

УДК 612.744.2:612.744.01:477-063

ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЁТА НА МЫШЕЧНУЮ СИСТЕМУ

С. С. ОГАНЕСЯН

Сопоставлены экспериментальные данные, полученные при исследовании скелетных мышц разного фенотипа в условиях невесомости, а также при моделировании гипергравитационного поля и исключения тонического элемента сокращения в наземных условиях. Обсуждается механизм обратного приспособления мышцы к новому биомеханическому режиму с точки зрения репрограммирования синтеза отдельных компонентов белков миофибрилл и их изоформ в зависимости от морфофункционального профиля мышечного волокна. Выдвигается представление о том, что фактором, лимитирующим степень адаптивных обратимых изменений, является фенотип мышечного волокна.

Համեմատված են տարբեր ֆենոտիպի կմախքային մկանների օստոսնասիրություններից առաջացած փորձարարական սովորյալների անկտենիություն պայմաններում, ինչպես և չիպերգրավիտացիոն դաշտի և կրճատման տոնիկական էլեմենտի բացառությամբ մոդելավորելիս՝ ապրտոնի տոնենտների մոտ: Քննարկվում է մկանների ճետադարձ շարժարմելուս մեխանիզմը նոր կենսամեխանիկական ուժիմիկ միոֆիբրիլների և նրանց իզոֆորմների սպիտակուցների առանձին բաղադրամասերի վերափոխողություն տեսանկյունից՝ կախված մկանային բնիկ մորֆո-ֆունկցիոնալ պրոֆիլից: Առաջ է քաշվում ենթադրություն այն մասին, որ սղաղակով ճետադարձ փոփոխությունների աստիճանը սահմանափակող ֆակտոր է՝ հանդիսանում մկանային բնիկ ֆենոտիպը:

Experimental data, received during the study of skeletal muscles of various phenotype under conditions of weightlessness, as well as during the modelling of hypergravitation field and exclusion of the tonic element of contraction under ground conditions, have been compared. The mechanism of reversible adaptive changes to new biomechanical regime from the point of view of reprogramming the synthesis of myofibrillar proteins various components and their isoforms in dependence on the morpho-functional profile of muscle fibre has been discussed. It has been supposed that a factor, limiting the degree of reversible adaptive changes is the phenotype of muscle fibre.

Ключевые слова: космический полет, гипергравитация, мышечные белки.

Одной из важнейших задач космической биологии является выяснение молекулярно-генетических основ приспособления опорно-двигательного аппарата, в частности мышечной системы, к факторам длительного полета. Ввиду того, что физические упражнения на тренажерах у космонавтов требуют больших затрат времени в полете, необходима разработка новых методов и способов тренировки, предполагающая рассмотрение сложных механизмов зависимости состояния сократительного аппарата от механических условий работы мышц разного фенотипа. В этом аспекте большое значение имеет биомеханический

профиль индивидуальных мышечных волокон как регулятор синтеза отдельных изоформ сократительных белков. Особый интерес представляет также изучение обратимости наступающих адаптивных сдвигов и природы информационных сигналов, управляющих репрограммированием фенотипа мышц.

Физико-химические свойства сократительных белков скелетных мышц разного фенотипа (кинетика АТФазной реакции, суперпресципитации актомиозинового комплекса при взаимодействии с АТФ, Са-чувствительность, состав легких и тяжелых полипептидных компонентов миозина, состав компонентов регуляторных белков) исследовали у животных, которые находились на борту космического корабля или в наземных условиях. У последних дефицит тонического компонента создавали путем подвешивания животных за крестец таким образом, чтобы задние конечности отрывались от пола камеры и при передвижении они опирались только на передние конечности [2, 9]. Воздействие фактора ускорения осуществляли путем центрифугирования животных на специальной центрифуге с диаметром ротора 322 см, ежедневно по 30 мин, в течение 15 дней при $+5G$. Вектор ускорения проходил в направлении голова—хвост.

Сравнительный анализ относительного содержания отдельных компонентов миофибриллярных белков и их физико-химических свойств был проведен в быстро- и медленносокращающихся мышцах, которые отличаются по структурно-функциональной характеристике, в том числе по содержанию изоформ сократительных белков [11, 12, 19].

Результаты исследования скелетных мышц белых крыс, экспонированных на борту корабля «Космос-1129», показывают, что в полете происходят значительные изменения в содержании отдельных компонентов макромолекулы миозина, а также в комплексе регуляторных

Таблица. Относительное содержание компонентов регуляторного мышечного белкового комплекса тропомиозин-тропонин после 18,5-суточного полета на корабле «Космос-1129» в отн. %-ах ($M \pm m$). Синхронная группа — животные, находившиеся в макете корабля на земле (средние данные из 5—10 форегрaмм препаратов белков)

Мышцы	Группы животных	Тропомиозин	Тропонин-Т	Тропонин-И	Тропонин-С
Плечевая	Контрольная	46.6 $\pm$ 1.9	11.0 $\pm$ 0.9	21.7 $\pm$ 2.4	17.9 $\pm$ 0.5
	Полетная	62.3 $\pm$ 2.3	8.1 $\pm$ 0.4	8.6 $\pm$ 2.5	23.0 $\pm$ 1.3
	Реадаптированная	41.4 $\pm$ 1.5	19.5 $\pm$ 0.4	18.3 $\pm$ 1.3	17.6 $\pm$ 1.7
	Синхронная	38.6 $\pm$ 1.8	12.8 $\pm$ 0.1	28.0 $\pm$ 0.6	20.6 $\pm$ 0.6
Медialная головка трехглавой мышцы	Контрольная	52.2 $\pm$ 1.7	12.4 $\pm$ 1.3	10.7 $\pm$ 3.1	13.3 $\pm$ 1.5
	Полетная	65.3 $\pm$ 1.4	4.1 $\pm$ 0.3	6.0 $\pm$ 0.7	24.6 $\pm$ 1.5
	Реадаптированная	50.1 $\pm$ 0.6	15.6 $\pm$ 2.0	28.9 $\pm$ 3.4	15.3 $\pm$ 2.3
	Синхронная	50.8 $\pm$ 1.4	13.9 $\pm$ 0.4	14.3 $\pm$ 0.4	13.9 $\pm$ 2.3
Длинный разгибатель пальцев	Контрольная	51.4 $\pm$ 1.1	10.5 $\pm$ 0.5	16.1 $\pm$ 0.3	18.8 $\pm$ 0.8
	Полетная	62.8 $\pm$ 2.2	4.9 $\pm$ 0.2	13.2 $\pm$ 0.3	18.9 $\pm$ 1.1
	Реадаптированная	51.9 $\pm$ 0.1	5.6 $\pm$ 0.3	16.1 $\pm$ 0.6	18.8 $\pm$ 0.6
	Синхронная	40.8 $\pm$ 0.7	10.5 $\pm$ 0.1	29.7 $\pm$ 0.4	—

белков—тропонина-тропомиозина. Таким образом, были получены дополнительные данные, расширяющие и подтверждающие выводы, сделанные на основании изучения скелетных мышц животных, экспонированных на борту корабля «Космос-605» [4].

Из данных, приведенных в таблице, видно, что при разделении тропомиозин-тропомиозинового комплекса методом электрофореза на ПААГ обнаруживается увеличение в белковом комплексе тропонина-С (Са-связывающего белка) во всех исследованных мышцах, кроме длинного разгибателя пальцев, который характеризуется быстрым сокращением и отсутствием антигравитационной функции. В медленных мышцах наблюдается изменение соотношения всех трех компонентов за счет значительного увеличения содержания именно тропонина-С и тропомиозина. Через месяц после возвращения на Землю в целом восстанавливается относительное содержание почти всех белковых компонентов комплекса. Следовательно, можно говорить об обратимости наступающих в полете под влиянием фактора невесомости адаптивных изменений в составе регуляторных белков. Большие колебания содержания тропонина-Н, возможно, обусловлены появлением дополнительной фракции этого ингибиторного белка в полосе из-за близкого молекулярного веса [1]. В то же время хорошо заметна тенденция к незначительным изменениям в количественном содержании компонентов регуляторных белков в синхронном опыте, что обусловлено гиподинамией при исключении фактора невесомости. Эти результаты согласуются с данными, полученными нами ранее в других условиях [1, 7].

Результаты определения количественного состава компонентов основного сократительного белка—актомиозина в условиях силовой перегрузки и исключения тонического элемента сокращения скелетных мышц подтвердили возможность адаптивных изменений в содержании тяжелых и легких полипептидных цепей миозина, что согласуется с данными

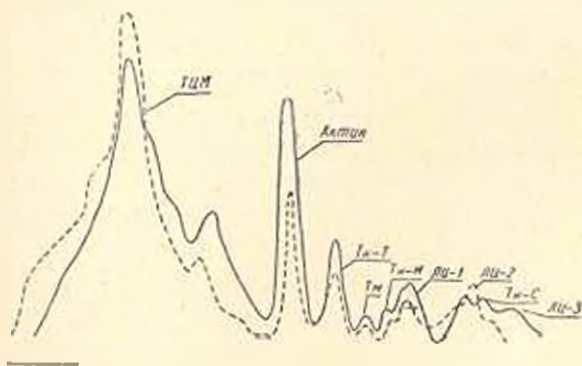


Рис. 1. Денситограмма актомиозина из бедренных мышц белой крысы, разделенного на 10%-ном полиакриламидном геле методом электрофореза в присутствии 0,1% ДСН и 0,1% бета-меркаптоэтанола. Сплошная линия—контрольная группа животных, пунктирная—животные, подвергнутые действию фактора гипергравитации. Обозначения: ТМ—тяжелые полипептидные цепи миозина, ТН—тропомиозин, ТН-Т—тропомиозин-тропонин-Т, ТН-И—тропомиозин-тропонин-И, ТН-С—тропомиозин-тропонин-С, М1, М2 и М3—соответственно первая, вторая и третья легкие цепи миозина, ТН-С—компонент тропонина, связывающий ионы Са.

ми, полученными при изучении препаратов суммарно выделенных миофибриллярных белков животных в условиях космического полета [7, 21]. Из рис. 1 видно, что силовая перегрузка и гипергравитационное поле значительно повышает содержание тяжелых цепей миозина, расположенных в области тяжелого меромиозина, от $40,3 \pm 0,16$ до $60,0 \pm 0,27$ отн. % ($P < 0,001$). Адаптивное снижение второй легкой цепи миозина, по-видимому, вызывает изменения в АТФазной активности актомиозина. Отметим, что идентификацию электрофоретических фракций белков проводили определением их молекулярных весов широко принятым электрофоретическим методом с использованием белок-сенсибилизаторов. Сравнение изменений в содержании отдельных типов легких цепей миозина в быстро- и медленносокращающихся мышцах позволяет допустить, что, во-первых, космический полет обуславливает повышение генетических изоформ миозина, характерных для медленных мышц, а во-вторых — изоформ быстрых мышц, хотя в последних трансформация изоформ протекает медленнее. Следовательно, в космическом полете происходит как бы унификация молекулярной структуры белкового аппарата миофибрилл. Установлено, что сдвиги в содержании компонентов миозина также обратимы и через две—три недели после выхода животных из условий воздействия гипергравитации происходит восстановление исходной картины распределения легких цепей миозина [3]. Это подтверждено также в экспериментах на корабле «Космос-1129» [21]. Сроки восстановления исходных величин отдельных компонентов миофибриллы и в принципе совпадают с периодами полураспада этих белков, т. е. примерно 2 недели.

Возможность белковой трансформации индивидуальных мышечных клеток, отмеченная нами ранее [18], подтверждается сведениями литературы последних лет о существовании генов разных изоформ миозина в индивидуальном мышечном волокне [13, 16]. Важным является тот факт, что указанные гены распределены неравномерно в отдельных типах мышечных волокон [14, 15, 17]. Отсюда видна зависимость адаптивной трансформации белкового состава миофибрилл от количественного соотношения генов, контролирующих синтез отдельных полипептидных цепей и обуславливающих характер мышечного сокращения. В частности, изменения в составе полипептидных цепей, способных реагировать с ионами Ca , определяют взаимодействие активных и миозиновых пинетей в процессе сокращения. Известные три изоформы миозина в разных типах мышц отличаются по чувствительности к Ca^{2+} -АТФазной реакции [16]. Поэтому представляет большой интерес определение кинетических параметров АТФазной реакции и суперприсципитации актомиозина (СПП) в зависимости от концентрации ионов Ca в среде.

Из рис. 2 видно, что силовая перегрузка скелетных мышц при воздействии фактора гипергравитации снижает чувствительность актомиозина к этим ионам, что выражается как в изменении кооперативности реакции с Ca^{2+} , так и увеличении коэффициента Хилла от 1,3 до 1,7. Так как эти различия остаются и после удаления из состава актомиозина регуляторных белков, т. е. тропонина и тропомиозина, допускается

что изменения Са-регулируемости обусловлены адаптивными сдвигами в молекуле миозина, а именно в области активного центра АТФазы на тяжелом меромиозине. Это предположение подтверждается изменением величин максимальной активности АТФазы и константы Михаэлиса. После двухнедельного реадаптационного периода наблюдается восстановление исходного значения ряда кинетических параметров ф.р.

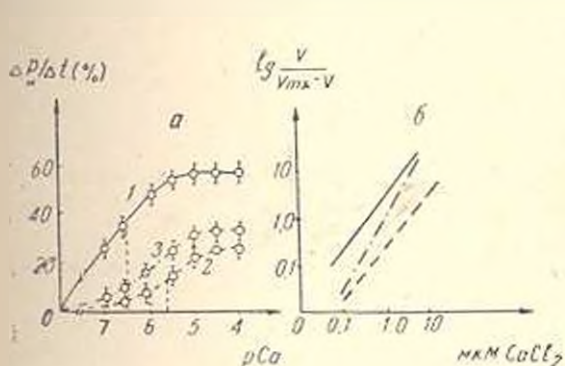


Рис. 2.

Рис. 2. Зависимость скорости гидролиза АТФ Mg-т.-АТФазой актомиозина от концентрации ионов Са в среде (а). Степень кооперативности АТФазной реакции в координатах Хилла (б). Нативный актомиозин контрольной (1), адаптированной к ускорению (2) и реадаптированной групп животных (3).

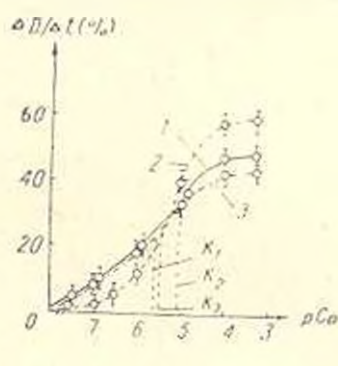


Рис. 3.

Рис. 3. Зависимость скорости суперпреципитации актомиозина от концентрации ионов Са в среде. Обозначения те же, что на рис. 2. K_1 , K_2 и K_3 — концентрации ионов Са, вызывающих полумаксимальный эффект.

ментативной реакции, однако действие ионов Са восстанавливается незначительно. Этот вопрос более подробно изучен и при других формах изменения режима работы скелетных мышц [3, 8].

Из рис. 3 видно, что у адаптированных к силовой перегрузке животных для полумаксимального повышения скорости реакции СПП актомиозина необходимо больше ионов Са, чем для актомиозина контрольной группы животных, причем выявляются изменения в кинетике реакции СПП, особенно актомиозина медленносокращающихся мышц [9, 10]. Эти сдвиги также обратимы в течение месячного срока. Сопоставление данных об изменении скорости реакции СПП и АТФазной активности показывает, что силовая нагрузка ведет к адаптивному повышению эффективности работы актомиозиновой сократительной «машин».

На основании полученных результатов выдвигается предположение, что под влиянием факторов недлительных космических полетов происходят обратимые адаптивные изменения в сократительном аппарате мышц, которые свидетельствуют о целостном репрограммировании мышечной клетки. Одним из основных механизмов в этом случае является репрограммирование выраженности отдельных генов, ответственных за синтез тех или иных изоформ сократительных и регуляторных белков. Отсюда ясно, что степень адаптивной перестройки белкового сократительного аппарата зависит от фенотипа скелетных мышц, которые отличаются друг от друга составом генов, контролирующих синтез

тех или иных изоформ белков. Большая степень изменчивости медленнотонусовых мышц подтверждается также данными измерения физиологических параметров сокращения глицеринизированных мышечных волокон в эксперименте и работы скелетных мышц человека методом «Миотест» [5, 6]. Таким образом, значение фенотипа скелетных мышц как фактора, лимитирующего адаптивные реакции в экстремальных условиях, должно быть учтено при разработке профилактических и восстановительных тренировочных режимов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давтян Ж. С. Автореф. дисс. канд., Ереван, 1982.
2. Ильин Е. А., Новилов В. Е. Космич. биол., 11, 3, 79—80, 1980.
3. Кайфаджян М. А. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1985.
4. Оганесян С. С. Биолог. ж. Армении, 7, 661—672, 1978.
5. Оганов В. С., Скуратова С. А., Ширванская М. А. 16-е Совещ. соц-стран по космической биологии. Тез. докл., 37—38, Варна, 1982.
6. Оганов В. С. Автореф. докт. дисс., М., 1984.
7. Оганов В. С., Скуратова С. А., Мурашко Л. М. и др. Биофизика, 27, 36—30, 1982.
8. Тикуннов Б. А., Кайфаджян М. А., Оганесян С. С. Космич. биол., 18, 5, 44—48, 1984.
9. Тикуннов Б. А. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1985.
10. Тикуннов Б. А., Кайфаджян М. А., Оганесян С. С. Космич. биол., 19, 5, 60—61, 1985.
11. Close R. I. Physiol. Rev., 52, 129—197, 1972.
12. Furukawa T., Peter I. Exptl. Neurol., 36, 35—40, 1972.
13. Gorza L., Mercudier L., Schwartz K. et al. Circulat. Res., 54, 694—702, 1984.
14. Hoh I. F. FEBS Lett., 90, 297—298, 1978.
15. Hoh I. F., Mc Grath P., Halle P. J. Mol. Cell. Cardiol., 11, 1053—1056, 1978.
16. Hoh I. F., Yeon G. P. Nature, 280, 5720, 321—323, 1979.
17. Lowey S. In Plasticity of Muscle Ed. Heilman P., Berlin—N., Y., 69—81, 1980.
18. Oganessyan S. S., Zambian T. S. et al. J. Molec. Cell. Cardiol., 5, 1—24, 1973.
19. Salvati J., Betto R., Betto D. Biochem. J., 207, 261—272, 1982.
20. Schatz F. H., Bronson D. D., Mc Donald D. FEBS Lett., 122, 80—82, 1980.
21. Szilagyi T., Szöör A., Takacs O. et al. Advances physiol. Sci. 19, Gravitational Physiol. Pergamon Press., 97—103, 1980.

Институт кардиологии МЗ Армянской ССР,
лаборатория молекулярной кардиологии

Поступило 15.XI 1985 г.

УДК 612.744.14

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АКТОМИОЗИНОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИОННЫХ СИЛАХ СРЕДЫ

Б. А. ТИКУНОВ

Установлено двухстадийное протекание реакций суперпреинициации и АТФазы активного актомиозина из скелетных мышц крыс. Показана возможность модулирования кинетики отдельных стадий этих реакций путем варьирования ионной силы раствора. Предполагается, что в основе проявления отдельных стадий лежат различные молекулярные механизмы, и это имеет важное значение для функционирования актомиозинового комплекса.