

Принципы интеграции метаболических путей

Интегра́ция (от лат. *integratio* — «соединение») объединение частей в целое.

В биологии понятие интеграции ввёл английский ученый Г. Спенсер (1857).

Интеграция метаболизма – скоординированность (согласованность) метаболических реакций, удовлетворяющая потребностям целого организма. Интеграция позволяет организму адекватно реагировать на постоянно меняющиеся условия окружающей среды.

Интеграция проявляется через регуляцию

Мы будем рассматривать молекулярные механизмы интеграции обмена в рамках физиологических ответов организма: в условиях сравнительно слабых воздействий на организм.

При этом сдвиги гомеостаза организма незначительны. Полноценное существование организма в новых условиях (восстановление нарушенного гомеостаза) достигается за счет мобилизации эволюционно детерминированных компенсаторно-адаптивных реакций.

Фактически речь пойдет о компенсаторно-адаптивной биохимии.

Живые системы – открытые системы: обмениваются с окружающей их средой веществом, энергией и информацией.

Медико-биологическая наука под **ИНФОРМАЦИЕЙ подразумевает комплекс сведений, получаемых клеткой из окружающей среды, которые необходимы для приспособления клетки к постоянно меняющимся условиям её существования.**

Биологической эволюции потребовалось около 1 млрд. лет от момента появления одно-клеточных организмов для создания первых многоклеточных организмов.

Это время было потрачено для «создания» механизмов, с помощью которых отдельные клетки, со своим индивидуальным метаболизмом, научились «договариваться» друг с другом.

В здоровом многоклеточном организме, царит гармонию между всеми его членами (клетками). В частности, существует равновесие между процессами пролиферации клеток и их естественной гибелью - апоптозом.

Метаболические пути состоят из последовательных реакций: продукт предыдущей становится субстратом следующей реакции.

Необратимость - общее свойство метаболических путей. Для этого достаточно, чтобы хотя бы одна реакция в физиологических условиях не могла протекать в обратном направлении.

Принципиальная особенность метаболизма состоит в том, что скорость реакций определяется не законом действующих масс, а активностью ключевых (регуляторных) ферментов.

Метаболизм = катаболические пути (расщепление сложных биомолекул на более простые - конечные продукты с выделением свободной энергии) + анаболические пути (биосинтез с использованием свободной энергии).

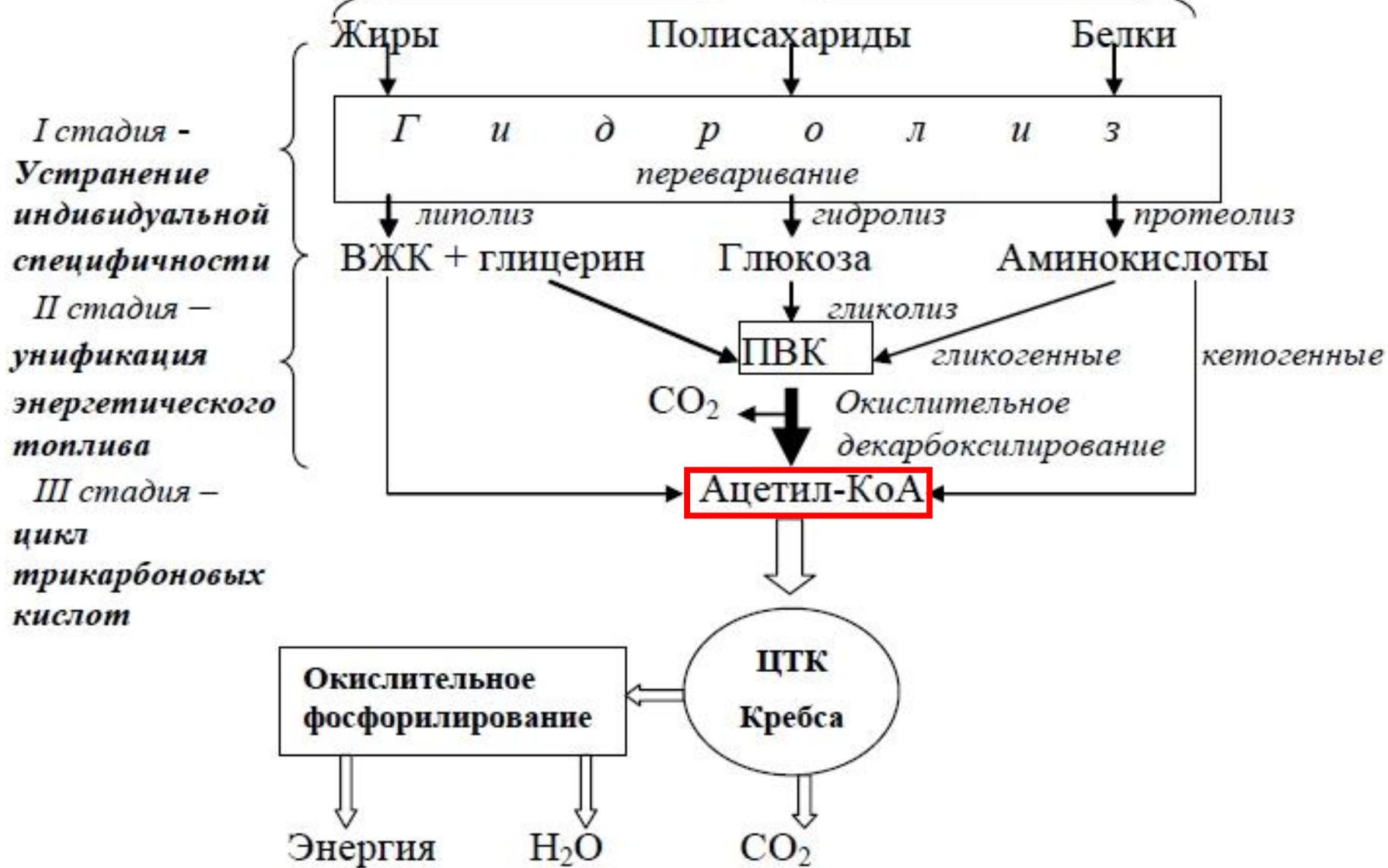
Благодаря компартментализации, катаболические и анаболические процессы протекают одновременно. Баланс между ними определяется функциональным состоянием организма (регулируется ЦНС, гормонами и ключевыми ферментами).

Катаболические пути сходятся – образуя через промежуточный продукт пируват, по сути, один конечный продукт: ацетил-СоА.

Анаболические пути расходятся – образуя в результате биосинтеза множество различных продуктов (из небольшого числа предшест-венников).

В сопряжении анаболических и катаболических процессов главную роль играют **АТФ** и **НАДФН**. АТФ циклически рефосфорилируется из АДФ, НАДФН восстанавливается из НАДФ⁺.

SH₂ (энергетические субстраты)



Процессы анаболизма и катаболизма находятся в организме в состоянии динамического равновесия или преобладания одного из них (в зависимости от функционального состояния организма).

В различных точках метаболических путей находятся **ключевые метаболиты**. Они **обеспечивают переключение метаболизма с одного метаболического пути на другой** в зависимости от потребностей организма.

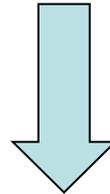
Ключевые метаболиты:

- 1. Глюкозо-6-фосфат.** Перекрёст путей: **синтеза и распада гликогена; ПФП (синтез НАДФН и рибозы); гликолиз.**
- 2. Пируват.** Открывает **вход в ЦТК углеводов, липидов (через глицерол) и белков.**

3. **Ацетил-КоА.** Включает углеводы, липиды и белки в первую реакцию ЦТК (цитрат лиаза) и является субстратом для синтеза **кетонových тел.** Ацетил-КоА превращается в **цитрат**, который выходит в цитозоль, где участвует в синтезе жирных кислот:

цитрат лиаза

цитрат + КоА + АТФ \rightarrow ацетил-КоА + ЦУК + АДФ



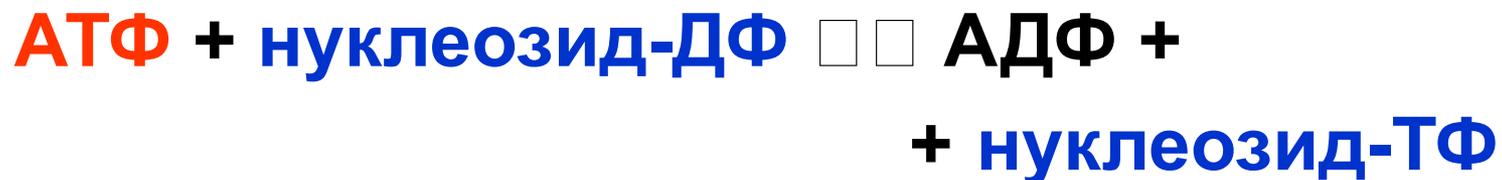
синтез жирных кислот

Благодаря **необратимости ПБК-ДГ** и **цитрат синтазы** **обратное превращение ацетил-КоА в пируват невозможно**. То есть, в организме человека **невозможно превращение жирных кислот в глюкозу**.

Извлеченная в реакция катаболизма энергия, аккумулируется в трёх формах:

1. **Макроэргические связи АТФ**. АТФ постоянно образуется и потребляется. Это **главный непосредственно используемый донор свободной энергии в биосистемах, «универсальная энергетическая валюта клетки»**.

Другие **нуклеозид-трифосфаты (гуанозин-, уридин- и цитидин-ТФ)** поставляют энергию в строго определенные биосинтетические пути согласно реакции:



2. **Пиридиновые и флавиновые нуклеотиды: НАДН, ФАДН₂ и НАДФН.** Это переносчики атомов Н, которые в катаболических реакциях отщепляются от окисляемых субстратов (жирных кислот, глюкозы и аминокислот) с участием специализированных ферментов – **дегидрогеназ.** Отщепленные атомы Н обладают **повышенным запасом свободной энергии**, что позволяет им служить **восстановителями.**

В частности: а). **НАДН** и **ФАДН₂** – специфические переносчики Н от окисляемых «топливных» молекул в дыхательную цепь митохондрий, где синтезируется основная

б). **НАДФН** – главный **донор богатых энергией атомов Н** для биосинтетических путей.

Молекулы субстратов и интермедиатов биосинтетических реакций часто более окислены по сравнению с продуктами. Поэтому, помимо энергии АТФ, для синтеза требуются восстановительные эквиваленты (**восстано-вительный биосинтез**).

3. **Трансмембранный электрохимический градиент протонов (H^+)** на внутренней мембране митохондрий, создаваемый дыхательной цепью. **Энергия, заключенная в этом градиенте**, используется для синтеза **АТФ** из **АДФ** и Φ_{H_2} (хемиосмотическая

Пять стратегий регуляции метаболизма

- I. Быстрое изменение каталитической активности** ключевых ферментов под влиянием аллостерических регуляторов.

- II. Ковалентная модификация ферментов:** фосфорилирование – дефосфорилирование (киназы и фосфатазы). Действует помимо аллостерической регуляции и сравнительно быстро.

- III. Изменение количества фермента** – усиление его биосинтеза, либо разрушение уже имеющихся молекул фермента. Реализуется спустя часы.

IV. Компарментализация:

- матрикс митохондрий: ЦТК, синтез кетоно-вых тел и β -окисление жирных кислот;
- цитоплазма: гликолиз, синтез липидов (а также пуринов и пиримидинов) и пентозофосфатный путь;
- отчасти в митохондриях и отчасти в цитоплазме: глюконеогенез и синтез мочевины.

V. **Гормональная регуляция.** Под действием гормонов (первичных мессенджеров) внутри клетки синтезируются вторичные мессенджеры, которые изменяют активность внутриклеточных ферментов.

В чём и посредством чего проявляется интеграция обмена углеводов, липидов и белков?

1. Общие источники свободной энергии: **АТФ** и **НАДФН**.
2. Общие **предшественники** и общие **промежуточные продукты** обмена. Это, прежде всего, общий промежуточный продукт – **ацетил-СоА**.
3. Конечный и связующий этап метаболических превращений – **ЦТК** и **дыхательная цепь**.

Ключевая роль печени в интеграции обмена углеводов, липидов и белков, а также в стабилизации метаболического гомеостаза организма.

Печень осуществляет взаимодействие реакций обмена белков, жиров и углеводов.

Метаболическая пластичность печени значительна. **Оборот ферментов печени (синтез - распад) в 5-10 раз выше**, чем таковой в других тканях (даже в мышцах).

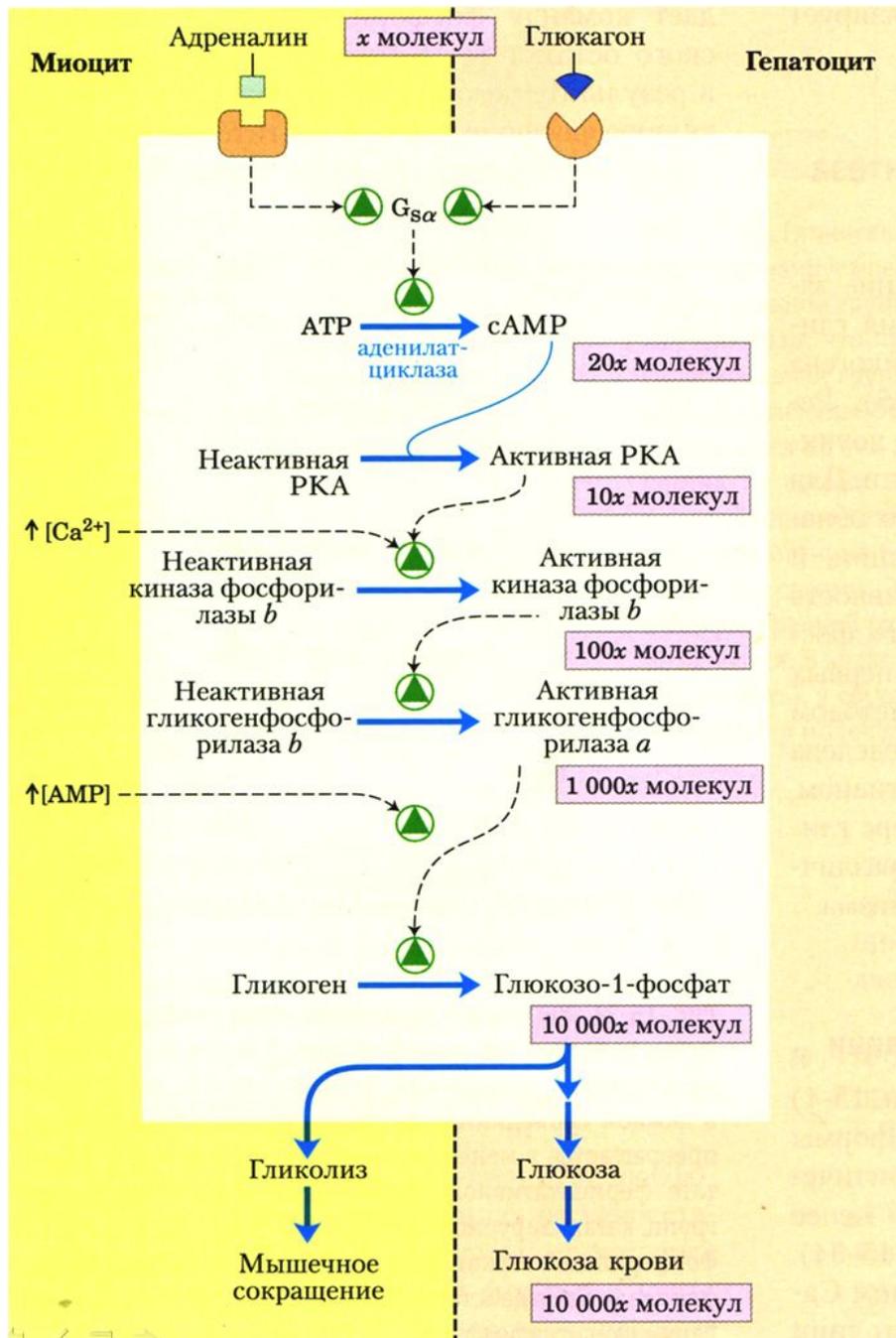
Эндокринная система в интеграции обмена углеводов, липидов и белков

На уровне целостного организма интеграция углеводного, липидного и белкового обменов обеспечивается работой эндокринной системы.

Ведущую роль в интеграции этих трех обменов играют инсулин, глюкагон и адреналин.
(инсулин и глюкагон, адреналин – антагонисты).

ИНТЕГРАЦИЯ РЕАЛИЗУЕТСЯ ЧЕРЕЗ РЕГУЛЯЦИЮ

Полноценную картину интеграции получим, если будем рассматривать регуляцию обмена на уровне **мышц**, **жировой ткани** и **печени**, стоящей во главе процесса.



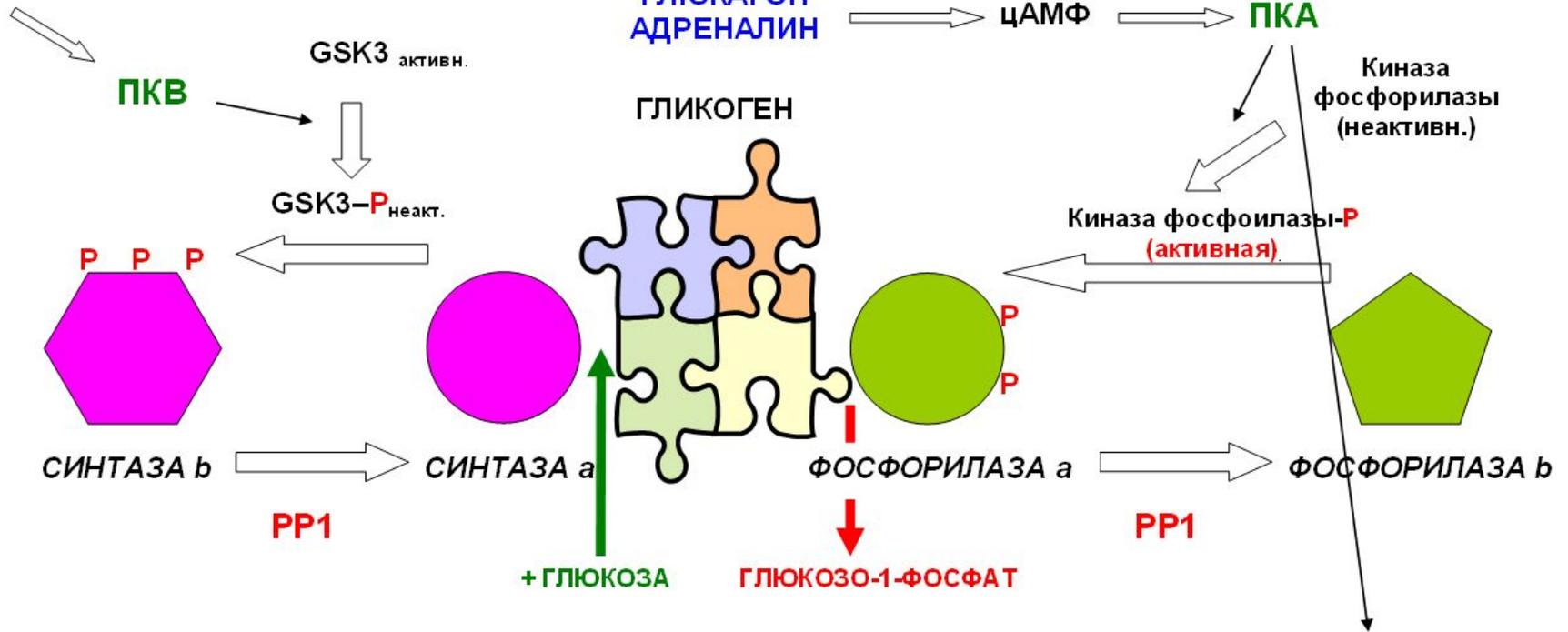
Каскадный механизм действия адреналина (в мышцах) и глюкагона (в печени)

Каскадный механизм эффекта гормонов - выражается в многократном усилении первоначального (практически единичного) регуляторного сигнала.

На «входе»: **1 гормон + 1 рецептор**, на «выходе»: **множество активных молекул гликогенфосфорилазы а**, каждая из которых одновременно отщепляет от гликогена множество молекул **глюкозо-1-фосфата**.

Гормональная регуляция синтеза и распада гликогена

ИНСУЛИН



PP1 – фосфопротеин фосфатаза 1
GSK3 - glycogen synthase kinase-3

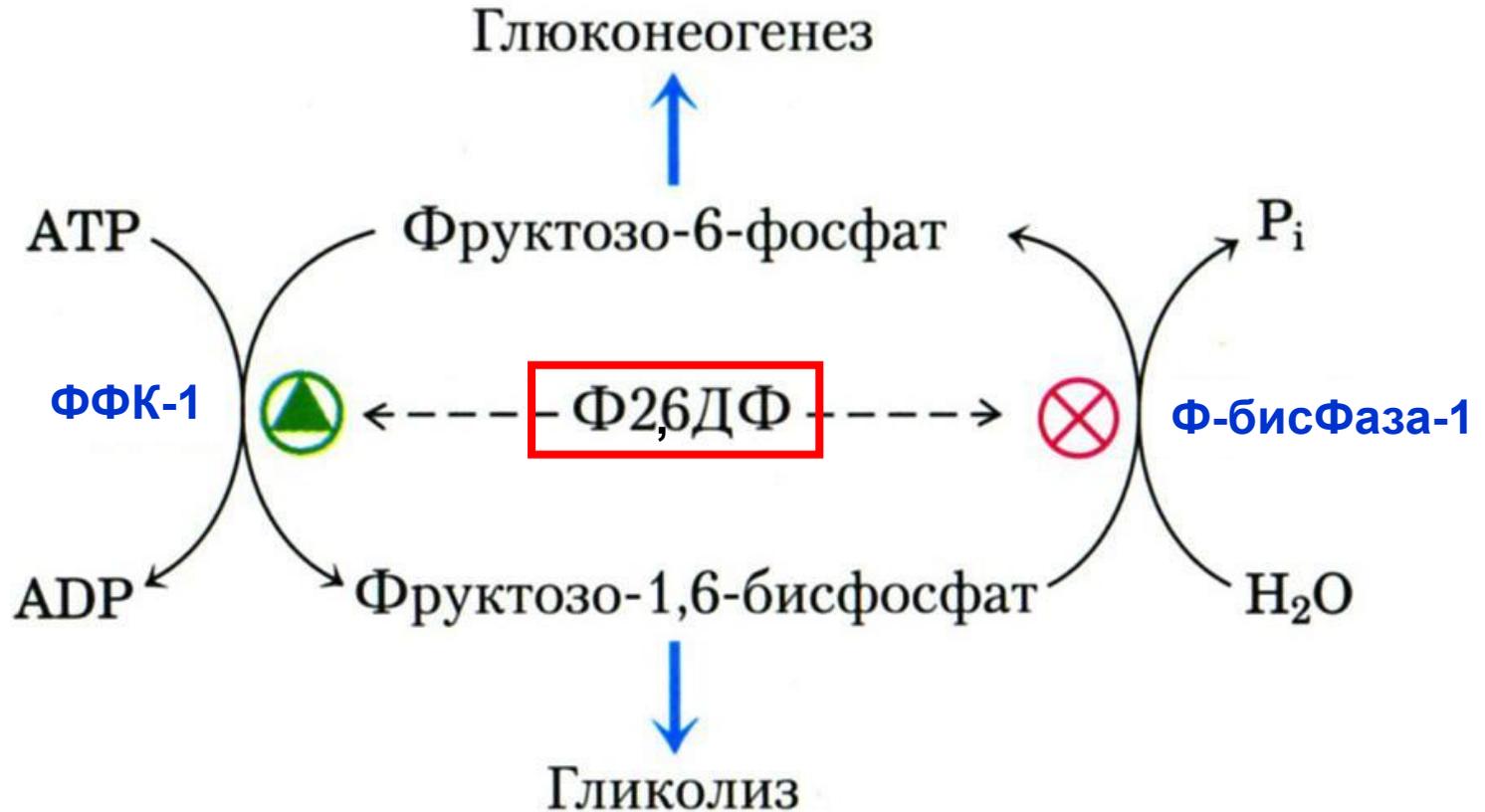
В мышцах Ca^{2+} -кальмодулин и повышенная [АМФ] – аллостерические активаторы фосфо-риказы (b → a).

PKA фосфорилирует гли-коген-связывающий бе-лок в результате чего **PP1** уходит из гранул гликогена.

В мышцах и адипоцитах **PKB** обеспечивает встраивание в мембрану цитозольных **ГЛЮТ4**, что позволяет глюкозе входить в клетку. **Глюкозо-6-фосфат** – аллостерический активатор **PP1**.

После нормализации в крови содержания глюкозы, она посредством **ГЛЮТ2** поступает в гепатоцит и связывается с **фосфоорилазой a**. В результате конформационных перестроек, остатки фосфо-серина становятся доступны действию **PP1**, активируется переход **a → b**. **Инсулин** активирует **PP1**.

Фруктозо-2,6-бисфосат в регуляции ГЛИКОЛИЗА и ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

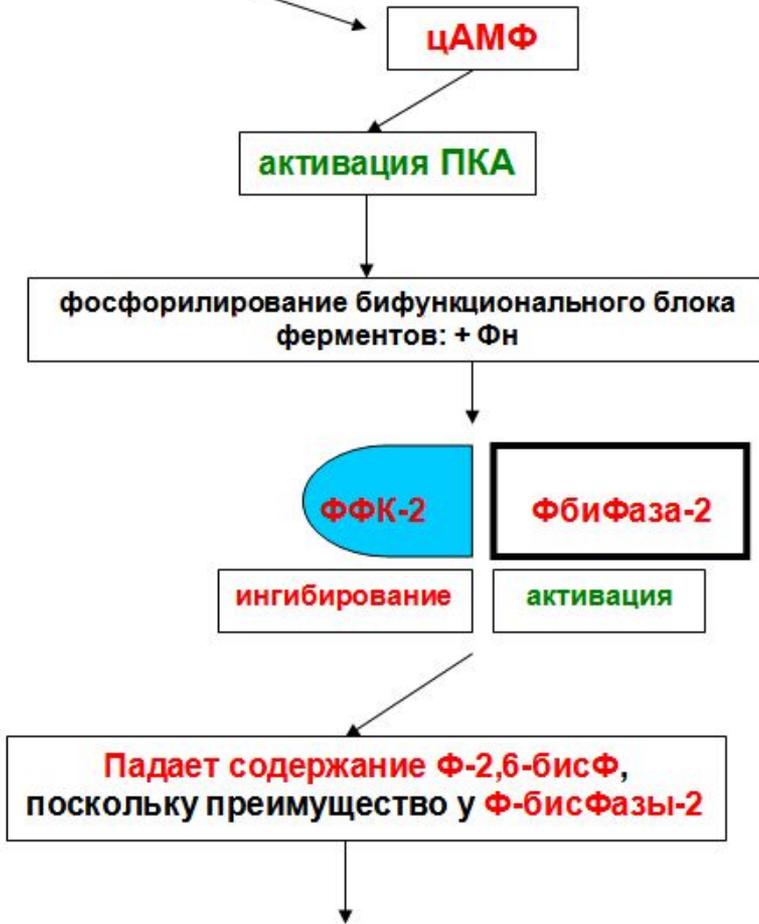


Фруктозо-2,6-бисФ синтезируется из фруктозо-6-Ф с помощью ФФК-2.
Фруктозо-2,6-бисФ разрушается до фруктозо-6-Ф с помощью Ф-бисФазы-2.

Оба фермента образуют единый бифункциональный блок.

Роль гормонов в регуляции концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата

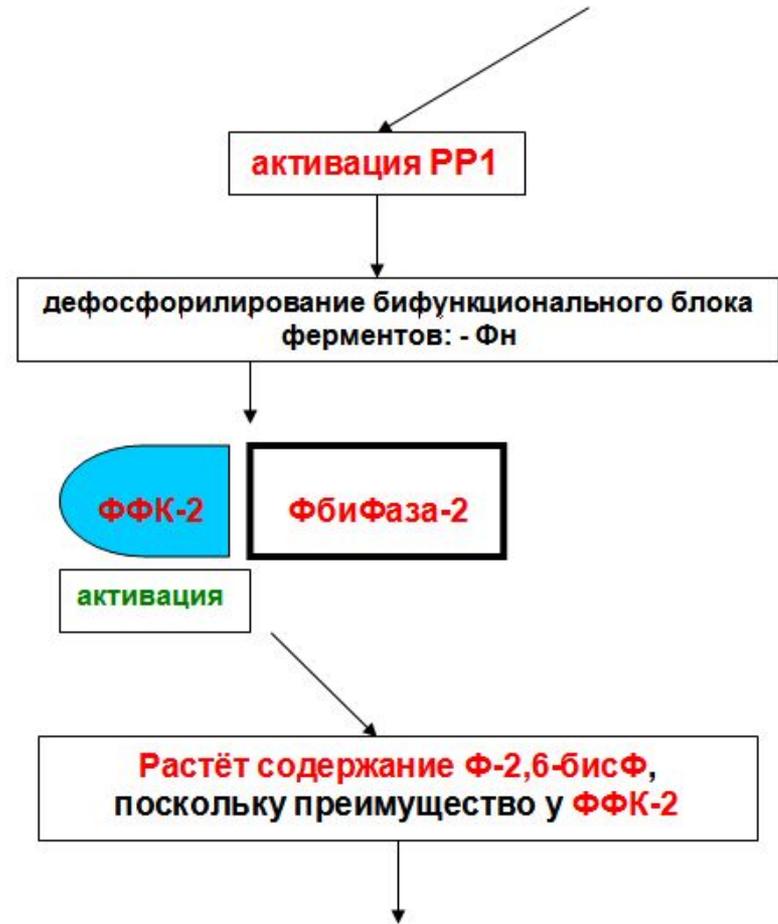
ГЛЮКАГОН



Гликолитическая ФФК-1 лишается своего аллостерического активатора, одновременно падает содержание ингибитора глюконеогенезной ФбиФазы-1. Результат – активация глюконеогенеза.

ГЛЮКАГОН – активатор ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА.

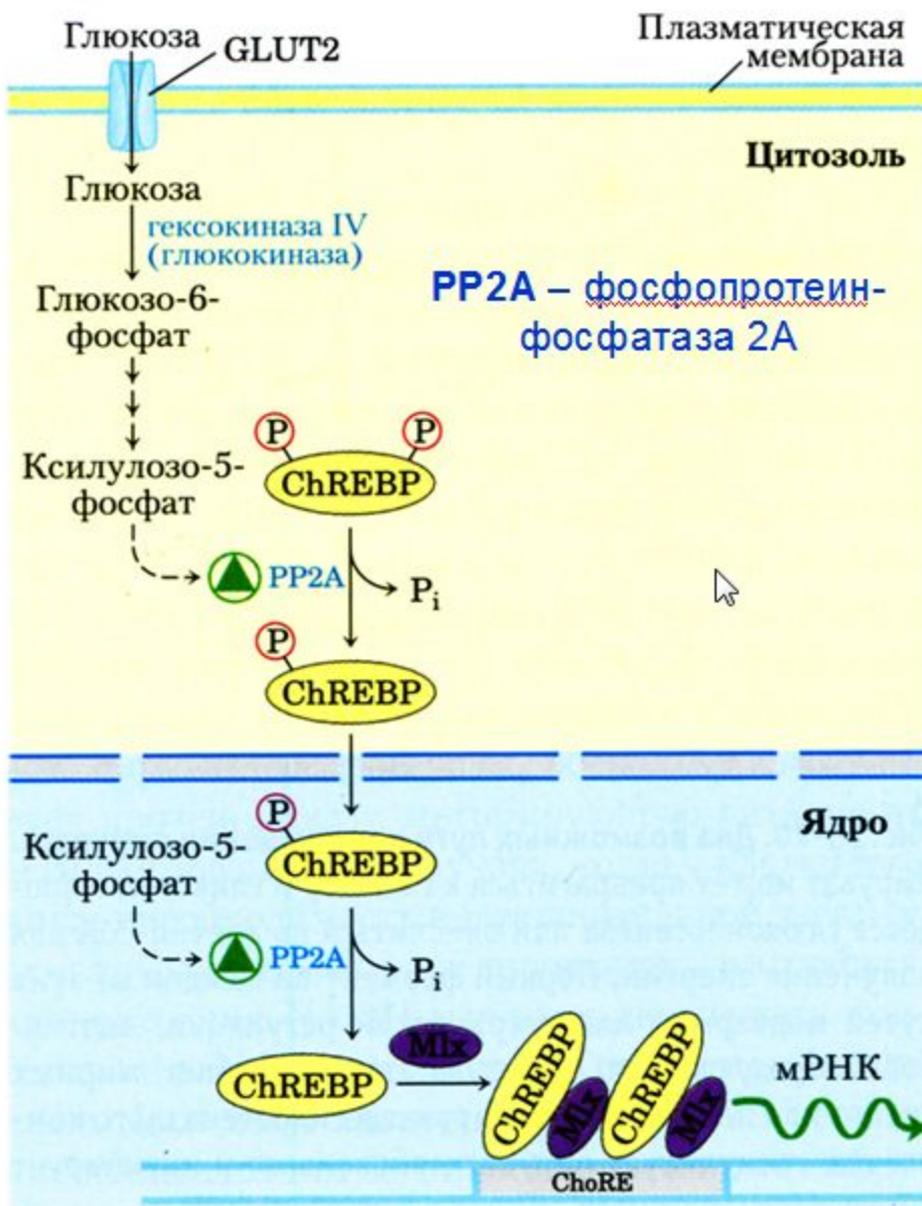
ИНСУЛИН



Гликолитическая ФФК-1 получает аллостерический активатор, который одновременно является ингибитором глюконеогенезной ФбиФазы-1. Результат – активация гликолиза.

ИНСУЛИН – активатор ГИКОЛИЗА.

Регуляция генов фактором транскрипции ChREBP



ChREBP = carbohydrate response element binding protein = белок, связывающийся с углевод-чувствительным элементом.

Комплекс **ChREBP-Mix** активирует синтез ферментов: пируваткиназы, ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы ЖК.

В результате активации гликолиза **ПВК** → ацетил-КоА, который служит для синтеза ЖК.

Ацетил-КоА-карбоксилаза: ацетил-КоА → малонил-КоА (первый специфический интермедиат на пути синтеза ЖК).

Синтаза ЖК образует ЖК для адипоцитов, где из ЖК и глицерола синтезируются ТАГ.

Так избыток пищевых углеводов трансформируется в аккумулируемые жиры (ТАГ).

Регуляция генов фактором транскрипции FOXO1

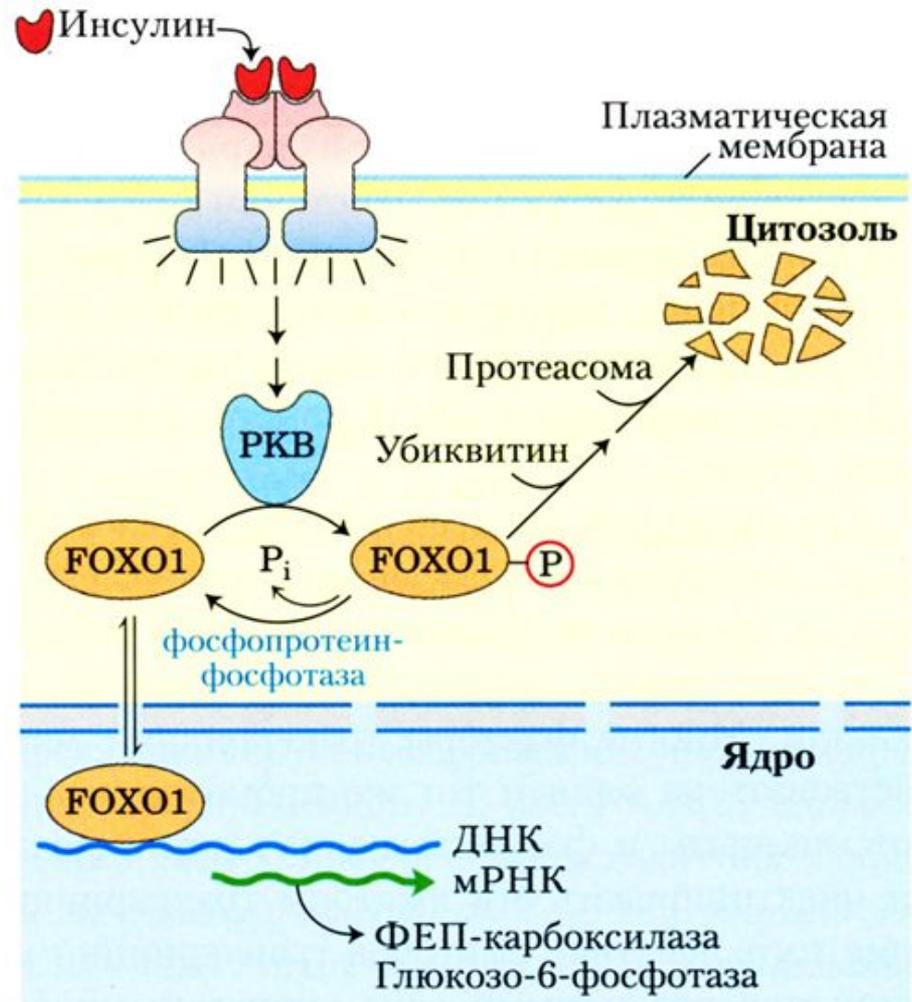
Фактор FOXO1 активен в нефосфорилированном состоянии и исходно находится в ядре, где под его действием происходит синтез ферментов:

- ФЕП-карбоксикиназы (глюконеогенез: $\text{ЩУК} \rightarrow \text{ФЕП}$)
- фруктозо-1,6-бисфосфатазы. «Обходная» реакция глюконеогенеза. Обход необратимой стадии гликолиза, катализируемую **ФФК-1**.
- глюкозо-6-фосфатазы.

Инсулин посредством ПКВ фосфорилирует и инактивирует FOXO1 - **подавляет глюконеогенез**.

Глюкагон снимает эффект инсулина путем «выключения» ПКВ – способствует протеканию глюконеогенеза.

FOXO1 = forkhead box other.



Координированная регуляция синтеза и распада жирных кислот

