

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ**

**Запорожский государственный медицинский университет**

**Кафедра биологической химии**

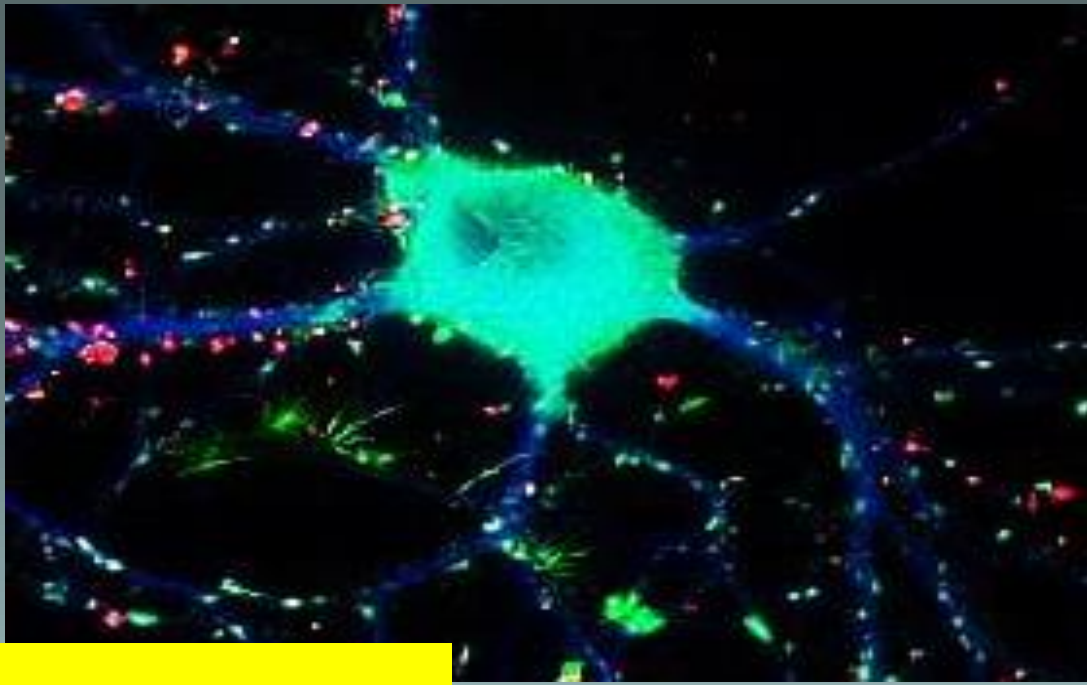
**Биохимия нервной ткани**

**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.

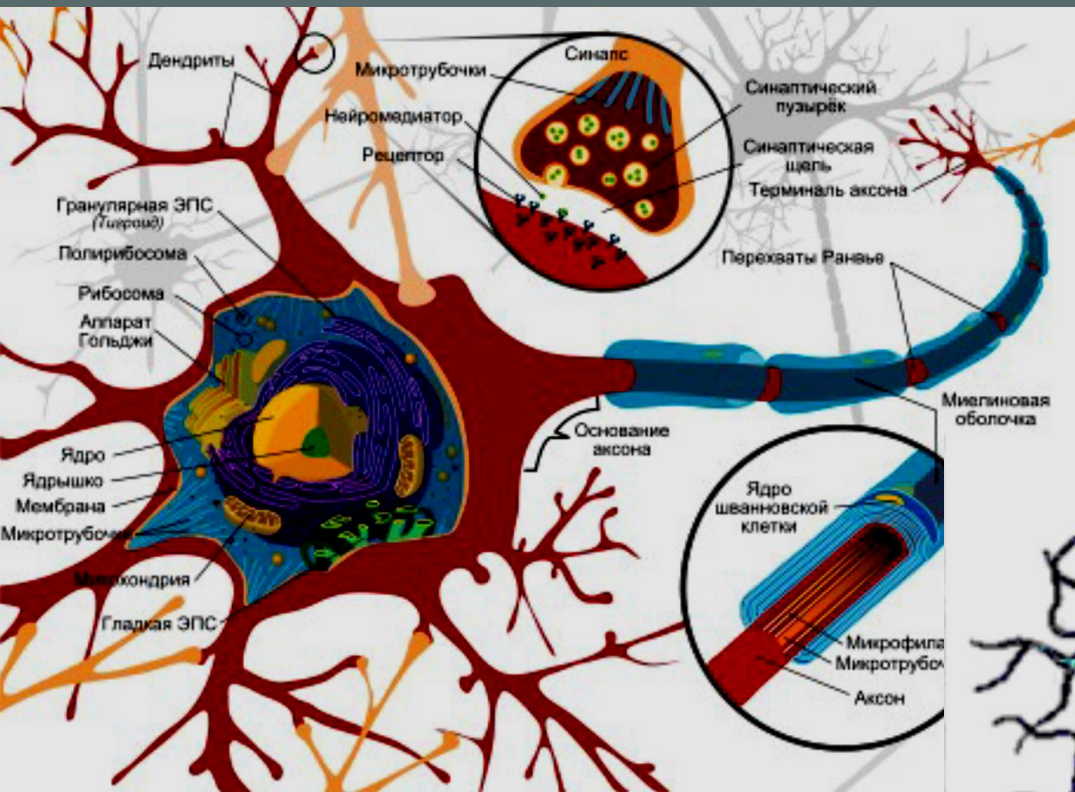
Главной структурной единицей нервной ткани является нейрон



# **ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ**

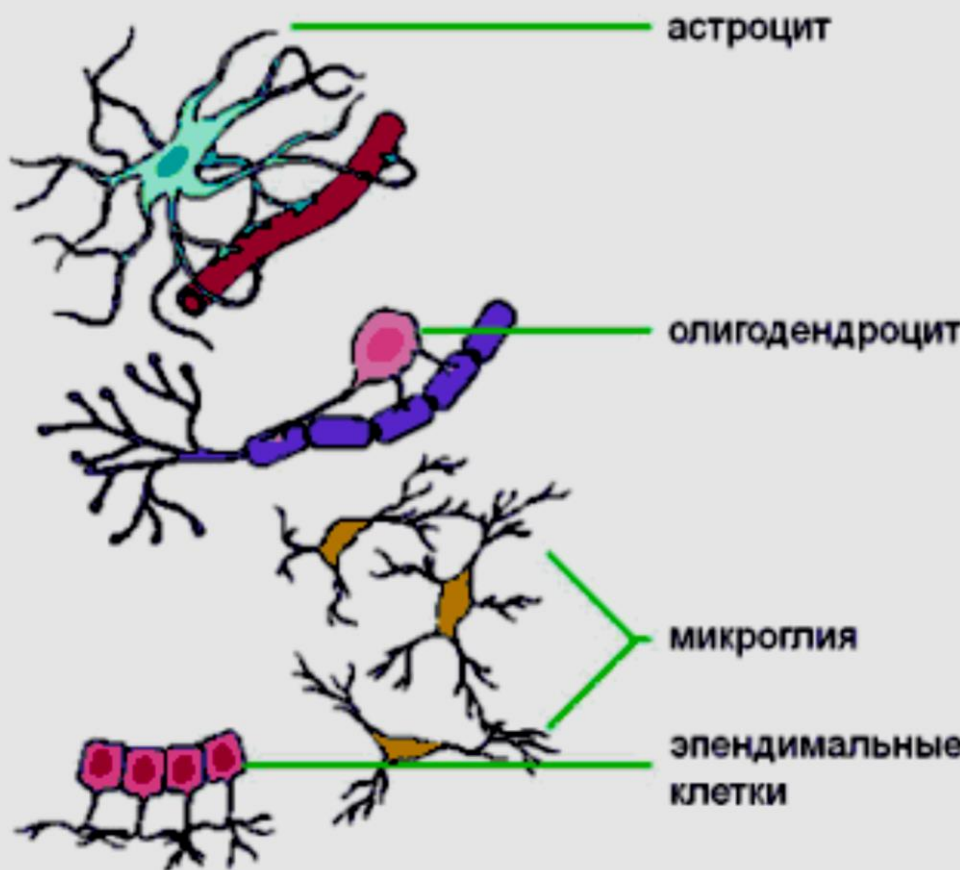
- **1. Метаболическая (обеспечивается в нейронах и нейроглии).**
- **2. Генерация электрического сигнала (нервного импульса)**
- **3. Проведение нервного импульса.**
- **4. Запоминание и хранение информации.**
- **5. Формирование эмоций и поведения.**
- **6. Мышление.**





# Клетки нервной ткани

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



# Функции нейроглии

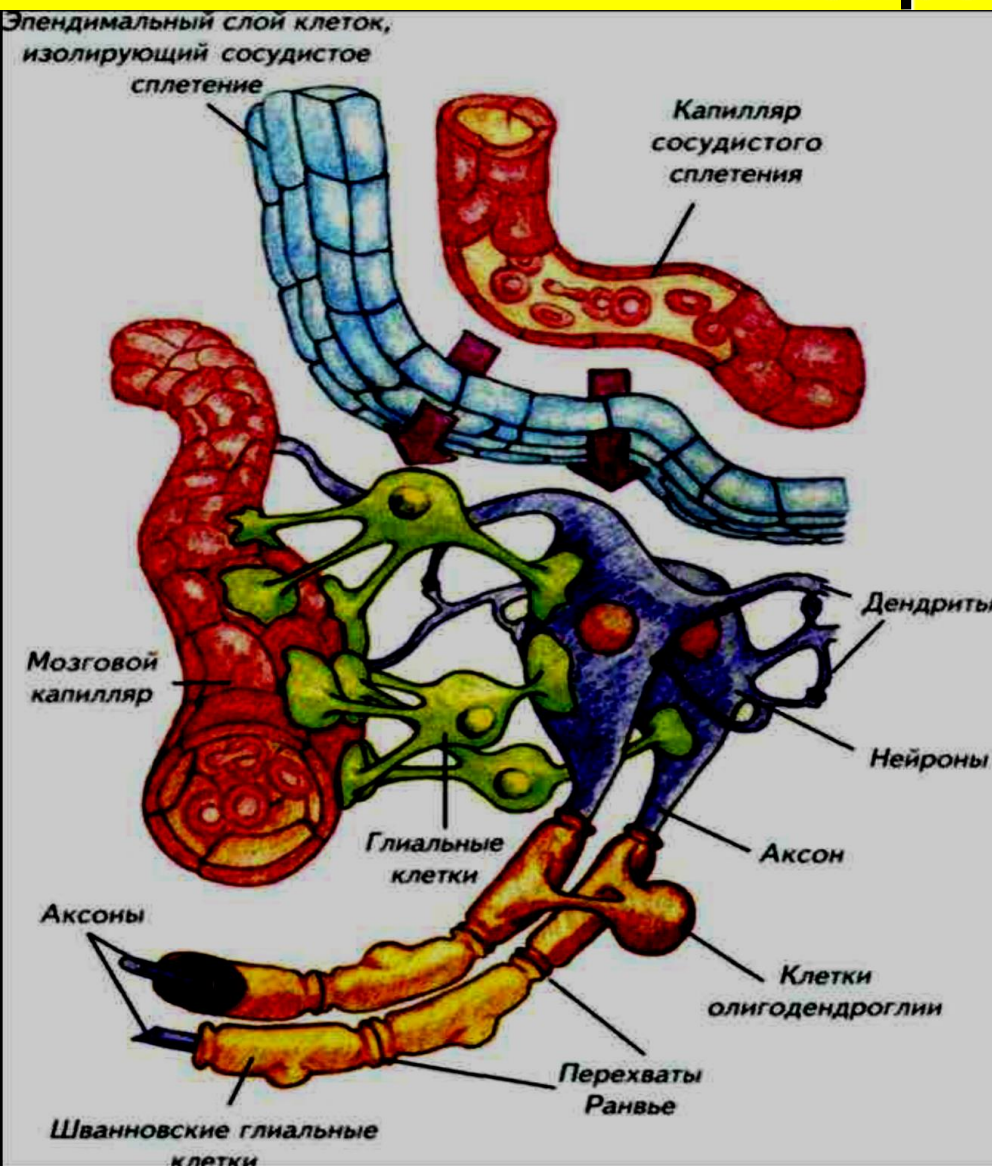
**Астроглия** служит опорой нейронов, обеспечивает репаративные процессы нервных стволов, изолирует нервное волокно (ГЭБ), участвует в метаболизме нейронов.

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



**Трёхмерная структура потенциал-зависимого Na<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>/секунду*



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

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

Адреналин, норадреналин

Ацетилхолин

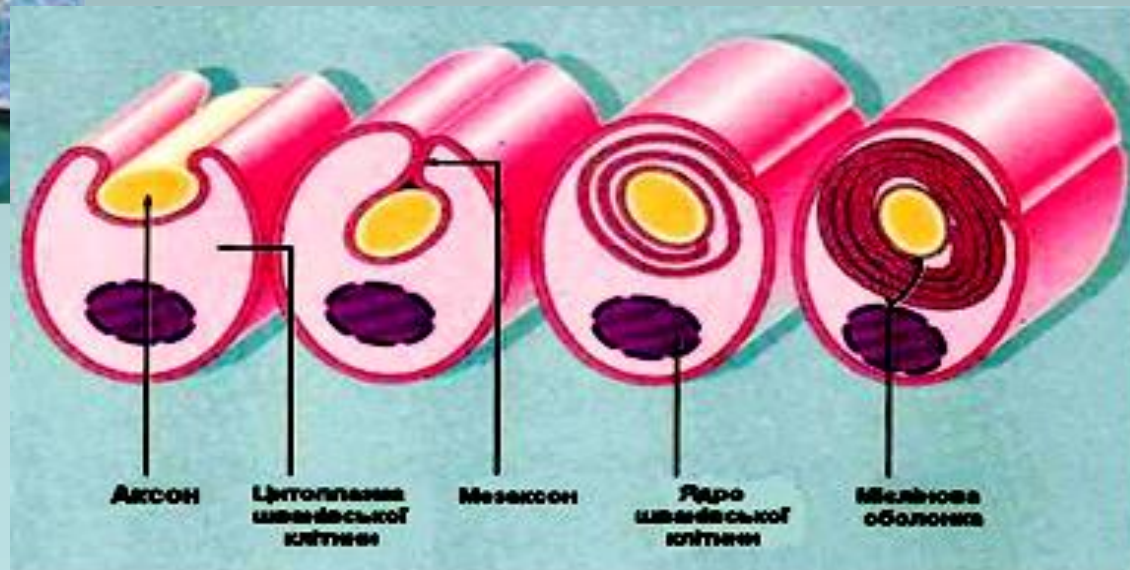


# Миелин – особый вид мембраны, который :

- 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).



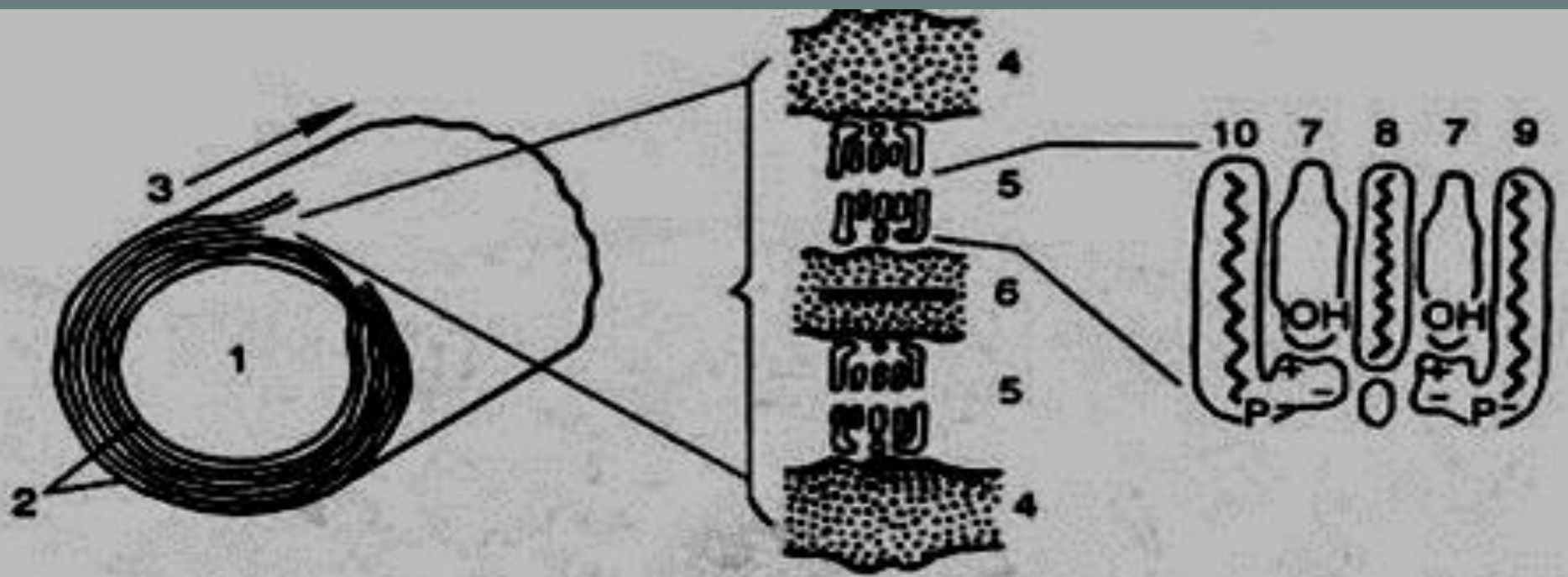
Миелинизацию осуществляют клетки нейроглии



## 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:  $\beta$ -глобулины  $>$   $\alpha$ -глобулины  $>$   $\gamma$ -глобулины
- *Катионные белки – гистоны*
- *Липопротеины и фосфопротеины*
- *Нуклеопротеины*
- *Гликопротеины*

# Нейроспецифические белки

- **неферментные  $\text{Ca}^{2+}$ -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:**  $\gamma$ -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  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$
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-кетоглутарарата 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)

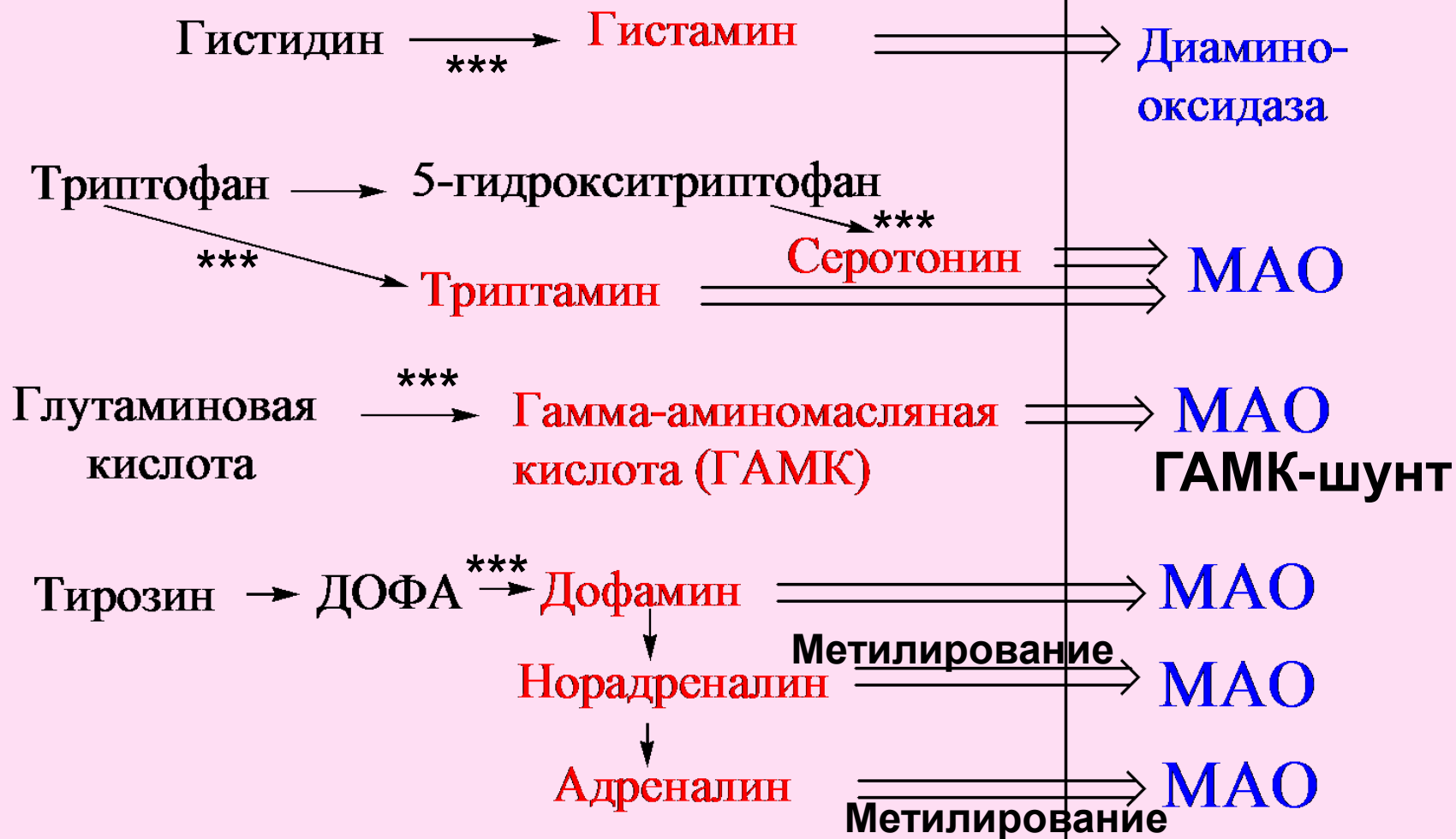
Амино-Кислоты	Мозг	Плазма	Ликвор
<i>Глутамат</i>	10,6	0,05	0,23
<i>N-ацетил-аспартат</i>	5,7	-	-
<i>Глутамин</i>	4,3	0,7	0,03
<i>ГАМК</i>	2,3	-	-
<i>Аспартат</i>	2,2	0,01	0,01
<i>Таурин</i>	1,9	0,1	-
<i>Глицин</i>	1,3	0,4	0,01

# 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

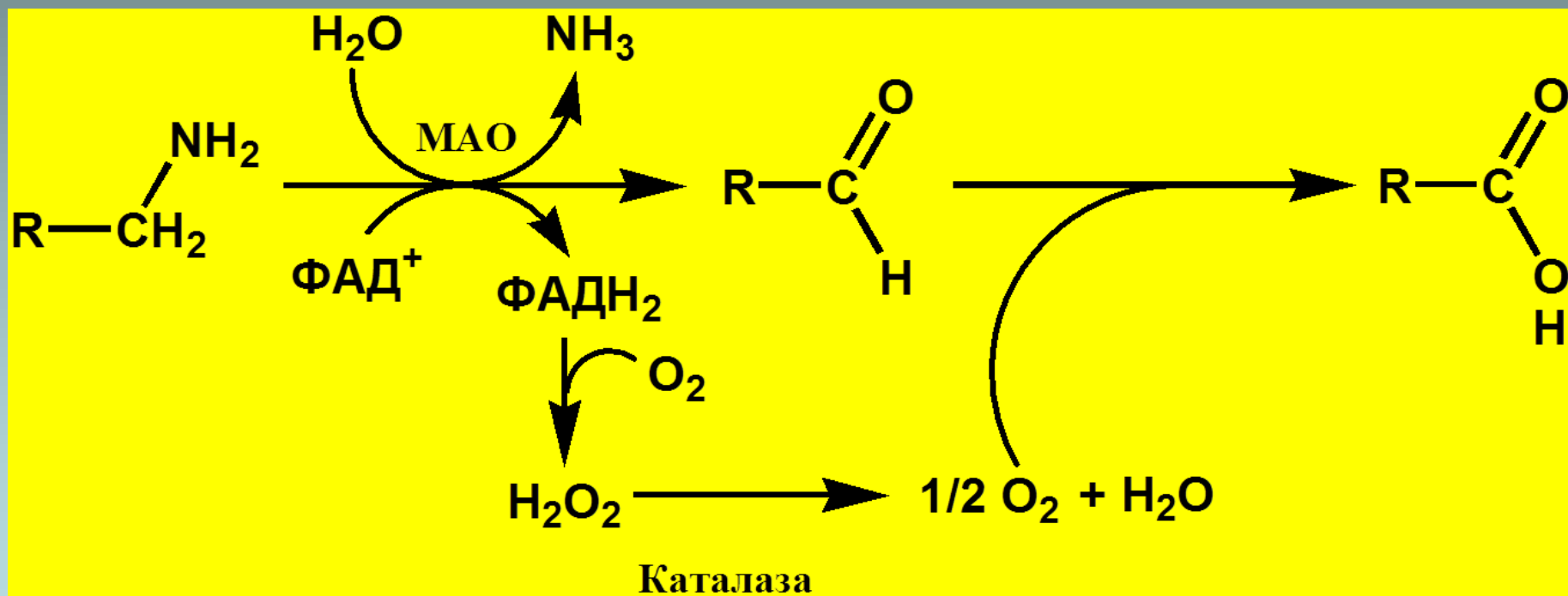


**MAO - Моноаминооксидаза (ФАД)**

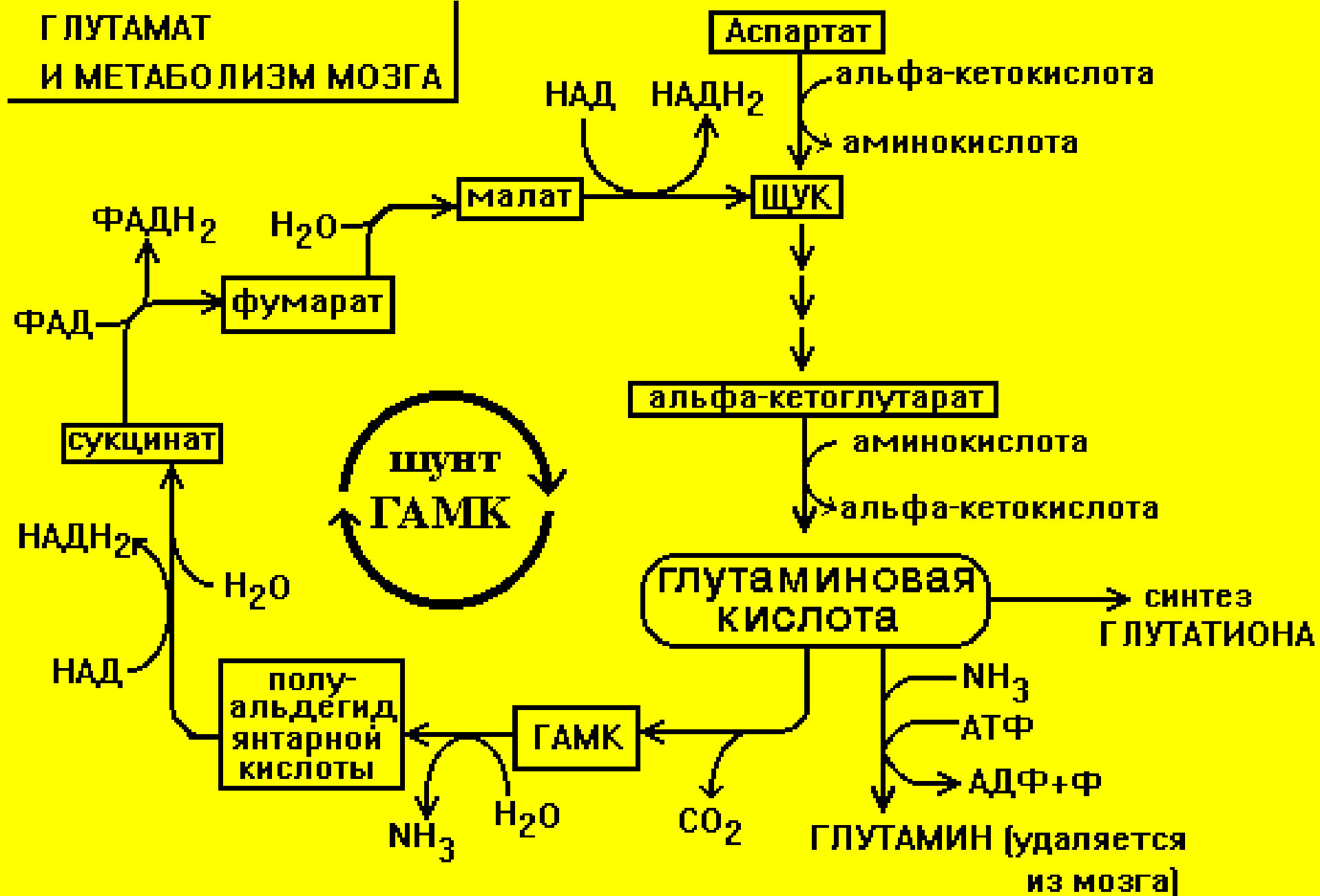
**\*\*\* - альфа-декарбоксилирование (вит В6)**

# Окисление моноаминоксидазами (МАО) с коферментом ФАД

(дофамин, триптамин, серотонин, ГАМК)



# ГЛУТАМАТ И МЕТАБОЛИЗМ МОЗГА



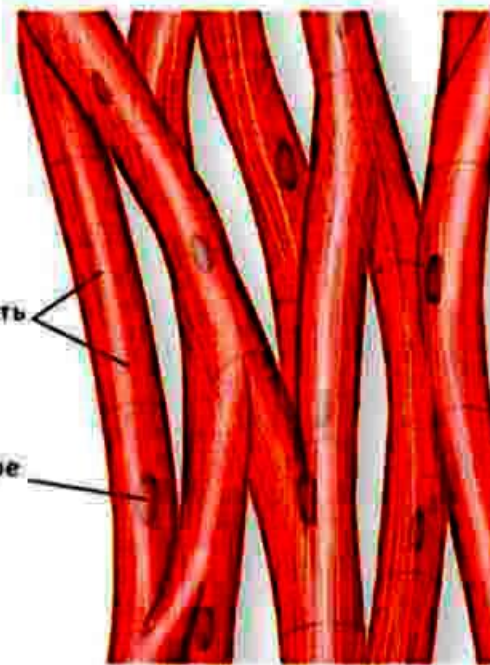
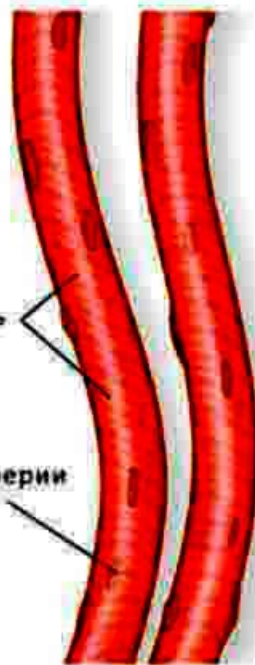
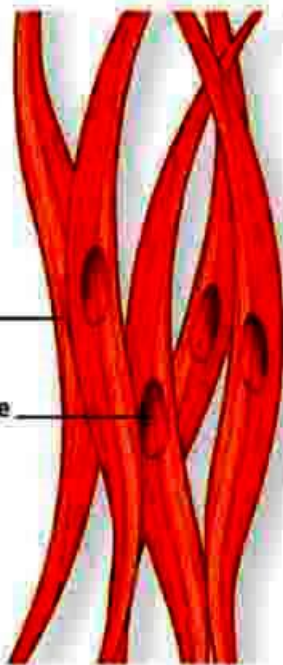


# Биохимия мышечной ткани

**Гладкая**

**Скелетная**

**Сердечная**



**Скорость**

**Медленные**

**Быстрые**

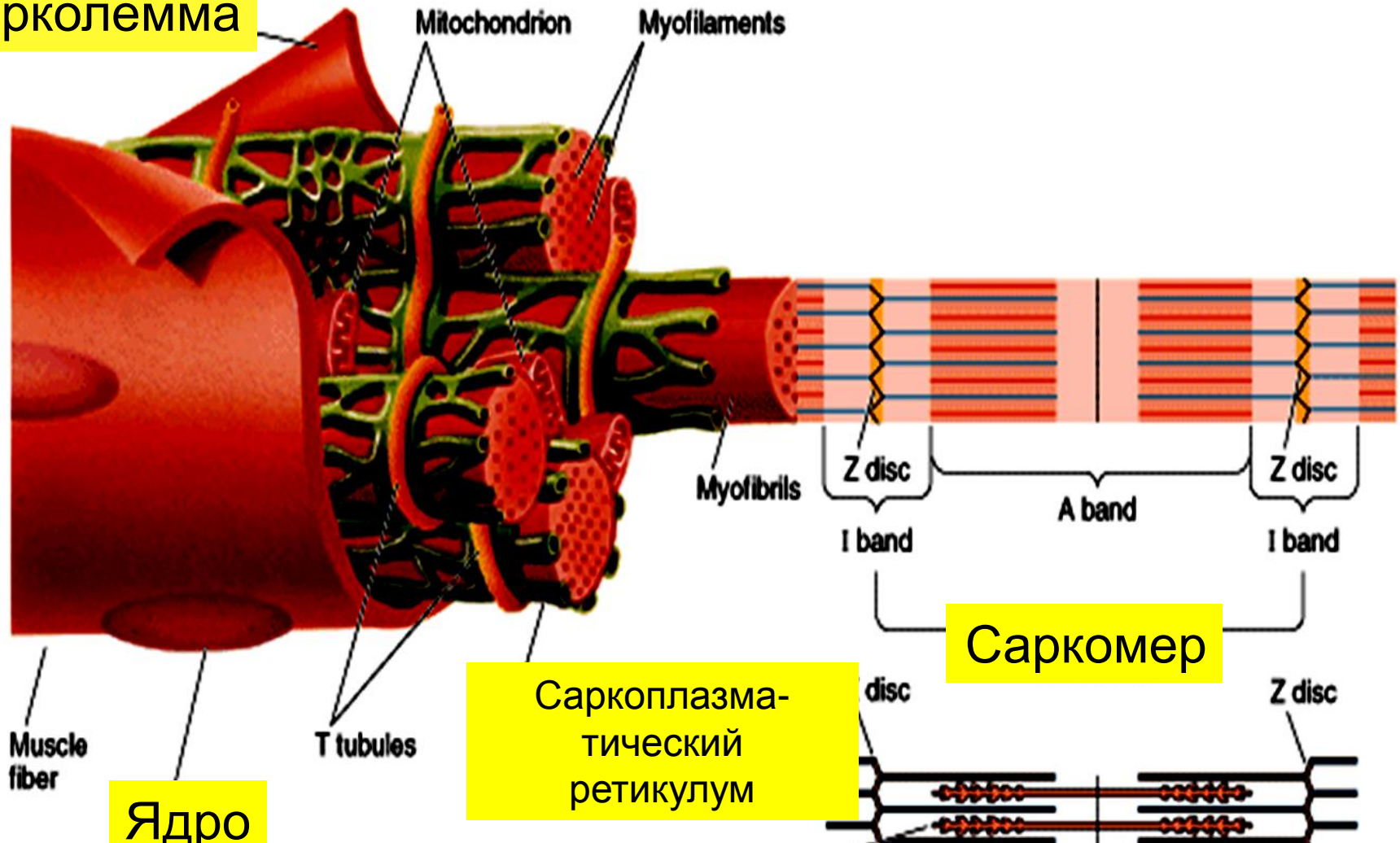
**Быстрые**

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



Саркоплазматический ретикулум

Саркомер

Ядро

Muscle fiber

T tubules

Mitochondrion

Myofilaments

Myofibrils

Z disc

A band

I band

I band

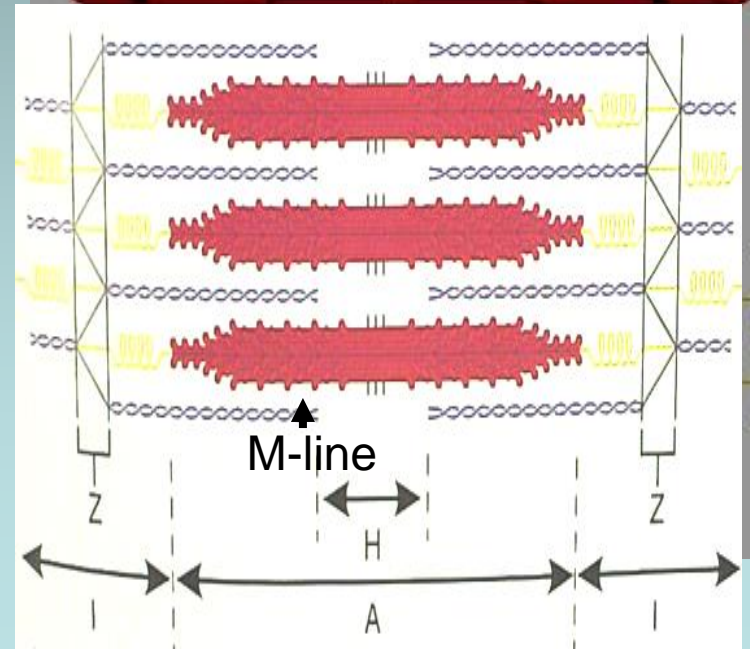
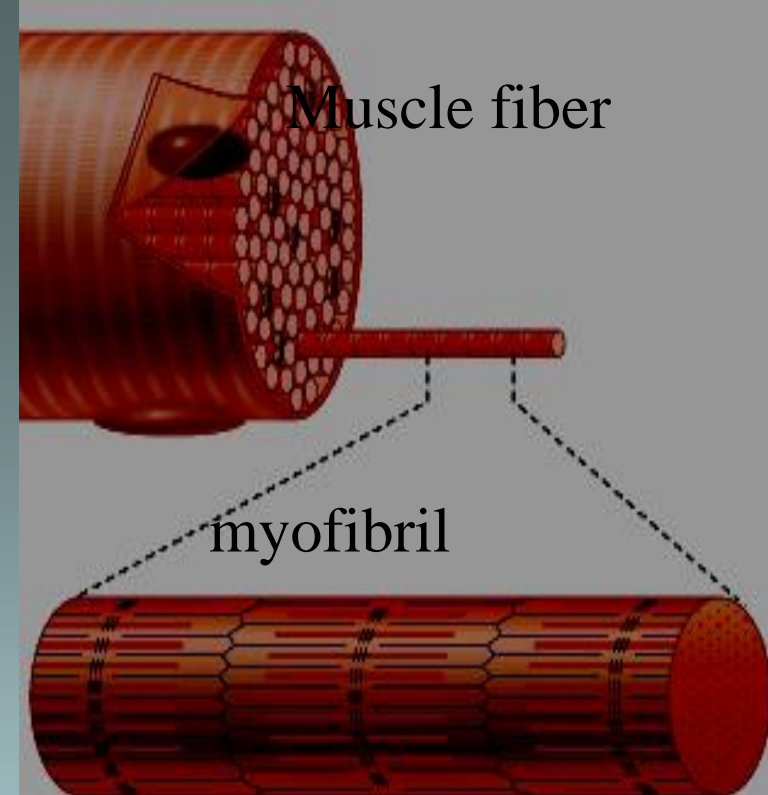
disc

Z disc

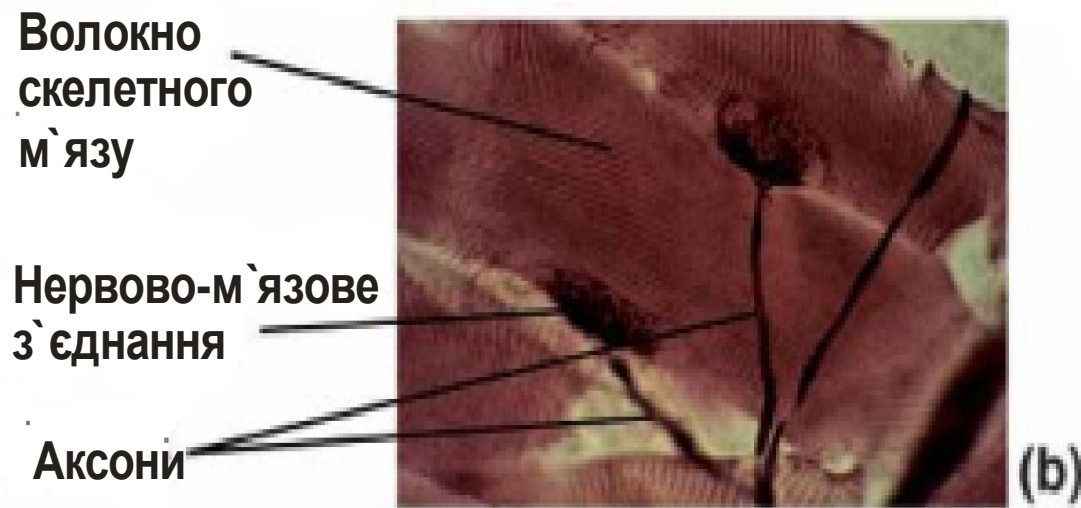
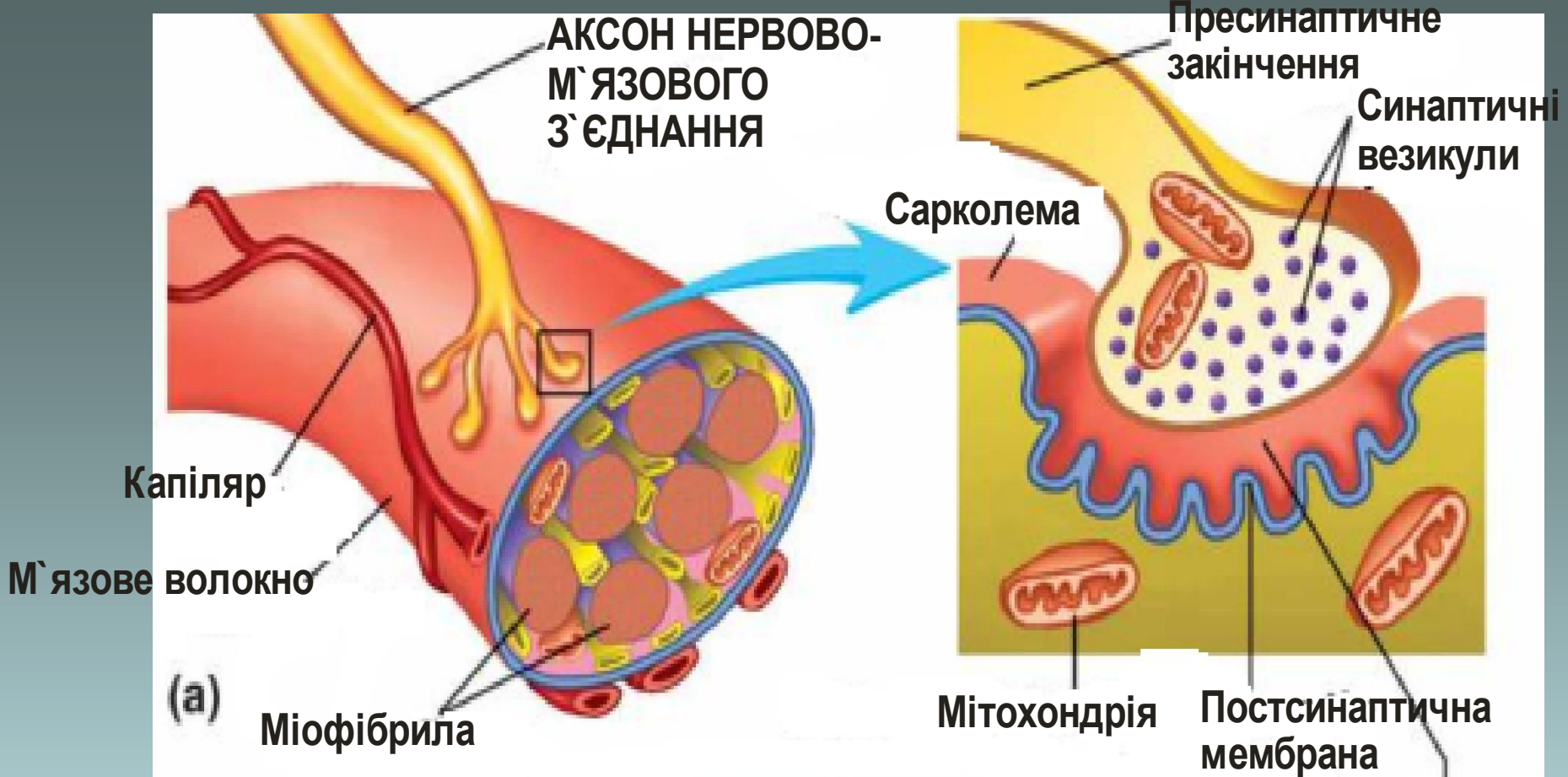
# Миофибрила

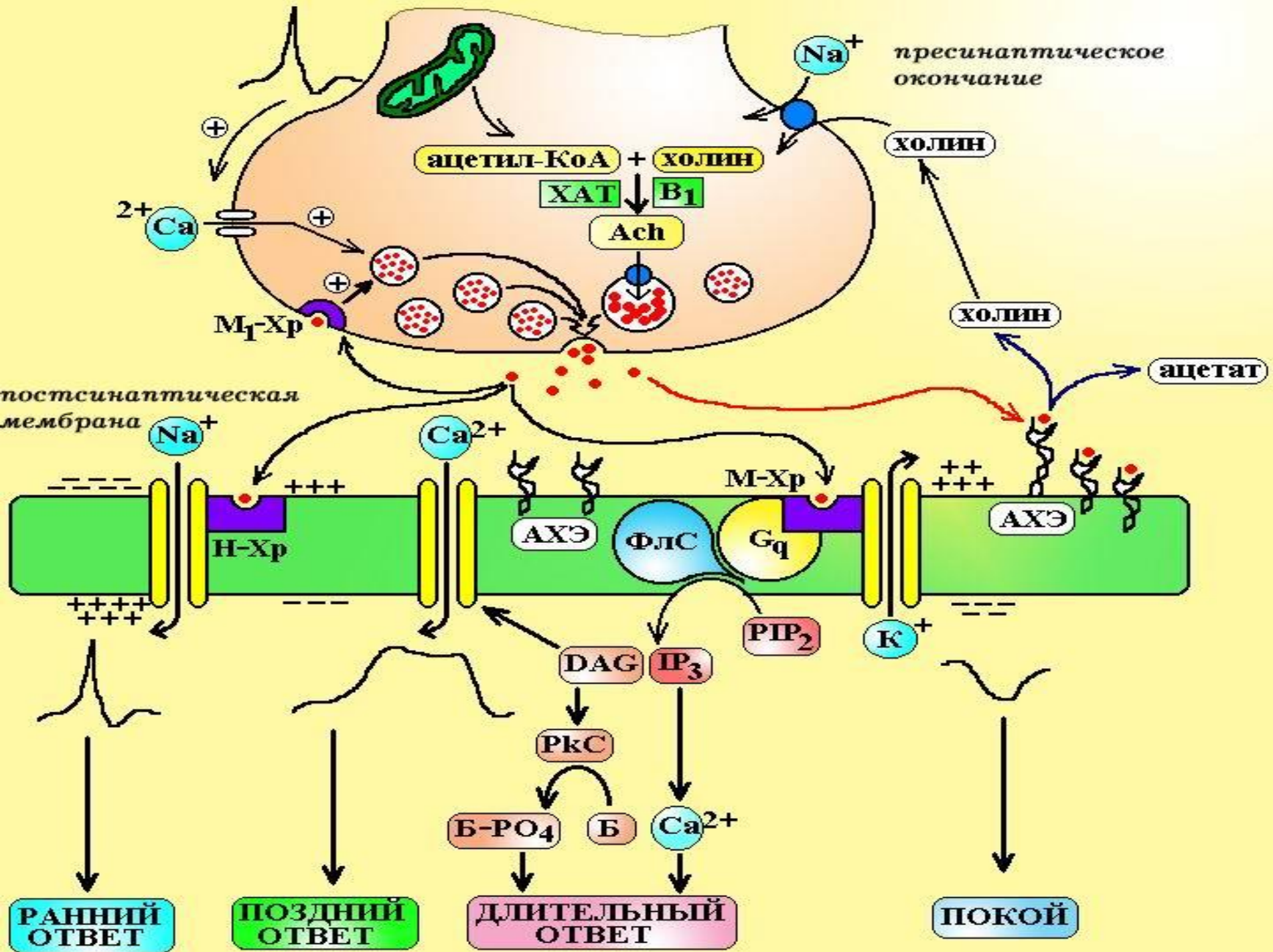
состоит из трех типов  
филаментов, в которых  
присутствуют следующие  
**белки**:

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

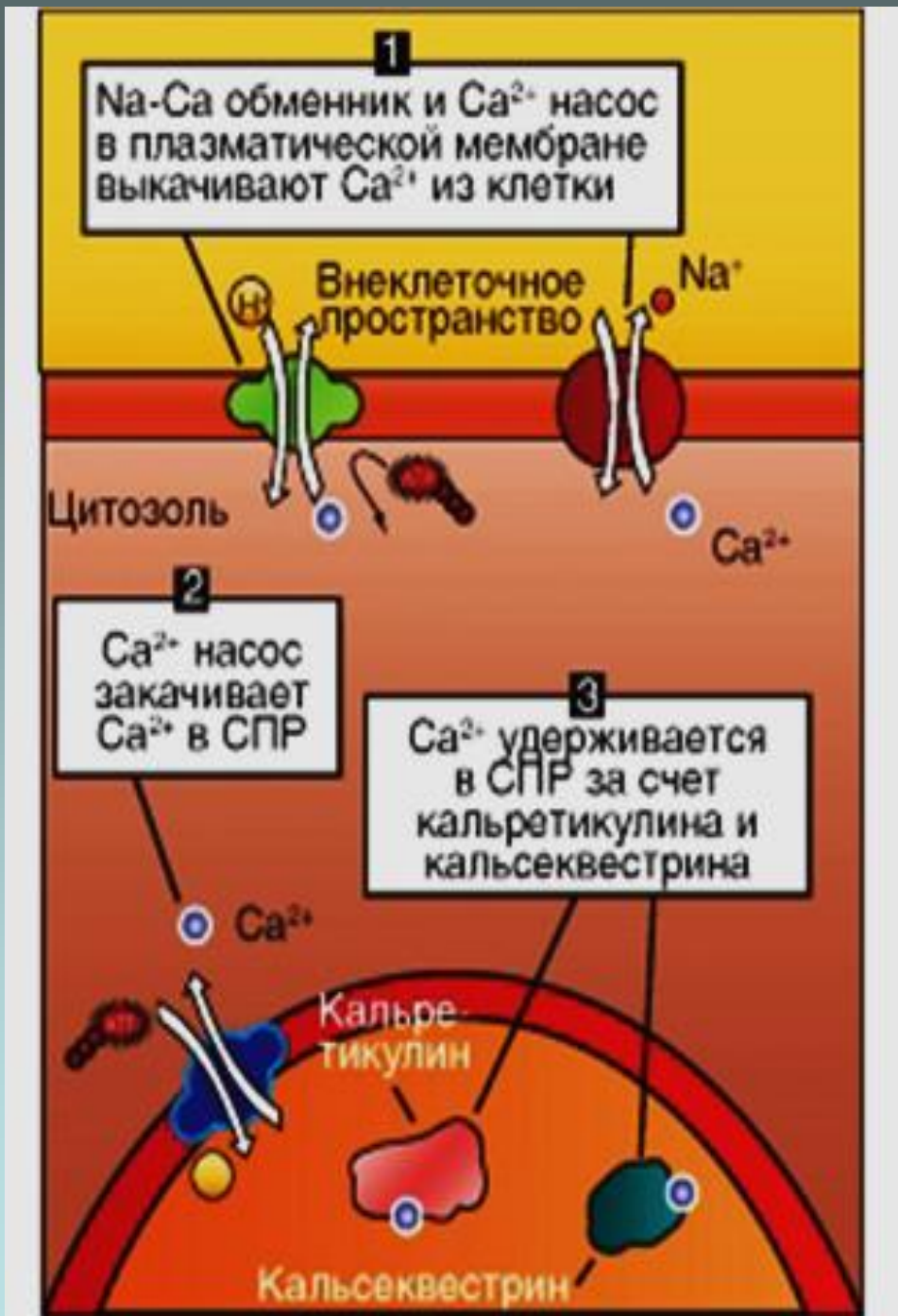






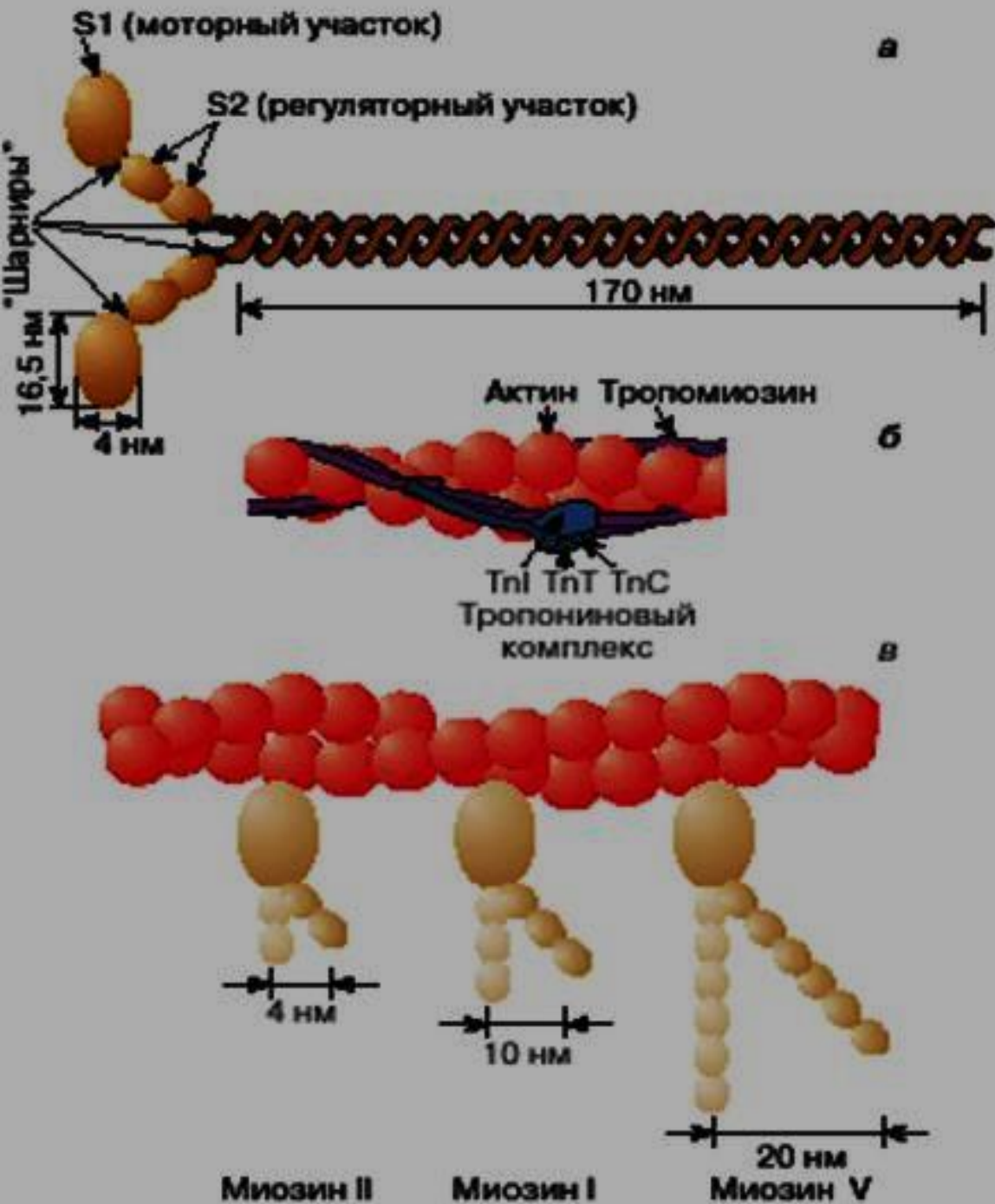






- $\text{Ca}^{2+}$  в СПР накапливается в виде комплексов с кальретикулином и кальсеквестрином. При релаксации мышцы  $[\text{Ca}^{2+}] = 10^{-8}$  М/л в саркоплазме
- После контакта возбуждающего нейромедиатора с рецептором на сарколемме поток  $\text{Ca}^{2+}$  из СПР увеличивает  $[\text{Ca}^{2+}]$  в саркоплазме до  $10^{-5}$  М/л



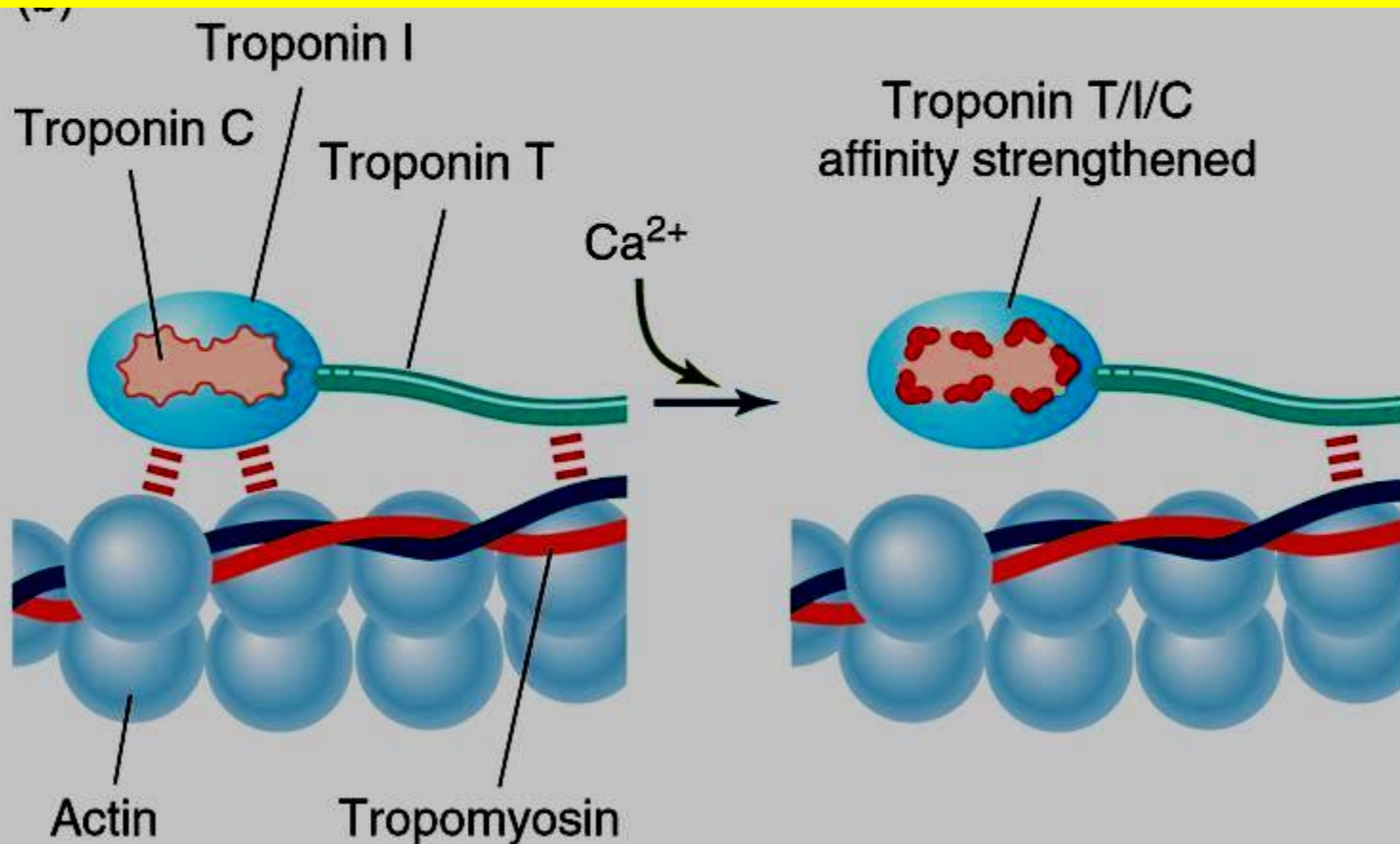


Строение молекулы миозина (а) и тонкой нити (б); контакт миозиновой головки с F-актином (в).  
В расслабленной мышце тропомиозин препятствует взаимодействию головки миозина с актином.  
В гладкой мышце тропонинов нет!

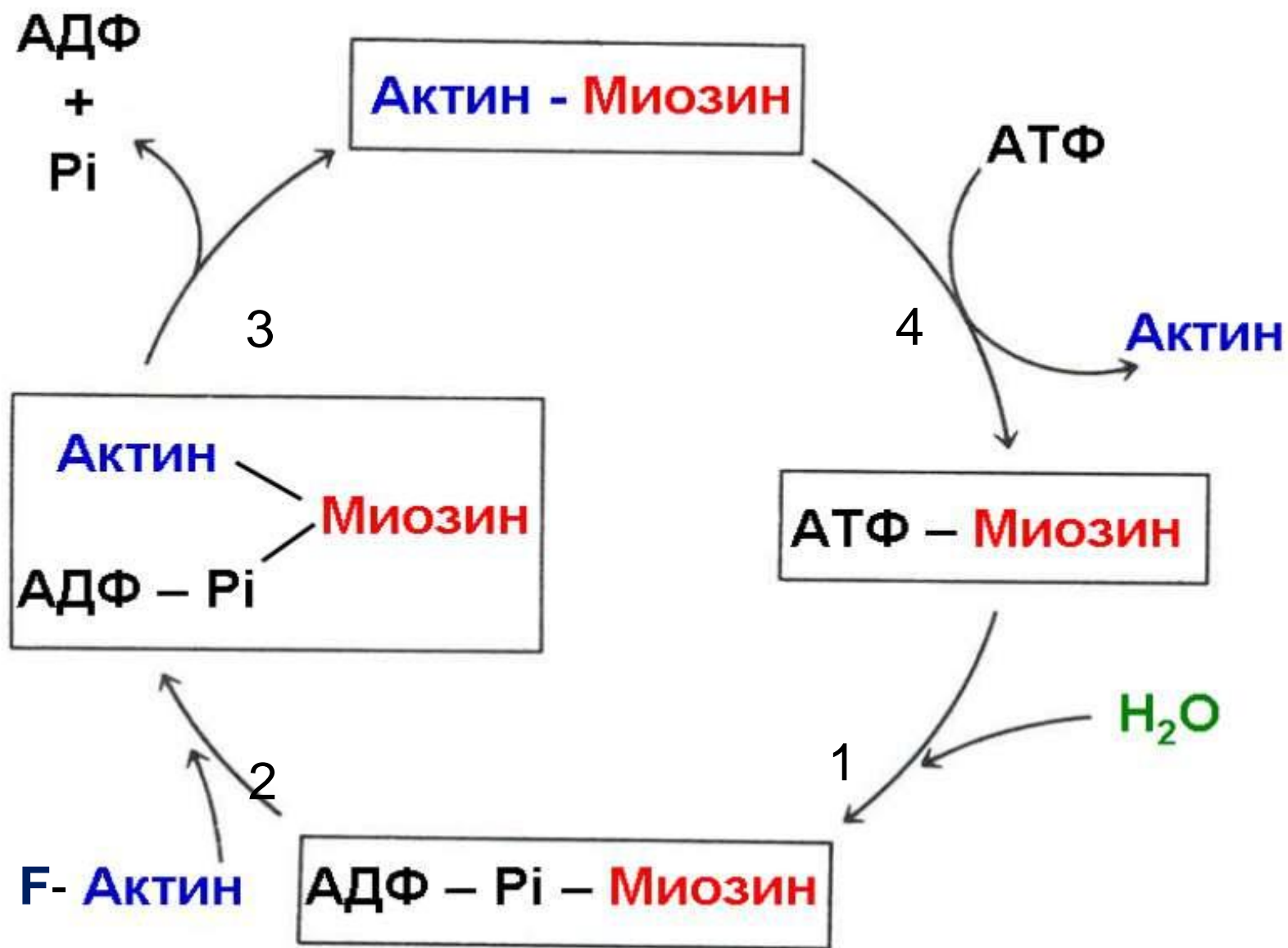
Тропонин С соединяется с  $\text{Ca}^{2+}$

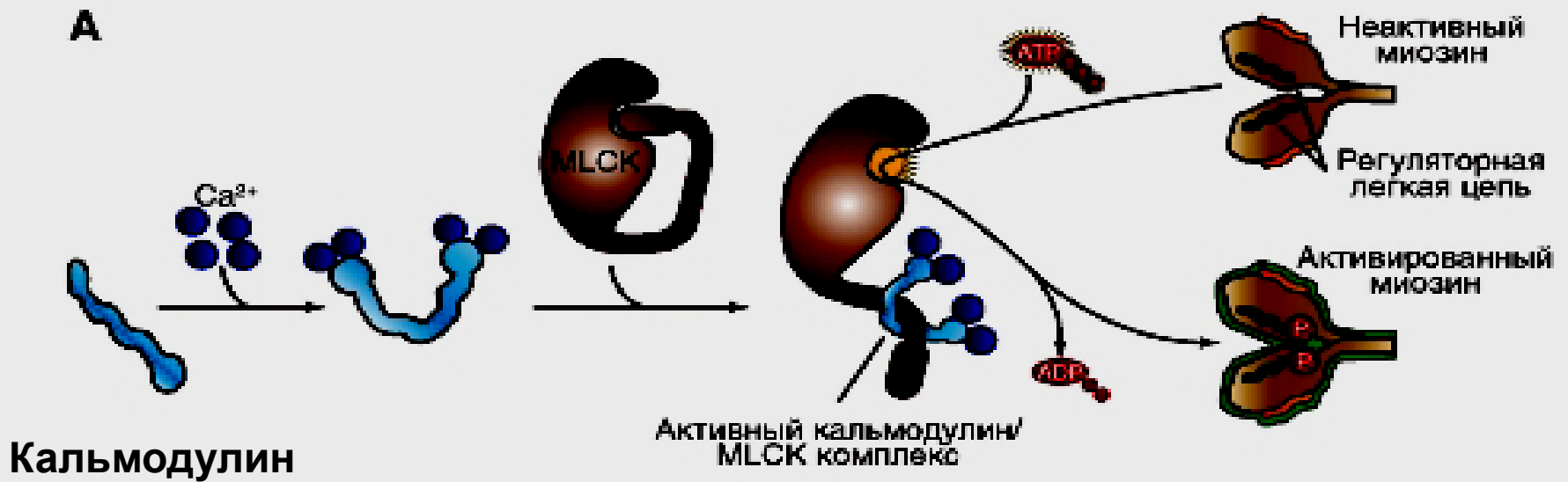
Тропонин Т соединяется с тропомиозином

Тропонин I соединяется с актином и тропомиозином



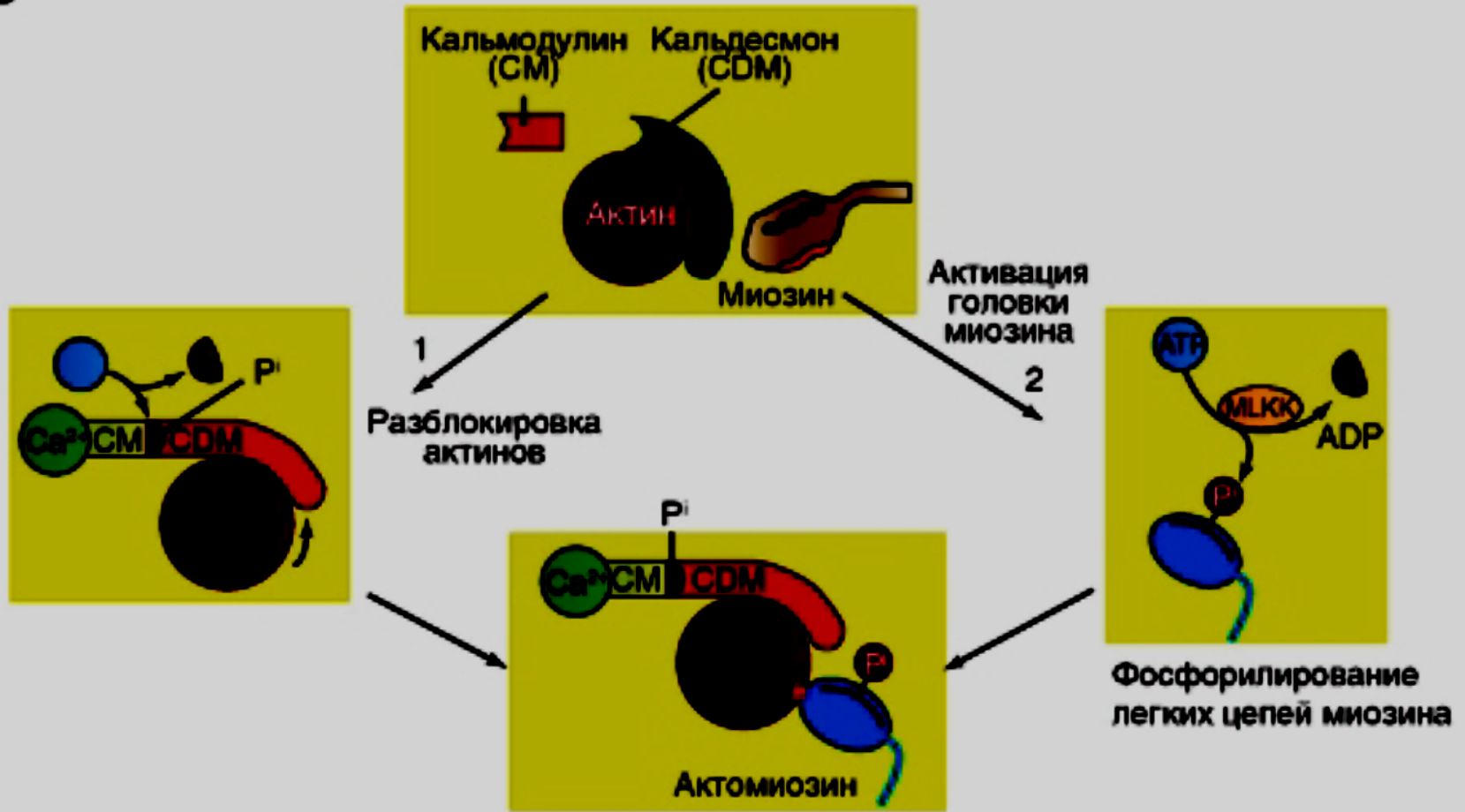
# ХИМИЗМ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ





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

- **Mg<sup>2+</sup>** - кофактор ключевых ферментов гликолиза и изоцитратдегидрогеназы ЦТК
- **Mg<sup>2+</sup>** - фактор расслабления миоцита, так как активный транспорт Ca<sup>2+</sup> в цистерны СПР, снижающий его концентрацию в саркоплазме и приводящий к прекращению сокращения происходит за счет гидролиза АТФ при действии Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-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→СО<sub>2</sub>+Н<sub>2</sub>О)
  - **Катаболизм аминокислот +ЦК**
- **Субстратное фосфорилирование: Гликолиз**



Основные этапы обмена креатина и креатинфосфата:  
 1- в почках; **глицинамидинтрансфераза**  
 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



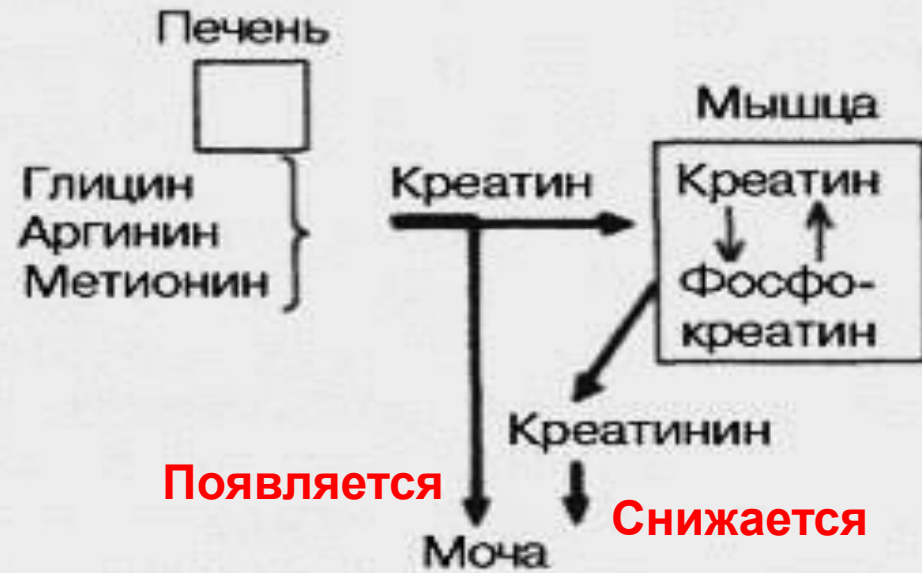
- в цитозоле: **синтез АТФ из фосфокреатина и АДФ** при действии цитозольной креатинфосфокиназы

## Норма

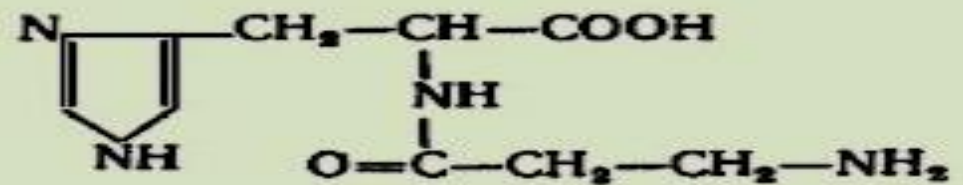
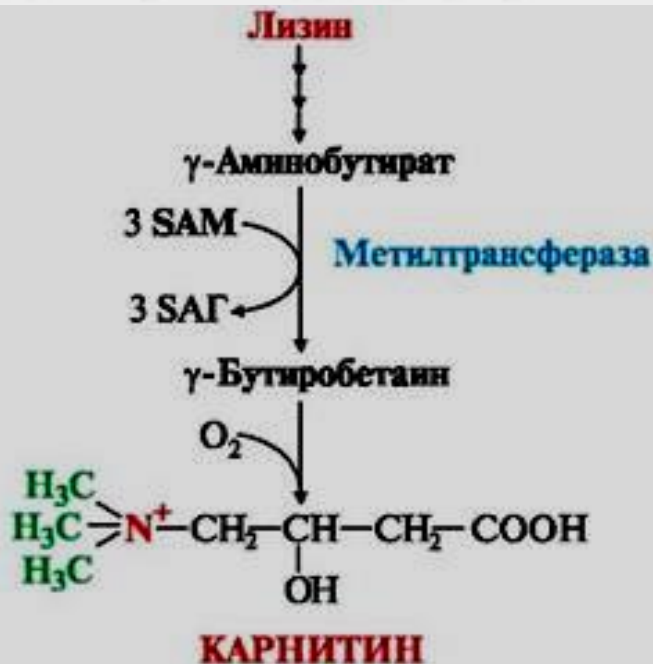


**Креатина в моче нет!**

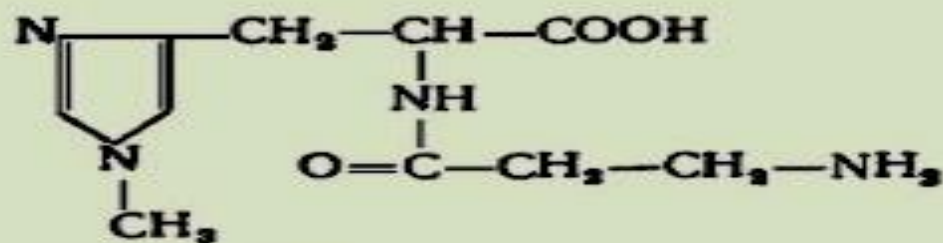
## Дистрофия Дюшена



**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.**

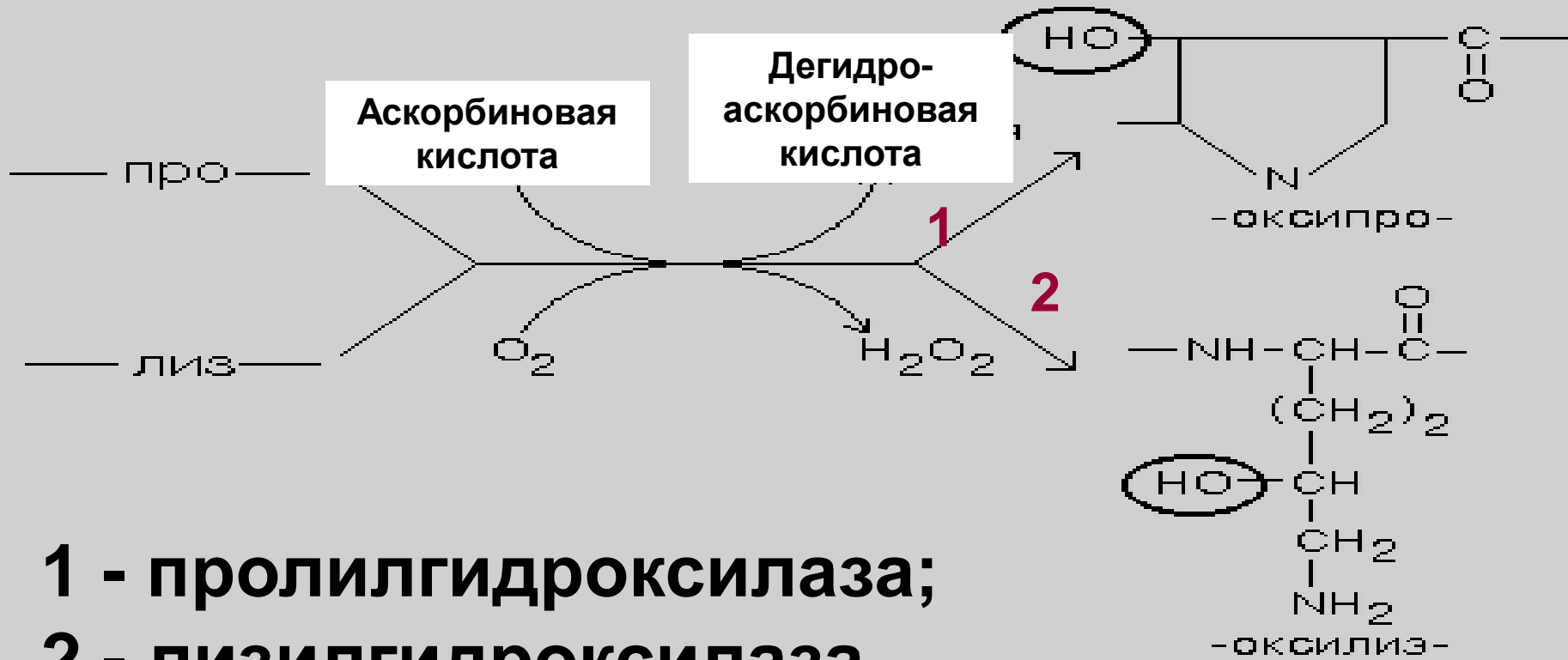
# Обмен гликозаминогликанов

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, глюкуронидазу, 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



1 - пролилгидроксилаза;

2 - лизилгидроксилаза

гидроксилирования остатков пролина  
и лизина в молекуле проколлагена

синтез  $\alpha$ -цепи  
проколлагена

гидроксилирование  
части остатков  
пролина и лизина

гликозилирование  
определённых  
остатков гидроксилизина

объединение  $\alpha$ -цепей  
проколлагена в тройную  
суперспираль

отщепление концевых  
пропептидов

сборка фибрилл

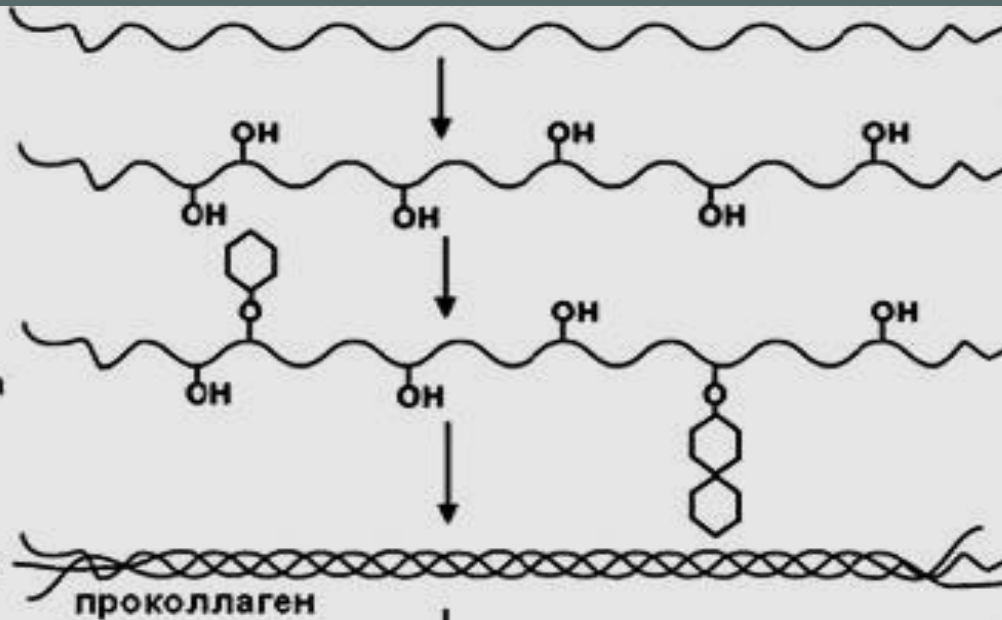
агрегация фибрилл

рибосомы  
гранулярного ЭПР

мембраны ЭПР,  
аппарат Гольджи,  
секреторные  
пузырьки

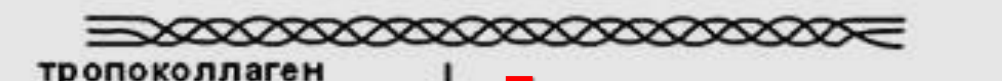
внутриклеточный  
процессинг

внеклеточный  
матрикс



проколлаген

секреция проколлагена

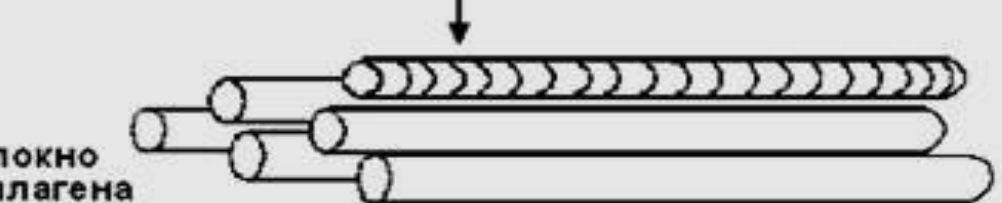


тропоколлаген

**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	$\alpha$ -L-идуронидаза
Болезнь Гунтера	Дерматансульфат	Идуронатсульфатаза
Болезнь Санфилиппо	Гепарансульфат	Гепарансульфатаза, N-ацетил- $\alpha$ -D-глюкозаминилаза или ацетилтрансфераза
Болезнь Морquio	Кератансульфат Хондритин-6-сульфат	Хондритинсульфат — N-ацетил-галактозамин-6-сульфатсульфатаза
Болезнь Марото—Лами	Дерматансульфат	Хондритинсульфат — N-ацетил-галактозамин-4-сульфатсульфатаза
Болезнь Слая	Хондритинсульфаты	$\beta$ -глюкуронидаза



Спасибо за

внимание!