

Лекція №11

Біохімія м'язової, нервової та сполучної тканини.

План

1. Біохімія м'язів.
2. Молекулярні механізми скорочення м'язового волокна.
3. Енергетичний обмін у серцевому м'язі.
4. Біохімія сполучної тканини.
5. Біохімія нервової тканини.

Література

1. Гонський Я. І. Біохімія людини / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. — 744 с.
2. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. — Київ–Вінниця : Новакнига, 2011. — 656 с.
3. Губський Ю. І. Біоорганічна хімія / Ю. І. Губський. — Вінниця : Нова книга, 2004. — 464 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. — Київ–Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
5. Скляр О. Я. Біологічна хімія : підручник / О. Я. Скляр, Н. В. Фартушок, Т. І. Бондарчук. — Тернопіль : ТДМУ, 2015. — 706 с.

БІОХІМІЯ М'ЯЗІВ

На м'язи припадає 40-45 % маси тіла. Вони вивчаються науковцями протягом кількох століть. З початку XX століття м'язи почали досліджувати як біохімічний комплекс. Але і зараз, в кінці XX століття, інтерес до них не зменшився. Крім біохіміків, м'язи вивчають біофізики, фізіологи, а також спеціалісти із спорту.

Морфологічно м'язи у хребетних тварин поділяють на поперечносмугасті, або скелетні, та гладенькі. Поперечносмугасті м'язи скорочуються лише на 1/3 від вихідної

величини, тоді як гладенькі м'язи, скорочуючись, можуть зменшувати свій поздовжній розмір навіть у декілька разів, наприклад, м'яз матки під час пологів. Відповідно гладенькі м'язи скорочуються повільніше – через декілька секунд, поперечносмугасті – через кілька мілісекунд. Під час скорочення скелетні м'язи можуть виконувати роботу, вкорочуючись при цьому на певну відстань. Таке скорочення називають ізотонічним. М'язи, які не можуть укорочуватись під час скорочення (не можуть виконувати фізичної роботи), розвивають тільки напруженість. Про такі м'язи говорять, що вони скорочуються за ізометричним принципом. Прикладом такого скорочення може бути зміна напруженості коротких міжхребцевих м'язів при піднятті вантажів. Для всіх видів скорочення м'язів характерним є виділення певної кількості теплової енергії, спричиненої структурними перебудовами в міоцитах. Функції і властивості м'язів зумовлені їх хімічною структурою.

В м'язах розрізняють 3 види білків: білки саркоплазми, білки міофібрил і білки строми.

У саркоплазмі м'язів містяться білки, що розчиняються у воді або сольових розчинах. Донедавна в цих білках розрізняли міогенну, альбумінову, глобулінову та міоглобінову фракції. Але ці фракції не однорідні. Так, міогенна фракція включає в себе ряд ферментів гліколізу. Неоднорідними є й інші білки саркоплазми. Зокрема тут виявлено білки-ферменти, що знаходяться в мітохондріях і відповідають за тканинне дихання. Міоальбумін саркоплазми за хімічними властивостями нагадує альбумін плазми крові. Міоглобін м'язів – типовий хромопротеїн, що, як і гемоглобін, з'єднується з киснем і забезпечує процес дихання м'язів. Червоний колір м'язів зумовлений великим вмістом у них міоглобіну. Міоглобін має в 5 разів більшу спорідненість із киснем, ніж гемоглобін. Це сприяє забезпеченню значного резерву кисню в м'язовій тканині при його нестачі.

Білки міофібрил. До складу міофібрил входять такі білки: міозин (56-60 %), актин (20-25 %), тропоміозин (10-15 %) і тропоніновий комплекс (4-6 %).

Білки строми в поперечносмугастих м'язах представлені переважно колагеном, нейрокератином, еластином тощо. Ці білки входять до складу сполучнотканинних елементів стінок судин, нервів та сарколеми.

Ліпіди. У м'язах знаходяться нейтральні жири, стериди, фосфоліпіди. Нейтральні жири входять у простір між структурами м'язових волокон і відіграють роль резервного жиру. Їх вміст дуже непостійний.

Холестерин і фосфоліпіди є обов'язковими складовими компонентами всіх м'язів і входять до складу клітинних мембран. Вміст фосфоліпідів і холестерину в м'язах збільшується під час тренування.

Екстрактивні речовини м'язів. Скелетні м'язи містять ряд важливих екстрактивних речовин: нуклеотиди (АТФ, АДФ, АМФ, ТТФ, УТФ, ЦТФ, інозинмонофосфат), креатинфосфат, креатинін, карнозин, ансерин, карнітин тощо.

Серед них креатин та креатинфосфат мають пряме відношення до скорочення м'язів. В їх синтезі беруть участь 3 амінокислоти: аргінін, гліцин, метіонін. Утворення їх починається в нирках, а завершується в печінці і м'язах. Карнозин і ансерин – це імідазольні дипептиди, які підвищують ефективність роботи іонних насосів м'язової тканини, сприяють збільшенню амплітуди м'язового скорочення, проявляють виражену антиоксидну дію.

З амінокислот у м'язах найбільше глютамінової кислоти та глютаміну.

Безазотні екстрактивні речовини м'язів представлені переважно вуглеводами та продуктами їх обміну. Найбільше в м'язах глікогену. У людини вміст глікогену в м'язах знаходиться в межах 0,4-0,8 %, але під впливом тренування він може збільшуватися до 1,5-3 %. Втовлені м'язи містять незначну кількість глікогену.

Під час роботи глікоген м'язів розпадається на глюкозу, тріозофосфорні ефіри та інші проміжні продукти гліколізу, в тому числі молочну кислоту.

Мінеральні речовини. Загальний вміст мінеральних речовин в м'язах на сиру масу становить 1,0-1,5 %. Із катіонів у м'язах переважають K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , є також мідь, марганець, цинк; з аніонів – найбільше фосфатів та сульфатів. За рахунок іонів у м'язах підтримуються сталість рН і осмотична рівновага та здійснюється специфічний вплив на їх збудливість та скоротливість. Зниження концентрації солей у м'язах призводить до зменшення їх збудливості.

Молекулярні механізми скорочення м'язового волокна

Скорочення м'яза ініціюється потенціалом дії, який поширюється від нейром'язового синапсу в обох напрямках вздовж м'язового волокна. Через систему Т-трубочок нервовий сигнал передається на цистерни саркоплазматичної сітки і спричиняє зміни проникності мембран для іонів Ca^{2+} і вихід їх у саркоплазму. У стані спокою концентрація Ca^{2+} у саркоплазмі становить менше як 10^{-7} моль/л. Внаслідок виходу іонів Ca^{2+} із цистерн концентрація їх у саркоплазмі швидко досягає 10^{-5} моль/л, тобто зростає в сотні раз. Іони Ca^{2+} приєднуються до кальційзв'язувальної субодиниці тропоніну тонких філаментів, що зумовлює зміну конформації білка. Це, у свою чергу, спричиняє переміщення молекули тропоміозину по жолобку тонкого філамента, в результаті чого на молекулах глобулярного актину в складі F-актину відкриваються центри зв'язування з голівками міозину товстих ниток.

Міозинові голівки із зв'язаними в АТФазному центрі молекулами АТФ приєднуються до найближчих молекул G-актину тонких ниток. Утворюються поперечні містки. Внаслідок взаємодії актину і міозину АТФазний центр міозинових голівок активується, гідролізує АТФ до АДФ і Фн, які вивільняються з каталітичного центру. Це супроводжується зміною конформації міозину, згинанням голівки молекули в ділянці шарніру. Оскільки міозинова голівка зв'язана з молекулою актину, її рух протягує тонкий філамент вздовж міозинового. Зв'язування в АТФазному центрі голівки міозину нової молекули АТФ викликає розрив поперечних містків і відновлення вихідної конформації молекули міозину. Зв'язування голівки з наступною молекулою актину тонких ниток починає новий цикл. Амплітуда кожного такого переміщення становить близько 11 нм, а частота – приблизно 50 разів на секунду. Одночасна, але не синхронна робота великої кількості міозинових голівок зумовлює за рахунок енергії гідролізу АТФ ковзання тонких і товстих ниток назустріч одні одним і як результат цього – скорочення м'язового волокна.

Коли на волокно перестають надходити нервові імпульси, вихід Ca^{2+} із цистерн припиняється, а АТФаза мембран саркоплазматичної сітки, що функціонує як кальцієва

помпа, переносить іони Ca^{2+} за рахунок енергії АТФ (проти градієнта концентрації) із саркоплазми назад у цистерни.

Вміст цієї Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази в мембрані ретикулума становить 95 % усіх білків мембрани. При зниженні концентрації Ca^{2+} у саркоплазмі до 10^{-7} моль/л комплекс Ca^{2+} -тропонін дисоціює, тропоміозин зсувається по жолобку тонкого філамента на вихідне місце, блокуючи центри зв'язування на молекулах актину голівок міозину. Всі поперечні містки розриваються, і волокно розслаблюється. Таким чином, АТФ необхідний і для скорочення м'язів, і для їх розслаблення. При недостатчі АТФ містки між актином і міозином не розриваються і філаменти фіксуються в з'єднаному положенні (контрактура м'яза). Цим пояснюється трупне окоченіння після смерті.

Скорочення гладеньких м'язів

Клітини гладеньких м'язів (міоцити) містять тонкі актинові й товсті міозинові філаменти, але вони не утворюють упорядкованих міофібрил, як у поперечносмугастій м'язовій тканині. Тонкі філаменти містять тропоміозин, але в них немає тропоніну. Для скорочення гладеньких м'язів необхідним є підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у цитоплазмі міоцитів. Це досягається надходженням позаклітинного Ca^{2+} через потенціалзалежні Ca^{2+} -канали. При концентрації 10^{-5} моль/л іони Ca^{2+} зв'язуються з білком кальмодуліном і їх комплекс активує фермент кіназу міозину. Остання каталізує реакцію фосфорилування легких ланцюгів міозину, після чого відбувається взаємодія голівок міозину з актиновими нитками, в результаті скорочуються міоцити. Швидкість скорочення гладенької м'язової тканини в 100-1000 разів менша, ніж у поперечносмугастих м'язах, що зумовлено повільним включенням механізму взаємодії міозину з актином. При зниженні концентрації Ca^{2+} в міоцитах комплекс Ca^{2+} -кальмодулінкіназа дисоціює, а від міозину відщеплюються фосфорні залишки під дією фосфатази. Активність кінази міозину зменшується при включенні аденілатциклазної системи.

Енергетичний обмін у серцевому м'язі

Скоротливі клітини серцевого м'яза (міокарда) містять усі структури, характерні для волокон поперечносмугастого скелетного м'яза: ядра, міофібрили, побудовані з актинових і міозинових філаментів, мітохондрії, саркоплазматичну сітку. Але, порівняно зі скелетними м'язовими волокнами, міофібрил менше, а мітохондрій значно більше. Останні становлять близько 40 % сухої маси серця. Для роботи серцевого м'яза характерне постійне ритмічне чергування процесів скорочення і розслаблення. Необхідний АТФ утворюється майже повністю за рахунок окисного фосфорилування, тобто аеробним шляхом. У стані спокою серце споживає за 1 хв 8-10 мл O_2 на 100 г тканини, що приблизно в 15 разів більше від споживання кисню іншими тканинами.

Субстратами окиснення в міокарді є широке коло сполук: вищі жирні кислоти, глюкоза, кетонів тіла, молочна і піровиноградна кислоти, які постачаються кров'ю. Але головним субстратом є жирні кислоти, особливо в стані спокою. На окиснення жирних кислот використовується 60-70 % спожитого міокардом кисню. При фізичному навантаженні відносний внесок жирних кислот в енергетичний обмін міокарда знижується, але абсолютне їх споживання навіть зростає. Під час навантаження збільшується утилізація глюкози і молочної кислоти, яка надходить у венозну кров із скелетних м'язів. Так, при інтенсивній фізичній роботі частка лактату в енергетичному обміні міокарда може досягати 65-90 %. Відповідний напрямок лактатдегідрогеназної реакції, тобто перехід молочної кислоти в піровиноградну, забезпечується наявним у серцевому м'язі ізоферментом ЛДГ₁, який використовує як субстрат лактат. Потім піруват зазнає окиснювального декарбоксілювання в мітохондріях. Утилізуючи молочну кислоту, серце не тільки отримує енергію, а й сприяє підтриманню постійної величини рН крові. Серцевий і скелетні м'язи містять ферменти окиснення ацетоацетату і бета-гідроксибутирату (кетонів тіл), частка яких у продукції енергії становить до 5 %.

Креатинфосфат у серцевому м'язі відіграє подвійну роль: енергетичного резерву і переносить енергію з мітохондрій до міофібрил. Синтезований шляхом окисного фосфорилування в мітохондріях АТФ переноситься транслоказаю через внутрішню мембрану мітохондрій і під дією креатинкінази, яка зв'язана з внутрішньою стороною

зовнішньої мембрани, передає макроергічний фосфатний залишок креатину з утворенням креатинфосфату. Останній дифундує в цитоплазму до міофібрил, де розчинна форма креатинкінази каталізує взаємодію креатинфосфату з АДФ, утвореним при скороченні.

Креатинкіназа складається з 2-х субодиниць (М і В) та існує в 3-х ізоферментних формах: ММ, МВ і ВВ. У серцевому м'язі є всі 3 ізоферменти: в мітохондріях – ММ-форма, а в цитоплазмі – МВ- і ВВ-форми. Ізофермент МВ є в серці й відсутній у всіх інших тканинах організму (ММ-форма – переважно в скелетних м'язах, а ВВ-форма здебільшого в мозку). При ураженні міокарда ізоферменти креатинкінази надходять у кров і визначення їх має діагностичне значення.

КОЛАГЕН, ЕЛАСТИН І ПРОТЕОГЛІКАНИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Сполучна тканина надзвичайно поширена в організмі. Вона є у всіх органах і служить основою для їх утворення та виправлення пошкоджень. До сполучнотканинних утворень відносять шкіру, підшкірну жирову тканину, кістки, зуби, фасції, строму паренхіматозних внутрішніх органів, нейроглію, стінки великих кровоносних судин тощо.

Усі різновиди сполучної тканини містять клітини, волокнисті структури і основну міжклітинну речовину.

Волокна побудовані із фібрилярних білків колагену і еластину, а вуглеводно-білкові комплекси, протеоглікани, утворюють основну міжклітинну речовину. Вуглеводними компонентами протеогліканів є гетерополісахариди глікозаміноглікани (стара назва мукополісахариди). Основні низькомолекулярні компоненти сполучної тканини – вода й іони натрію. Вміст волокнистих структур, основної речовини й води неоднаковий у різних видах сполучної тканини. В середньому частка основної міжклітинної речовини в організмі складає 20 % маси тіла, а вся сполучна тканина – близько 50 % маси тіла. З віком у сполучній тканині зменшується вміст води і глікозаміногліканів, а зростає вміст колагену; одночасно змінюються фізико-хімічні властивості волокон.

Макромолекули, із яких побудовані волокнисті структури, і основна речовина сполучної тканини, синтезуються в клітинах (фібробластах, хондробластах тощо). Після

виходу із клітин в міжклітинний простір окремі макромолекули внаслідок міжмолекулярної взаємодії утворюють складніші структури (комплекси протеогліканів, волокна, агрегати протеогліканів, глікопротеїнів і волокнистих елементів). Розпад макромолекул відбувається під дією ферментів лізосом (протеїназ, глікозидаз, сульфатаз). Швидкість оновлення для глікозаміногліканів складає декілька днів чи тижнів, а для колагену – декілька місяців.

В основі ряду спадкових захворювань (мукополісахаридозів) лежить відсутність чи недостатня активність різних ферментів, які розщеплюють окремі глікозаміноглікани; останні накопичуються в сполучній тканині. Інші спадкові хвороби, досить рідкісні, зумовлені порушеннями утворення колагенових волокон, дефектами в їх структурі (синдром Марфана, Елерса-Данлоса, незавершений остеогенез). При недостатності в організмі вітаміну С також порушується формування колагенових волокон, проявляються клінічні симптоми цинги. Та значно поширенішими є системні хвороби сполучної тканини (колагенози), які розвиваються внаслідок аутоімунних порушень і характеризуються пошкодженнями як волокнистих структур, так і основної міжклітинної речовини, клітин і мікроциркуляторного русла.

Фібрилярний білок колаген – найпоширеніший білок в організмі людини. На його частку припадає 25-33 % усього білка, тобто приблизно 6 % маси тіла. Молекула колагену (іноді її називають тропоколагеном) має довжину близько 300 нм, товщину – 1,5 нм, молекулярну масу приблизно 300 000 дальтон, вона побудована з трьох поліпептидних ланцюгів, що мають форму лівозакрученої спіралі з трьома амінокислотними залишками на один виток, тобто відрізняється від альфа-спіралі глобулярних білків. Три лівоспіральних ланцюги разом закручуються у праву спіраль, як кабель.

Кожний ланцюг містить приблизно 1000 амінокислотних залишків, з яких 33 % становить гліцин, близько 21 % – пролін і окипролін, 11 % – аланін і тільки приблизно 35 % – усі інші амінокислоти. Послідовність амінокислот у ланцюзі досить регулярно повторюється: майже у кожному 3-му положенні знаходиться залишок гліцину, часто зустрічаються трипептидні фрагменти – гліцин-Х-пролін, гліцин-Х-окипролін, гліцин-пролін-окипролін, де Х – інші амінокислоти. Окипролін, за винятком колагену і

еластину, дуже рідко зустрічається в інших білках. Колаген містить ще одну рідкісну амінокислоту – оксилізін.

Колаген – складний білок, глікопротеїн, в якому до частини залишків оксилізіну поліпептидного ланцюга O-глікозидним зв'язком приєднуються вуглеводи – моносахарид галактоза або дисахарид галактозилглюкоза.

В організмі людини відкрито 12 типів колагенів, які відрізняються первинною структурою, набором ланцюгів у молекулі, вмістом вуглеводів, органною та тканинною локалізаціями. Перші 4 типи більше поширені, а інші знайдені в невеликих кількостях і ще мало вивчені.

Надзвичайно високий вміст у колагені гліцину – амінокислоти, в якій відсутня R-група, й імінокислот (проліну та окипроліну), які утворюють вигини в поліпептидних ланцюгах, що зумовлює унікальну структуру молекули колагену – триланцюгову спіраль. Між ланцюгами за рахунок CO- і NH-груп пептидних зв'язків, а також OH-групи окипроліну, виникають водневі зв'язки, які стабілізують спіраль. Молекули колагену (тропоколагену) розташовуються регулярним чином у поздовжньому і поперечному напрямках і утворюють фібрили, з яких послідовно формуються пучки фібрил, волокна і пучки волокон. Молекули в паралельних ланцюжках фібрили зміщені одна відносно одної приблизно на 1/4 довжини (64 нм). Цим зумовлюється характерна для колагенових фібрил поперечна посмугованість з періодом повторюваності 64 нм.

У колагенових фібрилах утворюються поперечні ковалентні зшиви. Спосіб їх виникнення такий. Спочатку мідьвмісний фермент лізілоксидаза каталізує реакцію окиснювального дезамінування залишків лізину й оксилізіну з утворенням альдегідних форм – аллізину і оксиаллізину. Останні взаємодіють між собою або з іншими залишками лізину чи оксиаллізину, утворюючи поперечні зшиви декількох типів (рис.). Поперечні зв'язки зшивають як поліпептидні ланцюги у молекулі тропоколагену, так і розміщені поряд у фібрилах молекули.

При рідкісній спадковій хворобі (синдром Елерса-Данлоса, тип V) внаслідок відсутності чи зниженої активності лізілоксидази в колагенових фібрилах зменшене число поперечних зв'язків і механічні властивості волокон погіршені.

Колагенові фібрили різними способами організовані у волокнах сполучної тканини, залежно від їх біологічної функції.

Зокрема, у сухожиллях фібрили розміщені у вигляді поперечно-зв'язаних пучків колагену типу I, які надзвичайно міцні і практично не розтягуються.

При кип'ятінні у воді нерозчинних колагенових волокон отримують розчин желатини. Деякі ковалентні зв'язки колагену гідролізуються, в результаті чого утворюється суміш розчинних поліпептидів, які можуть перетравлюватись протеолітичними ферментами шлунково-кишкового тракту. Катаболізм тканинного колагену починається з дії специфічних колагеназ, які розщеплюють певні пептидні зв'язки у всіх 3 ланцюгах тропоколагену. Утворені поліпептиди розчинні у воді і гідролізуються тканинними протеїназами до амінокислот. Про інтенсивність розпаду колагену судять на основі вмісту вільного оксипроліну в крові і сечі. Підвищений розпад колагену при деяких ураженнях сполучної тканини, суглобів і кісток супроводжується збільшенням секреції оксипроліну.

Біосинтез колагену

Поліпептидні ланцюги молекул колагену синтезуються на рибосомах, зв'язаних із мембранами ендоплазматичного ретикулула, в клітинах фібробластичного ряду сполучної тканини. Спочатку синтезуються високомолекулярні попередники (проколагени), які мають додаткові пептидні послідовності з обох кінців ланцюга. Амінокислотний склад цих ділянок (пропептидів) відрізняється від складу основного ланцюга. Зокрема, вони містять залишки цистеїну. Одночасно з ростом поліпептидного ланцюга відбувається реакція гідроксилювання деяких залишків проліну і лізину, яку каталізують, відповідно, пролін- і лізингідроксилаза. Для дії ферментів необхідні як субстрати молекулярний кисень і альфа-кетоглутарова кислота, а як кофактори – іон Fe^{2+} і аскорбінова кислота. При недостатності в організмі вітаміну C гальмуються гідроксилювання і утворення поперечних зв'язків, а в результаті погіршуються механічні властивості колагенових волокон. Аналогічні зміни спостерігаються при спадковому дефіциті лізингідроксилази (синдром Елерса-Данлоса, тип VI).

Після гідроксилування до частини залишків оксилізіну і оксипроліну приєднуються галактоза і глюкоза. Реакцію глікозилювання каталізують відповідні глікозилтрансферази в каналцях гранулярної ендоплазматичної сітки, куди потрапляють поліпептидні ланцюги проколагену. Після гідроксилування і глікозилювання поліпептидні ланцюги формують триланцюгову спіраль, чому сприяє утворення дисульфідних зв'язків між ланцюгами на С-кінцях. Проколаген секретується в складі міхурців із клітини в міжклітинний простір, де під дією протеолітичних ферментів (проколагенпептидаз) відщеплюються кінцеві пропептиди. Утворені молекули тропоколагену формують фібрили, які прошиваються поперечними ковалентними зв'язками. В структурну організацію колагенових волокон вносять вклад зв'язані з колагеном протеоглікани. Із кожним колагеновим мономером зв'язується за рахунок електростатичної взаємодії від 2 до 5 полісахаридних ланцюгів. Протеоглікани, вірогідно, захищають колаген від дії колагеназ і протеаз.

Інтенсивний синтез колагену має місце під час загоювання ран. Швидкість загоювання гальмується при недостатності в організмі аскорбінової кислоти, заліза, низькому парціальному тиску кисню в рані. Усі перераховані фактори потрібні для активності пролін- і лізингідроксилаз. Надмірне утворення колагенових фібрил спостерігається при ряді захворювань сполучної тканини (прогресуючому системному склерозі, склеродермії, поліміозиті), фіброзі легень, цирозі печінки. З віком змінюється співвідношення типів колагенів в тканинах, збільшується число поперечних зшивок, лабільні зшивки замінюються стабільними, що робить колагенові фібрили жорсткішими і крихкішими. Причиною вікових структурних змін колагену, вірогідно, є зміни вмісту ферментів, необхідних для синтезу поліпептидних ланцюгів, їх модифікації, утворення поперечних зв'язків. Структурні зміни колагену призводять до зменшення еластичності шкіри, кровоносних судин, збільшення ламкості кісток, погіршення механічних властивостей сухожилків і хрящів.

Еластин

Білок еластин – основний складник еластичних волокон, яких багато у зв'язках, стінках великих артерій, легенях. Його молекули містять приблизно 800 амінокислотних

залишків, мають глобулярну форму, діаметр – 2,8 нм. Вони об'єднуються у волокнисті тяжі за допомогою жорстких поперечних зшивок. У склад волокон входять глікопротеїни, які впливають на просторову організацію молекул еластину у волокнах.

Як і колаген, еластин містить багато гліцину і аланіну, трохи менше проліну, більше валіну; відсутні оксилізін, цистеїн. Поліпептидний ланцюг складається із багатьох залишками гліцину спіральних ділянок, розділених коротшими, які містять залишки лізину й аланіну. Саме залишки лізину беруть участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків. Для цього 3 залишки лізину окиснюються ферментативним шляхом до альдегідів (аллізинів), а потім конденсуються з четвертим залишком лізину: утворюються гетероциклічні сполуки, які називаються десмозином чи ізодесмозином.

Ці нестандартні амінокислоти відкриваються у гідролізаті еластину. В утворенні десмозину і ізодесмозину беруть участь залишки лізину з 2, 3 чи 4 різних поліпептидних ланцюгів (молекул еластину), зшиваючи їх у сіткову структуру, здатну зворотно розтягуватись у всіх напрямках у два і більше раз. Розтягнення забезпечується збільшенням довжини спіральних ділянок поліпептидних ланцюгів, яка при знятті навантаження повертається до вихідної величини. Еластинові волокна, хоч набагато слабші за колагенові, досить міцні на розрив завдяки ковалентному характеру зв'язків. З віком еластичність їх знижується.

Структура і функції протеогліканів

Основну міжклітинну речовину сполучної тканини утворюють протеоглікани, що складаються з невеликої білкової частини, до якої ковалентними зв'язками приєднані полісахаридні ланцюги (декілька десятків, а інколи більше 100). Молекулярна маса протеогліканів може досягати десятків мільйонів. На відміну від глікопротеїнів, у протеогліканах основна частина маси припадає на вуглеводну частину (до 93-97 %).

Глікозаміноглікани (або кислі мукополісахариди) – це полісахариди, які побудовані з великої кількості однакових дисахаридних одиниць. Оскільки до складу дисахаридних одиниць входять два різні мономерні, глікозаміноглікани відносяться до гетерополісахаридів. Звичайно дисахаридна одиниця складається з аміноцукру (N-

ацетилглюкозаміну чи N-ацетилгалактозаміну) й уронової кислоти (глюкуронової чи ідурунової). До аміноцукрів в 4-чи 6-му положенні часто приєднаний залишок сульфату.

Відомі 7 типів глікозаміногліканів, які відрізняються за мономерами, типом глікозидних зв'язків, а також за кількістю і місцем приєднання сульфатних груп.

До складу кератансульфату замість уронової кислоти входить галактоза. Із усіх типів тільки гіалуронова кислота не містить залишків сульфатів. У гепарині частина глюкозамінних залишків містить N-сульфатні групи, а не N-ацетильні. Гепарансульфат має менше, ніж гепарин, N- і O-сульфатних груп. Крім того, в гепарансульфаті переважає глюкуронова кислота, а в гепарині – ідурунова.

Кількість дисахаридних одиниць і, відповідно, молекулярна маса різних глікозаміногліканів різна. Найбільші молекули гіалуронової кислоти (молекулярна маса 10^5 - 10^7). Завдяки наявності негативно заряджених при фізіологічних значеннях рН карбоксильних груп і сульфогруп усі глікозаміноглікани є поліаніонами, що має важливе значення для їх функцій. Зокрема, вони зв'язують та утримують катіони натрію. Глікозаміноглікани добре розчинні у воді з утворенням в'язких розчинів. Величина в'язкості залежить від форми і розмірів молекул. Найбільша в'язкість характерна для розчинів гіалуронової кислоти, довгі ланцюги якої укладаються неупорядкованим чином і займають великий простір, заповнений, в основному, молекулами води. Високий вміст гіалуронової кислоти знайдено в склоподібному тілі ока, слизовій тканині пупкового канатика зародка, синовіальній рідині. Желеподібна структура розчину гіалуронової кислоти забезпечує функцію синовіальної рідини у суглобах як мастила, що зменшує тертя суглобових поверхонь. В'язкість синовіальної рідини у пацієнтів з ревматизмом чи артритом низька, що пов'язано з деполімеризацією гіалуронової кислоти.

Гепарин відрізняється від інших глікозаміногліканів за локалізацією в тканинах та функціями.

Синтезується він тканинними базофілами (інакше огрядними клітинами) і знаходиться в гранулах. Ці клітини часто локалізуються за ходом кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Під час дегрануляції тканинні базофіли викидають гепарин у міжклітинний простір. Гепарин бере участь в регулюванні коагуляції крові. Він підвищує звільнення в плазму ферменту ліпопротеїнліпази, зв'язаної з стінками капілярів,

і, таким чином, сприяє гідролізу тригліцеридів хіломікронів і ЛПДНГ. Антикоагуляційний ефект гепарину полягає в посиленні дії інгібітора факторів коагуляції антитромбіну III. Гепарин використовується в клінічній практиці як антикоагулянт.

Основну міжклітинну речовину складають протеогліканові агрегати з гіалуронової кислоти, низькомолекулярних білків і великої кількості мономерних субодиниць протеогліканів. На частку останніх припадає до 99 % маси агрегатів. Мономери протеогліканів побудовані з білка (так званого "корового") і ковалентно зв'язаних із ним полісахаридних ланцюгів сульфатованих глікозаміногліканів. Молекули хондроїтинсульфатів приєднані О-глікозидним зв'язком між ксилозою і серином поліпептидного ланцюга. Ксилоза не входить до дисахаридних одиниць, а виконує функцію додаткового складника, який зв'язує полісахарид із білком. Інші глікозаміноглікани можуть приєднуватись глікозидними зв'язками між N-ацетилглюкозаміном чи N-ацетилгалактозаміном і серином чи аспарагіном поліпептиду. В типовому протеоглікані хрящової тканини до білка приєднано приблизно 150 молекул хондроїтинсульфатів і кератансульфатів.

Протеоглікани різних тканин (шкіри, хрящів, сухожиль, зв'язок, кісток, стінок судин, внутрішніх органів) розрізняються молекулярною масою, розмірами, набором глікозаміногліканів, відносним вмістом білка.

Протеогліканові мономери за допомогою низькомолекулярних білків нековалентно приєднуються до гіалуронової кислоти, утворюючи протеогліканові агрегати. Їх структура нагадує гілочку ялини (або щіпку для пляшок). Перпендикулярно до нитки гіалуронової кислоти і вздовж усієї нитки рівномірно розміщені протеогліканові мономери. Довжина молекули гіалуронової кислоти може бути різною (від 450 до 4200 нм) і до неї може приєднуватись понад 100 протеогліканових мономерів. Усі складники протеогліканових агрегатів утримуються разом зв'язками різних типів: іонними, водневими, дисульфідними.

Полісахаридні ланцюги глікозаміногліканів у протеогліканових агрегатах внаслідок гідратації і відштовхування однойменно заряджених груп витягнуті й розміщені не впритул один до одного. При зовнішньому тиску молекули води частково

видавлюються з проміжків і полісахаридні ланцюги зближуються. У міру зближення опір тиску зростає, а при знятті тиску відновлюються форма і об'єм гідратованих агрегатів. Таким чином, якщо колагенові волокна надають міцності хрящам та іншим різновидам сполучної тканини, то основна міжклітинна речовина (желеподібна структура із протеогліканів) забезпечує тургор, пружно-еластичні властивості. Крім того, протеоглікани обмежують дифузію, переміщення через сполучну тканину молекул, які мають розміри альбумінів чи імуноглобулінів. Гідроліз гіалуронової кислоти під дією гіалуронідази збільшує проникність міжклітинної речовини. Багато патогенних мікроорганізмів виділяють гіалуронідазу, що допомагає їм рухатись у тканинах.

Із віком у хрящовій тканині знижується кількість протеогліканів, зростає вміст колагенових волокон, які можуть затримувати солі кальцію і звалнюватися. Усі ці зміни викликають зменшення ступеня гідратації протеогліканів і втрату пружності хрящової тканини.

БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Нервова тканина за своїм складом і процесами метаболізму значно відрізняється від інших тканин. Її основними функціями є генерація електричного сигналу, проведення нервового імпульсу, запам'ятовування та зберігання інформації, формування емоцій і поведінки, мислення. Виконання всіх цих процесів забезпечують три типи клітинних елементів: нейрони (нервові клітини); нейроглія (системи клітин, що безпосередньо оточують нервові клітини в головному і спинному мозку); мезенхімальні елементи, що формують мікроглію – гліальні макрофаги.

Основна маса головного мозку представлена першими двома типами клітинних елементів. Нейрони зосереджені в сірій речовині (60 – 65 % від усієї речовини головного мозку), тоді як біла речовина ЦНС і периферійні нерви складаються, основним чином, з елементів нейроглії та їх похідного

– мієліну. Завдяки останньому провідна система має властивість з високою швидкістю передавати нервові імпульси.

Мієлінова речовина – поняття морфологічне. По суті мієлін – це система, утворена мембранами клітин нейроглії, які багаторазово нашаровуються навколо нервових відростків (у периферійних нервових стовбурах нейроглія утворена нейроремоцитами або шванівськими клітинами, а в білій речовині ЦНС – астроцитами).

За хімічним складом мієлінова речовина є складним білково-ліпідним комплексом, 90 % усіх ліпідів мієліну представлено холестерином, фосфоліпідами і цереброзидами.

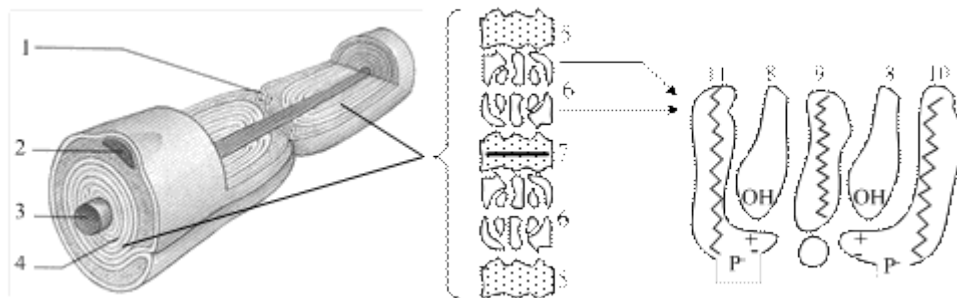


Рис. Молекулярна організація мієлінової оболонки: 1-перехват Ранв'є; 2-ядра Шванівських клітин; 3 - аксон; 4 - мієлін; 5 - мембрана (зовнішні шари); 6 - ліпіди; 7 - білок (внутрішній шар); 8-холестерин; 9 - цереброзид; 10 - сфінгомієлін; 11 - фосфатидилсерин

Вважають, що в ліпоїдних прошарках мієлінових оболонок молекули різноманітних ліпідів мають строго визначене розташування.

Особливості хімічного складу та метаболізму нервової тканини

Сіра речовина головного мозку представлена в основному тілами нейронів, а біла – аксонами. У зв'язку з цим зазначені відділи мозку значно різняться за своїм хімічним складом. Ці відмінності носять насамперед кількісний характер. Кількість води в сірій речовині головного мозку помітно більша, ніж у білій. У сірій речовині білки становлять половину сухого залишку, а в

білій – третину, на частку ліпідів у білій речовині припадає понад половини сухого залишку, у сірій – біля 30%.

Специфіку нервової тканини визначає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), який має вибіркочу проникність для різноманітних метаболітів, він також сприяє накопиченню деяких речовин у нервовій тканині. Наприклад, частка глутамату та аспартату в нервовій тканині становить приблизно 70 – 75 % від загальної кількості амінокислот.

Білки та амінокислоти. На частку білків припадає приблизно 40 % сухої маси головного мозку. При перерахунку на сиру масу тканини білки розподіляються приблизно порівну між сірою (8 %) і білою (9 %) речовинами головного мозку.

Білки нервової тканини поділяють на 4 фракції: ті, що екстрагуються водою, 4,5 % розчином KCl, 0,1% розчином NaOH і нерозчинний залишок. Встановлено, що сіра речовина багатша білками, розчинними у воді, ніж біла речовина (30 і 19 % відповідно). Біла речовина, навпаки, містить набагато більше (22 %) нерозчинного білкового залишку, ніж сіра речовина (5%). На сьогодні з тканини мозку вдалося виділити біля 100 різноманітних розчинних білкових фракцій.

У нервовій тканині містяться як прості, так і складні білки. Прості білки – це альбуміни, глобуліни, основні білки (гістони тощо) і опорні білки (нейросклеропротейіни). Альбуміни і глобуліни за своїми фізико-хімічними властивостями дещо відрізняються від аналогічних білків сироватки крові, тому їх називають нейроальбумінами і нейроглобулінами. Кількість нейроглобулінів у головному мозку становить в середньому 5 % від всіх розчинних білків. Нейроальбуміни є основним білковим компонентом фосфопротейінів нервової тканини, на їхню частку припадає основна маса розчинних білків (89 – 90 %). У вільному стані нейроальбуміни зустрічаються рідко, вони легко сполучаються з ліпідами, нуклеїновими кислотами, вуглеводами й іншими небілковими компонентами.

Білки, які в процесі електрофорезу при рН 10,5 – 12,0 рухаються до катода, одержали назву катіонних. Основними представниками цієї групи білків у нервовій тканині є гістони, які поділяються на п'ять основних фракцій у залежності від вмісту в їх поліпептидних ланцюгах залишків лізину, аргініну і гліцину.

Нейросклеропротеїни можна охарактеризувати як структурно-опорні білки. Основні представники цих білків – нейроколаген, нейроеластин тощо. Вони становлять приблизно 8 – 10 % від загальної кількості простих білків нервової тканини і локалізовані в основному в білій речовині головного мозку й у периферійній нервовій системі.

Складні білки нервової тканини представлені нуклеопротеїнами: ліпопротеїнами, протеоліпідами, фосфопротеїнами, глікопротеїнами тощо. У нервовій тканині містяться в значній кількості ще складніші надмолекулярні утворення, такі, як ліпонуклеопротеїни, ліпоглікопротеїни і, можливо, ліпогліконуклеопротеїнові комплекси.

Нуклеопротеїни належать до дезоксирибонуклеопротеїнів або до рибонуклеопротеїнів.

Ліпопротеїни становлять значну частину водорозчинних білків нервової тканини. Їх ліпідний компонент – це в основному фосфогліцериди і холестерин.

Протеоліпіди – це білковоліпідні сполуки, які екстрагуються органічними розчинниками з тканини мозку. Відрізняються від водорозчинних ліпопротеїнів тим, що вони нерозчинні у воді, але розчинні у суміші хлороформ-метанол. Найбільша кількість протеоліпідів зосереджена в мієліні, у невеликих кількостях вони входять до складу синаптичних мембран і синаптичних міхурців.

Фосфопротеїни в головному мозку містяться в більшій кількості, ніж в інших органах і тканинах – біля 2 % від загальної кількості всіх складних

білків мозку. Вони виявлені в мембранах різноманітних морфологічних структур нервової тканини.

Глікопротеїни представлені гетерогенною групою білків. За кількістю білків і вуглеводів, які входять до складу глікопротеїнів, їх можна поділити на дві основні групи. Перша група – це глікопротеїни, які містять 5 – 40 % вуглеводів і їх похідні; білкова частина складається переважно з альбумінів і глобулінів. У глікопротеїнах, що входять у другу групу, міститься 40 – 85 % вуглеводів, часто виявляється ліпідний компонент, за складом вони можуть бути зараховані до гліколіпопротеїнів

У нервовій тканині виявлено низку специфічних білків, зокрема білок 5-100 і білок 14-3-2. Білок 5-100, або білок Мура, називають також кислим білком, тому що він містить велику кількість залишків глютамінової і аспарагінової кислот. Цей білок зосереджений в основному у нейроглії (85 – 90 %), у нейронах його не більше 10 – 15 % від загальної кількості білків головного мозку. Встановлено, що концентрація білка 5-100 зростає при навчанні (тренуваннях) тварин. Поки що немає підстав вважати, що білок 5-100 безпосередньо бере участь у формуванні та збереженні пам'яті. Не виключено, що участь у цих процесах ним опосередкована. Білок 14-3-2 також належить до кислих білків. На відміну від білка 5-100 він локалізований в нейронах, у нейрогліальних клітинах його вміст незначний. Поки що роль білка 14-3-2 у виконанні специфічних функцій нервової тканини не з'ясована.

Загальний вміст амінокислот у нервовій тканині мозку людини у 8 разів перевищує їх концентрацію в крові, проте обмін між ними відбувається постійно. Для цього існують спеціальні транспортні системи: дві для незаряджених і ще кілька – для амінокислот, заряджених позитивно та негативно.

Амінокислотний склад мозку відрізняється своєю специфічністю. Так, концентрація вільної глутамінової кислоти в мозку вища, ніж у будь-якому іншому органі ссавців (10 ммоль/л). На частку глутамінової кислоти разом із її амідом глутаміном і трипептидом глутатіоном припадає понад 50 % аміноазоту головного мозку.

Глутамат у нервовій тканині виконує низку функцій:

- він зв'язаний великою кількістю реакцій з проміжними метаболітами ЦТК;
- разом з аспартатом бере участь у реакціях дезамінування інших амінокислот і знешкодженні аміаку;
- з нього утворюється нейромедіатор ГАМК;
- бере участь у синтезі глутатіону – одного з компонентів антиоксидантної системи організму.

Таким чином глутамінова кислота поряд з глюкозою є важливим енергетичним матеріалом мозку. Різноманітність обмінних перетворень цієї кислоти в мозку зумовлює високу пластичність її метаболізму, що сприяє пристосувальним змінам обміну речовин в нервовій системі в процесах адаптації до різних умов (гіпоксії, гіпотермії, гіпероксії тощо).

У головному мозку міститься низка вільних амінокислот, які лише в незначній кількості виявляють в інших тканинах ссавців, це – аміномасляна та ацетиласпарагінова кислоти, цистатіонін.

Ферменти. У нервовій тканині міститься велика кількість ферментів, які каталізують обмін вуглеводів, ліпідів і білків. З ЦНС ссавців виділені лише деякі ферменти, зокрема ацетилхолінестераза та креатинкіназа.

Значна кількість ферментів у нервовій тканині знаходиться в кількох молекулярних формах (ізоформах): ЛДГ, альдолаза, креатинкіназа,

гексокіназа, малатдегідрогеназа, глутаматдегідрогеназа, холінестераза, кисла фосфатаза, моноаміноксидаза тощо.

Достеменно незрозуміла наявність в мозку майже повного набору ферментів орнітинового циклу, за виключенням карбамоїлфосфатсинтетази, через що сечовина тут не утворюється.

Аденілові нуклеотиди і креатинфосфат. У нервовій тканині на частку аденілових нуклеотидів припадає біля 84 % від усіх вільних нуклеотидів, значна кількість і похідних гуаніну. У цілому кількість високоенергетичних сполук у нервовій тканині невелика. Так, у головному мозку щурів на 1 г сирої маси припадає 2,3 – 2,91 мкмоль АТФ, АДФ – 0,3 – 0,5; АМФ – 0,03 – 0,05; ГТФ – 0,2 – 0,3; ГДФ – 0,15 – 0,20; УТФ – 0,17 – 0,25; креатинфосфат – 3,5 – 4,75. Розподіл основних макроенергетичних сполук приблизно однаковий в усіх відділах мозку.

Вміст циклічних нуклеотидів (цАМФ і цГМФ) у головному мозку значно вищий, ніж у багатьох інших тканинах. Рівень цАМФ у мозку в середньому становить 1 – 2 нмоль/1г тканини, а цГМФ - до 0,2 нмоль/1г тканини. Для мозку характерна також висока активність ферментів метаболізму циклічних нуклеотидів. Більшість вчених вважають, що циклічні нуклеотиди беруть участь у синаптичній передачі нервового імпульсу.

Нуклеїнові кислоти. Оскільки нервові клітини позбавлені поділу, то, відповідно, у них не відбувається синтез ДНК. Проте, вміст РНК в них найвищий порівняно з іншими тканинами організму, швидкість синтезу РНК теж достатньо велика.

Внаслідок відсутності ферменту карбамоїлфосфатсинтетази в нервовій тканині не можуть синтезуватися піримідини, вони обов'язково повинні надходити з крові – ГЕБ для них проникний, так само, як і для пуринових мононуклеотидів. Останні можуть синтезуватися в нервовій тканині.

Як і в інших тканинах, у нервовій тканині нуклеїнові кислоти забезпечують збереження та передавання генетичної інформації, а також її реалізацію під час синтезу клітинних білків. Потужні подразники, такі як голосні звуки, яскраві зорові стимули чи емоції призводять до підвищення синтезу і РНК і білка в певних ділянках мозку. Це доводить, що зміни в нервовій системі, які відображають індивідуальний досвід організму, кодуються в вигляді синтезованих макромолекул. Інформація, завдяки якій нейрони встановлюють лише певні зв'язки з окремими нейронами, кодується в структурі полісахаридних відгалужень мембранних глікопротеїнів. Утворення таких зв'язків, не закладених у період ембріонального розвитку, є результатом досвіду індивідуального організму і становить матеріальну основу для збереження інформації, яка буде визначати особливості поведінки даного організму.

Ліпіди. Серед хімічних компонентів головного мозку особливе місце займають ліпіди, високий вміст і специфічна природа яких надають нервовій тканині характерних властивостей, оскільки ліпіди входять до складу клітинних мембран нейронів, забезпечують надійну електричну ізоляцію, слугують активними антиоксидантами (гангліозиди), виступають попередниками багатьох біологічно активних речовин.

Холестерин активно синтезується в головному мозку лише в період його розвитку, тоді як у мозку дорослої людини активність ОМГ-КоА-редуктази (ключового ферменту синтезу холестерину) надзвичайно низька. Ефіри холестерину можна виявити лише в ділянках активної мієлінізації. Природними церебросидами мембран нейронів головного мозку є галактоцеребросиди; аномальне накопичення в мозку глюкоцеребросидів спостерігають при хворобі Гоше, яка супроводжується затримкою розумового розвитку та тяжкими неврологічними порушеннями. Багато ліпідів нервової тканини знаходиться в тісному взаємозв'язку з білками, формуючи складні системи типу протеоліпідів.

Із сірої речовини головного мозку виділено гангліозиди, які є глікосфінголіпідами, причому в мозку їх в 10 – 100 разів більше, ніж в інших органах. До їх складу входять жирні кислоти, сфінгозин, галактоза, глюкоза, гексозаміни і сіалові кислоти. Основним місцем їх локалізації є зовнішні плазматичні мембрани клітин, а також мембрани мікросом і синапсом. Функціональна роль гангліозидів, можливо, полягає в їх участі в транспорті іонів натрію і калію через плазматичні мембрани нервових клітин, що підтверджується локалізацією Na^+ , K^+ -АТФази в місцях переважного скупчення гангліозидів. Останні мають властивість зв'язувати і знешкоджувати деякі токсини, у тому числі правцю, ботулізму і дифтерії.

Ліпіди постійно оновлюються, але швидкість їх оновлення різна, здебільшого, низька. Так, цереброзиди, сфінгомієліни оновлюються впродовж багатьох місяців і навіть років. Виключення становлять фосфогліцериди сірої речовини мозку (фосфатидилхоліни і особливо фосфатидилінозитол), для оновлення яких потрібно кілька діб або тижнів.

Шляхи біосинтезу фосфогліцеридів у мозку подібні з тими, що здійснюються в інших тканинах. Жирні кислоти утворюються в основному з глюкози, частково їх синтез відбувається з ацетоацетату, цитрату і навіть ацетиласпартату.

Деякі медіатори після взаємодії зі специфічними рецепторами змінюють свою конформацію та конформацію фермента фосфоліпази С, який каталізує розрив зв'язку в фосфотидилінозиті між гліцерином і залишком фосфату, у результаті чого утворюється фосфоінозитол і діацилгліцерол. Ці сполуки є регуляторами внутрішньоклітинного метаболізму: діацилгліцерол активує протеїнкіназу С, а фосфоінозитол підвищує концентрацію іонів Ca^{2+} , останні впливають на активність внутрішньоклітинних ферментів і беруть участь у роботі скоротливих елементів нервових клітин – мікрофіламентів, що сприяє просуванню різних речовин у тілі нейрона та аксоні. Протеїнкіназа С бере участь у

реакціях фосфорилювання білків всередині нейрона: якщо це білки-ферменти, то змінюється їх активність, а якщо це рибосомальні чи ядерні білки, то змінюється швидкість біосинтезу білків.

Порушення обміну гангліозидів, викликані, зокрема, мутаціями генів, лежать в основі спадкових захворювань – гангліозидозів. Ці захворювання супроводжуються тяжкими порушеннями вищої нервової діяльності у дітей.

Вуглеводи. Порівняно з іншими тканинами мозкова тканинами бідна на вуглеводи. Загальний вміст глюкози в головному мозку різних тварин становить в середньому 1 – 4 мкмоль/г тканини, а глікогену – 2,5 - 4,5 мкмоль/г тканини. Цікаво відзначити, що загальний вміст глікогену в мозку ембріонів і новонароджених тварин в три рази перевищує такий у дорослих. У міру росту та диференціювання мозку концентрація глікогену швидко знижується і залишається постійною у дорослої тварини.