

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА БИОХИМИИ, ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ФАРМАКОЛОГИИ**

# **РЕФЕРАТ**

**По дисциплине: Биологическая химия**

**На тему: ОБМЕН КРЕАТИНА, КРЕАТИНФОСФАТА И КРЕАТИНИНА.  
МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ**

**Выполнил: Хотамов Т**

**Группа: Лк16-18**

**Проверила: профессор, зав.кафедры биохимии и патофизиологии Маметова.А.С**

## Креатинфосфат - это запас взрывной энергии

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



### Использование креатинфосфата для ресинтеза АТФ

Особенно показательна роль креатина в **мышечной** ткани. **Креатинфосфат** обеспечивает срочный **ресинтез АТФ** в первые секунды работы (5-10 сек), когда никакие другие источники энергии (анаэробный гликолиз, аэробное окисление глюкозы,  $\beta$ -окисление жирных кислот) еще не активированы, и кровоснабжение мышцы не увеличено. В клетках **нервной** ткани креатинфосфат поддерживает жизнеспособность клеток при отсутствии кислорода.

При мышечной работе ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , 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.

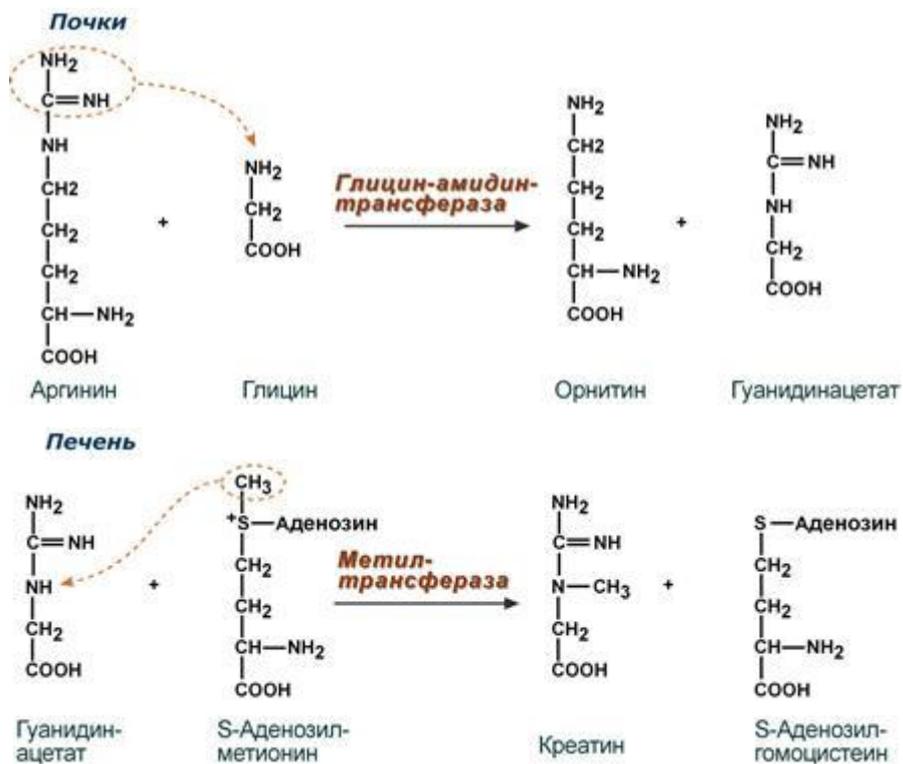
Около 3% креатинфосфата постоянно в реакции **неферментативного** дефосфорилирования превращается в **креатинин**. Количество креатинина, выделяемое **здоровым** человеком в сутки, всегда почти одинаково и зависит только от объема мышечной массы. Уровень активности креатинкиназы в крови и концентрация креатинина в крови и моче являются ценными диагностическими показателями.



### Образование креатинина из креатинфосфата

#### Синтез креатина

Синтез креатина идет последовательно в почках и печени в двух трансферазных реакциях. По окончании синтеза креатин с током крови доставляется в мышцы или мозг.



### Реакции синтеза креатина в почках и печени

Здесь **при наличии энергии АТФ** (во время покоя или отдыха) он фосфорилируется с образованием креатинфосфата.



### Синтез креатинфосфата

Если синтез креатина опережает возможность 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.

## Дезаминирование аминокислот в мышце отличается от обычного

Так как в скелетных мышцах нет **глутаматдегидрогеназы** и нет возможности производить прямое дезаминирование аминокислот, то для этого существует особый путь.

В мышечных клетках при распаде мышечных белков активируется альтернативный способ дезаминирования аминокислот, связанный с **пуриновым циклом АМФ-ИМФ**. Образовавшийся при трансаминировании различных аминокислот глутамат при

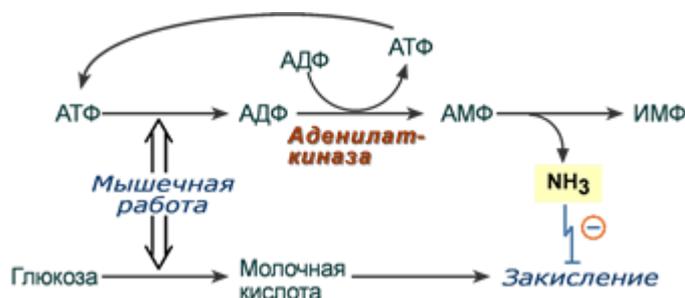
участии **аспартатаминотрансферазы** реагирует с оксалоацетатом и образуется аспарагиновая кислота. Аспартат далее передает свою аминогруппу на инозинмонофосфат (ИМФ) с образованием АМФ, который в свою очередь подвергается дезаминированию с образованием свободного аммиака.



### Реакции непрямого дезаминирования аминокислот в мышечной ткани

**Главной целью** цикла АМФ-ИМФ является превращение аспарагиновой кислоты в фумарат и аммиак всякий раз, когда мышца начинает работать. Этот источник фумарата можно использовать многократно, потому что количество аспартата во много раз больше, чем пул промежуточных продуктов ЦТК, и постоянно пополняется из крови или при распаде мышечного белка. Таким образом, при повышенном расходе энергии в мышце фумарат, выходящий из цикла АМФ-ИМФ, используется для **анаэробного пополнения метаболитов ЦТК** и позволяет ему развивать **большую скорость**.

Процесс играет **защитную роль**, т.к. при мышечной работе увеличивается выделение молочной кислоты. **Аммиак**, связывая ионы  $H^+$ , предотвращает закисление цитозоля миоцитов.



### Появление аммиака в клетках непрерывно

Аммиак постоянно 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:

- внутримолекулярное дезаминирование **гистидина**, катаболизм некоторых аминокислот (**серина, треонина, глицина**) – 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.

## Сначала аммиак требуется обезвредить

Для **удаления аммиака из организма** используется включение его в состав **мочевины** в печени и выведение ее с мочой, и удаление почками в виде **аммонийных солей**.

Однако, так как аммиак является чрезвычайно **токсичным** соединением, то предварительно **в тканях (!)** происходят реакции его **обезвреживания** (временного связывания) для переноса в печень и почки. – синтез глутаминовой кислоты и глутамина, синтез аспарагина:

- **синтез глутаминовой кислоты (восстановительное аминирование)** – взаимодействие  $\alpha$ -кетоглутарата с аммиаком. 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  $\alpha$ -кетоглутарата,



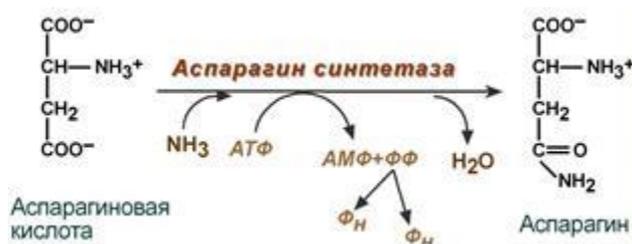
- **синтез глутамина** – взаимодействие глутамата с аммиаком. Является главным способом уборки аммиака, наиболее активно происходит в нервной и мышечной тканях, в почках, сетчатке глаза, печени. Реакция протекает в митохондриях.



Образование большого количества глутамина обеспечивает высокие концентрации его 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 кольца** и гуанозинмонофосфата (ГМФ), синтеза **цитидинтрифосфата (ЦТФ)**, аспарагина, глюкозамино-6-фосфата (предшественник всех остальных аминсахаров).

- **синтез аспарагина** – взаимодействие аспартата с аммиаком. Является второстепенным способом уборки аммиака, энергетически невыгоден, т.к. при этом тратятся 2 макроэргические связи,



Реакция синтеза аспарагина

Ок

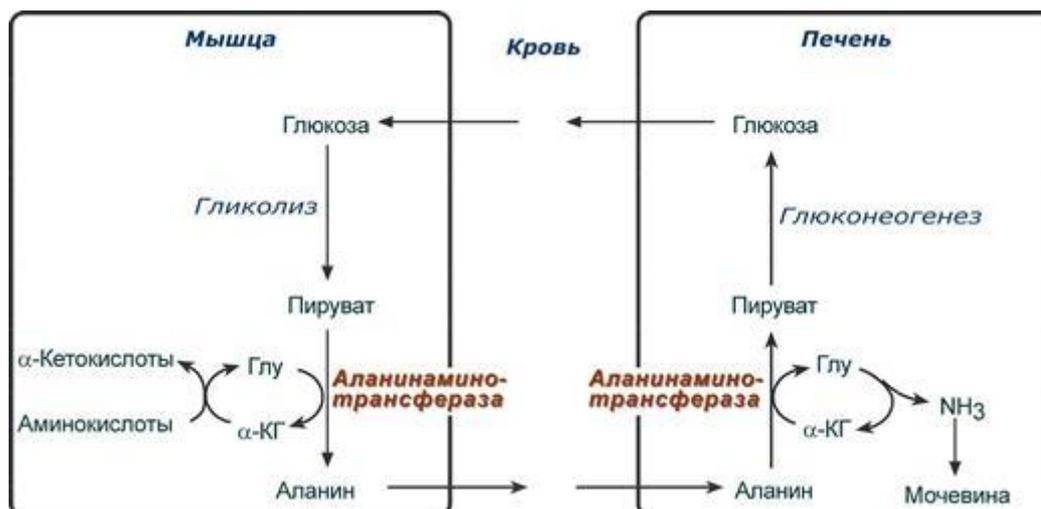
## Связанный аммиак переносится в печень и почки

### Транспорт аммиака

Транспортными формами аммиака из тканей в печень являются **глутамин** и **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 **аминный азот** от мышц и стенки кишечника.

### 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 (**глюконеогенез**), а глутаминовая кислота **дезаминируется** и аммиак используется в синтезе мочевины.



Реакции глюкозо-аланинового цикла (выделен рамкой).

Реакции, связанные с транспортными формами аммиака

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

В **печени**:

- аспарагин и глутамин дезаминируются соответственно аспарагиназой и глутаминазой, образующийся аммиак используется для синтеза мочевины,
- аланин вступает в реакции трансаминирования с α-кетоглутаратом,
- глутаминовая кислота подвергается окислительному дезаминированию.

В **кишечнике** часть глутамин дезаминируется **глутаминазой**. После этого образованный аммиак выделяется в просвет кишечника (не более 5%) или через кровь воротной вены уходит в печень, а глутамат вступает в трансаминирование с пируватом, в результате чего аминоазот переходит на аланин и с ним также поступает в топечень,

В **почках** идет образование аммонийных солей с использованием глутамата, глутамин и аспарагина.

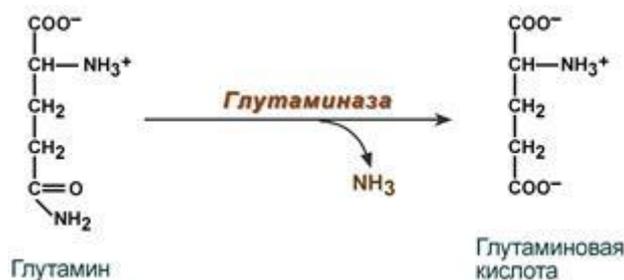
## Для удаления аммиака есть два способа

Практически весь аммиак удаляется из организма:

- с мочой в виде **мочевины**, которая синтезируется в печени,
- в виде образующихся в эпителии канальцев почек **солей иона аммония**.

В клетки печени и почек аммиак попадает в составе **глутамин** и **аспарагин**, **глутаминовой кислоты**, **аланина** и в **свободном** виде. Кроме этого, при метаболизме он образуется в большом количестве и в самих гепатоцитах.

В клетке **глутамин** и **аспарагин** дезаминируются соответственно **глутаминазой** и **аспарагиназой** с образованием **аммиака** (точнее, иона аммония).



### Реакция дезаминирования глутамин

**Аланин** вступает в реакцию **трансаминирования**. Образованный в результате реакции пируват идет в глюконеогенез или энергетический обмен. Параллельно образуется **глутаминовая кислота**.

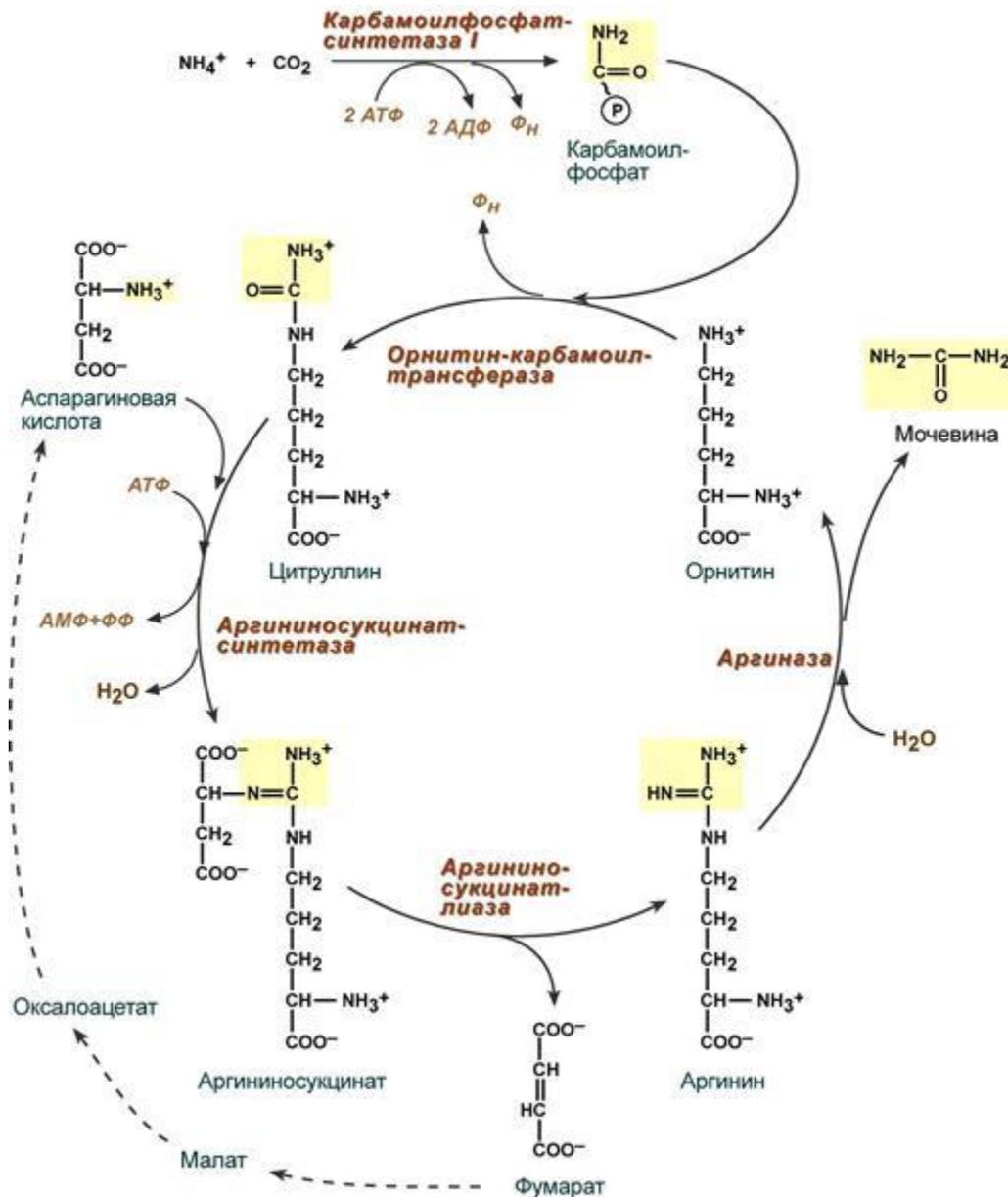
В целом **глутаминовая кислота** в гепатоците может появляться тремя путями: 1) из крови, 2) при дезаминировании глутамин, 3) при трансаминировании α-кетоглутарата с аспаратом или аланином. Происхождение и дальнейшая ее судьба зависит от конкретных концентраций всех задействованных веществ. Обычно далее глутамат дезаминируется глутаматдегидрогеназой с образованием **аммиака**.

### Синтез мочевины

В печени весь удаляемый 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 и детей синтез мочевины может быть снижен по двум причинам: незрелость печени и активный синтез белков и нуклеиновых кислот при росте организма. Определение концентрации мочевины в крови является ценным диагностическим показателем.

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  $\text{NH}_4^+$ , 1 молекула  $\text{CO}_2$ , аминогруппа 1 молекулы аспарагиновой кислоты, затрачивается 4 макроэнергических связи трех молекул АТФ.



### Реакция синтеза карбамоилфосфата и орнитиновый цикл

Как побочный продукт орнитинового цикла образуется фумаровая кислота, переносимая обратно в митохондрии. Здесь в реакциях ЦТК из нее образуется оксалоацетат, который трансаминируется с глутаматом до аспартата, выходит в цитозоль и вновь реагирует с цитруллином.

В противоположность аммиаку мочевины является нетоксичным и нейтральным соединением. При хронической почечной недостаточности, когда продукты азотистого обмена не выводятся из организма, токсичное действие на организм оказывает совсем не мочевины, а совокупность более чем 200 других веществ.

## Синтез аммонийных солей

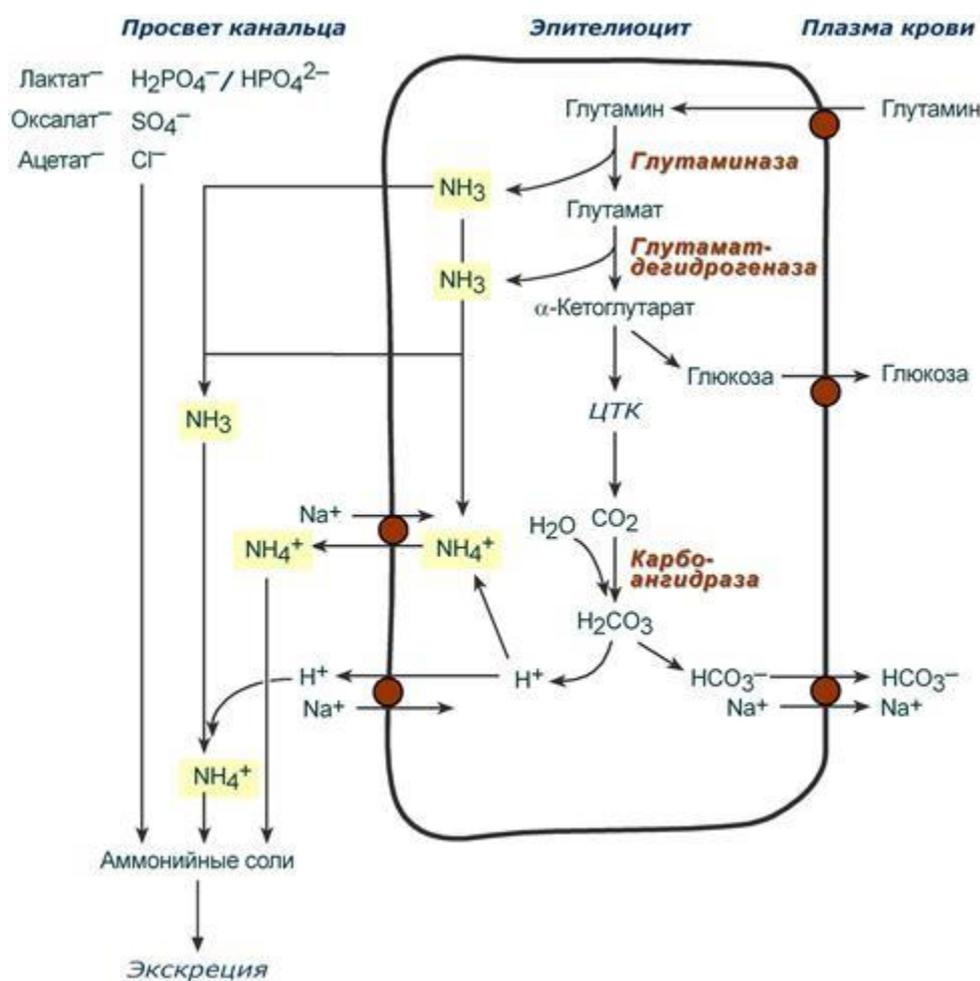
Непосредственный синтез аммонийных солей или **аммониегенез** происходит **в просвете канальцев почек** из секретируемых сюда аммиака и ионов водорода и фильтрующихся органических и неорганических анионов первичной мочи. Около 10% всего аммиака выводится почками в виде аммонийных солей.

Часть глутамина крови, не задержавшаяся в печени, достигает почек. В эпителиальных клетках почечных канальцев, в основном в дистальных канальцах, имеется фермент **глутаминаза**, гидролизующая амидную группу с образованием глутамата. Глутамат, в свою очередь, дезаминируется **глутаматдегидрогеназой** и полученный  $\alpha$ -кетоглутарат сгорает в ЦТК. Также, особенно при голодании,  $\alpha$ -кетоглутарат вовлекается в синтез глюкозы.

Параллельно в эпителии происходят процессы клеточного дыхания, сопровождающиеся образованием угольной кислоты, которая диссоциирует на ион  $H^+$  и карбонат-ион  $HCO_3^-$ . Ионы водорода секретируются в первичную мочу, карбонат-ионы – в кровь.

Выделяемый аммиак

- либо 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),
- либо связывается с ионом  $H^+$  в **самой клетке**, образуя ионы аммония  $NH_4^+$ , который секретируется в обмен на ионы  $Na^+$ .



Реакции синтеза аммонийных солей

При сдвигах кислотно-основного равновесия происходит адаптивное изменение активности **глутаминазы**. При ацидозе (закислении крови) необходимость выведения ионов  $H^+$  вызывает увеличение синтеза фермента и возрастание экскреции солей аммония. При

алкалозе (защелачивании крови) активность глутаминазы снижается и ионы  $\text{H}^+$  сберегаются в организме.

## Аммиак токсичен для организма

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.

### Гипотезы токсичности аммиака

Токсичность аммиака обусловлена следующими обстоятельствами:

1. Связывание аммиака при синтезе глутамата вызывает **отток  $\alpha$ -кетоглутарата** из цикла трикарбоновых кислот, при этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток.
2. Аммиак вызывает **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  $\text{NH}_4^+$**  в цитозоле влияет на мембранный потенциал и работу внутриклеточных ферментов – он конкурирует с ионными насосами для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .
4. Продукт связывания аммиака с глутаминовой кислотой – **глутамин** – является осмотически активным веществом. Это 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  $\alpha$ -кетоглутарата и глутамата для нейтрализации аммиака вызывает **снижение синтеза  $\gamma$ -аминомасляной кислоты** (ГАМК), тормозного медиатора нервной системы.

## Наследственные и приобретенные формы гипераммониемий

### Приобретенные формы

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

Например, на фоне избыточного содержания белка в пище или при кишечном кровотечении (появление белка в нижних отделах кишечника) микрофлора кишечника активно продуцирует аммиак, который способен переходить в кровь воротной системы. Если у больного имеется сопутствующий цирроз печени (при котором развиваются коллатерали между воротной веной и большим кругом кровообращения), то развивается гипераммониемия.

Вирусные инфекции могут приводить к снижению синтеза ферментов орнитинового цикла и, в результате, к гипераммониемии.

### 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 сцеплено с X-хромосомой, встречается с частотой от 1:14000 до 1:50000 (по разным данным). У матери также может наблюдаться

гипераммониемия и отвращение к белковым продуктам. При полном дефекте фермента наследственные гипераммониемии имеют раннее начало (в период до 48 часов после рождения).

**Лабораторным** критерием гипераммониемий является накопление глутамина (в 20 и более раз) и аммиака в крови, ликворе и моче.

Основа **лечения** гипераммониемий сводится к ограничению белка в диете, уже это позволяет предотвратить многие нарушения мозговой деятельности.

Также используют глутамат (связывающий аммиак) и фенилацетат, образующий с глутамином водорастворимый комплекс, который выводится с мочой. Учитывая, что часть аммиака способна вступать в синтез глицина, также используют бензойную кислоту, образующую с глицином гиппуровую кислоту, которая также выводится с мочой.

- Литература
- Алексеева А. М. К вопросу о превращениях креатинфосфата в креатин и о новом методе определения креатина //Биохимия. — 1951. — Т. 16. — №. 2. — С. 97.
- Нетреба А. И. и др. Креатин как метаболический модулятор структуры и функции скелетных мышц при силовой тренировке у человека: эргоген-ные и метаболические эффекты //Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2006. — Т. 92. — №. 1. — С. 113—122.
- Шенкман Б. С. и др. Креатин как метаболический модулятор функции мышц человека в условиях силовой тренировки //Сборник статей. Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок. — 2004. — С. 102—116.