ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ЛЕКЦИЯ

**НА** **ТЕМУ: «БИОЭНЕРГЕТИКА СЕРДЦА»**

## РАПОВЕЦ В.А., врач-кардиолог

### СОДЕРЖАНИЕ

#### Общие положения

##### **Вступление**

**Аэробное окисление глюкозы и ЖК**

**Митохондрии**

**Транспорт Е Заключение**

#### Общие положения

Современная кардиология немыслима без изучения процессов на молекулярном и субмолекулярном уровнях. Только благодаря современным тонким методам исследования стали возможны открытия в области такой науки, как биоэнергетика сердца.

Одна из функций, присущих всему живому, - способность к энергообеспечению за счет от  
тех или иных внешних энергетических ресурсов. Это и изучает биоэнергетика. Само слово вошло  
в обиход с легкой руки А. Сцепт – Дьерди, прославившегося в свое время выделением первого витамина – аскорбиновой кислоты. Так называлась небольшая книжка, опубликованная А. Сцепт –  
Дьерди в 1956 г. В этом труде было множество увлекательных мыслей и гипотез, но испытание  
временем выдержало лишь слово, вынесенное автором на обложку.

Сначала в некоторых биологических центрах появились лаборатории, отделы биоэнергетики (отдел МГУ был создан в 1965 г.). Затем с конца 60-х годов стали издаваться журналы и сборники, пошли симпозиумы, конференции, курсы под этим названием. И вот сегодня биоэнергетика  
– одно из популярных научных направлений со своим кругом идей, объектов и методов, своими  
лидерами и соперничающими школами; словом, - интернациональный организм, живущий и развивающийся по собственным законам.

Вслед за известными успехами этой ветви биологии пришла мода и появилась тенденция  
писать слово «биоэнергетика» во всех случаях, где идет речь об энергетическом аспекте живых  
существ, невзирая на степень их сложности. В этом смысле первым биоэнергетиком нужно признать Платона, размышлявшего о судьбе пищи в организме. Что же до современных исследователей, пытающихся добыть точные сведения о биологических преобразователях **Е**, то их правильнее  
называть «молекулярными биоэнергетиками».

Сейчас непосредственно о биоэнергетике сердца.

##### **Вступление**

Энергетический метаболизм клеток сердца включает в себя 3 раздела:

***1–й раздел:* процессы аэробного окисления глюкозы и ЖК**, которые приводят к образованию **АТФ** в митохондриях;

***2–й раздел:* процесс внутриклеточного** **транспорта Е**;

***3–й раздел:* реакции** **использования Е:**

а) для сокращения миофибрилл;

б) перенос ионов против градиента их концентрации через клеточные мембраны;

***Примечание***. ***Эти два процесса взаимосвязаны и их рассмотрим вместе***

Сейчас перейдем к первому большому разделу: образованию энергии.

***1–й раздел:* процессы аэробного окисления глюкозы и ЖК**

Источником биологической Е для организма служит пища, в которой эта Е заключена в  
химических связях сложных соединений, главным образом, - в связях **С-С** и **С-Н**.

Биохимические процессы, производящие Е, можно подразделить на 2 группы:

***1-я группа:*** процессы, идущие с поглощением **О2** воздуха;

***2-я группа:*** без доступакислорода*.*

Биологический синтез любой химической связи требует в 3 раза больше Е, чем может образоваться при простом расщеплении подобной связи. Поэтому организм прибегает к обходному пути, чем достигает больший кпд.

Аэробный путь был открыт в 30-х годах Энгельгардтом и назван окислительным фосфорилированием, потому что на промежуточных этапах окисления освобождающаяся **Е** фиксируется в  
пирофосфатных связях молекул АТФ и других соединений. Эти связи Энгельгардт назвал макроэргическими – т.е., высокоэнергетическими. АТФ и ее аналоги играют роль универсального аккумулятора **Е** в организме. В этом соединении **Е** концентрируется в удобной форме, пригодной для  
утилизации. Процессы, идущие с выделением **Е**, связаны с **синтезом АТФ.** Процессы с поглощением **Е** сопряжены с **расщеплением** **АТФ.** Таким образом, АТФвыступает связующим звеном  
между ними. Благодаря АТФ, 2 процесса расчленяются во времени. Это придает **Е**-обмену большую гибкость. **Е** – законсервирована и может расходоваться в любое время и на любые нужды.

АТФ не только посредник, но и депо **Е**. Во время работы количество АТФ уменьшается,  
идут реакции гликолитического фосфорилирования: увеличиваются АДФ, АМф, фосфат неорганический. После нагрузки уровень АТФ восстанавливается.

Роль запаса **Е** и донора фосфатов для АТФ играет также другой макроэрг – КФ. КФ не поставляет **Е** для клетки, а обменивает свой фосфат с АТФ. Реакция протекает по уравнению:

**Креатин + АТФ кфк КФ + АДФ**

При энергообразовании реакция идет вправо, идет запас КФ. При потреблении **Е** – влево – увеличение АТФ. Все субклеточные структуры сердца, которые потребляют **Е** (миофибриллы,  
мембраны), - содержат КФК (ММ - изофермент), сопряженную с АТФ –азными реакцими.

Аэробный путь энергетически более выгодный. Первые его этапы совпадают с гликолизом  
– до стадии образования ПВК. Но в присутствии **О2** ПВК не превращается в МК, а вступает в цикл  
трикарбоновых кислот Кребса. В цикле Кребса при окислении пирувата образуется 1 макроэргическая связь, сохраняемая в молекуле ГТФ, который передает ее на АТФ. Такое фосфорилирование  
называется субстратным.

Вся остальная **Е**, содержащаяся в субстратах цикла Кребса передается без потерь на ферменты НАД и НАДФ, и фиксируется в их эфирных связях.

Дальнейшее окисление этих коферментов через флавиновые ферменты и цитрохромную систему называется **терминальным**. Это самый выгодный участок дыхательной цепи, так как  
здесь идет больше всего реакций окислительного фосфорилирования. Здесь образуется 3 молекулярных АТФ. Таким образом, **Е** субстратов цикла Кребса переходит в Е АТФ.

Почти все остальные субстраты имеют неуглеводную природу:- аминокислоты, ЖК, -подвергаясь ферментативным превращениям, образуют либо метаболиты цикла Кребса, или А –  
Ко – А (активированная форма уксусной кислоты).

В итоге – превращение **Е** идет или с окислением ПВК или АКоА. 1 молекула ПВК дает 15  
макроэргических связей.

Сейчас рассмотрим, как работают митохондрии.

**Митохондрии**

Функцию выработки и сохранения **Е** в клетке несут митохондрии. Грин назвал митохондрии биохимическими машинами, которые трансформируют и консервируют Е. Они составляют 25  
– 30% всей массы миокарда. Форма их зависит от вида клеток. Митохондрии сердца имеют цилиндрическую форму, расположены между миофибриллами и в непосредственной близости к ним,  
так как тесный контакт облегчает обмен АТФ.

Это твердые тельца, окруженные гидрофильным золем и заключены в оболочку с избирательной проницаемостью. Мембраны – две. Внешняя – гладкая. Внутренняя образует выпячивания. Палад назвал их кристами. От наружной мембраны внутрь, к центру отходят гребни. Они разделяют митохондрии на камеры, заполненные матриксом. В митохондриях клеток миокарда, где  
интенсивно идет Е- обмен, число крист – наибольшее. Количество матрикса отражает побочные  
функции митохондрий. В миокарде его мало. Наружная мембрана и гребни состоят из ЛП и ФЛ.

Киндэй и Шнейдер в 1948 г. нашли в митохондриях полный набор ферментов для цикла  
Кребса. Грин, Рихтерих в 50-х годах обнаружили ферменты для окисления **Б, Ж, У** до субстратов

цикла Кребса. Наконец, Чейнс, Вильямс показали, что ферменты терминального окисления (цитохромы, НАД) находятся только в митохондриях. Ферменты находятся в строгом порядке, одни – растворены, другие – прочно связаны со структурным белком.

Побочная функция митохондрий – синтез своих структурных белков и некоторых ферментов. Цитохромы, дегидрогеназы поступают от рибосом, извне.

Митохондрии в работе клетки – самое слабое звено. Они очень чувствительны на любое  
воздействие, особенно, на кислородную недостаточность. Первичной реакцией является торможение окислительного фосфорилирования, называемое **мягким разобщением**. Это включение свободного окисления.

В 60-х годах Митчел создал хемиоосмотическую теорию, по которой окислительное фосфорилирование есть перенос е\*, р\*, Н\* во вне через мембрану, способную создавать и удерживать  
таким образом мембранный потенциал. Этот потенциал и регулирует распределение ионов, в том  
числе, и возможность обратного входа Н\* для синтеза АТФ. Сильные нарушения движения ионов  
вызывает изменение РН. При свободном же окислении потенциала нет, и весь поток **Е** идет по короткому пути, в обход фосфорилирующих реакций, без синтеза АТФ. **е\***  быстро переносится с восстановителя на окислитель.

Скулачев в 1962 г. показал, что свободное окисление – вынужденная мера, энергетически  
она не выгодна.

При заболеваниях сердца митохондрии страдают сильнее. Переключение реакций на свободное окисление уменьшает **Е** – снабжение. В далеко зашедших случаях подавляется и свободное  
окисление. Визуально наблюдается набухание митохондрий, что приводит к нарушению высокой

организации внутренней структуры. Нарушается расположение ферментов и проницаемость мембраны. Возникает порочный круг, так как для восстановления структуры необходим приток **Е**.  
АТФ выходит из митохондрий и не может быть использована миофибриллами. Наступает необратимое разрушение мембраны и гребней. При гипертрофии сердца митохондрии вначале набухают,  
затем уменьшаются в размерах. Кристы исчезают. Появляются жировые включения.

Функция митохондрий зависит от РН клетки. В кислой среде, когда РН ниже 6,6, - фосфорилирование тормозится, мембраны набухают. Это обратимо. В более кислой среде митохондрии  
сморщиваются. В щелочной среде митохондрии набухают.

При воздействии КА митохондрии сокращают свои размеры, и буквально, забиты кристами. Таким образом, любое патологическое состояние ведущее к нарушению обмена веществ (гипоксия, ацидоз, алкалоз, гиперметаболизм) – ведет к обратимому, либо к необратимому повреждению митохондрий.

Главными источниками Е для миокарда являются: глюкоза, лактаты и свободные ЖК. В  
незначительной степени участвуют кетотела (< 10%).

Как же меняется **Е**-обмен при различных экстремальных условиях? Нормально функционирующее сердце использует для энергетических целей различные субстраты, в выборе которых  
сердце весьма лабильно.

В условиях покоя важнейшим источником **Е** является глюкоза крови, (до 30 %).Утилизация

глюкозы миокардом, в основном, определяется не ее концентрацией, а содержанием инсулина.

При мышечной работе потребление глюкозы уменьшается – до 10%. Организм экономит глюкозу  
для мозга и других органов. А при повышении концентрации глюкозы в крови утилизация ее миокардом возрастает. Окисление жира при этом снижается.

20-30% Е обеспечивают лактаты. Миокард свободно утилизирует из крови МК и ПВК. При  
мышечной работе лактаты все больше окисляются в миокарде, и дают 70% всей **Е**. Лишь при  
пульсе 190-200 ударов в минуту в сердце начинает преобладать анаэробный метаболизм, с выделением МК.

Сердце окисляет также СЖК, которые при голодании и натощак становятся основным источником. **Е**.

В последнее время подчеркивается роль в обмене миокарда ТГ и ЖК. В покое доля СЖК – 40%, ТГ – 15%. Во время работы доля жиров уменьшается в 2 раза.

Такую лабильность следует рассматривать как проявление адаптации миокарда к различным условиям функционирования.

Транспорт Е

В сердечных клетках **Е** переносится от митохондрий КФ ко всем местам использования:  
миофибриллам и клеточным мембранам, субклеточным мембранам. КФ-пути внутриклеточного  
транспорта Е в сердечных клетках приведены на схеме.

Схема КФ-пути внутриклеточноготранспорта Е в сердечных клетках

**1-2** Главным макроэргом, выходящим из митохондрий, является КФ. В митохондриях работает замкнутый цикл превращения АТФ и АДФ, связанный через КФК - митохондрий.

**3А** Сила сокращения миофибриллы и длительность ПД коррелирует не с концентрацией  
АТФ, а с КФ, который, в свою очередь, от креатинина. Таким образом, на силу сокращения влияет  
не только поток **Са++**, но и концентрация КФ. КФ через КФК миофибриллы рефосфорилирует  
АДФ для акта сокращения.

**3В** Локализация КФК на мембране клеточного ядра позволяет считать, что **Е** - КФ используется в биосинтетических процессах ядра.

Обеспечивая эффективный транспорт **Е**, КФК - реакции выполняют также регуляторную  
функцию, участвуя в системе обратной связи между процессами образования и использования **Е**.  
Точное выяснение природы обратной связи требует дальнейшего изучения.

***3–й раздел:* Реакции** **использования Е**

Для того, чтобы понять, как происходит сокращение мышцы сердца, необходимо знать  
строение кардиального миоцита.

Клетка на поперечном срезе содержит : ядро, миофибриллы, митохондрии, Т-система, СПР.

Основную массу клетки занимают миофибриллы. Их число доходит до  
400-700 тысяч. Миофибриллы представляют длинные нити, которые переходят из саркомера в  
саркомер. Они состоят из 2 типов нитей. Толстые, нити миозина, находятся по середине соркомера. Ось миозина образует легкая субъединица – L-меромиозин. H- меромиозин – главная, тяжелая  
 субъединица, снабжена головками, на расстоянии **400 А°**, которые образуют мостики с актином.

Нити актина – тонкие, расположены между толстыми, в области Z – линии каждая соединена с 3-4 – мя соседнего саркомера.

F- актин за счет **Е** – АТФ может переходить в G – А, глобулярный А. К актину прикреплен  
 тропомиозин, который не фиксирован и может перемещаться. Он блокирует главные центры актина. Тропомиозин несет на себе тропонин.

Тропонин имеет 3 субъединицы:

- TN – C – связывающая **Са++**;

- TN – I – ингибитор актина;

- TN – T – привязывает тропонин к тропомиозину.

Таким образом, тропонин – тропомиозин - в комплексе блокирует актин.

Сейчас о роли **Са++** в сокращении. Главное депо **Са++** – это T – система, СПР и митохондрии. T– система образуется выпячиваниями сарколеммы в области Z – линии внутрь клетки.

СПР состоит из сети продольных трубочек и латеральных цистерн, где и концентрируется  
**Са++** для очередного залпа. В цистернах содержится мукополисахарид, который быстро связывает  
**Са++**. Таким образом, свободный **Са++**, попав в продольную сеть, движется к цистернам, где его  
концентрация меньше, а связанного – больше, это – транслокация **Са++**. Запас **Са++** создается  
только на 1 залп. Цистерны близко прилегают к T – системе.

Во время плато ПД увеличивается проницаемость мембраны для **Са++**, и он входит в клетку через **Cа** – каналы.

Это медленный **Са++** ток. Дальше часть **Са** используется в миофибриллах для сокращения,  
равного 40 % всего **Са**. Вторая часть поступает в СПР, про запас. Когда деполяризация  
достигает T – системы, срабатывает **Na** – триггер, и СПР выбрасывает весь запас **Са** из цистерн.  
Это 60 % всего **Са**. В соркоплазме концентрация **Са** увеличивается в 100 раз, с 10-8 до 10-5 М.

Для расслабления необходимо уменьшить его концентрацию в миофибриллах.

***1-й механизм:***

**Обмен Na – Cа. Cа** удаляется из клетки против концентрационного градиента за счет **Е**

движения **Na** внутрь клетки, по концентрационному градиенту. Это **Na** – **Cа** – **насос**.

***2-й механизм:***

Кальциевый насос продольных трубочек СПР быстро поглощает **Са++** из миоплазмы. Сам  
**Cа** активирует свое поглощение, стимулируя АТФ – азу мембраны СПР. АТФ дает **Е** для транспорта **Са++** против градиента концентрации.

Эти процессы начинаются еще во время систолы и препятствуют сильному напряжению.  
Время транслокации **Са++** вцистерны и определяет восстановление сердечной мышцы. Благодаря  
ему не происходит титанических сокращений.

Концентрация **Са++**  вблизи миофибрилл уменьшается, **Cа** покидает тропонин – тропо –  
миозиновые комплексы, так как СПР поглощает его в 3 раза более активнее, наступает расслабление.

Таким образом, во время ПД медленный ток **Cа** в клетку предопределяет и сокращение, и  
включение механизма расслабления.

Быстрый ток **Na** в клетку вызывает выход **Са++**  из СПР – триггер и дает **Е** дляудаления  
**Cа**  из клетки.

3-й насос – **K- Na,** за счет **Е** АТФ, удаляет **Na**, и возвращает **K**. Наступает реполяризация  
мембраны, и клетка переходит в исходное состояние.

Таким образом, необходимо говорить о едином механизме сопряжения возбуждения с сокращением и расслаблением.

Собственно мышечное сокращение происходит следующим образом. Когда **Са++**  присоединяется к тропонину – С (TNC), в нем происходят конформационные изменения, в результате чего тропонин - тропомиозин – комплекс сдвигается и обнажает центры актина. Головки H-меромиозина образуют мостики с нитью актина. Используются **Е –** АТФ**,** ионы **Са++, Mg++**.

Свойства фермента – АТФ – азы проявляет сам H-меромиозин.

Мостики образуются и вновь разрушаются. Таким образом, нити актина скользят между миозином к центру соркомера, каждый раз на 1 шаг - **400 А°**.

Мышца укорачивается, происходит систолическое сокращение. В результате химическая **Е**связейАТФ переходит в механическую работу.

Тропонин - тропомиозин – комплекс (с TN–I) блокирует актин.   
Ионы **Са++** проходят через поры мембраны, и из СПР, **Cа** взаимодействует с TN – C, тропонин –  
тропомиозин поворачиваются, актин взаимодействует с миозином.

**Cа** уходит из клетки или в СПР.

**Заключение**

Таким образом, согласованное во времени протекание всех 3-х реакций – образования,  
транспорта и использования **Е –** обеспечивается эффективными механизмами их взаимной регуляции. Главный фактор, влияющий на **Е – метаболизм -** сам акт сокращения**,** регулируемый потоком **Са++** во время плато ПД. Особенность сердца состоит в том, что значительное увеличение  
работы и потребления **О2** мало изменяют концентрацию макроэргов в клетке (АТФ и КФ). В сердце велик метаболический оборот этих соединений, эффективная обратная связь:

**Синтез Е Расход Е**

Мы рассмотрели главные пути обмена **Е** в миокарде. Пока еще не все ясно. Многие вопросы еще требу ют изучения.

ВА Раповец 22 08 04 Минск