

Треонин у млекопитающих: незаменимость и переаминирование

А.В. Малиновский, инженер-технолог (info@biofizpribor.ru)

Специальное конструкторское технологическое бюро (СКТБ) «Биофизприбор» — Санкт-Петербургский филиал Федерального государственного унитарного предприятия «Экспериментально-производственные мастерские» Федерального медико-биологического агентства» (ФГУП «ЭГМ» ФМБА России) (197183, РФ, Санкт-Петербург, ул. Сабиловская, д. 37).

Известно, что аминокислота треонин не синтезируется у позвоночных при ее отсутствии в пище, а распад треонина под действием треониндегидратазы необратим. Некоторые факты указывают на наличие в организме животных незначительного синтеза треонина. Возникает вопрос о возможности биосинтеза треонина у животных при его отсутствии в пище, то есть о его заменимости. Исследования этого вопроса важны для составления рациона животных.

В статье показано, что треонин не может синтезироваться путем обращения реакции его распада, а также, почему треониндегидрогеназа в тканях млекопитающих не может использоваться для биосинтеза треонина. Сделан вывод об участии некоторого количества треонина в переаминировании.

Ключевые слова: треонин, незаменимость, переаминирование, НАД.

Threonine in mammals: indispensability and transamination

Malinovsky A.V., engineer-technologist (info@biofizpribor.ru)

Special design technological bureau «Biofizpribor», St. Petersburg branch of the Federal State Unitary Enterprise «Experimental- production workshops» of Federal Biomedical Agency, 37, Sabirovskaya str., St. Petersburg, RF, 197183).

As is known, amino acid threonine is not synthesized in the vertebrates when it does not come with food and the decomposition of threonine under the action of threonine dehydratase is irreversible process. Some facts point to the presence of insignificant threonine synthesis in animals. The question arises about the possibility of biosynthesis of threonine in animals in the absence of it in food, that is, its interchangeability. Research on this issue is important for compiling the diet of animals.

The article shows that the threonine cannot be synthesized by reversibility of the reaction of its decomposition as well why threonine dehydrogenase in the tissues of mammals cannot be used in threonine biosynthesis. It is concluded that some quantity of threonine is involved in transamination.

Keywords: threonine, indispensability, transamination, NAD.

Сокращения: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НАД — никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Введение

Хорошо известно, что белки необходимы для питания животных. Биологическая ценность белка определяется его аминокислотным составом. Одни аминокислоты — незаменимые — не синтезируются в организме, тогда как другие — заменимые — могут синтезироваться в организме при их отсутствии в пище. Девять аминокислот (лизин, треонин, триптофан, метионин, фенилаланин, лейцин, валин, изолейцин, гистидин) незаменимы для всех исследованных видов позвоночных.

Значительный интерес представляет следующий факт. В работе Elliott et al. [1] отмечается, что после того, как крысам и кроликам добавляли в пищу глицин, меченный N^{15} , треонин не содержал этот изотопный маркер (в отличие от других аминокислот, кроме

лизина). Отсюда можно сделать вывод, что треонин, подобно лизину, не принимает участие в переносе аминокислотной группы, что наблюдается у других аминокислот, как заменимых, так и незаменимых. Но в работе Meltzer et al. [2] показано, что после кормления крыс N^{15} -меченым лейцином очень небольшое количество метки было найдено в треонине. Тот факт, что некоторое количество азота лейцина было обнаружено в молекуле треонина, указывает на наличие в организме животных незначительного синтеза треонина. Таким образом, возникает вопрос о возможности биосинтеза треонина у животных при его отсутствии в пище, то есть о его заменимости. Исследования этого вопроса важны для составления рациона животных.

Необходимо сразу исключить метаболический путь биосинтеза треонина, катализируемый ферментом треонинсинтетазой, конечный этап которого заключается в превращении О-фосфогомосерина в треонин и неорганический фосфат. Этот фермент широко распро-

странен у бактерий, грибов и растений, но отсутствует у животных [3, 4].

Распад треонина у позвоночных

В работе Дэгги с соавт. [5] приведена схема превращения треонина в печени (рис. 1).

В работе Березова с соавт. [6] также указывается на то, что под действием треонинальдолазы треонин обратимо расщепляется на ацетальдегид и глицин. Но если многие справочники и учебники по биохимии придают большое значение как треонинальдолазе [7], так и альдольному расщеплению [8, 9] в катаболизме этой аминокислоты, то Bird и Nunn в своей работе [10, 11] показали, что активность треонинальдолазы низка в печени крысы, и сделали заключение, что альдолаза, хотя и присутствует в печени, не может быть главным ферментом распада треонина. Исследователи пришли к выводу [10], что предполагаемая активность треонинальдолазы — результат действия треониндегидратазы и ЛДГ, причем первая расщепляет треонин необратимо (рис. 2).

Именно подавление активности ЛДГ (путем добавления 3 мМ оксамата к пробам, содержащим при рН 7,3 0,1М K₂ HPO₄, 1мМ дитиотрейтола, 10 μмоль пиридоксаль-5-фосфата, 0,15 мМ НАДН и экстракта печени крысы, содержащего около 1 мг белка) вызывало 95%-е ингибирование восстановления 3,3 мМ α-кетомасляной кислоты. Активность алкогольдегидрогеназы значительно не изменялась, поэтому окисление продолжалось путем восстановления ацетальдегида в

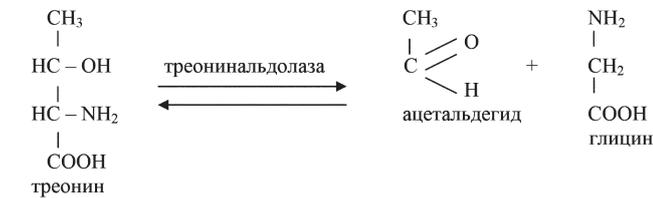


Рис. 1. Схема взаимопревращения треонина и глицина
Fig. 1. The scheme of mutual transformation of threonine and glycine

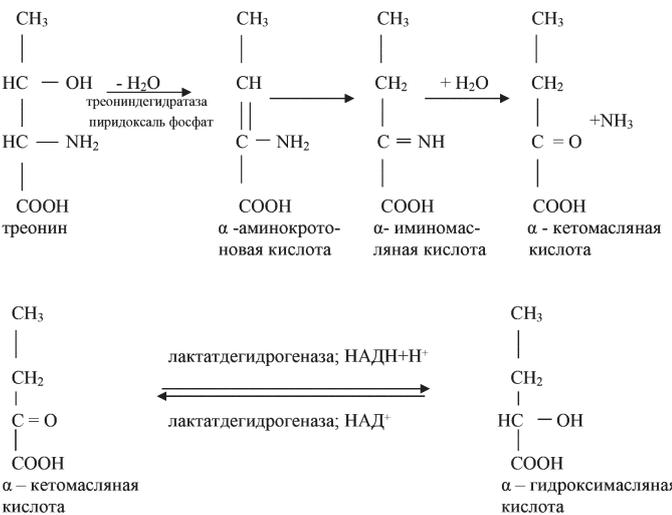


Рис. 2. Схема необратимого распада треонина с дальнейшим восстановлением α-кетомасляной кислоты
Fig. 2. The scheme of irreversible disintegration of threonine with the further restoration of oxobutyric acid

этиловый спирт (исчезновение ацетальдегида прежде расценивалось как ингибирование треонинальдолазы). Когда вместо треонина использовали аллотреонин (оптический изомер треонина, не входящий в состав белков), последний продолжал активно расщепляться на глицин и ацетальдегид.

Наиболее убедительное доказательство отсутствия реальной треонинальдолазы в печени крысы — исчезновение активности треонинальдолазы в цитозольных экстрактах печени нормальных и голодающих крыс, когда треониндегидратаза была устранена иммуноосаждением специфическим антителом. Устранение дегидратазы не воздействует на активность аллотреонинальдолазы [12]. Результаты этого исследования ясно показывают, что треониндегидратаза и ЛДГ, а также НАДФ-зависимые дегидрогеназы, способные восстанавливать ацетальдегид, пировиноградную, α-кетомасляную и глиоксильную кислоты, ответственны за кажущуюся ферментную активность «треонинальдолазы». Таким образом, «треонинальдолаза» — не подлинный фермент печени млекопитающих. Кроме

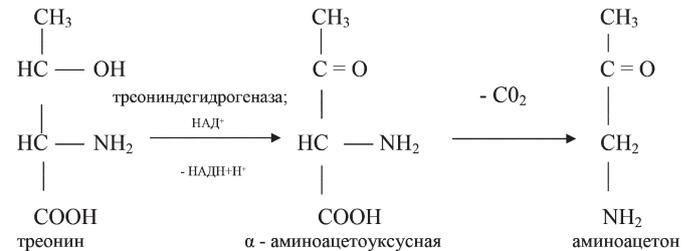


Рис. 3. Схема окисления треонина в митохондриях
Fig. 3. The scheme of oxydation of threonine in mitochondrias

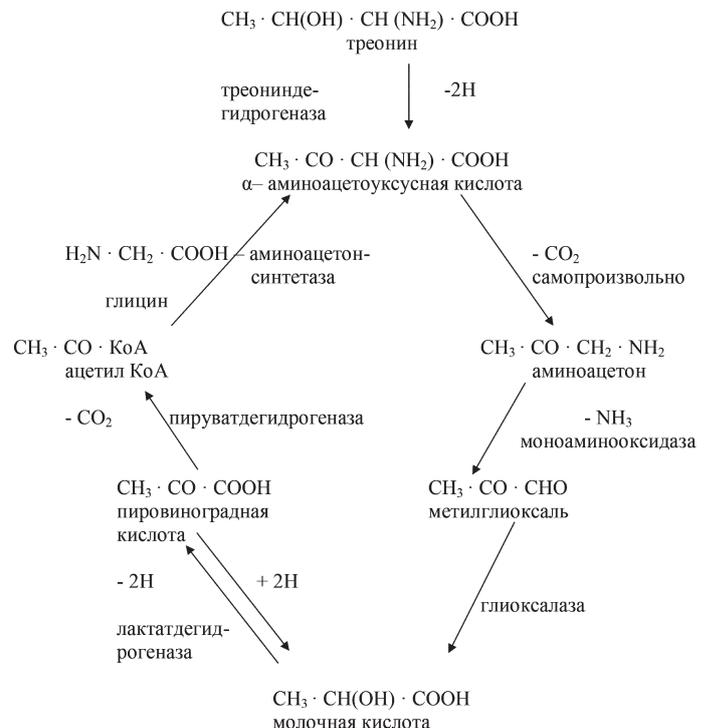


Рис. 4. Схема окисления треонина в аминокетоновом цикле
Fig. 4. The scheme of oxydation of threonine in the aminoacetone cycle

того, исследования также подтвердили существование фермента, метаболизирующего аллотреонин (возможно, его альдолазы или серингидрокси-метилтрансферазы), который не действует на треонин. В работе Pagani [13] также подтверждается действие альдолазы именно на аллотреонин, но не на треонин. В то же время нет никаких доказательств, что аллотреонин поддерживает рост млекопитающих или встречается как природное вещество [14], а также, что в печени млекопитающих имеется треонинэпимераза [15].

Если у млекопитающих главными ферментами распада треонина, содержащимися в цитозоле гепатоцитов, до недавнего времени признавались треониндегидратаза и треонинальдолаза, то в митохондриях главным ферментом признавалась треониндегидрогеназа [12]. Последняя катализирует НАД-зависимое окисление треонина до α -амино-ацетоуксусной кислоты, которая самопроизвольно декарбоксилируется, превращаясь в аминокетон [7, 16, 17] (рис. 3). Аминокетон в дальнейшем окисляется в аминокетоновом цикле [18] (рис. 4).

Причины незаменимости треонина

Если необратимый путь распада треонина под действием треониндегидратазы подтверждает незаменимость этой аминокислоты, то ее распад под действием треониндегидрогеназы нуждается в специальном рассмотрении, которое могло бы подтвердить или опровергнуть обратимость/необратимость распада, то есть заменимость/незаменимость треонина.

В работе Wallace et al. [19] указано, что метаболизм треонина — наиболее сложный из метаболизмов всех аминокислот. Chapman K. [20] отмечает, что у млекопитающих имеется два пути катаболизма треонина: он может расщепляться треониндегидратазой в цитозоле до NH_4^+ и α -кетомасляной кислоты, которая быстро и необратимо распадается до CO_2 ; а также он может метаболизироваться треониндегидрогеназой в митохондриях до α -аминоацетоуксусной кислоты, которая затем обратимо расщепляется аминокетонсинтетазой до глицина и ацетил-КоА.

В работе Hammer V.A. et al. [21] говорится, что относительная активность треониндегидратазы и треониндегидрогеназы в окислении треонина до CO_2 кажется равной у котят, получавших 200 г сырого белка на 1 кг диеты. Высокобелковая диета (500 г сырого белка/кг) приводила к возрастанию активностей обоих ферментов: у треониндегидрогеназы на 70 %, а у треониндегидратазы — на 100...400 %. В работе также говорится об образовании глюкозы из треонина под влиянием обоих ферментов.

В литературе существуют противоречивые сообщения о преобладании путей распада треонина. В одних источниках показано, что путь треониндегидрогеназы насчитывает 80 % у растущих поросят [22, 23] и крыс [11, 24], что делает его главным путем распада. Однако le Floc'h et al. [23] отмечают, что у свиней с массой тела 25...30 кг путь треониндегидрогеназы является только незначительным компонентом полной утилизации треонина во внутренних тканях. В работе Moundras et al. [24] показано, что в гепатоцитах крысы 65 % окисления треонина осуществляется глициннезависимым треониндегидратазным путем — распад под действием треониндегидратазы. Позднее House et al. [25] это подтвердили своими исследованиями также с гепатоцитами крысы.

Linstead et al. [26] продемонстрировали, что у трипаносомы, вызывающей у человека сонную болезнь, имеется очень активная треониндегидрогеназа, в комплексе с аминокетонсинтетазой расщепляющая треонин на глицин и ацетил-КоА, причем последний активно используется для синтеза липидов. Аналогично в работе Steven et al. [26] заявлено, что стволовые клетки мыши содержат очень активную треониндегидрогеназу, в комплексе с аминокетонсинтетазой осуществляющую нетипичную для млекопитающих форму катаболизма треонина, расщепляя его на глицин и ацетил-КоА, причем глицин тут же включается в биосинтез пуриновых оснований, а ацетил-КоА используется как энергетический субстрат для цикла Кребса. Этот вопрос в дальнейшем обсуждался в ряде исследований [28...30]. В процессе дифференцировки клеток мыши активность треониндегидрогеназы резко уменьшается.

Tressel et al. [31] изучали взаимодействие треониндегидрогеназы и аминокетонсинтетазы с образованием треонинрасщепляющего комплекса, выделенного из печени свиньи. Авторы считают, что реакция, катализируемая последним, обратима *in vitro*, но, вероятно, *in vivo* треонинрасщепляющий комплекс вызывает только катаболизм L-треонина до глицина. В работе Fubara et al. [32] получен треонинрасщепляющий комплекс из очищенной аминокетонсинтетазы печени быка и треониндегидрогеназы печени свиньи, вызывающий взаимопревращения треонина и глицина. Но в этой работе показано отсутствие этого комплекса в печени коровы: аминокетонсинтаза печени коровы катализирует образование аминокетона из глицина и ацетил-КоА. На основании этих фактов Bender [33] сделал вывод, что млекопитающие неспособны синтезировать треонин, хотя имеют как аминокетонсинтазу, так и треониндегидрогеназу. Однако это не объясняет необратимость действия последней.

В работе Pagani et al. [16] отмечено, что для треониндегидрогеназы оптимум pH 7,8, то есть близок к физиологическим условиям. Laver et al. [34] измеряли степень декарбоксилирования α -аминоацетоуксусной кислоты при различных pH. Максимальный период полужизни пула этой кислоты в водном растворе — 8 мин при pH 0,1, который уменьшался по мере возрастания pH, и при pH 7 был меньше 1 мин. Такое несовпадение оптимумов pH сильно затрудняет действие треониндегидрогеназы на α -аминоацетоуксусную кислоту для восстановления в треонин даже в отсутствие ингибиторов последней.

Но в работе Guerranti et al. [35] показано, что треониндегидрогеназа ингибируется некоторыми жирными кислотами и их производными: жирными кислотами с короткой углеродной цепью, L- и D- β -гидроксимасляной кислотой, жирными кислотами с длинной углеродной цепью (лауриновая, миристиновая, пальмитиновая и стеариновая), дикарбоновыми кислотами (малоновая кислота и ее производные: метил- и гидроксималоновая кислоты). Ингибирование имеет место при низких и физиологических концентрациях таких соединений, которые в норме присутствуют и метаболизируются в митохондриях. В частности, митохондрии из 1 г печени крысы содержат 66 ± 8 нмоль L-треонина и 400 нмоль D- β -гидроксимасляной кислоты (молекулярное отношение субстрат/ингибитор — 1/6). В инкубационной смеси отношение субстрат/ингибитор — 166/1 являлось достаточным, чтобы добиться

значительного подавления ферментной активности (>50 %). Поэтому разумно принимать без доказательств, что действие ингибитора *in vivo* может быть большим, чем *in vitro* и достигать даже полной блокировки ферментной активности. Авторы отмечают также, что ингибирование треониндегидрогеназы жирными кислотами и их производными способствует направлению всего имеющегося в распоряжении треонина в глюконеогенез (через необратимое дезаминирование треониндегидратазой). Это согласуется с известным фактом, что треонин — незаменимая глюкогенная аминокислота и что α-кетомасляная кислота — предшественник глюкозы.

Переаминирование треонина

Крысы ярко демонстрируют невозможность синтеза у млекопитающих углеродного скелета треонина, иными словами, что треонин — незаменимая аминокислота. В то же время именно у крыс в организме был обнаружен N¹⁵, введенный в организм с лейцином [2]. Это могло быть только результатом переаминирования.

Т.Т. Березов в своей монографии в 1969 г. указал как на доказанный факт, что в тканях млекопитающих механизм переаминирования является главным путем дезаминирования L-аминокислот и перечислил аминокислоты [36]. Среди последних Т.Т. Березов называет треонин, но не называет лизин, следовательно, он имеет в виду сами аминокислоты, а не продукты их превращения, потому что продукт превращения лизина — α-аминоадипиновая кислота — активно подвергается переаминированию. Позднее Т.Т. Березов и Б.Ф. Коровкин заявили в [6], что согласно гипотезе, получившей экспериментальное подтверждение, почти все природные аминокислоты (исключение составляет метионин) сначала реагируют с α-кетоглутаровой кислотой в реакции переаминирования с образованием глутаминовой кислоты и соответствующей кетокислоты. Образовавшаяся глутаминовая кислота затем подвергается непосредственному окислительному дезаминированию под действием глутаматдегидрогеназы. Т.Т. Березов в своей работе [36] также отмечает, что переаминирование может происходить в тканях между разнообразными монокарбоновыми донорами и акцепторами аминогрупп без участия дикарбоновых аминокислот. К реакциям этого типа относятся процессы переаминирования между рядом аминокислот и пировиноградной кислотой с образованием аланина и соответствующих α-кетокислот, протекающие в митохондриях печени. Была показана и обратимость этих реакций, а также различная способность отдельных тканей катализировать описанные превращения. Дальнейшие исследования подтверждают возможность переаминирования треонина у крыс. Так, в работе Noguchi T. et al. [37] рассматривается фермент серин-пируватаминотрансфераза, выделенный из митохондрий печени крыс и катализирующий переаминирование различных аминокислот как с пировиноградной, так и с фенилпировиноградной кислотой. Причем если фенилаланин весьма активно переаминируется серин-пируватаминотрансферазой с пировиноградной кислотой, то лейцин (в большой степени), треонин (в меньшей степени) и глицин (в очень малой степени) переаминируются ею только с фенилпировиноградной кислотой (рис. 5).

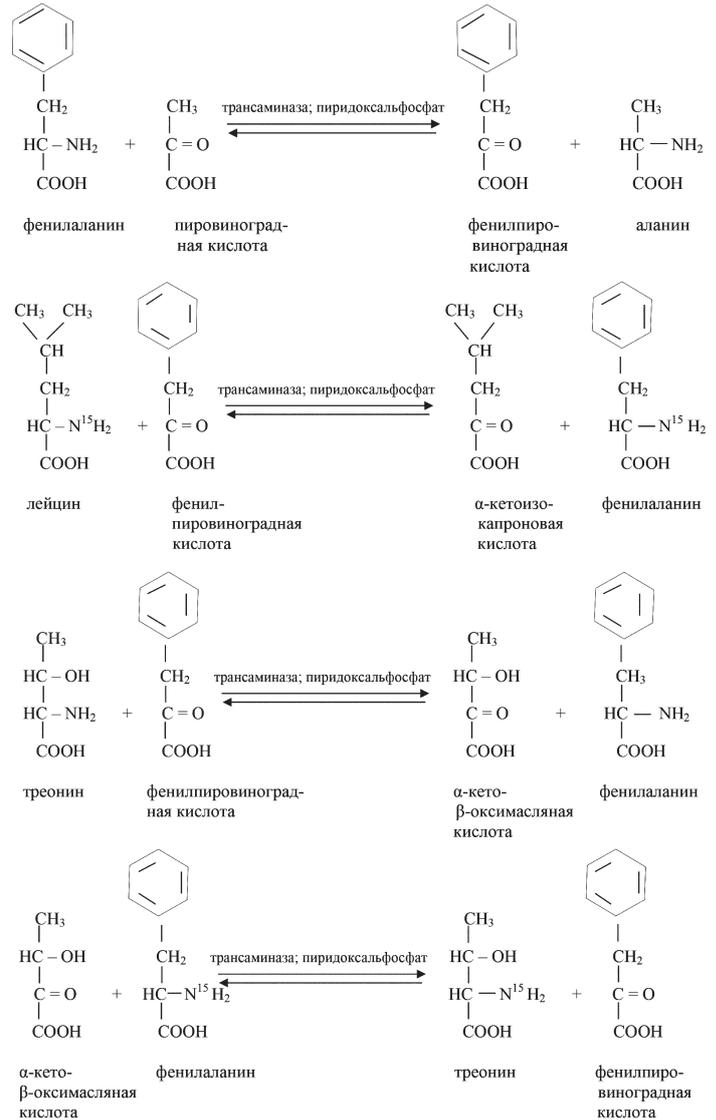


Рис. 5. Схема обратимого переаминирования лейцина и треонина (!) с фенилпировиноградной кислотой
Fig. 5. The scheme of reversible transamination reaction of leucine and threonine (!) with the phenylpyruvic acid

В свете этого легко объясняется указанный выше факт. Когда кроликов и крыс снабжали рационом с избытком N¹⁵ в глицине, треонин этого избытка не содержал: в организме млекопитающих треонин из глицина образовываться не может, а переаминированию подвергается лишь очень незначительная часть глицина. В то же время, обнаружение в треонине N¹⁵, введенного в организм крысы с лейцином, есть результат переаминирования, которому активно подвергается лейцин и более слабо подвергается треонин. В работе Ishikawa et al. [38] устанавливается идентичность кинуренинаминотрансфераз почек и мозга крыс. Что касается субстратной специфичности обоих ферментов, то кроме кинуренина (продукт распада триптофана), они способны катализировать переаминирование многих аминокислот как с пировиноградной, так и с фенилпировиноградной кислотами. Однако если кинуренинаминотрансфераза мозга хорошо переаминирует почти все аминокислоты с фенилпировиноградной кислотой, то кинуренинаминотрансфераза почек не переаминирует с ней некоторые аминокислоты. Треонин переаминируется с фенилпировиноградной

кислотой обеими кинуренинаминотрансферазами, но в почках в небольшой степени, а в мозге так же активно, как и другие аминокислоты, уступая лишь метионину. С пировиноградной кислотой обе кинуренинаминотрансферазы переаминируют только ароматические аминокислоты. На лизин обе кинуренинаминотрансферазы не действуют, что подтверждает отсутствие у него способности к переаминированию. Следовательно, активное переаминирование с фенилпировиноградной кислотой различных аминокислот, включая треонин, катализируемое кинуренинаминотрансферазой, подтверждает мысль Т.Т. Березова о том, что в тканях млекопитающих оно является главным путем дезаминирования L-аминокислот [36].

Barret [39] отмечает, что млекопитающим, больным уремией и находящимся на низкобелковой диете, давали α -кетокислоты — производные незаменимых аминокислот. Последние синтезировались в организме путем переаминирования. Оказалось, что в виде аминокислот необходимо давать только лизин, для которого отсутствует трансаминаза. В то же время степень использования α -кетокислот для синтеза соответствующих аминокислот различается. Валин, лейцин, изолейцин, метионин и фенилаланин быстро синтезировались путем переаминирования, в то время как гистидин, треонин и триптофан синтезировались в меньшей степени, а синтез лизина вообще не наблюдалось. По последним данным из всех природных аминокислот только лизин не способен подвергаться переаминированию [40].

Заключение

Способность треонина участвовать в переаминировании нужно учитывать при составлении рациона животных. House J.D. et al. [25] считают, что треонин в клетках млекопитающих переаминированию не подвергается и при катаболизме необратимо теряется для синтеза белка. Этим обосновывается, что для свиней треонин — вторая или третья лимитирующая аминокислота (первая — лизин, действительно, не подвергающийся переаминированию и распадающийся исключительно необратимо). В работе Remus A. et al. [41] также подтверждается, что для свиней треонин — вторая после лизина лимитирующая аминокислота. Исследования, проведенные Mastellar et al. [42], отрицают лимитирующий характер треонина для лошадей. Означает ли это, что у лошадей треонин подвергается переаминированию, а у свиней нет, а также наличие переаминирования и лимитирующий характер треонина у других видов животных, могут показать лишь дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

References

- Elliott D.F., Neuberger A., The irreversibility of the deamination of threonine in the rabbit and rat, *Biochem. J.*, 1950, Vol. 46, pp. 207-210.
- Meltzer H.L., Sprinson D.B., The synthesis of 4-C¹⁴, N¹⁵ — L- threonine and a study of its metabolism, *J. Biol. Chem.*, 1952, Vol. 197, pp. 461-473.
- Gardino-Franko M., Ehlerl S., Messerschmidt A., Marinkovic S., Huber R., Laber B., Bourenkov G., Clausen T., Structure and function of threonine synthase from yeast, *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, pp. 12396-12405.

- Donini S., Percudani R., Credali A., Montanini B., Sartori A., Peracchi A., A threonine syntase homolog from a mammalian genome, *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2006, Vol. 350, No. 4, pp. 922-928.
- Degli S., Nikol'son D., *Metabolicheskie puti [Metabolic tracts]*, Moscow, Mir [World], 1973, 310 p.
- Berezov T.T., Korovkin B.F., *Biologicheskaya himiya [Biology chemistry]*, Moscow, Medicina [Medicine], 2004, 703 p.
- Neuberger A., Glycine formation from L-threonine, *Comp. Biochem.*, 1981, Vol. 19A, pp. 257-303.
- Devlin T.M., *Textbook of Biochemistry*, John Wiley and Sons, New York, 1982, 1240 p.
- Leninger A.L., *Biochemistry*, New York, Worth Publishers, 1975, 957 p.
- Bird M.I., Nunn P.B., Measurement of L-threonine aldolase activity in rat liver, *Biochem. Soc. Trans.*, 1979, Vol. 7, pp.1274-1276.
- Bird M.I., Nunn P.B., Metabolic homeostasis of L-threonine in the normally-fed rat, *Biochem. J.*, 1983, Vol. 214, pp. 687-693.
- Yeung Y.G., Threonine aldolase is not a genuine enzyme in rat liver, *Biochem. J.*, 1986, Vol. 237, pp. 187-190.
- Pagani R., DL-allothreonine and L-threonine aldolase in rat liver, *Biochem. Soc. Trans.*, 1991, Vol. 19, No. 3, pp. 346S.
- Karasek M.A., Greenberg D.M., Studies on the properties of threonine aldolases, *J. Biol. Chem.*, 1957, Vol. 227, pp. 191-205.
- Malkin L.I., Greenberg D.M., Purification and properties of threonine or allothreonine aldolases, *Biochem. and Biophys. Acta.*, 1964, Vol. 85, pp. 117-131.
- Pagani R., Guerranti R., Leoncini R., Marinello E., Activation and inhibition of rat liver L-threonine dehydrogenase, *Ital. J. Biochem.*, 1990, Vol. 39, pp. 108.
- Pagani R., Guerranti R., Righi S., Leoncini R., Vannoni D., Marinello E., Rat liver L-threonine dehydrogenase, *Biochem. Soc. Trans.*, 1992, Vol. 20, No. 1, pp. 245.
- Green M.L., Elliott W.H., The enzymic formation of aminoacetone from threonine and its further metabolism, *Biochem. J.*, 1964, Vol. 92, pp. 537.
- Wallace C.J.A., Hedges P.E.M., Nitrogen isotopic discrimination in dietary amino acids: The threonine anomaly, *Rapid Commun. Mass. Spectrom.*, 2016 Nov., Vol. 30, No. 30 (22), 2242-2246. doi: 10. 1002/rcm. 7732.
- Chapman K., *The impact of the splanchnic bed on the dietary requirements of threonine and lysine in humans*, Canada, University of Toronto, 2011, 154 p.
- Hammer V.A., Rogers Q.R., Freedland R.A., Threonine is catabolised by L-threonine 3-dehydrogenase and threonine dehydratase in hepatocytes from domestic cats (*Felis domestica*), *J. Nutr.*, 1996, No. 126, pp. 2218-2226.
- Ballevre O., Cadenhead A., Calder A.G., Ress W.D., Lobley G.E., Fuller M.F., Garlick P.J., Quantitative partition of threonine oxidation in pigs: effect of dietary threonine, *Am. J. Physiol.*, 1990, No. 259 (4 PT 1), E 483-491.
- le Floch N., Seve B., Henry Y., The addition of glutamic acid or protein to a threonine-deficient diet differentially affects growth performance and threonine dehydrogenase activity in fattening pigs, *J. Nutr.*, 1994, No. 124 (10), pp. 1087-1095.
- Moundras C., Bercovici D., Remesy C., Demigne C., Influence of glucogenic amino acids on the hepatic metabolism of threonine, *Biochem. Biophys. Acta*, 1992, No. 1115 (3), pp. 212-219.
- House J.D., Hall B.N., Brosnan J.T., Threonine metabolism in isolated rat hepatocytes, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002, No. 281, E1300-E1307.
- Linstead D.J., Klein R.A., Cross G.A.M., Threonine metabolism in *Trypanosoma brucei*, *Journal of General Microbiology*, 1977, Vol. 101, pp. 243-251.
- Steven L., McKnight D., Jian Wang, *Stem cells modified to facilitate threonine catabolism*, Patent № US8, 288,158 B2. Oct. 16, 2012.
- Chuanchin H., Hao G., Jiayu W., Weiguang L., Yide M., Mian W., Regulation of L-threonine dehydrogenase in somatic cell reprogramming, *Stem. Cells*, 2013, Vol. 31, pp. 953-965.
- Winkle L.J.V., Gallat V., Iannaccone P.M., Threonine appears to be essential for proliferation of human as well as mouse embryonic stem cells, *Cell and developmental biology*, 2014 May, Vol. 2, Article 18/1.
- Shyh-Chang N., Locasale J.W., Lyssiotis C.A., Zheng Y., Teo R.Y., Ratanasirintrawoot S., Zhang J., Onder T., Unternaehrer J.J., Zhu H., Asara J.M., Daley G.Q., Cantley L.C. Influence of threonine metabolism on S-adenosylmethionine and histone methylation, *Science*, 2013 January, Vol. 339, No. 11, pp. 222-226.
- Tressel J., Thompson R., Zieske L.R., Menendez J.S., Davis L., Interaction between L-threonine dehydrogenase and aminoacetone synthetase and mechanism of aminoacetone production, *J. Biol. Chem.*, 1986, Vol. 261, No. 35, pp. 16428-16437.
- Fubara B., Eckenrode F., Tresse T., Davis L., Purification and properties of aminoacetone synthetase from beef liver mitochondria, *J. Biol. Chem.*, 1986, Vol. 261, No. 26, pp.12189-12196.
- Bender D.A., *Nitrogen metabolism. Amino acid metabolism*. Wiley, New York, 2012, pp. 1-65. doi:10.1002/9781118357514.ch4.
- Laver W.G., Neuberger A., Scott J.J., α -amino — β -keto: acids II. Rates of decarboxylation of the free acids and the behavior of derivatives on titration, *Journal of the Chemical Society*, 1959, pp. 1483-1491.
- Guerranti R., Pagani R., Neri S., Errico S.V., Leoncini R., Marinello E., Inhibition and regulation of rat liver L-threonine dehydrogenase. By different fatty acids and their derivatives, *Biochem. and Biophys. Acta.*, 2001, Vol. 1568, pp. 45-52.
- Berezov T.T., *Obmen aminokislot normal'nyh tkanej i zlokachestvennyh opuholej [Exchange of amino acids of normal tissues and malignant tumors]*, Moscow, Medicina [Medicine], 1969, pp. 223. (In russ.).
- Noguchi T., Okuno E., Kido R., Identity of isoenzyme 1 of histidine-pyruvate aminotransferase with serine-pyruvate aminotransferase, *Biochem. J.*, 1976, No. 159, pp. 607-613.
- Ishikawa T., Okuno E., Tsujimoto M., Nakamura M., Kido R., Kynurenine-pyruvate aminotransferase in rat kidney and brain, *Adv Exp Med Biol.*, 1991, No. 294, pp. 567-572.
- Barret G., *Chemistry and biochemistry of the amino acids*, London, New York, Chapman and Hall, 2012, 684 p.
- Transamination of amino acids. Aminotransferase reactions — Vitamins, 2018. available at <https://www.doctorabel.us/vitamins/transamination-of-amino-acids-aminotransferase-reactions.html>
- Remus A., Hauschild L., Corrent E., Letouneau-Montminy M.-P., Pomar C., Pigs receiving daily tailored diets using precision-feeding techniques have different threonine requirements than pigs fed in conventional phase-feeding systems, *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, 2019, Vol. 10, Article number: 16.
- Mastellar S.L., Moffet A., Harris P.A., Urschel K.L., Effects of threonine supplementation on whole-body protein synthesis and plasma metabolites in growing and mature horses, *The Veterinary Journal*, 2016, No. 207, pp. 147-153.