

LEHNINGER

PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY

Fifth Edition

David L. Nelson
Professor of Biochemistry
University of Wisconsin-Madison

Michael M. Cox
Professor of Biochemistry
University of Wisconsin-Madison



W. H. FREEMAN AND COMPANY
New York

II БИОЭНЕРГЕТИКА И МЕТАБОЛИЗМ

13 Основы биоэнергетики. Типы химических реакций 11

13.1. Биоэнергетика и термодинамика 12

Преобразования энергии в биологических системах подчиняются законам термодинамики 12

Клеткам необходимы источники свободной энергии 14

Изменение стандартной свободной энергии непосредственно связано с константой равновесия 14

Изменения свободной энергии в реальных системах зависят от концентраций исходных веществ и продуктов реакции 17

Изменения стандартной свободной энергии аддитивны 18

Краткое содержание 19

13.2. Химические основы биохимических реакций 20

Биохимические и химические уравнения вовсе не одно и то же 27

Краткое содержание 28

13.3. Перенос фосфатных групп и АТФ 28

При гидролизе АТФ изменение свободной энергии выражается отрицательным числом, большим по абсолютной величине 29

Свободная энергия других фосфорилированных соединений и тиоэфиров тоже велика 32

АТФ поставляет энергию благодаря переносу групп, а не просто гидролиза 35

АТФ отдает фосфорильную, пиррофосфорильную и аденильную группы 37

Дополнение 13-1. АТФ поставляет энергию для светляков 39

Для сборки информационных макромолекул необходима энергия 40

АТФ обеспечивает энергию для активного транспорта и для сокращения мышц 40

Во всех типах клеток происходит трансфосфорилирование нуклеотидов 40

Неорганические полифосфаты — потенциальные доноры фосфорильных групп 42

Краткое содержание 43

13.4. Окислительно-восстановительные реакции в биологических системах 43

Поток электронов может выполнять биологическую работу 43

Окислительно-восстановительные процессы можно представить в виде полуреакций 44

Биологические процессы окисления часто включают и дегидрирование 45

Восстановительный потенциал — мера сродства к электронам 47

Стандартные восстановительные потенциалы можно использовать для расчета изменений свободной энергии 48

Для окисления глюкозы до углекислого газа в клетках необходимы специальные переносчики электронов 49

Некоторые коферменты и белки служат универсальными переносчиками электронов 49

NADH и NADPH действуют совместно с дегидрогеназами — растворимыми переносчиками электронов 50

Дефицит в пище ниацина, витаминной формы NAD и NADP, вызывает пеллагру 53

Флавиннуклеотиды прочно связываются с флавопротеинами 54

Краткое содержание 55

Ключевые термины 56

Дополнительная литература для дальнейшего изучения 56

Вопросы и задачи 58

Анализ экспериментальных данных 63

14 Гликолиз, глюконеогенез и пентозофосфатный путь 65

14.1. Гликолиз 66

Гликолиз протекает в две стадии 67

На подготовительной стадии гликолиза расходуется АТФ 71

На второй стадии гликолиза образуются АТФ и NADH 75

Выигрыш в АТФ заметен при составлении полного баланса гликолиза 80

Гликолиз находится под строгим контролем 80

Дополнение 14-1. Медицина. Высокая скорость гликолиза в опухолевых тканях лежит в основе методов химиотерапии при некоторых онкологических заболеваниях и облегчает постановку диагноза 81

Нарушение потребления глюкозы клетками при сахарном диабете I типа 85

Краткое содержание 85

14.2. Метаболические пути, питающие гликолиз 86

Полисахариды и дисахариды пищи разлагаются до моносахаридов 86

Эндогенные гликоген и крахмал разлагаются в результате фосфороллиза 87

Другие моносахариды включаются в гликолиз на разных участках пути 88

Краткое содержание 90

14.3. Превращение пирувата в анаэробных условиях: брожение 90

Пируват является последним акцептором электронов при молочнокислом брожении 91

Дополнение 14-2. Спортсмены, аллигаторы и целаканты: гликолиз при пониженном содержании кислорода 92

Этанол — восстановленный продукт спиртового брожения 93

Тиаминпирофосфат переносит «активные» ацетальдегидные группы 93

Дополнение 14-3. Спиртовое брожение: пивоварение и производство биотоплива 94

С помощью брожения получают многие продукты питания и химические реагенты 96

Краткое содержание 97

14.4. Глюконеогенез 97

Превращение пирувата в фосфоенолпируват протекает в две экзергонические стадии 100

Второй обходной путь — превращение фруктозо-1,6-бисфосфата в фруктозо-6-фосфат 103

Третий обходной путь — образование глюкозы из глюкозо-6-фосфата 103

Глюконеогенез необходим, но сопряжен с большими энергетическими затратами 103

Интермедиаты цикла лимонной кислоты и некоторые аминокислоты являются глюкогенными 104

Млекопитающие не могут превращать жирные кислоты в глюкозу 105

Гликолиз и глюконеогенез взаимно регулируются 105

Дополнение 14-4. Медицина. Почему пифагорейцы не ели фалафель: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 106

Краткое содержание 106

14.5. Пентозофосфатный путь окисления глюкозы 107

На окислительном этапе образуются пентозофосфаты и NADPH 109

На неокислительном этапе пентозофосфаты превращаются в глюкозо-6-фосфат 109

Синдром Вернике–Корсакова усугубляется дефектом транскетолазы 112

Глюкозо-6-фосфат распределяется между гликолизом и пентозофосфатным путем 112

Краткое содержание 113

Ключевые термины 113

Дополнительная литература для дальнейшего изучения 113

Вопросы и задачи 115

Анализ экспериментальных данных 119

15	Принципы регуляции метаболизма	121		
15.1.	Регуляция метаболических путей	123		
	Клетки и организмы существуют в динамическом стационарном состоянии	123		
	Регулируется не только количество ферментов, но и их каталитическая активность	124		
	Обычно в клетке регулируются реакции, далекие от состояния равновесия	128		
	Адениновые нуклеотиды играют особую роль в регуляции метаболизма	129		
	Краткое содержание	132		
15.2.	Теория контроля метаболизма	132		
	Вклад каждого фермента в поток метаболитов можно измерить экспериментально	133		
Дополнение 15-1.	Практическая биохимия. Теория контроля метаболизма: количественные аспекты	134		
	Коэффициент управления C определяет влияние ферментативной активности на поток метаболитов в метаболическом пути	135		
	Коэффициент эластичности ϵ связан с откликом фермента на изменения концентраций метаболитов или регуляторов	136		
	Коэффициент отклика R отражает действие внешнего регулятора на поток через метаболический путь	136		
	Приложение теории контроля метаболизма к метаболизму углеводов дало неожиданные результаты	137		
	Теория контроля метаболизма предлагает общий метод для усиления потока в метаболическом пути	138		
	Краткое содержание	138		
15.3.	Согласованная регуляция гликолиза и глюконеогенеза	139		
Дополнение 15-2.	Изоферменты: разные белки, катализирующие одну и ту же реакцию	140		
	Глюкозо-6-фосфат по-разному влияет на гексокиназы печени и мышц	140		
	Регуляция гексокиназы IV (гликокиназы) и глюкозо-6-фосфатазы осуществляется на уровне транскрипции	143		
	Фосфофруктокиназа-1 и фруктозо-1,6-бисфосфатаза взаимно регулируются	143		
	Фруктозо-2,6-бисфосфат — мощный регулятор гликолиза и глюконеогенеза	144		
	Ксилулозо-5-фосфат — ключевой регулятор метаболизма углеводов и жиров	146		
	Гликолитический фермент пируваткиназа подвержен аллостерическому ингибированию со стороны АТФ	147		
	Превращение пирувата в фосфоенолпируват в процессе гликолиза регулируется несколькими способами	148		
	Регуляция гликолиза и глюконеогенеза на уровне транскрипции изменяет количество фермента (число его молекул)	149		
	Дополнение 15-3. Медицина. Мутации, приводящие к возникновению редких форм сахарного диабета	153		
	Краткое содержание	154		
15.4.	Метаболизм гликогена в клетках животных	154		
	Расщепление гликогена катализирует гликогенфосфорилаза	155		
	Глюкозо-1-фосфат может подвергаться гликолизу или, претерпевая превращения в печени, пополнять запасы глюкозы в крови	157		
	Сахаронуклеотид UDP-глюкоза участвует в синтезе гликогена	158		
	Дополнение 15-4. Карл и Герти Кори — пионеры исследований метаболизма гликогена и связанных с ним заболеваний	159		
	Гликогенин обеспечивает связывание первых остатков сахара при синтезе гликогена	163		
	Краткое содержание	164		

15.5. Согласованная регуляция синтеза и распада гликогена	165		
Гликогенфосфорилаза подвержена аллостерической и гормональной регуляции	165		
Регуляция гликогенсинтазы также осуществляется путем фосфорилирования–дефосфорилирования	168		
Действие инсулина опосредовано киназой 3 гликогенсинтазы	168		
Центральная роль фосфопротеинфосфатазы 1 в метаболизме гликогена	169		
Аллостерические и гормональные сигналы координируют метаболизм углеводов	170		
Метаболизм углеводов и жиров связаны гормональными и аллостерическими механизмами регуляции	173		
Краткое содержание	173		
Ключевые термины	174		
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	174		
Вопросы и задачи	176		
Анализ экспериментальных данных	179		
<hr/>			
16 Цикл лимонной кислоты	181		
16.1. Образование ацетил-СоА — активированного ацетата	182		
Пируват окисляется до ацетил-СоА и СО ₂	183		
В работе пируватдегидрогеназного комплекса участвуют пять коферментов	183		
Пируватдегидрогеназный комплекс состоит из трех разных ферментов	184		
Промежуточные вещества, образующиеся в процессе превращения субстрата, не покидают поверхности фермента	186		
Краткое содержание	187		
16.2. Реакции цикла лимонной кислоты	188		
Цикл лимонной кислоты осуществляется в восемь стадий	190		
Дополнение 16-1. Ферменты со скрытой функцией	193		
		Дополнение 16-2. Синтазы и синтетазы, лигазы и лиазы, киназы, фосфатазы и фосфорилазы. Да такие названия кого угодно могут сбить с толку!	197
		Дополнение 16-3. Цитрат: симметричная молекула с реакциями асимметричной природы	199
		Выделяющаяся в цикле лимонной кислоты энергия эффективно сохраняется	201
		Почему окисление ацетата осуществляется так сложно?	202
		Компоненты цикла лимонной кислоты — важные интермедиаты биосинтеза	203
		Анаплеротические реакции служат для восполнения затрат интермедиатов цикла лимонной кислоты	204
		Дополнение 16-4. Цитратсинтаза, газированные напитки и запасы продовольствия	204
		Биотин в составе пируваткарбоксилазы переносит группы СО ₂	205
		Краткое содержание	207
		16.3. Регуляция цикла лимонной кислоты	208
		Образование ацетил-СоА под действием пируватдегидрогеназного комплекса регулируется аллостерическими и ковалентными взаимодействиями	208
		Регуляция цикла лимонной кислоты осуществляется на трех экзергонических стадиях	209
		В цикле лимонной кислоты может происходить туннелирование субстрата, характерное для полиферментных комплексов	210
		Некоторые мутации генов ферментов, участвующих в цикле лимонной кислоты, способствуют развитию рака	211
		Краткое содержание	211
		16.4. Глиоксилатный цикл	211
		В глиоксилатном цикле из ацетата образуются четырехуглеродные соединения	212
		Цикл лимонной кислоты и глиоксилатный цикл регулируются согласованно	213
		Краткое содержание	215

Ключевые термины	215
Дополнительная литература	
для дальнейшего изучения	215
Вопросы и задачи	217
Анализ экспериментальных данных	222

17 Катаболизм жирных кислот 225

17.1. Расщепление, активация и транспорт жиров 226

Жиры пищи всасываются в тонкой кишке	226
Активацию запасенных триацилглицеринов инициируют гормоны	228
Жирные кислоты активируются и переносятся в митохондрии	230
Краткое содержание	232

17.2. Окисление жирных кислот 232

β -Окисление насыщенных жирных кислот проходит в четыре основные стадии	233
Ацетил-СоА и АТФ образуются при повторении четырех реакций β -окисления	235

Дополнение 17-1. У медведей во время зимней спячки происходит β -окисление жиров 236

В дальнейшем ацетил-СоА может окисляться в цикле трикарбоновых кислот	237
---	-----

Для окисления ненасыщенных жирных кислот требуются две дополнительные реакции	237
---	-----

Для полного окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода требуются три дополнительные реакции	239
--	-----

Дополнение 17-2. Кофермент В₁₂: «радикальное» решение сложной задачи 240

Окисление жирных кислот строго регулируется	241
---	-----

Синтезу белков, необходимых для катаболизма липидов, способствуют факторы транскрипции	243
--	-----

Генетические нарушения в ацил-СоА-дегидрогеназах — причина серьезных заболеваний	245
--	-----

Пероксисомы тоже участвуют в β -окислении	245
Пероксисомы и глиоксисомы растений используют ацетил-СоА, полученный при β -окислении, как предшественник в биосинтезе	247

Ферменты β -окисления из разных органелл в ходе эволюции приобрели отличия	247
--	-----

ω -Окисление жирных кислот происходит в эндоплазматическом ретикулуме	249
--	-----

Фитановая кислота подвергается α -окислению в пероксисомах	250
---	-----

Краткое содержание	250
---------------------------	-----

17.3. Кетоновые тела 251

Кетоновые тела, образующиеся в печени, экспортируются в другие органы в качестве источников энергии	252
---	-----

При диабете и голодании кетоновые тела образуются сверх нужного количества	253
--	-----

Краткое содержание	254
---------------------------	-----

Ключевые термины	254
-------------------------	-----

Дополнительная литература для дальнейшего изучения	254
---	-----

Вопросы и задачи	255
-------------------------	-----

Анализ экспериментальных данных	259
--	-----

18 Окисление аминокислот и образование мочевины 261

18.1. Метаболические пути аминокрупп 262

Белки пищи подвергаются ферментативному расщеплению до аминокислот	264
--	-----

Пиридоксальфосфат участвует в переносе α -аминогруппы на α -кетоглутарат	266
--	-----

Дополнение 18-1. Медицина. Диагностика повреждений органов 269

В печени аминокруппа глутамата высвобождается в виде аммиака	269
--	-----

В кровотоке аммиак транспортируется глутамином	270
--	-----

Аланин переносит аммиак из скелетных мышц в печень	271
--	-----

Аммиак токсичен для животных	272
------------------------------	-----

Краткое содержание	272
---------------------------	-----

18.2. Выделение азота и цикл мочевины	273	19 Окислительное фосфорилирование и фотофосфорилирование	305
Мочевина образуется из аммиака в пяти ферментативных реакциях	273	ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ	
Цикл лимонной кислоты и цикл мочевины могут быть взаимосвязанными	275	19.1. Реакции переноса электронов в митохондриях	306
Ферментативные активности в цикле мочевины регулируются на двух уровнях	276	Электроны переносят универсальные акцепторы электронов	307
Взаимосвязи путей уменьшают энергетическую цену синтеза мочевины	277	Электроны проходят через цепь встроенных в мембрану переносчиков	309
Генетические дефекты цикла мочевины могут нести угрозу для жизни	277	Переносчики электронов в дыхательной цепи митохондрий образуют полиферментные комплексы	313
Краткое содержание	279	Митохондриальные комплексы могут образовывать ассоциаты — «респирасомы»	320
18.3. Пути деградации углеродного скелета аминокислот	279	Энергия, высвобождаемая при переносе электронов в дыхательной цепи, запасается в виде протонного градиента (электрохимического потенциала)	322
Одни аминокислоты превращаются в глюкозу, другие — в кетоновые тела	280	При окислительном фосфорилировании образуются активные формы кислорода (АФК)	324
В катаболизме аминокислот важную роль играют несколько коферментов	281	Дополнение 19-1. Горячие растения с отвратительным запахом и альтернативные пути переноса электронов	325
Шесть аминокислот расщепляются до пирувата	285	В митохондриях растений окисление NADH протекает по другим механизмам	326
Семь аминокислот распадаются до ацетил-СоА	288	Краткое содержание	326
Катаболизм фенилаланина у некоторых людей может быть нарушен	291	19.2. Синтез АТФ	327
Пять аминокислот превращаются в α -кетоглутарат	292	Фермент АТФ-синтаза состоит из двух главных компонентов — F_1 и F_0	331
Превращение четырех аминокислот происходит до сукцинил-СоА	294	Молекулы АТФ связаны с поверхностью ферментного комплекса F_1 прочнее, чем молекулы ADP	331
Дополнение 18-2. Медицина. Ученые нашли объяснение загадочного убийства	295	Протонный градиент выступает движущей силой для высвобождения АТФ с поверхности фермента	333
Разветвленные аминокислоты не деградируют в печени	296	Каждая β -субъединица АТФ-синтазы может существовать в трех различных конформациях	333
Аспарагин и аспартат расщепляются до оксалоацетата	297	Механизм вращательного катализа — ключ к пониманию изменений селективности связывающих центров	336
Краткое содержание	298		
Ключевые термины	299		
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	299		
Вопросы и задачи	300		
Анализ экспериментальных данных	303		

Хемиосмотическая теория допускает дробные значения для соотношения между количеством поглощенного O_2 и количеством образованного АТФ	338	Мутации митохондриальных генов вызывают заболевания человека	354
Протон-движущая сила используется для активного транспорта веществ через мембрану	339	Диабет может возникать из-за дефекта митохондрий в β -клетках поджелудочной железы	355
В окислении внемитохондриального NADH участвуют челночные системы	340	Краткое содержание	356
Краткое содержание	342	ФОТОСИНТЕЗ: ПОГЛОЩЕНИЕ СОЛНЕЧНОЙ ЭНЕРГИИ	
19.3. Регуляция окислительного фосфорилирования	343	19.6. Основные особенности фотофосфорилирования	357
Образование АТФ при окислительном фосфорилировании регулируется энергетическими потребностями клетки	343	У растений фотосинтез происходит в хлоропластах	358
При гипоксии гидролиз АТФ в клетках блокируется белковым ингибитором	344	Свет индуцирует поток электронов в хлоропластах	359
Гипоксия приводит к образованию АФК и некоторым адаптационным реакциям	345	Краткое содержание	359
Все стадии синтеза АТФ при катаболизме углеводов координируются взаимосвязанными регуляторными механизмами	346	19.7. Поглощение света	359
Краткое содержание	346	При фотосинтезе световую энергию поглощают хлорофиллы	361
19.4. Роль митохондрий в термогенезе, синтезе стероидов и апоптозе	347	Вспомогательные пигменты расширяют диапазон длин волн поглощаемого света	361
Разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях бурого жира позволяет генерировать тепло	348	Хлорофиллы передают энергию света реакционным центрам путем переноса экситона на соседние молекулы	365
Митохондриальные ферменты системы Р-450 катализируют гидроксирование стероидов	348	Краткое содержание	367
Митохондрии играют важную роль в иницировании апоптоза	350	19.8. Основной фотохимический процесс — это индуцированный светом перенос электронов	367
Краткое содержание	351	У бактерий присутствует один из двух типов фотохимических реакционных центров	367
19.5. Митохондриальные гены: происхождение и мутации	351	Кинетические и термодинамические факторы, препятствующие потере энергии	371
Митохондрии возникли в результате эндосимбиоза	352	У растений две реакционные фотосистемы взаимодействуют между собой	372
На протяжении жизни организма в митохондриальной ДНК накапливаются мутации	353	Антенные молекулы хлорофиллов образуют с переносчиками электронов функциональные комплексы	374
		Цитохромный комплекс b_6f связывает фотосистемы I и II	376
		Циклический поток электронов между ФС I и цитохромным комплексом b_6f увеличивает продукцию АТФ по сравнению NADPH	377

Перестройка фотосинтетического аппарата изменяет распределение светопоглощающего комплекса II между двумя фотосистемами	377	Синтез каждого триозофосфата из CO_2 требует шесть NADPH и девять АТФ	415
Вода расщепляется кислород-продуцирующим комплексом	379	Транспортная система выводит триозофосфаты из хлоропласта и импортирует фосфат	417
Краткое содержание	381	Четыре фермента цикла Кальвина косвенно активируются светом	418
19.9. Синтез АТФ в процессе фотофосфорилирования	381	Краткое содержание	419
Протонный градиент связывает процессы фосфорилирования и переноса электронов	382	20.2. Фотодыхание, C_4- и САМ-пути	420
Установлена стехиометрия процесса фотофосфорилирования	383	Фотодыхание — следствие оксигеназной активности рубиско	420
АТФ-синтаза хлоропластов по строению и функциям напоминает ферментативный комплекс в митохондриях	384	Усвоение фосфоглицерата обходится клетке весьма дорого	421
Краткое содержание	385	У C_4 -растений фиксация CO_2 и активность рубиско пространственно разделены	422
19.10. Эволюция кислородного фотосинтеза	385	У САМ-растений фиксация CO_2 и активность рубиско разделены во времени	426
Хлоропласты возникли в результате эволюционного развития эндосимбиоза бактерий	386	Краткое содержание	426
У галофильных бактерий один и тот же белок поглощает энергию солнечного света и перекачивает протоны из клетки, создавая движущую силу для синтеза АТФ	387	20.3. Биосинтез крахмала и сахарозы	426
Краткое содержание	388	ADP-глюкоза — субстрат для синтеза крахмала в пластидах растений и гликогена у бактерий	426
Ключевые термины	390	UDP-глюкоза является субстратом для синтеза сахарозы в цитозоле клеток листьев	428
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	390	Превращение триозофосфатов в сахарозу и крахмал жестко регулируется	429
Вопросы и задачи	395	Краткое содержание	430
Анализ экспериментальных данных	401	20.4. Синтез полисахаридов клеточной стенки: целлюлоза растений и пептидогликан бактерий	431
20 Биосинтез углеводов у растений и бактерий	403	Целлюлоза синтезируется надмолекулярными структурами в плазматической мембране	432
20.1. Фотосинтез углеводов	404	Олигосахариды, которые связаны с липидами, — предшественники бактериальной клеточной стенки	433
Пластиды — уникальные органеллы растительных клеток и водорослей	405	Краткое содержание	434
Ассимиляция углекислого газа происходит в три стадии	406	20.5. Интеграция углеводного метаболизма в растительной клетке	435
		В прорастающих семенах жиры и белки превращаются в глюкозу в ходе глюконеогенеза	436

Метаболические пути в различных органеллах связывают пулы общих интермедиатов	437		
Краткое содержание	438		
Ключевые термины	438		
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	439		
Вопросы и задачи	440		
Анализ экспериментальных данных	443		
<hr/>			
21 Биосинтез липидов	445		
21.1. Биосинтез жирных кислот и эйкозаноидов	445		
Малонил-СоА образуется из ацетил-СоА и гидрокарбоната	446		
Синтез жирных кислот происходит в повторяющихся реакционных циклах	447		
Синтаза жирных кислот млекопитающих содержит несколько активных центров	449		
Синтаза жирных кислот присоединяет ацетильную и малонильную группы	450		
Реакции, катализируемые синтазой жирных кислот, повторяются до образования пальмитата	452		
Синтез жирных кислот у многих организмов происходит в цитозоле, а у растений — в хлоропластах	453		
Ацетат выводится из митохондрий в виде цитрата	455		
Биосинтез жирных кислот жестко регулируется	455		
Длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты синтезируются из пальмитата	457		
Для десатурации жирных кислот требуются оксидазы со смешанной функцией	458		
Дополнение 21-1. Оксидазы со смешанной функцией, оксигеназы и цитохром P-450	459		
Эйкозаноиды образуются из содержащих 20 углеродных атомов полиненасыщенных жирных кислот	461		
Краткое содержание	464		
21.2. Биосинтез триацилглицеринов	464		
Триацилглицерины и глицерофосфолипиды синтезируются из одних и тех же предшественников	464		
Биосинтез триацилглицеринов у животных регулируется гормонами	466		
Жировая ткань генерирует глицерин-3-фосфат путем глицеронеогенеза	468		
Тиазолидиндионы применяют при диабете II типа для увеличения глицеронеогенеза	469		
Краткое содержание	470		
21.3. Биосинтез мембранных фосфолипидов	470		
Клетки используют две стратегии присоединения полярных «головок» фосфолипидов	470		
Для синтеза фосфолипидов у <i>E. coli</i> служат CDP-диацилглицерины	472		
Эукариоты синтезируют анионные фосфолипиды из CDP-диацилглицеринов	472		
У эукариот метаболические пути образования фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина взаимосвязаны	472		
При синтезе плазмалогенов образуется простой эфир жирного спирта	476		
В синтезах сфинголипидов и глицерофосфолипидов некоторые предшественники и некоторые механизмы общие	476		
Полярные липиды локализуются в специальных клеточных мембранах	478		
Краткое содержание	479		
21.4. Биосинтез холестерина, стероидов и изопреноидов	479		
Холестерин производится из ацетил-СоА в четыре стадии	480		
Соединения холестерина в организме	484		
Холестерин и другие липиды переносят липопротеины плазмы крови	485		

Дополнение 21-2. Медицина. Аллели аргE определяют частоту возникновения болезни Альцгеймера	487	22.2. Биосинтез аминокислот	518
Эфиры холестерина попадают в клетку путем эндоцитоза с участием рецепторов	490	α -Кетоглутарат — предшественник глутаминовой кислоты, глутамина, пролина и аргинина	519
Несколько уровней регуляции биосинтеза холестерина	491	Серин, глицин и цистеин — производные 3-фосфоглицерата	519
Дополнение 21-3. Медицина. Липидная гипотеза и создание статинов	493	Из оксалоацетата и пирувата могут быть синтезированы три заменимые и шесть незаменимых аминокислот	523
Стероидные гормоны образуются путем расщепления боковой цепи холестерина и окисления	495	Хоризмат — ключевое соединение в синтезе триптофана, фенилаланина и тирозина	523
Промежуточные продукты биосинтеза холестерина участвуют во многих других метаболических путях	496	При биосинтезе гистидина используются предшественники пуринового биосинтеза	529
Краткое содержание	497	Биосинтез аминокислот регулируется аллостерически	529
Ключевые термины	497	Краткое содержание	532
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	498	22.3. Производные аминокислот	532
Вопросы и задачи	499	Глицин — предшественник порфиринов	532
Анализ экспериментальных данных	501	Дополнение 22-2. Биохимия у королей и вампиров	534
<hr/>		Гем — источник желчных пигментов	535
22 Биосинтез аминокислот, нуклеотидов и связанных с их метаболизмом молекул	505	Аминокислоты — предшественники креатина и глутатиона	536
<hr/>		D-Аминокислоты найдены главным образом у бактерий	538
22.1. Общий обзор метаболизма азота	506	Ароматические аминокислоты — предшественники многих растительных веществ	538
В круговороте азота поддерживается пул биологически доступного азота	506	Биологические амины — продукты декарбоксилирования аминокислот	538
Дополнение 22-1. Необычный стиль жизни многочисленных, но загадочных существ	507	Дополнение 22-3. Медицина. Лечение африканской сонной болезни биохимическим «троянским конем»	540
Азот фиксируется ферментным комплексом нитрогеназой	510	Аргинин — предшественник оксида азота в биологическом синтезе	542
Аммоний включается в биомолекулы через глутаминовую кислоту (глутамат) и глутамин	513	Краткое содержание	543
Глутаминсинтетаза — основной регуляторный пункт в метаболизме азота	515	22.4. Биосинтез и деградация нуклеотидов	543
Реакции, играющие особую роль в биосинтезе аминокислот и нуклеотидов	517	Синтез нуклеотидов <i>de novo</i> начинается с PRPP	544
Краткое содержание	517	Биосинтез нуклеотидов регулируется по механизму отрицательной обратной связи	547

Пиримидиновые нуклеотиды образуются из аспартата, PRPP и карбамоилфосфата	547	Высвобождение гормонов регулируется нейрональными и гормональными сигналами иерархически	576
Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов регулируется по механизму отрицательной обратной связи	549	Краткое содержание	579
Нуклеозидмонофосфаты превращаются в нуклеозидтрифосфаты	550	23.2. Тканеспецифичный метаболизм: разделение функций	579
Рибонуклеотиды служат предшественниками дезоксирибонуклеотидов	550	Процессы в печени и распределение питательных веществ	579
Тимидилат образуется из dCDP и dUMP	554	Жировая ткань запасает и поставляет жирные кислоты	585
При распаде пуринов и пиримидинов образуются мочевая кислота и мочевины	555	Термогенная функция бурой жировой ткани	586
Пуриновые и пиримидиновые основания повторно используются в путях реутилизации	556	Мышцы используют АТФ для механической работы	587
Избыток мочевой кислоты вызывает подагру	557	Мозг использует энергию для передачи электрических импульсов	590
Большинство ферментов, служащих мишенями химиотерапевтических препаратов, относятся к пути биосинтеза нуклеотидов	558	Переносчики кислорода, метаболиты и гормоны крови	591
Краткое содержание	560	Краткое содержание	593
Ключевые термины	560	23.3. Гормональная регуляция энергетического метаболизма	593
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	561	Инсулин препятствует чрезмерному повышению уровня глюкозы в крови	595
Вопросы и задачи	561	Поджелудочная железа секретирует инсулин или глюкагон в ответ на изменения уровня глюкозы крови	595
Анализ экспериментальных данных	563	Глюкагон препятствует чрезмерному понижению уровня глюкозы крови	598
<hr/>		Во время голодания и при истощении метаболизм переключается на обеспечение энергией мозга	599
23 Гормональная регуляция и интеграция метаболизма у млекопитающих	565	Адреналин сигнализирует о предстоящей физической нагрузке	602
<hr/>		Кортизол сигнализирует о стрессе, в том числе о низком уровне глюкозы	602
23.1. Гормоны: различные структуры для различных функций	566	Сахарный диабет развивается из-за нарушений образования инсулина или дефектов его действия	603
Для обнаружения и очистки гормонов необходимы биологические исследования	567	Краткое содержание	604
Дополнение 23-1. Медицина. Как открывали гормоны. Тяжелый путь к чистому инсулину	568	23.4. Ожирение и регуляция массы тела	604
Гормоны действуют через специфические клеточные рецепторы с высоким сродством	570	Жировая ткань выполняет важную эндокринную функцию	605
Гормоны химически разнообразны	571		

Лептин стимулирует образование пептидных гормонов, снижающих аппетит	607	Влияние грелина и PYY ₃₋₃₆ на кратковременное пищевое поведение	613
Лептин включает сигнальный каскад, регулирующий экспрессию генов	608	Краткое содержание	614
Лептиновая система участвует в регуляции ответа на истощение	609	23.5. Ожирение, метаболический синдром и диабет II типа	615
Инсулин действует в аркуатном ядре, регулируя питание и запасание энергии	609	При диабете II типа потеряна чувствительность тканей к инсулину	615
Адипонектин увеличивает чувствительность к инсулину, действуя через AMPK	610	Помочь больным диабетом II типа могут диета, физическая нагрузка и лекарственная терапия	617
Экспрессия генов, играющих главную роль в поддержании массы тела, регулируется рационом питания	612	Краткое содержание	618
		Ключевые термины	618
		Дополнительная литература для дальнейшего изучения	619
		Вопросы и задачи	620
		Анализ экспериментальных данных	622

ЧАСТЬ II

Биоэнергетика и метаболизм

- 
- 13 Основы биоэнергетики.
Типы химических реакций 11
 - 14 Гликолиз, глюконеогенез
и пентозофосфатный путь 65
 - 15 Принципы регуляции
метаболизма 121
 - 16 Цикл лимонной кислоты 181
 - 17 Катаболизм жирных кислот 225
 - 18 Окисление жирных кислот
и образование мочевины 261
 - 19 Окислительное фосфорилирование
и фотофосфорилирование 305
 - 20 Биосинтез углеводов
у растений и бактерий 403
 - 21 Биосинтез липидов 445
 - 22 Биосинтез аминокислот,
нуклеотидов и связанных
с их метаболизмом молекул 505
 - 23 Интеграция и гормональная
регуляция метаболизма
у млекопитающих 565

Метаболизм — это высококоординированная деятельность клетки, при которой происходит кооперативное взаимодействие многих мультиферментных систем (метаболические пути) для того, чтобы: (1) извлечь химическую энергию из окружающей среды (либо путем поглощения энергии солнечного света, либо при деградации богатых энергией питательных веществ); (2) превратить молекулы питательных веществ в собственные, характерные для клетки молекулы, включая предшественники макромолекул; (3) из предшественников-мономеров провести сборку макромолекул: белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов; и (4) осуществить синтез

и деградацию биомолекул, необходимых клетке для выполнения ее функций, — липидов мембран, внутриклеточных мессенджеров и пигментов.

Метаболизм включает сотни различных катализируемых ферментами реакций. В этой части книги (часть II) мы рассмотрим центральные метаболические пути, которые совсем не столь многочисленны и удивительно сходны у всех живых форм. Живые организмы можно разделить на две большие группы в зависимости от того, в виде каких молекул они получают углерод из окружающей среды. **Автотрофы** (такие как фотосинтезирующие бактерии и сосудистые растения) в качестве единственного источника углерода могут

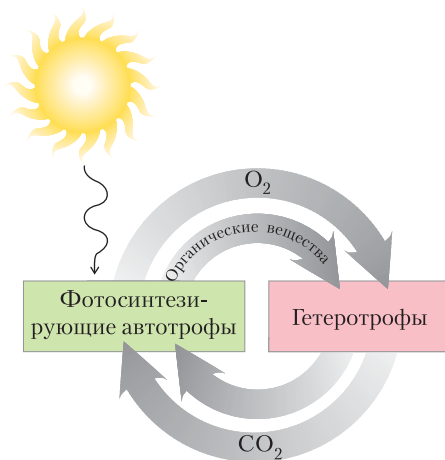


Рис. 1. Круговорот углекислого газа и кислорода между автотрофным (фотосинтезирующим) и гетеротрофным доменами (экосистемами) биосферы. В этот круговорот вовлечены огромные массы веществ; биосферный оборот оценивается в $\sim 4 \cdot 10^{11}$ т углерода в год.

использовать диоксид углерода атмосферы, из которого они строят все свои углеродсодержащие биомолекулы (см. рис. 1-5). Некоторые автотрофные организмы, например цианобактерии, могут также использовать атмосферный азот для того, чтобы производить все свои молекулы, которые содержат азот. **Гетеротрофы** не могут использовать углекислый газ атмосферы и должны получать углерод из окружающей среды в форме относительно сложных органических молекул, таких как глюкоза. Многоклеточные животные и большинство микроорганизмов — гетеротрофы. Автотрофные клетки и организмы относительно самодостаточны, в то время как гетеротрофные клетки и организмы для удовлетворения своих потребностей в углероде нуждаются в более сложных органических молекулах и поэтому должны питаться продуктами жизнедеятельности других организмов.

Многие автотрофные организмы используют фотосинтез, где в качестве источника энергии работает солнечный свет. Гетеротрофные организмы получают энергию при расщеплении органических питательных веществ, образуемых автотрофами. В биосфере автотрофы и гетеротрофы живут вместе в большом взаимозависимом цикле. Автотрофные организмы для построения своих органических биомолекул используют углекислый газ атмосферы. В этом процессе некоторые автотрофы генери-

руют кислород из воды. Гетеротрофы в качестве питательных веществ используют органические продукты, образуемые автотрофами, и выделяют в атмосферу углекислый газ. Для некоторых окислительных реакций с образованием диоксида углерода необходим кислород, который в реакциях окисления превращается в воду. Таким образом, между гетеротрофным и автотрофным естественными экосистемами постоянно происходит круговорот углерода, кислорода и воды. Движет этим глобальным процессом солнечная энергия (**рис. 1**).

Все живые организмы нуждаются также в источнике азота, который необходим для синтеза аминокислот, нуклеотидов и других соединений. Растения в качестве источника азота используют главным образом аммиак или нитраты. Позвоночные животные должны получать азот в форме аминокислот или других органических соединений. Только некоторые организмы — цианобактерии и многие виды почвенных бактерий, обитающих в качестве симбионтов на корнях растений, — способны превращать атмосферный азот N_2 в аммиак (этот процесс называется фиксацией азота). Далее нитрифицирующие бактерии окисляют аммиак до нитритов и нитратов. В природе есть бактерии, превращающие нитраты в свободный азот. Таким образом, в дополнение к глобальному круговороту углерода и кислорода в биосфере происходит круговорот азота, в котором участвует огромное количество этого элемента (**рис. 2**). Круговороты кислорода, углерода и азо-

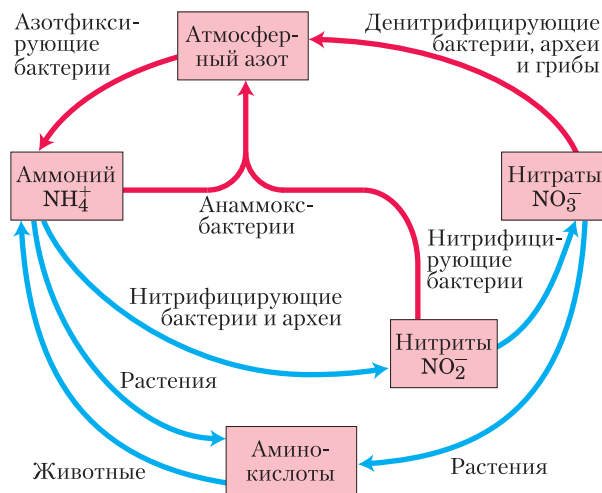


Рис. 2. Круговорот азота в биосфере. Газообразный азот N_2 составляет 80% земной атмосферы.

та, в которые в конечном счете вовлекаются все виды, зависит от естественного баланса между активностью продуцентов (автотрофов) и консументов (гетеротрофов) в нашей биосфере.

Круговороты этих элементов приводятся в движение громадным потоком энергии, поступающим в биосферу извне, а затем преобразуемым в биосфере; все начинается с поглощения солнечной энергии фотосинтезирующими организмами с последующим использованием этой энергии для создания богатых энергией углеводов и других органических соединений. Эти питательные вещества выступают в качестве источника энергии для гетеротрофных организмов. В метаболических процессах и при любых превращениях энергии часть свободной энергии теряется путем выделения тепла в окружающую среду и увеличения энтропии системы. Таким образом, в биосфере материя участвует в непрерывающемся круговороте веществ, а энергия утилизируется — организмы не способны регенирировать энергию, которая рассеивается в виде теплоты и энтропии. Круговорот углерода, кислорода и азота осуществляется непрерывно, в то время как энергия постоянно превращается в форму, в которой она уже не может быть использована, — в тепловую энергию.

Метаболизм — совокупность всех химических превращений, которые происходят в клетке или организме и осуществляются посредством серии последовательных катализируемых ферментами реакций, называемых **метаболическими путями**. Реакции (стадии) метаболического пути следуют друг за другом в определенном порядке и на каждой стадии в систему привносится небольшое специфическое изменение ее химического состава. Обычно при этом происходит удаление, перемещение или добавление одного атома или функциональной группы. Превращение предшественника в конечный продукт идет через серию промежуточных продуктов метаболизма, называемых **метаболитами**. Термин **промежуточный метаболизм** часто применяют к совокупности ферментативных реакций всех метаболических путей, в которых происходит взаимное превращение предшественников, метаболитов и низкомолекулярных веществ (обычно с $M_r < 1000$).

Катаболизм объединяет процессы деградации, при которых органические молекулы пищи (углеводы, жиры и белки) превращаются в низ-

комолекулярные и более простые конечные продукты (такие как молочная кислота, CO_2 , NH_3). Катаболизм сопровождается высвобождением энергии, которая запасается в форме АТФ и восстановленных переносчиков водорода (NADH , NADPH , FADH_2). Остаток энергии рассеивается в виде тепла. **Анаболизм**, называемый также биосинтезом, включает процессы, при которых из мелких простых предшественников синтезируются более крупные и сложные молекулы, в том числе жиры, полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты. Реакции анаболизма протекают с потреблением энергии, обычно получаемой при разрыве фосфатных связей АТФ и восстановлении NADH , NADPH , FADH_2 (рис. 3).

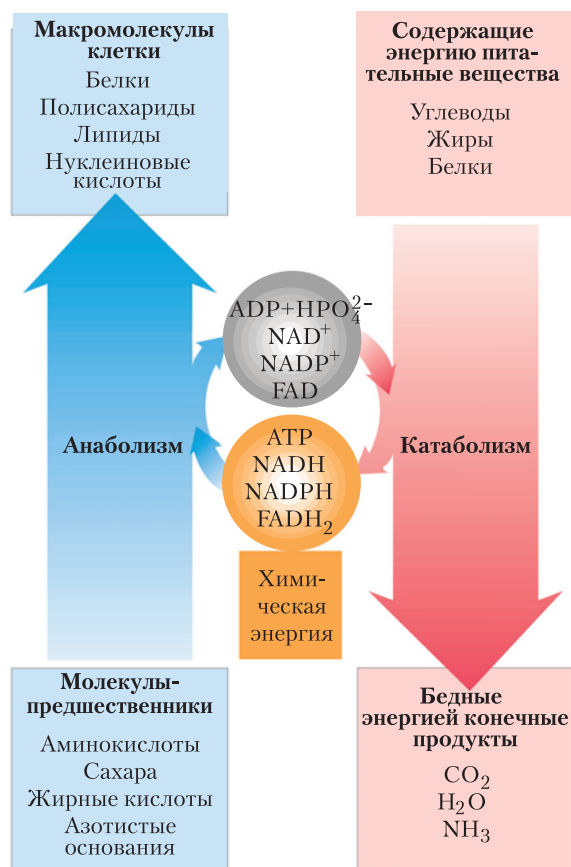


Рис. 3. Энергетическое сопряжение путей катаболизма и анаболизма. Катаболические пути поставляют химическую энергию в форме АТФ, NADH , NADPH и FADH_2 . Эти переносчики энергии «работают» в анаболических путях, где происходят превращения низкомолекулярных веществ в макромолекулы.

Одни метаболические пути представлены линейной цепочкой последовательных превращений. Другие метаболические пути имеют разветвления, т. е. из одного предшественника создается множество полезных конечных продуктов, или из нескольких исходных веществ образуется один продукт. Вообще, катаболические пути *конвергентны*, тогда как анаболические — *дивергентны* (рис. 4). Некоторые пути представляют собой реакционные циклы, когда молекула исходного вещества регенерируется в серии реакций, при этом несколько молекул, образованных из исходного реагента, вновь дают исходное вещество как продукт. В следу-

ющих главах рассмотрены примеры различных метаболических путей.

У большинства клеток есть ферменты для проведения как реакций распада, так и реакций синтеза важных групп биомолекул, например жирных кислот. Однако одновременное протекание синтеза и распада жирных кислот было бы расточительно, это предотвращается взаимной регуляцией анаболических и катаболических последовательностей реакций — когда одна реакционная цепочка активизируется, другая подавляется. Такая регуляция не могла бы осуществляться, если бы анаболические и катаболические пути катализировались одним

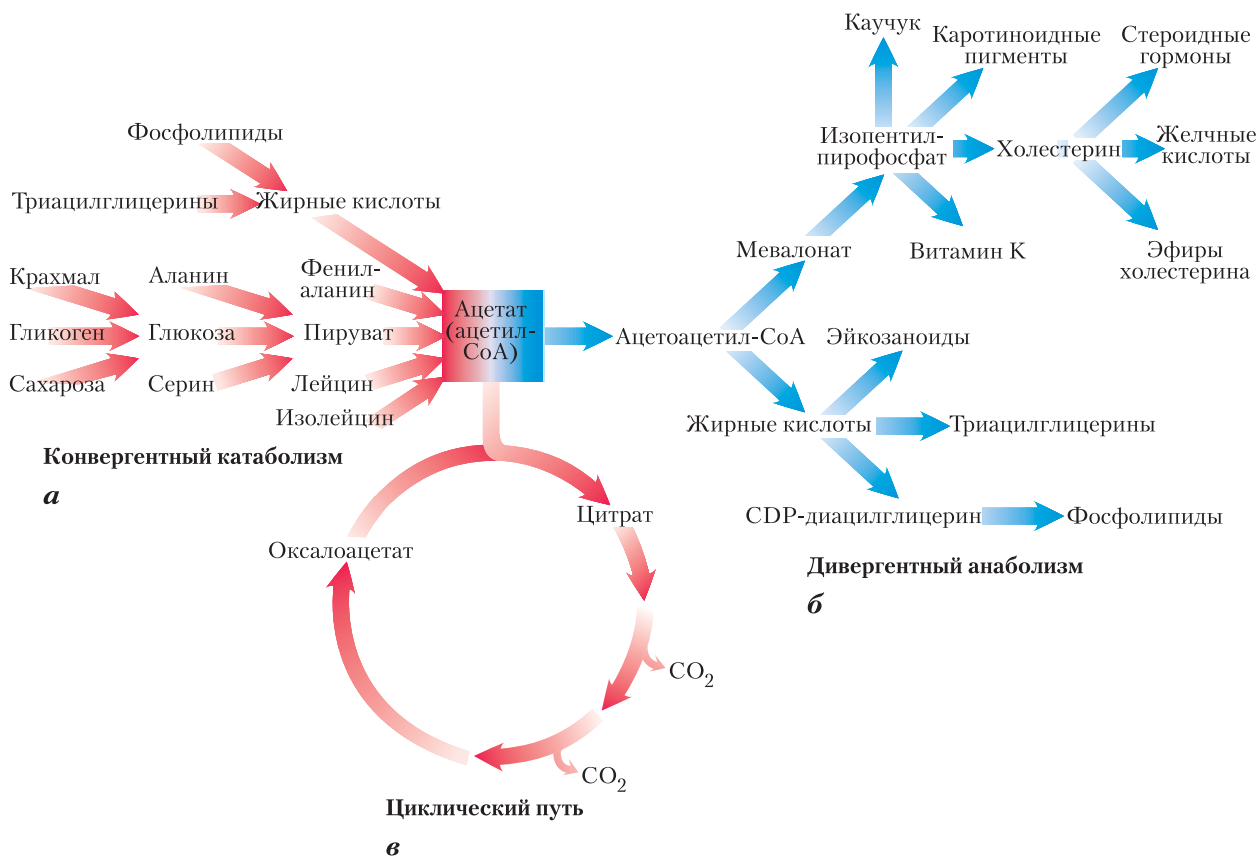


Рис. 4. Три типа нелинейных метаболических путей. *а* — конвергентный катаболический путь; *б* — дивергентный анаболический путь; *в* — циклический путь, в котором одно из исходных веществ (в данном случае оксалоацетат) регенерируется, и цикл вновь начинается. Ацетат — ключевой промежуточный продукт метаболизма — возникает при распаде целого ряда богатых энергией молекул (*а*); он служит в качестве предшественника многих продуктов (*б*) и поглощается в катаболическом пути — цикле лимонной кислоты (*в*).

и тем же набором ферментов, действующих в одном направлении для анаболизма и в противоположном — для катаболизма. Ингибирование фермента, вовлеченного в катаболизм, привело бы к ингибированию последовательности реакций анаболического направления. Катаболические и анаболические пути, которые имеют одинаковые концевые точки (например, глюкоза \rightarrow пируват и пируват \rightarrow глюкоза), могут использовать множество одинаковых ферментов. Но вот что обязательно — по крайней мере одна из стадий катаболического и анаболического путей катализируется разными ферментами и имеет различные механизмы регуляции; эти ферменты и являются местами отдельной регуляции. Более того, чтобы анаболический и катаболический пути были необратимыми, уникальные для каждого направления последовательности реакций должны включать хотя бы одну реакцию, которая термодинамически весьма благоприятна, другими словами, обратная ей реакция термодинамически невыгодна. Независимость регуляции катаболических и анаболических процессов усиливается и тем, что парные катаболический и анаболический пути обычно происходят в разных участках клетки. Например, катаболизм жирных кислот происходит в митохондриях, а синтез — в цитоплазме. Концентрации промежуточных метаболитов, ферментов и регуляторов могут поддерживаться в различных участках клетки на разных уровнях. Благодаря тому, что метаболические пути кинетически контролируются концентрацией субстрата, отдельные промежуточные продукты анаболизма и катаболизма тоже контролируют скорость метаболических процессов. Механизмам таких анаболических и катаболических процессов мы уделим особое внимание.

Метаболические пути регулируются на нескольких уровнях как внутри клетки, так и внеклеточно. Наиболее быстро метаболические процессы реагируют на наличие субстрата. В общем случае внутриклеточная концентрация субстрата меньше K_M ; при этом скорость реакции определяется концентрацией субстрата (см. рис. 6-11). Второй способ внутриклеточно управлять скоростью метаболических процессов связан с аллостерической регуляцией (т. 1, с. 220) промежуточным продуктом метаболизма или коферментом, например аминокислотой

или АТФ, которые сигнализируют о состоянии метаболизма внутри клетки. Когда клетка содержит достаточное для своих насущных потребностей количество, скажем, аспартата или когда уровень АТФ в клетке такой, что дальнейшее потребление энергии в данный момент не нужно, эти сигналы аллостерически ингибируют активность одного или более ферментов в соответствующей последовательности реакций. У многоклеточных организмов метаболическая активность различных тканей регулируется и интегрируется ростовыми факторами и гормонами, которые действуют снаружи клетки. В некоторых случаях эта регуляция происходит фактически мгновенно (иногда быстрее, чем за миллисекунду) через изменения содержания внутриклеточных мессенджеров, которые изменяют активность ферментов путем аллостерической регуляции или их ковалентной модификации, например при фосфорилировании. В других случаях внеклеточный сигнал приводит к изменению концентрации фермента в клетке, влияя на скорость его синтеза или распада. Такой эффект проявляется только через минуты или часы.

Часть II мы начинаем с описания основных энергетических закономерностей метаболизма (гл. 13). Затем обсудим главные пути катаболизма, по которым клетка получает энергию, окисляя разнообразные вещества (гл. 14–19). Подробно энергетические аспекты метаболизма рассмотрены в гл. 19. Она посвящена хемиосмотическому сопряжению энергии — универсальному механизму, по которому синтез АТФ определяется трансмембранным электрохимическим потенциалом, возникающим либо в процессе окисления субстрата, либо в процессе поглощения солнечной энергии.

В гл. 20–22 рассматриваются главные анаболические пути, где за счет энергии АТФ из более простых молекул-предшественников синтезируются углеводы, липиды, аминокислоты и нуклеотиды. В гл. 23 мы перейдем к детальному обсуждению метаболических путей у различных организмов, начиная с *Echerichia coli* и заканчивая человеком, и гормональных механизмов их регуляции и интеграции у млекопитающих.

И после этого мы, наконец, перейдем к изучению промежуточного метаболизма. Изучая клеточный метаболизм, надо помнить, что мно-

гочисленные реакции, описанные в этой книге, действительно происходят и играют решающую роль в живых организмах. Всегда старайтесь понять, какова роль того или иного химического процесса (реакции или всего метаболического пути) в организме. Каким образом изучаемые реакции связаны с другими реакциями, непрерывно происходящими в той же самой клетке с целью получения энергии и веществ, необходимых для поддержания жизнеспособности клет-

ки? Как многоуровневые механизмы регуляции приводят в равновесие поглощение и выделение веществ и энергии, т. е. обеспечивают достижение стационарно-динамического состояния всего организма? Изучая метаболизм с таких позиций, вы испытаете захватывающее и вполне поучительное погружение в основы самой жизни, и полученные вами глубокие знания, безусловно, найдут множество применений в медицине, сельском хозяйстве и биотехнологиях.

Общая энергия вселенной остается постоянной; общая энтропия непрерывно увеличивается.

Рудольф Клаузиус, The Mechanical Theory of Heat with Its Applications to the Steam-Engine and to the Physical Properties of Bodies (Механическая теория тепла в приложении к паровому двигателю и физическим свойствам тел), 1865

Благодаря изоморфизму энтропии и информации можно установить взаимосвязи между двумя формами энергии: энергией совершать действие и энергией направлять действие, которое совершается.

Франсуа Жакоб, La logique du vivant: une histoire de l'hérédité (Логика жизни: история наследственности), 1970

Основы биоэнергетики. Типы химических реакций

13.1. Биоэнергетика и термодинамика 12

13.2. Химические основы биохимических реакций 20

13.3. Перенос фосфатных групп и АТФ 28

13.4. Окислительно-восстановительные реакции в биологических системах 43

Живые клетки и организмы должны осуществлять процессы поддержания жизни, роста и размножения. Способность извлекать и преобразовывать энергию, которая расходуется на биологические процессы, является фундаментальным свойством всех живых организмов. Это свойство было приобретено на

ранней стадии клеточной эволюции. В современных организмах совершается множество разнообразных преобразований энергии, превращений одной формы энергии в другую. Живые организмы используют химическую энергию клеточных «топливных» молекул для синтеза сложных высокопорядоченных макромолекул из простых молекул-предшественников. Они также превращают химическую энергию клеточного «топлива» в градиенты концентраций и градиенты электрических потенциалов, в движение и тепло. Немногие организмы, такие как светлячки и некоторые глубоководные морские рыбы, способны излучать свет. Фотосинтезирующие организмы преобразуют световую энергию в другие формы энергии.

Химические механизмы, которые лежат в основе биологических преобразований энергии, в течение столетий зачаровывали биологов и бросали им вызов. Французский химик Антуан Лавуазье заметил, что животные каким-то образом превращают химическое «топливо», т. е. вещества из пищи, в тепло, и сделал вывод, что дыхание — жизненно важный процесс.

...в общем, дыхание не что иное, как медленное горение углерода и водорода, которое очень похоже на процесс, происходящий в керосиновой лампе или свече. С этой точки зрения животные, которые дышат, являются



Антуан Лавуазье, 1743–1794

настоящими топливными котлами, которые сжигают и пожирают сами себя. Можно сказать, что эта аналогия между горением и дыханием не избежала внимания поэтов — правильнее, философов древности. Этот огонь, украденный с небес, этот факел Прометея не только идея, рожденная в головах инженеров и поэтов, он является верным описанием процессов, происходящих в природе, по крайней мере в организме животных, которые дышат. Поэтому, следуя античным творениям, можно и нам пофилософствовать, сказав, что *факел жизни* зажигается в тот момент, как только младенец начинает дышать, и он не гаснет до тех пор, пока не наступает смерть.*

В XX в. человечество достигло начального понимания большинства химических процессов «факела жизни». Превращения энергии в биологических системах подчиняются тем же физическим законам, которые управляют и всеми другими природными процессами. Поэтому студентам-биохимикам очень важно понять эти законы, а также то, как эти законы применимы к потоку энергии в биосфере.

В этой главе мы сначала обсудим законы термодинамики и количественные соотношения между свободной энергией, энтальпией и энтропией. Далее рассмотрим типы происходящих в живых клетках основных биохимических реакций, которые необходимы для использования, хранения, передачи и высвобождения энергии, воспринимаемой организмом из окружающей среды. Затем мы подробнее остановимся на тех реакциях, которые играют особую роль в биологических процессах энергетического обмена, в частности на реакциях с участием АТФ. И наконец, перейдем к рассмотрению важных окислительно-восстановительных реакций в живых клетках, энергетических закономерностей переноса электронов в биологических системах, а также тех переносчиков электронов, которые наиболее часто работают в этих процессах в качестве кофакторов.

* Из мемуаров Армана Сегена и Антуана Лавуазье, датированных 1789 г.; цитировано по книге [Lavoisier A. (1862) *Oeuvres de Lavoisier*, Imprimerie Imperiale, Paris].

13.1. Биоэнергетика и термодинамика

Биоэнергетика изучает количественные стороны **преобразований энергии** из одной формы в другую, которые происходят в живых клетках, а также химические процессы, лежащие в основе этих преобразований. Хотя законы термодинамики уже обсуждались в предыдущих главах, а возможно, хорошо были изучены вами ранее, здесь будет весьма полезно в общих чертах вспомнить некоторые количественные аспекты.

Преобразования энергии в биологических системах подчиняются законам термодинамики

Многочисленные количественные исследования по взаимопревращению различных форм энергии, выполненные физиками и химиками, позволили в XIX в. сформулировать два основных закона термодинамики. Первый закон — это закон сохранения энергии: *при любом физическом или химическом изменении общее количество энергии во вселенной остается постоянным; энергия может переходить из одной формы в другую или может перераспределиться, но не может исчезнуть*. Второй закон термодинамики о том, что все процессы во вселенной стремятся к увеличению беспорядка (дезорганизации): *в результате любых естественных процессов энтропия вселенной возрастает*.



«Итак, по *второму* закону термодинамики...»

Живые организмы — это некая совокупность молекул, однако совокупность гораздо более высокоорганизованная, чем окружающие их вещества. Организмы способны создавать и поддерживать свойственную им упорядоченность, что, казалось бы, противоречит второму закону термодинамики. Однако на самом деле живые организмы тоже подчиняются этому закону и действуют строго в его рамках. Прежде чем начать обсуждение второго закона термодинамики в приложении к биологическим системам, следует дать определение этим системам и ввести такое понятие, как окружающая среда.

Под реакционной системой понимают совокупность веществ, которые подвергаются данному химическому или физическому процессу. Такой системой может быть организм, клетка или два реагирующих друг с другом соединения. Совокупность реакционной системы и окружающей среды составляет вселенную. В лаборатории некоторые химические или физические процессы могут протекать в изолированных или в закрытых системах, не способных к обмену веществ и энергии с окружающей средой. Однако живые клетки и организмы являются открытыми системами, которые обмениваются и веществами, и энергией с окружающей средой. Живые системы никогда не приходят к равновесию с окружающей средой. Постоянные взаимодействия между системой и окружающей средой объясняют, каким образом организмы могут поддерживать внутреннюю упорядоченность и при этом действовать в рамках второго закона термодинамики.

В гл. 1 (т. 1, с. 22) мы дали определение трем количественным термодинамическим функциям, с помощью которых можно выразить энергетические изменения, происходящие в химической реакции. Вернемся к ним еще раз.

Свободная энергия Гиббса G — это та часть энергии, которая способна производить работу в реакции, протекающей при постоянной температуре и постоянном давлении. В тех случаях, когда реакция протекает с высвобождением свободной энергии (т. е. изменения в системе происходят с уменьшением свободной энергии), изменение свободной энергии $\Delta G < 0$, и такая реакция называется экзергонической. В эндергонических реак-

циях система приобретает (повышает) свободную энергию и $\Delta G > 0$.

Энтальпия H — это так называемое «теплосодержание» реакционной системы. Она отражает количество и природу химических связей в веществах, вступающих в реакцию, и в веществах — продуктах реакции. Химическая реакция, при которой происходит выделение тепла, называется экзотермической. Если энтальпия образования $H_{\text{обр}}$ продуктов реакции меньше, чем для веществ, вступающих в реакцию, $\Delta H < 0$. Реакционные системы, которые получают тепло от окружающей среды, называются эндотермическими; для них $\Delta H > 0$.

Энтропия S — мера хаотичности (или неупорядоченности) системы (см. доп. 1-3). Когда продукты реакции менее сложные и более неупорядоченные, чем исходные вещества, считается, что реакция протекает с увеличением энтропии $\Delta S > 0$.

Единицы измерения ΔG и ΔH — Дж/моль (джоуль на моль) и кал/моль (калории на моль). Напомним, 1 кал = 4,184 Дж. Единицы энтропии S — Дж/(моль · К) (джоуль на моль и на кельвин) (табл. 13-1).

В условиях, характерных для биологических систем (постоянная температура и давление), из-

Таблица 13-1	Некоторые физические постоянные и размерности некоторых термодинамических параметров
Константа Больцмана, $k = 1,381 \cdot 10^{-23}$ Дж/К	
Число Авогадро, $N = 6,022 \cdot 10^{23}$ моль ⁻¹	
Константа Фарадея, $J = 96\,480$ Дж/(В · моль)	
Газовая постоянная, $R = 8,315$ Дж/(моль · К) = 1,987 кал/(моль · К)	
Размерность ΔG и ΔH — Дж/моль (или кал/моль)	
Размерность ΔS — Дж/(моль · К) или кал/(моль · К) 1 кал = 4,184 Дж	
Размерность абсолютной температуры T — К (кельвины) 25 °C = 298 К	
При 25 °C $RT = 2,479$ кДж/моль = 0,592 ккал/моль	

менения свободной энергии, энтальпии и энтропии связаны количественно друг с другом следующим уравнением:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (13-1)$$

где ΔG — изменение свободной энергии системы в результате реакции, ΔH — изменение энтальпии, T — температура (в кельвинах, К) и ΔS — изменение энтропии. Условимся, что $\Delta S > 0$, когда энтропия увеличивается, и, как отмечалось выше, $\Delta H < 0$, когда система отдает тепло окружающей среде. Для самопроизвольно (спонтанно) протекающих реакций и природных процессов всегда $\Delta G < 0$.

Согласно второму закону термодинамики, при химических реакциях или физических процессах энтропия *вселенной* увеличивается. Из этого закона, однако, не следует, что возрастание энтропии должно происходить обязательно в самой *реакционной системе*. Внутриклеточная упорядоченность, которая создается в процессе роста и деления клеток, более чем компенсируется возникающей при этом неупорядоченностью в окружающей среде. Коротко говоря, живые организмы сохраняют внутреннюю упорядоченность, получая из окружающей среды свободную энергию в виде питательных веществ или солнечного света и возвращая в нее такое же количество энергии в виде тепла и энтропии.

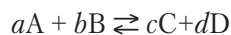
Клеткам необходимы источники свободной энергии

Клетки — изотермические системы, они функционируют при постоянной температуре (а также при постоянном давлении). Тепло (нагревание) не может служить источником энергии для клеток, поскольку тепло способно производить работу лишь в том случае, когда оно переходит от более нагретого тела к более холодному или из области с более высокой температурой в область с более низкой температурой. Клетки могут и должны использовать свободную энергию Гиббса G , которая определяет прочность химических связей между атомами, состояние равновесия и направление химических реакций; это та теоретически возможная химическая энергия системы, которая может быть превращена в работу, т. е. выделена во вселенную в виде тепла и энтропии при протекании химической реакции при постоянной температуре и по-

стоянном давлении. Гетеротрофные клетки извлекают необходимую свободную энергию из молекул питательных веществ, а фотосинтезирующие клетки поглощают энергию солнечного света. И те, и другие переводят свободную энергию в АТФ и другие «энергетические» соединения, которые способны запастись энергией для выполнения работы (биологических процессов) в условиях постоянной температуры.

Изменение стандартной свободной энергии непосредственно связано с константой равновесия

Состав реакционной системы (смесь веществ, вступающих в реакции, и продуктов реакции) меняется до тех пор, пока не устанавливается равновесие. По достижении равновесия концентрации реагирующих веществ и продуктов реакции не меняются, скорости прямой и обратной реакций становятся равными и дальнейшие изменения в системе прекращаются. Концентрации реагирующих веществ и продуктов реакции *в состоянии равновесия* определяют константу равновесия K_{eq} (т. 1, с. 24). Запишем для обобщенной реакции



где a , b , c и d — число молекул А, В, С и D, константу равновесия

$$K_{\text{eq}} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (13-2)$$

где $[A]$, $[B]$, $[C]$ и $[D]$ — молярные концентрации веществ в состоянии равновесия.

Неравновесная реакционная система всегда самопроизвольно стремится к установлению равновесного состояния при заданных условиях (концентрация, температура, давление); при этом происходит изменение свободной энергии реакции ΔG . При стандартных условиях, т. е. при температуре $T = 298 \text{ К} = 25^\circ \text{С}$, исходных концентрациях всех компонентов реакции 1 моль/л (или М) или для газообразных веществ парциальном давлении 101,3 кПа (килопаскаль) = 1 атм, движущая сила системы к состоянию равновесия определяется изменением стандартной свободной энергии ΔG° . Стандартными условиями для реакций с участием ионов водорода является $[H^+] = 1 \text{ М}$,

или рН 0. Большинство биохимических реакций происходит в разбавленных буферных растворах при рН ≈ 7 . При этом и рН, и концентрацию воды (для чистой воды $[\text{H}_2\text{O}] = 55,5 \text{ М}$) можно считать постоянными. Для удобства расчетов в качестве стандартных условий для биохимических процессов приняты следующие: концентрация водородных ионов 10^{-7} М (рН 7), концентрация воды 55,5 М и концентрация Mg^{2+} 1 мМ (для реакций, протекающих с участием ионов Mg^{2+} , включая большинство реакций с участием АТФ).

КЛЮЧЕВЫЕ ДОГОВОРЕННОСТИ. Для удобства в качестве стандартного состояния (стандартных условий) биохимических систем выбраны условия, отличные от тех, что приняты в химии и физике. А именно, в биохимии стандартное состояние соответствует $[\text{H}^+] = 10^{-7} \text{ М}$ (рН 7) и $[\text{H}_2\text{O}] = 55,5 \text{ М}$. Для реакций с участием ионов Mg^{2+} (к которым относятся многие реакции с участием АТФ) концентрация Mg^{2+} в растворе обычно считается постоянной и равной 1 мМ. ■

Физические параметры, относящиеся к биохимическому стандартному состоянию, называются **приведенными стандартными параметрами** и пишутся со штрихом (например, $\Delta G'^{\circ}$ и K'_{eq}) для того, чтобы отличать их от неприведенных параметров, используемых химиками и физиками. Заметим, что в других учебниках биохимии чаще используется обозначение ΔG° (а не ΔG° , как мы ввели выше). Параметр $\Delta G'^{\circ}$ рекомендован Международным союзом химиков и биохимиков с целью подчеркнуть, что неприведенный параметр G' — это критерий равновесия. Для простоты здесь и далее будем называть эти приведенные параметры **стандартными изменениями свободной энергии**.

КЛЮЧЕВЫЕ ДОГОВОРЕННОСТИ. Согласно другой договоренности, если H_2O , H^+ и/или Mg^{2+} выступают в качестве исходных веществ или продуктов реакции, их концентрации не включаются в уравнения, такие как (13-2), а вместо этого входят в константы K'_{eq} и $\Delta G'^{\circ}$. ■

Итак, константа равновесия K'_{eq} характеризует реакцию, отсюда и $\Delta G'$ — это характеристический параметр реакции. Как мы отмечали в гл. 6, K'_{eq} и $\Delta G'^{\circ}$ связаны простым соотношением:

$$\Delta G'^{\circ} = -RT \ln K'_{\text{eq}} \quad (13-3)$$

Это просто один из возможных способов расчета константы равновесия реакции через изменение стандартной свободной энергии химической реакции. В табл. 13-2 приведены значения $\Delta G'^{\circ}$ и K'_{eq} . Если $K'_{\text{eq}} = 1,0$, то $\Delta G'^{\circ} = 0,0$ (так как $\ln 1,0 = 0$). Если $K'_{\text{eq}} > 1,0$, то $\Delta G'^{\circ} < 0$. Если же $K'_{\text{eq}} < 1,0$, то $\Delta G'^{\circ} > 0$. Поскольку зависимость $\Delta G'^{\circ}$ от K'_{eq} логарифмическая, относительно небольшие изменения $\Delta G'^{\circ}$ приводят к сильным изменениям K'_{eq} .

Полезно также определить изменение свободной энергии и другим путем. $\Delta G'^{\circ}$ — это разность между свободной энергией продуктов реакции и свободной энергией исходных веществ. Когда $\Delta G'^{\circ} < 0$, свободная энергия образования $G'_{\text{обр}}$ (продуктов реакции) $< G'_{\text{обр}}$ (реагентов); такая реакция при стандартных условиях происходит самопроизвольно (спонтанно), поскольку все химические реакции стремятся идти в направлении, соответствующем уменьшению свободной энергии системы. Если $\Delta G'^{\circ} > 0$, то $G'_{\text{обр}}$ (продуктов реакции) $> G'_{\text{обр}}$ (реагентов). При концентрациях исходных компонентов 1,0 М (стандартные условия) такая реакция идет в обратном направлении. В табл. 13-3 обобщены эти положения.

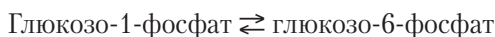
K'_{eq}	$\Delta G'^{\circ}$	
	кДж/моль	ккал/моль*
10^3	-17,1	-4,1
10^2	-11,4	-2,7
10^1	-5,7	-1,4
1	0,0	0,0
10^{-1}	5,7	1,4
10^{-2}	11,4	2,7
10^{-3}	17,1	4,1
10^{-4}	22,8	5,5
10^{-5}	28,5	6,8
10^{-6}	34,2	8,2

* В СИ размерность энергии — джоуль (и килоджоуль); сокращенно Дж (и кДж). Однако биохимики чаще всего приводят $\Delta G'^{\circ}$ в ккал/моль (килокалория на моль). 1 кДж = 4,184 ккал.

Таблица 13-3 K'_{eq} , $\Delta G'^{\circ}$ и направление химических реакций при стандартных условиях		
K'_{eq}	$\Delta G'^{\circ}$	При начальной концентрации всех веществ 1 М
$> 1,0$	< 0	Прямая реакция
$1,0$	0	Равновесное состояние
$< 1,0$	> 0	Обратная реакция

Пример 13-1 РАСЧЕТ $\Delta G'^{\circ}$

Найдите изменение свободной энергии реакции, катализируемой ферментом фосфоглюкомутазой:



В начале реакции концентрация глюкозо-1-фосфата составляла 20 мМ, а глюкозо-6-фосфат в реакционной среде отсутствовал; в равновесной смеси при 25 °С и рН 7,0 содержится 1,0 мМ глюкозо-1-фосфата и 19 мМ глюкозо-6-фосфата. Потерей или увеличением свободной энергии со-

провождается реакция, идущая в направлении образования глюкозо-6-фосфата?

Решение. Следует рассчитать константу равновесия:

$$K'_{\text{eq}} = \frac{[\text{глюкозо-6-фосфат}]}{[\text{глюкозо-1-фосфат}]} = 19 \text{ мМ}/1,0 \text{ мМ} = 19$$

Теперь можно найти стандартное изменение свободной энергии:

$$\begin{aligned} \Delta G'^{\circ} &= -RT \ln K'_{\text{eq}} \\ &= - (8,315 \text{ Дж}/(\text{моль} \cdot \text{К}) (298 \text{ К}) (\ln 19) \\ &= -7,3 \text{ кДж}/\text{моль} \end{aligned}$$

$\Delta G'^{\circ} < 0$, т. е. превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат сопровождается уменьшением (потерей, высвобождением) свободной энергии. В обратной реакции изменение свободной энергии равно по величине, но *противоположно* по знаку, т. е. для обратной реакции $\Delta G'^{\circ} > 0$.

Таблица 13-4 Реакция	Изменение стандартной свободной энергии в некоторых химических реакциях при рН 7,0 и 25 °С (298 К)	
	$\Delta G'^{\circ}$	
	кДж/моль	ккал/моль
Гидролиз		
Кислотный гидролиз		
Уксусный ангидрид + H ₂ O → 2 ацетата	-91,1	-21,8
АТФ + H ₂ O → АДФ + Р _і	-30,5	-7,3
АТФ + H ₂ O → АМФ + РР _і	-45,6	-10,9
РР _і + H ₂ O → 2Р _і	-19,2	-4,6
UDP-глюкоза + H ₂ O → UMP + глюкозо-1-фосфат	-43,0	-10,3
Гидролиз эфиров		
Этилацетат + H ₂ O → этанол + ацетат	-19,6	-4,7
Глюкозо-6-фосфат + H ₂ O → глюкоза + Р _і	-13,8	-3,3
Гидролиз амидов и пептидов		
Глутамин + H ₂ O → глутамат + NH ₄ ⁺	-14,2	-3,4
Глицилглицин + H ₂ O → 2 глицина	-9,2	-2,2
Гидролиз гликозидов		
Мальтоза + H ₂ O → 2 глюкозы	-15,5	-3,7
Лактоза + H ₂ O → глюкоза + галактоза	-15,9	-3,8
Внутримолекулярные перегруппировки		
Глюкозо-1-фосфат → глюкозо-6-фосфат	-7,3	-1,7
Фруктозо-6-фосфат → глюкозо-6-фосфат	-1,7	-0,4
Отщепление воды		
Малат → фумарат + H ₂ O	3,1	0,8
Окисление молекулярным кислородом		
Глюкоза + 6O ₂ → 6CO ₂ + 6H ₂ O	-2,840	-686
Пальмитат + 23O ₂ → 16CO ₂ + 16H ₂ O	-9,770	-2,338

В табл. 13-4 приведены численные значения изменений стандартной свободной энергии некоторых важных химических реакций. Отметим, что гидролиз простых эфиров, амидов, пептидов и гликозидов, как и внутримолекулярные перегруппировки и элиминирование, сопровождаются небольшим изменением стандартной свободной энергии, в то время как при гидролизе ангидридов кислот происходит значительное уменьшение стандартной свободной энергии. Полное окисление органических веществ, таких как глюкоза или пальмитиновая кислота, до CO_2 и H_2O , протекающее в клетках многоступенчато, приводит к очень большому уменьшению стандартной свободной энергии. Данные, приведенные в табл. 13-4, относятся к *стандартным условиям*. Параметры реакций, происходящих в клетке, можно получить, приведя величины в стандартных условиях к реальным условиям (в клетке).

Изменения свободной энергии в реальных системах зависят от концентраций исходных веществ и продуктов реакции

Мы должны четко уяснить, что изменение свободной энергии ΔG и изменение стандартной свободной энергии ΔG° численно различаются. Каждая химическая реакция характеризуется определенным изменением стандартной свободной энергии, которое может быть положительным, отрицательным или равным нулю в зависимости от константы равновесия данной реакции. По изменению стандартной свободной энергии можно судить о том, в каком направлении протекает данная реакция и как далека она от равновесия *при исходных концентрациях всех компонентов 1,0 М, рН 7,0, температуре 25 °С и давлении 101,3 кПа*. Таким образом, ΔG° — характеристический параметр (константа) данной реакции. Однако в реальных условиях изменение свободной энергии ΔG зависит от концентраций исходных веществ и продуктов реакции, а также от изменения температуры по ходу реакции. Реальные условия могут не совпадать со стандартными. Более того, для любой реакции, спонтанно стремящейся к равновесию, всегда $\Delta G < 0$, и по мере протекания реакции ΔG увеличивается, стремясь в пределе к нулю, $\Delta G \rightarrow 0$. В момент установления равновесия $\Delta G = 0$ — в данной реакции больше не может быть совершено никакой работы.

Для любой реакции $aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$ ΔG и ΔG° связаны уравнением

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (13-4)$$

в котором параметры, выделенные красным, *определяют* состояние данной системы. Концентрации в уравнении 13-4 принято называть действующими массами, а отношение $[C]^c [D]^d / [A]^a [B]^b$ выражает **закон действующих масс Q**. В качестве примера давайте предположим, что реакция $A + B \rightleftharpoons C + D$ протекает при стандартных условиях: температура (25 °С) и давление (101,3 кПа), но что концентрации $[A]$, $[B]$, $[C]$ и $[D]$ *не* равны между собой и ни одна из них *не* равна стандартной концентрации 1,0 М. Чтобы найти изменение свободной энергии ΔG реакции, протекающей слева направо, при этих нестандартных условиях, подставим численные значения концентраций компонентов А, В, С и D в уравнение 13-4. Параметры R , T и ΔG° определены стандартными условиями. $\Delta G < 0$ и по мере протекания реакции этот параметр стремится к нулю из-за того, что вещества А и В расходуются ($[A]$ и $[B]$ уменьшаются), а вещества С и D нарабатываются ($[C]$ и $[D]$ увеличиваются). Отметим, что в состоянии равновесия $\Delta G = 0$ и уравнение 13-4 упрощается:

$$0 = \Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]_{\text{eq}} [D]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}} [B]_{\text{eq}}}$$

$$\Delta G^\circ = - RT \ln K'_{\text{eq}}$$

Итак, мы снова получили уравнение 13-3, связывающее изменение стандартной свободной энергии и константу равновесия.

Критерий самопроизвольности протекания реакции связан с ΔG , а не с ΔG° . При $\Delta G^\circ > 0$ реакция идет только при условии, что $\Delta G < 0$. Такое возможно, когда в уравнении 13-4 второе слагаемое $0 < RT \ln ([\text{продукты реакции}] / [\text{исходные вещества}]) > \Delta G^\circ$. Например, при очень быстром удалении продуктов

$$[\text{продукты реакции}] / [\text{исходные вещества}] \ll 1$$

так что $RT \ln [\text{продукты реакции}] / [\text{исходные вещества}] < 0$ (большое отрицательное число). Величины ΔG и ΔG° выражают *максимальное* количество свободной энергии, которое данная

реакция *теоретически* может предоставить, т. е. количество энергии, которое могло быть реализовано, если бы имелся высокоэффективный механизм ее использования. Поскольку такого механизма нет (во время любого процесса, какая-то часть свободной энергии всегда теряется в виде энтропии), количество работы, выполненное за счет данной реакции при постоянной температуре и постоянном давлении, всегда *меньше теоретически ожидаемого*.

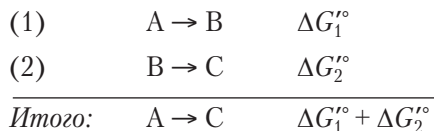
Другой важный момент заключается в том, что некоторые благоприятные в термодинамическом отношении реакции (а именно, реакции, для которых $\Delta G^\circ \ll 0$) происходят с недостаточно большой скоростью. Например, горение (реакция окисления) дров до CO_2 и H_2O термодинамически очень выгодно. Однако дрова хранятся годами — горение начинается самопроизвольно, поскольку энергия активации (см. рис. 6-2 и 6-3) реакции горения выше, чем доступная при комнатной температуре энергия. Если предоставить необходимую энергию активации (например, от зажженной спички), начнется процесс горения, превращающий дерево в более стабильные продукты CO_2 и H_2O и высвобождающий энергию в виде тепла и света. Теплота, выделенная при этой экзотермической реакции, обеспечивает энергию активации для горения следующих порций дров, и таким образом процесс горения может продолжаться непрерывно.

В живых клетках химические реакции протекали бы чрезвычайно медленно, если бы там *не было эффективных катализаторов* — ферментов, которые вовсе не обеспечивают реакцию систему дополнительным теплом (энергией), а понижают *энергию активации*. Фермент «предлагает» альтернативный путь реакции с более низкой энергией активации, чем в случае некатализируемой реакции, для того чтобы энергия большинства молекул субстрата при комнатной температуре оказалась достаточной для преодоления энергетического барьера — энергии активации. Благодаря ферментативному катализу скорость реакции увеличивается во много раз. *Изменение свободной энергии реакции не зависит от пути, по которому реакция протекает*, а зависит только от природы и концентрации исходных веществ и конечных продуктов реакции. *При ферментативном катализе не изменяется величина константы равновесия реакции*; но под действием ферментов может увеличиваться и действительно увеличи-

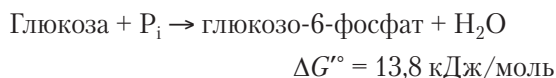
вается скорости прямой и обратной реакций и процесс идет в термодинамически разрешенном направлении (которое определено знаком изменения свободной энергии).

Изменения стандартной свободной энергии аддитивны

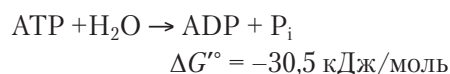
Рассмотрим последовательные реакции $A \rightleftharpoons B$ и $B \rightleftharpoons C$. Каждая реакция имеет собственную константу равновесия и характеризуется определенным изменением стандартной свободной энергии ΔG_1° и ΔG_2° . Поскольку эти две реакции протекают последовательно, компонент В можно исключить из обсуждения. Тогда рассмотрим суммарную реакцию $A \rightleftharpoons C$, которая характеризуется константой равновесия и, следовательно, изменением стандартной свободной энергии $\Delta G_{\text{общ}}^\circ$. *Для последовательных химических реакций ΔG° аддитивны*. Для суммарной реакции $A \rightleftharpoons C$ общее изменение стандартной свободной энергии $\Delta G_{\text{общ}}^\circ$ равно сумме изменений стандартных свободных энергий ΔG_1° и ΔG_2° двух реакций: $\Delta G_{\text{общ}}^\circ = \Delta G_1^\circ + \Delta G_2^\circ$



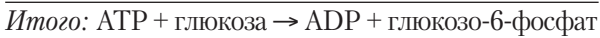
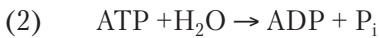
Этот принцип биоэнергетики объясняет, как реакция (эндергоническая реакция), не выгодная термодинамически, может быть проведена в прямом направлении при сопряжении с высокоэкзергонической реакцией через общий промежуточный продукт. Например, у многих организмов синтез глюкозо-6-фосфата является первой стадией при усвоении глюкозы:



Для этой реакции $\Delta G^\circ > 0$, и при стандартных условиях реакция самопроизвольно не происходит в указанном направлении. Другой процесс в клетке — гидролиз АТФ до АДФ и P_i — наоборот высокоэкзергонический:



Эти две реакции связаны общими промежуточными продуктами P_i и H_2O и их можно представить как последовательные реакции:



Общее изменение стандартной свободной энергии можно получить как сумму ΔG° отдельных реакций:

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= 13,8 \text{ кДж/моль} + (-30,5 \text{ кДж/моль}) = \\ &= -16,7 \text{ кДж/моль} \end{aligned}$$

Суммарная реакция экзергоническая, и энергия, запасенная в ATP, используется для синтеза глюкозо-6-фосфата, хотя образование этого соединения из глюкозы и неорганического фосфата P_i — эндергонический процесс. *Реальный путь* образования глюкозо-6-фосфата в клетке путем переноса фосфатной группы от ATP отличается от приведенных выше реакций (1) и (2), но конечный результат получается тот же самый, что и при суммировании этих двух реакций. В термодинамических расчетах состояния системы в начале и конце процесса представлены этими веществами. А путь между начальным и конечным состояниями не важен.

Мы уже говорили о том, что ΔG° — способ выражения константы равновесия реакции. Для реакции (1)

$$K'_{\text{eq}_1} = \frac{[\text{глюкозо-6-фосфат}]}{[\text{глюкоза}] [P_i]} = 3,9 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1}$$

Заметим, что H_2O не входит в это выражение, поскольку концентрация воды (55,5 M) не изменится в ходе реакции. Константа равновесия реакции гидролиза ATP равна

$$K'_{\text{eq}_2} = \frac{[\text{ADP}] [P_i]}{[\text{ATP}]} = 2,0 \cdot 10^5 \text{ M}$$

а константа равновесия двух сопряженных реакций

$$\begin{aligned} K'_{\text{eq}_3} &= \frac{[\text{глюкозо-6-фосфат}] [\text{ADP}] [P_i]}{[\text{глюкоза}] [P_i] [\text{ATP}]} = \\ &= (K'_{\text{eq}_1}) (K'_{\text{eq}_2}) = (3,9 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1}) (2,0 \cdot 10^5 \text{ M}) \\ &= 7,8 \cdot 10^2 \end{aligned}$$

Здесь следует обратить внимание на важный момент, касающийся константы равновесия. Хотя ΔG° двух реакций, из которых складывается третья, *аддитивны*, K'_{eq} суммарной реакции равна *произведению* K'_{eq} этих отдельных реакций. Говорят, что константы равновесия реакций *мультипликативны*. Благодаря сопряжению гидролиза ATP с синтезом глюкозо-6-фосфата K'_{eq} увеличивается в $2,0 \cdot 10^5$ раза.

Эта стратегия, где при синтезе вторичных метаболитов и клеточных компонентов присутствует общий промежуточный продукт, встречается во всех живых клетках. Очевидно, что она работает только при условии постоянного наличия таких соединений, как ATP. В следующих главах мы обсудим некоторые из наиболее важных путей синтеза ATP.

Краткое содержание раздела 13.1 БИОЭНЕРГЕТИКА И ТЕРМОДИНАМИКА

- Живые клетки постоянно выполняют работу. Для поддержания своих высокоорганизованных структур, синтеза клеточных компонентов и многих других процессов клеткам необходима энергия.
- Биоэнергетика занимается количественным изучением превращений энергии в биологических системах. Биологические превращения энергии подчиняются законам термодинамики.
- На ход любой химической реакции влияют два фактора: стремление к состоянию с наибольшей устойчивостью (прочностью) связей (характеризуется энтальпией H) и стремление к наивысшей неупорядоченности системы (характеризуется энтропией S). Суммарной движущей силой реакции является изменение свободной энергии ΔG ; этот термодинамический параметр учитывает общий эффект этих двух факторов: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.
- Изменение стандартной свободной энергии — характеристический физико-химический параметр данной реакции; его можно рассчитать из константы равновесия: $\Delta G^\circ = -RT \ln K'_{\text{eq}}$.

- В реальной системе изменение свободной энергии ΔG не константа, а зависит от ΔG° и от концентраций исходных веществ и продуктов реакции:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[\text{продукты реакции}]}{[\text{исходные вещества}]}$$

- Когда $\Delta G \ll 0$, реакция протекает слева направо (т. е. в прямом направлении); когда $\Delta G \gg 0$, реакция идет в обратном направлении. При $\Delta G = 0$, система находится в состоянии равновесия.
- Изменение свободной энергии реакции не зависит от пути протекания реакции. Изменение свободной энергии нескольких последовательных реакций (стадий) — аддитивный параметр; общее изменение свободной энергии суммарной химической реакции, которая является результатом последовательных реакций с общим промежуточным продуктом, равно сумме ΔG отдельных реакций.

13.2. Химические основы биохимических реакций

При биологических процессах с передачей энергии, о которых мы говорим здесь, протекают вполне определенные химические реакции. В клетке могут происходить не все типы реакций, которые обычно изучают в общем курсе органической химии. Какие же реакции могут протекать в биологических системах, а какие нет? Это зависит, во-первых, от системы и, во-вторых, от скорости реакции. Оба фактора имеют определяющее значение для механизма и направления метаболического пути. Об этом и пойдет речь далее. Реакция, в которой используется доступный субстрат, который превращается в нужный продукт, считается значимой для организма. Однако даже потенциально значимые реакции не всегда могут протекать в клетке. Некоторые химические превращения настолько замедленны (т. е. имеют настолько высокие энергии активации), что не могут происходить в живых системах даже в присутствии мощных катализаторов — ферментов. Те реакции, которые действительно протекают в живых клетках, представляют собой возникший в процессе эволюции набор химических «инстру-

ментов», позволяющий обходить «невозможные» реакции. Для хорошего понимания биохимии клетки необходимо уметь распознавать те реакции, протекание которых возможно.

Несмотря на все указанные ограничения, количество метаболических превращений в обычной клетке огромно. Большинство клеток обладают способностью осуществлять тысячи специфических ферментативных реакций, например превращать простое вещество глюкозу в аминокислоты, нуклеотиды или липиды, извлекать энергию из веществ, поступающих с пищей, путем их окисления или проводить полимеризацию мономерных молекул с образованием макромолекул.

Чтобы изучить все эти реакции, необходим систематический подход. Химические реакции, происходящие в живых организмах, можно разделить на типы, и тогда не понадобится изучать каждую отдельную реакцию, чтобы понять «логику», заложенную в биохимических процессах. Множество реакций в живых клетках можно классифицировать, выделив пять типов: 1) реакции, идущие с образованием или разрывом связи углерод–углерод; 2) внутримолекулярные перегруппировки, изомеризация и элиминирование; 3) реакции с участием свободных радикалов; 4) реакции с переносом функциональных групп; 5) окислительно-восстановительные реакции. Далее мы подробнее обсудим различные типы реакций на конкретных примерах биохимических превращений. Заметьте, что реакции разного типа не исключают друг друга, например реакция изомеризации может идти по свободно-радикальному механизму.

Однако прежде чем продолжить обсуждение типов реакций, нам следует вспомнить два главных химических принципа. Первый принцип заключается в том, что ковалентная химическая связь образуется в результате обобществления пары электронов, а разрыв этой связи может происходить двумя путями (**рис. 13-1**). При **гомолитическом разрыве** каждый атом, участвовавший в образовании связи, превращается в свободный **радикал**, несущий один неспаренный электрон. При **гетеролитическом разрыве**, который происходит гораздо чаще, оба электрона остаются при одном атоме. На рис. 13-1 изображены частицы, которые наиболее часто образуются при расщеплении связей C–C и C–H. Карбанионы, кар-

бокатионы и гидрид-ионы очень нестабильны, и, как мы увидим далее, это свойство во многом и определяет химические свойства этих ионов.

Второй принцип состоит в том, что многие биохимические реакции происходят при взаимодействии **нуклеофилов** (функциональных групп, которые богаты электронами и способны отдавать их другим атомам и группам атомов) и **электрофилов** (электронодефицитных групп, способных принимать электроны от других групп). Нуклеофилы, взаимодействуя с электрофилами, отдают им электроны. Часто встречающиеся в биологических системах нуклеофилы и электрофилы представлены на **рис. 13-2**. Обратите внимание, что атом углерода может выступать как в роли нуклеофила, так и в роли электрофила в зависимости от того, какие химические связи и функциональные группы его окружают.

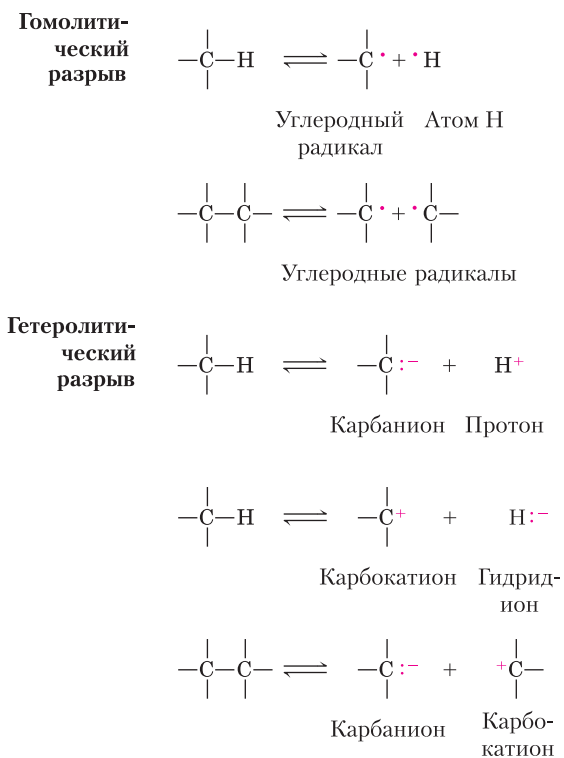




Рис. 13-1. Два механизма разрыва связей С—С и С—Н. При *гомолитическом разрыве* связи каждый атом сохраняет за собой один электрон, что приводит к образованию углеродного радикала (углерод имеет неспаренный электрон) или незаряженного атомарного водорода. При *гетеролитическом разрыве* связи оба электрона остаются связанными с одним из атомов. При этом образуются карбанионы, карбокатионы, протоны или гидрид-ионы.

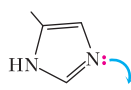
Нуклеофилы


 Отрицательно заряженный кислород (как в непротонированной гидроксильной группе или ионизированной карбоновой кислоте)

 Сульфид-анион


 Карбанион


 Незаряженная аминогруппа

 Имидазол

 Гидроксид-ион

Электрофилы

 Атом углерода карбонильной группы (более электроотрицательный атом кислорода карбонильной группы оттягивает электроны с углерода)

 Протонированная иминогруппа (имин, активированный протонированием для нуклеофильной атаки по атому углерода)

 Фосфор фосфатной группы

 Протон

Рис. 13-2. Наиболее распространенные нуклеофилы и электрофилы в биохимических реакциях. В схемах механизмов химических реакций, при которых происходит образование или разрыв ковалентных связей, электроны изображают точками, а изогнутые стрелки показывают направление перемещения электрона или пары электронов. Ковалентная связь образуется в результате обобществления пары электронов. Не участвующие в образовании химической связи электроны, если они важны для понимания механизма реакции, изображают парой точек (:). Изогнутые стрелки (\curvearrowright) показывают направление смещения пары электронов. Перемещение одного электрона (как в свободнорадикальных реакциях) изображают стрелкой, похожей на рыболовный крючок (\hookrightarrow). Во многих процессах участвует неподеленная пара электронов.

Реакции, протекающие с образованием или разрывом связи углерод–углерод. Гетеролитический разрыв связи С—С приводит к образованию карбаниона и карбокатиона (рис. 13-1). Образование же связи С—С происходит в результате соединения нуклеофильного карбаниона и электрофильного карбокатиона. Карбанионы и карбокатионы обычно настолько нестабильны, что их образование в качестве промежуточных продуктов химической реакции, даже при участии

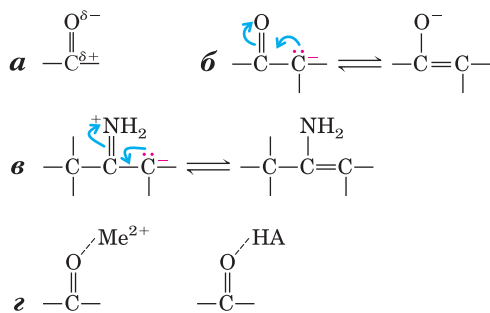


Рис. 13-3. Химические свойства карбонильной группы.

a — атом углерода карбонильной группы обладает электрофильными свойствами, что связано со способностью электроноакцепторного атома кислорода оттягивать на себя электроны. В результате возникает гибридная резонансная структура, в которой атом углерода несет частичный положительный заряд. *б* — делокализация электронов на карбонильной группе способствует стабилизации карбаниона на соседнем атоме углерода и облегчает его образование. *в* — имины выполняют ту же функцию, что и карбонильная группа, облегчая делокализацию электронов. *г* — карбонильная группа не всегда действует в одиночку; ее способность оттягивать на себя электроны часто увеличивается благодаря присутствию иона металла (Me^{2+} , например, Mg^{2+}) или кислоты (НА).

тии ферментов, энергетически очень невыгодно. В условиях клетки эти реакции просто не могут протекать, если только на «помощь» не приходит какая-либо функциональная группа, содержащая электроотрицательные атомы (О или N), способные изменить электронное состояние соседних атомов углерода и стабилизировать его таким образом, чтобы облегчить образование карбанионов и карбокатионов.

Карбонильные группы играют очень важную роль в химических реакциях, задействованных в различных метаболических путях. Атом углерода карбонильной группы несет частичный положительный заряд, что связано с электроноакцепторными свойствами кислорода карбонильной группы, поэтому такой атом углерода выступает в роли электрофила (рис. 13-3, *a*). Таким образом, карбонильная группа может облегчать образование карбаниона на соседнем атоме углерода путем делокализации отрицательного заряда (рис. 13-3, *б*). Иминогруппа $\text{C}=\text{NH}_2^+$ может выполнять аналогичную функцию (рис. 13-3, *в*). Способность карбонильных и иминогрупп делокализовать электроны может быть дополнительно усилен-

на общим кислотным катализатором или ионом металла, таким как Mg^{2+} (рис. 13-3, *г*; см. также рис. 6-21 и 6-23).

Карбонильные группы играют особенно важную роль в реакциях трех основных типов, происходящих с образованием или разрывом связей С—С (рис. 13-4), а именно при альдольной конденсации, конденсации Кляйзена и в реакциях декарбоксилирования. В этих реакциях образующийся карбанион стабилизирован карбонильной группой, причем достаточно часто другой карбонил выступает в роли электрофила, с которым реагирует нуклеофил — карбанион.

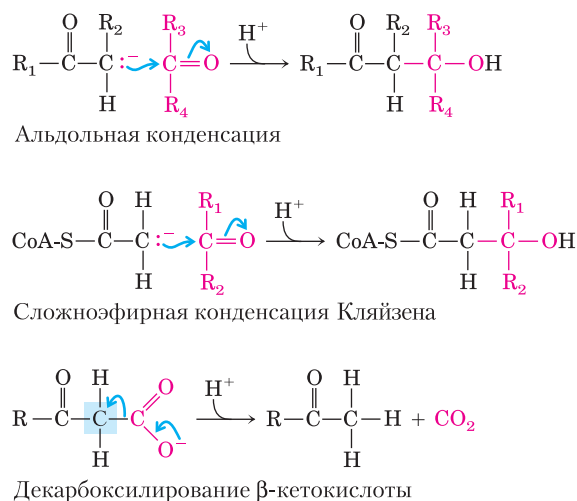


Рис. 13-4. Примеры реакций с разрывом или образованием связи С—С в биологических системах.

В альдольной конденсации и конденсации Кляйзена карбанион выполняет функцию нуклеофила, а углерод карбонильной группы выступает в роли электрофила. В обоих случаях карбанион стабилизирован другой карбонильной группой при соседнем атоме углерода. В реакции декарбоксилирования в результате отщепления CO_2 (этот атом углерода выделен синим) образуется карбанион. Эта реакция не могла бы происходить со сколько-нибудь заметной скоростью без стабилизирующего эффекта карбонильной группы, расположенной рядом с карбанионом. Каждый раз, когда изображают карбанион, подразумеваются стабилизирующие резонансные структуры с участием соседней карбонильной группы, как показано на рис. 13-3, *б*. В стабилизации карбаниона вместо карбонильной группы может принимать участие иминогруппа (рис. 13-3, *в*) или другая электроноакцепторная группа, включая некоторые кофакторы ферментов, например пиридоксаль.

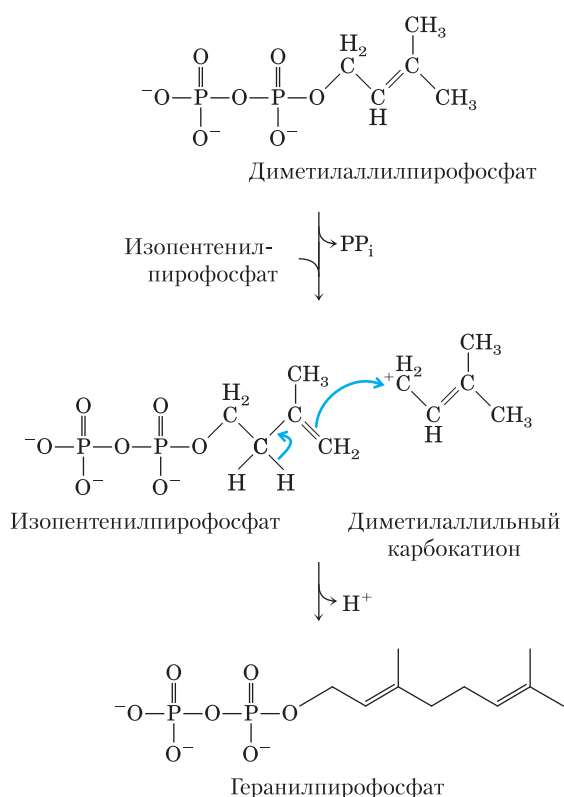


Рис. 13-5. Возникновение карбокатиона при образовании связи углерод–углерод. На одной из ранних стадий биосинтеза холестерина фермент пренилтрансфераза катализирует конденсацию изопентенилпирофосфата с диметилаллилпирофосфатом с образованием геранилпирофосфата (см. рис. 21-36). Реакция начинается с отщепления пирофосфатной группы из диметилаллилпирофосфата, в результате чего возникает карбокатион, стабилизируемый за счет резонанса с соседней связью С=C.

Альдольная конденсация достаточно часто используется для образования связи С–С; при гликолизе альдолаза катализирует обратную реакцию превращения шестиуглеродного соединения в два трехуглеродных соединения (см. рис. 14-5). При **конденсации Кляйзена** карбанион стабилизируется карбонильной группой соседнего тиоэфира; пример — синтез цитрата в цикле лимонной кислоты (см. рис. 16-9). При декарбоксилировании также достаточно часто образуется карбанион, стабилизированный карбонильной группой; пример — катализируемая ацетоацетатдекарбоксилазой реакция образования кетоновых тел при катаболизме жирных

кислот (см. рис. 17-18). Целые метаболические пути основаны на том, что вступающие в реакцию вещества имеют карбонил в подходящем окружении, что позволяет осуществлять реакции образования и разрыва углерод–углеродных связей. В некоторых случаях электроноакцепторную функцию карбонильной группы выполняет иминогруппа или специализированный кофактор, например пиридоксальфосфат.

Карбокатион как промежуточное соединение в некоторых реакциях образования или разрыва связи углерод–углерод возникает в результате удаления хорошей уходящей группы, такой как пирофосфат (см. ниже раздел, посвященный реакциям переноса групп). В качестве примера можно привести реакцию, катализируемую пренилтрансферазой (**рис. 13-5**), происходящую на начальных стадиях биосинтеза холестерина.

Внутримолекулярные перегруппировки, изомеризация и элиминирование. Другой распространенный тип клеточных реакций — внутримолекулярные перегруппировки, при которых перераспределение электронов приводит к структурным изменениям, не затрагивая общего окислительного состояния. Например, различные функциональные группы могут претерпевать окислительно-восстановительные превращения, но вся молекула в целом не меняет свое окислительное состояние. Группы, находящиеся при атомах углерода, соединенных двойной связью, могут претерпевать *цис-транс*-переходы, что может сопровождаться переносом самой двойной связи. Пример изомеризации в результате окислительно-восстановительной реакции — образование фруктозо-6-фосфата из глюкозо-6-фосфата при гликолизе (**рис. 13-6**; эта реакция подробно обсуждается в гл. 14): С-1 восстанавливается (альдегид превращается в спирт), а С-2 окисляется (спирт превращается в кетон). На рис. 13-6, б показан перенос электронов при этой изомеризации. *Цис-транс*-превращения проиллюстрированы на примере реакции, катализируемой пролил-*цис-транс*-изомеразой, участвующей в фолдинге некоторых белков (см. рис. 4-7, б). Простой перенос связи С=C происходит при метаболизме олеиновой кислоты, весьма распространенной жирной кислоты (см. рис. 17-9). Интересные примеры реакций с переносом двойной связи можно наблюдать при биосинтезе холестерина (см. рис. 21-33).

a



б

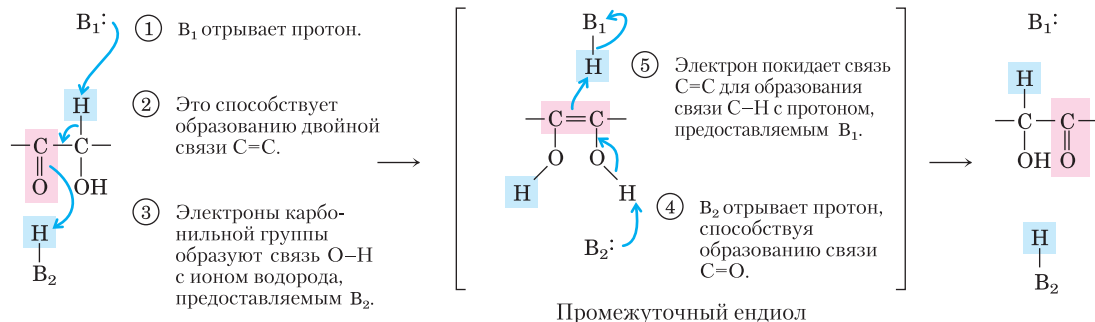


Рис. 13-6. Реакции изомеризации и элиминирования. *a* — превращение глюкозо-6-фосфата в фруктозо-6-фосфат, катализируемое фосфогексоизомеразой. *б* — реакция протекает через образование эндиола. Изогнутыми синими стрелками показано перемещение связывающих электронных пар. Розовым цветом указан ход окисления слева направо. B_1 и B_2 — ионизируемые группы фермента, они в ходе реакции способны принимать и отдавать протоны (т. е. выступают в роли кислот или оснований). Розовым цветом выделены нуклеофильные группы, синим — электрофильные.

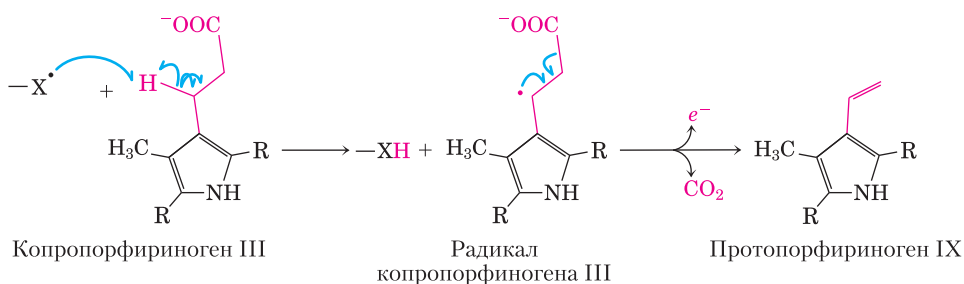
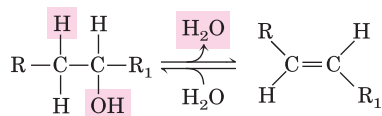


Рис. 13-7. Реакции декарбоксилирования, инициируемые свободными радикалами. Биосинтез гема (см. рис. 22-24) в клетках *Escherichia coli* включает стадию декарбоксилирования, при которой пропионильная боковая группа копропорфириногена III превращаются в винильную группу протопорфириногена IX. При росте бактерии в анаэробных условиях фермент кислород-независимая копропорфириноген-III-оксидаза, называемая также белком HemN, стимулирует декарбоксилирование по изображенному здесь свободнорадикальному механизму. Акцептор высвобождающихся электронов неизвестен. Для простоты показаны только важные для описания механизма реакции участки молекул, а полностью структуры представлены на рис. 22-24. При росте *E. coli* в присутствии кислорода эта реакция заменяется окислительным декарбоксилированием, катализируемым другим ферментом.

Пример реакции элиминирования, происходящей без изменения общего окислительного состояния молекулы, — отщепление воды от спирта с образованием двойной связи $C=C$.



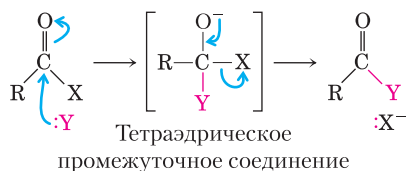
Похожие реакции элиминирования происходят в аминах.

Реакции с участием свободных радикалов.

Ранее считалось, что гомолитический разрыв ковалентной связи с образованием свободных радикалов происходит достаточно редко, однако это было обнаружено в очень разных биохимических процессах. Среди них — изомеризация с участием аденозилкобаламина (витамина B_{12}) или S-аденозилметионина, инициируемая 5'-дезоксаденозильным радикалом (см. реакцию, катализируемую метилмалонил-СоА-мутазой, в доп. 17-2), инициируемые радикалами реакции декарбоксилирования (рис. 13-7), реакции редуктаз, например реакция, катализируемая рибонуклеотидредуктазой (см. рис. 22-41), а также перегруппировки, например реакция, катализируемая ДНК-фотолиазой (см. рис. 25-27).

Реакции с переносом функциональных групп.

В живых организмах часто происходят реакции с переносом ацильной, гликозильной или фосфорильной группы от одного нуклеофила к другому. Перенос ацильной группы обычно сопровождается присоединением нуклеофила к карбонильному углероду ацильной группы с образованием промежуточного тетраэдрического интермедиата:



Примером может служить реакция, катализируемая химотрипсином (см. рис. 6-21). В принципе, замещение может происходить как по механизму S_N1 , так и по механизму S_N2 , как показано на рис. 6-25 для лизоцима.

Особую роль в метаболизме играют реакции с переносом фосфорильной группы; эти реакции рассматриваются в разд. 13.3. Важную роль при метаболизме играют реакции присоединения хороших уходящих групп к промежуточным продуктам метаболизма, что служит для их «активации» и дальнейших превращений. К хорошим уходящим группам в реакциях нуклеофильного замещения относятся неорганический ортофосфат (анионы фосфорной кислоты H_3PO_4 — смесь $H_2PO_4^-$ и HPO_4^{2-} , которую обычно сокращенно обозначают как P_i) и неорганический пиррофосфат ($P_2O_7^{4-}$, сокращенно PP_i); эфиры и ангидриды фосфорной кислоты достаточно активны для дальнейшей реакции. Кроме того, нуклеофильному замещению способствует присоединение фосфорильной группы к такой плохой уходящей группе, как гидроксильная группа. Нуклеофильное замещение, при котором фосфорильная группа PO_3^{2-} выступает в качестве уходящей группы, происходит в сотнях метаболических реакций.

Фосфор может образовывать пять ковалентных связей. Неорганический ортофосфат P_i (рис. 13-8, а) обычно изображают с тремя простыми (одинарными) связями $P-O$ и одной двойной связью $P=O$; это удобно, но далеко не точно. На самом деле в ортофосфате P_i все четыре связи фосфор-кислород эквивалентны и имеют в какой-то степени характер двойной связи, так что структура этого аниона тетраэдрическая (рис. 13-8, б). Поскольку у кислорода более выражены электроакцепторные свойства, чем у фосфора, электронная пара не в равной степени принадлежит обоим атомам: расположенный в центре структуры атом фосфора несет частичный положительный заряд и поэтому может выступать в качестве электрофила. Во множестве реакций метаболизма фосфорильная группа PO_3^{2-} переносится от молекулы АТФ на молекулу спирта, в результате чего образуется фосфат (эфир) (рис. 13-8, в), или на карбоновую кислоту с образованием смешанного ангидрида. При атаке нуклеофила на электрофильный атом фосфора молекула АТФ превращается в достаточно стабильный промежуточный продукт, в котором фосфор пятивалентен (рис. 13-8, г). Перенос фосфорильной группы завершается отщеплением уходящей

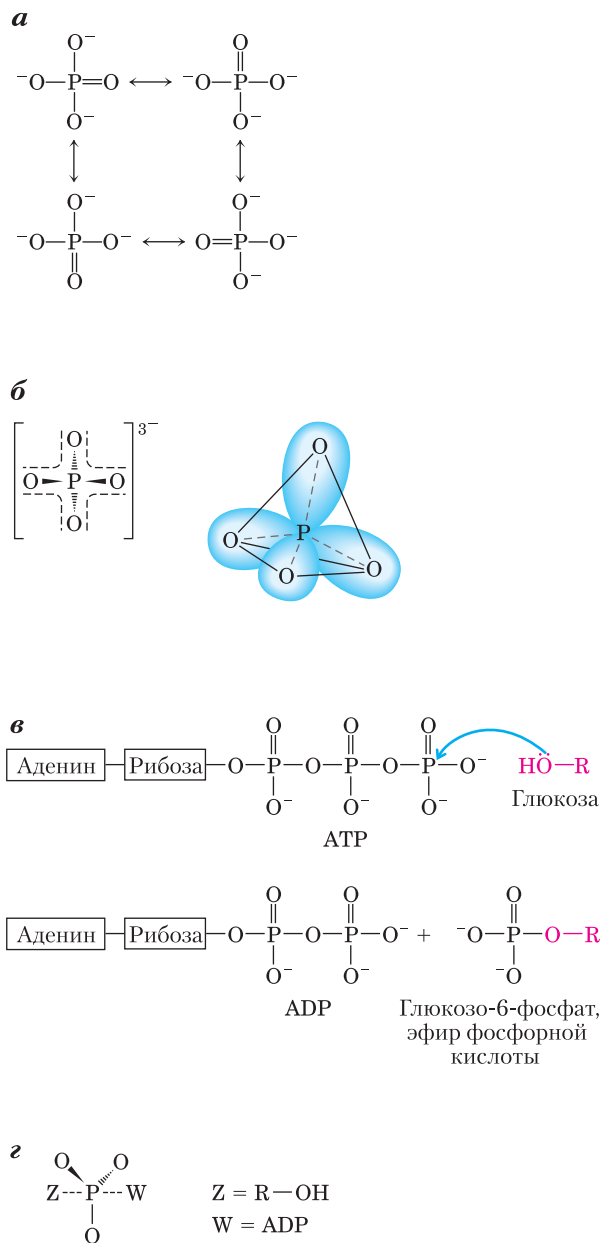


Рис. 13-8. Альтернативные варианты изображения структуры неорганического ортофосфата. *а* — три атома кислорода связаны с атомом фосфора одинарными связями, а четвертый присоединен двойной связью; можно построить четыре различных резонансные структуры. *б* — более точные резонансные структуры, если все четыре связи кислород–фосфор имеют природу отчасти двойной связи; при этом гибридные орбитали образуют тетраэдр с атомом фосфора в центре. *в, г* — при атаке нуклеофила *Z* (здесь OH-группа при C-6 в глюкозе) на ATP происходит замещение с образованием ADP (здесь *W*). В этой S_N2 -реакции образуется промежуточное соединение с пятивалентным фосфором *P*.

группы (ADP). Большое семейство ферментов, катализирующих перенос фосфорильной группы от молекулы ATP, называют **киназами** (от греч. *kinēin* — двигать). Например, гексокиназа «передвигает» фосфорильную группу от ATP на молекулу глюкозы.

Однако не только фосфорильные группы активируют молекулы для последующей реакции. Тиоспирты (тиолы), в которых атом кислорода спиртовой группы заменен на серу, также являются хорошими уходящими группами. Тиолы активируют карбоновые кислоты путем образования тиоэфиров. В последующих главах мы рассмотрим несколько реакций, включая реакции синтеза липидов, катализируемые синтетазами жирных кислот (см. рис. 21-2), при которых нуклеофильное замещение по карбонильному углероду тиоэфира приводит к переносу ацильной группы на другой остаток.

Окислительно-восстановительные реакции.

В биомолекулах углерод может существовать в пяти окислительных состояниях в зависимости от тех элементов, с которыми он делит электроны (**рис. 13-9**), а переходы между этими состояниями играют важнейшую роль в метаболизме (окислительно-восстановительным реакциям посвящен разд. 13.4). Во многих окислительных процессах в биологии соединения теряют два электрона и два иона водорода (упрощая, будем говорить два водорода). Такие реакции обычно называют реакциями дегидрирования, а ката-

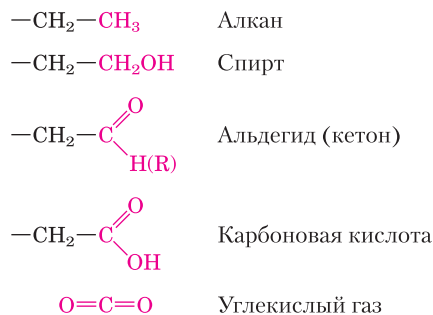


Рис. 13-9. Окислительные состояния углерода в биомолекулах. Ряд органических соединений, каждое из которых можно получить путем окисления атома углерода (выделен красным цветом) в предшествующем соединении. Диоксид углерода — наиболее окисленная форма углерода, встречающаяся в живых системах.

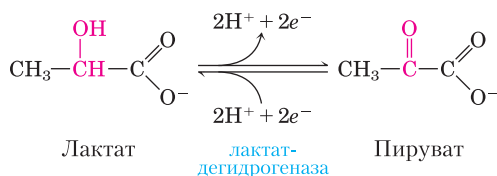


Рис. 13-10. Окислительно-восстановительная реакция.

Представлена реакция окисления лактата до пирувата. Происходит дегидрирование — удаление двух электронов и двух ионов водорода (что эквивалентно удалению двух атомов водорода) от атома С-2 лактата с образованием пирувата (кетона). В клетках эту реакцию катализирует лактатдегидрогеназа, а электроны переносятся на кофактор никотинамидадениндинуклеотид (NAD). Реакция обратима; пируват может восстанавливаться электронами от кофактора.

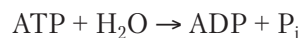
лизирующие их ферменты — **дегидрогеназами** (рис. 13-10). В некоторых, хотя и не во всех, биохимических реакциях окисления атом углерода связывается с атомом кислорода ковалентной связью. Ферменты, катализирующие такие процессы, называют **оксидазами**, а если при этом атом кислорода берется непосредственно из молекулярного кислорода (O_2), то такие ферменты называют **оксигеназами**.

Любой процесс окисления обязательно сопровождается восстановлением, при котором акцептор электронов принимает электроны, удаленные при окислении. Реакции окисления обычно происходят с выделением энергии (вспомните костер: вещества, из которых состоит древесина, окисляются молекулярным кислородом из воздуха). Большинство живых клеток получают необходимую им энергию путем окисления «топливных» молекул, таких как углеводы или жиры (фотосинтезирующие организмы используют солнечную энергию, поглощая свет). Описанные в гл. 14–19 катаболические процессы (т. е. процессы, сопровождаемые выделением энергии) представляют собой последовательности окислительных реакций, где перенос электронов от топливных молекул к кислороду осуществляется с помощью переносчиков электронов. Высокое сродство молекулярного кислорода к электронам делает весь процесс переноса электронов экзергоническим и обеспечивает необходимую энергию для синтеза АТФ, что является основной задачей реакций катаболизма.

Многие реакции всех пяти рассмотренных здесь типов происходят в присутствии кофакторов в форме коферментов или ионов металлов (примеры — витамин B_{12} , S-аденозилметионин, фолат, никотинамид, железо). Кофакторы связываются с ферментами (обратимо или же практически необратимо), благодаря чему и осуществляется катализ определенных химических превращений (см. разд. 6.1, т. 1). Большинство кофакторов участвуют в определенной достаточно узкой группе родственных реакций. В последующих главах мы обсудим наиболее важные кофакторы. Если положить в основу кофакторы, изучение биохимических процессов можно организовать совсем по-другому, поскольку все реакции с участием конкретного кофактора взаимосвязаны.

Биохимические и химические уравнения вовсе не одно и то же

Биохимики записывают реакции метаболизма с помощью упрощенных схем, что особенно заметно, например, в случае реакций с участием АТФ. Фосфорилированные соединения могут диссоциировать по нескольким ступеням и, как мы обсуждали выше, связывать при этом ионы магния. Например, при pH 7,0 и концентрации Mg^{2+} 2 мМ АТФ существует в виде ATP^{4-} , $HATP^{3-}$, H_2ATP^{2-} , $MgHATP^-$ и Mg_2ATP . Однако рассуждая о биологической роли АТФ, мы далеко не всегда интересуемся подобными деталями и при этом не рассматриваем АТФ как некую сумму веществ. И поэтому реакцию гидролиза АТФ биохимик записывает в виде следующей схемы:



где на самом деле АТФ, АДФ и P_i — некоторая сумма (смесь) веществ. В то же время константа равновесия $K'_{eq} = [ADP][P_i]/[ATP]$ зависит от pH и от концентрации свободных ионов Mg^{2+} . Обратите внимание, что в биохимическом уравнении (в приведенной схеме) не фигурируют ионы водорода и Mg^{2+} , поскольку их концентрации постоянны (не меняются при протекании биохимической реакции). Таким образом, в биохимическом уравнении нет необходимости уравнивать число атомов H и Mg, а также заряды, а вот в химическом уравнении обязательно надо уравнивать число всех элементов, участвующих в реакции (в данном примере C, N, O и P).

Книга является лучшим учебником для студентов, изучающих биохимию.

Второй том посвящен метаболизму в целом и основным метаболическим путям. При метаболизме происходят сотни различных ферментативных реакций. Но центральные метаболические пути немногочисленны и удивительно сходны у всех живых организмов.

Здесь обсуждаются главные принципы биоэнергетики, пути распада и синтеза клеточных компонентов, а также гормональная регуляция и интеграция метаболизма у млекопитающих. Описаны гликолиз, цикл Кребса и окислительное фосфорилирование, обмен жирных кислот, аминокислот и нуклеотидов, фотофосфорилирование и биосинтез углеводов. Рассмотрены все базовые реакции.

Метаболические пути представлены в виде наглядных схем, созданных на основе систематизации и обобщения большого объема информации с учетом современных достижений биохимии и смежных направлений науки. Каждая тема дополнена необходимым для понимания биохимии материалом по химии и физике и содержит примеры из медицины, физиологии и других наук о жизни. По каждой теме есть интересные задания для самопроверки.

Для студентов биологических, химических и медицинских вузов, а также научных работников.