

ЛЕКЦИЯ № 5

Тема. Биохимия мышечной ткани

План:

1. Функции мышц и принципы строения мышечного волокна
2. Строение саркомера (актин, миозин). Ферментативная активность
3. Механизм мышечного сокращения и регуляция мышечного сокращения
4. Изменения метаболизма при мышечной работе. Биохимические особенности сердечной мышцы

1. Функции мышц и принципы строения мышечного волокна

Мышечная ткань составляет 40 % от веса тела человека. Биохимические процессы, протекающие в мышцах, оказывают большое влияние на весь организм человека. Функция мышц – сократительная. Ни один искусственный механизм к этому не способен. Механическое движение, в котором химическая энергия превращается в механическую при постоянном давлении. Поперечно-полосатая мускулатура. Функциональная единица – *саркомер*.

Толстая нить. Состоит из молекул белка миозина. *Миозин* – крупный олигомерный белок, молекулярная масса 500 кДа, состоит из 6 субъединиц, попарно одинаковых.

Тяжелая цепь: на С-конце – спираль, на N-конце – глобула. При соединении двух тяжелых цепей С-концевыми участками образуется суперспираль. Две легкие цепи входят в состав глобулы (головки). Стержневой участок суперспирали имеет 2 отдела, где спирали оголены - эти места открыты для действия протеолитических ферментов и имеют повышенную подвижность.

2. Строение саркомера (актин, миозин)

Свойства миозина:

1. В физиологических условиях (оптимальные рН, температура, концентрации солей) молекулы миозина спонтанно взаимодействуют между

собой своими стержневыми участками ("конец в конец", "бок в бок") с помощью слабых типов связей. Взаимодействуют только стержни, головки остаются свободными.

2. Молекула миозина обладает ферментативной активностью (АТФ-азная активность: $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}$). Активные центры расположены на головках миозина.

Стадии ферментативной реакции:

1-я стадия – Сорбция субстрата.

В ходе этой стадии АТФ фиксируется на адсорбционном участке активного центра головки миозина.

2-я стадия – Гидролиз АТФ.

Происходит на каталитическом участке активного центра головки. Продукты гидролиза (АДФ и P) остаются фиксированными, а выделившаяся энергия аккумулируется в головке.

Примечание: чистый миозин *in vitro* обладает АТФ-азной активностью, но она очень низка.

3-я стадия Миозин способен взаимодействовать с актином тонких нитей. Присоединение актина к миозину увеличивает АТФазную активность миозина, в результате скорость гидролиза АТФ возрастает в 200 раз. Ускоряется именно 3-я стадия катализа. Освобождение продуктов реакции (АДФ и P) из активного центра головки миозина.

Примечание: чистый миозин обладает ферментативной активностью, но она очень низкая. Миозин своими головками способен взаимодействовать с актином (актин-сократительный белок), входящим в состав тонких нитей.

Присоединение актина к миозину мгновенно увеличивает АТФ-азную активность миозина (больше, чем в 200 раз). Актин является аллостерическим активатором миозина. Тонкие нити. В состав тонких нитей входят три белка: 1) сократительный белок актин; 2) регуляторный белок тропомиозин; 3) регуляторный белок тропонин. Актин - небольшой глобулярный белок, его молекулярная масса - 42 кДа. G актин представляет собой глобулу. В физиологических условиях его молекулы способны к спонтанной агрегации, образуя F-актин. В состав тонкой нити входят две F-

актиновые нити, образуется суперспираль (2 перекрученные нити). В области Z-линий актин прикрепляется к α -актинину.

Механизм мышечного сокращения:

1. Сродство комплекса "миозин-АТФ" к актину очень низкое.
2. Сродство комплекса "миозин-АДФ" к актину очень высокое.
3. Актин ускоряет отщепление АДФ и Ф от миозина и при этом происходит конформационная перестройка - поворот головки миозина.

1-я стадия – Фиксация АТФ на головке миозина.

2-я стадия – Гидролиз АТФ. Продукты гидролиза (АДФ и Ф) остаются фиксированными, а выделившаяся энергия аккумулируется в головке. Мышца готова к сокращению.

3-я стадия – Образование комплекса "актин-миозин". Он очень прочен. Может быть разрушен только при сорбции новой молекулы АТФ.

4-я стадия – Конформационные изменения молекулы миозина, в результате которых происходит поворот головки миозина. Освобождение продуктов реакции (АДФ и Ф) из активного центра головки миозина.

Головки миозина "работают" циклично, как плавники у рыбы или как весла у лодки, поэтому этот процесс называется "весельным механизмом" мышечного сокращения. Исследователь Дьерди впервые выделил чистые актин и миозин. *In vitro* были созданы необходимые физиологические условия, при которых наблюдалось спонтанное образование толстых и тонких нитей, затем был добавлен АТФ - в пробирке происходило мышечное сокращение.

3. Механизм мышечного сокращения и регуляция мышечного сокращения

Этапы механизма мышечного сокращения:

1. Мышечное сокращение начинается с нервного импульса. Под воздействием ацетилхолина развивается возбуждение клеточной мембраны и резко повышается ее проницаемость для Ca^{2+} .

2. Ca^{2+} поступает в цитоплазму мышечной клетки (саркоплазма) из депо - цистерн цитоплазматического ретикулула. Концентрация Ca^{2+} в саркоплазме мгновенно увеличивается в 100 раз (с 10^{-7}M до 10^{-5}M).

3. Кальций связывается с тропонином "С". Это приводит к конформационным изменениям молекулы тропонина, в результате устраняется пространственное препятствие в виде тропонина "I", в результате конформационных изменений тропонина "T" молекула тропомиозина оттягивается в сторону и открывает на поверхности актина миозин-связывающие центры. Далее мышечное сокращение идет по схеме.

Чтобы произошло расслабление мышцы, необходимы следующие условия:

1. Освобождение тропонина "С" от Ca^{2+} - для этого работает мембрано-связанный фермент Ca^{2+} -зависимая АТФаза. Этот фермент использует энергию гидролиза АТФ для переноса Ca^{2+} обратно в цистерны против градиента их концентраций. Накоплению ионов кальция в цистернах помогает белок кальсеквестрин. Кальсеквестрин – связывает Ca^{2+} в цистернах. Когда мышца готова к сокращению, концентрация Ca^{2+} в цистернах велика.. Не только процесс сокращения, но и процесс расслабления нуждается в АТФ, потому что если нет АТФ, то не работает Ca^{2+} -зависимая АТФаза. В этих условиях кальций связан с тропонином "С" - вся система находится в активном состоянии, нет распада актомиозинового комплекса - мышца постоянно находится в состоянии сокращения. Такая ситуация наблюдается после смерти человека в состоянии "трупного окоченения". Запасы АТФ в клетке значительны, но их хватает для обеспечения мышечной работы только в течение 0.1 секунды. Но в мышечной клетке идет очень быстрый ресинтез АТФ.

Особенность мышечной ткани - очень быстрые изменения концентрации АТФ (в 100 и более раз).

Источники энергии следующие:

1. Специальные реакции субстратного фосфорилирования.
2. Гликолиз, гликогенолиз.
3. Окислительное фосфорилирование.

Специальные реакции субстратного фосфорилирования

Участие специальных реакций субстратного фосфорилирования в обеспечении энергией мышечной клетки различна - это зависит от интенсивности, продолжительности, мощности и длительности мышечной работы.

1. Креатинфосфокиназная реакция. Это самый быстрый способ ресинтеза АТФ. Запасов креатинфосфата хватает для обеспечения мышечной работы в течение 20 с.

Максимально эффективен. Не требует присутствия кислорода, не дает побочных нежелательных продуктов, включается мгновенно. Его недостаток - малый резерв субстрата (хватает только на 20 с работы).

Обратная реакция может протекать в митохондриях с использованием АТФ, образовавшейся в процессе окислительного фосфорилирования. Мембрана митохондрий хорошо проницаема как для креатина, так и для креатин-фосфата, а креатинфосфокиназа есть и в саркоплазме, и в межмембранном пространстве митохондрий.

2. Миокиназная реакция. **(Протекает только в мышечной ткани!)**

$2\text{АДФ} \longrightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$. Реакция катализируется миокиназой (аденилаткиназой).

Главное значение этой реакции заключается в образовании АМФ - мощного аллостерического активатора ключевых ферментов гликолиза, гликогенолиза, ГДФ-пути.

3. Гликолиз, гликогенолиз. Не требуют присутствия кислорода (анаэробные процессы). Обладают большим резервом субстратов. Используется гликоген мышц (2 % от веса мышцы) и глюкоза крови, полученная из гликогена печени.

Недостатки следующие: 1. Небольшая эффективность: 3АТФ на один глюкозный остаток гликогена. 2. Накопление недоокисленных продуктов (лактат). 3. Гликолиз начинается не сразу - только через 10-15 с после начала мышечной работы. 4. Окислительное фосфорилирование.

Преимущества:

1. Это наиболее энергетически выгодный процесс - синтезируется 38 молекул АТФ при окислении одной молекулы глюкозы.

2. Имеет самый большой резерв субстратов: может использоваться глюкоза, гликоген, глицерин, кетоновые тела.
3. Продукты распада (CO_2 и H_2O) практически безвредны.

Недостаток: требует повышенных количеств кислорода.

Важную роль в обеспечении мышечной клетки кислородом играет миоглобин, у которого сродство к кислороду больше, чем у гемоглобина: при парциальном давлении кислорода, равном 30 мм.рт.ст., миоглобин насыщается кислородом на 100 %, а гемоглобин - всего на 30 %. Поэтому миоглобин эффективно отнимает у гемоглобин доставляемый им кислород.

Регуляция мышечного сокращения.

Тропомиозин – фибриллярный белок, молекулярная масса - 70 кДа. Имеет вид α -спирали. В тонкой нити на 1 молекулу тропомиозина приходится 7 молекул G-актина. Располагается тропомиозин в желобке между двумя спиралями G-актина. Соединяется тропомиозин "конец в конец", цепочка непрерывная. Молекула тропомиозина закрывает активные центры связывания актина на поверхности глобул актина.

Тропонин – глобулярный белок, молекулярная масса 80 кДа, имеет 3 субъединицы: тропонин "Т", тропонин "С" и тропонин "I". Располагается на тропомиозине с равными промежутками, длина которых равна длине молекулы тропомиозина. Тропонин Т (ТнТ) - отвечает за связывание тропонина с тропомиозином, через тропонин "Т" конформационные изменения тропонина передаются на тропомиозин. Тропонин С (ТнС) - Ca^{2+} -связывающая субъединица, содержит 4 участка для связывания кальция, по строению похожа на белок кальмодулин. Тропонин I (ТнI) - ингибиторная субъединица - это ненастоящий ингибитор - он только лишь создает пространственное препятствие, мешающее взаимодействию актина и миозина в момент, когда тропонин "С" не связан с Ca^{2+} .

4.Изменения метаболизма при мышечной работе. Биохимические особенности сердечной мышцы

Уменьшение концентрации АТФ смещает равновесие креатинфосфокиназной реакции вправо: используется креатинфосфат. Далее

включается гликолиз, так системе окислительного фосфорилирования необходима 1 мин для запуска. Это пусковая фаза мышечной работы.

Дальше изменения метаболизма зависят от интенсивности мышечной работы: а) если мышечная работа длительная и небольшой интенсивности, то в дальнейшем клетка получает энергию путем окислительного фосфорилирования - это работа в "аэробной зоне"; б) если мышечная работа субмаксимальной интенсивности, то - дополнительно к окислительному фосфорилированию включается гликолиз - это наиболее тяжелая мышечная работа - возникает "кислородная задолженность", это - работа "в смешанной зоне"; в) если мышечная работа максимальной интенсивности, но непродолжительная, то механизм окислительного фосфорилирования не успевает включиться. Работа идет исключительно за счет гликолиза. После окончания максимальной нагрузки лактат поступает из крови в печень, где идут реакции глюконеогенеза, или лактат превращается в пируват, который дальше окисляется в митохондриях (ГДФ-путь). Для окисления пирувата нужен кислород, поэтому после мышечной работы максимальной и субмаксимальной интенсивности потребление кислорода мышечными клетками повышено - возвращается кислородная задолженность (долг).

Таким образом, энергетическое обеспечение разных видов мышечной работы различно. Поэтому существует специализация мышц, причем обеспечение энергией у разных мышечных клеток принципиально различается: есть "красные" мышцы и "белые" мышцы. Красные мышцы - "медленные" оксидативные мышцы. Они имеют хорошее кровоснабжение, много митохондрий, высокая активность ферментов окислительного фосфорилирования. Предназначены для работы в аэробном режиме.

Например, такие мышцы служат для поддержания тела в определенном положении (позы, осанка). Белые мышцы - "быстрые", гликолитические. В них много гликогена, у них слабое кровоснабжение, высока активность ферментов гликолиза, креатинфосфокиназы, миокиназы. Они обеспечивают работу максимальной мощности, но кратковременную.

У человека нет специализированных мышц, но есть специализированные волокна: в мышцах-разгибателях больше "белых" волокон, в мышцах спины больше "красных" волокон. Существует наследственная предрасположенность к мышечной работе - у одних людей больше "быстрых" мышечных волокон - им рекомендуется заниматься теми видами спорта, где мышечная работа максимальной интенсивности, но кратковременная (тяжелая атлетика, бег на короткие дистанции и тому

подобное). Люди, в мышцах которых больше "красных" ("медленных") мышечных волокон, наибольших успехов добиваются в тех видах спорта, где необходима длительная мышечная работа средней интенсивности, например, марафонский бег (дистанция 40 км).

Для определения пригодности человека к определенному типу мышечных нагрузок используется пункционная биопсия мышц. В результате скоростных тренировок (*bodybuilding*) утолщаются миофибриллы, кровоснабжение возрастает, но непропорционально увеличению массы мышечных волокон, количество актина и миозина возрастает, увеличивается активность ферментов гликолиза и креатинфосфокиназы. Более полезны для организма тренировки "на выносливость". При этом мышечная масса не увеличивается, но увеличивается количество миоглобина, митохондрий и активность ферментов ГБФ-пути.