

**ОБМЕН АММИАКА.
Источники аммиака.
Превращение аммиака в
тканях.**



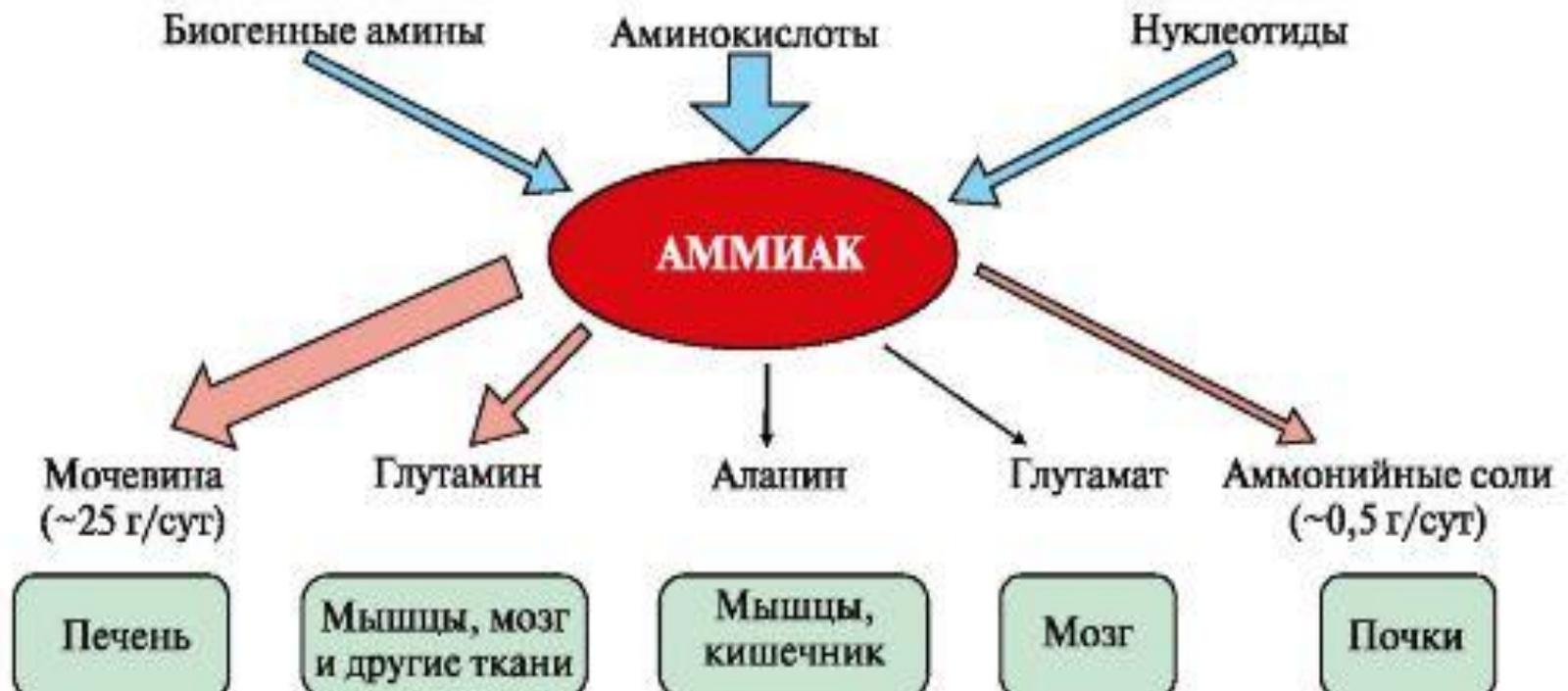
Основным источником аммиака является катаболизм аминокислот в тканях.

Часть аммиака образуется в клетках при распаде азотсодержащих соединений (биогенных аминов, нуклеотидов и др.), а также при гниении белков в кишечнике в результате деятельности микрофлоры. Катаболизм аминокислот и образование аммиака происходит во всех тканях организма.



Из организма аммиак выводится почками в виде конечных продуктов азотистого обмена:

- **мочевины** - синтезируется в печени;
- **аммонийных солей** - образуются в почках.



Основной реакцией обезвреживания аммиака почти во всех тканях является **синтез глутамина** под действием глутаминсинтетазы: **глутаминсинтетаза** обладает высоким сродством к аммиаку и благодаря этой реакции в крови и тканях поддерживается низкая концентрация NH_3 .



Глутамин можно считать **транспортной формой** аммиака, он является нейтральной аминокислотой и способен легко проникать через клеточные мембраны путем облегченной диффузии .

Глутамин поступает в кровь из многих органов, в наибольшем количестве - из мышц и мозга.

Из тканей **глутамин** транспортируется в почки и кишечник. В клетках **кишечника** под действием фермента глутаминазы происходит отщепление амидной группы в виде NH_3 а образовавшийся глутамат с помощью АЛТ превращается в **аланин**.

Таким образом, в энтероцитах амидная группа глутамина превращается в аммиак, а аминогруппа глутамина - включается в состав аланина.



В почках глутамин также подвергается действию фермента глутаминазы и расщепляется на **глутамат**, который реабсорбируется и возвращается в клетки тканей, и аммиак.

Глутаминаза почек активируется при **ацидозе**; образовавшийся аммиак используется для нейтрализации кислых продуктов и образования **аммонийных солей** [в основном, NH_4Cl , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$], которые экскретируются с мочой .

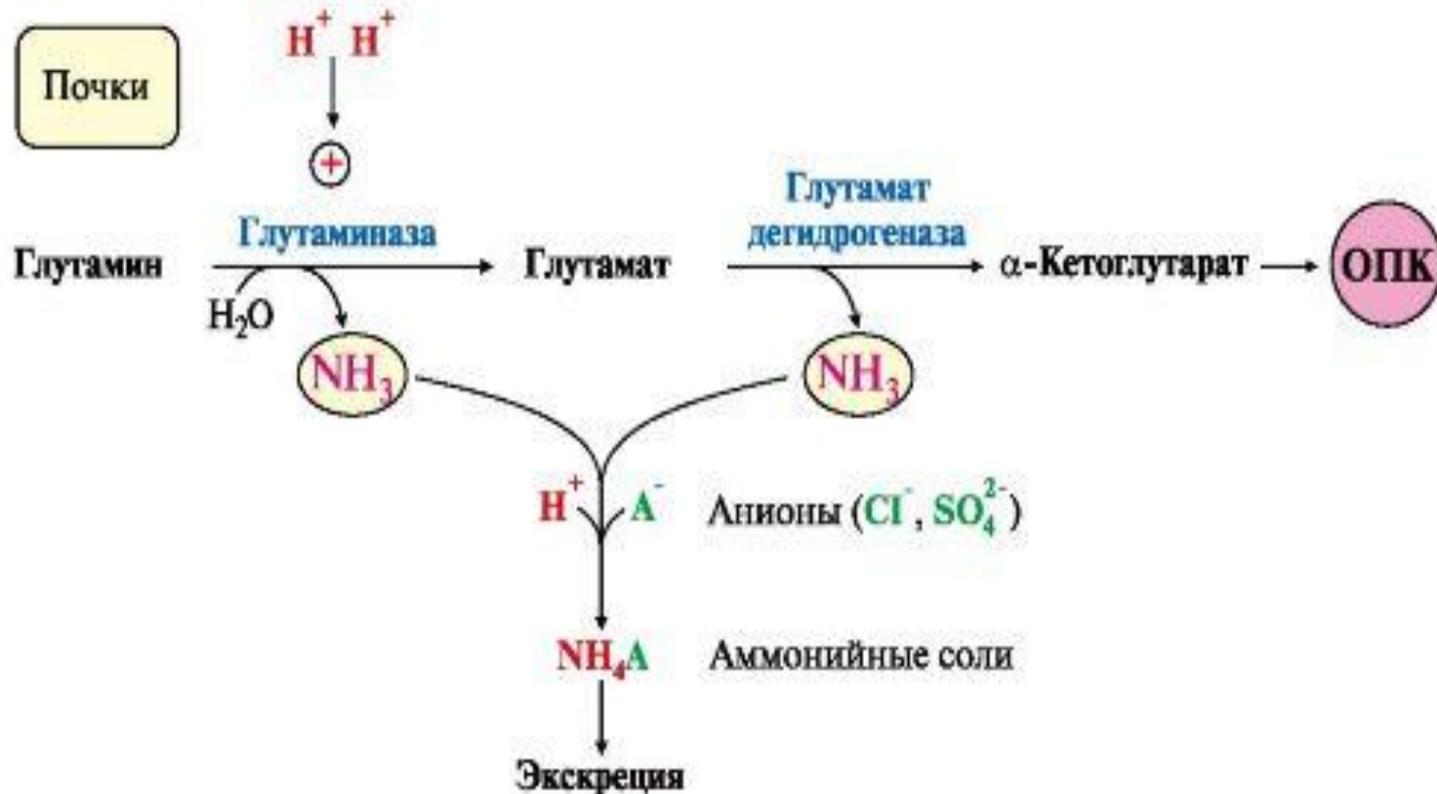
Экскреция солей аммония в норме - 0,5 г/сут,

при ацидозе - до 10 г/сут.

Этот путь выведения аммиака:

- поддерживает кислотно-щелочной баланс в норме;
- защищает организм от потери с мочой ионов **Na+** и **K+**

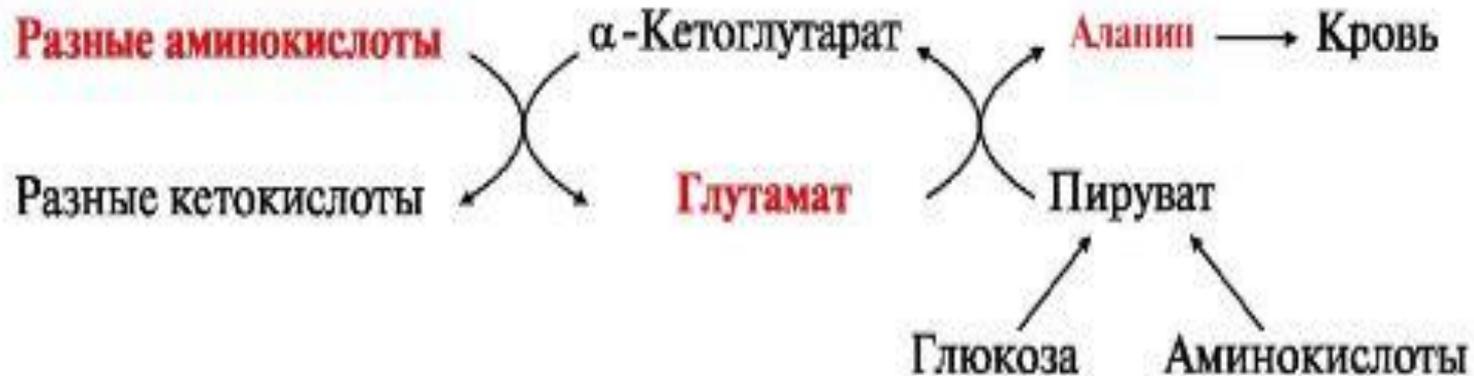
Использование **глутамина** в почках для поддержания кислотно-щелочного баланса



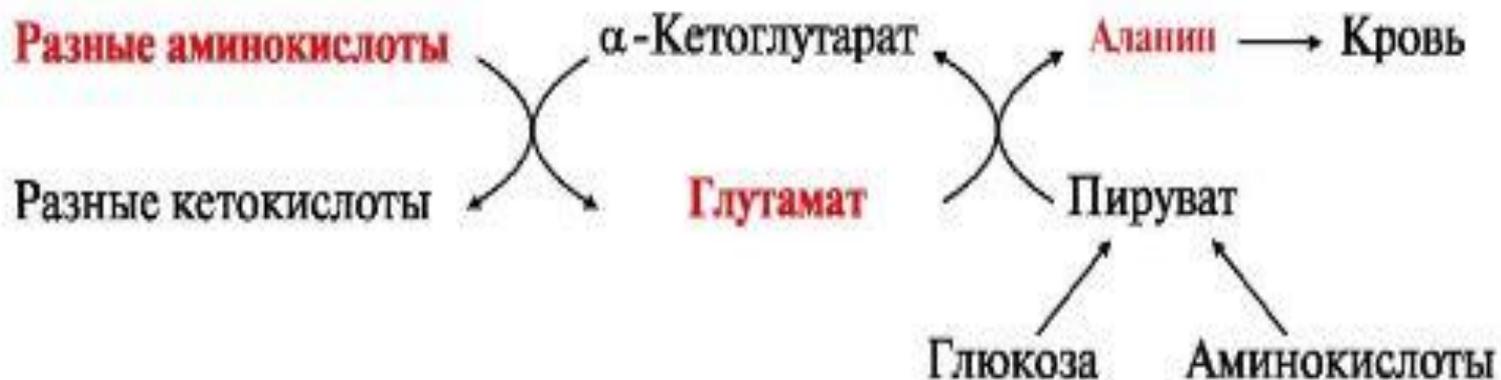
В **мозге** для обезвреживания аммиака используется р-я восстановительного аминирования **α -кетоглутарата** под действием **глутаматдегидрогеназы**. Этот путь в тканях используется слабо. Если учитывать возможность последующего образования **глутамина**, он является выгодным для клеток, так как способствует обезвреживанию сразу двух молекул NH_3 :



Из мышц, клеток кишечника и некоторых других тканей избыток азота выводится в кровь в виде **аланина .**

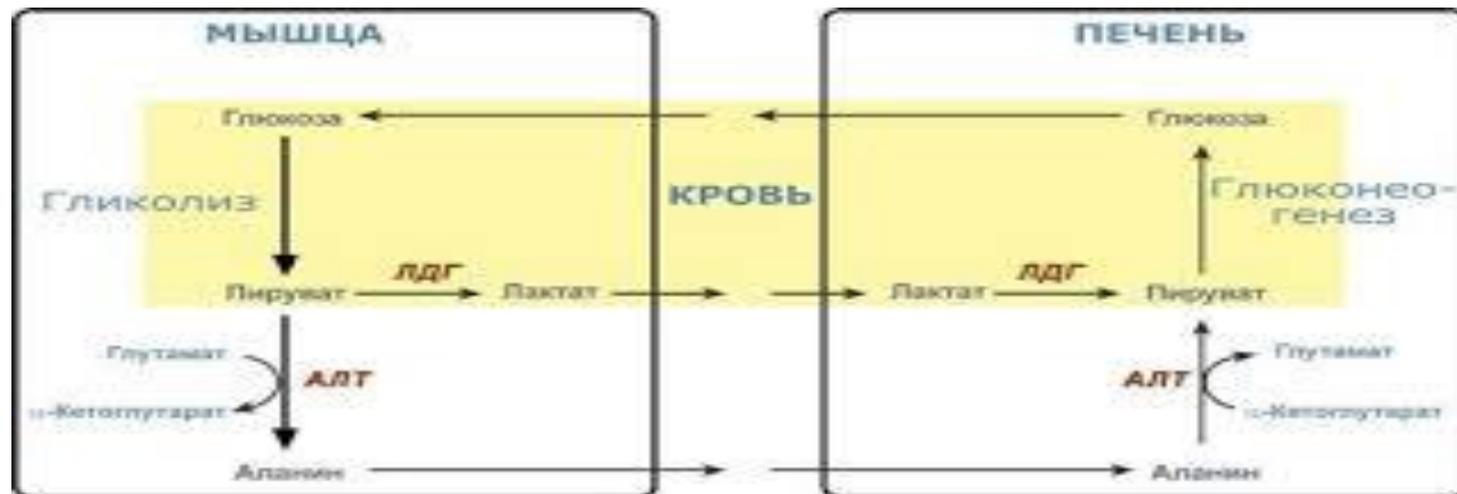


Особенно много **аланина** выделяют мышцы в силу их большой массы. Работаящие мышцы часть энергии могут получать за счет распада аминокислот.



Аланин поступает в **печень**, где подвергается дезаминированию.

Аммиак обезвреживается в процессе синтеза мочевины, а пируват включается в глюконеогенез или ОПК. Глюкоза из печени поступает в ткани и в процессе гликолиза окисляется до пирувата. Образование аланина в мышцах, его перенос в печень и перенос глюкозы в обратном направлении составляют **глюкозоаланиновый цикл**.



В **печени** аммиак обезвреживается путем связывания с CO_2 и образования **карбамоилфосфата**.

Реакцию катализирует **карбамоилфосфатсинтетаза I**, которая использует 2 моль АТФ. Фермент - в митохондриях гепатоцитов.

Продукт реакции - **карбамоилфосфат** - включается в **орнитиновый цикл Кребса-Гензелейта** для синтеза мочевины.



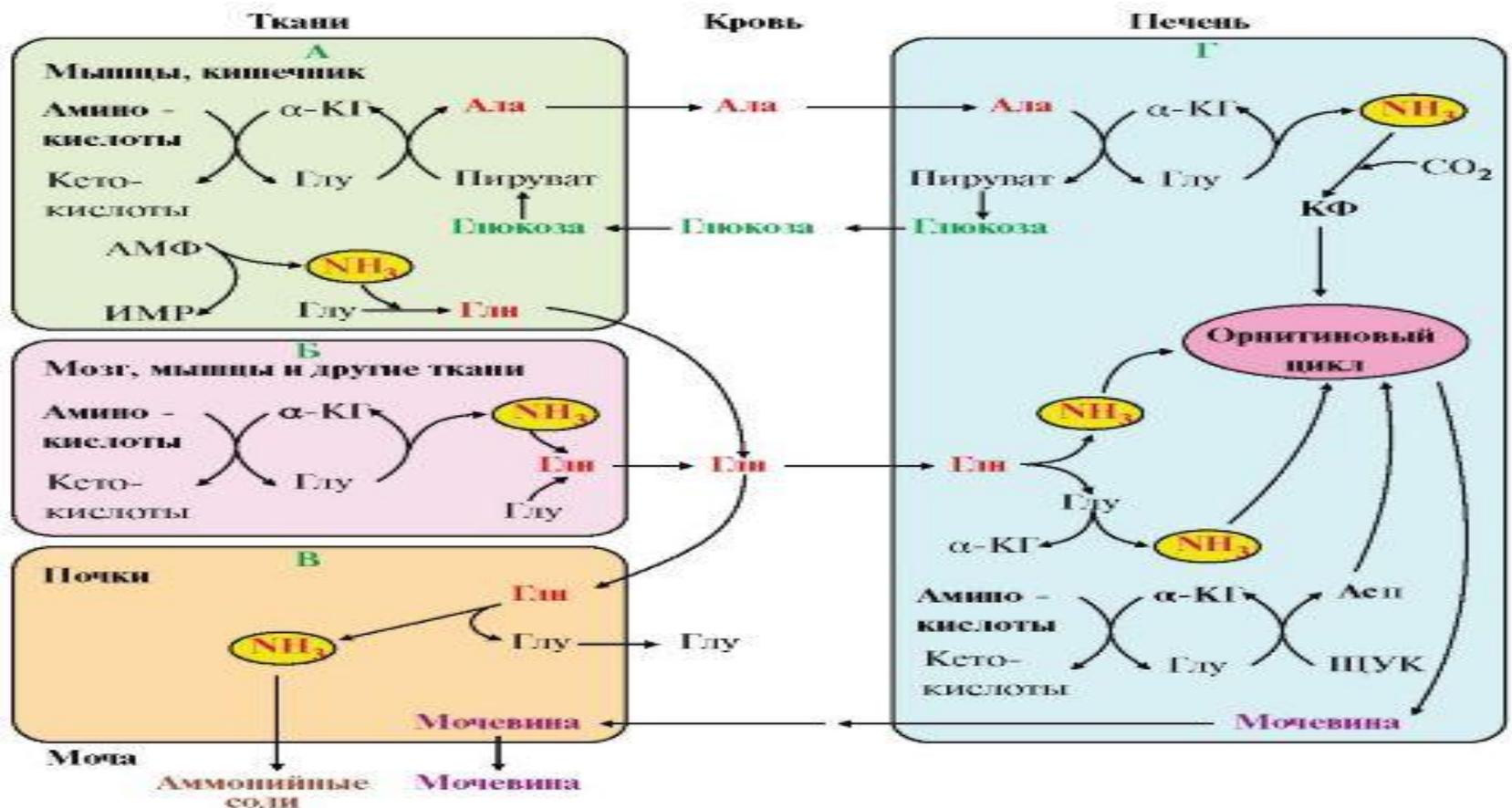
Пути обмена азота, аминокислот и аммиака.

А - выведение азота из мышц и кишечника в составе аланина и глутамина;

Б - выведение азота из мозга и мышц в виде глутамина;

В - экскреция аммиака из почек в виде аммонийных солей;

Г - включение азота аминокислот в мочевину в печени



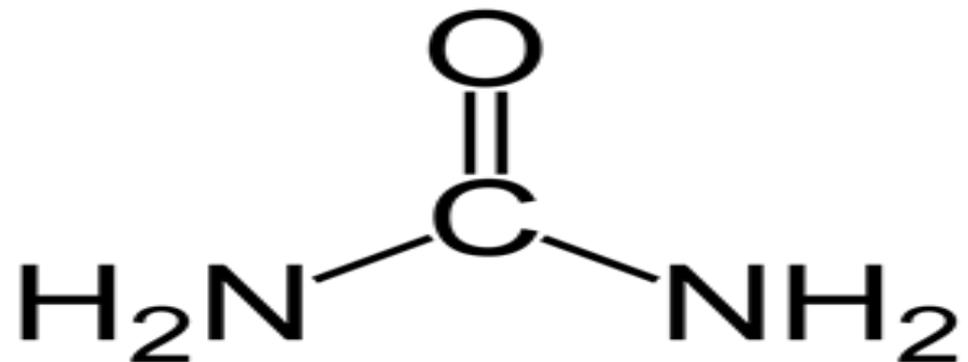
Орнитиновый цикл мочевинообразования. (цикл Кребса-Гензелейта).

Основным механизмом обезвреживания аммиака в организме является биосинтез **мочевины**.



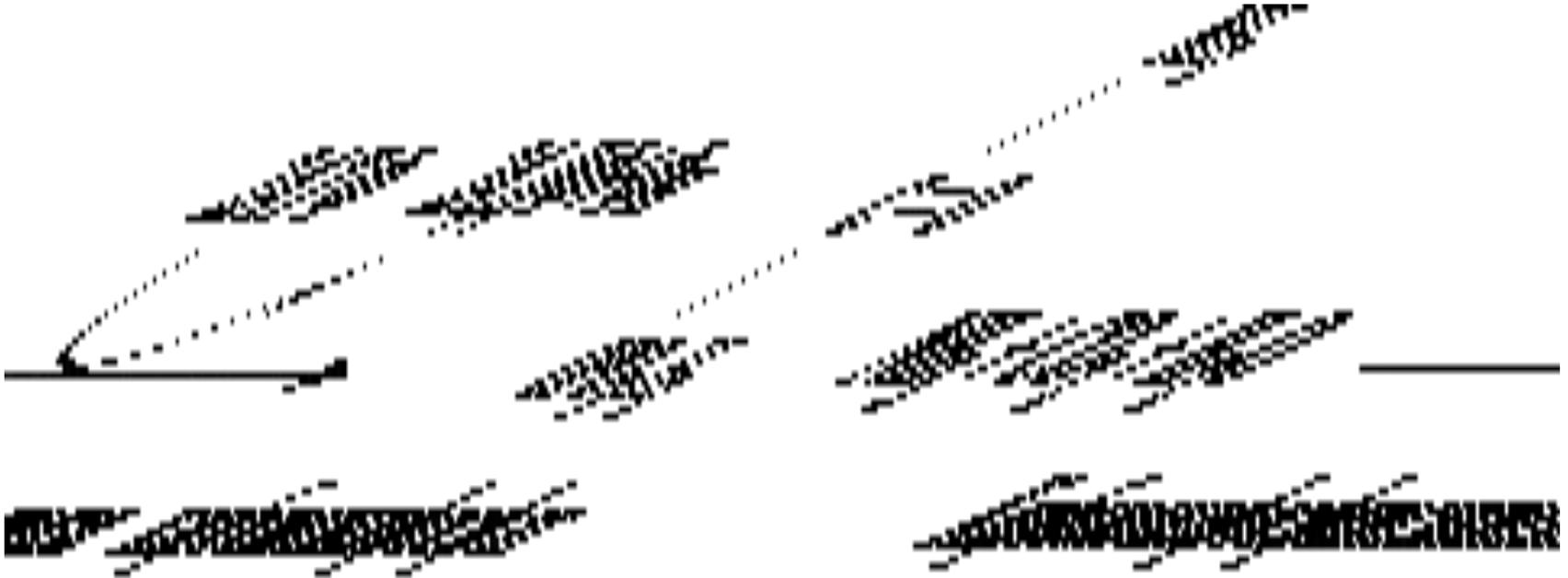
Большая часть свободного **аммиака** и **азота** в составе АК (**глутамин, аланин**) поступают в печень, где из них синтезируется **мочевина** - основная форма выведения азота из организма человека.

Мочевина (карбамид) – амид угольной кислоты – содержит 2 атома азота, один из аммиака, другой – из аспарагина.

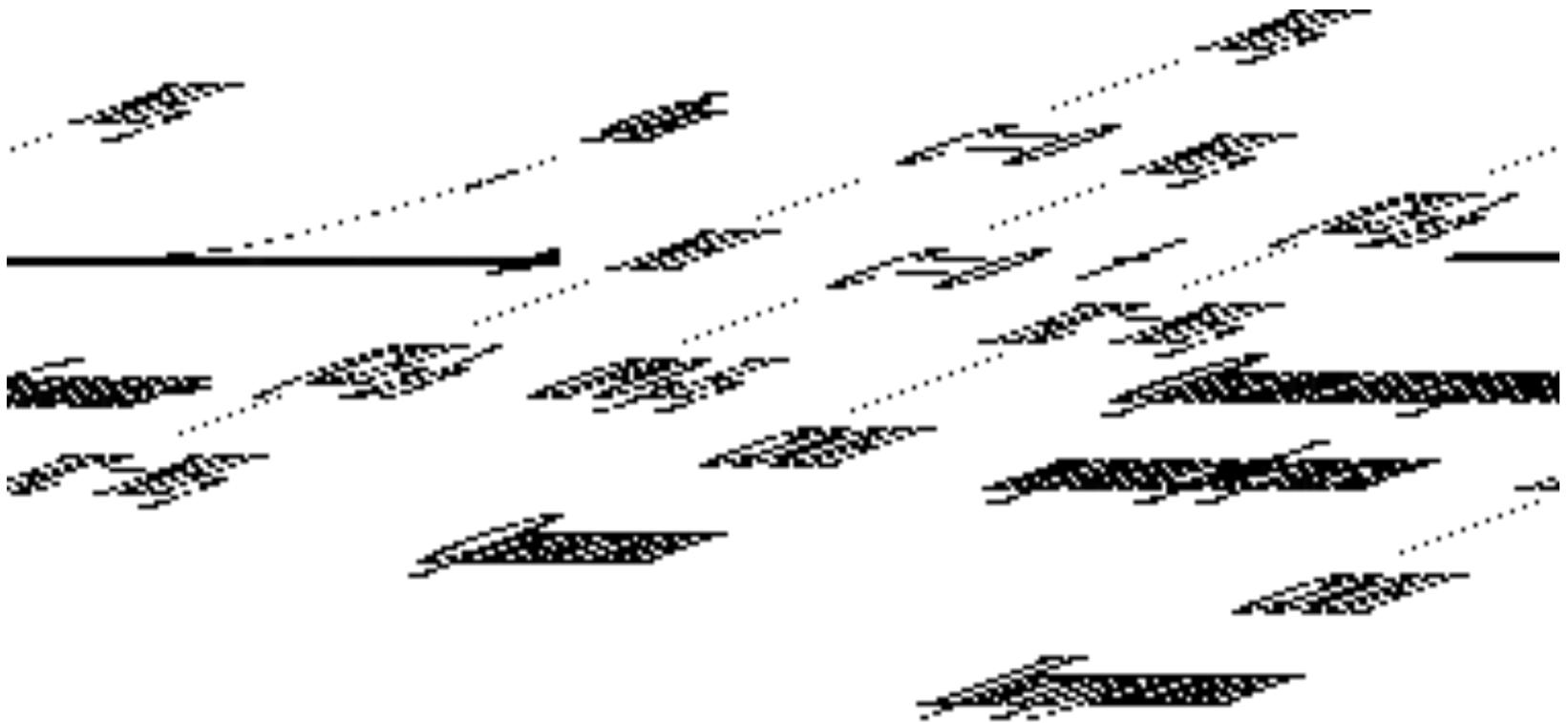


Реакции орнитинового цикла

Предварительно в митохондриях под действием **карбамоилфосфатсинтетазы I** с затратой 2 АТФ аммиак связывается с CO_2 , образуется **карбамоилфосфат**:



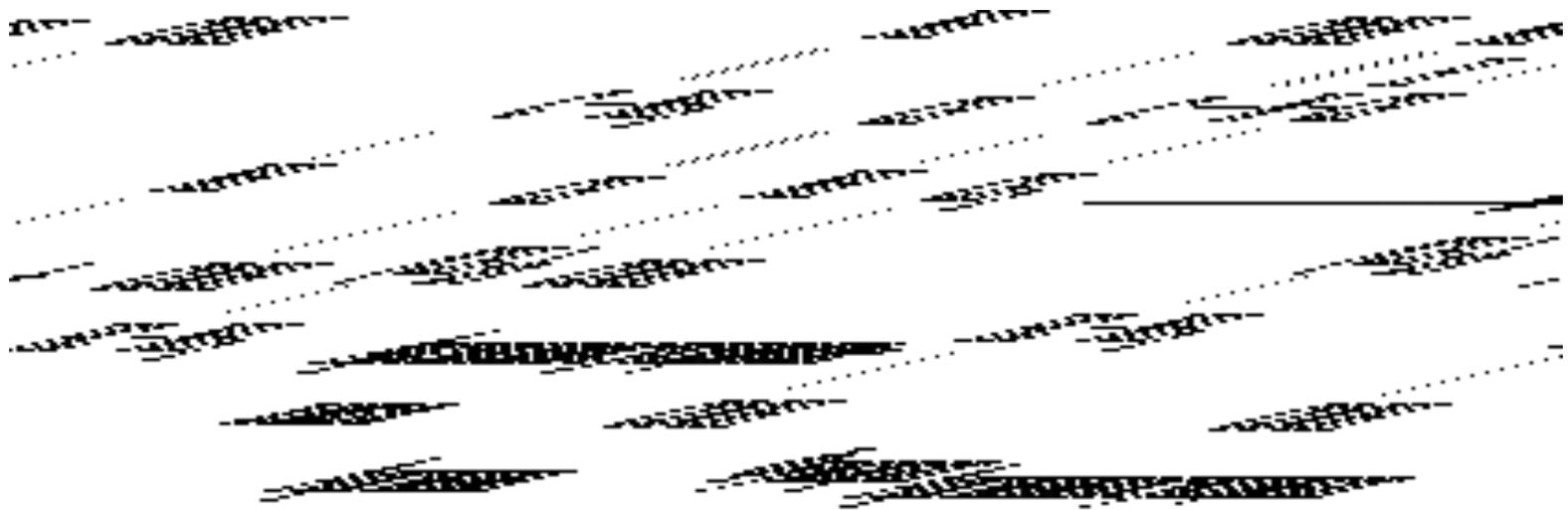
1. В митохондриях с участием фермента орнитинкарбамоилтрансферазы образуется цитруллин.



2. В цитозоле аргининосукцинатсинтетаза с затратой 1 АТФ связывает цитруллин с аспартатом и образует аргининосукцинат (аргининоянтарная кислота). Фермент нуждается в Mg^{2+} . Аспартат — источник второго атома азота мочевины.



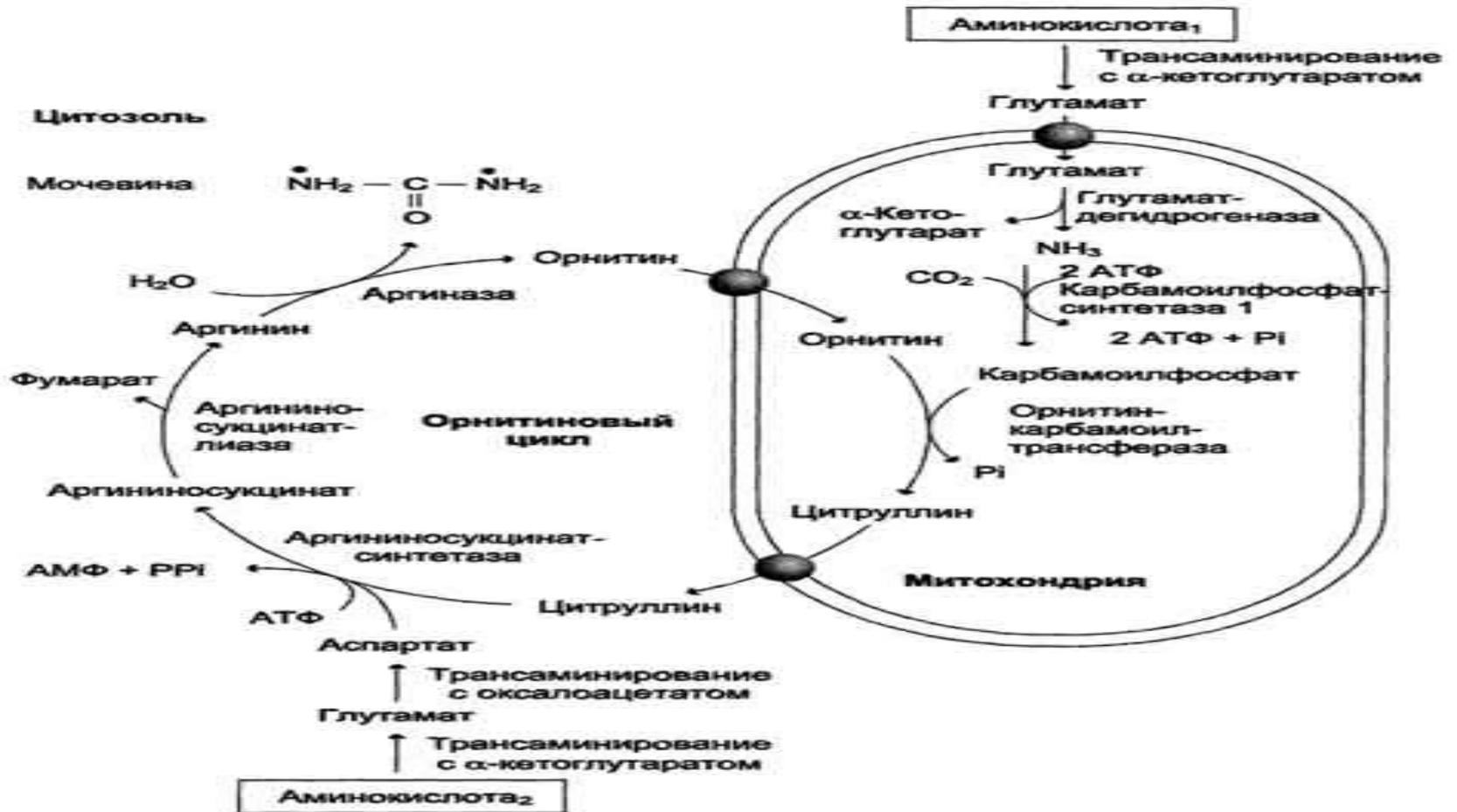
**3. В цитозоле аргининсукцинатаза
расщепляет аргиносукцинат на
аргинин и фумарат (аминогруппа
аспартата оказывается в аргинине)**



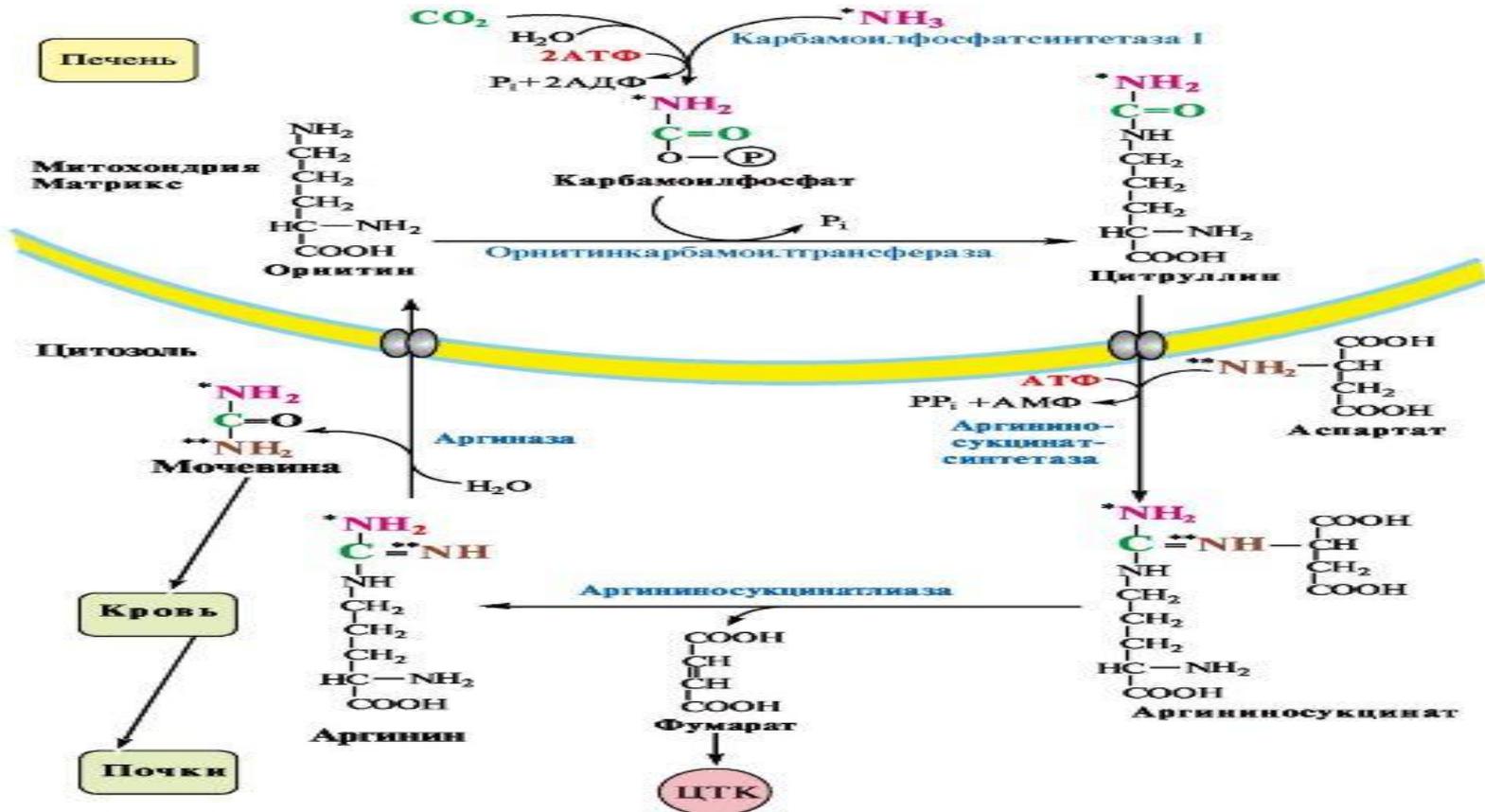
4. В цитозоле **аргиназа** гидролизует **аргинин** на **орнитин** и **мочевину**. У аргиназы кофакторы ионы **Ca²⁺** или **Mn²⁺**, ингибиторы - высокие концентрации орнитина и лизина. Образующийся **орнитин** взаимодействует с новой молекулой карбамоилфосфата, и цикл замыкается



Орнитиновый цикл Кребса-Гензелейта.



Суммарное уравнение .



Взаимосвязь орнитинового цикла и общего пути катаболизма (ЦТК).

Фумарат, образующийся в результате расщепления аргининосукцината, превращается в **малат**, который затем переносится в митохондрии, включается в **ЦТК**, образуется оксалоацетат. Эта реакция сопровождается выделением 3 АТФ, которые компенсируют затраты энергии на синтез одной молекулы мочевины.



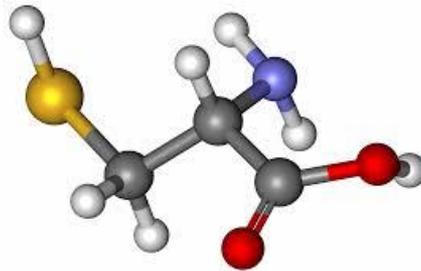
Энергетический баланс орнитинового цикла.

На синтез 1 мочевины расходуются 4 связи 3 АТФ.

Дополнительные затраты энергии связаны с трансмембранным переносом веществ и экскрецией мочевины.

Орнитиновый цикл в печени выполняет 2 функции:

- 1.** превращение азота АК в мочевины, которая экскретируется и предотвращает накопление токсичных продуктов, главным образом аммиака;
- 2.** синтез аргинина и пополнение его фонда в организме.



Эффективность работы орнитинового цикла при нормальном питании человека и умеренных физических нагрузках составляет примерно 60% его мощности. Запас мощности необходим для избежания **гипераммониемии.**

Увеличение скорости синтеза мочевины происходит при длительной физической работе или длительном голодании, которое сопровождается распадом тканевых белков.

Некоторые патологические состояния, характеризующиеся интенсивным распадом белков тканей (сахарный диабет и др.), также сопровождаются активацией орнитинового цикла. При избыточном белковом питании количество ферментов орнитинового цикла в печени увеличивается, что приводит к интенсификации синтеза мочевины.

Выделение азота из организма.

Азот выводится из организма с мочой, калом, потом и с выдыхаемым воздухом в виде различных соединений. Основная масса азота выделяется с мочой в виде мочевины (до 90%).

В норме соотношение азотсодержащих веществ в моче составляет: мочевина 86%, креатинин 5%, аммиак 3%, мочева кислота 1,5% и другие вещества 4,5%.

Экскреция мочевины в норме составляет 25 г/сут, солей аммония 0,5 г/сут.

ГИПЕРАММОНИЕМΙΑ.

Аммиак превращается в мочевины только в печени, поэтому при заболеваниях печени или наследственных дефектах ферментов наблюдается повышение содержания аммиака в крови (гипераммониемия), которое оказывает токсическое действие на организм.

Гипераммониемия сопровождается следующими симптомами:

- тошнота, рвота;
- головокружение, судороги;
- потеря сознания, отек мозга (в тяжелых случаях).

Все перечисленные симптомы обусловлены действием аммиака на **центральную нервную систему**.

Все нарушения орнитинового цикла приводят к значительному повышению в крови концентрации: аммиака, глутамина , аланина.

Для снижения концентрации NH_3 в крови и облегчения состояния больных рекомендуется: малобелковая диета; введение метаболитов орнитинового цикла (аргинина, цитруллина, глутамата),

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕЗАЗОТИСТЫХ ОСТАТКОВ АМИНОКИСЛОТ

Катаболизм аминокислот -это образование шести соединений, являющихся метаболитами
ОПК: пируват, ацетил-КоА, α-кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат.

К **глюкогенным** относятся аминокислоты , при распаде которых образуются пируват и метаболиты ЦТК, например, оксалоацетат или α -кетоглутарат. В дальнейшем образующиеся метаболиты ЦТК могут уходить на синтез глюкозы .

Строго **кетогенными** являются **лизин** и **лейцин**, при их окислении образуется исключительно ацетил-SКоА. Он принимает участие в синтезе кетоновых тел , жирных кислот и холестерина.

Смешанные аминокислоты из них образуется пируват, метаболиты ЦТК и ацетил-SКоА (**фенилаланин, тирозин, изолейцин, триптофан**).

Атомы углерода могут включаться как в липиды, так и в глюкозу.

Полное окисление безазотистых остатков аминокислот до **углекислого газа и **воды** реального энергетического значения не имеет. Основной путь их использования - включение в **глюконеогенез**. Этот процесс усиливается при голодании и сахарном диабете.**

Безазотистые остатки аминокислот используются для восполнения количества метаболитов ОПК, которое затрачивается на синтез биологически активных веществ. Такие реакции называют **анаплеротическими.**

Можно выделить пять анаплеротических реакций:

Первые две реакции являются основными анаплеротическими реакциями.



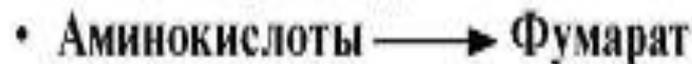
Фермент пируваткарбоксилаза (кофермент — биотин) обнаружен в печени и мышцах.



Превращение происходит во многих тканях под действием глутаматдегидрогеназы, или аминотрансфераз.



Реакции происходят во всех тканях, где отсутствует пируваткарбоксилаза.



БИОСИНТЕЗ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ

Углеродный скелет **восьми заменимых аминокислот** (Ала, Асп, Асн, Сер, Гли, Про, Глу, Глн) и **цистеина** может синтезироваться из **глюкозы** α-аминогруппа вводится в соответствующие α-кетокислоты с помощью реакции трансаминирования. Универсальным донором α-аминогруппы является **глутамат**.
Непосредственно путем трансаминирования метаболитов ОПК с глутаматом синтезируются

- Аланин:



- Аспарат:



- Глутамат:



- Глутамин синтезируется из глутамата под действием глутаминсинтетазы:

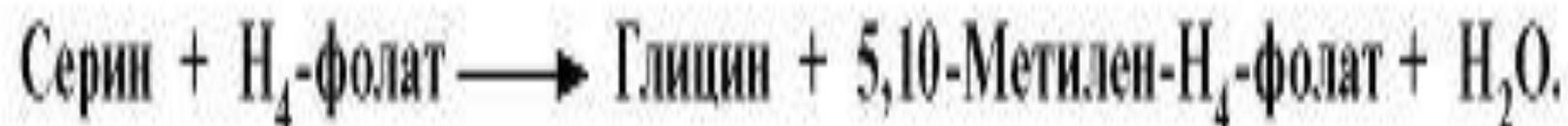


- Аспарагин синтезируется из аспартата и глутамина под действием аспарагинсинтетазы:



Серин образуется из 3-фосфоглицерата — промежуточного продукта гликолиза.

Глицин синтезируется из серина ферментом сериноксиметилтрансферазой:



Пролин синтезируется из глутамата:



Частично заменимые аминокислоты **Арг** и **Гис** синтезируются в небольших количествах, которые не отвечают потребностям организма, что особенно ощутимо в детском возрасте.

Синтез аргинина происходит в реакциях орнитинового цикла.

Гистидин синтезируется из АТФ и рибозы.

Условно заменимые аминокислоты **Тир** и **Цис** образуются с использованием незаменимых аминокислот:

фенилаланин превращается в **тирозин** под действием фенилаланингидроксилазы;

для образования цистеина необходима **сера**, донором которой является метионин. В синтезе используются углеродный скелет и α -аминогруппа **серина**.

