

**ОБМЕН АММИАКА.
ОБМЕН МЕТИОНИНА**



ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ АММИАКА В ОРГАНИЗМЕ

Аммиак непрерывно образуется во всех органах и тканях организма. Наиболее активными его продуцентами в кровь являются органы с высоким обменом аминокислот и биогенных аминов – **нервная ткань, печень, кишечник, мышцы.**



Основными источниками аммиака являются следующие реакции:

- **неокислительное дезаминирование** некоторых аминокислот (серина, треонина, гистидина) – в печени,
- **окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты** во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках,
- **дезаминирование амидов** глутаминовой и аспарагиновой кислот – в печени и почках,
- **катаболизм биогенных аминов** – во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани,
- **жизнедеятельность бактерий** толстого кишечника,
- **распад пуриновых и пиримидиновых оснований** – во всех тканях.



ОСНОВНЫЕ ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ И ВЫВЕДЕНИЯ NH₃



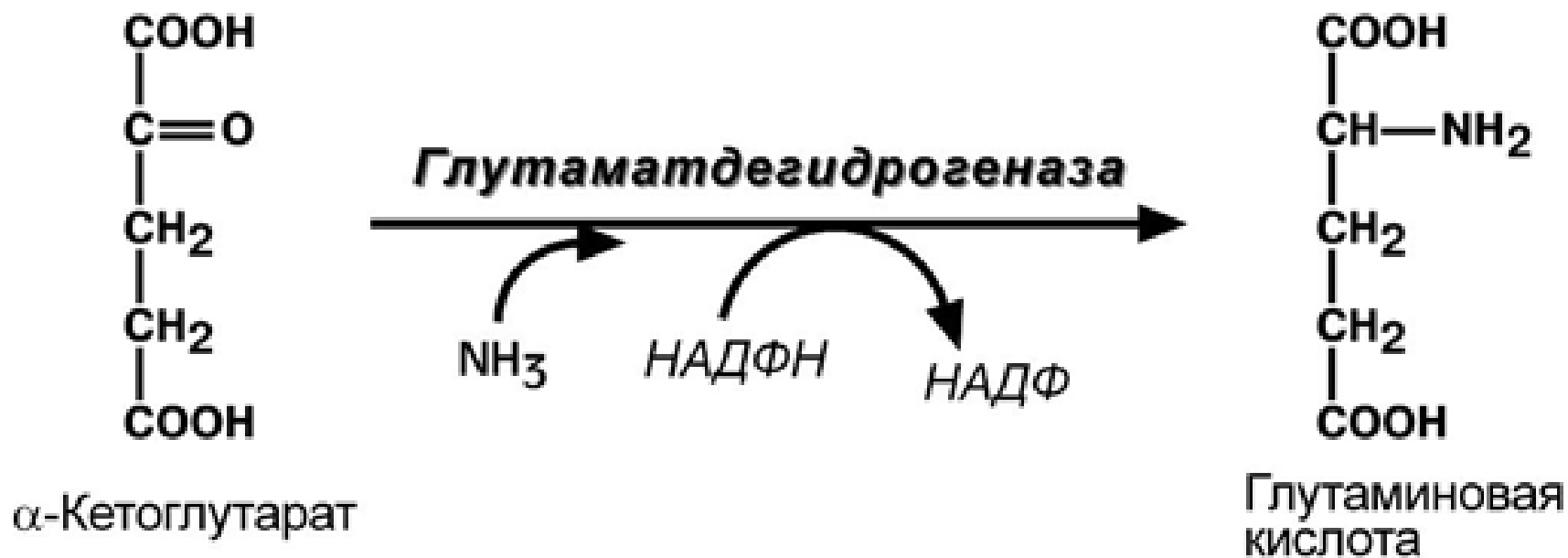
С В Я З Ы В А Н И Е А М М И А К А

В тканях существуют несколько реакций обезвреживания аммиака – синтез глутаминовой кислоты и глутамина, синтез аспарагина, синтез карбамоилфосфата:

- синтез **глутаминовой кислоты (восстановительное аминирование)** – реакция по сути обратна реакции окислительного дезаминирования, однако в качестве кофермента используется НАДФН.

Происходит практически **во всех тканях, кроме мышечной, но имеет небольшое значение**, т.к. для глутаматдегидрогеназы предпочтительным субстратом является глутаминовая кислота и равновесие реакции сдвинуто в сторону α -кетоглутарата.

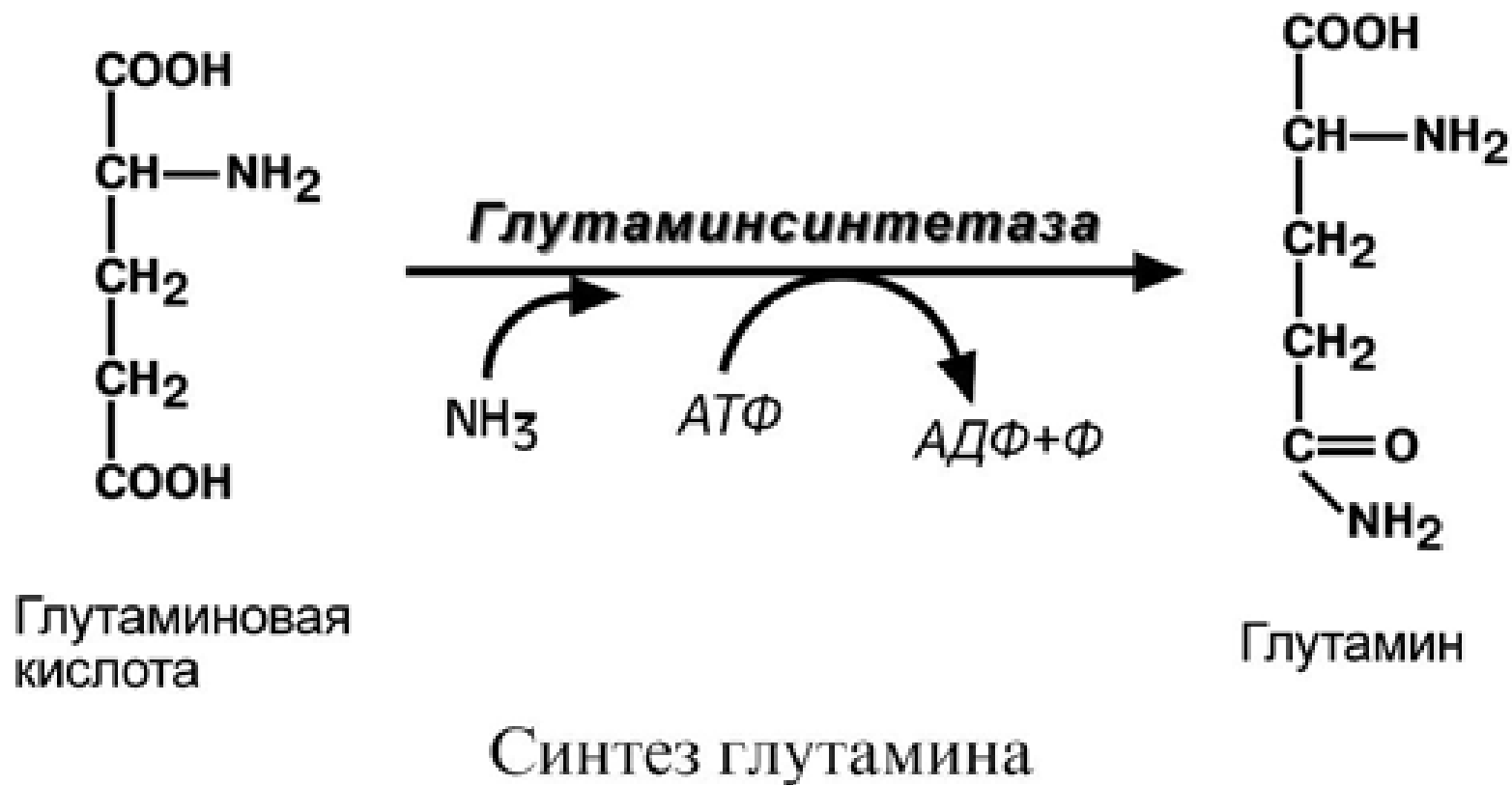




Реакция восстановительного аминирования



- синтез глутамина – главный способ уборки аммиака. Наиболее активно происходит в нервной и мышечной тканях, в почках, сетчатке глаза, печени. Реакция протекает в митохондриях,

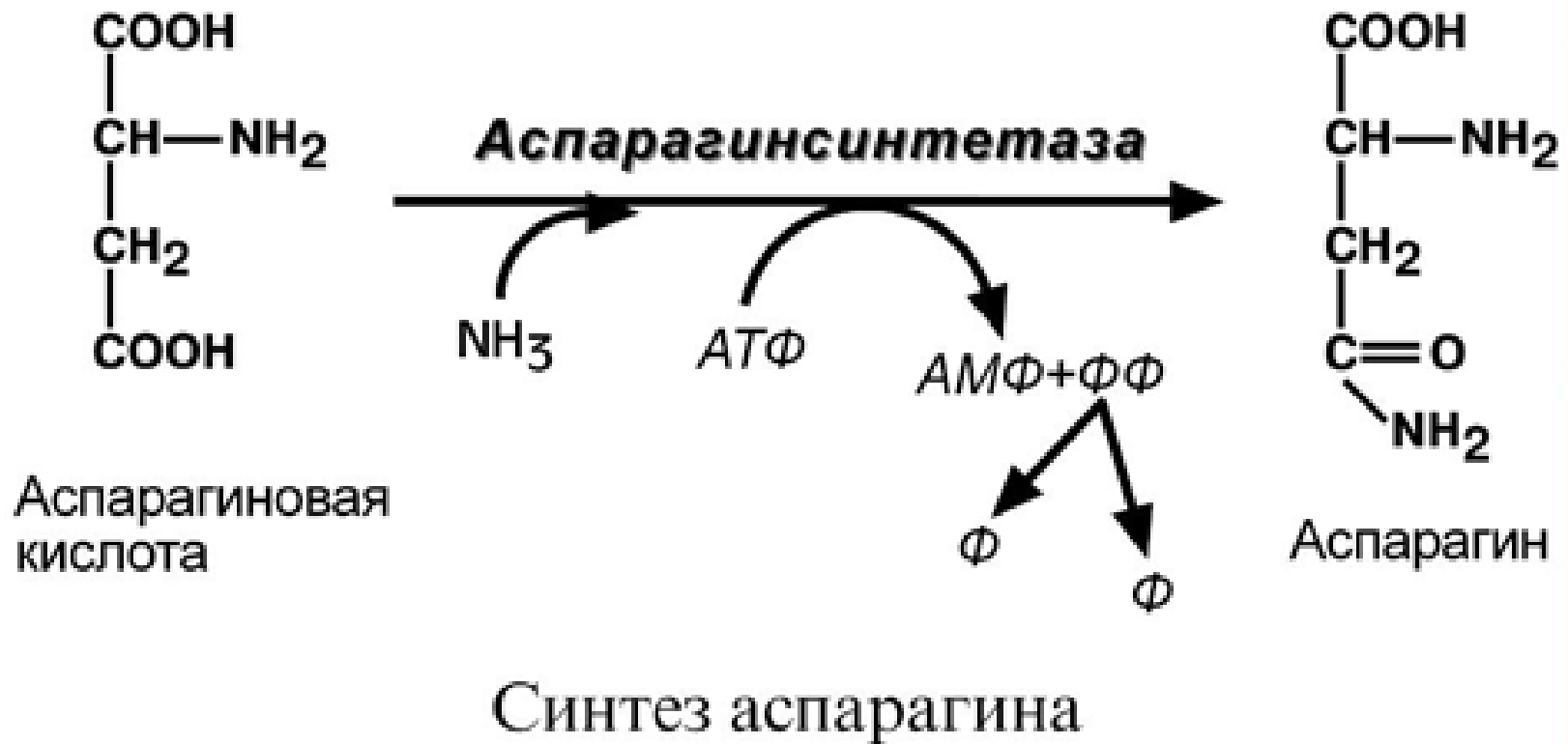


Образование большого количества глутамина при обезвреживании аммиака обеспечивает высокие концентрации этого вещества в крови (0,5-0,7 ммоль/л). Так как глутамин проникает через клеточные мембраны путем облегченной диффузии, то он легко попадает **не только в гепатоциты, но и в другие клетки, где есть потребность в аминоклуппах.**

Азот, переносимый глутамином, используется клетками для синтеза пуринового и пиримидинового колец, гуанозинмонофосфата (ГМФ), аспарагина, глюкозамино-6-фосфата (предшественник всех остальных аминосакхаров).



- синтез аспарагина – является второстепенным способом связывания аммиака, энергетически невыгоден, т.к. при этом тратятся 2 макроэнергетические связи.



**- синтез карбамоилфосфата в митохондриях
печени – реакция является первой в процессе
синтеза мочевины**



Т Р А Н С П О Р Т А М М И А К А

Транспортными формами аммиака из тканей в печень являются **глутамин, аланин**, в меньшей степени **аспарагин и глутамат**, некоторое количество аммиака находится в крови в **свободном виде**. Глутамин и аланин являются наиболее представленными, их доля среди всех аминокислот крови составляет до 50%. Большая часть глутамина поступает от мышц и нервной ткани, аланин переносит аммиак от мышц и стенки кишечника.

Целевыми органами для транспорта аммиака являются печень, почки и кишечник.

- **в печени:** а) аспарагин и глутамин дезаминируются соответственно аспарагиназой и глутаминазой, образующийся аммиак используется для синтеза мочевины,

б) аланин вступает в реакции трансаминирования с α -кетоглутаратом,

в) глутаминовая кислота подвергается окислительному дезаминированию,

-в **кишечнике** часть глутамина дезаминируется глутаминазой. После этого образованный аммиак выделяется в просвет кишечника (не более 5%) или в кровь воротной вены, а глутамат вступает в трансаминирование с пируватом, в результате чего амино-азот переходит на аланин и с ним поступает в печень,

- в **почках** идет образование аммонийных солей с использованием глутамата, глутамина и аспарагина.

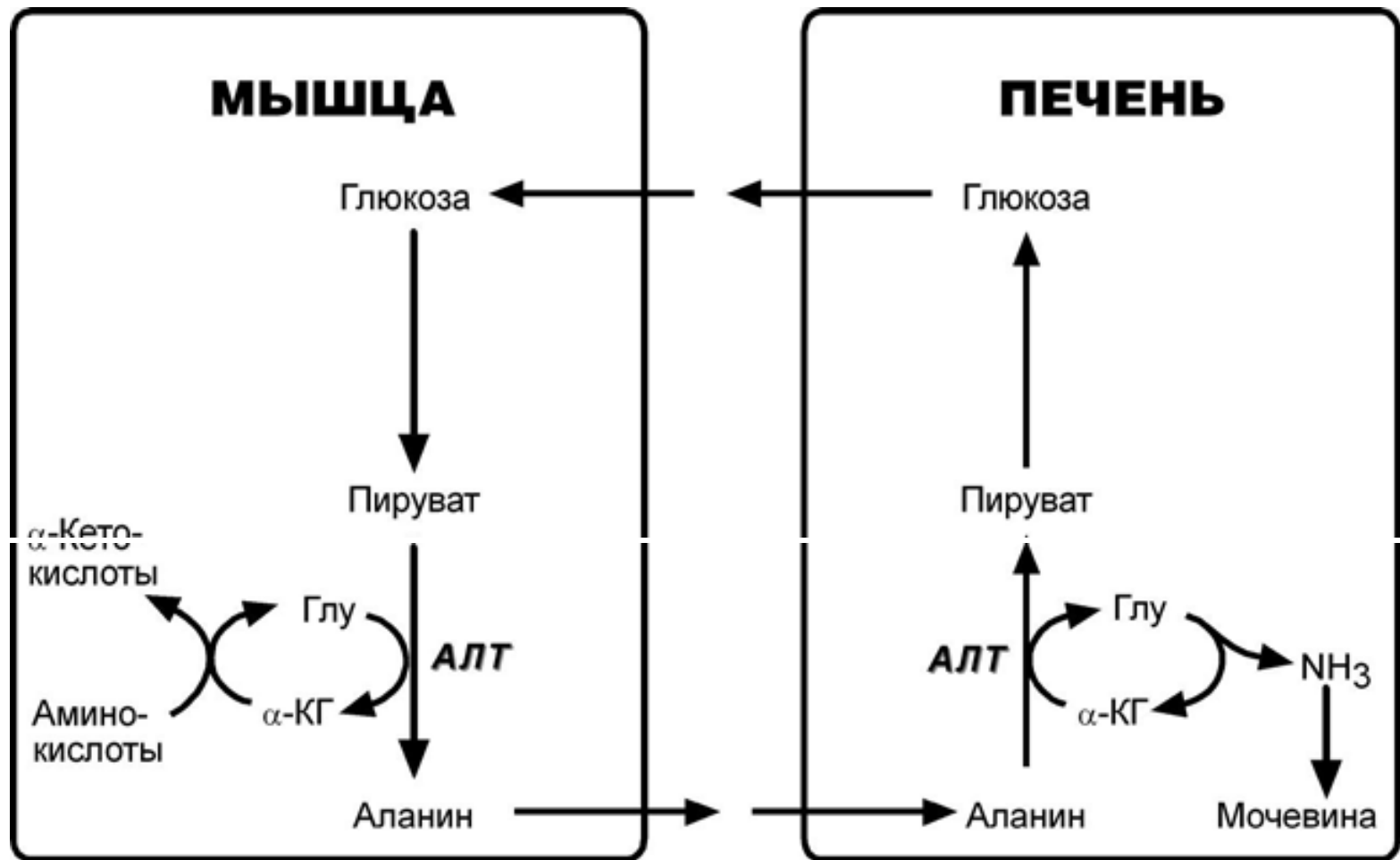


ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ

В мышцах основным акцептором лишнего аминного азота является пируват.

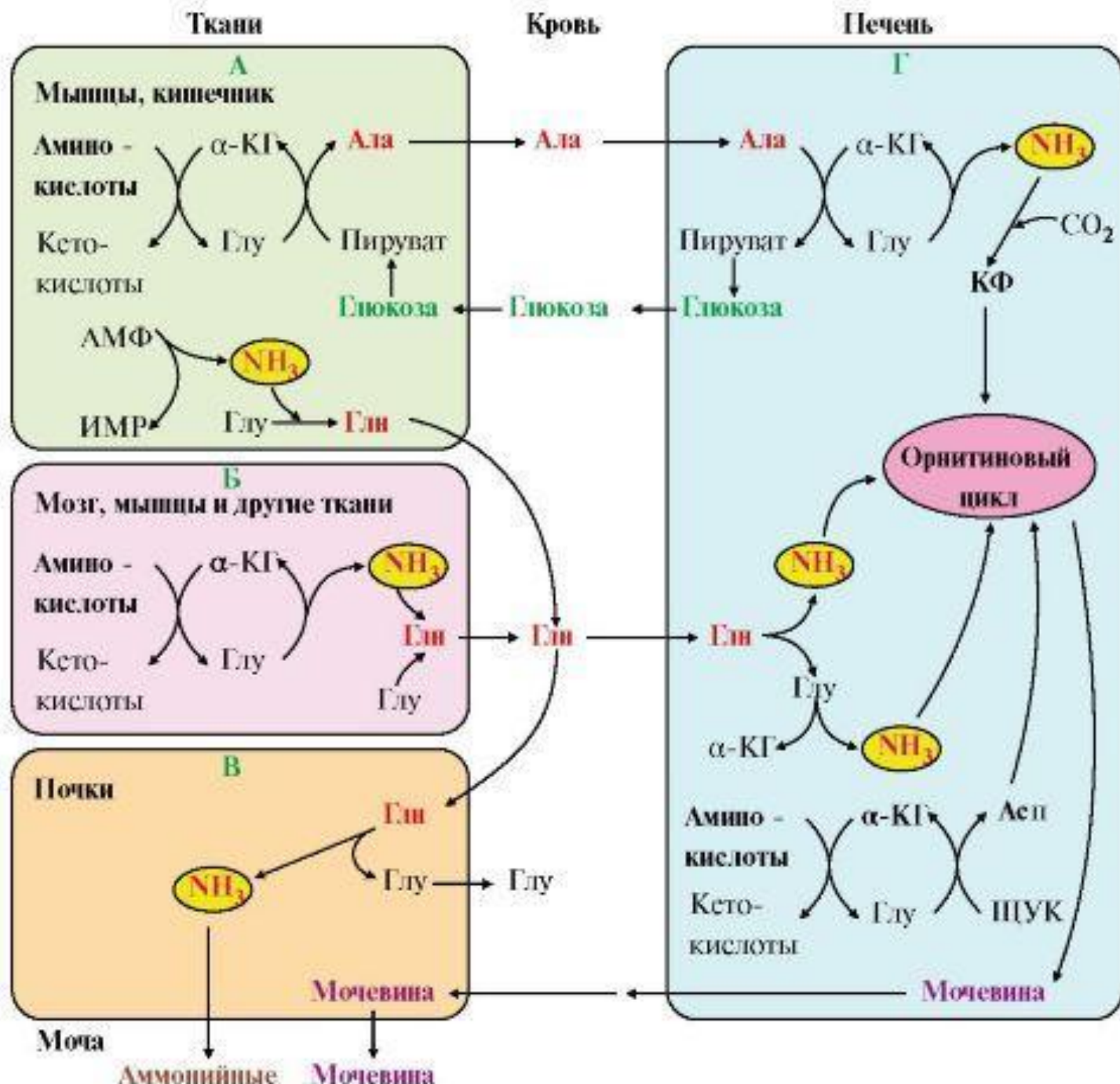
При катаболизме белков в мышцах происходят реакции трансаминирования аминокислот, образуется глутамат, который далее передает аминноазот на пируват и образуется аланин. Из мышц с кровью аланин переносится в печень, где в обратной реакции передает свою аминогруппу на глутамат. Образующийся пируват используется как субстрат в реакциях синтеза глюкозы, а глутаминовая кислота дезаминируется и аммиак используется в синтезе мочевины.





Глюкозо-аланиновый цикл
(дополнительно показаны источники
аминоазота в мышце и его судьба в печени)





УДАЛЕНИЕ АММИАКА ИЗ ОРГАНИЗМА

Практически весь аммиак удаляется из организма через почки в виде **мочевины**, которая синтезируется в печени, и в виде образующихся в эпителии канальцев почек **аммонийных солей**.

В клетки аммиак попадает в составе глутамина и аспарагина, глутаминовой кислоты, аланина и в свободном виде. Кроме этого, при метаболизме он образуется в большом количестве и в самих гепатоцитах.



СИНТЕЗ МОЧЕВИНЫ

В печени весь улавляемый аммиак используется для синтеза мочевины. **Увеличение синтеза мочевины наблюдается при распаде тканевых белков и азотистых соединений (голодание, воспалительные процессы, сахарный диабет) или при избыточном белковом питании.**

У младенцев синтез мочевины может быть **снижен по двум причинам: незрелость печени и активный синтез белков и нуклеиновых кислот при росте организма.**

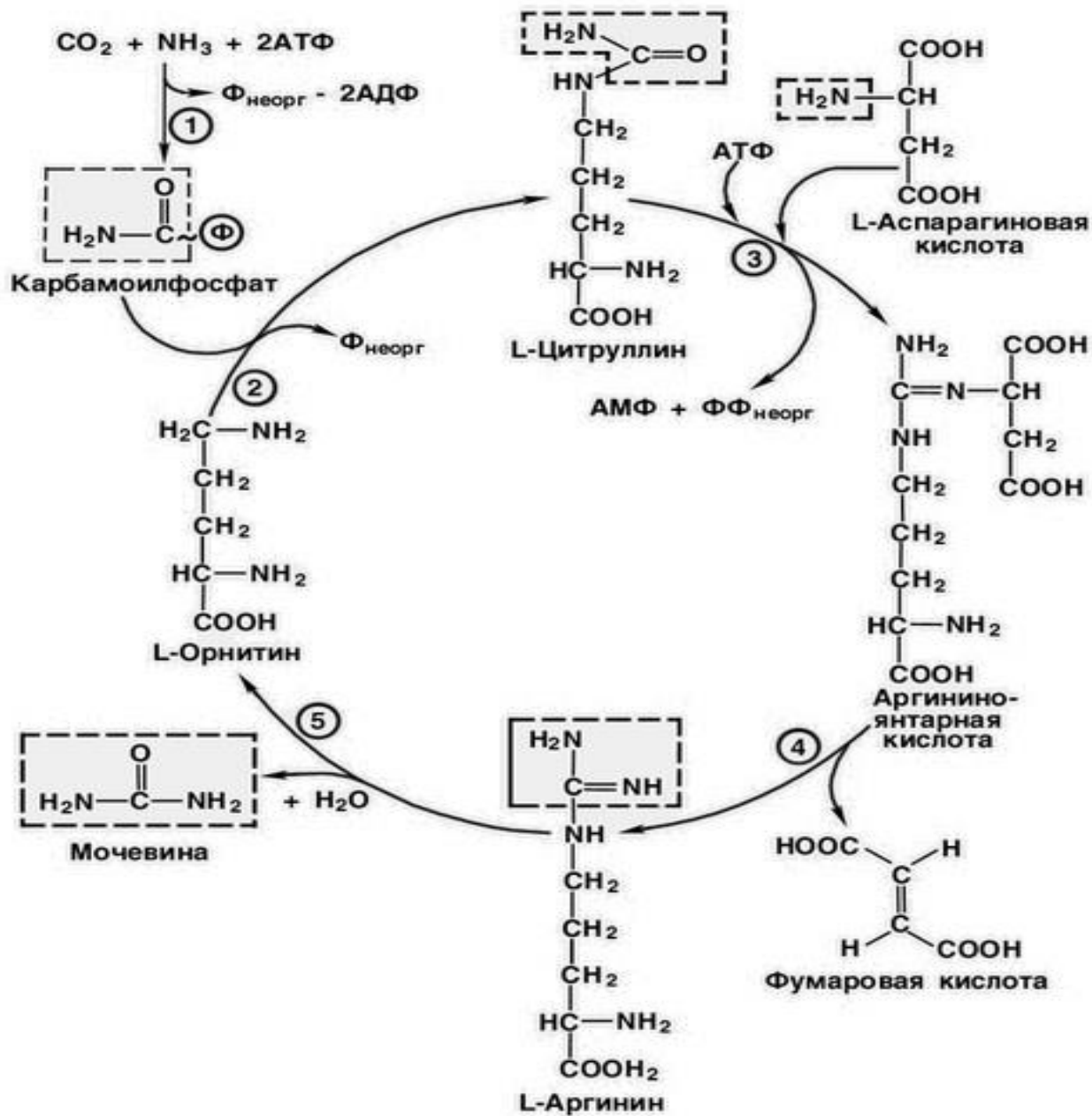
Реакции синтеза мочевины являются циклическим процессом и получили название **орнитиновый цикл.**

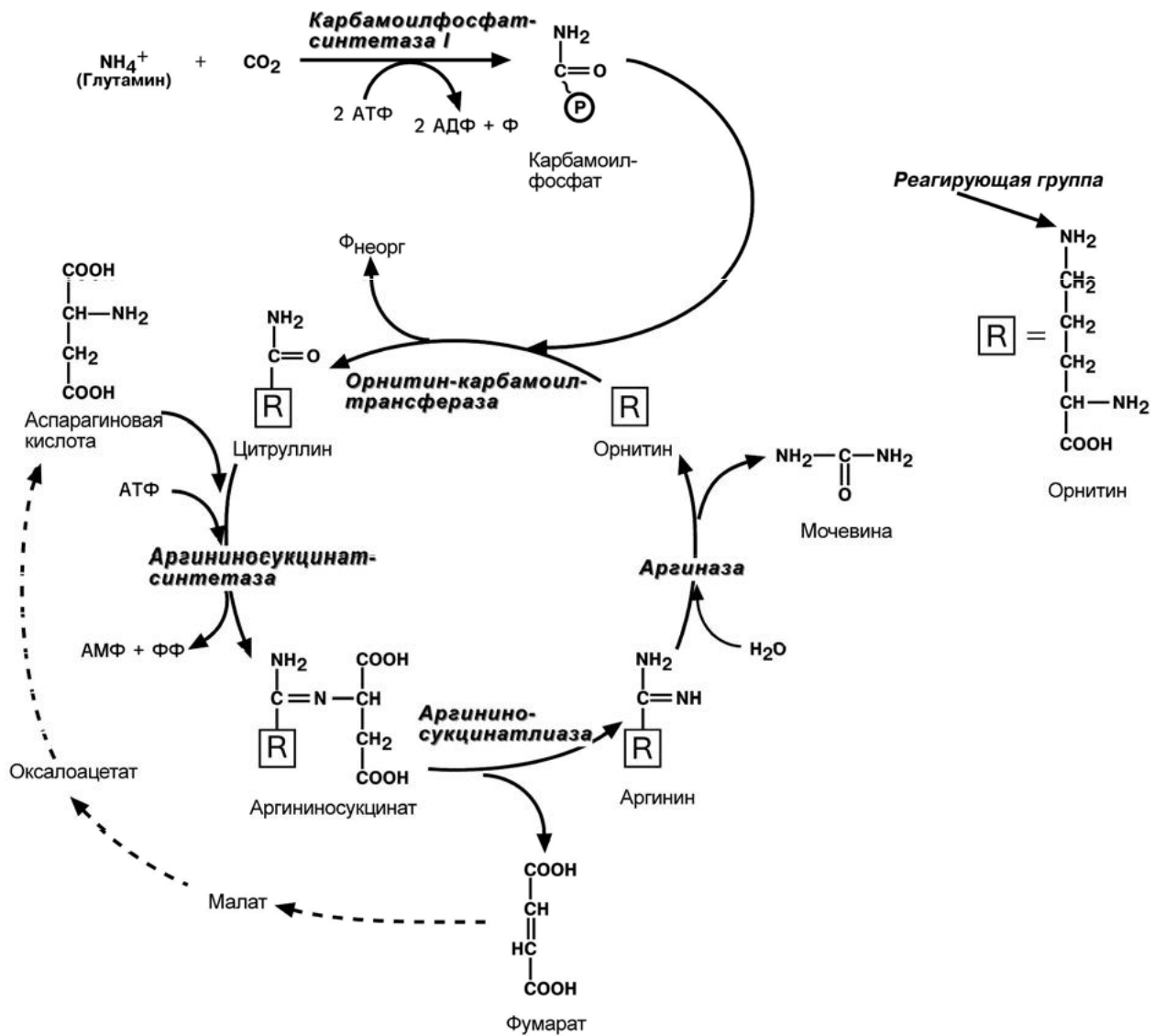


Синтез мочевины начинается в митохондриях (первая и вторая реакции), оставшиеся три реакции идут в цитозоле. Для переноса цитруллина и орнитина через митохондриальную мембрану существуют специальные переносчики. В образовании одной молекулы мочевины участвует 1 молекула NH_4^+ , 1 молекула CO_2 , аминогруппа 1 молекулы аспарагиновой кислоты, затрачивается 4 макроэргических связи трех молекул АТФ.

При хронической почечной недостаточности, когда продукты азотистого обмена не выводятся из организма, токсичное действие на организм оказывает не безвредная мочевина, а совокупность более чем 200 других веществ.







Реакции синтеза мочевины



СИНТЕЗ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ

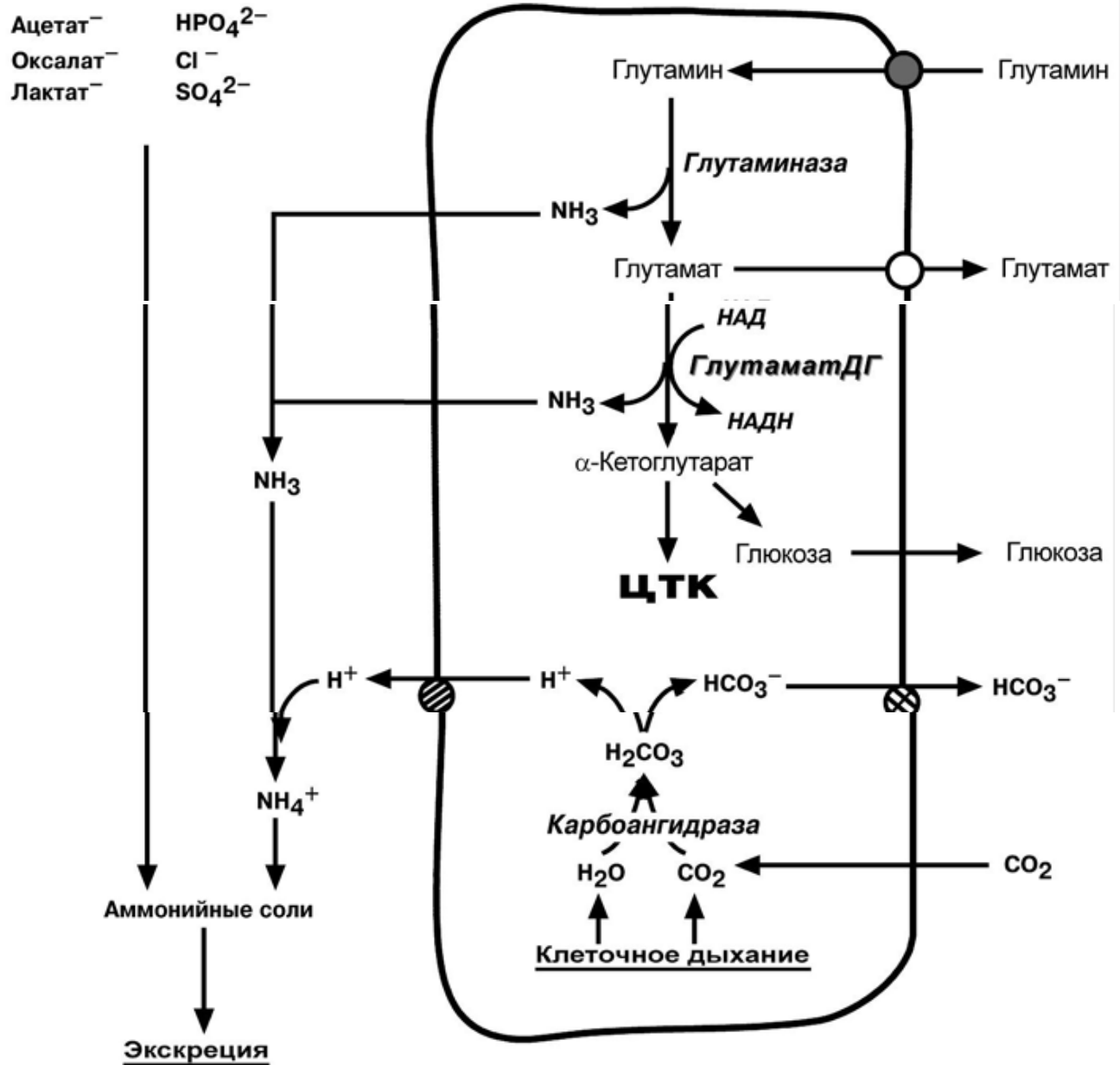
Непосредственный синтез аммонийных солей или аммониегенез происходит в просвете канальцев почек из секретируемых сюда аммиака и ионов водорода и фильтрующихся органических и неорганических анионов первичной мочи. Около 10% всего аммиака выводится почками в виде аммонийных солей.

Часть глутамина крови, не задержавшаяся в печени, достигает почек. В клетках почечных канальцев, в основном в дистальных канальцах, имеется фермент глутаминаза, гидролизующая амидную группу с образованием глутамата. Глутамат, в свою очередь, дезаминируется глутаматдегидрогеназой. Выделяемый аммиак диффундирует в просвет канальца, где соединяется с ионом H^+ , образуя ионы аммония NH_4^+ . Они связываются с неорганическими (фосфаты, хлориды, сульфаты) или с органическими анионами (уксусной, щавелевой, молочной кислот).

Просвет канальца

Эпителиоцит

Плазма крови



Синтез аммонийных солей

ГИПЕРАММОНИЕМИИ

Аммиак является токсичным соединением, находящимся в крови в относительно небольших концентрациях (11,0-32,0 мкмоль/л). Симптомы аммиачного отравления проявляются при превышении этих пределов всего в 2-3 раза. Предельно допустимый уровень аммиака в крови 60 мкмоль/л. При повышении концентрации аммиака (**гипераммониемия**) до предельных величин может наступить кома и смерть. При **хронической гипераммониемии развивается умственная отсталость.**

Выделяют **наследственные и приобретенные (вторичные) формы гипераммониемий.**



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Наследственные формы гипераммониемии вызваны генетическим дефектом любого из пяти ферментов синтеза мочевины. Соответственно ферменту заболевание делится на пять типов. Первичными признаками гипераммониемий являются сонливость, отказ от пищи, рвота, беспокойство, судороги, нарушение координации движений, тахипноэ, дыхательный алкалоз. Могут развиваться печеночная недостаточность, легочные и внутричерепные кровоизлияния. Наиболее частой является гипераммониемия типа II, связанная с недостатком орнитин-карбамоилтрансферазы. Заболевание рецессивно, сцеплено с X-хромосомой. У матери также наблюдается гипераммониемия и отвращение к белковым продуктам. При полном дефекте фермента наследственные гипераммониемии имеют раннее начало (в период до 48 часов после рождения).

Лабораторным критерием заболевания является накопление глутамина (в 20 и более раз) и аммиака в крови, ликворе и моче. **Принцип лечения** гипераммониемий сводится к ограничению белка в диете, уже это позволяет предотвратить многие нарушения мозговой деятельности.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ

Приобретенная гипераммониемия развивается вследствие **заболеваний печени и вирусных инфекций**. В тяжелых случаях она проявляется как тошнота, рвота, судороги, нечленораздельная речь, затуманивание зрения, тремор, нарушение координации движений.



ГИПОТЕЗЫ ТОКСИЧНОСТИ АММИАКА

Токсичность аммиака обусловлена:

1. При синтезе глутамата происходит отток α -кетоглутарата из ЦТК, при этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток.
2. Ионы аммония NH_4^+ вызывают защелачивание плазмы крови. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Бора), гемоглобин не отдает кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток.
3. Накопление свободного иона NH_4^+ в цитозоле конкурентно влияет на работу внутриклеточных ферментов и он конкурирует с ионными каналами для Na^+ и K^+ .



4. Глутамин, являясь осмотически активным веществом, приводит к задержке воды в клетках и их набуханию, что вызывает отек тканей. В случае нервной ткани это может вызвать отек мозга, кому и смерть.

5. Использование α -кетоглутарата и глутамата для нейтрализации аммиака вызывает снижение синтеза ГАМК, тормозного медиатора нервной системы.



НЕПРЯМОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В МЫШЦЕ

В мышечных клетках при интенсивной работе, когда идет распад мышечных белков, активируется **альтернативный способ дезаминирования аминокислот.**

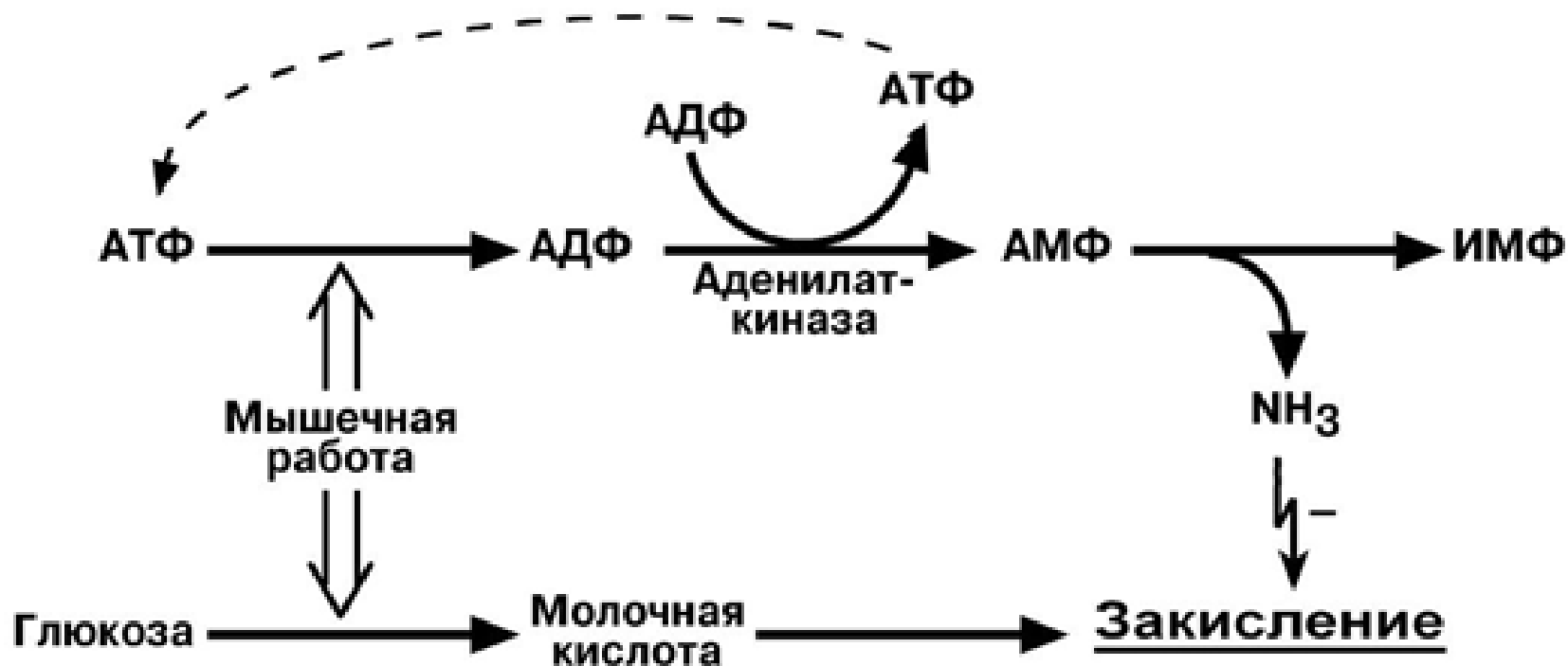
Образовавшийся при трансаминировании глутамат при участии АСТ реагирует с оксалоацетатом и образуется аспарагиновая кислота. Аспартат далее передает свою аминогруппу на **ИМФ (инозинмонофосфат)** с образованием **АМФ**, который в свою очередь подвергается дезаминированию с образованием свободного аммиака. Процесс носит защитный характер, т.к. при работе выделяется молочная кислота и аммиак, связывая ионы H^+ , предотвращает закисление цитозоля миоцитов.





Непрямое дезаминирование аминокислот в мышечной ткани

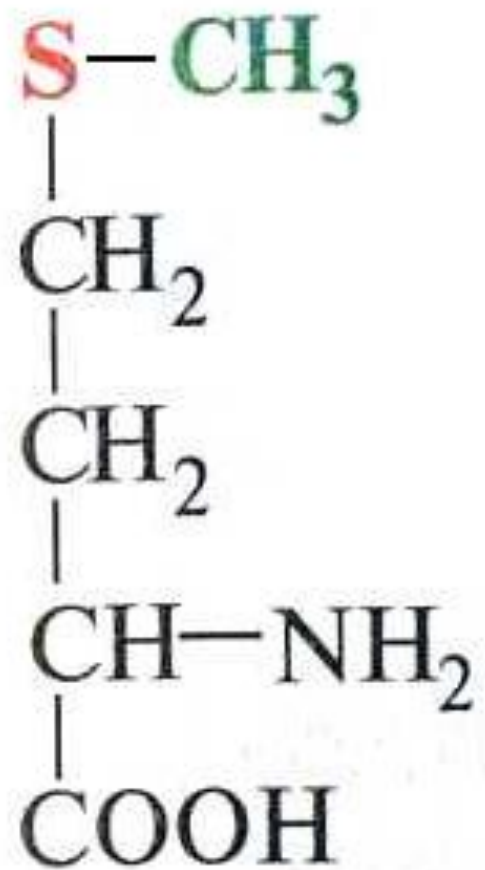




Роль аммиака при мышечной работе



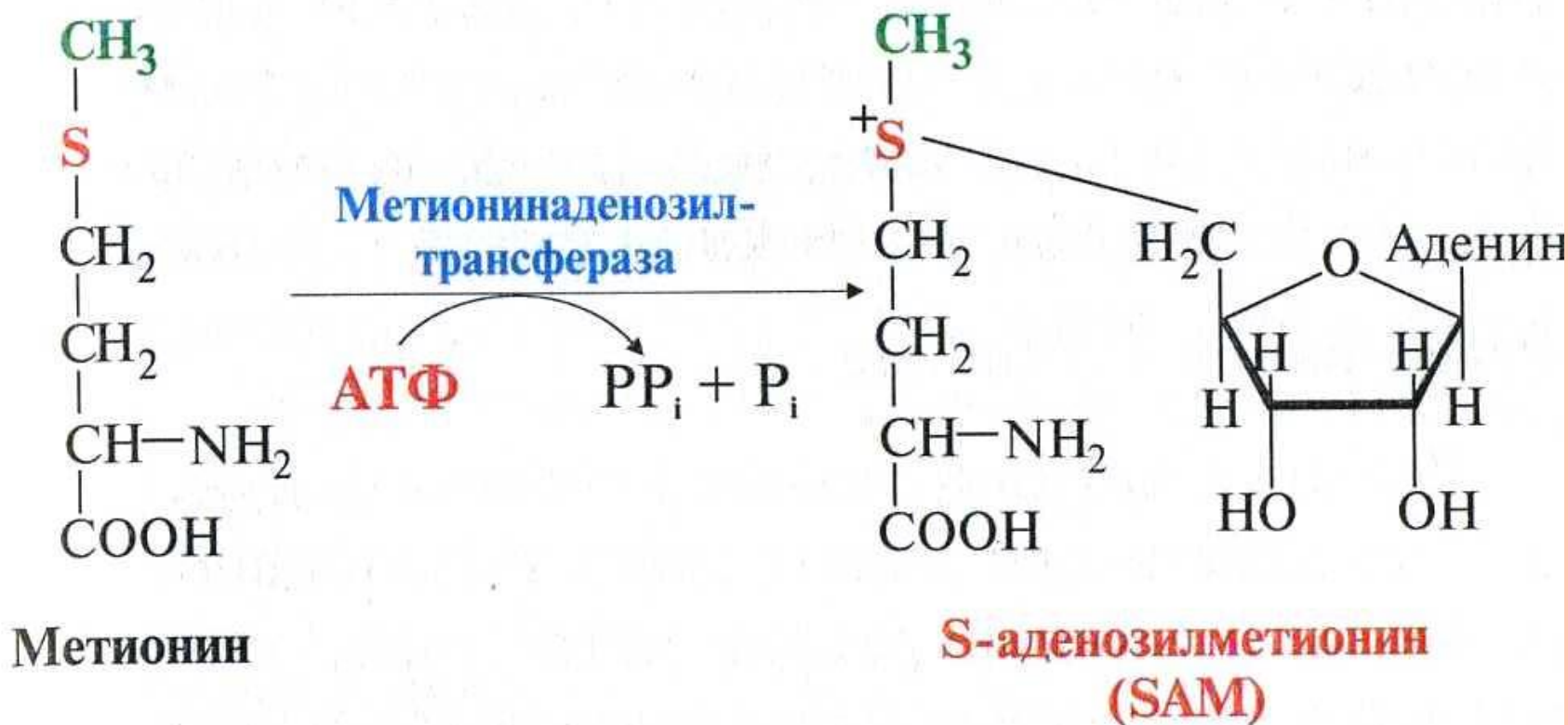
МЕТИОНИН



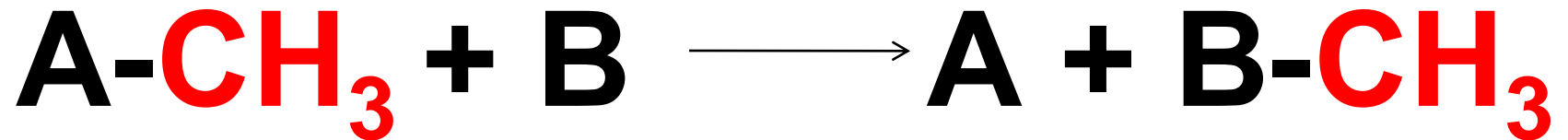
ОБМЕН МЕТИОНИНА



S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН (SAM)



ТРАНСМЕТИЛИРОВАНИЕ – РЕАКЦИИ ПЕРЕНОСА МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ ОТ ДОНОРА К АКЦЕПТОРУ



донор
метильной
группы

акцептор
метильной
группы

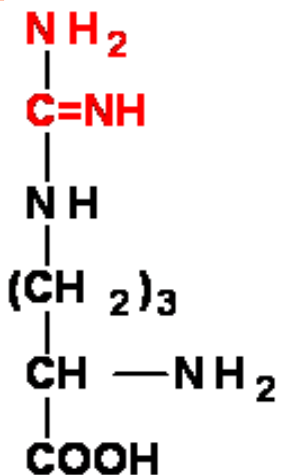
ферменты – трансметилазы,
кофермент – ТГФК (витамин B₉)



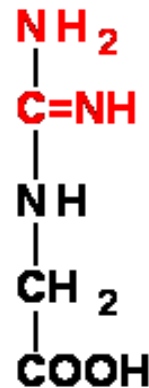
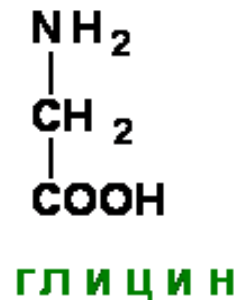
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ CH_3 -РАДИКАЛОВ



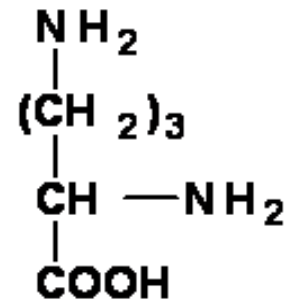
СИНТЕЗ КРЕАТИНА



+



+



аргинин

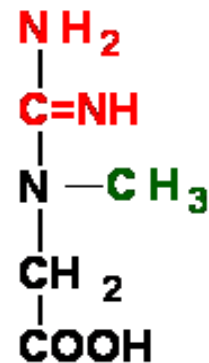
гуанидин-
ацетат

орнитин

SAM

SAG

метилтранс-
фераза



креатин

Креатин поступает в мышцы, перефосфорилируется с АТФ и в виде креатин-фосфата является резервной формой энергии в мышцах

О Б М Е Н И Р О Л Ь К Р Е А Т И Н А

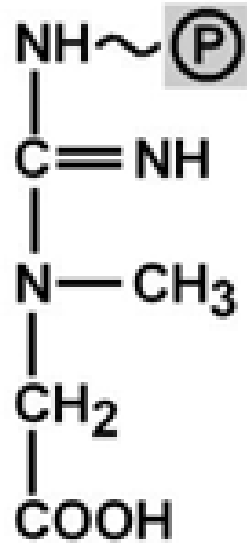
Креатин – вещество скелетных мышц, миокарда, нервной ткани. В виде креатинфосфата креатин является "депо" макроэргических связей, используется для быстрого ресинтеза АТФ во время работы клетки.

Особенно показательна роль креатина в мышечной ткани. Креатинфосфат обеспечивает ресинтез АТФ в первые секунды работы (5-10 сек), когда ни анаэробный гликолиз, ни аэробное окисление глюкозы и жирных кислот еще не активировано, и кровоснабжение мышцы не увеличено.

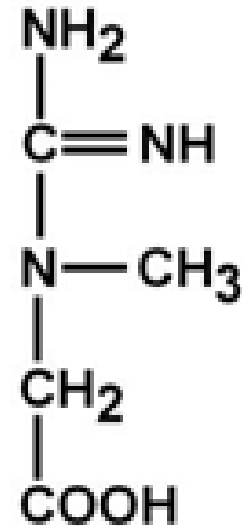
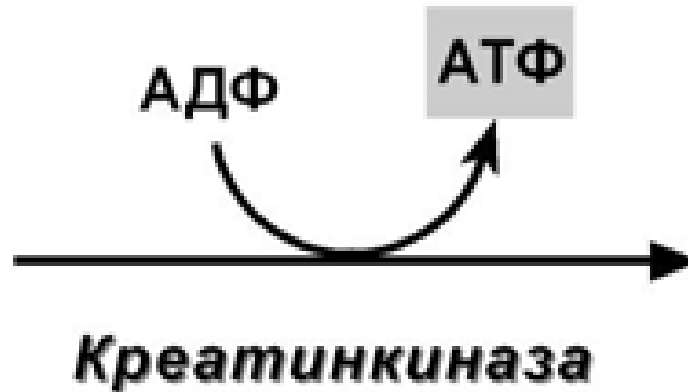
В клетках нервной ткани креатинфосфат поддерживает жизнеспособность клеток при отсутствии кислорода.



Работа



Креатинфосфат



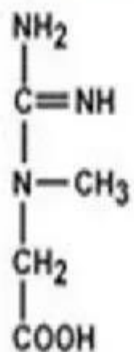
Креатин

Использование креатинфосфата для ресинтеза АТФ



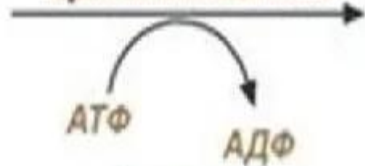
Синтез креатинфосфата

*Мышцы
Мозг*

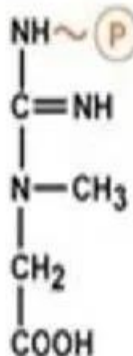


Креатин

Креатинкиназа



*Покой
Отдых*



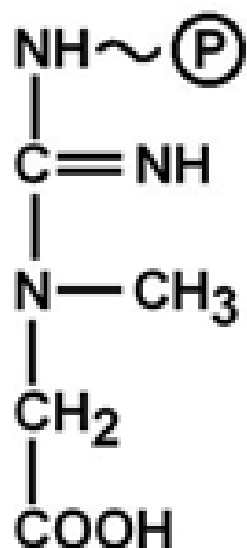
Креатинфосфат



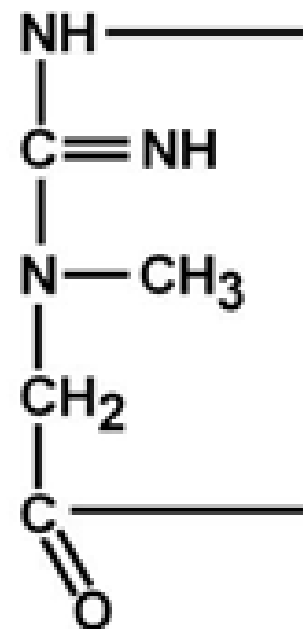
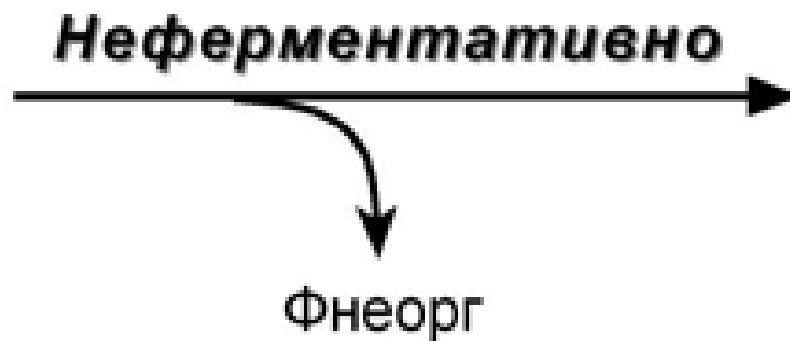
При мышечной работе ионы Ca^{2+} , высвободившиеся из саркоплазматического ретикулума, являются **активаторами креатинкиназы**. Реакция еще интересна тем, что на ее примере можно наблюдать **обратную положительную связь** — **активацию фермента** продуктом реакции **креатином**. Это позволяет избежать снижения скорости реакции по ходу работы, которое должно было бы произойти по закону действующих масс из-за снижения концентрации креатинфосфата в работающих мышцах.



Около 3% креатинфосфата постоянно в реакции **неферментативного дефосфорилирования превращается в креатинин**. Количество креатинина, выделяемое здоровым человеком в сутки, всегда почти одинаково и зависит только от объема мышечной массы.



Креатинфосфат



Креатинин

Образование креатинина из креатинфосфата



Синтез креатина идет последовательно в почках и печени в двух трансферазных реакциях. По окончании синтеза креатин с током крови доставляется в мышцы или мозг. Здесь при наличии энергии АТФ (во время покоя или отдыха) он фосфорилируется с образованием креатинфосфата.

Если синтез креатина опережает возможности его фиксации в мышечной ткани, то развивается **креатинурия – появление креатина в моче**. Физиологическая креатинурия наблюдается в первые годы жизни ребенка. Иногда к физиологической относят и креатинурию стариков, которая возникает как следствие атрофии мышц и неполного использования образующегося в печени креатина. **При заболеваниях мышечной системы (при миопатии или прогрессирующей мышечной дистрофии) в моче наблюдаются наибольшие концентрации креатина – патологическая креатинурия.**

