

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*Учебник Воронежского  
государственного университета*

**Т. Н. Попова, В. Г. Артюхов, А. В. Семенихина, С. С. Попов,  
К. К. Шульгин, Л. В. Матасова**

# **ФЕРМЕНТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА**

Учебное пособие

*Допущено учебно-методическим советом по биологии  
Учебно-методического объединения по классическому  
университетскому образованию в качестве учебного пособия  
для студентов высших учебных заведений,  
обучающихся по направлению 020400.62 — Биология*

Воронеж  
Издательский дом ВГУ  
2014

УДК 577.15  
ББК 28.072  
П58

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики  
МГУ им. М. В. Ломоносова *Г. В. Максимов*;  
доктор биологических наук, профессор *А. Н. Пашков*

**Попова Т. Н.**

П58 Ферментативная регуляция метаболизма : учебное пособие / Т. Н. Попова, В. Г. Артюхов, А. В. Семенихина и др. ; Воронежский государственный университет. — Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2014. — 144 с. — (Учебник Воронежского государственного университета).

ISBN 978-5-9273-2111-7

В пособии рассмотрены механизмы ферментативной регуляции метаболизма углеводов, липидов, аминокислот, нуклеидов. Представлены сведения о контроле окислительного фосфорилирования в зависимости от энергетических потребностей в клетке. Рассматриваются основные принципы координации центральных путей метаболизма: гликолиза, глюконеогенеза, цикла трикарбоновых кислот и др. Уделено внимание регуляции метаболизма гема и обмена железа. Освещена роль гормонов в регуляции активности ферментов. Приводятся сведения о развитии патологических изменений в организме при нарушениях функционирования ферментов, обеспечивающих протекание определенных метаболических процессов.

Для преподавателей и студентов, специализация которых предусматривает изучение дисциплин медико-биологического профиля, а также для аспирантов и научных сотрудников, осуществляющих исследования в сфере физико-химической биологии.

УДК 577.15

ББК 28.072

© Попова Т. Н., Артюхов В. Г.,  
Семенихина А. В., Попов С. С.,  
Шульгин К. К., Матасова Л. В., 2014

© Воронежский государственный  
университет, 2014

© Оформление, оригинал-макет.  
Издательский дом ВГУ, 2014

ISBN 978-5-9273-2111-7

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	8
1. ОБЩИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА .....	10
1.1. Общие аспекты регуляции метаболизма .....	10
1.2. Уровни регуляции метаболических процессов .....	11
2. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА .....	16
2.1. Регуляция углеводного обмена .....	16
2.1.1. Регуляция гликолиза .....	16
2.1.1.1. Регуляция вовлечения глюкозы в процесс гликолиза .....	16
2.1.1.2. Регуляция взаимопревращений фосфоорилазы <i>a</i> и фосфоорилазы <i>b</i> гормонами .....	19
2.1.1.3. Реципрокная регуляция гликоген-синтазы и гликогенфосфоорилазы .....	24
2.1.1.4. Главные этапы регуляции последовательности гликолитических реакций .....	26
2.1.1.5. Выявление регулируемых этапов гликолиза в интактных клетках .....	28
2.1.2. Координация процессов гликолиза и глюконеогенеза .....	30
2.1.3. Нарушения углеводного обмена .....	34
2.2. Ферментативная регуляция цикла трикарбоновых кислот .....	38
2.2.1. Регуляция превращения пирувата в ацетил-СоА .....	38
2.2.2. Регуляторные этапы цикла лимонной кислоты .....	39
2.3. Контроль окислительного фосфорилирования в зависимости от энергетических потребностей в клетке .....	42
2.4. Взаимосвязь регуляторных механизмов гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования .....	45
2.5. Регуляция метаболизма липидов .....	46
2.5.1. Регуляция биосинтеза жирных кислот (липогенеза) .....	46
2.5.1.1. Биомедицинское значение липидов .....	46
2.5.1.2. Молекулярные факторы, регулирующие липогенез .....	47
2.5.2. Регуляция окисления жирных кислот и образования кетонных тел .....	50
2.5.3. Роль АМФ-активируемой протеинкиназы в регуляции энергетического метаболизма .....	53

2.5.3.1. Физиологическая роль АМФ-активируемой протеинкиназы .....	53
2.5.3.2. Структура и локализация АМФ-активируемой протеинкиназы .....	55
2.5.3.3. Регуляция активности АМФ-активируемой протеинкиназы .....	56
2.5.3.4. АМФ-активируемая протеинкиназа как терапевтическая мишень при патологиях .....	61
2.5.4. Нарушения липидного обмена .....	62
2.5.4.1. Нарушение процессов всасывания жиров .....	62
2.5.4.2. Нарушение процессов перехода жира из крови в ткань .....	63
2.5.4.3. Кетонемия и кетонурия .....	63
2.5.4.4. Атеросклероз и липопротеины .....	64
2.6. Регуляция обмена аминокислот .....	66
2.6.1. Источники аминокислот и регуляция гидролиза белков в желудочно-кишечном тракте .....	67
2.6.2. Катаболизм аминокислот и его регуляция .....	71
2.6.3. Воздействие аммиака на некоторые метаболические реакции и основные аспекты регуляции его обмена .....	75
2.6.4. Регуляция биосинтеза аминокислот и его нарушения .....	81
2.7. Регуляция обмена нуклеотидов .....	88
2.7.1. Регуляция синтеза нуклеотидов .....	88
2.7.1.1. Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов .....	90
2.7.1.2. Регуляция биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов .....	92
2.7.1.3. Образование ди- и трифосфатов нуклеозидов и реутилизация азотистых оснований и нуклеозидов .....	94
2.7.2. Регуляция распада пуриновых нуклеотидов .....	95
2.7.2.1. Катаболизм пуриновых нуклеотидов .....	95
2.7.2.2. Нарушения катаболизма пуриновых нуклеотидов .....	97
2.7.2.3. Регуляция катаболизма пиримидиновых нуклеотидов и ее нарушения .....	99
2.7.3. Регуляция биосинтеза дезоксирибонуклеотидов и ее нарушения .....	100
2.8. Регуляция метаболизма гема и обмена железа .....	105
2.8.1. Регуляция биосинтеза гема .....	105
2.8.2. Нарушения биосинтеза гема .....	108
2.8.3. Регуляция катаболизма гема .....	108

2.9. Обмен железа и его нарушения.....	111
2.10. Нарушения метаболизма железа.....	117
3. РОЛЬ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ.....	118
3.1. Значение гормонов как межклеточных мессенджеров в регуляции метаболизма.....	118
3.2. Гормональная регуляция функционирования множественных молекулярных форм ферментов.....	122
3.2.1. Множественные молекулярные формы ферментов.....	122
3.2.2. Значение множественных молекулярных форм ферментов в регуляции метаболизма.....	124
3.2.3. Участие гормонов в регуляции активности множественных молекулярных форм ферментов.....	126
3.3. Взаимодействие гормонов при регуляции ферментативной активности.....	128
3.4. Интеграция гормональной регуляции с факторами, воздействующими на активность ферментов.....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Жеребцов Н. А.* Биохимия : учебник / Н. А. Жеребцов, Т. Н. Попова, В. Г. Артюхов. — Воронеж : Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2002. — 696 с.
2. *Березов Т. Т.* Биологическая химия : учебник для студ. мед. и биол. спец. вузов / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. — М. : Медицина, 2004. — 528 с.
3. Биохимия : учебник / под ред. Е. С. Северина. — М. : Медицина, 2004. — 784 с.
4. Биохимия человека : в 2 т. / Р. Мари [и др.]. — М. : Мир, 1993. — 415 с.
5. *Кнорре Д. Г.* Биологическая химия : учебник для студ. хим., биол. и мед. спец. вузов / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. — М. : Высш. шк., 2003. — 479 с.
6. *Ленинджер А.* Основы биохимии : в 3 т. / А. Ленинджер. — М. : Мир, 1985. — Т. 1. — 367 с.
7. *Ленинджер А.* Основы биохимии : в 3 т. / А. Ленинджер. — М. : Мир, 1985. — Т. 2. — 368 с.
8. Молекулярная биология клетки : в 3 т. / Б. Альберте [и др.]. — М. : Мир, 1984.
9. Основы биохимии : в 3 т. / А. Уайт [и др.]. — М. : Мир, 1981.
10. *Hancock C. R.* Contraction-mediated phosphorylation of AMPK is lower in skeletal muscle of adenylate kinase-deficient mice / C. R. Hancock, E. Janssen, R. L. Terjung // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — V. 100. — P. 406–413.
11. Localization of AMP kinase is regulated by stress, cell density, and signaling through the MEK→ERK1/2 pathway / M. Kodihia [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2007. — V. 293. — P. C1427—C1436.
12. Exercise increases nuclear AMPK alpha2 in human skeletal muscle / S. L. McGee [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — V. 52. — P. 926–928.
13. Glucose autoregulates its uptake in skeletal muscle: involvement of AMP-activated protein kinase / S. I. Itani [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — V. 52. — P. 1635–1640.
14. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus / Y. Minokoshi [et al.] // *Nature.* — 2004. — V. 428. — P. 569—574.
15. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration:

cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects / J. H. Lee [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — V. 88. — P. 4848–4856.

16. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside. A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells? / J. M. Corton [et al.] // *Eur. J. Biochem.* — 1995. — V. 229. — P. 558–565.

17. A role for AMP-activated protein kinase in diabetes-induced renal hypertrophy / M. J. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2007. — V. 292. — P. F617–F627.

18. Activation of protein phosphatase 2A by palmitate inhibits AMP-activated protein kinase / Y. Wu [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2007. — V. 282. — P. 9777–9788.

19. Acute or chronic upregulation of mitochondrial fatty acid oxidation has no net effect on whole-body energy expenditure or adiposity / K. L. Hoehn [et al.] // *Cell Metab.* — 2010. — № 11. — P. 70–76.

20. AMPK inhibition in health and disease / V. Benoit [et al.] // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 2010. — V. 45, № 4. — P. 276–295.

21. *Billaud M.* Metformin in oncology, new clinical potential for an old remedy? / M. Billaud, B. Viollet // *Metformin: Mechanistic Insights Towards New Applications* / Editors G. Mithieux, N. Wiernsperger. — Kerala, India : Transworld Research Network, 2008. — P. 241–258.

22. *Birk J. B.* Predominant  $\alpha 2/\beta 2/\gamma 3$  AMPK activation during exercise in human skeletal muscle / J. B. Birk, J. F. Wojtaszewski // *J. Physiol.* — 2006. — V. 577. — P. 1021–1032.

23. Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / E. Cadet [et al.] // *La revue de medecine interne.* — 2005. — V. 26 — P. 315–324.

24. *Finberg K. E.* Regulation of systemic iron homeostasis / K. E. Finberg // *Curr. Opin. Hematol.* — 2013. — V. 20, № 3. — P. 208–214.

25. *Fogarty S.* Development of protein kinase activators: AMPK as a target in metabolic disorders and cancer / S. Fogarty, D. G. Hardie // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — V. 1804. — P. 581–591.

26. Glycogen-dependent effects of 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AICA)-riboside on AMP-activated protein kinase and glycogen synthase activities in rat skeletal muscle / J. F. Wojtaszewski [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — V. 51. — P. 284–292.

27. *Hardie D. G.* AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern / D. G. Hardie, F. A. Ross, S. A. Hawley // *Chem. Biol.* — 2012. — V. 19, № 10. — P. 1222–1236.

28. Hypothalamic AMP-activated protein kinase activation with AICAR amplifies counterregulatory responses to hypoglycemia in a rodent model of type 1 diabetes / X. Fan [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2009. — V. 296. — P. R1702—R1708.

29. Insulin antagonizes ischemia-induced Thr172 phosphorylation of AMP-activated protein kinase alpha-subunits in heart via hierarchical phosphorylation of Ser485/491 / S. Horman [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2006. — V. 81. — P. 5335—5340.

30. Regulation of AMP-activated protein kinase by multisite phosphorylation in response to agents that elevate cellular cAMP / R. L. Hurley [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2006. — V. 281. — P. 36662—36672.

31. Role of 5'AMP-activated protein kinase in glycogen synthase activity and glucose utilization: insights from patients with McArdle's disease / J. N. Nielsen [et al.] // *J. Physiol.* — 2002. — V. 541. — P. 979—989.

32. Ruderman N. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome / N. Ruderman, M. Prentki // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2004. — V. 3. — P. 340—351.

33. *Russo G. L.* AMP-activated protein kinase: a target for old drugs against diabetes and cancer / G. L. Russo, M. Russo, P. Ungaro // *Biochem. Pharmacol.* — 2013. — V. 86, № 3. — P. 339—350.

34. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth / M. Buzzai [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — V. 67. — P. 6745—6752.

35. The glycogen-binding domain on the AMPK beta subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor / A. McBride [et al.] // *Cell Metab.* — 2009. — V. 9. — P. 23—34.

36. *Wang M. Y.* Role of PP2C in cardiac lipid accumulation in obese rodents and its prevention by troglitazone / M. Y. Wang, R. H. Unger // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 288. — P. E216—E221.

Учебное издание

**Попова** Татьяна Николаевна,  
**Артюхов** Валерий Григорьевич,  
**Семенихина** Анастасия Владимировна,  
**Попов** Сергей Сергеевич,  
**Шульгин** Константин Константинович,  
**Матасова** Лариса Владимировна

**ФЕРМЕНТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ  
МЕТАБОЛИЗМА**

*Учебное пособие*

Редактор В. Г. Холина  
Компьютерная верстка Н. А. Сегиды

Подписано в печать 11.08.14. Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 8,4.  
Уч. изд. л. 8,9. Тираж 550 экз. Заказ 75

Издательский дом ВГУ  
394000, г. Воронеж, пл. Ленина, 10

Отпечатано в типографии  
Издательского дома ВГУ  
394000, г. Воронеж, ул. Пушкинская, 3