

А. Г. МАЛЫГИН



КАРТА

**МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ПУТЕЙ**

(ПЕРИОДИЧЕСКАЯ)

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. М. М. ШЕМЯКИНА

А. Г. МАЛЫГИН

КАРТА
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ПУТЕЙ
(ПЕРИОДИЧЕСКАЯ)



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

МОСКВА 1976

УДК 577 .12

Малыгин А. Г. Карта метаболических путей (периодическая).
М., «Наука», 1976, стр. 1—16.

Карта метаболических путей систематизирует в периодической форме большой объем фактического материала по метаболизму. Карта может быть полезна для биохимиков, микробиологов и работников смежных специальностей.

Библ. 17 назв.

Ответственный редактор
доктор химических наук Л.
М. ГИНОДМАН

М 21005—220
055(02) -76 Без объявления

© Институт биоорганической
химии им. М. М. Шемякина
АН СССР, 1976 г.

О РАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМАТИЗАЦИИ РЕАКЦИЙ МЕТАБОЛИЗМА

Карты метаболических путей являются удобной формой записи биохимической информации.

В настоящее время большое распространение получили метаболические карты, издаваемые рядом зарубежных фирм: «Coch-Light» (Великобритания, карта составлена Д. Е. Никольсоном) [17], «Calbiochem» (США) [16], «Boehringer Mannheim» (ФРГ) [12]. Основу структуры этих карт составляют наиболее изученные пути метаболизма: гликолиз, цикл Кребса, цикл мочевины, пути обмена жирных кислот. Такое построение отражает исторический путь развития представлений об обмене веществ.

При составлении настоящей карты сделана попытка систематизации обширного фактического материала по метаболизму на основе выявления периодического характера сетки метаболических путей. Возможность построения карты, обладающей периодической структурой, следует из двух рассматриваемых ниже принципов.

Первый принцип: функционально аналогичные метаболиты обычно подвергаются однотипным превращениям, образуя при этом сходные между собой по химическим функциям производные.

Под функционально аналогичными метаболитами подразумеваются соединения, имеющие одинаковые функциональные группы (например, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $>\text{CO}$, $-\text{COOH}$, кратные углерод-углеродные связи и др.), а также определенные структурные сочетания этих групп (например, сочетание α -аминогруппы и карбоксильной группы у α -аминокислот или двойной связи и карбоксильной группы у α,β -непредельных кислот и т. п.). Примером превращений ряда функционально аналогичных соединений в функционально аналогичные производные могут служить

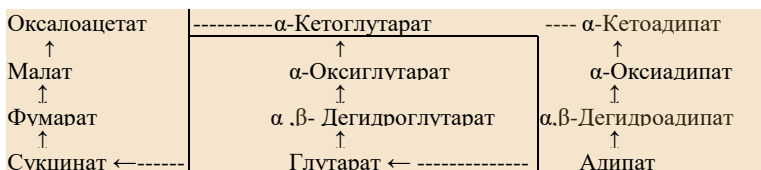
реакции декарбоксилирования и переаминирования α -аминокислот, приводящие соответственно к образованию рядов первичных аминов и α -кетокислот и характерные для всех без исключения α -аминокислот, реакции взаимопревращения альдоз, кетоз и полиолов, реакции окисления и восстановления альдегидов и т. д. Анализ совокупности биохимических реакций в свете рассматриваемого принципа не только позволяет сгруппировать сходные соединения и реакции, но и выявляет параллелизм многих путей обмена веществ. Например, для различных α -аминокислот последовательности реакций: декарбоксилирование, дезаминирование, последующее восстановление и т. д.— сходны. Аналогичная ситуация встречается при рассмотрении путей обмена моносахаридов, изопреноидов, жирных кислот и др. Данный принцип остается справедливым до тех пор, пока соединения не вовлекаются в реакции, затрагивающие отличающие их центры. Так, метаболизм ароматических α -аминокислот существенно отличается от метаболизма гетероциклических α -аминокислот в том случае, когда реакции касаются ароматических ядер этих соединений.

Второй принцип: из многих метаболитов в результате определенной последовательности превращений образуются продукты, являющиеся функциональными аналогами исходных соединений.

В простейшем случае функциональные аналоги образуются в результате одной реакции, например при ступенчатой конденсации изопентенилдифосфата или в случае последовательного введения оксигрупп в ароматическое ядро. Более сложные пути образования аналогов включают несколько реакций. Так, от аспартата в результате нескольких реакций можно перейти к его аналогу — глутамату; D-фруктоза посредством транскетолазной и трансальдолазной реакций переходит в свой пятиатомный аналог — D-ксилулозу.

При построении карты в сети метаболических путей были выявлены последовательности реакций, удовлетворяющие одновременно обоим принципам. Каждая из этих последовательностей, согласно второму принципу, должна приводить к образованию аналога исходного соединения; далее, согласно первому принципу, полученный аналог будет претерпевать превращения аналогичные превращениям исходного соединения, вплоть до образования нового аналога и т. д., т. е. рассматриваемые цепи реакций

имеют периодический характер. Примером может служить последовательность реакций [12, 17]:



Поскольку отдельные метаболиты имеют два и более путей превращения в свои аналоги, то система метаболических путей представляет собой двумерную и многомерную сеть с периодически повторяющимися ячейками, являющимися однотипными комплексами реакций. Примером такой двумерной ячейки на карте является цикл Кребса; смежная с ним ячейка образует аналогичный цикл, включающий соединения, гомологичные соединениям цикла Кребса, далее следуют еще две аналогичные ячейки.

Подобная периодическая сетка может выполнять роль своеобразного скелета, вокруг которого группируются остальные реакции метаболизма, и служить естественной основой для рациональной систематизации метаболических реакций.

СТРУКТУРА КАРТЫ

Карта построена так, чтобы показать периодический характер сети метаболических путей и в то же время подчеркнуть аналогичность структуры определенных метаболитов. С этой целью введено понятие «метаболический период» — совокупность путей превращения какого-либо из метаболитов, сходных с путями превращений его аналогов, приводящая во многих случаях к образованию одного из этих аналогов. Периоды, как правило, включают не только повторяющиеся комплексы реакций, но и некоторое число реакций, характерных только для данного периода. Родственные периоды расположены по соседству и объединены в группы. Периоды скомпонованы таким образом, чтобы функционально аналогичные метаболиты оказались расположенными в горизонтальных рядах.

Карта может быть условно разделена на три части. В верхней части представлен метаболизм моносахаридов [1, 6, 10]. В средней — пиримидиновых и пуриновых оснований и нуклеотидов [4, 9, 13, 14, 16], аминокислот [4, 7], а также родственных им соединений [1—5, 8, 12, 17]. В нижней части карты слева направо размещены: биогенез первичных изопреноидных структур [1, 8, 11, 12, 17], схема синтеза и распада жирных кислот [8, 15] и некоторых липидов [4, 8, 12, 17], а также биогенез основных порфириновых структур [1, 12].

Метаболизм моносахаридов представлен девятью периодами. Каждый из периодов объединяет превращения моносахаридов с определенным числом атомов углерода. Периоды пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с числом атомов углерода в скелете моносахаридов. Периоды во многом сходны между собой, по в то же время

каждый из них имеет свои особенности. Так, отличительной чертой шестого периода является выделенная в 6' подпериод система реакций обмена гексуроновых кислот, аналогичная по форме системе реакций обмена неокисленных гексоз. Периоды закономерно связаны системой однотипных альдолазных и кетолазных реакций. Пятый и шестой периоды, кроме того, связаны реакциями декарбоксилирования уридиндифосфопроизводных гексуроновых кислот.

По горизонтали область метаболизма моносахаридов разделена на двенадцать рядов. В первом ряду находятся 1-монофосфаты и бисфосфаты кетоз, во втором — многоатомные спирты и их производные, в третьем — кетозы и их производные, в четвертом — альдозы и их производные, в пятом — альдозо-1-монофосфаты, в шестом — уридиндифосфаты альдоз. Ряд 2-кето-3-дезоксальдоновых кислот является своеобразной осью симметрии данной области, так как следующие пять рядов по характеру входящих в них соединений аналогичны предыдущим и расположены относительно них в зеркально-симметричной последовательности. Моносахариды этих рядов имеют эритро-конфигурацию гидроксильных у третьего и четвертого атомов углерода в отличие от трео-конфигурации соответствующих гидроксильных у моносахаридов предыдущих пяти рядов.

С целью более упорядоченного расположения материала на карте, цепь реакций гликолиза, а также некоторые прямые пути превращения отдельных моносахаридов в аминокислоты имеют перерыв на стадии образования α -кетокислот (пируват, оксалоацетат, α -кетоглутарат). Эти пути можно проследить как непрерывные, если найти соответствующие α -кетокислоты в средней части карты.

В средней части карты представлен обмен аминокислот и близких к ним по метаболизму соединений (различные производные карбоновых кислот с короткой углеродной цепью, ароматические соединения, амины, основания нуклеиновых кислот). Периоды этой части также характеризуются подобием сеток метаболических путей. Последовательно связанные между собой аналогичными реакциями периоды, соответствующие соединения которых различаются на гомологическую разность (CH_2), можно рассматривать как гомологичные. Гомологичные периоды объединены

в группы. Принадлежность периода к той или иной группе определяется буквенным символом, расположенным рядом с римской цифрой, обозначающей порядковый номер периода в группе. Буквенные символы происходят от слов моно-, ди-, изо-, отражающих соответственно минимальную основность кислот в группах М и Д и разветвленность структуры у соединений групп И и И'.

Нулевой период (0) находится в центре карты и занимает особое положение в системе. Соединения его левой части (метиламин, глицин, глиоксилат, формальдегид, формиат) гомологичны соединениям правой части первого периода группы М (этиламин, аланин, пируват, лактат, ацетальдегид, ацетат), в то время как соединения его правой части совпадают с соединениями левой части первого периода группы Д (аспартат, оксалоацетат, малат, фумарат и т. д.). Поэтому нулевой период может быть отнесен как к группе Д, так и к группе М. Этот период включает некоторые реакции глиоксилатного цикла.

Группа Д объединяет четыре гомологичных периода. IД период включает большую часть реакций цикла трикарбоновых кислот, а также реакции обмена аспартата. Продолжением этого периода можно считать систему реакций синтеза и распада пиримидиновых оснований, не содержащих метильной группы в пятом положении пиримидинового ядра. IIД период включает различные реакции, связанные с обменом α -кетоглутарата. В их число входят соответствующие реакции цикла Кребса, реакции обмена глутамата, а также реакции синтеза и распада орнитина, цитруллина, аргинина (цикл мочевины), пролина и их производных. IIIД период — это реакции метаболизма α -кетoadипата и α -аминоадипата, лизина, гомоаргинина, гомоцитруллина и пипекolata. IVД период представлен лишь тремя соединениями: α -кетопимелатом, α -аминопимелатом и адипатом.

Слева от нулевого периода размещена тесно с ним связанная группа М. Она объединяет два гомологичных периода. IM период включает обмен пирувата и аланина, а также их производных. С этим периодом связана система реакций метаболизма пиримидиновых оснований с метильной группой в пятом положении пиримидинового ядра, сходная с соответствующей системой реакций, связанной с IД периодом. IIM период включает реакции обмена α -кетобутирата, α -аминобутирата и их производных. Этот

период неполный, так как в нем отсутствуют некоторые реакции, характерные для IM периода. Специфичным для группы M является ее тесная связь с биогенезом серусо- держащих и разветвленных соединений.

Группа И, включающая реакции обмена соединений с разветвленной углеродной цепью, объединяет два гомологичных периода. В IИ период входят реакции обмена валина и о-кетоизовалерата. ПИ период неполный, он включает некоторые реакции обмена лейцина и а-кетоизокап- роата.

Период И', включающий реакции обмена изолейцина, не входит в группу И, так как соединения этого периода не гомологичны соответствующим соединениям периодов группы И. Можно предполагать, что он является первым периодом неизвестной в настоящее время группы, изологичной по структуре входящих в нее соединений группе И.

Кроме рассмотренных выше групп, состоящих из гомологичных периодов, в средней части карты представлены еще три группы, включающие реакции метаболизма ароматических и гетероциклических аминокислот и их производных. Соответствующие соединения в периодах этих групп отличаются между собой числом и местоположением гидроксильных групп. Самой большой является группа А (ароматическая), включающая реакции обмена фенилаланина, фенилпирувата и их производных [2, 16]. Она состоит из девяти периодов. Периоды обозначены арабскими цифрами, отражающими местоположение гидроксильных групп в ароматическом ядре. К этой же группе отнесен период, включающий реакции обмена тироксина, поскольку он родственен периодам, описывающим обмен фенилаланина и тирозина.

Группа триптофана обозначена буквой Т (триптофановая). Она состоит из двух периодов. ОТ период включает реакции обмена триптофана и индолпирувата; VT период — 5-окситриптофана и 5-оксииндолпирувата.

Средняя часть карты заканчивается группой гистидина, обозначенной буквой Г (гистидиновая). Она состоит из одного периода и включает реакции обмена гистидина и имидазолпирувата. Группа гистидина тесно связана с расположенной выше системой реакций биосинтеза и распада пуриновых оснований.

Функционально аналогичные соединения периодов

средней части карты размещены в рядах. Названия рядов, общих для всех периодов, приведены слева. Это ряды аминов и их метильных производных, α -аминокислот, α -кетокислот, α -оксикислот, α, β -непредельных кислот, β -окси-кислот, β -кетокислот, первичных спиртов [3], альдегидов и насыщенных карбоновых кислот. Названия рядов, относящихся только к группе Д (циклические насыщенные и ненасыщенные аминокислоты, гуанидо- и уреидо- α -амино-кислоты, диамины, бетаины и др.), приведены справа от них.

Между рядами α -аминокислот и α -кетокислот помещен ряд триплетов генетического кода, кодирующих включение соответствующих аминокислот в белки. Некоторые триплеты не вошли в этот ряд, так как кодируемые ими аминокислоты расположены в других частях карты. Поскольку α -аминоадипат встречается в белках некоторых растений [7], то знаком ? постулируется возможность существования кодирующего его набора триплетов.

Схема биогенеза основных изопреноидных структур изображена в левом нижнем углу карты. Исходными соединениями для биогенеза этих структур являются, с одной стороны, ацетоацетат, а с другой — 3-метилглутаконат, образующийся в результате карбоксилирования 3-метилкротоната при участии биотина. Ацетоацетат и 3-метилглутаконат связаны между собой системой реакций, напоминающей по характеру системы реакций в ID, IM и II периодах. Конечным результатом этих реакций является образование мевалоната — непосредственного предшественника изопентенилдифосфата и диметилаллилдифосфата — активных C_5 -единиц биосинтеза изопреноидных структур. Ступенчатая конденсация C_5 -единиц дает ряд изопреноидных соединений в виде цепочек с 5-ю, 10-ю, 15-ю и 20-ю атомами углерода; они расположены на схеме в горизонтальном ряду. Каждое соединение, в свою очередь, является родоначальником определенного класса терпеноидных соединений. Совокупности превращений, претерпеваемых соединениями этих классов, можно рассматривать как периоды, поскольку структуры участвующих в них соединений гомологичны. В зависимости от конкретного ряда соединений гомологической разностью следует считать либо C_5 -, либо удвоенную C_5 -единицу. Одним из периодов, например, является C_{15} -(C_{15})₂ период, включающий обмен стероидов.

Краткая схема анаболизма и катаболизма жирных кислот размещена в середине нижней части карты. Она обозначена индексом β . На ней в общем виде представлены последовательности реакций β -восстановления и р-окис-ления жирных кислот с участием малонил-КоА и ацетил-КоА соответственно. Поскольку в литературе встречаются данные о подобных реакциях с участием метилмалонил-КоА и пропионил-КоА, приводится также аналогичная схема для синтеза и распада разветвленных жирных кислот. Она обозначена индексом β' . Ниже помещена схема обмена некоторых липидов.

Обмен порфириновых соединений приведен на карте внизу справа. Исходным соединением для биосинтеза порфириновых соединений служит δ -аминолевулинат, образующийся из глицина и сукцинил-КоА. Из двух молекул δ -аминолевулината в результате конденсации образуется одна молекула порфобилиногена, который используется в синтезе порфиринов I, порфиринов III и корриноидов.

Реакции на карте обозначены стрелками. Соответствующие ферменты обозначены около стрелок цифровым кодом, согласно международной номенклатуре [9, 13]. При помощи этого кода по справочнику номенклатуры ферментов могут быть найдены соответствующие литературные источники.

Реакции, в которых участвуют пиридоксальфосфат, тиаминпирофосфат, липоат, НАД или НАДФ и производные рибофлавина, обозначены стрелками соответствующих цветов. В других случаях сокращенные названия коферментов помещены над стрелками.

Если соединение участвует в нескольких аналогичных реакциях, то на карте оно обычно обозначено сокращенным названием. Например, в реакциях альдольной конденсации диоксиацетонфосфат сокращенно обозначен ДОАФ. В некоторых случаях, когда природа участвующего в реакции соединения очевидна (например, аммиак в реакциях переаминирования или окислительного дезаминирования), оно на карте не приводится.

В целях экономии места и сохранения симметрии вместо полных формул некоторых тривиальных производных на карте приведены только отличающие их от исходных соединений химические группы; эти группы заключены в квадратные скобки, которые помещены около замещаемых атомов (или групп) исходных соединений. Цифровые

кодовые обозначения ферментов, катализирующих реакции, которые связывают основное и производное соединения, помещены около квадратных скобок. Реакции, относящиеся к таким производным соединениям, обозначены прерванными у соответствующих концов стрелками (см. условные обозначения на карте).

Для более четкого разделения периодов и рядов используются цветные поля.

ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ КАРТ

Преимущество метаболических карт перед другими способами записи биохимической информации заключается в том, что они позволяют в минимальном объеме сосредоточить основные данные о путях метаболизма. Эта информация, представленная в виде разветвленной сети биохимических реакций, дает возможность легко проследживать пути превращений различных веществ в процессе метаболизма и судить об их роли в обмене веществ.

С помощью карт могут быть предсказаны изменения метаболизма в результате действия ингибиторов тех или иных биохимических реакций и прослежено влияние на обмен веществ репрессии и индукции определенных ферментов, поэтому карты могут оказать существенную помощь в анализе механизмов регуляции метаболизма.

Общая схема обмена веществ универсальна для всей живой природы. Однако наряду с общностью в метаболизме организмов разных типов встречаются существенные различия, которые при помощи метаболических карт могут быть представлены достаточно наглядно. При сопоставлении карт, характеризующих метаболизм организмов различных типов, можно выявить закономерности биохимической эволюции. Метаболические карты также полезны при изучении последствий мутагенеза, например для предсказания влияния определенных мутаций на обмен веществ. Их можно применять при анализе молекулярных механизмов различных наследственных болезней и поиске возможных путей борьбы с ними. Они могут быть использованы также при планировании работ по геной инженерии. Поскольку метаболические карты содержат обширную информацию об обмене веществ и наглядно представ

ляют схему метаболизма в целом, они могут служить ценным справочным пособием по биохимии.

Данная карта, помимо рассмотренных областей применения, открывает дополнительные возможности. Периодическое построение карты предполагает повторяемость структур ее отдельных участков, что позволяет с некоторой вероятностью предсказывать существование пока неизвестных соединений и реакций. Незаполненные цветные поля в ряде случаев указывают на возможность существования соединений, функционально аналогичных соответствующим соединениям в соседних периодах. К перспективным, с точки зрения поиска новых соединений и реакций, участкам в первую очередь можно отнести неполные периоды обмена аминокислот, а также 4-й, 7-й, 8-й и 9-й периоды обмена моносахаридов.

Представляется вероятным, что настоящая карта может быть использована для уточнения систематизации ферментов.

В представленной форме схема метаболизма может оказаться также полезной для рассмотрения некоторых аспектов эволюции ферментного аппарата клетки и соответственно эволюции генома. В этой связи, например, представляет интерес тот факт, что средние нуклеотиды кодонов одинаковы для всех аминокислот, входящих в гомологичные периоды данной группы. Последнее может указывать на то, что эволюция структуры кодонов в какой-то мере определялась общностью метаболизма кодируемых ими аминокислот.

Данная карта, как мы надеемся, окажется полезной при изучении и преподавании биохимии, поскольку она облегчает рассмотрение метаболических процессов, позволяя представить их как единую и регулярную систему реакций. Периодичность карты дает возможность на примере одного из периодов разобрать широкий круг вопросов, общих для всех периодов сходного типа, и облегчает запоминание большого объема фактического материала.

При составлении настоящей карты не ставилось целью подробное описание всех тонкостей биохимических процессов, поэтому многие метаболические пути показаны схематично, без указания деталей. В случае необходимости получения более полной информации о том или ином участке метаболических путей, читатель может обратиться к

литературным источникам, список которых приведен ниже.

Очевидно, что данный вариант карты метаболических путей не является окончательным. По мере накопления новых экспериментальных данных и при более тщательном анализе уже имеющегося материала карта может видоизменяться и дополняться. Поэтому все критические замечания будут приняты с признательностью.

Автор глубоко благодарен за ценные советы и поддержку академику А. Е. Браунштейну, академику Ю. А. Овчинникову, члену-корреспонденту АН СССР А. С. Хохлову, доктору химических наук В. Т. Иванову, доктору биологических наук А. Я. Николаеву.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биогенез природных соединений. Перевод с англ, под ред. Л. М. Гиодмана. М., «Мир», 1965.
2. Биохимия фенольных соединений. Под ред. Дж. Харборна. М., «Мир», 1968.
3. Грачева И. М. Биосинтез высших спиртов дрожжами. — В сб.: Микробиология, том 1. М., ВИНТИ, 1972.
4. Дегли С., Никольсон Д. Метаболические пути. М., «Мир», 1973.
5. Калинин Ф. Л., Лобов В. П., Жидков В. А. Справочник по биохимии. Киев, «Паукова думка», 1971.
6. Кочетков Н. К. Химия углеводов. М., «Химия», 1967.
7. Кретович В. Л. Обмен азота в растениях. М., «Наука», 1972.
8. Ленинджер А. Биохимия. М., «Мир», 1974.
9. Номенклатура ферментов. М., ВИНТИ, 1966.
10. Степаненко Б. Н. Углеводы. Успехи в изучении строения и метаболизма.— В сб.: Биохимия. М., ВИНТИ, 1968.
11. Хефтман Э. Биохимия стероидов. М., «Мир», 1972.
12. Biochemical pathways. «Boehringer Mannheim». GMBH. W. Germany, 1974.
13. Enzyme Nomenclature. American Elsevier Publishing Company, N. Y., 1972.
14. Henderson J. F., Paterson A. R. P. Nucleotide Metabolism. N. Y.— London, Acad. Press, 1973.
15. Kates M. Annual Rev. Microbiol., 20, 13, 1966.
16. Metabolic Paths: map 1: Pyrimidines and purines; map 2: Aromatic aminoacids. «Calbiochem». Los Angeles, 1964.
17. Nicholson D. E. Metabolic pathways. «Coch-Light». Coinbrook, 1974.

Александр Георгиевич Малыгин

КАРТА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ (периодическая)

Утверждено к печати Институтом биоорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР

Редактор издательства *Т. И. Белова*. Художник *А. Г. Бобрин* Художественный редактор *Т. П. Поленова*
Технический редактор *З. Б. Павлюк*

Сдано в набор 1/IV 1976 г. Подписано к печати 31/V 1976 г.
Формат 84x 108 1/32. Бумага типографская № 1. Усл. печ. л. 0,84+карта.
Уч.-изд. л. 2,6 с картой. Тираж 10 000. Т-12009. Тип. зак. 472.
Цена 35 к. с картой

Издательство «Наука». 103717 ГСП, Москва, К-62, Подсосенский пер., 21
2-я тип. издательства «Наука». 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

35 коп.
(с картой)