

Функциональная биохимия тканей

- 1. Функциональная биохимия мышц.**
- 2. Функциональная биохимия печени**

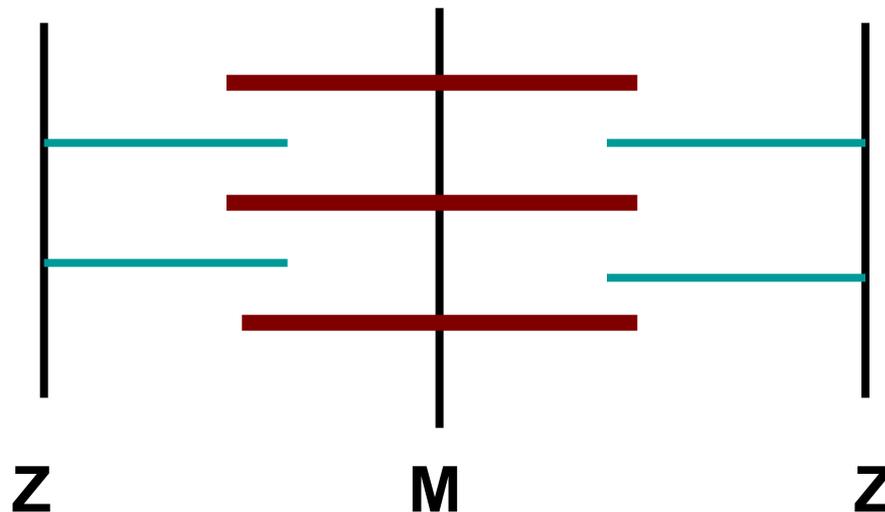
Строение мышц. Главные компоненты сократительных систем.

- Мышцы составляют около половины массы всего тела.
- Основная динамическая функция мышц- обеспечить подвижность путем сокращения и последующего расслабления. Мышечная клетка состоит из отдельных волокон. В клетке имеются миофибриллы – организованные пучки белков, расположенных вдоль клетки. Миофибриллы построены из филаментов – белковых нитей двух типов – толстых и тонких филаментов. Основным белком толстых филаментов является **МИОЗИН**, тонких – **АКТИН**.
- Функциональная единица миофибриллы – **саркомер**, участок миофибриллы между двумя **Z** пластинами.

Строение мышц. Главные компоненты сократительных систем.

Саркомер включает пучок **миозиновых нитей**, серединой прикрепленные к **М-пластине (М-линия)**, пучки **актиновых** нитей прикреплены к **Z-пластине**.

- Сокращение мышц есть результат укорочения каждого саркомера, путем **вдвигания актиновых нитей между миозиновыми в направлении М-линии**. Максимальное укорочение достигается тогда, когда Z-пластины приближаются вплотную к концам миозиновых нитей.



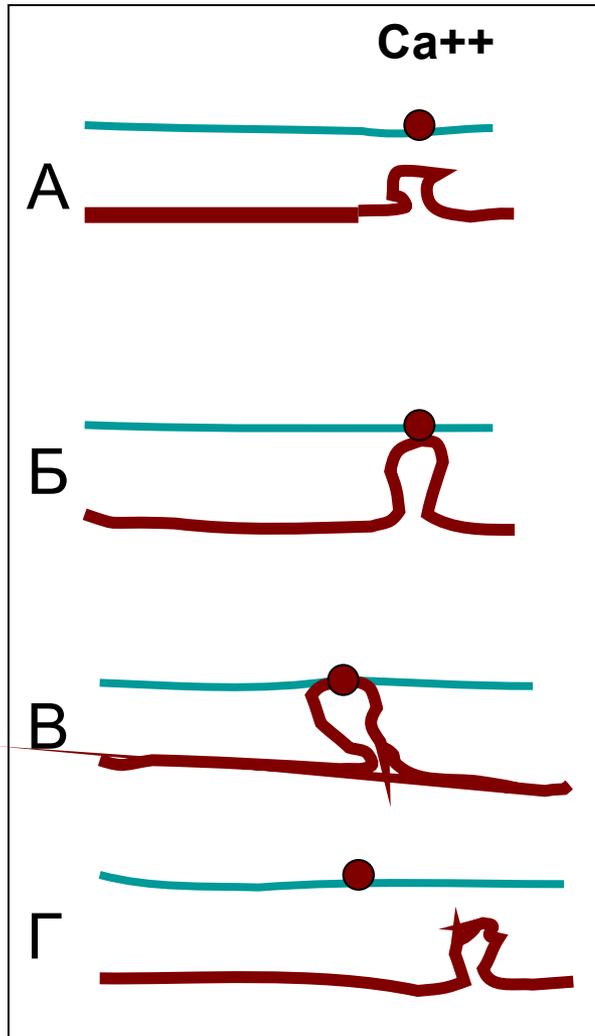
Механизм сокращения

- **Миозин** – белок миозиновых нитей содержит две идентичные цепи, скрученные между собой, **N –концы имеют глобулярную форму, образуя головки молекул.**
- **Эти головки имеют высокое сродство к АТФ и обладают каталитической активностью – катализируют расщепление АТФ.**



- **Актин в тонких филаментах связан с белком тропонином, который имеет Ca^{++} -связывающие центры. Актин - центры, связывания с миозином.**
- Сокращение мышцы вызывается потенциалом действия нервного волокна и происходит за счет **энергии АТФ.** **Потенциал действия вызывает поступление Ca^{++} из ретикулома в цитозоль клетки.**

Механизм мышечного сокращения



А. Ca^{++} связывается с тропонином актиновых нитей и открывается в актине центр связывания с миозином; Миозин связан с АТФ

Б. Сцепление актиновых и миозиновых нитей, при этом активируется АТФ-азный центр миозина, головка миозина катализирует гидролиз АТФ;

В. АДФ и P покидают головку миозина, это приводит к изменению конформации ее и она поворачивается к линии М, увлекая продвижение и актина. Происходит сокращение.

Г. К миозину присоединяется новая молекула АТФ и связь между нитями нарушается.

Сотни миозиновых молекул работают одновременно продвигая актиновый филомент

Мышечное сокращения. Условия.

- Сила сокращения зависит от количества миозиновых головок, включенных в работу, а значит, и **от количества молекул АТФ.**
- Покоящаяся мышца эластична. **Головка миозина связана с АТФ.**
- Сокращенная мышца неэластична, напряжена. Растяжению **препятствует связь между актином и миозином.**
- Ригидность возникает **при сильном снижении концентрации АТФ (условия гипоксии).** В этих условиях большое количество головок миозина остается **связанными** с актином, т.к. для выхода из этого состояния требуется **присоединение АТФ к миозину.**

Источники энергии (АТФ) для мышечного сокращения.

Мышца, работающая с максимальной активностью потребляет энергии в сотни раз больше, чем покоящаяся, а переход от состояния покоя к работе происходит за доли сек. В связи с этим для мышцы в отличие от других органов необходимы механизмы изменения скорости синтеза АТФ в очень широких пределах (исключение сердечной мышцы).

Общее содержание АТФ в мышцах хватит только на 1 сек работы.

1 этап генерации энергии:

В момент вработывания мышцы испытывают дефицит O_2 , а следовательно, ограничение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Источником АТФ в момент вработывания является **креатинфосфат**.

Это наиболее быстрый путь генерации энергии.

Содержание креатинфосфата в мышцах в 3-8 раза больше чем АТФ, такое кол-во обеспечивает работу в течение 3-5 сек.

Источники энергии для мышечного сокращения

Креатинфосфат образуется из **креатина** и **АТФ**. Креатин - трипептид синтезируется в печени из **глицина, аргинина и метионина**.

Креатин \sim P + АДФ \leftrightarrow креатин + **АТФ**

Реакцию катализирует **креатинкиназа**

Креатинфосфат, неиспользованный, неферментативно превращается в **креатинин**

2 этап генерации энергии: включается другой механизм:

Аденилаткиназная реакция: АДФ+АДФ \rightarrow **АТФ+АМФ**

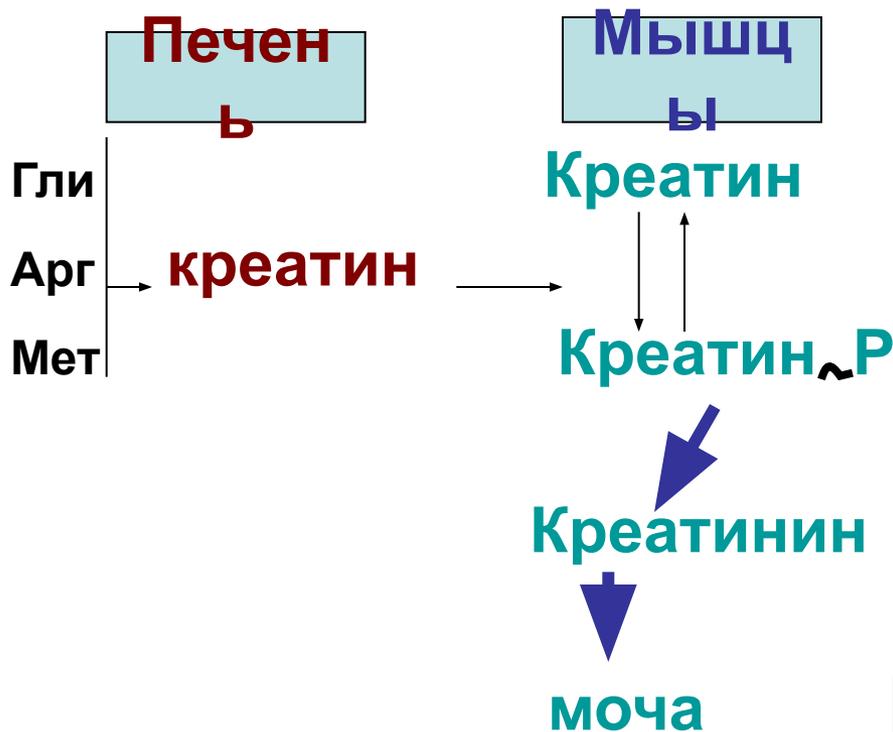
3 этап генерации энергии: ускоряется мобилизация гликогена, ускоряется анаэробный гликолиз, а АМФ является активатором фосфофруктокиназы гликолиза. **Субстратное фосфорилирование.**

4 этап: аэробное окисление углеводов, при длительной работе жиры. **Окислительное фосфорилирование.**

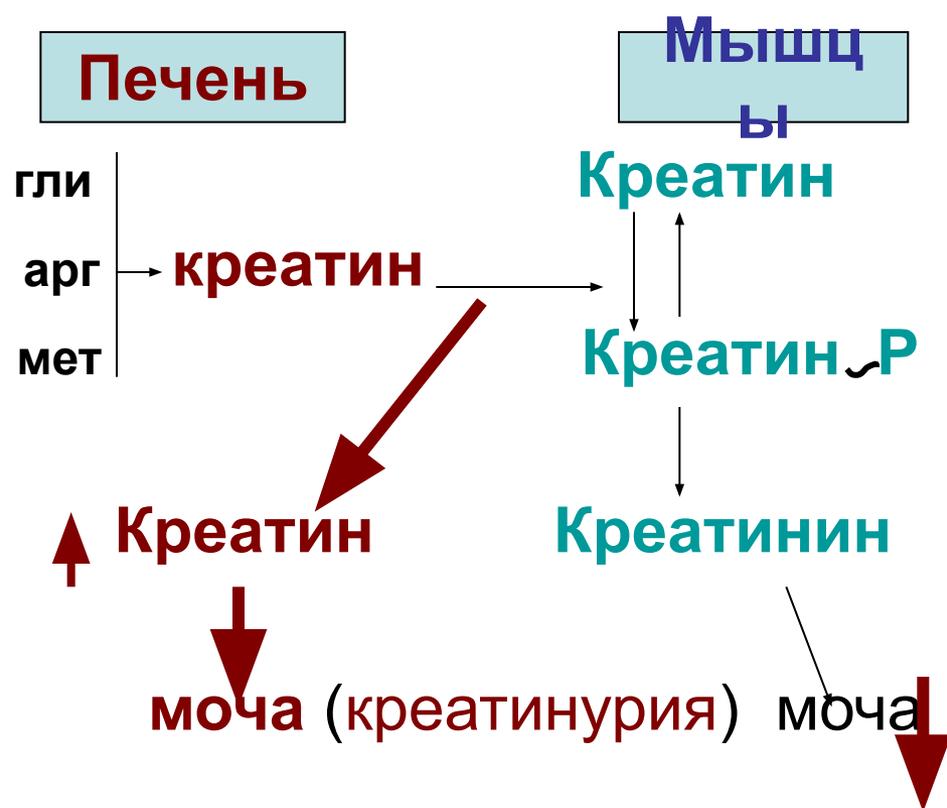
Сердечная мышца –аэробна. ВЖК (70%).углеводы,ПК

Креатин, креатинин. Диагностическое значение.

норма



дистрофия мышц



Суточное выделение креатинина -
величина постоянная - прямо
пропорциональная массе.

Креатина в моче нет

Креатин не фосфорилируется в мышцах,
уровень в крови повышается. Креатинин в
почках не реабсорбируется, поэтому его
кол-во в моче отражает величину
 клубочковой фильтрации.

Функциональная биохимия печени

- Печень занимает центральное место в обмене веществ, что определяется своеобразием топографии и кровоснабжением
- Печень – **орган – «альтруист»**. С одной стороны, в печени синтезируются необходимые вещества для других органов - белки, фосфолипиды, карнитин, креатин, кетоновые тела, холестерин, глюкоза. С другой стороны, обеспечивает защиту органов от образующихся в них токсических веществ, чужеродных соединений и микроорганизмов.

Печень выполняет следующие **биохимические функции**:

1. **метаболическую и гомеостатическую;**
2. **желчеобразовательную и экскреторную**
3. **депонирующую (депо жирорастворимых витаминов);**
4. **обезвреживающую - детоксицирующую**

Метаболическая и гомеостатическая функция

- Выполнение этой функции обусловлено участием печени в обмене углеводов, липидов, белков, пигментном обмене, гемостазе.
- *Печень обеспечивает синтез и поступление в кровь необходимых соединений, их трансформацию, обезвреживание, выведение, обеспечивая гомеостаз.*
- *Роль печени в углеводном обмене:*
- В печени глюкоза метаболизируется по всем путям- синтез и мобилизация гликогена, ПФП, глюконеогенез.
- Роль печени в углеводном обмене заключается в первую очередь в обеспечении **нормогликемии**, за счет органоспецифического фермента – **глюкозо-6-фосфатазы**.

Роль печени в липидном обмене

Печень участвует во всех этапах обмена липидов, включая переваривание и всасывание гидрофобных продуктов переваривания (желчь-секрет печени).

В абсорбтивный период в печени ускоряется синтез ВЖК, которые используются для синтеза ТАГ и ФЛ. ФЛ, синтезируемые в печени (и на экспорт) необходимы всем тканям, в первую очередь, для построения мембран.

В период голодания – бета-окисление; для окисления необходим карнитин, который синтезируется в печени.

В период голодания в печени образуются кетоновые тела, используемые в качестве источника внепеченочными тканями.

Синтез холестерина, и его перераспределение между органами за счет образования транспортных форм – ЛНОНП и ЛПВП. Образование из холестерина желчных кислот.

Роль печени в белковом обмене.

Около половины белков организма синтезируется в печени как для собственных нужд, так и секретируемые:

- Белки плазмы крови- глобулины и все альбумины;
- Факторы свертывания – фибриноген и витамин К-зависимые, факторы системы фибринолиза;
- группа транспортных белков –церуллоплазмин(Cu^{++}) гаптоглобин, трасферрин, депо железа –ферритин;
- апобелки ЛП;
- белки острой фазы – «С»-реактивный, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин(при воспалении ▲)
- -креатин.
- синтез заменимых аминокислот;
- *небелковые азотистые соединения – азотистые основания, порфирины, мочевины, мочевины, мочевая кислота*
- В связи с этим активен обмен аминокислот, активны ферменты трансаминирования – АЛТ и АСТ, дезаминирования – глутаматдегидрогеназа.

Нарушение белоксинтезирующей функции проявляется изменением соотношения белков – диспротеинемией.

Участие печени в пигментном обмене – в образовании глюкуронидов и их экскреции.

Желчеобразовательная и экскреторная функция.

- В печени образуются желчные кислоты из холестерина под действием фермента 7α -холестеролгидроксилазы. Активность фермента **снижается желчными кислотами**. За сутки около 600мг, здесь же первичные кислоты – холевые и дезоксихолевые конъюгируют с таурином и гликоколом, образуя тауро- гликохолевые кислоты. Выведение желчных кислот основной путь выведения холестерина
- **Экскреторная функция** связана со строением печени. У каждого гепатоцита одна сторона обращена к желчному протоку, другая к кровеносному капилляру.
- Из печени различные вещества эндо- и экзо- происхождения **экскретируются с желчью через кишечник , или через кровь почками**. Нарушение этой функции сказывается на обмене липидов, накоплении в организме токсичных продуктов.

Обезвреживающая функция печени.

В организме в процессе жизнедеятельности образуются **токсичные метаболиты** как собственных соединений, так и чужеродных - ксенобиотиков. Эти соединения могут быть гидрофильными и гидрофобными.

Примером обезвреживания токсичных продуктов является синтез мочевины.

Гидрофобные, способны депонироваться в клетках и неблагоприятно влиять на структуру и метаболизм в клетке, их необходимо инактивировать.

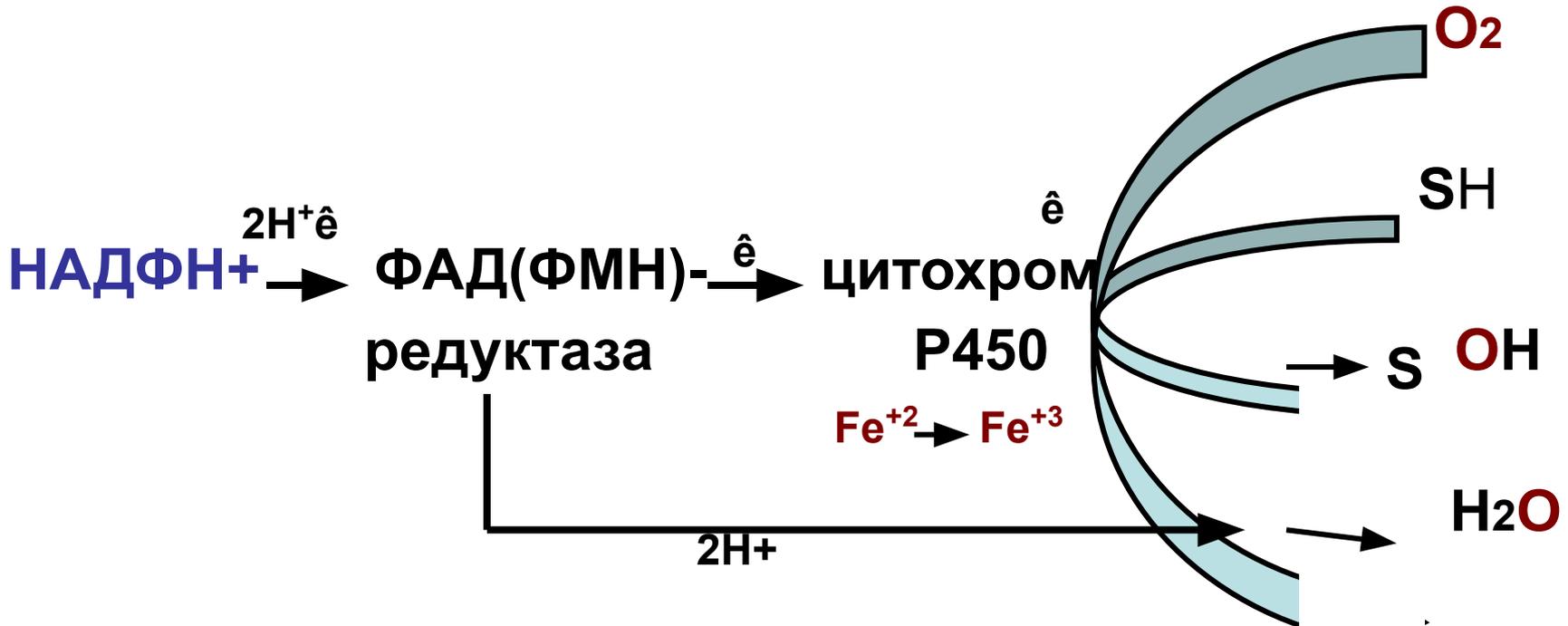
Печень –уникальный орган, в котором имеются механизмы обезвреживания (инактивации, детоксикации) таких соединений. Механизм инактивации таких соединений построен по общей схеме.

Инактивация может состоять из двух этапов: модификации и конъюгации.

Этап химической модификации

- Этап химической модификации обеспечивает повышение гидрофильности вещества и обязателен для всех гидрофобных соединений.
- Повышение гидрофильности обеспечивается многочисленными реакциями – гидроксигликозилирования, окисления, восстановления, гидролиза. В большинстве случаев этап начинается с реакции гидроксигликозилирования ферментами мембран гладкого ретикулома клеток – монооксигеназами. Процесс называется микросомальным окислением. Монооксигеназы представлены в виде электронтранспортной цепи, центральным ферментом – гемпротеидом- цитохром Р450 имеет два центра связывания - с окисляемым веществом и O_2 . и обладает широкой субстратной специфичностью. Источником водорода является НАДФН ПФП

Микросомальное окисление



Существует около 1000 изоформ цитохрома с различной специфичностью

Цитохром P450 один атом кислорода включает в субстрат (гидроксилирует), другой восстанавливает в воду.

Появление у субстрата гидрофильных свойств обуславливает возможность 2 этапа инактивации

Этап конъюгации

Конъюгация с гидрофильными молекулами:

УДФ-глюкуроновая кислота,
фосфоаденозинфосфосульфат (ФАФС) и др.

Примеры: образование глюкуронида билирубина,
обезвреживание продуктов гниения белков ЖКТ.

Реакции катализируются трансферазами.

Конъюгация снижает реакционную способность веществ - их токсичность, повышает гидрофильность, а значит, выведение из организма.

Не все вещества проходят два эта инактивации. Это зависит от строения (от степени гидрофильности токсичного вещества).

Индикаторы нарушений функций печени

- При различных заболеваниях печени нарушаются ее функции все или некоторые. Индикаторами этих нарушений служат изменения содержания в крови соединений или активность ферментов поступающих из печени.
- Существует ряд тестов, называемых **функциональными печеночными пробами**:
- Определение активности ферментов **АЛТ, АСТ** (коэффициент де Ритисса), **Соотношение фракций белков – на выявление диспротеинемии – осадочные пробы тимоловая, Вельтмана; Определение содержания фибриногена; протромбина**
- Определение **билирубина и его видов;**
- Определение **содержания мочевины;**
- Определение **холестерина и соотношение ЛП**
- Определение активности ферментов **гамма-глутамилтранспептидазы; щелочной фосфатазы (холестаза);**