

# Биохимия

## Регуляция метаболизма

# Основные определения

Живая клетка - открытая система, постоянно обменивающаяся с внешней средой веществами и энергией.

В многоклеточном организме клетка реагирует не только на изменение окружающей среды, но и на функциональную активность соседних клеток. *При этом она стремится сохранить неизменным свой внутренний состав. Это состояние называют стационарным или клеточным гомеостазом.*

В клетке постоянно происходит большое количество разнообразных химических реакций, которые формируют метаболические пути - последовательное превращение одних соединений в другие.

*Метаболизм - совокупность всех метаболических путей, протекающих в клетках организма.*

# Основные определения

Среди всех метаболических путей, протекающих в организме, выделяют противоположно направленные процессы: *катаболизм* и *анаболизм*.

- *Катаболизм* - распад сложных веществ до простых с высвобождением энергии.
- *Анаболизм* - синтез из простых более сложных веществ.

Метаболические пути согласованы между собой по месту, времени и интенсивности протекания. Эта согласованность протекания всех процессов обеспечивается сложными и многообразными механизмами регуляции.

# Организация метаболических путей в клетке

Большинство ферментов имеет внутриклеточную локализацию и распределены в организме неравномерно.

**Все ферменты одного метаболического пути, как правило, находятся в одном отделе клетки.**

Так, в ядре находятся ферменты, связанные с синтезом молекул ДНК и РНК, в цитоплазме - ферменты гликолиза, в лизосомах - гидролитические ферменты, т.д. Такая субклеточная локализация ферментов способствует упорядоченности биохимических процессов и увеличивает скорость обмена веществ.

Особенно разделение метаболических путей важно для противоположно направленных катаболических и анаболических процессов. Если бы такого разделения не существовало, образовывались бы бесполезные с функциональной и энергетической точки зрения пути.

# Организация метаболических путей в клетке

В метаболических путях продукт первой ферментативной реакции служит субстратом второй и так далее до формирования конечного продукта. Промежуточные продукты метаболического пути могут высвобождаться из последовательности реакций и использоваться в других метаболических путях, т.е. **метаболические пути связаны между собой промежуточными продуктами.**

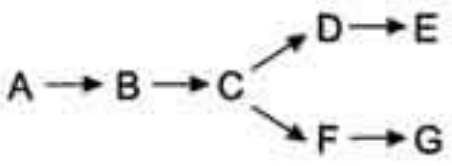
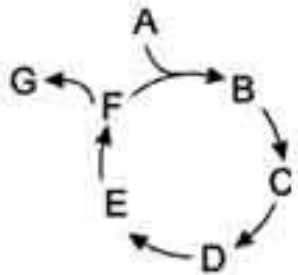
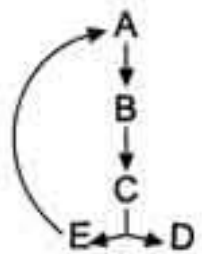
В ряде случаев *пространственная организация ферментов настолько сильно выражена, что продукт реакции ни при каких условиях не может быть вычленен из метаболического пути и обязательно служит субстратом следующей реакции.* Такая организация метаболического пути носит название **мультиферментного комплекса** и возникает в результате структурно-функциональной организации ферментов.

# Виды метаболических путей

Структура метаболических путей в клетке крайне разнообразна:

- *В случае, когда субстрат в результате ряда ферментативных процессов превращается в один продукт, такой путь носит название линейного метаболического пути.*
- *Часто встречаются разветвлённые метаболические пути, приводящие к синтезу различных конечных продуктов в зависимости от потребности клетки.*

# Виды метаболических путей

Схема	Название	Пример
$A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$	Линейный	Гликолиз
	Разветвлённый	Синтез нуклеотидов
	Циклический	Цикл трикарбоновых кислот
	Спиральный	$\beta$ -окисление жирных кислот

# Организация метаболических путей в организме

Ферментный состав различных клеток неодинаков. Ферменты, выполняющие функцию жизнеобеспечения клетки, находятся во всех клетках организма. Но в процессе дифференцировки клеток происходит изменение ферментного состава клеток. Так, фермент аргиназа, участвующий в синтезе мочевины, находится только в клетках печени, а кислая фосфатаза, участвующая в гидролизе моноэфиров ортофосфорной кислоты, - в клетках простаты. Это так называемые *органоспецифичные ферменты*.

Органоспецифичных ферментов, выполняющих соответствующие функции в этих клетках, находится больше, чем в других клетках.



# Регуляция метаболических путей

Все химические реакции в клетке протекают при участии ферментов. Поэтому, чтобы воздействовать на скорость протекания метаболического пути, достаточно регулировать количество или активность ферментов. Обычно в метаболических путях есть ключевые ферменты, благодаря которым происходит регуляция скорости всего пути - регуляторные ферменты; они катализируют, как правило, начальные реакции метаболического пути, необратимые реакции, лимитирующие реакции или реакции в месте переключения метаболического пути (точки ветвления).

Регуляция скорости ферментативных реакций осуществляется на 3 независимых уровнях:

- изменением количества молекул фермента;
- доступностью молекул субстрата и кофермента;
- изменением каталитической активности молекулы фермента.

# Регуляция количества молекул фермента в клетке

Известно, что белки в клетке постоянно обновляются. Количество молекул фермента в клетке определяется соотношением 2 процессов - синтеза и распада белковой молекулы фермента



- Синтез белка - многостадийный процесс. Регуляция синтеза белка может происходить на любой стадии формирования белковой молекулы.
- Что касается распада ферментов, то регуляция этого процесса менее изучена. Можно только предполагать, что это сложный механизм, возможно, определяемый на генетическом уровне.

# Регуляция доступностью молекул субстрата и коферментов

Важный параметр, контролирующий протекание метаболического пути, - наличие субстратов, и главным образом - наличие первого субстрата. *Чем больше концентрация исходного субстрата, тем выше скорость метаболического пути.*

Другой параметр, лимитирующий протекание метаболического пути, - *наличие регенерированных коферментов.* Например, в реакциях дегидрирования коферментом дегидрогеназ служат окисленные формы которые восстанавливаются в ходе реакции. Чтобы коферменты вновь участвовали в реакции, необходима их регенерация, т.е. превращение в окисленную форму.

# Регуляция активности фермента

Важнейшее значение в изменении скорости метаболических путей играет регуляция каталитической активности одного или нескольких ключевых ферментов данного метаболического пути. Это высокоэффективный и быстрый способ регуляции метаболизма.

Основные способы регуляции активности ферментов:

- аллостерическая регуляция;
- регуляция с помощью белок-белковых взаимодействий;
- регуляция путём фосфорилирования/дефосфорилирования молекулы фермента;
- регуляция частичным (ограниченным) протеолизом.

# Аллостерическая регуляция

*Аллостерическими ферментами называют ферменты, активность которых регулируется не только количеством молекул субстрата, но и другими веществами, называемыми эффекторами.*

Участвующие в аллостерической регуляции эффекторы - клеточные метаболиты часто именно того пути, регуляцию которого они осуществляют.

Аллостерические ферменты играют важную роль в метаболизме, так как они чрезвычайно быстро реагируют на малейшие изменения внутреннего состояния клетки.

# Аллостерическая регуляция

Аллостерическая регуляция имеет большое значение в следующих ситуациях:

- при анаболических процессах. Ингибирование конечным продуктом метаболического пути и активация начальными метаболитами позволяют осуществлять регуляцию синтеза этих соединений;
- при катаболических процессах. В случае накопления АТФ в клетке происходит ингибирование метаболических путей, обеспечивающих синтез энергии;
- для координации анаболических и катаболических путей;
- для координации параллельно протекающих и взаимосвязанных метаболических путей. Конечные продукты одного метаболического пути могут быть аллостерическими эффекторами другого метаболического пути.

# Регуляция с помощью белок-белковых взаимодействий

Некоторые ферменты изменяют свою каталитическую активность в результате белок-белковых взаимодействий. Существует 2 механизма активации ферментов с помощью белок-белковых взаимодействий:

- активация ферментов в результате присоединения регуляторных белков;
- изменение каталитической активности ферментов вследствие ассоциации или диссоциации протомеров фермента.

# Изменение активности фермента его диссоциацией

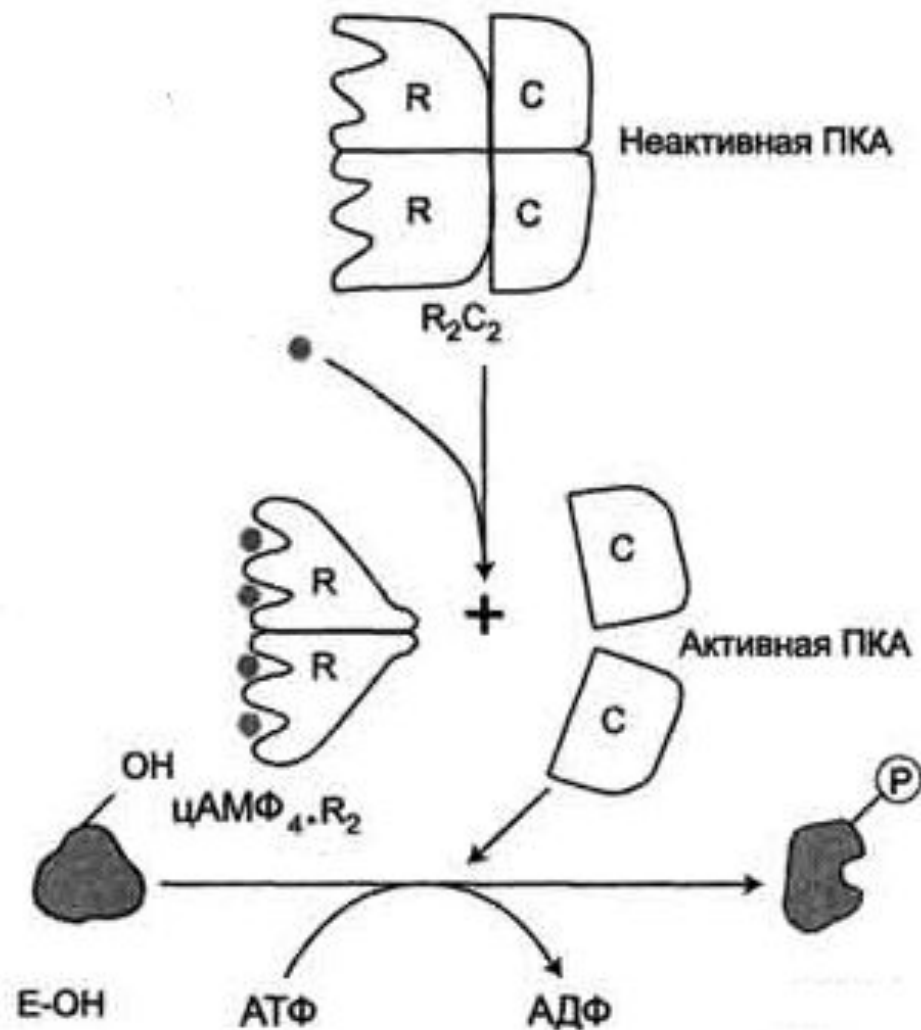
Протеинкиназа А (цАМФ-зависимая, цАМФ – циклический АденозинМоноФосфат) состоит из 4 субъединиц 2 типов: 2 регуляторных (R) и 2 каталитических (C). Такой тетрамер не обладает каталитической активностью.

Регуляторные субъединицы имеют участки связывания для циклического 3',5'-АМФ (цАМФ), по 2 на каждую субъединицу. Присоединение 4 молекул цАМФ к 2 регуляторным субъединицам приводит к изменению конформации регуляторных протомеров и к диссоциации тетрамерного комплекса, при этом высвобождаются 2 активные каталитические субъединицы.

Такой механизм регуляции обратим. Отщепление молекул цАМФ от регуляторных субъединиц приведёт к ассоциации регуляторных и каталитических субъединиц Протеинкиназы А с образованием неактивного комплекса.



# Диссоциация протомеров протеинкиназы



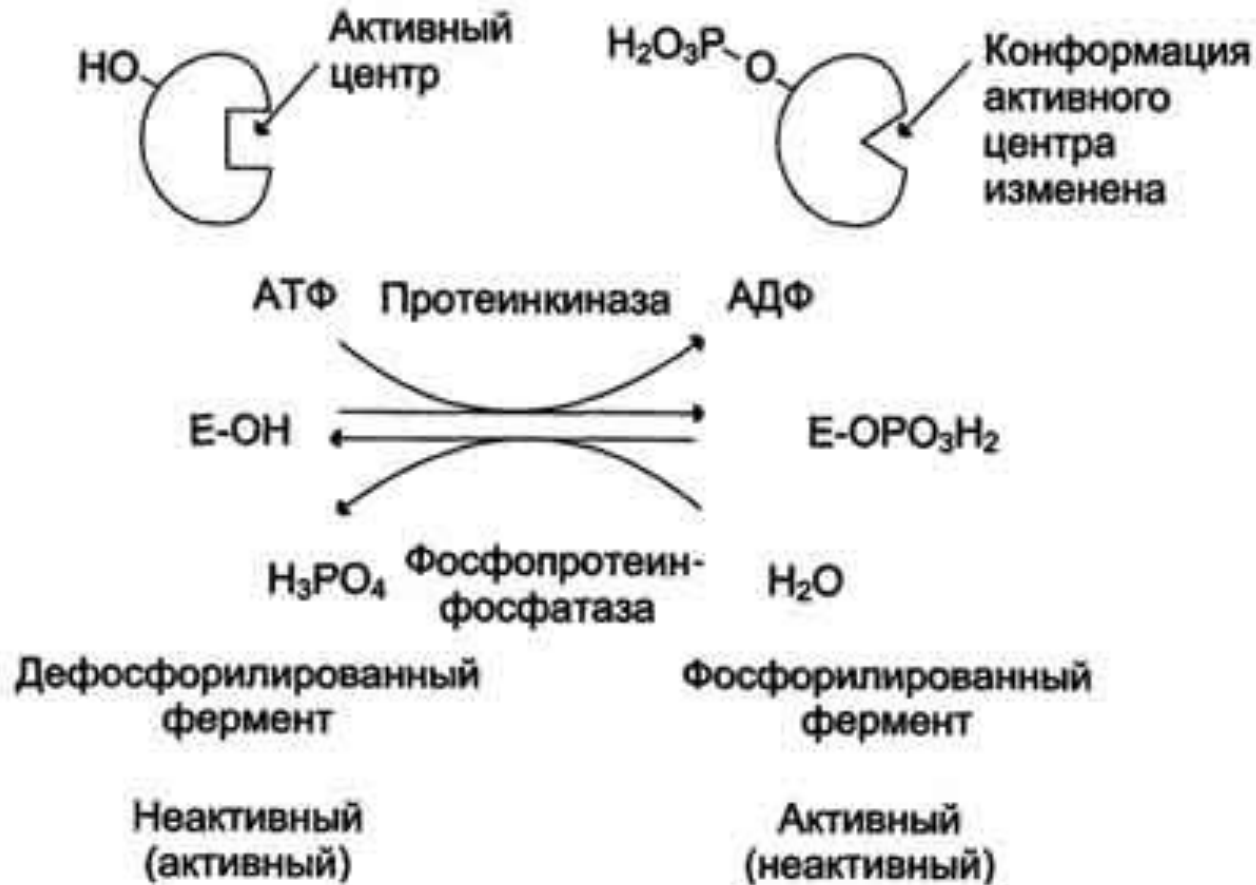
# Фосфорилирования и дефосфорилирование

Быстрый и широко распространённый способ химической модификации ферментов - фосфорилирование/дефосфорилирование. Модификации подвергаются ОН-группы фермента. Фосфорилирование осуществляется ферментами протеинкиназами, а дефосфорилирование - фосфопротеинфосфатазами.

Присоединение остатка фосфорной кислоты приводит к изменению его каталитической активности. При этом результат может быть двояким: одни ферменты при фосфорилировании активируются, другие, напротив, становятся менее активными.

Изменение активности фермента, вызванное фосфорилированием, обратимо. Активность протеинкиназ и фосфопротеинфосфатаз регулируется гормонами, что позволяет быстро изменять активность ключевых ферментов метаболических путей в зависимости от условий внешней среды.

# Фосфорилирования и дефосфорилирование



# Частичный протеолиз

Некоторые ферменты, функционирующие вне клеток (в ЖКТ или в плазме крови), *синтезируются в виде неактивных предшественников и активируются только в результате гидролиза одной или нескольких определённых пептидных связей*, что приводит к отщеплению части белковой молекулы предшественника. В результате в оставшейся части белковой молекулы происходит конформационная перестройка и формируется активный центр фермента.

Частичный протеолиз - пример регуляции, когда активность фермента изменяется необратимо. Такие ферменты функционируют, как правило, в течение короткого времени, определяемого временем жизни белковой молекулы.