

ЭНДОГЕННЫЕ И ЭКЗОГЕННЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ АКТИВАЦИИ Са-АТФазы SERCA2

Алексеева О.М.

Институт Биохимической физики РАН им. Н.М. Эмануэля. Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина д. 4, (495)939-74-09, факс (499)137-41-01, olgavek@yandex.ru

Одним из основных звеньев регуляции мышечного сокращения в поперечно-полосатых белых скелетных мышцах является кальциевое Са²⁺-депо саркоплазматического ретикулума. В настоящей работе экспериментальный объект – это препараты фрагментов саркоплазматического ретикулума (ФСР) без митохондрий и их фрагментов. Препараты ФСР получены из функционально и пространственно разных отделов ретикулума – продолговатых трубочек (ФСРпт) и терминальных цистерн (ФСРтц). В качестве экзогенных регуляторов был выбран метилксантин кофеин. В качестве эндогенного регулятора – ионы Mg²⁺. Mg²⁺ наряду с Са²⁺ играет ведущую роль среди двухвалентных ионов в процессах регуляции ферментативной активности.

В задачу настоящего исследования входило выявление действия эндогенных и экзогенных факторов регуляции на активность основного в ретикулуме Са²⁺-насоса - Са-АТФазы SERCA2. При активации переноса ионов Са²⁺, сопряженном с гидролизом АТФ, в АТФ-связывающем центре Са-АТФазы Mg-АТФ связывается с высоким сродством. При отсутствии Mg²⁺ происходит торможение ферментативного процесса. Кофеин, действуя на Са²⁺-каналы, вызывает освобождение Са²⁺. Это снижает эффективность работы Са²⁺-насоса Са-АТФазы, разобщается гидролиз АТФ с накоплением Са²⁺. В работе представлены данные воздействия кофеина и Mg²⁺ на активность Са-АТФазы в ФСРпт обогащенным Са-АТФазой и не содержащем Са²⁺-каналов, и в ФСРтц содержащем и Са-АТФазу и Са²⁺-каналы. Модель регуляции кофеином эффективности аккумуляции ионов Са²⁺ во внутреннее пространство ФСР при работе Са-АТФазы усилена изменениями концентрации ионов Mg²⁺. Также моделируется и пассивная проницаемость гидрофобной фазы мембран ФСР насыщением мембран свободной жирной кислотой (СЖК) или ее экстракцией. Эффект кофеина в ФСРтц, освобожденных от СЖК, снижался по сравнению с необработанными препаратами ФСРтц, при изменении концентрации ионов Mg²⁺ от 1 мМ до 4 мМ. Экстракция СЖК уменьшала эффект кофеина на 20-15%. Максимальное увеличение проницаемости для ионов Са²⁺ гидрофобной фазы мембран ФСРтц при насыщении СЖК достигалось при концентрации Mg²⁺ 2 мМ. Нет эффекта кофеина – разобщения накопления ионов Са²⁺ с гидролизом АТФ, в мембранах ФСРпт. Однако, насыщение или экстракция СЖК ФСРпт влияли на проницаемость гидрофобной фазы мембран, и соответственно на эффективность аккумуляции Са²⁺ ретикулумом. Проницаемость гидрофобной фазы ретикулума влияет на градиент Са²⁺ через мембрану ретикулума, что изменяет взаимозависимые связи Са²⁺-насоса и Са²⁺-каналов. Соответственно, варьирование концентрации эндогенных модуляторов: ионов Mg²⁺ СЖК, и добавление экзогенных модуляторов: метилксантинов, возможно позволит влиять на процессы мышечного сокращения в норме и патологии.