

ОБЛАДАЕТ ЛИ ТРЕОНИН КЕТОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ ?

А.В. Малиновский

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

При сахарном диабете особенно ярко проявляется глюкогенный или кетогенный характер той или иной аминокислоты. Если введение в организм глюкогенных аминокислот снижает тяжесть кетоза, то введение кетогенных – увеличивает. Треонин традиционно считается глюкогенной аминокислотой, но появились публикации, где он назван одновременно глюкогенной и кетогенной аминокислотой, подобно фенилаланину, тирозину и изолейцину. В данной работе 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 треонина в ацетил-КоА, а следовательно, в кетоновые тела. Сделан вывод о полном отсутствии у треонина кетогенного действия у человека.

Ключевые слова: диабет, треонин, глюкогенное действие, кетогенное действие.

Для цитирования: Малиновский А.В. Обладает ли треонин кетогенным действием? Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(6):34–38. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-06-06>

После отщепления азота углеродные скелеты аминокислот могут превращаться в глюкозу или кетоновые тела и в зависимости от этого обладать глюкогенным либо кетогенным действием. При сахарном диабете особенно ярко проявляется глюкогенный или кетогенный характер той или иной аминокислоты. Введение в организм кетогенных аминокислот отягчает проявление имеющегося при сахарном диабете кетоза, в то время как введение глюкогенных аминокислот снижает тяжесть последнего в силу их антикетогенного действия. К сугубо кетогенным аминокислотам относятся только лейцин и лизин, так как в процессе распада они превращаются в ацетоуксусную кислоту. Изолейцин, фенилаланин и тирозин являются одновременно глюкогенными и кетогенными аминокислотами, поскольку в процессе распада дают как глюкогенные, так и кетогенные продукты. В частности, изолейцин образует пропионил-КоА, явля-

ющийся предшественником глюкозы, и ацетил-КоА, являющийся предшественником кетоновых тел. По некоторым данным треонин, наряду с глюкогенными продуктами, образует также ацетил-КоА. Несмотря на то, что в [1] отмечается, что у млекопитающих *in vivo* не наблюдается образования кетоновых тел из треонина, некоторые авторы считают треонин одновременно глюкогенной и кетогенной аминокислотой [2, 3].

Ц е л ь р а б о т ы – показать на биохимическом уровне полное отсутствие кетогенного действия треонина у человека в сочетании с выраженным глюкогенным действием.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ТРЕОНИНА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Исследователи С. Дэггли и Д. Никольсон приводят схему превращения треонина в печени [4] (рис. 1).

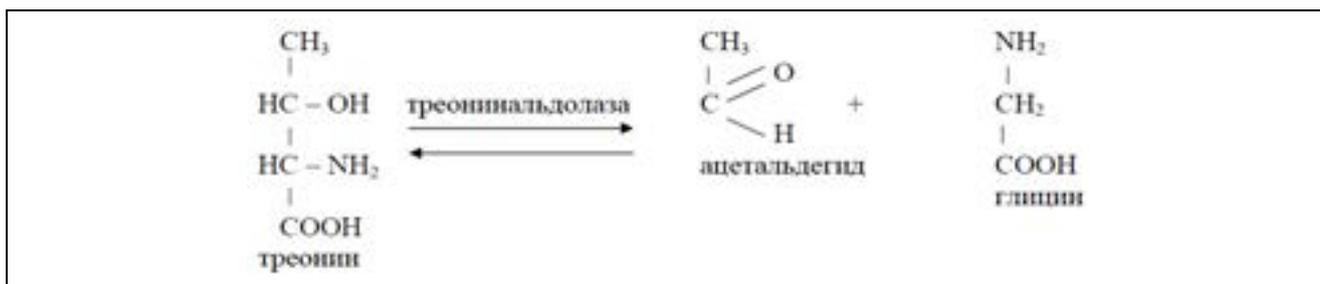


Рис. 1. Схема взаимопревращения треонина и глицина

Глицин, превращаясь в серин, обладает глюкостроическим действием, а ацетальдегид, окисляясь в ацетил-КоА, – кетогенным.

Однако эта схема противоречит давно установленной незаменимости треонина. Но если раньше многие исследователи придавали большое значение как треонинальдолазе (КФ 4.2.1.16), так и альдольному расщеплению [5] в катаболизме этой аминокислоты, то М. Bird и Р. Nunn [6] 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.

М. Bird и Р. Nunn [6] 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).

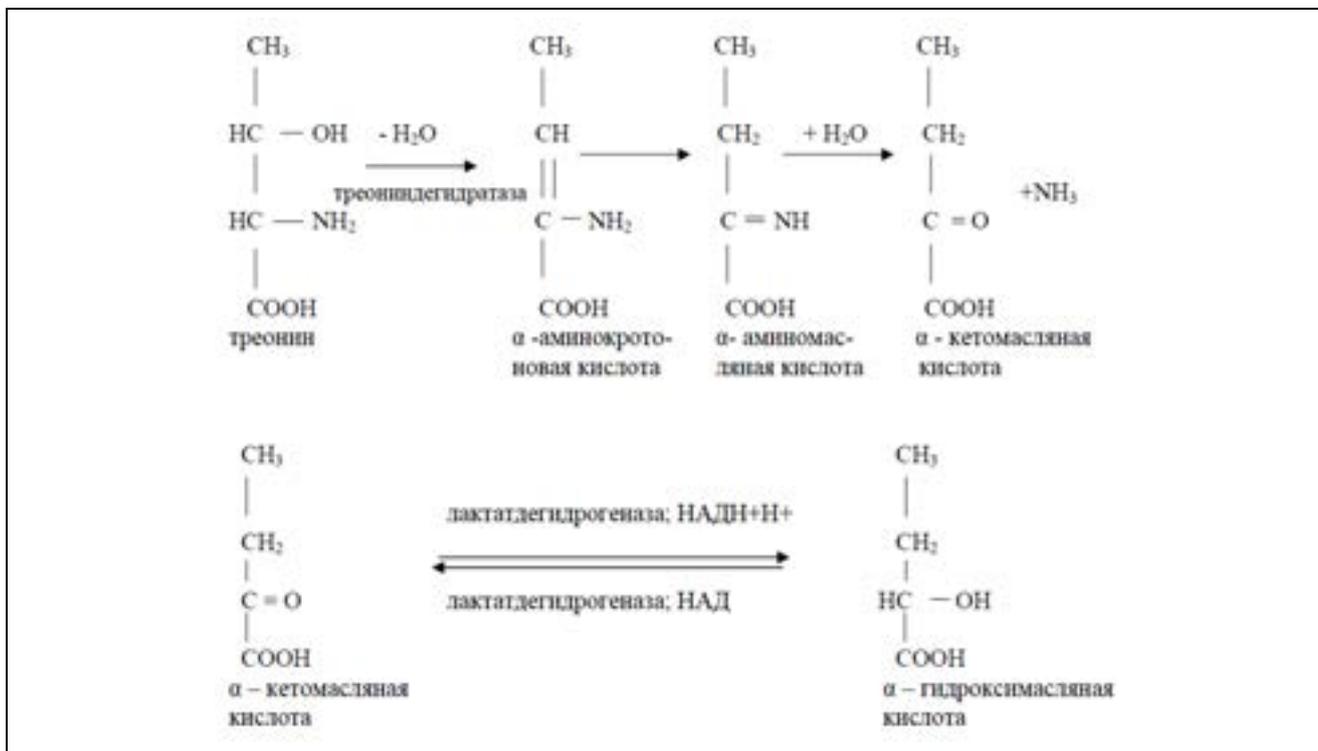


Рис. 2. Схема необратимого распада треонина с последующим восстановлением α-кетомасляной кислоты

Наиболее убедительное доказательство, свидетельствующее против присутствия реальной треонинальдолазы в печени крысы, – исчезновение активности треонинальдолазы в цитозольных экстрактах печени нормальных и голодающих крыс, когда треониндегидратаза была устранена иммуноосаждением при помощи специфического антитела. Устранение дегидратазы не воздействует на активность треонинальдолазы (см. далее).

Результаты этого исследования ясно показывают, что треониндегидратаза и лактатдегидрогеназа ответственны за кажущуюся ферментную активность треонинальдолазы. Таким образом, треонинальдолаза – не подлинный фермент печени млекопитающих. Дальнейшие исследования подтвердили существование фермента, метаболизирующе-

го аллотреонин (изомер треонина, не входящий в состав белков), возможно, его альдолазы или серингидрокси-метилтрансферазы, которые не действуют на треонин [7]. R. Pagani [8] также подтверждает действие альдолазы именно на аллотреонин, а не на треонин. А в работе Р. Darling и соавт. [9] среди путей катаболизма треонина у взрослых людей треонинальдолаза и вовсе не упоминается. В то же время нет никаких доказательств, что аллотреонин поддерживает рост млекопитающих или встречается как природное вещество, и что в печени млекопитающих имеется треонинэпимераза.

Следует также упомянуть серингидрокси-метилтрансферазу (КФ 2.1.2.1) – фермент, катализирующий взаимопревращение серина и глицина, широко распространенный в организме млекопи-

тающих. I. Schrichen и T. Gross [10] сообщили, что в печени крыс этот фермент идентичен треониальдолазе. Это послужило установившемуся мнению, что треонин распадается под действием серингидроксиметилтрансферазы. Однако препараты этого фермента, полученные в лабораториях из печени крыс, не проявляли активности треониальдолазы. Поэтому в [11] сделан вывод, что млекопитающие испытывают отсутствие треониальдолазы.

Еще в 1974 г. академик А.А. Покровский, подчеркивая особую важность для глюконеогенеза у млекопитающих, на фоне безуглеводных, богатых белком диет, аминокислот серина и треонина (наряду с аланином, аспарагиновой кислотой и орнитинном), заявил, что за первую стадию их включения в глюконеогенез ответственен фермент сериндегидратаза, который катализирует и реакцию дегидратации треонина, а потому данный фермент

может с полным правом быть назван серинтреонин-дегидратазой [12]. Значительно позже была установлена идентичность апоферментов (белков) треониндегидратазы и сериндегидратазы [13], а следовательно, тождественность этих двух ферментов [14, 15].

Если главными ферментами распада треонина в печени млекопитающих, содержащихся в цитозоле, до недавнего времени признавались треониндегидратаза и треониальдолаза, то в митохондриях таковой признавалась треониндегидрогеназа [7]. Последняя катализирует НАД-зависимое окисление треонина до α-аминоацетоксусной кислоты, которая самопроизвольно декарбоксируется, превращаясь в аминокетон [5], или расщепляется в реакции, катализируемой аминокетонсинтетазой до глицина и ацетил-КоА [6]. Схема представлена на рис. 3.

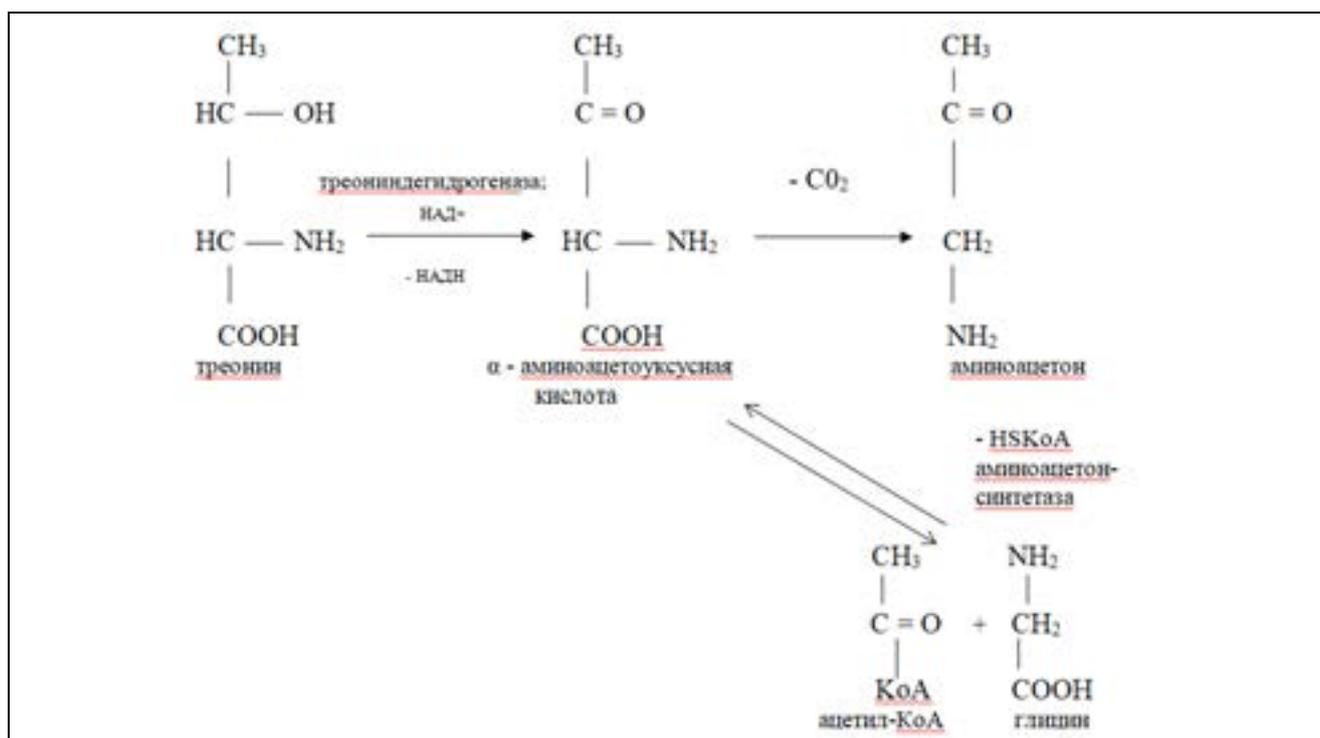


Рис. 3. Схема распада треонина в митохондриях

ОСОБЕННОСТИ ПРЕВРАЩЕНИЯ ТРЕОНИНА У ЧЕЛОВЕКА

В [16] указывается, что не удалось обнаружить у человека сколько-нибудь заметного превращения треонина плазмы крови в глицин. Тогда считалось, что у животных ферменты треониальдолаза и треонингидрогеназа катализируют распад

треонина до глицина, поэтому впервые стали предполагать отсутствие этих ферментов у человека. Вскоре было установлено, что треониальдолаза в отличие от треониндегидрогеназы отсутствует и у животных (см. выше).

В [17] приводится сравнение генов треониндегидрогеназы человека и животных и делается

вывод, что человек в процессе эволюции утратил способность к синтезу треониндегидрогеназы. В [18, 19] 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, и это согласуется с известным фактом, что треонин для человека – незаменимая глюкогенная аминокислота. Превращаться в глицин и ацетил-КоА, а следовательно, в кетоновые тела, треонин у человека в организме не может.

Поскольку, согласно R. Wurtman [20], уровень глицина в плазме крови после нагрузки L-треонином не менялся как у крыс и цыплят [21], так и у человека, можно сделать вывод о невозможности превращения треонина у млекопитающих и птиц под действием треониндегидрогеназы в глицин и ацетил-КоА, что согласуется с замеченным в [1] отсутствием кетогенного действия треонина у млекопитающих. В данной работе этот вопрос не рассматривается, так как он выходит за рамки статьи.

Поскольку у человека треониндегидрогеназа отсутствует, вопрос о возможности превращения треонина в глицин и ацетил-КоА с дальнейшим превращением последнего в кетоновые тела отпадает сам собой. В то же время налицо сильное глюкогенное действие треонина у человека. А потому введение треонина в организм при сахарном диабете не только не опасно, но и полезно, равно как и любой другой глюкогенной аминокислоты, так как глюкогенные аминокислоты обладают антикетогенным действием и тем самым снижают тяжесть кетоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе эволюции человек на генетическом уровне утратил способность к синтезу треониндегидрогеназы – фермента, присутствующего у многих животных, который мог бы участвовать в

превращении треонина в ацетил-КоА, а следовательно, в кетоновые тела.

На биохимическом уровне показано полное отсутствие кетогенного действия треонина у человека в сочетании с выраженным глюкогенным, а следовательно, антикетогенным действием, что особенно важно при сахарном диабете и других кетозах различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии. М.: Мир. 1981 (Uajt A., Hendler F., Smit J., Hill R., Leman I. Osnovy biohimii. M.: Mir. 1981).
2. Voet D., Voet J.G. Biochemistry. 2nd ed. New York. Wiley. 1995.
3. Garret R.H., Grisham C.M. Biochemistry. Orlando. Saunders College Publishing. 1995.
4. Дэгли С., Никольсон Д. Метаболические пути. М.: Мир. 1973 [Djegli S., Nikol'son D. Metabolicheskie puti. M.: Mir. 1973 (in Russ.)].
5. Neuberger A. Glycine formation from L-threonine. Comp. Biochem. 1981; 19A: 257–303.
6. Bird M.I., Nunn P.B. Measurement of L-threonine aldolase activity in rat liver. Biochem. Soc. Trans. 1979; 7: 1274–1276.
7. Yeung, Y.G. Threonine aldolase is not a genuine enzyme in rat liver. Biochem. J. 1986; 237: 187–190.
8. Pagani R. L-allothreonine and L-threonine aldolase in rat liver. Biochem. Soc. Trans. 1991; 19(3): 3465.
9. 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; 278: 877–884.
10. Schirch I., Gross T. Serine transhydroxymethylase Identification as the threonine and allothreonine aldolases. J. Biol. Chem. 1968; 243: 5651–5655.
11. Ogawa H., Gomi T., Fujioka. M. Serine hydroxymethyltransferase and threonine aldolase are they identical? The International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2000; 32: 289–301.
12. Покровский А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании. М.: Наука. 1974. [Pokrovskij A.A. Rol biohimii v razvitii nauki o pitanii. M. Nauka. 1974 (in Russ.)]
13. Watanabe R., Fujimura S., Kadowaki M., Ishibashi T. Effects of dietary threonine levels on the threonine-degrading enzyme activities and tissue threonine related amino acid concentration in rats. Anim. Sci. Technol. (Jpn.). 1998; 69: 108–116.
14. House J.D., Hall B.N., Brosnan J.T. Threonine metabolism in isolated rat hepatocytes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002; 281: E1300–E1307.
15. Nagao K., Bannai M., Seki S., Mori M., Takahashi M. Adaptational modification of serine and threonine metabolism in the liver to essential amino acid deficiency in rats. Amino Acids. 2009. March.
16. 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: 795–798.
17. Edgar A.J. The human L-threonine-3-dehydrogenase gene is an expressed pseudogene. BMC Biochem. 2002; 18(3).

18. *Chuanchin H., Hao G., Jiayu W., Weiguang L., Yide M., Min W.* Regulation of L-threonine dehydrogenase in somatic cell reprogramming. *Stem. Cells.* 2013; 31: 953–965.
19. *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.
20. *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.
21. *D’Mello J.P.F.* Aspects of threonine and glycine metabolism in the chick (*Gallus domesticus*). *J. Nutr.* 1973; 15(6): 357–363.57 B1.

Поступила 11 апреля 2020 г.

DOES THREONINE POSSESS ANY KETOGENIC ACTION?

© Authors, 2020

A.V. Malinovsky

Engineer-technologist

Biofizpribor, Branch of Federal Medical-Biological Agency (St. Petersburg, Russia)

E-mail: info@biofizpribor.ru

With diabetes the glucogenic or ketogenic character of one or another amino acid reveals itself more distinctly. The introduction of the former into the organism decreases the ketosis indication, whereas that of the latter increases this meaning. Threonine is conventionally considered to be the glucogenic amino acid like phenylalanine, tyrosine and isoleucine. As it is stated in the present paper, in the process of evolution a man on the genetic level lost the ability to the synthesis of threonine dehydrogenase — a ferment which can be found with many animals and which could participate in transformation of threonine to acetyl — koa, and therefore to ketone bodies. Thus, conclusion about the full absence of ketogenic action with man can be made.

Key words: *diabetes, threonine, the glucogenic action, the ketogenic action.*

For citation: Malinovsky A.V. Does threonine possess any ketogenic action? *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2020;23(6):34–38. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-06-06>

Читайте в следующих номерах

Бойко О.В., Козак Д.М.

КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕОПТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Ваганова А.Н., Михеева М.В., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н.,
Литвиненко И.В., Петунова Я.Г., Вербов В.Н.*

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЙОДНОГО МЕТОДА ПРИ ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИИ БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОЛЯТОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*