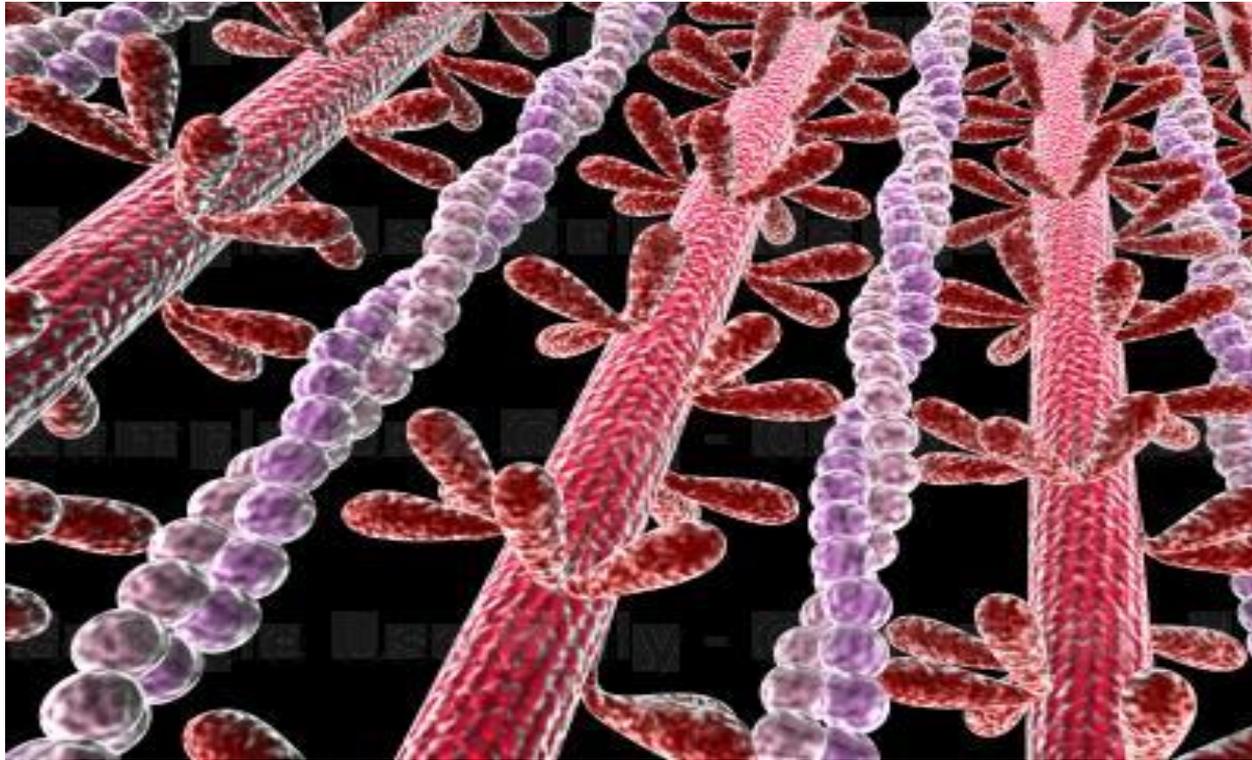


# Биохимия мышц.



# План:

1. Морфология поперечно-полосатой мышцы.
2. Мышечные белки.
3. Небелковые вещества ткани мышц.
4. Функциональная биохимия мышц.
5. Механизм мышечного сокращения
6. Биохимические изменения в мышцах при патологии .

клеток на воздействие нейромедиатора (реже гормона), проявляющаяся в уменьшении длины клетки.

За счёт скелетных мышц происходит глотание, дыхание, ходьба, движение глазных яблок. Работа сердца обеспечивается сокращением сердечной мускулатуры.

Непроизвольные движения — перистальтика желудка и кишечника, изменение тонуса кровеносных сосудов, поддержание тонуса мочевого пузыря — обусловлены сокращением гладкой мускулатуры.

**Мышечная ткань составляет 40–42% от массы тела. При сокращении мышц осуществляется работа, связанная с **превращением химической энергии в механическую.****

**Различают три типа мышечной ткани: **скелетную, сердечную и гладкую** мышечную ткань.**

**Существует также деление на **гладкие** и **поперечно-полосатые** (исчерченные) мышцы. К поперечно-полосатым мышцам, помимо скелетных, относятся мышцы языка и верхней трети пищевода, внешние мышцы глазного яблока и некоторые другие. Морфологически миокард относится к поперечно-полосатой мускулатуре, но по ряду других признаков он занимает промежуточное положение между гладкими и поперечно-полосатыми мышцами.**

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТОЙ МЫШЦЫ

Поперечно-полосатая мышца состоит из многочисленных удлинённых волокон, или мышечных клеток. Двигательные нервы входят в различных точках в мышечное волокно и передают ему электрический импульс, вызывающий сокращение. Мышечное волокно- многоядерная клетка гигантских размеров, покрытая эластичной оболочкой – **сарколеммой**.

Диаметр волокна от 10 до 100 мкм, длина волокна часто соответствует длине мышцы.

В каждом мышечном волокне в полужидкой саркоплазме по длине волокна расположены **миофибриллы**, обладающие, как и все волокно поперечной исчерченностью. Поперечная исчерченность возникает из-за оптической неоднородности белковых веществ, локализованных в в миофибриллах.

## Структура волокна скелетной мышцы

I - А-диск;

II - I-диск;

III - H-зона;

1 - Z-линия;

2 - Т-система;

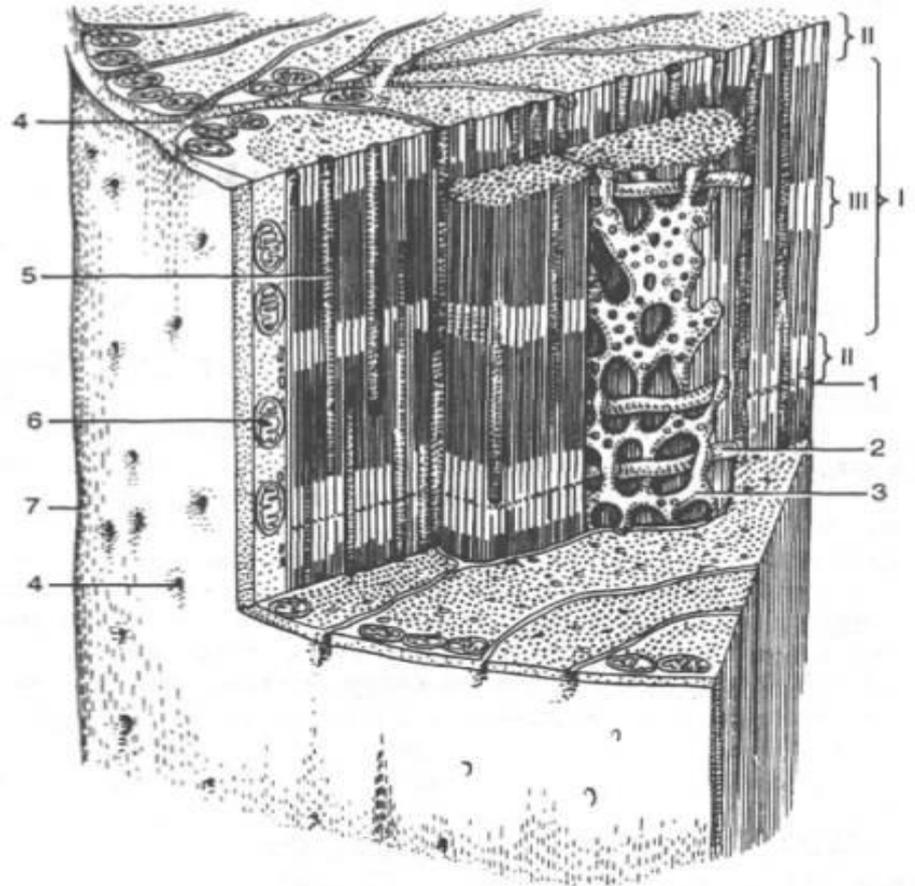
3 - саркоплазматическая сеть;

4 - устье Т-системы;

5 - гликоген;

6 - митохондрия;

7 - сарколемма.



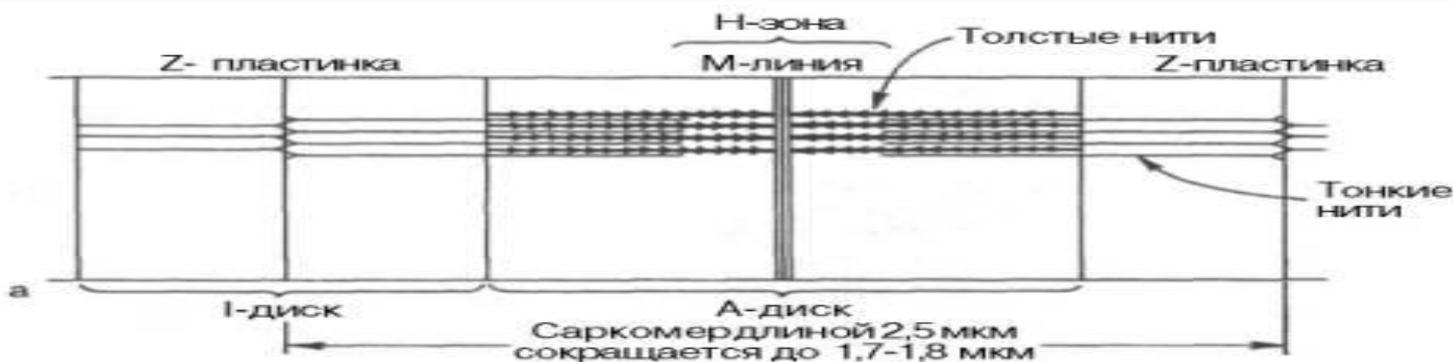
Повторяющийся элемент поперечно-полосатой миофибриллы - **саркомер**, ограниченный узкими Z-линиями. Миофибрилла состоит из нескольких сот саркомеров. Длина саркомера 2,5–3,0 мкм.

В середине саркомера находится зона - **диск "А"**, протяженностью 1,5–1,6 мкм. В центре диска "А" расположена **линия "М"**. Среднюю часть диска "А" занимает **зона "Н"**. Также существуют - **диски "I"**, разделённые на две половины **Z-мембраной**. Все зоны обладают разной степенью светопреломления.

В дисках А расположены толстые нити, состоящие из белка **миозина**, и тонкие нити, состоящие из белка **актина**.

### Строение саркомера скелетной мышцы.

а - схематическое изображение структуры саркомера; б - расположение толстых и тонких нитей (поперечное сечение).



**В мышечной ткани взрослых животных и человека содержится от 72 до 80% воды. Около 20–28% от массы мышцы приходится на долю сухого остатка, главным образом белков. Помимо белков, в состав сухого остатка входят гликоген и углеводы, липиды, азотсодержащие вещества, соли органических и неорганических кислот...**

Таблица 20.1. Химический состав поперечно-полосатых мышц млекопитающих (средние значения)

Компонент	В процентах от сырой массы	Компонент	В процентах от сырой массы
Вода	72-80	креатинин	0,003-0,005
Плотные вещества	20-28	АТФ	0,25-0,40
В том числе:		карнозин	0,2-0,3
белки	16,5-20,9	карнитин	0,02-0,05
гликоген	0,3-3,0	ансерин	0,09-0,15
фосфолипиды	0,4-1,0	свободные аминокислоты	0,1-0,7
холестерин	0,06-0,2	молочная кислота	0,01-0,02
креатин + креатин-фосфат	0,2-0,55	зола	1,0-1,5

## **Мышечные белки.**

**Белки мышечной ткани делят на три основные группы:**

**миофибриллярные – 45%**

**саркоплазматические -35%**

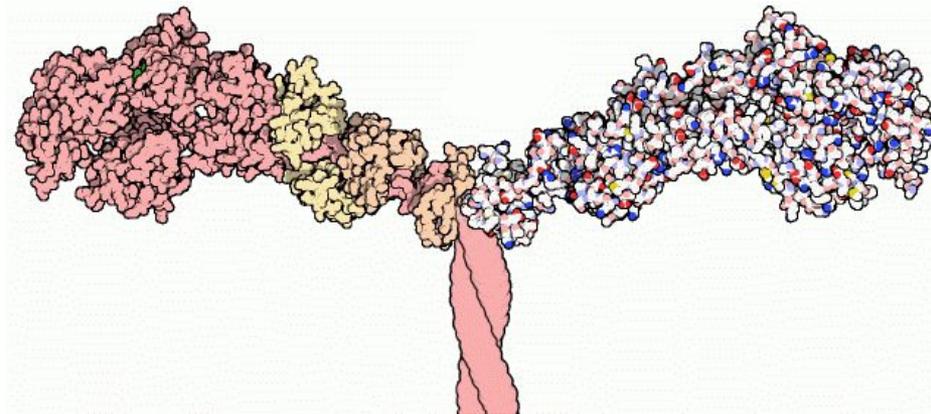
**белки стромы- 20%**

**Важнейшие белки миофибрилл:**

**Сократительные** – миозин, актин,  
актомиозин.

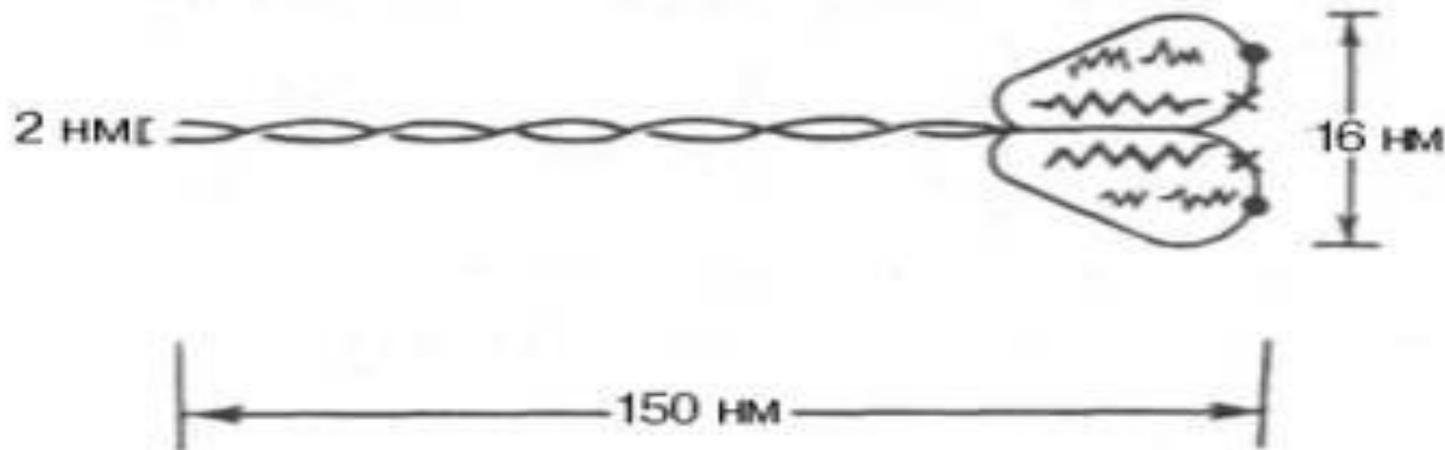
**Регуляторные**- тропомиозин, тропонин.

**Миозин** – сократительный белок, составляет 50–55% от сухой массы миофибрилл, обладает АТФ-азной активностью, т.е. способностью катализировать расщепление АТФ на АДФ и  $H_3PO_4$ . (АТФ-азная активность миозина значительно возрастает в присутствии F-актина, ингибируется ионами  $Mg^{2+}$ ). Химическая энергия АТФ, освобождающаяся в ходе данной ферментативной реакции, превращается в механическую энергию сокращающейся мышцы.



Молекула миозина имеет сильно вытянутую форму, длину 150 нм. Она может быть расщеплена на субъединицы: две длинные тяжелые ППЦ и несколько коротких лёгких. Тяжелые цепи образуют  $\alpha$ -спираль («хвост» молекулы), конец которой совместно с легкими цепями создает глобулу («головка» молекулы), способную соединяться с актином. Эти «головки» выдаются из основного стержня молекулы. Легкие цепи, находящиеся в «головке» миозиновой молекулы и принимающие участие в проявлении АТФ-азной активности-миозина, гетерогенны по своему составу.

Строение молекулы миозина.



**Актин** – сократительный белок, составляет 20% от сухой массы миофибрилл.

Известны две формы актина: **глобулярный актин (G-актин)** и **фибриллярный актин (F-актин)**. Молекула G-актина состоит из одной полипептидной цепочки (глобула), содержит 374 аминокислотных остатка. При повышении ионной силы до физиологического уровня **G-актин полимеризуется в F-актин** (фибриллярная форма). На электронных микрофотографиях волокна F-актина выглядят как две нити бус, закрученных одна вокруг другой.

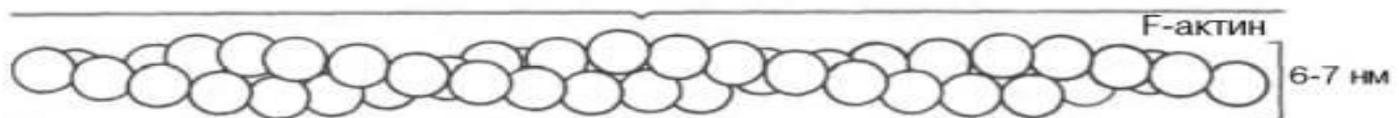
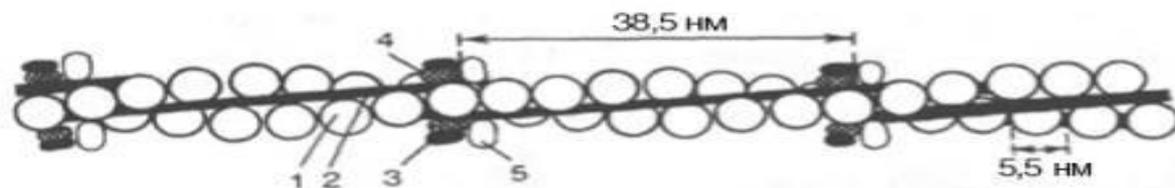
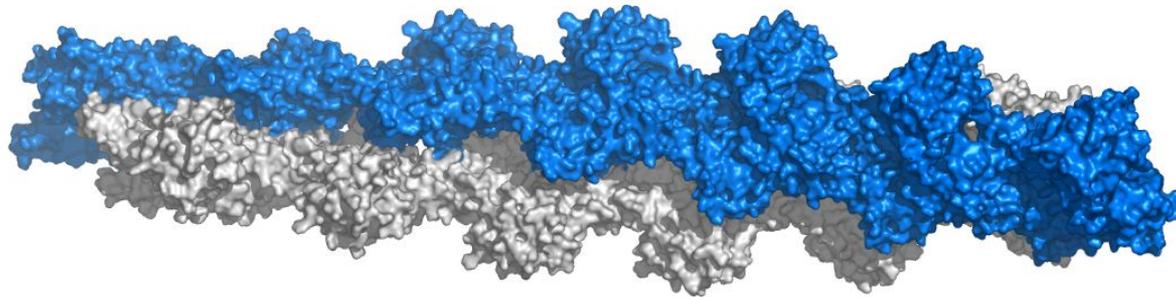


Рис. 20.5. Схематическое изображение F-актина.



**Актомиозин** -образуется при соединении **миозина** с **F-актином**.,  
обладает АТФ-азной активностью.

**Актомиозин** **активируется** ионами  $Mg^{2+}$  и **ингибируется**  
высокой концентрацией **АТФ**.



**Тропонин** — регуляторный глобулярный белок. Составляет 2% от всех миофибриллярных белков. Содержится в скелетных мышцах и миокарде, но не содержится в гладкой мускулатуре.

В состав тропонина входят три субъединицы (Тн-І, Тн-С, Тн-Т).

**Тн-І (ингибирующий)** может ингибировать АТФазную активность

**Тн-С (кальцийсвязывающий)** обладает значительным сродством к ионам кальция

**Тн-Т (тропомиозин-связывающий)** обеспечивает связь с тропомиозином.

Тропонин, соединяясь с тропомиозином, образует комплекс, названный **“нативным” тропомиозином**. Этот комплекс прикрепляется к актиновым филаментам и придает актомиозину скелетных мышц **чувствительность к ионам Са<sup>2+</sup>**.

В биохимии тропонин используется как **диагностический маркер заболеваний миокарда**. Два вида тропонинов - **тропонин-I** и **тропонин-T** структурно различаются в скелетной и сердечной мышцах, поэтому кардиоспецифичные формы тропонина-I и тропонина-T можно изолированно выявить методами иммуноанализа. 5% тропонина-I внутри мышечных клеток находится в свободном виде в цитоплазме, что объясняет его **появление в плазме крови уже через 3 - 6 часов после повреждения сердечной мышцы**.

**Тропомиозин** — регуляторный фибриллярный белок (70 кДа). Состоит из двух перевитых  $\alpha$ -спиралей. Тропомиозин связывается в единый комплекс с F-актином в области изгиба молекулы, обеспечивая его стабильность. По длине тропомиозин равен 7 субъединицам G-актина, при этом контактирует только с одной из нитевидных структур F-актина. Тропомиозин совместно с тропонином участвует в регуляции взаимодействия актина с миозином.

**Белки саркоплазмы** - протеины, растворимые в солевых средах с низкой ионной силой.

К числу саркоплазматических белков относят дыхательный пигмент **миоглобин**, белки-ферменты митохондрий, катализирующие процессы тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, белки, способные связывать ионы  $\text{Ca}^{2+}$ .

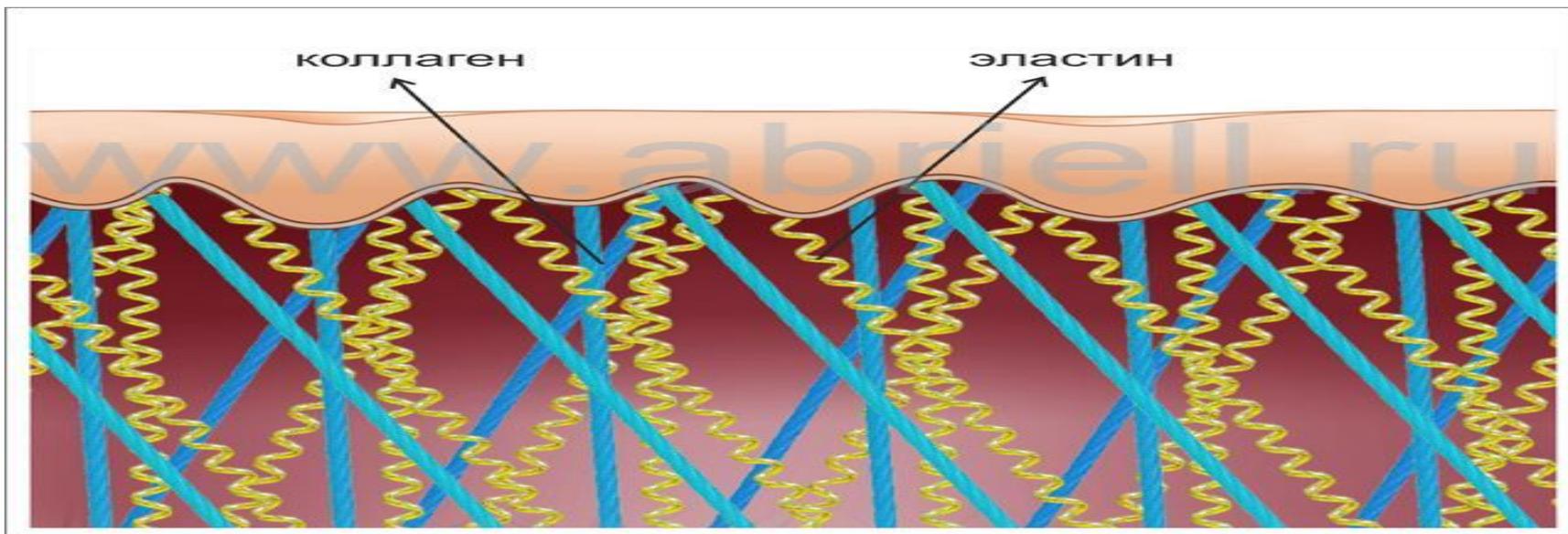
## **Миоглобин.**

Молекула миоглобина образована единичной полипептидной цепью (153 АК) и железосодержащим гемом, сходна по строению и функциям с гемоглобином крови.

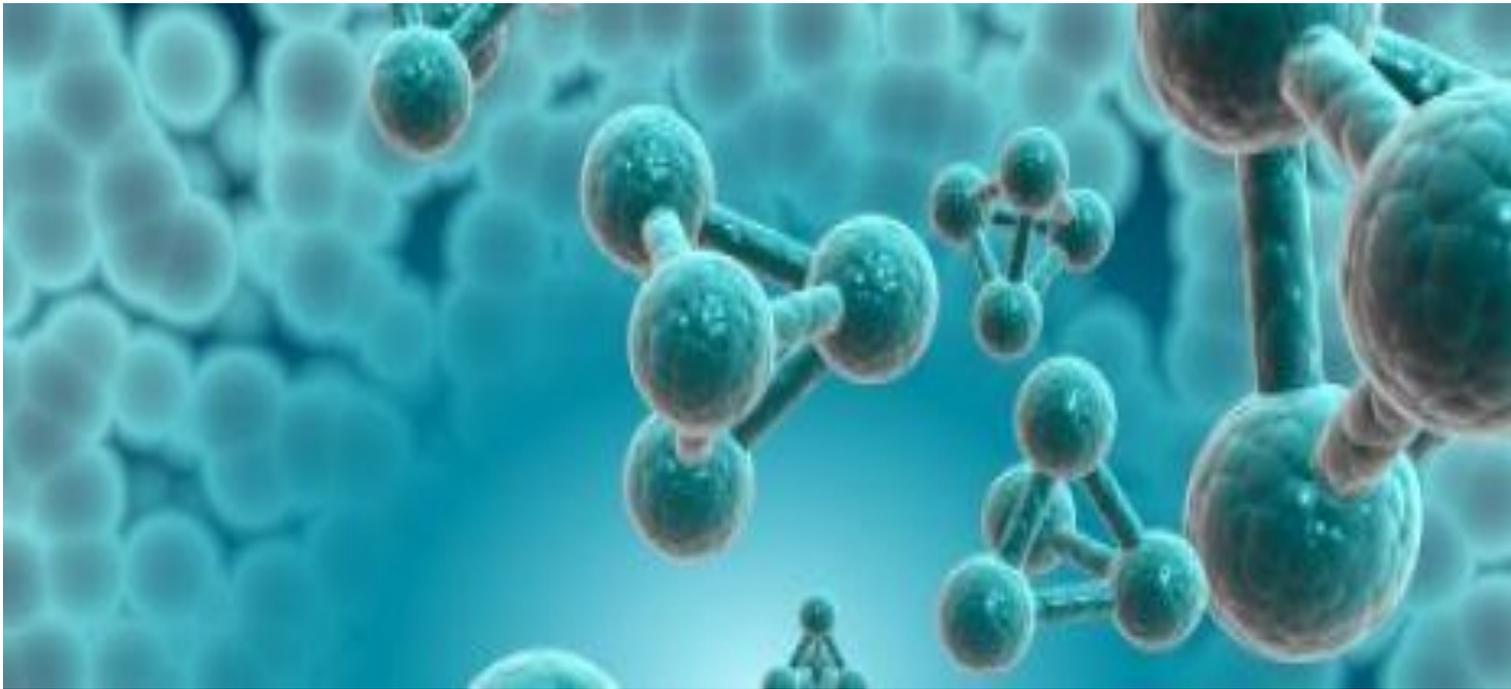
Миоглобин **связывает кислород** (образуется оксимиоглобин) и является основным его поставщиком для скелетных мышц. При гипоксии кислород высвобождается из комплекса с миоглобином и поступает в митохондрии миоцитов, где осуществляется синтез АТФ.

Это **один из самых ранних маркеров инфаркта миокарда** (обнаруживается уже через 2 часа после приступа, увеличение концентрации может быть 10-кратным). При инфаркте миокарда выраженность **гипермиоглобинемии находится в прямой зависимости от размеров очага некроза** .

**Белки стромы** в поперечно-полосатой мускулатуре представлены в основном **коллагеном** и **эластином**.



# Небелковые вещества мышечной ткани.

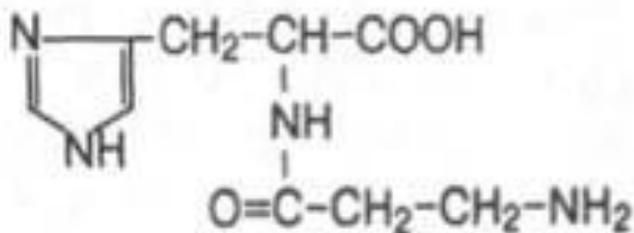


Кроме белков, в состав мышц входят азотистые небелковые вещества, безазотистые органические вещества и минеральные соли.

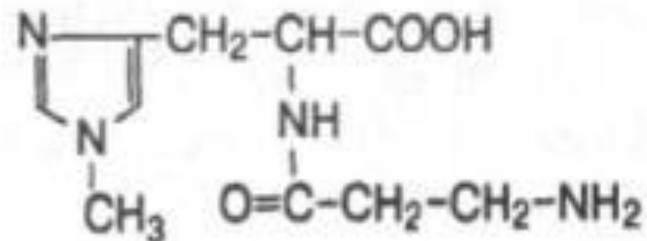
## Азотистые небелковые вещества

Азотистые небелковые вещества представлены в мышцах:

- **креатином**, из которого образуется креатинфосфат. Эти соединения составляют 60% небелкового азота мышц;
- **креатинина** — продуктом катаболизма креатинфосфата и креатина;
- нуклеотидами — АТФ, АДФ, АМФ и др..;
- специфическими дипептидами **ансерин** и **карнозин**:



Карнозин ( $\beta$ -аланил-L-гистидин)



Ансерин (N-метилкарнозин)

**Карнозин** и **ансерин** увеличивают амплитуду мышечного сокращения, которая предварительно была снижена утомлением, путем повышения эффективности работы ионных насосов мышечной клетки;

- **глутатион** ( обладает антиоксидантными свойствами )

- **свободные аминокислоты** (глутаминовая кислота и глутамин) участвующего в обезвреживании и транспорте аммиака;

- **фосфолипиды мембран**: фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламин и др.;

- **мочевина, мочевая кислота, аденин, гуанин, ксантин, гипоксантин** - промежуточные или конечные продукты азотистого обмена

## **Безазотистые органические вещества .**

представлены углеводами и липидами.

**Гликоген** — до 2%,

**Свободная глюкоза** — в следовых концентрациях

**Промежуточные продукты углеводного обмена** — глюкозофосфаты, фруктозофосфаты, пировиноградной кислоты (ПВК), лактат.

**Липиды -1% мышечной массы** - триацилглицерол, холестерол, свободные жирные кислоты, фосфолипиды.

## Минеральные соли .

0,1 - 1,5% мышечной массы , представлены различными ионами. Из катионов преобладают  $K^+$ ,  $Na^+$ , в меньшем количестве —  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Fe^{3+}$ . Анионы представлены  $PO_4^{3-}$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $HCO_3^-$ , а также анионами органических кислот (молочной, лимонной, уксусной и других). Микроэлементы: кобальт, алюминий, никель, бор, цинк и др.

Химический состав мышц изменяется в зависимости от возраста, типа ткани, физической нагрузки.



# Функциональная биохимия мышц.

Основная функция мышц - движение( т.е. сокращение и расслабление).

При сокращении мышц осуществляется работа, связанная с превращением химической энергии в механическую.

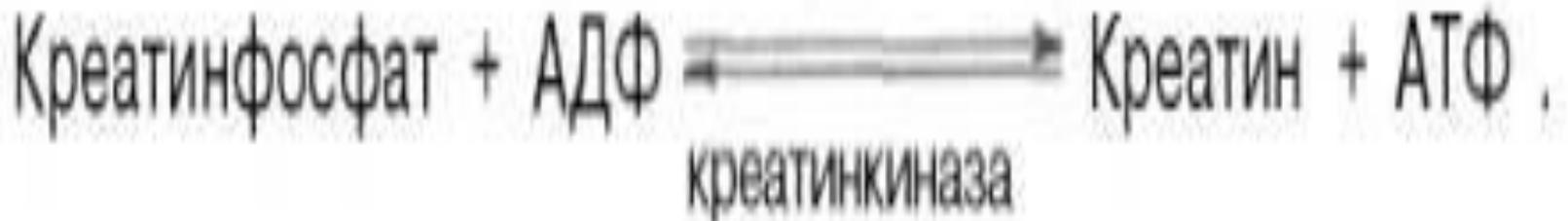
Сокращение происходит за счет энергии АТФ. В поперечно-полосатой мышце сокращение зависит от концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , которая регулируется саркоплазматическим ретикулумом – специализированной системой мембран, накапливающей  $Ca^{2+}$  в состоянии покоя и высвобождающей его при воздействии на мышечное волокно нервного импульса.



## Источники энергии для мышечных сокращений.

**Креатинфосфат** и **АТФ** –высокоэнергетические соединения мышц.

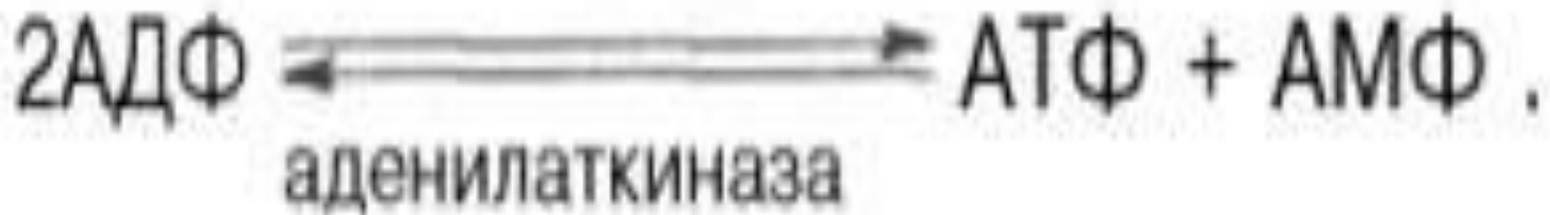
Креатинфосфат содержится преимущественно в **возбудимых тканях** (мышечная и нервная ткани) и его биологической функцией является **поддержание постоянной концентрации АТФ** за счёт обратимой реакции перефосфорилирования: **креатинфосфат + АДФ  $\rightleftharpoons$  креатин + АТФ**; при падении концентрации АТФ ( при сокращении клеток мышечной ткани) равновесие реакции сдвигается вправо, что ведёт к восстановлению нормальной концентрации АТФ.



**Концентрация креатинфосфата в покоей мышечной ткани в 3-8 раз превышает концентрацию АТФ**, что позволяет компенсировать расход АТФ во время кратких периодов мышечной активности, в период покоя ткани идёт гликолиз и окислительное фосфорилирование АДФ в АТФ, в результате чего равновесие реакции смещается влево и концентрация креатинфосфата восстанавливается.

В тканях креатинфосфат подвергается самопроизвольному неферментативному гидролизу - образуется креатинин, который **выводится с мочой**, уровень выделения креатинина зависит от состояния организма, меняясь при патологических состояниях, и является диагностическим признаком.

Некоторое количество АТФ может ресинтезироваться в ходе аденилаткиназной (миокиназной) реакции



**Запасы креатинфосфата в мышце невелики, расход его постоянно возмещается синтезом АТФ. Для любой ткани есть два пути, в ходе которых регенерируются фосфорные соединения - гликолиз и окислительное фосфорилирование (наиболее эффективный).**

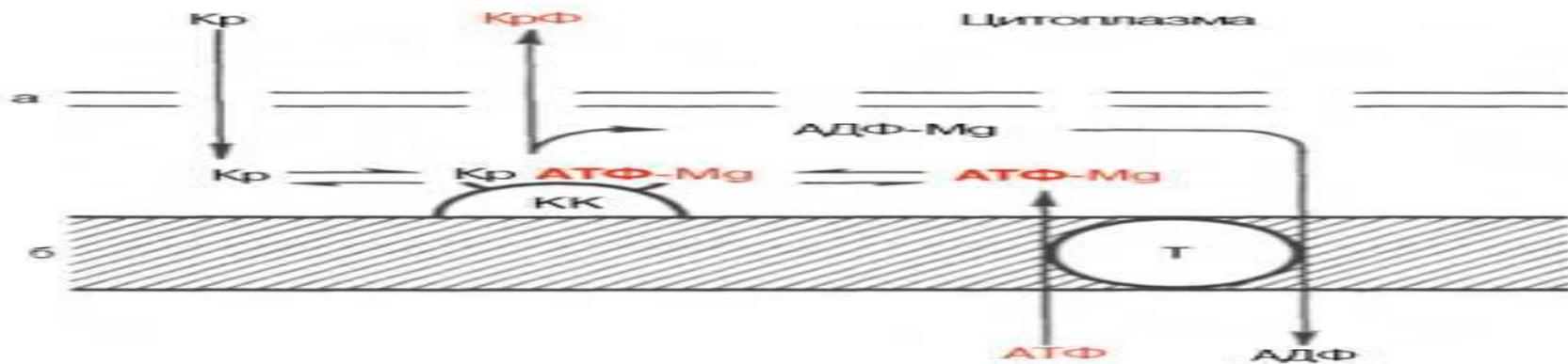
**При достаточном снабжении кислородом мышца, несмотря на анаэробный механизм сокращения, работает за счет энергии, образующейся при окислении (в цикле Кребса) продуктов распада углеводов и ряда других субстратов тканевого дыхания ( жирных кислот, и т.д.)**

**Креатинфосфат** в мышечной ткани способен выполнять не только роль депо фосфатных групп, но и **роль транспортной формы макроэргических фосфатных связей**, образующихся в процессе тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

АТФ, синтезированный в матриксе митохондрий, переносится через внутреннюю мембрану с участием специфической **АТФ-АДФ-транслоказы** на митохондриальную креатинкиназу,; в межмембранном пространстве (в присутствии ионов  $Mg^{2+}$ ) при наличии в среде креатина образуется равновесный тройной фермент-субстратный комплекс **креатин-креатинкиназа-АТФ- $Mg^{2+}$** , который затем распадается с образованием креатинфосфата и **АДФ- $Mg^{2+}$** .

**Креатинфосфат диффундирует в цитоплазму, где используется в миофибриллярной креатинкиназной реакции для рефосфорилирования АДФ, образовавшегося при сокращении.**

Перенос энергии из митохондрий в цитоплазму клетки миокарда ( схема по В.А. Саксу и др.)  
а - наружная мембрана; б - внутренняя мембрана ; Кр - креатин; Крф - креатинфосфат; КК - креатинкиназа;  
Т - транслоказа.



При **умеренной нагрузке** мышца может покрывать свои энергетические затраты за счет аэробных реакций. При **больших нагрузках**, мышца вынуждена использовать **гликолитический путь снабжения энергией**. При интенсивной мышечной работе скорость расщепления гликогена или глюкозы с образованием молочной кислоты увеличивается в сотни раз. Содержание молочной кислоты в мышечной ткани может повышаться до 1,0–1,2 г/кг и более. С током крови значительное количество молочной кислоты поступает в печень, где ресинтезируется в глюкозу и гликоген (глюконеогенез). Наиболее **экстренным** является **креатинкиназный механизм**, через 20 сек. интенсивной работы начинается усиление гликолиза, интенсивность которого достигает максимума через 40–80 с.

# Механизм мышечного сокращения.

Скольжение миозина относительно актина.

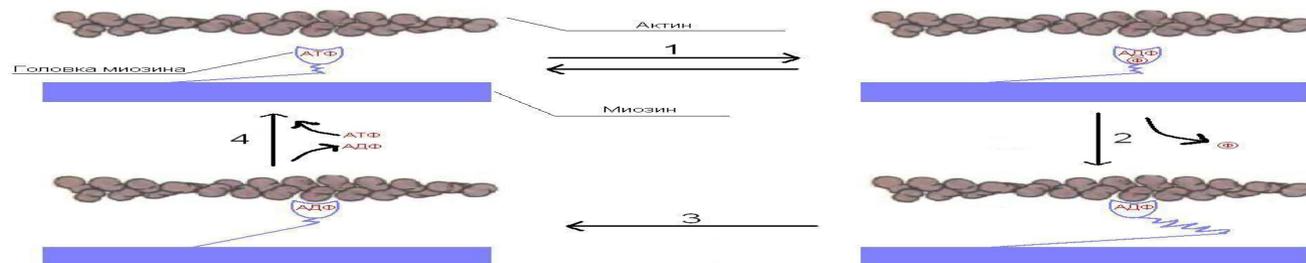
Головки миозина расщепляют АТФ и за счет высвобождающейся энергии меняют конформацию, скользя по актиновым филаментам. Цикл можно разделить на 4 стадии:

Свободная головка миозина связывается с АТФ и гидролизует его до АДФ и фосфата и остаётся связанной с ними. (Обратимый процесс — энергия, выделившаяся в результате гидролиза, запасается в изменённой конформации миозина).

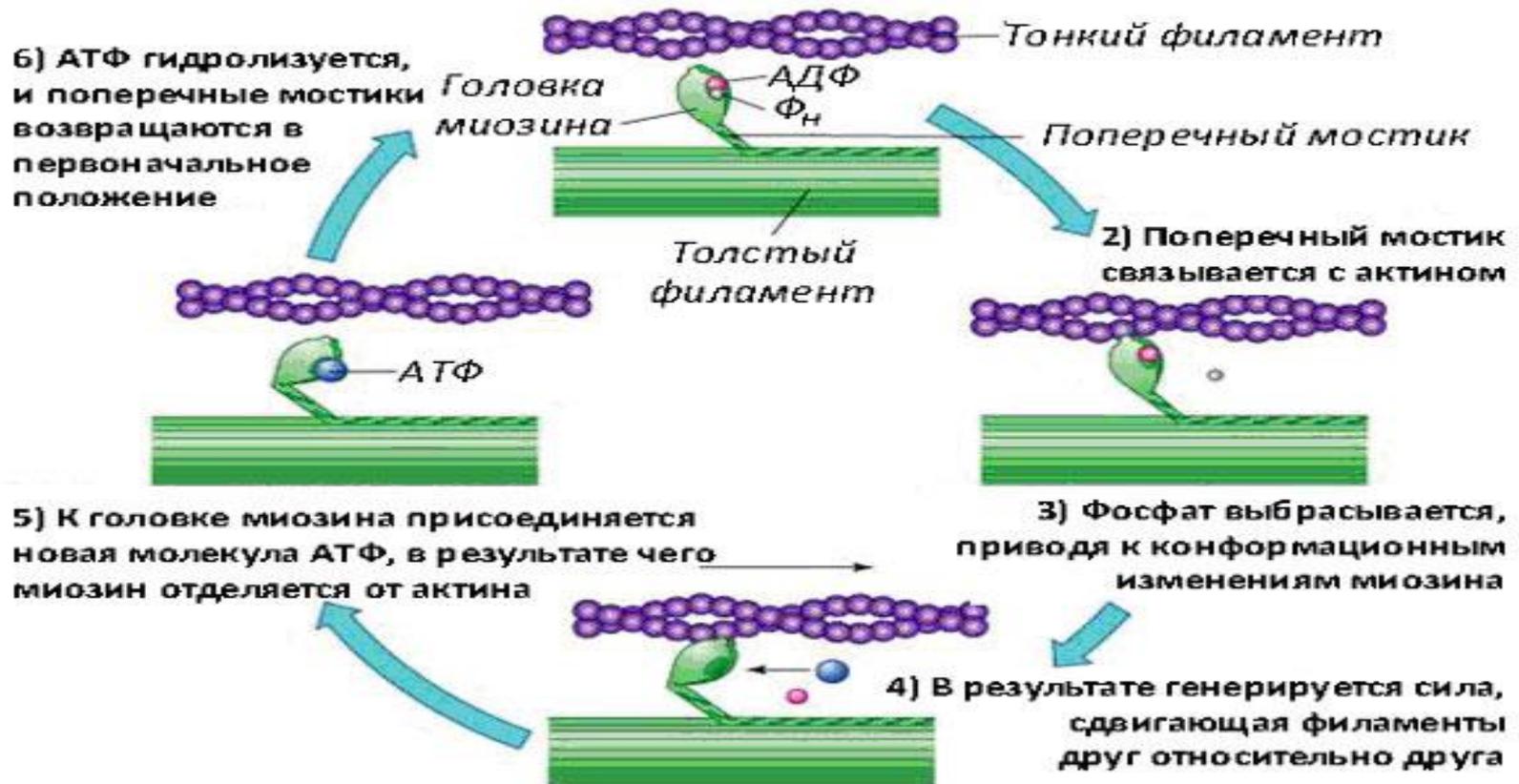
Головки слабо связываются со следующей субъединицей актина, фосфат отделяется, и это приводит к прочному связыванию головки миозина с актиновым филаментом. Эта реакция уже необратима.

Головка претерпевает конформационное изменение, производящее подтягивание толстого филамента к Z-дису (или, что эквивалентно, свободных концов тонких филаментов друг к другу). Отделяется АДФ, за счёт этого головка отделяется от актинового филамента. Присоединяется новая молекула АТФ.

Далее цикл повторяется до уменьшения концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  или исчерпани запас АТФ (в результате смерти клетки). Скорость скольжения миозина по актину  $\approx 15$  мкм/сек. В миозиновом филаменте много (около 500) молекул миозина и, следовательно, при сокращении цикл повторяется сотнями головок сразу, что и приводит к быстрому и сильному сокращению. Следует заметить, что миозин ведёт себя как фермент — актин-зависимая АТФаза. Так как каждое повторение цикла связано с гидролизом АТФ, а следовательно, с положительным изменением свободной энергии, то процесс однонаправленный.



1) Расслабленное состояние: поперечный мостик не соединен с актином



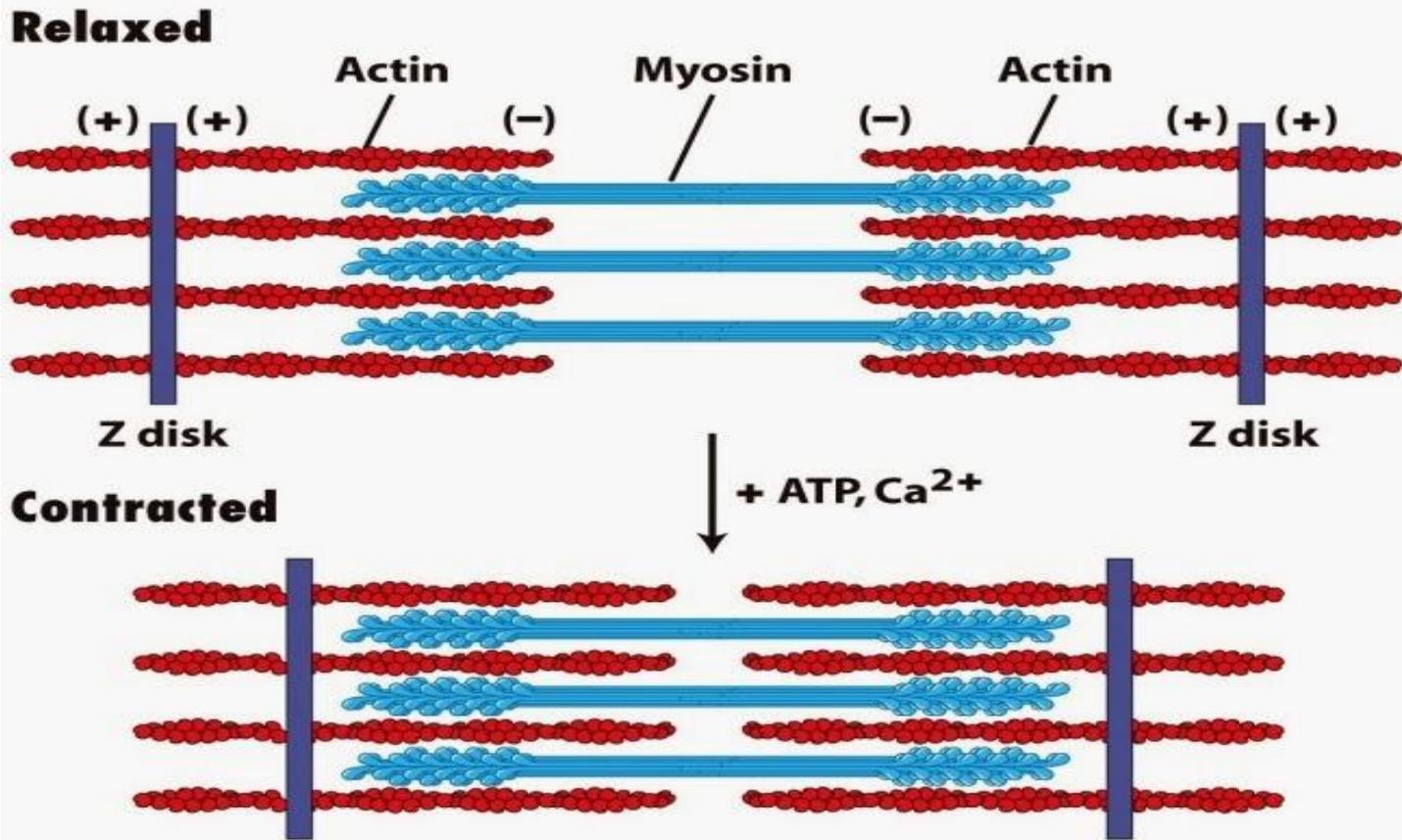


Figure 17-30  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

- Источником энергии для мышечного сокращения являются молекулы АТФ.
- Гидролиз АТФ катализируется при мышечном сокращении миозином, обладающим ферментативной активностью.
- Пусковым механизмом мышечного сокращения является повышение концентрации ионов кальция в саркоплазме миоцитов, вызываемое нервным двигательным импульсом.
- Во время мышечного сокращения между тонкими и толстыми нитями миофибрилл возникают поперечные мостики или спайки.
- Во время мышечного сокращения происходит скольжение тонких нитей вдоль толстых, что приводит к укорочению миофибрилл и всего мышечного волокна в целом. Гипотез объясняющих механизм мышечного сокращения много, но наиболее обоснованной является так называемая гипотеза (теория) «скользящих нитей» или «гребная гипотеза».

В продвижении актиновых нитей вдоль миозиновых важную роль играют временно замыкающиеся между нитями **поперечные мостики**, которые являются «головками» миозиновых молекул. **Чем большее число мостиков прикреплено в данный момент к актиновым нитям, тем больше сила мышечного сокращения.**

Если возбуждение прекращается, содержание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме снижается (**кальциевая помпа**), то циклы **прикрепление–освобождение** прекращаются, т.е. «головки» миозиновых нитей перестают прикрепляться к актиновым нитям. В присутствии АТФ мышца расслабляется и ее длина достигает исходной. Если прекращается поступление АТФ (аноксия, отравление дыхательными ядами или смерть), то мышца переходит в состояние окоченения. Почти все поперечные мостики толстых (миозиновых) нитей присоединены при этом к тонким актиновым нитям, следствием чего и является полная неподвижность мышцы.

# **Биохимические изменения в мышцах при патологии**

**Общими для большинства заболеваний мышц (мышечные дистрофии, атрофия, полимиозит, некоторые авитаминозы и т. д.) являются резкое снижение содержания миофибриллярных белков, возрастание концентрации белков стромы и некоторых саркоплазматических белков, в том числе миоальбумина. Снижается уровень АТФ и креатинфосфата.**

**При заболеваниях, связанных с распадом мышечной ткани, отмечаются сдвиги в фосфолипидном составе мышц: значительно снижается уровень фосфатидилхолина, концентрация сфингомиелина и лизофосфатидилхолина повышается.**

Для многих форм патологии мышечной ткани характерны **нарушение метаболизма креатина и его усиленное выделение с мочой -креатинурия**. Креатинурия у больных миопатией является **результатом нарушения в скелетной мускулатуре процессов фиксации (удержания) креатина и его фосфорилирования**. Если нарушен процесс синтеза креатинфосфата, то не образуется и креатинина; содержание последнего в моче резко снижается. В результате креатинурии и нарушения синтеза креатинина резко повышается креатиновый показатель (креатин/креатинин) мочи.

При патологии мышечной ткани можно наблюдать определенную закономерность в изменении активности ферментов в мышцах: уменьшается активность ферментов, локализованных в саркоплазме; незначительно изменяется активность ферментов, связанных с митохондриями; заметно возрастает активность лизосомальных ферментов.

**Схематическое изображение происхождения креатинурии при прогрессирующей мышечной дистрофии (по Д.Л. Фердману).**



## **Миокард.**

Содержание **АТФ** и **креатинфосфата** в сердечной мышце **ниже**, чем в скелетной мускулатуре, а **расход АТФ велик**. В связи с этим **ресинтез АТФ в миокарде должен происходить намного интенсивнее**, чем в скелетной мускулатуре. Для сердечной мышцы основным путем образования богатых энергией фосфорных соединений является путь **окислительного фосфорилирования**, **связанный с поглощением кислорода**. Регенерация АТФ в процессе анаэробного расщепления углеводов (гликолиз) в сердце человека практического значения не имеет. Именно поэтому **сердечная мышца очень чувствительна к недостатку кислорода**.

Только 30–35% кислорода, поглощаемого сердцем в норме, расходуется на окисление углеводов и продуктов их превращения. Главный субстрат дыхания в миокарде - жирные кислоты. Из свободных жирных кислот в сердечной мышце легко подвергается окислению олеиновая кислота.

## **Нарушение метаболизма сердечной мышцы при ишемической болезни**

При ишемии миокарда снижено окислительное фосфорилирование и повышен анаэробный обмен.

Содержание АТФ и креатинфосфата в клетке резко снижается в результате нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Происходит нарушение мембранной проницаемости. Нарушение целостности мембран способствует выходу из клетки ионов  $K^+$  и ферментов.

Изменяется белковый состав миокарда (резкое снижение содержания миофибриллярных белков и накопление белков стромы). Нарушение обмена углеводов, белков и липидов приводит к жировой инфильтрации сердечной мышцы.

Размер повреждения миокарда при возникновении ишемии, можно оценить по активности ферментов сыворотки крови-

**Креатинкиназа** -. Содержится преимущественно в скелетной мускулатуре, миокарде, а также в гладких мышцах и головном мозге. Увеличение активности КК может быть обнаружено через 4 часа после инфаркта, максимум достигается через 12 - 24 часа, снижение уровня происходит через 3 - 4 дня.

**Асат** ( Аспартатаминотрансфераза)-Существует зависимость между размерами очага некроза в сердечной мышце и уровнем АСТ в сыворотке крови.

**ЛДГ** (Лактатдегидрогеназа)позволяет дифференцировать истинный инфаркт миокарда и клинически сходные с ним приступы стенокардии.

**Тропонин I, миозин – маркёры повреждения миокарда.**

**Спасибо за внимание!**