

ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА

доц. Петушок Н.Э.

Биологическая роль трансаминирования

Трансаминирование является этапом как катаболизма (распада), так синтеза аминокислот

Трансаминирование – заключительный этап синтеза заменимых АК из соответствующих кетокислот.

Трансаминирование – первая стадия **дезаминирования** большинства аминокислот, т.е. начальный этап их катаболизма. Образующиеся при этом кетокислоты окисляются в ЦТК или используются для синтеза глюкозы и кетоновых тел.

При трансаминировании общее количество АК в клетке не меняется

В клинике широко используют определение активности **аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и **аланинаминотрансферазы (АлАТ)** в сыворотке крови для диагностики некоторых заболеваний**



Аспаратаминотрансфераза

Наибольшая активность фермента характерна для **миокарда**, затем в порядке убывания активности идут печень, скелетные мышцы, головной мозг, почки. Активность АСТ в миокарде в 10 000 раз выше, чем в сыворотке крови



Аланинаминотрансфераза

Наибольшая ее активность обнаружена в **печени**, а затем по убывающей в поджелудочной железе, сердце, скелетных мышцах



Коэффициент де Ритиса

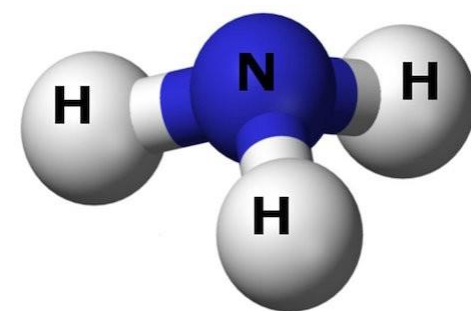
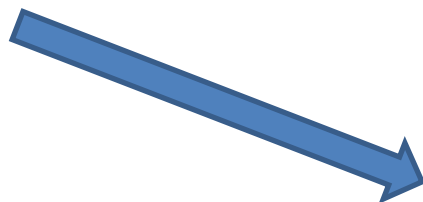
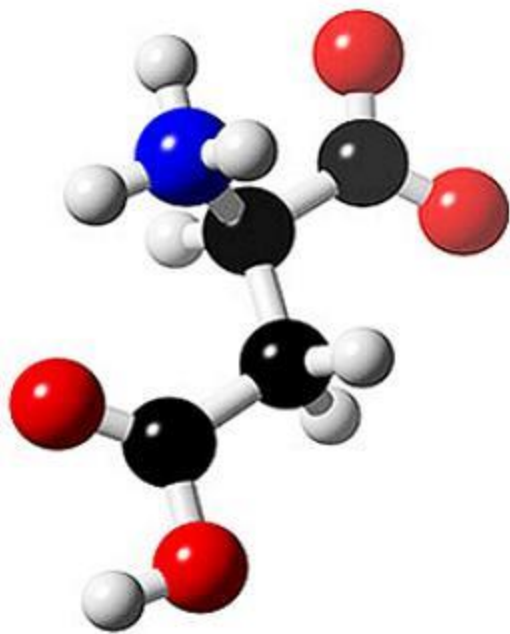
**соотношение активностей АСТ/АЛТ. В норме
этот коэффициент равен**

$$1,33 \pm 0,40$$

**При инфаркте миокарда этот коэффициент резко
возрастает, а при гепатитах снижается до 0,6**

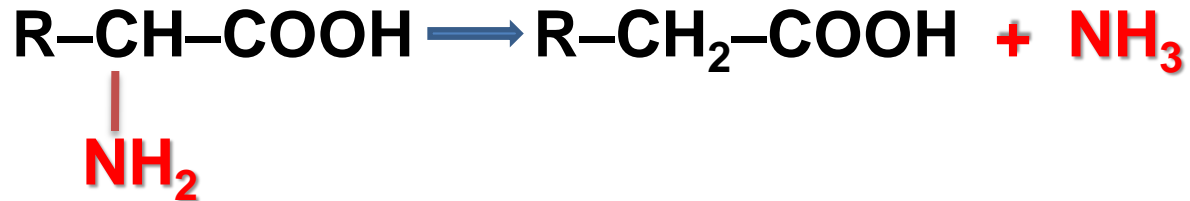
Дезаминирование аминокислот

Отщепление аминогруппы от аминокислоты с образованием безазотистого остатка и молекулы аммиака

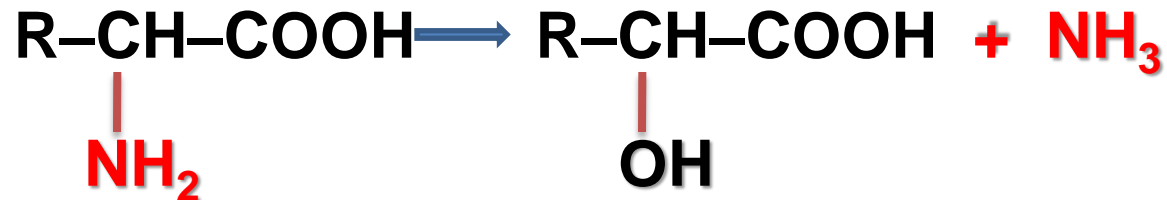


Виды прямого дезаминирования:

1. Восстановительное дезаминирование

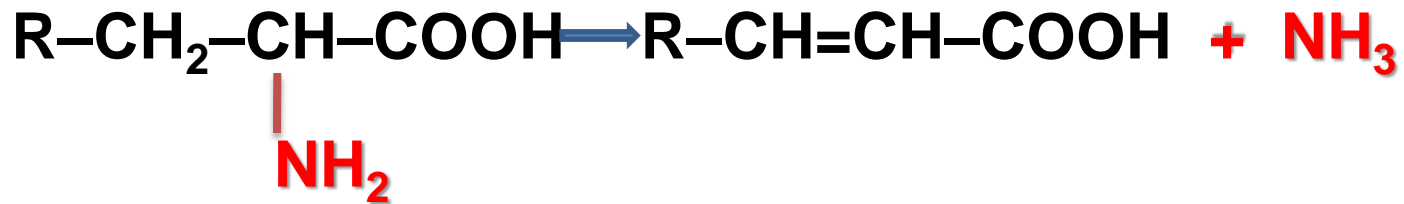


2. Гидролитическое дезаминирование

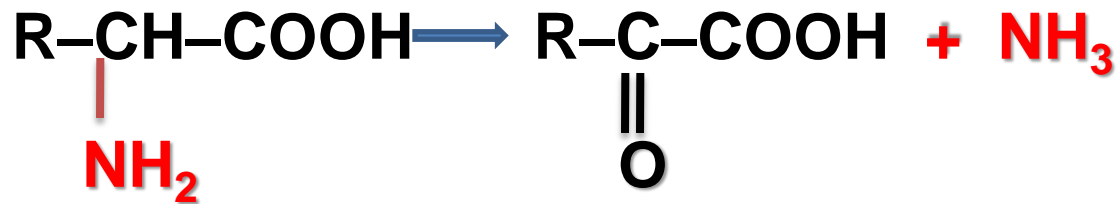


Виды прямого дезаминирования:

3. Внутримолекулярное дезаминирование



4. Окислительное дезаминирование

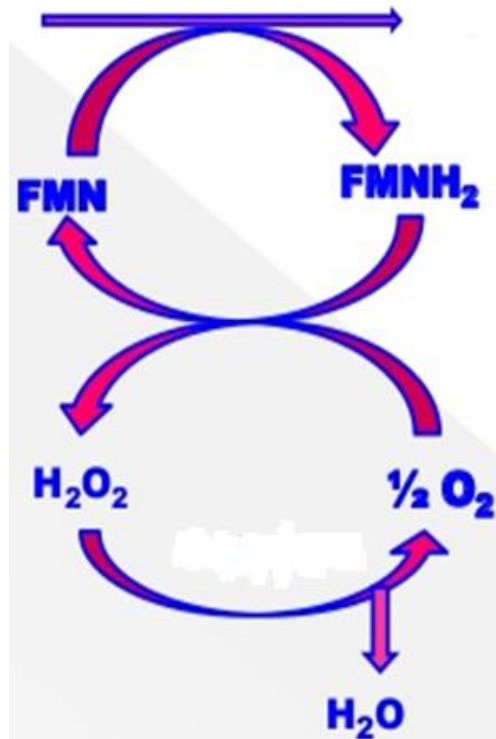


Дезаминирование аминокислот

Наиболее активно в животных тканях протекает окислительное дезаминирование аминокислот

Оно катализируется ФМН-зависимой
оксидазой L-аминокислот

аминокислота



α-кетокислота

!!!

pH оптимум этой оксидазы находится в щелочной среде (pH 10). Поэтому оксидазе L-аминокислот принадлежит ограниченная роль в окислительном дезаминировании аминокислот

Дезаминирование аминокислот

При физиологических значениях рН отмечается высокая активность **глутаматдегидрогеназы (ГДГ)**, катализирующей окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты

Поэтому большинство аминокислот вовлекаются в процесс

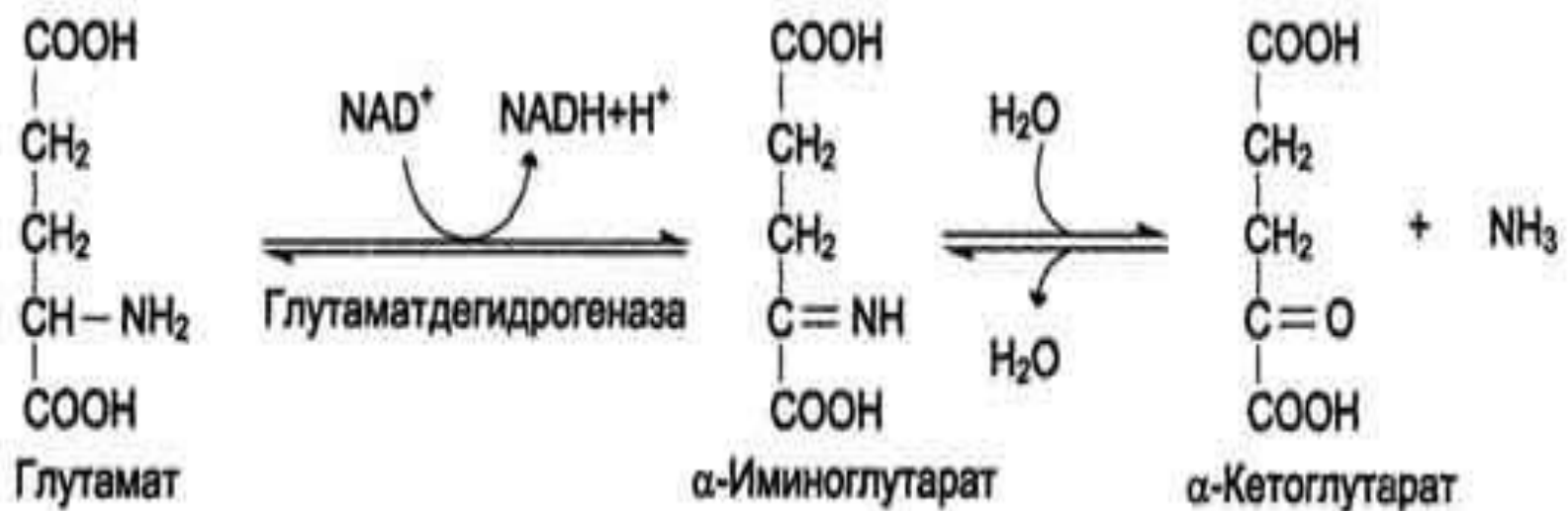
непрямого дезаминирования (трансдезаминирования)

Окислительное дезаминирование

Проходит в две стадии:

аминокислота сначала дегидрируется, образуя иминовую кислоту.

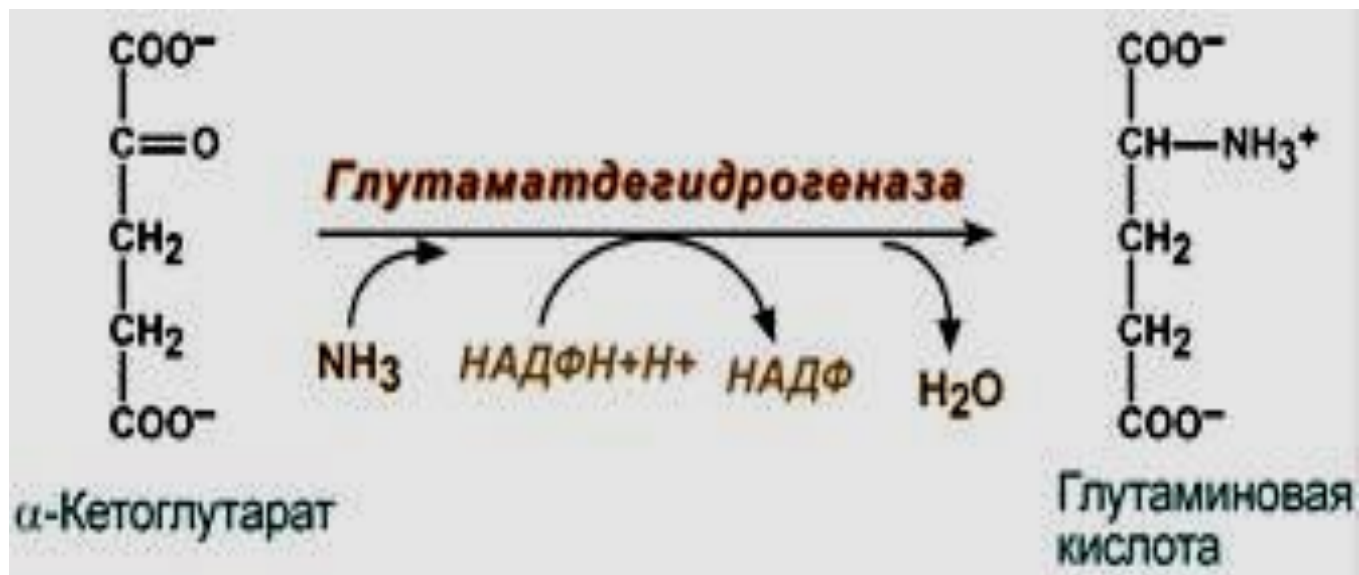
На следующем этапе иминокислота распадается на кетокислоту и аммиак.



Биологическая роль окислительного дезаминирования

1. Дезаминирование избытка глутамата
2. Участвует в дезаминировании других аминокислот путем непрямого дезаминирования (трансдезаминирования).
3. В результате реакции образуется токсичный аммиак, который необходимо обезвреживать

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ



Это способ детоксикации NH_3 .
Также благодаря этой реакции происходит
синтез новых молекул глутамата

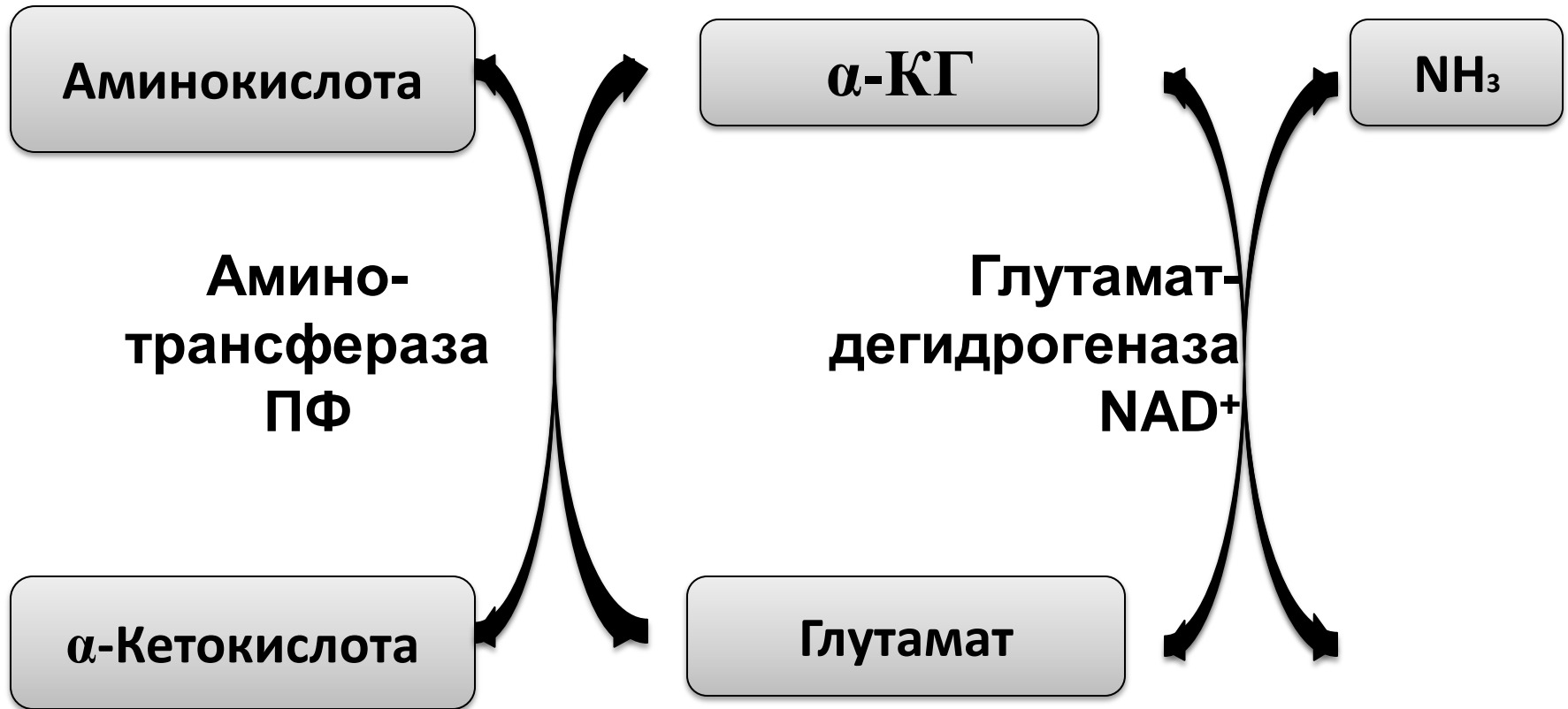
ТРАНСДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

Глутамат – единственная аминокислота, которая подвергается прямому дезаминированию

Следовательно, другие аминокислоты могут дезаминироваться только путем непрямого дезаминирования.

То есть, чтобы быть дезаминированным, все другие аминокислоты должны подвергнуться трансаминированию с образованием глутамата. Затем глутамат подвергается окислительному дезаминированию с выделением аммиака

СХЕМА ТРАНСДЕЗАМИНИРОВАНИЯ



Декарбоксилирование аминокислот

отщепление карбоксильной группы в виде CO_2

Реакции декарбоксилирования являются
необратимыми.

Они катализируются

декарбоксилазами аминокислот

Коферментом декарбоксилаз является
пиридоксальфосфат, производное витамина

B_6

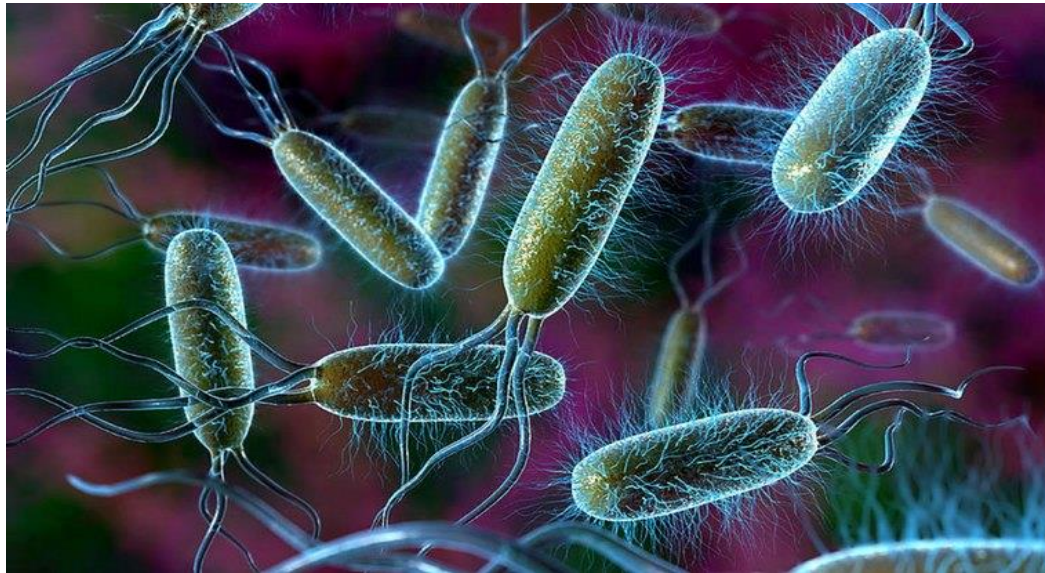
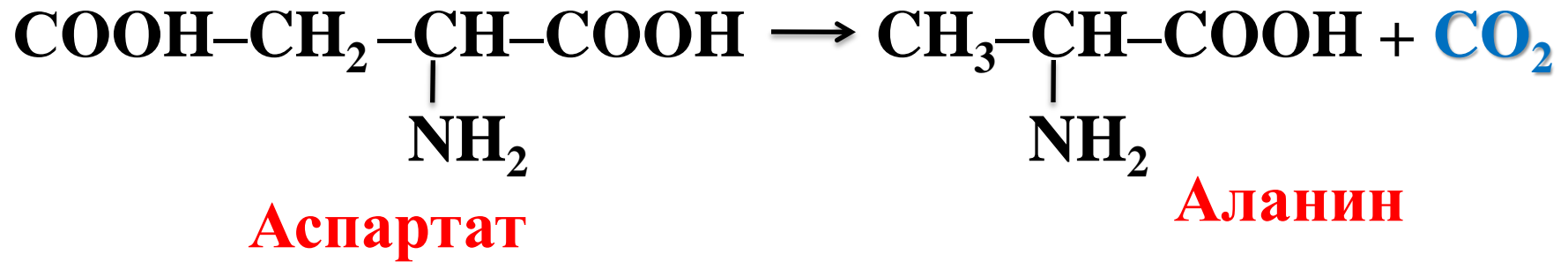
Различают 4 типа декарбоксилирования

1. **α – декарбоксилирование** (характерно для животных тканей).

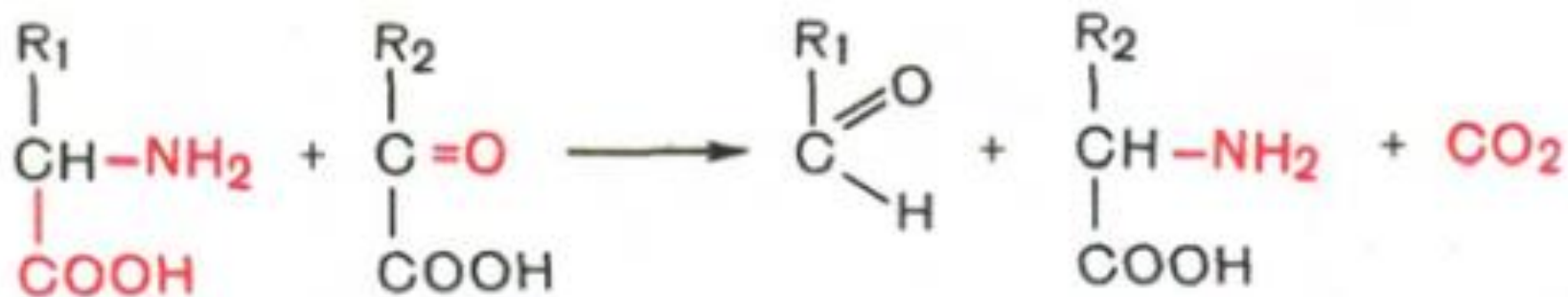


Биогенные амины могут выполнять функцию нейромедиаторов (**серотонин, дофамин, ГАМК**), гормонов (**адреналин, норадреналин**), регуляторов местного действия (**гистамин, карнозин, спермин** и др.)

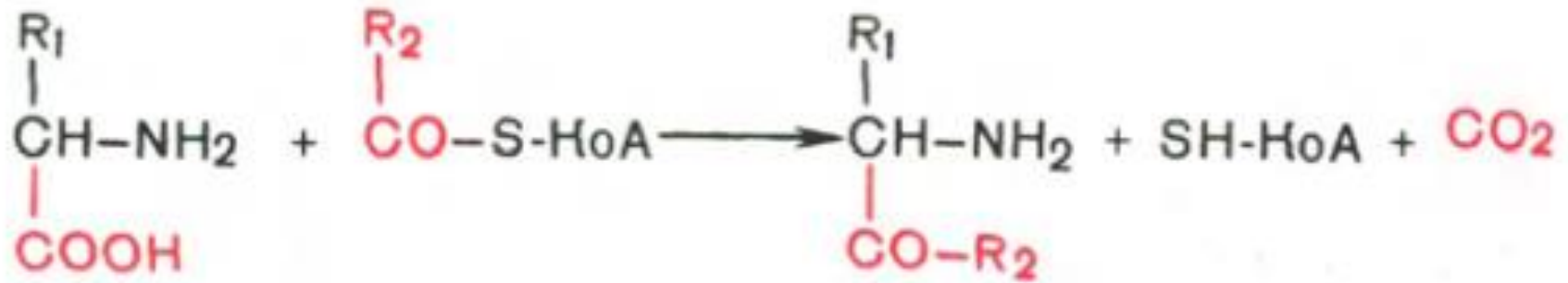
2. ω -декарбоксилирование (свойственно микроорганизмам).



3. Декарбоксилирование, связанное с реакцией трансаминирования.



4. Декарбоксилирование, связанное с реакцией конденсации двух молекул



Эта реакция происходит при синтезе аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-КоА, при синтезе сфинголипидов.

Реакции образования биогенных аминов

Триптофан → 5-окситриптофан → **Серотонин**

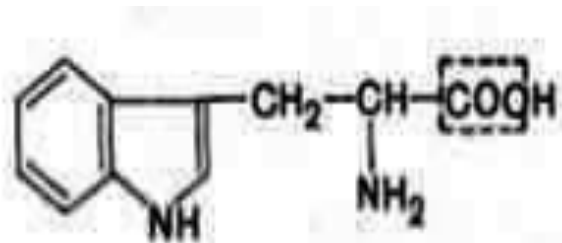
Триптофан → **Триптамин**

Тирозин → ДОФА → дофамин → норадреналин →
→ **Адреналин**

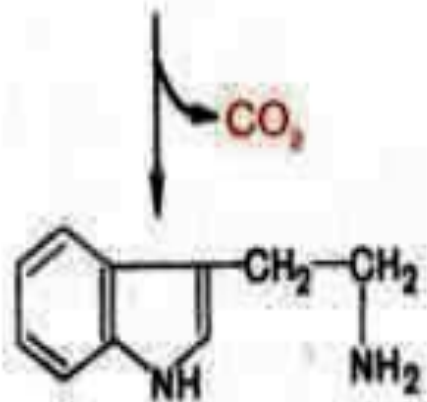
Глутамат → **ГАМК**

Гистидин → **Гистамин**

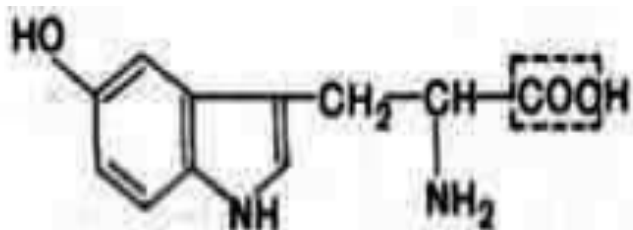
Образование биогенных аминов



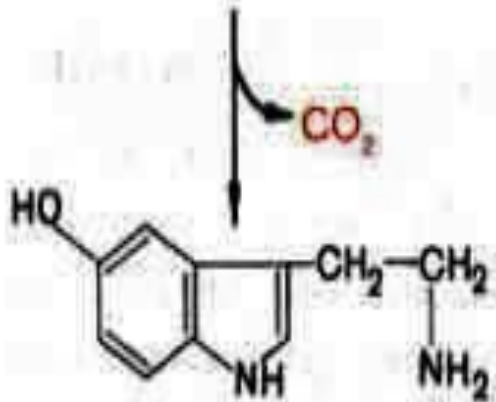
Триптофан



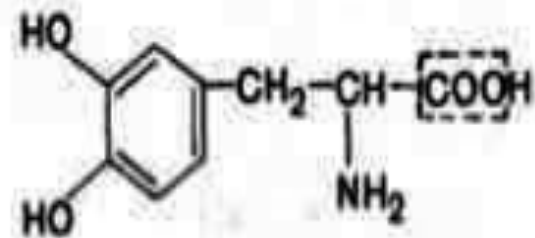
Триптамин



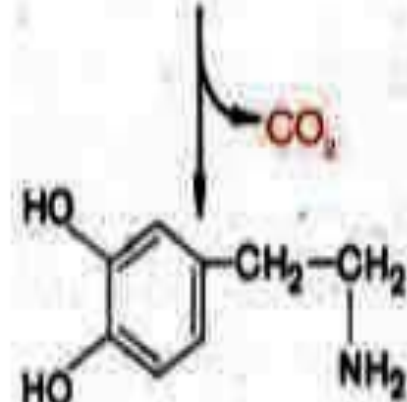
5-Окситриптофан



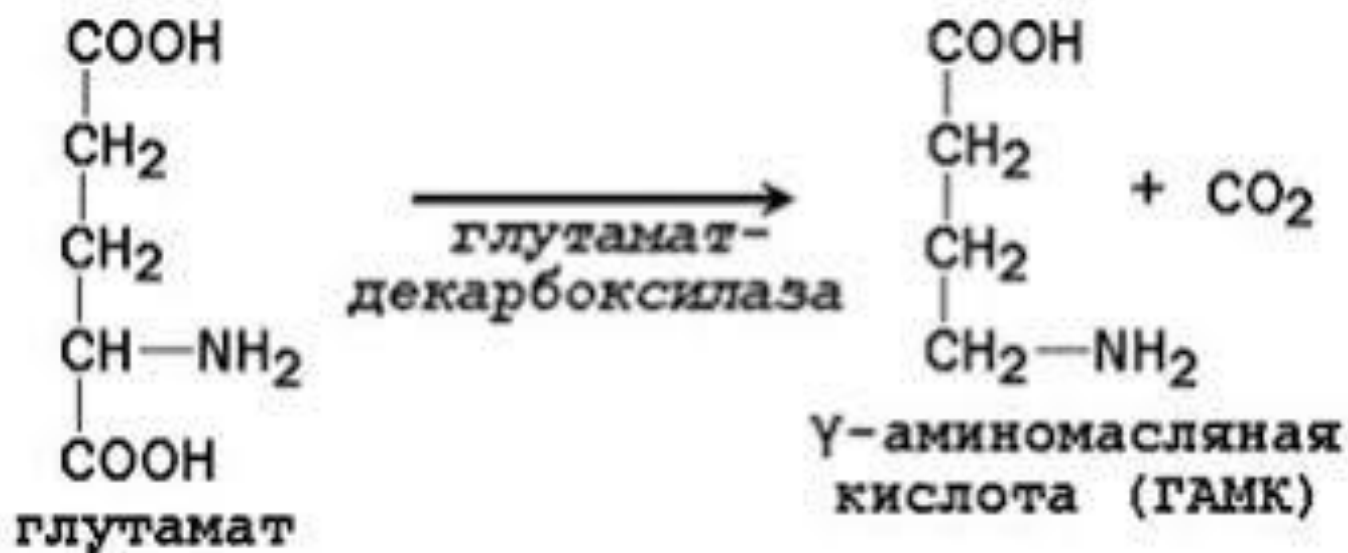
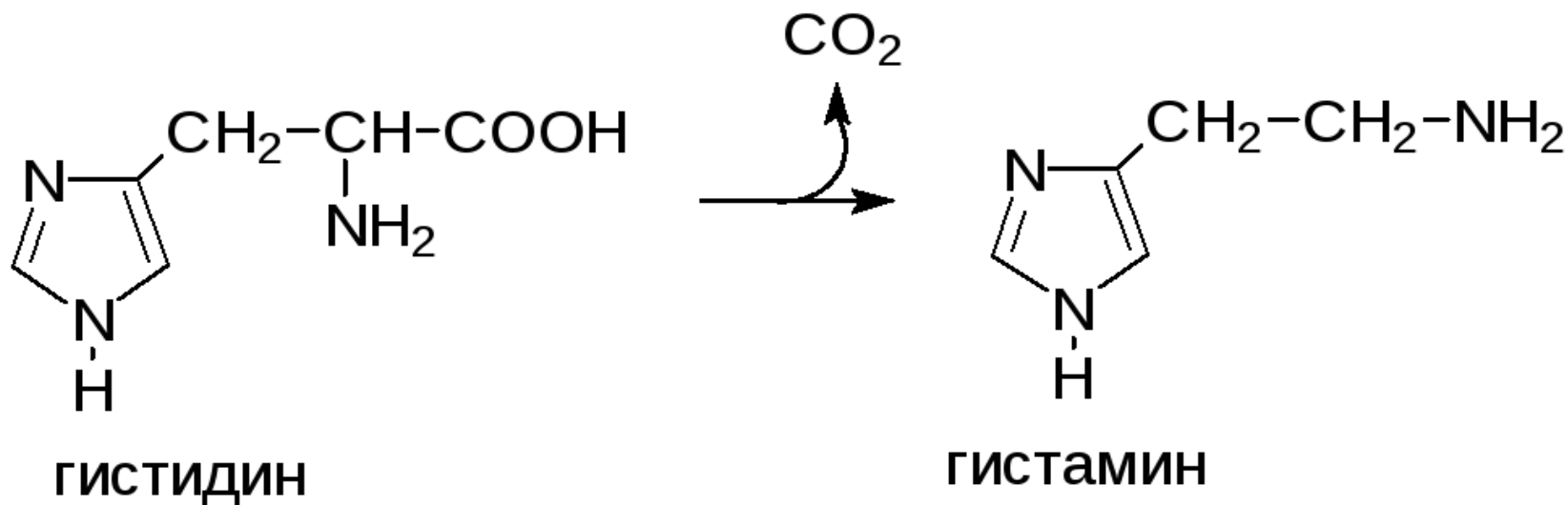
Серотонин



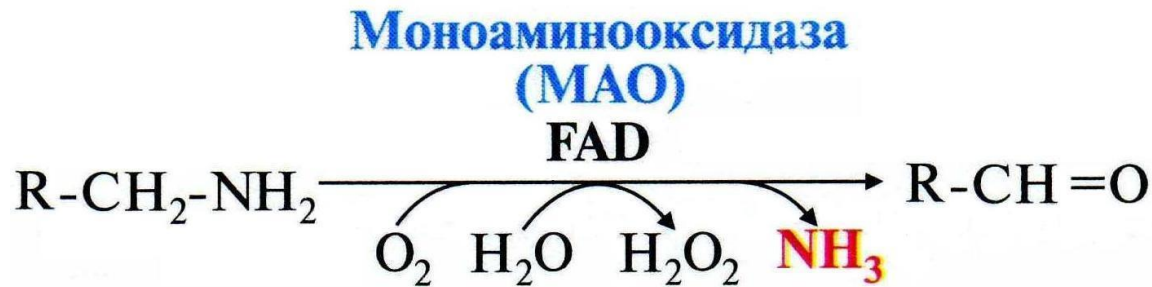
3,4-Дигидроксифенилаланин (ДОФА)



Дофамин



Катаболизм биогенных аминов



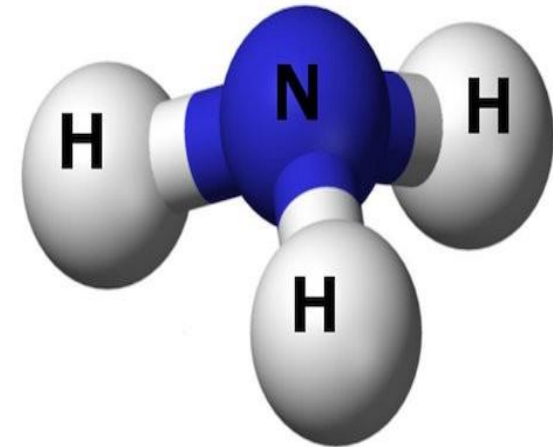
- **Моноаминооксидаза (MAO)** – **ФАД**-содержащий фермент, локализуется преимущественно в митохондриях.
- Играет очень важную роль в организме, регулируя скорость распада биогенных аминов.
- Ингибиторы MAO являются лекарственными препаратами:

Антидепрессанты: **Ниаламид**

Пиразидол и др.

Источники аммиака в клетках

1. Дезаминирование аминокислот.
2. Дезаминирование биогенных аминов.
3. Дезаминирование нуклеотидов.



Основные источники аммиака

| <i>Источник</i> | <i>Процесс</i> | <i>Ферменты</i> | <i>Локализация процесса</i> |
|------------------------|---|---|-----------------------------|
| Аминокислоты | Непрямое дезаминирование (основной путь дезаминирования аминокислот) | Аминотрансферазы, ПФ Глутаматдегидрогеназа, НАД+ | Все ткани |
| | Окислительное дезаминирование глутамата | Глутаматдегидрогеназа, НАД+ | Все ткани |
| | Неокислительное дезаминирование Гис, Сер, Тре | Гистидаза, серин-, треониндегидратазы, ПФ | Преимущественно печень |
| | Окислительное дезаминирование аминокислот (малозначительный путь дезаминирования аминокислот) | 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 работающие мышцы |

**Помимо NH_3 , образующегося в тканях,
значительное количество NH_3
вырабатывается в кишечнике
бактериальной микрофлорой**

- из белков пищи**
- из мочевины, содержащейся в жидкостях,
выделяемых в желудочно-кишечный тракт**

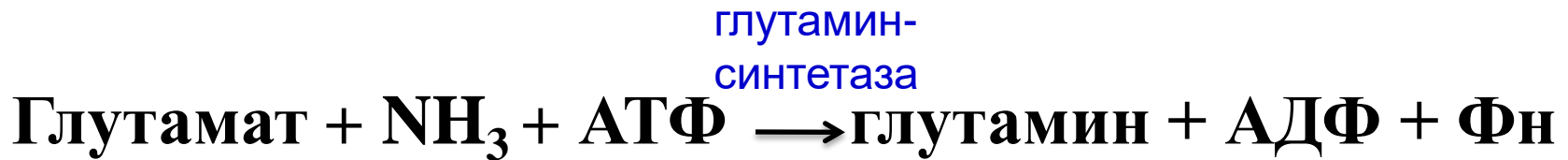
Концентрация аммиака в крови в норме не превышает **50 мкмоль/л**

Аммиак – токсическое соединение. Накопление аммиака вызывает:

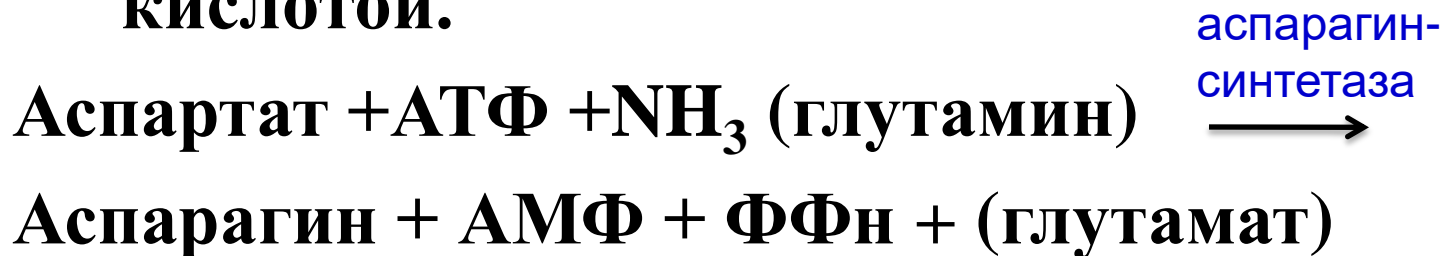
- гипоэнергетическое состояние**
- угнетение реакций трансаминирования аминокислот**
- алкалоз**
- судороги**

Обезвреживание аммиака

- 1. Основной реакцией** связывания аммиака, протекающей во всех тканях, является образование **глутамина**



- 2. Похожая реакция** возможна и с аспарагиновой кислотой.



Обезвреживание аммиака

3. Восстановительное аминирование

α -кетоглутарата (головной мозг и др. ткани).



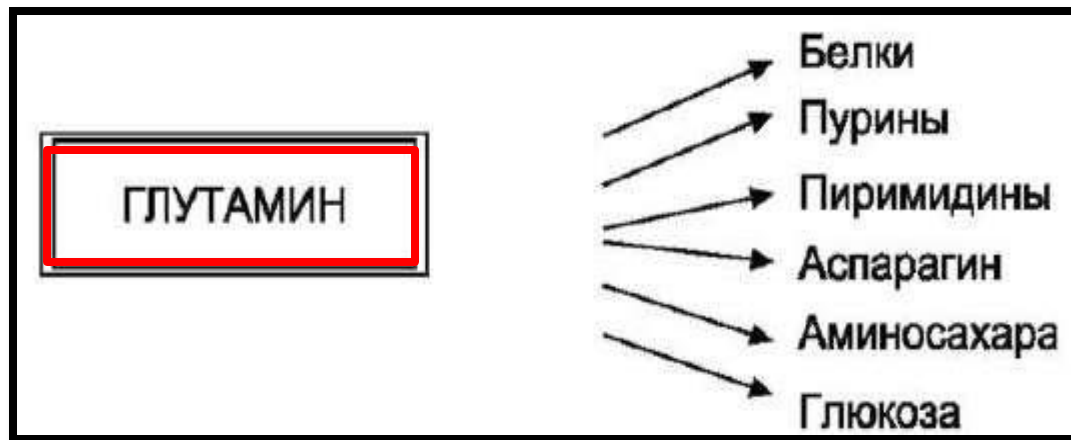
Этот путь протекает слабо

Обезвреживание аммиака

- Из мышц и кишечника избыток аммиака выводится в виде **аланина**.
- Мышцы выделяют особенно много аланина в силу их большей массы и интенсивного метаболизма при физической работе.
- Образовавшийся **аланин** поступает в печень, где дезаминируется. Выделившийся **аммиак** обезвреживается, а **пируват** включается в глюконеогенез с образованием **глюкозы** (**глюкозо-аланиновый цикл**).

- Основными тканями, поставщиками глутамина, являются мышцы, головной мозг, печень.
- Глутамин используется во многих анаболических процессах.

Глутамин – основной донор азота в организме.

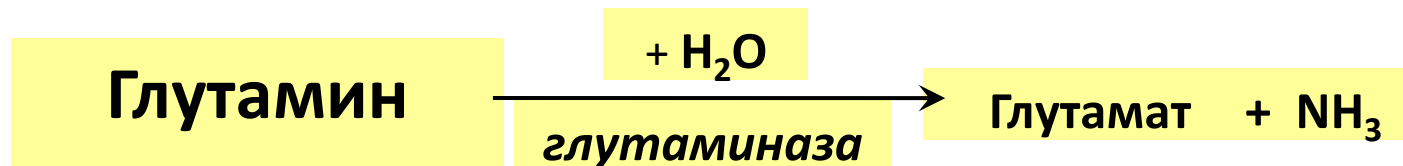


Пути использования глутамина в организме

Глутаминаза почек

(Роль аммиака в поддержании кислотно-щелочного баланса в организме)

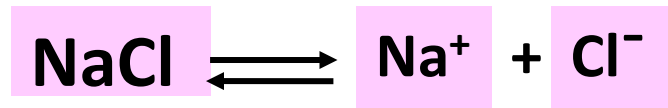
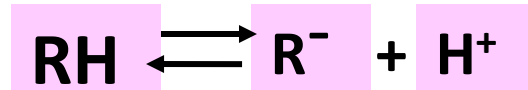
- В норме выведение аммиака с мочой низкое, но при ацидозе его экскреция увеличивается.
- При ацидозе также повышается поглощение глутамина почками из крови.
- Также ацидоз стимулирует активность глутаминазы почек для образования аммиака клетками почечных канальцев:



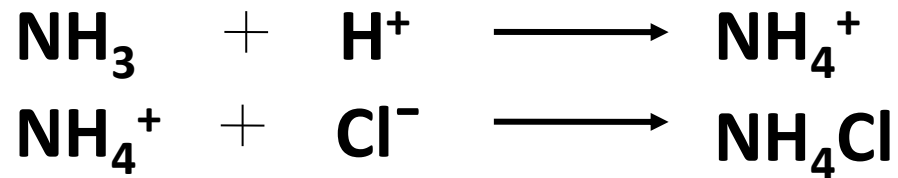
Аммиак может легко диффундировать через клеточную мембрану в просвет канальцев.

Органические кислоты (RH) секретируются в просвет к клетками канальцев.

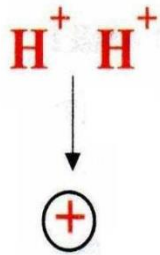
Соли фильтруются в мочу почечными клубочками. В моче соли и органические кислоты диссоциируют с образованием ионов:



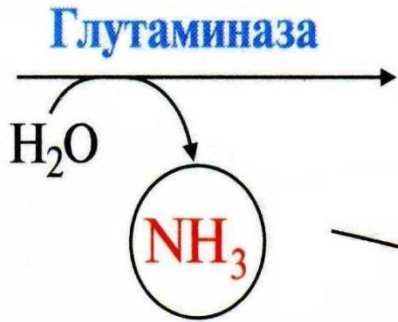
Аммиак связывается с ионом водорода (H^+) с образованием NH_4^+ ; последний связывается с хлорид-ионом, и аммониевая соль (NH_4Cl) выводится из организма с мочой:



Почки



Глутамин



Глутамат

Глутамат дегидрогеназа

α -Кетоглутарат

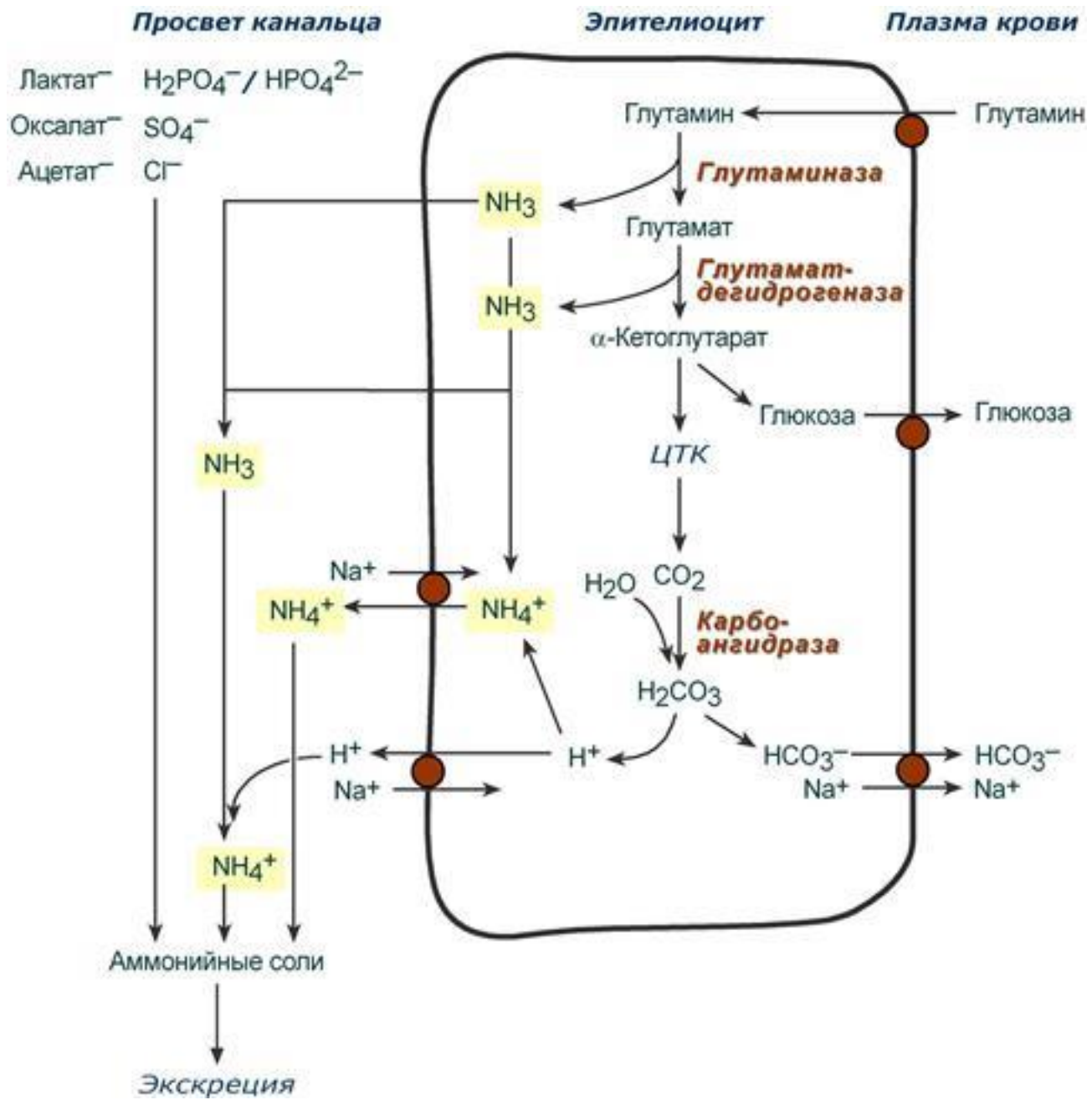


Анионы (Cl^- , SO_4^{2-})



Аммонийные соли

Экскреция



Синтез мочевины (Орнитиновый цикл)



- Мочевина – основной конечный продукт азотистого обмена у человека (**85%** всего азота выводится из организма с мочевиной).
- Экскреция мочевины в норме составляет **25 г** в сутки.
- Мочевина в организме синтезируется **только в печени**.
- Поражение печени и нарушение синтеза мочевины приводят к повышению в крови и тканях аммиака и аминокислот (в первую очередь глутамина и аланина).

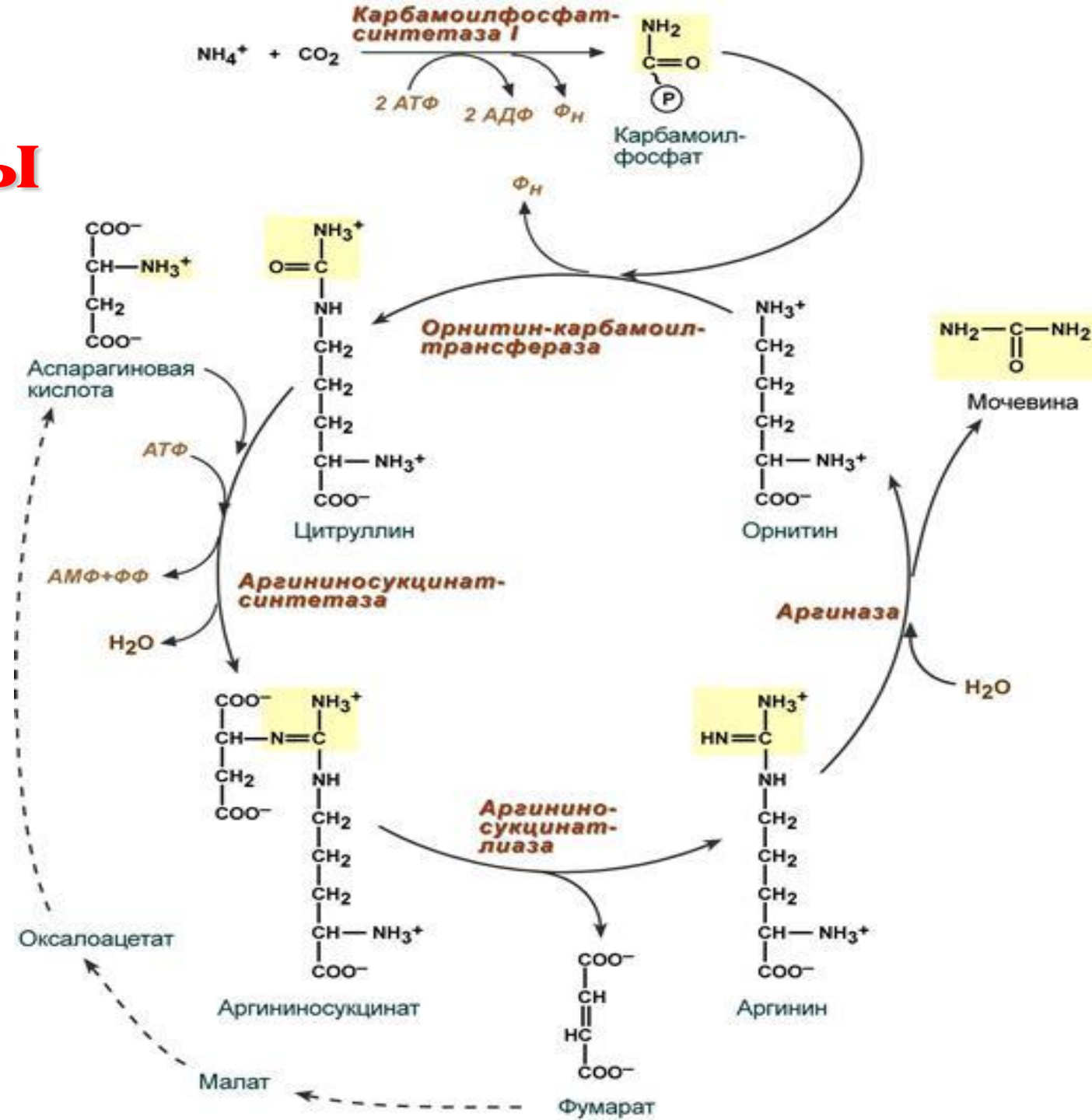
Синтез мочевины

В 40-х годах 20 века немецкие биохимики **Ганс Кребс** и **Курт Гензелейт** установили, что синтез мочевины представляет собой циклический процесс. Он получил название **«орнитинный цикл»** или **«цикл Кребса – Гензелейта»**

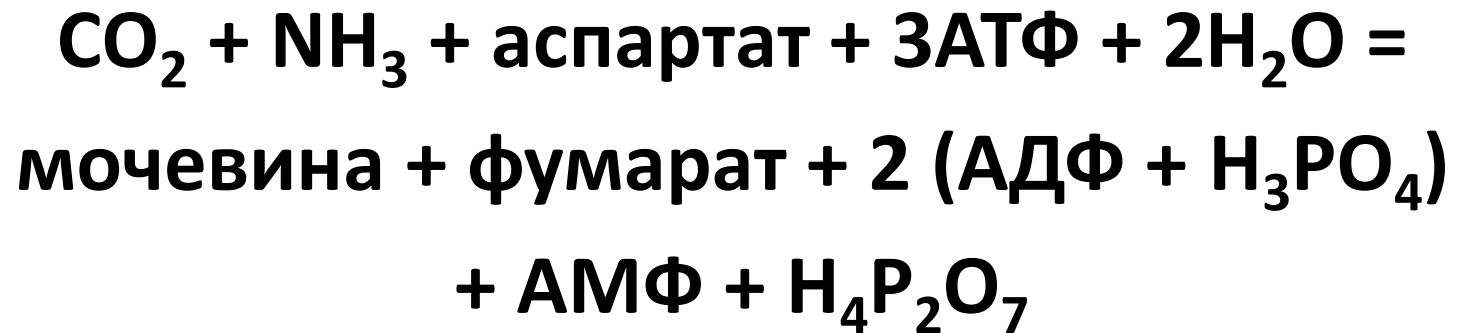


Ганс Кребс
1900 - 1981

Синтез мочевины



Суммарное уравнение синтеза МОЧЕВИНЫ



Энергетический баланс синтеза МОЧЕВИНЫ

- За каждый оборот орнитинового цикла расходуются **4 макроэргические связи 3 молекул АТФ.**
- Однако превращение аминокислот имеет пути компенсации энергозатрат:
 - При включении фумарата в ЦТК на стадии дегидрирования малата образуется **1 НАДН(Н⁺) (3АТФ)**
 - При окислительном дезаминировании глутамата образуется **1 НАДН(Н⁺) (3 АТФ).**

Биологическая роль орнитинового цикла

- 1. Предотвращение накопления токсических продуктов, главным образом аммиака.**
- 2. Синтез аргинина и пополнение его фонда в организме.**

Эффективность работы орнитинового цикла в нормальных условиях составляет **60% его мощности.**

Запас мощности необходим для избежания **гипераммониемии при изменениях количества белка в пище.**

Увеличение скорости синтеза мочевины происходит при:

- **длительной физической работе**
- **длительном голодании (распад тканевых белков)**
- **сахарном диабете**
- **патологических состояниях, сопровождающихся интенсивным распадом тканевых белков**



Гипераммониемия

- Нарушение реакций обезвреживания аммиака приводит к повышению его содержания в крови – **гипераммониемии**.
- Причинами гипераммониемии могут выступать как генетические дефекты ферментов орнитинового цикла в печени, так и вторичные поражения печени в результате цирроза, гепатита и других заболеваний.
- Известны **5** наследственных заболеваний, обусловленных дефектом **5** ферментов орнитинового цикла.

| Заболевания | Фермент | Метаболиты | |
|----------------------------|----------------------------------|--|---|
| | | кровь | моча |
| Гипераммониемия I типа | Карбамоилфосфат- синтетаза | Глутамин Аланин NH ₃ | Оротат |
| Гипераммониемия II типа | Орнитинкарбамоил- трансфераза | Глутамин Аланин NH ₃ | Оротат |
| Цитруллинемия | Аргининосукцинат- синтетаза | Цитруллин NH ₃ | Цитруллин |
| Аргининосукцинат- урия | Аргининосукцинат- лиаза | Аргинино- сукцинат NH ₃ | Аргинино- сукцинат Глутамин Ала, Лиз |
| Гипераргиниемия | Аргиназа | Аргинин NH ₃ | Аргинин Лизин Орнитин |

- Все нарушения орнитинового цикла приводят к значительному повышению в крови концентрации **аммиака, глутамина и аланина**.
- Все симптомы **гипераммониемии** – результат действия аммиака на ЦНС.
- Клинические симптомы **гипераммониемии**:
 - ✓ тошнота, повторяющаяся рвота
 - ✓ головокружение, судороги
 - ✓ потеря сознания
 - ✓ умственная отсталость

Лечение **гипераммониемии**

малобелковая диета

введение в рацион кетоаналогов аминокислот