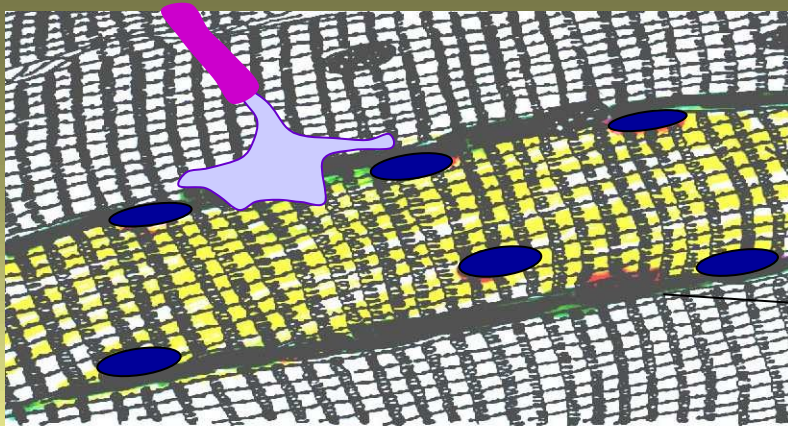


KOSTERNÍ, SRDEČNÍ A HLADKÝ SVAL

KOSTERNÍ, SRDEČNÍ A HLADKÝ SVAL

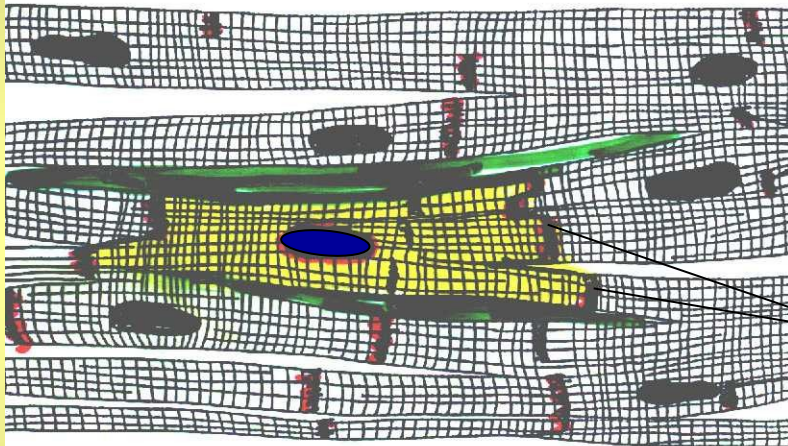
- ➔ ○ **Strukturální rozdíly**
- **Elektrická a mechanická aktivita**
- **Molekulární mechanizmy kontrakce**
- **Biofyzikální vlastnosti svalů**
- **Stupňování a modulace kontrakce**
- **Přehled charakteristických vlastností kosterního, srdečního a hladkého svalu**



30 μm

KOSTERNÍ SVAL

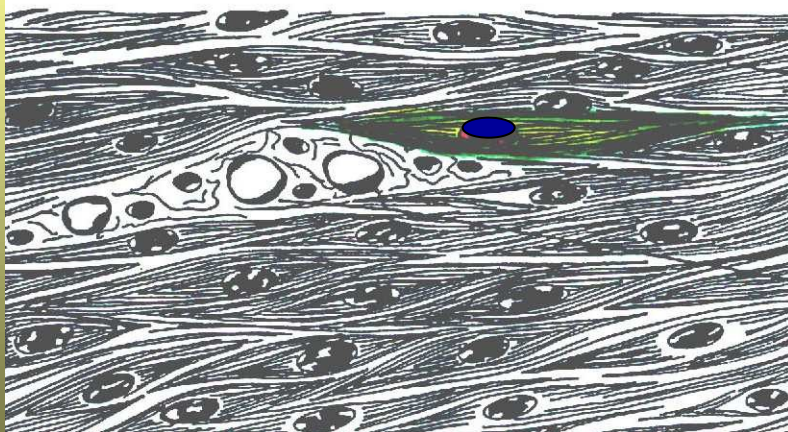
sarkolema



20 μm

SRDEČNÍ SVAL

interkalární disky



3 μm

HLADKÝ SVAL

(cévní systém, dýchací cesty,
gastrointestinální a urogeni-
itální systém)

„GAP JUNCTIONS“

ZÁKLADNÍ STRUKTURÁLNÍ ELEMENTY FUNKČNÍHO SYNCYTTIA

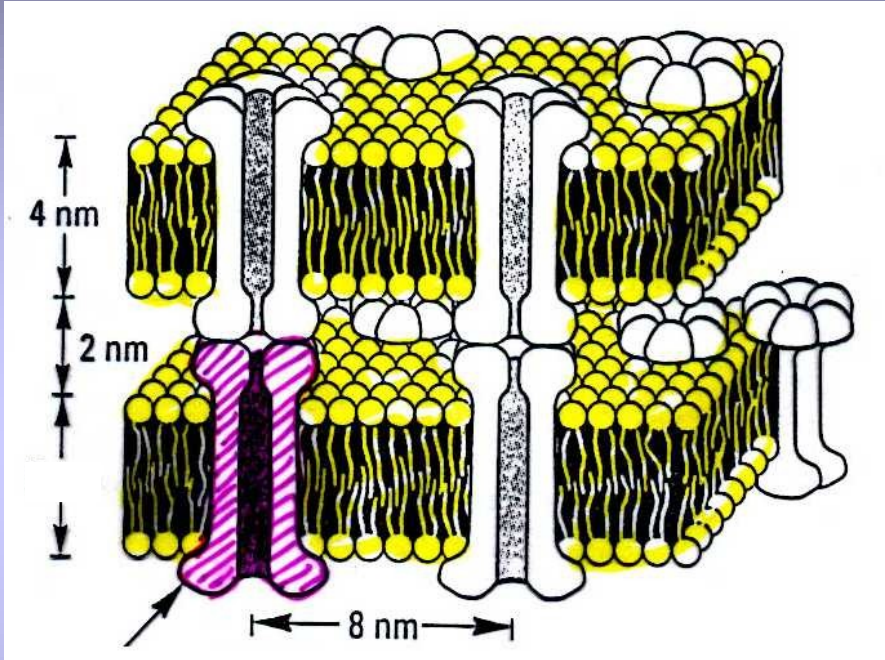
CONEXON 1



„gap“ (mezera)
(extracelulární prostor)



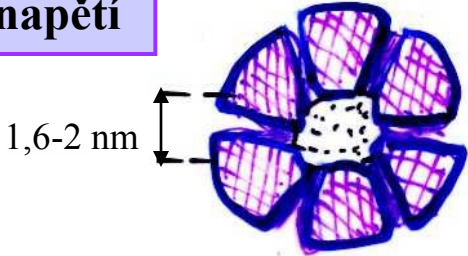
CONEXON 2



MYOKARD

HLADKÝ SVAL

pH
 $[Ca^{2+}]_i$
membránové napětí



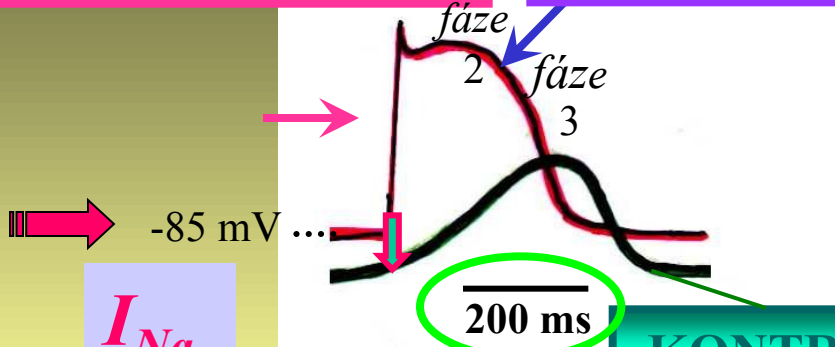
KOSTERNÍ, SRDEČNÍ A HLADKÝ SVAL

- **Strukturální rozdíly**
- ➔ ○ **Elektrická a mechanická aktivita**
- **Molekulární mechanismy kontrakce**
- **Biofyzikální vlastnosti svalů**
- **Stupňování a modulace kontrakce**
- **Přehled charakteristických vlastností kosterního, srdečního a hladkého svalu**

DEPOLARIZACE

REPOLARIZACE

SRDCE



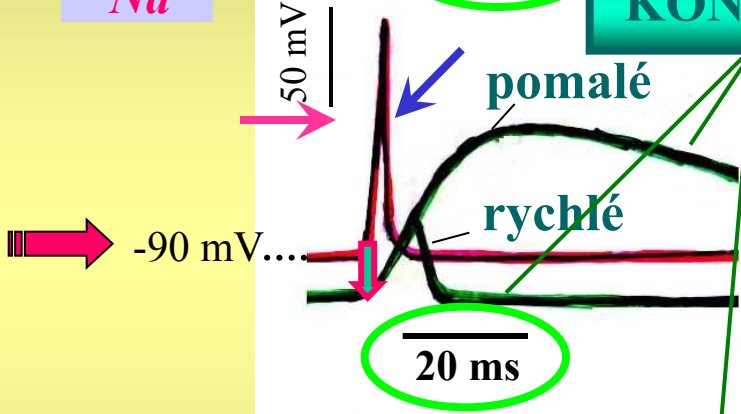
I_{Ca} inakt. skupina K proudů

pravidelný pacemaker (SA, AV uzel, ..)

I_{Na}

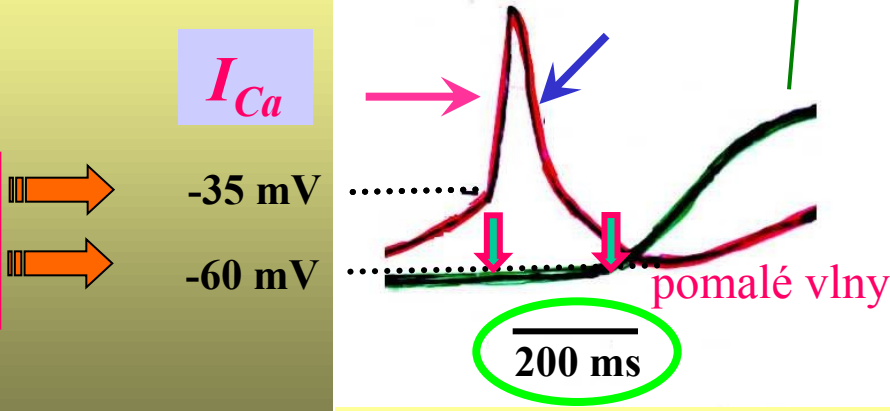
KONTRAKCE

KOSTERNÍ SVAL



I_{Na} inakt. I_K

HLADKÝ SVAL



I_{Ca} inakt. $I_{K(Ca)}$

nepravidelná pacemakerová aktivita

HLADKÝ SVAL

MECHANICKÉ ODPOVĚDI mohou být spuštěny/modulovány

- různými typy elektrické aktivity
ELEKTRO-MECHANICKÁ VAZBA

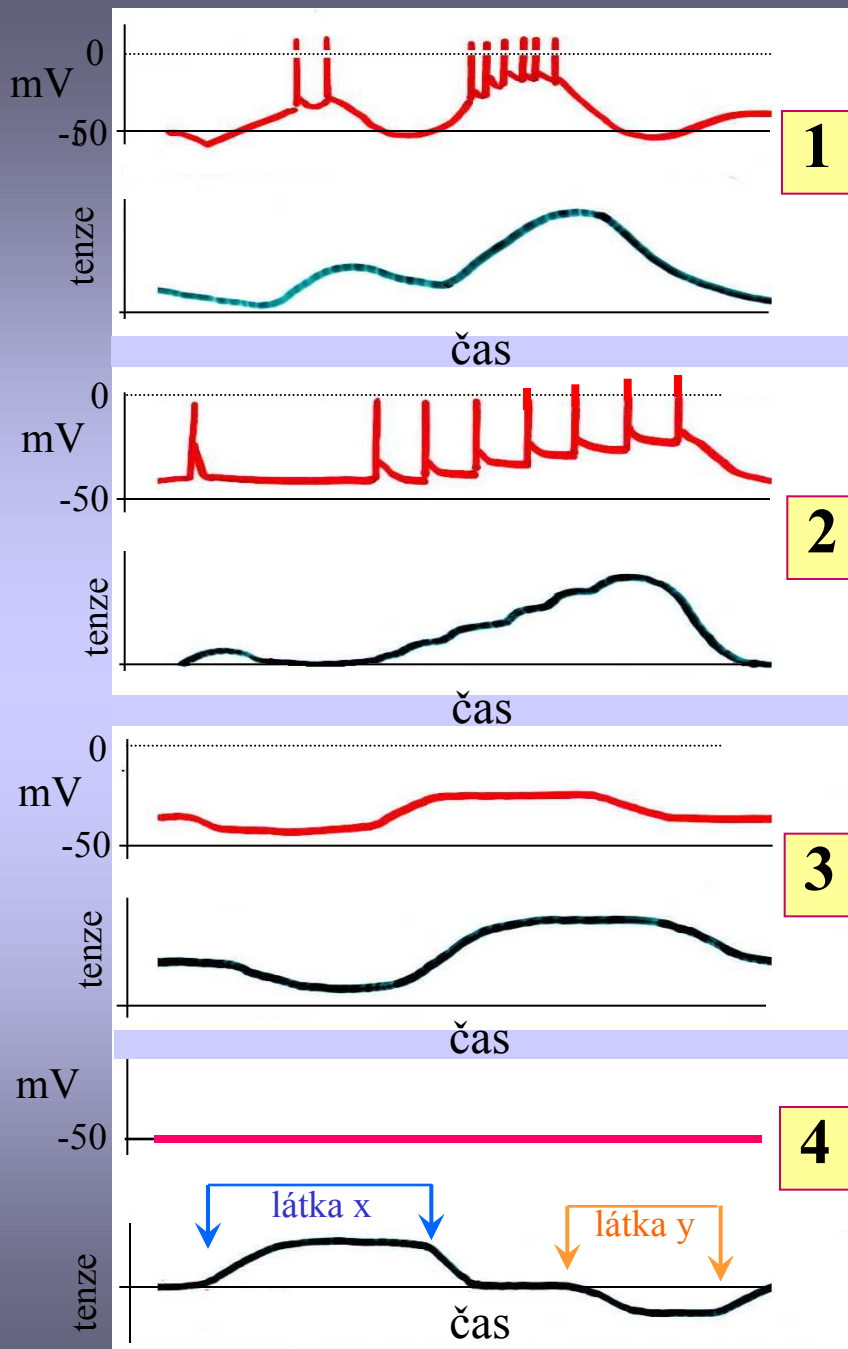
- vytvořením komplexu **LIGAND-RECEPTOR**
FARMAKO-MECHANICKÁ VAZBA

NEUROTRANSMITERY (acetylcholin, noradrenalin, ...)

HORMONY (např. progesteron, oxytocin, angiotensin II, adiuretin, ...)

LOKÁLNÍ TKÁŇOVÉ FAKTORY (NO, adenosine, ...)





pomalé polarizační vlny s AP



POMALÉ VLNY V KONTRAKCI

(GIT)

↑ frekvence AP



TETANICKÝ STAHL

(většina viscerálních orgánů)

pomalé změny v polarizaci membrány



POMALÉ ZMĚNY V TONU SVALU

(např. m. ciliaris, svalovina krevních cév)

konstantní membránové napětí

POMALÉ ZMĚNY V TONU

(svalovina krevních cév)

FARMAKO-MECHANICKÁ VAZBA

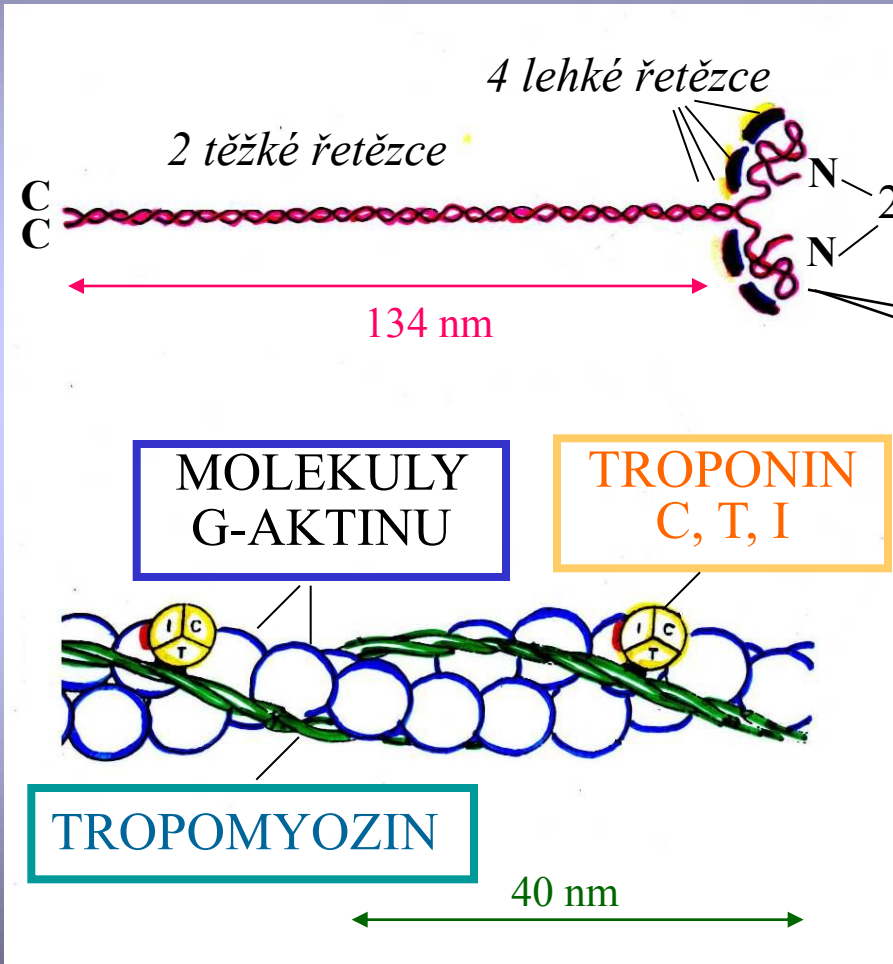
vazba LIGAND-RECEPTOR

KOSTERNÍ, SRDEČNÍ A HLADKÝ SVAL

- **Strukturální rozdíly**
- **Elektrická a mechanická aktivita**
- ➔ ○ **Molekulární mechanismy kontrakce**
- **Biofyzikální vlastnosti svalů**
- **Stupňování a modulace kontrakce**
- **Přehled charakteristických vlastností kosterního, srdečního a hladkého svalu**

PŘÍČNĚ PRUHOVANÝ SVAL

základní složky kontraktilního aparátu



**MYOZINOVÉ
FILAMENTUM**

**MOLEKULA
MYOZINU II**

vazebné místo pro AKTIN
vazebné místo pro ATP
 $ATP \rightarrow ADP + P_i$

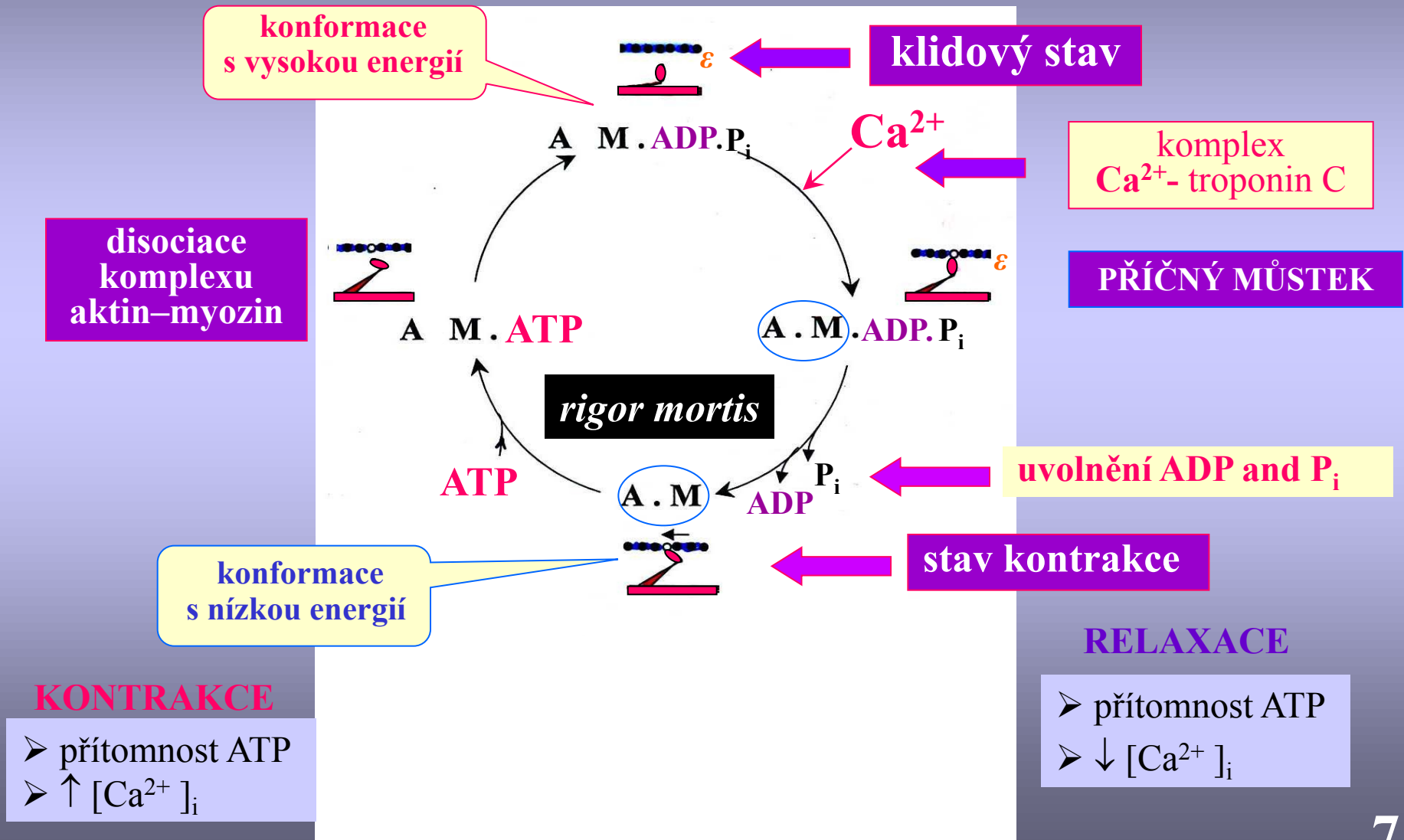
**AKTINOVÉ
FILAMENTUM**

**REGULAČNÍ
PROTEINY**

**TROPOMYOZIN-
TROPOINOVÝ KOMPLEX**

PŘÍČNĚ PRUHOVANÝ SVAL

MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMUS KONTRAKCE



PŘÍČNĚ PRUHOVANÝ SVAL

MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMUS KONTRAKCE

- Vazba Ca^{2+} na TROPONIN C \Rightarrow posun troponin-tropomyozinového komplexu \rightarrow vazebná místa na aktinu pro myozin jsou odkryta



- Utváření PŘÍČNÝCH MŮSTKŮ mezi aktinem a myozinem:
A . M . ADP . P_i



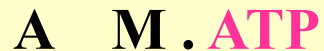
- Konformační změna molekuly myozinu \rightarrow uvolnění ADP a P_i \Rightarrow sklon hlavy myozinu \rightarrow posun aktinových podél myozinových filament \Rightarrow ZKRÁCENÍ SARKOMERY

A . M

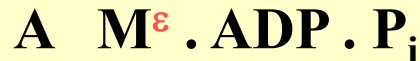




- Vazba **ATP** na myozin \Rightarrow nízká afinita myozinu k aktinu \Rightarrow disociace komplexu **AKTIN–MYOZIN**



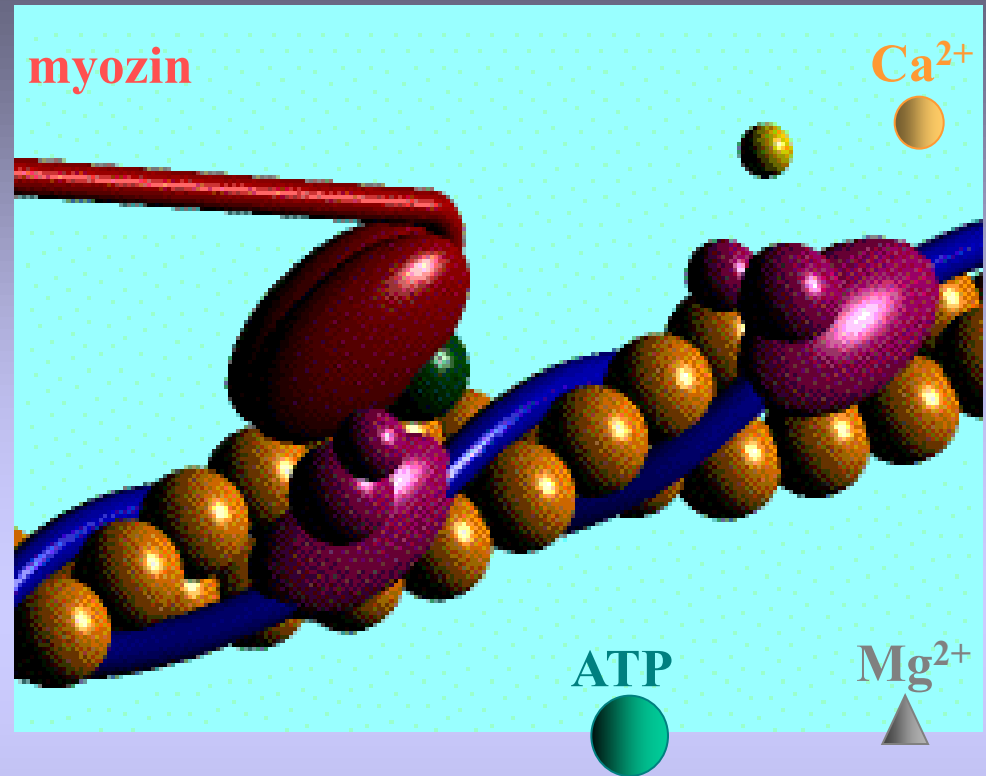
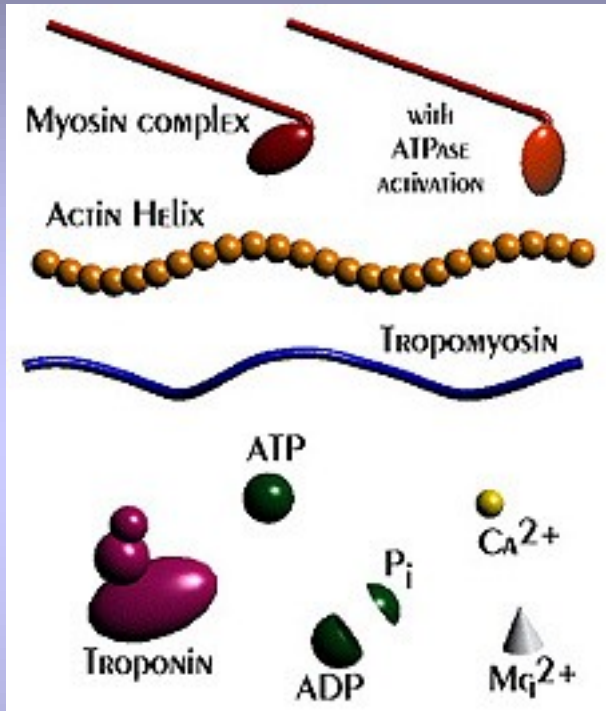
- **ATP-ázová aktivita myozinové hlavy \Rightarrow částečná hydrolyza ATP, získaná energie je užita pro napřímení hlavy myozinu (analogie natažené pružiny). Afinita myozinu k aktinu je vysoká, ale vazba je znemožněná.**



- **TRVAJÍCÍ KONTRAKCE** je výsledkem **opakuujících se cyklů** při $\uparrow [\text{Ca}^{2+}]_i$ a v přítomnosti **ATP**

- **RELAXACE svalové buňky** vzniká v přítomnosti **ATP** a při $\downarrow [\text{Ca}^{2+}]_i$ (Ca ionty jsou nasávány zpět do SR a vytěšňovány ven z buňky)

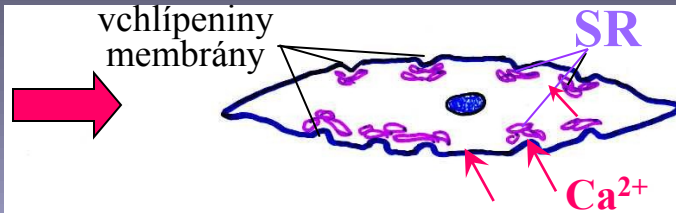
PŘÍČNĚ PRUHOVANÝ SVAL



Animace modelu interakce hlavy myozinu a aktinového filamenta („pádlování“)

komplex
troponin–tropomyozin

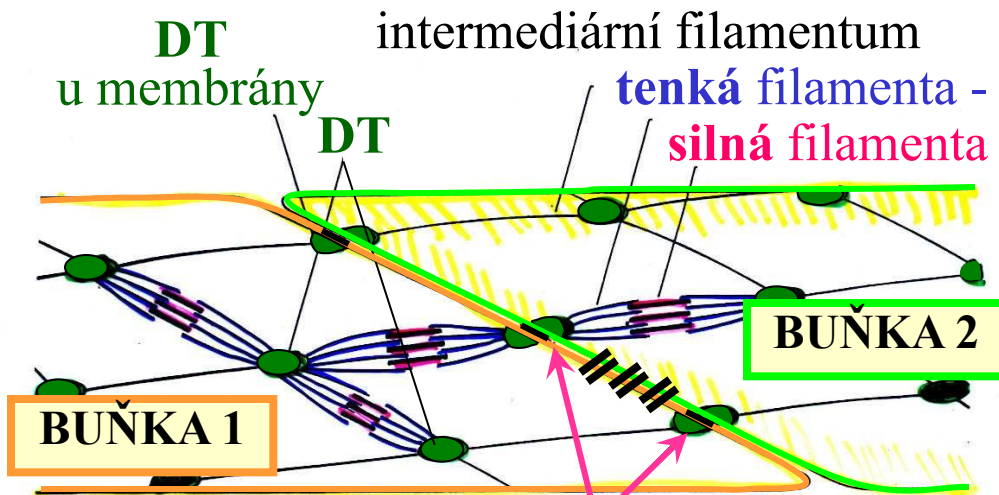
HLADKÝ SVAL



Pomalá aktivita

- myozinové ATPázy
- transportních systémů Ca²⁺

ORGANIZACE CYTOSKELETU A MYOFILAMENT



mechanická spojení mezi buňkami

● DT - denzní tělíska
(analogie Z linií)

|| elektrické spoje

REGULAČNÍ PROTEINY

tropomyozin

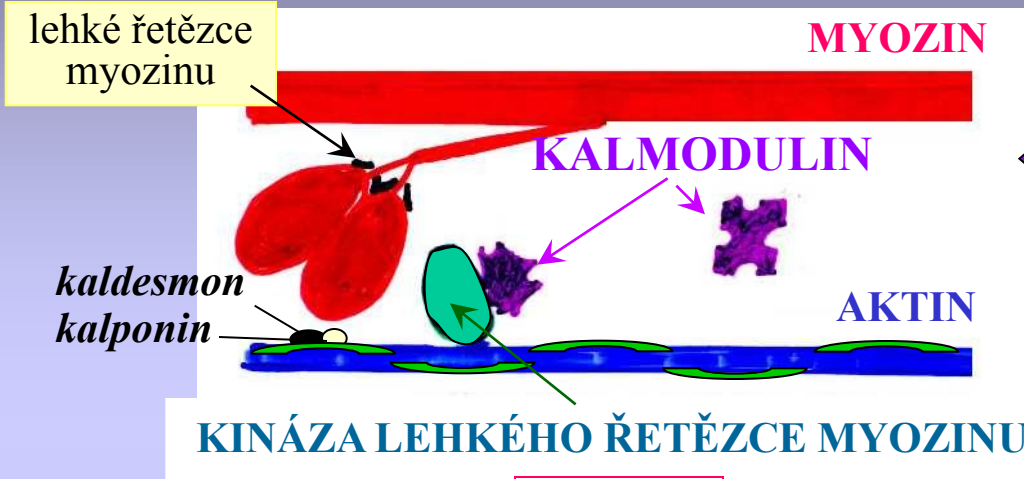
kalmodulin (TNC) ⇒ MLCK

kaldesmon

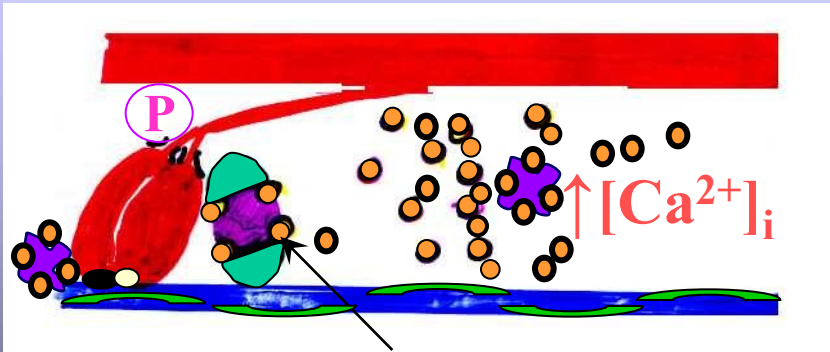
kalponin

HLADKÝ SVAL

ÚLOHA KOMPLEXU Ca-KALMODULIN



MLCK



komplex Ca^{2+} -KALMODULIN-MLCK

KLIDOVÝ STAV

komplex Ca-kalmodulin

Ca-kalmodulin-MLCK

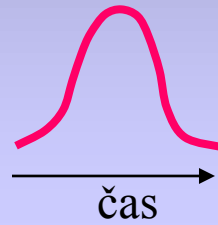
FOSFORYLACE LEHKÝCH ŘETĚZCŮ MYOZINU (P)

INTERAKCE MYOZINU s AKTINEM

KONTRAKCE BUŇKY HLADKÉHO SVALU

1

FÁZOVÁ SLOŽKA KONTRAKCE - režim **opakovaných cyklů**



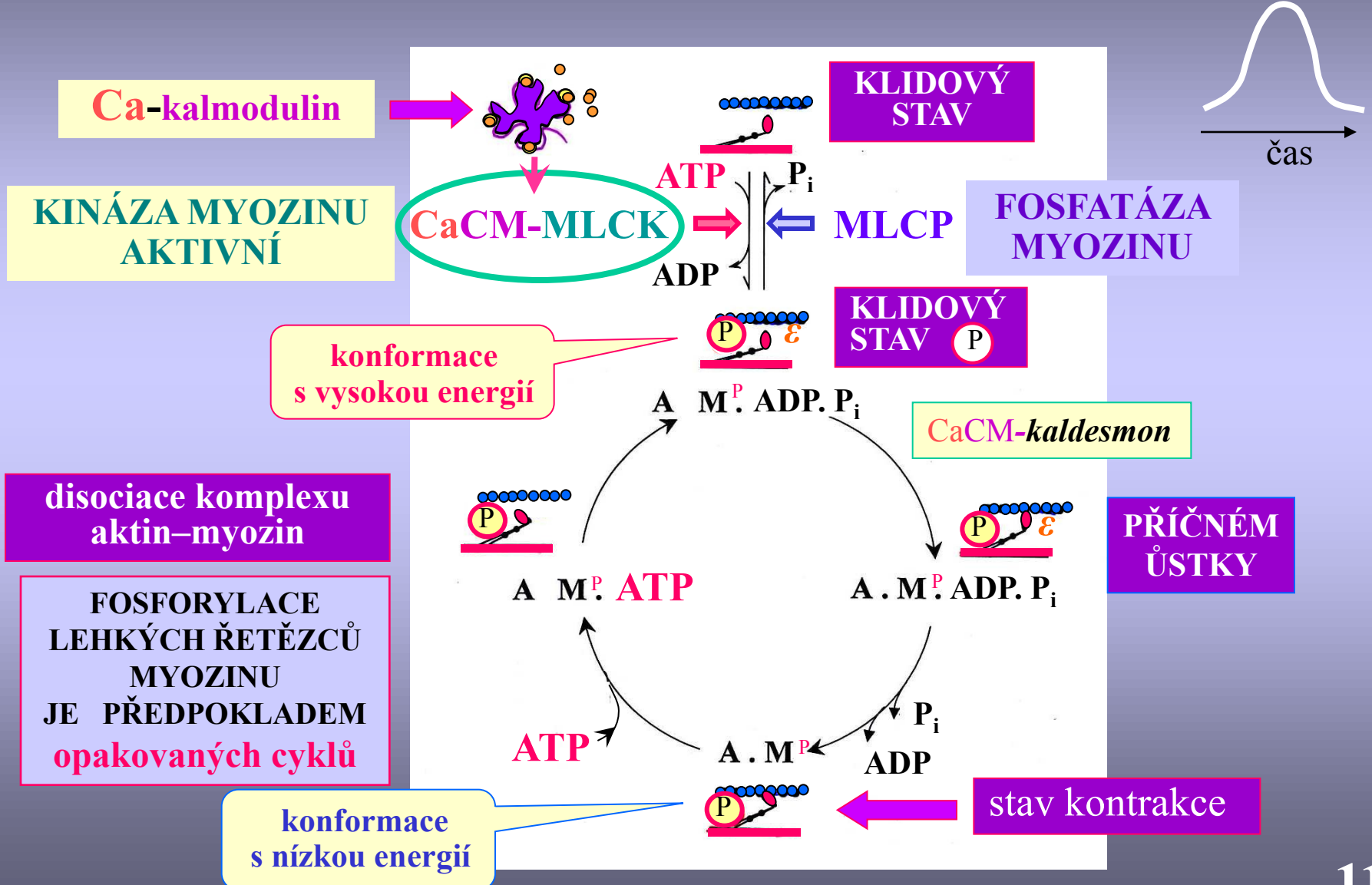
2

TONICKÁ SLOŽKA KONTRAKCE - *zablokovaný můstek*



HLADKÝ SVAL

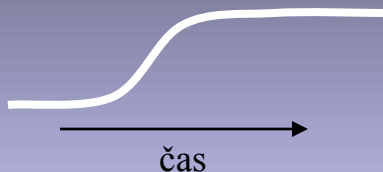
1 FÁZOVÁ SLOŽKA KONTRAKCE - režim opakovaných cyklů



HLADKÝ SVAL

2

TONICKÁ SLOŽKA KONTRAKCE - *zablokovaný můstek*

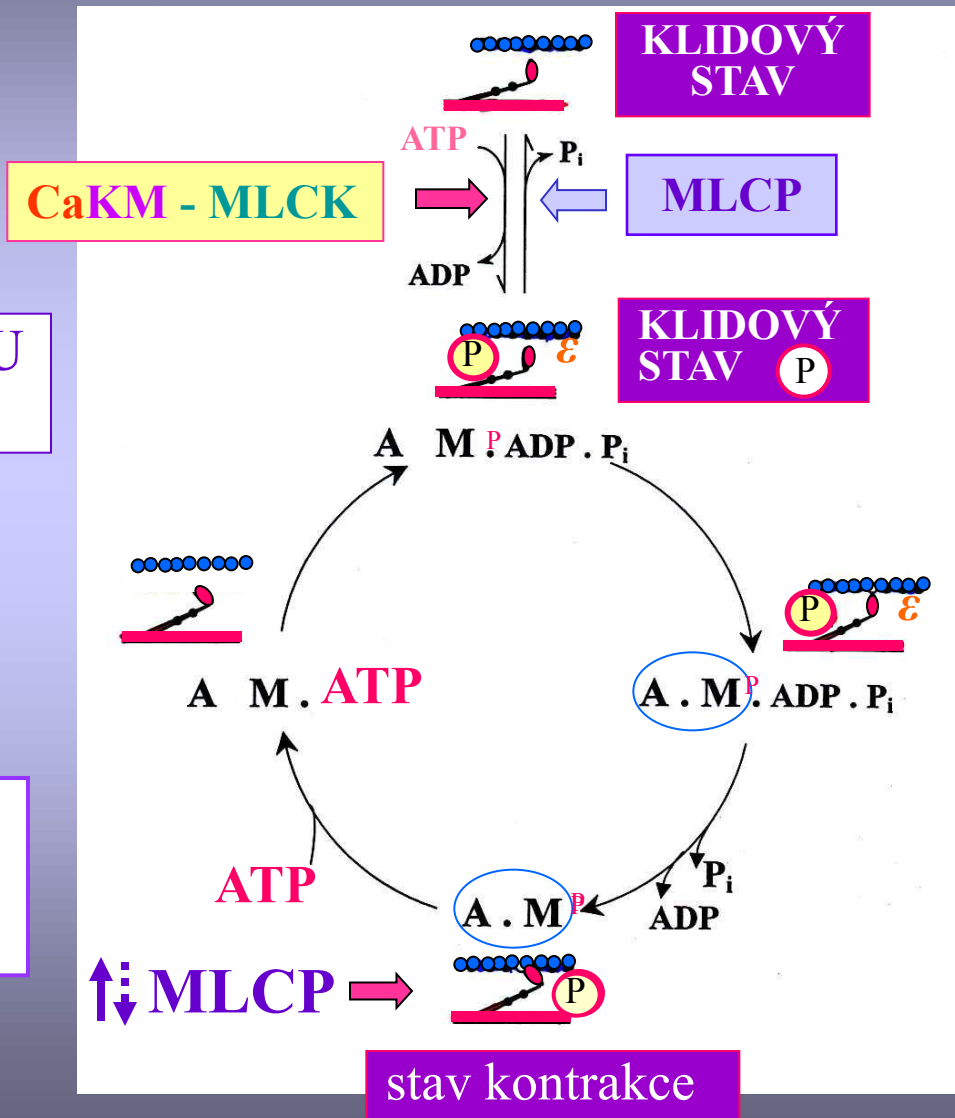


↑ FOSFATÁZA MYOZINU
ve stavu kontrakce

DEFOSFORYLACE
LEHKÝCH ŘETĚZCŮ
MYOZINU

TONICKÁ KONTRAKCE
zablokovaný můstek
“*latch bridge*”

MLCK / MLCP



HLADKÝ SVAL

Vazba Ca^{2+} na **KALMODULIN** \Rightarrow komplex **Ca-KM**

Aktivace **KINÁZY LEHKÉHO ŘETĚZCE MYOZINU**
Ca-KALMODULIN-MLCK

FOSFORYLACE lehkých řetězců myozinu; při současné změně regulačních proteinů pomocí **Ca-KM** \Rightarrow utváření příčných můstků

Konformační změny myozinu \Rightarrow **SKLON HLAVY** myozinu \Rightarrow **KLUZNÝ POHYB** aktinu po myozinu \Rightarrow zkrácení „sarkomery“

OPAKOVANÉ CYKLY
lehké řetězce myozinu
zůstávají fosforylovány

Spotřebovává se **ATP**

TONICKÁ KONTRAKCE
mechanismem zablokovaných můstků
„*latch bridge*“, *lehké řetězce myozinu* jsou
defosforylovány ve stavu kontrakce

Šetří se **ATP**

KOSTERNÍ, SRDEČNÍ A HLADKÝ SVAL

- **Strukturální rozdíly**
- **Elektrická a mechanická aktivita**
- **Molekulární mechanismy kontrakce**
- ➔ ○ **Biofyzikální vlastnosti svalů**
- **Stupňování a modulace kontrakce**
- **Přehled charakteristických vlastností kosterního, srdečního a hladkého svalu**

IZOMETRICKÁ A IZOTONICKÁ KONTRAKCE

KOSTERNÍ SVAL →

IMK →

IZOMETRICKÁ
kontrakce

KONSTANTNÍ **DÉLKA**
měří se změny v **TENZI**

ITK →

IZOTONICKÁ
kontrakce

KONSTANTNÍ **TENZE**
měří se změny **DÉLKY**

AUXOTONICKÁ kontrakce

SRDEČNÍ SVAL

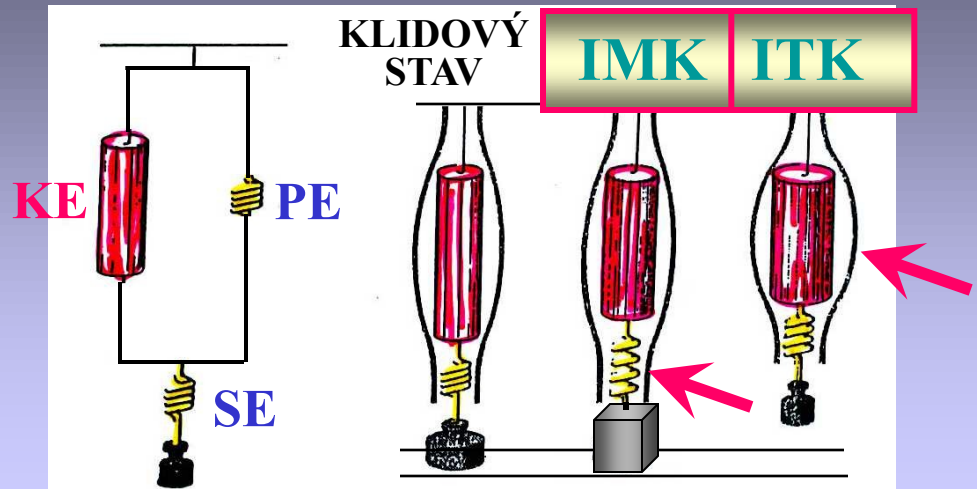
IZOVOLUMICKÁ FÁZE (IZOMETRICKÁ)

EJEKČNÍ FÁZE (IZOTONICKÁ) AUXOTONICKÁ

HLADKÝ SVAL

TONICKÁ složka kontrakce

FÁZOVÁ složka kontrakce

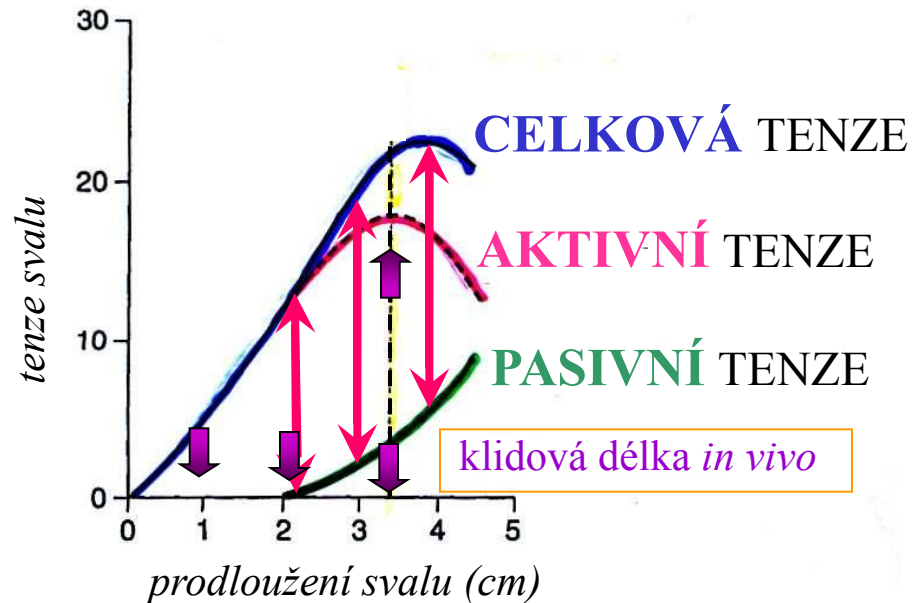


KE - kontraktilní elementy

PE, SE - paralelní a sériové elastické komponenty
(fibrózní tkáň, elastické vlákno **TITIN**
spojující M a Z disky v sarkomeře)

ZÁVISLOST TENZE NA PROTAŽENÍ SVALU

KOSTERNÍ SVAL



PASIVNÍ TENZE

měření při postupném natahování **ne**stimulovaného svalu (**ELASTICKÁ KOMPONENTA**)

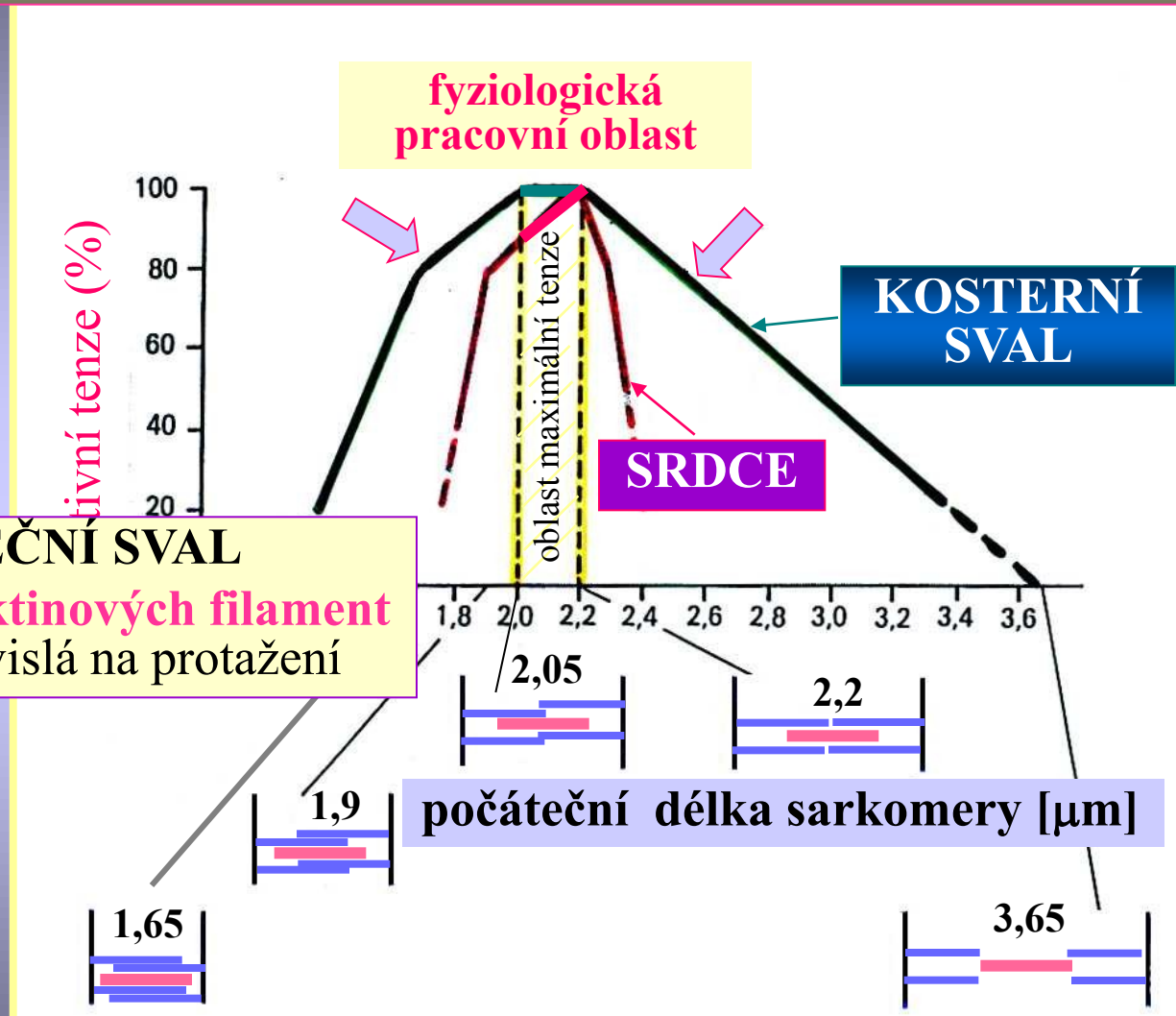
CELKOVÁ TENZE

měření **IZOMETRICKÉ** kontrakce stimulovaného svalu při postupně se prodlužující počáteční délce

AKTIVNÍ TENZE

rozdíl mezi **CELKOVOU** a **PASIVNÍ** tenzí - **tenze** tvořená **interakcí KONTRAKTILNÍCH** elementů

AKTIVNÍ TENZE příčně pruhovaného svalu v závislosti na POČÁTEČNÍ DÉLCE (PROTAŽENÍ) SARKOMERY



STARLINGŮV ZÁKON
autoregulace kontrakce u srdce

HLADKÝ SVAL

HLAVNÍ CHARAKTERISTICKÉ RYSY

- **VÝRAZNÁ ROZTAŽNOST**

Protažení myocytů močového měchýře až na 200% a myocytů uteru (na konci těhotenství) až na 1000% ve srovnání s původní délkou svalové buňky.

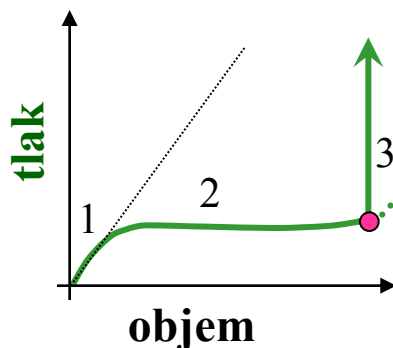
- **PLASTICITA**

Síla kontrakce/tonu není přímo závislá na protažení svalu; velikost kontrakce/tonu klesá i když protažení svalu zůstává konstantní.



PLASTICITA HLADKÉHO SVALU

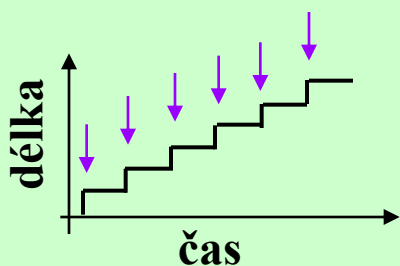
CYSTOMETROGRAM



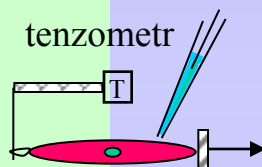
spuštění reflexu mikce

IZOLOVANÁ BUŇKA
(jejunum člověka)

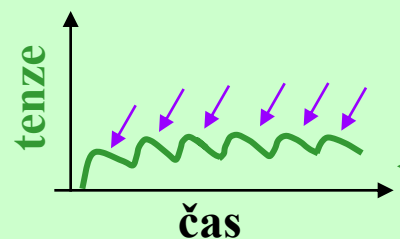
$P = 2T/r$ LAPLACEŮV ZÁKON



?



aktivace Ca^{2+} -KANÁLŮ závislých na natažení „*stretch-activated channels*“



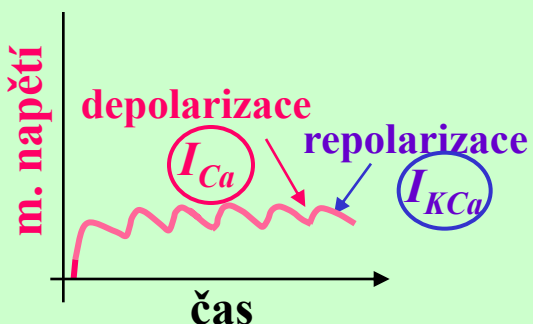
PLASTICITA

I_{Ca} ↓ DEPOLARIZACE

↑ $[Ca^{2+}]_i$

↑ TONUS

aktivace K-KANÁLŮ řízených $[Ca^{2+}]_i$



↓ I_{KCa}

REPOLARIZACE

↓ TONUS

↓ $[Ca^{2+}]_i$

KOSTERNÍ, SRDEČNÍ A HLADKÝ SVAL

- **Strukturální rozdíly**
- **Elektrická a mechanická aktivita**
- **Molekulární mechanismy kontrakce**
- **Biofyzikální vlastnosti svalů**
- ○ **Stupňování kontrakce**
- **Charakteristické rysy kosterního, hladkého a srdečního svalu**

KOSTERNÍ SVAL

HLAVNÍ FAKTORY STUPŇOVÁNÍ KONTRAKCE

- **Zvýšení FREKVENCE EXCITACÍ** v motorickém neuronu
⇒ **FREKVENČNÍ SUMACE KONTRAKCE** ve svalových buňkách (**TETANICKÁ KONTRAKCE**)
- **ZVÝŠENÍ POČTU AKTIVOVANÝCH MOTORICKÝCH JEDNOTEK (POSTUPNÝ NÁBOR motorických jednotek)**
PROSTOROVÁ SUMACE

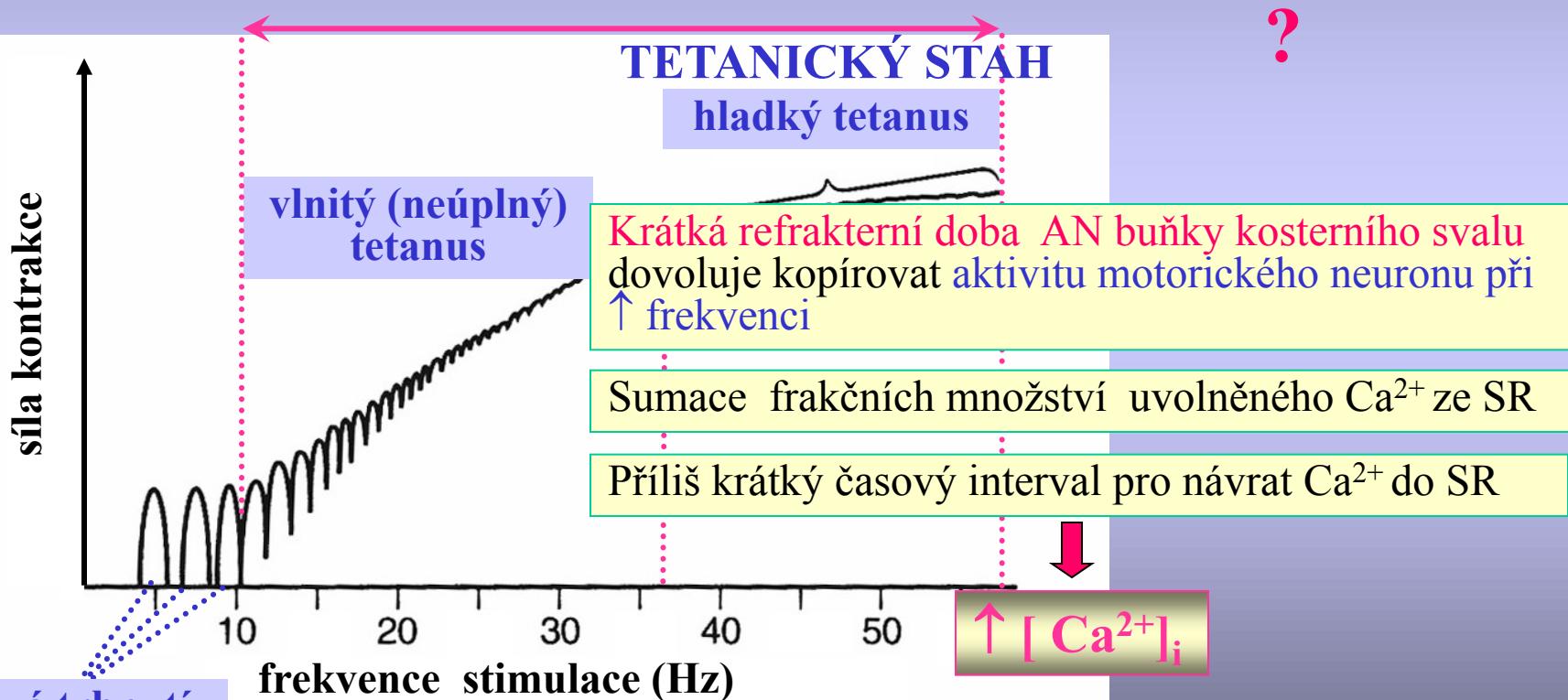
KOSTERNÍ SVAL

ZÁVISLOST KONTRAKCE NA FREKVENCÍ STIMULACE

IZOLOVANÁ SVALOVÁ BUŇKA

OBLAST SUMACE

?



svalová trnutí s úplnou relaxací

1 Hz = 1 impuls/sec

SRDEČNÍ SVAL

HLAVNÍ FAKTORY STUPŇOVÁNÍ KONTRAKCE

- **↑ DIASTOLICKÁ NÁPLŇ KOMOR („preload“)** ⇒
↑ kontrakce komor úměrná natažení kardiomyocytů na konci diastoly
FRANK-STARLINGŮV ZÁKON
- **↑ FREKVENCE ELEKTRICKÉ AKTIVITY** srdečních buněk (modulace *pacemakerové aktivity SA uzlu* při ↑ tonu sympatiku) ⇒ **pozitivní FREKVENČNÍ EFEKT**
- **Vazba LIGAND-RECEPTOR** s následující intracelulární sekvencí dějů ⇒ **↑[Ca²⁺]_i** (noradalin, adrenalin, ...)


↑ [Ca²⁺]_i

HLADKÝ SVAL

HLAVNÍ FAKTORY STUPŇOVÁNÍ KONTRAKCE

- **DEPOLARIZACE MEMBRÁNY** (někdy i bez spuštění akčních napětí) \Rightarrow aktivace Ca kanálů $\Rightarrow \uparrow [Ca^{2+}]_i$
- **BEZ PRIMÁRNÍCH ZMĚN V POLARIZACI MEMBRÁNY**
 - Vazba *ligand-receptor* s následující aktivační kaskádou $\Rightarrow \uparrow [Ca^{2+}]_i$ (např. aktivace *PLC* $\Rightarrow \uparrow IP_3$)
 - *Protažení svalových buněk* \Rightarrow otevření Ca^{2+} kanálů citlivých na protažení membrány - „*stretch channels*“ $\Rightarrow \uparrow [Ca^{2+}]_i$
 - \uparrow **MLCK / MLCP** (poměr aktivované kinázy a fosfatázy lehkého řetězce myozinu)
 - ...

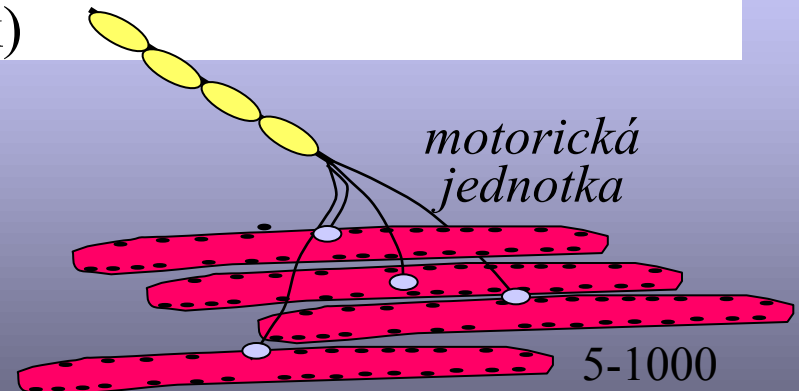
KOSTERNÍ, SRDEČNÍ A HLADKÝ SVAL

- **Strukturální rozdíly**
- **Elektrická a mechanická aktivita**
- **Molekulární mechanismy kontrakce**
- **Biofyzikální vlastnosti svalů**
- **Stupňování kontrakce**
-  ○ **Přehled charakteristických vlastností kosterního, srdečního a hladkého svalu**

KOSTERNÍ SVAL

HLAVNÍ CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI

- *Mnohjaderné* dlouhé cylindrické buňky (max. 15 cm)
- *Bohatě vyvinuté* sarkoplazmatické retikulum
- *Pravidelné uspořádání* myozinových a aktinových filament (**příčné pruhování**)
- Aktivita silně závislá na nervovém zásobení (**přenos vzruchu motorickou ploténkou**)
- Svalová vlákna **nejsou** navzájem propojena (žádné „gap junctions“)
- Motorické neurony se větví pro inervaci většího počtu buněk **motorické jednotky** (5-1000 buněk)
- Sumace kontrakcí (**tetanus**)
- Aktivita pod *volní* kontrolou



TYPY MYOCYTŮ KOSTERNÍCH SVALŮ

TYP I

ČERVENÝ - POMALÝ

např. zádové svaly

- Pomalé kontrakce (zajišťující většinou postoj těla)
- Pomalé motorické jednotky s motorickými neurony s nižší rychlostí vedení impulzů (menší průměr)

Převážně **AEROBNÍ METABOLIZMUS** a **↑ ODOLNOST PROTI ÚNAVĚ**

TYP II

BÍLÝ - RYCHLÝ

např. svaly rukou

- Krátkodobé stahy pro jemné cílené pohyby
- Rychlé motorické jednotky s motorickými neurony s velkou rychlostí vedení vzruchů (větší průměr)

ANAEROBNÍ METABOLIZMUS (glykolýza) a **NÁCHYLNOST K ÚNAVĚ**

SRDEČNÍ SVAL

HLAVNÍ CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI

- Jednojaderné, větvené a **vzájemně propojené buňky** (max. délky 100 μm)
- Středně vyvinuté sarkoplazmatické retikulum
- Pravidelné uspořádání myozinových a aktinových filament (**příčné pruhování**)
- Excitace a kontrakce jsou *nezávisle* na nervovém zásobení (**pravidelný „pacemaker“ v SA uzlu, AV uzlu**)
- Funkční syncytium (elektrická spojení – **„gap junctions“**)
- **Receptory pro neurotransmitery** (uvolňované z nervových zakončení) a **hormony** (přiváděné cirkulací)
- Tetanická kontrakce **nemůže** vzniknout **pro dlouhou refrakterní akčního napětí**
- Aktivita nezávislá na vůli

HLADKÝ SVAL

HLAVNÍ CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI

- **Jednojaderné vřetenovité** buňky variabilní délky (50-200 μm)
- **Nepravidelné uspořádání myozinu a aktinu**
- **Málo vyvinuté sarkoplazmatické retikulum**
- **Pomalý fázový (tetanický), tonický stah**
- **Nezávislost kontrakce (tonu) na nervovém zásobení (nepravidelná pomalá „pacemakerová“ aktivita)**
- Četné **receptory pro neurotransmitery** (uvolňované z nervových zakončení) a **hormony** (přiváděné cirkulací). Modulace také **lokálními chemickými mediátory** (uvolňovanými ze sousedních buněk)
- **Aktivita může být spuštěna natažením svalu (membránové kanály citlivé na protažení - „stretch-activated channels“)**
- **Aktivita nezávislá na vůli**

TYPY HLADKÝCH SVALŮ

JEDNOTKOVÝ (VISCERÁLNÍ)

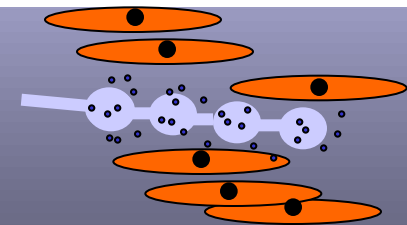
např. žaludek, střeva, uterus, ureter

- Funkční syncytium (elektrické spoje „gap junctions“)
- Nezávislost kontrakce na nervové stimulaci (pomalá nepravidelná nestabilní „pacemakerová“ aktivita)
- Vznik kontrakce v odezvě na natažení svalu (vápníkové kanály aktivované natažením – „stretch channels“)

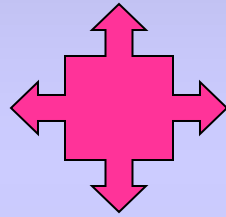
VÍCEJEDNOTKOVÝ

např. arterioly, m. ciliaris, m. iris oka, ...

- **Autonomní** „motorické jednotky“ (motorické neurony uvolňující acetylcholin, norepinefrin, ...)
- Svalové buňky nejsou propojeny „gap junctions“; AN **nevznikají**
- Kontrakce jsou **jemně stupňované a lokalizované**

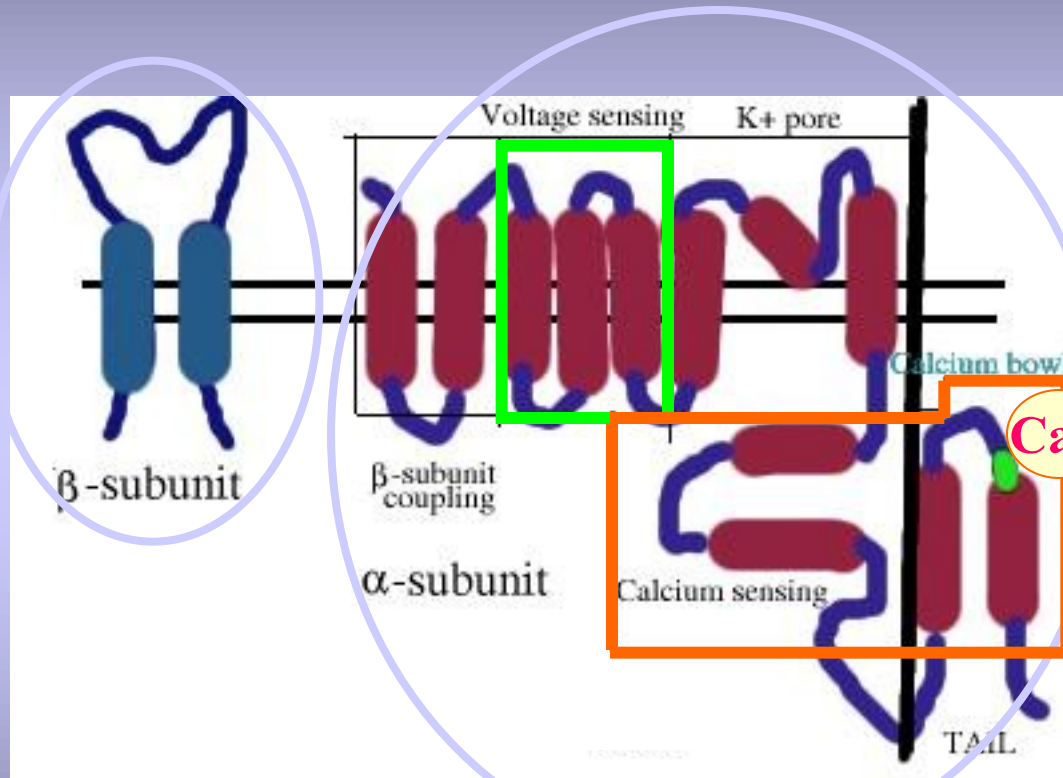


synapse „en passant“



K^+ kanál aktivovaný Ca^{2+} a membránovým napětím

TETRAMERNÍ STRUKTURA



Ca^{2+}
část citlivá na Ca^{2+}

HLADKÝ SVAL

NEUROHUMORÁLNÍ MODULACE KONTRAKCE (TONU)

- **NEUROMEDIÁTORY autonomních nervů** (acetylcholin, norepinefrin, neuropeptidy, ...)
 - !! *Zcela rozdílný účinek u vaskulárního, intestinálního a bronchiálního hladkého svalu*
- **HORMONY** (estrogen, progesteron, oxytocin, epinefrin, angiotenzin, vasopresin, serotonin, ...)
- **MÍSTNÍ (HLAVNĚ METABOLICKÉ) FAKTORY** (P_{O_2} , P_{CO_2} , adenosin, pH, kyselina mléčná, NO, endotelin, ...)
 - !! *Zcela rozdílný účinek u plicních a periferních arteriol*
- ...

RELAXACE HLADKÉHO SVALU

Relaxace v důsledku $\downarrow [Ca^{2+}]_i$

uvolnění Ca^{2+} z **komplexu Ca-kalmodulin**
 \Rightarrow MLCK je opět inaktivní

- Většina Ca^{2+} je vypuzována z buňky, část nasávána do redukovaného SR
- **HYPERPOLARIZACE** jako důsledek aktivace specifických K kanálů působí uzavírání napětím řízených Ca kanálů
 - K kanály aktivované $[Ca^{2+}]_i$ (“*Ca²⁺-activated potassium channels*”)
 - K kanály aktivované cestou **ligand-receptor-G protein** (β -receptory, ...)

Relaxace nezávislá na $[Ca^{2+}]_i$

- Relaxace závislá na **cAMP**

Fosforylace MLCK \Rightarrow \downarrow senzitivity MLCK ke **komplexu Ca^{2+} -kalmodulin**

- Relaxace závislá na **cGMP** (\uparrow NO)

Defosforylace lehkých řetězců myozinu v důsledku \downarrow **MLCK / MLCP** mimo stav kontrakce

NOREPINEFRIN

ROZDÍLNÁ ODPOVĚĎ SVALOVÝCH BUNĚK CÉV A GIT

HLADKÁ SVALOVINA CÉV

α - adrenergní receptory

$\alpha \Rightarrow$ **PLC** $\Rightarrow \uparrow \text{IP}_3 \Rightarrow \uparrow [\text{Ca}^{2+}]_i$
 $\Rightarrow \uparrow \text{DAG} \Rightarrow \downarrow I_K \Rightarrow \text{depolarization} \Rightarrow \uparrow I_{Ca} \Rightarrow \uparrow [\text{Ca}^{2+}]_i$
 \Rightarrow **VAZOKONSTRIKCE**

HLADKÝ SVAL INTESTINA

β - adrenergní receptory

$\beta \Rightarrow$ **AC** $\Rightarrow \uparrow \text{cAMP} \Rightarrow \uparrow I_K \Rightarrow \text{hyperpolarizace} \Rightarrow \downarrow I_{Ca} \Rightarrow \downarrow [\text{Ca}^{2+}]_i$
 \Rightarrow fosforylace MLCK $\Rightarrow \downarrow$ senzitivity ke Ca^{2+}

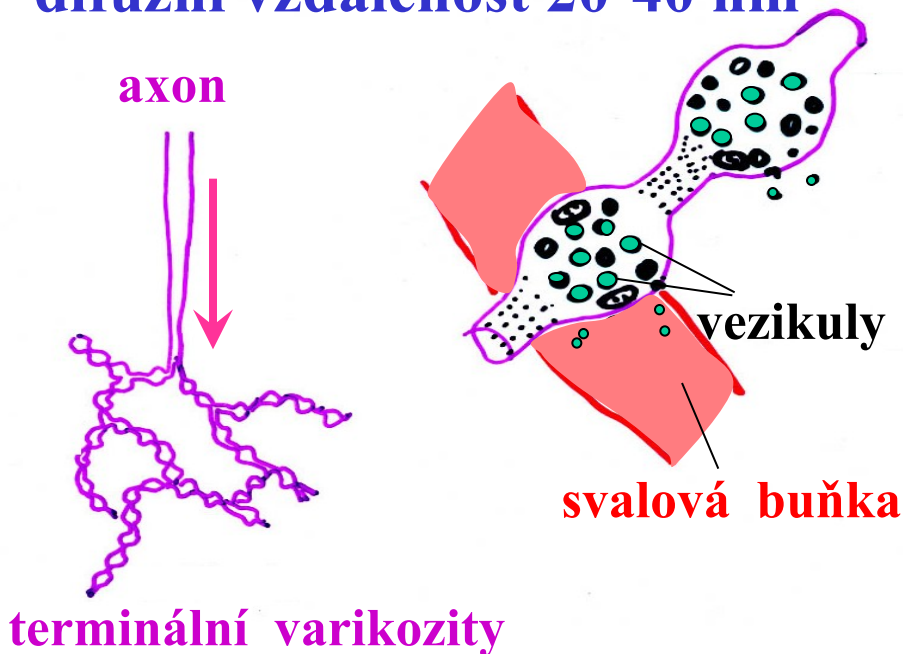
\Rightarrow **RELAXACE STŘEVNÍ SVALOVINY**

HLADKÝ A SRDEČNÍ SVAL

ZAKONČENÍ AUTONOMNÍCH NEURONŮ

Synapse v průběhu nervových zakončení („*en passant*“)

difuzní vzdálenost 20-40 nm



DIFUZNÍ SYNAPSE

- NORADRENERGNÍ
(vezikuly s norepinefrinem)
- CHOLINERGNÍ
(vezikuly s acetylcholinem)