

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

Запорожский государственный медицинский университет

Кафедра биологической химии

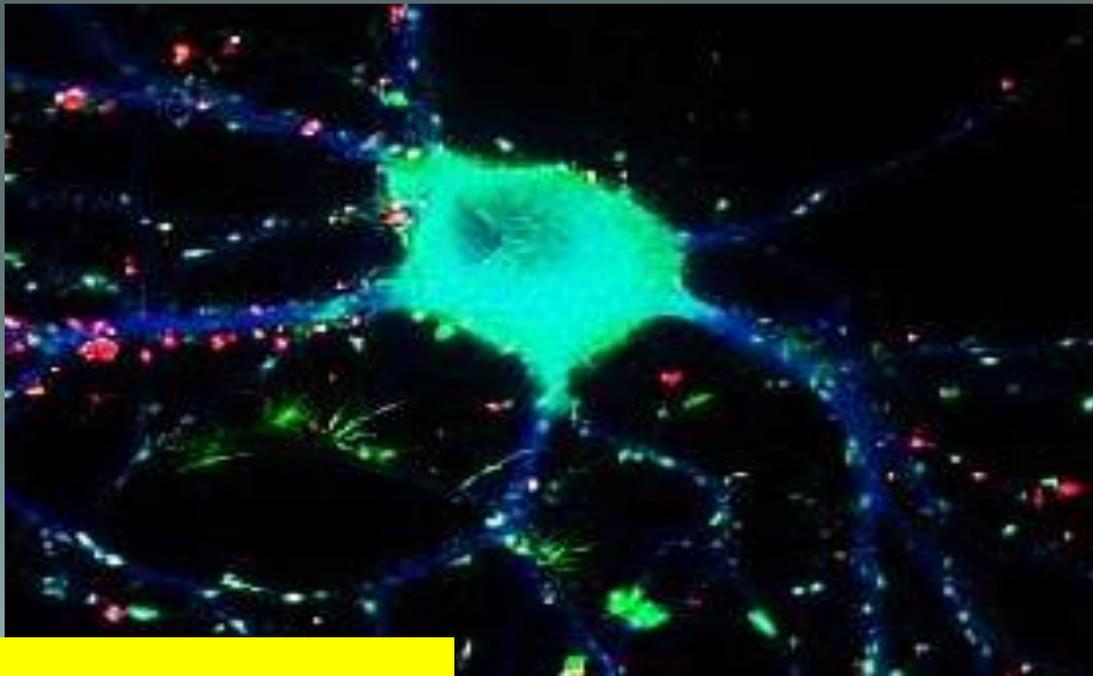
Биохимия нервной ткани

Биохимия мышечной ткани

Биохимия соединительной ткани

- биохимические функции**
- особенности метаболизма**
- биохимическая диагностика нарушений**

Автор лекции: доцент Крисанова Н.В., 2017



Нервная ткань



НЕРВНАЯ СИСТЕМА – УНИКАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА:

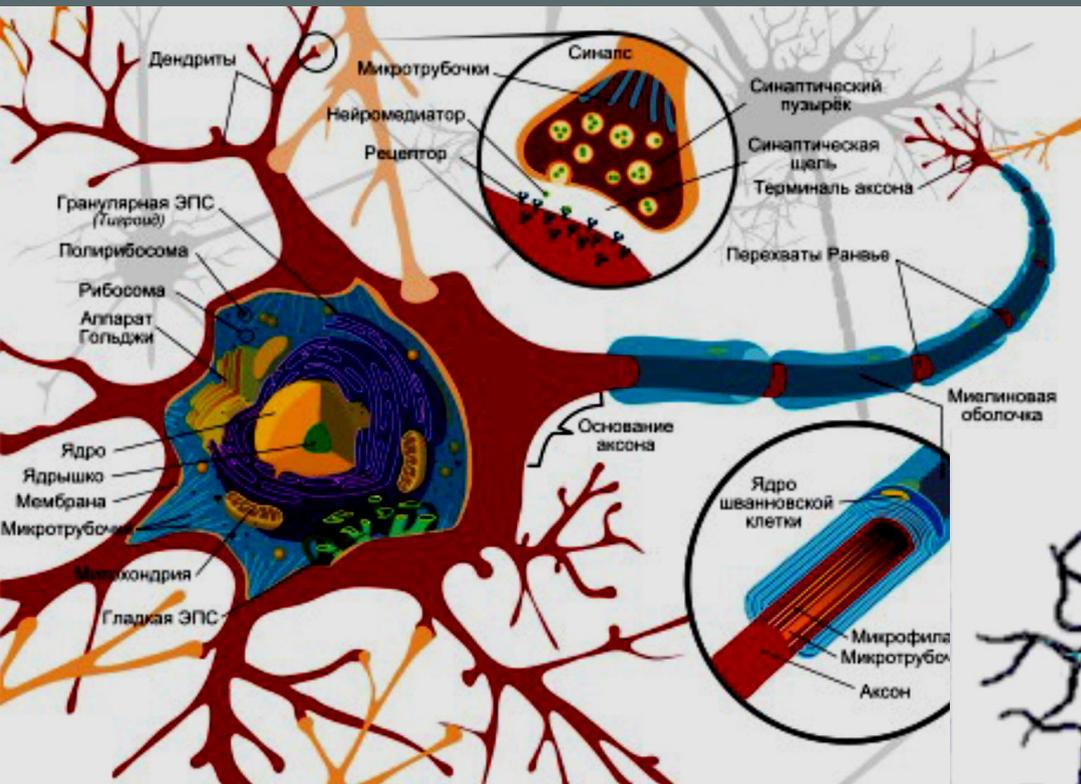
- регулирует и интегрирует процессы, протекающие внутри целостного организма,
- прямо или косвенно управляет важнейшими внешними функциями организма человека.

Главной структурной единицей нервной ткани является нейрон



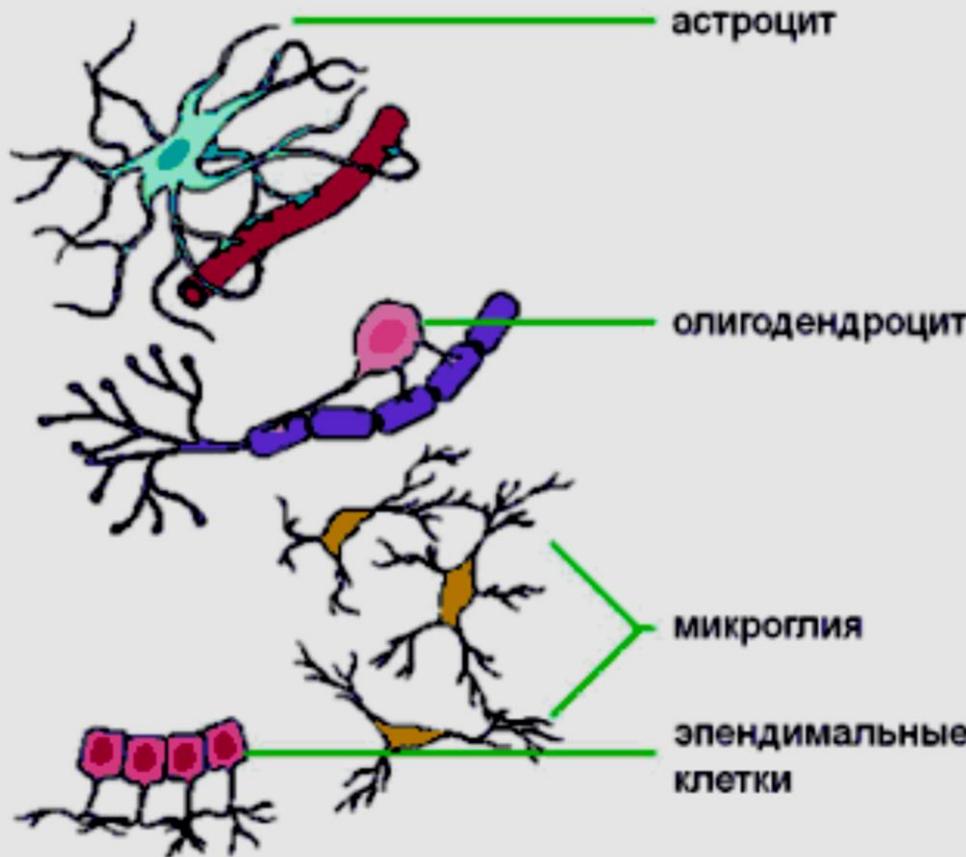
ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ

- **1. Метаболическая (обеспечивается в нейронах и нейроглии).**
- **2. Генерация электрического сигнала (нервного импульса)**
- **3. Проведение нервного импульса.**
- **4. Запоминание и хранение информации.**
- **5. Формирование эмоций и поведения.**
- **6. Мышление.**



Клетки нервной ткани

**Нейрон,
 число нейронов
 в ЦНС высших
 животных - $10^{12} \sim 10^{15}$**



Функции нейроглии

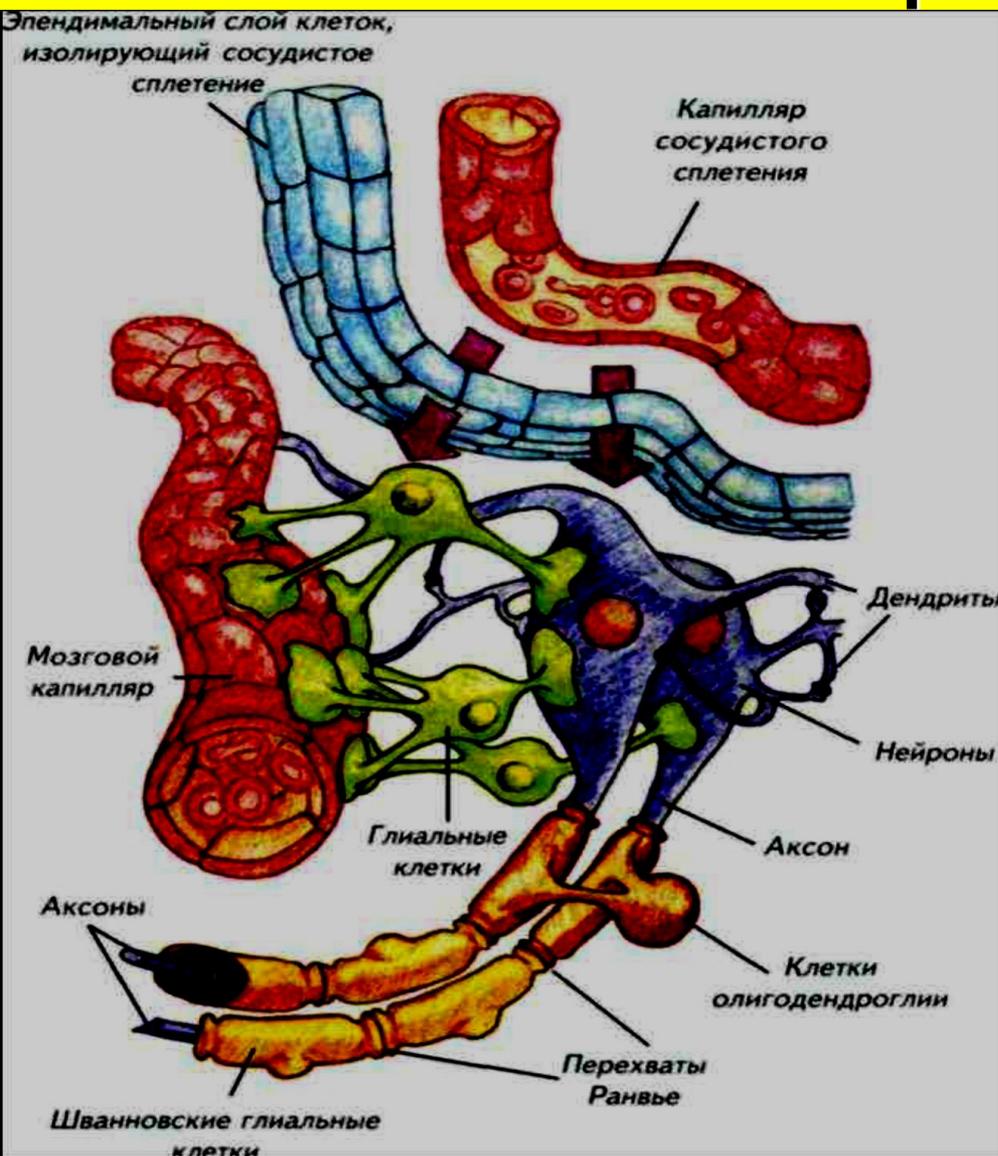
Астроглия служит опорой нейронам, обеспечивает репаративные процессы нервных стволов, изолирует нервное волокно (ГЭБ), участвует в метаболизме нейронов.

Олигодендроглия участвует в миелинизации аксонов, в метаболизме нейронов.

Микроглия – самые мелкие клетки (блуждающие) проникают в белое и серое вещество мозга, способны к фагоцитозу.

Эпендимальные клетки создают барьер между отделами нервной ткани, участвуют в формировании и функции ГЭБ.

Гематоэнцефалический барьер формируется эпендимальными клетками и клетками нейроглии



- регулирует проникновение из крови в мозг биологически активных веществ, метаболитов, химических веществ, воздействующих на чувствительные структуры мозга,
- препятствует поступлению в мозг чужеродных веществ, микроорганизмов, токсинов.

Химический состав плазмалеммы сомы:

Глицерофосфолипиды (ФИ, ФЭ, ФС, ФХ), холестерол

Гликопротеины-рецепторы (наибольшая концентрация в дендритах)

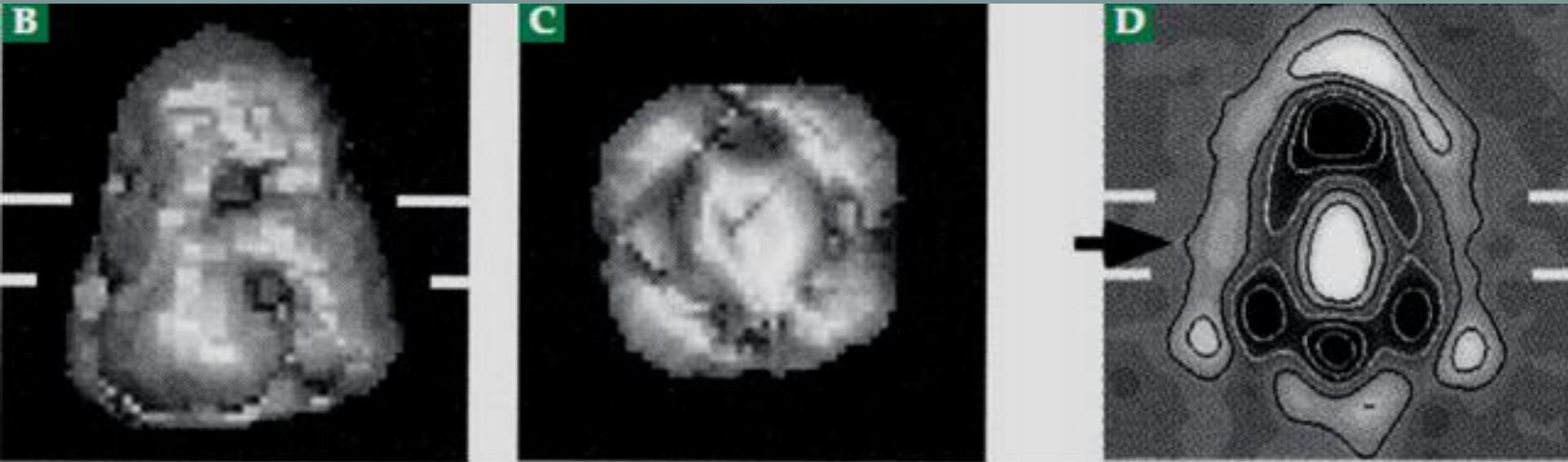
Транспортные системы:

- **Потенциал-зависимая транспортная система для ионов Na^+**
- **Потенциал зависимый Ca^{2+} -канал чувствительный к дигидропиридину**
- **Потенциал-зависимые K^+ каналы**
- **Ca^{2+} -зависимые транспортные белки для ионов K^+**
- **АТФ-зависимые каналы для K^+**
- **Потенциал-зависимые транспортные системы для ионов Cl^- .**

Среди различных K^+ -, Na^+ -, Ca^{2+} - каналов существуют такие, которые имеют бета-субъединицы, чувствительные к концентрации НАДН и производных тиамин .

Значение рН межклеточной жидкости также влияет на открытие каналов: например, при нейтральных рН наблюдается полное открытие K^+ -каналов, снижение рН стимулирует их закрытие.

Трёхмерная структура потенциал-зависимого Na⁺-канала, изучена благодаря методу криоэлектронной микроскопии: В - вид сбоку; С - вид сверху; D - вид в сечении (тёмными пятнами отмечены каналы).



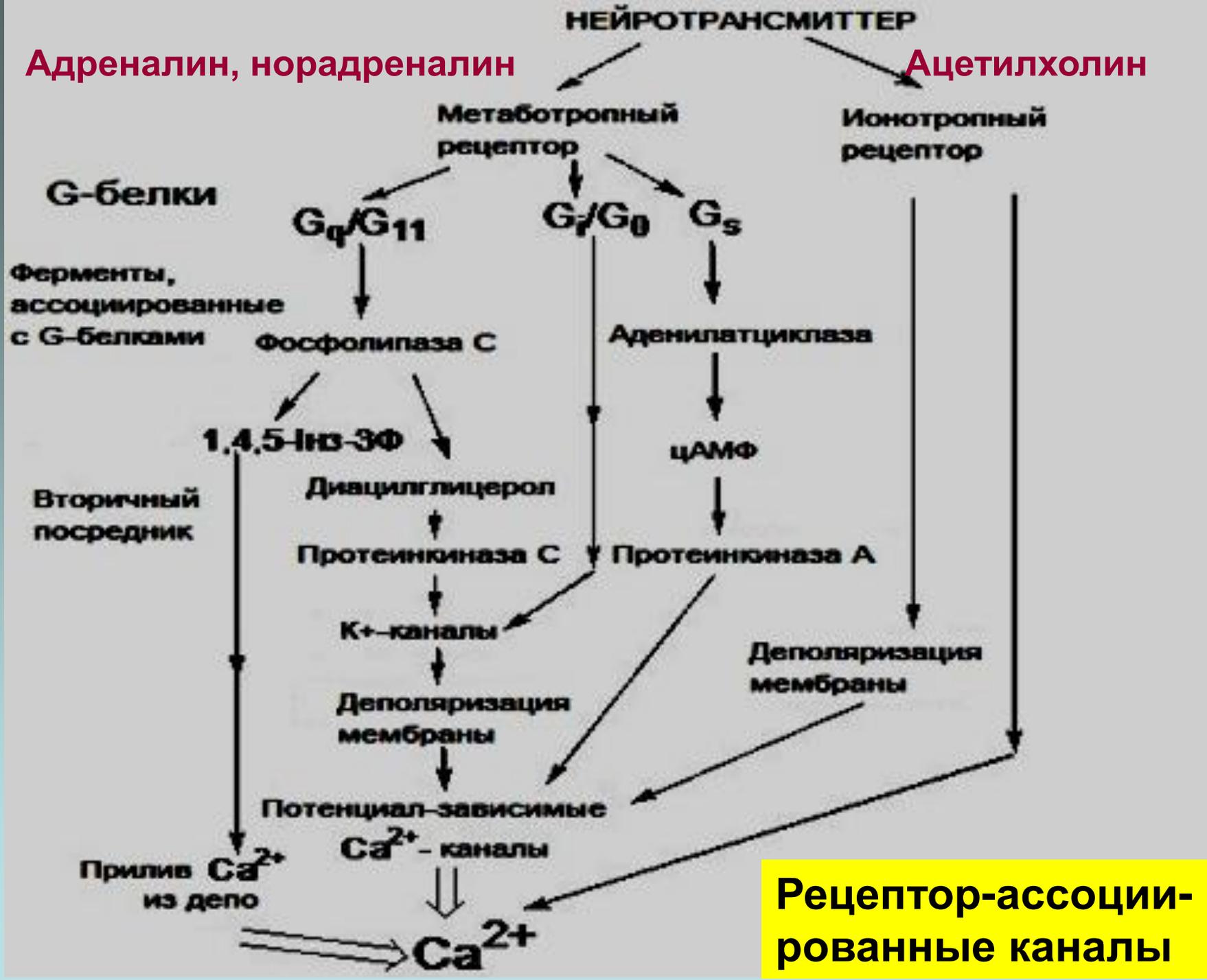
Скорость тока ионов - 10^8 Na⁺/секунду

Все типы нейронов содержат потенциал-зависимые транспортные системы для ионов Cl^- , но их функция сопряжена с изменением концентрации разных веществ:

- АТФ-зависимые Cl^- -каналы,**
- Ca^{2+} зависимые Cl^- -каналы,**
- рецептор-ассоциированные Cl^- -каналы, которые чувствительны к глутамату и к γ -аминобутирату (ГАМК).**

Адреналин, норадреналин

Ацетилхолин

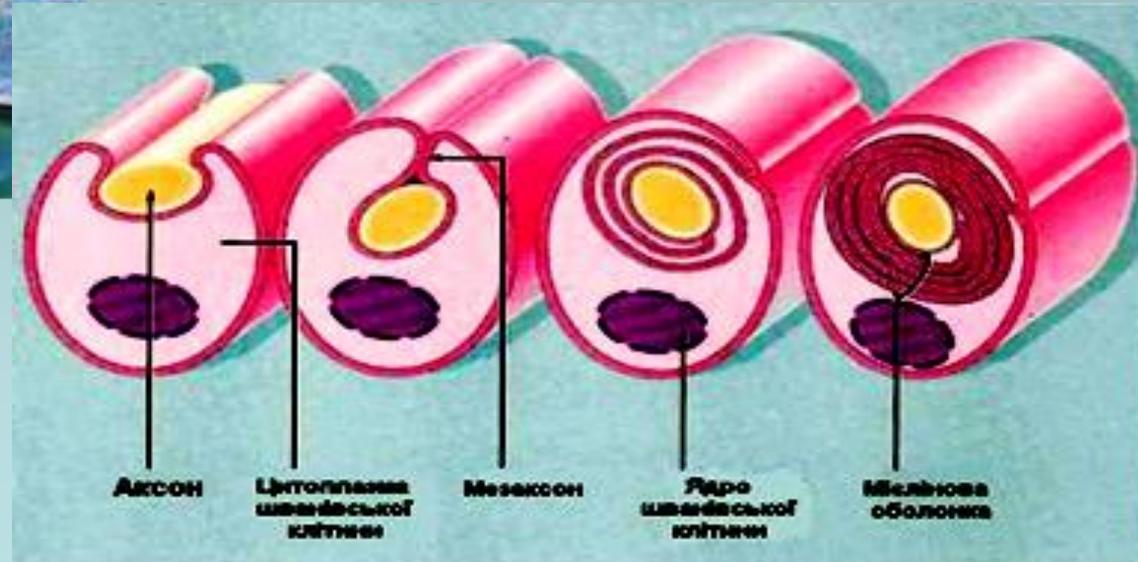


Миелин – особый вид мембраны, который :

- обеспечивает надежную электрическую изоляцию аксонов нейронов ,
- исключает неадекватное взаимодействие между нейронами при распространении возбуждения,
- гарантирует высокую скорость проведения нервного импульса (до 70-120 м/сек в эффекторных альфа-волокнах).



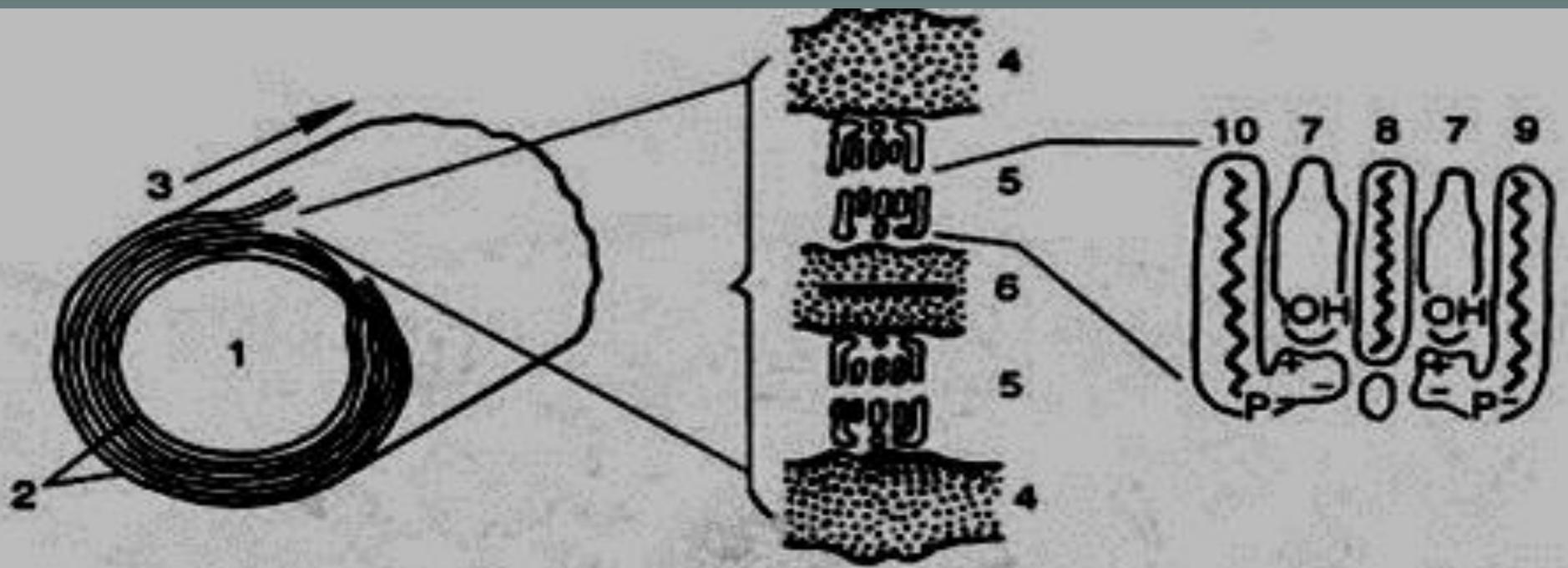
Миелинизацию осуществляют клетки нейроглии



Миелинизации нет :

- В бугорках аксонов
- В перехватах Ранвье
- В терминалях аксона

Молекулярная организация миелиновой оболочки (по Х. Хидену).



1 - аксон; 2 - миелин; 3 - ось волокна; 4 - белок (внешние слои); 5 - липиды; 6 - белок (внутренний слой); 7 - холестерин; 8 - цереброзид; 9 - сфингомиелин; 10 - фосфатидилсерин.

Химический состав миелина представлен сложными белково-липидными комплексами:

Липиды (до 75% сухой массы миелина): **сфингомиелины** (43%), **холестерин** (27%) и **цереброзиды** (30%)

Белки (до 25% сухой массы миелина), из них:

- **основные белки миелина ($pI=12-13$)**
- **протеолипидный комплекс Фолча**
- **миелин-ассоциированный гликопротеин P_0**
- **периферический миозиновый протеин 22**
- **кислый протеолипид - белок Вольфграма**
- **Маркерный фермент миелина - 2,3-циклонуклеотид-3-фосфогидролаза, 60% его активности в миелине**
- **Гидролаза эфиров холестерина, 70–80% его активности обнаружено в миелине.**
- **Карбоангидраза участвует в поддержании низкого содержания воды в миелине.**

Белки серого вещества

- *Нейроальбумины и нейроглобулины;* в нервной ткани эти глобулины по содержанию располагаются в следующем порядке: β -глобулины $>$ α -глобулины $>$ γ -глобулины
- *Катионные белки – гистоны*
- *Липопротеины и фосфопротеины*
- *Нуклеопротеины*
- *Гликопротеины*

Нейроспецифические белки

- **неферментные Ca^{2+} -связывающие белки:** калбиндины и анексины - S-100 (в астроцитах), белки 14-3-2, GP-350, ДНК-110 (в телах нейронов)
- **неферментные белки адгезии и межклеточного контактов:** N-CAM (neural cells adhesion molecule), NG-CAM (neuroglial cells adhesion molecule), N-кадгерин
- **сократительные и цитоскелетные белки:** спектрин;
- **ферменты:** γ -изоформа енолазы, изоформа С альдолазы, ВВ-изоформа креатинкиназы ;
- **секреторные, регуляторные и транспортные белки:** гормоны гипофиза, нейрофизин;
- **белки нейроглии:** глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)

Энергетические потребности головного мозга обеспечивают:

1. **Глюкоза** (90%), включаясь в аэробное окисление до CO_2 и H_2O
2. **Другие моносахариды** (через неокислительную фазу ПФЦ, специфические реакции включения в Гликолиз)
3. **Амино- и кето-кислоты**-продукты трансаминаз, либо продукты утилизации нейромедиаторов
4. **Лактат**, образованный при анаэробном гликолизе: утилизация при помощи митохондриальной лактатдегидрогеназы до пирувата (в клетках нейроглии)
5. **Кетоновые тела**
6. **ВЖК**: окисление преимущественно в клетках нейроглии

Синтез АТФ в нейронах обеспечивает:

- Окислительное фосфорилирование (95%)
- Субстратное фосфорилирование (ВВ-изоформа креатинфосфокиназы, пируваткиназа, фосфоглицераткиназа) (5%)

В телах нейронов и в аксонах наиболее активно протекают процессы:

- Синтез нейромедиаторов и их утилизация
- Синтез белков (субстанция Ниссля, тигроид)
- Транскрипция
- Синтез адениловых и гуаниловых нуклеотидов
- Аэробное окисление лактата, образованного из глюкозы в нейроглии, и других энергоисточников
- Окислительная фаза ПФЦ
- Неокислительная фаза ПФЦ
- Специфические пути использования аминокислот: гидроксилирование, декарбоксилирование, трансаминирование и т.д.
- Утилизация аммиака: восстановительное аминирование альфа-кетоглутарата до глутамата, синтез глутамина

В клетках макроглии преимущественно протекают процессы:

- Синтез пептидов, белков**
- Репликация и Транскрипция**
- Синтез фосфолипидов**
- Синтез специфических углеводов-компонентов гликопротеинов**
- Окислительное фосфорилирование**
- Аэробное и анаэробное окисление углеводов**
- Синтез пуриновых нуклеотидов**
- Специфические реакции аминокислот**

Сравнение содержания **аминокислот** в мозговой ткани, плазме крови и cerebrospinalной жидкости (мкмоль / г)

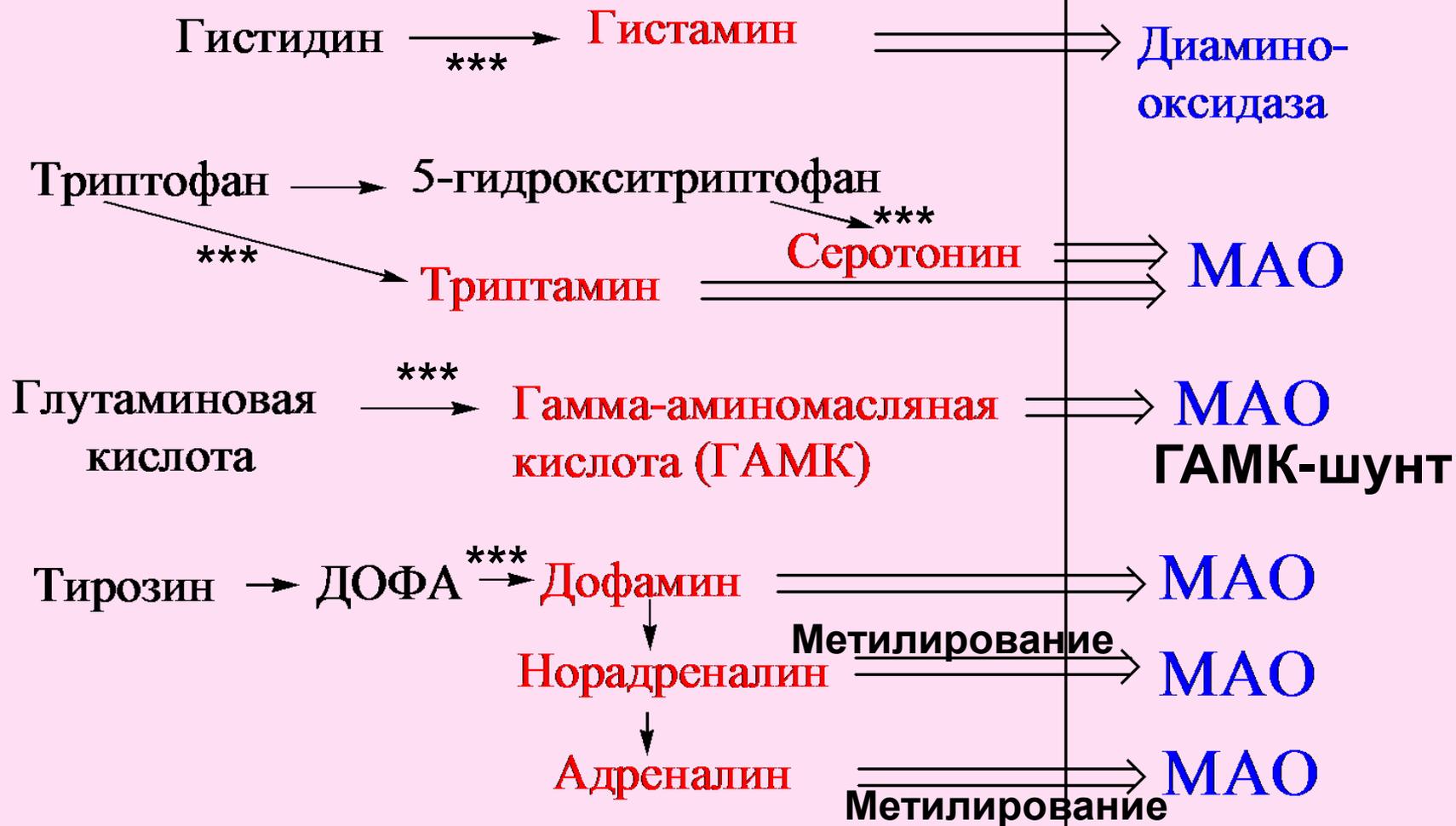
Амино-Кислоты	Мозг	Плазма	Ликвор
Глутамат	10,6	0,05	0,23
N-ацетил-аспартат	5,7	-	-
Глутамин	4,3	0,7	0,03
ГАМК	2,3	-	-
Аспартат	2,2	0,01	0,01
Таурин	1,9	0,1	-
Глицин	1,3	0,4	0,01

Нейротрансмиттеры:

Характер действия	Главная функция	
	возбуждение	торможение
Нейро-медиаторы	Глутамат Аспартат Ацетилхолин	ГАМК Глицин Серотонин
Нейро-модуляторы	Норадреналин Серотонин	Аденозин Дофамин

Аминокислоты и Биогенные амины

Утилизация

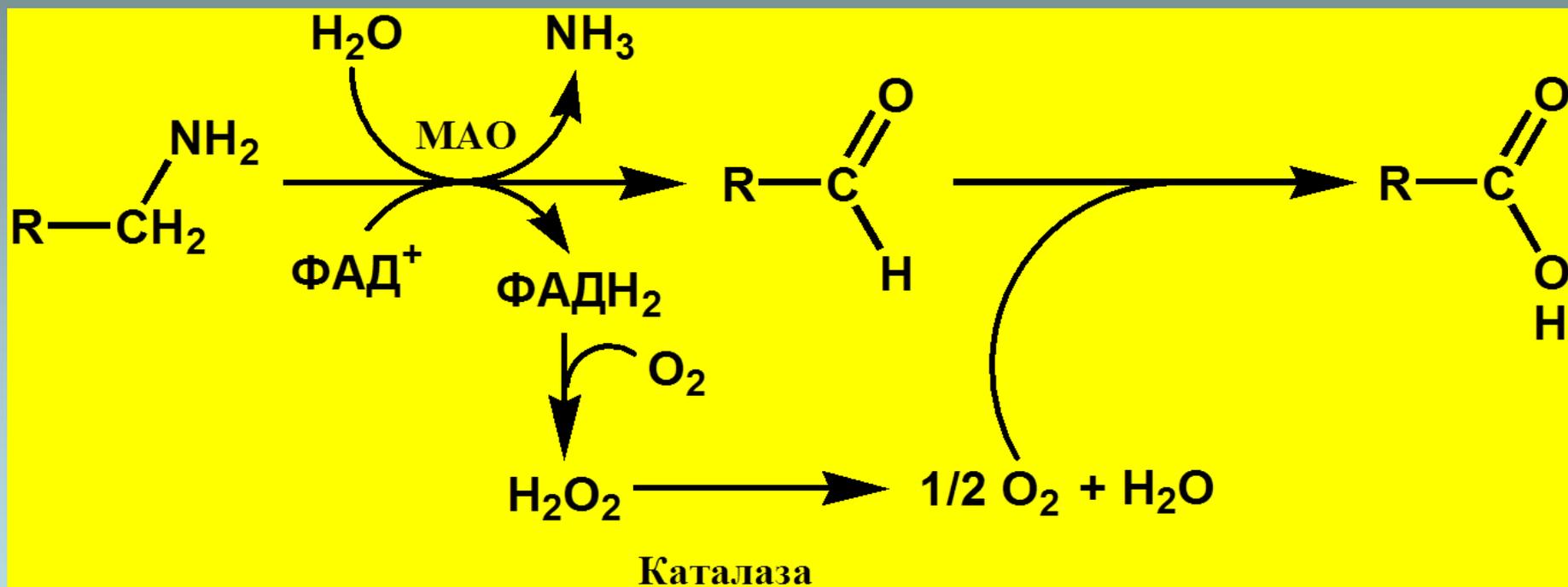


MAO - Моноаминооксидаза (ФАД)

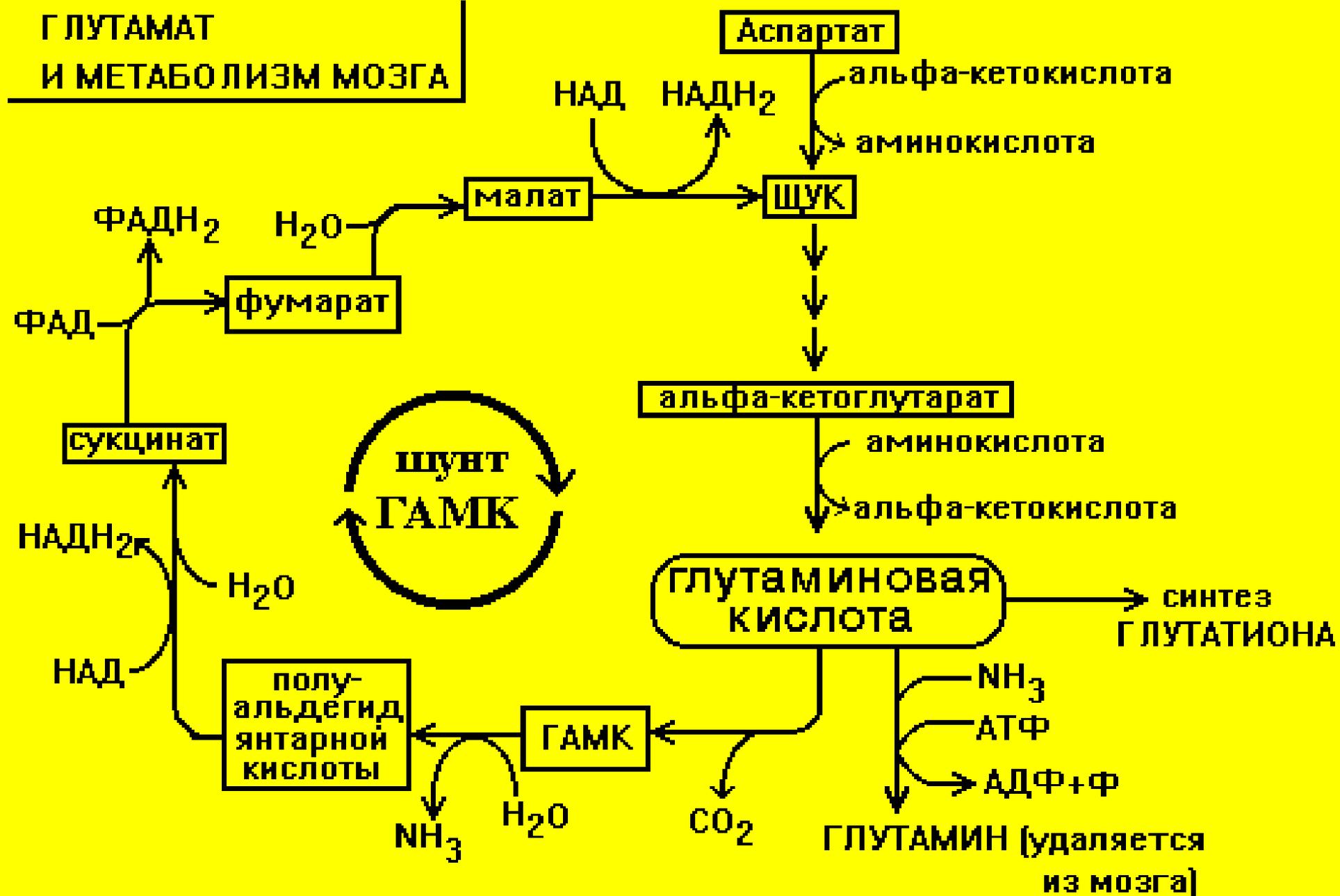
*** - альфа-декарбоксилирование (вит В6)

Окисление моноаминоксидазами (МАО) с коферментом ФАД

(дофамин, триптамин, серотонин, ГАМК)

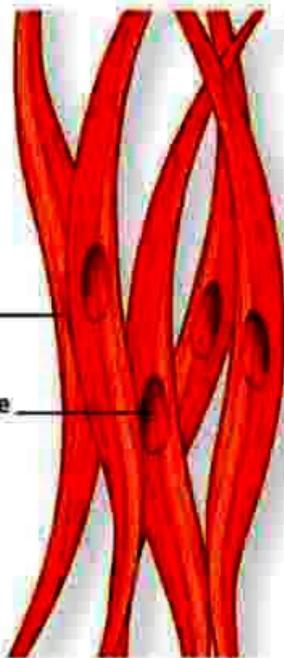


ГЛУТАМАТ И МЕТАБОЛИЗМ МОЗГА

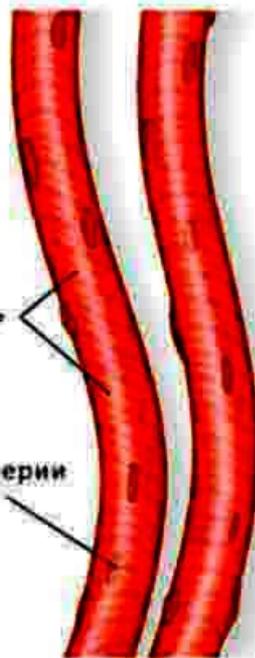


Биохимия мышечной ткани

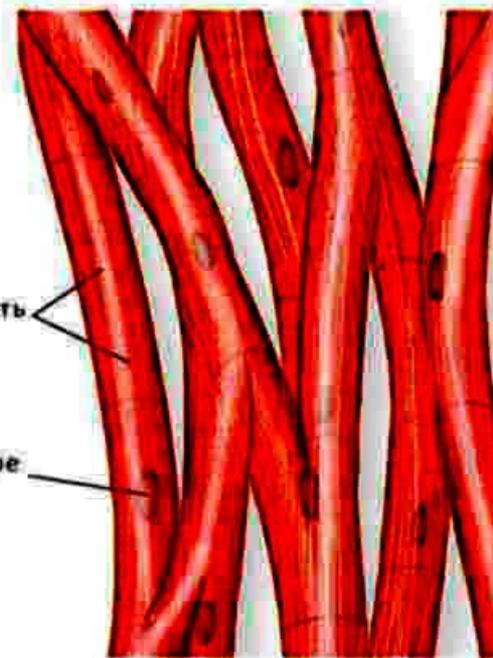
Гладкая



Скелетная



Сердечная



Нет истощаемости

Ядра в центре

Истощаемость

Ядра на периферии

Истощаемость

Ядра в центре

Скорость

Медленные

Быстрые

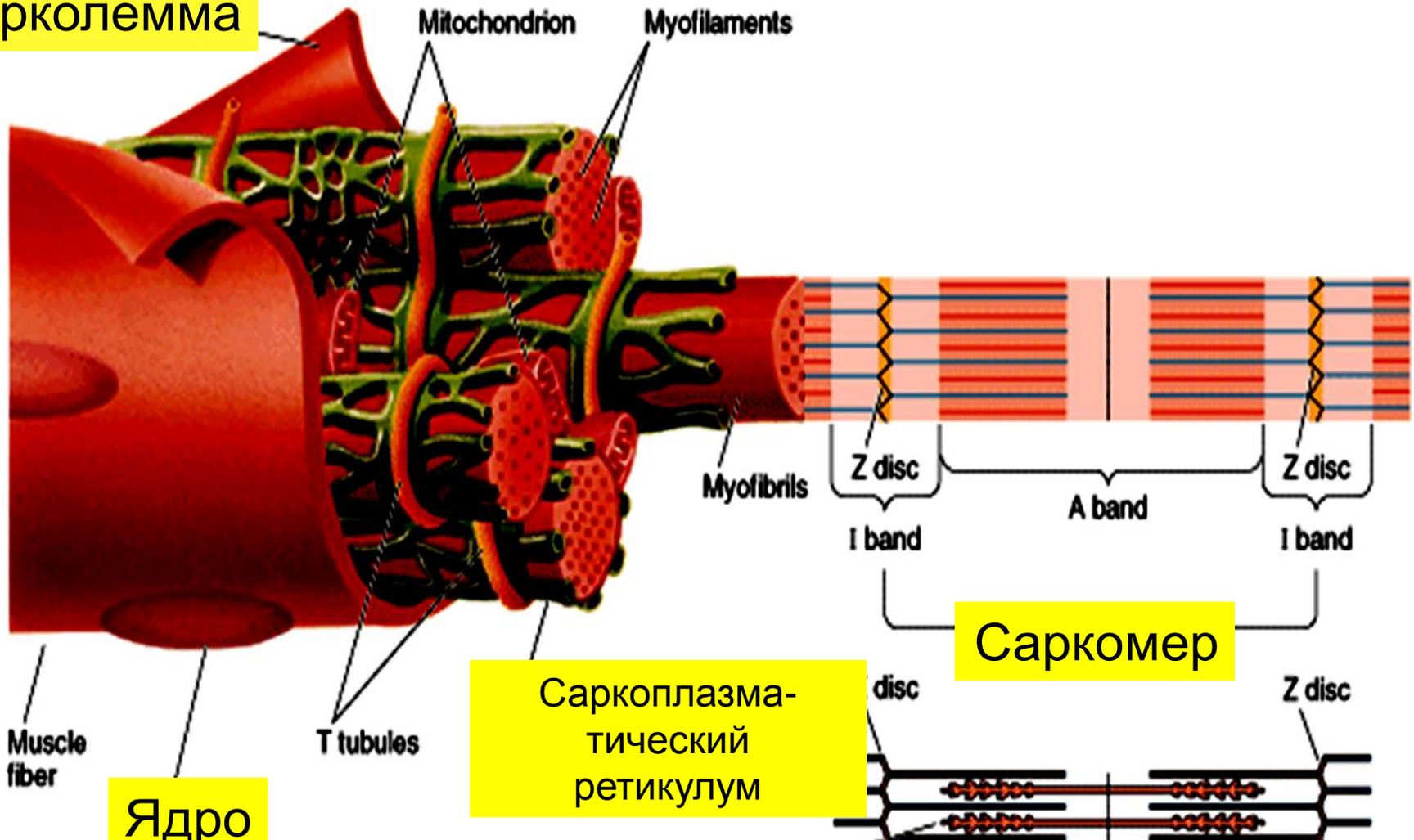
Быстрые

Структурной единицей скелетной мышцы является многоядерная клетка – миоцит – мышечное волокно, которое содержит большое количество ультраструктурных компонентов.

Структурная организация клетки скелетной мышцы

► Organization of a Muscle Fiber

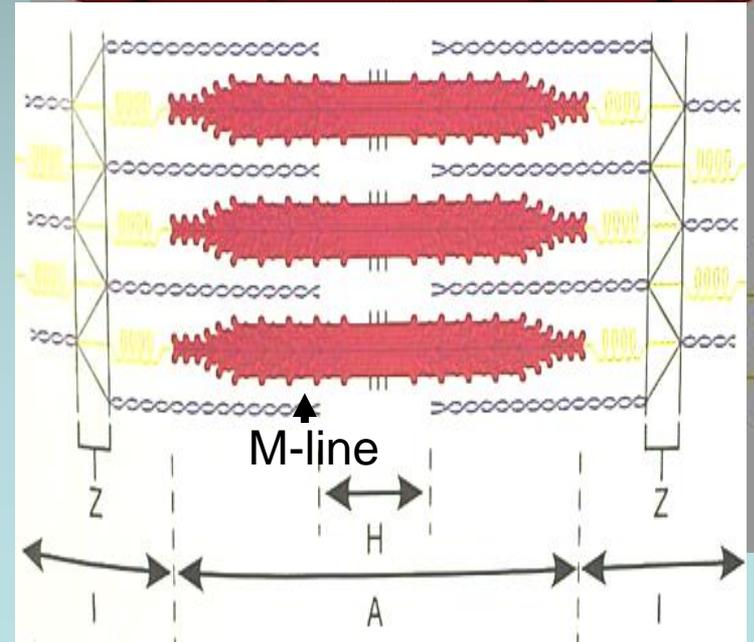
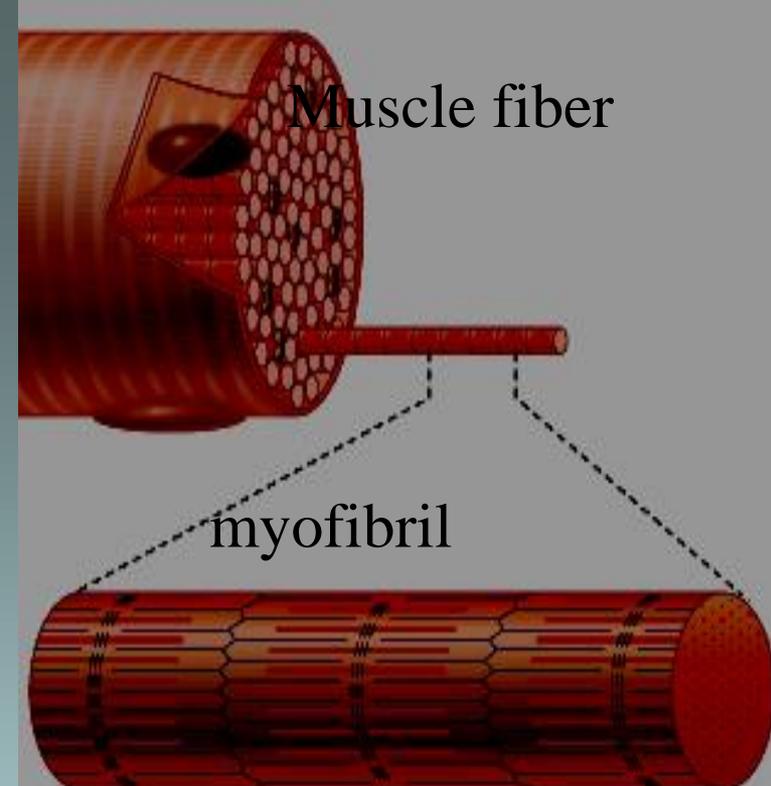
Сарколемма

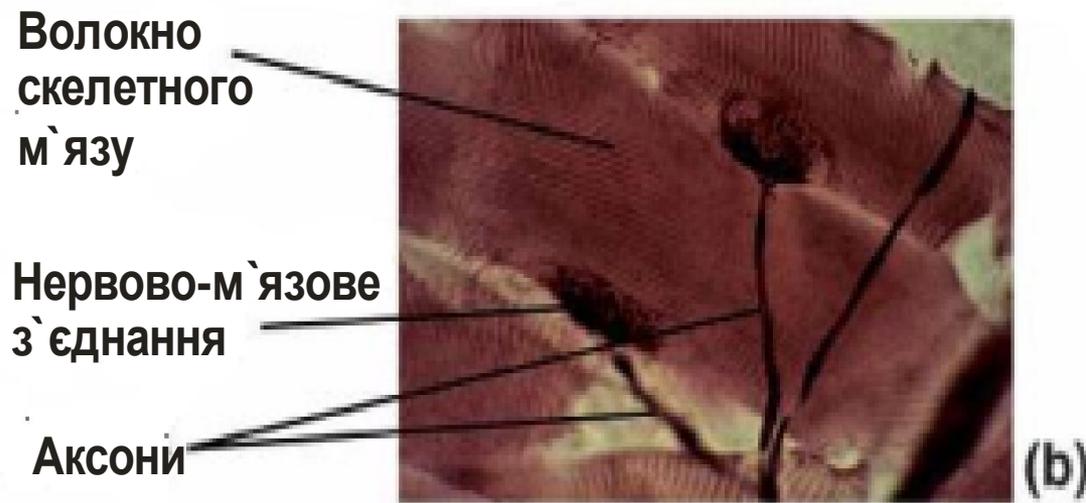
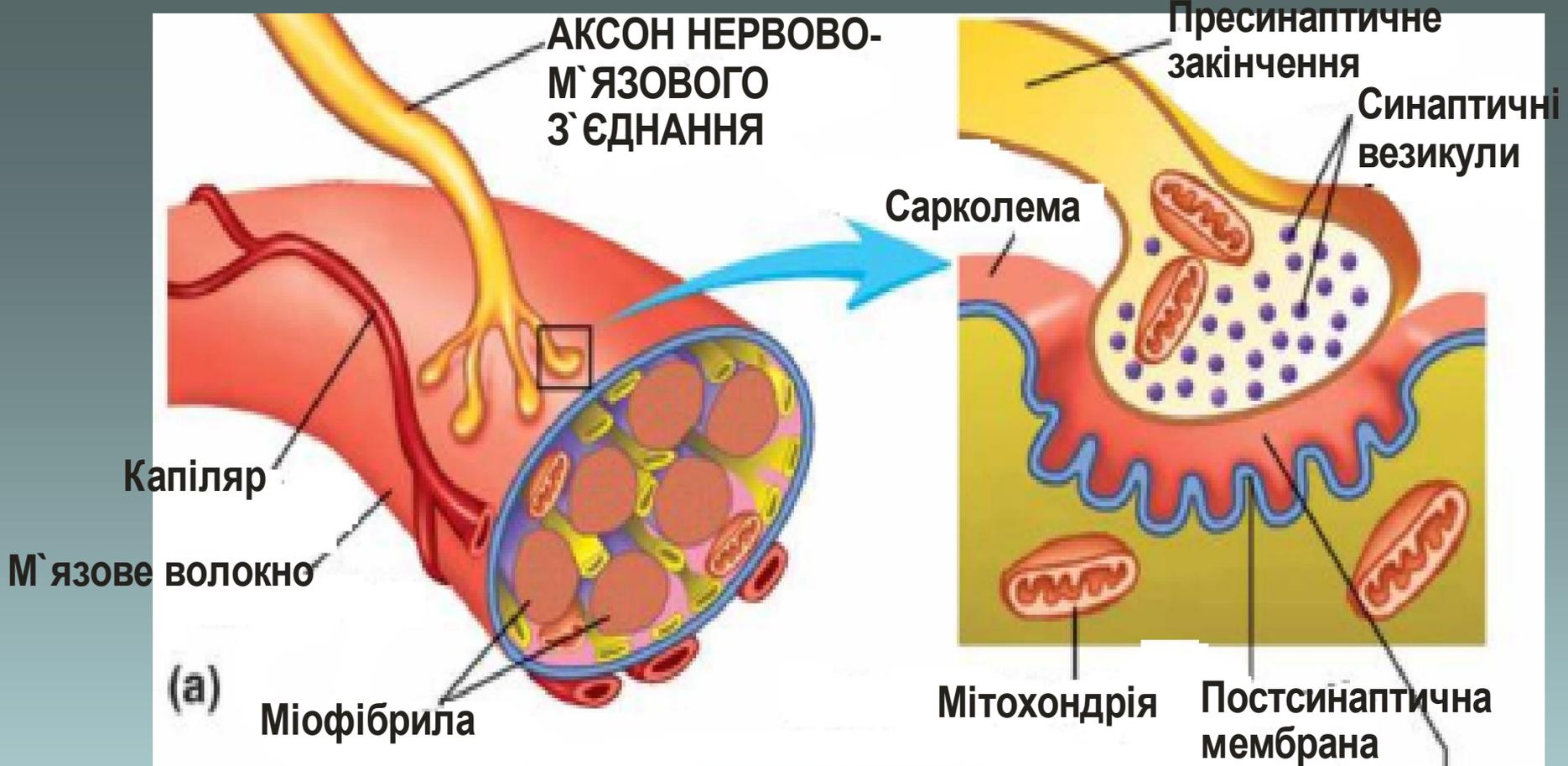


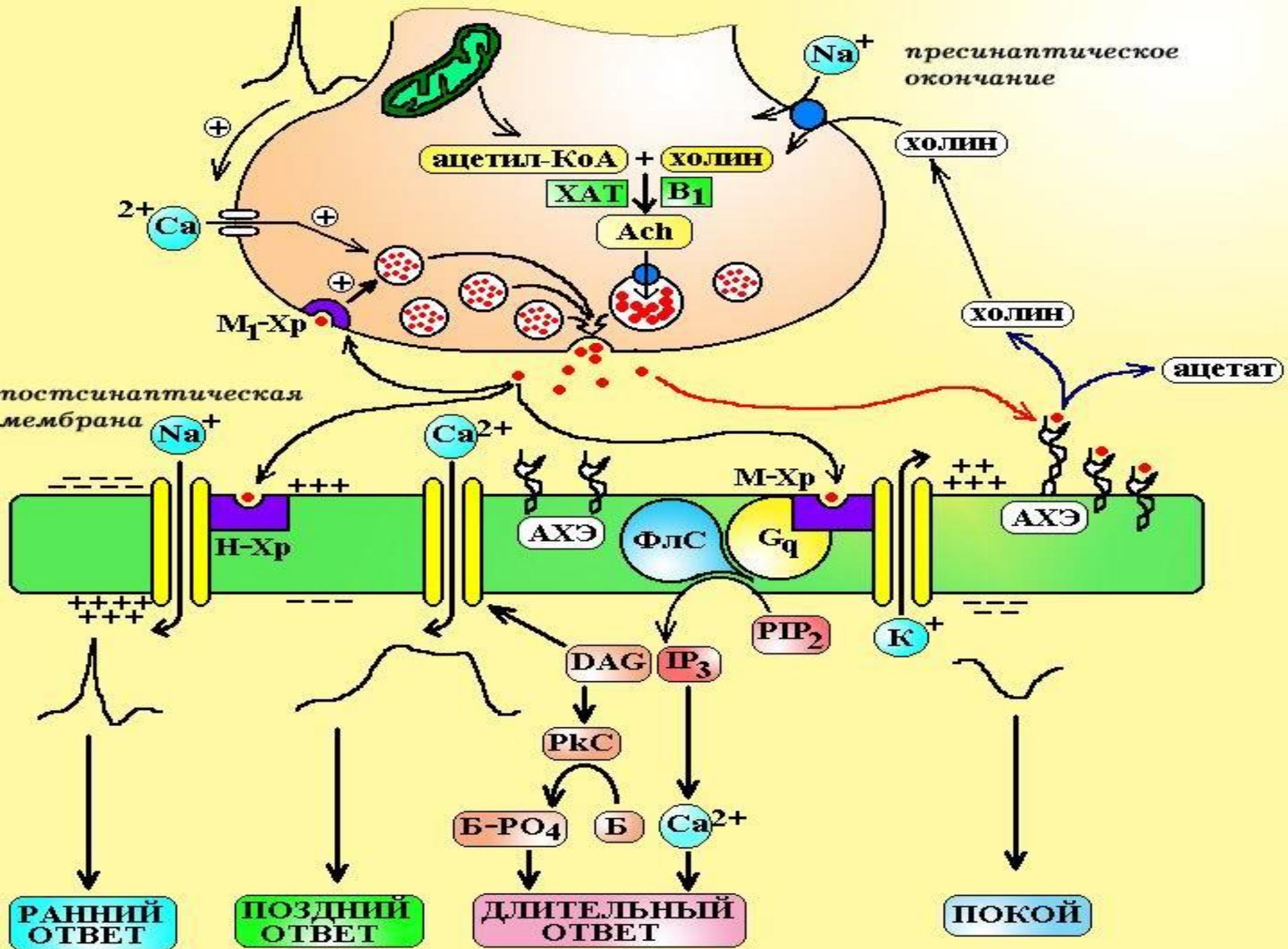
Миофибрила

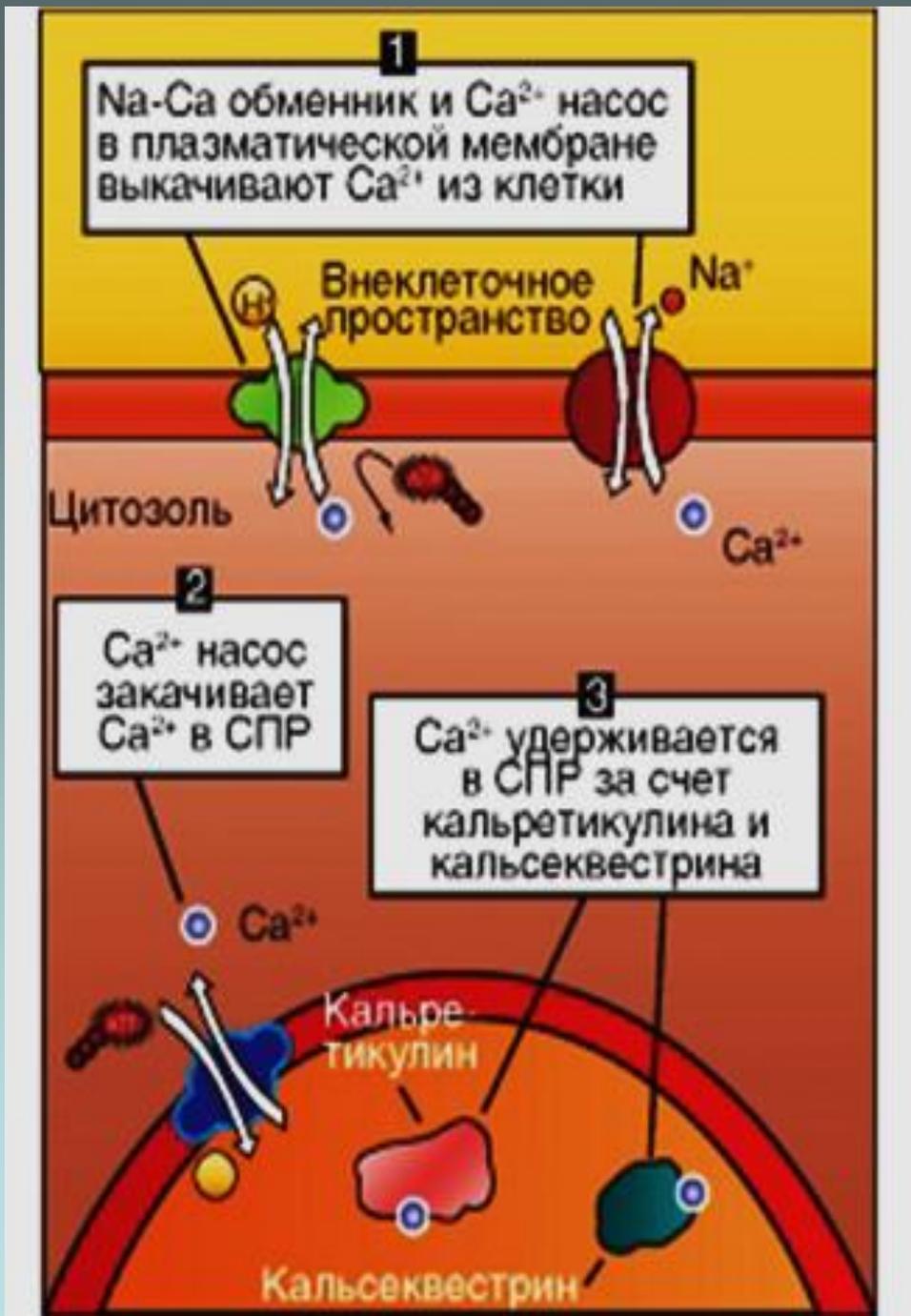
состоит из трех типов
филаментов, в которых
присутствуют следующие
белки:

- Толстые филаменты:
**МИОЗИН, ТИТИН, МИОЗИН-
СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК С**
- Тонкие филаменты:
**актин, тропомиозин,
тропонины Т, С и I**
- Промежуточные
филаменты: **десмин**

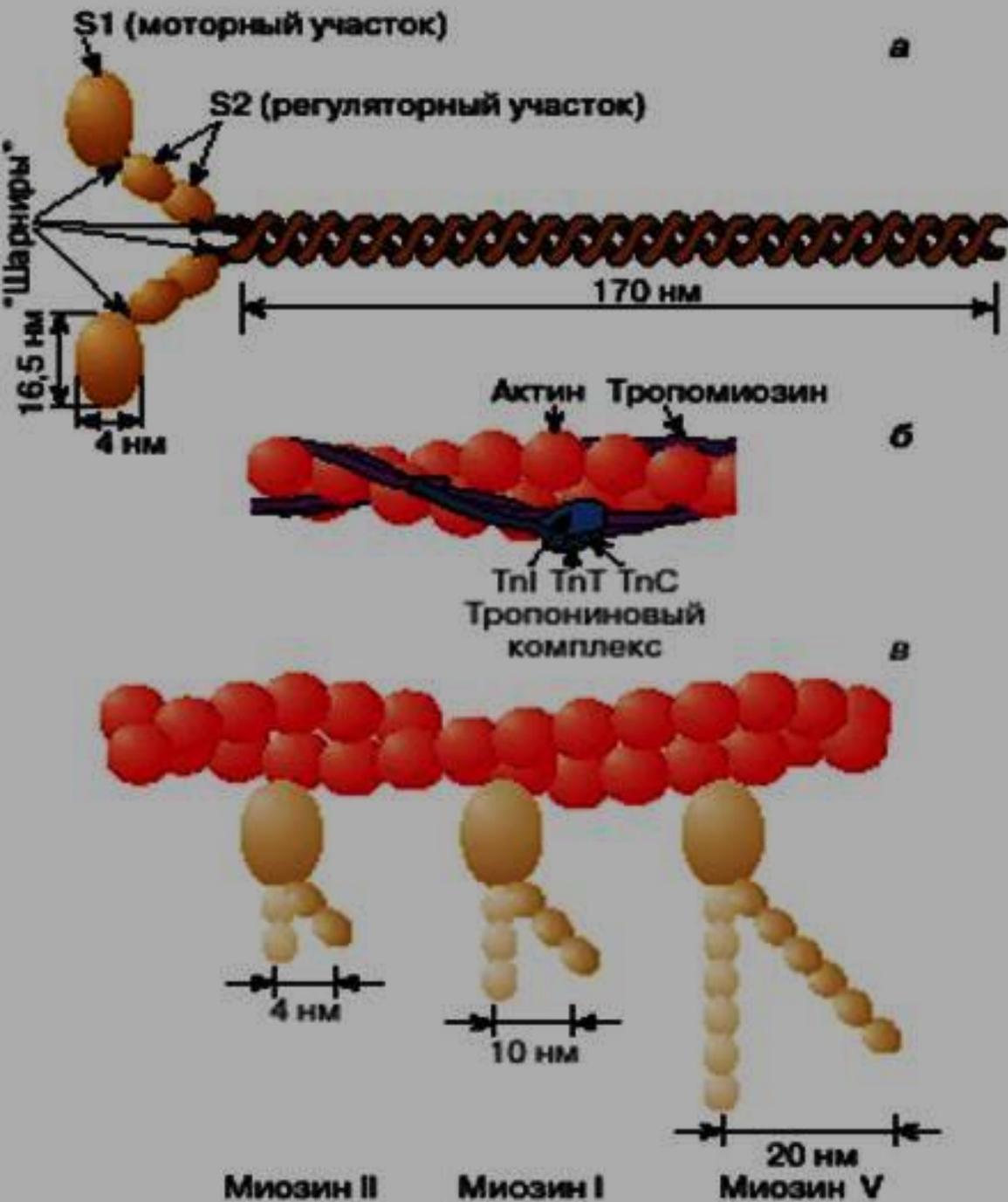








- Ca²⁺ в СПР накапливается в виде комплексов с кальретикулином и кальсеквестрином. При релаксации мышцы [Ca²⁺] = 10⁻⁸ М/л в саркоплазме
- После контакта возбуждающего нейромедиатора с рецептором на сарколемме поток Ca²⁺ из СПР увеличивает [Ca²⁺] в саркоплазме до 10⁻⁵ М/л

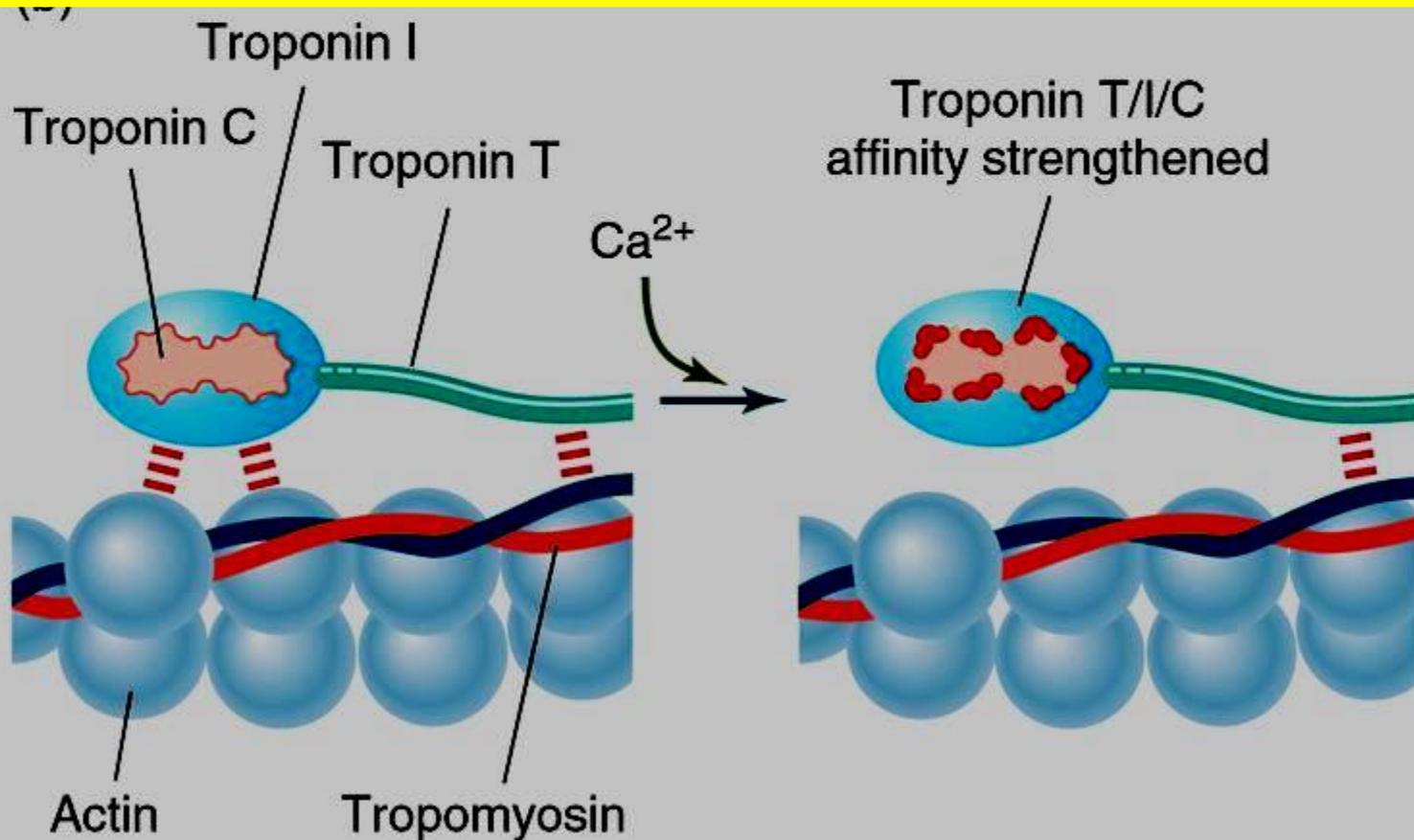


Строение молекулы миозина (а) и тонкой нити (б); контакт миозиновой головки с F-актином (в).
В расслабленной мышце тропомиозин препятствует взаимодействию головки миозина с актином.
В гладкой мышце тропонинов нет!

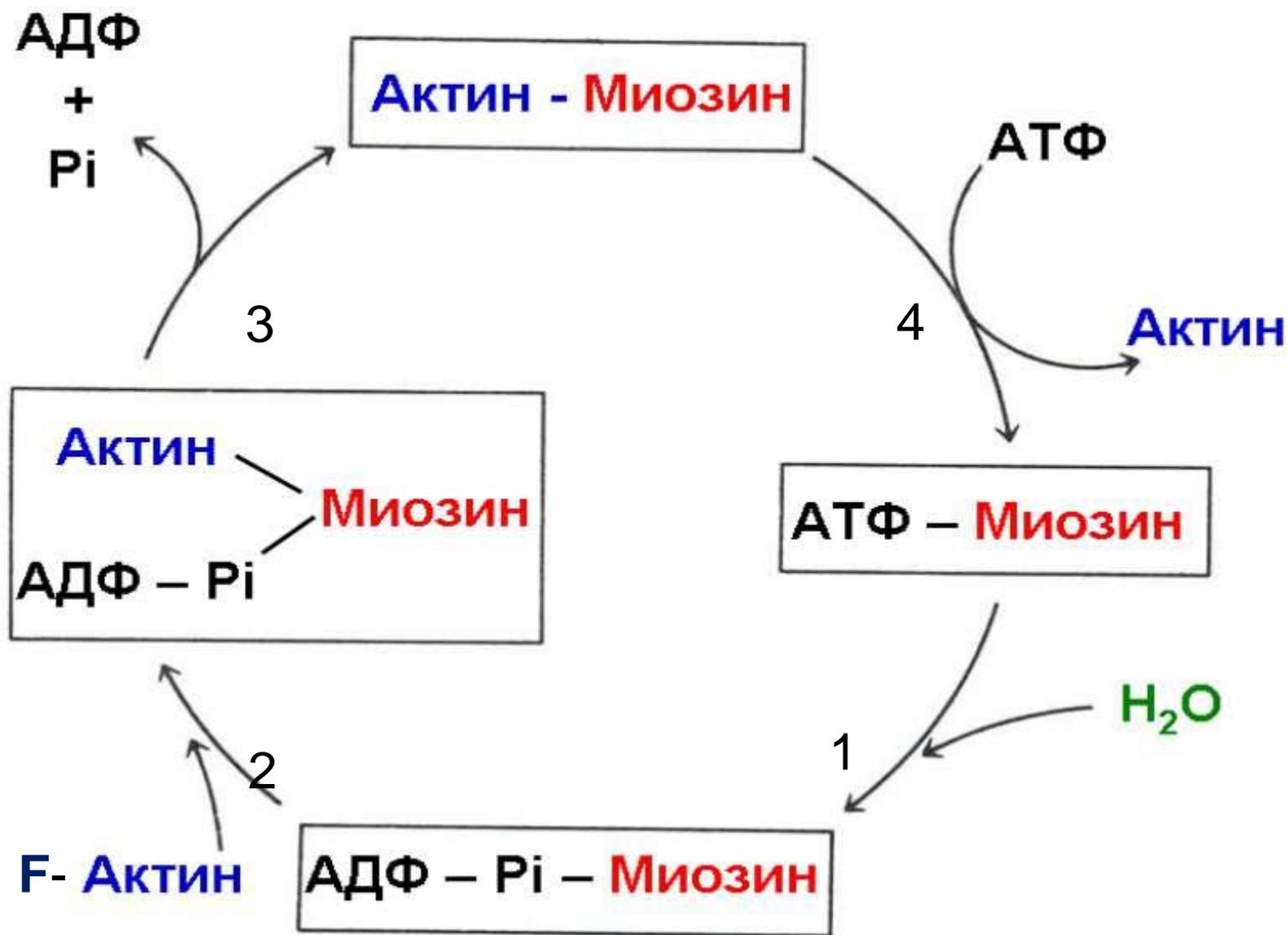
Тропонин С соединяется с Ca^{2+}

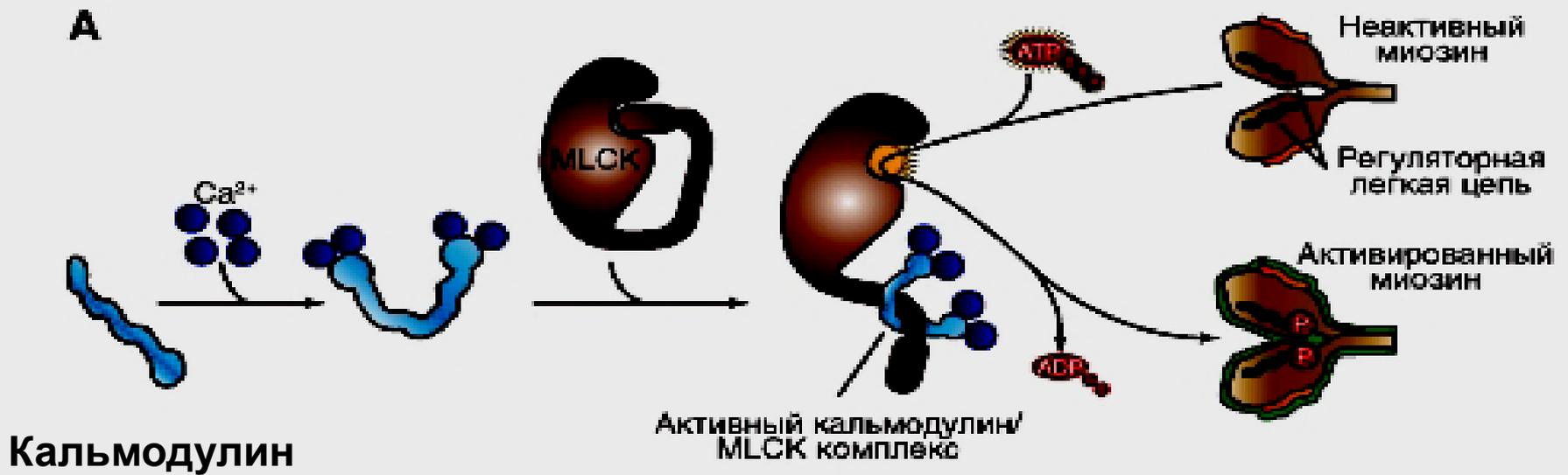
Тропонин Т соединяется с тропомиозином

Тропонин I соединяется с актином и тропомиозином



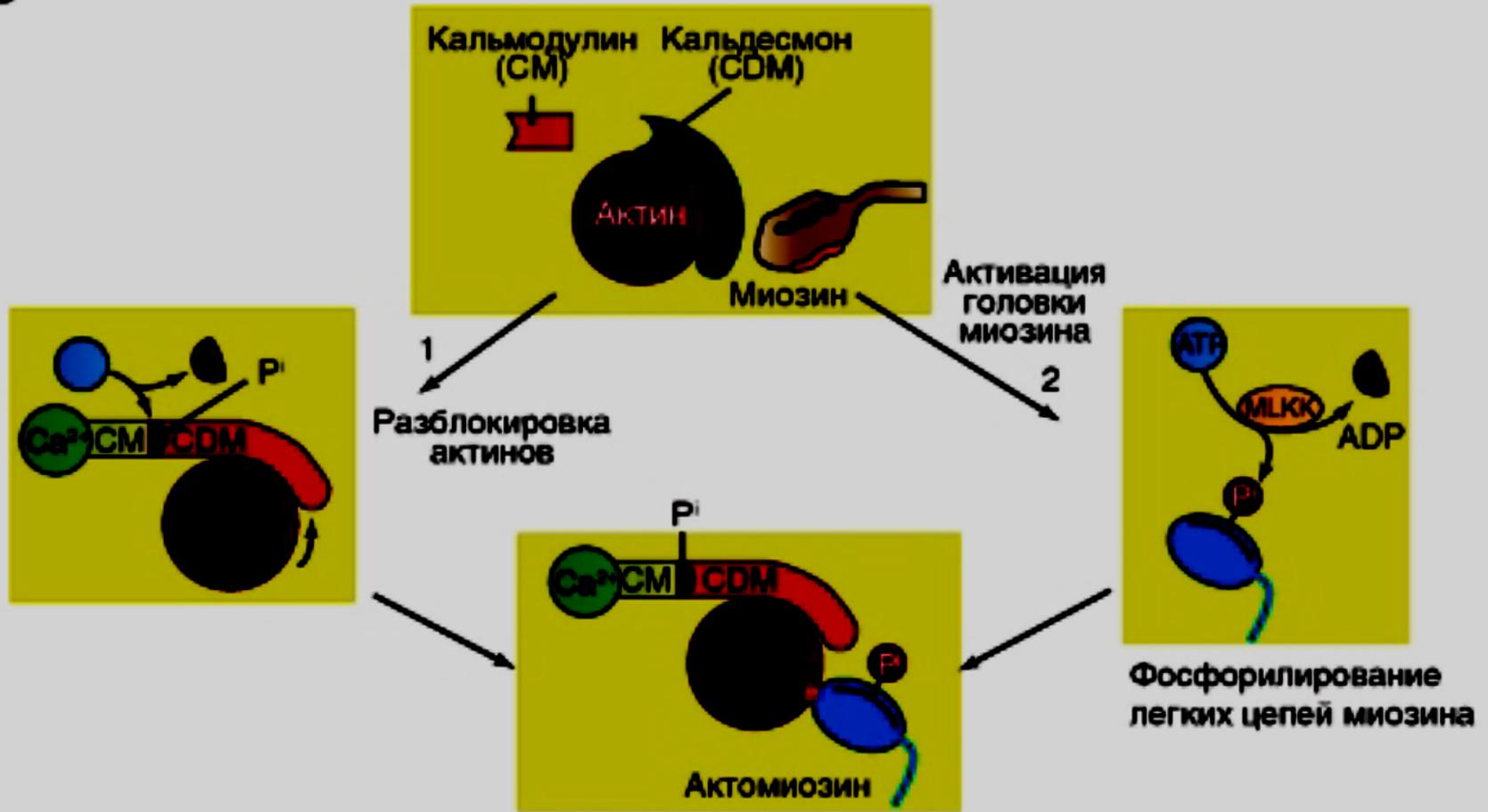
ХИМИЗМ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ





MLCK (Myosin Light Chain Kinase) – Киназа легких цепей миозина
 АТФ – АТФ; АДФ – АДФ

Кальций-кальмодулиновый комплекс стимулирует киназу легких цепей миозина, которая фосфорилирует эти цепи с дальнейшими конформационными изменениями в молекулах миозина, что заканчивается формированием комплекса актомиозин

Б

Кроме этого, кальций-кальмодулиновый комплекс помогает разблокировать актин путём изменения конформации контактирующего с актином белка кальдесмон. Это повышает скорость образования комплекса актомиозин.

О роли магния в метаболических путях миоцитов и в механизме сокращения мышц

- **Mg²⁺** - кофактор ключевых ферментов гликолиза и изоцитратдегидрогеназы ЦТК
- **Mg²⁺** - фактор расслабления миоцита, так как активный транспорт Ca²⁺ в цистерны СПР, снижающий его концентрацию в саркоплазме и приводящий к прекращению сокращения происходит за счет гидролиза АТФ при действии Ca²⁺, Mg²⁺-зависимой АТФазы СПР.

АТФ нужен для сокращения мышцы:
АТФаза миозина разрушает АТФ, когда мышца сокращается.

□ Источники АТФ:

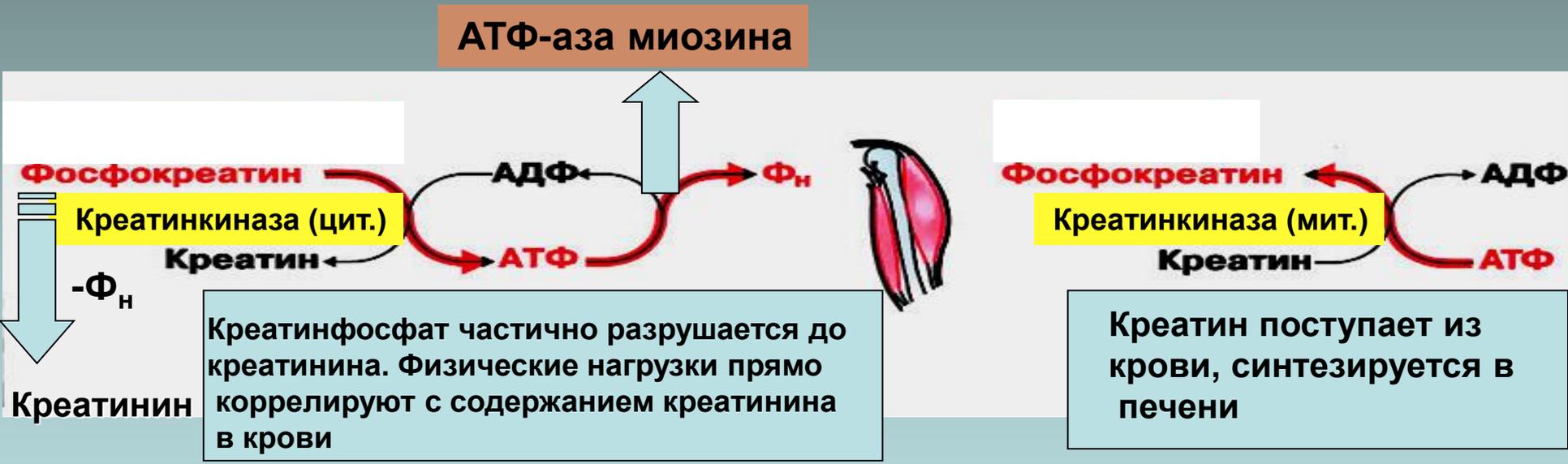
- **Креатинфосфокиназная система**
(Фосфокреатин+АДФ→АТФ+креатин)
- **Аденилаткиназа** (АДФ+АДФ →АТФ+АМФ)
- **Окислительное фосфорилирование:**
(АДФ+Фн →АТФ)
которое осуществляется за счет:
 - β-окисление ВЖК + Цикл Кребса (ЦК)
 - Распад кетоновых тел + ЦК
 - Аэробное окисление глюкозы
(Глюкоза→СО₂+Н₂О)
 - Катаболизм аминокислот +ЦК
- **Субстратное фосфорилирование:** Гликолиз



Основные этапы обмена креатина и креатинфосфата:
 1- в почках; **глицинаминидинтрансфераза**
 2- в печени; **метилтрансфераза**
 3- в мышце; **креатинфосфокиназа**

В миоците креатинфосфокиназная реакция протекает дважды:

- в митохондрии: **синтез фосфокреатина из креатина и АТФ** при действии митохондриальной креатинфосфокиназы



- в цитозоле: **синтез АТФ из фосфокреатина и АДФ** при действии цитозольной креатинфосфокиназы

Норма

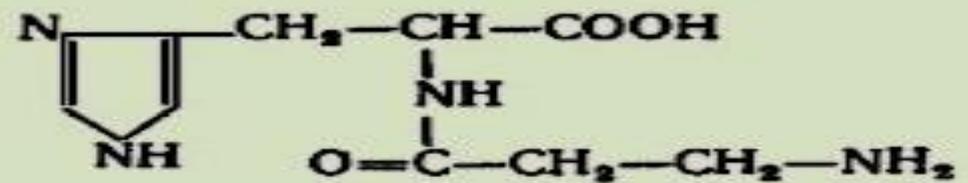
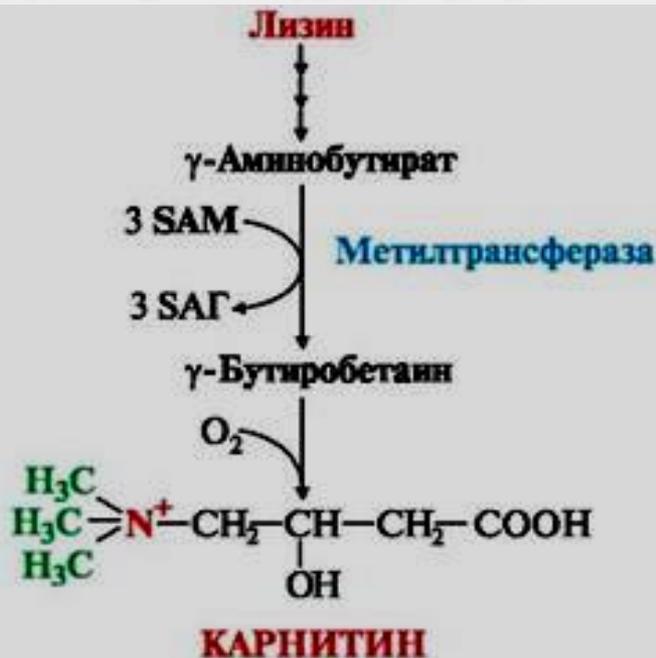


Креатина в моче нет!

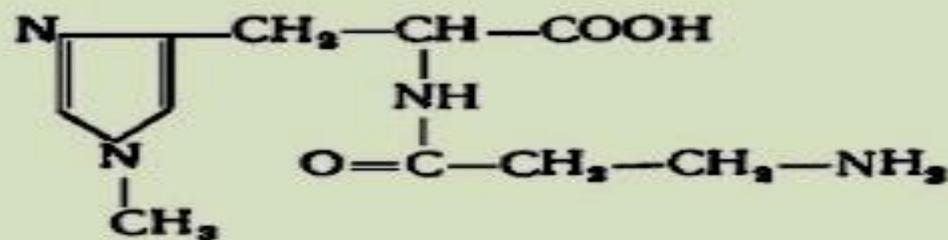
Дистрофия Дюшена



Появляется Моча **Снижается**



Карнозин (β-аланин-L-гистидин)



Анзерин (N-метилкарнозин, или β-аланин-L-метилгистидин)

Химический состав соединительной ткани

В соединительной ткани различают:

- **МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС**
- **КЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ**

Особенность ткани:

межклеточного матрикса гораздо больше, чем клеточных элементов.

Химический состав межклеточного матрикса

- 1). **Коллагеновые и эластиновые волокна.** Они придают ткани механическую прочность, препятствуя ее растяжению;
- 2). **аморфное вещество** в виде ГАГ и протеогликанов. Оно удерживает воду и минеральные вещества, препятствует сдавливанию ткани;
- 3). **неколлагеновые структурные белки** - фибронектин, ламинин, тенасцин, остеонектин и др. Кроме того, в межклеточном матриксе может присутствовать
- 4). **минеральный компонент** - в костях и зубах: гидроксипатит, фосфаты кальция, магния и т.д. Он придает механическую прочность костям, зубам, создает запас в организме кальция, магния, натрия, фосфора.

ГАГ - глюкозаминогликаны

Гетерополисахариды соединительной ткани

- 1. Гиалуроновая кислота**
- 2. Хондроитин-4-сульфат**
- 3. Хондроитин-6-сульфат**
- 4. Дерматансульфат**
- 5. Кератансульфат**
- 6. Гепарансульфат**
- 7. Гепарин - антикоагулянт**

Вещества 1-6 входят в состав протеогликанов - структурных белков соединительной ткани.

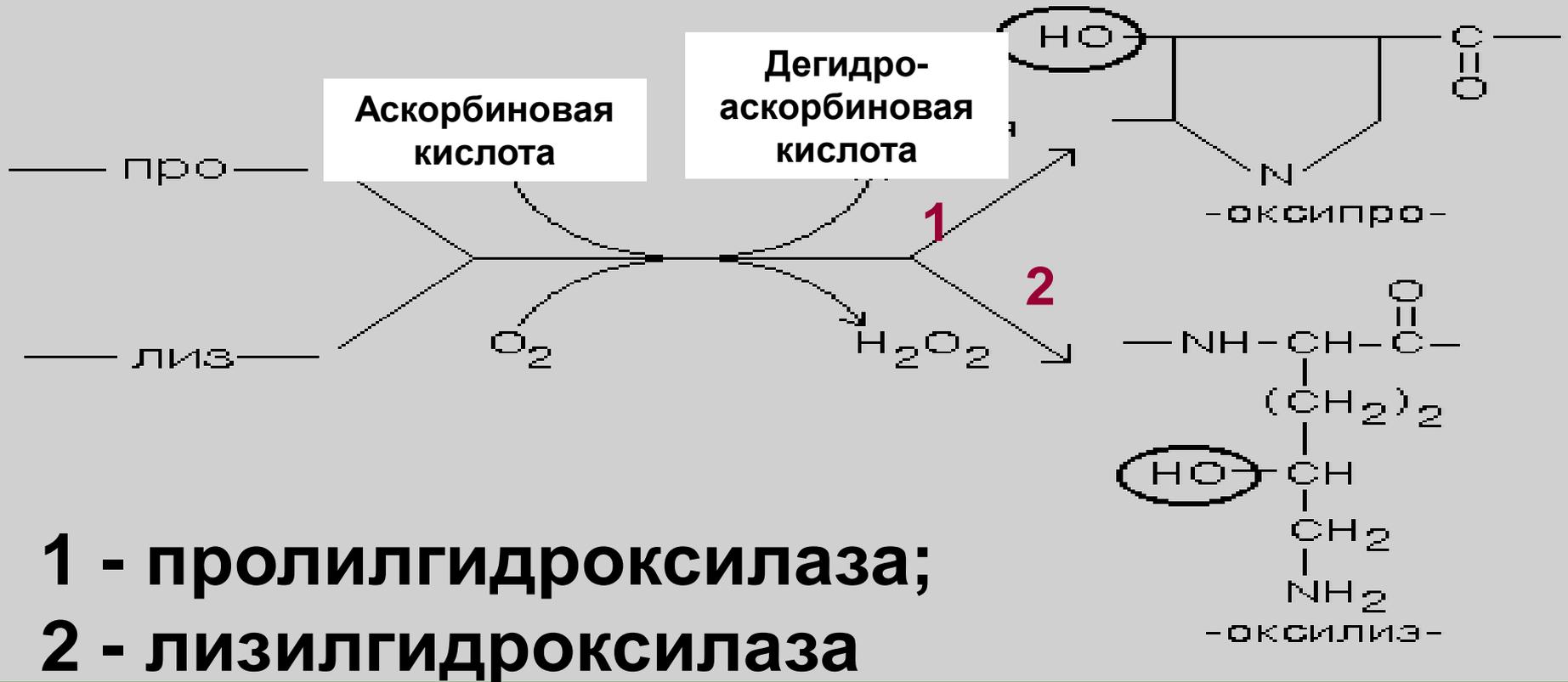
Обмен гликозаминогликанов

Глюкозаминогликаны имеют высокую скорость обмена: полупериод жизни ($T_{1/2}$) многих из них составляет от 3 до 10 дней. Разрушение полисахаридных цепей осуществляется **экзо- и эндогликозидазами и сульфатазами**, к которым относятся **гиалуронидазу, глюкуро니다зу, галактозидазу, идуронидазу** и др. Из внеклеточного пространства глюкозаминогликаны поступают в клетку по механизму эндоцитоза и заключаются в эндоцитозные пузырьки, которые затем сливаются с лизосомами. **Лизосомальные гидролазы** обеспечивают постепенное полное расщепление глюкозаминогликанов до мономеров.

Синтез и созревание коллагена включают в себя целый ряд пост-трансляционных изменений:

- гидроксилирование остатков пролина и лизина в альфа-цепи проколлагена с образованием остатков гидрокси-пролина и гидрокси-лизина;**
- гликозилирование гидроксилизина;**
- частичный протеолиз - отщепление "сигнального" пептида, а также N- и C-концевых пептидов;**
- образование тройной спирали**

Витамин С участвует в реакции



гидроксилирования остатков пролина и лизина в молекуле проколлагена

синтез α -цепи
проколлагена

гидроксилирование
части остатков
пролина и лизина

гликозилирование
определённых
остатков гидроксилизина

объединение α -цепей
проколлагена в тройную
суперспираль

отщепление концевых
пропептидов

сборка фибрилл

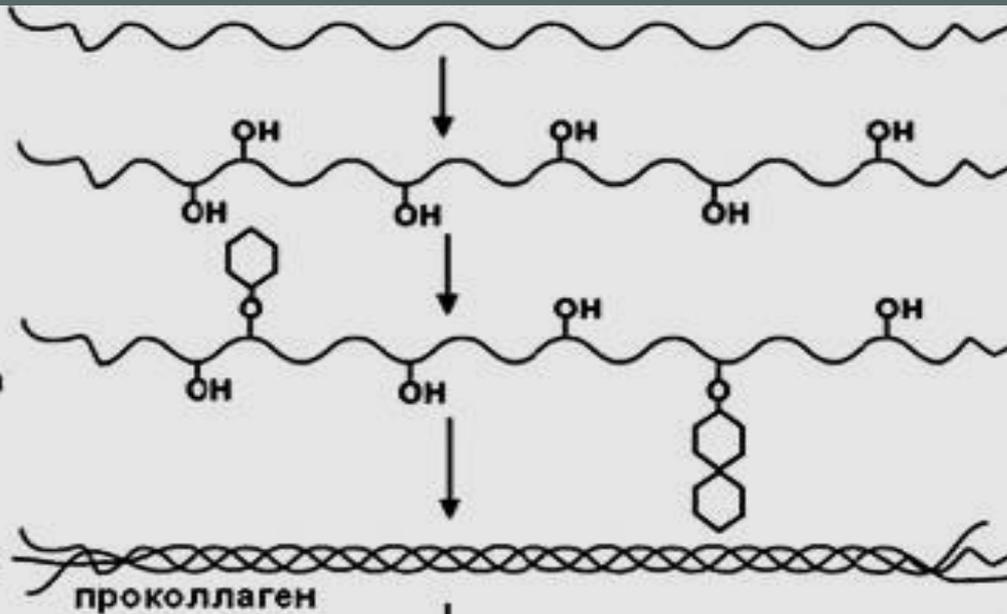
агрегация фибрилл

рибосомы
гранулярного ЭПР

мембраны ЭПР,
аппарат Гольджи,
секреторные
пузырьки

внутриклеточный
процессинг

внеклеточный
матрикс



проколлаген

секреция проколлагена

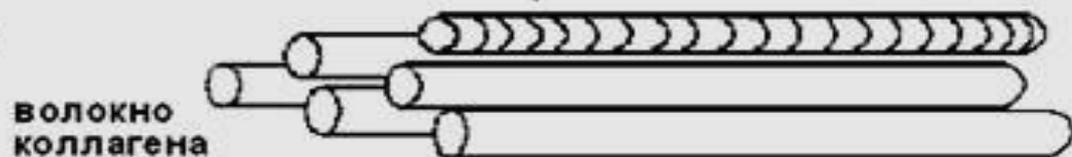


тропоколлаген

Лизилоксидазная реакция



фибрилла коллагена



волокно
коллагена

Коллагенозы – наследственные нарушения синтеза коллагена

- Несовершенный остеогенез (Col I)
- Синдром Марфана (нет лизилоксидазы)
- Синдром Эллерса — Данлоса (Col III, семь типов)
- Синдром Менке (синдром курчавых волос) (нарушение обмена катионов меди, нарушение лизилоксидазной р-ции).

Мукополисахаридозы

Название болезни	Продукты накопления	Дефектный фермент
Болезнь Хорлер	Дерматансульфат Гепарансульфат	α -L-идуронидаза
Болезнь Гунтера	Дерматансульфат	Идуронатсульфатаза
Болезнь Санфилиппо	Гепарансульфат	Гепарансульфатаза, N-ацетил- α -D-глюкозаминилаза или ацетилтрансфераза
Болезнь Морquio	Кератансульфат Хондритин-6-сульфат	Хондритинсульфат — N-ацетил-галактозамин-6-сульфатсульфатаза
Болезнь Марото—Лажани	Дерматансульфат	Хондритинсульфат — N-ацетил-галактозамин-4-сульфатсульфатаза
Болезнь Слая	Хондритинсульфаты	β -глюкуронидаза

Спасибо за

внимание!