

Молекулярная біялогія руху

А. А. Чиркин, прафесар кафедры хіміі і естэвеннаадукацыйнага адукацыі факультэта хіміка-біялагічных і геаграфічных навук Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя П. М. Машэрава, дактар біялагічных навук, прафесар

Анотацыя. В статье изложены современные представления о поддержке структуры клеток, обеспечении внутриклеточного транспорта и биосигналинга, процессов сократимости и подвижности и пространственной организации клетки.

В 1979 году издательством «Просвещение» (Москва) была издана предназначенная для учителей книга А. С. Трошина и В. П. Трошина «Физиология клетки» (http://proznania.ru/books.php/?page_id=1173). В шестой главе «Двигательная функция клеток» были представлены современные представления на тот период о важнейшем признаке живой материи — движении на примерах течения цитоплазмы, амёбовидного движения, мерцательного движения, сокращения мышечных волокон. Завершая эту главу, авторы сформулировали следующее предположение: «Очевидно лишь, что для всех форм движения общий принцип является единственным и основывается он на взаимодействии сократительного белка с АТФ, но реализуется он в каждом конкретном случае, вероятно, по-разному: либо как скольжение протофибрилл относительно друг друга, либо как сокращение

самих протофибрилл вследствие изменения конформации (например, спирализации), или в результате удаления отдельных субъединиц».

Целью статьи является изложение современных взглядов на движение с позиций молекулярной биологии.

В настоящее время известны три семейства моторных белков: миозины, которые движутся вдоль микрофиламентов, а также кинезины и динеины, которые движутся вдоль микротрубочек. Эти белковые моторы способны конвертировать химическую энергию АТФ в механическую энергию, которая используется для перемещения структур, присоединённых к моторам. Энергия реализуется за счёт конформационных изменений моторных белков, сопряжённых с фосфорилированием-дефосфорилированием макроэргических нуклеотидов.

Движение за счёт работы мышц

Скелетная мышца состоит из пучков параллельно упакованных мышечных клеток, или волокон (диаметр 50–100 мкм). Каждое волокно — это одна многоядерная клетка, у которой ядра располагаются снаружи, а всё тело заполнено миофибриллами (диаметр 1 мкм). Миофибриллы состоят из сегментов — саркомеров, которые разделены Z-дисками. Удивительно, что поперечную исчерченность мышечных волокон, обусловленную регулярным повтором саркомеров, увидел впервые в 1674 году ван Левенгук, используя свой самодельный микроскоп. Поперечнополосатая мышца связана с костью сухожилиями, содержащими коллаген. Молекула коллагена представляет собой правозакрученную спираль из трёх левых α -цепей. Такое образование известно под названием тропоколлаген.

Один виток спирали α -цепи содержит три аминокислотных остатка. Молекулярная масса коллагена около 300 кДа, длина 300 нм, толщина 1,5 нм. Для первичной структуры белка характерно высокое содержание глицина, низкое содержание серосодержащих аминокислот и отсутствие триптофана. Коллаген относится к тем немногим белкам животного происхождения, которые содержат остатки нестандартных аминокислот: около 21 % от общего числа остатков приходится на 3-гидроксипролин, 4-гидроксипролин и 5-гидроксипролин. Эти аминокислоты определяют прочность коллагена. Для их синтеза необходим витамин С (аскорбиновая кислота).

Строение поперечнополосатых мышц представлено на рисунке 1.

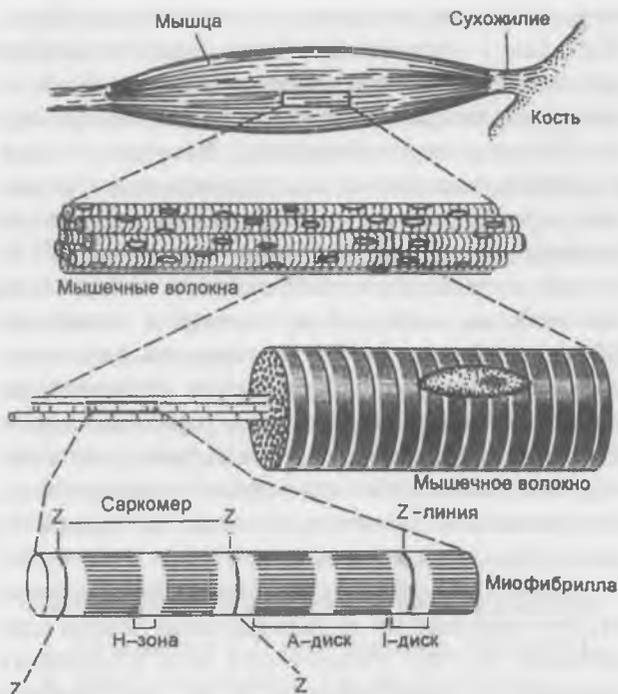


Рисунок 1 — Уровни организации мышечной ткани: мышца — мышечное волокно — миофибрилла — саркомеры

Характеристика белков саркомера:

1. Толстые нити, имеющие диаметр 15 нм, состоят главным образом из молекул миозина.

2. Тонкие нити имеют диаметр 9 нм. Они содержат белки трёх типов: актин, тропомиозин и тропониновый комплекс.

3. Если посмотреть на поперечный срез саркомера в области, где соседствуют толстые и тонкие нити (тёмный участок полосы А), то можно увидеть, что толстая нить окружена шестью тонкими нитями.

4. Толстые и тонкие нити взаимодействуют друг с другом с помощью поперечных мостиков длиной около 13 нм — головки миозина.

5. При сокращении мышцы её длина укорачивается на одну треть.

Строение саркомера и основные белки представлены на рисунке 2.

Миозин составляет 55 % от общего количества мышечных белков. Из него состоят толстые нити (филаменты) миофибрилл. Молекулярная масса этого белка — около 470 кДа. В молекуле миозина различают длинную фибриллярную часть и глобулярные структуры (головки). Основной функцией фибриллярной части молекулы миозина является способность образовывать хорошо упорядоченные пучки миозиновых филаментов или толстые протофибриллы с выступающими в разные стороны головками.

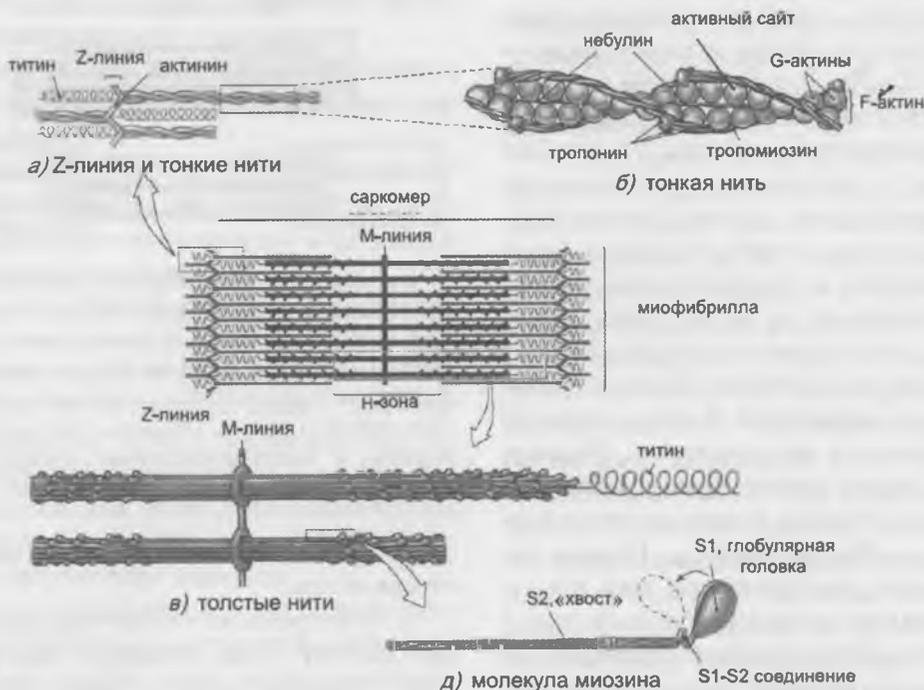


Рисунок 2 — Топография основных белков саркомера. Показана упаковка основных мышечных белков в тонкие (а, б) и толстые (в, д) нити. Число миозиновых молекул в ярусе толстой нити может меняться в зависимости от вида, в мышцах высших позвоночных оно равно трём [2]

На головках молекулы миозина расположены активный центр АТФ-азы и актин-связывающий центр, поэтому они обеспечивают гидролиз АТФ и взаимодействие с актиновыми филаментами.

Основным белком тонких нитей является актин. Актин имеет центры связывания с миозином. Он бывает в двух формах: глобулярный G-актин (м. м. 43 кДа) и фибриллярный — F-актин. F-актин образуется при полимеризации G-актина; это двухцепочечная спираль из мономеров G-актина. Тропомиозин — двухцепочечная палочковидная молекула (м. м. 70 кДа). Располагается в желобке между цепями F-актина и в покое закрывает места связывания с головками миозина. Тропонин (м. м. 76 кДа) состоит из трёх субъединиц, взаимодействие Ca^{2+} с которыми открывает места связывания головок миозина с мономерами F-актина. Тропонин является регуляторным белком актиновой нити. Он состоит из трёх субъединиц: ТнТ, ТнI и ТнС. Тропонин Т (ТнТ) обеспечивает связывание этих белков с тропомиозином. Тропонин I (ТнI) блокирует (ингибирует) взаимодействие актина с миозином. Тропонин С (ТнС) — это кальций-связывающий белок, структура и функции которого подобны широко распространённому в природе белку кальмодулину. Тропонин С, как и кальмодулин, связывает четыре иона кальция на молекулу белка и имеет молекулярную массу 17 кДа. В присутствии кальция изменяется конформация тропонина С, что приводит к изменению положения Тн по отношению к актину, в результате чего открывается центр взаимодействия актина с миозином.

Кроме этих белков, участвующих в механизмах сокращения и расслабления мышц, следует остановиться на двух очень крупных белках, аккомпанирующих актин-миозиновому взаимодействию. *Титин* — самый большой из известных белков, состоит из 34 350 различных аминокислот. Молекулярная масса белка равна приблизительно 3000 кДа. Эмпирическая формула этого белка — $C_{132983}H_{211861}N_{36149}O_{40883}S_{693}$. Период полураспада (время, требующееся для исчезновения половины содержащегося белка в клетке после его синтеза) равен примерно 30 часам. Титин — это большой белок поперечно-полосатых мышц, который связывает Z-диск и M-линию саркомера, одиночная молекула титина тянется вдоль половины его длины. Титин служит матрицей для правильной

сборки белков, входящих в состав саркомера. *Небулин* — гигантский белок с молекулярной массой 600–900 кДа, ассоциирован с тонкими актиновыми филаментами (связывает примерно 200 мономеров F-актина). Регулирует длину актиновых нитей, а, следовательно, и размер саркомеров. Регулирует актин-миозиновое взаимодействие путём ингибирования АТФ-азной активности. Состоит из множества мономеров, каждый из которых содержит 35 аминокислот. Может связывать кальмодулин, тропомиозин и тропонин. Наличие гигантских белков с достаточно коротким периодом обновления в структуре саркомеров необходимо учитывать в тренировочном процессе, направленном на оптимизацию деятельности поперечнополосатых мышц.

Гипотеза скользящих нитей подразумевает, что сокращение и расслабление мышц происходит за счёт укорочения или удлинения саркомеров миофибрилл: т. е. скольжения тонких нитей относительно толстых филаментов (рис. 3).



Рисунок 3 — Саркомер в состоянии покоя, сокращения и растяжения. Видно, что при изменении длины саркомера длина А-зоны (зоны толстых нитей) остаётся постоянной, а меняется только длина непокрытой с миозином части актиновых нитей (I-зоны). Область, где находятся и нити актина, и части миозиновых нитей, содержащие головки, называется зоной перекрытия [2]

Механизм мышечного сокращения включает два этапа:

1. Электрохимические процессы в последовательности: кора головного мозга → мотонейроны спинного мозга → двигательные нервы.

2. Вызванные Ca^{2+} химические процессы связывания миозина с актином → передвижение тонкой нити за счёт поворота головки миозина толстой нити.

При сокращении мышц функционируют нейромоторные единицы:

1. Сокращение мышц происходит под воздействием нервных импульсов, которые активируют нервные клетки спинного мозга — мотонейроны, ответвления которых — аксоны — подведены к мышце.

2. Каждый мотонейрон управляет группой мышечных клеток. Такие группы получили название *нейромоторные единицы*, благодаря которым человек может задействовать в работе часть мышцы. Поэтому мы можем сознательно контролировать скорость и силу сокращения мышц.

Механизм мышечного сокращения включает процессы электрохимического и хемомеханического преобразования.

А. Электрохимическое преобразование:

1. Генерация ПД (потенциала действия).
2. Распространение ПД по Т-системе.
3. Электрическая стимуляция зоны контакта Т-системы и саркоплазматического ретикулума, активация ферментов, образование инозитолтрифосфата, повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} .

Б. Хемомеханическое преобразование:

4. Взаимодействие ионов Ca^{2+} с тропонином, освобождение активных центров на актиновых филаментах.
5. Взаимодействие миозиновой головки с актином, вращение головки и развитие эластической тяги.
6. Скольжение нитей актина и миозина относительно друг друга, уменьшение размера саркомера, развитие напряжения или укорочение мышечного волокна.

Рассмотрим рабочий цикл актин-миозинового комплекса (рис. 4).

1. В расслабленной мышце миозиновая головка отделена от актиновой цепи. При связывании молекулы АТФ с миозином его головка остаётся отсоединённой от актина-1.

2. Затем молекула АТФ расщепляется на АДФ и Фн, которые остаются прочно связанными с каталитическим центром.

3, 4. Вслед за гидролизом АТФ головка миозина присоединяется к актиновой нити: сначала образуется слабая связь, затем возникает более прочная связь.

4→5. Прочное связывание головки миозина с актином приводит к высвобождению фосфата Фн из активного центра.

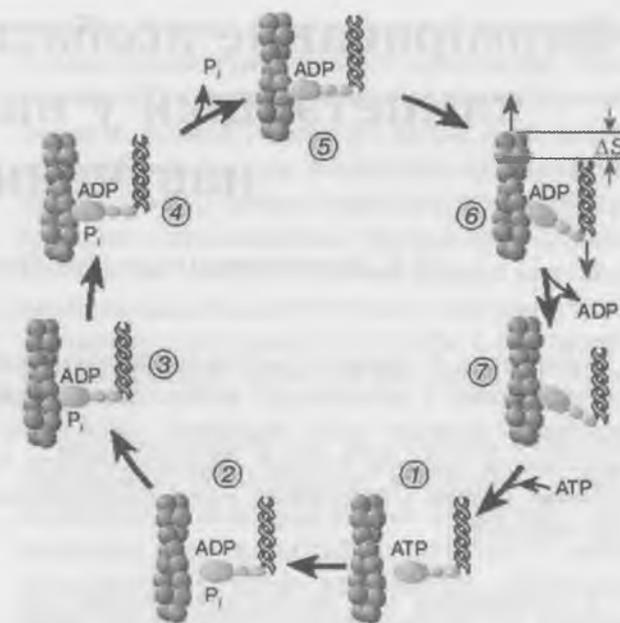


Рисунок 4 — Рабочий цикл актин-миозинового комплекса (Wikipedia)

5→6. Изменения, происходящие в каталитическом центре после диссоциации Фн, вызывают усиление связи миозина с актином и появление силы, вызывающей поворот головки в сторону хвоста. В результате хвост миозина смещается вдоль нити актина, и длина саркомера уменьшается.

7→1. После этого молекула АДФ высвобождается из каталитического центра, что приводит к отсоединению головки миозина от актина и завершению цикла структурных преобразований.

В результате многократно повторяющихся циклов гидролиза АТФ возникает направленное скольжение нитей миозина и актина друг относительно друга. Сокращение мышечных волокон обеспечивается за счёт кооперативной работы большого количества молекул миозина, собранных в толстые нити. Движение пучка молекул миозина вдоль нити актина можно сравнить с перетаскиванием бревна работниками, из которых лишь небольшая часть тружеников (10–15 %) опирается ногами на землю. Подобно головкам миозина, работники периодически меняются ролями, однако в каждый момент времени активно работает лишь небольшая часть тружеников. В этом суть молекулярно-биологического механизма тренировочного процесса: синхронизировать сокращения как можно большего количества саркомеров.

(Продолжение следует.)