

## 5. КАТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ

Метаболизм представляет собой совокупность процессов, в которой реакции, потребляющие энергию из внешней среды (эндэргонические), сопрягаются с энергодающими (экзэргоническими) реакциями, что позволяет живым существам оказывать постоянное сопротивление нарастанию энтропии. Источником энергии служат реакции, в ходе которых соединения, содержащие атомы углерода в высоко восстановленном состоянии, подвергаются окислению, а специальные дыхательные переносчики присоединяют протоны и электроны (восстанавливаются) и в таком виде транспортируют атомы водорода к дыхательной цепи.

Энергетические превращения в живой клетке подразделяют на две группы: локализованные в мембранах и протекающие в цитоплазме. В каждом случае для «оплаты» энергетических затрат используется своя «валюта»: в мембране это градиент концентрации ( $\Delta\mu\text{H}^+$  или  $\Delta\mu\text{Na}^+$ ), а в цитоплазме – АТФ, креатинфосфат и другие макроэргические соединения. Непосредственным источником АТФ являются процессы субстратного и окислительного фосфорилирования. Процессы субстратного фосфорилирования наблюдаются при гликолизе и на одной из стадий цикла трикарбоновых кислот (реакция сукцинил-КоА  $\rightarrow$  сукцинат). Генерация  $\Delta\mu\text{H}^+$  и  $\Delta\mu\text{Na}^+$ , используемых для окислительного фосфорилирования, осуществляется в процессе транспорта электронов в дыхательной цепи энергосопрягающих мембран.

Энергия разности потенциалов на сопрягающих мембранах может обратимо превращаться в энергию АТФ. Эти процессы катализируются  $\text{H}^+$ -АТФ-синтазой в мембранах, генерирующих протонный потенциал, или  $\text{Na}^+$ -АТФ-синтазой ( $\text{Na}^+$ -АТФазой) в «натриевых мембранах» алкалофильных бактерий, поддерживающих  $\Delta\mu\text{Na}^+$ . Будучи макроэргическим соединением, АТФ выполняет функцию аккумуляции биологической энергии и ее последующего использования для выполнения клеточных функций. «Макроэргичность» АТФ объясняется рядом особенностей его молекулы. Это в первую очередь высокая плотность зарядов, сконцентрированная в «хвосте» молекулы, обеспечивающая легкость диссоциации терминального фосфата при водном гидролизе. Продукты этого гидролиза представляют собой АДФ и неорганический фосфат и далее – АМФ и неорганический фосфат. Это обеспечивает высокую величину свободной энергии гидролиза терминального фосфата АТФ в водной среде.

### 5.1. Тканевое дыхание и биологическое окисление

Распад органических соединений в живых тканях, сопровождающийся потреблением молекулярного кислорода и приводящий к выделению углекислого газа и воды и образованию биологических видов энергии, называется тканевым дыханием. Его представляют как конечный этап пути превращений моносахаров (в основном глюкозы) до указанных конечных продуктов, в который на разных стадиях включаются другие сахара и их производные, а также промежуточные продукты распада липидов (жирные кислоты), белков (аминокислоты) и нуклеиновых оснований.

Впервые сущность дыхания объяснил А.Л. Лавуазье (1743–1794), обративший внимание на сходство между горением органических веществ вне организма и дыханием животных. Постепенно становились ясными принципиальные различия между этими двумя процессами: в организме окисление протекает при относительно низкой температуре в присутствии воды, а его скорость регулируется обменом веществ. В настоящее время биологическое окисление определяется как совокупность реакций окисления субстратов в живых клетках, основная функция которых – энергетическое обеспечение метаболизма.

Потребление кислорода тканями зависит от интенсивности реакций тканевого дыхания. Наибольшей скоростью тканевого дыхания характеризуются почки, мозг, печень, наименьшей – кожа, мышечная ткань (в покое). Нижеследующее уравнение описывает суммарный результат многоступенчатого процесса, приводящего к образованию молочной кислоты и протекающего без участия кислорода:



Использование кислорода клетками открывает возможности для более полного окисления субстратов. В аэробных условиях продукты бескислородного окисления становятся субстратами цикла трикарбоновых кислот, в ходе которого образуются восстановленные дыхательные переносчики никотинамид динуклеотид фосфат (НАДФН), никотинамид динуклеотид (НАДН) и флавиновые коферменты – флавинаденин динуклеотид (ФАД) и флавинмонопнуклеотид (ФМН) (рис. 22). Способность НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup> играть роль промежуточного переносчика водорода связана с наличием в их структуре амида никотиновой кислоты. При взаимодействии этих кофакторов с атомами водорода имеет место обратимое гидрирование (рис. 23).

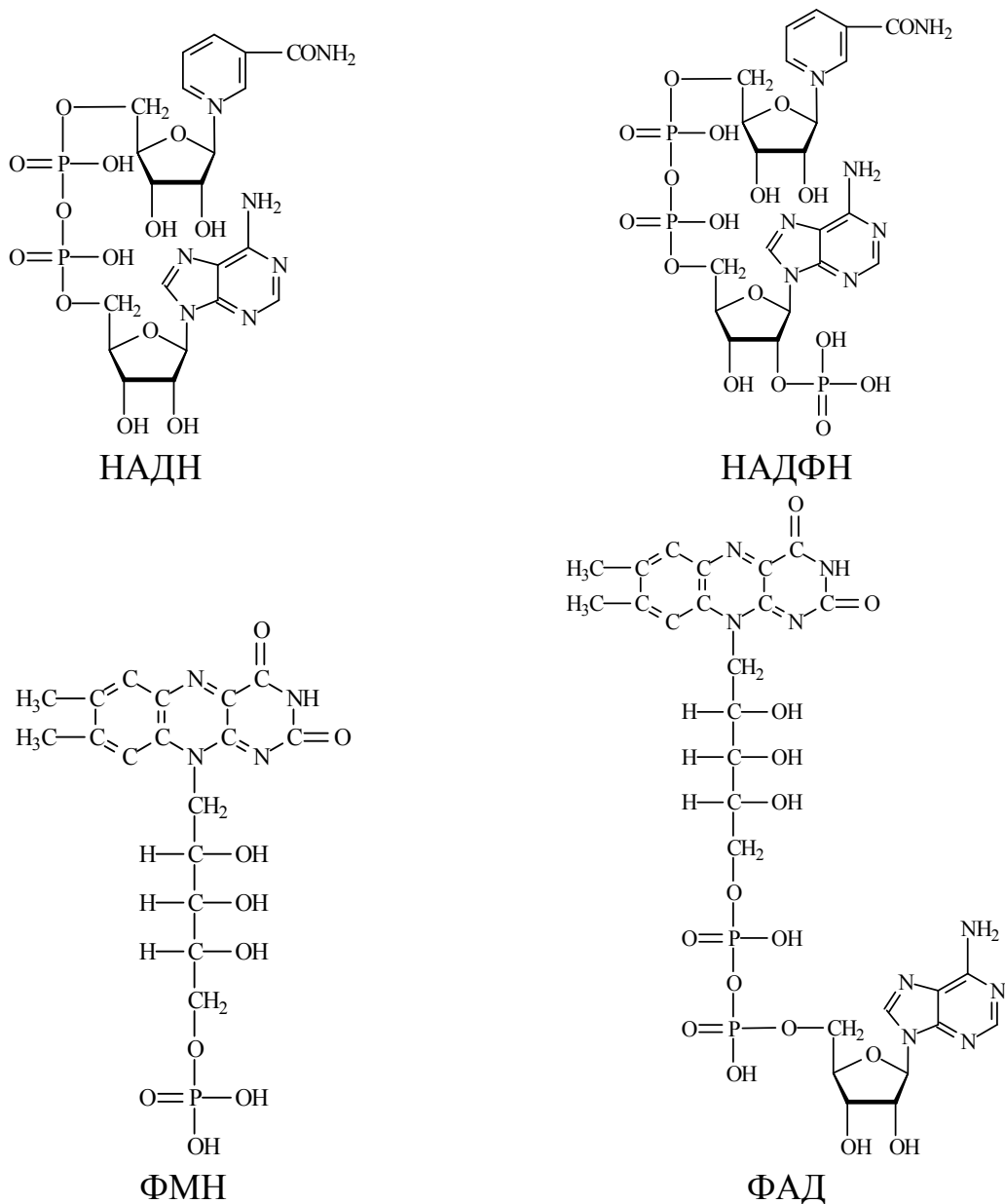


Рис. 22. Основные дыхательные субстраты

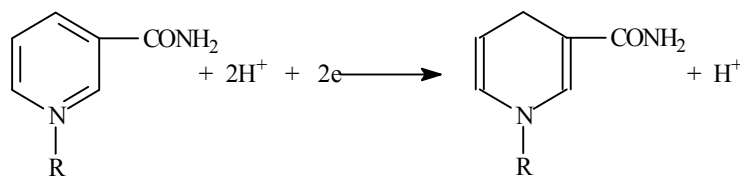


Рис. 23. Восстановление дыхательных субстратов

При этом в молекулу НАД<sup>+</sup> (НАДФ<sup>+</sup>) включаются 2 электрона и 1 протон, а 2-й протон остается в среде. Во флавиновых коферментах (ФАД или ФМН), активной частью молекул которых является изоаллоксазиновое кольцо, в результате восстановления чаще всего

наблюдается присоединение 2 протонов и 2 электронов одновременно (рис. 24).

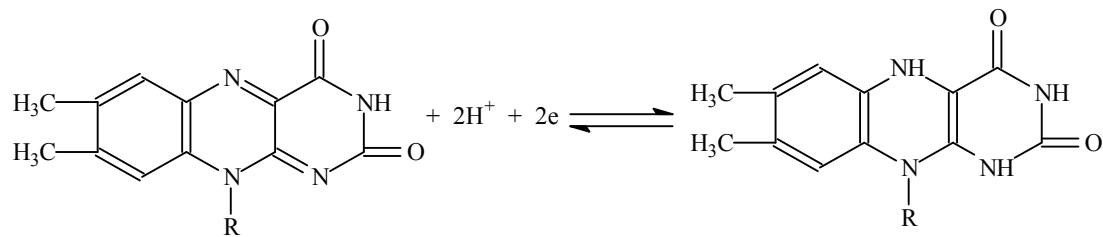


Рис. 24. Восстановление флавиновых коферментов

Восстановленные формы этих кофакторов способны транспортировать водород и электроны к дыхательной цепи митохондрий или иных энергосопрягающих мембран.

В клетках эукариот дыхательная цепь расположена во внутренней мембране митохондрий, у дышащих бактерий – в цитоплазматической мембране и специализированных структурах – мезосомах, или тилакоидах. Молярные соотношения компонентов дыхательной цепи являются постоянными, ее компоненты встроены в митохондриальную мембрану в виде 4 белково-липидных комплексов: НАДН-КоQН<sub>2</sub>-редуктаза (комплекс I), сукцинат-КоQ-редуктаза (комплекс II), КоQН<sub>2</sub>-цитохром с-редуктаза (комплекс III) и цитохром а-цитохромоксидаза (комплекс IV) (рис. 25).

Если субстратом окисления служат α-кетокислоты, в переносе электронов на НАД<sup>+</sup> участвуют липоатсодержащие дегидрогеназы. В случае окисления пролина, глутамата, изоцитрата и других субстратов перенос электронов происходит непосредственно на НАД<sup>+</sup>. Восстановленный НАД в дыхательной цепи окисляется НАДН-дегидрогеназой, содержащей железосерный белок (FeS) и ФМН и прочно связанной с дыхательной цепью.

КоQ (убихинон), необходимый компонент дыхательной цепи, является производным бензохинона с боковой цепью, которая у млекопитающих чаще всего представлена 10 изопреноидными единицами. Как любой хинон, КоQ способен находиться и в восстановленном, и в окисленном состоянии. Это свойство определяет его роль в дыхательной цепи – служить коллектором восстановительных эквивалентов, поставляемых в дыхательную цепь через флавиновые дегидрогеназы. Содержание его значительно превосходит содержание других компонентов дыхательной цепи.

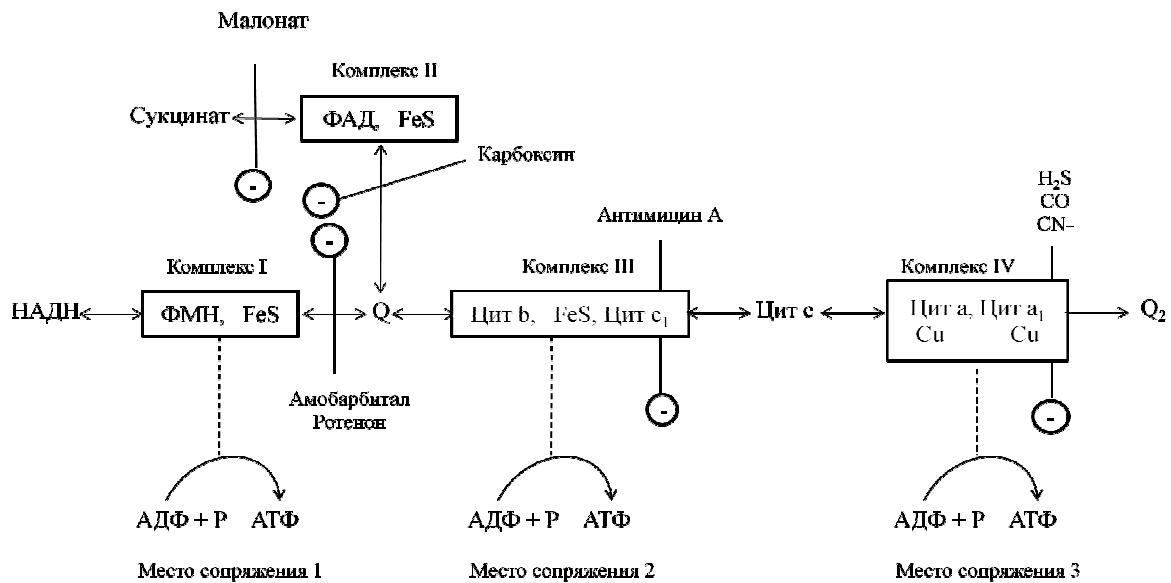


Рис. 25. Расположение компонентов дыхательной цепи

Дополнительным участником дыхательной цепи является железосерный белок FeS (негемовое железо). Он участвует в окислительно-восстановительном процессе, протекающем по одноэлектронному типу. Первый участок локализации FeS находится между ФМН и КоQ, второй – между цитохромами b и c<sub>1</sub>. Это соответствует тому факту, что со стадии ФМН путь протонов и электронов разделяется: первые накапливаются в митохондриальном матриксе, а вторые идут на гидрофобные переносчики – КоQ и цитохромы.

Цитохромы в дыхательной цепи выстроены в порядке возрастания окислительно-восстановительного потенциала. Они представляют собой гемопротейны, в которых простетическая геминная группа близка к гему гемоглобина (у цитохрома b идентична). Ионы железа в составе гема при получении и отдаче электронов обратимо изменяют свою валентность.

## 5.2. Окислительное фосфорилирование и дыхательный контроль

Функция дыхательной цепи – утилизация восстановленных дыхательных переносчиков, образующихся в реакциях метаболического окисления субстратов (главным образом в цикле трикарбоновых кислот). Каждая окислительная реакция в соответствии с величиной высвобождаемой энергии «обслуживается» дыхательным переносчиком: НАДФ, НАД или ФАД. Соответственно своим окислительно-восстановительным потенциалам эти соединения в восстановленной форме подключаются к дыхательной цепи (см. рис. 25). В ней происходит дискриминация протонов и электронов: в то время как протоны

переносятся через мембрану, создавая  $\Delta pH$ , электроны движутся по цепи переносчиков от убихинола к цитохромоксидазе, генерируя разность электрических потенциалов, необходимую для образования АТФ протонной АТФ-синтазой. Таким образом, тканевое дыхание «заряжает» митохондриальную мембрану, а окислительное фосфорилирование «разряжает» ее.

Согласно хемиосмотической концепции, движение электронов по дыхательной цепи является источником энергии для транслокации протонов через митохондриальную мембрану. Возникающая при этом разность электрохимических потенциалов ( $\Delta\mu H^+$ ) приводит в действие АТФ-синтазу, катализирующую реакцию фосфорилирования АДФ. В дыхательной цепи есть только 3 участка, где перенос электронов сопряжен с накоплением энергии, достаточным для образования АТФ. На других этапах возникающая разность потенциалов для этого процесса недостаточна. Максимальная величина коэффициента фосфорилирования, таким образом, составляет 3, если реакция окисления идет с участием НАД, и 2, если окисление субстрата протекает через флавиновые дегидрогеназы.

Одна из задач свободного (несопряженного) окисления – превращение природных или неприродных субстратов, называемых в этом случае ксенобиотиками (ксено – несовместимый, биос – жизнь). Оно осуществляется ферментами диоксигеназами и монооксигеназами. Окисление протекает при участии специализированных цитохромов, локализованных чаще всего в ЭПР, поэтому иногда этот процесс называют микросомальным окислением. В реакциях свободного окисления участвуют также кислород и восстановленные дыхательные переносчики (чаще всего НАДФН). Акцептором электронов является цитохром  $P_{450}$  (иногда цитохром  $b_5$ ). В процессе свободного окисления вследствие особенностей используемых цепей передачи электронов не происходит образования АТФ; биологическая роль этих процессов заключается в метаболизме ряда природных и ксенобиотических субстратов.

### 5.3. Катаболизм углеводов

Метаболизм (обмен) углеводов в организме человека состоит в основном из следующих процессов:

1. Расщепление в пищеварительном тракте поступающих с пищей полисахаридов и дисахаридов до моносахаридов. Всасывание моносахаридов из кишечника в кровь.

Расщепление крахмала (и гликогена) начинается в полости рта под действием амилазы слюны. Известны три вида амилаз, которые различаются главным образом по конечным продуктам их ферментативного действия:  $\alpha$ -амилаза,  $\beta$ -амилаза и  $\gamma$ -амилаза. Первая расщепляет

в полисахаридах внутренние  $\alpha$ -1,4-связи, поэтому ее иногда называют эндоамилазой. Молекула  $\alpha$ -амилазы содержит в своих активных центрах ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , необходимые для ферментативной активности. Под действием  $\beta$ -амилазы от крахмала отщепляется дисахарид мальтоза, т.е.  $\beta$ -амилаза является экзоамилазой. Третья амилаза, т.е.  $\gamma$ -амилаза, отщепляет один за другим глюкозные остатки от конца полигликозидной цепочки. Различают кислые и нейтральные  $\gamma$ -амилазы в зависимости от того, в какой области рН они проявляют максимальную активность.

Наиболее важная фаза распада крахмала (и гликогена) протекает в двенадцатиперстной кишке под действием  $\alpha$ -амилазы поджелудочного сока. Здесь рН возрастает приблизительно до нейтральных значений, при этих условиях  $\alpha$ -амилаза панкреатического сока обладает почти максимальной активностью. Этот фермент завершает превращение крахмала и гликогена в мальтозу, начатое амилазой слюны. Напомним, что в молекулах амилопектина и гликогена в точках ветвления существуют также  $\alpha(1\rightarrow6)$ -гликозидные связи. Эти связи в кишечнике гидролизуются особыми ферментами: амило-1,6-глюкозидазой и олиго-1,6-глюкозидазой (терминальной декстриназой). Таким образом, расщепление крахмала и гликогена до мальтозы происходит в кишечнике под действием трех ферментов: панкреатической  $\alpha$ -амилазы, амило-1,6-глюкозидазы и олиго-1,6-глюкозидазы. Образующаяся мальтоза оказывается только временным продуктом, так как она быстро гидролизуеться под влиянием фермента мальтазы ( $\alpha$ -глюкозидазы) на 2 молекулы глюкозы. Лактоза, которая содержится только в молоке, под действием лактазы кишечного сока расщепляется на глюкозу и галактозу.

В результате углеводы пищи распадаются на составляющие их моносахариды (преимущественно глюкозу, фруктозу и галактозу), которые всасываются кишечной стенкой и затем попадают в кровь. Более 90 % всосавшихся моносахаридов (главным образом глюкоза) через капилляры кишечных ворсинок попадает в кровеносную систему и с током крови через воротную вену доставляется в печень. Остальное количество моносахаридов поступает по лимфатическим путям в венозную систему. В печени значительная часть всосавшейся глюкозы превращается в гликоген.

## 2. Синтез и распад гликогена в тканях, прежде всего в печени.

Образовавшаяся на первой стадии глюкоза подвергается фосфорилированию при участии фермента гексокиназы, а в печени – и глюкокиназы. Далее глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента фосфоглюкомутазы переходит в глюкозо-1-фосфат (рис. 26).

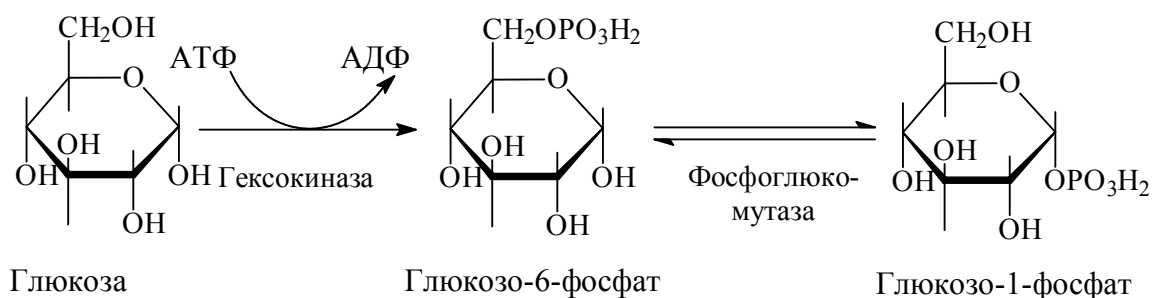


Рис. 26. Процессы превращения глюкозы в глюкозофосфат

Образовавшийся глюкозо-1-фосфат непосредственно вовлекается в синтез гликогена (гликогенез). На первой стадии синтеза глюкозо-1-фосфат вступает во взаимодействие с уридинтрифосфатом (УТФ), образуя уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкоза) и пирофосфат. Данная реакция катализируется ферментом глюкозо-1-фосфат-уридилтрансферазой (УДФГ-пирофосфорилазой):



На второй стадии образования гликогена происходит перенос глюкозного остатка, входящего в состав УДФ-глюкозы, на глюкозидную цепь гликогена («затравочное» количество). При этом образуется  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-связь между первым атомом углерода добавляемого остатка глюкозы и 4-гидроксильной группой остатка глюкозы цепи. Эта реакция катализируется ферментом гликогенсинтазой. Необходимо еще раз подчеркнуть, что реакция, катализируемая гликогенсинтазой, возможна только при условии, что полисахаридная цепь уже содержит более 4 остатков D-глюкозы (рис. 27).

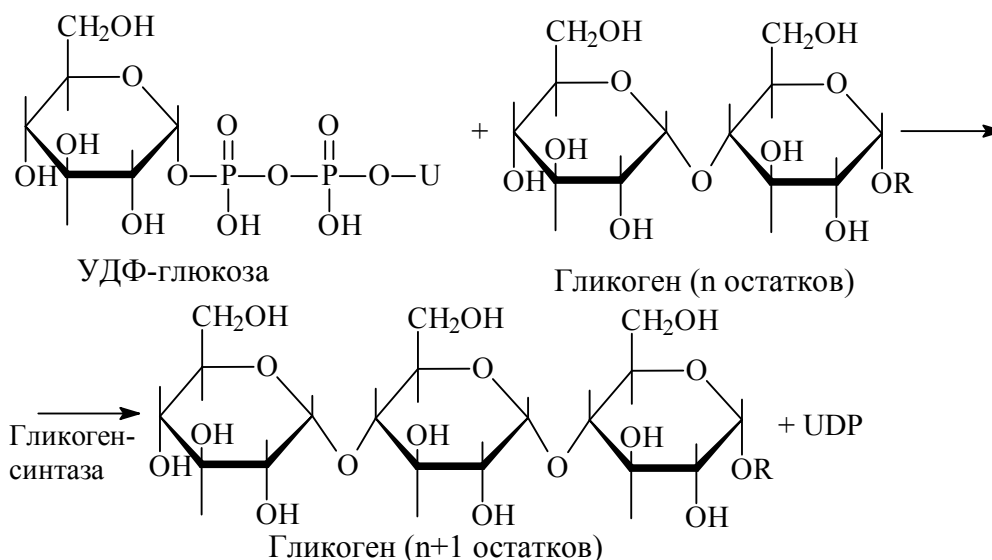


Рис. 27. Синтез полисахаридной цепи гликогена



Образующийся уридиндифосфат (УДФ) затем вновь фосфорилируется в УТФ за счет АТФ, и весь цикл превращений глюкозо-1-фосфата начинается сначала. В целом образование  $\alpha$ -1,4-глюкозидной ветви («амилозной» ветви) гликогена можно представить в виде следующей схемы (рис. 28).

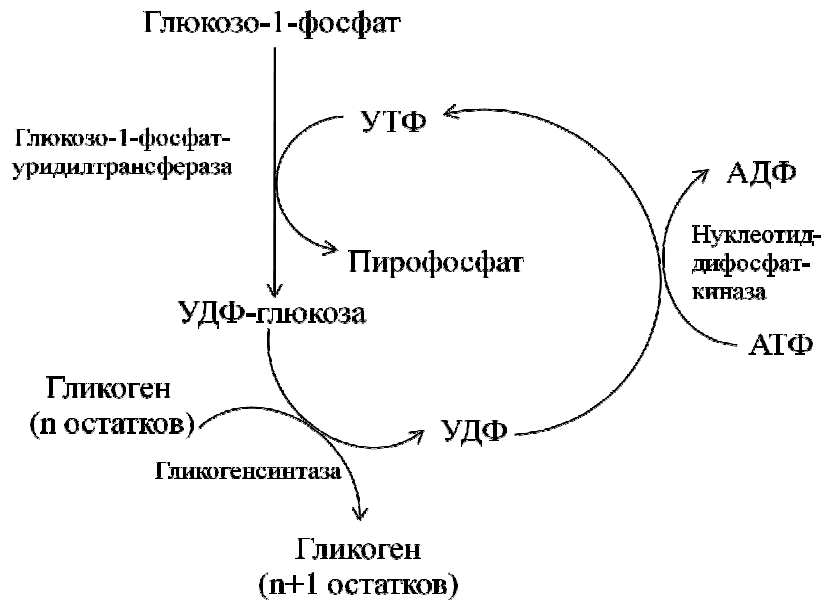


Рис. 28. Схема гликогенеза

Установлено, что гликогенсинтаза не способна катализировать образование  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-связи, имеющейся в точках ветвления гликогена. Этот процесс катализирует специальный фермент, получивший название гликогенветвящего фермента (или амило-(1 $\rightarrow$ 4) $\rightarrow$ (1 $\rightarrow$ 6)-трансглюкозидазы). Последний катализирует перенос концевой олигосахаридного фрагмента, состоящего из 6 или 7 остатков глюкозы, с нередуцирующего конца одной из боковых цепей, насчитывающей не менее 11 остатков, на 6-гидроксильную группу остатка глюкозы той же или другой цепи гликогена. В результате образуется новая боковая цепь.

При распаде гликогена (гликогенолизе) ключевую роль в мобилизации полисахаридов играет фосфоролитический распад. Фосфорилазы переводят полисахариды (в частности, гликоген) из запасной формы в метаболически активную форму; в присутствии фосфорилазы гликоген распадается с образованием фосфорного эфира глюкозы (глюкозо-1-фосфата) без предварительного расщепления на более крупные обломки молекулы полисахарида. Катализируется эта реакция ферментом, который называется киназой фосфорилазы b. Установлено, что эта киназа может существовать как в активной, так и в неактивной форме. Неактивная киназа фосфорилазы превращается в активную под влиянием фермента протеинкиназы (киназа киназы фосфорилазы), причем не просто

протеинкиназы, а цАМФ-зависимой протеинкиназы. Образовавшийся в результате фосфоролитического распада гликогена глюкозо-1-фосфат превращается под действием фосфоглюкомутазы в глюкозо-6-фосфат. Образование свободной глюкозы из глюкозо-6-фосфата в печени происходит под влиянием глюкозо-6-фосфатазы. Данный фермент катализирует гидролитическое отщепление фосфата (рис. 29).

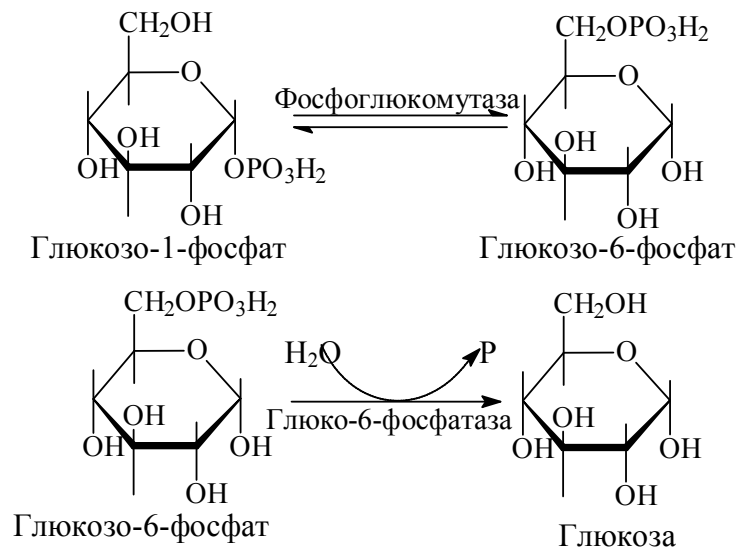


Рис. 29. Превращения глюкозофосфата в гликогенолизе

3. Гликолиз (от греч. *glucys* – сладкий и *lysis* – растворение, распад). Это последовательность ферментативных реакций, приводящих к превращению глюкозы в пируват с одновременным образованием АТФ. Первоначально этим термином обозначали только анаэробное брожение, завершающееся образованием молочной кислоты (лактата) или этанола и  $CO_2$ . В настоящее время понятие «гликолиз» используется более широко для описания распада глюкозы, проходящего через образование глюкозо-6-фосфата, фруктозобисфосфата и пирувата как в отсутствие, так и в присутствии кислорода. В последнем случае употребляют термин «аэробный гликолиз» в отличие от «анаэробного гликолиза», завершающегося образованием молочной кислоты (лактата).

Анаэробный гликолиз – сложный ферментативный процесс распада глюкозы, протекающий в тканях человека и животных без потребления кислорода. Конечным продуктом гликолиза является молочная кислота. В процессе гликолиза образуется АТФ. В анаэробных условиях гликолиз – единственный процесс в животном организме, поставляющий энергию. Процесс гликолиза катализируется одиннадцатью ферментами и протекает в гиалоплазме (цитозоле) клетки.

Первой ферментативной реакцией гликолиза является фосфорилирование, т.е. перенос остатка ортофосфата на глюкозу за счет АТФ (рис. 30). Реакция катализируется ферментом гексокиназой. Образование

глюкозо-6-фосфата в гексокиназной реакции сопровождается освобождением значительного количества свободной энергии системы и может считаться практически необратимым процессом. Наиболее важным свойством гексокиназы является ее ингибирование глюкозо-6-фосфатом, т.е. последний служит одновременно и продуктом реакции, и аллостерическим ингибитором. Фермент гексокиназа способен катализировать фосфорилирование не только D-глюкозы, но и других гексоз, в частности D-фруктозы, D-маннозы и т.д.

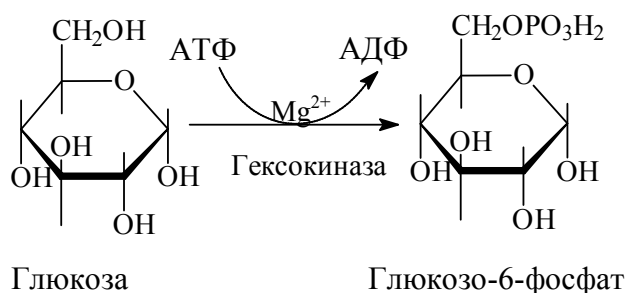


Рис. 30. Схема первой стадии гликолиза

Второй реакцией гликолиза является превращение глюкозо-6-фосфата под действием фермента глюкозо-6-фосфат-изомеразы во фруктозо-6-фосфат (рис. 31).

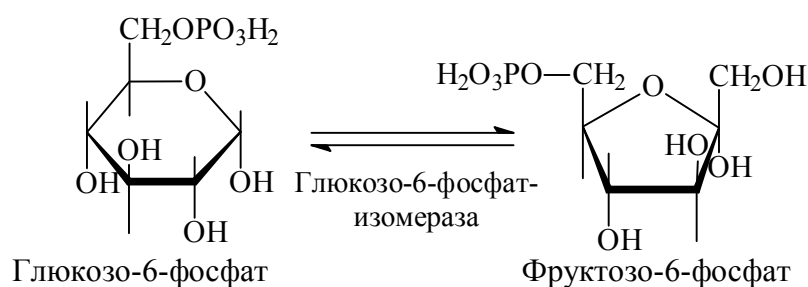


Рис. 31. Схема второй стадии гликолиза

Третья реакция катализируется ферментом фосфофруктокиназой; образовавшийся фруктозо-6-фосфат вновь фосфорилируется за счет второй молекулы АТФ. Данная реакция аналогично гексокиназной практически необратима, протекает в присутствии ионов магния и является наиболее медленно текущей реакцией гликолиза (рис. 32).

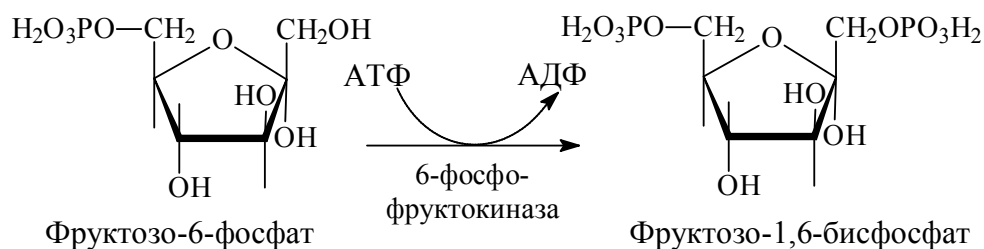


Рис. 32. Схема третьей стадии гликолиза

Четвертую реакцию гликолиза катализирует фермент альдолаза. Под влиянием этого фермента фруктозо-1,6-бисфосфат расщепляется на две фосфотриозы (рис. 33). Эта реакция обратима. В зависимости от температуры равновесие устанавливается на различном уровне. При повышении температуры реакция сдвигается в сторону большего образования триозофосфатов (дигидроксиацетонфосфата и глицеральдегид-3-фосфата).

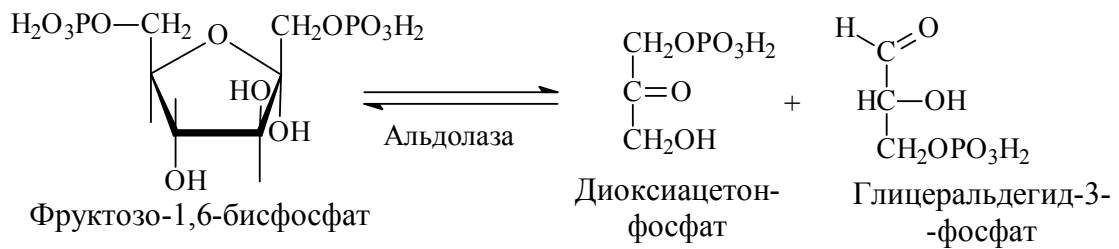


Рис. 33. Схема четвертой стадии гликолиза

Пятая реакция – это реакция изомеризации триозофосфатов. Катализируется ферментом триозофосфатизомеразой. Равновесие данной изомеразной реакции сдвинуто в сторону дигидроксиацетонфосфата: 95 % дигидроксиацетонфосфата и около 5 % глицеральдегид-3-фосфата (рис. 34). В последующие реакции гликолиза может непосредственно включаться только один из двух образующихся триозофосфатов, а именно глицеральдегид-3-фосфат.

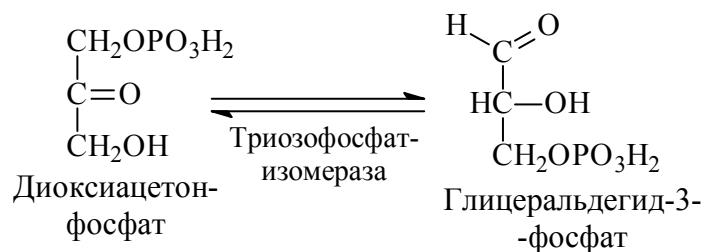


Рис. 34. Схема пятой стадии гликолиза

Образованием глицеральдегид-3-фосфата как бы завершается первая стадия гликолиза. Вторая стадия – наиболее сложная и важная. Она включает окислительно-восстановительную реакцию (реакцию гликолитической оксидоредукции), сопряженную с субстратным фосфорилированием, в процессе которого образуется АТФ.

В результате шестой реакции глицеральдегид-3-фосфат в присутствии фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, кофермента НАД и неорганического фосфата подвергается своеобразному окислению с образованием 1,3-бисфосфоглицериновой кислоты и восстановленной формы НАД (НАДН). Механизм действия глицеральдегидфосфатдегидрогеназы сводится к следующему: в присутствии неорга-

нического фосфата  $\text{NAD}^+$  выступает как акцептор водорода, отщепляющегося от глицеральдегид-3-фосфата. В процессе образования НАДН глицеральдегид-3-фосфат связывается с молекулой фермента за счет SH-групп последнего. Образовавшаяся связь богата энергией, но она непрочная и расщепляется под влиянием неорганического фосфата, при этом образуется 1,3-бисфосфоглицериновая кислота (рис. 35).

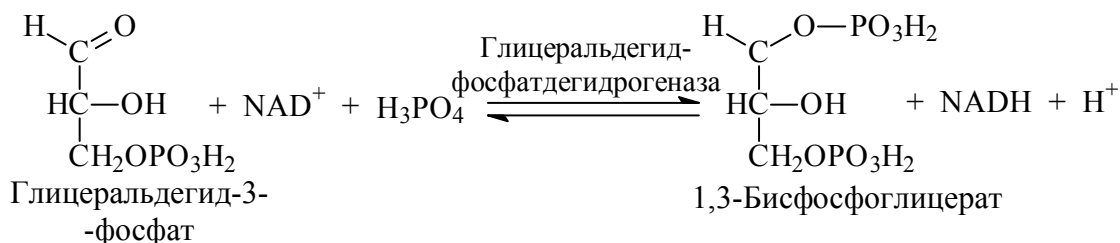


Рис. 35. Схема шестой стадии гликолиза

Седьмая реакция катализируется фосфоглицераткиназой, при этом происходит передача богатого энергией фосфатного остатка (фосфатной группы в положении 1) на АДФ с образованием АТФ и 3-фосфоглицериновой кислоты (3-фосфоглицерат) (рис. 36).

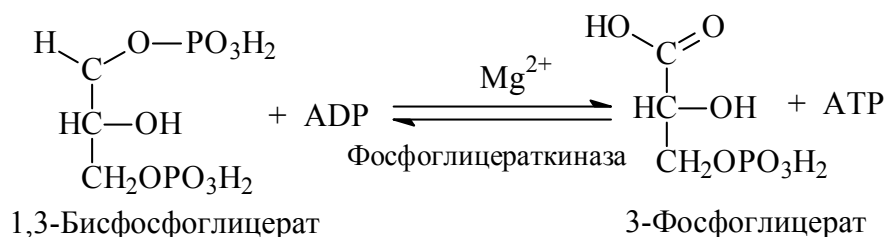


Рис. 36. Схема седьмой стадии гликолиза

Восьмая реакция сопровождается внутримолекулярным переносом оставшейся фосфатной группы, и 3-фосфоглицериновая кислота превращается в 2-фосфоглицериновую кислоту (2-фосфоглицерат). Реакция легкообратима, протекает в присутствии ионов  $\text{Mg}^{2+}$ . Кофактором фермента является также 2,3-бисфосфоглицериновая кислота аналогично тому, как в фосфоглюкомутазной реакции роль кофактора выполняет глюкозо-1,6-бисфосфат (рис. 37).

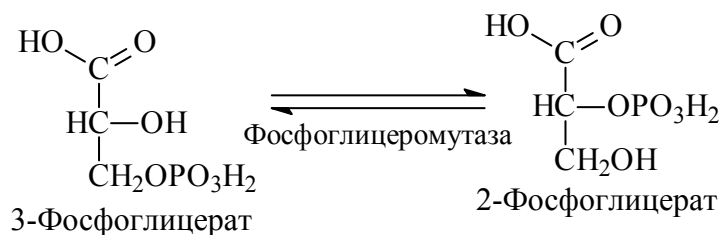


Рис. 37. Схема восьмой стадии гликолиза

Девятая реакция катализируется ферментом енолазой, при этом 2-фосфоглицериновая кислота в результате отщепления молекулы воды переходит в фосфоенолпировиноградную кислоту (фосфоенолпируват), а фосфатная связь в положении 2 становится высокоэнергетической (рис. 38).

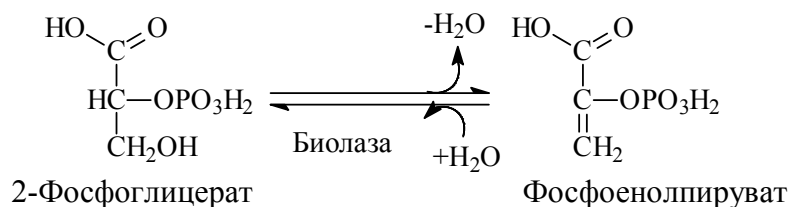


Рис. 38. Схема девятой стадии гликолиза

Десятая реакция характеризуется разрывом высокоэнергетической связи и переносом фосфатного остатка от фосфоенолпирувата на АДФ (субстратное фосфорилирование). Катализируется ферментом пируваткиназой (рис. 39).

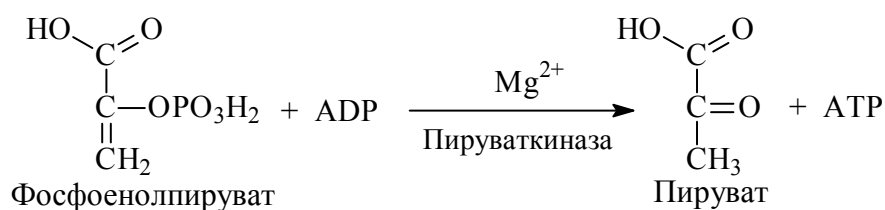


Рис. 39. Схема десятой стадии гликолиза

В результате одиннадцатой реакции происходит восстановление пировиноградной кислоты и образуется молочная кислота. Реакция протекает при участии фермента лактатдегидрогеназы и кофермента НАДН, образовавшегося в шестой реакции (рис. 40).

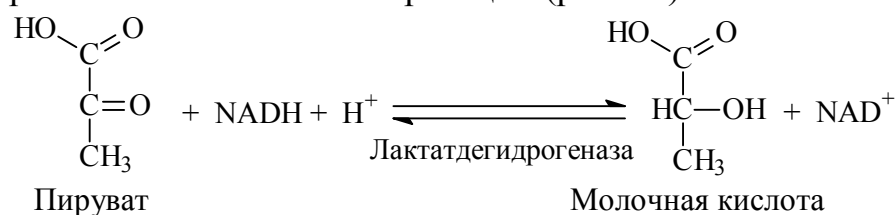


Рис. 40. Схема одиннадцатой стадии гликолиза

#### 4. Взаимопревращение гексоз.

В процесс гликолиза могут также вступать другие моносахариды, поступающие с пищей. Схемы их метаболизма представлены на рис. 41 и 42.

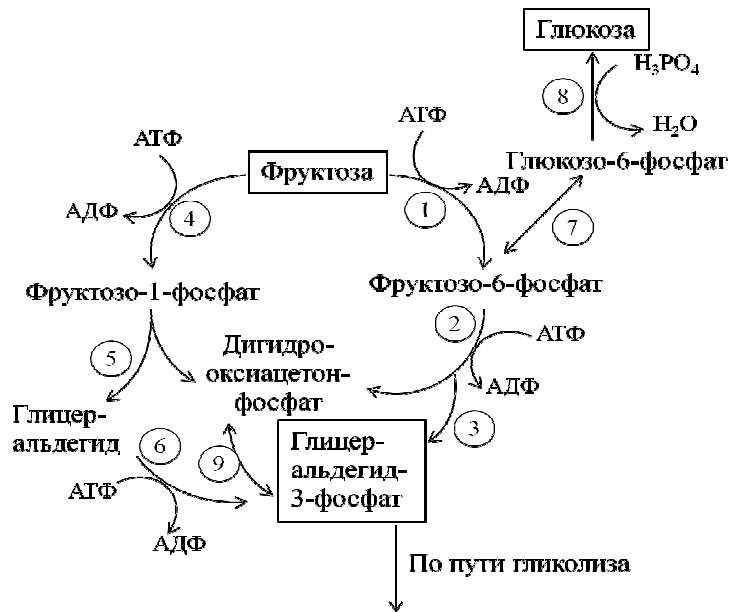


Рис. 41. Схема метаболизма фруктозы

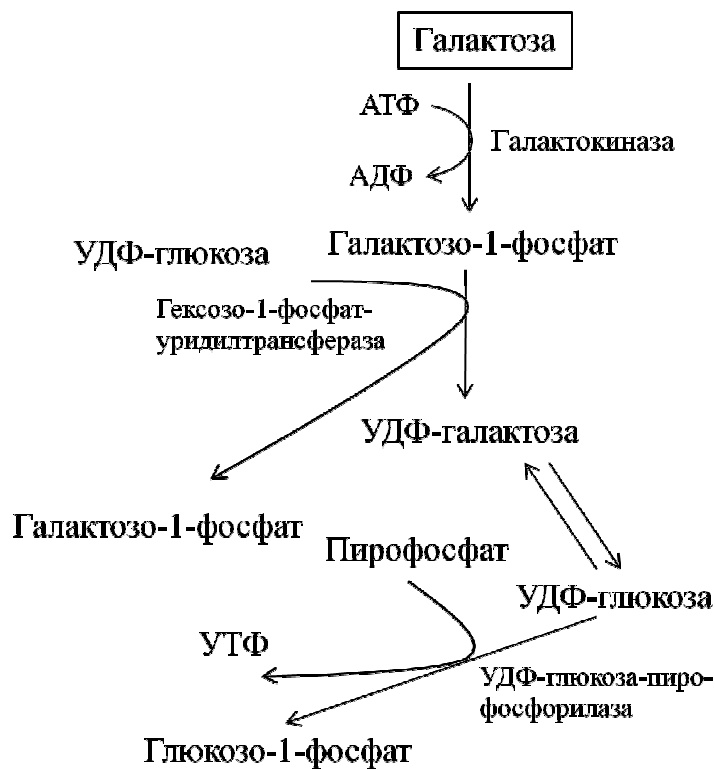


Рис. 42. Схема метаболизма галактозы

5. Аэробный метаболизм пирувата. Клетки, недостаточно снабжаемые кислородом, могут частично или полностью существовать за счет энергии гликолиза. Однако большинство животных и растительных клеток в норме находится в аэробных условиях и свое органическое «топливо» окисляет полностью до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . В этих условиях пируват,

образовавшийся при расщеплении глюкозы, не восстанавливается до лактата, а постепенно окисляется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в аэробной стадии катаболизма, при этом первоначально происходит окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА.

Окисление пирувата до ацетил-КоА происходит при участии ряда ферментов и коферментов, объединенных структурно в мультиферментную систему, получившую название «пируватдегидрогеназный комплекс» (рис. 43).

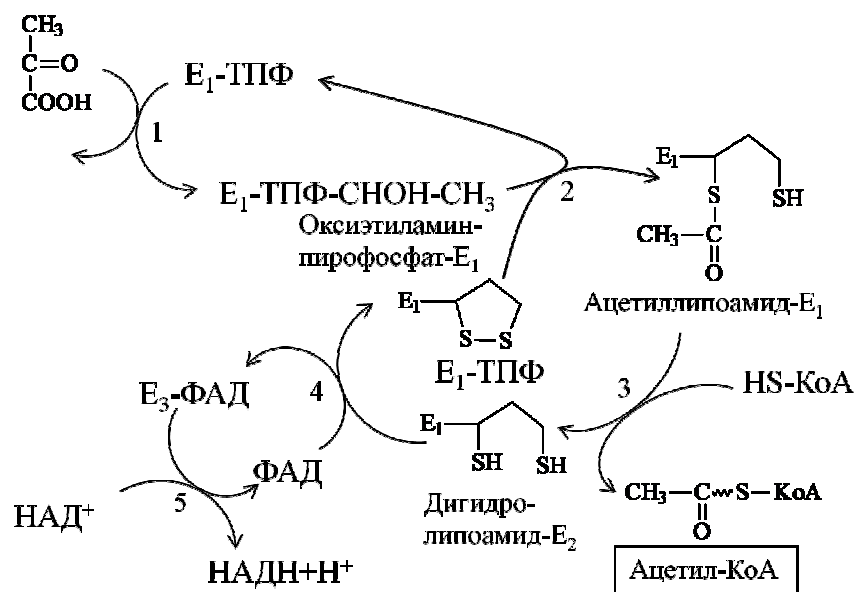


Рис. 43. Аэробное окисление пирувата

На первой стадии этого процесса пируват теряет свою карбоксильную группу в результате взаимодействия с тиамин-пирофосфатом (ТПФ) в составе активного центра фермента пируватдегидрогеназы ( $\text{E}_1$ ). На второй стадии оксиэтильная группа комплекса  $\text{E}_1\text{-ТПФ-CH(OH)-CH}_3$  окисляется с образованием ацетильной группы, которая одновременно переносится на амид липоевой кислоты (кофермент), связанной с ферментом дигидролипоилацетилтрансферазой ( $\text{E}_2$ ). Этот фермент катализирует третью стадию – перенос ацетильной группы на коэнзим КоА ( $\text{HS-CoA}$ ) с образованием конечного продукта ацетил-КоА, который является высокоэнергетическим (макроэргическим) соединением. На четвертой стадии регенерируется окисленная форма липоамида из восстановленного комплекса дигидролипоамид- $\text{E}_2$ . При участии фермента дигидролипоилдегидрогеназы ( $\text{E}_3$ ) осуществляется перенос атомов водорода от восстановленных сульфгидрильных групп дигидролипоамида на ФАД, который выполняет роль протетической группы данного фермента и прочно с ним связан. На пятой стадии восстановленный  $\text{FADH}_2$  дигидролипоилдегидрогеназы передает водород



на кофермент НАД с образованием НАДН<sup>+</sup> и Н<sup>+</sup>. Процесс окислительного декарбоксилирования пирувата происходит в матриксе митохондрий. В нем принимают участие (в составе сложного мультиферментного комплекса) 3 фермента (пируватдегидрогеназа, дигидролипоилацетилтрансфераза, дигидролипоилдегидрогеназа) и 5 коферментов (ТПФ, амид липоевой кислоты, коэнзим А, ФАД и НАД).

Образовавшийся в результате окислительного декарбоксилирования пирувата в митохондриях ацетил-КоА вступает в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Данный цикл происходит в матриксе митохондрий и состоит из восьми последовательных реакций (рис. 44).

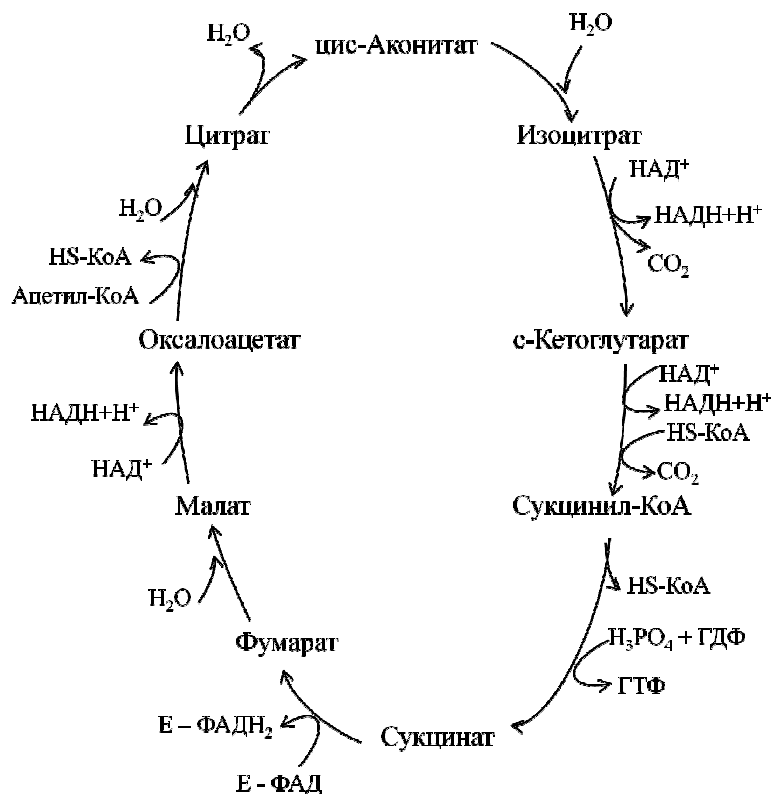


Рис. 44. Схема процессов в цикле Кребса

Начинается цикл с присоединения ацетил-КоА к оксалоацетату и образования лимонной кислоты (цитрата). Затем лимонная кислота (шестиуглеродное соединение) путем ряда дегидрирований (отнятие водорода) и двух декарбоксилирований (отщепление CO<sub>2</sub>) теряет два углеродных атома и снова в цикле Кребса превращается в оксалоацетат (четырёхуглеродное соединение), т.е. в результате полного оборота цикла одна молекула ацетил-КоА сгорает до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O, а молекула оксалоацетата регенерируется.

Первая реакция катализируется ферментом цитрат-синтазой, при этом ацетильная группа ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом, в результате чего образуется лимонная кислота (рис. 45).

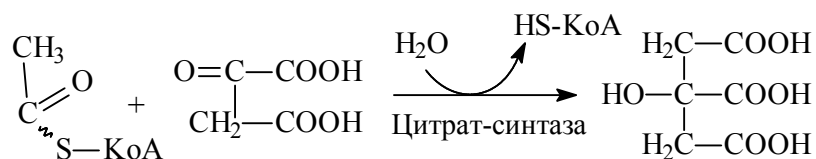


Рис. 45. Схема первой стадии цикла Кребса

Образовавшаяся лимонная кислота подвергается дегидратированию с образованием цис-аконитовой кислоты, которая, присоединяя молекулу воды, переходит в изолимонную кислоту (изоцитрат). Катализируют эти обратимые реакции гидратации–дегидратации фермент аконитатгидратаза (аконитаза) (рис. 46).

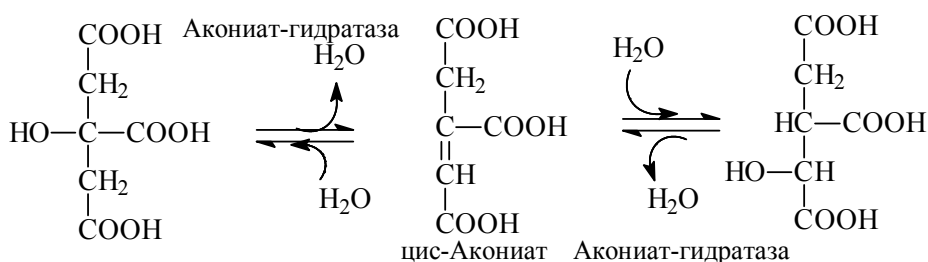


Рис. 46. Схема второй стадии цикла Кребса

Третья реакция, по-видимому, лимитирует скорость цикла Кребса. Изолимонная кислота дегидрируется в присутствии НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы (рис. 47).



Рис. 47. Схема третьей стадии цикла Кребса

Во время четвертой реакции происходит окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты с образованием высокоэнергетического соединения сукцинил-КоА. В реакции принимают участие

5 коферментов: ТПФ, амид липоевой кислоты, HS-КоА, ФАД и НАД<sup>+</sup> (рис. 48).

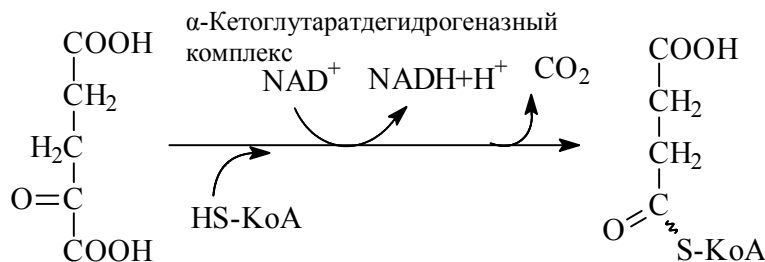


Рис. 48. Схема четвертой стадии цикла Кребса

Пятая реакция катализируется ферментом сукцинил-КоА-синтетазой. В ходе этой реакции сукцинил-КоА при участии ГТФ и неорганического фосфата превращается в янтарную кислоту (сукцинат). Одновременно происходит образование высокоэнергичической фосфатной связи ГТФ за счет высокоэнергичической тиоэфирной связи сукцинил-КоА (рис. 49).

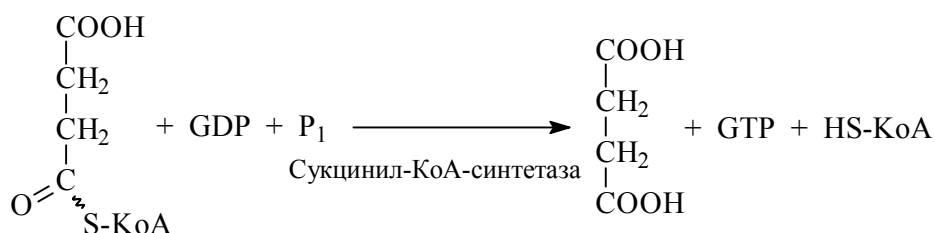


Рис. 49. Схема пятой стадии цикла Кребса

Сукцинат дегидрируется в фумаровую кислоту на шестой стадии. Окисление сукцината катализируется сукцинатдегидрогеназой (рис. 50).

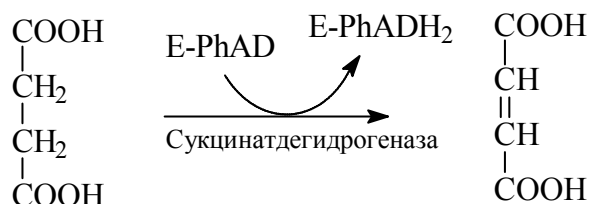


Рис. 50. Схема шестой стадии цикла Кребса

Седьмая реакция осуществляется под влиянием фермента фумаратгидратазы (фумаразы). Образовавшаяся при этом фумаровая кислота гидратируется, продуктом реакции является яблочная кислота (малат) (рис. 51).

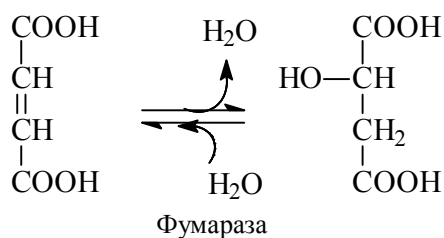


Рис. 51. Схема седьмой стадии цикла Кребса

В ходе восьмой реакции цикла трикарбоновых кислот под влиянием митохондриальной НАД-зависимой малатдегидрогеназы происходит окисление L-малата в оксалоацетат (рис. 52).

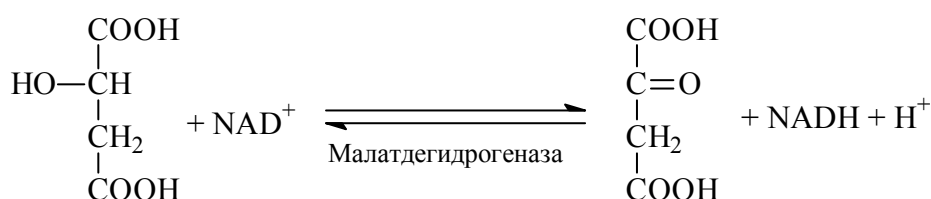


Рис. 52. Схема восьмой стадии цикла Кребса

6. Аэробный путь прямого окисления глюкозы (или, как его называют, пентозофосфатный путь (пентозный цикл)).

Расхождение путей окисления углеводов – классического (цикл трикарбоновых кислот) и пентозофосфатного – начинается со стадии образования гексозомонофосфата. Если глюкозо-6-фосфат изомеризуется во фруктозо-6-фосфат, который фосфорилируется второй раз и превращается во фруктозо-1,6-бисфосфат, то в этом случае дальнейший распад углеводов происходит по обычному гликолитическому пути с образованием пировиноградной кислоты, которая, окисляясь до ацетил-КоА, затем «сгорает» в цикле Кребса. Если второго фосфорилирования гексозо-6-монофосфата не происходит, то фосфорилированная глюкоза может подвергаться прямому окислению до фосфопентоз. Значение этого пути в обмене веществ велико. Он поставляет восстановленный НАДФН, необходимый для биосинтеза жирных кислот, холестерина и т.д. За счет пентозофосфатного цикла примерно на 50 % покрывается потребность организма в НАДФН. Кроме того, он поставляет пентозофосфаты для синтеза нуклеиновых кислот и многих коферментов. Пентозофосфатный цикл начинается с окисления глюкозо-6-фосфата и последующего окислительного декарбоксилирования продукта (в результате от гексозофосфата отщепляется первый атом углерода). Это первая (так называемая окислительная) стадия пентозофосфатного цикла. Вторая

стадия включает неокислительные превращения пентозофосфатов с образованием исходного глюкозо-6-фосфата (рис. 53).

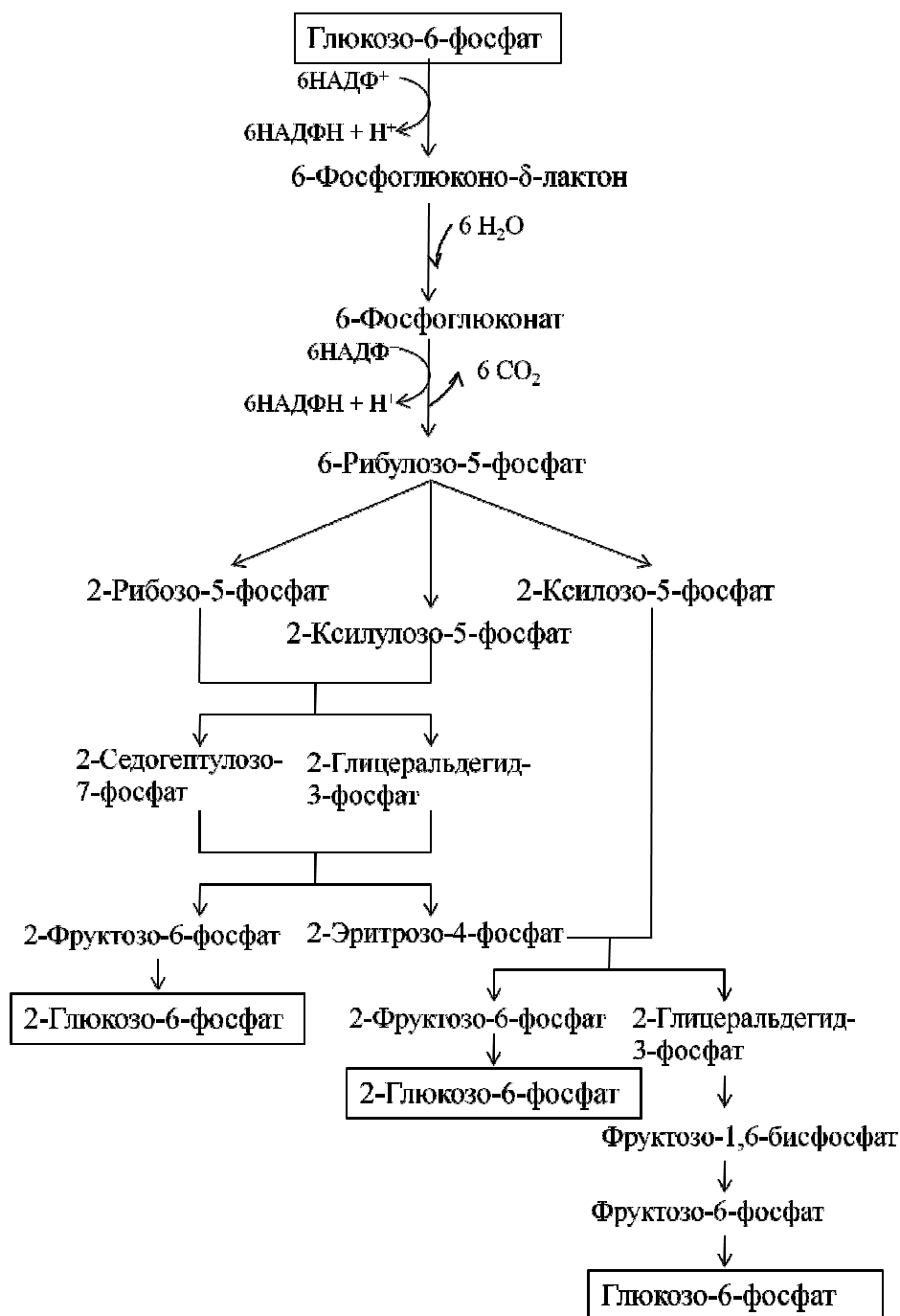


Рис. 53. Схема пентозофосфатного цикла

#### 5.4. Катаболизм липидов

Метаболизм липидов в организме начинается с их расщепления под действием липазы – фермента гидролиза триглицеридов. Липаза содержится в желудочном соке (желудочная липаза) и в панкреатическом

соке (панкреатическая липаза). Роль желудочной липазы в гидролизе триглицеридов невелика, но даже незначительное по объему расщепление триглицеридов в желудке приводит к появлению свободных жирных кислот, которые поступают в кишечник и способствуют там эмульгированию жиров (образованию химуса).

В двенадцатиперстной кишке начинается эмульгирование жира. Наиболее мощное эмульгирующее действие на жиры оказывают соли желчных кислот, попадающие в двенадцатиперстную кишку с желчью в виде натриевых солей. Большая часть желчных кислот конъюгирована с глицином или таурином. По химической природе желчные кислоты являются производными холановой кислоты (рис. 54).

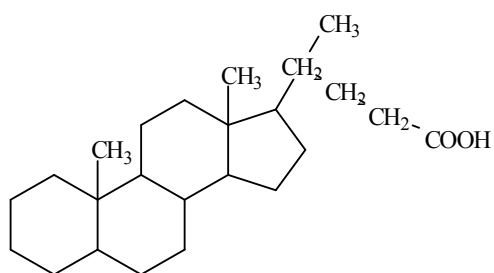


Рис. 54. Холановая кислота

Желчные кислоты представляют собой основной конечный продукт метаболизма холестерина. В желчи человека в основном содержатся холевая (3,7,12-триоксихолановая), дезоксихолева (3,12-диоксихолановая) и хенодезоксихолева (3,7-диоксихолановая) кислоты (рис. 55).

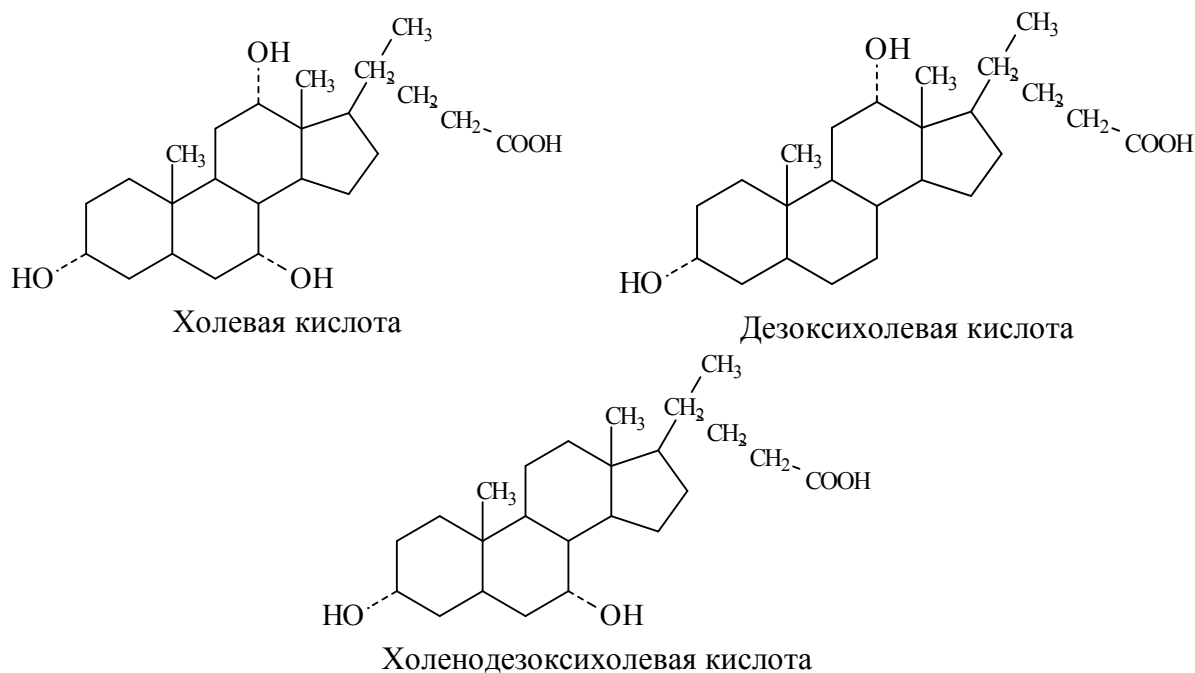


Рис. 55. Желчные кислоты

Считают, что эта комбинация – соль желчной кислоты + ненасыщенная жирная кислота + моноглицерид – придает необходимую степень эмульгирования жира. Основная масса пищевых глицеридов подвергается расщеплению в верхних отделах тонкой кишки при действии липазы панкреатического сока, которая расщепляет триглицериды, находящиеся в эмульгированном состоянии. Основными продуктами расщепления триглицеридов при действии панкреатической липазы являются  $\beta(2)$ -моноглицерид и жирные кислоты. Липаза катализирует гидролиз эфирных связей в  $\alpha(1)$ ,  $\alpha'(3)$ -положениях, в результате чего и образуются  $\beta(2)$ -моноглицерид и две частицы (молекулы) жирной кислоты (рис. 56).

В панкреатическом соке наряду с липазой содержится моноглицеридная изомераза – фермент, катализирующий внутримолекулярный перенос ацила из  $\beta(2)$ -положения моноглицерида в  $\alpha(1)$ -положение.

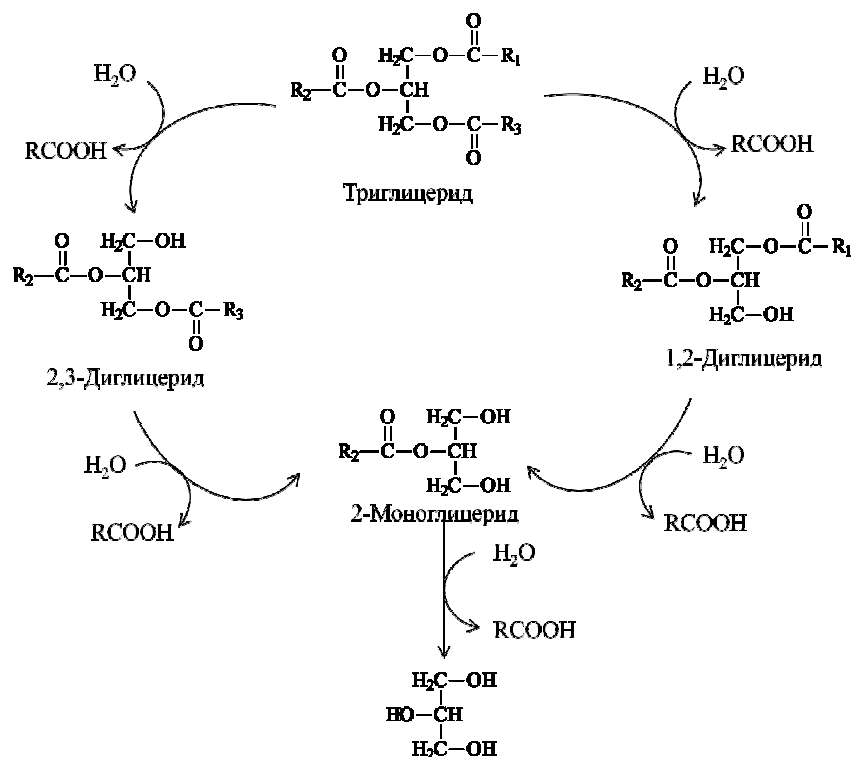


Рис. 56. Схема расщепления триглицеридов

Образовавшиеся в процессе расщепления жирные кислоты подвергаются окислению. Процесс окисления жирных кислот складывается из следующих основных этапов:

1. Активация жирных кислот КоА, которая катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой (рис. 57).

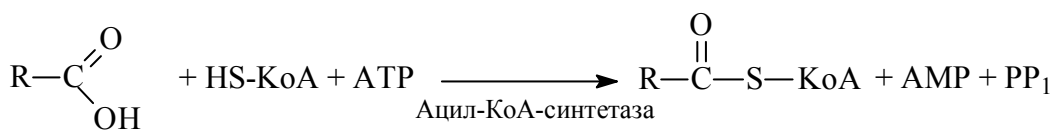


Рис. 57. Стадия активации жирных кислот

2. Транспорт жирных кислот внутрь митохондрий. Переносчиком активированных жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану служит карнитин. Ацильная группа переносится с атома серы КоА на гидроксильную группу карнитина с образованием ацилкарнитина, который диффундирует через внутреннюю митохондриальную мембрану (рис. 58). Реакция протекает при участии специфического цитоплазматического фермента карнитин-ацилтрансферазы. Уже на той стороне мембраны, которая обращена к матриксу, ацильная группа переносится обратно на КоА.

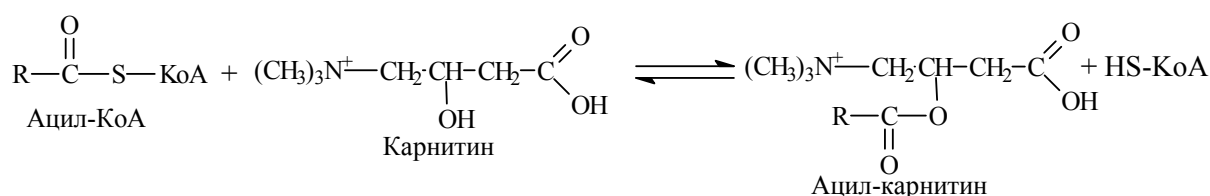


Рис. 58. Стадия транспорта жирных кислот в митохондрии

3. Процесс окисления жирной кислоты в митохондриях клетки включает несколько последовательных ферментативных реакций. Ацил-КоА в митохондриях подвергается ферментативному дегидрированию, при этом ацил-КоА теряет 2 атома водорода в  $\alpha$ - и  $\beta$ -положениях, превращаясь в КоА-эфир ненасыщенной кислоты. Таким образом, первой реакцией в каждом цикле распада ацил-КоА является его окисление ацил-КоА-дегидрогеназой, приводящее к образованию еноил-КоА с двойной связью между  $C_2$  и  $C_3$  (рис. 59).



Рис. 59. Образование еноил-КоА

4. Ненасыщенный ацил-КоА (еноил-КоА) при участии фермента еноил-КоА-гидратазы присоединяет молекулу воды. В результате образуется  $\beta$ -оксиацил-КоА (или 3-гидроксиацил-КоА) (рис. 60).



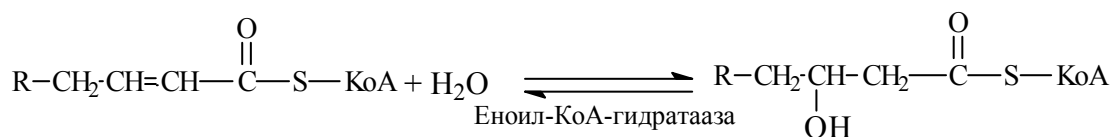


Рис. 60. Образование β-оксиацил-КоА

5. Образовавшийся β-оксиацил-КоА (3-гидроксиацил-КоА) затем дегидрируется. Эту реакцию катализируют НАД<sup>+</sup>-зависимые дегидрогеназы (рис. 61).

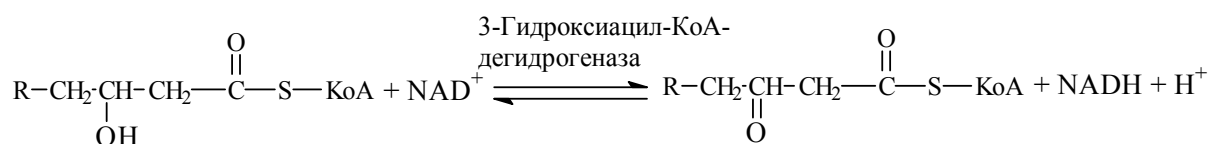


Рис. 61. Дегидрирование β-оксиацил-КоА

6. Тиолазная реакция представляет собой расщепление 3-оксоацил-КоА с помощью тиоловой группы второй молекулы КоА. В результате образуется укороченный на два углеродных атома ацил-КоА и двууглеродный фрагмент в виде ацетил-КоА. Данная реакция катализируется ацетил-КоА-ацилтрансферазой (β-кетотиолазой) (рис. 62).

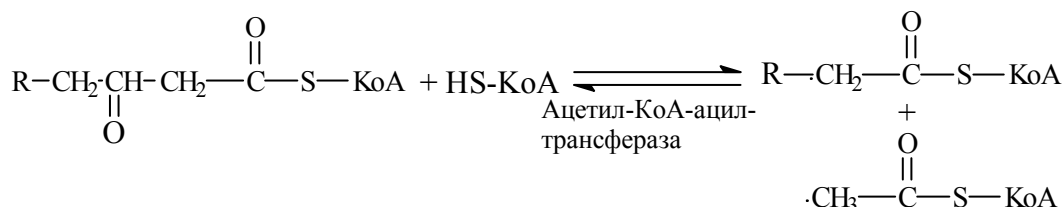


Рис. 62. Тиолазная реакция

7. Образовавшийся ацетил-КоА подвергается окислению в цикле трикарбоновых кислот, а ацил-КоА, укоротившийся на два углеродных атома, снова многократно проходит весь путь β-окисления вплоть до образования бутирил-КоА (4-углеродное соединение), который окисляется до 2 молекул ацетил-КоА. При каждом цикле β-окисления образуются одна молекула ФАДН<sub>2</sub> и одна молекула НАДН. Последние в процессе окисления в дыхательной цепи и сопряженного с ним фосфорилирования дают: ФАДН<sub>2</sub> – 2 молекулы АТФ и НАДН – 3 молекулы АТФ, т.е. в сумме за один цикл образуется 5 молекул АТФ.

## 5.5. Катаболизм белков

Белки, поступившие в организм, в желудочно-кишечном тракте расщепляются до аминокислот под действием протеолитических ферментов (пептидгидролазы, пептидазы, протеазы). Внутренние пептидные связи расщепляются эндопептидазами (пепсин, трипсин и химотрипсин), концевые – экзопептидазами (карбоксипептидазы и аминопептидазы).

Образовавшиеся аминокислоты включаются в клетках в различные пути использования, главным из которых является синтез белков, а также синтез азотсодержащих соединений – пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, креатина и др. Углеродные остатки аминокислот образуют чаще всего кетокислоты, которые далее деградируют по общим путям катаболизма других окисленных углеводов. Общие пути обмена аминокислот включают реакции дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования. Основные пути катаболизма аминокислот представлены на рис. 63.

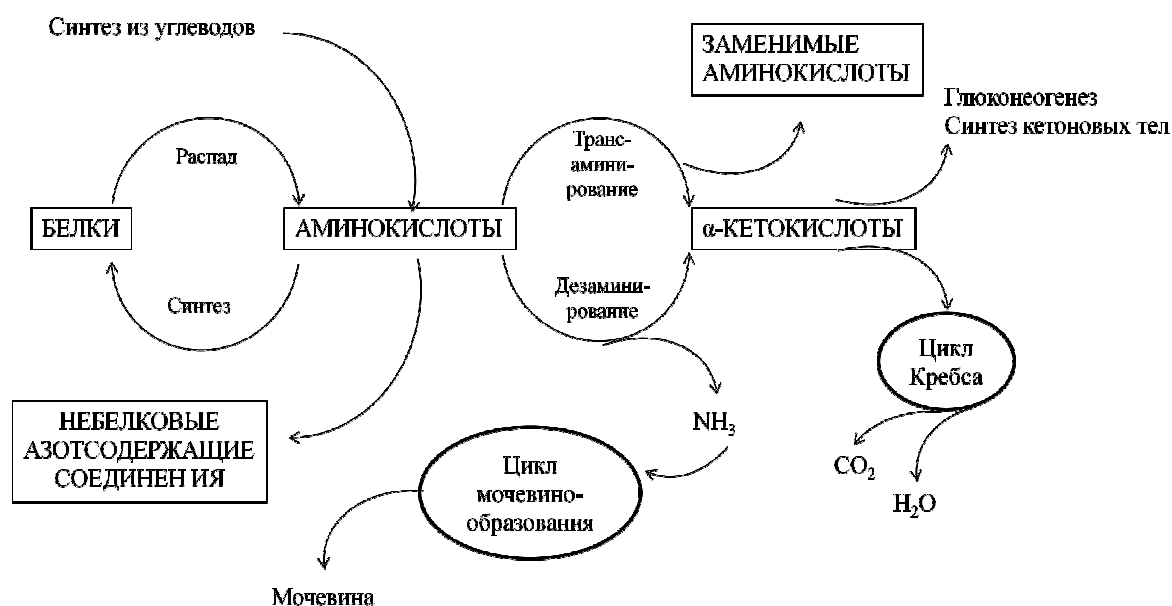


Рис. 63. Основные пути использования аминокислот

Реакции трансаминирования (перееаминирования) являются наиболее важными среди общих путей обмена аминокислот. Они играют основную роль в процессе глюконеогенеза и образования новых аминокислот. Трансаминирование – это обратимый перенос аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту без промежуточного образования аммиака, катализируемый ферментами трансаминазами (аминотрансферазами) (рис. 64).

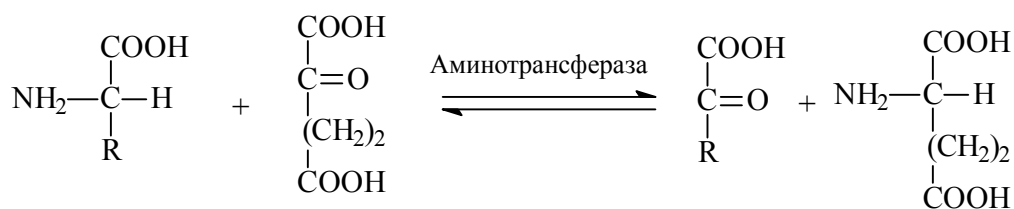


Рис. 64. Трансаминирование аминокислот

Второй процесс – дезаминирование – реакция, в ходе которой аминогруппа освобождается в виде аммиака. Механизмы дезаминирования могут быть различными:

1. Восстановительное дезаминирование (с образованием насыщенной жирной кислоты) (рис. 65).

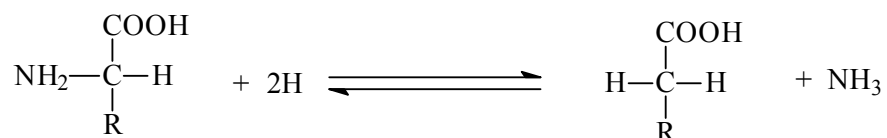


Рис. 65. Восстановительное дезаминирование

2. Гидролитическое дезаминирование (с образованием карбоновой гидроксикислоты) (рис. 66).

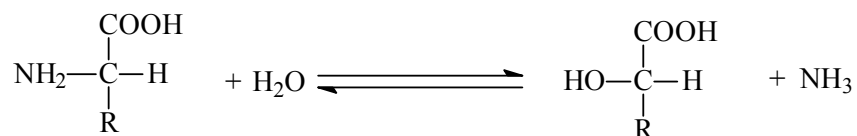


Рис. 66. Гидролитическое дезаминирование

3. Элиминирующее дезаминирование (с образованием ненасыщенных жирных кислот) (рис. 67).

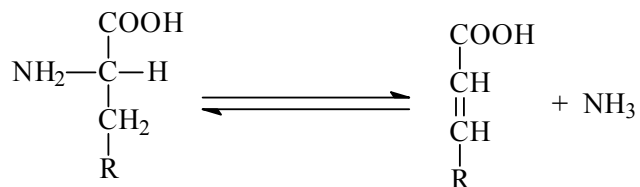


Рис. 67. Элиминирующее дезаминирование

4. Окислительное дезаминирование (с образованием кетокислот) (рис. 68).

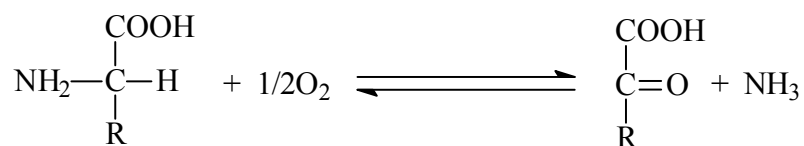


Рис. 68. Окислительное дезаминирование

Выделяют два типа окислительного дезаминирования: прямое и непрямое. Если в ходе дезаминирования аминогруппа сразу превращается в аммиак, то реакция называется прямым окислительным дезаминированием. Прямое окислительное дезаминирование может происходить как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Аэробное прямое окислительное дезаминирование катализируется оксидазами D-аминокислот и L-аминокислот с участием коферментов ФАД и ФМН соответственно. Реакции, катализируемые оксидазами, в клетках протекают медленно. Анаэробное прямое окислительное дезаминирование существует только для L-глутаминовой кислоты и катализируется ферментом глутаматдегидрогеназой в присутствии коферментов НАД<sup>+</sup> или НАДФ<sup>+</sup>.

Непрямое окислительное дезаминирование состоит из двух этапов: трансаминирования с α-кетоглутаратом с образованием глутамата; прямого окислительного дезаминирования глутамата. В результате трансаминирования аминокислоты теряют аминогруппы и превращаются в α-кетокислоты. Далее их углеродный скелет катаболизируется специфическими путями и вовлекается в цикл Кребса.

Декарбоксилирование аминокислот катализируется декарбоксилазами. Продукты декарбоксилирования обладают высокой биологической активностью (например, этаноламин, ГАМК и т.д.) (рис. 69).

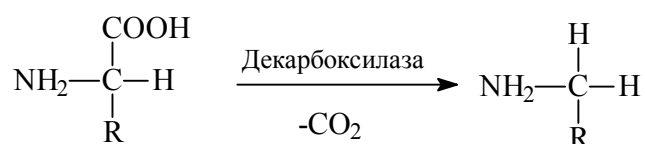


Рис. 69. Декарбоксилирование аминокислот

Образовавшийся аммиак удаляется из организма в виде мочевины и в виде солей аммония.