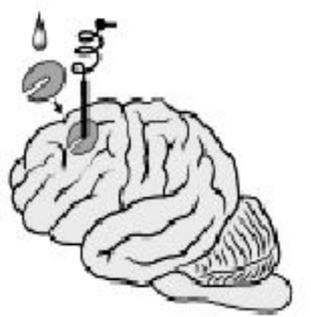
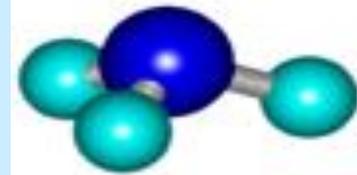


Пути обезвреживания аммиака в организме



Токсичность аммиака связана с его действием на ЦНС

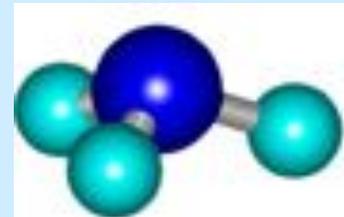


АММИАК

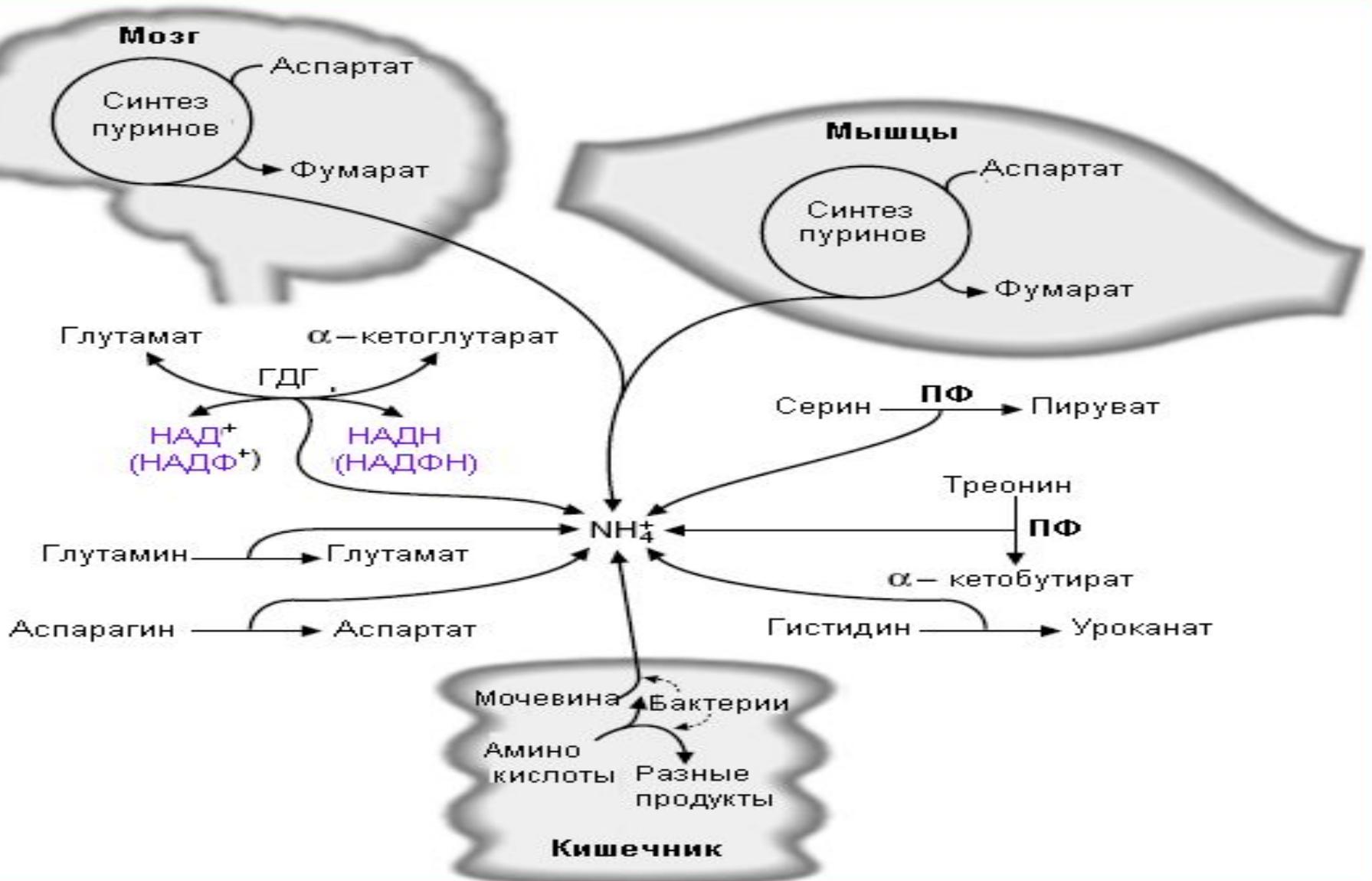
- аммиак проходит сквозь мембраны и проникает в клетки мозга,
- аммиак взаимодействует с α -кетоглутаратом, что приводит к снижению скорости окисления глюкозы,
- угнетение обмена АМК из-за снижения концентрации α -кетоглутарата,
- аммиак усиливает синтез глутамина в нервной ткани, повышается осмотическое давление, развивается отёк мозга,
- снижение концентрации глут приводит к нарушению обмена нейромедиаторов (ГАМК), это нарушает проведение нервного импульса и вызывает судороги,
- аммиак в крови и цитозоле образует ион NH_4^+ , накопление которого нарушает трансмембранный перенос ионов натрия и калия, что влияет на проведение нервных импульсов.

Источники аммиака в организме

- дезаминирование АМК, амидов АМК, биогенных аминов, пуриновых оснований,
- распад пиримидиновых оснований,
- образуется в кишечнике с участием бактерий из пищевого белка.

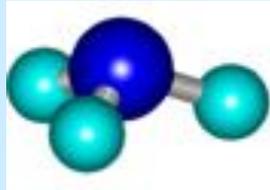


Источники аммиака в организме



Пути обезвреживания аммиака

- синтез мочевины,
- образование амидов АМК,
- восстановительное аминирование,
- образование аммонийных солей.



Образование амидов АМК



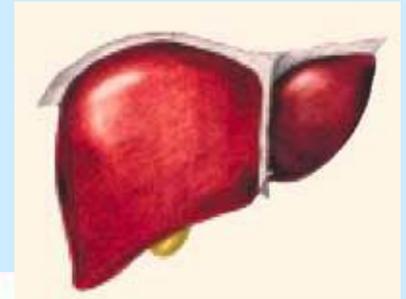
Образование амидов АМК

- у детей раннего возраста это основной путь обезвреживания аммиака.

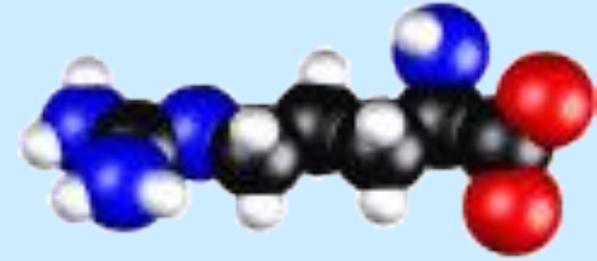


Глутамин и аспарагин образуются в местах образования аммиака

- печень,
- МОЗГ,
- МЫШЦЫ.

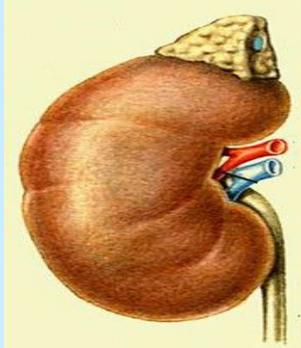


Глутамин



- нетоксичен, свободно проходит через клеточную мембрану,
- форма, в которой транспортируется аммиак, временное хранилище аммиака,
- используется для синтеза белка, аминос сахаров, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, фолиевой кислоты, аминокислот (глу, три, гис, аспарагин),
- донор аммиака.

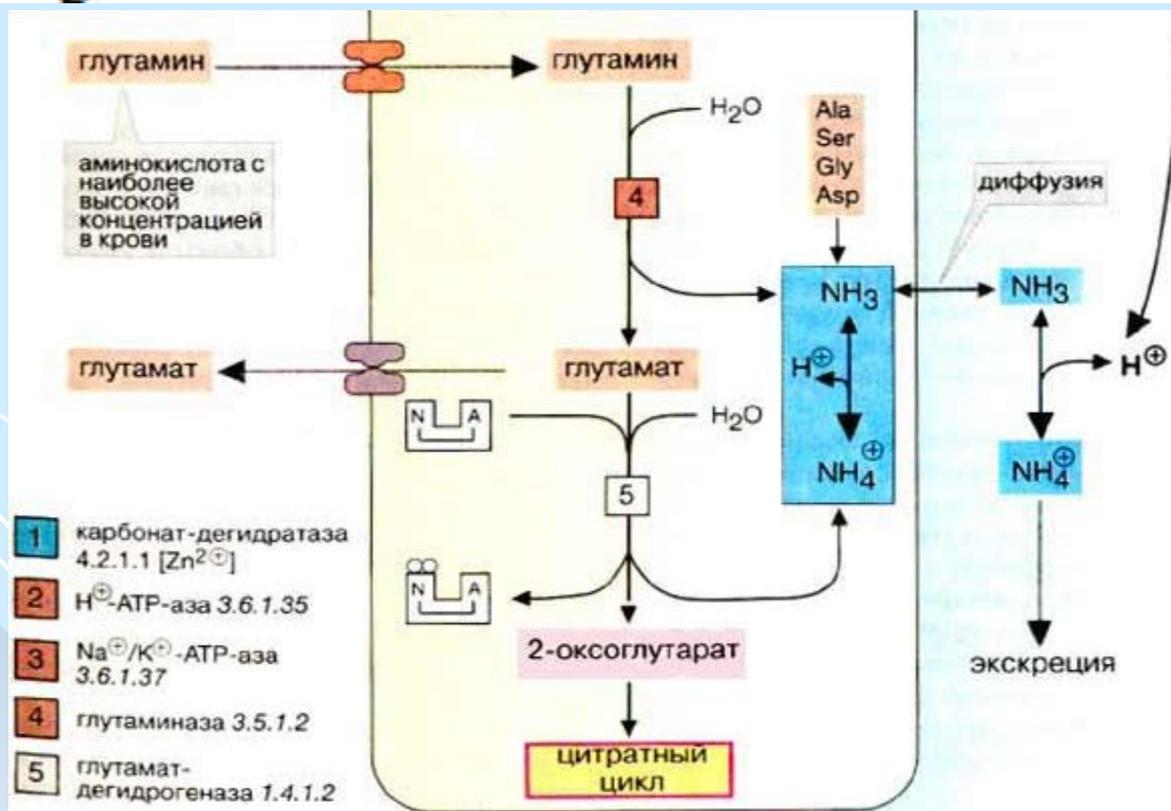
Образование аммонийных солей



- глутамин используется почками в качестве источника аммиака, необходимого для нейтрализации кислых продуктов.



- Удаление аммиака происходит в виде аммонийных солей с мочой (до 1 г в сутки).

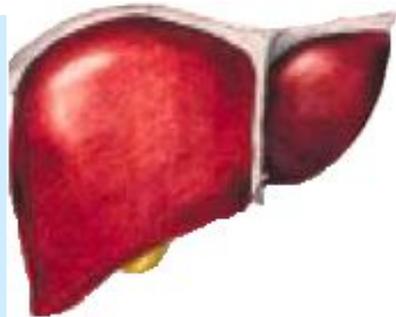
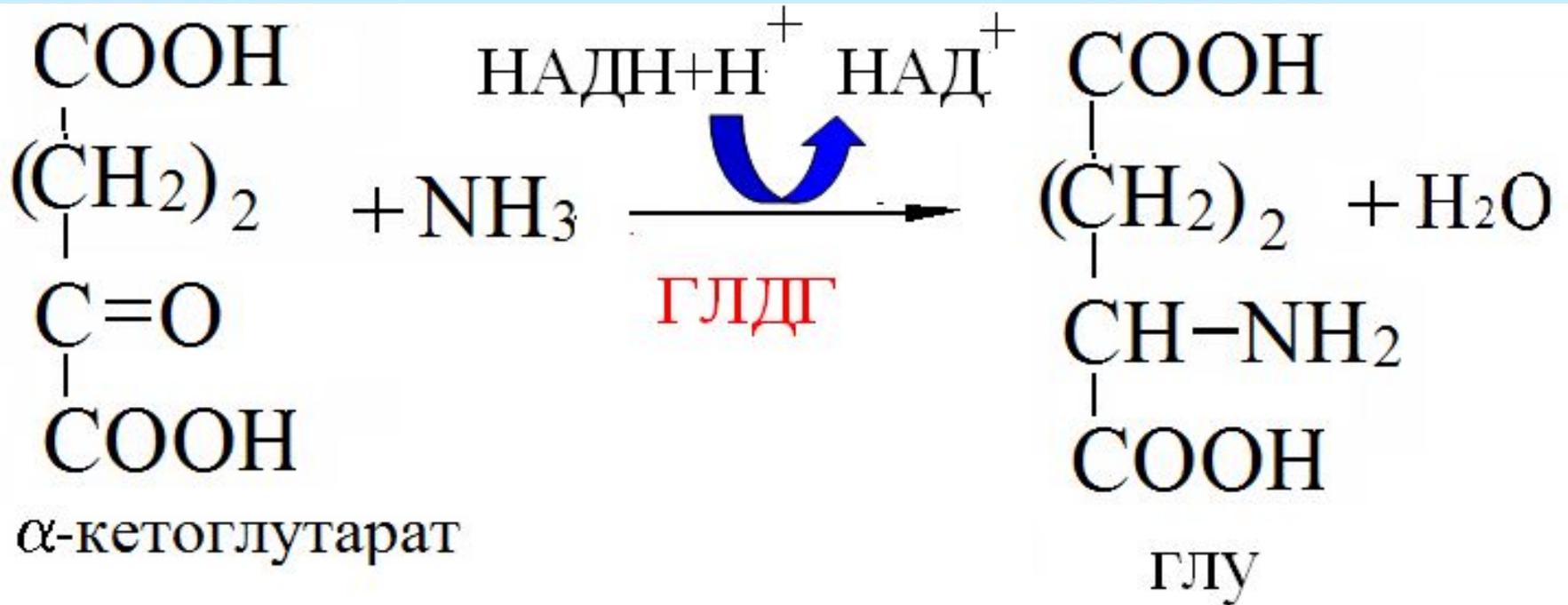


Эксекреция аммиака

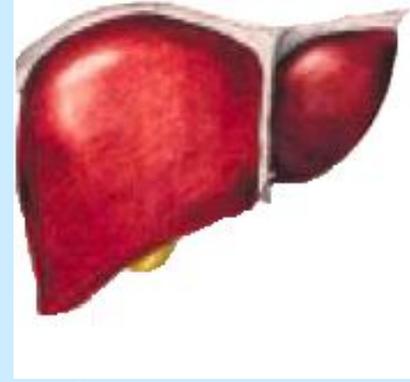
Экскреция аммиака с мочой увеличивается при ацидозе

- При ацидозе повышается активность глутаминазы и усиливается глюконеогенез.
 - Глутамат после дезаминирования может превращаться в глюкозу путём глюконеогенеза.
- 

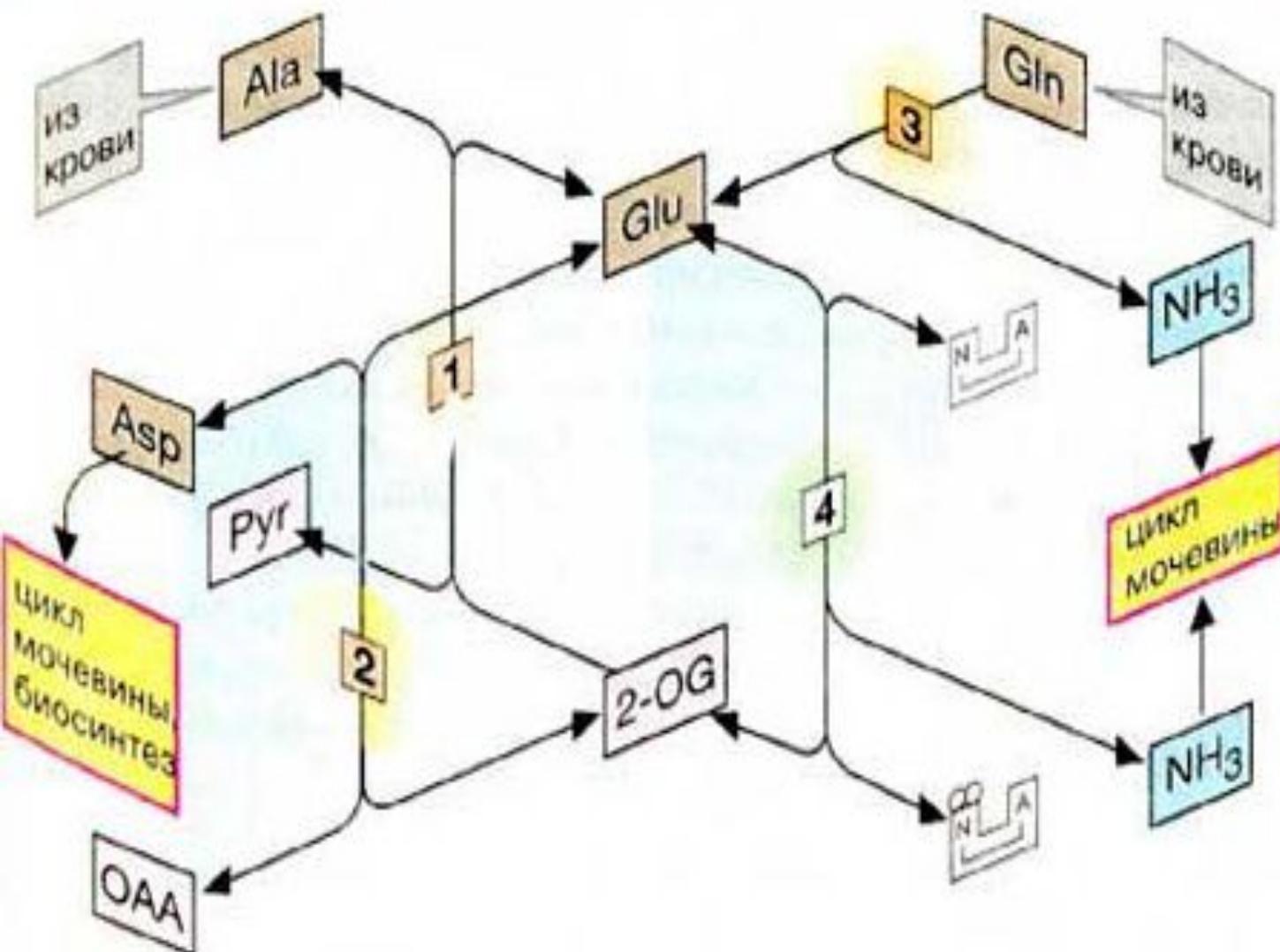
Восстановительное аминирование



Биосинтез мочевины



- из кишечника аммиак с воротной веной идёт в печень,
- главный путь экскреции азота у человека в составе мочевины.
- протекает в печени,
- в синтезе мочевины 5 реакций, 2 из которых протекают в митохондриях

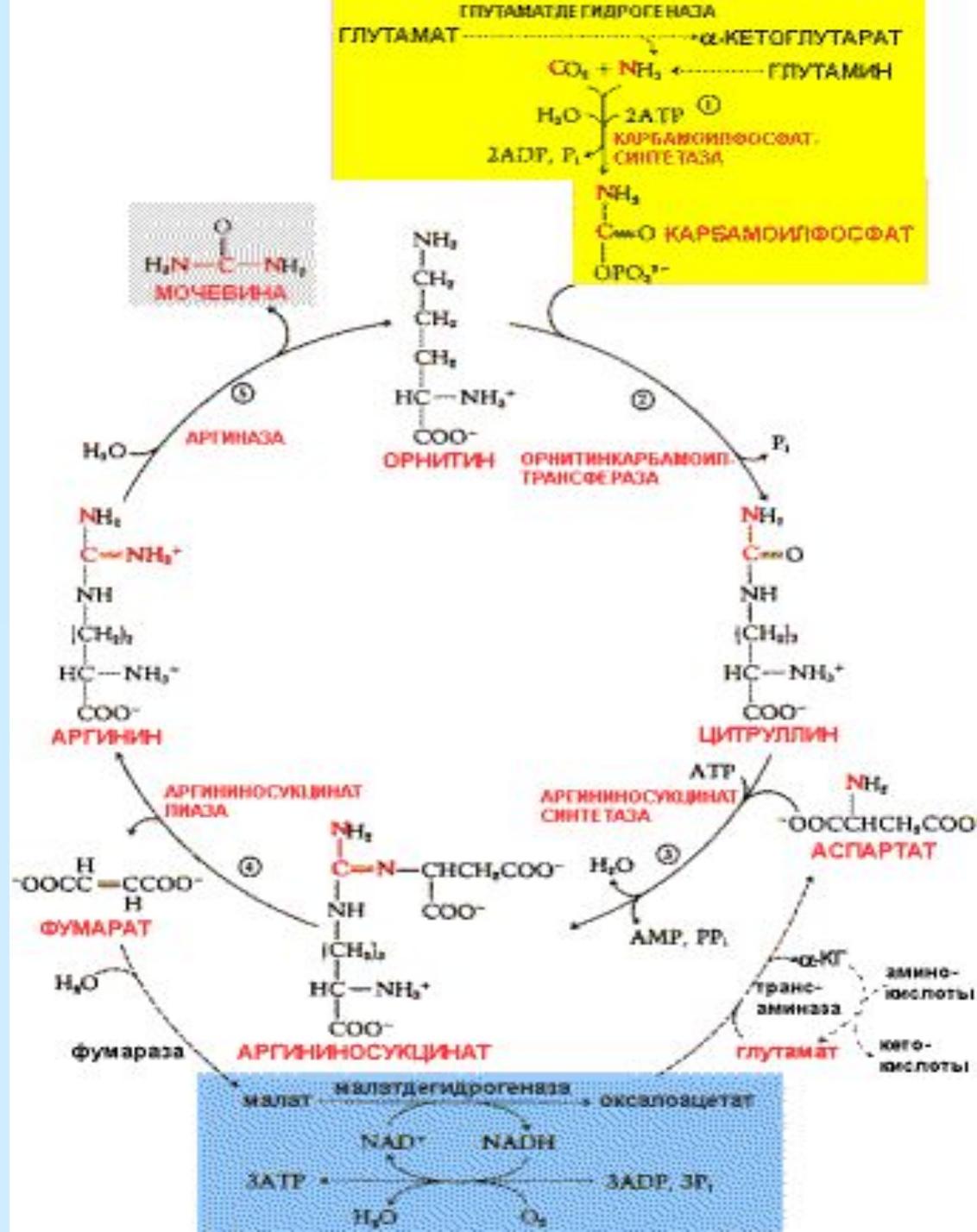


- 1** аланин-трансаминаза [PLP] 2.6.1.2
 - 2** аспартат-трансаминаза [PLP] 2.6.1.1
 - 3** глутаминаза 3.5.1.2
 - 4** глутамат-дегидрогеназа 1.4.1.2
- трансаминирование
 - окислительное дезаминирование
 - гидролитическое дезаминирование

Метаболизм NH₃ в печени

Орнитиновый цикл

- основной путь обезвреживания аммиака и главная форма выделения азота из организма взрослых и детей старшего возраста.



1 карбамоилфосфат-синтаза (NH₃) 6.3.4.16

2 орнитин-карбамоилтрансфераза 2.1.3.3

3 аргининосукцинат-синтаза 6.3.4.5

4 аргининосукцинат-лиаза 4.3.2.1

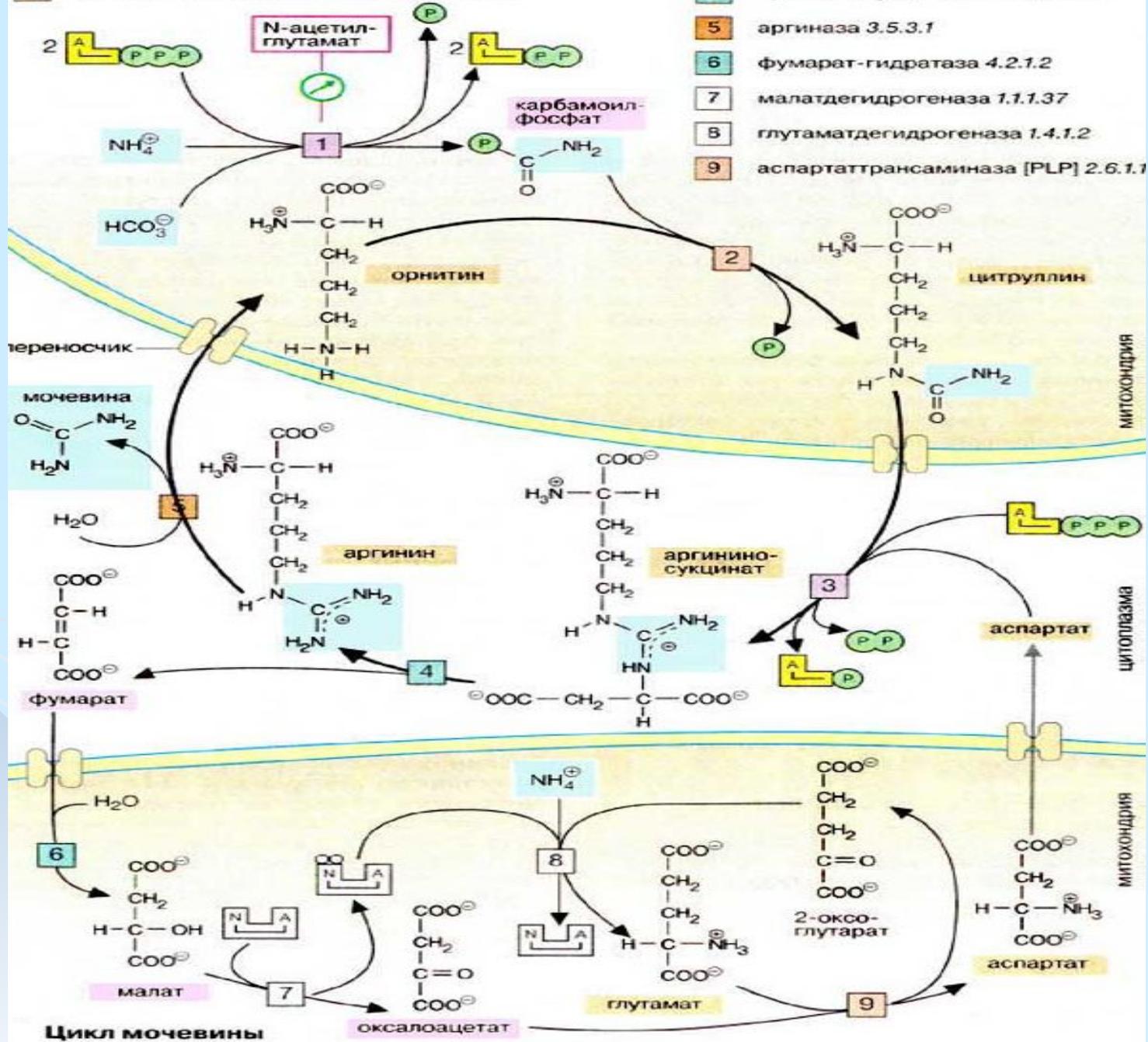
5 аргиназа 3.5.3.1

6 фумарат-гидратаза 4.2.1.2

7 малатдегидрогеназа 1.1.1.37

8 глутаматдегидрогеназа 1.4.1.2

9 аспартаттрансаминаза [PLP] 2.6.1.1



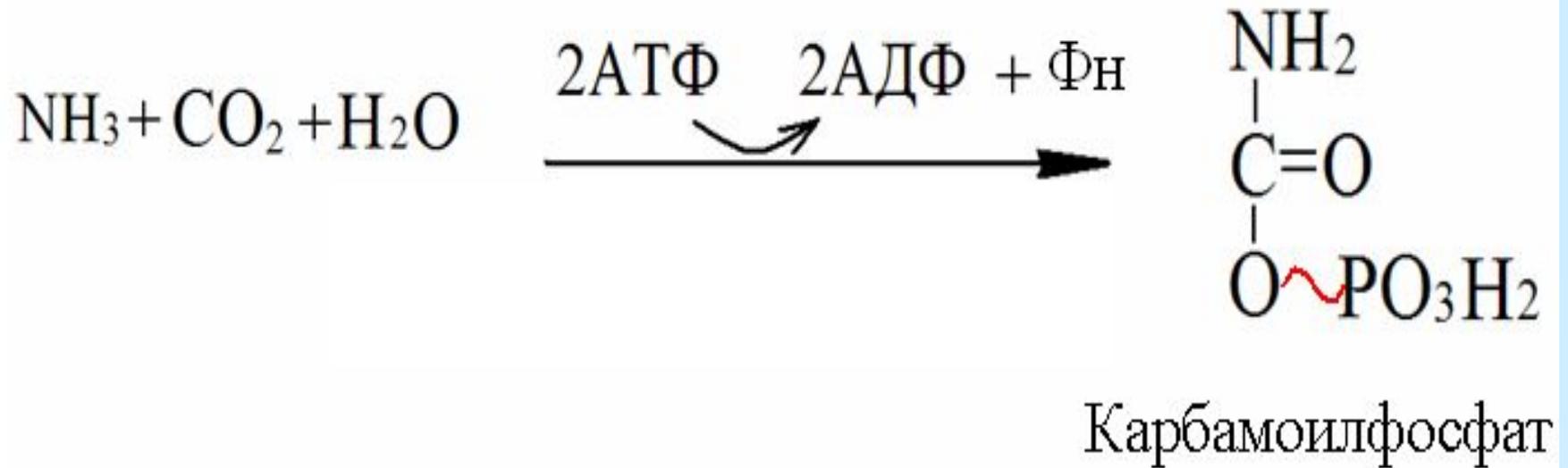
Цикл мочевины

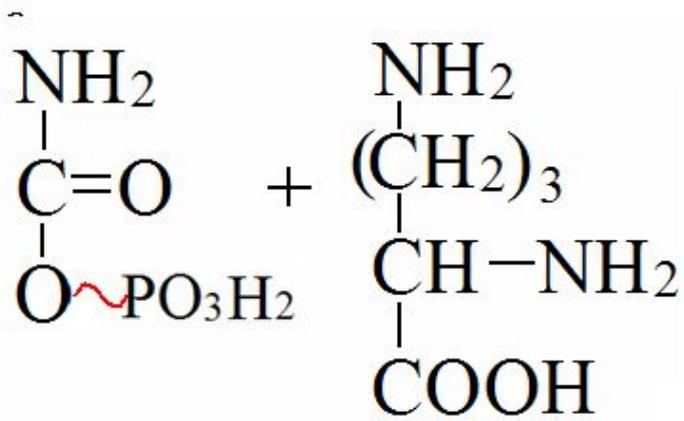
Бицикл Кребса

- связь с ЦТК через митохондрии, CO_2 , АТФ, общие фрагменты (фумарат),



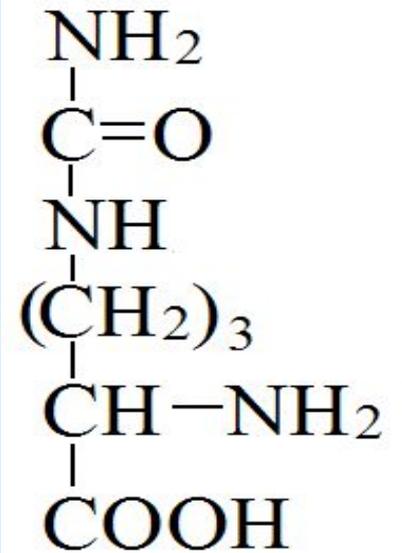
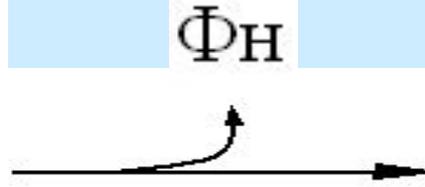
Синтез мочевины



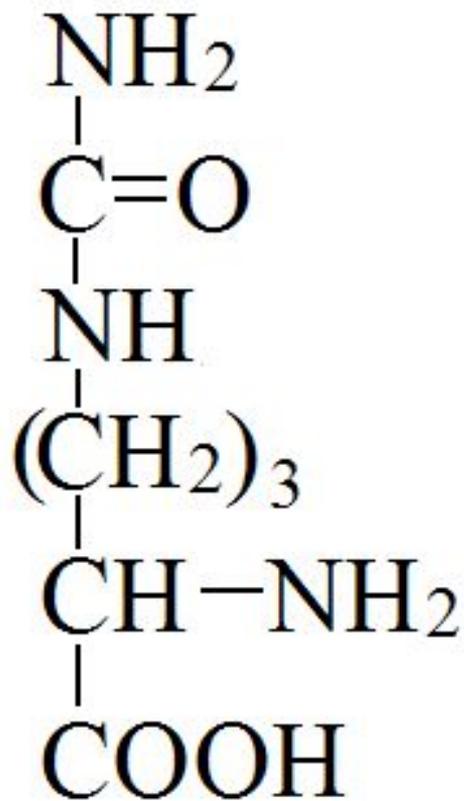


Карбамоилфосфат Орнитин

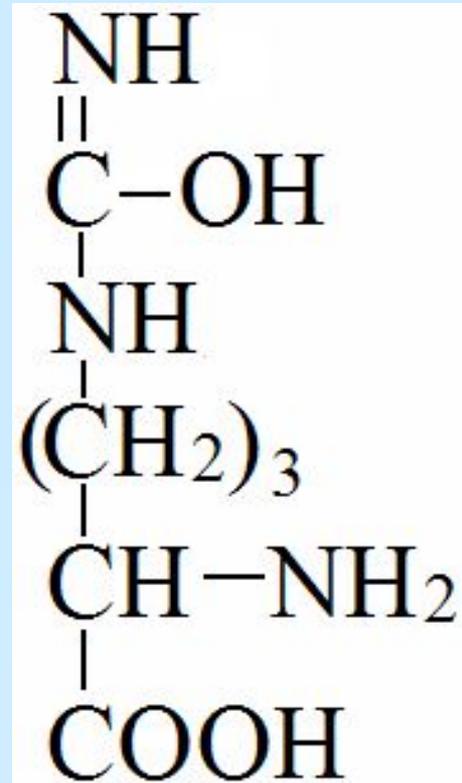
Орнитинкарбамоилтрансфераза



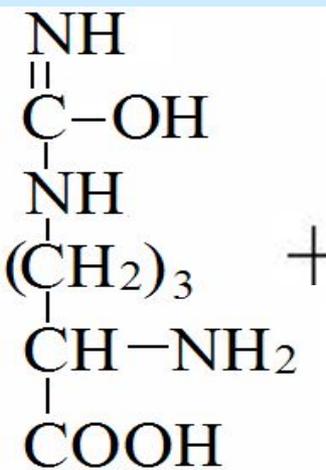
Цитруллин



Цитруллин

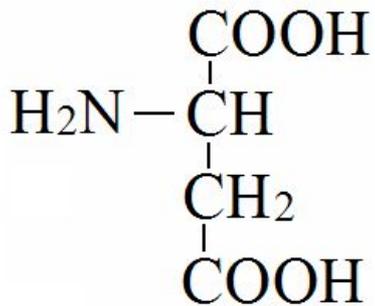


оксиформа
цитруллина



оксиформа
цитруллина

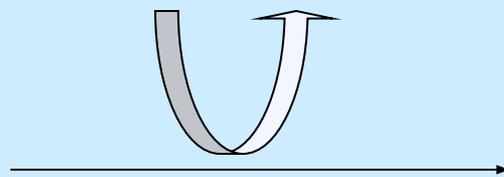
+



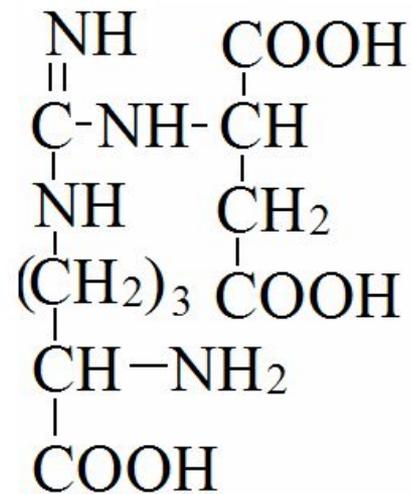
Асп

АТФ

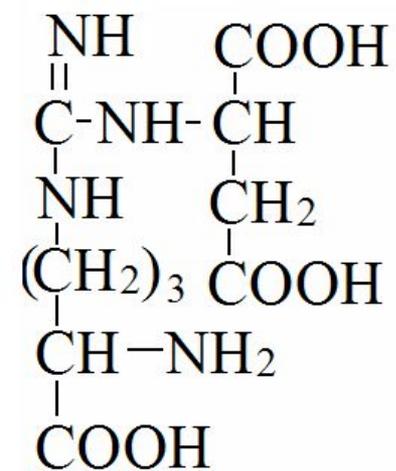
ФФН + АМФ



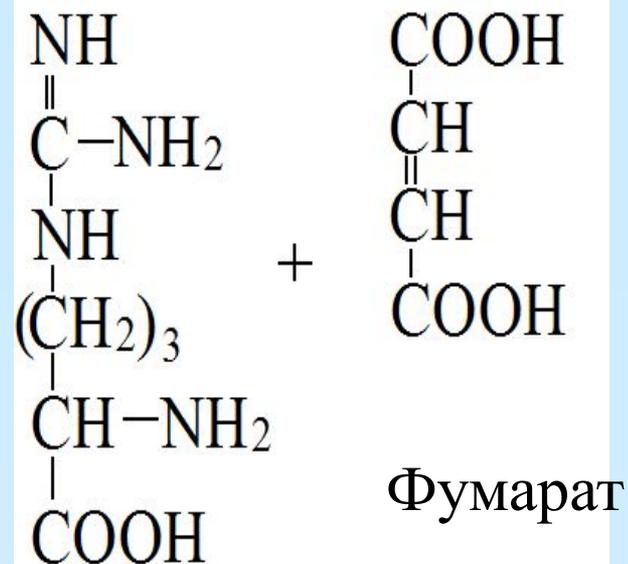
Аргининосукцинатсинтетаза



Аргининосукцинат

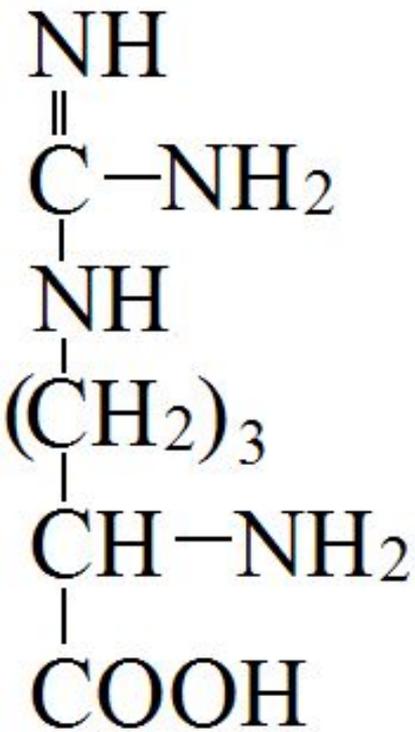


Аргининосукцинатлиаза

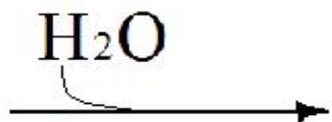


Аргининосукцинат

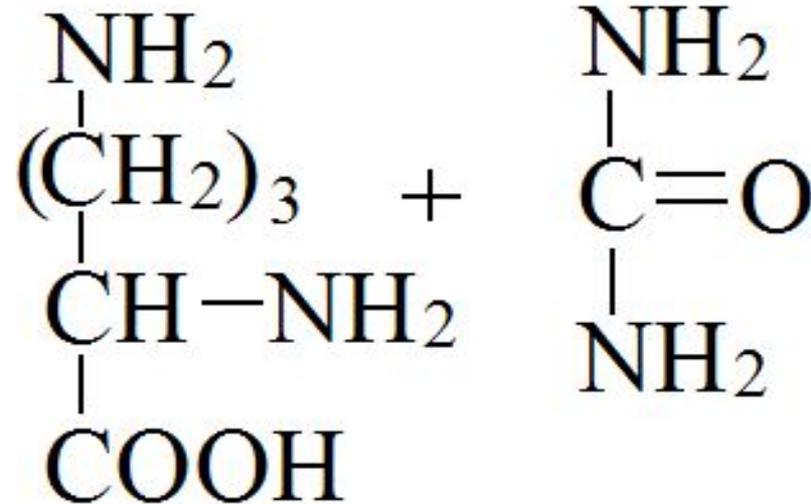
Аргинин



Аргинин



Аргиназа

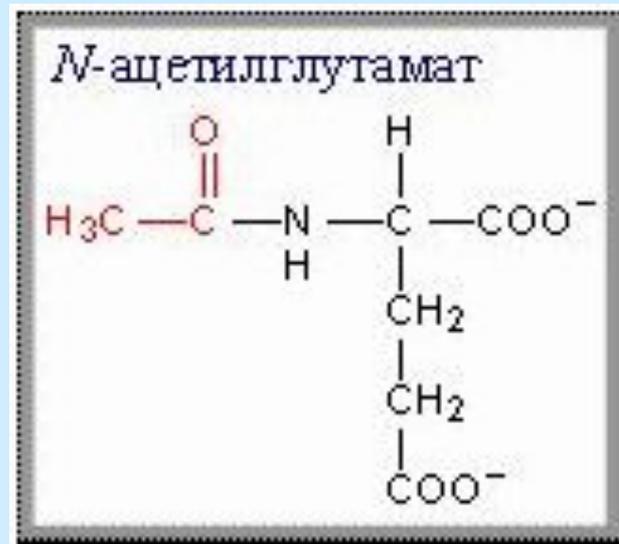


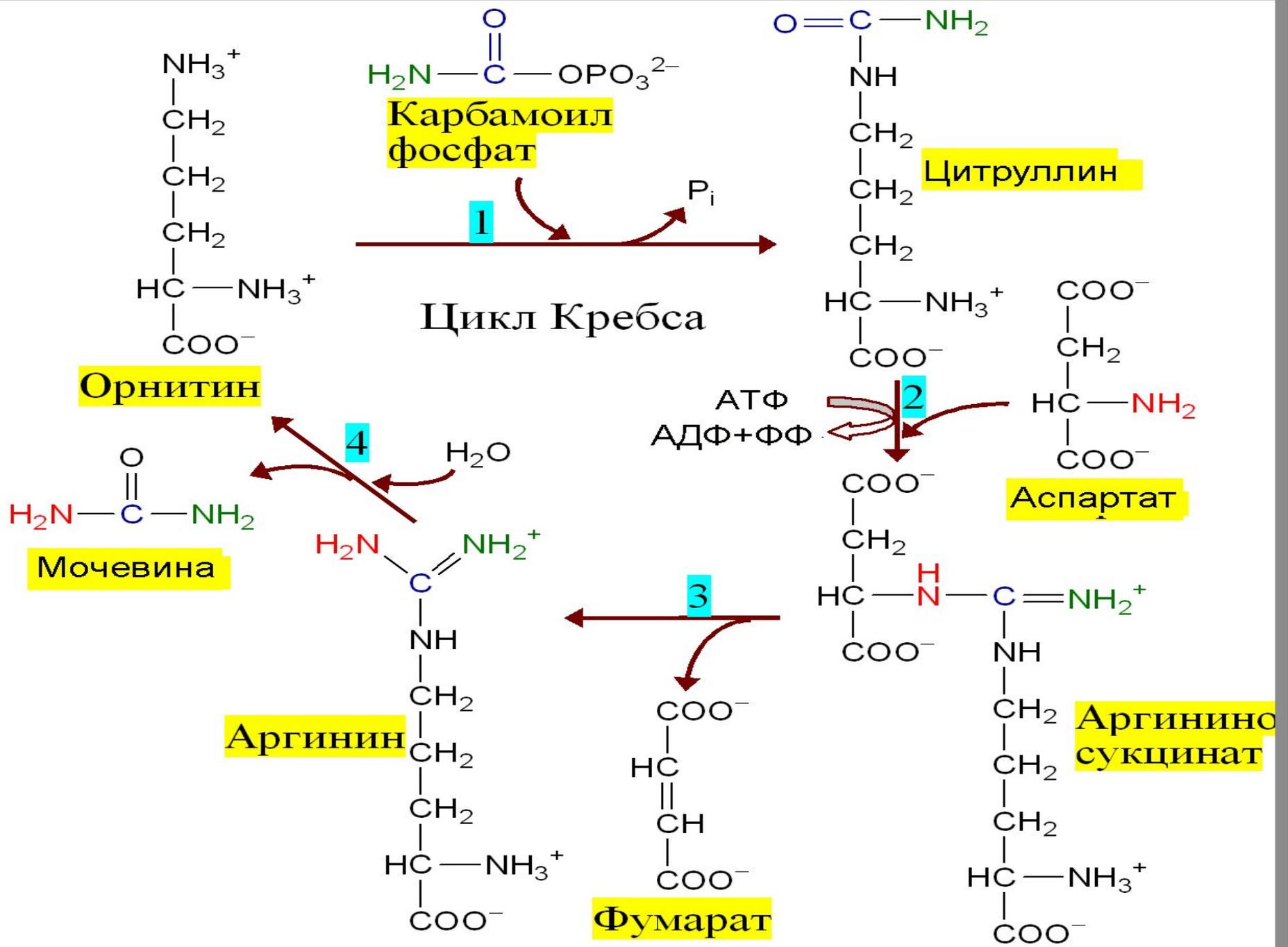
Орнитин

Мочевина

В синтезе мочевины участвует 6 АМК

- орнитин,
- цитруллин,
- аргинин,
- аспарагиновая кислота,
- аргининосукцинат,
- N-ацетилглутамат – активатор первой реакции.





- Орнитин регенерирует в каждом обороте цикла мочевины.
- В мочеvine одна аминогруппа поступает в цикл в митохондриях при окислительном дезаминировании глутамата, вторую аминогруппу поставляет аспартат из цитозоля.
- Цикл мочевины участвует в регуляции рН крови.
- В орнитиновом цикле расходуется 4 макроэргические связи трёх молекул АТФ на каждый оборот цикла.

Процесс сам себя обеспечивает энергией

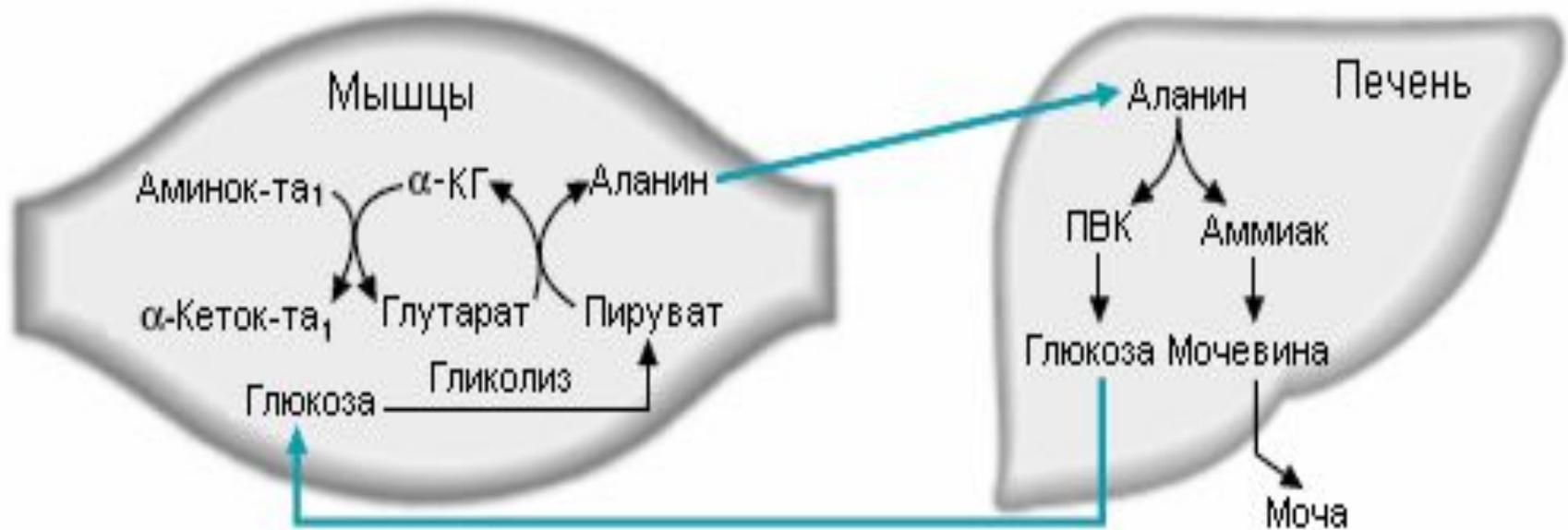
- при регенерации аспартата из фумарата образуется молекула НАДН₂, которая даёт 3 АТФ,
- при окислительном дезаминировании глутамата образуется 3 АТФ.



Экскреция мочевины

- в норме выделяется 25 г мочевины в сутки,
- мочевина – основной конечный продукт азотистого обмена.
- для транспорта азота из тканей в печень используется 3 соединения:
глутамин, аланин, аммиак.

Аланин как переносчик азота



Функции орнитинового цикла

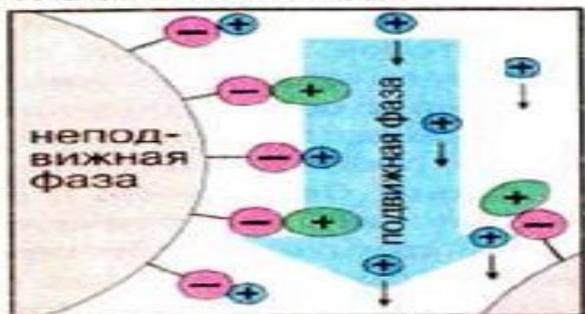
- превращение азота аминокислот в мочевину, которая предотвращает накопление аммиака,
- синтез аргинина.



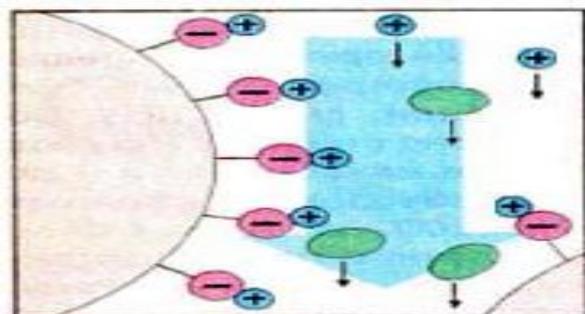
Содержание аммиака в крови

- определяется ионообменным методом,
- составляет 25 – 40 мкмоль/л.

1. Основы метода

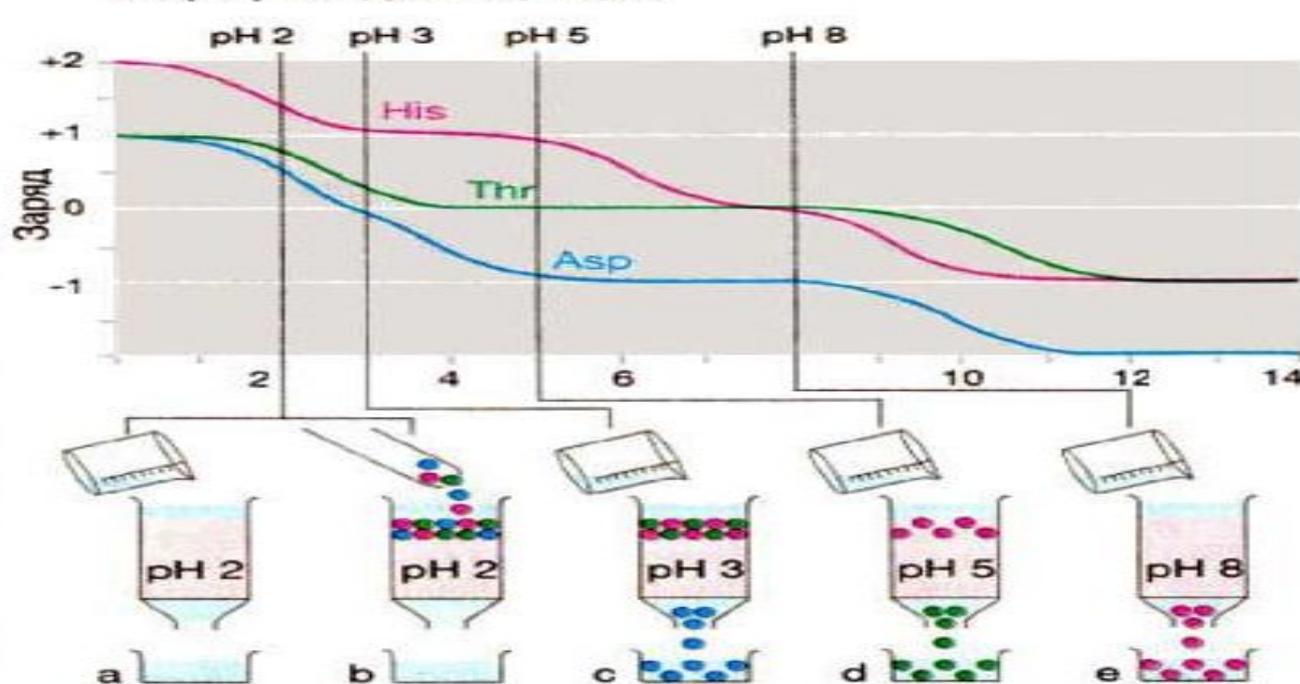


1а. Низкие значения pH



1б. Высокие значения pH

2. Графики диссоциации



3. Элюирование в ступенчатом градиенте pH

Гипераммониемия – повышенное содержание аммиака в крови.

- рвота,
- сонливость,
- раздражительность,
- нарушение координации,
- судороги,
- потеря сознания,
- отёк мозга.

Гипераммоние
мия

Первичная

Вторичная

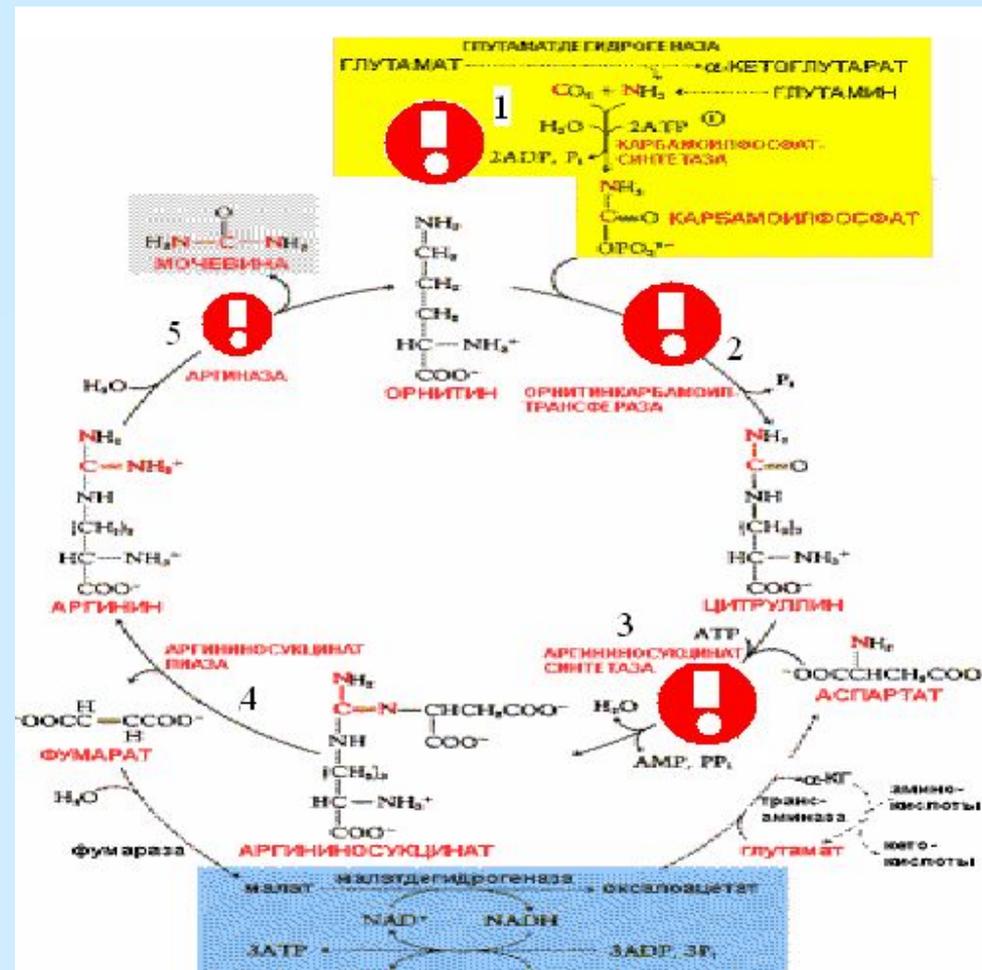
При отсутствии
фермента
синтеза
мочевины

При заболеваниях печени
(портальная гипертензия,
механические
повреждения)

При усиленном
гниении белков
в кишечнике

Метаболические нарушения цикла мочевины

- Лимитирующие скорость стадии в синтезе мочевины: 1, 2, 3, 5.



Гипераммониемия типа I

- наследственная,
- при недостатке карбамоилфосфатсинтетазы 1.

Гипераммониемия типа II

- наследственная,
- при недостатке орнитинкарбамоилтрансферазы.

Цитруллинемия

- наследуется по рецессивному типу,
- при недостатке или отсутствии аргининосукцинатсинтетазы,
- экскреция с мочой цитруллина.

Аргининосукцинатная ацидурия

- при отсутствии аргининосукцинатлиазы,
- повышено содержание аргининосукцината в крови, спинномозговой жидкости.



Гипераргининемия

- при низкой активности в эритроцитах аргиназы,
 - повышено содержание аргинина в крови, спинномозговой жидкости,
 - в моче много лизина, цистеина.
- 

Нарушения орнитинового цикла наблюдаются при

- гепатите,
- различных вирусных заболеваниях.

Вирус гриппа ингибирует карбамоилфосфатсинтазу 1.



Для снижения концентрации аммиака в крови рекомендуется

- малобелковая диета,
- введение метаболитов орнитинового цикла: аргинина, цитруллина, глутамата.



Содержание мочевины в крови

- составляет 2,5 – 8,3 мкмоль/л.

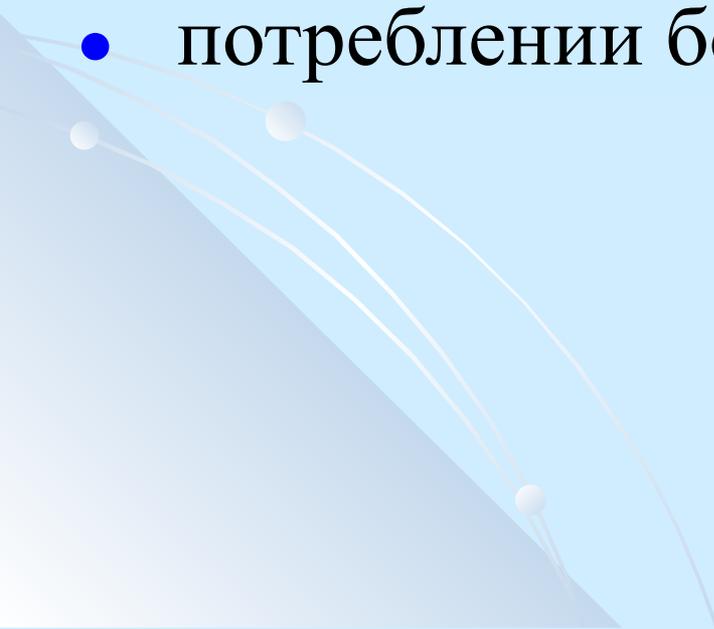
Соотношение между интенсивностью синтеза и скоростью фильтрации в почечных клубочках определяет концентрацию мочевины в крови.

Уменьшение содержания мочевины

- При заболеваниях печени
- При гемолизе

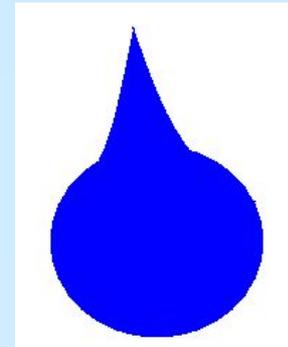
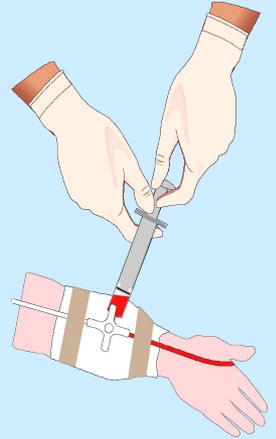


Повышается мочевины в крови при:

- нарушении функции почек,
 - потере жидкости,
 - усиленном распаде белков (опухоли, лучевые поражения),
 - потреблении больших количеств белка.
- 

Диагностика уремии проводится

- по анализу крови,
- по анализу слезы.



Остаточный азот

- небелковые азотистые вещества, остающиеся в крови после осаждения белков,
- 14-25 ммоль/л.

В диагностических целях используется определение мочевины вместо определения остаточного азота.

Состав остаточного азота

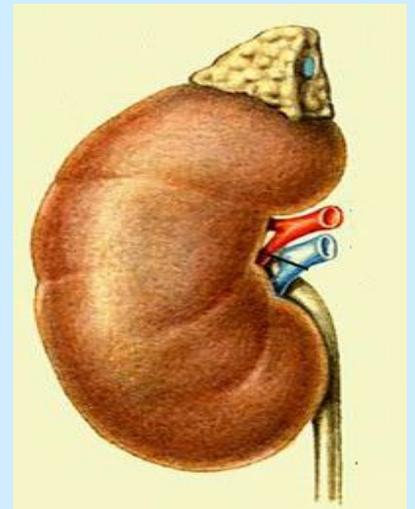
- азот мочевины – 50%,
- азот аминокислот - 25%,
- мочевая кислота - 4%,
- креатин, креатинин – 7,5%,
- аммиак и индикан до 1%,
- азот полипептидов, нуклеотидов и других азотистых соединений – 5%.

Продукционная азотемия при

- усиленном распаде тканевых белков,
 - опухолях,
 - туберкулёзе,
 - диабете,
 - циррозе.
- 

Ретенционная азотемия

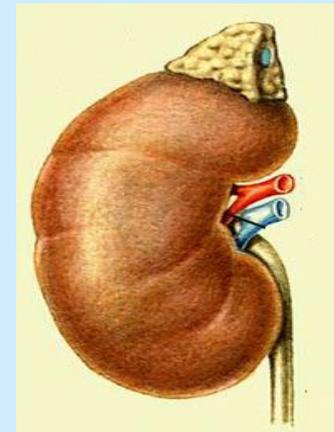
- связана с нарушением выделительной функции почек,
- повышается концентрация мочевины, креатинина, мочевой кислоты, индикана.



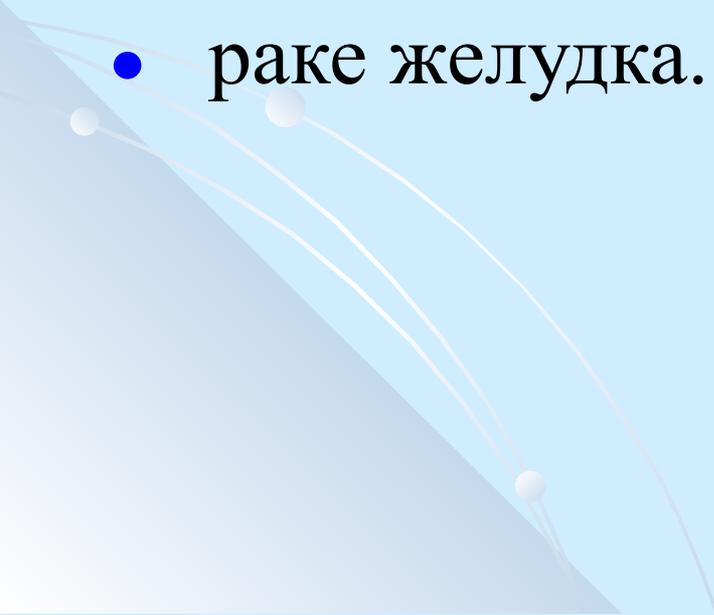
Индиқан

(1, 4-3,7 мкмоль/л)

- секретируется в кровь и удаляется с мочой,
- концентрация в крови зависит от:
 - состояния ЖКТ
(от интенсивности продукции индола),
 - экскреторной функции почек.



Индикан повышается при

- болезнях почек,
 - кишечной непроходимости,
 - брюшном тифе,
 - раке желудка.
- 

Продукционная индиканемия

- обусловлена ускорением образования индикана при заболеваниях ЖКТ,
- сопровождается индиканурией,
- диспепсии,
- дефицит витамина В₆
(нарушен распад триптофана).

Ретенционная индиканемия при

- снижении выделительной функции почек,
- поражении почек,
- токсикозах беременных.

