

Bp1252 Biochemie

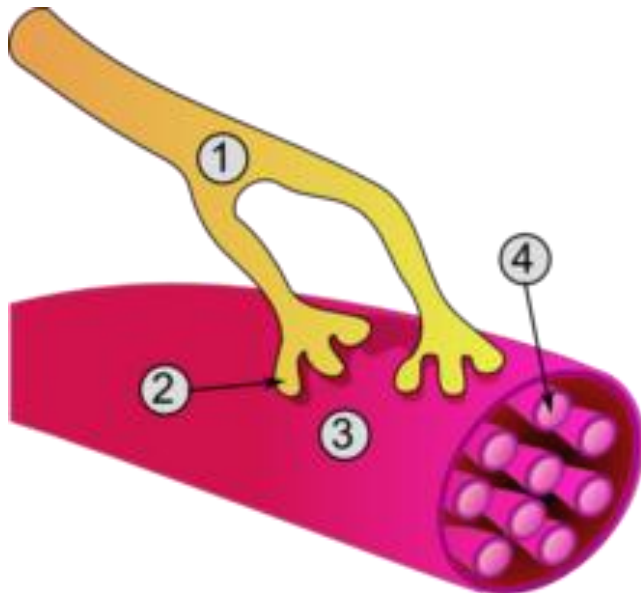
#11 Biochemie svalů

Úvod

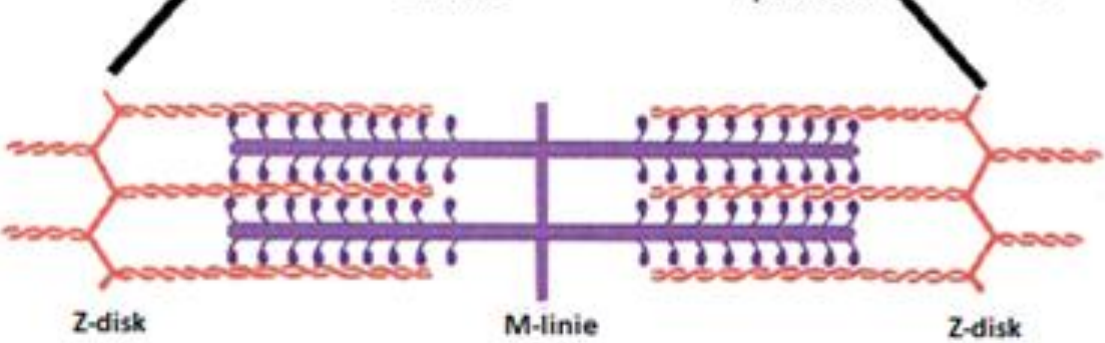
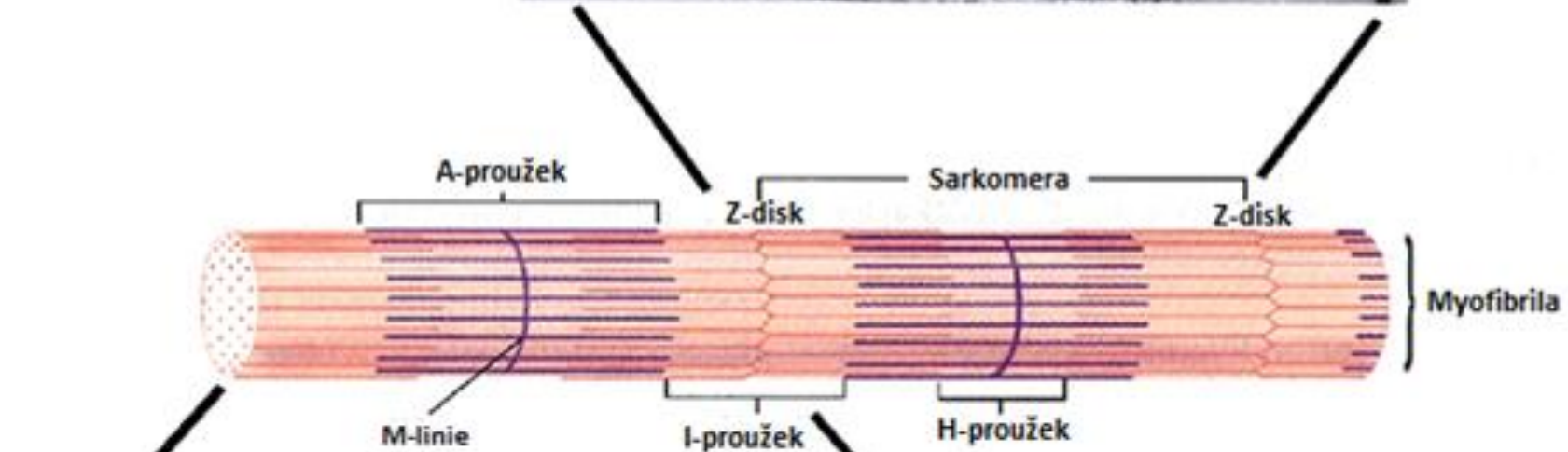
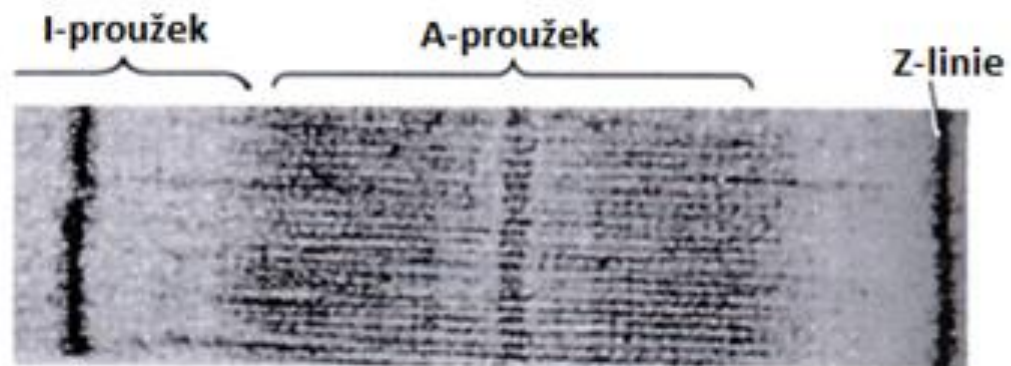
- Charakteristickou funkční vlastností svalu je schopnost kontrakce a relaxace
- Kontrakce následuje po excitaci vzrušivé buněčné membrány – je přímou přeměnou chemické energie na mechanickou a projevuje se zkrácením svalu.
- Excitace je spojena se vznikem šířícího se akčního potenciálu.
- Vznik a šíření akčního potenciálu je důsledkem přesunu iontů

Svalové vlákno

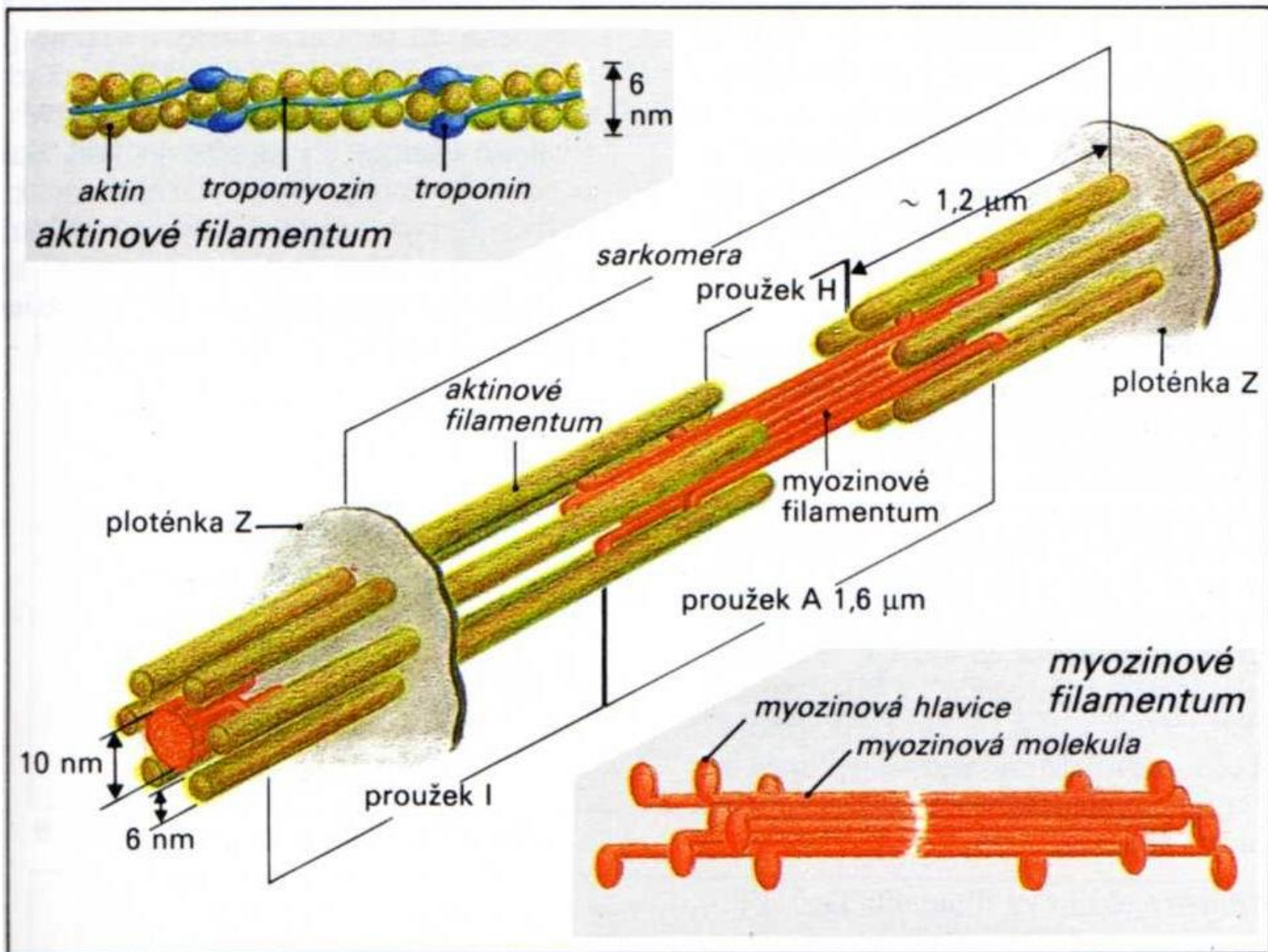
- Svalové vlákno – mnohojaderná, až 0,5 m dlouhá buňka obklopená buněčnou membránou, tzv. sarkolemou.



- 1 – nervové vlákno
- 2 – připojení na sval
- 3 – svalové vlákno
- 4 – myofibrila (vlákno uložené v cytoplasmě svalového vlákna)

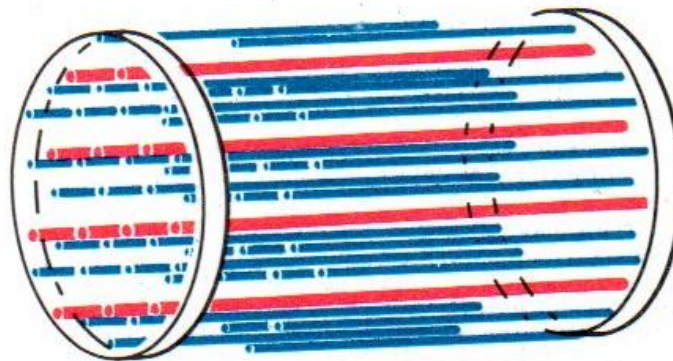
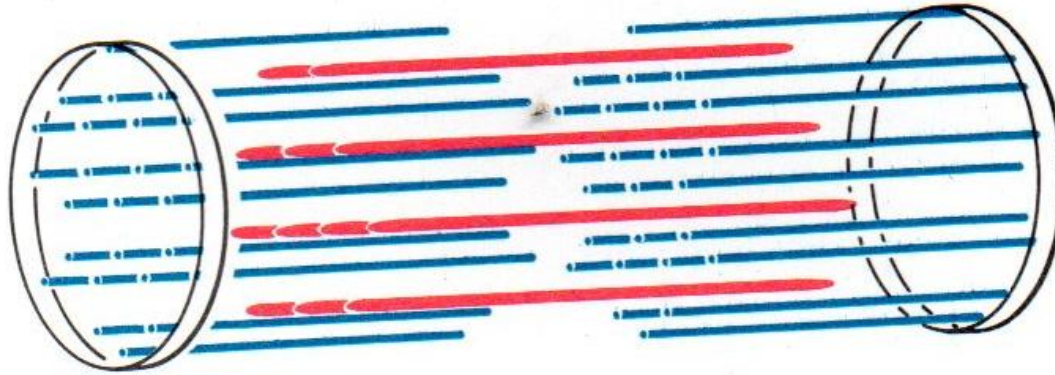


- **Sarkomera** – funkční jednotka svalového vlákna, na obou koncích ohraničená **Z-disky (Z-linie)**.
- Ve struktuře Z-disků jsou kolmo ukotveny **tenká aktinová filamenta**.
- Středem sarkomery jsou paralelně s osou buňky a aktinovými filamenty umístěna **silná myozinová filamenta**.
- Jejich středy jsou napříč spojeny bílkovinou – **M-linie**



B. Sarkomera

Model klouzajících filament

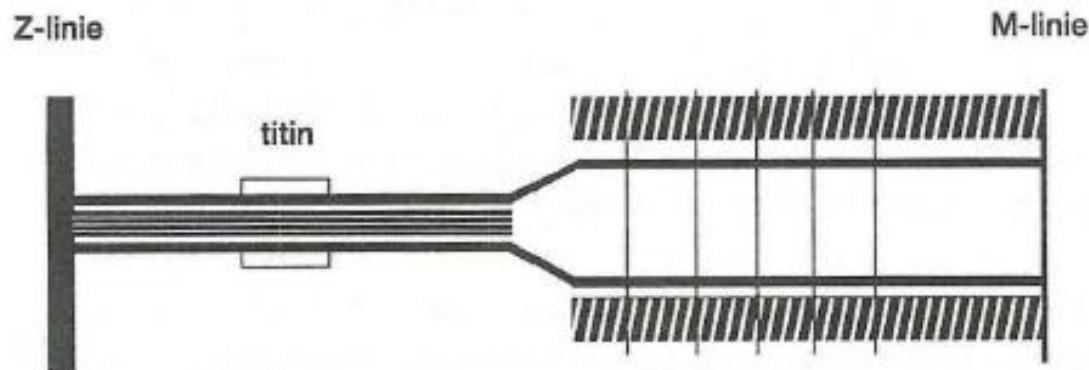


Bílkoviny svalu - Titin

- **Titin** – třetí systém filament ve struktuře sarkomery

Molekuly titinu sahají od Z-disku až k M-linii a propojují tak sarkomeru po celé její délce.

Význam při klidové tenzi, udržuje délku sarkomery (má funkci jakési „molekulární pružiny“).



Bílkoviny svalu - Aktin

Monomer aktinu (G-aktin) obsahuje čtyři domény obklopující vázanou molekulu ATP nebo ADP. Spontánně polymeruje v přítomnosti Mg^{2+} a KCl na za vzniku F-aktinu. Polymerní F-aktin vytváří helikální strukturu (dvojitou šroubovici).



G-aktin

Bílkoviny svalu - Tropomyosin

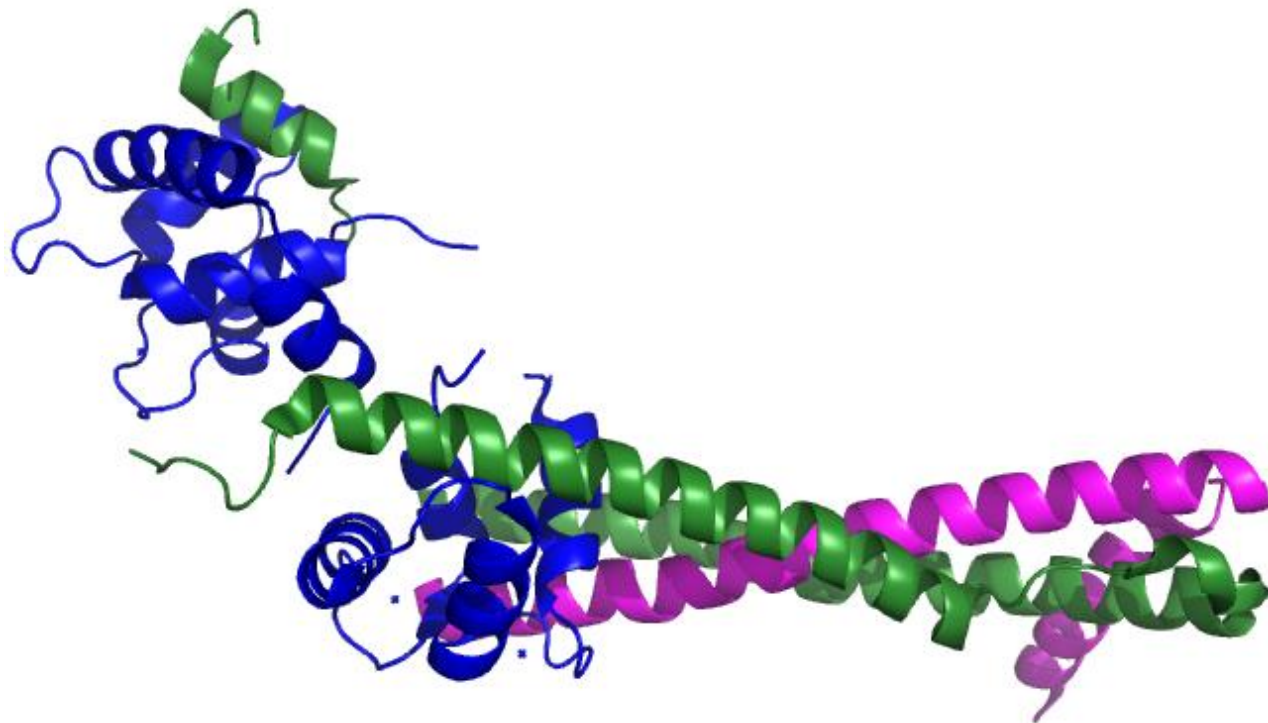
- Stabilizace a šíření konformačních změn F-aktinu
- Ke každé molekule tropomyosinu se váže jedna molekula troponinu

Bílkoviny svalu - Troponin a jeho podjednotky

Troponin C – zde se vážou Ca^{2+} ionty

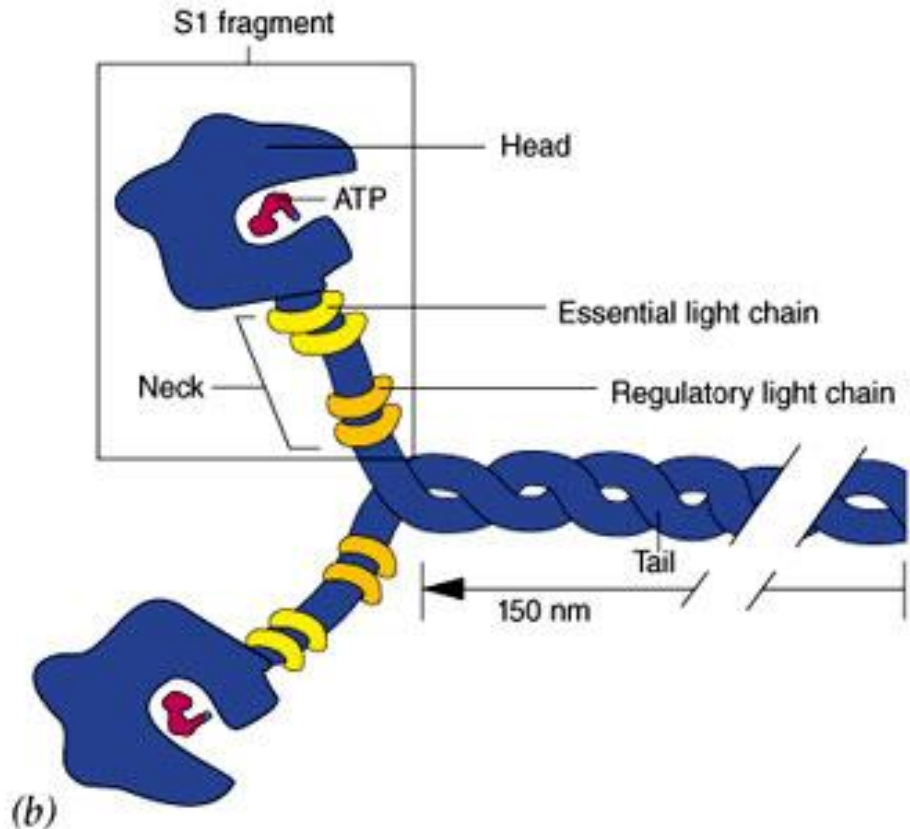
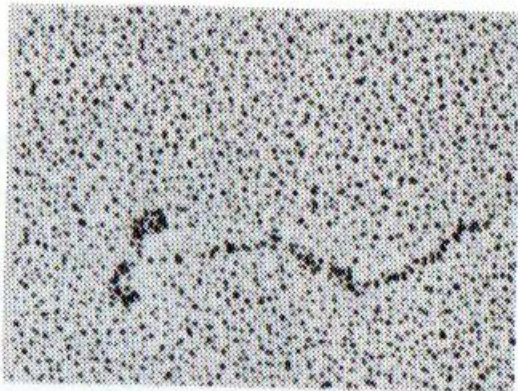
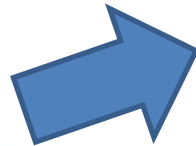
Troponin I – v klidu inhibuje tvorbu můstků mezi aktinem a myozinem. Tento blokuující účinek je odstraněn přítomností Ca^{2+}

Troponin T - spojení troponinu s tropomyosinem



Bílkoviny svalu - Myosin

- Globulární hlavice s ATPasovou aktivitou.
- Dlouhá stopka
- Interakce s aktinem prostřednictvím hlavice.



Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Svalová kontrakce

- Signálem pro vznik akčního potenciálu na **sarkolemě** (povrchová membrána svalových vláken) je uvolnění acetylcholinu na nervosvalové ploténce (ta je tvořena axonem míšního nervu a sarkolemou).
- Aktivací acetylcholinových receptorů, které řídí přímo kanály pro Na^+ , vznikne místo depolarizace.
- Akční potenciál se rychle šíří na celou povrchovou membránu a vyvolá masivní uvolnění Ca^{2+} z tubulů a cisteren endoplazmatického retikula.

Svalová kontrakce

- V membránovém systému endoplazmatického retikula sval. buňky je ATPasový systém, který účinně pumpuje Ca^{2+} do tubulů a cisteren (2 ionty Ca^{2+} na rozštěpení 1 molekuly ATP).
- Vápníková pumpa tvoří až 80% bílkovin membrány endoplazmatického retikula.
- Činnost Ca^{2+} pumpy závisí na přítomnosti Mg^{2+} (antiport 1 iontu Mg^{2+} proti 2 iontům Ca^{2+}).
- Po depolarizaci povrchové membrány svalové buňky dochází tímto způsobem ke zvýšení hladiny Ca^{2+} v cytosolu, mění se hladina Mg^{2+} .

Svalová kontrakce

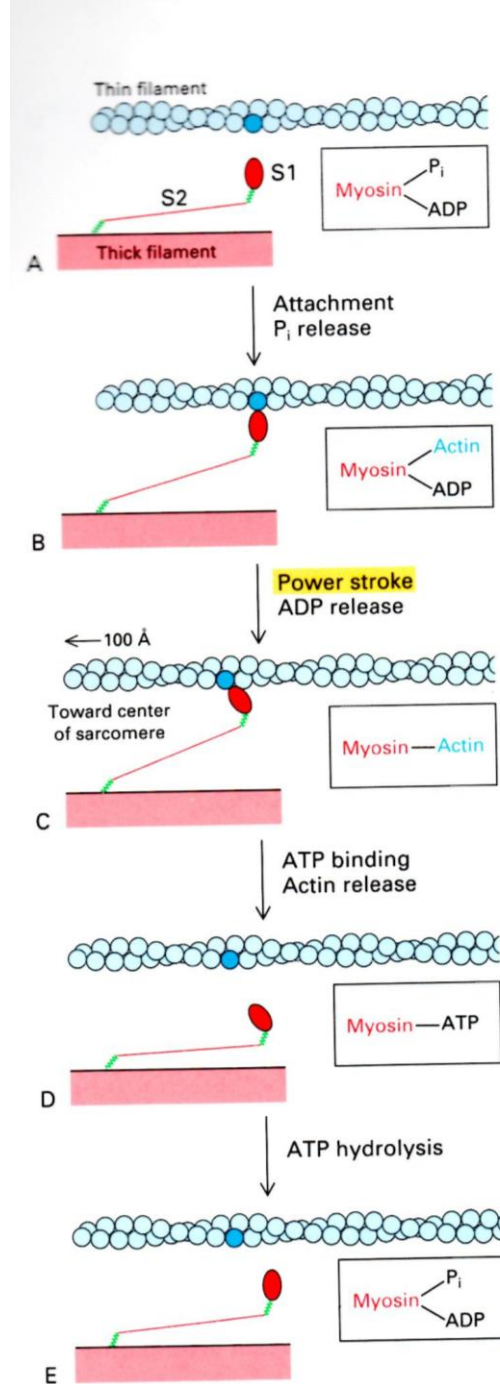
- ATP je vázáno v hlavě myosinu a je zde štěpen na ADP a P_i . Myosin tím získává schopnost vázat se na aktin.
- Depolarizace membrány $\rightarrow \uparrow Ca^{2+}$ a Mg^{2+} v cytosolu, změní se konformace troponinu \rightarrow zasunutí vláken tropomyozinu hlouběji do štěrbiny ve vláknu aktinu.
- Změna polohy tropomyosinu zpřístupní vazebná místa na aktinu pro vlákna myosinu.

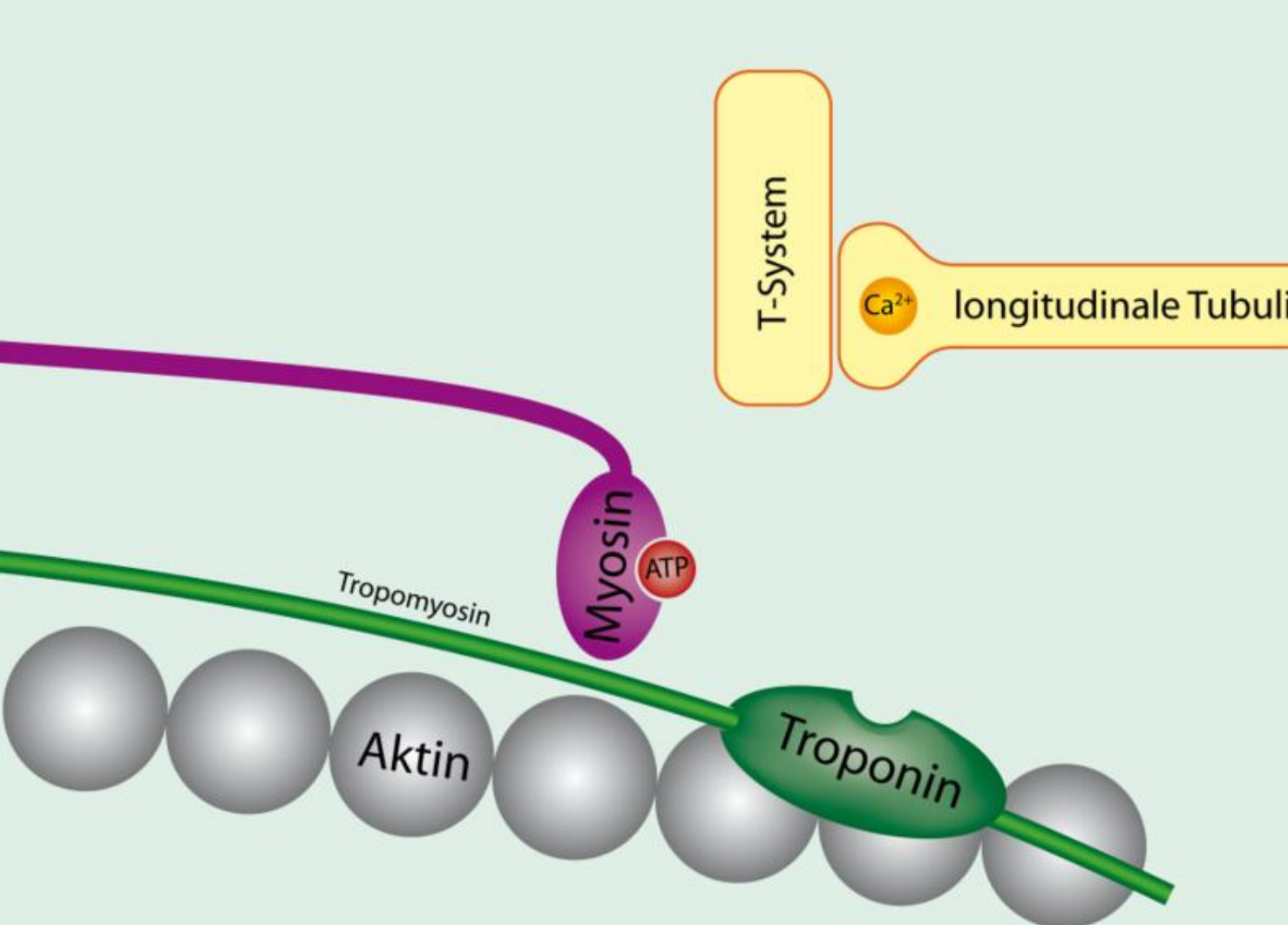
Svalová kontrakce

- Hlava myosinu se naváže na aktin; dochází k uvolnění ADP a P_i ; vzniká tzv. rigorový komplex.
- Hlava přitáhne aktinové filamentum.
- Navázáním další molekuly ATP ztratí hlava schopnost vázat se k aktinu a uvolní se.
- Hydrolýzou nově navázaného ATP ji však znovu získá a pokud jsou stále přítomny Ca^{2+} ionty, celý proces se opakuje.
- Při poklesu koncentrace Ca^{2+} iontů je interakce myosinové hlavy s aktinem znemožněna a nastává relaxace.
- **Rigor mortis** – nastává po vyčerpání zásob ATP a uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula asi za 3-6 hodin po zástavě dodávky O_2 .

Svalová kontrakce

- předpokládaný mechanismus



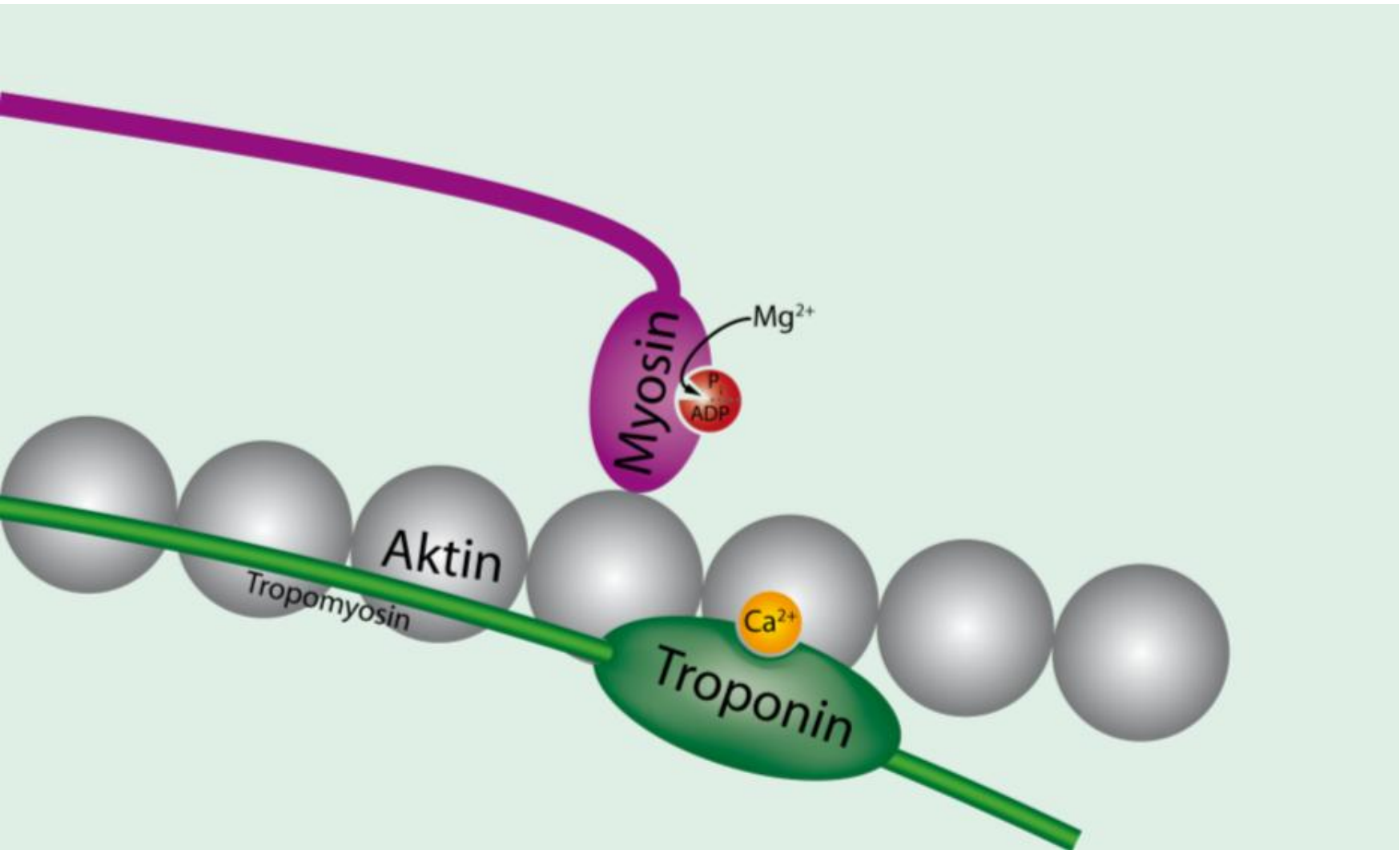


Tropomyosin a troponin vázané na aktin.

Vysvětlivky k obrázku:

T-System = vchlípenina sarkolemy, tzv. transverzální tubulus.

Longitinale Tubuli = longitudinalní tubuly sarkoplazmatického retikula, které obklopují myofibrily po celé její délce.

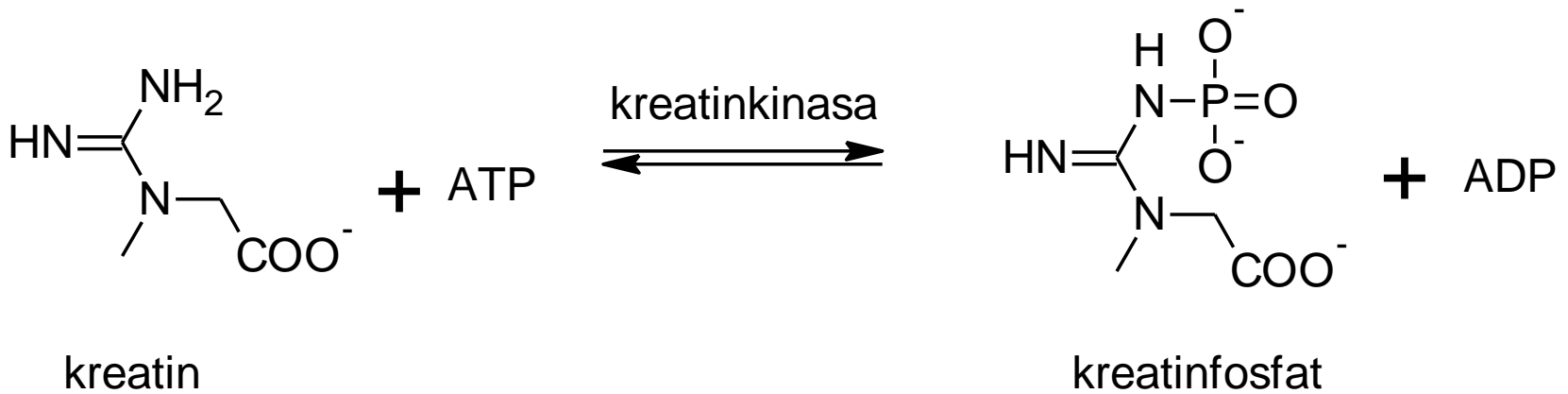


Troponin váže Ca^{2+} , mění se konformace troponinu a také tropomyosinu a může se navázat myosin.

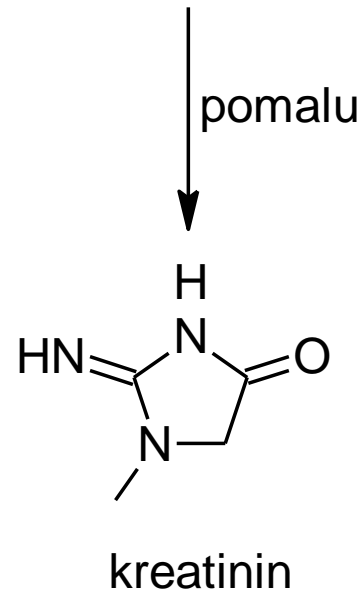
Energetická činnost svalu

- Zdrojem bezprostřední energie pro sval je ATP z oxidativní fosforylace.
- Krátkodobé vysoké výkony (asi do 40 s) jsou možné také anaerobně (glykolýza).
- Zásoba ATP ve svalu je poměrně malá, může být doplněna reakcí ADP s kreatinfosfátem, který je při tom defosforylován. Jeho zásoba je ovšem malá.

Kreatin fosfát – syntéza a degradace



Kreatin se tvoří z glycinu a argininu.
Nestálý kreatin fosfát zvolna degraduje
na kreatinin, který se uvolňuje ze svalu
do krevní plazmy a poté do moči.



- Při práci je kreatinfosfát doplňován ze $\frac{3}{4}$ odbouráním mastných kyselin z krve.
- Při krátkodobých vysokých výkonech (sprint) je naopak důležitým zdrojem glukosa.
- Až při extrémních nárocích na sval je využíván glykogen.

Hladká svalovina

- V hladké svalovině jsou obvyklá kontraktilní vlákna aktin a myozin, ale **nejsou** zcela totožné s aktinem a myosinem příčně pruhované svaloviny.
- V hladké svalovině je velmi nízký obsah **troponinu C**, jeho funkci zde nahrazuje **kalmodulin**.
- Interakce aktinu a myosinu je řízena působením komplexu kalmodulin- Ca^{2+} na kinasu myosinu. Ta katalyzuje fosforylaci hlavy myosinu a aktivuje se tak možnost vzniku komplexu aktin-myosin.

Kalmodulin

- Protein sloužící jako senzor vápníku
- Mění konformaci po navázání Ca^{2+}
- Komplex kalmodulin – Ca^{2+} aktivuje kinasy, které fosforylují řetězce myosinu, což poté umožňuje interakci hlav myosinu s aktinem.

Hladká svalovina

- Při poklesu koncentrace Ca^{2+} v hladké svalovině se komplex kalmodulin- Ca^{2+} uvolní a uplatní se cytoplazmatická fosfatáza, která myozin defosforyluje a vrátí tak do výchozího stavu s následnou relaxací

Kontrakce hladké svaloviny

- Vlastní proces kontrakce je regulován intracelulární hladinou vápníku.
- Koncentrace Ca^{2+} v cytosolu může být zvýšena jak vstupem extracelulárního vápníku, tak uvolněním z intracelulárních zásob v sarkoplazmatickém retikulu.
- Hladinu Ca^{2+} ovlivňují také regulační proteiny (kalmodulin, kaldesmon, kalponin)

Myorelaxancia

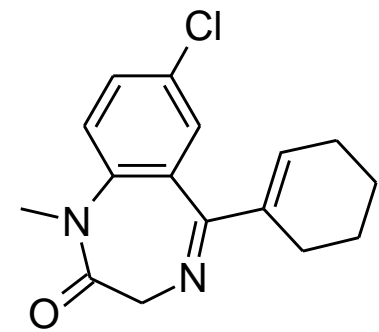
- Látky snižující tonus příčně pruhovaných svalů
- Vedou k relaxaci svalu
- Prohloubení účinku celkových anestetik
- Chirurgické zákroky (repozice zlomenin...)

Myorelaxancia

- Periferní
Inhibují cholinergní receptory.
Př: tzv. šípové jedy (kurare)
- Centrální
Působí v synapsích CNS.
Většinou perorální podání.
Myorelexační účinky mají i některé benzodiazepiny jinak používané jako sedativa a hypnotika (Myolastan).



Kulčiba jedodárná



Myolastan 28