

МОЖЕТ ЛИ L-ТРЕОНИН ПРИМЕНЯТЬСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СПАСТИЧНОСТИ (БИОХИМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

А.В. Малиновский

инженер-технолог, СКТБ «Биофизприбор», филиал ФГУП «ЭПМ» ФМБА России (Санкт-Петербург)
E-mail: info@biofizpribor.ru

Установлено, что нагрузка крыс L-треонином вызывает увеличение уровней глицина в головном и спинном мозге. Отмечено, что в процессе эволюции человек на генетическом уровне утратил способность к синтезу треониндегидрогеназы – фермента, присутствующего у многих животных, который мог бы участвовать в превращении L-треонина в глицин. Сделан вывод о несостоятельности применения L-треонина для лечения спастичности.

Ключевые слова: спастичность, L-треонин, глицин.

Для цитирования: Малиновский А.В. Может ли L-треонин применяться для лечения спастичности (биохимический аспект). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(3):37–40. DOI: 10.29296/25877313-2018-03-07

Известно, что аминокислота глицин является главным медиатором торможения в головном и спинном мозге. R.J. Wurtman [1] открыл и подтвердил патентом тот факт, что нагрузка L-треонином – незаменимой аминокислотой, вызывает возрастание уровня глицина – заменимой аминокислоты, в головном и спинном мозге. При этом он отмечает, что уровень глицина в плазме крови не увеличивался при нагрузке L-треонином как у крыс, так и у цыплят [2], что говорит о том, что L-треонин у них не распадается до глицина и не может быть его предшественником. Далее R.J. Wurtman предлагает практическое использование своего открытия: нагрузка пациента L-треонином с целью увеличения уровня глицина в головном и спинном мозге.

Исходя из этого открытия, в двух мировых клиниках было решено использовать L-треонин для лечения больных со спастичностью [3, 4]. Предшествующие попытки увеличить уровни глицина в головном и спинном мозге введением глицина были безуспешны из-за очень ограниченного прохождения глицина через гемато-энцефалический барьер. Серин, который обратимо превращается в глицин, также плохо проникает через гемато-энцефалический барьер. L-треонин проникает в мозг значительно лучше. Рекомендующие его для лечения спастичности исходили из того, что L-треонин в головном и спинном мозге человека превратится в глицин. Однако L-треонин в применяемых дозах не помогал пациентам со спастичностью. И, разумеется, в плазме крови и спинномозговой жидкости заметно возрастали уровни треонина, но уровни глицина не менялись.

Цель работы – показать на биохимическом уровне несостоятельность применения L-треонина для лечения спастичности у людей.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ТРЕОНИНА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

На рис. 1 показана схема превращения треонина в печени, приведенная С. Дэггли и Д. Никольсоном в [8].

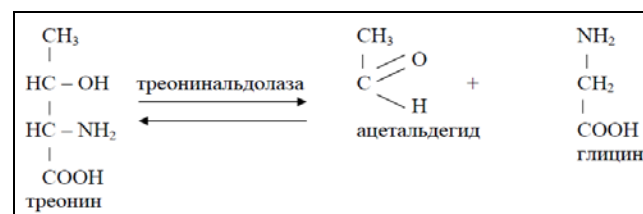


Рис. 1. Взаимопревращение треонина и глицина

Но если раньше многие исследователи придавали большое значение как треонинальдолазе (КФ 4.2.1.16) [9], так и альдольному расщеплению [6] в катаболизме этой аминокислоты, то M. Bird и P. Nunn [7] были первыми, кто усомнился в этом. Они показали, что активность треонинальдолазы в печени крысы низка, и заключили, что альдолаза, хотя и присутствует в печени, не может быть главным ферментом распада треонина. M. Bird и P. Nunn [7] пришли к выводу, что предполагаемая активность «треонинальдолазы» на самом деле результат действия треониндегидратазы (КФ 4.2.1.16) и лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27), причем первая расщепляет треонин необратимо (рис. 2).

Наиболее убедительное доказательство, свидетельствующее против присутствия реальной треониальдолазы в печени крысы, – исчезновение активности треониальдолазы в цитозольных экстрактах печени нормальных и голодающих крыс, когда треониндегидратаза была устранена иммуноосаждением при помощи специфического антитела. Устранение дегидратазы не воздействует на активность треониальдолазы (см. далее). Результаты этого исследования ясно показывают, что треониндегидратаза и лактатдегидрогеназа от-

ветственны за кажущуюся ферментную активность треониальдолазы. Таким образом, треониальдолаза – не подлинный фермент печени млекопитающих. Дальнейшие исследования подтвердили существование фермента, метаболизирующего аллотреонин (изомер треонина, не входящий в состав белков), возможно, его альдолазы или серингидроксиметилтрансферазы, которые не действуют на треонин [8]. R. Pagani [9] также подтверждает действие альдолазы именно на аллотреонин, а не на треонин. В работе P. Darling и соавт. [10] среди путей катаболизма треонина у взрослых людей треониальдолаза и вовсе не упоминается. В то же время нет никаких доказательств того, что аллотреонин поддерживает рост млекопитающих или встречается как природное вещество, а также, что в печени млекопитающих имеется треонинэпимераза.

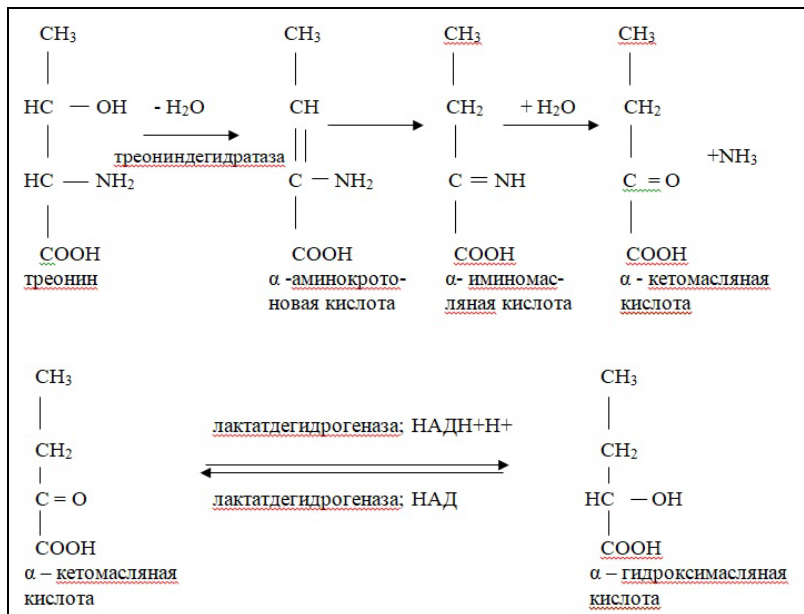


Рис. 2. Необратимый распад треонина с последующим восстановлением α-кетомасляной кислоты

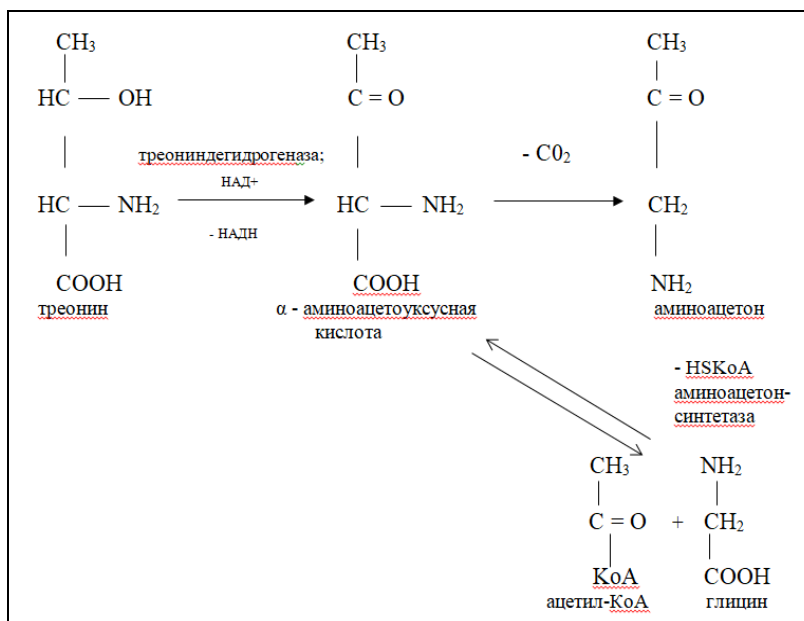


Рис. 3. Распад треонина в митохондриях

Следует также упомянуть серингидроксиметилтрансферазу (КФ 2.1.2.1) – фермент, катализирующий взаимопревращение серина и глицина, широко распространенный в организме млекопитающих. T. Schrichen и T. Gross [11] сообщили, что в печени крыс этот фермент идентичен треониальдолазе. Данный факт послужил установившемуся мнению, что треонин распадается под действием серингидроксиметилтрансферазы. Однако препараты этого фермента, полученные в лабораториях из печени крыс, не проявляли активности треониальдолазы. Поэтому сделан вывод, что млекопитающие испытывают отсутствие треониальдолазы [12].

Если главными ферментами распада треонина в печени млекопитающих, содержащихся в цитозоле (ЦЗ), до недавнего времени признавались треониндегидратаза и треониальдолаза, то в митохондриях (МХ) таковой признавалась треониндегидрогеназа [8]. Последняя катализирует НАД-зависимое окисление треонина до α-аминоацетоглутаровой кислоты, которая самопроизвольно декарбоксируется, превращаясь в аминокетон [6] или расщепляется в реакции, катализируемой аминокетонсинтетазой до глицина и ацетил-КоА [7].

ОСОБЕННОСТИ ПРЕВРАЩЕНИЯ ТРЕОНИНА У ЧЕЛОВЕКА

В [13] указывается, что не удалось обнаружить у человека сколько-нибудь заметного превращения треонина плазмы крови в глицин. Считалось, что у животных ферменты треонинальдолаза и треонингидрогеназа катализируют распад треонина до глицина, поэтому впервые предположили отсутствие этих ферментов у человека. Затем было установлено, что треонинальдолаза в отличие от треониндегидрогеназы отсутствует и у животных (см. выше).

В [14] приводится сравнение генов треониндегидрогеназы человека и животных и делается вывод, что человек в процессе эволюции утратил способность к синтезу треониндегидрогеназы. В [15, 16] также подтверждается, что у человека из-за генной мутации отсутствует функциональная треониндегидрогеназа. Это позволяет бороться с такими паразитами человека, как трипаносома, вызывающая сонную болезнь, используя треониндегидрогеназу последних как мишень терапевтического вмешательства. Иными словами, в трипаносомах треониндегидрогеназа является важным для метаболизма ферментом, его ингибирование широким рядом сульфгидрольных реагентов приводит к потере жизнеспособности трипаносом без ущерба для человека.

Все это говорит о том, что единственный путь катаболизма треонина у человека – необратимый распад треонина под действием треониндегидратазы, что согласуется с известным фактом, что треонин для человека – незаменимая глюкогенная аминокислота. Превращаться в глицин треонин у человека в организме не может.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

R.J. Wurtman сделал открытие, что нагрузка L-треонином приводит к увеличению уровня глицина в головном и спинном мозге крыс, которые после нагрузки L-треонином через час были подвергнуты эвтаназии, головной и спинной мозг у каждой был извлечен, заморожен в сухом льду и впоследствии гомогенизирован. Естественно, что с человеком такой опыт невозможен. Поскольку уровень глицина в плазме крови после нагрузки L-треонином не менялся как у крыс и цыплят, так и у человека, можно сделать вывод о невозможности превращения треонина в глицин у млекопитающих и птиц под действием треониндегидрогеназы;

в данной работе они не рассматриваются, так как этот вопрос выходит за рамки статьи. Но у человека треониндегидрогеназа отсутствует, следовательно, вопрос о возможности превращения треонина в глицин отпадает сам собой. Отсутствие изменения уровня глицина в спинномозговой жидкости людей, получавших для лечения спастичности L-треонин, наглядно это показывает, равно как и отсутствие лечебного эффекта. Таким образом, L-треонин не может применяться для лечения спастичности у людей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wurtman R.J. L-threonine for regulating glycine levels in the brain and spinal cord. European patent specification. 1986. Publication Number: 0 028 257 B1.
2. D'Mello J.P.F. Aspects of threonine and glycine metabolism in the chick (*Gallus domesticus*) // *J. Nutr.* 1973. V. 15. № 6. P. 357–363.57 B1.
3. Growdon J.H., Nader T.M., Schoenfeld J., Wurtman R.J. L-threonine in the treatment of spasticity // *Clin. Neuropharm.* 1991. V. 14. № 5. P. 403–412.
4. Lee A., Patterson V. Double-blind study of L-threonine in patients with spinal spasticity // *Acta Neurol. Scand.* 1993. № 88. P. 334–338.
5. Дзэли С., Никольсон Д. Метаболические пути. М.: Мир. 1973 (Djegli S., Nikol'son D. *Metabolicheskie puti*. M.: Mir. 1973).
6. Neuberger A. Glycine formation from L-threonine // *Comp. Biochem.* 1981. V. 19A. P. 257–303.
7. Bird M.I., Nunn P.B. Measurement of L-threonine aldolase activity in rat liver // *Biochem. Soc. Trans.* 1979. V. 7. P. 1274–1276.
8. Yeung Y.G. Threonine aldolase is not a genuine enzyme in rat liver // *Biochem J.* 1986. V. 237. P. 187–190.
9. Pagani R. L-allothreonine and L-threonine aldolase in rat liver // *Biochem. Soc. Trans.* 1991. V. 19. № 3. P. 3465.
10. Darling P.B., Grunov J., Rafii M., Brookes S., Ball R.O., Pencharz P.B. Threonine dehydrogenase is a minor degradative pathway of threonine catabolism in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 278. P. 877–884.
11. Schirch I., Gross T. Serine transhydroxymethylase Identification as the threonine and allothreonine aldolases. *J. Biol. Chem.* 1968. № 243. P. 5651–5655.
12. Ogawa H., Gomi T., Fujioka M. Serine hydroxymethyltransferase and threonine aldolase: are they identical? // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2000. № 32. P. 289–301.
13. Zhao X.H., Wen Z.M., Meredith C.N., Matthews D.E., Bier D.M., Young V.R. Threonine kinetics at graded threonine intakes in young men // *Am. J. Clin. Nutr.* 1986. № 43. P. 795–798.
14. Edgar A.J. The human L-threonine-3-dehydrogenase gene is an expressed pseudogene // *BMC Biochem.* 2002. V. 18. № 3.
15. Chuanchin H., Hao G., Jiayu W., Weiguang L., Yide M., Mi-an W. Regulation of L-threonine dehydrogenase in somatic cell reprogramming // *Stem. Cells.* 2013. № 31. P. 953–965.
16. Winkle L.J.V., Gallet V., Iannaccone P.M. Threonine appears to be essential for proliferation of human as well as mouse embryonic stem cells // *Cells and developmental biology.* 2014. May 2. Article 18/1.

Поступила после доработки 14 декабря 2017 г.

ON THE USE OF L-THREONINE IN THE TREATMENT OF SPASTICITY (BIOCHEMICAL ASPECT)

© A.V. Malinovsky, 2018

A.V. Malinovsky

Engineer-technologist, «Biofizpribor», Branch of Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg)

E-mail: info@biofizpribor.ru

As is known, in rats the administration of L-threonine leads to the increase of glycine level in the brain and spinal cord. Therefore, in two world famous clinics they decided to use L-threonine in the treatment of patients with spasticity to see whether in the brain and spinal cord of man it also transforms to glycine. However, L-threonine at the taken doses gave no effect, neither was changed the level of glycine in the cerebrospinal fluid. In the present paper it is pointed out that in the process of evolution the man, on the genetic level, lost the ability to synthesize L-threonine 3-dehydrogenase, the enzyme, present in many animals, which might be involved in transformation of L-threonine to glycine. This makes possible to fight such parasites of man as trypanosomes, which cause sleeping sickness, using L-threonine 3-dehydrogenase from them as a target of therapeutic treatment. In other words, in trypanosomes L-threonine 3-dehydrogenase has an important role in enzyme metabolism, its inhibition by a wide range of sulphhydryl reagents leads to a loss of the vital capacity of trypanosomes causing no damage to man. The conclusion is made that L-threonine is not to be used against spasticity.

Key words: spasticity, L-threonine, glycine.

For citation: Malinovsky A.V. On the use of L-threonine in the treatment of spasticity (biochemical aspect). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018; 21(3): 37–40. DOI: 10.29296/25877313-2018-03-07



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Камадол (масляный экстракт) (рег. № 96/432/13) – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Леспефлан (экстракт жидкий очищенный) (рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01) – гипозотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

Хелепин (таблетки, мазь) (рег. №№ 87/1186/10; 87/1186/7) – противовирусное средство, при заболеваниях, вызываемых ДНК-геномными вирусами группы герпеса, получаемое из травы дикорастущего растения леспедецы копеечниковой (*Lespedeza hedyaroides* (Pall.) Kitag.).

Хелепин Д (таблетки, мазь, глазные капли) (рег. №№ 94/108/6; 94/108/7; 99/47/11) – противовирусное средство, получаемое из травы культивируемого растения десмодиума канадского (*Desmodium canadense* D.C.).

Элеутерококк (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

Сабельник болотный (*Comarum palustre*) (экстракт сухой, таблетки, гель) – оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие. Применяется в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Флакозид (таблетки) (рег. №№ 90/248/3; 90/248/7) – противовирусное и антигепатотоксическое средство, получаемое из листьев бархата амурского и бархата Лавалля (*Phellodendron amurense* и *Phellodendron amurense* var. *Lavallei* Sprague). Применяется для лечения вирусных гепатитов.

Эвкалимин (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru