

## **Intrazelluläre Diffusion von Myoglobin und anderen Proteinen in Herz- und Skelettmuskel**

Herz- und Skelettmuskelzellen enthalten das Hämoprotein Myoglobin, das als Sauerstoffspeicher dient aber auch zum intrazellulären Sauerstofftransport durch die sog. erleichterte Sauerstoffdiffusion, beiträgt. Die Bedeutung der erleichterten Diffusion (des "Huckepack-Transports" von am Myoglobin gebundenen Sauerstoff) bzw. das Ausmaß, indem dadurch die Leitfähigkeit für O<sub>2</sub> im Gewebe reduziert wird, hängt zum einen von der intrazellulären Konzentration des Myoglobins ab, zum anderen von der Beweglichkeit dieses Makromoleküls innerhalb der Muskelzelle, d.h. seinem intrazellulären Diffusionskoeffizienten.

### **Intrazelluläre Diffusionskoeffizienten**

Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe haben ergeben, dass der intrazelluläre Diffusionskoeffizient von Myoglobin in Herz- und Skelettmuskelzellen erheblich kleiner ist, als sich aus Messungen des Selbstdiffusionskoeffizienten in Myoglobinlösungen ergibt, die eine Konzentration entsprechend der intrazellulären Proteinkonzentration aufweisen (1, 2, 5). Offenbar spielen für die Myoglobindiffusion intrazelluläre Diffusionshindernisse, die durch die Sarkomerstruktur der Muskelzellen vorgegeben sind, eine entscheidende Rolle. Wir konnten zeigen, dass Makromoleküle im Größenbereich 12 bis 250 kDa entsprechend Moleküldurchmessern von 3 bis 10 nm in Skelettmuskelzellen durchschnittlich einen 10mal kleineren Diffusionskoeffizienten als in verdünnter wässriger Lösung und einen 3mal kleineren als in hochkonzentrierter (24g/dl) Proteinlösung haben (3).

### **Bedeutung des myoglobinbedingten erleichterten O<sub>2</sub>-Transports in kontinuierlich durchbluteten Muskeln**

Anhand von Berechnungen mit einem modifizierten Krogh-Zylinder-Modell konnten wir zeigen, dass aufgrund seines niedrigen intrazellulären Diffusionskoeffizienten von  $2 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$  in einem kontinuierlich durchbluteten Skelett- und Herzmuskel der Beitrag des Myoglobins zur erleichterten O<sub>2</sub>-Diffusion auch bei maximalem Sauerstoffverbrauch nicht nennenswert ist (4). Lediglich in kleinen Muskelbezirken nahe des venösen Endes der Muskelkapillaren kommt es in einem kontinuierlich durchbluteten Muskel überhaupt zu einer deutlichen Entsättigung des Myoglobins, im Mittel ändert sich die Mb-Sättigung radial von der Kapillare zum äußeren Rand des Krogh-Zylinders hin kaum (4). Im maximal arbeitenden menschlichen Herzmuskel beträgt danach der Anteil der erleichterten Diffusion an der gesamten O<sub>2</sub>-Diffusion im Mittel nur gut 2%, die mittlere O<sub>2</sub>-Sättigung des Myoglobins liegt über 80%, was mit Ergebnissen von NMR-Messungen anderer Arbeitsgruppen an Ratten- und Hundeherzen gut übereinstimmt (6).

### **Bedeutung des Myoglobins im diskontinuierlich durchbluteten Herzmuskel**

Eine Erweiterung des Rechenmodells auf den diskontinuierlich durchbluteten menschlichen Herzmuskel, wie er physiologisch aufgrund der starken Minderdurchblutung der Koronararterien während der Systole vorliegt, erlaubt neben der Abschätzung der myoglobinbedingten O<sub>2</sub>-Diffusion auch eine Abschätzung der Rolle des Myoglobins als Sauerstoffspeicher. Bei andauerndem O<sub>2</sub>-Verbrauch während der Zeit sistierender bzw. reduzierter Durchblutung kommt es zum Abfall der O<sub>2</sub>-Partialdrücke im Muskelgewebe und damit zu einer verstärkten Entsättigung des Myoglobins, d.h. Nutzung seiner O<sub>2</sub>-Speicherfunktion und ggf. auch gleichzeitig seiner Transportfunktion. Unsere Berechnungen zeigen, dass es beim maximal

arbeitenden menschlichen Herzmuskel 150 ms dauert, bis nach einer kompletten Unterbrechung der kapillären Sauerstoffzufuhr der  $O_2$ -Partialdruck am venösen Ende des Krogh-Zylinders in der Peripherie auf Null abgesunken ist, also lokale Anoxie eintritt. In dieser Zeit decken die am kapillären Hämoglobin und am zellulären Myoglobin gespeicherten sowie die physikalisch gelösten Mengen an Sauerstoff den  $O_2$ -Bedarf. Bei einer Herzfrequenz von 200/min und einer Systolen/Diastolen-Relation von 1:1 entsprechen 150 ms genau der Systolendauer, d.h. der Herzmuskel entwickelt bei dieser Belastung keine anoxischen Bezirke.

### **Bedeutung des erleichterten Transports**

Führt man dieselbe Rechnung für den Fall durch, dass Myoglobin zwar im Gewebe vorhanden aber nicht beweglich ist (Diffusionskoeffizient = 0), d.h. die erleichterte  $O_2$ -Diffusion wegfällt, reduziert sich die Zeit bis zum Eintritt lokaler Anoxie auf 120 ms. Durch die Reduktion der  $O_2$ -Leitfähigkeit kommt es zu einem stärkeren radialen  $PO_2$ -Abfall im Krogh-Zylinder und damit 30 ms früher zur Anoxie. Es zeigt sich ferner, dass die mittlere  $O_2$ -Sättigung des Myoglobins im Muskelgewebe auch am Ende der Systole noch zwischen 75 % (mit erleichteter Diffusion) und 77 % (ohne erleichterte Diffusion) liegt, d.h. dass aus diesem Parameter die Bedeutung des Myoglobins nicht ablesbar ist (7).

### **Bedeutung der Speicherfunktion**

Betrachtet man den Fall, dass überhaupt kein Myoglobin im Gewebe vorhanden ist ( $Mb$ -Konzentration = 0), tritt lokale Anoxie bereits nach 100 ms ein. Der Wegfall der  $O_2$ -Speicherung am Myoglobin reduziert die Zeit also um weitere 20 ms (7).

### **Resumée**

Aus diesen Berechnungen kann man den Schluss ziehen, dass im Herzen sowohl die Funktion des Myoglobins als  $O_2$ -Transporter (zu etwa 60%) als auch seine Funktion als  $O_2$ -Speicher (zu etwa 40%) eine wichtige Rolle bei der Verhütung von Anoxie während der systolischen Minderdurchblutung spielen. Ohne diese Mechanismen würde ein maximal arbeitendes menschliches Herz während des Drittels der Systole, in dem die Koronardurchblutung stark eingeschränkt ist, partiell anoxisch werden bzw. würde die Leistungsfähigkeit des Herzens deutlich eingeschränkt sein.

### **Literatur**

1. Jürgens, K.D., Peters, T., Gros, G. Diffusivity of myoglobin in intact skeletal muscle cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 (1994): 3829-3833
2. Papadopoulos, S., Jürgens, K.D., Gros, G. Diffusion of myoglobin in skeletal muscle cells -Dependence on fiber type, muscle contraction and temperature-. Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 430: (1995) 519-525.
3. Papadopoulos, S., Jürgens, K.D., Gros, G. Protein diffusion in living skeletal muscle fibers: dependence on protein size, fiber type, and contraction. Biophysical Journal 79 (2000) 2084-2094.
4. Jürgens, K.D., Papadopoulos, S., Peters, T., Gros, G. Myoglobin - Just an oxygen store or also an oxygen transporter? News in Physiological Sciences 18 (2000): 269-274.

5. Papadopoulos, S., Endeward, V., Revesz-Walker, B., Jürgens, K.D., Gros, G. Radial and longitudinal diffusion of myoglobin in single living heart and skeletal muscle cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (2001) 5904-5909.
6. Jürgens, K.D., Papadopoulos, S., Gros, G. Does myoglobin-facilitated O<sub>2</sub> transport play a role in heart muscle? Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 441 (2001), R139.
7. Jürgens, K.D., Endeward, V. Significance of myoglobin in human heart muscle. Acta Physiologica 186, Suppl. 1 (2006) OW03-17.