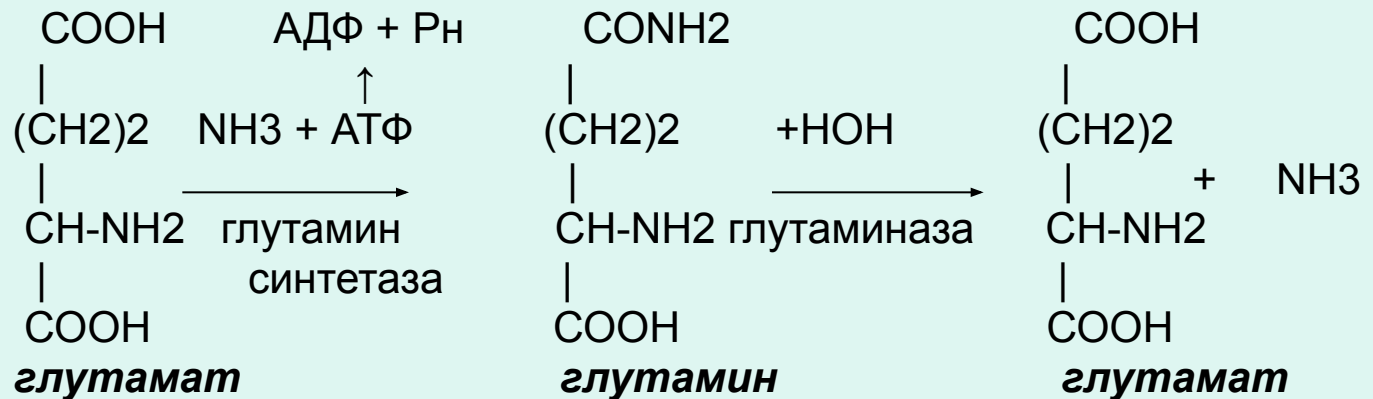


Обезвреживание аммиака. Биосинтез мочевины.

обезвреживания аммиака, которое происходит следующими путями:

- образованием аммонийных солей,
- восстановительным аминированием кетокислот,
- образованием амидов аминокислот - аспарагина и глутамина,
- образованием мочевины.

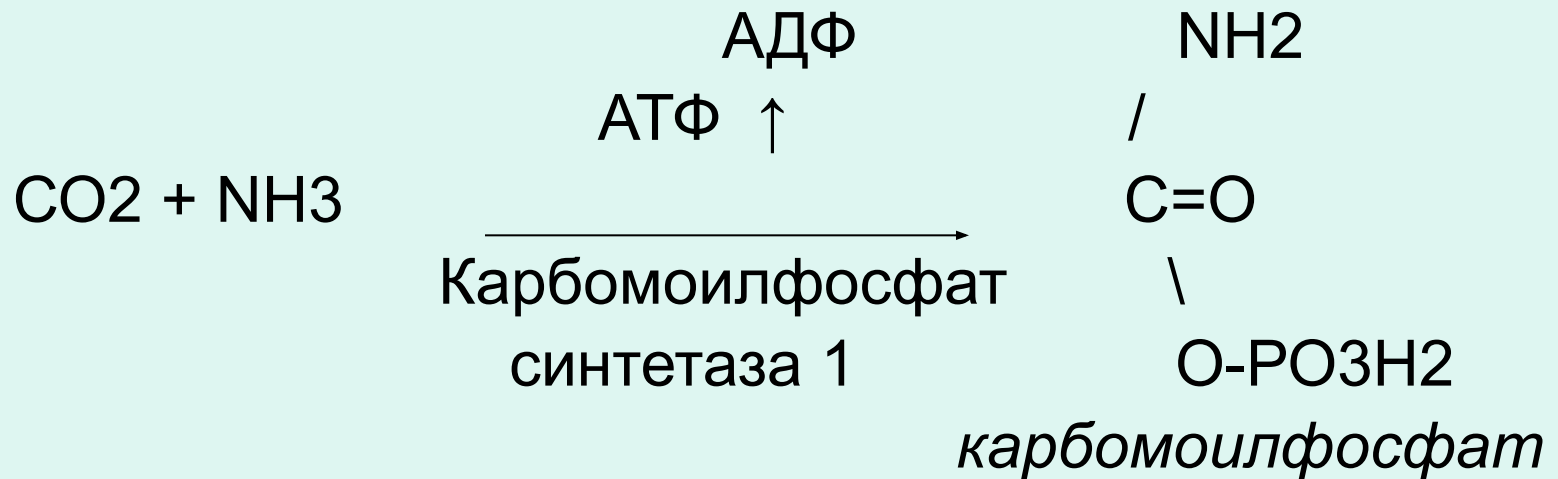
Образование *амидов аспарагиновой и глутаминовой* аминокислот (аспарагина и глутамина) является важным вспомогательным путем связывания аммиака. Этот процесс особенно важен для нервной ткани.



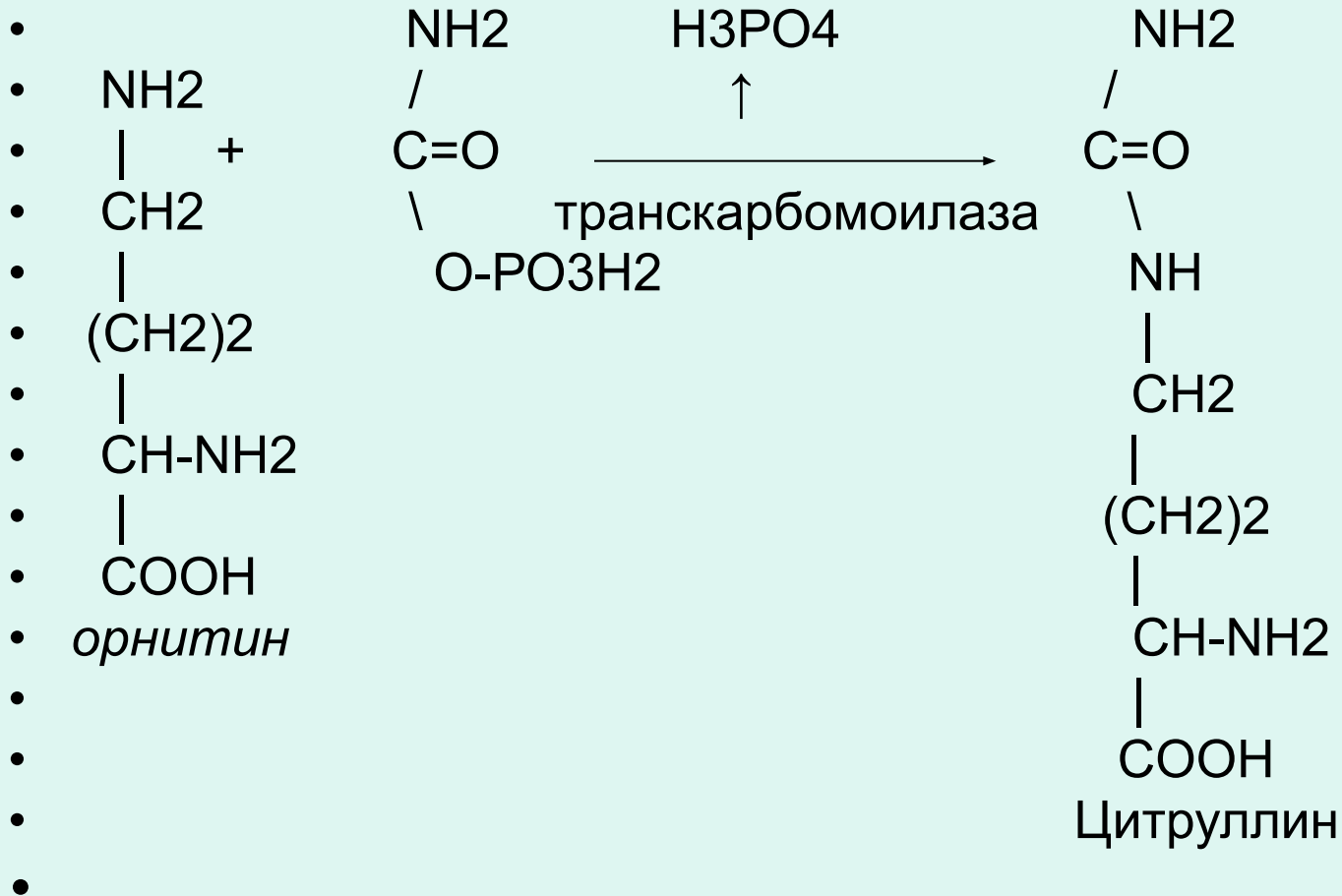
- *Глутамин* и в меньшей степени *аспарагин* являются своеобразной транспортной формой аммиака. Глутамин служит также донором амидной группы необходимого для синтеза различных соединений.
- Током крови глутамин доставляется в почки, где подвергается гидролитическому разрушению глутаминазой почек. Аналогично аспарагиназой разрушается аспарагин.
- Образующийся в почках аммиак используется для нейтрализации кислот, чем обеспечивается сохранение щелочных резервов буферных систем крови и тканей.

Кребс и Гензенлейт (Krebs,Henseleit,1932) установили механизм синтеза мочевины

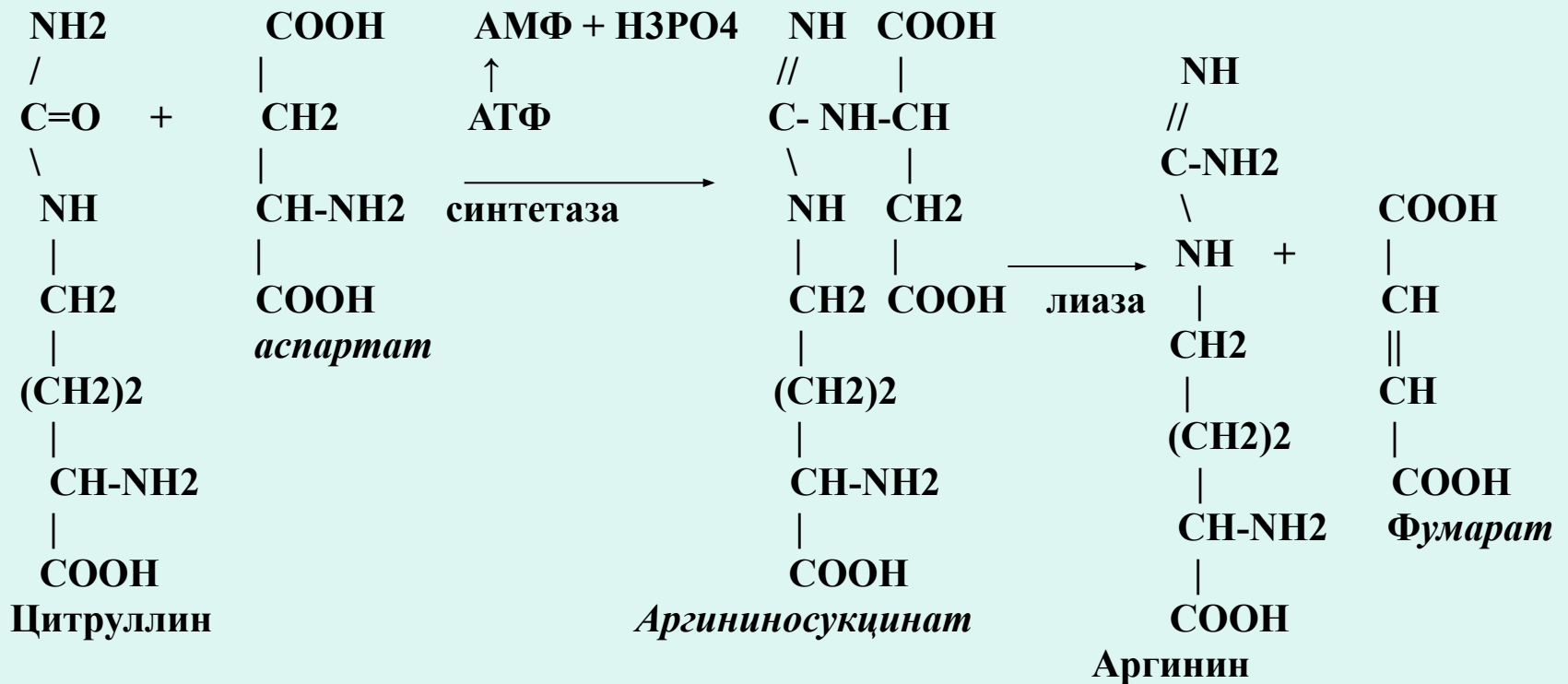
На первой стадии этого процесса из аммиака и углекислого газа синтезируется карбомоилфосфат:



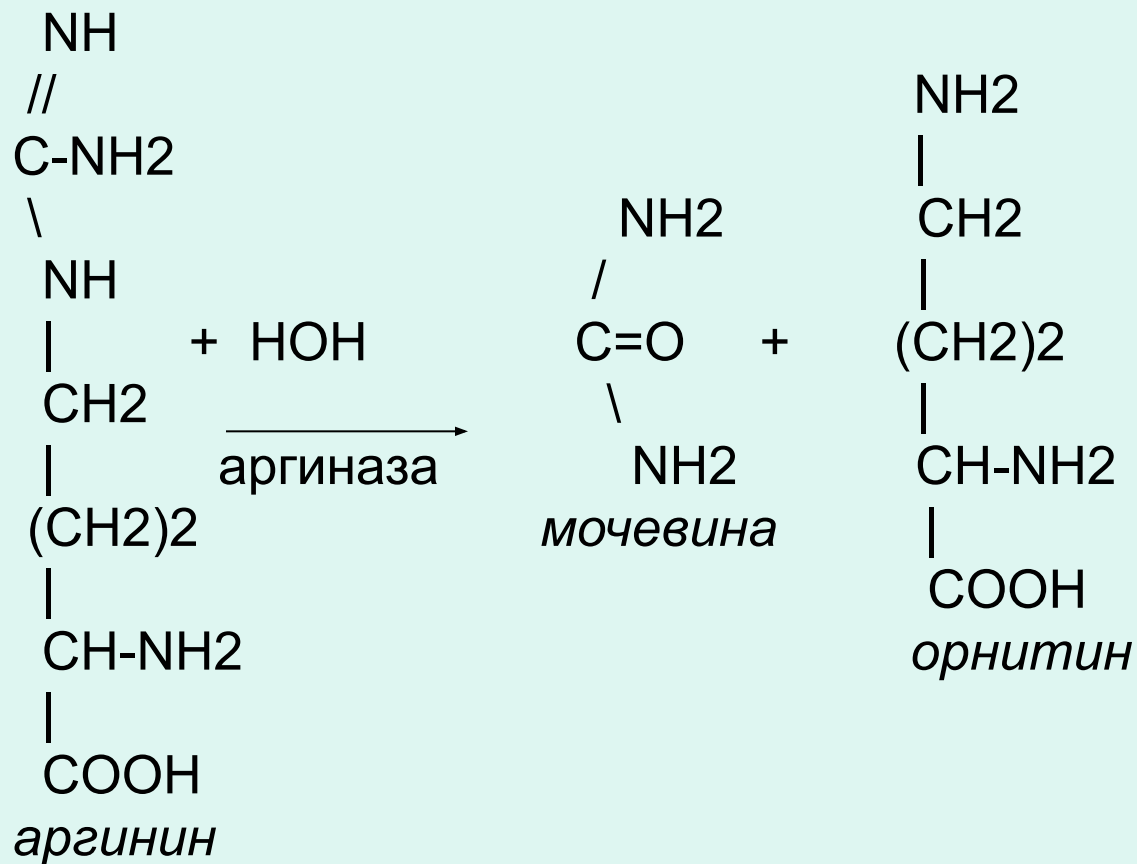
карбомуилтрансферазы переносится на орнитин образуется цитруллин,



Под воздействием аргининосукцинат-лиазы аргининосукцинат разрушается на аргинин и фумарат



Далее аргинин гидролизуется аргиназой с образованием орнитина и мочевины.



За сутки в печени синтезируется 25-30 грамм мочевины, которая выводится из организма с мочой. В норме в крови содержание мочевины составляет 2,5-8,6 ммоль/л

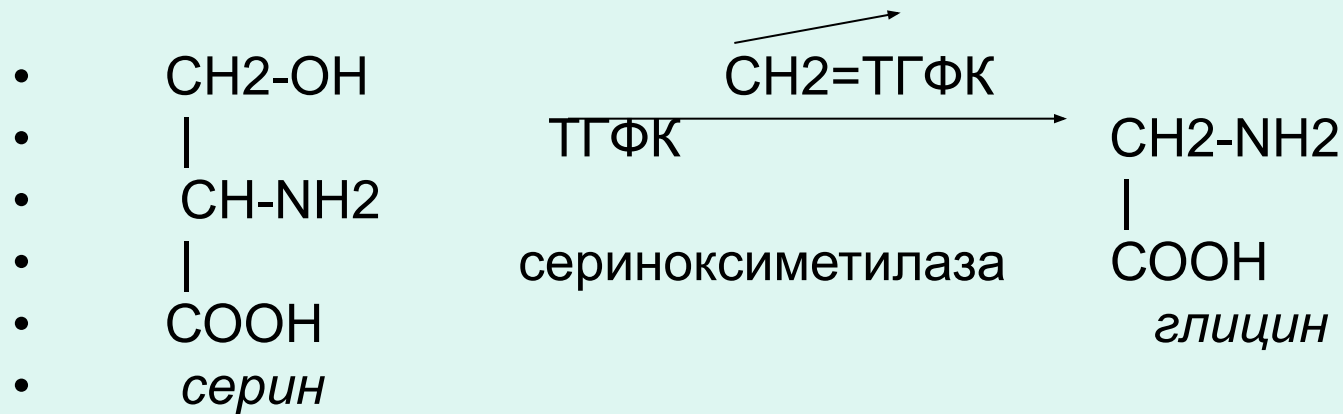
- При циррозе печени мощность орнитинового цикла снижена. В связи с этим и уровень мочевины в крови снижается и повышается уровень аммиака, т.е. наблюдается гипераммониемия.
- У детей тяжелая гипераммониемия наблюдается после острых респираторных и вирусных инфекций по причине снижения активности карбоамилофосфат синтетазы и орнитин-карбоамило-трансферазы.
- Нарушение синтеза мочевины и гипераммониемия возможна и по причине отсутствия соответствующих ферментов синтеза мочевины вследствие наследственного дефекта в геноме.
- При нарушении экскреторной функции почек, например при нефритах, уровень мочевины в крови может повышаться, что приводит к уремии - тяжелому состоянию организма, требующему неотложных врачебных вмешательств.

Особенности обмена отдельных аминокислот.

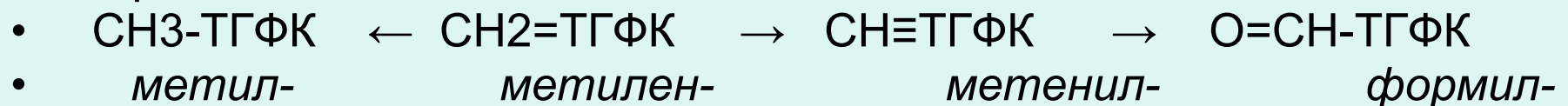
- Вовлечение в общие пути катаболизма без азотистых остатков аминокислот происходит, в конечном счете, через образование следующих метаболитов:
- -через пируват (аланин, цистеин, глицин, серин, треонин),
- -через ацетоацетил-КоА и ацетил-КоА (фенилаланин, тирозин, лейцин, лизин, триптофан),
- - через альфа-кетоглутарат (глутамат, аргинин, гистидин, пролин),
- - через сукцинил-КоА (изолейцин, метионин, валин),
- - через фумарат (тирозин, фенилаланин),
- - через щавелево-уксусную кислоту (аспартат).

Особенности обмена серина, глицина и треонина.

- **Серин и глицин, в отличие от треонина, являются заменимыми аминокислотами. Фермент, катализирующий эту реакцию, сериноксиметилаза использует в качестве кофермента тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК).**



- Метиленовая группа в молекуле метилен-ТГФК может превращаться под воздействием специальных ферментов в другие одноуглеродистые радикалы (метенил-, формил-, метил), которые используются для синтеза пуриновых нуклеотидов, для синтеза тимина, холина, креатина и др.:

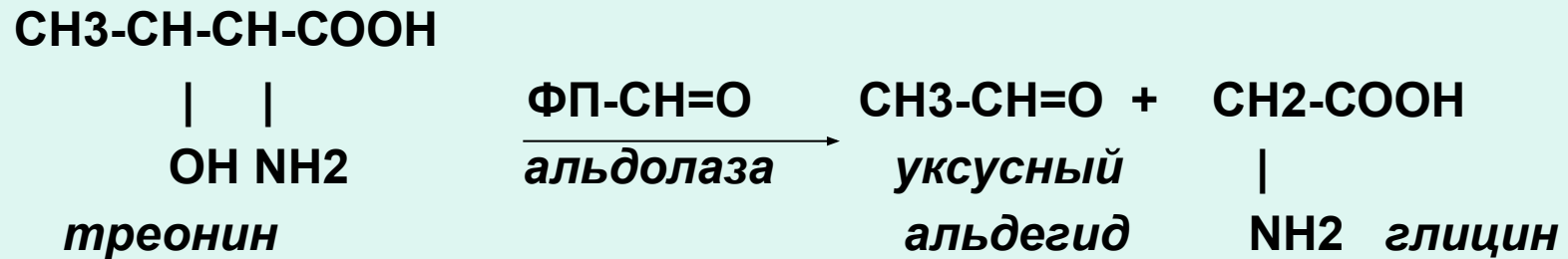


Антивитамины фолиевой кислоты

- Применяемые для лечения бактериальных инфекций сульфаниламиды являются своего рода антивитаминами относительно фолиевой кислоты, оказывая антиметаболитный эффект.
- Используясь, бактериальными клетками для формирования молекулы тетрагидрофолиевой кислоты, сульфаниламиды включаются в нее вместо парааминобензойной кислоты и тем самым нарушаются процессы переноса одноуглеродистых радикалов и, как следствие, нарушается синтез пуриновых нуклеотидов, нуклеиновых кислот и бактериальные клетки гибнут.
- Антиметаболитным эффектом обладают такие препараты как метилтиоурацил, азосерин, фторурацил, мерказалин, мерсалил и другие, но механизм их действия другой, чем у сульфаниламидов.

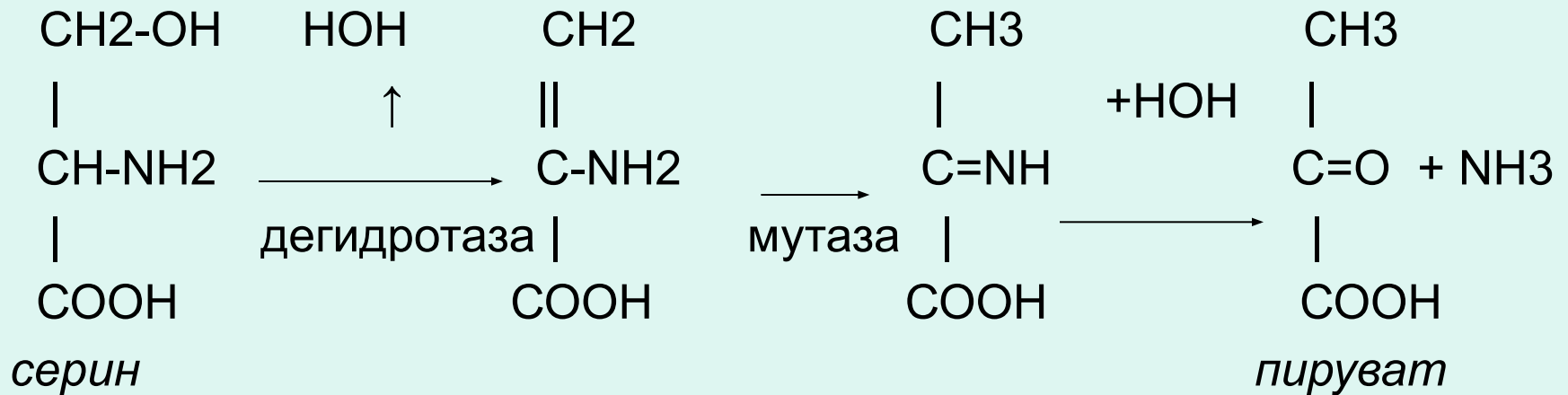
Синтез глицина

Глицин может синтезироваться также и из треонина:



Катаболизм *треонина* и *глицина* идет через превращение их в серин.

В серии реакций, начинающихся с дегидратации серина, идет образование пирувата и аммиака:



Особенности обмена метионина и цистеина.

- *Метионин* является незаменимой серусодержащей аминокислотой. Основная функция этой аминокислоты состоит в том, что она является донатором метильной группы, используемой для реакций метилирования.
- В реакциях трансметилирования метионин находится в виде S-аденозилметионина, образующимся из метионина и АТФ под воздействием метионин-аденозилтрансферазы

S-аденозилметионин



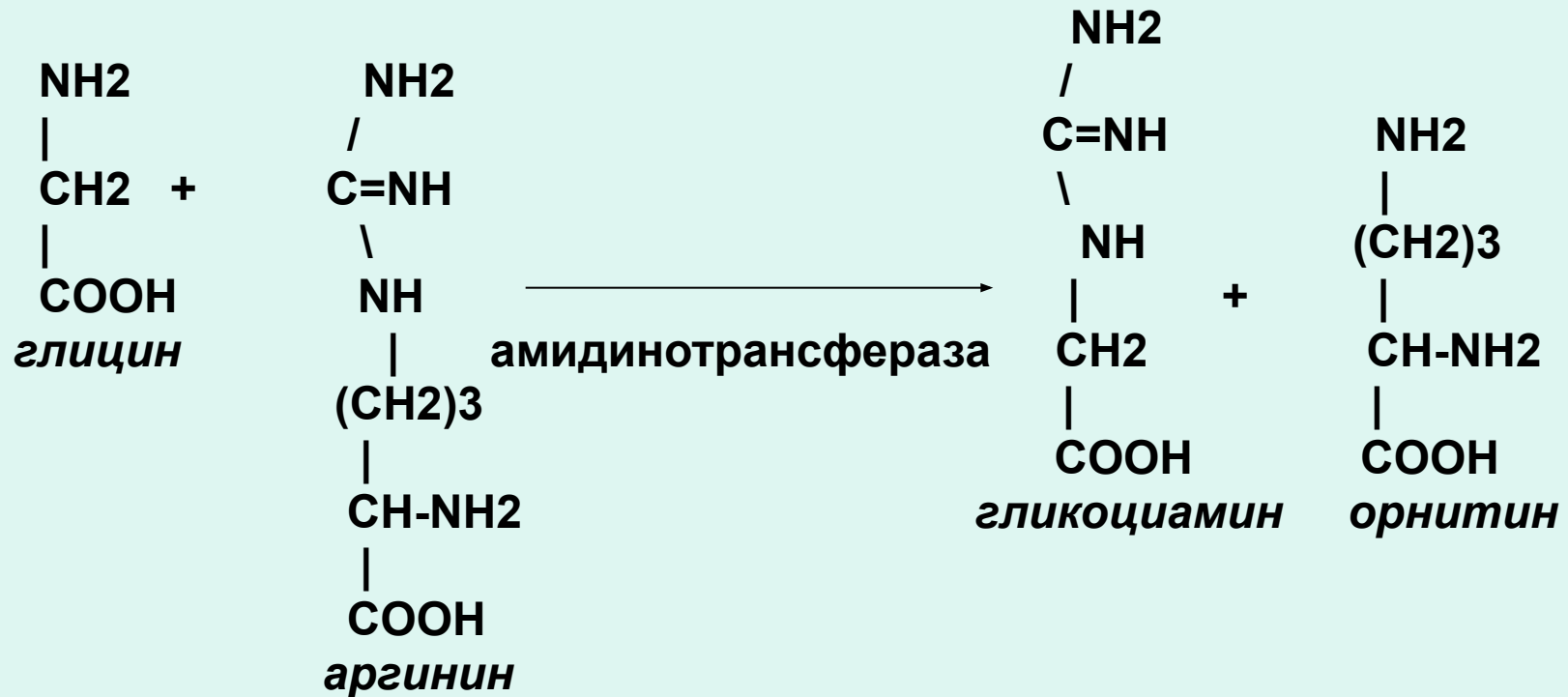
метионин

***S*-аденозил-метионин**

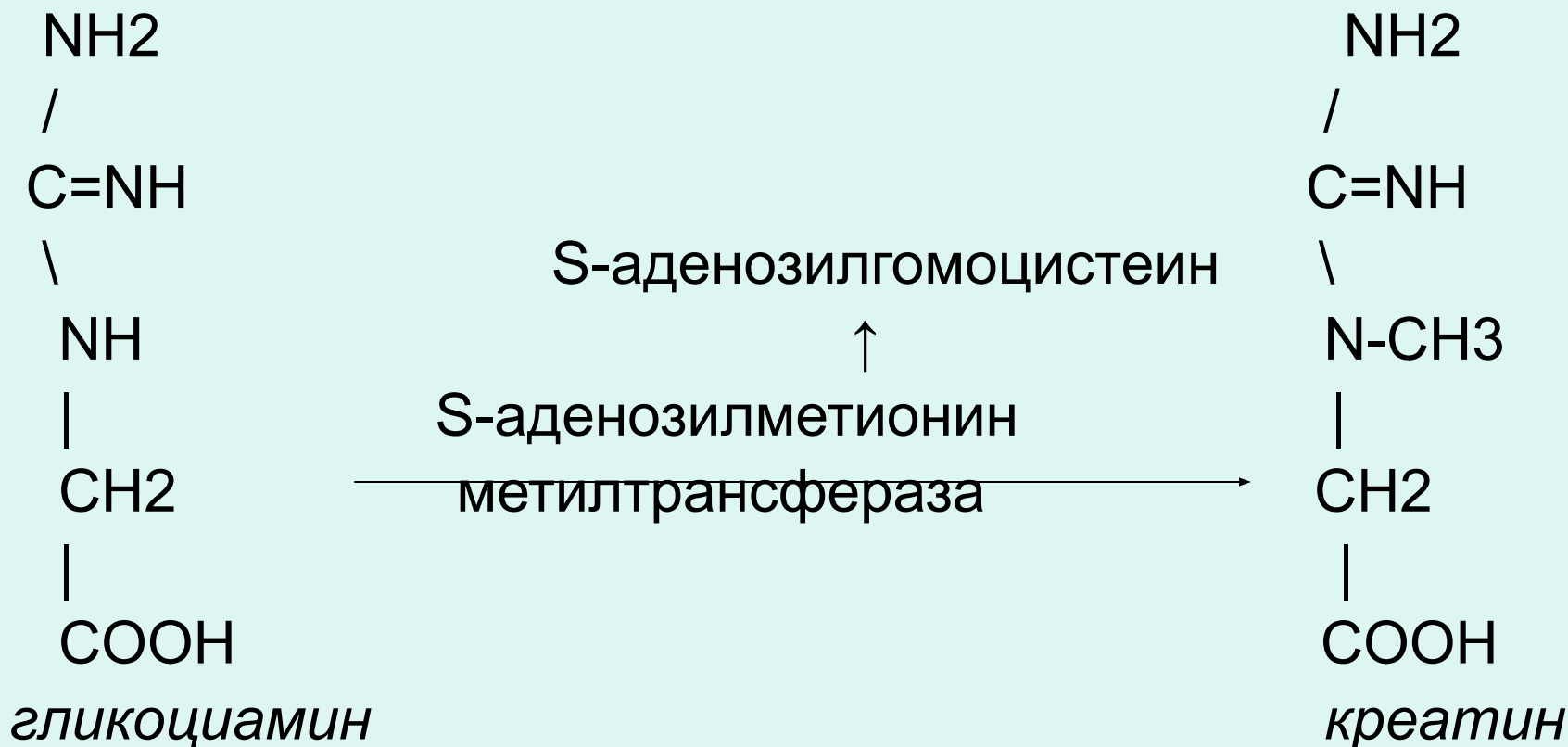
S-аденозилметионин

- участвует в реакциях синтеза адреналина из норадреналина,
- В синтезе холина из коламина,
- в синтезе креатина из аминокислот глицина и аргинина,
- в метилировании оснований нуклеотидов нуклеиновых кислот,
- в синтезе мелатонина из N-ацетил-серотонина,
- участвует в обезвреживании лекарственных веществ и чужеродных соединений

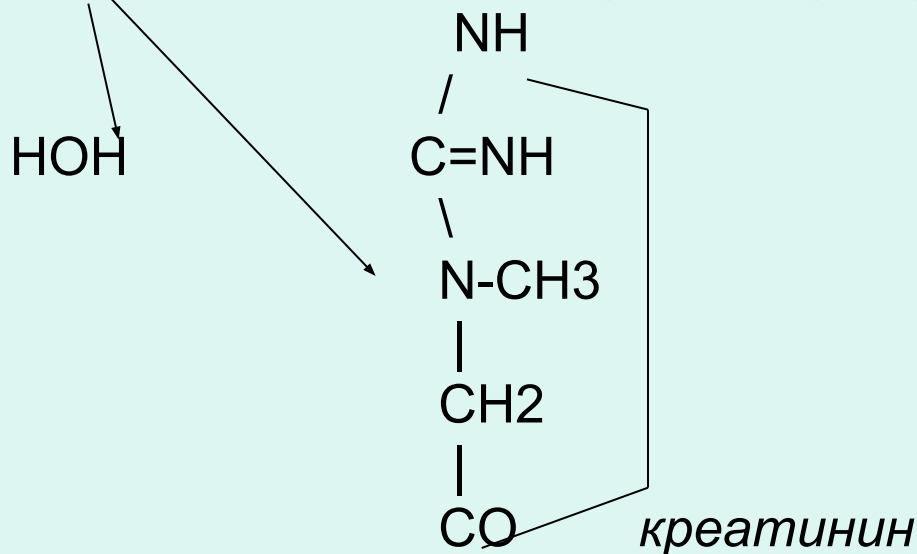
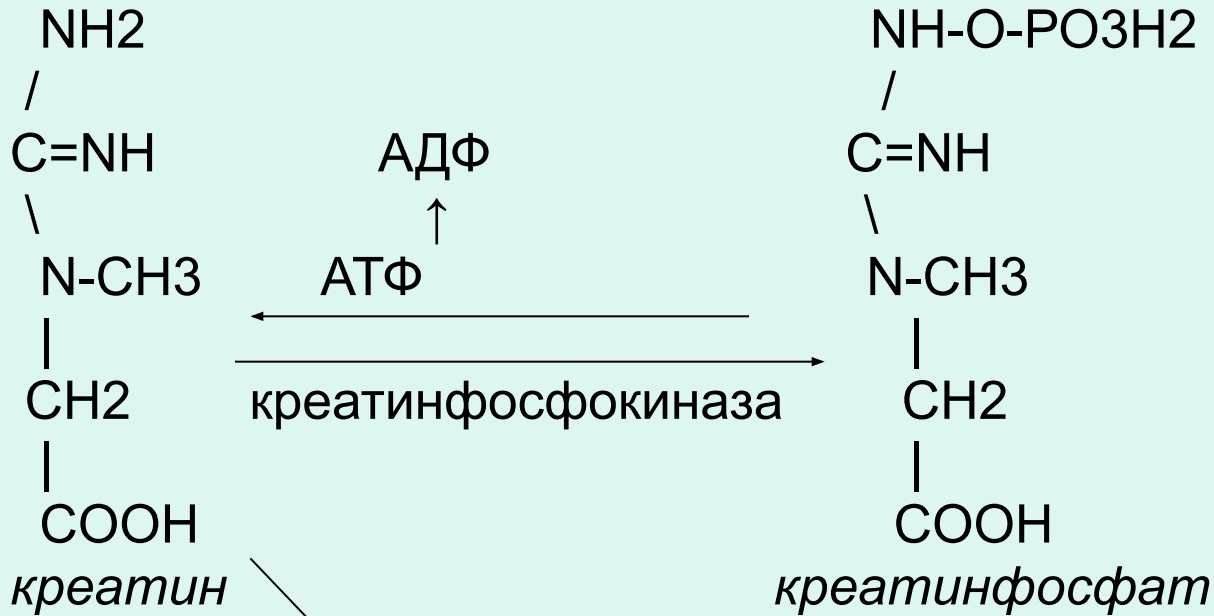
Синтез креатина начинается в почках, где под воздействием глицин-амидинотрансферазы из глицина и аргинина



Из почек кровотоком гликоциамин доставляется в печень

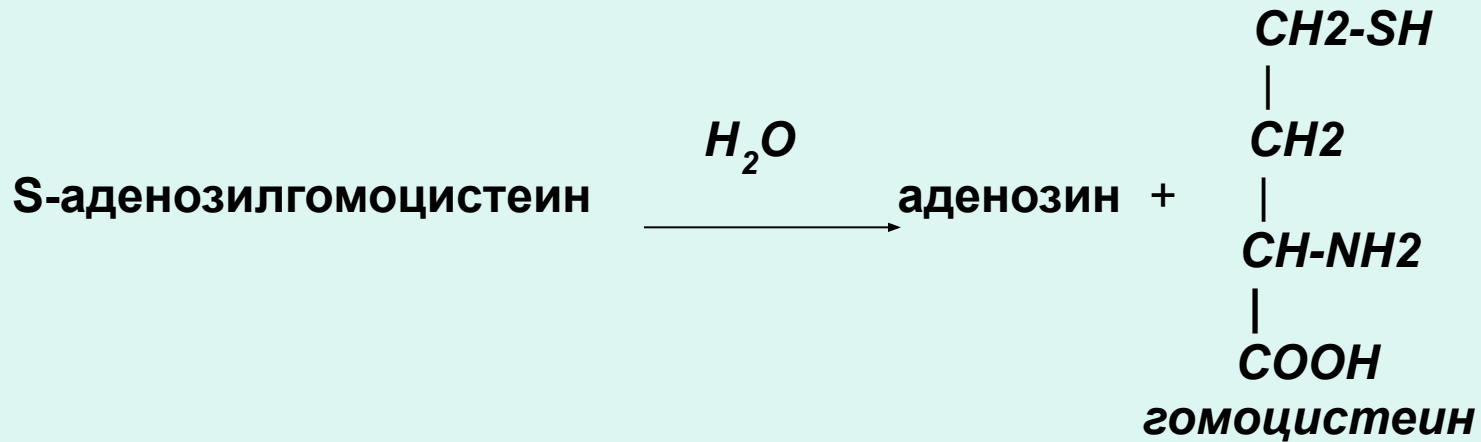


Креатин доставляется в мышцы, где под воздействием креатинфосфокиназы превращается в макроэргическое соединение креатинфосфат,

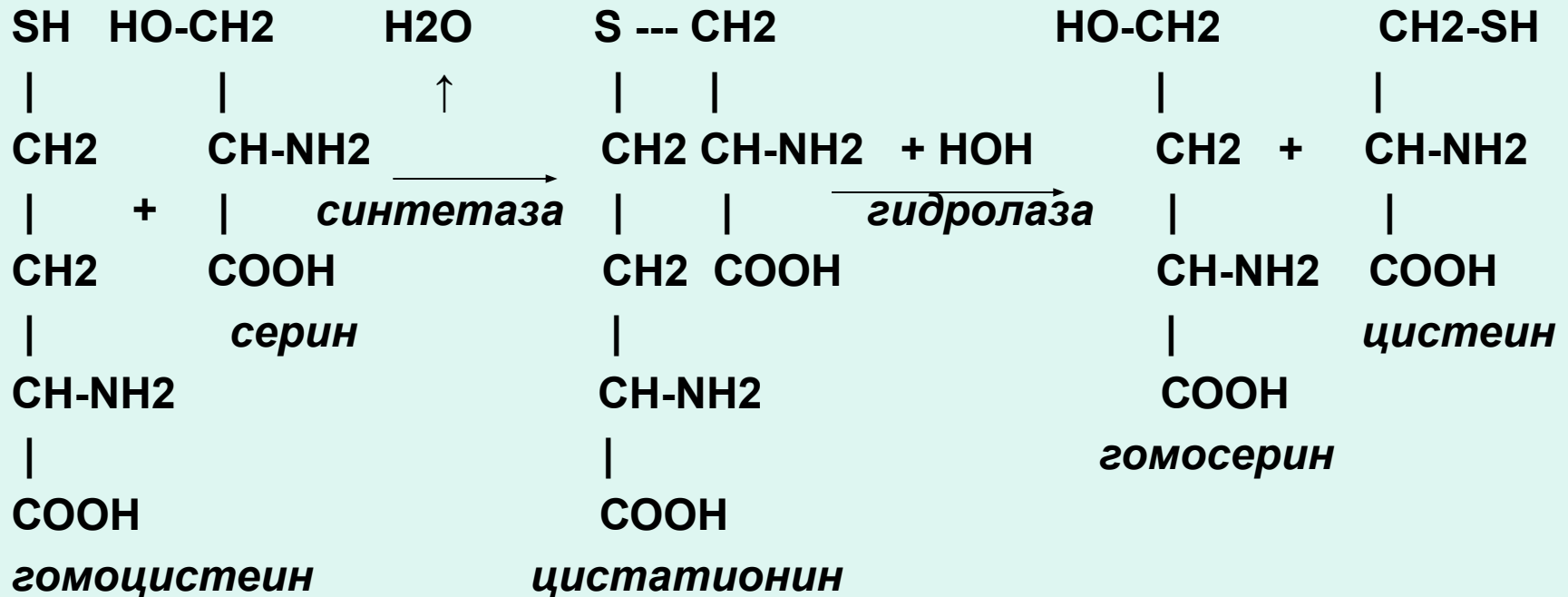


S-аденозилгомоцистеин

Образующийся в реакциях трансметилирования из S-аденозилметионина S-аденозилгомоцистеин, подвергается гидролитическому разрушению с образованием аденозина и гомоцистеина:



Гомоцистеин может регенерировать в метионин в присутствии метил-ТГФК, либо используется для синтеза цистеина.



Гомоцистеин

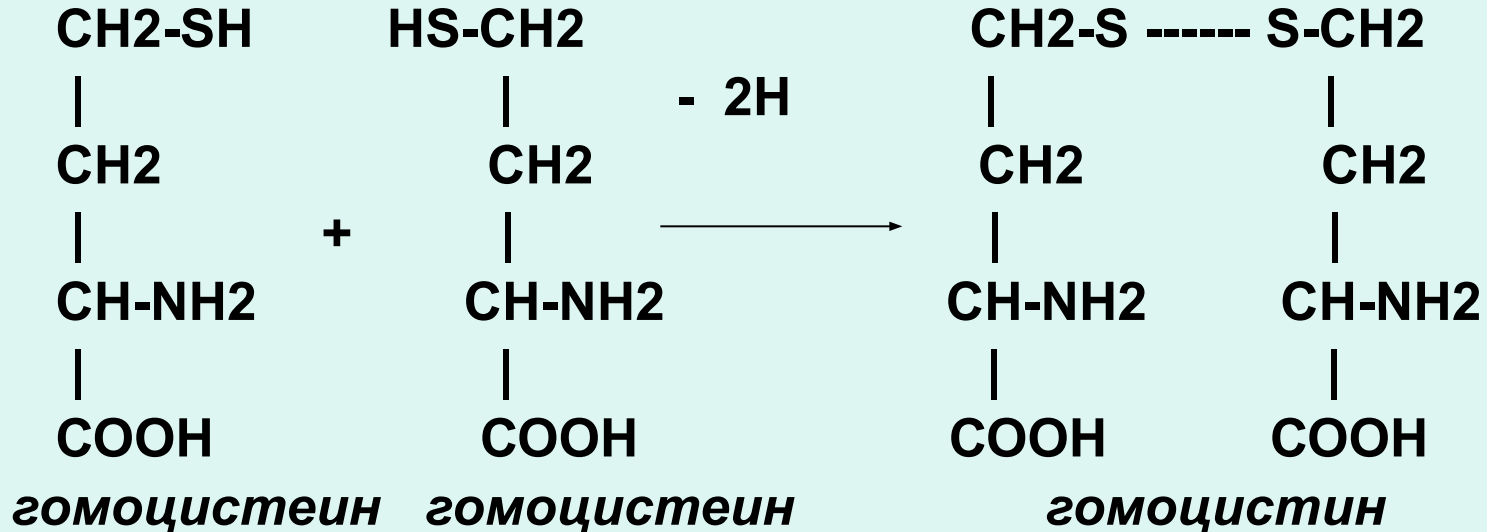
- Факторы, повышающие уровень гомоцистеина в плазме:
- Генетические дефекты в метаболизме гомоцистеина.
- Дефицит витаминов: фолиевая кислота, витамин В12 (кобаламин), витамин В6 (пиридоксин)
- С избытком гомоцистеина связывают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, формирование атеросклеротических бляшек, усиленное тромбообразование, нарушение зрения (глаукома), вторичные изменения структуры соединительной ткани, церебральные расстройства.

Метаболизм гомоцистеина нарушается

- **Метаболизм гомоцистеина нарушается**
- при пернициозной анемии,
- почечной недостаточности,
- гипотирозидизме,
- при злокачественных новообразованиях: острый лимфобластный лейкоз, рак груди, яичников или поджелудочной железы,
- при тяжелом псориазе.

- **Уровень гомоцистеина повышается:**
- при использовании препаратов антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, фенитоин, карбамазепин),
- антагонистов витамина В6 (теофиллин, азарабин,
- эстроген-содержащие оральные контрацептивы, курение сигарет).
- при старении организма и в период менопаузы.

При нарушениях превращения гомоцистеина в метионин и цистеин в тканях и крови накапливается *гомоцистин*, образующийся из *гомоцистеина*, который выделяется с мочой

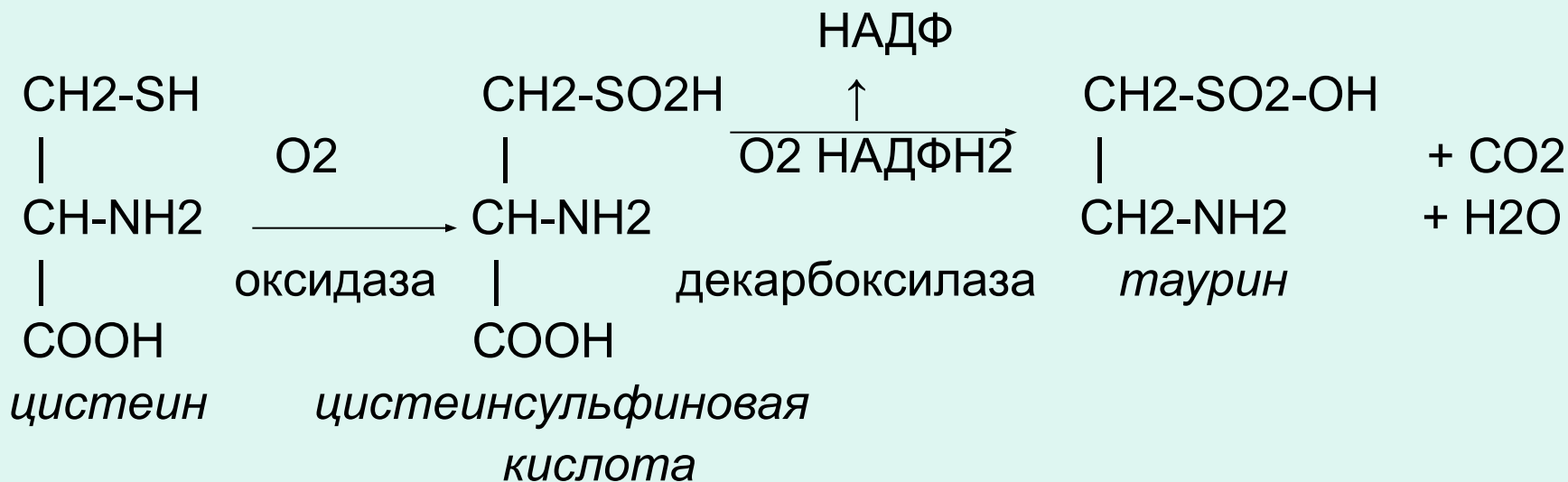


Гомоцистинурия

- *Гомоцистинурия* является симптомом наследственной недостаточности названных ферментов или следствием недостатка витамина В6, фолиевой кислоты и витамина В12.
- Внешние проявления наследственной недостаточности цистатионинсинтетазы и, как следствие гомоцистинурии, весьма сходны с синдромом Морфана: высокий рост, арахнодактилия, деформация скелета, подвывих хрусталика, возможны гиперкинезы, судорожные состояния, отставание психического развития.

Цистеин является заменимой аминокислотой

- Из цистеина синтезируется глутатион, цистин и таурин. Образование таурина происходит в результате окисления цистеина вначале в цистеинсульфиновую кислоту, с последующим декарбоксилированием ее в *таурин*:

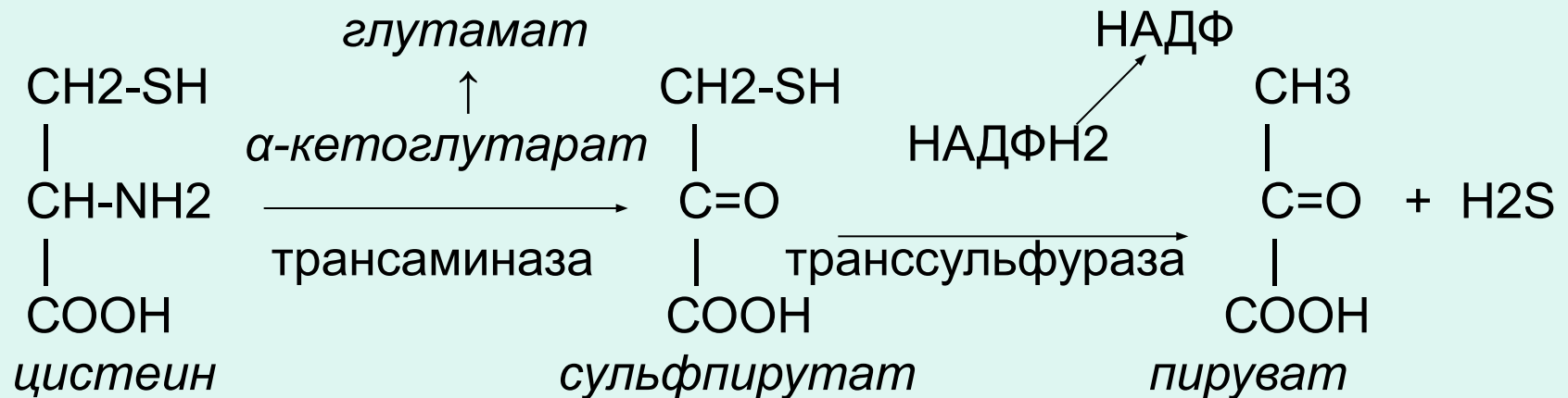


Таурин

- Таурин является соединением, образующим парные комплексы с желчными кислотами, выполняет специфическую, пока неясную функцию в фоторецепторных клетках сетчатки и нейромедиаторную функцию в нейронах мозга.
- Таурин нормализует уровень холестерина, предупреждает токсичное действие гомоцистеина, защищает от повреждения сосудистую стенку и препятствует образованию кровяных тромбов.

Распад цистеина

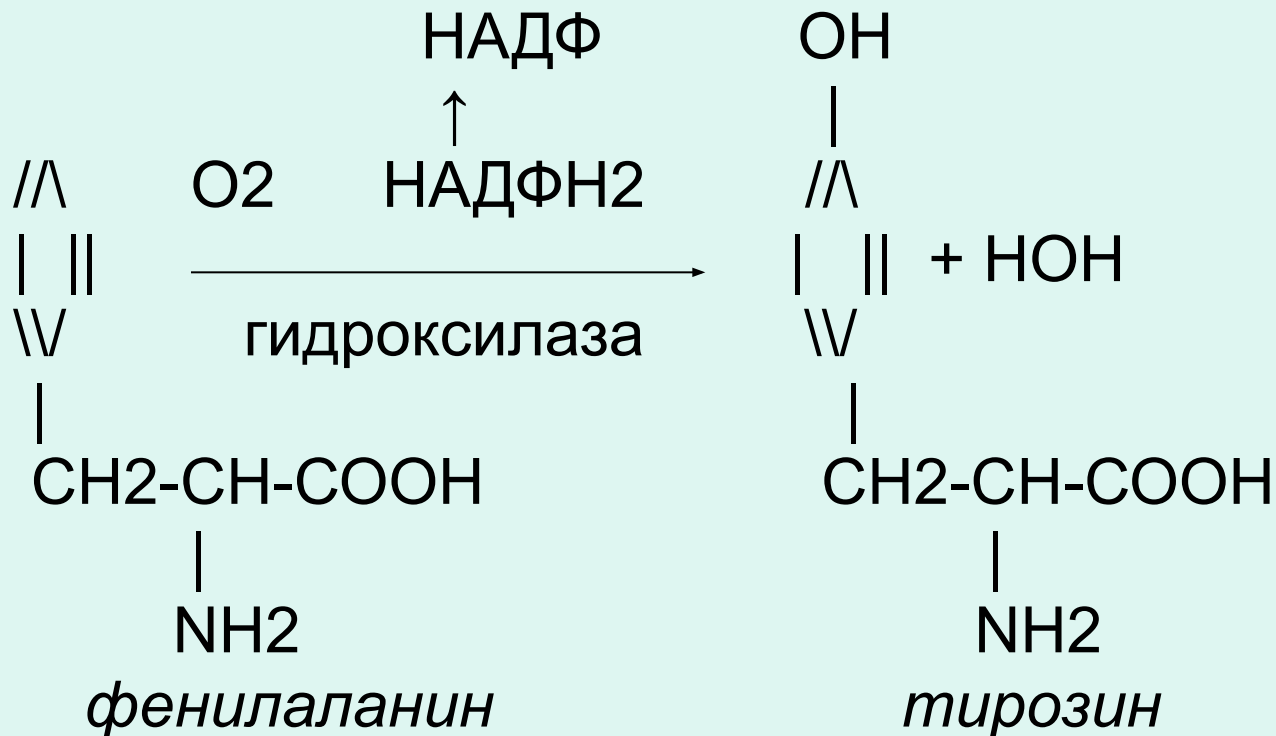
Разрушение и образование без азотистого остатка цистеина может происходить следующим образом:



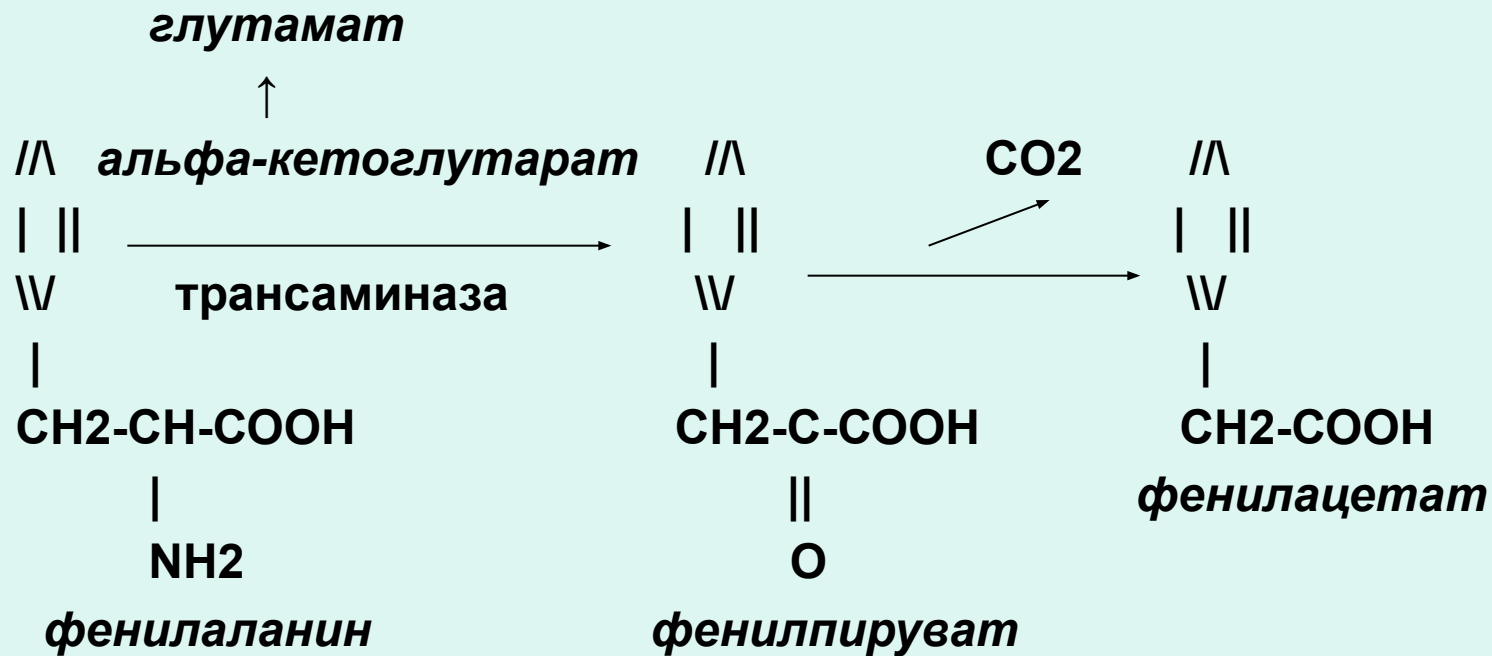
Пируват вовлекается в общие пути катаболизма, а сероводород (H₂S) окисляется до сульфатов (H₂SO₄) и используется для образования фосфоаденозинфосфосульфата (ФАФС), для построения хондроитинсульфатов и других мукополисахаридов.

Фенилаланин

Фенилаланин является незаменимой аминокислотой. Из нее под воздействием фенилаланингидроксилазы синтезируется тирозин. Кофактором этого фермента является дигидробиоптеридин, а восстановителем НАДФН₂:



Фенилпировиноградная олигофрения (болезнь Фелинга).

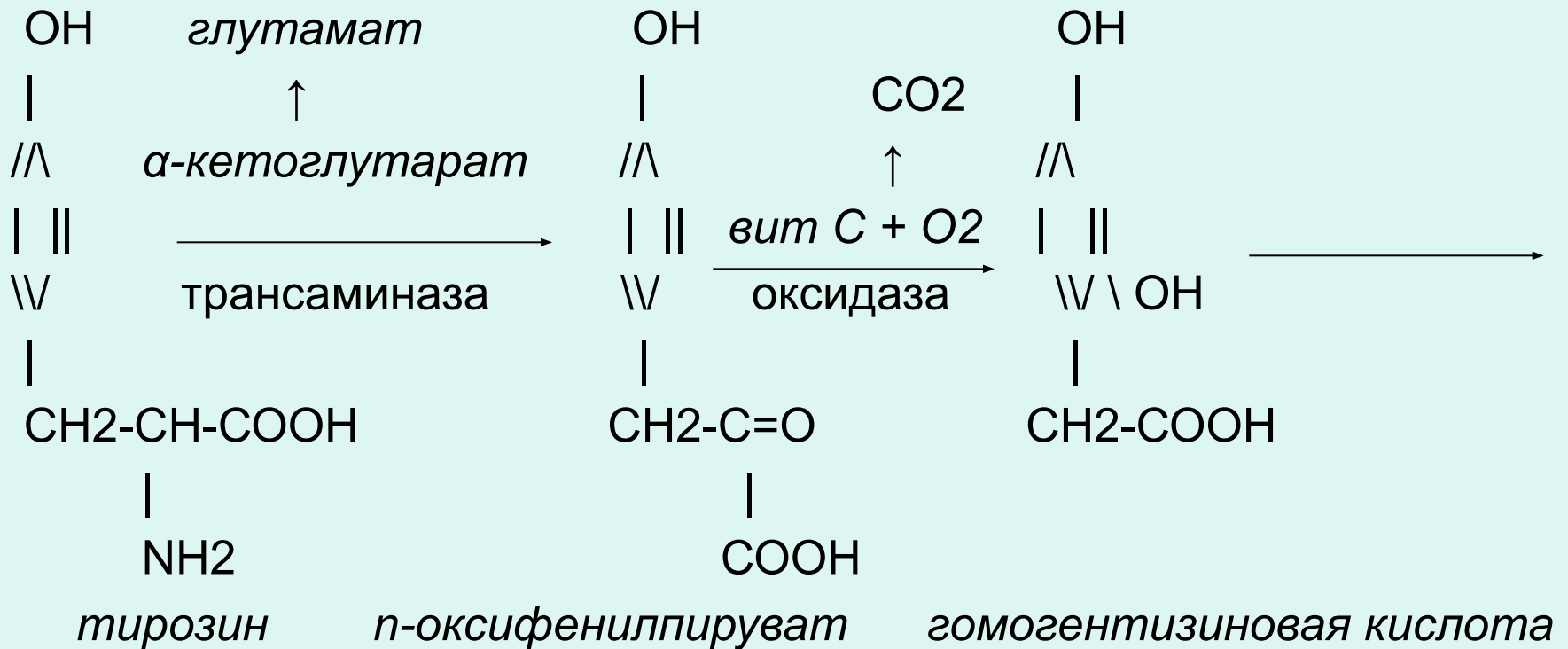


Тирозин

- *Тирозин* - заменимая аминокислота, синтезируется из фенилаланина и является соединением,
- из тирозина синтезируется :
- пигмент меланин,
- гормон мозгового вещества надпочечников адреналина,
- гормоны щитовидной железы тироксин и трийодтиронин
- медиаторы нервной системы - дофамин и норадреналин.

Образование без азотистого остатка тирозина

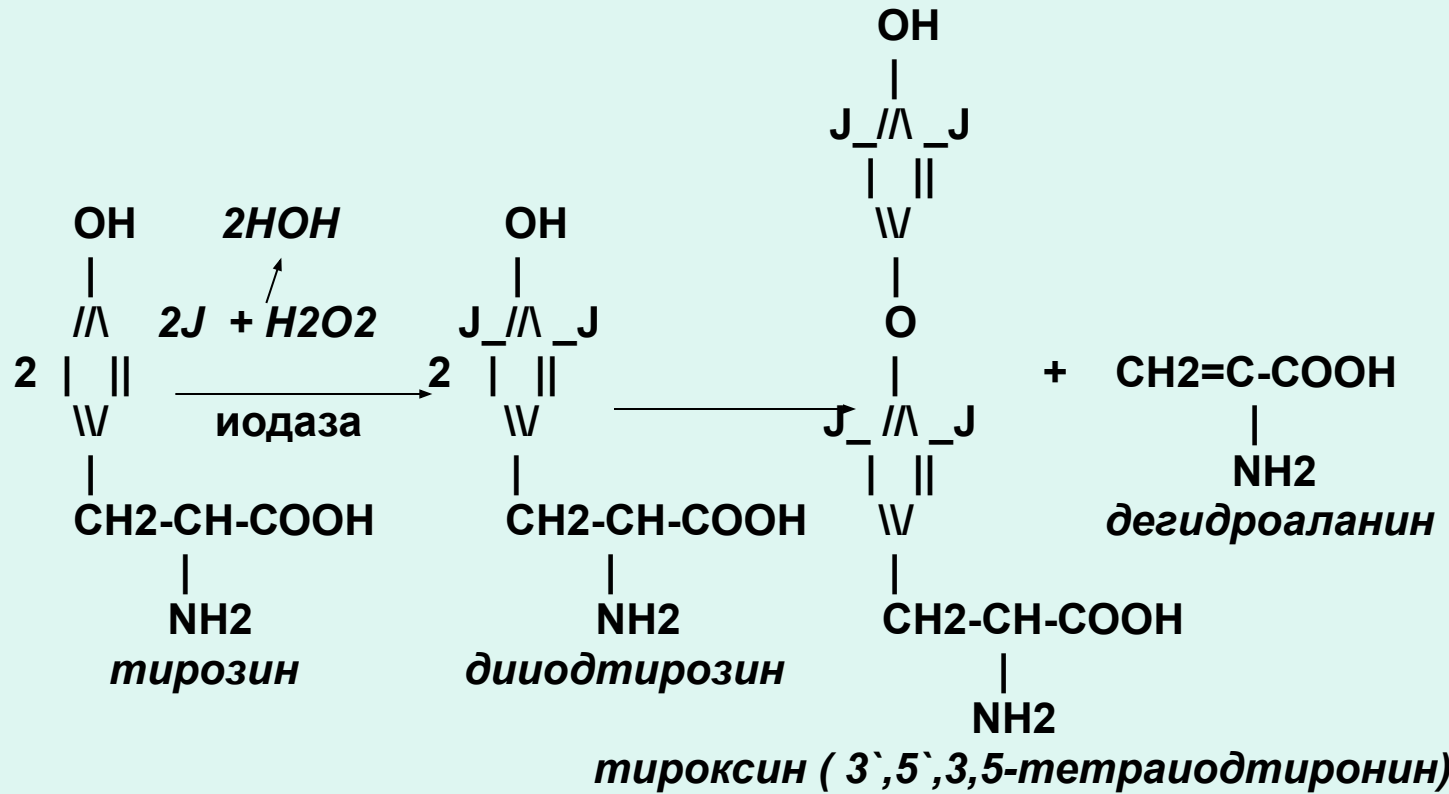
происходит в реакции трансаминирования с альфа-кетоглутаратом. При этом образуется пара-оксифенилпируват, который под воздействием п-оксифенилпируватоксидазы превращается в гомогентизиновую кислоту.



Гомогентизиновая кислота

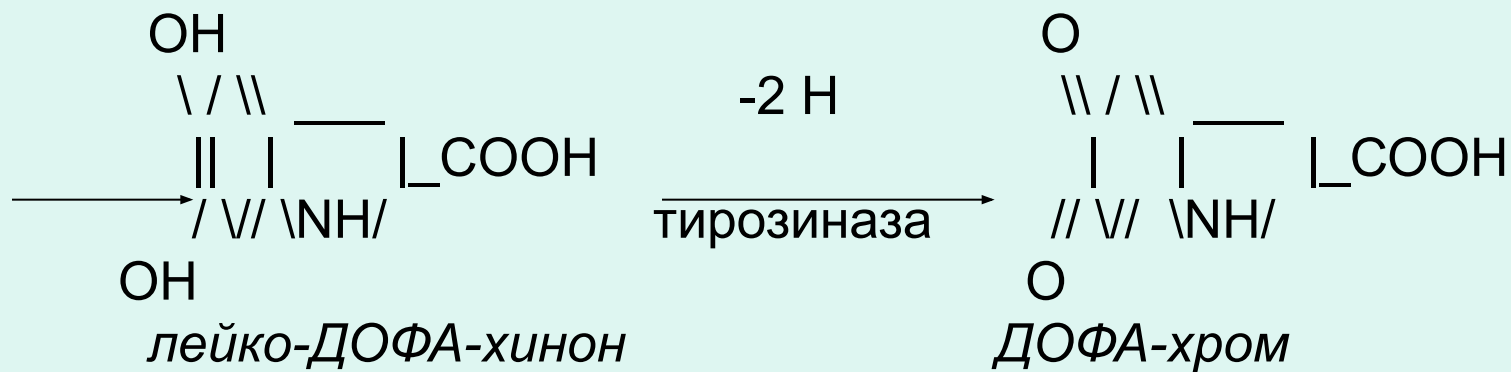
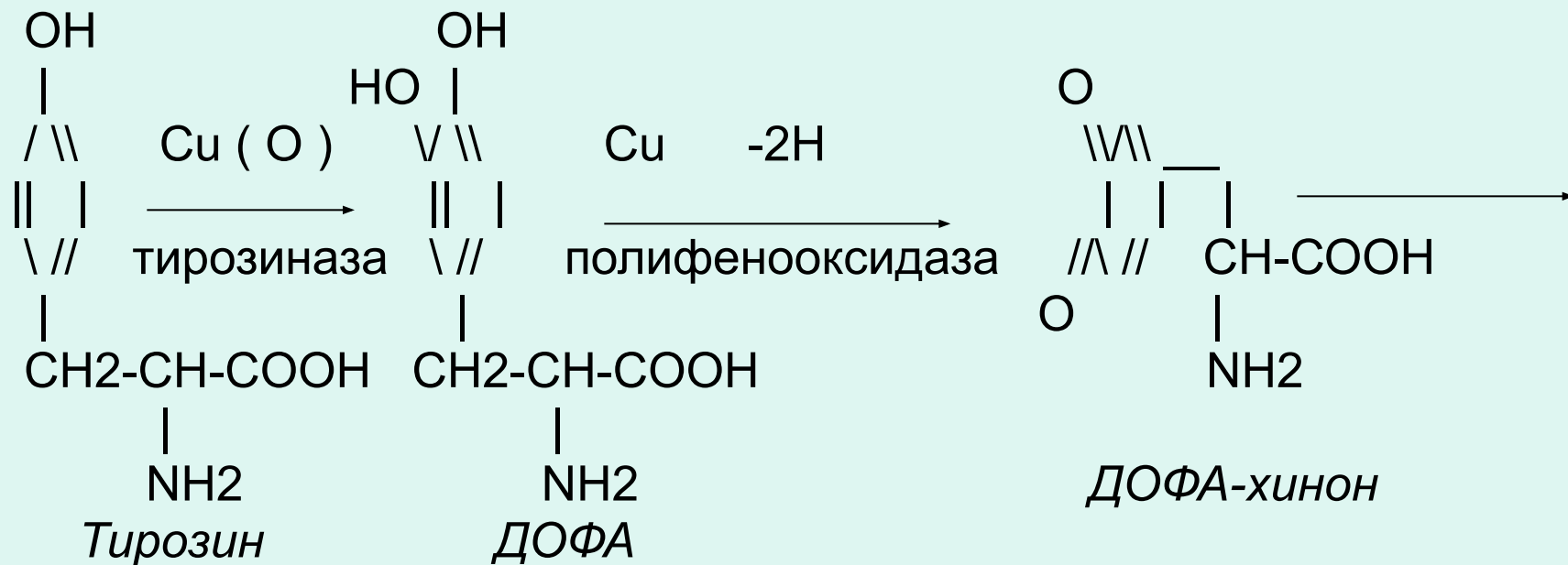
- разрушается с образованием фумарилацетоацетата, которая гидролизуется с образованием фумарата и ацетоацетатат.
- Нарушение катаболизма тирозина имеет место при *алкаптонурии* - ферментопатии, связанной с дефектом оксидазы гомогентизиновой кислоты.
- При этом заболевании имеет место *накопление гомогентизиновой кислоты*, которая в присутствии кислорода полимеризуется с образованием черного пигмента - *алкаптона*.
- Алкаптон откладывается в коже, окрашивая ее в темно желтый цвет (охроноз), в хрящах и сухожилиях, вызывая деформацию суставов.

Фоликулярными клетками щитовидной железы из тирозина синтезируются гормоны иодтиронины - *тироксин и трииодтионин.*

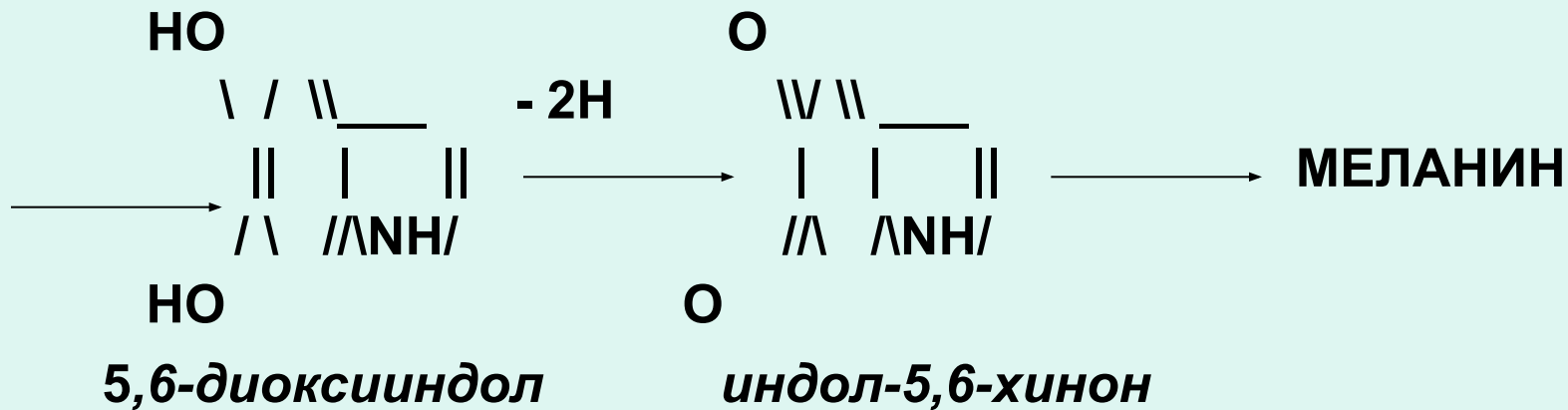


Гормонально активным является также 3',3,5-трийодтиронин.

Синтез меланина

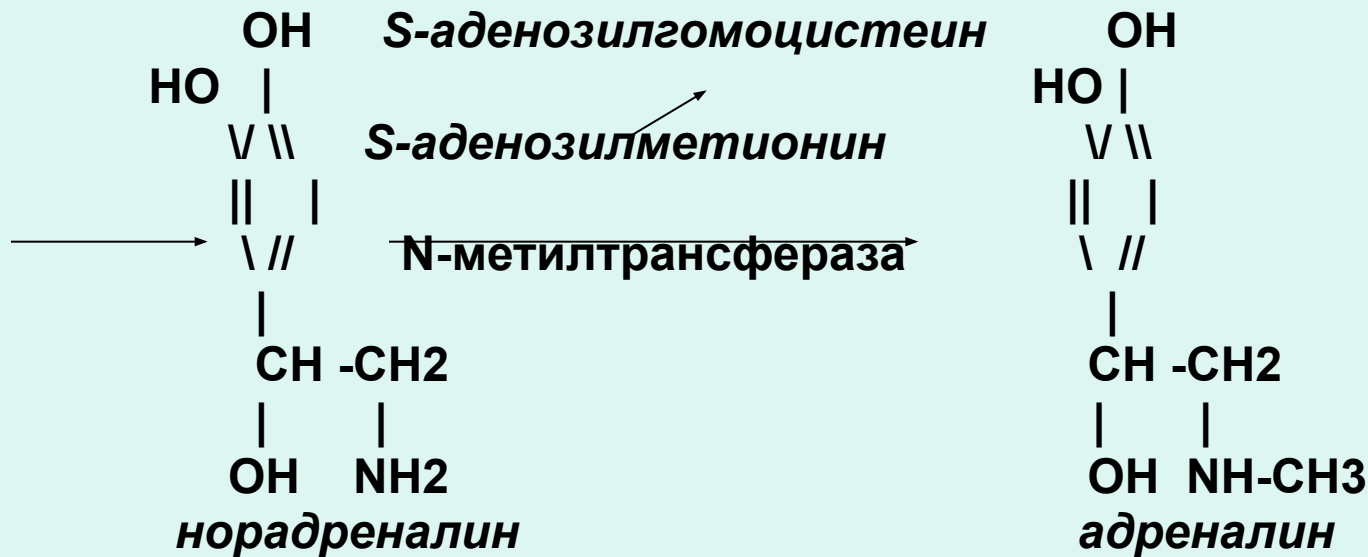
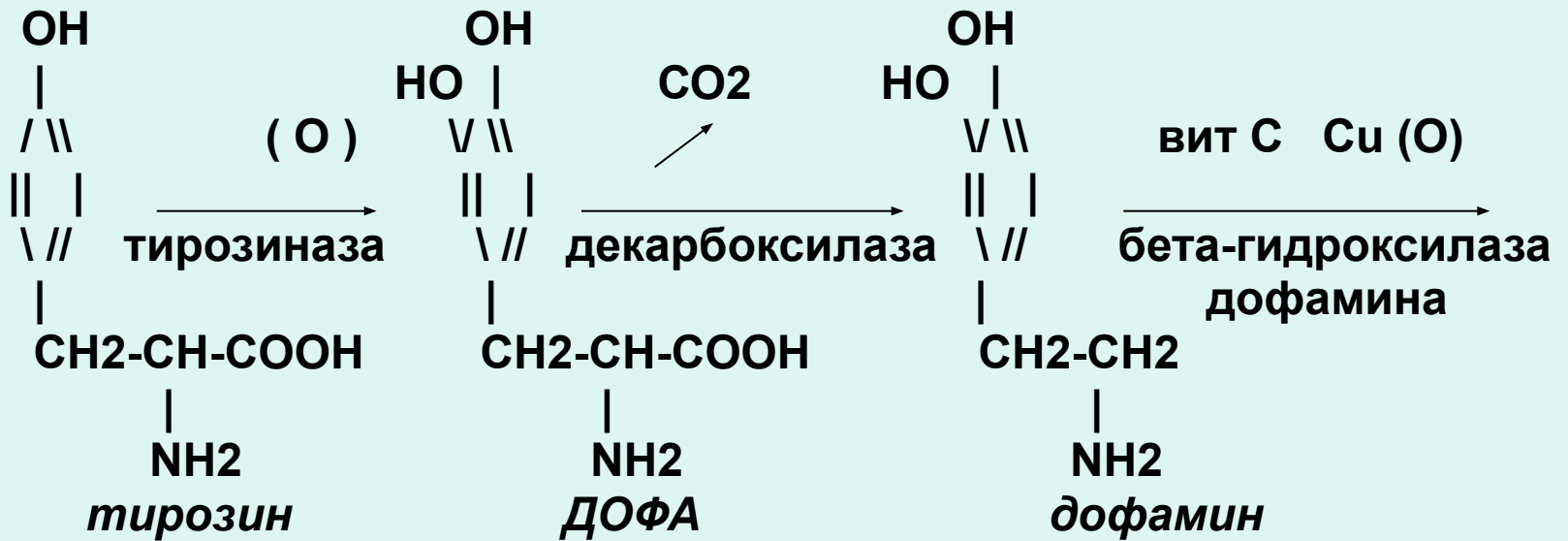


Синтез меланина

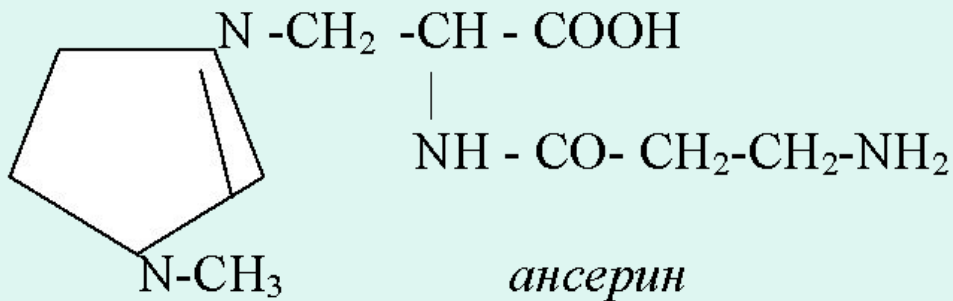
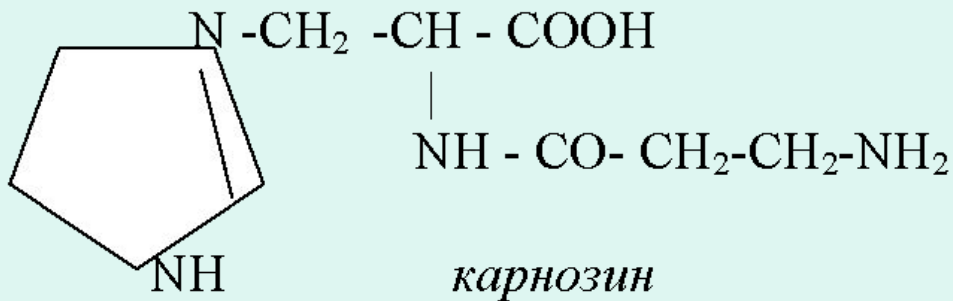
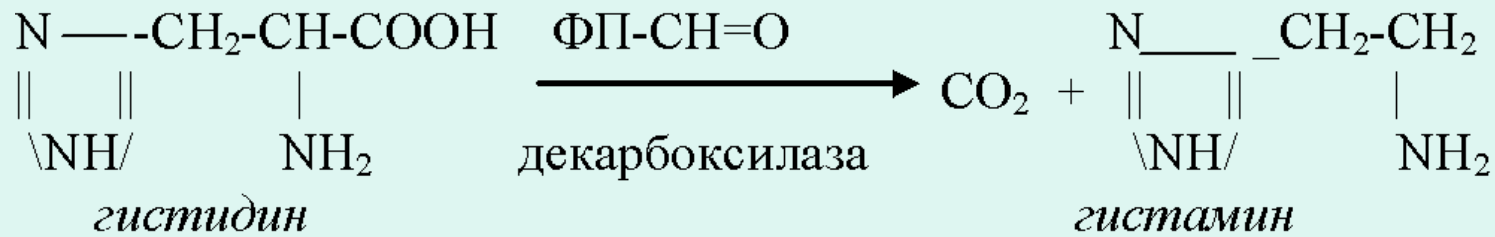


В результате конденсации 5,6-диоксииндола и индол-5,6-хинона образуется димер меланина, к которому окислительным путем присоединяются диоксииндольные звенья с образованием в конечном итоге высокополимерного соединения - черной пигмент меланин.

Синтез дофамина, норадреналина и адреналина



Гистидин используется синтеза ***гистамина, карнозина и ансерина.***

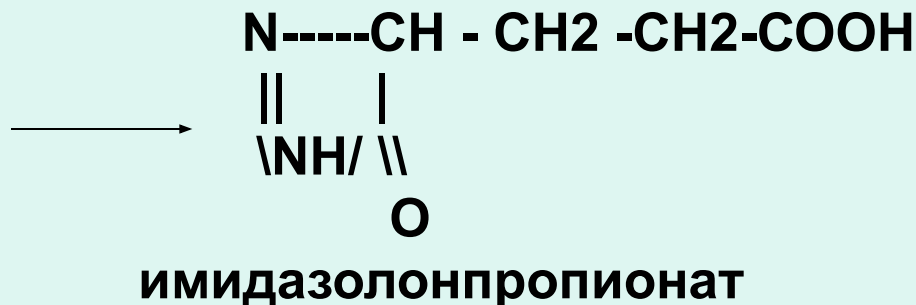
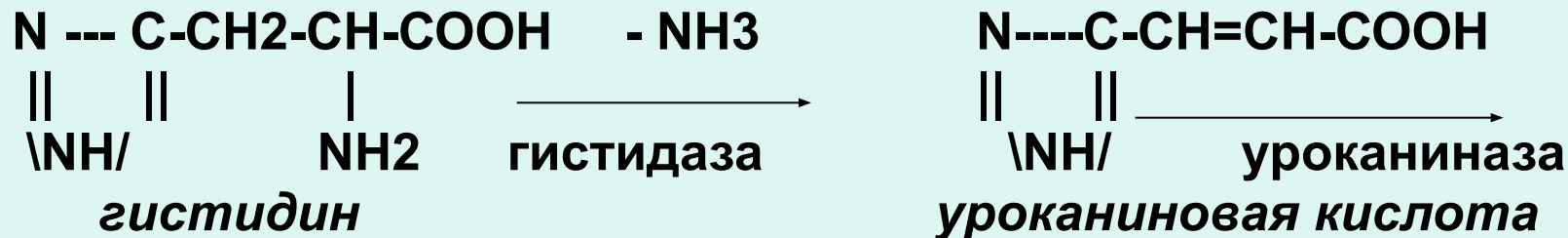


- Карнозин (β -аланил-гистидин) и
- ансерин (N-метил-карнозин)
- Эти гистидиновые дипептиды, являются специфичными метаболитами деградации миофибриллярных белков актина и миозина мышц.
- Установлено что карнозин и ансерин имеют отношение к формированию гистидиновой буферной системы поддерживающей pH в пределах 6-7.

- Карнозин оказывает антиоксидантное действие, особенно в мозгу. Это сильный антиоксидант и антигликоциновый агент,
- он подавляет действие альдегидов (нейротоксинов),
- выводит тяжелые металлы, предотвращает неврологическую дегенерацию и мышечную атрофию,
- предотвращает в клетках и в хрусталиках глаз сшивки коллагена (химическую реакцию между свободными радикалами и белковыми молекулами, которая ускоряет старение и отдаленные дегенеративные заболевания)

дезаминирование гистидина

При деаминации гистидина образуется уроганиновая кислота, которая под воздействием уроганиназы в печени превращается в имидазолонпропионат:



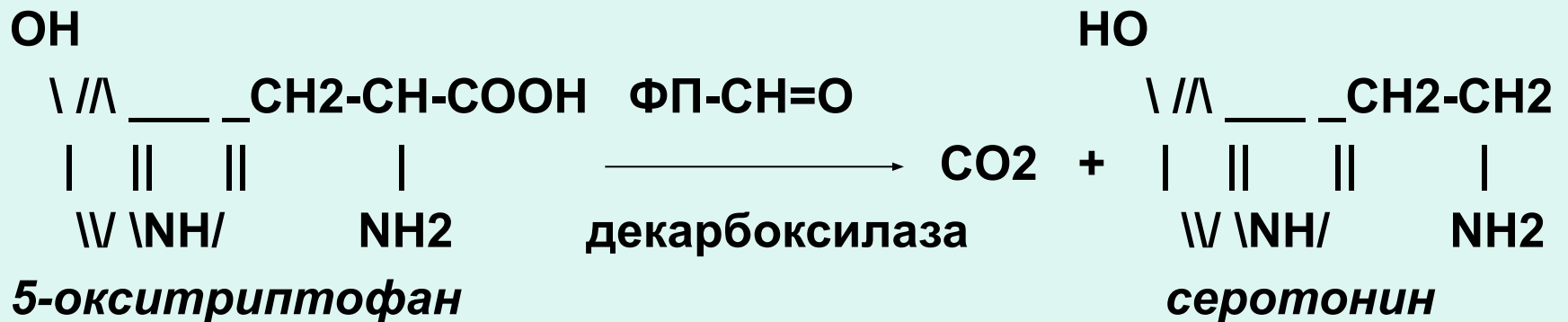
- **Отсутствие гистидазы приводит к гистидинемии - наследственному заболеванию, которое проявляется отставанием психомоторного развития ребенка и по клинике напоминает фенилпировиноградную олигофрению, но в менее выраженной форме.**
- **Характерны нарушение речи, моторная алалия, снижение слуха, гидроцефалия,**
- **имеет место судорожная готовность, деформация скелета.**
- **Важным признаком заболевания служит отсутствие метаболитов уроганинового пути катаболизма гистидина в биологических жидкостях организма.**
- **Лечение гистидинемии основано на тех же принципах, которые применяются при фенилпировиноградной олигофрении:**
- **назначаются белковые гидролизаты, лишенные гистидина.**

Триптофан

Триптофан является незаменимой аминокислотой, используется для синтеза серотонина и мелатонина.

Гидроксилирование триптофана приводит к образованию 5-окситриптофана.

При декарбоксилировании 5-окситриптофана образуется биогенный амин *серотонин* :



Примерно 90% серотонина содержится в хромаффинных клетках кишечника.

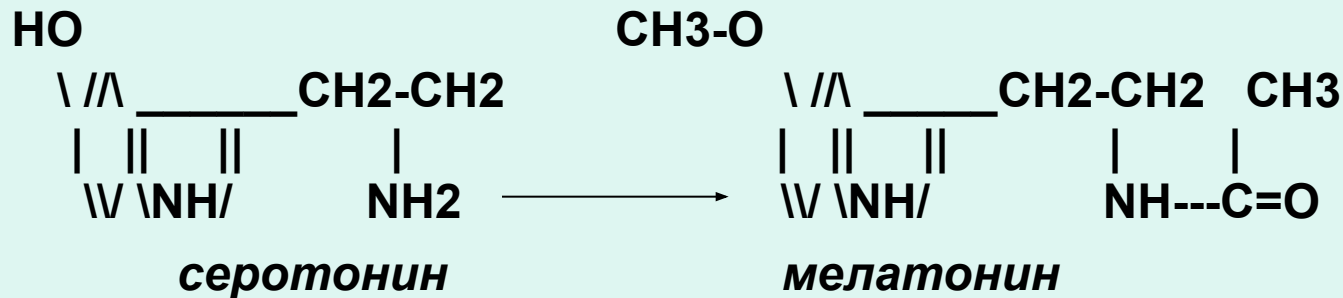
Остальная часть содержится в тучных клетках кожи, селезенке, печени, почках, легких, где выполняет роль местного гормона, обеспечивая межклеточные контакты ,

вызывает сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов, сужение кровеносных сосудов, повышает количество тромбоцитов.

В сером веществе мозга, в гипоталамусе серотонин исполняет роль медиатора.

Считается, что серотонин необходим для сна

Серотонин является биологическим предшественником гормона эпифиза мелатонина



Превращение серотонина в мелатонин периодически меняется в течение суток и зависит от освещенности:
в темноте синтез мелатонина усиливается,
днем (на свету) синтез мелатонина прекращается.
Мелатонин тормозит секрецию ГТГ гипофизом и этим угнетает половое созревание и половую активность

Катаболизм триптофана

- Под воздействием фермента *2.3-диоксигеназы* (пирролаза) происходит де циклизация пиррольного кольца триптофана и образуется **формилкинуренин**.
- При гидролизе формилкинуренина, отщепляется формил и образуется кинуренин, гидроксилирование которого приводит к образованию 3-оксикинуренина, который разрушается *кинурениназой* с образованием **аланина и 3-оксиантраниловой кислоты**.
- Из 3-оксиантраниловой кислоты синтезируются **хинолиновая, пиколиновая и никотиновая кислоты**.
- Никотиновая кислота (витамин РР) является структурным компонентом коферментов анаэробных дегидрогеназ НАД и НАДФ.

- Из кинуренина под воздействием кинуренинтрансаминазы может образоваться ***кинуреновая кислота***, а из 3-оксикинуренина - ***ксантуреновая кислота***
- Промежуточным метаболитом триптофана является α -аминоадипиновый полуальдегид, который трансаминируется в α -кето адипиновую кислоту.
- При окислительном декарбоксилировании α -кетoadипиновой кислоты образуется глутарил-КоА.
- Далее глутарил КоА декарбоксилируется до бутирил-КоА, который в реакциях β -окисления разрушается до ацетил-КоА.

Нарушения обмена триптофана

- ***Болезнь Гартнепа*** - генетически обусловленное нарушение всасывания триптофана в кишечнике и проксимальных отделах почечных канальцев. Для болезни характерен : пеллагроподобный дерматит, фотодерматоз, хореоформный гиперкинез, умственная отсталость.
- **В основе синдрома "*голубых пеленок*"** лежит нарушение всасывания триптофана, из которого в кишечнике образуется индол и далее синие индиго.
- **Синие индиго** окрашивает мочу в синий цвет.

- ***Синдром Тада*** - связан с эндогенным дефицитом никотиновой кислоты и избытком образования индольных соединений и триптофанурией. В результате развивается глубокая *умственная отсталость и нанизм*.
- ***Синдром Прайса*** - накапливается кинуренин, формилкинуренин и другие метаболиты. В результате развиваются симптомы склеродермии.
- ***Наследственная ксанурениурия (синдром Кнаппа-Комровера)***.
- Болезнь вызвана недостаточной активностью пиридоксальзависимой кинурениназы.

- ***Наследственная ксануренурия (синдром Кнаппа-Комровера).***
- При этом заболевании имеют место изменения интеллекта и нарушения психики:
- склонность к истерическим реакциям, состояниям аффекта и немотивированным поступкам,
- фобии, сомнабулизм, приступы психомоторного возбуждения и судороги,
- аллергические проявления кожи (*аллергические дерматозы*): себорейный дерматит, различные экземы, фотодерматоз, экзема, нейродерматит,
- упорный стоматит, хейлит и глоссит,
- бронхиальная астма

Валин, лейцина и изолейцин

- Эти аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью, являются незаменимыми аминокислотами.
- Катаболизм этих аминокислот осуществляется на первой стадии путем трансаминирования с α -кетоглутаратом.
- Затем идет процесс окислительного декарбоксилирования образовавшихся α -кетокислот имеющих разветвленные углеводородные цепи.
- Далее, кислоты (изобутирил-КоА, изовалерил-КоА, метил-бутирил-КоА) подвергаются β -окислению.
- Известны наследственные дефекты метаболизма валина, лейцина и изолейцина.

- Вследствие генетического дефекта фермента катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетокислот с разветвленной углеводородной цепью,
- **Эти кислоты накапливаются и выводятся из организма, придавая моче и выдыхаемому воздуху запах кленового сиропа" *болезнь кленового сиропа*".**
- Болезнь сопровождается мышечной ригидностью, судорогами, слепотой.
- Без соответствующего лечения болезнь приводит к смерти.

- Редким нарушением катаболизма лейцина является *изовалерьяновая ацидемия* - неспособность организма окислять изовалерил-КоА.
- Болезнь характеризуется усиленным рвотным рефлексом ("рвотная болезнь").
- Подобное состояние наблюдается при отравлении плодами эки-дерева, содержащего яд гипоглицин А, блокирующий фермент дегидрогеназу изовалерил-КоА.
- Болезнь сопровождается повреждением ЦНС, а смерть наступает в результате развивающейся гипогликемии

Глюкогенные и кетогенные аминокислоты

- *Аминокислоты, без азотистые остатки которых могут быть использованы для синтеза углеводов, получили название **глюкогенных**.*
- *К **глюкогенным аминокислотам** относятся аланин, цистеин, глицин, серин, треонин - образующие безазотистый остаток пируват, а также аминокислоты - аспартат, аргинин, гистидин, пролин, глутамат, изолейцин, валин и метионин. Относительно глюкогенными являются аминокислоты фенилаланин и тирозин.*
- *Аминокислоты, безазотистые остатки которых могут быть использованы для синтеза кетоновых тел и жирных кислот получили название **кетогенных аминокислот**.*
- *К ним относятся лейцин, лизин, триптофан, изолейцин, фенилаланин и тирозин*

Инсулин и обмен веществ

- *Инсулин*, увеличивая проницаемость плазматических мембран для глюкозы и некоторых аминокислот,
- **стимулирует синтез гликогена из глюкозы в печени и мышцах,**
- **синтез жиров из углеводов в печени и жировой ткани,**
- **синтез белков в печени, мышцах и других органах.**
- Все эти изменения направлены на ускоренное использование глюкозы тканями, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови.
- **Через вызываемую гипогликемию, инсулин способствует процессу мобилизации гликогена и липидов, в результате концентрация глюкозы и жирных кислот в крови повышается и усиливается их катаболизм.**
-

- **При сахарном диабете**, когда имеет место недостаточный синтез инсулина поджелудочной железой (диабет 1 типа)
- или, когда эффекты имеющегося в достаточных количествах инсулина (диабет 2 типа) не достигают цели,
- **в организме взаимосвязано нарушаются аминокислотный, липидный и углеводный обмены.**
- **Болезнь проявляется следующими симптомами:**
 - гипергликемия и глюкозурия, ацидоз, кетонемия и кетонурия,**
 - гиперазотемия и гиперазотурия, полиурия и полидипсия.**

Последствия гипергликемии при сахарном диабете

- **Наиболее частые осложнения сахарного диабета - поражение почек, сетчатки и хрусталика глаз, нервов, артерий.**
- **Причиной всему этому - длительная гипергликемия приводящая к гликолизированию белков и как следствие, приводящая к изменению свойств белков и нарушению их функций. Одновременно усиливается образование гликолипидов, гликопротеинов и протеогликанов.**

- **При сахарном диабете в 2-3 раза больше чем в норме идет образование гликолизированного гемоглобина отличающегося от нормального гемоглобина сродством к кислороду. У**
- **силится гликолизирование белка хрусталика глаза кристаллина, который вследствие этого образует крупные агрегаты, рассеивающие свет и уменьшающие прозрачность хрусталика. Образуется катаракта.**

- **Вследствие постоянно высокого уровня глюкозы в клетках артериальных стенок, в эритроцитах, клетках Шванна, в хрусталике и сетчатке глаза, в семенниках идет усиленное превращение глюкозы в сорбитол (при галактоземии сорбитол образуется из галактозы).**
- **Сорбитол плохо проникает через клеточные мембраны и его накопление приводит к осмотическому набуханию клеток и нарушению их функций.**
- **Повышение концентрации сорбитола в швановских клетках нервной ткани, приводит к уменьшению структуры миелиновой оболочки, к нарушениям проводимости аксона. Нарушается чувствительность, возникают онемения в разных частях тела.**

- **Накопление сорбитола, гликопротеинов, протеогликанов и гликолизированного коллагена приводит к набуханию и утолщению базальных мембран, к окклюзии капилляров в клубочках почек. Нарушается фильтрационная функция почек.**
- **Аналогичные изменения капилляров происходят в сетчатке глаза. Возникает отек сетчатки и появляются кровоизлияния, приводящие к слепоте.**

Белковая недостаточность

- При питании человека исключительно растительной пищей может возникнуть **состояние белковой недостаточности, особенно тяжело проявляющейся в детском возрасте.**
- Болезнь, вызванная белковой недостаточностью у детей, получила **название квашиоркор (красный мальчик),** признаками болезни являются **красный цвет кожи и волос, задержка роста, малокровие, поражение почек и печени.**
- Болезнь является следствием **низкого содержания лизина в растительной пище.**