

Кировская государственная медицинская академия
Кафедра химии

Лекция:

**КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ АЗОТИСТОГО
ОБМЕНА.**

БИОСИНТЕЗ МОЧЕВИНЫ

**Зав. кафедрой: доктор медицинских
наук, профессор**

Цапок Петр Иванович

КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ : АММИАК

- Деградация аминокислот происходит преимущественно в печени. При этом освобождается аммиак. Значительные количества аммиака образуются при распаде пуринов и пиримидинов.

Таблица 9-3. Основные источники аммиака

Источник	Процесс	Ферменты	Локализация процесса
Аминокислоты	Непрямое дезаминирование (основной путь дезаминирования аминокислот)	Аминотрансферазы, ПФ Глутаматдегидрогеназа, NAD ⁺	Все ткани
	Окислительное дезаминирование глутамата	Глутаматдегидрогеназа, NAD ⁺	Все ткани
	Неокислительное дезаминирование Гис, Сер, Тре	Гистидаза-Серин, треониндегидратазы, ПФ	Преимущественно печень
	Окислительное дезаминирование аминокислот (малозначимый путь дезаминирования)	Оксидаза L-аминокислот, FMN	Печень и почки
Биогенные амины	Окислительное дезаминирование (путь инактивации биогенных аминов)	Аминооксидазы, FAD	Все ткани
АМФ	Гидролитическое дезаминирование	АМФ-дезаминаза	Интенсивно работающая мышца

ТОКСИЧНОСТЬ АММИАКА

- Аммиак - NH_3 является клеточным ядом. При высоких концентрациях он повреждает главным образом нервные клетки (гепатаргическая кома).
- В норме распад 70 г АК в сутки ведет к концентрации NH_3 в крови 60 мкмоль/л.

Токсичность аммиака

- В опытах на кроликах концентрация NH_3 3 ммоль/л вызывала смерть!
- Причины токсичности:
 1. при pH крови в виде NH_4^+ , проникает через плазм. и МХ мембраны с большим трудом.

- Нейтр. мол. своб. NH_3 легко проходят эти мембраны. При рН 7,4 только 1% NH_3 от общего количества аммиака проникает в клетки мозга и МХ.

Причины токсичности

- 2. $\text{NH}_3 + \alpha\text{-КГ} + \text{НАДФН}_2 \rightarrow$



Отток альфа- КГ из фонда ЦТК и как следствие – снижение скорости окисления глюкозы

Токсичность аммиака

- Аммиак настолько токсичен, что должен быть немедленно удален посредством экскреторного механизма, либо путем включения в другое азотсодержащее соединение - менее токсичное.

Механизмы детоксикации аммиака

- 1. Синтез глутамина: Глн, аспарагина: Асн.
- 2. Синтез мочевины.
- 3. Аминирование α -КГ \rightarrow Глу.
- 4. Амидирование белков.

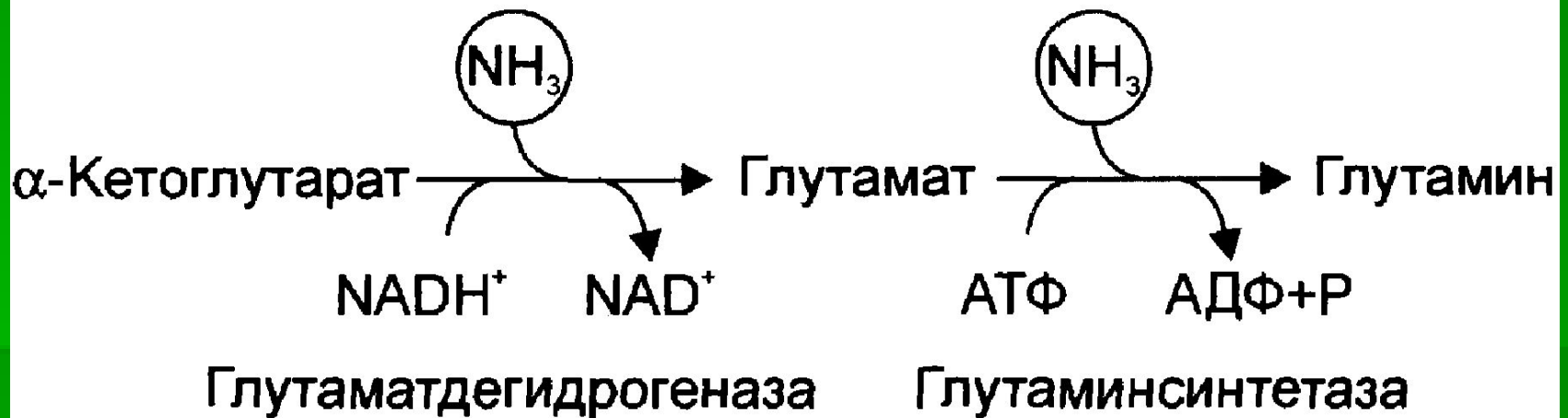
Механизмы детоксикации аммиака

- 5. Синтез пурин. и пиримид. структур.
- 6. Нейтрализация в почках кислотами и выделение с мочой аммонийных солей.

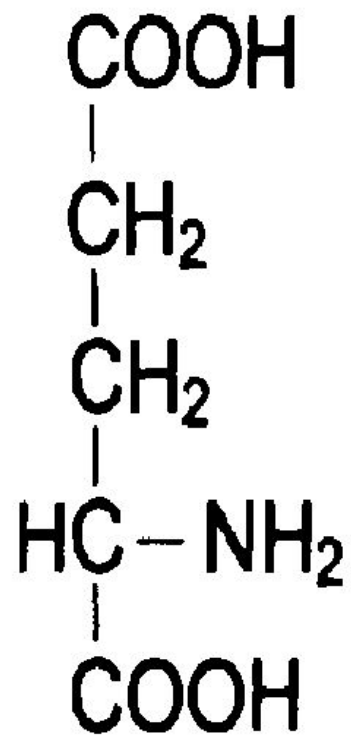
Восстановительное аминирование

- Большинство организмов обладает способностью реутилизировать аммиак за счет реакции, катализируемой глутаматдегидрогеназой.
- А-Кетоглутарат + NH₃ + НАДФН.Н⁺ □
- Глутамат + НАДФ⁺.
- Это *восстановительное аминирование*.

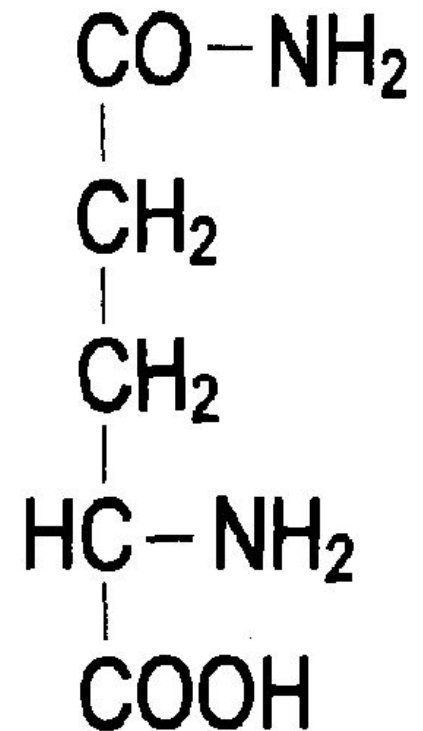
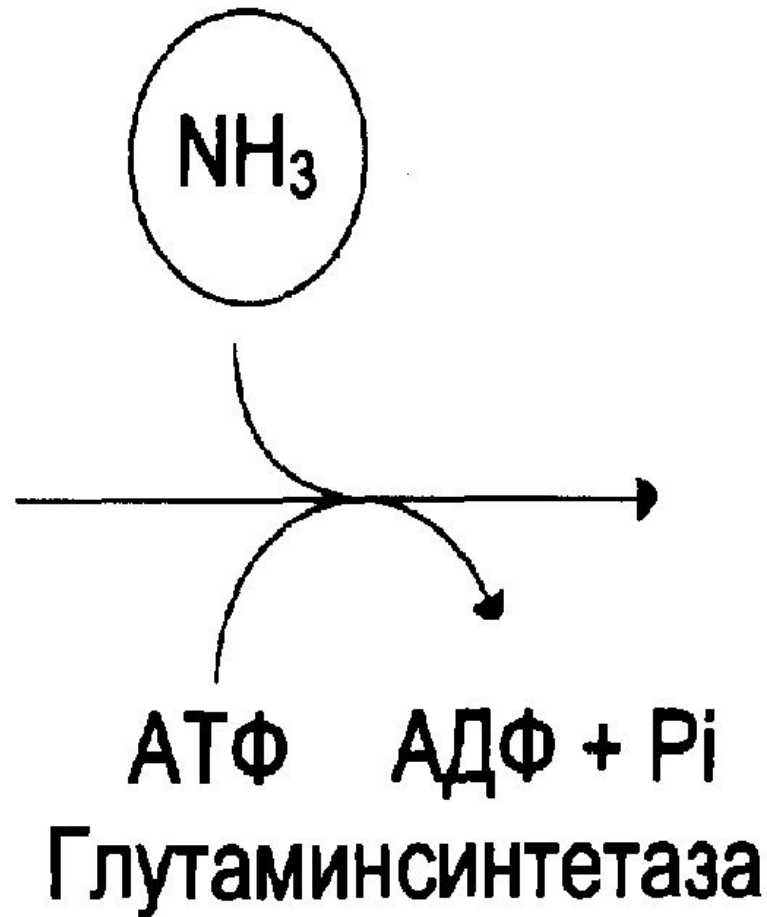
Восстановительное аминирование



Биосинтез глутамина

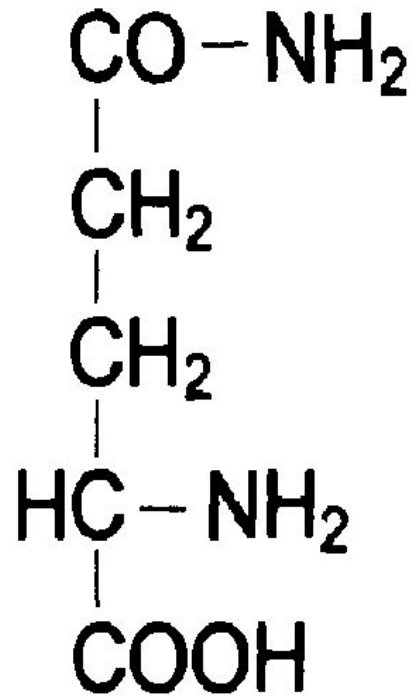


Глутамат

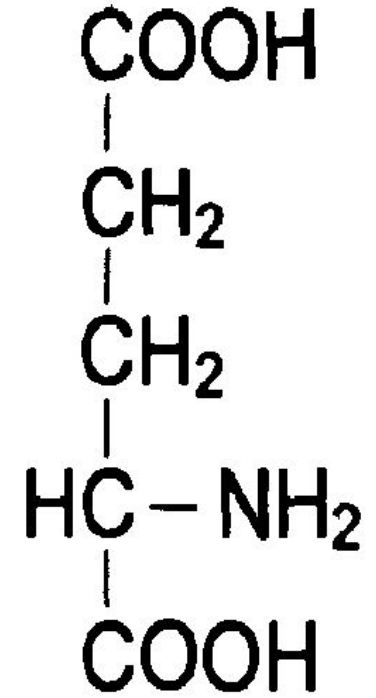
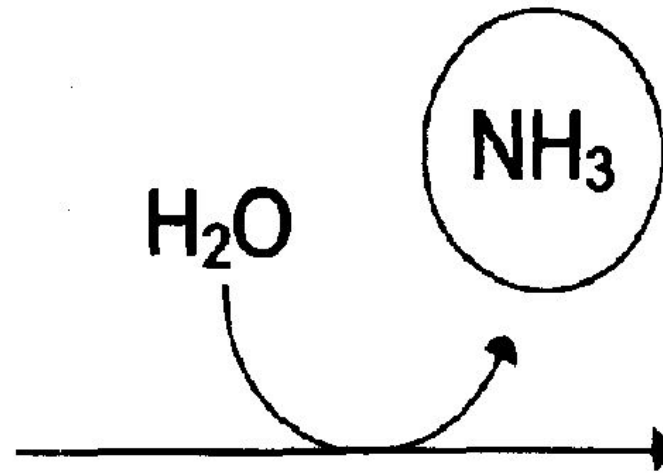


Глутамин

Глутаминаза



Глутамин



Глутамат

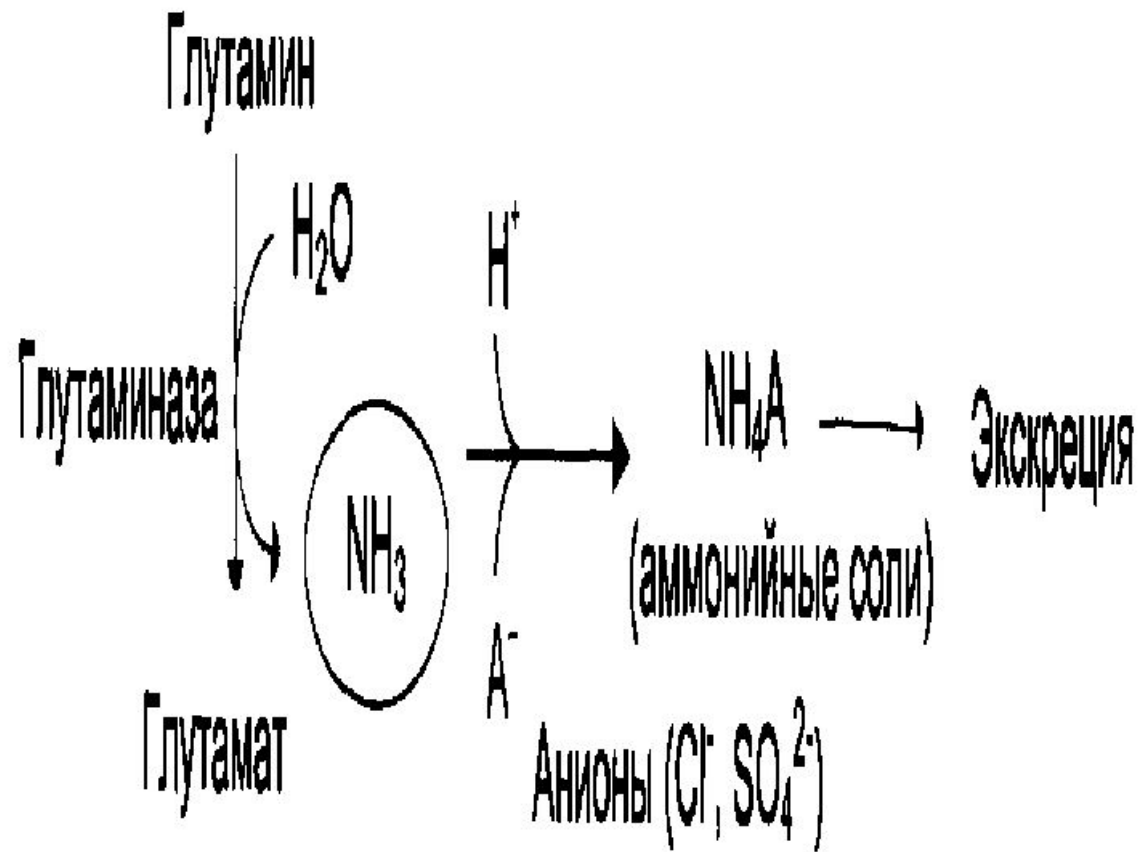


Рис. 9-11. Метаболизм амидного азота глутамина в почках.

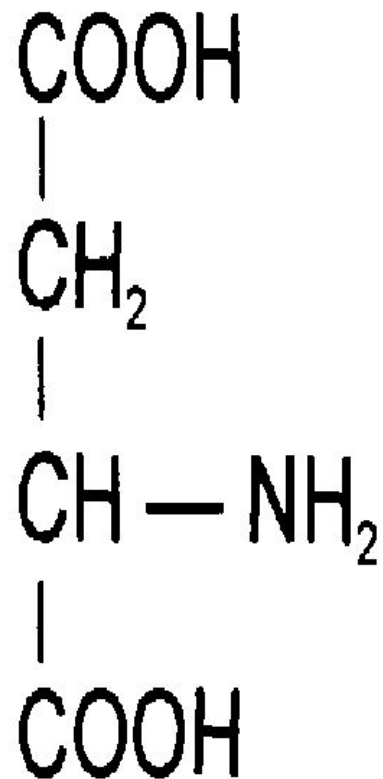
Глутамин



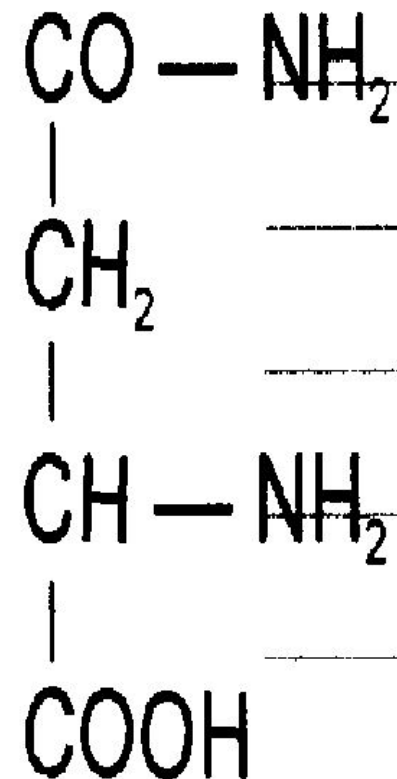
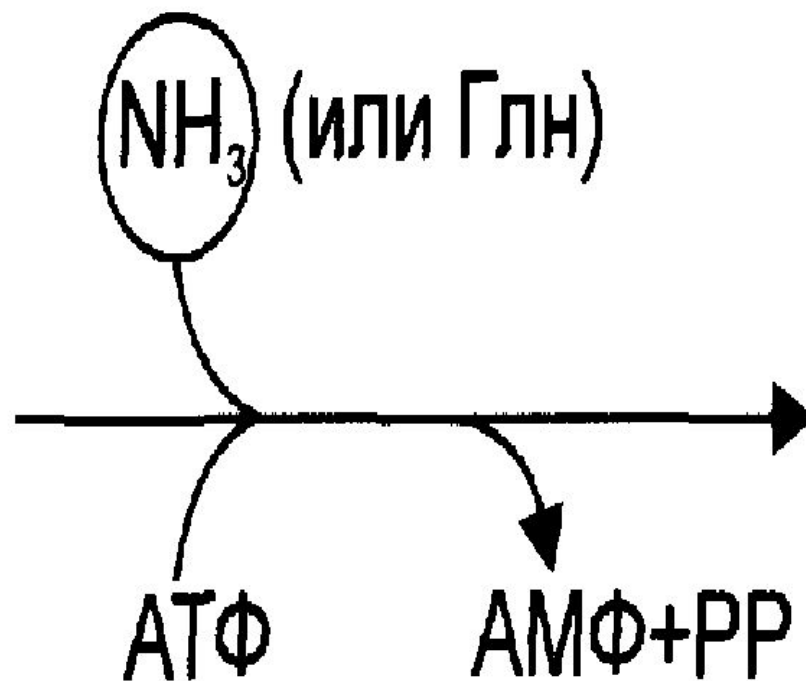
- Белки
- Пурины
- Пиримидины
- Аспарагин
- Аминосахара
- Глюкоза

Рис. 9-12. Пути использования глутамина в организме.

Синтез аспарагина



Аспартат



Аспарагин

МОЧЕВИНА

- У человека инактивация NH_3 осуществляется за счет синтеза мочевины, часть NH_3 выводится почками.

Синтез мочевины

Мочевина - это нейтральное и нетоксичное соединение. Молекула мочевины может проходить через мембраны, из-за ее хорошей растворимости в воде мочевины легко переносится кровью и выводится с мочой.

СТАДИИ СИНТЕЗА МОЧЕВИНЫ

- Мочевина образуется в результате циклической последовательности реакций, протекающих в печени.
- Оба атома азота берутся из свободного аммиака и за счет дезаминирования аспартата, карбонильная группа — из гидрокарбоната.

Первая реакция

- На первой стадии из гидрокарбоната (HCO_3^-) и аммиака с потреблением 2 молекул АТФ образуется карбамоилфосфат.

Синтез карбамоилфосфата

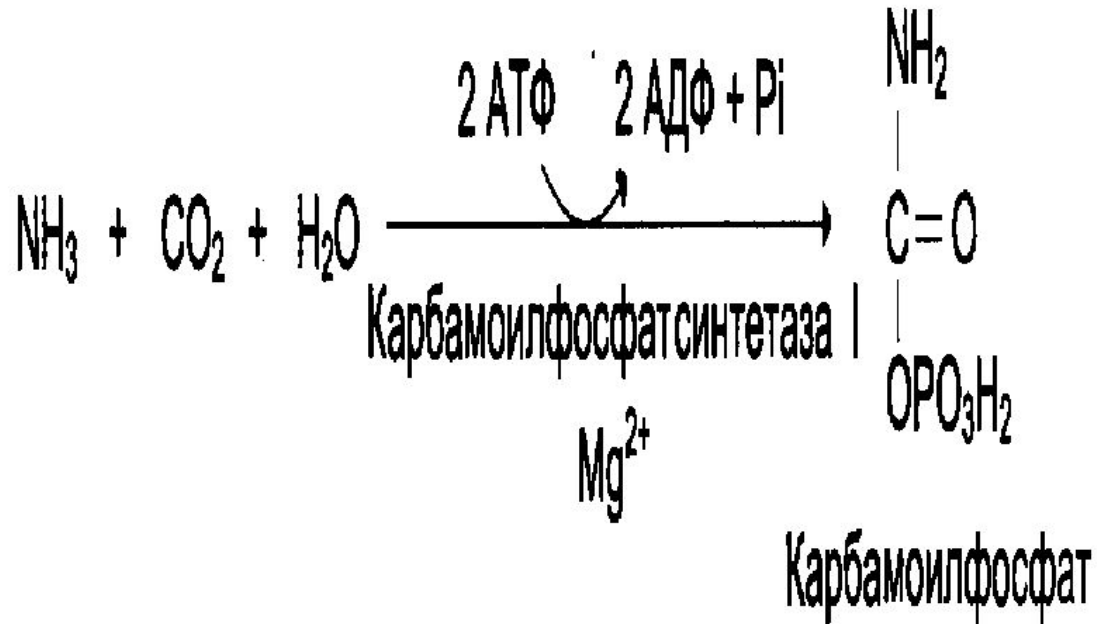
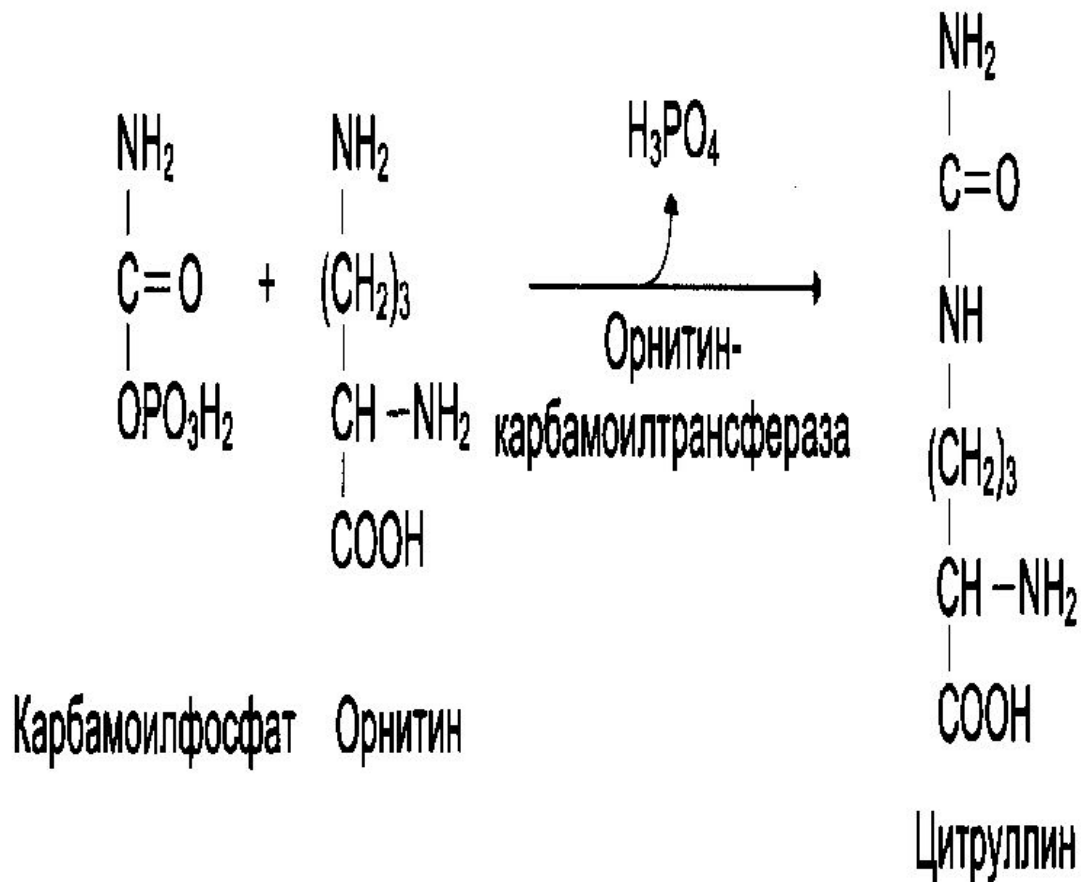


Схема А

Вторая стадия

- Карбамоильный остаток переносится на орнитин с образованием цитруллина. Вновь необходима энергия в форме АТФ, который при этом расщепляется на АМФ и дифосфат.

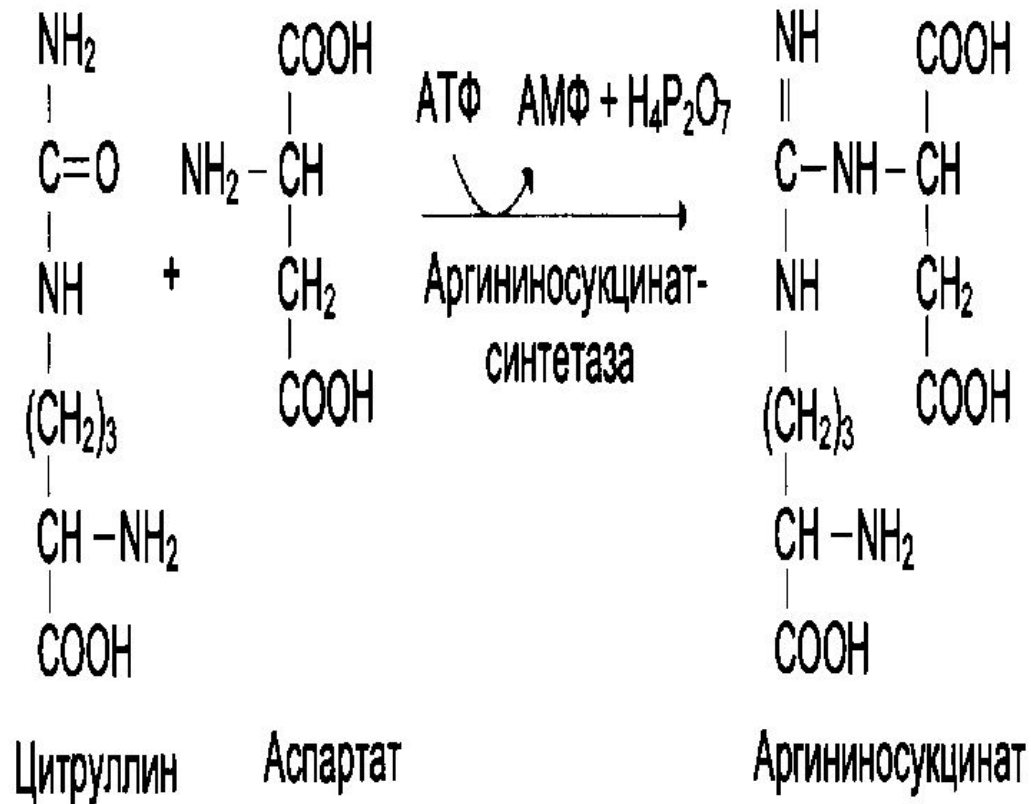
Синтез цитруллина



Третья стадия

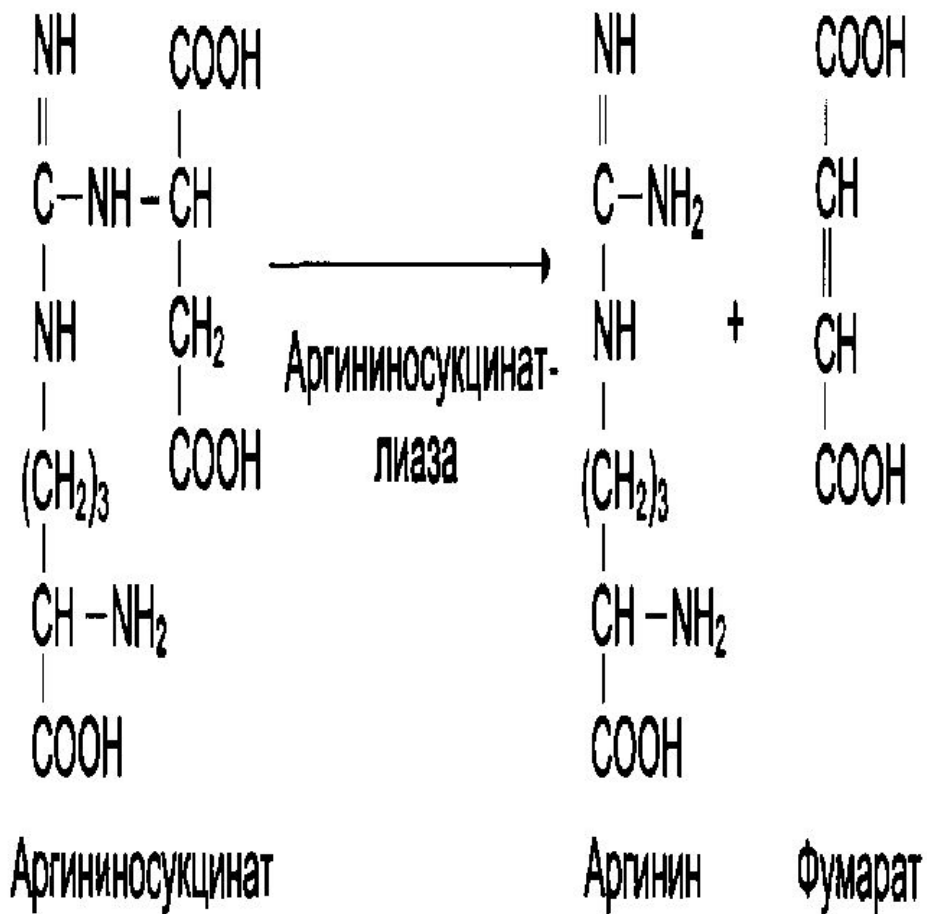
- Вторая аминогруппа молекулы мочевины поставляется за счет реакции **аспартата** с цитруллином.

Синтез аргининосукцината



Для обеспечения необратимости реакции дифосфат гидролизуетя полностью. Отщепление фумарата от аргининосукцината приводит к **аргинину**,

Четвертая стадия



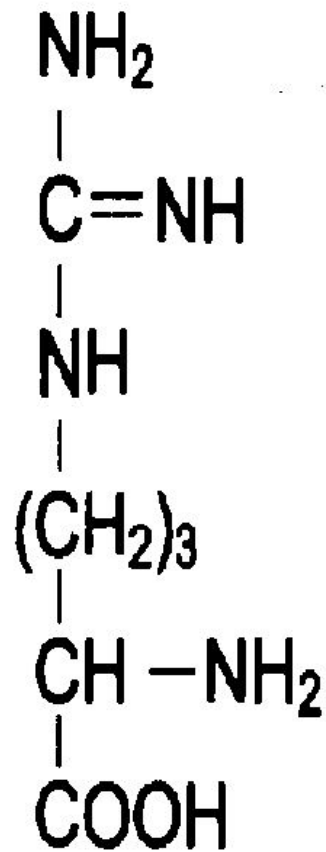
Пятая стадия

из которого в результате гидролиза образуется **мочевина**.

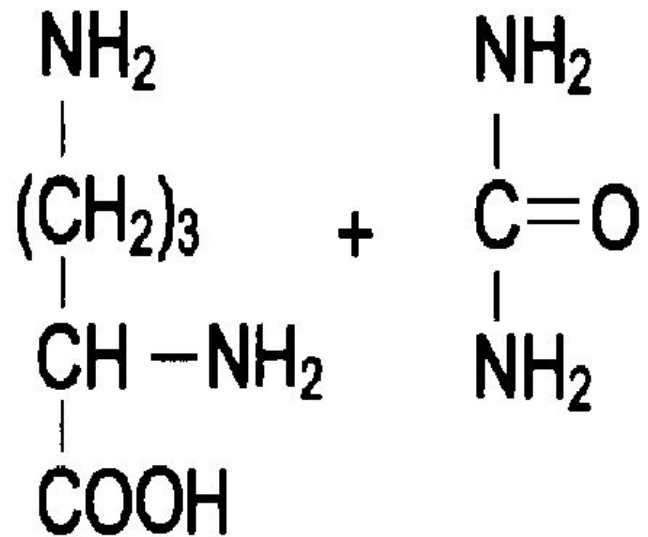
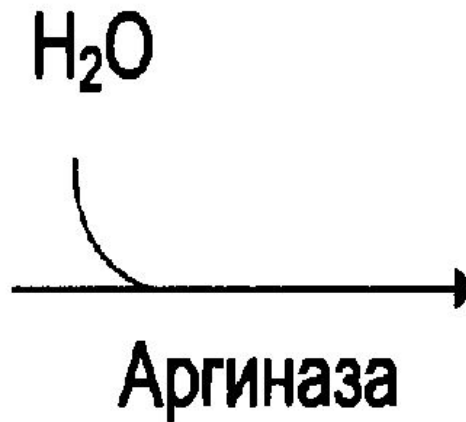
Остающийся орнитин вновь включается в цикл мочевины.



Пятая стадия



Аргинин



Орнитин

Мочевина

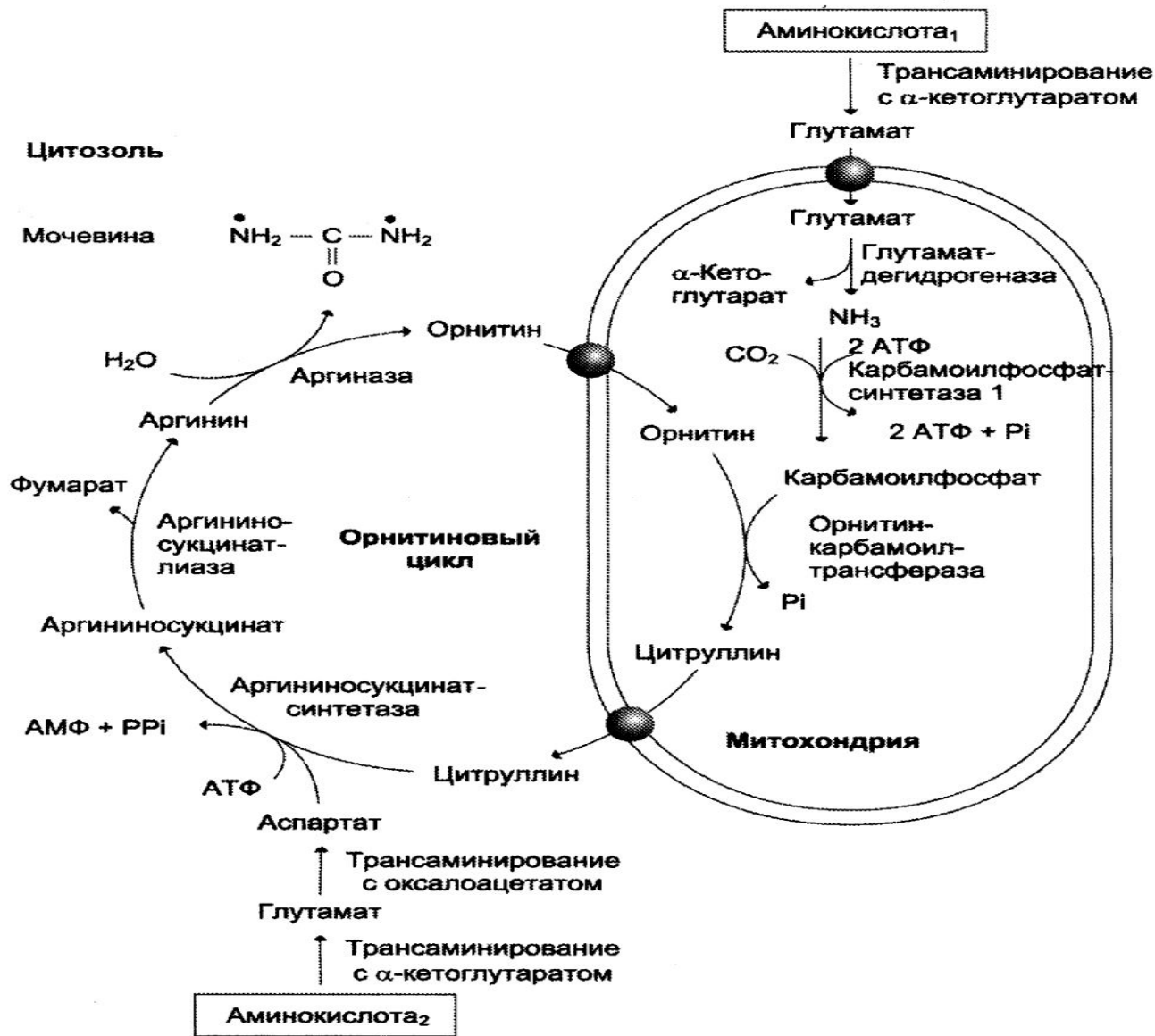


Рис. 9-16. Орнитиновый цикл Кребса–Гензелейта. Окислительное дезаминирование глутамата происходит в митохондриях. Ферменты орнитинового цикла распределены между митохондриями и цитозолем. Поэтому необходим трансмембранный перенос глутамата, цитруллина и орнитина с помощью специфических транслоказ. На схеме показаны пути включения азота двух разных аминокислот (аминокислота 1 и аминокислота 2) в молекулу мочевины: • одна аминогруппа — в виде аммиака в матриксе митохондрии; • вторую аминогруппу поставляет аспартат цитозоля.

ВЕЛОСИПЕД КРЕБСА

- **Фумарат**, образующийся в цикле мочевины, может в результате двух стадий цитратного цикла [6, 7] через малат переходить в оксалоацетат, который за счет трансаминирования [9] далее прекращается в аспартат. Последний также вновь вовлекается в цикл мочевины.

Регенерация аспартата

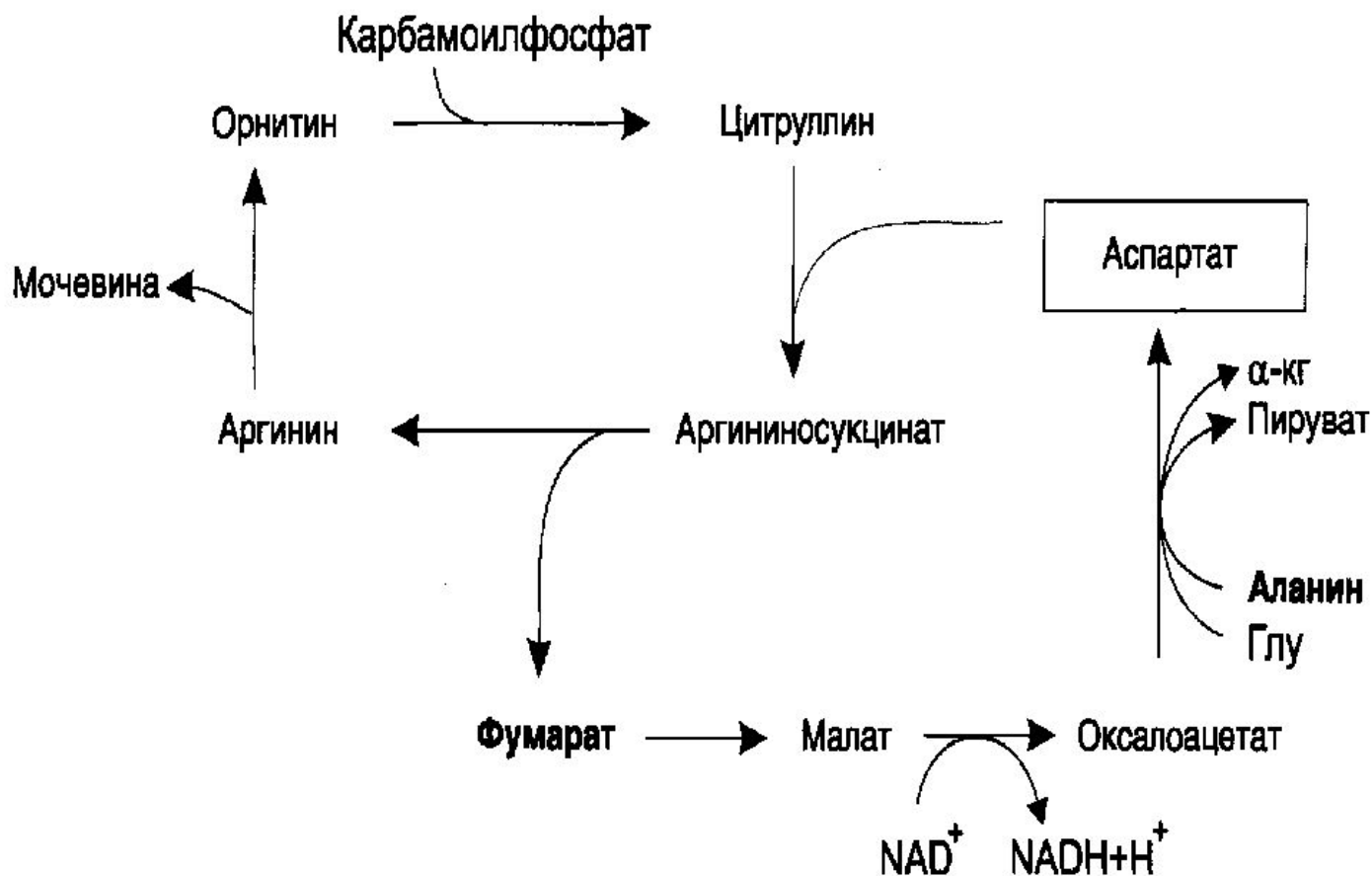
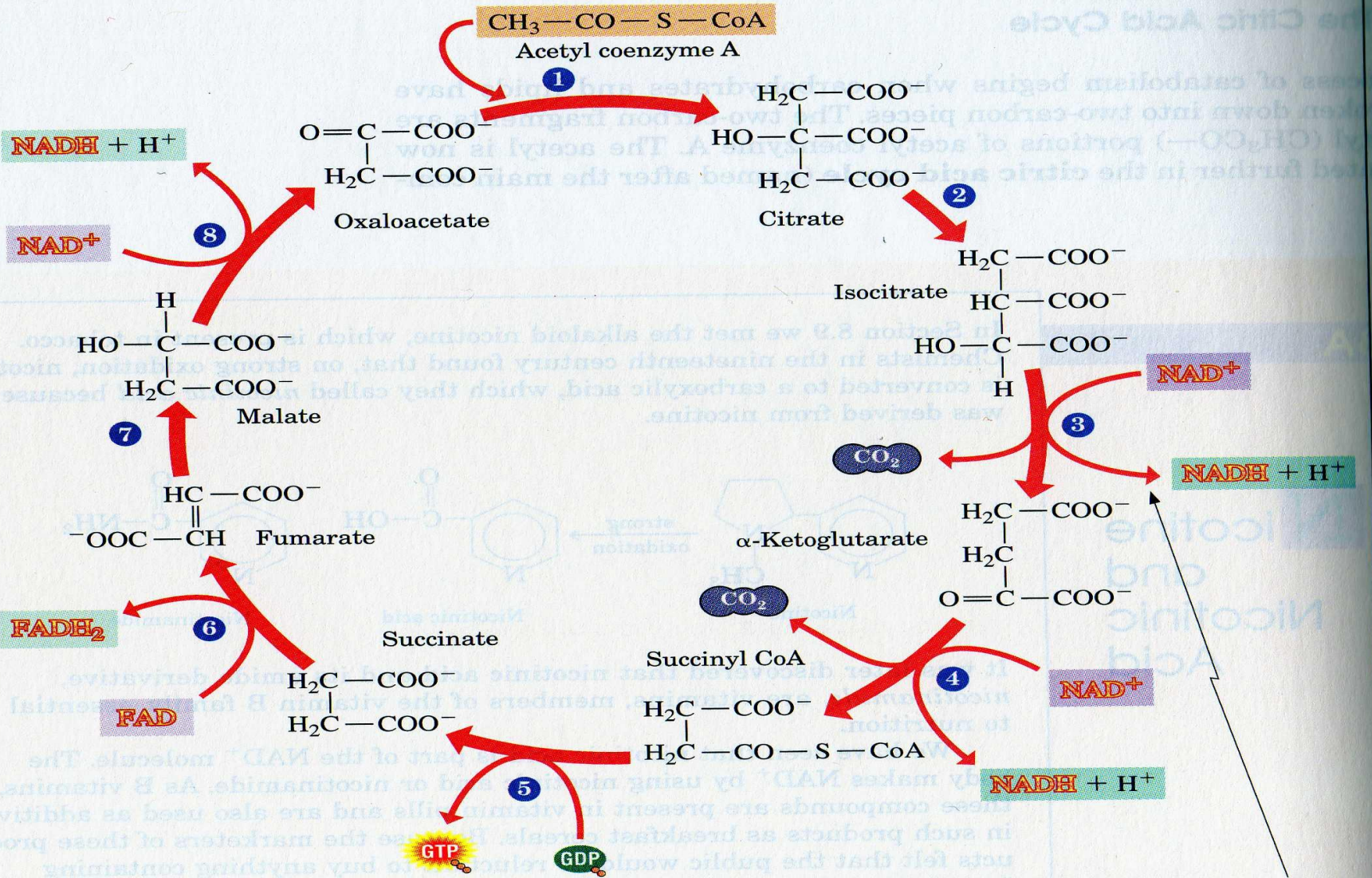


Рис. 9-17. Цикл регенерации аспартата, сопряжённый с орнитиновым циклом.



The curved arrows are a shorthand way of showing the reactants and products. For example, in step 3 the NAD^+ reacts with isocitrate to produce α -ketoglutarate, CO_2 , NADH , and H^+ . The last two then leave the site of the reaction.

Figure 13.8 • The citric acid (Krebs) cycle. The numbered steps are explained in detail in the text.

Взаимосвязь цикла мочевинообразования и ЦТК

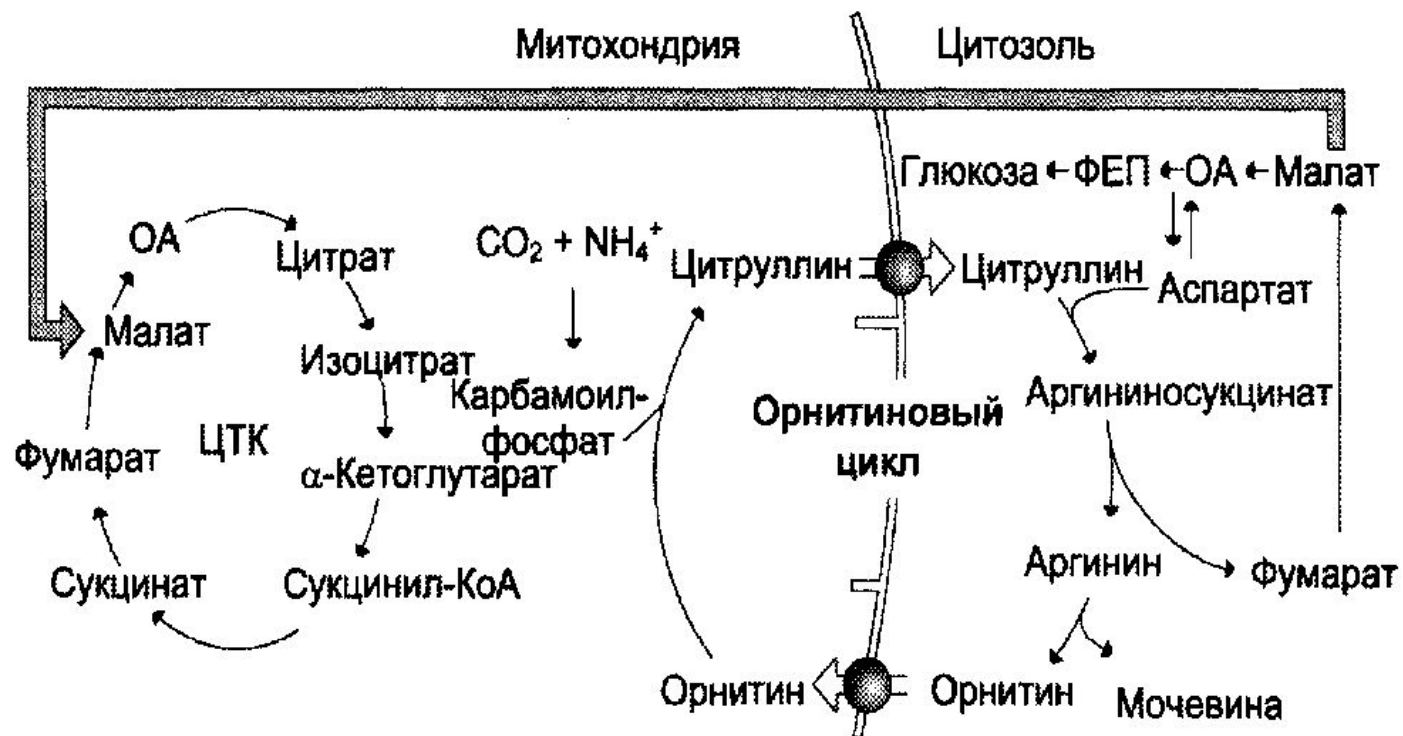


Рис. 9-18. Взаимосвязь орнитинового цикла и общего пути катаболизма. Фумарат, образующийся в результате расщепления аргининосукцината, превращается в малат, который затем переносится в митохондрии, включается в ЦТК и дегидрируется с образованием оксалоацетата. Эта реакция сопровождается выделением 3 молекул АТФ, которые и компенсируют затраты энергии на синтез одной молекулы мочевины.

ЭНЕРГОЗАВИСИМЫЙ ПРОЦЕСС

- Биосинтез мочевины требует больших затрат энергии. Энергия поставляется за счет расщепления четырех высокоэнергетических связей: двух при синтезе карбамоилфосфата и двух (!) при образовании аргининосукцината ($ATP \rightarrow AMP + PP_i$, $PP_i \rightarrow 2P_i$).

КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИЯ

- Цикл мочевины протекает *исключительно в печени*. Он разделен на **два компартмента: митохондрии и цитоплазму**. Прохождение через мембрану промежуточных соединений цитруллина и орнитина возможно **только с помощью переносчиков**.

АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА МОЧЕВИНЫ

Скорость синтеза мочевины
определяется первой реакцией цикла.
Карбамоилфосфатсинтаза активна
только в присутствии **N-**
ацетилглутамата. Уровень аргинина и
энергоснабжение сильно зависят от
концентрации этого аллостерического
эфффектора.

Наследственные нарушения орнитинового цикла и их симптомы

Включение безазотистого остатка АК в ЦТК

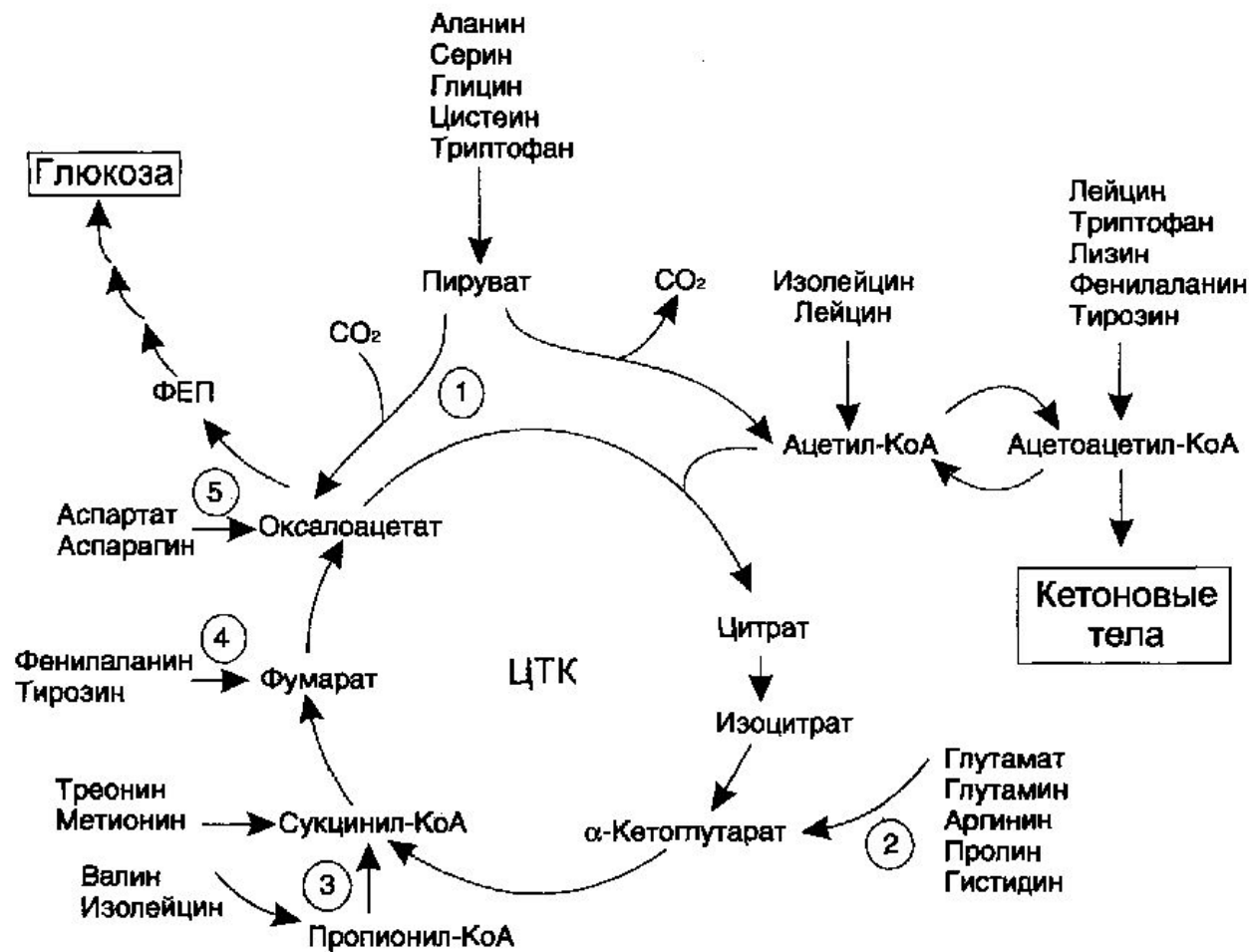


Рис. 9-22. Включение безазотистого остатка аминокислот в общий путь катаболизма.

Пути биосинтеза заменимых АК

Глюкозо-аланиновый цикл

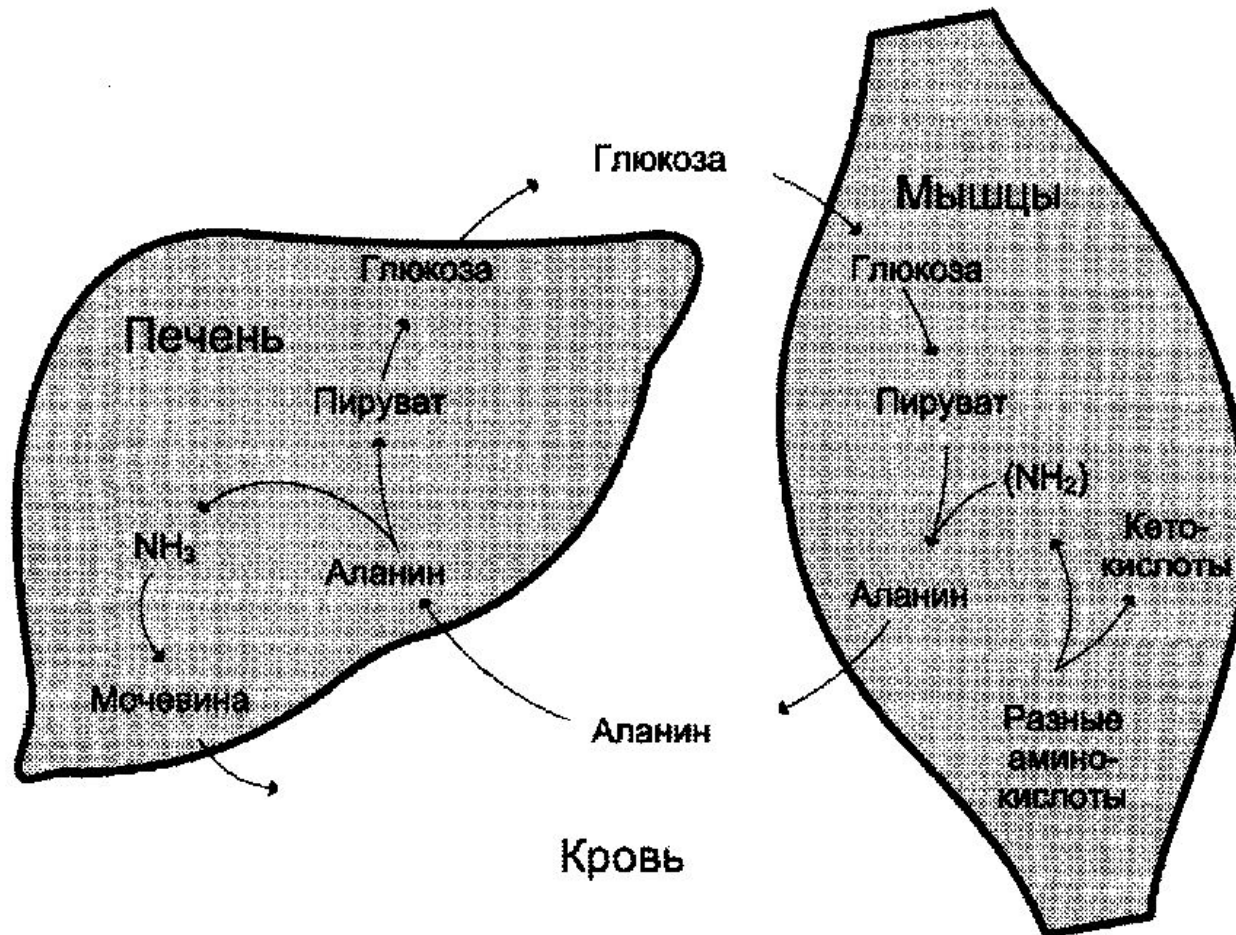


Рис. 9-13. Глюкозо-аланиновый цикл.

Glucose/Alanine Cycle

