

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ბიოქიმიის კათედრა

ნიკოლოზ ჟღენტი

სადოქტორო პროგრამა „ბიოლოგია“

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუცია
დოქტორანტის სემინარი I

ხელმძღვანელი: პროფ. ნანა კოშორიძე
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
თსუ-ს ბიოქიმიის კათედრის გამგე

თბილისი
2025 წ.

სარჩევი

ანოტაცია.....	3
შესავალი.....	4
1. მეტაბოლიზმი, როგორც ევოლუციურად შეზღუდული ქიმიური სისტემა.....	5
2. გლიკოლიზი, მისი უნივერსალობა და რეგულაცია	8
3. ტრიკარბონმჟავური ანუ ლიმონმჟავას ციკლი და კომპარტმენტიზაციის როლი	12
4. მეტაბოლიზმის გეოქიმიური და პრებიოტიკური საფუძვლები. ტრიკარბონმჟავების შებრუნებული (უკუ) ანუ აღდგენითი ციკლი	14
5. სუნთქვის ჯაჭვის ოქსიდაციური და ალტერნატიული ფორმები.....	17
6. ატფ და ენერგიის ალტერნატიული წყაროები	20
7. NADH და NADPH, როგორც რეგულაციის ინსტრუმენტი	23
8. კომპარტმენტიზაციის რეგულაციური ფუნქციები	24
9. შეჯამება და დასკვნები	26
გამოყენებული ლიტერატურა	28

ანოტაცია

მეტაბოლიზმი ანუ ნივთიერებათა ცვლის პროცესი სიცოცხლის ფუნდამენტური საფუძველია, რომელიც უზრუნველყოფს ნივთიერებებისა და ენერგიის გარდაქმნას ბიოლოგიურ სისტემებში. მიუხედავად სიცოცხლის ფორმების უზარმაზარი მრავალფეროვნებისა, ცენტრალური მეტაბოლური გზები, კოფაქტორები და რეგულირების პრინციპები საოცარ ევოლუციურ კონსერვატიულობას ავლენენ.

ნივთიერებათა ცვლის პროცესებს შორის განსაკუთრებულ აღნიშვნას საჭიროებს ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი, ანუ კატაბოლიზმისა და ანაბოლიზმის ერთობლიობა, რის გარეშეც სიცოცხლე იმ ფორმით, რა ფორმითაც ის არსებობს დღეს დედამიწაზე და სავარაუდოდ ვერანაირი სხვა ფორმითაც, ვერ იარსებებდა, იმდენად, რამდენადაც ცოცხალი ორგანიზმი საჭიროებს იმგვარ ქიმიურ რეაქციებს, რომლებიც იქნება მკაცრად კონტროლირებადი, მაშასადამე ამ რეაქციების უმეტესობა მოითხოვს გარკვეულ ენერგიას, ამდენად ჩნდება საჭიროება ენერგიის როგორც მიღებისა და გამოყენების, ისე დამარაგების. ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის კონტექსტში არსებობს რამდენიმე საკვანძო პროცესი, როგორიცაა მაგალითად ნახშირორჟანგის ფიქსაციის გზები, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი, ატფ-ის სინთეზი და ა.შ.

მოცემულ ნაშრომში მეტაბოლიზმის ევოლუცია განიხილება არა როგორც შემთხვევითი ისტორიული მოვლენების ერთობლიობა, არამედ როგორც პროცესი, რომელიც მკაცრად შეზღუდულია ბიოქიმიური კანონებით. შედარებითი ბიოქიმიის, გენომიკის, პრებიოტიკური ქიმიისა და სისტემური ბიოლოგიის მონაცემებზე დაყრდნობით გაანალიზებულია გლიკოლიზის, ტრიკარბონმჟავების ციკლის, სუნთქვის ჯაჭვისა და ენერგეტიკული კოფაქტორების, უპირველეს ყოვლისა, ატფ-ის უნივერსალურობის მიზეზები. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა რეგულირებისა და კომპარტმენტიზაციის როლს, როგორც ევოლუციურ ინსტრუმენტებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ მეტაბოლური ქსელების მდგრადობასა და მართვადობას. ნაჩვენებია, რომ ევოლუციას მეტაბოლიზმი თავიდან არ გამოუგონია, არამედ მოახდინა ქიმიურად დასაშვები გადაწყვეტილებების შეზღუდული რაოდენობის ოპტიმიზაცია. სხვაგვარად, რომ ვთქვათ, ოპტიმალური ბიოქიმიური რეაქციები მკაცრად შეზღუდულია ზემოხსენებული კანონების მიერ, ამდენად, ევოლუციურად, შესაძლებელი იყო, მხოლოდ მათი რეგულაციის მოდიფიკაცია ისეთი გზებით,

როგორცაა მაგ. კომპარტმენტიზაცია ან ნუკლეოტიდური კოფაქტორების ფუნქციური სეპარაცია.

შესავალი

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის წარმოშობა და ევოლუცია თანამედროვე ბიოქიმიის, მოლეკულური ბიოლოგიისა და სიცოცხლის წარმოშობის თეორიის ერთ-ერთი ცენტრალური პრობლემაა. ნებისმიერ ცოცხალ სისტემას, ორგანიზაციის დონის მიუხედავად, უნდა გააჩნდეს ენერგიის მიღების, გარდაქმნისა და გამოყენების მექანიზმები საკუთარი სტრუქტურისა და ფუნქციების შესანარჩუნებლად. თერმოდინამიკის თვალსაზრისით, სიცოცხლე არსებობს წონასწორობისგან შორს მდგომარეობაში და სწორედ ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი უზრუნველყოფს ენტროპიული დაშლის მუდმივ წინააღმდეგობას.

პრინციპულად მნიშვნელოვანია, რომ ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი არ არის ქიმიური რეაქციების შემთხვევითი ნაკრები. ის წარმოადგენს მკაცრად ორგანიზებულ ქსელს, რომელიც ემორჩილება ენერგიის შენახვის, ქიმიური კინეტიკისა და თერმოდინამიკის კანონებს. უკვე ევოლუციის ადრეულ ეტაპებზე მეტაბოლური გზების ფორმირება ხდებოდა მკაცრი ფიზიკურ-ქიმიური შეზღუდვების პირობებში, რამაც განაპირობა ცენტრალური ენერგეტიკული პროცესების კონსერვატიულობის მაღალი ხარისხი.

პროკარიოტებისა და ეუკარიოტების მეტაბოლიზმის შედარებითი ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ენერგეტიკული ცვლის ძირითადი გზები — გლიკოლიზი, ტრიკარბონმჟავების ციკლი და სუნთქვის ჯაჭვი — შენარჩუნებულია პრაქტიკულად უცვლელად. ევოლუციური სიახლეები ძირითადად ეხება რეგულაციას, სივრცულ ორგანიზაციასა და ამ პროცესების შეწყვილებას სხვა უჯრედულ ფუნქციებთან. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ბაზისური არქიტექტურა ჩამოყალიბდა ჯერ კიდევ სიცოცხლის ძირითადი ხაზების დივერგენციამდე.

განსაკუთრებული როლი ენერგეტიკული ცვლის ევოლუციაში ითამაშა კომპარტმენტალიზაციამ. რეაქციების სივრცულმა დაყოფამ შესაძლებელი გახადა მათი ეფექტურობის გაზრდა, მეტაბოლიტების ნაკადების თხელი რეგულაციის უზრუნველყოფა და უჯრედული ორგანიზაციის გართულების წინაპირობების შექმნა.

ამ კონტექსტში ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი უნდა განვიხილოთ არა მხოლოდ როგორც რეაქციების ერთობლიობა, არამედ როგორც დინამიკური სისტემა, რომელიც მჭიდროდ არის დაკავშირებული უჯრედის მორფოლოგიასა და ულტრასტრუქტურასთან.

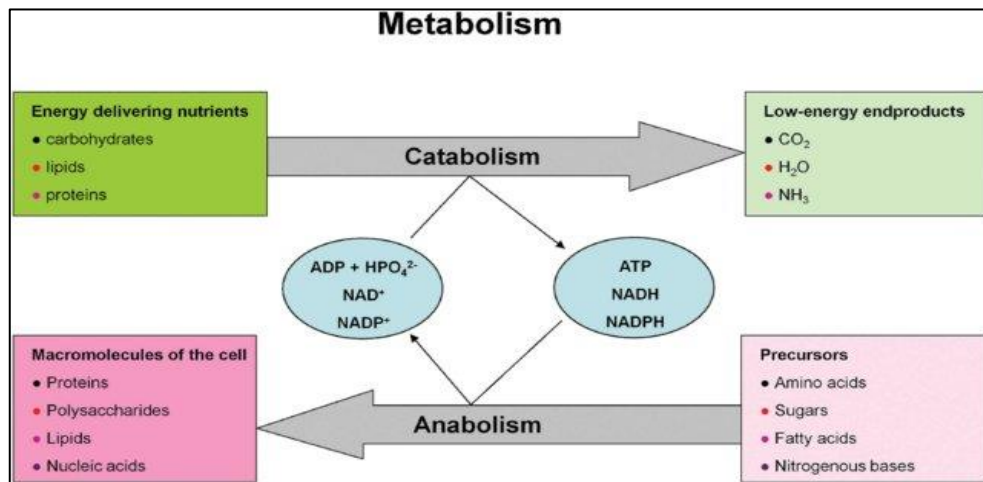
მოცემული მოხსენების მიზანია ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუციის ეტაპობრივი განხილვა — მისი გეოქიმიური და პრებიოტიკური წინაპირობებიდან უჯრედული სუნთქვისა და ენერგეტიკული რეგულაციის თანამედროვე ფორმებამდე. ასეთი მიდგომა საშუალებას იძლევა გამოვავლინოთ მეტაბოლური ქსელების ფორმირების შინაგანი ლოგიკა და გავიგოთ მათი უნივერსალურობის მიზეზები.

1. მეტაბოლიზმი, როგორც ევოლუციურად შეზღუდული ქიმიური სისტემა

ბუნებრივია, იქამდე, სანამ ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუციის განხილვას დავიწყებდეთ, სასურველი და აუცილებელიცაა განვსაზღვროთ რამდენიმე საკვანძო ცნება. უპირველესად, ბუნებისმეტყველების კონტექსტში, აუცილებელია განვსაზღვროთ რა არის სიცოცხლე. აღნიშნული ცნების დეფინიცია 1994 წელს შემოიღო აერონავტიკის და კოსმოსური სივრცის კვლევის ეროვნული სამმართველომ (ინგლ. NASA - National Aeronautics and Space Administration), რაც დღემდე სიცოცხლის საერთაშორისოდ აღიარებულ უნივერსალურ განსაზღვრებადაა მიჩნეული: **სიცოცხლე** ესაა თვითმყოფადი ქიმიური სისტემა, რომელსაც გააჩნია დარვინისეული ევოლუციის უნარი (Self-sustaining chemical system capable of Darwinian evolution). რაც შეეხება **მეტაბოლიზმს**, იგი წარმოადგენს ქიმიური რეაქციების ერთობლიობას, რომლებიც უზრუნველყოფენ ნივთიერებისა და ენერგიის ცვლას ცოცხალ სისტემაში.

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი — ეს არის ბიოქიმიური პროცესების ერთობლიობა, რომლის მეშვეობითაც უჯრედი იღებს, გარდაქმნის, ამარაგებს და იყენებს ენერგიას თავისი სტრუქტურული ორგანიზაციის, ზრდისა და ფუნქციების შესანარჩუნებლად. იგი დაფუძნებულია ელექტრონებისა და პროტონების გადატანაზე ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში, რაც იწვევს ენერგიის უნივერსალური მატარებლების სინთეზს (უპირველეს ყოვლისა — ატფ, ასევე ნადჰ და ფადჰ₂). ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი მოიცავს კატაბოლურ გზებს (გლიკოლიზი, ტრიკარბონმჟავების ციკლი, სუნთქვის

ჯაჭვი ან ელექტრონ-მატრანსპორტული ალტერნატიული სისტემები), რომლებშიც სუბსტრატების ქიმიური ენერგია ეტაპობრივად გამოიყოფა და გროვდება. ზოგადად მეტაბოლიზმი ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო პროცესების კატაბოლიზმისა და ანაბოლიზმის ერთობლიობაა (სურ.1) თუმცა, ევოლუციური თვალსაზრისით, ის არ შეიძლება განხილული იყოს, როგორც გარდაქმნების თვითნებური ნაკრები. მისი სტრუქტურა ჩამოყალიბებულია მკაცრი ფიზიკურ-ქიმიური, თერმოდინამიკური და



სურათი 1. მეტაბოლიზმის ზოგადი სტრუქტურა

გეოქიმიური შეზღუდვების ზემოქმედებით, რომლებიც მოქმედებდნენ დედამიწის ევოლუციის ადრეულ ეტაპებზე.

ერთ-ერთი საკვანძო შემზღუდველი ფაქტორი არის წყლის გარემო, რომელშიც მიმდინარეობს პრაქტიკულად ყველა ბიოქიმიური რეაქცია. წყალი განსაზღვრავს მეტაბოლიტების ხსნადობას, შუალედური ნაერთების სტაბილურობას და რეაქციების კინეტიკას. ბევრი პოტენციურად შესაძლო ქიმიური გარდაქმნა შეუთავსებელია წყლის გარემოსთან და, შესაბამისად, ვერ იქნებოდა ჩართული ცოცხალი სისტემების მეტაბოლიზმში. შედეგად, ევოლუციური გადარჩევა მოქმედებდა მხოლოდ რეაქციების ვიწრო კლასზე, რომლებიც მდგრადი და რეპროდუცირებადია წყლის პირობებში.

მეტაბოლიზმის ფორმირებაში ცენტრალური როლი ითამაშა თერმოდინამიკამ. ბიოქიმიური რეაქციების უმეტესობა ხასიათდება თავისუფალი ენერგიის ცვლილების მცირე მნიშვნელობებით და მიმდინარეობს წონასწორობასთან ახლოს. ამან მოითხოვა ენერგეტიკული შეწყვილების მექანიზმების ფორმირება, რომლის დროსაც ენდერგონიული რეაქციები შესაძლებელი ხდება ეგზერგონიული პროცესების ხარჯზე, უპირველეს ყოვლისა, აქ ვგულისხმობ ატფ-ის ჰიდროლიზისა და

ელექტრონულ გრადიენს. ამრიგად, ევოლუციის ადრეულ ეტაპებზე წარმოიშვა ენერგეტიკული ვალუტებისა და რედოქს-ნაკადების კონცეფცია.

არანაკლებ მნიშვნელოვან შეზღუდვებს აწესებს ნახშირბადის ქიმია. ნახშირბადის უნიკალურმა უნარმა შექმნას მდგრადი ჯაჭვები და ციკლები, შესაძლებელი გახადა რთული, მაგრამ ამავე დროს მართვადი მეტაბოლური ქსელების ფორმირება. ცენტრალურ ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში დომინირებს შედარებით მარტივი ორგანული მჟავები, შაქრები და მათი ფოსფორილირებული წარმოებულები. ამ მოლეკულების კონსერვატიულობა მიუთითებს მათ ძველ წარმოშობაზე და ფუნდამენტურ როლზე ენერგეტიკულ ცვლაში. საინტერესოა შემდეგი, რომ ნახშირბადი მაქსიმალურად ოპტიმალური „არჩევანია“, როგორც ქიმიურ ნაერთთა სტრუქტურული საფუძველი. ელემენტთა აბსოლუტური უმეტესობა, რომლებიც აქტიურად განიხილებოდნენ და დღესაც განიხილებიან ალტერნატიული ბიოქიმიის მქონე სიცოცხლის არსებობის/შექმნის კონცეფციის ფარგლებში, განსაკუთრებით კოსმობიოლოგიაში. მაგალითად, სილიციუმი (Si), პერიოდული სისტემის მე-14 ელემენტი და ამავდროულად ნახშირბადის ყველაზე ცნობილი „კონკურენტი“, თავისი ტეტრავალენტობის გამო, ხასიათდება რიგი ქიმიური თვისებებით, რომლებიც შეუთავსებელი არიან ბიოქიმიური რეაქციების ზოგიერთ აუცილებლობასთან. უპირველესად, ასეთ მიზეზებს მიეკუთვნება ჟანგბადთან ზედმეტად მარტივი და სტაბილური რეაქტიულობა, რის შედეგადაც წარმოიქმნება სილიციუმის დიოქსიდი ანუ კვარცი, რის გამოც რეაქცია შეუქცევადია. ასევე იგი ფაქტობრივად ვერ ამყარებს ჯეროვან (ორმაგ, სამმაგ და ა.შ) ბმებს, რაც ძლიერ ზღუდავს, როგორც მოლეკულათა ისე რეაქციათა მრავალფეროვნებას. გარდა სილიციუმისა, ნახშირბადის ალტერნატივად განიხილება აზოტიც (N), პერიოდული სისტემის მე-7 ელემენტი. მიუხედავად იმისა, რომ აზოტი ერთ-ერთი საუკეთესო ალტერნატივაა ნახშირბადული ბიოქიმიისთვის, მისი მთავარი შეზღუდვა ძალიან მკაცრია — აზოტოვანი სიცოცხლე შესაძლებელი იქნებოდა მხოლოდ ძალიან მაღალი წნევის პირობებში. ასევე ფოსფორი, მე-15 ელემენტი, ნახშირბადის კარგი ალტერნატივა იქნებოდა, რომ არა მისი მაღალრეაქტიულობა წყალთან, და მარტივად ჟანგვა. იგი მარტივად წარმოქმნის ფოსფატებს, რომლებიც რეაქციის საბოლოო პროდუქტებია. ამდენად, დღესდღეობით ნახშირბადი ერთადერთი ცნობილი ელემენტია, რომელიც

ერთდროულად საკმარისად ინერტული და საკმარისად რეაქტიულია იმისათვის, რომ წარმოქმნას სტაბილური, მაგრამ რეაქციაუნარიანი ნაერთები, შეინარჩუნოს დიდი სტრუქტურული მრავალფეროვნება, შეეძლოს ინფორმაციის მატარებელი მოლეკულების ფორმირება და თერმოდინამიკის დიდ დიაპაზონში მუშაობა.

კოფაქტორების არჩევანი ასევე ასახავს მეტაბოლიზმის ევოლუციურ შეზღუდულობას. ატფ, NADH და NADPH წარმოადგენენ ოპტიმალურ კომპრომისს ქიმიურ რეაქციულობასა და ფერმენტული რეგულაციის შესაძლებლობას შორის. მათი უნივერსალურობა იმაზე მიუთითებს, რომ ალტერნატიული ქიმიური ნაერთები ან ნაკლებად ეფექტური იყვნენ, ან აღმოჩნდა შეუთავსებელი უჯრედული გარემოს პირობებთან.

ამრიგად, ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი უნდა განვიხილოთ, როგორც ევოლუციურად გამყარებული ქიმიური არქიტექტურა, რომელიც ჩამოყალიბებულია მკაცრი ფიზიკურ-ქიმიური შეზღუდვების ზემოქმედებით. ამ არქიტექტურის ფარგლებში, სიცოცხლის შემდგომი ევოლუცია მიმდინარეობდა უპირატესად მარეგულირებელი მექანიზმების გართულებისა და სივრცითი ორგანიზაციის ხარჯზე და არა საბაზისო ენერგეტიკული პრინციპების რადიკალური ცვლილების ხარჯზე.

2. გლიკოლიზი, მისი უნივერსალურობა და რეგულაცია

გლიკოლიზი წარმოადგენს ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ერთ-ერთ უძველეს და უნივერსალურ გზას. ის გვხვდება სიცოცხლის ყველა ცნობილ ფორმაში, ანაერობული პროკარიოტებიდან, მაღალორგანიზებულ ეუკარიოტებამდე, რაც მიუთითებს მის ფორმირებაზე ევოლუციის ადრეულ ეტაპებზე, სავარაუდოდ ჟანგბადის ატმოსფეროს გაჩენამდეც კი. ევოლუციური თვალსაზრისით, გლიკოლიზი არის მეტაბოლური გზის მაგალითი, რომელიც ოპტიმალურად არის მორგებული ადრეული დედამიწის პირობებთან, რომელსაც ახასიათებდა რედუქციული გარემო და მაღალენერგეტიკული მჟანგვი აგენტების შეზღუდული ხელმისაწვდომობა.

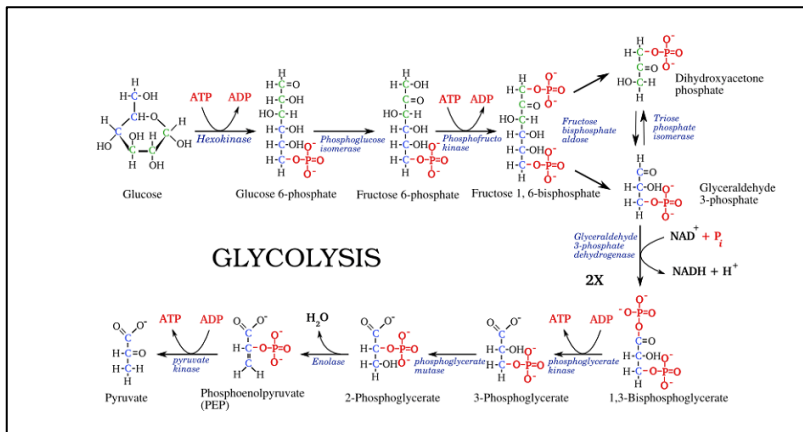
გლიკოლიზის ბიოქიმიური არქიტექტურა ასახავს მის ორმაგ ფუნქციას. ერთი მხრივ, ის უზრუნველყოფს ენერგიის პირდაპირ მიღებას ატფ-ის სახით სუბსტრატული ფოსფორილირების ხარჯზე. მეორე მხრივ — წარმოქმნის უნივერსალურ შუალედურ

მეტაბოლიტებს, რომლებიც გამოიყენება ანაბოლურ პროცესებში, მათ შორის ამინომჟავების, ლიპიდების და ნუკლეოტიდების სინთეზში. ენერგეტიკული და ბიოსინთეზური ფუნქციების ასეთი კომბინაცია გლიკოლიზს მეტაბოლური ქსელის ცენტრალურ კვანძად აქცევს.

გლიკოლიზის დამახასიათებელი თვისებაა ფოსფორილირებული შუალედური ნაერთების გამოყენება. ფოსფორილირება ზრდის მეტაბოლიტების რეაქციის უნარს, ხელს უშლის მათ დიფუზიას მემბრანებში და უზრუნველყოფს მეტაბოლური ნაკადის მიმართულებას. ამ თვისებებს აქვს არა მხოლოდ ფუნქციური, არამედ ევოლუციური მნიშვნელობაც, რადგან ეს ხელს უწყობს მეტაბოლიტების შენარჩუნებას პრიმიტიულ პროტოუჯრედულ სტრუქტურებში.

გლიკოლიზის ენერგეტიკული გამოსავალი შედარებით მცირეა აერობულ სუნთქვასთან შედარებით (ატფ-ის სინთეზი ატფ სინთაზას მიერ), თუმცა მისმა თერმოდინამიკურმა საიმედოობამ და ჟანგბადზე დამოუკიდებლობამ ეს გზა ევოლუციურად განსაკუთრებულად მდგრადი გახადა. განვითარებული მიტოქონდრიული სისტემის მქონე ორგანიზმებშიც კი, გლიკოლიზი ინარჩუნებს საკვანძო როლს, განსაკუთრებით კი აქტივდება ჰიპოქსიის, მაღალი პროლიფერაციული აქტივობის ან დაქვეითებული ჟანგვითი ფოსფორილირების პირობებში.

მცენარეულ და ცხოველურ ორგანიზმებში, აღწერილია გლიკოლიზის ე.წ. ემბდენ-მეიერჰოფ-პარნასის გზა (Embden–Meyerhof–Parnas), რომელიც აღწერილია მე-2 სურათზე. აღნიშნული პროცესი გულისხმობს ერთი მოლეკულა გლუკოზის დაჟანგვას (ექვს ნახშირბადიანი ნაერთი) ორ მოლეკულა პიროყურძნის მჟავას იონამდე ანუ პირუვატამდე (სამნახშირბადიანი ნაერთი).



სურათი 2. გლიკოლიზის ემბდენ-მეიერჰოფ-პარნასის გზა

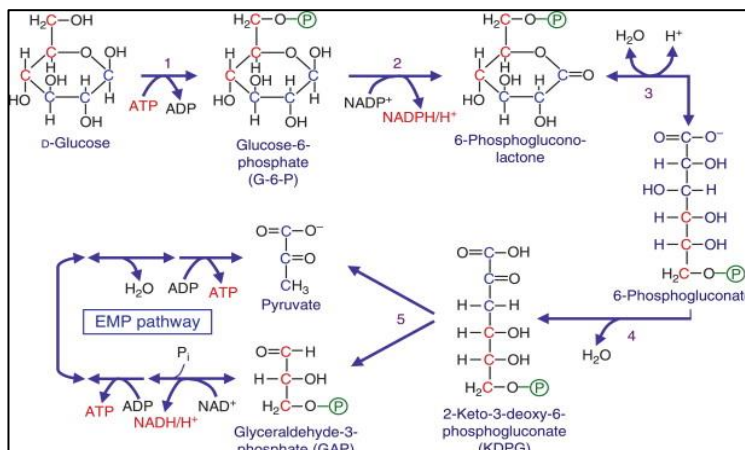
ემბდენ-მეიერჰოფ-პარნასის გზა ორ ეტაპად: მოსამზადებელ და მასინთეზებელ ეტაპებად იყოფა, რომლებიც ჯამში 10 რეაქციას მოიცავენ. უპირველესად ხდება გლუკოზის აქტივაცია

(ფოსფორილირება), მისი გარდაქმნა ატივირებულ ფრუქტოზად, და გახლეჩა ორ სამატომიან ნაერთად (დიჰიდროქსიაცეტონფოსფატი და გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი), რაზეც მთავრდება პირველი ეტაპი. აღნიშნულ ეტაპზე საჭიროა ორი ატფ-ის ენერგიის გამოყენება. მეორე ეტაპზე ხდება 1 NAD⁺-ის აღდგენა NADH-მდე (თითო გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატზე, ანუ, ვინაიდან ერთი მოლეკულა გლუკოზიდან წარმოიქმნება 2 გლიცერალდეჰიდი, ერთ მოლეკულა გლუკოზაზე გადათვლით, წარმოიქმნება 2 NADH). ასევე წარმოიქმნება 2 ატფ, ადფ-იდან და ერთი მოლეკულა პირუვატი (ერთ მოლეკულა გლუკოზაზე, შესაბამისად წარმოიქმნება 4 ატფ და 2 პირუვატი). შესაბამისად, სუმარულად ეს რეაქციები შეიძლება ასე ჩაიწეროს



გლიკოლიზის რეგულაცია ასახავს მის ფუნქციას, როგორც უჯრედის ენერგეტიკული მდგომარეობის სენსორს. საკვანძო ფერმენტები — ჰექსოკინაზა, ფოსფოფრუქტოკინაზა-1 და პირუვატკინაზა წარმოადგენენ შეუქცევადი რეაქციების წერტილებს და ამავდროულად ძირითად მარეგულირებელ კვანძებს. მათი აქტივობა დამოკიდებულია ატფ/ადფ/ამფ-ის თანაფარდობაზე, აღმდგენი ეკვივალენტების დონეზე და შუალედური მეტაბოლიტების კონცენტრაციაზე. ასეთი მრავალდონიანი მართვა უჯრედს საშუალებას აძლევს სწრაფად მოარგოს გლიკოლიზის მიმდინარეობის სიჩქარე ენერგეტიკულ მოთხოვნილებებს. განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს რეგულაციას ალოსტერული მექანიზმების საშუალებით. მაგალითად, ფოსფოფრუქტოკინაზა-1 ინჰიბირდება ატფ-ით და ციტრატით, რაც ასახავს ენერგეტიკული რესურსების საკმარისობას და მიტოქონდრიული მეტაბოლიზმის აქტივობას. ამავდროულად, ფერმენტის გააქტიურება ამფ-ით

მიუთითებს ენერგიის დეფიციტზე და კატაბოლური პროცესების გაძლიერების აუცილებლობაზე.



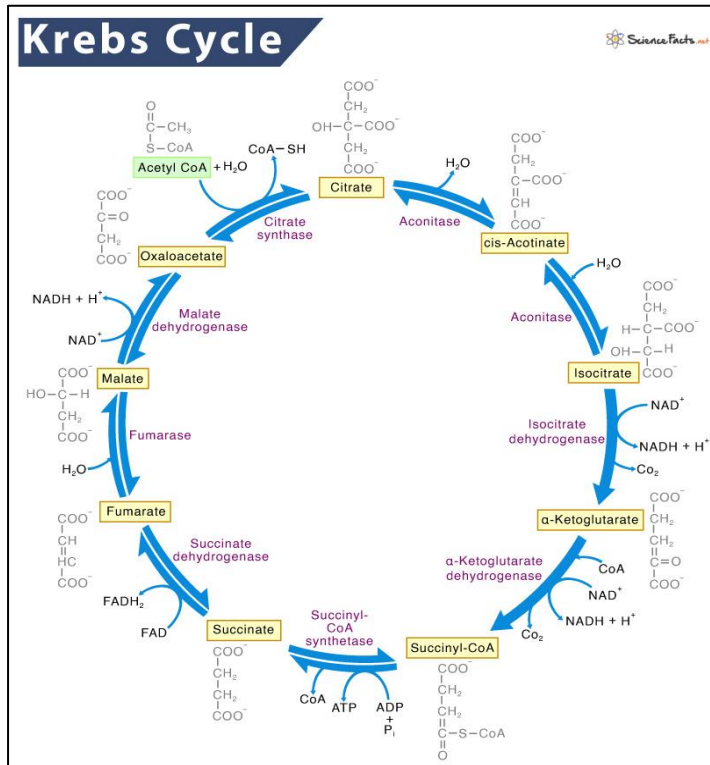
სურათი 3. გლიკოლიზის ენტერ-დოდოროფის

ცალკე აღნიშვნას საჭიროებს გლუკოზის მეტაბოლიზმის ალტერნატიული გზა, რომელიც აქამდე მიიჩნეოდა, რომ მხოლოდ იშვიათ ანაერობულ ბაქტერიებს ახასიათებდა, თუმცა ბოლო წლებში, კვლევებმა აჩვენა მისი საკმაო გავრცელება — ესაა ენტერ-

დოდოროფის (Entner–Doudoroff) გზა (სურ.3) მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული მეტაბოლური გზა ძირითადად გრამუარყოფითი ბაქტერიებისთვისაა დამახასიათებელი, იგი აღწერილია ზოგიერთ გამონაკლის გრამდადებით ბაქტერიაშიც, მაგ. *Enterococcus faecalis*. 2015 წელს, კლინგერისა და თანაავტორების (Klingner et al.) კვლევამ აჩვენა, რომ სწორედ ამ მეტაბოლურ გზას იყენებს ზღვის ბაქტერიების უმეტესობა. ასევე, აღწერილია, სურათ 3-ზე აღწერილი კანონიკური გზის მოდიფიკაციური ვარიანტებიც, მაგ. ჰალოფილურ ბაქტერიებში გლუკოზა იჟანგება გლუკონატამდე, შემდეგ დეჰიდრირდება 2-კეტო-დეოქსიგლუკონატამდე და ფოსფორილირდება ფოსფორილირებული გლუკოზის კეტონურ დიკეტონებამდე. ხოლო მაგალითად თერმოაციდოფილურ ბაქტერიებში (მაგ. *Thermoplasma*) ყველა ნაერთი აღნიშნულ პროცესში იმყოფება არაფოსფორილირებულ მდგომარეობაში.

ევოლუციური თვალსაზრისით ჯერ-ჯერობით არ არსებობს საერთო მოსაზრება იმის შესახებ თუ რომელი მეტაბოლური გზა იყო პირველი. თუმცა მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ გლიკოლიზის რეგულაცია რთულდება უჯრედული ორგანიზაციის გართულებასთან ერთად. პროკარიოტებში ის უპირატესად ხორციელდება მეტაბოლიტების დონეზე, მაშინ როდესაც ეუკარიოტებში მას ემატება ჰორმონალური რეგულაცია, ფერმენტების კოვალენტური მოდიფიკაციები და სივრცითი ორგანიზაცია ციტოზოლში. მიუხედავად ამისა, გლიკოლიზური გზების მართვის ძირითადი პრინციპები კონსერვატიულია.

3. ტრიკარბონული მჟავების ციკლი და კომპარტმენტალიზაციის როლი



სურათი 4. კრებსის (ლიმონმჟავას) ციკლი

ტრიკარბონული მჟავების, იგივე სამნახშირბადიანი მჟავების, ანუ ლიმონმჟავას ასევე ცნობილი როგორც კლესის ციკლი, ცენტრალურ ადგილს იკავებს ცოცხალი სისტემების ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში. გლიკოლიზისგან განსხვავებით, რომელსაც შეუძლია ფუნქციონირება როგორც შედარებით ავტონომიურ გზას, ლიმონმჟავას ციკლი წარმოადგენს ინტეგრაციულ მეტაბოლურ

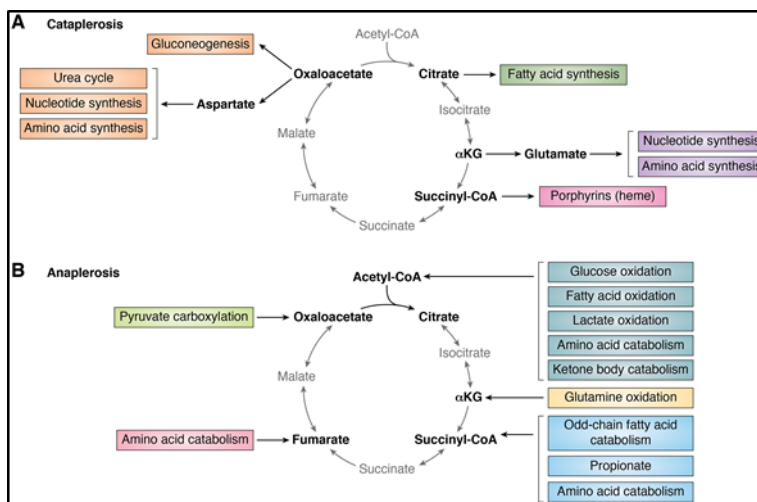
კვანძს, რომელიც აკავშირებს ნახშირწყლების, ლიპიდების და ამინომჟავების კატაბოლიზმს ჟანგვითი ფოსფორილირებისა და ბიოსინთეზურ პროცესებთან. მისი უნივერსალურობა და ევოლუციური კონსერვატიულობის მაღალი ხარისხი მიუთითებს ადრეულ წარმოშობაზე და ფუნდამენტურ როლზე ენერგეტიკული ცვლის ფორმირებაში.

ტრიკარბონული მჟავების ციკლის ბიოქიმიური ლოგიკა დაფუძნებულია აცეტილური ნარჩენების ეტაპობრივ დაჟანგვაზე ნახშირორჟანგამდე, ამრიგად შეიძლება ითქვას, რომ უმეტეს შემთხვევაში იგი კატაბოლიზმის საბოლოო ეტაპს წარმოადგენს. აცეტილ-CoA, რომელიც წარმოადგენს გლუკოზის, ცხიმოვანი მჟავების და რიგი ამინომჟავების დაშლის საერთო პროდუქტს, შედის ციკლში და განიცდის დეჰიდროგენაზულ და დეკარბოქსილირების რეაქციების სერიას. ამ გარდაქმნების ძირითადი ენერგეტიკული შედეგი მდგომარეობს არა ატფ-ის უშუალო სინთეზში, არამედ აღმდგენი ეკვივალენტების დაგროვებაში NADH-ისა და FADH₂-ის ფორმით, რომლებიც შემდეგ გამოიყენება სასუნთქ ჯაჭვში (სურ. 4).

თერმოდინამიკური თვალსაზრისით, კრებსის ციკლი წარმოადგენს რეაქციების სისტემას, რომლებიც მიმდინარეობს წონასწორობასთან ახლოს, რამდენიმე საკვანძო

სტადიის გარდა, რომლებსაც აქვთ გამოხატული მიმართულება. მათ შორისაა რეაქციები, რომლებსაც კატალიზირებს იზოციტრატ-დეჰიდროგენაზა და α -კეტოგლუტარატდეჰიდროგენაზული კომპლექსი. სწორედ ეს სტადიები ასრულებენ მარეგულირებელ ფუნქციას, რაც განსაზღვრავს ციკლის „ბრუნვის“ სიჩქარეს უჯრედის ენერგეტიკული და რედოქს-მდგომარეობის მიხედვით. ციკლის ინჰიბირება NADH-ისა და ატფ-ის მაღალი კონცენტრაციებით და მისი გააქტიურება ადფ-ით, ნად⁺-ით და კალციუმის იონებით ასახავს უკუკავშირის პრინციპს ენერგეტიკულ მოთხოვნასა და ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობას შორის.

ტრიკარბონული მჟავების ციკლის ფუნდამენტური თავისებურებაა მისი ამფიბოლური ხასიათი. ციკლის შუალედური მეტაბოლიტები — ოქსალოაცეტატი, α -



სურათი 5. კრებლის ციკლის კავშირი კატა- და ანაპლეროზულ რეაქციებთან

კეტოგლუტარატი, სუქცინილ-CoA და ციტრატი — წარმოადგენენ საწყის სუბსტრატებს მრავალრიცხოვანი ანაბოლური გზებისთვის. მათ მეშვეობით ლიმონმჟავას ციკლი დაკავშირებულია ამინომჟავების, პორფირინების, ცხიმოვანი მჟავების სინთეზთან და

გლუკონეოგენეზთან. შუალედური ნაერთების მუდმივი გადინება მოითხოვს ანაპლეროტიკული რეაქციების ფუნქციონირებას, რომლებიც ავსებენ მათ პულს და უზრუნველყოფენ მეტაბოლური ნაკადის მდგრადობას (სურ.5)

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუციის საკვანძო მოვლენაა ლიმონ-მჟავას მჟავების ციკლის სივრცული გამოყოფა სხვა მეტაბოლური პროცესებისგან. ეუკარიოტებში კრებლის ციკლი ლოკალიზებულია მიტოქონ-დრიების მატრიქსში, რაც ღრმა ფუნქციურ და ევოლუციურ მნიშვნელობას ატარებს. კომპარტმენტიზაცია უზრუნველყოფს სუბსტრატებისა და ფერმენტების მაღალ ლოკალურ კონცენტრაციას, ამცირებს დიფუზიურ დანაკარგებს და საშუალებას იძლევა

მჭიდროდ დააკავშიროს ციკლის მუშაობა სუნთქვის ჯაჭვთან, რომელიც მდებარეობს მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე.

მიტოქონდრიების წარმოქმნამ ენდოსიმბიოტიკურად გამოიწვია ენერგეტიკული ცვლის ეფექტურობის მკვეთრი ზრდა. ტრიკარბონული მჟავების ციკლისა და სუნთქვის ჯაჭვის სივრცულმა დაახლოებამ შესაძლებელი გახადა მაქსიმალურად ეფექტურად გამოყენებულიყო აღმდგენი ეკვივალენტები, რომლებიც წარმოიქმნება ციკლში, ატფ-ის სინთეზისთვის. გარდა ამისა, მიტოქონდრიულმა კომპარტმენტიზაციამ შექმნა პირობები მეტაბოლური ნაკადების ზუსტი რეგულირებისთვის მემბრანული გადამტანების მეშვეობით მეტაბოლიტების სელექციური ტრანსპორტის ხარჯზე.

უნდა აღინიშნოს, რომ ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის სივრცული ორგანიზაციის ელემენტები პროკარიოტებშიც გვხვდება. ლიმონმჟავას ციკლის ფერმენტების ასოციაცია მემბრანებთან და მულტიფერმენტული კომპლექსების წარმოქმნა მიუთითებს იმაზე, რომ ენერგეტიკული პროცესების სივრცული ოპტიმიზაციისკენ სწრაფვა ეუკარიოტული უჯრედის გამოჩენამდე დიდი ხნით ადრე დაიწყო.

ამრიგად, ტრიკარბონული მჟავების ციკლი უნდა განვიხილოთ არა უბრალოდ როგორც ჟანგვითი რეაქციების თანმიმდევრობა, არამედ როგორც ენერგეტიკული და პლასტიკური მეტაბოლიზმის ცენტრალური ინტეგრაციული მოდული. მისი ევოლუციური გამყარება და მჭიდრო კავშირი კომპარტმენტალიზაციასთან ასახავს ბიოქიმიური ევოლუციის ფუნდამენტურ პრინციპს: ენერგეტიკული ცვლის ეფექტურობის ზრდა მიიღწევა არა მხოლოდ ახალი რეაქციების ხარჯზე, არამედ მათი სივრცული და მარეგულირებელი ორგანიზაციის ოპტიმიზაციის ხარჯზეც.

4. მეტაბოლიზმის გეოქიმიური და პრებიოტიკური საფუძვლები.

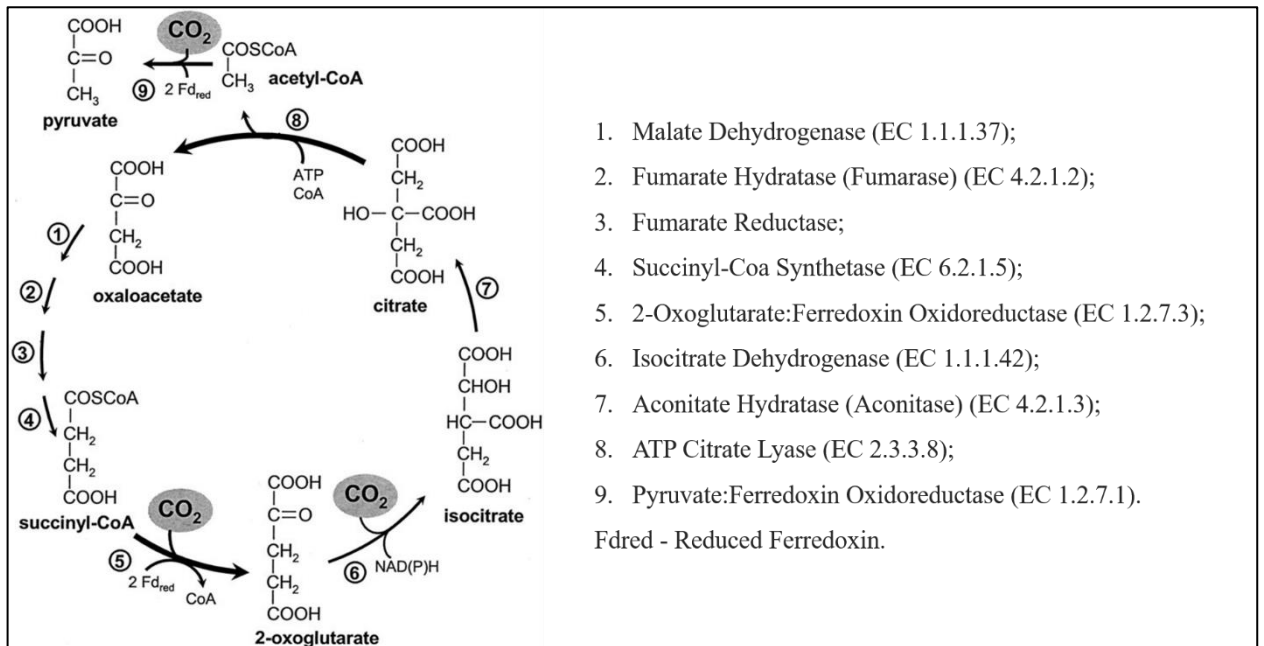
ტრიკარბონმჟავების შებრუნებული (უკუ) ანუ აღდგენითი ციკლი

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუციის გაგება შეუძლებელია ადრეული დედამიწის გეოქიმიური და პრებიოტიკური პირობების გათვალისწინების გარეშე, რომლებშიც პირველი აუტოკატალიზური ქიმიური სისტემები ჩამოყალიბდა. მნიშვნელოვანია იმის ხაზგასმა, რომ მეტაბოლიზმი, ევოლუციური თვალსაზრისით

არაა გენეტიკური ინფორმაციის რეზულტატი, არამედ პირველადი თვითორგანიზებული ქიმიური სისტემა, რომელსაც გააჩნია ენერგიისა და ნივთიერებათა ცვლის უნარი. ამ კონტექსტში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ტრიკარბონმჟავების აღდგენით ან შებრუნებულ (უკუ) ციკლს (უტკც) რომელიც განიხილება, როგორც ცენტრალური მეტაბოლური გზის შესაძლო პროტოტიპი ჟანგბადის ატმოსფეროსა და რთული ფერმენტული სისტემების გაჩენამდე.

არქეული ერის გეოქიმიური გარემო ხასიათდებოდა აღმდგენითი პირობებით, CO_2 -ის, H_2 -ის, Fe^{2+} -ისა და გოგირდის შემცველი ნაერთების მაღალი შემცველობით, ასევე მნიშვნელოვანი ტემპერატურული და pH-გრადიენტებით ჰიდროთერმული წყაროების სიახლოვეს. ასეთი პირობები ქმნიდა წინაპირობებს პროტომეტაბოლური ციკლების წარმოქმნისთვის, რომლებსაც შეუძლიათ არაორგანული აღმდგენელების გამოყენება ნახშირბადის ფიქსაციისთვის. თანამედროვე ჰეტეროტროფული გზებისგან განსხვავებით, ადრეული მეტაბოლური ქსელები, სავარაუდოდ, ავტოტროფული ხასიათის იყო და მიმართული იყო ორგანული მოლეკულების სინთეზზე მარტივი არაორგანული წინამორბედებისგან.

ვინაიდან ავტოტროფულ ორგანიზმებში საჭიროა არაორგანული ნაერთებიდან ორგანულის წარმოქმნა, ხოლო ნახშირბადის წყაროდ, ყველაზე ხელმისაწვდომია ნახშირორჟანგი, ასეთ ორგანიზმებში არსებობს CO_2 -ის ფიქსაციის სხვადასხვა გზა (მაგ. კალვინის ციკლი და ა.შ), ერთ-ერთი ასეთია ტრიკარბონმჟავების უკუ ციკლი, რომელიც წარმოადგენს ლიმონმჟავას ციკლს, რომელიც მიმდინარეობს საპირისპირო მიმართულებით (სურ.6). აცეტილური ნარჩენების CO_2 -მდე დაჟანგვის ნაცვლად ხდება CO_2 -ის აღმდგენითი ჩართვა ორნახშირბადიანი და უფრო რთული ორგანული ნაერთების წარმოქმნით (ანუ ნახშირორჟანგის ფიქსაცია). ამ ციკლში საკვანძო



სურათი 6. ტრიკარბონმჟავების შებრუნებული (უკუ) ციკლი

რეაქციები — აღმდგენითი კარბოქსილირება და α -კეტომჟავების აღდგენა — იწვევს აცეტილ-CoA-ს, პირუვატისა და სხვა ცენტრალური მეტაბოლიტების წარმოქმნას. ექსპერიმენტული მონაცემები აჩვენებს, რომ უტკც-ს ცალკეული რეაქციები შეიძლება მიმდინარეობდეს არაფერმენტულ პირობებში გარდამავალი ლითონების, როგორიცაა რკინა და ნიკელი, არსებობისას, რაც ამ გზას განსაკუთრებით მნიშვნელოვანს ხდის პრებიოტიკური ქიმიის თვალსაზრისით.

აღმდგენით გარემოში აღმდგენითი ციკლის თერმოდინამიკური მდგრადობა განპირობებულია აღმდგენითი ეკვივალენტების, როგორიცაა მოლეკულური წყალბადი ან რკინის აღდგენილი ფორმები, გამოყენებით. ჟანგბადის არარსებობის პირობებში სწორედ ენერგიის ასეთ წყაროებს შეეძლოთ რეაქციების მიმართულების უზრუნველყოფა და ციკლის უწყვეტობის შენარჩუნება. უტკც-ს მნიშვნელოვანი თვისებაა მისი ციკლური ორგანიზაცია, რომელიც ხელს უწყობს აუტოკატალიზურ გაძლიერებას: შუალედური პროდუქტების წარმოქმნა ზრდის შემდგომი გარდაქმნების ალბათობას, რითაც ზრდის მთელი სისტემის მდგრადობას.

ევოლუციური თვალსაზრისით ტრიკარბონმჟავების აღმდგენითი ციკლი განიხილება, როგორც ერთ-ერთი უძველესი ნახშირბადფიქსირებადი გზა, რომელიც წინ უსწრებდა გლიკოლიზისა და ჟანგვითი ტკც-ს. მისი კვალი შენარჩუნებულია თანამედროვე ანაერობულ და მიკროაეროფილურ მიკროორგანიზმებში, მათ შორის ზოგიერთ ბაქტერიასა და არქეაში, რომლებიც ექსტრემალურ პირობებში ბინადრობენ. ეს

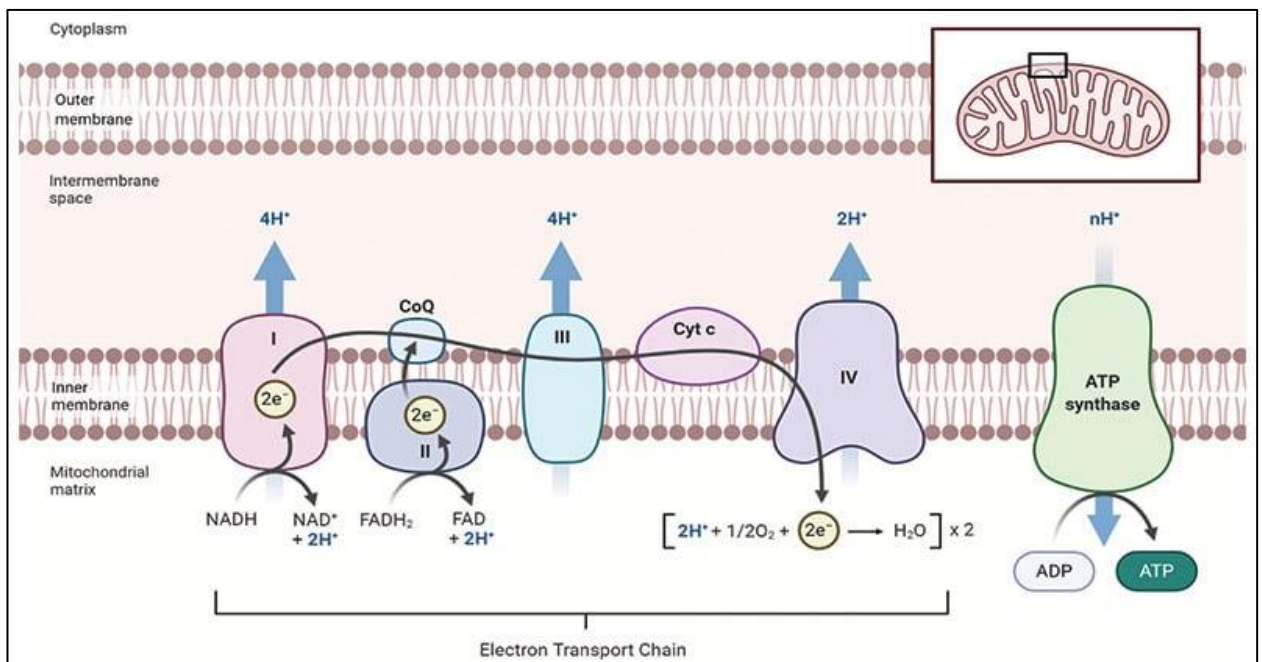
მიუთითებს ამ გზის ღრმა ფილოგენეტიკურ ფესვებზე და მის ადაპტაციურ ღირებულებაზე, მაღალენერგეტიკულ დამჟანგველებზე შეზღუდული წვდომის პირობებში.

აღმდგენითიდან მეტაბოლიზმის ჟანგვით ფორმებზე გადასვლა მჭიდროდ იყო დაკავშირებული გეოქიმიური გარემოს ცვლილებასთან, უპირველეს ყოვლისა, ატმოსფეროში ჟანგბადის დაგროვებასთან. ამ პირობებში აღმდგენითმა ტკც-მ დაკარგა უნივერსალურობა და ადგილი დაუთმო ჟანგვით ციკლს, რომელიც უფრო ეფექტურია ორგანული სუბსტრატებიდან ენერგიის მიღების თვალსაზრისით. თუმცა, მეტაბოლური ორგანიზაციის ლოგიკა იგივე დარჩა: ციკლური სტრუქტურები საკვანძო მარეგულირებელი კვანძებით ყველაზე მდგრადი აღმოჩნდა გარემოს ფლუქტუაციების მიმართ და ყველაზე შესაფერისი უფრო რთულ მეტაბოლურ ქსელებში ინტეგრაციისთვის.

5. სუნთქვის ჯაჭვის ოქსიგენური და ალტერნატიული ფორმები

სუნთქვის ჯაჭვის ფორმირება გახდა ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუციის ერთ-ერთი საკვანძო ეტაპი, რომელმაც უზრუნველყო გადასვლა ეფექტურობით შეზღუდული ფერმენტული ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციებიდან ენერგიის ტრანსდუქციის მაღალორგანიზებულ სისტემებზე. სუნთქვის ჯაჭვი წარმოადგენს მემბრანასთან დაკავშირებული ფერმენტული რედოქს-კომპლექსების ერთობლიობას, რომლებიც ახორციელებენ ელექტრონების მიმართულ გადატანას აღდგენილი სუბსტრატებიდან საბოლოო აქცეპტორამდე, პარალელურად ელექტროქიმიური გრადიენტის ფორმირებით. სწორედ ეს თვისება უდევს საფუძვლად ჟანგვისა და ატფ-ის სინთეზის შეწყვილებას.

ეუკარიოტების კლასიკური მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვი მოიცავს ოთხ (I–IV) კომპლექსს, კოფერმენტებს უბიქინონსა და ციტოქრომ c-ს, ასევე რთული აგებულების ცილას, ფერმენტს ატფ-სინთაზას. ელექტრონები, რომლებიც ჯაჭვში შედიან NADH-ისა და FADH₂-ის ფორმით, თანმიმდევრულად გადაეცემა ფლავოპროტეინებს, რკინა-გოგირდის კლასტერებსა და ჰემურ ჯგუფებს. ამ გადატანების ენერგია გამოიყენება



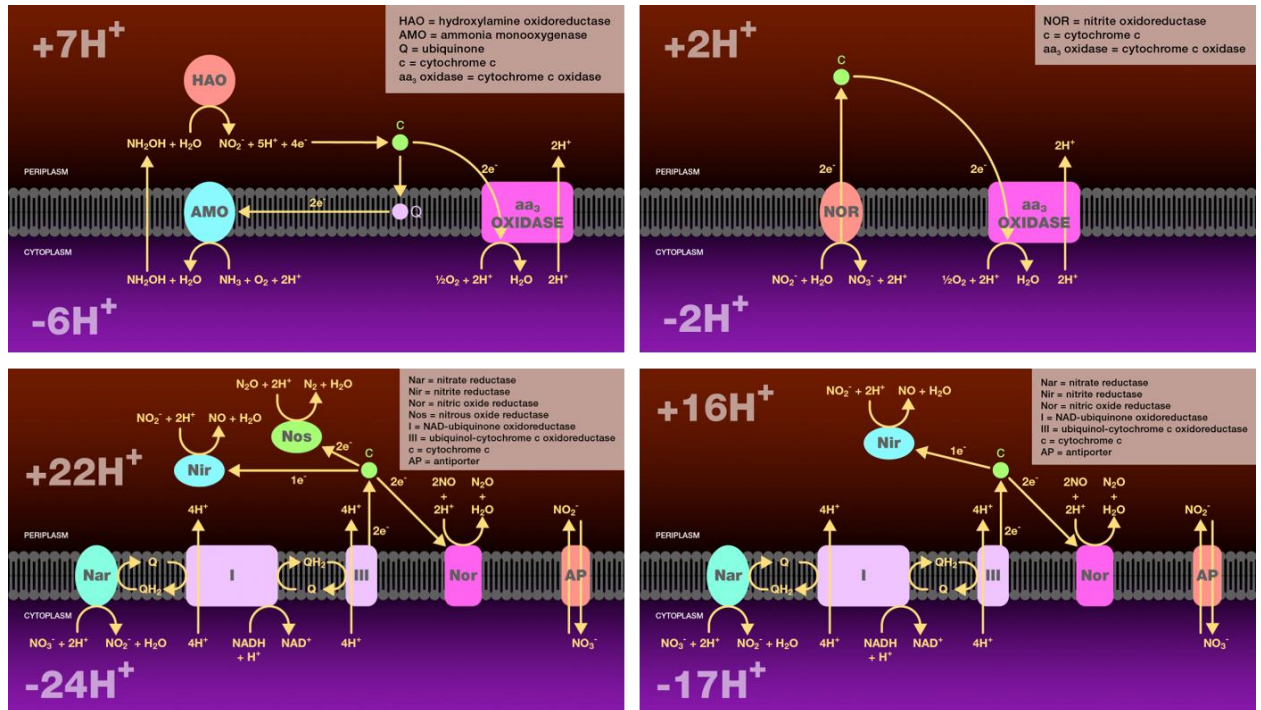
სურათი 7. სუნთქვის ჯაჭვი (ოქსიგენური ფორმა)

პროტონების გადასატუმბად მატრიქსიდან მემბრანათშორის სივრცეში, რის შედეგადაც ფორმირდება პროტონული ელექტროქიმიური პოტენციალი, რომელიც წარმოადგენს უჯრედში დაგროვილი ენერგიის უნივერსალურ ფორმას (სურ.7).

ჟანგვითი ფოსფორილირება ხასიათდება მაღალი თერმოდინამიკური ეფექტურობით, განსაკუთრებით მოლეკულური ჟანგბადის გამოყენებისას, როგორც ელექტრონების საბოლოო აქცეპტორის. O₂/H₂O წყვილის მაღალი რედოქს-პოტენციალი უზრუნველყოფს მაქსიმალურ ენერგეტიკულ მოგებას და ხსნის აერობული სუნთქვის ევოლუციურ უპირატესობას. თუმცა, ჟანგბადის, როგორც ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ელექტრონების აქცეპტორის გამოჩენა შესაძლებელი გახდა მხოლოდ ჟანგბადის ატმოსფეროს ფორმირების შემდეგ, რაც მიუთითებს ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ამ ფორმის შედარებით გვიანდელ ხასიათზე.

ატმოსფეროს ოქსიგენაციამდე და მის პარალელურად არსებობდა და აგრძელებს არსებობას სუნთქვის ჯაჭვის ალტერნატიული ფორმები, რომლებიც იყენებენ ელექტრონების სხვა საბოლოო აქცეპტორებს. პროკარიოტებში ფართოდ გავრცელებულია ანაერობული სასუნთქი სისტემები, რომლებშიც აქცეპტორების როლს ასრულებენ ნიტრატები, სულფატები, ფუმარატი, რკინა(III) და სხვა არაორგანული ნაერთები (სურ. 8). სუნთქვის ეს ფორმები უზრუნველყოფს უფრო მცირე ენერგეტიკულ გამოსავალს აერობულთან შედარებით, თუმცა გააჩნიათ მაღალი

ევოლუციური მოქნილობა და უჯრედებს ჟანგბადის დეფიციტის პირობებში გადარჩენის საშუალებას აძლევენ.



სურათი 8. სუნთქვის ჯაჭვის არაოქსიგენური ანუ ალტერნატიული ფორმები

ევოლუციური თვალსაზრისით, სუნთქვის ჯაჭვი წარმოადგენს მოდულურ სისტემას, რომლის ელემენტები შესაძლოა წარმოქმნილიყო და კომბინირებულიყო თანდათანობით. თანამედროვე მიკროორგანიზმებში არსებული სხვადასხვა რედოქს-კომპლექსები ავლენენ მნიშვნელოვან სტრუქტურულ და ფუნქციურ მრავალფეროვნებას, რაც ასახავს ადაპტაციას სპეციფიკურ გეოქიმიურ პირობებთან. ეს საშუალებას იძლევა, რომ სუნთქვის ჯაჭვი განვიხილოთ არა როგორც ერთიანი უნივერსალური კონსტრუქცია, არამედ როგორც მონათესავე სისტემების ოჯახი, რომლებიც გაერთიანებულია ქემიოსმოსური შეწყვილების საერთო პრინციპით.

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის გაგებაში საკვანძო კონცეპტუალური გარღვევა გახდა ქემიოსმოსური თეორიის ფორმულირება, რომლის მიხედვითაც აკუმულირებული ენერგიის პირველადი ფორმა არის არა მაკროერგიული ბმა, არამედ ტრანსმემბრანული ელექტროქიმიური გრადიენტი.

სუნთქვის ჯაჭვის ალტერნატიული ფორმები და ელექტრონების გადატანის შემოვლითი გზები მნიშვნელოვან მარეგულირებელ როლს თამაშობენ აერობულ ორგანიზმებშიც კი. მცენარეებში, სოკოებში და ზოგიერთ ცხოველში აღწერილია ალტერნატიული ოქსიდაზები და დეჰიდროგენაზები, რომლებიც ამცირებენ ჟანგვისა

და ფოსფორილების შეწყვილების ეფექტურობას. ეს სისტემები ამცირებენ ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნას და უჯრედს ადაპტაციის საშუალებას აძლევს ცვალებად ენერგეტიკულ და ჟანგვა-აღგენით პირობებთან, „მსხვერპლად სწირავენ“ მაქსიმალურ ენერგეტიკულ მოგებას მეტი მდგრადობისთვის.

სუნთქვის ჯაჭვის კომპარტმენტიზაცია მისი ფუნქციონირების ფუნდამენტური პირობაა. რედოქს-კომპლექსების მემბრანული ლოკალიზაცია უზრუნველყოფს ელექტრონების გადატანის მიმართულებას და მუხტების სივრცულ დაყოფას. ეუკარიოტებში შიდა მიტოქონდრიული მემბრანის ფორმა არსებითად ზრდის ფართობს ჯაჭვის კომპლექსების განსათავსებლად. პროკარიოტებში ანალოგიურ ფუნქციას ასრულებენ ციტოპლაზმური მემბრანის ინვაგინაციები და სპეციალიზებული მემბრანული დომენები. აღსანიშნავია, რომ თითოეული მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზე განთავსებულია ათიათასობით (ან მეტი) ელექტრონ მატრანსპორტირებელი ჯაჭვი, რომელთა ეფექტურობაც, თვალნათლივ შეგვიძლია დავინახოთ, თუკი შევხედავთ დღე-ღამურ კალკულაციას, მაგალითისათვის, 24 საათში, საშუალოდ, ადამიანის მიტოქონდრიები, თავისი სხეულის მასის ტოლ ატფ-ს წარმოქმნის (დაახლოებით 50-70კგ).

6. ატფ და ენერგიის ალტერნატიული წყაროები

ცოცხალი სისტემების ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი დაფუძნებულია არა ენერგიის ერთადერთ უნივერსალურ მატარებელზე, არამედ მისი აკუმულირების ქიმიური და ელექტროქიმიური ფორმების იერარქიულად ორგანიზებულ ნაკრებზე. მიუხედავად იმისა, რომ ადენოზინტრიფოსფატი ცენტრალურ ადგილს იკავებს ამ სისტემაში, უჯრედში ფუნქციონირებს ალტერნატიული ენერგეტიკული მატარებლების ფართო სპექტრი, რომლებიც განსხვავდებიან ქიმიური ბუნებით, ჰიდროლიზის თავისუფალი ენერგიით, კინეტიკური თვისებებით და მარეგულირებელი ფუნქციებით. ამ ნაერთების ანალიზი გვაძლევს საშუალებას გავიგოთ, თუ რატომ გახდა ატფ დომინანტური ენერგეტიკული ვალუტა.

ნუკლეოზიდტრიფოსფატების კლასს, ატფ-ის გარდა, მიეკუთვნება გუანოზინ-, ციტიდინ- და ურიდინტრიფოსფატები. გტფ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს

ტრანსლაციის, სიგნალინგის და G-ცილების ფუნქციონირების პროცესებში და სინთეზირდება სხვადასხვა მეტაბოლურ გზებში (მაგ. ტრიკარბონმჟავების ციკლში რეაქციაში, რომელსაც კატალიზირებს სუქცინილ-CoA-სინთეტაზა). ცტფ და უტფ უპირატესად ჩართულია ბიოსინთეზურ პროცესებში, მათ შორის ფოსფოლიპიდების, გლიკოკონიუგატების და პოლისაქარიდების სინთეზში, ასევე ლიპიდთა მეტაბოლიზმში. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული ნაერთების ჰიდროლიზის ენერგია ატფ-ის ჰიდროლიზის ენერგიის ტოლია, ისინი არ განიხილებიან, როგორც ენერგიის უნივერსალური წყაროები, ვინაიდან არ არიან სრულფასოვნად ჩართული უჯრედში მიმდინარე მრავალფეროვან რეაქციებში

განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს ნაერთებს ფოსფატური ნაშთის გადატანის უკიდურესად მაღალი უნარით, როგორიცაა ფოსფოენოლპირუვატი და 1,3-ბისფოსფოგლიცერატი. მათი მაღალი ენერგეტიკა განპირობებულია არა იმდენად ფოსფოანჰიდრული ბმებით, რამდენადაც მოლეკულების სტრუქტურული გარდაქმნით ჰიდროლიზის დროს, რაც იწვევს თერმოდინამიკურად უფრო სტაბილური პროდუქტების წარმოქმნას. ეს ნაერთები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სუბსტრატულ ფოსფორილირებაში, თუმცა მათი ქიმიური არასტაბილურობა და შეზღუდული მეტაბოლური გამოყენებადობა შეუძლებელს ხდის გამოყენებას უნივერსალურ ენერგეტიკულ ვალუტებად.

არაორგანული პიროფოსფატი წარმოადგენს აკუმულირებული ენერგიის კიდევ ერთ მნიშვნელოვან ფორმას. პიროფოსფატის ჰიდროლიზი ხშირად გამოიყენება ბიოსინთეზური რეაქციებისთვის მიმართულების მისაცემად, მათ შორის ნუკლეინის მჟავების, ლიპიდების და პოლისაქარიდების სინთეზში. თუმცა, იგი არ ფუნქციონირებს როგორც ენერგიის გადამტანი კლასიკური გაგებით, არამედ ასრულებს თერმოდინამიკური "ფიქსატორის" როლს რეაქციების შეუქცევადობისთვის.

მაღალენერგეტიკულ ნაერთებს ასევე მიეკუთვნება აცეტილფოსფატი, აცეტილ-CoA და სუქცინილ-CoA. მათი ენერგეტიკული პოტენციალი მოთავსებულია თიოეთერულ ბმებში, რომლებსაც აქვთ ჰიდროლიზის მაღალი თავისუფალი ენერგია. ეს ნაერთები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ლიპიდების, ამინომჟავების და მეორადი მეტაბოლიტების ბიოსინთეზთან დაკავშირებაში. თუმცა,

მათი რეაქციული უნარი ძალიან მაღალია უნივერსალური გამოყენებისთვის, ხოლო ფუნქციური როლი მჭიდროდ არის დაკავშირებული კონკრეტულ მეტაბოლურ გზებთან.

ცხოველურ ქსოვილებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს კრეატინფოსფატს, რომელიც ემსახურება ენერგიის მოკლევადიან ბუფერს ენერგეტიკული მოთხოვნის მკვეთრი რყევების პირობებში. კრეატინფოსფატის სისტემა უზრუნველყოფს ატფ-ის სწრაფ რესინთეზს, მაგრამ არ მონაწილეობს გრძელვადიან შენახვაში ან ენერგიის გადატანაში მეტაბოლურ გზებს შორის, რაც ზღუდავს მის როლს დამხმარე ფუნქციით. როგორც სუნთქვის ჯაჭვზე საუბრისას ვთქვით, პროტონული ელექტროქიმიური გრადიენტი წარმოადგენს აკუმულირებული ენერგიის ფუნდამენტურად განსხვავებულ ფორმას, რომელიც ლოკალიზებულია მემბრანებზე. ის არის სუნთქვის ჯაჭვის მუშაობის პირდაპირი პროდუქტი და ემსახურება ენერგიის წყაროს ატფ-ის სინთეზისთვის, აქტიური ტრანსპორტისთვის და მემბრანული პოტენციალის შესანარჩუნებლად. თუმცა, პროტონული გრადიენტი არ შეიძლება უშუალოდ გამოყენებულ იქნას ფერმენტული რეაქციების უმეტესობის მიერ და მოითხოვს შუალედურ გარდაქმნას ქიმიურ ფორმაში.

ამ მრავალფეროვნების ფონზე ცხადი ხდება, თუ რატომ დაიკავა ატფ-მა ცენტრალური ადგილი ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში. ატფ წარმოადგენს ოპტიმალურ კომპრომისს ენერგეტიკულ ტევადობასა და ქიმიურ სტაბილურობას შორის. მისი ჰიდროლიზის თავისუფალი ენერგია საკმარისია ენდერგონიული რეაქციების უმეტესობის წარმართვისთვის, მაგრამ არც ისე დიდია, რომ გამოიწვიოს უკონტროლო რეაქციული უნარი. გარდა ამისა, ატფ-ს აქვს მაღალი კინეტიკური მართვადობა და თავსებადობა ფერმენტულ კატალიზთან.

ატფ-ის მთავარი უპირატესობა არის მისი ღრმა ინტეგრაცია უჯრედის მარეგულირებელ სისტემებში. ატფ-ის, ადფ-ის და ამფ-ის თანაფარდობა ენერგეტიკული მდგომარეობის უნივერსალური ინდიკატორია და პირდაპირ კავშირშია ძირითადი მეტაბოლური გზების გააქტიურებასა თუ დათრგუნვასთან. ალტერნატიული ენერგეტიკული მატარებლებიდან არცერთს არ გააჩნია შედარებადი მარეგულირებელი პოტენციალი და სიგნალის ფუნქციების უნივერსალურობა.

7. NADH და NADPH, როგორც მეტაბოლიზმის მარეგულირებელი ინსტრუმენტი

ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციები ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის საფუძველია და იგი საკმაოდ მკაცრ კონტროლს მოითხოვს. ამ რეგულაციაში ცენტრალურ როლს პირიდინის ნუკლეოტიდები - ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი (NADH) და მისი ფოსფორილირებული ფორმა (NADPH) თამაშობენ. მიუხედავად იმისა, რომ NADH-ს და NADPH-ს მსგავსი ქიმიური ბუნება და პრაქტიკულად იდენტური რედოქს-პოტენციალი აქვთ, მათი ბიოლოგიური ფუნქციები ფუნდამენტურად განსხვავდება. ეს ფუნქციური დაყოფა ერთ-ერთი საკვანძო ევოლუციური გადაწყვეტილებაა, რომელმაც მეტაბოლიზმის მდგრადობა და ეფექტურობა უზრუნველყო.

NAD⁺/NADH-წყვილი უპირატესად კატაბოლურ პროცესებშია ჩართული. ნახშირწყლების, ცხიმოვანი მჟავებისა და ამინომჟავების დაჟანგვის რეაქციებში NAD⁺ ელექტრონებს იღებს და NADH-ად გარდაიქმნება. წარმოქმნილი NADH ელექტრონების დონორია სუნთქვის ჯაჭვისთვის, სადაც მისი აღმდგენი პოტენციალი პროტონულ გრადიენტად და შემდგომ ატფ-ის ქიმიურ ენერგიად ტრანსფორმირდება. ამგვარად, NADH ფუნქციონირებს, როგორც დამაკავშირებელი რგოლი სუბსტრატების დაჟანგვასა და უჯრედის ენერგეტიკულ უზრუნველყოფას შორის.

NAD⁺/NADH-სისტემის ფუნქციონირების საკვანძო ასპექტი ციტოზოლსა და მიტოქონდრიებში NAD⁺/NADH-ის მაღალი თანაფარდობის შენარჩუნებაა. ასეთი თანაფარდობა თერმოდინამიკურად ხელს უწყობს დამჟანგველ რეაქციებს და მეტაბოლური გზების ზედმეტ აღდგენას აფერხებს. NADH-ის მხარეს ბალანსის ნებისმიერი გადახრა დეჰიდროგენაზების დამუხრუჭებას, შუალედური მეტაბოლიტების დაგროვებასა და ენერგეტიკული ცვლის დარღვევას იწვევს. შესაბამისად, NADH არა მხოლოდ ელექტრონების გადამტანია, არამედ კატაბოლიზმის სიჩქარის მძლავრი რეგულატორიც.

ამის საპირისპიროდ, NADP⁺/NADPH-წყვილი ანაბოლური პროცესებისთვის აღმდგენი პოტენციალის უზრუნველყოფაზე სპეციალიზდება. NADPH გამოიყენება ცხიმოვანი მჟავების, სტეროლების, ნუკლეოტიდების სინთეზში, ასევე დეტოქსიკაციის რეაქციებსა და უჯრედის ანტიოქსიდანტური სისტემის შენარჩუნებაში. NADH-ისგან

განსხვავებით, NADPH იშვიათად მიემართება სუნთქვის ჯაჭვში და უშუალოდ ატფ-ის სინთეზში არ მონაწილეობს.

ფუნდამენტური მნიშვნელობა აქვს NADPH/NADP⁺-ის მაღალი თანაფარდობის შენარჩუნებას, რომელიც NAD⁺/NADH-ის ბალანსის მიმართულების საპირისპიროა. ეს ქმნის რედოქს-ასიმეტრიას, რომელიც ერთსა და იმავე უჯრედში დამყანგველი და აღმდგენი პროცესების ერთდროულად მიმდინარეობის საშუალებას იძლევა მათი ურთიერთდათრგუნვის გარეშე. ასეთი დაყოფა ერთიანი უნივერსალური კოფაქტორის გამოყენების შემთხვევაში შეუძლებელი იქნებოდა, რაც ნიკოტინამიდური სისტემების დუბლირების ევოლუციურ მნიშვნელობას უსვამს ხაზს.

მარეგულირებელი თვალსაზრისით, NADH და NADPH მეტაბოლური სიგნალების ფუნქციას ასრულებენ. NADH-ის დონის მატება ენერგეტიკული მოთხოვნილებების გაჯერებას ასახავს და ტრიკარბონმჟავების ციკლისა და სუნთქვის ჯაჭვის საკვანძო ფერმენტების ინჰიბირებას იწვევს. ამის საპირისპიროდ, NADPH-ის დონის დაწვევა აღმდგენი ბიოსინთეზური რეაქციების მიმდინარეობას შეუძლებელს ხდის და უჯრედის ჟანგვითი დაზიანებისადმი მოწყვლადობას ზრდის.

8. კომპარტმენტიზაციის მარეგულირებელი ფუნქციები

კომპარტმენტალიზაცია მეტაბოლიზმის ორგანიზების ფუნდამენტური პრინციპია, რომელიც უზრუნველყოფს რეაქციების სივრცულ დაყოფას და ნივთიერებისა და ენერგიის ნაკადების ოპტიმიზაციას. ეუკარიოტებში ეს გამოიხატება ორგანელებად დაყოფაში, რომელთაგან თითოეული ქმნის ლოკალურ მიკროგარემოს ფერმენტების, სუბსტრატებისა და კოფაქტორების უნიკალური ნაკრებით. სივრცული ორგანიზაცია უჯრედს საშუალებას აძლევს ერთდროულად შეინარჩუნოს კატაბოლური და ანაბოლური პროცესები, თავიდან აიცილოს მათი ურთიერთდათრგუნვა და მინიმუმამდე დაიყვანოს ენერგეტიკული დანაკარგები.

მიტოქონდრიები, როგორც ცენტრალური ენერგეტიკული ორგანელა, აერთიანებს კატაბოლურ ნაკადებს ტრიკარბონმჟავების ციკლისა და სუნთქვის ჯაჭვის მეშვეობით, ქმნის ლოკალურ პროტონულ გრადიენტს და უზრუნველყოფს ატფ-ის სინთეზს.

NAD^+ -ის და დეჰიდროგენაზას ფერმენტების მაღალი კონცენტრაცია მიტოქონდრიების მატრიქსში ხელს უწყობს ჟანგვითი პროცესების ეფექტურობას და კატაბოლური ნაკადების მიმართულებას. ამ კომპონენტების სივრცული კონცენტრაცია ზრდის რეაქციის სიჩქარეს, ამცირებს შუალედური ნაერთების დიფუზიურ დანაკარგებს და ქმნის პირობებს თერმოდინამიკური რეგულირებისთვის.

ანაბოლური პროცესები უპირატესად ლოკალიზებულია ციტოზოლსა და სპეციფიკურ ორგანელებში, სადაც NADPH -ის კონცენტრაცია მაღალია, ხოლო NAD^+ -ის დონე შედარებით დაბალია. კომპარტმენტალიზაციით შექმნილი რედოქს-ასიმეტრია უზრუნველყოფს ლიპიდების, ნუკლეოტიდების და ამინომჟავების სინთეზის ალდგენითი რეაქციების მიმართულებას. ნაკადების სივრცული დაყოფის გარეშე, ერთი ტიპის კოფაქტორები ვერ შეძლებდნენ ერთდროულად მოემსახურონ კატაბოლურ და ანაბოლურ გზებს კონფლიქტის გარეშე.

კომპარტმენტიზაცია ასევე აადვილებს დამატებითი ენერგეტიკული ვალუტების ინტეგრაციას. პროტონული გრადიენტი მიტოქონდრიულ მემბრანაზე გამოიყენება ატფ-ის სინთეზისთვის, იონებისა და მეტაბოლიტების ტრანსპორტირებისთვის, რაც საშუალებას იძლევა უჯრედის სხვადასხვა ნაწილის ენერგომომარაგების შეთანხმებას. ბუფერული სისტემები, როგორიცაა კრეატინფოსფატი, აცეტილფოსფატი და აცეტილ- CoA , რომლებიც ლოკალიზებულია ციტოზოლში უზრუნველყოფენ ენერგიის სწრაფ გადაცემას მიტოქონდრიებიდან მაღალი ლოკალური მოთხოვნის მქონე უბნებზე, რაც ხელს უწყობს დინამიურ წონასწორობას ენერგიის წარმოებასა და მოხმარებას შორის. კომპარტმენტიზაციის მარეგულირებელი როლი ასევე ვლინდება უკუკავშირის დონეზე. მიტოქონდრიებში კატაბოლიზმის პროდუქტების დაგროვება, როგორიცაა NADH ან სუქცინილ- CoA , პირდაპირ გავლენას ახდენს ტრიკარბონმჟავების ციკლისა და სუნთქვის ჯაჭვის ფერმენტების აქტივობაზე. ამავდროულად, ციტოზოლში NADPH -ის ლოკალური შემცველობა არეგულირებს ანაბოლური რეაქციების და მაკრომოლეკულების სინთეზის ინტენსივობას. სივრცული დაყოფა ქმნის მეტაბოლურ "კვანძებს", სადაც კოფაქტორებისა და შუალედური მეტაბოლიტების კონცენტრაცია ასრულებს სასიგნალო და მარეგულირებელ ფუნქციას.

9. შეჯამება და დასკვნები

ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუცია წარმოადგენს ქიმიური სისტემების გართულების უწყვეტ პროცესს, რომელიც ჩამოყალიბდა ადრეული დედამიწის ფიზიკური, ქიმიური და გეოქიმიური შეზღუდვების გავლენით. ამ ევოლუციის ცენტრალური პრინციპები გახდა რეაქციების ციკლურობა, მაღალენერგეტიკული ნაერთების გამოყენება, რედოქს-ნაკადები და პროცესების სივრცითი დანაწილება. ცოცხალი სისტემების ორგანიზაციის ყველა დონეზე — პრიმიტიული პროტოუჯრედებიდან რთულ ეუკარიოტულ უჯრედებამდე — შენარჩუნებულია უნივერსალური გადაწყვეტილებები, რომლებიც უზრუნველყოფენ მეტაბოლური ქსელების ეფექტურობას, მდგრადობასა და მოქნილობას.

გლიკოლიზი და ტრიკარბონმჟავების ციკლი წარმოაჩენენ ფუნდამენტურ უნივერსალურ პრინციპებს: შუალედური მეტაბოლიტების წარმოქმნასა და გამოყენებას, ენერგეტიკული და ბიოსინთეზური ნაკადების შეწყვილებას, მკაცრ თერმოდინამიკურ რეგულაციას. ტრიკარბონმჟავების უკუ ციკლი ასახავს უძველეს აუტოტროფულ სტრატეგიებს, რომლებიც წინ უსწრებდნენ ჟანგბადის ატმოსფეროს ერას, და გვიჩვენებს, თუ როგორ განაპირობა ადრეული დედამიწის გეოქიმიურმა პირობებმა მდგრადი და თვითშენარჩუნებადი მეტაბოლური ციკლების წარმოქმნა.

სუნთქვითი ჯაჭვი, მისი ოქსიგენური და ალტერნატიული ფორმები, ასევე პროტონული გრადიენტის ფორმირება ასახავს ენერგეტიკული მექანიზმების ევოლუციურ გართულებას. ერთი მხრივ, ჟანგბადზე დამოკიდებული ჟანგვითი ფოსფორილირება უზრუნველყოფს მაქსიმალურ ენერგეტიკულ გამოსავალს და კატაბოლიზმის მაღალ ეფექტურობას. მეორე მხრივ — სუნთქვის ალტერნატიული გზები და მემბრანული შემოვლითი მექანიზმები უჯრედებს საშუალებას აძლევს ადაპტირდნენ ექსტრემალურ და ცვალებად გარემო პირობებთან, რაც უზრუნველყოფს სისტემის მდგრადობას.

ადენოზინტრიფოსფატი გამოირჩევა პოტენციური ენერგეტიკული მატარებლების სიმრავლიდან, როგორც უნივერსალური ენერგეტიკული ვალუტა. მისმა ოპტიმალურმა ბალანსმა ქიმიურ სტაბილურობასა და ჰიდროლიზის თავისუფალ ენერგიას შორის, კატაბოლურ და ანაბოლურ გზებში ინტეგრირების უნარმა, ასევე ატფ/ადფ/ამფ თანაფარდობასთან ღრმა მარეგულირებელმა კავშირმა ის ენერგიის

დომინანტურ გადამტანად აქცია. ალტერნატიულმა ნაერთებმა — გტფ, ცტფ, უტფ, აცეტილ-კოA, სუქცინილ-კოA, კრეატინფოსფატმა, პეპ-მა და 1,3-ბისფოსფოგლიცერატმა შეინარჩუნეს სპეციალიზებული როლები, რომლებიც ზრდიან მეტაბოლური სისტემების ლოკალურ ადაპტირებას და უზრუნველყოფენ ენერგეტიკული და რედოქს-ნაკადების ბუფერიზაციას.

NADH და NADPH სივრცობრივად და ფუნქციურად განაწილებული რედოქს-კოფაქტორებია. NADH აერთიანებს კატაბოლურ ნაკადებს ენერგეტიკულ უზრუნველყოფასთან სუნთქვითი ჯაჭვის მეშვეობით, მაშინ როდესაც NADPH უზრუნველყოფს აღმდგენ პოტენციალს ანაბოლიზმისთვის და ანტიოქსიდანტურ დაცვას. ასეთი ფუნქციური ასიმეტრია, გაძლიერებული კომპარტმენტიზაციით, უჯრედს საშუალებას აძლევს ერთდროულად განახორციელოს სუბსტრატების დაჟანგვა და მაკრომოლეკულების სინთეზი პროცესების ურთიერთდათრგუნვის გარეშე.

კომპარტმენტიზაცია, რომელიც უზრუნველყოფს ფერმენტების, მეტაბოლიტებისა და რედოქს-კოფაქტორების ლოკალიზაციას, წარმოადგენს საკვანძო მარეგულირებელ ინსტრუმენტს. ის ზრდის მეტაბოლური რეაქციების სიჩქარესა და ეფექტურობას, ქმნის ლოკალურ გრადიენტებსა და ბუფერულ ზონებს, საშუალებას იძლევა ენერგეტიკული ნაკადების შეთანხმებას უჯრედის კონკრეტული უბნების საჭიროებებთან და ენერგეტიკული ვალუტების სხვადასხვა დონის ინტეგრირებას. კატაბოლიზმისა და ანაბოლიზმის სივრცითი დანაწილების პრინციპი ასახავს, თუ როგორ არის უჯრედის სტრუქტურული ორგანიზაცია პირდაპირ კავშირში მეტაბოლიზმის რეგულატორულ ლოგიკასთან.

განხილული მექანიზმების ერთობლიობა გვიჩვენებს, რომ ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი — ეს არ არის უბრალოდ ქიმიური რეაქციების ნაკრები, არამედ ევოლუციურად გამყარებული არქიტექტურა, რომელიც უზრუნველყოფს ბიოქიმიური პროცესების უნივერსალურობას, ეფექტურობასა და ადაპტირებას. ის ჩამოყალიბდა ფიზიკური და ქიმიური შეზღუდვების ზემოქმედებით, გამოავლინა კონსერვანტულობა, როგორცაა ციკლური გზები და სუბსტრატული ფოსფორილირება, და ამავდროულად ადაპტირდა ახალ პირობებთან კოფაქტორების

დიფერენციაციის, სივრცითი დანაწილებისა და მარეგულირებელი ქსელების გართულების გზით.

ამრიგად, ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ევოლუციის შესწავლა საშუალებას გვაძლევს დავინახოთ ფუნდამენტური პრინციპები, რომლებიც აერთიანებენ ადრეული დედამიწის გეოქიმიას, პრებიოტიკურ ციკლებს, უნივერსალურ ნუკლეოზიდტრიფოსფატებს, რედოქს-ნაკადებსა და კომპარტმენტიზაციას ერთიან ინტეგრირებულ სისტემაში. ეს პრინციპები დღესაც უნივერსალურია და განსაზღვრავს როგორც უჯრედული არსებობის ძირითად მექანიზმებს, ასევე ბიოლოგიური სისტემების გართულების ევოლუციურ სტრატეგიებს.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Alberts, B., et al. (2015). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). (High-impact textbook context for OxPhos)—but important for conceptual underpinnings.
2. Amjad, S., et al. (2021). *Role of NAD⁺ in regulating cellular and metabolic signaling pathways*. PMC.
3. Berg, J. M., et al. (1995). *Evolution of carbohydrate metabolic pathways*. *Journal of Molecular Evolution*, 40(4), 1–13. PubMed.
4. Chandel, N. S. (2021). *NADPH—The forgotten reducing equivalent*. PMC.
5. Chen, L., et al. (2023). *Homeostatic regulation of NAD(H) and NADP(H) in cells*. PMC.
6. De Duve, C. (1995). *Vital Dust: Life as a Cosmic Imperative*. (Comprehensive evolutionary context for metabolism—book but heavily cited).
7. Gómez-Márquez, J. (2025). *The Origin of Life and Cellular Systems*. PMC.
8. Kamerling, S. V., et al. (Year). *The evolution of metabolic cycles*. *Nature Research*. (Citrate cycle efficiency and evolutionary rationale). PubMed.
9. Lane, N. (2014). *Bioenergetics of early life: coupling of reaction networks and compartments may have sparked the first life forms*. *EMBO Reports*, 23(8).
10. Lane, N., & Martin, W. F. (2010). *The energetics of genome complexity*. *Nature*, 467(7318), 929–934.

11. Martin, W. F., & Russell, M. J. (2007). *On the origin of biochemistry at an alkaline hydrothermal vent. Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 362(1486), 1887–1925.
12. Miura, N., et al. (2021). *Compartmentalization and metabolic regulation of glycolysis. Journal of Cell Science*, 134(20), jcs258469.
13. Monnard, P. A., & Walde, P. (2015). *Current ideas about prebiological compartmentalization. BioEssays*, 37(12), 1402–1414. PMC.
14. Mrnjavac, N., & Martin, W. F. (2024). *GTP before ATP: the energy currency at the origin of genes.* arXiv.
15. Oppermann-Smith, H. H. (2021). *The Grayness of the Origin of Life: competing hypotheses in metabolic origins.* PMC.
16. Pratt, A. J. (2011). *Prebiological evolution and the metabolic origins of life.* Chemical Reviews, 111(2), 1–18. PubMed.
17. Preiner, M., et al. (2020). *The future of origin of life research: bridging decades of chemical evolution research. Life* 10(3), 20. PMC.
18. Rogers, R. T., et al. (2014). *Evolution and functional implications of the tricarboxylic acid cycle as revealed by phylogenetic analysis. Genome Biology and Evolution*, 6(10), 2830–2842.
19. Schoenmakers, L. L. J. (2024). *Evolution at the origins of life? Biology*, Article. PMC.
20. Shen, Y. Y., et al. (2016). *Adaptive evolution of energy metabolism-related genes in hypoxia-tolerant mammals. Molecular Biology and Evolution*, 33(11), 1–15.
21. Smith, E., & Morowitz, H. J. (2004). *Universality in intermediary metabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(36), 13168–13173.
22. Wang, R., & Lou, L. (2024). *The central role of the citric acid cycle in energy metabolism: from intermediates to regulatory mechanisms. Bioscience Evidence*, 14(3), 110–121.
23. Zíková, A., et al. (2002). *Evolution of energy metabolism and its compartmentation in Kinetoplastida. Kinetoplastid Biology and Disease*, 2, 11.