

А.Г. МАЛЫГИН

**СИММЕТРИЯ  
СЕТИ  
РЕАКЦИЙ  
МЕТАБОЛИЗМА**



АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ М.М. ШЕМЯКИНА

А.Г. МАЛЫГИН

# СИММЕТРИЯ СЕТИ РЕАКЦИЙ МЕТАБОЛИЗМА



ИЗДАТЕЛЬСТВО "НАУКА"  
Москва 1984

УДК 577.12

М а л ы г и н А. Г. **Симметрия сети реакций метаболизма.** - М.: Наука, 1984, 112 с.

В книге излагается принципиально новый подход к систематизации информации о метаболизме, основанный на представлениях о структурно-химической симметрии сети реакций метаболизма. Дается теоретическое обоснование наличия в метаболической сети симметрии, рассматриваются возможности использования ее для систематизации различной связанной с метаболизмом информации. Приводится описание карты метаболических путей, построенной на основе этих представлений.

Карта предназначена для биохимиков, микробиологов и других специалистов и может быть использована в преподавании биохимии.

Илл.17. Список лит. - на 11 с.

Ответственный редактор

доктор биологических наук  
*В.В.ЮРКЕВИЧ*

2001040000-068  
М----- Без объявления  
042(02)-84

© Институт биоорганической химии  
им.М.М.Шемякина АН СССР, 1984 г.

## ПРЕДИСЛОВИЕ


Одна из важнейших задач биохимии заключается в том, чтобы составить полную картину превращений веществ в биосфере. Существующий в настоящее время обширный фактический материал о биохимических превращениях нуждается в рациональной систематизации. Ввиду этого большое значение приобретают вопросы разработки общих представлений и принципов, которые бы позволили объединить имеющийся разрозненный материал в одно целое и привести его в стройную систему. Стремление автора участвовать в решении этих вопросов первоначально выразилось в составлении метаболической карты на основе химического подхода к систематизации материала о метаболизме. Положительная реакция научной общественности на издание карты стимулировала продолжение работы в этом направлении. Многочисленные пожелания автору составить более подробное описание карты, а также очевидная необходимость более детального рассмотрения обнаруживающихся в метаболической сети структурно химических закономерностей привели, в конечном счете, к появлению этой книги.

Книга построена таким образом, чтобы, наряду с конкретной информацией о химических принципах организации материала на карте: дать читателю методологическое обоснование предлагаемого подхода к систематизации материала о метаболизме; показать необходимость и возможность отказа ради этого от некоторых традиционных взглядов; а также продемонстрировать применение новых представлений для интерпретации различной связанной с биохимией информацией, выходящей за рамки структурно-химических вопросов метаболизма.





С этой целью основному тексту книги предпослано введение, где формулируется проблема и намечаются пути ее разрешения на основе представлений о симметрии сети реакций метаболизма, а также глава 1, посвященная критическому рассмотрению истории развития биохимии. Вторая и третья главы содержат обсуждение общих принципов отыскания в метаболической сети симметрии и описание структуры карты. Книга заканчивается главой, где рассматриваются различные аспекты практического использования развиваемых представлений, и заключением, в котором обсуждается общенаучная методологическая сторона излагаемых в основном тексте вопросов. К книге также прилагается изданная ранее метаболическая карта.

Автор выражает глубокую благодарность академику Ю.А.Овчинникову и академику А.С.Спирину за поддержку и содействие при подготовке книги к печати, а также профессору В.В.Юркевичу и кандидату биологических наук Е.А.Стукачевой за всестороннее обсуждение рукописи книги, способствовавшее улучшению ее содержания.

## ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

Ац	— ацетил
ГА	— гликолевый альдегид, связанный с транскетолазой
Гл	— глиоксилат
Гли	— глицин
ДОА	— диоксиацетон, связанный с трансальдолазой
ДОАФ	— диоксиацетонфосфат
КоА	— кофермент А
У	— уридин
УДФ	— уридиндифосфат
Ф	— фосфат
ФФ	— дифосфат
	— структурные конфигурации моносахаридов, не обнаруженные в природе

### Реакции на рисунках и в тексте (за исключением рис. 2):

	Отдельные реакции
	Несколько следующих друг за другом реакций
	Неопределенное число реакций
	Предполагаемые реакции



Для ферментов, включенных в номенклатуру (Номенклатура ферментов. 1979 г. М.: ВИНТИ), приведен цифровой код. Показано расположение цифр кода около горизонтальных, наклонных и вертикальных стрелок



[X] в ROH [X] показывает, что имеется производное RX, образующееся при замене соответствующего —ОН на —X (X = КоА; Ф). Стрелки, относящиеся к исходному соединению ROH, сплошные. Стрелки, относящиеся к производному RX, разорваны у соответствующих концов. Коды ферментов, катализирующих образование производных из исходных соединений, а также ферментов, расщепляющих производные с образованием исходных соединений, помещены около [X]



Жирные стрелки обозначают общие для соединений рядов реакций, катализируемые одним или группой родственных ферментов

## ВВЕДЕНИЕ

Первоначально биохимия возникла как физиологическая химия, то есть область знаний, использующая методы химии для решения задач физиологии. В соответствии с этим сформировались два принципиально различных подхода к систематизации фактического материала: химический и физиологический.

Химический подход состоит в классификации отдельных соединений и реакций на основе сравнения их химических характеристик. Так, соединения объединяются в классы по признаку сходства их химического строения. Реакции классифицируются исходя из природы подвергающихся превращениям функциональных групп субстратов, характера их изменений, а также природы кофакторов. Химическая классификация лежит в основе современной номенклатуры ферментов. Однако на уровне описания метаболизма, которое требует выражения отношений между многими соединениями, химический подход почти не используется. В большинстве случаев авторы монографий о метаболизме ограничиваются лишь разделением материала на части в соответствии с основными классами соединений живой природы (обмен белков, жиров, углеводов). Среди современных монографий исключение в этом отношении составляет, пожалуй, только учебник биохимии Мецлера [51], в котором автор излагает сведения о метаболизме в последовательно химическом плане.

При описании метаболизма обычно используется физиологический подход. С точки зрения этого подхода метаболизм рассматривается как система метаболических путей. Под метаболическими путями при этом понимаются последовательности реакций, сопряженные с некоторыми явно выраженными физиологическими процессами, дыханием, мышечной деятельностью, усвоением пищи, выделением продуктов метаболизма и т.д. Систематизация на основе физиологического подхода нашла свое крайнее выражение в создании обобщенных схем метаболизма, или так называемых метаболических карт. В качестве примера можно привести получившие широкое распространение карты, издаваемые фирмами "Koch Light" [242], "Boehringer Mannheim" [230] и "Calbiochem" [226]. Сеть реакций метаболизма представлена на картах в виде системы совмещенных метаболических путей.

Однако на современном этапе развития биохимии систематизация материала о метаболизме на основе традиционных представлений о метаболических путях уже не может быть признана удовлетворительной,

так как страдает рядом серьезных недостатков. Метаболические пути, особенно на картах, представляются слишком запутанными. В результате восприятие материала о метаболизме оказывается весьма затрудненным. Традиционный подход не в состоянии также охватить обширную информацию об отдельных соединениях и реакциях, связь которых с известными метаболическими путями еще не изучена. Вопрос осложняется и тем, что в систематизации нуждается материал, полученный не на одном отдельном организме, а при изучении метаболизма как общебиологического явления в рамках всей биосферы. Необходимость такого широкого охвата материала вытекает из представлений о биохимической общности живых организмов и непрерывности обмена веществ в биосфере [21]. Таким образом, недостатки традиционного подхода к систематизации материала о метаболизме вызывают потребность в поиске новых, более рациональных путей его систематизации и интерпретации. В чем же может состоять эта рациональность и как осуществить такой поиск?

Ситуации, когда традиционные формы систематизации естественно научного материала вступают в противоречие с новым уровнем знаний, характерны для развития науки. Чаще всего эти противоречия разрешаются открытием общих закономерностей и созданием рациональных систем. Рациональность таких систем обычно выражается во внутренней правильности и регулярной организации составляющего их материала. Для обозначения этих свойств в естествознании в последнее время широкое распространение получил термин "симметрия". Системы, которые можно назвать симметричными, встречаются в самых различных областях науки [6, 74, 77, 85]. Классическими примерами таких систем являются гелиоцентрическая система движения планет в астрономии, периодическая система элементов в химии, система элементарных частиц в физике. При всех различиях эти системы характеризуются одним общим свойством симметрией. Если учесть, что именно это свойство обеспечило приведенным системам центральное положение в соответствующих областях науки, становится совершенно ясным, какое большое значение имеет симметрия для рациональной организации естественно научного материала. Симметрия упрощает научную информацию и открывает доступ к ее целостному восприятию. Симметрия сообщает системам эвристические свойства. Другими словами, рациональная систематизация сложной информации становится возможной тогда, когда в ней удастся обнаружить внутреннюю симметрию. Естественно, что этот вывод оказывается справедливым и в отношении информации о метаболизме.

Ввиду многообразия составляющих метаболическую сеть соединений и реакций присутствие в ней симметрии сначала представлялось совершенно неочевидным. Сомнения относительно наличия в метаболической сети симметрии вызывали не только кажущаяся хаотичность ее структуры, но и общеизвестный факт отсутствия симметрии в метаболизме соединений, являющихся зеркальными изомерами, например D- и L-аминокислот или D- и L-моносахаридов. Однако возражения подобного рода были преодолены на основе более широкого понимания симметрии как свойства объектов состоять из закономерно соединенных сходных частей. Преимущество такого определения симметрии не только в том, что оно допускает отсутствие у симметричных объектов зеркальной симметрии, но и в том, что из него прямо вытекает общий подход к

обнаружению симметрии. Смысл этого подхода состоит в исследовании объектов на сходство составляющих их частей. В случае метаболической сети такое исследование заключалось в выявлении сходства у составляющих ее соединений, реакций и комплексов реакций. Нетрудно видеть, что выявление в метаболической сети симметрии это по существу дальнейшее развитие химического подхода, применявшегося до сих пор лишь для систематизации отдельных соединений и реакций.

Обнаружение в метаболической сети симметрии позволило представить эту сеть на карте в периодическом виде. Такая карта имеет ряд существенных преимуществ перед традиционными. Периодическая структура карты значительно облегчает целостное восприятие материала о метаболизме и открывает возможности для предсказания еще неизвестных соединений, путей их биосинтеза и распада, а также прогнозирования другой связанной с метаболизмом информации. Распространение симметрии на всю сеть реакций метаболизма и тот факт, что последняя характеризует систему реальных превращений соединений в живых организмах, позволяет надеяться, что в перспективе представления о симметрии метаболической сети найдут широкое применение для интерпретации различных процессов в физиологии.



## ГЛАВА 1

### ИСТОРИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ КЛАССИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕТАБОЛИЗМЕ

Как было показано во введении, систематизация материала о метаболизме на основе представлений о структурно-химической симметрии имеет ряд существенных достоинств. В то же время такая систематизация оставляет в стороне некоторые моменты, представляющие весьма важными для традиционного физиологического подхода. Поэтому, прежде, чем обсуждать новый подход в качестве альтернативы физиологическому, необходимо показать, что отказ от последнего не только не приводит к отрицательным последствиям в понимании метаболизма, но скорее, наоборот, создает условия для преодоления представлений, не соответствующих современному уровню знаний и продолжающих сохраняться лишь в силу устойчивости традиций. Характерным для этих представлений является то, что своим появлением в биохимии они были обязаны не столько внутренней логике науки, сколько, главным образом, внешним обстоятельствам ее развития, таким, как ситуации в смежных областях знаний, потребности практики, общенаучные представления эпохи. Однако все это не является самоочевидным и для своего выявления требует достаточно внимательного разбора истории биохимии.

Цель настоящей главы состоит в том, чтобы в результате конспективного рассмотрения истории формирования классических представлений биохимии обосновать правомерность отказа от некоторых из них при систематизации материала о метаболизме. При написании главы наряду с первоисточниками широко использовалась литература обзорного характера [1,9,26,30,32,39,40,43,46,50,63, 68,82,83,152].

#### 1. Начальные исследования метаболизма

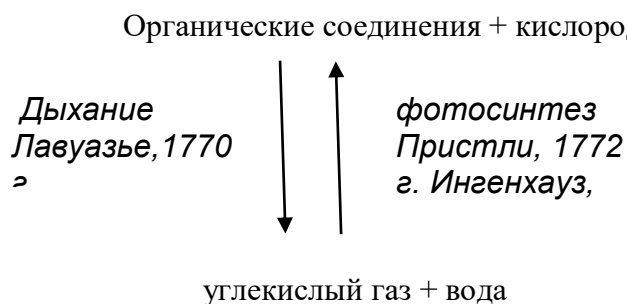
Одним из основополагающих понятий в классической интерпретации метаболизма является понятие метаболического пути. Первоначально это понятие возникло в рамках физиологии при исследовании промежуточных стадий превращений органических соединений в живых организмах. Однако прежде, чем подобного рода исследования стали возможными, в химии должны были появиться представления о соответствующих соединениях.

Условия для химических экспериментов в физиологии впервые возникли во второй половине XVIII столетия. В это время бурно развивается пневмохимия: характеризуются химические свойства различных газов, открывается кислород, формируется представление о сложном газовом составе атмосферы. На основании изучения свойств кислорода Лавуазье дает правильную интерпретацию процесса горения. Показав, что при сжигании органических соединений в кислороде и при дыхании, образуются

одни и те же продукты, он поставил старую аналогию между дыханием и горением на твердую химическую основу. Измерение количеств участвующих в дыхании газов, поглощаемых животными органических соединений, а также выделяемого ими тепла привело к выводу, что на процессы окисления падает значительная доля общего метаболизма организмов. Таким образом, эти исследования впервые наметили крайние точки окислительных метаболических путей, органические соединения и кислород с одной стороны, углекислый газ и вода с - другой. С представлениями об этих путях оказались так или иначе связаны все последующие исследования метаболизма.

Примерно в тот же период и благодаря тем же достижениям в химии Пристли и несколько позже Ингенхаузом были проведены исследования, приведшие к открытию фотосинтеза. Этот процесс по участвующим в нем соединениям и направленности представлялся противоположным дыханию. Так же, как и в случае с дыханием, открытие фотосинтеза положило начало исследованиям промежуточных стадий этого процесса.

Таким образом, все химические сведения о метаболизме, имевшиеся в конце XVIII в., можно выразить в виде следующей простой схемы.



К началу XIX в. первоначальные представления о веществах животного и растительного происхождения постепенно дифференцировались в понятия, белки, жиры, углеводы, органические кислоты и т.д. Из индивидуальных соединений были охарактеризованы те, которые легко выделялись из доступных источников и могли быть получены в достаточных для изучения количествах. Список этих соединений включал крахмал, целлюлозу, глюкозу, лактозу, винный спирт, глицерин, уксусную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, янтарную кислоту, винные кислоты, пировиноградную кислоту, бензойную кислоту, мочевую кислоту, аспарагин, мочевины, камфору и холестерин [16]. Необходимо отметить, что своей ранней идентификацией кислоты и сахара в значительной степени обязаны их специфическим органолептическим свойствам.

Однако вопрос о путях превращений в живых организмах возник не для всех перечисленных соединений одновременно. Исследования метаболизма этих соединений предпринимались в той последовательности, в какой их стимулировала общественная практика. Объявленная в 1806 г. Наполеоном континентальная блокада привела к увеличению в Европе цен на тростниковый сахар. В связи с этим возник вопрос о замене привозного сахара сахаром из местных источников. Вопросом получения сахара из доступных продуктов заинтересовался петербургский аптекарь Кирхгоф [35]. В результате проведенных исследований он обнаружил, что при

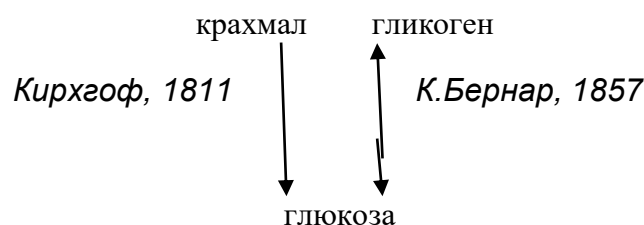
обработке крахмала минеральными кислотами или вытяжками солода образуется виноградный сахар. Это открытие положило начало технологии производства патоки.

Революция во Франции отразилась на развитии науки не только через изменение экономических условий. Сопутствующие ей войны вызвали резкое повышение интереса к проблемам медицины. В физиологии это выразилось в том, что академические по духу исследования дыхания и теплопродукции сменились имеющими практическое значение исследованиями механизма действия лекарств и химической природы процессов, лежащих в основе болезненных состояний организма. Связанные в значительной степени с развитием химии новые возможности и новые цели физиологических исследований вызвали на первых порах резкую критику практиковавшихся ранее механистических подходов к изучению процессов жизнедеятельности. Эта критика сопровождалась попытками выработать новые, более прогрессивные взгляды на природу процессов, протекающих в живых организмах. В качестве интересного примера такой критики можно привести слова знаменитого в свое время французского врача и физиолога Ксавье Биша [12 с.65-67]: "Можно вычислить возвращение кометы, сопротивление для жидкости, протекающей по неподвижному каналу, скорость полета снаряда и прочее, но вычислять вместе с Борелли силу мускул, с Кейлем скорость обращения крови, с Джьюрином, Лавуазье и другими количество воздуха, входящего в легкие, это то же, что на зыбком песке строить здание, прочное само по себе, но падающее немедленно вследствие отсутствия прочного фундамента... Из этого легко заключить, что наука об органических телах должна употреблять совершенно иные приемы, нежели наука о телах неорганических. Она требует употребления, так сказать, другого языка, ибо большая часть терминов, переносимых нами из наук физических в науку о животных и растениях, рождает в нас понятия, которые вовсе не вяжутся с явлениями, рассматриваемыми последнею". Замечательно, что этот призыв против не критического использования в биологии методов и концепций из других областей знаний звучит вполне современно и сегодня. На деле подобного рода критика способствовала в то время распространению виталистических взглядов. Однако ввиду отсутствия позитивного содержания витализм как учение оказался бесплодным. Поэтому, сменив под влиянием новых условий методы и цели исследований, физиологи в практической работе продолжали руководствоваться механистической идеологией своих предшественников. Наиболее известными представителями нового направления физиологии были Ф.Мажанди и К.Бернар.

Из достижений в изучении метаболизма в этот период существенным представляется открытие Клодом Бернаром [45] гликогена в печени и факта его обратимого превращения в глюкозу крови. Три обстоятельства способствовали этому открытию: ранее достигнутые успехи в установлении взаимоотношений между глюкозой и крахмалом, факт наличия в крови больных диабетом высоких концентраций глюкозы и, наконец, острая заинтересованность медицины в установлении причин сахарного диабета. Действительно, к исследованию превращений глюкозы в животном организме К.Бернара привела необходимость разобраться в природе сахарного диабета. Обнаруженный им факт исчезновения глюкозы из крови

воротной вены в печени и известное свойство крахмала превращаться в глюкозу позволили К.Бернару предположить, что в организме человека глюкоза может превращаться в соединение, подобное крахмалу. После этого оставалось лишь установить наличие в печени крахмалоподобного соединения гликогена.

Таким образом, результаты исследований К.Бернара и предшествовавших им исследований Кирхгофа могут быть суммированы в виде следующей схемы:



Открытия К.Бернара послужили отправным пунктом для исследований промежуточных этапов превращения углеводов в тканях животных. Однако благоприятные условия для широкого развертывания этих исследований возникли только после успехов биохимии спиртового брожения.

## 2. Биохимия брожений.

Важным источником новых сведений о превращениях веществ в живых организмах, начиная с середины XIX в., становятся исследования различных брожений, и в первую очередь сбраживания глюкозы дрожжами.

Уравнение спиртового брожения было выведено Гай Люссаком еще в 1815 г.:



Однако в тот период брожение с деятельностью живых организмов еще не связывалось и поэтому его изучение на формировании представлений о метаболизме никак не отражалось.

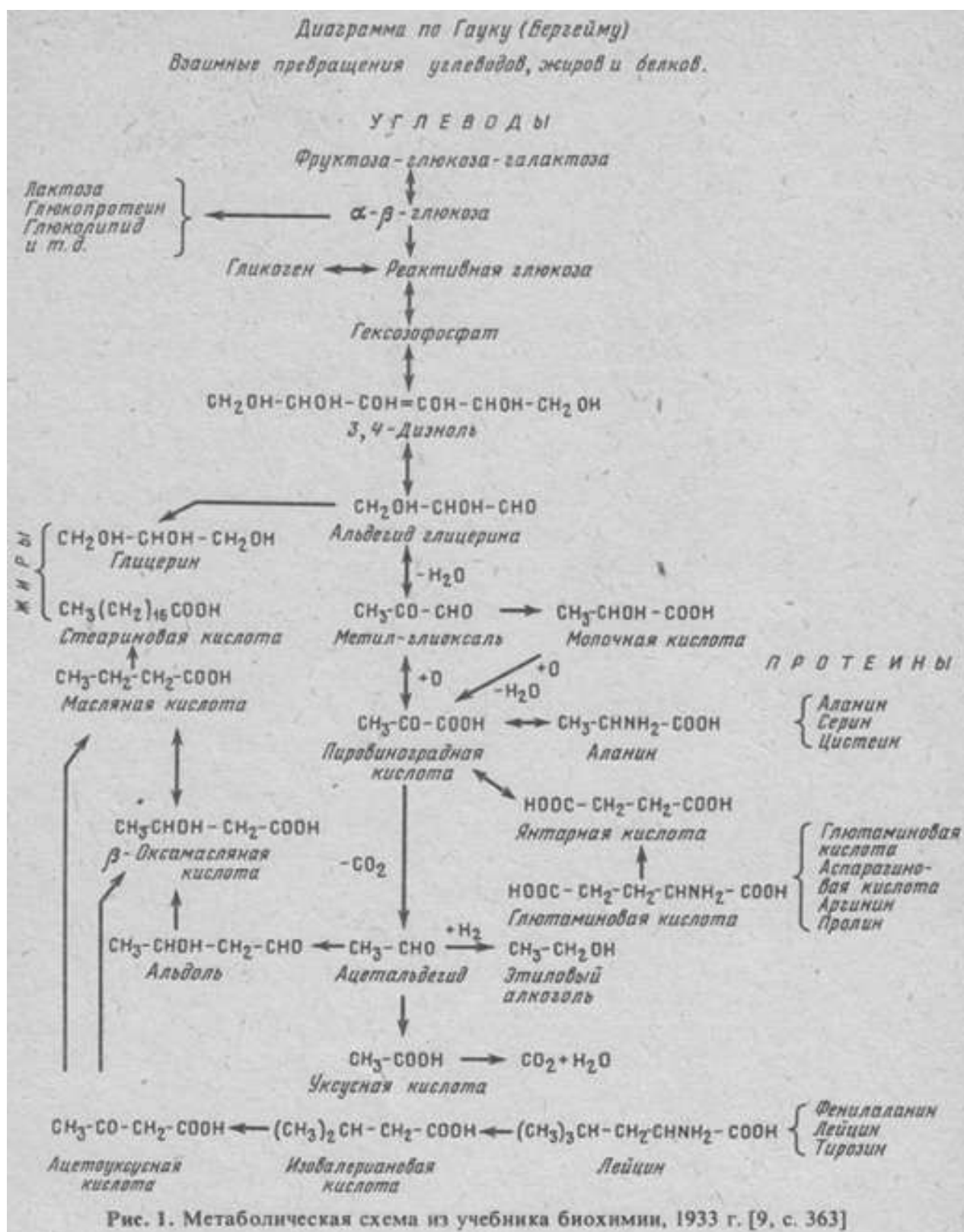
Интенсивное развитие во Франции на промышленной основе в середине XIX в. поставило ряд вопросов о регуляции и контроле бродильных процессов. В связи с этим Луи Пастером [58] в 1860 г. были предприняты исследования природы брожения. В результате он показал, что мнение о непричастности к брожению живых дрожжей ошибочно. При этом выяснилось, что дрожжи в своей жизнедеятельности могут обходиться без свободного кислорода. Более того, исследовав условия существования ряда микроорганизмов, вызывающих различные виды брожений и гниений, Пастер обнаружил, что кислород для некоторых из них губителен. Эти факты находились в резком противоречии с утвердившимся после работ Лавуазье и его последователей мнением о невозможности жизни в отсутствие свободного кислорода.

Казалось, что открытия Пастера должны были привести к отказу от представления о дыхании как универсальном явлении живой природы. Однако все произошло иначе. Пастер решил, что возникшее противоречие проще ликвидировать путем расширения содержания самого понятия дыхания. Он, в частности, предложил считать, что дыхание

микроорганизмов в анаэробной среде осуществляется за счет внутримолекулярного кислорода сбраживаемых углеводов. Таким образом, из обязательных признаков дыхания было исключено участие в нем свободного кислорода. В результате появилось понятие анаэробного дыхания, а наметившиеся благодаря исследованиям Пастера метаболические пути сбраживания углеводов стали рассматриваться как процессы, в которых это дыхание осуществляется.

Расшифровка промежуточных стадий путей брожения могла быть достигнута только при изучении процессов, осуществляемых внутриклеточной средой. Однако получить способный к брожению бесклеточный экстракт дрожжей долгое время не удавалось. Первый успешный шаг в этом направлении был сделан братьями Бюхнерами [110, 111] в 1897 г. Открытие бесклеточного брожения было связано со случайным наблюдением ими бурного выделения углекислого газа при добавлении сахара в качестве антисептика в экстракт из особой расы дрожжей. Обеспечивающий брожение ферментативный комплекс получил название зимазы. Изучение свойств дрожжевых экстрактов сделалось центральной проблемой биохимии. В начале XX в. эти исследования привели к открытию важной роли в метаболизме фосфатных производных. Так, английские исследователи Гарден и Юнг [166-168] и почти одновременно с ними русский ученый Л.Иванов [185] нашли, что углеводы в дрожжевом экстракте превращаются в фосфатные эфиры гексоз. Другим важным открытием было обнаружение Гарденом и Юнгом в прокипяченном дрожжевом экстракте фосфорсодержащей фракции, способной ускорять брожение в свежем экстракте, получившей несколько позже название козимаза. Как выяснилось впоследствии, козимаза представляла собой сложную смесь соединений, включающую НАД, НАДФ, адениловые нуклеотиды, тиамин, пирогосфат и некоторые другие. Надо отметить, что открытие участия в брожении фосфатных производных не было случайностью. Уже Пастеру было хорошо известно, что фосфаты необходимы для роста дрожжей; на ускорение бесклеточного брожения фосфатами указывал также Е.Бюхнер.

Фосфатные эфиры гексоз образуются в начальном этапе брожения. Однако последовательность реакций спиртового брожения оказалась более доступной для изучения со стороны ее конечных этапов. Различными способами было показано, что предшественником спирта на конечном этапе является ацетальдегид. Один из них, в частности, был основан на улавливании ацетальдегида в виде его сульфитного производного [39, с.476-478]. Крупным достижением было открытие Нойбергом [240] в 1911 г. карбоксилазы фермента, осуществляющего декарбоксилирование пирувата с образованием ацетальдегида и  $\text{CO}_2$ . Одновременно было показано, что пируват образуется в процессе брожения.



Что касается начальных стадий брожения, то в 1913 г. Нойберг и Керб [241] развили теорию, согласно которой гексозы при брожении расщепляются на две молекулы метилглиоксаля, превращающегося затем в

пируват. Эта теория была основана на ошибочном толковании факта накопления метилглиоксала в искусственных условиях опыта. В результате путь сбраживания углеводов дрожжами в начале XX в. представлялся таким, как это изображено на рис.1. Несмотря на то, что к этому времени русским ученым А.Лебедевым [209] уже была сформулирована более правильная теория брожения, теория Нойберга продержалась в литературе около двух десятилетий, пока не была окончательно опровергнута в начале тридцатых годов работами школ Эмбдена и Мейергофа.

Успехи биохимии спиртового брожения положили начало широким исследованиям метаболизма у микроорганизмов. По мере изучения различного рода брожений накапливались сведения о метаболизме таких органических кислот, как лимонная, яблочная, янтарная, фумаровая, щавелевая, а также некоторых аминокислот. Поскольку органические кислоты были получены сбраживанием глюкозы, то пути их образования автоматически рассматривались как модификация пути спиртового брожения. Однако более поздние исследования показали, что путь сбраживания глюкозы, характерный для дрожжей, является в биосфере скорее исключением, чем правилом. В частности, выяснилось, что он не свойствен бактериям. Например, широко используемое в Мексике алкогольное сбраживание сока агавы бактериями *Zymomonas mobilis* осуществляется по 2-кето-3-дезоксиглюконоатному пути. Отличными от дрожжей путями осуществляют спиртовое брожение также *Etherobacteriaceae*, клостридин и гетероферментные молочнокислые бактерии [87 с. 244-247].

### 3. Гликолиз и биоэнергетика

Стремление физиологов понять природу сокращения мышц стимулировало всестороннее изучение протекающих в них биохимических процессов. В конце XIX в. было уже известно, что взаимопревращение гликоген - глюкоза осуществляется не только в печени, но и в мышцах. Ввиду этого, а также благодаря достижениям в исследованиях биохимии сбраживания глюкозы в начале XX в., наиболее благоприятные условия сложились для изучения обмена углеводов в мышцах.

Давно известный физиологам факт накопления лактата в мышцах в анаэробных условиях свидетельствовал о сходстве протекающего в них процесса с молочнокислым брожением. В проведенных в 1907-1917 гг. исследованиях Флетчер и Гопкинс [148] установили пропорциональную зависимость между накоплением в мышцах лактата и совершаемой ими работой.

В 1912 г. Эмбден [138] впервые выделил мышечный сок, способный количественно переводить гексозодифосфат в молочную кислоту, а в 1915 г. открыл образование в мышцах фосфатных производных. После этого за процессом образования лактата в мышцах утвердилось название гликолиза.

В 1918 г. Мейергоф обнаружил, что в тканях мышц содержится фактор, сходный с козимазой, впервые обнаруженной Гарденом и Юнгом в 1906 г. в дрожжевых экстрактах. Благодаря работам Мейергофа и Хилла [175, 227], отмеченным в 1922 г. Нобелевской премией, мнение о том, что гликолиз является единственным и непосредственным энергетическим источником мышечного сокращения, стало общепринятым. В работах 1921-

1927 г. Эмбденом было четко показано, что при распаде мышечного гликогена в присутствии неорганического фосфата образующиеся фосфатные эфиры гексоз в последующих превращениях расщепляются до триоз без образования метилглиоксаля. Как уже отмечалось выше, эти исследования подтвердили взгляды Лебедева на механизм спиртового брожения и доказали сходство его начальных этапов с гликолизом в мышцах.

Лактатная теория мышечного сокращения и общность гликолиза со спиртовым брожением способствовали возникновению представления об универсальности пути гликолиза для всех организмов. Однако лактатной теории противоречил известный уже в то время факт работы мышц в отсутствие углеводов за счет распада жиров. В 1930 г. Лундсгард [218] установил, что сокращение отравленных йодацетатом мышц происходит без образования лактата. Приведенные факты, вместе с рядом других, привели в конечном счете к отказу от лактатной теории мышечного сокращения. Тем не менее, это уже не могло изменить сложившегося отношения к гликолизу как главному пути обмена веществ, а способствовало перемещению целей его исследований в иную плоскость.

Изучая ингибирование гликолиза йодацетатом, Лундсгард обнаружил, что процесс мышечного сокращения наряду с образованием лактата сопровождается расщеплением креатинфосфата, который не задолго до того (и несколько раньше, чем АТФ) был открыт Фиске и Суббароу [145] благодаря применению новой методики количественного определения органических фосфатов. В 1934 г. Ломанн [217] обнаружил, что фосфат фосфокреатина в мышцах может обратимо переходить в АТФ. Исследования условий превращения фосфатных эфиров триоз привели в 1935 г. к открытию фосфорилирования АДФ фосфоенолпируватом [228], а в 1938 г. - сопряжения окисления фосфоглицеринового альдегида в присутствии НАД с синтезом АТФ из АДФ и неорганического фосфата [229]. Это показало возможность синтеза АТФ за счет анаэробного расщепления углеводов и впервые продемонстрировало прямую связь процессов фосфорилирования с окислительно-восстановительными процессами. В 1939 г. В.А.Энгельгардт и М.Н.Любимова открыли АТФ-азную активность мышечного белка миозина [48], а в 1942 г. обнаружили изменение физико-химических свойств миозина в присутствии АТФ [88].

Благодаря этим исследованиям был сделан вывод, что непосредственным источником мышечной энергии является процесс расщепления АТФ, а гликолиз может рассматриваться лишь в качестве одного из метаболических путей, сопряженных с биосинтезом АТФ в анаэробных условиях. Обнаружение организмов, не содержащих ферментов гликолиза [44], например, бактерии *Acetobacter xylinum* [70, 261], явилось доказательством необязательности этого пути и для анаэробного синтеза АТФ. Более того, была опровергнута универсальность пути гликолиза даже для молочнокислых бактерий [87б с. 249]. Так, для гетероферментных молочнокислых бактерий было показано, что начальное расщепление глюкозы происходит у них не по фруктозодифосфатному пути, а исключительно по пентозофосфатному, то есть через глюкозо-6-фосфат, 6-фосфоглюконат и рибулозо-5-фосфат.

Несмотря на то, что приведенные факты ставили путь гликолиза в один ряд с остальными метаболическими путями, преобладающая связь



между исследованиями гликолиза и спиртового брожения, большое количество посвященных гликолизу работ и изученность по сравнению с другими метаболическими путями создали впечатление об его исключительной роли в метаболизме. Поэтому в системе представлений о метаболических путях одно из первых мест по сложившейся традиции продолжает отводиться гликолизу.

#### 4. Обмен жирных кислот

Первоначальные сведения о составляющих жиры компонентах были получены Шееле еще в XVIII в. Большая работа по установлению строения жиров была проделана в начале XIX в. Шевремом, которым, в частности, было показано, что в состав жиров, кроме глицерина, входят различные жирные кислоты (стеариновая, олеиновая, масляная, капроновая и т.д.).

То, что жиры в организме могут полностью разрушаться до углекислого газа и воды, было известно давно на основании анализа результатов измерений дыхательного коэффициента.

Первые успехи в исследовании промежуточных стадий метаболизма жирных кислот, так же как и углеводов, связаны с изучением диабета. В 1883 г. Р.Якш нашел в моче больных диабетом ацетоацетат. Годом позже была обнаружена левовращающая  $\alpha$ -оксимасляная кислота. Химическое сродство этих кислот с масляной указывало на то, что их источником должны быть жиры. Проблема сводилась к определению пути нормального окисления жирных кислот, так как предполагалось, что при диабете этот путь блокируется на промежуточной стадии.

В 1904 г. Кнооп [196] показал, что в организме собак при кормлении их жирными кислотами, имеющими на конце углеводородной цепи бензольное кольцо, в случае кислот с четным числом атомов углерода образуется фенилуксусная кислота, в то время как при нечетном числе атомов - бензойная кислота. Это свидетельствовало

в пользу распада жирных кислот посредством последовательного отщепления двухуглеродных фрагментов. Однако осуществить окисление жирных кислот в бесклеточной системе удалось только в 1943 г., то есть почти на полвека позже, чем это было сделано в отношении углеводов.

Исследования путей биосинтеза жирных кислот велись параллельно исследованиям путей их расщепления. В 1912 г. Эмбден и Оппенгеймер нашли, что при перфузии пирувата через печень образуется ацетоацетат [139]. В 1913 г. Фридман в аналогичных опытах обнаружил образование ацетоацетата из ацетата [151]. После установления в 1935 г. факта образования ацетоацетата из жирных кислот в количествах, превышающих эквивалентные, был сделан вывод о том, что ацетоацетат не является продуктом неполного расщепления жирных кислот, а образуется в результате ресинтеза из двухуглеродных продуктов их распада [273].

Биохимические детали метаболизма жирных кислот были выяснены лишь к концу 50-х годов XX в. [161, 219, 291] после открытия ацетил-КоА и благодаря применению новых методов исследования, включавших использование изотопов и хроматографии.

## 5. Биологическое окисление и цикл Кребса

Большой интерес к дыханию как наиболее очевидному проявлению жизни и связанные с работами Лавуазье первые успехи химического направления физиологии в изучении именно этого процесса обеспечили ему центральное положение в исследованиях обмена веществ. Открытие Пастером в середине XIX в. анаэробной жизни не только не изменило отношение к дыханию как к явлению общебиологического значения, но, как уже отмечалось выше, наоборот, привело к расширению содержания понятия дыхания за счет включения в него окислительно-восстановительных процессов, не связанных со свободным кислородом.

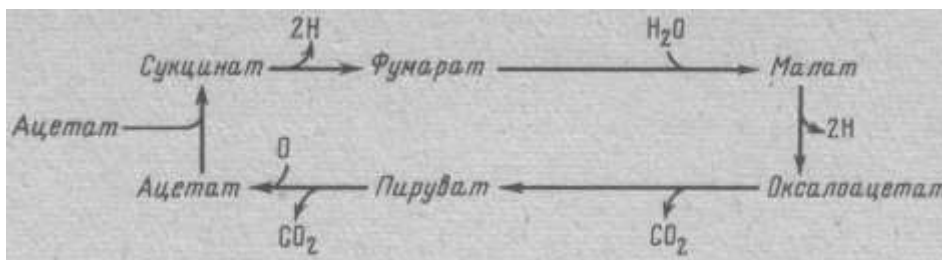
В то время как вопрос о механизме анаэробного дыхания был решен сравнительно просто (его решением по существу явилось установление промежуточных стадий пути спиртового брожения и гликолиза), выяснение механизма аэробного дыхания потребовало значительно больших усилий.

В середине XIX в. было установлено, что поглощение кислорода осуществляется всеми клетками животного организма, а не специализированными тканями (легкие, кровь), как предполагалось ранее.

В 1903 г. Бах и Шода [120], основываясь на наблюдениях Шенбайна окисления гваяковой настойки перекисью водорода в присутствии животных и растительных тканей и на результатах собственных исследований, развили первую получившую широкое признание химическую теорию биологического окисления. Согласно этой теории, начальные этапы окисления состояли в образовании органических перекисей.

В 1928 г. Варбургом [296] была сформулирована теория окисления, основанная на представлении об активировании кислорода железосодержащими соединениями организма, названными им дыхательным ферментом. Эта теория базировалась на сходстве условий ингибирования биологического окисления и катализируемого соединениями железа химического окисления.

Развитие во второй половине XIX в. химии красителей и их широкое использование в гистологических исследованиях [60] привели к открытию в растительных и животных тканях дегидрогеназ, способных специфически катализировать окисление различных органических соединений. На основании изучения этих реакций Палладиным [56], Виландом [300] и Тунбергом [285] была развита теория, согласно которой сущность биологического окисления состояла в активировании водорода субстратов и последующего его переноса на подходящий акцептор. В качестве такого акцептора в опытах обычно использовался метиленовый синий. При этом Тунбергом была предложена схема окисления в виде циклической последовательности реакций, которая позволяла решить вопрос о механизме полного окисления промежуточных продуктов расщепления жиров и углеводов в тканях. Схема предусматривала окисление молекулы ацетата до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .



Для замыкания цикла Тунбергу пришлось воспользоваться гипотетической реакцией конденсации двух молекул ацетата в сукцинат. Однако эта схема не получила экспериментального подтверждения.

Описанный в 1886 г. Макмунном цитохром, являясь окрашенным соединением, оказался удобным объектом для спектрофотометрических исследований. В 1925-1928 гг. Кейлин [193], изучая спектральные характеристики цитохрома, установил его способность восстанавливаться различными органическими соединениями в присутствии дегидрогеназ и окисляться кислородом в присутствии дыхательного фермента Варбурга. Это открытие объединило теории активирования кислорода и водорода субстратов в одно целое.

В 1934-1937 гг. Сцент Дьердьи с сотрудниками [282 с. 19-25] исследовали каталитическое действие четырехуглеродных кислот на поглощение кислорода мышцами. Истолкование Кейлиным роли цитохрома в клетке как моста, осуществляющего связь между дегидрогеназами и дыхательным ферментом Варбурга, позволило Сцент Дьердьи интерпретировать результаты своих исследований в виде цепи окислительно-восстановительных реакций, осуществляющей перенос водорода с неизвестного донора на кислород.

В 1937 г. Ганс Кребс [203], проанализировав данные Сцент Дьердьи и результаты собственных исследований, заключавшиеся в обнаружении каталитического действия цитрата на поглощение тканями кислорода, синтеза цитрата из оксалоацетата при добавлении двух атомов углерода неизвестной природы и последовательного превращения цитрата в  $\alpha$ -кетоглутарат и сукцинат, вернулся к объяснению окисления органических кислот в виде циклической схемы. Так же как и у Тунберга, предложенная им схема предусматривала окисление двух атомов углерода за один полный оборот цикла. Только в 1952 г. было показано, что веществом, участвующим в образовании цитрата из оксалоацетата, является ацетил КоА [274]. КоА впервые был обнаружен Фрицем Липманом в 1945 г. как кофактор ацетилирования сульфамидов в печени голубя [216].

Решение давно поставленной физиологией задачи разобраться в природе взаимоотношений между дыханием и мышечной работой химии видели в установлении связи между окислительными процессами при поглощении кислорода в тканях и биохимическими процессами, сопровождавшими мышечное сокращение. В 1932 г. В.А.Энгельгардт [140] впервые указал на связь между дыханием и фосфорилированием. В 1939 г. почти одновременно с открытием окислительного фосфорилирования в реакциях гликолиза В.А.Белицером и Е.Т.Цибаковой [7] было обнаружено сопряжение окисления соединений цикла Кребса с фосфорилированием креатина в мышцах.

После того, как в конце сороковых годов XX в. было показано, что ферменты цикла Кребса размещены в митохондриях [177, 195], а в 1951 г. Ленинджер [212] продемонстрировал, что окисление восстановленного НАД в митохондриях сопряжено с синтезом АТФ, цикл Кребса стал рассматриваться как главный биохимический механизм генерирования энергии в клетке в аэробных условиях. Обнаружение отдельных реакций цикла Кребса во многих биологических объектах породило широко распространившееся представление о том, что этот цикл как целостная схема функционирует во всех аэробных организмах. Однако впоследствии было показано, что универсальность цикла Кребса весьма относительна. Об этом, в частности, говорят факты нарушения у многих организмов замкнутости последовательности реакций цикла Кребса, которая является главным условием его существования как динамической системы. Например, накопление у ряда растений таких соединений, как цитрат [71 с. 40], аконитат, сукцинат и фумарат [10 с. 291], свидетельствует об отсутствии или малой активности у них ферментов, ответственных за дальнейшее превращение этих соединений в цикле Кребса. У аэробных бактерий, продуцентов глутамата, отсутствует  $\alpha$ -кетоглутарат-дегидрогеназа [67 с. 205], что делает функционирование цикла Кребса невозможным. Неэффективность малоната как ингибитора дыхания у некоторых растений [71 с. 42] указывает на то, что механизм окисления у них также отличен от цикла Кребса. Доказано, что по пути, отличному от цикла Кребса, осуществляется окисление у синезеленых водорослей [59]. Из этого следует, что цикл Кребса не может рассматриваться как универсальный путь биологического окисления и, следовательно, его исключительное положение в системе современных представлений о метаболизме нельзя считать обоснованным.

## **6. Обмен азотсодержащих соединений**

К числу азотсодержащих органических соединений, охарактеризованных в начале XIX в., относятся белки, мочевины, мочевая кислота и аспарагин [16]. Первые три, будучи продуктами, характерными для животных, пользовались у физиологов неизменным вниманием.

Белки, как доминирующая составная часть животного организма, традиционно рассматривались в качестве основного субстрата жизни, что, в частности, нашло выражение в знаменитой формуле Энгельса: "Жизнь есть способ существования белковых тел". Однако попытки приписать белкам конкретные физиологические функции в XIX в. не привели к каким либо определенным результатам. Еще в 1842 г. Либих и Дюма полагали, что распад белков в организме является причиной мышечной работы. Однако это предположение оказалось в противоречии с остроумными опытами Фика и Вислицениуса, показавшими, что затрачиваемая при подъеме на гору механическая энергия существенно превосходит ту, которая может быть получена за это время в результате расщепления белков. Несостоятельной также оказалась умозрительная теория Либиха о сопряжении каталитического действия белков и их расщепления при брожении. Из-за больших трудностей выделения и анализа индивидуальных белков белковая природа ферментов была доказана лишь в 30-е годы нашего столетия после кристаллизации Дж. Самнером [280]

уреазы, а также благодаря работам Нортропа и Кунитца [55] по очистке и кристаллизации ряда гидролитических ферментов.

Одновременно с исследованиями, направленными на выяснение функций белков в организме, предпринимались попытки установления путей их расщепления. Однако если превращение жиров и углеводов в углекислый газ стало доступным для понимания еще в конце XVIII в., то связь между расщеплением белков и образованием мочевины была установлена достаточно четко лишь в 1845 г. Такая задержка объясняется тем, что изучать азотный баланс в организме было существенно сложнее, чем углеродный. Тот факт, что эту связь установили химики Дюма и Либих, был не случайным. Они были авторами известного метода определения азота в органических соединениях.

Обнаружение того, что катаболизм белка приводит к мочеvine, сразу поставило вопрос о механизме этого превращения. Однако в отличие от полисахаридов, вопрос о расщеплении которых на составляющие компоненты решился просто, вопрос о расщеплении в организме белков оказался намного сложнее. Ни химический, ни ферментативный гидролиз белков не приводил к мочеvine. Получавшаяся при этом сложная смесь аминокислот и пептидов не могла быть проанализирована методами, которыми располагала в то время органическая химия. Выделение при гидролизе некоторых белков отдельных аминокислот, например глицина или лейцина, не решало вопроса, тем более, что первые аминокислоты - аспарагин и цистин - были открыты вне связи с белками [83]. Поэтому аминокислоты долгое время рассматривались как побочные продукты разложения белков. О том, что белки представляют собой длинные цепи соединенных пептидной связью аминокислот, стало возможным более или менее уверенно говорить лишь после работ Эмиля Фишера [79] в начале XX в. Благодаря применению эфирного метода фракционирования аминокислот Фишеру удалось проанализировать сложные смеси продуктов гидролитического расщепления белков и, используя хлорангидриды аминокислот, синтезировать довольно длинные пептидные цепи. Трудности химического исследования белков видны уже из того, что работа по идентификации всех составляющих белки аминокислот была завершена лишь в 1935 г. после открытия треонина, а пептидная теория строения белков получила окончательное признание и стала основой современных взглядов на строение белка только в 50-е годы после расшифровки Сенгером первичной структуры инсулина и возникновения представлений о структурных уровнях молекул белка.

Еще не имея ясных представлений о продуктах расщепления белков в организме, физиологи пытались выяснить, какие соединения являются непосредственными предшественниками мочевины. Первые успехи в изучении пути биосинтеза мочевины были связаны с обнаружением в 1868-1882 гг. фактов образования мочевины при скармливании млекопитающим аминокислот и при перфузии солей аммония через печень. После того как в 1890 г. из белковых гидролизатов была выделена фракция, содержащая аргинин, и в 1904 г. в печени была найдена аргиназа [199] - фермент, расщепляющий аргинин на орнитин и мочеvinу, исследования биосинтеза мочевины вступили в новую стадию. Эти исследования были значительно ускорены применением манометрического метода анализа мочевины, в

основе которого лежала реакция специфического расщепления мочевины уреазой на  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$  [280].

Открытие Нейбауэром [238] и Кноопом [197] в 1909-1910 гг. реакции окислительного дезаминирования аминокислот, благодаря которой в организме мог бы накапливаться  $\text{NH}_3$ , свидетельствовало в пользу биосинтеза мочевины непосредственно из  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$ . Однако прямая реакция образования мочевины из этих соединений не была обнаружена. В то же время объяснение образования мочевины в результате известной реакции расщепления аргинина многим исследователям казалось совершенно неправдоподобным ввиду незначительных концентраций последнего в организме. Это противоречие удалось разрешить Кребсу [202] в 1932 г., когда он обнаружил ускоряющее влияние орнитина и цитруллина на синтез мочевины в срезах печени. Проанализировав известные данные и собственные наблюдения, Кребс нашел, что они хорошо объясняются, если допустить наличие циклической последовательности реакций взаимопревращений орнитина, цитруллина и аргинина, включающей стадии присоединения  $\text{NH}_3$  и  $\text{CO}_2$  и отщепления молекулы мочевины. Большое значение для понимания механизма перехода азота из белка в мочевину имело также открытие Браунштейном в 1937 г. реакции трансаминирования [107].

Однако в результате выяснения пути биосинтеза мочевины решался только один вопрос: об утилизации белкового азота. Другой вопрос состоял в том, чтобы выяснить пути превращения углеродной части белковых молекул. Первые сведения о катаболизме углеродных скелетов  $\alpha$ -аминокислот были получены при исследовании брожений в начале XX в. В частности, Эрлихом [136] на основании опытов по сбраживанию аминокислот и аминов была предложена схема разложения аминокислот, предусматривавшая их декарбоксилирование в амины, дезаминирование аминов в альдегиды и восстановление последних в высшие спирты. Нейбауэр и Фромгерц [239] в 1911 г. предложили другой вариант этой схемы, согласно которому аминокислоты дезаминируются до  $\alpha$ -кетокислот,  $\alpha$ -кетокислоты подвергаются декарбоксилированию с восстановлением образующихся альдегидов до соответствующих спиртов. Получение сведений о катаболизме ароматических аминокислот и гистидина было связано с обнаружением в 1891 г. стимуляции тирозином образования катехолоподобных соединений в моче больных алкаптонурией [302] и исследованиями, показавшими, что кинуренин и уроканат в моче млекопитающих являются продуктами деградации соответственно триптофана [223 с. 850] и гистидина [223 с. 825]. Однако полученная в первой половине XX в. информация о метаболизме аминокислот была слишком фрагментарна. Подробное изучение путей биосинтеза и распада аминокислот и их производных стало возможным лишь начиная с 50-х годов XX в. благодаря развитию новых методов исследования с применением изотопов, хроматографии и мутантных штаммов микроорганизмов.

Что касается другого важного класса азотсодержащих соединений - нуклеиновых кислот, то с момента их открытия в 1868 г. Мишером до тех пор, пока в середине текущего столетия не была установлена роль ДНК в хранении, передаче и реализации генетической информации, нуклеиновые кислоты рассматривались как метаболически инертная составная часть

ядерных белковых комплексов нуклеопротеидов. Интерес к обмену нуклеиновых кислот первоначально проявлялся лишь в связи с тем, что входящие в состав нуклеиновых кислот пурины могли служить предшественниками в биосинтезе мочевой кислоты, нарушение обмена которой приводило к заболеванию подагрой. Этим в значительной степени объясняется то, что к началу 30-х годов был изучен распад пуриновых, а не пиримидиновых компонентов нуклеиновых кислот. Несколько позже нуклеиновые кислоты привлекли внимание как возможный источник фосфатных производных аденозина.

Таким образом, отставание в понимании функциональной роли белков и нуклеиновых кислот в организме, обусловленное в значительной степени трудностями их химического исследования, привело к тому, что в сложившихся в первой половине XX в. представлениях об обмене веществ азотсодержащие соединения оказались как бы на втором плане после углеводов и органических кислот.

## **7. Метаболические циклы как характеристики динамических состояний метаболической сети**

Из раздела 5 следует, что представление о метаболических циклах первоначально возникло как теоретическое построение. Удачное применение Кребсом циклических схем для объяснения синтеза мочевины и окисления органических кислот в организме послужило примером для объяснения аналогичным образом других метаболических процессов. Так, открытый в 1931 г. Варбургом и Христианом [293-295] в дрожжевом экстракте, а затем в эритроцитах путь окисления глюкозо-6-фосфата, нечувствительный к обычным ингибиторам дыхания  $\text{CO}$  и  $\text{CN}^-$ , после подробного изучения реакций взаимопревращений гексоз и пентоз [134, 180, 181, 249] получил объяснение в рамках представлений о пентозофосфатном цикле окисления глюкозы. Когда работами Кальвина и Бассамы в конце 50-х годов XX в. была показана идентичность реакций темновой фазы фотосинтеза с реакциями пентозофосфатного цикла [10 с. 535-551], путь углерода в фотосинтезе стал описываться при помощи циклической схемы, аналогичной окислительному пентозофосфатному циклу, но с обратным направлением реакций. После открытия в 1953 г. фермента изоцитритазы [115] и в 1956 г. малатсинтазы [303] Кребс и Корнберг постулировали дополнительный к трикарбоновому циклу глиоксилатный цикл [198]. Затем было предложено множество других циклов. Среди них цикл дикарбоновых кислот [87 с. 235] - путь окисления глиоксилата, источником которого в организме может быть окисление гликолата или мочевой кислоты; цикл, постулированный Вонгом и Эйлом [292] - модификация цикла Кребса, приводящая к образованию глиоксилата; цикл Хетча Слэка [171] - путь фотосинтеза с участием  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$  карбоновых кислот; глициносукцинатный цикл [65 с. 426] - путь утилизации глицина в незрелых клетках крови; аминокетоновый цикл [65 с. 427] и так далее.

Циклизацию метаболических путей можно рассматривать как следствие высокой степени связности сети реакций метаболизма. Действительно, образование любого продукта метаболизма сопряжено с превращением других метаболитов, и если продукты превращения последних не накапливаются в количествах, эквивалентных количеству

основного продукта, то, следовательно, они регенерируют по какому то из путей метаболической сети в исходное состояние, что и приводит к возникновению циклического процесса. Повышение концентрации способных к регенерации продуктов повышает скорость их превращения в цикле и вызывает эффект каталитического ускорения образования основного продукта. В исследованиях обмена веществ это свойство используется в качестве главного признака циклического процесса.

Многие метаболические циклы были открыты при изучении каталитического действия различных субстратов на выделение или поглощение тканями газообразных соединений ( $O_2$ ,  $CO_2$ ). Возможно, что набор известных циклов был бы шире, а может быть и совсем иным, если бы при исследованиях динамики метаболических процессов методы количественного тестирования жидкофазных и твердофазных продуктов были доступны в той же степени, что и манометрические методы.

Циклизация метаболических путей явление настолько общее, что даже пути, традиционно считающиеся линейными, на самом деле включают циклические элементы. Например, классический линейный путь гликолиза невозможен без циклического обращения остатка фосфорной кислоты на участке между реакциями фосфорилирования и дефосфорилирования или окислительного эквивалента на участке между реакциями восстановления и окисления НАД.

Учитывая, что соединения, составляющие метаболические циклы, могут испытывать множество превращений, связывающих их с другими частями метаболической сети, циклы правильнее рассматривать не как самостоятельные системы реакций, а как активированные контуры в составе метаболической сети. По этой же причине через одни и те же реакции метаболической сети можно одновременно провести несколько замкнутых контуров. В активном состоянии такие контуры часто оказываются несовместимыми друг с другом. Обычно в динамическом проявлении доминирует какой то один из них.

В качестве примера можно рассмотреть участок метаболической сети, изображенный на рис.2. Он включает реакции цикла Кребса, глиоксилатного цикла, цикла дикарбоновых кислот и цикла Вонга Эйла. Из рисунка видно, что активирование любого из соответствующих перечисленным циклам контуров связано с уменьшением потока вещества в остальных. Так, расщепление изоцитрата в реакции декарбоксилирования в цикле Кребса приводит к уменьшению потока вещества через реакции глиоксилатного цикла. Аналогично оксалоацетат либо участвует в цикле Кребса, либо уводится из него в результате декарбоксилирования в цикле дикарбоновых кислот. Конкурентными в этом смысле являются также цикл Кребса и цикл Вонга Эйла, глиоксилатный цикл и цикл дикарбоновых кислот и т.д. При выпадении реакций в отдельных циклах смежные с ними циклы, которые в этих реакциях не нуждаются, как динамические системы выигрывают.

Из всего сказанного можно сделать вывод, что понятие о метаболическом цикле является удобной характеристикой выборочных динамических состояний метаболической сети, но оказывается малопригодным для ее целостного описания.



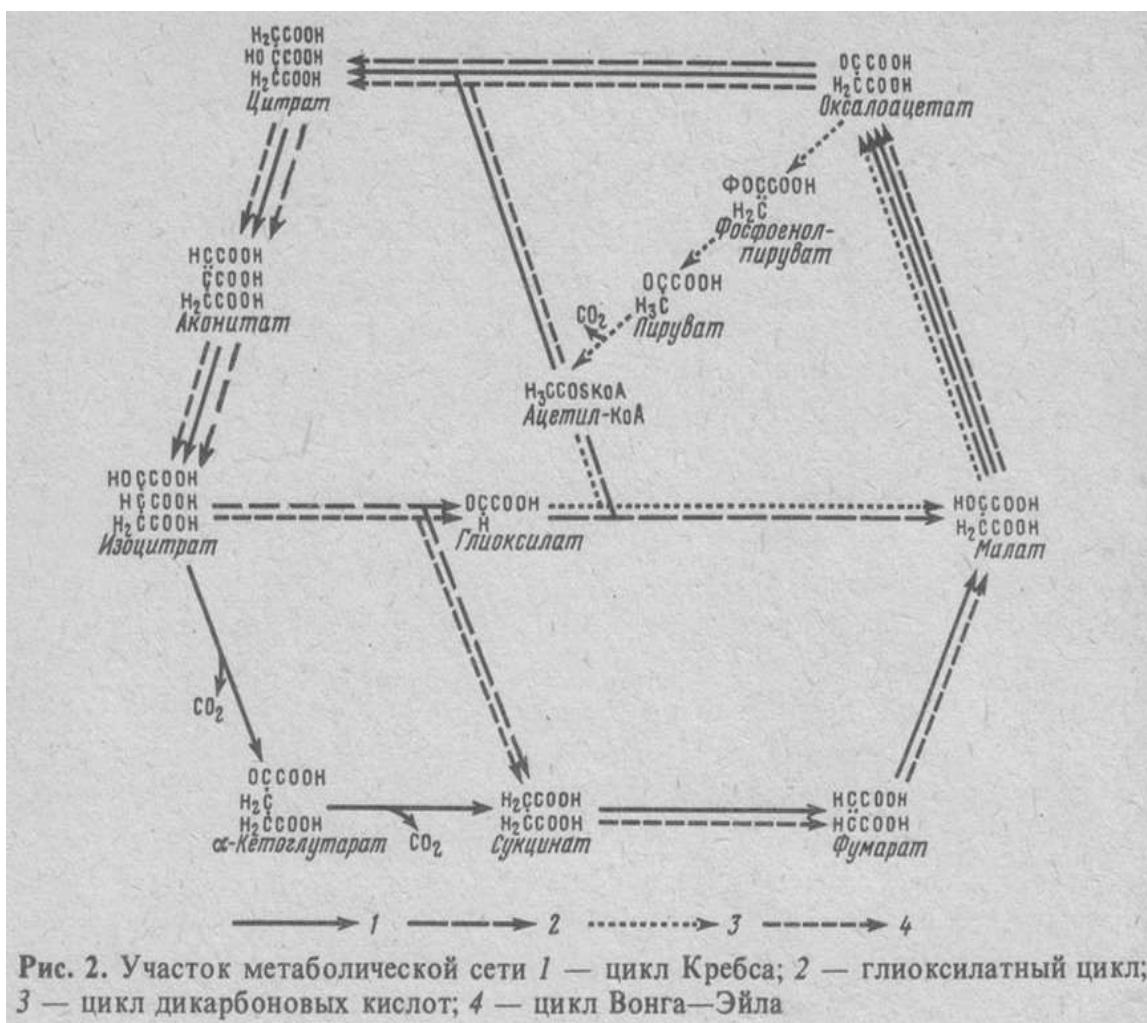


Рис. 2. Участок метаболической сети 1 — цикл Кребса; 2 — глиоксилатный цикл; 3 — цикл дикарбоновых кислот; 4 — цикл Вонга—Эйла

## 8. Заключение

Из краткого обзора истории исследований метаболизма видно, что развитие классических представлений о метаболизме определялось факторами трех родов: направления исследований формировались под влиянием потребностей производственной и медицинской практики, успехи в значительной степени зависели от уровня развития органической химии, а результаты интерпретировались, главным образом, в рамках сложившихся концепций физиологии высших животных.

Действительно, нужды экономики и медицины привели к открытию превращений крахмала в глюкозу и глюкозы в гликоген и заставили обратиться к исследованиям природы брожений. Это в свою очередь привело к изучению промежуточных этапов спиртового брожения. Успехи биохимии спиртового брожения создали условия для изучения углеводного обмена в мышцах. Отвергнутая впоследствии лактатная теория мышечного сокращения и оказавшееся связанным с исследованиями гликолиза открытия важной роли фосфорных соединений в биоэнергетике способствовали утверждению представления о гликолизе как центральном пути метаболизма.

Однако такое развитие событий следует рассматривать как историческую случайность. Действительно, если бы сахарный тростник

произрастал в России, а сахарный диабет проявлялся менее выражено, чем, например, пентозурия, то открытия Кирхгофа и К.Бернара могли бы надолго задержаться. Если бы спиртовые напитки в Европе получали не сбраживанием виноградного сока, а по способу североамериканских индейцев сбраживанием сока агавы бактериями *Zymomonas mobilis*, то первоначально изученным оказался бы 2-кетоглюконоатный путь спиртового брожения. И в связи с этим не исключено, что пентозофосфатный путь расщепления глюкозы, начальная стадия которого сходна с начальной стадией 2-кетоглюконоатного пути, был бы открыт раньше, чем путь гликолиза, и рассматривался как главный.

Потребности в химической теории дыхания, которая объединяла бы данные об окислении известных органических кислот и объяснила полное окисление продуктов расщепления углеводов и жиров в тканях, привели к развитию представлений об окислении в циклических последовательностях реакций. При этом, наиболее удачной оказалась циклическая схема, предложенная Г.Кребсом. Поскольку уже при создании цикла Кребса была определена роль своеобразной биологической "топки", которую физиологи упорно искали в организме со времен Лавуазье, этот цикл наряду с путем гликолиза сразу оказался в исключительном положении. Однако выделение последовательности реакций цикла Кребса как особого механизма окисления противоречит фактам наличия в метаболической сети множества реакций окисления и декарбоксилирования, не входящих в цикл Кребса, вклад которых в процесс дыхания может быть значительным.

Формировавшиеся представления об обмене веществ находили наглядное выражение в учебниках биохимии в виде свободных метаболических схем. Уже на первых метаболических схемах последовательность реакций пути гликолиза занимала доминирующее положение среди известной в то время скудной информации о превращениях различных органических кислот. В качестве примера таких схем на рис.1 приведена "Диаграмма взаимных превращений углеводов, жиров и белков", взятая из учебника биохимии, изданного в 1933 г. [9 с. 363]. Несколько позже, наряду с путем гликолиза, центральное положение на схемах занял цикл Кребса. Рядом расположились цикл мочевины и путь расщепления жирных кислот. Хотя позднее и было доказано, что гликолиз не единственно возможный путь анаэробного разложения углеводов [44], а цикл Кребса как окислительный путь также имеет ограниченное значение [59], они стали использоваться как основа для систематизации всего последующего материала. Такое положение становится понятным, если принять во внимание, что сведения о большинстве известных в настоящее время метаболических путей были получены после 1950 г., то есть намного позже, чем были изучены и сделались классическими путь гликолиза и цикл Кребса.

Структура современных метаболических карт возникла в результате постепенного наложения на первоначально сложившийся каркас реакций пентозофосфатного цикла, глиоксилатного цикла, спиралей синтеза и расщепления жирных кислот, многочисленных путей биосинтеза и распада аминокислот, нуклеотидов и т.д. Наиболее характерными картами этого типа являются карты Д.Никольсона ("Koch-Light", Великобритания) [242] и Г.Михала ("Boehringer", ФРГ) [230].

Исторически сложившиеся представления о центральных метаболических путях выражаются на картах не только способом размещения материала, но также различиями в шрифтах химических формул и толщине обозначающих реакций стрелок. Однако такое разделение вряд ли имеет глубокий смысл потому, что, во-первых, принятая иерархия метаболических путей весьма относительна, поскольку метаболические пути, не относящиеся к центральным, для существования организмов не менее важны, чем центральные; во вторых, само понятие метаболического пути довольно условно, так как идеализирует отдельные последовательности реакций как самостоятельные, в отрыве от общей метаболической системы; и, наконец, в третьих, выделение различных метаболических путей на общей схеме не может быть проведено строго из-за того, что они многократно пересекаются и сливаются по общим соединениям и реакциям. Вследствие этого как динамические характеристики метаболические пути оказываются при таком изображении несовместимыми друг с другом.

Циклическая природа некоторых путей подчеркивается на картах изображением их в виде окружностей. Однако этот способ также не может быть применен во всех случаях, так как из двух смежных циклов по чисто геометрическим причинам в виде окружности может быть изображен только один. Таким образом, организация материала на картах на основе представлений о метаболических путях оказывается внутренне противоречивой.

Как уже отмечалось во введении, классические представления не обеспечивают полноту систематизации информации о метаболизме. Это прежде всего проявляется в том, что обширный биохимический материал, не относящийся к известным метаболическим путям или с не выясненным физиологическим смыслом, в учебниках биохимии и на картах вообще не приводится. Поскольку в основе сложившихся представлений лежат результаты исследований, проводившихся на высших животных, то это, прежде всего, касается информации, полученной при изучении растений и микроорганизмов. Например, в объемном учебнике общей биохимии Ленинджера [46] и на универсальных метаболических картах Никольсона [242], Михала [230] сведения о метаболизме таких классов природных соединений, как разветвленные жирные кислоты, изомеры тирозина и его производных, другие непротеиногенные аминокислоты, высшие моносахариды и т.д., полностью отсутствуют. В других случаях описание превращений этих соединений оказывается слишком фрагментарным, чтобы составить какое либо определенное представление об их месте в общей системе метаболизма.

Наиболее явным недостатком систематизации метаболического материала на основе классических представлений о метаболических путях является ее чрезмерная сложность. Это особенно заметно в случае метаболических карт. Они выглядят крайне запутанными и очень трудны для восприятия. При этом сложность карт непропорционально возрастает по мере включения в них нового материала.

Начальными и конечными соединениями метаболических путей в отдельных организмах являются соответственно субстраты и продукты метаболизма. На ранних этапах развития биохимии в этом отношении были изучены лишь немногие соединения. Естественно, что и число

метаболических путей также представлялось ограниченным. Однако по мере углубления исследований и их распространения на 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. В соответствии с этим число реализующихся метаболических путей, вообще говоря, может превышать число участвующих в метаболизме соединений. Уже поэтому использование метаболического пути как единицы систематизации информации о метаболизме является неудобным.

Если рассматривать метаболизм не в связи с конкретными организмами, а как систему биохимических реакций биосферы, то понятие метаболического пути как последовательности реакций, ограниченной определенными соединениями, теряет смысл. Действительно, все субстраты метаболизма обязательно являются продуктами жизнедеятельности каких либо организмов, а продукты, в свою очередь, служат субстратами для других организмов. Благодаря этому метаболизм биосферы представляется непрерывной сетью биохимических реакций.

Таким образом, становится совершенно ясным, что в качестве устойчивой характеристики этой сети удобнее использовать не динамическое понятие метаболического пути, а специфические особенности ее структуры. Эти особенности могут выражаться в виде структурно химических закономерностей строения, проявляющихся в симметрии. Возможности систематизации материала о метаболизме на основе выявления в метаболической сети симметрии и будут рассмотрены в последующих главах книги.

## *ГЛАВА II*

### **ОБЩИЙ ПОДХОД К ВЫЯВЛЕНИЮ В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СЕТИ СИММЕТРИИ**

Как уже отмечалось, поиск симметрии в метаболической сети может быть осуществлен, исходя из представлений о симметрии, как свойстве объектов состоять из закономерно связанных сходных частей. Ввиду сложности метаболической сети присутствие в ней симметрии далеко не очевидно, и одного определения симметрии для целей ее обнаружения оказывается недостаточно. Поэтому решение задачи выявления в метаболической сети симметрии потребовало разработки специального методического подхода. В теоретических исследованиях используют два основных метода познания - индуктивный и дедуктивный. Индуктивный метод позволяет сформулировать общие положения и принципы. Дедуктивный - использует эти положения и принципы для более систематического исследования предмета. Кроме того, будучи применен к изложению научного материала, дедуктивный метод придает ему необходимую компактность и стройность. В данном случае для исследования метаболической сети с целью поиска в ней симметрии нашли применение оба метода. Так, на основе индуктивного анализа материала о метаболизме были сформулированы два принципа, характеризующие общие свойства метаболической сети. Далее эти принципы были использованы для дедуктивного доказательства наличия в метаболической сети простых симметричных комплексов реакций. Эти

комплексы были названы симметричными формами. Выявленные симметричные формы использовались в дальнейшем для нахождения в метаболической сети более сложных проявлений симметрии.

Несмотря на то, что используемые принципы характеризуют свойства метаболической сети весьма приближенно, а методика выявления симметричных форм может показаться несколько формальной, принятый в настоящей главе дедуктивный способ изложения материала имеет то преимущество, что позволяет составить более четкое представление о характере присутствующей в метаболической сети симметрии.

Таким образом, в настоящей главе излагается общий теоретический подход к выявлению в метаболической сети симметричных форм и рассматриваются их конкретные примеры.

## **1. Принципы, характеризующие свойства структуры метаболической сети**

Эти принципы позволяют обосновать наличие в метаболической сети симметрии. При их формулировании используются понятия функциональной аналогичности соединений и сходства биохимических реакций. Под функционально аналогичными соединениями понимаются соединения, содержащие одинаковые функциональные группы, например:  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{OH}$ ;  $>\text{CO}$ ;  $-\text{COOH}$ ;  $>\text{C}=\text{C}<$  и т.д. - или их определенные структурные сочетания, например: сочетание  $\alpha$ -аминогруппы и карбоксильной группы у  $\alpha$ -аминокислот или двойной связи и карбоксильной группы у  $\alpha,\beta$ -непредельных кислот и т.д. В качестве сходных реакций рассматриваются реакции, приводящие к одинаковым изменениям в идентичных участках молекул и протекающие, как правило, в присутствии одних и тех же коферментов.

### ***1.1. Принцип соответствия***

Этот принцип устанавливает соответствие между признаками функциональной аналогичности соединений и возможностью их участия в определенных биохимических реакциях. Он формулируется следующим образом: функционально аналогичные метаболиты претерпевают сходные биохимические превращения, образуя при этом функционально аналогичные производные.

Интересно отметить сходство между сформулированным принципом и законом соответствия, который был выведен Ю.А.Урманцевым [74 с. 86] при построении общей теории систем. Это сходство подтверждает универсальность применимости данного закона в отношении естественных систем.

Как можно заметить, формально этот принцип эквивалентен очевидному положению органической химии о сходстве реакционной способности соединений, содержащих одинаковые функциональные группы. Однако для биохимии этот принцип далеко не очевиден, так как неявно содержит в себе предположение о наличии в природе полного набора ферментов, необходимых для катализа сходных превращений у всех функционально аналогичных метаболитов. Тем не менее, его справедливость подтверждается множеством различных примеров. В частности, такими примерами могут служить реакции декарбоксилирования и переаминирования  $\alpha$ -аминокислот, приводящие

соответственно к первичным аминам и α-кетокислотам, свойственные для моносахаридов реакции взаимопревращений альдоз, кетоз и полиолов, широко распространенные реакции восстановления и окисления альдегидов и т.д. [54].

Последовательное применение принципа соответствия к функционально аналогичным продуктам сходных реакций позволяет выявить в метаболической сети сходные цепочки реакций. Например, в метаболизме α-аминокислот сходными являются цепочки реакций, включающие декарбоксилирование α-аминокислот, дезаминирование образующихся при этом аминов, последующее восстановление получающихся при дезаминировании аминов альдегидов и т.д. Сходные последовательности реакций обнаруживаются также в метаболизме моносахаридов, изопреноидов, жирных кислот и других классов природных соединений.

### ***1.2. Принцип связности***

Одним из важнейших свойств систем является их структурная непрерывность. Структурная непрерывность обеспечивает системам целостность и выражается в возможности осуществления прямой или опосредованной связи между всеми элементами систем. Рассматривая метаболическую сеть как систему, можно сказать, что структурная непрерывность в данном случае выражается в связи между всеми метаболитами посредством биохимических реакций. О непрерывности структуры метаболической сети говорит уже тот факт, что все многообразие природных соединений синтезируется на основе углекислого газа. Из структурной непрерывности сети реакций метаболизма как частный случай вытекает рассматриваемый здесь принцип связности, который формулируется следующим образом: метаболиты в результате определенных последовательностей реакций превращаются в свои функциональные аналоги.

В простейшем случае такой переход осуществляется в результате одной реакции. Это могут быть реакции конденсации соединений со своими аналогами, например реакция конденсации геранилдифосфата с изопентенилдифосфатом, приводящая к фарнезилдифосфату, или реакции конденсации пептидов с аминокислотами. В остальных случаях, когда превращение в ближайшие аналоги осуществляется посредством нескольких реакций, оно по необходимости сопровождается изменением части молекулы, определяющей функциональную аналогичность соединений. Например, при переходе от D-фруктозы к ее пятиатомному аналогу D-ксилулозе (D-фруктоза ↔ D-глицеральдегид ↔ D-ксилулоза [10 с. 535-551]) в первой реакции происходит отщепление части молекулы фруктозы, определяющей ее функциональную аналогичность с D-ксилулозой. В другом примере при переходе от оксалоацетата к его аналогу - α-кетоглутарату в цикле Кребса (оксалоацетат → **цитрат** → **изоцитрат** → α-кетоглутарат), также осуществляется изменение признака функциональной аналогичности начального и конечного соединения последовательности.

## **2. Общий метод выявления симметричных форм.**

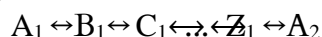
В этом разделе описывается общий метод анализа метаболической сети, позволяющий обнаружить два типа наиболее характерных для нее симметричных форм: периодические последовательности реакций и решетчатые формы.

Сходство различных частей симметричных форм, лежащее в основе их симметрии, определяется сходством химических групп или их сочетаний у функционально аналогичных соединений и сходством биохимических реакций.

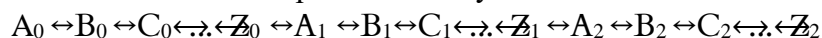
Следует подчеркнуть, что в отличие от классических метаболических путей симметричные формы исходно являются статистическими, структурно-химическими характеристиками метаболизма и, пока вопрос об отношении биохимической динамики и симметрии метаболической сети остается неразрешенным в целом, они могут быть использованы при интерпретации динамических процессов метаболизма лишь в отдельных очевидных случаях.

### ***2.1. Периодические последовательности реакций***

Поиск в метаболической сети периодических последовательностей реакций можно представить в виде двух этапов. Сначала, в соответствии с принципом связности, выявляются кратчайшие цепочки реакций, соединяющие функционально аналогичные метаболиты. Если последние обозначить одинаково буквами, то в общем виде эти цепочки могут быть записаны следующим образом:



Затем необходимо отобрать те из них, конечные соединения которых, согласно принципу соответствия, испытывают сходные превращения, образуя последовательности реакций следующего вида:



Очевидно, что такие последовательности имеют периодическую структуру, которая выражается в повторяемости функционально аналогичных соединений через интервалы, содержащие одинаковое число реакций. Поскольку характер превращений во всех интервалах одинаков, то налоги в смежных интервалах будут отличаться друг от друга одинаковым изменением в строении молекул. Очевидно, что это отличие состоит в прибавлении к молекулам аналогов или удалении из них одинаковых звеньев, то есть функциональные аналоги в линейных периодических последовательностях будут гомологами. Крайние из низших гомологов таких последовательностей не содержат звеньев гомологической разности и могут рассматриваться в качестве их начальных соединений. Если принять, что цифровые индексы в приведенной выше последовательности обозначают число звеньев гомологической разности, то в качестве начального соединения этой последовательности следует рассматривать соединение  $A_0$ .

Простейшими примерами периодических последовательностей могут служить последовательности синтеза и распада линейных жирных кислот [106, 161, 219, 291]. Повторяющийся интервал этих последовательностей состоит из четырех реакций. В качестве гомологической разности выступает этиленовое звено ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ). Начальным соединением является ацетил-КоА.

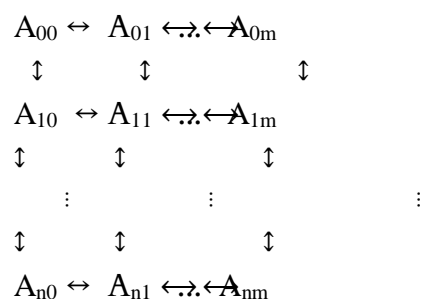
Симметрия периодических последовательностей подходит под определение одномерной симметрии подобия. Понятие симметрии подобия широко используется при описании различных объектов с периодическим

строением решеток кристаллов, бордюров, мозаик, листовых спиралей и т.д. [74 с. 127].

## 2.2. Решетчатые формы

Отнесение соединений к определенным классам функциональных аналогов неоднозначно. Оно зависит от того, сходство каких частей их молекул рассматривается в качестве признака функциональной аналогичности.

Пусть имеется соединение, две части молекулы которого могут претерпевать независимые друг от друга превращения. Тогда производные, образующиеся в результате изменения одной части молекул, остаются функциональными аналогами исходного соединения по другой. Согласно принципу соответствия каждый аналог будет испытывать превращения, сходные с превращениями исходного соединения. В результате образуется сетка реакций решетчатой формы, которая может быть изображена в общем виде следующим образом:



Здесь равенство первых цифр в рядах обозначает идентичность одной части молекул. Равенство вторых цифр в колонках - идентичность другой части молекул. m и n - полное число превращений соответствующих частей в рядах и колонках. В простейшем случае, когда m=n=1, решетка состоит из одной ячейки. Когда независимым превращениям подвергаются более чем две части молекулы, решетка становится многомерной. Примером трехмерной решетки может служить рассматриваемая в разделе 4 6 решетка превращений ароматических производных.

В том случае, когда молекула имеет ось симметрии второго порядка и симметричные части молекулы претерпевают одинаковые превращения, образующиеся продукты оказываются тождественными. В результате решетчатые формы на основе этих реакций становятся невозможными.

Решетчатые формы могут быть отнесены к рассматриваемому в теории симметрии типу сетчатых орнаментов с двумя осями переноса [74 с. 38]. При этом параллельный перенос решетки вдоль разных осей связан с совмещением соединений по разным признакам функциональной аналогичности.

## 3. Симметричные формы в сети реакций метаболизма моносахаридов

В сети реакций метаболизма моносахаридов выявляются симметричные формы, которые могут быть подразделены на следующие характерные типы:



обычные периодические последовательности реакций (рис.3, 4) и двухмерные решетки (рис.5), циклические и линейные последовательности реакций (рис.6-9), представляющие собой вырожденные модификации решеток.

На рис.3-9 симметрия форм подчеркивается их графической организацией. В частности, повторяющиеся интервалы периодических последовательностей представлены в виде вертикальных колонок так, чтобы функционально аналогичные соединения оказались размещенными в горизонтальных рядах. Функционально аналогичные соединения решетки располагаются в вертикальных колонках и горизонтальных рядах. Циклические формы изображены в виде симметричных замкнутых последовательностей реакций. Линейные формы - в виде ограниченных цепочек реакций.

Чтобы не повторять на рисунках полные формулы некоторых фосфатных производных моносахаридов, они изображаются в сокращенном виде, а соответствующие им реакции обозначаются разорванными у концов стрелками.

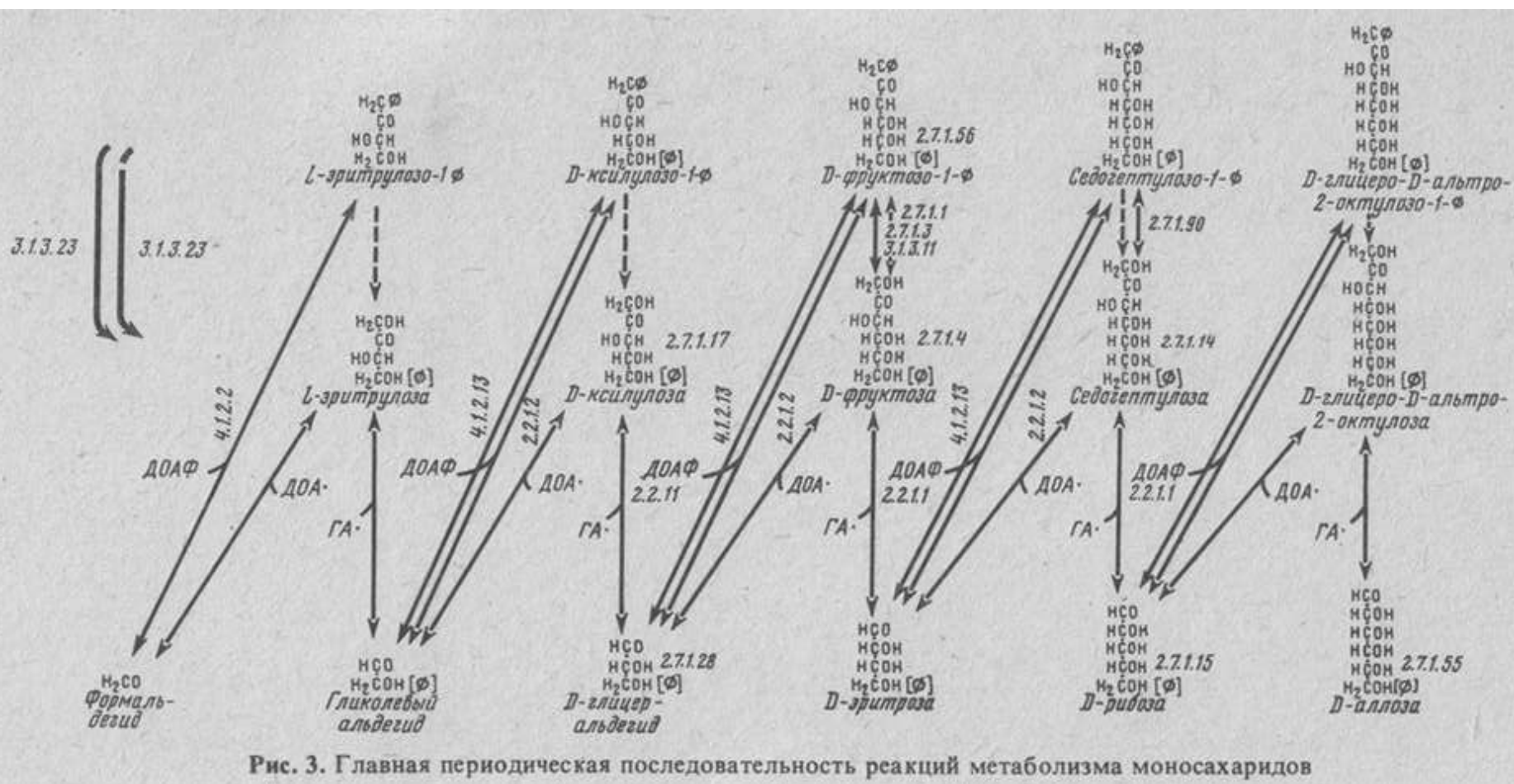
### ***3.1. Главная периодическая последовательность реакций***

Основу главной периодической последовательности реакций метаболизма моносахаридов составляют обратимые реакции конденсации альдоз с диоксиацетоном и гликоляльдегидом. В этих реакциях осуществляется первичный 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 (см. рис.3). В первой стадии осуществляется конденсация диоксиацетона с альдозой, приводящая к образованию кетозы. Во второй стадии происходит отщепление от этой кетозы гликолевого альдегида. В результате образуется высший гомолог исходной альдозы, отличающийся от нее на одну НСОН группу.

Первая стадия катализируется одним из двух ферментов: трансальдолазой или альдолазой [189, 214]. Трансальдолаза осуществляет обратимый перенос связанного с ферментом остатка диоксиацетона на альдозы, фосфорилированные по последней гидроксильной группе. При этом образуются фосфорилированные кетозы, которые служат субстратом для второй стадии. Альдолаза катализирует обратимую конденсацию не связанного с ферментом диоксиацетонфосфата как с фосфорилированными, так и с нефосфорилированными по последней гидроксильной группе альдозами. В случае фосфорилированных альдоз образуются бисфосфаты кетоз. В случае нефосфорилированных альдоз образуются 1-монофосфаты кетоз. Для сохранения непрерывности периодической последовательности при переходе ко второй стадии в случае альдолазы необходимо участие какого-нибудь из двух следующих ферментов: гексозодифосфатазы [246] или фосфатазы сахаров [211].

Обратное расщепление образующихся кетоз во второй стадии осуществляется ферментом транскетолазой [179]. При этом образуется альдоза



и ковалентно связанный с ферментом гликолевый альдегид. Коферментом в транскетолазных реакциях является тиаминпирофосфат.

Осуществлять отщепление двухуглеродных фрагментов от кетоз могут не только транскетолазы. Известны ферменты, называемые фосфокетолазами [158, 172, 182, 116], которые необратимо отщепляют от ксилулозы и фруктозы двухуглеродный фрагмент в виде фосфоацетата. На родство катализируемых ими реакций с транскетолазными указывает участие в них тиаминпирофосфата.

Осуществляемые трансальдозой, альдозой и транскетолазой реакции средних интервалов рассматриваемой последовательности входят в состав пентозофосфатного цикла. Эти ферменты малоспецифичны [301] и в одинаковой степени катализируют как средние реакции последовательности, так и крайние. Специальный фермент описан для реакции конденсации формальдегида с диоксиацетоном [118].

Ферменты, катализирующие альдозазную и трансальдозазную реакции, безразличны к конфигурации гидроксильных групп у альдоз, акцепторов диоксиацетона [179]. Это открывает принципиальные возможности для реализации последовательностей, в основе которых лежат альдозы, не входящие в главную последовательность. В настоящее время из различных биологических объектов выделены моносахариды, которые могли бы образоваться таким путем. Например, D-глицеро-L-манногептоза [99] может

быть получена при конденсации галактозы с диоксиацетоном и последующем отщеплении от продукта реакции гликолевого альдегида. Аналогичным образом L-глицеро-L-галактогептоза [264] может быть синтезирована из маннозы.

Считается, что реакции рассматриваемой последовательности в том или ином варианте встречаются у всех организмов и относятся к очень древним [14 с. 84]. Можно предполагать, что сходство между альдозазой и трансальдозазой, а также между транскетолазой и фосфокетолазой обусловлено происхождением каждой пары ферментов от общего предшественника. Последним, в частности, оправдывается рассмотрение указанных пар ферментов (см. рис.3) в составе одной последовательности реакций, а не двух, как это можно было бы сделать, следуя рекомендациям раздела 2.1. Если не принимать во внимание реакцию конденсации рибозы с формальдегидом [29], то систему трансальдозазных, альдозазных и кетолазных реакций следует рассматривать как единственный и универсальный путь новообразования углеродных скелетов высших моносахаридов.

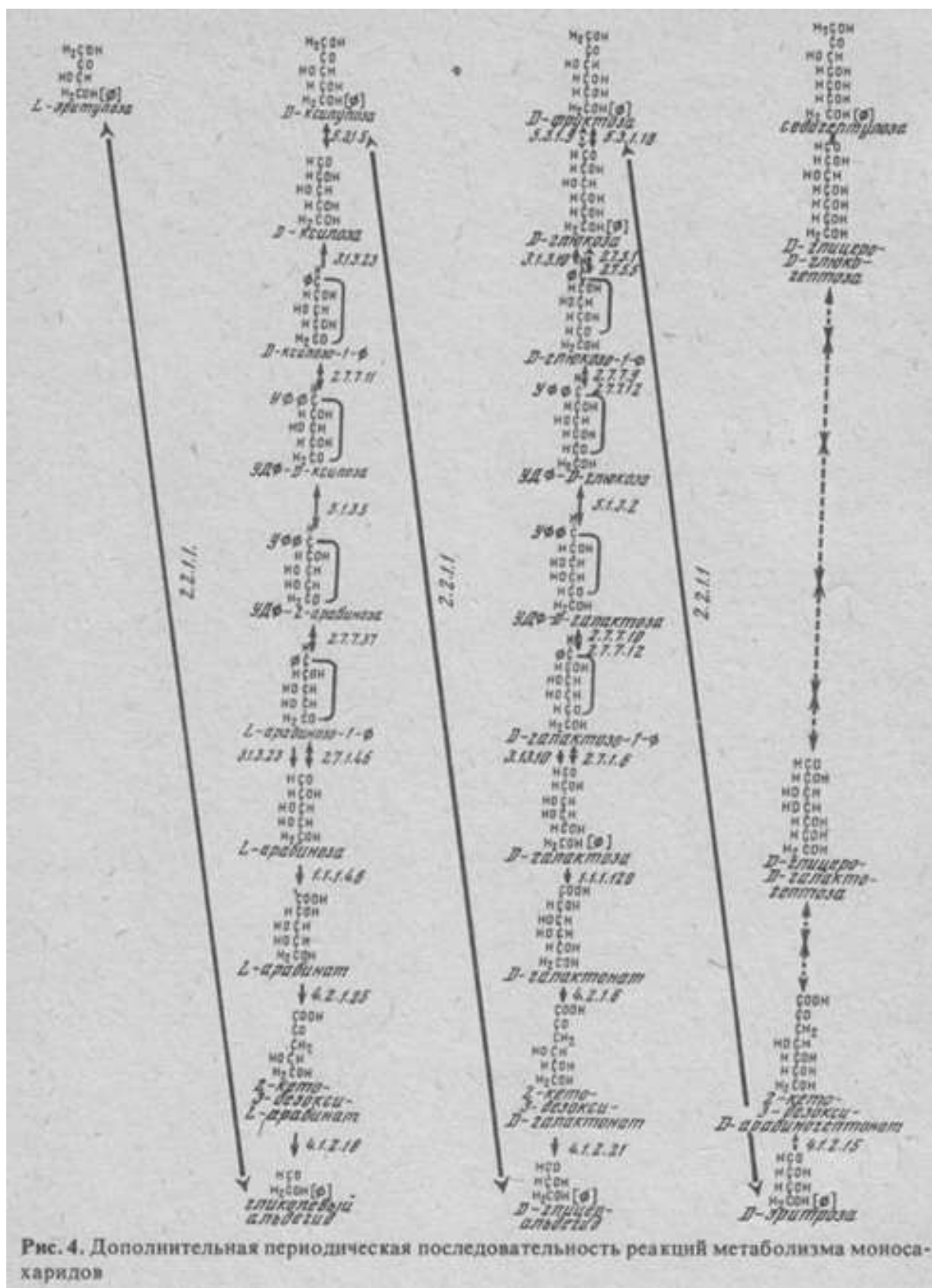
### ***3.2. Дополнительная периодическая последовательность реакций.***

Кроме рассмотренной в разделе 3.1 главной периодической последовательности, в сети реакций метаболизма моносахаридов возможны другие периодические последовательности.

Одна из таких последовательностей, названная дополнительной, изображена на рис.4. Так же как и главная, эта последовательность свернута таким образом, чтобы ее повторяющиеся интервалы оказались представленными в виде вертикальных колонок, а функционально аналогичные моносахариды - гомологи - расположенными в горизонтальных рядах. Фосфорилированные по последней гидроксильной группе моносахариды изображены в сокращенном виде на основе формул их нефосфорилированных предшественников.

Переход от высшего гомолога к низшему в повторяющихся интервалах последовательности осуществляется через следующие превращения: перенос гликолевого альдегида на альдозу в транскетолазной реакции, реакцию изомеризации кетозы в альдозу, реакции, приводящие к образованию УДФ-производного альдозы, эпимеризацию последнего в другое УДФ-производное, высвобождение из продукта эпимеризации свободной альдозы, окисление альдозы в альдоновую кислоту, расщепление последней на пируват и низший гомолог исходной альдозы, отличающийся от нее на одно НСОН звено. Как видно из рисунка, непрерывную часть последовательности составляют лишь интервалы, включающие превращения пентоз и гексоз. Для тетроз, у которых четвертый углеродный атом не является оптически активным, реакция эпимеризации теряет смысл и последовательность на них обрывается. Что касается распространения этой последовательности на высшие моносахариды, то в настоящее время известны D-глицеро-D-глюкогептоза [99] и D-глицеро-D-галактогептоза [264], которые свидетельствуют о возможности существования еще одного интервала последовательности. Однако соответствующие реакции пока не изучены.

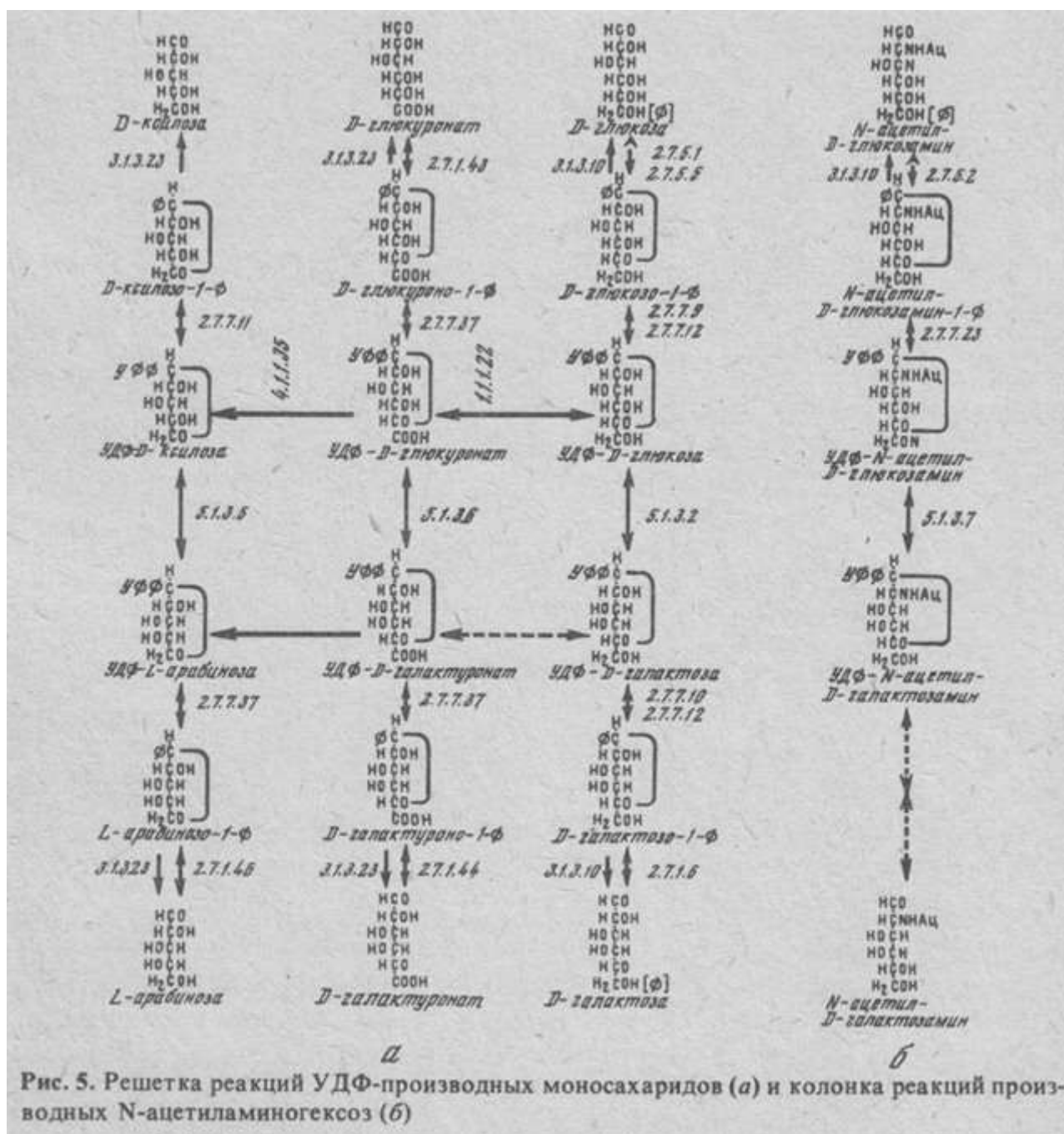
Если бы реакции превращения в 2-кето-3-дезоксальдоновые кислоты были известны для всех альдоз ряда D-ксилоза, D-глюкоза и D-глицеро-D-глюкогептоза, то рассматриваемая периодическая последовательность могла бы быть представлена в укороченном варианте за счет удаления из составляющих



ее интервалов реакций образования и расщепления фосфо- и УДФ-производных, а также реакций эпимеризации. Однако ввиду того, что подобное превращение известно лишь для D-глюкозы (путь Энтнера-Дудорова [141]), этот вариант в настоящее время неосуществим.

### 3.3. Решетка реакций УДФ-производных

Наличие решетчатой формы в сети реакций метаболизма моносахаридов является следствием независимости превращения различных частей молекул УДФ-производных моносахаридов. Составленная из соответствующих реакций решетка изображена на рис. 5 а. Горизонтальные ряды решетки представлены реакциями окисления УДФ-гексоз в УДФ-уроновые кислоты и реакциями декарбоксилирования последних в УДФ-пентозы. Этот путь образования УДФ-производных пентоз широко распространен в природе [8 с. 234, 266].



Вертикальные колонки решетки составлены из реакций образования УДФ-производных моносахаридов [213] и реакций их эпитеризации,

приводящих к изменению положения гидроксильной группы при четвертом атоме углерода. Реакции, составляющие правую колонку решетки, играют важную роль в обмене галактозы [8 с. 232]. В средней колонке представлены реакции гексуриновых кислот [286]. Левую колонку составляют аналогичные реакции метаболизма пентоз [10 с. 165].

Наряду с рассмотренными последовательностями реакций колонок, в метаболизме моносахаридов встречаются сходные, но не связанные в решетку последовательности реакций. В частности, такой последовательностью является изображенная на рис. 5 б колонка реакций биосинтеза и эпимеризации УДФ-*N*-ацетилгексозаминов.

Общей чертой для всех УДФ-производных является их участие в качестве субстратов в биосинтезе полисахаридов [72 с. 269].

Как видно из рис. 5 а, последовательности реакций в колонках после реакции эпимеризации противоположны тем, которые предшествовали этой реакции. Соответствующие соединения противоположных последовательностей отличаются лишь конфигурацией гидроксильной группы при четвертом атоме углерода. Таким образом, через реакции эпимеризации проходит линия, разделяющая последовательность расположения рядов аналогов на рис. 5 на две зеркально-симметричные части.

### ***3.4. Циклические и линейные симметричные формы***

В главной последовательности синтезируются *D*-кетозы, имеющие лишь одну гидроксильную группу в 3-*L*-положении, и *D*-альдозы, у которых все гидроксильные группы находятся в *D*-положении [40 с. 374]. Конфигурационное многообразие природных моносахаридов возникает главным образом за счет окислительно-восстановительных реакций и реакций изомеризации при крайних атомах углерода в молекулах моносахаридов.

В реакциях изомеризации из кетоз образуются пары альдоз с противоположной конфигурацией гидроксильных групп при втором атоме углерода [8 с. 275].

В окислительно-восстановительных реакциях, связывающих альдозы и кетозы с полиолами [8 с. 278, 84, 100, 119] образуется более широкий набор соединений. Так, восстановление альдоз [174, 259] дает по одному полиолу на каждую альдозу. При восстановлении кетоз могут быть получены пары эпимерных полиолов. В свою очередь, из каждого полиола могут быть образованы четыре изомерных моносахарида: две альдозы при окислении концевых атомов углерода и две кетозы при окислении вторых от концов молекул атома углерода.

Для краткости перечисленные выше реакции изомеризации и окислительно-восстановительные реакции будут называться конфигурационными. Поскольку в конфигурационных реакциях могут участвовать оба конца молекул моносахаридов, то в результате, казалось бы, должны получаться решетчатые формы. Однако на самом деле из этих реакций образуются симметричные формы, имеющие либо циклический, либо линейный вид.

Циклический вид симметричных форм следует из того, что для полиолов одновременное окисление обоих концов молекул оказывается невозможным, то есть наличие карбонильной группы на одном конце молекул исключает ее

образование на другом. В результате из конфигурационных реакций могут быть составлены лишь внешние контуры предполагаемых решетчатых форм.

Линейные формы получаются в тех случаях, когда не участвующая в конфигурационных реакциях внутренняя часть молекул моносахаридов обладает осью симметрии второго порядка. Последовательности реакций линейных форм оканчиваются полиолами, которые вне зависимости от того, какая часть их молекул подвергается окислению, превращаются в один и тот же моносахарид.

На рис.6-9 изображены симметричные формы соответственно для тетроз, пентоз, гексоз и гептоз. При этом конфигурации не обнаруженных в природе соединений условно обозначены контурными линиями. Как видно из рисунков, эти формы реализуются не полностью. Однако не исключено, что некоторые из отсутствующих соединений и реакций пока еще не открыты.

В настоящее время известны лишь немногие конфигурационные реакции для тетроз [165, 259] (см. рис.6).

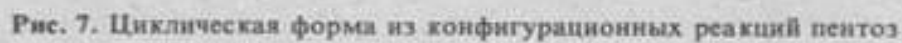
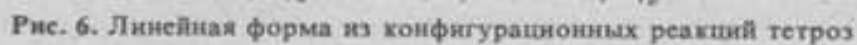
Циклическая симметричная форма пентоз представлена наиболее полно [94, 178, 233, 259] (см. рис. 7). Не обнаружены лишь реакции образования L-рибозы и четыре окислительно-восстановительные реакции, относящиеся к рибиту и D-арабиту.

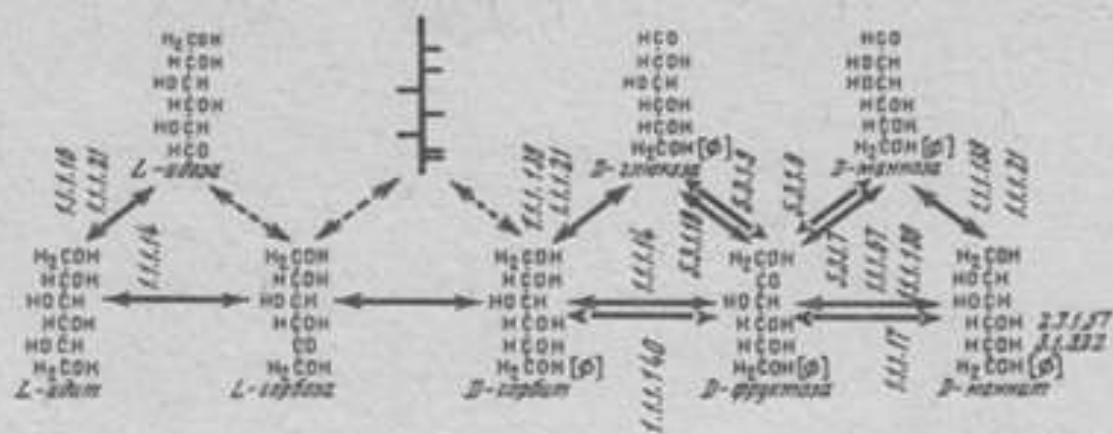
Из известных конфигурационных реакций гексоз могут быть составлены две неполные симметричные формы (см. рис.8а,б). Из них первая линейна. Она имеет почти законченный вид. Ферменты, катализирующие известные реакции этой формы, за исключением реакции окисления D-сорбита в L-сорбозу [125, 126], приведены в номенклатуре ферментов. Вторая циклична. Около половины реакций этого цикла в настоящее время неизвестно. Из ферментов, катализирующих описанные реакции, не занесены в номенклатуру изомеразы D-тагатозы [8 с. 276]. Для гексоз в принципе возможна еще одна линейная форма, которая по структуре составляющих ее моносахаридов является оптическим антиподом первой. Исходный моносахарид для этой формы мог бы быть получен, например, на пути трансальдозной конденсации диоксиацетона с D-ксилозой с последующим транскетотазным расщеплением продукта реакции. В настоящее время известна октулоза, которая соответствует продукту первой реакции [264]. Однако гексоза, которая могла бы быть продуктом второй реакции, в природе не обнаружена.

Для гептоз возможны четыре симметричные формы. Поскольку внутренний участок молекул гептоз во всех случаях не имеет оси симметрии второго порядка, все эти формы являются циклами. Наиболее полно в природе представлены соединения того цикла, который включает производные седогептулозы [99] (см. рис.9). Другие циклы представлены лишь одиночными соединениями.

В принципе аналогичные симметричные формы могут иметь место для октоз и ноноз. Однако в настоящее время обнаружены только отдельные представители этих классов моносахаридов [116, 117, 263], о метаболизме которых известно очень немного [301]. В незавершенности симметричных форм наиболее явное выражение находит нарушение симметрии метаболизма соединений с зеркально-симметричной структурой.







II

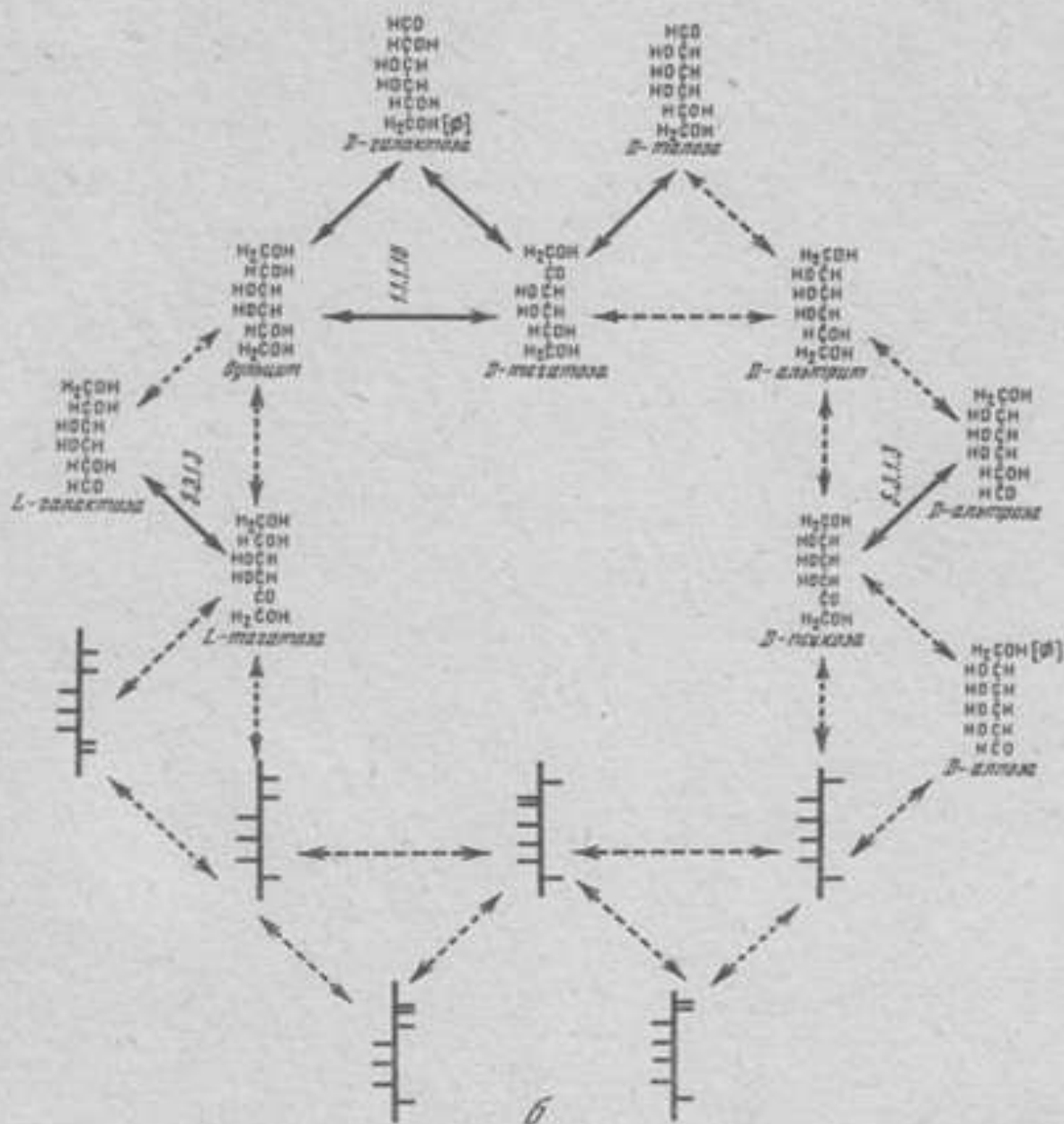


Рис. 8 Линейная (а) и циклическая (б) формы из конфигурационных реакций гексоз

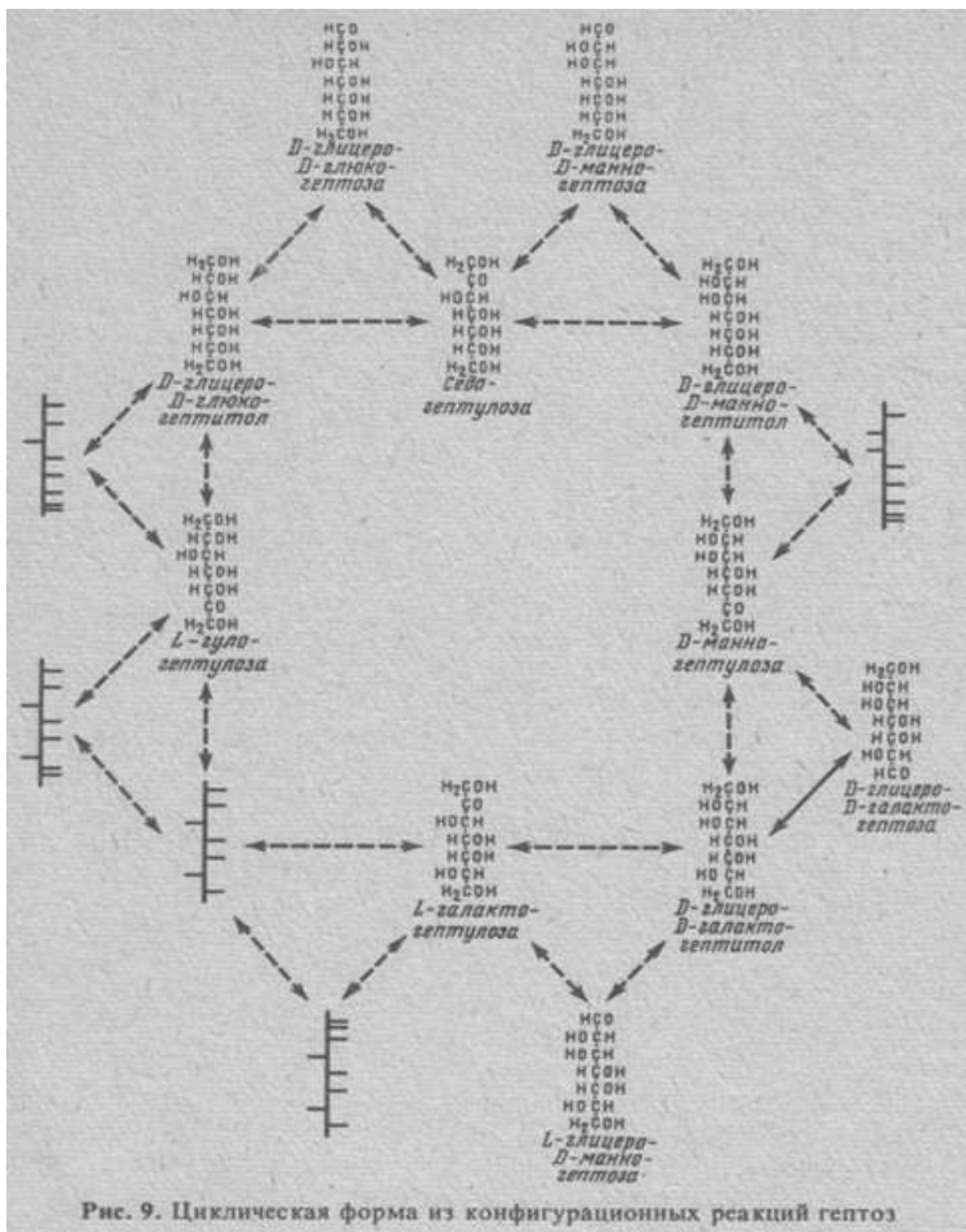


Рис. 9. Циклическая форма из конфигурационных реакций гептоз

Что касается низших аналогов моносахаридов: триоз, диоз и одноуглеродных фрагментов (последние формально включены сюда как крайне вырожденные члены ряда), - то они, насколько это позволяет их структура, участвуют в тех же реакциях, что и высшие. Так, диоксиацетон может изомеризоваться в D-глицеральдегид. Из диоксиацетона и глицеральдегида при восстановлении образуется трехатомный спирт - глицерин. Восстановление гликолевого альдегида и формальдегида приводит соответственно к этиленгликолю [132] и метанолу [47 с. 105].

#### 4. Симметричные формы в сети реакций метаболизма органических кислот

Так же как и в случае углеводов, в сети реакций метаболизма органических кислот могут быть выявлены периодические последовательности реакций и решетчатые формы.

Периодические последовательности реакций синтеза и расщепления жирных кислот, как хорошо известные, здесь рассматриваться не будут, а будут рассмотрены последовательности, существование которых в метаболической сети не так очевидно.

Обсуждаемые последовательности изображены на рис.10-13. Последовательности на рисунках свернуты таким образом, чтобы соединения их повторяющихся интервалов оказались расположенными в вертикальных колонках, а гомологи из различных интервалов разместились в горизонтальных рядах. Интервалы пронумерованы арабскими цифрами, помещенными около их начальных соединений. Последовательности подразделены на типы и классы в соответствии с числом и характером реакций, составляющих их повторяющиеся интервалы. На каждом из рисунков представлен один тип последовательностей.

Принадлежность последовательностей к одному типу определяется сходством реакций, составляющих их повторяющиеся интервалы. Между собой последовательности различаются лишь тем, что соответствующие соединения в их интервалах не являются гомологами. Последовательности данного типа характеризуются реакциями, отличающими их от последовательностей других типов.

Принадлежность последовательностей к одному классу определяется общностью ряда гомологичных кетокислот, по которому они могут быть совмещены. Последовательности одного класса обозначены на рисунках одинаковыми буквами. Буквы происходят от слов моно-, ди- и изо-, которые отражают соответственно наиболее характерную основность кислот в последовательностях М- и Д-классов и разветвленность скелета соединений у последовательностей И- и И'-классов.

Последовательности классов М состоит из более простых соединений, чем связанные с ними последовательности классов Д и И. В этом смысле последовательности М рассматриваются по отношению к последовательностям Д и И как первичные. Последовательности Д можно также рассматривать как ответвления от последовательностей М, которые образуются в результате участия в характерных для ряда гомологов реакциях соединений последовательностей М, функционально аналогичных этим гомологам, но относящихся к другому гомологическому ряду. В качестве примера можно привести реакцию конденсации оксалоацетата с ацетатом, которая аналогична реакциям конденсации  $\alpha$ -кетомонокарбоновых кислот с ацетатом в последовательности М и приводит к образованию последовательности Д (см. рис.10). Для участков связи последовательностей М и Д характерны переходные последовательности, состоящие из двух сходных интервалов. Превращение соединений в интервалах этих последовательностей сопровождается изменением числа карбоксильных групп в соединениях.

Связь между последовательностями М и Д обуславливает существование своеобразной изомерной симметрии. Эта симметрия проявляется в том, что функциональные аналоги, равноудаленные от связывающих последовательности соединений, являются изомерами в соответствующих рядах гомологов.

Ближайшие изомеры могут испытывать взаимопревращения в реакциях изомеризации.

Кроме периодических последовательностей, здесь также будут рассмотрены три решетчатые формы. Первые две тесно связаны с периодическими последовательностями, так как имеют много общих с ними реакций. Третья является вполне самостоятельной и составлена из реакций ароматических аминокислот и их производных.

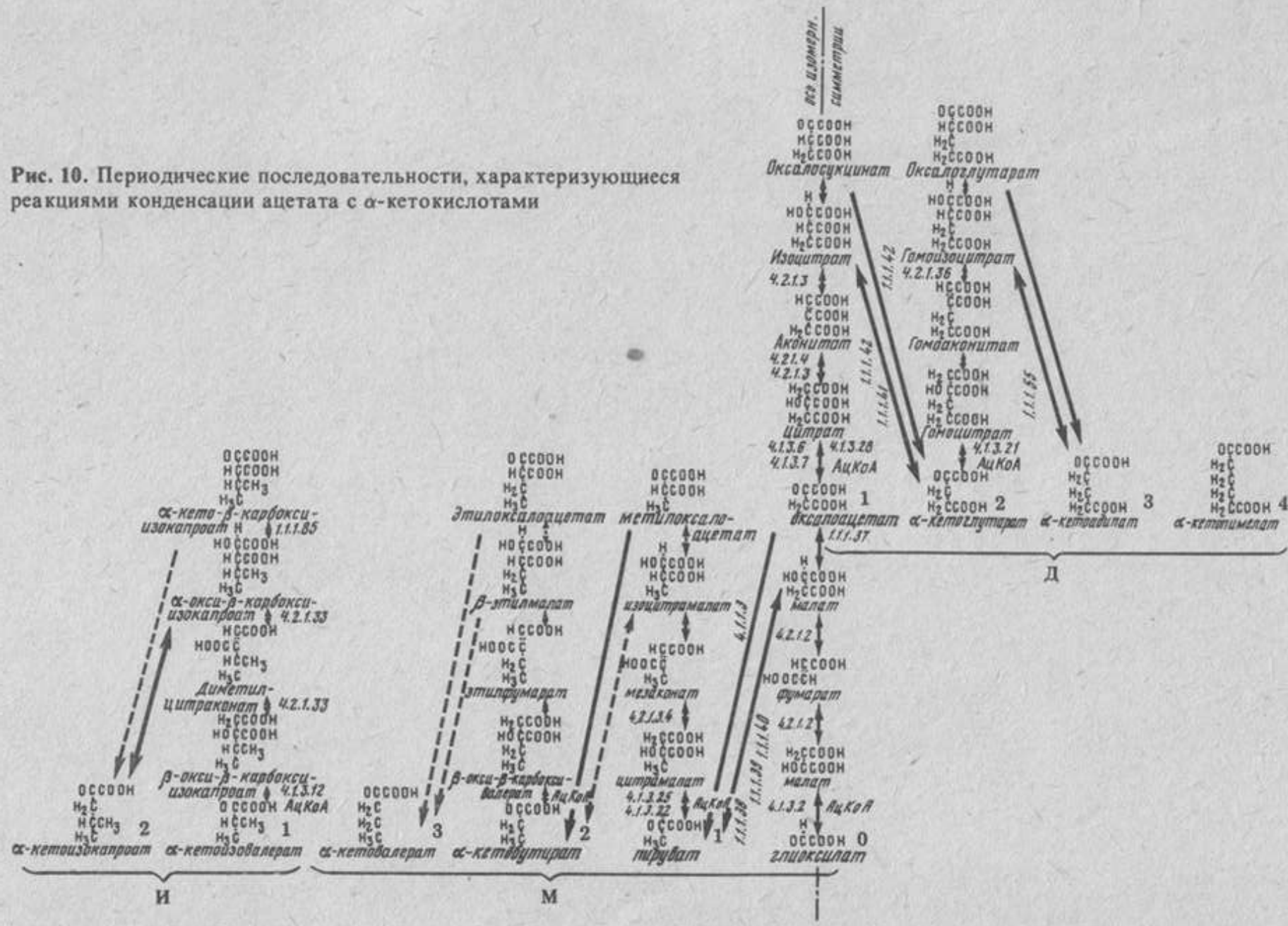
#### ***4.1. Периодические последовательности, характеризующиеся реакциями конденсации ацетил-КоА с $\alpha$ -кетокислотами***

Последовательности этого типа изображены на рис.10. Характерными для них являются реакции конденсации ацетата с  $\alpha$ -кетокислотами по  $\alpha$ -углеродному атому, приводящие к  $\beta$ -окси- $\beta$ -карбоксикислотам [24 с. 130]. Интервалы этих последовательностей состоят из пяти реакций. Кроме реакций названного выше типа, к ним относятся реакции дегидратации  $\beta$ -окси- $\beta$ -карбоксикислот в  $\alpha,\beta$ -непредельные  $\beta$ -карбоксикислоты, гидратации  $\alpha,\beta$ -непредельных  $\beta$ -карбоксикислот в  $\alpha$ -окси- $\beta$ -карбоксикислоты, окисления  $\alpha$ -окси- $\beta$ -карбоксикислот в  $\alpha$ -кето- $\beta$ -карбоксикислоты и, наконец, декарбоксилирования последних в  $\alpha$ -кетокислоты - гомологи исходных кислот. Две последние реакции часто катализируются одним ферментом. Протекание реакций дегидратации  $\alpha$ -окси- $\beta$ -карбоксикислот в  $\alpha,\beta$ -непредельные  $\beta$ -карбоксикислоты существенно облегчается тем, что первые одновременно являются  $\beta$ -оксикислотами.

Последовательность М занимает на рис.10 центральное положение. В ней представлены четыре интервала. Нулевой интервал последовательности М вырожден. Это проявляется в том, что в качестве исходной кетокислоты в нем выступает альдегидокислота глиоксилат, а также в тождественности образующейся при конденсации глиоксилата с ацетил-КоА  $\beta$ -оксиянтарной кислоты и  $\alpha$ -оксиянтарной кислоты - малата, участвующего в конечной реакции этого интервала. Поэтому реакции дегидратации в  $\alpha,\beta$ -непредельную кислоту и последующей ее изомерной гидратации в данном случае теряют смысл. В биохимии реакция конденсации ацетил-КоА с глиоксилатом обычно рассматривается в связи с глиоксилатным циклом [25 с.139]. Переход от нулевого интервала к начальному соединению первого интервала - пирувату осуществляется либо в одну стадию маликферментом, либо в две стадии: окислением малата в оксалоацетат малатдегидрогеназой и последующим декарбоксилированием оксалоацетата оксалоацетатдекарбоксилазой или пируваткарбоксилазой.

Следующий интервал последовательности М начинается с реакции конденсации пирувата с ацетил-КоА. Он содержит полный комплект соединений и реакций, характерных для интервалов последовательностей этого типа. У некоторых микроорганизмов последовательность реакций, составляющих этот интервал, служит в качестве пути биосинтеза  $\alpha$ -етомасляной кислоты, альтернативного пути ее биосинтеза через треонин. Однако начальные реакции интервала в обращенном виде более известны как завершающий участок пути расщепления глутамата у *Clostridium tetanomorphum* [234], а конечные - как промежуточный участок пути биосинтеза изолейцина из  $\beta$ -метиласпартата у E.

Рис. 10. Периодические последовательности, характеризующиеся реакциями конденсации ацетата с  $\alpha$ -кетокислотами



coli [89, 90]. Второй и третий интервалы последовательности М аналогичны первому. Составляющие их реакции [24 с. 30] изучены пока недостаточно.

В качестве начального соединения первого интервала последовательности Д выступает конечное соединение нулевого интервала последовательности М - оксалоацетат. При конденсации оксалоацетата с ацетил-КоА образуется цитрат. Далее, через промежуточное образование аконитата цитрат изомеризуется в изоцитрат. Особенность этого превращения состоит в том, что гидроксильная группа при этом перемещается не к  $\alpha$ -атому присоединившегося ацетата, а к противоположному ему в молекуле цитрата  $\beta$ -атому исходного оксалоацетата [46 с. 413]. Переход от изоцитрата к  $\alpha$ -кетоглутарату - первому соединению второго интервала последовательности Д - осуществляется НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназой в одну стадию или НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназой в две стадии через промежуточное образование оксалосукцината. Реакции первого интервала последовательности относятся к синтетическим реакциям цикла Кребса.

Второй интервал аналогичен первому и приводит к кетоадипату, начальному соединению третьего интервала [104].  $\alpha$ -Кетоадипат является предшественником лизина в одном из двух путей его биосинтеза [277]. Реакции третьего и четвертого интервалов неизвестны. Эти интервалы представлены лишь одиночными соединениями, соответственно  $\alpha$ -кетоадипатом и  $\alpha$ -кетопимелатом [289].

Что касается нулевого интервала, который должен был бы состоять из реакций конденсации мезоксалата с ацетил-КоА, изомеризации продукта конденсации, окисления продукта изомеризации и последующего декарбоксилирования, то перечисленные реакции и соответствующие им соединения в настоящее время также неизвестны.

$\beta$ -Метилксалоацетат в первом интервале последовательности М является гомологом оксалоацетата. Можно предположить, что  $\beta$ -метилксалоацетат, подобно оксалоацетату, может служить исходным соединением для новой периодической последовательности, аналогичной последовательности Д. Однако при этом возникает трудность, обусловленная асимметрией молекулы предполагаемого продукта конденсации ацетил-КоА с метилксалоацетатом - метилцитрата. Если допустить, что механизм изомеризации этого продукта будет аналогичен механизму изомеризации цитрата [46 с. 413], то в результате должен получиться  $\gamma$ -метил- $\gamma$ -изоцитрат, дальнейшее превращение которого не может протекать по пути, аналогичному пути превращения изоцитрата из-за наличия при гидроксилсодержащем атоме углерода метильной группы. Однако, если учитывать, что изомеризация гидроксильной группы цитрамалата в 1М-интервале и гомоцитрата в 2М-интервале идет в  $\alpha$ -положение, а не в  $\gamma$ , как у цитрата (по отношению к карбоксильной группе присоединившегося ацетата), то вполне вероятной представляется реакция изомеризации гидроксильной группы метилцитрата в  $\alpha$ -положение. Это говорит о том, что существование дополнительной периодической последовательности на основе  $\beta$ -метилксалоацетата полностью исключить нельзя.

Переходная последовательность на рис.10 представлена общей для последовательностей М и Д вертикальной колонкой. В ее первом интервале осуществляется переход от глиоксилата к оксалоацетату, во втором - от оксалоацетату к оксалосукцинату. Гомологической разностью в данном случае следует считать звено  $\text{HCCOOH}$ .



Изомерная симметрия связи последовательностей М и Д прослеживается в ряду  $\alpha$ -кетодикарбоновых кислот. Этот ряд, будучи в колонках последовательности М рядом  $\beta$ -карбокси- $\alpha$ -кетокислот, переходит в ряд  $w$ -карбокси- $\alpha$ -кетокислот в колонках последовательности Д через оксалоацетат - соединение, которое представляет собой одновременно  $\beta$ - и  $w$ -карбокси- $\alpha$ -кетокислоту. Кетокислоты обобщенного ряда, отстоящие от оксалоацетата на одинаковые расстояния влево и вправо, являются изомерами друг друга.

Особым путем синтезируются начальные кетокислоты И и И' последовательностей [95, 258].  $\alpha$ -Кетоизовалерат образуется в результате конденсации пирувата с возникающим при декарбоксилировании пирувата "активным ацетальдегидом" и последующих восстановительной изомеризации и дегидратации продукта конденсации. Аналогичным образом из  $\alpha$ -кетобутирата и пирувата образуется  $\alpha$ -кетоизокапроат. При этом сходные реакции в обоих случаях катализируются одними и теми же ферментами.

Здесь следует также отметить реакцию конденсации пирувата с  $\alpha$ -кетоизовалератом [47 с.366], приводящую к эхимидиновой кислоте, и похожие реакции самоконденсации [164] и конденсации с  $\alpha$ -кетоглутаратом [297] низшего гомолога пирувата - глиоксилата, в которых образуются соответственно тартроновый полуальдегид и  $\alpha$ -окси- $\beta$ -кетoadипат. Реакция конденсации пирувата с  $\alpha$ -кетоизовалератом, будучи продолжением последовательности реакций, начинающейся с аналогичной реакции самоконденсации пирувата, свидетельствует о существовании периодической последовательности еще одного не рассматриваемого здесь типа.

В принципе каждая из двух разветвленных  $\alpha$ -кетокислот могла бы служить исходным соединением для новых последовательностей рассматриваемого типа. Однако в настоящее время достаточно определенные данные имеются лишь о реакциях первого интервала последовательности И, начинающейся с  $\alpha$ -кетоизовалерата. Этот интервал приводит к гомологу  $\alpha$ -кетоизовалерата  $\alpha$ -кетоизокапроату - предшественнику лейцина [112, 251, 276]. Что касается последовательности И', то на ее существование указывает лишь факт образования гомоизолейцина из скелета изолейцина [41 с. 307]. При этом отсутствие включения в гомоизолейцин карбоксильного атома углерода изолейцина хорошо объясняется участием углеродного скелета последнего в превращениях, аналогичных превращениям углеродного скелета валина в первом интервале последовательности И. Симметрия связей последовательности И и предполагаемой последовательности И' с последовательностью М состоит в их сходстве.

#### ***4.2. Периодические последовательности, характеризующиеся реакциями***



### *конденсации глиоксилата с органическими кислотами*

Этот тип последовательностей изображен на рис.11. Характерными для него являются реакции конденсации глиоксилата с  $\alpha$ -углеродным атомом насыщенных органических кислот. Интервалы этих последовательностей состоят из шести реакций. В общем случае они включают реакции восстановления  $\alpha$ -кетокислот в  $\alpha$ -оксикислоты, дегидратации  $\alpha$ -оксикислот в  $\alpha,\beta$ -непредельные кислоты, упомянутые выше реакции конденсации насыщенных кислот с глиоксилатом, приводящие к  $\alpha$ -окси- $\beta$ -карбоксикислотам и, наконец, общие с интервалами рассмотренных в предыдущем разделе последовательностей реакции окисления  $\alpha$ -окси- $\beta$ -карбоксикислот в  $\alpha$ -кето- $\beta$ -карбоксикислоты и декарбоксилирования последних в  $\alpha$ -кетокислоты, которые, как это уже отмечалось выше, могут катализироваться одним ферментом.

Из известных в настоящее время реакций конденсации глиоксилата с насыщенными карбоновыми кислотами наиболее многочисленными являются реакции с линейными монокарбоновыми кислотами [248, 297]. Поэтому среди последовательностей этого типа достаточно полно представлена лишь последовательность М. В ней прослеживаются четыре интервала.

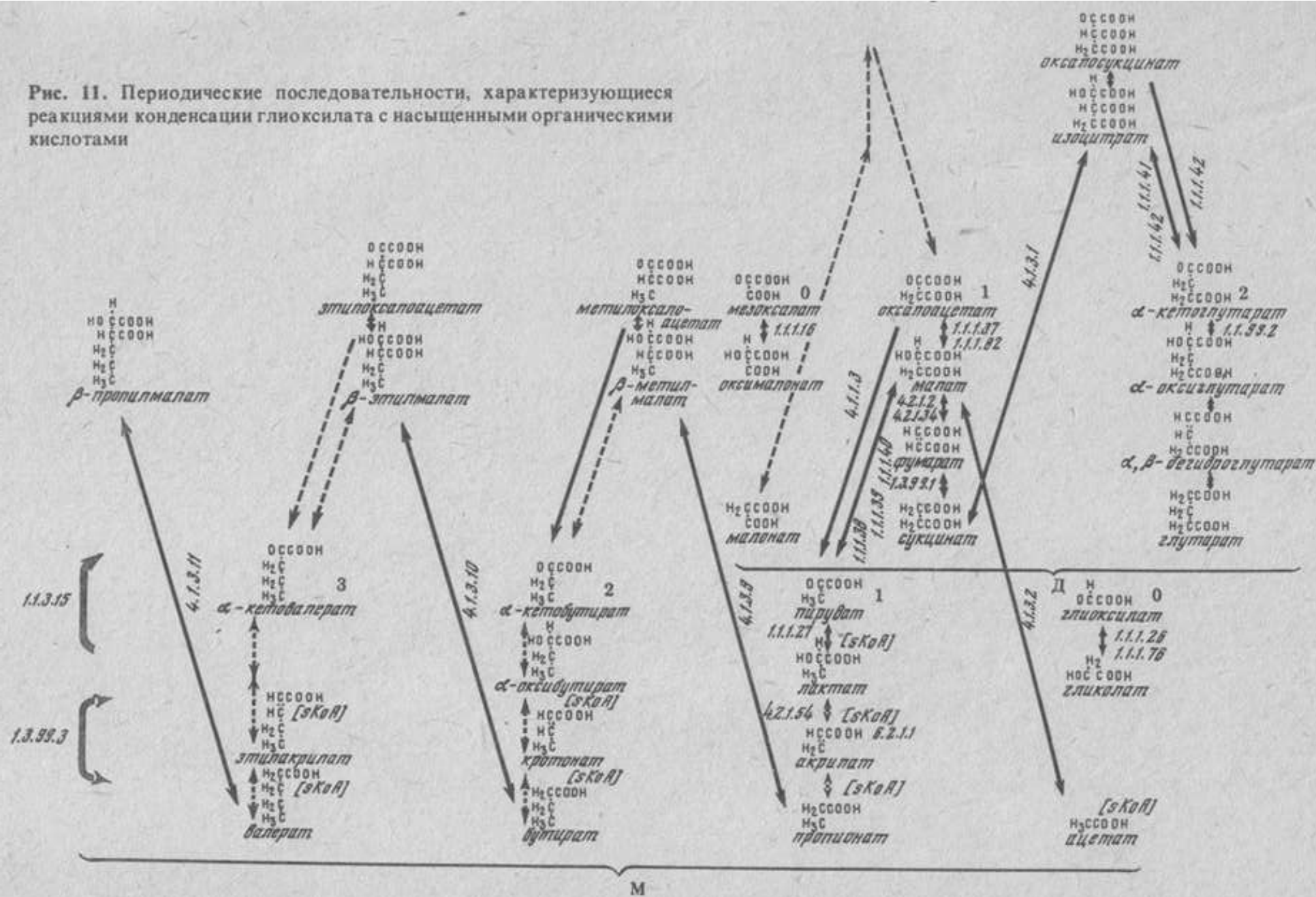
Нулевой интервал последовательности М частично вырожден. Это проявляется в невозможности перехода от глиоксилата к ацетату обычным путем через реакцию дегидратации с последующим восстановлением двойной связи из-за отсутствия у этих соединений  $\beta$ -атома углерода. В результате отсутствия прямой реакции восстановления гликолата в ацетат нулевой интервал оказывается разорванным. В нулевом интервале, кроме реакции окислительного декарбоксилирования малата, общей с нулевым интервалом последовательности М на рис.10 оказывается реакция конденсации ацетата с глиоксилатом.

Следующий, первый интервал последовательности М включает реакции восстановления пирувата в лактат, дегидратации лактата в акрилат и восстановления последнего в пропионат, реакцию конденсации пропионата с глиоксилатом, приводящую к изоцитрамалату, реакции окисления и последующего декарбоксилирования изоцитрамалата в  $\alpha$ -кетобитурат. Перечисленные реакции этого интервала, за исключением реакции образования изоцитрамалата из глиоксилата и пропионата, обнаружены в природе [87 с. 257].

Описанная в литературе кобаламинзависимая реакция конденсации пропионата с глиоксилатом приводит к  $\alpha$ -оксиглутарату [248]. Однако не исключено, что на промежуточной стадии в этой реакции образуется изоцитрамалат, который затем изомеризуется в  $\alpha$ -оксиглутарат по механизму, аналогичному известной кобаламинзависимой изомеризации  $\beta$ -метиласпартата в глутамат [97].

Для второго и третьего интервалов последовательности М известны реакции конденсации глиоксилата соответственно с бутиратом в  $\beta$ -этилмалат и с валератом в  $\beta$ -пропилмалат. Окислительно-восстановительные реакции, связывающие  $\alpha$ -оксикислоты с  $\alpha$ -кетокислотами и насыщенные кислоты с  $\alpha,\beta$ -

Рис. 11. Периодические последовательности, характеризующиеся реакциями конденсации глиоксилата с насыщенными органическими кислотами



непредельными кислотами, могут катализироваться ферментами, неспецифичными по отношению к соединениям определенных интервалов последовательности.

Последовательность Д представлена лишь одним полным интервалом. Этот интервал включает реакции восстановления оксалоацетата в малат, дегидратации малата в фумарат, восстановления фумарата в сукцинат, конденсации сукцината с глиоксилатом, окисления образующегося при этом изоцитрата в оксалосукцинат и декарбоксилирования последнего в  $\alpha$ -кетоглутарат. Благодаря наличию у малата карбоксильной группы в  $\beta$ -положении реакция дегидратации этого соединения существенно облегчена по сравнению с реакциями дегидратации  $\alpha$ -оксикислот в других интервалах этих последовательностей. Реакция, обратная конденсации глиоксилата, и реакция конденсации глиоксилата с ацетатом в нулевом интервале последовательности М обычно рассматриваются в составе глиоксилатного цикла [25 с. 191-234].

Для второго интервала последовательности Д известен только факт существования реакций, связывающих  $\alpha$ -кетоглутарат с глутаратом [255]. Это, по-видимому, реакции восстановления  $\alpha$ -кетоглутарата в  $\alpha$ -оксиглутарат, дегидратации  $\alpha$ -оксиглутарата в глутаконат и восстановления последнего в глутарат.

Для нулевого интервала последовательности Д в настоящее время известна лишь одна реакция - окисление оксималоната в мезоксалат [78, 235]. Так же как и в нулевом интервале последовательности М, вырожденность углеродного скелета соединений в этом интервале делает невозможным образованием  $\alpha,\beta$ -непредельной кислоты, в результате чего реакция превращения малоната в оксималонат отсутствует и нулевой интервал оказывается разорванным.

Связь между последовательностями М и Д в этом случае осуществляется через два соединения - малат и оксалоацетат. Соответственно этому изомерная симметрия в последовательностях М и Д проявляется в рядах  $\alpha$ -кетокислот и  $\alpha$ -оксикислот. Переходная периодическая последовательность в этом случае должна была бы включать реакции превращения гликолата в малат и малата в изоцитрат. Однако, ввиду того что реакция, связывающая гликолат с ацетатом, неизвестна, первый интервал этой последовательности, так же как и нулевой интервал последовательности М, разорван.

Что касается последовательностей И и И', то, поскольку сведений о реакциях конденсации глиоксилата с разветвленными насыщенными кислотами в литературе не было обнаружено, они не рассматриваются.

#### ***4.3. Последовательности реакций***

### *азотосодержащих соединений [41, 49, 223]*

Эти последовательности изображены на рис.12. Реакции азотсодержащих соединений характерны для последовательностей только этого типа. Их повторяющиеся интервалы состоят из пяти реакций. Эти реакции дезаминирования или переаминирования  $\alpha$ -аминокислот в  $\alpha$ -кетокислоты, декарбоксилирования  $\alpha$ -аминокислот в амины, окисления аминов в альдегиды, конденсации альдегидов с глицином в  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислоты и, наконец, дезаминирования последних в  $\alpha$ -кетокислоты. Все превращения протекают с участием пиридоксальзависимых ферментов. Реакции дезаминирования аминокислот и аминов могут также осуществляться ферментами, зависимыми от окислительно-восстановительных коферментов. Реакции дезаминирования  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислот и декарбоксилирования  $\alpha$ -аминокислот [41, с. 391] необратимы. В последовательностях этого типа отсутствуют вырожденные интервалы.

Нулевой интервал последовательности М состоит из реакций, связывающих глиоксилат и пируват. Реакция конденсации глицина с формальдегидом в серин, которая является промежуточной в этом интервале, имеет ту особенность, что формальдегид участвует в ней в форме соединения с фолиевой кислотой [260].

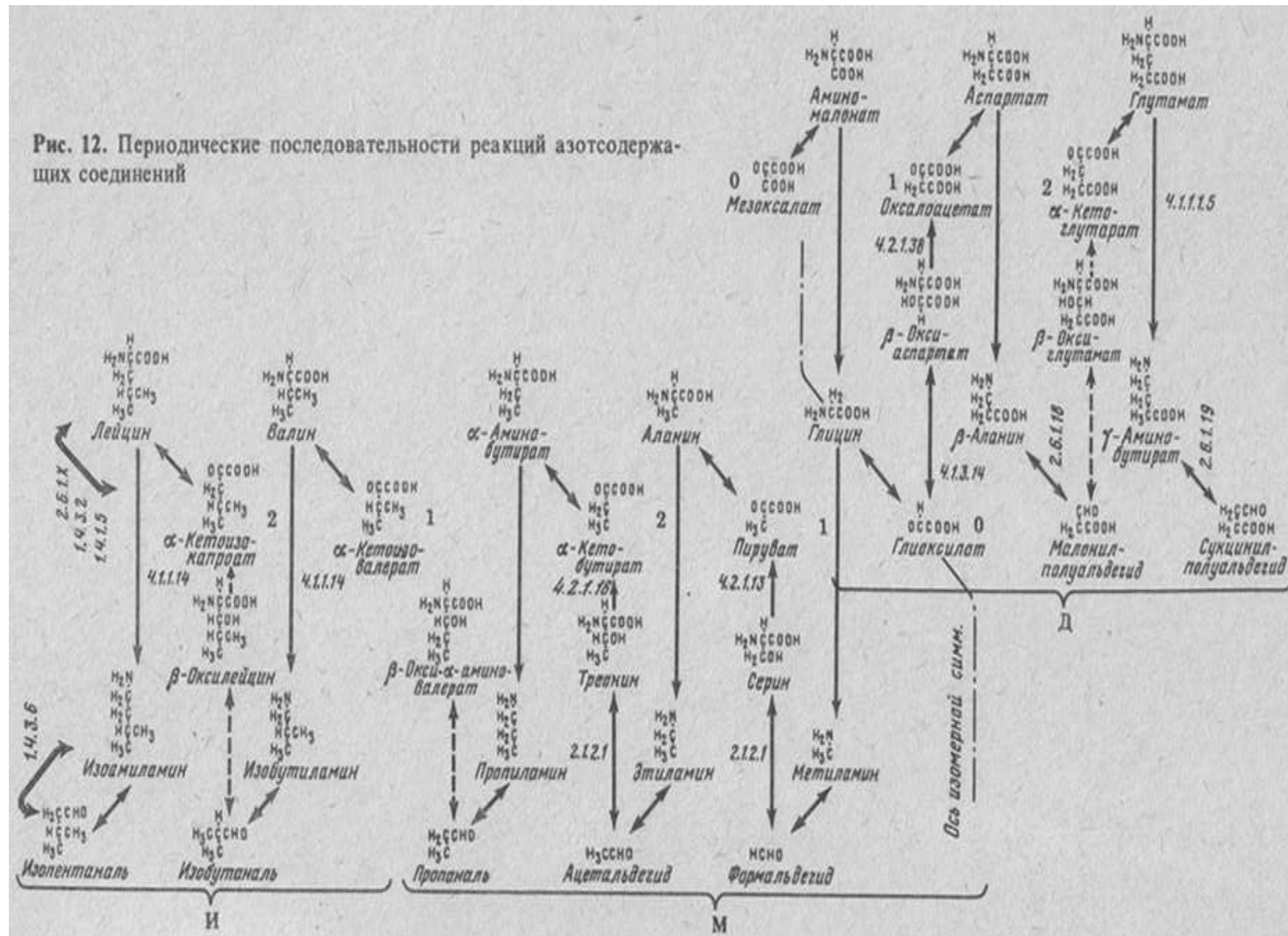
Первый интервал последовательности М состоит из реакций, связывающих пируват и  $\alpha$ -кетобутират. Реакции этого интервала в биохимии рассматриваются в связи с метаболизмом аланина и треонина [113, 150, 190, 260].

Второй интервал последовательности М связан с метаболизмом непротеиногенной  $\alpha$ -аминомасляной кислоты [41, 170]. К этому же интервалу должен быть отнесен выделенный из растительных объектов  $\beta$ -оксинорвалин [41 с. 308] метаболизм которого в настоящее время не изучен.

Нулевой интервал последовательности Д состоит из реакций, связывающих мезоксалат и оксалоацетат. В качестве альдегида в этом интервале выступает глиоксилат, который в нулевом периоде последовательности М играл роль исходной кетокислоты. Начальные реакции этого интервала обнаружены у шелковичного червя и в печени крысы [78, 235].

Первый интервал последовательности Д начинается реакциями аминирования оксалоацетата в аспартат, декарбоксилирования аспартата в  $\beta$ -аланин и дезаминирования  $\beta$ -аланина в малонилполуальдегид. Две последующие реакции этого интервала - образование  $\beta$ -оксиглутамата при конденсации малонилполуальдегида с глицином и дезаминирование  $\beta$ -оксиглутамата в  $\alpha$ -кетоглутарат - в настоящее время неизвестны и могут лишь предполагаться, исходя из факта обнаружения производных  $\beta$ -оксиглутамата в некоторых биологических объектах [41, с. 351].

Рис. 12. Периодические последовательности реакций азотсодержащих соединений



Аналогично неполными являются второй и третий интервалы данной последовательности. Реакции этих интервалов связаны с обменом соответственно глутаминовой и  $\alpha$ -аминоадипиновой кислот [205, 256].

Путь расщепления глутамата во втором интервале, включающий его декарбоксилирование в  $\gamma$ -аминомасляную кислоту и дезаминирование последней в сукцинилполуальдегид, характерен для тканей мозга и рассматривается как шунтовой по отношению к пути расщепления через  $\alpha$ -кетоглутарат в цикле Кребса [75].

Переходная последовательность на участке связи последовательностей М и Д азотсодержащих соединений состоит всего лишь из двух реакций: декарбоксилирования аминомалоната в глицин [235] и декарбоксилирования глицина в метиламин [41, с. 391].

Изомерная симметрия связи между последовательностями М и Д проявляется в двух обобщенных рядах: в ряду  $\alpha$ - и  $\omega$ -аминокислот и в ряду  $\alpha$ -кето и  $\omega$ -альдегидокислот. Левые и правые участки ряда  $\alpha$ - и  $\omega$ -аминокислот объединяются глицином. Соответствующие участки ряда  $\alpha$ -кето и  $\omega$ -альдегидокислот - глиоксилатом.

Так же как и в высших интервалах последовательностей М и Д, реакции превращений  $\beta$ -окси- $\alpha$ -аминокислот в последовательностях И и И' в настоящее время неизвестны. Поэтому в первом интервале последовательности И на рис.12 приведен лишь встречающийся в природе  $\beta$ -оксилейцин [186], но не реакции его превращений. Второй интервал этой последовательности представлен частично: в нем отсутствует соответствующая  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислота и ее реакции.

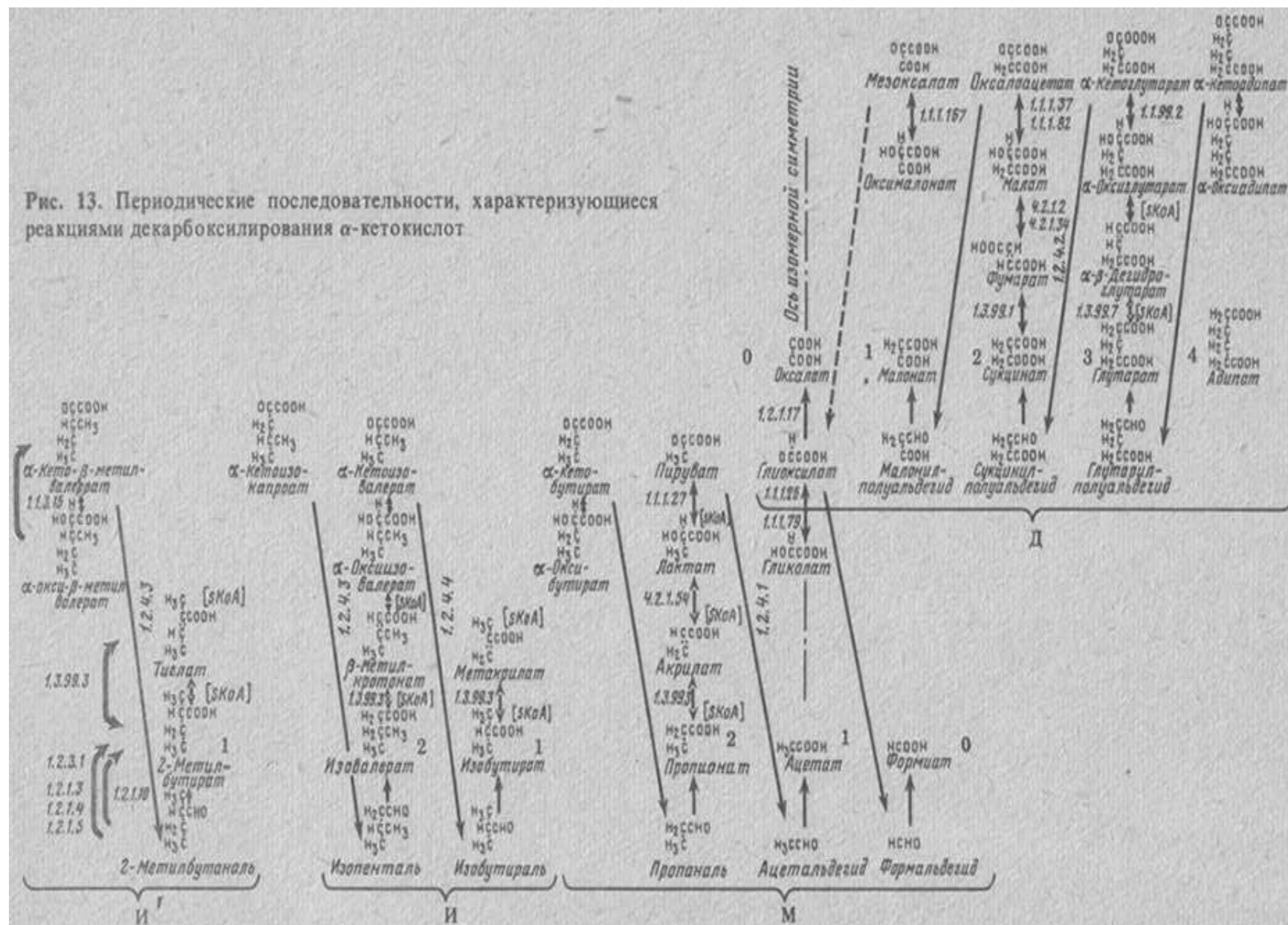
Связь между последовательностями И и И" и последовательностью М на рис.12 не показана. Она может осуществляться через  $\alpha$ -кетокислоты посредством тех же реакций, что и в последовательностях, описанных в разделе 4.1. Соответственно симметрия взаимосвязи этих последовательностей тоже сохраняется.

#### ***4.4. Периодические последовательности, характеризующиеся реакциями декарбоксилирования $\alpha$ -кетокислот***

Последовательности реакций этого типа изображены на рис.13. В отличие от рассмотренных выше типов последовательностей, которые характеризуются в основном анаболической направленностью реакций, в этих последовательностях преобладает катаболическая направленность реакций.

Полные интервалы последовательностей включают пять реакций. Две из них - реакция декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот в альдегиды и реакция окисления альдегидов в насыщенные кислоты - характерны только для последовательностей данного типа. Эти реакции могут катализироваться как раздельно - двумя независимыми ферментами, так и вместе сложным ферментативным комплексом [201]. Последний вариант носит название

Рис. 13. Периодические последовательности, характеризующиеся реакциями декарбосилирования α-кетокислот





окислительного декарбоксилирования. Реакции декарбоксилирования в обоих случаях требуют присутствия тиаминпирофосфата. Обратное превращение насыщенных органических кислот в  $\alpha$ -кетокислоты может осуществляться ферредоксинзависимыми ферментами [143]. В трех других реакциях интервалов осуществляется обратимый переход между  $\alpha$ -кетокислотами и соответствующими насыщенными кислотами. Это реакции окисления  $\alpha$ -оксикислот в  $\alpha$ -кетокислоты, гидратации  $\alpha,\beta$ -непредельных кислот в  $\alpha$ -оксикислоты и дегидрирования насыщенных кислот в  $\alpha,\beta$ -непредельные кислоты. Эти реакции совпадают с соответствующими реакциями последовательностей, описанных в разделе 4.2.

Основная последовательность М занимает на рис. 13 центральное положение. Нулевой интервал этой последовательности включает реакции окисления формальдегида в формат, декарбоксилирования глиоксилата в формальдегид [65, с. 426] и окисления гликолата в глиоксилат. Ввиду того, что связь между гликолатом и ацетатом, как уже отмечалось в разделе 4.2, не может быть осуществлена обычным путем через реакции гидратации и дегидрирования из-за вырожденности углеродного скелета этих соединений, а прямая реакция окисления ацетата в гликолат не обнаружена, нулевой интервал оказывается разорванным.

Первый интервал последовательности М включает реакции окисления ацетальдегида в ацетат, декарбоксилирования пирувата в ацетальдегид, окисления лактата в пируват, гидратации акрилата в лактат и дегидрирования пропионата в акрил. Первая из них является отличительной реакцией уксуснокислого брожения [87, с. 288]. Если ацетальдегид вместо окисления в ацетат восстанавливается в этанол, то осуществляется спиртовое брожение. Реакция восстановления пирувата в лактат в гликолизе рассматривается как альтернативная реакция восстановления ацетальдегида в этанол при спиртовом брожении [46, с. 363]. Реакции, связывающие лактат и пропионат в этом интервале, являются общими с первым интервалом последовательности М на рис. 11 и встречаются у бактерий [87, с. 257]. Во втором интервале последовательности М повторяются реакции первого - с соединениями, гомологичными соединениям первого [24, с. 130].

Из нулевого интервала последовательности Д известны лишь реакции окисления глиоксилата в оксалат и оксималоната в мезоксалат [78]. Глиоксилат при этом выполняет роль, аналогичную роли альдегида в последовательности М. Хотя ферментативная реакция декарбоксилирования мезоксалата в настоящее время еще не обнаружена, она весьма вероятна, так как мезоксалат - неустойчивое соединение и уже при нагревании в водном растворе разлагается на глиоксилат и углекислый газ [81, с. 620]. Так же как и в нулевом интервале последовательности М, из-за вырожденности структуры соединений реакция окисления малоната в оксималонат через  $\alpha,\beta$ -непредельное производное в этом случае невозможна. Поскольку прямая реакция также неизвестна, нулевой интервал последовательности Д оказывается разорванным. Реакции нулевого интервала последовательности Д широко распространены в природе [39, с. 381, 502, 78].

Первый интервал последовательности Д включает все характерные для интервалов этой последовательности реакции. Реакция окислительного декарбоксилирования оксалоацетата обнаружена в растениях [265]. В отличие от обычных реакций окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот эта реакция протекает с участием перекиси водорода. Обратимые реакции первого интервала



- окисление малата в оксалоацетат, гидратация фумарата в малат и дегидрирование сукцината в фумарат - в биохимии рассматриваются в составе цикла Кребса. Эти реакции являются общими с реакциями первого интервала последовательности Д на рис.11.

Две начальные реакции второго интервала - окисление сукцинилполуальдегида в сукцинат и декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутарата в сукцинилполуальдегид - также относятся к реакциям цикла Кребса. Остальные реакции этого интервала [255] аналогичны соответствующим реакциям первого интервала. Реакции третьего интервала точно воспроизводят реакции второго с соединениями - гомологами. Четвертый интервал в настоящее время представлен всего двумя соединениями - адипатом и  $\alpha$ -кетопимелатом [289]. Пятый интервал представлен единственным соединением - пимелатом [215].

Переходная последовательность на участке связи последовательностей М и Д должна включать две одинаковые реакции: декарбоксилирование мезоксалата в глиоксилат и декарбоксилирование глиоксилата в формальдегид. Однако, пока первая реакция не обнаружена, говорить определенно об этой последовательности преждевременно.

Изомерная симметрия связи последовательностей М и Д проявляется в обобщенном ряду  $\alpha$ -кето и  $\omega$ -альдегидокислот. Роль объединяющего центра симметрии при этом выполняет простейшая  $\omega$ -альдегидокислота - глиоксилат.

Последовательности И и И' на рис.13 связаны соответственно с нулевым и первым интервалами последовательности М сходными реакциями расщепления разветвленных жирных кислот. Несмотря на то, что последовательности И и И' начинаются с  $\alpha, \beta$ -непредельных кислот, их интервалы по аналогии с последовательностями М и Д отсчитываются с соответствующих насыщенных кислот.

Первый интервал последовательности И содержит реакции, связывающие изобутират с его гомологом во втором интервале - изовалератом. Во втором интервале достаточно изучены лишь реакции окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетонизокaproата в изовалерат.

Первый интервал последовательности И' также представлен лишь реакциями декарбоксилирования  $\alpha$ -кето- $\beta$ -метилвалерата в  $\alpha$ -метилбутират.

В биохимии реакции последовательностей И и И' обычно рассматриваются как пути расщепления углеродных скелетов разветвленных аминокислот [49, с. 358-366] или в связи с биосинтезом кофермента А [8, с. 447-452] и изопреноидов [8, с. 411-413]. Симметрия связи последовательностей И и И' с последовательностью М выражается в сходстве реакций, соединяющих эти последовательности с нулевым и первым интервалами последовательности М.

#### ***4.5. Решетка, характеризующаяся реакциями декарбоксилирования и изомеризации***

С периодическими последовательностями сети реакций метаболизма кислот с коротким углеродным скелетом сопряжены две решетчатые формы. Эти формы представлены на рис.14 а,б.

Вертикальные колонки обеих решеток совпадают частично с интервалами последовательностей азотсодержащих соединений на рис.12 и с интервалами последовательностей, характеризующихся реакциями α-кетокислот на рис.13.б

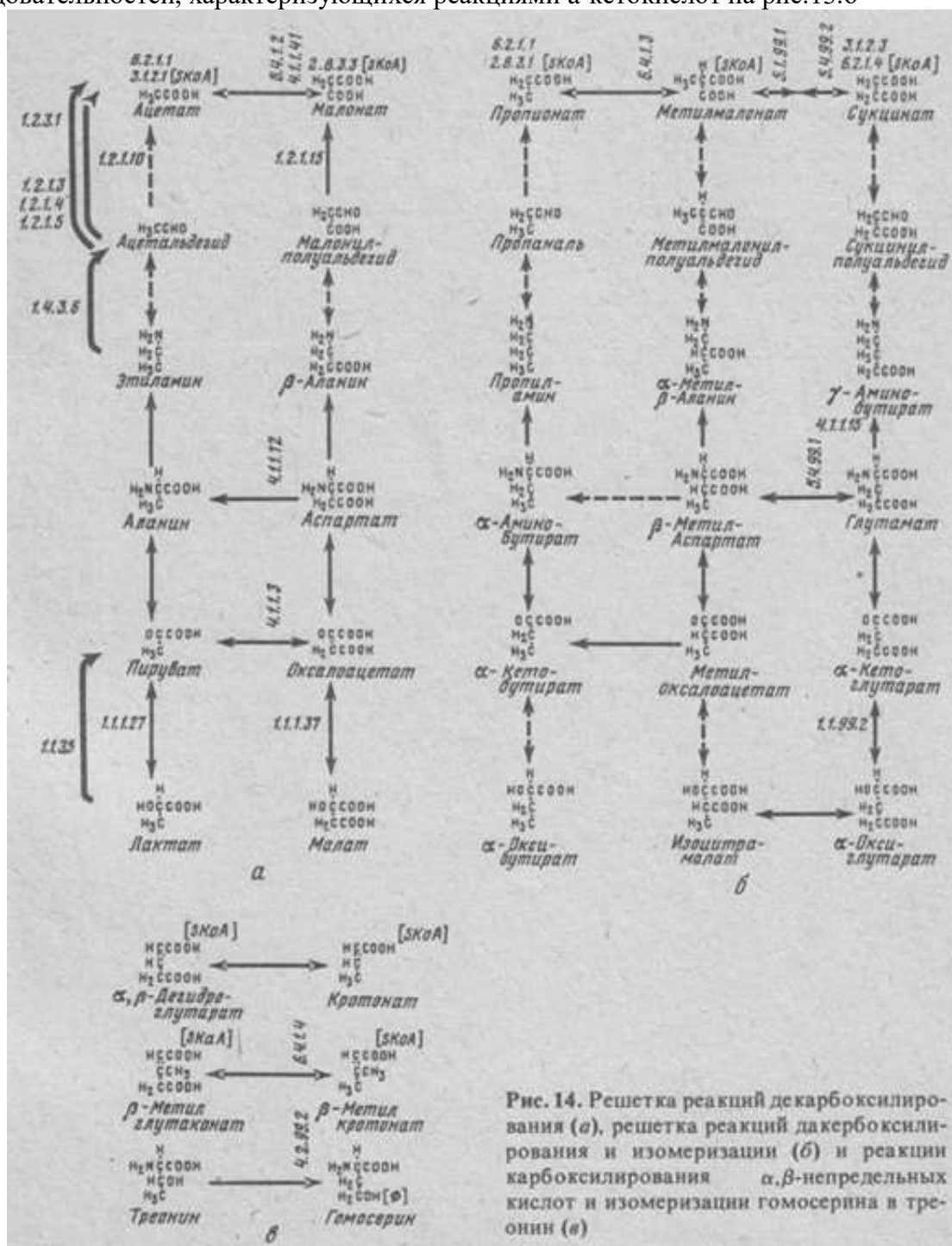


Рис. 14. Решетка реакций декарбоксилирования (а), решетка реакций лакарбоксилирования и изомеризации (б) и реакции карбоксилирования α,β-непредельных кислот и изомеризации гомосерина в треонин (в)

Решетка на рис.14 а состоит из двух колонок. Колонки связаны между собой тремя обратимыми реакциями декарбоксилирования. В верхней реакции осуществляется превращение малоната в ацетат. Эта реакция играет ключевую роль в биосинтезе жирных кислот [25 с. 252-264]. Вторая реакция имеет значение как прямой путь превращения аспартата в аланин [224]. Третья реакция связывает оксалоацетат с пироватом [25 с. 314-322]. Эта реакция играет важную роль в метаболизме органических кислот (см. рис.10 и 11).

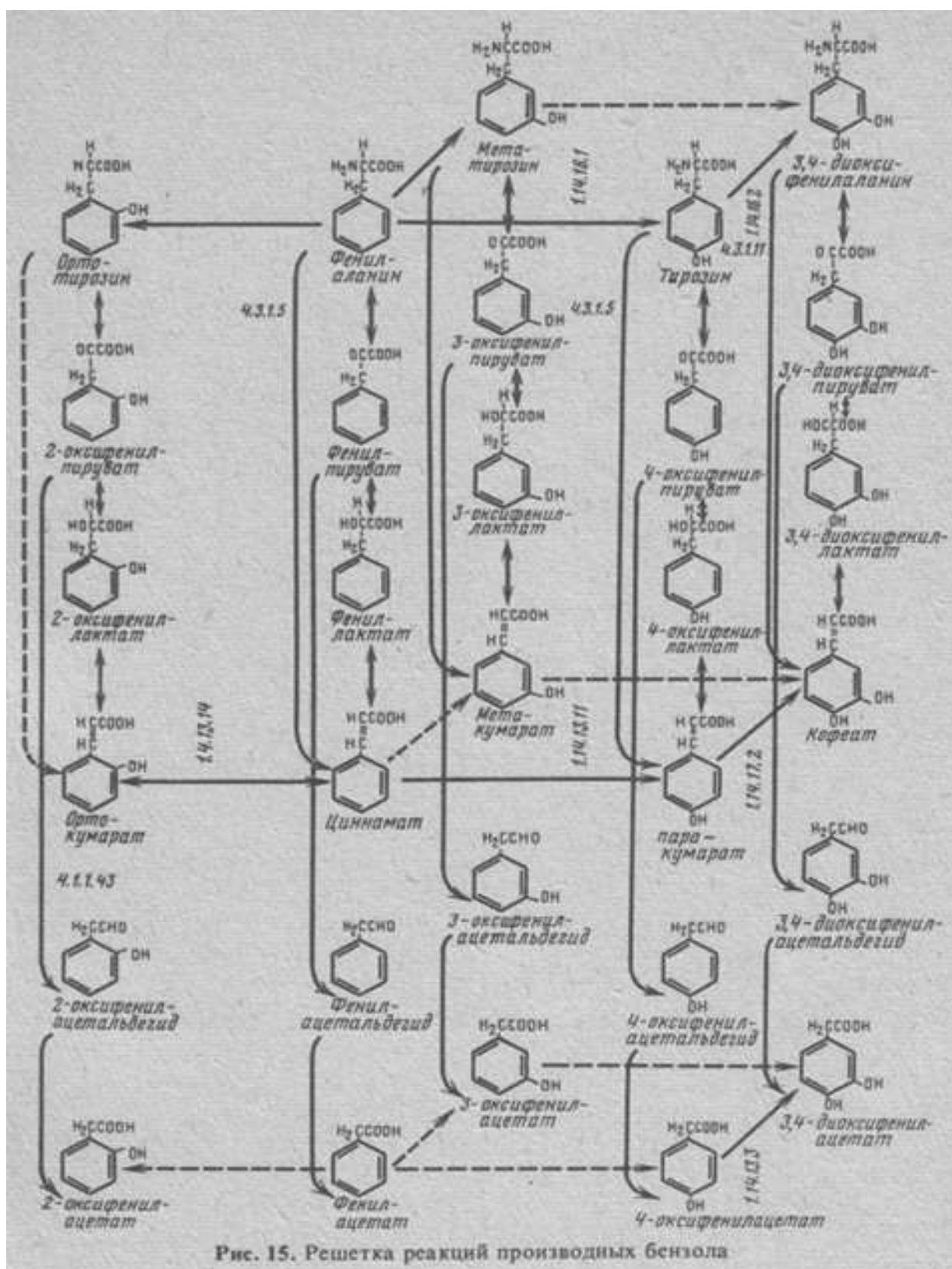
Решетка на рис.14 б состоит из трех колонок. Соединения ее левой колонки являются гомологами соответствующих соединений левой колонки решетки на рис.14 а, а соединения средней и правой колонок представляют собой изомерные гомологи соответствующих соединений правой колонки той же решетки. Левая и средняя колонки связаны между собой обратимыми реакциями декарбоксилирования, аналогичными реакциям декарбоксилирования решетки на рис.14 а. Средняя и правая колонки связаны сходными реакциями изомеризации. Верхняя пара реакций декарбоксилирования и изомеризации обычно рассматривается в связи с метаболизмом метилмалоната [25 с. 282-298]. Последний используется либо в биосинтезе разветвленных жирных кислот [149, 191], либо, превращаясь в сукцинат, расщепляется в цикле Кребса. Реакции декарбоксилирования и изомеризации в нижней части рис.14 аналогичны верхним. Они обнаружены у бактерий [27 с. 181, 97].

Следует отметить еще три реакции, которые по своей природе близки к горизонтальным реакциям решеток, хотя и не входят в их число. К ним относится реакция карбоксилирования  $\alpha,\beta$ -дегидроглутарата [288], сходная с ней реакция карбоксилирования  $\beta$ -метил кротоната [131, 253] и реакция изомеризации гомосерина в треонин [146, 147] (см. рис.14 а). Последняя реакция уникальна. С реакциями изомеризации на рис.14 б она имеет лишь формальное сходство. В отличие от них в этой реакции осуществляется изомеризация не углеродного скелета, а гидрокисльной группы.

#### ***4.6. Решетки из реакций ароматических соединений***

Из реакций производных бензола может быть составлена решетчатая форма. Она изображена на рис.15 [11, 31].

В отличие от рассматривавшихся ранее данная решетка имеет трехмерное строение. Ее трехмерность обусловлена независимыми изменениями трех реакционных центров в молекулах ароматических соединений: реакциями боковой цепи, окислениями в мета- и пара-положениях бензольного кольца. Как видно из рисунка, в отличие от двухмерной в трехмерной решетке функциональные аналоги располагаются не на линиях, а в плоскостях. Например, в верхней и нижней горизонтальных плоскостях сосредоточены соответственно  $\alpha$ -аминокислоты и  $\alpha,\beta$ -непредельные кислоты, а в ближней и дальней плоскостях, параллельных плоскости рисунка, размещаются соответственно мета-незамещенные и мета-оксизамещенные производные бензола.



Аналогичным образом решетчатая форма может быть составлена из реакций производных индола. Однако в отличие от производных бензола производные индола окисляются лишь в одном положении индольного кольца. Поэтому решетка в этом случае оказывается двухмерной.

## ОРГАНИЗАЦИЯ МАТЕРИАЛА НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРТЕ

Смысл систематизации на основе симметрии состоит в том, чтобы сделать последнюю очевидной. Скрытая в природе симметрия становится доступной для непосредственного восприятия, если ее удастся выразить через симметрию геометрических форм. Поэтому задача систематизации биохимической информации в данном случае состоит в том, чтобы изобразить сеть реакций метаболизма в виде симметричных графических схем, одинаковые элементы которых отражали бы сходство частей ее структуры. В настоящей главе будет рассмотрена построенная по этому принципу метаболическая карта. Разделение в ней метаболической сети на схемы отвечает традиционному расчленению метаболизма в соответствии с основными классами соединений живой природы: обмен углеводов, обмен аминокислот и белков, обмен липидов, обмен нуклеиновых кислот и т.д. В основе схем лежат сетки реакций, полученные совмещением простых симметричных форм по общим соединениям и реакциям. Схемы строятся таким образом, чтобы подчеркнуть периодический характер структуры метаболической сети и сходство функционально аналогичных соединений. С этой целью вводятся понятия периода и ряда. В качестве периодов рассматриваются сходные комплексы связанных реакциями соединений, получающиеся при совмещении интервалов периодических последовательностей реакций, или вертикальные колонки решетчатых форм. Родственные периоды объединяются в серии. В рядах размещаются функционально аналогичные метаболиты. Расположение отдельных схем на карте определяется связями между ними. Общий план карты представлен на рис.16.

В верхней области карты размещена схема метаболизма моносахаридов. Ее периоды обозначены арабскими цифрами. Названия рядов приведены слева.

Средняя область карты имеет сложное строение. По вертикали она разделяется на верхнюю и нижнюю части. Верхняя часть отделена от нижней цифровыми и буквенными обозначениями периодов. В верхней части размещены реакции аминокислот и их азотсодержащих производных. Здесь представлены схемы метаболизма серосодержащих соединений, а также пиримидиновых и пуриновых производных. В нижней части размещены реакции безазотистых производных аминокислот. Левую сторону и центр средней области занимают схемы метаболизма алифатических соединений. Справа размещаются схемы метаболизма ароматических и гетероциклических производных.

Названия общих рядов средней области приведены слева. Названия рядов, относящихся к верхней части центрального участка средней области, приведены между схемами метаболизма алифатических и ароматических соединений.

В нижней области карты слева направо размещены: схема биосинтеза основных изопреноидных соединений, схемы метаболизма жирных кислот и некоторых липидов - производных жирных кислот и схема биосинтеза основных порфириновых структур. Эти схемы являются развитием левой и центральной частей средней области карты и между собой не связаны. В правом нижнем углу карты приведен список условных обозначений.

В общем случае, наряду с простыми соединениями с непрерывным углеродным скелетом, сеть метаболических реакций включает сложные продукты их конденсации:

биополимеры, продукты конъюгации, сложные липиды и алкалоиды. Однако недостаток данных о химическом строении и биохимических превращениях этих соединений затрудняет обнаружение симметрии в структуре их метаболизма. Из-за отсутствия возможности представить схемы метаболизма сложных соединений в симметричной форме они на карте, как правило, не приводятся.

1. Схема метаболизма моносахаридов

Схема метаболизма моносахаридов на карте получена в результате совмещения симметричных форм, представленных на рис.3-9. Ее основу составляет главная периодическая последовательность реакций. Эта последовательность свернута таким образом, чтобы при совмещении с решеткой УДФ-производных, а также с линейными и циклическими симметричными формами, по возможности не нарушать их графическую симметрию. Чтобы не перегружать схему длинными стрелками, дополнительная периодическая последовательность представлена на карте в разорванном виде. При этом в совпадающих с главной последовательностью участках даны полные формулы альдоз, а в реакциях расщепления 2-кето-3-дезоксигальдоновых кислот альдозы представлены только названиями.

1.1. Периоды

Принятый способ организации схемы позволяет сгруппировать вместе реакции моносахаридов с одинаковым числом атомов углерода в скелете. Эти участки, составленные в значительной степени конфигурационными реакциями, на карте определяются как периоды схемы метаболизма моносахаридов. Периоды располагаются в порядке возрастания числа атомов углерода в соединениях и в соответствии с этим пронумерованы арабскими цифрами. Всего на схеме насчитывается девять периодов. Систематическая связь между периодами осуществляется реакциями главной последовательности. Поскольку эти реакции изменяют углеродный скелет моносахаридов как минимум на два атома углерода, соседние периоды оказываются связанными опосредованно через четвертый по отношению к ним период справа. Вертикальные участки стрелок, обозначающих реакции главной последовательности, разграничивают соседние периоды. Прямая связь между пятым и шестым периодами осуществляется посредством горизонтальных реакций решетки УДФ-производных через соединения средней колонки решетки. Ввиду того, что УДФ-гексуроновые

кислоты средней колонки претерпевают по вертикали превращения, сходные с превращениями неокисленных гексоз и пентоз, эта колонка выделена в особый подпериод 6' шестого периода. Кроме соответствующих участков симметричных форм, каждому периоду свойственны свои специфические комплексы реакций. В шестом периоде это аналогичные колонкам решетки УДФ-производных последовательности реакций синтеза L-рамнозы [105, 157] и D-фукозы [184], а также последовательность реакций синтеза и распада инозита, соединяющая шестой период и подпериод 6'. В подпериоде 6' – последовательности реакций синтеза и распада аскорбиновой кислоты [27 с.124] и расщепления L-гулоната в D-ксилулозу [268], через которые осуществляется связь между шестым и пятым периодами. В пятом периоде – реакции эпимеризации: L-ксилулоза  $\leftrightarrow$  L-рибулоза  $\leftrightarrow$  D-ксилулоза  $\leftrightarrow$  D-рибулоза [27 с.131]. В третьем периоде – участок пути гликолиза, включающий реакции синтеза фосфоенолпирувата из D-глицерата и расщепления фосфоенолпирувата до пирувата. Характерными для второго, третьего и четвертого периодов являются реакции окисления соответственно гликолата, D-глицерата и мезотартрата в  $\alpha$ -оксикислоты. Прямая связь между отмеченными периодами осуществляется посредством реакций декарбоксилирования этих кислот.

### 1.2. Ряды

Схема метаболизма моносахаридов на карте скомпонована таким образом, чтобы сохранить ряды функционально аналогичных соединений в периодических последовательностях см. рис.3, 4) и ряды решетки УДФ-производных см. рис.5). При этом ряды, имеющие общие для обоих типов симметричных форм соединения, совмещаются, дополняя друг друга. В тех же рядах в соответствии с признаком функциональной аналогичности размещаются кетозы и альдозы, образующиеся в конфигурационных реакциях. Полиолы выделены в самостоятельные ряды. Симметрия размещения рядов решетки УДФ-производных относительно реакций эпимеризации на схеме не только сохранена, но и распространяется на ряды соединений, образующихся в конфигурационных реакциях. Соответствующие соединения верхних и нижних рядов отличаются тем, что первые имеют абсолютную тетро-конфигурацию, а вторые абсолютную эритро-конфигурацию гидроксильных групп при третьем и четвертом атомах углерода. Это достигается определенным способом размещения циклических и линейных форм. Так,



циклическая форма из конфигурационных реакций пентоз разрывается по D- и L-арабиту и соединения, составляющие ее половинки, размещаются в соответствующих верхних и нижних рядах схемы. При этом конфигурация гидроксильных групп у этих соединений такова, что допускает размещение каждого из них в обоих симметричных рядах полиолов. Линейная форма из конфигурационных реакций гексоз, включающая лишь соединения с трео-конфигурацией гидроксильных групп при третьем и четвертом атомах углерода, полностью размещается в верхних рядах схемы. Изученный участок циклической формы гексоз, состоящий из соединений с эритро-конфигурацией соответствующих гидроксильных групп, размещается в нижних рядах. Отдельные соединения предполагаемой циклической формы из конфигурационных реакций гептоз размещены в соответствии с их структурой в верхних или нижних рядах. Аналогично распределены октозы. Использование в качестве отличительного признака моносахаридов абсолютных 3,4-трео- и 3,4-эритро-конфигураций гидроксильных групп вместо D-3,4-трео- и L-3,4-эритро-конфигураций, как это делалось в случае рядов решетки УДФ-производных, связано с образованием в линейных и циклических формах моносахаридов с D-3,4-трео- и D-3,4-эритро-конфигурациями гидроксильных групп, которые также необходимо было распределить между симметричными рядами схемы. Таким образом, главными признаками функциональной аналогичности, на основании которых формируются ряды схемы метаболизма моносахаридов, являются наличие определенных функциональных групп при первых двух атомах углерода и абсолютная конфигурация гидроксильных групп при третьем и четвертом атомах углерода. Некоторое исключение из этого составляет размещение альдоз и соответствующих им альдоновых кислот в общих рядах. Всего на схеме насчитывается 12 рядов. Названия рядов приведены слева. В порядке следования – это ряд кетозо-1-фосфатов и бисфосфатов кетоз, образующихся в результате альдолазных реакций, ряды полиолов, кетоз и альдоз, составленные трео-производными из соответствующих участков линейных и циклических симметричных форм, ряды альдозо-1-фосфатов и УДФ-альдоз верхней части решетки УДФ-производных и начальных соединений последовательности реакций биосинтеза N-ацетилгалактозамина. Производные

уроновых кислот периода 6' заключаются в ряды как аналоги соответствующих альдоз. Названия следующих пяти рядов повторяют в обратном порядке названия предыдущих. Последний ряд, симметричный ряду кетозо-1-фосфатов и бисфосфатов, не выделен, так как представлен единственным соединением – рибулозо-1,5-бисфосфатом. Особое место на схеме занимает ряд 2-кето-3-дезоксальдоновых кислот. Поскольку этот ряд, кроме 2-кето-3-дезоксальдоновых кислот дополнительной последовательности, включает аналогичные кислоты, образующиеся в результате изомеризации размещенных в симметричных рядах альдозальдоновых и сахарных кислот, он располагается в средней части схемы на уровне реакций эпимеризации УДФ-производных. В этом же ряду приведены названия альдоз, которые в случае низших 2-кето-3-дезоксальдоновых кислот являются продуктами их расщепления, а в случае высших – субстратами в реакциях их биосинтеза. Другая особенность этого ряда состоит в том, что через три левых его соединения: пируват, оксалоацетат и 2-кето-3-деокси-L-арабинат – осуществляется прямая связь со средней областью карты. При этом последнее соединение превращается в α-кетоглутарат [91, 247]. Наряду с высокоспецифичными ферментами в сети реакций метаболизма моносахаридов имеются неспецифичные ферменты, которые могут катализировать сходные реакции у целого класса функциональных аналогов. Реакции между противостоящими соединениями рядов, катализируемые неспецифичными ферментами, на схеме изображены в виде жирных стрелок, соединяющих названия рядов слева. Это реакции отщепления фосфата у кетоз и альдоз, катализируемые фосфогидролазой сахаров, реакции взаимопревращений альдоз и полиолов, катализируемые альдозоредуктазой, и реакции замещения фосфата при первом атоме углерода у альдоз на уридиндифосфат, катализируемые уридинтрифосфатглико-1-фосфат-трансферазами.

2. Схема метаболизма кислот с коротким углеродным скелетом

Схема метаболизма кислот с коротким углеродным скелетом на карте образуется в результате совмещения периодических последовательностей и решеток, представленных на рис.10-14. Природа последовательностей и решеток допускает два способа их совмещения. Первый способ заключается в совмещении последовательностей одного класса и решеток по общим соединениям и реакциям. Такое совмещение позволяет

исключить дублирование на схеме одинаковых соединений и реакций. Второй способ предполагает совмещение последовательностей и решеток таким образом, чтобы объединить изомерные соединения последовательностей разных классов в компактные группы. Этот способ может быть осуществлен посредством поворота М- или Д-последовательностей и совпадающих с ними участков решеток вокруг оси изомерной симметрии и наложения их друг на друга. Очевидно, что теоретически возможно сочетание обоих способов. Однако на практике двойное совмещение последовательностей привело бы к чрезмерному усложнению схемы. Поэтому на карте приведен развернутый вариант схемы, полученный совмещением последовательностей и решеток только по первому способу. Кроме графической простоты, этот вариант обладает еще и тем преимуществом, что позволяет разграничить на карте метаболизм азотсодержащих и безазотистых соединений..

2.1. Серии периодов. При совмещении периодических последовательностей одного класса по общим соединениям и реакциям образуется периодическая сетка реакций. Ее повторяющиеся участки рассматриваются как периоды сети реакций метаболизма кислот с коротким углеродным скелетом. Соответствующие периодам комплексы реакций составлены в основном интервалами исходных последовательностей, пронумерованными одинаковыми цифрами. Некоторое исключение из этого имеется лишь в случае интервалов последовательностей, характеризующихся реакциями конденсации насыщенных кислот с глиоксилатом. В то время, как основные части интервалов этих последовательностей входят в состав соответствующих периодов, оканчивающие интервалы насыщенные кислоты отнесены к смежным высшим по порядку периодам. Это связано с тем, что интервалы указанных последовательностей включают в себя кислоты из следующих по порядку интервалов других последовательностей. В соответствии с классами последовательностей, при совмещении которых образуются периоды, последние объединены в группы. Для того, чтобы не путать группы периодов с химическими группами и в то же время подчеркнуть их отличительные особенности, группы периодов в дальнейшем будут называться гомологическими сериями периодов. Периоды в гомологических сериях на карте пронумерованы римскими цифрами в соответствии с номерами составляющих их

интервалов периодических последовательностей. Принадлежность периодов к определенным сериям обозначается буквенным символом, помещенным рядом с номером периода. При этом используются те же буквы, что и для обозначения последовательностей одинаковых классов. В соответствии с числом классов последовательностей образуется четыре гомологических серии периодов. Это серия М, состоящая из двух периодов, серия Д – из четырех периодов, серия И – из двух периодов и серия И' – из одного периода. Соединения периодов на карте размещены в вертикальных колонках. В общем случае периоды состоят из двух колонок. Для определенности эти колонки будут в дальнейшем называться первой и второй в соответствии с направлением отсчета периодов в сериях. Молекулы соединений вторых колонок содержат на два атома углерода больше, чем соответствующих соединений первых. Такое различие в размерах молекул связано с тем, что соединения вторых колонок образуются из продуктов конденсации соединений первых колонок с двухуглеродными фрагментами ацетил-КоА, глиоксилатом и глицином). Поэтому вторые колонки отсутствуют в тех случаях, когда в соответствующих периодах интервалах последовательностей отсутствуют участки, содержащие реакции конденсации с двухуглеродными фрагментами. К периодам, не содержащим вторых колонок, относятся периоды И', III, IIID, IVД, и IIM. Отсутствие на карте второй колонки в периоде IIM и последующих периодов этой серии связано с тем, что карта была составлена существенно раньше настоящего текста, когда соответствующие этим периодам реакции автору еще не были известны. Этим же объясняется отсутствие на карте реакций конденсации глиоксилата с пропионатом и бутиратом, а также других соединений и реакций, входящих в состав приведенных на рис.10–14 последовательностей и решеток. Особое место среди периодов гомологических серий занимает период, обозначенный символом 0. Этот период образуется в результате сложения нулевых интервалов последовательностей М и Д. Поэтому он не имеет буквенного обозначения и рассматривается как общий для обеих серий период. Однако, поскольку большая часть соединений и реакций нулевых интервалов последовательностей Д неизвестна, этот период практически может рассматриваться в качестве нулевого периода серии М. Особенность размещения М-части нулевого периода на

карте состоит в том, что составляющие ее колонки расположены в обратном порядке по отношению к порядку расположения колонок в остальных периодах серии М. Такое размещение удобно тем, что позволяет оптимально совместить эту часть нулевого периода с периодом ІД, который перекрывается с ней по малату и оксалоацетату. Последнее является следствием перекрывания по этим соединениям М–нулевых интервалов с Д–первыми интервалами последовательностей, характеризующихся реакциями конденсации ацетата с α-кетокислотами и глиоксилата с насыщенными кислотами. С периодом ІД связан комплекс реакций цикла Кребса. Как можно заметить, сходные комплексы реакций имеются также в периодах ІІ, ІМ и ІІД. Однако в противоположность периоду ІД циклические окислительные процессы, аналогичные циклу Кребса, указанным периодам не свойственны. Последнее может быть объяснено затрудненностью реакций гидратации α,β-непредельных кислот в α-положении в первых колонках этих периодов. Особенность периода ІД состоит в том, что реакция гидратации фумарата в α-положении в первой колонке периода является по отношению ко второй карбоксильной группе фумарата реакцией гидратации в β-положении. Поэтому она существенно облегчена по сравнению с аналогичными реакциями в первых колонках периодов ІІ, ІМ и ІІД. Поскольку реакции гидратации α,β-непредельных кислот с карбоксильными группами в β-положении характерны для вторых колонок периодов, то цикл Кребса можно также интерпретировать как результат совпадения первой колонки периода ІД со второй колонкой М-части нулевого периода, т.е. исходя из особенностей симметрии схемы метаболизма органических кислот. Интересно отметить, что наличием у сукцината и фумарата второй карбоксильной группы в β-положении Сцент–Дьердьи [73] объяснял особую роль этих соединений в биологическом окислении еще в 1936 г. Решетки реакций изомеризации и декарбоксилирования на карте совмещаются с периодами ІІМ, ІМ, 0, ІД и ІІД. Колонки решеток и соответствующие колонки периодов совпадают по составляющим их соединениям и реакциям. Благодаря этому горизонтальные реакции декарбоксилирования в решетке на рис.14 а соединяют первую колонку периода ІМ с первой колонкой периода ІД, а горизонтальные реакции изомеризации и декарбоксилирования в решетке на рис.14 б соединяют, соответственно, первую колонку периода ІД со

второй колонкой периода IM и вторую колонку периода IM с первой колонкой периода IIM. Цепочки реакций, соединяющие последовательности И и И' с последовательностями М, связывают на карте соответствующие серии периодов. При этом соединения реакций, связывающих последовательности И и И' с последовательностями М в группе последовательностей, характеризующихся реакциями конденсации α-кетокислот с ацетатом, размещены в вертикальных колонках над первыми колонками периодов II и И' соответственно. Соединения реакций, связывающих последовательности тех же классов в группе последовательностей, характеризующихся реакциями декарбоксилирования α-кетокислот, размещены в дополнительных колонках справа от первых колонок периодов IM и IIM соответственно. Ввиду сходства с продуктами возможных реакций окислительного декарбоксилирования оксалоацетата и метилоксалоацетата промежуточный продукт окисления метакрилата – метилмалонилполуальдегид, а также образующиеся из них кислоты располагаются соответственно во второй колонке периода IM и в колонке периода 0, общей с первой колонкой периода ID.2.2. Ряды Серии периодов на карте скомпонованы таким образом, чтобы не только сохранить ряды гомологов периодических последовательностей и горизонтальные ряды решеток, но и объединить те из них, соединения которых являются функциональными аналогами. Признак функциональной аналогичности в этом случае ограничивается наличием у соединений одинаковых химических групп, способных участвовать в сходных реакциях последовательностей. Хотя такая организация рядов на карте затемняет изомерную симметрию и приводит к дублированию в нулевом периоде соединений, общих для последовательностей М и Д, она обладает тем преимуществом, что упрощает структуру карты в целом и подчеркивает сходство различных периодов независимо от их принадлежности к той или иной гомологической серии. Общие ряды функциональных аналогов позволяют также разграничить область метаболизма азотсодержащих и не содержащих азота соединений по прямой линии. Всего на схеме метаболизма кислот с коротким углеродным скелетом насчитывается двенадцать рядов функциональных аналогов. Названия этих рядов приведены с левой стороны карты. Соединяющие их жирные стрелки обозначают общие

для составляющих ряды соединений реакции, катализируемые одним или группой сходных ферментов. В трех верхних рядах схемы размещаются третичные, вторичные и первичные амины. Вторичные и третичные амины являются метильными производными первичных. Первичные амины образуются в реакциях декарбоксилирования  $\alpha$ -аминокислот [223 с. 325–337], ряд которых расположен ниже ряда первичных аминов. В ряду аминокислот сосредоточены монокарбоновые и дикарбоновые  $\alpha$ -аминокислоты, а также их оксипроизводные [223 с. 1–107]. Аминокислоты этого ряда служат в качестве исходных соединений для биосинтеза всех остальных азотсодержащих соединений этой области. В природе аминокислоты широко представлены как в связанном состоянии в составе белков и пептидов, так и в свободном виде [223 с. 108–112]. В частности, в высокой концентрации свободные аминокислоты встречаются в крови насекомых [79]. Роль границы раздела между областями азотсодержащих и не содержащих азота соединений на карте выполняют ряд кодонов генетического кода и обозначения периодов и серий. Ряд  $\alpha$ -кетокислот [223 с. 16–167] является первым рядом безазотистых соединений. С рядом  $\alpha$ -аминокислот он связан реакциями окислительного дезаминирования и переаминирования [223 с. 294–324, 338–368]. Этот ряд включает все  $\alpha$ -кетокислоты, независимо от их местоположения в интервалах периодических последовательностей. Ряд  $\alpha$ -оксикислот состоит из продуктов восстановления  $\alpha$ -кетокислот по кетогруппе. Соединения ряда  $\alpha, \beta$ -непредельных кислот образуются в результате дегидратации  $\alpha$ -оксикислот или дегидрирования насыщенных карбоновых кислот. Соединения ряда  $\beta$ -оксикислот возникают при гидратации  $\alpha, \beta$ -непредельных кислот предыдущего ряда. Ряд продуктов окисления  $\beta$ -оксикислот– $\beta$ -кетокислот представлен лишь двумя соединениями:  $\alpha$ -метилоксалоацетатом и ацетоацетатом. Оба эти соединения, так же как и соединения, предшествующие им в двух предыдущих рядах, относятся к периодическим последовательностям реакций расщепления жирных кислот, которые будут рассмотрены в разделе 3.1. Соединения ряда альдегидов образуются в результате декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот, приводящего к образованию альдегидов в сериях И', И и М [162, 163], а также альдегидокислот в серии Д. Соединения ряда спиртов не входят ни в одну из периодических

последовательностей и могут рассматриваться как тупиковые продукты метаболизма соединений ряда альдегидов. Почти все спирты этого ряда могут синтезироваться дрожжами [24]. Соединения ряда альдегидов образуются в результате декарбоксилирования кетокислот или окислительного дезаминирования первичных, вторичных или третичных аминов в сериях М, И и И' и соответствующих α-аминокислот в серии Д. Ряд кислот совмещает в себе два ряда аналогов: собственно кислоты и их КоА-производные. Эти соединения образуются как в результате окислительного декарбоксилирования α-кетокислот, так и при восстановлении α,β-непредельных кислот по двойной связи.

3. Дополнительные комплексы реакций серии М

Центральное положение серии периодов М среди других гомологических серий определяется не только природой составляющих ее соединений, но и важностью связанных с ней дополнительных комплексов реакций. Дополнительные комплексы реакций на карте изображены в виде симметричных схем метаболизма жирных кислот, пиримидиновых оснований, серосодержащих соединений. Эти схемы можно рассматривать как результат развития соответствующих периодов серии М.

3.1. Схема метаболизма жирных кислот [3, 279]

Как уже отмечалось в разделе 2.1 предыдущей главы, последовательности реакций синтеза и расщепления жирных кислот являются наиболее очевидным примером периодических последовательностей. Если принять во внимание общность строения α,β-непредельных кислот в последовательностях синтеза и расщепления жирных кислот и в последовательностях серии М, то последовательности обоих видов можно было бы совместить в одной периодической сетке реакций. Однако ввиду того, что размеры последовательностей синтеза и расщепления жирных кислот значительно превосходят размеры последовательностей серии М, полностью такое совмещение на карте осуществить сложно. Частично оно реализуется в связывающих серии И, И' и М цепочках реакций β-окисления органических кислот с коротким углеродным скелетом.

Схемы метаболизма линейных и разветвленных жирных кислот с длинным углеродным скелетом размещены на карте в сокращенном виде под начальными периодами серии М и, соответственно, обозначены индексами b и b'. Схемы представляют собой обобщенные интервалы последовательностей реакций синтеза и распада жирных кислот. Биосинтез линейных жирных кислот [279]



осуществляется в результате ступенчатой конденсации малонил-КоА, сопровождающейся отщеплением CO<sub>2</sub> и восстановлением  $\gamma$  продукта реакции  $\beta$ -атома углерода в метиленовое звено. При этом роль затравки выполняют остатки карбоновых кислот, способные связываться с ацилпереносящим белком. В частности, четное и нечетное число атомов углерода в скелете жирных кислот зависит от того, ацетат или пропионат выступает в качестве затравки [3]. Малонил-КоА размещается в совпадающей колонке нулевого и IД периодов. Главный путь образования малонил-КоА состоит в биотин-зависимом карбоксилировании ацетил-КоА в первой колонке периода IM [25 с.252–264]. Сходный путь биосинтеза разветвленных жирных кислот на основе метилмалонил-КоА предполагается у животных и микроорганизмов [47 с.185, 191]. Пути образования метилмалонил-КоА определяются его положением во второй колонке периода IM. Как и в случае малонил-КоА, главным путем биосинтеза метилмалонил-КоА является биотинзависимая реакция карбоксилирования пропионил-КоА. Реакция карбоксилирования пропионата в отличие от реакции карбоксилирования ацетата осуществляется в двух вариантах. В первом для карбоксилирования используется свободный CO<sub>2</sub> [154,192], во втором карбоксилирование сопряжено с отщеплением CO<sub>2</sub> от оксалоацетата [281]. Процессы расщепления жирных кислот при  $\beta$ -окислении также аналогичны. Расщепление линейных жирных кислот приводит к образованию ацетил-КоА (продолжение первой колонки периода IM). По-видимому, аналогичным путем, но с участием этилмалонил-КоА и бутирил-КоА в IIM и отсутствующем на карте IIIM периодах может осуществляться соответственно синтез и расщепление этилпроизводных жирных кислот [3]. Кроме схем метаболизма жирных кислот, на карте представлены схемы метаболизма некоторых липидов – производных жирных кислот. Это схемы биосинтеза сфинголипидов [153], простагландинов [19], триглицеридов (жиров) и фосфоглицеридов [27 с.174], размещенные под схемами метаболизма жирных кислот.

### 3.2. Схема метаболизма пиримидиновых производных [38, 135, 173]

Схема метаболизма пиримидиновых производных на карте размещена над нулевым и первым периодами серии M. Она состоит из двух сходных частей. Часть схемы, относящаяся к пиримидиновым производным, не замещенным в пятом

положении гетероциклического кольца, связана с нулевым периодом. Другая часть, относящаяся к метаболизму производных с метильной группой в пятом положении гетероциклического кольца, связана с периодом ІМ. Цепь реакций биосинтеза пиримидиновых оснований начинается во второй колонке нулевого периода с конденсации аспартата с карбамоилфосфатом, приводящей к уреидосукцинату. Последний, замыкаясь в кольцо и подвергаясь дегидрированию, превращается в оротат. После характерной для нуклеиновых оснований конденсации с 5-фосфорибозилдифосфатом и последующего декарбоксилирования оротат преобразуется в уридинмонофосфат. Превращение урацила в цитозин известно лишь на уровне нуклеозидтрифосфатов. Превращение рибопроизводных пиримидинов в дезоксирибопроизводные [200, 252] возможно как на уровне три-, так и дифосфатов. Многочисленные фосфатные производные пиримидиновых нуклеозидов образуются в реакциях трансфосфорилирования [93]. 5-Метильные замещенные основания во второй части схемы по существу являются гомологами пиримидиновых оснований в первой части. Для тимина можно было бы предположить путь биосинтеза на основе  $\beta$ -метиласпартата в периоде ІМ, аналогичный рассмотренному пути биосинтеза его гомолога урацила на основе аспартата в нулевом периоде [305]. Однако такой путь биосинтеза 5-метильных замещенных пиримидинов в настоящее время неизвестен [184, 304]. Они образуются в реакциях метилирования соответствующих производных с участием фолиевой кислоты. Отсутствие симметрии в путях биосинтеза пиримидиновых гомологов компенсируется симметрией путей их расщепления [290]. Раскрытию гетероциклического кольца пиримидиновых производных предшествует отщепление рибозильного или дезоксирибозильного остатка и дезаминирование оснований. Образующиеся при этом свободные молекулы урацила и тимина могут расщепляться по двум альтернативным путям. Один из этих путей – восстановительный. Он включает гидрирование пиримидинового кольца по 5–6 положению и после раскрытия последнего и отщепления от образующегося уреидопроизводного мочевины) превращение в случае урацила в  $\beta$ -аланин в нулевом периоде и в случае тимина – в  $\alpha$ -метил- $\beta$ -аланин в периоде ІМ. Другой путь – окислительный – состоит в окислении урацила до

барбитурата и тимина до метилбарбитурата. Последующее раскрытие гетероциклического кольца сопровождается отщеплением мочевины и приводит к превращению барбитурата в малонат в нулевом периоде и метилбарбитурата в метилмалонат в периоде ІМ. Наряду с рассмотренным общим путем окисления у метильных производных возможно окисление по метильной группе. Это приводит к образованию таких соединений, как 5-оксиметилурацил и 5-карбоксиурацил. Последние могли бы претерпевать расщепление по рассмотренным выше путям, образуя соответствующие производные, однако в настоящее время данные о путях расщепления этих соединений отсутствуют.

### 3.3. Схема метаболизма серосодержащих соединений [47, 49]

Схема метаболизма серосодержащих соединений на карте размещается над первым и вторым периодами серии М. Так же как и схема метаболизма пиримидиновых производных, она состоит из двух частей. Часть, относящаяся к метаболизму цистеина и его производных, соответствует периоду ІМ. Другая часть, относящаяся к метаболизму гомоцистеина и метионина, соответствует периоду ІІМ. Так же как и в случае пиримидиновых производных, для новообразования серосодержащих соединений известен только один путь – обмен гидроксильной группы серина на сульфидную в реакции с сероводородом. Другие реакции биосинтеза цистеина и гомоцистеина протекают таким образом, что образование одного из этих соединений сопровождается расщеплением другого. Так, образование цистеина из серина с конденсацией серина с гомоцистеином в цистатионин и расщеплением последнего на цистеин и гомосерин, либо на цистеин и α-кетобутират. И, наоборот, синтез гомоцистеина из гомосерина связан с обращением реакции расщепления цистатионина на цистеин и гомосерин и последующим распадом цистатионина на гомоцистеин и серин, либо на гомоцистеин и пируват. Если учесть, что расположенный в совмещенном участке нулевого и ІД периодов гомосерин тесно связан с ІІМ периодом реакцией изомеризации в треонин, то можно сказать, что эти пути образования и расщепления серосодержащих аминокислот сводятся к переносу сульфгидрильной группы от одной серосодержащей кислоты к не содержащему серу предшественнику другой в соседних периодах серии М. Симметрия этих путей заключается в их сходстве. Симметричные части схемы представлены

сходными комплексами реакций цистеина и гомоцистеина. Эти аминокислоты образуют ряд аналогов, отличающихся степенью окисления атома серы. Кроме исходных аминокислот, в него входят цистеат, цистеинсульфинат, цистин и гомоцистин. Декарбоксилирование и дезаминирование этих соединений приводит к образованию рядов соответственно серосодержащих аминов и серосодержащих  $\alpha$ -кетокислот. Отдельные производные серосодержащих аминокислот широко распространены в природе. Например, цистеат находится в свободном состоянии в мозге и других тканях животных, таурин также встречается в свободном состоянии в различных растительных и животных тканях [133, 254] и в виде таурохолевой кислоты в составе желчи. Цистеамин входит в состав КоА. Среди производных серосодержащих аминокислот особое место занимают метильные производные. Важнейшим из них является продукт метилирования гомоцистеина – метионин. В организме метионин выступает как донор метильных групп. Формилметионин участвует в качестве иницирующей аминокислоты в биосинтезе белков. S-метилметионин (витамин U) является незаменимым фактором питания высших животных [15]. Из растительных источников выделен также низший гомолог метионина – метилцистеин [41 с.362–364].

#### *ГЛАВА IV*

##### *НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О СИММЕТРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СЕТИ*

В предыдущей главе была рассмотрена рациональная систематизация материала о метаболизме низкомолекулярных соединений на карте. Однако совершенно очевидно, что возможности использования симметрии метаболической сети для целей систематизации этим не ограничиваются. На основе обсуждаемой симметрии может быть систематизирована любая другая связанная с метаболизмом информация.

Симметрия метаболической сети открывает большие возможности для прогнозирования нового материала. Такое прогнозирование основано на требовании полноты симметрии и стимулирует поиск недостающих в ней звеньев. При этом одинаково важными следует считать как положительные

результаты целенаправленного поиска отсутствующих элементов симметрии, так и отрицательные. Положительные результаты подтверждают вытекающие из симметрии закономерности. Отрицательные указывают на существование ограничивающих ее проявление внешних причин и соответственно новых, независимых от данной симметрии закономерностей функционирования метаболической системы. Большой интерес представляет проявление симметрии метаболической сети в конкретных живых объектах и способ ее реализации в биосфере через различные таксономические группы организмов. Эти вопросы удобно рассматривать, выражая симметрию метаболической сети организмов на картах. Поскольку построенная на основе симметрии систематизация существенно облегчает восприятие информации, представления о симметрии метаболической сети могут быть эффективно использованы в преподавании биохимии.

В настоящей главе рассматриваются вопросы использования симметрии метаболической сети для систематизации биополимеров, различных нарушений обмена веществ, антиметаболитов и природных ингибиторов метаболизма, а также для прогнозирования связанной с метаболизмом информации и построения метаболических карт отдельных видов организмов, изучения и преподавания биохимии.

## 1. Систематизация белков

Соответствие между ферментами и реакциями позволяет рассматривать карту как своеобразную форму систематизации белков по их каталитическим функциям. Ввиду того, что принятая номенклатура ферментов [54] основана на сходстве катализируемых ими реакций, она в значительной степени коррелирует с задаваемой структурой карты формой систематизации ферментов. Эта корреляция выражается в совпадении первых трех цифр у кодов ферментов, катализирующих сходные превращения соединений в рядах функциональных аналогов. Совпадение объясняется тем, что начальные цифры кодов номенклатуры и сходство реакций на карте определяются одними и теми же признаками: сходством модификации одинаковых химических групп субстратов и сходством участвующих в реакциях коферментов. В качестве примеров соответствия кодов ферментов рядам соединений и реакций на карте можно привести коды изомераз (5.3.1), катализирующих превращения альдоз в кетозы в симметричных рядах схемы метаболизма моносахаридов, или коды лиаз (4.1.3), катализирующих конденсацию  $\alpha$ -кетокислот с ацетил-КоА на схеме метаболизма кислот с коротким углеродным скелетом. Изложенное выше позволяет рассматривать существующую номенклатуру ферментов как одно из следствий симметрии сети реакций метаболизма. Исходя из этого, номенклатуру можно дополнять и совершенствовать. Последнее, в частности, может быть сделано следующим образом. Четвертой цифрой кода в номенклатуре обозначается порядковый номер фермента внутри подподкласса, кодируемого первыми тремя цифрами. Эта нумерация случайна, так как не связана с какими-либо свойствами ферментов. Исходя из того, что задаваемая картой форма классификации не только группирует ферменты, но и определяет порядок их размещения в рядах, четвертая цифра кода может быть использована для обозначения положения ферментов в рядах. В этом случае для кодирования ферментов с низкой специфичностью, катализирующих превращения всех

аналогов ряда, в качестве четвертой цифры было бы удобно использовать нуль или опустить ее совсем. Обозначение последней цифрой кода порядкового номера ферментов в рядах реакций на карте сделало бы существующую номенклатуру ферментов более рациональной и придало бы ей более законченный вид. Если учесть, что многие ряды реакций соответствуют рядам гомологов, то модифицированная таким образом номенклатура наряду с типом реакций во многих случаях могла бы кодировать размеры молекул участвующих в них соединений.

Задаваемая картой классификация ферментов может быть распространена и на те белки, которые способны специфически взаимодействовать с метаболитами, но при этом не обладают каталитическими функциями ферментов. К таким белкам, в частности, относятся пермеазы. Подобно ферментам, пермеазы различаются по признаку высокой и низкой специфичности взаимодействия их с субстратами. Так, известны пермеазы, осуществляющие перенос отдельных аминокислот, и пермеазы, специфичные к группам аминокислот, например, к группе ароматических аминокислот, к группе аминокислот с разветвленным углеродным скелетом и т.д. [23]. Интересно отметить, что между этими группами и сериями гомологичных периодов на карте наблюдается определенное соответствие. Если допустить, что высокоспецифичная узнающая функция в ферментах и пермеазах имеет одну природу, то ее отсутствие у низкоспецифичных ферментов и сочетание с катализирующей функцией у высокоспецифичных ферментов приводит к выводу о независимости этих функций друг от друга. Последнее позволяет высказать гипотезу о том, что каждая из этих функций определяется собственной аминокислотной последовательностью и что эти последовательности могут выражаться как порознь - в разных белках, так и вместе - в одном белке. При этом одна из них осуществляет модификацию части молекул, выполняющей в субстратах роль признака функциональной аналогичности, а другая отвечает за узнавание и специфическое связывание неизменяемой части молекулы субстратов. Подтверждением этой гипотезы может служить пример сходства узнающих центров у ферментов, осуществляющих различные превращения УДФ-глюкозы [86], или данные о сходстве первичных структур ферментов цепи реакций расщепления муконаата [306].

Предположение о том, что специфическая ферментативная активность является результатом комбинации ограниченного числа аминокислотных последовательностей, представляется особенно вероятным для ферментов, катализирующих бисубстратные реакции. В каталитическом центре таких ферментов должно быть два субстратсвязывающих участка, каждый из которых избирательно взаимодействует только с одним из реагирующих субстратов. В качестве примера можно привести трансаминазы или оксидоредуктазы. Аналогичные суждения могут быть высказаны и относительно строения антител, специфически взаимодействующих с антигенами [287]. Понятно, что ответственные за каталитическую и узнающую функции аминокислотные последовательности не обязательно должны быть непрерывными и отделенными друг от друга. В составе общей белковой цепи они могли бы частично перекрываться или иметь разрывы, заполненные случайными аминокислотами. Способностью небольшого числа обладающих различными функциями аминокислотных последовательностей сочетаться друг с другом можно было бы объяснить как многообразие ферментов биосферы, так и симметрию структуры сети реакций метаболизма. С другой стороны, систематизация ферментов на

основе симметрии метаболической сети указывает пути проверки этой гипотезы. В частности, из нее следует, что обладающие различными функциями аминокислотные последовательности следует искать, сравнивая первичные структуры полипептидных цепей ферментов, катализирующих реакции, составляющие ячейки решетчатых форм. Само конструирование белков со специфической функциональной активностью из таких монофункциональных аминокислотных последовательностей в организме можно было бы объяснить механизмом, подобным сплайсингу [124], заключающемуся, как известно, в комбинировании мРНК из РНК-предшественниц, образующихся при транскрипции различных участков матричной ДНК.

## 2. Систематизация полисахаридов

Если для систематизации белков на основе симметрии сети реакций метаболизма используется сходство их функциональной активности, то систематизацию полисахаридов удобнее осуществлять исходя из сходства в строении молекул. Поскольку между полисахаридами и принадлежащими к средним периодам схемы метаболизма углеводов моносахаридами имеется достаточно полное соответствие, симметрия размещения последних на карте распространяется также и на полисахариды. В качестве примера могут быть приведены сходные полисахариды: ксилан, целлюлоза, хитин, соответствующие функционально аналогичным моносахаридам верхнего ряда УДФ-альдоз, из которых они образуются: УДФ-D-ксилозе, УДФ-D-глюкозе и УДФ-D-глюкозамину. При этом сходство приведенных полисахаридов проявляется не только в сходстве химического строения, но также в сходстве физико-химических свойств, функций, выполняемых в организмах, и распространенности в природе. Так, содержание ксилана в стеблях злаков и древесине, где он, наряду с целлюлозой, выполняет функции конструкционного материала, достигает 25-30% от сухого веса общей биомассы [42 с.113, 87 с.352]. Целлюлоза является наиболее распространенным биополимером в природе. Это главный компонент клеточных стенок у растений. Целлюлоза входит также в состав клеточных оболочек некоторых бактерий [87 с. 49]. Хитин выступает в качестве главного компонента наружного скелета членистоногих. Из хитина строят свои клеточные стенки грибы [40 с. 540]. Все три полисахарида труднорастворимы в обычных растворителях и довольно устойчивы к химическому воздействию. Интересно отметить, что перевод органического вещества в устойчивую нерастворимую форму характерен не только для пятого и шестого периодов схемы метаболизма моносахаридов. Аналогичный перевод веществ в нерастворимую форму (но уже не в виде полисахаридов, а в виде лигнина) осуществляется в седьмом периоде. Как и синтез перечисленных выше полисахаридов, в природе этот процесс также осуществляется в больших масштабах. В отличие от прямых путей конденсации низших моносахаридов в полимеры, путь превращения гептоз в лигнин лежит через промежуточное образование ароматических соединений. Еще одним примером закономерного соответствия полимерных соединений аналогичным мономерным являются тейхоевые кислоты [72 с. 232]. Остов этих биополимеров составляют молекулы глицерина или рибита, последовательно сшитые фосфодиэфирными связями. Обе разновидности полимера обнаружены в клеточных стенках бактерий. Нельзя также исключить существование в природе тейхоевых кислот на основе

других восстановленных моносахаридов, например эритрита. Однако в настоящее время такие соединения неизвестны. Основу структуры нуклеиновых кислот составляют повторяющиеся сахарофосфатные звенья. В этом отношении они родственны тейхоевым кислотам и могут рассматриваться как особый класс фосфорсодержащих полисахаридов. Являясь информационными предшественниками белков, нуклеиновые кислоты могли быть систематизированы по тому же принципу, что и ферменты. Однако, ввиду недостатка конкретных данных об отношениях нуклеиновых кислот со структурой сети реакций метаболизма низкомолекулярных соединений, лишь немногие представители этого класса соединений могут быть систематизированы на основе ее симметрии. К ним в первую очередь относятся составляющие генетический код триплеты нуклеотидов [66 с.55] и соответствующие им тРНК [20]. Триплеты генетического кода помещены на карте около соответствующих протеиногенных аминокислот. Между симметрией генетического кода и симметрией метаболической сети наблюдается определенная связь. Эта связь проявляется в том, что средние нуклеотиды кодирующих аминокислоты триплетов постоянны для аминокислот, относящихся к определенным гомологическим сериям. Так, триплеты, кодирующие аминокислоты серий И и И', имеют в качестве центрального нуклеозида уридин. Триплеты, кодирующие аминокислоты в серии М, - цитидин. При переходе от аминокислот серии М к нулевому периоду цитидин замещается на гуанозин. Триплеты, кодирующие аминокислоты серии Д, в качестве среднего нуклеозида имеют аденозин. Эта закономерность может указывать на то, что между эволюцией генетического кода и особенностями метаболизма кодируемых им аминокислот существовала тесная связь.

### 3. Систематизация нарушений обмена веществ

Нарушение обмена веществ, вызываемые неспособностью организма вырабатывать полноценные ферменты в достаточном количестве или отсутствием в пище некоторых соединений, проявляются соответственно как врожденные заболевания или болезни недостаточности. В настоящее время насчитывается несколько сот такого рода заболеваний, происхождение которых установлено достаточно четко на молекулярном уровне [13]. Эти заболевания составляют довольно пеструю картину и нуждаются в рациональной систематизации. Такая систематизация может быть проведена на основе симметрии сети реакций метаболизма.

Болезни, вызванные мутационными повреждениями ферментов или механизмов экспрессии кодирующих их генов, могут быть разбиты на группы в соответствии с принадлежностью ферментов к определенным рядам и периодам карты. В качестве примера таких групп можно привести группу заболеваний, вызываемых недостаточностью активности декарбоксилаз  $\alpha$ -кетокислот [13 с. 205]:  $\alpha$ -кетoadипиновая ацидурия (кетoadипатдегидрогеназа), молочнокислый ацидоз (пируватдегидрогеназа), болезнь кленового сиропа (декарбоксилаза разветвленных  $\alpha$ -кетокислот); группу болезней, вызываемых недостаточностью активности трансаминаз  $\alpha$ -аминокислот: тирозинемия (тирозинтрансаминаза), глутаматацидурия (трансаминаза глутамата), гипervalинемия (валинтрансаминаза),  $\beta$ -аминокислот: гипер- $\beta$ -аланинемия ( $\beta$ -аланин- $\alpha$ -



кетоглутараттрансфераза), б-аминоизобутиратемия (б-аминоизобутиратаминотрансфераза) и т.д. Аналогичным образом могут быть систематизированы болезни, вызываемые недостаточностью в пище незаменимых а-аминокислот [223 с. 201-225]. Рассмотренные типы болезней связаны с точечными разрывами метаболической сети. К другому типу заболеваний относятся вызываемые недостатком коферментов авитаминозы [28 с. 36-98] и болезни недостаточности микроэлементов [53]. Недостаток в организме коферментов приводит к выключению целых классов сходных реакций и разрыву метаболической сети вдоль рядов функционально аналогичных соединений. Микроэлементы выполняют в ферментах функции, сходные с функциями органических коферментов. Поэтому вызываемые недостатками микроэлементов болезни по своему механизму аналогичны авитаминозам.

Оба типа заболеваний на карте соответствуют группам болезней повреждения ферментов и аминокислотной недостаточности, так же как и неспецифичные ферменты соответствуют группам специфичных ферментов, катализирующих сходные превращения функциональных аналогов. В качестве примеров можно привести соответствие между бери-бери - авитаминозом по витамину В1 и болезнями, вызываемыми повреждениями декарбоксилаз а-кетокислот, или авитаминозом по витамину В6 и болезнями, вызываемыми повреждениями трансаминаз.

Таким образом, систематизация нарушений обмена веществ на основе симметрии структуры метаболической сети позволяет наглядно продемонстрировать сходство и различие их молекулярных причин, их отношение друг к другу и к метаболизму в целом. Такая систематизация может оказаться весьма полезной при разработке рациональных методов диагностики, профилактики и терапии этих болезней. Аналогичным образом симметрия метаболической сети может быть использована для систематизации мутаций и соответствующих им изменений в метаболизме у растений и микроорганизмов.

#### 4. Систематизация ингибиторов метаболизма [4]

В биохимических исследованиях, медицинской практике и в сельском хозяйстве широкое применение находят соединения, являющиеся ингибиторами ферментов. Эти соединения используются для изучения биохимических процессов, в моделировании врожденных нарушений обмена веществ и авитаминозов, в качестве лекарственных препаратов, а также как средства борьбы с сорняками и различными сельскохозяйственными вредителями. Ввиду большого разнообразия эти соединения нуждаются в рациональной систематизации. Ингибиторы подразделяются на природные и синтетические. Последние часто называются антиметаболитами. В качестве природных ингибиторов обычно выступают метаболиты - функциональные аналоги субстратов ферментов. Во многих случаях это гомологи из смежных периодов карты. Примерами могут служить: малонат - низший гомолог и антагонист сукцината в сукцинатдегидрогеназной реакции [71 с. 40], метилмалонат - аналог малоната и конкурентный ингибитор его биосинтеза [149], а,b-диаминобутират - низший гомолог и антагонист орнитина в орнитинкарбоксилтрансферазной реакции [236], азетидинкарбоксилат - низший гомолог и антагонист пролина в реакциях включения последнего в белки [223 с.

255] и другие. Хорошо известен антагонизм между протеиногенными аминокислотами [223 с. 239], например между серином и треонином [222] или между разветвленными аминокислотами [108, 169, 176]. То, что природные субстраты одних ферментов могут выступать в качестве ингибиторов для других ферментов, должно иметь большое значение для функционирования и развития, как отдельных организмов, так и биосферы в целом. В частности, установлено, что метаболитами-антагонистами могут регулироваться различные физиологические процессы. В качестве примера можно привести регулирование половых функций парами половых гормонов-аналогов [80 с.137] или регулирование сокращений гладкой мускулатуры парами простагландинов-аналогов [62]. Противоположное действие на организм оказывают гормоны-аналоги: адреналин и норадреналин [37-76]. Некоторые соединения, будучи нормальными метаболитами в одних организмах, оказываются ингибиторами метаболических процессов в других. Это явление получило название аллелопатии [64]. Обладающие отравляющим действием низкомолекулярные продукты метаболизма в зависимости от источника выделения или направленности действия называются антибиотиками, фитонцидами, маразминами, колинами и т.д. Такие соединения, накапливаясь в почве, водоемах, а иногда и в воздухе, способны избирательно подавлять развитие различных видов организмов, и в некоторых случаях даже видов, продуцирующих эти соединения, осуществляя тем самым регуляцию численности и размещения популяций в биоценозах. В тех случаях, когда процессы накопления продуктов метаболизма идут в геологических масштабах и изменяют среду обитания, они выступают как существенные факторы эволюции биосферы. Вымирание старых видов, для которых эти продукты являются ядовитыми, сопровождается возникновением новых, соответствующих изменившимся условиям среды. Наиболее ярким примером такого процесса может служить осуществленная фотосинтезирующими растениями в масштабах планеты замена бескислородной атмосферы на кислородную [69 с. 354-361]. Эта замена привела к возникновению аэробных организмов, для которых кислород необходим в той же степени, в какой для анаэробных он не нужен. Следует при этом заметить, что как субстрат кислород также имеет своих антагонистов. Наиболее эффективные из них - это двухатомные соединения: CO, NO, CN-. Ввиду сходства электронной структуры межатомных связей в этих соединениях и в молекуле кислорода они могут рассматриваться как аналоги кислорода. В отличие от природных ингибиторов, число возможных антиметаболитов практически не ограничено. Для многих ферментов антиметаболиты могут быть получены в результате незначительных изменений в строении молекул субстратов. В случае одинаковых модификаций функционально аналогичных субстратов образующиеся антиметаболиты также являются аналогами. В качестве примеров антиметаболитов-аналогов можно привести а-метил-а-аминокислоты [49 с. 141-145]: а-метилсерин, а-метиласпартат, а-метилглутамат, а-метилтирозин, а-метил-5-окситриптофан или различные б-производные аланина [137]. Эти соединения являются антагонистами соответствующих природных а-аминокислот. Очевидно, что такого рода антиметаболиты удобно систематизировать на основе симметрии сети реакций метаболизма, так же, как и соответствующие им природные субстраты. К другому типу антиметаболитов следует отнести антивитамины и ионы металлов. Так же как и недостаток витаминов или микроэлементов, действие этих

антиметаболитов приводит к выключению рядов сходных реакций. В качестве примеров таких антиметаболитов можно привести антивитамины В1 - окситиамин, антивитамины В2 - 6,7-дихлоррибофлавин и люмифлавин, антивитамины В6 - дезоксипиридоксин и 2-метил-3-амино-4,5-оксиметилпиридон [28], а также ионы-антагонисты:  $Mg^{2+}$  и  $Be^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и  $Cd^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ , и  $AsO_4^{3-}$  [52] и т.д. Поскольку действие антивитаминов и ионов-антагонистов соответствует суммарному действию антиметаболитов-аналогов субстратов, при систематизации на основе симметрии сети реакций метаболизма они должны располагаться вместе с неспецифичными ферментами.

##### 5. Эвристичность систематизации на основе симметрии сети реакций метаболизма

Симметрия метаболической сети не только обеспечивает рациональную систематизацию информации о метаболизме, но и сообщает этой систематизации эвристические свойства. Уже при построении карты положенная в ее основу симметрия позволила осуществить целенаправленный поиск соединений и реакций в литературе и благодаря этому сделать карту более полной. Четкое распределение материала на карте в рядах и периодах, а также применение цветовых полей подчеркивает пропуски в сети реакций метаболизма низкомолекулярных соединений и таким образом обеспечивает возможность прогнозирования неизвестных соединений и реакций. В качестве подтверждения эвристических свойств карты могут быть приведены отсутствующие на карте соединения и реакции, существование которых следует из симметрии метаболической сети и сведения о которых впоследствии были действительно обнаружены в литературе. Это, например, многочисленные гептозы, относящиеся к седьмому периоду схемы метаболизма моносахаридов (см. рис.9); мезоксалат, аминомалонат и реакции их превращений, относящиеся к нулевому периоду средней карты (см. рис.12), и т.д. Нарушения симметрии метаболической сети, связанные с наличием уникальных комплексов реакций, могут свидетельствовать о больших, но пока не обнаруженных участках метаболической сети, которые, включая в себя эти комплексы, характеризуются симметрией более высокого уровня сложности. В качестве примера можно привести открытие гомоизопреноидов и доказательство аналогичности их биосинтеза биосинтезу обычных изопреноидов [122, 187]. Поэтому стало очевидным, что казавшийся ранее уникальным комплекс реакций биосинтеза обычных изопреноидов является лишь частью более сложного комплекса реакций, в котором схемы метаболизма изопреноидов и гомоизопреноидов можно рассматривать как его симметричные составляющие. Использование симметрии метаболической сети в прогнозировании нового материала не ограничивается областью низкомолекулярных соединений и их реакций. Симметрия метаболической сети может быть использована для прогнозирования всех видов связанной с метаболизмом информации. Это, в первую очередь, относится к биополимерам. Так, симметрия метаболической сети одновременно с предсказанием реакций автоматически предполагает существование соответствующих ферментов. Новые полисахариды могут быть предсказаны по аналогии с уже известными на основе сходных моносахаридов. Возможность такого предсказания в отношении тейхоевых кислот уже

отмечалась в разделе 2 настоящей главы. Симметрия метаболической сети может быть использована для выявления молекулярных механизмов недостаточно изученных заболеваний посредством поиска аналогий между их биохимическими симптомами и биохимическими симптомами хорошо изученных заболеваний. Сходным образом симметрия метаболической сети может быть использована для предсказания мутаций, приводящих к патологическим изменениям обмена веществ у растений и микроорганизмов.

Что касается поиска новых антиметаболитов, то использование симметрии метаболической сети в этом случае может оказаться наиболее эффективным. Так, если антиметаболит образуется в результате модификации части молекулы метаболита, определяющей его принадлежность к данному ряду функциональных аналогов, то посредством сходной модификации могут быть получены антиметаболиты для каждого соединения ряда. Например, исходя из того, что фторцитрат является специфическим ингибитором цитратизомеразы, логично предположить, что фторпроизводные аналогов лимонной кислоты - фторцитратмалат в периоде IM, фторгомоцитрат в периоде PM, фтор-b-карбоксиизокапроат в периоде III - также могут быть специфическими ингибиторами соответствующих изомераз. Весьма вероятно, что эти соединения могут возникать в организме и в результате конденсации соответствующих α-кетокислот и фторацетата подобно тому, как фторцитрат образуется из оксалоацетата и фторацетата [245]. То, что сделанные на основе симметрии предсказания оправдываются, позволяет рассматривать симметрию как неотъемлемое внутреннее свойство метаболической сети. Это, в свою очередь, дает право квалифицировать нарушающие симметрию причины как внешние по отношению к метаболической сети. К такого рода причинам могут быть отнесены несовместимость симметрии с физиологией организмов, а также факторы внешней среды, ответственные за мутагенез, естественный отбор и т.д. Этими факторами, например, может быть обусловлено отсутствие в метаболической сети пути биосинтеза 5-метилпиримидиновых производных в периоде IM, аналогичного пути биосинтеза безметильных пиримидиновых производных в нулевом периоде [183, 304], отсутствие полисахаридов, аналогичных ксилану, целлюлозе и хитину на основе гептоз и октоз, и т.д. Наиболее очевидными нарушениями симметрии в структуре метаболической сети, причины которых следует искать за ее пределами, являются оптическая асимметрия биогенных молекул и ограничение числа аминокислот, способных участвовать в построении белковых молекул, двадцатью строго определенными аминокислотами.

Вопрос о метаболической неравноценности зеркально симметричных молекул неоднократно обсуждался в литературе в связи с проблемой происхождения жизни, но не получил определенного разрешения [22, 69 с. 286]. Вопрос о протеиногенных аминокислотах обычно связывается с эволюцией генетического кода [33 с. 262]. Качественная стабильность аминокислотного состава белков в настоящее время установлена достаточно строго. Встречающиеся немногие исключения обычно объясняются постсинтетической модификацией аминокислот в белке. Примерами модифицированных таким образом аминокислот могут служить цистин, оксилизин, оксипролин и другие. Особо в этой связи хотелось бы остановиться на обнаружении α-аминоадипата в белках некоторых злаковых [41 с. 316]. Несмотря на то, что наличие этой аминокислоты в белках может быть объяснено окислением по ε-аминогруппе

содержащегося в них лизина, нельзя полностью исключить и другой вариант, предполагающий, что α-аминоадипат включается в белки в процессе трансляции. При этом в качестве кодонов могли бы, например, использоваться близкие по структуре к кодонам глутамата и аспартата кодоны УАА и УАГ, известные в настоящее время как терминирующие. В пользу возможности второго варианта говорит факт отсутствия жесткой связи между структурой кодонов и их кодирующими функциями. В частности, было показано, что в митохондриях [89] терминирующий кодон УАГ может быть использован для кодирования триптофана, а изолейциновый кодон АУА может кодировать метионин. Здесь уместно также отметить интересную статистическую закономерность, имеющую эвристическое значение для мутагенеза. Эта закономерность связана с рядом аминокислот, образующимся в результате размещения всех протеиногенных аминокислот, за исключением гистидина, друг за другом в порядке их расположения на карте. (Гистидин в этой последовательности помещен в соответствии со своей структурой между глутаматом и аргинином.) При сравнении удельных частот мутационных

взаимозамещений аминокислот, вычисленных из данных по аминокислотным заменам в десяти белках [129 с. 96], было обнаружено, что вероятность взаимозамещений больше для тех аминокислот, которые располагаются в ряду аминокислот ближе друг к другу. Эта закономерность хорошо прослеживается на рис.17, где по осям координат размещены аминокислоты в порядке их расположения в ряду, а в соответствующих парам аминокислот клетках приведены числа, характеризующие удельные частоты взаимозамещений аминокислот в белках. Эти числа вычислены по следующей формуле:

$$I = \frac{A_{xy}}{19} \quad \text{где } A_{xy} - \text{общее число обнаруженных для данной пары}$$

$$I = K \quad \text{где } K = \frac{A_{xi} A_{jy}}{19}$$

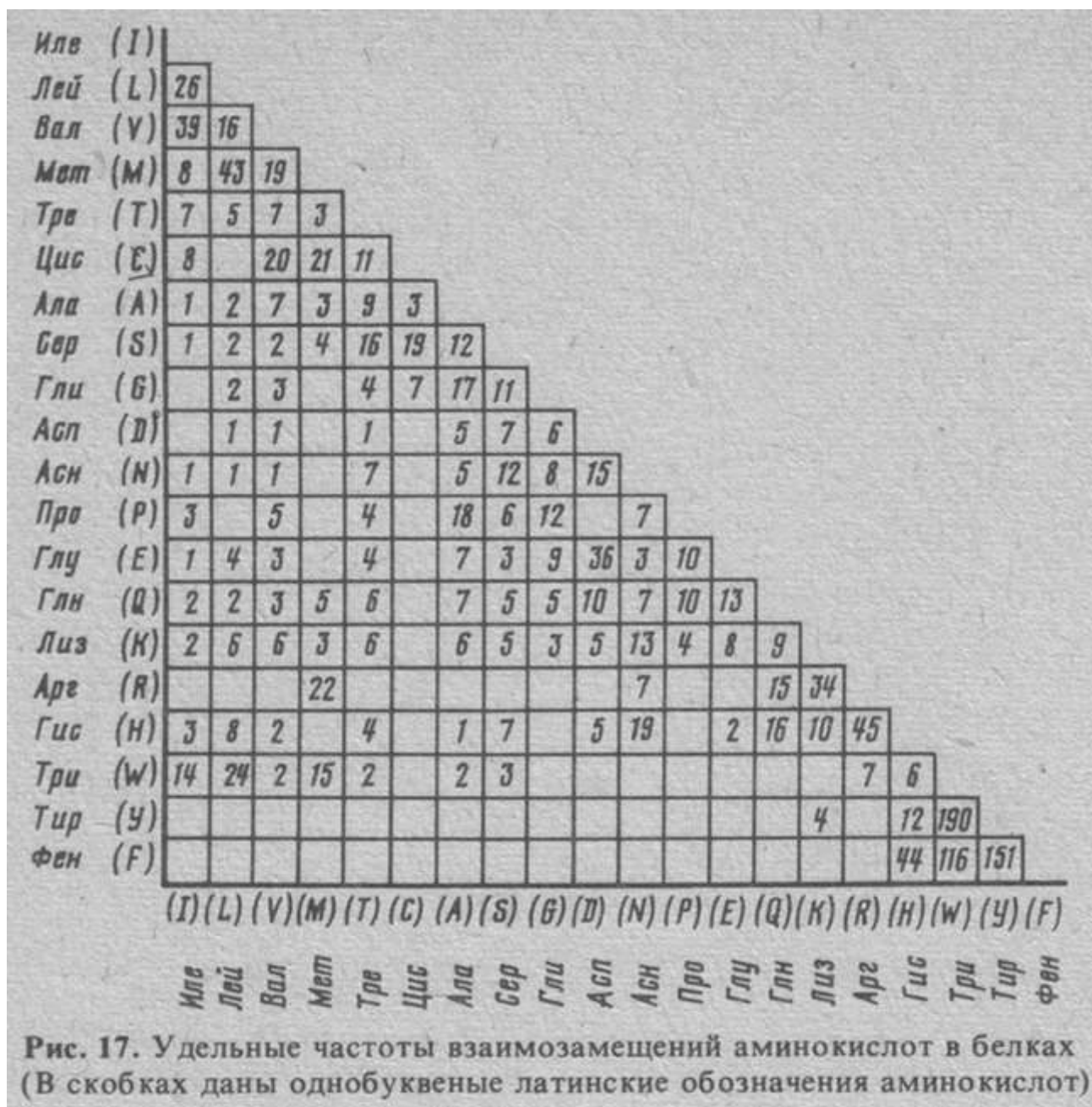


Рис. 17. Удельные частоты взаимозамещений аминокислот в белках (В скобках даны однобуквенные латинские обозначения аминокислот)

аминокислот

взаимозамещений, взятое из атласа Дейгоф [129 с. 96];

$\sum_{i=1}^{19} (A_{xi}, \sum_{j=1}^{19} A_{jy})$  - суммы замещений для каждой аминокислоты из данной пары остальных аминокислотами;

$K$  - коэффициент, равный 104. Как можно заметить, наибольшие значения удельных частот взаимозамещений аминокислот в белках располагаются в клетках, близких к диагонали рисунка. Это свидетельствует о том, что наибольшую склонность к взаимозамещению

имеют аминокислоты, расположенные в ряду аминокислот поблизости друг от друга. Последнее указывает на то, что между симметрией метаболической сети и механизмом спонтанного мутагенеза имеется какая-то причинная связь. Рассмотренная закономерность может быть использована в генетических исследованиях для оценки вероятностей взаимозамещений аминокислот в белках при спонтанном мутагенезе.

## 6. Метаболические карты отдельных таксономических групп организмов

Обсуждаемая карта охватывает метаболическую сеть биосферы и поэтому заключенная в ней информация не разделяется по отдельным видам или каким-либо другим таксономическим группам организмов. Однако для практической работы во многих случаях удобнее были бы карты, описывающие метаболизм отдельных видов. В настоящее время более или менее полные метаболические карты могут быть составлены лишь для небольшого числа видов. Среди них - человек, некоторые лабораторные животные, некоторые высшие растения и микроорганизмы, такие как дрожжи и *E.coli*. Выпадение из метаболической сети соединений и реакций часто оказывается закономерным. Например, известно, что у млекопитающих отсутствуют сходные реакции биосинтеза разветвленных аминокислот [46 с. 316], а у высших растений не обнаружены кобаламин-зависимые реакции изомеризации [10 с.188] из решетки реакций изомеризации и декарбоксилирования (см. рис.14). То, что в эволюции из метаболической сети удаляются сходные элементы, способствует сохранению в ней симметрии на уровне отдельных таксономических групп организмов.

Карты, демонстрирующие симметрию метаболической сети отдельных видов, могли бы быть полезны не только как хемотаксономические справочники, но также и для исследований, имеющих важное общебиологическое значение. Так, весьма вероятно, что симметрия метаболической сети организмов имеет определенное выражение в их физиологии. Подтверждением этому могут служить приведенные в предыдущем разделе примеры регуляции физиологических процессов парами соединений-аналогов. Сравнение построенных по плану универсальной карты метаболических карт организмов с различиями в их физиологии могло бы привести к обнаружению связей между симметрией метаболической сети организмов и протекающими в них физиологическими процессами.

Не меньший интерес представляет составление карт, характеризующих симметрию метаболических сетей биоценозов. Биохимически организмы в биоценозах связаны в одно целое отношениями, выражающимися через пищевые цепи и другие взаимодействия, регулирующие состояние биоценозов как систем. Эти связи реализуются таким образом, что консервация органических соединений в какой либо неизменной форме оказывается практически невозможной. Исключения здесь не составляют даже такие прочные биополимеры, как целлюлоза, хитин и лигнин. Связь через пищевые цепи в биоценозах допускает существование организмов с неполноценным метаболизмом. В отличие от отдельных организмов стационарное равновесие в биоценозах может сохраняться практически неограниченное время. Все это делает биоценозы более замкнутыми, чем конкретный организм, системами, с более полной и, следовательно, более симметричной сетью метаболизма. В этой

связи большой интерес приобретают исследования симметрии структуры метаболических сетей биоценозов и роли симметрии во взаимодействии метаболических сетей организмов, составляющих биоценозы. Обнаружение здесь определенных закономерностей внесло бы дополнительную ясность в вопросы межвидовых взаимоотношений в биоценозах.

## 7. Перспективы использования симметрии метаболической сети в преподавании биохимии

Изложение материала в известных учебниках биохимии обычно подразделяется на две части: часть, посвященную характеристике химических свойств основных классов соединений живой природы, и часть, описывающую обмен веществ на основе классических представлений о метаболических путях. Недостатки и противоречивость систематизации информации об обмене веществ на основе классических представлений о метаболических путях уже обсуждались в первой главе. Одним из следствий этих недостатков является чрезмерная сложность биохимии для изучения. Использование в преподавании биохимии представлений о симметрии метаболической сети могло бы заметно облегчить изучение биохимии. Большую помощь в этом может оказать метаболическая карта, построенная на основе симметрии сети реакций метаболизма. Тот факт, что симметрия метаболической сети на карте подчеркивает сходство химических свойств участвующих в метаболизме соединений, позволяет при изложении биохимии объединить вместе химическую характеристику соединений и описание их метаболизма. Карта позволяет свести характеристику различных классов соединений к описанию рядов функциональных аналогов и образующихся из них биополимеров. При этом закономерное изменение углеродного скелета метаболитов в рядах облегчает запоминание их химических формул. Периодическая форма карты позволяет на примере одного периода показать общие закономерности строения больших участков метаболической сети. Если для этого выбрать периоды, содержащие важные участки классических метаболических путей, например третий и шестой периоды в области обмена моносахаридов, включающие путь гликолиза и реакции пентозофосфатного цикла, или периоды IД и IIД в средней области карты, включающие реакции цикла Кребса, то можно сочетать традиционный подход к описанию метаболизма с подходом, учитывающим симметрию метаболической сети. Сходство между различными периодами позволяет ограничиться изучением у остальных периодов лишь отличающих их особенностей. Общая организация каждой области карты такова, что знания последовательности соединений в одном ряду и строения одного периода, в принципе, достаточно для того, чтобы воспроизвести всю область в целом. Поэтому изучение биохимии с использованием карты может существенно облегчить полное овладение фактическим материалом и развить способность свободно ориентироваться в сети реакций метаболизма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение целесообразно остановиться на общенаучной методологической



стороне изложенных в книге вопросов. Обнаруженные в строении метаболической сети структурно-химические закономерности раскрываются через определение симметрии. Однако для того, чтобы составить более глубокое представление о значении для данной области науки этих закономерностей, одного определения симметрии недостаточно. Получить необходимую ясность в этом вопросе можно, лишь обратившись к рассмотрению общих целей, методов и особенностей спекулятивного мышления в науке. Человек в своем восприятии действительности способен охватить весьма ограниченное число фактов. Поэтому уже древним философам было ясно, что расширить границы познания можно лишь на пути сведения бесконечного к конечному. Суть такого сведения состоит в выявлении сходного в различном и создании новых понятий, а также формулировании общих принципов, которым подчиняется многообразие рассматриваемых фактов [18]. Очень часто обобщение накопившихся в науке фактов, особенно если накопление их осуществляется постепенно, носит исторический стихийный характер. При этом за основу принимаются понятия и концепции, заимствованные из наиболее развитых областей знаний. Характерными в этом отношении являются лежащие в основе традиционной интерпретации метаболизма классические представления биоэнергетики. Эти представления ведут свое происхождение от попыток объяснить механизмы дыхания и мышечной деятельности в понятиях и терминах физики. Согласно представлениям биоэнергетики специфика протекающих в организме биохимических реакций определяется их способностью генерировать или потреблять энергию. Наиболее важные с точки зрения биоэнергетики метаболические пути до сих пор определяют структуру общих метаболических схем. Хотя интерпретация метаболизма с позиций биоэнергетики и не имеет противоречий, она не может быть признана удовлетворительной, так как является неполной и односторонней. Кроме того, первоначальное впечатление о сложности и необъятности информации о метаболизме при такой интерпретации не только не ослабевает, но, наоборот, усиливается. Характерная особенность представлений, лежащих в основе подобного рода интерпретаций, состоит в том, что они не способны охватить метаболизм во всем его структурно-химическом многообразии, в то время как именно такая возможность возникает в рамках представлений о симметрии метаболической сети. Эти представления позволяют сформировать понятия, вытекающие из природы метаболизма. Наиболее характерными из них являются понятия симметричной формы и периода. Первое служит рабочим и необходимо для выявления в метаболической сети общей симметрии, второе соответствует основному промежуточному элементу структуры метаболической сети и выражает периодический характер ее строения. Характерным для этих понятий является то, что они сформированы на основе анализа особенностей биохимических превращений и благодаря этому адекватно отражают специфику химической природы метаболизма.

Использование понятий, связанных с представлением о симметрии как внутреннем свойстве метаболизма, позволяет по-новому решить вопрос о форме выражения обнаруженных закономерностей. Наиболее приятный в настоящее время способ изложения научного материала базируется на способности человека к одномерному абстрактно-логическому мышлению. В данном случае этот способ выражается в использовании принципов соответствия и связности для формального обоснования наличия в структуре сети реакций метаболизма симметричных форм и описания выявленной в метаболической сети симметрии.

Однако для демонстрации всей совокупности полученных результатов этот способ явно недостаточен. Это, прежде всего, связано с тем, что из предлагаемых принципов невозможно вывести все особенности симметрии сети реакций метаболизма. С другой стороны, при буквальном истолковании они оказываются слишком жесткими, навязывающими метаболической сети несвойственную ей однозначность. Поэтому, самое большее, эти принципы можно рассматривать как руководящие идеи, которые в первом приближении хорошо соответствуют природе симметрии сети реакций метаболизма и вследствие этого могут быть полезны для организации основной массы знаний о нем. Еще одна сложность применения этого способа связана с тем, что способностей памяти одномерного формально-логического мышления оказывается совершенно недостаточно, чтобы свободно манипулировать с огромным объемом имеющейся о метаболизме информации. Однако все эти препятствия становятся легко преодолимыми, если вспомнить, что наряду с одномерным формально-логическим способом выражения информации существует другой, основанный на многомерном, образном восприятии действительности, емкость памяти которого существенно превышает емкость памяти формально-логического восприятия.

Применение понятия симметрии для организации научной информации открывает возможность использования преимуществ образного восприятия при сохранении точности и определенности, свойственных абстрактно-логическому мышлению. В данном случае это достигается установлением соответствия между собственной симметрией метаболической сети в природе и симметрией выражающих ее графических средств на карте. При этом недостатки, связанные с излишней жесткостью формально-логических построений, устраняются тем, что используемый способ выражения информации о метаболизме позволяет заменить излишне прямолинейную словесную формулировку общих принципов соответствующими им, но в информативном отношении более гибкими наглядными проявлениями графической симметрии. Благодаря этому восприятие структурно-химических закономерностей метаболизма приобретает качественно новый характер.

В данном случае симметрия сети реакций метаболизма выражена в виде симметричной графической схемы на плоскости. В связи с этим часто возникает вопрос: а не лучше ли построить трехмерную модель метаболической сети. При этом исходят из того, что пространственная модель будет нагляднее. Однако для данного случая это неверно. Дело в том, что любой пространственный объект воспринимается зрительно через совокупность плоских проекций. Поэтому, когда нет необходимости отражать отношения объектов с реальным пространством (как, например, при моделировании сложных биологических молекул, сосудистых сетей организма или систем трубопроводов и т.д.), всегда предпочтительнее ограничиться немногими, наиболее удобными для восприятия плоскими изображениями объекта, чем иметь дело с неограниченным числом случайных проекций его пространственного макета. Поскольку строение метаболической сети не отражает каких-либо реальных пространственных отношений, то ее также лучше изображать в виде двухмерной симметричной схемы.

В заключение хотелось бы выразить надежду, что развиваемый в книге подход к систематизации материала о метаболизме окажется полезным для более глубокого понимания химической стороны процессов жизнедеятельности, а также будет интересным в качестве примера при систематизации информации в

других

областях

науки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдергальден Э. Учебник физиологической химии. М.-Л., Медгиз, 1934. 864 с.
2. Адреналин и норадреналин. М., Наука, 1964. 311 с.
3. Алимова Е.К., Аствацатурьян А.Г. Биосинтез и окисление жирных кислот нормального строения с нечетным числом атомов С, разветвленных и циклопропановых. - Успехи соврем. биологии, 1973, т.76, №1(4), с.34-35.
4. Альберт Э. Избирательная токсичность. М.: Мир, 1971. 432 с.
5. Артамонов В.И. Стероидные соединения растений. - Успехи соврем. биологии, 1978, т.86, №1(4), с.19-30.
6. Беклемишев В.Н. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. М.: Наука, 1964. т.1. 432 с.; т.2. 446 с.
7. Белицер В.А., Цибакова Е.Т. О механизме фосфорилирования, сопряженного с дыханием. - Биохимия, 1939, т.4, №5, с.516-535.
8. Биогенез природных соединений. М.: Мир, 1965. 724 с.
9. Биохимия. М.: Сельхозгиз, 1933. 596 с.
10. Биохимия растений. М.: Мир, 1968. 624 с.
11. Биохимия фенольных соединений. М.: Мир, 1968. 452 с.
12. Биша К. Физиологические исследования о жизни и смерти. СПб., 1865. 458 с.
13. Бочков Н.П. Генетика человека, наследственность и патология. М.: Медицина, 1978. 382 с.
14. Брода Э. Эволюция биоэнергетических процессов. М.: Мир, 1968. 304 с.
15. Букин В.И. S-метилметионин как противоязвенный фактор (витамин U). - Успехи химии, 1969, т.10, с.184-198.
16. Быков Г.В. История органической химии. Открытие важнейших органических соединений. М.: Наука, 1978. 378 с.
17. Быховский В.Я., Зайцева Н.И., Букин В.Н. Современные представления о биогенезе порфиринов и корриноидного ядра молекулы витамина В12. - Успехи биол. химии, 1969, т.10, с.199-229.
18. Бэкон Ф. Сочинения: В 2-х т. М.: Мысль, 1977. т.1. 568 с.
19. Вейнберг А.Я., Самохвалов Г.И. Простагландины: строение, биосинтез, метаболизм. - Успехи биол. химии, 1968, т.19, с.184-208.
20. Венкстерн Т.В. Первичная структура транспортных рибонуклеиновых кислот. М.: Наука, 1970. 260 с.
21. Вернадский В.Н. Живое вещество. М.: Наука, 1978. 360 с.
22. Гаузе Г.Ф. Асимметрия протоплазмы. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1940.
23. Гершанович В.Н. Транспорт аминокислот, полипептидов и органических кислот у бактерий. М.: Медицина, 1977. 184 с.
24. Грачева И.М. Биосинтез высших спиртов дрожжами. - В кн. Микробиология: Сборник обзоров. М.: ВИНТИ, 1972, т.1, с.97-170.
25. Гулый М.Ф. Основные метаболические циклы. Киев: Наук. думка, 1968. 420

с.

26. Гутина В.Н. Биохимия анаэробного разложения: Исторический очерк. М.: Наука, 1974. 216 с.
27. Дегли С., Никольсон Д. Метаболические пути. М.: Мир, 1973. 312 с.
28. Добрынина В.И. Учебник биологической химии. М.: Медгиз, 1963. 448 с.
29. Доман Н.Г. Чернядьев Н.И. Ассимиляция монокарбоновых органических соединений фото- и хемосинтезирующими микро организмами. - Успехи микробиологии, 1968, т.6, с.3-18.
30. Дыхательные ферменты. М.: Изд-во иностр. лит., 1952. 416 с.
31. Запрометов М.Н. Биосинтез фенольных соединений и его регуляция. - Успехи соврем. биологии, 1971, т.72, №2(5), с.217-252.
32. Иванов И.И., Коровкин Б.Ф., Пинаев Г.П. Биохимия мышц. М.: Медицина, 1977. 344 с.
33. Ичас М. Биологический код. М.: Мир, 1971. 352 с.
34. Кефели В.И. Рост растений. М.: Колос, 1973. 120 с.
35. Кирхгоф К.О. О приготовлении сахара из крахмала. - Технол. журн., 1812, т.9, ч.1, с.3-26.
36. Колот Ф.Б., Вакулова Л.А., Веселов И.Я., Самохвалов Г.Н. Биосинтез каротиноидов грибами. - Успехи соврем. биологии. 1971, т.71, с.18-42.
37. Конышев В.А. Химическая природа и систематика веществ, регулирующих процессы роста тканей животных. - Успехи соврем. биологии, 1976, т.81, с.258-273 с.
38. Корнберг А. Синтез ДНК. М.: Мир, 1977. 360 с.
39. Костычев С.П. Физиология растений. М.; Л.: ОГИЗ, 1933. т.1. 528 с.
40. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А. и др. Химия углеводов. М.: Химия, 1967. 672 с.
41. Кретович В.Л. Обмен азота в растениях. М.: Наука, 1972. 528 с.
42. Кретович В.Л. Основы биохимии растений. М.: Высш. шк., 1971. 464 с.
43. Кривобокова С.С. Биологическое окисление: Исторический очерк. М.: Наука, 1971. 167 с.
44. Кудрявцева Г.В. Пентозофосфатный путь (ПФП) обмена углеводов в тканях животных организмов. - Успехи соврем. биологии, 1978, т.86, №3(6), с.315-336.
45. Лейбсон Л.Г. Сахарный укол К. Бернара. - Тр. ИИЕиТ, 1957, т.14, с.227-307.
46. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 1974. 957 с.
47. Лукнер М. Вторичный метаболизм у микроорганизмов, растений и животных. М.: Мир, 1979, 548 с.
48. Любимова М.Н., Энгельгард В.А. Аденозинтрифосфатаза и миозин мышц. - Биохимия, 1939, т.74, №6, с.716-735.
49. Майстер А. Биохимия аминокислот. М.: Изд-во иностр. лит., 1961, 530 с.
50. Малер Г., Кордес Ю. Основы биологической химии. М.: Мир, 1970, 568 с.
51. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. М.: Мир, 1980, т.1. 408 с.; т.2. 606 с.; т.3. 428 с.
52. Неорганическая биохимия. М.: Мир, 1978. т.1. 711 с.; т.2. 736 с.
53. Ноздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. 184 с.
54. Номенклатура ферментов. М.: ВИНТИ, 1979. 322 с.
55. Нортрон Д., Куниц М., Херриотт Р. Кристаллические ферменты. М.: ИЛ, 1950. 346 с.
56. Палладин В.И.- Изв. Имп. Акад. наук, 1912, т.6, с.437-448.
57. Пасешниченко В.А., Гусева А.Р. Амбсцизиновая кислота - гормон покоя и

- регуляции роста растений. - Успехи соврем. биологии, 1970, т.70, №2(5), с.182-191.
58. Пастер Л. Избранные труды: В 2-х т. М.: Изд-во АН СССР, 1960. т.1. 1012 с.
  59. Пименова М.Н., Пискунова Н.Ф. Метаболизм органических соединений у микроводорослей. - Успехи микробиологии, 1977, т.12, с.42-57.
  60. Пирс Э. Гистохимия. М.: Изд-во иностр. лит., 1962. 962 с.
  61. Приданцева Е.А., Драбкина А.А., Цизин Ю.С. Ювенильный гормон насекомых (регуляция процессов роста и метаморфоза). - Успехи соврем. биологии, 1971, т.71, №2, с.292-309.
  62. Простагландины. Под ред. А.С.Аджигихина. М.: Мир, 1978. 416 с.
  63. Рабинович Е. Фотосинтез. М.: Изд-во иностр. лит., 1951. 648 с.
  64. Райс Э. Аллелопатия. М.: Мир, 1978. 392 с.
  65. Рапопорт С.М. Медицинская биохимия. М.: Медицина, 1966. 896 с.
  66. Ратнер В.А. Молекулярно-генетические системы управления. Новосибирск: Наука, 1975. 288 с.
  67. Рубан Е.Л., Вербина Н.М., Бутенко С.А., Озолинь Р.К., Зоринь Д.Г. Биосинтез аминокислот микроорганизмами. М.: Наука, 1968. 296 с.
  68. Рубин Б.А., Гавриленко В.Ф. Биохимия и физиология фотосинтеза. М.: Изд-во МГУ, 1977. 328 с.
  69. Руттен М. Происхождение жизни. Мир, 1973. 411 с.
  70. Рэкер Э. Биоэнергетические механизмы. М.: Мир, 1967. 292 с.
  71. Солдатенков С.В. Биохимия органических кислот растений. Л.: Из-во ЛГУ, 1971. 142 с.
  72. Степаненко Б.И. Углеводы. Успехи в изучении строения и метаболизма: Биохимия. М.: ВИНТИ, 1968. 300 с.
  73. Сцент-Дьердьи А. Роль фумаровой кислоты в дыхании животных тканей. - Успехи соврем. биологии, 1936, т.5, №2, с.333-342.
  74. Урманцев Ю.А. Симметрия природы и природа симметрии. - М.: Мысль, 1974. 230 с.
  75. Успенский А.Е. Гамма-аминомасляная кислота. - В кн. БЭМ. М.: Сов. энциклопедия, 1977, т.5, с.3-4.
  76. Утевский А.М. Катехоламины как регуляторные и биокаталитические факторы в общей системе биогенных аминов. - В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. - М.: Медицина, 1969, с.5-14.
  77. Федоров Е.С. Курс кристаллографии. СПб., 1901. 450 с.
  78. Филлипович Ю.Б., Клунова С.М., Жукова Н.И. Пути синтеза главных аминокислот шелка в шелкоотделительной железе тутового шелкопряда. - Докл. АН СССР, 1974, т.217, №1, с.241-244.
  79. Фишер Э. Избранные труды. М.: Наука, 1979, 640 с.
  80. Хефтман Э. Биохимия стероидов. М.: Мир, 1972. 176 с.
  81. Чичибабин А.Е. Основные начала органической химии. М.: Госхимиздат, 1963. т.1. 912 с.
  82. Шамин А.Н. Биокатализ и биокатализаторы: Исторический очерк. М.: Наука, 1971. 196 с.
  83. Шамин А.Н., Джабраилова Н.А. Развитие химии аминокислот. М.: Наука, 1974. 151 с.
  84. Шахова И.Л. Полиолы микроорганизмов. - Успехи микробиологии, 1975, т.10, с.74-86.
  85. Шехтер В.М. Кварки. - Природа, 1980, №2, с.53-69.
  86. Шибает В.Н. Специфичность взаимодействия уридиндифосфатглюкозы с

- ферментами: Автореф. дис..., д-ра хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1974. 47 с.
87. Шлегель Г. Общая микробиология. М.: Мир, 1972. 476 с.
88. Энгельгард В.А., Любимов М.Р. К механохимии мышц. - Биохимия, 142, т.7, №5-6, с.205-231.
89. Abramsky T., Rowland L.P., Shemin D. The formation of isoleucine from b-methylaspartic acid in *Escherichia coli* W. - J. Biol. Chem., 1962, vol.237, N 1, p.265-266.
90. Abramsky T., Shemin D. The formation of isoleucine from b-methylaspartic acid in *Escherichia coli* W. - J. Biol.Chem., 1965, vol.240, N 7, p.2971-2975.
91. Adams E., Rosso G. a-Ketoglutaric semialdehyde dehydrogenase of pseudomonas. Properties of the purified enzyme induced by hydroxyproline and constitutive enzyme. - J. Biol. Chem., 1967, vol.242, N 8, p.1802-1814.
92. Adlersberg M., Sprinson D.B. Synthesis of 3,7-dideoxy-D-threo-hepto-2,6-diulosonicacid: A study in 5-dehydroquinic acid formation. - Biochemistry, 1964, vol.3, N 12, p.1855-1860.
93. Anderson E.P. Nucleoside and nucleotide kinases. - In, The enzymes. 3rd ed. N.Y.; L., 1973, vol.9, p.49-96.
- Anderson R.L., Allison D.P. Purification and characterization of D-lyxose isomerase.- J. Biol. Chem., 1965, vol.240, N 6, p.2367-2372.
95. Armstrong F.B., Cordon M.L., Wagner R.P. Biosynthesis of valine and isoleucine. VI. Enzyme repression in salmonella. - Proc. Nat. Acad. Sci. US, vol.49, N 3, p.322-329.
96. Baginsky M.L., Rodwell V.M. Metabolism of pipercolic acid in a pseudomonas species. - J. Bacteriol., 1967, vol.94, N 4, p.103-1039.
97. Barker H.A., Weissbach H., Smyth R.D. A coenzyme containing pseudovitamin B.-Proc. Nat. Acad. Sci. US, 1958, vol.44, N 11, p.1093-1097.
98. Barrell B.G., Baukier A.T., Drouin J. A different genetic code in human mitochondria. - Nature, 1979, vol.282, N 5735, p.189-194.
99. Begbie R., Richtmyer N.K. The isolation of some heptoses, heptuloses, octuloses and nonuloses from *primula officinalis jaco*. - Carbohyd. Res., 1966, vol.2, p.272-288.
100. Bell D.J. Natural monosaccharides and oligosaccharides, their structures and occurrence. - Comp. Biochem., 1962, vol.3A, p.287-354.
101. Bell E.A. The isolation of L-homoarginine from seed of *Lathyrus cicera*. - Biochem. J., 1962, vol.85, N 1, p.91-93.
102. Bell E.A. a,g-Diaminobutyric acid in seeds of twelve species of lathyrus and identification of a new natural aminoacid, L-homoarginine in seeds of other species toxic to man and domestic animals. - Nature, 1962, vol.193, N 4820, p.1078-1079.
103. Bell E.A., Tirimanna A.S.L. Association of amino acids and related compounds in the seeds of forty-seven species of vicia, their taxonomic and nutritional significance. - Biochem. J., 1965, vol.97, p.104-111.
104. Betterton H., Fjellstedt T., Matsuda M. et al. Localization of the homocitrate pathway. - Biochim. et biophys. acta, 1968, vol.170, N 2, p.459-461.
105. Blumson N., Baddiley J. Thymidine diphosphate mannose and thymidine diphosphate rhamnose in *Streptomyces griseus*. - Biochem. J., 1961, vol.81, N 1, p.114-124.
106. Brady R.O. The enzymatic synthesis of fatty acids by aldol condensation. - Proc. Nat. Acad. Sci. US, 1958, vol.44, N 10, p.993-998.
107. Braunstein A.E., Kritzmann M.G. Über den Ab-und aufbau von Aminosäuren durch Umaminierung. - Enzymologia, 1937, Bd.2, N 3 p.129-146.

108. Brickson W.L., Henderson L.M., Solhjell I., Elvehjem C.A. Antagonism of aminoacids in the growth of lactic acid bacteria.- J. Biol. Chem., 1948, vol.176, N 2, p.517-528.
109. Brown G.M. The biosynthesis of pteridines. - Adv. Enzymol., 1971, vol.35, p.35-77.
110. Buchner E. Alkoholische Gärung ohne Hefezellen. - Berichte, 1897, Bd.30, S.117-127.
111. Buchner E., Buchner H., Hahn M. Die Zimasegährung - Untersuchungen über den Zimasegährung. Untersuchungen über den Inhalt der Hefezellen und die biologische Seite des Gährungsproblems. Munchen; Berlin, 1903. 416 S.
112. Bulter G.W., Shen L. Leucine biosynthesis in higher plant. - Biochim. et biophys. acta, 1963, vol.71, N 2, p.456-458.
113. Burns R.O., Zarlengo M.H. Threonine deaminase from Salmonella typhimurium. - J. Biol. Chem., 1968, vol.243, N 1, p.178-185.
114. Calvo M.J., Fink G.R. Regulation of biosynthetic pathways in bacteria and fungi. - Annu. Rev. Biochem., 1971, vol.40, p.943-968.
115. Campbell J.J.R., Smith R.A., Eagles B.A. A deviation from the conventional tricarboxylic acid cycle in Pseudomonas aeruginosa. - Biochim. et biophys. acta, 1953, vol.11, N 4, p.594.
116. The carbohydrates chemistry and biochemistry. N.Y.; L., 1972. 251 p.
117. Charlson A.J., Richtmyer N.K. The isolation of an octulose an an octitol from natural sources. - J. Amer. Chem. Soc., 1960, vol.82, N 13, p.3428-3434.
118. Charalampous F.C., Mueller G.C. Synthesis of erythrulose phosphate by a soluble enzyme from rat liver. - J. Biol. Chem., 1953, vol.201, N 1, p.161-173.
119. Cheldelin V.H., Wang Ch.H., King Ts.E. Saccharides, Alternate routs of metabolism. - Comp. Biochem., 1962, vol.3A, p.427-502.
120. Chodat R., Bach A. Untersuchungen uber die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. V. Zerlegung der sogenannten Oxydasen in Oxygenasen und Peroxydasen. - Ber. chem. Ges., 1903, Bd.36, S.600-609.
- 121-122. Cordell G.A. Biosynthesis of sesquiterpenes. - Chem. Rev., 1976, vol.76, N 4, p.425-260.
123. Cornforth J.W., Cornforth R.H., Popjack G., Vengoyan L. Studis on the biosynthesis of cholesterol. - J. Biol. Chem., 1966, vol.241, N 17, p.3970-3987.
124. Crick F. Split genes and RNA splicing. - Science, 1979, vol.204, N 43901, p.264-271.
125. Cummins J.T., Cheldelin V.H., King T.E. Sorbitol dehydrogenases in acetobacter suboxydans. - J. Biol. Chem., 1957, vol.226, N 1, p.301-306.
126. Cummins J.T., King T.E., Cheldelin V.H. The biological oxidation of sorbitol. - J. Biol. Chem., 1957, vol.224, N 1, p.323-329.
127. Dagley S., Chapman P.J., Gibson D.T., Wood J.M. Degradation of the benzene nucleus by bacteria. - Nature, 1964, vol.202, N 4934, p.775-778.
128. Dardenne G.A., Larsen P.O., Wiczorkowska E. Biosynthesis of p-aminophenylalanine: Part of a general scheme for the biosynthesis of chorismic acid derivatives. - Biochim. et biophys. acta, 1975, vol.381, N 2, p.416-423.
129. Dayhoff M.O., Eck R.V., Park C.M. Model of evolutionary change in proteins. - In, Atlas of protein sequence and structure/ Ed. M.O.Dayhoff. Wash., 1972, vol.5, p.89-100.
130. Deguchi T., Ichiyama A., Nishizuka Y., Hayaishi O. Studies on the biosynthesis of nicotinamide-adenine dinucleotide in the brain. - Biochim. et biophys. acta, 1968, vol.158, N 3, p.382-393.



131. Del Campillo-Campbell A., Dekker E.E., Coon M.J. Carboxylation of b-methylcrotonyl coenzyme A by a purified enzyme from chicken liver. - *Biochim. et biophys. acta*, 1959, vol.31, N 1, p.290-292.
132. De Ley J., Kersters K. Oxidation of aliphatic glycols by acetic acid bacteria. - *Bacteriol. Revs*, 1964, vol.28, N 2, p.164-180.
133. Dent C.E. A study of the behaviour of some sixty amino-acids and other ninhydrinreacting substances on phenol-collidine filter-paper chromatograms with notes as to the occurrence of some of them in biological fluids. - *Biochem. J.*, 1948, vol.43, N 2, p.169-180.
134. Dische Z. Phosphorylierung der im Adenosin enthaltenen D-Ribose und nachfolgender Zerfall des Esters unter Triosephosphatbildung im Blute. - *Naturwissenschaften*, 1938, Bd.26, S.252-253.
135. O'Donovan G.A., Neuhaard J. Pyrimidine metabolism in microorganisms. - *Bacteriol. Revs*, 1970, vol.34, N 3, p.278-343.
136. Ehrlich F., Pistschimuka P. Überführung von Aminen in Alkohol durch Hefe und Schimmelpilze. - *Ber. chem. Ges.*, 1912, Bd.45, S.1006-1019.
137. Elliot D.F., Fuller A.T., Harington C.R. Bacteriostasis in the amino-acid series. Pt 1. Derivatives of alanine. - *J. Chem.Soc.*, 1948, p.85-89.
138. Embden G., Griesbach W.U., Laquer F. Über den Abbau von Hexosephosphorsäure und Lactocidogen durch einige Organprebsäfte. - *Ztschr. physiol. Chem.*, 1914/1915, Bd.93, S.120-150.
139. Embden G., Oppenheimer M. Über den Abbau der Brenztraubensäure im Tierkörper. - *Biochem. Ztschr.*, 1912, Bd.4, S.186-206.
- Engelhardt V.A. Die Beziehungen zwischen Atmung und Pyrophosphatumsatz in Vogelerthrocyten. - *Biochem. Ztschr.*, 1932, Bd.251, S.343-368.
141. Entner N., Doudorof M. Glucose and gluconic acid oxidation of *Pseudomonas saccharophila*. - *J. Biol. Chem.*, 1952, vol.196, N 2, p.853-862.
142. *Enzymes of catecholamine metabolism*/Ed. J.Duncan. San Diego, Cal., Calbiochem., 1972. 1 p.
143. Evans M.C.W., Buchanan B.B., Arnon D.I. A new ferredoxindependent carbon reduction cycle in a photosynthetic bacterium. - *Proc. Nat. Acad. Sci. US*, 1966, vol.55, N 4, p.928-934.
144. Ferguson J.J., Rudney H. Biosynthesis of b-hydroxy- b-methylglutaryl coenzyme A in yeast. I. Identification and purification of the hydroxymethylglutaryl coenzyme-condensing enzyme. - *J. Biol. Chem.*, 1959, vol.234, N 5, p.1072-1075.
145. Fiske C.H., Subbarow Y. Phosphorus compounds of muscle and liver. - *Science*, 1929, vol.70, p.381-382.
146. Flavin M., Kono T. Threonine synthetase mechanism, Studies with isotopic oxygen. - *J. Biol. Chem.*, 1960, vol.235, N 4, p.109-1111.
147. Flavin M., Slaughter C. Purification and properties of threonine synthetase of *Neurospora*. Threonine synthetase mechanism, Studies with isotopic hydrogen. - *J. Biol. Chem.*, 1960, vol.235, N 4, p.1103-1118.
148. Fletcher W., Hopkins F.G. Lactic acid in amphibian muscle. - *J. Physiol.*, 1907, vol.35, p.247-309.
149. Forward S.D., Gompertz D. The effects of methylmalonyl-CoA on the enzymes of fatty acid biosynthesis. - *Enzymologia*, 1970, vol.39, p.379-390.
150. Friedland R.A., Avery E.H. Studies on threonine and serine dehydrase. - *J. Biol. Chem.*, 1964, vol.239, N 10, p.3357-3360.
151. Friedmann E. Zur Kenntnis des Abbaues der Karbonsäuren in Tierkörper. - *Biochem. Ztschr.*, 1913, Bd.55, S.436-442.

152. Fruton J.S. Molecules and life. Historical essays on the interplay of chemistry and biology. N.Y. etc., 1972. 579 p.
153. Fujino Y., Negishi T. Investigation of the enzymatic synthesis of sphingomyelin. - *Biochim. et biophys. acta*, 1968, vol.152, N 2, p.428-430.
154. Galivan J.H., Allen S.H.G. Methylmalonyl coenzyme A decarboxylase. Its role in succinate decarboxylation by *Micrococcus lactilyticus*. - *J. Biol. Chem.*, 1968, vol.243, N 6, p.153-1261.
155. Gerritsen T., Vaughn J.G., Waismann H.A. The origin of homocitrulline in the urine of infant. - *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1963, vol.100, N 2, p.298-301.
156. Gholson R.K., Henderson L.M., Mourkides G.A. et al. The Metabolism of D,L-Tryptophan a-C14 by rat. - *J. Biol. Chem.*, 1959, vol.234, N 1, p.96-98.
157. Giaser L., Kornfeld S. The enzymatic synthesis of thymidinlinked sugars. II. Thymidine diphosphate L-rhamnose. - *J. Biol. Chem.*, 1961, vol.236, N 6, p.1795-1799.
158. Goldberg M.L., Racker E. Formation and isolation of a glycolaldehyde-phosphoketolase intermediate. - *J. Biol. Chem.* 1962, vol.237, N 12, p.3841-3842.
159. Goodwin T.W. Carotenoids, structure, distribution and function. - *Comp. Biochem.*, 1962, vol.4B, p.643-676.
160. Grahme-Smith D.G. The biosynthesis of 5-hydroxytryptamine in brain. - *Biochem. J.*, 1967, vol.105, N 1, p.351-360.
161. Green D.E. Fatty acid oxidation in soluble systems of animal tissues. - *Biol. Revs.*, 1954, vol.29, N 3, p.330-366.
162. Guymon J.F., Ingraham J.L., Crowell E.A. Influence of aeration upon the formation of higher alcohols by yeasts. - *Amer. J. Enol. and Viticult.*, 1961, vol.12, N 2, p.60-66. (РЖ Биол., 1963, 3 Б228); Crowell E.A., Guymon J.F., Ingraham J.L. Techniques for studying the mechanism of higher alcohol formation by yeasts. - *Amer. J. Enol. and Viticult.*, 1961, vol.12, N 3, p.111-116. (РЖ Хим., 1962, с.465).
163. Guymon J.F., Ingraham J.L., Crowell E.A. The formation of propyl alcohol by *Saccharomyces cerevisiae*. - *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1961, vol.95, N 1, p.163-168; The pathway of formation of n-butyl and n-amyl alcohols by a mutant strain of *Saccharomyces cerevisiae*. - *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1961, vol.95, N 1, p.169-175.
164. Hall R.L., Vennesland B., Kezdy F.J. Glyoxylate carboxylase of *Escherichia coli*. - *J. Biol. Chem.*, 1969, vol.244, N 15, p.3991-3998.
165. Handbook of biochemistry. Selected data for molecular biology. Cleveland, Publ. Co., 1968, p.D1-D85.
166. Harden A., Young W.J. Über die Zusammensetzung der durch Hefepreßsart gebildeten Hexosephosphorsäure. I. - *Biochem. Ztschr.*, 1911, Bd.32, S.173-176; Young W.J. Über die Zusammensetzung der durch Hefepreßsart gebildeten Hexosephosphorsäure. II. - *Biochem. Ztschr.*, 1911, Bd.32, S.177-188.
167. Harden A., Young W.J. The alcoholic ferment of yeast-juice. Pt. II. The coferment of yeast-juice. - *Proc. Roy. Soc. London B*, 1908, vol.78, p.369-375.
168. Harden A., Young W.J. The alcoholic ferment of yeast-juice. Pt. III. The function of phosphate in the fermentation of glucose by yeast-juice. - *Proc. Roy. Soc. London B*, 1908, vol.80, p.299-311.
169. Harper A.E., Benton D.A., Winje V.E., Elvehjem C.A. Leucine-isoleucine antagonism in the rat. - *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1954, vol.51, N 2, p.523-524.
170. Hartmann T. Über eine Leucinecarboxylase aus Meeresalgen. - *Ber. Dt. bot. Ges.*, 1967, Bd.80, H.11, S.738-740.

171. Hatch M.D., Slack C.R. Photosynthesis by sugar-cane leaves. A new carboxylation and the pathway of sugar formation. - *Biochem. J.*, 1966, vol.101, N 1, p.103-111.
172. Heath E.C., Hurwitz J., Horecker B.L., Ginsburg A. Pentose fermentation by *Lactobacillus plantarium*. I. The cleavage of xylulose 5-phosphate by phosphoketolase. - *J. Biol. Chem.*, 1961, vol.231, N 2, p.1009-1029.
173. Henderson J.F., Paterson A.R.P. Nucleotide metabolism. N.Y.; L., 1973. 304 p.
174. Hers H.G. L-Aldose-reductase. - *Biochim. et biophys. acta*, 1960, vol.37, N 1, p.120-126.
175. Hill A.V., Hartree W. The four phase of heat/production of muscle. - *J. Physiol.*, 1920, vol.54, p.84-128; Hartree W., Hill A.W. The recovery heat-production in muscle. - *J. Physiol.*, 1922, vol.56, p.367-381.
176. Hirsh M.L., Cohen G.N. Amino-acid utilization in bacterial growth. 1. Peptide utilization by a leucine-requiring mutant of *E.coli*. - *Biochem. J.*, 1953, N 1, p.25-30.
177. Hogeboom G.H., Schneider W.C., Pallade G.E. Cytochemical studies of Mammalian Tissues. I. Isolation of intact mitochondria from rat liver. Some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material. - *J. Biol. Chem.*, 1948, vol.172, N 2, p.619-635.
178. Hollmann S., Touster O. Metabolism of pentoses, non-glycolytic pathways of metabolism of glucose. N.Y., 1964, 220 p.
179. Horecker B.L. Transketolase and transaldolase. - *Comp. Biochem.*, 1964, vol.15, p.48-67.
180. Horecker B.L., Gibbs M., Klenow H., Smyrniotis P.Z. The mechanism of pentose phosphate conversion to hexose monophosphate with a liver enzyme preparation. - *J. Biol. Chem.*, 1954, vol.207, N 1, p.393-403.
181. Horecker B.L., Smirniotis P.Z., Seegmiller J.E. The enzymatic conversion of 6-phosphogluconate to ribulose-5-phosphate and ribose-5-phosphate. - *J. Biol. Chem.*, 1951, vol.193, N 1, p.383-396.
182. Hurwitz J. Pentose phosphate cleavage by *Leuconostoc mesenteroides*. - *Biochim. et biophys. acta*, 1958, vol.28, N 3, p.599-602.
183. Isenberg H.D., Seifter T., Berkman J.I. The interrelationships of vitamin B<sub>2</sub>,  $\beta$ -methylaspartate and thymine. - *Biochim. et biophys. acta*, 1960, vol.39, N 1, p.187-189.
184. Ishihara H., Heath E.C. The metabolism of L-fucose in porcine liver. - *J. Biol. Chem.*, 1968, vol.243, N 6, p.1110-1115.
185. Iwanoff L. Über die Synthese der Phosphoorganischen Verbindungen in abgetöteten Hefezellen. - *Ztschr. physiol. Chem.*, 1906-1907, Bd.50, S.281-288.
186. Jadot J., Casimir J. Separation et caractérisation d'une hydroxyleucine a partir de *Deutzia gracilis*. - *Biochim. et biophys. acta*, 1961, vol.48, N 2, p.400-402.
187. Jennings B.C., Jugy K.J., Shooley D.F. Biosynthesis of the homosesquiterpenoid juvenile hormone JHII [Methyl (2E, 6E,10Z) - 10,11-epoxy-3,7,11-trimethyltridecadienoate] from [53 H] homomevalonate in *Manduca sexta*. - *J. Chem. Soc. D*, 1975, N 1, p.21-22.
188. Johnson A.B., Strecker H.J. The interconversion of glutamic acid and proline. IV. The oxidation of proline by rat liver mitochondria. - *J. Biol. Chem.*, 1962, vol.237, N 6, p.1876-1882.
189. Kaletta-Gmunter U., Wolf H.P., Leuthard F. Chromatographische Trennung von 1-Phosphofructaldolase und Diphosphofructaldolase der Leber. - *Helv. chim. acta*, 1957, Bd.40, S.1027-1032.

190. Karasek M.A., Greenberg D.M. Studies on the properties of threonine aldolases. - J. Biol. Chem., 1957, vol.227, N 1, p.191-205.
191. Kates M. Biosynthesis of lipids in microorganisms. - Annu. Rev. Microbiol., 1966, vol.20, p.13-42.
192. Kaziro Y., Ochoa S., Warner R.C., Chen J. Metabolism of propionic acid in animal tissues. VIII. Crystalline propionyl carboxylase. - J. Biol. Chem., 1961, vol.236, N 7, p.1917-1923.
193. Keilme D.F.R.C. Cytochrome and respiratory enzymes. - Proc. Roy. Soc. London B, 1929, vol.104, p.206-252.
194. Keilme D.F.R.C. Cytochrome and intracellular oxidase. - Proc. Roy. Soc. London B, 1930, vol.106, p.418-444.
195. Kennedy E.P., Lehninger A.L. Oxidation of fatty acids and tricarboxylic acid cycle intermediates by isolated rat liver mitochondria. - J. Biol. Chem., 1949, vol.179, N 2, p.957-972.
196. Knoop F. Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Freiburg, 1904. 325 S.
197. Knoop F. Über den physiologischen Abbau der Säuren und die Synthese einer Aminosäure im Tierkörper. - Ztschr. physiol. Chem., 1910, Bd.67, S.489-502.
198. Kornberg H.L., Krebs H.A. Synthesis of cell constituents from C<sub>2</sub>-units by a modified tricarboxylic acid cycle. - Nature, 1957, vol.179, N 4568, p.988-991.
199. Kossel A., Dakin M.D. Über die Arginase. - Ztschr. physiol. Chem., 1904, Bd.41, S.321-331; Weitere Untersuchungen über fermentative Harnstoffbildung. - Ztschr. physiol. Chem., 1904, Bd.42, S.181-188.
200. Kovachevich R., Wood W.A. Control of deoxyribonucleotide synthesis in vitro and in vivo. - J. Biol. Chem., 1955, vol.213, N 2, p.745-756.
201. Krampitz L.O. Catalytic functions of thiamin diphosphate. - Annu. Rev. Biochem., 1969, vol.38, p.213-240.
202. Krebs H.A., Henseleit K. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. - Ztschr. physiol. Chem., 1932, Bd.210, S.33-66.
203. Krebs H.A., Johnson W.A. Role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. - Enzymologia, 1937, vol.4, p.148-156.
204. Kredich N.M., Guarino A.J. Homocitryllamino-adenosine, a nucleotide isolated from *Cordyceps militaris*. - J. Biol. Chem., 1961, vol.236, N 12, p.3300-3302.
205. Larsen P.O. Amino acids and  $\gamma$ -glutamyl derivatives in seeds of *Lunaria annua* L. Pt. II. - Acta chem. scand., 1965, vol.19, N 5, p.1071-1078; Pt. III. - Acta chem. scand., 1967, vol.21, N 6, p.1592-1604.
206. Larsen P.O., Onderka D.K., Floss H.G. Biosynthesis of phenylalanine, tyrosine, 3-(3-carboxyphenyl)alanine and 3-(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)alanine in higher plants. Examples of the transformation possibilities for chorismic acid. - Biochim. et biophys. acta, 1975, vol.381, N 2, p.397-408.
207. Larsen P.O., Wieczorkowska E. Intermediates in the metabolism of m-carboxysubstituted aromatic amino acids in plants. Phenylpyruvic acids, mandelic acids, and phenylglyoxylic acids. - Biochim. et biophys. acta, 1975, vol.381, N 2, p.409-415.
208. Larson R.L., Sandine W.D., Broquist H.P. Enzymatic reduction of  $\alpha$ -amino adipic acid, Relation to lysine biosynthesis. - J. Biol. Chem., 1963, vol.238, N 1, p.275-282.
209. Lebedev A. Über den Mechanismus der alkoholischen Gärung. - Biochem. Ztschr., 1912, Bd.46, S.483-489.
210. Leete E. The biosynthesis of azetidine-2-carboxylic acid. - J. Amer. Chem. Soc., 1964, vol.86, N 15, p.3162.

211. Lee Y.-P., Sowokinos J.R., Ewin M.J. Sugar phosphate phosphohydrolase, Substrate specificity, intracellular localization, and purification from *Neisseria meningitidis*. - J. Biol. Chem., 1967, vol. 242, N 9, p.2264-2271.
212. Lehninger A.L. Phosphorylation coupled to oxidation of dihydrodiphosphopyridine nucleotide. - J. Biol. Chem., 1951, vol.190, N 1, p.345-359.
213. Leloir L.F. Nucleoside diphosphate sugars and saccharide synthesis. - Biochem. J., 1964, vol.91, N 1, p.1-8.
214. Leloir L.F., Cardini C.F., Carbib E. Utilization of free energy for the biosynthesis of saccharides. - Comp. Biochem., 1960, vol.2, p.97-138.
215. Lazius A., Ringelmann E., Lynen F. Zur biochemischen Funktion des Biotins. IV. Die Biosynthese des Biotins. - Biochem. Ztschr., 1963, Bd.336, S.510-525.
216. Lipmann F. Acetylation of sulfanilamide by liver homogenates and extracts. - J. Biol. Chem., 1945, vol.160, N 1, p.173-190.
217. Lohmann K. Über die enzymatische Aufspaltung der Kreatinphosphorsäure, zugleich ein Beitrag zum Chemismus der Muskelkontraktion. - Biochem. Ztschr., 1934, Bd.271, S.264-277.
218. Lundsgaard E. Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. - Biochem. Ztschr., 1930, Bd.217, S.162-177.
219. Lynen F., Ochoa S. Enzymes of fatty acid metabolism. - Biochim. et biophys. acta, 1953, vol.12, N 1/2, p.299-313.
220. Mailander T.P., Bacher A. Biosynthesis of riboflavin. Structure of the purine precursor and origin of the ribityl side chain. - J. Biol. Chem., 1976, vol.251, N 12, p.3623-3628.
221. Meduski J.W., Zamenhof S. Studies on tryptophan synthetases from various strain of *Bacillus subtilis*. - Biochem. J., 1969, vol.112, N 3, p.285-292.
222. Meinke W.W., Holland B.R. Threonine-serine antagonism in some lactic acid bacteria. - J. Biol. Chem., 1948, vol.173, N 12, p.535-545; Holland B.R., Meinke W.W. The serine requirement of *Streptococcus faecalis* R as a function of the basal medium. - J. Biol. Chem., 1949, vol.178, N 1, p.7-27.
223. Meister A. Biochemistry of the amino acids. N.Y.; L., 1965, vol.1/2.1084 p.224. Meister A., Sober H.A., Tice S.V. Enzymatic decarboxylation of aspartic acid to  $\alpha$ -alanine. - J. Biol. Chem., 1951, vol.189, N 2, p.577-590.
225. Metabolic paths, map 2, Aromatic amino acids. Los Angeles, Calbiochem., 1964, 1 p.
226. Metabolic paths, map 2, Aromatic amino acids. Loc Angeles, Calbiochem., 1976, 1 p.
227. Meyerhof O. Die Energieumwandlungen im Muskel. I. Über die Milchsäure zur Wärmebildung und Arbeitsleistung und des Muskels in der Anaerobiose. - Arch. ges. Physiol., 1920, Bd.182, S.233-283; II. Das Schicksal der Milehsaure in der Erholungsperiode des Muskels. - Arch. ges. Physiol., 1920, Bd.182, S.284-317; III. Kohlenhydrat und Milchsäureumsatz in Froschmuskel. - Arch. ges. Physio., 1920, Bd.185, S.11-41.
228. Meyerhof O., Keissling W. Über den Hauptweg der Milchsäurebildung in der Muskulatur. - Biochem. Ztschr., 1935, Bd.283, S.83-113.
229. Meyerhof O., Ohlmeyer P., Mohle W. Über die Koppelung zwischen Oxydoreduktion und Phosphatveresterung bei der anaeroben Kohlenhydratspaltung. - Biochem. Ztschr., 1938, Bd.297, S.90-133.
230. Michal G. Biochemical pathways. W.Germany, Boehringer Mannheim, 1974. 1 p.
231. Miller D.A., Simmonds S. Phenylalanine and tyrosine metabolism in *E.coli* strain

- k 1-12. - Science, 1957, vol.126, p.445-446.
232. Morell H., Clark M.J., Knowles P.F., Sprinson D.B. The enzymic synthesis of chorismic and prephenic acids from 3-enolpyruvylshikimic acid 5-phosphate. - J. Biol. Chem., 1967, vol.242, N 1, p.82-90.
233. Mortlock R.P., Fossitt D.D., Wood W.A. A basis for utilization of unnatural pentoses and pentitols by *Aerobacter aerogenes*. - Proc. Nat. Acad. Sci. US, 1965, vol.54, N2, p.572-579.
234. Munch-Petersen A., Barker H.A. The origin of the methyl group in mesaconate formed from glutamate by extracts of *Clostridium tetanomorphum*. - J. Biol. Chem., 1958, vol.230, N 2, p.649-653.
235. Nagajama H., Muramatsu M., Shimura K. Enzymatic formation of aminomalonic acid from ketomalonic acid. - Nature, 1958, vol.11, N 4606, p.417-418.
236. O'Neal R.M., Chen C.H., Reynolds C.S. et al. The neurotoxicity of L-2,4-diaminobutyric acid. - Biochem. J., 1968, vol.106, N 3, p.699-706.
237. Neidle A., Waelsch H. The origin of the imidazole ring of histidine in *Escherichia coli*. - J. Biol. Chem., 1959, vol.234, N 3, p.586-591.
238. Neubauer O. Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. - Dt. Arch. klin. Med., 1909, Bd.95, S.211-256.
239. Neubauer O., Fromherz K. Über den Abbau der Aminosäuren bei der Hefegärung. - Ztschr. phys. Chem., 1911, Bd.70, S.326-350.
240. Neuberg C., Hildesheimer A. Über zuckerfreie Hefegärungen I. - Biochem. Ztschr., 1911, Bd.31, S.170-176.
241. Neuberg C., Kerb J. Über zuckerfreie Hefegärungen XII. - Biochem. Ztschr., 1913, Bd.53, S.406-419.
242. Nicholson D.E. Metabolic pathways. Colnbrook, Koch-Light, 1978. 1 p.
243. Ornston L.N. The conversion of catechol and protocatechuate to  $\beta$ -ketoadipate by *Pseudomonas putida*. - J. Biol. Chem., 1966, vol.241, N 16, p.3787-3810.
244. Ornston L.N., Stanier R.Y. The conversion of catechol and protocatechuate to  $\beta$ -ketoadipate by *Pseudomonas putida*. I. Biochemistry. - J. Biol. Chem., 1966, vol.241, N 16, p.3776-3786.
245. Peters R., Wakelin R., Rivett S., Thomas L. Fluoroacetate poisoning, Comparison of synthetic fluorocitric acid with the enzymically synthesized fluorotricarboxylic acid. - Nature, 1953, vol.171, N 4364, p.1111-1112.
246. Pontremoli S., Traniello S., Luppis B., Wood W.A. Fructose diphosphatase from rabbit liver. - J. Biol. Chem., 1965, vol.240, N 9, p.3459-3463.
247. Portsmouth D., Stoolmiller A.C., Abeles R.H. Studies on the mechanism of action 2-keto-3-deoxy-L-arabonate dehydrogenase. - J. Biol. Chem., 1967, vol.242, N 11, p.2751-2759.
248. Rabin R., Reeves H.C., Wegener W.S. et al. Glyoxylate in fatty acid metabolism. - Science, 1965, vol.150, p.1548-1558.
249. Racker E. Alternate pathways of glucose and fructose metabolism. - Adv. Enzymol., 1954, vol.15, p.141-182.
250. Radhakrishnan A.N., Meister A. Conversion of hydroxyproline to pyrrol-2-carboxylic acid. - J. Biol. Chem., 1957, vol.226, p.558.
251. Rafelson M.E. The biosynthesis of leucine in *Aerobacter aerogenes*. - Arch. Biochem. and Biophys., 1957, vol.72, N 2, p.376-379.
252. Reichard P. Control of deoxyribonucleotide synthesis in vitro and in vivo. - Adv. Enzyme Regul., 1972, vol.10, p.3-6.
253. Rilling H.C., Coon M.J. The enzymatic isomerisation of  $\beta$ -methylvinyl acetyl

- coenzyme A and the specificity of a bacterial b-methylcrotonyl coenzyme A carboxylase. - J. Biol. Chem., 1960, vol.235, N 11, p.3087-3092.
254. Roberts E., Frankel S. Free amino acids in normal and neoplastic tissues of mice as studied by paper chromatography. - Cancer Res., 1949, vol.9, p.645-648.
255. Rothstein M., Miller L.L. The metabolism of glutaric acid 1,5-C14. II. Conversion to a-ketoglutaric acid in the intact rat. - J. Biol. Chem., 1954, vol.211, N 2, p.859-865.
256. Rothstein M., Saffran E.M. Lysine biosynthesis in algae. - Arch. Biochem. and Biophys., 1963, vol.101, N 3, p.373-377.
257. Sandermann W. Terpenoids, Structure and distribution. - Comp.Biochem., 1962, vol.3A, p.503-630.
258. Satyanarayana T., Radhakrishnan A.N. Biosynthesis of valine and isoleucine in plants. - Biochim. et biophys. acta, 1962, vol.56, N 1, p.197-199.
259. Scher B.M., Horecker B.L. Pentose metabolism in candida. - Arch. Biochem. and Biophys., 1966, vol.116, N 1/3, p.117-128.
260. Schirch L., Gross T. Serine transhydroxymethylase identification as the threonine and allothreonine aldolases. - J. Biol Chem., 1968, vol.243, N 21, p.5651-5655.
261. Schramm M., Klybas V., Racker E. Phosphorolytic cleavage of fructose-6-phosphate by fructose-6-phosphate phosphoketolase. - J. Biol. Chem., 1958, vol.233, N 6, p.1283-1294.
262. Schwinck I., Adams E. Aromatic biosynthesis. - Biochim. et biophys. acta, 1959, vol.36, N 1, p.102-117.
263. Sephton H.H., Richtmyer N.K. The isolation of D-erythro-L- galactononulose from the avocado together with its synthesis and proof of structure through reduction to D-arabino-D-mannononitol and D-arabino-D-glucononitol. - Carbohyd. Res., 1966, vol.2, p.289-300.
264. Sephton H.H., Richtmyer N.K. Isolation of a second octulose and of a heptose from the avocado, D-glycero-L-galactooctulose and D-glycero-D-galactoheptose. - J. Org. Chem., 1963, vol.28, N 6, p.1691-1694.
265. Shannon L.M., Kay E., Lew J.Y. Peroxidase isozymes from horseradish roots. I. Isolation and physical properties. - J.Boil. Chem., 1966, vol.241, N 9, p.2166-2172.
266. Siddigi M.A., Rodwell V. Bacterial metabolism of mevalonic acid. Conversion to acetoacetata. - Biochem. Biophys. Res. Comuns, 1962, vol.8, N 2, p.110-113.
267. Sinex F.M., van Slyke D.D. The source and state of the hydroxylysine of collagen. - J. Biol. Chem., 1955, vol.216, N 1, p.245-250.
- Smiley J.D., Ashwell G. Purification and properties of b-L- hydroxy acid dehydrogenase. - J. Biol. Chem., 1961, vol.236, N 2, p.357-364.
269. Srinivasan P.R., Katagi M., Sprinson D.B. The conversion of phosphoenolpyruvic acid and D-erythrose-4-phosphate to 5- dehydroquinic acid. - J. Biol. Chem., 1959, vol.234, N 4, p.71-715.
270. Srinivasan P.R., Rotschild J., Sprinson D.B. The enzymatic conversion of 3-deoxy-D-arabinoheptulosonic acid 7-phosphate to 5-dehydroquinic acid. - J. Biol. Chem., 1963, vol.238, N 10, p.3176-3182.
271. Srinivasan P.R., Shideura H.T., Sprecher M. et al. The biosyntesis of shikimic acid from D-glucose. - J. Biol. Chem., 1956, vol.220, N 1, p.477-497.
272. Srinivasan P.R., Sprinson D.B. 2-keto-3-deoxy-D-araboheptonic acid 7-phosphate synthetase. - J. Biol. Chem., 1959, vol.234, N 4, p.716-722.

273. Stadie W.C. The intermediate metabolism of fatty acids. - *Physiol. Revs*, 1945, vol.25, N 3, p.395-441.
274. Stern J.R., Ochoa S., Lynen F. Enzymatic synthesis of citric acid. - *J. Biol. Chem.*, 1952, vol.198, N 1, p.313-321.
275. Stetten M.R. Some aspects of the metabolism of hydroxyproline studied with the aid of isotopic nitrogen. - *J. Biol. Chem.*, 1949, vol.181, N 1, p.31-37.
276. Strassman M., Locke L.A., Thomas A.J., Wenhouse S. A study of leucine biosynthesis utilis. - *Science*, 1955, vol.121, p.303-304.
277. Strassman M., Wenhouse S. Biosynthetic pathways. III. The biosynthesis of lysine by *Torulopsis utilis*. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, vol.75, N 7, p.1680-1684.
278. Strecker H.J. The interconversion of glutamic acid and proline. III. A pyrroline-5-carboxylic acid dehydrogenase. - *J. Biol. Chem.*, 1960, vol.235, N 11, p.3218-3223.
279. Stumpf P.K. Metabolism of fatty acids. - *Annu. Rev. Biochem.*, 1969, vol.38, p.159-212.
280. Sumner J.B. The isolation and cristallization of the urease.- *J. Biol. Chem.*, 1926, vol.69, N 2, p.435-441.
281. Swick R.W., Wood H.G. The role of transcarboxylation in propionic acid fermentation. - *Proc. Nat. Acad. Sci. US*, 1960, vol.46, N 1, p.28-40.
282. Szent-Gyorgyi A. Studies on biological oxydation and some of its catalysts. Budapest; Leipzig, 1937. 98 p.
283. Taniuchi H., Hatanaka M., Kuno S. et al. Enzymatic formation of catechol from antranilic acid. - *J. Biol. Chem.*, 1964, vol.239, N 7, p.2204-2211.
284. Thompson J.F., Morris C.J., Hunt G.E. The identification of L-a-amino-5-D-hydroxyvaleric acid and a-homoserine in Jack bean seeds. - *J. Biol. Chem.*, 1964, vol.239, N 4, p.1122-1125.
285. Thunberg T. Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels und der dabei wirksamen Enzyme. - *Scand. Arch. Physiol.*, 1920, Bd.40, S.1-91.
286. Touster O. Aldonic and uronic acids. - *Comp. Biochem.*, 1969, vol.17, p.219-236.
287. Truffa-Bachi P., Guiso N., Coheng M. et al. Evolution of biosnthetic pathways , Immunological approach. - *Proc. Nat. Acad. Sci. US*, 1975, vol.72, N 4, p.1268-1271.
288. Tustanoff E.R., Stern J.R. Enzymic carboxylation of crotonyl-CoA and the metabolism of glutaric acid. - *Biochem. and Biophys Res. Communs*, 1960, vol.3, N 1, p.81-86.
289. Virtanen A.I., Alfthan M. New a-ketoacids in green plants, a-ketopimelic acid, g-hydroxy-a-ketopimelic acid, and hydroxypyruvic acid in *Asplenium septentrionale*, a-ketoadipic acid in Germinating pea seeds. - *Acat chem. scand.*, 1954, vol.8, p.1720-1723.
290. Vogels G.D., van der Drift C. Degradation of purines and pyrimidines by microorganisms. - *Bacteriol. Revs*, 1976, vol.40, p.403-468.
291. Wakil S.J. A malonic acid derivative as an intermediate in fatty acid synthesis. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, vol.80, N 23, p.6465.
292. Wang D.T.O., Ajl S.J. Isocitritase in *Escherichia coli*. An alternative cyclic pathway of acetic acid oxidation. - *Nature*, 1955, vol.176, N 4490, p.970-971.
293. Warburg O., Christian W. Über Aktivierung der Robisonischen Hexose-Mono-Phosphorsäure in roten Blutzellen und die Gewinnung aktivierender Fermentlösungen. - *Biochem. Ztschr.*, 1931, Bd.242, S.206-227.
- Warburg O., Christian W. Abbau von Robisonester durch Triphospho-Pyridin Nucleotid.*Biochem. Ztschr.*, 1937, Bd.292, S.287-295.
295. Warburg O., Christian W., Griesse A. Wasserstoffübertragendes C0-Ferment,



- seine Zusammensetzung und Wirkungsweise. - Biochem. Ztschr., 1935, Bd.282, S.157-205.
296. Warburg O. Über die katalitischen Wirkungen der lebendigen Substanz. B., 1928, 528 S.
297. Wegener W.S. Reeves H.C., Rabin R., Ajl S.J. Alternate pathways of metabolism of short-chain fatty acids. - Bacteriol Revs, 1968, vol.32, N 1, p.1-26.
298. Weissbach H., King W., Sjoerdsma A. Udenfriend S. Formation of indole-3-acetic acid and tryptamine in animals. - J. Biol. Chem., 1959, vol.234, N 1, p.81-86.
299. Whiting G.C., Coggins R.A. The oxidation of D-Quinate and related acids by *Acetomonas oxidans*. - Biochem. J., 1967, vol.102, N 1, p.283-293.
300. Wieland H. Ueber den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. - Ergeb. Physiol., 1922, Bd.20, S.477-518.
301. Williams J.F., Blackmore P.F., Clark M.G. New reaction sequences for the non-oxidative pentose phosphate pathways. - Biochem. J., 1978, vol.176, N 1, p.257-282.
302. Wolkow M., Baumann E. Die chemische Natur der eigenthümlichen Substant des Alkaptonharus. - Ztschr. physiol. Chem., 1891, Bd.15, S.228-285.
303. Wong D.T.O., Ajl S.J. Conversion of acetate and glyoxylate to malate. - J. Amer. Chem. Soc., 1956, vol.78, N 13, p.3230-3231.
304. Woolley D.W. 3-methylaspartic acid as a potent antimetabolite of aspartic acid in pyrimidine biosynthesis. - J. Biol. Chem., 1960, vol.235, N 11, p.3238-3241.
305. Woolley D.W.E., Kochelik I.H. Biosynthesis of thymine from 3-methylaspartic acid. - Fed. Proc., 1961, vol.20, p.359.
306. Wu K.Y., Davis G., Fletcher P., Ornston L.N. Homologous aminoacid sequences in enzymes mediating sequential metabolic reactions. - J. Biol. Chem., 1978, vol.253, N 14, p.4920-4923.
307. Yielke C.L., Suelter C.H. Purine, purine nucleoside and purine nucleotide aminohydrolases. - In, The enzymes. 3rd ed. N.Y.; L., 1971, vol.4, p.47-78.

О Г Л А В Л Е Н И Е

ПРЕДИСЛОВИЕ

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Г Л  
ИСТОРИЧЕСКАЯ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЙ  
О

А В А  
ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ

І  
КЛАССИЧЕСКИХ  
МЕТАОЛИЗМЕ

Г Л А В А П  
ОБЩИЙ ПОДХОД К ВЫЯВЛЕНИЮ В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СЕТИ  
СИММЕТРИИ

Г Л А В А Ш  
ОРГАНИЗАЦИЯ МАТЕРИАЛА НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРТЕ

Г Л А В А IV  
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О  
СИММЕТРИИ

МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СЕТИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

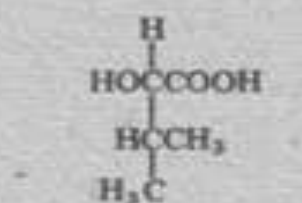
ЛИТЕРАТУРА

Александр	Георгиевич	М	а	л	ы	г	и	н
СИММЕТРИЯ	СЕТИ	РЕАКЦИЙ	МЕТАБОЛИЗМА					
Утверждено		к						печати
Институтом		биоорганической						химии
Им	М.М.Шемякина	Академии	наук	СССР				
Редактор		издательства	Е.М.Пушкина					
Художник			И.Б.Вилкова					
Художественный		редактор	М.В.Версоцкая					
Технический		редактор	Л.В.Русская					
Корректор			Н.И.Харламова					
Набор	выполнен	на	электронной					
фотонаборной	системе	в	издательстве "Наука"					
Подписано	к печати	10.01.84.	Т	-	05201			
Формат	60 х 90	1/16.	Бумага	офсетная	N2			
Гарнитура	"Таймс"		Печать	офсетная				
Усл. печ. л.	7,0.	Усл. кр.-отт.	7.3	Уч.-изд. л.	8,4			
Тираж	2500 экз.	Тип. Зак.	1088.	Цена	50	коп.		
Заказное								
Издательство	"Наука",	117864	ГСП-7					
Москва	В-485, Профсоюзная	ул.,	д.	90				
Ордена	трудового	Красного	знамени					
1-я	типография	издательства	"Наука"					
199034,	Ленинград	В-34,	9-линия,	12				

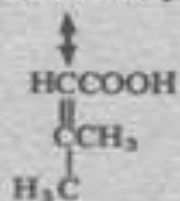
# ОПЕЧАТКИ, ЗАМЕЧЕННЫЕ НА КАРТЕ

Напечатано

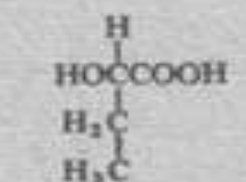
## СЕКСВИТЕРПЕНЫ



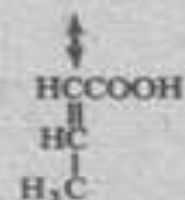
$\alpha$ -оксизовалерат



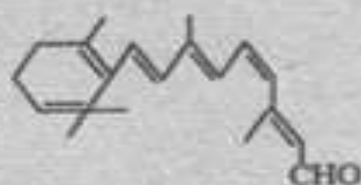
$\beta$ -метилкротонат



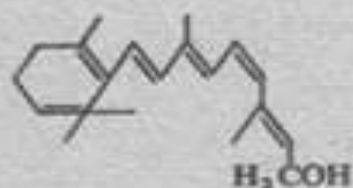
$\alpha$ -оксибутират



кротонат



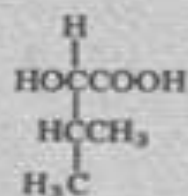
цис-ретиаль



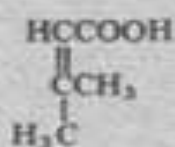
цис-ретинол

Нужно

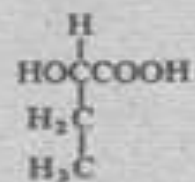
## СЕСКВИТЕРПЕНЫ



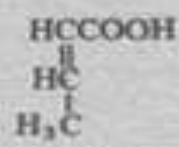
$\alpha$ -оксизовалерат



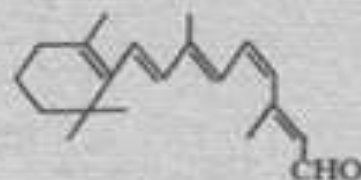
$\beta$ -метилкротонат



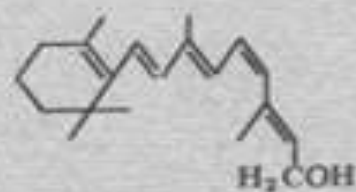
$\alpha$ -оксибутират



кротонат



цис-ретиаль



цис-ретинол

