

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biochemických věd

STRUČNÝ PŘEHLED BÍLKOVIN KOSTERNÍHO SVALU

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: prof. RNDr. Eva Kvasničková, Csc.

Hradec Králové 2014

Eva Benešová

PROHLÁŠENÍ

„ Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

.....

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji prof. RNDr. Evě Kvasničkové, Csc. za odborné vedení bakalářské práce a poskytování cenných rad při jejím zpracování.

OBSAH

1	ÚVOD.....	3
2	SVALOVÁ TKÁŇ	4
2.1	Příčně pruhovaná svalová tkáň kosterní	4
2.1.1	Struktura příčně pruhované kosterní svaloviny	4
2.2	Příčně pruhovaná svalová tkáň srdeční.....	6
2.2.1	Stavba srdeční svaloviny.....	6
2.3	Hladká svalová tkáň.....	6
2.3.1	Stavba hladké svalové tkáně	7
3	SVALOVÁ KONTRAKCE.....	7
3.1	Historie výzkumu mechanismu svalové kontrakce	8
3.2	Mechanismus svalové kontrakce	8
3.2.1	Metabolismus svalového vlákna	10
3.2.1.1	Laktátový a Alaninový cyklus	11
3.2.1.1.1	Laktátový cyklus	12
3.2.1.1.2	Alaninový cyklus	13
3.2.2	Svalová aktivita	13
3.3	Mechanismus kontrakce hladké svaloviny	14
4	SVALOVÉ BÍLKOVINY	15
4.1	Hlavní svalové bílkoviny	15
4.1.1	Myosin	15
4.2	Regulační proteiny.....	21
4.2.1	Tropomyosin.....	21
4.2.2	Troponin	22
4.2.3	Kalmodulin	23
4.3	Strukturální protein	24
4.3.1	M-protein	24
4.3.2	Protein C	24
4.3.3	Titin	24

4.4	Fixační svalové bílkoviny	25
4.4.1	Nebulin	25
4.4.2	Desmin	26
4.4.3	Vimentin	26
4.4.4	Tropomodulin	27
5	ZÁVĚR	28
6	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	29
7	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	30

1 ÚVOD

Stavba a funkce svalové tkáně zajímala vědce již ve středověku. Snažili se pochopit, nejen pohyb člověka, ale i mechanickou podstatu pohybu svalu. Veškerá jejich znalost se odvíjela od vyšetřovacích technik, které v té době byly dostupné. Negativní dopad na studium lidské anatomie však měla náboženská víra. Zasahovala do studia pohybové soustavy při disekci svalu v průběhu pitvy. Již začátkem XIV. století se začínají objevovat popisné studie svalu.

Stavba svalu je unikátní v mnoha ohledech. Svalová vlákna se skládají z mnoha různých proteinů uspořádaných velmi specifickým způsobem. Celkové množství svalových bílkovin je vyšší než u jiných bílkovin v lidském těle. Až 40% tělesné hmotnosti člověka tvoří svalstvo, které se skládá asi z 20% bílkovin svalu. Bílkoviny obsažené ve svalových vláknech, konkrétně v myofibrilech můžeme dělit na hlavní kontraktilní bílkoviny, regulační proteiny a modulační proteiny. Základní vlastností svalu je svalová kontrakce a udržování svalového tonusu. Svalové bílkoviny jsou jedny z významných organických látek. Řadíme mezi ně myoglobin, který zajišťuje přenos kyslíku svalovým buňkám. Enzymy, glykogen a makroergní fosfáty, sloužící jako energetický zdroj pro svalovou kontrakci. Z anorganických látek jsou nejdůležitější vápenaté a draselné ionty, jejichž funkcí je regulace svalového stahu a následné relaxace svalu.

2 SVALOVÁ TKÁŇ

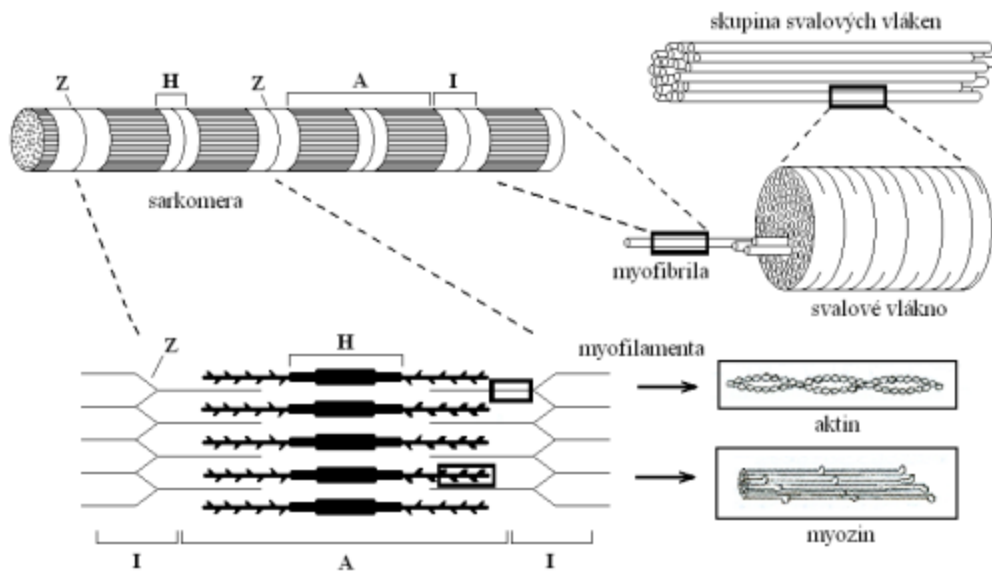
Svalová tkáň zajišťuje řadu důležitých funkcí. Mění tvar orgánů i celého těla, umožňuje pohyb, účastní se dýchání, verbální i nonverbální komunikace. Spolu s kosterním systémem poskytuje tělu oporu, umožňuje pohyb těla a je oporou pro vnitřní orgány. Je složena ze svalového vlákna mezenchymového původu, obsahuje specializované typy buněk. Můžeme ji dělit podle různých aspektů. Z histologického hlediska se v lidském těle nachází tři typy svalové tkáně. Příčně pruhovaná svalová tkáň kosterní, příčně pruhovaná svalová tkáň srdeční a hladká svalová tkáň. Všechny tři typy svaloviny se od sebe liší jak morfologicky, tak i funkčně. (Dylevský 2009)

2.1 Příčně pruhovaná svalová tkáň kosterní

Kosterní svalová tkáň je nejdůležitější součástí kosterních svalů. Tvoří ji přibližně 40 % tělesné hmotnosti. Je tvořena ze svalových vláken – velmi dlouhých, cylindrických, mnohojaderných útvarů. Jeho kontrakce je rychlá, účinná a podléhá kontrole. (Konrádová 2000)

2.1.1 Struktura příčně pruhované kosterní svaloviny

Kosterní svalová tkáň se skládá ze svalových vláken dlouhých několik milimetrů až několik desítek centimetrů. Svalová vlákna jsou uspořádána v příčné pruhování, ke kterému dochází pravidelným střídáním světlých I-proužků a tmavých A-proužků myofibril. Anizotropní A-proužky jsou tvořeny tlustým myofilamentem, jsou silně barvitelné a dvojlomné. Na rozdíl od izotropních I-proužků, které nevykazují dvojlom a slabě se barví. Tenká myofilamenta tvoří aktin, na který jsou navázány regulační bílkoviny tropomyozin a troponin. Základní strukturou aktinu je dvoušroubovice F-aktinu (fibrilární) vznikající polymerací G-aktinu (globulární). Molekuly G-aktinu mají na svém povrchu vazebná místa pro myozin. Vazebná místa pro troponin nesou molekuly tropomyozinu. Troponin je proteinový komplex obsahující tři podjednotky. Troponin T (TnT) váže celý komplex k molekule tropomyozinu, troponin C (TnC) váže kalciové ionty a troponin I (TnI) inhibuje interakci aktinu a myozinu. (Konrádová 2000)



Obr.1 : Myofibrila (převzato z kme.zcu.cz)

Troponinový komplex je vázán na specifické místo tropomyozinu a obepíná sedm molekul G-aktinu. Tlustá myofilamenta tvoří protein myozin vykazující ATPázovou aktivitu a svým tvarem připomíná golfovou hůl. Myozin se skládá z tyčinkovité části (tvořena dvoušroubovicí o dvou polypeptidových řetězcích) a globulární části (ATPázová aktivita, obsahuje vazebné místo pro aktin a ATP). Protože se konce tlustých a tenkých myofilament překrývají, rozlišujeme na každém A-proužku dva periferní segmenty. Centrální úsek obsahuje pouze myozinová filamenta a je označován jako H-zóna. Jednotlivé I-proužky jsou uprostřed své délky rozděleny příčnou ploténkou, tzv. Z-linií. Ploténka přepažující A-proužek je mezofragma nebo-li M-linie. Na rozhraní A a I-proužku se nachází příčné T-tubuly, které se podílí na šíření nervového podráždění ve svalovém vlákně. (Dylevský 2009)

Z morfologického a funkčního hlediska dělíme svalové vlákno na červené, obsahující myoglobin, cytochrom a velký počet mitochondrií. Jeho kontrakce je pomalejší, ale může trvat déle. Naproti tomu bílá vlákna obsahují méně myoglobinu a mitochondrií, ale větší počet myofibril. Kontrakce bílých vláken je rychlejší, ale dříve se unaví. Ve většině kosterních svalů v lidském těle nalezneme směs těchto vláken, jejich poměr se v jednotlivých svalectech liší. (Trnka a kol. 2013)

2.2 Příčně pruhovaná svalová tkáň srdeční

Specializovaná forma příčně pruhované svaloviny vyskytující se pouze v srdeční stěně. Svou stavbou se podobá kosternímu a hladkému svalstvu. Kontrakce buněk srdeční svaloviny je rytmická a nepodléhá kontrole. (Konrádová 2000)

2.2.1 Stavba srdeční svaloviny

Funkční a morfologickou jednotkou srdeční svaloviny je kardiomyocyt. Srdeční buňky jsou těsně propojeny a tvoří prostorové síť. Tenké aktinové a tlusté myozinové myofilamenta jsou uspořádána stejně jako ve svalových vláknech, ale uspořádání myofibril není tak pravidelné. Struktura a funkce kontraktilních proteinů je v srdeční svalovině stejná jako v kosterním svalstvu. (Fellnerová 2010)

Systémy T-tubulů, sarkoplazmatiského retikula nejsou v kardiomyocytech pravidelně uspořádány. Ve svalovině komor jsou T-tubuly ve srovnání s kosterním svalem početnější a větší. Srdeční T-tubuly se nachází při Z-liniích, tedy jinak než je tomu u kosterního svalstva. Mezi svalovinou síní a komor nejsou až takové rozdíly. Myofilamenta jsou uspořádána totožně, ale mají nižší počet T-tubulů. Interkalární disky jsou specializované struktury spojující myocyty a jsou lokalizovány v Z-liniích. Jejich funkcí je synchronizace srdeční kontrakce. Obsahují desmozomy propojující intermediární filamenta sousedních buněk a skupinu specializovaných kanálků (gap junction) v membráně myocytů. Tvořeny jsou proteiny konexiny, umožňují šíření iontů mezi buňkami a tím šíření akčního potenciálu. Fascia adherens spojuje nejbližší sarkomery a je místem uchycení aktinu. Vzhledem k nepravidelnému uspořádání aktinových a myozinových vláken nemá vzhled příčně pruhovaného kosterního svalstva. (Konrádová 2000, Junquera 1997)

2.3 Hladká svalová tkáň

Buňky hladké svaloviny tvoří nosnou tkáň cév a většiny vnitřních orgánů. Pod mikroskopem se jeví jako homogenní tkáň, která je tvořena menšími vlákny. Hlavní vlastností je schopnost aktivní kontrakce, která je podmíněna interakcí aktinu a myosinu. Jejich kontrakce je pomalá, přetrvává daleko déle a není ovladatelná vůlí. Odlišný způsob kontrakce a řízení hladké svaloviny podmiňuje morfologické a funkční odlišnosti od kosterní svaloviny. (Kittnar 2011, Konrádová 2000)

2.3.1 Stavba hladké svalové tkáně

Hladká svalovina je tvořena protáhlými vřetenovitými buňkami, které jsou ve střední části nejširší a k okrajům se zužují. Mohou dosahovat délky 20 – 500 μm . Vyskytují se samostatně, nebo tvoří drobné svazky až silné vrstvy. Můžeme je nacházet ve stěnách dutých orgánů. Obsahují ve své nejširší části jedno tyčinkovité jádro. V cytoplazmě se nachází aktinová a myozinová myofilamenta, která nejsou parakrystalicky uspořádána. Díky tomuto uspořádání nevytváří myofibrily, ale drobné svazky uspořádané do prostorové sítě. Tyto svazky se skládají z tenkých filament obsahujících aktin a tropomyosin, a z tlustých filament tvořených myosinem. Na rozdíl od myosinu kosterního svalstva, který má centrální úsek holý a terminálně vytvořené hlavičky. Myosin hladkého svalstva má hlavičky rozesté po celé délce a obě zakončení filament jsou holá. V hladkých svalových buňkách nejsou tvořeny T-tubuly. Kontrakční aktivita je podmíněna strukturou a organizací aktinových a myozinových filament, která nemají parakrystalickou strukturu. Při kontrakci se hranice buněk zvlní a jádro zprohýbá. Za hlavní bílkovinu intermediárních filament je v hladkých svalech považován desmin. Ve svalstvu cévní stěny je doprovázen vimentinem. V hladkém svalstvu nacházíme dva typy denzích tělísek a oba typy obsahují α -aktin a jsou analogické se Z-liniemi příčně pruhovaných svalů. (Junqueira 1997, Konrádová 2000)

3 SVALOVÁ KONTRAKCE

Současné chápání mechanismu kontrakce je založené na třech základních objevech, které vyplývají ze studie příčně pruhovaného svalstva. Bylo třeba prokázat, že kontrakce je výsledkem interakce dvou proteinů, aktinu a myosinu s ATP. Další zásadní úlohou, kterou bylo třeba prokázat, je teorie klouzavých vláken. Bylo zjištěno, že zkracování a vznik energie jsou výsledkem interakce aktinových a myozinových vláken, a že tato interakce probíhá bez jakékoli změny v délce vláken. Třetím objevem byly atomové struktury aktinu a myosinu, které umožní nalezení změn v molekulární struktuře při kontrakci svalu. Svalová kontrakce je děj, při kterém ve svalovině vzniká svalové napětí a svalové vlákno se zkracuje. Na molekulární úrovni dochází k aktivaci svalových bílkovin za spotřeby energie ve formě ATP a na základě nervového podnětu dochází ke stahu svalových vláken – svalové práci. (Szent-Györgyi 2004)

3.1 Historie výzkumu mechanismu svalové kontrakce

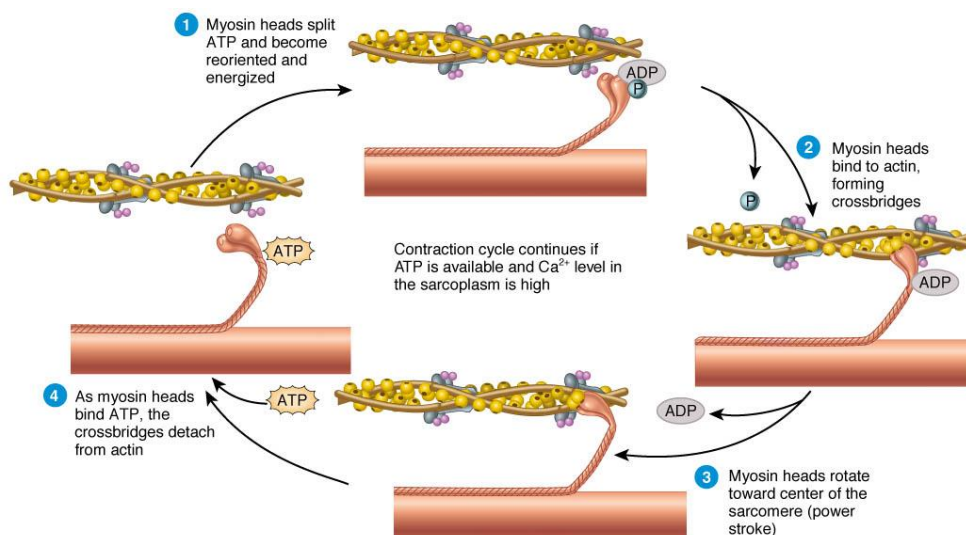
Z třicátých let minulého století pocházejí první teorie svalové kontrakce. Tehdy se vědci domnívali, že myosin se smršťuje při změně ionizačního stavu. Jako první extrahoval Kühne roku 1864 protein ze svalu (myosin) a považoval jej zodpovědným za posmrtnou svalovou ztuhlost. V roce 1935 vyvinul Weber novou techniku pro studium svalové kontrakce *in vitro*. Engelhart a Lyubimova v roce 1939 vyslovili myšlenku, že myosin má ATPásovou aktivitu. Ta však nebyla všeobecně přijata, protože enzymy byly považovány za malé globulární proteiny, kterým myosin zjevně nebyl. V roce 1954 byly publikovány vědecké články, zabývající se popisem základu molekulové kontrakce svalu. Vlákná aktinu a myosinu byla popsána v různých fázích kontrakce ve svalovém vlákně, a dále byly objeveny interakce způsobující kontraktální síly. Při mikroskopickém pozorování zjistili, že aktinová vlákna a sarkomera mění svou délku. Aktin se posouvá po myosinu a tím dochází ke svalovému napětí a zkrácení sarkomery. Dalším objevem byla ATPásová aktivita myosinu v roce 1965 Reedyem a kol. Díky němu byla formulována teorie o molekulových motorech a o dvou konformačních stavech myosinu. V roce 1972 byla vyslovena teorie klouzavých vláken. Kdy je myosin na aktin navázán pod úhlem 45° , dochází k rychlé disociaci aktinu a myosinu po navázání ATP, po hydrolyze ATP dochází k nastavení myosinu na úhel 90° a znovunavázání na aktin, posledním krokem je aktin posunut po myosinu. (Švandová 2012, Szent-Gyorgyi 2004)

3.2 Mechanismus svalové kontrakce

Schopnost přeměnit chemickou energii na mechanickou má jen určitý počet buněk v lidském těle. Svalové buňky tuto schopnost mají a vyznačují se třemi základními vlastnostmi – excitabilitou (dráždivostí), kontraktilitou (stažlivostí) a schopností přeměnit podráždění na stah. (Kittnar 2009)

V roce 1939 Engerhardt a Ljubimova objevili enzymovou aktivitu myozinu. Jeho schopnost štěpit ATP je z hlediska biochemie svalové kontrakce potřebná k funkční činnosti kosterního svalu. A to pro resyntézu ATP z ADP, která je poskytována reakčními procesy myokinázovou reakcí (tvorba ATP z 2 molekul ADP), Lohmannovou reakcí (tvorba ATP z kreatin fosfátu neboli CP) a tvorbou ATP při anaerobní glykolýze glycidů za vzniku kyseliny mléčné a v aerobním cyklu kyseliny citrónové. Molekulární podstatou svalového stahu je vznik silné vazby

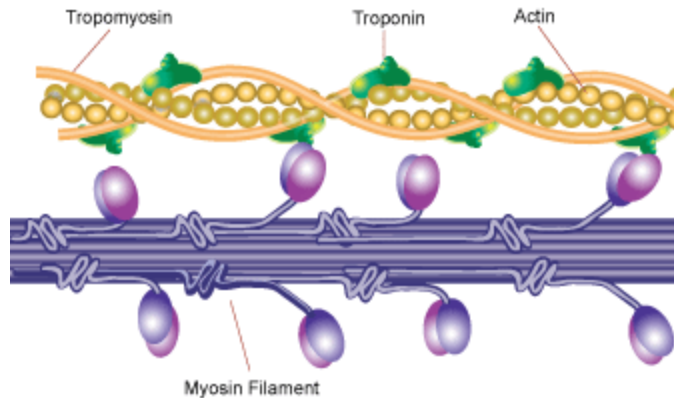
v místech překryvu bílkovin aktinu a myosinu. Podmínkou vzniku této silné vazby je přítomnost iontů vápníku. Zdrojem Ca^{2+} je organela příčně žíhaných svalů sarkoplazmatické retikulum. Obsahuje vysokou koncentraci vápníku. Při podráždění svalu dochází k uvolnění Ca^{2+} z retikula zvláštním typem membránových kanálků. Vápník se dostává do sarkomery, tím se aktivuje reakce aktinu s myosinem. Uvolňování Ca^{2+} je řízeno dvěma vápníkovými kanály, dihydropyridinovým (DHPR) a ryanodinovým receptorem (RYR). Ve stěně transverzálního tubulu je umístěn receptor DHP a RY receptor je umístěn ve stěně terminální cisterny sarkoplazmatického retikula. Interakce mezi oběma vápníkovými kanály není dosud objasněna. Koncentrace Ca^{2+} uvnitř svalové buňky se průchodem akčního potenciálu transverzálními tubuly mnohonásobně zvýší. Vápník však bývá ihned vychytáván zpět do sarkoplazmatického retikula vápníkovou pumpou, při spotřebě ATP. Dále je vázán uvnitř sarkoplazmatického retikula na bílkoviny, tím se sníží gradient vápníkových iontů směřujících dovnitř buňky, ale i nárok na vápníkovou pumpu. (Havličková 1997)



Obr. 2 Mechanismus svalové kontrakce (převzato z <https://wikis.engrade.com/slidingfilamenttheory>)

Mechanismu, při kterém po sobě myofilamenta „šplhají“, se říká molekulární motor. Na obě hlavy myosinu se naváže vždy jedna molekula ATP. V této formě svírají se svým krčkem úhel 90° . Vápenaté ionty se váží na troponinový komplex, tím tropomyosin ztrácí inhibiční vliv na spojení aktin-myosin a odhalují se vazebná místa na aktinu. Vápníkové ionty aktivují myosin jako enzym štěpící ATP. Tento cyklický děj je uskutečňován při dostatečné koncentraci vápníkových iontů a ukončen poklesem Ca^{2+} . Dále je spojován se změnou prostorového uspořádání hlav myosinu. Hlavy

myosinu tvoří s aktinem příčné můstky. A po hydrolyze ATP se překlápají do úhlu 45°. Dochází k napínání můstků a k vzájemnému laterálnímu posunu aktinových a myozinových filament. Po uvolnění ADP, fosfátu a navázání nové molekuly ATP se myozinové hlavy vrací zpět do vysokoenergetického stavu a naváží se na nová odhalená vazebná místa aktinu. (Wilhelm 2002)



Obr.3 Svalová kontrakce (převzato z <http://ajurvedske-lazne.cz/?q=es/node/36>)

Během kontrakce se délka filament nemění, vzrůstá překryv aktinových a myozinových filament – I proužek a H zóna se zkracují, při maximální kontrakci narazí konce myozinových filament na Z disky. Celý proces probíhá asynchronně v jednotlivých můstcích. Tím je zajištěna plynulost stahu. Jeden svalový akční potenciál vede k uvolnění Ca^{2+} intracelulárně, k zablokování TnC a uvolnění kontrakčního mechanismu. Svalový záškub je mechanická odpověď má delší trvání, jelikož jsou napínány elastické komponenty svalu. Síla koncentrace svalového vlákna se zvyšuje se zvyšováním frekvence akčního potenciálu. (Bednařík 2001)

3.2.1 Metabolismus svalového vlákna

Metabolismus svalu slouží k tvorbě energie a látek potřebných pro činnost svalového vlákna. Potravou přijímáme základní živiny, které jsou v našem těle dále vstřebávány a přeměňovány. Mezi tyto živiny patří sacharidy, lipidy a proteiny. Sacharidy jsou štěpeny na jednoduché cukry, ze kterých je nejvýznamnější glukóza. Lipidy se rozkládají na volné mastné kyseliny a glycerol. Proteiny jsou štěpeny na aminokyseliny. Tyto jednoduché látky vstupují do složitějších metabolických procesů a tvoří potřebnou energii pro svalovou kontrakci. (Merkunová 2008)

Mezi nejvýznamnější látky zajišťující energii pro činnost svalu řadíme ATP, CP, glukózu a mastné kyseliny. ATP je zásobní energie, která stačí jen na několik sekund svalové aktivity. Ve svalu se nachází jen malá zásoba ATP. Kreatinfosfát vzniká vazbou fosfátu z ATP na molekulu kreatinu v klidovém stavu svalu. Energie z CP prodlouží svalový stah asi na 15 sekund. Při svalové práci je CP doplňován ze $\frac{3}{4}$ odbouráváním volných mastných kyselin z krve. Po využití energie se CP mění na kreatin, jehož koncentrace v krvi je ukazatelem funkce ledvin. Glukóza odbourává anaerobní glykolýzou poskytuje dvě molekuly ATP, které se uplatňují při intenzivní svalové práci (při kyslíkovém dluhu). Při aerobním odbourávání glukózy vzniká až 36 molekul ATP. Glukóza je ve svalu uložena ve formě glykogenu. (Fontana 2013)

Při krátkodobé a intenzivní svalové práci je důležitým zdrojem energie glukóza. Při dlouhodobých extrémních nárocích začíná sval využívat energii z glykogenu. Mastné kyseliny jsou nejvýznamnějším zdrojem energie pro sval. Mechanická účinnost svalových vláken je přibližně 45%, zbytek energie uniká ve formě tepla. Celková účinnost svalové práce je tedy přibližně 20%. (Fontana 2013)

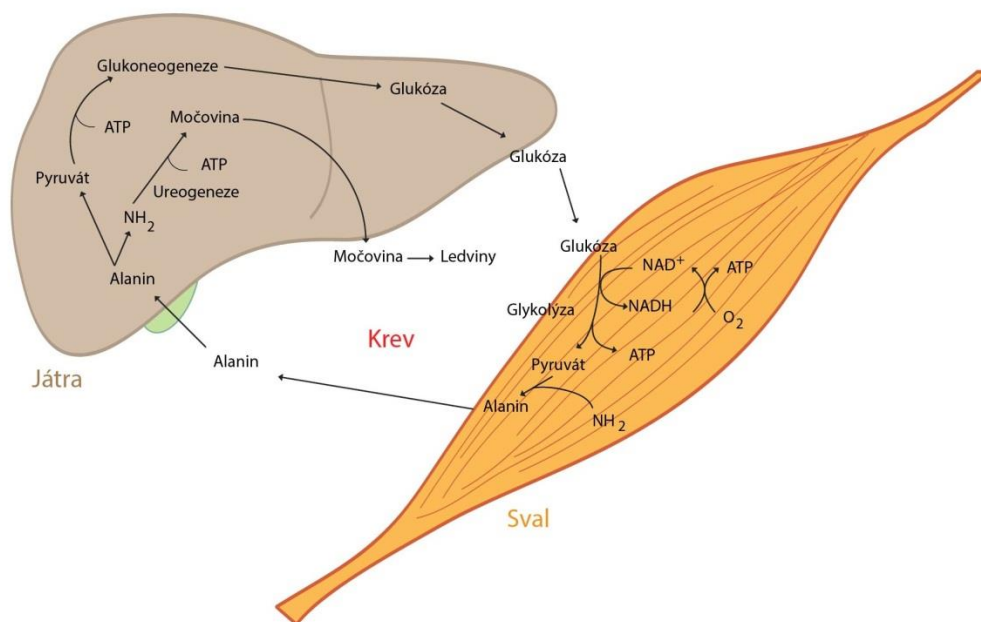
3.2.1.1 Laktátový a Alaninový cyklus

Pro správnou svalovou činnost je potřeba dodávat energii především ve formě ATP. Která představuje hlavní a makroergní sloučeninu, zajišťující přenos volné energie. Jako zdroj energie je ATP využíváno z důvodu stability anhydridové vazby, která odolává spontánní hydrolyze a štěpí se v přítomnosti enzymů. K obnově ATP je možné využít látek s negativnějšími hodnotami volné energie, příkladem může být CP. V buňce vzniká ATP fosforylací na substrátové úrovni nebo aerobní fosforylací a dýchacím řetězcem. Glykogen se ve svalu rozkládá na glukózu, která se v průběhu glykolýzy mění na pyruvát. V intenzivně pracujícím svalu při nedostatku kyslíku se pyruvát odbourává na laktát. Následuje laktátový cyklus (Coriho cyklus). Při anaerobním odbourávání se uvolňuje malá část energie ve srovnání s aerobním odbouráváním pyruvátu na acetylkoenzym A. Při hladovění se ve svalu začínají odbourávat bílkoviny, pyruvát se odbourává na alanin a následuje alaninový cyklus.

(Teplá 2013, Fontana 2013)

3.2.1.1.1 Laktátový cyklus

Nadměrná svalová zátěž bez dostatečného zásobení svalu kyslíkem zvyšuje hladinu pyruvátu, která je redukována na laktát. Nahromadění laktátu ve svalu zvyšuje kyselost prostředí a usnadňuje uvolnění kyslíku ve tkáni. Laktát je krví přepraven do jater, kde je postupně přeměněn za spotřeby ATP na glukózu přes pyruvát a fosfoenolpyruvát. Glukóza je opět krví přepravena zpět do svalu. Využití glukózy a produkce laktátu v kosterním svalstvu při kontrakci svalstva a výměna laktátu a glukózy mezi játry a svaem je velmi intenzivní a uzavírá laktátový cyklus. Anaerobní glykolýza je zdrojem energie pro bílá rychlá svalová vlákna při normální svalové zátěži. Ale i při zvýšené svalové zátěži, kdy jsou zásoby kyslíku spotřebovány a je znemožněno získat energii z β -oxidace mastných kyselin. (Teplá 2013, Holeček 2006, Coriho cyklus in wikipedia 2013)



Obr. 4 Laktátový a Alaninový cyklus (převzato z <http://fblt.cz/skripta/ii-premena-latek-a-energie-v-bunce/9-odbouravani-a-synteza-glukozy/>)

3.2.1.1.2 Alaninový cyklus

Alaninový cyklus slouží k přenosu amoniaku do jater, kde proběhne glukoneogeneze. Je obdobou laktátového cyklu, ale méně energeticky výhodný, protože se započítává spotřeba energie na syntézu močoviny. Alaninový cyklus začíná ve svazech, kdy dochází během hladovění k degradaci bílkovin a postupnému odštěpování aminokyselin. Dalším krokem je transaminace aminokyselin za využití pyruvátu na 2-oxokyselinu. Následně z pyruvátu vzniká alanin, který je krevním řečištěm přepraven do jater. Alanin je v játrech pomocí 2-oxoglutarátu transaminován na pyruvát a glukonát. Následně je pyruvát v glukoneogenezi přetransformován na glukózu a ta se vrací zpět do svalu. Díky alaninovému cyklu jsou svaly schopné nepřímo glukoneogenezi, aniž by měly příslušné enzymatické vybavení. (Teplá 2013, Alaninový cyklus in wikipedia)

3.2.2 Svalová aktivita

Svalová kontrakce s následnou relaxací svalu jsou mechanické projevy činnosti svalu. Podmínkou kontrakce svalu je přechod vzruchu na sarkomeru, tím je spuštěno uvolňování nitrobuněčných zásob vápenatých iontů. Přirozeným signálem pro svalový stah je nervový vzruch, který je přiváděn motorickými vlákny na nervosvalovou ploténku. Přenos vzruchu z nervu na sval uskutečňuje acetylcholin. Který se uvolní do synaptické štěrbin, tím se zprostředkuje převod vzruchu na sarkomeru svalového vlákna. Akční potenciál aktivuje další úseky svalového vlákna, například T-tubuly jejichž prostřednictvím se aktivuje i sarkoplazmatické retikulum, které začíná uvolňovat vápenaté ionty do sarkomery. Uvolněné Ca^{2+} se naváží na molekulu troponinu a tím vyvolají konformační změny molekuly troponinu. Následně se troponin naváže na tropomyozin, tento komplex obnaží vazebná místa na aktinu. Na odhalená vazebná místa se naváže hlavička myozinu a vytvoří se příčné můstky mezi aktinem a myozinem. Tento děj probíhá za přítomnosti Mg^{2+} a energie ve formě ATP. Následuje ohyb krčku o 45° směrem k centru sarkomery. Tím dochází k posunu aktinových vláken hlouběji mezi myozinová vlákna. Důsledkem tohoto děje je zkrácení sarkomer a tím i celého svalu. Po navázání nové molekuly ATP na hlavičku myozinu se spojení s aktinem uvolní, hlavička myozinu se vrací do původní polohy. Vápenaté ionty se vrací zpět do sarkoplazmatického retikula. Obnoví se klidová délka svalových vláken, sval relaxuje. (Merkunová 2008)

3.3 Mechanismus kontrakce hladké svaloviny

Kontrakce hladké svaloviny je velmi podobná stahům příčně pruhovaného svalstva. Vykazuje však drobné rozdíly. Hladké svalstvo se vyznačuje velkou roztažností svalových vláken a také plastičností, která se projeví při zvětšujícím se objemu dutých orgánů. Kontrakce hladkého svalu na rozdíl od kosterního se nešíří celým svalem, ale je přesnější a citlivější. (Tojan 2003)

Funkčně se hladký sval od kosterního liší schopností měnit svůj tonus bez nervového vlivu. Hladká svalová tkáň je tvořena menšími buňkami, které obsahují aktin a myosin. Jejich uspořádání nemá pravidelnou strukturu v porovnání s kosterní svalovinou. Stah buňky nastupuje pomaleji, přetrvává déle a často je rytmický. Odpovídá stahem i na mechanické podněty, například protažení. Kontrakce hladkého svalu se nepatrně liší od kontrakce kosterního svalu. Buňky hladkého svalu se liší především svým složením. Obsahují stejně jako buňky kosterního svalstva lehká a těžká filamenta. Ale na rozdíl od buněk kosterní svaloviny neobsahují lehká filamenta troponin. Těžká filamenta sice myosin obsahují, ale s odlišnou molekulární strukturou. ATPázová aktivita je podmíněna aktivací kalcium-kalmodulinového komplexu. Nejvýraznějším rozdílem je absence příčného pruhování, způsobené přichycením lehkých filament k membráně pomocí denzních tělísek. (Langmeier 2009)

Stejně jako u kosterní svaloviny je podstatou kontrakce změna uspořádání aktinu s myozinem. Stah hladkého svalu je iniciován vyplavením iontů vápníku, které z velké části nepochází z vlastních buněčných zásob, ale z extracelulární tekutiny. Fosfolipidová dvojvrstva je pro vápenaté ionty nepropustná. Kontrolovaný vstup do buňky dovolují dva speciální proteinové kalciové kanály. Napětově řízený vápenatý kanál, který se otevírá depolarizací buněčné membrány a receptorově agonistou řízený influx vápníku, aktivovaný látkami působícími na speciální receptory. Do svalu vstupují vápenaté ionty přes napětově a chemicky řízené iontové kanály, které se otevírají po stimulaci Ca^{2+} . Ionizované kalcium se naváže na regulační protein kalmodulin na rozdíl od kosterního svalstva, kde se váže na troponin. Aktivují komplex kalmodulin-dependentní kinázu, která hraje významnou roli při fosforylaci lehkých řetězců myozinu. Takto je zahájena ATPázová aktivita myozinových hlav. Aktivovaná myozinová ATPáza umožní klouzání aktinu po myozinu, tím se sval kontrahuje. Podstatou déle trvající kontrakce je pomalé rozpojení můstků aktinu a myozinu. Dalším důležitým krokem je defosforylace myosinu a přerušení vazeb vápenatých iontů na

kalmodulin, tím dojde ke snížení koncentrace vápníku v cytoplazmě. A dochází k aktivaci enzymu myosinfosfátázy, ta následně deaktivuje ATPázovou aktivitu myozinových hlav. Následně zanikají můstky mezi lehkými a těžkými filamenty a hladký sval relaxuje. (Merkunová 2008, Fontana 2013)

4 SVALOVÉ BÍLKOVINY

Svalové bílkoviny jsou nejdůležitější součástí svalstva. Jejich klasifikace je v korelaci s histologickou strukturou svalové tkáně. Svalové proteiny můžeme dělit na hlavní, regulační, modulační a další bílkoviny, které jsou důležité pro svalovou kontrakci. V každém svalu je obsaženo asi 20% svalových bílkovin, které jsou rozpustné v solných roztocích a jsou náchylné k enzymatickému štěpení. Svalové proteiny jsou vysoce specializované na jediný úkol – kontrakce svalu.

4.1 Hlavní svalové bílkoviny

Kontraktilní bílkoviny mají hlavní úlohu při generaci síly pro svalovou kontrakci. Mezi základní kontraktilní bílkoviny svalového vlákna patří aktin a myosin. Pomocí těchto bílkovin se sval zkracuje nebo generuje tah.

4.1.1 Myosin

Myosin je svalovou bílkovinou s charakteristickým tvarem. Svoji molekulou je až osmkrát větší než molekula hemoglobinu. Přibližně 400 molekul myosinu tvoří vlákna, která interagují s aktinovými vlákny. Myosin má několik funkcí. ATPázovou aktivitu, tvorbu vláken a reversibilní vazbu s aktinem. (Szent 2004)

Genovou analýzou bylo identifikováno 18 myosinových izoform. U lidí nacházíme celkem 40 známých nebo předpokládaných genů myosinu včetně dvou nových myosinů I., tři nové třídy myosinu II. a nedávno objevená třída myosinu XVI. s N-terminální částí. Z nich nejhojněji a nejdůkladněji byla prostudována konvenční molekula myosinu II. Následně byly studovány myosiny třídy I a V. Poměrně málo je známo o vlastnostech jiných tříd myosinu. Všechny izoformy se liší specifickou činností, jejich společnou funkcí je ATPázová aktivita (proteinový motor). (Lodish 2000)

- Myosin II. se skládá ze dvou párů lehkých řetězců o velikosti 16-23 kDa a dvěma těžkými řetězci o velikosti 170-240 kDa. Lehké řetězce tvoří tzv. základní a regulační řetězce, které stabilizují vlákna šroubovice v oblasti krku. Těžké řetězce jsou uspořádány do tří strukturálně a funkčně odlišných domén. Molekula myosinu má dvě spřažené hlavy, kterým odpovídají N-terminální části těžkého řetězce. Obsahuje vazebná místa pro aktin a ATP. Je odpovědný za generování síly. V komplexu aktin-myosin je míra ATPázy čtyřikrát rychlejší, než v nepřítomnosti aktinu. V těsné blízkosti hlavy leží krk. Jedná se o α -helikální oblast spojenou z lehkých řetězců, které regulují aktivitu hlavy myosinu. Zatím jediná třída myosinu, která postrádá oblast krku je třída XIV. Toxoplasma myosin. Vlákňité krky myosinu se proplétají v nehybné spojení, kdy se jednotlivé krky myosinu proplétají s přilehlými vláknitými krky myosinu a společně tvoří silné vlákno. Z tohoto silného vlákna ční jednotlivé hlavy myosinu a tvoří pohyblivé příčné můstky, u nichž dochází k interakci s aktinovými vlákny. K pohybu můstku dochází až po navázání na aktinové vlákno společně s ATP. Po navázání ATP se uvolní příčný můstek z tenkého vlákna, který se pod úhlem 70° opět posune, než se naváže na aktinové vlákno. Po tomto procesu jsou fragmenty použitého ATP uvolněny a příčný můstek se vrací do původního tvaru, přičemž s sebou posunuje celé tenké vlákno. Ocas je jedinečný pro každý typ myosinu a určuje jeho funkci v buňce. Strukturální studie popisují model, kde po navázání ATP dochází ke změně v základní katalytické doméně v případě navázání aktinu. Tyto změny jsou přenášeny do převodníku a domény na krku myosinu se otáčí ke katalytické doméně. To způsobuje pohyb myosinu podél vlákna aktinu. Na rychlosti myosinových vláken závisí rychlost a síla kontrakce svalu. Rychlá myosinová vlákna rozkládají rychleji ATP a také startují cyklus kontrakce. I když rychlost spotřeby ATP myosinovými vlákny udává rychlost, s jakou se sval stahuje. Vyčerpání zásob ATP neznamena konec kontrakce svalů, ale dochází k únavě svalů. (Berg 2001)

Významnou roli v diagnostice familiární hypertrofické kardiomyopatii hraje těžký řetězec β myozinu (MYH7). Nachází se jak v srdeční svalovině, tak i ve svalovém vlákně. Až u 37% postižených se nachází mutace genu strukturálního proteinu MYH7. Mutace toho genu mohou způsobovat i jiná onemocnění jako jsou např. myosinová myopatie a Laing distální myopatie. Myosinová myopatie je spojována se svalovou slabostí a je charakterizována tvorbou proteinových shluků zahrnujících myozin II. typu. Tato mutace se týká svalových vláken. Laing distální myopatie je

charakterizována mutací vedoucí ke změně ocasní části β myozinu těžkého řetězce, což vede k disfunkci myozinu II. typu ve svalových buňkách. (Genes MYH7 2013)

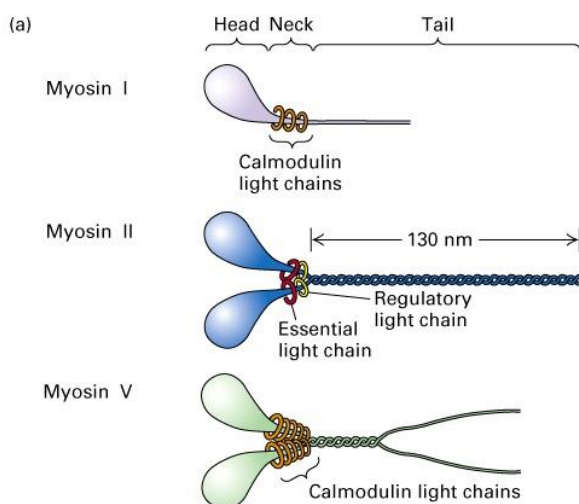
- Myosin I. byl objeven Pollardem a Kornem v roce 1973 jako konvenční myosin. Zvláštností molekuly myozinu I je přítomnost jen jedné hlavy. Fylogenetická analýza motorických domén dělí myosin I do čtyř podtříd. Podtřída 1 se také nazývá améboidní myosin. Byl objeven v *Acanthamoebě* a *Dictyosteliu*. Na jeho molekule rozlišujeme hlavu, následuje krk a oblast skládající se z jedné nebo dvou IQ domén, vazebná místa pro kalmodulin a ocas, který má tři homologní domény TH1 až TH3. Funkce podtřídy 1 zahrnuje buněčné klouzání, chemotaxi, fagocytózu a kontraktilní funkce vakuol.

Podtřída 2 byla identifikována v *Dictyosteliu* a u obratlovců. Ve velké míře se vyskytuje ve střevech, mozku, plicích, ledvinách a játrech. Molekula myozinu podtřídy 2 se skládá z krku, tří až šesti IQ domén, vazebných míst pro kalmodulin a ocasní části s TH1 doménou.

Podtřída 3 byla nejdříve zjištěna v buňkách obratlovců a následně v *Drosophilech*. Vyskytuje se ve slezině, srdci, plicích, nadledvinkách, jícnu a žaludku. Bylo prokázáno, že se vyskytuje společně s aktinem v plasmatické membráně neuronů.

Podtřída 4 se vyskytuje v buňkách krys a *Drosophilech*, především v neuronech dospělého mozku.

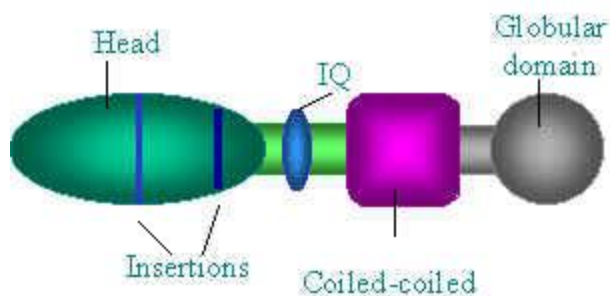
I když tvoří myosin I největší samostatnou třídu myosinů, nebyla objasněna většina jeho funkcí. Je velmi málo informací o jejich regulaci na buněčné úrovni.



Obr.5 Popis molekuly myozinu (převzato z:

http://www.pha.jhu.edu/~ghzheng/old/webct/note2_6.htm)

- Myosin III. byl objeven v roce 1988 v oku *Drosophila* a byl nazván *ninaC*. Tento myosin je monomerní a liší se od ostatních myosinů v N-terminální části. Slouží jako spojení mezi cytoskeletem a signalizačním komplexem podílejícím se na fototransdukci.
- Myosin IV. byl poprvé zjištěn v *Acanthamoeba* a nebyl zcela prozkoumán.
- Myosin V. se vyskytuje v buňkách obratlovců ve třech podtřídách Va, Vb a Vc. Vyskytují se rozdílně a není známo, zda jsou jejich funkce stejné nebo odlišné. U knockout myši, které neměly přítomen myosin V, byly pozorovány neurologické poruchy a ztráta pigmentace srsti. I přes veškeré dostupné informace není zcela známo, zda ztráta pozorovaných funkcí u těchto myši je přímým nebo nepřímým důsledkem nepřítomnosti myosinu V.
- Myosin VI. byl poprvé zjištěn v *Drosophila*. Jeho molekula má velikost 140 kDa a je tvořena jedinou IQ doménou, ocas je navinut do tvaru cívky, dále se zde nachází unikátní globulární doména. Další zajímavostí je přítomnost domény nazývané „reverse gear“, která se nachází mezi vazebným místem pro aktin a krčkem myosinu. Tato doména umožňuje opačný pohyb myosinu a to k minusovému konci aktinu. Deficit myosinu VI. u knockout myši vede k fúzi stereocílií a tudíž ke genetické hluchotě savců.



Obr.6 Molekula myosinu VI. (převzato z:

<http://www.bms.ed.ac.uk/research/others/smaciver/Myosin%20VI.htm>)

- Myosin VII. byl zjištěn u prasat, myši a lidí. U myši byly identifikovány dva geny myosin VIIa a VIIb. Ztráta myosinu VII nebo jeho mutace vede u myši ke ztrátě sluchu a u lidí se projevuje jako Usherův syndrom, tedy vrozená slepota a ztráta sluchu. O funkci myosinu VII. není zatím vše známo. Byl lokalizován ve vlasových buňkách, kde se nejspíš podílí na udržování integrity membrán stereocílií. A v buňkách fotoreceptorů

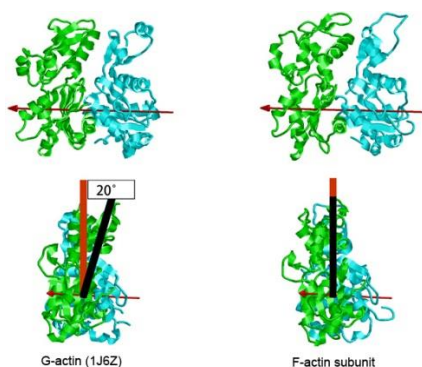
v sítnici se nachází myosin VII. ve spojovací řase, kde by mohl hrát roli ve fagocytóze a transportu opsinu.

- Myosin IX. (motorový protein) byl zjištěn u *C.elegans*, potkanů a lidí. Existuje ve dvou formách, které jsou exprimovány v celé řadě tkání a buněk. Předpokládá se, že se podílí na intracelulárních signálních drahách. Jeho molekula je složena z monomerní domény, obsahující N-terminální část, vazebné místo pro zinek a GTPázu. Přesné buněčné funkce a jejich role v signálních drahách je zatím nejasné. (Lane 2011, Kendrick- Jones 2001)

4.1.2 Aktin

Aktin je nejrozšířenější protein, který se nachází v tenkých vlákních kosterního svalstva a tvoří aktinová filament. Aktin je ze svalu izolován převážně jako G-aktin, ten může být vratně přeměněn na viskózní polymerovaný vláknitý F-aktin. Můžeme jej najít i v mimo svalových buňkách. Tento aktin se podílí na udržování tvaru destiček, endocytóze, buněčné motilitě, buněčném dělení a signalizaci. (Perry 2003)

Poprvé byl aktin extrahován ze svalu v roce 1887 W.D.Halliburtonem. Během své studie Halliburton izoloval protein, který rychle srážel myosin A a pojmenoval jej „myosin-ferment“. Tento objev extrakce aktinu ze svalu je však připisován B.F.Straubovi, který v roce 1942 vyvinul novou techniku extrakce svalové bílkoviny. Jeho původní metoda je v podstatě stejná, jako dnes užívaná metoda extrakce aktinu. Straub z čerstvého svalu izoloval myosin A, od kterého izoloval nový protein. Po jeho přidání k myosinu A se tvoří vysoce viskózní roztok, podobný myosinu B (nyní actomyosin). Tím Straub poskytl důkaz o aktivaci myosinu A novým proteinem a nazval jej aktinem. V roce 1950 byla podrobněji prozkoumána struktura svalů na submikroskopické úrovni, to přineslo větší pochopení vláknité struktury aktinu. V letech 1960-1970 byly získány a podrobněji zkoumány dvourozměrné x-ray vzory struktur aktinu. První mapy elektronové hustoty interpretovatelné z molekuly aktinu vznikly v roce 1980. V roce 1990 byla vyřešena krystalová struktura aktinu. Výzkumy od roku 2009 se zaměřují na funkci aktinu v endocytóze a na přestavbu chromatinu v komplexu RNA, které má být aktin součástí. (Dominguez 2011)



Obr. 7 Struktura molekuly aktinu (převzato z

http://www.spring8.or.jp/en/news_publications/press_release/2009/090122/)

Aktin je složen z 376 aminokyselin, s vysokým podílem prolinu a glycinu. Jeho struktura je vysoce konzervativní. V sarkomeře tvoří aktin tenká a početná vlákna. Aktinová vlákna jsou asi 1 μm dlouhá a přibližně 5-7 μm široká. Tato vlákna jsou složena ze dvou kulovitých aktinových monomerů spirálně stočených kolem sebe, která zasahují mezi tlustá myosinová vlákna. V pravidelných odstupech jsou umístěny molekuly troponinu, které jsou spojeny s vláknitým tropomyozinem položeným do rýhy mezi řetězci aktinu. Zastoupení aktinových a myozinových vláken v kosterním svalstvu je přibližně 4:1 až 6:1. Aktinová vlákna jsou zakotvena v Z-liniích. Vyskytuje se jako globulární G-aktin a polymerní filamentózní F-aktin. Polymeruje v přítomnosti hořčičných iontů a KCl za vzniku F –aktinu, který tvoří helikální strukturu. G-aktin je malá asymetrická bílkovina o 42 kDa, která reverzibilně polymeruje na helikální D-aktin. Během této přeměny je ATP navázané na G-aktin hydrolyzováno na ADP v F-aktinu. ATPázová aktivita dává aktinu enzymatické vlastnosti. Jednotlivé molekuly G-aktinu jsou řazeny stejným směrem a proto i F-aktin vykazuje polaritu. Na obou koncích jeho molekuly probíhá polymerace odlišnou rychlostí. Bez stabilizace obou konců narůstá koncentrace G-aktinu, plus konce F-aktinu a minusové konce se současně rozpadají. Společně s myosinem tvoří aktin základ pro svalovou kontrakci. Aktin se vyskytuje ve třech hlavních izoformách α , β a γ . Jednotlivé izoformy aktinu se liší jen o několik aminokyselin směrem k N-konci. α -izoforma se nachází v kosterním, srdečním a hladkém svalstvu. Izoforma β a γ se nachází společně ve většině buněčných typů, jako jsou složky cytoskeletu a mediátory vnitřní buněčné motility. Monomer G-aktinu má čtyři domény, které obklopují navázané molekuly ATP nebo ADP. Dvě z těchto domén jsou podobné α a β izoformě. (Dylevský 2007, Langmeier 2009, Koolman 2012)

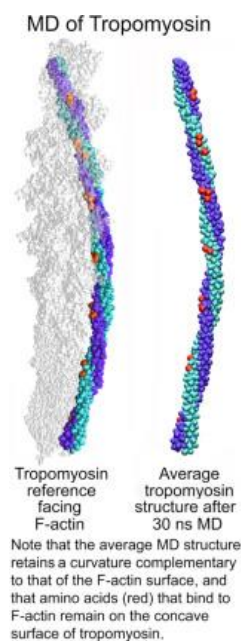
V diagnostice autoimunitní hepatitidy hraje aktin velmi důležitou roli. Stanovení protilátek proti aktinu (anti-F-aktin) je velmi specifické vyšetření diagnostikující tuto chorobu. Protilátky proti F-aktinu hladkého svalu jsou hlavní komponentou ASMA. ASMA protilátky proti hladkému svalu jsou tvořeny skupinou protilátek reagujících s antigeny aktinu. Vyskytují se u pacientů s chorobami různé etiologie. F-aktin je cílový antigen spojovaný s autoimunitní hepatitidou a G-aktin bývá spojován s alkoholovou cirhózou. ASMA se nachází i u systémových imunopatologických onemocnění. Malá část zdravé populace vykazuje rovněž přítomnost asi 2% ASMA protilátek. (Horák 2001, Autoimunitní onemocnění jater 2011)

4.2 Regulační proteiny

Regulační bílkoviny mohou vyvolat nebo potlačit svalovou kontrakci. Jedná se tedy o proteiny, které regulují kontrakci svalů. Řídí interakci aktinu a myosinu za přítomnosti Ca^{2+} , které jsou základním prvkem této interakce.

4.2.1 Tropomyosin

Vlastnosti tropomyosinu jsou podobné myosinu. V kosterním svalu představuje asi 3% z celkové svalové bílkoviny a reguluje interakci aktin-myosin. Tropomyosin stabilizuje a šíří konformační změny F-aktinu, ke každé jeho molekule se váže jedna molekula troponinu. (Štanc1 2013)



Li et al., 2010a

Obr.8 Struktura Tropomyosinu (převzato z <http://www.bumc.bu.edu/phys-biophys/people/faculty/lehman/>)

Izoformy tropomyosinu mají 284 aminokyselin, ale liší se v 39 aminokyselinách. Poměr izoforem tropomyosinu A a B se liší podle typu svalové hmoty. Červená kosterní svalovina a fetální svalovina obsahují větší podíl B podjednotky než bílá kosterní svalovina. Tropomyosin má vysokou afinitu k aktinu, každá molekula váže sedm aktinových monomerů (F-aktinu). (Štancl 2013)

4.2.2 Troponin

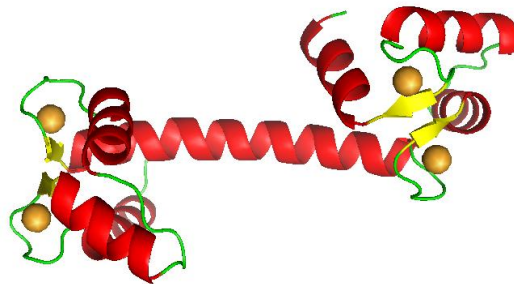
Byl objeven v roce 1963 prof. S. Ebashim, který zjistil, že kontaktní reakce myosinu a aktinu je regulována ionty Ca^{2+} pouze v přítomnosti tropomyosinu. Později se ukázalo, že komplex tropomyosinu obsahují i nový protein (troponin). Prof. Ebashi dokázal, že troponin je protein citlivý pro Ca^{2+} ionty a vyslovil přesný systém molekulárního mechanismu regulace kontrakce a relaxace svalu. V roce 1971 dokázal M. Greaser a J. Gergely, že se troponin skládá ze tří podjednotek. První elektroforetická studie rozdělila podjednotky troponinu podle molekulové hmotnosti a funkcí. Troponin je tedy komplex tří regulačních proteinů troponinu I, troponinu C a troponinu T. Tento komplex je součástí kosterního a srdečního svalu. V hladkém svalu se komplex troponinu nevyskytuje. Jednotlivé troponiny mají význam při diagnóze svalových vlastností a jako diagnostický marker při srdečním onemocnění, zejména jako specifický marker pro infarkt myokardu. Troponin se nachází ve svalovém vláknu připojený k tropomyosinu a leží v drážce mezi aktinovými vlákny. Jednotlivé troponiny se liší podle jejich výskytu. Hlavní rozdíl je u troponinu C. Ten má v kosterní svalovině čtyři vazebná místa pro ionty vápníku a v srdeční svalovině má pouze tři vazebná místa. Jednotlivé podjednotky troponinu hrají roli v regulaci svalové síly při kontrakci svalu a mají různé funkce. Troponin C váže Ca^{2+} ionty, troponin I inhibuje můstky mezi aktinem a myozinem (v přítomnosti Ca^{2+} iontů je tento účinek odstraněn), troponin T váže tropomyosin. (Endo 2008, Barány 2002, Troponin In wikipedia 2014)

Troponiny jsou velice důležité při diagnostice srdečních chorob. Při poškození buněk myokardu jsou uvolňovány cTnI a cTnT. Oba srdeční troponiny jsou velmi důležité při rychlé diagnóze akutního infarktu myokardu (AIM). Jsou nejcitlivějším a nejspolehlivějším biochemickým markerem. K diagnosticky spolehlivému vzestupu srdečních troponinů při AIM dochází po 4-6 hodinách. Vyplavování cTnT z cytosolu je podmíněně rychlejší. Při rozsáhlé nekróze srdeční svaloviny se cTn mohou vyplavovat až 14 dní. K vyplavení cTn může docházet i z jiných nekardiálních příčin, například při

plicní embolii, stresové kardiomyopatii, při těžkém selhání ledvin nebo sepsi. (Janota 2011)

4.2.3 Kalmodulin

Kalmodulin je strukturou velmi podobný troponinu C. Jedná se o malý, vysoce konzervativní protein o velikosti 17 kDa. Citlivě reaguje na koncentraci vápenatých iontů a přenáší signály do různých enzymů, iontových kanálů nebo jiných proteinů. Tvarem kalmodulin připomíná činku. Je složen ze dvou kulovitých domén spojených dohromady flexibilním linkerem. Na každém konci jsou dvě vazebná místa pro vápenaté ionty. Jeho hlavní funkcí po navázání Ca^{2+} je aktivace kinázy lehkého řetězce myozinu. Kalmodulin se řadí mezi kalciové senzory. Navázáním čtyř molekul Ca^{2+} vede ke konformačním změnám a kalmodulin se stává všestranným řídicím elementem. To umožňuje aktivovat nebo inhibovat enzymy, zejména kalmodulin-dependentní proteinkinázy. V důsledku konformačních změn vstupuje komplex Ca^{2+} -kalmodulin do vzájemného vztahu s jinými proteiny a mění jejich vlastnosti. Prostřednictvím tohoto mechanismu mohou ionty vápníku řídit aktivitu enzymů iontových pump a složek cytoskeletu. V některých případech je kalmodulin trvalou součástí regulované bílkoviny. (Lüllman 2009, Koolman 2012)



Obr. 9 Struktura Kalmodulinu (převzato z <http://lenoverelab.org/perso/lenov/bestten.html>)

Po nárůstu koncentrace vápenatých iontů a jejich navázání na kalmodulin se aktivují myozinkinázy a fosforylační enzym. Ten fosforyluje lehké řetězce myozinu, především regulační oblast myozinu, a ta může interagovat s aktinem a zahájit cyklus kontrakce. Aktivovaná myozinová ATPáza umožní klouzáni aktinu po myozinu. Jakmile koncentrace vápníku klesne, uvolní se z kalmodulinu navázané Ca^{2+} . To umožní myozinové cytoplazmatické fosfatáze odštěpení fosfátu z regulační oblasti myozinové hlavy. Interakce mezi aktinem a myozinem se uvolní a kontrakce ustává.

Řízení aktin-myozinové interakce je mnohem pomalejší než u kosterního svalstva. Spolu s nízkou frekvencí cyklu vzniku a zániku můstků mezi aktinem a myozinem, podmiňují funkční vlastnosti hladkého svalu. Pomalé rozpojení můstků mezi aktinem a myozinem je podstatou déletrvající kontrakce. Kalmodulin se vyznačuje širokou škálou funkcí. Je aktivátorem fosforylkinázy, která štěpí glykogen. Váže a aktivuje kinázy a fosfatázy, které hrají významnou roli v buněčné signalizaci, transportů iontů a buněčné smrti. (Kittnar 2011, Dutta 2003)

4.3 Strukturální protein

Strukturální bílkoviny se podílejí na stabilitě a pružnosti myofibril na molekulové úrovni.

4.3.1 M-protein

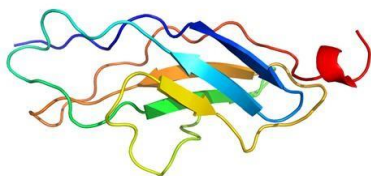
Je to protein vyskytující se v centrálních oblastech M-linií svalových sarkomer. Byl objeven v roce 1974 Masakim, je obsažen jen v rychlých vláknech svalu a ukotvený v titinu, má afinitu k myosinu. Jeho funkcí je ochrana sarkomery během intenzivního protažení svalu. (Kučera 2010)

4.3.2 Protein C

Byl objeven v roce 1972. Jeho funkcí je schopnost snížit kosterní aktin (myosin aktivovaný ATPázou o 50%). Myosin s navázaným proteinem-C jsou nezbytné pro regulaci struktury sarkomery a také její funkci. Jsou známé tři izoformy a to rychlé kosterní, pomalé kosterní a srdeční. Každá izoforma je kódována samostatným genem. Jeho mutací dochází k těžkému onemocnění svalů, nejčastěji vrozené srdeční choroby jako je hypertrofická kardiomyopatie. (Howarth 2012, Jeame 2011)

4.3.3 Titin

Titin (konektin) je nejdelší bílkovinou svalu o délce 294 kilobází, zahrnuje 363 exonů a kóduje až 38 138 aminokyselinových zbytků. Jeho délka může mít až 1 μm a molekula se rozpíná od Z-linie až po M-linii sarkomery. (Dylevský 2007)



Titin Protein: Important for Muscle Function

Image source: Public Domain
by User:Bohgeg2 on Wikimedia Commons

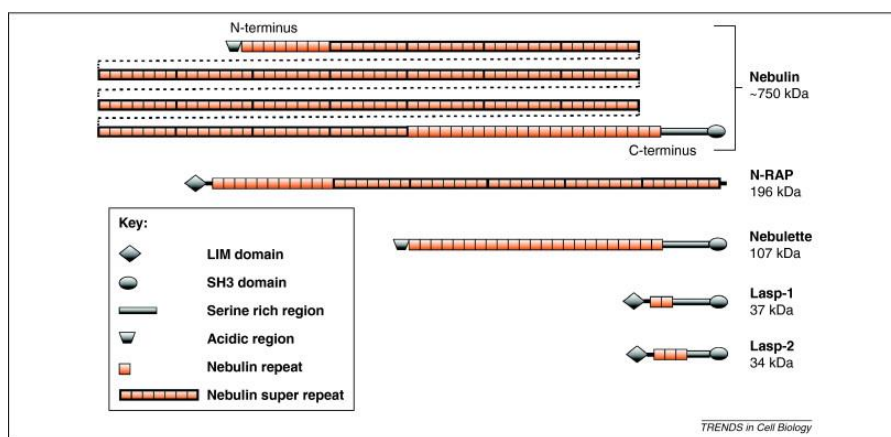
Obr. 10 Molekula titinu (převzato z <http://titinmyopathy.com/>)

Funguje jako senzor sarkomerického napětí. Fixuje myozinová vlákna v anizotropním úseku sarkomery proti bočnímu posunu při kontrakci, má stabilizační úlohu. Titin je z 90% tvořen imunoglobulinovou doménou a fibronektinem III. typu. Jeho primární struktura se skládá převážně ze dvou opakujících se typů kyselých domén přibližně 100 aminokyselin. Úkolem titinu je udržet aktin a myosin přesně v jejich poloze v sarkomeře. Ukotvení vláken titinu probíhá pomocí telethoninu. Mutace telethoninu, které modulují interakci s titinem mohou způsobovat hypertrofickou kardiomyopatii nebo dilatační kardiomyopatie. (Martonfalv 2014, Linke 2007, Jin 2000)

4.4 Fixační svalové bílkoviny

4.4.1 Nebulin

Stejně jako titin i nebulin je velká bílkovina o 600-900kDa. Je nedílnou součástí vláken kosterní svaloviny. Nachází se v izotropním úseku sarkomery, kde je funkcí nebulinu stabilizace polohy aktinových myofilament. (Labeit 2011)



Obr. 11 Struktura Nebulinu (převzato z www.cell.com)

Stejně jako titin i nebulin klade při protažení svalu elastický odpor. Podíl nebulinu na celkové elasticitě sarkomery je menší. Nebulin se váže na aktin a velikost

nebulinu koreluje s délkou vláken aktinu během myofibrilogeneze. Funkce nebulinu je stále z velké části nejasná. Stejně tak je obtížné získat nebulin v nativním stavu ze svalu. Nedávné studie knockout myši s nedostatkem nebulinu naznačují, že nebulin má širokou škálu funkcí. Kromě hlavní role ve specifikaci délky tenkého vlákna kde nebulin funguje jako molekulární pravítko pro tenké vlákno, má také úlohu v regulaci svalové kontrakce. Další úlohou je role v homeostáze Ca a také ve specifikaci struktury Z-disků. Pokrok v pochopení role nebulinu in vivo poskytuje klinicky významné poznatky o deficitu nebulinu u nemaligních myopatií, které přispívají k oslabení svalu. (Witt 2006, Donner 2004, Dylevský 2007)

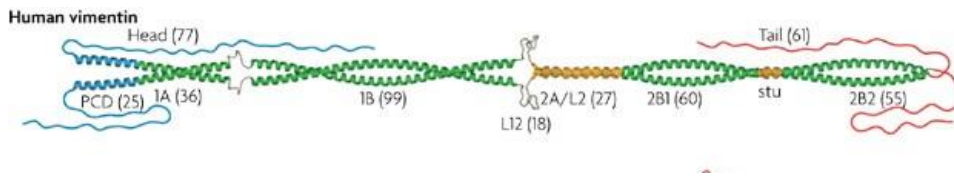
4.4.2 Desmin

Desmin je specifický protein pro srdeční, kosterní a hladkou svalovou tkáň o velikosti 52 kDa a 470 aminokyselinách. Nachází se v intermediárních filamentech. Předpokládá se, že hraje klíčovou roli v udržování strukturální a mechanické integrity kontraktálního aparátu ve svalové tkáni. Desminová vlákna jsou umístěna na okraji sarkomery a spojují jednotlivé myofibrily. Jeho umístění naznačuje, že jeho hlavní funkcí je ochrana svalové strukturální integrity a přenos síly. Čistý desmin byl poprvé získán ze svalu v roce 1977, v roce 1989 byl charakterizován gen desminu a v roce 1996 byla vytvořena první knockout myš. U knockout myši s defektem desminu byla vyzorována zásadní úloha desminových vláken v buněčné struktuře v přenosu síly a mitochondriálních funkcí. Myši postrádající desmin byly postiženy dilatační kardiomyopatií, myopatií kosterního svalstva nebo vadou hladké svaloviny. Některé myopatie souvisí s mutací a delecí v genu desminu. Další, u kterých nebyly nalezeny mutace v genu desminu, mohou souviset s mutací genů kódujících proteiny nebo interagují s desminem. Desmin má i důležitou klinickou úlohu a je používán jako tumor marker. Přesto je téměř po třiceti letech od jeho identifikace nejasná jeho funkce. (Paullin 2004, Fernandes 2004, Costa 2004)

4.4.3 Vimentin

Vimentin je hlavní složkou středních filament III. typu. V dospělosti se vimentin vyskytuje pouze v pojivové tkáni, mezenchymálních buněk v CNS a ve svalech.

V mezenchymálních buňkách udržuje vimentin buněčnou integritu.

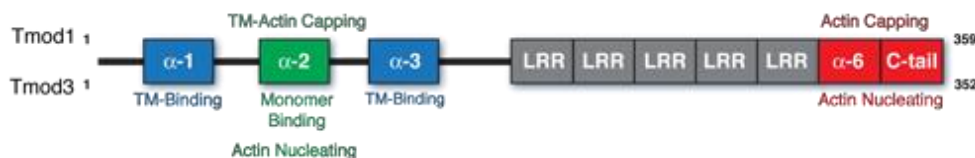


Obr. 12 Molekula Vimentinu (převzato z www.nature.com)

Velikost molekuly vimentinu je 57 kDa, skládá se ze 466 aminokyselin a je vysoce konzervativní. Ačkoli vimentin udržuje strukturální integritu buňky a zprostředkovává i mnoho dalších funkcí. U knockout myši postrádajících vimentin nebyly odhaleny žádné zjevné vady. Při podrobnějších studiích bylo prokázáno u knockout myši zhoršené hojení ran, špatná funkce fibroblastů, snížená hmotnost ledvin a snížená funkce lymfocytů. Pomocí testů s cyklickým citrulinovaným vimentinem můžeme v raném stádiu zachytit revmatoidní artritidu. (Satellin 2011)

4.4.4 Tropomodulin

Nejprve byl tropomodulin zjištěn v erytrocytární membráně jako vazebný protein. Později bylo prokázáno, že se specificky váže na špičatý konec aktinového vlákna. Existuje mnoho izoform tropomodulinu. Jejich rozdělení se liší dle tkáně a také v průběhu jejich vývoje. U lidí byly izolovány čtyři izoformy tropomodulinu. Tmod1 se nachází v postmitotických buňkách erytrocytů, neuronů a v příčně pruhovaném svalstvu. Tmod2 se nachází výhradně v nervových tkáních, Tmod3 je „všudypřítomný“ a Tmod4 je specifický pro kosterní svalovinu. (Kostyukova 2008, Gokhiv 2010)



Obr. 13 Struktura tropomodulinu (převzato z <http://www.scripps.edu/fowler/tropomodulin.html>)

5 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá mechanismem svalového pohybu, který byl již od středověku brán jako index života, jelikož sval je orgánem pohybu. Byl studován především příčně pruhovaný sval. Díky těmto studiím byly vysloveny teorie vzniku a průběhu svalového pohybu (kontrakce). Nejprve byla v 30. letech 20. století vyslovena teorie, kdy byla kontrakce chápána jako výsledek působení bílkovin aktinu a myosinu za přítomnosti ATP. Další důležitou teorií byla v 50. letech 20. století popisná studie molekul při kontrakci svalu. Bylo zde zjištěno, že se aktin posouvá po myosinu, čímž dochází ke svalovému napětí a ke zkrácení sarkomery. Zlomovým okamžikem ve výzkumu svalové kontrakce byl začátek 70. let 20. století. Tehdy byla vyslovena teorie klouzavých vláken. Avšak dalších třicet let intenzivního studia trvalo, než byly pochopeny konformační změny svalových vláken během svalového stahu. Společně s objevy mechanismu svalové kontrakce byly postupně objevovány i svalové bílkoviny. Jako první byl ze svalu extrahován myosin a aktin. V průběhu času následovaly extrakce dalších svalových bílkovin. Díky nimž byl postupně odhalován již zmíněný mechanismus pohybu svalu. Je důležité podotknout, že velká část svalových bílkovin je v klinické praxi nápomocna při záchytu nemocí s různou etiologií. Nejvýznamnější je jistě troponin, který slouží ke včasné diagnóze infarktu myokardu, ale i myozin, který je specifickým ukazatelem při diagnostice familiární hypertrofické kardiomyopatie. V pozadí však nezůstávají ani ostatní svalové bílkoviny. I když i v dnešní době je velmi složité některé bílkoviny extrahovat ze svalu v čisté formě. A u některých není dosud zcela známa jejich funkce.

6 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ATPáza	adenosintrifosfatáza
ATP	adenosintrifosfát
ADP	adenosindifosfát
cTn	srdeční troponin
TnC	troponin C
TnI	troponin I
TnT	troponin T
CP	kreatinfosfát
DHPR	dihydropyridinový receptor
RYR	ryanodinový receptor
AIM	akutní infarkt myokardu

7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Alaninový cyklus. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 - 2014 [cit. 2014-06-14]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/alaninový_cyklus
- Autoimunitní onemocnění jater. In: Laboratoře agel [online]. 2011 [cit. 2014-08-18.] Dostupné z: <http://laboratore.agel.cz/klinicke-laboratore/immunologie-a-serologie/dokumenty-ke-stazeni/interpretacni-texty/autoimunitni-onemocneni-jater.pdf>
- BÁRANY, Michael. Biochemistry of muscle. *Department of Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 2002, march 2002 [cit. 2014-04-21]. Dostupné z: www.uic.edu/classes/phyb/phyb516/index.htm
- BEDNAŘÍK, Josef. *Nemoci kosterního svalstva*. Praha: Triton, 2001. ISBN 80-7254-187-0.
- BERG Jonathan S., et al. A Millennial Myosin Census. *Molecular biology of the cell*. 2001, č. 4. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmg/articles/PMC32266>
- Coriho cyklus. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001 - 2013 [cit. 2014-06-14] Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/corihovo_cyklus
- COSTA M., et al. Desmin: molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2004, č. 12. Dostupné z: www.Scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X200400120007
- DOMINGUEZ, Robert a Kenneth C. Holmes. Actin Structure and Function. *PubMed* [online]. 2011 [cit. 2014-06-28] DOI: 10.1146/annurev-biophys-042910-155359. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21314430>
- DONNER Kati. Complete genomic structure of the human nebulin gene and identification of alternatively spiced transcripts. 2004. Dostupné z: www.nature.com/ejhg/journal/v12/n9/abs/5201242a.html
- DUTTA, Shuchismita a David GOODSEL. Calmodulin. In: RCSB Protein Data Bank [online]. 2003 [cit. 2014-06-05]. Dostupné z: <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=44>
- DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada Publishing a.s., 2009. ISBN 80-247324-08.
- DYLEVSKÝ, Ivan. *Obecná kineziologie*. Praha: Grada Publishing a.s., 2007, s. 192. ISBN 978-80-247-6767-3
- ENDO, M. Calcium ion and troponin: Professor S. Ebashi's epoch-making achievement. *PubMed*. 2008, č. 7. DOI: 10.1016. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261972>
- FERNANDES J. Desmin loss makes micelazy. *The journal of experimental biology*. 2004. Dostupné z: www.jeb.biologists.org/content/207/1/8.full

- FLUSSEROVÁ, Štěpánka. Anatomie: úvod. In: *Medicina.ronie* [online]. 2012 [cit. 2014-04-11]. Dostupné z: <http://medicina.ronie.cz/c-145-anatomie-uvod.html>
- FLUSSEROVÁ, Štěpánka. Makroskopická stavba svalu. In: *Medicina.ronie* [online]. 2012 [cit. 2014-04-11]. Dostupné z: <http://medicina.ronie.cz/c-1349-makroskopicka-stavba-svalu.html>
- FONTANA,Josef,et al. Funkce buněk a lidského těla.Multimediální skripta LFUK [online].2013[cit.2014-06-01] dostupné z: <http://fbil.cz>
- FUCHSOVÁ, Jitka. Stavba svalů. In: *Střední zdravotnická a vyšší odborná škola zdravotní* [online]. 2009 [cit. 2014-03-07]. Dostupné z: http://www.szsmb.cz/admin/upload/sekce_materialy/OBECN%C3%81_STAVB_A_SVAL%C5%AE.pdf
- Genes MYH7. In: *Genetics home reference* [online]. 2013 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MYH7>
- GOKHIV David S.Tropomodulin isoforms regulate thin filament pointed-end capping and skeletal muscle physiology.2010.JCB č.1s.95-109.Dostupné z: jcb.rupress.org/content/189/1/95
- HAVLÍČKOVÁ, L., et al., *Fyziologie tělesné zátěže I: obecná část*. Praha: Karolinum, 1997. ISBN 80-7184-354-7.
- HOLEČEK,Milan.Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin.1.vyd.Praha:Grada Publishing a.s., 2006,s.288.ISBN 978-80-247-1562-9
- HORÁK,Jiří. Autoimunitní hepatitida.In:Postgraduální medicína[online]. 2001[cit.2014-08-08]. Dostupné z:<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgraduální-medicína/autoimunitni-hepatitida-140258>
- HOWARTH Jack W., et al. Structural Insight Into Unique Cardiac Myosin-Binding Protein-C Motif a Partially Folded Domain.2012.Dostupné z: www.jbc.org/content/287/11/8254.full
- JANČÍK, Jiří, Eva ZÁVODNÁ a Martina NOVOTNÁ. Fakulta sportovních studií MU. *Fyziologie tělesné zátěže: vybrané kapitoly* [online]. Brno: Masarykova Univerzita, 2006 [cit. 2014-04-11]. Dostupné z: <http://is.muni.cz/elportal/estud/fsps/js07/fyziology/texty/index.html>
- JANOTA, Tomáš. Vyšetřování srdečních troponinů a univerzální defekce akutního infarktu myokardu. *Medical tribune* [online]. 2011, č. 2 [cit. 2014-08-20]. Dostupné z:<http://www.tribune.cz/clanek/23137-vysetrovani-srdecnich-troponinu-a-univerzalni-defekce-akutniho-infarktu-myokardu>
- JEAME James, Jeffrey Robbins. Signaling and Myosin-Binding Protein-C. 2011.Dostupné z: www.jbc.org/content/286/12/9913.full
- JIN JP. Titin-thin filament interaction and role in muscle function.2000.MedBiol,481:319-33.Dostupné z:www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10987081
- JUNQUEIRA, L. Carlos. *Základy histologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 1997. ISBN 80-85787-37-7.

- KITTNAR, Otomar a Mikuláš MLČEK. *Atlas fyziologických regulací*. Praha: Grada Publishing a.s., 2009. ISBN 978-80-247-2722-6.
- KITTNAR, Otomar. et al. *Lékařská fyziologie*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2011, s. 800. ISBN 978-80-247-3068-4
- KODÍČEK, Milan. *Výkladový slovník biochemických pojmů* [online]. 2004 [cit. 2014-05-20]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-002_v1/hesla/myosin.html
- KONRÁDOVÁ, Václava, Jiří UHLÍK a Luděk VAJNĚR. *Funkční histologie*. 2. vyd. Praha: H&H, 2000. ISBN 80-86022-80-3.
- KOOLMAN, Jan, Klaus-Heinrich Röhm. *Barevný atlas biochemie*. 4.vyd. Praha: Grada Publishing, 2012, s.512. ISBN 978-80-247-2977-0
- KOSHLAND. The muscle proteins. *Encyclopedia britannica*. 2014, č. 1. Dostupné z: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/479680/protein/72556/The-muscle-proteins>
- KOSTYUKOVA Alla. Tropomodulin interactions regulate actin pointed and dynamic. 2008. Landes Bioscience and springer science. Dostupné z: www.landisbioscience.com/pdf/21Gunningkostyukova.pdf
- KRANS, Jacob L. The Sliding Filament Theory of Muscle Contraction. *Nature Education* [online]. 2010, č. 3 [cit. 2014-04-10]. Dostupné z: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/the-sliding-filament-theory-of-muscle-contraction-14567666>
- KUČERA, Tomáš. Kontraktilní proteiny. In: *Camelot* [online]. 2010 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://camelot.lf2.cuni.cz/~kucerato/prezentace/sval.pdf>
- LABEIT, S. Nebulin, a major player in muscle health and disease. *PubMed* [online]. 2010, č. 3 [cit. 2014-04-21]. DOI: 10.1096. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115852>
- LANGMEIER, Miloš, Otomar Kittnar, et al. *Základy lékařské fyziologie*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2009, s.320. ISBN 978-80-247-7024-6
- LINKE Wolfgang A. Sense and Stretchability: The role titin and titin associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. *Cardiovascular research*. 2007. s.637-648. Dostupné z: cardiovascrs.oxfordjournals.org/content/77/4/637.full
- LODISH Harvey, Arnold Berk, et al. *Molecular Cell Biology*. 4.vyd. New York. W.H.Freeman, 2000. ISBN:0-7167-3136-3.
- LÜLLMAN, Hein. Et al. *Farmakologie a toxikologie*. 15.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2009, s.725. ISBN 80-247-0836-1
- MARTONFALV Zsolt, et al. Low-force Transitions in Single Titin Molecules Reflect a Memory of Contractile History. *Journal of Cell science*. 2014
- MERKUROVÁ, Alena a Miroslav OREL. *Anatomie a fyziologie člověka: pro humanitní obory*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2008, s.304. ISBN 978-80-247-1521-6

- Muscle proteins. In: *Ohio state education* [online]. 2009 [cit. 2014-02-03]. Dostupné z: <http://class.fst.ohio-state.edu/FST822/lecturesab/Muscl.htm>
- PAULLIN D., et al. Desmin: a major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle. *Experimental cell research*. 2004, s. 1-7, č. 1. Dostupné z: www.ncbi.nlm.gov/pubmed/15501438
- PERRY, S.V. When was actin first extracted from muscle. In: *Journal of muscle research and cell motility* [online]. Kluwer Academic Publisher, 2003 [cit. 2014-04-21]. Dostupné z: <http://www.bioparadigma.spb.ru/files/Perry-2003-When.was.actin.first.extracted.from.muscle.pdf>
- SATELLIN, Arun a Shulin Li. Vimentin as a potential molecular target in cancer therapy or vimentin, an overview and its potential as a molecular target for cancer therapy. *PMC* [online]. 2011 [cit. 2014-06-29]. DOI: 10.1007/s00018-011-0735-1. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3162105>
- Sval. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-2014, 8.5.2014 [cit. 2014-04-11]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Sval>
- SVOBODOVÁ, Alena. Základy svalové kontrakce. In: *Bodybuilding* [online]. 1999 [cit. 2013-11-11]. Dostupné z: http://svajgl.sweb.cz/svobodova/svalova_kontrakce.htm
- Szent-Györgyi Andrew G. The early history of the biochemistry of muscle contraction. 2004. The Rockefeller University press. doi: 10.1085/jgp.200409091. dostupné z: jgp.rupress.org/content/123/6/631.full
- ŠTANCL, Marek. Biochemie: Biochemie svalů. In: *Informační systém masarykovy univerzity* [online]. 2013 [cit. 2014-05-10]. Dostupné z: is.muni.cz/el/1451/podzim2013/bp125/Bp1252_11.pdf?lang=en
- ŠVANDOVÁ, Iva. Mechanismus svalové kontrakce. [online]. 2012 [cit. 2013-12-03]. Dostupné z: www.natur.cuni.cz/fyziol/odd_neoru/kontrakce.ppt
- TEPLÁ, Milada. Metabolismus. Studium biochemie [online]. 2013 [cit. 2014-06-14]. Dostupné z: http://www.studiumbiochemie.cz/metabolismus_vztahy.html#4
- TRNKA Jan. Funkce buněk a lidského těla. 2013. Multimediální skripta. Dostupné z: fblt.cz
- TROJAN, Stanislav. Lékařská fyziologie. 4. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2003, s. 771. ISBN 80-247-0512-5
- Troponin. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-2014, 1.6.2014 [cit. 2014-06-29]. Dostupné z: en.wikipedia.org/wiki/Troponin
- WILHELM, Zdeněk., et al., *Stručný přehled fyziologie člověka: pro bakalářské studijní programy*. Brno: Masarykova Univerzita, 2002. ISBN 80-210-2837-8.
- WITT Christian C. Nebulin Regulates thin filament length contractility and Z-disk structure. 2006. *Molecular Biology*. Dostupné z: online.librera.wiley.com/doi/10.1038/sj.emboj.7601242/full
- YVES, Blanc a Dimanico UGO. History of the Study of Skeletal Muscle Function with Emphasis on Kinesiological Electromyography. *The Open*

Rehabilitation Journal. 2010, č. 3, s. 84-93. Dostupné z:
<http://benthamopen.com/torehj/articles/V003/SI0083TOREHJ/84TOREHJ.pdf>