

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
Кафедра биохимии

ЛЕКЦИЯ 15

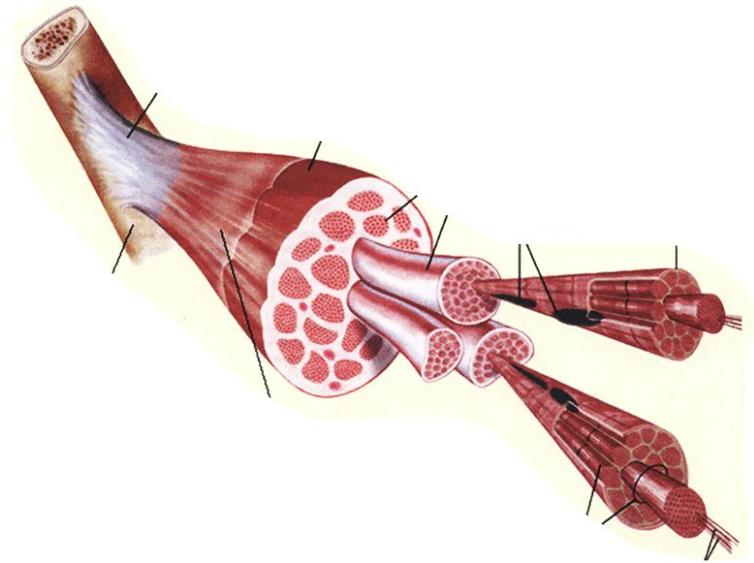
Биохимия мышечной ткани
Биохимия соединительной ткани

Лектор: доц. Зелинская С. А.

Луганск, 2022

Мышечная система

- У многоклеточных организмов генерацию движения за счет энергии АТФ осуществляют высокоспециализированные органы – **мышцы**.
- Мышечная ткань занимает 1 место по объему среди других тканей человека:
25% - у новорожденных
40% - у людей среднего возраста
30% - у пожилых.
- В теле человека около 640 мышц

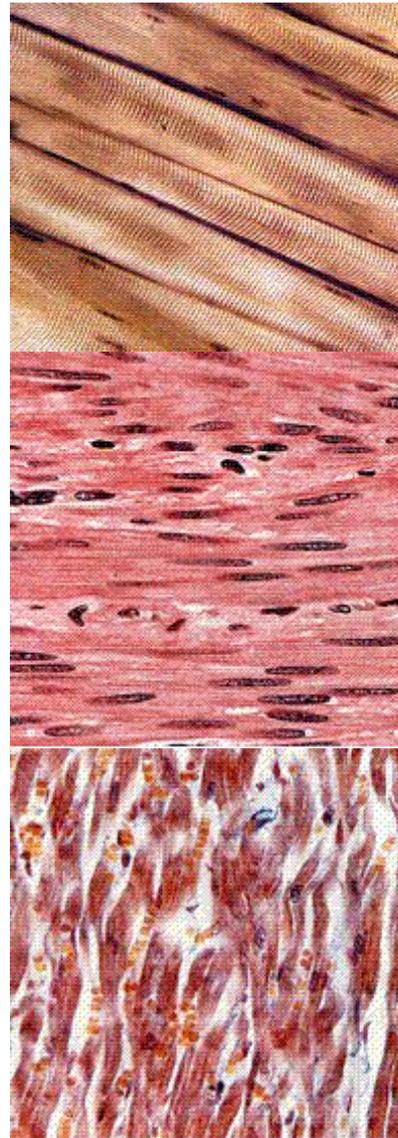


Функции мышц

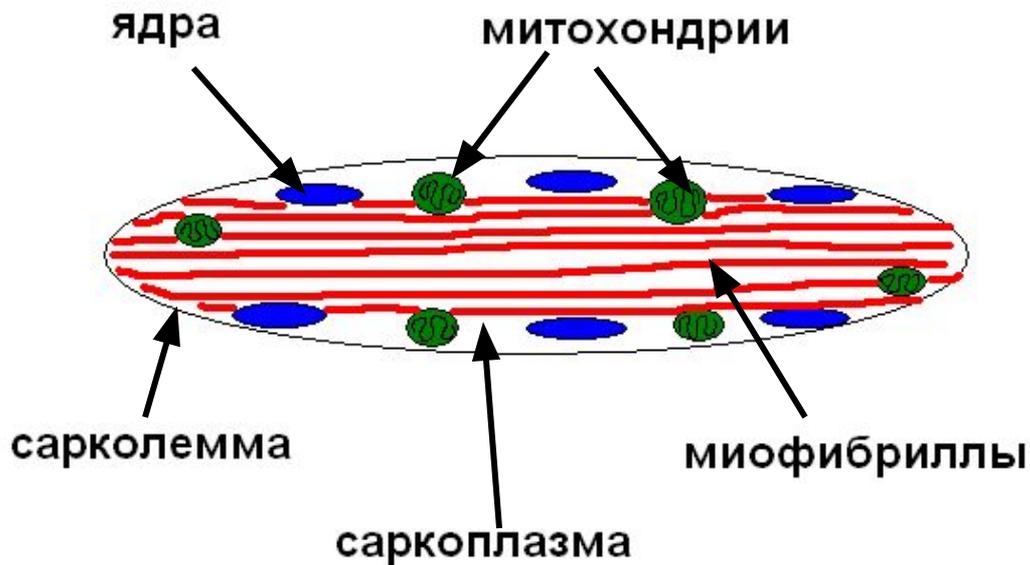
- Скелетные мышцы построены из поперечнополосатой мышечной ткани и поэтому способны к произвольным сокращениям.
- Обеспечивают сохранение поз и положений тела.
- Участвуют в движениях тела.
- Обеспечивают дыхательные и глотательные движения
- Защищают расположенные под ними внутренние органы и идущие между ними сосуды и нервы от внешних воздействий;
- При сокращении мышц выделяется тепловая энергия, поэтому они участвуют в поддержании постоянства температуры тела.
- Сокращение мышц передает душевное состояние человека в виде мимики и пантомимики.
- Наличие в мышцах специфических нервных окончаний позволяет считать их компонентом двигательной анализаторной (сенсорной) системы.

Классификация мышечных волокон

- **I. Скелетные волокна** →
- **1). фазные** (они генерируют потенциал действия);
 - а). быстрые (белые);
 - б). медленные (красные);
- **2). тонические** (не генерируют полноценный потенциал действия).
- **II. Гладкие волокна** →
- 1. Тонические. Не способны развивать быстрые сокращения.
- 2. Фазно-тонические. Способны развивать быстрые сокращения.
- **III. Миокард** →

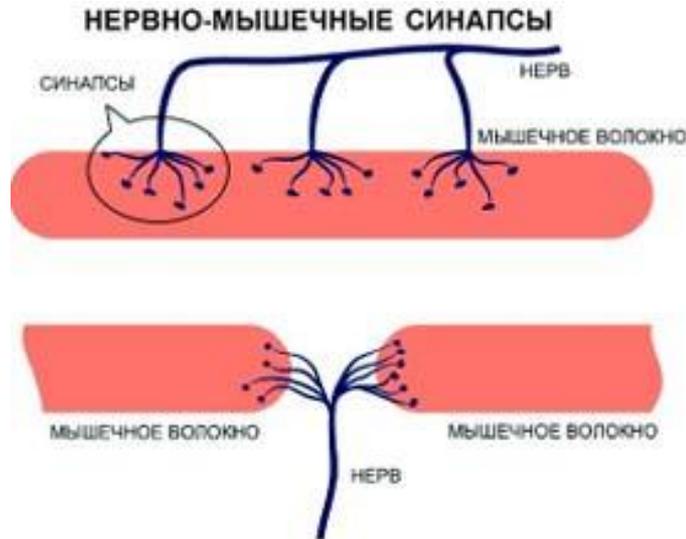


Мышечное волокно

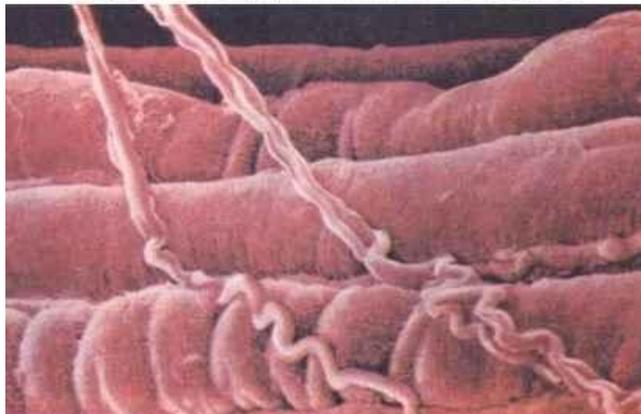


- Функциональной единицей мышечной ткани является **мышечное волокно**
 - Мышечное волокно поперечнополосатой мышцы- это многоядерная клетка.
 - По форме напоминает веретено, которое может быть вытянуто на всю длину мышцы.
-
- Снаружи мышечное волокно окружено электровозбудимой мембраной – **сарколеммой**
 - Внутри находится внутриклеточная жидкость - **саркоплазма**.
 - Центральная часть саркоплазмы заполнена **миофибриллами**
 - На периферии, вдоль сарколеммы - ядра и митохондрии.

- **Двигательная единица** – это совокупность образований – нейрон и все мышечные волокна (обычно 10-1000), которые этот нейрон через свои аксоны иннервирует.



поперечнополосатая мышечная ткань с нервом



ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Вода.....	72—80
Сухой остаток	20—28
В том числе:	
Белки.....	16,5—20,9
Гликоген.....	0,3—3,0
Фосфатиды.....	0,4—1,0
Холестерин.....	0,06—0,2
Креатин + креатинфосфат.....	0,2—0,55
Креатинин.....	0,003—0,005
АТФ.....	0,25—0,4
Карнозин.....	0,2—0,3
Карнитин.....	0,02—0,05
Анзерин.....	0,09—0,15
Свободные аминокислоты.....	0,1—0,7
Молочная кислота.....	0,01—0,02
Зола.....	1,0—1,5

МЫШЕЧНЫЕ БЕЛКИ

1. Сократительные (миофибриллярные) белки

- *миозин* 55%
- *актин* 25%
- тропомиозин (во всех мышцах)
- тропонины Т, I и С (только в поперечнополосатых).
- α - и β -актинин, десмин, коннектин (титин) и виментин.

2. Саркоплазматические белки

- глобулины Х, миогены, миоглобин, нуклеопротеиды
- Ферменты:
 - a) в миокарде АСТ, АЛТ, ЛДГ_{1,2}, КФК МВ.
 - b) в скелетной мышце ЛДГ_{3,4}, КФК ММ.

3. Белки стромы

- коллаген
- эластин

Углеводы мышечной ткани

- Гликоген: 0,3-3,0%
- ГАГ
- моносахариды глюкоза, фруктоза

Липиды мышечной ткани

- Фосфолипиды (в миокарде больше)
- Холестерин
- **Небелковые азотистые вещества**
- креатинфосфат и креатин до 60%,
- креатинин (мало);
- Много адениновых нуклеотидов АТФ, АДФ и АМФ (АТФ 4,43 мкмоль/г, АДФ 0,81 мкмоль/г, АМФ 0,93 мкмоль/г);
- Мало нуклеотидов неаденинового ряда (ГТФ, УТФ, ЦТФ и др.)
- имидазолсодержащие дипептиды (карнозин и ансерин).
- свободные аминокислоты (много глутамина, аланина) и др.

Неорганические вещества: макро- и микроэлементы

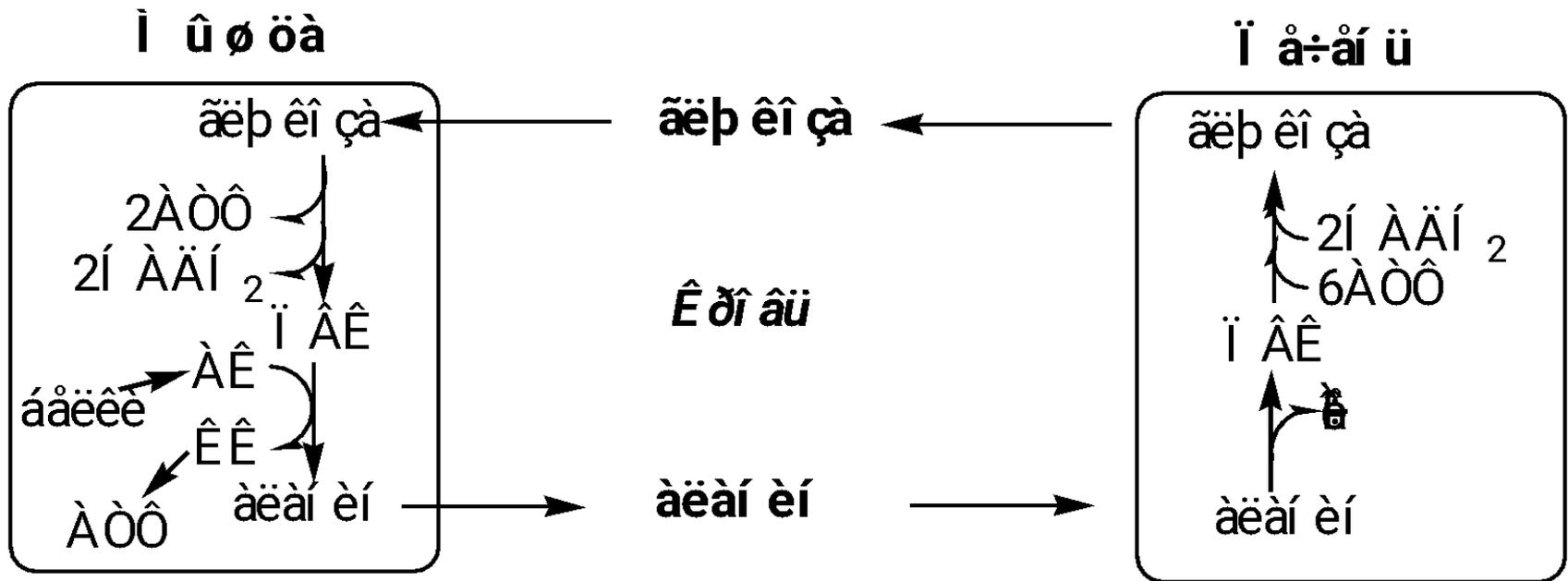
- соли К, Na, Ca, Mg.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Обмен белков и аминокислот

1. Мышцы характеризуются высоким обменом белков и АК. Белки и АК в мышцах активно синтезируются и распадаются.
2. Белки скелетных мышц являются важным источником АК. При голодании и энергодефиците белки мышц разрушаются, а образовавшиеся АК используются в качестве источника энергии.
3. У млекопитающих мышцы являются главным местом катаболизма АК с разветвленной цепью (Валин, Лейцин, Изолейцин). Аминокислоты дезаминируются, а образовавшиеся кетокислоты используются как субстраты ЦТК.

4. Мышцы также синтезируют и выделяют много аланина и глутамина. В реакции трансаминирования вступают ПВК (гликолиз), α -КГ (ЦТК), и аминокруппы других АК.



Липидный обмен

- преобладает катаболизм липидов.
- Жирные кислоты, кетоновые тела в аэробных условиях окисляются в мышцах для получения энергии.
- В мышцах синтезируется немного холестерина.

Углеводный обмен

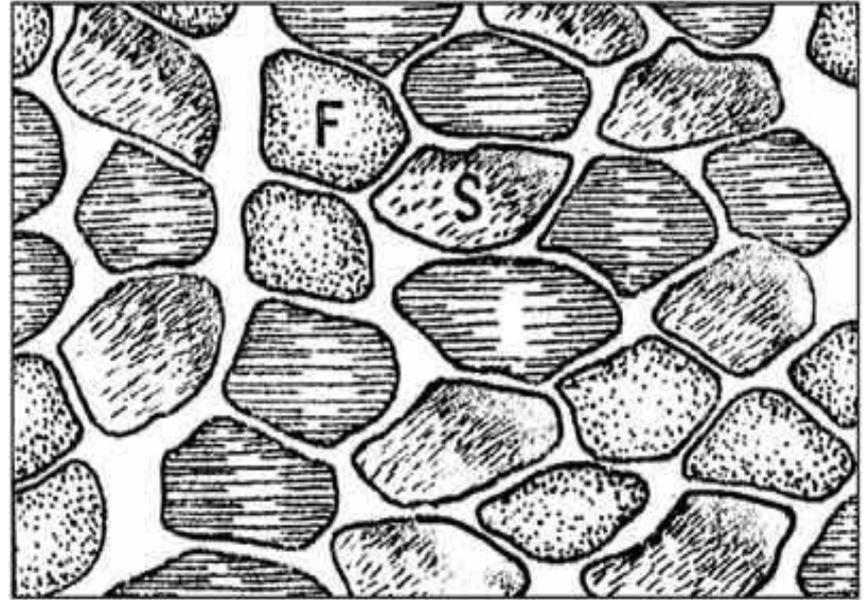
- преобладает катаболизм углеводов.
- глюкоза окисляется в аэробных или анаэробных условиях для синтеза АТФ.
- Из глюкозы в мышцах образуется аланин.
- Глюкоза запасается в мышцах в форме гликогена (до 1%).
- Адреналин и Ca^{2+} в мышцах стимулируют гликогенолиз, а также образование АТФ и мышечное сокращение.

Энергетический обмен

- Энергетический обмен в состоянии покоя очень низкий, при интенсивной физической нагрузке значительно возрастает.
- В белых (быстрых) волокнах преобладает анаэробный гликолиз (субстрат глюкоза).
- В красных (медленных) мышцах преобладает аэробное окисление жирных кислот, кетоновых тел и глюкозы.
- Миокард в норме в качестве субстратов для синтеза АТФ использует жирные кислоты (65 — 70%), глюкозу (15 — 20%) и молочную кислоту (10 — 15%).

Мышцы, которые могут длительно находиться в состоянии сокращения, способны резервировать кислород в миоглобине.

За счет миоглобина, мышцы окрашены в красный цвет в отличие от белых скелетных мышц.



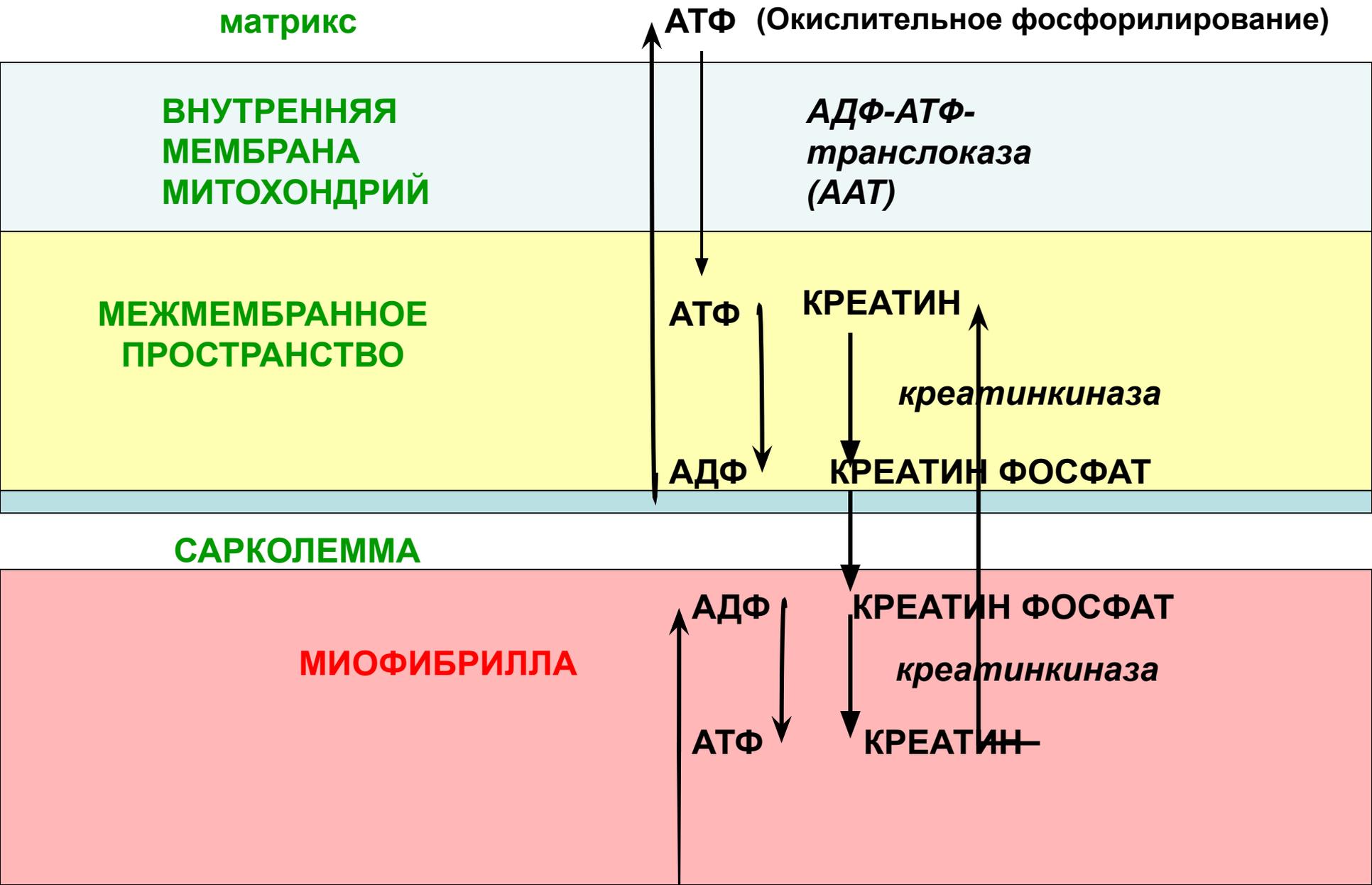
- S - медленно сокращающееся волокно (красное волокно)
- F - быстро сокращающееся волокно (белое волокно)

- Основной потребитель АТФ - процесс мышечного сокращения. Запасы АТФ быстро истощаются.

Источники АТФ:

- 1) классический путь в реакциях субстратного и окислительного фосфорилирования.
- 2) при участии миоаденилаткиназы:
$$\text{АДФ} + \text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$$
- 3) креатинфосфатный челнок.

Креатинфосфатный челнок



**Креатинфосфатный челнок
предотвращает быстрое истощение
запасов АТФ в мышце за счет:**

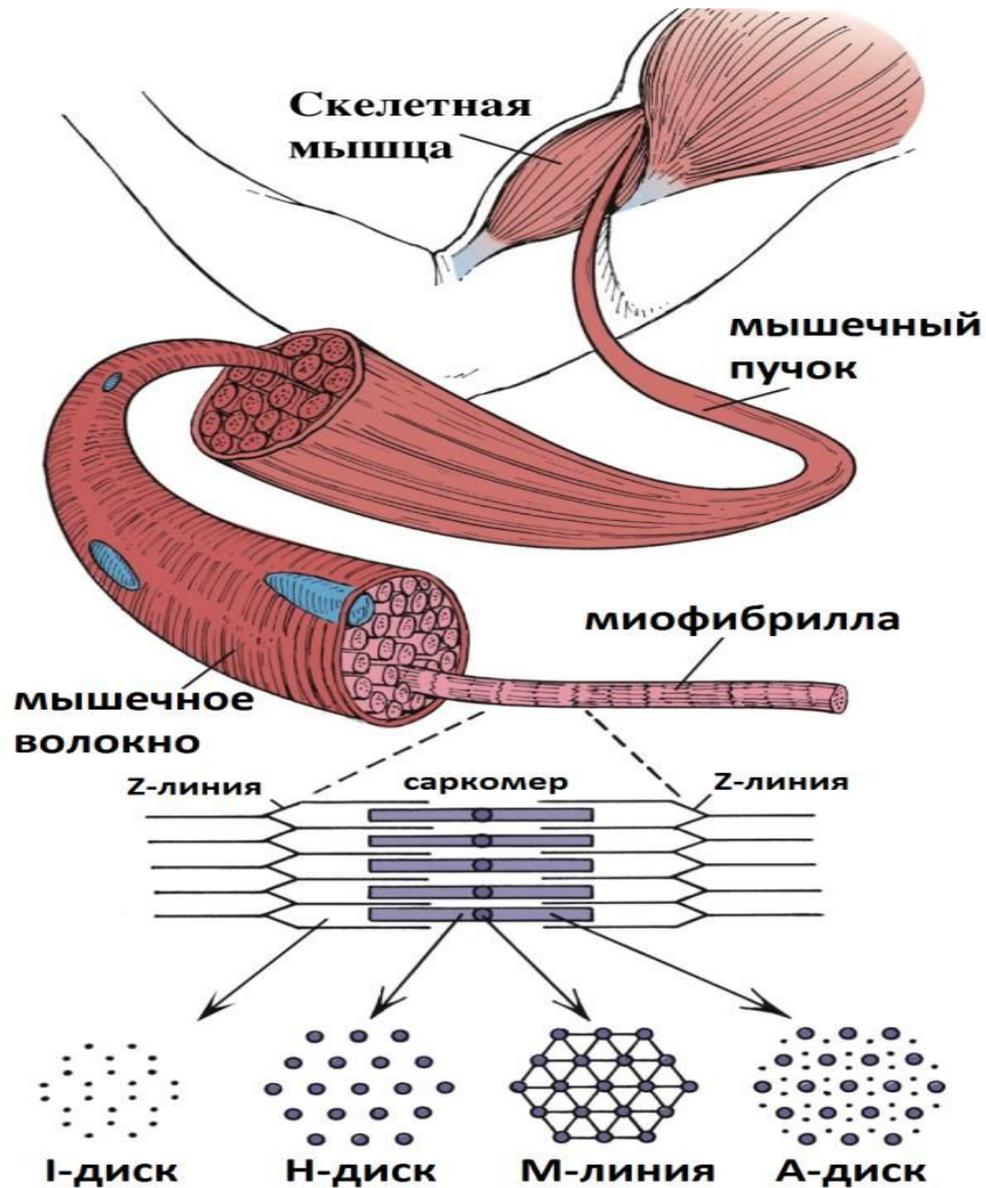
- 1) запаса макроэргических связей в креатинфосфате
- 2) креатинфосфат меньше АТФ, поэтому быстрее чем АТФ доставляет энергию от митохондрий к работающей миофибрилле.

Кф-путь возникает в миокарде только после рождения, когда резко возрастает нагрузка на сердце.

Характеристика быстрых и медленных скелетных мышц

Показатели	Быстрая скелетная мышца	Медленная скелетная мышца
Цвет	Белый	Красный
Активность миозиновой АТФазы	Высокая	Низкая
Утилизация энергии	Нет	Есть
Миоглобин	Высокая	Низкая
Частота сокращений	Малая	Большая

Миофибрилла



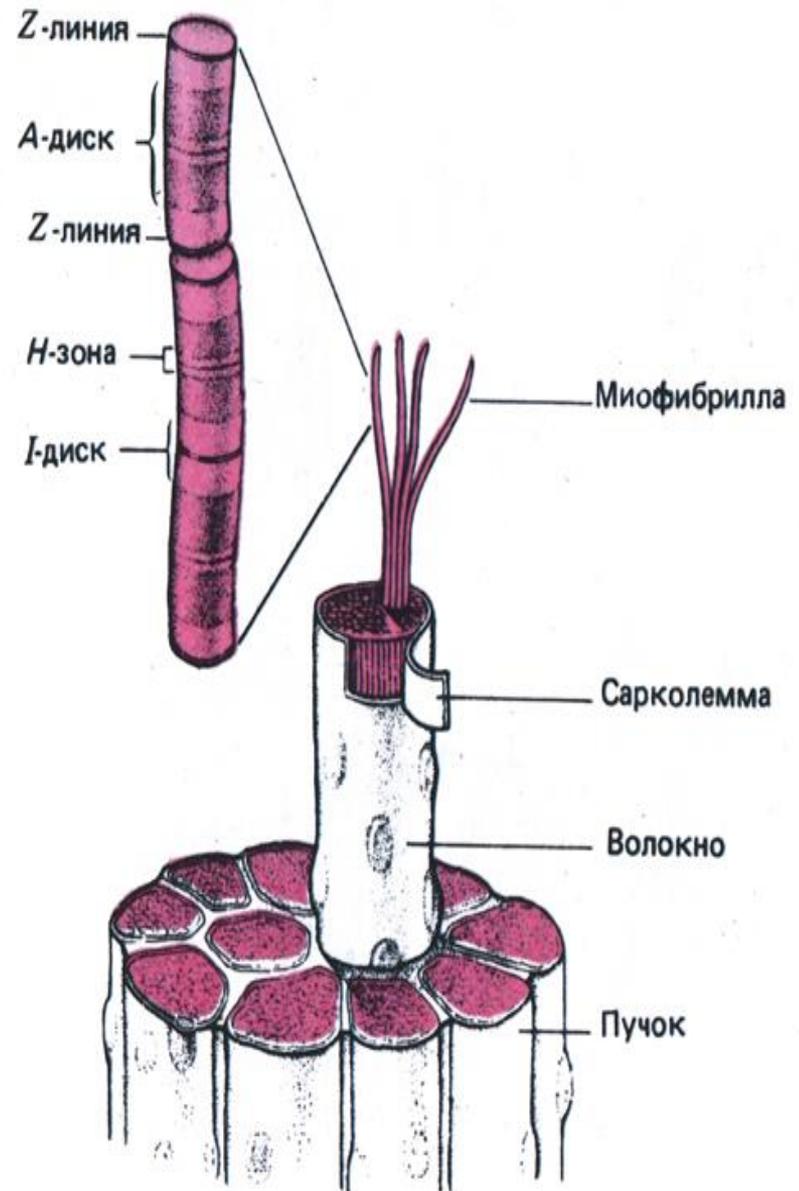
МИОФИБРИЛЛА

Миофибрилла — это цилиндрическое образование толщиной 1-2 мкм, простирающееся на всю длину мышечного волокна.

- Миофибрилла состоит из одинаковых повторяющихся элементов - **саркомеров**.
- **Саркомер** - функциональная единица миофибриллы, от 1500 до 2300 нм.

Строение миофибриллы:

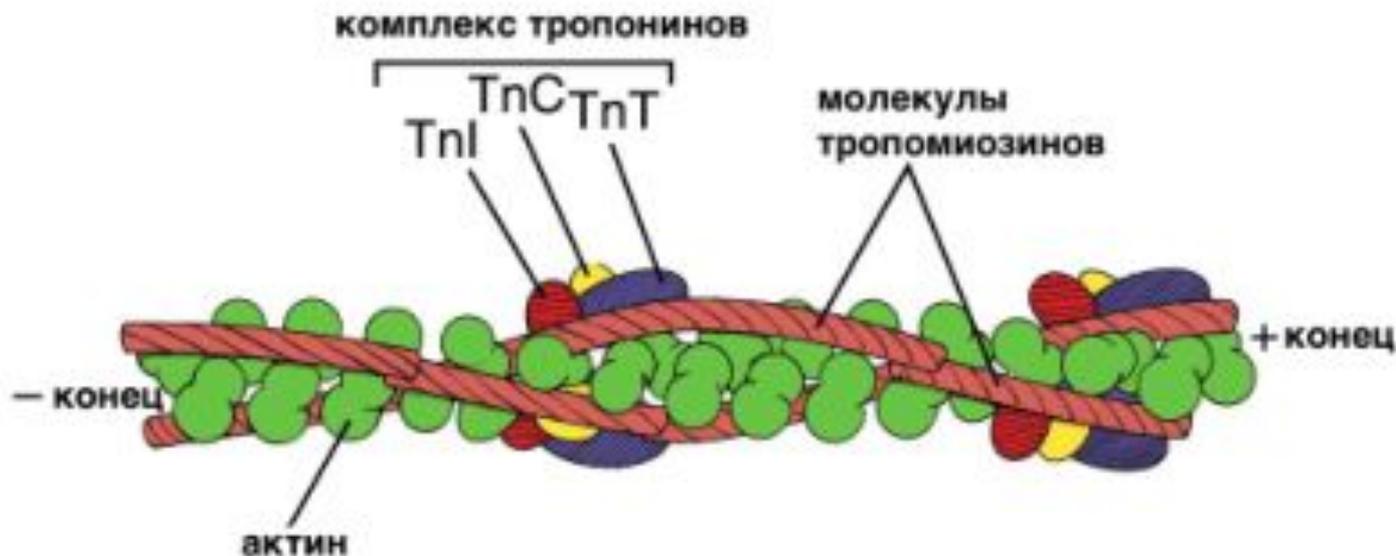
1. Тонкие филаменты
2. Толстые филаменты
3. Z-диски



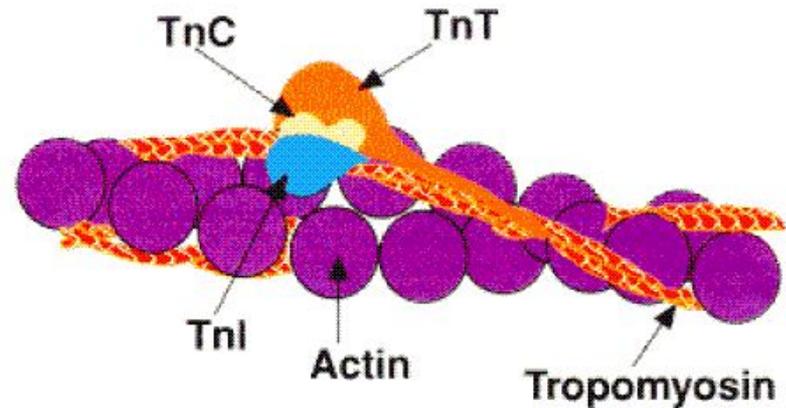
1. Тонкие филаменты

- Тонкие филаменты у гладких мышц образованы F-актином и тропомиозином,
- У поперечнополосатых - F-актином, тропомиозином и тропонинами I, T и C.

«тонкие» филаменты (6 нм) присоединяются к Z-дискам



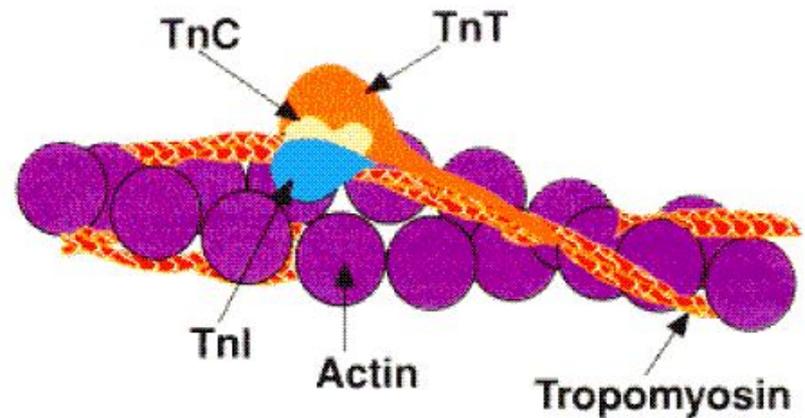
АКТИН



- **G-актин** - мономерный (глобулярный) белок с массой 43кДа.
- **F-актин.** При физиологической величине pH и в присутствии магния G-актин нековалентно полимеризуется с образованием **F-актина** - нерастворимого двойного спирального филамента, толщиной в 6—7 нм.
- G- и F-актин не обладают каталитической активностью.
- На поверхности F-актина через каждые 35,5 нм располагаются минорные белки: тропомиозин и тропонины I, T и C.

Тропонин

Тропомиозин



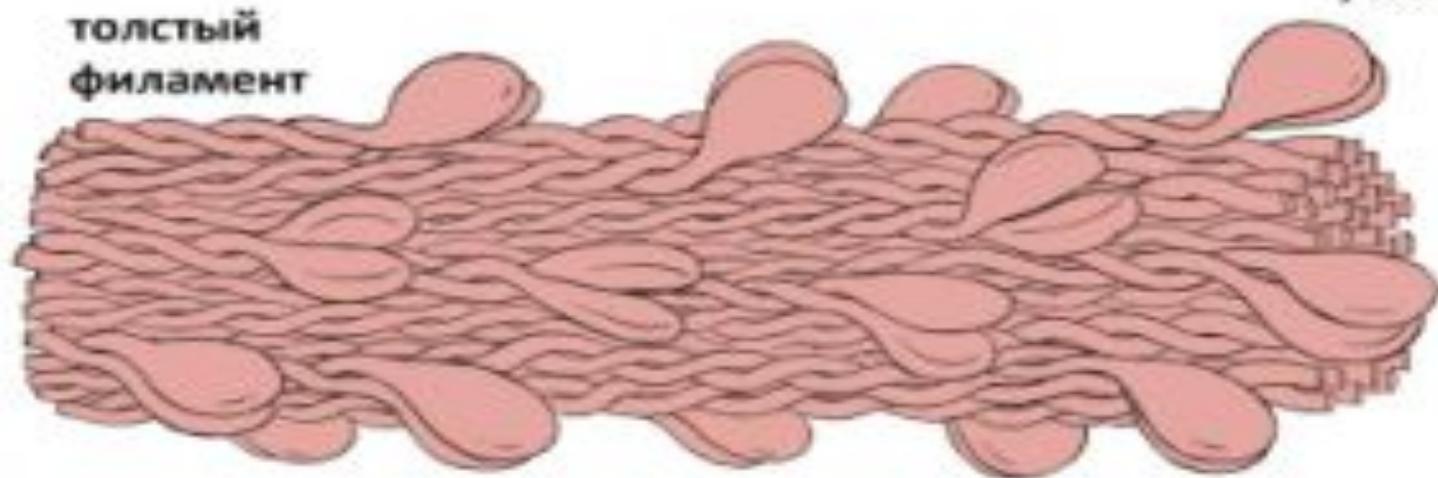
Тропомиозин - есть во всех мышцах: белок, состоящий из *a* и *p* цепей, располагается в щели между двумя полимерами F-актина.

Тропонины - есть только в поперечнополосатых мышцах:

- 1) Тропонин I (TnI)** ингибирует взаимодействие между F-актином и миозином и также связывается с другими компонентами тропонина.
- 2) Тропонин C (TnC)** — кальций-связывающий белок с массой 17кДа, может связывать 4 Ca^{2+} , строение и свойства аналогичны кальмодулину.
- 3) Тропонин T (TnT)** -связывается с тропомиозином.

2. Толстые филаменты

- образованы **миозином**, размер 16нм.
- располагаются в центре саркомера, между «тонкими» филаментами.
- На поверхности с промежутками в 14 нм располагаются головки миозина, с помощью которых «толстые» филаменты взаимодействуют с актином «тонких» филаментов.



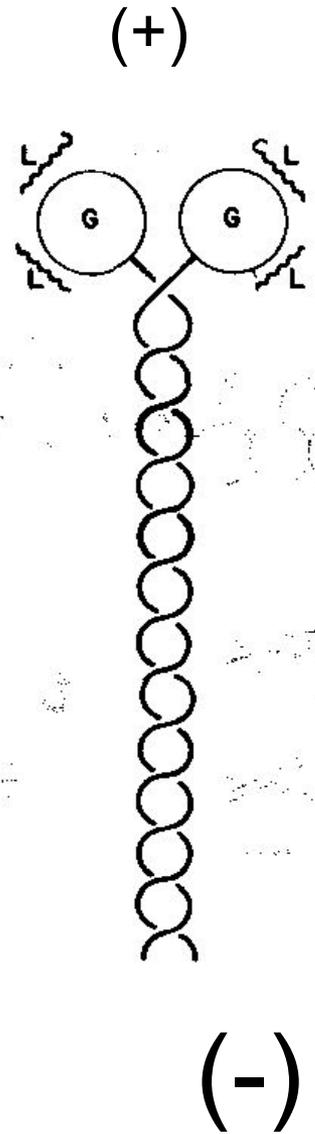
Миозин

Асимметричный гексамер с мол. массой 460кДа, состоит из 2 тяжелых (H) и 4 легких (L) цепей.

Части:

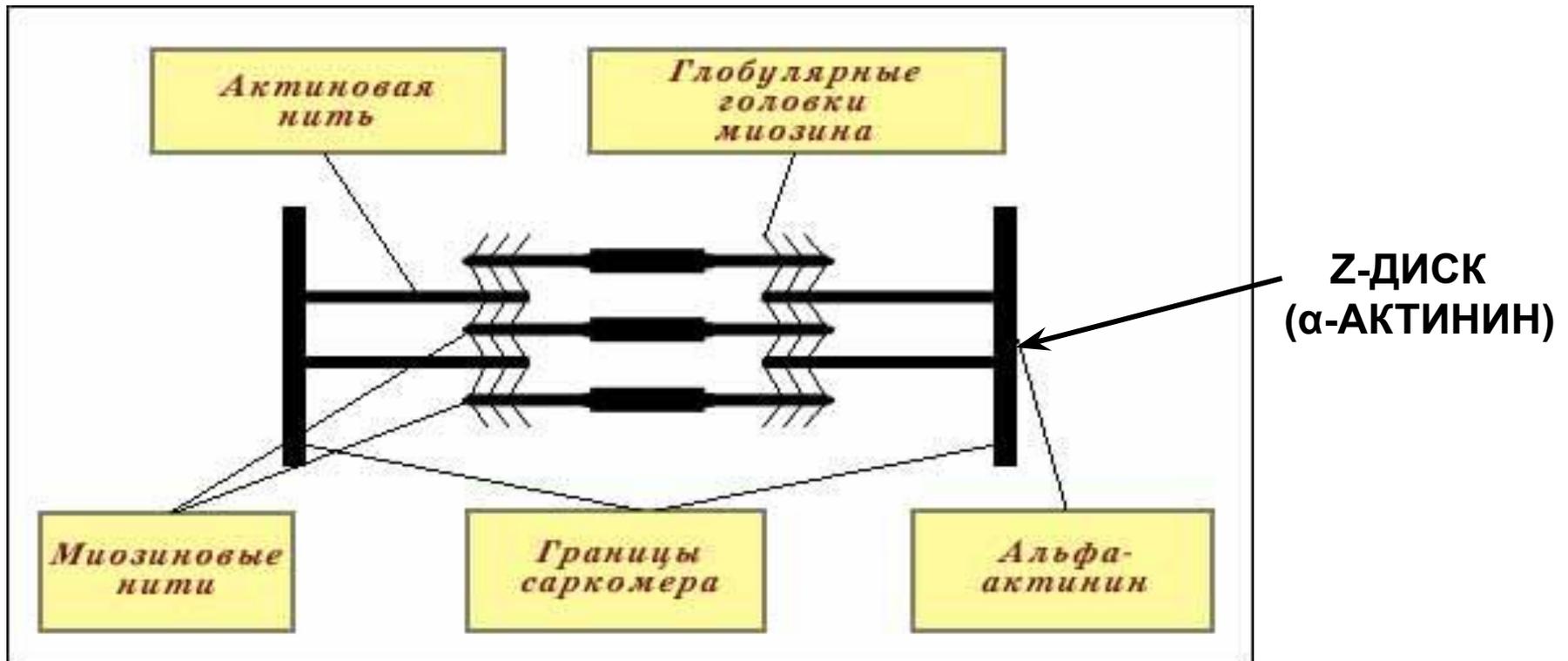
- 1) **Фибриллярная часть** - двойная α -суперспираль тяжелых цепей (H), длина 150 нм. Ее свободный конец за счет COOH^- групп заряжен «-».
- 2) **Глобулярная часть** - 2 глобулярные «головки» (G), каждая содержит 2 легкие цепи (L) и глобулярную часть 1 тяжелой цепи.

Глобулярные «головки», за счет $-\text{NH}_3^+$, имеют «+» заряд. У скелетных мышц они обладают АТФ-гидролизующей (АТФ-азной) активностью.



3. Z-диски

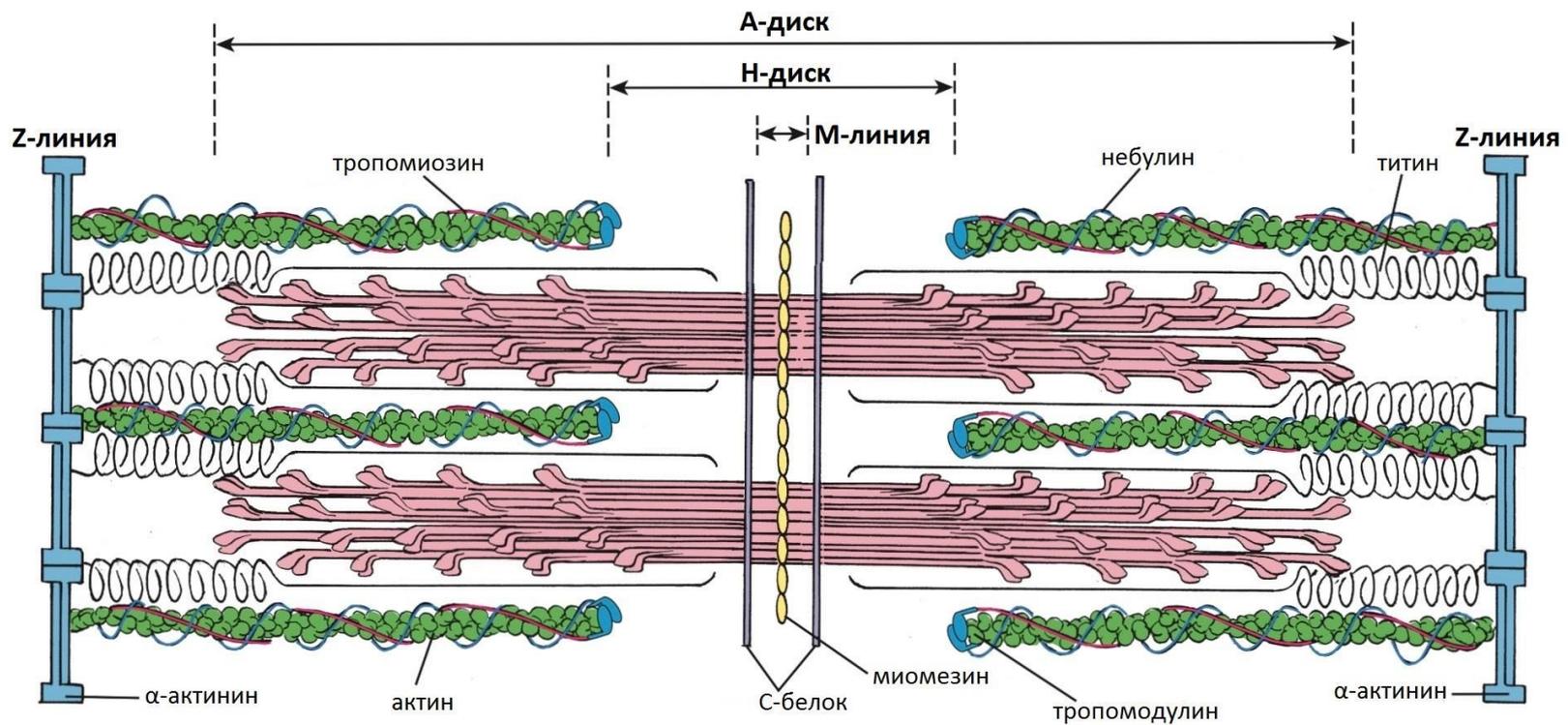
- Саркомер ограничен с двух сторон Z-дисками (α -актинин).
- К Z-дискам присоединены «тонкие» филаменты



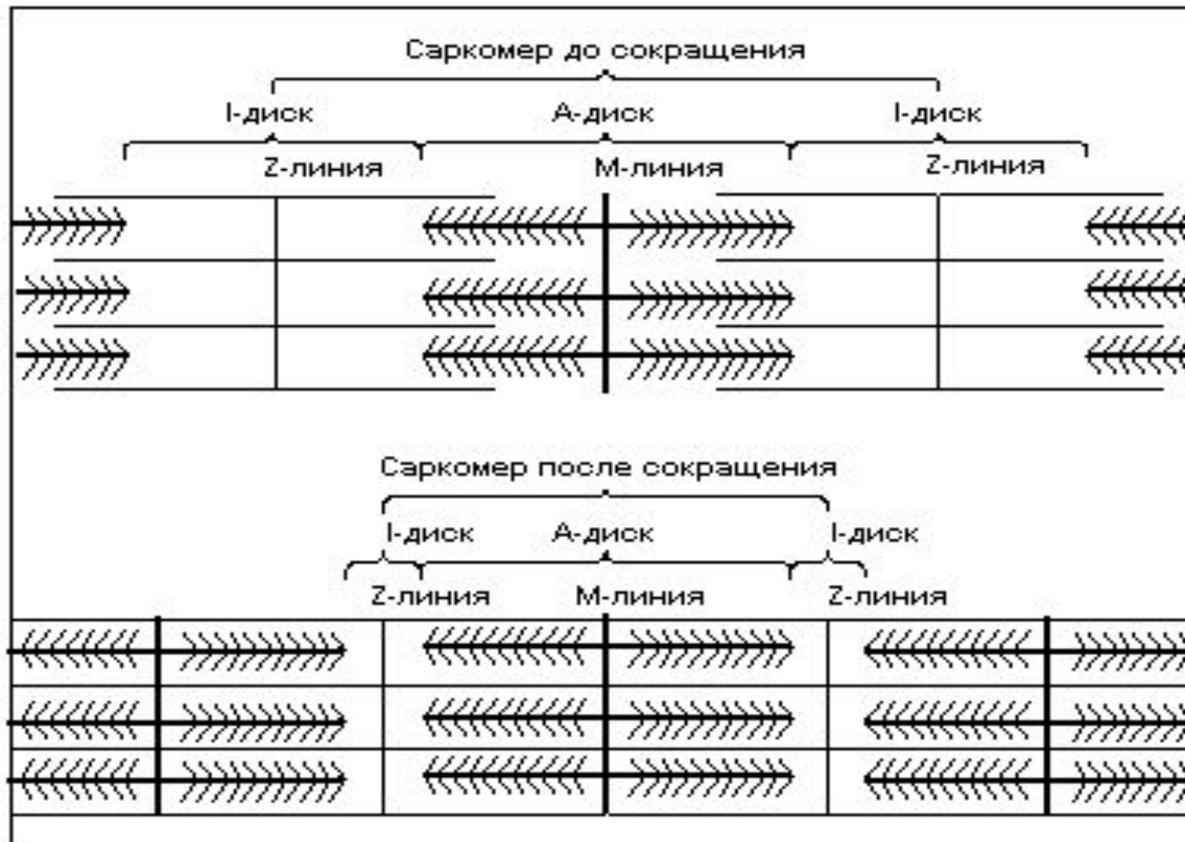


Строение саркомера

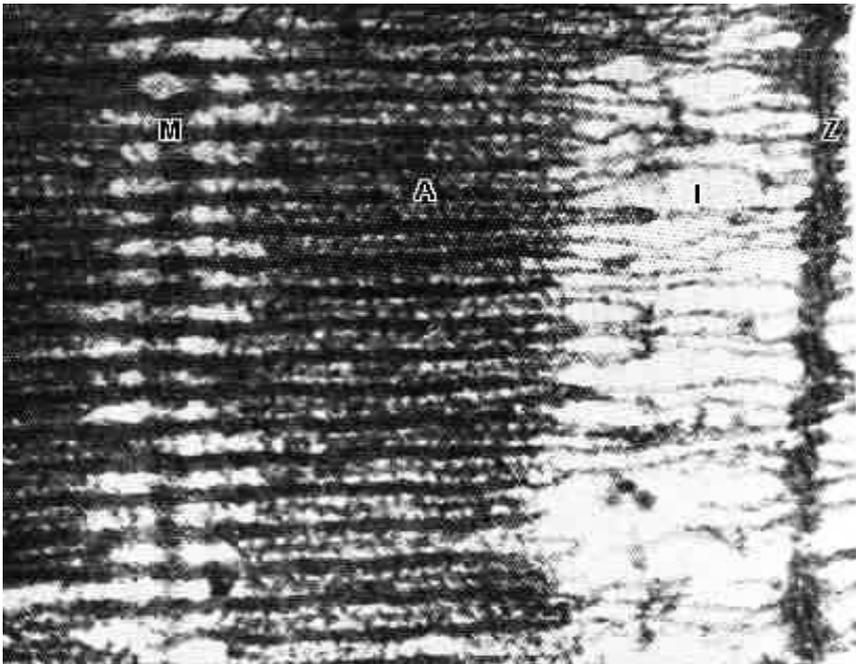
- **Диск А** (анизотропная зона) = темный участок – образован «толстыми» нитями миозина.
- **Зона Н** - центральная область диска А, менее плотная, чем остальная его часть, т к не имеет «тонких» нитей актина. Размер зоны Н уменьшается при сокращении мышцы.
- Более темная часть А диска образована и «толстыми» и «тонкими» нитями.



- **Полоса M** - пересекает центральную область диска A, образована толстыми нитями, в которых миозин не имеет головок. Длина 150 нм. В нее заходят «тонкие» нити актина.
- **Диск I** (изотропная зона) - светлый участок - образован «тонкими» нитями актина. Размер диска I уменьшается при сокращении мышцы.
- Диск I делит пополам очень плотная и узкая **линия Z**, которая образована Z-дисками α-актинина.



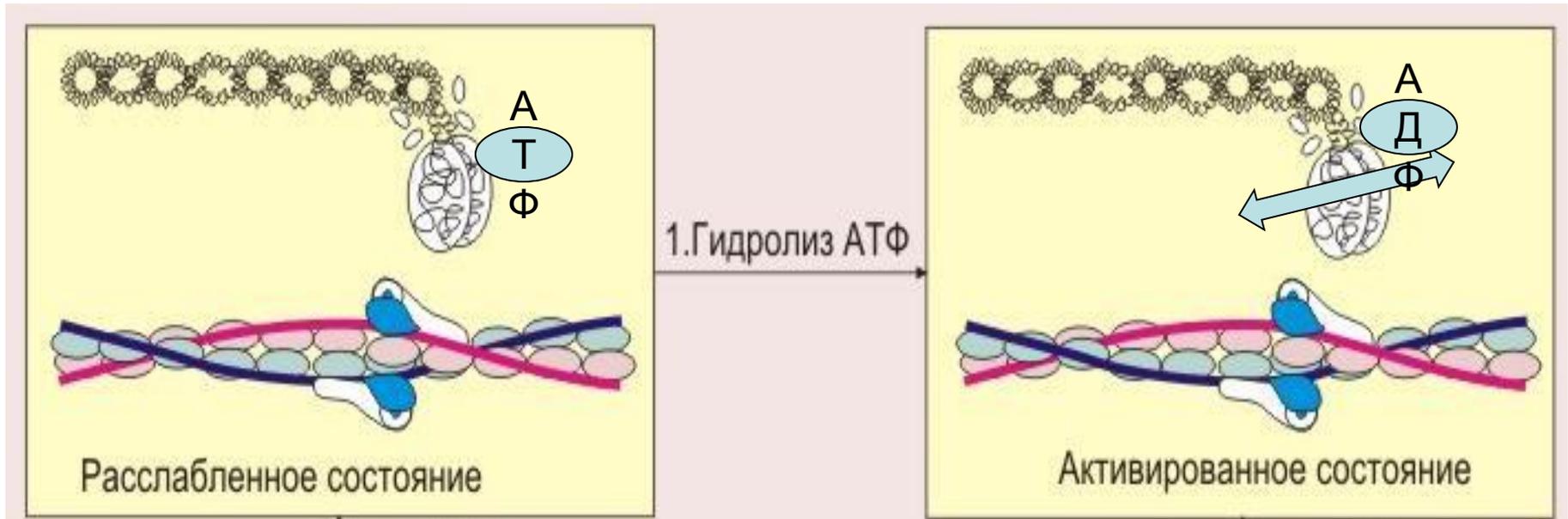
- Вследствие движения уменьшается длина каждого саркомера (укорачиваются H-зона и I-диски) и всей мышцы в целом.
- При этом длина филаментов не изменяется.



- В скелетной мышечной ткани саркомеры миофибрилл располагаются параллельно.
- За счет этого на срезах скелетные мышцы выглядят поперечнополосатыми

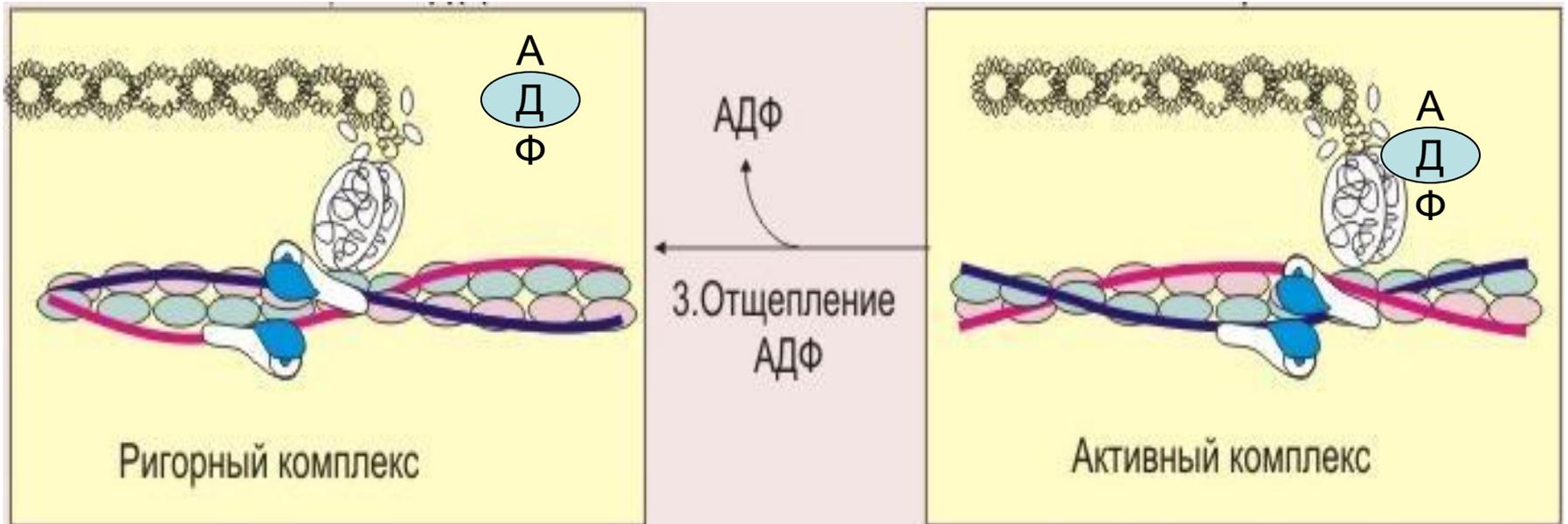


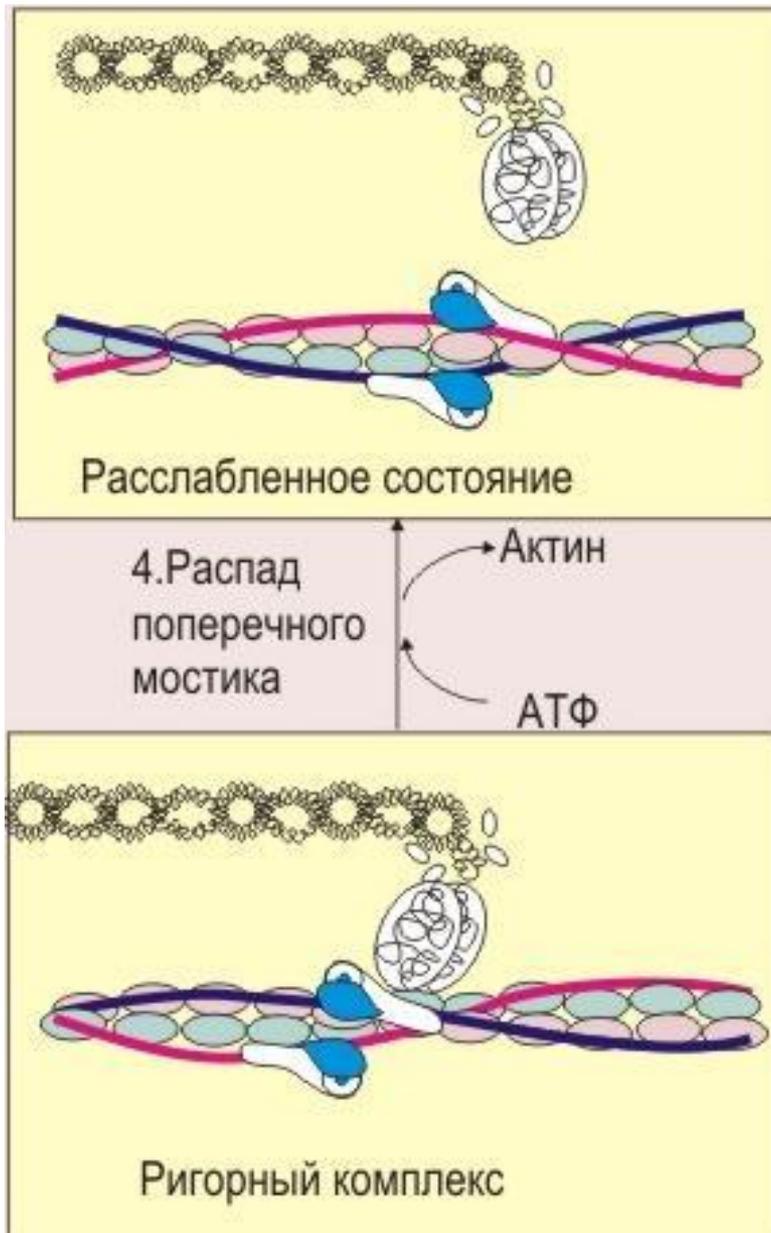
Мышечное сокращение



1. Миозиновая головка может спонтанно гидролизовать АТФ до АДФ и Фн, которые при этом остаются в составе головки. Миозиновая головка, содержащая АТФ или АДФ и Фн, свободно вращается под большими углами.

3. У АДФ и Фн низкое сродство к актин-миозиновому комплексу, поэтому они от него отделяются. При этом головка миозина изменяет свой угол к оси фибриллы с 90° на примерно 45° , продвигая актин (на 10—15 нм) в направлении центра саркомера.



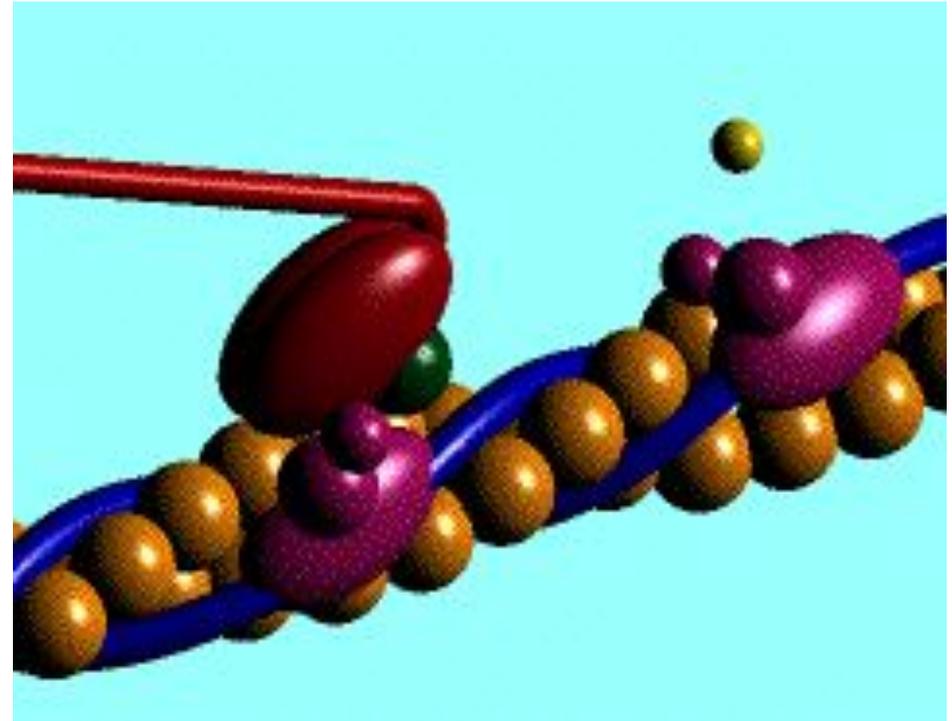


4. Новая молекула АТФ присоединяется к актин-миозиновому комплексу.

5. Комплекс актин-миозин-АТФ обладает низким сродством к актину, поэтому миозиновая головка с АТФ отделяется от F-актина. При этом наступает расслабление.

Далее цикл повторяется

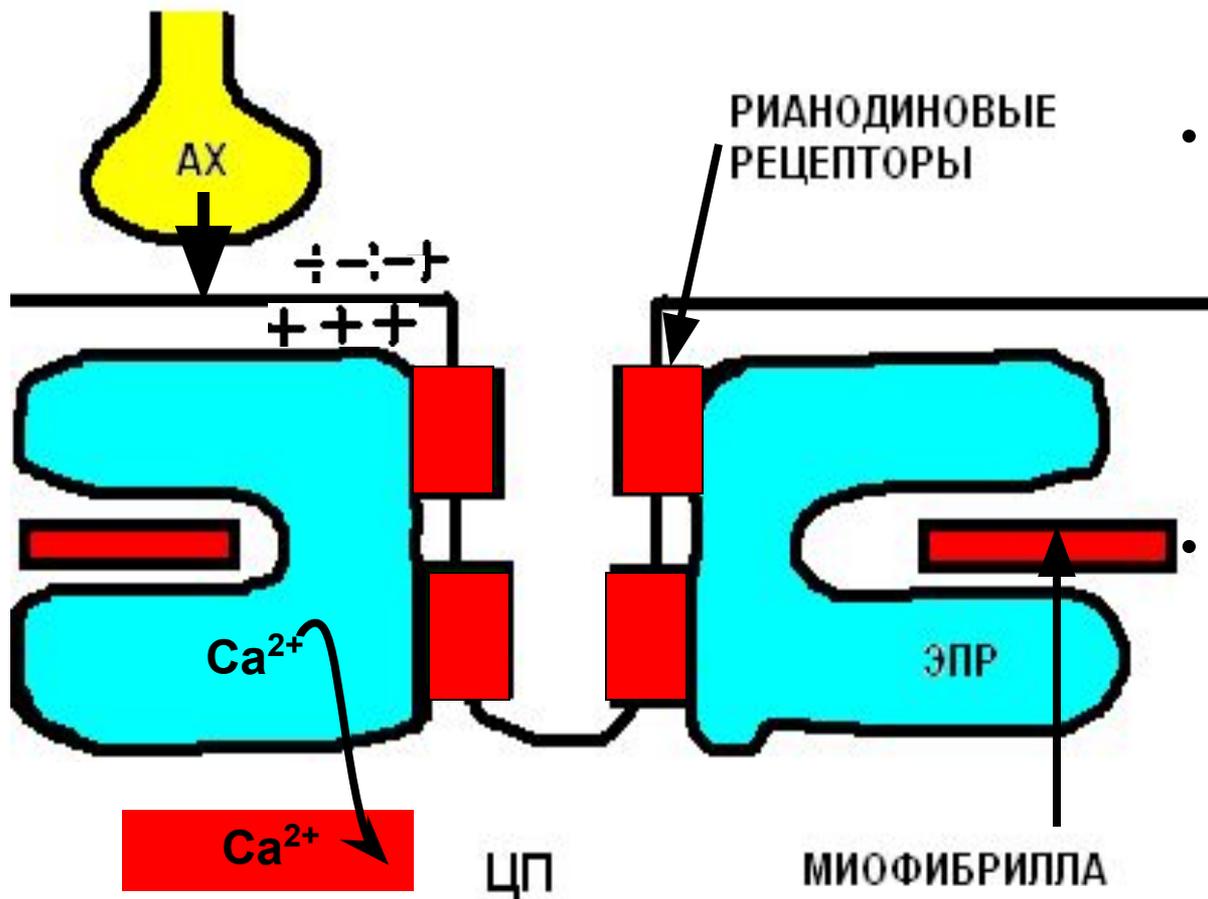
Механизм мышечного сокращения



Регуляция сокращения и расслабления мышц

- Любое мышечное сокращение опосредуется Ca^{2+} .
- Кальциевые насосы постоянно перекачивают Ca^{2+} из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум (у скелетных мышц) или межклеточный матрикс (миокард) (при участии Са-связывающего белка - кальсеквестрина).
- В результате в саркоплазме покоящейся мышцы концентрация $\text{Ca}^{2+} = 10^{-7} - 10^{-8}$ моль/л.

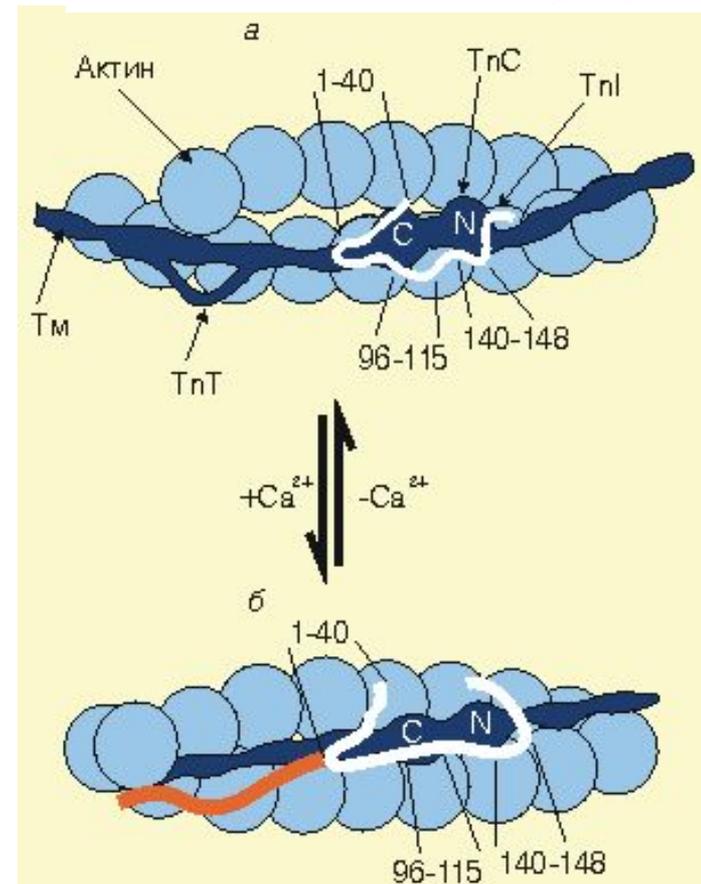
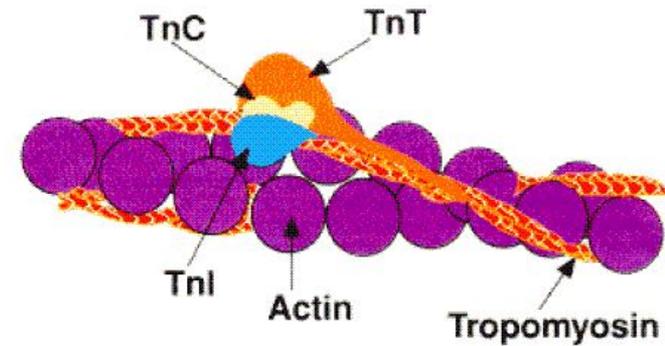
Са-регуляция



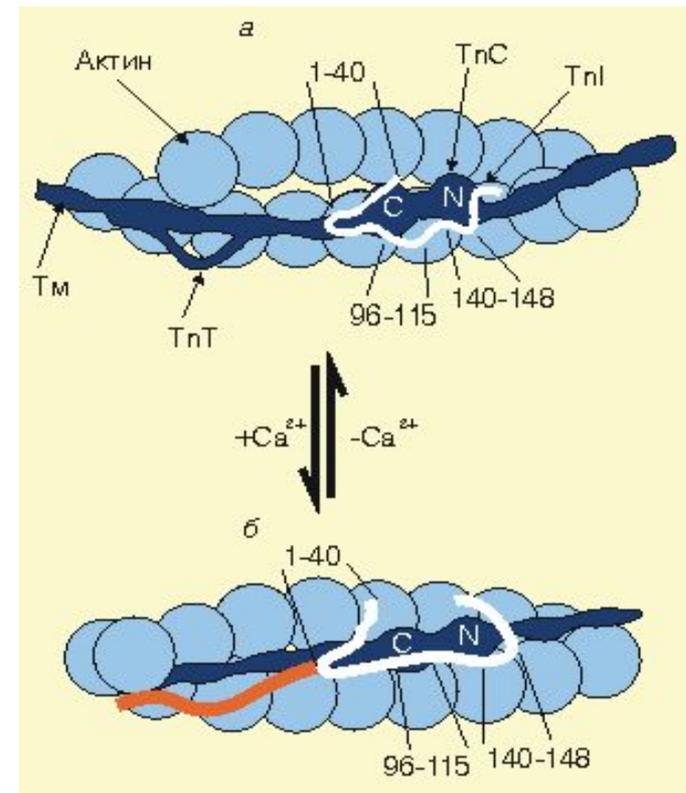
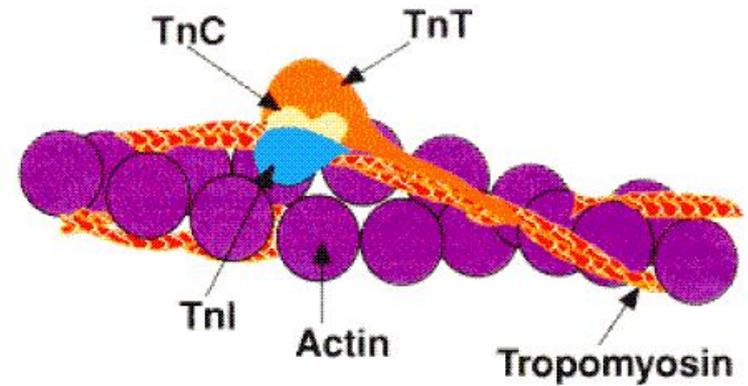
- При действии ацетилхолина на ацетилхолиновые рецепторы происходит возникновение потенциала действия.
- Он через Т-систему достигает кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума (*рианодиновые рецепторы*).
- Кальциевые каналы открываются, выпуская Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума в саркоплазму, его концентрация в ней возрастает до 10⁻⁵ моль/л.

Актиновая регуляция

- Характерна для поперечнополосатых мышц.
- Мышечное сокращение ингибирует тропомиозиновая система на 2 стадии сокращения: ТпI мешает присоединение миозиновой головки к F-актину (изменяет конформацию F-актина или перемещает тропомиозин в то положение, в котором он блокирует сайты связывания миозиновых головок на F-актине).



- Поступающий в саркоплазму Ca^{2+} присоединяется к тропонину TnC.
- Комплекс TnC• Ca^{2+} реагирует с TnI и TnT, влияя на их взаимодействие с тропомиозином.
- Тропомиозин при этом либо отсоединяется, либо изменяет конформацию F-актина и появляется возможность присоединения к нему миозиновой головки тяжелой цепи.
- Начинается сократительный цикл.



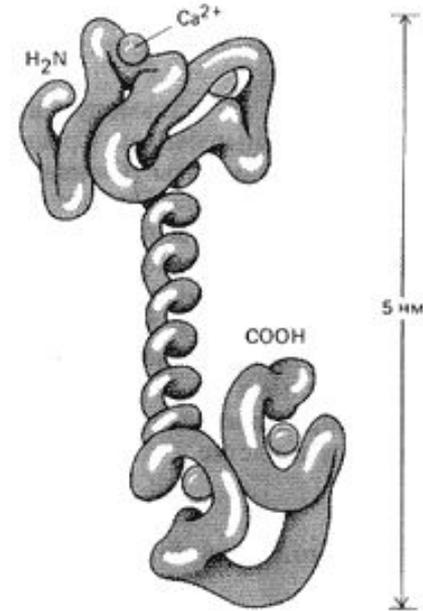
Расслабление происходит, когда:

- 1) При перекачке Ca^{2+} в ЭПР его содержание в саркоплазме падает ниже 10^{-7} моль/л.
- 2) комплекс $\text{TnC} \cdot \text{Ca}^{2+}$ отдает Ca^{2+}
- 3) тропонин, реагируя с тропомиозином, ингибирует дальнейшее взаимодействие миозиновой головки с F-актином
- 4) миозиновые головки в присутствии АТФ отделяются от F-актина, вызывая расслабление

Миозиновая регуляция

Характерна для гладких мышц.

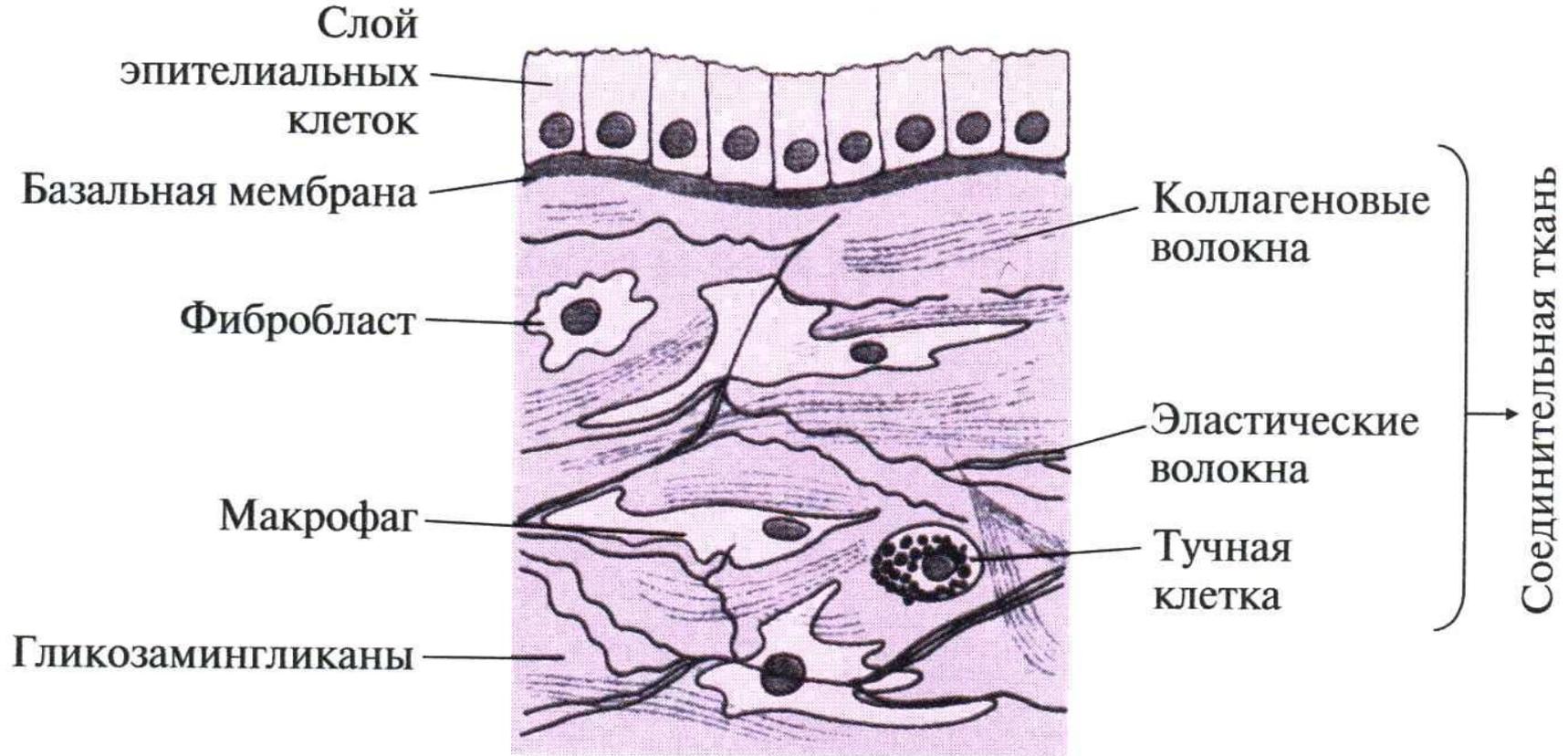
- нет тропониновой системы,
- легкая цепь (р-цепь) миозина подавляет его АТФ-азную активность и препятствует присоединению миозина к F-актину.
- В саркоплазме присутствует **киназа легких цепей миозина**, зависящая от Ca^{2+} . При повышении в саркоплазме Ca^{2+} , он присоединяется к кальмодулину. Комплекс кальмодулин- 4Ca^{2+} активирует киназу легких цепей миозина.
- Активная киназа легких цепей миозина фосфорилирует легкую цепь р, которая перестает ингибировать АТФ-азную активность миозина и препятствовать взаимодействию миозина с F-актином.
- В результате начинается сократительный цикл



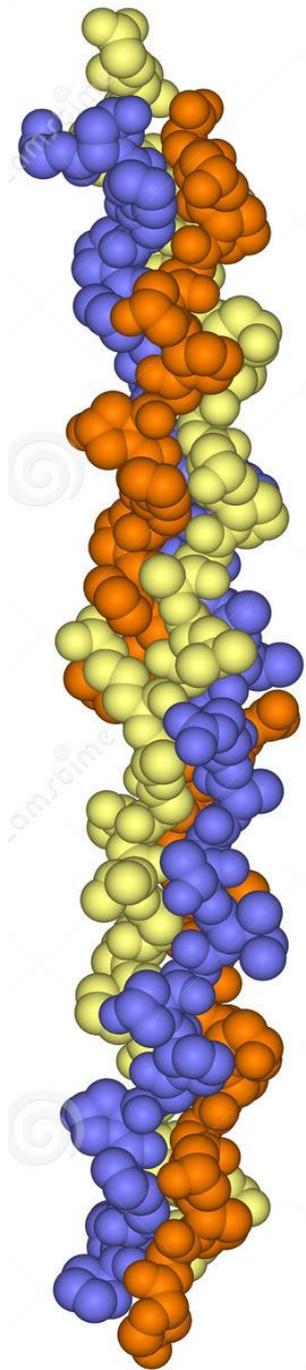
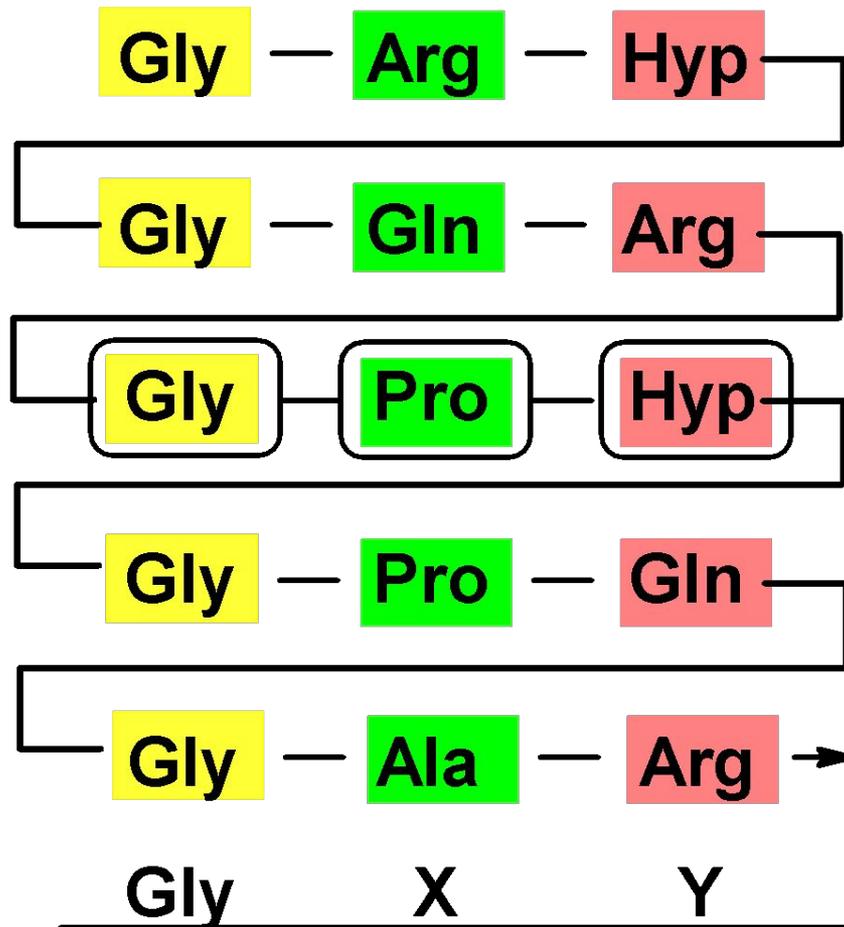
Расслабление гладких мышц происходит, когда:

- 1) содержание ионов Ca^{2+} в саркоплазме падает ниже 10^{-7} моль/л
- 2) Ca^{2+} отсоединяется от кальмодулина, который отделяется от киназы легкой цепи миозина, вызывая ее инактивацию
- 3) нового фосфорилирования легкой цепи ρ не происходит, и протеинфосфатаза отщепляет от легкой цепи ранее присоединившиеся к ней фосфаты
- 4) дефосфорилированная легкая цепь ρ миозина ингибирует связывание миозиновых головок с F-актином и подавляет активность АТФ-азы
- 5) миозиновые головки в присутствии АТФ отделяются от F-актина, а повторное их связывание произойти не может из-за присутствия в системе дефосфорилированной легкой цепи ρ .

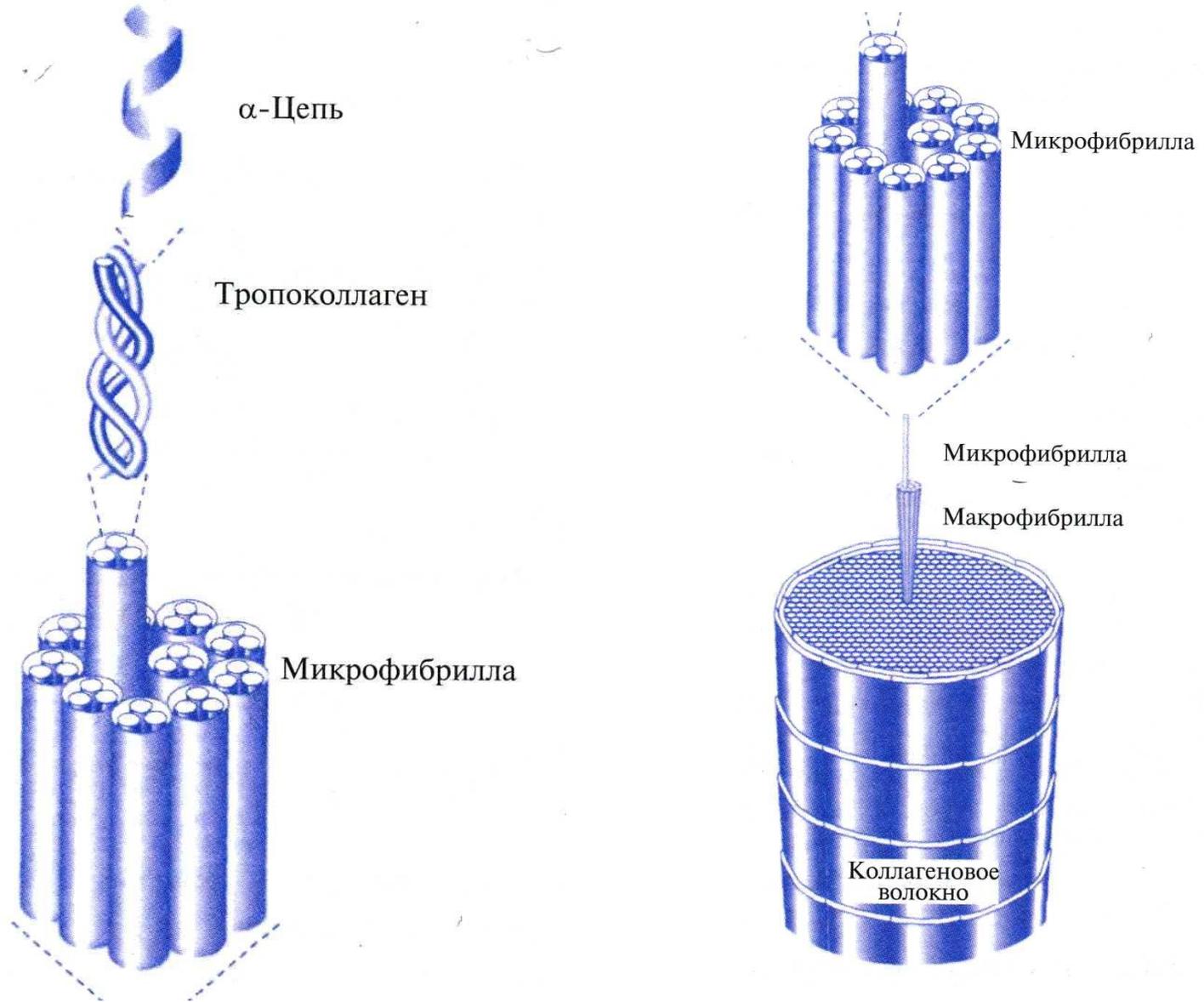
Строение соединительной ткани



Структура молекулы коллагена



Строение коллагена



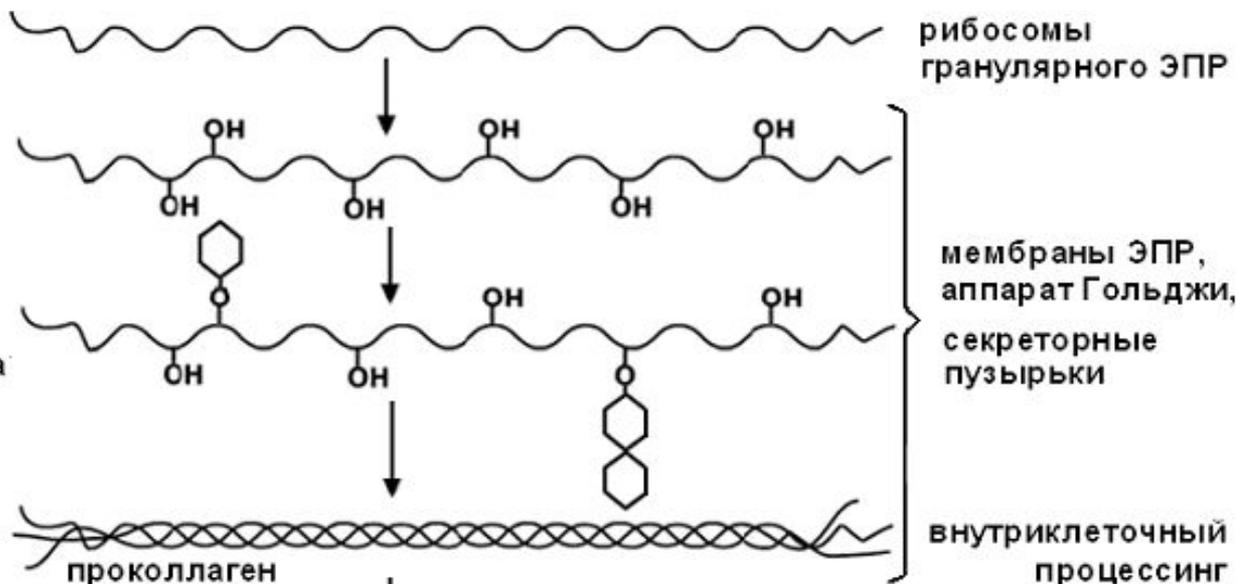
Синтез коллагена

синтез α -цепи
проколлагена

гидроксилирование
части остатков
пролина и лизина

гликозилирование
определённых
остатков гидроксилизина

объединение α -цепей
проколлагена в тройную
суперспираль

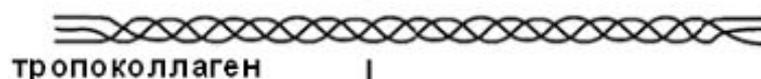


секреция проколлагена

внутриклеточный
процессинг

внеклеточный
матрикс

отщепление концевых
пропептидов



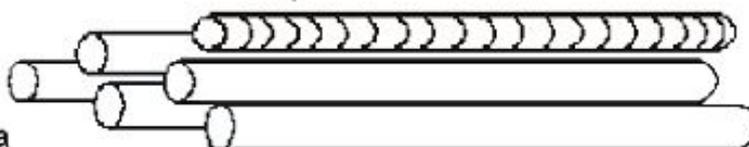
сборка фибрилл



фибрилла коллагена

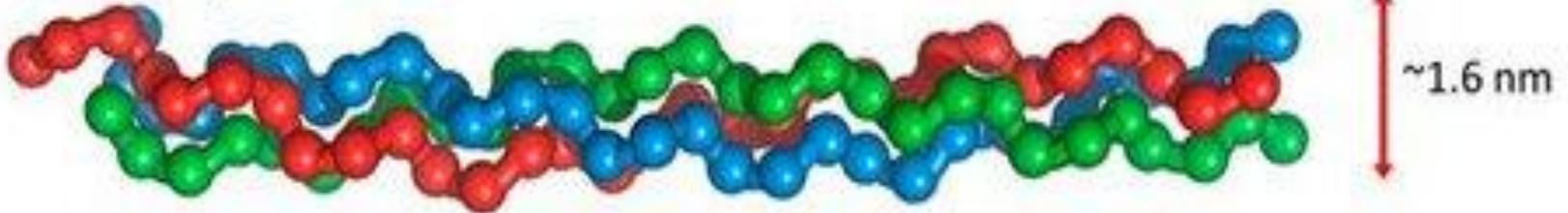
агрегация фибрилл

волокно
коллагена



Строение коллагена

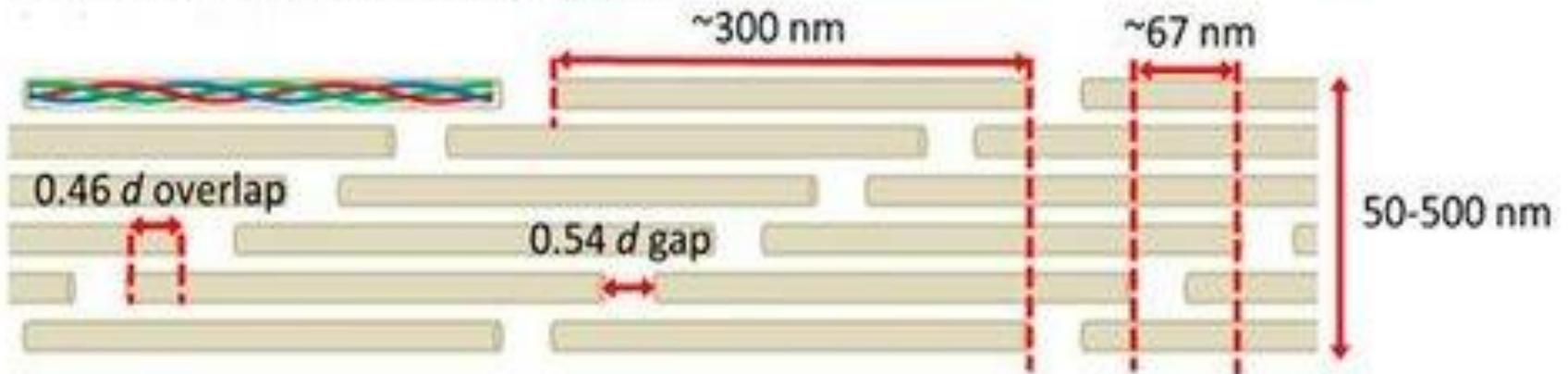
а Тройная спираль коллагена



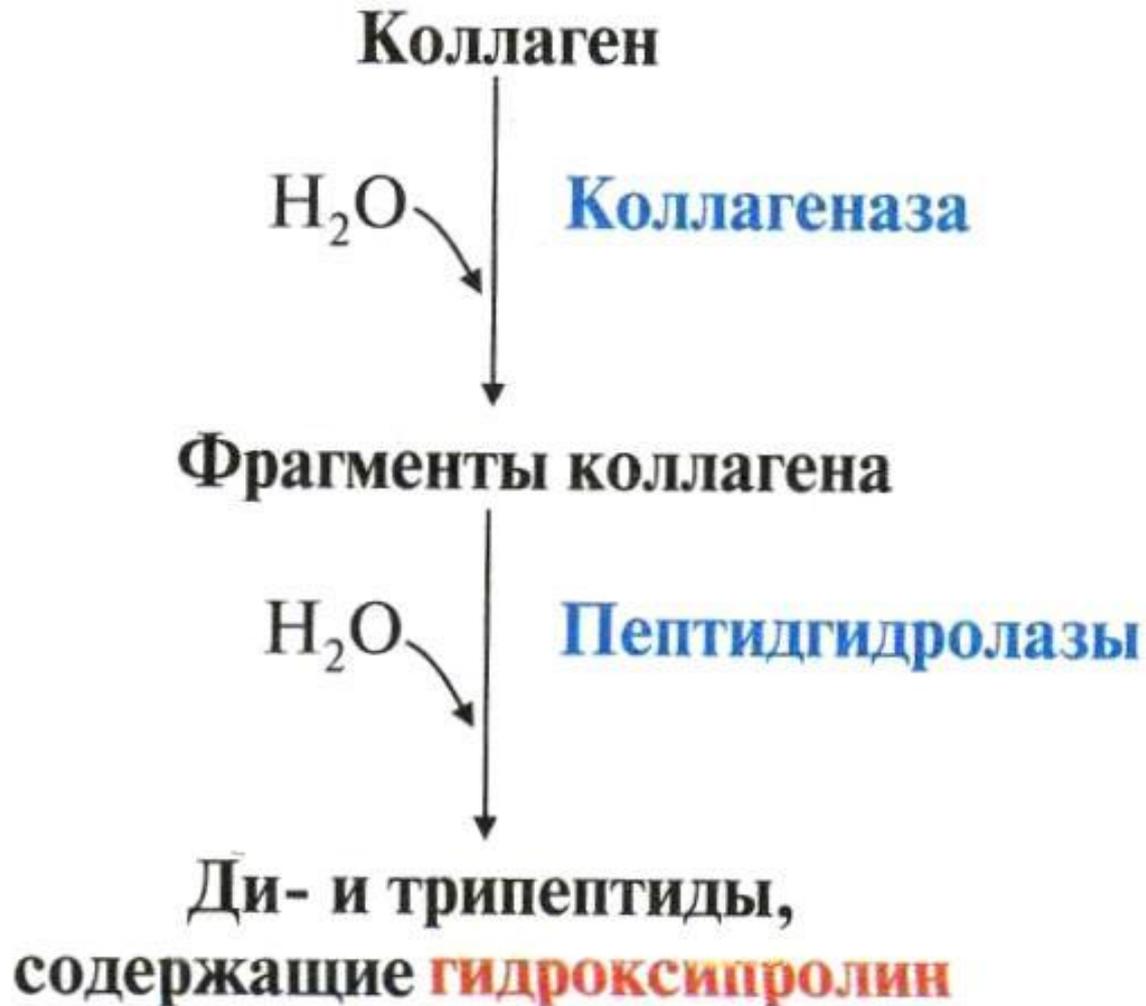
б Схематическое представление тройной спирали коллагена



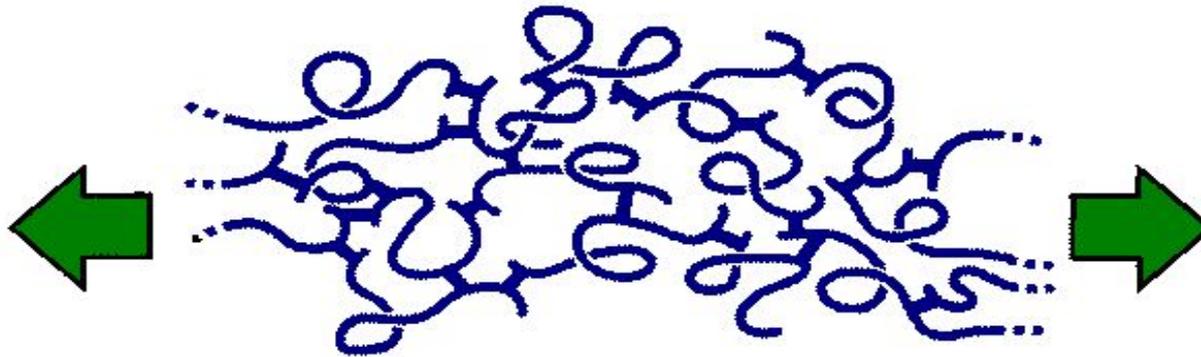
в Схематическое представление фибриллы



Гидролиз коллагена

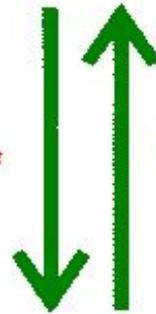


Структура молекулы эластина



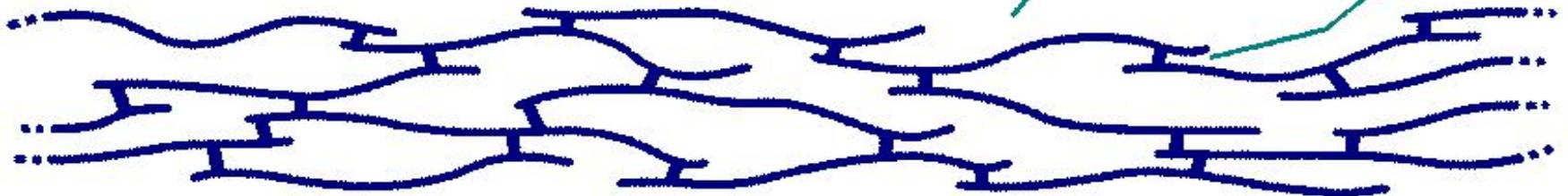
Растяжение

Сокращение

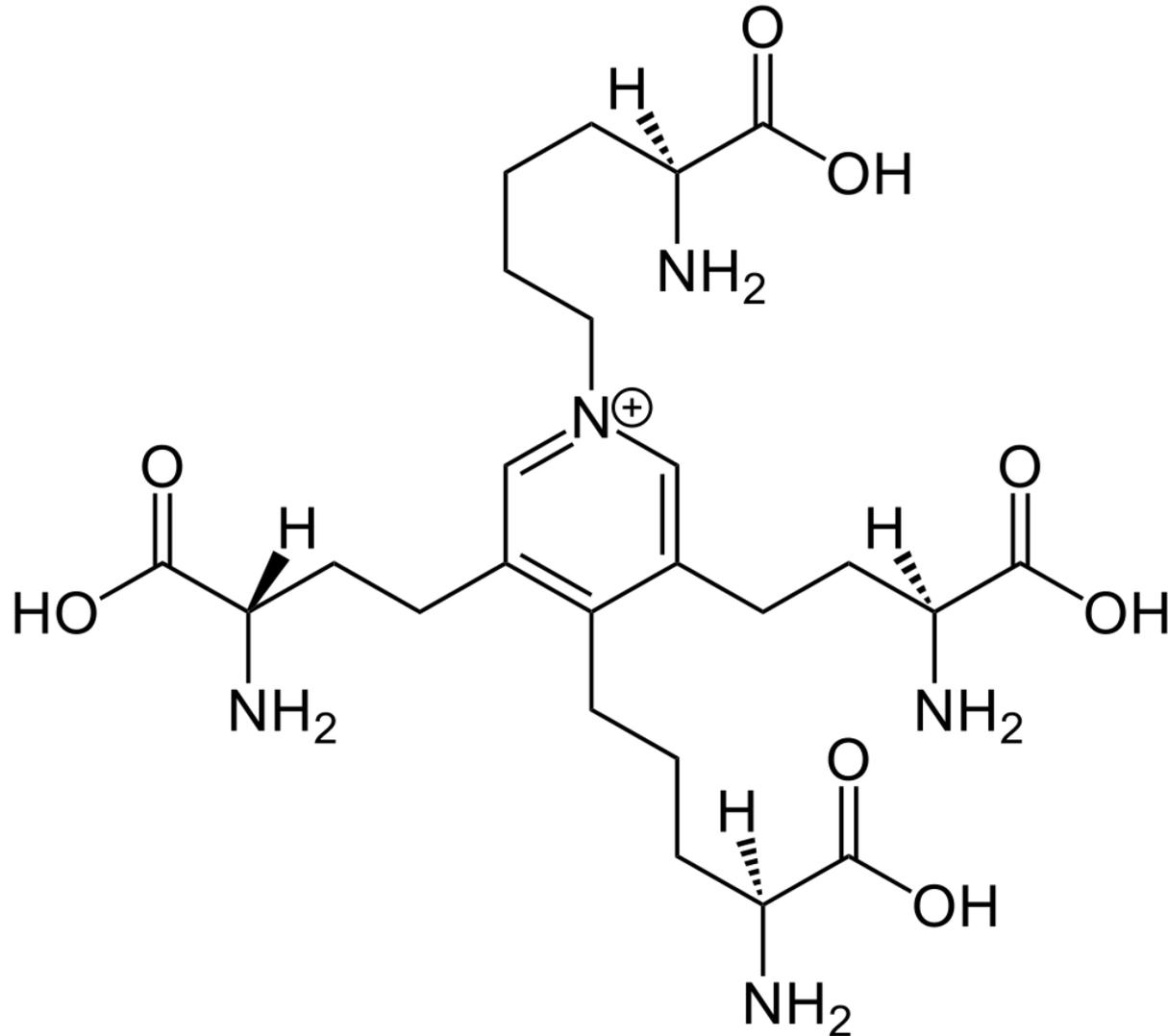


Отдельная молекула
эластина

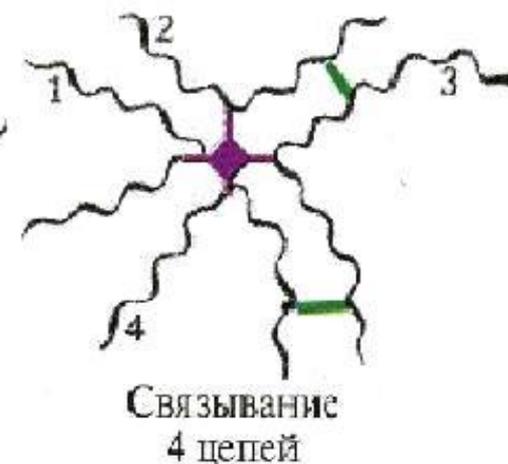
Сшивка



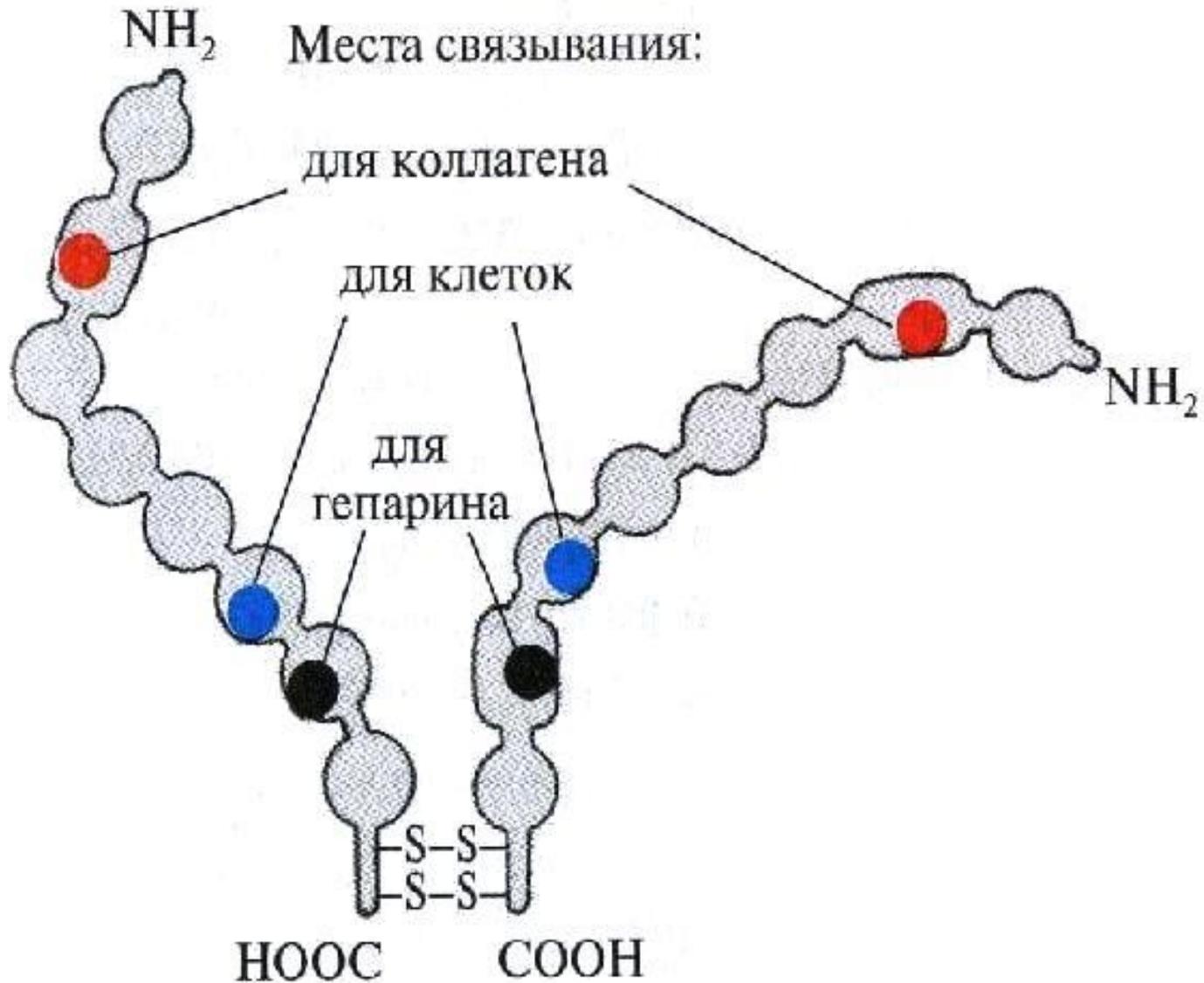
Строение десмозина



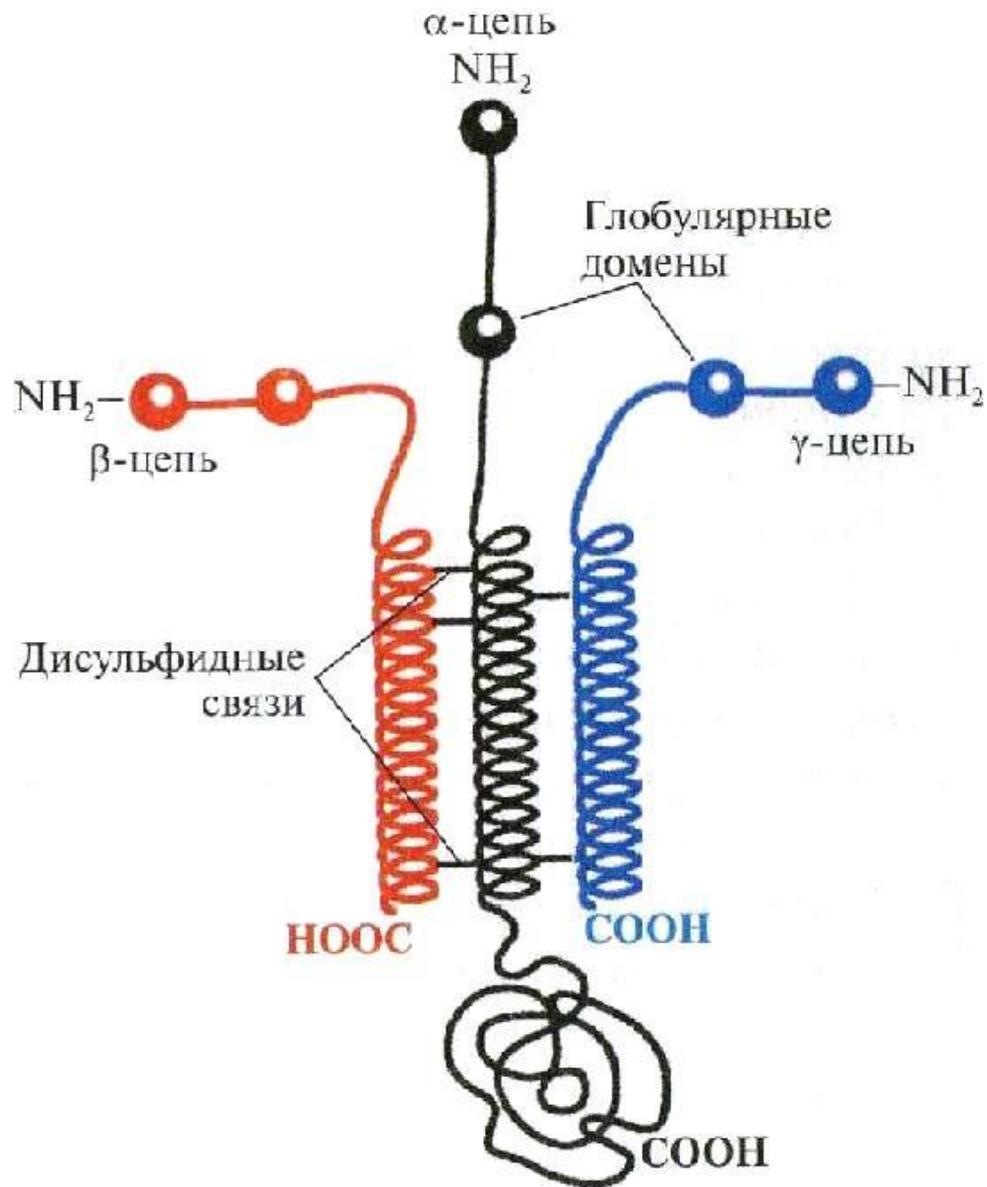
Связывание цепей эластина



Структура фибронектина



СТРОЕНИЕ ЛАМИНИНА



Гликозаминогликаны

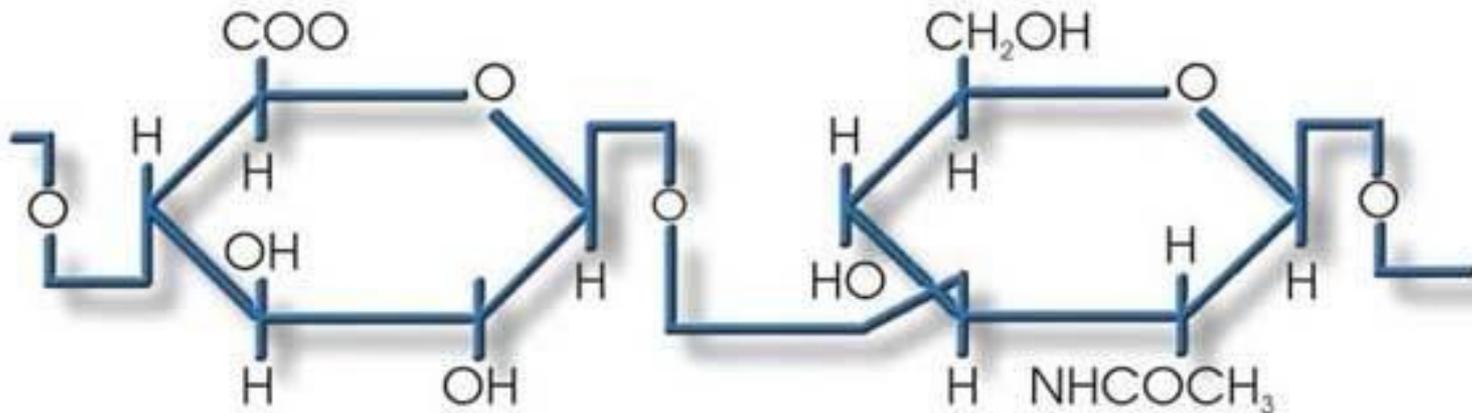
- Молекулы гликозаминогликанов состоят из повторяющихся звеньев, которые построены из остатков уроновых кислот Молекулы гликозаминогликанов состоят из повторяющихся звеньев, которые построены из остатков уроновых кислот (D-глюкуроновой или L-идуроновой) и сульфатированных и ацетилированных аминосахаров. Кроме указанных основных моносахаридных компонентов, в составе гликозаминогликанов в качестве так называемых минорных сахаров встречаются L-фукоза, сиаловые кислоты, D-манноза и D-ксилоза.

Гликозаминогликаны подразделяются на семь основных типов

- гиалуроновые кислоты
- хондроитин-4-сульфат
- хондроитин-6-сульфат
- дерматансульфат
- гепарин
- гепарансульфат

Гиалуроновая кислота

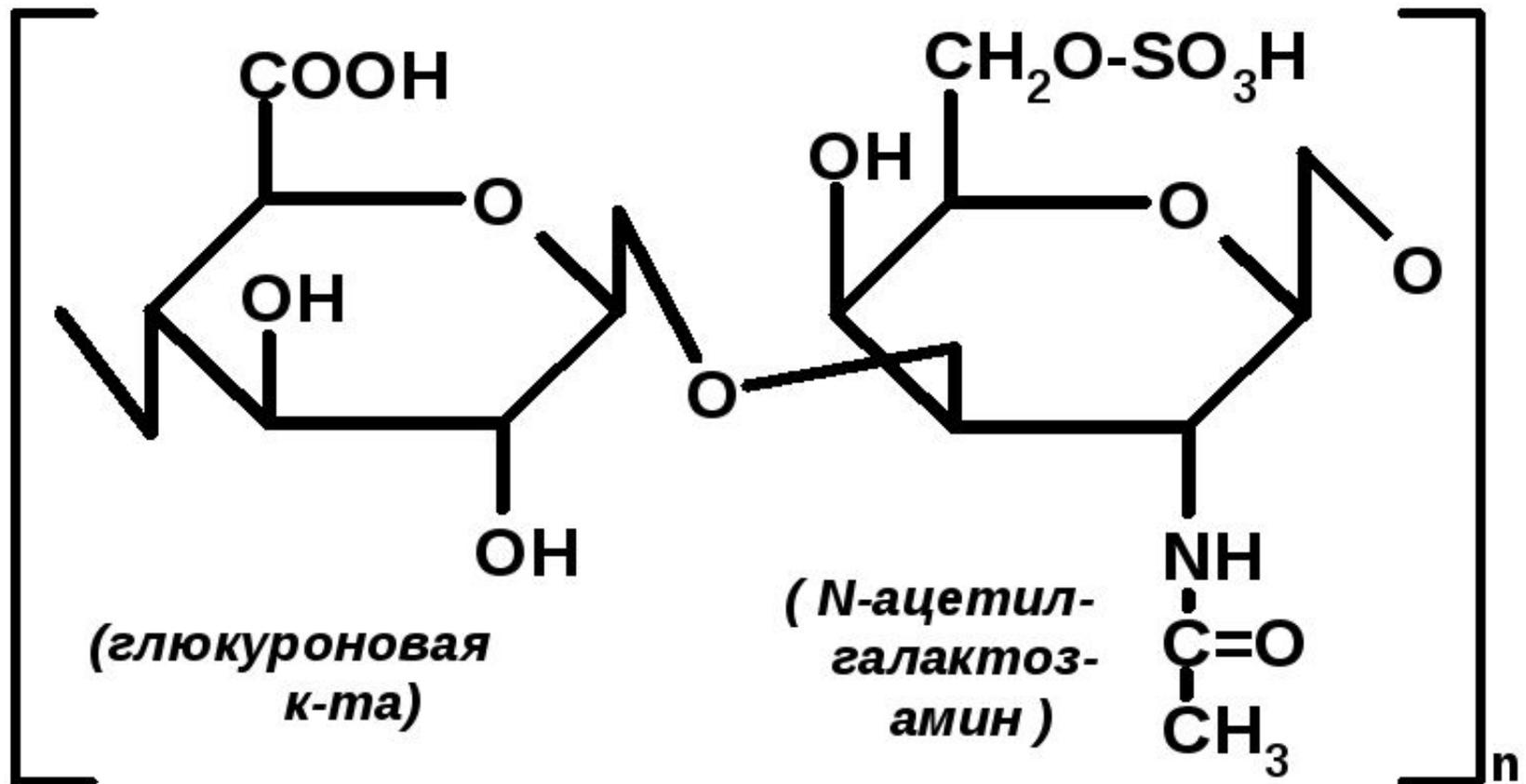
- простой неэтерифицированный гликозаминогликан, построена из дисахаридных звеньев, состоящих из *N*-ацетилглюкозамина и *г*люкуроновой кислоты, соединенных в положении $\beta(1\rightarrow3)$.



D-глюкуроновая кислота

N-ацетил глюкозамин

Хондроитинсульфат

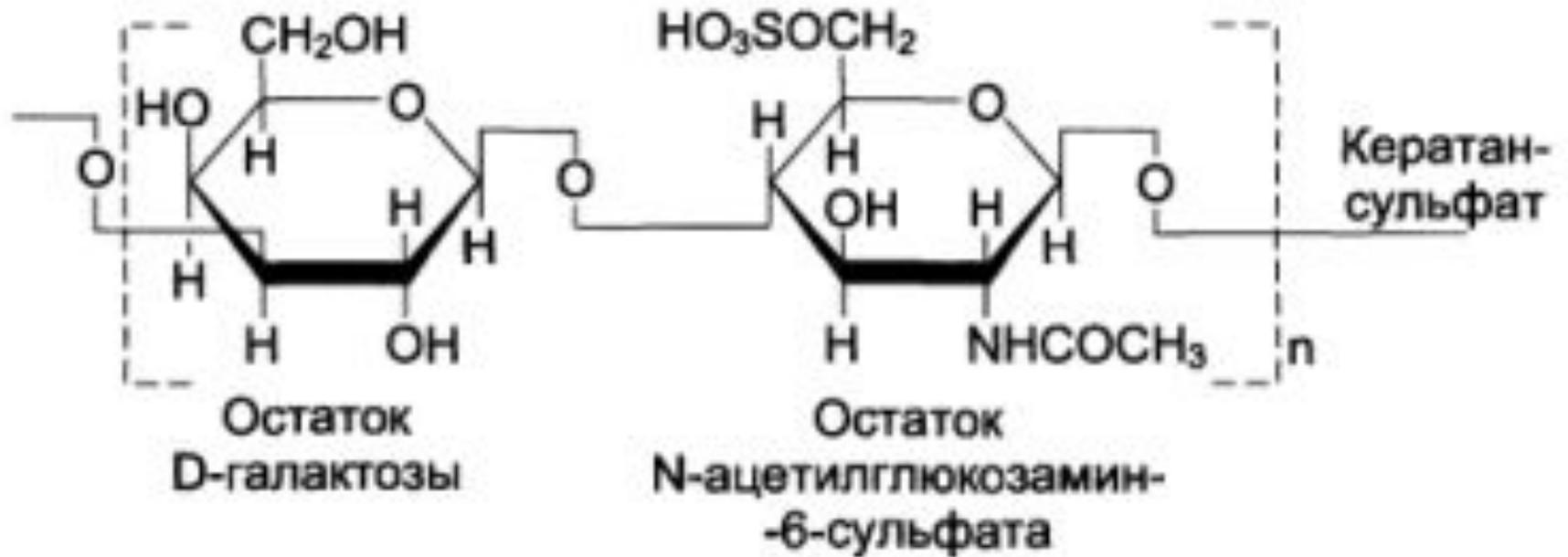


(*глюкуроновая
к-та*)

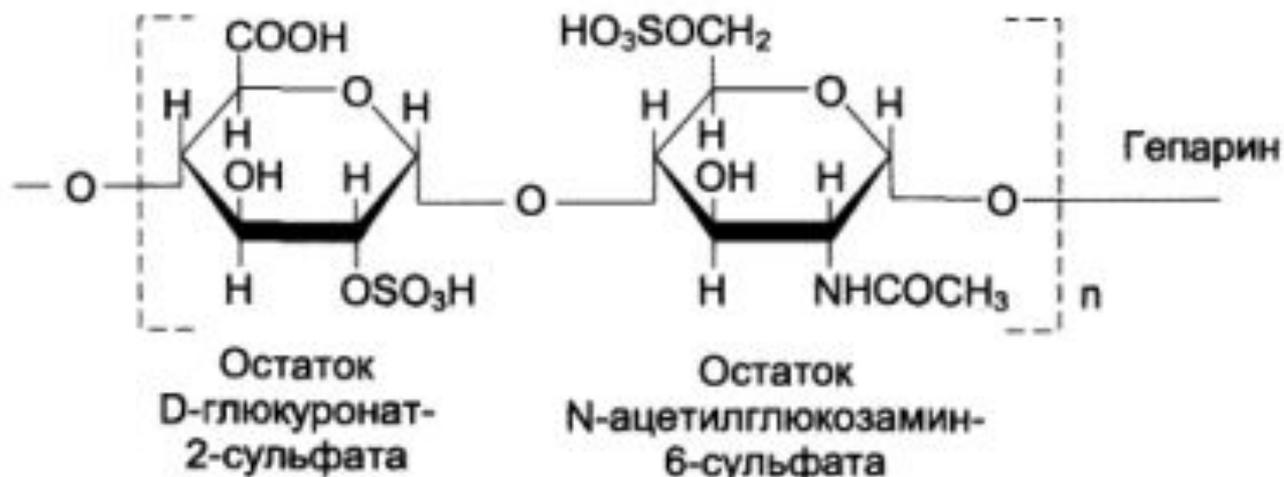
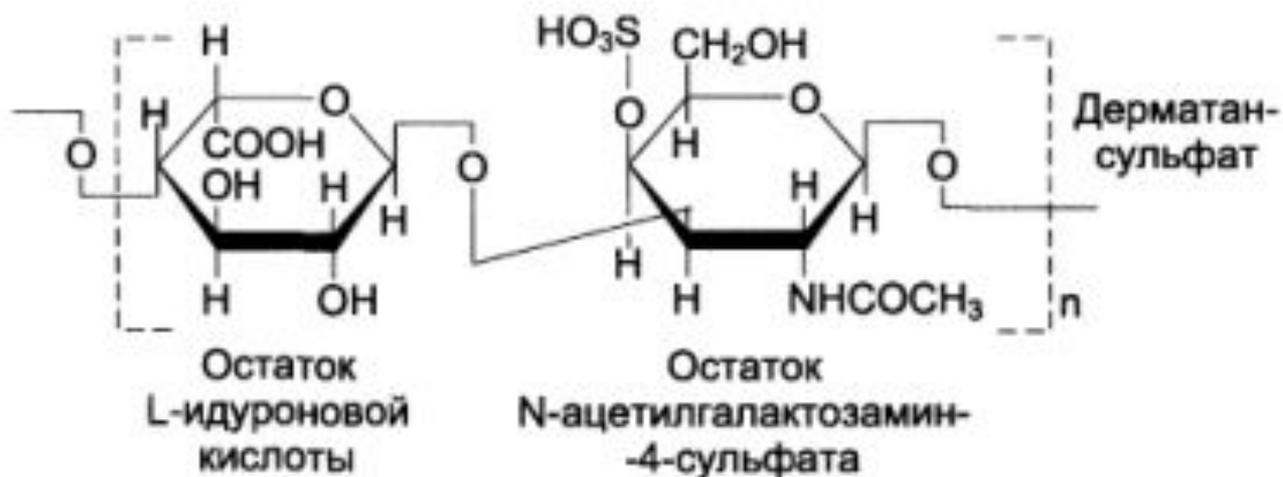
(*N-ацетил-
галактоз-
амин*)

хондроитин-6-сульфат

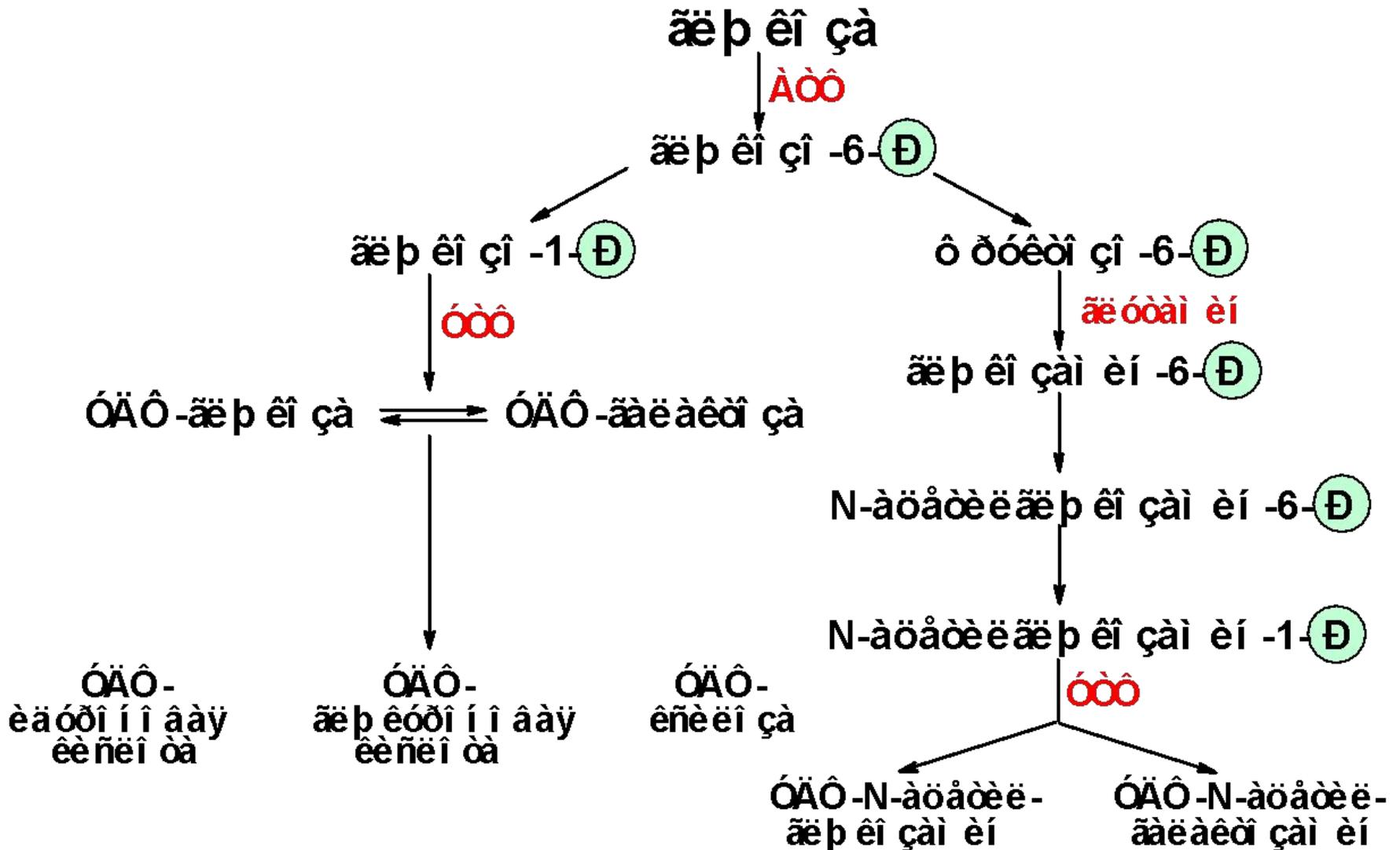
Кератансульфат



Гепарин, дерматансульфат



Синтез гликозаминогликанов

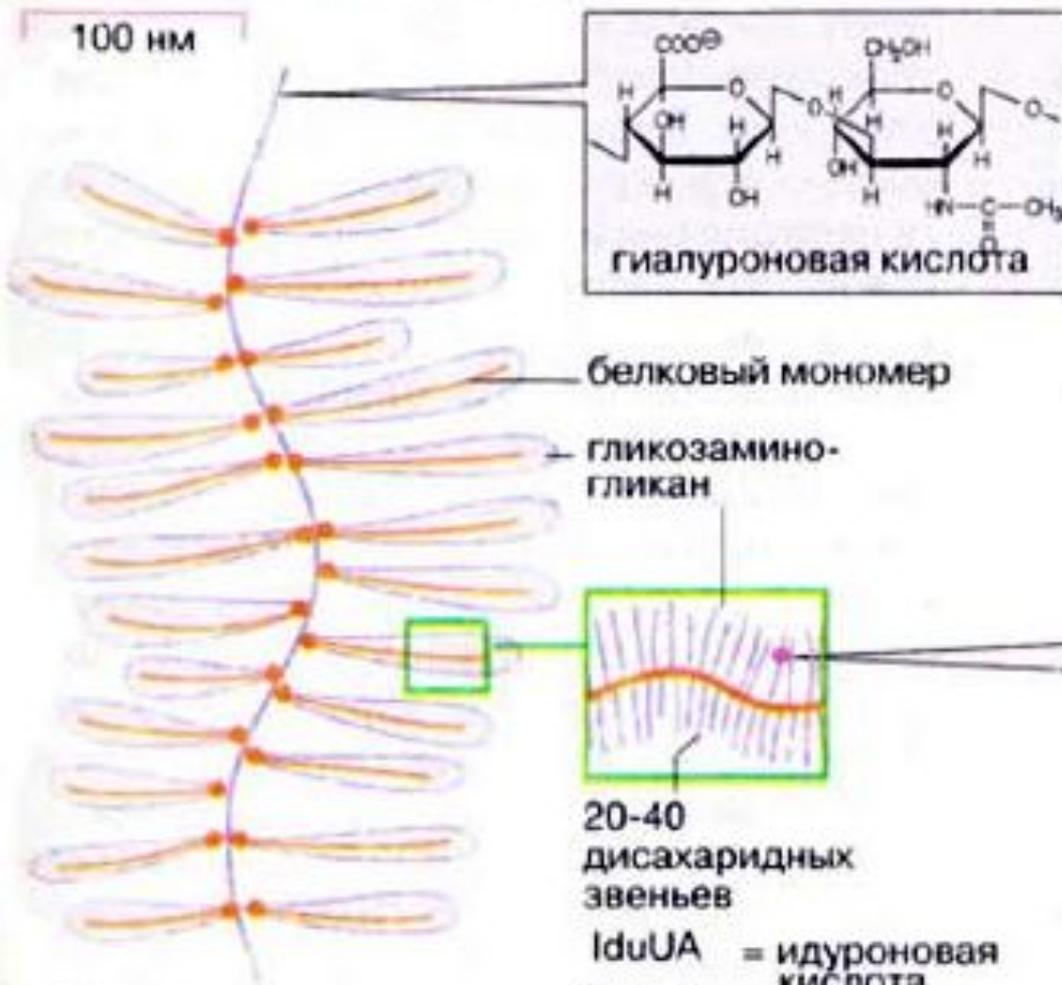


СТРОЕНИЕ ПРОТЕОГЛИКАНА

- *Протеогликаны* образуют промежуточное (основное) вещество соединительной ткани, в которое погружены или которым покрыты волокнистые элементы соединительной ткани. Протеогликаны играют роль и межтканевых прослоек и служат смазочным материалом в суставах.



100 нм

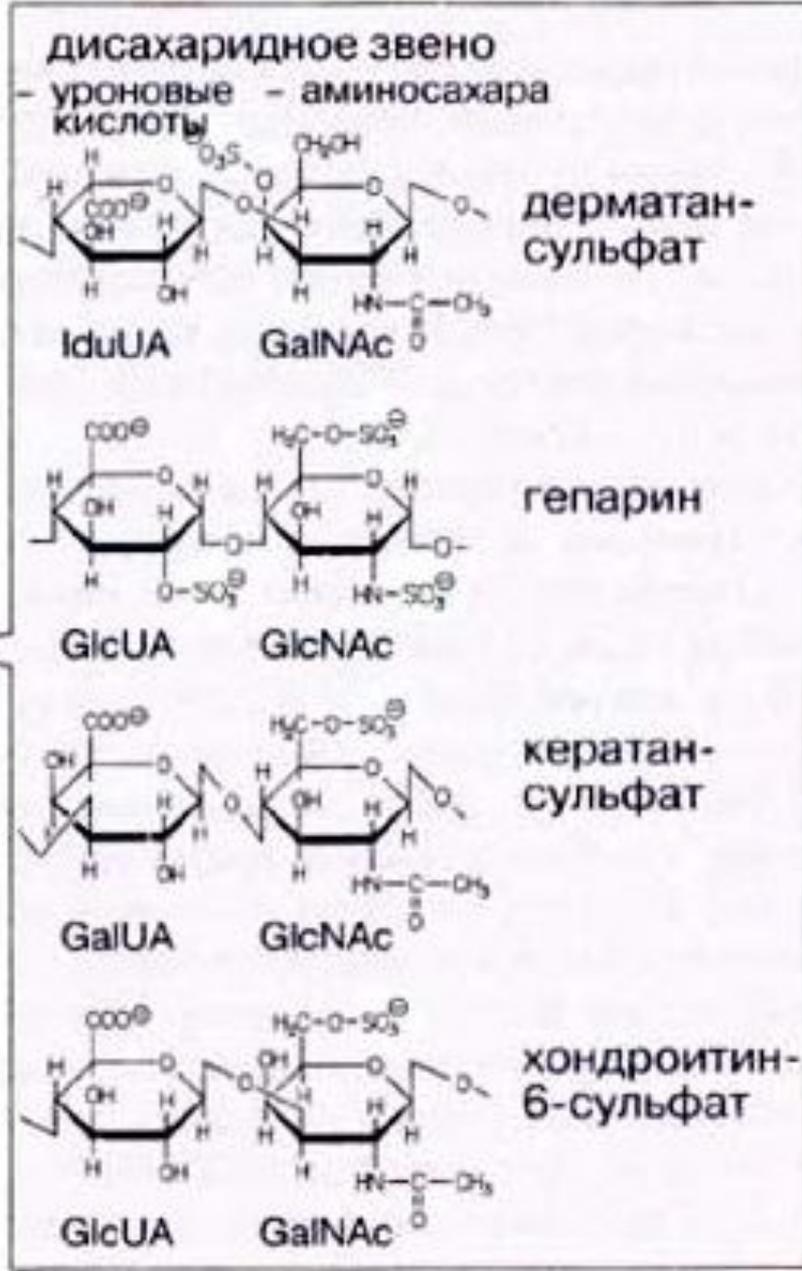


белковый мономер

гликозаминогликан

20-40 дисахаридных звеньев

- IduUA = идуроновая кислота
- GlcUA = глюкуроновая кислота
- GalNAc = N-ацетил-галактозамин
- GlcNAc = N-ацетил-глюкозамин



рибосома (в сравнимом масштабе)

Протеогликаны

Биохимические показатели крови и мочи, отражающие функциональное состояние мышечной ткани

- **Аминотрансферазы** -диагностика патологии печени и миокарда. При *инфаркте миокарда* активность АСТ повышена.
- **Лактатдегидрогеназа**- при инфаркте миокарда в плазме крови повышена активность ЛДГ1, ЛДГ2.
- **Креатинкиназа** -КФК-ММ повышается в крови при патологии скелетных мышц, КФК-МВ – при инфаркте миокарда
- **Альдолаза** - активность увеличивается при глубоких дистрофических процессах в мышечной системе. Гиперальдолаземия -у больных с инфарктом миокарда.

- **Тропонин Т** -маркер инфаркта миокарда в острой и подострой фазе.
- **Миоглобин** -маркер деструктивных изменений в мышечной системе.
- **С-реактивный белок (СРБ)**-увеличивается при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, нефрите, отдельных формах коллагенозов.
- **Креатин** -креатинурия при миопатии или прогрессирующей мышечной дистрофии.

Миопатии

(греч. *mys*, *myos* мышца + *pathos* страдание, болезнь) - нервно-мышечные заболевания, характеризующиеся развитием первичного дистрофического или вторичного (денервационного) атрофического процесса в скелетной мускулатуре.

Признаки:

- мышечная слабость
- двигательные нарушения
- снижение сухожильных рефлексов
- деформация костей и суставов

Миопатии

Прогрессирующие мышечные дистрофии:

1) Нарушение обмена веществ, расстройства микроциркуляции

2) Дистрофия мышечных волокон

3) Замещение соединительной и жировой тканью

Невральные амиотрофии:

1) Поражение:

А) сегментоядерных мотонейронов спинного мозга

Б) периферических нервных волокон

2) Нарушение иннервации МЫШЦ

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЫШЦАХ

ПРИ ПАТОЛОГИИ:

- снижение содержания миофибриллярных белков
- возрастание концентрации белков стромы и некоторых саркоплазматических белков (миоальбумина)
- снижение уровня АТФ и креатинфосфата
- снижение АТФазной активности контрактильных белков (миозина)
- уменьшение количества имидазолсодержащих дипептидов
- снижается уровень фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина
- повышается концентрация сфингомиелина и лизофосфатидилхолина

- нарушение метаболизма креатина и его усиленное выделение с мочой (креатинурия).
- креатинурия является результатом нарушения в скелетной мускулатуре процессов фиксации (удержания) креатина и его фосфорилирования.
- если нарушен процесс синтеза креатинфосфата, то не образуется и креатинин - его содержание в моче резко снижается.
- в результате креатинурии и нарушения синтеза креатинина резко повышается креатиновый показатель (креатин/креатинин) мочи:



Изменение активности ферментов в мышцах:

- уменьшается активность ферментов, локализованных в саркоплазме
- изменяется активность ферментов, связанных с митохондриями
- возрастает активность лизосомальных ферментов
- снижается содержание цАМФ в мышечной ткани
- повышается активность фосфодиэстеразы
- нарушается способность аденилатциклазы активироваться под влиянием адреналина и фторида натрия.

Спасибо за внимание!