

**В.А. Поликарпов**

***Природный референт времени: обратная связь в процессах метаболизма.***

Мой главный тезис состоит в том, что субстанциональные потоки, порождающие генеральный процесс, о которых пишет А.П. Левич, не могут существовать без обратной связи. В противном случае неизбежны сбой и всеобщий хаос. В качестве природного референта времени А.П. Левич предлагает рассматривать процесс метаболизма. В этой статье предпринята попытка применения этого методического подхода.

**1. Понятие метаболизма.**

**Метаболизм** (от греч. *metaboli*, «превращение, изменение»), **обмен веществ** — полный процесс превращения химических веществ в организме, обеспечивающих его рост, развитие, деятельность и жизнь в целом.

В живом организме постоянно расходуется энергия, причём не только во время физической и умственной работы, но и при полном покое (сне).

Обмен веществ представляет собой комплекс биохимических и энергетических процессов, обеспечивающих использование пищевых веществ для нужд организма и удовлетворения его потребностей в пластических и энергетических веществах.

С пищей в организм поступают из внешней среды разнообразные вещества. В организме эти вещества подвергаются изменениям (метаболизируются), в результате чего они частично превращаются в вещества самого организма. В этом состоит процесс ассимиляции. В тесном взаимодействии с ассимиляцией протекает обратный процесс — диссимиляция. Вещества живого организма не остаются неизменными, а более или менее быстро расщепляются с выделением энергии; их замещают вновь ассимилированные соединения, а возникшие при разложении продукты распада выводятся из организма. Химические процессы, протекающие в живых клетках, характеризуются высокой степенью упорядоченности: реакции распада и синтеза определённым образом организованы во времени и пространстве, согласованы между собой и образуют целостную, тончайше отрегулированную систему, сложившуюся в результате

длительной эволюции. Теснейшая взаимосвязь между процессами ассимиляции и диссимиляции проявляется в том, что последняя является не только источником энергии в организмах, но также источником исходных продуктов для синтетических реакций.

В основе характерного для обмена веществ порядка явлений лежит согласованность скоростей отдельных химических реакций, которая зависит от каталитического действия специфических белков — ферментов. Почти любое вещество, для того чтобы участвовать в обмене веществ, должно вступить во взаимодействие с ферментом. При этом оно будет изменяться с большой скоростью в совершенно определённом направлении. Каждая ферментативная реакция является отдельным звеном в цепи тех превращений (метаболических путей), которые в совокупности составляют обмен веществ. Каталитическая активность ферментов изменяется в очень широких пределах и находится под контролем сложной и тонкой системы регуляций, обеспечивающих организму оптимальные условия жизнедеятельности при меняющихся условиях внешней среды. Таким образом, закономерный порядок химических превращений зависит от состава и активности ферментного аппарата, настраивающегося в зависимости от потребностей организма. Для познания обмена веществ существенно изучение как порядка отдельных химических превращений, так и тех непосредственных причин, которые определяют этот порядок.

Итак, аналог времени — пища. Оно дает Миру пластические и энергетические вещества.

В настоящем идет процесс расщепления имеющегося вещества с выделением энергии и его замещением вновь ассимилированными соединениями. В «Структурах времени» я постарался доказать, что сущность времени не в наличии будущего или прошлого, а в созидании настоящего.

Прошлому соответствуют выводимые из организма продукты распада.

Будущее вынесено во вне, и соответствует готовым для поступления питательным веществам.

Общий закон времени, если его можно так назвать, должен констатировать необходимость согласованности скоростей отдельных реакций (для нашего референта — химических), которая зависит от каталитического действия ферментов. (Общий закон выражает сущность). Эта модель имеет и эвристическую функцию. Она заставляет задать вопрос, что в Мире является референтом ферментов? Я, например, в рамках своего

подхода, предпочел бы назвать их замыслами (см.: «Структуры времени»). Именно замысел, действуя как аттрактор, вызывает изменения в совершенно определенном направлении.

Каждая ферментативная реакция соответствует минимальному временному интервалу, далее неделимому. В «Структурах времени» я постарался доказать, что время объекта квантуется и что существует минимальный временной интервал, содержащий только настоящее, и существуют границы между интервалами.

Сложная и тонкая система регуляции, контролирующая каталитическую активность, соответствует темпоральной обратной связи.

Данная модель позволяет выделить три механизма регуляции темпоральных процессов.

## **2. Основные механизмы регуляции метаболических процессов**

Активность всех путей обмена веществ постоянно регулируется, что обеспечивает соответствие синтеза и деградации метаболитов физиологическим потребностям организма. В этом разделе рассматриваются механизмы такой регуляции.

Как уже отмечалось, поток метаболитов в обмене веществ определяется прежде всего активностью ферментов. Для воздействия на тот или иной путь достаточно регулировать активность фермента, катализирующего наиболее медленную стадию. Такие ферменты, называемые ключевыми ферментами, имеются в большинстве метаболических путей. Активность ключевого фермента регулируется на трех независимых уровнях.

**Контроль транскрипции.** Контроль биосинтеза фермента осуществляется на генетическом уровне. Прежде всего речь идет о синтезе соответствующей мРНК (mRNA), а также о транскрипции кодирующего фермент гена, т.е. о регуляции транскрипции. В этом процессе принимают участие регуляторные белки (RP) (факторы транскрипции), действие которых направлено непосредственно на ДНК. К тому же в генах имеются специальные регуляторные участки — промоторы — и участки связывания регуляторных белков (регуляторные элементы). На эффективность действия этих белков влияют метаболиты или гормоны. Если этот механизм усиливает синтез фермента, говорят об индукции, если же снижает или подавляет — о репрессии. Процессы индукции и репрессии осуществляются лишь в определенный отрезок времени.

**Взаимопревращение.** Значительно быстрее, чем контроль транскрипции, действует взаимодействие ключевых ферментов. В этом случае фермент присутствует в клетке в неактивной форме. При метаболической потребности по сигналу извне и при посредничестве вторичного мессенджера активирующий фермент переводит ключевой фермент в каталитически активную форму. Если потребность в этом пути обмена веществ отпадает, инактивирующий фермент снова переводит ключевой фермент в неактивную форму. Процесс взаимодействия в большинстве случаев состоит в АТФ-зависимом фосфорилировании ферментных белков протеинкиназой и соответственно дефосфорилировании фосфатазой. В большинстве случаев более активна фосфорилированная форма фермента, однако встречаются также и противоположные случаи.

**Модуляция лигандами.** Важным параметром, контролирующим протекание метаболического пути, является потребность в первом реагенте. Доступность первого реагента возрастает с повышением активности метаболического пути, в котором он образуется, и падает с повышением активности других путей, в которых он расходуется. Доступность этого метаболита может быть ограничена в связи с его транспортом в другие отделы клетки.

Часто лимитирующим фактором является также доступность кофермента. Если кофермент регенерируется по второму независимому пути, этот путь может лимитировать скорость основной реакции. Таким образом, например, гликолиз и нитратный цикл регулируются доступностью НАД<sup>+</sup>. Так как НАД<sup>+</sup> регенерируется в дыхательной цепи, последняя регулирует катаболизм глюкозы и жирных кислот (контроль дыхания).

Наконец, активность ключевого фермента может регулироваться лигандом (субстратом, конечным продуктом реакции, коферментом, другим эффектором) как аллостерическим эффектором путем связывания его не в самом активном центре, а в другом месте фермента, и вследствие этого изменением ферментативной активности. Ингибирование ключевого фермента часто вызывается конечными продуктами реакции соответствующей метаболической цепи (ингибирование по типу обратной связи) или метаболитом, участвующим в другом пути. Стимулировать

активацию фермента может также первый реагент реакционной цепи.

### **3. Определение обратной связи. Общие сведения.**

**Обратная связь**, обратное воздействие результатов процесса на его протекание или управляемого процесса на управляющий орган. Обратная связь характеризует системы регулирования и управления в живой природе. Различают положительную и отрицательную обратную связь. Если результаты процесса усиливают его, то обратная связь является положительной. Когда результаты процесса ослабляют его действие, то имеет место отрицательная обратная связь. Отрицательная обратная связь стабилизирует протекание процессов. Положительная обратная связь, напротив, обычно приводит к ускоренному развитию процессов и к колебательным процессам. В сложных системах (например, биологических) определение типов обратной связи затруднительно, а иногда и невозможно. Иногда обратную связь в сложных системах рассматривают как передачу информации о протекании процесса, на основе которой вырабатывается то или иное управляющее воздействие. В этом случае обратную связь называют информационной. Понятие обратной связи как формы взаимодействия играет важную роль в анализе функционирования и развития сложных систем управления в живой природе. Существование систем регулирования с обратной связью прослеживается на всех уровнях организации живого — от молекулярного до популяционного и биоценотического. Особенно значителен вклад этого механизма в автоматическое поддержание постоянства внутренних сред организма — гомеостаза, в деятельность генетического аппарата, эндокринной и нервной систем.

### **4. Определение отрицательной и положительной обратной связи**

**Отрицательная обратная связь**, выражается в реакции, при которой система отвечает так, чтобы изменить направление изменения на противоположное. Физиологический смысл отрицательной обратной связи заключается в том, что увеличение регулируемой величины (например, активности органа) сверх некоего предела вызывает понижающее воздействие со стороны сопряжённой с нею подсистемы; резкое уменьшение регулируемой величины обуславливает противоположное воздействие. Таким образом, обратная связь служит сохранению постоянства системы, что позволяет соблюдать гомеостаз.

Например, когда концентрация углекислого газа в организме человека увеличивается, лёгким приходит сигнал к увеличению их активности и выдыханию большего количества углекислого газа.

Терморегуляция — другой пример отрицательной обратной связи. Когда температура тела повышается (или понижается) терморецепторы в коже и гипоталамусе регистрируют изменение, вызывая сигнал из мозга. Данный сигнал, в свою очередь, вызывает ответ — понижение температуры (или повышение).

**Положительная обратная связь** - тип обратной связи, при котором изменение выходного сигнала системы приводит к такому изменению входного сигнала, которое способствует дальнейшему отклонению выходного сигнала от первоначального значения.

При положительной обратной связи информация об увеличении регулируемой величины вызывает в связанной с ней подсистеме реакцию, обеспечивающую дальнейшее увеличение этой величины. Она оказывает дестабилизирующий эффект и поэтому не приводит к гомеостазу. Положительная обратная связь реже встречается в естественных системах, но также имеет своё применение. Например, в нервах пороговый электрический потенциал вызывает генерацию намного большего потенциала действия. Свёртывание крови и события при рождении можно привести в качестве других примеров положительной обратной связи.

У высокоорганизованных животных деятельность центральной нервной системы в норме всегда включает как необходимое условие наличие обратной связи. Так, любое действие животного, например погоня за добычей, сопровождается импульсами, поступающими от центральной нервной системы к мышцам (бег, схватывание добычи), и обратными сигналами от органов чувств (зрение, проприорецепторы и др.), позволяющими учитывать результаты усилий и корректировать их в связи с ходом событий.

Саморегуляция процессов жизнедеятельности также обусловлена обратной связью. Так, подъём артериального давления выше нормы воспринимается специальными рецепторами (например, барорецепторами каротидного синуса), которые сигнализируют об этом в вазомоторные

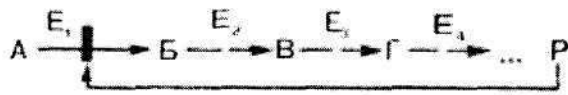
центры нервной системы. Это приводит к возникновению центробежных импульсов, ведущих к снижению давления. Подобный процесс — пример отрицательной обратной связи, наиболее часто наблюдаемой в стабильных живых системах. Большинство регуляторных систем животных и растительных организмов работает по этому принципу. Положительная обратная связь преобладают в период эмбрионального развития.

На молекулярном уровне по принципу обратной связи регулируется огромное число ферментативных реакций, одновременно протекающих в живой клетке. Координация этой сложной взаимосвязанной системы осуществляется путём изменения активности ферментов (отрицательную обратную связь осуществляют ингибиторы, положительную — стимуляторы) или скорости их синтеза.

Отождествив ферменты с замыслами, предположим существование стабилизирующих (ингибиторных) замыслов и дестабилизирующих (стимулирующих) замыслов. Для второго случая можно привести в качестве примера саморазрушающееся общество, или девиантное поведение, развитие опухолей, приводящих к гибели организма, взрыв сверхновых, и т.п.

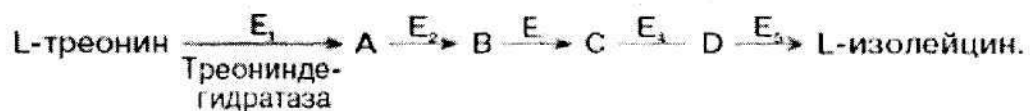
### **5. Аллостерическая регуляция.**

Во многих строго биосинтетических реакциях основным типом регуляции скорости многоступенчатого ферментативного процесса является ингибирование по принципу обратной связи. Это означает, что конечный продукт биосинтетической цепи подавляет активность фермента, катализирующего первую стадию синтеза, которая является ключевой для данной цепи реакции. Поскольку конечный продукт структурно отличается от субстрата, он связывается с аллостерическим (некаталитическим) центром молекулы фермента, вызывая ингибирование всей цепи синтетической реакции. Предположим, что в клетках осуществляется многоступенчатый биосинтетический процесс, каждая стадия которого катализируется собственным ферментом:



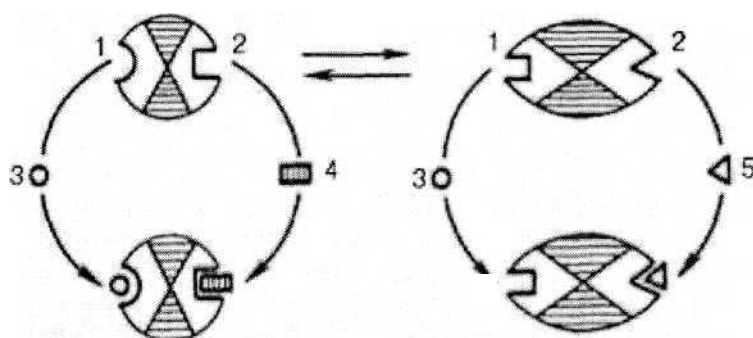
Скорость подобной суммарной последовательности реакций в значительной степени определяется концентрацией конечного продукта Р, накопление которого выше допустимого уровня оказывает мощное ингибирующее действие на первую стадию процесса и соответственно на фермент  $E_1$

Впервые существование подобного механизма контроля активности ферментов метаболитами было обнаружено при исследовании синтеза изолейцина и ЦТФ. Оказалось, что изолейцин, являющийся конечным продуктом синтеза, избирательно подавляет активность треониндегидратазы, катализирующей первую стадию последовательного процесса превращения треонина в изолейцин, насчитывающего пять ферментативных реакций:





Аналогично ЦТФ как конечный продукт биосинтетического пути оказывает ингибирующий эффект на первый фермент (аспартаткарбамоилтрансферазу), регулируя тем самым свой собственный синтез. Этот тип ингибирования получил название ингибирования по принципу обратной связи, или ретроингибирования. Существование его доказано во всех живых организмах. В настоящее время он рассматривается как один из ведущих типов регуляции активности ферментов и клеточного метаболизма в целом.



**Рис. 1.** Взаимодействие аллостерического фермента с субстратом и эффекторами (схема).

а - активный комплекс; б - неактивный комплекс; 1 - активный центр; 2 - аллостерический центр; 3 - субстрат; 4 - положительный эффектор; 5 - отрицательный эффектор.

С другой стороны, в амфиболических процессах, выполняющих одновременно биосинтетические и биodeградативные функции, доказано существование регуляции как по типу ретроингибирования, так и макроэргическими соединениями - индикаторами энергетического состояния клетки. Для амфиболических процессов уникальным типом регуляции, свойственным только им, является, кроме того, активация предшественником, когда первый метаболит в многоступенчатом пути активирует фермент, катализирующий последнюю стадию. Так, доказано активирующее влияние глюкозо-6-фосфата, являющегося предшественником гликогена, на фермент гликогенсинтазу.

Подобные типы ингибирования конечным продуктом и активирования первым продуктом свойственны аллостерическим (регуляторным) ферментам, когда эффектор, модулятор, структурно отличаясь от субстрата, связывается в особом (аллостерическом) центре молекулы фермента, пространственно удаленном от активного центра. Следует, однако, иметь в

виду, что модуляторами аллостерических ферментов могут быть как активаторы, так и ингибиторы. Часто оказывается, что сам субстрат оказывает активирующий эффект. Ферменты, для которых и субстрат, и модулятор представлены идентичными структурами, носят название гомотропных в отличие от гетеротропных ферментов, для которых модулятор имеет отличную от субстрата структуру. Взаимопревращение активного и неактивного аллостерических ферментов в упрощенной форме, а также конформационные изменения, наблюдаемые при присоединении субстрата и эффекторов, представлены на рис. 1. Присоединение отрицательного эффектора к аллостерическому центру вызывает значительные изменения конфигурации активного центра молекулы фермента, в результате чего фермент теряет сродство к своему субстрату (образование неактивного комплекса).

Подведем итог.

1. Процессы метаболизма могут рассматриваться как природный референт времени.
2. Можно предположить, что сущность времени состоит в согласовывании между собой реакций распада и синтеза, а его субстратом являются специфические белки – ферменты, обеспечивающие согласованность скоростей отдельных химических реакций в этих процессах.
3. Такой подход несколько ограничивает возможные типы темпоральной обратной связи.
4. Скорее всего, метаболизм это одно из проявлений времени, ограниченное спецификой биологических процессов.