

**Учреждение образования  
«БЕЛОРУССКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ»**

**Кафедра химии**

# **ХИМИЯ**

**Теоретический раздел**

**Лекция**

**Обезвреживание ядовитых продуктов обмена.**

## 1. Образование и обезвреживание $\text{NH}_3$ в организме

В состоянии азотистого равновесия организм взрослого человека потребляет и выделяет около 15 г азота за сутки. Из экскретируемого с мочой азота на долю мочевины приходится 85%, креатинина – 5%, аммонийных солей – 3%, мочевой кислоты – 10%, другие формы – 3–6%. В образовании мочевины и аммонийных солей главную роль играет аммиак.

Основные источники  $\text{NH}_3$ :

1. трансдезаминирование аминокислот;
2. дезаминирование биогенных аминов;
3. распад пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований;
4. окислительное дезаминирование аминокислот (преимущественно глутамата);
5. дезамидирование глутамина и аспарагина;
6. поступление аммиака из кишечника в портальную вену (образуется при гниении белков в кишечнике).

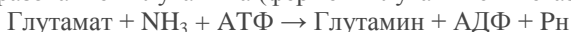
Аммиак является высокотоксичным соединением. Он легко всасывается из кишечника в портальную венозную кровь, где его уровень намного выше, чем в общем кровотоке. В норме печень быстро захватывает аммиак из портальной крови, поэтому кровь, покидающая печень, практически свободна от аммиака.

Именно поэтому в организме есть системы обезвреживания аммиака, в результате функционирования которых в крови поддерживается его низкая концентрация (около 0,05 ммоль/л). Условно выделяют местные (тканевые), в результате которых происходит временное связывание аммиака; и общие (конечное обезвреживание) пути обезвреживания  $\text{NH}_3$ , благодаря которым он выводится из организма.

## 2. Тканевое обезвреживание аммиака

Осуществляется в тканях (головной мозг, сетчатка, мышцы, печень, почки и др.) по трем основным путям:

1. Основной путь – это связывание  $\text{NH}_3$  с глутаминовой кислотой с образованием глутамина (фермент глутаминсинтетаза);



2. Похожая реакция возможна и с аспарагиновой кислотой, но она является энергетически невыгодной, так как АТФ в ней распадается до АМФ и пирофосфата:



### 3.Общее (конечное) обезвреживание аммиака

В почках под действием глутаминазы происходит гидролиз глутамина с образованием аммиака. Этот процесс является одним из механизмов регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме и сохранения важнейших катионов для поддержания осмотического давления. Глутаминаза почек значительно индуцируется при ацидозе, образующийся аммиак нейтрализует кислые продукты обмена и в виде аммонийных солей экскретируется с мочой. Эта реакция защищает организм от излишней потери ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , которые также могут использоваться для выведения анионов и утрачиваться. При алкалозе активность глутаминазы в почках ингибируется.

### 4. Обезвреживание продуктов гниения белков в кишечнике

Аминокислоты, которые не всосались в кровь через слизистую оболочку тонкой кишки, подвергаются воздействию микроорганизмов в толстом кишечнике. При этом ферменты микроорганизмов расщепляют аминокислоты и превращают их в амины, жирные кислоты, спирты, фенолы и другие вещества, нередко ядовитые для организма.

Этот процесс иногда называют гниением белков в кишечнике. В его основе лежит декарбоксилирование аминокислот, при этом из аминокислот образуются биологические амины. Так, из аминокислоты орнитина  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  образуется путресцин  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  (токсическое вещество из группы полиаминов), из лизина  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  образуется кадаверин  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$  (токсическое вещество из группы птомаинов).

Путресцин и кадаверин выводятся из организма с фекальными массами. В тех случаях, когда эти соединения попадают в кровь, они выводятся с мочой в неизменном виде.

Из тирозина  $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  образуется крезол  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$  (производное фенола, обладающее токсическими свойствами и специфическим неприятным запахом), а если процесс идёт дальше, то и фенол  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$  (карболовая кислота – гидроксibenзол, производное бензола, токсическое вещество).

Из аминокислоты триптофана  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$  образуются скатол  $\text{NC}_8\text{H}_6\text{CH}_3$  (бесцветное кристаллическое вещество с очень неприятным запахом) и индол  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$  (токсическое вещество со специфическим неприятным запахом).

При глубоком разрушении кишечными микроорганизмами серосодержащих аминокислот – цистина  $C_6H_{12}N_2S_2O_4$ , цистеина  $HSCH_2CH(NH_2)COOH$  и метионина  $CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$  – образуется сероводород ( $H_2S$ , газ с резким неприятным запахом), меркаптан ( $CH_3SH$ , летучее вещество с сильным удушливым запахом) и другие серосодержащие соединения.

Продукты гниения белков всасываются в венозную кровь, затем попадают в печень, где и обезвреживаются с помощью эндогенной серной кислоты или глюкуроновой кислоты. Индол и скатол также обезвреживаются в печени при участии серной и глюкуроновой кислот. Однако они предварительно окисляются: скатол в скатоксил, индол в индоксил и в виде парных кислот выводятся из организма с мочой.

Некоторые ядовитые вещества, например, бензойная кислота  $C_6H_5COOH$ , образующаяся из аминокислоты фенилаланина  $C_9H_9CH_2CH(NH_2)COOH$ , обезвреживаются в печени с помощью аминокислоты глицина. При этом образуется гиппуровая кислота  $C_6H_5CONH_2CH_2COOH$  – безвредное соединение, которое выводится с мочой.

Возможности печени в обезвреживании продуктов гниения белков, образованных в толстом кишечнике и всосавшихся в кровь, не безграничны. При снижении ее функциональной способности (например, в связи с перенесенными ранее заболеваниями) поступление значительного количества ядовитых веществ может оказаться чрезмерной нагрузкой.

Тогда часть необезвреженных ядовитых веществ разносится (большим кругом кровообращения) по всему организму, вызывая его отравление. Происходит преждевременное старение клеток и их гибель. Для предупреждения негативного воздействия ядовитых веществ на организм необходимо рационально планировать пищевой рацион. В него должны быть включены продукты, содержащие не только белки, но и жиры и углеводы, полезные кисломолочные продукты, так как молочнокислые бактерии способствуют ускорению гибели гнилостных микроорганизмов толстой кишки. В рационе необходима пища, которая является источником пектиновых веществ и клетчатки, что, повышая двигательную активность кишечника, способствуют выведению шлаков (в том числе и ядовитых веществ) из организма.

## 5. Синтез мочевины

Печень – единственный орган, клетки которого содержат все ферменты синтеза мочевины и, следовательно, является единственным органом, где происходит ее образование.

В 40-х годах XX века немецкие ученые биохимики Г. Кребс и К. Гензелейт установили, что синтез мочевины представляет собой циклический процесс, состоящий из нескольких стадий, ключевым соединением которого является орнитин. Поэтому процесс синтеза мочевины получил название орнитиновый цикл, или цикл Кребса-Гензелейта.

Мочевина (карбамид) – полный амид угольной кислоты – содержит 2 атома азота. Источником одного из них является аммиак, который в печени связывается с диоксидом углерода с образованием карбамоилфосфата под действием карбамоилфосфатсинтетазы I с затратой 2 молекул АТФ. Карбамоилфосфат взаимодействует с орнитином при участии орнитинкарбамоилтрансферазы с образованием цитруллина. Он вступает в конденсацию с аспарагиновой кислотой с затратой АТФ, которая распадается до АМФ и пиродифосфата. Аспарат – источник второго азота мочевины. Образуется аргининоянтранная кислота, которая аргининосукцинил-КоА-лиазой расщепляется на аргинин и фумарат. Аргинин аргиназой разрушается на орнитин и мочевину, которая простой диффузией выходит из клеток в кровь и выделяется с мочой.

Фумарат является промежуточным продуктом ЦТК, и фумарат превращается в малат, который окисляется малатдегидрогеназой в ЩУК. Она вступает в реакцию трансаминирования с глутаминовой кислотой и превращается в аспарат, который вновь используется в синтезе мочевины. Образовавшийся из глутамата  $\alpha$ -кетоглутарат вступает в реакцию трансаминирования с любыми аминокислотами. Следовательно, азот аминогруппы с атома азота в мочеине через цепь превращений: АК  $\rightarrow$   $\alpha$ -кетоглутарат  $\rightarrow$  глутамат  $\rightarrow$  ЩУК  $\rightarrow$  аспарат.

### *Регуляция синтеза мочевины*

Быстрая регуляция происходит на уровне карбамоилфосфатсинтетазы I. Этот фермент аллостерически регулируется N-ацетилглутаминовой кислотой, которая синтезируется внутри митохондрий из глутамата и ацетил-КоА.

Долговременная регуляция зависит от синтеза новых ферментов. Индукция синтеза определяется уровнем пищевого белка. Повышение

поступления белков с пищей повышает синтез всех ферментов орнитинового цикла.

#### *Нарушения синтеза и выведения мочевины*

Гипераммониемия – повышение концентрации аммиака в крови. Интоксикация аммиаком лежит в основе развития печеночной комы. Одной из главных причин токсичности  $\text{NH}_3$  на молекулярном уровне является его способность восстановительно аминировать  $\alpha$ -кетоглутарат в глутамат. В результате происходит изъятие  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты из ЦТК. Это может привести к замедлению регенерации оксалоацетата и, как следствие, к накоплению ацетил-КоА, а через него к кетонемии и ацидозу, а также к ослаблению потока протонов и электронов в ЦТД и снижению продукции АТФ.

Повышенная концентрация аммиака в организме приводит к активации глутаминсинтазы. При этом количество глутамата, который является нейромедиатором в ЦНС и предшественником ГАМК, истощается. Если гипераммониемия не поддается лечению, то развиваются тяжелые нарушения психики.

Выделяют первичную (врожденную) и вторичную (приобретенную) гипераммониемию.

К настоящему времени описаны врожденные дефекты каждого фермента, участвующего в синтезе мочевины:

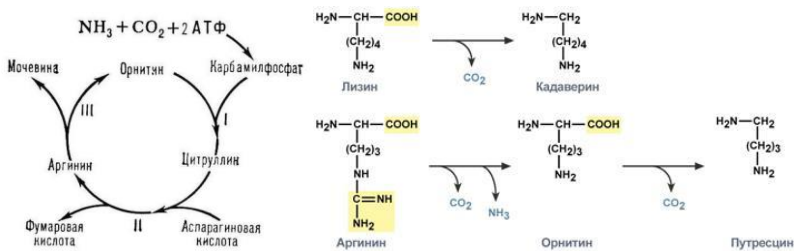
1. Гипераммониемия I-го типа – дефект карбамоилфосфатсинтазы I.
2. Гипераммониемия II-го типа – дефект орнитинкарбамоилтрансферазы.
3. Цитруллинемия – отсутствует аргининосукцинатсинтаза.
4. Аргининосукцинатацидурия – дефект аргининосукцинатлиазы.
5. Гипераргининемия – дефект аргиназы.
6. Полная потеря активности хотя бы одного из ферментов орнитинового цикла мочевинообразования приводит в летальному исходу.

### **6. Орнитиновый цикл**

Цикл синтеза мочевины проходит в несколько этапов. Первые две стадии протекают непосредственно в митохондриях клеток печени.  $\text{NH}_3$  реагирует с углекислым газом с затратой двух молекул АТФ. В результате этой энергозатратной реакции образуется карбамоилфосфат, в котором содержится макроэргическая связь. Катализирует этот процесс фермент карбамоилфосфат-синтаза. Карбамоилфосфат

вступает в реакцию с орнитином под действием фермента орнитин-карбамоил-трансферазы. В итоге макроэргическая связь разрушается, а за счет ее энергии образуется цитруллин. Третья и последующие стадии протекают не в митохондриях, а в цитоплазме гепатоцитов. Идет реакция между цитруллином и аспаратом. С затратой 1 молекулы АТФ и под действием фермента аргинино-сукцинат-синтазы образуется аргинино-сукцинат.

Аргинино-сукцинат в совокупности с ферментом аргинино-сукцината-лиаза расщепляется до аргинина и фумарата. Аргинин в присутствии воды и под действием аргиназы расщепляется до орнитина (1 реакция) и мочевины (конечный продукт). Цикл замкнулся.



Орнитиновый цикл – энергозатратный процесс, при котором расходуются макроэргические связи молекул аденозинтрифосфата (АТФ). На протяжении всех 5 реакции в совокупности образуются 3 молекулы АДФ. К тому же энергия уходит на транспорт веществ из митохондрии в цитоплазму и наоборот. Откуда же берется АТФ? Фумарат, который образовался в четвертой реакции, может быть использован как субстрат в цикле трикарбоновых кислот. В ходе синтеза малата из фумарата выделяется НАДФН, который дает в результате 3 молекулы АТФ. Реакция дезаминирования глутамата также играет роль в снабжении клеток печени энергией. При этом выделяются также 3 молекулы АТФ, которые идут на синтез мочевины.

#### Регуляция активности орнитинового цикла

В норме каскад реакций синтеза мочевины функционирует на 60% от возможного значения. При повышенном содержании белка в пище происходит ускорение реакций, что приводит к повышению общего КПД. Метаболические нарушения орнитинового цикла наблюдаются при высоких физических нагрузках и длительном голодании, когда организм начинает расщеплять собственные белки. Регулирование

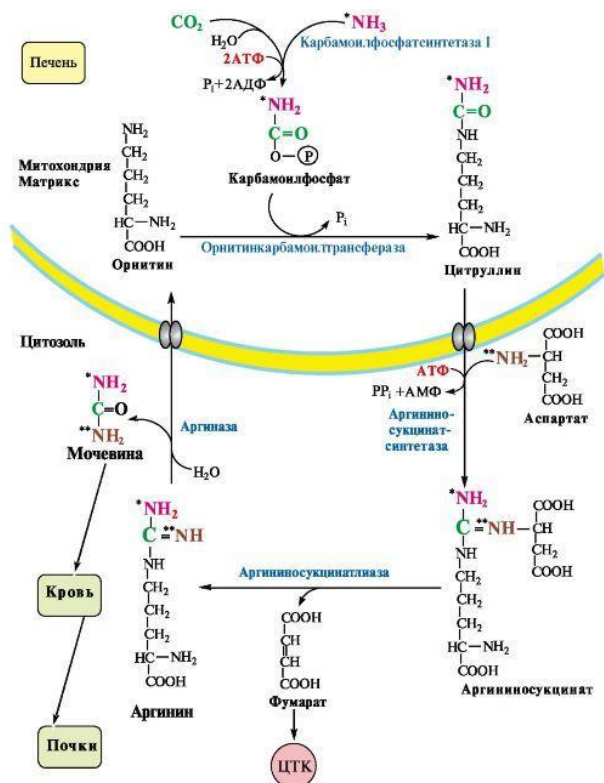
работы орнитинового цикла может происходить и на биохимическом уровне. Здесь мишенью является основной фермент карбамоилфосфат-синтаза. Его аллостерическим активатором является N-ацетил-глутамат. При его большом содержании в организме реакции синтеза мочевины протекают нормально. При недостатке самого вещества или его предшественников, глутамата и ацетил-КоА, орнитиновый цикл теряет свою функциональную нагрузку.

Связь цикла синтеза мочевины и цикла Кребса Реакции обоих процессов протекают в матриксе митохондрий. Это дает возможность участвовать некоторым органическим веществам в двух биохимических процессах.  $\text{CO}_2$  и аденозинтрифосфат, которые образуются в цикле лимонной кислоты, являются предшественниками карбамоилфосфата. АТФ также является важнейшим источником энергии. Орнитиновый цикл, реакции которого протекают в гепатоцитах печени, - это источник фумарата, одного из важнейших субстратов в цикле Кребса. Более того, это вещество в результате нескольких поэтапных реакций дает начало аспартату, который, в свою очередь, используется в биосинтезе орнитинового цикла. Реакция с участием фумарата является источником НАДФ, с помощью которого можно фосфорилировать АДФ до АТФ.



Биологический смысл орнитинового цикла Подавляющая часть азота поступает в организм в составе белков. В процессе метаболизма аминокислоты разрушаются, образуется аммиак как конечный продукт обменных процессов. Орнитиновый цикл – это несколько последовательных реакций, главная задача которых состоит в детоксикации  $\text{NH}_3$  с помощью его перевода в мочевины. Мочевина, в свою очередь, поступает в нефрон почки и выводится из организма с мочой. Кроме того, побочно орнитиновый цикл является источником аргинина – одной

из незаменимых аминокислот. Нарушения в синтезе мочевины может привести к такому заболеванию, как гипераммониемия. Эта патология характеризуется повышенной концентрацией ионов аммония  $\text{NH}_4^+$  в крови человека. Эти ионы отрицательно сказываются на жизнедеятельности организма, выключая или замедляя некоторые важные процессы. Игнорирование этого заболевания может привести к летальному исходу.



**Орнитиновый цикл и его биологическая роль**

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Березов, Т. Т. Биологическая химия: учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – Москва: Медицина, 1998. – 704 с.
2. Белясова, Н. А. Биохимия и молекулярная биология: учеб. пособие / Н. А. Белясова. – Минск: Книжный дом, 2004. – 416 с.
3. Биохимия животных: учебник / А. В. Четкин [и др.]; под ред. проф. А. В. Четкина. – Москва: Высш. шк., 1982. – 511 с.
4. Зайцев, С. Ю. Биохимия животных / С. Ю. Зайцев. – Санкт-Петербург: Изд-во «Лань», 2004. – 382 с.
5. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем; пер. с нем. – М.: Мир, 2000. – 469 с.
6. Кононский, А. И. Биохимия животных: учебник / А. И. Кононский. – Киев: Выщ. шк., 1980. – 432 с.
7. Кудряшов, Л. С. Физико-химические и биохимические основы производства мяса и мясных продуктов / Л. С. Кудряшов. – М.: ДеЛи принт, 2008. – 160 с.
8. Метревели, Т. В. Биохимия животных / Т. В. Метревели. – Санкт-Петербург: Изд-во «Лань», 2004. – 295 с.
9. Микробиологический анализ мяса, птицы и яйцепродуктов / Дж. К. Мид; под ред. Дж. К. Мида; пер. с англ. И. С. Горожанкиной. – М.: Профессия, 2009. – 384 с.
10. Николаев, А. Я. Биологическая химия: учебник / А. Я. Николаев. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 566 с.
11. Слесарев, В. И. Химия: основы химии живого: учебник для вузов / В. И. Слесарев. – Санкт-Петербург: Химиздат, 2001.
12. Хазипов, Н. З. Биохимия животных: учебник / Н. З. Хазипов, А. Н. Аскарлова. – Казань: КГАВМ, 2003. – 312 с.
13. Химия. Лабораторный практикум: учеб. пособие / А. Р. Цыганов [и др.]. – Минск: ИВЦ Минфина, 2015. – 320 с.
14. Цыганов, А. Р. Биохимия. Практикум: учеб. пособие / А. Р. Цыганов, И. В. Сучкова, И. В. Ковалёва. – Минск: ИВЦ Минфина, 2007. – 150 с.
15. Цыганов, А. Р. Сборник задач и упражнений по химии: учеб. пособие / А. Р. Цыганов, О. В. Поддубная. – Минск: ИВЦ Минфина, 2013. – 234 с.

Составители

**Поддубная** Ольга Владимировна

**Ковалева** Ирина Владимировна

**Мохова** Елена Владимировна