

### Часть 1. Рост и поддержание скелетной мышцы

Выделяют два различных типа мышечных тканей: поперечно-полосатые и гладкие. Поперечно-полосатые мышечные ткани в свою очередь разделяют на скелетные и сердечные. В первую очередь мы рассмотрим строение скелетной мышечной ткани.

Если сравнивать вес различных органов в организме человека, то получается, что больше всего у нас скелетных мышц: их суммарная масса составляет 30% - 50% массы тела взрослого человека. Скелетные мышцы крепятся к костям скелета с помощью соединительнотканых сухожилий.

Скелетная мышца является органом, в котором присутствуют клетки различных типов, а не только клетки поперечно-полосатой мышечной ткани. Если сделать поперечный срез скелетной мышцы (рис. 1), то можно увидеть, что она состоит из пучков мышечных волокон, между которыми располагаются кровеносные сосуды и нервы. Сама мышца окружена толстой соединительнотканной оболочкой – эпимизием.

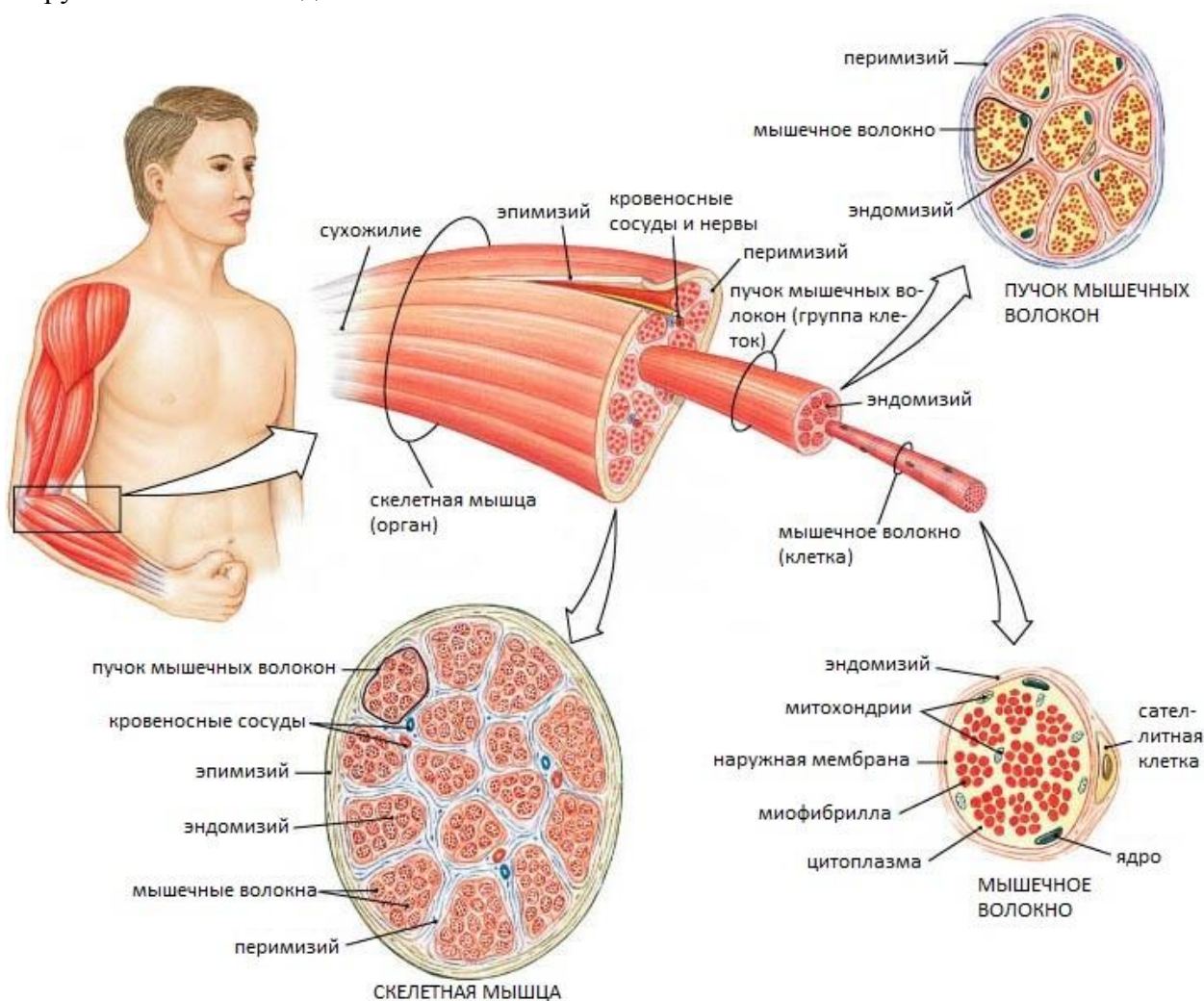


Рис. 1. Строение поперечно-полосатой мышцы.

Отдельные пучки мышечных волокон окружены более тонкой оболочкой – перимизием. Между пучками проходят кровеносные сосуды, снабжающие мышцу кислородом и питательными веществами, и нервы, управляющие её сокращением.

Каждое волокно представляет собой гигантскую многоядерную клетку длиной от 1 мм до десятка см и толщиной до 1 мм. Оно окружено тонкой соединительнотканной оболочкой - эндомизием. К мышечным волокнам подходят окончания аксонов, образуя нервно-мышечные соединения - синапсы.

Ядра мышечного волокна располагаются непосредственно под наружной мембраной, а большая часть цитоплазмы клетки занята пучками миофибрилл – длинных нитей, тянущихся от одного конца клетки до другого. В отдельном мышечном волокне их может быть более тысячи. Под микроскопом видно, что они как бы попеременно исчерчены: какие-то зоны темнее, какие-то – светлее (рис. 2). Светлые зоны называются I-дисками, а темные – А-дисками. В середине I-дисков можно разглядеть тоненькие полоски, они называются Z-линиями. Участок миофибриллы между соседними Z-линиями называется саркомером.

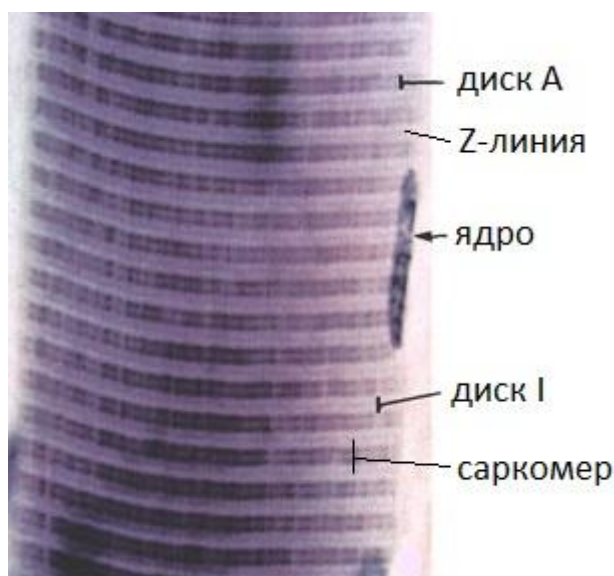


Рис. 2. Специально окрашенный срез поперечно-мышечного волокна под микроскопом.

Если приглядеться к различным мышечным волокнам, то можно увидеть, что одни из них красные, а другие белые (на самом деле, разновидностей волокон больше, мы рисуем упрощенную картину). Хорошими примерами мышц, состоящих преимущественно из белых волокон, являются грудные мышцы курицы. У человека нет мышц, состоящих исключительно из красных или исключительно из белых волокон, но их соотношение в разных мышцах различное: так, камбаловидные мышцы голени, сгибающие стопу в голеностопном суставе, содержат преимущественно красные волокна, а глазодвигательные мышцы – преимущественно белые. Красные и белые мышечные волокна обладают разными свойствами.

Если рассмотреть функциональные особенности разных волокон, то можно увидеть, что красные волокна сокращаются существенно медленнее белых. Они слабее, чем белые, т. е. они развивают меньшую силу на единицу площади поперечного сечения. Зато красные волокна «неутомимы» - они могут сокращаться очень долгое время без признаков утомления. У белых волокон прямо противоположные свойства. Они сильные и быстрые – сильнее и быстрее красных. Но они не способны к длительным нагрузкам, в результате сокращений эти волокна быстро утомляются.

Давайте разберемся, какие особенности структуры мышечных волокон обеспечивают их функциональные различия. В красных волокнах содержится много митохондрий. Эти органеллы являются «энергетическими станциями» клетки, вырабатывающими АТФ (аденозинтрифосфат) за счет энергии окисления питательных веществ кислородом. Молекула АТФ является «энергетической валютой» клетки. При

гидролизе этого вещества до АДФ (аденозиндифосфата) и фосфат-иона выделяется много энергии. Клетка использует эту энергию для различных нужд, в том числе для мышечного сокращения.

Наши клетки умеют синтезировать АТФ двумя способами. Первый способ – окисление питательных веществ в митохондриях с помощью кислорода до углекислого газа и воды. Он позволяет добыть много АТФ: ведь кислород – прекрасный окислитель, и при окислении глюкозы кислородом выделится примерно столько же энергии, как при горении дров. Но вот скорость этого процесса не очень велика. Ведь окисление должно происходить постепенно, через множество этапов – если питательные вещества сжечь сразу, как дрова в костре, то и энергия горения вся уйдет в виде тепла, а не пойдет на синтез АТФ. Зато у него прекрасная энергетическая эффективность: при окислении одной молекулы глюкозы можно синтезировать около 30 молекул АТФ.

Второй способ – анаэробные превращения питательных веществ. Это те же самые процессы, что идут при молочнокислом брожении. Молочнокислые бактерии могут сбраживать глюкозу до молочной кислоты без доступа кислорода. Слово «брожение» стараются не употреблять применительно к человеку (мы же все-таки не бактерии), поэтому у нас тот же самый процесс называется гликолизом, его конечным продуктом также является молочная кислота. В ходе процесса гликолиза образуется очень мало АТФ – всего две молекулы из одной молекулы глюкозы. Но можно напихать клетку ферментами гликолиза, и они будут осуществлять этот процесс достаточно быстро.

Как нетрудно догадаться, в красных мышечных волокнах главным способом синтеза АТФ является первый, высокоэффективный, но медленный окислительный способ.

Еще в красных волокнах содержится много миоглобина. Это белок, способный связывать и отдавать кислород. Он создает запас кислорода в красных мышечных волокнах, которые нуждаются в нем для выработки АТФ в их митохондриях. Миоглобин имеет сходство с белком крови гемоглобином: он тоже может связывать и отдавать кислород, он тоже содержит двухвалентное железо, он тоже имеет красную окраску. Именно благодаря миоглобину красные волокна и окрашены в красный цвет.

Белые волокна содержат мало митохондрий и мало гемоглобина. Они добывают энергию в основном бескислородным способом, как молочнокислые бактерии. Благодаря большому количеству ферментов гликолиза они могут синтезировать АТФ с высокой скоростью, но при этом из глюкозы будет образовываться много молочной кислоты. Цитоплазма белых мышечных волокон станет кислой (рН может опуститься до 5 и ниже), это затруднит их работу и будет способствовать быстрому утомлению белых волокон.

В белых волокнах содержатся большие запасы гликогена. Это полимер глюкозы, который при необходимости может расщепляться на отдельные молекулы глюкозы. Они используются для энергетического обеспечения сокращения белых волокон молекулами АТФ. Ведь их способ синтеза малоэффективный, поэтому лучше запастись глюкозу (в виде гликогена) прямо в самом волокне.

Кроме того, в красных и белых мышцах содержатся различные формы белка миозина – главного участника в процессе мышечного сокращения (о нем мы поговорим чуть ниже). Каждая форма лучше приспособлена для выполнения функций, свойственных именно данному волокну. Понятно, почему грудные мышцы кур белые: курица – плохой летун, ей всего лишь взлететь на крышу сарая или насест, дальних перелетов она не делает. Понятно также, почему наша камбаловидная мышца голени преимущественно красная: сгибатель голеностопного сустава участвует в беге и ходьбе, а также поддержании стоячей позы, у человека он часто работает в течение очень длительного времени. Особенности красных и белых волокон суммированы в таблице 1.

Мышечное волокно	Красное	Белое
Сила	Низкая	Высокая

Утомляемость	Медленная	Быстрая
Скорость сокращения	Низкая	Высокая
Количество митохондрий	Большое	Небольшое
Активность ферментов окислительного синтеза АТФ	Высокая	Низкая
Содержание миоглобина	Высокое	Низкое
Активность ферментов гликолиза	Низкая	Высокая
Количество гликогена (запасной формы глюкозы)	Небольшое	Большое

Таблица 1. Свойства белых и красных мышечных волокон.

К мышечным волокнам прилегают небольшие одноядерные клетки – т. н. сателлитные клетки. Они не участвуют в процессе мышечного сокращения, но играют важнейшую роль в процессах восстановления мышцы после повреждений, а также роста мышцы в ответ на интенсивные упражнения и тренировки. Ядра огромных мышечных волокон не способны делиться, они не принимают участия в восстановлении поврежденной мышцы. Сателлитные же клетки являются своего рода стволовыми клетками для процессов мышечного восстановления и роста. Именно они дают начало новым мышечным волокнам, образующимся при этих процессах.

Когда скелетная мышца не повреждена и не испытывает больших механических нагрузок, сателлитные клетки практически не делятся. Они находятся в состоянии покоя и не выполняют никаких функций. Ситуация меняется при повреждении мышцы, а также после интенсивных физических нагрузок (рис. 3).

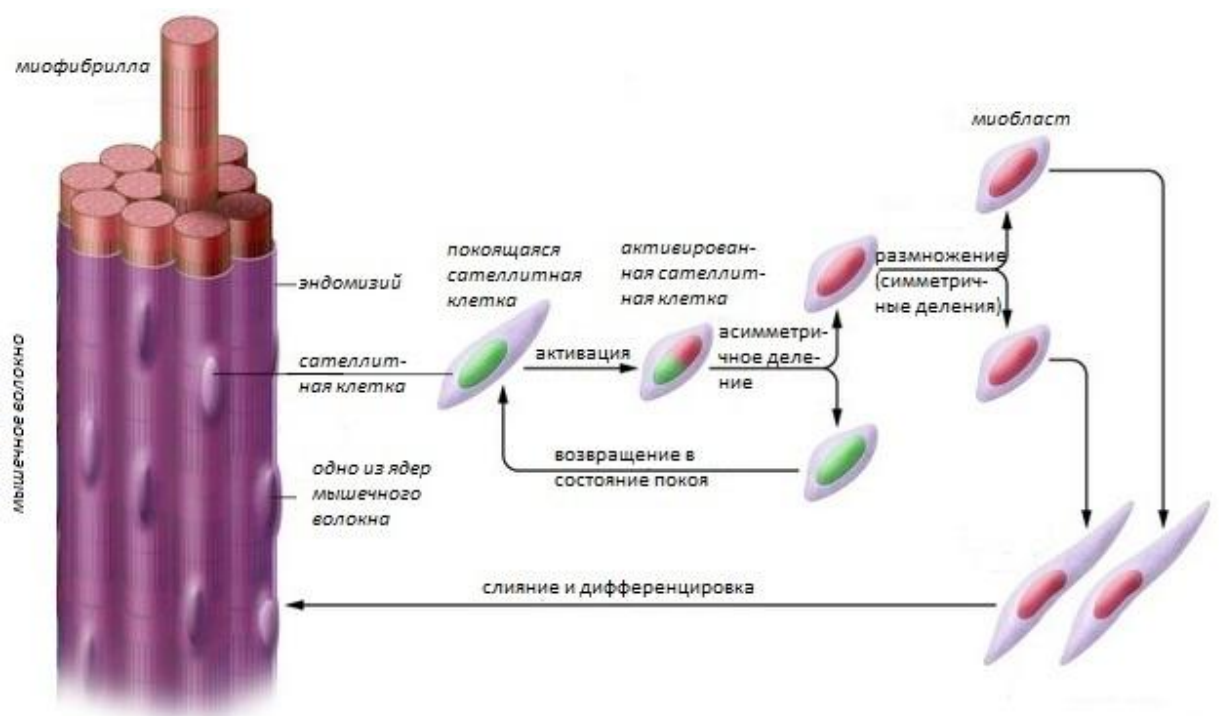


Рис. 3 Участие сателлитных клеток в образовании новых мышечных волокон, возникающих в процессах восстановления мышцы после повреждения и увеличения мышцы (гипертрофии) после интенсивных нагрузок.

Сателлитные клетки выходят из «спящего» состояния и начинают делиться. Сателлитная клетка делится асимметрично, давая две различные дочерние клетки. Одна из

«дочерей» остается сателлитной клеткой, т. е. стволовой клеткой мышцы. Другая клетка становится частично дифференцированной, она называется миобластом. Она интенсивно делится, причем симметрично – в результате получается множество одинаковых миобластов.

На следующем этапе сами миобласты вступают в процесс дифференцировки. Они приобретают вытянутую форму, а затем сливаются друг с другом, образуя большие многоядерные клетки. Наконец, на последнем этапе происходит окончательное «созревание» этих больших многоядерных клеток в настоящие мышечные волокна. В них возникает правильно организованная система миофибрилл, появляется поперечная исчерченность, и в результате они уже ничем не отличаются от рядом расположенных «старых» мышечных волокон.

Понятно, почему деление сателлитных клеток асимметрично: нельзя все стволовые мышечные клетки пускать на путь дифференцировки, необходимо оставить какое-то их количество «про запас», на случай новых повреждений.

Механизм восстановления мышцы (и её увеличения после тренировок) описан нами весьма упрощенно. Возникает естественный вопрос: а почему сателлитные клетки активируются при повреждении мышцы (и после интенсивных упражнений) и «спят» в обычном состоянии? Значит, должны существовать какие-то сигналы, которые посылает поврежденная мышца (и мышца, испытавшая большую нагрузку). Эти сигналы воспринимаются сателлитными клетками, и переводят их состояния покоя в активированное состояние. И сами сигналы, и механизмы активации сателлитных клеток исследованы далеко не полностью. Давайте рассмотрим две хоть немного изученные системы, регулирующие активность этих клеток.

Очень часто биологические процессы регулируются двумя различными путями воздействия: путем активации и путем ингибирования. Регуляция роста и восстановления скелетных мышц – не исключение. Одним из отрицательных регуляторов её роста является белок миостатин – небольшой белок с молекулярной массой около 25 килодальтон. Он синтезируется мышечными волокнами и действует на расположенные рядом сателлитные клетки. Он угнетает сразу два процесса, необходимые для образования мышечных волокон: деление миобластов и их дифференцировку (рис. 4)

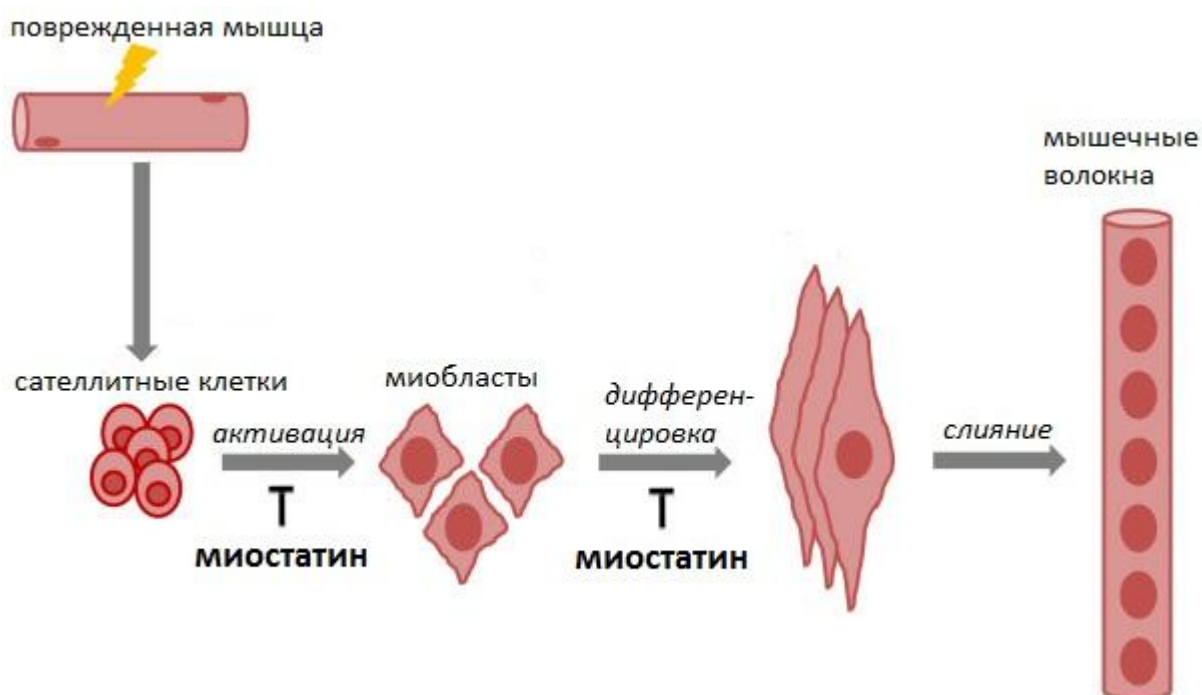


Рис. 4 Действие отрицательного регулятора мышечного роста белка миостатина на деление и дифференцировку мышечных клеток.

Миостатин является одним из главных белков, определяющих «мускулистость» человека. Он работает по принципу отрицательной обратной связи. Пока мышцы человека не доросли до нормального состояния, они выделяют мало миостатина, он не сильно тормозит их рост, поэтому размер и масса скелетных мышц постепенно увеличивается. Увеличивается и выработка ими миостатина. Он начинает угнетать дальнейший рост мышечной ткани, и человек приобретает свойственный ему размер скелетной мускулатуры. Ну а что будет, если выработка миостатина нарушена – например, в результате мутации в гене этого белка? Тогда размер мышечной массы данной особи будет значительно больше, чем в норме. На рисунке 5 приведена фотография бычка породы «Бельгийская голубая». У этих бычков как раз и произошла такая мутация, в результате чего их мышечная масса примерно в 1,5 раза больше, чем у бычков других пород соответствующего размера.



Рис. 5. Бык породы «Бельгийская голубая». У этих животных не работает ген миостатина.

Таким образом, миостатин постоянно тормозит рост скелетной мышцы, которая сама же его и вырабатывает. Однако при повреждении мышцы, а также после интенсивной физической нагрузки выработка миостатина в ней сильно падает. В результате снимается тормоз деления и дифференцировки её сателлитных клеток, и мышечная масса, а также размер этой мышцы постепенно возрастают.

Среди положительных регуляторов мышечного роста можно отметить гормон тестостерон. Он положительно влияет и на деление сателлитных клеток, и на дифференцировку миофибрилл в зрелые мышечные волокна. Именно благодаря повышенному уровню тестостерона мужчины имеют более развитую скелетную мускулатуру, чем женщины.

Важнейшим положительным регулятором роста мышц является инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), его другое название – соматомедин С. Это полипептид с молекулярной массой около 7600 дальтон. В отличие от миостатина, который действует

главным образом на мышечную ткань, спектр мишеней ИФР-1 чрезвычайно широк и включает далеко не только мышечные клетки. Это один из основных регуляторов роста человека и размеров отдельных его органов. Возможен недоуменный вопрос: а как же гормон роста? Ведь именно этот гипофизарный гормон считается главным регулятором размера как всего человека, так и отдельных его частей.

Оказалось, что большинство своих эффектов гормон роста вызывает не сам по себе, а с помощью активации синтеза ИФР-1. Давайте немного вспомним физиологию эндокринной системы. Центральным регулятором многих желез внутренней секреции является гипоталамус – участок промежуточного мозга. Гипоталамус регулирует работу гипофиза, важнейшей железы внутренней секреции, а тот, в свою очередь, управляет деятельностью периферических эндокринных желез. Насколько приложима эта схема в нашем случае? Действительно, центральным регулятором рассматриваемых нами белков является гипоталамус (рис. 6). Он выделяет два белка, регулирующих секрецию гипофизом гормона роста: соматолиберин стимулирует синтез и секрецию этого гормона, а соматостатин – ингибирует секрецию гипофизом гормона роста. Гормон роста действует на многие периферические органы и ткани, включая печень и скелетные мышцы. В этих органах он активирует синтез белка ИФР-1.

Именно этот белок, ИФР-1, является мощным стимулятором роста самых разных органов и тканей. Среди них – скелетные мышцы, хрящи, кости, печень, кожа, легкие и др. Мышата, у которых с помощью методов генной инженерии убрали ген ИФР-1, имели сильнейшую задержку роста и умирали вскоре после рождения.

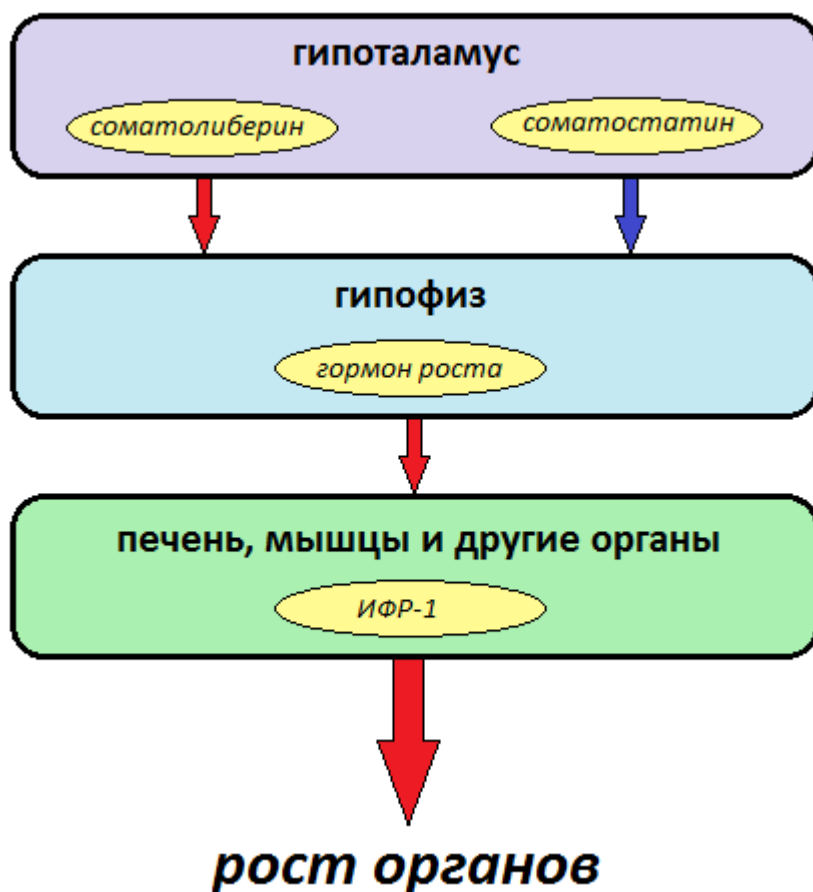


Рис. 6. Схема регуляции роста органов гипоталамо-гипофизарной системой.

Секретированный клеткой ИФР-1 может действовать как местно, так и системно. Он может подействовать на ту же самую клетку, что его синтезировала и выделила –

такой путь действия называется аутокринным. Он может подействовать на соседние клетки того же органа – это т. н. паракринный путь действия. И, наконец, он может попасть в кровоток и подействовать на клетки какого-то далеко расположенного органа (в этом случае он действует подобно гормонам эндокринной системы).

Действие ИФР-1 на сателлитные клетки прямо противоположно действию миостатина: он активирует деление сателлитных клеток и образующихся из них миобластов, а также активирует дифференцировку миобластов в зрелые мышечные волокна.

Рассмотренный выше механизм обеспечивает нормальный рост скелетных мышц в процессе индивидуального развития человека. При наследственных нарушениях описанного регуляторного пути наблюдается уменьшение мышечной массы – например, у больных синдромом Ларона. У этих больных имеется мутация в гене рецептора гормона роста, и их клетки не могут отвечать на данный гормон усилением синтеза и секреции ИФР-1. Страдающие синдромом Ларона люди имеют карликовый рост (120-130 см) и уменьшенную мышечную массу и силу. Однако участвует ли белок ИФР-1 в процессе роста скелетных мышц у здоровых людей в ответ на интенсивную физическую нагрузку, а также в процессе восстановления поврежденной мышечной ткани? Оказалось, что участвует.

Как и в случае миостатина, синтез и секреция ИФР-1 в самой скелетной мышце зависит от того, находилась ли она в состоянии покоя, или выполняла интенсивную механическую работу. Только вот физиологический ответ на мышечную нагрузку у систем синтеза этих двух белков противоположный: если синтез миостатина после нагрузки уменьшается, то синтез ИФР-1, наоборот, возрастает. Белок ИФР-1 секретируется самими мышечными волокнами и действует на лежащие рядом с ними сателлитные клетки по паракринному механизму. Под действием этого фактора роста сателлитные клетки начинают делиться, а потом дифференцироваться, и масса скелетной мышцы, совершавшей интенсивную механическую работу, возрастает. Синтез ИФР-1 в мышечных волокнах возрастает также и при повреждении скелетной мышцы, способствуя её восстановлению.

Возникает естественный вопрос: что же является сигналом, запускающим усиление синтеза ИФР-1 и ослабление синтеза миостатина при повреждении мышцы, а также при интенсивной мышечной работе? Полного ответа на этот вопрос до сих пор нет, хотя кое-какие исследования в этом направлении уже проведены. По всей видимости, при повреждении мышечных клеток из них выделяются какие-то вещества, влияющие на соседние, неповрежденные клетки, изменяя в них уровень синтеза регуляторных белков – таких, как миостатин и ИФР-1. Есть данные, что такими веществами могут быть белки миофибрилл (про них мы расскажем ниже), которые в норме находятся только внутри клетки, а при повреждении освобождаются в межклеточную среду.

Еще одним важным участником процесса восстановления мышцы после повреждений являются защитные клетки - макрофаги. После мышечной травмы они устремляются в очаг повреждения. Двигаются они туда потому, что из поврежденных клеток выходят наружу вещества, привлекающие макрофагов, стимулирующие их хемотаксис к очагу появления этих веществ. Макрофаги способствуют восстановлению мышцы двумя путями: во-первых, они поедают остатки мертвых клеток, освобождая место для роста новых мышечных волокон, а во-вторых, они выделяют вещества, стимулирующие деление и дифференцировку сателлитных клеток. Сразу же укажем, что поведение макрофагов при восстановлении мышцы после повреждения существенно отличается от их поведения при уничтожении чужеродных микроорганизмов. При борьбе с инфекцией эти клетки синтезируют вещества, токсичные и для микробов, и для клеток эукариот. Хроническая воспалительная реакция приводит к повреждению тканей, а не к их восстановлению.



Что же касается физиологического ответа мышцы на механическую работу, то сразу же заметим, что при интенсивной нагрузке происходит некоторое повреждение мышечной ткани – не случайно после хорошей тренировки на следующий день болят мышцы. Ничего страшного в этом нет, небольшое повреждение только запустит процессы деления и дифференцировки сателлитных клеток, которые приведут к увеличению объема и силы мышцы. Однако и без всяких повреждений выполнение механической работы ведет к тому, что мышечные волокна уменьшают синтез миостатина и увеличивают производство ИФР-1. Механизмы этой регуляции пока малоизученны. Возможно, какие-то структурные белки внутри самих мышечных волокон в ответ на постоянное растяжение-сжатие запускают каскад реакций, приводящий к изменению синтеза ИФР-1 и миостатина. А возможно изменение синтеза регуляторных белков происходит из-за повышения концентрации иона  $Ca^{2+}$  в клетке (его роль в мышечном сокращении мы рассмотрим позже).

Предположительная схема восстановления мышцы и её увеличения после интенсивной нагрузки представлена на рис. 7



Рис. 7. Механизмы запуска роста мышц в ответ на повреждения и на интенсивную нагрузку.

Сразу же отметим, что схема сильно упрощена. В процессах роста и восстановления мышцы играют существенную роль нервные окончания, контактирующие с мышцей, а также и другие клетки.

В рассмотренной выше хорошо отлаженной системе роста, поддержания и восстановления скелетных мышц возможны нарушения. Они могут возникать в результате мутаций в различных генах, необходимых для работы мышцы. У людей с такими мутациями развиваются тяжелые наследственные болезни – миодистрофии. Так, одной из наиболее распространенных форм мышечной дистрофии является миодистрофия Дюшенна. Она встречается примерно у 1 из 3600 новорожденных мальчиков. Болезнь начинает проявляться примерно с 3 лет. Её главный симптом – прогрессирующая мышечная слабость. Обычно к 10 годам больные дети уже не могут ходить без костылей, начиная с 12 лет они прикованы к инвалидной коляске. Средняя продолжительность жизни таких больных – около 25 лет.

Причиной развития этого тяжелейшего наследственного заболевания является мутация в одном белке. Он так и получил название дистрофин по вызываемой мутацией болезни. Дистрофин – цитоплазматический белок с молекулярной массой около 400 килодальтон. Он является частью большого дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса, который включает цитоплазматические белки, трансмембранные белки и белки, связанные с наружной стороной плазматической мембраны. Этот комплекс выполняет важную функцию: он соединяет внутриклеточный белковый цитоскелет с внеклеточной соединительной тканью. При мутациях в этом белке мышечные волокна постепенно погибают – развивается некроз мышечной ткани.

Кроме миодистрофии Дюшенна бывают и другие формы наследственных мышечных дистрофий. Их причиной также являются мутации в различных генах.

Кроме миодистрофий, которые развиваются у довольно-таки небольшого количества людей – носителей мутаций, – есть ещё одна мышечная патология, которая постепенно, но неизбежно, развивается у абсолютно всех людей. Это постепенное ослабление мышечных функций с возрастом – старческая саркопения. После 50 лет люди начинают терять 0,5% - 1% мышечной массы ежегодно. Интересно, что потеря происходит в основном за счет белых (т. е. быстрых) мышечных волокон, тогда как медленные красные страдают значительно меньше. Значение саркопии особенно велико в развитых странах, где доля людей пожилого возраста относительно высока. Более того, при современной демографической динамике эта доля будет всё время возрастать (общая тенденция к старению населения), а следовательно будут возрастать экономические расходы – как от потери трудоспособности у этой группы населения, так и от затрат на лечение данной патологии. Так, в 2000 году прямые финансовые расходы на лечение старческой саркопии в Соединённых Штатах составили 18 миллиардов \$.

Исследование механизмов развития старческой саркопии и поиск методов борьбы с ней относятся к наиболее актуальным проблемам мышечной физиологии и биохимии. Однако понять причины старческой саркопии, а уж тем более одолеть её – задача не из легких, и до её решения ещё очень далеко. В процессе старения ухудшается целый ряд процессов: становится хуже активация сателлитных клеток, ухудшается их самообновление, а также ухудшается деление миобластов. С чем связаны эти изменения – пока не известно.

Были проделаны интересные эксперименты с парабионтами – животными, у которых были соединены кровеносные системы. Если соединить кровеносные системы старого и молодого животного, то мышцы старого заметно «молодели» (вышеописанные процессы в их сателлитных клетках и миобластах улучшались), а молодого – заметно старели (там они ухудшались). Результаты этих экспериментов говорят о том, в старении мышечной ткани, скорее всего, виновато не старение самих сателлитных клеток, а

изменение условий их жизни. Известно, что в процессе старения изменяется уровень целого ряда гормонов, в том числе влияющих на процессы роста и поддержания мышечной ткани. Также известно, что в процессе старения организм входит в состояние постоянной вялотекущей воспалительной реакции. Очень возможно, что эти два фактора являются причиной ухудшения реакции сателлитных клеток, однако окончательных доказательств ключевой роли какого-либо из них в развитии старческой саркопении пока нет.

Что же можно сделать для облегчения симптомов старческой саркопении? Сейчас пытаются с помощью инъекций различных гормонов корректировать общий гормональный статус старых людей. Некоторый эффект дают инъекции тестостерона, но у этого гормона масса побочных эффектов, так что панацеей его считать никак нельзя. Определенного улучшения мышечной функции стариков в некоторых исследованиях добивались с помощью диеты с высоким содержанием белка, но и эти эффекты были не слишком выражены. Пока наилучшим способом затормозить развитие старческой саркопении (но, увы, не предотвратить совсем) является мышечная нагрузка - выполнение специальных упражнений, разумеется, с большой осторожностью, ведь у стариков часто бывают нарушения сердечно-сосудистой системы. Вот так самые современные исследования подтверждают старинную народную мудрость - ведь ещё древние китайцы говорили: «Проточная вода не гниет».