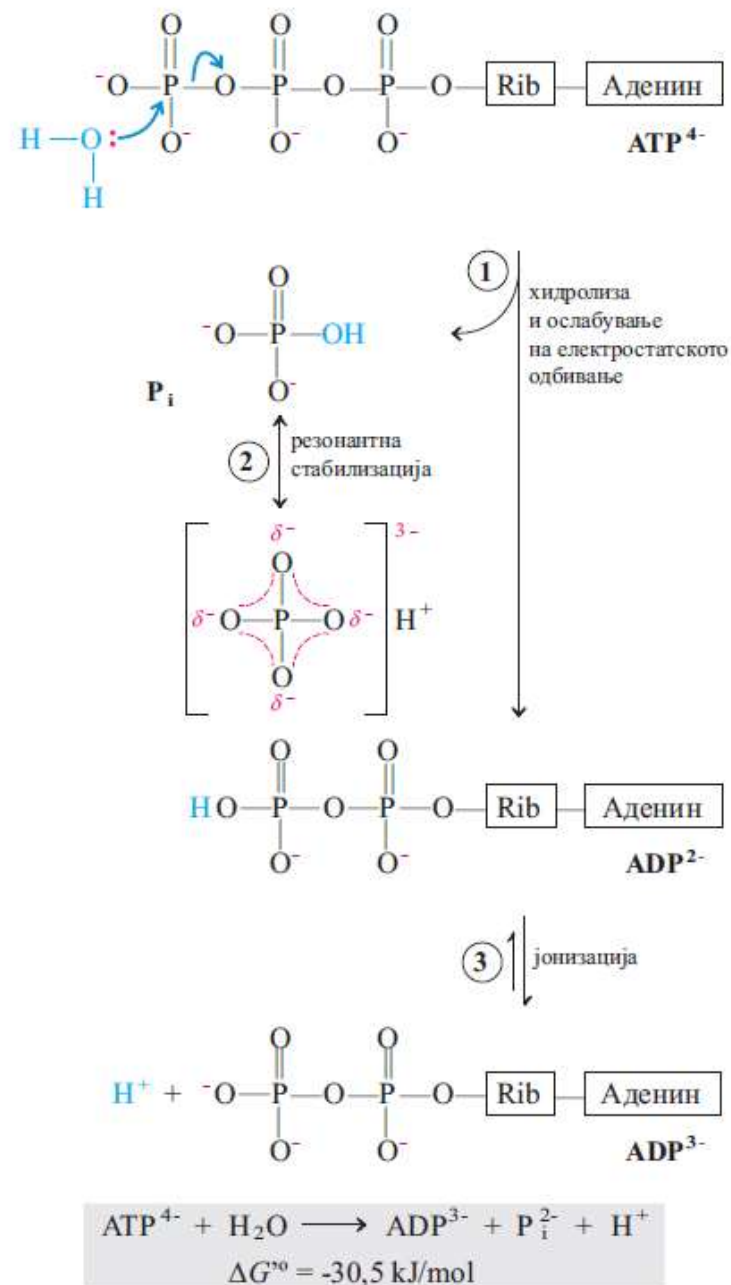


Пренос на фосфорил група и АТР

- АТР е енергетска „**монета**“ којашто ги поврзува катаболизмот и анаболизмот;
- Најголем број случаи на оддавање енергија од АТР се одвива со **пренос на група**, а не со едноставна хидролиза на АТР.
- Промената на слободната енергија при хидролизата на АТР **е голема и негативна**.

Хемиска основа за големата промена на слободната енергија при хидролизата на АТР:

- Разделувањето на полнежите кое се јавува како резултат на хидролизата го ослабува **електростатското одбивање** меѓу четирите негативни полнежи на АТР.
- Неорганскиот фосфат (Pi) се стабилизира со образување **резонантен хибрид** во кој четирите врски фосфор–кислород имаат ист ред двојни врски, а водородниот атом не е трајно сврзан со ниту еден од кислородните атоми.
- При ниска концентрација на $[H^+]$, (pH = 7), продуктот ADP^{2-} веднаш се **јонизира** со оддавање протон до ADP^{3-} .
- Четвртиот фактор (кој не е прикажан), кој ја олеснува хидролизата на АТР е **поголемиот степен на солватација** (хидратација) на продуктите P_i и ADP во однос на АТР, со што уште повеќе се стабилизираат продуктите во однос на реактантите.



Mg^{2+} во цитосолот се сврзува за ATP и ADP

- **Промената на слободната енергија** за хидролизата на ATP е $-30,5 \text{ kJ/mol}$ при стандардни услови.

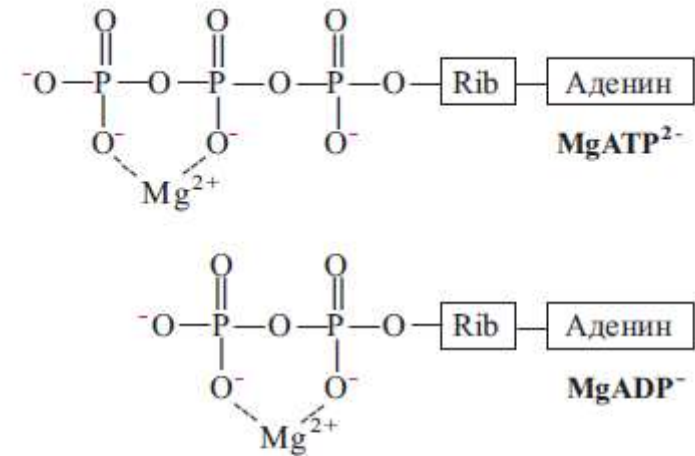
- Меѓутоа, реалната промена на слободната енергија на хидролиза на ATP (ΔG) во живите клетки е **многу различна**.

- **Клеточната концентрација на ATP, ADP и P_i не се идентични** и се многу пониски од вредностите од 1M при стандардни услови.

- **Mg^{2+} во цитосолот се сврзува за ATP и ADP**, и за многу ензимски реакции со ATP како донор на фосфорил група, вистинскиот супстрат е $MgATP^{2-}$.

- Оттука, вистинската $\Delta G'^{\circ}$ се однесува за **хидролиза на $MgATP^{2-}$** .

- **Општо важи дека *in vivo*, ослободената енергија при хидролиза на ATP е поголема од стандардната промена на слободната енергија ($\Delta G'^{\circ}$)!**

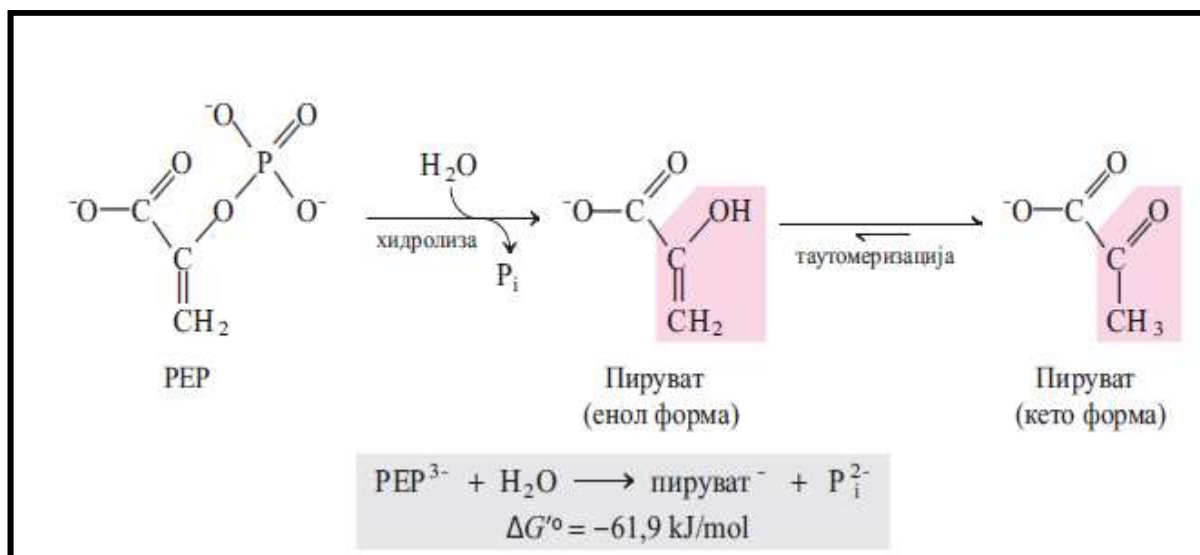


СЛИКА 13-12. Mg^{2+} и ATP. Образувањето на комплекси со Mg^{2+} го неутрализира негативниот полнеж и влијае на конформацијата на фосфатните групи во нуклеотидите како што се ATP и ADP.

Вистинската промена на слободната енергија при хидролиза на ATP при интраклеточни услови често се означува како **потенцијал за фосфорилација (ΔG_p)**.

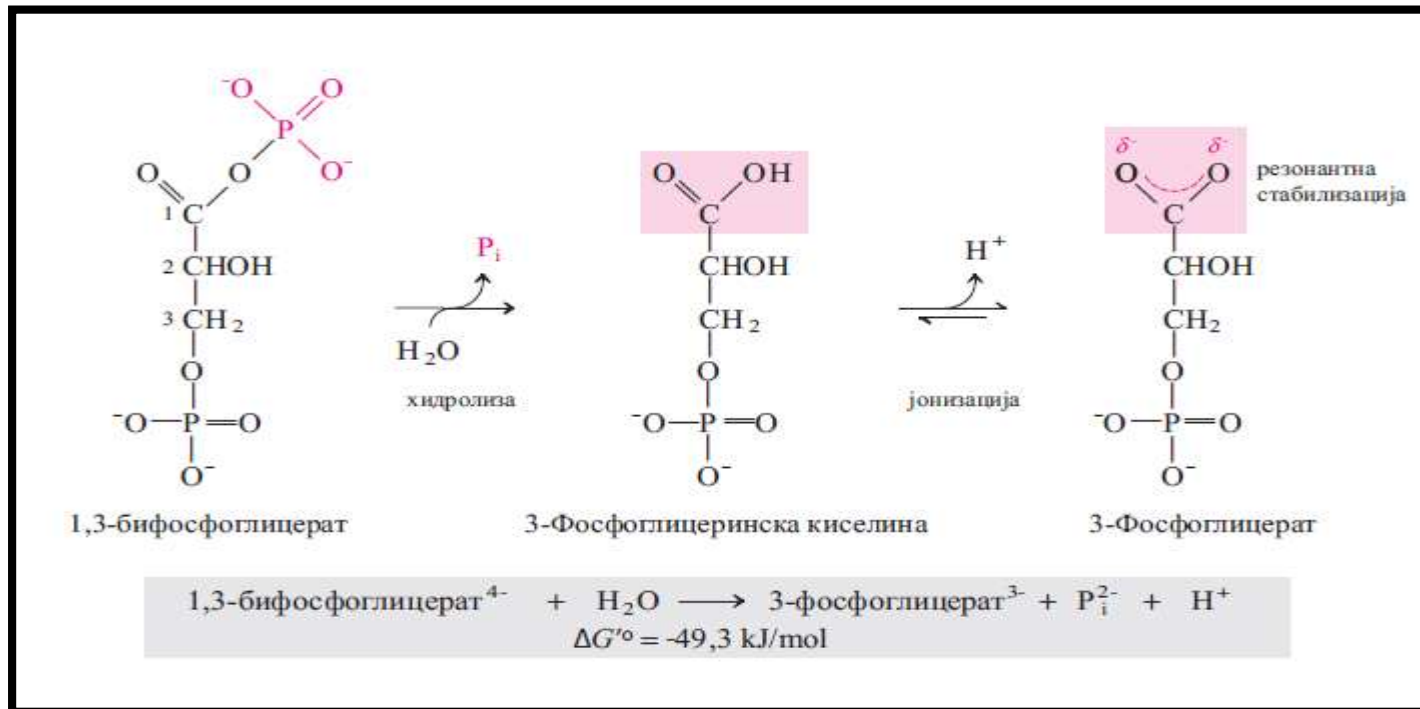
Други фосфорилирани соединенија и тие естери имаат големи негативни промени на слободната енергија на хидролиза!

Фосфоенолпируватот (PEP) има фосфатна естерска врска која се хидролизира и дава **енол форма на пируват**. Овој прв производ (директен продукт), веднаш се **таутомеризира** во постабилната **кето форма**. Бидејќи реактантот (PEP) има само една форма (енол), а продуктот (пируват) има две можни форми, **продуктот е постабилен во однос на реактантот** заради разликите во нивните структурни карактеристики. Ова е факторот со најголем удел во големата промена на стандардната слободна енергија на хидролиза на фосфоенолпируват: $\Delta G'^{\circ} = -61,0 \text{ kJ/mol}$.



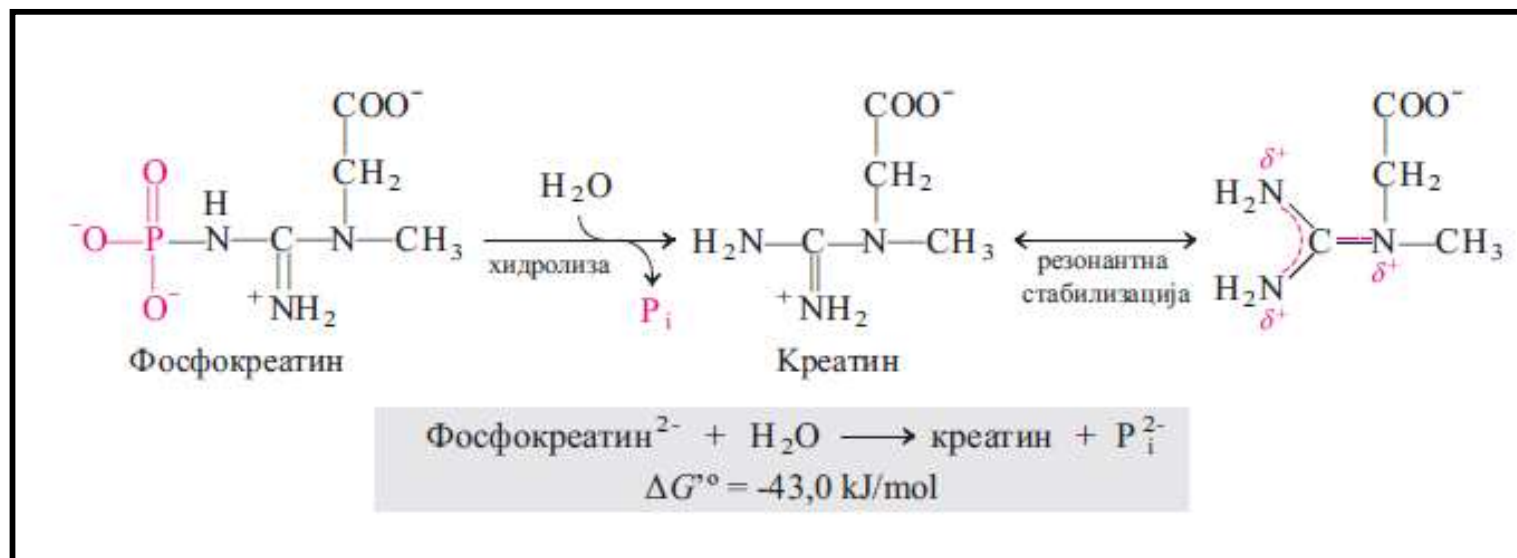
Хидролиза на фосфоенолпируват (PEP). Реакцијата е катализирана од **пируват киназа**. Потоа се одвива спонтаната таутомеризација на производот од реакцијата, пируват. Таутомеризацијата не е возможна на PEP. На таков начин, овој производ од хидролизата е стабилен во однос на реактантите. Притоа не треба да се заборви и резонантна стабилизација на P_i .

Во оваа група соединенија спаѓа едно друго три-јаглеродно соединение **1,3-бисфосфоглицерат**, кое има **анхидридна врска** помеѓу C-1 на карбоксилната група и фосфорната киселина. Хидролизата на овој ацил фосфат е проследена со голема негативна стандардна промена на слободната енергија ($\Delta G'^{\circ} = -61,0 \text{ kJ/mol}$), која може исто така да се објасни со **структурата на реактантите и продуктите**. Имено, при реакција со вода и 1,3-бисфосфоглицерат, еден од директните продукти, **3-фосфоглицеринска киселина**, веднаш оддава протон и се добива карбоксилатен јон на 3-фосфоглицератот кој има **две можни резонантни форми и се стабилизира со резонанција**.



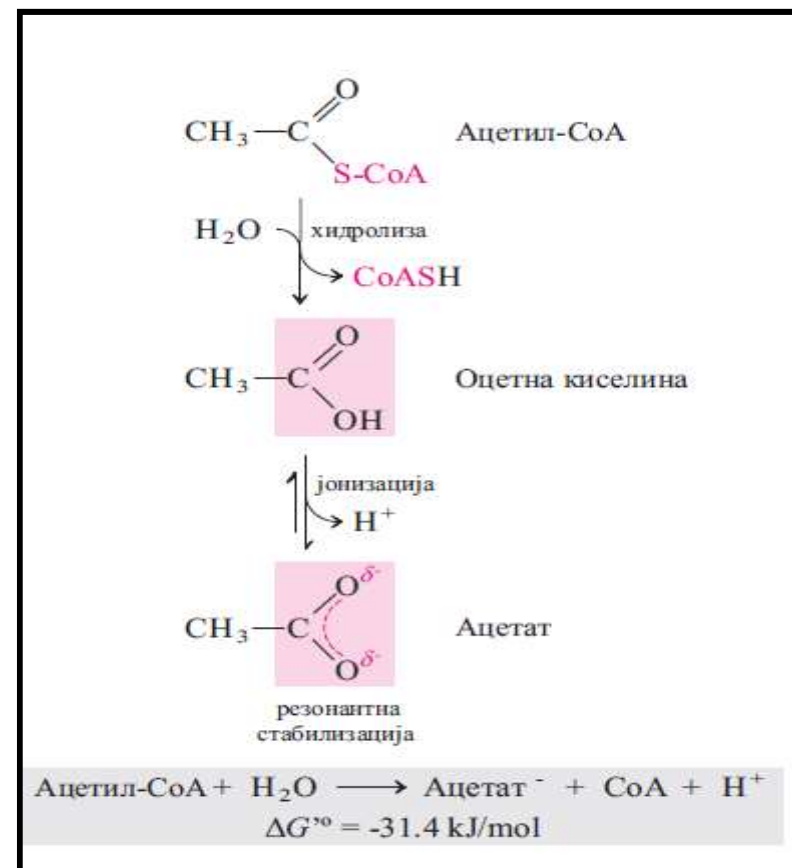
Хидролиза на 1,3-бисфосфо-глицерат. Директниот продукт на хидро-лизата е 3-фосфоглицеринска киселина со една недисоцирана карбоксилна група која брзо дисоцира. Оваа дисоцијација, како и резонантната стабилизација, ја овозможува стабилизацијата на продуктите во однос на реактантите. Резонантната стабилизација на P_i , исто така придонесува за негативната вредност на промената на слободната енергија.

Во **фосфокреатинот** врската P–N може да се раскине и да се добие **слободен креатин** и P_i. Ослободувањето на P_i и **стабилизацијата со резонанција на креатинот** ја олеснува директната реакција. Затоа, промената на стандардната слободна енергија на хидролизата на фосфокреатин е исто така голема, -43,0 kJ/mol.



Хидролиза на фосфо-креатин. Со раскинување на врската P–N во фосфокреатин се добива креатин кој се стабилизира со образување на резонантен хибрид. Другиот производ P_i исто така се стабилизира со резонанција. Во сите овие реакции на ослободување на фосфати се појавуваат неколку резонантни форми за P_i кои го стабилизираат продуктот во однос на реактантот и со тоа имаат значителен удел во големата негативна промена на слободната енергија.

- Тιοестерите содржат **сулфурен атом на местото на кислородниот атом** во кислородните естери.
- Тие исто така имаат **голема негативна промена на стандардната слободна енергија** на хидролиза.
- **Ацетил-коенизим А** или ацетил-CoA, е еден од многуте тιοестери важни за метаболизмот.
- Ацетил-CoA е тιοестер со **голема негативна стандардна промена на слободна енергија на хидролиза**.



При **хидролитичките реакции** со големи негативни вредности на ΔG , производите се постабилни од реактантите заради:

- (1) конформационен напон** во врските кај **реактантите заради електростатското одбивање** при разделување на полнежите како кај АТР;
- (2) продуктите се стабилизираат со јонизација** како кај АТР, ацил фосфатите и тие естерите;
- (3) продуктите се стабилизираат со изомеризација** (таутомеризација), како кај РЕР и/или
- (4) продуктите се стабилизираат со резонанција**, како кај креатинот, карбоксилатот и фосфатот (Pi).

АТР обезбедува енергија преку пренос на групи, а не со проста хидролиза!

Учеството на АТР во реакциите обично е претставено како на сликата, **со една стрелка** која ја прикажува претворбата на АТР во АДФ и P_i , и во некои случаи, АТР во АМР и пирофосфат (PP_i).

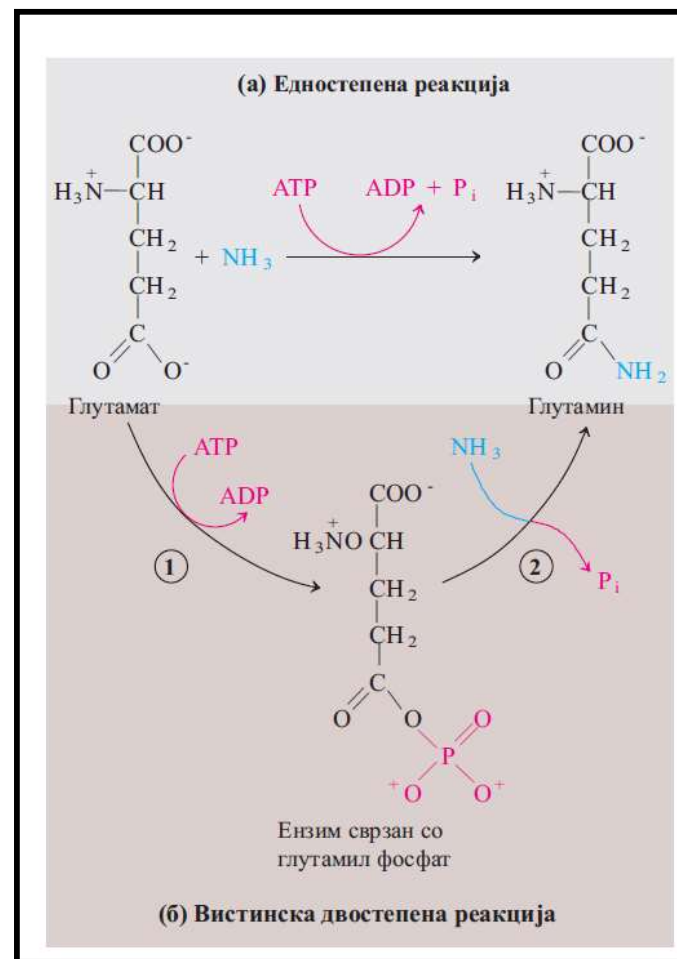
Претставени на овој начин, реакциите со АТР изгледаат како реакција на **проста хидролиза** во која водата го истиснува P_i или PP_i . На таков начин може да се каже дека таа реакција изгледа како да е реакција зависна од АТР која е „придвижена од хидролизата на АТР“. Меѓутоа, тоа *не е така*.

Хидролизата на АТР per se не завршува само со ослободување на топлина која не може да го придвижи хемискиот процес како изотермички систем. Една реакциона стрелка, како онаа на слика под а, речиси секогаш означува двостепен процес (сл. б).

Во процесот, остатокот од молекулата на АТР, фосфорил или пирофосфорил група или аденилатен остаток (АМР), **се пренесува најпрво на молекулата на супстратот или на аминокиселинскиот остаток од ензимот**, кој се сврзува ковалентно на супстратот или на ензимот.

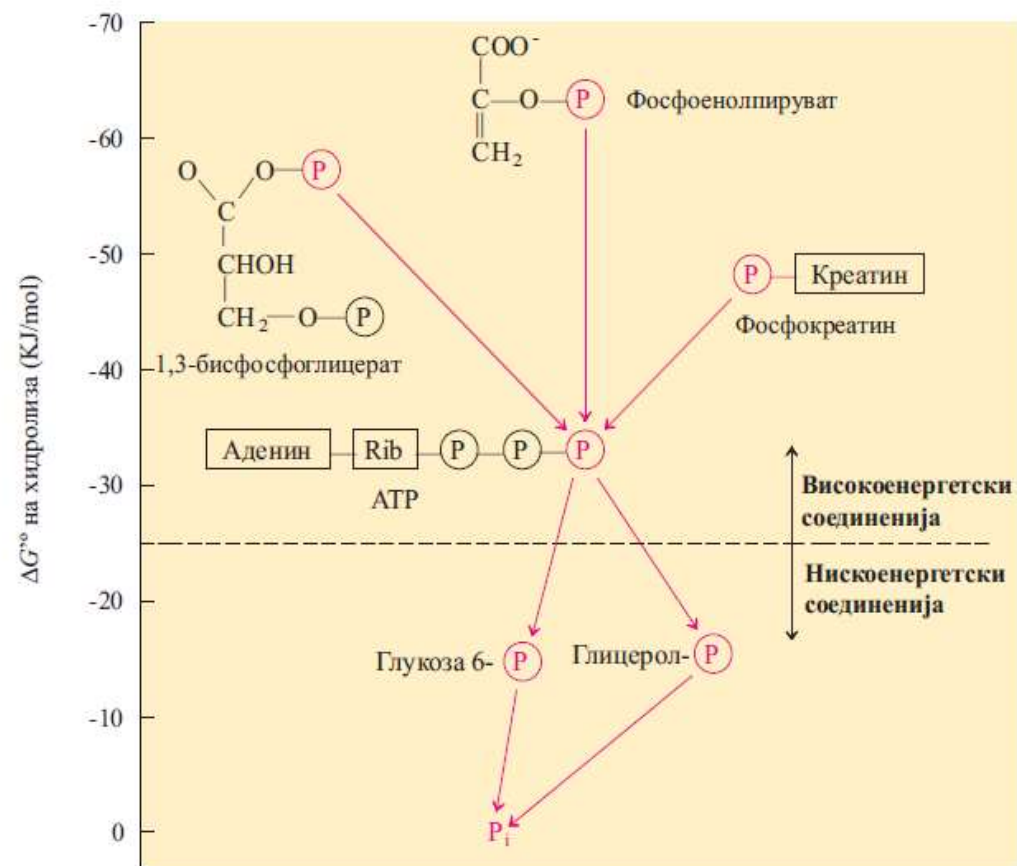
Со тоа сврзување со ензимот се зголемува содржината на слободната енергија на супстратот.

Така, АТР учествува како **ковалентно сврзана група во ензимски катализираната реакција и во зголемувањето на содржината на слободната енергија**.



Фосфатните соединенија во живите организми врз основа на нивните стандардни енергии на хидролиза можат да се поделат во две групи:

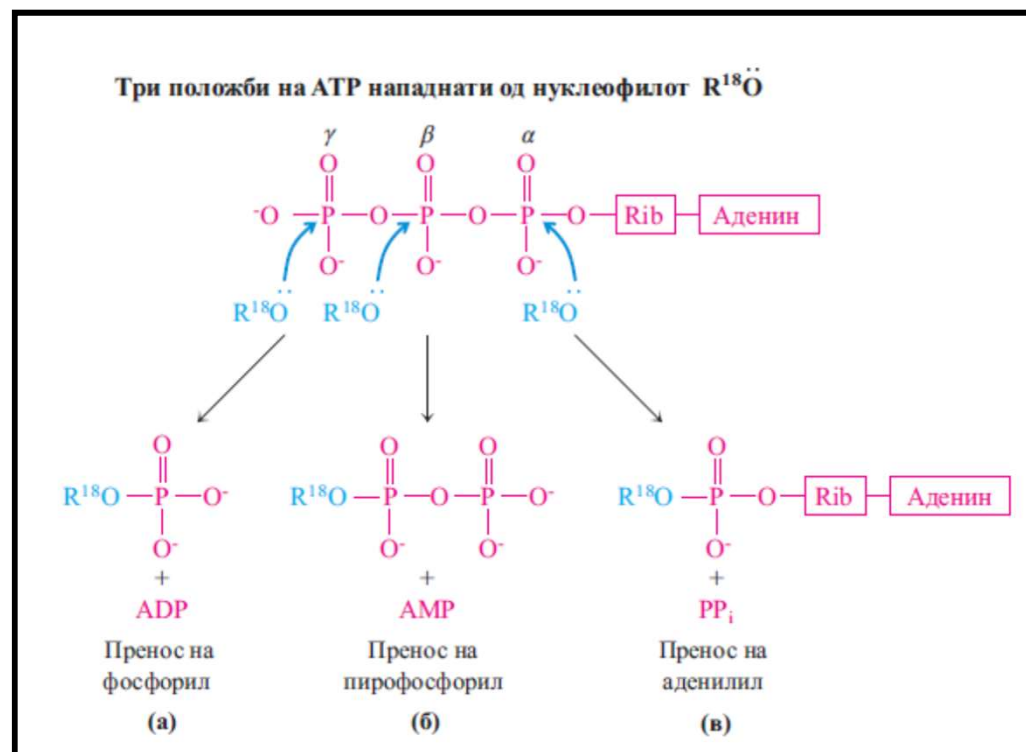
- „**Високоенергетски**“ соединенија кои имаат понегативна $\Delta G'^{\circ}$ на хидролиза од -25 kJ/mol и
- „**Нискоенергетски**“ соединенија кои имаат помалку негативна $\Delta G'^{\circ}$.
- Врз основа на овој критериум, ATP со $\Delta G'^{\circ}$ на хидролиза од -30 kJ/mol е високоенергетско соединение. Глукоза 6-фосфат, со $\Delta G'^{\circ}$ на хидролиза од $-13,8 \text{ kJ/mol}$ е нискоенергетско соединение.
- Очигледно е дека од својството за **адитивност** на промените на слободната енергија на **последователните реакции** произлегува дека кое било фосфорилирано соединение може да се **синтетизира** со спрегање на реакцијата на **синтеза со реакцијата на разложување**.



На сликата е даден преносот и текот на фосфорил групите претставени со P, од високоенергетските донори на фосфорил група преку ATP кон молекулата акцептор (како што се глукоза и глицерол). Овој пренос и тек на фосфорилните групи, катализиран од **киназите**, се одвива преку оддавање на слободната енергија при клеточни услови. При хидролизата на нискоенергетските фосфатни соединенија се ослободува P_i , кој има дури и понизок потенцијал за пренос на групи (како што е дефиниран во текстот).

АТР донира фосфорил, пирогосфорил и аденил групи!

- Во најопшт случај, реакциите на АТР се од типот S_N^2 **нуклеофилна супституција**, каде што нуклеофилот може да биде, на пример, **кислород од алкохолот**, од **карбоксилатот** или **азотот** од креатинот или аргининот и хистидинот од страничната низа.
- Секој од сите **три фосфати** од АТР претрпува нуклеофилен напад. Во зависност од местото на нападот, се добиваат различни производи.
- Нуклеофилниот напад од алкохолот на γ фосфатот дава ADP**, при што се добива еден нов фосфатен естер.



Кој било од трите P атоми (α , β или γ) може да служи како цел за нуклеофилен напад. Во оваа реакција, на пример, нуклеофилот може да биде изотопски означен, $R-^{18}O^-$. Инаку, нуклеофилот може да биде алкохол (ROH), карбоксилна група ($RCOO^-$) или, на пример, фосфоанхидрид (мононуклеозид или дифосфат). **а)** Кога кислородот од нуклеофилот ја напаѓа положбата γ , во продуктот, мостовниот кислород е означен со изотопот. Со тоа се докажува дека се извршил пренос од АТР на една **фосфорил група ($-PO_3^{2-}$)**, а не **фосфатна група ($-OPO_3^{2-}$)**. **б)** Со напад на β положбата се врши замена на AMP, при што на нуклеофилот се пренесува **една пирогосфорил група**, а не **пирогосфатна група**. **в)** Со нападот на положбата α се истиснува PP_i и на нуклеофилот се пренесува **аденил група**.

- При нуклеофилниот напад на положбата α на АТР, се истиснува PPi и се пренесува **аденилат** ($5'$ -AMP) како **аденилил група**. Реакцијата се означува како **аденилилација**.
- Во реакциите со **хидролиза на α - β фосфоанхидридната** врска се ослободува значително повеќе енергија ($\sim 46 \text{ kJ/mol}$) отколку при **хидролизата на β - γ врската** ($\sim 31 \text{ kJ/mol}$).
- PPi што се образува како спореден продукт при аденилилацијата се хидролизира до два Pi со помош на распространетиот ензим **неорганска фосфатаза** и притоа се ослободува 19 kJ/mol . Со тоа се обезбедува дополнителна енергија за понатамошно „**поттикнување**“ на реакцијата на **аденилилација**.
- Како резултат на тоа, во реакцијата се кинат двете анхидридни врски на АТР. На тој начин, **реакцијата на аденилилација е термодинамички фаворизирана**.
- Кога енергијата од АТР се користи за придвижување на некоја реакција која не е возможна, тоа често се одвива со **аденилилација** преку енергетски **механизам на спрегање**. Исто така, активацијата на вишите масни киселини е добар пример за овој тип енергетска стратегија на спрегнати реакции.

Заклучок:

- **АТР е хемиската врска меѓу катаболизмот и анаболизмот.** Тој е **енергетска валута** во живата клетка. **Егзергонската** претворба на АТР до АДФ и P_i , или до АМР и PP_i , е **спрегната** со многу **ендергонски** реакции и процеси.
- Директната хидролиза на АТР е извор на енергија во некои процеси придвижени од конформациони промени. Меѓутоа, **најголемиот дел од процесите не се придвижени од хидролиза на АТР, туку од пренос на фосфорилната, пирогосфорилната или аденилил групата од АТР на супстратот** или ензимот при што се спрега реакцијата на разложување на АТР со реакцијата на ендергонските трансформации на супстратите.
- Преку овие реакции на пренос на групи, **АТР обезбедува енергија за анаболичките реакции и синтезата на информационите макромолекули**, како и за **транспортот** на молекулите и јоните низ мембраните наспроти концентрациониот градиент и градиентот на електричниот потенцијал.
- За одржување на неговиот **висок потенцијал** за трансфер на групи, **концентрацијата** на АТР мора да се одржува за да биде многу **поголема од рамнотежната**, со тоа што се добива од катаболитичките реакции за добивање енергија.
- Клетките содржат други метаболити со голема негативна енергија на хидролиза: **фосфоенолпируват, 1,3-бисфосфоглицерат и фосфокреатин**. Овие високоенергетски соединенија имаат **голем потенцијал за трансфер** на групи. Исто така, **тиоестерите имаат голема слободна енергија на хидролиза**.
- **Неорганските полифосфати**, кои се присутни во сите клетки, можат да служат како **резервоар на фосфорилни групи** со голем потенцијал за пренос на групи.