

## **Интеграция на метаболизма**

### Цели

#### **Цели на преподавателя:**

Използвайки разгледаните в предходните глави метаболитни процеси, да се обобщи и допълни ролята на структурата на ензими и ензимни комплекси за осигуряване на клетъчните функции и да се разгледат динамични аспекти на интеграцията на метаболизма в клетката.

**След работа с този раздел студентите ще могат да постигнат следните учебни цели:**

#### **А. Знания**

1. Да дадат примери за структурните аспекти на интеграцията на метаболизма на въглехидрати, липиди, аминокиселини и нуклеотиди:

- а) на нивото на една белтъчна молекула;
- б) на нивото на многоензимни комплекси;
- в) върху мембрани;
- а) на нивото на цялостна клетка;

2. Да изброят динамичните аспекти на интеграцията и регулацията на метаболизма;

3. Да получат начална представа за генна експресия и нейната регулация;

#### **Б. Разбирания**

1. Да обобщят, осмислят и илюстрират с примери как усложняването на структурата разширява функционалните възможности в метаболизма;

2. Да обяснят и илюстрират с примери особеностите на метаболизма, които улесняват интеграцията и регулацията;

3. Да обяснят и илюстрират с примери повлияване на ензимната активност от продукти на ензимните реакции;

4. Да обяснят значението на регулацията чрез отрицателна обратна връзка (ретроинхибиране) и други случаи на алостерично повлияване;

#### **В. Умения**

1. Да приложат познанията си върху предишните раздели, за да илюстрират регулаторни механизми, в основата на които стои конкуренция между биохимични процеси за определени системи от ограничаващи кофактори:

- АДФ / АТФ;
- НАДФ / НАДФН);

2. Да приложат познанията си върху предишните раздели, за да илюстрират ролята на

възловия метаболит ацетил-КоА;

3. Да илюстрират с примери и обобщят значението на обратимото ковалентно фосфорилиране-дефосфорилиране на ензими;

4. Да илюстрират с примери и обобщят значението на необратимото активиране на неактивни ензимни предшественици.

## 10. 1. Структурни аспекти на интеграцията на метаболизма

### 10.1.1. Резюме

Пример за проява на интеграция в рамките на един ензим е глицералдехид-3-фосфат-дехидрогеназата. Този ензим може да катализира две последователни реакции (дехидрогениране на глицералдехид и синтеза на 1,3-бисфосфоглицерат) благодарение на по-сложната организация на активния център. Последният съдържа две функционални групи (-SH и НАД) за свързване на субстрата и дехидрогенирането му в първата реакция и групи за свързване на неорганичен фосфат, необходим за втората реакция.

Разпределение на функциите на ензимните субединици има при ацетил-КоА карбоксилазата в бактерии. В този случай една от субединиците (биотин-пренасящ белтък) няма каталитични функции, а свързва и пренася кофактора биотин към активните центрове на ензима, разположени в другите две субединици: биотин карбоксилаза (карбоксилира биотина) и транскарбоксилаза (пренася  $\text{CO}_2$  от биотина към ацетил-КоА).

Значително по-сложна е организацията на пируват дехидрогеназния комплекс, състоящ се от пируват дехидрогеназа, дихидролипоил трансацетилаза и дихидролипоил дехидрогеназа. Поради взаимодействието на трите ензими в интактни организми не се откриват междинни продукти. Комплексът обаче е разложен на фракции, които катализират отделните стъпала. Всеки от трите ензима е с четвъртична структура и е представен в комплекса с определен брой субединици.

Интеграцията при ацил-синтазния комплекс в бактерии и растения е така напреднала, че отделните компоненти са загубили своята самостоятелност. Комплексът се състои от шест индивидуални ензими и ацил-пренасящ белтък, който свързва междинните метаболити и последователно ги поднася на ензимите от комплекса. Че се отнася за отделни ензими се доказва по това, че комплексът може да продължи синтезата с всеки от междинните продукти, който му бъде поднесен и че тези междинни продукти са били изолирани от комплекса при подходящи условия. Причината за загубената самостоятелност е наличието на общи за целия комплекс функционални групи (тиолови), към които субстратите остават прикрепени в течение на целия биосинтетичен процес.

Приведените примери показват, че провеждането на многостъпални биохимични процеси от многоензимни комплекси има очевидни предимства: продуктите на отделните стъпала се предават от ензим на ензим в рамките на ензимно-субстратни комплекси. Това значително ускорява процеса. Намаляват се възможностите за разпръскване на междинните метаболити поради излизане от веригата. Без такива комплекси биха настъпили значителни субстратни загуби поради дифузия на субстратите или отнемането им от други ензими или ензимни системи. Поддържането на ензимите в комплекс е предпоставка още и за еднопосочното (векторното) провеждане на процесите. Многоензимните комплекси създават условия за конвейрна обработка на субстратите с всичките предимства на този добре познат в техниката механизъм. Допълнително засилване на тази тенденция се наблюдава при животни и хора, където поради сливане на гени, една полипептидна верига съдържа няколко функционални домени - например синтазата на висши мастни киселини в животни и човек е една полипептидна верига, съдържаща ацил-пренасящ белтък и седем функционално различни домени, съответстващи на отделните ензими в бактерии и растения.

Друг такъв пример е ацетил-КоА карбоксилазата - в растения и животни трите активности са част от една полипептидна верига. Поради сливане на гени обединяване на ензимни активности има и при ензими от веригата за синтеза на пурины *denovo*. Това обединяване на ензимни активности в една верига осигурява още по-големи предимства по отношение скоростта на синтезата и неотклонение на междинни метаболити в други пътища.

Подреждането на многоензимни комплекси в мембрани има голямо биологично значение, защото позволява мултиплицирането и синхронизирането на биохимичните процеси. Друга съществена функция на мембраните, свързана с интеграцията и регулацията на обменните процеси, е избирателната им пропускливост, обуславяща улеснен и активен транспорт през мембраните, както и компартментализацията в клетките.

Кооперирането на повече клетъчни структури и координираното им взаимодействие позволява протичането на процеси с по-сложен характер. Такава е например белтъчната биосинтеза, за осъществяването и енергетичното осигуряване на която участват компоненти от ядро, цитоплазма, рибозоми, ендоплазмен ретикулум, апарат на Голджи, митохондрии, т.е. необходима е структурна и функционална цялост на клетката.

#### 10.1.2. Интеграция на нивото на една белтъчна молекула

Елементарни прояви на интеграция, на свързване на последователни биохимични реакции се наблюдават още в рамките на отделната белтъчна молекула. Добър пример е този с дейността на глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназата, т. нар. "двуглав ензим". Както бе показано (виж

**т. 533**), този ензим провежда две последователни биохимични реакции: дехидрогениране на глицералдехид-3-фосфата и пренасяне на фосфат към карбоксилната група - синтеза на 1,3-бисфосфоглицерат. Тази възможност произтича от особения строеж на ензимния активен център, който оперира с две функционални групи (тиолова и НАД) за свързване на субстрата и дехидрогенирането му в първата реакция и групи за свързване на неорганичен фосфат, необходим за втората реакция.

Очевидно е, че ако тези процеси се катализираха от отделни ензими, за да се постигне съгласуваност, двата ензима би трябвало да бъдат в тясна пространствена връзка. При наличие на един ензим, това се избягва. Извършването на по-komplицирани биохимични операции от един ензим обаче би изисквало извънредно голямо усложняване на ензимната структура, респ. на структурата на активния център.

#### 10.1.3. Интеграция чрез многоензимни комплекси

По-сложни биохимични операции се провеждат от няколко ензима, организирани в обособени многоензимни комплекси. В табл. 10-1- са посочени лекционните точки в този курс, в които са описани такива комплекси.

Комплекс или ензимна система	Лекционна точка
Ацетил-КоА карбоксилаза	7.1.3.2
Пируват дехидрогеназен комплекс	5.3.6.1 5.3.6.2

	<b>5.3.6.3</b>
Синтаза на висши мастни киселини	<b>7.1.3.3</b>

Някои от тези комплекси могат да бъдат третираны като четвъртични ензимни структури с по-сложен състав. Те могат да съдържат субединици без каталитична активност, които изпълняват носещи, регулаторни и други допълнителни функции. Например **ацетил-КоА карбоксилазата** (виж т. **7.1.3.2**) от *E. coli* съдържа няколко идентични мономери. Всеки мономер съдържа биотин, биотин карбоксилаза, биотин пренасящ белтък и транскарбоксилаза. Биотин пренасящият белтък няма каталитична активност, а носи свързан кофактора биотин. Другите два компонента изпълняват различни каталитични функции: първият (биотин карбоксилаза) карбоксилира биотина, а вторият (транскарбоксилаза) пренася  $\text{CO}_2$  от биотина към ацетил-КоА. В бактерии мономерът се състои от три отделни субединици, а в растения и животни трите активности са част от една полипептидна верига (виж фиг. 7-7-2 в т. **7.1.3.2**).

Някои сложни и полифункционални ензимни системи надхвърлят по конструкция и функция представите ни за четвъртични структури, напр. АТФ синтазата от вътрешните митохондрични вериги, (виж

**т. 5.4.10**

), комплексите за окислително декарбоксилиране на пируват и  $\alpha$ -кетоглутарат, за синтезата на висши мастни киселини и др.

### **Пируват дехидрогеназен комплекс**

Пируват дехидрогеназният комплекс катализира окислителното декарбоксилиране на  $\alpha$ -кетокиселината пируват (виж

**т. 5.3.6.1,**

**т. 5.3.6.2,**

**т. 5.3.6.3**

). Състои се от три вида ензими и пет вида кофактори:

1) пируват дехидрогеназа (действа като декарбоксилаза съвместно с кофактора тиаминпирофосфат);

2) дихидролипоил трансацетилаза (съдържа липоева киселина като простетична група и се нуждае от КоА);

3) дихидролипоил дехидрогеназа (съдържа ФАД като простетична група и се нуждае от  $\text{NAD}^+$ ).

Поради взаимодействието на трите ензими в интактни организми не се откриват междинни продукти. Комплексът обаче е разложен на фракции, които катализират отделните стъпала. Получена е и реконструкцията му от тези фракции. Всеки от трите ензима е четвъртичен ензим и е представен в комплекса с определен брой субединици. Това потвърждава принципа на Бернал за степенната градация на структурните единици в изграждането на живата материя: всеки структурен елемент участва в изграждането на съвкупност заедно с други елементи; получената съвкупност от своя страна представлява единица при изграждането на структура от по-горен порядък и т.н.

## **Многоензимен комплекс при биосинтеза на мастни киселини и синтаза на висши мастни киселини**

Както бе показано в

### **т. 7.1.3.3**

синтезата на висши мастни киселини в бактерии и растения се катализира от комплекс от шест индивидуални ензими и ацил-пренасящ белтък, който свързва междинните метаболити и последователно ги поднася на ензимите от комплекса. Интеграцията при този комплекс е така напреднала, че отделните компоненти са загубили своята самостоятелност. Че се отнася за отделни ензими се доказва по това, че комплексът може да продължи синтезата с всеки от междинните продукти, който му бъде поднесен и че тези междинни продукти са били изолирани от комплекса при подходящи условия. Причината за загубената самостоятелност е наличието на общи за целия комплекс функционални групи (тиолови), към които субстратите остават прикрепени в течение на целия биосинтетичен процес.

В животните интеграцията е още по-напреднала - синтезата на висши мастни киселини става под действие на синтаза - мултифункционален ензим (534 kD), който в една полипептидна верига съдържа седем ензимни активности и ацил-пренасящ белтък (фиг. 7-8-1 в

### **т. 7.1.3.3**

). Засега това е единственият познат ензим с такава висока степен на мултифункционалност. Ензимът функционира като димер, в който двата мономера са свързани структурно по типа "глава-опашка".

Приведените примери показват, че провеждането на многостъпални биохимични процеси от многоензимни комплекси има очевидни предимства: продуктите на отделните стъпала се предават от ензим на ензим в рамките на ензимно-субстратни комплекси. Това значително ускорява процеса. Намаляват се възможностите за разпръскване на междинните метаболити поради излизане от веригата. Без такива комплекси биха настъпили значителни субстратни загуби поради дифузия на субстратите или отнемането им от други ензими или ензимни системи. Поддържането на ензимите в комплекс е предпоставка още и за еднопосочното (векторното) провеждане на процесите. Многоензимните комплекси създават условия за конвейрна обработка на субстратите с всичките предимства на този добре познат в техниката механизъм.

Допълнително засилване на тази тенденция се наблюдава например при синтазата на висши мастни киселини в животни и човек, където поради сливане на гени една полипептидна верига съдържа седем функционално различни домени. Друг такъв пример са ензимите за синтеза на пуринови нуклеотиди. В бактерии те са отделни белтъци. В животни и хора, поради сливане на гени, една полипептидна верига катализира реакции 3, 4 и 6, изброени в т. 9.2.3. Също една верига катализира реакции 7-8 и друга верига катализира реакции 10-11, изброени в

### **т. 9.2.3**

. Това обединяване на ензимни активности в една верига осигурява предимства по отношение скоростта на синтезата и неотклонение на междинни метаболити в други пътища.

## **10.1.4. Интеграция на обменните процеси върху мембрани**

По-комплицирани биохимични процеси са организирани в още по-сложни структури, локализиращи по-често в мембрани. Типичен и много добре проучен е случаят с организиране на биохимични процеси в митохондриите мембрани. В митохондриите са локализиращи твърде много биохимични процеси: цикълът на лимонената киселина,  $\beta$ -

окислението на мастни киселини, свързаните с тях дихателни и фосфорилиращи процеси, и др. В митохондриите се произвежда по-голямата част от необходимия на клетката АТФ. Затова митохондриите се наричат фигуративно "енергетични централи на клетката". Ензимите, осъществяващи изброените процеси, са локализирани или във вътрешната митохондрийна мембрана или в митохондриния матрикс.

След по-леко фрагментиране на митохондрии с ултразвук се получават частици от мембрани, които съдържат цели дихателни вериги и могат да фосфорилират окислително. При по-напреднало дезинтегриране се получават мембранни мехурчета, които имат цели дихателни вериги и могат да окисляват НАД или сукцинат, но не могат да фосфорилират (отпаднала е АТФ синтазата). При по-нататъшно разпадане на мембраните, напр. чрез третиране с подходящи разтворители, от мембраната отпадат убихинон и цитохром *c* и се получават фрагменти, съдържащи части от дихателната верига. Така са получени четири типа фрагменти, съответстващи на четирите типа комплекси ( виж **т. 5.4.3**). Тези и редица други експерименти водят до заключението, че ензимите и редокс-системите, осъществяващи биохимичните процеси в митохондрийните мембрани, тапицират мембраните, като са подредени по определен начин в пространството (виж фиг. 5-17-2 в **т. 5.4.3**).

Подреждането на многоензимни комплекси в мембрани има голямо биологично значение, защото позволява мултиплицирането и синхронизирането на биохимичните процеси. Няколко хиляди окислителнофосфорилиращи ансамбли са разположени в мембраната на един митохондрий, т.е. намират се върху обща подложка, което позволява между тях да се осъществява интимен контакт. Фактори (веществени сигнали), които повлияват в положителен или отрицателен смисъл на окислителното фосфорилиране, действат почти едновременно върху всички окислителнофосфорилиращи ансамбли, разположени в една митохондрийна мембрана; техният ефект достига по-бързо до всички ансамбли, отколкото по пътя на простата дифузия на агента. Това се обяснява с факта, че такива агенти причиняват конформационни промени на белтъците или на липопротеините в мембраната, които се предават "по контакт" из цялата мембрана и синхронно повлияват в определено направление дейността на всички разположени в мембраната окислителнофосфорилиращи ансамбли - ефект на далекоедействие (Хакенброк).

Друга съществена функция на мембраните, свързана с интеграцията и регулацията на обменните процеси, е избирателната им пропускливост (виж **т. 1.5.2**), обуславяща улеснен и активен транспорт през мембраните, както и компартментализацията в клетките. Пространството на клетката е разделено от мембрани на отделения, които се различават както по набора от ензимни системи и оттук на процесите, които се извършват в тях, така и по концентрацията на подвижни метаболити и кофактори, т.е. те са функционално нееднакви. Компартментализацията подпомага значително контрола и регулацията на метаболитните процеси. Така например редица хидролази се отделят само в лизозомите и действат разграждащо върху биомолекули само там; в другите части на клетката същите биомолекули не могат да бъдат атакувани. Благодарение на компартментализацията биосинтезата на мастни киселини е отделена пространствено от тяхното разграждане, което се извършва в митохондриите. Концентрациите на АДФ и АТФ се различават значително в отделни пространства на клетката. Това е от голямо значение, като се има предвид, че двата метаболита влияят върху скоростта и хода на твърде голям брой биохимични процеси. Едни и същи кофактори (АТФ, АДФ, КоА и др.) в различни отделения на клетката имат контакт с различни субстрати, което ги прави функционално нееднакви.

Митохондриите произвеждат големи количества АТФ, а неговата консумация е предимно извън тях. Това налага АТФ да се изнася от митохондриите в цитозола. За сметка на това в митохондриите непрекъснато има приток на АДФ и Ф като материали за окислителното фосфорилиране. Изнасянето на АТФ става чрез активен транспорт срещу внасяне на АДФ - антипортен механизъм. В цитозола се поддържат винаги по-високи концентрации от АТФ и

по-ниски от АДФ в сравнение с митохондриите. Движещата сила на транспорта е електричният потенциал на вътрешната митохондрийна мембрана, защото обмяната на една молекула АДФ за една молекула АДФ означава изнасянето от митохондриите и на един отрицателен товар. Предполага се, че пренасящият белтък е димер. Двете еднакви белтъчни субединици образуват хидрофилна пора. Те свързват обратимо и последователно АДФ и АДФ, като в резултат на конформационни промени ги изтласкват в противоположни посоки през пората. N-гликозидът атрактилат пречи да се свързва АДФ с пренасящия димер (навярно блокира свързващото място) и така потиска транспорта на АДФ и АДФ през мембраната, а по този начин и окислителното фосфорилиране.

Необходимият за синтеза на АДФ фосфат се внася в митохондриите също чрез активен антипортен механизъм, свързан с изнасяне на  $\text{OH}^-$ . Двигател на процеса е протонният градиент от двете страни на вътрешната митохондрийна мембрана, създаден от електронния пренос по мембраната.

Добре проучен е механизмът, чрез който се внасят редуциращи еквиваленти от цитозола в митохондриите. В цитозола се извършва анаеробно разграждане на глюкозата в гликолизата. Образува се НАДН, който ако не се консумира при синтези, би довел до нежелателно натрупване на редуцирани форми на някои крайни водородни акцептори - напр. до натрупване на лактат. За да не стане това, необходимо е НАДН да се окисли аеробно, което се извършва обаче само в митохондриите. Вътрешната митохондрийна мембрана е непроницаема за НАД и НАДН. Затова прехвърлянето на водорода, респ. електроните, в митохондриите става по косвен път, чрез т. нар. "совалкови механизми" - глицеролфосфатна совалка и малатна совалка (виж

#### **т. 6.1.5**

).

Друг транспорт, наложен от свързването на гликолитичната верига в цитозола с цитратния цикъл в матрикса на митохондриите, е преминаването на пируват в митохондриите. Това става чрез антипортен механизъм с  $\text{OH}^-$  групи, т.е. също за сметка на електричния потенциал на вътрешната митохондрийна мембрана - губи се енергия.

При всички тези случаи пренасянето на вещества през мембрана е свързано с разход на енергия. Поради това и реалният добив на енергия от комбинацията гликолитична верига-цитратен цикъл е по-малък от изчислените 38 молекули АДФ и се движи между 35,5-36 макроергични връзки.

Митохондрилната мембрана разделя и други два свързани процеси: разграждането на мастни киселини в митохондриния матрикс и синтеза на мастни киселини в цитозола. За нуждите на разграждането е необходимо пренасяне на мастни киселини от цитозола в матрикса. Това става чрез карнитиновата совалка (виж

#### **7.1.2.1**

). За синтеза на мастни киселини пък са необходими високи концентрации ацетилни групи и НАДФН.

Ацетилни групи за синтеза на мастни киселини се доставят от митохондриите посредством изнасяне на цитрат от митохондриите в цитозола (виж

#### **7.1.3.1**

). За целта има цитратен преносител, като едновременно се извършва и антипорт на малат. В цитозола част от цитрат се разгражда до оксалацетат и ацетил-КоА. Друга част от цитрата може да се превърне в изоцитрат. Окислителното декарбоксилиране на последния до  $\alpha$ -кетоглутарат е съпроводено с получаване на НАДФН. Цитоплазмен НАДН може да се превърне в НАДФН под действие на трансхидрогеназа, но тя е слабо ефективна в повечето организми. Освен в пентозофосфатния път и изоцитрат дехидрогеназната реакция, НАДФН се получава и в двустъпален процес, в който прехвърленият чрез малатната совалка оксалацетат първо се редуцира до малат като използва цитозолен НАДН, а малатът после

под действието на малат ензим се декарбоксилира окислително до пируват, съпроводено с получаване на НАДФН. Така резултатът е превръщане на НАДН в НАДФН.

#### 10.1.5. Структурна и функционална цялост на клетките

Много процеси с по-сложен характер протичат при кооперираното сътрудничество на повече клетъчни структури - ангажират повече раздели на клетката. Такава е например белтъчната биосинтеза (виж [глава 14](#)). ДНК в ядрото предава своята специфична структура върху иРНК (презаписване на информацията). иРНК преминава в цитозола, където се установява в състава на полизомите. Свободно подвижните в цитозола аминокиселини от аминокиселинния резервоар на клетката се активират от АТФ, синтезиран в митохондриите, и се поемат от транспортните РНК (тРНК). Получените аминокиселин-тРНК комплекси се пренасят и тРНК от комплекса се свързват с намиращите се в полизомите иРНК. В полизомите се осъществява синтеза на специфични полипептидни вериги. Получените полипептидни вериги се оформят структурно в белтъчни молекули със съдействието на ендоплазмените мембрани и ако са секреторни белтъци, се изнасят от клетката като преминават известен път през каналчетата на ендоплазмения ретикулум и комплекса на Голджи, където се концентрират в секреторни гранули.

Упоменатите участващи структури не са изолирани в своята дейност, а са координирани и се намират в тясна връзка и взаимозависимост. Така се осъществява структурната и функционална цялост на клетката.

### 10. 2. Динамични аспекти на интеграцията на метаболизма

#### 10.2.1. Резюме

Обмяната на веществата се характеризира с особености, които улесняват регулирането, координирането и управлението на биохимичните процеси. Такива особености са:

- 1) Всички метаболитни вериги са свързани и взаимодействат пряко или косвено помежду си;
- 2) Тенденция към икономичност и стандартизация в метаболизма: броят на участващите, и особено на възлови метаболити е малък, както и на елементарните типови биохимични реакции и на формираните от тях основни биохимични пътища. Използват се и циклични процеси, в които с малко кофактори и ензими може да се осъществи разграждането на много повече субстрати.
- 3) Наличие на възлови и общи метаболити (ацетил-КоА,  $\alpha$ -кетоглутарат, сукцинат, оксалацетат, дихидроксиацетонфосфат и др. ) и кофактори (АТФ, АДФ, НАД, НАДФ и др.), чрез които се регулират обширни области на метаболизма.
- 4) Наличие на най-бавни реакции, наречени "тесни места", които определят общата скорост, а понякога и посоката на процесите в цялата верига;
- 5) Концентрациите на метаболитите и кофакторите са резултат на динамично равновесие между въвеждане във и извеждане от системата.

Регулацията чрез ограничаващи метаболити и кофактори е представена чрез конкуренцията между биохимични процеси за системите АДФ / АТФ и НАДФ / НАДФН. Като примери са разгледани ефектът на Пастър и контролът, упражняван от АТФ / АДФ върху процесите на електронен транспорт и окислително фосфорилиране в дихателните вериги. Дадена е и ролята на системата НАДФ / НАДФН за поддържане на равновесието между процесите, генериращи НАДФН (пентозофосфатен цикъл и др.) и използващи НАДФН (синтеза на



мастни киселини, стероиди и др.). Разгледана е зависимостта на обмяната на възловия метаболит ацетил-КоА от капацитета на цитратния цикъл и от концентрацията на ограничаващия метаболит НАДФН.

В допълнение към въпросите за повлияване на ензимната активност, представени в глава Ензими - т. 4.3.1. - 4.3.9.3, тук са разгледани и сравнени продуктното инхибиране и ретроинхибирането. При ретроинхибирането само с един акт на потискане на начален ензим от краен продукт в една верига се получава заглъхване на цялата метаболитна верига. Има и голям брой други случаи на алостеричен контрол върху ензимната активност, като повечето от тях ефекторите са положителни, т. е. касае се за ензимно активиране.

В организмите се използват и следсинтетични изменения на ензимните молекули, между които много широко застъпен и съществен регулаторен механизъм, е обратимото ковалентно фосфорилиране-дефосфорилиране. При този механизъм ензимната активност зависи от активността на други ензими и така се получават верижни, каскадни процеси на повлияване, при които каталитичният ефект значително се усилва - амплифицира. По този координирано начин се регулират гликогенфосфорилазата и гликогенсинтазата, пируватдехидрогеназния комплекс и много други ензими.

Необратимото активиране на неактивни ензимни предшественици чрез ограничена протеолиза е важен механизъм, използван за активиране на ензими, участващи в храносмилане, кръвосъсирване и др.

Регулацията на генната експресия е разгледана в глава 15, а примери за повлияване на метаболизма от хормонални фактори има в глава 17.

#### 10.2.2. Особенности на метаболизма, улесняващи интеграцията и регулацията на метаболизма

Обмяната на веществата се характеризира с някои особености - предпоставки за по-лесното регулиране, координиране и управляване на биохимичните процеси.

**а) Всички метаболитни вериги са свързани** пряко или косвено помежду си. В обмяната на въглеhidрати, липиди, аминокиселини и нуклеотиди са дадени примери за такива връзки. Свързаността на биохимичните процеси позволява въздействията върху едно стъпало да се отразят на широк кръг от реакции.

**б) Икономичност в използваните средства (метаболити, кофактори, ензими), стандартизация в начините за преработка на метаболитите и тенденция към намаляване на разнообразието в биохимичните реакции** са типични качества на метаболизма. Броят на метаболитите е изненадващо малък и още по-малък е броят на тези от тях, които заемат централни места в обмяната на веществата. За обработката на сравнително малкия брой метаболити се прилагат неголям типове биохимични реакции. Често различни метаболити се подлагат на еднотипни превръщания.

Елементарните процеси на метаболизма са типови процеси - дехидрогениране, просто и окислително декарбоксилиране, дезаминиране и т. н. Сложността на обмяната се обуславя не от броя на елементарните биохимични процеси и вещества, които участват в тях, но от разнообразието на техните съчетания и взаимодействия.

Не само броят на елементарните биохимични реакции е малък, но малък е и броят на веригите от реакции, които се формират. Основните биохимични пътища са няколко на брой: гликолитичната верига, пентозофосфатният цикъл, цикълът на Калвин, цикълът на лимонената киселина, пътят  $\beta$ -окислението и обратният му път на биосинтезата на мастни киселини,  $\beta$ -хидрокси-  $\beta$ -метилглутарилатовата верига с нейните разклонения - изопренови

синтези, няколко пътя за обмяната на аминокиселините и пуриновите и пиримидиновите пръстени. Понякога една и съща или сходни метаболитни вериги биват използвани за постигане на различни биологични резултати. Пътят, по който се синтезират ароматните аминокиселини, се използва с малки вариации и за изграждането на много други ароматни продукти и т. н.

Дихателните вериги са аналогични на електрон-пренасящите вериги при фотофосфорилирането.

Тенденцията към икономичност и стандартизация в метаболизма улеснява значително контрола и регулацията на обменните процеси.

**в) Някои "конструктивни" особености на метаболизма улесняват регулацията на обменните процеси.** Характерни са т. нар. **циклични процеси**. Принципът на икономичност тук е очевиден. В цикличния процес с кофактори и ензими в малки количества може да се осъществи разграждането на много по-големи количества субстрати.

Друга особеност на метаболизма е едновременното прилагане на една биохимична операция над няколко еднакви молекули. Например при пентозофосфатния цикъл окислителното фосфорилиране на 6 молекули 6-фосфо-глюконат има за резултат превръщането на една молекула глюкоза във  $\text{CO}_2$  в един етап.

Съществена особеност на метаболизма е неговият конвергентен характер. На разграждане се подлагат голям брой производни химични структури, които се превръщат в ограничен брой мономери в свободна или активирана форма. В резултат на около 20 окислителни и няколко десетки други процеси тези мономери дават пет-шест разпадни продукти, които при аеробните организми се доразграждат в един и същи път - цитратния цикъл.

г) В метаболитните процеси се открояват **възлови и общи метаболити и кофактори**. Различни биохимични вериги се свързват или конвергират във възлови метаболити. Най-типичен е примерът с ацетил-КоА. Към него се насочват и гликолитичната верига (при аеробни условия), и пътят на разграждане на мастните киселини, както и на някои от аминокиселините. Ацетил-КоА се разгражда в цитратния цикъл, изходен метаболит е за синтезата на мастни киселини, на стерини, кетонни вещества и др. Възлови метаболити са още  $\alpha$ -кетоглутаратът, сукцинатът, оксалацетатът, дихидроксиацетонфосфатът и др. Чрез регулиране нивото на тези метаболити може да се контролират обширни области на метаболизма. Общи кофактори са АТФ, АДФ, НАД, НАДФ и др. Те участват при голям брой химични операции. В конкуренция за такива кофактори взаимно се регулират и улавяват много и най-основни биохимични процеси.

д) При всички метаболитни вериги се установяват **най-бавни реакции, стъпала, наречени "тесни места"**, които определят общата скорост, а понякога и посоката на процесите в цялата верига. Причината за това е, че концентрацията на субстратите или кофакторите, участващи в тези реакции, е най-ниска, но по-често, че ензимите, които ги катализират, имат най-ниска концентрация или най-ниска активност. Такива реакции са най-удобни за контрол и регулация на цялата верига. В гликолитичната верига например такава е фосфофруктокиназната реакция - превръщането на фруктозо-6-фосфат във фруктозо-1,6-бисфосфат. Затова в нея са фокусирани твърде много регулаторни въздействия (виж

**т. 6.1.8**

и

**т. 6.2.6**

).

е) **Метаболитите и кофакторите се намират в определени концентрации.** Тези концентрации са резултат на динамично равновесие между въвеждане във и извеждане от системата. Както въвеждането, така и извеждането се дължи на биохимични

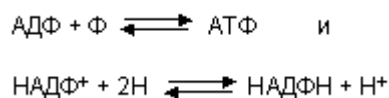
трансформации или на активно или пасивно придвижване (мембранен транспорт). Количеството на един метаболит или кофактор в клетката (респ. организма) обикновено се означава като негов резервоар. Метаболитният резервоар най-често не търпи големи изменения. Ако нивото на резервоара се промени, се включват регулаторни механизми, водещи до връщане към нормалното състояние. Това важи особено за общи и възлови метаболити и кофактори.

Прави се разлика между нивото на резервоара на даден метаболит и интензивността на неговата обмяна. Обикновено концентрациите на метаболитите са твърде ниски - от порядъка на милимолове на литър (за някои и значително по-ниски). Независимо от това обмяната на някои метаболити е твърде интензивна. Така например независимо от ниската концентрация на АТФ в клетките човек произвежда и изразходва за 24 часа около 70 кг АТФ, т. е. количество, равно на теглото му.

Особеностите на метаболизма позволяват регулирането на обменните процеси да става въз основа на малък брой принципни механизми.

### 10.2.3. Регулация чрез ограничаващи метаболити и кофактори

Особен интерес представляват такива регулаторни механизми, в основата на които стои конкуренция между биохимични процеси за определени системи от ограничаващи кофактори и преди всичко за системите АДФ / АТФ и НАДФ / НАДФН:



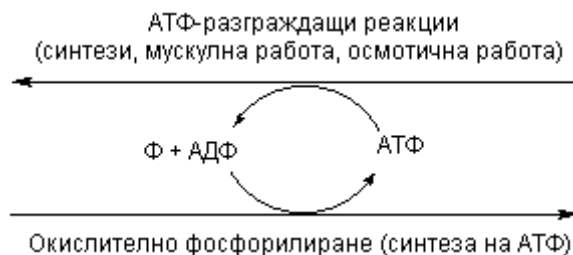
Такъв е механизмът, който стои в основата на т. нар. **ефект на Пастър** (виж **т. 6.1.8**

). Още Пастър е установил, че когато една клетка преминава от анаеробен към аеробен начин на живот, тя намалява видимо консумацията на въглеhidрати. Това явление е биологично обосновано, понеже при аеробен начин на живот енергетичното съдържание на въглеhidратите се използва по-пълно и с по-малка консумация при еднакви изисквания се задоволяват нуждите на организма. Молекулният механизъм на този ефект не е напълно изяснен. Едно от вероятните обяснения се търси в усилената синтеза на АТФ и съответно бързото намаляване концентрацията на АДФ и Ф при преминаване от анаеробна гликолиза към аеробно окисление на глюкозата с участие на цитратния цикъл. Известно е, че цитрат, който се синтезира в цитратния цикъл и АТФ, който се получава в свързаните с цикъла дихателни вериги инхибират алостерично фосфофруктокиназата. Друго вероятно обяснение е глицеролфосфатната совалка да има по-голям афинитет към цитоплазмения НАДН в сравнение с лактат дехидрогеназата.

Изобщо системата АДФ / АТФ свързва процесите, които генерират АТФ (напр. окислително фосфорилиране) с тези, които изразходват АТФ - синтезни реакции, мускулна дейност, осмотична работа и пр. като способства за взаимното им регулиране (фиг. 10-1 и също фиг. 5-2-1 в

**т. 5.1.6** и фиг. 5-1 в

**т. 5.1.5**). Ако окислителните процеси започват да преобладават, натрупва се АТФ и за сметка на това се намалява концентрацията на АДФ и Ф. В резултат се понижава интензитетът на електронния транспорт в дихателните вериги и на окислителното фосфорилиране, докато се изразходват натрупаните количества АТФ и се увеличи фондът на АДФ и Ф. Обратно по-усилено използване на АТФ (напр. при мускулна дейност) води до натрупване на АДФ и Ф, а оттам до по-интензивно окисление на субстрати.



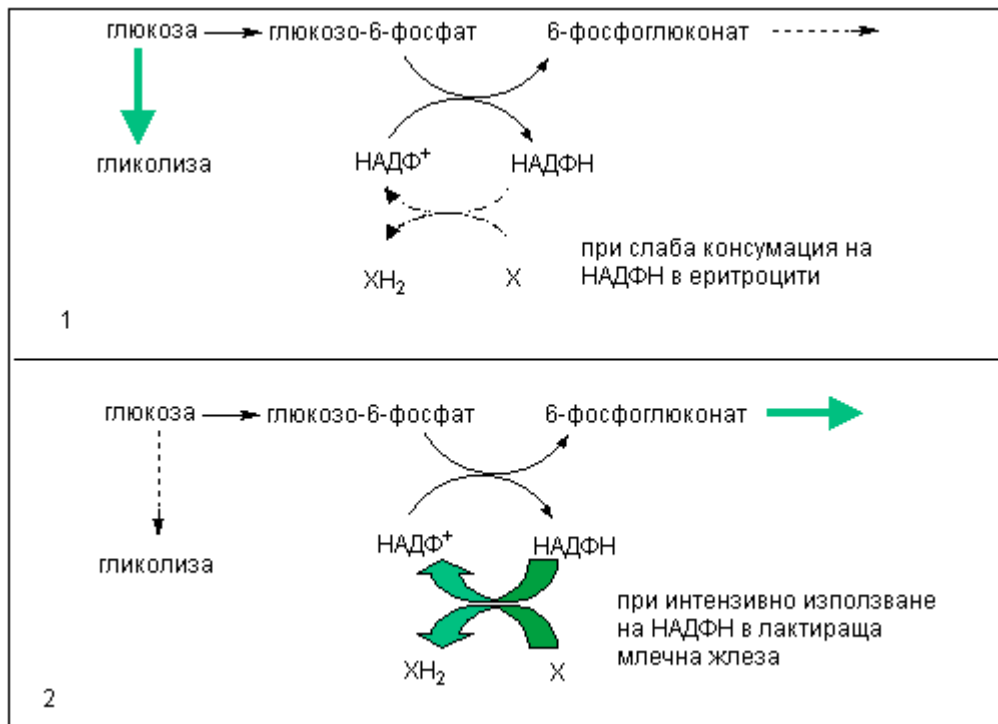
**Фиг. 10-1.** Свързване на процесите, които генерират и изразходват АТФ.

По подобен начин системата НАДФ / НАДФН свързва и привежда в равновесие окислителните катаболитни вериги, които генерират НАДФН с редуционните анаболитни вериги, консумиращи НАДФН. НАДФН се генерира в пентозофосфатния цикъл и окислителното декарбоксилиране на малат под действие на малат ензим (синоним: НАДФ-зависима декарбоксилираща малат дехидрогеназа). НАДФН се консумира в синтеза на мастни киселини, синтеза на стерини и др.) - виж фиг. 10-2. Усилването на пентозофосфатния цикъл ще доведе до изчерпване на резервите от НАДФ<sup>+</sup>, до собственото му потискане, а едновременно с това ще увеличи концентрацията на НАДФН и ще засили редуционните процеси (синтезата на мастните киселини).



**Фиг. 10-2.** Свързване на процесите, които генерират и изразходват НАДФН.

При липса на процеси, които да консумират натрупалия се НАДФН при червени кръвни клетки, процесите в пентозо-фосфатния цикъл в тези клетки се забавят (фиг. 10-3-1). Обратно, когато в лактираща млечна жлеза е налице интензивно използване на НАДФН (фиг. 10-3-2), се отваря път за окислително разграждане на въглехидратите в пентозофосфатния цикъл независимо от обстоятелството, че в двата вида клетки интензивността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназната реакция е почти еднаква.



**Фиг. 10-3.** Различна интензивност на пентозо-фосфатния цикъл при различна консумация на НАДФН.

Обмяната на такъв **възлов метаболит като ацетил-КоА** е зависима от капацитета на цитратния цикъл и от концентрацията на ограничаващ метаболит - НАДФН. Ацетил-КоА се получава предимно от разграждането на въглехидрати, (гликолитична верига), но също и при разграждане на мастни киселини и някои кетогенни аминокиселини. Може да се използва за синтезиране на мастни киселини, кетонни вещества или изопренови производни, или пък да се разгради в цитратния цикъл.

Синтезата на мастни киселини от активен ацетат изисква по-високи концентрации на НАДФН. Окислението на ацетил-КоА в цитратния цикъл зависи от капацитета на цикъла, т. е. от способността му да свързва за единица време по-голямо количество активен ацетат; капацитетът на цикъла в крайна сметка е функция от активността на кондензиращия ензим и от концентрацията на оксалацетата. Използването на ацетил-КоА за синтеза на стерини зависи също от наличието на НАДФН. При относително интензивно разграждане на въглехидрати в пентозо-фосфатния цикъл (отчасти и в цитратния цикъл) се натрупват значителни количества НАДФН, които осигуряват лесна синтеза на мастни киселини, респ. изопренови производни от активен ацетат.

Интензивното разграждане на въглехидрати в гликолитичната верига води до синтезата на по-големи количества ацетил-КоА, но заедно с това и на пируват. Пряката връзка между пирувата и цитратния цикъл - синтеза на оксалацетат, респ. малат, чрез карбоксилиране (анаплеротични реакции - виж [т. 5.6.7](#)) осигурява в този случай увеличен капацитет на цикъла и гарантира бързото разграждане на ацетил-КоА в него. Така въглехидратите саморегулират изгарянето на продуктите от собственото си разграждане.

При забавено окислително разграждане на въглехидрати, каквото може да се получи при диета, лишена от въглехидрати, или при захарен диабет (когато способността на организма да разгражда въглехидрати е намалена) ацетил-КоА остава да се образува предимно от

мастни киселини и от някои аминокиселини. Липсата на достатъчни количества пируват затруднява подхранването на цикъла с оксалацетат и намалява капацитета му. Намаленото разграждане на въглехидрати в пентозо-фосфатния цикъл и забавеният цитратен цикъл изтощават резервоара от редуцирани форми на НАДФ и с това потискат възможността за ресинтеза на мастни киселини и изопренови производни, респ. стерини. Единствен отворен път за активния ацетат остава синтезата на ацетацетат в чернодробни митохондрии. Образованият ацетацетат при това трудно катаболира в периферните тъкани поради понижения капацитет на цитратния цикъл - недостиг от сукцинил-КоА забавя активирането на ацетацетата. Затова при захарен диабет съществува тенденция към натрупване на кетонни вещества в организма.

Ацетил-КоА, получен от разграждането на мастни киселини, може да се включи достатъчно бързо в цитратния цикъл само при едновременно аеробно разграждане на въглехидрати. Това оправдава установения отдавна по емпиричен път принцип в медицината "мастите изгарят в огъня на въглехидратите".

В своята същност взаимоотношенията между тези метаболитни вериги са усложнени още повече поради компартиментализацията на процесите. Ацетил-КоА се образува в митохондриите, но част от него (чрез цитрат, т.е. след включването му в цитратния цикъл) се изнася в цитозола, където служи предимно за синтеза на мастни киселини.  $\beta$ -хидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА се образува от активен ацетат както в цитозола, така и в митохондриите, но синтезата на стероиди от него се извършва в цитозола, а синтезата на кетонни вещества - в митохондриите. Съществено място заемат и процесите на прехвърляне на редуциращи еквиваленти от цитозола в митохондриите, както и възможностите за превръщането на НАДН в НАДФН.

Значение за регулиране на обменните процеси чрез ограничаващи метаболити има и фактът, че обикновено концентрациите им в организма са от порядъка на Михаелисовата константа на съответните ензимокатализирани реакции. Това означава, че скоростта на тези реакции ще зависи от субстратната концентрация (виж [т. 4.2.2](#)). Така увеличението на субстратната концентрация ще повишава скоростта на ензимната реакция и ще допринесе за отстраняването на натрупалия се субстрат.

Концентрациите на субстратите и продуктите могат да повлияват върху скоростта на съответните реакции и по-пряко - съгласно закона за действие на масите, когато се отнася до обратими (равновесни) процеси. Това има значение особено при такива случаи, където концентрациите могат да се изменят в по-широки граници - при реакции, свързани с изходни или крайни метаболити.

#### 10.2.4. Регулация чрез повлияване на ензимната активност

Ензимите са най-съществените двигатели на биохимичните процеси. Затова най-ефективните механизми за регулиране на метаболизма са свързани с контролирано повлияване на ензимната активност. Разгледаните примери в т. 4.3.1 - 4.3.9.3, тук ще бъдат допълнени и обсъдени.

#### **Повлияване на ензимната активност от продукти на ензимните реакции**

Причината за потискащия ефект на продуктите е обикновено структурното сходство между продукта и субстрата. Затова инхибирането е най-често от конкурентен тип. Регулаторната стойност на този механизъм е очевидна. Натрупването на продукта, резултат от понижена консумация или свръхдобив, потиска собственото му получаване и има за резултат нормализиране на концентрацията му. Така например глюкозо-6-фосфат потиска хексокиназната активност. В резултат добивът му се понижава, количеството му се намалява, ензимът се реактивира и т.н.

Продуктното потискане има авторегулаторен характер. Продуктът на ензимната реакция (напр. гл.6-фосат) контролира собствения си добив.

### Регулация чрез отрицателна обратна връзка

Регулацията чрез отрицателна обратна връзка е известна и като ретроинхибиране и като потискане на начални ензими от крайни продукти. Този тип на контрол е много широко застъпен в природата. Спада към алостеричното инхибиране на ензимната активност, разгледано в

т. 4.3.7,

т. 4.3.8.1

и 4.3.8.2. Потискането няма конкуритвен характер, потискащите агенти нямат структурно сходство с ензимните субстрати, както личи например от фиг. 4-32 в т. 4.3.8.2 . Ензимът от началните ензими, аспартаткарбамилтрансфераза се потиска от ЦТФ (един от крайните продукти в синтезата на пиримидинови нуклеотиди). Биологичното значение на ефекта е очевидно - натрупването на ЦТФ показва, че той се синтезира със скорост, която надвишава скоростта на консумацията му (напр. за синтеза на нуклеинови киселини). Потискащият ефект води до адекватно понижение на концентрацията на метаболита.

Терминът **ретроинхибиране**, или инхибиране чрез обратна отрицателна връзка, е заимстван от техниката, където принципът на контрол чрез обратна връзка е използван отдавна. Така например се регулира нивото на течности в резервоар, или температурата на саморегулиращ се термостат.

Значителното предимство на ретроинхибирането спрямо продуктното инхибиране се състои в това, че при него само с един акт потискане се получава заглъхване на процеса по протежение на цялата метаболитна верига (фиг. 10-4) . Обратно, при продуктното инхибиране в резултат от потискането на продукта се получава натрупване на субстрата на съответната реакция и за да се постигне ефект, равен на ретроинхибирането, ще бъде необходимо да се установи цяла верига от процеси на продуктно инхибиране, което е очевидно по-неизгодно.



**Фиг. 10-4.** Сравнение на продуктно инхибиране и ретроинхибиране.

Освен това при ретроинхибирането всички междинни ензими остават свободни и могат да провеждат други реакции, разклонения от главната метаболитна верига.

Ретроинхибирането е красноречив израз на тенденцията за икономичност в използване на средства. При него слаби "сигнали" (малки промени в концентрацията на потискащия агент) водят до многократно по-големи вещества и енергетични резултати.

Ретроинхибирането се отличава с много висока специфичност. Известни са немалко случаи, когато ретроинхибиторът повлиява само един от няколко еднакви по каталитичната си активност изоензими. Така например превръщането на аспартат в аспартилфосфат е начално стъпало на разклонена верига от реакции, водещи до синтеза на лизин и треонин. Процесът се катализира от два изоензима на аспартаткиназата. Едната аспартаткиназа е лизин-чувствителна, а другата - треонин-чувствителна. Биологичното значение на ефекта е очевидно - всяка от двете аминокиселини потиска аспартаткиназата приблизително до около 50%, с което не се нарушава в голяма степен синтеза на другата аминокиселина.

#### **Други случаи на алостеричен контрол върху ензимната активност**

Ретроинхибирането не изчерпва всички възможности за контрол върху ензимната активност. Механизмите на алостеричен контрол са много застъпени в биосферата. Известни са много случаи на повлияване на ензимната активност по алостеричен път не от крайни продукти на метаболитните вериги. В по-голямата част от тези случаи ефекторите са положителни, т. е. касае се за ензимно активиране. Като пример може да се даде активирацията на АТФ върху аспартаткарбамилтрансферазата (виж фиг. 9-12 в т. 9.3.5). Биологичното оправдание на ефекта е очевидно. Повишената концентрация на АТФ, един от крайните продукти на пуриновата биосинтетична верига, стимулира процесите в пиримидиновата биосинтетична верига и с това спомага за уравнивяване на скоростта, с която протичат процесите в тези две вериги, доставящи материали предимно за изграждането на нуклеиновите киселини. Така, а също и с много други връзки на алостеричен контрол, се нормализират съотношенията между компонентите на нуклеотидния резервоар.

#### **Следсинтетични изменения на ензимните молекули. Верижни каталитични процеси**

**Обратимото ковалентно фосфорилиране-дефосфорилиране** на ензими, като много широко застъпен и съществен регулаторен механизъм, е разгледан в [4.3.9.1](#), [4.3.9.2](#),

[4.3.9.3](#). Ензими, наречени протеин кинази, фосфорилират серинови, треонинови или тирозинови остатъци в ензимната молекула. Фосфорилираните форми на ензимите имат повишена или понижена активност в сравнение с нефосфорилираните. Други ензими фосфопротеинфосфатази дефосфорилират ензимите. Приема се, че фосфорилирането стабилизира една от двете възможни конформации на ензимната молекула, която може да бъде повече или по-малко активна. При този механизъм ензимната активност зависи от активността на други ензими и така се получават верижни, каскадни процеси на повлияване, в които се вълчат и други високо- или нискомолекулни фактори. Тези сложни механизми са биологично оправдани. Чрез верижните процеси каталитичният ефект значително се усилва - амплифицира. Ако една молекула от първия ензим във веригата активира чрез фосфорилиране напр.  $10^3$  молекули от втория, а втория -  $10^3$  молекули от третия, ефектът на първия ензим ще нарасне с шест порядъка (милион пъти). Освен това верижните процеси позволяват много по-фин и разностранен контрол, упражняван на всяко стъпало от различни положителни и отрицателни ефектори. Затова такива механизми са по-широко застъпени при многоклетъчни организми и засягат особено съществени за функционирането на организма метаболитни процеси.

В допълнение към разгледаното координирано и реципрочно повлияване на гликоген фосфорилаза и гликоген синтаза в

[4.3.9.3](#), тук ще бъде разгледано и повлияването на пируват дехидрогеназния комплекс (ПДХ). Каталитичното му действие (окислително декарбоксилиране на пируват) е разгледано в

[т. 5.3.6.1](#),

[т. 5.3.6.2](#),

[т. 5.3.6.3](#) и

[т. 5.3.6.4](#). Комплексът е неактивен във фосфорилираната си форма и активен в дефосфорилираната форма. Както протеинкиназата, така и фосфатазата, са включени като



интегрални съставки на многоензимния комплекс. Активността на фосфатазата, изглежда, не се контролира, но тази на киназата зависи от концентрацията на пируват и от съотношенията ацетил-КоА / КоА, НАДН / НАД<sup>+</sup> и АТФ / АДФ. Пируватът (субстрат на ПДХ) е мощен инхибитор на протеинкиназата, затова при повишени концентрации на пируват, ПДХ ще е дефосфорилиран и максимално активен. Високите концентрации на ацетил-КоА, НАДН и АТФ активират фосфорилирането, следователно потискат активността на ПДХ. Обратно КоА, НАД<sup>+</sup> и АДФ инхибират киназата, следователно съдействат ПДХ да остане в активната дефосфорилирана форма. Тези контролни механизми са биологично оправдани. Окислителното декарбоксилиране на пируват е много съществено стъпало в метаболизма. То свързва гликолитичната верига с цикъла на лимонената киселина. Затова оправдано се намира под контрол.

### Необратимото активиране на неактивни ензимни предшественици

Този вид повлияване се извършва чрез ограничена протеолиза. Голям брой ензими, особено тези, които вземат участие при храносмилането, се синтезират в неактивни форми (преензими, ензимогени). Активирането им става в резултат на автокаталитични или катализирани от други ензими хидролизни процеси (виж например активиране на трипсиноген до трипсин в

**т. 4.3.6.** Активирането им става на мястото, където те трябва да проявят своето действие. Така се избягва опасността те да атакуват клетъчните структури и клетките, където се образуват. Голям брой ензими се намират в клетките в "латентно" (т. е. неактивно) състояние.

Сложни биологични процеси като например кръвосъсирването, се свеждат до последователното включване в действие на вериги от каталитични и автокаталитични хидролизни реакции, имащи за резултат крайния ефект (кръвосъсирване). Такива верижни реакции лесно се поддават на фин и адекватен контрол.

### Други случаи на изменение на ензимната активност

В животински организми е намерен ензим, който прехвърля галактоза от УДФ-галактоза към N-ацетилглюкозамин и се образува N-ацетиллактозамин. В присъствие на белтък, считан като  $\alpha$ -лакталбумин и структурно хомоложен на лизозима, специфичността на ензима се изменя и той започва да прехвърля галактозата от УДФ-галактоза към глюкоза и така се образува млечна захар.

Известни са и други случаи на изменение на ензимната активност.

Глутаматдеhidрогеназата с мол. маса около  $10^6$  се разпада лесно до четири мономера с молекулна маса по  $2,5 \cdot 10^5$ , като при това понижава глутаматдеhidрогеназната си активност, а придобива аланин и  $\alpha$ -аминобутиратдеhidрогеназна активност. Този процес е обратим и се влияе от редица метаболити като НАДН, цинкови йони, естрогени, тироксин, АТФ и др.

За някои ензими (напр. рибонуклеаза) клетките изработват **високоспецифични белтъчни инхибитори**, чрез които контролират тяхната активност. Такива механизми са също така доста разпространени.

### 10.2.5. Регулация на генната активност (експресия)

Броят на гените в една клетка е постоянен през време на целия неин жизнен цикъл.

Независимо

от това обаче тяхната продуктивност, т. е. количеството и видът на произведените белтъци (чрез

заложената в гените информация), се мени непрекъснато, защото генната дейност е

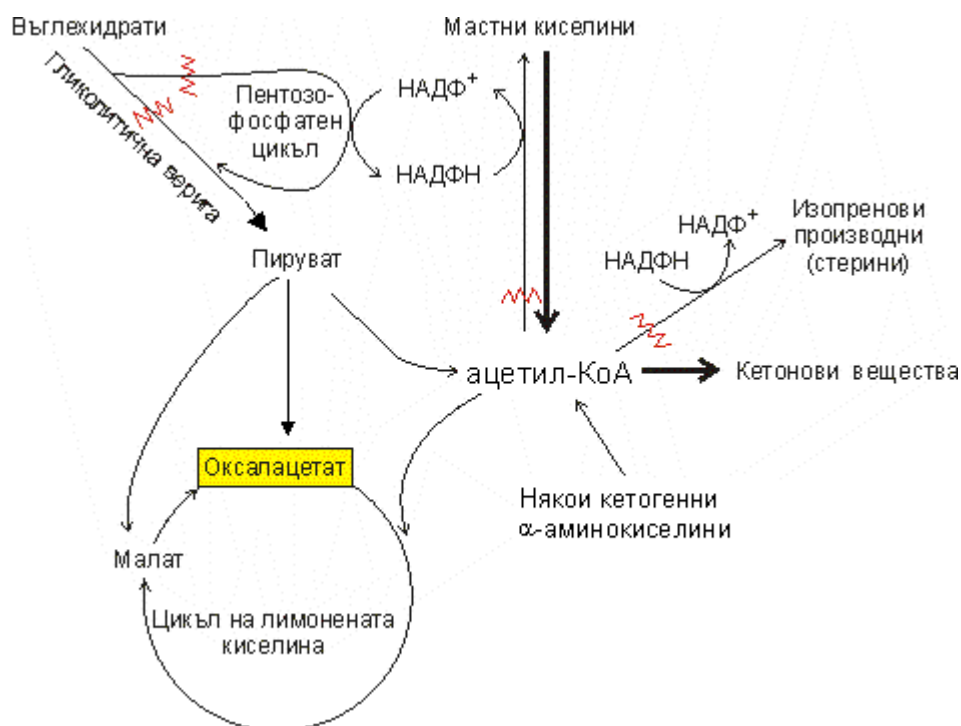
поставена под контрол. Говори се за контрол върху генната активност, или на генната "експресия". Тази регулация се упражнява обикновено на нивото на презаписването и в по-малка степен (предимно при еукариотните организми) и на нивото на превеждане на информацията. Резултатът от контрола на генната активност е промяна в количеството (увеличаване, намаляване и пълна липса) на определени белтъци в клетката. Обикновено (но невинаги) се контролира производството на ензими, защото тяхното количество е пряко свързано с интензивността и посоката на обменните процеси, а чрез това и с всички жизнени прояви.

Поради особената важност, регулацията на генната експресия е разгледана по-подробно в глава 15.

### 10. 3. Насоки за самостоятелна работа

1. Като използвате текста в т. 10.2.3 направете схема, показваща как обмяната на възловия метаболит ацетил-КоА зависи от капацитета на цитратния цикъл и от концентрацията на ограничаващия метаболит НАДФН.

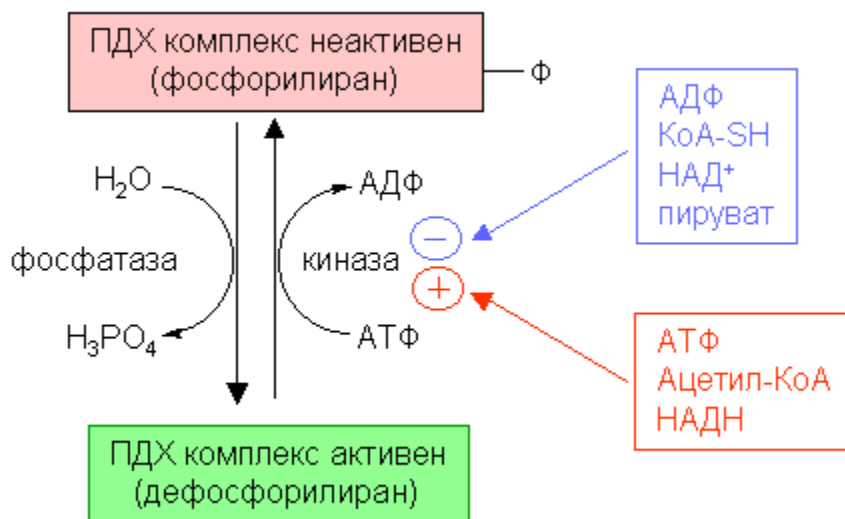
**Примерно решение** - виж фиг. 10-5.



**Фиг. 10-5.** Зависимост на обмяната на възловия метаболит ацетил-КоА от капацитета на цитратния цикъл и от концентрацията на ограничаващия метаболит НАДФН.

2. Като използвате текста в т. 10.2.4 направете схема за повлияване на пируватдеhidрогеназния комплекс от различни фактори.

Примерно решение - виж фиг. 10-6.



**Фиг. 10-6.** Повлияване на пируватдеhidрогеназния комплекс. Този комплекс е активен в дефосфорилираната форма. Затова факторите, които инхибират киназата, спомагат комплексът да остане в активната си форма. Факторите, които активират киназата, улесняват превръщането на комплекса в неактивна форма.

#### 10. 4. Литература за допълнително четене

1. Devlin, T. M. (ed.) (2002) Metabolic Interrelationships. In: Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, Wiley-Liss, New York, Fifth Edition, 861-902.
2. Murray, R., D. Granner, P. Mayes, V. Rodwell (2000) Integration of metabolism and the provision of tissue fuels. In: Harper's Biochemistry, Prentice-Hall International, Inc., Twenty-Fifth Edition, 298-305.
3. Marks, D. B., A. D. Marks, C. M. Smith (1996) Integration of carbohydrate and Lipid Metabolism. In: Basical Medical Biochemisrty. A Clinical Approach. Williams and Wilkins, Baltimore.
4. Cohn, R. M. and K. S. Roth (1996) Biochemistry and Disease. Bridging Basic Science and Clinical Practice. Williams and Wilkins, Baltimore, 557-567.