

УДК 577.123

РЕГУЛЯРНОСТЬ В СТРУКТУРЕ СЕТИ РЕАКЦИЙ МЕТАБОЛИЗМА

МАЛЫГИН А. Г.

Ключевые слова: метаболизм, регулярность, сеть реакций метаболизма, систематизация, схемы метаболизма.

Обсуждается принципиально новый подход к представлению информации о метаболизме, основанный на обнаруженной в структуре сети реакций метаболизма регулярности. Дается теоретическое обоснование ее наличия. Приводятся схемы метаболизма углеводов, карбоновых кислот и азотсодержащих соединений с регулярным строением. Рассматриваются возможности использования регулярности сети реакций метаболизма для систематизации различной связанной с метаболизмом информации и прогнозирования новой.

Почему необходимо искать новые подходы к систематизации материала о метаболизме. Традиционно метаболизм рассматривают как систему метаболических путей. Под метаболическими путями при этом понимают последовательности реакций превращения в организме каких-либо субстратов в продукты, обычно выделяемые во внешнюю среду. Исторически в первую очередь были изучены пути превращения и образования таких соединений, которые представляли интерес для физиологии и пищевой промышленности. Например, путь сбраживания глюкозы в этиловый спирт и близкий к нему гликолиз, путь превращения ацетата в углекислый газ и воду в цикле трикарбоновых кислот, путь образования мочевины и т. д. Постепенно отдельные метаболические пути слились в единую сеть реакций. При этом первоначально изученные метаболические пути стали называться центральными. Наиболее явное выражение способ представления метаболизма в виде сети реакций получил на метаболических картах Никольсона [1] и Михала [2]. Карты объединяют сводные данные по метаболизму у животных, растений и микроорганизмов.

По мере накопления новых данных становится все более очевидным, что традиционное представление сети реакций метаболизма как системы метаболических путей неудобно и в логическом отношении не вполне последовательно. Действительно, совмещение большого количества метаболических путей, изображаемых на схемах в общепринятой форме, делает структуру сети реакций метаболизма весьма сложной и малодоступной для восприятия. Если учитывать, что для организма любой функционирующий в нем метаболический путь является жизненно необходимым, то выделение в метаболизме центральных путей становится весьма условным. Метаболические пути, включающие общие реакции, не могут функционировать одновременно, не мешая друг другу. Поэтому будучи совместимыми в структурно-химическом отношении, они оказываются несовместимыми как динамические характеристики метаболизма. Однако эти противоречия устраняются, если рассматривать метаболические пути не как аддитивные составляющие сети реакций метаболизма, а как состояния этой сети, проявляющиеся в функционировании соответствующих ее частей.

В результате распространения исследований метаболизма на более широкий круг объектов, относящихся главным образом к растениям и микроорганизмам, выяснилось, что субстратами и продуктами метаболизма могут быть почти все встречающиеся в живой природе соединения. Следовательно, в принципе число реализующихся метаболических

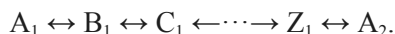
путей может даже превышать число участвующих в метаболизме соединений. В этом случае использование понятия метаболического пути как промежуточной единицы систематизации информации о метаболизме теряет смысл.

Наконец, в рамках существующих представлений о метаболических путях не находит своего места обширная информация об отдельных соединениях и реакциях, связь которых с известными метаболическими путями не установлена.

Перечисленные недостатки традиционного представления метаболизма как системы метаболических путей вызывают необходимость поиска новых подходов к систематизации имеющейся о метаболизме информации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сущность предлагаемого подхода к систематизации информации о метаболизме. Основной недостаток традиционного подхода к систематизации информации о метаболизме — сложность — связан с тем, что каждая часть сети реакций метаболизма рассматривается как уникальная, непохожая на остальные. В то же время известно, что в биосфере осуществляется множество биохимических реакций, сходных между собой как по участвующим в них субстратам и образующимся продуктам, так и в отношении необходимых для протекания этих реакций коферментов. При этом сходные превращения испытывают не только субстраты, имеющие одинаковые функциональные группы (функционально аналогичные), но и зачастую образующиеся функционально аналогичные продукты. Наиболее явно этот вывод следует из рассмотрения номенклатуры ферментов. Внимательный анализ показывает, что в сети реакций метаболизма сходство может наблюдаться не только между отдельными соединениями или реакциями, но также и между комплексами реакций. Более того, из факта участия функционально аналогичных соединений в сходных биохимических реакциях и непрерывности сети реакций метаболизма следует наличие в ней комплексов реакций, обладающих регулярной симметричной структурой. Действительно, из непрерывности сети реакций метаболизма вытекает, что два функционально аналогичных соединения обязательно связаны между собой хотя бы одной последовательностью реакций, которая может быть представлена в общем виде следующим образом:



Поскольку функционально аналогичные метаболиты участвуют в сходных превращениях, то первоначальная цепочка реакций продолжится в оба конца, как показано ниже:

$A_0 \leftrightarrow B_0 \leftrightarrow C_0 \leftarrow \dots \rightarrow Z_0 \leftrightarrow A_1 \leftrightarrow B_1 \leftrightarrow C_1 \leftarrow \dots \dots \rightarrow Z_1 \leftrightarrow A_2 \leftrightarrow B_2 \leftrightarrow C_2 \leftarrow \dots \rightarrow Z_2 \leftrightarrow A_3 \leftarrow \dots$, повторяя реакции как в отношении исходных соединений (A_1 , A_2), так и в отношении обозначенных одинаковыми буквами функционально аналогичных продуктов их превращений. Нетрудно видеть, что такая последовательность состоит из повторяющихся интервалов и имеет периодическое строение. В качестве примера подобных последовательностей можно привести общеизвестные последовательности реакций синтеза и расщепления жирных кислот. Так, повторяющийся интервал последовательности синтеза жирных кислот включает четыре реакции: реакцию конденсации ацетата (возникающего при расщеплении малонил-КоА) с растущим остатком жирной кислоты, реакцию восстановления образующейся при этом 3-кетокислоты до 3-оксикислоты, реакцию дегидратации 3-оксикислоты в 2,3-дегидрокислоту и реакцию восстановления последней в насыщенный остаток жирной кислоты, функциональный аналог исходного остатка. При синтезе жирных кислот эти реакции повторяются до тех пор, пока углеводородная цепочка не достигнет необходимой длины. Легко заметить, что соответствующие функционально аналогичные соединения в повторяющихся интервалах являются гомологами. В случае расщепления жирных кислот те же реакции протекают в противоположном направлении.

Обнаружение периодических последовательностей реакций рассмотренного типа это первый шаг на пути выявления регулярности в структуре сети реакций метаболизма. Второй шаг состоит в их совмещении на общей схеме таким образом, чтобы сделать скрытую в сети реакций метаболизма регулярность очевидной.

Использованный в работе фактический материал заимствован из книг Дегли и Николсона [3], Майстера [4], обзоров Бернфельда [5], Кейтса [6] и оригинальных статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вариант представления структуры сети реакций метаболизма в регулярном виде. Периодические последовательности реакций обнаруживаются не только в метаболизме жирных кислот, но в том или ином виде — в метаболизме углеводов, карбоновых кислот с коротким углеродным скелетом и азотсодержащих соединений. При этом необходимо под-

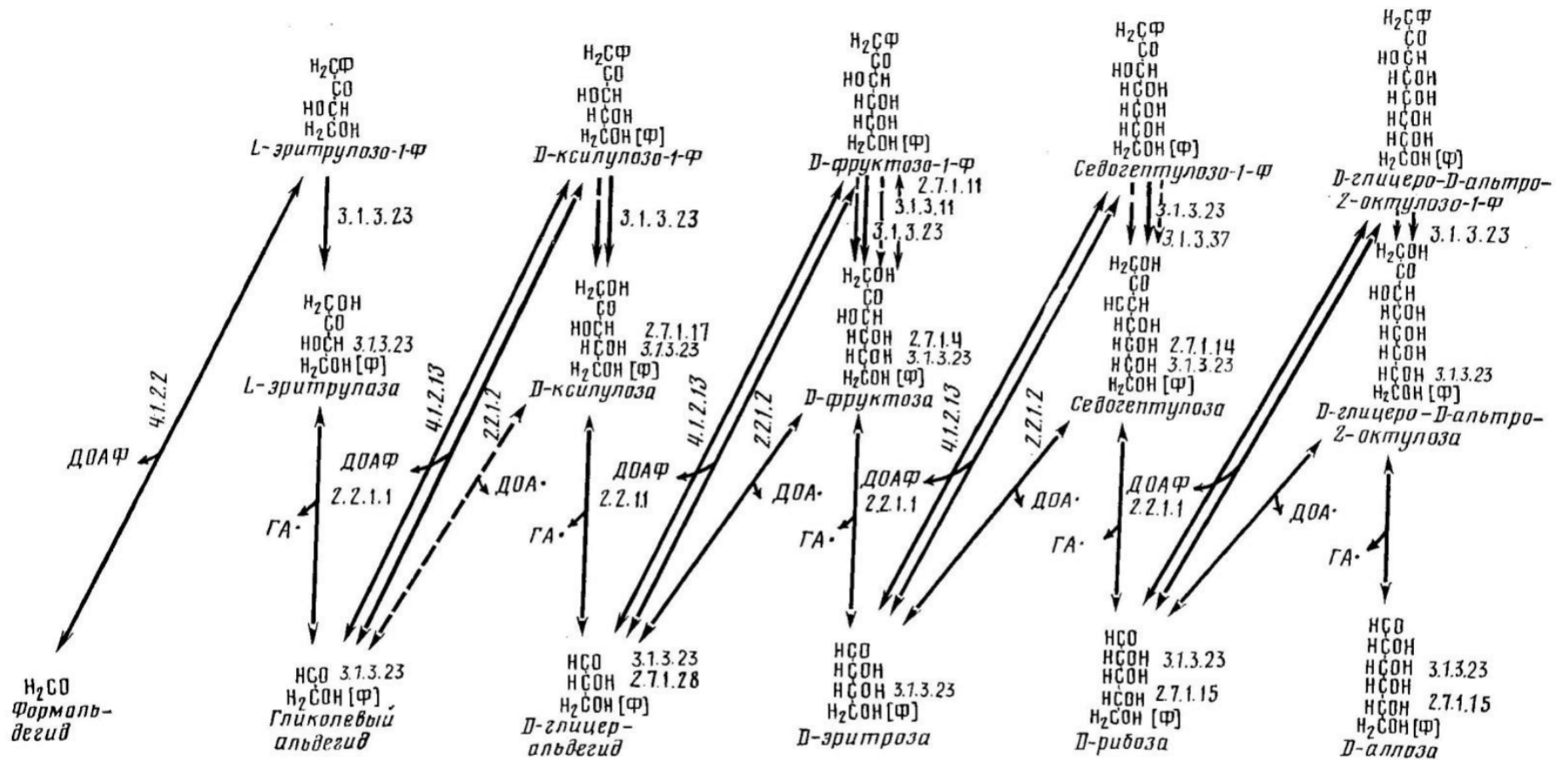


Рис. 1. Главная периодическая последовательность реакций метаболизма моносахаридов. Здесь и на других рисунках: ГА· — гликольальдегид, связанный с транскетолазой; ДОА· — диоксиацетон, связанный с трансальдолазой; ДОАФ — диоксиацетонфосфат; Пир — пируват; ФЕП — фосфоенолпируват; УДФ, УФФ — уридиндифосфат; Ф — фосфат; ФФ — дифосфат; АцКоА — ацетилко-энзим-А; ПрКоА — пропионилкоэнзим-А; МКоА — малонилкоэнзим-А; МмКоА — метилмалонилкоэнзим-А; АаТПФ — ацетальдегидтиаминпирофосфат; М — мочевины; Г — глицин; АИКАР — 5'-амино-4-имидазолкарбоксамидрибонуклеотид [Ф] — фосфатные замещенные по ближайшему атому углерода (в формулах); [n-Ф] — фосфатные производные, полученные замещением по n-му атому углерода (в названиях соединений); [КоА] — коэнзим-А производные карбоновых кислот; [ТПФ] — тиаминпирофосфат производные альдегидов; ⇌ — реакции, относящиеся к производным фосфата, коэнзим-А и тиаминпирофосфата, обозначенным соответственно [Ф] или [n-Ф], [КоА] и [ТПФ]; — — — → предполагаемые реакции; повторяющиеся названия соединений заключены в круглые скобки.

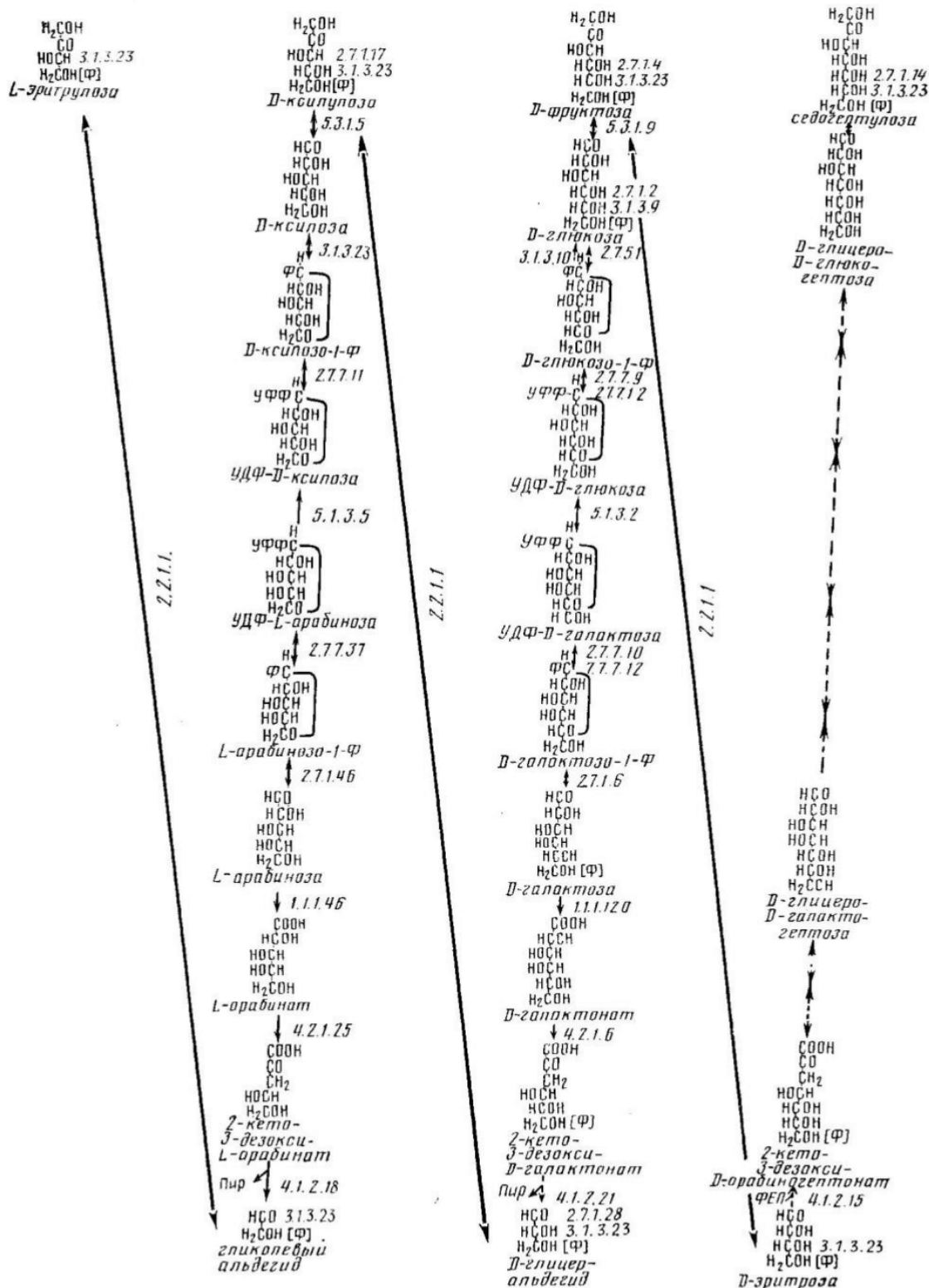


Рис. 2. Дополнительная периодическая последовательность реакций метаболизма моносахаридов

черкнуть, что в отличие от последовательностей реакций синтеза и расщепления жирных кислот большинство этих последовательностей не функционирует как метаболические пути, а представляет собой лишь симметричные составляющие структуры сети реакций метаболизма.

Здесь будут рассмотрены некоторые периодические последовательности (рис. 1—4), а также способ построения метаболических схем (рис. 5—7), демонстрирующих регулярность структуры сети реакций метаболизма (см. вклейку).

Последовательности на рис. 1—4 расположены так, чтобы их повторяющиеся интервалы сформировали вертикальные колонки, а функционально аналогичные соединения оказались размещенными в горизонтальных рядах. В целях более компактной

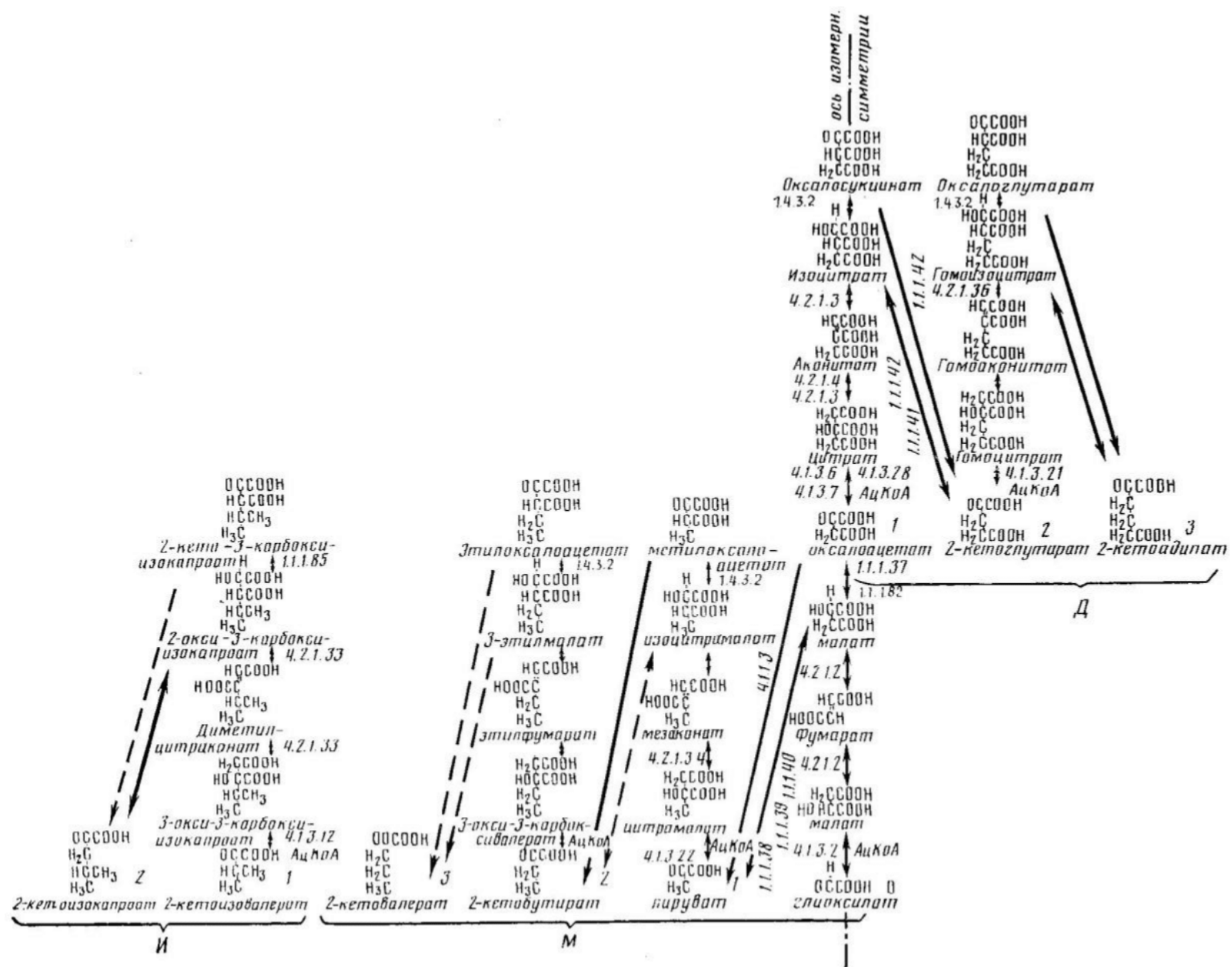


Рис. 3. Периодические последовательности, характеризующиеся реакциями конденсации ацетата с 2-кетокислотами

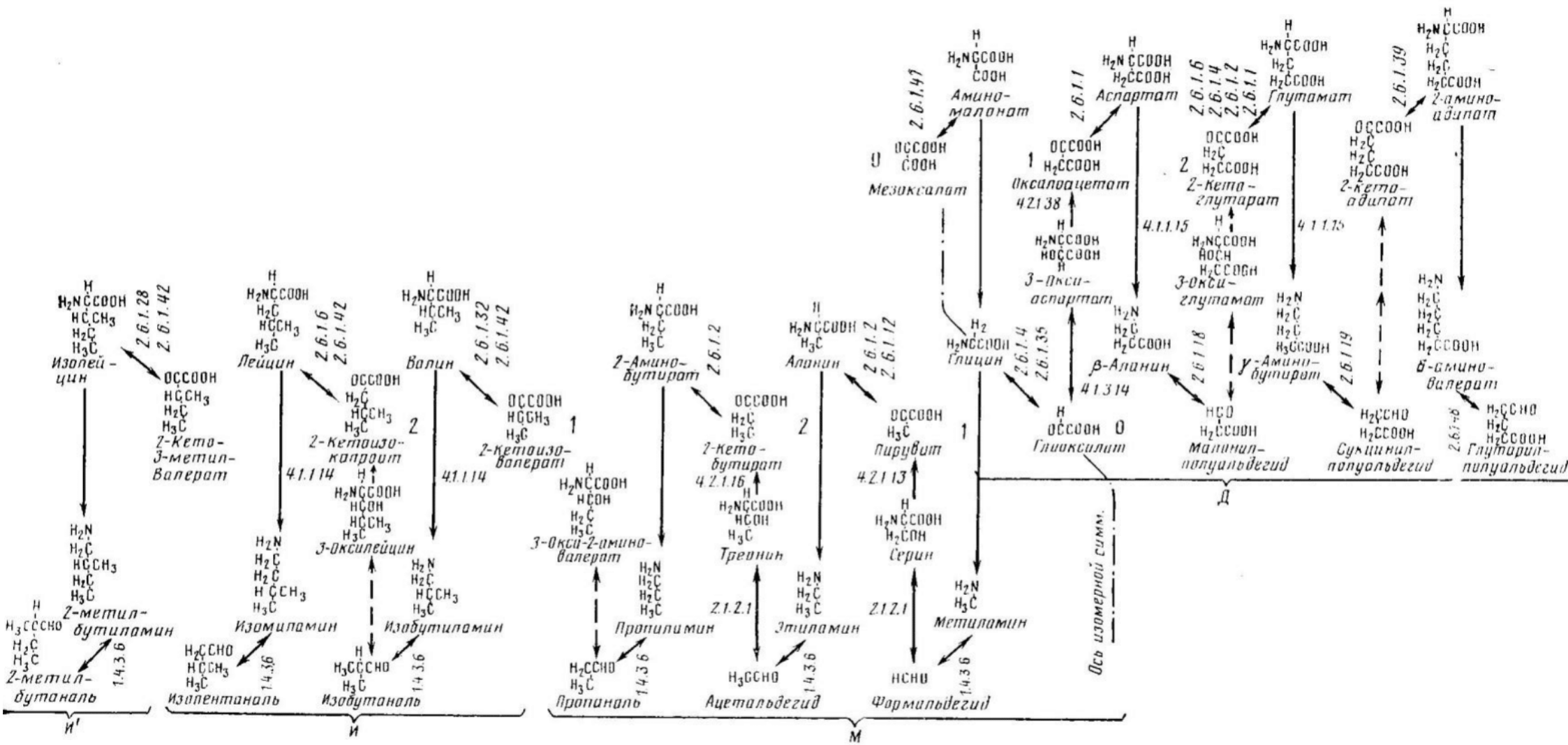


Рис. 4. Периодическая последовательность реакций азотсодержащих соединений

организации материала некоторые фосфатные замещенные, производные кофермента А, производные тиаминпирофосфата представлены на рисунках условно в виде сокращенных обозначений фосфата и коферментных заместителей в квадратных скобках около замещаемых функциональных групп исходных соединений. При этом реакции, относящиеся к исходным соединениям, обозначены непрерывными стрелками, реакции, относящиеся к представленным условно производным,— прерванными у соответствующих концов стрелками. Предполагаемые, но не обнаруженные пока в природе реакции обозначены пунктирными стрелками.

В метаболизме углеводов обнаруживаются по крайней мере две периодические последовательности реакций. Основу одной из них, условно названную главной (рис. 1), составляют обратимые реакции конденсации альдоз с диоксиацетоном и гликоальдегидом. В этих реакциях осуществляется синтез углеродных скелетов моносахаридов. Если не принимать во внимание реакции фосфорилирования и дефосфорилирования, которые непосредственно не связаны с изменениями в углеродном скелете моносахаридов, то переход от низшего гомолога к высшему в одном интервале последовательности можно рассматривать как двухстадийный. В первой стадии осуществляется конденсация диоксиацетона с D-альдозой, приводящая к образованию D-кетозы с D-трео-конфигурацией гидроксильных групп при 3-м и 4-м атомах углерода. Во второй стадии происходит отщепление от этой кетозы гликольальдегида. В результате образуется высший гомолог исходной альдозы, отличающийся от нее на одну —НСОН-группу.

Значительная часть этой последовательности содержится в пентозо- фосфатном пути расщепления глюкозы и легко выявляется, если представить перенос фрагментов молекул моносахаридов (например, гликольальдегида или диоксиацетона соответственно в транскетолазных или трансальдолазных реакциях) не традиционным способом — в виде взаимодействия кетоз и альдоз, приводящем к образованию новых кетоз и альдоз,— а в виде отдельных реакций расщепления кетоз на альдозы и соответствующий фрагмент или конденсации альдоз с соответствующим фрагментом. В последовательность на рис. 1 входит также реакция расщепления фруктозо-1,6-дифосфата на фосфоглицеральдегид и диоксиацетонфосфат, характерная для пути гликолиза и брожения. Остальные реакции обнаружены у различных организмов вне связи с метаболическими путями [5].

Повторяющиеся интервалы другой последовательности (рис. 2), условно названной дополнительной, составлены из десяти реакций. Переход от высшего гомолога к низшему в повторяющихся интервалах дополнительной последовательности осуществляется через следующие превращения: перенос гликолевого альдегида на альдозу в транскетолазной реакции, реакцию изомеризации образующейся 3,4-D-трео-кетозы в соответствующую альдозу, две реакции, приводящие к образованию УДФ-производного альдозы, реакцию эпитомеризации 3,4-L-трео-УДФ-альдозы в 3,4-L-эритро-УДФ-альдозу, две реакции приводящие к образованию свободной альдозы, реакции окисления в альдоновую кислоту и дегидратации в 2-кето-3-дезоксальдоновую кислоту и реакцию расщепления последней на пируват и низший гомолог исходной альдозы, отличающийся на одно —НСОН—звено. На рис. 2 представлены четыре неполных интервала этой последовательности. Существование большей части промежуточных реакций и соединений четвертого интервала пока лишь предположительно.

В метаболизме карбоновых кислот наряду с обсуждавшимися в предыдущем разделе длинными последовательностями реакций синтеза и расщепления жирных кислот обнаруживается еще ряд сравнительно коротких последовательностей с периодической структурой. Три однотипных последовательности из этого ряда, обозначенные условно буквами М, Д и И, показаны на рис. 3. Повторяющиеся интервалы последовательностей составлены пятью реакциями: реакцией конденсации ацетил-КоА с 2-кетокислотой, реак-

циями дегидратации и гидратации, изомеризующих 3-оксикислоту в 2-оксикислоту, реакциями, в которых в результате окисления и декарбоксилирования 2-оксикислота переходит в высший гомолог исходной 2-кетокислоты. Последовательности М и Д отличаются тем, что количество карбоксильных групп у соединений в интервалах последовательности Д на одну больше, чем у соответствующих соединений в интервалах последовательности М. Особенностью первого интервала последовательности Д является то, что он составлен реакциями цикла трикарбоновых кислот. Это реакция конденсации ок-салоацетата с ацетил-КоА, две реакции, приводящие к изомеризации возникающего при этом цитрата в изоцитрат, реакции окисления и декарбоксилирования, в которых из изоцитрата образуется высший гомолог оксалоацетата — 2-кетоглутарат. Характерным для последовательности И является то, что ее соединения являются изомерными гомологами соединений, составляющих интервалы последовательности М. В ряду дикарбоновых 2-кетокислот, общем для всех трех последовательностей, наблюдается своеобразная симметрия, названная изомерной. Ее суть в том, что кетокислоты, равноудаленные от оксалоацетата, являются изомерами.

В метаболизме азотсодержащих соединений выявляются четыре однотипных последовательности реакций (см. рис. 4). Три из них между собой различаются теми же признаками, что и рассмотренные выше последовательности реакций метаболизма карбоновых кислот М, Д и И, и поэтому обозначены аналогичным образом. Четвертая состоит из соединений, изомерных третьей, и обозначена И'. Повторяющиеся интервалы этих последовательностей составлены пятью реакциями: реакцией аминирования 2-кетокислот в 2-аминокислоты, реакцией декарбоксилирования 2-аминокислот в амины, реакцией дезаминирования аминов в альдегиды, реакцией конденсации альдегидов с глицином, приводящей к 2-амино-3-оксикислотам, и, наконец, реакцией дезаминирования 2-амино-3-оксикислот в высшие гомологи исходных 2-кетокислот. Отличительной особенностью перечисленных реакций является то, что все они протекают с участием пиридоксалиевого кофермента. Рассмотренная выше изомерная симметрия присутствует у данных последовательностей в двух рядах функционально аналогичных соединений. При этом ось симметрии проходит через глицин и глиоксилат.

Приводимые на рис. 1—4 периодические последовательности составляют лишь часть из тех, которые могут быть выявлены в сети реакций метаболизма. Однако этого достаточно, чтобы построить метаболические схемы с явно выраженной регулярной структурой. Совмещением этих последовательностей формируется основа структуры схем. При этом последовательности свернуты таким образом, чтобы с одной стороны сохранить их периодическую форму и размещение функционально аналогичных соединений в горизонтальных рядах, а с другой — расположить соединения с одинаковым числом атомов углерода в скелете по вертикали в компактных участках схем. Такие изоуглеродные участки составлены соответствующими соединениями повторяющихся интервалов периодических последовательностей и поэтому могут быть названы периодами схем. Названия рядов приведены с левой стороны схем, периоды пронумерованы в соответствии с числом атомов углерода в скелете составляющих их соединений. Чтобы облегчить идентификацию последовательностей рис. 1—4, реакции этих последовательностей на схемах выделены жирными стрелками.

Основу структуры схемы метаболизма углеводов на рис. 5 составляют главная и дополнительная последовательности, изображенные соответственно на рис. 1 и 2. Последовательности на схеме совмещены по общим транскетотазным реакциям. Получающаяся в результате совмещения последовательностей регулярная сетка, дополненная закономерно связанными с ней другими соединениями и реакциями, образует схему метаболизма углеводов. Схема включает 14 рядов функционально аналогичных соединений и 9 периодов. Ряды подразделяются на два типа. В верхней части схемы представлены ряды кетозо-1-фосфатов, полиолов, кетоз, альдоз, альдоновых кислот,

альдозо-1-фосфатов, уридиндифосфатов альдоз (УДФ-альдоз) с *трео*-конфигурацией гидроксильных групп при 3-м и 4-м атомах углерода. В нижней части в обратном порядке размещены ряды соединений тех же классов, но с *эритро*-конфигурацией гидроксильных групп при 3-м и 4-м атомах углерода. Верхнюю и нижнюю части схемы и ее периоды закономерно связывают обратимые реакции конденсации D-альдоз с двух- и трехуглеродными фрагментами, приводящие к образованию кетоз с 2,4-D-трео-конфигурацией гидроксильных групп и 2-кето-3-дезоксальдоновых кислот. В частности, n и $n+2$ периоды схемы (начиная с $n=2$) связаны транскетолазными реакциями, в которых осуществляется перенос гликолевого альдегида с кетоз верхнего ряда на альдозы нижнего ряда с образованием новых кетоз верхнего ряда. Периоды n и $n+3$ связаны альдолазными и трансальдолазными реакциями. В альдолазных реакциях происходит обратимое расщепление кетозо-1-фосфатов верхнего ряда на диоксиацетонфосфат и альдозы нижнего ряда, а также — 2-кето-3-дезоксальдоновых кислот на пируват и альдозы нижнего ряда. В трансальдолазных реакциях осуществляется перенос диоксиацетона с кетоз верхнего ряда на альдозы нижнего ряда. Шестой и пятый периоды схемы связаны реакциями декарбоксилирования УДФ-уроновых кислот в соответствующие пентозы на уровне верхнего и нижнего рядов альдоз. Переход от моносахаридов с 3,4-O-трео-конфигурацией гидроксильных групп к моносахаридам с 3,4-B-эритро-конфигурацией гидроксильных групп внутри пятого и шестого периодов осуществляется при помощи реакций эпимеризации. Это реакции превращения УДФ-Э-ксилозы в УДФ-B-арабинозу, УДФ-O-глюкуроната в УДФ-O-галактуронат, УДФ-O-глюкозы в УДФ-D-галактозу. К другому типу относятся реакции эпимеризации кетоз: D-рибулозы в D-ксилулозу и D-аллулозы в D-фруктозу. Многообразие моносахаридов внутри периодов образуется за счет превращения карбонильной группы кетоз в D- или L-гидроксильную группу как при их изомеризации в альдозы, так и при восстановлении в полиолы. Характерными также являются реакции окисления альдоз в альдоновые кислоты. Альдоновые кислоты в результате дегидратации могут превращаться в 2-кето-3-дезоксальдоновые кислоты. Широко распространенные реакции фосфорилирования и дефосфорилирования моносахаридов осуществляются ферментами киназами и фосфатазами. (Рис. 5, 6, 7 см. вкладку).

У различных организмов реализуются разные части схемы обмена углеводов [5]. Большая часть реакций схемы обнаружена у микроорганизмов. Подробно изучено расщепление глюкозы бактериями по 2-кето-3-дезоксифосфоглюконатному пути, включающему реакции окисления глюкозо-6-фосфата до 6-фосфоглюконата, дегидратации 6-фосфоглюконата в 2-кето-3-деокси-6-фосфоглюконат (шестой период схемы) и расщепление последнего на D-глицеральдегидфосфат и пируват (третий — шестой периоды). Для высших организмов характерно расщепление глюкозы на пути гликолиза и в пентозофосфатном цикле. Путь гликолиза состоит в превращении глюкозы во фруктозо-1,6-бисфосфат в реакциях изомеризации и фосфорилирования (шестой период схемы), расщеплении фруктозо-1,6-бисфосфата альдолазой на D-глицеральдегидфосфат и диоксиацетонфосфат (третий — шестой периоды) и превращение последних в молочную кислоту (третий период). Сущность расщепления глюкозы в пентозофосфатном цикле заключается в окислении глюкозо-6-фосфата до 6-фосфоглюконата (шестой период) и декарбоксилировании последнего с образованием углекислого газа и рибулозо-5-фосфата (пятый-шестой периоды). Нарушаемое при этом динамическое равновесие сети реакций обмена моносахаридов восстанавливается за счет перераспределения вещества рибулозо-5-фосфата между кетозами и альдозами (включая глюкозу) в эпимеразных, изомеразных, трансальдолазных и транскетолазных реакциях. На схеме также представлены реакции образования полисахаридов из УДФ-производных соответствующих моносахаридов. Три из них: ксилан, целлюлоза, хитин, построенные из альдоз верхнего ряда, имеют не только сходное химическое строение, но также сходны по

физико-химическим свойствам и широкому распространению в природе.

Основа структуры схемы метаболизма карбоновых кислот на рис. 6 получена совмещением последовательностей, изображенных на рис. 3. Как можно видеть на схеме, совмещение сводится к повороту последовательностей М и И вокруг оси изомерной симметрии и наложению их на последовательность Д. Образующаяся в результате регулярная сетка, дополненная реакциями синтеза и расщепления жирных кислот и рядом других реакций, составляет схему метаболизма карбоновых кислот.

Схема метаболизма карбоновых кислот включает 19 рядов функционально аналогичных соединений и 10 периодов. При этом ряды подразделяются на три типа: ряды монокарбоновых кислот и их производных, ряды дикарбоновых кислот и их производных, ряды трикарбоновых кислот. Семь периодов схемы закономерно связаны между собой сходными реакциями. Связь между n и $n+2$ периодами схемы осуществляется в реакциях конденсации насыщенных кислот и кетокислот с двухуглеродными фрагментами (ацетат, возникающий при расщеплении ацетил-КоА- или малонил-КоА, глиоксилат и др.). Связь между n и $n+3$ периодами осуществляется в реакциях конденсации насыщенных кислот с пропионатом, возникающим при расщеплении метилмалонил-КоА. Связь между смежными периодами осуществляется в реакциях декарбоксилирования кислот высших периодов. Реакции конденсации ацетил-КоА с кетокислотами, реакции конденсации глиоксилата с насыщенными кислотами и реакции декарбоксилирования по карбоксильной группе при 3-м атоме углерода связывают соединения рядов смежных типов. Переход между соединениями рядов одного типа внутри периодов осуществляется в реакциях восстановления или окисления карбонильных групп и в обратимых реакциях дегидратации оксикислот в 2,3-ненасыщенные кислоты.

В перечисленных реакциях образуется и расщепляется большая часть алифатических 2-кетокислот — предшественников соответствующих аминокислот. Углеродные скелеты 2-кетоизовалериата и 2-кетоизо-капроата — предшественников валина и лейцина — образуются в реакциях конденсации соответственно пирувата и 2-кетобутирата с активным ацетальдегидом — тиаминпирофосфатпроизводным ацетальдегида, возникающим в реакции декарбоксилирования пирувата. Через формиат, глиоксилат, пируват и 2-кетоглутарат осуществляется связь начальных периодов схемы метаболизма карбоновых кислот с соответствующими периодами схемы метаболизма углеводов. Восьмой, девятый и десятый периоды объединяют в себе реакции метаболизма ароматических соединений и связаны с остальной частью схемы реакциями расщепления гентизата и гомогентизата. Через реакции синтеза фенилпирувата и 4-оксифенилпирувата эти периоды связаны со схемой метаболизма углеводов.

Реакции превращения дикарбоновых и трикарбоновых кислот в верхней части четвертого—шестого периодов составляют цикл трикарбоновых кислот — главный путь расщепления уксусной кислоты и многих организмов — и глиоксилатный цикл — путь превращения уксусной кислоты в четырехуглеродные карбоновые кислоты, ведущий у растений и некоторых микроорганизмов от жирных кислот через пируват к моносахаридам.

В нижней части схемы представлены начальные этапы путей биосинтеза и расщепления линейных и разветвленных жирных кислот. Первые наращивают углеводородную цепь в результате реакций конденсации с ацетатом (из малонил-КоА), соединяющих n и $n+2$ периоды схемы. Вторые — в аналогичных реакциях с гомологом ацетата пропионатом (из метилмалонил-КоА) [6], соединяющих n и $n+3$ периоды схемы.

В шестом и седьмом периодах представлены сходные пути биосинтеза мевалоновой и гомомевалоновой кислот — предшественников соответственно изопреноидов (терпенов,

стероидов, каротиноидов и т. д.), широко распространенных в живой природе, и менее распространенных гомоизопреноидов [7, 8].

Основу схемы метаболизма азотсодержащих соединений из рис. 7 составляют последовательности рис. 4. Нетрудно видеть, что сходно с предыдущим случаем, последовательности М, И и И' на схеме повернуты вокруг оси изомерной симметрии относительно последовательности Д. Однако при этом М и Д последовательности не совмещены по общим для них соединениям: глицину и глиоксилату, а расположены друг под другом. Это сделано для того, чтобы разместить общие 2-кетокислоты — предшественники соответствующих аминокислот — на рассматриваемой схеме так же, как на схеме карбоновых кислот. В результате достигается единообразие структур у схем карбоновых кислот и азотсодержащих соединений. Это облегчает переход от одной схемы к другой при совместном пользовании ими.

Схема метаболизма азотсодержащих соединений включает 23 ряда функционально аналогичных соединений и 11 периодов. При этом, так же как и на предыдущей схеме, ряды подразделяются на три типа. Это ряды монокарбоновых кислот и их производных, ряды дикарбоновых кислот и их производных и ряды нуклеиновых оснований.

Смежные периоды схемы связаны реакциями декарбоксилирования аминокислот. Периоды n и $n+2$ схемы связаны реакциями конденсации глицина с альдегидами или с насыщенными карбоновыми кислотами. Аминокислоты размещены в рядах под соответствующими кетокислотами. В верхней части пятого периода представлен орнитиновый цикл — путь синтеза мочевины у некоторых организмов. Рядом в шестом периоде — гомологи соединений орнитинового цикла: лизин, гомоаргинин, гомоцитруллин [9, 10]. В верхней части первого — четвертого периодов схемы размещены сходные реакции биосинтеза и расщепления пуриновых и пиримидиновых оснований.

В средней части пятого и шестого периодов показаны пути биосинтеза предшественников порфириновых и корриновых соединений: δ -ами-нолевулиновой кислоты и порфобилиногена.

Представление сети реакций метаболизма на трех схемах соответствует традиционному делению метаболизма на три части: метаболизм углеводов, метаболизм жиров и метаболизм азотистых соединений. Все три схемы имеют сходную структуру и могут быть легко объединены в одну посредством общих соединений и реакций. При этом ряды функционально аналогичных соединений исходных схем сохраняют на объединенной схеме параллельное расположение, а соответствующие периоды образуют обобщенные периоды более высокого уровня сложности. Возможность такого объединения указывает на единую природу и целостность обнаруживаемой в сети реакций метаболизма регулярности.

Приводимые схемы охватывают метаболизм далеко не полностью. Тем не менее использованный объем материала, по мнению автора, вполне достаточен, чтобы продемонстрировать достоинства и возможности предлагаемого подхода к систематизации информации о метаболизме. В частности, дополненные структурными формулами соединений и выполненные в цвете подобные схемы могли бы стать более удобными и доступными для понимания формами представления сети реакций метаболизма, чем составленные в традиционном стиле метаболические карты.

Регулярность сети реакций метаболизма позволяет упорядочить размещение на схемах не только метаболитов и реакций. Она открывает возможность рационально организовать любую другую систематично связанную с метаболизмом информацию. В частности, обнаруживаются корреляции между номенклатурой ферментов и характером расположения реакций на схемах. На основе этих корреляций имеющаяся номенклатура может быть дополнена и усовершенствована. Например, не несущей в настоящее время информации о свойствах ферментов четвертой цифрой кода можно кодировать местоположение субстрата в ряду гомологов. Сходный прием может быть использован при

систематизации белков, не обладающих ферментативными функциями, но специфически взаимодействующих с метаболитами, например, антител или пермеаз.

Нарушения метаболизма, вызванные отсутствием в пище некоторых необходимых соединений или мутациями, составляют довольно пеструю картину и нуждаются в рациональной систематизации. Такую систематизацию можно осуществить на основе регулярности сети реакций метаболизма. Аналогичным образом можно подойти к систематизации естественных ингибиторов метаболизма и синтетических антиметаболитов.

Как видно на схемах, регулярность сети реакций метаболизма иногда нарушается. Очевидно, что поиски причин этих нарушений в одних случаях могут приводить к обнаружению новых соединений, реакций и соответствующих им ферментов, а в других — к возникновению новых теоретических представлений, накладывающих на регулярность сети реакций метаболизма определенные ограничения. В качестве примера достаточно уверенного прогнозирования новых реакций можно привести необнаруженные пока реакции биосинтеза известных метаболитов, обозначенные на схемах пунктирными линиями. Можно также рассчитывать, что эвристичность развиваемого подхода не ограничится предсказанием одних лишь соединений и реакций, но распространится на всю более или менее систематично связанную с метаболизмом информацию. Например, успех такого прогнозирования весьма вероятен в отношении синтетических антиметаболитов, являющихся во многих случаях близкими структурными аналогами соответствующих метаболитов.

Размеры журнальной статьи не позволяют подробно обсудить все связанные с регулярностью структуры сети реакций метаболизма вопросы. Более полное изложение этого материала дается в книге автора [11].

В заключение автор выражает глубокую благодарность академику А. С. Спирину за поддержку и непосредственную помощь на всех этапах выполнения этой работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nicholson D. E.* Metabolic pathways. Kolnbrook: Koch-Light, 1977. 1 p.
2. *Michal G.* Biochemical pathways. W-Germany: Boehringer Mannheim GmbH, Biochem. 1974. 1 p.
3. *Dagley S., Nicholson D. E.* An introduction to metabolic pathways. Oxford, Edenburg: Black. Scent. Publ, 1970. 312 p.
4. *Meister A.* Biochemistry of the aminoacids. N. Y.; L.: Acad. Press, 1965. V. 1/2. 1084 p.
5. *Bernfeld P.* Biogenesis of carbohydrates: Biogenesis of natural compounds/Ed. Bernfeld P. Oxford; London; New York; Paris: Pergamon Press, 1963. P. 233—336.
6. *Kates M.* //Ann. Rev. Microbiol. 1966. V. 20. P. 13—42.
7. *Cordell G. A.* //Chem. Rev. 1976. V. 76. № 4 P. 425—460.
8. *Jennings B. C., Jugy K. J., Shooley D. F.* //J. Chem. Soc. D. 1975. № 1. P. 21—22. 9. *Bell E. A.* //Biochem. J. 1962. V. 85. № 1. P. 91—93.
10. *Gerritsen T., Vaughn J. G., Waismann H. A.* //Arch. Biochem. and Biophys. 1963. V. 100. № 2. P. 298—301.
11. *Малыгин А. Г.* Симметрия сети реакций метаболизма. М.: Наука, 1974. 109 с.

Институт белка АН СССР,
Пушино Московской обл.

Поступила в редакцию
17.11.1988

REGULARITY IN THE PATTERN OF THE METABOLIC REACTION NETWORK

MALYGIN A. G.

Institute for Protein Research, USSR Academy of Sciences, Pushchino

Key words: metabolism, regularity, metabolic reaction network, systematization, metabolic charts.

A basically new approach to the presentation of information on metabolism based on the regularity in the pattern of metabolic reaction network is discussed. The existence of such regularity is theoretically substantiated. The metabolic charts of carbohydrates, carboxylic acids and nitrogen-containing compounds with a regular structure are given. The possibilities of exploiting the regularity of the metabolic reaction network in the systematization of information relevant to the metabolism and prognostication of new information are considered.

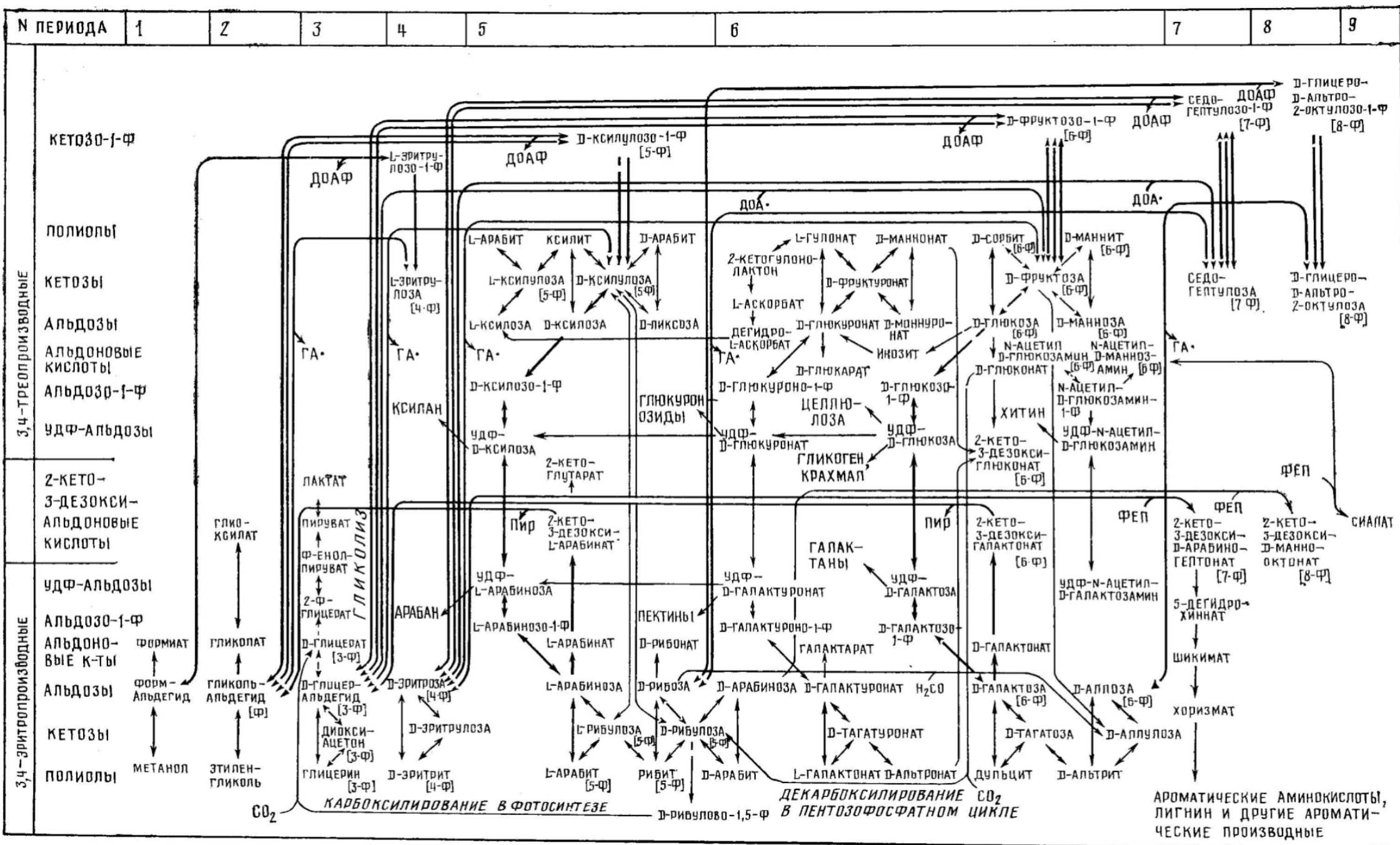


Рис. 5. Схема метаболизма углеводов

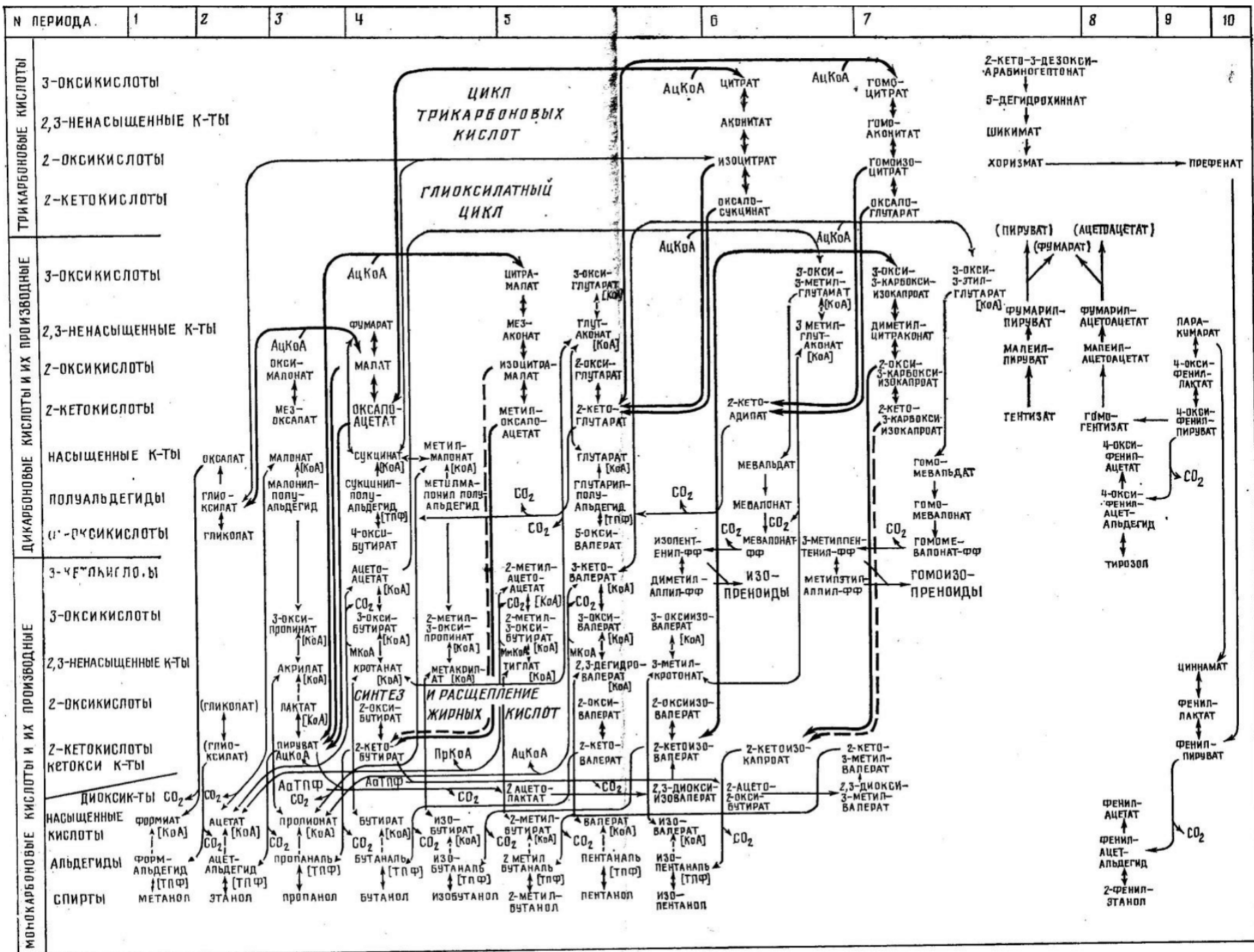


Рис. 6. Схема метаболизма карбоновых кислот и их производных
 Биохимия, вып. 6 (вкладка к ст. Малыгина А. Г. к стр. 890)

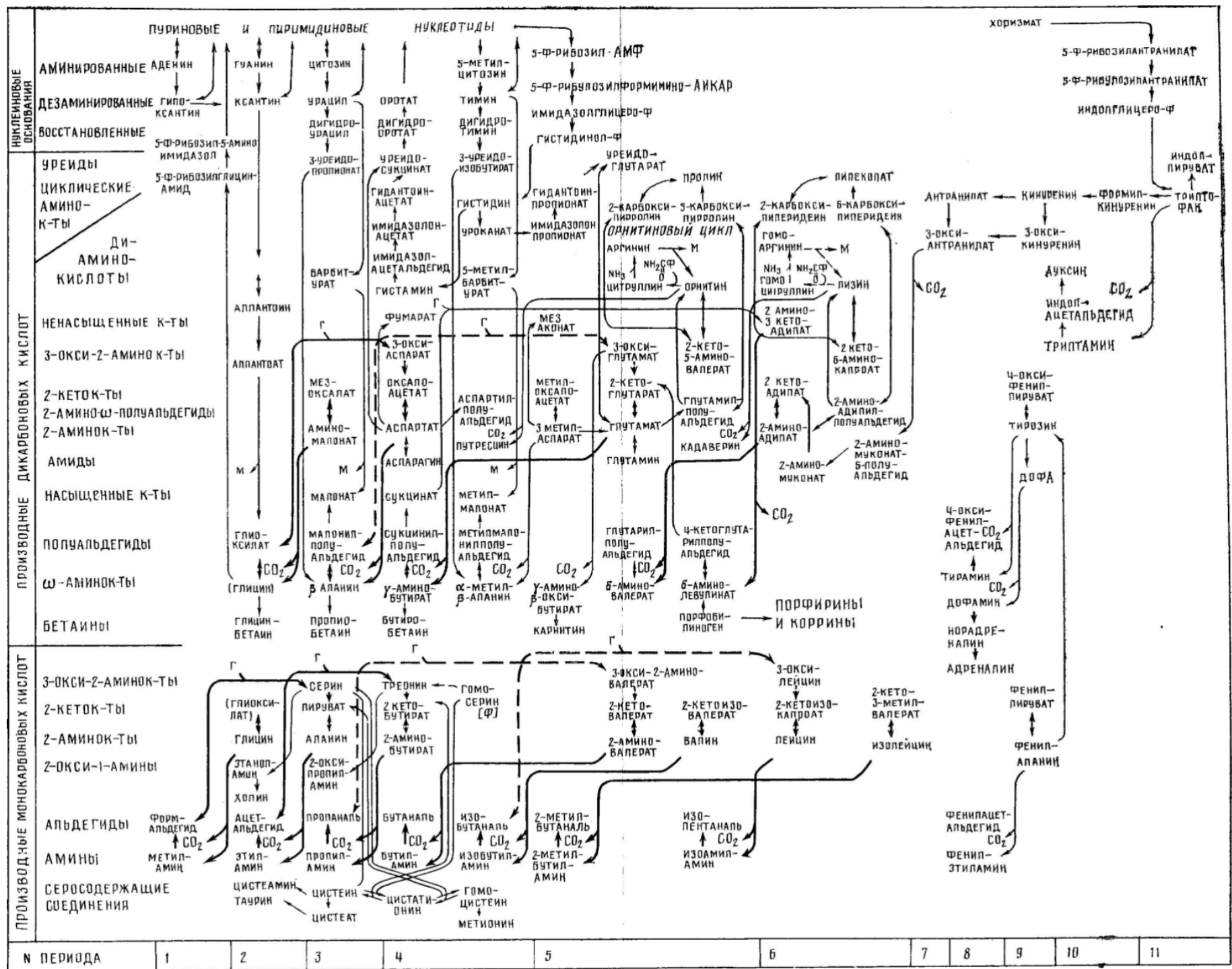


Рис. 7. Схема метаболизма азотсодержащих соединений