

# Biochemie svalové činnosti

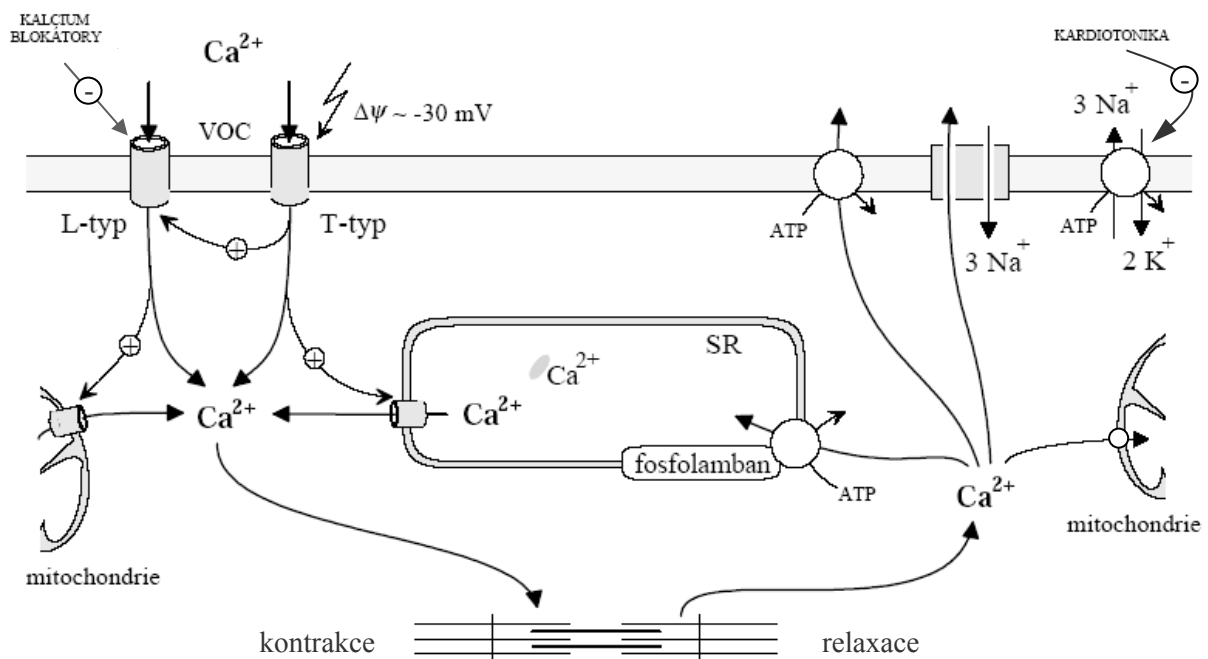
(základní informace – Harperova biochemie, str. 682–700)

## Kardiomyocyty

Myokard se v mnohém podobá kosternímu svalstvu; patří též mezi příčně pruhované svalstvo. Jsou však zde dvě základní histologické odchylky. Zatímco v myocytech kosterních svalů jsou jádra umístěna na periférii buněk, těsně pod sarkolemou, v kardiomyocytu jsou uprostřed. Znamená to, že kardiomyocyty mají perinukleární prostor, v němž jsou uspořádána myofilamenta. Druhá odlišnost je v tom, že kardiomyocyty mají tzv. *interkalární disky*, což jsou specializované molekulové komplexy oddělující jednu buňku od druhé. Kardiomyocyt má velké množství mitochondrií (téměř polovina buňky jsou mitochondrie). Je to proto, že srdeční sval musí pracovat nepřetržitě po celou dobu života; kontrakce myokardu vyžaduje výlučně aerobní metabolismus (tvorba ATP aerobní fosforylací) a je navozována srdečním svalem samým (autonomní srdeční systém), nikoliv vnějšími nervovými podněty, ačkoliv nervová soustava může mít na tento stah vliv. Jako zdroj energie slouží myokardu především mastné kyseliny (po jídle i nalačno); při hladovění též ketolátky. Myokard vyžaduje stálý přívod kyslíku (nemůže pracovat na „kyslíkový dluh“, tj. získávat určitou kratší dobu energii z anaerobní glykolýzy, jako je tomu u kosterního svalu).

Podobně jako kosterní sval má i myokard A-pruh (oblast myofilament – přesahující tlustá filamenta přes tenká), I-pruh (obsahující jen tenká filamenta) a Z-disk (struktury zakotvení aktinu tenkých filament sousedících buněk). Rozdíl kardiomyocytů od buněk kosterního svalstva spočívá v tom, že aktin některých tenkých filament končí v interkalárním disku. Toto komplexní spojení umožňuje, aby šest aktinových tenkých filament obklopovalo trvale jedno tlusté myosinové filamentum. To se skládá z myosinu II, který je podobný myosinu myocytu kosterního svalu; má 2 těžké a 4 lehké řetězce. Globulární hlava myosinu II je ATPasa aktivovaná aktinem.

## Zdroj a eliminace $Ca^{2+}$ v sarkoplasmě srdečního svalu



VOC (voltage operated channels) ... napětově řízené kanály

Srdeční frekvence je řízena skupinou specializovaných buněk v sinusovém uzlu. Jejich jedinečnou vlastností je schopnost spontánní depolarizace v průběhu diastoly. Periodická depolarizace v sinusovém uzlu se šíří na myokard síní a převodním systémem dále na myokard komor. Záložní místa schopná spontánní depolarizace, která ovšem pracují v pomalejším rytmu, jsou v atrioventrikulárním uzlu a v Purkyňových buňkách.

V kontrakci myokardu hrají důležitou roli vápenaté ionty z extracelulárního prostředí. Do myocytu vstupují a opět vystupují regulovaným způsobem.

### Vápníkové kanály

V myocytech se nachází napětově závislé  $\text{Ca}^{2+}$  kanály dvojího typu: L- a T-ty. Hlavní cestou vstupu vápenatých iontů do myocytů jsou pomalé vápníkové kanály **L-typu** (z angl. long-duration). Otvírají se během depolarizace šířícím se akčním potenciálem. Tyto kanály jsou obdobou dihydropyridinových receptorů v kosterním svalu. Jsou regulovány proteinkinasami A (stimulace) a cGMP-dependentními proteinkinasami (inhibice). Jsou místem působení tzv. *kalciových blokátorů* (např. verapamil). V sinusovém uzlu je přítomen jiný typ kanálu – **typ T** (z angl. temporary opening). Ten má za úkol kontrolovat spontánní depolarizaci sinusového uzlu, a tak i rychlost srdečního rytmu. Výsledkem zvýšení hladiny vápníku v myocytu vyvolaného influxem extracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$  je otevření vápníkových kanálů (ryanodinový receptor) v sarkoplazmatickém retikulu. Tento pochod se označuje jako  $\text{Ca}^{2+}$ -indukované uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  (**CICR**, z angl.  $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$ -release). Uvádí se, že asi 10 % vápenatých iontů podílejících se na kontrakci vstupuje do myocytu z extracelulární tekutiny a 90 % pochází z ER.

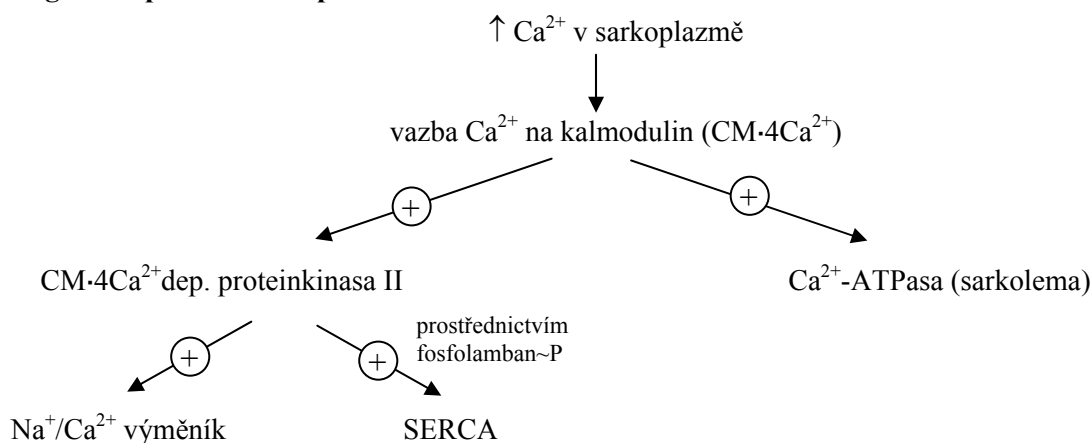
Aby bylo dosaženo svalové relaxace mezi jednotlivými kontrakcemi myokardu, musí být hladina cytoplazmatického  $\text{Ca}^{2+}$  rychle snížena. To je umožněno účinkem  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  výměníku v cytoplazmatické membráně a  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasy (SERCA) v membráně SR.

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  výměník je hlavní cestou transportu vápníku ven z buňky. Tento pochod přispívá k relaxaci, ale za určitých okolností může přispívat i ke zvýšení hladiny  $\text{Ca}^{2+}$  průběhem v opačném směru.

Vychytání  $\text{Ca}^{2+}$  do SR je zprostředkováno  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasou. Její aktivita je regulována hladinou vápníku a fosfolambanem.

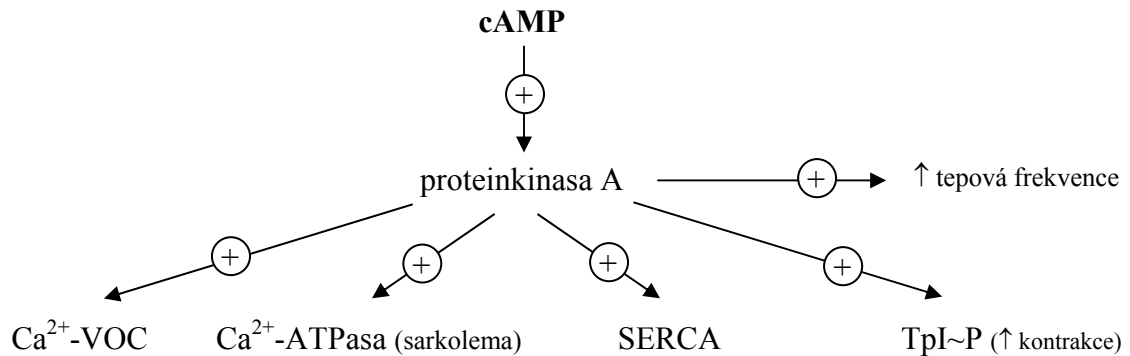
Předpokládá se, že oba transportní systémy jsou aktivovány fosforylací, v níž hraje roli kalmodulin-dependentní proteinkinasa II.

### Regulace zpětného transportu $\text{Ca}^{2+}$



Vzhledem k tomu, že  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  výměník je závislý na koncentraci  $\text{Na}^+$ , budou všechny vlivy zvyšující hladinu  $\text{Na}^+$  způsobovat zvýšení hladiny  $\text{Ca}^{2+}$  a tím zesilovat kontrakci. To se označuje jako pozitivní inotropní efekt. Příkladem látky takto působící je digitalis, který inhibuje spřaženou  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasu. Látky zesilující kontrakci myokardu se označují jako kardiotonika.

### Modulační účinek cAMP na srdeční svalovou činnost



Atriální i ventrikulární svalové fibrily a převodní systém jsou inervovány adrenergními nervy. Na jejich zakončení převažují  $\beta$ -receptory. Mohou vázat adrenalin i noradrenalin. Vazba katecholaminů na  $\beta_1$  receptor stimuluje adenylátcyklasu a vzniká cAMP. Tak se aktivují buněčné proteinkinasy, které fosforylací regulují účinky různých proteinů. Výsledkem působení je zvýšení tepové frekvence a zvýšení kontraktility.

### Myocyty hladkého svalu

Hladké svaly uskutečňují pomalé, dlouhotrvající pohyby, které neovládáme vůlí (pohyby střev, kontrakce stěny cév nebo dělohy).

#### Vícejednotkový sval

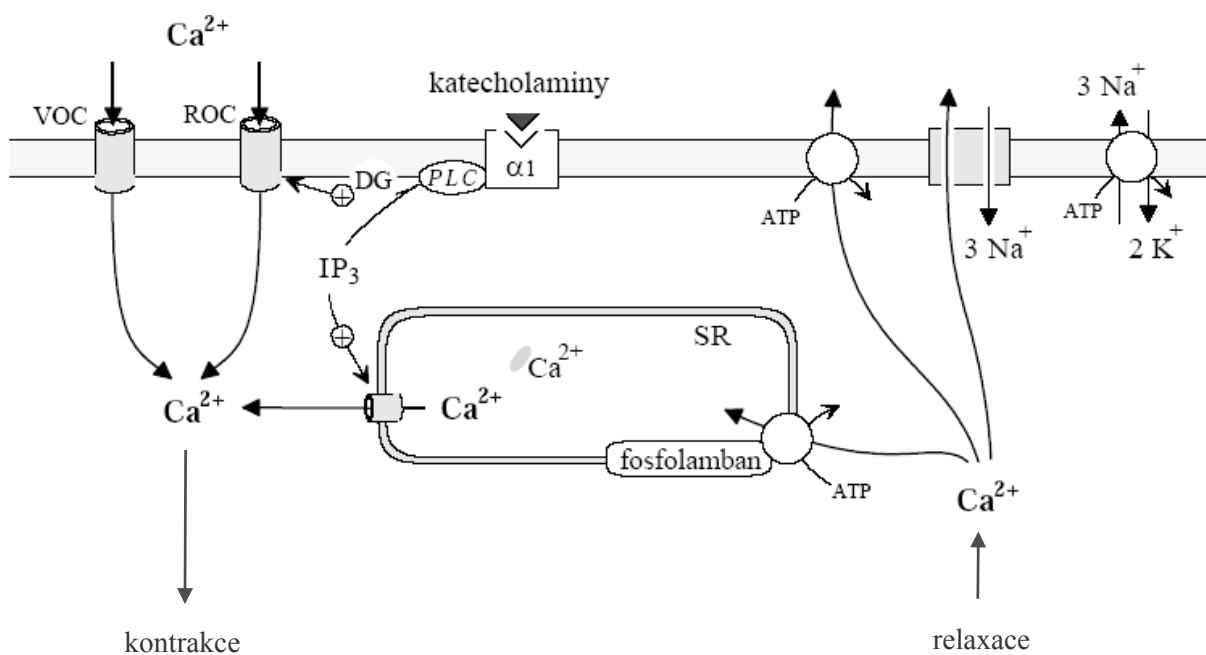
Je složen z několika na sobě vzájemně nezávislých buněk, které mají každá zvláštní inervaci a které se mohou kontrahovat každá zvlášť. Vyskytuje se hlavně tam, kde je třeba jemný a cílený pohyb (např. *musculus ciliaris*), je vůlí neovlivnitelný, nemá automacii (schopnost pohybu bez nervového podnětu), může být řízen jen vegetativním (autonomním) nervovým systémem.

#### Útrobní hladký sval

Je tvořen sty až miliony buněk, které jsou velmi těsně spojeny a chovají se jako jeden celek = **syncitium**. Jsou uloženy hlavně ve stěnách dutých orgánů: v děloze, cévách, trávicím ústrojí a v močovém měchýři. Buňky tohoto typu svalu k sobě přiléhají tak těsně, že z jedné buňky na druhou přecházejí ionty i akční potenciál. Mají schopnost automacie, kromě vegetativního systému mohou být řízeny i hormonálně, látkovými vlivy a reflexně.

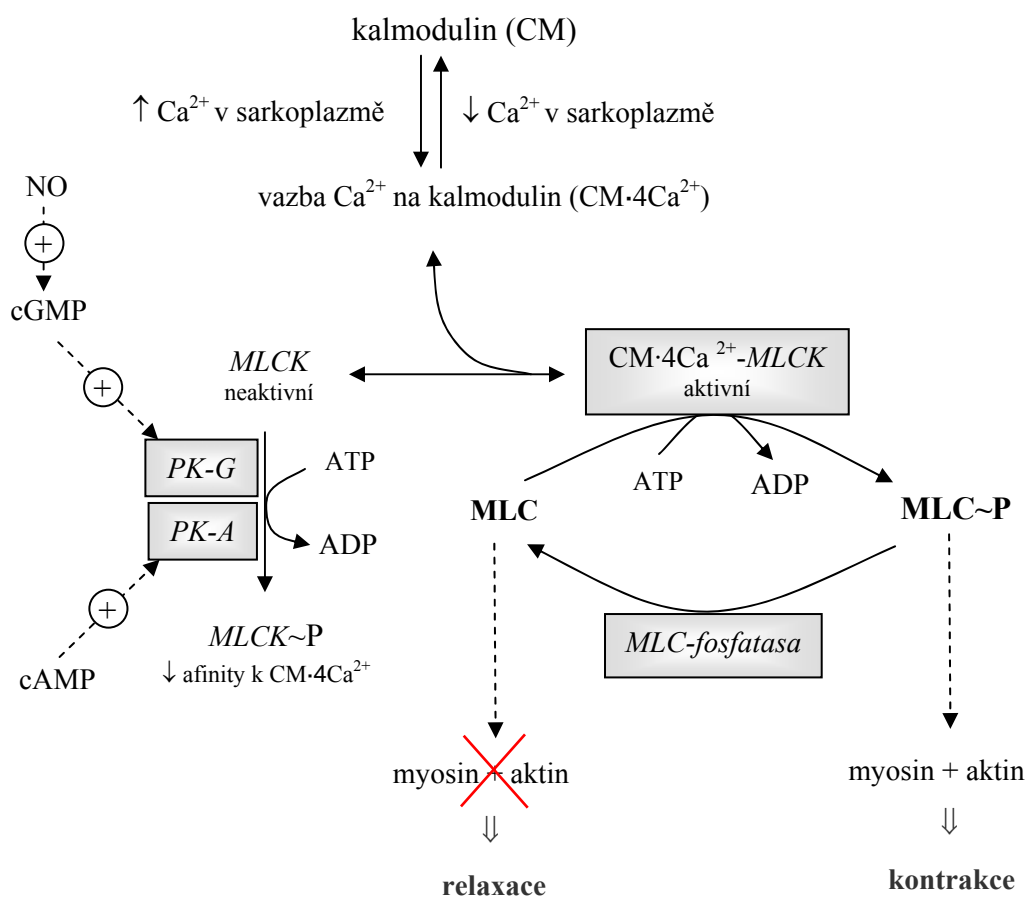
Buňky hladké svaloviny jsou jednotlivé buňky o značně rozdílné velikosti: ve stěně malých cév jsou dlouhé 20  $\mu\text{m}$ , ve stěně tenkého střeva 200–300  $\mu\text{m}$ . Buňky mají vřetenovitý tvar, nejtlustší uprostřed a pokládají se zakončením jedna na druhou. Toto spojení slouží jak pro účely komunikační (mezerové spoje), tak mechanické (návaznost kontraktálního systému). V místech propojování jsou denzní tělíska, zahuštění cytoplazmy, obsahující protein vázající aktin a  $\alpha$ -aktinin. Aktin tvořící tenká vlákna ve svalové buňce je do denzních tělísek zakotven. Kromě toho jsou ve svalové buňce ještě intermediární filamta, resp. desmin a vimentin, tvořící vazbu denzních tělísek s cytoskeletem buňky. Kontraktální aparát buňky hladké svaloviny tvoří myosin a aktin; na rozdíl od příčně pruhované svaloviny neobsahuje troponin. Myosin hladké svalové tkáně se liší od myosinu příčně pruhovaných svalů jak geneticky tak funkčně. Jeho ATPasová aktivita činí pouze 10 % aktivity příčně pruhovaného svalu, reaguje s aktinem pouze tehdy, je-li jeden z jeho lehkých řetězců (MLC, myosin light chains) fosforylován na určitém serinovém zbytku, tvoří tlustá filamta, jejichž příčné můstky nejsou uspořádány tak pravidelně, ale jsou rozloženy po celé délce. Fosforylaci lehkých řetězců katalyzuje kinasa lehkých myosinových řetězců (MLCK) aktivovaná  $\text{Ca}^{2+}$ -kaldmodulinem. U kosterních svalů fosforylace lehkých řetězců myosinu patrně mění sílu tahu, který sval vyvine. Koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  v buňkách hladkých svalů se mění podle permeability plazmatické membrány a tato propustnost je řízena autonomním nervovým systémem (nezávislým na naší vůli) rozdíl od kosterního svalu. Když se zvýší koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  v cytoplasmě na hodnotu kolem 10  $\mu\text{mol/l}$ , spustí se stahy hladké svaloviny; když klesne na 0,1  $\mu\text{mol/l}$  činností  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasy v plazmatické membráně, inaktivuje se MLCK, MLC se defosforyluje účinkem MLC-fosfatasy a následuje uvolnění svalového stahu.

### Zdroj a eliminace $\text{Ca}^{2+}$ v sarkoplasmě hladkého svalu



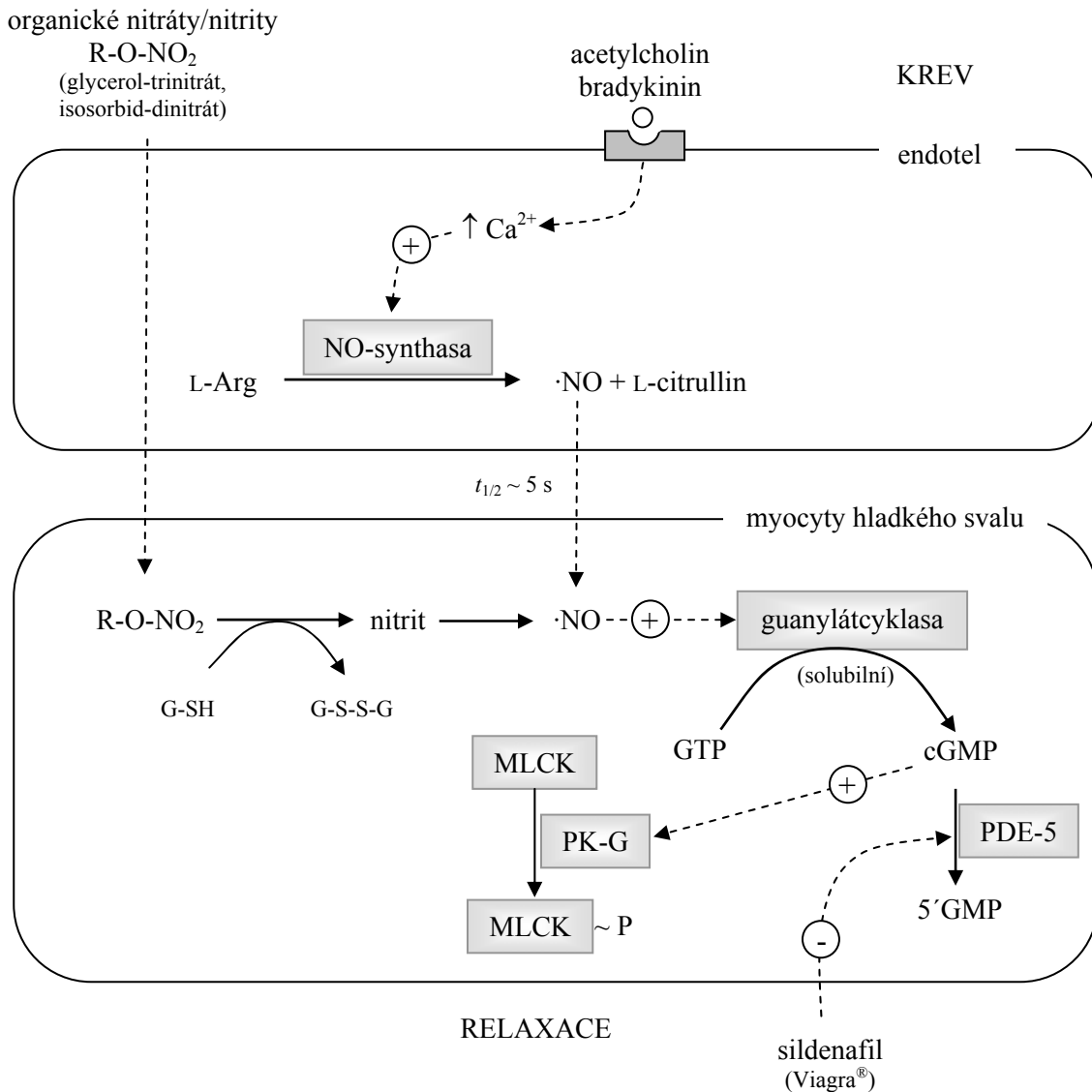
## Regulace kontrakce hladkého svalu $\text{Ca}^{2+}$

Hladká svalovina také odpovídá na hormonální podněty. Adrenalin působí prostřednictvím  $\beta$  receptoru, což vede k aktivaci adenylátcyklasy a tvorbě cAMP, a následně k aktivaci proteinkinasy A, která fosforyluje kinasu lehkých řetězců myosinu (MLCK, myosin light chains kinase). Fosforylovaná MLCK uvolní svoji vazbu s  $\text{Ca}^{2+}$ -kalmodulinem, čímž enzym ztrácí aktivitu. Začne převažovat defosforylace myosinu a hladký sval relaxuje. Strukturní a funkční podobnost mezi kalmodulinem a troponinem C (TnC) nasvědčuje tomu, že TnC je druhem kalmodulinu, který se vyvinul v kosterním svalstvu, aby se dosáhlo rychlé odezvy na změnu v koncentraci  $\text{Ca}^{2+}$ . Regulace kontrakce a relaxace hladké svaloviny se děje tedy několika mechanismy, a to prostřednictvím  $\text{Ca}^{2+}$ -kalmodulinem, cAMP, diacylglycerolem a kaldesmonem.



MLCK (myosin light chain kinase) kinasa myosinového lehkého řetězce; MLC lehký řetězec myosinu;

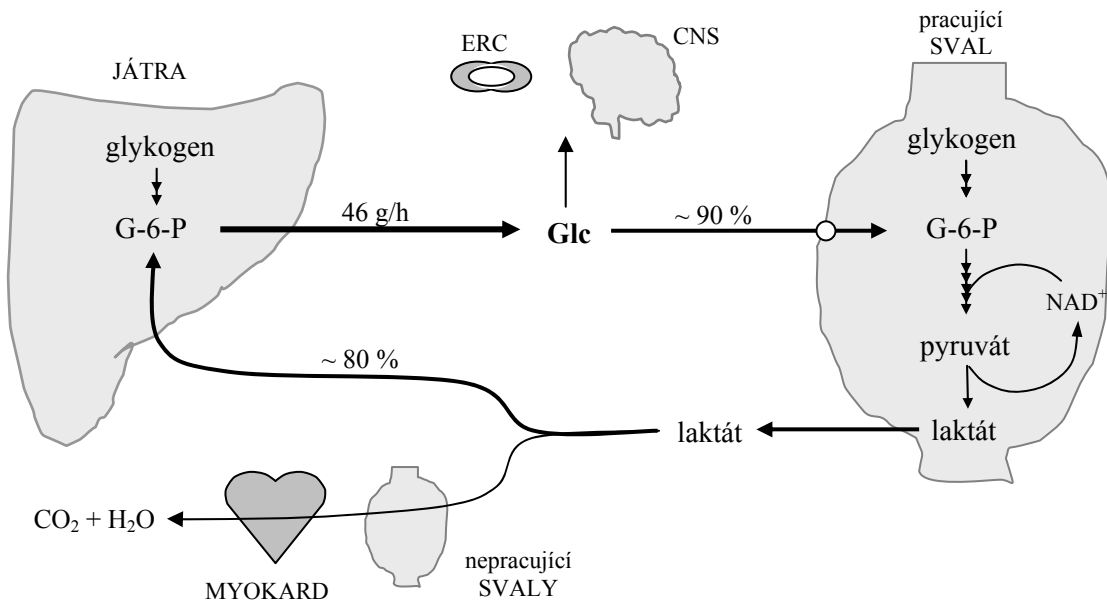
## Účinek oxidu dusnatého (NO, nitroxidu) na hladký sval



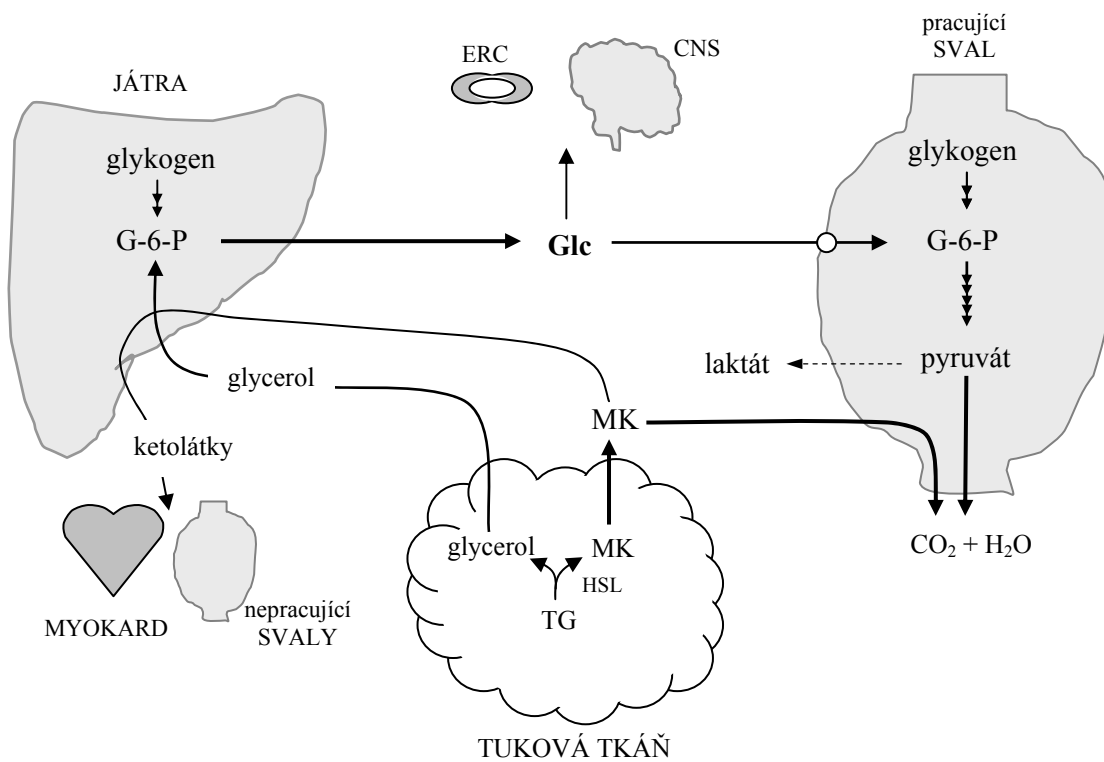
Lék sildenafil (Viagra) působí jako selektivní inhibitor fosfodiesterasy 5 (PDE5), která reguluje přívod krve do *corpora cavernosa penis*. Při inhibici PDE5 jsou přirozené sexuální stimuly podporovány, což zlepšuje a udržuje erekci. Viagra podporuje účinek NO<sup>•</sup>, uvolňující se během sexuální stimulace tím, že inhibuje PDE5 a zvyšuje hladinu cGMP v *corpora cavernosa*. Výsledkem je relaxace hladké cévní svaloviny a přívod krve do *corpora cavernosa*. Ale Viagra sama o sobě negeneruje cGMP; nemůže tedy sama o sobě navodit erekci bez předchozí sexuální stimulace.

## Svalová práce

### a) maximální intenzita (anaerobní fáze, krátkodobě 0,5–2 min)



### b) vytrvalecká (aerobní fáze)



## Využití energetických zdrojů při svalové práci

