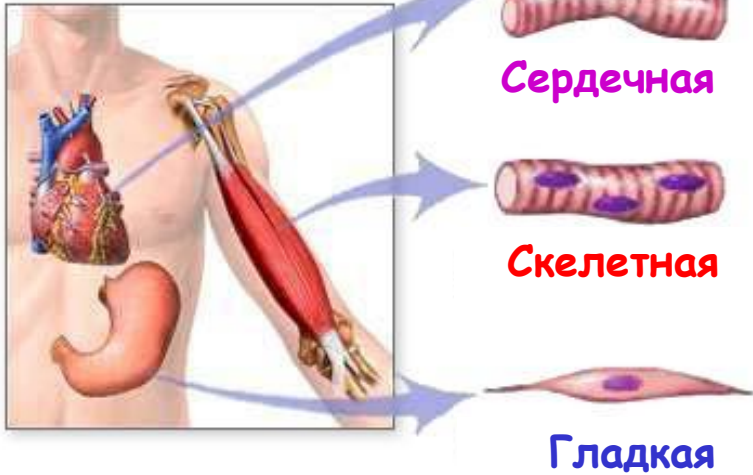


Механизмы сокращения скелетных мышц

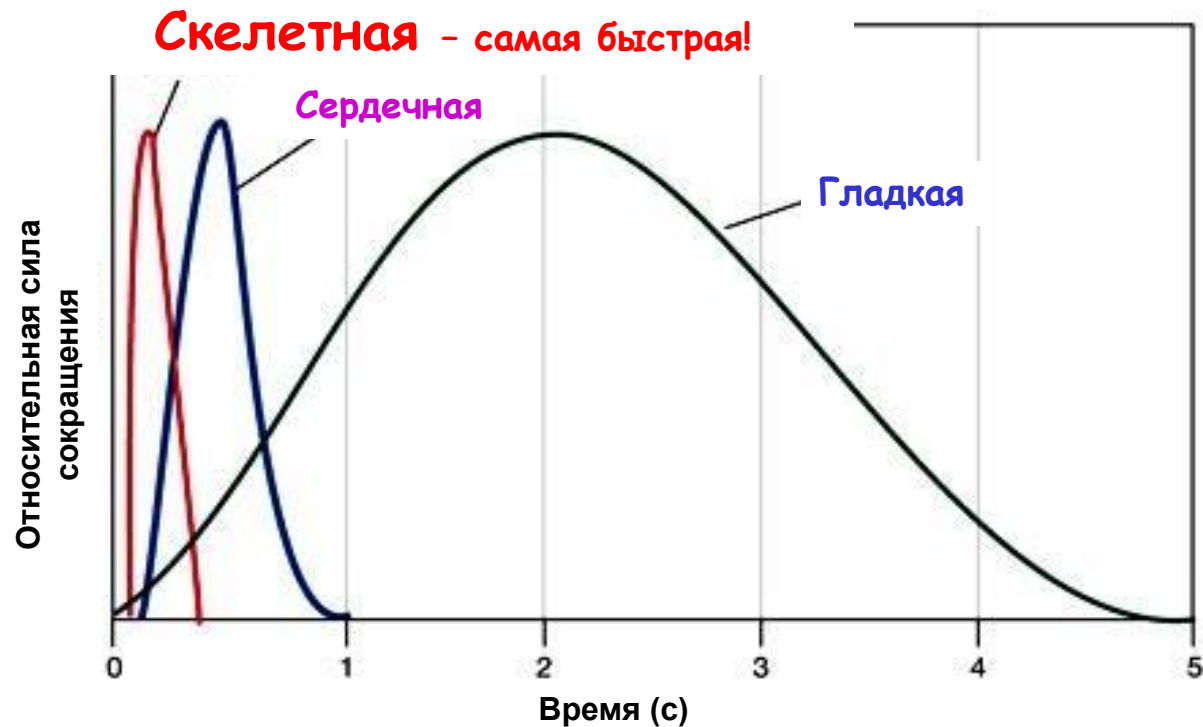
Тарасова Ольга Сергеевна

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

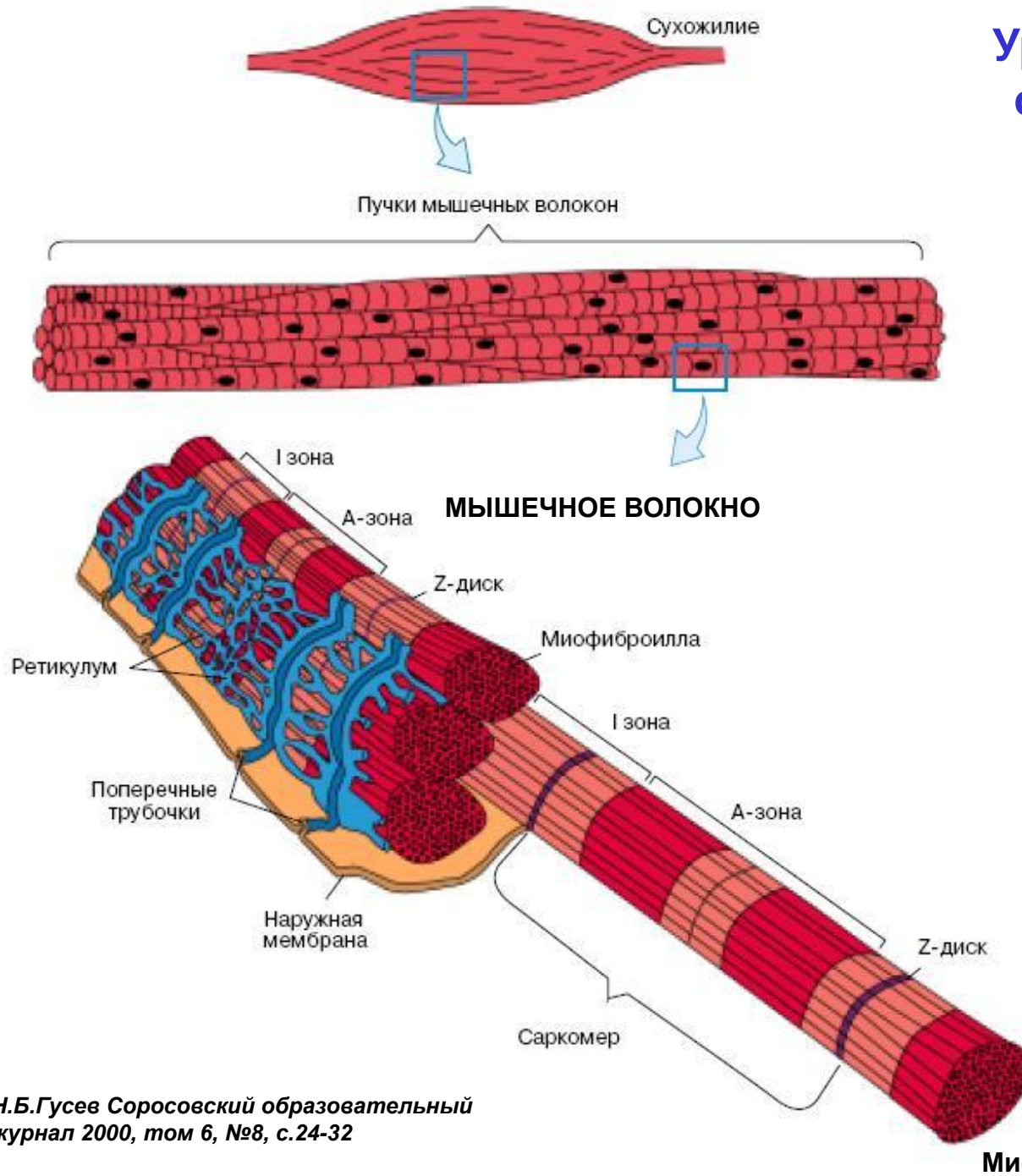
Типы мышечной ткани



Сравнение динамики сокращения разных типов мышечной ткани



Уровни организации скелетной мышцы

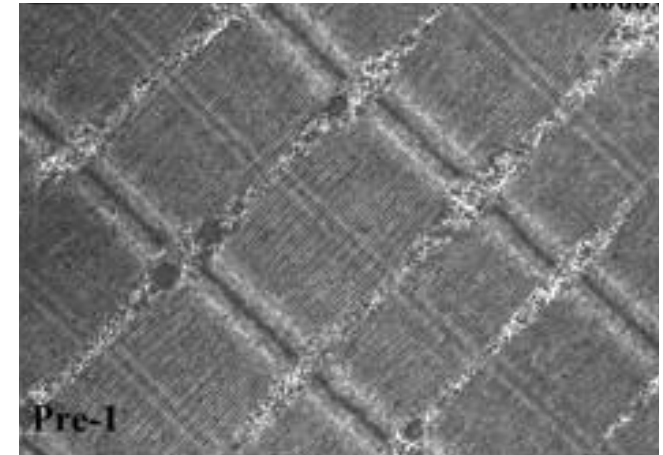
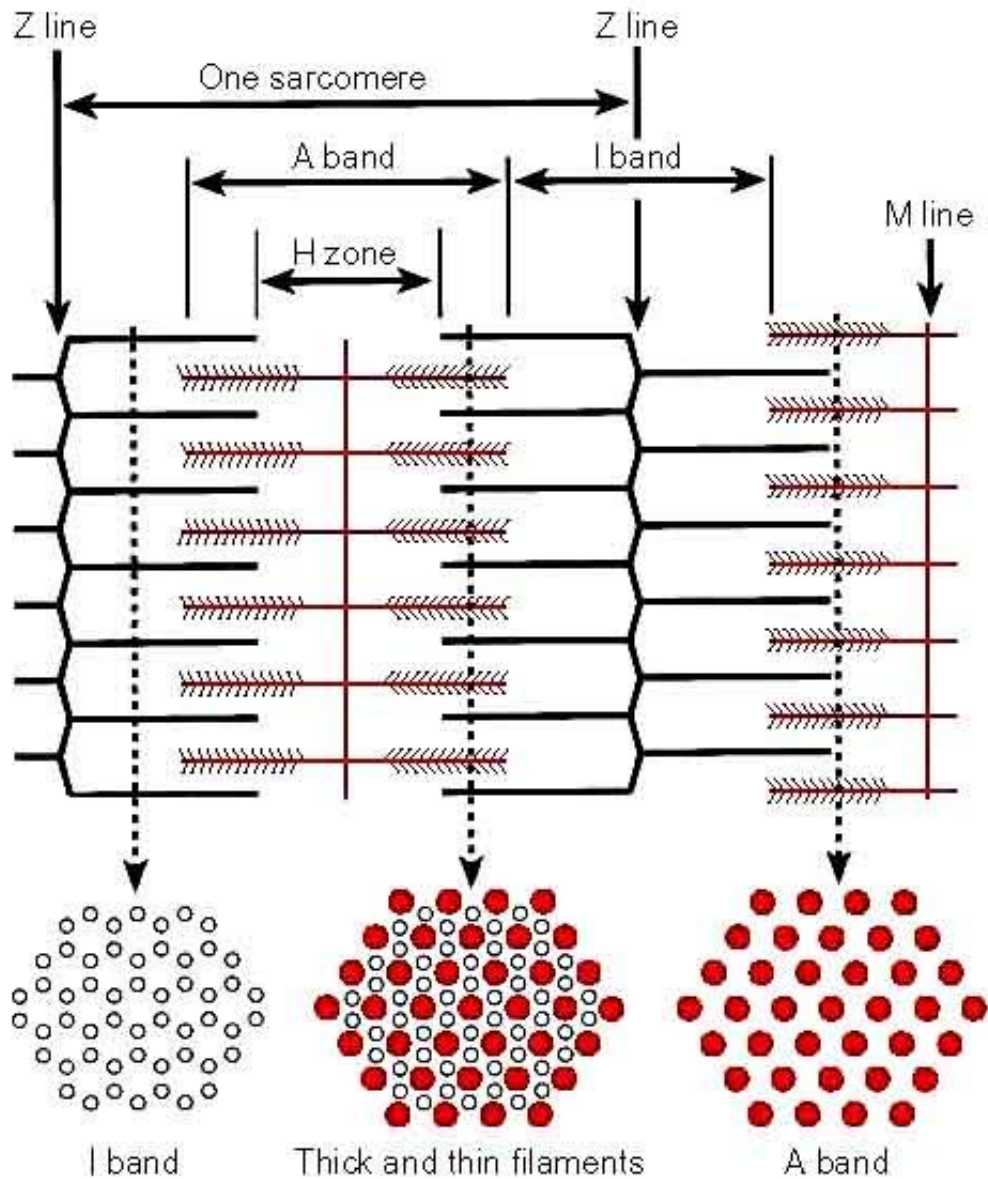


Волокна (клетки) скелетных мышц очень крупные:

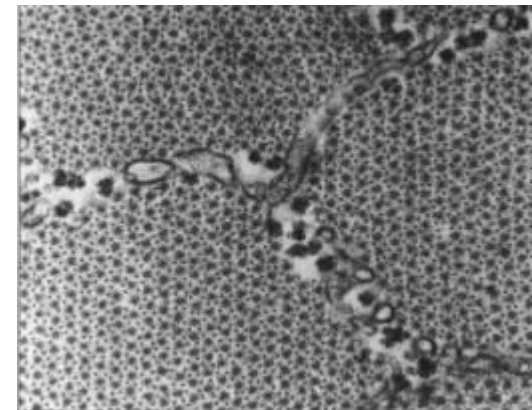
- диаметр - до 100 мкм,
 - длина - до 10 см и более
- многоядерные**

В процессе развития сливаются несколько миобластов и их ядра сохраняются

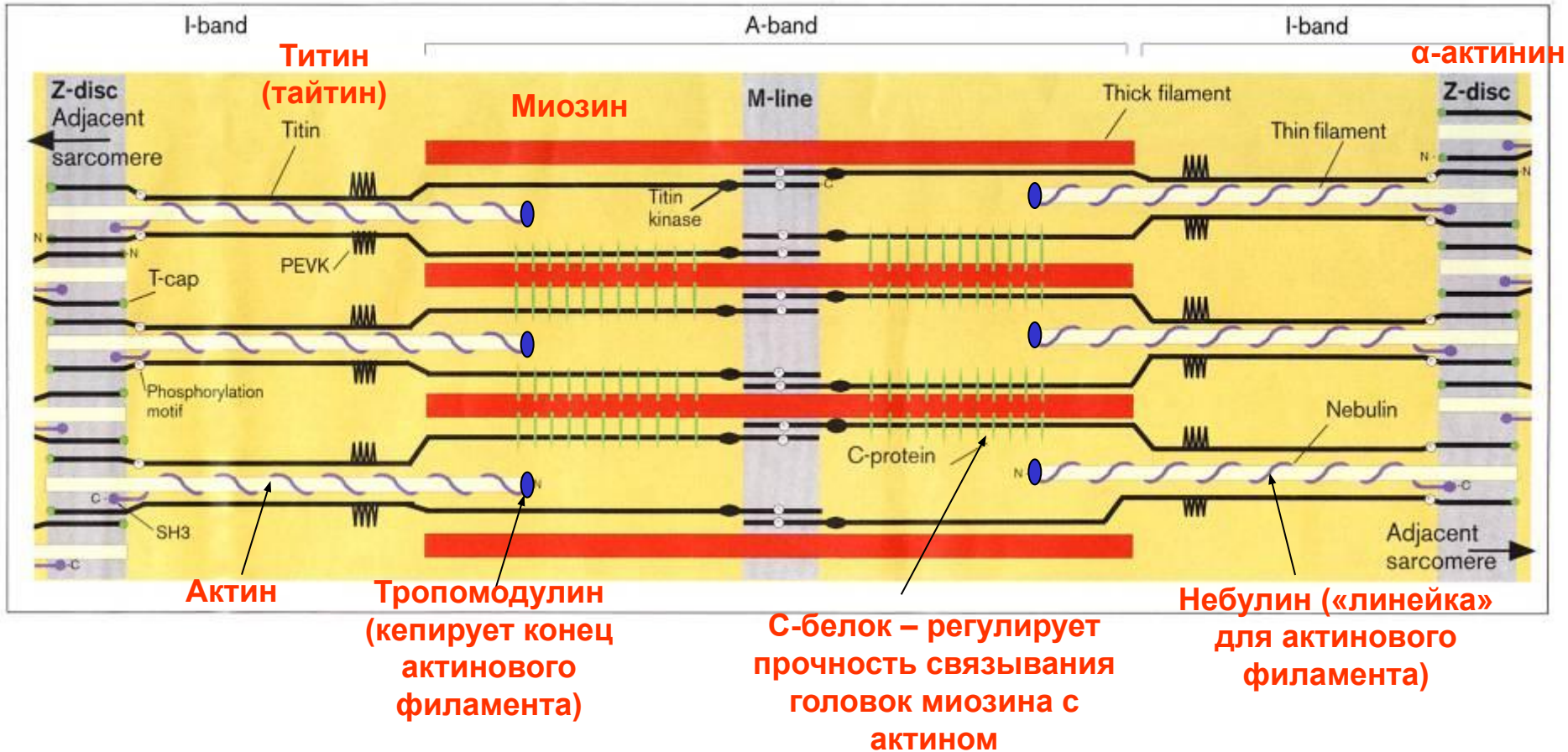
Саркомер – единица строения и работы миофибриллы



**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»).



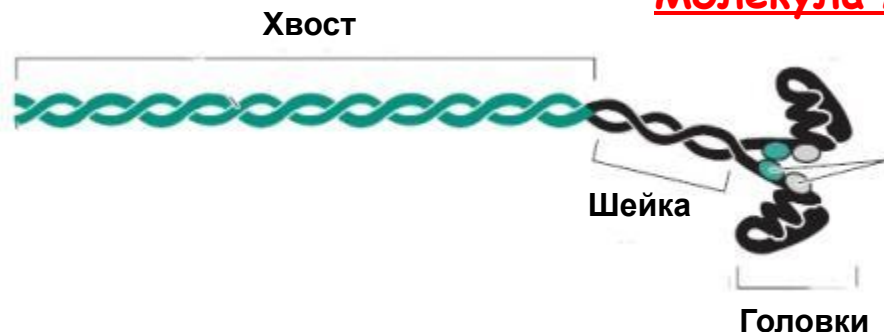
1942 г.: венгерский биохимик Штрауб показал, что «миозин» на самом деле является смесью двух белков. Второй белок был назван **АКТИНОМ** из-за его способности активировать гидролиз АТФ миозином.

Толстые филаменты состоят из миозина II типа

МИОЗИНОВЫЙ ФИЛАМЕНТ
(биполярное строение)



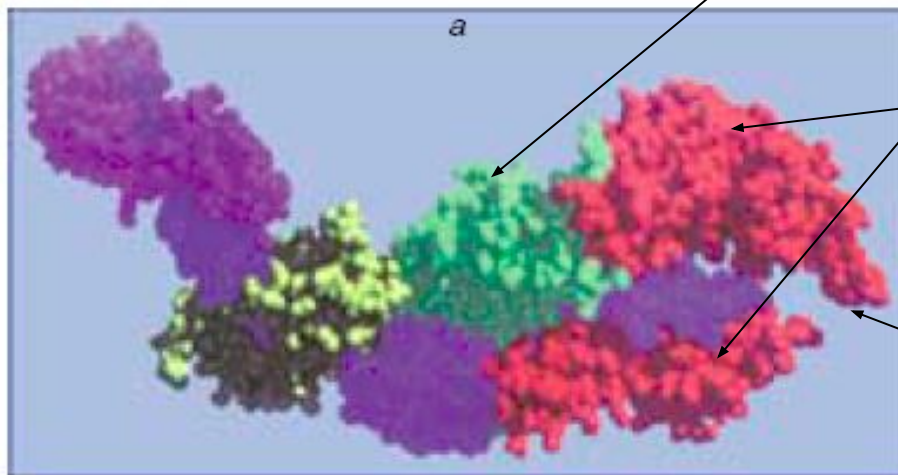
Молекула миозина



Легкие цепи:

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

Строение головки миозина

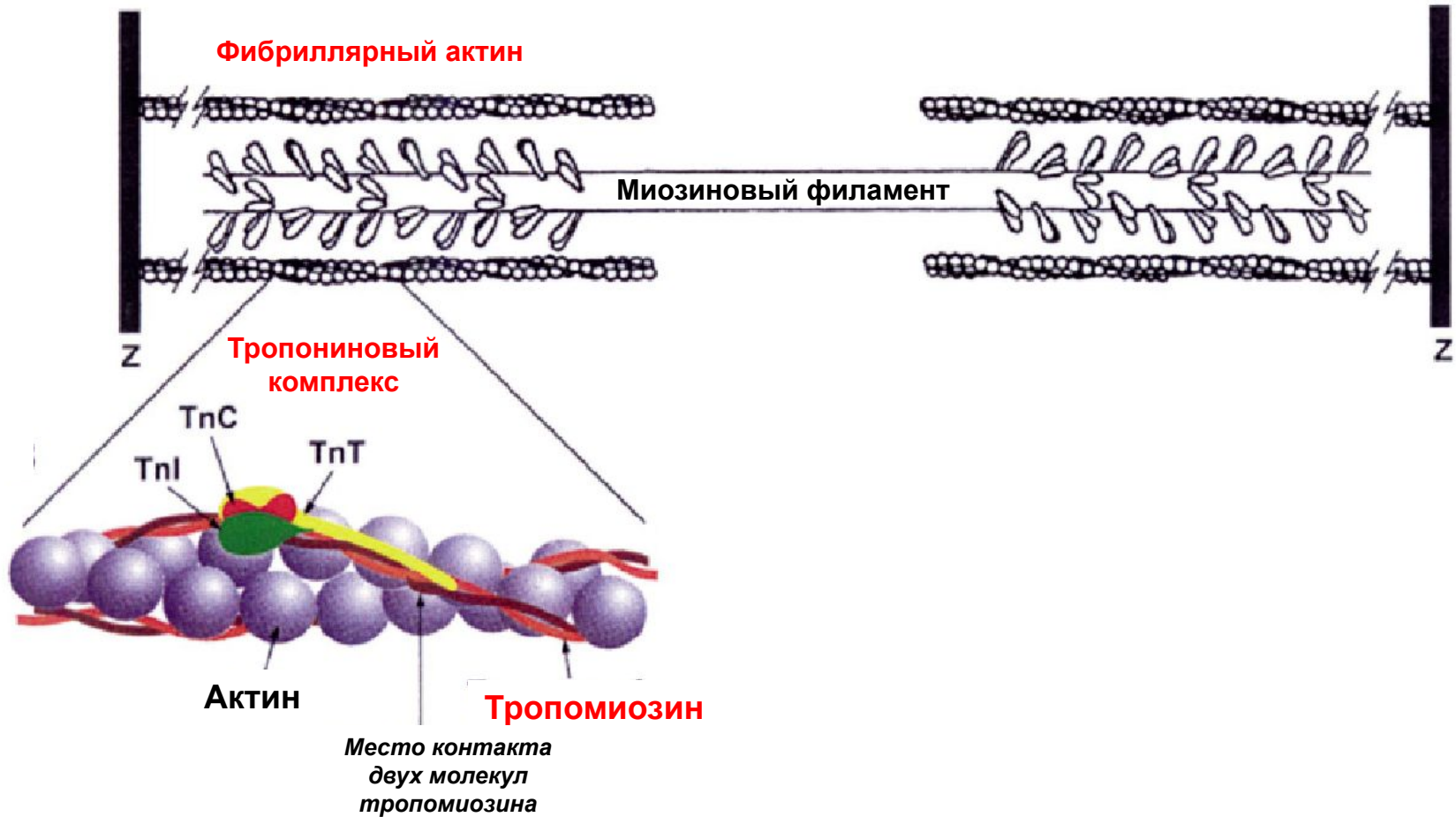


АТФ-связывающий центр

Актин-связывающий центр

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

Строение тонкого филамента

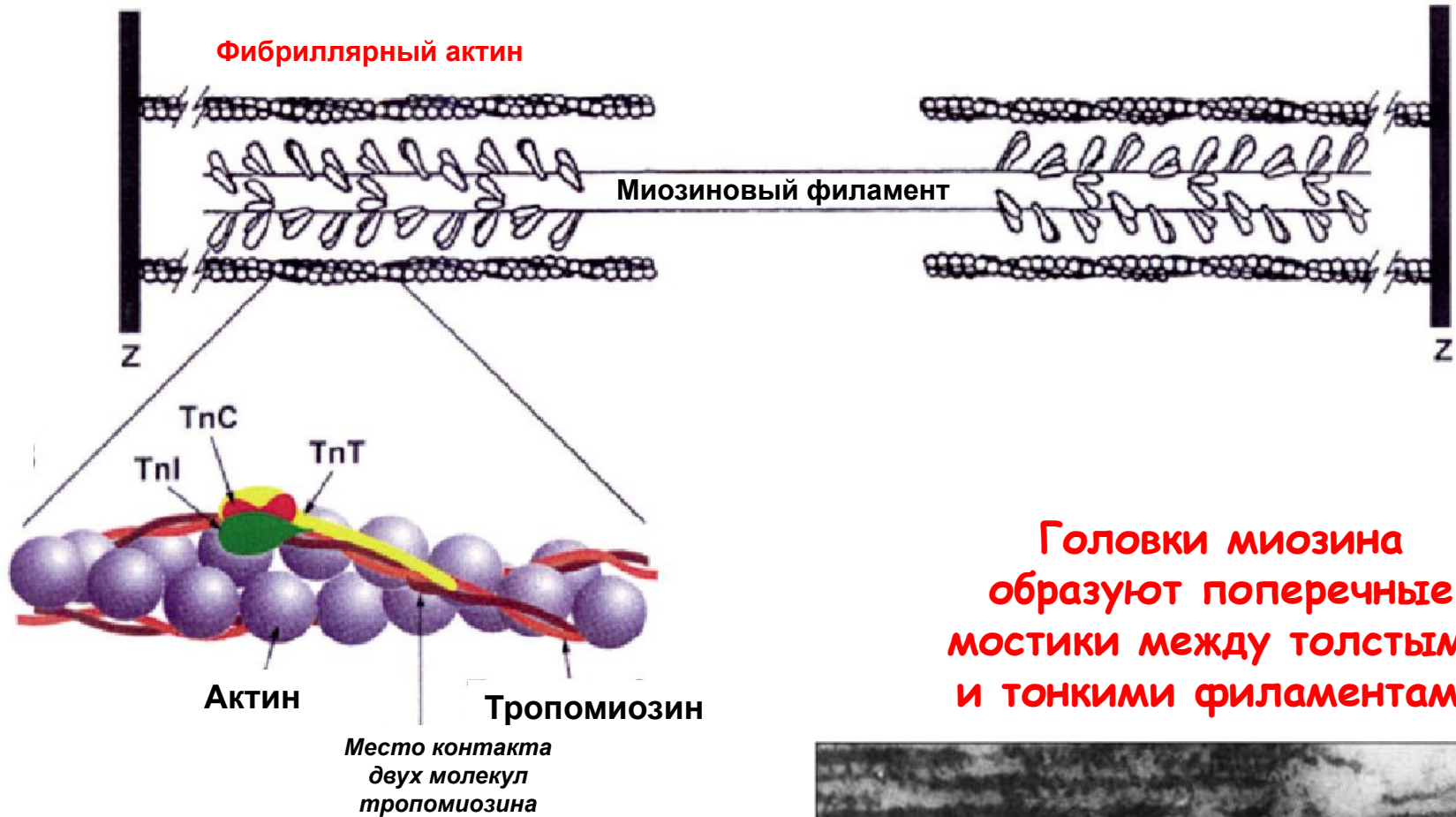


Тропонин Т (TnT) – крепится к тропомиозину

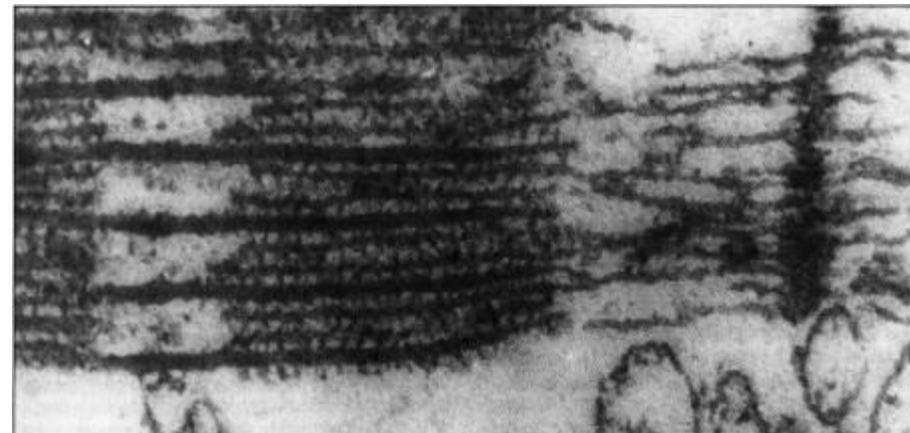
Тропонин I (TnI) – ингибирует взаимодействие актина и миозина

Тропонин С (TnC) – связывает Ca^{2+}

Строение тонкого филамента



Головки миозина образуют поперечные мостики между толстыми и тонкими филламентами



Тропонин T (TnT) – крепится к тропомиозину

Тропонин I (TnI) – ингибирует взаимодействие актина и миозина

Тропонин C (TnC) – связывает Ca^{2+}

Теория скольжения нитей:

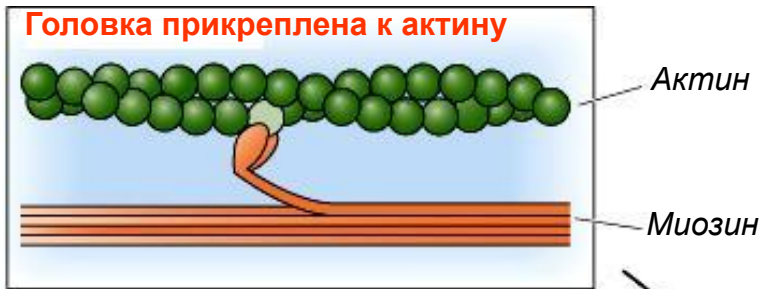
во время сокращения мышцы длина толстых и тонких филаментов не изменяется, происходит их перемещение (скольжение) друг относительно друга



Теория скольжения нитей была выдвинута на основании двух независимых наблюдений

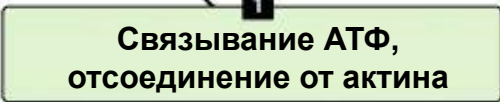
- **Andrew Huxley and Rolf Niedergerke**
(*Nature* 173, 971-973 (22 May 1954)),
световая микроскопия: во время сокращения происходит сужение I-дисков, тогда как ширина А-дисков не изменяется
- **Hugh E. Huxley and Jean Hanson**
(*Nature* 173, 973-976 (22 May 1954)),
электронная микроскопия: во время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

Цикл работы головки миозина

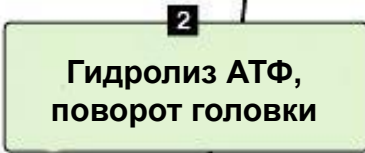
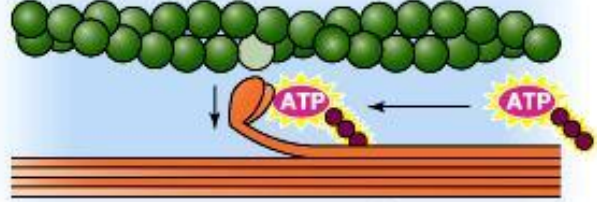


В отсутствие АТФ развивается **ригор** («трупное оченение»)

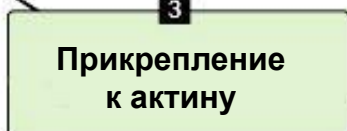
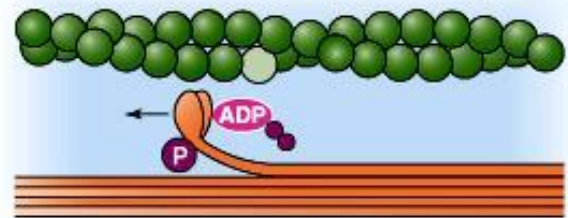
РАБОЧИЙ ХОД



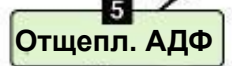
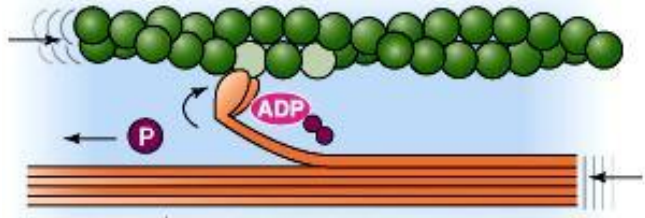
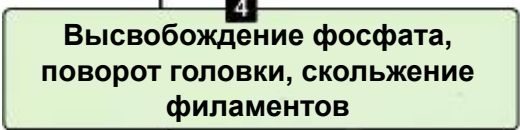
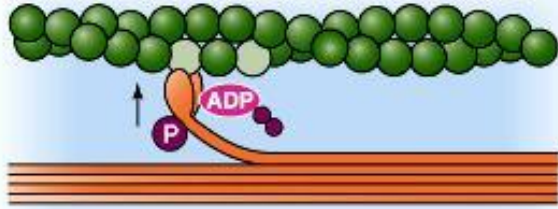
Головка не связана с актином



«Заряженное» состояние

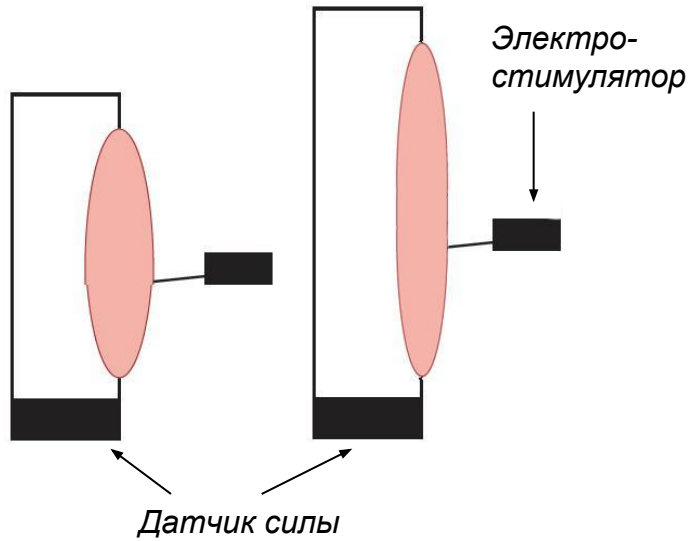


Состояние поперечного мостика



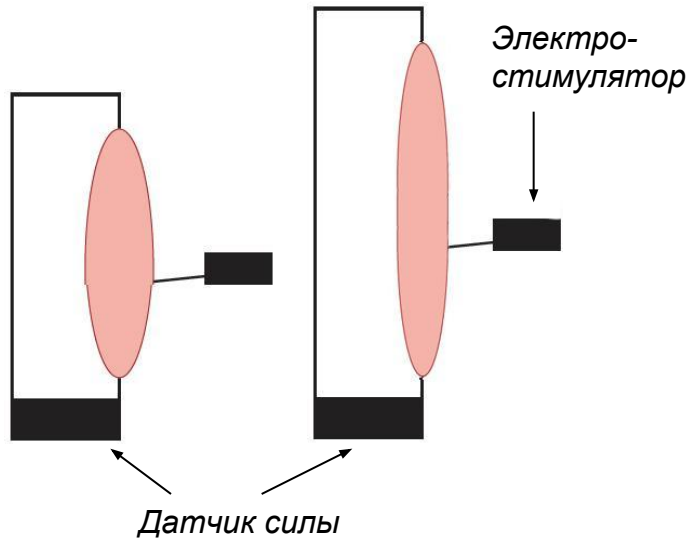
Сила сокращения скелетной мышцы зависит от длины саркомеров (степени перекрытия актиновых и миозиновых филаментов)

Измерение силы
сокращения мышцы в
изометрическом режиме

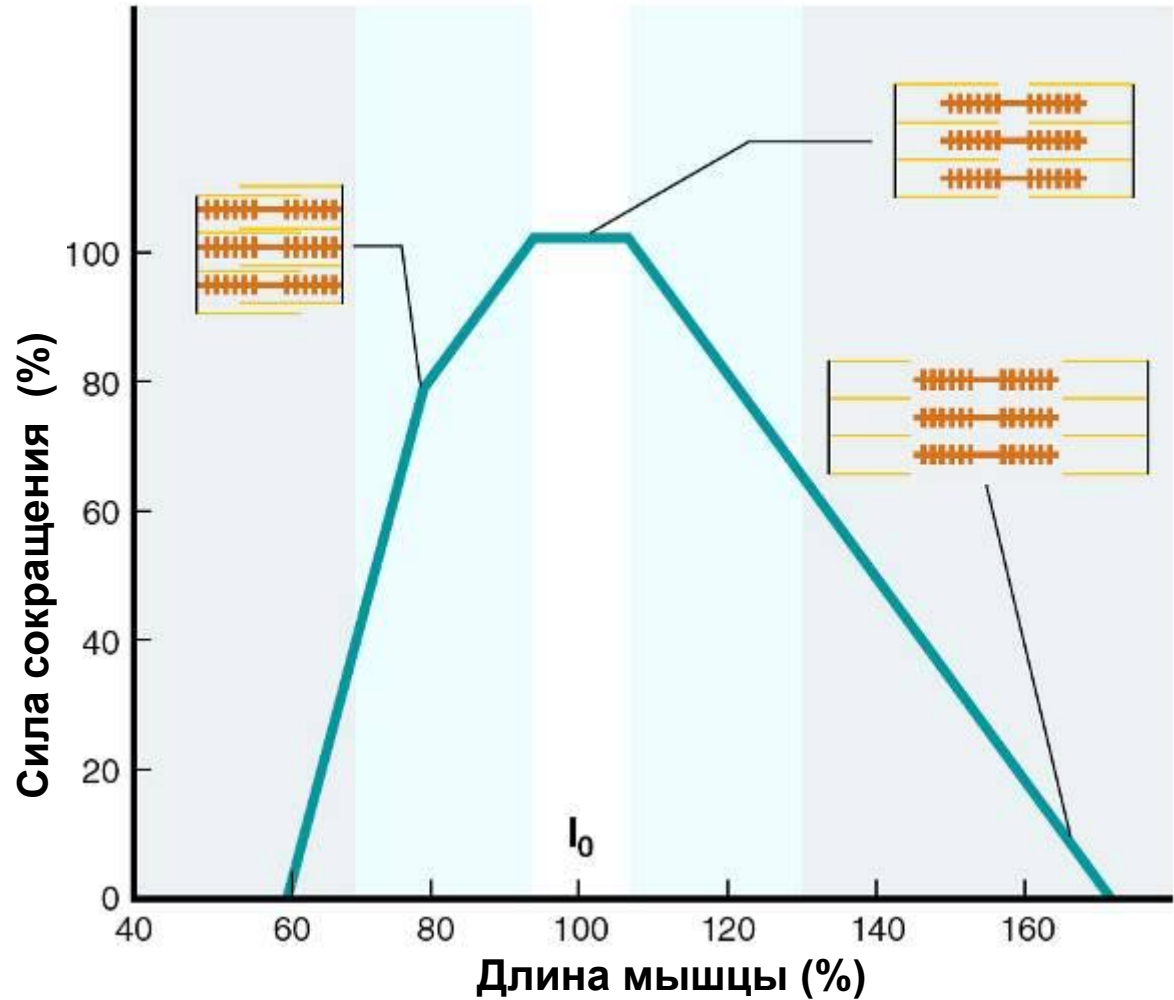


Сила сокращения скелетной мышцы зависит от длины саркомеров (степени перекрытия актиновых и миозиновых филаментов)

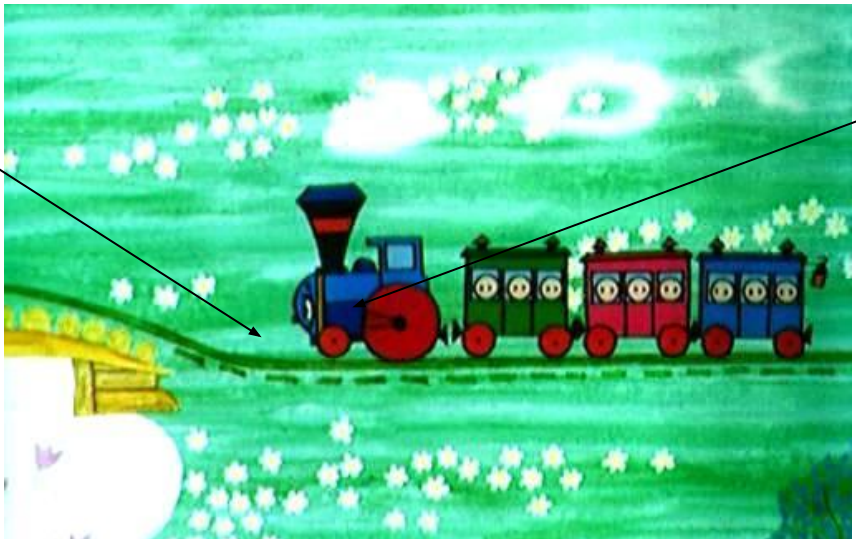
Измерение силы
сокращения мышцы в
изометрическом режиме



Максимальная
сила при
«оптимальной»
длине мышцы



Актин = «рельсы»



Миозиновый мотор
КПД 50-80%

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

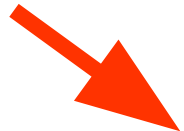
Основные пути Ca^{2+} -зависимой активации актомиозинового взаимодействия



«Актиновый путь»:

для взаимодействия надо освободить актиновые рельсы, по которым едет паровоз

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

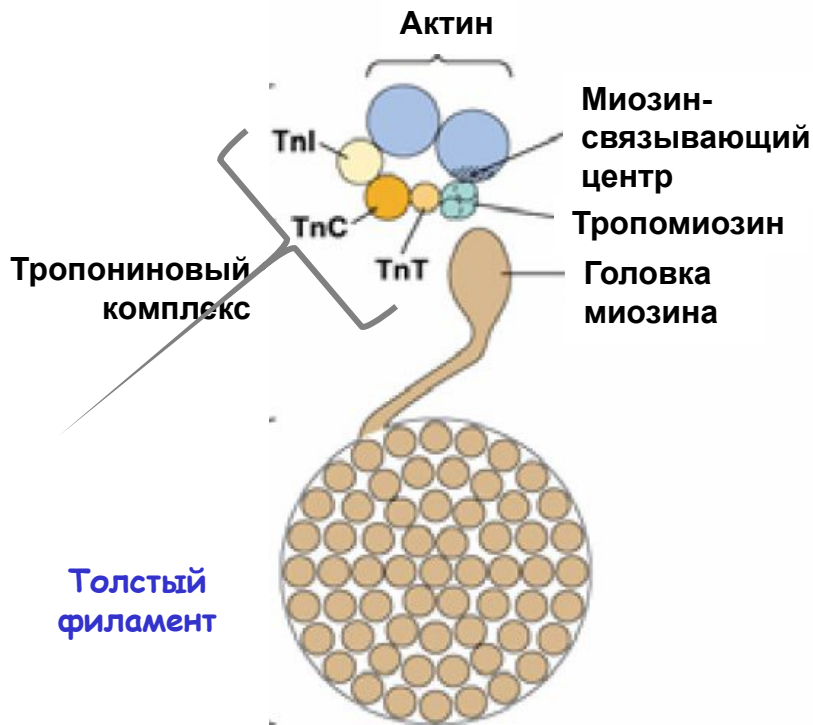


«Миозиновый путь»:

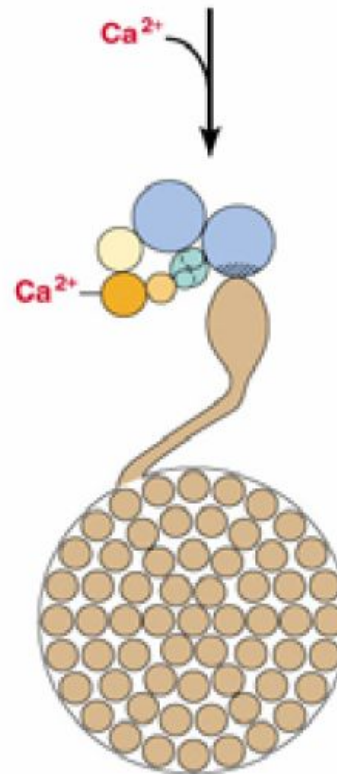
для взаимодействия надо запустить миозиновый мотор

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

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



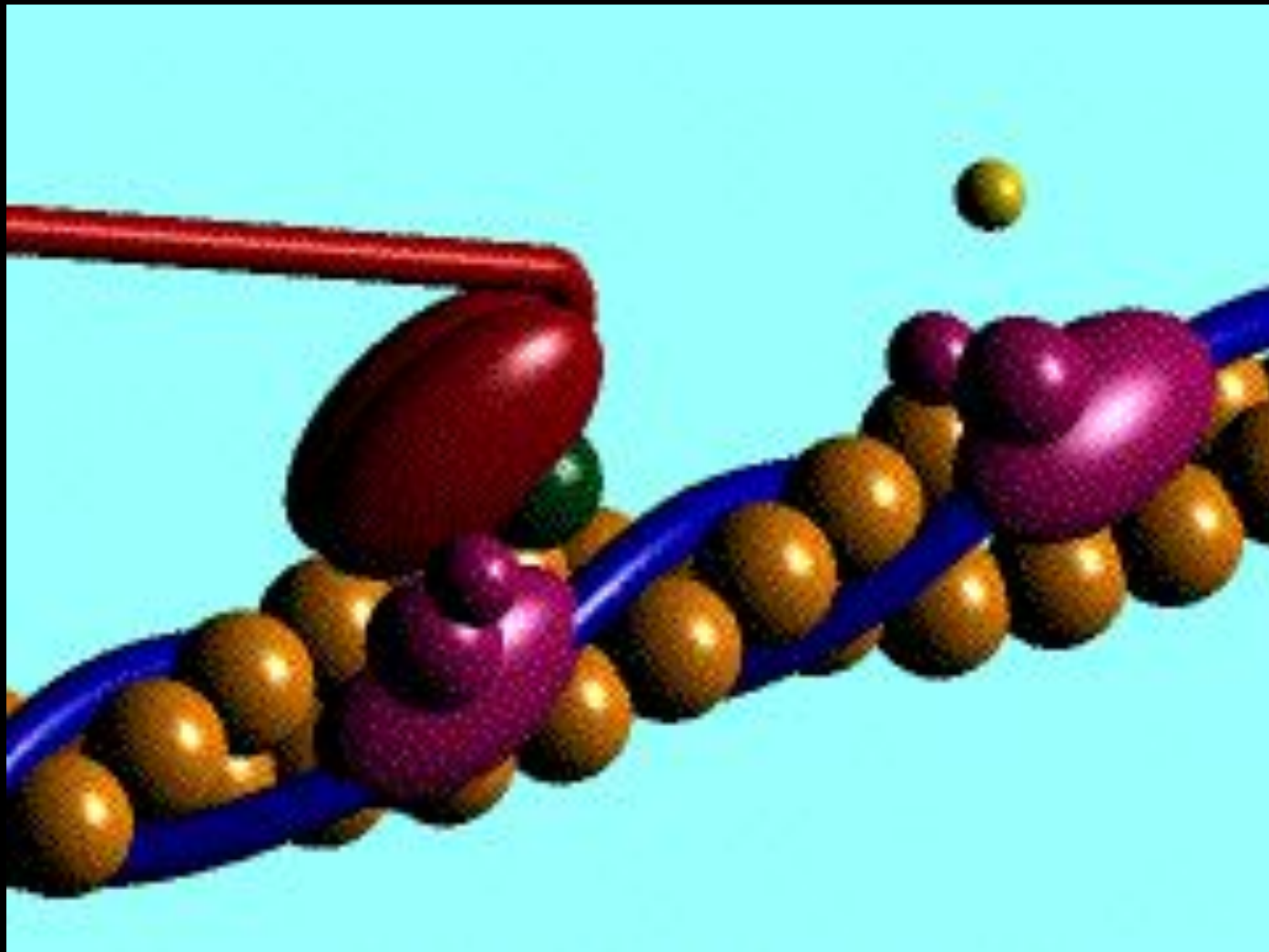
Низкая концентрация Ca^{2+} ($<10^{-8}$ М)



При повышении концентрации Ca^{2+}



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



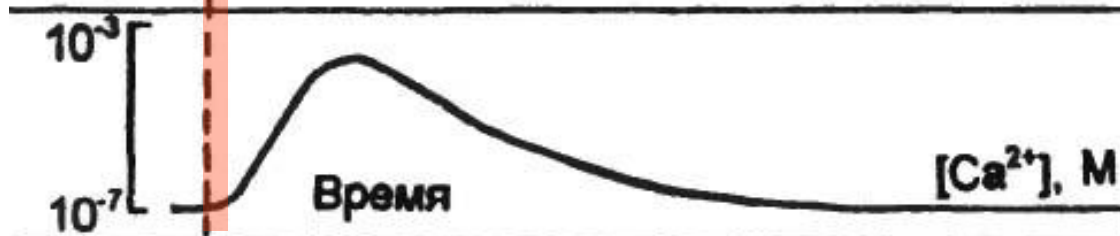
Электромеханическое сопряжение в скелетной мышце

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

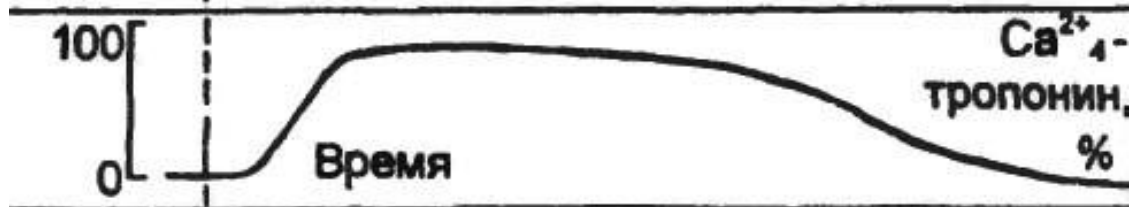
1. Потенциал действия



2. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}



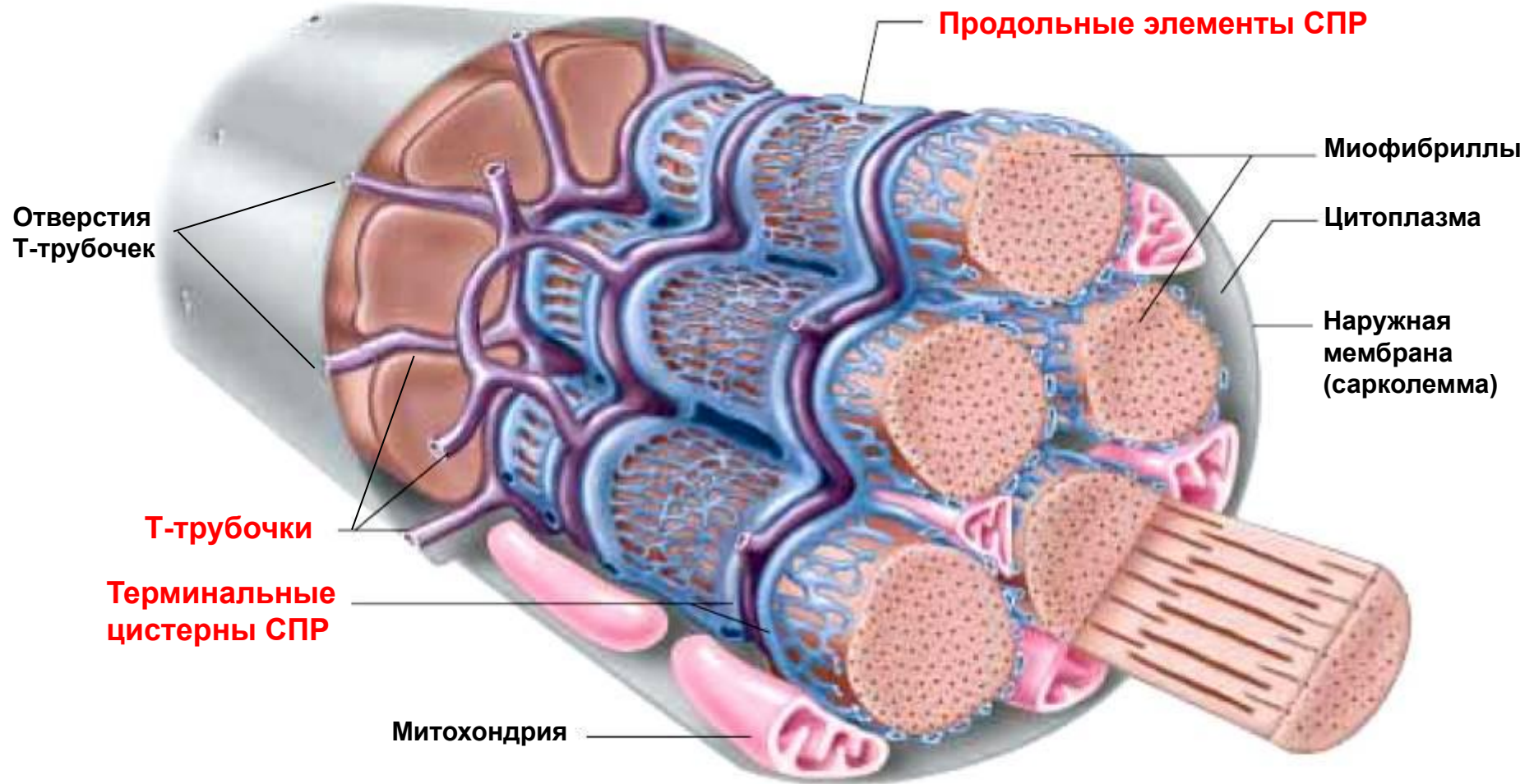
3. Связывание Ca^{2+} с тропонином



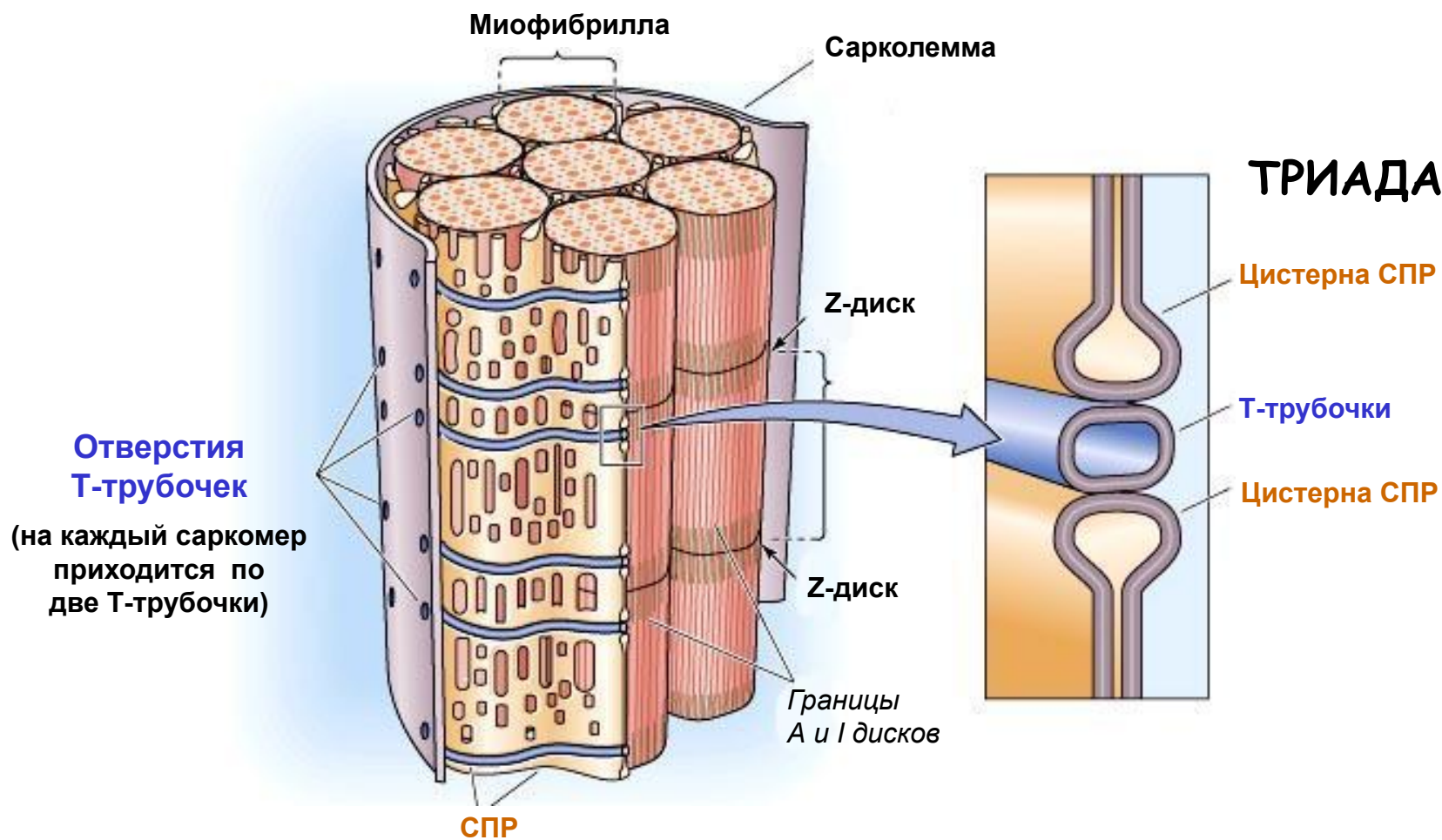
4. Сокращение



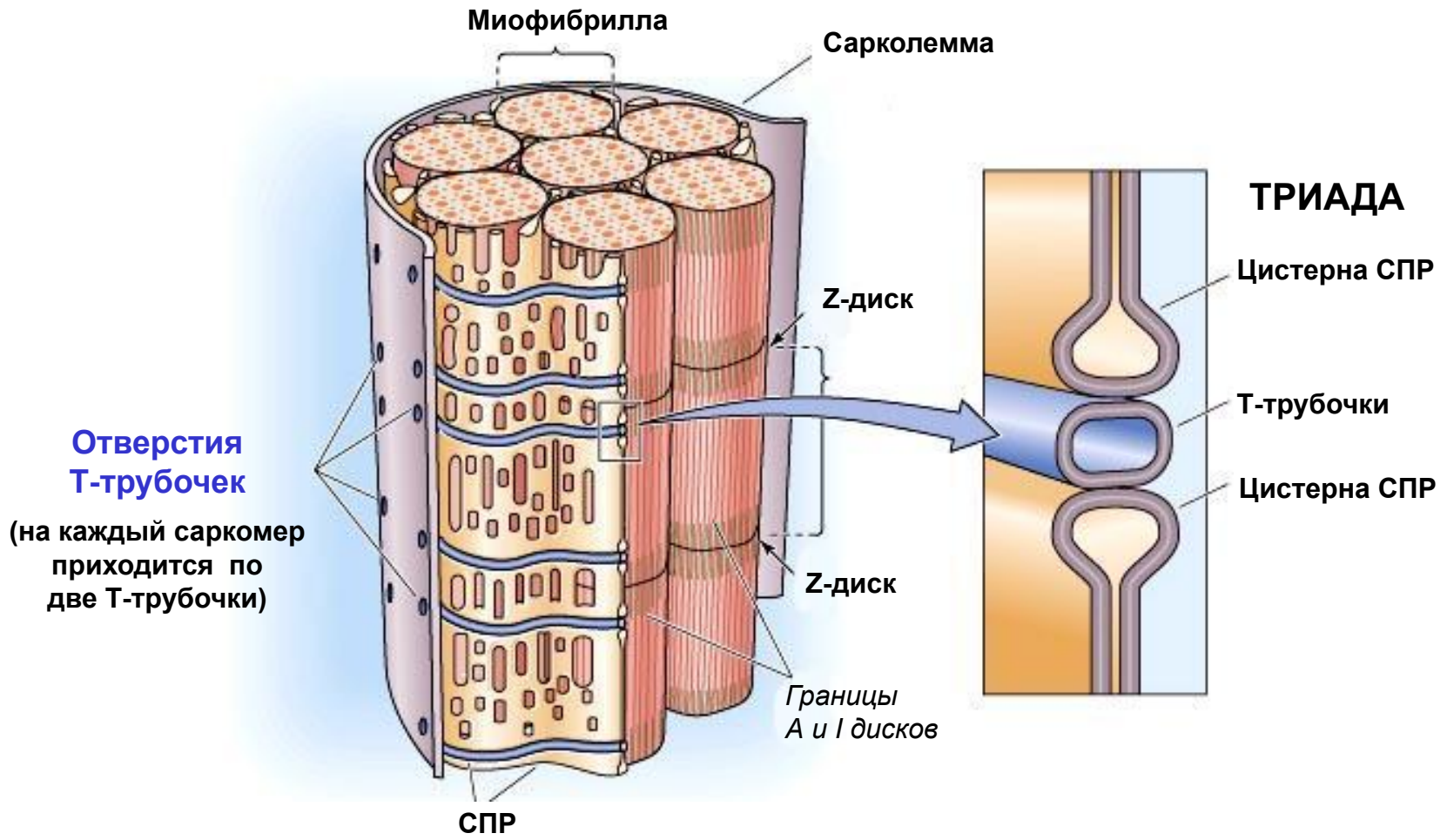
Потенциал действия распространяется вглубь мышечного волокна по поперечным трубочкам (Т-трубочки) и запускает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СПР)



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

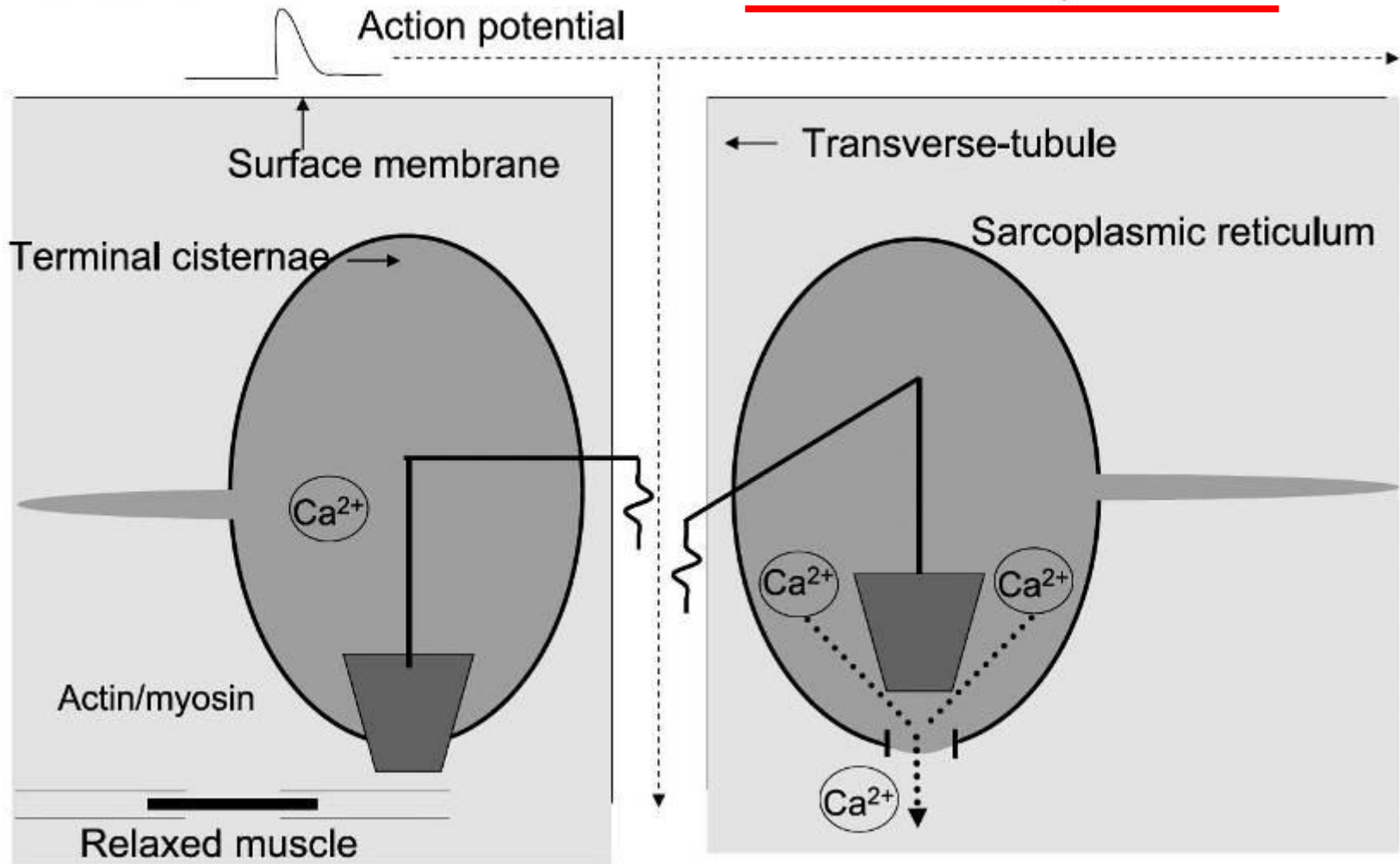


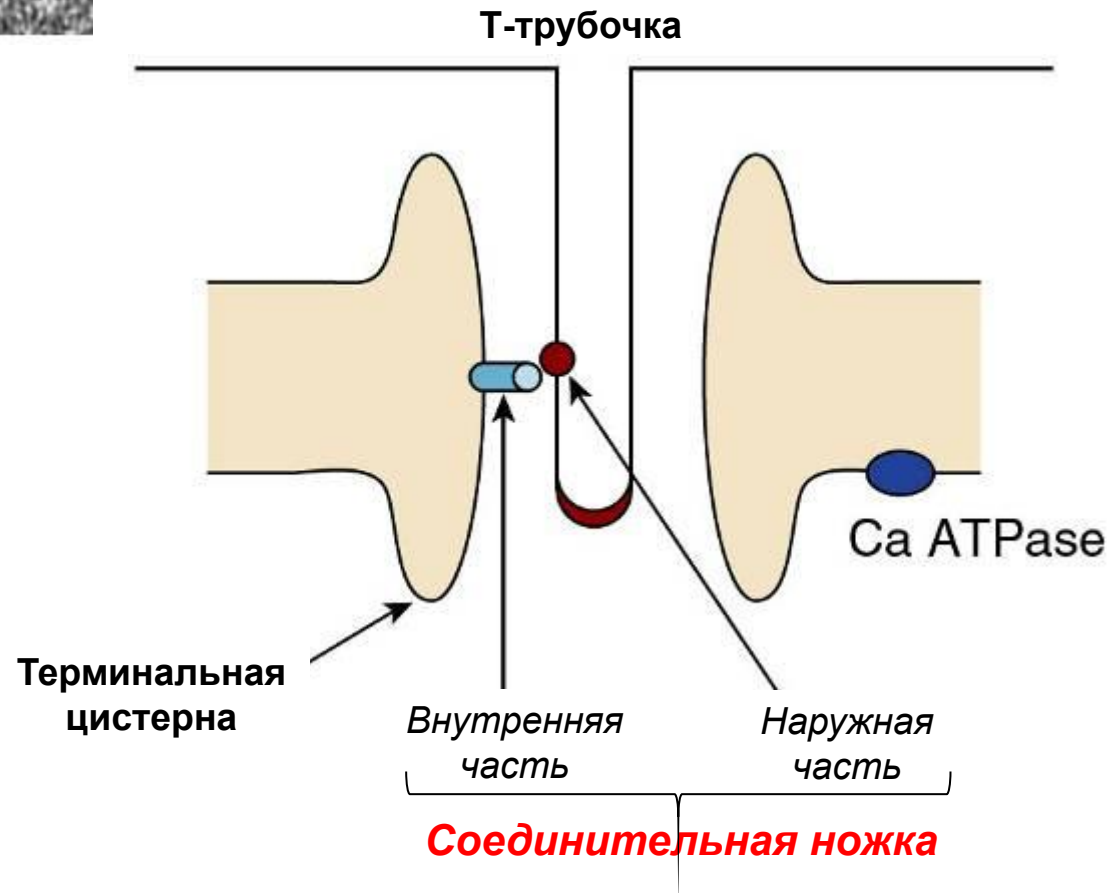
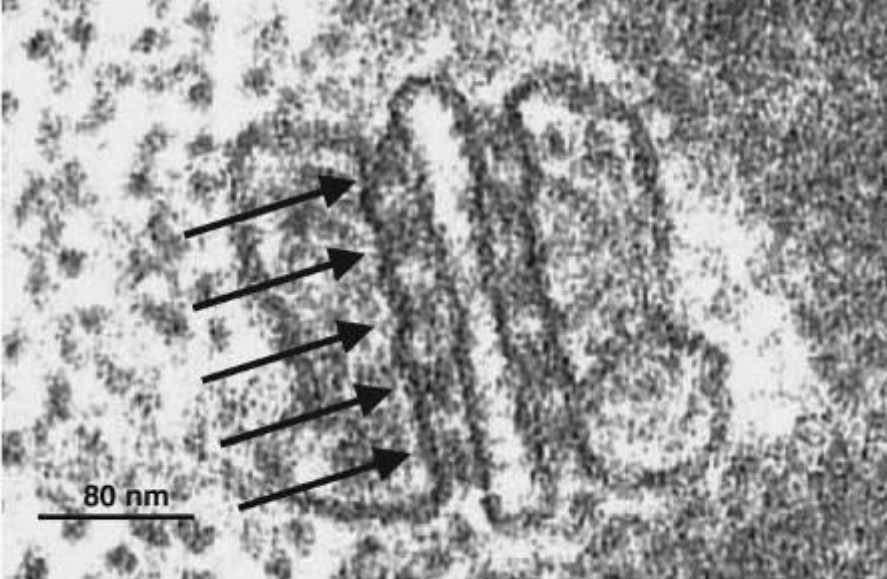
Fig. 2 A model for the mechanical mechanism of excitation-contraction coupling in skeletal muscle developed in the 1970s. The position of a lever that extended from the t-tubule to the terminal cisternae was changed in a way that a plug is removed from

AF Dulhunty

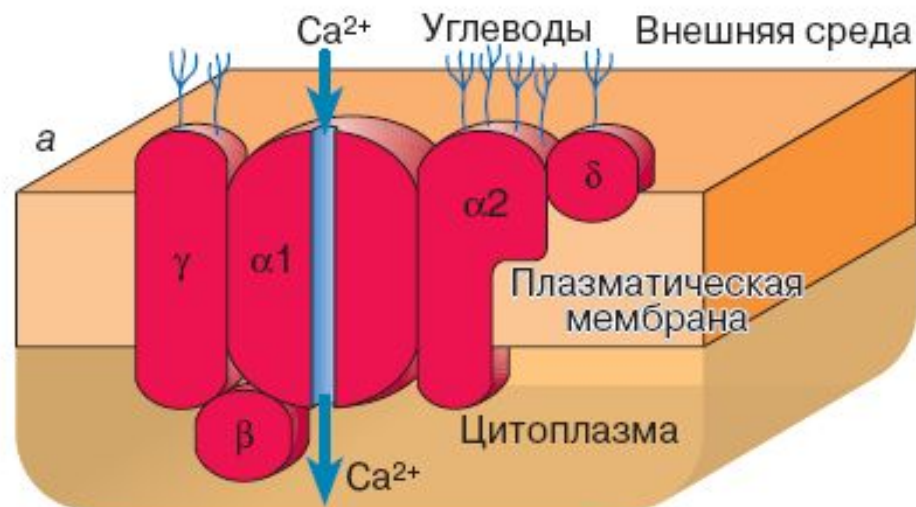
**EXCITATION-CONTRACTION COUPLING FROM
THE 1950s INTO THE NEW MILLENNIUM**

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)

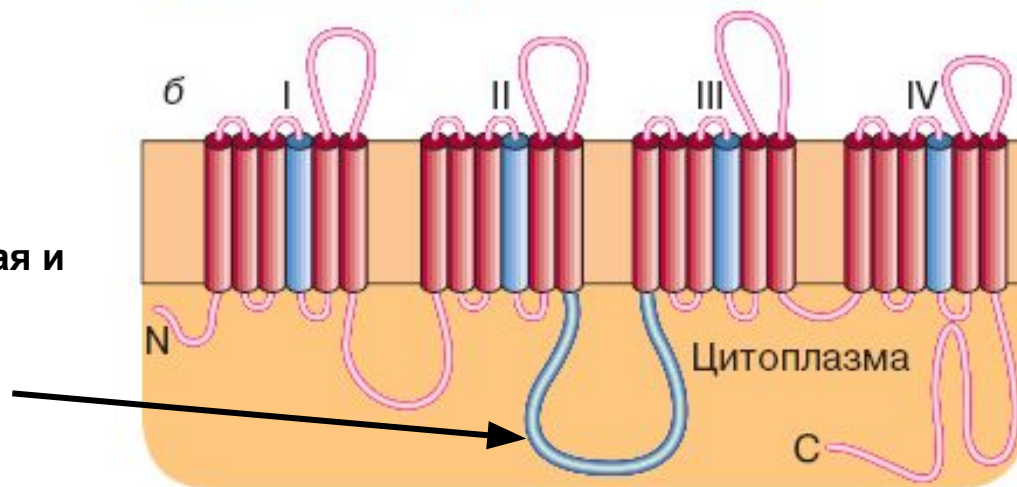


Рис. 4. Структура медленного потенциалзависимого Ca-канала ПМ L-типа (а) и предполагаемая модель расположения в мембране его $\alpha 1$ -субъединицы (б) (по: Catterall, с упрощениями и модификациями)

Классификация потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов

Table 1. Subunit composition and function of Ca²⁺ channel types

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

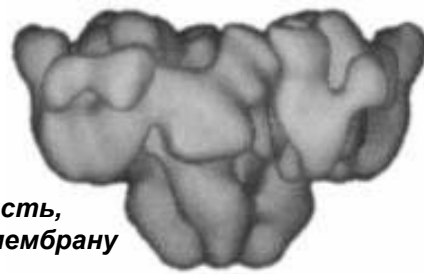
**«Внутренняя» часть ножки –
РИАНОДИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР (RиP)
(кальциевый канал
саркоплазматического ретикулума)**



Rynia speciosa

Трехмерная модель RиP,
построенная по данным
электронной микроскопии

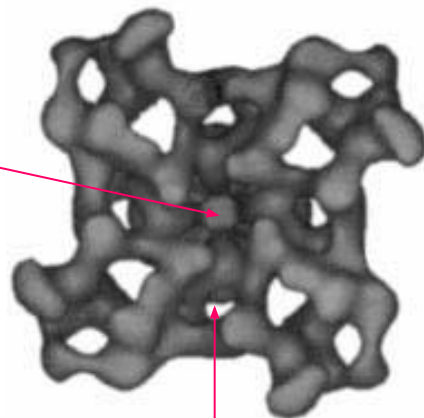
Цитоплазматический
домен



Вид сбоку

Гидрофобная часть,
погруженная в мембрану
СПР

Центральный
ионопроводящий
канал



Вид со
стороны
цитоплазмы

Радиальный
ионопроводящий канал
(в молекуле RиP
четыре
таких канала)

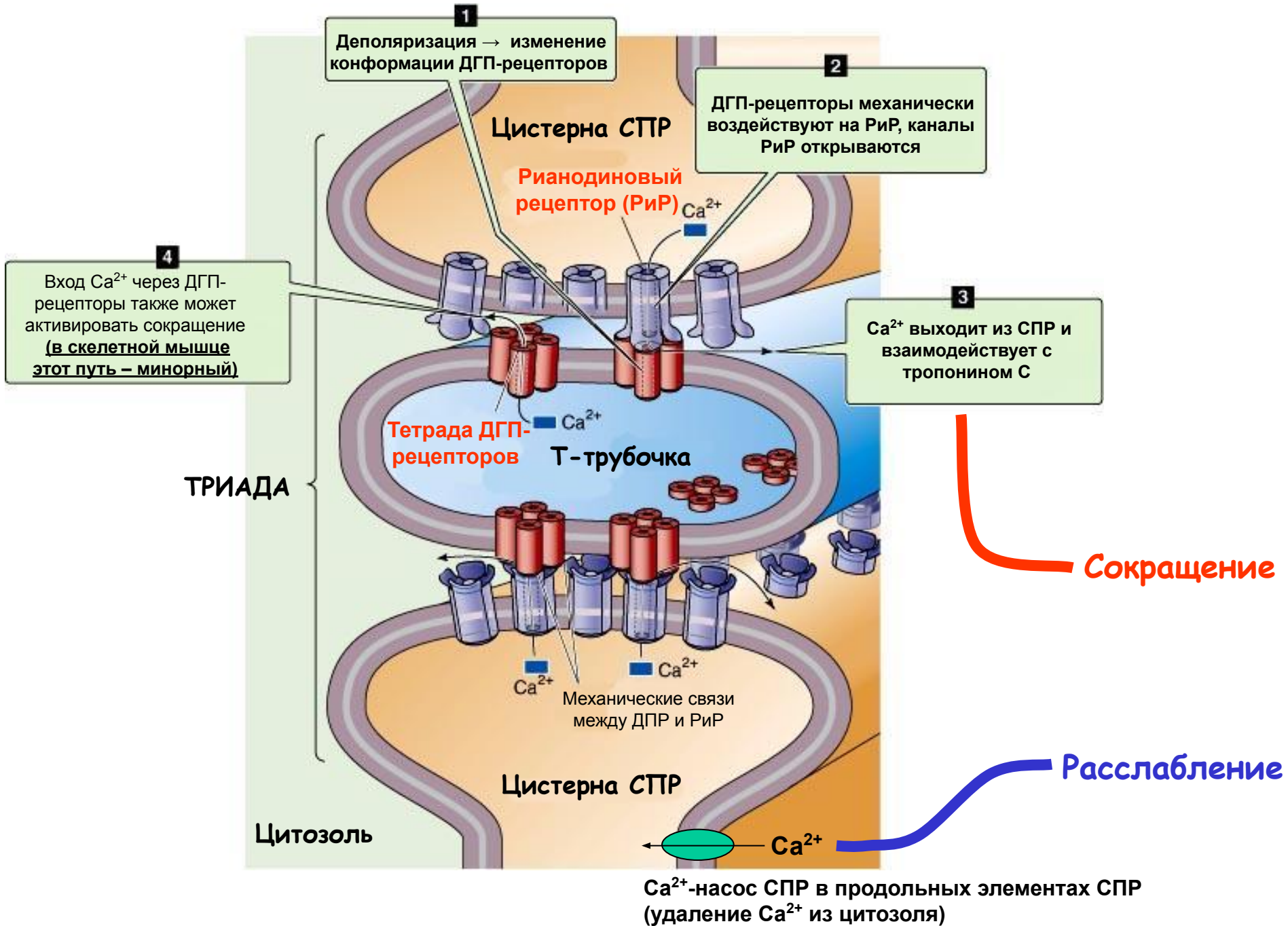
RиP активизируется:

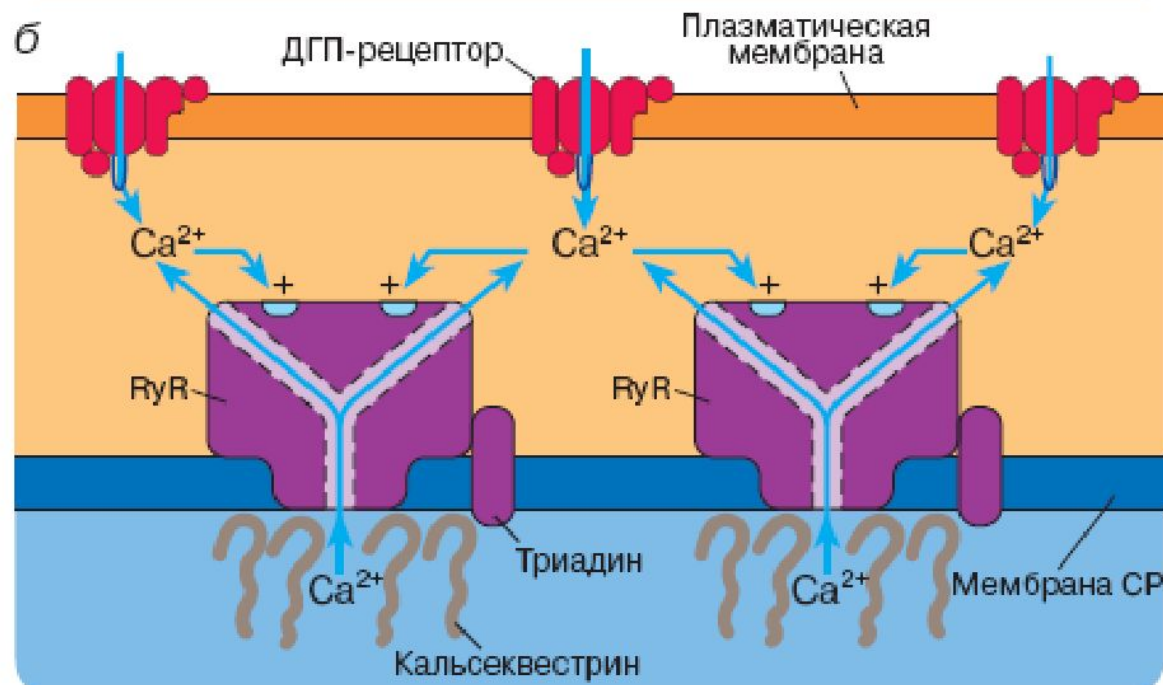
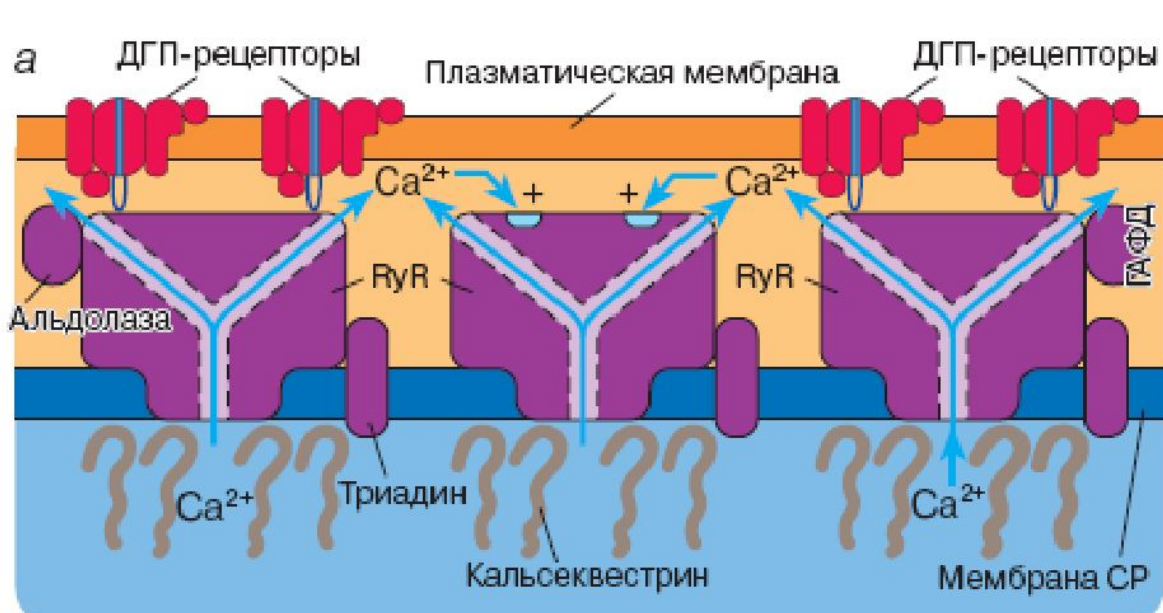
**Ca²⁺ (в низких – микромолярных - концентрациях),
АТФ, кофеином, жирными кислотами,
рианодином (в низкой концентрации).**

RиP инактивируется:

**Ca²⁺ (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 Ca²⁺

Быстрая передача команды к сокращению

в сердечной мышце

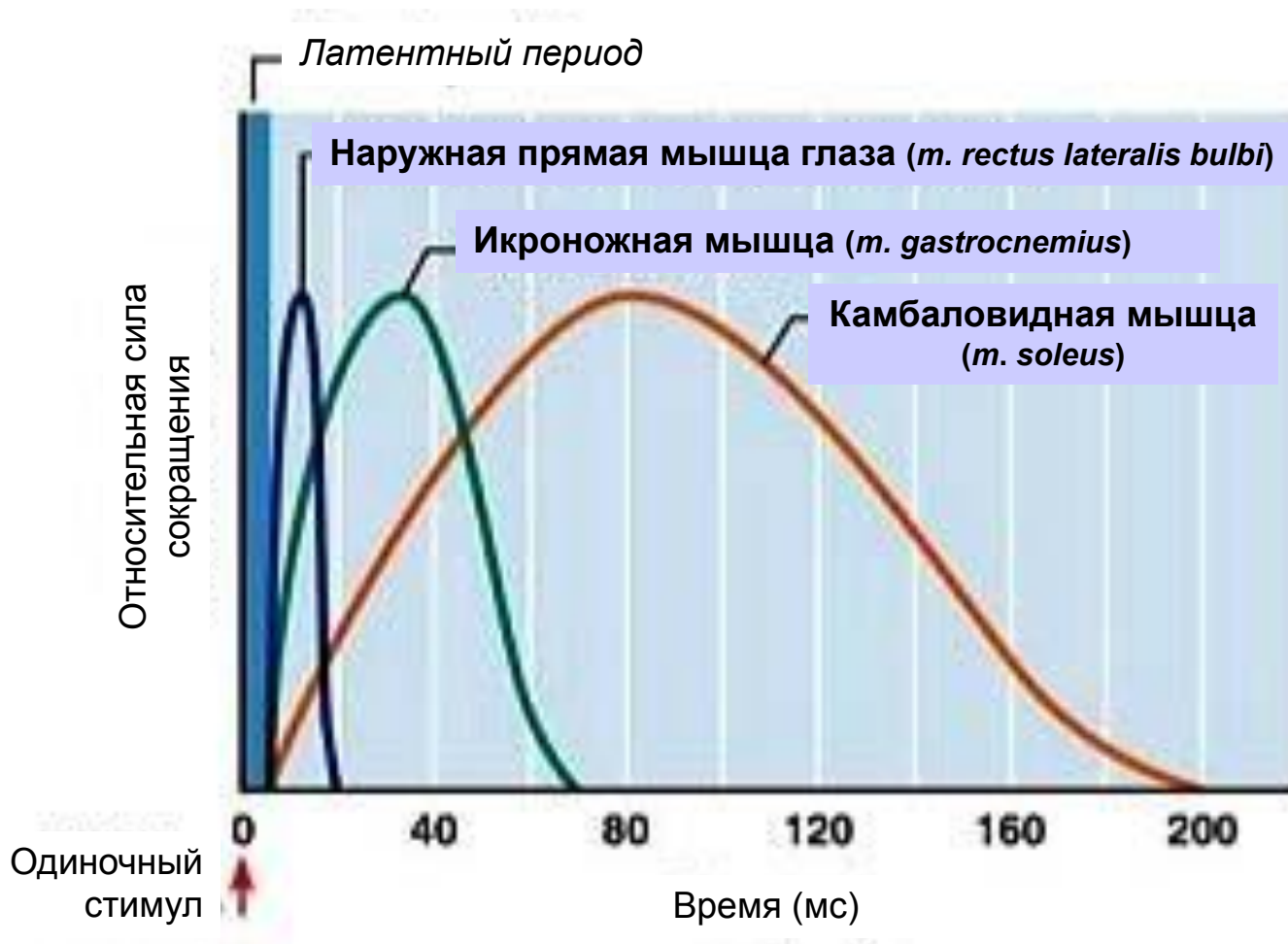
Нет механической связи между RyR и ДГП-рецепторами.

Все RyR активируются Ca²⁺, которые входят в клетку через ДГП-рецепторы («триггерный» Ca²⁺)

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)

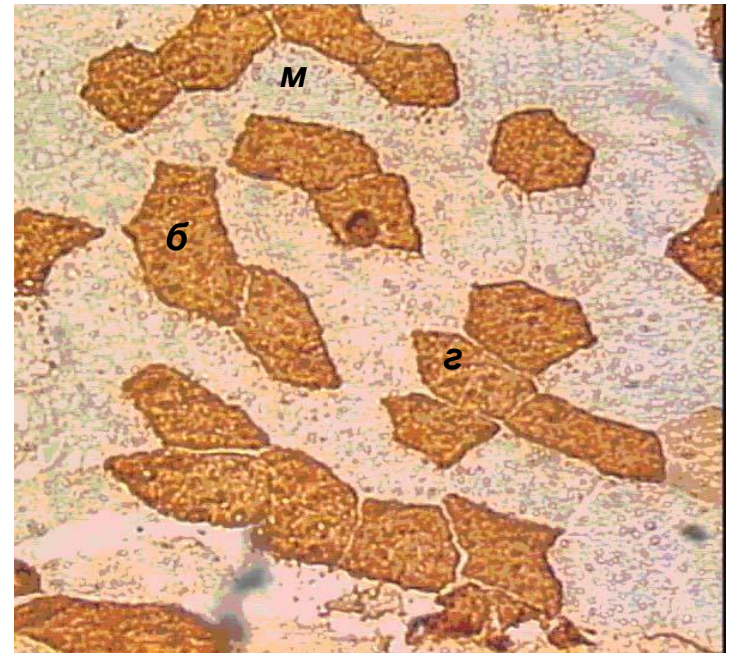
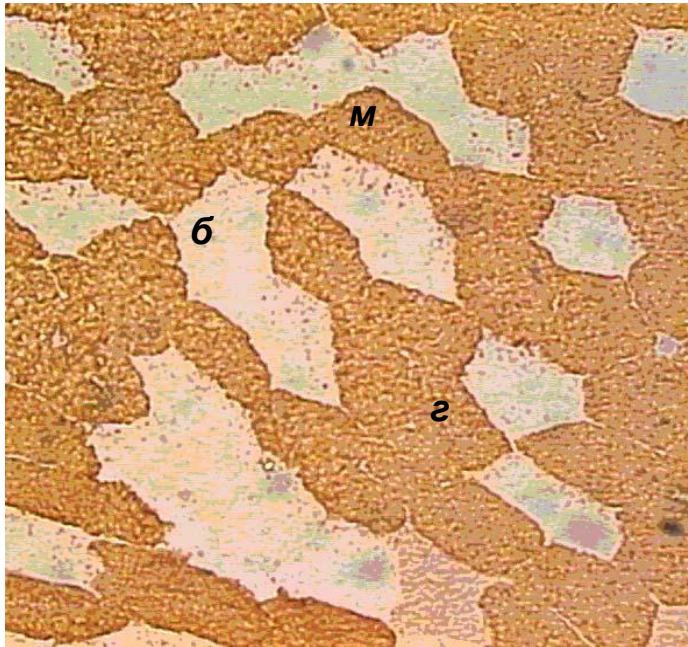
Быстрые
тип IIВ

- 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

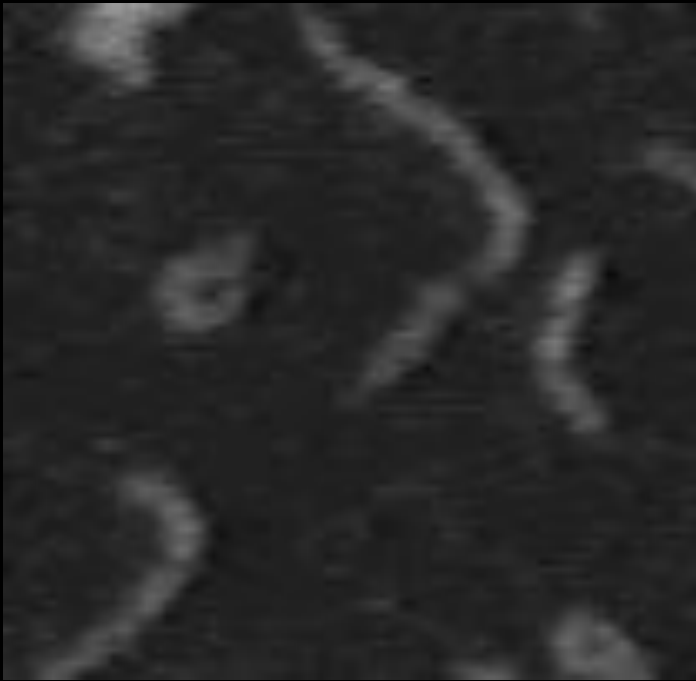
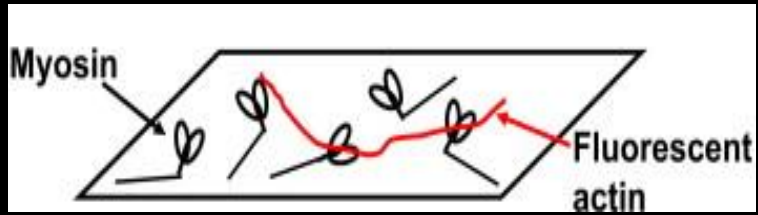


«м» - медленное, «б» – быстрое, «г» – гибридное

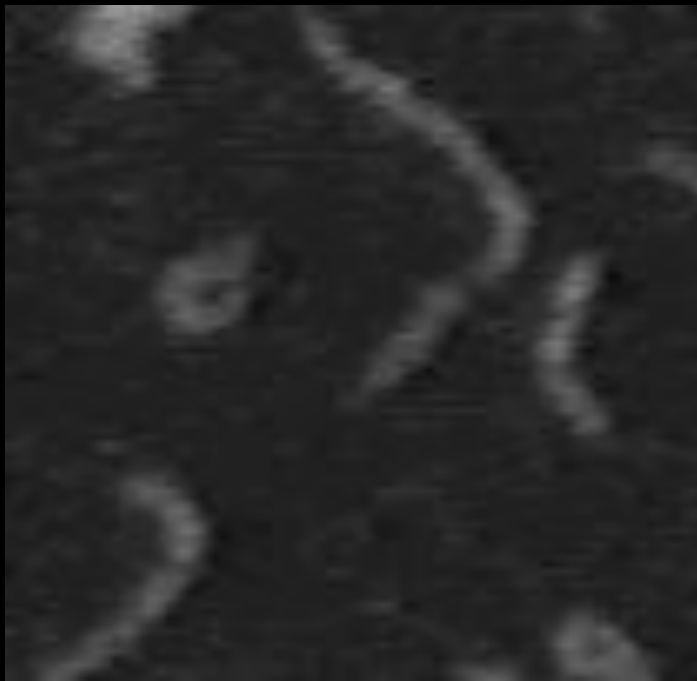
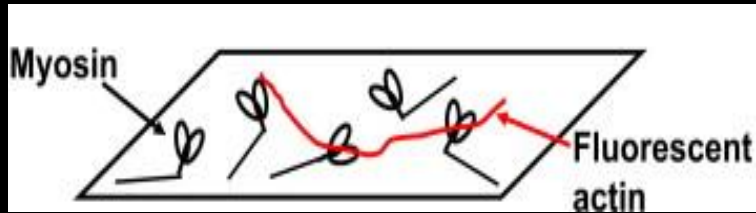
Изоформы тяжелых цепей различаются по АТФ-азной активности (количеству молекул АТФ, расщепляемых в единицу времени), т.е. по «длительности цикла срабатывания головки миозина»

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

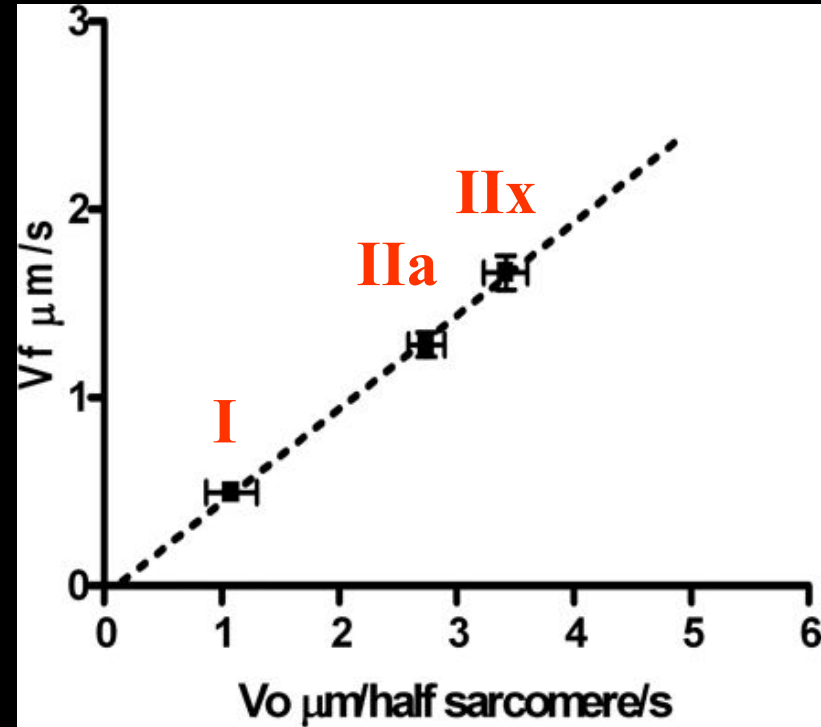
In vitro motility system



In vitro motility system



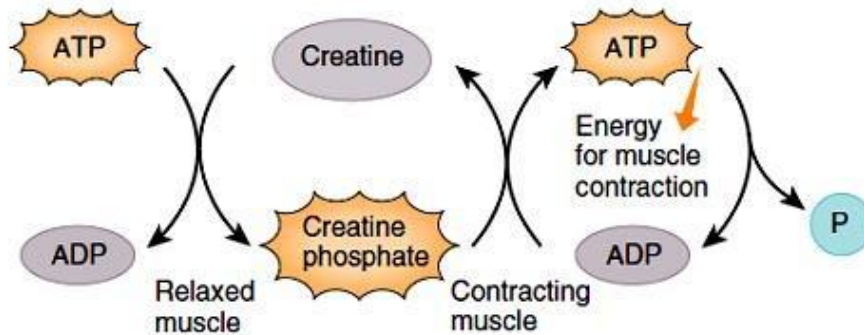
Скорость движения актиновых нитей



Максимальная скорость укорочения

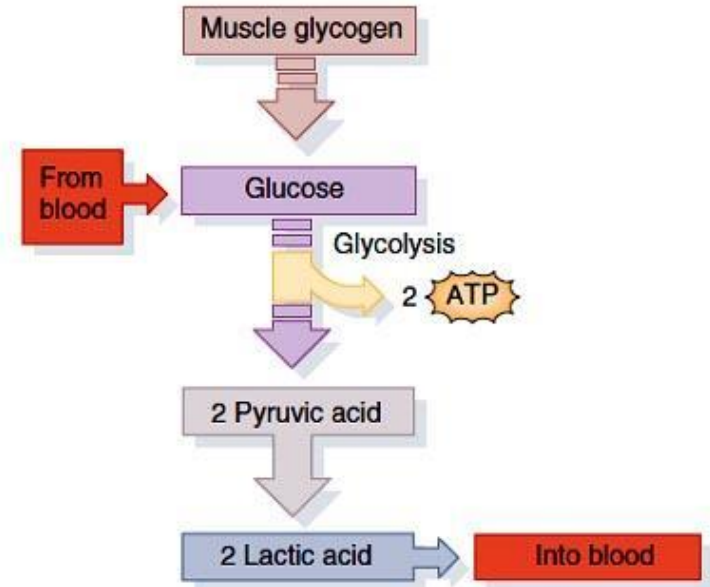
Источники АТФ в скелетной мышце

1. Синтез из креатинфосфата



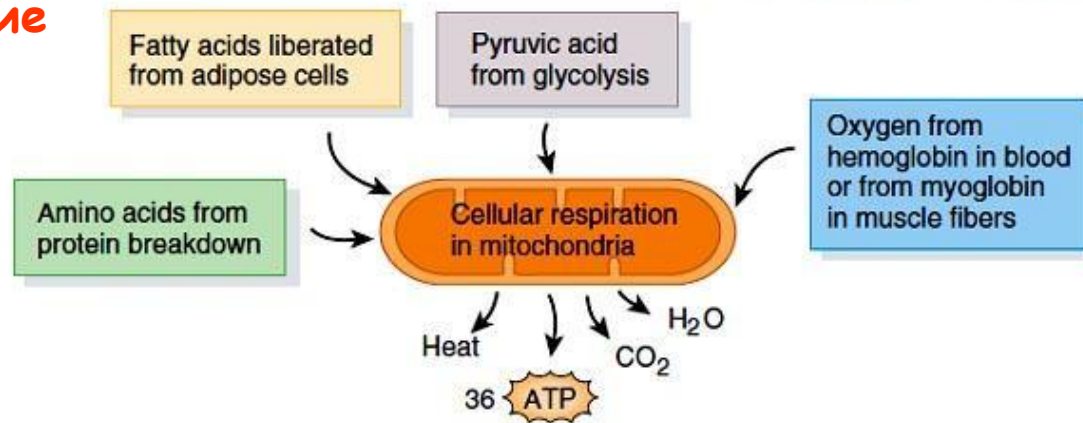
Энергообеспечение коротких сокращений (до 15 с)

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/X)

Быстрые
гликолитическ
ие
тип IIВ

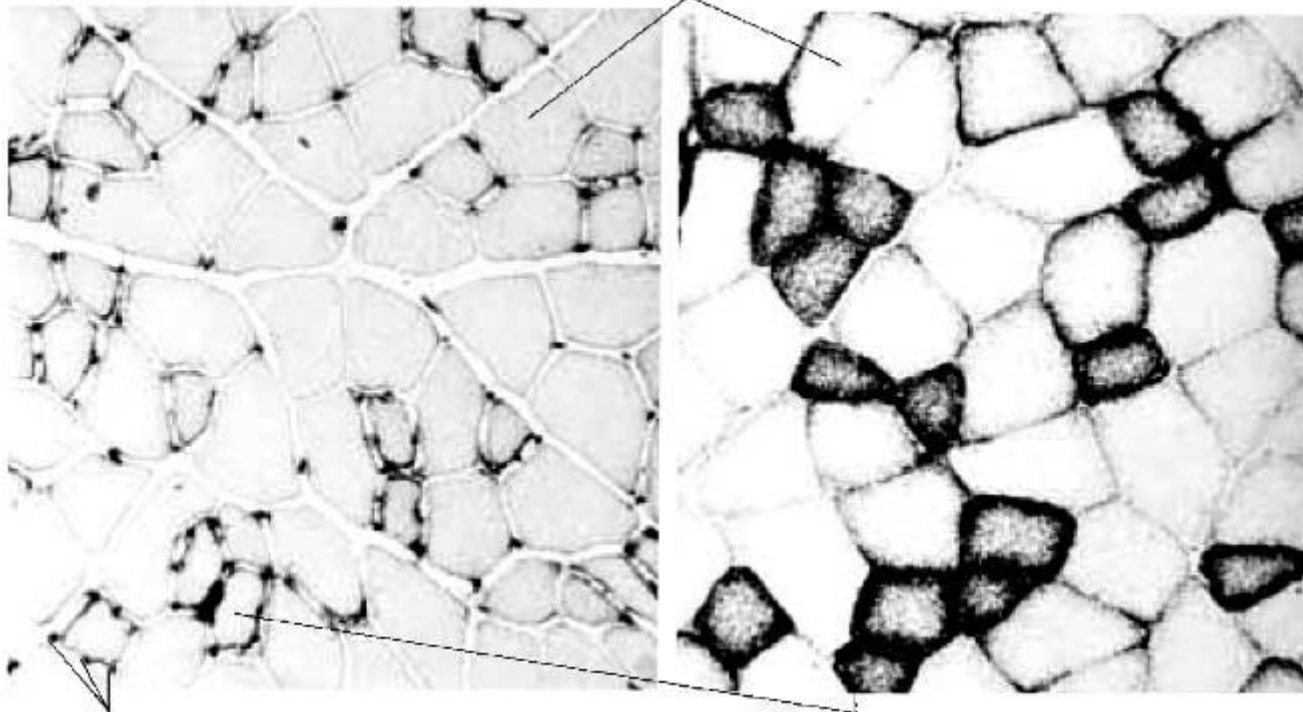
- Не генерируют ПД
- Имеют полисинаптическую иннервацию
- Отвечают на нервное воздействие градуальным сокращением

- 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)

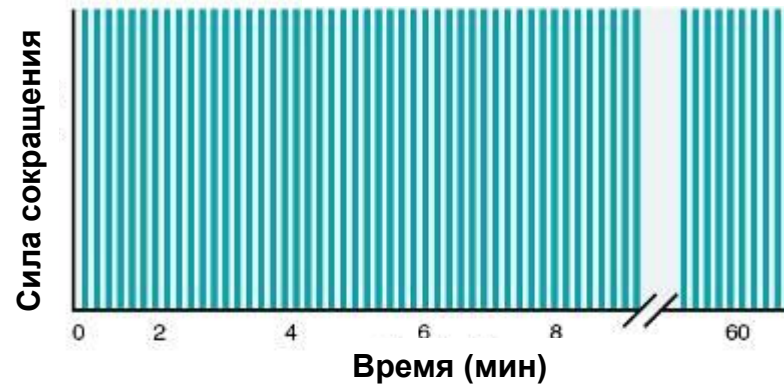
*Гистохимическое
окрашивание на
активность
сукцинат-
дегидрогеназы
(фермент дыхательной
цепи митохондрий)*

Капилляры
(в большем количестве
расположены около
оксидативных волокон)

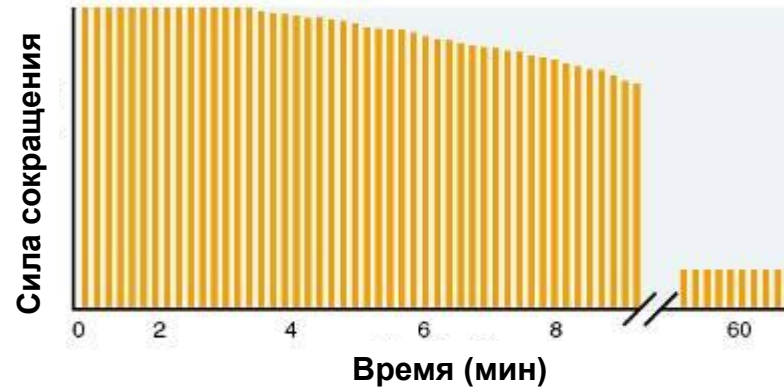
Оксидативные волокна
(мельче, высокая активность
сукцинатдегидрогеназы)

Гликолитические и оксидативные волокна различаются по устойчивости к утомлению

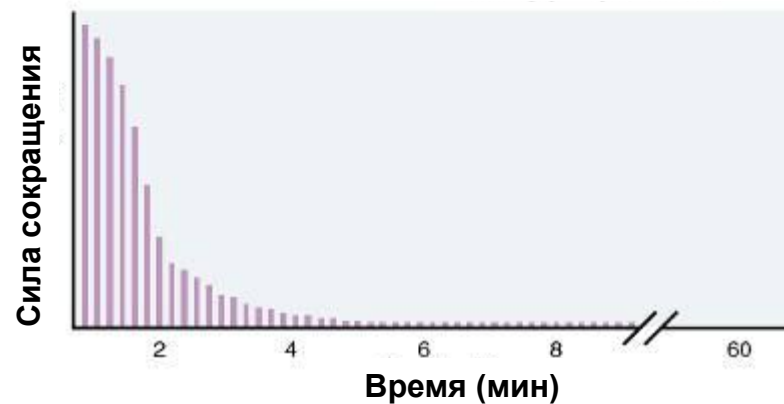
Медленные оксидативные



Быстрые оксидативные



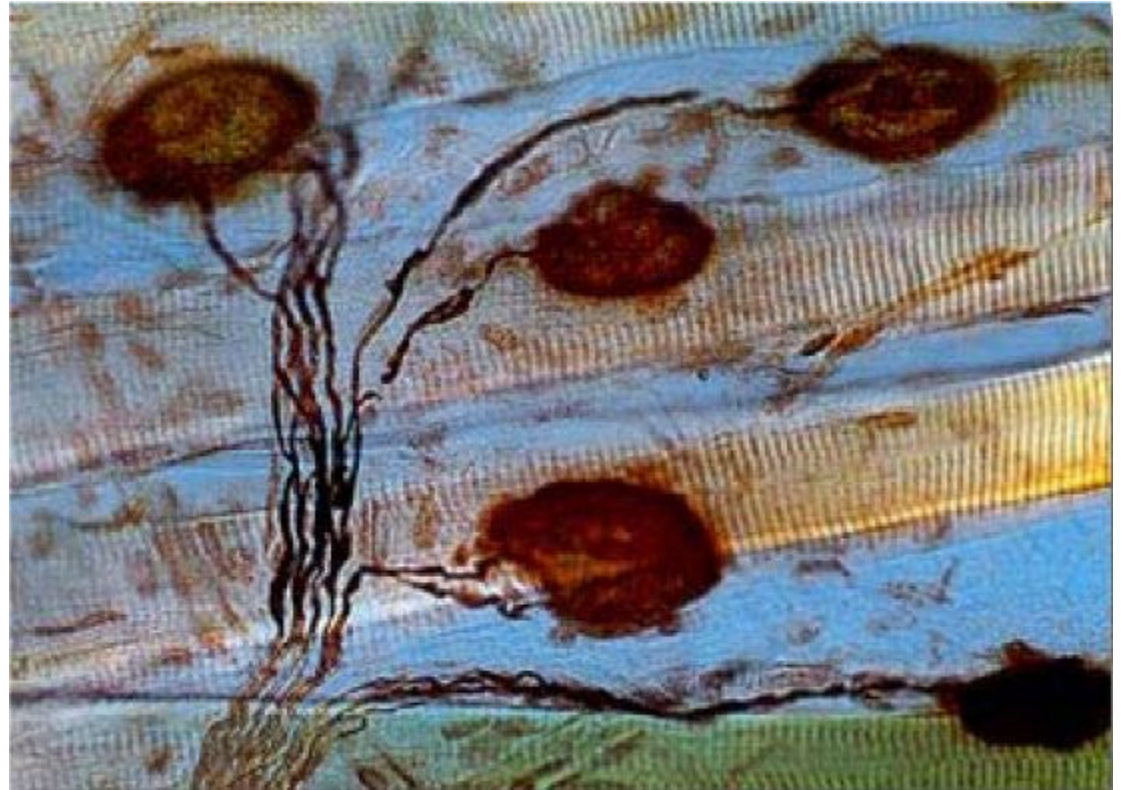
Быстрые гликолитические



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

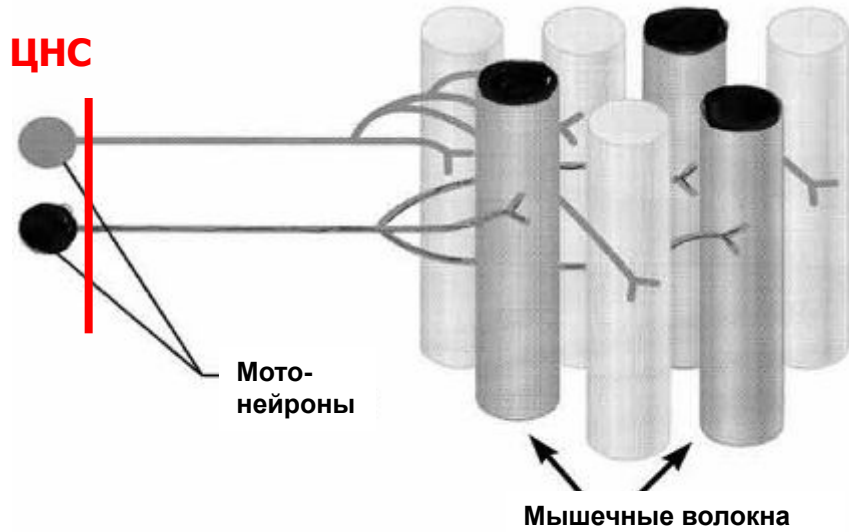


- Мышечные волокна млекопитающих имеют **моносинаптическую иннервацию**: нервно-мышечный синапс только один, он располагается ближе к центру волокна

- 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

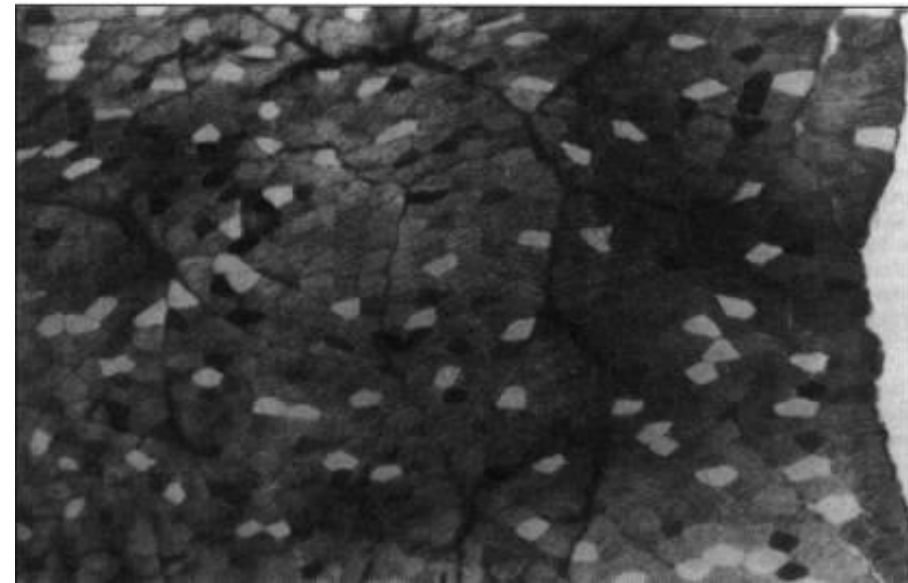


Двигательная единица =
мотонейрон + группа
иннервируемых им
мышечных волокон

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

Мотонейронный пул мышцы:
группа мотонейронов,
иннервирующих данную мышцу

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



*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)

	Мышцы	Количество ДЕ в мышце	Количество мышечных волокон в ДЕ
<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**)

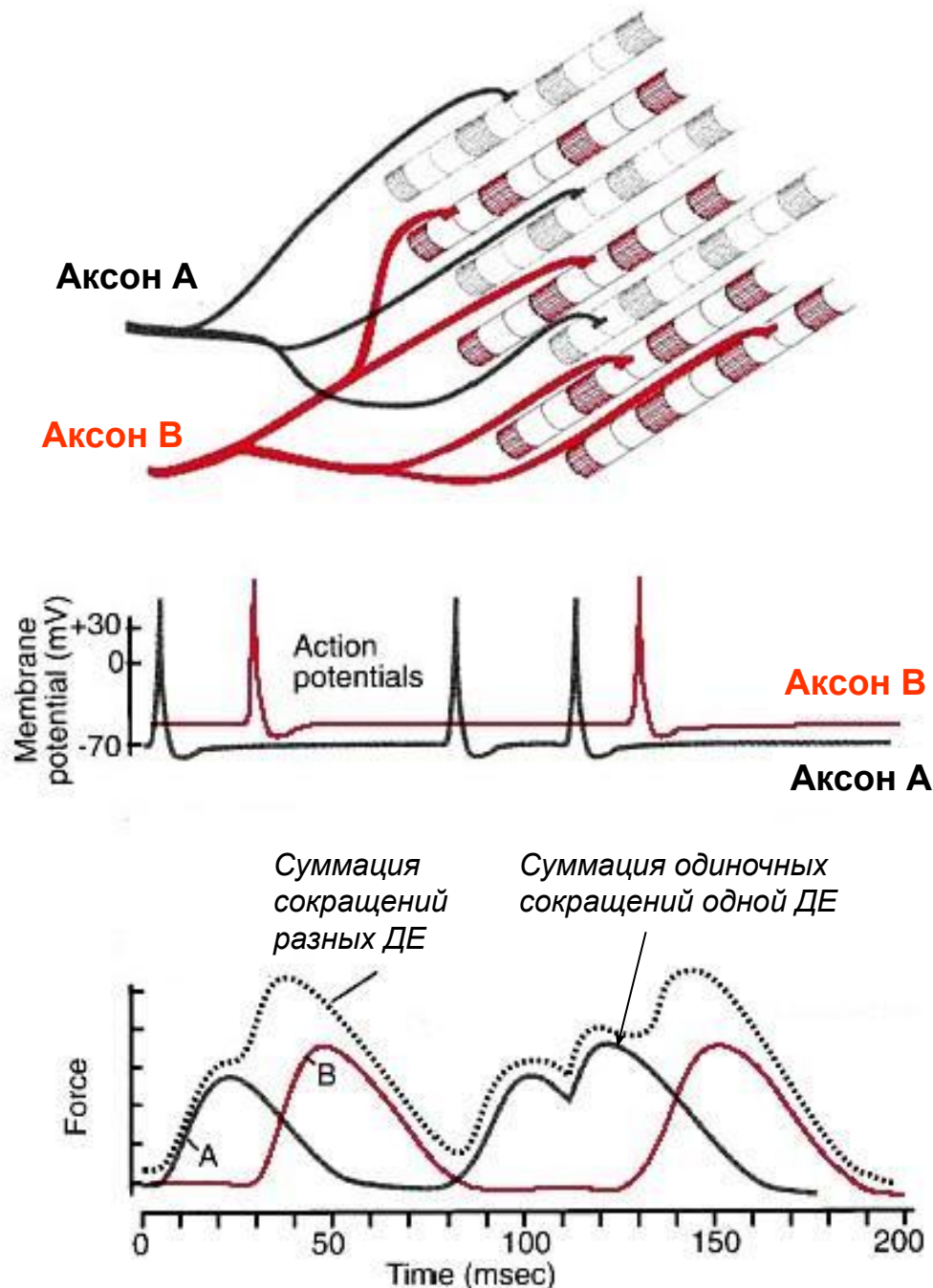
★ Длительность сокращения намного больше длительности ПД

★ 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)

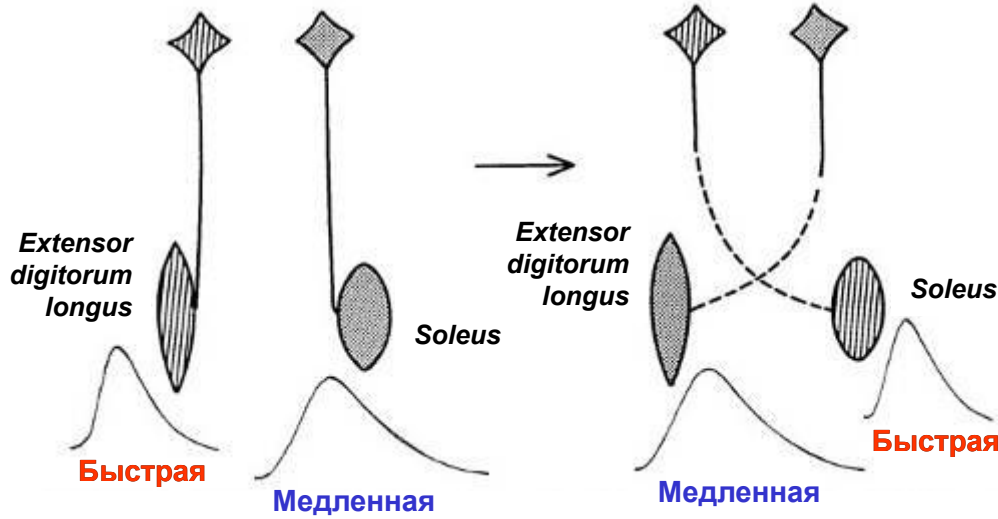
★ При утомлении мышцы длительность ее сокращения увеличивается – тетанус образуется при более низкой частоте возбуждения



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

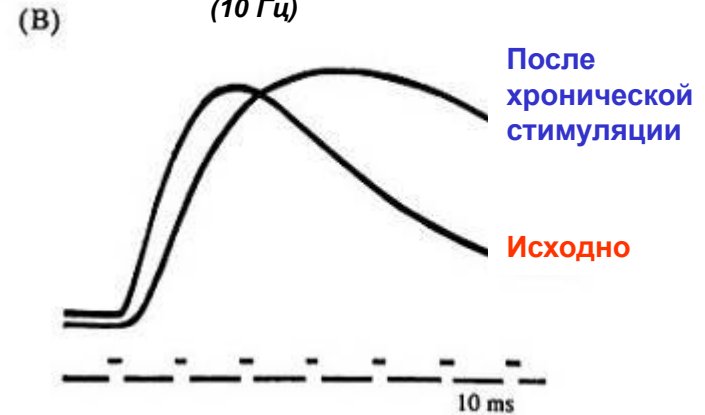
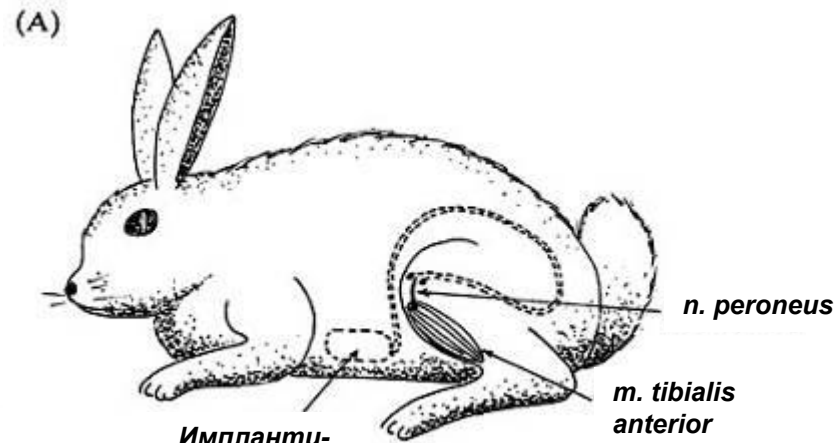
Все волокна ДЕ принадлежат к одному метаболическому типу

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	
тренировка силы	тренировка выносливости (аэробная)
использование очень больших нагрузок, повторяющихся ограниченное количество раз	использование относительно небольших нагрузок, повторяющихся многократно
Эффекты	
Гипертрофия мышц	увеличение активности митохондриальных ферментов
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

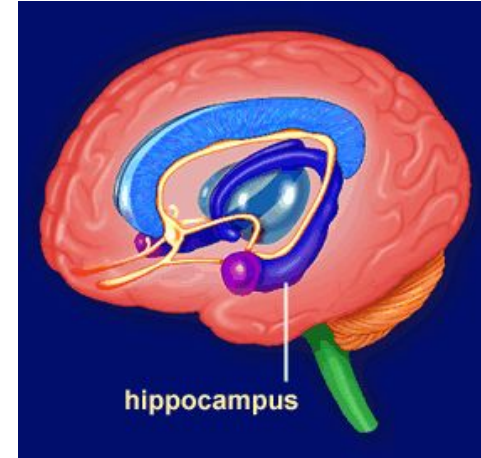


Invited review

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
Без тренировки			
Физическая тренировка			
«Умственная тренировка»			
В СОЧЕТАНИИ			

Нейроны гибнут

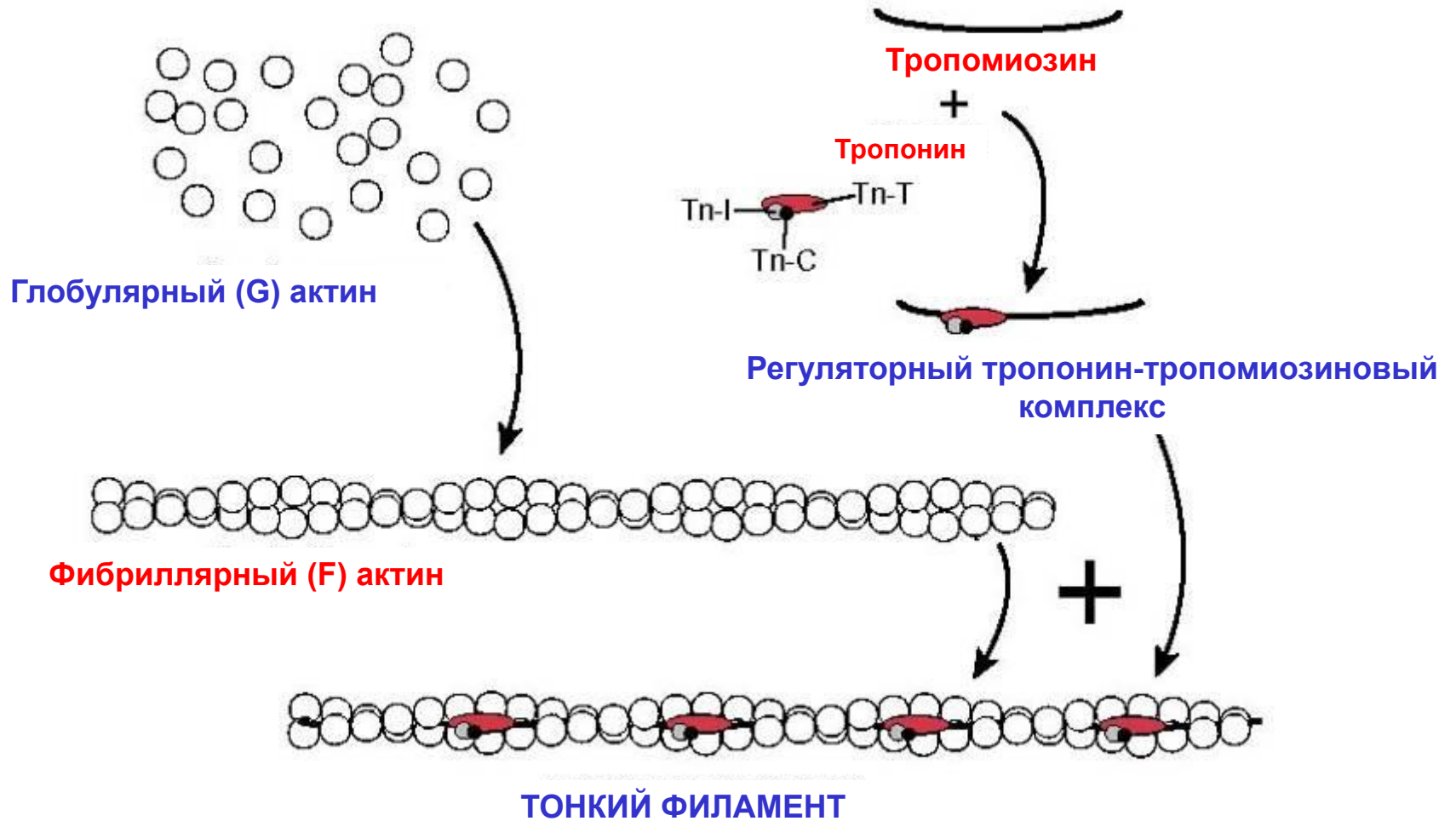
Нейронов больше, но они все равно гибнут

Гибнет меньше нейронов

!!!

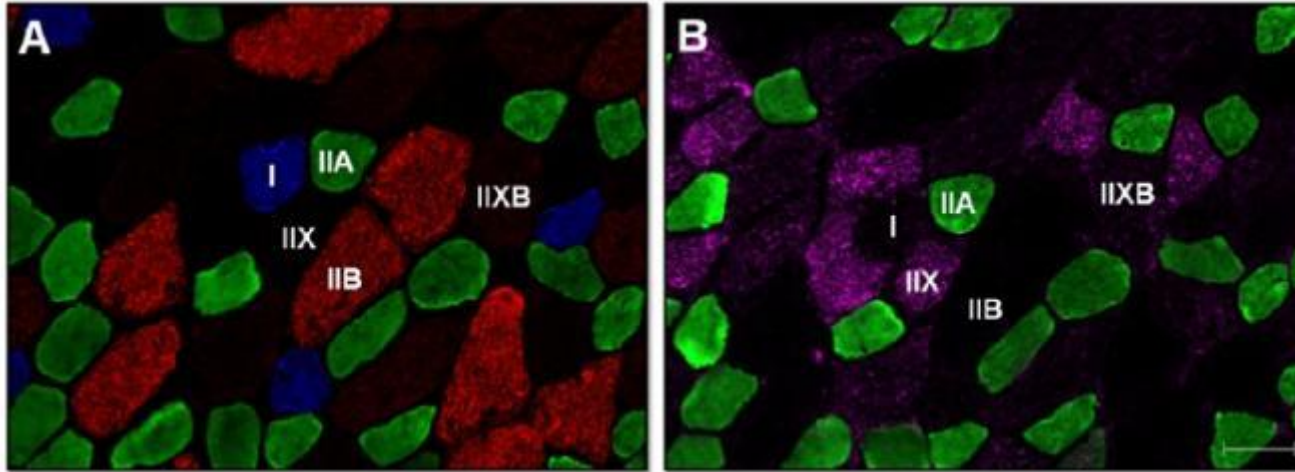
Спасибо за внимание!

Строение тонкого филамента



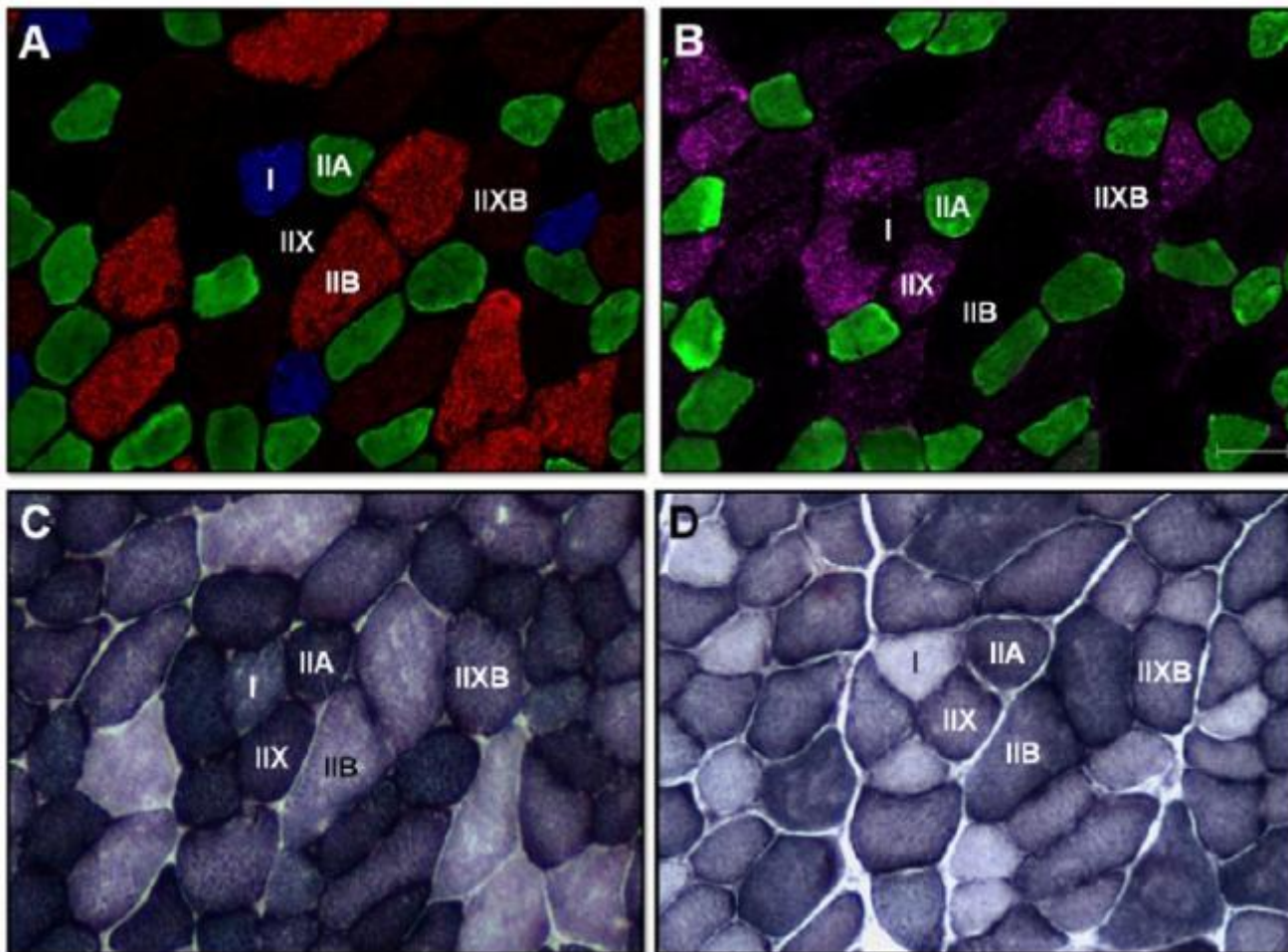
Разные типы мышечных волокон в икроножной мышце крысы

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)

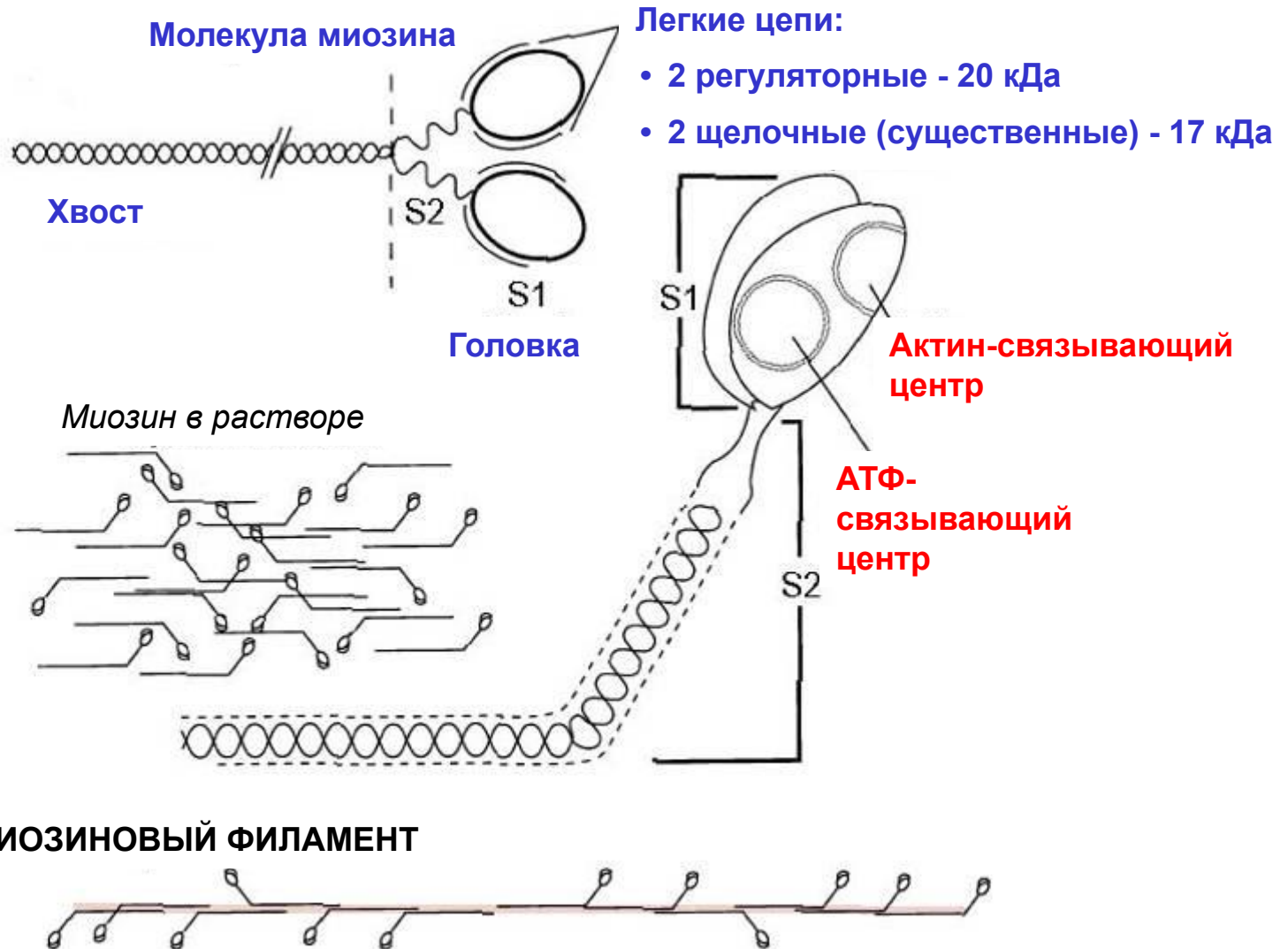
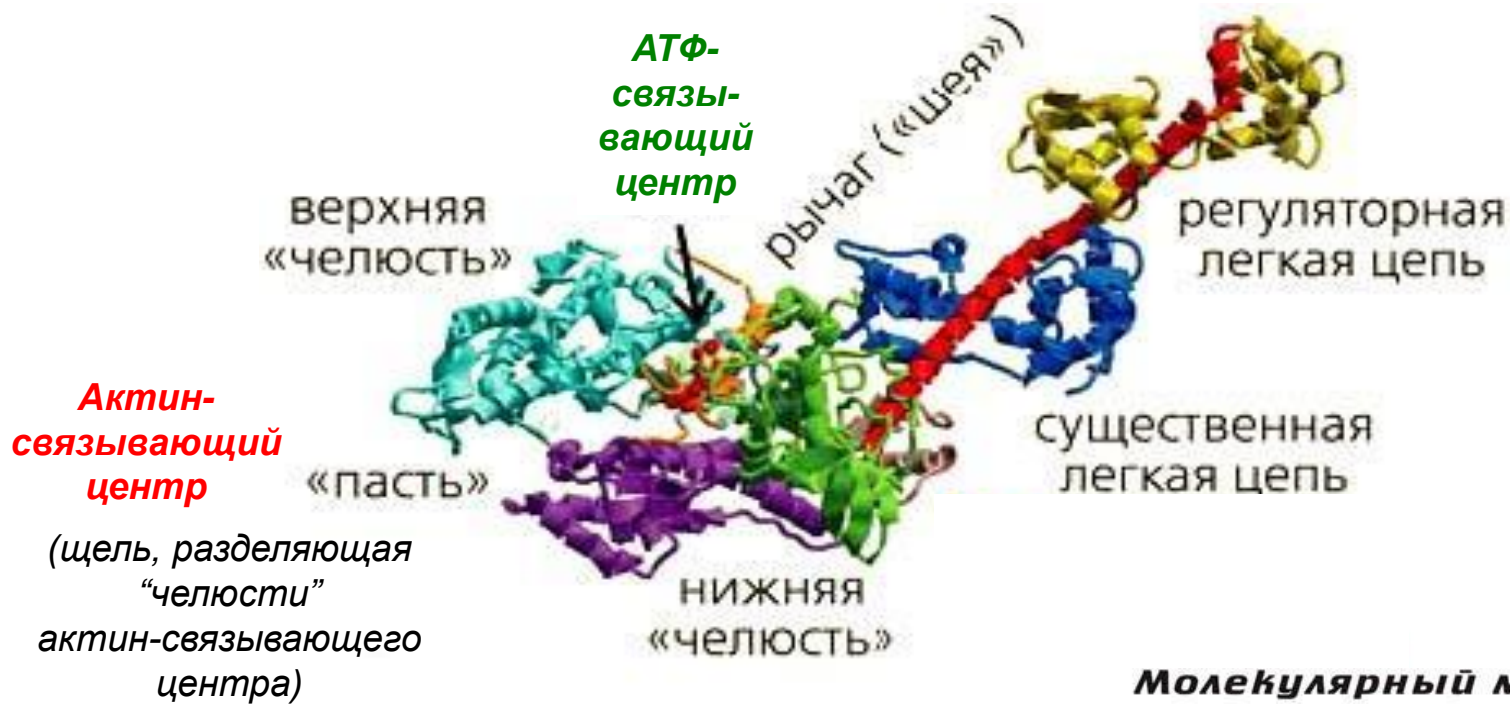


Figure 8.6 The assembly of skeletal muscle thick filaments from myosin molecules.

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

