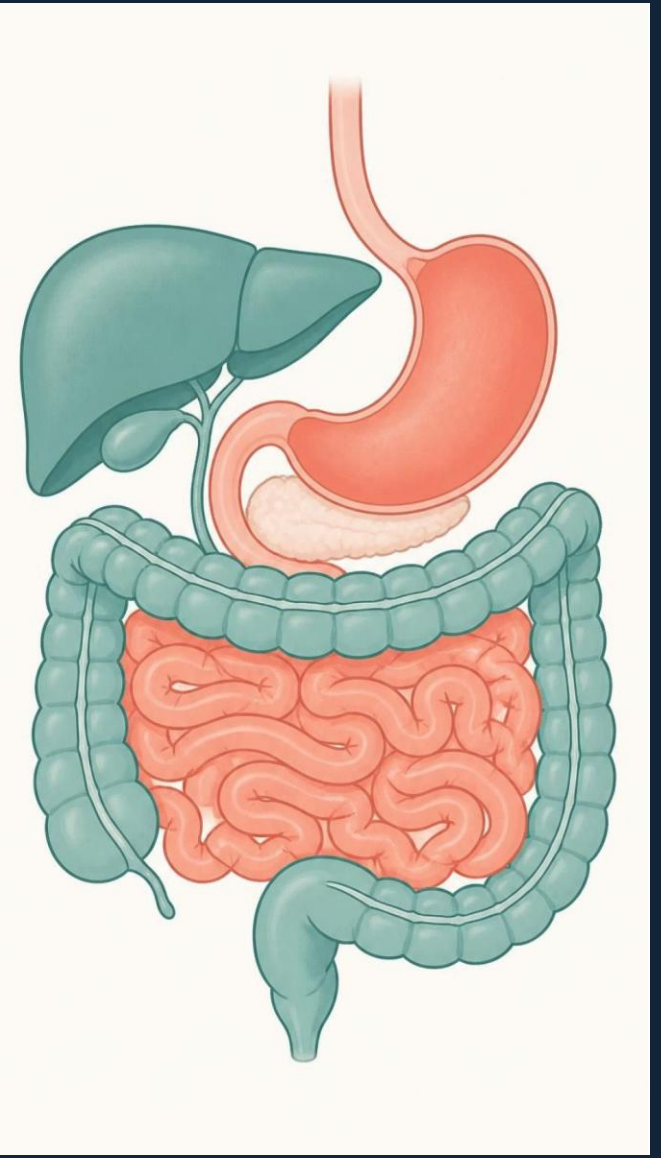
ОСНОВЫ БИОХИМИИ ЛЕКЦИЯ 11

# Пищевые белки: переваривание, всасывание. Гниение аминокислот. Пути использования безазотистых остатков аминокислот и аммиака. Обезвреживание аммиака.

Лектор: к.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.



# Белки пищи — источник аминокислот и азота

**0**
**Азотистый баланс**

У здорового взрослого потребление и выведение азота равны. Положительный баланс — при росте и беременности, отрицательный — при голодании и тяжёлых инфекциях.

**8–10**
**Незаменимые АК**

Вал, Иле, Лей, Лиз, Мет, Тре, Три, Фен; частично заменимые — Арг и Гис. Не синтезируются de novo в организме человека, поэтому должны непрерывно поступать с пищевыми белками.

**100%**
**Биологическая ценность**

Зависит от сбалансированности аминокислотного состава и доступности для протеиназ. Животные белки полноценны; дефицит даже одной лимитирующей АК блокирует эндогенный биосинтез.

Желудочное пищеварение

# В желудке белки денатурируются и начинают расщепляться

**Соляная кислота (HCl, pH 1,5–2,0)** секретируется обкладочными клетками, денатурирует глобулярные белки, открывает пептидные связи, обладает бактерицидным действием и активирует пепсиноген.

**Пепсин — эндопептидаза.** Синтезируется главными клетками в виде зимогена. Гидролизует связи, образованные ароматическими (Фен, Тир, Три) и дикарбоновыми аминокислотами.

**Аутокатализ:** пепсин отщепляет ингибирующий N-концевой пептид от новых молекул пепсиногена, и запускает лавинообразную самоактивацию.

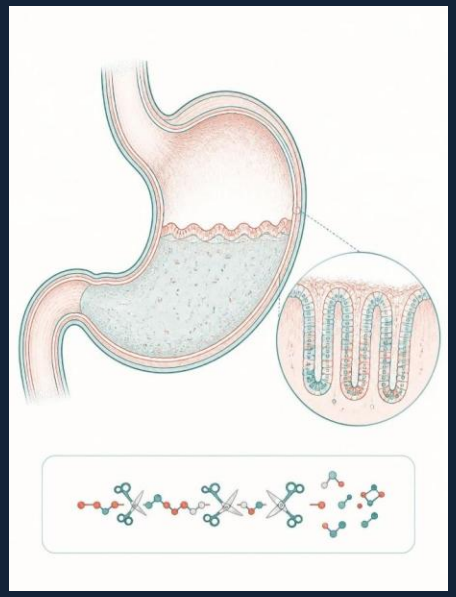


Рис. 1. Секреция HCl и пепсиногена железами желудка

Полостной и пристеночный гидролиз

# В кишечнике расщепление завершают ферменты поджелудочной железы

| Эндопептидазы | Экзопептидазы |
| --- | --- |
| Пепсин · Желудок (pH 1,5–2,0); ароматические АК (Фен, Тир) | Карбоксипептидазы A/B · Тонкая кишка; отщепление АК с С-конца |
| Трипсин · Тонкая кишка (pH 7,5–8,0); основные АК: остатки Lys, Arg | Аминопептидазы · Щёточная кайма энтероцитов; отщепление АК с N-конца олигопептидов |
| Химотрипсин · Тонкая кишка; ароматические и гидрофобные АК | |
| Также: эластаза | Также: дипептидазы |

**Итог:** свободные аминокислоты, ди- и трипептиды.

Защитные механизмы поджелудочной железы

# Проферменты защищают поджелудочную железу от самопереваривания

## Секреция и пуск

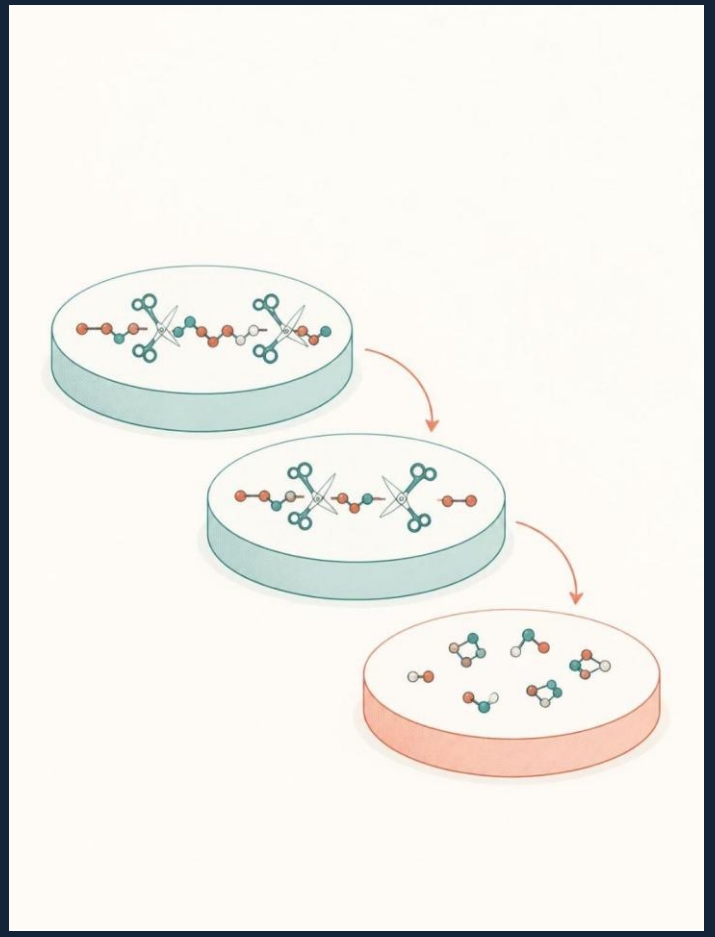
Ацинарные клетки синтезируют неактивные трипсиноген, химотрипсиноген и прокарбоксипептидазы и панкреатический секреторный ингибитор трипсина (SPINK1), который удерживает ферменты в железе.

В просвете 12-перстной кишки мембранная энтеропептидаза (энтерокиназа) отщепляет гексапептид от трипсиногена → активный трипсин.

## Каскад и защита

Трипсин протеолитически активирует химотрипсиноген, проэластазу, прокарбоксипептидазы и фосфолипазу $A_2$.

**Клинический фокус:** преждевременная внутриорганная активация трипсиногена в протоках поджелудочной железы вызывает острый панкреатит с аутолизом ткани железы.



Трансэпителиальный перенос

# Аминокислоты всасываются путём активного транспорта

**$Na^+$-симпорт.** Апикальные переносчики переносят нейтральные, основные, кислые АК и пролин по градиенту $Na^+$, поддерживаемому $Na^+/K^+$-АТФазой.

**PepT1.** $H^+$-зависимый перенос ди- и трипептидов в энтероцит; цитоплазматические ди- и трипептидазы полностью гидролизуют их.

**γ-Глутамильный цикл.** Мембранная γ-глутамилтрансфераза переносит АК с помощью глутатиона. Свободные АК выходят облегчённой диффузией в v. portae и поступают в печень.

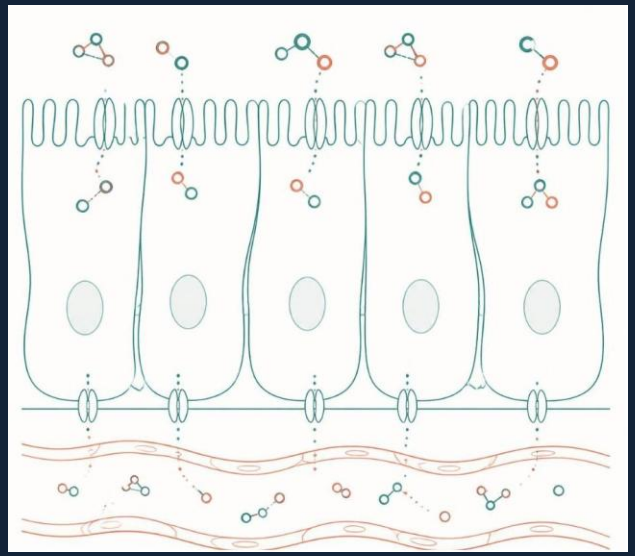


Рис. 2. Транспортные системы апикальной и базальной мембран энтероцита

# Гниение аминокислот: токсины кишечных бактерий

**Декарбоксилирование:** бактерии толстой кишки превращают непереваренные аминокислоты в биогенные амины: орнитин — в путресцин, лизин — в кадаверин.

**Ароматические метаболиты:** тирозин → фенол и крезол; триптофан → токсичные индол и скатол.

**Серосодержащие продукты:** цистеин и метионин → сероводород ($H_2S$) и метилмеркаптан.

**Обезвреживание:** печень конъюгирует продукты с ФАФС и УДФ-глюкуронатом; индикан выводится с мочой.

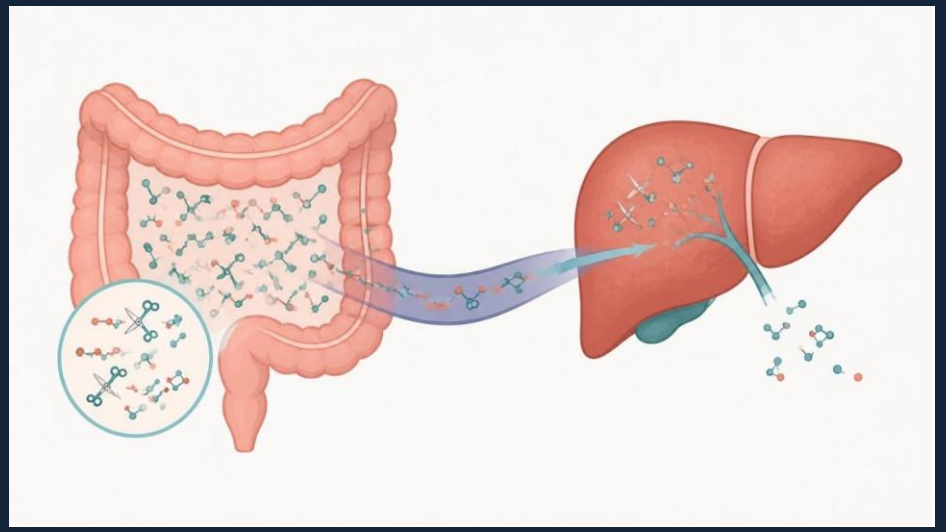


Рис. 3. Кишечно-печёночный путь обезвреживания токсинов

# Три реакции задают общий путь катаболизма аминокислот

| | |
|---|---|
| **Трансаминирование** | Обратимый перенос аминогруппы на α-кетоглутарат с образованием глутамата и кетокислоты; пиридоксальфосфат (витамин $B_6$). АЛТ и АСТ — маркеры цитолиза гепатоцитов и кардиомиоцитов. |
| **Окислительное дезаминирование** | Глутаматдегидрогеназа (митохондрии печени), $НАД^+$: глутамат → α-кетоглутарат + $NH_3$ (свободный аммиак). Вместе с трансаминированием — непрямое дезаминирование. |
| **Декарбоксилирование** | Необратимое отщепление α-карбоксильной группы; декарбоксилазы, требующие ПЛФ. Биогенные амины: гистамин, ГАМК, серотонин, дофамин — регуляторная и нейромедиаторная роль. |

Метаболические перекрестки

# Безазотистые остатки идут в глюкозу, кетоновые тела или цикл Кребса

| Группа | Конечные продукты | Примеры |
|---|---|---|
| **Гликогенные** | Пируват, α-КГ, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат — для глюконеогенеза | Аланин, глутамат, аспартат, глицин, серин, цистеин, пролин, валин, метионин |
| **Кетогенные** | Ацетил-КоА, ацетоацетат; без чистого синтеза глюкозы | **Лейцин, лизин — строго кетогенные** |
| **Смешанные** | Оба типа: метаболиты ЦТК и ацетил-КоА / ацетоацетат | Изолейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан, треонин |

Углеродные скелеты всех 20 аминокислот сходятся к 7 ключевым метаболитам ЦТК и анаплероза.

Нейротоксичность аммиака

# Аммиак токсичен, особенно для мозга

**Источники $NH_3$:** окислительное дезаминирование глутамата и биогенных аминов, распад пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, гниение в кишечнике.

**Дефицит энергии:** избыток $NH_3$ сдвигает глутаматдегидрогеназную реакцию в сторону образования глутамата, истощая α-кетоглутарат и цикл Кребса нейронов; развивается глубокий дефицит АТФ в ЦНС.

**Отёк мозга:** при низкой нормальной концентрации аммиака в крови его избыток усиливает синтез глутамина из глутамата и аммиака в астроглии. Гиперосмолярность и приток воды вызывают набухание астроцитов.

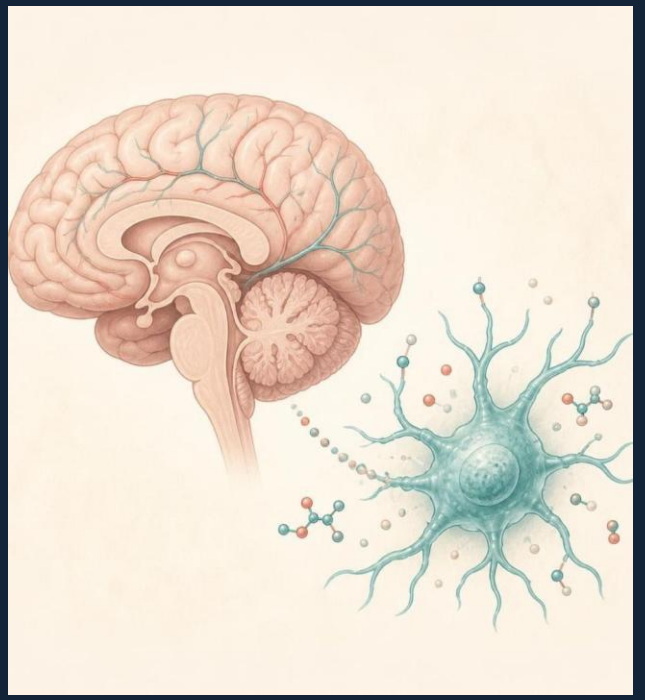


Рис. 4. Уязвимость астроцитов головного мозга к гипераммониемии

Транспортные формы аммиака

# Обезвреживание аммиака начинается в тканях

**Глутамин и аспарагин.** В периферических тканях и мозге глутаминсинтетаза связывает токсичный $NH_3$ с глутаматом, расходуя 1 АТФ. Нейтральный, нетоксичный глутамин — главная форма транспорта азота в плазме; аспарагин также переносит азот в крови.

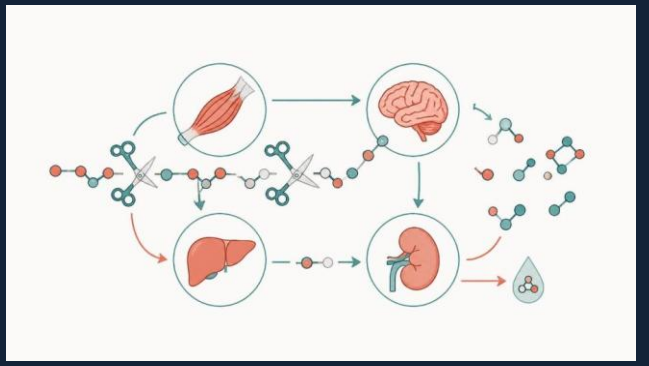


Рис. 5. Межтканевые челночные пути азота: глутамин и аланин

**Глюкозо-аланиновый цикл.** При распаде белков скелетных мышц пируват трансаминируется в аланин. В печени аланин отдаёт аминогруппу в орнитиновый цикл, а его углеродный скелет возвращается как глюкоза.

**Глутаминаза почек.** В канальцах она расщепляет глутамин. $NH_3$ связывает протоны мочи с образованием $NH_4^+$, что позволяет выводить соли аммония и поддерживать кислотно-основной баланс.

Орнитиновый цикл (цикл Кребса — Хензелейта)

# Цикл мочевины связывает два атома азота в одну молекулу

### Митохондрии

**Карбамоилфосфатсинтетаза I (КФС I)** — регуляторный фермент:
$\mathrm{NH_4^+} + \mathrm{HCO_3^-} + 2\,\text{АТФ} \rightarrow$ карбамоилфосфат

**Орнитинтранскарбамоилаза (ОТК):** орнитин + карбамоилфосфат → цитруллин, который переносится в цитозоль.

### Цитозоль

**Аргининосукцинатсинтетаза:** цитруллин + аспартат → аргининосукцинат; расход 1 АТФ до АМФ + ФФн.

**Аргининосукцинатлиаза:** аргининосукцинат → аргинин + фумарат. **Аргиназа:** аргинин → мочевина + орнитин, который возвращается в митохондрию.

**Происхождение атомов мочевины:** 1-й атом N — свободный аммиак ($\mathrm{NH_3}$), 2-й атом N — аспартат, углерод — гидрокарбонат-анион ($\mathrm{HCO_3^-}$).

Энергетика и интеграция метаболизма

# Цикл мочевины энергозатратен и тесно связан с ЦТК

## 3 АТФ

### 4 макроэргические связи

на 1 молекулу мочевины

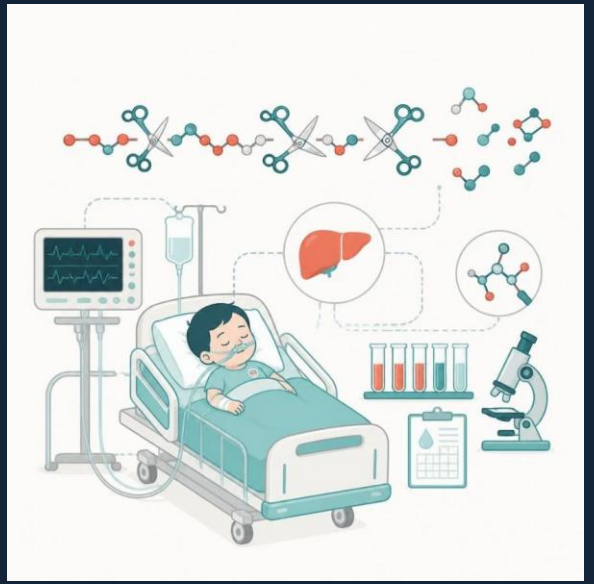
2 АТФ тратятся в КФС I (2 АДФ), 1 АТФ расщепляется до АМФ и PPi с гидролизом пирофосфата.

**NAG:** N-ацетилглутамат — облигатный аллостерический активатор КФС I; синтезируется из глутамата и ацетил-КоА при повышенном уровне аминокислот и аргинина.

**ЦТК — «Двухколёсный велосипед»:** фумарат реакции лиазы поступает в цикл Кребса и превращается в малат и оксалоацетат; последний трансаминируется обратно в аспартат, компенсируя энергозатраты цикла мочевины.

Клиническая патобиология

# Дефекты цикла мочевины вызывают гипераммониемию



**Врождённые энзимопатии.** Дефицит орнитинтранскарбамоилазы (ОТК) — самый частый наследственный дефект, Х-сцепленный; накапливаются аммиак и оротовая кислота.

**Острая клиническая картина.** Белковая интолерантность у новорождённых: отказ от еды, рвота, сонливость, тахипноэ, гиперрефлексия, прогрессирующие судороги, кома и отёк мозга.

**Печёночная недостаточность:** развивается печёночная энцефалопатия.

**Терапия.** Резкое ограничение белка в диете; выведение азота неканоническими путями: натрия бензоат связывает глицин в гиппурат, фенилбутират связывает глутамин; лактулоза.

Заключение лекции

# Итоги: путь азота аминокислот

01 · ЖКТ

## Гидролиз и всасывание

Пепсин и протеиназы поджелудочной железы расщепляют белки до аминокислот. Вторично-активный симпорт с $Na^+$ переносит их в энтероциты, затем в воротную вену.

02 · Ткани

## Катаболизм и транспорт

Трансдезаминирование через ПЛФ и ГДГ. Высокотоксичный $NH_3$ связывается в транспортные формы крови — глутамин и аланин.

03 · Печень

## Орнитиновый цикл

Синтез мочевины в митохондриях и цитозоле с участием КФС I: 4 макроэрга, два атома азота связываются в нетоксичную молекулу.

04 · Почки

## Экскреция

Мочевина выводится с мочой (основная форма выведения азота); аммониогенез в канальцах почек стабилизирует pH внутренней среды.

**Контрольный вопрос к коллоквиуму:** Объясните механизм гипераммониемии при печёночной коме и сопоставьте метаболические судьбы аланина и глутамина в организме.