

Тема курса: Возбудимые ткани и их характеристики

Лекция №1. ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ В ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЯХ.
НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС.

Лекция №2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ.
РОЛЬ Na,K-АТФазы В ПОДДЕРЖАНИИ МЫШЕЧНОГО ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА И ВОЗБУДИМОСТИ.

Лекция 3 - ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУЖДЕНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ.

Преподаватель: д.б.н., доцент кафедры общей физиологии СПбГУ Кравцова Виолетта Васильевна
Презентация подготовлена для чтения лекций в Санкт-Петербургском университете и Институте физиологии им. И.П.Павлова РАН

Лекция 3 - Особенности возбуждения скелетных мышц

Рассматриваемые вопросы:

Классификация скелетных мышц, Потенциал действия в скелетных мышцах; Отличия потенциала действия нервной клетки, скелетной и сердечной мышц; Двигательная единица; Как измерить мышечную работу (Изотоническое сокращение и изометрическое сокращение мышцы); Регуляция силы мышечного сокращения за счет увеличения или уменьшения частоты импульсации (тетанус, оптимум, пессимум), Мышечное утомление; Особенности регуляции сокращения скелетной мышцы; Особенности строения скелетной мышцы; триада; Ryanodine Receptor и Dihydropyridine Receptor; Электромеханическое сопряжение; Механизм высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в сердечной и скелетной мышцах; Регуляция сопряжения Ryanodine Receptor и Dihydropyridine Receptor; Механизм мышечного сокращения; Регуляция секвестрации кальция; Удаление кальция; Титин, небулин и их функция; Роль белков дистрофина и дисферлина на сократительную активность

Возбуждения скелетных мышц

Возбудимость мышечной ткани проявляется в способности ее клеток воспринимать нервный импульс, передаваемый двигательным нейроном из ЦНС.

Свойство сократимости мышечным клеткам придают сократительные белки актин и миозин, которые образуют миофибриллы (сократительные элементы).

Перемещение тела в пространстве, поддержание определенной позы, работа сердца и сосудов и пищеварительного тракта у человека и позвоночных животных осуществляются мышцами двух основных типов: **Поперечнополосатыми** (скелетной, сердечной) и **Гладкими**

Хотя клеточная и тканевая организации, иннервация и механизм функционирования различен, в молекулярных механизмах мышечного сокращения между этими типами мышц есть много общего.

Скелетные мышцы обладают:

- 1) **возбудимость** – способностью отвечать на действие раздражителя изменением ионной проводимости и мембранного потенциала. В естественных условиях таким раздражителем является медиатор **ацетилхолин**;
- 2) **проводимость** – способностью проводить потенциал действия вдоль и вглубь мышечного волокна по Т-системе;
- 3) **сократимость** – способностью укорачиваться или развивать напряжение при возбуждении;
- 4) **эластичность** – способностью развивать напряжение при растяжении.

Потенциал действия (ПД) в скелетных мышцах

ПД представляет собой быстрое колебание мембранного потенциала клетки в ответ на раздражение, сопровождающееся изменением знака заряда на мембране и возникающее в результате открытия потенциал-активируемых натриевых каналов и появления трансмембранных токов натрия и калия .

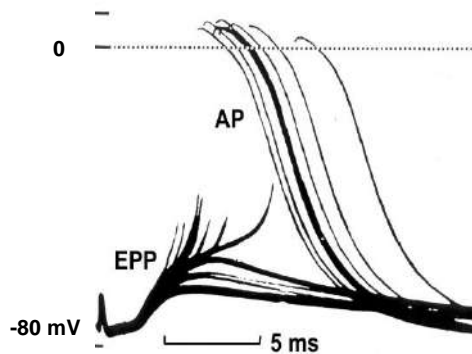
При малых толчках раздражающего тока, возникают пассивные деполяризационные изменения мембранного потенциала - электротонические потенциалы, амплитуда которых зависит от силы раздражения. Когда сила раздражения достигает пороговой величины, в клетке возникает быстрое кратковременное и значительное по величине колебание мембранного потенциала, которое и является ПД.

ПД возникающие в мышечных клетках обеспечивают связь возбуждения и сокращения.

Поперечно-полосатые мышцы скелета

Фазные

предназначенная для
выполнения различных
действий



Тонические

обеспечивают
поддержание
статического
напряжения или
тонуса.

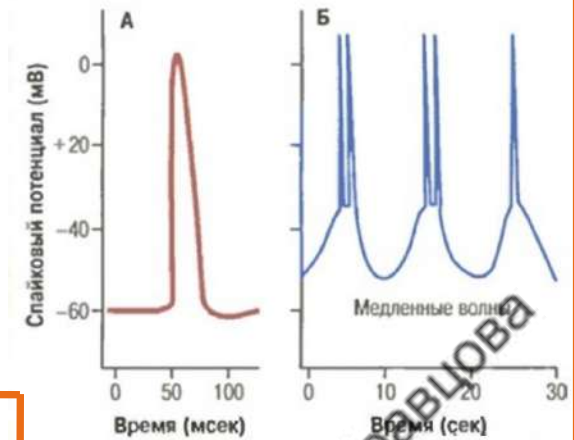
НЕТ ПД!!!

Гладкие мышцы

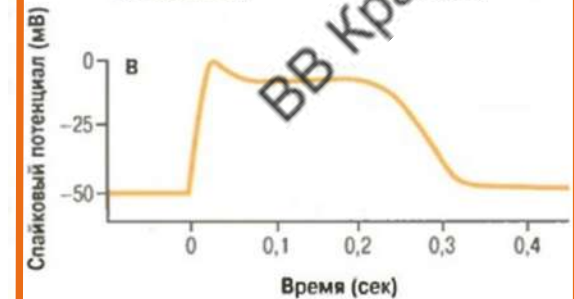
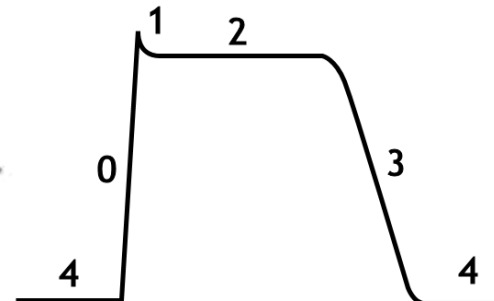
Мультиунитарная

Унитарная
(висцеральная)

НЕТ ПД!!!



**Поперечно-
полосатые мышцы
предсердий и
желудочков сердца**



**Потенциал действия
нервной клетки
скелетной и
сердечной мышц**

?

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

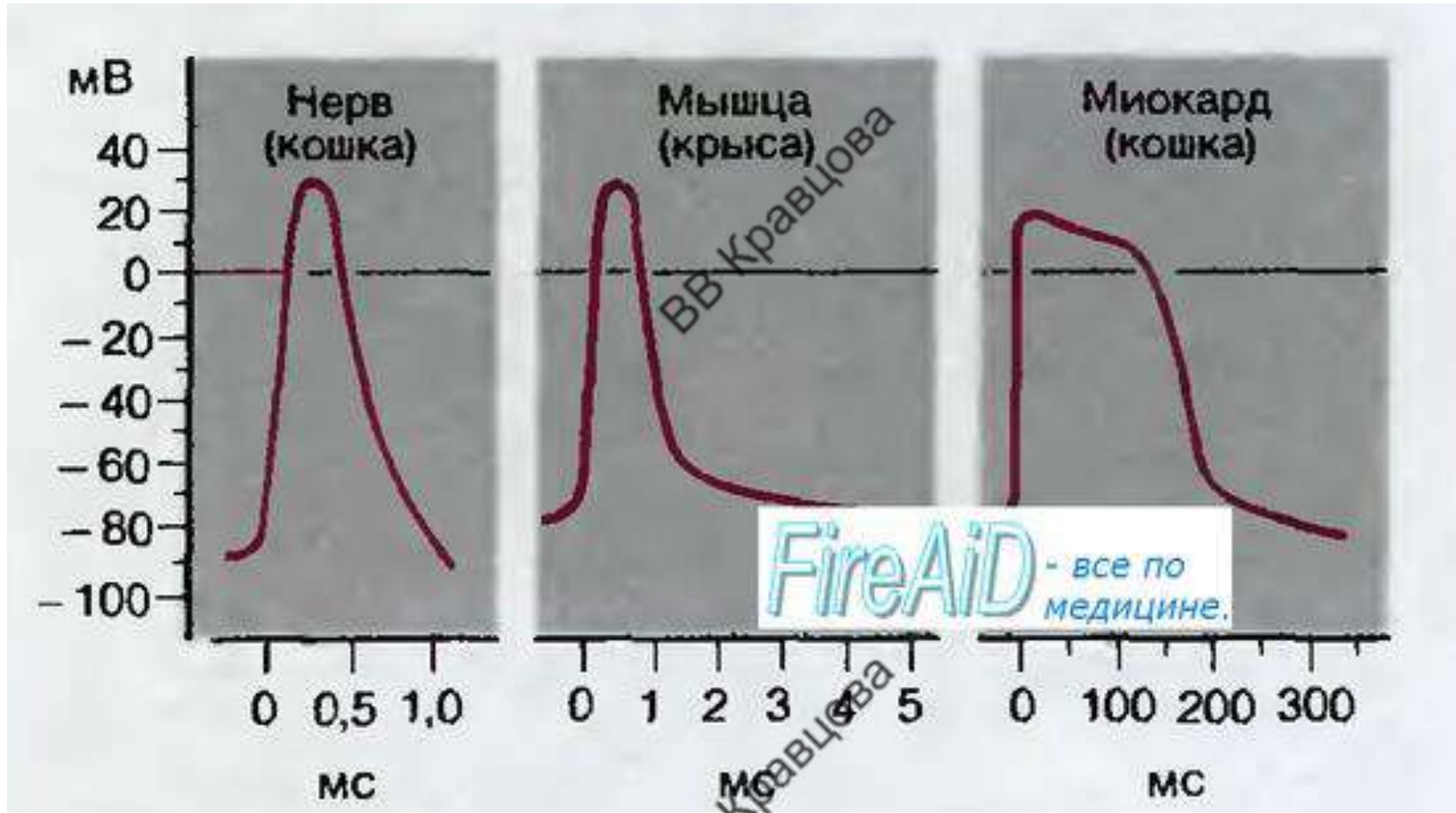
ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

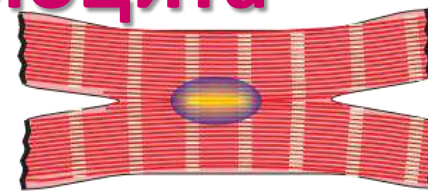
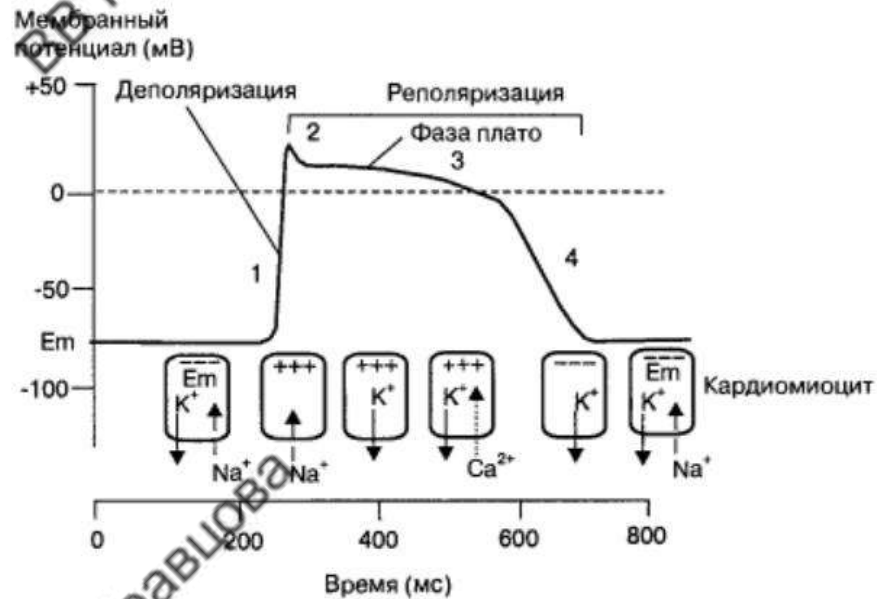
ВВ Кравцова

Потенциал действия нервной клетки скелетной и сердечной мышц

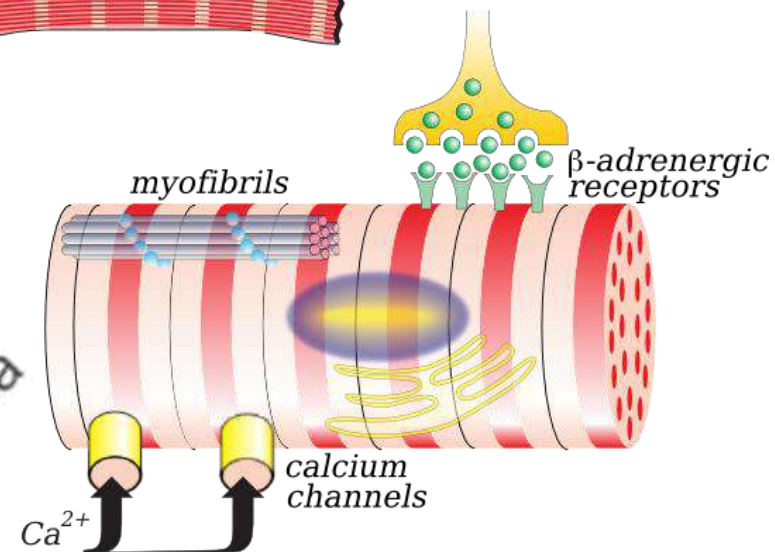
?



Потенциал действия кардиомиоцита



Myocardocyte
Heart Muscle Cells

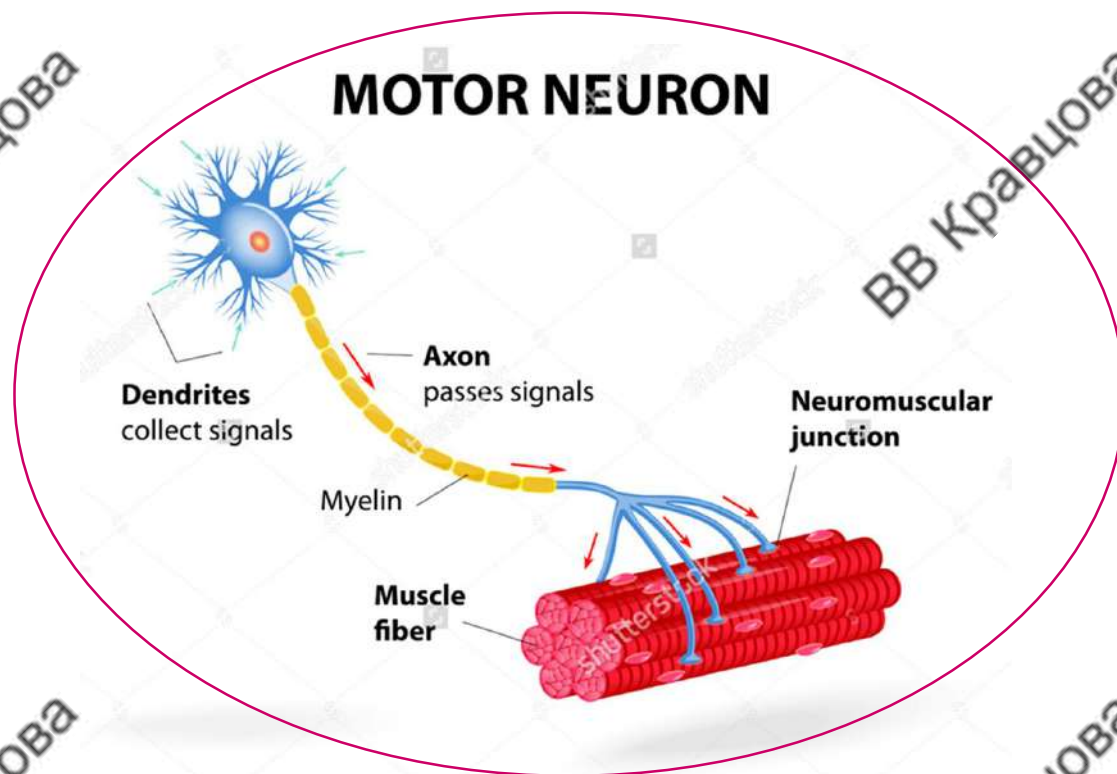


- 1. Фаза деполяризации:** открытие потенциалзависимых Na⁺ каналов. При снижении концентрации Na⁺ до, примерно, 20 мЭкв/л кардиомиоциты становятся невозбудимыми.
- 2. Фаза начала реполяризации:** закрытие Na⁺ и открытие K⁺ потенциалзависимых каналов. Ток калия идет из клетки.

- 3. Фаза плато:** открытие потенциалзависимых Ca²⁺ каналов. Ca²⁺ входит в клетку через потенциал зависимые Ca²⁺ каналы (L и T типов). T-тип активируются при заряде -50 мВ. Их активация и инактивация происходит быстро. L-тип активируются при мембранном потенциале -20 мВ и остаются открытыми относительно продолжительное время (в среднем 200 мс). По мере инактивации Ca²⁺ каналов баланс между входящим током Ca²⁺ и выходящим током K⁺ нарушается, ток калия начинает доминировать и фаза плато завершается.
- 4. Фаза реполяризации:** закрытие Ca²⁺ каналов, выходящий ток K⁺ возвращает мембранный потенциал кардиомиоцита к уровню покоя.

Двигательная единица -

совокупность мышечных волокон, иннервируемых одним мотонейроном



Иннервация поперечно-полосатых мышечных волокон позвоночных осуществляется из мотонейронов спинного мозга (если это мышцы тела) или мозгового ствола (если это мышцы лица и шеи).

Мы рассмотрим мотонейрон в спинном мозге —

Это крупная нервная клетка в передних рогах спинного мозга.

Мотонейроны различаются: объемом тела мотонейрона, толщиной его аксона **Медленные** – малые мотонейроны, низкопороговые, частота импульсации относительно низкая, имеют тонкий аксон, отличающийся низкой скоростью проведения возбуждения.

Быстрые - большие мотонейроны, высокопороговые, частота импульсации значительно выше, имеют толстый аксон, отличающийся высокой скоростью проведения возбуждения.

Ветвления аксона мотонейрона, иннервирующего скелетную мышцу, подходят к нескольким мышечным волокнам. Совокупность мышечных волокон, иннервируемых одним мотонейроном, называется **двигательной единицей (ДЕ)**.

Таким образом, в мышце сокращается столько двигательных единиц, сколько возбуждается мотонейронов. При вовлечении происходит **суммация сокращений отдельных двигательных единиц (а не волокон)**. Синхронность сокращения двигательных единиц может быть различной.

Различают **БОЛЬШИЕ** и **МАЛЫЕ** двигательные единицы

В мелких мышцах, осуществляющих мелкие и точные движения, количество мышечных волокон в одной ДЕ меньше, чем в крупных мышцах

В глазных мышцах одна ДЕ содержит не более 7–10 мышечных волокон, а ДЕ внутренней головки икроножной мышцы – 1500–2500. Мышечные волокна одной ДЕ располагаются в мышце не компактной группой, а диффузно распределены между мышечными волокнами других ДЕ.

Координированные движения возникают при одновременной активации многих мотонейронов спинного мозга и одновременном сокращении разных типов ДЕ.

КЛАССИФИКАЦИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

- по количеству митохондрий и гликогена (Метаболические подтипы)
- по степени развития саркоплазматического ретикулума
- по характеру иннервации (**особенности возбуждения**)
- по скорости сокращения
- и т.д.

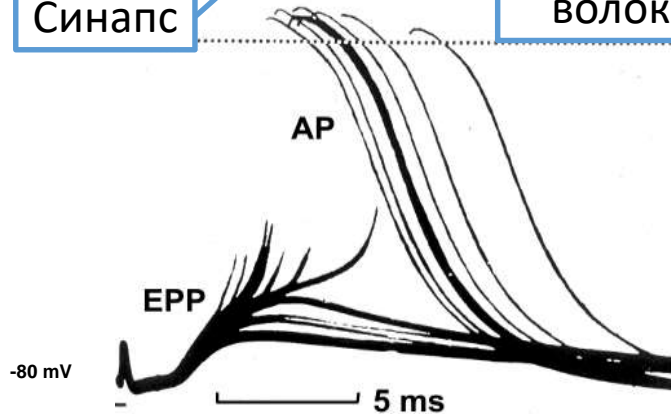
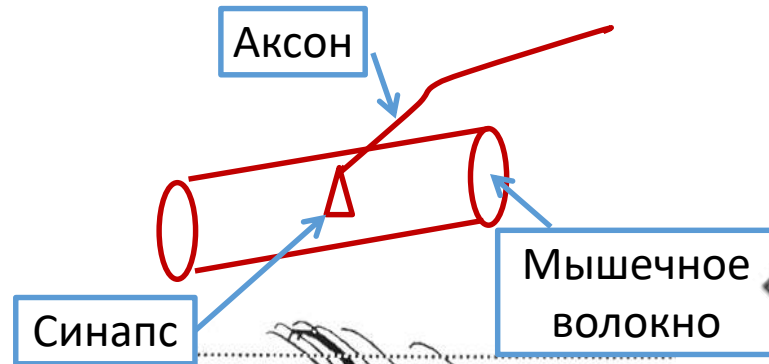
Свойства мышц будут разные!

Особенности возбуждения фазных и тонических скелетных мышц

Фазные

Одиночная иннервация
 α - мотонейроном

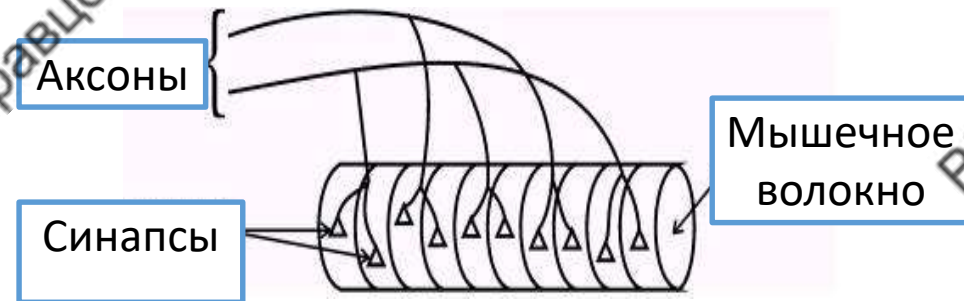
Обеспечивают выполнение
различных действий



Тонические

Множественная иннервация
разными мотонейронами

Обеспечивают поддержание
статического напряжения или тонуса



Не генерируют ПД!!!

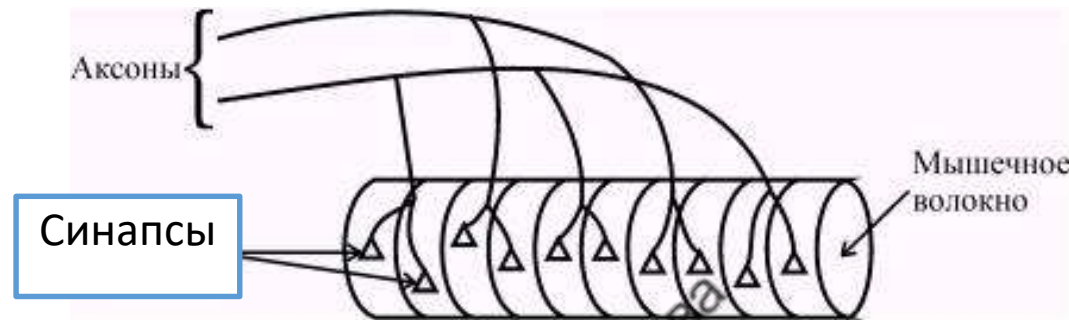
Тонические мышечные волокна

(Располагаются в глубоких слоях мышц конечностей и туловища – поддержание позы и в наружные мышцах глазного яблока) работают против силы тяжести

Характеризуются:

- нет генерации ПД!
 - скоростью сокращения - низкая
 - иннервация - множественная
- медленное сокращение и потом медленное расслабление (в 3 и в 100 раз соответственно медленнее, чем у быстрых волокон)
Сокращаются мышцы асинхронно (мышечное напряжение может поддерживаться в течение длительного времени)

Распространение возбуждения ?

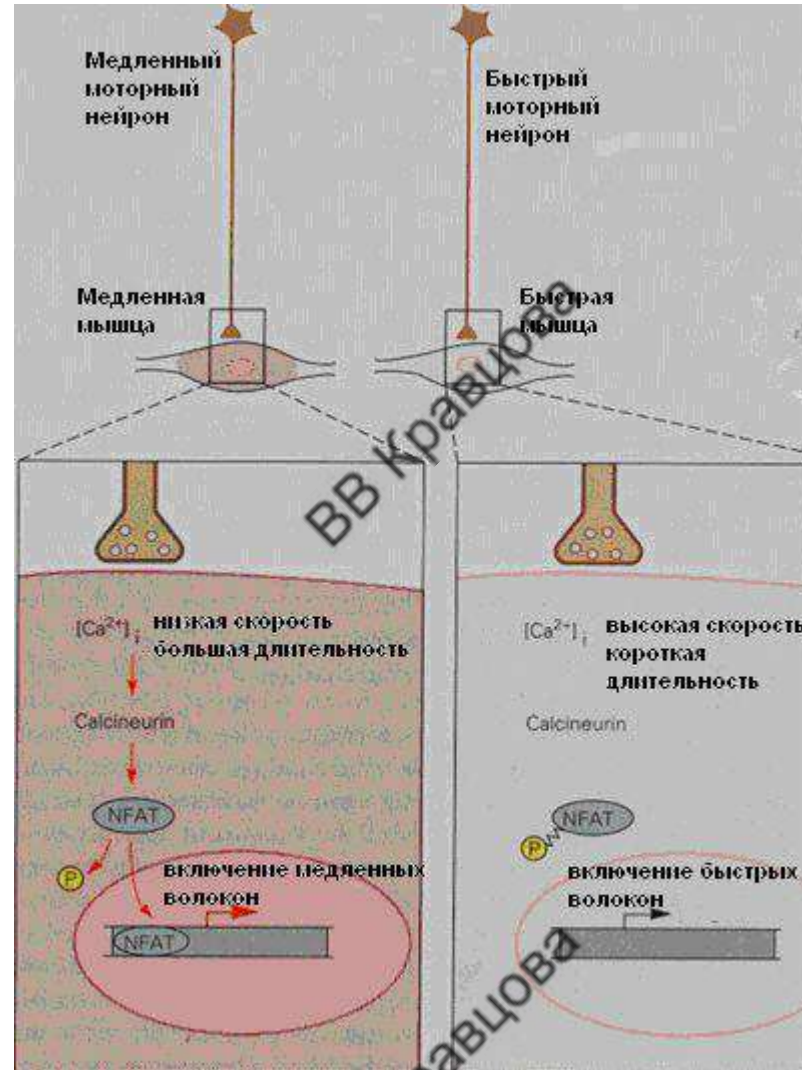


Плавно нарастающая (градуальная) деполяризация мембраны мышечного волокна.

по скорости сокращения

Slow units

Fast units



по скорости сокращения

Фазные

Тонические

Быстрые

- **Fast**

Медленные

- **Slow**

Медленные

- **Slow**

От чего зависит
скорость сокращения мышечного волокна?

Фазные

```
graph TD; A[Фазные] --> B[Быстрые - Fast]; A --> C[Медленные - Slow]; D[Скорость сокращения мышечного волокна определяется типом изоформы тяжёлых цепей миозина] --> E[Быстрый миозин]; D --> F[Медленный миозин];
```

Быстрые - Fast



Медленные - Slow

**Скорость сокращения
мышечного волокна
определяется типом изоформы
тяжелых цепей миозина**

Быстрый миозин

Медленный миозин

Изоформы тяжелых цепей миозина

Тип МНС	β и α	I β медле нные	IIA быстр ые	II d/x быстр ые	II B быстрые
Орган	миокард	Скелетная мышца			
Видовая специфика	Все виды Млекопи тающих	Все виды млекопитающих			Только мелкие млекопитающ ие
Скорость сокращения					
Устойчивость к утомлению					

Метаболические подтипы

Мышечные волокна используют:

**гликолитический
(АНАЭРОБНЫЙ)**

путь образования АТФ

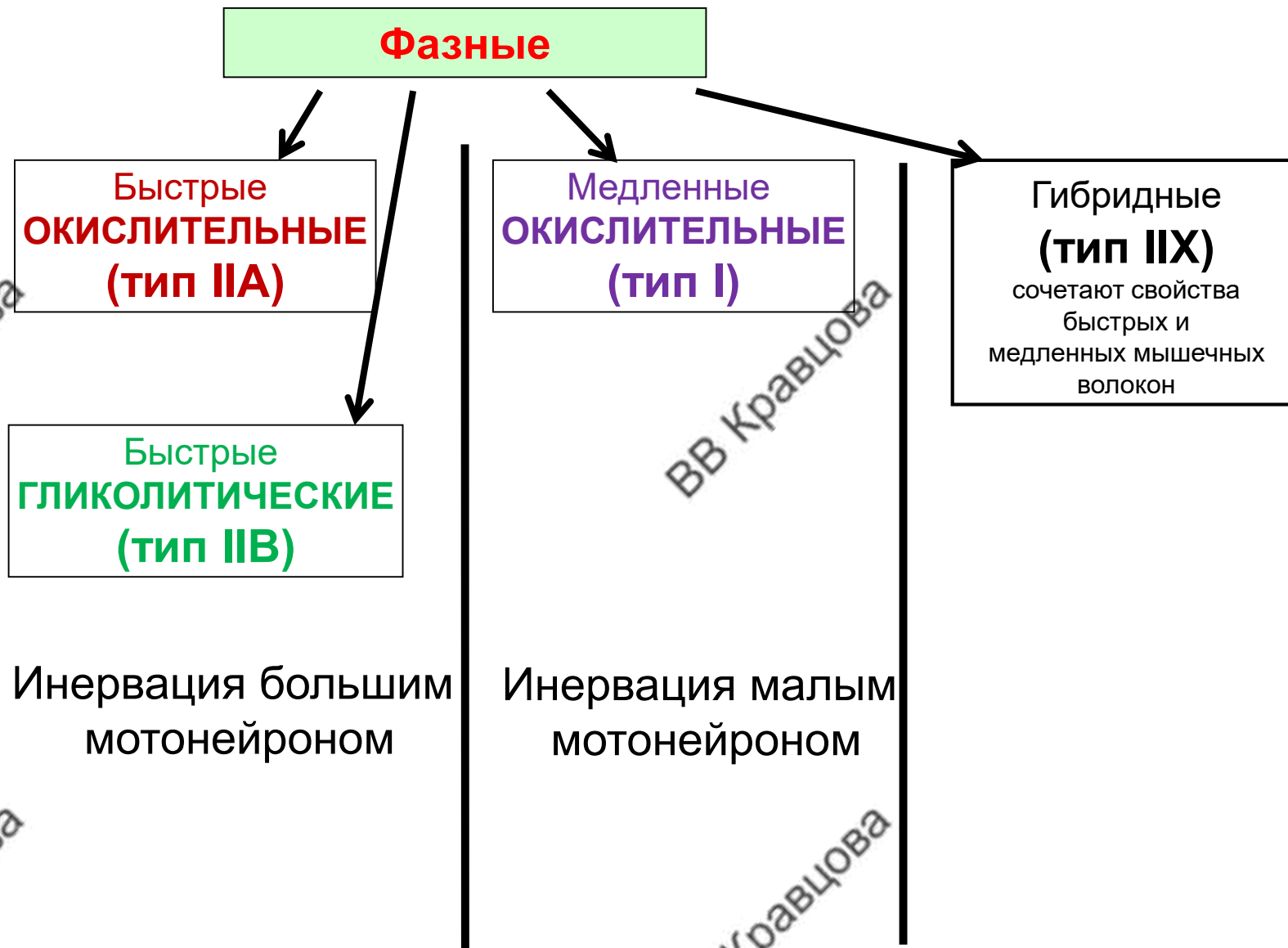
из 1 молекулы глюкозы
образуется 2 молекулы
АТФ, а также молочная
кислота

**окислительный
(АЭРОБНЫЙ)**

путь образования АТФ

из 1 молекулы глюкозы
образуются 38 молекул
АТФ и конечные
продукты
метаболизма — вода и
углекислый газ

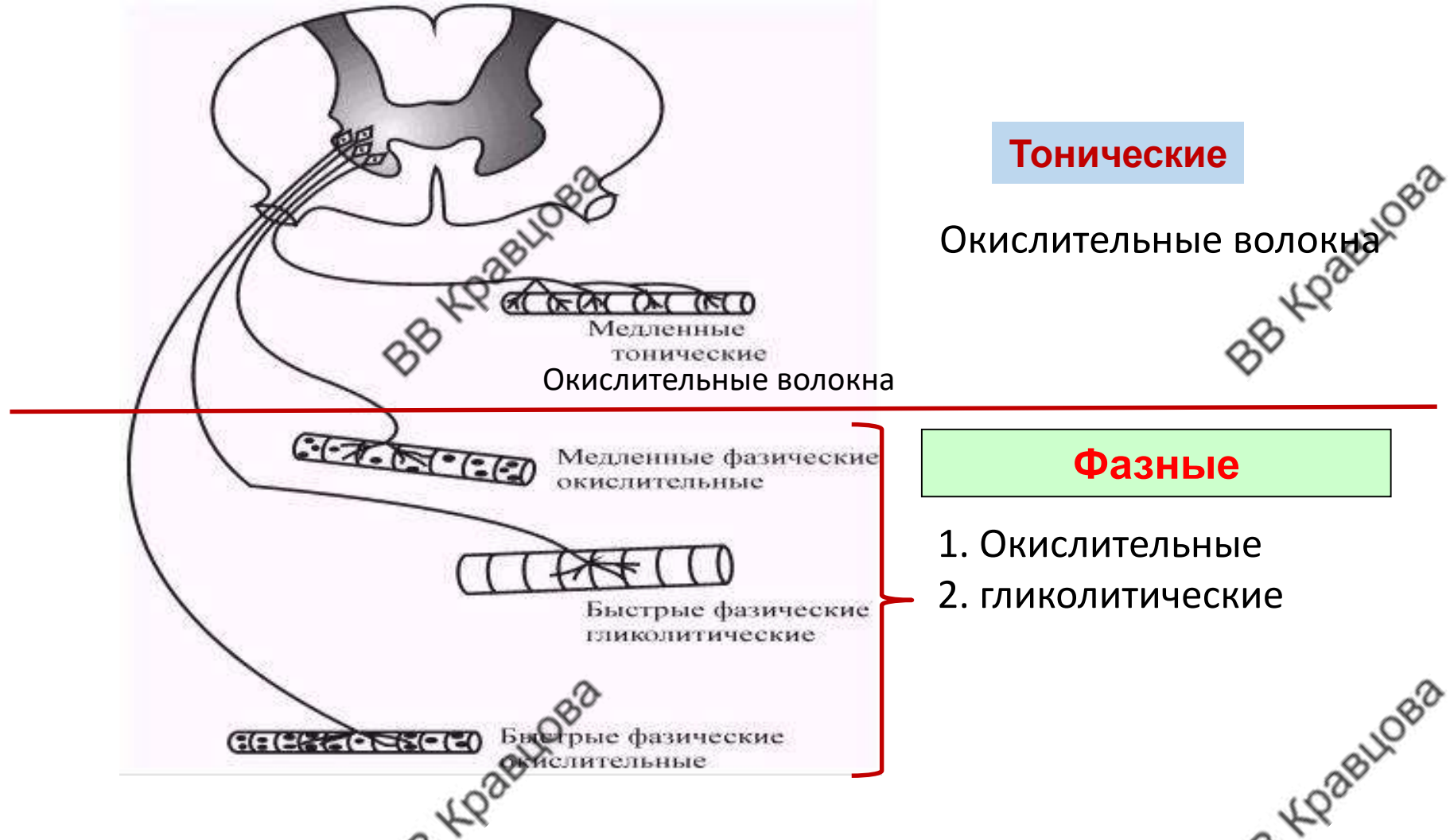
Классификация фазных мышечных волокон по метаболическому типу



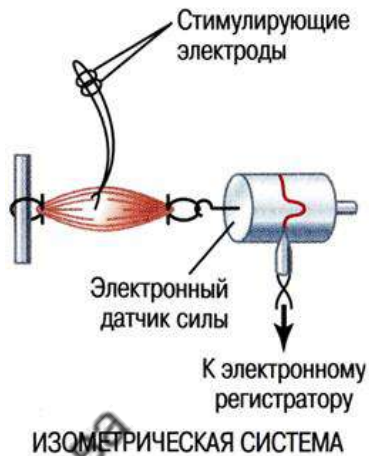
Тонические
?

Метаболические подтипы поперечнополосатых мышц у позвоночных животных

Четыре основные группы



Как измерить мышечную работу?



Изометрическое сокращение - сокращение мышцы, при котором мышца **НЕ** укорачивается во время сокращения. Размеры саркомеров при таком сокращении меняются за счет скольжения нитей актина и миозина, а возникающее напряжение передается на эластические элементы внутри волокна.

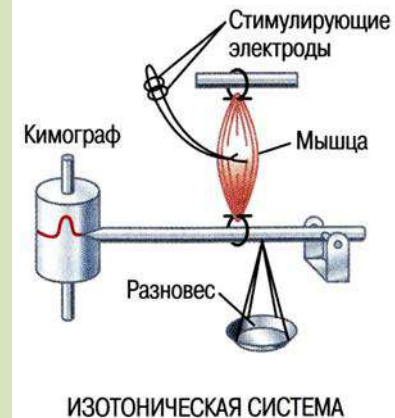
- **Напряжение** мышцы **изменяется** на протяжении сокращения
- Регистрирует изменение силы самого мышечного сокращения
- Используют при сравнении функциональных особенностей разных типов мышц

Изотоническое сокращение - Мышца будет сокращаться и **поднимать вес, укорачиваясь** во время сокращения.

Величина нагрузки (различная) позволяет мышце сокращаться **и**

➤ **напряжение** мышцы **остается постоянным** на протяжении **сокращения**

➤ Параметры сокращения зависят от нагрузки, а также от инерции **и** **от инерции** нагрузки



Эксцентрическое сокращение – сокращение мышцы, при котором внешняя нагрузка заставляет мышцу **удлиняться** во время сокращения

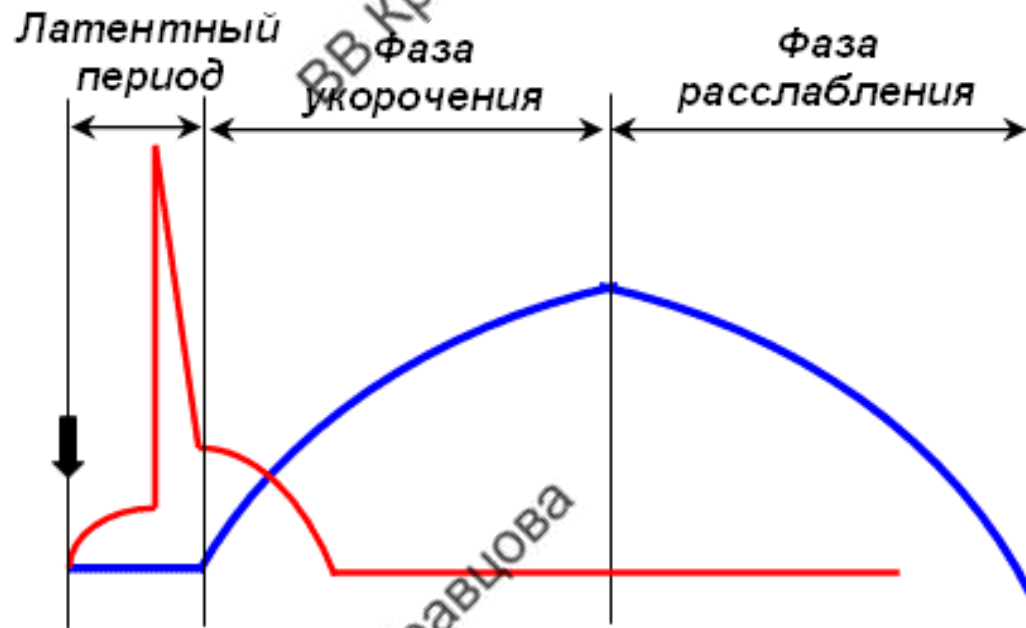
Как измерить мышечную работу?

Измерить мышечную работу можно, нагрузив изолированную мышцу небольшим весом и раздражая ее электрическим током.

Мышца будет сокращаться и поднимать вес, то есть совершать механическую работу, равную произведению нагрузки на расстояние. Такое сокращение, при котором мышца укорачивается при постоянной нагрузке, называется *тоническим (Изотоническое сокращение)*.

При *изометрическом* сокращении мышца развивает силу, не укорачиваясь, так как закреплена сухожилиями. Размеры саркомеров при таком сокращении меняются за счет скольжения нитей актина и миозина, а возникающее напряжение передается на эластические элементы внутри волокна.

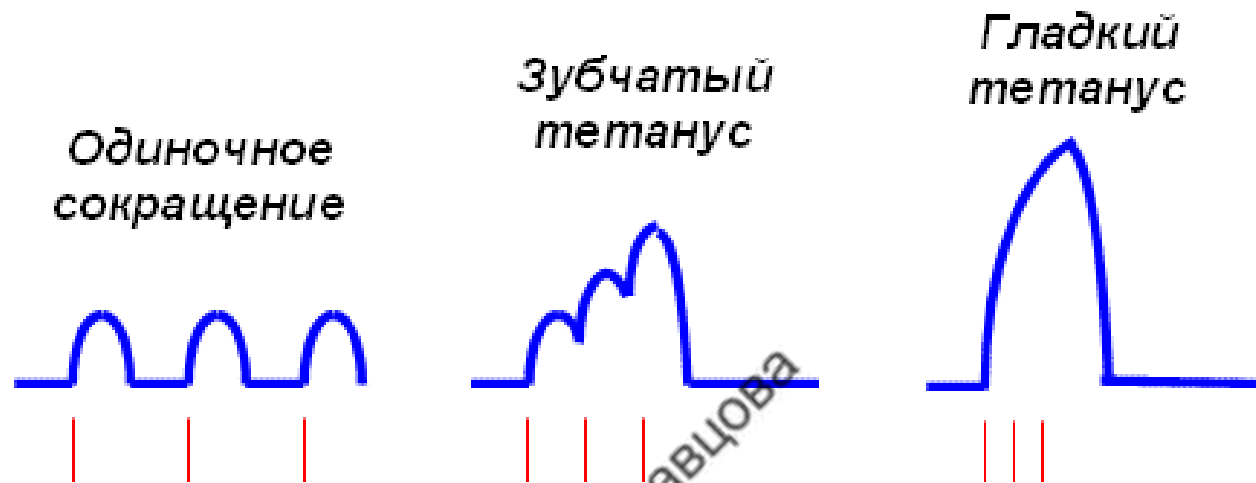
В естественных условиях мышечное сокращение запускается только поступлением импульса по аксону мотонейрона, т.е. управляется исключительно нервной системой.



При одновременной записи мембранного потенциала и сокращения мышцы видно, что:

- 1) длительность ПД (мсек) всегда меньше длительности сокращения (десятки или сотни мсек);
- 2) на кривой сокращения можно выделить три фазы:
 - латентный период (время от нанесения раздражения до начала сокращения, оно необходимо для высвобождения кальция, его диффузии к нитям актина, связывания с тропонином и т.д.);
 - фаза укорочения;
 - фаза расслабления.

Регуляция силы мышечного сокращения за счет увеличения или уменьшения частоты импульсации

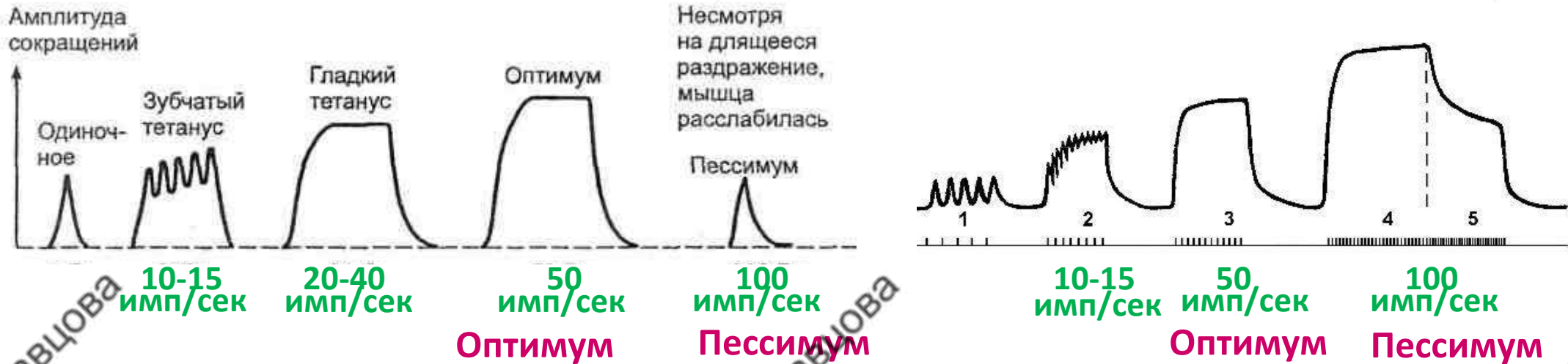


Если интервал между первой и второй стимуляцией значителен, миограмма (запись мышечных сокращений) регистрирует два одинаковых ответа мышцы. Однако если второй стимул подается в тот момент, когда мышца еще сокращается после первого, то второе сокращение накладывается на первое. В результате получается «бугристая» миограмма. При втором сокращении развивается напряжение большей силы, чем при первом. Этот эффект называется временной или механической суммацией. Суммация нескольких сокращений называется тетанусом.

Если повторный раздражитель попадает в фазу расслабления предшествующего сокращения, возникает **зубчатый тетанус**, а если в фазу укорочения – **гладкий тетанус**. Таким образом гладкий тетанус возникает в ответ на раздражители большей частоты, чем зубчатый.

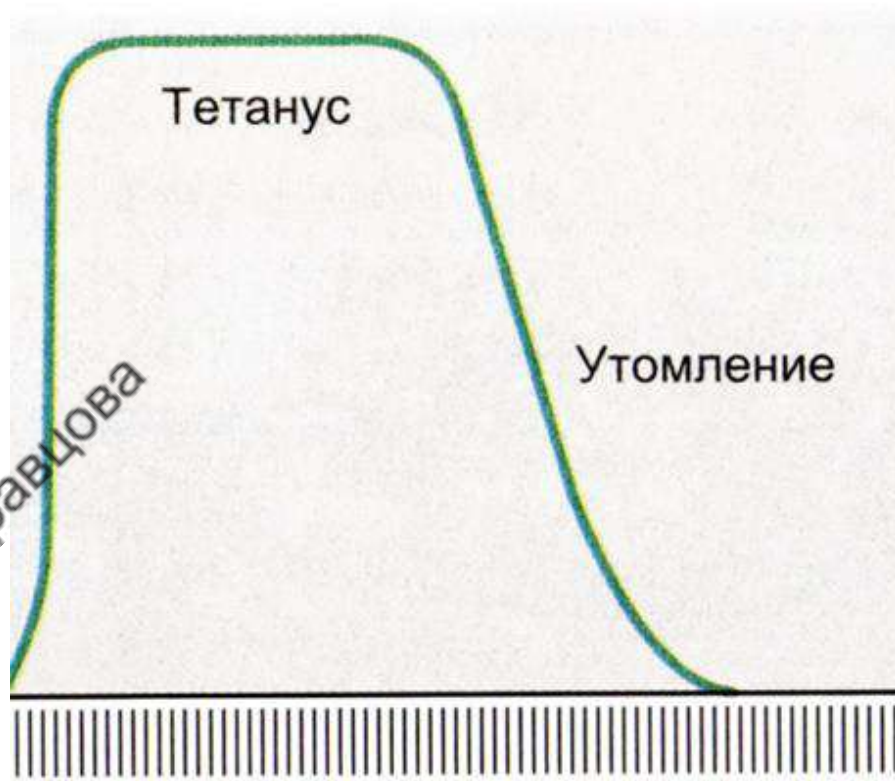
Однако при очень высокой частоте раздражения повторный раздражитель может попасть в момент, когда еще не закончился ПД, вызванный предыдущим раздражителем, т.е. в период рефрактерности. В этом случае повторный раздражитель не вызовет генерации ПД и сокращения, мышца расслабится.

Частота раздражения нерва имп/сек



Амплитуда тетанического сокращения (относительно одиночного) увеличивается при зубчатом тетанусе и становится максимальной – при гладком.

Мышечное утомление



– уменьшение мышечного напряжения, вызванное предшествующей сократительной активностью

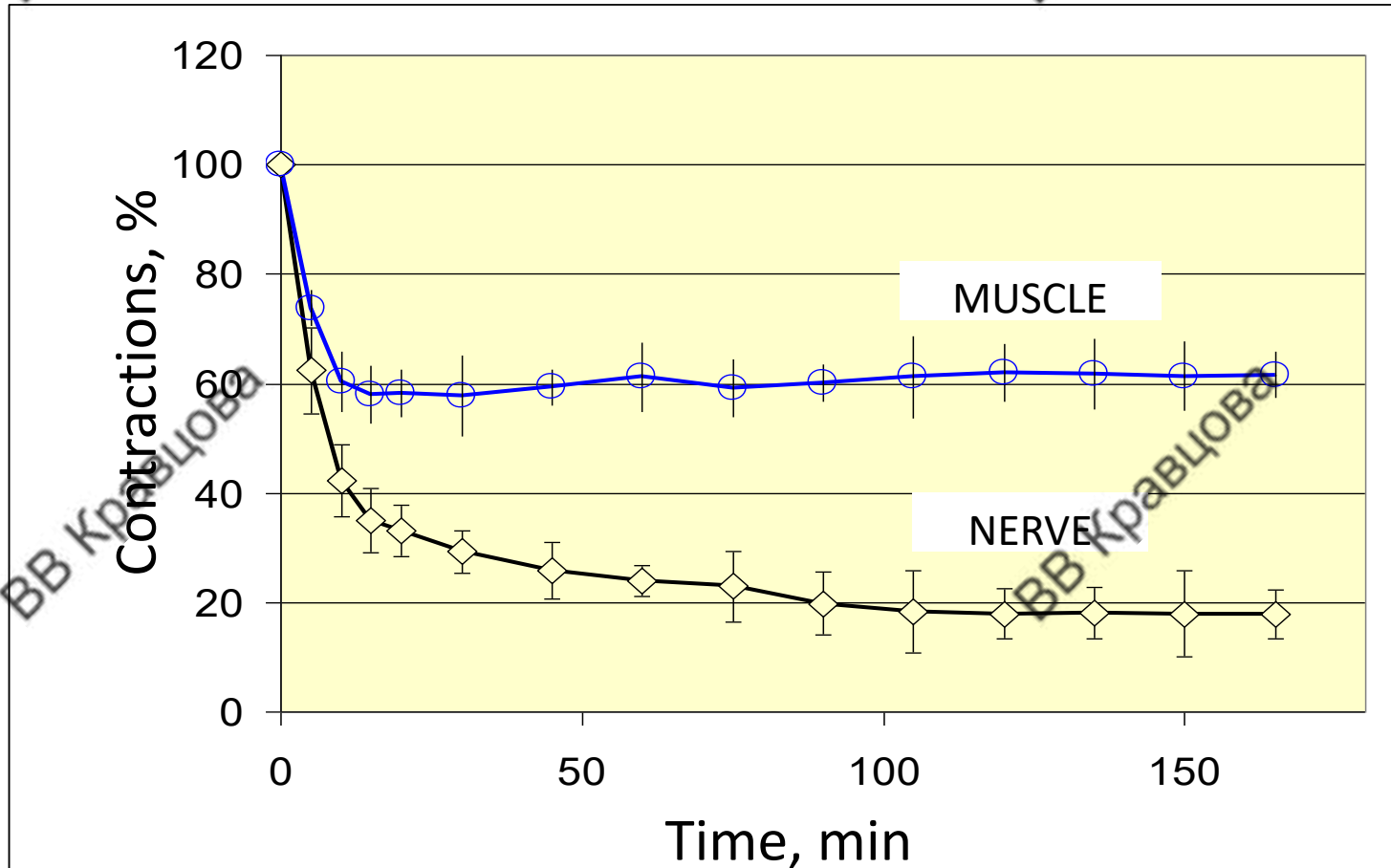
1. Центральное (нервно-психическое) утомление

2. Периферическое

- Снижение гарантийного фактора
- Нарушение проводимости в системе Т-трубочек связанное с деполяризацией мембраны при увеличении концентрации в межклеточной жидкости ионов калия
- Накопление молочной кислоты
- Расходование мышечного гликогена

Из учебника Медицинская физиология.
Артур К. Гайтон Джон Э. Холл

Утомление при стимуляции нерва и мышцы (1/sec)



Нарушения в нервно-мышечном синапсе в ходе утомления развиваются значительно раньше, чем в сократительном аппарате

Собственные результаты

К особенностям регуляции сокращения скелетной мышцы относится:

- скелетная мышца управляется нервными влияниями,
- нервные влияния играют пусковую роль (без них мышца не сокращается) и играют только стимулирующую роль – вызывают сокращения.
- сила сокращения скелетной мышцы регулируется только путем суммации – временной (тетанус) или пространственной (вовлечение). При этом сила сокращения одиночной мышечной клетки не регулируется, подчиняясь закону «все или ничего».
- сила сокращения зависит от концентрации Ca^{2+} в саркоплазме. В скелетной мышце источником Ca^{2+} служит его выход из саркоплазматического ретикулума, причем количество выбрасываемого из ретикулума Ca^{2+} в ответ на один ПД всегда одинаково.

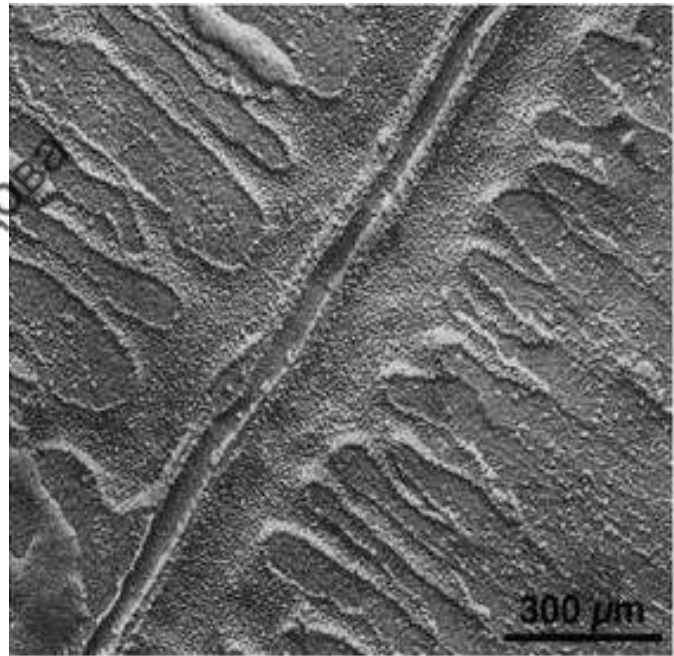
Электромеханическое сопряжение (excitation-contraction coupling in skeletal muscle)

Особенности в преобразовании электрического процесса (ПД) в механический ответ (сокращение мышцы) в скелетной и сердечной мышцах

Мембрана мышечного волокна

плазмалемма, в целом сходная с нервной мембраной, – имеет одну особенность: она образует регулярные Т-образные впячивания (поперечные трубки диаметром 50 нм).

Т-система увеличивает площадь плазмалеммы, а значит, и общую электрическую емкость



Sarcoplasmic reticulum and a T-tubule in a freeze-fractured cell.
Credit: Clara Franzini-Armstrong and Andrew Engel in *Muscle—Fundamental Biology and Mechanisms of Disease*

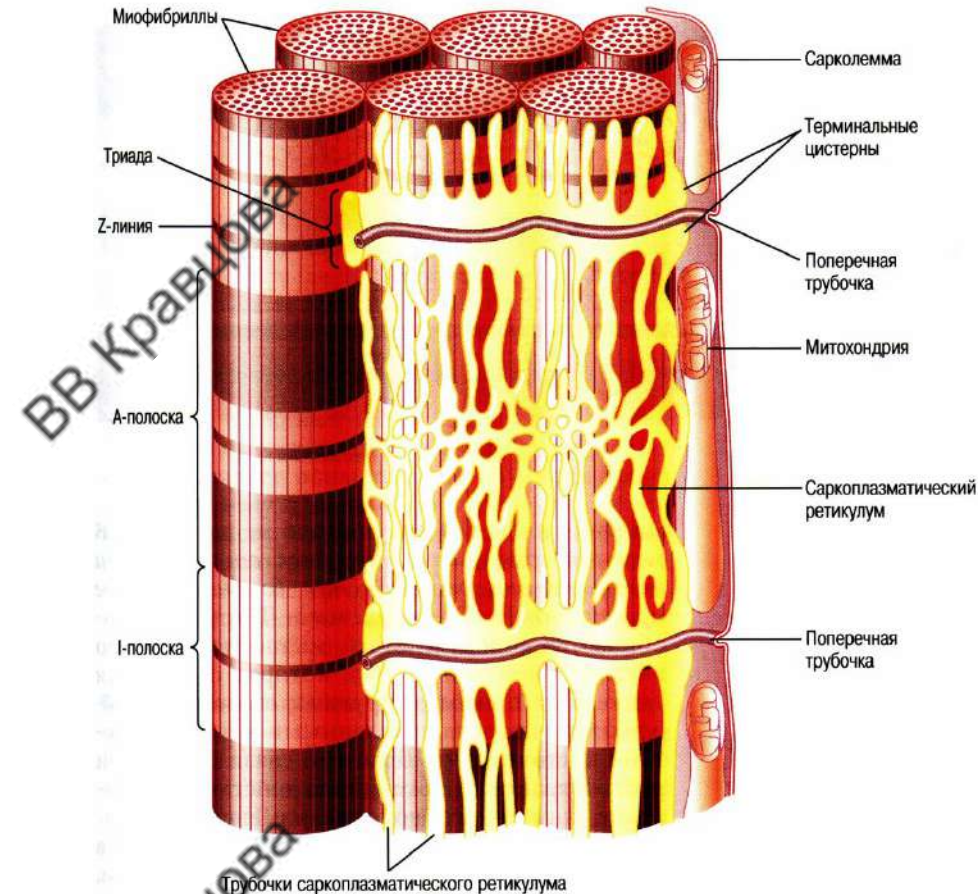


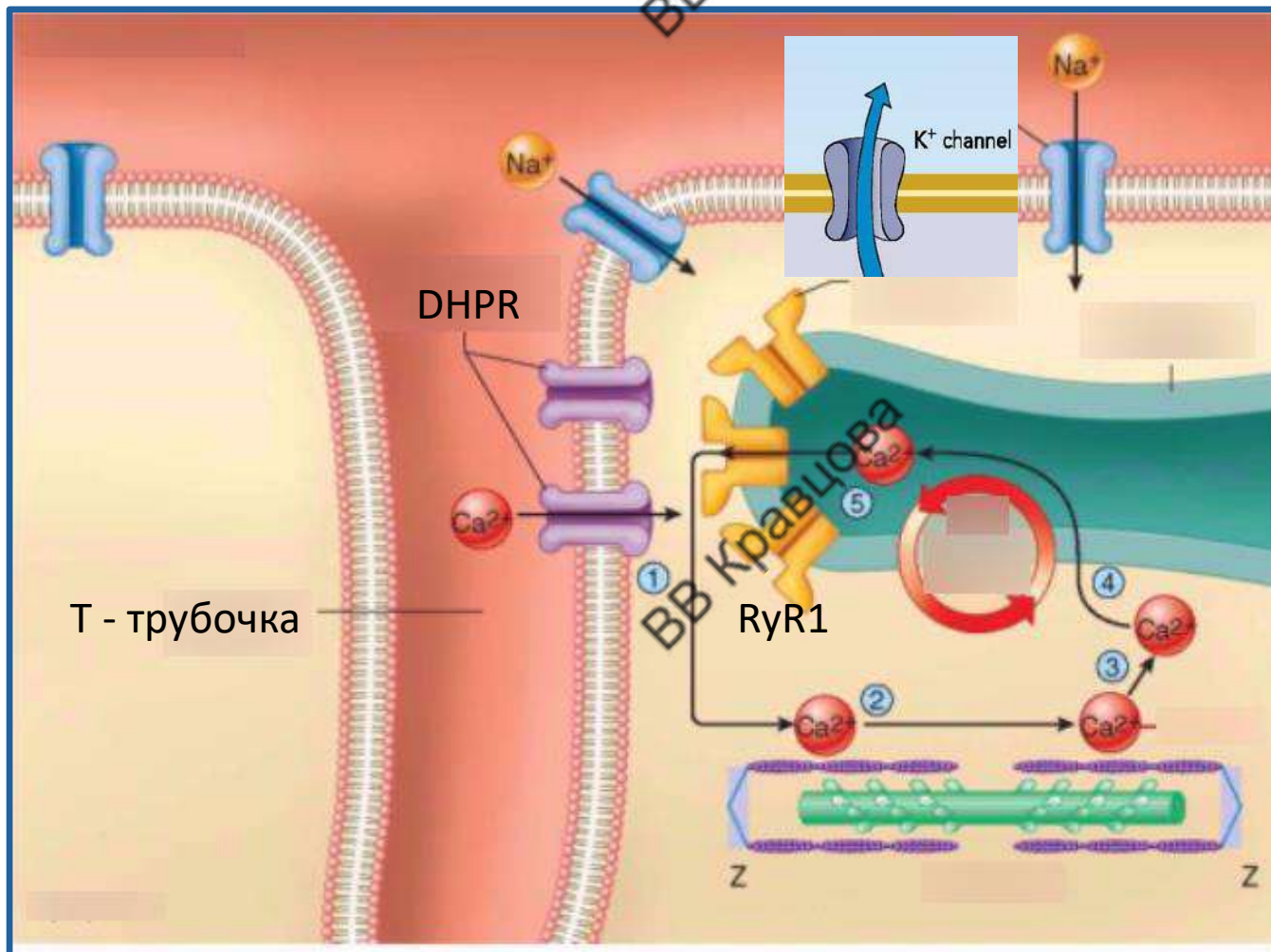
Рис. 7-5

Система поперечных Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума. Обратите внимание, что Т-трубочки связаны с наружной стороной клеточной мембраны и, погружаясь в мышечное волокно, тесно прилегают к концам продольных трубочек саркоплазматического ретикулума, окружающих со всех сторон сокращающиеся миофибриллы. На рисунке представлена мышца лягушки, в волокнах которой на каждый саркомер приходится одна Т-трубочка, расположенная на уровне Z-линии. Аналогичная структура обнаружена в сердечной мышце млекопитающих, но в скелетной мышце млекопитающих на каждый саркомер приходятся две Т-трубочки, расположенные на уровне соединений А- и I-полосок (рис. Sylvia Colard Keene) [Bloom W., Fawcett D.W. A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986; с измен.]

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова



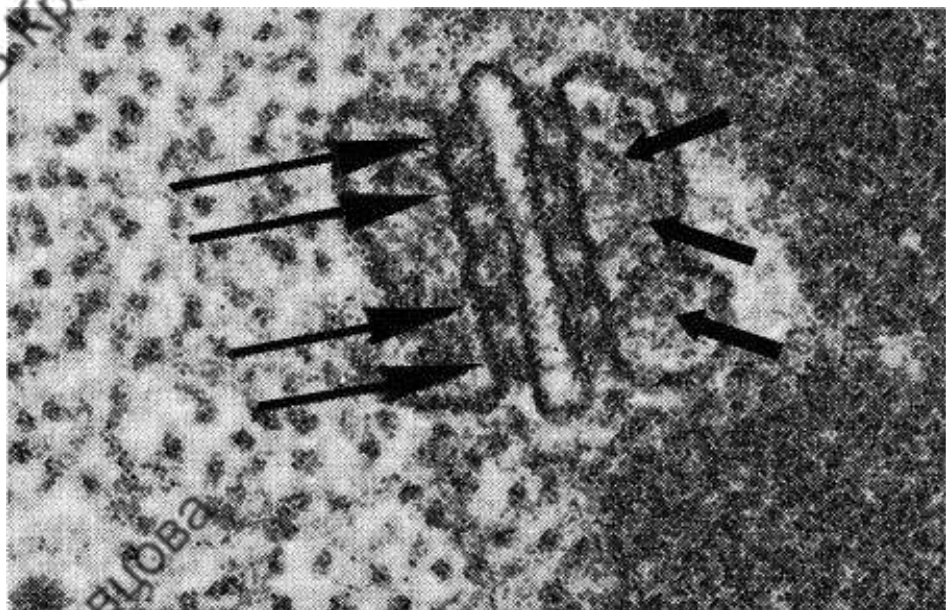
ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова



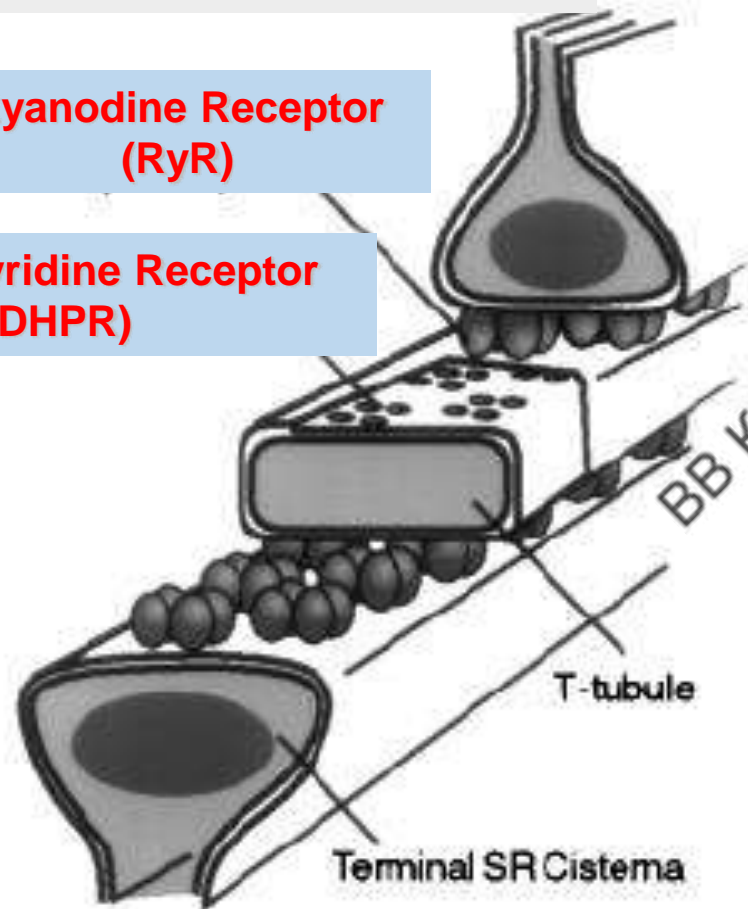
Электронная микрофотография, показывающая поперечное сечение триадного перехода. Центральный элемент Т- трубочки обрамлен с обеих сторон терминальными мешочками цистерн SR. Длинные стрелки указывают на структуры, позже идентифицированные как цитоплазматические домены RyR. Короткие толстые стрелки указывают на нити кальсеквестрина в просвете SR, которые, по-видимому, прикреплены к мембране.

ТРИАДА-

Т-трубочка,
2 терминальные части СР и
2х(RyR, DHPR)

Ryanodine Receptor
(RyR)

Dihydropyridine Receptor
(DHPR)



RYANODINE RECEPTOR (RyR)

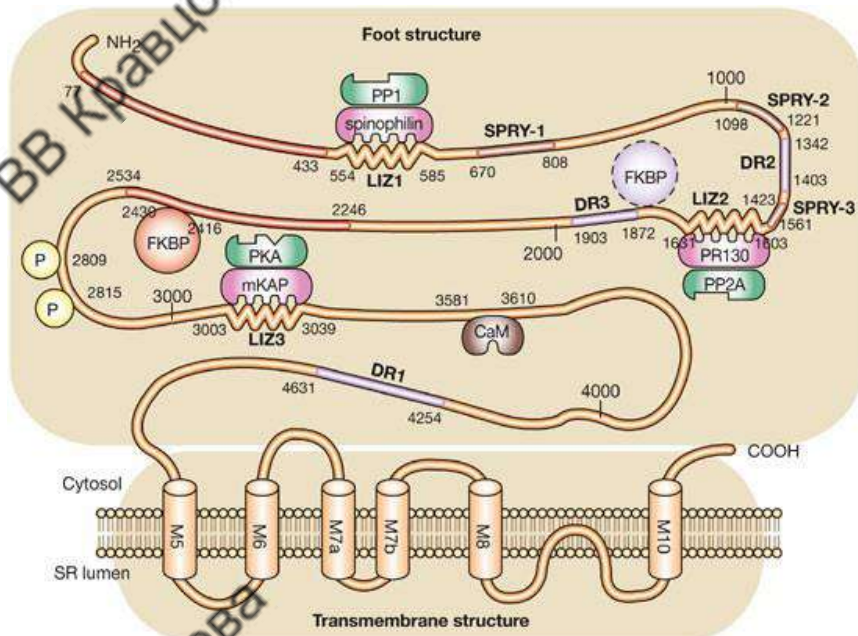
Ligand-gated Ca²⁺ channel of sarcoplasmic reticulum (SR) membrane

Изоформы RyR тканеспецифичны и кодируется разными генами

RyR1 “skeletal”(skeletal muscle)

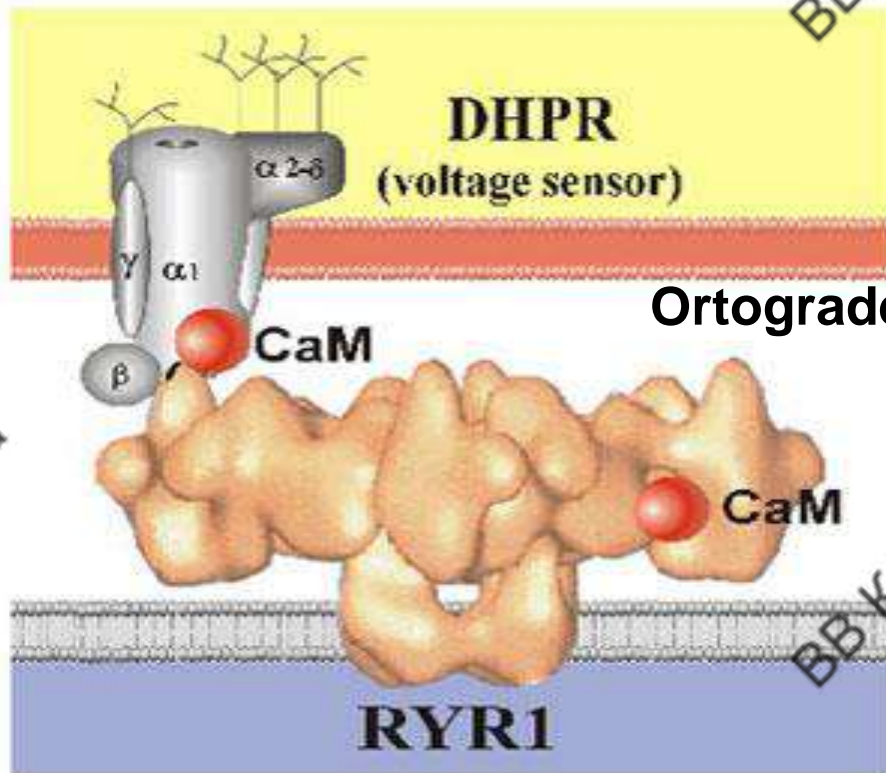
RyR2 “cardiac” (heart, brain)

RyR3 “brain” (smooth muscle, brain, non-excitabile cells)



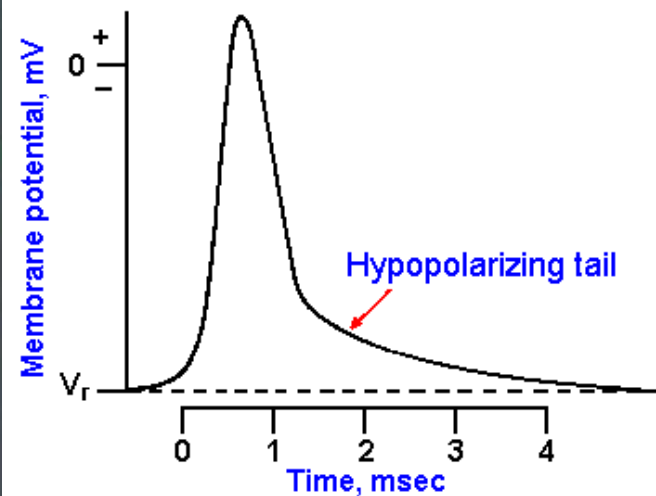
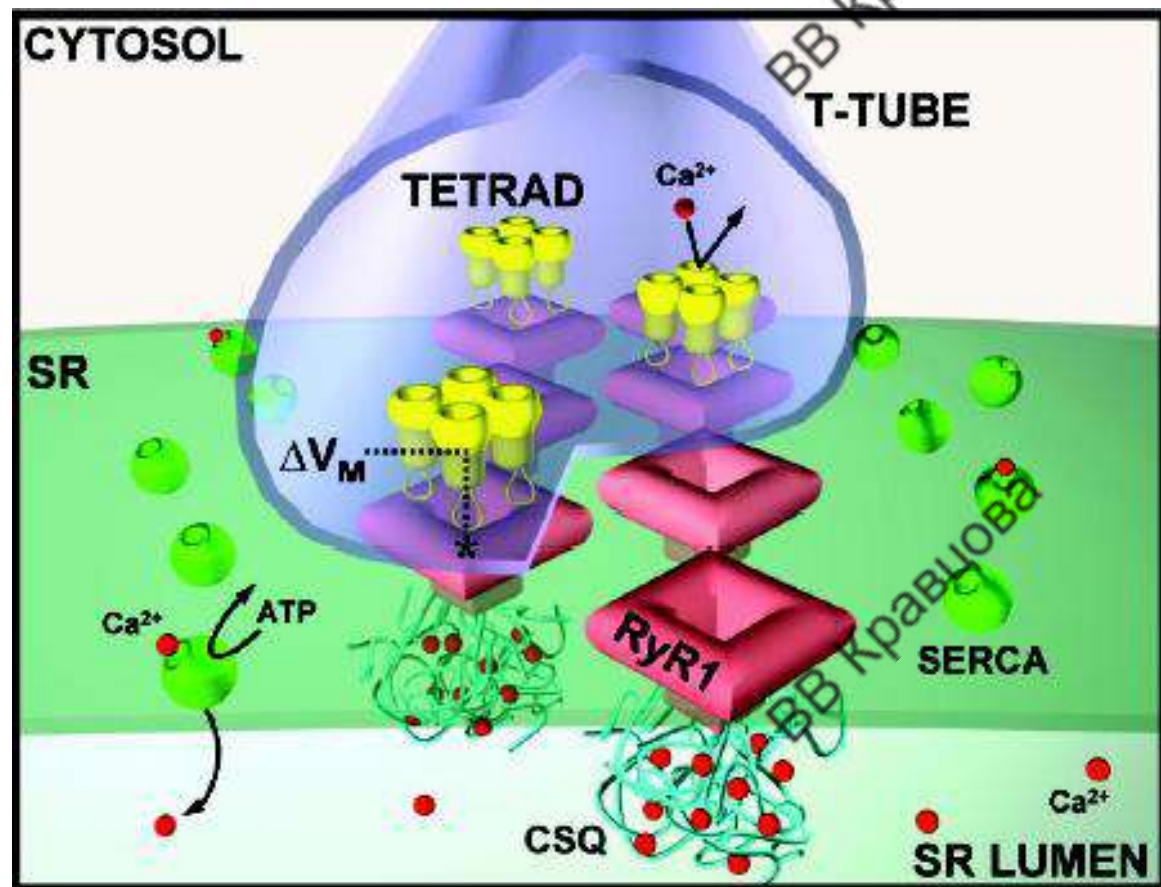
Крупнейший ионный канал (Homotetramer, >2000 kDa).
Имеет грибовидную структуру (mushroom structure) и крупный цитоплазматический домен/ножку с множеством сайтов связывания с различными регуляторами активности канала.

DIRECT (PHYSICAL) PROTEIN / PROTEIN INTERACTION



В триаде **скелетной мышце** дигидропиридиновый рецептор из Ca^{2+} канала преобразован в сенсор напряжения

The *RyR1* channel in skeletal muscle



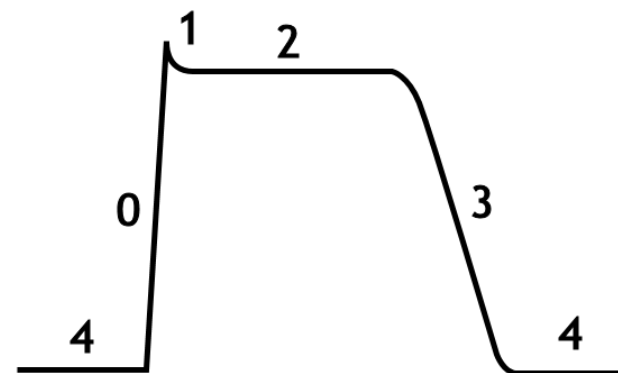
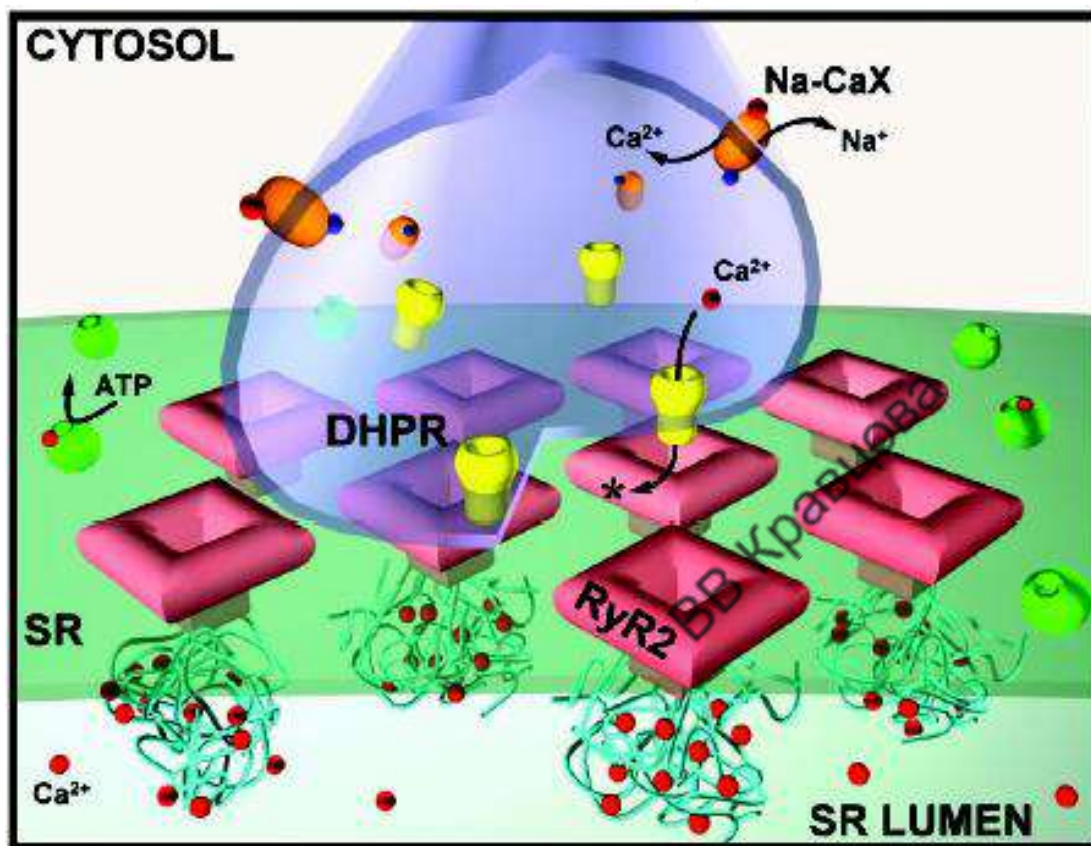
Передача сигнала между *DHP* и *RyR1* рецепторами передается по механизму

конформационного связывания Protein/protein interaction

DHP из Ca^{2+} канала преобразовался в **сенсор напряжения**.

Protein/protein interaction между *RyR1* и *DHP* в скелетной мышце может приводить к сокращению мышцы в течении длительного времени при отсутствии внешнего Ca^{2+} .

The RyR2 channel in cardiac muscle

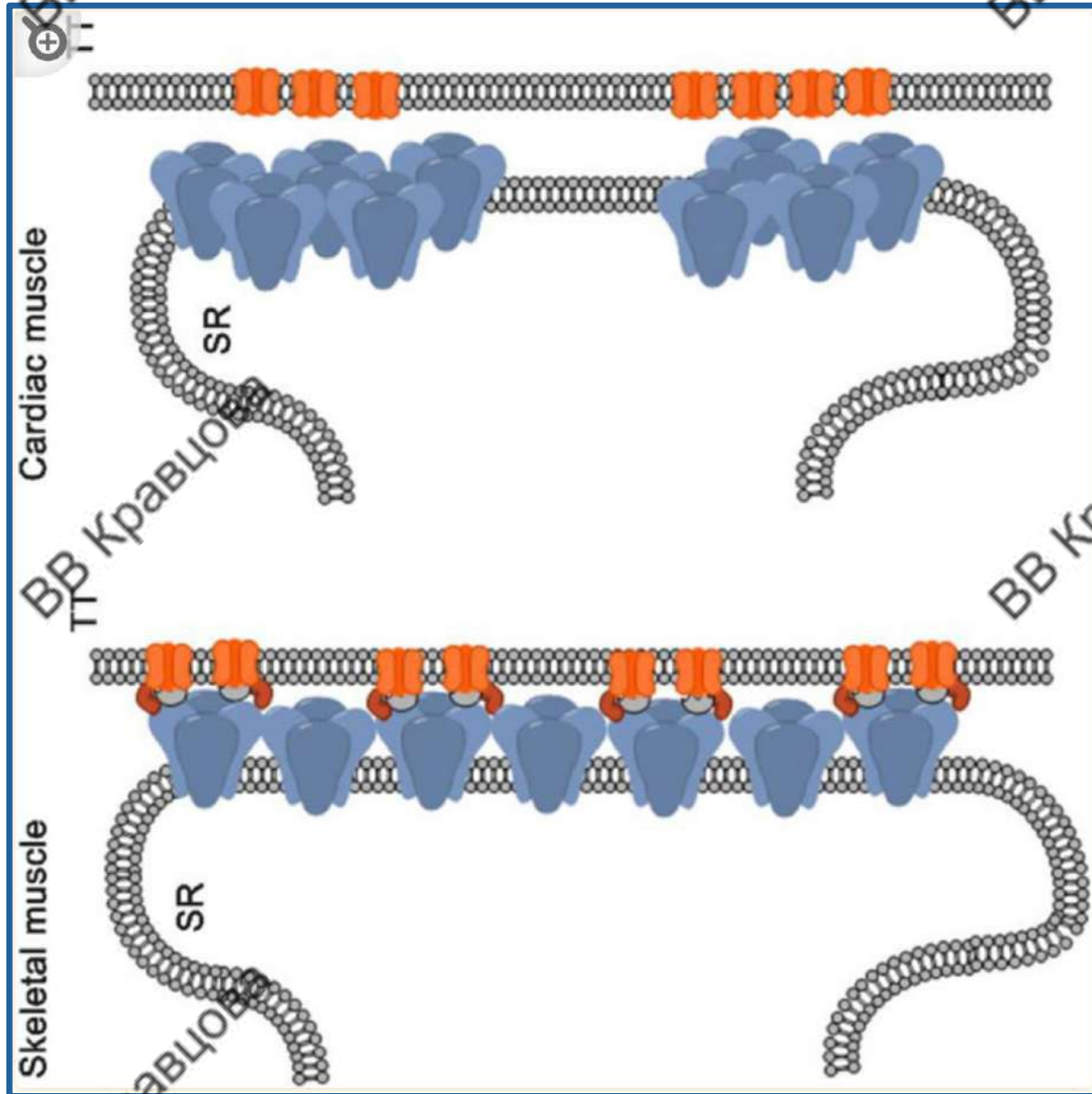


Ca²⁺ entry triggers underlying RyR2 channels to open.

The open RyR2 channel releases Ca²⁺, stored inside the SR, into the cytoplasm.

Филогенетически более ранний механизм ЭМС

Механизм высвобождения Ca^{2+} из СР



Сердечные мышцы (RyR2):

Высвобождение Ca^{2+} по механизму кальций-индуцированное высвобождение Ca^{2+}

(CICR, **Calcium-Induced Calcium Release**)

Кальций-зависимое высвобождение Ca^{2+} характерно не только для кардиомиоцитов и ГМК позвоночных, но и для **скелетных мышц беспозвоночных**.

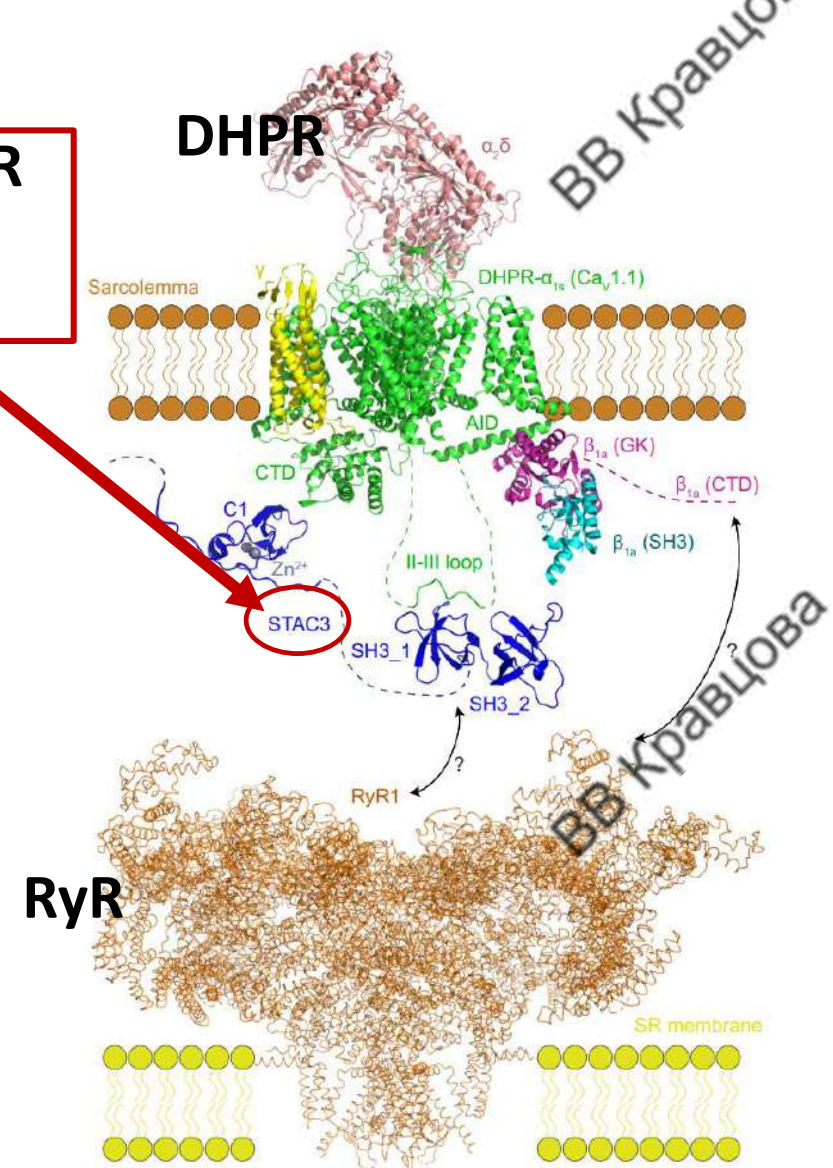
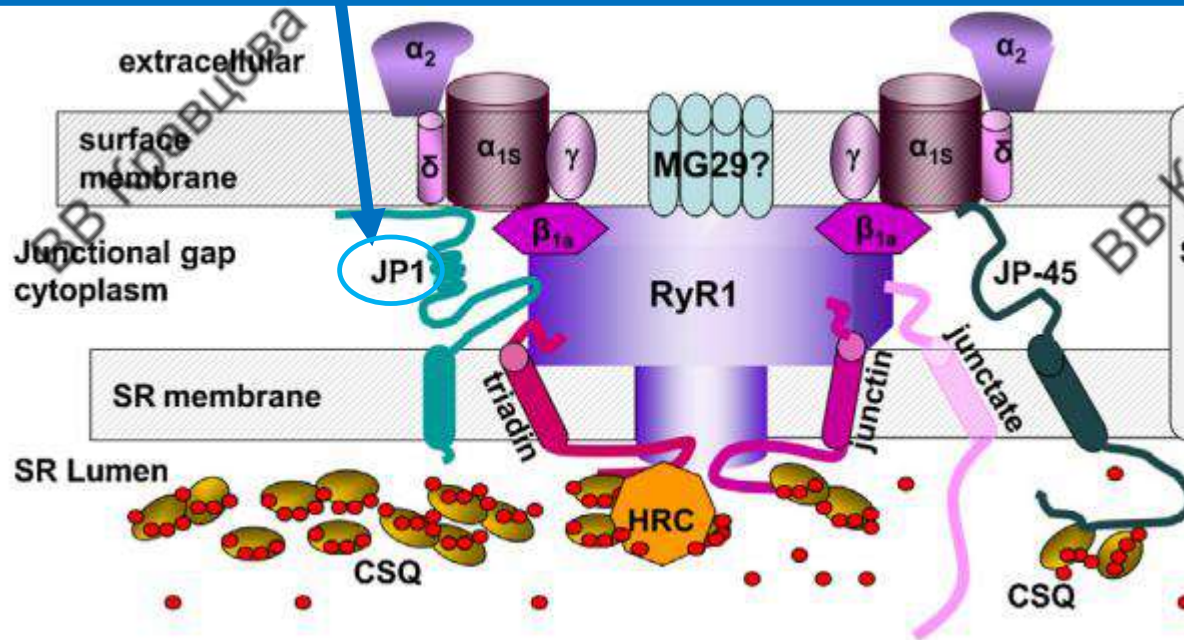
Скелетные мышцы (RyR1):

Высвобождение Ca^{2+} вызванное деполяризацией (**DICR, depolarization-induced Ca^{2+} release**)

Регуляция ЭМС

STAC3 – Выполняет функцию посредника между **DHPR** и **RyR** рецепторами в скелетных мышцах. Передает конформационные изменения с DHPR на RyR

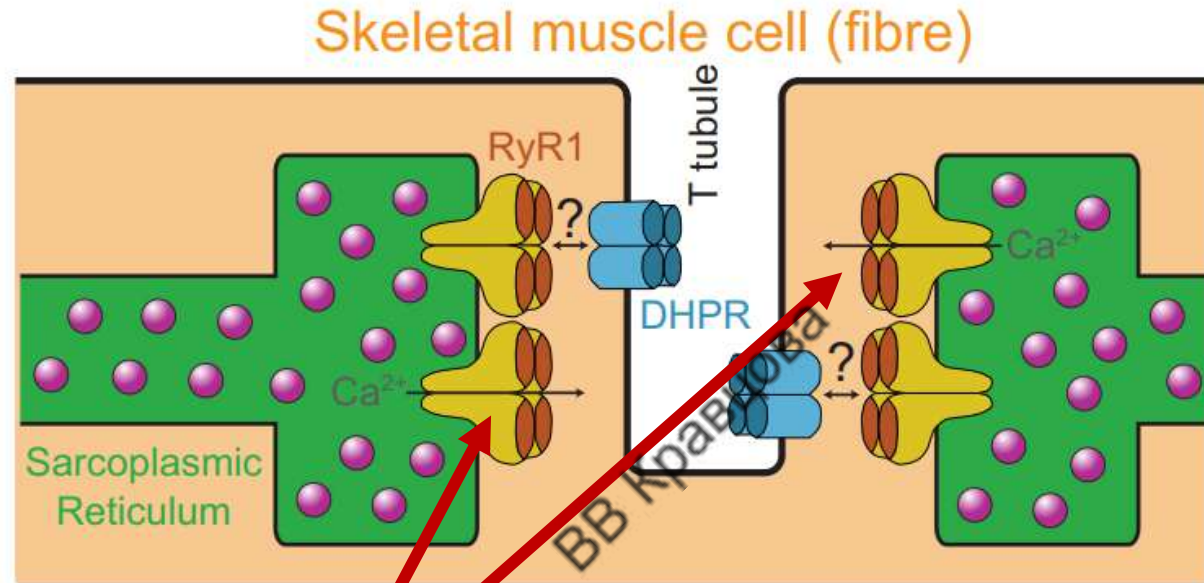
JP (junctophilin, Юнктофилин) поддерживает структуру триады. В скелетных мышцах две изоформы: **JP1** и **JP2**



Rebeck, R. T., Karunasekara, Y., Board, P. G., Beard, N. A., Casarotto, M. G., & Dulhunty, A. F. (2014). Skeletal muscle excitation–contraction coupling: Who are the dancing partners? The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 48, 28–38.

Shishmarev, D. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: recent progress and unanswered questions. Biophys Rev 12, 143–153 (2020).

Концентрация кальция



CICR - Ca-induced Ca release (?)

0.5 – 1 *mM* Ca (10^{-3})

20 μ M Ca (10^{-5})

100 *nM* Ca (10^{-7})

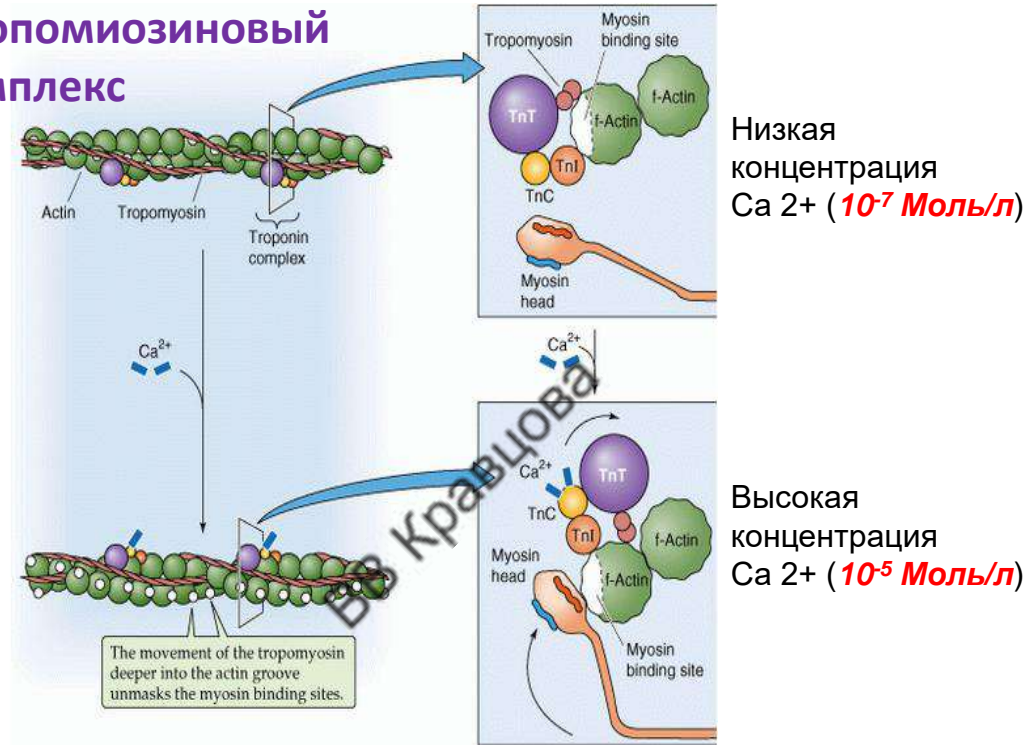
Shishmarev, D. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: recent progress and unanswered questions. *Biophys Rev* 12, 143–153 (2020).
Calderón, J.C., Bolaños, P. & Caputo, C. The excitation–contraction coupling mechanism in skeletal muscle. *Biophys Rev* 6, 133–160 (2014).

Механизм мышечного сокращения

Взаимодействие головок миозина с актином

возможно лишь при повышении концентрации кальция в цитоплазме

Тропонин-тропомиозиновый комплекс



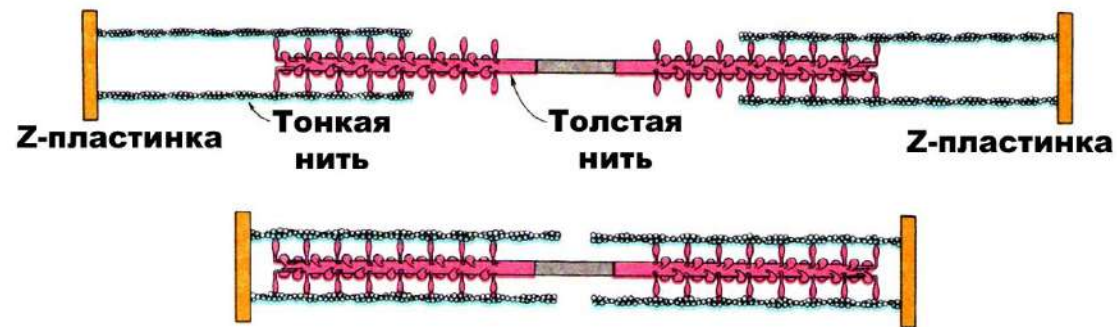
Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition ATPase-based identified muscle fiber types and myosin heavy chain isoforms

ОТМЕТИМ!

- В покое в поперечнополосатой мышце заблокирован **АКТИН**
- Наличие **ТРОПОНИН-ТРОПОМИОЗИНОВОГО КОМПЛЕКСА**

Теория скольжения нитей

- Во время сокращения мышцы длина толстых и тонких филаментов не изменяется, происходит их скольжение друг относительно друга.
- Во время сокращения происходит сужение I-дисков, тогда как ширина A-дисков не изменяется
- Во время сокращения длина толстых и тонких филаментов не изменяется



Биохимия (в 3 томах) Страйер Л., 1984-1985

Механизм расслабления

Сокращение мышцы может продолжаться пока поддерживается высокая концентрация кальция.

Как только концентрация кальция снижается, взаимодействие актина и миозина инактивируются. Длина саркомера возвращается к исходному значению. Мышца расслабляется.

Для расслабления мышцы необходима энергия АТФ.

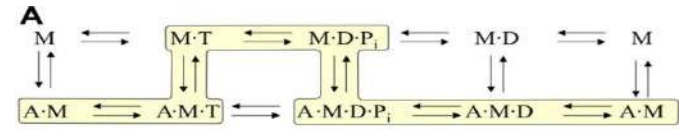
Энергия, образующаяся при расщеплении АТФ, используется:

- для прикрепления миозиновой головки к тонкому филаменту, а после осуществления поворота головки – энергия сокращения.
- для отделения миозиновой головки от тонкого филамента - обеспечивает и расслабление.
- На работу **SERCA**

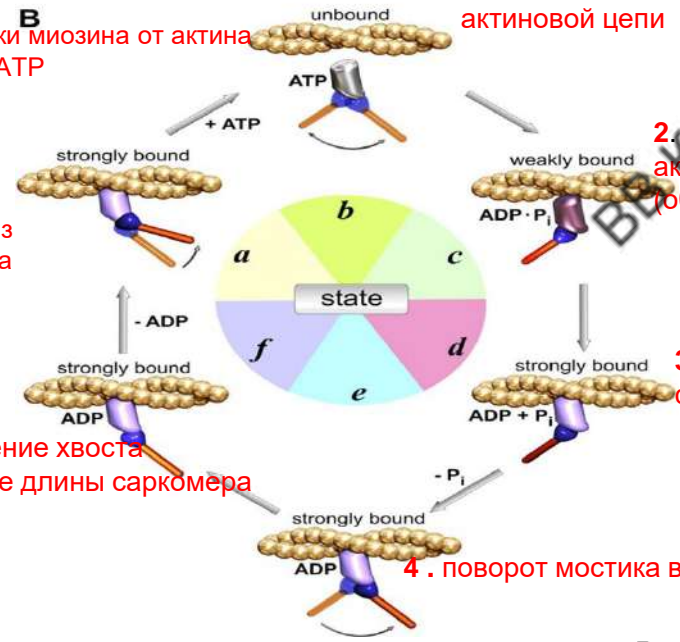
Основные этапы мышечного сокращения и расслабления

На один цикл «связывание миозинового мостика с актином гребковое движение – отсоединение» требуется одна молекула АТФ. Важно, что она присоединяется к мостику, когда он связан с актином, и только после этого мостик приобретает способность отсоединиться.

Actomyosin ATPase cycle



В
7. отсоединение головки миозина от актина
присоединение новой АТФ



1. Покой -миозиновый мостик отделен от актиновой цепи

2. присоединение головки миозина к актину (образуется слабая связь)

3. Прочное связывание, освобождение фосфата Pi из активного центра

4. поворот мостика в сторону хвоста

6. ADP диссоциирует из каталитического центра

5. продольное смещение хвоста миозина - сокращение длины саркомера

Journal of Applied Physiology

Copyright ©2008 American Physiological Society

С дополнениями Fitts, R. H. J Appl Physiol 104: 551-558 2008; doi:10.1152/jappphysiol.01200.2007

Удаление кальция и последующее расслабление

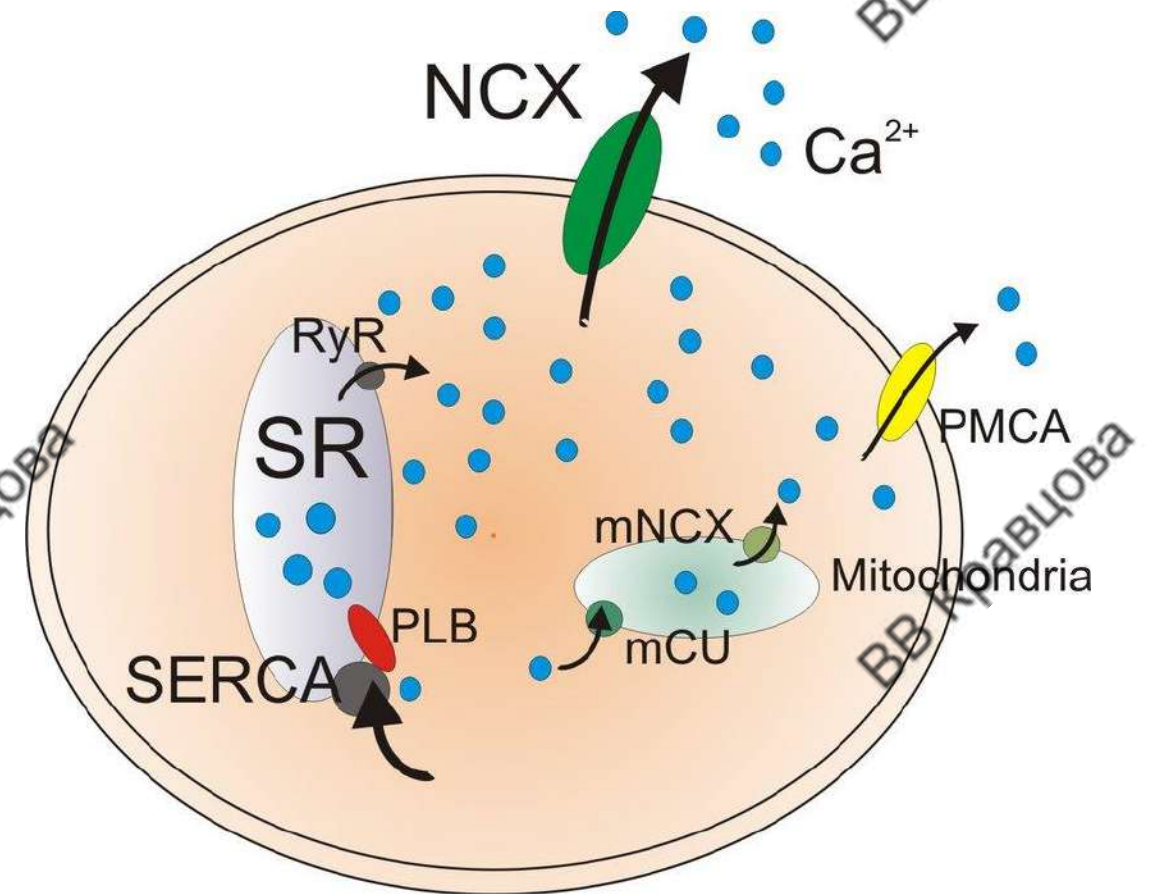
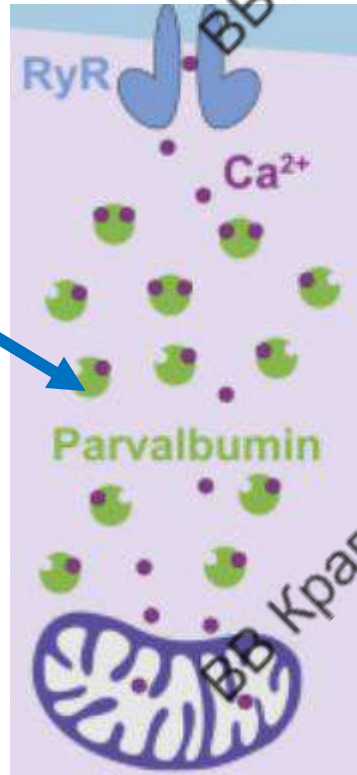
Parvalbumin

(Парвальбумин)

0 M – медленные волокна

1 mM – быстрые волокна

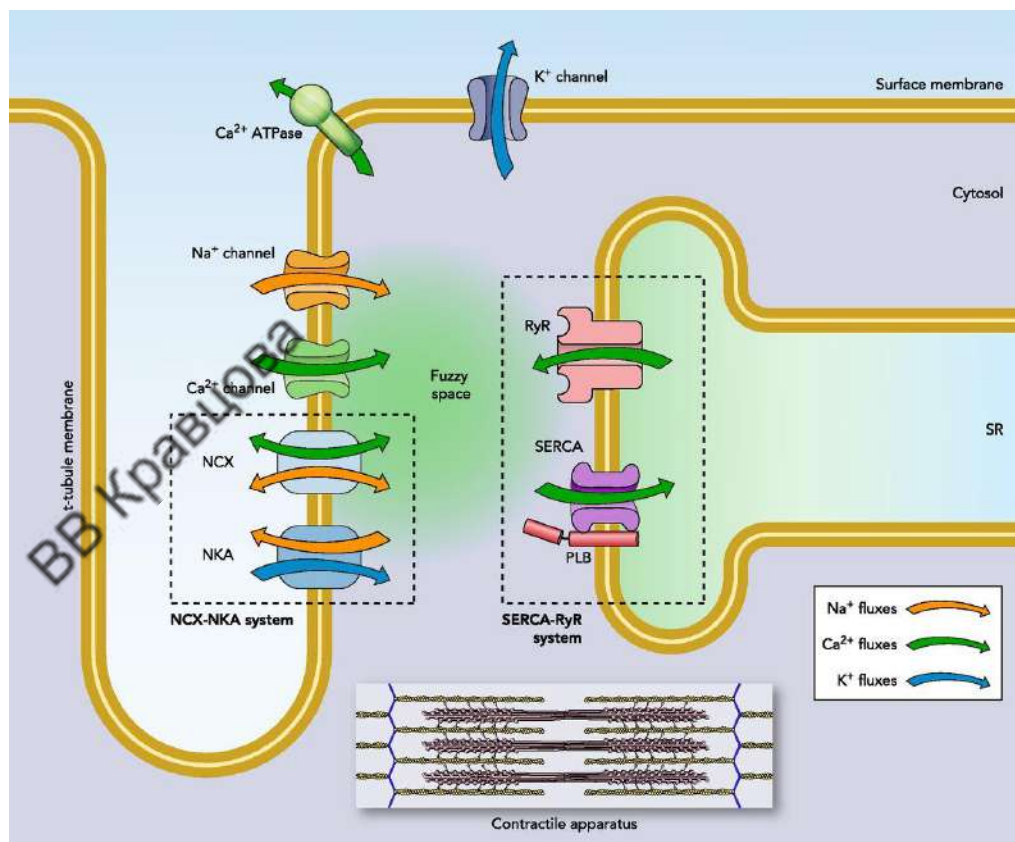
- SERCA
- Митохондрия
- Na/Ca обменник



Кальсеквестрин - кальций-связывающий белок находится в близкой связи с кальциевыми каналами, связывает около 50 ионов кальция в SR.

Кальмодулин - кальций-связывающий белок, обнаружен в цитоплазме

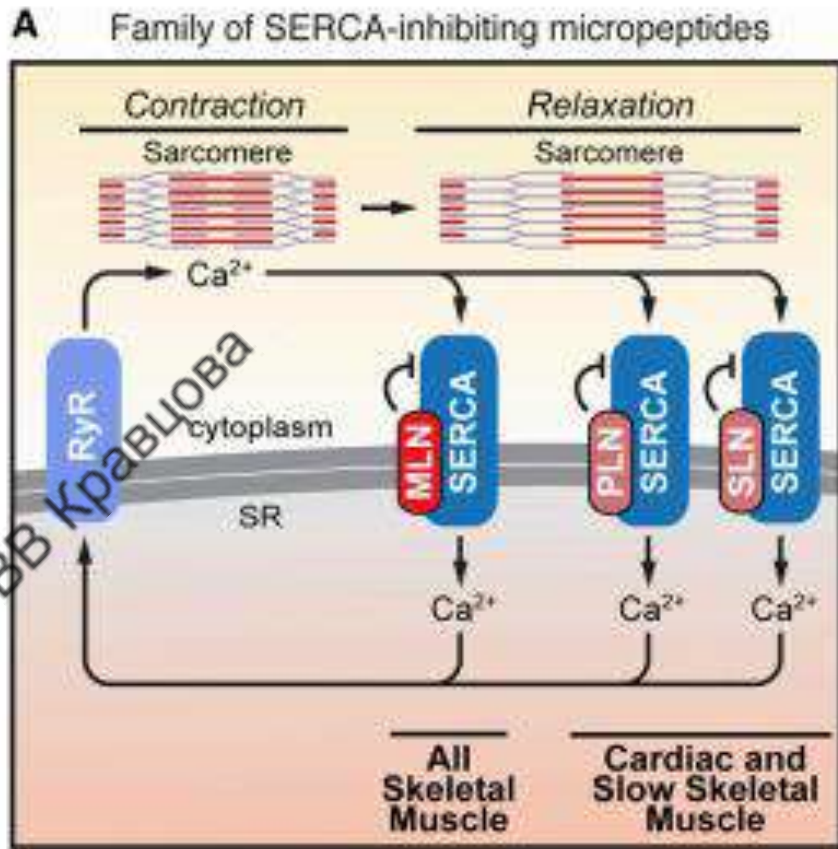
Секвестрация кальция



Наряду с выделением ионов Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму, непрерывно происходит обратный (активный) процесс – закачивание цитозольного кальция насосом – **SERCA** (sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase) в полость ретикулума - **секвестрация кальция**

Существует несколько разновидностей **SERCA**, **SERCA2a** встречаются в основном в сердечной и скелетной мускулатуре

Модуляция активности SERCA



МИКРОПЕПТИДЫ –

Фосфоламбан и сарколипин

регулируют мышечную сократимость за счет уменьшения скорости обратного захвата Ca²⁺ в полость ретикулума - **ингибируют SERCA.**

НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК

Миорегулин мышей, **ингибируют SERCa1;**

DWORF (dwarf open reading frame) мышей- белок, препятствующий связыванию различных ингибиторов SERCA с ней - **стимулирует SERCA.**

[Anderson DM](#), [Anderson KM](#), [Chang CL](#), [Makarewich CA](#), [Nelson BR](#), [McAnally JR](#), [Kasaragod P](#), [Shelton JM](#), [Liou J](#), [Bassel-Duby R](#), [Olson EN](#). A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. [Cell](#). 2015 Feb 12;160(4):595-606. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.009.

Белки мышц

Сократительные: актин и миозин.

Регуляторные: Основные: Тропомиозин, тропонины (I, C, T)

Минорные: Миомезин; креатинкиназа; M-, C-, F-, H-, I-белки; -, -, - актинины, филамин, паратропомиозин.

Белки цитоскелета: Тайтин-1, тайтин-2, небулин, винкулин, десмин (скелетин), виментин, синемин, Z-протеин, Z-nin, дистрофин.

Функции белков

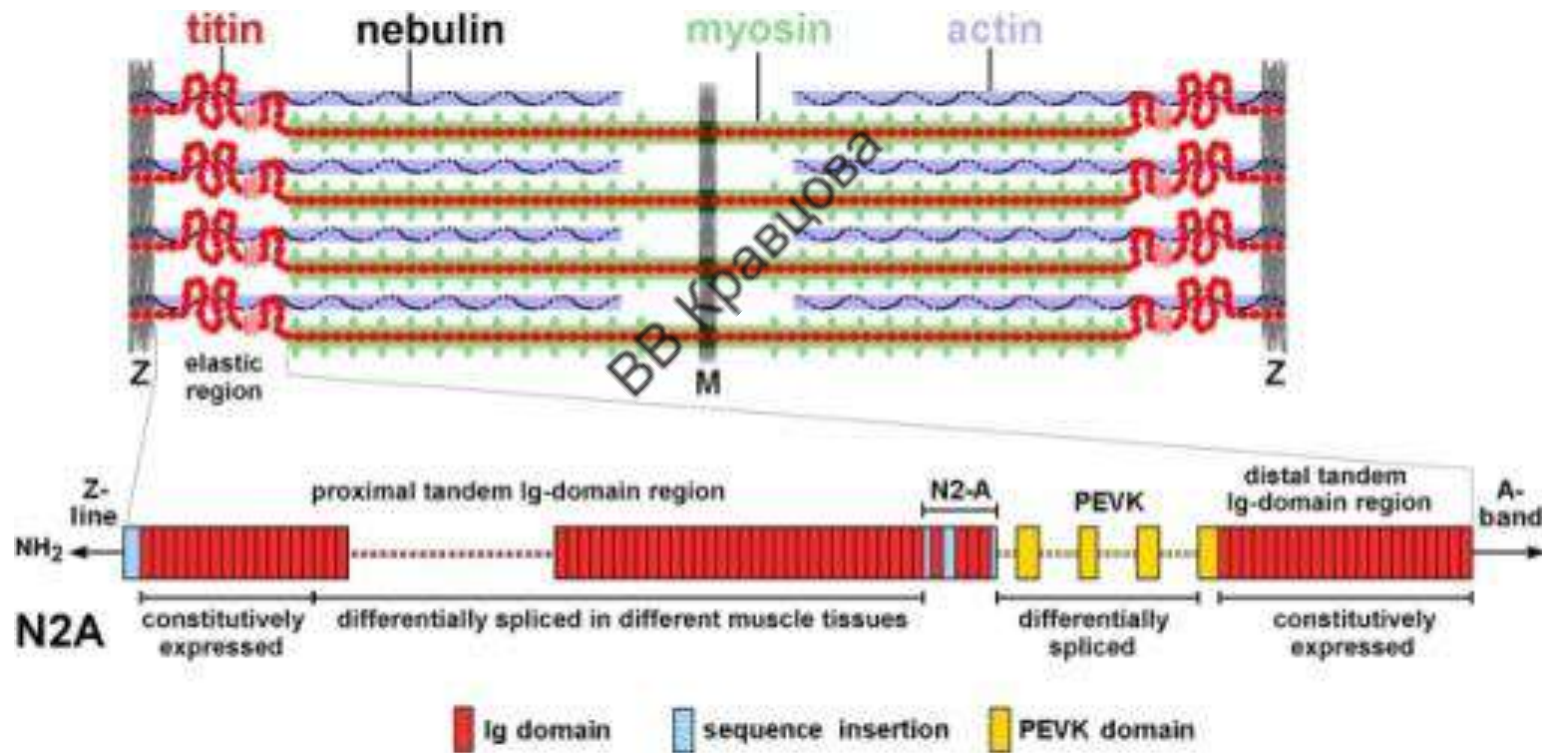
Белок	Доля белка %	Его мол. масса, kDa	Его функция
МИОЗИН	44	510	Главный компонент толстых филаментов. Образует связи с актином. Двигается по актину за счёт гидролиза АТФ.
АКТИН	22	42	Главный компонент тонких филаментов. Во время сокращения мышцы по нему движется миозин.
ТИТИН (КОННЕКТИН)	9	2500	Самый большой из одиночных полипептидов. Образует цепь для связывания миозина с Z-дисксом. Титин играет важную роль в процессе сокращения поперечно-полосатых мышц. Обеспечивает эластичность мышцы.
ТРОПОНИН	5	78	Комплекс из трёх белков, регулирующий сокращение при связывании с ионами Ca^{2+} .
ТРОПОМИОЗИН	5	64	Связанный с актиновыми филаментами стержневидный белок, блокирующий движение миозина.
НЕБУЛИН	3	600	Длинный нерастяжимый белок, связанный с Z-дисксом и идущий параллельно актиновым филаментам. ассоциирован в скелетных мышцах с тонкими нитями. Регулирует длину тонких миофиламентов, стабилизирует синхронность параллельных саркомеров

Титин и нибулин в саркомере

Молекулярная масса:

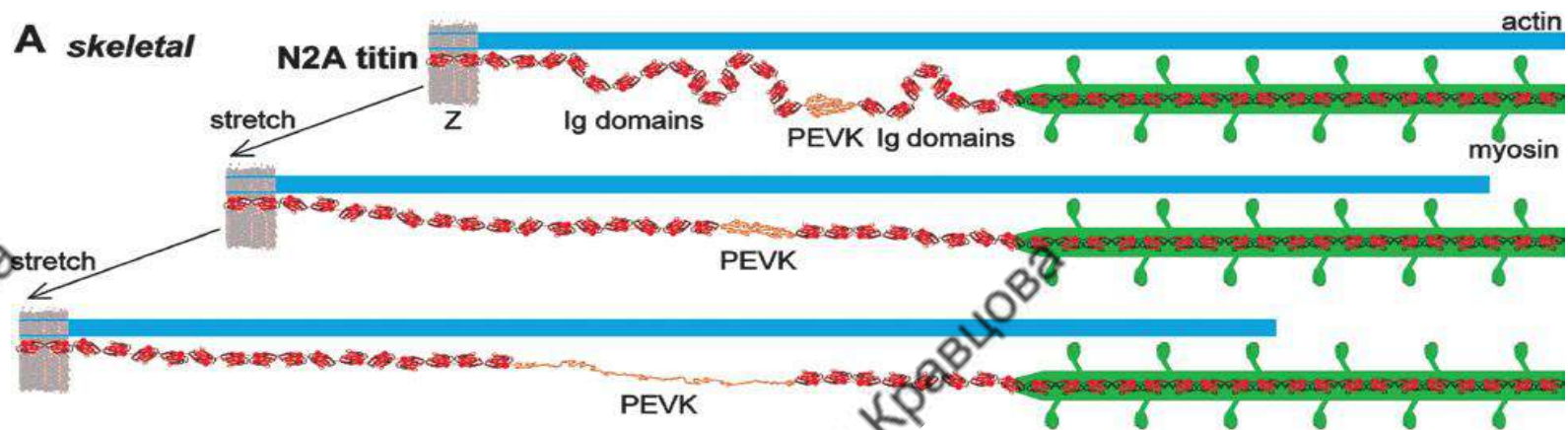
ТИТИН 2 500 – 3 700 кДа

Небулин 600 кДа



Isoform diversity of giant proteins in relation to passive and active contractile properties of rabbit skeletal muscles. Prado LG, Makarenko I, Andresen C, Krüger M, Opitz CA, Linke WA - J. Gen. Physiol. (2005)

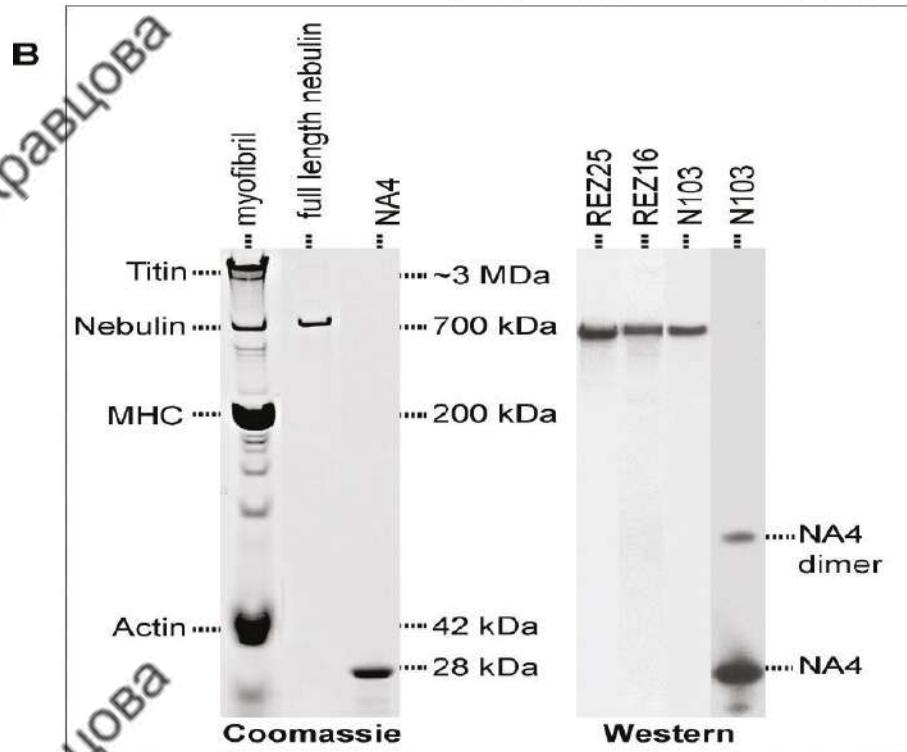
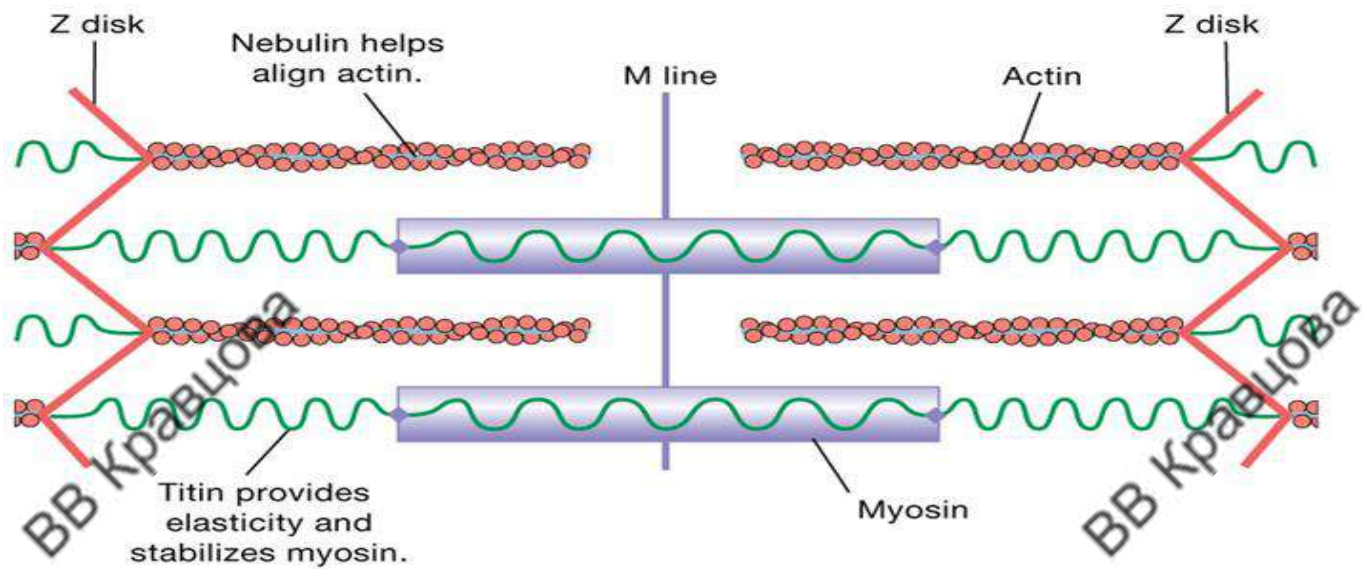
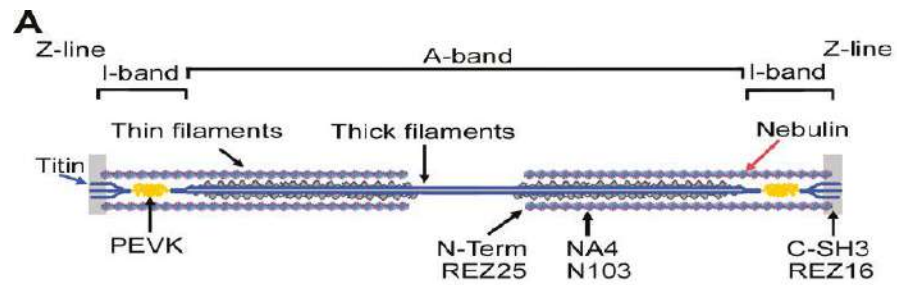
Эластичность титиновой молекулы



(Neagoe et al, 2003)

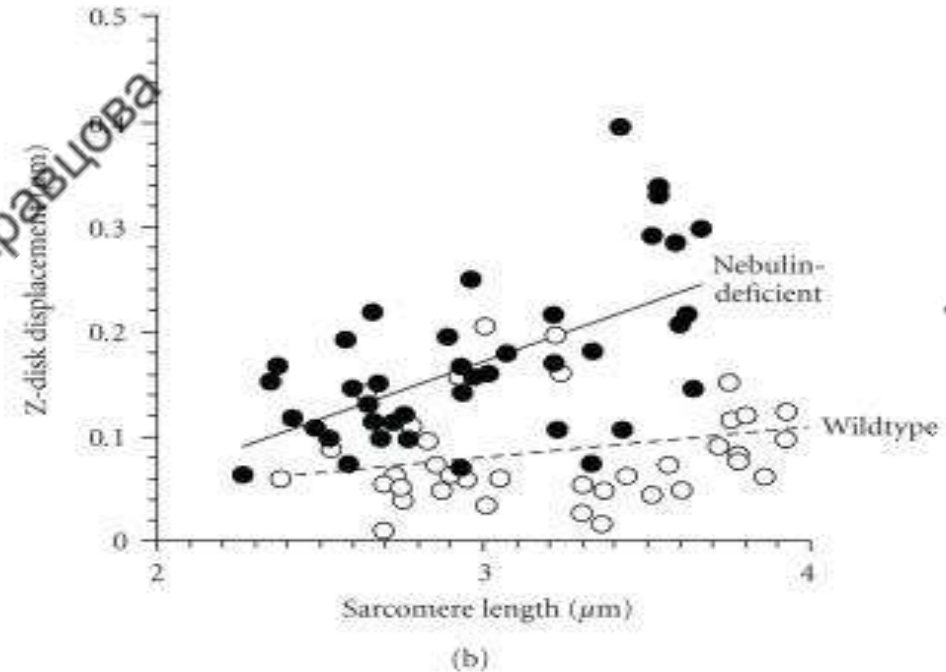
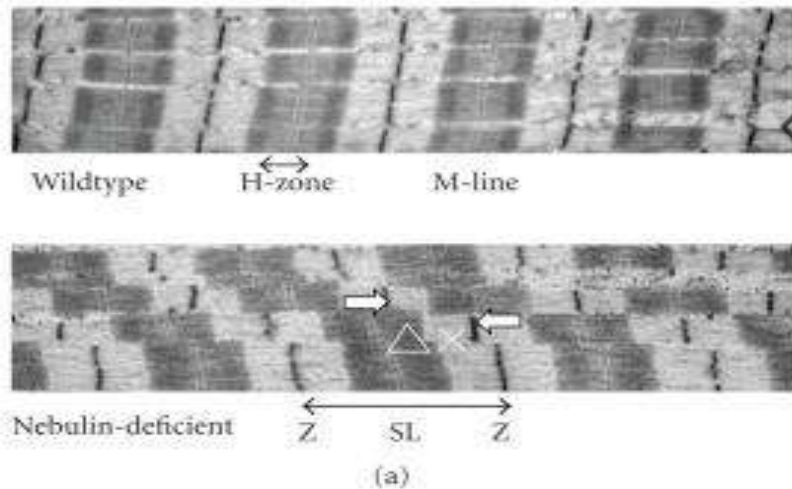
Функция - большой гибкий белок, эластичность мышцы, образует цепь для связывания миозина с Z-диском.

Небулин (600 kDa) – цитоскелетная основа тонких филофиламентов



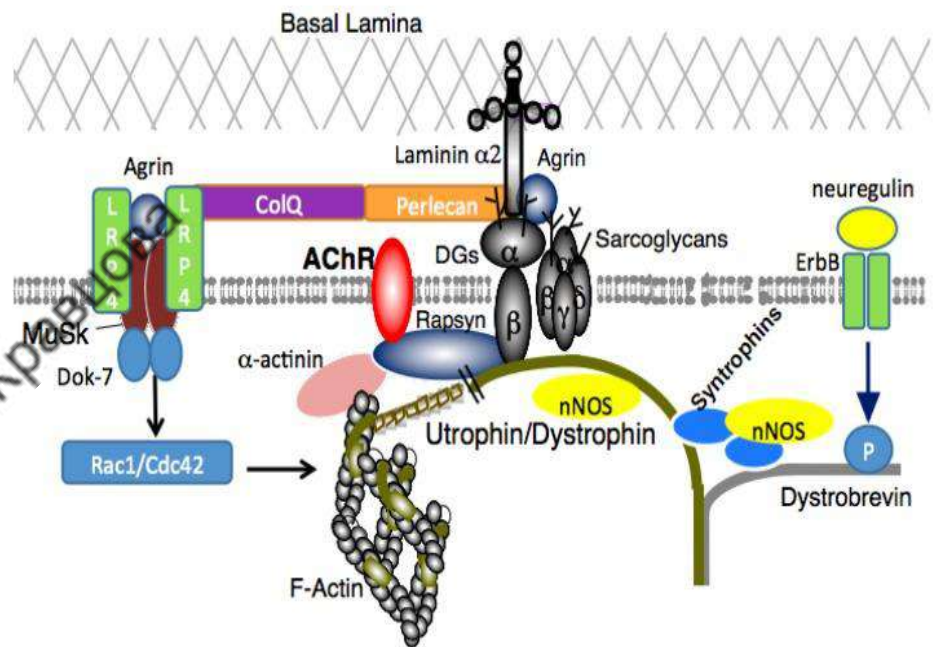
Функция небулина

- Небулин регулирует длину тонких миофиламентов
- Небулин стабилизирует синхронность параллельных саркомеров



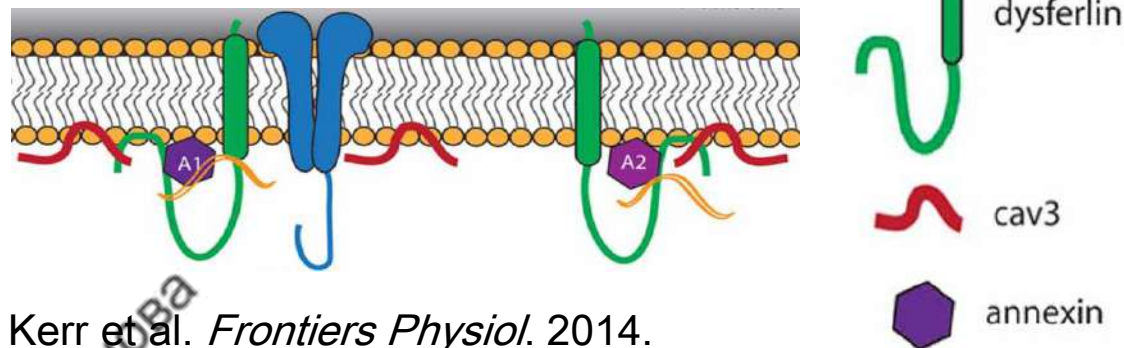
Роль белков дистрофина и дисферлина на сократительную активность

Мыши mdx – модель миодистрофии Дюшенна

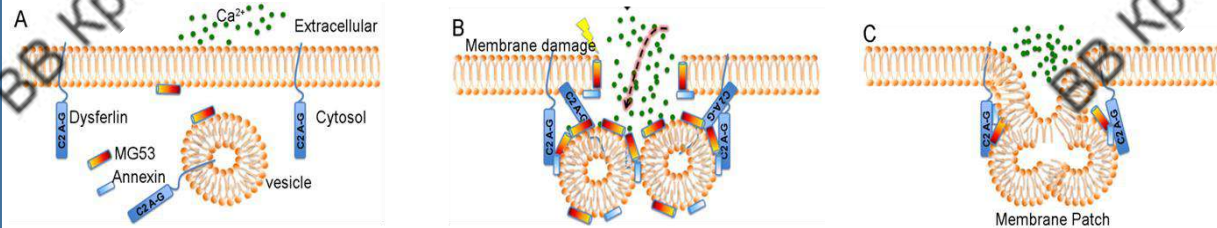


Nichols et al. (2015). *Brain Sci.*

Мыши Vla/J - модель дисферлинопатии

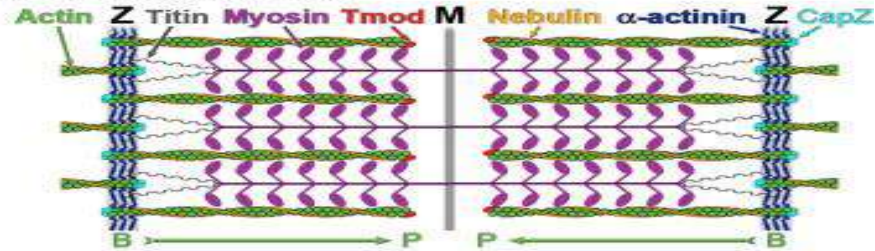


Kerr et al. *Frontiers Physiol.* 2014.

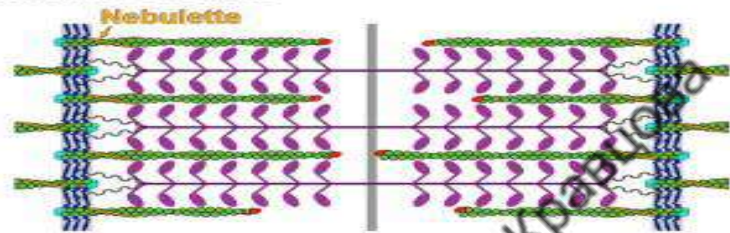


Han (2011). *Skelet Muscle.*

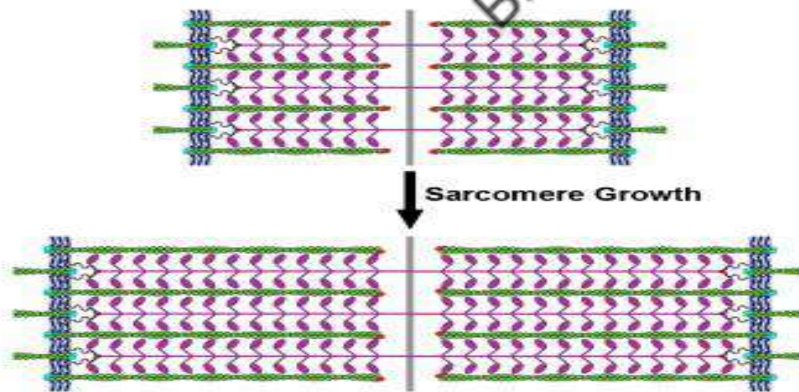
(A) Vertebrate Skeletal



(B) Vertebrate Cardiac



(C) Invertebrate (Arthropod)



(D)



Littlefield and Fowler,
Seminars in Cell & Developmental
Biology 19 (2008) 511–519

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ НЕ ПОЛНЫЙ

- 1) The Sarcoplasmic Reticulum of Skeletal Muscle Cells: A Labyrinth of Membrane Contact Sites; [Daniela Rossi](#),* [Enrico Pierantozzi](#), [David Osamwonuyi Amadsun](#), [Sara Buonocore](#), [Egidio Maria Rubino](#), and [Vincenzo Sorrentino](#) (2022)
- 2) The excitation–contraction coupling mechanism in skeletal muscle; [Juan C. Calderón](#), [Pura Bolaños](#), and [Carlo Caputo](#) (2014)
- 3) Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart; [David A. Eisner](#), [Jessica L. Caldwell](#), [Kornél Kistamás](#), and [Andrew W. Trafford](#) (2017)
- 4) Calderón, J.C., Bolaños, P. & Caputo, C. The excitation–contraction coupling mechanism in skeletal muscle. *Biophys Rev* 6, 133–160 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0135-x>
- 5) Rebbeck, R. T., Karunasekara, Y., Board, P. G., Beard, N. A., Casarotto, M. G., & Dulhunty, A. F. (2014). Skeletal muscle excitation–contraction coupling: Who are the dancing partners? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 48, 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.12.001>
- 6) Shishmarev, D. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: recent progress and unanswered questions. *Biophys Rev* 12, 143–153 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12551-020-00610-x>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- The Ca²⁺ influx through the mammalian skeletal muscle dihydropyridine receptor is irrelevant for muscle performance, 2017
- Ryanodine Receptors: Structure, Expression, Molecular Details, and Function in Calcium Release, 2010
- Ca²⁺-Dependent Regulations and Signaling in Skeletal Muscle: From Electro-Mechanical Coupling to Adaptation, 2014
- Phospholamban and cardiac contractility, 2000
- Phospholamban: Protein Structure, Mechanism of Action, and Role in Cardiac Function, 1998
- Sarcolipin is a novel regulator of muscle metabolism and obesity, 2015
- Deciphering the Mechanism of Inhibition of SERCA1a by Sarcolipin Using Molecular Simulations, 2021
- Functional characterisation of pncr003;2L, a small open reading frame gene conserved from Drosophila to humans, 2014
- A Micropeptide Encoded by a Putative Long Noncoding RNA Regulates Muscle Performance, 2015
- Dwarf open reading frame (DWORF) is a direct activator of the sarcoplasmic reticulum calcium pump SERCA, 2021
- Изучение взаимодействия каналов TRPC с белками ORAI в клетках линии HEK293, 2017