

Механизм мышечного сокращения и расслабления. Теория «скольжения» нитей. Химические и тепловые изменения в мышечном волокне. В укорачивающемся мышечном волокне перекрывающиеся толстые и тонкие филаменты каждого саркомера сдвигаются друг относительно друга, подтягиваемые движениями поперечных мостиков. Этот механизм мышечного сокращения называется **модель скользящих нитей**. При укорочении волокна каждый поперечный мостик, прикрепившийся к тонкому филаменту совершает поворот. Вращательные движения множества поперечных мостиков подтягивают тонкие филаменты от обоих краев А-диска к его середине, и саркомер укорачивается. Один «гребок» поперечного мостика создает очень маленькое перемещение тонкого филамента относительно толстого. Однако за весь период активного состояния (возбуждения) мышечного волокна каждый из них повторяет свое вращательное движение много раз, обеспечивая значительное смещение миофиламентов. Последовательность событий, начиная от связывания поперечного мостика с тонким филаментом и до момента, когда система готова к повторению процесса, называется рабочим циклом поперечных мостиков. *Каждый цикл состоит из 4 стадий: 1) прикрепление поперечного мостика к тонкому филаменту; 2) движение поперечного мостика, создающее напряжение тонкого филамента; 3) отсоединение поперечного мостика от тонкого филамента; 4) получение поперечным мостиком энергии, после чего он снова готов к связыванию с тонким филаментом и повторению цикла.* Каждый поперечный мостик совершает свой рабочий цикл независимо от других мостиков: в любой момент процесса сокращения лишь некоторые из них связаны с прилегающими тонкими филаментами и создают тянущие усилия, тогда как другие находятся в стадии отсоединения. **Химические и физические явления во время рабочего цикла поперечных мостиков.** В конце каждого цикла (стадия 4) АТФ, связанный с миозином, расщепляется с освобождением химической энергии и образованием высокоэнергетической конформации миозина поперечного мостика; с этой формой миозина остаются связанными продукты гидролиза АТФ (АДФ и неорганический фосфат). Энергию активной конформации миозина можно сравнить с потенциальной энергией растянутой пружины. Новый цикл поперечного мостика начинается со связывания высокоэнергетической формы миозинового мостика с актином тонкого филамента (стадия 1). При связывании высокоэнергетической формы миозина с актином запускается

освобождение напряженной конформации высокоэнергетического поперечного мостика; в результате связанный с актином поперечный мостик совершает свое вращательное движение (т.е. пружина сжимается) и одновременно теряет АДФ и монофосфат. Во время движения поперечного мостика миозин очень прочно прикреплен к актину; только после разрыва этой связи он снова может получить энергию и повторить цикл. Связь между актином и миозином разрывается при соединении с последним новой молекулы АТФ (стадия 3). Связывание АТФ с одним участком миозина снижает сродство его молекулы к актину. На этой стадии АТФ не расщепляется, т.е. служит не источником энергии, а только модулирующей молекулой, которая ослабляет связь миозина с актином. После отделения миозиновых головок от актина происходит расщепление АТФ, связанного с миозином (стадия 4); высокоэнергетическое состояние миозина возобновляется, он может прикрепиться к следующему участку актинового филамента и повторить цикл. Освобождение энергии в результате гидролиза АТФ (стадия 4) и движение поперечного мостика (стадия 2) не совпадают во времени. Таким образом, в цикле поперечных мостиков АТФ выполняет две разные роли: 1) его гидролиз поставляет энергию для движения поперечного мостика; 2) его связывание (но не гидролиз) с миозином сопровождается отделением миозина от актина и создает возможность повторения цикла поперечных мостиков. Химические и физические явления во время вращения поперечного мостика можно разделить на 4 стадии. В состоянии покоя поперечный мостик расположен параллельно миозиновому стержню, а его головка перпендикулярно ему и не прикреплена к актиновому филаменту. После того как ионы Ca^{2+} высвобождаются из саркоплазматического ретикулума и активируют сокращение мышцы, актиновый филамент может связываться с миозиновой головкой. После связывания головка наклоняется, используя энергию, заключенную в миозин-АТФ-азном комплексе головки. В результате головка мостика совершает движение на 400 к центру саркомера и перемещает при этом на 10 нм нить актина. В это время от головки высвобождаются АДФ и монофосфат, что необходимо для захвата новой молекулы АТФ. Только после этого головка миозина отделяется от молекулы актина и происходит размыкание поперечного мостика с актином. Далее миозиновая головка возвращается в исходное положение относительно миозиновой нити за счет эластических сил накопленных во время предыдущего движения. **Активация мышечного сокращения.**

Процесс, при котором ПД генерируемый на сарколемме в области нервно-мышечного синапса, активирует сокращения мышцы называется электро-механическим сопряжением. Центральным звеном в электромеханическом сопряжении является взаимодействие ионов Ca^{2+} с тропонином, тогда изменяется положение тропомиозина, закрывающего места связывания на актновом филаменте для поперечных мостиков миозина. Взаимодействие головок миозина с актином возможно лишь при повышении концентрации Ca^{2+} в саркоплазме. Источником поступления Ca^{2+} в цитоплазму является саркоплазматический ретикулум мышечного волокна. Саркоплазматический ретикулум (СПР) выполняет роль внутриклеточного депо кальция и состоит из двух основных частей: 1) больших камер, называемых терминальными цистернами, которые прилежат к Т-трубочкам; 2) длинных продольных трубочек, со всех сторон окружающих сократительные миофибриллы. Мембрана СПР имеет два типа кальциевых каналов. Первый тип – ионные Ca^{2+} каналы (рианодиновый рецептор), обеспечивает диффузию Ca^{2+} из СПР в саркоплазму. Вторым типом – кальциевый насос, который при участии кальцийзависимой - АТФ-азы, активно закачивает Ca^{2+} из саркоплазмы в цистерны СПР. В состоянии покоя кальциевый насос СПР активно закачивает ионы Ca^{2+} из цитоплазмы в его цистерны, где большинство ионов находится в обратимо связанном состоянии с белком кальсеквестрином. Поэтому в саркоплазме мышечного волокна в состоянии покоя концентрация ионов Ca^{2+} снижена, при котором тропонин-тропомиозиновый комплекс закрывает места связывания актина с головками поперечных мостиков миозина. Для того чтобы вызвать сокращение, ПД мышцы, вызываемый двигательным нервом, распространяется по сарколемме мышечной клетки и внутрь поперечных трубочек (Т-система). В фазу деполяризации ПД сарколеммы в области Т-системы открывается L-тип потенциалзависимых кальциевых ионных каналов (дигидропиридиновый рецептор), которые, в свою очередь, вызывают открытие кальциевых ионных каналов СПР (рианодиновый рецептор). Это обусловлено тем, что L-тип потенциалзависимых кальциевых ионных каналов сарколеммы в области Т-системы, или дигидропиридиновый рецептор, прямо структурно связан с ррианодиновым рецептором или кальциевым ионным каналом СПР. Функцией структурного взаимодействия этих двух рецепторов является открытие кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума и выход ионов

кальция в саркоплазму. Когда концентрация ионов Ca^{2+} в межфибрилярном пространстве, т.е. в саркоплазме между нитями актина и миозина, увеличивается в 100 раз до 10 мкМ/л и более, ионы Ca^{2+} начинают связываться с тропонином С. Активация тропонина С при связывании с ионами Ca^{2+} вызывает смещение тропонинтропомиозинового комплекса и погружение молекул тропомиозина вглубь между белковыми цепями актина. В результате на актиновых филаментах открываются места связывания для головок поперечного мостика миозина и начинается цикл поперечных мостиков. При этом начинается сокращение всей скелетной мышцы, которое будет продолжаться до тех пор, пока концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме не будет равна или выше 10 мкМ/л, а также активно синтезируется АТФ.

Расслабление скелетной мышцы. Расслабление скелетной мышцы начинается только после того, как концентрация ионов Ca^{2+} в саркоплазме мышечных клеток становится ниже 10 мкМ/л. **Расслабление мышц обуславливает 3 процесса:** 1. Активный транспорт ионов Ca^{2+} внутрь СПР при участии кальций зависимой АТФ-азы; 2. Диффузии ионов Ca^{2+} в сторону СПР; 3. Отсоединение (диссоциация ионов Ca^{2+} от тропонина. Таким образом, если нет новой волны деполяризации, то Ca^{2+} быстро убирается обратно в цистерны СПР. Работа насоса требует затраты большого количества АТФ. Диссоциация кальция приводит к конформационным изменениям тропонин-тропомиозинового комплекса при этом тропомиозин перекрывает центры связывания миозиновой головки с актином, циклы поперечных мостиков прекращаются и актиновые филаменты вытягиваются из промежутков между миозиновыми филаментами за счет сил упругости накопленных в момент сокращения.

Последовательные явления от инициации ПД мотонейрона до сокращения мышечного волокна. 1. ПД, возникший в мотонейроне, распространяется по аксону. 2. ПД запускает высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний в нервно-мышечном соединении. 3. Ацетилхолин диффундирует от нервных окончаний к концевой пластинке мышечного волокна. 4. Ацетилхолин связывается с рецепторами концевой пластинки открывая ионные каналы для Na^+ . 5. Входящий ток Na^+ деполяризует мембрану, вызывая потенциал концевой пластинки. 6. Местные токи деполяризуют смежные области электровозбудимой мышечной мембраны до порогового уровня, при котором генерируется ПД, распространяющийся по поверхности мышечного волокна и по

Т-трубочкам вглубь него. 7. ПД поступивший по мембране Т-трубочек, запускает высвобождение Ca^{2+} из СПР. 8. Ионы кальция связываются с тропонином актиновых филаментов; в результате тропомиозин смещается из блокирующего положения, открывая участки связывания актина с поперечными мостиками толстых филаментов. 9. Получившие энергию АТФ миозиновые поперечные мостики связываются с актином. 10. Благодаря связыванию миозин освобождается от напряженной конформации; при этом каждый поперечный мостик совершает движение по дуге. 11. АТФ связывается с миозином, разрывая связь между актином и миозином, что позволяет поперечным мостикам отделиться от актина. 12. АТФ, связанная с миозином расщепляется, снабжая энергией миозиновые поперечные мостики. 13. Поперечные мостики повторяют этапы с 9 – по 12, обеспечивая скольжение тонких филаментов вдоль толстых. Циклические движения поперечных мостиков повторяются до тех пор, пока ионы Ca^{2+} остаются связанными с тропонином. 14. Цитоплазматическая концентрация Ca^{2+} снижается в процессе активного транспорта ионов Ca^{2+} посредством кальций зависимой АТФ-азы в саркоплазматический ретикулум. 15. Происходит диссоциация Ca^{2+} , при удалении кальция от тропонина тропомиозин возвращается в блокирующее положение; циклические движения поперечных мостиков останавливаются, мышечное волокно расслабляется.

Одиночное мышечное сокращение и его характеристика. **Одиночное мышечное сокращение** - это сокращение мышцы в ответ на раздражение мышцы или иннервирующего ее двигательного нерва **одиночным стимулом**. Одиночное мышечное сокращение и его фазы. **1. Латентный** (скрытый) представляет собой время от начала действия раздражителя до начала видимого ответа (сокращения) мышцы (период продолжается до 3 мс). В течение латентного периода проходят все этапы электро-механического сопряжения. Фаза расслабления **2. Фаза сокращения** – это интервал от начала развития укорочения до момента его максимума (продолжается 40 - 50 мс). Характеризуется укорочением длины мышечного волокна, что связано с увеличением концентрации кальция в протофибриллярных пространствах и образованием актин-миозиновых связей. Длительность сокращения определяется тем, как долго цитоплазматическая концентрация Ca^{2+} остается повышенной, обеспечивая продолжение циклической активности поперечных мостиков, а концентрация Ca^{2+} обусловлена активностью кальций зависимой

АТФ-азы СПР (в быстрых волокнах активность ее выше, чем в медленных). **3. Фаза расслабления** – это интервал времени от максимума укорочения до восстановления исходной длины (продолжается 50 - 60 мс). Характеризуется увеличением (восстановлением) длины волокна, что связано со снижением концентрации кальция в протофибриллярных пространствах и ослаблением актин-миозиновых связей. Фаза расслабления всегда больше по времени, чем фаза укорочения.

Тетанус, его виды. Теории тетануса. Оптимум и пессимум частоты раздражения. **Тетаническое сокращение** - это длительное суммированное сокращение мышцы, возникающее в условиях повторных возбуждений, следующих друг за другом с малым интервалом времени. **Различают два вида тетануса: зубчатый и гладкий.** **В их основе лежат механизмы частичной или полной суммации.** Вид тетанического сокращения определяется механическим состоянием мышцы в момент повторного возбуждения и состоянием возбудимости мышцы в момент повторного возбуждения. **Зубчатый тетанус** развивается в ответ на ряд последовательных раздражений, интервал между которыми больше продолжительности фазы сокращения, но меньше продолжительности одиночного мышечного сокращения (интервал от 100 до 50 мс при частоте раздражений от 10 до 20 Гц). При этом каждое новое сокращение формируется на фоне не завершившегося расслабления мышцы, образуя новые вершины последующих сокращений («зубцы»). Высота суммарного сокращения зависит от ритма и силы раздражений и определяется исходным уровнем формирования каждого следующего сокращения (чем выше уровень, тем больше амплитуда). В начале фазы расслабления этот уровень выше, чем в конце. **Гладкий тетанус** развивается на ряд последовательных раздражений, интервал между которыми меньше длительности фазы сокращения, но больше продолжительности потенциала действия (интервал от 50 до 5 мс при частоте 20 до 200 Гц). При этом каждое новое сокращение формируется на фоне не завершившегося сокращения мышцы, образуя единую, гладкую вершину. Высота образовавшейся вершины определяется уровнем измененной возбудимости в процессе возбуждения. Если каждый следующий раздражитель будет попадать в фазу экзальтации (повышенной возбудимости), то амплитуда сокращения будет увеличиваться. Если импульсы будут попадать в период сниженной возбудимости (относительная рефрактерность), то амплитуда будет снижаться.

Оптимум - это тетаническое сокращение максимальной амплитуды.

Оптимальная частота - это максимальная частота раздражений, при которой возникает максимальная амплитуда тетанического ответа.

Пессимум – это снижение амплитуды тетанического сокращения при увеличении частоты раздражений (выше оптимальной величины).

Пессимальная частота – это максимальная частота (сверх оптимальной), при которой возникает минимальная амплитуда тетанического ответа.

«Феномен защелки». Этот феномен заключается в том, что после развития напряжения гладкая мышца способна долго оставаться сокращенной, причем энергозатраты на это сокращение резко падают (мышца как бы «защелкивается» в сокращенном состоянии). Этот механизм позволяет гладкой мышце поддерживать длительное тоническое сокращение в течение нескольких часов при использовании незначительного количества энергии.