

# LEHNINGER

# PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY

Seventh Edition

David L. Nelson  
*Professor Emeritus of Biochemistry*  
*University of Wisconsin–Madison*

Michael M. Cox  
*Professor of Biochemistry*  
*University of Wisconsin–Madison*



w.h.freeman  
Macmillan Learning  
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

Изменения 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 раздела 19**

#### 13.2. Химические основы биохимических реакций 20

Биохимические и химические уравнения вовсе не одно и то же 27

**Краткое содержание раздела 28**

#### 13.3. Перенос фосфорильных групп и АТФ 28

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

Свободная энергия гидролиза других фосфорилированных соединений и тиоэфиров тоже велика 31

АТФ поставляет энергию благодаря переносу групп, а не просто гидролизу 34

АТФ отдает фосфорильную, пирогосфорильную и аденилильную группы 37

**Дополнение 13-1. АТФ поставляет энергию для светляков 38**

Для сборки информационных макромолекул необходима энергия 39

АТФ обеспечивает энергией активный транспорт и мышечное сокращение 39

Во всех типах клеток происходит трансфосфорилирование нуклеотидов 40

Неорганические полифосфаты — потенциальные доноры 41

фосфорильных групп 41

**Краткое содержание раздела 42**

#### 13.4. Окислительно-восстановительные реакции в биологических системах 42

Поток электронов может выполнять биологическую работу 43

Окислительно-восстановительные процессы можно представить в виде полуреакций 44

Биологические процессы окисления часто включают дегидрирование 44

Восстановительный потенциал — мера сродства к электронам 46

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, растворимые переносчики электронов, действуют совместно с дегидрогеназами 50

Кроме переноса электронов, NAD имеет и другие важные функции 52

Дефицит в пище ниацина, витаминной формы NAD и NADP, вызывает пеллагру 52

Флавиновые нуклеотиды прочно связываются с флавопротеинами 53

**Краткое содержание раздела 55**

Ключевые термины 56

Вопросы и задачи 56

Анализ экспериментальных данных 62

### 14 Гликолиз, глюконеогенез и пентозофосфатный путь 63

#### 14.1. Гликолиз 64

Гликолиз протекает в два этапа 65

На подготовительном этапе гликолиза расходуется АТФ 70

На втором этапе гликолиза образуются АТФ и NADH 75

Выигрыш в АТФ заметен при составлении полного баланса гликолиза	79	Глюконеогенез сопряжен с большими энергетическими затратами, но необходим	104
Гликолиз находится под строгим контролем	79	Интермедиаты цикла лимонной кислоты и некоторые аминокислоты являются глюкогенными	105
<b>Дополнение 14-1. Медицина. Высокая скорость гликолиза в опухолевых тканях лежит в основе методов химиотерапии при некоторых онкологических заболеваниях и облегчает постановку диагноза</b>	80	Млекопитающие не могут превращать жирные кислоты в глюкозу	105
Нарушение потребления глюкозы клетками при сахарном диабете I типа	83	Гликолиз и глюконеогенез взаимно регулируются	106
<b>Краткое содержание раздела</b>	83	<b>Краткое содержание раздела</b>	106
<b>14.2. Метаболические пути, питающие гликолиз</b>	85	<b>14.5. Пентозофосфатный путь окисления глюкозы</b>	107
Полисахариды и дисахариды пищи гидролизуются до моносахаридов	86	<b>Дополнение 14-4. Медицина. Почему пифагорейцы не ели фалафель: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы</b>	107
Эндогенные гликоген и крахмал расщепляются в результате фосфоролиза	86	На окислительном этапе образуются пентозофосфаты и NADPH	109
Другие моносахариды включаются в гликолиз на разных участках пути	88	На неокислительном этапе пентозофосфаты превращаются в глюкозо-6-фосфат	110
<b>Краткое содержание раздела</b>	89	Синдром Вернике–Корсакова усугубляется дефектом транскетолазы	113
<b>14.3. Превращение пирувата в анаэробных условиях: брожение</b>	90	Глюкозо-6-фосфат распределяется между гликолизом и пентозофосфатным путем	113
Пируват является последним акцептором электронов при молочнокислом брожении	90	<b>Краткое содержание раздела</b>	114
<b>Дополнение 14-2. Спортсмены, аллигаторы и целаканты: гликолиз при ограничении содержания кислорода</b>	91	Ключевые термины	114
Этанол — восстановленный продукт спиртового брожения	92	Вопросы и задачи	114
Тиаминпирофосфат переносит «активные ацетальдегидные» группы	93	Анализ экспериментальных данных	119
<b>Дополнение 14-3. Спиртовое брожение: пивоварение и производство биотоплива</b>	94	<b>15 Принципы регуляции метаболизма</b>	121
С помощью брожения получают многие продукты питания и химические соединения, используемые в промышленности	96	<b>15.1. Регуляция метаболических путей</b>	123
<b>Краткое содержание раздела</b>	97	Клетки и организмы существуют в динамически устойчивом состоянии	123
<b>14.4. Глюконеогенез</b>	97	Регулируется не только количество ферментов, но и их каталитическая активность	124
Для превращения пирувата в фосфоенолпируват требуются две экзергонические реакции	99	Обычно в клетке регулируются реакции, далекие от состояния равновесия	128
Второй обходной путь — превращение фруктозо-1,6-бисфосфата в фруктозо-6-фосфат	103	Адениловые нуклеотиды играют особую роль в регуляции метаболизма	130
Третий обходной путь — образование глюкозы из глюкозо-6-фосфата	103	<b>Краткое содержание раздела</b>	133
		<b>15.2. Анализ метаболического контроля</b>	133
		Вклад каждого фермента в поток метаболитов можно измерить экспериментально	134

<b>Дополнение 15-1. Практическая биохимия. Теория контроля метаболизма: количественные аспекты</b>	135	<b>15.4. Метаболизм гликогена в клетках животных</b>	<b>155</b>
Коэффициент управления потоком определяет влияние ферментативной активности на поток метаболитов в метаболическом пути	137	Расщепление гликогена катализирует гликогенфосфорилаза	156
Коэффициент эластичности связан с откликом фермента на изменения концентраций метаболитов или регуляторов	137	Глюкозо-1-фосфат может подвергаться гликолизу или, претерпевая превращения в печени, пополнять запасы глюкозы в крови	158
Коэффициент отклика отражает действие внешнего регулятора на поток через метаболический путь	138	<b>Дополнение 15-4. Карл и Герти Кори — пионеры исследований метаболизма гликогена и связанных с ним заболеваний</b>	159
Приложение анализа метаболического контроля к метаболизму углеводов дало неожиданные результаты	138	Сахаронуклеотид UDP-глюкоза участвует в синтезе гликогена	161
Анализ метаболического контроля предлагает общий метод для усиления потока в метаболическом пути	139	Гликогенин обеспечивает связывание первых остатков сахара при синтезе гликогена	164
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>139</b>	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>164</b>
<b>15.3. Координированная регуляция гликолиза и глюконеогенеза</b>	<b>140</b>	<b>15.5. Согласованная регуляция синтеза и расщепления гликогена</b>	<b>166</b>
Глюкозо-6-фосфат по-разному влияет на гексокиназы печени и мышц	141	Гликогенфосфорилаза подвержена аллостерической и гормональной регуляции	166
<b>Дополнение 15-2. Изоферменты: разные белки, катализирующие одну и ту же реакцию</b>	142	Регуляция гликогенсинтазы также осуществляется путем фосфорилирования-дефосфорилирования	168
Регуляция гексокиназы IV (глюкокиназы) и глюкозо-6-фосфатазы осуществляется на уровне транскрипции	144	Действие инсулина опосредовано киназой 3 гликогенсинтазы	170
Реципрокная регуляция фосфофруктокиназы-1 и фруктозо-1,6-бисфосфатазы	144	Центральная роль фосфопротеинфосфатазы-1 в метаболизме гликогена	170
Фруктозо-2,6-бисфосфат — мощный регулятор ПФК-1 и ФВРазы-1	144	Аллостерические и гормональные сигналы координируют метаболизм углеводов	171
Ксилулозо-5-фосфат — ключевой регулятор метаболизма углеводов и жиров	147	Метаболизмы углеводов и жиров связаны гормональными и аллостерическими механизмами регуляции	173
Гликолитический фермент пируваткиназа подвержен аллостерическому ингибированию со стороны АТР	148	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>173</b>
Превращение пирувата в фосфоенолпируват в процессе глюконеогенеза регулируется несколькими способами	148	Ключевые термины	174
Регуляция гликолиза и глюконеогенеза на уровне транскрипции изменяет количество фермента (число его молекул)	150	Вопросы и задачи	174
<b>Дополнение 15-3. Медицина. Мутации, приводящие к возникновению редких форм сахарного диабета</b>	154	Анализ экспериментальных данных	178
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>155</b>	<b>16 Цикл лимонной кислоты</b>	<b>179</b>
		<b>16.1. Образование ацетил-СоА — активированного ацетата</b>	<b>180</b>
		Пируват окисляется до ацетил-СоА и СО <sub>2</sub>	181
		В работе пируватдегидрогеназного комплекса участвуют пять коферментов	182
		Пируватдегидрогеназный комплекс состоит из трех разных ферментов	183

Промежуточные вещества, образующиеся в процессе превращения субстрата, не покидают поверхности фермента	184	Ключевые термины	211
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>186</b>	Вопросы и задачи	212
<b>16.2. Реакции цикла лимонной кислоты</b>	<b>186</b>	Анализ экспериментальных данных	217
Последовательность реакций цикла лимонной кислоты имеет важный химический смысл	188	<b>17 Катаболизм жирных кислот</b>	<b>219</b>
Цикл лимонной кислоты осуществляется в восемь стадий	189	<b>17.1. Переваривание, мобилизация и транспорт жиров</b>	<b>220</b>
<b>Дополнение 16-1. Ферменты со скрытой функцией</b>	191	Жиры пищи всасываются в тонкой кишке	220
<b>Дополнение 16-2. Синтазы и синтетазы, лигазы и лиазы, киназы, фосфатазы и фосфорилазы. Да такие названия кого угодно могут сбить с толку!</b>	196	Мобилизацию запасенных триацилглицеринов инициируют гормоны	222
Энергия окисления, образующаяся в цикле лимонной кислоты, эффективно сохраняется	199	Жирные кислоты активируются и переносятся в митохондрии	223
<b>Дополнение 16-3. Цитрат: симметричная молекула, реагирующая асимметрично</b>	199	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>226</b>
Почему окисление ацетата осуществляется так сложно?	202	<b>17.2. Окисление жирных кислот</b>	<b>226</b>
Компоненты цикла лимонной кислоты — важные интермедиаты биосинтезов	203	$\beta$ -Окисление насыщенных жирных кислот проходит в четыре основные стадии	227
Анаплеротические реакции служат для восполнения затрат интермедиатов цикла лимонной кислоты	204	При образовании ацетил-СоА и АТФ четыре реакции $\beta$ -окисления повторяются	230
Биотин в составе пируваткарбоксилазы переносит $\text{CO}_2$ -группы	204	<b>Дополнение 17-1. Долгий зимний сон: окисление жиров во время зимней спячки</b>	231
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>207</b>	В дальнейшем ацетил-СоА может окисляться в цикле лимонной кислоты	232
<b>16.3. Регуляция цикла лимонной кислоты</b>	<b>207</b>	Для окисления ненасыщенных жирных кислот требуются две дополнительные реакции	232
Образование ацетил-СоА под действием пируватдегидрогеназного комплекса регулируется аллостерически и путем посттрансляционных модификаций	208	Для полного окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода требуются три дополнительные реакции	234
Регуляция цикла лимонной кислоты осуществляется на трех экзергонических стадиях	209	<b>Дополнение 17-2. Кофермент <math>\text{V}_{12}</math>: «радикальное» решение сложной задачи</b>	235
В цикле лимонной кислоты может происходить туннелирование субстрата, характерное для полиферментных комплексов	209	Окисление жирных кислот строго регулируется	238
Некоторые мутации генов ферментов, участвующих в цикле лимонной кислоты, вызывают развитие рака	210	Синтез белков, необходимых для катаболизма липидов, запускается факторами транскрипции	239
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>211</b>	Генетические нарушения в ацил-СоА-дегидрогеназах — причина серьезных заболеваний	240
		Пероксисомы тоже участвуют в $\beta$ -окислении	240
		Ферменты $\beta$ -окисления из разных органелл приобрели различия в процессе эволюции	242
		$\omega$ -Окисление жирных кислот происходит в эндоплазматическом ретикулуме	243
		Фитановая кислота подвергается $\alpha$ -окислению в пероксисомах	244
		<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>245</b>

<b>17.3. Кетоновые тела</b>	<b>246</b>	Шесть аминокислот расщепляются до пирувата	279
Кетоновые тела, образующиеся в печени, экспортируются в другие органы в качестве источников энергии	246	Семь аминокислот расщепляются до ацетил-СоА	282
При диабете и голодании кетоновые тела образуются сверх нужного количества	248	Катаболизм фенилаланина у некоторых людей может быть нарушен	285
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>249</b>	Пять аминокислот превращаются в $\alpha$ -кетоглутарат	287
Ключевые термины	249	Четыре аминокислоты превращаются в сукцинил-СоА	288
Вопросы и задачи	249	Разветвленные аминокислоты не расщепляются в печени	288
Анализ экспериментальных данных	253	<b>Дополнение 18-2. Медицина. Ученые объяснили загадочное убийство</b>	290
<b>18 Окисление аминокислот и образование мочевины</b>	<b>255</b>	Аспарагин и аспартат расщепляются до оксалоацетата	292
<b>18.1. Метаболические пути аминокислот</b>	<b>256</b>	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>292</b>
Белки пищи подвергаются ферментативному расщеплению до аминокислот	258	Ключевые термины	293
Пиридоксальфосфат участвует в переносе $\alpha$ -аминогрупп на $\alpha$ -кетоглутарат	259	Вопросы и задачи	293
В печени аминокислота глутамата высвобождается в виде аммиака	262	Анализ экспериментальных данных	296
В кровотоке аммиак транспортируется глутамином	263	<b>19 Окислительное фосфорилирование</b>	<b>299</b>
Аланин переносит аммиак из скелетных мышц в печень	264	<b>19.1. Митохондриальная дыхательная цепь</b>	<b>300</b>
Аммиак токсичен для животных	265	Электроны переносятся универсальными акцепторами электронов	302
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>266</b>	Электроны проходят по цепи мембраносвязанных переносчиков	304
<b>18.2. Выделение азота и цикл мочевины</b>	<b>266</b>	Переносчики электронов функционируют в виде мультиферментных комплексов	308
Мочевина образуется из аммиака в пяти ферментативных реакциях	268	Митохондриальные комплексы ассоциируют в респирасомы	315
Цикл лимонной кислоты и цикл мочевины могут быть взаимосвязаны	269	<b>Дополнение 19-1. Методы. Определение трехмерной структуры крупных макромолекулярных комплексов методом криоэлектронной микроскопии индивидуальных частиц</b>	316
<b>Дополнение 18-1. Медицина. Диагностика повреждений различных органов человека</b>	<b>270</b>	Некоторые другие пути с участием убихинона тоже поставляют электроны в дыхательную цепь	317
Активности ферментов цикла мочевины регулируются на двух уровнях	271	Энергия, высвобождаемая при переносе электронов в дыхательной цепи, запасается в виде протонного градиента (электрохимического потенциала)	319
Взаимосвязи путей уменьшают энергетические затраты на синтез мочевины	272		
Генетические дефекты цикла мочевины могут быть опасными для жизни	272		
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>273</b>		
<b>18.3. Пути расщепления аминокислот</b>	<b>274</b>		
Одни аминокислоты превращаются в глюкозу, другие — в кетоновые тела	275		
В катаболизме аминокислот важную роль играют несколько кофакторов	275		



При окислительном фосфорилировании образуются активные формы кислорода (АФК)	321	Гипоксия приводит к образованию АФК и некоторым адаптивным реакциям	343
В митохондриях растений существуют альтернативные пути окисления NADH	322	Все пути синтеза АТФ при катаболизме углеводов координируются взаимосвязанными регуляторными механизмами	345
<b>Дополнение 19-2. Термогенные растения с отвратительным запахом и альтернативные пути дыхания</b>	322	<b>Краткое содержание раздела</b>	346
<b>Краткое содержание раздела</b>	323	<b>19.4. Роль митохондрий в термогенезе, синтезе стероидов и апоптозе</b>	346
<b>19.2. Синтез АТФ</b>	324	Разобщенные митохондрии бурого жира вырабатывают тепло	346
В хемиосмотической теории процессы окисления и фосфорилирования обязательно сопряжены	324	Митохондриальные монооксигеназы Р-450 катализируют гидроксилирование стероидов	347
Фермент АТФ-синтаза содержит два функциональных компонента — $F_1$ и $F_0$	328	Митохондрии играют важную роль в инициации апоптоза	348
По сравнению с ADP молекула АТФ стабилизирована на поверхности $F_1$ сильнее	328	<b>Краткое содержание раздела</b>	349
Протонный градиент выступает движущей силой для высвобождения АТФ с поверхности фермента	329	<b>19.5. Митохондриальные гены: их происхождение и последствия мутаций</b>	350
Каждая $\beta$ -субъединица АТФ-синтазы может существовать в трех различных конформациях	330	Митохондрии произошли от эндосимбиотических бактерий	350
Вращательный механизм чередующегося средства — ключ к пониманию работы АТФ-синтазы	332	На протяжении жизни организма в митохондриальной ДНК накапливаются мутации	352
Как поток протонов через комплекс $F_0$ создает вращательное движение?	334	Некоторые мутации в митохондриальных геномах вызывают заболевания	353
Хемиосмотическая теория допускает дробное стехиометрическое соотношение потребленного $O_2$ и синтезированного АТФ	336	Редкая форма диабета может возникать из-за дефекта митохондрий в $\beta$ -клетках поджелудочной железы	354
<b>Дополнение 19-3. Методы. Атомно-силовая микроскопия для визуализации мембранных белков</b>	336	<b>Краткое содержание раздела</b>	355
Протондвижущая сила используется для активного транспорта веществ через мембрану	338	Ключевые термины	356
В окислении внемитохондриального NADH опосредованно участвуют челночные системы	339	Вопросы и задачи	356
<b>Краткое содержание раздела</b>	341	Анализ экспериментальных данных	359
<b>19.3. Регуляция окислительного фосфорилирования</b>	342	<b>20 Фотосинтез и биосинтез углеводов у растений</b>	363
Окислительное фосфорилирование регулируется энергетическими потребностями клетки	342	<b>20.1. Поглощение света</b>	364
При гипоксии гидролиз АТФ в клетках блокируется белковым ингибитором	343	В хлоропластах растений под действием света образуется поток электронов и происходит фотосинтез	365
		При фотосинтезе энергию света поглощают хлорофиллы	369
		Вспомогательные пигменты расширяют диапазон длин волн поглощаемого света	370

Хлорофиллы передают поглощенную энергию на реакционные центры путем переноса экситонов	371	Для синтеза каждого триозофосфата из $\text{CO}_2$ требуется шесть NADPH и девять АТФ	407
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>373</b>	Транспортная система выводит триозофосфаты из хлоропласта и импортирует фосфат	409
<b>20.2. Фотохимические реакционные центры</b>	<b>374</b>	Четыре фермента цикла Кальвина активируются светом не напрямую	410
Фотосинтезирующие бактерии имеют реакционные центры двух типов	374	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>411</b>
Кинетические и термодинамические факторы препятствуют потере энергии в результате внутреннего преобразования	378	<b>20.6. Фотодыхание, <math>\text{C}_4</math>- и САМ-пути</b>	<b>412</b>
У растений две реакционные фотосистемы действуют сообща	378	Фотодыхание — результат оксигеназной активности рубиско	412
Цитохромный комплекс $b_6f$ — связующее звено между фотосистемами I и II	383	Утилизация фосfogликолата дорого обходится	413
Циклический поток электронов между ФС I и цитохромным комплексом $b_6f$ увеличивает продукцию АТФ относительно синтеза NADPH	385	У $\text{C}_4$ -растений фиксация $\text{CO}_2$ и активность рубиско пространственно разделены	415
Переходы между различными состояниями фотосинтетического аппарата изменяют распределение светопоглощающего комплекса II между двумя фотосистемами	385	У САМ-растений фиксация $\text{CO}_2$ и активность рубиско разделены во времени	417
Вода расщепляется кислородвыделяющим комплексом	387	<b>Дополнение 20-1. Может ли генная инженерия повысить эффективность фотосинтезирующих организмов?</b>	<b>418</b>
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>389</b>	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>420</b>
<b>20.3. Синтез АТФ в процессе фотофосфорилирования</b>	<b>389</b>	<b>20.7. Биосинтез крахмала, сахарозы и целлюлозы</b>	<b>420</b>
Протонный градиент связывает процессы фосфорилирования и переноса электронов	390	ADP-глюкоза — субстрат для синтеза крахмала в пластидах растений и гликогена в бактериях	420
Приблизительная стехиометрия фотофосфорилирования	391	UDP-глюкоза — субстрат для синтеза сахарозы в цитозоле клеток листьев	421
АТФ-синтаза хлоропластов напоминает митохондриальный фермент	392	Превращение триозофосфатов в сахарозу и крахмал строго регулируется	422
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>392</b>	В прорастающих семенах глюкоза образуется в глиоксилатном цикле и в ходе глюконеогенеза	424
<b>20.4. Эволюция оксигенного фотосинтеза</b>	<b>393</b>	Целлюлоза синтезируется надмолекулярными структурами в плазматической мембране	425
Хлоропласты произошли от древних фотосинтезирующих бактерий	393	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>428</b>
У галофильных бактерий один и тот же белок поглощает энергию солнечного света и транслоцирует протоны, обеспечивая энергией синтез АТФ	395	<b>20.8. Интеграция углеводного метаболизма у растений</b>	<b>428</b>
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>397</b>	Метаболические пути в различных органеллах связывают пулы общих интермедиатов	429
<b>20.5. Реакции ассимиляции углерода</b>	<b>397</b>	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>431</b>
Ассимиляция углекислого газа происходит в три этапа	398	Ключевые термины	431
		Вопросы и задачи	431
		Анализ экспериментальных данных	436



**21 Биосинтез липидов 439****21.1. Биосинтез жирных кислот и эйкозаноидов 439**

Малонил-СоА образуется из ацетил-СоА и гидрокарбоната	440
Синтез жирных кислот происходит в результате повторяющихся последовательностей реакций	441
Синтаза жирных кислот млекопитающих содержит несколько активных центров	443
Синтаза жирных кислот присоединяет ацетильную и малонильную группы	444
Реакции, катализируемые синтазой жирных кислот, повторяются до образования пальмитата	446
Синтез жирных кислот у многих организмов происходит в цитозоле, а у растений — в хлоропластах	447
Ацетат выводится из митохондрий в виде цитрата	448
Биосинтез жирных кислот строго регулируется	450
Длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты синтезируются из пальмитата	451
Для десатурации жирных кислот требуются оксидазы со смешанной функцией	452
<b>Дополнение 21-1. Медицина. Оксидазы со смешанной функцией, оксигеназы и цитохром P-450</b>	453
Эйкозаноиды образуются из полиненасыщенных жирных кислот с 20 и 22 углеродными атомами	456
<b>Краткое содержание раздела</b>	459
<b>21.2. Биосинтез триацилглицеринов 460</b>	460
Триацилглицерины и глицерофосфолипиды синтезируются из одних и тех же предшественников	460
Биосинтез триацилглицеринов у животных регулируется гормонами	461
Жировая ткань генерирует глицерин-3-фосфат путем глицеронеогенеза	463
Тиазолидиндионы применяют при диабете II типа для увеличения глицеронеогенеза	465
<b>Краткое содержание раздела</b>	465

**21.3. Биосинтез мембранных фосфолипидов 466**

Клетки используют две стратегии присоединения полярных «головок» фосфолипидов	466
Для синтеза фосфолипидов у <i>E. coli</i> служат CDP-диацилглицерины	467
Эукариоты синтезируют анионные фосфолипиды из CDP-диацилглицеринов	469
У эукариот метаболические пути образования фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина взаимосвязаны	469
При синтезе плазмалогенов образуется простой эфир жирного спирта	471
В синтезах сфинголипидов и глицерофосфолипидов некоторые предшественники и механизмы общие	473
Полярные липиды предназначены для специальных клеточных мембран	473
<b>Краткое содержание раздела</b>	474

**21.4. Холестерин, стероиды и изопреноиды: биосинтез, регуляция и транспорт 474**

Холестерин образуется из ацетил-СоА за четыре стадии	475
Соединения холестерина в организме	479
Холестерин и другие липиды переносят липопротеины плазмы крови	480
<b>Дополнение 21-2. Медицина. Аллели apoE определяют частоту возникновения болезни Альцгеймера</b>	482
Эфиры холестерина попадают в клетку путем эндоцитоза с участием рецепторов	484
ЛПВП осуществляют обратный транспорт холестерина	486
Синтез и транспорт холестерина регулируются на нескольких уровнях	487
Нарушение регуляции метаболизма холестерина может приводить к болезням сердечно-сосудистой системы	489
Обратный транспорт холестерина при участии ЛПВП препятствует образованию бляшек и развитию атеросклероза	491
<b>Дополнение 21-3. Медицина. Липидная гипотеза и создание статинов</b>	492

Стероидные гормоны образуются путем отщепления боковой цепи и окисления холестерина	494	Биосинтез аминокислот регулируется аллостерически	531
Промежуточные продукты биосинтеза холестерина участвуют во многих других метаболических путях	495	<b>Краткое содержание раздела</b>	532
<b>Краткое содержание раздела</b>	495	<b>22.3. Производные аминокислот</b>	533
Ключевые термины	496	Глицин — предшественник порфиринов	533
Вопросы и задачи	497	<b>Дополнение 22-2. Медицина.</b>	
Анализ экспериментальных данных	499	<b>Биохимия королей и вампиров</b>	533
<b>22 Биосинтез аминокислот, нуклеотидов и связанных с их метаболизмом молекул</b>	<b>503</b>	Дегградация гема сопряжена со многими функциями	535
<b>22.1. Общий обзор метаболизма азота</b>	<b>504</b>	Аминокислоты — предшественники креатина и глутатиона	536
При круговороте азота поддерживается пул биологически доступного азота	504	D-Аминокислоты найдены главным образом у бактерий	538
<b>Дополнение 22-1. Необычный стиль жизни многочисленных, но загадочных существ</b>	<b>505</b>	Ароматические аминокислоты — предшественники многих растительных веществ	538
Азот фиксируется ферментным нитрогеназным комплексом	509	Биологические амины — продукты декарбоксилирования аминокислот	539
Аммоний включается в биомолекулы через глутаминовую кислоту (глутамат) и глутамин	513	Аргинин — предшественник оксида азота в биологическом синтезе	541
Глутаминсинтетаза — основная регуляторная единица в метаболизме азота	514	<b>Краткое содержание раздела</b>	541
Реакции, играющие особую роль в биосинтезе аминокислот и нуклеотидов	516	<b>22.4. Биосинтез и дегградация нуклеотидов</b>	542
<b>Краткое содержание раздела</b>	517	Синтез нуклеотидов <i>de novo</i> начинается с PRPP	542
<b>22.2. Биосинтез аминокислот</b>	<b>518</b>	Биосинтез пуриновых нуклеотидов регулируется по механизму отрицательной обратной связи	545
$\alpha$ -Кетоглутарат — предшественник глутаминовой кислоты, глутамина, пролина и аргинина	519	Пиримидиновые нуклеотиды образуются из аспартата, PRPP и карбамоилфосфата	546
Серин, глицин и цистеин — производные 3-фосфоглицерата	519	Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов регулируется по механизму отрицательной обратной связи	548
Из оксалоацетата и пирувата могут быть синтезированы три заменимые и шесть незаменимых аминокислот	523	Нуклеозидмонофосфаты превращаются в нуклеозидтрифосфаты	548
Хоризмат — ключевое соединение в синтезе триптофана, фенилаланина и тирозина	523	Рибонуклеотиды служат предшественниками деоксирибонуклеотидов	549
При биосинтезе гистидина используются предшественники биосинтеза пуринов	529	Тимидилат образуется из dCDP и dUMP	553
		При распаде пуринов и пиримидинов образуются соответственно мочевая кислота и мочевина	555
		Пуриновые и пиримидиновые основания повторно используются в путях реутилизации	556
		Избыток мочевой кислоты вызывает подагру	556

Многие химиотерапевтические препараты нацелены на ферменты, участвующие в биосинтезе нуклеотидов	557		
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>560</b>		
Ключевые термины	560		
Вопросы и задачи	560		
Анализ экспериментальных данных	562		
<b>23 Гормональная регуляция и интеграция метаболизма у млекопитающих</b>	<b>565</b>		
<b>23.1. Гормоны: различные структуры для различных функций</b>	<b>566</b>		
Для обнаружения и очистки гормонов необходимы биологические исследования	567		
<b>Дополнение 23-1. Медицина.</b>			
<b>Как открывали гормоны.</b>			
<b>Тяжелый путь к чистому инсулину</b>	567		
Гормоны действуют через специфические клеточные рецепторы, обладающие высоким сродством	569		
Гормоны химически разнообразны	571		
Высвобождение гормонов регулируется нейрональными и гормональными сигналами иерархически	576		
«Восходящие» гормональные пути доставляют сигналы обратно в головной мозг и другие ткани	579		
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>580</b>		
<b>23.2. Тканеспецифичный метаболизм: разделение функций</b>	<b>581</b>		
Печень перерабатывает и распределяет питательные вещества	582		
Жировая ткань запасает и поставляет жирные кислоты	586		
Термогенная функция бурой и бежевой жировой ткани	587		
Мышцы используют АТФ для механической работы	589		
<b>Дополнение 23-2. Креатин и креатинкиназа: бесценная помощь в диагностике и развитии мускулатуры</b>	592		
Мозг использует энергию для передачи электрических импульсов	594		
Кровь переносит кислород, метаболиты и гормоны	595		
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>597</b>		
		<b>23.3. Гормональная регуляция энергетического метаболизма</b>	<b>598</b>
		Инсулин препятствует чрезмерному повышению уровня глюкозы в крови	598
		$\beta$ -Клетки поджелудочной железы секретируют инсулин в ответ на изменения уровня глюкозы в крови	598
		Глюкагон препятствует чрезмерному понижению уровня глюкозы в крови	602
		Во время голодания и при истощении метаболизм направлен на обеспечение энергией мозга	603
		Адреналин сигнализирует о предстоящей физической нагрузке	606
		Кортизол сигнализирует о стрессе, в том числе о низком уровне глюкозы	606
		Сахарный диабет развивается из-за нарушений синтеза инсулина или дефектов в передаче его гормонального сигнала	607
		<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>609</b>
		<b>23.4. Ожирение и регуляция массы тела</b>	<b>609</b>
		Жировая ткань выполняет важную эндокринную функцию	610
		Лептин стимулирует образование пептидных гормонов, снижающих аппетит	611
		Лептин включает сигнальный каскад, регулирующий экспрессию генов	612
		Лептиновая система могла возникнуть для регуляции реакции организма на голодание	613
		Инсулин тоже действует в аркуатном ядре, регулируя питание и запасание энергии	614
		Адипонектин увеличивает чувствительность к инсулину, действуя через AMPK	614
		AMPK координирует процессы катаболизма и анаболизма в ответ на метаболический стресс	615
		Метаболический путь с участием mTORC1 координирует рост клеток с запасами питательных веществ и энергии	617
		Экспрессия генов, играющих главную роль в поддержании массы тела, регулируется рационом питания	618
		Влияние грелина, PYY <sub>3-36</sub> и каннабиноидов на краткосрочное пищевое поведение	619

Симбиотические микроорганизмы кишечника влияют на энергетический метаболизм организма и образование жировой ткани	621	Помочь больным диабетом II типа могут диета, физическая нагрузка, лекарственная терапия и хирургическое вмешательство	625
<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>622</b>	<b>Краткое содержание раздела</b>	<b>627</b>
<b>23.5. Ожирение, метаболический синдром и диабет II типа</b>	<b>623</b>	Ключевые термины	628
При диабете II типа ткани теряют чувствительность к инсулину	623	Вопросы и задачи	628
		Анализ экспериментальных данных	631
		<b>Источники иллюстраций</b>	<b>633</b>

# ЧАСТЬ II

## Биоэнергетика и метаболизм

- 
- 13 Основы биоэнергетики. Типы химических реакций 11
  - 14 Гликолиз, глюконеогенез и пентозофосфатный путь 63
  - 15 Принципы регуляции метаболизма 121
  - 16 Цикл лимонной кислоты 179
  - 17 Катаболизм жирных кислот 219
  - 18 Окисление аминокислот и образование мочевины 255
  - 19 Окислительное фосфорилирование 299
  - 20 Фотосинтез и биосинтез углеводов у растений 363
  - 21 Биосинтез липидов 439
  - 22 Биосинтез аминокислот, нуклеотидов и связанных с их метаболизмом молекул 503
  - 23 Гормональная регуляция и интеграция метаболизма у млекопитающих 565

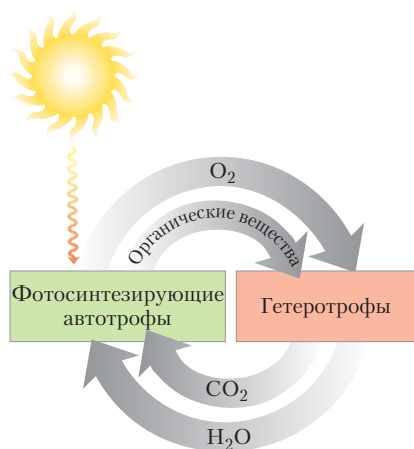
**М**етаболизм — это высококоординированная деятельность клетки, при которой происходит кооперативное взаимодействие многих мультиферментных систем (метаболические пути) для того, чтобы: 1) извлекать химическую энергию из окружающей среды (либо путем поглощения энергии солнечного света, либо при расщеплении богатых энергией питательных веществ); 2) превращать молекулы питательных веществ в собственные, характерные для клетки соединения, включая предшественники макромолекул; 3) из предшественников-мономеров проводить сборку макромолекул: белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов;

и 4) осуществлять синтез и разрушение биомолекул, необходимых клетке для выполнения ее функций: липидов мембран, внутриклеточных мессенджеров и пигментов.

Метаболизм включает сотни различных катализируемых ферментами реакций. В этой II части книги мы рассмотрим центральные метаболические пути, которые совсем не столь многочисленны и удивительно сходны у всех форм жизни. 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, зеленые

водоросли и сосудистые растения) в качестве единственного источника углерода могут использовать углекислый газ, из которого они строят все свои углеродсодержащие биомолекулы (см. рис. 1-6, т. 1). **Гетеротрофы** не могут усваивать углекислый газ атмосферы и должны получать углерод из окружающей среды в форме довольно 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 соединениях углерода и поэтому должны питаться веществами, синтезированными другими организмами.

Многие автотрофные организмы фотосинтезируют, используя в качестве источника энергии 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 генерируют кислород из воды. Гетеротрофы в качестве питательных веществ используют органические продукты, соз-



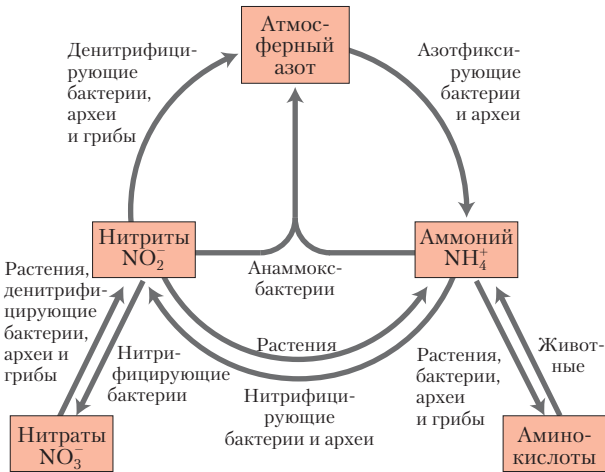
**Рис. 1.** Круговорот углекислого газа и кислорода между автотрофным (фотосинтезирующим) и гетеротрофным доменами биосферы. В этот круговорот вовлечены огромные массы веществ; биосферный оборот оценивается в  $\sim 4 \cdot 10^{11}$  т углерода в год.

данные автотрофами, и выделяют в атмосферу углекислый газ. В некоторых окислительных реакциях с образованием диоксида углерода участвует кислород, который в ходе этих реакций превращается в воду. Таким образом, между гетеротрофами и автотрофами 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. Бактерии и 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, в том числе обитающих в качестве симбионтов на корнях растений, — способны превращать атмосферный азот  $N_2$  в аммоний (этот процесс называется фиксацией азота). Далее нитрифицирующие бактерии окисляют аммоний до нитритов и нитратов. В природе есть бактерии, превращающие нитраты в свободный азот. Анаммокс-бактерии превращают аммоний и нитриты в молекулярный азот. Таким образом, кроме глобального круговорота углерода и кислорода, в биосфере происходит и круговорот азота, в котором участвует огромное количество этого элемента (**рис. 2**). Круговороты кислорода, углерода и азота, в которые в конечном счете вовлекаются все виды живых существ, зависят от естественного баланса между активностью продуцентов (автотрофов) и консументов (гетеротрофов) в биосфере.

Круговороты этих элементов приводятся в движение громадным потоком энергии, поступающей в биосферу извне, а затем преобразуемой 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 из-за выделения тепла в окружающую среду и увеличения энтропии системы. Таким образом,





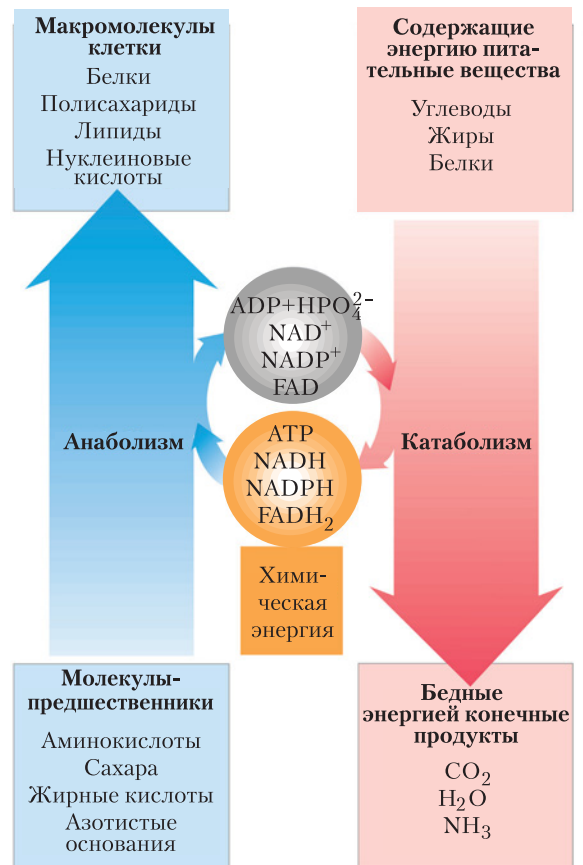
**Рис. 2. Круговорот азота в биосфере.** Газообразный азот N<sub>2</sub> составляет 80% земной атмосферы.

в биосфере происходит постоянный круговорот веществ, а энергия необратимо расходуется, потому что организмы не способны регенерировать энергию, которая рассеивается в виде тепла или увеличения энтропии. Круговороты углерода, кислорода и азота осуществляются непрерывно, а 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 либо 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 расщепления веществ, при которых органические молекулы

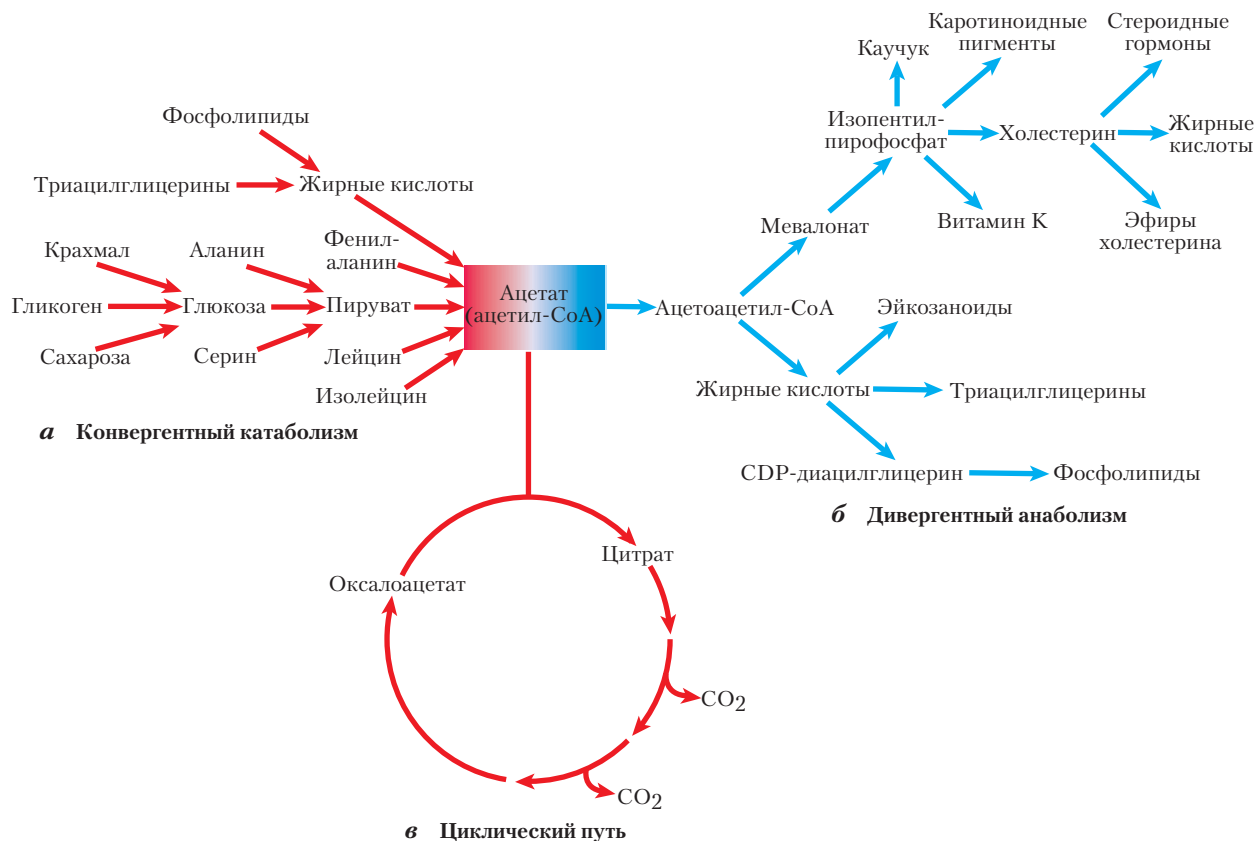
пищи (углеводы, жиры и белки) превращаются в низкомолекулярные и более простые конечные продукты (такие как молочная кислота, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>). Катаболизм сопровождается высвобождением энергии, которая запасается в форме АТФ и восстановленных переносчиков водорода (NADH, NADPH, FADH<sub>2</sub>). Остаток энергии рассеивается в виде тепла. **Анаболизм**, называемый также биосинтезом, включает процессы, при которых из небольших 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 гидролизе фосфорильной группы АТФ и окислении NADH, NADPH, FADH<sub>2</sub> (рис. 3).



**Рис. 3. Энергетическое сопряжение путей катаболизма и анаболизма.** Катаболические пути поставляют химическую энергию в форме АТФ, NADH, NADPH и FADH<sub>2</sub>. Эти переносчики энергии «работают» в анаболических путях, где происходят превращения низкомолекулярных веществ в макромолекулы.

Одни метаболические пути представлены в виде линейной цепочки 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. Как правило, катаболические пути *конвергентны*, а 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 следующих главах рассмотрены примеры различных метаболических путей.

У большинства клеток есть ферменты для проведения и реакций распада, и реакций синтеза важных групп биомолекул, например жирных кислот. Однако одновременное протекание синтеза и расщепления жирных кислот было бы бессмысленно, это предотвращается взаимной регуляцией анаболических и катаболических последовательностей реакций — когда одна реакционная цепочка активируется, другая подавляется. Такая регуляция не могла бы осуществляться, если бы анаболические и катаболические пути катализировались одним и тем же набором ферментов, действующих в одном направлении для анаболизма и в противоположном для катаболизма. Ингибирование фермента,



**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 вновь включается в цикл. Ацетил-СоА (ацетат) — ключевой промежуточный продукт метаболизма — возникает при распаде целого ряда богатых энергией молекул (а); он служит в качестве предшественника многих продуктов (б) и утилизируется в катаболическом пути — цикле лимонной кислоты (в).

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, на одной из стадий катаболический и анаболический пути катализируются разными ферментами и имеют собственные механизмы регуляции; эти ферменты и служат точками их независимой 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 кинетика метаболических путей контролируется концентрацией субстратов, 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; когда внутриклеточная концентрация субстрата меньше или близка  $K_M$  (как это обычно бывает), скорость реакции определяется концентрацией субстрата (см. рис. 6-11, т. 1). Другой способ внутриклеточно управлять скоростью метаболических процессов связан с аллостерической регуляцией (см. разд. 6.5, т. 1) 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 начнем с описания основных энергетических закономерностей метаболизма (гл. 13), затем обсудим главные пути катаболизма, по которым клетка получает энергию, окисляя разнообразные вещества (гл. 14–20). Подробно энергетические аспекты метаболизма рассмотрены в гл. 19 и 20. Они посвящены хемиосмотическому сопряжению — универсальному механизму, по которому трансмембранный электрохимический потенциал, возникающий либо в процессе окисления субстрата, либо в процессе поглощения солнечной энергии, позволяет осуществлять синтез АТФ.

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 рассмотрению промежуточного метаболизма. Изучая клеточный метаболизм, надо помнить, что многочисленные реакции, описанные в этой книге, действительно происходят и играют решающую роль в живых организмах. Всегда старайтесь увидеть общую картину и 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 по-

лучения энергии и веществ, необходимых для поддержания жизнеспособности клетки; как многоуровневые механизмы регуляции приводят в равновесие поглощение и выделение веществ и энергии, т. е. обеспечивают достижение стационарно-динамического состояния всего организма. Изучив метаболизм с таких позиций, вы испытаете захватывающее погружение в основы самой жизни, и полученные вами глубокие знания, безусловно, найдут множество применений в медицине, сельском хозяйстве и биотехнологиях.

# Основы биоэнергетики.

## Типы химических реакций

- 13.1. Биоэнергетика и термодинамика 12
- 13.2. Химические основы биохимических реакций 20
- 13.3. Перенос фосфорильных групп и АТФ 28
- 13.4. Окислительно-восстановительные реакции в биологических системах 42

**Ж**ивые 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 высокоупорядоченных макромолекул из простых молекул-предшественников. Они также превращают химическую энергию клеточного «топлива» в градиенты концентраций и разность электрических потенциалов, в движение и тепло. Некоторые организмы, такие как светляки 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 настоящими топливными котлами, которые сжигают и пожирают сами себя... Можно сказать, что эта аналогия между горением и дыханием не избежала внимания поэтов, правильное, философов древности. Этот огонь, украденный с небес, этот факел Прометея не только идея, рожденная в головах инженеров и поэтов, он верно описывает процессы, происходящие в природе, по крайней мере в организме животных, которые дышат.



Антуан Лавуазье, 1743–1794

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<sup>1</sup>.

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, получаемой 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 описанию 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.

### 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.

<sup>1</sup> Из мемуаров Армана Сегена и Антуана Лавуазье, датированных 1789 г.; цитировано по книге [Lavoisier A. *Oeuvres de Lavoisier*, Imprimerie Imperiale, Paris, 1862].

### 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 гласит, что все процессы во вселенной стремятся к увеличению беспорядка (дезорганизации): *в результате любых естественных процессов энтропия вселенной возрастает*.

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 опре-





деление 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 и 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 представляют собой открытые системы, они обмениваются и веществами, и энергией с окружающей средой. Живые системы никогда не приходят к равновесию с окружающей средой. Постоянные взаимодействия системы с окружающей средой объясняют, каким образом организмы могут поддерживать внутреннюю упорядоченность и при этом действовать в рамках второго закона термодинамики.

В гл. 1 (разд. 1.3, т. 1) мы дали определение трем количественным термодинамическим показателям, с помощью которых можно выразить энергетические изменения, происходящие в химической реакции. Вернемся к ним еще раз.

**Свободная энергия Гиббса  $G$**  — 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** реакциях 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

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 <sup>-1</sup>	
Постоянная Фарадея $F = 96\,480$ Дж/В · моль	
Газовая постоянная $R = 8,315$ Дж/моль · К = = 1,987 кал/моль · К	
Размерность $\Delta G$ и $\Delta H$ — Дж/моль (или кал/моль)	
Размерность $\Delta S$ — 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	

происходит выделение тепла, называется **экзотермической**. Если энтальпия образования  $H_{\text{обр}}$  продуктов реакции меньше, чем для веществ, вступающих в реакцию, то  $\Delta H < 0$ . 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  $\Delta G$  и  $\Delta H$  — Дж/моль (джоуль на моль) или кал/моль (калории на моль). Напомним, что 1 кал = 4,184 Дж. Единицы измерения энтропии  $S$  — Дж/моль · К (джоуль на моль и на кельвин) (табл. 13-1).

В условиях, характерных для биологических систем (постоянная температура и давление), изменения свободной энергии, энтальпии и энтропии связаны друг с другом количественно следующим уравнением:

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

где  $\Delta G$  — изменение свободной энергии системы в результате реакции;  $\Delta H$  — изменение энтальпии;  $T$  — температура (в кельвинах, К);  $\Delta S$  — 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 (см. доп. 1-3, т. 1, пример 2), более чем компенсируется возникающей при этом неупорядоченностью в окружающей среде. Короче 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). Теплота 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 позволяет предсказать направление и предел (установление равновесия) самопроизвольного протекания химических реакций при постоянных температуре и давлении; это та теоретически возможная полная энергия системы, которая может быть превращена в работу. 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 реакцию, и продуктов реакции) меняется до тех пор, пока не устанавливается равновесие. Достигнув равновесия, концентрации реагирующих веществ и продуктов реакции перестают изменяться, 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  $K_{eq}$  (разд. 1.3, т. 1). Запишем для обобщенной реакции



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

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

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  $\Delta G$ . При стандартных условиях, т. е. температуре  $T = 298 \text{ K} = 25^\circ \text{C}$ , исходных концентрациях всех компонентов реакции 1 моль/л (или М) или для газообразных веществ при парциальном давлении 101,3 кПа (килопаскаль) = 1 атм, сила, движущая систему к состоянию равновесия, определяется как изменение стандартной свободной энергии  $\Delta G^\circ$ . Стандартными условиями для реакций с участием ионов водорода принято считать  $[H^+] = 1 \text{ M}$ , или рН 0. Большинство биохимических реакций происходит в разбавленных буферных растворах при рН 7. При этом и рН, и концентрацию воды (для чистой воды  $[H_2O] = 55,5 \text{ M}$ ) можно считать постоянными.

**КЛЮЧЕВЫЕ ДОГОВОРЕННОСТИ.** Для удобства расчетов в качестве стандартного состояния (стандартных условий) биохимических си-

стем выбраны условия, отличные от тех, которые приняты в химии и физике. А именно в биохимии стандартному состоянию соответствуют  $[H^+] = 10^{-7}$  М (рН 7) и  $[H_2O] = 55,5$  М. Для реакций с участием ионов  $Mg^{2+}$  (включая большинство реакций с участием АТР) 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  $\Delta G^{\circ}$  (а не  $\Delta G'^{\circ}$ , 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 **изменениями стандартной свободной энергии и стандартными константами равновесия**.

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

Так же как  $K'_{eq}$  — это физическая константа, характеризующая реакцию, так и  $\Delta G'$  — константа. Как мы отмечали в гл. 6,  $K'_{eq}$  и  $\Delta G'^{\circ}$  связаны простым соотношением:

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

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

$K'_{eq}$	$\Delta G'^{\circ}$	
	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

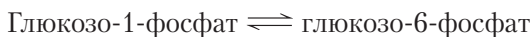
\* В СИ размерность энергии — джоуль (и килоджоуль); сокращенно Дж (и кДж). Однако биохимики чаще всего приводят  $\Delta G'^{\circ}$  в килокалория на моль (ккал/моль). 1 кДж = 4,184 ккал.

Полезно также определить изменение свободной энергии и другим способом.  $\Delta G'^{\circ}$  — это разность между свободной энергией продуктов реакции и свободной энергией исходных веществ. Когда  $\Delta G'^{\circ} < 0$ , свободная энергия образования  $G'_{обр}$  (продуктов реакции)  $< G'_{обр}$  (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  $G'_{обр}$  (продуктов реакции)  $> G'_{обр}$  (реагентов). При концентрациях исходных компонентов 1,0 М (стандартные условия) такая реакция идет в обратном направлении. В табл. 13-3 обобщены эти положения.

$K'_{eq}$	$\Delta G'^{\circ}$	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 сопровождается 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:

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

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

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 внутримолеку-

Тип реакции	$\Delta G'^{\circ}$	
	кДж/моль	ккал/моль
<b>Гидролиз</b>		
Кислотный гидролиз		
Уксусный ангидрид + H <sub>2</sub> O → 2 ацетата	-91,1	-21,8
АТФ + H <sub>2</sub> O → ADP + P <sub>i</sub>	-30,5	-7,3
АТФ + H <sub>2</sub> O → AMP + PP <sub>i</sub>	-45,6	-10,9
PP <sub>i</sub> + H <sub>2</sub> O → 2P <sub>i</sub>	-19,2	-4,6
UDP-глюкоза + H <sub>2</sub> O → UMP + глюкозо-1-фосфат	-43,0	-10,3
Гидролиз эфиров		
Этилацетат + H <sub>2</sub> O → этанол + ацетат	-19,6	-4,7
Глюкозо-6-фосфат + H <sub>2</sub> O → глюкоза + P <sub>i</sub>	-13,8	-3,3
Гидролиз амидов и пептидов		
Глутамин + H <sub>2</sub> O → глутамат + NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	-14,2	-3,4
Глицилглицин + H <sub>2</sub> O → 2 глицина	-9,2	-2,2
Гидролиз гликозидов		
Мальтоза + H <sub>2</sub> O → 2 глюкозы	-15,5	-3,7
Лактоза + H <sub>2</sub> O → глюкоза + галактоза	-15,9	-3,8
<b>Внутримолекулярные перегруппировки</b>		
Глюкозо-1-фосфат → глюкозо-6-фосфат	-7,3	-1,7
Фруктозо-6-фосфат → глюкозо-6-фосфат	-1,7	-0,4
<b>Отщепление воды</b>		
Малат → фумарат + H <sub>2</sub> O	3,1	0,8
<b>Окисление молекулярным кислородом</b>		
Глюкоза + 6O <sub>2</sub> → 6CO <sub>2</sub> + 6H <sub>2</sub> O	-2840	-686
Пальмитат + 23O <sub>2</sub> → 16CO <sub>2</sub> + 16H <sub>2</sub> O	-9770	-2338

лярные перегруппировки и элиминирование, сопровождается 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  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , 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 различать две разные величины: изменение свободной энергии  $\Delta G$  и изменение стандартной свободной энергии  $\Delta G^\circ$ . 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,  $\Delta G^\circ$  — характеристический параметр (константа) данной реакции. Однако в реальных условиях изменение свободной энергии  $\Delta G$  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  $\Delta G$  увеличивается, стремясь в пределе к нулю,  $\Delta G = 0$ . В момент установления равновесия  $\Delta G = 0$  — в данной реакции больше не может быть совершенно никакой работы.

Для любой реакции  $aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$   $\Delta G$  и  $\Delta G^\circ$  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 *истинное состояние* рассматриваемой 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**. Уравнение 13-4 можно представить как  $\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln Q$ . В качестве примера давайте предположим, что реакция  $A + B \rightleftharpoons C + D$  протекает при стандартных условиях: температуре (25 °С) и давлении (101,3 кПа), но 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  $\Delta G$  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  $\Delta G^\circ$  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  $\Delta G$ , а не с  $\Delta G^\circ$ . При  $\Delta G^\circ > 0$  реакция может идти в прямом направлении, если  $\Delta G$  *отрицательно*. Такое возможно, если в уравнении 13-4 произведение  $RT \ln([\text{продукты}]/[\text{реагенты}]) < 0$  и его абсолютное значение больше, чем  $\Delta G^\circ$ . Например, при немедленном удалении продуктов реакции соотношение  $[\text{продукты}]/[\text{реагенты}]$  значительно ниже 1, так что произведение  $RT \ln([\text{продукты}]/[\text{реагенты}])$  имеет большое отрицательное значение. Величины  $\Delta G^\circ$  и  $\Delta G$  выражают *максимальное* количество свободной энергии, которое *теоретически* может дать данная реакция. Такое



количество энергии может быть реализовано только при наличии идеального эффективного устройства для ее улавливания или использования. Поскольку такое устройство невозможно (некоторая часть энергии в любом процессе всегда теряется на энтропию), объем работы, выполняемой реакцией при постоянной температуре и постоянном давлении, всегда меньше теоретической величины.

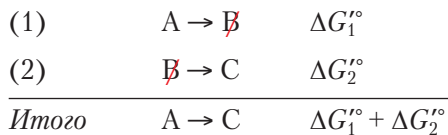
Другой важный момент заключается в том, что некоторые благоприятные в термодинамическом отношении реакции (а именно реакции, для которых  $\Delta G^\circ \ll 0$ ) происходят с недостаточно большой скоростью. Например, сгорание (реакция окисления) дров до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  термодинамически очень выгодно. Однако дрова хранятся годами (сами не воспламеняются), поскольку энергия активации (см. рис. 6-2 и 6-3, т. 1) реакции горения выше, чем энергия, доступная при комнатной температуре. Если предоставить необходимую энергию активации (например, от зажженной спички), начнется процесс горения, превращающий дерево в более стабильные продукты  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  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 концентраций исходных веществ и конечных продуктов реакции. *При ферментативном катализе не изменяется величина константы равновесия реакции*, но под действием

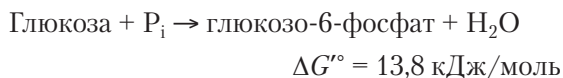
ферментов могут увеличиваться и действительно увеличиваются скорости прямой и обратной реакций и процесс идет в термодинамически разрешенном направлении (которое определено знаком изменения свободной энергии; см. разд. 6.2).

### 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  $\Delta G_1^\circ$  и  $\Delta G_2^\circ$ . 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  $\Delta G_{\text{сум}}^\circ$ . *В последовательных химических реакциях  $\Delta G^\circ$  складываются.* Для суммарной реакции  $A \rightleftharpoons C$  общее изменение стандартной свободной энергии  $\Delta G_{\text{сум}}^\circ$  равно сумме изменений стандартных свободных энергий  $\Delta G_1^\circ$  и  $\Delta G_2^\circ$  двух реакций:  $\Delta G_{\text{сум}}^\circ = \Delta G_1^\circ + \Delta G_2^\circ$



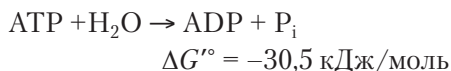
Этот принцип биоэнергетики объясняет, как реакция, не выгодная термодинамически (эндергоническая реакция), может быть проведена в прямом направлении при сопряжении с высокоэкзергонической реакцией через общий промежуточный продукт. Например, у многих организмов синтез глюкозо-6-фосфата происходит на первой стадии усвоения глюкозы. В принципе синтез можно представить уравнением



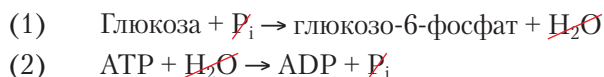
Но для этой реакции  $\Delta G^\circ > 0$ , и при стандартных условиях реакция самопроизвольно не идет в указанном направлении. Другой процесс



в клетке — гидролиз АТР до АДФ и  $P_i$ , наоборот, высокоэкзергонический:



Эти две реакции связаны общими промежуточными продуктами  $P_i$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , и их можно представить как последовательные реакции:



*Итого*



Общее изменение стандартной свободной энергии можно получить как сумму  $\Delta G^\circ$  отдельных реакций:

$$\Delta G_{\text{сум}}^\circ = 13,8 \text{ кДж/моль} + (-30,5 \text{ кДж/моль}) = -16,7 \text{ кДж/моль}$$

Суммарная реакция экзергоническая, и энергия, запасенная в АТР, 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 АТР 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 имеют значение только состояния системы в начале и в конце процесса, а путь между начальным и конечным состояниями неважен.

Мы уже говорили о том, что  $\Delta G^\circ$  — 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  $\text{H}_2\text{O}$  не входит в это выражение, поскольку концентрация воды (55,5 М) не изменяется в ходе реакции. Константа равновесия реакции гидролиза АТР:

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

а константа равновесия двух сопряженных реакций:

$$K'_{\text{eq}_3} = \frac{[\text{глюкозо-6-фосфат}][\text{АДФ}][P_i]}{[\text{глюкоза}][P_i][\text{АТР}]} =$$

$$= (K'_{\text{eq}_1})(K'_{\text{eq}_2}) = (3,9 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1})(2,0 \cdot 10^5 \text{ M}) =$$

$$= 7,8 \cdot 10^2$$

Здесь следует обратить внимание на важный момент, касающийся константы равновесия. Хотя  $\Delta G^\circ$  двух реакций, из которых складывается третья, *аддитивны*,  $K'_{\text{eq}}$  суммарной реакции равна *произведению*  $K'_{\text{eq}}$  этих отдельных реакций. Говорят, что константы равновесия реакций *мультипликативны*. Благодаря сопряжению гидролиза АТР с синтезом глюкозо-6-фосфата  $K'_{\text{eq}}$  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 АТР. В следующих главах мы обсудим некоторые из наиболее важных путей синтеза АТР. Чтобы попрактиковаться в использовании параметра изменения свободной энергии и констант равновесия в сопряженных реакциях, обратитесь к примерам из гл. 1 (т. 1, разд. 13.4).

### Краткое содержание раздела 13.1 БИОЭНЕРГЕТИКА И ТЕРМОДИНАМИКА

- Живые клетки постоянно выполняют работу, поэтому для поддержания своих высокоорганизованных структур, синтеза клеточных компонентов, транспорта небольших молекул и ионов через мембрану и создания электрического потенциала 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  $\Delta G$ ; этот термодинамический параметр учитывает общий эффект 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  $\Delta G$  не константа, а зависит от  $\Delta G^{\circ}$  и от концентраций исходных веществ (реагентов) и продуктов реакции:

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

- 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  $\Delta G$  отдельных реакций.

## 13.2. Химические основы биохимических реакций

В 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 курсе общей 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, превращающийся 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 «инструментов», 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, протекающие 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, выделяя 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 эти типы реакций на конкретных примерах биохимических превращений. Заметьте, что реакции разного типа не исключают друг друга: например, реакция изомеризации может идти по свободнорадикальному механизму.