



СЗГМУ им. И.И.МЕЧНИКОВА
КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОБЩЕЙ ХИМИИ

2018 / 2019 уч. год

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ - БИОХИМИЯ ПОЛОСТИ РТА

Раздел 4

ЛЕКЦИЯ

**ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА.
ОСТАТОЧНЫЙ АЗОТ КРОВИ.**

ЛК-7

Доцент АНТОНОВА Ж.В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

I. Источники аммиака в клетках.

II. Причины токсичности аммиака.

III. Первичное обезвреживание аммиака в тканях (образование амидов АК, восстановительное аминирование, глюкозо-аланиновый цикл, биологическая роль) .

IV. Окончательное обезвреживание аммиака в почках (образование солей аммония, б/роль)

V. Окончательное обезвреживание аммиака в печени (орнитиновый цикл, б/ роль).

VI. Нарушения работы орнитинового цикла.

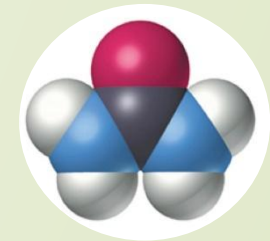
VII. Приложение. Взаимосвязь работы орнитинового цикла с ЦТК.

VIII. Понятие остаточного азота крови. Азотемия

IX. Изменения содержания мочевины в крови /моче и аммонийных солей в моче (таблица).

X. Изменения содержания компонентов остаточного азота в крови (таблица).

XI. Список литературы.



I. Источники аммиака в клетках

1) дезаминирование АК

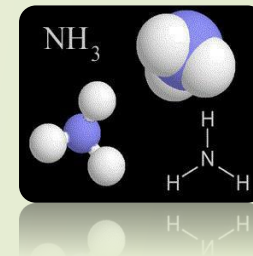
в различных органах и тканях

2) дезаминирование

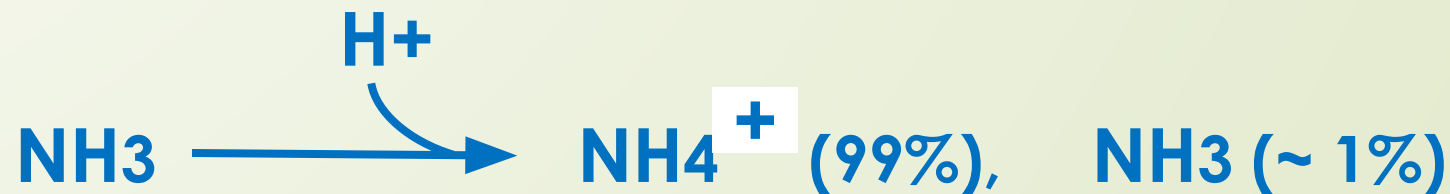
биогенных аминов под действием MAO

3) дезаминирование пуриновых и пиримидиновых оснований

4) гниение АК в кишечнике под действием ферментов м. о.



В крови и цитозоле клеток при физиологических значениях pH:



АММИАК – ТОКСИЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ОСОБЕННО ДЛЯ ЦНС.

II. Причины токсичности аммиака:

1. Высокое содержание NH_3 в тканях \blacktriangleright количество α -кетоглутарата (α -КГ), т. к. он связывает избыток NH_3 , превращаясь в ГЛУ, при участии глутаматдегидрогеназы.

Это нарушает обмен АК (трансаминирование)

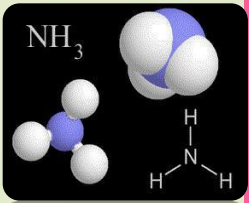
и \blacktriangledown ход ЦТК (гипоэнергетическое состояние).

2. Избыток NH_3 \blacktriangle синтез глутамина из Глу в

нервной ткани при участии глутаминсинтетазы

(первичное обезвреживание). Накопление ГЛН в

нервных клетках приводит к \blacktriangleright осмотического давления и может вызвать отек мозга.



II. Причины токсичности аммиака

3. \downarrow [ГЛУ] снижает синтез ГАМК, нарушается проведение нервного импульса, повышается нервно-мышечная возбудимость, возникают судороги.

4. \uparrow NH_4^+ нарушает трансмембранный перенос Na^+ и K^+ , он конкурирует с ними за ионные каналы, что влияет на проведение нервных импульсов.

5. \uparrow NH_4^+ сдвигает pH крови в щелочную сторону (\uparrow NH_4OH), вызывает алкалоз. Это \uparrow сродство Hb к кислороду, он плохо отдает его тканям, что приводит к гипоксии и гипоэнергетическому состоянию, отчего страдает главным образом головной мозг.

III. ПЕРВИЧНОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА В ТКАНЯХ:

1) ОБРАЗОВАНИЕ АМИДОВ АК:

а) образование ГЛУТАМИНА (митохондрии) - основной путь первичного обезвреживания NH_3 во всех тканях (особ в нервной). ГЛН с током крови идет в печень и почки.

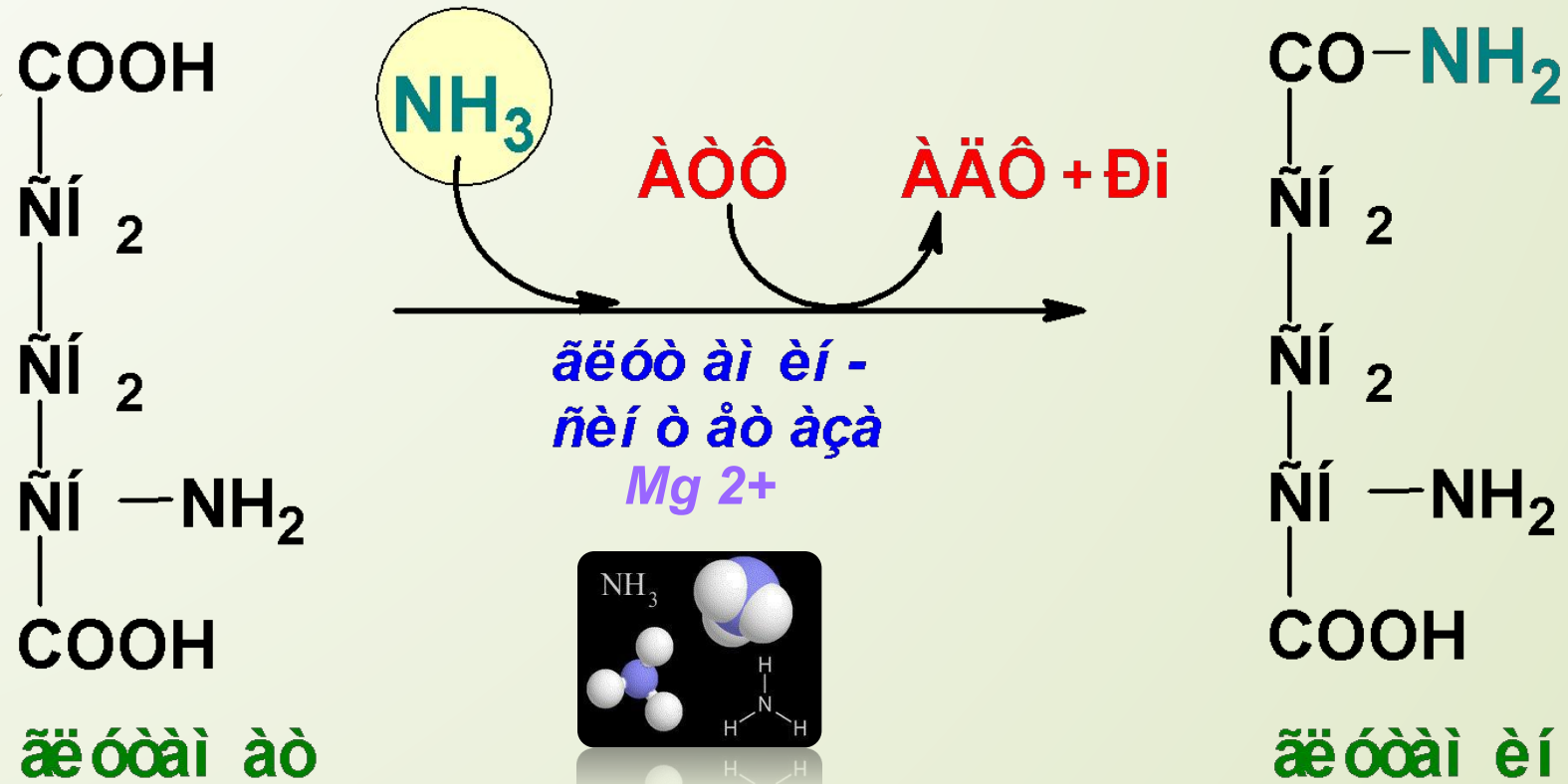
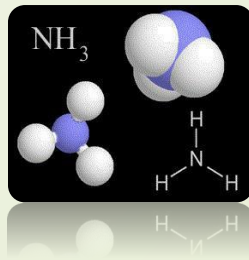


Рис.2



III. ПЕРВИЧНОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА В ТКАНЯХ:

б) образование АСПАРАГИНА: E - глутаминзависимая (животные ткани) и аммиакзависимая (бактериальные клетки) аспарагинсинтетаза.

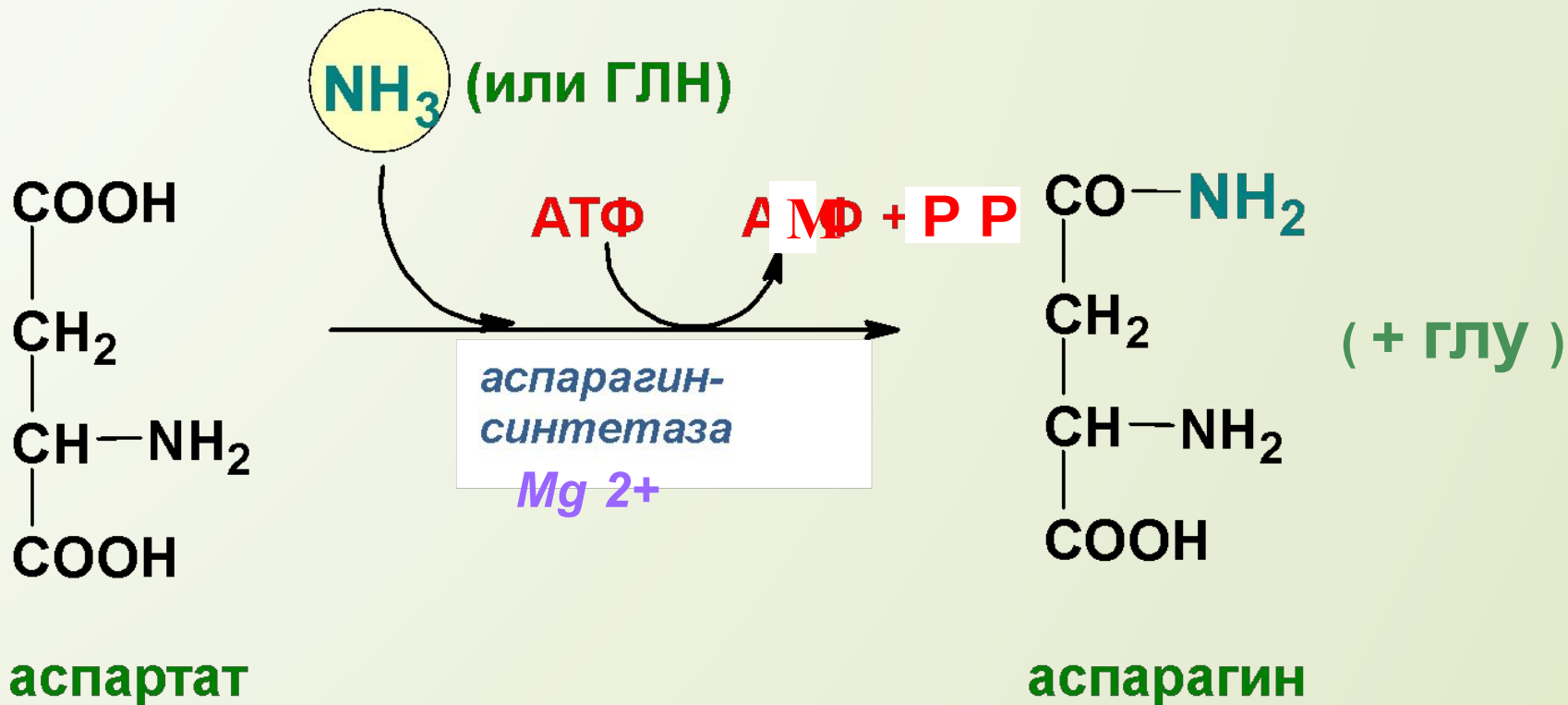
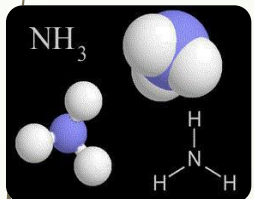
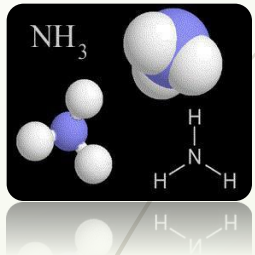


Рис.3

III. ПЕРВИЧНОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА В ТКАНЯХ:

2) ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ (мозг и др. ткани):



Роль реакций:

- ◆ СВЯЗЫВАНИЕ ТОКСИЧНОГО NH₃ в тканях
- ◆ ОБРАЗОВАНИЕ ЗАМЕНИМЫХ АК (ГЛУ, ГЛН и АСН)
- ◆ ОБРАЗОВАНИЕ ТРАНСПОРТНЫХ ФОРМ NH₃ в крови (ГЛН и АСН)
(растворимых и нетоксичных)
- ◆ ГЛН и АСН – источники азота в анаболических реакциях

3) ВЫВЕДЕНИЕ NH₃ ИЗ МЫШЦ в виде АЛА:

Глюкозоаланиновый цикл (Рис. 4)

III. 3). Глюкозоаланиновый цикл

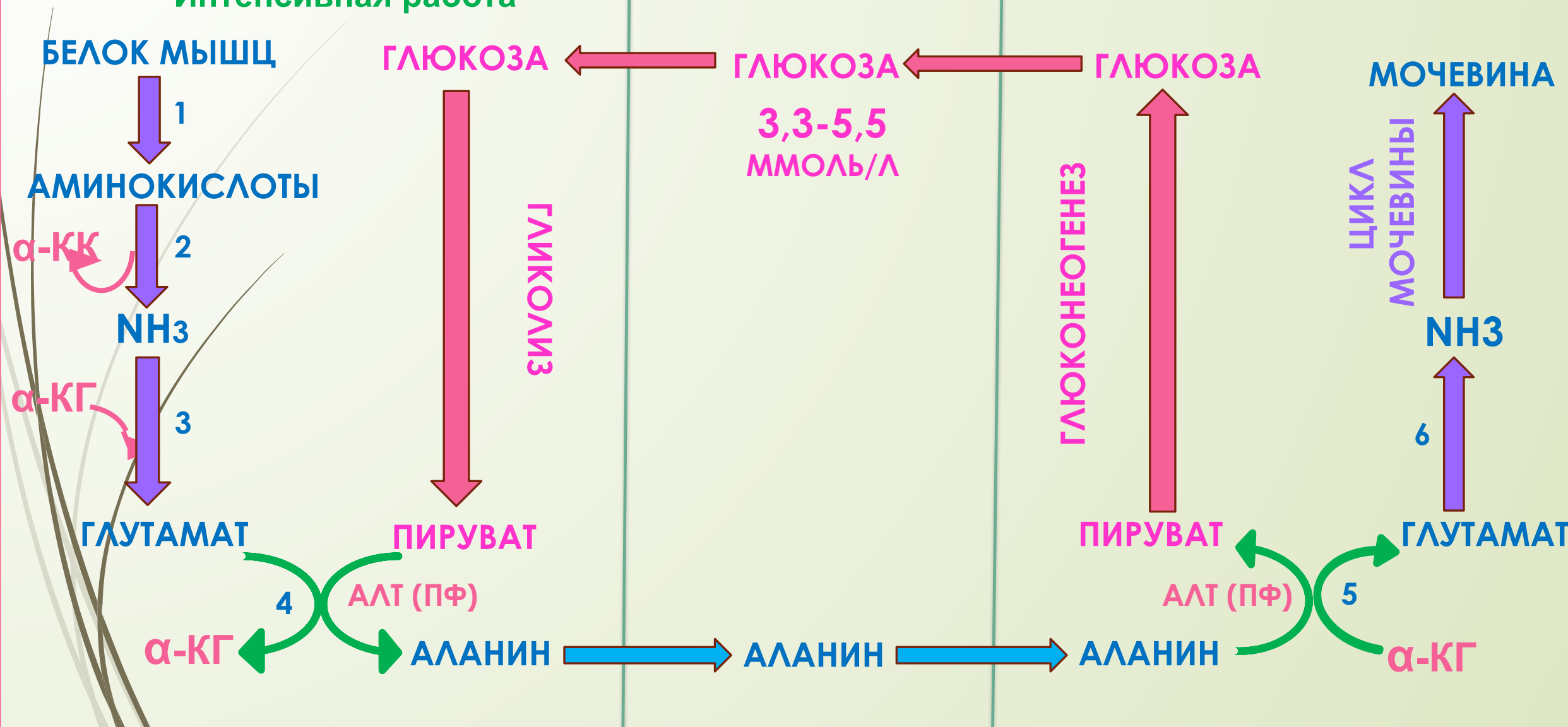
Рис.4

МЫШЦА

Интенсивная работа

КРОВЬ

ПЕЧЕНЬ



III. 3). Глюкозоаланиновый цикл

1. Распад белков мышц/интенсивная мышечная работа

2. Дезаминирование АК/энергия

3. Восстановительное аминирование (ГлДГ, НАДФН+Н+)/первичное обезвреживание.

4. Трансаминирование

ПВК и ГЛУ (АЛТ,ПФ)

5. Трансаминирование Ала и α -КГ (АЛТ,ПФ)

6. Дезаминирование Глу (ГлДГ, НАД+)

Гликолиз- анаэробное дихотомическое окисление Глюкозы (2 АТФ)

Глюконеогенез-синтез глюкозы из неуглеводных веществ/печень, почки

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ:

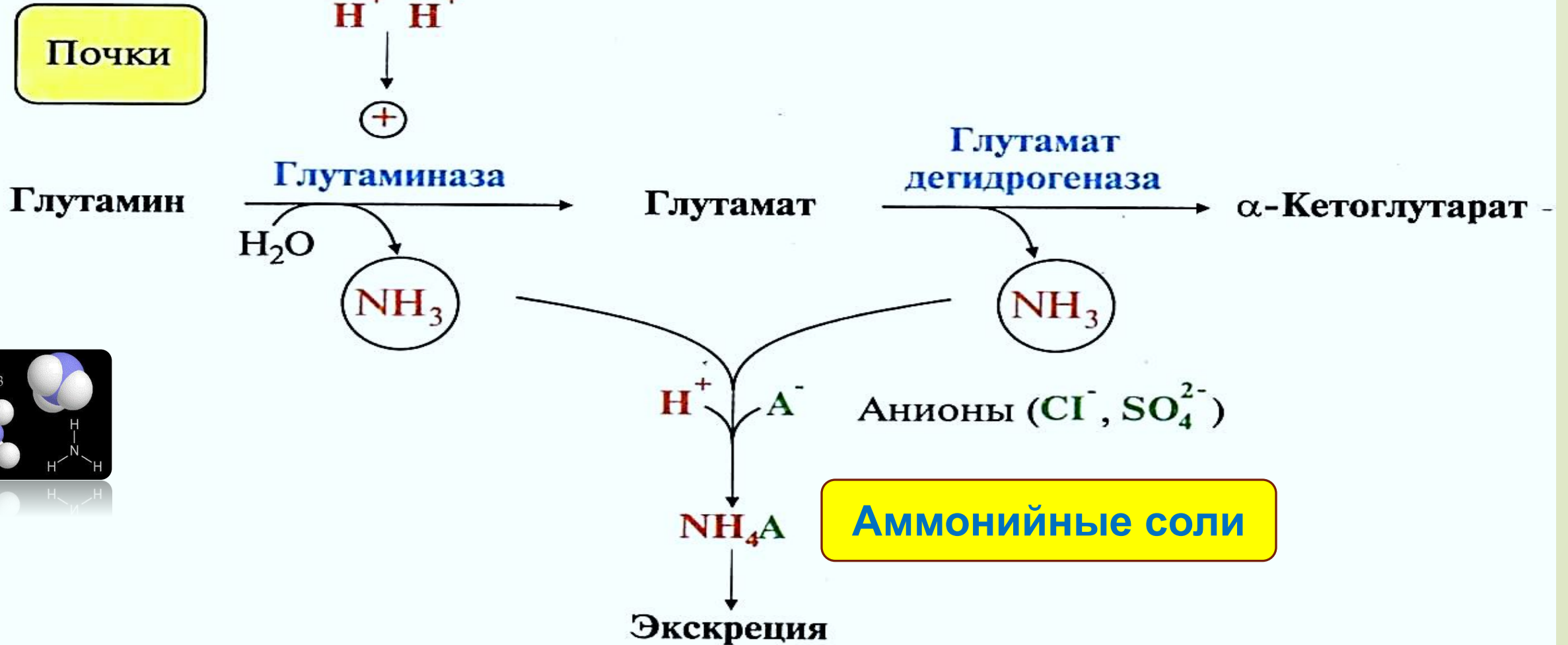
1. Из мышц выводится аммиак и пируват в виде аланина, к-й поступает в печень;
2. В печени из аланина образуется глюкоза, которая поддерживает физиологический уровень в крови, а аммиак превращается в мочевины.

ЛК-7

IV. ОКОНЧАТЕЛЬНОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА В ПОЧКАХ

Рис.5

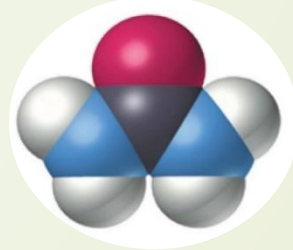
СИНТЕЗ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ



IV. ОКОНЧАТЕЛЬНОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА В ПОЧКАХ

РОЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ СОЛЕЙ АММОНИЯ:

- ❖ в виде солей аммония с мочой удаляется токсичный аммиак;
- ❖ это один из механизмов поддержания кислотно-основного равновесия в организме;
- ❖ выводится избыток анионов кислот без потери катионов Na^+ , K^+ и др.;



❑ В ПЕЧЕНИ ГЛН и АСН гидролитически дезаминируются:

ЛК-7

❑ ГЛН + H_2O $\xrightarrow{\text{глутаминаза}}$ ГЛУ + NH_3

❑ АСН + H_2O $\xrightarrow{\text{аспарагиназа}}$ АСП + NH_3

❑ NH_3 идет в орнитиновый цикл

V. ОКОНЧАТЕЛЬНОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА В ПЕЧЕНИ:

ОРНИТИНОВЫЙ ЦИКЛ МОЧЕВИНООБРАЗОВАНИЯ (ОЦ) КРЕБСА-ГЕНЗЕЛАЙТА

1) В матриксе митохондрий: NH_3 (из дезаминирования) и HCO_3^- (из ЦТК) и 2АТФ (из ЦТК) образуют карбамоилфосфат:

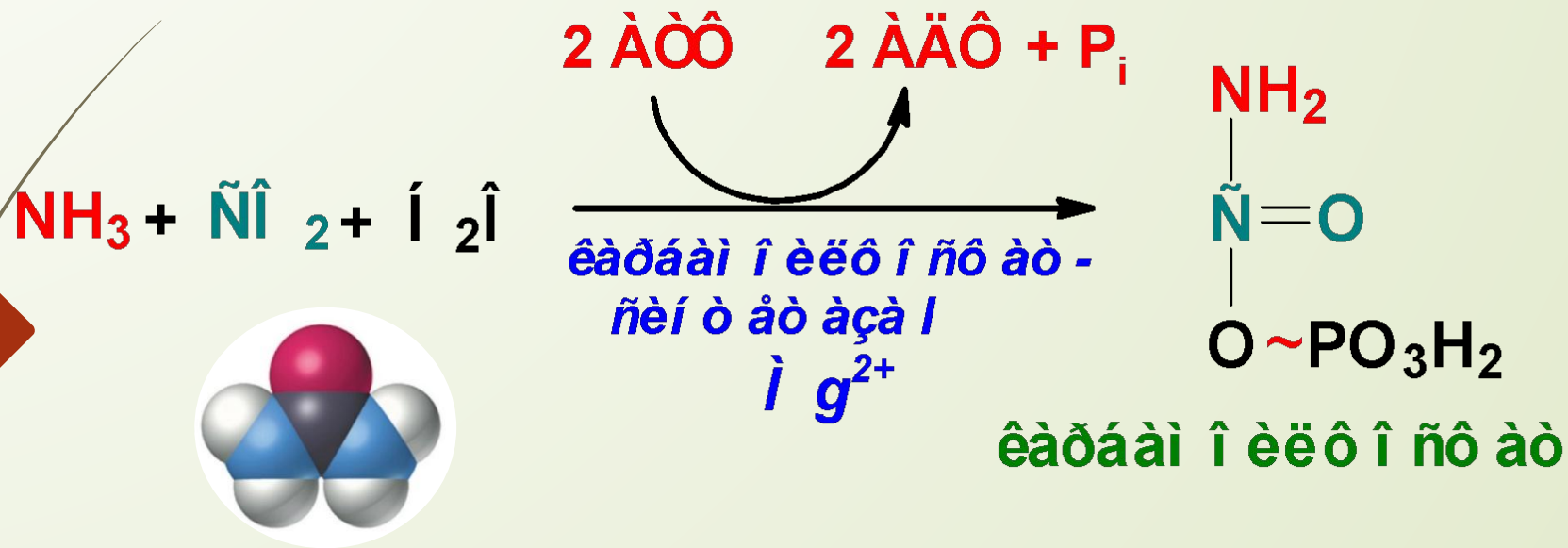


Рис.6

ОРНИТИНОВЫЙ ЦИКЛ МОЧЕВИНООБРАЗОВАНИЯ

2) Карбамоильный остаток переносится на орнитин с образованием цитруллина (α-АК), к-й затем переходит в цитоплазму.

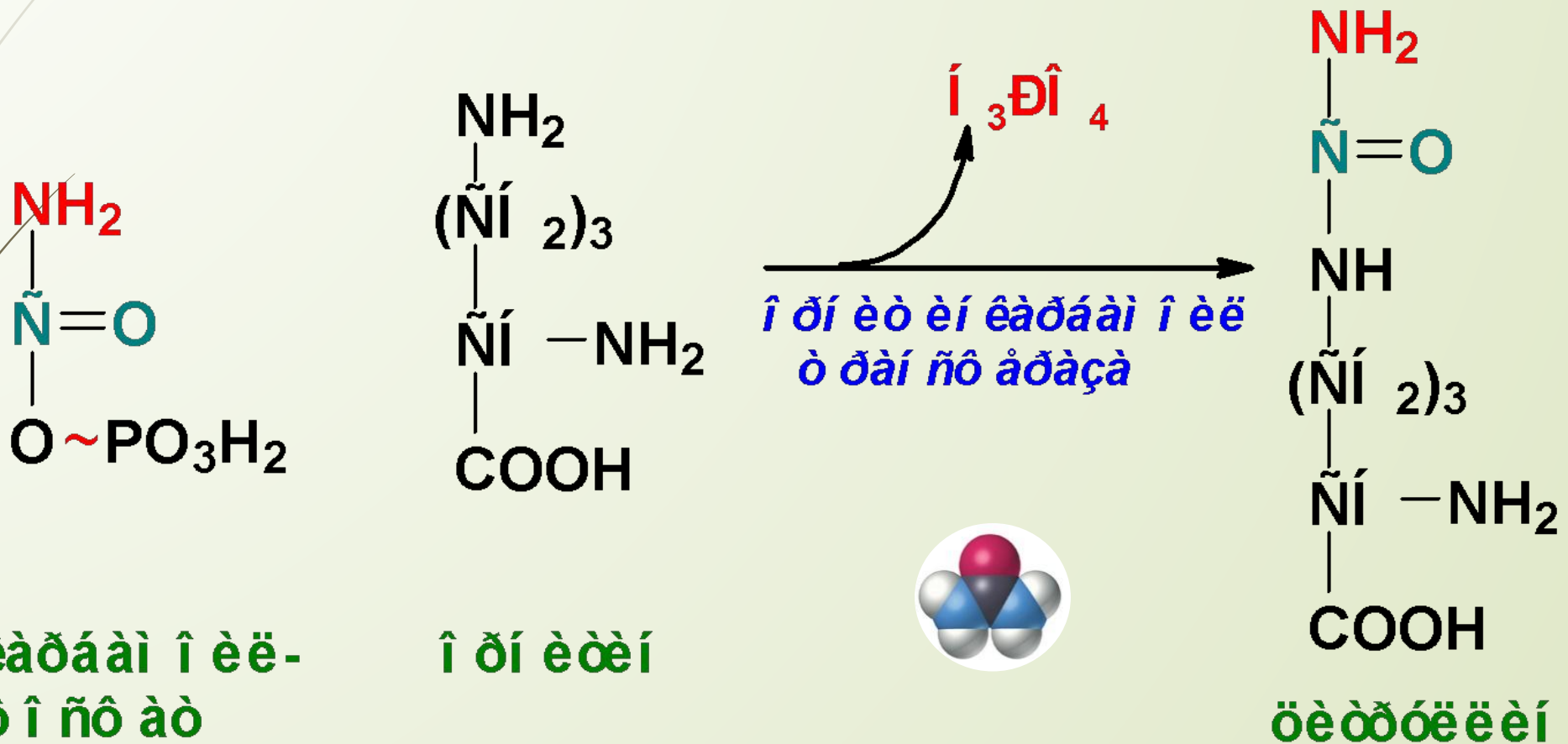
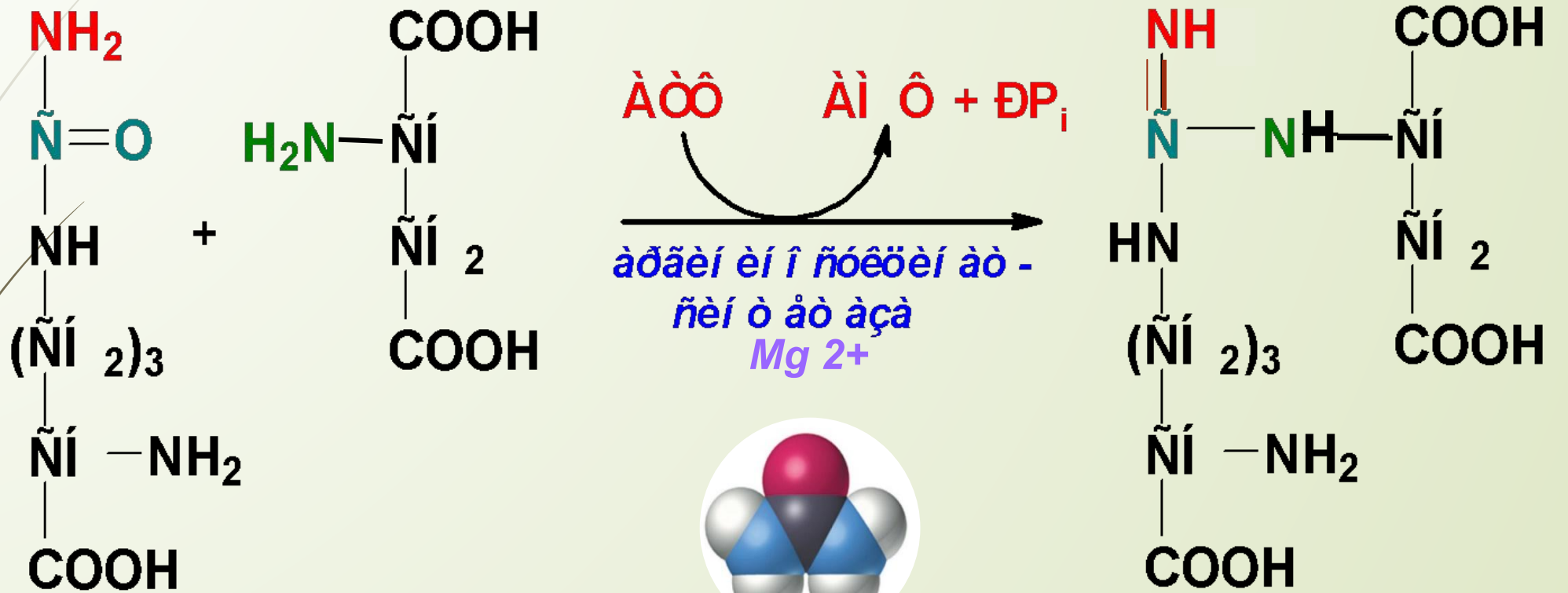


Рис.7

ОРНИТИНОВЫЙ ЦИКЛ МОЧЕВИНООБРАЗОВАНИЯ

3) В цитоплазме: 2-я аминогруппа для мочевины идет от аспартата, к-й реагирует с цитруллином, образуя аргининосукцинат



Aspartat transcarbamoylase
 Mg²⁺



Рис.8

Aspartat

Citrullin

Argininosuccinat

ОРНИТИНОВЫЙ ЦИКЛ МОЧЕВИНООБРАЗОВАНИЯ

4) Отщепление фумарата от аргининосукцината приводит к получению аргинина, в котором остается аминогруппа от АСП. Фумарат идет в ЦТК

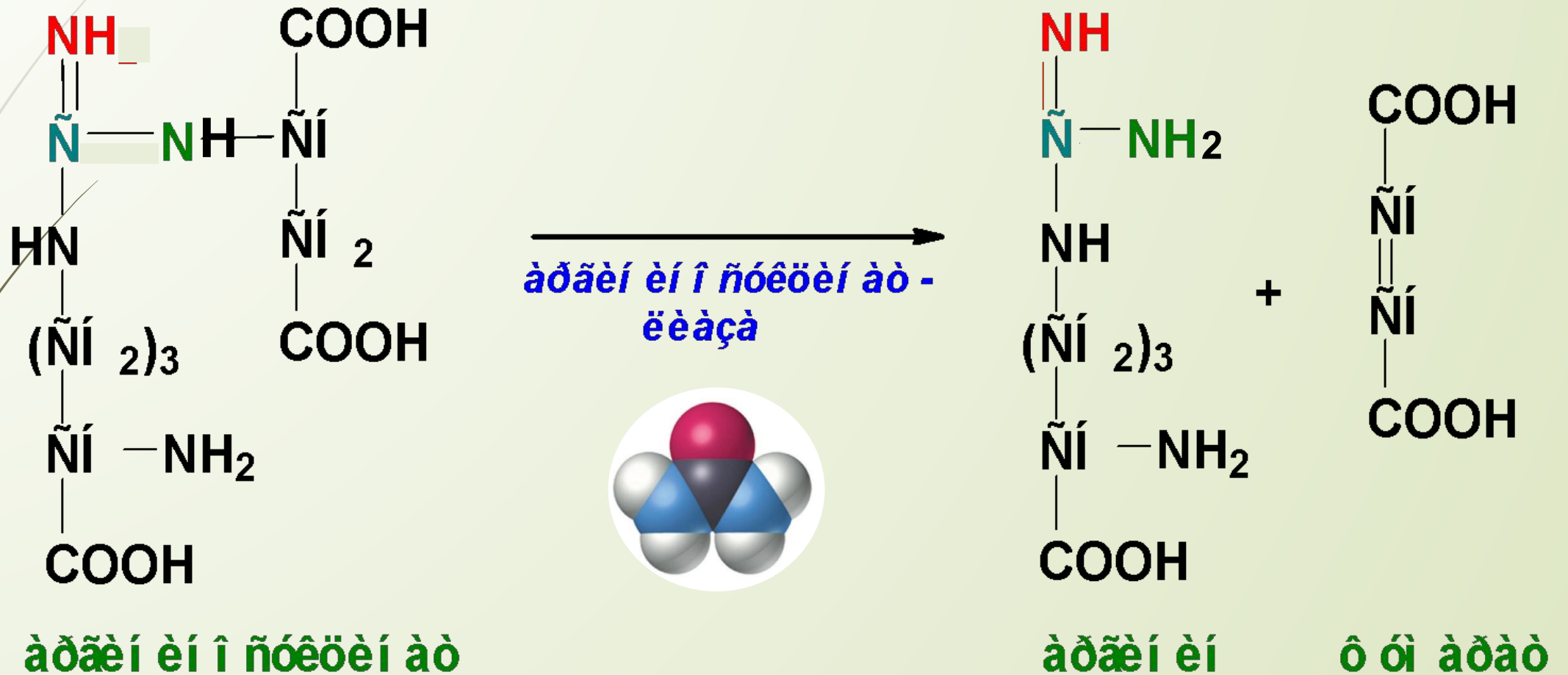


Рис.9

ОРНИТИНОВЫЙ ЦИКЛ МОЧЕВИНООБРАЗОВАНИЯ

5) Гидролиз аргинина дает орнитин, к-й возвращается в митохондрию и вновь включается в цикл, и мочевину, к-я поступает в кровь.

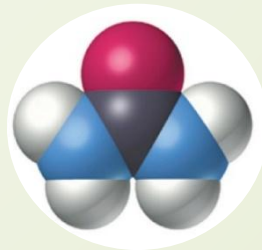
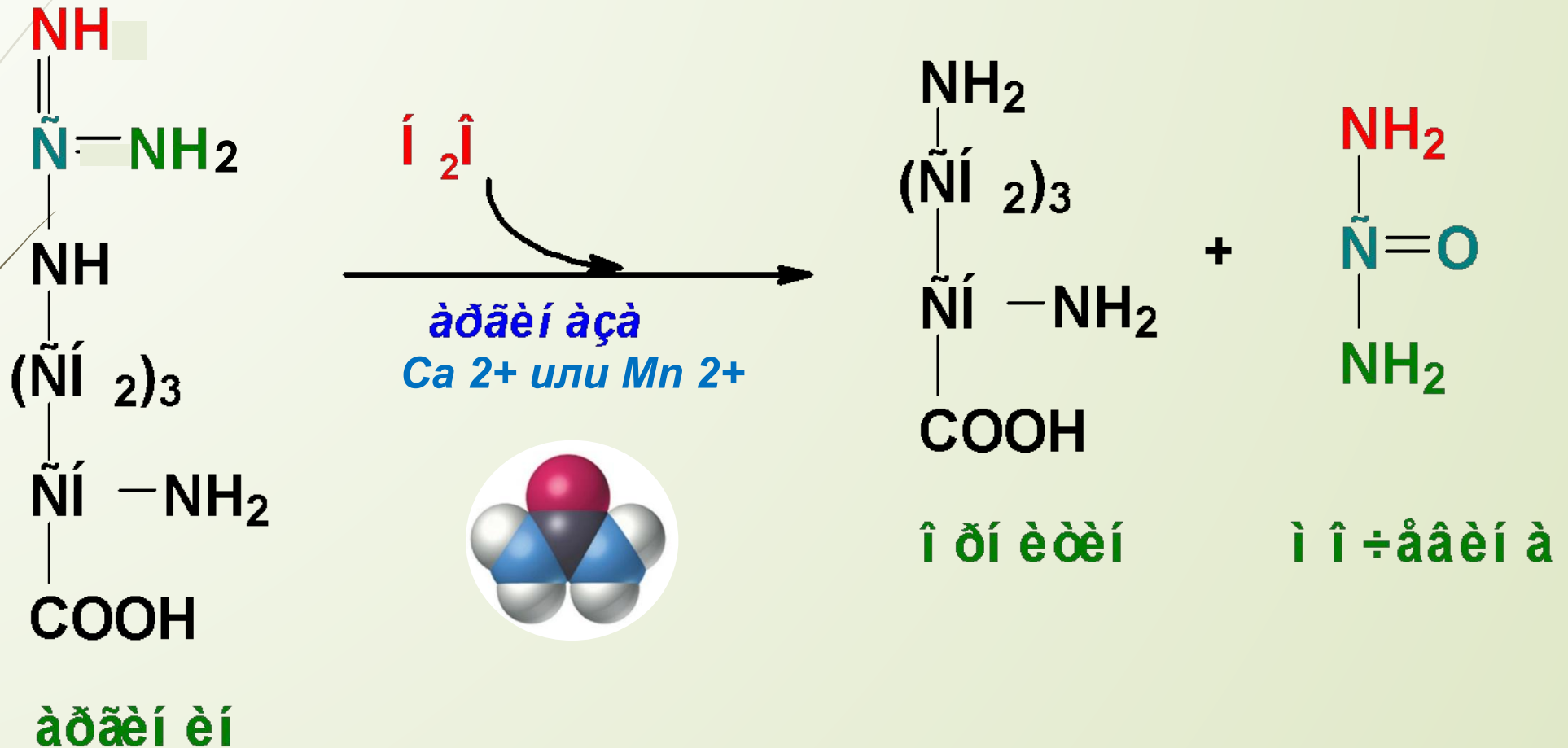


Рис.10

VI. Б/РОЛЬ и нарушения работы ОЦ

1) РОЛЬ ОЦ:

- ❑ Синтез мочевины - окончательное обезвреживание аммиака
- ❑ Синтез аргинина и пополнение его фонда в организме (роль АРГ самост.)



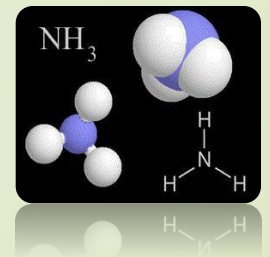
2) РЕГУЛЯЦИЯ ОЦ (самост.); 3) ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЦ и ЦТК (VII.Прилож. Рис.11)

Гипераммониемия

(повышение содержания аммиака в крови)

ПРИЧИНЫ:

- ◆ заболевания печени (гепатит, цирроз);
- ◆ наследственные дефекты ферментов ОЦ приводят к Гипераммониемии I и II типа, Цитруллинемии, Аргиносукцинатурии, Гипераргининемии.



ЛК-7

Все симптомы связаны с проявлением действия аммиака на ЦНС.

VII. Приложение. Взаимосвязь орнитинового цикла (ОЦ) и ЦТК

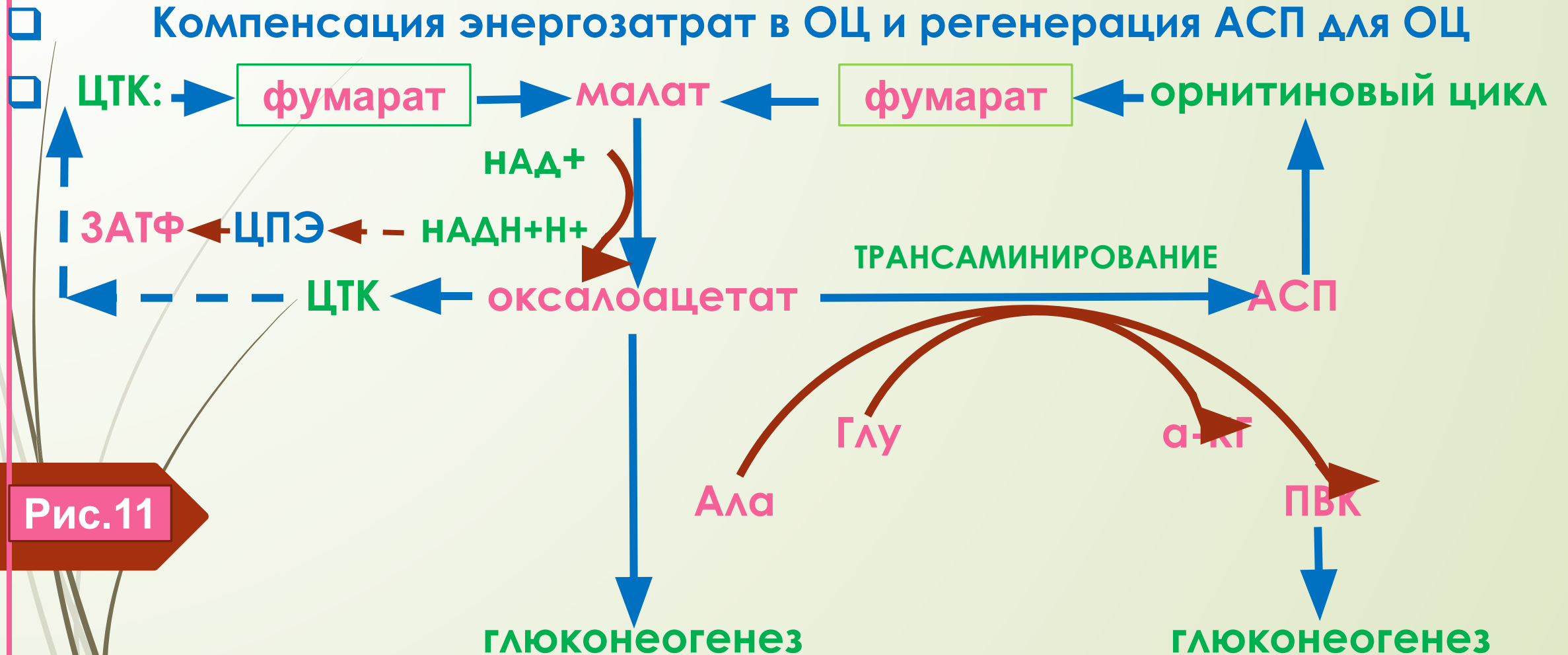


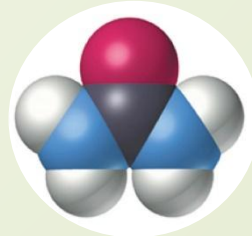
Рис.11

1. При включении ФУМАРАТА в ЦТК компенсируется ЗАТФ, затраченных на синтез 1 мол. мочевины в ОЦ;
2. Из ФУМАРАТА орнитинового цикла за счет 2-х реакций ЦТК образуется оксалоацет, к-й превращаясь в АСП (трансаминирование), идет в ОЦ. Это цикл регенерации аспартата из фумарата.

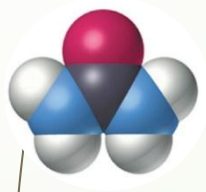
VIII. Остаточный АЗОТ крови / АЗОТемиа

1. Из крови мочевина поступает в почки и выводится с мочой
2. «Остаточный (небелковый) азот» крови – это суммарное содержание низкомолекулярных азотистых веществ, которые остаются в фильтрате после осаждения белков.
3. Компоненты остаточного азота (ОА): мочевина (~50%), мочевая кислота, креатин, креатинин, аминокислоты, индикан, гиппуровая кислота, билирубин и др.
(происхождение, причины \uparrow и \downarrow в крови – см. п. X).
4. Повышение уровня остаточного азота в крови – азотемиа

ЛК-7



VIII. АЗОТЕМИЯ



АЗОТЕМИЯ

ПРОДУКЦИОННАЯ
увеличение образования
компонентов ОА


РЕТЕНЦИОННАЯ
снижение выведения
компонентов ОА с мочой

ПОЧЕЧНАЯ
связана с нарушением
экскреторной функции при
патологии почек (ОПН,
ХПН)

ВНЕПОЧЕЧНАЯ
связана со снижением
почечного кровотока, АД,
наруш. кровообращ. и др.

ЛК-7

IX. ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МОЧЕВИНЫ В КРОВИ/МОЧЕ и (АмС) В МОЧЕ

ЗАБОЛЕВАНИЕ (СОСТОЯНИЕ)	СОДЕРЖАНИЕ МОЧЕВИНЫ В КРОВИ	СОДЕРЖАНИЕ МОЧЕВИНЫ В МОЧЕ	АММОНИЙНЫЕ СОЛИ (АмС)
1. Заболевания печени (гепатит, цирроз)	↓	↓	↑ компенсаторно
2. Заболевания почек (нарушена экскреторн. функция)	↑↑ азотемия ретенционная почечная	↓	↓
3. Усиленный распад тканевых белков	↑ азотемия продукционная	↑	↑
4. Избыточное белковое питание	↑ азотемия продукционная	↑	↑
5. Белковое голодание 	↓	↓	↓ 

Х. ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КОМПОНЕНТОВ ОА В КРОВИ

Компонент	Происхождение	Причины ▲ в крови	Причины ▼ в крови
МОЧЕВИНА 	<ul style="list-style-type: none"> Образуется в печени в орнитиновом цикле 	<ul style="list-style-type: none"> Распад белков тканей Заболевание почек Избыточное белковое питание 	<ul style="list-style-type: none"> Заболевание печени  Белковое голодание
МОЧЕВАЯ КИСЛОТА	<ul style="list-style-type: none"> Распад пуринов в печени и слизистой оболочке кишечника 	<ul style="list-style-type: none"> Заболевание почек Подагра Избыточное белковое питание 	<ul style="list-style-type: none"> Белковое голодание
АМИНОКИСЛОТЫ	<ul style="list-style-type: none"> Из белков тканей Из белков пищи Биосинтез заменимых АК 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Распад белков тканей Заболевание печени Наследственные заболевания обмена отдельных АК (фенилкетонурия и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> Белковое голодание Заболевания почек (нарушение реабсорбции)
КРЕАТИН	<ul style="list-style-type: none"> Синтезируется в почках и печени (Арг, Гли, Мет), используется мышцами 	<ul style="list-style-type: none"> Заболевания мышц 	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение синтеза в почках и печени

Х. ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КОМПОНЕНТОВ ОА В КРОВИ

Компонент	Происхождение	Причины ↑ в крови	Причины ↓ в крови
КРЕАТИНИН	<ul style="list-style-type: none">• Образуется в мышцах из креатинфосфата	<ul style="list-style-type: none">• Заболевание почек• Интенсивная мышечная работа	<ul style="list-style-type: none">• Заболевания мышц (миопатия)
БИЛИРУБИН	<ul style="list-style-type: none">• Образуется в РЭС при распаде гема	<ul style="list-style-type: none">• Интенсивный гемолиз• Заболевание печени• Нарушение оттока желчи (обтурация и др.)	<ul style="list-style-type: none">• Анемия
ИНДИКАН	<ul style="list-style-type: none">• Образуется в печени при обезвреживании индола (продукт гниения Три)	<ul style="list-style-type: none">• Усиление гниения белков в кишечнике	<ul style="list-style-type: none">• Заболевания печени (нарушение обезвреживающей функции)
ГИППУРОВАЯ К-ТА	<ul style="list-style-type: none">• Образуется в печени при обезвреживании бензойной кислоты (продукт гниения Фен)	<ul style="list-style-type: none">• Усиление гниения белков в кишечнике	<ul style="list-style-type: none">• Заболевания печени (нарушение обезвреживающей функции)

Основная литература

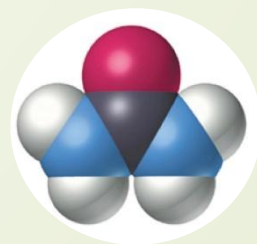
1. Биохимия: учебник/ под ред. Е.С. Северина.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2011. - 759 с.: ил. (2006 - 779 с.: ил.,) (Раздел.9,п.V)
2. Биохимия [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Е. С. Северина. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru / book / ISBN9785970433126.html> (Раздел.9,п.V)
3. Биологическая химия. Биохимия полости рта: учебник / Т.П. Вавилова, А.Е. Медведев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 560 с.: ил. (стр.350-355)
4. Биологическая химия. Биохимия полости рта [Электронный ресурс] : учебник / Т.П. Вавилова, А.Е. Медведев - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studmedlib.ru / book / ISBN9785970430392.html> (Часть 5, Гл.16, п. Обезвреживание аммиака).

Дополнительная литература

1. Биологическая химия: учебник. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп.– М.: Медицина, 1998. – 704 с.: ил. (стр.446-451)



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !



ЛК-7