УДК 577.12.96
https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-01
© А.В. Малиновский, 2022

ГЛЮКОГЕННОЕ И КЕТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АМИНОКИСЛОТ В СВЕТЕ ВВЕДЕНИЯ ИХ УГЛЕРОДНЫХ СКЕЛЕТОВ В ЦИКЛ КРЕБСА

А.В. Малиновский
инженер-технолог, специальное конструкторско-технологическое бюро «Биофизприбор»,
филиал ФГУП «ЭПМ» ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

После того, как науке стал известен катаболизм всех аминокислот, исследователи неоднократно пытались составить схему путей введения углеродных скелетов аминокислот в разные стадии окислительных превращений в цикле Кребса, объединив аминокислоты в группы. Однако все известные на сегодняшний день схемы не свободны от ошибок, в том числе в описании глюкогенного либо кетогенного действия той или иной аминокислоты. Кроме того, выводы ученых об этом действии не всегда соответствуют схеме. В то же время ошибки как в схеме, так и в выводах в отношении глюкогенного либо кетогенного действия той или иной аминокислоты недопустимы: это действие особенно ярко проявляется при сахарном диабете, причем если введение в организм глюкогенных аминокислот снижает тяжесть кетоза, то введение кетогенных – увеличивает. В данной работе приводятся уточненная автором на основе современных данных о превращении аминокислот схема введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса и полностью соответствующие ей выводы о глюкогенном либо кетогенном действии той или иной аминокислоты, что обязательно должно учитываться при сахарном диабете и некоторых других заболеваниях.

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

Для цитирования: Малиновский А.В. Глюкогенное и кетогенное действие аминокислот в свете введения их углеродных скелетов в цикл Кребса. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(5):3–11. https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-01

Для окисления в организме 20 различных аминокислот, входящих в состав белков потребляемой пищи, существует 20 различных метаболических путей, включающих в себя большое число ферментативных реакций. Однако все эти пути приводят к получению небольшого числа продуктов, вовлекаемых в цикл Кребса (лимоннокислый цикл). После того, как науке стал известен катаболизм всех аминокислот, появилась возможность составить схему путей введения углеродных скелетов аминокислот в разные стадии окислительных превращений в цикле Кребса, объединив аминокислоты в группы. Так, во втором издании Большой медицинской энциклопедии (БМЭ) в ст. «Окисление биологическое» (1961) приводится одна схема введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса [1]. Американский биохимик Альберт Ленинджер в 1970 г. составил другую схему, которая десятилетиями была принята за основу в учебниках по биохимии человека и животных [2]. А в учебнике биохимии для медицинских институтов 2015 г. издания представлена третья схема [3]. В первых двух схемах есть ошибки и несоответствия с выводами авторов в отношении глюкогенного и кетогенного характера той или иной аминокислоты, а также устаревшие сведения. Эти ошибки недопустимы. Если аминокислота в процессе катаболизма превращается в любой компонент цикла Кребса или в пировиноградную кислоту, то ее действие будет глюкогенным, так как последняя может обратимо превратиться в глюкозу или гликоген, а любой компонент цикла Кребса может превратиться в пировиноградную кислоту путем обратимого декарбоксилирования щавелевоуксусной кислоты (ЩУК) – катализатора цикла Кребса. Если же аминокислота в процессе катаболизма превращается в ацетоуксусную кислоту (свободную или в виде ацетоацетил-КоА) или в ацетил-КоА, то ее действие будет кетогенным, так как ацетил-КоА может использоваться для синтеза кетоновых тел (а также высших жирных кислот, холестерина и др.), а ацетоуксусная кислота сама является кетоновым телом. Но эти вещества не могут в животных тканях превращаться в углеводы. Кроме того, есть еще аминокислоты со смешанным, или глюкокетогенным действием, которые в процессе катаболизма образуют два продукта: определенный компонент цикла Кребса или пировиноградную кислоту и ацетоуксусную кислоту или ацетил-КоА. При сахарном диабете любого типа особенно ярко проявляется глюкогенный или кетогенный характер той или иной аминокислоты. Введение в организм кетогенных аминокислот отягчает проявление кетоза, имеющегося

при сахарном диабете, в то время как введение глюкогенных аминокислот снижает тяжесть кетоза в силу их антикетогенного действия. Последнее обусловлено тем, что раньше, чем в глюкозу, глюкогенные аминокислоты превращаются в тот или иной компонент цикла Кребса или в пировиноградную кислоту, находящуюся в равновесии с этими компонентами, что стимулирует окисление ацетил-КоА, а, следовательно, кетоновых тел. Сент-Дьерди называл это сгоранием жиров в пламени углеводов, а кетоновые тела как раз являются промежуточными продуктами жирового обмена.

В связи с вышеизложенным важно на биохимическом уровне проанализировать схемы и выводы из них, особенно о глюкогенном и кетогенном действиях той или иной аминокислоты, указать ошибки в схемах и выводах из них и сообщить об истинном глюкогенном либо кетогенном действии данных аминокислот в организме человека, что особенно важно при сахарном диабете.

Кетоз при сахарном диабете возникает по двум причинам:

1) если у здорового человека основным источником энергии являются углеводы, то при сахарном диабете таковым становятся жиры, которые интенсивно окисляясь, образуют повышенное количество кетоновых тел;

2) из-за снижения образования ЩУК из пировиноградной кислоты в силу снижения образования последней из глюкозы и увеличения использования компонентов цикла Кребса для глюконеогенеза.

О важности второй причины говорит то обстоятельство, что для жителей Севера исторически жиры являлись главным источником энергии, но кетоза у них при этом не возникало. При кетозе происходит следующее:

1) резкий сдвиг pH в кислую сторону вследствие накопления в крови ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот;

2) наркотическое действие третьего кетонового тела – ацетона.

Диабетическая кома как раз является следствием кетоза. В медицинской литературе иногда термин «кетоз» заменяют термином «кетоацидоз», но последний не характеризует воздействие на организм ацетона, не являющегося кислотой. В большинстве случаев причиной летального исхода при сахарном диабете становится диабетическая кома, к которой приводит декомпенсированная форма кетоза. Последняя особенно характерна для 1-го (аутоимунного) типа сахарного диабета, при котором ацетил-КоА не может превращаться в жиры и целиком превращается в кетоновые тела. Следует также добавить, что причиной смерти от диабетической комы является не наркотическое действие ацетона, а сдвиг pH в кислую сторону, что нарушает работу ферментов.

Есть наследственные заболевания, связанные с катаболизмом аминокислот, при которых кетогенное действие последних исчезает. Так, при болезни «кленового сиропа» отсутствует кетогенное действие лейцина и изолейцина, при гиперлизинемии – лизина, при фенилпировиноградной олигофрении – фенилаланина, при тирозинозе и относительно безобидной алкаптонурии – фенилаланина и тирозина, при болезни Хартнупа – триптофана. Однако сопутствие данных заболеваний сахарному диабету не приводит к исчезновению кетоза, ибо основное количество кетоновых тел образуется из жиров, но этот вопрос уже выходит за рамки статьи.

Что касается альбинизма, то отсутствие при нем тирозиназы, окисляющей тирозин с дальнейшим образованием меланина, может усиливать кетоз, поскольку при этом увеличивается катаболизм тирозина по основному пути, что приводит к усилению образования ацетоуксусной кислоты из фенилаланина и тирозина. В тоже время у альбиносов остается столь же активна, как и у здоровых людей, другая тирозиназа, окисляющая тирозин с дальнейшим последовательным превращением в дофамин, норадреналин и адреналин. Этот путь катаболизма тирозина не приводит к раскрытию бензольного кольца, а, следовательно, к поступлению продуктов в цикл Кребса. Однако необходимо заметить, что гормон мозгового вещества надпочечников адреналин является антагонистом гормона поджелудочной железы инсулина: вызывает распад гликогена в печени и мышцах и выброс глюкозы в кровь. Что касается гормонов, то в силу их мизерного количества не имеет смысла рассматривать превращение тирозина в гормон щитовидной железы тироксин, сопровождающееся отщеплением глюкогенной аминокислоты аланина, в качестве еще одного проявления глюкогенного действия тирозина и его предшественника – фенилаланина.

В третьей, современной схеме, нет ошибок в отношении глюкогенного либо кетогенного действия той или иной аминокислоты, но есть ошибки, касающиеся промежуточного метаболизма некоторых аминокислот на пути к циклу Кребса.

Цель работы – проанализировать на биохимическом уровне схемы и выводы из них, вклад той или иной аминокислоты в глюкогенное и кетогенное действие, обсудить неточности и ошибки, а также расширить понимание роли аминокислот как предшественников углеводов и кетоновых тел в организме человека, что непременно должно учитываться при сахарном диабете.

Результаты данной работы важны и для разработки и назначения диет и при других заболеваниях, обостряющихся при приеме пищи, богатой белками, в состав которых в большей степени входят кетогенные аминокислоты. Что касается глюкогенных аминокислот, то современной науке неизвестно обострение каких-либо заболеваний при их введении в организм, объясняющееся их глюкогенным действием, а при сахарном диабете в силу невозможности поступления глюкозы в клетки они, как сообщалось ранее, могут быть единственным антикетогенным фактором (применение с этой целью фруктозы является палкой о двух концах).

ОСНОВНЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА ВВЕДЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ СКЕЛЕТОВ АМИНОКИСЛОТ В ЦИКЛ КРЕБСА В ПЕРИОД С 1950-Х ГОДОВ ПО 1970-Й ГОД

Во втором издании БМЭ в ст. «Окисление биологическое» приведена схема введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса, где последние объединены в 5 групп (Схема 1) [1].

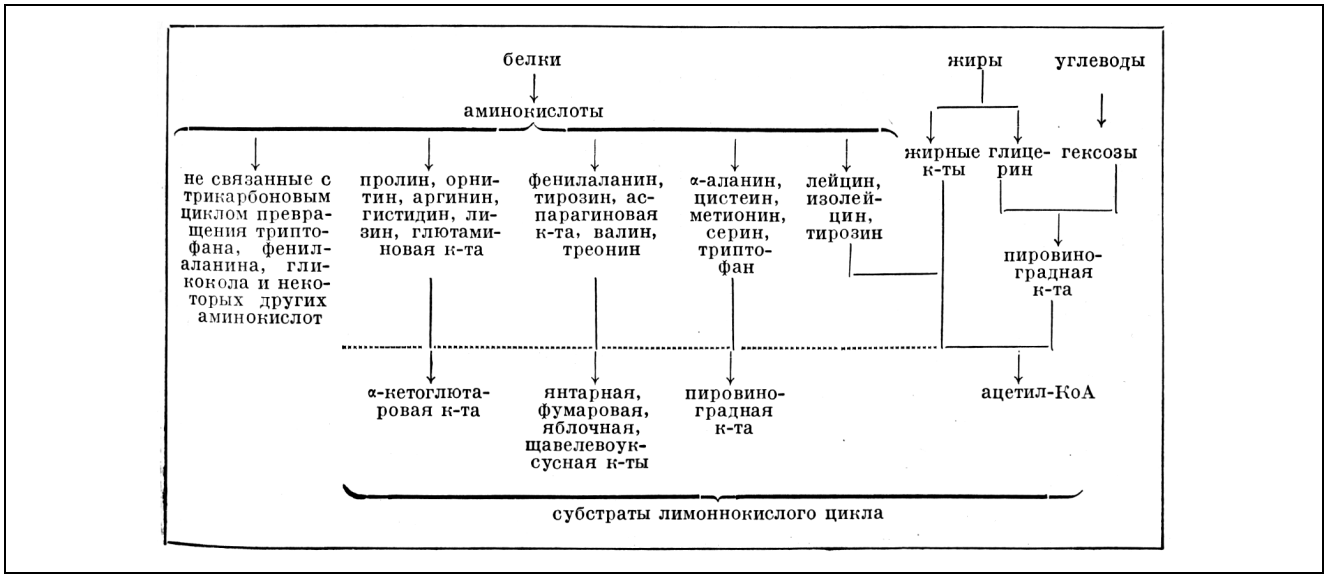

Схема 1. Схема введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса [1]

В том же издании БМЭ в ст. «Азотистый обмен» [4] представлен перечень глюкогенных, кетогенных и одновременно глюкогенных и кетогенных аминокислот. Однако этот перечень не всегда соответствует схеме. Кроме того, и в схеме, и в перечне есть ошибочные сведения, в дальнейшем отвергнутые наукой. Аминокислотами с наибольшим глюкогенным действием названы аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, пролин, аргинин (орнитин), гистидин, серин, валин; более слабым – цистин, глицин (через серин), треонин, триптофан, изолейцин, фенилаланин и тирозин. Аминокислотами с кетогенным действием названы оксипролин, лейцин, фенилаланин, тирозин и отчасти изолейцин. Отмечается также, что изолейцин, фенилаланин и тирозин дают незначительный глюкогенный эффект. А о метионине и лизине говорится, что они не оказывают ни глюкогенного, ни кетогенного действия. Делая выводы о глюкогенном либо кетогенном характере той или иной аминокислоты, авторы руководствовались повышением содержания глюкозы и кетоновых тел соответственно в крови и моче больных сахарным диабетом после введения в организм этих аминокислот.

Между тем абсолютно неверным является отнесение оксипролина, отсутствующего в схеме, к кетогенным аминокислотам. В дальнейшем в том же издании БМЭ эта ошибка была исправлена: в ст. «Оксипролин» [5] последний отнесен к глюкогенным аминокислотам. Трудно также назвать глюкогенное действие треонина более слабым, чем серина, ибо их дегидратация катализируется одни и тем же ферментом (об этом пойдет разго-

вор далее). Триптофан назван аминокислотой только с глюкогенным действием, что полностью согласуется со схемой, но отражает неполную картину распада триптофана. А в тексте [1] среди истинных продуктов катаболизма триптофана названа и муконовая кислота, причем превращение в нее триптофана названо стоящим в стороне от лимоннокислого цикла. Здесь сразу две ошибки:

1) введенная в организм человека или животного муконовая кислота включается в цикл Кребса, так как превращается в янтарную кислоту;

2) цепочка превращений триптофан → кинуренин → антраниловая кислота → пирокатехин → муконовая кислота, которую некоторые авторы в прошлом пытались приписать животному организму [6], является прерогативой бактерий [7].

О метионине и лизине из Схемы 1 следует, что они оба обладают глюкогенным действием. В связи с этим необходимо обратиться к последним данным по катаболизму метионина и лизина у человека.

На Схеме 1 метионин занесен в одну группу с аланином, цистеином, серином и триптофаном, то есть аминокислотами, превращающимися в пировиноградную кислоту. В тексте также говорится о превращении метионина путем переноса его метильной группы на другие соединения в гомоцистеин (это истина) с превращением последнего в пировиноградную кислоту. Между тем метионин превращается через гомоцистеин с дальнейшим пересульфированием последнего с серином в α-кетомасляную кислоту (как и треонин в результате дегидратации, занесенный на Схеме 1 в надлежащую группу), которая подвергается необратимому окислительному декарбоксилированию с превращением в пропионил-КоА, образующийся также из изолейцина (менее распространенным в организме человека является ферментативное десульфирование гомоцистеина, также приводящее к α-кетомасляной кислоте). Пропионил-КоА после карбоксилирования превращается в метилмалонил-КоА, который образуется также из валина. Метилмалонил-КоА под влиянием фермента метилмалонил-КоА-мутазы, содержащего в качестве кофермента витамин B_{12}, изомеризуется в сукцинил-КоА и включается в цикл Кребса. В нем сукцинил-КоА превращается в янтарную кислоту, что роднит распад метионина с распадом валина, изолейцина и треонина. Включение в эту группу фенилаланина, тирозина и аспарагиновой кислоты допустимо, поскольку янтарная кислота в цикле Кребса окисляется в фумаровую, которую также дают при катаболизме фенилаланин и тирозин, а ее дальнейшее превращение приводит к ЩУК, в которую при окислительном дезаминировании превращается аспарагиновая кислота. Щавелевоуксусная кислота может обратимо декарбоксилироваться в пировиноградную кислоту, а та обратимо превращаться в глюкозу, что обусловливает глюкогенное действие метионина. Но заносить метионин в одну группу с аминокислотами, превращающимися в пировиноградную кислоту, неверно, поскольку если даже это превращение имеет место, ему предшествует превращение метионина в присутствующую на Схеме 1 янтарную кислоту. Лизин на Схеме 1 занесен в одну группу с пролином, орнитином, аргинином, гистидином и глутаминовой кислотой, иными словами, с теми аминокислотами, которые превращаются в α-кетоглутаровую кислоту. Если это соответствует действительности, то лизин должен оказывать глюкогенное действие. Но соответствует ли?

Там же (в той же статье [1]) сообщается, что при дезаминировании лизина образуется аминоадипиновая кислота, затем кетоадипиновая, глутаровая с превращением последней в оксиглутаровую и, наконец, в α-кетоглутаровую кислоту. Если с превращением лизина таким образом в глутаровую кислоту трудно не согласиться, то окисление последней в α-кетоглутаровую кислоту противоречит теории β-окисления жирных кислот Кноопа, к которым относится глутаровая кислота (в органической и биологической химии слово «жирный» является синонимом слова «ациклический», поэтому нельзя к жирным кислотам относить горлевую и другие циклические кислоты лишь на том основании, что они входят в состав некоторых растительных жиров). Подобно другим жирным кислотам, глутаровая кислота подвергается только β-окислению, в процессе которого она превращается в ацетоацетил-КоА, что обусловливает не глюкогенное, а кетогенное действие лизина. Так, α-окислению в животном организме могут подвергаться жирные кислоты лишь в редких, специально оговариваемых случаях, например, нервоновая кислота в составе цереброзида нервона.

СХЕМА И ВЫВОДЫ АЛЬБЕРТА ЛЕНИНДЖЕРА

Американский биохимик Альберт Ленинджер в 1970 г. составил схему путей введения углеродных скелетов аминокислот в разные стадии окислительных превращений в цикле Кребса у позвоночных, объединив аминокислоты в 7 групп (Схема 2) [2]. С тех пор Схема 2 была принята за основу во

многих учебниках и справочниках по биохимии животных и даже человека. Эта схема приведена в том числе в третьем издании БМЭ в ст. «Азотистый обмен» [8]. Поскольку в этой статье ничего не говорится о глюкогенном и кетогенном действии той или иной аминокислоты, необходимо обратиться к учебнику биохимии А. Ленинджера [2], многие годы принимаемого за основу на биологических факультетах советских и российских университетов и в медицинских институтах. В этой схеме имеются противоречия с выводами самого А. Ленинджера, сделанные им в своем учебнике биохимии [2], а также устаревшие сведения. В своем учебнике А. Ленинджер приводит глюкогенные и кетогенные аминокислоты млекопитающих (табл. 1)

А. Ленинджер относит треонин и триптофан к глюкогенным аминокислотам, но из Схемы 2 следует, что треонин обладает как глюкогенным, так и кетогенным действием, а триптофан – только кетогенным. Что касается лизина, то А. Ленинджер в таблице отразил, что он обладает как глюкогенным, так и кетогенным действием, но из Схемы 2 видно, что только кетогенным (как лейцин). В связи с этим необходимо обратиться к последним данным по катаболизму у позвоночных треонина и триптофана (катаболизм лизина уже рассматривался выше).

Согласно А. Ленинджеру, треонин распадается на глицин и ацетальдегид необратимо, причем причина необратимости никак не объясняется на фоне обратимого взаимопревращения серина и глицина [2]. Но глицин, превращаясь в дальнейшем в серин, обладает глюкогенным действием, а ацетальдегид, окисляясь в ацетил-КоА, – кетогенным. Если бы треонин распадался подобным образом, то он бы был глюкокетогенной аминокислотой. В то же время в дальнейшем было установлено, что этот путь катаболизма треонина наличествует у микроорганизмов, но отсутствует у животных и человека.

Ранее мною было показано, что у человека треонин не может обладать кетогенным действием, но обладает выраженным глюкогенным действием [9]. А. Ленинджер относит треонин к глюкогенным аминокислотам у млекопитающих и человека вполне справедливо. Более того, еще в 1974 г. академик А.А. Покровский, подчеркивая особую важность для глюконеогенеза у человека аминокислот серина и треонина на фоне безуглеводных, богатых белком диет (наряду с аланином, аспарагиновой кислотой и орнитином), заявил, что за первую стадию их включения в глюконеогенез ответственен фермент сериндегидратаза, который катализирует и реакцию дегидратации треонина, а потому данный фермент с полным правом может быть назван серин-треонин-дегидратазой [10].

Значительно позже была установлена идентичность апоферментов (белков) треониндегидратазы и сериндегидратазы [11], а, следовательно, тождественность этих двух ферментов [12, 13]. Но распадается треонин с дальнейшим вступлением в цикл Кребса у животных иначе, чем это описывается у А. Ленинджера (у животных – под действием треониндегидратазы и треониндегидрогеназы, у человека – только под действием треониндегид-

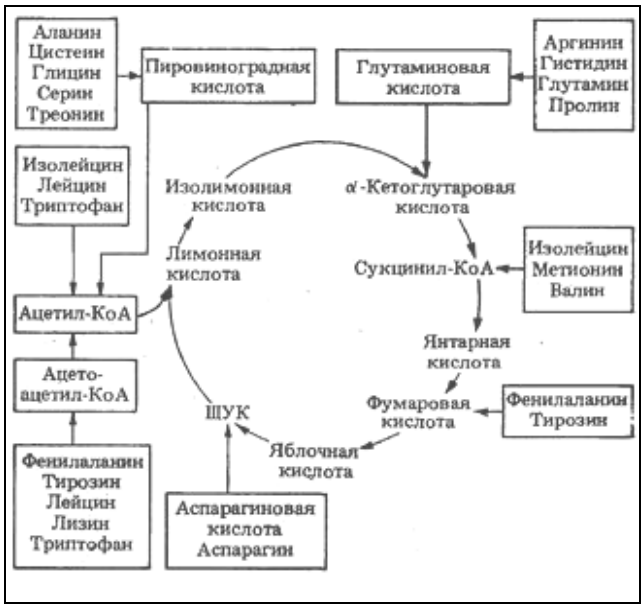

Схема 2. Пути введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса по А. Ленинджеру

Таблица 1. ***Глюкогенные и кетогенные аминокислоты млекопитающих по А. Ленинджеру***

Глюкогенные	Кетогенные	Глюкогенные и кетогенные
Аланин Аргинин Аспарагиновая кислота Аспарагин Цистеин Глутаминовая кислота Глутамин Глицин Гистидин Метионин Пролин Серин Треонин Триптофан Валин	Лейцин	Изолейцин Лизин Фенилаланин Тирозин

ратазы [9]). Поэтому в Схеме 2, если она относится к животному организму, а тем более к организму человека, треонин должен быть занесен в одну группу с изолейцином, метионином и валином, так как образующаяся при его дегидратации α-кетомасляная кислота является также продуктом катаболизма метионина и ее дальнейшее превращение рассматривалось выше. Так, в Схеме 1 треонин был занесен в надлежащую группу.

Что касается триптофана, то в настоящее время установлено, что из существующих в организме четырех путей катаболизма триптофана в норме 95% этой аминокилоты распадается по кинурениновому пути [14]. Но остальные три пути не приводят к раскрытию индольного кольца и, следовательно, их продукты не поступают в цикл Кребса. Только кинурениновый путь ведет к раскрытию индольного кольца и может приводить к циклу Кребса. Однако следует оговориться, что и в этом пути основной поток триптофана приводит к образованию 3-гидроксикинуренина, который необратимо гидролизуется на аланин и 3-гидроксиантраниловую кислоту.

В свою очередь, основной поток 3-гидроксиантраниловой кислоты ведет к синтезу коферментов НАД и НАДФ, необходимых для биологического окисления, и только ее незначительная часть окисляется в ацетоацетил-КоА, который способен вступить в цикл Кребса. А. Ленинджер [2] предложил схему превращения триптофана в ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА. Ничего нельзя возразить об образовании из триптофана ацетоацетил-КоА, что говорит о не отмеченном ни А. Ленинджером, ни его предшественниками слабом кетогенном действии триптофана у млекопитающих и человека.

Рассматривая превращение триптофана в ацетил-КоА, автор в [2] справедливо замечает, что ацетил-КоА является продуктом катаболизма аланина, который образуется из триптофана в ходе расщепления 3-гидроксикинуренина на 3-гидроксиантраниловую кислоту и аланин. Но аланин – глюкогенная аминокислота. При окислительном дезаминировании он превращается в пировиноградную кислоту, которая может метаболизироваться тремя путями:

1) необратимо подвергаться окислительному декарбоксилированию до ацетил-КоА;

2) обратимо карбоксилироваться в ЩУК– катализатор цикла Кребса;

3) обратимо превращаться в глюкозу или гликоген.

Именно последним объясняется глюкогенное действие триптофана у млекопитающих. Но в таком случае недопустимо в Схеме 2 объединять триптофан как образующую ацетил-КоА аминокислоту в одну группу с лейцином и изолейцином (лейцин и изолейцин превращаются в ацетил-КоА без образования каких-либо глюкогенных продуктов), а надлежит занести его в одну группу с аланином, который образуется из триптофана. Тогда глюкогенное действие триптофана становится очевидным. Отметим, что в Схеме 1 триптофан был занесен в надлежащую группу.

А теперь стоит вернуться к рассмотренному выше *катаболизму лизина*. А. Ленинджер в своем учебнике биохимии [2] приводит вполне достоверную схему катаболизма лизина до ацетоацетил-КоА, которая свидетельствует о том, что лизин является аминокислотой только с кетогенным действием. На Схеме 2 А. Ленинджер вполне обосновано поместил лизин в одну группу с лейцином, фенилаланином, тирозином и триптофаном. Однако вывод автора о том, что лизин у млекопитающих кроме кетогенного действия обладает и глюкогенным, неверен, поскольку он в процессе катаболизма не образует веществ, способных в организме человека и животных превращаться в глюкозу. В то же время в новом издании своего учебника [15] А. Ле-

Таблица 2. ***Современные представления о глюкогенных и кетогенных аминокислотах***

Глюкогенные аминокислоты	Глюкокетогенные аминокислоты	Кетогенные аминокислоты
Аланин	Тирозин	Лейцин
Аспарагин	Изолейцин	Лизин
Аспарагиновая кислота*	Фенилаланин	
Глицин	Триптофан	
Глутамин		
Глутаминовая кислота*		
Пролин		
Серин		
Цистеин		
Аргинин		
Гистидин		
Валин		
Метионин		
Треонин		

Примечание: * – в [3] названы соли или эфиры этих дикарбоновых аминокислот.

нинджер оставляет примерно ту же схему (Схема 2), но удаляет из нее группу, демонстрирующую превращение изолейцина в ацетил-КоА, упоминая при этом, что триптофан и лейцин, которые в предыдущем издании также помещены в эту группу, могут превращаться в ацетил-КоА. О превращении изолейцина в ацетил-КоА не говорится и в тексте. Следовательно, становится непонятным, глюкогенной или кетогенной аминокислотой является изолейцин. При этом А. Ленинджер справедливо относит лизин к кетогенным аминокислотам, а триптофан – к кетогенным и глюкогенным, но почему-то последний назван 2 раза: как глюкогенная и как кетогенная аминокислота, в то время как фенилаланин и тирозин названы 1 раз как аминокислоты, одновременно обладающие кетогенным и глюкогенным действием. Об изолейцине, который тоже обладает и кетогенным, и глюкогенным действием, как уже было сказано выше, вообще не упоминается. И так же, как в предыдущем издании, не объясняется, как согласуется превращение в схеме в ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА триптофана с его глюкогенным действием. О причинах глюкогенного действия триптофана выше уже говорилось.

Таким образом, триптофан, фенилаланин и тирозин, также как неупомянутый А. Ленинджером изолейцин, являются аминокислотами, одновременно обладающими глюкогенным и кетогенным действием, а лейцин и лизин – только кетогенным.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА ВВЕДЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ СКЕЛЕТОВ АМИНОКИСЛОТ В ЦИКЛ КРЕБСА

В учебнике биохимии для медицинских институтов 2015 г. [3] приводится схема включения безазотистых остатков аминокислот в общий путь катаболизма. В ней триптофан справедливо занесен в одну группу с аланином, который образуется из триптофана, а треонин – с метионином, так как оба превращаются в сукцинил-КоА. И в соответствии со схемой, треонин отнесен к глюкогенным аминокислотам, лизин – к кетогенным, а триптофан – к глюкогенным и кетогенным. Считаю нецелесообразным приведение этой схемы в своей статье, ибо авторы почему-то вместо названия кислот использовали названия их солей или эфиров, что внесет путаницу в повествование.

В то же время необходимо отметить существенную ошибку в этой схеме: в ней валин и изолейцин занесены в одну группу, как превращающиеся в пропионил-КоА, а треонин и метионин-в другую группу, как превращающиеся в сукцинил-КоА. А. Ленинджер [2] предложил схемы превращения валина, изолейцина и метионина, которые в наши дни не претерпели принципиальных изменений, поэтому стоит их рассмотреть внимательнее: изолейцин действительно превращается в пропионил-КоА, а валин – нет. Валин в процессе окисления преобразуется в метилмалонил-КоА, который под влиянием фермента метилмалонил-КоА-мутазы, содержащего в качестве кофермента витамин B_{12}, изомеризуется в сукцинил-КоА и включается в цикл Кребса.

Для того, чтобы метилмалонил-КоА, а, следовательно, валин превращался в пропионил-КоА, необходимо отсутствие изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА при авитаминозе B_{12}, а это уже злокачественная анемия, разговор о которой выходит за рамки статьи. Пропионил-КоА образуется при окислении изолейцина, а также при необратимом окислительном декарбоксилировании α-кетомасляной кислоты, в которую преобразуется метионин [2], а также и треонин (см. выше). Пропионил-КоА после карбоксилирования превращается в метилмалонил-КоА, который образуется также из валина [2]. Поэтому валин, изолейцин, треонин и метионин должны быть занесены в одну группу, как аминокислоты, превращающиеся в сукцинил-КоА.

Перечень глюкогенных, кетогенных и глюкокетогенных аминокислот в [3] верен и соответствует схеме (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку ошибки в первых двух схемах и выводах из них учтены и исправлены в третьей схеме и выводах из нее, уточнения касаются четырех аминокислот, которые в последней схеме *ошибочно* помещены в разные группы: валин и изолейцин занесены в одну группу, а треонин и метионин – в другую. Валин в процессе окисления преобразуется в метилмалонил-КоА, который под влиянием фермента метилмалонил-КоА-мутазы, содержащего в качестве кофермента витамин B_{12}, изомеризуется в сукцинил-КоА и включается в цикл Кребса. В пропионил-КоА, минуя метилмалонил-КоА, валин не превращается!

Изолейцин в процессе окисления преобразуется в пропионил-КоА и ацетил-КоА. Пропионил-КоА после карбоксилирования превращается в метилмалонил-КоА, о дальнейшем превращении которого уже говорилось в связи с валином.

Треонин распадается у человека только под действием треониндегидратазы [9]. Как и метио-

нин, он подвергается необратимому дезаминированию с образованием α-кетомасляной кислоты, которая при необратимом окислительном декарбоксилировании превращается в пропионил-КоА, о дальнейшем превращении которого уже говорилось в связи с изолейцином. Таким образом, валин, изолейцин, треонин и метионин должны быть записаны в одну группу. Все они обладают глюкогенным действием. Но изолейцин обладает также кетогенным действием, так как одновременно с пропионил-КоА он в процессе катаболизма образует и ацетил-КоА подобно лейцину. Поэтому изолейцин также должен быть помещен в одну группу с лейцином, что имеет место в Схеме 3 [3].

Необходимо отметить, что, если какая-либо аминокислота косвенно приводит к повышению концентрации глюкозы или кетоновых тел в крови, но сама в них не превращается, нельзя на этом основании ее считать глюкогенной или кетогенной. Так, при авитаминозе B_6 нормальный продукт катаболизма триптофана 3-гидроксикинуренин теряет возможность гидролизоваться на аланин и 3-гидроксиантраниловую кислоту и превращается в ксантуреновую кислоту, которая вызывает расщепление гликогена печени и повышение концентрации глюкозы в крови. Но это нельзя считать проявлением глюкогенного действия триптофана. В то же время ксантуреновая кислота оказывает диабетогенное действие.

Представленная уточненная схема введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса (Схема 3) [16] может быть рекомендована к использованию взамен трех рассмотренных схем в учебниках и справочниках по биохимии человека.

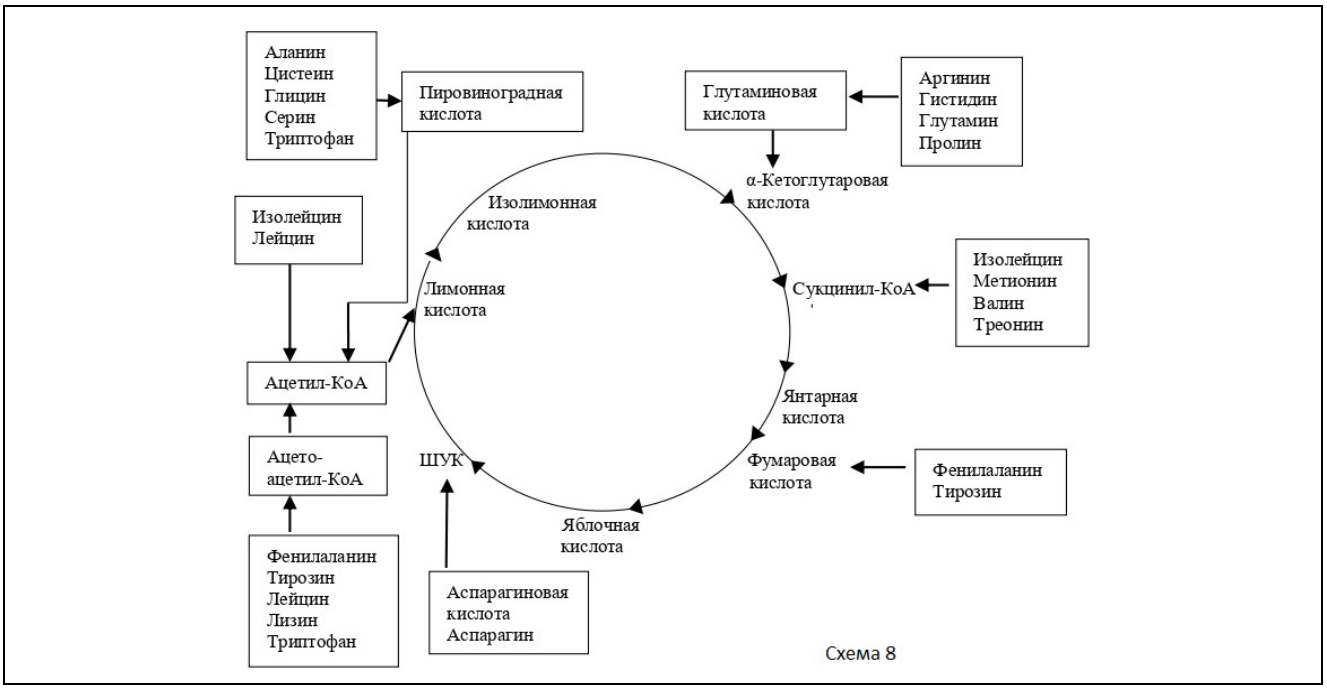

Схема 3. Пути введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса согласно современным представлениям [16]

ЛИТЕРАТУРА

1 Большая медицинская энциклопедия. Издание второе. М.: Советская энциклопедия. 1961; т. 21; ст. «Окисление биологическое».

2 *Ленинджер А.* Биохимия. М.: Мир. 1976.

3 Биохимия: Учеб. для медицинских вузов под ред. *Е.С. Северина*. М.: ГЭОТАР. 2015.

4 Большая медицинская энциклопедия. Изд. 2-е. М.: Изд-во медицинской литературы. 1956; т. 1; ст. «Азотистый обмен».

5 Большая медицинская энциклопедия. Изд. 2-е. М.: Советская энциклопедия. 1961; т. 21; ст. «Оксипролин».

6 *Рудзит В.К.* Триптофан. Монография. М.: Медицина. 1973.

7 *Дэгли С., Никольсон Д.* Метаболические пути. М.: Мир. 1973.

8 Большая медицинская энциклопедия. Издание третье. М.: Медицина. 1974; т. 1; ст. «Азотистый обмен».

9 *Малиновский А.В.* Обладает ли треонин кетогенным действием? Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020; 6:34.

10 Покровский А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании. М.: Наука. 1974.

11 *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.

12 *House J.D., Hall B.N., Brosnan J.T.* Threonine metabolism in isolated rat hepatocytes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002; 281. E1300–E1307.
13 *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.
14 *Badawi A.A-B.* Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. Int. J. Tryptophan. Res. 2017; 10. 1–20. https://doi.org/10.1177/1178646917691938
15 Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир. 1985.
16 *Малиновский А.В.* Схема и выводы Ленинджера нуждаются в уточнениях. Биоорганическая химия. 2022; 48(1): 53–62.

Поступила после доработки 8 марта 2022 г.

GLUCOGENIC AND KETOGENIC EFFECTS IN THE LIGHT OF INTRODUCING THEIR SKELETONS INTO KREBS CYCLE

© A.V. Malinovsky, 2022

A.V. Malinovsky
Process Engineer, Special Design and Technology Bureau "Biofizpribor",
Branch of FSUE "EPM" FMBA of Russia (St. Petersburg, Russia)

After catabolism of all amino acids became known, attempts to make up a scheme of ways of introducing amino acids'carbon skeletons in different stages of oxydative transformations in Krebs cycle were made several times; amino acids having been united in groups. However, all schemes which are known so far have some faults particularly referring to glucogenic or ketogenic effects of one or another amino acid. Moreover, the conclusion to which the scientists came with reference to this effect, do not always correspond to the scheme. Faults both in the sceme and conclusions concerning glucogenic and ketogenic effects of amino acids are not admissible; these effects can be clearly observed in case of diabetes: introduction of glucogenic amino acids into the organism reduces the severity of ketosis whereras that of ketogenic increases it.
In the present paper a scheme of introducing amino acids'carbon skeletons into Krebs cycle, specified on the basis of modern data of amino acids' transformation, and conclusions of glucogenic or ketogenic effects of one or another amino acid that fully correspond to the scheme are given. The results should be taken into account when dealing with diabetes and some other diseases.

Key words: *diabetes, amino acids, glucogenic effect, ketogenic effect.*

For citation: Malinovsky A.V. Glucogenic and ketogenic effects in the light of introducing their skeletons into Krebs cycle. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(5):3–11. https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-01

REFERENCES

1. Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija. Izdanie vtoroe. M.: Sovetskaja jenciklopedija. 1961; t. 21; st. «Okislenie biologicheskoe».
2. Lenindzher A. Biohimija. M.: Mir. 1976.
3. Biohimija: Ucheb. dlja medicinskih vuzov pod red. E.S. Severina. M.: GJeOTAR. 2015.
4. Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija. Izd. 2-e. M.: Izd-vo medicinskoj literatury. 1956; t. 1; st. «Azotistyj obmen».
5. Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija. Izd. 2-e. M.: Sovetskaja jenciklopedija. 1961; t. 21; st. «Oksiprolin».
6. Rudzit V.K. Triptofan. Monografija. M.: Medicina. 1973.
7. Djegli S., Nikol'son D. Metabolicheskie puti. M.: Mir. 1973.
8. Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija. Izdanie tret'e. M.: Medicina. 1974; t. 1; st. «Azotistyj obmen».
9. Malinovskij A.V. Obladaet li treonin ketogennym dejstviem? Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2020; 6:34.
10. Pokrovskij A.A. Rol' biohimii v razvitii nauki o pitanii. M.: Nauka. 1974.
11. 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.
12. House J.D., Hall B.N., Brosnan J.T. Threonine metabolism in isolated rat hepatocytes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002; 281. E1300–E1307.
13. 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.
14. Badawi A.A-B. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. Int. J. Tryptophan. Res. 2017; 10. 1–20. https://doi.org/10.1177/1178646917691938
15. Lenindzher A. Biohimija. M.: Mir. 1985.
16. Malinovskij A.V. Shema i vyvody Lenindzhera nuzhdajutsja v utochnenijah. Bioorganicheskaja himija. 2022; 48(1): 53–62.