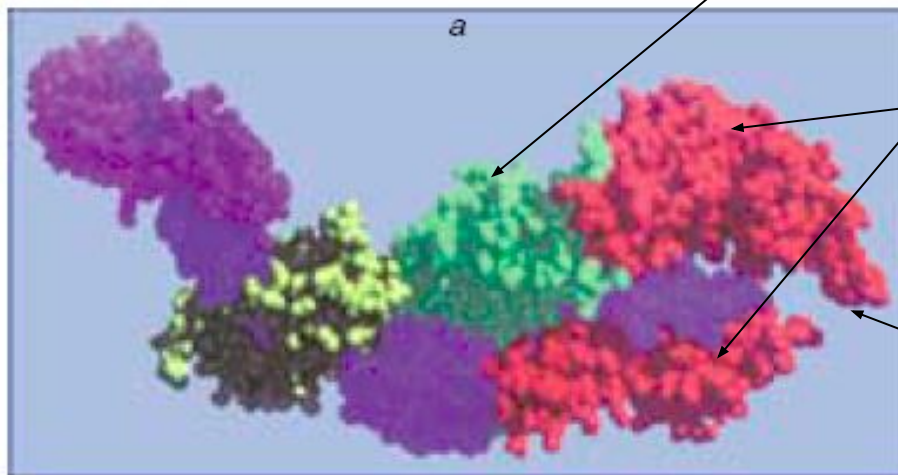
## Молекула миозина



Легкие цепи:

- пара щелочных (17 кДа) – влияют на подвижность головки
- пара регуляторных (20 кДа) – регулируют АТФ-азную активность миозина

## Строение головки миозина



АТФ-связывающий центр

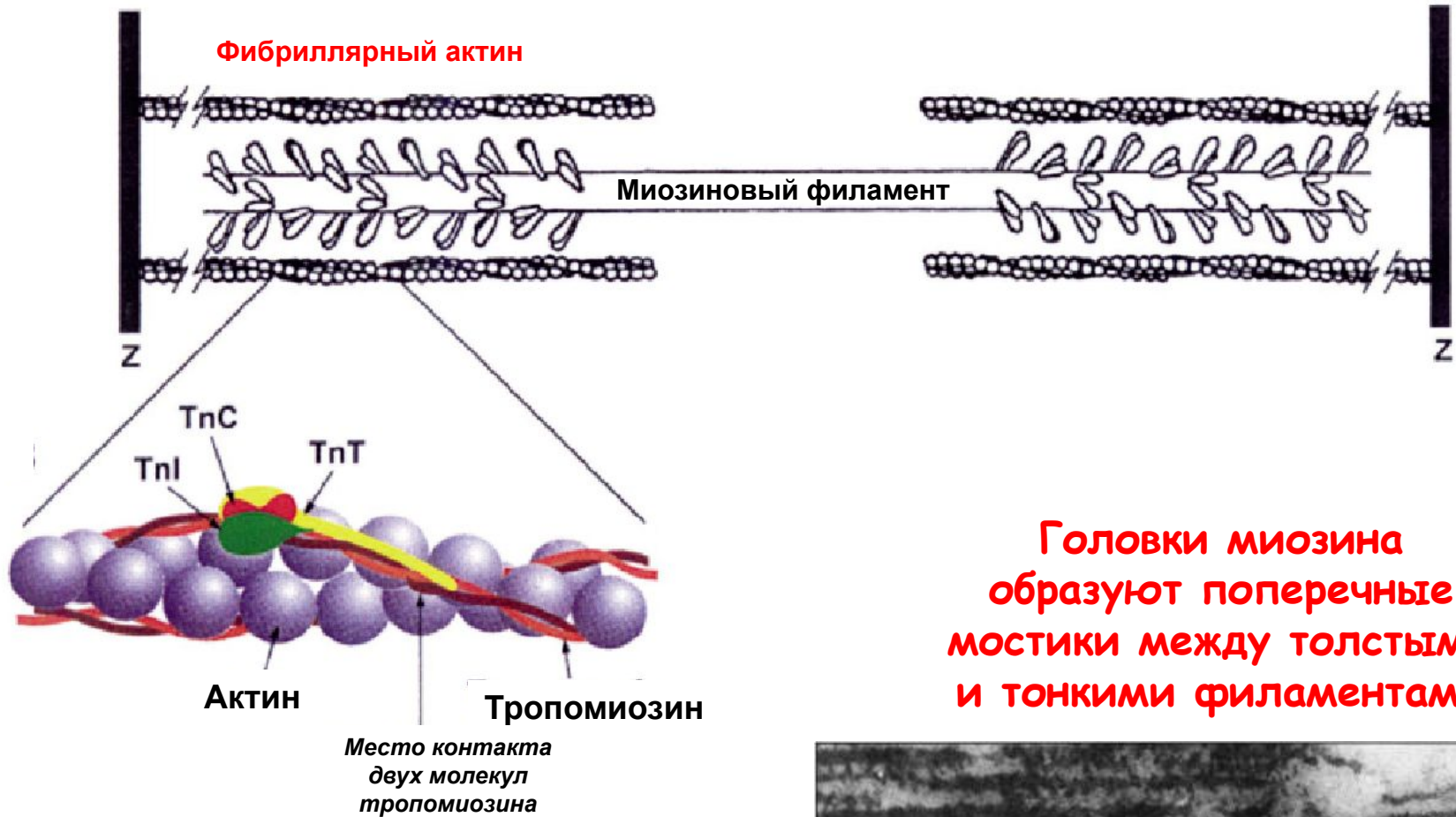
Актин-связывающий центр

Щель (“пасть”),  
разделяющая две “челюсти”  
актин-связывающего центра

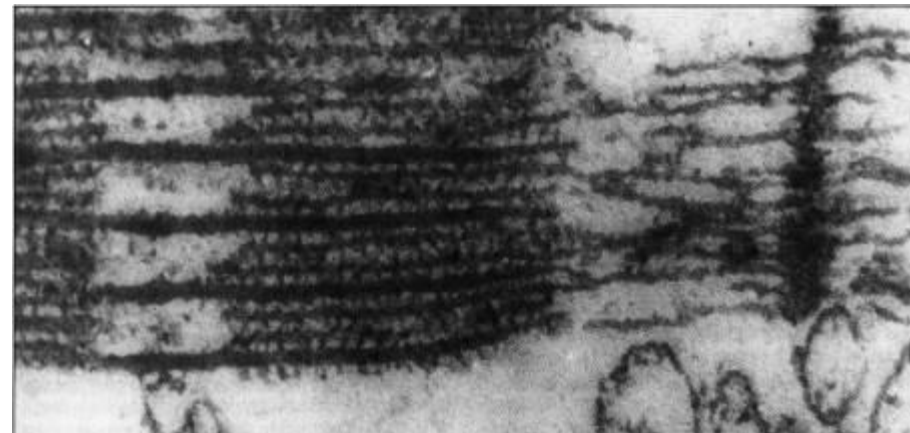




# Строение тонкого филамента



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



**Тропонин T (TnT) – крепится к тропомиозину**

**Тропонин I (TnI) – ингибирует взаимодействие актина и миозина**

**Тропонин C (TnC) – связывает  $Ca^{2+}$**

# Теория скольжения нитей:

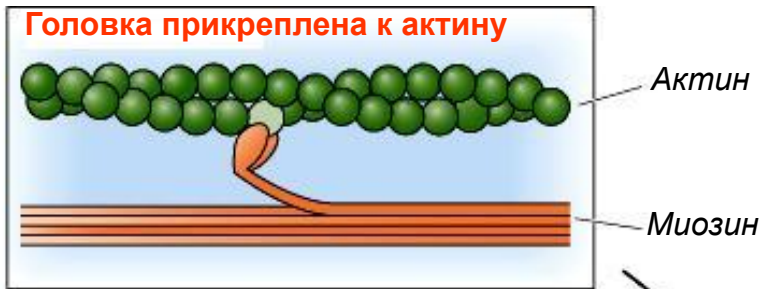
во время сокращения мышцы длина толстых и тонких филаментов не изменяется, происходит их перемещение (скольжение) друг относительно друга



Теория скольжения нитей была выдвинута на основании двух независимых наблюдений

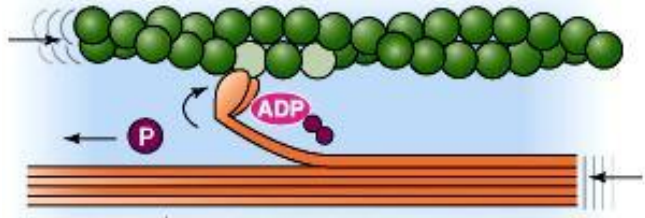
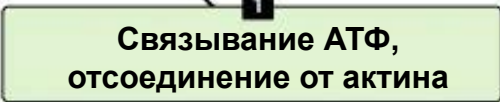
- **Andrew Huxley and Rolf Niedergerke**  
(Nature 173, 971-973 (22 May 1954)),  
световая микроскопия: во время сокращения происходит сужение I-дисков, тогда как ширина А-дисков не изменяется
- **Hugh E. Huxley and Jean Hanson**  
(Nature 173, 973-976 (22 May 1954)),  
электронная микроскопия: во время сокращения длина толстых и тонких филаментов не изменяется

# Цикл работы головки миозина

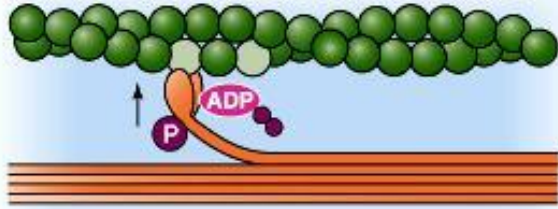


В отсутствие АТФ развивается **ригор** («трупное оченение»)

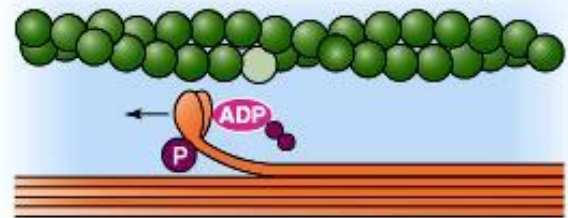
## РАБОЧИЙ ХОД



## Состояние поперечного мостика

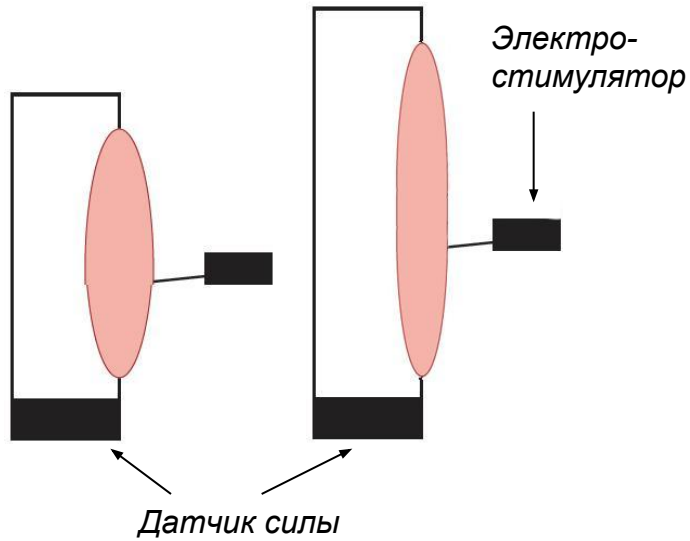


## «Заряженное» состояние



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

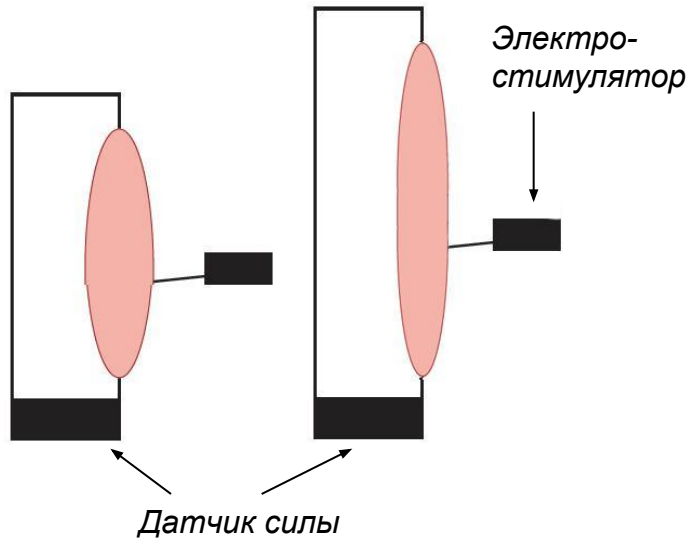
Измерение силы  
сокращения мышцы в  
изометрическом режиме



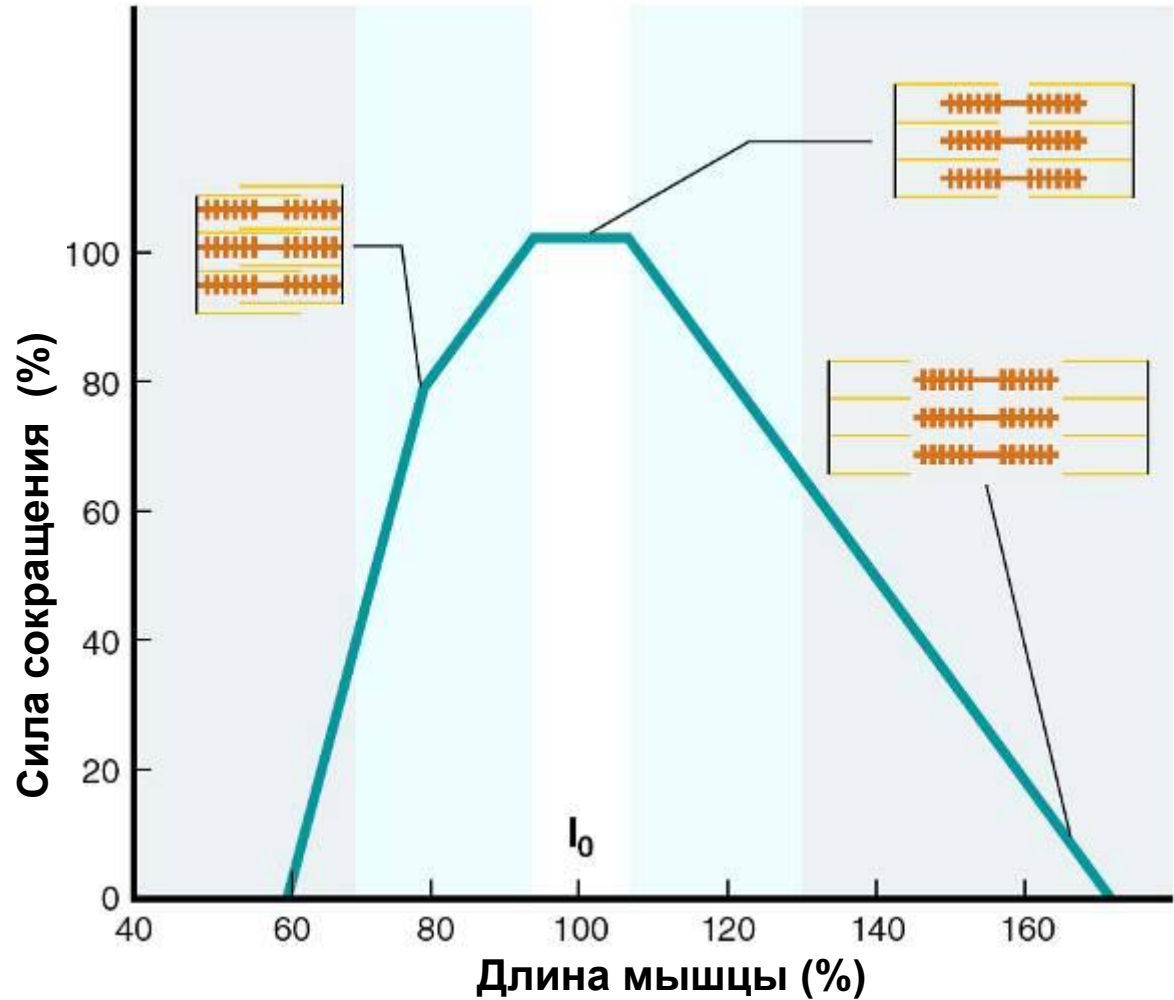


# Сила сокращения скелетной мышцы зависит от длины саркомеров (степени перекрытия актиновых и миозиновых филаментов)

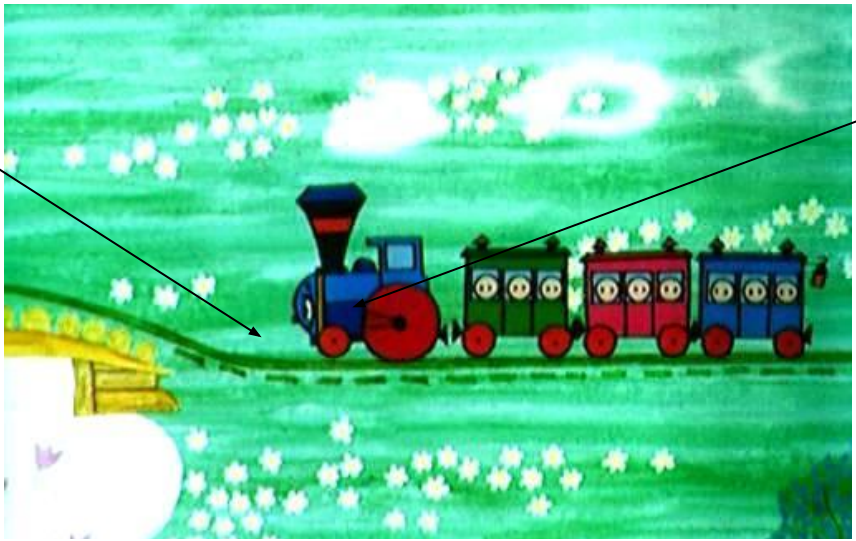
Измерение силы  
сокращения мышцы в  
изометрическом режиме



Максимальная  
сила при  
«оптимальной»  
длине мышцы



Актин = «рельсы»



Миозиновый мотор  
КПД 50-80%

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

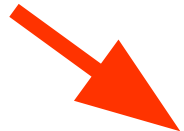
## Основные пути $Ca^{2+}$ -зависимой активации актомиозинового взаимодействия



### «Актиновый путь»:

для взаимодействия надо освободить актиновые рельсы, по которым едет паровоз

$Ca^{2+}$ : взаимодействие с тропонин-тропомиозиновым комплексом (скелетная и сердечная мышца)

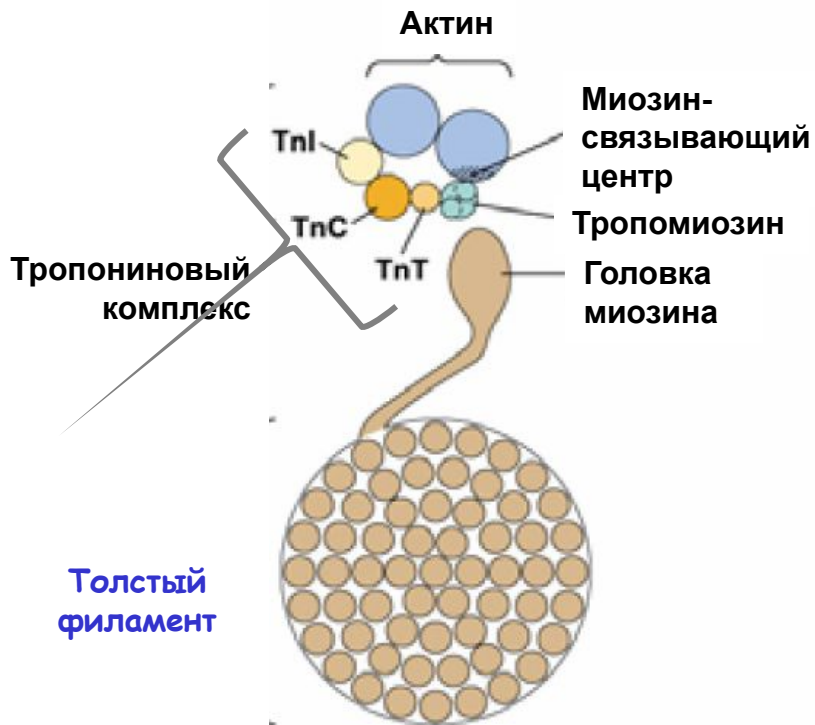


### «Миозиновый путь»:

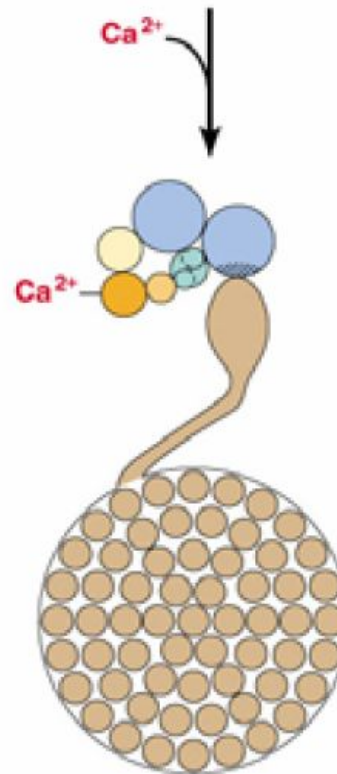
для взаимодействия надо запустить миозиновый мотор

$Ca^{2+}$ : активация киназы легких цепей миозина - фосфорилирование регуляторных легких цепей (гладкая мышца)

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



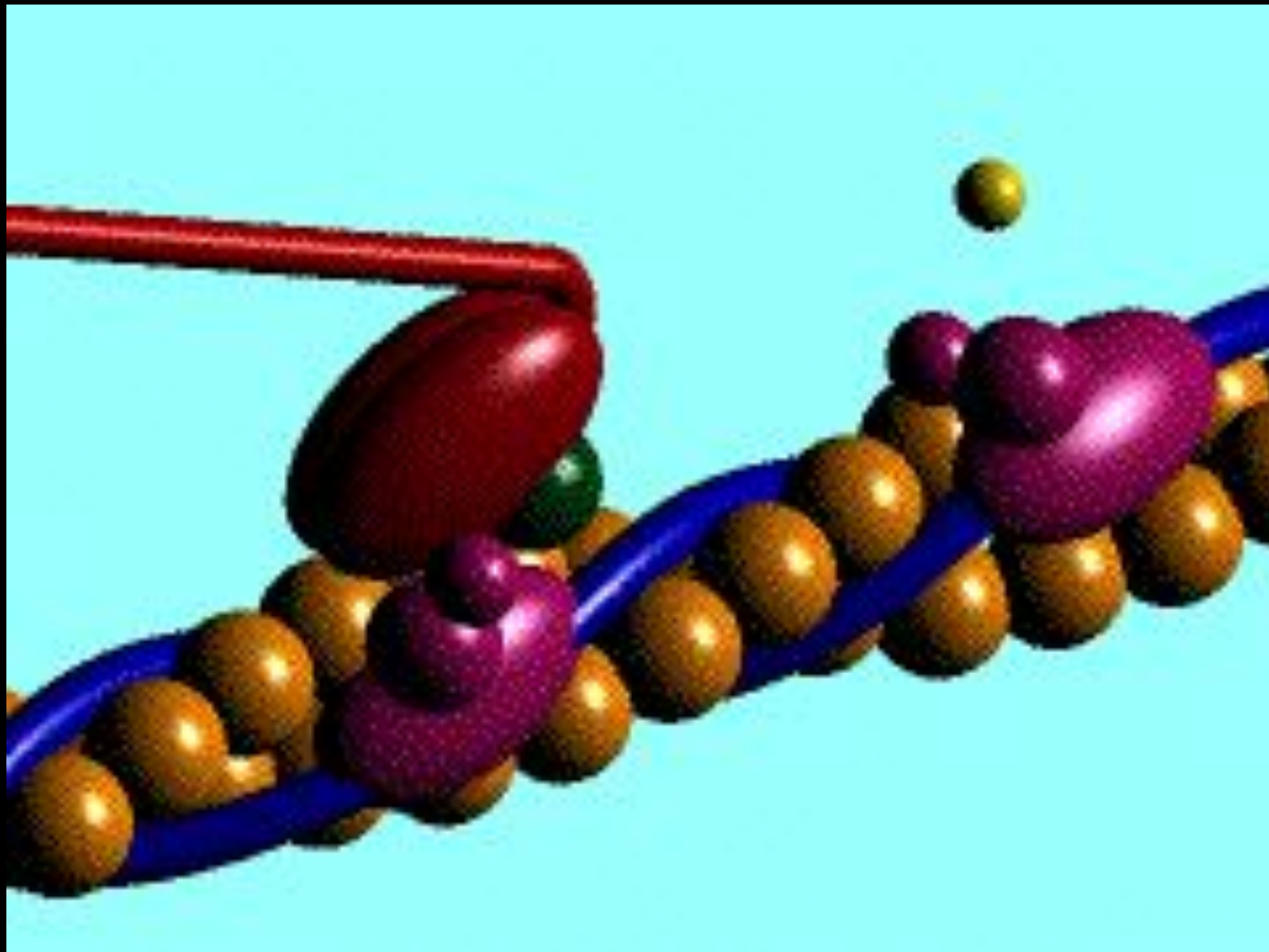
Низкая концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  ( $<10^{-8}$  M)



При повышении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$



Зависимость между концентрацией кальция в цитоплазме и силой, развиваемой мышечным волокном





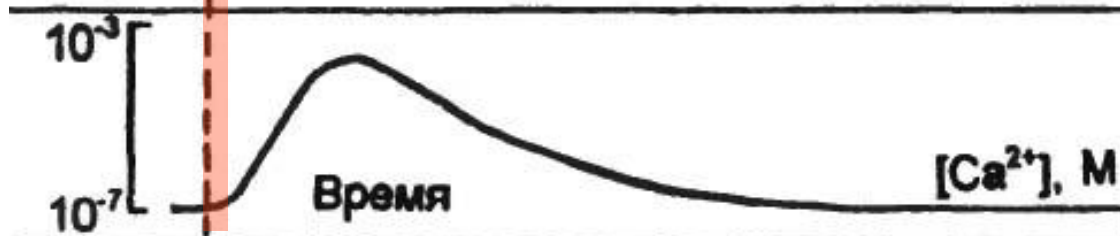
# Электромеханическое сопряжение в скелетной мышце

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

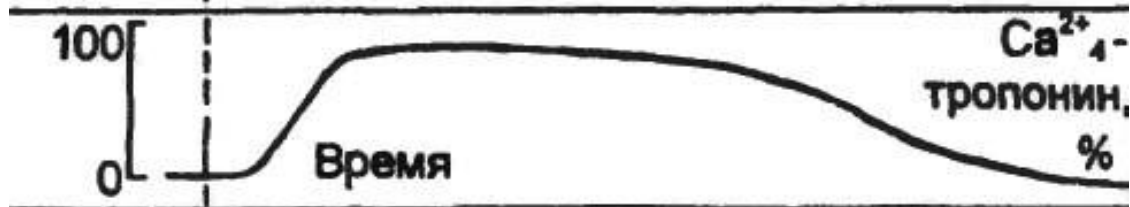
1. Потенциал действия



2. Повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$



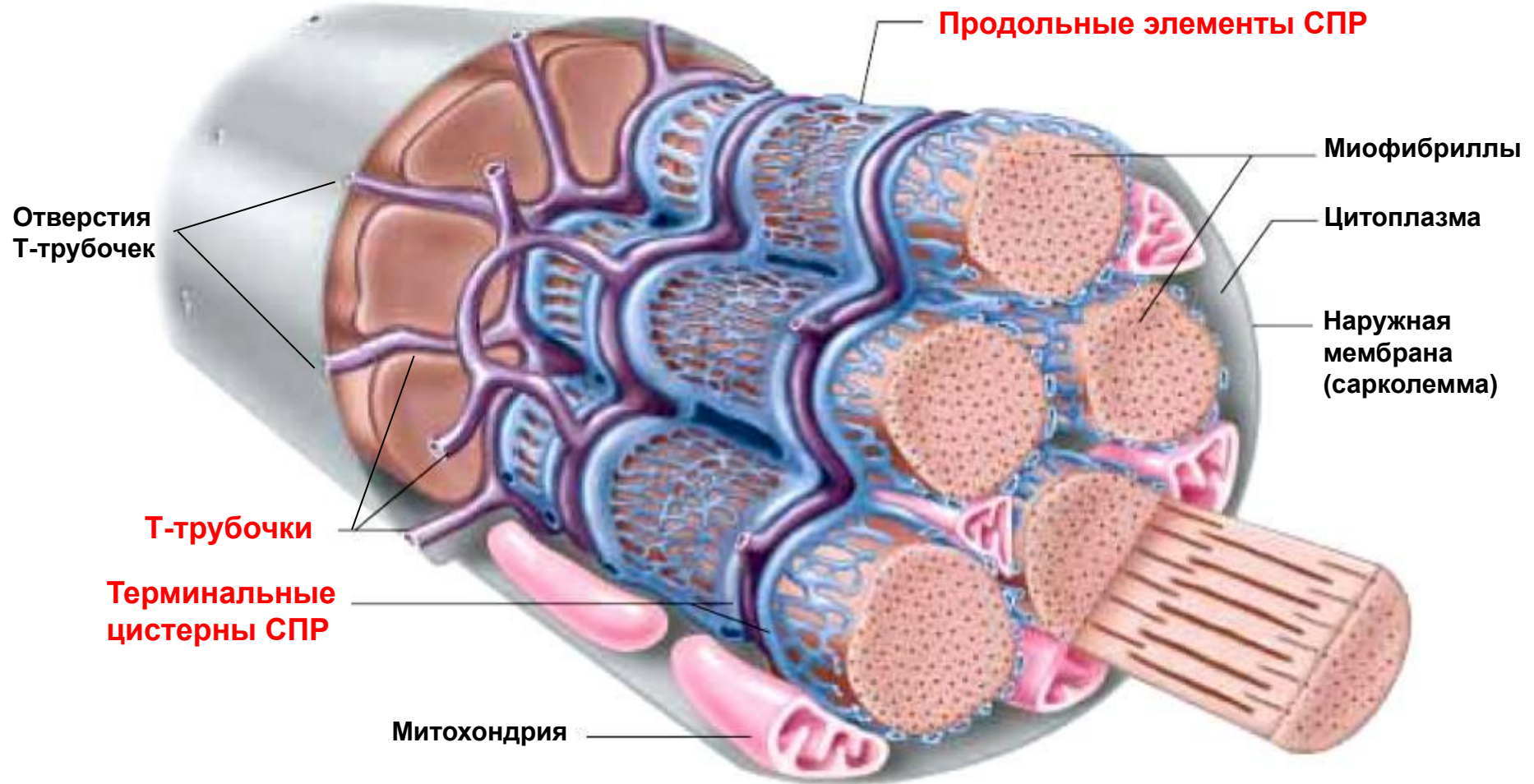
3. Связывание  $\text{Ca}^{2+}$  с тропонином



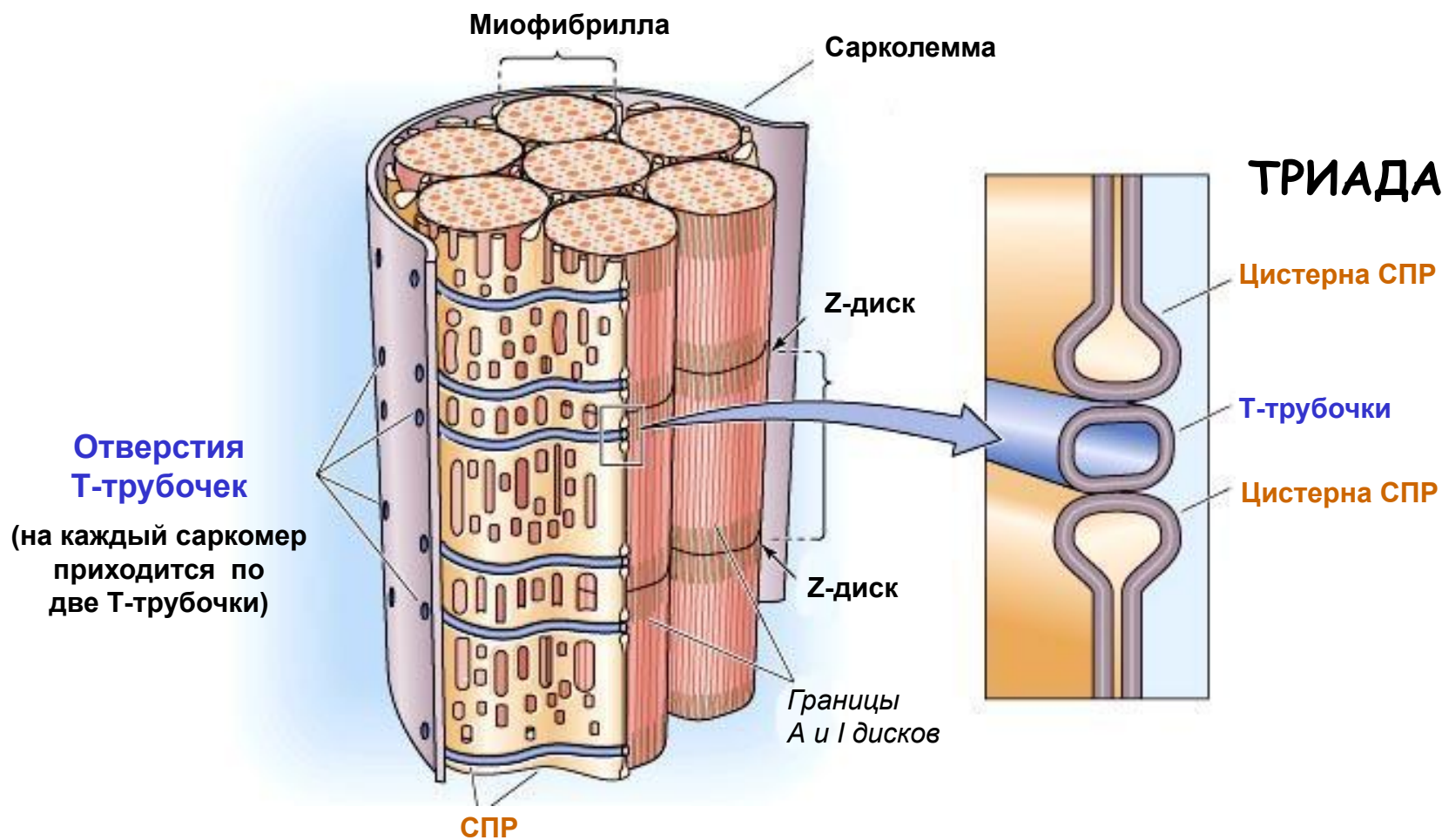
4. Сокращение



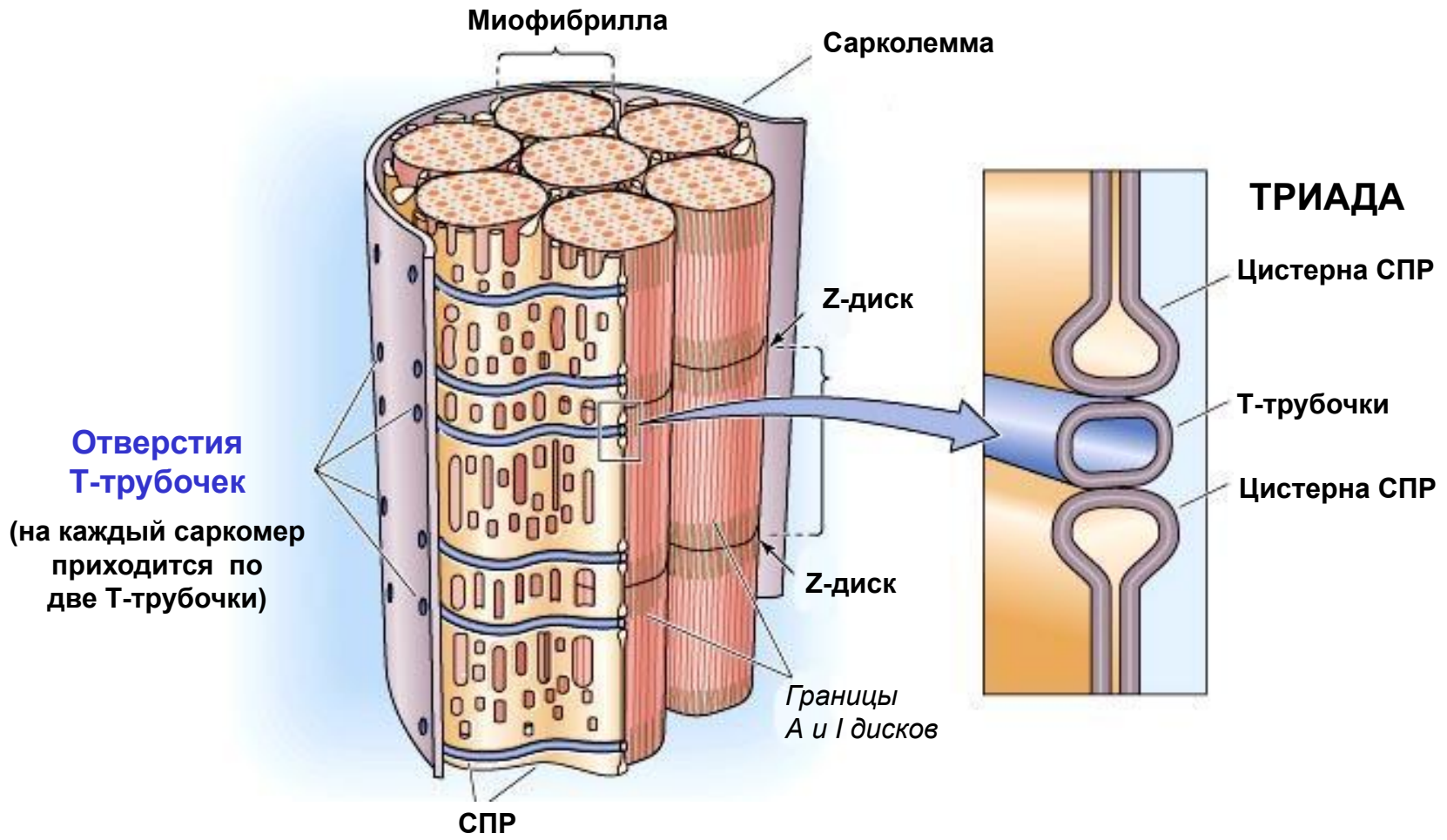
Потенциал действия распространяется вглубь мышечного волокна по поперечным трубочкам (Т-трубочки) и запускает высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума (СПР)



# 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:

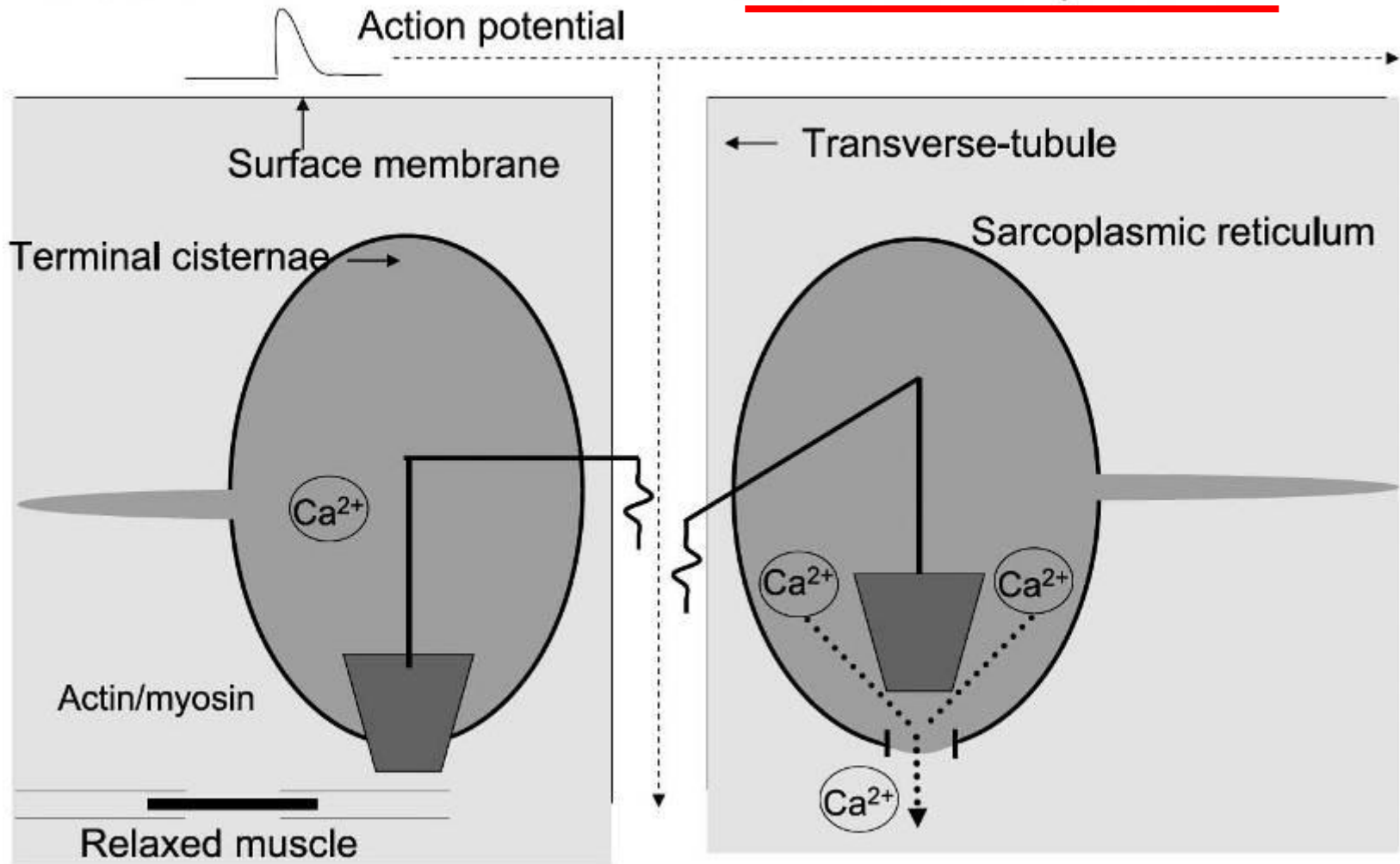
- **электрическая** (ПД «перепрыгивает» с Т-трубочки на цистерну СПР) ;
- **химическая** (сигнал передается с помощью химического посредника);
- **механическая** (сигнал передается путем механического взаимодействия белковых молекул, расположенных в мембране Т-трубочки и в мембране СПР)



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

At rest

After action potential



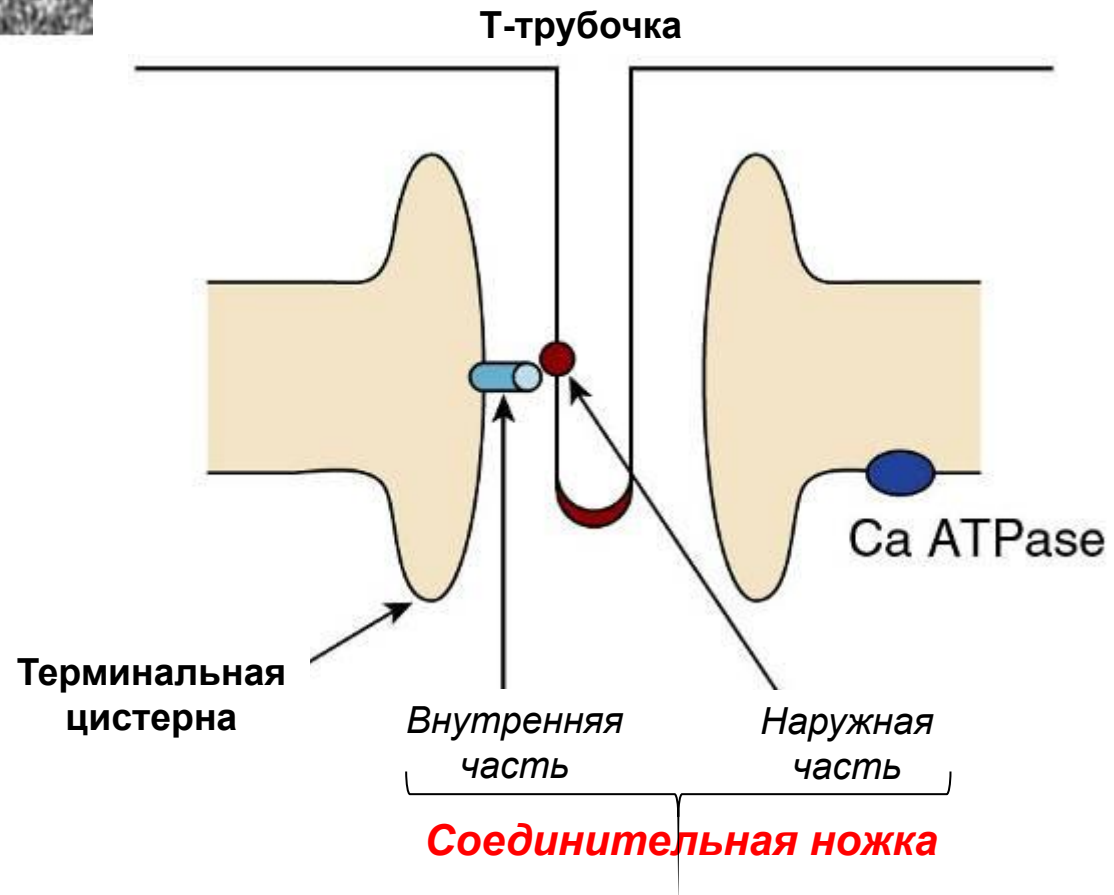
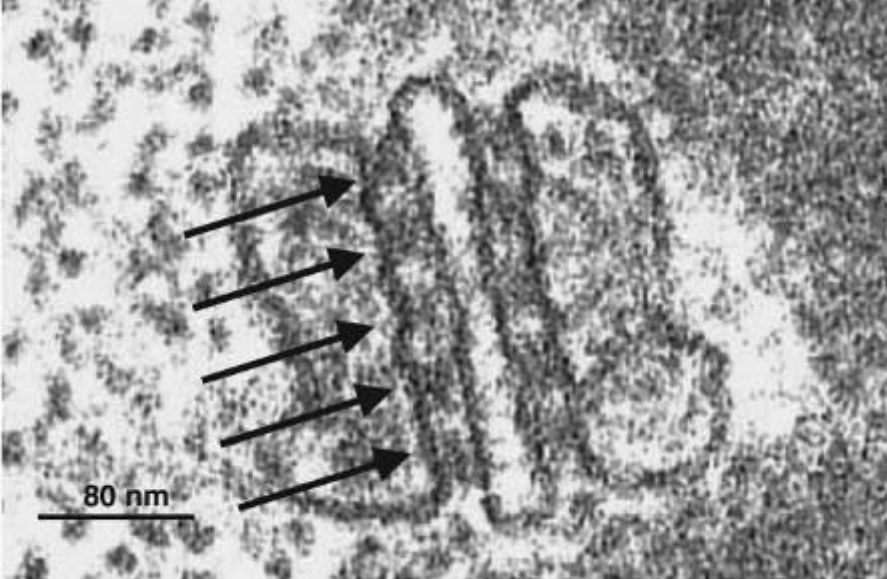
**Fig. 2** A model for the mechanical mechanism of excitation-contraction coupling in skeletal muscle developed in the 1970s. The position of a lever that extended from the t-tubule to the terminal cisternae was changed in a way that a plug is removed from

AF Dulhunty

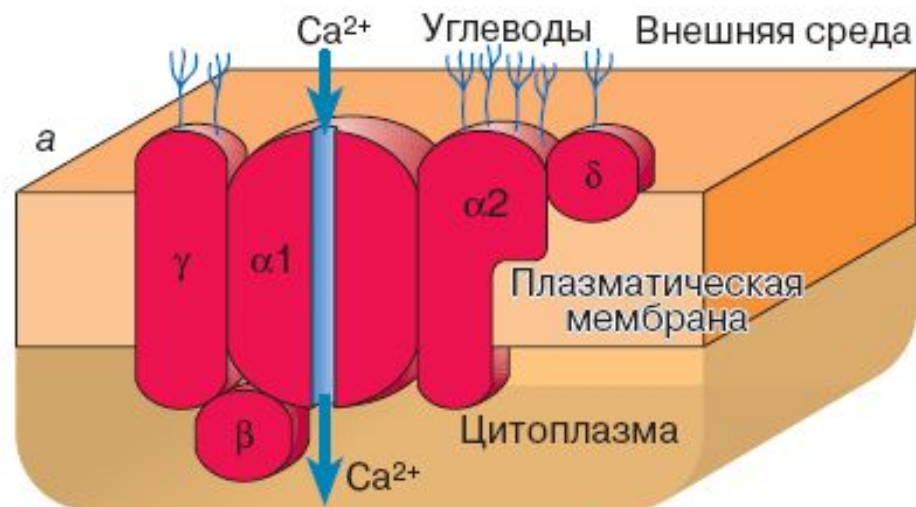
**EXCITATION-CONTRACTION COUPLING FROM  
THE 1950s INTO THE NEW MILLENNIUM**

*Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2006) 33, 763–772

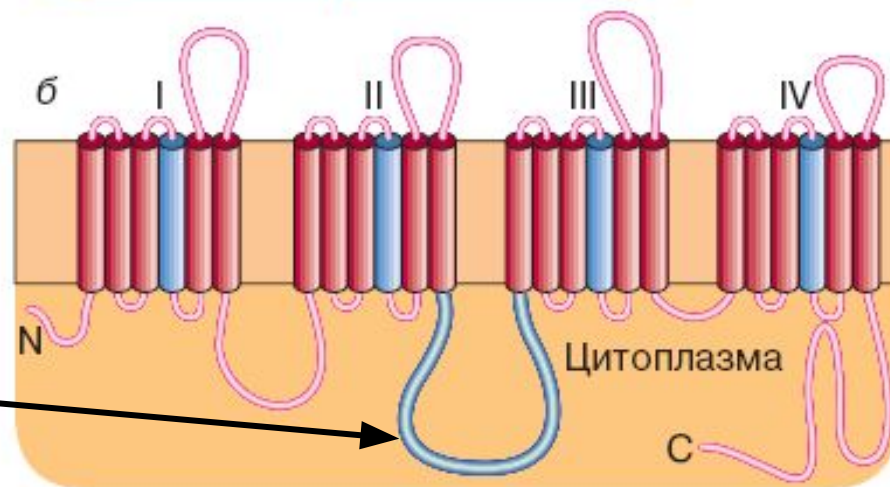
## Соединительные ножки между мембранами Т-трубочки и СПР



**«Наружная» часть ножки –  
ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЙ  
РЕЦЕПТОР (потенциал-  
управляемый кальциевый  
канал L-типа)**



Цитоплазматическая петля,  
формирующая ножку («foot»), которая и  
является сенсором напряжения,  
взаимодействующим с белком в  
мембране СПР (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)

# Классификация потенциал-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов

**Table 1.** Subunit composition and function of Ca<sup>2+</sup> channel types

Ca <sup>2+</sup> current type	α1 Subunits	Specific blocker	Principal physiological functions	Inherited diseases
L	Ca <sub>v</sub> 1.1	DHPs	<u>Excitation-contraction coupling in skeletal muscle</u> , regulation of transcription	Hypokalemic periodic paralysis
	Ca <sub>v</sub> 1.2	DHPs	<u>Excitation-contraction coupling in cardiac and smooth muscle</u> , endocrine secretion, neuronal Ca <sup>2+</sup> transients in cell bodies and dendrites, regulation of enzyme activity, regulation of transcription	Timothy syndrome: cardiac arrhythmia with developmental abnormalities and autism spectrum disorders
	Ca <sub>v</sub> 1.3	DHPs	Endocrine secretion, cardiac pacemaking, neuronal Ca <sup>2+</sup> transients in cell bodies and dendrites, auditory transduction	
N	Ca <sub>v</sub> 1.4	DHPs	Visual transduction	Stationary night blindness
	Ca <sub>v</sub> 2.1	ω-CTx-GVIA	Neurotransmitter release, Dendritic Ca <sup>2+</sup> transients	
P/Q	Ca <sub>v</sub> 2.2	ω-Agatoxin	Neurotransmitter release, Dendritic Ca <sup>2+</sup> transients	Familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia
R	Ca <sub>v</sub> 2.3	SNX-482	Neurotransmitter release, Dendritic Ca <sup>2+</sup> transients	
T	Ca <sub>v</sub> 3.1	None	Pacemaking and repetitive firing	
	Ca <sub>v</sub> 3.2		Pacemaking and repetitive firing	Absence seizures
	Ca <sub>v</sub> 3.3			

Abbreviations: DHP, dihydropyridine; ω-CTx-GVIA, ω-conotoxin GVIA from the cone snail *Conus geographus*; SNX-482, a synthetic version of a peptide toxin from the tarantula *Hysteroecrates gigas*.



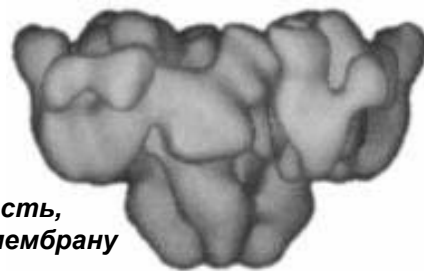
**«Внутренняя» часть ножки –  
РИАНОДИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР (RиP)  
(кальциевый канал  
саркоплазматического ретикулума)**



*Rynia speciosa*

Трехмерная модель RиP,  
построенная по данным  
электронной микроскопии

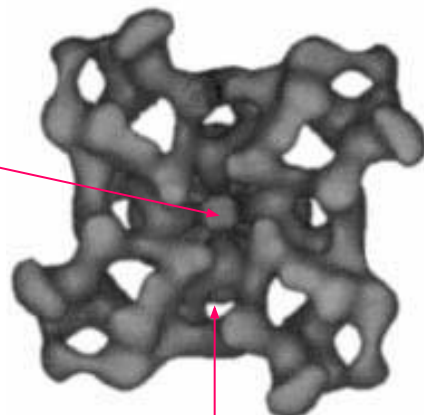
Цитоплазматический  
домен



Вид сбоку

Гидрофобная часть,  
погруженная в мембрану  
СПР

Центральный  
ионопроводящий  
канал



Вид со  
стороны  
цитоплазмы

Радиальный  
ионопроводящий канал  
(в молекуле RиP  
**четыре**  
таких канала)

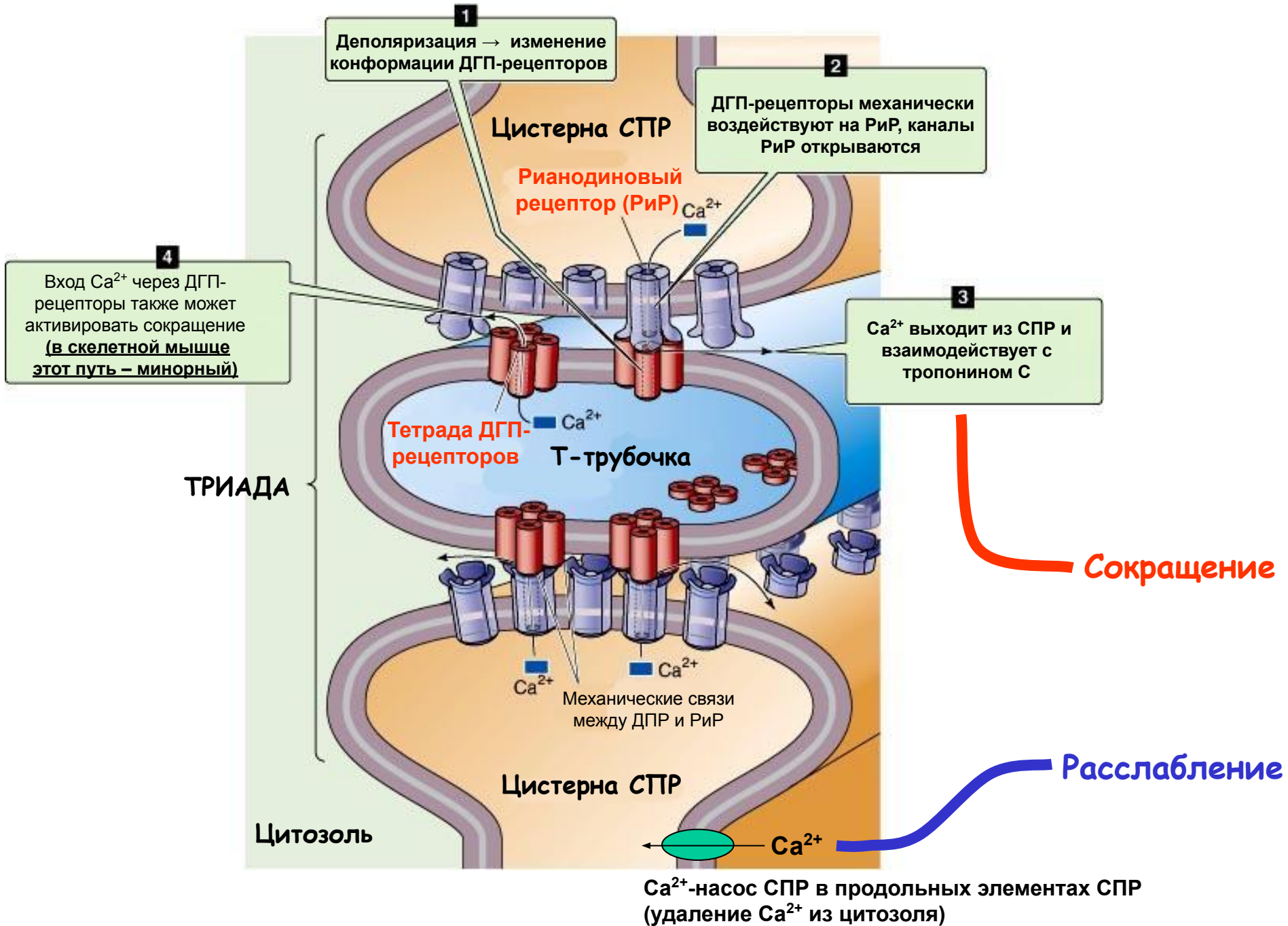
**RиP активизируется:**

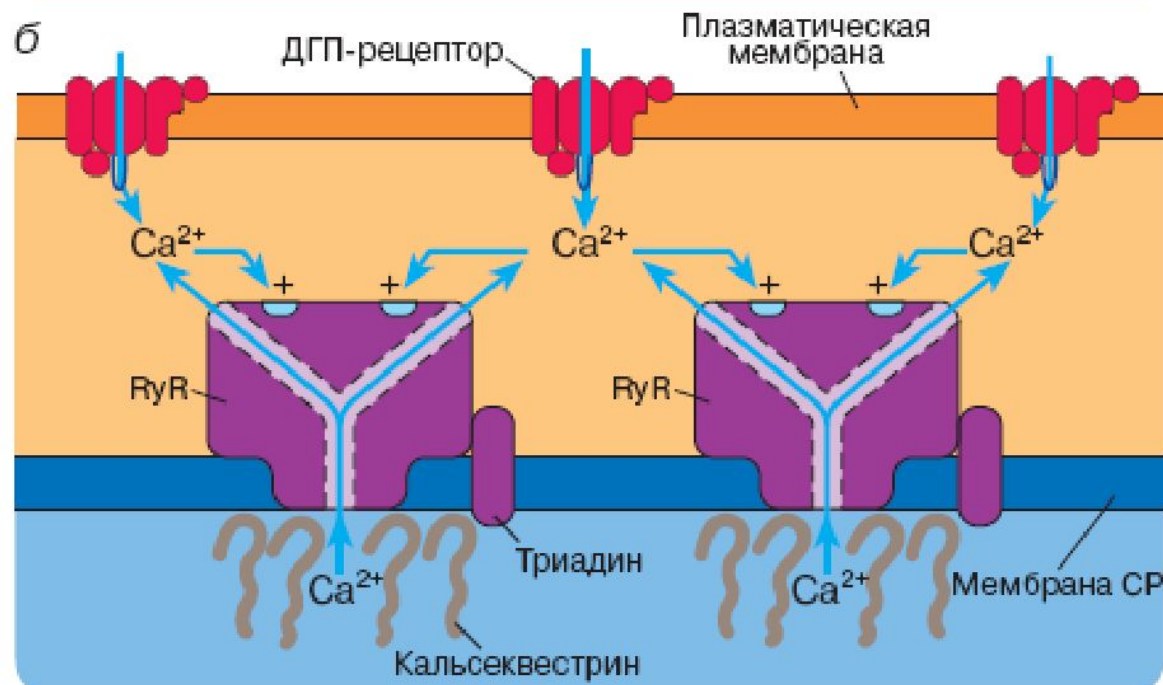
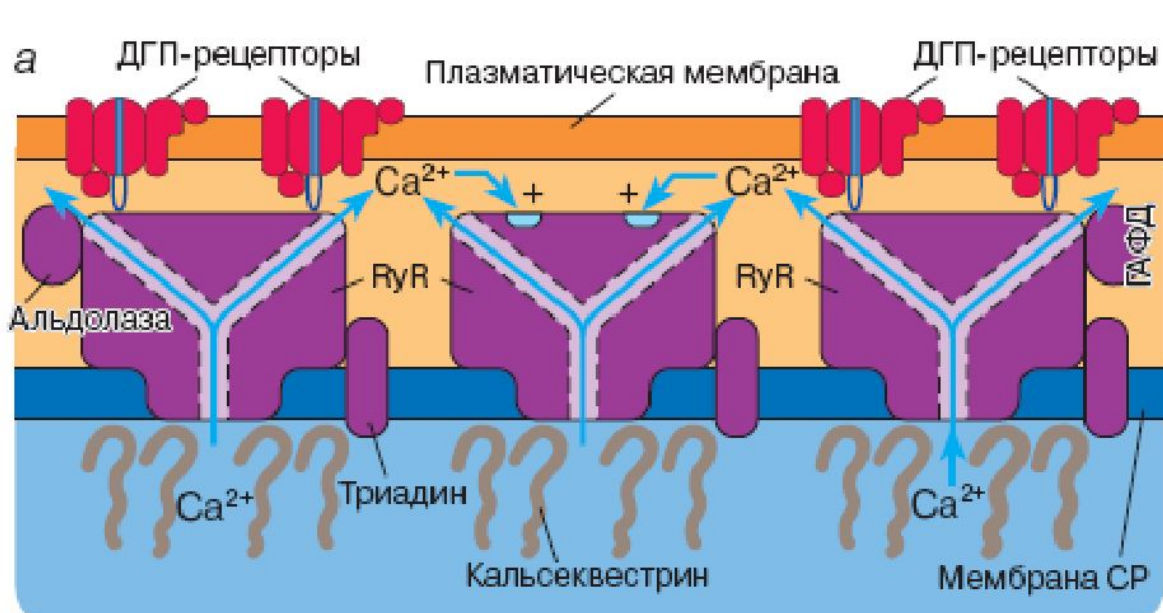
**Ca<sup>2+</sup> (в низких – микромолярных - концентрациях),  
АТФ, кофеином, жирными кислотами,  
рианодином (в низкой концентрации).**

**RиP инактивируется:**

**Ca<sup>2+</sup> (в высоких – миллимолярных - концентрациях),  
рианодином (в высокой концентрации).**

# Основные этапы электромеханического сопряжения в скелетной мышце





## Активация рианодиновых рецепторов в скелетной мышце

Часть рианодиновых рецепторов (RyR) механически связана с тетрадой ДГП-рецепторов

«Свободные» RyR активируются ионами Ca<sup>2+</sup>

*Быстрая передача команды к сокращению*

## в сердечной мышце

Нет механической связи между RyR и ДГП-рецепторами.

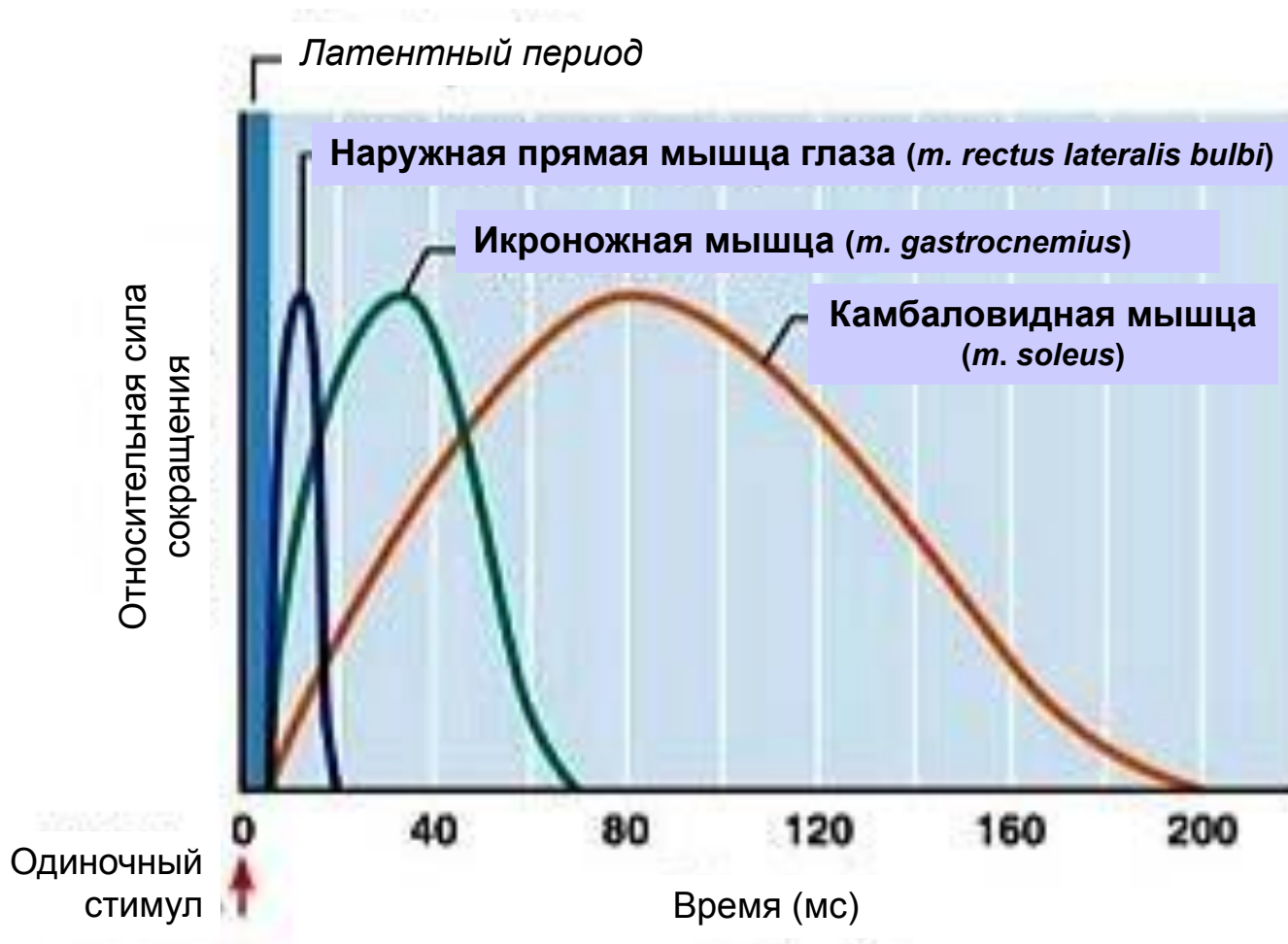
Все RyR активируются Ca<sup>2+</sup>, которые входят в клетку через ДГП-рецепторы («триггерный» Ca<sup>2+</sup>)

*Медленная передача команды к сокращению*

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



## Разные мышцы человека существенно различаются по динамике одиночного сокращения



# Типы мышечных волокон у позвоночных

Мышечные  
волокна

Тонические  
(у млекопитающих их  
почти нет)

**Фазические**

**Медленные**  
тип I

**Быстрые**  
тип IIА

**Быстрые**  
тип IIХ (2D/Х)

**Быстрые**  
тип IIВ

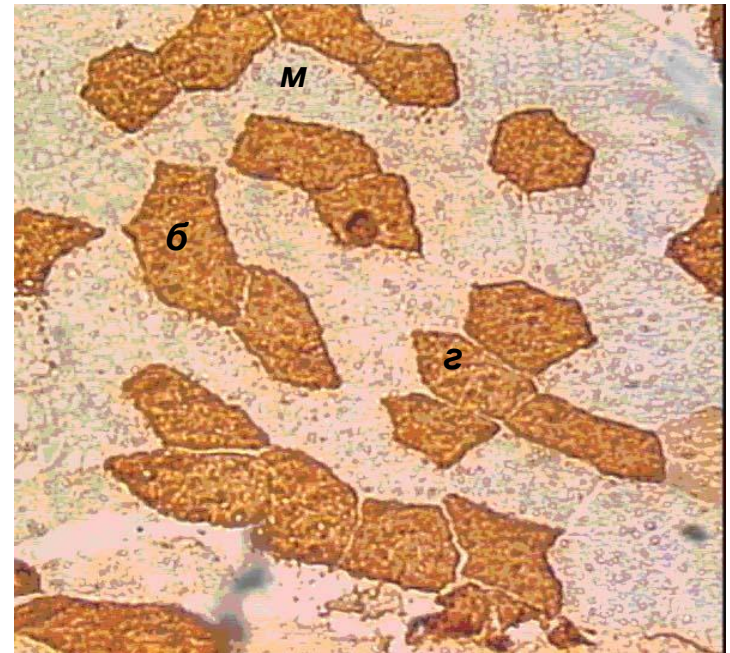
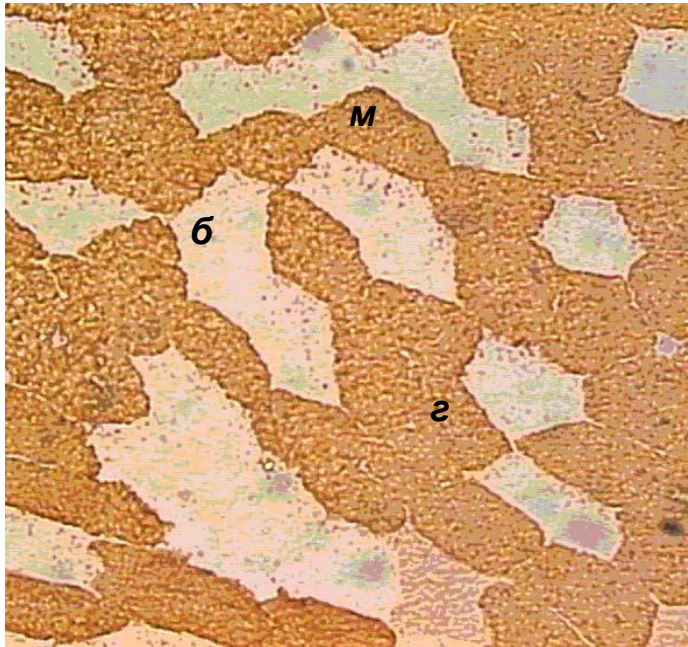
- Не генерируют ПД
- Имеют полисинаптическую иннервацию
- Отвечают на нервное воздействие градуальным сокращением

- Сокращению всегда предшествует ПД
- Моносинаптическая иннервация
- Сокращается все волокно в целом («все или ничего»)

У человека миозин IIВ типа не экспрессируется  
(самые быстрые волокна принадлежат к IIХ типу)



**Поперечные серийные срезы четырехглавой мышцы бедра человека, окрашенные антителами против медленных (слева) и быстрых (справа) изоформ тяжелых цепей миозина**

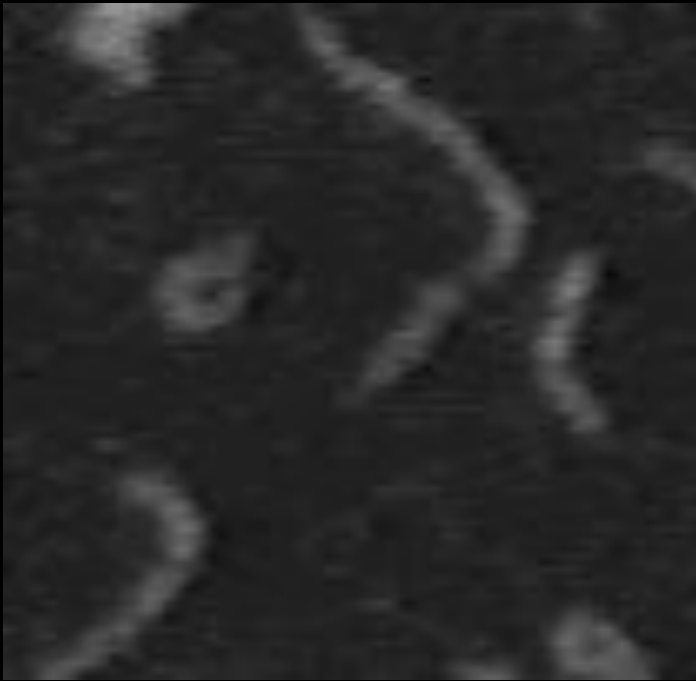
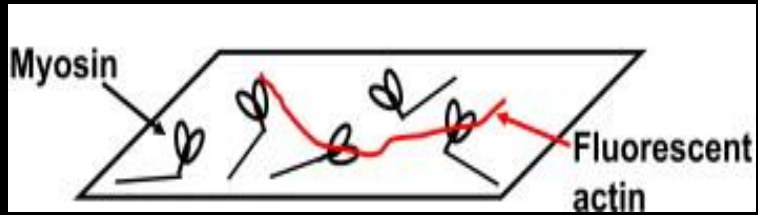


*«м» - медленное, «б» – быстрое, «г» – гибридное*

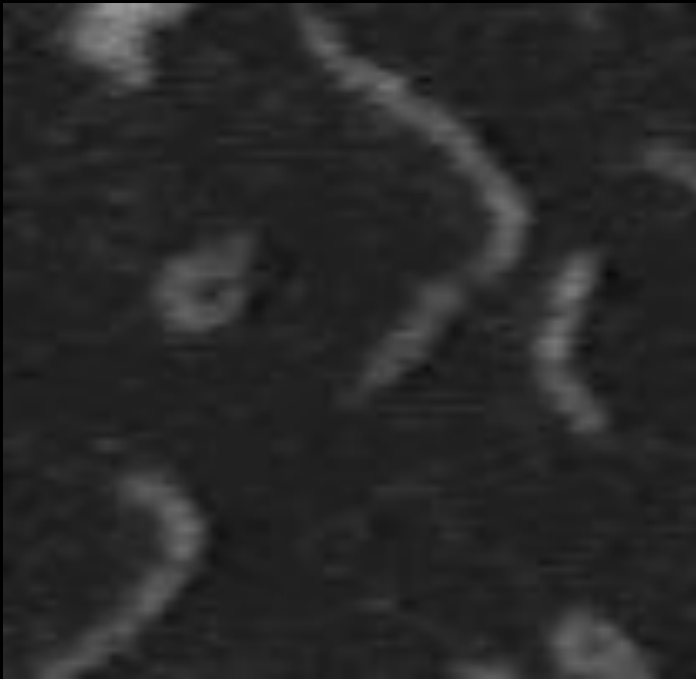
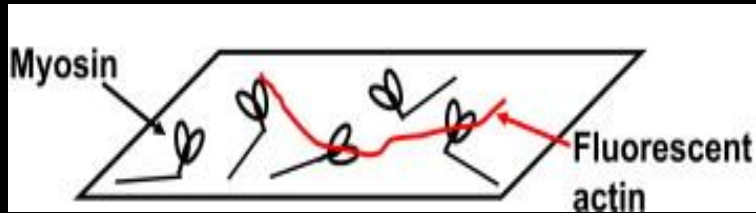
**Изоформы тяжелых цепей различаются по АТФ-азной активности (количеству молекул АТФ, расщепляемых в единицу времени), т.е. по «длительности цикла срабатывания головки миозина»**

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

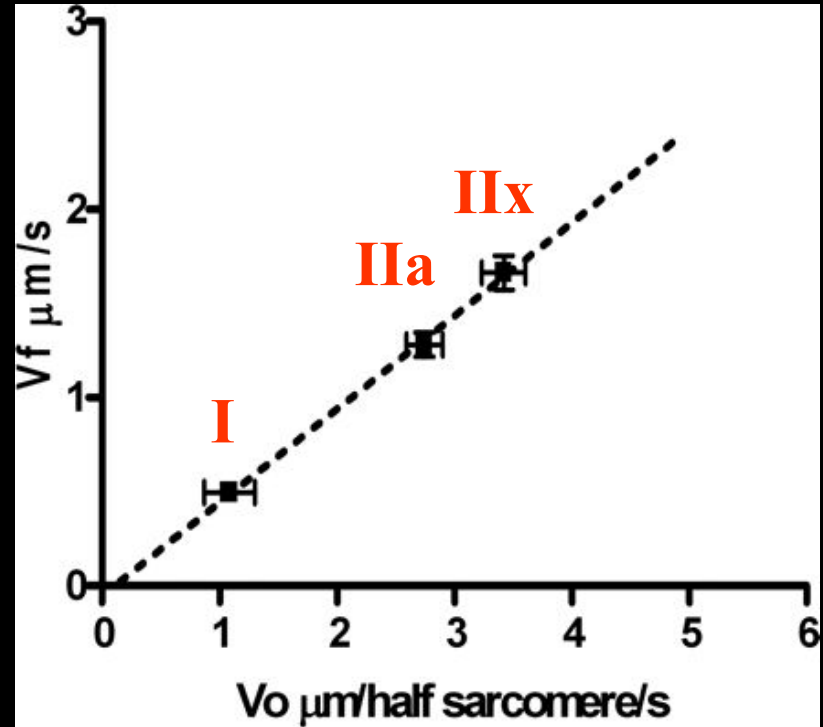
# In vitro motility system



# In vitro motility system



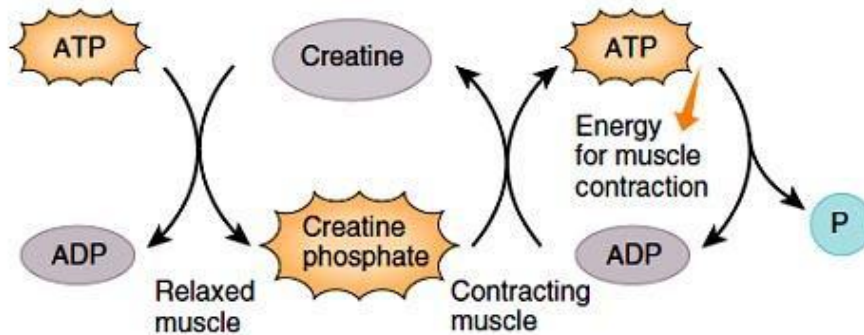
Скорость движения актиновых нитей



Максимальная скорость укорочения

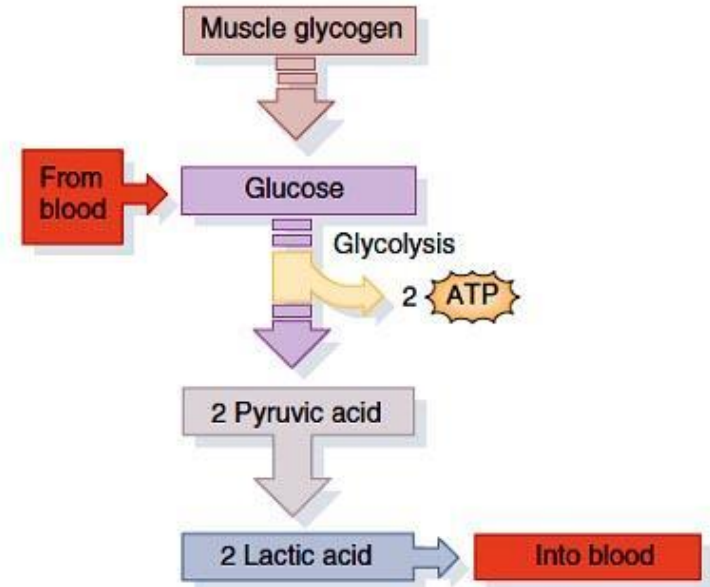
# Источники АТФ в скелетной мышце

## 1. Синтез из креатинфосфата



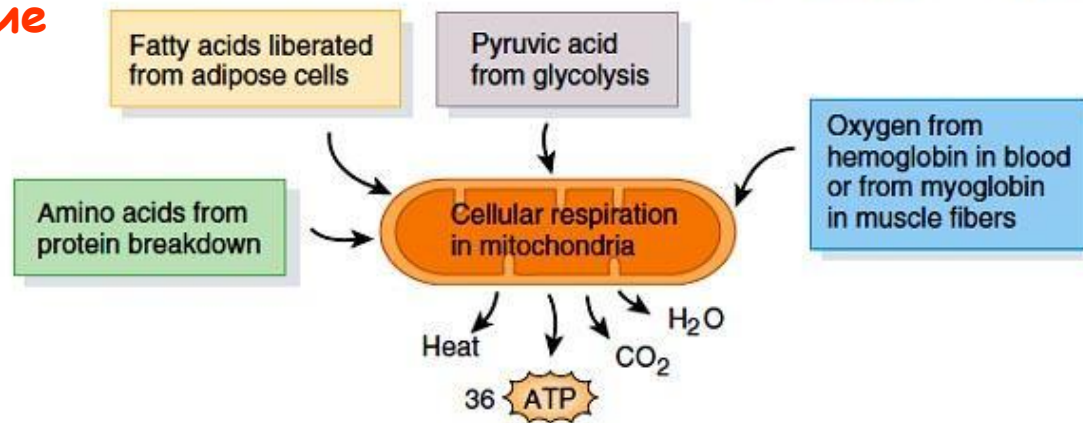
Энергообеспечение коротких сокращений (до 15 с)

## 2. Анаэробный гликолиз



Энергообеспечение сокращений длительностью 30-40 с

## 3. Окислительное фосфорилирование



Энергообеспечение длительных сокращений: минуты и часы

# Типы мышечных волокон у позвоночных

Мышечные  
волокна

Тонические  
(у млекопитающих их почти нет)

**Фазические**

**Медленные**  
оксидативные  
тип I

**Быстрые**  
оксидативные  
тип IIА

**Быстрые**  
гликолитическ  
ие  
тип IIХ (2D/Х)

**Быстрые**  
гликолитическ  
ие  
тип IIВ

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

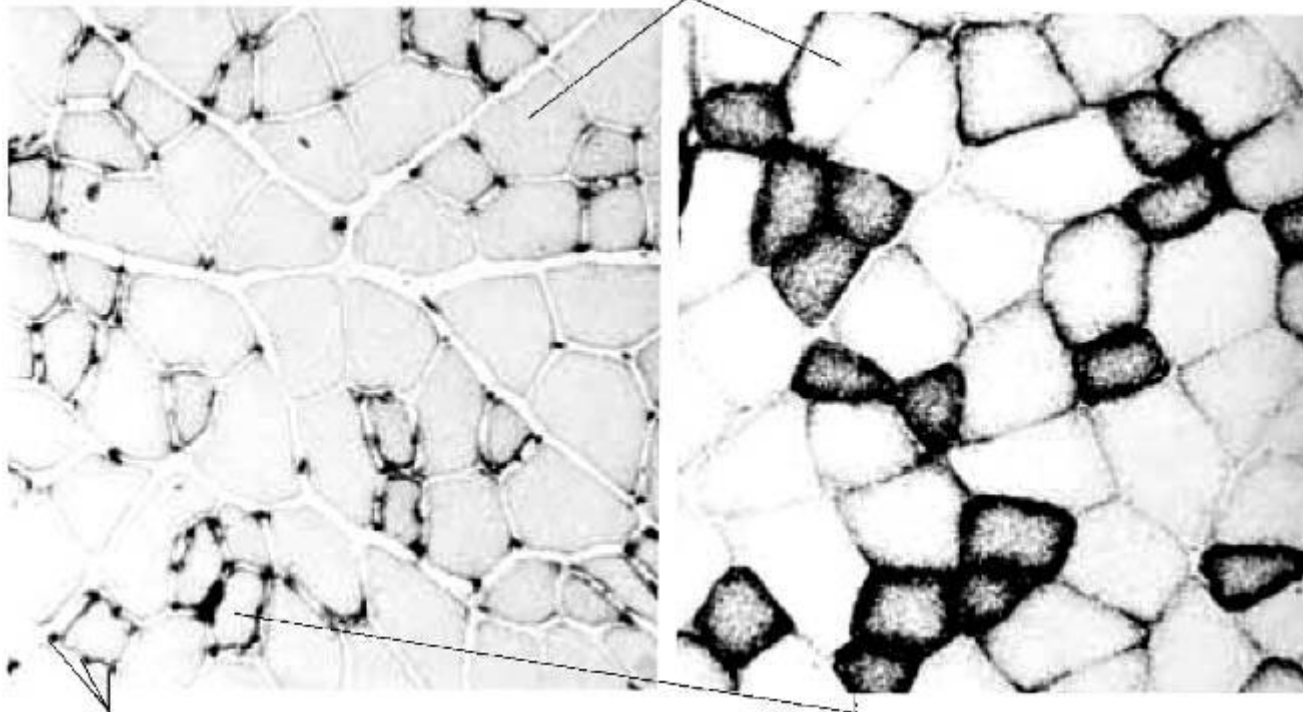
- Сокращению всегда предшествует ПД
- Моносинаптическая иннервация
- Сокращается все волокно в целом («все или ничего»)

У человека миозин IIВ типа не экспрессируется  
(самые быстрые волокна принадлежат к IIХ типу)



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

*Гистохимическое  
окрашивание  
капилляров*



**Гликолитические волокна**  
(крупные, низкая активность  
сукцинатдегидрогеназы)

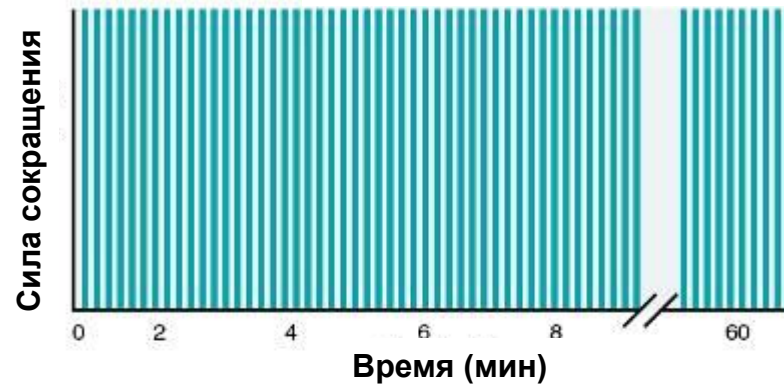
*Гистохимическое  
окрашивание на  
активность  
сукцинат-  
дегидрогеназы  
(фермент дыхательной  
цепи митохондрий)*

**Капилляры**  
(в большем количестве  
расположены около  
оксидативных волокон)

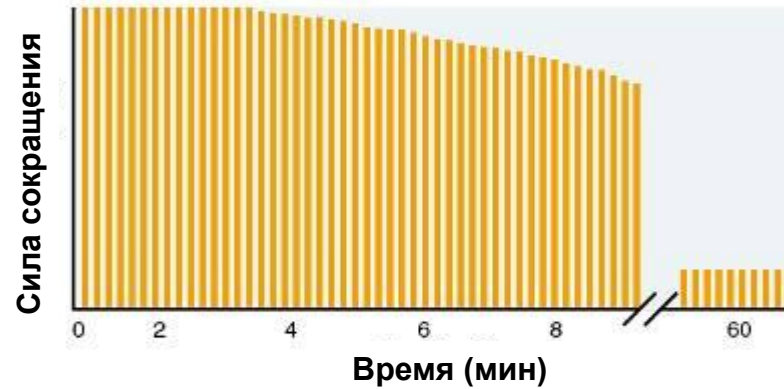
**Оксидативные волокна**  
(мельче, высокая активность  
сукцинатдегидрогеназы)

Гликолитические и оксидативные волокна различаются по устойчивости к утомлению

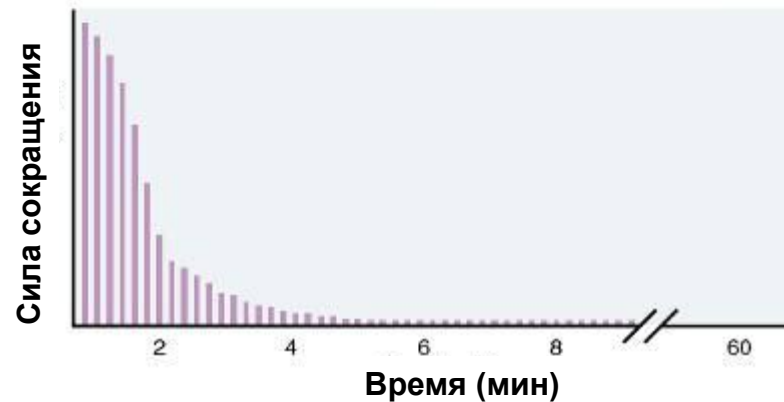
### Медленные оксидативные



### Быстрые оксидативные



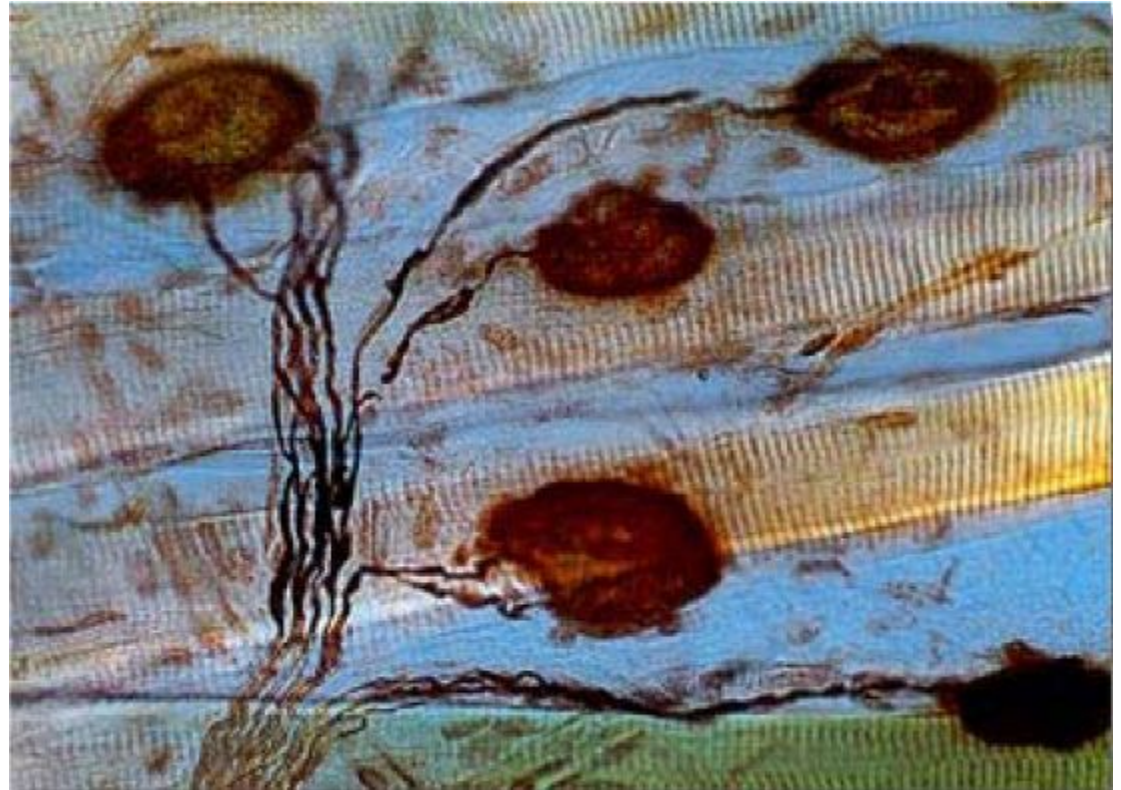
### Быстрые гликолитические



## Свойства различных типов фазических мышечных волокон

Свойства	Медленные (тип I)	Быстрые окислительные (тип IIA)	Быстрые гликолитические (тип IIB или IIX)
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



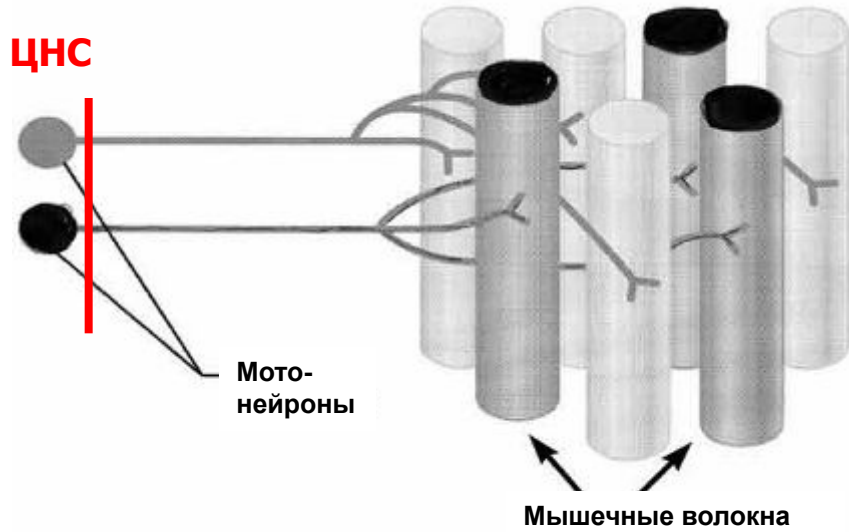
- Мышечные волокна млекопитающих имеют **моносинаптическую иннервацию**: нервно-мышечный синапс только один, он располагается ближе к центру волокна

- 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

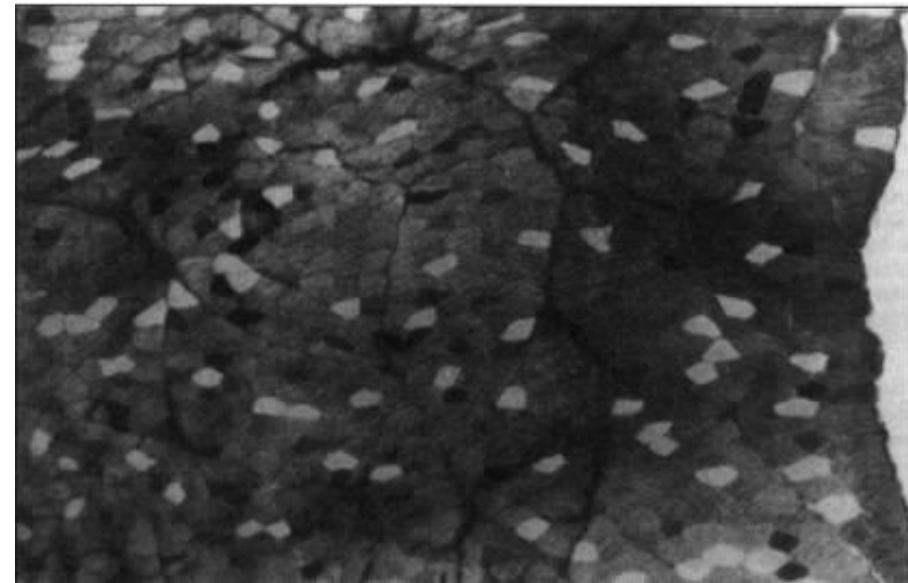


Каждая ДЕ занимает обширную территорию в толще мышцы, поскольку ее волокна расположены «вперемешку» с волокнами других ДЕ

**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 сильно различаются**  
 (в зависимости от функций этих мышц и потребностей в точной регуляции их сокращения)

	<b>Мышцы</b>	<b>Количество ДЕ в мышце</b>	<b>Количество мышечных волокон в ДЕ</b>
<i>Наружная прямая мышца глаза</i>	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**)

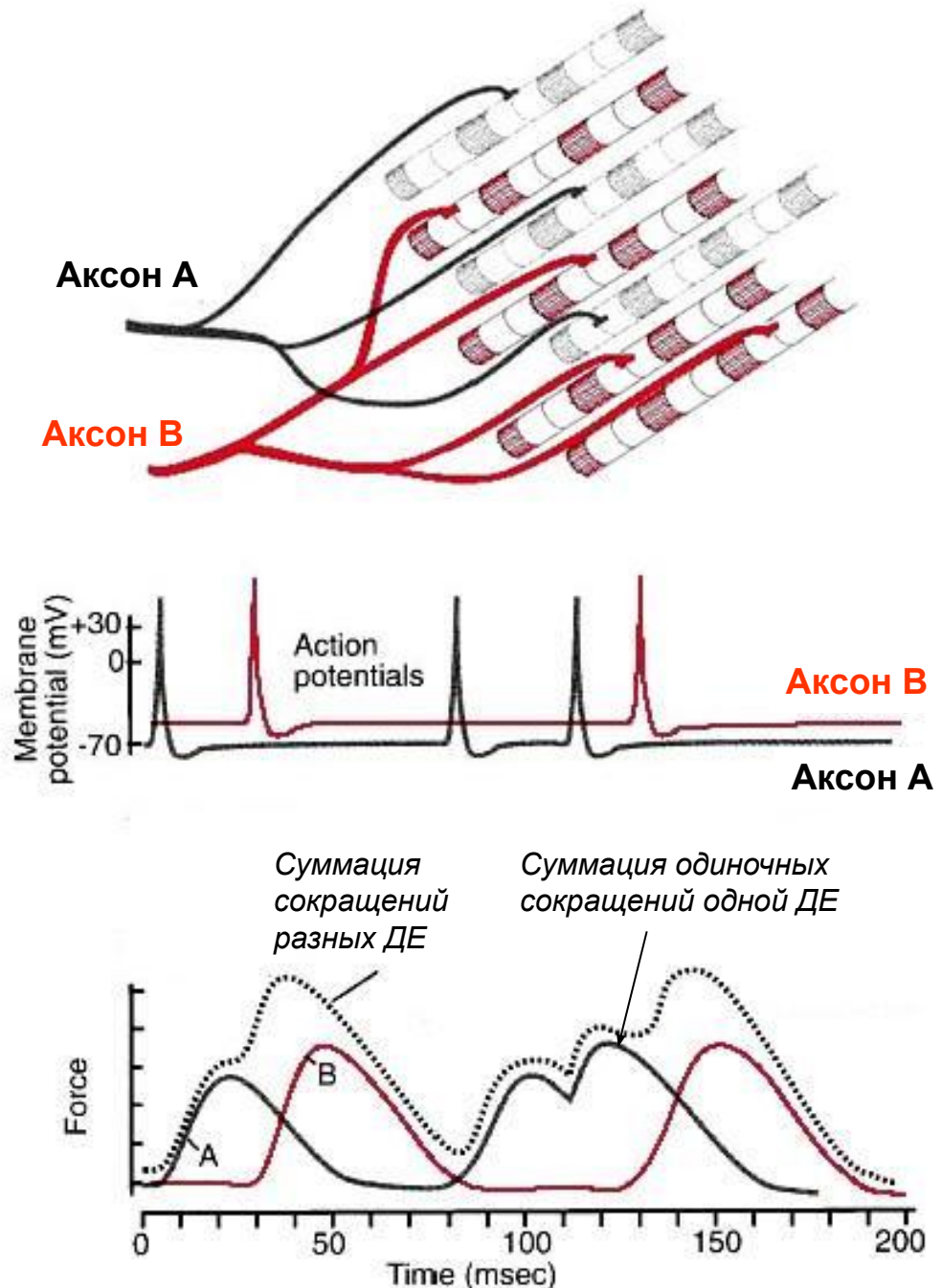
★ Длительность сокращения намного больше длительности ПД

★ 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)

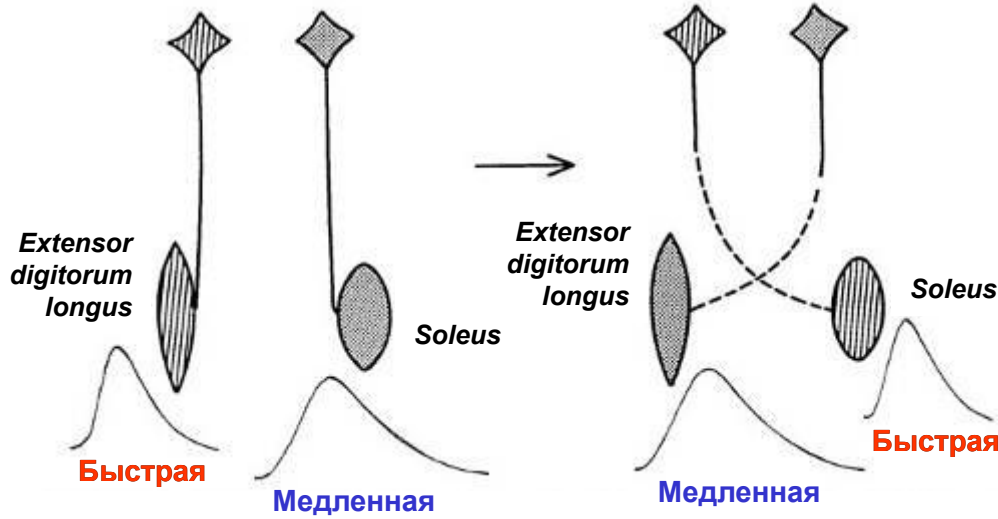
★ При утомлении мышцы длительность ее сокращения увеличивается – тетанус образуется при более низкой частоте возбуждения



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

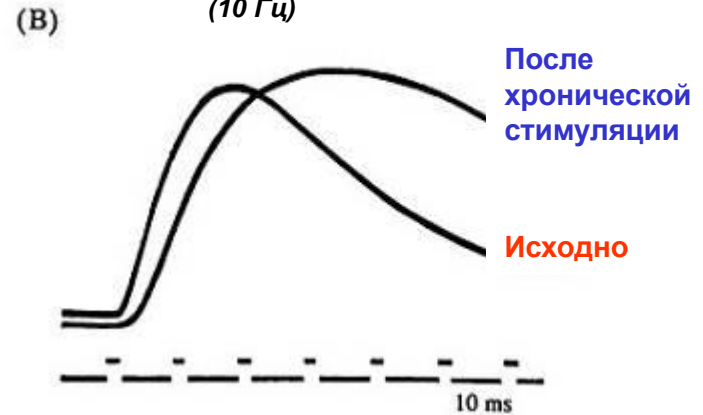
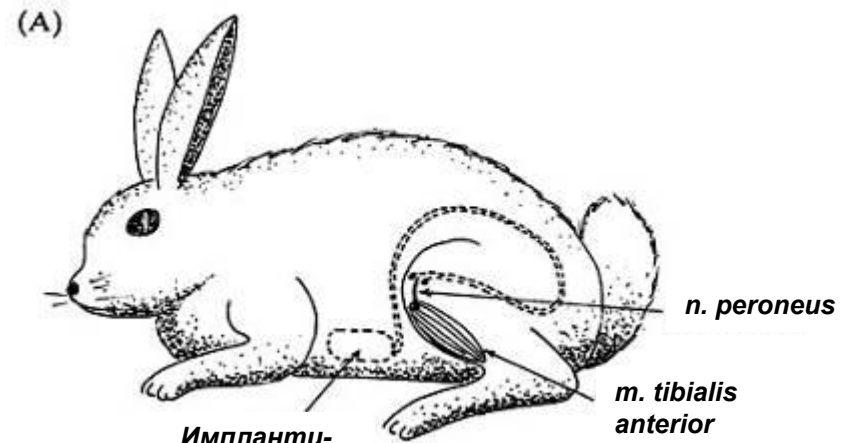
Все волокна ДЕ принадлежат к одному метаболическому типу

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 мышц при естественной активности мотонейронов

Тренировка  
силы  
(тяжелая  
атлетика)



Тренировка  
выносливости  
(марафон)



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

Как выглядят тела спортсменов: <http://bigpicture.ru/?p=461972>

# В здоровом теле – здоровый дух!

Neuropharmacology 64 (2013) 506–514

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Neuropharmacology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neuropharm](http://www.elsevier.com/locate/neuropharm)

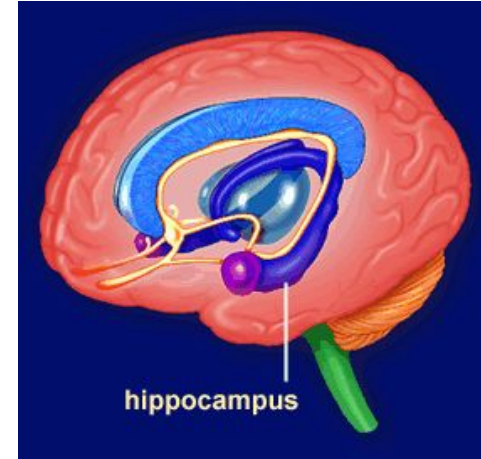


Invited review

Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus?

D.M. Curlik 2nd, T.J. Shors\*

Department of Psychology, Center for Collaborative Neuroscience, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA



hippocampus

## Key:

- = Зрелые нейроны
- = Незрелые нейроны
- ⊗ = Погибшие нейроны

	До	В течение	После
<b>Без тренировки</b>			
<b>Физическая тренировка</b>			
<b>«Умственная тренировка»</b>			
<b>В СОЧЕТАНИИ</b>			

Нейроны гибнут

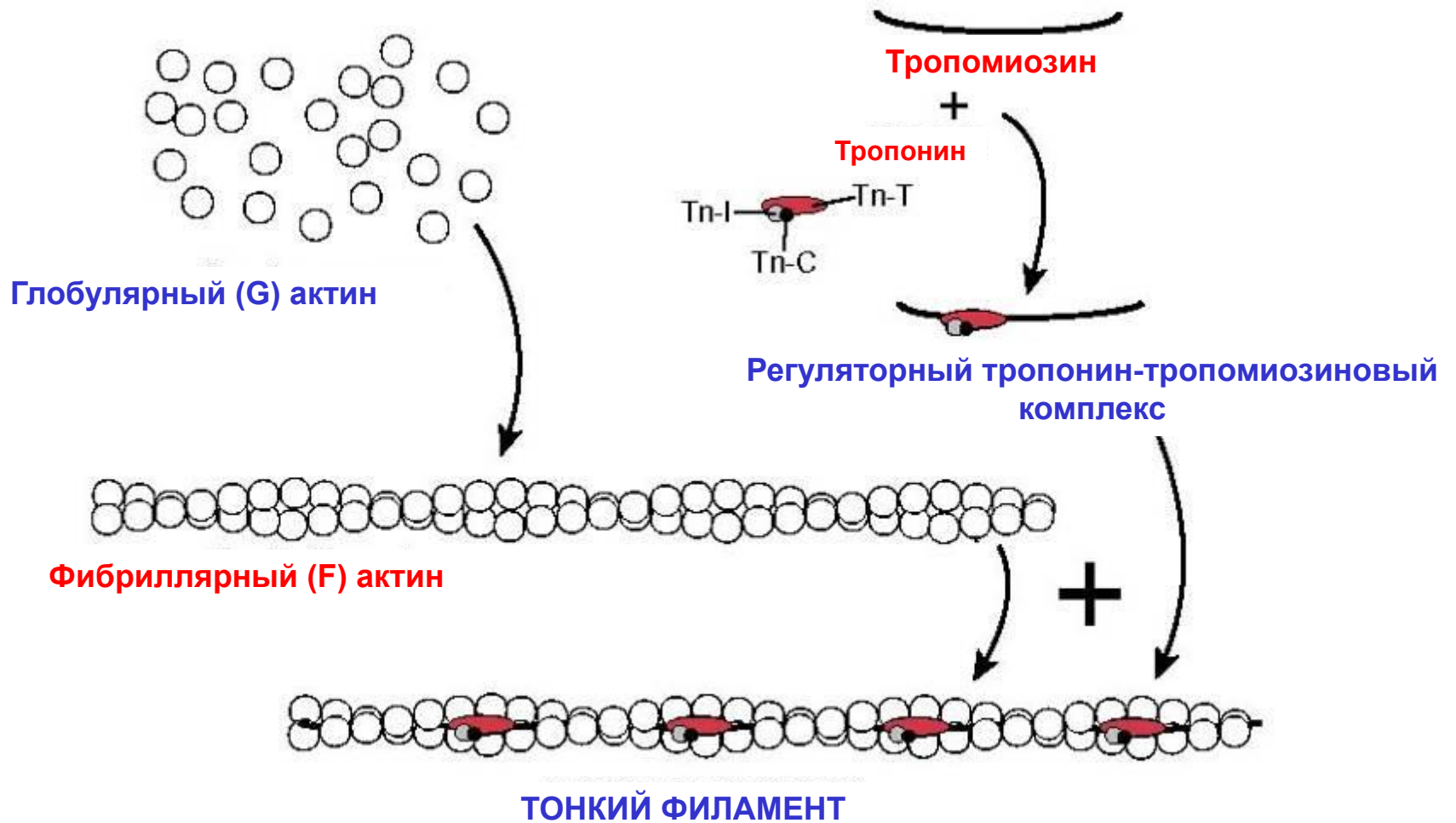
Нейронов больше, но они все равно гибнут

Гибнет меньше нейронов

!!!

*Спасибо за внимание!*

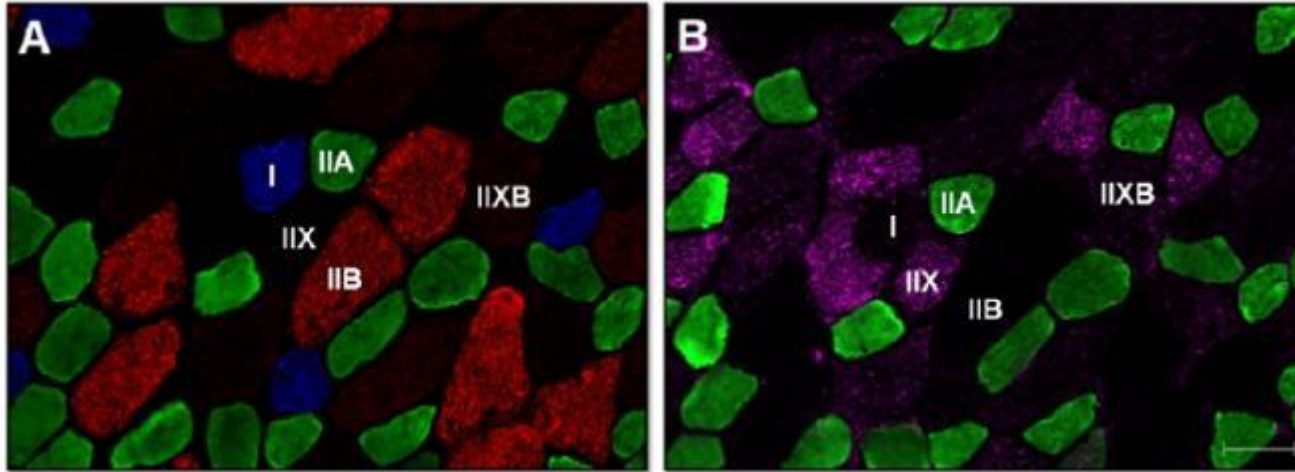
# Строение тонкого филамента





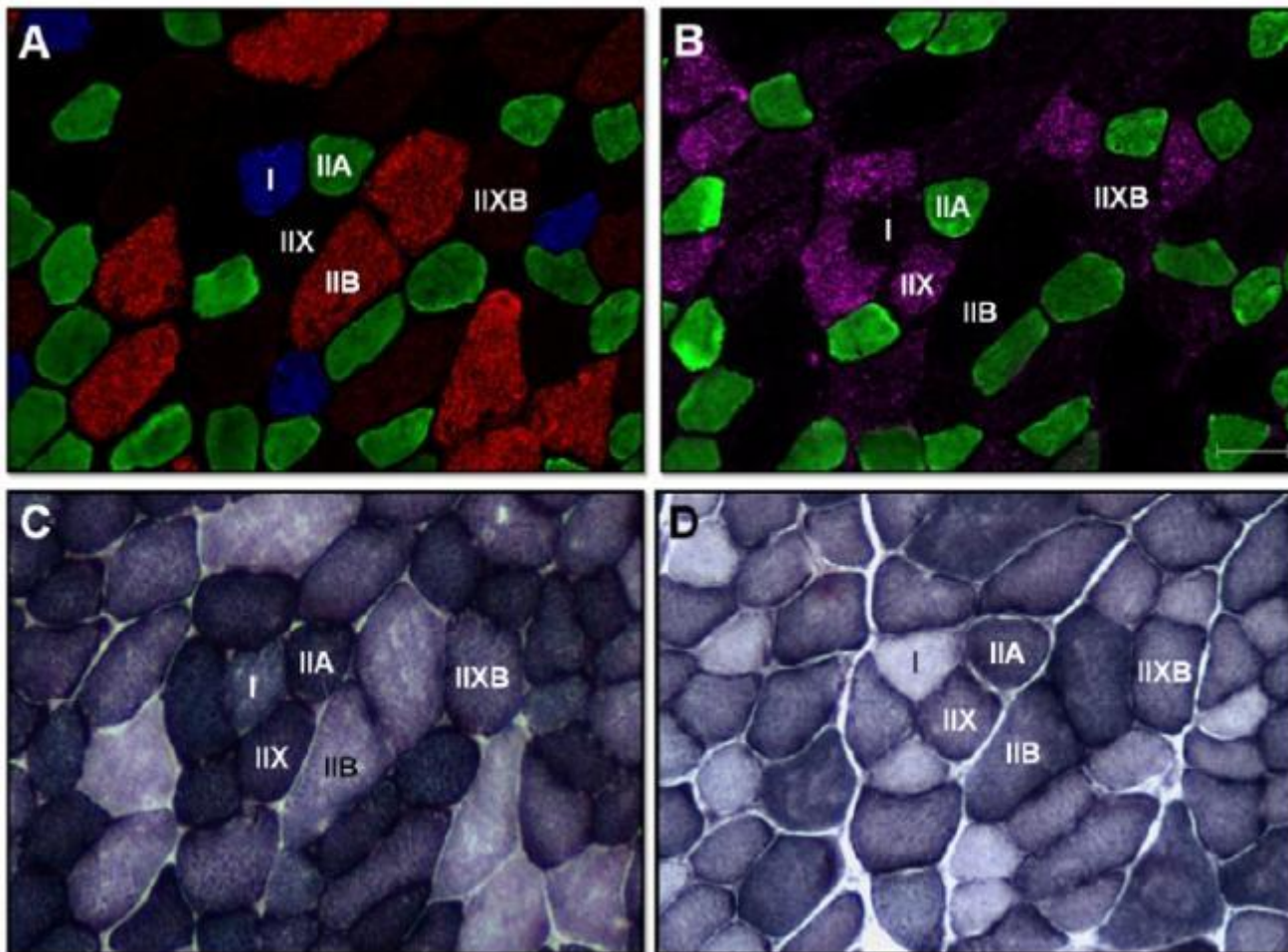
# Разные типы мышечных волокон в икроножной мышце крысы

А и В – окрашивание антителами к разным изоформам миозина



# Быстрые и медленные мышечные волокна различаются по активности ферментов окислительного фосфорилирования и гликолиза

А и В – окрашивание антителами к разным изоформам миозина



**C: окрашивание на активность сукцинатдегидрогеназы**

**D: окрашивание на активность глицерофосфатдегидрогеназы**

# Строение толстого филамента (состоит из миозина II типа)

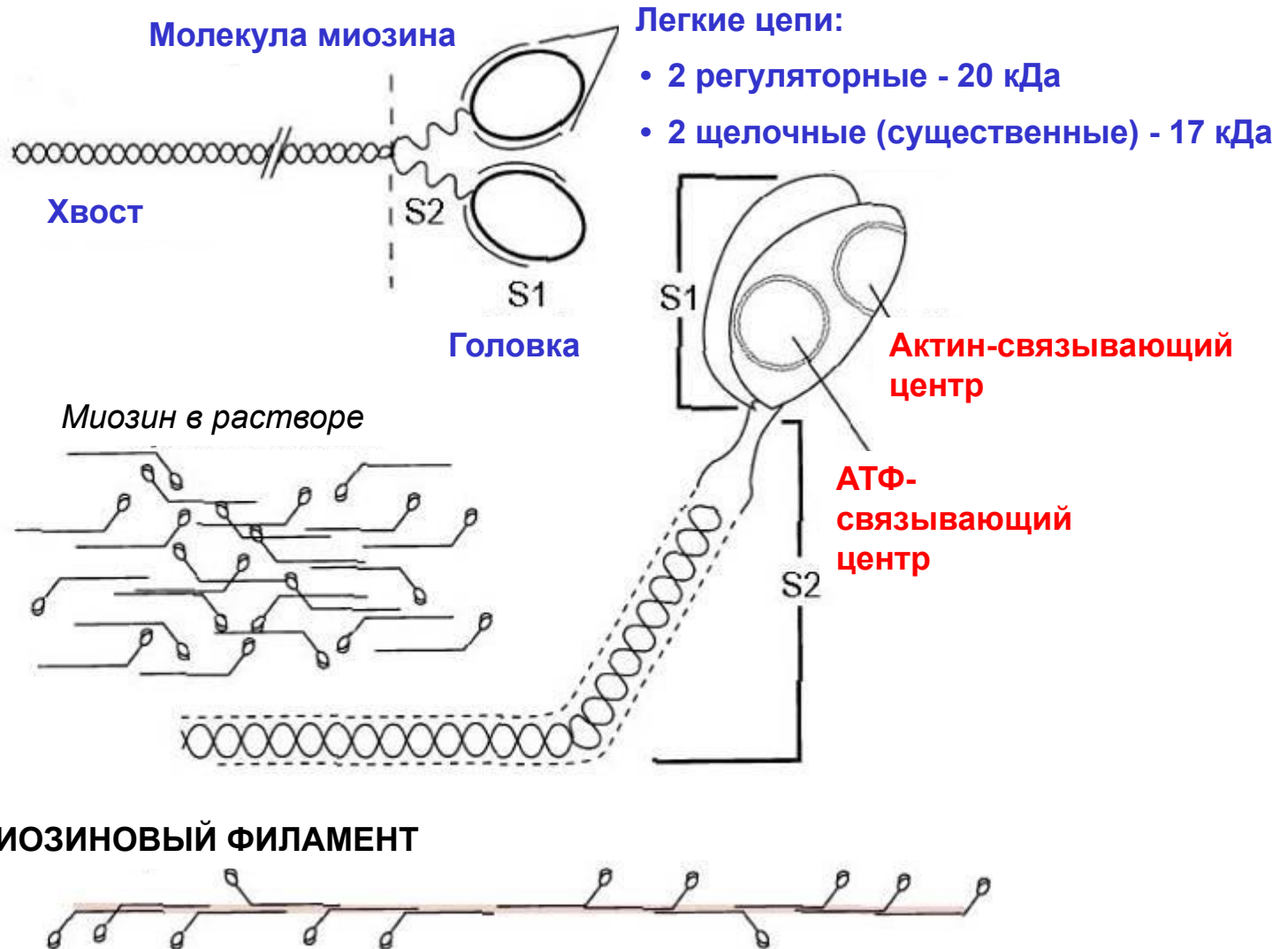
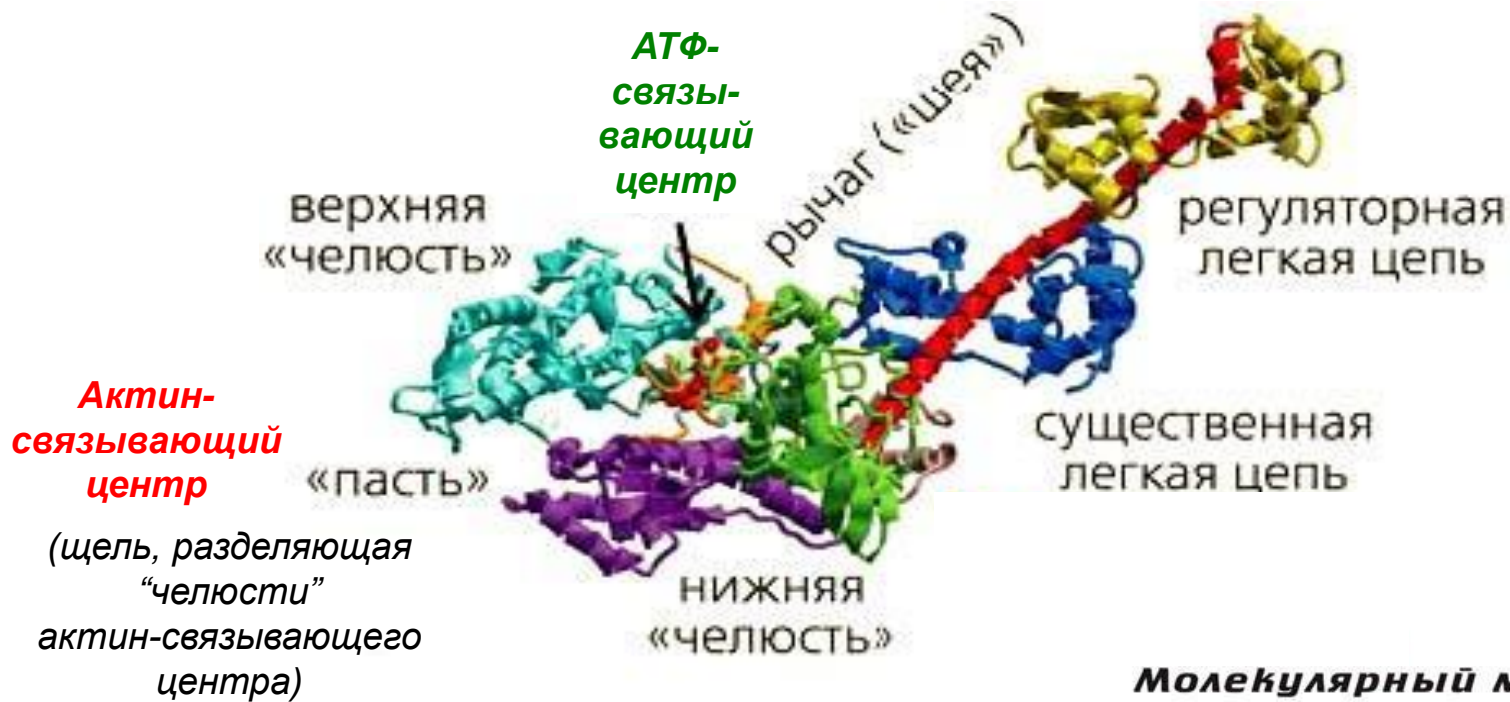


Figure 8.6 The assembly of skeletal muscle thick filaments from myosin molecules.

# Строение головки миозина



## **Молекулярный мотор мышц**

А.В.Воротников, Н.А.Кубасова, А.К.Цатурян

ПРИРОДА • №4 • 2010

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

